

基于分子对接的虚拟筛选发现磷酸乙醇胺甲基转移酶抑制剂

唐思¹, 陈双扣^{1*}, 谭小庆¹, 徐曦¹, 杨振宁², 任风鸣³, 王瑞嘉¹, 张亚晴¹

¹重庆科技学院化学化工学院, 重庆

²重庆长风化学工业有限公司, 重庆

³重庆市药物种植研究所, 重庆

收稿日期: 2022年9月22日; 录用日期: 2022年10月8日; 发布日期: 2022年11月1日

摘要

目的: 运用分子对接从生物碱数据库中筛选具有磷酸乙醇胺甲基转移酶(phosphoethanolamine methyltransferase, PEAMT)抑制活性的成分。方法: 以PEAMT为药物靶标, 利用相似性筛选、分子对接技术、类药性评估等多轮筛选策略, 从生物碱化合物数据库中挖掘命中分子, 并运用AutoDock Vina、PyMOL及LigPlus软件探索命中分子与靶点蛋白的结合方式和亲和力。结果: 通过相似性虚拟筛选, 共获得100个小分子, 进行分子对接保留了结合能低于阈值的5个分子, 其中4个分子符合Lipinski's Rule, 分别为匹格列酮、5'-腺苷酸、异鸟苷和腺苷, 其中吡格列酮和5'-腺苷酸与PEAMT具有较高的结合亲和力, 且作用方式与原晶体复合物相似, 为最佳命中分子。结论: 相似性筛选和分子对接的虚拟筛选策略可为松材线虫PEAMT抑制剂的开发提供研究方向。

关键词

松材线虫, 磷酸乙醇胺甲基转移酶(PEAMT), 分子对接, 虚拟筛选

Virtual Screening of Phosphoethanolamine Methyltransferase, PEAMT Inhibitors Based on Molecular Docking

Si Tang¹, Shuangkou Chen^{1*}, Xiaoqing Tan¹, Xi Xu¹, Zhenning Yang², Fengming Ren³, Ruijia Wang¹, Yaqing Zhang¹

¹Department of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing

²Chongqing Changfeng Chemical Industry Co. LTD, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 唐思, 陈双扣, 谭小庆, 徐曦, 杨振宁, 任风鸣, 王瑞嘉, 张亚晴. 基于分子对接的虚拟筛选发现磷酸乙醇胺甲基转移酶抑制剂[J]. 药物化学, 2022, 10(4): 318-327. DOI: 10.12677/hjmce.2022.104033

³Institute of Medicinal Plant Cultivation, Chongqing

Received: Sep. 22nd, 2022; accepted: Oct. 8th, 2022; published: Nov. 1st, 2022

Abstract

Objective: To screen the components with phosphoethanolamine methyltransferase (PEAMT) inhibitory activity from alkaloid database using molecular docking. **Methods:** The PEAMT was taken as the drug target, and multiple rounds of virtual screening strategies, such as similarity screening, molecular docking technology and drug-like evaluation, were used to explore the hit molecules from alkaloid compound database. AutoDock Vina, PyMOL and LigPlus software were used to explore the binding mode and affinity of the hit molecules with the target protein. **Result:** 100 small molecules were obtained through similarity virtual screening, and 5 molecules with binding energy lower than threshold were retained by molecular docking, 4 of them were in line with Lipinski's Rule, including pioglitazone, 5'-adenylic acid, isoguanosine and adenosine, respectively. Pioglitazone and 5'-adenylate were the best hit molecules because of high binding affinity with PEAMT and similar modes of action to that of the original crystal complex. **Conclusion:** The virtual screening strategy of similarity screening and molecular docking can provide research direction for the development of *Bursaphelenchus xylophilus* PEAMT inhibitors.

Keywords

Bursaphelenchus xylophilus, Phosphoethanolamine Methyltransferase (PEAMT), Molecular Docking, Virtual Screening

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

松材线虫(*Bursaphelenchus xylophilus*)为美国研究者 Steiner 和 Bühner 首次在蓝变的长叶松(*Pinus palustris*)木材中发现[1], 可使松树患上毁灭性的病害, 通常称为松树萎蔫病或松材线虫病, 已广泛分布在中国、美国、加拿大、日本、韩国、葡萄牙和希腊等多个国家[2] [3] [4] [5]。我国最早于 1982 年在南京中山陵园中发现松树萎蔫病[3], 现已传播至重庆、云南、贵州、江苏、浙江、湖南等 16 个地区[4]。病害的传播通常是由松墨天牛在羽化时期将携带的松材线虫传播至健康树木中, 具有传播迅速、致病性强、防治困难等特点。健康松树一旦感染在一年之内便可死亡, 对我国的生态环境及林木资源构成了严重的威胁[6] [7]。目前, 针对松树萎蔫病, 主要有大面积喷洒化学药剂、布置引诱剂及引入媒介昆虫的天敌等多种防治手段, 但通常存在耗费大量人力、物力、财力及对生态环境造成破坏等诸多缺陷[8] [9] [10], 不符合《“十四五”全国农药产业发展规划》中坚持绿色发展的方针策略。因此, 开发绿色环保的松材线虫杀虫剂已刻不容缓。

据报道, 利用树干注射法向松树中注射鱼藤酮、盐酸左旋咪唑、磷酸左旋咪唑等植物源触杀型靶向农药, 可有效杀死松材线虫, 其主要通过抑制松材线虫的呼吸系统发挥灭杀作用[11]。且植物源农药具有资源丰富、经济环保、不易产生耐药性等优势, 具有较大的开发前景。众多研究者已证实豆科、菊科、大戟科、卫矛科、松科等几十种植物对松材线虫具有毒杀潜力[12] [13] [14] [15] [16]。而植物中的生物碱

活性成分是一种天然的含氮有机化合物, 拥有高效的杀虫活性, 在生态环境中易自然降解, 不会对林木中的生态造成伤害, 同时不易产生抗药性, 是一种理想的绿色环保型杀虫剂[17]。《本草纲目》中记载苦参(*Radix sophorae Flavescentis*)、百部(*Stemona japonica*)和藜芦(*Veratrum nigrum*)等多种植物中含有生物碱成分, 同时具有防治害虫的作用。而苦参碱(matrine)、乌头碱(aconitine)、雷公藤碱(wilfordine)、小檗碱(berberine)和马钱子碱(strychnine)等多种生物碱现已被证实拥有较高的杀虫活性[18]。相关专利(CN 103141490A)也已证实, 生物碱成分如腺苷及其衍生物可有效杀死农作物上的鳞翅目、膜翅目、小菜蛾和蚜虫等害虫, 且选取腺苷类化合物与相关辅助试剂制备杀虫剂, 具有原料易得、环保及配制方便等优势, 拥有较强的开发前景。因此, 生物碱类化合物具有发展为高效松材线虫杀虫剂的潜力。据相关文献报道, 在松材线虫中, 磷酸乙醇胺甲基转移酶(Phosphoethanolamine methyltransferase, PEAMT)主要利用磷酸乙醇胺甲基化为磷酸胆碱提供维持磷脂生物合成的关键代谢物, 以此维持机体的正常生长和发育, 因此, 磷酸乙醇胺甲基转移酶对松材线虫至关重要, 为药物抑制剂开发的理想靶标[19]。本研究以磷酸乙醇胺甲基转移酶为药物靶标, 以生物碱类成分为筛选对象, 建立生物碱化合物数据库, 利用基于配体结构的相似性筛选、分子对接及类药性评估等多轮筛选策略, 以期筛选出具有较高灭杀松材线虫活性的生物碱成分, 为新型的环保型植物源 PEAMT 抑制剂的开发提供物质参考。

2. 材料和方法

2.1. 软件

基于已知活性配体结构的相似性虚拟筛选采用 Open babel 3.1.1 软件的 fingerprints 模块; 天然产物数据库中筛选的小分子的类药性评估采用 DruLiTo 软件[20]; 受体蛋白与原晶体配体的重对接采用 PyRx 软件; 分子对接的虚拟筛选均在 linux 系统下采用 AutoDock vina 软件[21]; 受体蛋白与配体小分子间的作用模式采用 PyMOL v2.0 [22]软件和 LigPlus v.2.2 [23]软件进行可视化。

2.2. 受体蛋白及对接参数的准备

从世界蛋白质数据库 RCSB PDB 中搜索磷酸乙醇胺甲基转移酶相关的靶点蛋白, 物种来源选择“*Bursaphelenchus xylophilus*”, 获取并下载 PDB ID 为 6WLF 的蛋白质结构及其结合的原配体 s-腺苷同型半胱氨酸(SAH), 其中受体蛋白的三维晶体结构如图 1 所示。为获取分子对接的对接参数及网格大小, 首先利用 PyRx 对蛋白质结构进行删除水分子、提取配体、加氢及转换为 pdbqt 格式等系列处理, 并运用 obabel 命令将提取的原结晶配体转换为 pdbqt 格式, 然后通过设置对接参数及网格大小将原配体对接回 6WLF 受体蛋白的活性位点中。为验证对接参数的合理性, 通常采用对接前后两配体重叠的均方根偏差值 $RMSD \leq 2.0 \text{ \AA}$ [24]为标准, 代表对接参数能较好地重现原配体小分子的空间位置及构象, 最终确定的对接参数列于表 1 中。从表中数据可知, 以原配体为中心设置的中心坐标和网格大小对接后的配体与对接前配体的 RMSD 为 0.5788 \AA , 小于 2.0 \AA , 且根据重叠图发现对接前后两配体几乎完全重叠, 表明对接参数设置合理。

2.3. 基于已知活性配体结构的相似性筛选

以 6WLF 原结晶配体小分子 SAH 作为模板分子, 利用 babel 命令调用 Open babel 的 fingerprints 模板分别计算生物碱化合物数据库中的 412 个小分子在 FP2, FP3 及 FP4 的计算方法下与模板分子间的相似性系数, 并由大到小进行排序, 然后选取 3 种分子指纹下的相似性系数排名靠前的 200 个分子, 于 Bioinformatics & Evolutionary Genomics (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>)网站在线绘制 venn 图, 获得交集分子, 即筛选获得一批与模板分子高度相似的小分子。

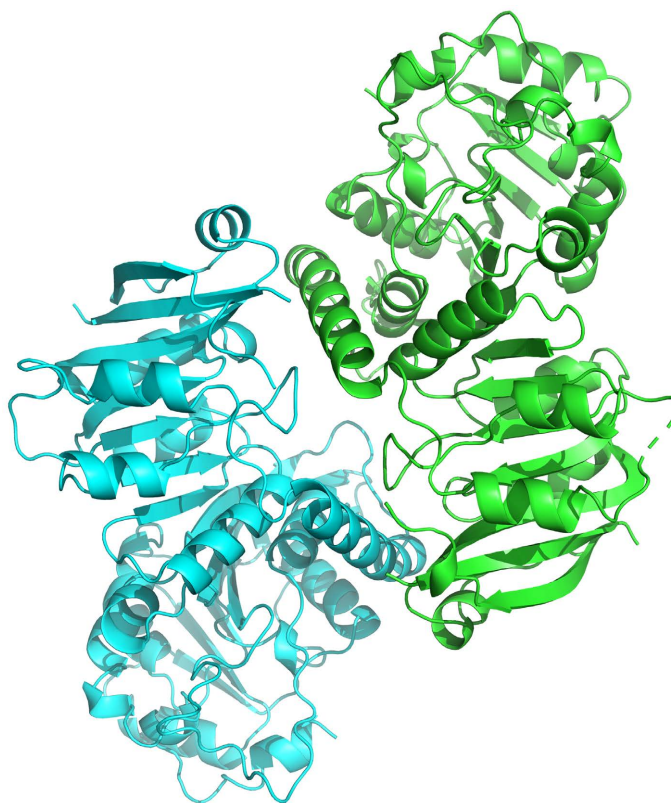



Figure 1. The crystal structure of PEAMT (PDB ID: 6WLF)
图 1. PEAMT 晶体结构(PDB ID: 6WLF)

Table 1. Docking parameters of the target protein 6WLF
表 1. 靶点蛋白 6WLF 的对接参数

PDB ID	重叠程度	RMSD (Å)	中心坐标 (x、y、z)/nm	网格大小 (x × y × z)/nm	Ki (nmol·L ⁻¹)
6WLF		0.5788	-3.9097、36.4618、-15.8729	17.2187 × 12.9292 × 16.6990	19.93

2.4. 基于分子对接的虚拟筛选

以受体蛋白 6WLF 的原配体 SAH 为筛选中心, 设置合理的对接参数, 应用于分子对接以筛选活性化合物。通过重对接确定的 6WLF 的活性位点如图 2 所示。运用 obabel 命令将经过相似性筛选获得的分子批量进行加氢、格式转换(sdf 转换为 pdbqt 格式)等预处理, 然后在 linux 系统下采用 AutoDock vina 软件将分子与受体蛋白 6WLF 进行分子对接, 计算结合能。以原结晶配体 SAH 与受体蛋白 6WLF 结合能的 90% 为阈值[25], 选取结合能低于阈值的生物碱小分子进行类药性(MW ≤ 500; H-bond acceptors ≤ 10; H-bond donors ≤ 5; Rotatable bonds ≤ 10 和 LogP ≤ 5)评估[26]。从氢键给体、供体、分子量、脂水分配系数及可旋转键数等方面对筛选的小分子进行成药性评估, 获得成药性质良好的分子。并根据对接所得的

结合能 ΔG (单位为 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), 利用公式 $K_i = \exp\{(\Delta G \times 1000)/(R_{cal} \times T)\}$ 计算小分子与靶点蛋白的结合亲和力(K_i), 其中 T 为 298 K, R_{cal} 为 $1.98719 \text{ cal}/(\text{mol}\cdot\text{K})$ [27]。亲和力较强的前 2 位分子即为最佳命中小分子。最后采用 PyMOL 和 LigPlus 可视化命中分子与受体蛋白 6WLF 间的 3D 和 2D 作用模式。

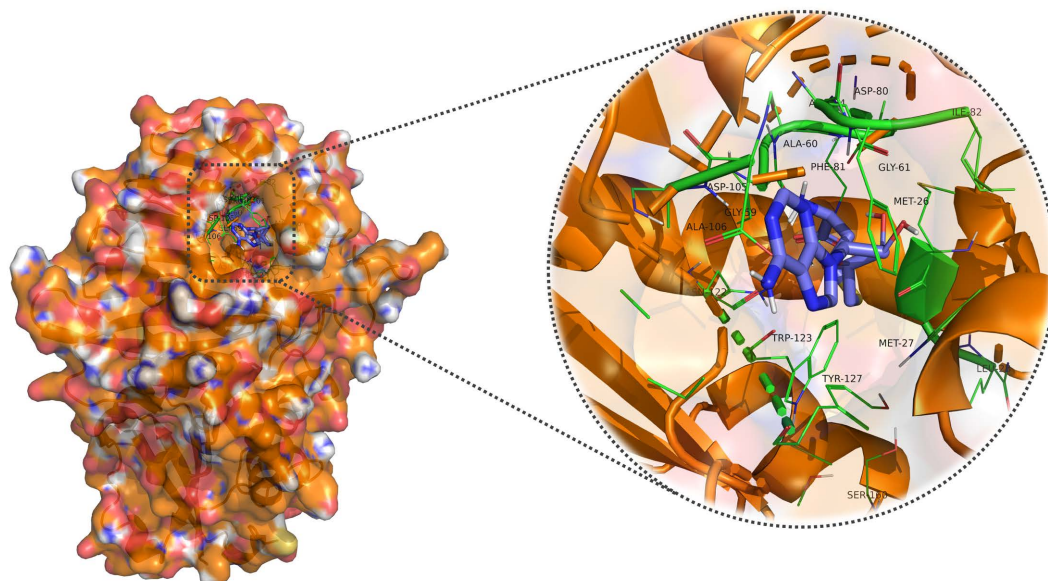


Figure 2. The active site of the target protein 6WLF
图 2. 靶点蛋白 6WLF 的活性位点

3. 结果

3.1. 基于相似性的虚拟筛选

以 6WLF 原结晶配体结构为模板分子, 根据 FP2、FP3 及 FP4 三种相似性方法分别计算的前 200 相似性系数绘制的 Venn 图如图 3 所示, 发现共有 100 个交集分子, 其中前 20 个分子的相似性系数列于表 2 中。从表中数据发现, 生物碱数据库中筛选的相似性系数最高的分子为 S7868 (S-Adenosyl-L-homocysteine, SAH), 即受体蛋白 6WLF 的原配体, 进一步说明相似性虚拟筛选的可靠性和合理性。另相似性系数最高的前三位分子分别为: 腺苷(S1647)、阿糖腺苷(S1784)和异鸟苷(S9275)。

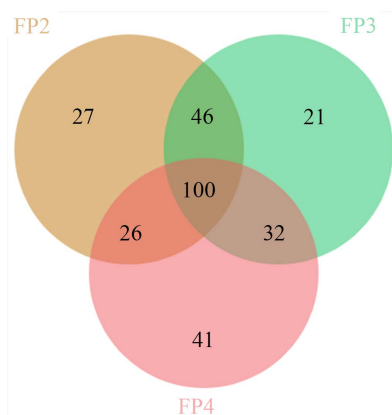


Figure 3. Venn diagram of the top 200 molecules in the similarity calculation methods of FP2, FP3 and FP4
图 3. FP2、FP3 和 FP4 三种相似性计算方法中前 200 个分子的 Venn 图

Table 2. Similarity coefficients of the top 20 molecules in FP2, FP3 and FP4 similarity calculation methods
表 2. FP2、FP3 和 FP4 三种相似性计算方法中前 20 个分子的相似性系数

MOL_ID	名称	FP2	FP3	FP4
S7868	S-Adenosyl-L-homocysteine (SAH)	1.00	0.8125	0.8000
S1647	Adenosine	0.7086	0.5882	0.5161
S1784	VIRA-A (vidarabine)	0.7086	0.5882	0.5161
S9275	Isoguanosine	0.6899	0.5882	0.4571
S3610	Cordycepin	0.6887	0.5882	0.5161
S3190	N6-methyladenosine (M6A)	0.6887	0.5882	0.5161
S9351	2'-Deoxyadenosine monohydrate	0.6667	0.5882	0.5161
S9366	5'-Adenylic acid	0.6102	0.6250	0.5000
S2439	Guanosine	0.5966	0.5882	0.4571
S2442	Inosine	0.5928	0.5294	0.4054
S8095	Tubercidin	0.5926	0.5882	0.5161
S5678	Trans-Zeatin-riboside	0.5870	0.5882	0.4545
S9369	Xanthosine Dihydrate	0.5756	0.5294	0.3846
S9368	ADP	0.5714	0.6250	0.5000
S2053	Cytidine	0.5610	0.5882	0.4412
S9007	2'-Deoxyguanosine monohydrate	0.5600	0.5882	0.4324
S1985	ATP disodium	0.5561	0.8125	0.6250
S3757	2'-Deoxyinosine	0.5542	0.5294	0.4054
S9345	Disodium 5'-Inosinate	0.5542	0.5294	0.4054
S2518	NAD+	0.5114	0.8750	0.5526
S1876	Valaciclovir hydrochloride	0.4972	0.4706	0.3590

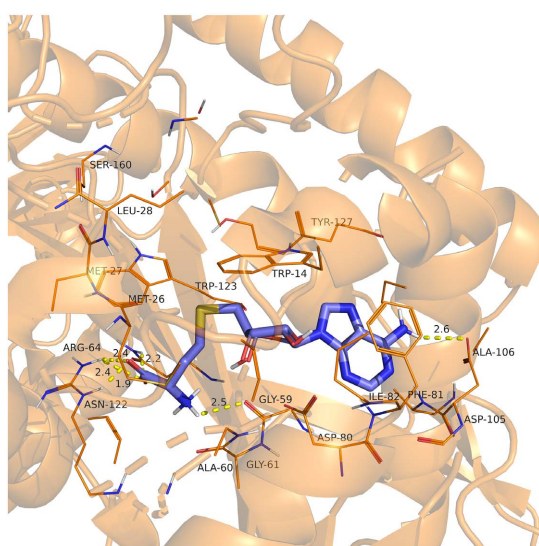
3.2. 基于分子对接的虚拟筛选

利用 Autodock vina 软件将经过相似性筛选的 100 个分子与受体蛋白 6WLF 进行分子对接, 保留结合能低于阈值的 5 个生物碱小分子, 接着进行类药性评估, 最终获得 4 个命中分子, 其结合亲和力 K_i 及其类药性相关参数列于表 3 中。其中匹格列酮(Pioglitazone)与 PEAMT 的结合亲和力和原结晶配体 SAH 的接近, 为最佳命中分子。为探究所筛选配体小分子与 PEAMT 晶体蛋白 6WLF 间的作用方式, 采用 PyMOL 和 LigPlus 软件分别可视了四个命中分子与 6WLF 的作用模式, 如图 4 所示。由图可知, 匹格列酮、5'-腺苷酸、异鸟苷和腺苷 4 个命中分子均位于由受体蛋白 6WLF 的 PHE81、TYR127、MET26、TRP123、GLY61、ASP80、LEU124、ALA106、ASP105、ASN122、ARG64、PHE65、ASP57 和 GLY59 等氨基酸残基形成的活性口袋中。根据 2D 相互作用图(图 4 左), 发现 4 个命中分子主要与活性口袋中的氨基酸残基形成疏水相互作用和氢键相互作用, 其中匹格列酮与 ASP57、ARG64 和 PHE65 氨基酸残基形成 3 个氢键, 5'-腺苷酸与 ASP105 和 ALA106 氨基酸残基形成 2 个氢键, 异鸟苷与 ALA106 形成 1 个氢键, 而腺苷则与 ALA106、ASP105 氨基酸残基形成两个氢键, 说明氢键相互作用和疏水相互作用极有利于配体小分子与靶点蛋白的结合, 两种作用力促进了配体-蛋白复合物的稳定性。同时, 从靶点蛋白与其原结晶配体 SAH 的作用模式图发现, SAH 与 ALA106、ASN122、ARG64 及 GLY59 氨基酸残基形成了 6 个氢键, 并与活性口袋中的氨基酸残基以疏水作用紧密结合。因此, 4 个命中分子均能与 PEAMT 受体蛋白

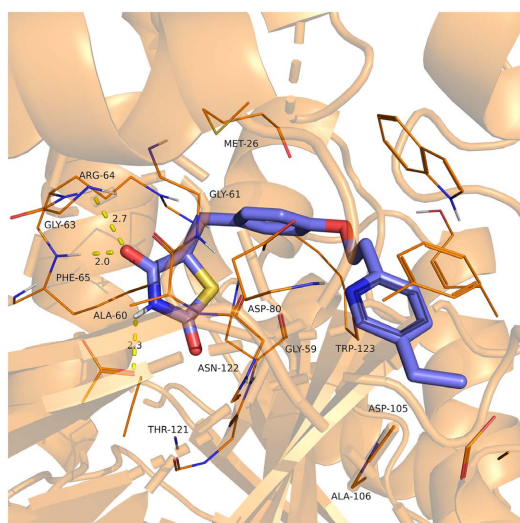
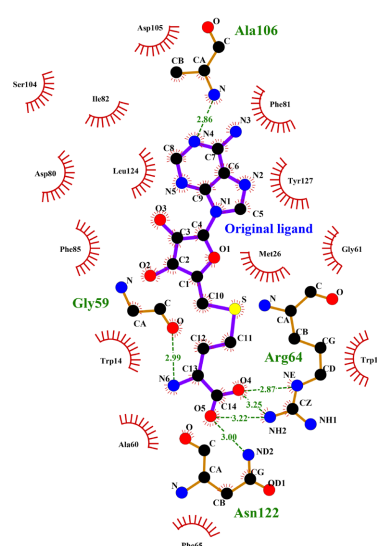
发生强氢键作用和疏水相互作用, 具有较高的结合活性, 且作用方式与原结晶配体相似, 可成为 PEAMT 抑制剂的候选化合物, 而由于匹格列酮和 5'-腺苷酸的结合亲和力与原结晶配体 SAH 接近, 为 PEAMT 抑制剂的最佳获选化合物。

Table 3. Affinity and drug-like parameters of four hit molecules
表 3. 4 个命中分子的亲和力及其类药性相关参数

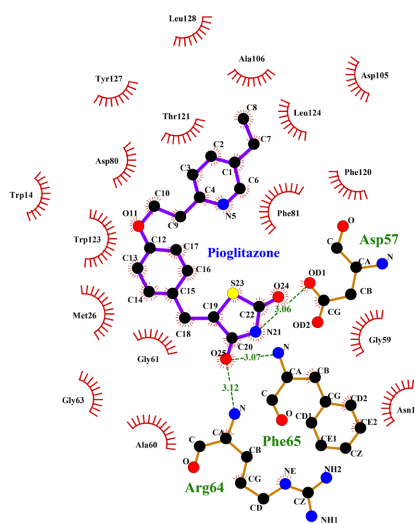
MOL_ID	名称	CAS 号	K _i (nmol·L ⁻¹)	MW	LogP	HBA	HBD	nRB
S7868	SAH	979-92-0	19.93	384.41	-2.30	9	5	7
S2590	Pioglitazone	105355-27-9	19.93	356.44	3.09	4	1	7
S1647	Adenosine	58-61-7	91.11	267.24	-1.57	7	4	2
S9275	Isoguanosine	1818-71-9	46.37	283.24	-2.09	7	5	2
S9366	5'-Adenylic acid	61-19-8	39.16	347.22	-2.48	10	5	4



6WLF-SAH



6WLF-Pioglitazone



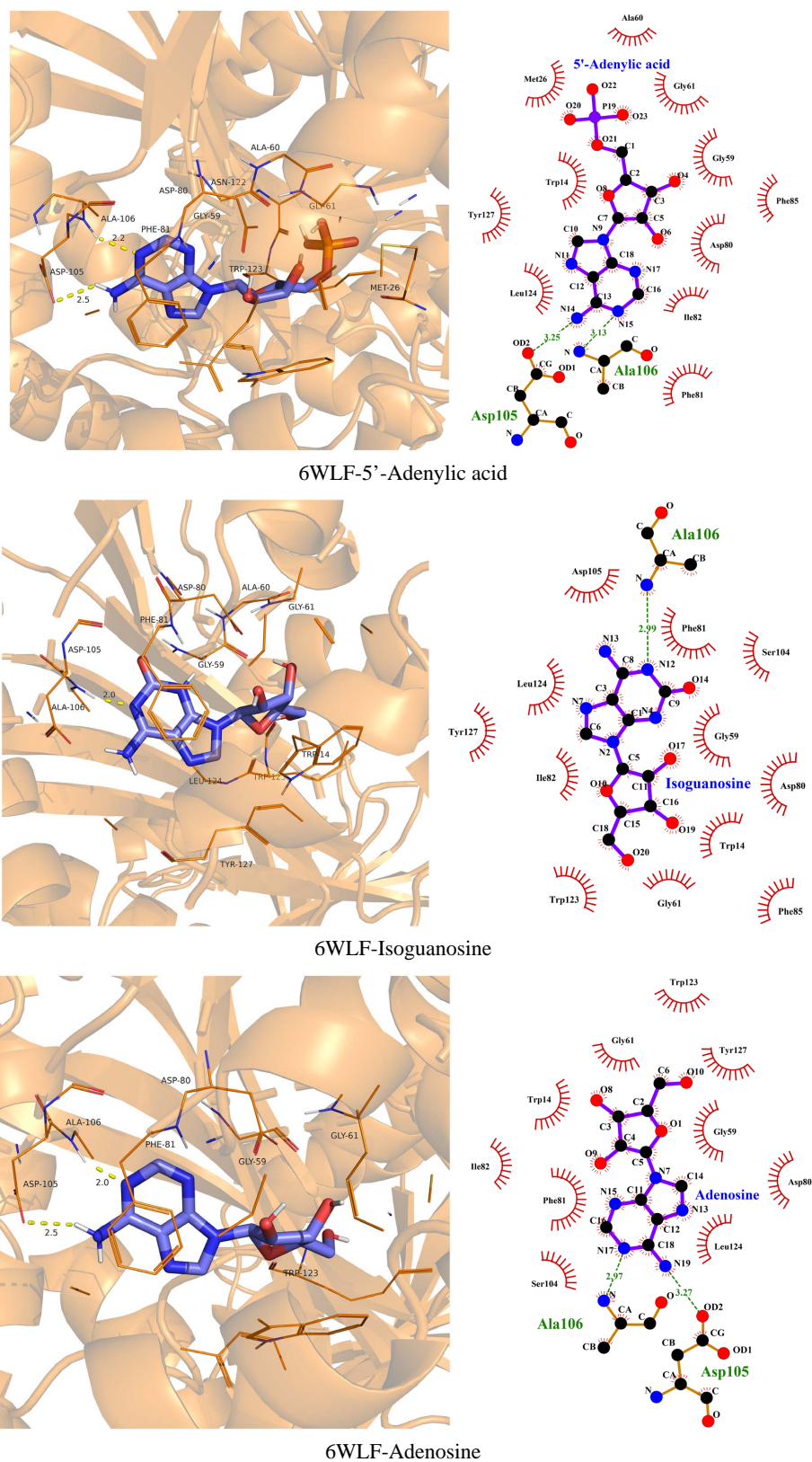


Figure 4. 3D (left) and 2D (right) binding modes of the hit molecules to PEAMT
图 4. 命中分子与 PEAMT 的 3D (左图) 和 2D (右图) 结合模式

4. 结论

本研究通过对生物碱化合物数据库进行基于已知活性配体结构的相似性筛选、分子对接筛选及类药性评估等多轮筛选, 共获得与松材线虫磷酸乙醇胺甲基转移酶有较强结合活性的四个生物碱类小分子, 分别为匹格列酮、5'-腺苷酸、异鸟苷和腺苷, 均为具有环状结构的含氮有机化合物。此外, 分子对接结果显示, 筛选的4种小分子与磷酸乙醇胺甲基转移酶蛋白的原结晶配体具有相似的作用方式, 且分子结构中的N原子均能与活性口袋中的氨基酸残基形成多个氢键, 进一步表明首先基于结构的相似性筛选策略具有合理性。匹格列酮、5'-腺苷酸、异鸟苷和腺苷4种生物碱化合物均可通过疏水作用和氢键作用与PEAMT晶体蛋白形成稳定的复合物, 具有较高的结合活性。匹格列酮和5'-腺苷酸对PEAMT的亲合力与酶蛋白的原配体接近, 为PEAMT抑制剂的最佳候选化合物。但上述化合物的酶抑制活性尚需进行生物实验进一步验证。本研究可为松材线虫的磷酸乙醇胺甲基转移酶抑制剂的开发提供研究思路及物质参考。

基金项目

重庆英才计划 - 创新创业示范团队项目(CQYC20210309793)资助; 重庆英才计划 - 基础研究与前沿探索项目(cstc2022ycjh-bgzxm0029)资助。

参考文献

- [1] Mamiya, Y. (1984) The Pine Wood Nematode. In: Nickle, W.R., Ed., *Plant and Insect Nematodes*, Marcel Dekker, New York, 589-626.
- [2] 潘沧桑. 松材线虫病研究进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2011, 50(2): 476-483.
- [3] 国家林业局. 国家林业局公告(2015年第3号) [EB/OL]. <http://finance.china.com.cn/roll/20150119/2913916.shtml>, 2015-01-19.
- [4] Mamiya, Y. (1988) History of Pine Wilt Disease in Japan. *Journal of Nematology*, **20**, 219-226.
- [5] Mota, M.M., Braasch, H.B., Penas, M.A., et al. (1999) First Report of *Bursaphelenchus xylophilus* in Portugal and in Europe. *Nematology*, **1**, 727-734. <https://doi.org/10.1163/156854199508757>
- [6] Vicente, C., Espada, M., Vieira, P., et al. (2012) Pine Wilt Disease: A Threat to European Forestry. *European Journal of Plant Pathology*, **133**, 89-99. <https://doi.org/10.1007/s10658-011-9924-x>
- [7] Gbilin-Davis, R.M. (1993) Interactions of Nematodes with Insects. In: Khan, M.W., Ed., *Nematode Interactions*, Chapman & Hall, New York, 302-344. https://doi.org/10.1007/978-94-011-1488-2_15
- [8] 杨忠岐, 王小艺, 张翌楠, 等. 释放花绒寄甲和设置诱木防治松褐天牛对松材线虫病的控制作用研究[J]. 中国生物防治学报, 2012, 28(4): 490-495.
- [9] 王敏敏, 叶建仁, 潘宏阳. 松材线虫病致病机理和防治技术研究进展[J]. 南京林业大学学报(自然科学版), 2006, 30(2): 103-107.
- [10] 朱宁波. 《松材线虫病防治技术方案》和《松材线虫病疫区和疫木管理办法》重新修订发布[J]. 中国森林病虫, 2019, 38(1): 47-48.
- [11] 胡林, 黄晓东, 夏坚, 等. 鱼藤酮及六种吡啶、咪唑类医用驱虫剂对松材线虫的作用[J]. 江西农业大学学报, 2006, 28(2): 204-207.
- [12] Rosell, G., Quero, C., Coll, J., et al. (2008) Biorational Insecticides in Pest Management. *Journal of Pesticide Science*, **33**, 103-121. <https://doi.org/10.1584/jpestics.R08-01>
- [13] Zhang, H.M., Wang, G.L., Bai, C.Q., et al. (2011) A New Eudesmane Sesquiterpene Glucoside from *Liriope muscari* Fibrous Roots. *Molecules*, **16**, 9017-9024. <https://doi.org/10.3390/molecules16119017>
- [14] 文艳华, 冯志新, 徐汉虹, 等. 植物抽提物对几种植物病原线虫的杀线活性筛选[J]. 华中农业大学学报, 2001, 20(3): 235-238.
- [15] 高雯芳, 朱阁, 刘强. 沙冬青和骆驼蓬水煮提取物对松材线虫的毒杀作用[J]. 天津师范大学(自然科学版), 2009, 29(3): 55-57, 65.

- [16] 王猛, 曹福祥, 滕涛. 夹竹桃提取物对松材线虫致死性的研究[J]. 湖南林业科技, 2006, 33(3): 7-8.
- [17] 杨秀伟. 生物碱[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [18] 吴琼, 谭娟娟, 刘业明, 等. 植物生物碱杀虫剂研究进展[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(15): 9033-9034.
- [19] Lee, S.G., Chung, M.S., DeMarsilis, A.J., *et al.* (2020) Structural and Biochemical Analysis of Phosphoethanolamine Methyltransferase from the Pine Wilt Nematode *Bursaphelenchus xylophilus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **238**, Article ID: 111291. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2020.111291>
- [20] Sakhteman, A., Pasdaran, A., Afifi, M., *et al.* (2020) An Assay on the Possible Effect of Essential Oil Constituents on Receptors Involved in Women's Hormonal Health and Reproductive System Diseases. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, **25**. <https://doi.org/10.1177/2515690X20932527>
- [21] Trott, O. and Olson, A.J. (2020) AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, **31**, 455-461.
- [22] The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.0. Schrödinger, LLC, New York.
- [23] Laskowski, R.A. and Swindells, M.B. (2011) LigPlot+: Multiple Ligand-Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, **51**, 2778-2786. <https://doi.org/10.1021/ci200227u>
- [24] Lohning, A.E., Levonis, S.M., Williams-Noonan, B. and Schweiker, S.S. (2017) A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **17**, 2023-2040. <https://doi.org/10.2174/1568026617666170130110827>
- [25] 谷宇, 张栩, 陈艳昆, 等. 基于分子模拟技术筛选大黄、羌活、秦艽的 5-LOX、LTA4H 抑制剂[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4494-4502.
- [26] Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., *et al.* (2001) Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **46**, 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- [27] 刘永杰, 向慧龙, 陈浩, 等. 基于分子对接技术石菖蒲中抗抑郁活性成分的筛选[J]. 中草药, 2019, 50(11): 2612-2619.