

多药效团组合筛选 PDE4B 抑制剂研究*

□王元明 张燕玲 乔延江**

(北京中医药大学中药学院 北京 100102)

摘 要 :本文以 17 个 PDE4B 受体-抑制剂复合物为研究对象,应用 LigandScout 构建 17 个药效团模型,并以多药效团组合筛选方法开展中药中具有 PDE4B 亚型选择性抑制活性成分的辨识研究。经过配体再匹配和已知活性化合物数据库筛选两种评价方法,评价并保留了 17 个药效团模型;以分子被命中频次作为多药效团组合筛选方法的综合性评价指标,结合 MDDR 数据库筛选结果,确定了 PDE4B 抑制剂被命中大于或等于 8 次的分子为多药效团组合筛选目标。比较了最优药效团筛选方法与多药效团组合筛选方法的筛选效率,结果多药效团组合筛选方法的富集度和活性化合物有效命中率都比最优药效团筛选方法高,分别为 38.017%、47.44%,表明基于受体的多药效团组合筛选方法具有一定的可靠性,有助于开展中药中有效成分的辨识研究。

关键词 :磷酸二酯酶 4B 基于受体药效团 多药效团组合筛选 综合性评价指标

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.05.011

炎症是人类疾病中的一种最常见的病理过程,大多数疾病均与此有关,涉及多条通路上的多个靶点。其中,磷酸二酯酶 4(Phosphodiesterase 4, PDE4)主要存在于各种炎症细胞和免疫细胞中,如肥大细胞、淋巴细胞、上皮细胞等,是 cAMP 的特异性水解酶,能使 cAMP 的浓度区域化,对各种细胞功能起到调节作用,是重要的抗炎靶点之一。PDE4 抑制剂的抗炎作用机制涉及到了多个方面,如:抑制多种炎症介质或细胞因子的释放;抑制白细胞的激活和游走;抑制细胞粘附因子的表达或上调;诱导细胞

凋亡;刺激内源性激素和儿茶酚胺类物质的释放等^[1]。因此,PDE4 抑制剂可用于治疗由炎症引起的某些疾病,如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、炎症性肠病等,以及由炎症引起的中枢神经系统疾病,如中风、阿尔兹海默病、帕金森症等。PDE4 分为 4 种亚型,即 PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D。各亚型在组织中表达不同,其中 PDE4B 在各组织中广泛表达,且是单核细胞和中性粒细胞中主要亚型^[2]。Ro-bichaud 等^[3]通过基因敲除实验证明了 PDE4B 与抗炎活性相关,且可有效避免 PDE4 非选择性抑制剂因抑制 PDE4D 亚型而引起的恶心呕吐等副作用。

基于受体的药效团技术是最大限度的利用已

收稿日期:2011-12-26

修回日期:2012-01-12

* 科学技术部国家科技支撑计划(2008BAI51B01):中药有效成分群辨识技术研究,负责人:张宏桂;国家自然科学基金项目(81173522):点线面三维模拟活血化瘀中药防治冠心病的作用机制研究,负责人:张燕玲;教育部博士点基金项目(20092213120006):基于花生四烯酸代谢途径的清热解毒中药有效成分信息辨识研究,负责人:张燕玲;北京中医药大学自主课题(2011-CXTD-11):中药信息工程,负责人:乔延江;北京中医药大学自主课题(2011-JDJS-12):活血化瘀中药治疗冠心病的作用机制研究,负责人:张燕玲。

** 通讯作者:乔延江,本刊编委,教授,北京中医药大学副校长,主要研究方向:中药质量控制研究,中药有效成分辨识研究,中药方剂配伍规律研究,数字中药研究,Tel:010-84738620,E-mail:yjqiao@263.net。

知受体或受体-配体复合物的三维结构,并从中抽提配体与受体的关键相互作用,获得基于受体的药效团模型。该模型具备高选择性、高筛选效率等特点,能更好的区分活性与非活性化合物^[4]。在受体亚型结构差异较小时,基于配体的药效团模型很难具备高选择性,而基于受体的药效团技术可有效避免此类问题。因此,本研究选择基于受体的方法构建PDE4B抑制剂的药效团模型,并针对活性口袋的柔性及单个受体药效团的局限性问题,提出了基于受体的多药效团组合筛选方法,并定义了分子被命中频次为其综合性评价指标。

一、材料与方法

1. 受体结构的选择

在Protein Data Bank(PDB)*数据库中搜索PDE4B亚型的受体-配体复合物结构。在选择受体结构时,为了使构建的药效团模型更加可靠,要遵循以下标准:解析方法为x-射线衍射法;受体-抑制剂复合物结构;分辨率要小于3Å;要有文献引证;当受体中结合的配体相同时,选择分辨率高的复合物结构。根据以上标准,共选择了17个PDE4B亚型的受体-配体复合物结构。其中因为1RO6中配体具有R与S两种构型,所以根据1RO6复合物结构分别构建出了两个药效团模型。各个复合物中配体结构及活性如图1。

2. 基于受体的药效团模型的构建

在本研究中采用了LigandScout^[15,16]构建PDE4B抑制剂基于受体的药效团模型。LigandScout所构建出的药效团模型支持每个中心原子上可以有多个特征,这样更类似于结合口袋中的实际情况,增加了药效团模型的特异性。将LigandScout所构建的模型输出后转化为Catalyst可识别的格式,利用Catalyst软件进行虚拟筛选,因为Catalyst软件不支持一个中心原子上存在多个药效特征,所以在导入Catalyst之前,LigandScout药效团先简化,使它们兼容^[17]。

在构建药效团模型时的具体步骤:首先要对受体结构进行预处理,如加氢、去水等;其次,根据复合物中配体所结合位置定义结合口袋,并通过与文献中配体结构比较,检查LigandScout软件所输出的

配体结构是否正确;第三步,根据配体与结合口袋中氨基酸残基的相互作用,构建出基于受体的药效团模型,同时产生多个排除体积,以表示配体的非占有区域;最后,对所构建的药效团模型进行简化,保留关键的药效特征,得到Catalyst兼容药效团模型^[18]。

3. Catalyst数据库虚拟筛选

利用Catalyst软件的Best Flexible Database Search模式对多构象数据库进行虚拟筛选。根据对已知活性化合物数据库MDDR(MDL Drug Data Report, Version2007.2)的筛选结果,来评价所构建的药效团模型质量。然后对未知活性的中药化学成分数据库TCMD(Traditional Chinese Medicine Database, Version2005)进行虚拟筛选,来初步辨识中药中具有PDE4B抑制活性的化合物。

4. 药效团评价

为了保证所构建的药效团模型在虚拟筛选中具有良好的活性化合物识别能力,对所有模型进行评价:第一,对复合物中配体构象分析后与相应药效团进行再匹配;第二,筛选已知活性化合物数据库。

复合物中配体与相应药效团再匹配的具体过程:首先从受体-配体复合物结构中提取出配体结构,并且保存为其活性构象,作为参照对象。将每一个配体结构用Catalyst软件进行能量优化和构象分析,为了最大限度的覆盖配体分子的低能构象空间,采用Best Quality模式得到一系列的低能构象。其中最大构象数目为255个,能量阈值为20 kcal/mol。用Catalyst软件中Fast Fit/Compare模式分别将每个配体与其Catalyst兼容药效团模型进行一一匹配叠合,与参照对象进行比较。然后利用药效团对三维数据库进行搜索,通过一系列命中指数评价药效团的优劣。D代表数据库中所有化合物的数目,A表示数据库中活性化合物的数目,H_a表示药效团搜索数据库D命中的已知活性化合物数目,H_t表示药效团搜索数据库D命中的所有化合物的数目。主要包括活性化合物命中率Y%,活性化合物有效命中率A%(反映药效团识别活性化合物的能力,A%值越高,识别活性化合物的能力越强),辨识有效性指数E(反映了药效团模型区分活性和非活性化合物的能力,E值越大,说明模型区分活性化合物

* RCSB PDB. www.rcsb.org/pdb/home/home.do.

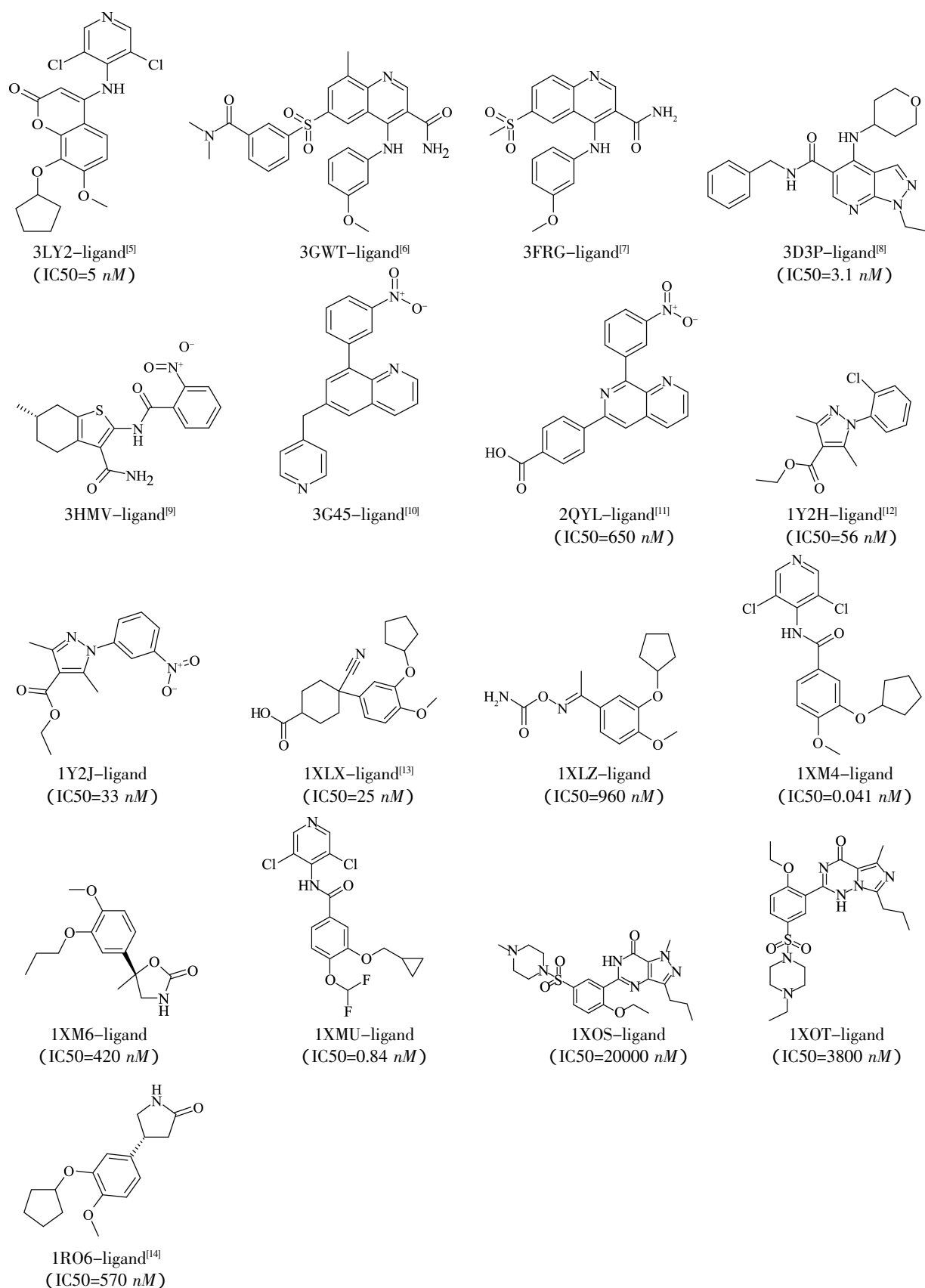


图1 PDE4B 复合物中配体结构及活性

和非活性化合物的能力越强)^[19]。在同类模型之间,首先选择辨识有效性指数 E 较高的模型,然后再比较活性化合物的有效命中率 A%,A%较高的模型为较优模型。为了综合评价 E 和 A%这两个指标,本实验室基于长期药效团虚拟筛选技术的研究工作,提出了综合评价指数 CAI (Comprehensive Appraisal Index)^[20,21]。用公式表示如下:

$$Y\%=(Ha/Ht)\times 100\%$$

$$A\%=(Ha/A)\times 100\%$$

$$E=\frac{Ha/Ht}{A/D}=\frac{Ha\times D}{Ht\times A}$$

$$CAI=E\times A\%$$

二、结果与分析

1. 药效团模型评价

(1)复合物中配体的再匹配。

每个药效团模型与多构象配体产生的 BestFit 值以及与晶体中活性构象产生的 Fit 值如表 1,匹配图如图 2(Active 为活性构象,BestFit 为最佳匹配构象)。除了 1XOT 药效团模型外,其他的药效团模型都能够与其相应配体很好的叠合,虽然个别配体的叠合构象与晶体中活性构象稍微有点差别,主要是侧链的方向等,但是与药效团匹配的基团是相同的。根据文献报道药效团模型中特征数应为:3≤特征数≤6^[22],而 1XOT 药效团模型包括 8 个特征。因此把 1XOT 药效团剔除,其它 17 个药效团全部用于已知活性的数据库筛选中,进行进一步的验证。

(2)筛选活性化合物数据库。

MDDR 数据库中共含有 177981 个分子,其中明

确标明具有 PDE4 抑制活性的化合物有 293,它们绝大多数都属于非选择性抑制剂。用所构建的 17 个药效团并行筛选 MDDR 数据库,其筛选结果及其各项评价指标如表 2。

从表 2 中可以看出,这 17 个药效团的 E 值都大于 1,说明都有一定的富集度,能在不同程度上达到初筛的目的,其中 1XMU 药效团的 E 值最高,且其综合评价指数 CAI 值最高,活性化合物命中率 Y%最高,说明 1XMU 药效团具有较好的区分活性化合物和非活性化合物的能力。此外,1XMU 复合物中所结合的配体活性值为 0.84 nM,属于高活性抑制剂,说明 1XMU 药效团能较好的反应活性化合物与受体氨基酸残基之间的关键相互作用。这样就可以从这 17 个药效团中,选出 1XMU 药效团作为最优药效团(如图 3),用于数据库虚拟筛选,初步进行有效成分族的辨识研究。

然而,因为蛋白的结合口袋是柔性的,当不同骨架的分子与受体结合时,所得到的药效特征及其空间分布是不同的。因此,1XMU 药效团仅能反映 1XMU 复合物中所结合配体具有相似骨架的分子与受体结合时的重要药效特征,基于不同的复合物结构所构建出的 17 个药效团模型充分说明了这一点。因此,仅利用单个受体药效团进行筛选,并不能覆盖所有骨架类型的分子,且具有较高的假阳性率。本研究中提出了基于受体的多药效团组合筛选方法,综合 17 个药效团的筛选结果,把分子被命中频次作为综合评价指数,对命中分子进行排序。这种方法在一定程度上涉及到了活性口袋的柔性,会使筛选结果更加可靠。对单个分子来说,如果能够

表 1 晶体中配体活性构象匹配值与多构象最佳匹配值

ID	Fit	BestFit	ID	Fit	BestFit
3G45	2.95288	2.89328	1XM6	4.60859	4.26058
1RO6-1	3.84302	3.7169	3D3P	3.85636	1.91388
1RO6-2	3.6775	3.51358	3HMY	3.76833	3.7634
1XLX	3.73258	3.75374	3LY2	4.23667	3.81818
1XLZ	3.82112	3.7194	1XMU	5.42598	5.87369
1XOS	1.6212	1.51343	1Y2H	4.62009	4.79089
2QYL	3.91284	3.78148	1Y2J	4.60193	3.9705
3FRG	2.81021	3.07768	3GWT	4.60726	4.77785
1XM4	4.84844	4.84961			

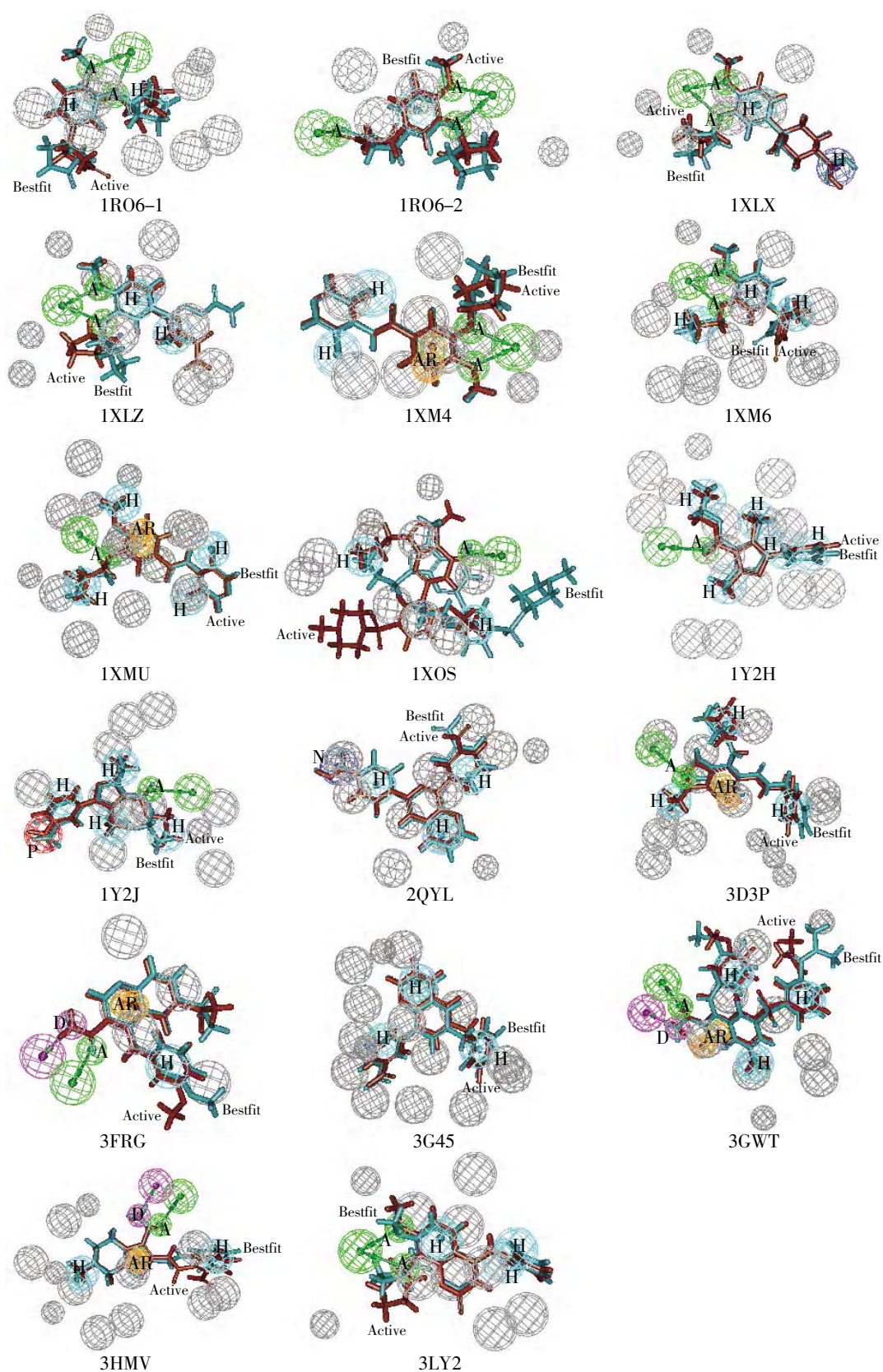


图 2 配体最佳匹配构象与活性构象对比图

注 :A 氢键受体 ,D 氢键给体 ,H 疏水基团 ,AR 芳环基团 ,P 正电荷基团 ,N 负电荷基团 ,其它球为排除体积 ;BestFit 最佳匹配构象 ,Active 活性构象。

表 2 17 个药效团模型筛选 MDDR 结果

ID	Feature	n	Ha	Ht	Y%	A%	(A/D)%	E	CAI
3G45	3HYD	3	284	129063	0.22	96.93	0.16	1.337	1.296
1RO6-1	2HBA, 2HYD	4	206	27448	0.75	70.31	0.16	4.559	3.205
1RO6-2	3HBA, 1HYD	4	197	29060	0.68	67.24	0.16	4.118	2.769
1XLX	2HBA, 1HYD, 1NI	4	17	5203	0.33	5.80	0.16	1.985	0.115
1XLZ	2HBA, 2HYD	4	223	45356	0.49	76.11	0.16	2.987	2.273
1XOS	1HBA, 3HYD	4	251	67709	0.37	85.67	0.16	2.252	1.929
2QYL	3HYD, 1NI	4	26	9669	0.27	8.87	0.16	1.633	0.145
3FRG	1HBA, 1HBD, 1HYD, 1AR	4	98	18625	0.53	33.45	0.16	3.196	1.069
1XM4	2HBA, 2HYD, 1AR	5	131	8009	1.64	44.71	0.16	9.936	4.442
1XM6	2HBA, 3HYD	5	127	4729	2.69	43.34	0.16	16.313	7.071
3D3P	1HBA, 3HYD, 1AR	5	150	5804	2.58	51.19	0.16	15.699	8.037
3HMY	1HBA, 1HBD, 2HYD, 1AR	5	25	1953	1.28	8.53	0.16	7.776	0.663
3LY2	2HBA, 3HYD	5	165	14104	1.17	56.31	0.16	7.106	4.002
1XMU	1HBA, 4HYD, 1AR	6	102	2258	4.52	34.81	0.16	27.440	9.552
1Y2H	1HBA, 5HYD	6	87	3668	2.37	29.69	0.16	14.408	4.278
1Y2J	1HBA, 4HYD, 1PI	6	8	550	1.45	2.73	0.16	8.836	0.241
3GWT	1HBA, 1HBD, 3HYD, 1AR	6	9	597	1.51	3.07	0.16	9.157	0.281

注 HBA 氢键受体, HBD 氢键给体, HYD 疏水基团, AR 芳环基团, PI 正电荷基团, NI 负电荷基团, n 药效特征数目。

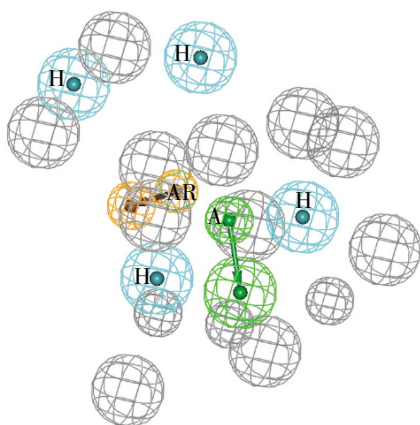


图 3 1XMU 药效团模型

被这 17 个药效团命中多次,则说明能够更好的满足受体与配体结合时化学特征互补性和空间互补性,这样筛选到得的化合物具有活性的可能性就会更大^[23]。

将 17 个药效团筛选 MDDR 数据库的结果进行统计分析,分析结果如表 3。由表 3 可知,在组合筛选中被命中 1 次的活性分子仅占 2.73%,这很好的

证实了在组合筛选中被命中多次的分子具有活性的可能性更大。

为了定义多药效团组合筛选中判定筛选目标的标准,需要综合考虑 $\Sigma A\%$ 与 $\Sigma Y\%$ 的大小,其变化曲线如图 4,当分子被命中的次数大于或等于 8 时, $\Sigma Y\%$ 的变化率明显增加,说明灵敏度变大,此时 E' 能够达到 38.017,且 $\Sigma A\%$ 为 47.44%,表明以此为标准进行筛选数据库时具有较高的富集度,能够较好的区分活性化合物与非活性化合物。因此,在本研究中,确定被命中大于或等于 8 次的分子作为筛选目标的标准,以多药效团组合筛选的方法开展 PDE4B 亚型选择性抑制剂的辨识研究,并根据被命中频次对结果进一步分析,以快速有效的筛选出具有 PDE4B 抑制活性的化合物。

综上可知,仅应用 1XMU 药效团筛选 MDDR 数据库时 $A\%$ 为 34.81%, E' 为 27.440;而应用 17 个基于受体药效团模型筛选 MDDR 数据库,并以确定的被大于或等于 8 个药效团命中的分子为标准时 $\Sigma A\%$ 为 47.44%, E' 为 38.017,较大提高了药效团的

表 3 17 个药效团筛选 MDDR 的频数分布结果

F	Ha'	ΣHa'	ΣA%	Ht'	ΣHt'	ΣY%	(A/D)%	E'
13	5	5	1.71	7	7	71.43	0.16	433.888
12	18	23	7.85	36	43	53.49	0.16	324.912
11	37	60	20.48	127	170	35.29	0.16	214.392
10	31	91	31.06	244	414	21.98	0.16	133.520
9	29	120	40.96	577	991	12.11	0.16	73.555
8	19	139	47.44	1230	2221	6.26	0.16	38.017
7	35	174	59.39	2688	4909	3.54	0.16	21.531
6	23	197	67.24	5176	10085	1.95	0.16	11.866
5	25	222	75.77	8905	18990	1.17	0.16	7.101
4	20	242	82.59	14464	33454	0.72	0.16	4.394
3	23	265	90.44	23518	56972	0.47	0.16	2.825
2	15	280	95.56	41368	98340	0.28	0.16	1.730
1	8	288	98.29	48868	147208	0.20	0.16	1.188

注 F 每个分子的命中频次 Ha' 被命中 F 次的活性分子数目 ΣHa' 被命中大于或等于 F 次的活性分子数目 ΣA% (ΣHa')/(A×100% Ht' 被命中 F 次的分子数目 ΣHt' 被命中大于或等于 F 次的分子数目 ΣY% (ΣHa')/(ΣHt')×100% E' $\frac{(\sum Ha')/(\sum Ht')}{A/D}$ 。

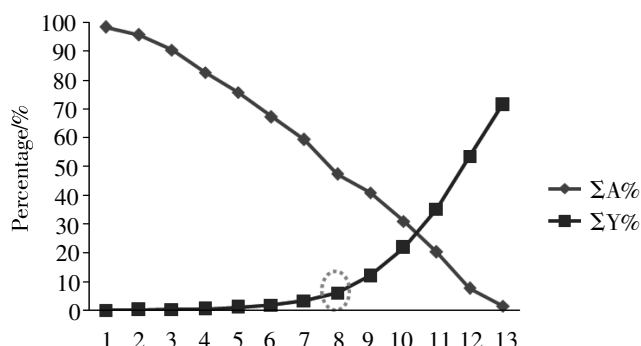


图 4 与大于或等于 F 个药效团匹配时 ΣA%与 ΣY%的变化曲线图

筛选能力。因此 ,本文探讨以多药效团组合筛选的策略开展具有 PDE4B 亚型选择性抑制的中药活性成分的辨识研究。

2. 中药中具有 PDE4B 亚型抑制活性成分的辨识

用 17 个药效团模型对 TCMD 进行筛选 , 根据所命中分子被药效团命中的频次 ,来初步辨识中药中具有 PDE4B 抑制活性的成分 ,结果如表 4。从表 4 中可知 , 与 8 个及以上药效团匹配的分子为 106 个 , 其来源中药所涉及到的功效有 : 清热解毒、泻火、活血祛瘀、行气等 , 与现代药理“ 抗炎 ”作用具有

表 4 TCMD 中分子被药效团命中频次分布表

F	Ht	ΣHt
12	1	1
11	4	5
10	4	9
9	28	37
8	69	106
7	115	221
6	225	446
5	386	832
4	624	1456
3	1035	2491
2	1937	4428
1	2619	7047

一定的相关性。其中栀子、五味子、淫羊藿、茵陈蒿、黄芩、青风藤、雷公藤等都被实验证实具有抗炎活性。

三、讨 论

本文利用了基于受体构建药效团的方法构建了 PDE4B 亚型抑制剂药效团模型。根据所选择的 17 个受体-配体复合物结构 ,构建出了 18 个基于受体药效团模型 ,经过再匹配验证和已知活性数据库筛选验证 ,保留了 17 个药效团模型。这 17 个模型都包含疏水基团 , 其中 15 个还都含有氢键受体特

征,说明疏水基团和氢键受体对 PDE4B 与抑制剂的结合具有重要作用。杨根庆^[24]利用分子动力学模拟的方法也证实了这一结论, PDE4B 与配体之间的相互作用研究结果显示,在 1 ns 模拟期间配体与受体之间保持着强的氢键和疏水相互作用。本文中所构建的 17 个 PDE4B 抑制剂的基于受体药效团模型,与鲍红娟等^[25]构建的 PDE4 抑制剂基于配体药效团模型相比,增加了药效团模型针对 PDE4B 亚型的特异选择性,同时使模型中的排除体积更加客观准确,有助于 PDE4B 抑制剂药效团模型更加趋于完善。

本文对药效团模型利用基于数据库筛选结果的综合评价指标,获得了最优药效团模型 1XMU。并探讨通过多药效团组合筛选的方法提高虚拟筛选效率,定义了被命中频次大于或等于 8 次的分子作为 PDE4B 抑制剂的筛选目标,应用于中药化学成分数据库的虚拟筛选中,以辨识中药中具有 PDE4B 抑制活性的成分。其中多药效团组合筛选方法,能较好地处理受体活性口袋的柔性对虚拟筛选的影响,有助于更好的从数据库虚拟筛选中获取 PDE4B 亚型选择性抑制剂,相关研究结果还需要进一步体外活性验证其是否具有 PDE4B 抑制活性。

参考文献

- 王晓英, 吴俊芳, 张均田. 选择性磷酸二酯酶抑制剂研究进展. 中国药理学通报, 2000, 16(2):121~124.
- Lagente V, Martin-Chouly C, Boichot E, *et al.* Selective PDE4 inhibitors as potent anti-inflammatory drugs for the treatment of airway diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2005, 100:131~136.
- Robichaud A, Stamatiou PB, Jin C, *et al.* Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens alpha2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioural correlate of emesis. *J Clin Invest*, 2002, 110:1045~1052.
- Muftuoglu Y, Mustata G. Pharmacophore modeling strategies for the development of novel nonsteroidal inhibitors of human aromatase (CYP19). *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20:3050~3064.
- Govek SP, Oshiro G, Anzola JV, *et al.* Water-soluble PDE4 inhibitors for the treatment of dry eye. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20:2928~2932.
- Woodrow MD, Ballantine SP, Barker MD, *et al.* Quinolines as a novel structural class of potent and selective PDE4 inhibitors: Optimisation for inhaled administration. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19:5261~5265.
- Lunniss CJ, Cooper AW, Eldred CD, *et al.* Quinolines as a novel structural class of potent and selective PDE4 inhibitors: optimization for oral administration. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19:1380~1385.
- Hambin JN, Angell TD, Ballantine SP, *et al.* Pyrazolopyridines as a novel structural class of potent and selective PDE4 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18:4237~4241.
- Kranz M, Wall M, Evans B, *et al.* Identification of PDE4B Over 4D subtype-selective inhibitors revealing an unprecedented binding mode. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17:5336~5341.
- Burgin AB, Magnusson OT, Singh J, *et al.* Design of phosphodiesterase 4D (PDE4D) allosteric modulators for enhancing cognition with improved safety. *Nat Biotechnol*, 2010, 28:63~70.
- Wang H, Peng MS, Chen Y, *et al.* Structures of the four subfamilies of phosphodiesterase-4 provide insight into the selectivity of their inhibitors. *Biochem J*, 2007, 408:193~201.
- Card GL, Blasdel L, England BP, *et al.* A family of phosphodiesterase inhibitors discovered by cocrystallography and scaffold-based drug design. *Nat Biotechnol*, 2005, 23:201~207.
- Card GL, England BP, Suzuki Y, *et al.* Structural basis for the activity of drugs that inhibit phosphodiesterases. *Structure*, 2004, 12:2233~2247.
- Xu RX, Rocque WJ, Lambert MH, *et al.* Crystal structures of the catalytic domain of phosphodiesterase 4B complexed with AMP, 8-Br-AMP, and rolipram. *J Mol Biol*, 2004, 337:355~365.
- LigandScout, 3.01. University of Innsbruck: Inte:Ligand GmbH, 2005.
- Wolber G, Langer T. LigandScout 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters. *J Chem Inf Model*, 2005, 45:160~169.
- Krovat EM, Fruhwirth KH, Langer T. Pharmacophore identification, in silico screening, and virtual library design for inhibitors of the human factor Xa. *J Chem Inf Model*, 2005, 45:146~159.
- Accelrys Inc. Catalyst. Version 4.10 Tutorials. San Diego: Accelrys Inc., 2005.
- Osman FG. Pharmacophore perception, development, and use in drug design. California: International University Line, 2000:197~204.
- 杨晔. 抗病毒相关药效团的构建及评价方法研究. 北京:北京中医药大学, 2010:17~18.
- Guiner OF, Henry DR. Pharmacophore perception, development, and use in drug design. California: International University Line, 2000:195~210.
- 许哲军, 程飞雄, 孙宪强, 等. GPCR 配体药效团数据库的构建. 华东理工大学学报(自然科学版), 2011, 37(2):167~174.
- Steindl TM, Schuster D, Laggner C, *et al.* Parallel Screening: A Novel Concept in Pharmacophore Modeling and Virtual Screening. *J Chem Inf Model*, 2006, 46:2146~2157.
- 杨根庆. 磷酸二酯酶 4 与抑制剂作用的模拟分析及重组表达. 重庆:重庆医科大学, 2007.
- 鲍红娟, 张燕玲, 乔延江. 磷酸二酯酶 4 抑制剂药效团模型的构建. 中国医药生物技术, 2008, 3(4):266~272.

Combinatorial Screening of PDE4B Inhibitors based on Multiple Pharmacophores

Wang Yuanming, Zhang Yanling, Qiao Yanjiang

(School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: Seventeen receptor-based pharmacophore models of phosphodiesterase 4B (PDE4B) inhibitors were generated by LigandScout based on seventeen PDE4B receptor-inhibitor complexes. The potential PDE4B selective inhibitors were identified from traditional Chinese medicine (TCM) with the method of combinatorial screening with seventeen models. By re-fitting with the ligand and screening MDL Drug Data Report (MDDR, Version 2007.2), seventeen pharmacophores were evaluated. Based on the screening results of MDDR, hit frequency of molecules was defined as the comprehensive appraisal index of combinatorial screening. And the molecules hit by not less than eight pharmacophores were taken as the screening objects of PDE4B inhibitor. The screening efficiency by the best pharmacophore and combination of multiple pharmacophores was compared. The result showed that the enrichment and percentage of actives in the hit list of combinatorial screening were better than the best pharmacophore screening, which was 38.017 and 47.44%, respectively. The results showed that combinatorial screening method of receptor-based multiple pharmacophores is reliable and contribute to identify the active compounds from TCM. Traditional Chinese Medicine Database (TCMD, Version 2005) was screened with combinatorial screening method of multiple pharmacophores and the results would give guidance for further study of PDE4B inhibitors.

Keywords: Phosphodiesterase 4B, receptor-based pharmacophore, combinatorial screening of multiple pharmacophores, comprehensive appraisal index

(责任编辑 李沙沙 张志华, 责任译审 王 晶)