

· 数据挖掘 ·

## 基于药物靶点从传统中药库中高通量 虚拟筛选 HIV-1 整合酶抑制剂

史海龙<sup>1,2</sup>, 王玉成<sup>1</sup>, 樊莹莹<sup>1</sup>, 龚佳鑫<sup>1</sup>, 郭新荣<sup>1\*</sup>

(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 西北大学生命科学学院, 西安 710069)

**[摘要]** 目的:运用虚拟筛选技术从传统中药数据库(traditional Chinese medicine database platform,TCMSP)中寻找HIV-1整合酶的中药小分子抑制剂。方法:以整合酶与细胞因子 LEDGF/P75 相互作用位点为靶点,运用分子对接技术进行首轮筛选,然后运用 ADME/T 预测进行第二轮筛选,最后基于靶点与药物相互作用位点进行第三轮筛选。结果:以原配体(4-[(5-bromo-4-[[2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,3-thiazolidin-5-ylidene]methyl]-2-ethoxyphenoxy)-methyl]-benzoic acid,D77)为阳性对照,筛选出 2 个类药性良好的天然小分子化合物,二者与 HIV-1 整合酶亲和力及相互作用基团均优于 D77(新型的 HIV-1 整合酶抑制剂),并且确定了它们的中草药来源。结论:成功建立一整套高通量虚拟筛选 HIV-1 整合酶抑制剂的策略,该研究结果可促进从传统中药库中提取、设计以及实验合成新的抗艾滋病药物。

**[关键词]** HIV-1 整合酶抑制剂;虚拟筛选;小分子抑制剂

**[中图分类号]** R914.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)19-0159-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2016190159

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160804.1048.022.html>

**[网络出版时间]** 2016-08-04 10:48

## High-flux Virtual Screening of HIV-1 Integrase Inhibitors from TCMSP Based on Drug Target

SHI Hai-long<sup>1,2\*</sup>, WANG Yu-cheng<sup>1</sup>, FAN Ying-ying<sup>1</sup>, GONG Jia-xin<sup>1</sup>, GUO Xin-rong<sup>1\*</sup>

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China)

**[Abstract]** **Objective:** To search small molecule inhibitors for HIV-1 integrase from traditional Chinese medicine database platform (TCMSP) by using the virtual screening technology. **Method:** The interacting site between HIV-1 integrase and cytokine LEDGF/P75 were taken as target. The molecular docking technology was used for the first round of screening, then the ADME/T prediction was adopted for the second round of screening, and finally the target point and the interacting site were based for the third round of screening. **Result:** The free binding energy of original ligand (4-[(5-bromo-4-[[2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,3-thiazolidin-5-ylidene]methyl]-2-ethoxyphenoxy)-methyl]-benzoic acid, D77) was used as positive control to screen out two natural micro-molecule compounds with good drug likeness. The natural micro-molecule compounds, HIV-1 integrase and interactive persad showed a superior affinity to D77 (a new-type integrase inhibitor). Their sources of traditional Chinese medicine were determined. **Conclusion:** This study successfully established a high-throughput virtual screening strategy for HIV-1 integrase inhibitors, and provides an important reference and theoretical basis for the extraction of anti-AIDS compounds from Chinese herbal medicine and the design of anti-AIDS drugs.

**[Key words]** HIV-1 integrase inhibitor; virtual screening; small molecule inhibitor

**[收稿日期]** 20160126(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81473782);国家级大学生创新创业训练计划项目(201510716494)

**[第一作者]** 史海龙,在读博士,讲师,从事计算机辅助药物设计与分子模拟研究,Tel:15829489958,E-mail:shihailong2006@sohu.com

**[通讯作者]** \*郭新荣,博士,副教授,从事针灸治病基础研究,Tel:18992091424,E-mail:gxr329@126.com

目前,30 多种抗艾滋病药物已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于临床,由此产生了多种药物联合使用的高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)方法。尽管 HAART 方法明显降低了艾滋病患者的死亡率,但由于药物复杂的搭配和服用方法,以及可能产生的严重副作用,更重要的还有病毒的突变及对药物的耐药性等问题<sup>[1-2]</sup>,因而人们迫切需要开发机制新颖、作用更强、安全性更高的抗艾滋病药物。HIV-1 整合酶(HIV-1 integrase)负责艾滋病病毒携带的 DNA 整合至宿主细胞的基因组内,在宿主体内无该酶类似物,是艾滋病病毒基因扩增中的一个不可缺少的关键酶,并且整合酶抑制剂不干扰正常的细胞而获取较高治疗指数,因此 HIV-1 integrase 已成为抗 HIV-1 药物的理想靶点<sup>[3-4]</sup>。

Hare 等<sup>[5]</sup>在 2010 年成功解析了 HIV-1 integrase 与宿主细胞因子 LEDGF/p75 复合物的三维晶体结构,有助于对 HIV-1 integrase 的作用口袋及和药物的结合位点有更深的诠释<sup>[6]</sup>。而传统中药是中华民族在医药领域上千年经验的积累,有着极大的可开发价值。基于以上思考,本研究以 HIV-1 integrase 与 LEDGF/p75 复合物晶体结构中关键作用位点作为药物靶点<sup>[7]</sup>,从海量的传统中药库中高通量虚拟筛选小分子抑制剂,并进一步探索候选药物分子与 integrase 之间的结合模式,以期有助于发现新型抗艾滋病药物的前导物。

## 1 资料与计算方法

蛋白质受体结构预处理及药物毒理学研究采用 Discovery Studio 2.5 软件包,分子结构的绘制及能量优化程序采用 ChemBioOffice 2012 软件包,分子结构显示采用 Pymol-v0.99 软件,受体与配体的相互作用的分析采用 MOE2012 软件包,分子对接采用 AutoDock Vina 软件。所有计算工作均在 HP-Z440 工作站上进行。

**1.1 传统中药的小分子配体库的准备** 传统中药数据库 TCMS<sup>[8]</sup>(<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)收集了来自于《中国药典》(2015 年版一部)499 种草药的组分数据,涵盖 13 144 个分子以及 29 384 个化合物,这些分子数据都是有研究组成员经过数年的手动验证添加的,是世界上最大的非商业中药分子数据库之一。本研究采用 TCMS<sup>[8]</sup>库作为计算机虚拟筛选的配体库,其库中化学分子结构文件需进行预处理,转换为 pdbqt 格式。

**1.2 靶点结构的选择及优化** PDB 数据库

(<http://www.rcsb.org/>)获取 HIV-1 integrase 蛋白结构文件。遴选条件是晶体结构分辨率越小越好,人源型,野生型。最终确定为 2B4J(PDB\_ID 号),为 LEDGF/p75 与 integrase 的共结晶体。进行蛋白结构优化:①原子名称及序号的修正,②不完整氨基酸残基的添加,③水分子的删除,④冗余晶体构象的删除,⑤配体分子的提取。

**1.3 分子对接参数设定** Du 等<sup>[9]</sup>借助分子对接、哺乳动物细胞双杂交、细胞内定位、抗逆转录病毒活性等一系列实验,发现并证实了一种 HIV-1 integrase 抑制剂 D77,其与宿主细胞因子 LEDGF/p75 的 integrase 结合结构域竞争性结合 HIV-1 integrase 催化核心结构域。基于此,针对 D77 与 HIV-1 integrase 催化核心结构域的结合位点进行筛选,扩大筛选范围,不漏掉潜在活性的化合物。具体工作是:①重新将 integrase 催化核心结构域与阳性配体(D77)重新对接;②计算后配体坐标位置与原配体所在坐标位置的均方根偏差(RMSD);③RMSD 为阈值设定为 0.2 nm,以此判断 AutoDock 软件参数是否设置合理<sup>[10]</sup>。Gridbox 设定为 24 × 24 × 24,中心坐标参照蛋白-配体复合物中原配体分子的坐标。经过 30 次重复模拟对接,其有效对接次数为 19 次,RMSD<sub>min</sub> 值为 0.079 nm,结合能最低为 -7.3 kcal·mol<sup>-1</sup>,均值为 -7.0 kcal·mol<sup>-1</sup>,并通过打分函数验证了对接参数的合理性,并可作为筛选 HIV-1 蛋白酶抑制剂的参考。

**1.4 运用分子对接技术进行首轮筛选** 用 AutoDockVina 进行半柔性分子对接计算<sup>[11]</sup>。对接参数设置:以距离靶蛋白原配体每侧 0.75 nm 为界标,其活性位点定义为 1 个八面体结构,其格点盒子大小设定为 24 nm × 24 nm × 24 nm,活性中心设为 -14.685,4.189, -7.387 nm(x, y, z),其余参数均设为默认值。运行虚拟筛选脚本 Vitural Screening.py,将 integrase 催化核心结构域与中药成分库的 13 144 个分子逐一对接计算。参照打分函数对所有分子进行排序,筛选得到结合能低于 -7.3 kcal·mol<sup>-1</sup> 的分子。

**1.5 运用 ADME/T 预测进行第二轮筛选** TCMS<sup>[8]</sup>数据库涵盖了每个分子的 12 个关键药代动力学参数预测值等,以用于活性化合物的筛选,相关参数预测值的算法可从 TCMS<sup>[8]</sup>官网中获取,因篇幅有限,只针对主要参数的算法作简要说明:①口服生物利用度(oral bioavailability,OB)表示一个口服药剂量能够产生药效的百分数,是重要的药代动力学参数。

OB 预测数学模型—OBioabiavil\_1.1 采用支持向量机 (support vector machine, SVM) 方法建立<sup>[12]</sup>。模型构建基于 805 个结构各异的药物或者类药分子, 这些药物和类药分子都有已知的人类口服利用度值, 并且有效整合了药物代谢酶和转运蛋白等信息来预测化合物的 OB。②类药性 (drug-likeness, DL) 评估模块使用了 Tanimoto 参数<sup>[13]</sup>, 见公式 1。

$$f(A, B) = \frac{A \cdot B}{|A|^2 + |B|^2 - A \cdot B} \quad (1)$$

其中, A 是基于 DRAGON 软件 ([http://www.taletе. mi. it/products/DRAGON\\_description.htm](http://www.taletе. mi. it/products/DRAGON_description.htm)) 计算分子描述符, B 是 DrugBank 数据库 (<http://www.drugbank.ca/>) 中所有药物的平均描述符。DL > 0.18 的化合物被认为是具有较高的 DL。阈值确定为 0.18 是因为 DrugBank 数据中的药物平均 DL 为 0.18。③血脑屏障通透性 (blood-brain barrier, BBB) 预测模型是其课题组对先前开发的、基于 190 个结构各异的不同家族的化合物数据的内部 BBB 模型<sup>[14]</sup>做了改进, 使用偏最小二乘判别分析法建立了新的血脑屏障模型。其中, 当化合物 BBB < -0.3 时认为该分子不能穿透血脑屏障 (即 BBB<sup>-</sup>), 而 BBB 处于 [-0.3, +0.3] 区间则被认为具有一定的

渗透性 (BBB<sup>+</sup>), BBB > 0.3 被认为具有较强渗透性 (BBB<sup>+</sup>)。

毒理学预测采用 Accelrys 公司开发的 Discovery Studio 2.5 软件包中的专利化 TOPKAT 模块, 搜集整理含有活性数据的化合物数据库 (毒性和结构均有文献报道支持) 构建总样本, 利用空间多样性子集法将总样本拆分为训练集和测试集, 选用偏最小二乘法 (PLS) 根据训练集构建模型, 针对测试集对以上得到的模型进行评估, 最终构建高质量的定量结构-毒性关系模型 (quantity-structure-toxicity relationship model, QSTR), 以此对各类有机化合物的诸如急性毒性、慢性毒性、诱变性、再生性等毒性性质进行预测, 同时还可以考虑化合物对环境毒性的影响, 大大节省实验的时间和投入。本研究选取 TOPKAT 模块中大鼠口服 LD<sub>50</sub> (rat oral LD<sub>50</sub>), 啮齿动物致癌性 (rodent carcinogenicity), 致突变性 (mutagenicity), 好氧生物降解性能 (aerobic biodegradability) 等方面展开预测。

综上所述, 参照表 1 对 161 个候选小分子化合物进行药代动力学参数及毒理学参数预测第二轮筛选。

表 1 ADME/T 参数建议筛选标准

Table 1 Suggested ADME/T parameter screening criteria

参数	筛选标准	参数	筛选标准
口服生物利用度/%	≥30	肠道吸收率	视情况而定
类药性	≥0.18	潜在毒性	0.00~0.30 (低概率)
相对分子质量/Da	180~480		0.30~0.70 (中等概率)
可旋转单键数	≤10		0.70~1.00 (高概率)
拓扑分子极性表面积/m <sup>2</sup>	≤1.6 × 10 <sup>-18</sup> (可穿透细胞膜)	脂水分配系数	-0.4~5.6

1.6 基于靶点与药物相互作用位点进行第三轮筛选 文献报道, Du 等<sup>[9]</sup>利用分子模拟软件包 Sybyl\_7.0 分析阳性抑制剂 D77 与 HIV-1 integrase 的结合模式, 发现候选化合物与 HIV-1 integrase 活性位点的主要作用力是疏水相互作用, 并且在疏水区发生作用的关键氨基酸残基为 Ala169 (A 链), Ala98 (B 链), Thr174 (A 链), Leu102 (B 链), Gln168 (A 链), His171 (A 链), Thr125 (B 链), Lys127 (B 链), Ala128 (B 链), Trp131 (B 链) 及 Ala129 (B 链)。所有这些残基均围绕在核心氨基酸残基 Glu170 (A 链) 与 Gln95 (B 链) 的周围分布。Gatekeeper 位点的氨基酸残基位于细胞因子 LEDGF/p75 的整合酶结合结构域竞争性位点的活性口袋附近, 它可以控制

小分子抑制剂进入活性口袋。除此之外, 位于活性口袋区氨基酸残基 Glu170 (A 链), Ala169 (A 链) 与候选化合物发生氢键相互作用, 为 NH-N 或 CO-HC 氢键类型。因此位于蛋白活性“口袋”的氨基酸残基 Ala169 (A 链), Ala98 (B 链), Gln95 (B 链), Glu170 (A 链), Thr174 (A 链), Leu102 (B 链), Gln168 (A 链), His171 (A 链), Thr125 (B 链), Lys127 (B 链), Ala128 (B 链), Trp131 (B 链) 及 Ala129 (B 链) 可作为新药设计的靶点关键氨基酸残基。见图 1。

基于上述阳性抑制剂 D77 与 HIV-1 integrase 的相互作用模式, 对第二轮筛选得到的化合物进行聚类分析, 靶点与抑制剂复合物间的氢键及疏水相

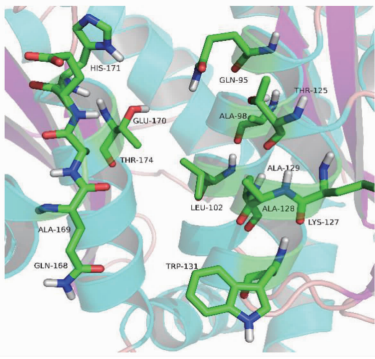


图 1 HIV-1 integrase 的活性部位  
Fig.1 Active site of HIV-1 integrase

相互作用采用 MOE2014 软件分析。候选的 integrase 抑制剂的筛选原则为①结合构象较为相似,②构象

聚集程度高,③氢键及疏水相互作用强度大。最终确定的抑制剂与靶点的分子对接模式采用 Pymol\_v0.99 软件演示。

## 2 结果与讨论

2.1 虚拟筛选结果分析 选取对接结合能不高于  $-8.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  的小分子化合物,共计 161 个,进一步分析 ADME/T 参数得到 55 个 HIV-1 integrase 潜在的小分子抑制剂。最后,基于靶点与药物相互作用位点分析确定 2 个活性抑制剂(分子对接预测结果见表 2,ADME/T 参数预测结果见表 3,其药代动力学参数处于药效活性分子参数区间,并且其毒性参数与阳性小分子抑制剂 D77 具有一定的相似性,因此这 2 个最有希望成为 HIV-1 integrase 抑制剂。

表 2 候选小分子抑制剂的分子对接预测结果

Table 2 Prediction for docking of potential micro-molecule inhibitors

化合物	草药来源	结合能 / $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$	氢键相互作用的基团	疏水相互作用的基团	化学结构式
D77 <sup>1)</sup>	-	-7.3	AlaA169(1), GluA170(1)	AlaB98, ThrA174, GlnB95, LeuB102, GlnA168, HisA171, ThrB125, LysB127, AlaB128, TrpB131, AlaB129	
锦灯笼 (MOL007235)	锦灯笼	-8.7	GluS170(1), AlaA169(1), GlnA168(2)	GlnB95, ThrB125, AlaB128, ThrA174, AlaB129, MetA178, LeuB102, TrpB132, TrpB131, HisA171	
银杏叶 (MOL011588)	银杏叶	-8.0	HisA171(1), GluA170(1), GlnB95(2)	AlaA169, ThrA174, MetA178, GlnA168, TrpB132, TrpB131, AlaB128, AlaB129, AlaB98, LeuB102, ThrB125	

注: <sup>1)</sup> D77 为 4-[ (5-bromo-4-({ [2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,3-thiazolidin-5-ylidene] methyl} -2-ethoxyphenoxy) -methyl] -benzoic acid(表 3 同)。

2.2 HIV-1 integrase 与候选抑制剂的结合模式分析 阳性对照抑制剂 D77 与 HIV-1 integrase 受体形成 2 个氢键,形成 2 个氢键相互作用的残基是 AlaA169 和 GluA170。D77 分别与残基 AlaB98, ThrA174, GlnB95, LeuB102, GlnA168, HisA171, ThrB125, LysB127, AlaB128, TrpB131, AlaB129 等 11 个残基发生疏水相互作用。见图 2。

出 HIV-1 integrase 活性口袋周围有 13 个保守氨基酸(AlaA169, GluA170, AlaB98, ThrA174, GlnB95, LeuB102, GlnA168, HisA171, ThrB125, LysB127, AlaB128, TrpB131, AlaB129)。MOL007235 与受体的 AlaA169, GluA170 及 GlnA168 残基形成 4 个氢键,与受体的 10 个残基发生疏水相互作用,其中 AlaA169, GluA170, GlnA168, GlnB95, ThrB125, AlaB128, ThrA174, AlaB129, LeuB102, TrpB131,

参照 D77 与 HIV-1 integrase 的结合模式,推断

表 3 候选抑制剂的 ADME/T 参数

Table 3 ADME/T parameters of potential inhibitors

化合物	相对分子质量/Da	脂水分配系数	氢键供体数/个	氢键受体数/个	口服生物利用度/%	人类肠道吸收率/ $\text{nm} \cdot \text{s}^{-1}$	类药性	拓扑分子极性表面积/ $\text{m}^2$	可旋转键数/个	致突变	大鼠口服 $\text{LD}_{50}$ / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	好氧生物降解性能	啮齿动物致癌性
D77 <sup>1)</sup>	535.42	4.7	2	8	-	-	-	$1.38 \times 10^{-18}$	11	0.006	10	1.000	0
MOL007235	526.58	0.77	3	10	77.08	-0.98	0.27	$1.57 \times 10^{-18}$	0	0.000	9.8	0.000	0.224
MOL011588	424.44	-0.12	3	10	44.84	-1.59	0.74	$1.49 \times 10^{-18}$	1	0.000	4.2	1.000	0

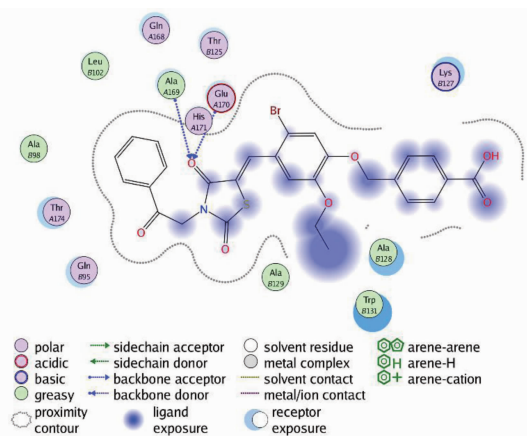


图 2 HIV-1 整合酶与小分子抑制剂 D77 的对接结果

Fig. 2 Docking of HIV-1 integrase and micro-molecule inhibitor D77

HisA171 为 HIV-1 integrase 活性口袋位置的保守残基; MOL011588 与受体的 HisA171, GluA170, GlnB95 残基形成 4 个氢键, 同样与受体的 11 个残基发生疏水相互作用, 其中 AlaA169, ThrA174, GlnA168, TrpB131, AlaB128, AlaB129, AlaB98, LeuB102, ThrB125 为 HIV-1 integrase 活性口袋位置的保守残基(表 2, 图 3, 4)。基于 HIV-1 integrase 活性口袋的保守氨基酸分析, 可以推断候选抑制剂不仅与 10 个以上的保守氨基酸残基发生氢键及疏水作用, 而且 MOL007235, MOL011588 还与氨基酸残基 MetA178, TrpB132 均发生疏水相互作用。

进一步分析发现候选 HIV-1 integrase 抑制剂 MOL007235, MOL011588 均与活性口袋氨基酸残基产生更多的氢键相互作用, 其表面结构特征均含有 10 个易于形成疏水相互的基团, 更倾向与 integrase 活性位点形成相互作用, 并且与 D77 与 integrase 的结合模式具有一定的相似性。因此推断 D77 与 integrase 受体的结合力弱于这两个候选抑制剂, 候选抑制剂的结合能更低, 稳定性更好。这与 AutoDock Vina 分子对接计算的理论受体配体之间的理论结合能结果相吻合(表 2)。

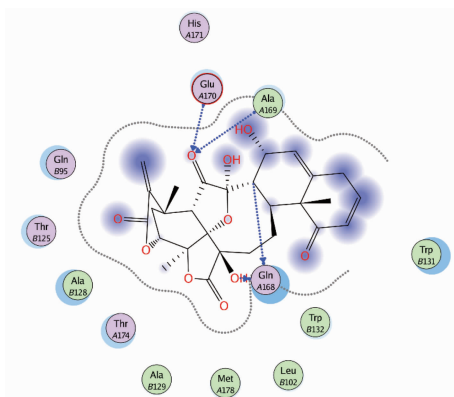


图 3 HIV-1 整合酶与 MOL007235 的分子对接相互作用

Fig. 3 Molecular docking interaction between HIV-1 integrase and MOL007235

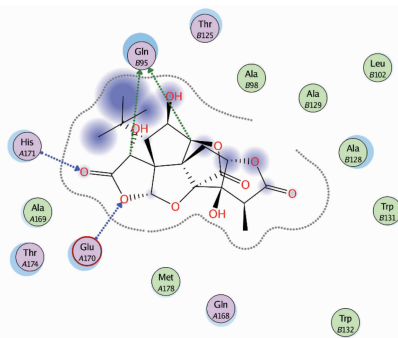


图 4 HIV-1 整合酶与 MOL011588 的分子对接相互作用

Fig. 4 Molecular docking interaction between HIV-1 integrase and MOL011588

### 3 结论

本研究对传统中药数据库中涵盖的中药化学成分进行发掘整理, 建立含有 13 144 个小分子化合物的配体库, 以 HIV-1 integrase 为靶点, 运用分子对接技术进行首轮筛选, 然后运用 ADME/T 预测进行第二轮筛选, 最后基于靶点与药物相互作用位点进行第三轮筛选, 最终得到 2 个 DL 良好的天然小分子化合物, 它们与 integrase 亲和力及相互作用基团均优于 D77, 并且确定了他们的中草药来源。AutoDock 对接计算结果说明, 2 个候选抑制剂与靶点 HIV-1 integrase 催化核心结构域均可发生较强

的氢键及疏水相互作用,较容易直接进入靶点活性“口袋”,阻止 HIV-1 整合酶的催化核心结构域无法与宿主细胞因子 LEDGF/p75 的结合结构域正常结合,进一步形成空间位阻效应,导致无法激活其 HIV-1 integrase 激酶活性。本研究有助于从中药材资源库中提取、设计以及实验合成新的 HIV-1 integrase 小分子抑制剂的研发提供有益参考。

[参考文献]

[1] Cane P A, Johnson A P. New developments in HIV drug resistance [J]. J Anti-microb Chemother, 2009, 64 (suppl 1): i37-i40.

[2] Johnson M O, Charlebois E, Morin S F, et al. Perceived adverse effects of antiretroviral therapy [J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29(2): 193-205.

[3] Lutzke R A, Plasterk R H. HIV integrase: a target for drug discovery [J]. Genes Funct, 1997, 1 (5/6): 289-307.

[4] Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy [J]. Rev Med Virol, 2002, 12 (3): 179-193.

[5] Hare S, Gupta S S, Valkov E, et al. Retroviral intasome assembly and inhibition of DNA strand transfer [J]. Nature, 2010, 464(7286): 232-236.

[6] Mcneely M, Hendrix J, Busschots K, et al. *In vitro* DNA tethering of HIV-1 integrase by the transcriptional coactivator LEDGF/p75 [J]. J Mol Biol, 2011, 410 (5): 811-830.

[7] Hu G, Li X, Sun X, et al. Identification of old drugs as

potential inhibitors of HIV-1 integrase-human LEDGF/p75 interaction via molecular docking [J]. J Mol Model, 2012, 18(12): 4995-5003.

[8] Ru J L, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminformatics, 2014, 6: 13.

[9] Du L, Zhao Y, Chen J, et al. D77, one benzoic acid derivative, functions as a novel anti-HIV-1 inhibitor targeting the interaction between integrase and cellular LEDGF/p75 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 375(1): 139-144.

[10] Gohlke H, Hendlich M, Kelce G. Knowledge based scoring function to predict protein ligand interactions [J]. J Mol Biol, 2000, 295(37): 337-356.

[11] Trott O, Arthur J O. 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.

[12] Xu X, Zhang W, Huang C, et al. A Novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. J Mol, 2012, 13(6): 6964-6982.

[13] Yamanishi Y, Kotera M, Kanehisa M, et al. Drug-target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework [J]. Bioinformatics, 2010, 26(12): 1246-1254.

[14] 李兰婷, 李燕, 王永华, 等. 基于分子参数的血脑屏障通透性预测模型 [J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17 (4): 221-228.

[责任编辑 邹晓翠]