

内皮素受体 A 拮抗剂药效团模型的建立*

□张燕玲 杨 晔 杨 珍 乔延江**

(北京中医药大学中药信息工程研究中心/北京市中药基础与新药研发重点实验室 北京 100102)

摘要:目的:构建内皮素受体 A(Endothelins A Receptor, ETA)的拮抗剂药效团模型,用以搜索中草药数据库,寻找中药 ETA 受体拮抗剂。方法:以对鼠主动脉平滑肌细胞的内皮素受体 A 有抑制作用的 36 个化合物为研究对象,分别利用 HipHop 定性药效团模型和 HypoGen 定量药效团模型构建方法,建立 ETA 受体拮抗剂药效团模型,利用数据库搜索方法对药效团模型进行优劣评判。并用所获得的最优定性和定量药效团模型对中药化学成分数据库进行筛选。结果:获得最优定性药效团模型具有以下 6 个特征:1 个芳环基团、1 个负离子基团、3 个疏水基团及 1 个氢键受体,其综合评判指数 CAI 值为 103.94。最优定量药效团模型具有以下 6 个特征:1 个芳环基团、1 个负离子基团、2 个疏水基团、1 个氢键受体以及 1 个排除体积,其综合评判指数 CAI 值为 45.96,表明所构建动物模型具有一定的可靠性,且利用定量药效团模型筛选中药化学成分数据库命中 16 个化学成分。结论:本文所构建的定性和定量药效团模型筛选效率较高,可分别开展活性化合物筛选和活性预测研究,有助于指导发现中药 ETA 受体拮抗剂。

关键词:内皮素受体 A 定性药效团 定量药效团

doi: 10.11842/wst.2013.03.023 中图分类号:Q93-93 文献标识码:A

内皮素是一种含有 21 个氨基酸的多肽^[1],由 Yanagisawa 等^[2]于 1988 年从猪的主动脉内皮细胞培养液中分离得到,主要包含 ET-1、ET-2、ET-3 三种类型,其中 ET-1 的生物活性最强。当内皮素与细胞或组织的内皮素受体 ET_A 和 ET_B 结合时会引起血管的收缩^[3]。文献报道^[4-6]高血压、心肌梗塞、血管痉挛、急慢性肾衰、充血性心衰、缺血性休克、病毒性心肌炎等疾病的发生导致内皮素水平的增高。目前市场

上的 ET_A 受体拮抗剂的生物利用度较低且代谢稳定性较差^[7],因此寻找潜在的新型高活性 ET_A 受体拮抗剂具有重要的意义。本文分别利用定性和定量药效团模型构建技术,构建 ET_A 受体拮抗剂药效团模型,旨在获得筛选效率较高、且可进行活性定量预测的药效团模型,从而指导 ET_A 受体拮抗剂新药研发。

一、材料与方

1. 样本集化合物

本文利用 Catalyst 平台中的 HipHop 定型模型

收稿日期:2012-09-12

修回日期:2013-06-06

* 科学技术部国家科技支撑计划(2008BAI51B01):中药有效成分群辨识研究,负责人:张宏桂;北京中医药大学自主课题(2011-JDJS-11):基于药效学及功效网络的复方参仙冰组方优化研究,负责人:马群;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,主要研究方向:中药信息学。

构建方法和 HypoGen 定量模型构建方法构建 ET_A 受体拮抗剂药效团模型。其中, HipHop 定性模型要求训练集分子活性较高, 结构差异较大; HypoGen 定量模型需训练集活性值平均分布于 4 个数量级以上, 且结构差异性较大^[8,9]。本文试验样本来源于 MDDR 数据库及文献报道^[10,11]中对鼠主动脉平滑肌细胞的内皮素受体 A 有抑制作用的 36 个化合物, 活性范围为 0.04~67 000 nM, 主要包括 3 种母核, 将这 36 个 ETA 受体拮抗剂随机分为 2 组, 各 18 个化合物, 其中训练集和测试集化合物的活性及结构

分别见表 1、表 2, 此外 HipHop 定型模型构建的训练集样本为活性最高的 1、2、3、7、13、18、25、30、31 号化合物。

2. 实验方法

(1) 化合物前处理。

利用 Catalyst 系统中的 Best Quality 模式对所构建的分子进行处理, 得到一系列的低能构象(其中能量间隔为 83.74 kJ·mol⁻¹, 最大构象数目为 250 个)。利用 Catalyst 系统对化合物药效特征进行识别, 化合物药效特征包括: 氢键受体(Hydrogen bond

表 1 训练集中 ETA 受体拮抗剂结构和活性值

母核结构	化合物	R1	R2	R3	R4	IC ₅₀ (nmol·L ⁻¹)
	1			-COOH		0.04
	2			-COOH		0.5
	3			-COOH		0.78
	4			-COOH		3.9
	5			-COOH		14
	6			-COOH		45.3

续表 1

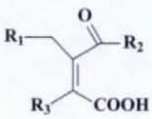
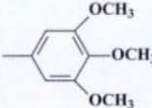
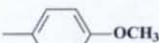
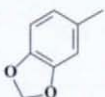

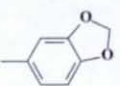
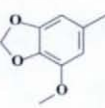
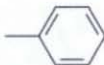
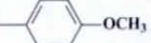
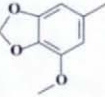
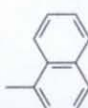
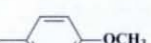
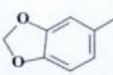
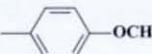
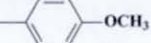
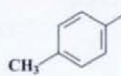
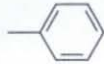
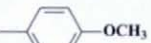
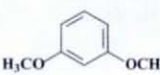
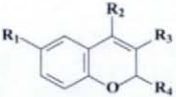
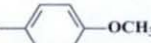
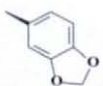
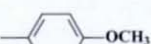
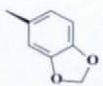
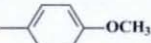
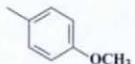

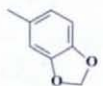
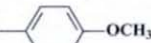
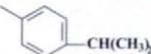
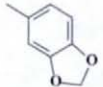
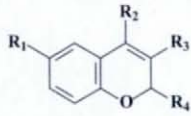
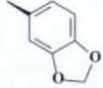
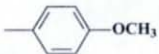
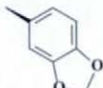
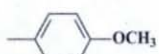
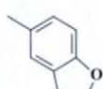
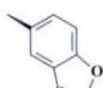
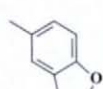
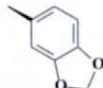
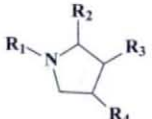
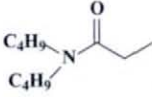
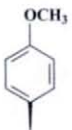

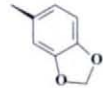
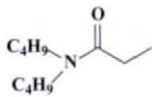
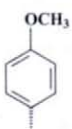

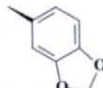
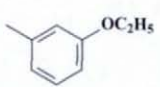
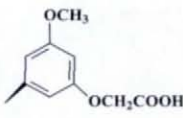

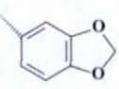
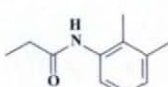
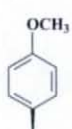

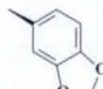
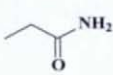
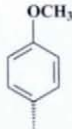

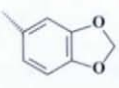
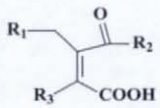
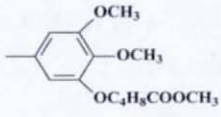
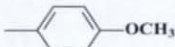
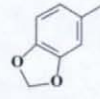
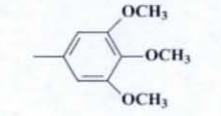
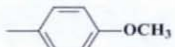
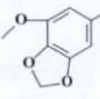
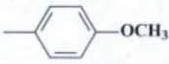
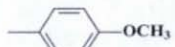
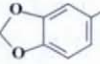
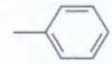
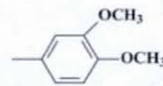
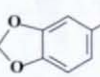
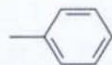
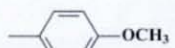
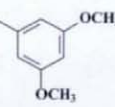
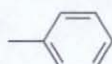
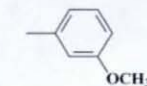
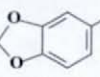
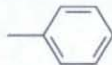
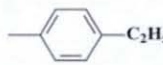
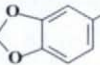
母核结构	化合物	R1	R2	R3	R4	IC ₅₀ (nmol·L ⁻¹)	
	7					0.12	
	8					3.5	
	9					6.7	
	10					14	
	11					570	
	12					300	
		13	$-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{COOH}$		0.19
		14	$-\text{OC}_2\text{H}_5$		$-\text{COOH}$		3.8
		15	$-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{COOH}$		35
		16	H		$-\text{COOH}$		780
		17	$-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$		$-\text{COOH}$		1200
		18	H	H	$-\text{COOH}$		67000

表 2 测试集中 ETA 受体拮抗剂结构和活性值

母核结构	化合物	R1	R2	R3	R4	IC ₅₀ (nmol·L ⁻¹)
	19	—OCH(CH ₃) ₂	—C ₄ H ₉	—COOH		0.42
	20	—OCH(CH ₃) ₂		—COOH		1.3
	21	H		—COOH		86
	22	—OCH(CH ₃) ₂	H	—COOH		240
	23	—OCH(CH ₃) ₂	—C ₄ H ₉	—CONH ₂		410
	24	—OCH(CH ₃) ₂	H	—COOH		1600
	25					0.31
	26					4.62
	27					5.4
	28					16
	29					2030

续表 2

母核结构	化合物	R1	R2	R3	R4	IC ₅₀ (nmol·L ⁻¹)
	30					0.05
	31					0.5
	32					1.8
	33					11
	34					46
	35					500
	36					630

acceptor ,A)、脂性氢键受体(Hydrogen bond acceptor lipid ,ALi)、氢键给体(Hydrogen bond donor ,D)、疏水基团(Hydrophobic region ,H)、脂性疏水基团(Hydrophobic aliphatic region ,Hal)、芳香疏水基团(Hydrophobic aromatic region ,Har)、负电荷基团(Negative charge ,N)、负离子基团(Negative ionizable ,NI)、正电荷基团(Positive charge ,P)、正离子基团(Positive ionizable ,PI)、芳环基团(Ring aromatic ,R)等。

(2) HipHop 药效团模型的建立。

HipHop 算法根据训练集中活性化合物的三维空间排布产生共同的化学特征^[12]。将活性最高的 1 号和 12 号分子的 Principal 值设定为 2 ,MaxOmitFit 值设定为 0 ,其他化合物的 Principal 和 MaxOmitFit 值均设为 1 ,其他参数均使用默认值。考虑到训练集分子均有药效特征“负离子基团(NI)” ,因此计算药效团模型时将负离子基团(NI)的数目设定为 1~5 ,

氢键受体(A)和疏水基团(H)设定为 0~5。

(3) HypoGen 药效团模型的建立。

HypoGen 算法可以根据一组有较大活性差异的化合物构建具有定量构效关系的药效团模型^[13]。根据药效特征分析结果 ,将氢键受体(A)、芳环基团(R)、负离子基团(NI)的药效特征设为 1~5 ,将表征配体空间约束形式的排除体积(Excluded Volumes ,EV)设为 1。除以上参数外 ,其他参数均使用默认值。设置参数结束后 ,利用 HypoRefine 模块 ,在 95% 以上的置信区间计算得到所识别确定的 10 个得分最高的药效团模型。

(4) 药效团模型优劣评价。

图 1 是药效团搜索药效团数据库各指标结果的示意图 ,其中 ,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 ,Ha 表示药效团模型搜索数据库 A 命中得到的活性化合物数目 ,Ht 表示药效团搜索数据库 D 命中的所有化合

物的数目。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。

活性化合物有效命中率 $A\%=(Ha/A)\times 100$ 公式(1)

辨识有效性指数 公式(2)

综合评价指数 CAI(Comprehensive Appraisal Index) $=N\times A\%$

(5)数据库搜索。

利用较优药效团模型作为提问结构,选取“Fast Flexible Database Search”模式对中药化学成分数据库(Traditional Chinese Medicine Database,TCMD 2009)中存储多个构象的化合物依次进行匹配,寻找与药效团完全匹配的化合物。分析搜索结果,去除候选化合物中有三项以上不符合类药5规则的化合物,用“Best fit/Compare”模式计算化合物和药效团匹配的 Fit 值,或预测筛选化合物的活性值,结合药理实验报道结果,分析命中化合物的合理性。

二、结果与讨论

1. HipHop 药效团模型

计算得到的 10 个得分较高的药效团模型均有 6 个药效特征,经系统聚类分析(Hierarchical cluster analysis,HCA)可知,第 1 类为 1、2、7、8、9 号药效团,其药效特征为 NI H H H A A;第 2 类为 3~6 号药效团,其药效特征为 R NI H H H A;第 3 类为 10 号药效团,其药效特征为 NI H H H H A。10 个药效团模型的输出及数据库搜索,结果见表 3(其中 D=177 981,A=100)。

由表 3 可知,CAI 和 N 值最高的 6 号药效团模型具有 6 个药效特征,分别是 1 个芳环基团(R),1

个负离子基团(NI),3 个疏水基团(H)以及 1 个氢键受体(A),是 HipHop 算法得到的最优药效团模型,其药效特征,结果见图 2。

2. HypoGen 药效团模型的建立

构建得到 10 个得分最高的药效团模型(见表

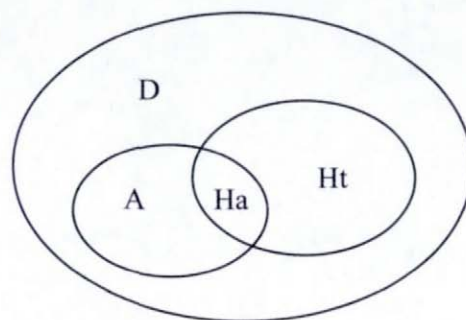


图 1 药效团搜索数据库结果示意图

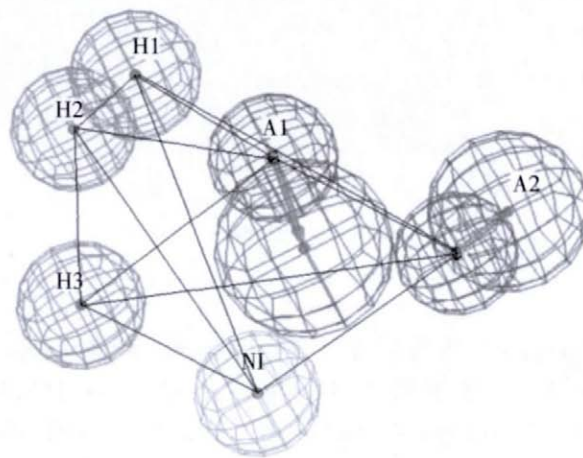


图 2 ETA 受体拮抗剂 HipHop 最优药效团模型

表 3 ET_A 受体拮抗剂 HipHop 模型的输出及搜索结果

Hypo	Features	Rank	Ha	Ht	A%	N	CAI
1	NI H H H A A	142.95	62	840	62.00	131.37	81.45
2	NI H H H A A	141.60	63	1268	63.00	88.43	55.71
3	R NI H H H A	138.72	73	1581	73.00	82.18	59.99
4	R NI H H H A	138.18	77	1736	77.00	78.94	60.78
5	R NI H H H A	137.38	57	817	57.00	124.17	70.78
6	R NI H H H A	135.74	70	839	70.00	148.49	103.94
7	NI H H H A A	135.69	51	723	51.00	125.55	64.03
8	NI H H H A A	135.33	71	1078	71.00	117.22	83.23
9	NI H H H A A	135.29	72	1923	72.00	66.64	47.98
10	NI H H H H A	135.09	77	1857	77.00	73.80	56.83

4) ,对此进行系统聚类分析 ,根据空间相似性可将药效团分为 3 类 ,其中第 1 类为 11、12、15~19 号药效团 ,包括 5 个相同的药效特征和 1 个排除体积 ;第 2 类为 13、20 号药效团 ,与第 1 类有相同的 5 个药效特征 ,但没有排除体积 ;第 3 类为 14 号药效团 ,包括 4 个药效特征。由表 2 可知 ,10 个模型训练集的相关系数均大于 0.8 ,测试集的相关系数均大于 0.6 ,说明模型具有较好的预测能力 ; $\Delta cost$ 值均大于 40 ,说明模型均有 75% 以上的可能反映真实情况 [14,15]。10 个药效团模型的输出及数据库搜索 ,结果见表 5(其中 $D=177\ 981$, $A=100$)。

从模型的统计分析、预测能力以及搜索结果可以看出 ,11 号药效团为最优药效团模型 ,具有 2 个疏水基团 (H) ,1 个氢键受体 (A) ,1 个芳环基团 (R) ,1 个负离子基团 (N) ,以及 1 个排除体积 (EV) ,如图 3 所示。表 6 为训练集化合物与药效团 11 的匹配结果。

为了评价模型统计的相关性 ,选用 Fisher 交叉

方法进行验证。这种方法的目的是将训练集的结构和活性值进行随机化处理 ,然后采用与原始构建方法相同的药效特征以及参数值构建随机化训练集分子的药效团模型 ,如果随机化产生的药效团模型的 Cost、RMS、Correlation 等值的结果优于或接近于原始模型 ,说明原始模型的产生具有偶然性。本文选择 95% 的置信区间 ,对训练集化合物进行随机交叉验证 ,得到 19 个药效团模型 ,结果见表 7 ,所有药效团模型相关系数均低于 0.9。此外 ,最优药效团模型的 RMS 值(1.250 7)也低于其他 19 个药效团模型 ,说明上述得到的最优药效团模型具有较高的准确性。

3. ET_A 受体拮抗剂药效团搜索结果

利用 HipHop 建立的最优药效团模型 6 筛选 TCMD ,未得到化合物。利用 HypoGen 建立的最优药效团模型 11 筛选 TCMD ,命中 16 个中药有效成分 ,主要来源于 12 种中药 ,包括具有抗癌、抗病毒功效的千日红、牛黄等中药 ,抗血栓、抗凝血、降压功效

表 4 ET_A 受体拮抗剂构建的 HypoGen 药效团模型结果

Hypo	Features	Ev	Corrtrain	Corrtest	$\Delta Cost$	TotalCost
11	A H H N I R	1	0.9268	0.7462	62.40	95.01
12	A H H N I R	1	0.8643	0.6842	53.86	103.55
13	A H H N I R	0	0.8557	0.7167	52.27	105.14
14	A H N I R	0	0.8607	0.7135	51.58	105.83
15	A H H N I R	1	0.8480	0.6416	50.01	107.40
16	A H H N I R	1	0.8441	0.6619	49.43	107.98
17	A H H N I R	1	0.8383	0.6121	49.31	108.10
18	A H H N I R	1	0.8352	0.7042	48.59	108.82
19	A H H N I R	1	0.8274	0.6112	48.19	109.22
20	A H H N I R	0	0.8340	0.6410	48.13	109.28

表 5 ET_A 受体拮抗剂构建的 10 个药效团模型的搜索结果

Hypo	Features	EV	Ha	Ht	A%	N	CAI
11	A H H N R	1	39	589	39.00	117.85	45.96
12	A H H N R	1	51	1599	51.00	56.77	28.95
13	A H H N R	0	54	1840	54.00	52.23	28.20
14	A H N R	0	67	7599	67.00	15.69	10.51
15	A H H N R	1	42	1540	42.00	48.54	20.39
16	A H H N R	1	43	2034	43.00	37.63	16.18
17	A H H N R	1	38	1098	38.00	61.60	23.41
18	A H H N R	1	26	1135	26.00	40.77	10.60
19	A H H N R	1	37	1221	37.00	53.93	19.95
20	A H H N R	0	41	1646	41.00	44.33	18.18

的丹参、槲寄生等中药。临床研究表明,ETA受体拮抗剂主治高血压、充血性心衰、心肌梗塞、缺血性休克、急性肾衰、肺原性高血压、血管痉挛、病毒性心肌炎等疾病,与本文命中的中药有效成分相符合。其中,命中化合物之一“丹酚酸B”是丹参的主要成分,为治疗心血管疾病的主要药效物质之一^[16,17],其与ETA受体拮抗剂药效团模型的匹配图,见图4,丹酚酸B与ETA受体拮抗剂药效团模型完全匹配,预测值为120nM,丹酚酸B关键的活性基团可能包括2个疏水基团、1个芳环基团、1个负离子基团及1个脂性氢键受体。

三、结论

内皮素(Endothelin,ET)是目前发现的体内最强的缩血管物质之一,其受体拮抗剂已被用于治疗心力衰竭和肺动脉高压等疾病。当前,具有ET_A拮抗活性的化合物有克拉生坦(Clazosentan)等^[18-20]。中药中所含化学成分结构复杂新颖,毒副作用较小,因此从中药中发现ET_A受体拮抗剂,有助于发现具有

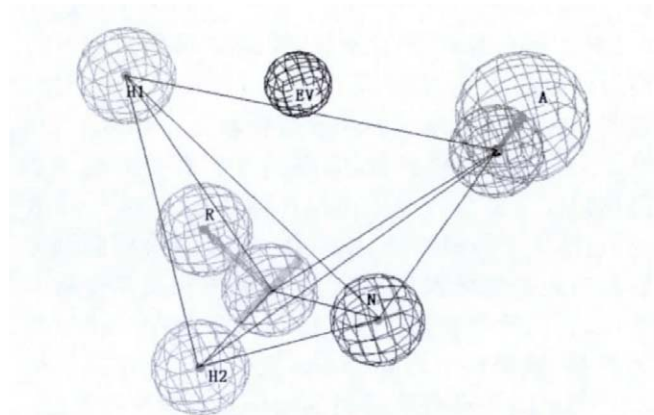


图3 ETA受体拮抗剂HypoGen最优药效团模型

新型结构特征的活性化合物,指导ET_A受体拮抗剂的药物研发。本文所发现的丹酚酸B,其部分作用机制可能是通过拮抗ET_A受体、抑制ET-1和ET_A结合引起的血管收缩,从而发挥其防治心血管疾病的作用。

本文分别构建ET_A受体拮抗剂的定性和定量药效团模型,并利用数据库搜索方法进行药效团优劣

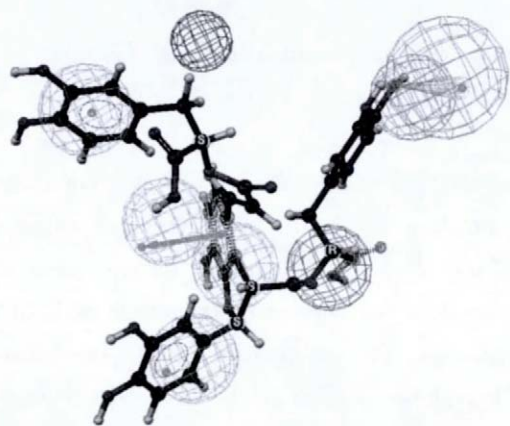
表6 ET_A受体拮抗剂的训练集化合物与药效团11的匹配性

Name	Fita		Mapping ^b	IC ₅₀ (nmol·L ⁻¹)		Error ^c
				Est	Act	
19	11.47	+	[38 25 1 27 18]	0.086	0.04	+2.20
20	10.45	-	[7 25 37 15 18]	0.89	0.50	+1.80
21	10.28	-	[7 34 25 15 *]	1.30	0.78	+1.70
22	10.39	+	[7 29 34 15 22]	1.00	3.90	-3.80
23	9.52	-	[* 34 26 12 27]	7.60	14.00	-1.80
24	9.66	+	[9 29 * 15 22]	5.50	45.00	-8.30
25	10.19	+	[34 19 * 21 11]	1.60	0.12	+14.00
26	9.26	+	[32 26 * 13 16]	14.00	3.50	+4.00
27	9.58	+	[24 28 * 13 5]	6.70	6.70	+1.00
28	8.72	-	[24 33 * 13 1]	48.00	14.00	+3.50
29	8.65	+	[27 31 * 13 16]	56.00	570.00	-10.00
30	8.09	+	[* 32 28 * 16]	210.00	300.00	-1.40
31	10.09	-	[34 25 * 11 18]	2.00	0.19	+11.00
32	10.11	-	[33 24 * 11 17]	2.00	3.80	-1.90
33	9.24	-	[20 29 * 11 22]	15.00	35.00	-2.40
34	7.39	+	[42 * * 14 1]	1000.00	780.00	+1.30
35	8.13	-	[* 27 * 23 17]	190.00	1200.00	-6.30
36	5.43	+	[* 5 * * 11]	95000.00	67000.00	+1.40

a) the inoculated degree of pharmacophore model with the related compounds; b) the matching degree of pharmacophore with the specific conformation of the compounds; the asterisk (*) means no matching with pharmacophore element; c) the ratio of estimated activity to actual activity. "+" and "-" represent positive and negative errors, respectively.

表 7 ET_A 受体拮抗剂药效团模型 CatScramble 交叉验证结果

	Corr	RMS	TotalCost	FixedCost	NullCost	ΔCost	Config
Results for unscrambled							
	0.926 8	1.250 7	95.01	78.05	157.41	62.40	16.38
Results for scrambled							
1	0.794 7	2.024 7	118.52	76.98	157.41	38.89	15.31
2	0.608 0	2.620 7	140.69	76.76	157.41	16.72	15.09
3	0.713 9	2.324 6	125.14	72.79	157.41	32.27	11.12
4	0.801 8	2.025 5	117.40	73.45	157.41	40.01	11.78
5	0.658 1	2.485 6	130.88	72.97	157.41	26.53	11.30
6	0.801 8	1.423 4	95.68	76.27	157.41	61.73	14.60
7	0.588 0	2.674 7	140.96	74.19	157.41	16.45	12.52
8	0.759 5	2.263 7	130.88	75.45	157.41	26.53	13.78
9	0.794 6	2.018 8	117.84	77.10	157.41	39.57	15.43
10	0.712 2	2.306 5	124.87	76.18	157.41	32.54	14.51
11	0.692 4	2.421 9	134.51	76.34	157.41	22.90	14.67
12	0.841 2	1.854 7	116.622	77.46	157.41	40.79	15.79
13	0.659 0	2.470 0	133.071	77.60	157.41	24.34	15.93
14	0.724 1	2.264 3	123.69	77.09	157.41	33.72	15.42
15	0.730 4	2.021 6	124.24	75.04	157.41	33.17	13.37
16	0.534 6	2.776 7	144.23	74.18	157.41	13.18	12.51
17	0.825 7	1.871 8	110.23	75.22	157.41	47.18	13.55
18	0.800 4	2.058 6	124.19	77.55	157.41	33.22	15.88
19	0.813 9	1.907 1	109.12	76.09	157.41	48.29	14.42

图 4 丹酚酸 B 与 ET_A 受体拮抗剂药效团模型匹配图

评价。其中最优化定性药效团模型具有 6 个药效特征,分别是 1 个芳环基团、1 个负离子基团、3 个疏水基团以及 1 个氢键受体;最优化定量药效团模型比定性药效团模型少 1 个疏水基团、多 1 个排除体积,其他 5 个药效特征均相同。这两个药效团模型的综合评价指数 CAI 值分别达到 103.94 和 45.96,说明这两个模型的搜索能力非常强,其中定性的药效团模型搜索能力更高,可有效命中活性化合物,减少假阳性和漏筛率;定量药效团模型可以预测化合物的活性值。因此,该研究可将定性与定量药效团模型分别用于搜索数据库和预测命中化合物的活性,有助于发现新型的 ET_A 受体拮抗剂。

参考文献

- Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 1992,13(3):103~108.
- Rossi G P, Seccia T M, Albertin G, *et al.* Measurement of endothelin: clinical and research use. *Ann Clin Biochem*, 2000, 37(Pt5):608~626.
- Nilsson D, Wackenfors A, Gustafsson L, *et al.* Endothelin receptor-mediated vasodilatation: Effects of organ culture. *Eur J Pharmacol*, 2008, 579(1/3):233~240.
- 薛为哲,吕炜,周智明,等.血管紧张素受体和内皮素受体双重拮抗剂药效团模型的研究(英文). *药学学报*, 2009, 44(9):1002~1008.
- Joan R, Cucarull-G, Christian L. Influence of the Conditions in pharmacophore generation, scoring, and 3D database search for chemical feature-based pharmacophore models: one application study of ETA- and ETB-selective antagonists. *Chem Inf Model*, 2006, 46(3):1439~1455.
- 杨菁.内皮素受体拮抗剂的设计与合成.军事医学科学院毒物药物研究所博士学位论文, 2008.
- 韩宝石,盖鲁粤.心血管系统内皮素 B 型受体研究进展. *医学综述*, 2008, 14(12):1799~1801.
- Han B S, Gai L Y. Advancement in research of endothelin type B receptor in the cardiovascular system. *Medical Recapitulate*, 2008, 14(12):1799~1801.
- Bao H J, Zhang Y L, Qiao Y J. Pharmacophore model generation of HMG-CoA reductase inhibitors. *Acta Phys Chim Sin*, 2008, 24(2):302.
- Liu F, You Q D, Chen Y D. Pharmacophore identification of KSP inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(3):722~726.
- Ishizuka N, Matsumura K, Sakai K, *et al.* Structure-activity relationships of a novel class of endothelin-A receptor antagonists and discovery of potent and selective receptor antagonist, 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-6-isopropoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2H-chromene-3-carboxylic Acid (S-1255). 1. Study on structure-activity relationships and basic structure crucial for ET(A) antagonism. *J Med Chem*, 2002, 45(10):2041~2055.
- Oliver F F, Viktor K, Jan D, *et al.* Chemical function based pharmacophore generation of endothelin-A selective receptor antagonists. *J Med Chem*, 2004, 47(11):2750~2760.
- Aparoy P, Kumar Reddy K, Kalanqi S K, *et al.* Pharmacophore modeling and virtual screening for designing potential 5-Lipoxygenase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(3):1013~1018.
- Catalyst, Version 4.11, Accelrys, Inc, San Diego, CA, 2005.
- 杨晔.抗病毒相关药效团的构建及评价方法研究.北京中医药大学博士学位论文, 2010:17~19.
- 鲍红娟,张燕玲,乔延江.5-HT₃受体拮抗剂药效团模型的构建. *高等学校化学学报*, 2008, 29(6):1125~1132.
- 崔广智,金树梅,范英昌.丹酚酸 B 对人脐静脉内皮细胞株细胞血管舒缩因子的影响. *中国老年学杂志*, 2009, 29(9):2346~2347.
- 张凤瑞.丹参和丹酚酸 B 对脐动脉平滑肌细胞迁移能力的影响. *中国老年学杂志*, 2010, 30(21):3113~3114.
- 李钢.磺酰胺嘧啶类内皮素受体拮抗剂的构效/构动关系及分子设计.四川大学博士学位论文, 2005.
- Jens L, Alexander O, Michael B, *et al.* Structural determinants for selective recognition of peptide ligands for endothelin receptor subtypes ETA and ETB. *J Pept Sci*, 2009, 15(7):479~491.
- 颜玲娣,潘学峰,董华进,等.新型 ET_A受体选择性拮抗剂 ETP-508 衍生物抗肺动脉高压作用的药理学及毒性的筛选研究. *中国药理学通报*, 2009, 25(11):1465~1469.

Pharmacophore Model Construction of Endothelins A Receptor Antagonist

Zhang Yanling^{1, 2}, Yang Ye^{1, 2}, Yang Zhen^{1, 2}, Qiao Yanjiang^{1, 2}

(1. Research Center of TCM-information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Beijing Key Laboratory of Foundational Research and Drug Development of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: This study was aimed to construct the pharmacophore models of endothelins A receptor antagonist in the application of screening traditional Chinese medicine (TCM) database for novel ETA Receptor antagonists. Qualitative and quantitative hypotheses were generated by HipHop and HypoGen separately on the basis of 36 compounds with antagonistic action on Endothelins A Receptor expressed in the aortic smooth muscle cells of rats. Database searching method was used to evaluate the generated hypotheses. The optimum hypotheses were used to search TCM database. The results showed that optimum qualitative hypothesis is with six features, which were one aromatic ring, one hydrogen-bond acceptors, one negative ionizable group and three hydrophobic groups, and the CAI value of 103.94. The optimum quantitative hypothesis is with six features, which were one aromatic ring, one

hydrogen-bond acceptor, one negative ionizable group, two hydrophobic groups and one exclusive volume, and the CAI value of 45.96. Sixteen compounds from TCM were found in the database searching with the quantitative hypothesis. It was concluded that the pharmacophores are reliable and can be used to screen database for novel ETA inhibitors. The qualitative and quantitative hypothesis can be used to screen database for active compounds and to predict the activity respectively.

Keywords: Endothelins A receptor, qualitative pharmacophore, quantitative pharmacophore

(责任编辑:李沙沙 张志华,责任译审:王 晶)