

# 分子对接模拟太子参环肽B与VEGFA、HMGB1相互作用的研究

赵立<sup>1,3</sup>, 阚永军<sup>3</sup>, 蒋畅<sup>3</sup>, 庞文生<sup>1</sup>, 胡娟<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>福建中医药大学, 福建 福州

<sup>2</sup>福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州

<sup>3</sup>福建省中医药科学院, 福建 福州

收稿日期: 2021年9月29日; 录用日期: 2021年10月16日; 发布日期: 2021年10月21日

## 摘要

目的: 采用计算机模拟分子对接技术研究太子参环肽B (Heterophyllin B, HPB)与血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、高迁移率族蛋白1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)的相互作用关系。方法: 利用PyRx软件中的Autodock Vina模块研究太子参环肽B与蛋白质之间的相互作用, 并利用PyMOL进行构像分析和绘图。结果: 模拟分析确定HPB与VEGFA, HPB与HMGB1靶标相互作用的功能区域, HPB与VEGFA活性位点氨基酸Tyr38、Glu86有氢键作用; HPB与HMGB1活性位点的氨基酸无氢键作用, 相互间主要作用力为范德华力。结论: 本研究分析了HPB与靶蛋白的相互作用关系, 为探索其药效作用机制奠定基础。

## 关键词

太子参环肽B, 分子对接, VEGFA, HMGB1

# Study on the Interaction of Heterophyllin B and VEGFA, HMGB1 by Molecular Docking Simulation

Li Zhao<sup>1,3</sup>, Yongjun Kan<sup>3</sup>, Chang Jiang<sup>3</sup>, Wensheng Pang<sup>1</sup>, Juan Hu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

<sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

<sup>3</sup>Fujian Academy of Chinese Medical Sciences, Fuzhou Fujian

Received: Sep. 29<sup>th</sup>, 2021; accepted: Oct. 16<sup>th</sup>, 2021; published: Oct. 21<sup>st</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 赵立, 阚永军, 蒋畅, 庞文生, 胡娟. 分子对接模拟太子参环肽B与VEGFA、HMGB1相互作用的研究[J]. 生物医学, 2021, 11(4): 235-240. DOI: 10.12677/hjbm.2021.114030

## Abstract

**Objective:** Computer simulation molecular docking technology was used to explore the relationships between Heterophyllin B with VEGFA, HMGB1. **Method:** the Autodock Vina module in PyRx software was used to study the interaction between Heterophyllin B and proteins and PyMOL was used to carry out its conformational analysis and plot. **Result:** The functional regions of interaction between HPB and VEGFA and HPB and HMGB1 targets were determined by simulation analysis. HPB had hydrogen bonding with amino acid Tyr38 Glu86 at the active site of VEGFA. There is no hydrogen bonding between HPB and HMGB1 active site amino acids, and the main interaction force is van der Waals force. **Conclusion:** This study analyzed the interactions between Heterophyllin B and its target proteins, which lay a theoretical basis for the exploration of the mechanisms of its effectiveness.

## Keywords

Heterophyllin B, Molecular Docking, VEGFA, HMGB1

Copyright © 2021 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

太子参为石竹科植物孩儿参 *Pseudostellariaheterophylla* (Miq.) Pax ex Pax et Hoffm.的干燥块根, 具有益气养阴、生津润肺的功效。中药材太子参, 主要含环肽、多糖、氨基酸、脂肪酸等化学成分。目前已从太子参中分离得到 16 种太子参环肽类成分, 其生理活性引起药学工作者研究的兴趣。课题组前期研究显示太子参环肽类提取物具有润肺镇咳功效, 能显著降低慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)模型大鼠气道阻力, 并增加其动态顺应性[1] [2]。但环肽单体化合物的药理活性尚不明确, 有待于进一步研究[3] [4] [5]。

血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)可以增加血管通透性, VEGF 贯穿于慢阻肺发生发展的全过程, 参与肺部血管生成, 并参与慢阻肺并发肺动脉高压的形成[6] [7] [8]。高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种重要的致炎因子, HMGB1 在 COPD 患者支气管、肺组织中明显增高, 与 COPD 发病中多种炎症细胞和炎症因子关系密切[9] [10] [11]。本研究拟采用计算机模拟分子对接技术对太子参环肽 B (Heterophyllin B, HPB)抗 COPD 靶点进行虚拟筛选。

分子对接, 是利用计算机模拟确定化合物与靶蛋白间相互作用的方式、强度, 以及复合物中靶点与配体正确的相对位置和取向, 了解两者的相互作用方式[12] [13]。本研究采用计算机模拟分子对接技术, 研究 HPB 与 VEGFA、HMGB1 的相互作用关系, 筛选太子参抗 COPD 作用靶点, 为探索其药效作用机制奠定基础。

## 2. 材料

PyRx 软件来源于 <https://sourceforge.net/projects/pyrx/>。VEGFA 蛋白、HMGB1 蛋白从蛋白数据库 (Protein Data Bank, PDB) (<https://www.rcsb.org/>)下载相应蛋白的晶体复合物结构。Chem3D 软件来源于 <https://www.chemdraw.com.cn/>, 主要用于绘制化合物的三维结构图及结构能量优化。HPB 化合物结构参

考已发表的文献。软件运行于 Linux 操作系统平台下。

### 3. 方法与结果

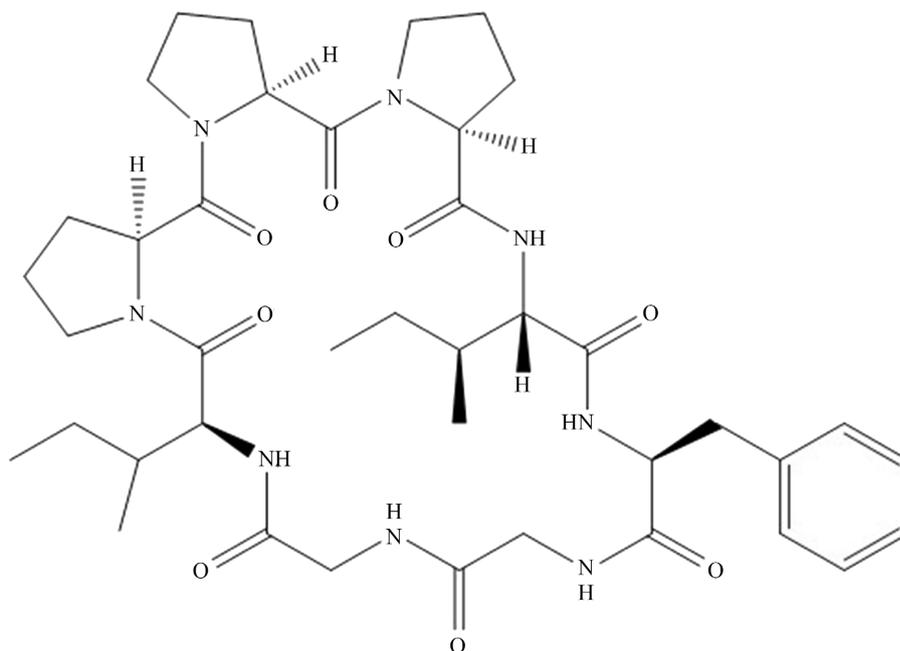
#### 3.1. 结构预处理

在蛋白质数据库中, 搜索并下载 VEGFA 和 HMGB1 蛋白晶体结构文件, 其蛋白的 PDB 编号、分辨率、配体相关信息见表 1。利用 PyRx 对接软件, 去除各蛋白晶体结构中溶剂和相关配体, 得到洁净的 VEGFA 和 HMGB1 蛋白结构, 并加入电荷和极性氢原子, 保存。应用 Chem3D 软件绘制 HPB 环肽的三维结构图(见图 1), 并对分子结构进行能量优化, 保存。

**Table 1.** The information of target proteins

**表 1.** 靶蛋白信息

序号	蛋白名称	蛋白的 PDB 编号	分辨率	配体
1	VEGFA	3QTK	1.8 Å	TFA
2	HMGB1	4QR9	2.0 Å	DNA



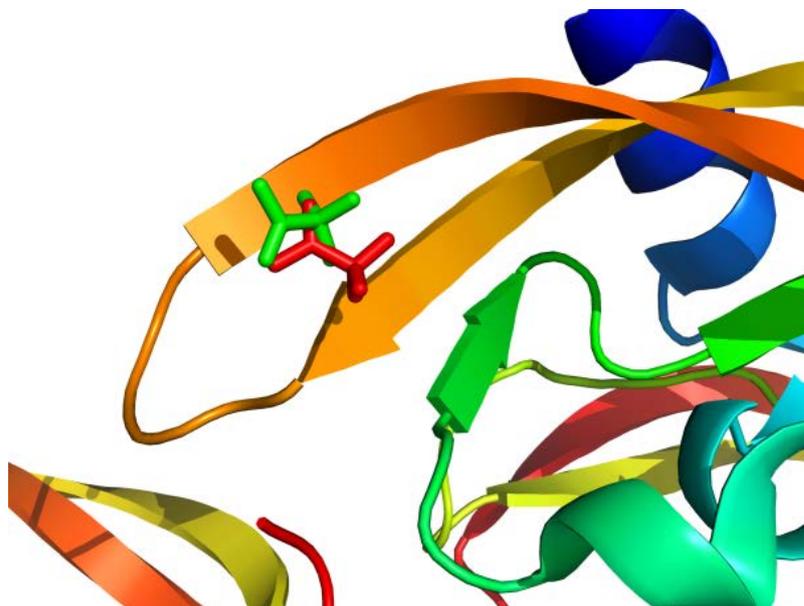
**Figure 1.** The structure of HPB (Cyclo[Gly-Gly-Leu-Pro-Pro-Ile-Phe])

**图 1.** HPB 结构图(Cyclo[Gly-Gly-Leu-Pro-Pro-Ile-Phe])

#### 3.2. 分子对接流程的可靠性验证

从蛋白晶体复合物中将原配体分子提取出来; 运行 PyRx 软件中的 AutodockVina, 分子对接时以晶体结构的配体为中心, 将靶点受体与原配体重新对接到设定的活性中心(原配体所在的活性空腔); 根据对接后的配体分子与原配体分子的均方根偏差(RMSD)的大小判断对接参数设置的合理性。

3QTK 与其原配体分子 TFA 对接后的分子对接图见图 2, 对接的结合能为 $-3.5$  kcal/mol。其对接构象与晶体结构构象的 RMSD 值为  $2.32$  Å, 通过分子对接可以很好地还原小分子与蛋白的结合构象, 可以进行后续实验。因 4QR9 的原始配体为 DNA (属于大分子物质), 故未进行 4QR9 与原配体分子对接。



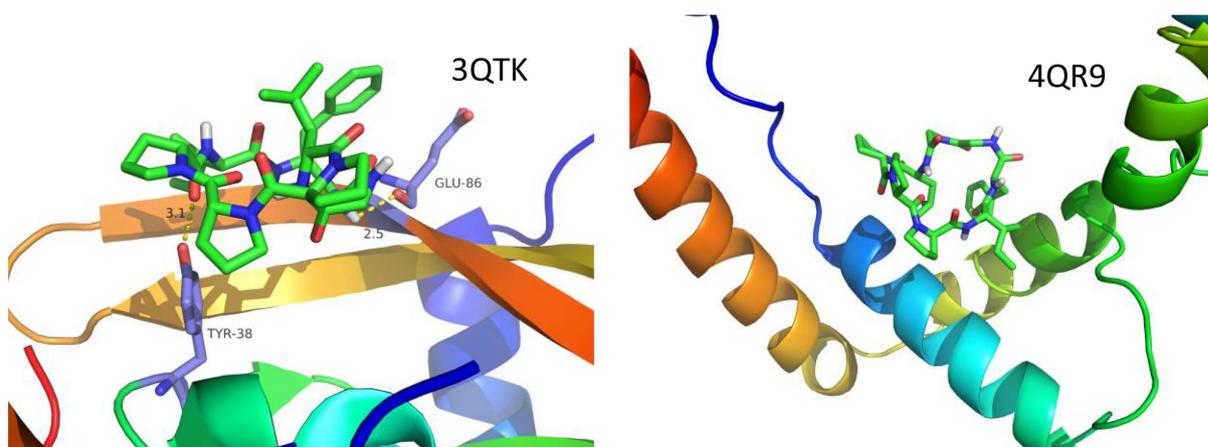
**Figure 2.** Molecular docking results of protein 3QTK and ligand TFA (red small molecules are the docking conformation, green small molecules are the crystal structure conformation)

**图 2.** 蛋白 3QTK 与配体 TFA 的分子对接结果(红色小分子为对接构象, 绿色小分子为晶体结构的构象)

### 3.3. HPB 与靶蛋白的分子对接

将准备好的 3QTK、4QR9 靶蛋白和 HPB 导入 PyRx 软件中 AutodockVina 模块进行分子对接, 得到对接的结合能和对接结合构象。用 PyMOL 1.8 软件对分子对接进行构象分析并作图, 计算氢键、氢键键长及基团相互间的作用。

3QTK、4QR9 和 HPB 对接结果见图 3, 结果显示蛋白 3QTK 与 HPB 的结合能为 $-5.6$  kcal/mol, HPB 的甘氨酸与靶蛋白氨基酸 Glu86 有氢键作用, 键长为  $2.5$  Å; HPB 的脯氨酸与靶蛋白氨基酸 Tyr38 有氢键作用, 键长为  $3.1$  Å。键长较短键能大, 结构比较稳定蛋白 4QR9 与 HPB 的结合能为 $-8.0$  kcal/mol, HPB 与活性位点的氨基酸无氢键作用, 相互间主要作用力为范德华力。



**Figure 3.** Molecular docking results of 3QTK, 4QR9 and HPB

**图 3.** 蛋白 3QTK、4QR9 与 HPB 的分子对接结果

## 4. 讨论

### 4.1. 对接蛋白靶标的选择

VEGFA、HMGB1 是两种与 COPD 有明确的关联的蛋白质，但这两种蛋白在 PDB 中有多种晶体结构，本文依据各蛋白结构的发表年份及分辨率，选取了 3QTK、4QR9 具有代表性的晶体结构进行对接研究。

### 4.2. 靶蛋白活性位点的选择

常用的确定靶蛋白活性位点的方法有 3 种：配体扩张法，即以配体的位置为中心向外扩张，将扩张一定范围内的受体残基作为相关的活性位点；通过文献查找蛋白的活性残基作为活性位点；通过计算查找活性位点[14]。本研究所涉及的蛋白质均有配体，故采用配体扩张法确定靶蛋白的活性位点。

### 4.3. 分子对接方式的选择

目前常用的分子对接方式有刚性对接、半柔性对接和柔性对接。本研究采用的方式是半柔性对接。即进行对接计算时，保持受体分子构象不变，而配体构象则可以在一定范围内发生变化。该方式统筹了对接过程中的全部计算量和模型的预估能力，并具有准确度高、计算速度较快等优点[15]。

## 5. 结论

分子对接是依据蛋白质受体分子与化合物配体分子锁-钥匙原理，研究其相互作用关系，从已知结构的化合物及蛋白出发，通过计算机模拟识别并预测受体-配体结合的方法，预测蛋白质复合物结构和结合位点对探索作用机制具有重要的意义[14] [16]。本文以与 COPD 具有明确关联的靶标为研究对象，进行 HPB 分子对接研究，结果显示 HPB 的甘氨酸和脯氨酸可与靶蛋白 VEGFA 活性位点氨基酸残基 Tyr38 产生氢键作用，与 HMGB1 蛋白发挥范德华力作用，且对接后的结合能较大，复合物的结构较为稳定。综合评价对接结果，VEGFA、HMGB1 两种靶蛋白可能是 HPB 药效作用的潜在靶点。

然而由于分子对接是采用化学计量的方法模拟药物、靶蛋白的相互作用及其结构，并不能完全模拟化合物在体内的真实作用，易出现假阳性结果，本研究将进一步配合体内外活性实验加以验证。

## 基金项目

国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2019YFC1710504)、国家自然科学基金项目(81673575)、闽医疗机构中药制剂传承创新中心(2020L3012)、X2019005-平台基金支持。

## 参考文献

- [1] Lu, F., Yang, H., Lin, S.D., et al. (2020) Cyclic Peptide Extracts Derived from *Pseudostellaria heterophylla* Ameliorates COPD via Regulation of the TLR4/MyD88 Pathway Proteins. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 850. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00850>
- [2] 杨晗, 阚永军, 曾洁, 等. 太子参环肽提取物对 LQIS-COPD 大鼠动物模型的干预作用[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(1): 25-27.
- [3] Pang, W., Lin, S., Dai, Q., et al. (2011) Antitussive Activity of *Pseudostellaria heterophylla* (Miq.) Pax Extracts and Improvement in Lung Function via Adjustment of Multi-Cytokine Levels. *Molecules*, **16**, 3360-3370. <https://doi.org/10.3390/molecules16043360>
- [4] 庞文生, 胡娟, 白少伟, 等. 太子参环肽类提取物及在制备治疗 COPD 药物中的应用[P]. 2016-05-11.
- [5] 林泗定, 戴启文, 张鸿程, 等. 太子参化学成分和生物活性研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(19): 33-34.
- [6] 吴刚. 慢性阻塞性肺病患者血清基质金属蛋白酶、VEGF 水平的变化及其临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2018(1):

- 79-83.
- [7] 王璐, 陈芳, 徐志波, 等. 保肺定喘汤对 COPD 大鼠气道重塑中 VEGF 及受体 R1、R2 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3647-3650.
- [8] Westergren-Thorsson, G., Bagher, M., Andersson-Sjoland, A., *et al.* (2018) VEGF Synthesis Is Induced by Prostacyclin and TGF-Beta in Distal Lung Fibroblasts from COPD Patients and Control Subjects: Implications for Pulmonary Vascular Remodelling. *Respirology*, **23**, 68-75. <https://doi.org/10.1111/resp.13142>
- [9] 郭欣, 梅晓冬. HMGB1 在 COPD 中的研究新进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(9): 1686-1688.
- [10] 侯嘉, 马伟荣, 刘洁, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织和血清 HMGB1 的表达及与 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014(18): 5064-5066.
- [11] Yun, B.H., Kim, S., Chon, S.J., *et al.* (2021) High Mobility Group Box-1 Promotes Inflammation in Endometriotic Stromal Cells through Toll-Like Receptor 4/Nuclear Factor-Kappa B. *American Journal of Translational Research*, **13**, 1400-1410.
- [12] 李洋, 夏厚林, 周厚琴, 等. 基于分子对接技术预测人面子叶中黄酮成分抗菌作用靶点[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016(10): 1303-1307.
- [13] 李婧, 马小兵, 沈杰, 等. 基于文献挖掘与分子对接技术的抗新型冠状病毒中药活性成分筛选[J]. 中草药, 2020, 51(4): 845-850.
- [14] 宋向岗, 周威, 陈超, 等. 基于分子对接方法的川芎治疗脑缺血的物质基础及分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2195-2198.
- [15] 张煜卓, 戚涵妹, 谷笑雨, 等. 分子对接在药物虚拟筛选中的应用进展[J]. 广州化学, 2017(6): 62-67.
- [16] 王雪洁, 林志健, 张冰, 等. 菊苣小分子化合物对黄嘌呤氧化酶抑制作用的分子对接研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3818-3825.