

人工智能与天然药物 动态监测快报

总第 008 期 2024-09-25



中国科学院昆明植物研究所
云南省植物学会
中国科学院成都文献情报中心

目 录

政策规划	3
上海市出台《关于支持生物医药产业全链条创新发展的若干意见》	3
研究前沿	5
一种人工智能加速药物发现虚拟筛选平台（RosettaVS）	5
结合表型和限制性片段对接策略指导的多药理学药物设计	6
通过人工智能驱动的药物设计方法进行新的 Rational PROTACs 设计和验证7	
“通用”平台化合物 GGOH 实现多药物的化学半合成.....	8
一种深度优化设计的合成抗生素类，用于克服细菌耐药性	9
SmartCADD：具有解释性的 AI-QM 授权药物发现平台	10
基于机器学习的功能性蛋白质设计进展	11
ACEGEN：用于药物发现的生成化学试剂的强化学习	12
<i>Streptomyces coelicolor</i> 转录组的机器学习分析揭示了一个包含生物合成基 因簇的转录调控网络	13
多目标优化效应导向平面色谱法是快速筛选多效天然产物的有效工具	14
含二芳基醚结构的天然萘醌衍生物的设计、合成及除草活性	15
READRetro：利用检索增强双视图逆转录合成预测天然产物生物合成	16
基因挖掘、合成生物学在天然产物发现与合成应用方面的最新进展	17
近期会议与活动	19

政策法规

上海市出台《关于支持生物医药产业全链条创新发展的若干意见》

2024-07-30

近期，上海市人民政府办公厅出台关于支持生物医药产业全链条创新发展的若干意见。本意见自 2024 年 8 月 1 日起实施，有效期至 2029 年 7 月 31 日。

《意见》围绕研发、临床、审评审批、应用推广、产业化落地、投融资、数据资源、国际化等关键环节，坚持全链条创新、全链条改革、全链条赋能，推出了 8 方面 37 条政策举措。重点支持以下六个方面：

一是进一步鼓励创新策源。加大对创新药械研发的支持，鼓励企业开展原始创新，大力培育重磅产品。前瞻布局基因与细胞治疗、mRNA、合成生物、再生医学等前沿赛道，支持人工智能技术赋能药物研发，提供更多智能化应用场景。

二是进一步放大临床资源优势。持续增设研究型床位，建设功能完备、集约共享的研究型病房。完善临床成果作价入股等转化机制，优化成果评价和团队激励机制。引导保险机构加强对临床试验和产品创新的风险补偿，完善风险共担机制。

三是进一步缩短产品研发和上市周期。通过建立临床预备队列等创新举措，力争将临床启动时间压缩到 25 周内。建立伦理审查“一套材料、一次提交”等机制，将总体流程压缩至 3 周内。推动实施国家注册审评审批改革试点，实现药品补充申请审评时限压缩至 60 个工作日、药物临床试验申请审评审批时限压缩至 30 个工作日。加快第二类医疗器械审评，将审评平均时限压缩至 40 个工作日以内。

四是进一步加快创新产品应用推广。推动更多“新优药械”入院入医保，确保上海市医疗机构“应配尽配”。加大创新产品医保支付力度，对相关诊疗项目实行医保预算单列支付、在 DRG/DIP 即疾病诊断相关分组/病种分值改革中单独支付。大力支持上海市创新药械国际化发展。

五是进一步完善全要素支撑体系。强化投融资支持，发挥生物医药产业母基金、股权投资基金、创新转化基金等作用，加强战略纾困解困。鼓励企业风险投资，设

立产业并购基金，支持企业并购重组、做大做强。释放数据要素价值，推动队列研究数据开放共享，打造高质量语料库和行业数据集，推动行业数据依法依规交易、跨境安全流动。推出 500 万方标准化厂房，保障重大产业项目加快落地。

六是进一步释放改革创新活力。提升制度型开放水平，支持在上海自贸试验区（含临港新片区）符合条件的外资企业开展基因诊断与治疗技术开发和应用。优化研发用物品进口试点政策，支持细胞治疗产品及相关特殊物品进出境。充分发挥市区联动专班机制、“4 个 100” 清单制度等作用，强化为企服务，持续打造一流营商环境。

生物医药是上海市重点发展的三大先导产业之一，也是加快培育发展新质生产力的重要领域。近年来，上海市全力打造具有全球影响力的生物医药产业创新高地，推出了一系列政策举措，取得了积极的成效。

信息来源：8 方面 37 条举措！上海支持生物医药产业全链条创新发展. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1805987726023851221&wfr=spider&for=pc>

研究前沿

一种人工智能加速药物发现虚拟筛选平台（RosettaVS）

2024-08-23

Zhou G 等设计了一种基于结构的高度精确的虚拟筛选方法 RosettaVS，用于预测配体与受体之间的对接姿势和结合亲和力。该方法能够模拟受体的灵活性，在广泛的基准测试中优于其他最先进的方法。

研究人员将该方法整合到一个新的开源人工智能加速虚拟筛选平台中，用于药物发现。通过主动学习策略进行大规模虚拟筛选，发现了七个与新 E3 泛素连接酶靶点 KLHDC2 结合的配体和四个与人体电压门控钠通道 NaV1.7 VSD4 结合的配体，可以发现 RosettaVS 方法较高的对接精度及采样效率使其在虚拟筛选方面具有显著优势。在未来可考虑将基于深度学习的打分函数整合到其中，可以进一步提高虚拟筛选过程的准确性和效率，从而加速新药发现和药物设计的进程。

信息来源：AIDDPro. 一种人工智能加速药物发现虚拟筛选平台（RosettaVS）. https://www.bilibili.com/read/cv38996019/?jump_opus=1; Zhou G, Rusnac D V, Park H, et al. An artificial intelligence accelerated virtual screening platform for drug discovery[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 7761

结合表型和限制性片段对接策略指导的多药理学药物设计

2024-09-19

该研究提出了一种结合表型发现方法的限制性片段对接(RFD)计算方法，用于合理的多药理学药物设计。通过对小胶质细胞表型的遗传和药物联合研究，首次发现了 RIPK1、MAP4K4 和 ALK 的三重靶标调节的新型协同效应。利用 RFD 方法探索三个靶口袋中的虚拟化学空间，确定了一种先导化合物 LP-10d，它精确调节 RIPK1/MAP4K4/ALK，具有低纳摩尔效价的协同小胶质保护作用。LP-10d 在 3xTg 阿尔茨海默病小鼠模型中显示出对多种神经病理的多重药理作用。研究揭示了 RFD 方法的潜在应用，这对进一步研究治疗复杂人类疾病的多药理学药物有价值。

信息来源：AIDD Pro. I+ 药物研发领域一周资讯. 第一百四十五期;

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.4c01731>DOI:

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01731>

通过人工智能驱动的药物设计方法进行新的 **Rational** **PROTACs** 设计和验证

2024-09-06

蛋白水解靶向嵌合体(PROTACs)药物设计要求特别高。本研究展示了一种结合叠加技术和深度神经网络的综合方法,以利用深度学习和结构生物学的力量来生成具有增强结合亲和力的结构多样化分子。叠加技术确保初始和新的蛋白质-配体对的一致性,通过随后的综合筛选,使用均方根偏差(RMSD),结合自由能(BFE)和埋藏溶剂可及表面积(SASA)来评估。最后的候选分子将进行分子动力学(MD)和自由能摄动(FEP)模拟,以提供相对结合能的定量评估,加强所生成分子的有效性和可靠性。与已建立的共晶三元配合物相比,生成的新型 PROTACs 分子具有类似的结构属性,同时在结合口袋内显示出优越的结合亲和力。为了提高工作流程的通用性,选择了细胞凋亡蛋白 1 抑制剂(cIAP1)和布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)的三重结构来验证这些过程产生的化学性质。从模拟结果来看,新的连接分子还表现出了较好的亲和力。总之,这种方法可以作为一种有效的工作流程,将计算预测与当前的局限性结合起来,从而在人工智能驱动的药物设计中引入一种新的范例。

信息来源: CHENG LI, Chou, et al. A Novel Rational PROTACs Design and Validation via A I-Driven Drug Design Approach. ACS Omega 2024, 9, 37, 38371–38384

“通用”平台化合物 GGOH 实现多药物的化学半合成

2024-08-30

2024 年 8 月 30 日，上海交通大学刘天罡教授课题组在《Bioresource Technology》发表了在合成生物学结合化学合成方面的最新研究进展，题为“Geranylgeraniol: Bio-Based Platform for Teprenone, Menaquinone-4, and α -Tocotrienol Synthesis”。

该研究提出了一种类似于化学合成式发散探索的新策略，以香叶基香叶醇 (Geranylgeraniol, GGOH) 为出发底物，使用化学合成实现了生物基中间体的高附加值的提升，完成了抗溃疡药物替普瑞酮 (Selbex®)、骨质疏松症治疗药物 Menaquinone-4 (一种 Vitamin K2, Glakay®)，以及营养品 α -生育三烯酚的化学半合成的全新途径。这种策略利用现有的天然产物类似物和最低限度的化学催化来合成特定的天然产物，解决了从复杂的天然产物中经济地生产候选药物的难题。

信息来源：上交大

刘天罡组 Bioresource Technology | “通用”平台化合物 GGOH 实现多药物的化学半合成.
https://mp.weixin.qq.com/s/ra2fvN0kLR2RPymO_8CNew;
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2024.131349>

一种深度优化设计的合成抗生素类，用于克服细菌耐药性

2024-07-18

华中农业大学的王旭团队在 *Nature Communications* 报道，通过结构基础药物设计（SBDD）和模块合成开发了一种改良的抗菌药物——F8，它在体外和体内均显示出对抗耐药细菌的广谱抗菌活性，并有效减缓了耐药性的产生。F8 对耐甲氧西林、耐多粘菌素 B、耐氟苯尼考（FLO）、耐多西环素、耐氨苄青霉素和耐磺胺甲恶唑的细菌表现出显著的杀菌活性。在耐药菌血症的小鼠模型中，F8 被发现能够提高存活率并显著减少感染小鼠体内的细菌负荷。多组学分析（转录组学、蛋白质组学和代谢组学）表明，鸟氨酸氨甲酰基转移酶（arcB）是 F8 的一个抗菌靶点。进一步的分子对接、等温滴定量热法（ITC）和差示扫描荧光法（DSF）研究验证了 arcB 是 F8 的有效靶点。最后，机制研究表明，F8 通过竞争性结合 arcB，破坏细菌细胞膜并引起一定程度的氧化损伤。研究表明：F8 是一种有前途的候选药物，可以作为开发抗生素制剂以对抗耐药细菌相关感染。

信息来源：Nat. Commun. | 一种深度优化设计的合成抗生素类，用于克服细菌耐药性，

<https://cloud.tencent.com/developer/article/2440965>;

Feng J, Zheng Y, Ma W, et al. A synthetic antibiotic class with a deeply-optimized design for overcoming bacterial resistance[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 6040.

SmartCADD: 具有解释性的 AI-QM 授权药物发现平台

2024-08-23

Elfi Kraka 等研究推出了一个创新的开源虚拟筛选平台——SmartCADD，在用户友好的 Python 框架内结合了深度学习，计算机辅助药物设计(CADD)和量子力学方法。SmartCADD 旨在简化综合虚拟筛选工作流程的构建，该流程整合了各种以前独立的技术，包括 ADMET 特性预测、从头开始的 2D 和 3D 药效团建模、分子对接，以及可解释的 AI 机制的集成。文中重点介绍了 SmartCADD 的基本原理、关键功能和独特的集成方法。研究人员还通过案例研究证明了平台有效性，该案例研究侧重于鉴定有前景的 HIV 抑制先导化合物。通过普及先进的人工智能和量子力学工具，SmartCADD 成为制药研发进步的催化剂，预示着一个创新和效率的新时代。

信息来源: Zhang, H, et al. Discovery of drug targets based on traditional Chinese medicine microspheres (TCM-MPs) fishing strategy combined with bio-layer interferometry (BLI) technology. ANALYTICA CHIMICA ACTA, 2024, 1305: 342542

基于机器学习的功能性蛋白质设计进展

2024-08-16

近年来，由于机器学习的发展与蛋白质序列和结构数据的积累，蛋白质设计发生了巨大的革新。这些由于技术革新而产生的新方法有望突破自然和实验进化的限制，加速生成用于生物技术和医学的功能性蛋白质。

Notin P 等近期在 *Nature* 发文，总结了机器学习在功能性蛋白质设计中的应用，并讨论了这些方法的最新进展、应用挑战以及未来的趋势。作者认为，通过将越来越多的功能数据纳入模型训练中，未来的蛋白质设计将能够在更加精细的层面上实现对蛋白质功能和条件的控制，从而实现更为复杂和多样化的设计目标。尽管现有的计算方法能够生成具有功能的蛋白质，但尚缺乏统一的评价框架来比较不同模型的设计能力。因此，开发新的评价方法和实验基准，对于推动蛋白质设计领域的发展至关重要。目前，序列模型、结构模型和序列-标签模型的界限日益模糊。未来，统一的设计模型有望融合多种方法的优点，支持高效的设计迭代和更具挑战性的从头设计任务。

信息来源：Nature | 基于机器学习的功能性蛋白质设计的进展. AIDD Pro.
<https://mp.weixin.qq.com/s/VYVkd6eU-vV289PwftUZ4g>

ACEGEN: 用于药物发现的生成化学试剂的强化学习

2024-08-02

Albert Bou 等近期在 MACHINE LEARNING AND DEEP LEARNING 发表最新成果: ACEGEN——一个为生成药物设计量身定制的综合精简工具包。该工具包使用 TorchRL 构建, TorchRL 是一个现代 RL 库, 提供经过彻底测试的可重用组件。通过对其他已发布的生成建模算法进行基准测试来验证 ACEGEN, 显示出该工具有相似或更佳性能。文中还展示了 ACEGEN 在多种药物发现案例研究中的应用。ACEGEN 可在 <https://github.com/acellera/acegen-open> 上访问, 并可根据 MIT 许可使用。

信息来源: Albert Bou, et al. ACEGEN: Reinforcement Learning of Generative Chemical Agents for Drug Discovery. MACHINE LEARNING AND DEEP LEARNING, 2024, 64(15):5900-5911

Streptomyces coelicolor 转录组的机器学习分析揭示了一个包含生物合成基因簇的转录调控网络

2024-09-12

Lee, Yongjae 等对模式生物天蓝色链霉菌 *Streptomyces coelicolor* 的 454 个高质量基因表达谱进行了独立成分分析 (ICA)，其中 249 个谱是在 20 个不同碳源和 64 个具有过表达 sigma 因子的工程菌株上培养的 *S. coelicolor* 生成的。转录组数据集的 ICA 揭示了 117 组独立调节的基因 (iModulons)，占数据集中方差的 81.6%。每个 iModulon 中的基因都参与特定的细胞反应，这些反应通常由特定的调节因子进行转录控制。此外，iModulons 准确预测了基因组中编码的 25 个次生代谢物生物合成基因簇。这一系统分析揭示了以前未鉴定的基因的功能，40 种转录调节因子 (包括 30 个 sigma 因子) 的推定调节子，以及 *S. coelicolor* 通过磷酸盐和铁依赖机制对次生代谢的调节。大型转录组数据集的 ICA 启发了人们对链霉菌次生代谢物合成的转录调控以及相互关联的代谢过程的新的基本理解。

信息来源: Lee, Y, et al. Machine-Learning Analysis of *Streptomyces coelicolor* Transcriptomes Reveals a Transcription Regulatory Network Encompassing Biosynthetic Gene Clusters. ADVANCED SCIENCE, 2024

多目标优化效应导向平面色谱法是快速筛选多效天然产物的有效工具

2024-09-13

Cujic, S 等提出了一种高效筛选多效天然产物的新方法。该方法包括使用效应定向 HPTLC 数据和多目标优化算法,从 HPTLC 生物测定图像中提取色谱信号。色谱信号采用了三种不同的多目标优化方法,即 Derringer 理想度法、优劣解距离法 (TOPSIS) 和排序差异总和法 (SRD)。结合刀交叉验证, Derringer 方法和 TOPSIS 在发现最佳 (多效性最强)、次佳、次劣和最差 (多效性最小) 提取物方面表现出高度相似性,而 SRD 的结果则略有不同。此外,研究还提出了一种新方法,用于确定最具多功效提取物的色谱特征。该方法基于偏最小二乘法回归 (PLS),可与 HPTLC 化学指纹图谱结合使用,以预测新提取物的可取性。所建立的 PLS 模型具有很高的统计性能,其判定系数从 Derringer 可取性的 $R^2 = 0.885$ 到 TOPSIS 的 0.986 不等。然而,SRD 值的 PLS 建模并不成功。

信息来源: Cujic, S, et al. Multiobjective optimization of effect-directed planar chromatography as a promising tool for fast selection of polypotent natural products. JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, 2024, 1732: 465252

含二芳基醚结构的天然萘醌衍生物的设计、合成及除草活性

2024-07-30

光合作用系统 II (PS II) 是生物除草剂开发的重要目标。本研究基于 lawsone 和 PS II D1 的结合模型, 设计并合成了一系列含二芳基醚的天然萘醌衍生物。生物测定表明, 在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的剂量下, 大多数化合物对马齿苋和稗草根的抑制率超过 80%, 化合物 B4、B5 和 C3 对双子叶和单子叶杂草的除草活性优于商业除草剂 atrazine, 化合物 B5 在 150g a.i./ha 的剂量下表现出优异的除草活性。此外, 与 atrazine 相比, 化合物 B5 对作物的危害较小。分子对接研究表明, 化合物 B5 通过多种相互作用模型 (如 $\pi-\pi$ 堆积和氢键) 与豌豆 PS II D1 有效相互作用。分子动力学模拟研究和叶绿素荧光测量表明, 化合物 B5 作用于 PS II。这是针对 PS II 的天然萘醌衍生物的首次报道, 化合物 B5 可能是开发针对 PS II 新型除草剂的候选分子。

信息来源: Wang, QQ, et al. Design, Synthesis, and Herbicidal Activity of Natural Naphthoquinone Derivatives Containing Diaryl Ether Structures. JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 2024, 72(31): 17200-17209

READRetro: 利用检索增强双视图逆转录合成预测天然产物生物合成

2024-09-03

Kim, T 等提出了检索增强双视图逆转录合成 (READRetro) 作为一种实用的生物逆转录合成工具, 用于预测植物天然产物的生物合成途径。传统的生物逆向合成模型在预测天然产物生物合成途径的能力方面受到限制。READRetro 通过整合深度学习架构、集成方法和两个检索器, 针对复杂代谢途径的预测进行了优化。单步和多步逆转录合成评估表明, READRetro 的每个组件都显著提高了其预测生物合成途径的能力。READRetro 还能提出单萆吡啶生物碱等次生代谢物的已知途径和 menisdaurilide 的未知途径, 证明其适用于植物天然产物的生物逆向合成。作者还提供了网站(<https://readretro.net/>)及 READRetro 的开放源代码。

信息来源: Kim, T, et al. READRetro: natural product biosynthesis predicting with retrieval-augmented dual-view retrosynthesis. NEW PHYTOLOGIST, 2024, 243 Issue: 6 Pages: 2512-2527

基因挖掘、合成生物学在天然产物发现与合成应用方面的最新进展

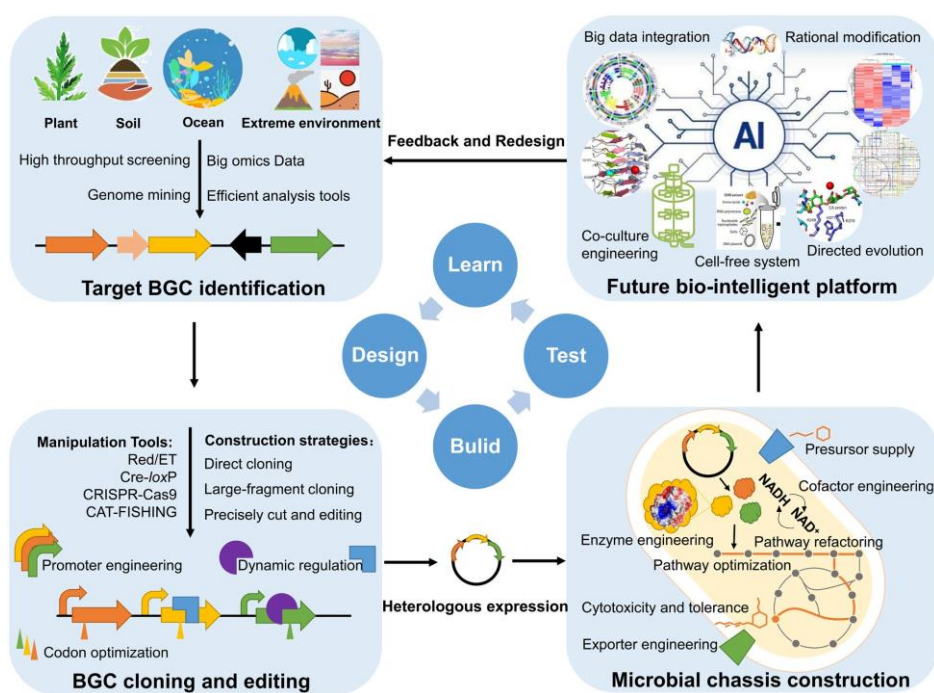
2024-08-12

Wang, Mp 等回顾了最近（2020-2023 年）用于解决天然产物生产中的挑战（如品种少、效率低和产量低）的基因挖掘和合成生物学的例子。此外，还讨论了合成生物学的新兴高效工具、设计原则和构建策略及其在 NP 合成中的应用前景。

在前基因组时代，NPs 发现的传统范式通常以生物活性为导向，通过繁琐的分离和净化步骤，获得少量的目标化合物。然而，由于缺乏有关其生物合成路线的基本信息，这些化合物的进一步大规模生产和应用受到严重限制。随着新一代测序技术和在线 BGC（Biosynthetic Gene Cluster）挖掘工具的快速进步，越来越多的微生物基因组和假定的 BGC 被阐明，使生物信息学引导的 NP 发现新时代成为可能。

随着分子生物学技术的进步，已经开发了大量快速高效的基因操作工具，可以实现基因元素和其他复杂操作的修改、优化、组装和转移。新兴的 CRISPR/Cas 基因编辑系统可以完成基因组中特定位点的插入、删除和进一步的额外编辑，从而促进 *denovo* 更复杂的生物活性产品的细胞行为和生物合成工程设计，文中 CRISPR/Cas 基因编辑进行了详细介绍。

未来，随着人工智能技术、计算生物学和生物信息学数据的整合，生物智能合成生物学平台将能够重塑 BGCs 形成新分子，预测长合成途径中的速率限制步骤，设计和优化关键功能元素，甚至提前模拟整个合成系统。新兴技术的综合利用是属生物制造的发展趋势，引领着下一次工业革命的发展。人们相信，合成生物学领域的成就将继续出现，促进 NPs 的微生物制造快速发展。



信息来源: Mingpeng Wang, Lei Chen, Zhaojie Zhang & Qinhong Wang (12 Aug 2024):
Recent advances in genome mining and synthetic biology for discovery and biosynthesis of natural products, *Critical Reviews in Biotechnology*, DOI: 10.1080/07388551.2024.2383754

近期会议与活动

时间	题目	地点	相关链接
18-20 Dec, 2024	Middle East Organic & Natural Product Expo 2024	Dubai, United Arab Emirates	https://www.clocate.com/middle-east-organic-and-natural-product-expo/18595/
18-20 November, 2024	2nd International Forum on Traditional and Alternative Medicine- (TAMFORUM2024)	Budapest, Hungary	https://www.clocate.com/international-forum-on-traditional-and-alternative-medicine-tamforum2024/102855/
04-05 November, 2024	7th International Conference on Natural Products and Medicinal Plants Research	Toronto, Canada	https://naturalproducts.conferenceseries.com/
24-26 Oct, 2024	The Global Summit on Agriculture and Plant Science (GSAPS 2024)	Bern, Switzerland	https://www.clocate.com/the-global-summit-on-agriculture-and-plant-science-gsaps/101308/
10-11 Oct, 2024	10th World Congress on Medicinal Plants and Marine Drugs	Paris, France	https://www.clocate.com/world-congress-on-medicinal-plants-and-marine-drugs/88219/
10月24-25日, 2024	ChemCon 2024 第四届小分子药物创新开发论坛	南京	https://mp.weixin.qq.com/s/IVguaDZScaFVMCDhqeDuzg

人工智能与天然药物动态监测快报

编写委员会

主 编：庄会富 陆颖

执行主编：田雅娟

编 委：张于 颜秉超 胡坤 卿立燕 杨帅

编 辑：杜宁 田雅娟 黄蓉 史继强

工作联系人：杜 宁 电话：0871-65223176 邮箱：duning@mail.kib.ac.cn

田雅娟 电话：028-81258707 邮箱：tyj@clas.ac.cn