

基于分子对接技术石菖蒲中抗抑郁活性成分的筛选

刘永杰¹, 向慧龙¹, 陈浩², 徐凌云^{1*}

1. 武汉轻工大学生物与制药工程学院, 湖北 武汉 430023

2. 武汉轻工大学化学与环境工程学院, 湖北 武汉 430023

摘要:目的 用分子对接技术筛选石菖蒲中抗抑郁的活性成分。方法 通过检索传统中药药理数据库 (TCMSP) 得到石菖蒲的所有化学成分, 结合口服生物利用度, 筛选出 65 个候选化合物, 以单胺氧化酶 A、多巴胺转运体、5-羟色胺转运体和组胺 H1 受体为抗抑郁药物作用靶点, 采用 AutoDock Vina 分子对接软件, 探索候选化合物与上述靶点的亲和力以及结合方式。结果 石菖蒲中有 18 个化合物能与上述 4 个靶点结合, 其中有 4 个化合物能与 4 个靶点发生结合, 有 3 个化合物能与 2 个靶点发生结合, 其余 11 种化合物能与 1 个靶点发生相互作用。结论 分子对接技术可以为石菖蒲抗抑郁活性成分的确定和分子机制研究提供参考, 为发现新型抗抑郁中药单体和先导化合物提供研究方向。

关键词: 石菖蒲; 抗抑郁; 分子对接; 活性成分; 分子机制; 先导化合物

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)11-2612-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.016

Screening of anti-depressant active ingredients in *Acori Tatarinowii Rhizoma* based on molecular docking technique

LIU Yong-jie¹, XIANG Hui-long¹, CHEN Hao², XU Ling-yun¹

1. School of Biology and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China

2. School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China

Abstract: Objective To screen the anti-depressant active ingredients in *Acori Tatarinowii Rhizoma* by molecular docking technique.

Methods All the chemical constituents of *Acori Tatarinowii Rhizoma* were obtained by Traditional Chinese Medicine Pharmacology Database (TCMSP). Combined with oral bioavailability, 65 candidate compounds were obtained. The studied anti-depressant targets included monoamine oxidase A, dopamine transporter, serotonin transporter, and histamine H1 receptor. AutoDock Vina was used to explore the affinity and binding modes of the candidate compounds with the above targets. **Results** There were 18 compounds from *Acori Tatarinowii Rhizoma* that could bind to the above four targets. Among them, four compounds could bind to four targets, three compounds could bind to two targets, and the other 11 compounds could interact with one target. **Conclusion** Molecular docking technology can be used to investigate the molecular mechanism of *Acori Tatarinowii Rhizoma* and determine the active ingredients, which provides an alternative method for the discovery of novel anti-depressants and lead compounds from Chinese herbal medicines.

Key words: *Acori Tatarinowii Rhizoma*; anti-depression; molecular docking; active ingredient; molecular mechanism; lead compound

抑郁症是一种病理机制尚不明确的精神障碍性疾病, 已成为当代社会威胁人们健康的重要疾病。目前临床上使用的抗抑郁药主要是基于“单胺神经递质假说”而研发的单靶点药物, 包括选择性 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素 (NA) 再摄取抑制剂、选择性 NA/5-HT 再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 及 5-HT 受体激动剂等^[1]。但这些药物有效率较低、不良反应多, 停

药后易复发, 从而限制了其在临床上的广泛应用^[1]。随着中医药的发展, 中药或中药单体为治疗抑郁症带来了新的方向。

石菖蒲为天南星科多年生草本植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎, 具有开窍豁痰、醒神益智功效, 临床上主要用于神经系统疾病的治疗^[2]。石菖蒲是抗抑郁中药复方使用频次较多的药物之一, 石菖蒲单味药的不同提取部位均能抗

收稿日期: 2018-12-29

作者简介: 刘永杰, 在读硕士研究生, 从事抗炎免疫药理学研究。Tel: 15171444129 E-mail: 1291980734@qq.com

*通信作者 徐凌云 Tel: 15071308629 E-mail: doctorxly9898@163.com

小鼠抑郁和焦虑行为^[3], 但石菖蒲抗抑郁作用的物质基础和作用机制尚不明确。本研究采用分子对接技术, 以单胺氧化酶 A (MAO-A)、多巴胺转运体 (DAT)、5-羟色胺转运体 (SERT) 和组胺 H1 受体 (H1R) 为作用靶点, 研究石菖蒲抗抑郁的物质基础和作用机制, 为其进一步开发利用提供参考。

1 材料与方法

1.1 配体库的建立

采用传统中药药理数据库 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmspsearch.php?>) 建立石菖蒲口服易吸收化合物库^[4]。以石菖蒲为关键词检索到 105 个化合物, 利用口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 进行二次筛选^[5], 得到 65 个化合物 (包括 β -细辛醚、 α -细辛醚), 占到总化合物的 61.90%。用 ChemBio 3D 绘制候选化合物 (配体) 的三维结构, 并使用 MM2 力场进行构象优化, 将处理完毕的小分子保存为 Mol2 的格式, 最后使用 AutoDock tools (ADT) 保存为 PDBQT 的格式备用。

1.2 受体蛋白的准备

抑郁症相关药物靶点参考治疗靶蛋白数据库 (therapeutic target database TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>), 结合文献报道^[6-8], 选取与抑郁相关的 4 个靶点蛋白作为受体蛋白, 分别为代谢多巴胺 (DA)、5-HT 和 NA 的 MAO-A; 与 DA 摄取、转运有关的 DAT; 与 5-HT 摄取、转运相关的 SERT; 以及与镇静、抗焦虑有关的 H1R。靶点蛋白结构全部来自于 RCSB 蛋白数据库 (<http://www.rcsb.org/>), 靶点代号 (PDB ID) 及其蛋白结合的原配体见表 1, 用 ADT 对原 PDB 文件进行下列处理: (1) 去除溶剂分子 (即水分子); (2) 去除配体分子; (3) 蛋白分子加极性氢。

1.3 对接参数的设置以及验证

采用的分子对接软件为斯克利普斯研究所 Olson 课题组开发的 AutoDock Vina, 进行半柔性分子对接计算。AutoDock Vina 采用复杂的梯度优化算法来加快局域极小化的过程, 并采用了多线程技

表 1 与抑郁相关的靶点蛋白、PDB ID 以及原配体

Table 1 Target proteins, PDB IDs, and original ligands associated with depression

靶点	PDB ID	原配体
MAO-A	2z5x	肉叶芸香碱
DAT	4m48	去甲替林
H1R	3rzc	多虑平
SERT	5i71	S-西酞普兰

术, 相比 AutoDock 4 在速度上提升了约 2 个数量级且精度更好^[9]。半柔性对接指的是对接中小分子配体的构象是柔性, 可以发生改变, 而受体蛋白则是刚性, 不发生变化。以靶点蛋白原配体作为中心设置格点, 设置的中心坐标以及盒子大小见表 2。

使用 Chimera^[10]软件将靶点蛋白的原配体的构象抽取出来, 保存为 PDB 的格式, 并用 ADT 处理为 PDBQT 的格式备用。然后利用 Autodock Vina 将原配体对接回去, 选取能量最低的构象与原配体计算均方根偏差 (RMSD)、亲和力 (K_i) 以衡量参数设置的合理性。利用软件 VMD 计算 RMSD, K_i 根据以下公式计算, $K_i = \exp[(\Delta G \times 1000)/(Rcal \times T)]$, 其中 ΔG 单位为 kcal/mol, $T = 298$ K, $Rcal = 1.987$ 19 cal/(mol·K)。根据最低对接能、RMSD、 K_i 衡量参数设置是否合理。对接参数以及结果见表 2。

以上靶点蛋白的原配体均能成功对接到靶点蛋白的活性中心上, RMSD 均小于 0.20 nm, 并且其 K_i 分别为 416.49、54.90、16.83、65.00 nmol/L, 与文献报道^[11-14]的生物活性处于同一数量级, 表明对接参数设置合理。

1.4 石菖蒲的化学成分与靶点蛋白的分子对接及其筛选标准

分别用处理好的候选化合物与上述 4 个靶点使用 AutoDock Vina 进行对接, 并计算 K_i 。根据候选化合物和阳性药的整体对接结果, 避免高得分 (亲和力) 化合物的屏蔽作用, 减少假阴性化合物的产生, 将每个靶点的亲和力排名前 10% (前 7 位) 的化合物 (如有亲和力相同的化合物则并列) 认定为阳

表 2 AutoDock Vina 计算中 4 个靶点的参数设置及相应结果

Table 2 Parameters setup and corresponding results for four targets in AutoDock Vina calculations

PDB ID	中心坐标 (x、y、z)/nm	盒子大小 (x×y×z)/nm	RMSD/nm	最低结合能/(kcal·mol ⁻¹)	K_i /(nmol·L ⁻¹)
2z5x	4.076 5, 2.735 7, -1.464 0	1.8×1.8×1.8	0.056 9	-8.7	416.49
4m48	-3.979 5, -0.168 8, 5.471 0	2.0×2.0×2.0	0.045 0	-9.9	54.90
3rzc	1.709 2, 3.629 2, 2.221 9	2.0×2.0×2.0	0.020 3	-10.6	16.83
5i71	-3.277 6, -2.091 9, 0.188 2	1.8×1.8×1.8	0.047 7	-9.8	65.00

性结果^[15]。利用 Pymol 与 Ligplot 分析和观察化合物与蛋白的对接结果^[16-17]。

2 结果

2.1 石菖蒲中化学成分与 4 个靶点蛋白的作用情况

通过使用 AutoDock Vina 对石菖蒲中 OB $\geq$ 30% 的 65 种化合物和 4 个靶点蛋白进行对接, 发现了 18 种潜在活性化合物, 结果见表 3。能够同时作用 4 个靶点的为异紫花前胡内酯、山柰酚、2"-O-甲基异甘草苷元、8-异戊烯基山柰酚。能同时作用 2 个靶点的有佛手柑内酯、橙花叔醇、环阿屯醇。其余 11 种化合物能与 1 个靶点发生相互作用。因此石菖蒲中多成分可能通过抑制 DA 等神经递质的代谢、减少 DA、5-HT 的摄取和抑制 H1R 的活性等发挥抗抑郁作用。

2.2 潜在活性化合物与各靶点的亲和力、氢键作用以及疏水作用

18 种候选化合物与 4 个靶点的对接结果见表 4~7。与 MAO-A 有较强亲和力化合物有 7 种, 而且 9-氨基吡啶、异紫花前胡内酯、山柰酚、2"-O-甲基异甘草苷元 4 种化合物的作用强于原配体肉叶芸香碱 (harmine); 与 DAT 有较强亲和力的化合物有 10 种, 环阿屯醇、8-异戊烯基山柰酚的亲和力作用超过原配体去甲替林; 与 H1R 有较强亲和力的化合物有 9 种; 与 SERT 有较强亲和力的化合物有 7 种, 其中环阿屯醇、8-异戊烯基山柰酚、山柰酚与靶点蛋白的亲和力大于或等于阳性药 S-西酞普兰。

9-氨基吡啶是一种含氮原子的杂环化合物, 经过 TCMSP 数据库查阅是石菖蒲中独特含有的一种

表 3 潜在活性化合物与 4 个靶点作用情况

Table 3 Interaction of potential active compounds to four targets

化合物	靶点			
	MAO-A	DAT	H1R	SERT
异紫花前胡内酯	+	+	+	+
山柰酚	+	+	+	+
2"-O-甲基异甘草苷元	+	+	+	+
8-异戊烯基山柰酚	+	+	+	+
佛手柑内酯	+	-	+	-
橙花叔醇	+	-	+	-
环阿屯醇	-	+	-	+
9-氨基吡啶	+	-	-	-
(+)-喇叭烯	-	+	-	-
α -人参烯	-	+	-	-
α -古芸烯	-	+	-	-
愈创醇	-	+	-	-
异水菖蒲二醇	-	+	-	-
石竹素	-	-	+	-
γ -广藿香烯	-	-	+	-
邻苯二甲酸二乙酯	-	-	+	-
桉脂素	-	-	-	+
β -古芸烯	-	-	-	+

“+”表示有亲和力;“-”表示无亲和力

“+” means affinity;“-” means non-affinity

化合物, 它与 MAO-A 的亲和力很强, 其可能是石菖蒲抗抑郁的主要物质基础。环阿屯醇是植物甾醇类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗阿尔茨海默病等多种活性^[18]。本研究中, 首次发现环阿屯醇与 DAT、SERT 具有很强的亲和力, 因此环阿屯醇有可能开发成具有抗抑郁活性的中药单体或先导化合物, 或推进含环阿屯醇的中药应用于抗抑郁。

表 4 潜在活性化合物与 MAO-A 对接结果

Table 4 Docking results of potentially active compounds with MAO-A

化合物	最低结合能/(kcal·mol ⁻¹)	K _i /(nmol·L ⁻¹)	氢键作用	疏水作用
9-氨基吡啶	-9.3	151.21	Asn181	Ile180、Gln215、Ile335、Leu337、Met350、Tyr407、Tyr444、Fad600
异紫花前胡内酯	-9.2	170.02	Gln215、Phe208	Ile180、Cys323; Ile335、Leu337、Tyr407、Tyr444
山柰酚	-9.0	250.95	Asn181、Tyr444、2 [Fad600]	Tyr69、Ile180、Phe208、Gln215、Ile335、Phe352、Tyr407
2"-O-甲基异甘草苷元	-9.1	211.96	Ala111	Tyr69、Ile180、Phe208、Gln215、Cys323、Ile335、Leu337、Phe352、Tyr407、Fad600、Val210
佛手柑内酯	-8.2	968.92	—	Ile180、Phe208、Tyr69、Gln215、Leu337、Met350、Phe352、Tyr407、Tyr444、Fad600
8-异戊烯基山柰酚	-8.0	1 360.00	Asn181、Tyr444、2 [Fad600]	Tyr69、Ile180、Phe208、Gln215、Ile335、Leu337、Met350、Phe352、Tyr407
橙花叔醇	-7.9	1 610.00	Gln215	Tyr69、Ile180、Phe208、Val210、Ile335、Leu337、Phe352、Met350、Tyr407、Tyr444、Fad600
肉叶芸香碱	-8.7	416.49	—	Ile180、Phe208、Gln215、Ile335、Leu337、Met350、Phe352、Tyr407、Fad600

“—”表述为无相互作用;“2 [Fad600]”表示配体存在 2 个氢键与 Fad600 存在相互作用, 下同

“—” indicates non-interaction;“2 [Fad600]” indicates that there are two hydrogen bonds in ligand which interact with Fad600, same as below

表 5 潜在活性化合物与 DAT 对接结果

Table 5 Docking results of potentially active compounds with DAT

化合物	最低结合能/ (kcal·mol ⁻¹)	K _i / (nmol·L ⁻¹)	氢键作用	疏水作用
环阿屯醇	-10.2	33.08	—	Phe43、Ile116、Ala117、Val120、Tyr124、Phe319、Phe325、Val327、Ser421、Ser422、Gly425
8-异戊烯基山柰酚	-10.1	39.16	Ala117、Phe319、Ser421	Val120、Tyr124、Phe325、Gly425、Ala479、Ile483
(+)-喇叭烯	-9.2	179.02	—	Phe43、Ile116、Val120、Tyr124、Phe325、Gly425、Ala479
山柰酚	-9.0	250.95	Ala117、Tyr124、Phe319、Ala117	Phe43、Asp46、Ile116、Phe325、Val327
异紫花前胡内酯	-8.8	351.77	Phe43、Ser421	Asp46、Ala117、Val120、Tyr124、Ser320、Phe325、Gly425
α-人参烯	-8.8	351.77	—	Phe43、Ile116、Ala117、Val120、Tyr124、Phe325、Val327、Ser421
α-古芸烯	-8.8	351.77	—	Phe43、Ala117、Val120、Tyr124、Phe325、Val327、Ser421、Gly425
愈创醇	-8.7	416.59	Asp46	Phe43、Ile116、Ala117、Val120、Tyr124、Phe325、Val327、Ser421
2"-O-甲基异甘草苷元	-8.6	493.10	Ala44、Asp46、Ser320、Phe325	Phe43、Ile116、Ala117、Val120、Ala479
异水菖蒲二醇	-8.6	493.10	—	Ala117、Val120、Tyr124、Phe325、Val327、Ala479
去甲替林	-9.9	54.90	Phe43	Asp46、Ala117、Val120、Tyr124、Phe325、Ser421、Gly425、Ala479

表 6 潜在活性化合物与 H1R 对接结果

Table 6 Docking results of potentially active compounds with H1R

化合物	最低结合能/ (kcal·mol ⁻¹)	K _i /(nmol·L ⁻¹)	氢键作用	疏水作用
山柰酚	-9.3	151.21	Ser111、Thr194、Tyr431	Asp107、Tyr108、Trp428、Phe432、Phe435、Ile454
2"-O-甲基异甘草苷元	-8.7	416.49	Thr194	Tyr108、Lys179、Asn198、Trp428、Tyr431、Phe432、Trp428、Tyr458
佛手柑内酯	-8.2	968.92	Thr194	Tyr108、Ser111、Thr112、Trp158、Asn198、Trp428、Phe432、Phe435
异紫花前胡内酯	-8.2	968.92	Thr194	Tyr108、Ser111、Ile115、Trp158、Asn198、Phe424、Trp428、Phe432、Phe432
8-异戊烯基山柰酚	-8.2	968.92	2 [Asp107]、Ser111、Thr194、Try 431	Tyr108、Phe184、Lys191、Asn198、Phe432、Phe435、Ile454
石竹素	-8.2	968.92	—	Tyr108、Ser111、Trp158、Thr194、Ala195、Asn198、Phe199、Trp428、Tyr431、Phe432、Phe435
橙花叔醇	-8.0	1 360.00	Lys191、Thr194	Tyr108、Ser111、Ile115、Trp158、Phe199、Phe424、Trp428、Tyr431、Phe432、Phe435
γ-广藿香烯	-8.0	1 360.00	—	Tyr108、Ser111、Thr112、Trp158、Thr194、Ala195、Asn198、Phe199、Tyr431、Phe432、Phe435
邻苯二甲酸二乙酯	-8.0	1 360.00	Tyr431	Tyr108、Ser111、Trp428、Phe432、Phe435
多虑平	-10.6	16.83	—	Asp107、Tyr108、Ser111、Thr112、Ile115、Trp158、Asn198、Phe424、Trp428、Tyr431、Phe432、Phe435、Tyr458

表 7 潜在活性化合物与 SERT 对接结果

Table 7 Docking results of potentially active compounds with SERT

化合物	最低结合能/ (kcal·mol ⁻¹)	K _i / (nmol·L ⁻¹)	氢键作用	疏水作用
环阿屯醇	-10.4	23.60	—	Tyr95、Ile172、Ala173、Tyr176、Phe335、Gly338、Phe341、Val343、Ser439、Gly442、Glu493
8-异戊烯基山柰酚	-10.0	46.37	Phe335、Ser438	Ile172、Tyr176、Gly442、Thr497、Gly498、Val501
山柰酚	-9.8	65.00	Ser439	Ala169、Ile172、Ala173、Phe341、Gly442
桉脂素	-9.5	107.87	—	Tyr95、Ile172、Tyr175、Tyr176、Phe335、Phe341、Ser438、Ser439、Gly442、Thr497、Gly498、Val501
异紫花前胡内酯	-9.2	179.02	Tyr95	Ile172、Ala173、Phe341、Gly442、Leu443
2"-O-甲基异甘草苷元	-8.6	493.10	Tyr95、Asn177、Ser439	Ile172、Ala173、Tyr176、Phe341、Gly442、Val501
β-古芸烯	-8.5	583.82	—	Tyr95、Ile172、Tyr176、Phe335、Gly338、Phe341、Ser438
S-西酞普兰	-9.8	65.00	—	Tyr95、Ala96、Asp98、Ile172、Phe335、Phe341、Gly338、Gly442、Val501

选取与每个靶点蛋白亲和力最高的化合物，做出化合物与蛋白结合图，可直观观察活性化合物与靶点的结合模式以及周围氨基酸残基的相互作用，结果见图 1。

9-氨基吡啶占据了由残基 Ile180、Asn181、Gln215、Ile335、Leu337、Met350、Tyr407、Tyr444 和 Fad600 形成的活性空腔，其氨基与 Asn181 形成一个氢键，其环状结构与 Tyr407 形成 π - π 堆积作用。Upadhyay 等^[19]研究表明，能否与 Phe208、Asn181、Tyr407 相互作用，是决定化合物能否与 MAO-A 活性中心结合的关键，这与本研究对接结果相符。另外，原配体肉叶芸香碱与 Tyr407 也存在一个 π - π 堆积作用，这表明 Tyr407 是化合物能否与 MAO-A 结合的一个关键残基。

DAT 的活性空腔组成除 Ser421 和 Ser422 外均为疏水残基，而环阿屯醇为仅具有 1 个羟基的三萜类结构，即疏水作用是环阿屯醇与 DAT 结合的主要推动作用。Penmatsa 等^[20]研究表明，与氨基酸残基 Phe43、Val120 相互作用是抗抑郁活性的关键，这进一步验证了本研究结果的可靠性。

山柰酚的 3、7、1 号的氧原子与 Ser111、Thr194、Tyr431 形成氢键，其环状结构与 Tyr108、Trp428、Phe432、Phe435、Ile454 存在疏水作用，且与 Tyr431、Phe432 存在 T 型的 π - π 堆积作用。Heifetz 等^[21]研究结果也表明，化合物与氨基酸残基 Asp107、Tyr108、Ser111、Thr112、Asn198、Phe199、Trp428、

Tyr431、Phe432、Tyr458 是 H1R 与化合物作用的关键残基。

SERT 的活性空腔主要由 Tyr95、Ile172、Ala173、Tyr176、Phe335、Gly338、Phe341、Val343、Gly338、Ser439、Glu493 组成，环阿屯醇很好地占据了 SERT 的活性空腔，且与 Tyr95、Ile172、Tyr176、Phe335 和 Phe341 存在较好的疏水作用，这可能是其较好得分的原因。Henry 等^[22]的定点突变实验表明，Tyr95 和 Ile172 是 SERT 的关键残基，与本研究结果相一致。

3 讨论

本研究共筛选出石菖蒲的 18 种化合物与抗抑郁作用的靶点蛋白有相互作用，其中黄酮类 3 种、香豆素类 2 种、甾醇类 1 种、挥发油类 9 种、木脂素类 1 种、其他类 2 种，挥发油类占多数，这与石菖蒲的药理作用的主要物质基础是挥发油相一致^[23-24]。但将石菖蒲主要挥发油成分 β -细辛醚进行分子对接，发现其抑制单胺氧化酶和单胺类转运体的作用较差，表明 β -细辛醚可能通过其他机制发挥抗抑郁作用，如显著抑制大鼠脑皮质神经细胞和海马神经细胞凋亡^[25]。

本研究中有 4 种化合物能同时作用于上述 4 个靶点，分别为异紫花前胡内酯、山柰酚、2"-O-甲基异甘草苷元和 8-异戊烯基山柰酚，后 3 种为黄酮类化合物。已有文献报道黄酮类化合物具有抗抑郁的活性^[26]，王佳等^[27]通过实验验证了山柰酚具有抗大

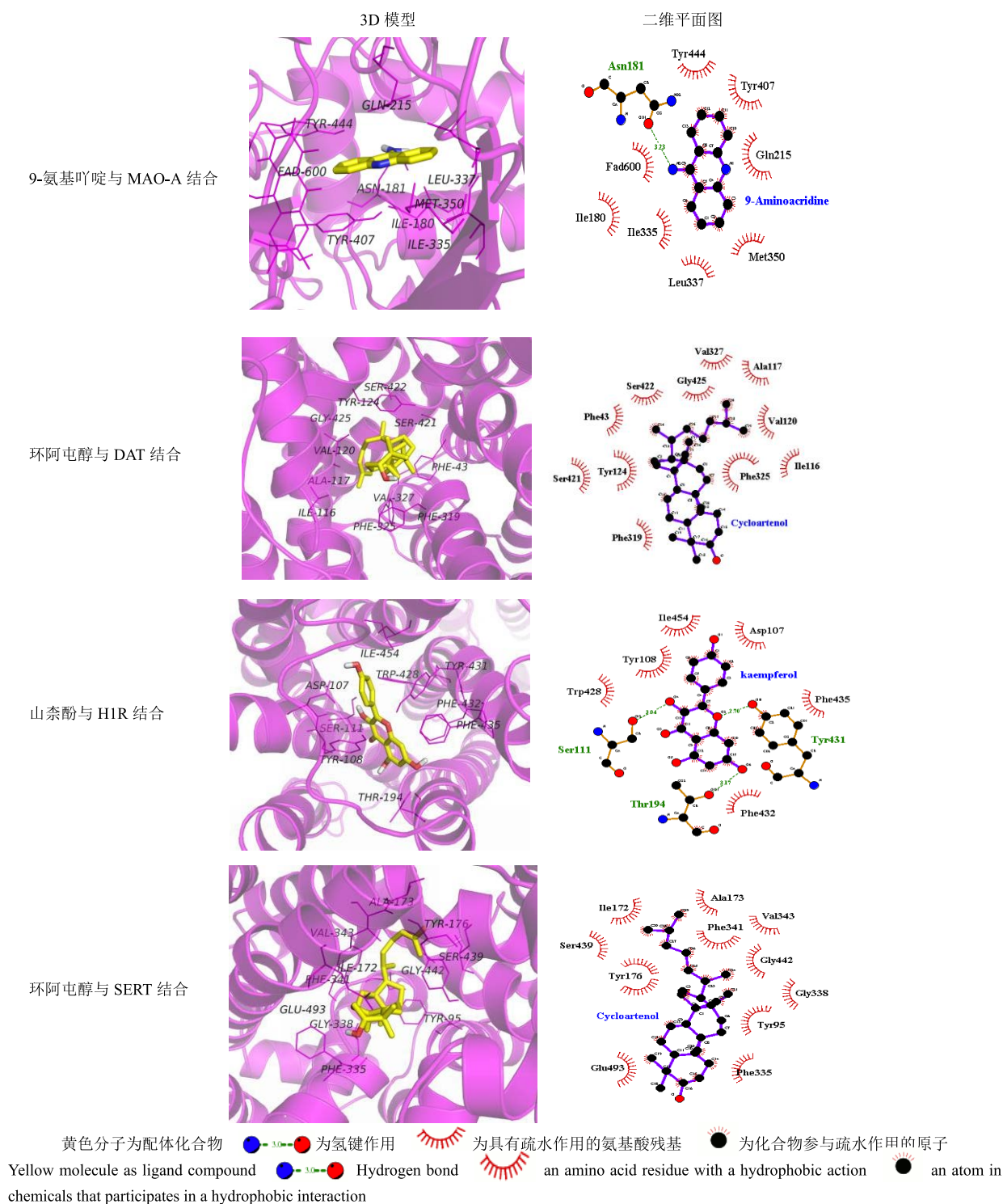


图 1 9-氨基吡啶与 MAO-A、环阿屯醇与 DAT、山柰酚与 H1R、环阿屯醇与 SERT 结合模式

Fig. 1 Binding mode of 9-aminoacridine with MAO-A, cycloartenol with DAT, kaempferol with H1R, and cycloartenol with SERT

鼠抑郁的作用，能提高抑郁症大鼠脑内 NA、DA、5-HT 的水平，与本研究虚拟筛选结果一致。8-异戊烯基山柰酚的脂溶性比山柰酚大，更有利于透过血脑屏障，有利于其发挥抗抑郁的效果，有待后续

的药理实验验证。异紫花前胡内酯为香豆素类化合物，本研究发现其具备较强抗抑郁的潜在活性。香豆素类化合物是一类广泛存在于药用植物的活性物质，其具有广泛的药理活性，如抗病毒、抗炎、

抗肿瘤等^[28]；但香豆素抗抑郁作用鲜见文献报道，本研究为香豆素类化合物开发为抗抑郁药物提供了理论导向。

已有一些石菖蒲抗抑郁作用及作用机制的实验报道。吴全娥等^[29]研究表明尖叶假龙胆配伍石菖蒲能显著提高大鼠脑内 5-HT 的水平；周天等^[30]研究表明，石菖蒲提取物及其低极性部位能显著改善抑郁模型小鼠的抑郁症状，并且能显著升高小鼠脑内 5-HT 和 ACTH；刘梅等^[31]研究表明，含有石菖蒲的藜欢解郁胶囊，能显著增加抑郁小鼠血清 NA、DA、5-HT 的含量发挥抗抑郁的作用；以上实验结果可以佐证本研究虚拟筛选的作用靶点选择合理。

本研究中石菖蒲的 18 种活性化合物中有 9 种与 H1R 有较好的亲和力，抗焦虑抑郁药多虑平与 H1R 的亲和力高于一般抗组胺药，但石菖蒲抗抑郁的作用是否与其抗组胺作用有关还需要进一步研究。

本研究通过分子对接技术筛选出 18 种石菖蒲中的抗抑郁的活性成分，其中与靶点蛋白作用活性较强的化合物有 3 种，分别为 9-氨基吡啶、山柰酚和环阿屯醇。这些化合物的抗抑郁活性有待于进一步生物实验验证。

参考文献

- [1] 余旭奔, 杜贯涛, 刘广军, 等. 新型抗抑郁药物分子靶标研究进展 [J]. 药学进展, 2016, 40(8): 577-582.
- [2] 王 睿, 费洪新, 李晓明, 等. 石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1606-1610.
- [3] 冯 波, 靖慧军, 郭敏娟, 等. 石菖蒲挥发油和水煎液的抗焦虑作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 207-210.
- [4] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13-19.
- [5] Xu X, Zhang W, Huang C, *et al.* A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12): 6964-6982.
- [6] Gammoh O, Mayyas F, Darwish E F. Chlorpheniramine and escitalopram: Similar antidepressant and nitric oxide lowering roles in a mouse model of anxiety [J]. *Biomed Reports*, 2017, 6(6): 675-680.
- [7] Erol I, Aksoydan B, Kantarcioglu I, *et al.* Identification of novel serotonin reuptake inhibitors targeting central and allosteric binding sites: A virtual screening and molecular dynamics simulations study [J]. *J Mol Graph Model*, 2017, 74(5): 193-202.
- [8] Talbot J N, Geffert L M, Jorvig J E, *et al.* Rapid and sustained antidepressant properties of an NMDA antagonist/monoamine reuptake inhibitor identified via transporter-based virtual screening [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 150/151(10): 22-30.
- [9] Trott O, Olson A J. Auto Dock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [10] Goddard T D, Huang C C, Ferrin T E. Visualizing density maps with UCSF Chimera [J]. *J Struct Biol*, 2007, 157(1): 281-287.
- [11] Son S Y, Ma J, Kondou Y, *et al.* Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: The control of opening the entry for substrates/inhibitors [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2008, 105(15): 5739-5744.
- [12] Penmatsa A, Wang K H, Gouaux E. X-ray structure of dopamine transporter elucidates antidepressant mechanism [J]. *Nature*, 2013, 503(7474): 85-90.
- [13] Shimamura T, Shiroishi M, Weyand S, *et al.* Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin [J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 65-70.
- [14] Coleman J A, Green E M, Gouaux E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter [J]. *Nature*, 2016, 532(7599): 334-349.
- [15] 梁子亮, 张旭毅, 欧阳璞心, 等. 抗高原反应中药红景天化学成分潜在靶标研究 [J]. 中华灾害救援医学, 2017, 5(4): 186-190.
- [16] Lill M A, Danielson M L. Computer-aided drug design platform using PyMOL [J]. *J Computer-Aided Mol Design*, 2011, 25(1): 13-19.
- [17] Laskowski R A, Swindells M B. LigPlot+: Multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery [J]. *J Chem Inform Model*, 2011, 51(10): 2778-2786.
- [18] 张忠廉, 罗祖良, 石宏武, 等. 植物药活性成分环阿屯醇药理、生理活性及其研究展望 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 433-437.
- [19] Upadhyay S, Tripathi A C, Paliwal S, *et al.* Facile One-Pot synthesis methodology for nitrogen-containing heterocyclic derivatives of 3,5-disubstituted 4,5-dihydro-1H-pyrazole, their biological evaluation and molecular docking studies [J]. *Pharm Chem J*, 2017, 51(7): 564-575.
- [20] Penmatsa A, Wang K H, Gouaux E. X-ray structure of dopamine transporter elucidates antidepressant mechanism [J]. *Nature*, 2013, 503(7474): 85-90.
- [21] Heifetz A, Chudyk E I, Gleave L, *et al.* The fragment

- molecular orbital method reveals new insight into the chemical nature of GPCR-ligand interactions [J]. *J Chem Inform Model*, 2015, 56(1): 159-172.
- [22] Henry L K, Field J R, Adkins E M, *et al.* Tyr-95 and Ile-172 in transmembrane segments 1 and 3 of human serotonin transporters interact to establish high affinity recognition of antidepressants [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(4): 2012-2023.
- [23] 卢成淑, 冯 宁, 南 国, 等. 石菖蒲及其活性成分防治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1236-1242.
- [24] 王联生, 潘菊华. 石菖蒲治疗抑郁症的研究进展 [J]. 环球中医药, 2017, 10(4): 509-512.
- [25] 高志影, 张 春, 董海影, 等. 石菖蒲有效成分对抑郁模型大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(4): 1000-1002.
- [26] 陈 蕾. 黄酮类化合物的抗抑郁作用研究 [J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(1): 30-32.
- [27] 王 佳, 陈岳明, 高力舒, 等. 山柰酚对乳腺癌抑郁模型大鼠的抗抑郁作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(3): 277-280.
- [28] 孔令雷, 胡金凤, 陈乃宏. 香豆素类化合物药理和毒理作用的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 165-168.
- [29] 吴全娥, 高彦宇, 李在斯, 等. 尖叶假龙胆与石菖蒲配伍抗抑郁的作用机理研究 [J]. 中医药信息, 2016, 33(3): 72-74.
- [30] 周 天, 李 辉, 涂中一, 等. 石菖蒲不同极性部位对抑郁模型小鼠抗抑郁效应及其机制 [J]. 医药导报, 2016, 35(4): 327-330.
- [31] 刘 梅, 周海松, 许锦文, 等. 藜欢解郁胶囊的抗抑郁作用 [J]. 中成药, 2016, 38(6): 1383-1387.