

• 综述 •

计算机辅助药物设计在天然产物多靶点 药物研发中的应用

乔连生, 张燕玲*

(北京中医药大学 中药信息工程研究室, 北京 100102)

[摘要] 多靶点药物能同时调节多靶点、调节疾病网络的多个环节, 在获得较高疗效的同时可降低单靶点引起的毒副作用, 是治疗复杂性疾病的理想药物, 因此已成为药物研发的主要方向。而天然产物凭借其结构的多样性、较高的多靶点活性和较小的毒副作用等优势, 是多靶点药物开发的重要来源。计算机辅助药物设计 (computer-aided drug design, CADD) 是常用的多靶点药物研发方法, 其主要包括虚拟筛选和药效团设计。该文对其进行了系统梳理, 探讨了各方法用于天然产物多靶点药物研发的前景与优势。

[关键词] 多靶点; 计算机辅助药物设计; 天然产物; 药效团; 分子对接; 虚拟筛选; 片段搜索; 中药

网络药理学和系统生物学研究表明, 复杂疾病的发生往往与多个靶点有关^[1-2]。多靶点药物能同时调节各靶点, 调节疾病网络的多个环节, 从而达到最佳的治疗效果。因此, 多靶点药物的发现与设计已经成为新药研发的重要研究方向, 其主要研究热点包括癌症、糖尿病、感染性疾病以及心脑血管疾病等复杂性疾病。多靶点药物按照组成成分和作用方式可分为 3 类^[3]。第一类是“多药-多靶点”药物, 其本质是药物的联合治疗, 如蛋白酶抑制剂和逆转录酶抑制剂联合使用治疗艾滋病的鸡尾酒疗法^[4]; 第二类是“多组分-多靶点”药物, 此类药物所含的组份中, 包括有作用于单靶点的化合物和作用于多靶点的化合物, 基于此类药物的研究思路也是现代中药的主要研究思路之一^[5]; 第三类是“单成分-多靶点”药物, 此类药物是严格意义上的多靶点药物, 其具有对多靶点、低亲和力的特性。

2005 年拜耳公司的索拉菲尼是第一个 FDA 批准上市的多靶点药物, 此后多靶点药物的研发进入了一个高速发展的时期。然而, 多靶点药物往往存在不良反应未知、药物作用于多个靶点的有效浓度不相同等问题^[6]。近年来研究表明, 天然产物具有结构的多样性、较高的活性和更低的毒副作用, 且其治疗作用一般都是通过多靶点治疗的途径而实现的^[7], 因此天然产物是获得多靶点药物的重要途径之一^[8], 也是多靶点药物研究的热点方向^[9-10]。

计算机辅助药物设计 (computer-aided drug design,

CADD) 是常用的开发多靶点药物的方法, 其主要又包括虚拟筛选与药效团设计 2 个方法^[11-12]。本文将对基于 CADD 的“单成分-多靶点”药物的发现与设计方法进行系统梳理, 总结各方法的适用性, 为基于天然产物的多靶点药物研发提供技术指导与帮助。

1 虚拟筛选

虚拟筛选是基于小分子数据库开展的活性化合物筛选, 主要包括分子对接、药效团筛选和片段搜索等方法, 其能系统地研究药物的杂范性^[13], 是发现药物多靶点作用的最有效的方法^[14-15]。虚拟筛选的基本研究思路见图 1, 首先建立相关研究靶点的 CADD 模型, 包括药效团模型、分子对接模型或 QSAR 模型等, 通过模型对所建立的化合物库或所要研究的单个化合物进行虚拟筛选, 获得对应的命中化合物组或命中靶点, 多个命中化合物组中的共同命中化合物或能同时命中多个靶点的化合物即为候选的多靶点药物。虚拟筛选能快速高效地从天然产物中挖掘先导化合物, 从而大大加快药物早期研发的速度和准确度^[16-17]。

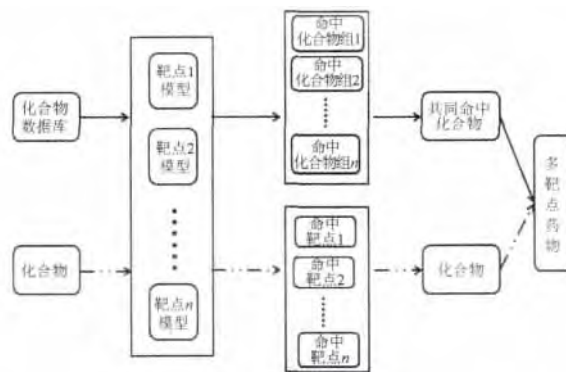


图 1 基于虚拟筛选研发多靶点药物的思路
Fig. 1 Virtual screening strategy for multi-target drug

[收稿日期] 2013-11-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81173522); 教育部大学生创新训练项目 (201310026069); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2011ZX09401-028)

[通信作者] * 张燕玲, 副研究员, 研究方向为中药药物设计与优化, Tel: (010)84738620, E-mail: colleen_zhang@163.com

1.1 基于分子对接的药物筛选 分子对接是将配体分子放置于受体分子的活性位点,寻找其合理的取向和构象,而使配体和受体结合达到化学互补和空间互补的最佳匹配状态。分子对接又包括正向对接与反向对接 2 种形式。其中,正向对接是利用大量的小分子化合物与受体蛋白的三维结构进行对接,筛选出可作用于此靶点的活性化合物,若某一化合物能同时与多个受体匹配,则此化合物即为候选多靶点药物;而反向对接是指将某一特定化合物与多个受体蛋白相结合,从而发现药物的可能作用靶点,此方法是发现药物分子作用靶点的直接方法。

冠心病是由动脉粥样硬化等多种因素引起的复杂性循环系统疾病,其常见药用靶点包括过氧化物酶体增生激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR- γ)、血管紧张素 I 转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 和羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (hydroxymethylglutaryl coenzyme A receptor, HMGCR) 等,开发此类疾病的多靶点药物具有降低毒副作用和整体调节疾病网络各个环节的优势。胡行保等^[18]利用心可舒中的 51 种化合物建立了一个小型数据库,分别利用 AutoDock 和 LibDock 的方法,将 5 个冠心病相关靶点与数据库中的化合物进行分子对接,筛选出可分别作用于 5 个靶点的化合物组,其中的 4 种化合物丹酚酸 A、丹酚酸 C、葛根苷 A 和葛根苷 B 存在于 2 个或 2 个以上化合物组,表明其可作用于 2 个或 2 个以上靶点,是具有潜在冠心病多靶点调节药效的天然产物。

1.2 基于药效团的药物筛选 药效团是指在药物分子中对活性起重要作用的药效特征元素及其空间排列形式,其中药效特征元素可以是药效特征,如氢键受体、氢键供体、疏水基团、芳香基团、正电中心、负电中心等,也可以是活性明确的结构片段。基于药效团的药物筛选是利用特定靶点活性的药效团模型在化合物数据库中进行三维结构筛选,可与之相匹配的化合物具有与药效团相应的潜在靶点活性。若同一化合物被多个药效团模型匹配,则此化合物具有潜在的多靶点活性。此方法与分子对接方法相比,具有计算量小、速度快等优势,但其无法真实的反映药物与受体蛋白的结合方式,假阳性率较高。

环氧化酶和磷酸二酯酶是常用的抗炎药物的作用靶点,其双靶点抑制剂具有更广泛的抗炎药效,罗氟司特作为此类双靶标抑制剂已经批准上市。黄乐艳等^[19]建立了针对环氧化酶和磷酸二酯酶 2 个靶点抑制剂的药效团模型,分别以 2 个药效团为提问结构在已构建的抗炎中药活性化合物数据库中进行搜索,将 2 个搜索结果进行交集,获得了能同时作用于 2 个靶点的中药候选化合物。

1.3 基于片段搜索的药物筛选 片段搜索是指利用分子片段作为提问结构在三维数据库中进行结构搜索。利用该方法进行多靶点药物研发的思路为首先构建分子片段库,从分子片段库中搜索出能选择性作用于多个靶点的具有一定活

性的分子片段,将获得的候选片段进一步组合优化形成更有效的、更大相对分子质量的先导多靶点药物,此方法获得的多靶点药物可以更容易的达到并作用于靶点的结合位点。但由于结合位点的不同,平衡高亲和力、安全性和有效性之间的难度也随之增加,“单成分-多靶点”药物的设计与优化普遍存在此类问题。平衡的方法在于探索和发现协同靶点,使得具有温和活性的多靶点药物也能产生相似或更好的效果^[20]。

基于对抗炎机制的认知,抑制环氧合酶-1、环氧合酶-2 以及脂氧合酶 3 个靶点将有效抑制花生四烯酸代谢途径、减少因单靶点抑制所引起的毒副作用,从而达到整体抗炎的药效。Phaedra 等^[21]利用基于片段的药物设计方法开发了作用于 3 个靶点的多靶点抗炎药物。首先,构建包含 4 200 个相对分子质量小于 200 Da 的分子片段的数据库,通过分子对接的方法获得了高活性的、同时作用于 3 个靶点的抑制片段,最终发现了噻唑环是最有效的 3 个靶点的抑制片段,并以噻唑环为新化合物的骨架进行了新型多靶点抗炎抑制剂的设计研究。

哮喘是常见的呼吸道炎症疾病,常见的抗哮喘药物的作用靶点包括 β_2 肾上腺素受体、组胺 H1 受体和钙激活的钾离子通道蛋白 α_1 受体等。本课题组^[22]从已知的具有明确抗哮喘活性的西药化合物出发,提取其结构片段和功能片段,利用片段搜索技术和相似性搜索技术成功获得了能分别作用于 8 个靶点的来源于 39 个常用中药中的 72 个中药活性成分,其中包括多个能作用于多靶点的活性分子。同时本研究进行了多靶点整体治疗方剂的组方设计,针对寒哮和热哮 2 个证型,分别获得了 1 个多靶点效应方剂。

1.4 基于组合方法的虚拟筛选 如上文所述,基于分子对接的虚拟筛选具有特异性高、能直观的观察配体分子与受体分子之间的结合关系等优势,基于药效团和分子片段的虚拟筛选具有快速高效等优势;同时研究人员已经开发了更多的虚拟筛选方法,包括相似性搜索、片段搜索、QSAR 等,这些方法正在或将会被应用于多靶点药物的研发^[23-24]。因此将多个技术进行有效组合,如首先利用药效团的虚拟筛选快速获得大量多靶点候选化合物,在此基础上利用分子对接进行特异性的筛选,提高了筛选的效率和准确率,是一种优势互补的多靶点药物筛选方法。

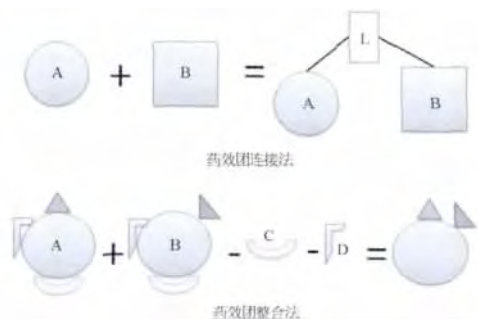
Thomas M Ehrman 等^[25]利用药效团辅助的分子对接方法,筛选了作用于 4 个抗炎靶点的中药。首先,利用 PDB 数据库中靶点的“受体-配体”复合物晶体所构建的药效团模型进行中药来源化合物的筛选,并在此基础上开展分子对接和打分函数评价,获得了能同时作用于 3 个靶点的 12 种化合物,研究结果证明了从中药获得多靶点药物的良好前景。

盛春泉等^[26-27]利用正向分子对接和相似性搜索方法,获得了作用于拓扑异构酶 I 和拓扑异构酶 II 的具有抗癌活性的双靶点候选药物。首先,通过正向对接的方法,获得了具

有拓朴异构酶 I 抑制活性的来源于中药吴茱萸的吴茱萸碱作为先导化合物。通过对先导化合物进行结构修饰、生物活性测定和构效关系研究,获得了一系列吴茱萸碱衍生物。随后通过相似性搜索技术和分子对接技术,发现了其中 4 个衍生物同时具有拓朴异构酶 II 抑制活性,从而最终确定了其具有双靶点的作用活性,具有较高的抗癌活性。

2 药效团设计

药效团设计是在活性化合物的药效特征或药效片段的基础上,通过药效团连接法或整合法保留有效的药效特征、去除引起不良反应的药效特征和无效特征,从而设计以获得多靶点药物的方法。药效团设计可以是基于药效片段的先导化合物的设计,也可以是基于药效特征的先导化合物的优化,还可以是在设计多靶点药效团的基础上开展虚拟筛选研究(图 2)。与直接通过虚拟筛选获得的多靶点先导化合物相比,该方法有助于进一步结合结构修饰以提高药物对各靶点的活性,可以从源头改善化合物的对靶点作用不均等问题。



A, B. 作用于不同靶点的化合物; L. 连接基因; C. 无效特征; D. 引起毒副作用的药效特征。

图 2 药效团设计思路

Fig. 2 Pharmacophore design strategy

2.1 药效团连接法 药效团连接法是将分别作用于 2 个或多个靶点的药效团或药效片段直接或间接连接,通过虚拟筛选或结构优化,最终形成一个新的能作用多个靶点的药物分子。根据连接后的药物分子在体内的作用方式不同,可分为裂解型与非裂解型 2 种。裂解型药物在体内代谢过程中,会裂解成为 2 个或多个分子,分别作用于 2 个或多个靶点。非裂解型药物在体内代谢过程中不会分解,以整个分子的形式作用于多个靶点。药效团连接法相比于药效团整合法的优势在于较为容易的使药物获得多靶点特性,但通常药效团连接法仅能连接 2 个药效基团,若连接更多的药效基团则会使药物分子的相对分子质量过大,成药性降低^[28]。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病机制尚不明确,但目前常用的治疗 AD 的靶点包括乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE)、组胺 H3 受体以及 β -分泌酶

(β -amyloid precursor enzyme-1, BACE1), 研究发现 AChE/BACE1/H3 多重抑制剂可能具有协同疗效。Leurs R 等通过 H3 受体拮抗剂构效关系研究发现其中心环和碱性中心为其关键活性片段^[29], 黄文海等^[30] 分别用 BACE1 抑制剂的氨基杂环片段和 AChE 抑制剂苯基吡咯烷片段代表了 H3 受体拮抗剂的中心环和碱性中心,形成了通过连接链连接 2 个药效片段的能作用于 3 个靶点的先导化合物库;并在此基础上,利用 BACE1 药效团模型和 AChE 分子对接模型进一步进行了活性化合物筛选,获得了类药性好、结构新颖、可作用于 3 个靶点的药物分子。

王鹏龙等^[31] 利用具有抗肿瘤活性的十全大补丸制剂中的川芎嗪分子和胆汁酸类分子组进行直接连接,通过 MTT 测试和 CAM 分析,初步获得了 2 个具有较好的抗恶性增殖和抑制血管增生的多效应、低毒性的新型抗癌制剂。其设计思路与本文所论述的药效团连接法相同,展示了从中药获得多靶点药物的良好前景,若在此基础上利用 CADD 方法从多靶点层面评价药物的多效应,将更有针对性研发多靶点药物。

2.2 药效团整合法 当多个靶点的活性药物在相同的三维空间中具有相同的药效特征或共用相同分子片段时,可使用药效团融合法,即将相同的药效特征或分子片段保留,将不同的药效特征或分子片段进行有选择的保留和剔除,从而获得多靶点药物分子。该方法对初始活性药物的结构特征要求较高,但却能形成相对分子质量较小的多靶点药物,成药性较高,因此是较理想的基于药效团设计多靶点药物的研究思路。

郭彦伸等分别建立了多巴胺 D2 受体 (dopamine D2 receptor, DRD2) 拮抗剂的药效团模型 A 和 5-羟色胺 (serotonin-2A, 5-HT2A) 受体拮抗剂的药效团模型 B,定性地比较 2 种药效特征的异同点,发现二者的药效团模型具有很大的相似性,可以指导设计作用于双靶点的药物。同时,为了规避药物拮抗 α 1A 肾上腺素受体 (α 1A-adrenergic receptors α 1A-AR) 和阻断人类 ether-à-go-go 相关基因 (human ether-à-go-go related gene, hERG) 钾离子通道而产生心脏疾病的风险,在已建立的 α 1A 肾上腺素受体拮抗剂药效团模型 C 和 hERG 钾离子通道阻断剂的药效团模型 D 的指导下,在上述双靶点药物中剔除了与 2 个药效团相同的部分药效特征,在药物设计阶段规避了诱发心脏疾病的毒副作用,最后提出了作用于双靶点的安全可靠的药物的设计思路^[32]。

3 讨论与展望

本文针对基于虚拟筛选和药效团设计的 CADD 方法进行了概述,并总结了部分已开展的天然产物多靶点药物研究案例。基于 CADD 方法开展天然产物的多靶点药物研究具有快速、高效等优势,但其也会存在筛选结果与药理实验发生矛盾的情况,可能出现此类现象的主要原因在于化合物的药代动力学差异,因此需要结合相关的多靶点药物研究实验

技术以提高研发成功率。目前,其与高通量/高内涵筛选、多靶点 miRNA 反义核苷酸技术、表面等离子共振技术和多维液相色谱-质谱联用技术等试验方法的有机结合可有效提高多靶点药物研发的成功率^[33]。

从天然产物中获得多靶点药物具有结构新颖、高效低毒等优势^[34],而文献研究结果表明现阶段天然产物多靶点药物研究中多集中于从中药发现先导化合物。中药作为天然产物的重要组成部分之一,具有几千年的用药经验及临床数据,其药效明确、显著,有助于开展有指导的多靶点药物发现。此外,中药化学成分分离、纯化与结构鉴定已形成较为成熟的技术体系,提供了大量中药活性化合物的结构,为基于 CADD 方法开展多靶点药物设计提供了数据基础。因此,从中药活性化合物中发现多靶点的先导化合物将具有更大的优势。

此外,目前多靶点药物设计思路主要是对目标靶标有针对性的设计药物;而中药作用具有多成分-多靶点-多通路的调整整合作用,如能进一步结合系统生物学^[35-36]和网络药理学方法^[37],从而发现中药药效物质的新药物靶标、发现其协同作用机制,可为多靶点药物研发提供一条从已知药效成分出发、进行直接多靶点药物设计的研究思路。

[参考文献]

[1] Zimmermann G R, Lehar J, Keith C T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(1): 34.

[2] Yildirim M A, Goh K I, Cusick M E, et al. Drug-target network [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1119.

[3] Giordano S, Petrelli A. From single-to multi-target drugs in cancer therapy: when aspecificity becomes an advantage [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(5): 422.

[4] De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(4): 307.

[5] Xinjun L, Shijing S. Study of combination methods for formula composition of Chinese herbal medicines and their components [J]. *J Chin Integ Med*, 2009, 7(7): 601.

[6] 郭宗儒. 药物设计策略[M]. 北京:科学出版社, 2012: 208.

[7] Yang J. Application of computer-aided drug design to traditional Chinese medicine [J]. *Int J Org Chem*, 2013, 3:1.

[8] 张寿德. 计算机技术在天然产物结构和活性研究中的应用[D]. 上海:上海交通大学, 2012.

[9] Newman D J, Cragg 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.

[10] Newman D J, Giddings L A. Natural products as leads to antitumor drugs [J]. *Phytochem Rev*, 2014, 13:123.

[11] Morphy R, Rankovic Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(21): 6523.

[12] Liu X, Zhu F, H Ma X, et al. Predicting targeted polypharmacology for drug repositioning and multi-target drug discovery [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(13): 1646.

[13] 郭宗儒. 药物的杂泛性[J]. *药学报*, 2011, 46(4): 361.

[14] Koutsoukas A, Simms B, Kirchmair J, et al. From in silico target prediction to multi-target drug design: current databases, methods and applications [J]. *J Proteomics*, 2011, 74(12): 2554.

[15] Ma X H, Shi Z, Tan C, et al. In-silico approaches to multi-target drug discovery [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(5): 739.

[16] Schneider G. Virtual screening: an endless staircase? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(4): 273.

[17] Rollinger J M, Stuppner H, Langer T. Virtual screening for the discovery of bioactive natural products [J]. *Prog Drug Res*, 2008, 65: 211.

[18] 胡衍保, 彭静波, 顾硕, 等. 复方心可舒治疗冠心病多靶点作用的分子对接 [J]. *物理化学学报*, 2012, 28(5): 1257.

[19] 黄乐艳, 姜晓峰. 基于受体的抗炎药物药效团模型构建及应用研究 [J]. *海峡药学*, 2012, 24(3): 80.

[20] Morphy R, Rankovic Z. The physicochemical challenges of designing multiple ligands [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(16): 4961.

[21] Eleftheriou P, Geronikaki A, Hadjipavlou-Litina D, et al. Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 47: 111.

[22] 乔连生, 郭亦然, 张燕玲. 基于片段搜索和相似性搜索的抗哮喘中药发现研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(12): 310.

[23] Cramer R D, Cruz P, Stahl G, et al. Virtual screening for r-groups, including predicted pIC50 contributions, within large structural databases, using topomer CoMFA [J]. *J Chem Inf Mod*, 2008, 48(11): 2180.

[24] Holliday J D, Willett P, Xiang H. Interactions between weighting scheme and similarity coefficient in similarity-based virtual screening [J]. *Int J Chemoinform Chem Engin (IJCCCE)*, 2012, 2(2): 28.

[25] Ehrman T M, Barlow D J, Hylands P J. In silico search for multi-target anti-inflammatories in Chinese herbs and formulas [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 18(6): 2204.

[26] Dong G, Sheng C, Wang S, et al. Selection of evodiamine as a novel topoisomerase I inhibitor by structure-based virtual screening and hit optimization of evodiamine derivatives as antitumor agents [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(21): 7521.

[27] Dong G, Wang S, Miao Z, et al. New tricks for an old natural product: discovery of highly potent evodiamine derivatives as novel antitumor agents by systemic structure-activity relationship analysis and biological evaluations [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(17): 7593.

[28] Keller T H, Pichota A, Yin Z. A practical view of 'druggability' [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2006, 10(4): 357.

- [29] Leurs R , Bakker R A , Timmerman H , et al. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs [J]. *Nat Rev Drug Disc* , 2005 , 4 (2) : 107.
- [30] Huang W , Tang L , Shi Y , et al. Searching for the multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease: discovery of quinoxaline-based hybrid compounds with AChE , H3R and BACE1 inhibitory activities [J]. *Bioorg Med Chem* , 2011 , 19 (23) : 7158.
- [31] Wang P , She G , Yang Y , et al. Synthesis and biological evaluation of new ligustrazine derivatives as anti-tumor agents [J]. *Molecules* , 2012 , 17 (5) : 4972.
- [32] 郭彦伸 , 郭宗儒. 双重作用的多巴胺 D2/5-HT2A 受体拮抗剂比较药效团分析 [J]. *药学报* , 2009 , 44 (3) : 314.
- [33] 刘少强 , 铁璐 , 李学军. 多靶点药物研究新技术及其应用进展 [J]. *Acta Neuropharm* , 2011 , 1 (4) : 48.
- [34] Sheng H , Sun H. Synthesis , biology and clinical significance of pentacyclic triterpenes: a multi-target approach to prevention and treatment of metabolic and vascular diseases [J]. *Nat Prod Rep* , 2011 , 28 (3) : 543.
- [35] Schratzenholz A , Soskic V. What does systems biology mean for drug development [J]. *Curr Med Chem* , 2008 , 15 (15) : 1520.
- [36] 赵静 , 张卫东. 基于系统生物学的多靶点及多组分药物研究的进展 [J]. *中国药学杂志* , 2010 , 45 (15) : 1121.
- [37] 吴磊宏 , 高秀梅 , 王林丽 等. 附子多成分作用靶点预测及网络药理学研究 [J]. *中国中药杂志* , 2011 , 36 (21) : 2907.

Application of CADD on multi-target drug R&D in natural products

QIAO Lian-sheng , ZHANG Yan-ling *

(*Research Center of Traditional Chinese Medicine-information Engineering ,
Beijing University of Chinese Medicine , Beijing 100102 , China*)

[Abstract] Multi-target drugs can simultaneously adjust multiple links of the disease network. Despite the higher efficacy and lower toxicity caused by single targets , multi-target drugs become ideal drugs for treating complicated diseases as well the main direction of drug R & D. By virtue of their structural diversity , higher multi-target activity and lower toxicity , natural products become an important source for developing multi-target drugs. Computer-aided drug design (CADD) is a commonly used multi-target drug R&D method , which mainly includes virtual screening and pharmacophore design. In this paper , the authors made a systematical analysis and discussed the prospects and advantages of various methods for multi-target drug R&D with natural products.

[Key words] multiple target; computer-aided drug design; natural product; pharmacophore; docking; virtual screening; fragment search; traditional Chinese medicine

doi:10.4268/cjcm20141101

[责任编辑 张宁宁]