

借助超级计算机寻找有效的分子

虽然不断批准的疫苗给新型冠状病毒的预防带来了希望，但是仍缺少一种强有力的治疗药物——德国于利希市的科学家正在欧洲的一个联合项目中寻找能够阻断新型冠状病毒蛋白分子合成的方法。为此，研究人员征用了欧洲最大的超级计算中心，期望借助其超强的计算能力推进药物的研发。

文 / MA Alexander Stark

在超级计算机的帮助下，于利希的研究人员在数周内检测了数百万个对冠状病毒选定的目标结构有抑制作用的分子。在重重筛查下，人们将目光放在了冠状病毒的 3 CL 蛋白酶上——它有希望成为抗病毒的关键靶点。该蛋白酶也被称为“Mpro”，英文全称为“Main Protease（主要蛋白酶）”。当这



于利希市超级计算中心中的 Juwels 超级计算机

种蛋白质分裂酶受到抑制时，病毒将无法繁殖。因为人体内没有与其具有相似特性的蛋白酶，所以科学家们预测，针对这种病毒主要蛋白酶的抑制剂极有可能对人体无害。最初，世界各地的

研究人员都期待着研究能够迅速成功。他们之所以满怀希望，是因为 2002 年发现的冠状病毒 SARS-CoV 和新的 SARS-CoV-2 病毒的主要蛋白酶的氨基酸序列具有 96% 的同一性，其中对酶功能来说至关重要的活性中心序列的相似度甚至达到了 100%。然而，令人惊讶的是，成功阻断

SARS-CoV 主要蛋白酶的分子对 SARS-CoV-2 几乎没有任何抑制作用。

于利希神经科学与医学研究所计算生物医学分所 (INM-9) 的 Giulia Rossetti 教授解释说：“蛋白质不是简单的刚性结构。它们是 3D 的，不断运动并且非常灵活。远离活性中心的突变仍然可以从根本上改变其可塑性和结合特性。”此外，对

两种病毒活性中心的模拟对比结果，也证实了这一点：它们在可塑性和对抑制分子的反应程度上都大不相同。具体而言，在某些条件下，SARS-CoV-2 活性中心的体积要比 SARS-CoV 的大 50%。这会影响活性中心向抑制剂靠近，使它们无法成功对接。

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220360

本文作者系本刊德文版杂志编辑。

为了更准确地了解哪些因素会影响酶的形状和功能,科学家们研究了超过3万种可能的3D空间排列方式。Giulia Rossetti解释道:“这就像是一部由许多独立快照组成的卡通片。通过计算的方式,我们能够找到适合这些可能性的分子。”

在寻找治疗药物时,研究人员通常遵循锁钥原理。已知的药物和物质即为所有可能的“钥匙”,它们将通过计算机的超级计算能力去打开未知分子这把“锁”。“但是,我们发现SARS-CoV-2的主要蛋白酶的形状非常灵活,也就是说‘锁’在不断变化。该形

状取决于结合时的配体和许多其他因素,如温度、pH值、生化环境等。”此项研究的第一作者,INM-9的博士生Jonas GoBen这样说道。因此,该研究小组转而“从‘锁’的角度”出发,开始了新的寻找方向。Jonas GoBen表示:“我们已经计算出了活性中心会出现哪些可能的变形,以及什么样的‘钥匙’才能阻断它。”有了这个“蓝图”,科学家们便可在物质库中寻找合适的“钥匙”。

Giulia Rossetti教授补充说道:“借助这种扩展的处理方法,我们仅通过计算机模拟筛选就能够成功识别出两种新型的Mpro抑制

剂。通过细胞培养物测试,也证实了两种物质——植物黄酮类化合物杨梅素和活性成分苜蓿素,具有一定程度的抗病毒作用。我们接下来的工作重点将放在找出像SARS-CoV-2病毒主要蛋白酶一样,具有相似动态性的蛋白质上,进而研制出合适的抑制剂。”目前尚不确定这两种物质是否能够真正作为治疗药物发挥作用,因为潜在的活性成分通常需要数年时间才能发展成药物。Giulia Rossetti教授最后强调:“计算机辅助建模和超快速虚拟筛选已经帮助我们在寻找潜在活性成分上节省了大量时间。”



深度解析制药行业发展

三大系列主题为企业高效赋能

☒ 行业系列

☒ 产品系列

☒ 工业系列



微信订阅号



扫码看报告

行业报告
下载学习