石榴皮治疗糖尿病的网络药理学研究

侯银雪　李旭东　楼迪栋*

贵州中医药大学 贵州 贵阳 550000

【摘　要】：目的：通过网络药理学方法研究，预测石榴皮治疗 2 型糖尿病的潜在分子作用机制。方法：通过 Gene Cards 数据库检索 2 型糖尿病相关靶点；建立"石榴皮-化学成分-靶点"作用网络，并通过 Metascape 数据库对交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析，并运用 AutoDock 及 Pymol 对度值靠前的靶点与对应活性成分进行分子对接验证。结果：筛选出石榴个 29 成分和 196 个预测靶点，2112 个疾病靶点；通过 Venny2.1 在线分析，得到 59 共同靶点。GO 富集分析得到主要包括蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、血管内皮生长因子受体活性、蛋白质磷酸化、对氧化应激的反应等多种生物学过程和 PI3K-Akt 信号通路、ErbB 信号通路、癌症中的微小 RNA 等多条信号通路。分子对接结果显示筛选的主要活性成分与其对应靶蛋白均具有较好的结合活性。结论：石榴皮通过从多靶点、多途径、多通路治疗 2 糖尿病。该研究为石榴皮在治疗糖尿病方面奠定了相关理论基础。

【关键词】：石榴皮；2 型糖尿病；分子机制；网络药理学；分子对接

Study on network pharmacology of pomegranate rind in the treatment of diabetes

Yinxue Hou　Xudong Li　Didong Lou*

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine Guizhou Guiyang 550000

Abstract: Objective: To predict the potential molecular mechanism of pomegranate rind in the treatment of type 2 diabetes by network pharmacology. Methods:Type 2 diabetes related targets were searched by Gene Cards database. The ' pomegranate rind-chemical composition-target ' network was established, and the GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis of intersection targets were carried out by Metascape database. AutoDock and Pymol were used to verify the molecular docking of the target with the corresponding active components. Results:29 components, 196 predicted targets and 2112 disease targets of pomegranate were screened ; through Venny2.1 online analysis, 59 common targets were obtained. GO enrichment analysis mainly included a variety of biological processes such as protein serine / threonine / tyrosine kinase activity, vascular endothelial growth factor receptor activity, protein phosphorylation, and response to oxidative stress, and multiple signaling pathways such as PI3K-Akt signaling pathway, ErbB signaling pathway, and microRNA in cancer. Molecular docking results showed that the main active components screened had good binding activity with their corresponding target proteins. Conclusion:pomegranate rind can treat 2 diabetes through multiple targets, pathways and pathways. This study laid a theoretical foundation for pomegranate rind in the treatment of diabetes.

Keywords: Pomegranate rind; Type 2 diabetes; Molecular mechanism; Network pharmacology; Molecular docking

前言

2013

3.82　　　　2035

5.92 [1-2]

[4]

"　-　-　"　　　2

2

1 材料与方法

1.1

TCMSP　　　http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php

SymMap　　http://www.symmap.org/

OB

[3]

30% DL 0.18 TCMSP

1.2

" 1.1 " Pubchem
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
Canonical SMILES Canonical
SMILES Swiss Target Prediction http: //www. Swiss
target prediction.ch/ " Homo Sapiens"
probability 0.5

genecard http://www.genecard.org/ " type
2 diabetes mellitus" 2

2

Venny2.1 https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/

1.3 " - - "
" 1.1 " " 1.2 "
" - - "
Cytoscape "
- - "
1.4
" 1.2 " 2
STRING https://string-db.org/
" Homosapiens" " tsv"
Cytoscape3. 7.2 http://www. cytoscape.
org/ " cytoHubba"

1.5
Metascape http://metascape.org/
GO
KEGG
KEGG GO
P 0.01
1.6

PDB http://www.rcsb.org/
pdb PubChem
sdf OpenBabel2.4.1 mol2
PyMOL
AutoDock
PyMOL

2 结果
2.1
TCMSP SymMap " SHILIUPI"
OB 30 DL 0.18 29
1

1 29

ID		OB/%	DL
MOL001002		43.06	0.43
MOL000358	-	36.91	0.75
MOL000422		41.88	0.24
MOL000492	(+)-	54.83	0.24
MOL000006		36.16	0.25
MOL009274		55.05	0.34
MOL000098		46.43	0.28
MOL000785		64.6	0.65
MOL001406		35.3	0.26
MOL001454		36.86	0.78
MOL001458		30.67	0.86
MOL000791		69.67	0.88
MOL004204		41.98	0.68
MOL004215		45.79	0.26
MOL004230		48.25	0.85
MOL008634		67.18	0.84
MOL008640		47.44	0.86
MOL004231		34.17	0.86
MOL000787		59.26	0.83
MOL004195		65.84	0.68
MOL004197		37.16	0.55
MOL004203		46.97	0.63
MOL004205		43.90	0.59
MOL001467		55.63	0.55
MOL000790		35.77	0.59
MOL004220	N-	41.62	0.56
MOL000762	A	35.36	0.65
MOL000783		30.86	0.56
MOL000217		32.28	0.54

2.2 2
" 1.2 " 2112
Relevance score 20 196
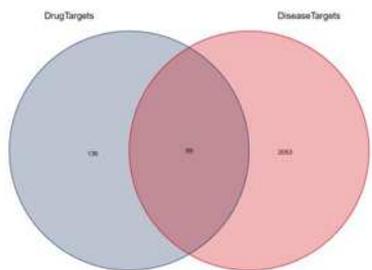Venny 2.1 " - "
59 1

图 1　　　　　　　　　　　Venn

2.3　　　　-　　　-

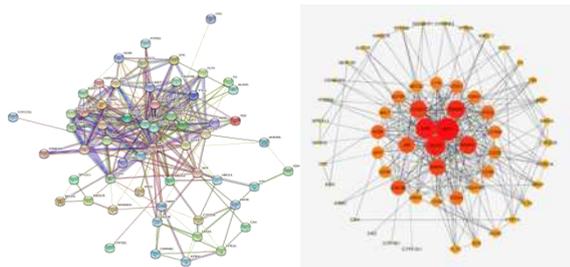　　　PPI　　　　　　　　　　　　　59
　　　304　　　　　　　　　　10.3
PPI　　　　TSV
　　　　　　Cytoscape3.7.2
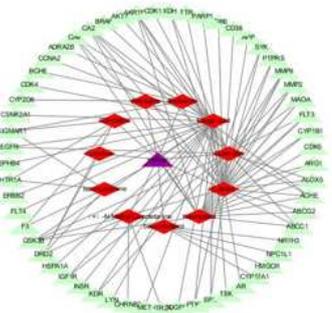" Degree"
Degree　　　　　　　　　　　　　　3
　　　　AKT1　SRC　EGFR　ERBB2　MMP9
CCND　MMP2　AR　GSK3　KDR　PTK2

图 2

2.4　　　　　-　　-

　　Cytoscape　　　　　"　　　-　　-　　　"
　　　　　　　　　　　　　　　　　　　2

图 3 "　　-　　　-　　"

2.5　　　GO　　KEGG

" 1.3"　　　　　　　　　　KEGG
　　　　　P

　　　　　　　　　　　　　　　　　　2
　　　PI3K-Akt　　　　　　PI3K-Akt signaling
pathway　　　　　　Pathways in cancer
　　Adherens　junction　ErbB　　　ErbB signaling
pathway　5-　　　　　　　Serotonergic synapse
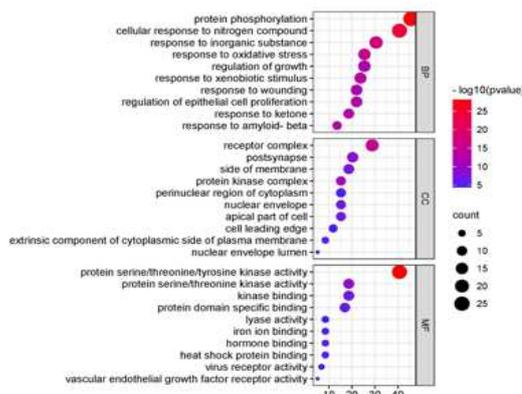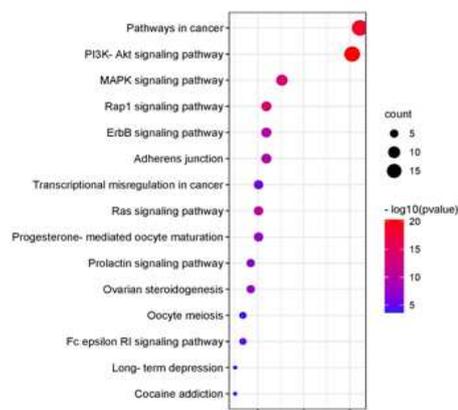　　　　　　RNA　MicroRNAs in cancer　　Fc RI
Fc epsilon RI signaling pathway　　　　　GO
　　　　　　　　　　CC　　　　MF
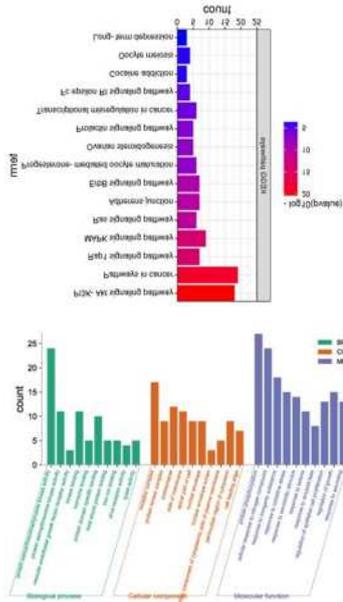　BP　　　　　GO
　/　　　　/　　　　　protein serine
/threonine/ tyrosine kinase activity
　　　　　vascular endothelial growth factor receptor
activity　　　　　protein phosphorylation
　　　　　response to oxidative stress
　regulation of growth　　　　　　　protein
kinase complex

图 4 KEGG　　　　GO

图 5GO 富集分析 KEGG

2.6

AKT1、SRC、EGFR 与 Quercetin、Ellagic acid 分子对接 - 见表 2

表 2

	PDB ID			kcal/mol	- 1.2 kcal/mol
1	4ejn	AKT1		- 3.13	
2	4ejn	AKT1		- 5.38	
3	2bdf	SRC		- 3.53	
4	2bdf	SRC		- 3.04	
5	4uv7	EGFR		- 3.53	
6	4uv7	EGFR		- 3.01	

3 讨论

29

SwissTargetPrediction

158　genecard

" type 2 diabetes mellitus"

2012

Cytoscape　　　" cytoHubba"

AKT1 SRC EGFR ERBB2
MMP9 CCND MMP2 AR GSK3 KDR PTK2

[5- 6]

[7- 8]

GO　　　　　　　　　　　　/
　　/　　　　　protein serine/threonine/
tyrosine kinase activity
vascular endothelial growth factor receptor activity
protein phosphorylation
response to oxidative stress
regulation of growth　　　protein kinase complex

KEGG　　　　　　　　　2
PI3K - Akt　　　PI3K - Akt signaling
pathway　　　　Pathways in cancer
Adherens junction ErbB　ErbB signaling
pathway　5-　　　Serotonergic synapse
RNA MicroRNAs in cancer Fc RI
Fc epsilon RI signaling pathway
PI3K /AKT /mTOR

[9]

2　　　　　　　　RNA- 21 /PI3K /AKT
[10] ErbB
TGF- 1
[11]

2

2

2

- 1.2 kcal /mol

2

2

2

2

参考文献：

[1] Gariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Feb;103(2):137-49.

[2] ， . 2 [J]. ,2022,38(06):158-163.

[3] · ， · ， · ， · ． [J]. ，2017,23(01):54-57.

[4] ， . [J]. ,2016,14(02):18-19.

[5] ， ， ． ， ． 2 [J]. ,2021,37(05):544-547.

[6] · ， ， · ， ， 龚 . [J]. ,2020,42(03):744-747.

[7] ， · ， · ， ， 龚 . 2 [J]. ,2019,30(10):2353-2356.

[8] ， [J]. ,2016,19(12):2229-2233.

[9] ， ， ． PI3K/AKT/mTOR [J]. ,2022,28(03): 295-299.

[10] ， ， ， ． 2 RNA-21/PTEN/PI3K/AKT [J]. ,2022,17(04): 721-724.

[11] ， ， ， ． NRG-1/ErbB2 [J]. ,2017,23(04): 468-475.