

· 综述 ·

基于系统生物学的计算机辅助药物设计中药研发新模式

孙冬梅*, 陈玉兴, 曾晓会, 黄丹娥

(广东省中医药工程技术研究院, 广州 510095)

[摘要] 随着人们对疾病的复杂发病机制的认识逐步加深,使得多靶标的药物开发成为一种必然趋势。中药以其多成分、多靶标整体调节的作用特点而受到越来越多的关注。从整体水平上阐明中药的有效物质基础及作用机制,是当前中药研究与开发的关键,而原有研发模式已不能满足深入系统地挖掘中医中药精髓的需求。作者经过大量的文献调研,发现随着系统生物学的快速发展,各种系统生物学技术被广泛应用于中药研发领域,与此同时,计算机辅助药物设计(CADD)技术在中药活性成分筛选、靶标发现、毒性预测、处方作用机制研究等方面也表现出独特优势。系统生物学及计算机辅助药物设计技术的广泛应用,将从整体水平阐明中药作用机制提供新的思路与方法。因此,本文在分析当前中药开发的模式、综述系统生物学新技术和计算机辅助药物设计在中药研究中的作用的基础上,提出一种基于系统生物学技术和计算机辅助药物设计相结合的中药开发新模式,为中医药复杂理论体系研究、中医药现代化提供强有力的工具和手段。

[关键词] 系统生物学; 计算机辅助药物设计; 中药新药; 研究趋势; 研发模式

[中图分类号] Q819 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0223-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170223

New Model Based on Systems Biology of Computer Aided Drug Design for Research and Development of Traditional Chinese Medicine

SUN Dong-mei*, CHEN Yu-xing, ZENG Xiao-hui, HUANG Dan-e

(Guangdong Province Engineering Technology Research Institute of
Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

[Abstract] With the deeply understanding of the disease pathogenesis, particularly the complex ones, multi-target drug design has become a new tendency of drug development. Nowadays, scientists pay more and more attention on traditional Chinese medicine (TCM), due to its overall regulating characteristics of multi-component and multi-targets. Systematic pharmacological evaluation of the active compounds in Chinese herbal formula and the identification of the corresponding drug targets are the critical issues in the modern research of Chinese materia medica and the TCM. However, the current TCM drug development patterns and strategies have no longer meet the demand of TCM development. Literature researchers found that with the rapid development of systems biology, all kinds of systems biology technology is widely used in Chinese medicine research and development. At the same time, CADD technology shows unique advantages in active ingredients selection, target detection, toxicity prediction, and prescription mechanism exposition in traditional Chinese medicine. The wide application of systems biology and CADD technology, will provide new idea to clarify the mechanism of action of TCM. Hence, this manuscript aims to analyze the current TCM development patterns, review the application of systems biology technology, and CADD technology in the field of traditional Chinese medicine research and development. Base on the review and analysis, a new TCM development strategy that combining systems biology and CADD technology

[收稿日期] 20140123(109)

[基金项目] 广东省重大科技专项(2012A080202016);广东省战略性新兴产业核心技术攻关项目(20120822)

[通讯作者] * 孙冬梅,主任中药师,硕士生导师,从事中药化学分析研究,Tel:020-83482683,E-mail:tcmgdp@163.com

was proposed. This proposed strategy will provide a reference approach to study the complicated theoretical system and achieve modernization of TCM.

[Key words] systems biology; computer aided drug design; traditional Chinese medicine; research trends; research and development pattern

随着研究的不断深入,人们越来越认识到大多数疾病是复杂的、多因素、多环节的系统性疾病,而药物对人体的作用是一个复杂的生物网络调节的过程。以“一个药物,一个靶标,一种疾病(one drug, one target, one disease)”为主导的传统新药研发理念受到强烈冲击,难以满足现代疾病谱变化的需求。新药发现难度越来越大,研究者纷纷把目光投向中药及天然药物的研究开发中。当前中药还原分析法和整体法的研究思路具有明显的不可复制性,且难以成为中药创新研究尤其是方剂研究的通用模式。因此,寻求新的思路与手段来推动中药现代化研究势在必行。

系统生物学的整体观和系统论的理论思想与中药研究的思路和方法不谋而合,为解决复杂的方药体系的研究瓶颈带来了希望。目前,国内外已有不少学者将系统生物学技术运用于中医药研究,并取得了较大进展。本文对系统生物学的相关技术发展及其在中医药研发领域中的应用进行综述,并提出基于系统生物学及计算机辅助药物设计的中药研究开发新模式。

1 系统生物学技术在中药研究中的应用

随着人类基因组序列测定工作的完成,人类迎来了各种“组学”,包括基因组学、蛋白质组学、转录组学、代谢组学等技术发展的新时代。生命科学的研究逐渐开始注重从各部位及各层次间相互关系转变为对整体的全面分析,以了解整个复杂的生物系统的变化,系统生物学由此应运而生^[1-3]。

据 2012 年文献调研统计分析结果表明,运用系统生物学中各种“组学”技术研究中医药呈逐年上升趋势,但比例仅占有药用植物学“组学”研究的 4% 左右^[4]。目前可应用于中药开发的系统生物学技术主要有生物芯片技术、蛋白质组学技术、代谢组学技术、网络药理学、网络药理学等^[3,5]。系统生物学技术在中医药学领域中的应用主要体现在“病症”生物标志物的筛选及其标志物;中药的药代动力学-药效动力学研究;药效物质与内源性代谢物的相互网络调节研究;中药处方多组分、多靶标协同作用的研究;中医证候研究;中药鉴定等方面。各项技术在中药研究中的应用情况见表 1。

表 1 系统生物学技术在中药研究中应用情况

新技术	概念	主要应用	典型案例
基因组学 (基因芯片技术)	基因组学是一门对所有基因进行基因组作图(包括遗传图谱、物理图谱和转录本图谱)、核苷酸序列分析、基因定位和基因功能分析的学科 ^[9]	研究中药作用机制 筛选中药有效成分 鉴定中药品种 中药安全性评价 ^[5,10]	Bonham 等 ^[11] 采用 cDNA 芯片分析中药成分 PC-SPES 治疗前列腺癌的作用机制,发现细胞周期调控蛋白、 α 和 β 微管蛋白及雄激素受体的基因可能是 PC-SPES 抗肿瘤活性作用靶标
蛋白质组学 (化学蛋白质组学技术)	蛋白质组学最早于 1994 年首先提出,主要研究蛋白质的结构与功能 ^[12]	中药有效成分筛选 靶蛋白质的发现 中药协同作用机制研究 ^[13]	Dal Piaz 等 ^[14] 采用化学蛋白质组学、SPR 等生物活性分析方法,找到多米尼加鼠尾草二倍半萜的抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的潜在靶标(微管蛋白酪氨酸连接酶)
代谢组学	是一门系统研究了机体新陈代谢的动态过程中,细胞或生物样品的所有代谢物的综合表现的学科 ^[15]	研究中药资源代谢表型 研究中药药物作用机制 中药安全性评价 疾病诊断 ^[16]	采用代谢组学的研究方法,发现了马兜铃酸致肾毒性的代谢机制 ^[17] 、成功揭示了雷公藤甲素肾毒性特征 ^[18] 、中药关木通的肾毒性反应 ^[19] 和鉴定出糖尿病生物标记物 ^[20]
网络生物学的中药药理作用研究	网络生物学主要依赖图论学、信息学及最优化方法等学科建立起来的基因、mRNA、蛋白、代谢物多层次复杂的相互作用网络图	中药处方作用研究 寻找药物靶标	徐筱杰教授 ^[21] 应用分子对接和网络生物学方法,快速筛选出治疗肾病中药中活性成分及其靶标
网络生物学与代谢组学的中药药代动力学	代谢组学,即通过定量描述生物体系受外界物理、化学、环境等刺激或扰动后其内源性代谢物组的变化规律。揭示了生命代谢活动的生物学活动本质	中药药效动力学研究 中医“病症”生物标志物的筛选及其标志物 中药药代动力学研究 药效物质与内源性代谢物的相互网络调节研究	在研究临床常用方剂的用药规律方面,周雪忠等 ^[22] 应用网络分析方法,实现具体病证或核心处方结构知识发现

基因组学、蛋白质组学和代谢组学是中医药研究中应用最为广泛的技术^[4]。这些技术在很大程度上提高了我国中医药研究水平,但由于中医药自身的复杂性,需要建立一套新的中药系统生物学研究体系。为此,严诗楷等^[6]提出了基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系。向铮等^[7]提出了基于网络生物学的中药药理作用机制研究方法。此外,罗国安等^[8]在遵循中医药的特点和规律基础上,提出了中医药系统生物学的两个基本策略:即方证对应的“系统-系统”研究策略和整体表征与局部特征相结合的研究策略。这些策略为开展中医药个体化诊疗的系统生物学基础研究、中医证候的系统生物学基础研究、中药复方药物的系统生物学整体筛选和整体评价研究方面提供了新的思路。

2 计算机辅助药物设计在中药研究中的应用

计算机辅助药物设计(computer aided drug design, CADD)方法是以计算机为工具,应用配体-受体相互作用原理,采用各种理论计算方法和分子构象模拟技术,再根据积累的大量活性化合物构效关系研究成果设计出具有某一药效的先导化合物。CADD大致包括活性位点分析法、数据库搜寻、全新药物设计3种。

同时,CADD也是研究传统中药、阐述中药作用机制、优化开发新中药处方的技术手段,其中分子对接(DOCK)、反向分子对接(INVDOCK)相似度搜索、子结构搜索、药效团搜索、类药性筛选及化学成分毒性预测等技术,对中药及其处方研究具有重要的意义,是科学合理解释传统中药作用机制的重要工具^[23]。CADD不仅可以减少药物筛选的盲目性,减少研究开发时间,还可大大节约研究费用。

CADD在中药的应用主要有以下3方面:①基于中药活性成分的潜在药物靶标的发现与验证;②探讨中药处方多维有效成分、多靶标、多作用模式机制,为中药处方作用机制的研究提供了指导意见,并为处方优化及新处方设计提供依据;③运用ADMET预测系统,预测处方药物在人体中的吸收、分布、代谢、转运及潜在的毒性反应。

中科院上海药物研究所采用INVDOCK技术,为中药提取物蓝雪醌找到了潜在的作用靶标,即烷烃过氧化氢还原酶(AhpC),并初步推测该化合物可作为AhpC抑制剂,用于抗幽门螺旋杆菌和肿瘤^[24]。国家科技项目“中药有效成分群关键技术研究”是将传统中医理论与CADD技术结合进行中药现代化研究的例子。运用正/反分子对接计算机虚拟筛选、化学物质与功效选择关联分析等技术,开展有效成分群辨识、验证,为开展妇科血瘀证方药活性成分与靶标之间的关系研究,提供了中医妇科血瘀相关的中药有效成分群数据库及相关技术平台^[25]。

3 中药研发新趋势

3.1 当前中药研发存在的问题分析 对过去60年药物研发数据的分析结果显示,具有药用价值的新分子实体(New Molecule Entity)的发现所花的代价,随时间呈指数式增长,尽管药物研发投入金额又创新高,FDA批准的新药数量却

继续走低^[26]。从1981~2002年美国FDA批准的1031种新药中,5%是天然产物,23%源于天然产物;另外,据统计,60%的抗癌药和75%抗感染药源于天然产物^[27]。可见,单化合物单靶标的研究模式已经走近了它的极限,新药发现难度越来越大,越来越多的研究者将目光投向了中药及天然药物的研究开发。

目前,中药开发的模式主要有两种,一是还原分析法模式,二是整体法模式。运用这两种模式开发出来的青蒿素^[28]、银杏叶提取物^[29]、茶多酚^[30]、PHY906^[31]等均已获得国际的认可。但是,还原分析法筛选出来的成功例子非常少,且具有明显的不可复制性,不能成为中药创新研究尤其是方剂研究的通用模式。对于药味较多的大复方,采用现有的研究模式很难取得成功,原因主要有:①现有研究模式不能很好的阐明中药处方的作用机制;②处方化学成分复杂,各成分的作用机制不明确,成分与成分之间的关系不清楚;③中药处方体内代谢机制不清。因此,寻找新的技术方法推动中药及复方的物质基础、作用机制等现代化研究势在必行。

3.2 药物设计新趋势 随着人们对疾病发生机制及机体的认识不断加深,逐渐意识到单纯通过抑制某个靶标或通路很难完全防治疾病,尤其是复杂多变的慢性病。近年来,多组分、多靶点、低亲和力和药物研究模式,得到了越来越多的关注^[32]。中医的整体观和辨证论治的理论,以及中药复方多成分、多靶标的综合调节作用,符合现代多靶标药物设计的研究趋势。

系统生物学早已深入到药物开发各个领域当中,如根据“药物-基因-疾病”之间的相互关系网络,建立数学模拟模型,由此产生了BioMAP System, BioMAP Data-base, Connectivity Map, Ingenuity Pathway Analysis, PhysioLab Platform等基于系统生物学的药物研发平台,成为药物研究开发的新策略^[33]。随着系统生物学的快速发展,其相关技术手段及理论思想在中医药研究中得以推广应用,并在西方系统生物学理论的基础上,我国研究学者结合中医药理论特点,提出了基于“系统生物学和网络生物学”^[7]、及基于“整体化学物质组学——整体系统生物学”等的中医药系统生物学理论^[26]。

CADD在新药开发研究特别是先导化合物的发现和优化中发挥着越来越重要的作用。运用CADD方法探讨中药可能的作用机制、筛选活性物质,并寻找作用靶标。将CADD技术应用于中药研究不仅可以弥补动物药理实验方法的缺陷,同时极大提高了科研速度和成功率,因此目前该技术在中药新药开发中受到了极大地重视^[25]。

3.3 基于系统生物学的CADD技术中药研发新模式 生物系统学发展至今,已发展了有利于中药研究的生物芯片技术、生物色谱技术、蛋白质组学、基于网络与代谢组学的中药药代动力学研究等手段。这些技术的出现,使得阐明中药药理作用机制成为可能。与此同时,结合CADD技术手段,根据系统生物学研究结果,寻找中药处方的活性成分或作用靶

标,为中药研究节省更多的人力物力及财力。由此,本文综述系统生物学技术及 CADD 在中药研究中的应用,分析当前中药研究存在的问题,提出一种基于系统生物学的中药开发新模式,即将现代各种系统生物学技术与 CADD 技术相结合,根据研究目的,设计不同的研究方法和策略,如 CADD 技术与生物学靶标活性测试结合研究中药作用机制模式和结合基因芯片技术与 CADD 技术的中药开发模式。

CADD 技术与生物学靶标活性测试结合研究中药作用机制模式,该模式采用分子对接、子结构搜索、药效团搜索、分子动力学模拟等 CADD 技术预测中药处方作用机制,最后结合生物学技术手段验证活性。具体操作流程如下:①收集处方药材所含的化学成分,建立处方药材化学成分结构数据库;②基于疾病发病机制,选择药物靶标,运用分子对接、药效团、分子相似度、子结构检索等技术建立靶标虚拟筛选模型;③将处方药材与所建立的分子对接、药效团、相似度及子结构模型进行匹配,根据匹配度确定潜在活性化合物及其作用靶标;④采用生物学手段进行验证,测试潜在活性成分与靶标之前的活性,最终确定有效成分及作用靶标;⑤阐明处方作用机制。CADD 技术手段的引入,减少了中药处方作用机制研究的盲目性,可为进一步实验验证药物活性成分和作用靶标提供依据。

结合基因芯片技术与 CADD 的中药开发模式具体流程表述如下:①中药处方活性测定(动物水平、细胞水平或者细菌水平);②提取加药后动物、细胞或细菌的总 RNA;③采用基因芯片技术检测用药与不用药实验组基因表达的差异;④根据差异基因找出相应的蛋白或信号通路;⑤收集中药处方所含的化合物成分结构;⑥根据步骤④找出的蛋白,采用计算机辅助药物设计方法,将⑤收集到的化合物与蛋白做分子对接、药效团匹配、动力学模拟,预测与蛋白相互作用的化合物;⑦生物学实验验证化合物与靶标相互作用情况,阐明中药处方有效成分及作用靶标。

采用基因芯片技术检测这一模式,为解决中药有效成分作用靶标的问题提供了一个较为合理可能的解决方案。通过①~④步骤的基因芯片技术分析,可以看出中药处方作用的蛋白或通路,最后⑤~⑦步骤,结合计算机辅助药物设计和生物学的实验验证,确定中药处方中的药效物质基础。

4 展望

现代研究已充分认识到疾病的发生和发展是一个复杂的过程,往往与某个基因、某个蛋白或某条通路发生异常有关,但该基因和蛋白并不是孤立的,而是与机体其他基因、蛋白、通路相联系。因此,选择针对疾病发生的单一靶点的药物最终对于疾病的疗效往往不尽人意,甚至出现相应的毒副作用。中药以其多成分、多靶标、多环节及多层次的作用特点备受研究者的青睐,其研究思路和方法的创新将是中药现代化、国际化的灵魂。

计算机辅助药物设计是连接传统中药理论和现代科学的桥梁,该技术为中药及其复方的研究提供了新的思路和技术支持,并在中药活性物质寻找、靶标筛选等方面发挥了重

要作用。系统生物学作为一门新兴的学科,具有整体观和系统论的独特理论,这一特点与我国中医药整体观思想和辨证论治的理论高度一致。鉴于中医药体系研究的复杂性和整体性,在运用系统生物学及 CADD 相关技术手段研究中药的过程中,应该根据研究的目的,分析各个方法的特点及优势,选择合适的技术方法。本文在综合分析当前药物开发新趋势及中药研发模式的基础上,综述系统生物学技术和 CADD 技术在现代中药研究中的应用,提出一种结合系统生物学技术如基因芯片技术和 CADD 技术的中药开发新模式。

相信随着基因组学、蛋白质组学、代谢组学等系统生物学技术的不断发展,必将在中医药研究开发领域得到广泛应用,并在此基础上逐渐形成一些适合中医药研究开发的中药系统生物学体系,为多靶标的药物设计提供更多的理论指导,为研发出具有自主知识产权、安全高效的中药新药,并阐明中药有效物质基础及其作用机制开拓新的思路和方法,为中医药复杂理论体系研究、中医药现代化提供强有力的工具和系统手段。同时它将为中医和西医在系统生物学的基础上进行整合带来革命性的变化,为人类了解自身以及解决人类疾病和健康的问题带来新的希望。

[参考文献]

- [1] 刘昌孝. 系统生物学与中药现代研究(一)[J]. 天津中医药大学学报, 2006, 25(3):115.
- [2] 徐强,王长亮,李胜. 系统生物学——生命科学的新领域[J]. 研究进展, 2011, 5(26):20.
- [3] Hood L. Systems biology: integrating technology, biology, and computation [J]. Mech Ageing Dev, 2003, 124(1):9.
- [4] Buriani A, Garcia-Bermejo M L, Bosisio E, et al. Omic techniques in systems biology approaches to traditional Chinese medicine research: present and future [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(3):535.
- [5] 武瑞,连学昭. 基因芯片技术在中药研究中的应用[J]. 中兽医医药杂志, 2005(1):21.
- [6] 严诗楷,赵静,窦圣姗,等. 基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系[J]. 中国天然药物, 2009, 7(4):249.
- [7] 向铮,王贤亲,刘婷,等. 基于网络生物学方法的中药药理作用机制研究思考与探索[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(2):146.
- [8] 罗国安,梁琼麟,王义明,等. 中医药系统生物学发展及展望[J]. 中国天然药物, 2009, 7(4):242.
- [9] Yadav S P. The Wholeness in Suffix-omics, -omes, and the Word Om [J]. J Biomol Tech, 2007, 18(5):277.
- [10] 玲胡,劳邵贤. 胃癌前病变 p21ras, c-erbB-2, p53 表达与中医证候的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(2):262.
- [11] 王怀宇,刘陕西. 应用基因芯片研究雄黄对 NB4 细胞

- 的作用[J]. 中国中药杂志,2000, 27(8):600.
- [12] Anderson N L, Anderson N G. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words[J]. Electrophoresis, 1998, 19(11):1853.
- [13] 岳荣彩, 严诗楷, 赵静, 等. 化学蛋白质组学在中药现代化研究中的应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4):502.
- [14] Dal Piaz F V A, Lepore L, Tosco A, et al. Sesterterpenes as tubulin tyrosine ligase inhibitors. First insight of structure-activity relationships and discovery of new lead [J]. J Med Chem, 2009, 52(12):3814.
- [15] Daviss Bennett. Growing pains for metabolomics [J]. The Scientist, 2005, 19(8):25.
- [16] 刘昌孝. 系统生物学与中药现代研究(二)[J]. 天津中医药大学学报, 2006, 25(4):191.
- [17] 中国中药杂志编辑部. 中药不良反应座谈会纪要 [J]. 中国中药杂志, 2000, 28(11):999.
- [18] Chen M, Su M, Zhao L, et al. Metabonomic study of aristolochic acid-induced nephrotoxicity in rats [J]. J Proteome Res, 2006, 5(4):995.
- [19] 赵剑宇, 颜贤忠, 彭双清. 中药关木通的代谢组学研究[J]. 中草药, 2006, 37(5):233.
- [20] Wu T, Yang M, Wei H F, et al. Application of metabolomics in traditional chinese medicine differentiation of deficiency and excess syndromes in patients with diabetes mellitus [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012:968083.
- [21] Wei Z, XiaoHui Q, XiaoJie X, et al. Computational network pharmacological research of Chinese medicinal plants for chronic disease [J]. Sci Sin (Chimica), 2012, 53(11):2337.
- [22] 周雪忠, 刘保延, 王映辉, 等. 复方药物配伍的复杂网络方法研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15:98.
- [23] 陈凯先, 蒋华良, 嵇汝运. 计算机辅助药物设计—原理、方法及运用 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 2000:1.
- [24] Chen J W, Sun C M, Sheng W L et al. Expression analysis of Up-regulated genes responding to plumbagin in escherichia coli [J]. J Bacteriol, 2006, 188(2):456.
- [25] 杨洁, 储平, 熊玉徽, 等. 计算机辅助药物设计在中药现代化中的应用 [J]. 世界临床药物, 2009, 30(10):615.
- [26] Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(12):959.
- [27] Cragg D J, Na G M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 [J]. J Nat Prod, 2012, 75(3):311.
- [28] Liu C X, Peng Y, SONG N N. Challenges in research and development of traditional Chinese medicines [J]. Chinese Herbal Medicines, 2009, 1(1):1.
- [29] Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: chemistry, efficacy, safety, and uses [J]. J Food Sci, 2008, 73(1):R14.
- [30] Wu K M, Dou J, Ghantous H, et al. Birnkrant D: Current regulatory perspectives on genotoxicity testing for botanical drug product development in the USA [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2010, 56(1):1.
- [31] Lam W, Bussom S, Guan F, et al. The four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. Sci Transl Med, 2010, 2(45):45.
- [32] 姜凤超. 多靶点作用药物及其设计 [J]. 药学学报, 2009, 44(3):282.
- [33] 朱小飞, 李电东, 何琪杨. 基于系统生物学的药物研发平台 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(18):1557.

[责任编辑 何希荣]