

• 实验研究 •

三七花治疗阿尔兹海默病的网络药理学分析及分子对接

胡 靖, 郭 琰, 马雅鸽, 赵声兰*

(云南中医药大学, 云南 昆明 650500)

摘要: **目的** 用网络药理学及分子对接方法,研究三七花改善阿尔兹海默病(AD)的作用机制。**方法** 采用 TC MSP 数据库筛选三七花活性成分和相应靶点,利用 DisGeNET 数据库和 GeneCards 数据库查找 AD 的相关靶点、Cytoscape 8.0 软件构建“活性成分-靶点”关联网络,并对关键靶点进行 GO 功能富集和 KEGG 通路分析。将筛选得到的三七花活性成分和作用靶点通过分子对接验证。**结果** 三七花活性成分中有 23 个成分对应 AD 靶点 34 个。主要通过西多糖苷(Sitogluside)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、 β -榄香烯等活性成分调控 CHRM1、CHRM2、PTGS2 等靶点改善 AD,特别是西多糖苷、 β -谷甾醇与 PTGS2、CHRM2 等靶点有较强的结合。**结论** 三七花的活性成分可能通过调控 CHRM1、CHRM2、PTGS2、ADRB2、SLC6A4、PTGS1、RELA、IL10 等靶标,PI3K-Akt 信号通路等多个途径发挥干预 AD 的作用。

关键词: 三七花;阿尔兹海默病;网络药理学;分子对接

中图分类号: R966; R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2023)04-0061-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.04.013

Network Pharmacologic Analysis of Notoginseng Flos in the Treatment of Alzheimer's Disease

HU Jing, GUO Yan, MA Yage, ZHAO Shenglan

(Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective To study the mechanism of improving Alzheimer's disease (AD) by using network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** TC MSP database was used to screen the active components and corresponding targets of Notoginseng Flos, DisGeNET database and GeneCards database to find relevant targets of AD, and Cytoscape 8.0 software to construct "active component-target" association network, and perform GO function enrichment and KEGG pathway analysis of key targets. The selected active components and targets of Notoginseng Flos were verified by molecular docking. **Results** 23 components of the active components of Notoginseng Flos Correlated to 34 AD targets. Among them, sitogluside, β -sitosterol and β -copolyside might improve AD by regulating CHRM 1, CHRM 2 and PTGS 2, β -sitosterol (beta-sitosterol), especially west polysoside, β -sitosterol and PTGS 2 and CHRM 2. And sitogluside, β -sitosterol were strongly bound with the targets. **Conclusion** The active components of Notoginseng Flos may intervene in AD by regulating CHRM 1, CHRM 2, PTGS 2, ADRB 2, SLC6A4, PTGS 1, RELA, IL 10, and PI3K-Akt signaling pathway.

KEY WORDS: Notoginseng Flos; Alzheimer's disease; network pharmacology; molecular docking

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD),是一种中枢神经系统退行性疾病,临床特征为学习记忆障碍和认知功能减退^[1]。阿尔茨海默病是老年人最为常见的一种痴呆类型,也是老年人最常见的慢性疾病之

一,因而,又被称为老年痴呆。AD 发病机制包括 β 淀粉样蛋白的沉积^[2]、tau 蛋白异常过度磷酸化^[3-4]、胆碱能损伤、兴奋性氨基酸毒性和免疫炎症反应等^[5-7]。目前,有胆碱酯酶抑制剂以及非竞争性 N-甲基-D-天

基金项目: 云南省生物医药重大专项(202102AE09003,202002AA100007);云南省科技厅-云南中医药大学联合专项重点项目(2019FF002-006)

作者简介: 胡靖(1997-),女,在读硕士研究生,E-mail: 964637835@qq.com

* **通信作者:** 赵声兰(1962-),女,教授,研究方向:药食资源研究与开发利用,E-mail: 13330431529@163.com

门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂(美金刚),但仍无理想的临床新型抗阿尔茨海默病药物^[8]。近年来的相关研究表明,传统中药三七(Notoginseng Flos)对治疗阿尔兹海默病具有良好的疗效。孙天赐等^[9]基于系统生物学的角度对三七防治 AD 的作用机理进行研究;钟振国等^[10]以 D-半乳糖腹腔注射致亚急性损伤合并鹅膏蕈氨酸损毁双侧大脑 Meynert 基底核建立 AD 大鼠动物模型,使用三七总皂苷进行治疗,发现三七总皂苷对 AD 大鼠模型大脑胆碱能神经的病理损害具有保护作用;范亚军等^[11]利用蛋白磷酸酶抑制剂冈田酸(OA)模拟 AD 病细胞损伤模型,研究表明三七总皂苷对 OA 引起的神经细胞凋亡具有一定的保护作用。三七花是否具有治疗阿尔兹海默病的效果,尚未见有报道,本文利用网络药理学及分子对接技术对三七花治疗阿尔兹海默病的物质基础以及潜在的作用机制进行探索和预测分析研究,以期对三七花防治老年痴呆提供理论依据。

1 数据来源及分析方法

1.1 三七花活性成分及作用靶点的收集 利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine database and analysis platform, TCMSP), (<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 输入关键词“三七花”检索。口服生物利用度是药物筛选的关键参数^[12],因为三七花在日常生活中大多以饮品来使用,故选择口服生物利用度作为筛选关键参数,根据口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 15\%$ 进行筛选^[13],得到三七花的主要化学成分,并匹配相应的作用靶点。

1.2 疾病靶点收集 利用 DisGeNET 数据库(疾病基因数据库, <http://www.disgenet.org/>) 和 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>),以“Alzheimer's disease”为关键词检索阿尔兹海默病相关靶点,将 2 个数据库的靶点进行归并得到与阿尔兹海默病相关的基因和靶蛋白信息。

1.3 三七花化合物-靶点的网络构建 将三七花活性成分对应的靶点和阿尔兹海默病相关的靶点进行比较,获得二者共有的靶点,然后使用 Cytoscape 8.0 图形化网络分析和编辑软件,进行“三七花活性化合物-疾病靶点”的网络构建,网络中的节点表示三七花活性成分、疾病相关靶点,网络中的边用来连接药物

与活性成分、活性成分与关键靶点,疾病与关键靶点;网络中一个节点的度表示和节点相连的条数,度值越大说明这个节点越可能是关键节点^[14]。

1.4 GO 功能富集和 KEGG 信号通路分析 利用 Metascape 数据库对三七花改善阿尔兹海默病的靶点进行 GO 功能富集和 KEGG 通路分析,将所交集后的基因靶点名输入 Multiple Gene List,上传后选择“H. sapiens”进行个性化分析,点击 Enrichment 选择通路进行分析。

1.5 蛋白互做网络的构建 STRING 是搜索已知蛋白和未知蛋白相互作用的数据库,为了阐述三七花改善阿尔兹海默病的相互作用关系,将 1.3 得到三七花改善阿尔兹海默病靶点输入 STRING 数据库,物种选择“human”,该数据库可以对蛋白质的相互作用关系进行打分,分值越高表明相互作用的置信度越高^[15],本文将相互作用评分设置为中置信度(0.400),得到三七花改善阿尔兹海默病的相互作用关系图(PPI)。

1.6 分子对接 为了确定网络药理学预测三七花改善记忆靶点的准确性,采用分子对接技术进行验证。将蛋白互作网络中评分较高的蛋白与 KEGG 结果中靠前的通路进行比较分析,得到准备验证的关键靶点,将靶点输入 PDB 数据库,选择最佳的蛋白晶体结构,并从 PubChem 数据库中下载三七花化学成分 2D 结构式,通过 chem3D 软件将其优化,将关键靶点的蛋白结构、三七花主要成分结构式导入到 AutoDock-Tools 在线平台进行分子对接前处理,之后使用命令提示符进行对接,预测潜在蛋白质的结合位点,使用 Vinascore 软件对其打分,查看其分子对接的亲合力,用 PyMOL 软件进行分子对接并作图。

2 结果与分析

2.1 三七花活性成分及其潜在作用靶点筛选结果

从中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)通过 OB $\geq 15\%$ 筛选得到三七花化学成分共 38 种,其中血脑屏障透过率(BBB)较好的有 beta-bourbonene(β -波旁烯)、alpha-cubebene(Alpha-萜澄茄油烯)、beta-sitosterol(β -谷甾醇)等成分。血脑屏障透过率较低的可通过修饰和剂型选择加以提高。通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)得到上述已知三七花 38 种成分中有作用靶点的成分 25 个,使用 uniprot 数据库匹配相应的作用靶点,得到 64 个作用靶点(见表 1)。

表1 三七花治疗AD主要候选活性成分及对应靶点

序号	Mol ID	分子名称	OB	BBB	DL	对应作用靶点
1	MOL002085	alpha-cubebene (alpha-萜澄茄油烯)	16.73	2.1	0.11	CHRM3、CHRM1、PTGS2、CHRM2、CHRNA2、GABRA1
2	MOL000611	beta-bourbonene (β-波旁烯)	16.98	2.11	0.11	CHRM3、CHRM1、CHRM2、GABRA1、GABRA6、PTGS2、RXRA、PDE3A、DAT1、ADRB2、SLC6A4、GABRA2、ADRA1B
3	MOL000879	methyl palmitate (棕榈酸甲酯)	18.09	1.18	0.12	PTGS1、NCOA2、RELA、IL10、TNF、IL6、PTGS2、PTGER3
4	MOL000357	sitogluside(西多糖苷)	20.63	-0.93	0.62	PGR、PTGS1、CHRM3、KCNH2、CHRM1、SCN5A、PTGS2、HTR3A、RXRA、ADRA1B、ADRB2、ADRA1D、NCOA2、CALM1
5	MOL004727	(1R,4aR,8aS)-1-isopropyl-7-methyl-4-methylene-2,3,4a,5,6,8a-hexahydro-1H-naphthalene(γ-穆罗林)	21.35	2.1	0.08	PTGS1、CHRM1、PTGS2、RXRA、SLC6A2、ADRA1B、GABRA1、NCOA2
6	MOL000908	beta-elemene (β-榄香烯)	25.63	2.07	0.06	PTGS2、GABRA2、RXRA、SLC6A2、GABRA3、CHRM2、GABRA1、GABRA6、PTGS1、CHRM3、CHRM1、ADRA1A、NCOA2、GABRA5、BCL2、CDKN1A、EIF6、RB1、TP53、TEP1、RUNX1T1、CCNB1、RHOA
7	MOL006297	β-guaiene(β-桂烯)	26.85	2.1	0.07	PTGS1、CHRM3、CHRM1、PTGS2、GABRA2、RXRA、SLC6A2、ADRA1A、CHRM2、ADRA1B、GABRA1、MAOB、NCOA2、GABRA6
8	MOL006726	panaxadiol(人参二醇)	29.01	0.03	0.79	NR3C1
9	MOL006754	ginsenoside Rb3_qt (人参皂苷 Rb3 元)	29.65	-0.36	0.81	NCOA2
10	MOL000036	beta-caryophyllene (β-石竹烯)	29.7	2.07	0.09	PTGS1、CHRM3、CHRM1、PTGS2、GABRA2、RXRA、CHRM2、ADRA1B、GABRA1、NCOA2、GABRA6、SLC6A2、ADRA1A、SLC6A3、IL6
11	MOL003537	T-muurolool(依兰油烯)	30.41	1.44	0.09	CHRM3、CHRM1、GABRA2、SLC6A2、GABRA1、GABRA6、ADRA1B
12	MOL000266	beta-cubebene (β-立方体蛋白)	32.81	2.02	0.11	CHRM1、CHRM2、GABRA1、PTGS2、CHRNA2、SLC6A2
13	MOL003483	ethyl octoate(辛酸乙酯)	33.05	1.30	0.03	ADH1C
14	MOL000172	furool(糠醛)	34.35	1.51	0.01	ADH1C、ADH1A、LYZD1
15	MOL000358	beta-sitosterol (β-谷甾醇)	36.91	0.99	0.75	PGR、NCOA2、PTGS1、PTGS2、PIK3CG、KCNH2、CHRM3、CHRM1、SCN5A、GABRA2、CHRM4、HTR2A、GABRA5、ADRA1A、GABRA3、CHRM2、ADRA1B、ADRB2、CHRNA2、SLC6A4、OPRM1、GABRA1、BCL2、BAX、CASP9、JUN、CASP3、CASP8、PRKCA、TGF-beta1、PON1、MAP2
16	MOL000714	hyacinthin(苯乙醛)	38.65	1.58	0.02	ADH1C、ADH1A、PRSS3
17	MOL002198	heptan(正庚烷)	41.8	2.04	0	ADH1C、PRSS3
18	MOL006731	areginal(甲酸混酯)	44.33	1.18	0	ADH1C、ARF1、PRSS3
19	MOL000775	EEE(乙酸乙酯)	45.02	1.26	0	PTGS1、BCHE、ADH1C、GATM、PRSS3
20	MOL006735	furfuranol(糠醇)	48.27	0.91	0.01	ADH1C、ADH1A、LYZD1
21	MOL000935	hepanal(α-古芸烯)	53.83	2.17	0.1	CHRM3、CHRM2、ADH1C
22	MOL001179	(-)-alloaromadendrene (异香木兰烯)	54.04	2.07	0.1	CHRM3、CHRM1、CHRM2、ADRA1B、CHRNA2、NCOA2、ADRB1、RXRA、HTR2A、SLC6A2、ADRA1A、GABRA3、SLC6A3、ADRB2、GABRA1
23	MOL000130	CAM((1R)-(+)-樟脑)	67.17	1.71	0.05	CHRM1、GABRA2、CHRM2
24	MOL006732	PROPYL FORMATE (甲酸丙酯)	69.45	1.09	0	ADH1C、PRSS3
25	MOL000244	borneol(冰片)	81.8	1.47	0.05	GABRA2、GABRA5、GABRA3、CHRM2、GABRA1、GABRA6、PTGS1、PTGS2、SLC6A2、MAOB、NCOA2

2.2 疾病相关的靶点 利用 DisGeNET 数据库,以“Alzheimer’s disease”为关键词检索阿尔兹海默病相关靶点,获取到已知与阿尔兹海默病相关的基因和靶蛋白信息 123 个。同时利用 GeneCards 数据库,以“Alzheimer’s disease”为关键词检索阿尔兹海默病相关

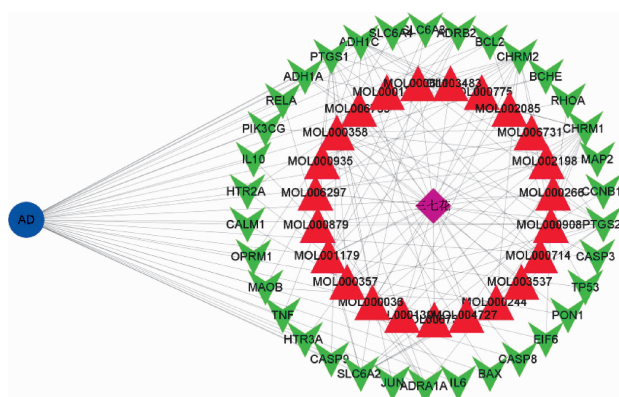
靶点,以 score 大于 1 为条件筛选,获取到已知与阿尔兹海默病相关的基因和靶蛋白信息有 3 508 个。

2.3 三七花活性成分作用靶点-疾病靶点的交集 将三七花活性成分对应的作用靶点和疾病相关的靶点进行交集,交集后的得到交集靶点 34 个(如表 2 所示)。

表 2 三七花活性成分与老年痴呆疾病的交集靶点

序号	基因名	基因全称	Gene ID
1	ADH1A	Alcohol dehydrogenase 1A(乙醇脱氢酶 1A)	124
2	ADH1C	Alcohol dehydrogenase 1C(乙醇脱氢酶 1A)	126
3	ADRA1A	Alpha-1A adrenergic receptor(α -1A 肾上腺素能受体)	148
4	ADRB2	Beta-2 adrenergic receptor(β -2 肾上腺素能受体)	0154
5	BAX	Apoptosis regulator BAX(凋亡调节子 BAX)	581
6	BCHE	Cholinesterase(胆碱酯酶)	590
7	BCL2	Apoptosis regulator Bcl-2(凋亡调节子 Bcl-2)	596
8	CALM1	Calmodulin(钙调素)	0801
9	CASP3	Caspase-3(细胞凋亡蛋白酶-3)	836
10	CASP8	Caspase-8(细胞凋亡蛋白酶-8)	841
11	CASP9	Caspase-9(细胞凋亡蛋白酶-9)	842
12	CCNB1	G2/mitotic-specific cyclin-B1(G2 有丝分裂特异周期蛋白 B1)	891
13	CHRM1	Muscarinic acetylcholine receptor M1(毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1)	1128
14	CHRM2	Muscarinic acetylcholine receptor M2(毒蕈碱乙酰胆碱受体 M2)	1129
15	EIF6	Eukaryotic translation initiation factor 6(真核翻译启动因子 6)	3692
16	HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A(5 羟色胺受体 2A)	3356
17	HTR3A	5-hydroxytryptamine receptor 3A(5 羟色胺受体 3A)	3359
18	IL6	Interleukin-6(白介 6)	3569
19	IL10	Interleukin 10(白介 10)	3586
20	JUN	Transcription factor AP-1(转录因子 AP1)	3725
21	MAOB	Amine oxidase [flavin-containing] B(单胺氧化酶 B)	4129
22	MAP2	Microtubule-associated protein 2(微管相关蛋白 2)	4133
23	OPRM1	Mu-type opioid receptor(Mu 型阿片受体)	4988
24	PIK3CG	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma isoform (磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 γ 异构体)	5294
25	PON1	Serum paraoxonase/arylesterase 1(对氧磷酯酶/芳基酯酶 1)	5444
26	PTGS1	Prostaglandin G/H synthase 1(前列腺素 G/H 合成酶 1)	5742
27	PTGS2	Prostaglandin G/H synthase 2(前列腺素 G/H 合成酶 2)	5743
28	RELA	Transcription factor p65(转录因子 p65)	5970
29	RHOA	Transforming protein RhoA(转化蛋白 RhoA)	387
30	SLC6A2	Sodium-dependent noradrenaline transporter(钠依赖去甲肾上腺素转运体)	6530
31	SLC6A3	Sodium-dependent dopamine transporter(钠依赖多巴胺转运体)	6531
32	SLC6A4	Sodium-dependent serotonin transporter(钠依赖血清素转运体)	6532
33	TNF	Tumor necrosis factor(肿瘤坏死因子)	7124
34	TP53	Cellular tumor antigen p53(肿瘤抗原 p53)	7157

2.4 三七花活性成分-疾病靶点网络构建 构建“中药化合物-疾病靶点”网络^[16],如图 1。网络中共有 3 部分内容,红色为通过 TCMSMSP 数据库筛选出来的活性成分 25 个,其中与疾病靶点相交的成分有 23 个;蓝色为阿尔兹海默病;绿色为活性成分作用靶点与疾病相关靶点相交互的靶点 34 个,分别是 CHRM1、CHRM2、PTGS2、ADRB2、SLC6A4、PTGS1、RELA、IL10、CALM1、MAOB、HTR3A、SLC6A2、ADRA1A、BAX、EIF6、TP53、CCNB1、RHOA、BCL2、SLC6A3、ADH1C、ADH1A、PIK3CG、HTR2A、OPRM1、TNF、CASP9、JUN、IL6、CASP8、PON1、CASP3、MAP2、BCHE。通过 Cytoscape 计算网络参数,得到三七花活性成分和靶点作用关系^[17]。三七花中化学成分按节点度值排序由高到低依次是 β -谷甾醇(19)、 β -榄香烯(12)、 β -石竹烯(9)、(-)-异香木兰烯(8)、 β -桂烯(8)、西多糖苷(7)、棕榈酸甲酯(7)、 β -波旁烯(6)、冰片(6)、 β -立方体蛋白(5)、(1R,4aR,8aS)-1-异丙基-7-甲基-4-亚甲基-2,3,4a,5,6,8a-六氢-1H-萘(5)、EEE(4)、萜澄茄油烯(4)、糠醇(3)、T-依兰油烯(3)、糠醛(3)、苯乙醛(3)、(1R)-(+)-樟脑(3)、 α -古芸烯(3)、正庚烷(2)、甲酸混酯(2)、辛酸乙酯(2)、甲酸丙酯(2)。这些化学成分被诸多学者认为可能是改善阿尔兹海默病的物质基础。



注:蓝圆点为疾病,绿箭头为靶点,红三角为成分,粉色菱形为三七花

图 1 三七花活性成分-疾病靶点网络

同时节点度值较高的靶点是 CHRM1 (毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1)、CHRM2 (毒蕈碱乙酰胆碱受体 M2)、PTGS2(前列腺素 G/H 合成酶 2)、PTGS1(前列腺素 G/H 合成酶 1)、ADH1C(醇类脱氢酶 1C)等。详细参数见图 2。

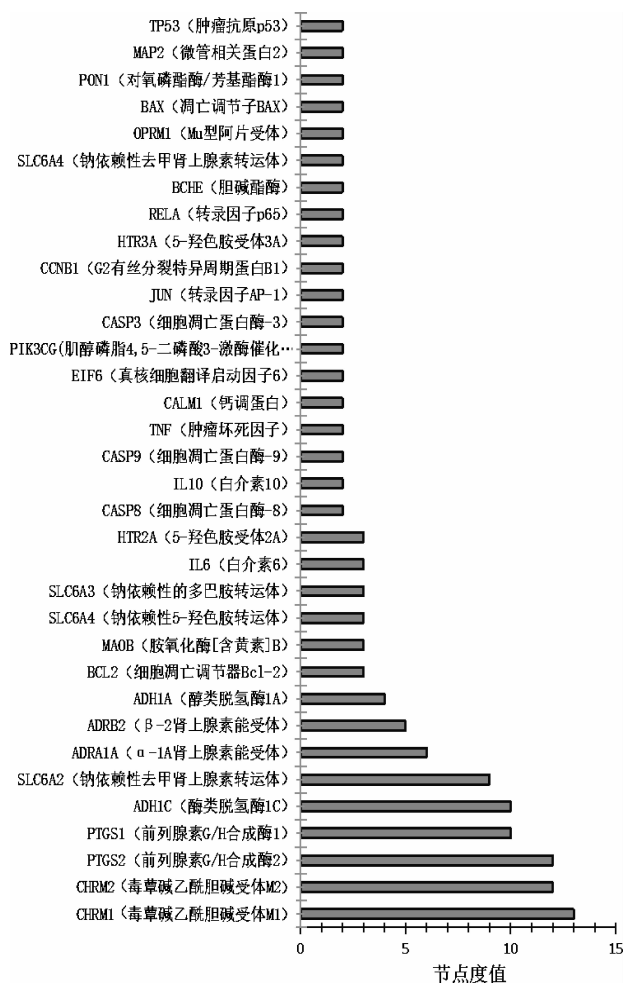


图 2 靶点节点度值

2.5 GO 和 KEGG 富集分析 用 Metascape 数据库对三七花改善阿尔兹海默病的靶点进行 GO 功能富集和 KEGG 通路分析,得到图 3,GO 分析得到的主要通路为对异物刺激的反应 (response to xenobiotic stimulus)、细胞对有机环状化合物的反应 (cellular response to organic cyclic compound)、对糖皮质激素的反应 (response to glucocorticoid)、对无机物的反应 (response to inorganic substance)、离子运输的调节 (regulation of ion transport)、调节神经元的凋亡过程 (regulation of neuron apoptotic process)、膜筏(membrane raft) 以及蛋白质磷酸化的正向调节 (positive regulation of protein phosphorylation) 等;KEGG 富集主要通路为脂质和动脉硬化 (lipid and atherosclerosis)、C 型凝集素受体信号传导途径(C-type lectin receptor signaling pathway)、5-羟色胺突触 (serotonergic synapse) 以及神经营养剂 (neurotrophin signaling pathway) 等。详细参数见表 3。

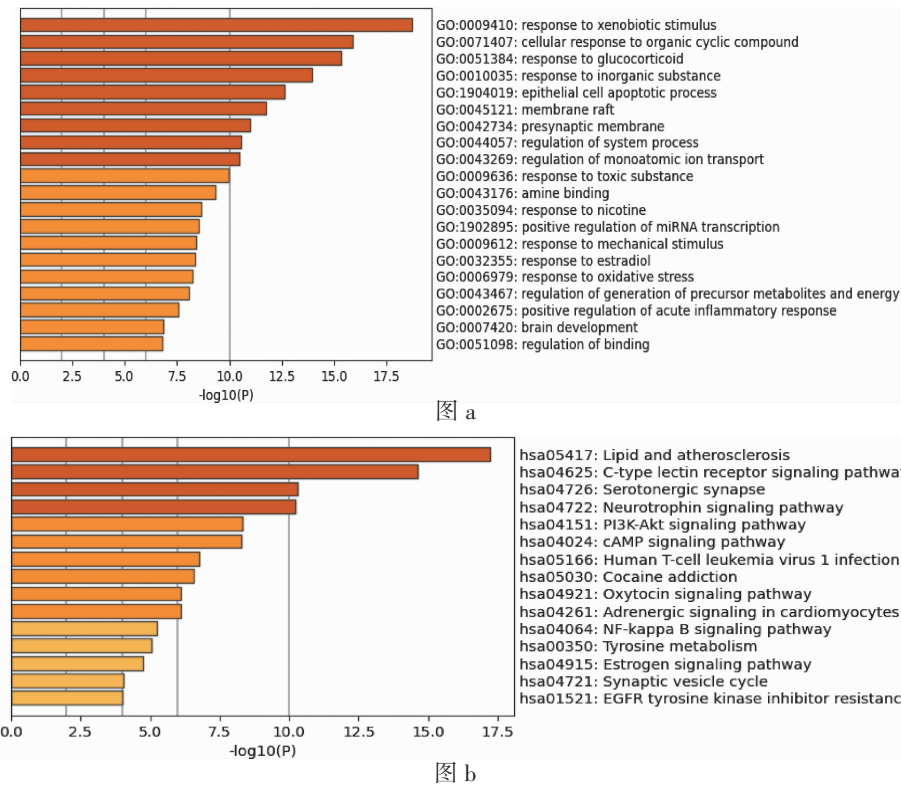


图 3 图 a 为 GO 分析,图 b 为 KEGG 富集分析

表 3 GO 分析与 KEGG 富集分析参数

GO 分析		KEGG 富集分析	
通路	$-\log_{10}(P)$	通路	$-\log_{10}(P)$
GO:0009410	-18.71	hsa05417	-17.22
GO:0071407	-15.88	hsa04625	-14.63
GO:0051384	-15.34	hsa04726	-10.32
GO:0010035	-13.96	hsa04722	-10.21
GO:1904019	-12.63	hsa04151	-8.34
GO:0045121	-11.75	hsa04024	-8.28
GO:0042734	-10.99	hsa05166	-6.78
GO:0044057	-10.55	hsa05030	-6.56
GO:0043269	-10.49	hsa04261	-6.1
GO:0009636	-9.97	hsa04921	-6.1
GO:0043176	-9.36	hsa04064	-5.24
GO:0035094	-8.66	hsa00350	-5.04
GO:1902895	-8.52	hsa04915	-4.76
GO:0009612	-8.41	hsa04721	-4.03
GO:0032355	-8.37	hsa01521	-4.01
GO:0006979	-8.22		
GO:0043467	-8.06		
GO:0002675	-7.57		
GO:0007420	-6.85		
GO:0051098	-6.81		

2.6 PPI 网络的构建及核心基因分析 将三七花改善阿尔兹海默病的靶点输入到 String 数据库进行分析,获得靶点蛋白相互作用关系网络图(见图 4),共有 34 个节点和 132 条相互作用连线,节点平均数为 7.76。将图导入 Cytoscape,依据网络节点度值排序,得到前五个关键靶点蛋白依次为 IL6 (白介素-6)、TNF(肿瘤坏死因子)、CASP3(钙化酶-3)、TP53(细胞肿瘤抗原 P53)、PTGS2(前列腺素 G/H 合成酶和环氧酶 2)。由 PPI 图 4 可知这些关系来自 3 大类:已知交互,预测的相互作用以及其它。已知交互多来自于数据库和实验证明,预测的相互作用来自基因共同产生,其他来自于文本挖掘。

2.7 分子对接 蛋白互作网络(PPI)中评分较高的蛋白可以认为起到重要作用,将评分较高的潜在蛋白相对应的靶点与 KEGG 通路分析结果进行比较分析,将三七花改善阿尔兹海默病的潜在靶点 PTGS2(前列腺素 G/H 合酶 2)和 CHRM2(毒蕈碱乙酰胆碱受体 M2)作为分子对接的对象,导入 PDB 数据库,通过数据库自带排练方式,得分由高到低选择,得到 PTGS2、BCL2 分辨率较高的蛋白结构 5f19、5yc8。在“活性成分-疾病靶点”中选择度值较高的三七花活

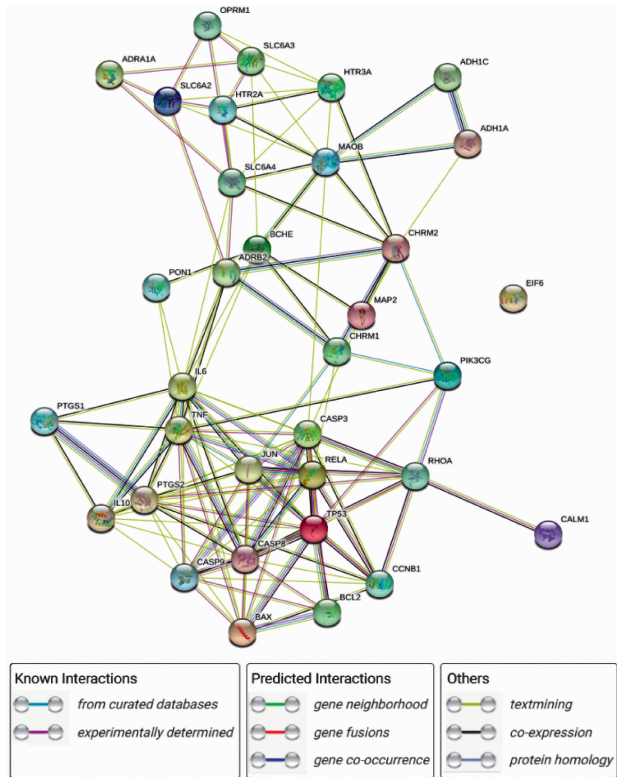


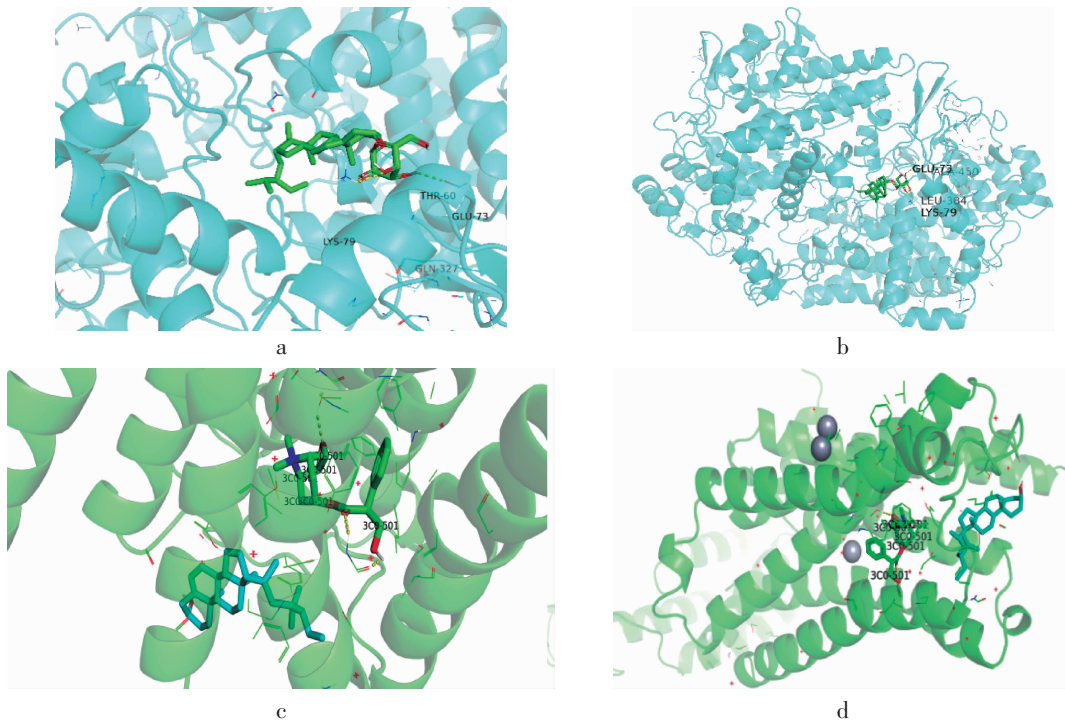
图 4 三七花改善阿尔兹海默病靶蛋白互做(PPI)网络图

性成分, 西多糖苷 (sitogluside)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol)作为对接分子,在 AutoDockTools 在线平台处理配体和受体,并得到运行参数,通过命令提示符

进行对接处理, 得到 Vinascore 得分分别为-7.3 和-7.7。之后在 PyMOL 软件上将处理好的配体和受体对接,得到图 5。Vina 是以相应的口袋参数对受体和配体进行分子对接所得到复合物的得分,这个值越低代表受体和配体亲和力越高,对接结果越好。结果发现筛选得到的活性成分与预测的靶点均有结合。其中西多糖苷 (sitogluside)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol) 与 PTGS2、CHRM2 靶点有较强的亲和力。

3 讨论

中医是我国的国粹,老年人对中药有较高的信任度,近年来关于中药用于改善痴呆患者症状的研究日益增多,目前主要为活血化瘀、改善循环类药物。中药个体化方案灵活性高,患者依从性较好,但目前缺乏临床随机双盲试验,且样本量较小,有不同程度的毒副作用,故中药多为辅助用药。乔森等^[18]研究认为,血管相关病变是 AD 的重要原因,血瘀既是病理产物又是致病因素,从“瘀”进行治疗,取得不错的临床效果。三七花性甘凉,具有清热平肝、生津止渴、活血化瘀等功效,适用于头晕、目眩、耳鸣等症^[19]。叶长青等^[20]通过网络药理学及分子对接技术,发现西多糖苷 (sitogluside) 与靶点 PTGS2 结合较好,可能是治疗 AD 的关键。同时大量网络药理学发现, β -谷甾醇^[21-23]



注:图 a,b 为西多糖苷与 PTGS2 所做的分子对接,图 c,d 为 β -谷甾醇与 CHRM2 所做的分子对接

图 5 活性成分与靶点蛋白的分子对接

是治疗 AD 的关键成分。

本研究采用网络药理学的方法,筛选出 23 个三七花活性成分交集到 34 个 AD 靶点,通过 Cytoscape 8.0 软件构建“活性成分-靶点”关联网络,对关键靶点进行 GO 功能富集和 KEGG 通路分析表明,主要通过西多糖苷 (sitogluside)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol)、 β -榄香烯等活性成分调控 CHRM1、CHRM2、PTGS2 等 AD 靶点。分子对接表明三七花的活性成分西多糖苷 (sitogluside)^[20]、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol)^[20-21] 与老年痴呆的 PTGS2、CHRM2 等靶点有较强的结合,为三七花防治 AD 的提供了理论基础。

参考文献:

- [1] 李婉琳,宋勋,叶亮,等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗方法研究进展[J]. 中国临床神经科学,2021,29(5): 581-589,596.
- [2] SELKOE D J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy[J]. Physiological Reviews,2001,81(2):741-766.
- [3] DORAN M,DU PLESSIS D G,GHADIALI E J,et al. Familial early-onset dementia with tau intron 10+16 mutation with clinical features similar to those of Alzheimer disease[J]. Archives of Neurology,2007,64(10):1535-1539.
- [4] DODART J C,MARR R A,KOISTINAHO M,et al. Gene delivery of human apolipoprotein E alters brain A β burden in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences,2005,102(4): 1211-1216.
- [5] IKONOMOVIC M D,ABRAHAMSON E E,ISANSKI B A, et al. Superior frontal cortex cholinergic axon density in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease[J]. Archives of Neurology,2007,64(9):1312-1317.
- [6] 雷小峰. 阿尔茨海默病发病机制研究进展 [J]. 中外医疗, 2014,33(23):196-198.
- [7] PIMPLIKAR S W. Neuroinflammation in Alzheimer's disease:from pathogenesis to a therapeutic target[J]. Journal of Clinical Immunology,2014,34(1):64-69.
- [8] 何丽艳,何香花,庞国防,等. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗[J]. 中国老年保健医学,2017,15(5):12-14.
- [9] 孙天赐,李雯,王登川. 三七治疗阿尔茨海默病的网络药理学分析[J]. 广东医科大学学报,2020,38(5):556-561.
- [10] 钟振国,屈泽强,王乃平,等. 三七总皂苷对 Alzheimer's 病大鼠模型大脑胆碱能神经病理损害的保护作用[J]. 中药材,2005(2):119-122.
- [11] 范亚军,郑梅竹,王盼盼. 三七皂苷对冈田酸拟 AD 细胞模型的作用[J]. 时珍国医国药,2017,28(11):2592-2594.
- [12] 陶晓倩,张新庄,李娜,等. 网络药理学方法研究赤芍和黄柏干预阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中草药,2015,46(11):1634-1639.
- [13] 许成梅,陈丹,徐冬月,等. 基于网络药理学的核桃防治老年痴呆功能成分及其作用靶点研究[J]. 湖北农业科学,2021,60(24):151-159.
- [14] 吕霄晗,宁炫,王博,等. 基于网络药理学研究红核妇洁洗液中酸性成分治疗阴道炎的机制[J]. 西北药学杂志, 2020,35(3):356-361.
- [15] LIU R,SU C,XU Y,et al. Identifying potential active components of walnut leaf that action diabetes mellitus through integration of UHPLC-Q-Orbitrap HRMS and network pharmacology analysis[J]. Journal of Ethnopharmacology,2020,253:112659.
- [16] 王继凤,郭文军,阚默,等. 基于网络药理学的人参活性成分治疗阿尔茨海默病的作用机制研究[J]. 吉林中医药,2019,39(12):1650-1653.
- [17] ZHU N,HOU J. Exploring the mechanism of action Xi-anlingubao Prescription in the treatment of osteoporosis by network pharmacology[J]. Computational Biology and Chemistry,2020,85:107240.
- [18] 乔森,段力,范冠杰,等. 从痰论治阿尔兹海默病[J]. 亚太传统医药,2017,13(18):37-39.
- [19] 甘昌敏,陈洪熠,龚云麒. 三七花化学成分的研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2019,40(9):73-75.
- [20] 叶长青,罗洪斌,詹杰,等. 基于网络药理学探讨当归治疗阿尔茨海默病的机制[J]. 湖北民族大学学报(医学版),2022,39(4):7-13.
- [21] 马唯,尹昀东,张颖龄,等. 基于网络药理学探讨黄精治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中国新药杂志,2023,32(4):372-378.
- [22] 吉洁,梅俊,信琪琪,等. 基于网络药理学和分子对接探讨枸杞子治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 世界中医药,2022,17(3):353-358.
- [23] 马峥岭,谭子虎,尹茜茜,等. 加减薯蓣丸治疗阿尔茨海默病药理作用及分子机制研究[J]. 现代医药卫生,2022, 38(6):906-911.

(收稿日期:2022-11-15)