



祝钧,吉冲,邱静,等. 虚拟筛选在化妆品功效原料发现中的应用进展[J]. 轻工学报,2023,38(1):119-126.
ZHU J,JI C,QIU J,et al. Application progress of virtual screening in cosmetic efficacy ingredients discovery[J]. Journal of Light Industry,2023,38(1):119-126.
DOI:10.12187/2023.01.014

虚拟筛选在化妆品功效原料发现中的应用进展

祝钧^{1,2},吉冲¹,邱静¹,何一凡^{1,2}

1. 北京工商大学 化学与材料工程学院,北京 100048;
2. 北京工商大学 化妆品监管科学研究基地,北京 100048

摘要: 基于虚拟筛选在化妆品功效原料发现的应用前景,对虚拟筛选的主要方法进行阐述,概述近年来虚拟筛选的发展趋势及其在化妆品功效原料发现中的应用现状。指出:虚拟筛选包含基于配体的虚拟筛选和基于受体的虚拟筛选两种方法,将不同虚拟筛选方法结合使用的混合法虚拟筛选在生物活性物发现中的应用不断增多;虚拟筛选应用于美白、祛痘、抗衰老等化妆品功效原料发现中已初见成效,然而,虚拟筛选本身正处于不断发展和完善的阶段,且利用虚拟筛选发现的某些先导化合物存在经皮吸收率低、未考虑功效物的外用特性等问题。未来可将化妆品功效原料的皮肤渗透性、安全风险评估等纳入到虚拟筛选的原则中,合理选择虚拟筛选方法,以促进虚拟筛选在化妆品功效原料研发中的实际应用。

关键词: 虚拟筛选;化妆品;功效原料;药效团

中图分类号: TS974;Q811.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1553(2023)01-0014-08

0 引言

随着社会经济迅速发展和网络社群时代的到来,美妆消费者对化妆品功效的诉求不断提升,市面上主打功效成分的化妆品往往更能赢得消费者的青睐。自2021年以来,国家药品监督管理局逐步规范了化妆品的功效宣称^[1],切实推动了化妆品产业走向高质量发展的功效时代。如何在化妆品功效时代提升国产化妆品的市场竞争力,自主开发功效突出的创新原料尤为关键^[2]。然而,目前我国化妆品功效原料的市场份额大多被国际厂商占据,在活性原料研发方面与欧美发达国家仍然存在较大的差距。

化妆品活性成分研发存在周期长、成本高、预期

结果不理想等问题,尤其是挖掘植物原料提取物、开发发酵产物、设计合成功效化合物,很大程度上依赖于研发人员的知识积累和技术经验,加大了创新功效原料的产出难度。高通量筛选借助自动化实验技术,可以在较短的时间内对数万个化合物完成体外活性筛选,加快发现功效原料的步伐,然而高通量筛选平台存在造价高昂、筛选成本较高,并且不适用于所有靶点等问题^[3]。作为高通量筛选的补充和替代方法,虚拟筛选具有成本较低、耗时更短、发现先导化合物成功率更高的优势^[3-4]。近年来,关于利用虚拟筛选从海量化合物中发现功效显著的化妆品原料的研究不断增多,鉴于此,本文拟对虚拟筛选的主要方法、发展趋势,以及其在护肤功效原料发现中

收稿日期:2022-07-03

基金项目:国家重点研发计划重点专项项目(2020YFF0426290);北京市高等学校教学名师支持项目(19000573005)

作者简介:祝钧(1966—),男,陕西省西安市人,北京工商大学教授,主要研究方向为化妆品功效原料研发。E-mail:zhujun@btbu.edu.cn

的应用现状进行阐述,以期为加快虚拟筛选在化妆品功效原料研发的应用提供参考与借鉴。

1 虚拟筛选

虚拟筛选是一种利用计算机技术从化合物库中识别出先导化合物的药物发现方法。选择合适的虚拟筛选方法发现化妆品功效原料,是能否得到预期先导化合物的关键所在。根据虚拟筛选方法的不同,一般将虚拟筛选分为基于配体的虚拟筛选(Ligand-based Virtual Screening, LB-VS)和基于受体的虚拟筛选(Receptor-based Virtual Screening, RB-VS)^[5]。

1.1 LB-VS

LB-VS 主要是以结构相似的分子间具有相似的活性作用作为筛选依据^[6],主要包括定量构效关系(QSAR)模型、基于配体的药效团模型和分子相似性搜索。

QSAR 模型是一种定量揭示化合物结构性质与生物活性之间关系的数学模型,可分为回归模型和分类模型两种类型。构建 QSAR 模型的流程主要包括^[7]:收集具有活性数据的化合物,并对收集的数据集进行整理;计算配体分子的结构特征(描述符或指纹),选择建模算法,建立 QSAR 训练模型;利用测试集验证 QSAR 模型的预测能力,计算模型评价指标以评估模型的准确性、灵敏性等。运用 QSAR 模型进行虚拟筛选最显著的特点是效率较高,尤其是在对大数据集的化合物筛选时具有不可替代的优势。然而, QSAR 模型也存在诸多不足,比如:建模数据存在偏差、缺乏可靠的建模算法、存在模型过拟合等问题^[8]。此外,活性悬崖(Activity Cliffs)的存在,即有一些结构相似但生物活性有很大差异化合物存在,可能会导致 QSAR 模型无法构建成功^[9]。

基于配体的药效团模型是利用已知活性配体的空间结构建立药效团模型,实质属于三维定量构效关系(3D-QSAR)模型^[10]。建立基于配体的药效团模型的步骤主要包括^[11]:收集配体活性数据,生成配体分子的 3D 构象;通过构象分析、分子叠合等方法提取活性分子的特征药效团,建立药效团训练模型;利用测试集验证药效团模型的预测能力、评估模

型质量。当缺乏靶点结构信息及已知活性的配体数量不多时,更容易建立基于配体的药效团模型。此外,作为一种骨架跃迁(Scaffold Hopping)策略,将基于配体的药效团模型用于虚拟筛选,可以识别结构新颖的苗头化合物,但该模型也存在缺乏高质量建模数据、模型过拟合等问题^[10]。

分子相似性搜索是一种在化合物库中检索与已知活性标签分子结构相似化合物的方法,主要步骤为^[12]:首先,确定具有理想活性的阳性化合物作为标签分子,比如将熊果苷作为筛选酪氨酸酶活性抑制剂的标签分子;然后,将化合物库中的分子与标签分子的结构编码为描述符或指纹,比如 3D-形状描述符、分子指纹等;最后,基于相似性原理搜索出与标签分子结构相近的候选化合物。分子相似性搜索具有方法简单、计算成本低等优点,但也可能存在活性悬崖的问题,从而影响筛选结果的可靠性^[13]。

1.2 RB-VS

RB-VS 也被称为基于结构的虚拟筛选,主要是基于分子对接技术对受体与配体的结合能力进行综合评价,并将其作为筛选的依据。目前, RB-VS 包含蛋白质-配体对接的打分函数(Scoring Functions, SFs)和基于受体的药效团模型两种方法。

SFs 是一种对蛋白质与配体结合亲和力进行打分的数学函数,经典的打分函数包括基于力场的、基于经验的和基于知识的打分函数三种类型。建立 SFs 的主要步骤包括^[14-15]:获取受体蛋白质的三维结构(可以从蛋白质结构数据库 PDB 中下载),在分子对接软件中调试蛋白质结构,确保其具有生物活性位点并处于稳定状态;确定与受体对接的配体分子,一般通过对净电荷、分子量、极性表面积、溶解度、药效团、毒理学特性等设立条件阈值,过滤掉不适合对接的配体分子;设置蛋白质-配体对接参数,将配体与受体的活性位点进行结合,分析其相互作用,建立 SFs;通过均方根偏差、对接精度等指标评估 SFs。SFs 不仅容易筛选到全新骨架的先导化合物,还可以预测配体分子与受体的结合特性,为新功效原料的研发提供理论依据^[16]。然而,利用 SFs 进行虚拟筛选也存在一些局限^[15-17],如计算成本较高、筛选速度相对较慢、易受溶剂化效应影响、焓变

难以被准确预测,以及未考虑对蛋白质-配体结合亲和力存在贡献的卤素键、胍基-精氨酸作用等。

基于受体的药效团模型,是基于受体结构的活性位点与配体分子结合作用推测得到的药效团模型。构建该模型的主要步骤包括^[18]:从蛋白质结构数据库中获取受体蛋白质的3D结构,并对受体结构进行预处理,以消除后续可能产生的不利相互作用;应用结合位点检测算法确定蛋白质空腔,将配体与蛋白质空腔内的活性位点进行结合;从配体与蛋白质活性位点对接中确定配体的有利结合姿势,并从配体功能基团所处的良好空间位置提取药效团特征;通过计算相互作用能量等方法选择药效团特征,确立基于受体的药效团模型。基于受体的药效团模型与基于配体的药效团模型具有相似的优点,也可以命中结构新颖的先导化合物,而不同点在于当受体结构明确但配体信息缺乏时,前者更具优势^[10,18]。然而,高质量的基于受体的药效团模型的建立,不仅需要考虑受体蛋白质的不同构象,而且药效团特征的选择也非常繁琐,如果药效团的选择出现偏差还会降低模型的可靠性^[10]。

1.3 虚拟筛选的发展趋势

由于LB-VS与RB-VS各自存在优缺点,单一使用时命中符合预期的先导化合物概率较低,通常需要整合不同虚拟筛选方法,才能使虚拟筛选成功的机会最大化。近年来,将不同虚拟筛选方法相结合的混合法虚拟筛选(Hybrid Virtual Screening, H-VS)在生物活性物发现中的应用不断增多^[19]。为使H-VS能够取得理想的筛选效果,还需综合考虑相对成功率、技术可行性等。

使用机器学习方法建立的QSAR模型应用于药物虚拟筛选,很大程度上弥补了传统QSAR模型存在的过拟合、活性悬崖等缺陷^[20]。在处理高维数据、大规模数据集时,基于深度学习方法建立的QSAR模型展现出更高的准确度和预测能力,但该模型也存在分子特征冗余、模型过拟合等问题^[21-22]。在RB-VS中,许多基于机器学习、深度学习的打分函数被开发出来,其对蛋白质-配体对接评分排序的表现往往优于经典的打分函数^[23]。

随着化合物数据库中的分子数量不断增多,有

些甚至高达数十亿,针对此类大型化合物库的高通量虚拟筛选(High-throughput Virtual Screening, HTVS)应运而生。HTVS主要借助超级计算机或高性能计算云平台的强大计算能力,实现对超大规模化合物数据库的快速筛选,有效提高目标化合物的命中率^[24]。为使HTVS能够达到理想的筛选效果,常常需要结合使用H-VS以减少先导化合物的数量,借助AI技术提高筛选的速度^[25]。

2 虚拟筛选在化妆品功效原料研发中的应用

有研究^[26]发现,虚拟筛选在药物发现中占据着重要地位,批准上市的多种药物在其研制过程中均有虚拟筛选的参与。与之相比,虚拟筛选在化妆品功效原料(如美白、祛痘、抗衰老等)研发中的应用仍处于起步阶段。

2.1 美白原料

美白原料是祛斑美白类化妆品发挥功效的核心。酪氨酸酶抑制剂作为一类重要的美白原料,主要通过降低酪氨酸酶的活性减少黑色素的产生,从而达到美白的功效^[27]。N. Ai等^[28]综合使用形状签名(Shape Signatures)搜索算法、受体配体对接等多种手段,从超过20万个的商业化合物库中筛选出潜在的酪氨酸酶抑制剂先导化合物1(见图1a),又对该化合物进行子结构搜索识别命中先导化合物2(见图1b),当浓度为33.6 μmol/L时,先导化合物2对B16细胞黑色素生物合成的抑制作用达到(79±5.34)%,具有成为化妆品美白原料的商业潜力。Rab27a与黑素亲和素结合蛋白在促进黑素小体向黑素细胞树突状部位转运过程中发挥关键作用,通过阻断Rab27a与黑素亲和素形成复合物,可以抑制黑素细胞内黑素小体的转运^[29]。J. Y. Jong等^[30]使用阻断Rab27a/黑素亲和素结合的药效团模型和相似性过滤,在超过19万个化合物的虚拟库内命中225个化合物,并选择其中25个进行活性验证,发现其中化合物BMD-20(见图1c)对黑素小体转运具有更强的抑制活性,并且发现其没有细胞毒性,可将其应用于皮肤美白类化妆品的开发。

2.2 祛痘原料

痤疮丙酸杆菌的过度定殖,是青春痘发病的主

要因素之一^[31]。S. Ghosh 等^[32]选取具有喹啉骨架的化合物与细菌 DNA 回旋酶进行对接,发现化合物 VCD-004(见图 2a))与靶标结合得比较理想,且具有优良的抑制痤疮丙酸杆菌的作用。此外,VCD-004 可以通过降低促炎细胞因子(IL-6)水平来缓解痤疮诱发的炎症,并且具有良好的皮肤渗透性和耐药性,有望成为治疗痤疮的抗生素。但长期接触含抗生素的化妆品,易引起接触性皮炎、抗生素过敏等症状,因此 VCD-004 不能成为安全的化妆品祛痘原料,但此种基于受体与配体对接的虚拟筛选能为发掘有效的祛痘原料提供新思路。在痤疮皮损中,Toll 样受体 2(Toll-like Receptor2, TLR2)的表达明显增多,其通过介导 NF- κ B 信号通路释放的炎症因子会进一步加重炎症反应,因此抑制 TLR2 可以有效缓解这一症状^[33]。M. Grabowski 等^[34]采用药效团模型和蛋白质-配体对接的打分函数等多步筛选方法命中了具有抑制 TLR2 的潜在化合物——MMG-11(见图 2b)),体外实验表明,MMG-11 是一种具有选择性且有效的 TLR2 竞争性拮抗剂。

有关研究^[35]证实,基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的过度表达也会诱导痤疮的炎症反应,因此降低 MMP-9 的表达水平有助于提高祛痘效果。H. C. Tang 等^[36]通过分子对接和 MMP-9 抑制剂 QSAR 模型从中药数据库中进行高通量虚拟筛选,命中了对 MMP-9 抑制活性最高的 3 种中药成分:苯乙烯南蛇碱(Celacinnine)、山梗菜醇碱(Lobelanidine)和南蛇藤别桂皮酰胺碱(Celalocinnine)(见图 2c—e)),其中 Celalocinnine 与 MMP-9 上锌的结合位点具有较高的结合亲和力,暗示了含有这 3 种成分的雷公藤、苔景天、金缕梅有望作为新中药组方去应对 MMP-9 诱导的痤疮炎症反应。

2.3 抗衰老原料

细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)蛋白的合成受阻和酶解受损是皮肤松弛、生成皱纹等衰老问题产生的重要原因^[37]。K. Kennedy 等^[38]使用深度学习方法从豌豆的蛋白质组中鉴定出具有刺激 ECM 特性的十六肽 pep_RTE62G,它能够明显增加人类永生表皮细胞(HaCaT)的增殖与迁移,并且可以持续诱导合成新的 ECM 蛋白、弹性蛋白和胶原



图 1 美白原料候选化合物的化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of candidate compounds for whitening ingredients

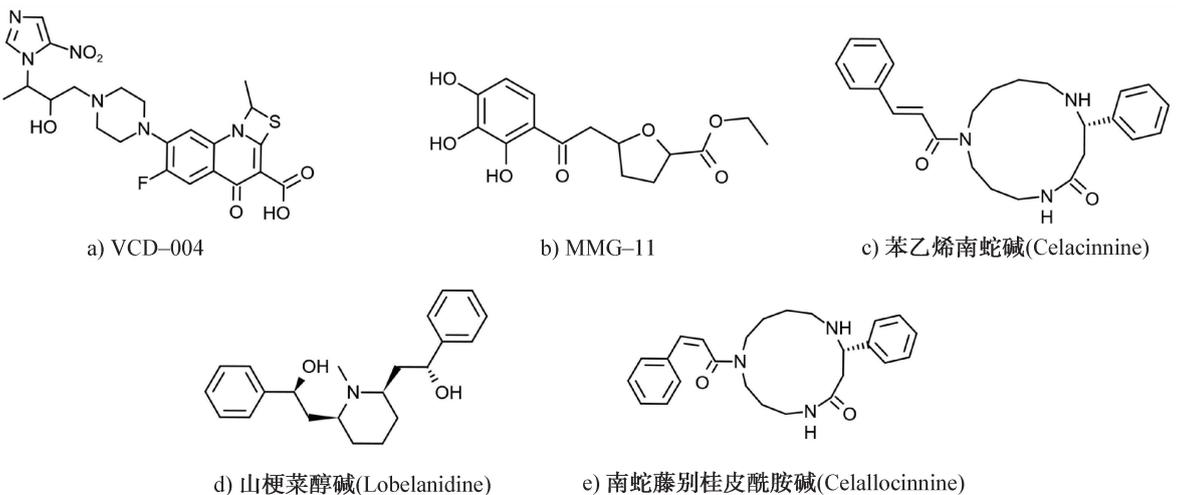


图 2 祛痘原料候选化合物的化学结构式

Fig. 2 Chemical structures of candidate compounds for anti-acne ingredients

蛋白,在一定程度上缓解皮肤的衰老问题。活性氧簇(Reactive Oxygen Species, ROS)过多会导致皮肤细胞产生氧化应激,进而加速细胞凋亡,造成皮肤衰老问题^[39],而抗氧化活性成分能够延缓由 ROS 导致的皮肤衰老。Y. Shen 等^[40]利用机器学习方法构建的抗氧化肽分类模型,从 Python 随机生成的 2007 个虚拟肽库中筛选抗氧化肽,选择合成了其中 5 种潜在的抗氧化肽(PSGK、LKPQ、GRP、QCQ、QGM)。尽管实际测得这 5 种抗氧化肽的抗氧化活性与预测分数并不完全一致,但仍能证明该模型对抗氧化肽的分类预测是有效的。SIRT1 激活剂通过增加沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)的表达,促进核因子 κ B(NF- κ B) 去乙酰化,进而降低炎症因子水平和延缓人类真皮成纤维细胞(HDFs)的衰老^[41]。A. Azminah 等^[42]使用基于结构和基于配体的两种 3D 药效团模型,从印度尼西亚草药数据库中虚拟筛选 SIRT1 激活剂,分别命中候选成分桑黄酮(mulberrin)、奎宁(quinine)、奎尼丁(quinidine)和藤黄苷(gartanin)(见图 3)。通过对分子对接和体外验证进行相关性分析,证实桑黄酮、奎宁、奎尼丁、藤黄苷具有良好的激活 SIRT1 活性的能力,预测其可以发挥一定的抗衰老作用。

2.4 损伤修复原料

核转录因子红系 2 相关因子 2(Nrf2) 是细胞抗氧化防御系统的母体调节因子,Nrf2 激活剂在修复

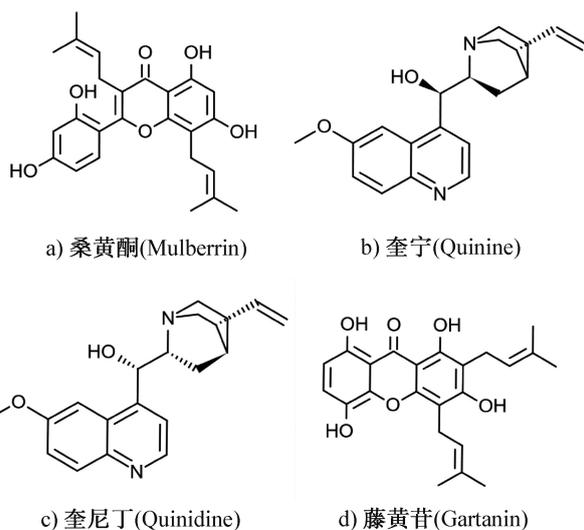


图 3 抗衰老原料候选化合物的化学结构式

Fig. 3 Chemical structures of candidate compounds for anti-ageing ingredients

氧化应激诱导的皮肤晒伤方面可发挥重要作用^[43]。F. Lieder 等^[44]采用基于配体结构相似性搜索的评分策略从超过 100 万个化合物的数据库中进行虚拟筛选,通过体外实验和细胞实验发现,化合物 1 和化合物 1a(见图 4a、b)通过与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 结合激活 Nrf2,可以特异性激活抗氧化响应元件,对 UVB 辐射的角质形成细胞起到保护作用。在 UVB 诱导的皮肤损伤中,表皮细胞的自噬能够引起保护性响应,而糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)的过度表达会阻碍自噬的发生,因此抑制 GSK3 β 的合成对 UVB 诱导的皮肤细胞损伤具有保护作用^[45]。G. Fu 等^[46]使用基于配体的药效团模型和 Lipinski 规则(类药五原则),在超过 48 万小分子化合物的剑桥 EXPRESS-Pick 数据库中进行第一轮筛选,保留只包含 GSK3 β 抑制剂所需的关键结构特征化合物;随后结合多样性分析与集成分子对接技术,通过目视检查筛选命中 24 个化合物。活性验证结果显示,24 个化合物中有 15 个化合物是 GSK3 β 抑制剂,其中化合物 23(见图 4c)具有亚微摩尔活性(IC_{50} 为 0.51 mmol/L),具备修复 UVB 诱导的皮肤损伤的功效潜力。

综上所述,虚拟筛选可以较快地发掘出化妆品功效良好的先导化合物,有望成为研发化妆品功效原料的实用工具。前文中先导化合物 2 和化合物 23 的筛选都参照了 Lipinski 规则,该规则是评估化合物能否成为口服药的经验规则,很可能不适合皮

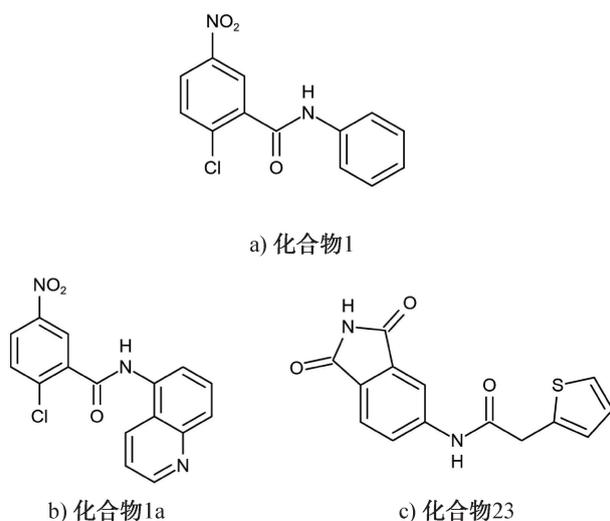


图 4 损伤修复原料候选化合物的化学结构式

Fig. 4 Chemical structures of candidate compounds for anti-ageing ingredients

肤用的功效化合物筛选,未来需要结合化妆品的外用特性、安全性考量等确立适合皮肤功效物的规则。此外,前述的化合物 1 和化合物 1a 用于小鼠局部皮肤时,对 Nrf2 的激活并未取得比较理想的效果,这是由于两种化合物的表皮渗透效率低下^[44],未来还需要对其进行化学改性或者寻找合适的经皮输送载体。

3 结语

本文阐述了虚拟筛选的主要方法,概述了近年来虚拟筛选的发展趋势,以及其在化妆品功效原料发现中的应用现状。虚拟筛选主要包括基于配体的虚拟筛选和基于受体的虚拟筛选两大类,与传统的实验手段、高通量筛选相比,虚拟筛选技术具有耗时短、成本小、成功率高等优势。在实际应用中,需要合理地选择虚拟筛选方法,才可能实现预期的效果,其中将不同虚拟筛选方法结合使用的 H-VS 在生物活性物发现中的应用不断增多。虚拟筛选已成为新药发现的重要手段,但在化妆品功效原料发现的应用方面起步较晚,比如利用虚拟筛选发掘美白、祛痘、抗衰老等原料仍处于理论研究阶段。值得注意的是,应用虚拟筛选研发化妆品功效原料所参考的标准与药物不同,在实际运用中,需要考虑功效成分的皮肤渗透性、安全风险评估等化妆品法规对原料的各项要求。

虚拟筛选仍存在问题需要不断完善,例如:如何克服假阳性的筛选结果以提高虚拟筛选的可信度;如何利用 AI 算法构建更可靠的虚拟筛选模型;如何合理选择筛选方法提高虚拟筛选的命中率等。此外,虚拟筛选命中的苗头化合物仍然需要进行分子细胞水平上的功效验证,考虑其适合的化妆品配方体系,完成临床人体测试的功效验证,才能确认虚拟筛选出来的苗头化合物具有产业应用价值。随着虚拟筛选的不断发展,其在化妆品功效原料研发中将发挥重要的价值。如果科学有效利用虚拟筛选,将有助于推动我国尽快研发出具有优越功效的化妆品原料,进而切实提升国产化妆品的市场竞争力。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《化妆品功效宣称评价规范》的公告(2021年第50号)[EB/OL]. (2021-04-08) [2022-08-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qt-ggtg/20210409160321110.html>.
- [2] 王敏,张晓娜,徐鹤然,等.《化妆品监督管理条例》对化妆品原料行业发展的影响[J]. 轻工学报,2021,36(5):92-101.
- [3] MACARRON R, BANKS M N, BOJANIC D, et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2011, 10(3):188-195.
- [4] 刘艾林,杜冠华. 虚拟筛选辅助新药发现的研究进展[J]. 药学学报,2009,44(6):566-570.
- [5] SOUSA S F, CERQUEIRA N M, FERNANDES P A, et al. Virtual screening in drug design and development[J]. Combinations of Quantitative and High Throughput Screening, 2010, 13(5):442-453.
- [6] ACHARY P G R. Applications of quantitative structure-activity relationships (QSAR) based virtual screening in drug design: A review[J]. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2020, 20(14):1375-1388.
- [7] TROPSHA A, GOLBRAIKH A. Predictive QSAR modeling workflow, model applicability domains, and virtual screening[J]. Current Pharmaceutical Design, 2007, 13(34):3494-3504.
- [8] SCIOR T, MEDINA F J L, DO Q T, et al. How to recognize and workaround pitfalls in QSAR studies: A critical review[J]. Current Medicinal Chemistry, 2009, 16(32):4297-4313.
- [9] MURATOV E N, BAJORATH J, SHERIDAN R P, et al. QSAR without borders[J]. Chemical Society Reviews, 2020, 49(11):3525-3564.
- [10] DRWAL M N, GRIFFITH R. Combination of ligand-and structure-based methods in virtual screening[J]. Drug Discovery Today (Technologies), 2013, 10(3):e395-e401.
- [11] KUTLUSHINA A, KHAKIMOVA A, MADZHIDOV T, et al. Ligand-based pharmacophore modeling using novel 3D pharmacophore signatures[J]. Molecules, 2018, 23(12):3094.
- [12] YAN X, LIAO C Z, LIU Z H, et al. Chemical structure similarity search for ligand-based virtual screening: Methods and computational resources[J]. Current Drug Targets, 2016, 17(14):1580-1585.
- [13] CERETO-MASSAGUÉ A, OJEDA M J, VALLS C, et al. Molecular fingerprint similarity search in virtual screening[J]. A Companion to Methods in Enzymology, 2015, 71:58-63.
- [14] HERNÁNDEZ-SANTOYO A, TENORIO-BARAJAS A Y, ALTUZAR V, et al. Protein-protein and protein-ligand docking[M]//OGAWA T. Protein Engineering-Technology and Application. Croatia:InTech, 2013:63-81.
- [15] ISSA N T, BADIYAS E V, SCHÜRER S. Research tech-

- niques made simple; Molecular docking in dermatology-a foray into in silico drug discovery [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2019, 139(12):2400-2408.
- [16] CERQUEIRA N M, GESTO D, OLIVEIRA E F, et al. Receptor-based virtual screening protocol for drug discovery [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 582:56-67.
- [17] SETHI A, JOSHI K, SASIKALA K, et al. Molecular docking in modern drug discovery: Principles and recent applications [M] // GAITONDE V. *Drug Discovery and Development-New Advances*. London: IntechOpen, 2019: 27-39.
- [18] SANDERS M P, MCGUIRE R, ROUMEN L, et al. From the protein's perspective: The benefits and challenges of protein structure-based pharmacophore modeling [J]. *MedChemComm*, 2012, 3(1):28-38.
- [19] VÁZQUEZ J, LÓPEZ M, GIBERT E, et al. Merging ligand-based and structure-based methods in drug discovery: An overview of combined virtual screening approaches [J]. *Molecules*, 2020, 25(20):4723.
- [20] ZHANG L, TAN J J, HAN D, et al. From machine learning to deep learning: Progress in machine intelligence for rational drug discovery [J]. *Drug Discovery Today*, 2017, 22(11):1680-1685.
- [21] 徐优俊, 裴剑锋. 深度学习在化学信息学中的应用 [J]. *大数据*, 2017, 3(2):45-66.
- [22] GHASEMI F, MEHRIDEHNAVI A, PÉREZ-GARRIDO A, et al. Neural network and deep-learning algorithms used in QSAR studies: merits and drawbacks [J]. *Drug Discovery Today*, 2018, 23(10):1784-1790.
- [23] CRAMPON K, GIORKALLOS A, DELDOSSI M, et al. Machine-learning methods for ligand-protein molecular docking [J]. *Drug Discovery Today*, 2022, 27(1):151-164.
- [24] DHASMANA A, RAZA S, JAHAN R, et al. Chapter 19 High-throughput virtual screening (htvs) of natural compounds and exploration of their biomolecular mechanisms: an in silico approach [M] // KHAN M S A, AHMAD I, CHATTOPADHYAY D. *New Look to Phytomedicine*. [S. L.]: Elsevier, 2019:523-548.
- [25] SELVARAJ C, CHANDRA I, SINGH S K. Artificial intelligence and machine learning approaches for drug design: challenges and opportunities for the pharmaceutical industries [J]. *Molecular Diversity*, 2022, 26(3):1893-1913.
- [26] SABE V T, NTOMBELA T, JHAMBALA L A, et al. Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 224:113705.
- [27] 冯法晴, 刘有婷, 董银卯. 化妆品美白剂作用机制研究进展 [J]. *香料香精化妆品*, 2019(6):71-77.
- [28] AI N, WELSH W J, SANTHANAM U, et al. Novel virtual screening approach for the discovery of human tyrosinase inhibitors [J]. *Plos One*, 2014, 9(11):e112788.
- [29] KIM B, LEE J Y, LEE H Y, et al. Hesperidin suppresses melanosome transport by blocking the interaction of Rab27A-melanophilin [J]. *Biomolecules & Therapeutics*, 2013, 21(5):343-348.
- [30] JOUNG J Y, LEE H Y, PARK J, et al. Identification of novel rab27a/melanophilin blockers by pharmacophore-based virtual screening [J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2014, 172(4):1882-1897.
- [31] DESSINIOTI C, KATSAMBAS A D. The role of propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies [J]. *Clinics in Dermatology*, 2010, 28(1):2-7.
- [32] GHOSH S, SINHA M, BHATTACHARYYA A, et al. A rationally designed multifunctional antibiotic for the treatment of drug-resistant acne [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2018, 138(6):1400-1408.
- [33] KIM J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses [J]. *Dermatology*, 2005, 211(3):193-198.
- [34] GRABOWSKI M, MURGUEITIO M S, BERMUDEZ M, et al. Identification of a pyrogallol derivative as a potent and selective human TLR2 antagonist by structure-based virtual screening [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2018, 154:148-160.
- [35] JUGEAU S, TENAUD I, KNOL A, et al. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes [J]. *British Journal of Dermatology*, 2005, 153(6):1105-1113.
- [36] TANG H C, HUANG H J, LEE C C, et al. Network pharmacology-based approach of novel traditional Chinese medicine formula for treatment of acute skin inflammation in silico [J]. *Computational Biology and Chemistry*, 2017, 71:70-81.
- [37] BIRCH H L. Extracellular matrix and ageing [M] // ROBIN HARRIS J, I K V. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science*. Singapore: Springer, 2018:169-190.
- [38] KENNEDY K, CAL R, CASEY R, et al. The anti-ageing effects of a natural peptide discovered by artificial intelligence [J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2020, 42(4):388-398.
- [39] LEPHART E D. Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms [J]. *Ageing Research Reviews*, 2016, 31:36-54.
- [40] SHEN Y, LIU C M, CHI K M, et al. Development of a machine learning-based predictor for identifying and discovering antioxidant peptides based on a new strategy [J]. *Food Control*, 2022, 131:108439.
- [41] SUNG J Y, KIM S G, KIM J R, et al. SIRT1 suppresses cellular senescence and inflammatory cytokine release in human dermal fibroblasts by promoting the deacetylation

of NF- κ B and activating autophagy [J]. *Experimental Gerontology*, 2021, 150: 111394.

[42] AZMINAH A, ERLINA L, RADJI M, et al. In silico and in vitro identification of candidate SIRT1 activators from Indonesian medicinal plants compounds database [J]. *Computational Biology and Chemistry*, 2019, 83: 107096.

[43] TAO S, PARK S L, DE LA VEGA M R, et al. Systemic administration of the apocarotenoid bixin protects skin against solar UV-induced damage through activation of NRF2 [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2015, 89: 690–700.

[44] LIEDER F, REISEN F, GEPPERT T, et al. Identification of UV-protective activators of nuclear factor erythroid-

derived 2-related factor 2 (Nrf2) by combining a chemical library screen with computer-based virtual screening [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287 (39): 33001–33013.

[45] YANG Y, WANG H P, WANG S Y, et al. GSK3 β signaling is involved in ultraviolet B-induced activation of autophagy in epidermal cells [J]. *International Journal of Oncology*, 2012, 41 (5): 1782–1788.

[46] FU G, SIVAPRAKASAM P, DALE O R, et al. Pharmacophore modeling, ensemble docking, virtual screening, and biological evaluation on glycogen synthase kinase-3 β [J]. *Molecular Informatics*, 2014, 33 (9): 610–626.

Application progress of virtual screening for the discovery of cosmetic efficacy ingredients

ZHU Jun^{1,2}, JI Chong¹, QIU Jing¹, HE Yifan^{1,2}

1. *College of Chemistry and Materials Engineering, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048;*

2. *The Institute of Cosmetic Regulatory Science, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048*

Abstract: Based on the application prospects of virtual screening for the discovery of cosmetic efficacy ingredients, the primary methods of virtual screening were reviewed, the development trends of virtual screening in recent years and its application cases in cosmetic efficacy ingredients were overviewed. It was concluded that virtual screening had ligand-based and receptor-based methods. The hybrid method combining diverse virtual screening was becoming increasingly used in bioactive compounds discovery, and it had achieved initial success in the functional ingredients, such as whitening, anti-acne, anti-aging, etc. However, virtual screening was still in the stage of continuous development and improvement, some lead compounds found by virtual screening had low transdermal absorption rate, and the external application characteristics of efficacy ingredients were not considered. In the future, the skin permeability and safety risk assessment of cosmetic efficacy ingredients should be incorporated into the principles of virtual screening, and the virtual screening methods should be selected reasonably, in order to promote the practical application of virtual screening in the development of cosmetics efficacy ingredients.

Key words: virtual screening; cosmetic; efficacy ingredient; pharmacophore

(责任编辑: 王晓波)