

# 基于化学基因组学的活性化合物与新靶点研究进展

张银冰<sup>1</sup>

湖北大学 湖北 武汉 430062

**【摘要】**在后基因组时代,随着化学基因组学和药理学技术的飞速发展,出现了许多潜在的靶标和生物学活性数据。但是,随着冗余数据的积累,简单的分析方法无法满足较高的要求。本论文对化学基因组学的活性化合物、活性小分子化合物靶点验证方法以及利用化学信息方法预测药物靶点的相关研究现状进展进行综述,对于了解化学基因组学的活性化合物与新靶点相关研究具有一定的参考价值。

**【关键词】**基因组学; 活性化合物; 药物靶点

## Research progress of active compounds and new targets based on chemical genomics

(Yinbing Zhang, HubeiUniversity 430062)

**【Abstract】**In the post-genome era, with the rapid development of chemical genomics and pharmacology, many potential targets and biological activity data have emerged. However, with the accumulation of redundant data, simple analysis methods cannot meet higher requirements. This thesis summarizes the research status of active compounds in chemical genomics, active small molecule compound target verification methods, and the use of chemical information methods to predict drug targets. The research on the understanding of active compounds and new targets in chemical genomics Has certain reference value.

**【Keywords】** genomics; active compound; drug target

市场上许多药物是通过改变它们的结构得到。因此,活性的小分子化合物已经药物化学研究的焦点。在蛋白质生物化学研究中,蛋白质组学技术得到了极大的发展<sup>[1]</sup>。MRM质谱能够在同一时间对大量蛋白质做出分析研究,其可以在很多程度上帮助疾病标志物的评判。化学信息学的迅猛提升能够符合大数据处理与信息获取的急迫需要<sup>[2]</sup>。针对药物靶点评估手段的研究与使用有效帮助了网络药理学的进步。在这些目标预测工具的帮助下,研究人员发现了活性化合物或经典旧药物中的许多新作用机理,这对于加速开发过程和药物重新定位具有重要意义。

### 1 化学基因组学的活性化合物相关研究

#### 1.1 以小分子化学物质诱导多能干细胞

在2013年北京大学的邓宏魁研究组<sup>[3]</sup>通过4类小分子状态的化学物质,由小鼠的皮肤中正确构建诱导出多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC),同时克隆获得其子辈。这种手段较之获得“多莉”所使用的手段更

加优秀卓越,其已经被《观察者网》选定成了2013年十大科技成就中的一个内容。若将卵母细胞做出核移植处理或者通过某些物质做出诱导处理,就能过让体细胞“重编程”以此得到更多的潜能。

#### 1.2 基因组与某些疾病

##### 1.2.1 HCMVpp65 蛋白的原核表达

人巨细胞病毒(humancytomegalovirus, HCMV)其属于一类235kb规格的双链式DNA分子,半径约100nm,衣壳是通过162个壳粒所构成的。许凤等<sup>[4]</sup>把这个病毒的全基因组当成模板,利用PCR增加HCMVpp65基因编码序列,将产物连接到pMD18-T质粒,酶切同时回收目的片段,随后克隆入表达载体之上。末尾步骤是使pTOT7-pp65转进ER2566,实现表达功能<sup>[5]</sup>。

##### 1.2.2 GPI-PLD 基因表达与慢性骨髓性白血病(CML)

在2005年中南大学唐建华等专家学者<sup>[6]</sup>获取了80个慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)列为研究组别,总共包括47名男性/33名女性,岁数区间是在30到73之间,一般是在41岁附近;同时由医学生和

<sup>1</sup> 【基金】国家自然科学基金项目(No.21575109)

老师中选定 110 个健康人员将其当成对照组, 涵盖 62 个男性 /48 个女性, 年龄区间在 21 到 75 之间, 一般在 40 左右<sup>[7]</sup>。比对分析两组受检人员单核细胞里面糖基磷脂酰肌醇特异性磷脂酶基因表达的不同, 同时对这个基因表达与白血病细胞的补体介导杀伤存有的某种关系做出了解释。

### 1.2.3 生物转化代谢酶基因的多态性与三型白血病的易感性

在 2005 到 2008 年中, 中南大学陈汉春等<sup>[8-9]</sup>获取湖南长沙市汉族三型白血病人 348 名, 构成患病组, 涵盖急性淋巴细胞性白血病 120 名, 急性非淋巴类共 120 名, 慢性髓类病人 108 名<sup>[10]</sup>。[10] 同时选定 204 个健康案例当成对照。其比对分析了这两组的细胞色素 P450(CYP1A1 与 CYP2D6) 和 II 相代谢酶—谷胱甘肽转硫酶与 GSTT1) 的基因多态性, 分析研究了其与白血病遗传易感性的关联问题。<sup>[11]</sup>

## 2 活性小分子化合物靶点验证方法相关研究

### 2.1 直接寻找靶点

化学探针作为一种检测工具, 它必须具有以下两个功能: (1) 它可以固定官能团并与靶蛋白特异性结合; (2) 必须具有足够的空间来维持其三维结构, 以维持分子活性并提高标记效率。据报道, 烷基<sup>[8]</sup>、氨基酸多肽链<sup>[9/10/11]</sup>、乙二醇二缩水甘油醚 (EGDE)<sup>[6]</sup> 和酒石酸等几种连接器应用较为广泛。

生物素化探针的主要优点之一是它们可以穿透细胞膜并在活细胞或器官的自然环境中与靶蛋白相互作用。具体方法如下: 首先, 将活细胞孵育一段时间以研究生物素化, 然后将细胞溶解, 加入抗生蛋白链菌素树脂与之相互作用, 离心上清液, 并结合其余探针与树脂靶蛋白结合<sup>[12]</sup>。Myers 等报道使用生物素化探针与细胞裂解液相互作用最终发现, 天然产物药物 (+)-avrainvil-lamide 的靶标是一种在癌症患者体内过度表达的蛋白——核仁磷酸癌蛋白。Tosso 等<sup>[13]</sup>合成了生物素酰化的探针, 并进一步探究了其与其靶标的相互作用, 证明其靶标为尤文式肉瘤家族肿瘤细胞中的一种融合蛋白——EWS-FLI1。该方法的缺点是生物素化的靶分子水溶性显著降低<sup>[14]</sup>。

### 2.2 间接寻找靶点

DNA 芯片是指表面含有以微阵列的方式存在的寡核苷酸或 cDNA 的一类芯片。DNA 芯片通过比较正常细胞与病变细胞所表达的基因的不同, 从而发现某种基因作为药物的作用靶点<sup>[15]</sup>。GouldRothberg 等<sup>[16]</sup>运用 DNA 芯片, 将一种挥发性的有机硫化物 diallylsulfide(DAS)

作用于小鼠的肝脏细胞, 发现其可以明显抑制在长春新碱药物作用时 P-glycoprotein(P-gp) 的表达, 从而得出该含硫化合物是通过抑制 P-gp 的表达来解决细胞多药耐药问题的结论。Kim 等<sup>[17]</sup>利用二维电泳技术探究了一系列可以抑制肿瘤生长的化合物对于蛋白质表达的影响, 实验结果表明, 该  $\gamma$  蛋白被 N 端甲硫氨酸进行了修饰, 发生了蛋白点的位移, 从而验证了该实验的假说。

## 3 利用化学信息方法预测药物靶点

### 3.1 基于配体结构特征的药物靶点预测

Keiser 等专家<sup>[18]</sup>通过 65000 个配体分子与数百个药物靶点存在联系, 之后通过配体拓扑计算所有药物靶点集的相似性取值, 同时通过统计模型做出相似性研究 Super-Pred<sup>[19]</sup>是 Dunkel 等人开发的相应的在线工具。其初始版本的源信息已经更新到 2014 年 4 月份。如果使用者来到查询结构阶段, 服务器最开始的步骤就是对二维分子指纹做出计算, 同时将类 Tanimoto 分子计算到 341000 个已知化合物的服务器之上, 这是由于这些已知化合物自己与 800 多个药物靶点, 因此可以预测相应的未知靶点分子<sup>[20]</sup>。

### 3.2 基于蛋白结构特征的药物靶点预测

INVDock<sup>[22-24]</sup>是新加坡国立大学在 2001 年研究出来的第一个反向对接功能, 同时可以被应用到药物分子 4H- 三苯氧胺与维生素 E 的靶点预测。IDTarget<sup>[25-28]</sup>是国立台湾大学研究出的一款反向寻靶的工具。这个项目现在能够检测出小分子和 7864 个靶点的相互关系, 其通过改进了的 Autodock 打分函数来进行, 由于小分子的柔性构象, 利用结合自由能对接结果优劣的凭证。这个项目现在已经被应用到了蛋白激酶抑制剂与他汀类药物靶点的预测之中。

## 4 结语和展望

尽管很难找到药物靶标, 但是探针的使用使我们能够更清楚地观察细胞中小的活性分子与靶蛋白之间的相互作用。即使在某些情况下, 寻找具有生物活性的小分子靶标也可以刺激我们寻找新的靶标蛋白, 阐明新的作用机理, 并为开发新药提供坚实的基础<sup>[29]</sup>。随着生命科学的发展, 将越来越多地分析药物靶标和潜在靶标的结构信息, 并且将出现大量的小分子生物活性信息, 并且靶标预测方法和专业软件将不断完善。基于化学信息学的应用, 预测方法的综合应用被认为具有广阔的应用前景。

## 【参考文献】

- [1] 杨咪咪, 化学蛋白质组学在小分子药物靶点蛋白识别中的应用研究进展 [A]. 曾克武, 王旗. 2017年(第七届)药物毒理学年会论文集 [C]. 2017.
- [2] 王初. 化学蛋白质组学 - 活性分子靶点的定量分析和机理研究 [A]. 第十届全国化学生物学学术会议报告摘要集 [C]. 2017.
- [3] 王初, 高晋君, 杨帆. 基于硒同位素印记的化学蛋白质组学 [A]. 第三届全国质谱分析学术报告会摘要集 [C]. 2017.
- [4] 肖友利, 周怡情, 李伟超. 定量比较化学蛋白质组学质谱技术解析小分子作用靶点蛋白研究 [A]. 第三届全国质谱分析学术报告会摘要集 [C]. 2017.
- [5] 戴建业, 王初. 化学蛋白质组学助力中药药效物质基础的精细研究 [A]. 第三届全国质谱分析学术报告会摘要集 - 分会场 2: 蛋白组学与代谢组学 [C]. 2017.
- [6] 陈影, 王初. 亲电脂质分子修饰位点的定量化学蛋白质组学研究 [A]. 中国化学会第 30 届学术年会摘要集 - 第二十八分会: 化学生物学 [C]. 2016.
- [7] 戴建业, 王初. 天然中草药的化学蛋白质组学及降脂疗效的机制研究 [A]. 中国化学会第 30 届学术年会摘要集 - 第二十八分会: 化学生物学 [C]. 2016.
- [8] 戴建业, 王初. 基于化学蛋白质组学的黄芩苷抗肝脏脂肪化机制研究 [A]. 中国化学会第 30 届学术年会摘要集 - 第二十八分会: 化学生物学 [C]. 2016.
- [9] 叶子, 王初, 刘青松. 不可逆蛋白激酶抑制剂靶标蛋白的化学蛋白质组学分析 [A]. 中国化学会第 30 届学术年会摘要集 - 第二十八分会: 化学生物学 [C]. 2016.
- [10] 庄申甜, 李强, 雷晓光, 王初. 胆酸结合蛋白的化学蛋白质组学分析 [A]. 中国化学会第 30 届学术年会摘要集 - 第四十三分会: 质谱分析 [C]. 2016.
- [11] Shane Woods, Avril Coghlan, David Rivers, Tobias Warnecke, Sean J. Jeffries, Taejoon Kwon, Anthony Rogers, Laurence D. Hurst, Julie Ahringer. Duplication and Retention Biases of Essential and Non-Essential Genes Revealed by Systematic Knockdown Analyses [J]. PLOS Genetics, 2013(5).
- [12] Debmalya Barh, Anil Kumar. In silico Identification of Candidate Drug and Vaccine Targets from Various Pathways in *Neisseria gonorrhoeae* [J]. In Silico Biology, 2009(4).
- [13] Ana Karina R Abadio, Erika Skioshima, Marcus M Teixeira, Natalia F Martins, Bernard Maigret, Maria Sueli S Felipe. Comparative genomics allowed the identification of drug targets against human fungal pathogens [J]. BMC Genetics, 2011.
- [14] 杨咪咪, 曾克武, 王旗. 化学蛋白质组学在小分子药物靶点蛋白识别中的应用研究进展 [A]. 2017年(第七届)药物毒理学年会论文集 [C]. 2017.
- [15] 徐炎, 李学军. 多靶点药物治疗及药物发现 [J]. 药理学学报, 2009(03).
- [16] 赵欣, 蒲小平. 蛋白质组学在药物研究中的应用 [J]. 中国药理学通报, 2009(08).
- [17] 孙忠实. 药物基因组学, 实现个体化给药的核心支柱 [J]. 中国处方药, 2008(11).
- [18] 王全民, 颜怀城, 杨广军. 药物基因组学研究概况 [J]. 中国药业, 2008(11).
- [19] 冯常强, 赵以松, 金筱. 药物基因组学应用的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008(21).
- [20] 向倩, 崔一民. 药物基因组学与免疫抑制剂 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008(09).
- [21] 张瑞, 魏冬青, 魏华春, 屈凌波, 李如林, 陈超, 李亦学. 药物基因组学与个性化药物设计研究进展 [J]. 药理学进展, 2007(06).
- [22] 尚鲁庆, 徐文方. 化学基因组学与药物发现 [J]. 食品与药品, 2005(03).
- [23] 叶能胜, 梁琼麟, 罗国安, 冯雪, 王义明. 化学基因组学研究进展及其应用 [J]. 中国天然药物, 2004(02).
- [24] 陈苏红, 王华. 基于细胞功能的超高通量筛选在化学基因组学药物发现中的应用 [J]. 国外医学. 药学分册, 2002(06).
- [25] 尚鲁庆, 徐文方. 化学基因组学与药物发现 [J]. 食品与药品, 2005(03).
- [26] 郭宗儒. 药物化学原理与方法研制的达卡他韦 [J]. 药理学学报, 2018(10).
- [27] 陈苏红, 王华. 基于细胞功能的超高通量筛选在化学基因组学药物发现中的应用 [J]. 国外医学. 药学分册, 2002(06).
- [28] 王冬尧, 陈啸飞, 曹岩, 朱臻宇, 张俊平, 柴逸峰. 生物活性小分子的靶标鉴定 [J]. 中国新药杂志, 2015(10).
- [29] 劳兴珍, 郑珩, 高向东. RGD 三肽的潜在作用靶标预测与计算机模拟分析 [J]. 生物信息学, 2011(03).