

## 葡萄糖激酶激动剂药效团模型的构建及应用

唐春雷<sup>1,2</sup>, 黄文龙<sup>1\*</sup>, 钱海<sup>1\*\*</sup>(<sup>1</sup>中国药科大学新药研究中心, 南京 210009; <sup>2</sup>江南大学药学院, 无锡 214122)

**摘要** 葡萄糖激酶(GK)在调节碳水化合物代谢过程中起着重要的作用,已成为2型糖尿病药物研究的热门靶点之一。本研究选取了25个生物活性跨度达5个数量级(2~78 000 nmol/L)的GK激动剂作为训练集,利用Discovery studio 2.5软件中的3D-QSAR Pharmacophore Generation模块构建GK激动剂药效团模型。构建得到的药效团模型具有3个氢键受体、1个疏水中心和3个排除体积,相关性系数为0.955,  $\Delta\text{cost}$  为60.5,标准偏差为0.714。药效团模型经训练集验证、测试集验证、Fischer验证和筛选能力验证。本研究利用所构建的药效团模型对本课题组合成的穿心莲内酯衍生物库进行虚拟筛选,得到了具有潜在GK激动活性的小分子,初步的药理活性评价验证药效团模型具备较好的筛选能力。

**关键词** 葡萄糖激酶;药效团模型;穿心莲内酯衍生物;虚拟筛选

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2015)02-0181-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150208

## Construction and application of 3D-pharmacophore model of glucokinase agonists

TANG Chunlei<sup>1,2</sup>, HUANG Wenlong<sup>1\*</sup>, QIAN Hai<sup>1\*\*</sup><sup>1</sup> Center of Drug Discovery, State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;<sup>2</sup> School of Pharmaceutical Science, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

**Abstract** Glucokinase (GK), which plays a pivotal role in maintaining glucose equilibrium in the human body, emerged as one of the most promising targets for the treatment of diabetes mellitus type 2. Pharmacophore models of glucokinase agonist inhibitors have been generated with a training set of 25 glucokinase agonists ( $\text{EC}_{50}$  values from 2 to 78 000 nmol/L) using Discovery studio 2.5. The best hypothesis contained three hydrogen bond acceptors, one hydrophobic center, and three excluded volumes with a correlation coefficient of 0.955, cost difference of 60.5, RMSD of 0.714. This model was validated by test set, Fischer randomization test and decoy set methods. Pharmacophore model was also utilized as a three dimensional query to screen in-house andrographolide derivative database. New potential GK agonist was obtained therewith, and the hit compound is capable for further screening assay studies. Preliminary biological evaluation suggests that this new pharmacophore model functions superiorly in virtual screening.

**Key words** glucokinase; pharmacophore model; andrographolide derivatives; virtual screening

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30772647, No. 81001363, and No. 21305051)

糖尿病是胰岛素绝对或相对缺乏引起的一种常见代谢性疾病,并引起多种急、慢性并发症而严重危害人类健康。糖代谢紊乱所致高血糖是糖尿病的特征性表现。随着分子生物学研究的进展,人

们发现葡萄糖激酶活性的下降与糖代谢紊乱密切相关,激动葡萄糖激酶活性可逆转糖代谢紊乱<sup>[1]</sup>。葡萄糖激酶(glucokinase, GK)又称已糖激酶Ⅳ,由465个氨基酸组成,相对分子质量51 919,等电点

收稿日期 2014-11-18 通信作者 \* Tel:025-83271302 E-mail: ydhuangwenlong@126.com

\*\* Tel:025-83271302 E-mail: qianhai24@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 30772647, No. 81001363, No. 21305051)

为4.85,主要催化葡萄糖到6-磷酸葡萄糖的磷酸化过程,此反应是葡萄糖代谢的第一步反应<sup>[2]</sup>。GK主要存在于糖代谢的关键组织肝和胰腺中,在肝脏中,GK作为限速酶控制葡萄糖的利用,激活GK可以促进肝糖的合成,将葡萄糖转化为肝糖进行储存。在胰腺的 $\beta$ -细胞中,GK作为葡萄糖感受器,控制胰岛素对于某一特定糖负荷的反应。GK激动剂可以降低促使胰岛素释放的葡萄糖调定点,促进胰岛素的释放,与肝脏中的GK产生协同作用使得血浆中葡萄糖浓度明显下降,降低血糖水平,并且在药理实验中未发现肝肾毒性<sup>[3]</sup>。GK作为维持血糖稳定的关键酶,近年来备受关注,目前文献报道了多种小分子GK激动剂结构,主要包括:苯酰胺类、苯并咪唑类、丙酰胺类、吡啶酮类以及4,6-二取代喹唑啉类等。虽此类药物尚未上市,但已有多个GK激动剂进入II期临床研究阶段<sup>[4-5]</sup>。

随着对GK及其激动剂晶体复合物的解析,药学工作者提高了对GK的认识,为GK激动剂的设计提供了良好的条件,但由于GK分子量大且柔性高<sup>[6]</sup>,分子对接模型并不能完全满足小分子设计时的要求,本文采用基于配体结构的药物设计策略,利用Discovery studio软件构建葡萄糖激酶激动剂药效团模型,对药效团进行验证后,利用实验室已有的156个穿心莲内酯衍生物构建小分子数据库并进行虚拟筛选,对筛选得到的穿心莲内酯衍生物进行初步的药理活性评价,从而进一步验证筛选模型,为葡萄糖激酶激动剂药物分子的设计以及天然产物及其衍生物活性的发现提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 训练集分子的选择以及构象的产生

本文从文献中搜集得到了320个GK激动剂<sup>[7-24]</sup>,利用ISIS Draw软件构建了GK激动剂的小分子数据库,数据库中包含各激动剂的结构信息、生物活性信息和文献来源,经过多次数据比对,最终选定取了25个激动剂分子作为训练集分子(图1),这些激动剂分子具有多样性的结构,同时生物活性跨度达5个数量级(2~78 000 nmol/L)。

### 1.2 训练集分子的准备

采用Discovery studio 2.5软件中Simulation模

块下的Minimization对训练集分子进行结构优化,得到分子最低能量的3D构象。考虑到配体与受体相互作用时,配体往往采用的是一种有别于最低能量构象的活性构象,而活性构象的能量往往高于最低能量构象。分子在与受体作用时构象存在一个柔性问题。因此,为了尽可能覆盖每个分子完整的活性区域,采用Discovery studio 2.5软件中的Pharmacophore模块下的3D-QSAR Pharmacophore Generation中Best quality模式对训练集分子进行构象分析,将Energy Range限定为83.8 kJ/mol,构象的最大数目设定为255。每个分子低能构象的总数目低于255个<sup>[25-26]</sup>。

### 1.3 药效团的产生

通过对GK晶体复合物(3IDH)以及训练集活性分子的结构分析,设定氢键供体(HBD)氢键受体(HBA)、疏水中心(H)、环芳中心(RA)和排除体积这5个元素为药效团基本元素,最大药效团模型输出数目设为10,由于文献出处不同,活性测试有一定的差异性和不确定性,所以各分子的活性不确定值(Uncertainty)设为3,其余参数采用默认值。

### 1.4 药效团模型的验证

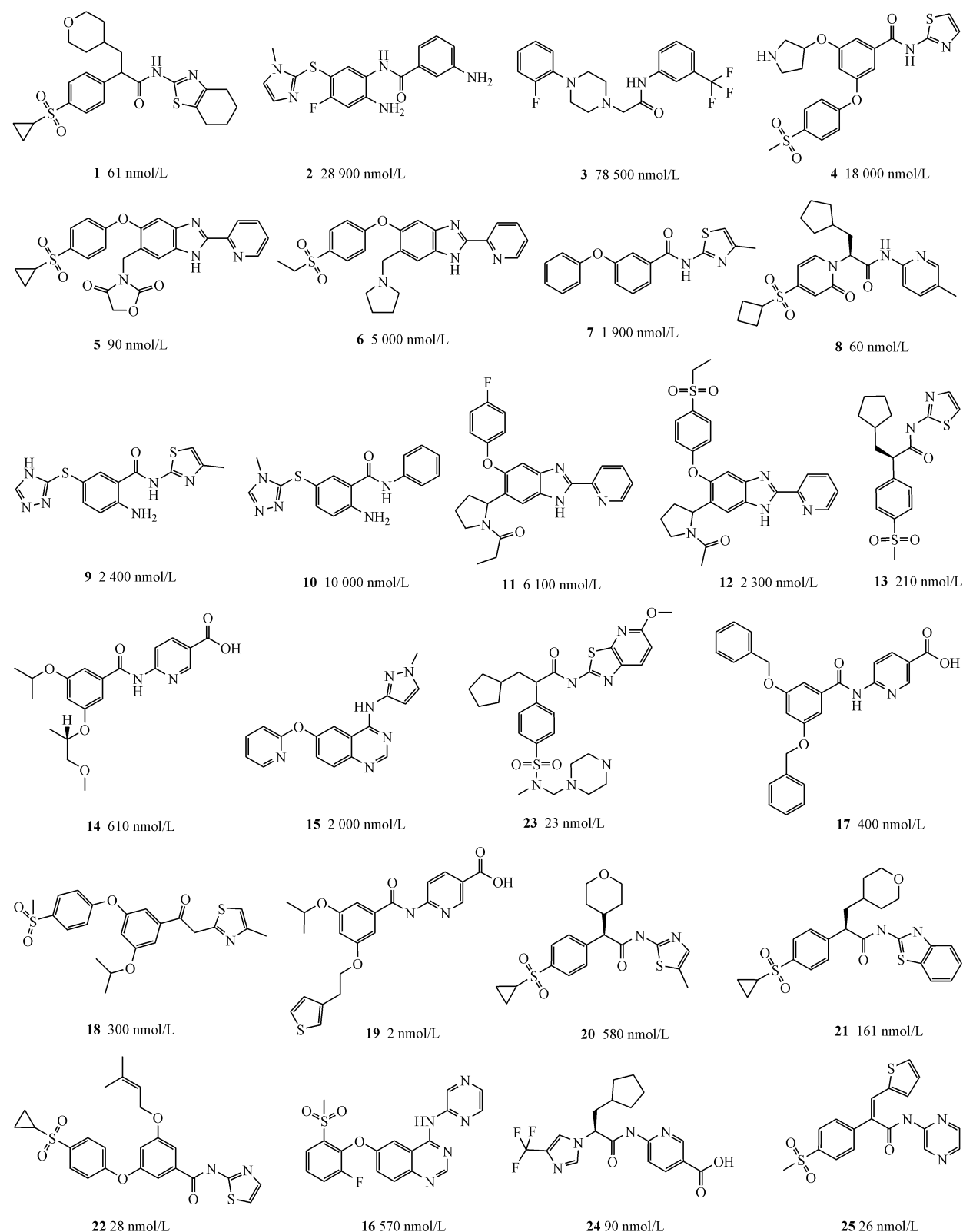
利用4种方法对所建立的药效团模型进行验证。①用训练集进行验证,利用Discovery studio 2.5自带的模块Ligand Pharmacophore Mapping将训练集分子叠合到所构建的药效团模型来预测化合物活性。②利用Ligand Pharmacophore Mapping来验证测试集活性。③利用交叉验证的方法(Fisher随机化方法)来验证药效团。Fisher随机化方法是用来检测药效团模型是否具有统计学上显著性的一种方法。在Discovery studio中将其置信水平设置为95%,产生19个随机化的药效团模型,再计算各自的显著性水平<sup>[27]</sup>。④Decoy set验证,以判断药效团是否能有效区别出活性化合物和非活性化合物。

### 1.5 虚拟筛选

本文选取课题组前期研究中结构改造获得的156个穿心莲内酯衍生物作为虚拟筛选对象,构建穿心莲内酯衍生物的小分子数据库。采用Discovery studio 2.5软件中的Pharmacophore模块下的3D-QSAR Pharmacophore Generation中Best quality模式对穿心莲内酯衍生物进行构象分析,将Energy Range上限定为20 kcal/mol,构象的最大数目设定

为 255, 经过运算, 数据库中的 156 个分子共产生了 20 765 个不同构象。利用 Ligand Pharmacophore

Mapping 模块将构象分子叠合到所药效团模型中进行化合物活性预测。



**Figure 1** Chemical structures and experimental activities (EC<sub>50</sub>) of 25 glucokinase agonists

1.6 正常小鼠灌胃糖耐量检测

1.6.1 材料 化合物来源于虚拟筛选得到的穿心莲内酯衍生物以及阳性对照二甲双胍;血糖检测使用长沙三诺公司的血糖仪和血糖试纸(批号 2104ND);葡萄糖(国药集团上海化学试剂有限公司,批号:F20091119);超纯水(实验室自制)。

清洁级昆明小鼠,体重 20~25 g,雄性,由江宁青龙山动物养殖场提供,动物合格证号:SCXK(苏)2007-0001。

1.6.2 方法 30 只小鼠适应性喂养 5 d 后禁食不禁水过夜(12 h),随机分为 6 组,每组 6 只,分别灌胃给予 CMC-Na(溶剂对照)、二甲双胍(200 mg/kg)和受试化合物 AD006、AD012 和 AD029(50 mg/kg),30 min 后灌胃 3 g/kg 葡萄糖溶液,分别于给葡萄糖前(计为 0 min)和给葡萄糖

后 30、60 和 120 min 剪尾取血,检测葡萄糖水平。数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,差异显著性分析采用组间  $t$  检验。

2 结果

2.1 葡萄糖激酶激动剂的药效团模型

利用 3D-QSAR Pharmacophore Generation 模块产生的药效团模型如表 1 所示,程序计算输出了 10 个药效团模型,根据各个药效团的参数值选取了 Hypo1 作为最优药效团开展后续的研究,Hypo1 具有以下特征:Hypothesis cost(101.828)较 Null cost(162.437)小 60.5(>60),更接近 Fixed cost(98.555)。标准偏差(RMSD)为 0.714(<1),相关性系数为 0.955,Configuration cost 值为 16.70(<17),这几个重要指标均较理想。

Table 1 Results of top 10 pharmacophore hypotheses of glucokinase agonist generated using training set

Hypo No.	Total cost	Cost difference <sup>a</sup>	RMSD	<i>r</i>	Features <sup>b</sup>
Hypo1	101.83	60.51	0.71	0.955	HBA,HBA,HBA,H,3EV
Hypo2	108.02	53.34	1.02	0.901	HBA,HBA,HBA,H,1EV
Hypo3	109.38	50.23	1.12	0.876	HBA,HBA,HBA,H,3EV
Hypo4	111.03	48.51	1.16	0.865	HBA,HBA,HBA,H,3EV
Hypo5	112.49	47.05	0.95	0.933	HBA,HBA,H,2EV
Hypo6	113.99	47.55	1.23	0.849	HBA,HBA,HBA,H,2EV
Hypo7	114.22	46.22	1.19	0.860	HBA,HBA,HBA,H
Hypo8	115.54	46.00	1.23	0.853	HBA,HBA,H,1EV
Hypo9	115.58	45.96	1.25	0.843	HBA,HBA,HBA,H
Hypo10	115.91	45.63	1.26	0.843	HBA,HBA,HBA,H,1EV

<sup>a</sup>The total cose value of hypothesis is calculated by summing three cost factors, a weight cost, an error cost, and a cofiguration cost (a constant among all the hypotheses). <sup>b</sup>(Null cost-Total cost). The difference between the total cost of a hypothesis and that of the null hypothesis, roughly correlates with significance. The larger the difference, the greater the significance of the hypothesis. <sup>c</sup>HBA: Hydrogen bond acceptor; H: Hydrophobic feature; EV: Excluded volumes

Hypo1 结构见图 2,该药效团具有 3 个氢键受体(绿色)、1 个疏水中心(蓝色)和 3 个排除体积(灰色)。

2.2 药效团模型的验证

2.2.1 训练集验证 利用 Ligand Pharmacophore Mapping 模块将 25 个训练集与 Hypo1 进行匹配,结果如图 3,绝大部分分子预测准确度较高,预测 Error 值均小于 10。

2.2.2 测试集验证 为验证该药效团模型的预测能力,用数据库中训练集以外的 295 个 GK 激动剂小分子作为测试集,采用与训练集相同的构象优化处理方法,将测试集分子与 Hypo1 进行匹配打分,其中有 184 个分子能够与 Hypo1 匹配,对实测活性

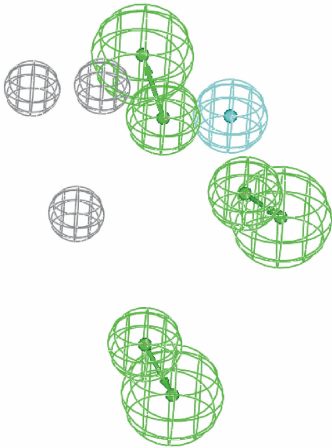


Figure 2 HypoGen pharmacophore hypothesis for glucokinase agonist

与预测活性取对数并做回归曲线,相关系数为 0.732,见图 4。结果可见模型有较好的预测能力。

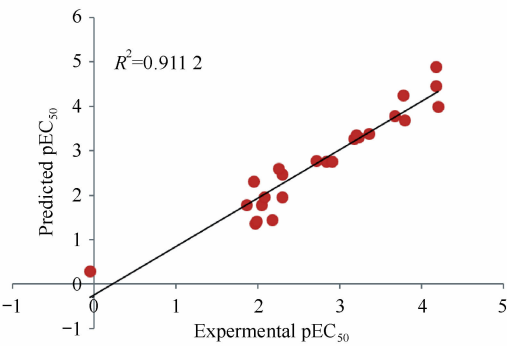


Figure 3 Plot of the correlation ( $r$ ) between the experimental activity and the predicted activity by Hypo1 for training set

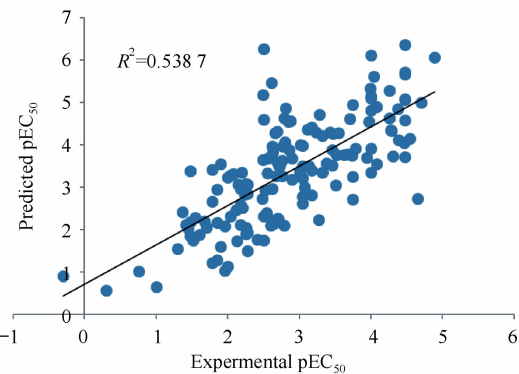


Figure 4 Plot of the correlation ( $r$ ) between the experimental activity and the predicted activity by Hypo1 for test set

2.2.3 Fischer randomization 验证 同样,为了验证 Hypo1 是否是训练集中产生的最具优越性的药效团,进行了 Fischer randomization 验证,结果见图 5,由图可知,本文选择的系列药效团(图中蓝色曲线)的 Total cost 值低于随机产生的系列药效团 Total cost 值。

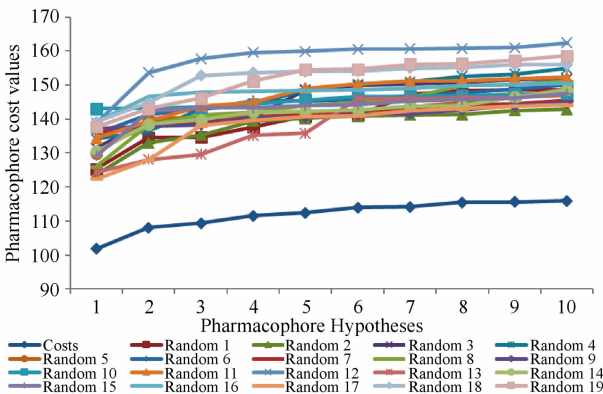


Figure 5 Difference in costs between HypoGen runs and the scrambled runs. The 95% confidence level was selected

2.2.4 Decoy set 验证 本文从数据库中随机挑选出 57 个具有 GK 激动活性的小分子,并从其他数据库中随机挑选 400 个小分子,组合成一个新的数据库,利用 Hypo1 对数据库进行虚拟筛选,以考察 Hypo1 能否从数据库中筛选得到具有 GK 激动活性的小分子。结果虚拟筛选得到了 61 个具有 GK 激动活性小分子,其中有 53 个是从 GK 激动剂数据库中挑选的分子,筛出率为 86.89%,另有 8 个假阳性结果,结果见表 2。

Table 2 Statistical parameter from screening test set molecules

No.	Parameter	Value
1	Total number of molecules in database (D)	457
2	Total number of actives in database (A)	57
3	Total number of hit molecules from the database (Ht)	61
4	Total number of active molecules in hit list (Ha)	53
5	Yield of actives [ (Ha/Ht) × 100 ]	86.89%
6	Ratio of actives [ (Ha/A) × 100 ]	93.0%
7	False negatives [ A-Ha ]	4
8	False Positives [ Ht-Ha ]	8
9	Goodness of fit score <sup>a</sup> (GF)	0.866
10	Enrichment Factor <sup>b</sup> (EF)	6.97

<sup>a</sup>GF = [ (Ha/4HtA) (3A + Ht) × (1 - ((Ht-Ha)/(D-A))) ] ;

<sup>b</sup>EF = (Ha × D) / (Ht × A)

### 2.3 虚拟筛选

本研究利用 Hypo1 对穿心莲内酯衍生物库的 156 个化合物进行虚拟筛选,共筛选得到 3 个预测活性小于 100 nnol/L 化合物。其中预测活性 (28.76 nnol/L) 最高的代号为 AD029 的穿心莲内酯衍生物结构如图 6 所示。

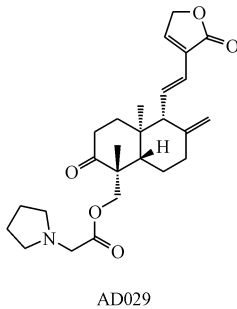


Figure 6 Structure of AD029

### 2.4 口服糖耐量实验结果

血糖测试结果见表 3,灌胃给予葡萄糖 30 min 后,二甲双胍组血糖值显著低于空白对照组 ( $P < 0.05$ ),AD029 组的血糖值较空白对照组低,但无显著性差异 ( $P = 0.09$ )。给葡萄糖 60 min 后,二甲双胍组血糖值显著低于空白对照组 ( $P < 0.01$ ),

AD029 组的血糖值显著低于空白对照组 ( $P < 0.05$ )。给葡萄糖 120 min 后,二甲双胍组血糖值显著低于空白对照组 ( $P < 0.001$ ),AD029 组血糖值显著低于空白对照组 ( $P < 0.001$ ),AD012 组血

糖值显著低于空白对照组 ( $P < 0.01$ )。结果表明,AD029 单次灌胃给药对实验小鼠血糖有一定的降低作用。

**Table 3** Effect of andrographolide derivatives on oral glucose tolerance test (OGTT) in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Group	0	30	60	120 min
Control	5.28 ± 0.96	13.36 ± 2.74	9.4 ± 1.15	6.7 ± 0.67
Metformin	4.8 ± 0.58	9.92 ± 1.12 *	6.42 ± 0.99 **	3.84 ± 0.54 ***
AD006	4.51 ± 0.64	12.67 ± 1.01	9.14 ± 0.95	5.76 ± 0.66
AD012	4.62 ± 0.59	12.26 ± 0.86	8.91 ± 0.90	4.55 ± 0.90 **
AD029	4.4 ± 0.54	10.9 ± 0.87	7.56 ± 0.77 *	4.18 ± 0.51 ***

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs control group

3 结 论

本研究利用 Discovery studio 2.5 软件成功构建了 GK 激动剂的药效团模型 Hypo1,该药效团具有较高的相关系数(0.955),最低的 total cost value (101.83),最高的 cost difference (60.5) 和最低的 RMSD(0.714),具有 3 个氢键受体,1 个疏水中心和 3 个排除体积。药效团经测试集验证、Fischer 验证和 Decoy set 验证。通过对自建的穿心莲内酯衍生物数据库的筛选,得到了对实验小鼠血糖有一定的降低作用的候选化合物 AD029。该药效团的构建为 GK 激动剂的虚拟筛选提供有利的工具,同时也为天然产物及其衍生物活性的发现及靶标的预测带来了新的思路。

参 考 文 献

[1] Tappy L, Dussoix P, Iynedjian P, *et al.* Abnormal regulation of hepatic glucose output in maturity-onset diabetes of the young caused by a specific mutation of the glucokinase gene[J]. *Diabetes*,1997,**46**(2):204 – 208.

[2] Hale C, Lloyd DJ, Pellacani A, *et al.* Molecular targeting of the GK-GKRP pathway in diabetes[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014;1 – 11.

[3] Couzin J. Medicine-drug deals diabetes a one-two punch[J]. *Science*,2003,**301**(5631):290 – 290.

[4] Haynes NE, Corbett WL, Bizzarro FT, *et al.* Discovery, structure-activity relationships, pharmacokinetics, and efficacy of glucokinase activator (2R)-3-cyclopentyl-2-(4-methanesulfonylphenyl)-N-thiazol-2-yl-propionamide (R00281675) [J]. *J Med Chem*,2010,**53**(9):3618 – 3625.

[5] Brocklehurst KJ, Payne VA, Davies RA, *et al.* Stimulation of hepatocyte glucose metabolism by novel small molecule glucokinase activators[J]. *Diabetes*,2004,**53**(3):535 – 541.

[6] Kamata K, Mitsuya M, Nishimura T, *et al.* Structural basis for allosteric regulation of the monomeric allosteric enzyme human glucokinase[J]. *Structure*,2004,**12**(3):429 – 438.

[7] Bebernitz GR, Beaulieu V, Dale BA, *et al.* Investigation of functionally liver selective glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes[J]. *J Med Chem*,2009,**52**(19):6142 – 6152.

[8] Bertram LS, Black D, Briner PH, *et al.* SAR, pharmacokinetics, safety, and efficacy of glucokinase activating 2-(4-sulfonylphenyl)-N-thiazol-2-ylacetamides; discovery of PSN-GK1 [J]. *J Med Chem*,2008,**51**(14):4340 – 4345.

[9] Pfefferkorn JA, Lou J, Minich ML, *et al.* Pyridones as glucokinase activators; identification of a unique metabolic liability of the 4-sulfonyl-2-pyridone heterocycle [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009,**19**(12):3247 – 3252.

[10] Nishimura T, Iino T, Mitsuya M, *et al.* Identification of novel and potent 2-amino benzamide derivatives as allosteric glucokinase activators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19** (5): 1357 – 1360.

[11] Ishikawa M, Nonoshita K, Ogino Y, *et al.* Discovery of novel 2-(pyridine-2-yl)-1H-benzimidazole derivatives as potent glucokinase activators[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2009,**19**(15):4450 – 4454.

[12] Pike KG, Allen JV, Caulkett PW, *et al.* Design of a potent, soluble glucokinase activator with increased pharmacokinetic half-life [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2011,**21**(11):3467 – 3470.

[13] Iino T, Sasaki Y, Bamba M, *et al.* Discovery and structure-activity relationships of a novel class of quinazoline glucokinase activators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2009,**19**(19):5531 – 5538.

[14] Iino T, Hashimoto N, Hasegawa T, *et al.* Metabolic activation of N-thiazol-2-yl benzamide as glucokinase activators; impacts of glutathione trapping on covalent binding[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2011,**20**(5):1619 – 1622.

[15] Castelhana AL, Dong H, Fyfe MC, *et al.* Glucokinase-activating ureas [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2005,**15**(5):1501 – 1504.

[16] Litchfield J, Sharma R, Atkinson K, *et al.* Intrinsic electrophilicity of the 4-methylsulfonyl-2-pyridone scaffold in glucokinase activa-

- tors; role of glutathione-S-transferases and *in vivo* quantitation of a glutathione conjugate in rats[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(21): 6262 – 6267.
- [17] Mitsuya M, Kamata K, Bamba M, *et al.* Discovery of novel 3,6-disubstituted 2-pyridinecarboxamide derivatives as GK activators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(10): 2718 – 2721.
- [18] Sparks SM, Banker P, Bickett DM, *et al.* Anthranilimide-based glycogen phosphorylase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes; 2. Optimization of serine and threonine ether amino acid residues[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(3): 981 – 985.
- [19] Bursavich MG, Parker DP, Willardsen JA, *et al.* 2-Anilino-4-aryl-1,3-thiazole inhibitors of valosin-containing protein (VCP or p97) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(5): 1677 – 1679.
- [20] Li F, Zhu Q, Zhang Y, *et al.* Design, synthesis, and pharmacological evaluation of *N*-(4-mono and 4,5-disubstituted thiazol-2-yl)-2-aryl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl) propanamides as glucokinase activators [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, **18**(11): 3875 – 3884.
- [21] Zhang L, Li H, Zhu Q, *et al.* Benzamide derivatives as dual-action hypoglycemic agents that inhibit glycogen phosphorylase and activate glucokinase [J]. *Bioorg Med Chem* 2009, **17**(20): 7301 – 7312.
- [22] Iino T, Tsukahara D, Kamata K, *et al.* Discovery of potent and orally active 3-alkoxy-5-phenoxy-*N*-thiazolyl benzamides as novel allosteric glucokinase activators[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, **17**(7): 2733 – 2743.
- [23] Takahashi K, Hashimoto N, Nakama C, *et al.* The design and optimization of a series of 2-(pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazole compounds as allosteric glucokinase activators [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, **17**(19): 7042 – 7051.
- [24] John S, Thangapandian S, Sakkiah S, *et al.* Potent BACE-1 inhibitor design using pharmacophore modeling, *in silico* screening and molecular docking studies [J]. *BMC Bioinformatics*, 2011, **12**(Suppl 1): S28.
- [25] Zhu X, Huang D, Lan X, *et al.* The first pharmacophore model for potent G protein-coupled receptor 119 agonist [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, **46**(7): 2901 – 2907.
- [26] Chen XM, Lu T, Lu S, *et al.* Structure-based and shape-complemented pharmacophore modeling for the discovery of novel checkpoint kinase 1 inhibitors [J]. *J Mol Model*, 2010, **16**(7): 1195 – 1204.
- [27] Abu Khalaf R, Abdula AM, Mubarak MS, *et al.* Discovery of new beta-D-glucosidase inhibitors via pharmacophore modeling and QSAR analysis followed by *in silico* screening [J]. *J Mol Model*, 2011, **17**(3): 443 – 464.

## · 本刊讯 ·

### 网络环境下《中国药科大学学报》学术影响力进一步提升

本刊高度重视学术期刊的数字化建设,从2010年起建立了具有独立域名的网站,切实服务于读者和作者,实现学术期刊新媒体的实时和互动,所建设的《中国药科大学学报》网站2011年和2013年两次荣获教育部科技司授予的“中国高校科技期刊优秀网站”称号。本刊与中国知网(CNKI)、DOI建立长期合作,更好地推进学术文献资源的广泛传播。截至2015年4月14日,发表于2010年第1期的一篇研究论文单篇下载量创新高,达6251次,发表后在很短的时间内被引用14次(CNKI数据),进一步彰显了网络环境下本刊的学术影响力。

(本刊编辑部)