

人工智能与天然药物 动态监测快报

总第 009 期 2025-1-13



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

政策法规	3
国务院办公厅印发《关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》	3
研究前沿	5
F-CPI: 一种用于预测氟取代诱导的化合物生物活性变化的多模态深度学习 方法.....	5
人工智能驱动的罕见病药物研发.....	6
DiffInt 基于结构的药物设计扩散模型与显式氢键相互作用指南.....	7
将全新分子设计与半经验蛋白质配体结合自由能计算相结合.....	8
Target Fisher: 基于共识结构的靶标预测工具及在发现选择性 MAO-B 抑 制剂的应用.....	9
机器学习驱动的蓝藻生物活性化合物发现和数据库: 治疗生物修复的资 源.....	10
基于结构的药物设计与等变扩散模型.....	11
GT-NMR: 基于图变换器的新型核磁共振化学位移精确预测方法.....	12
近期会议活动	13

政策法规

国务院办公厅印发《关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》

2024-12-30

国务院办公厅印发了《关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》（以下简称《意见》）。

《意见》分为六部分。第一部分是总体要求，明确了改革的指导思想和主要目标，到 2027 年，药品医疗器械监管法律法规制度更加完善，监管体系、监管机制、监管方式更好适应医药创新和产业高质量发展需求，创新药和医疗器械审评审批质量效率明显提升，全生命周期监管显著加强，质量安全水平全面提高，建成与医药创新和产业发展相适应的监管体系。到 2035 年，药品医疗器械质量安全、有效、可及得到充分保障，医药产业具有更强的创新创造力和全球竞争力，基本实现监管现代化。第二至第六部分提出了 5 方面 24 条改革举措。

一是为进一步提升我国医药产业原始创新，抓住当前产业正处于从模仿创新到原始创新跨越的战略窗口期，《意见》提出完善审评审批机制全力支持重大创新、加大中药研发创新支持力度、发挥标准对药品医疗器械创新的引领作用、完善药品医疗器械知识产权保护相关制度、积极支持创新药和医疗器械推广使用等措施，从制度设计上鼓励和激发创新，为产业发展提供透明稳定可预期的政策环境。

二是为进一步提高审评审批效率，《意见》提出加强药品医疗器械注册申报前置指导、加快临床急需药品医疗器械审批上市、优化临床试验审评审批机制、优化药品补充申请审评审批、优化药品医疗器械注册检验、加快罕见病用药品医疗器械审评审批等措施，努力缩短审评审批时限，进一步加快创新产品上市进程。

三是为应对产品创新、技术创新和业态创新给药品医疗器械监管带来的新挑战，《意见》提出推进生物制品（疫苗）批签发授权、促进仿制药质量提升、推动医药企业生产检验过程信息化、提高药品医疗器械监督检查效率、强化创新药和医疗器械警戒工作、提升医药流通新业态监管质效等措施，引导产业转型升级。

四是为加强国际贸易合作，充分考虑跨国医药企业当前在华经营面临的主要政策需求，《意见》提出深入推进国际通用监管规则转化实施、探索生物制品分段生产模式、优化药品医疗器械进口审批、支持药品医疗器械出口贸易等措施，进一步稳定外资企业预期，支持鼓励跨国医药企业扩大在华投资，引进先进技术和研发经验。

五是为建成与医药创新和产业发展相适应的具有中国特色的现代化监管体系，《意见》提出持续加强监管能力建设、大力发展药品监管科学、加强监管信息化建设等措施，通过持续加强能力建设，不断提升药品医疗器械监管工作的科学化、法治化、国际化和现代化水平。

信息来源：国务院办公厅印发《关于全面深化药品医疗器械
监管改革促进医药产业高质量发展的意见》。

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1820223934389380787&wfr=spider&for=pc>

研究前沿

F-CPI 一种用于预测氟取代诱导的化合物生物活性变化的多模态深度学习方法

2024-12-20

氟(F)取代是一种常见的药物发现和开发方法。然而，由于 f 取代对化合物与蛋白质相互作用 (CPI) 的影响仍然是一个谜，目前还没有准确的方法来预测 f 取代后的生物活性变化。在这项研究中，研究人员构建了一个包含 111,168 对氟取代和非氟取代化合物的数据集。开发了一个多模态深度学习模型 (F-CPI)。与传统机器学习和流行的 CPI 任务模型相比，F-CPI 的准确率、精密度和召回率 (~ 90%、~ 79% 和 ~ 45%) 高于 GraphDTA 的准确率、精密度和召回率 (~ 86%、~ 58% 和 ~ 40%)。利用 F-CPI 对化合物进行结构优化，获得了 100 倍以上的生物活性提高 (IC₅₀: 0.23 μ M vs 28.19 μ M)。因此，多模态深度学习模型 F-CPI 将是药物发现和设计中一个真正有效的工具。

信息来源: Qian Zhang, Wenhai Yin, Xinyao Chen, et al. F-CPI: A Multimodal Deep Learning Approach for Predicting Compound Bioactivity Changes Induced by Fluorine Substitution [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c02668

人工智能驱动的罕见病药物研发

2024-12-17

罕见病 (RDs) 影响着全球 3 亿人的健康, 是一项严峻的公共卫生挑战, 其特点是病情复杂、治疗方案有限、诊断困难。尽管在立法方面做出了努力, 如 1983 年的《美国孤儿药物法案》, 但仍有 90% 以上的罕见病缺乏有效的治疗方法。传统的药物研发模式开发周期长、失败率高, 难以满足 RDs 的独特需求, 投资回报往往很低。然而, 包括机器学习 (ML) 和深度学习 (DL) 在内的人工智能 (AI) 的出现提供了突破性的解决方案。本综述探讨了人工智能通过克服这些挑战, 彻底改变 RD 药物发现的潜力。它讨论了人工智能驱动的进步, 如药物再利用、生物标记物发现、个性化医疗、遗传学、临床试验优化、企业创新和新型药物靶点识别。通过综合现有知识和最新突破, 这篇综述就人工智能如何加速研发治疗药物、最终改善患者预后提供了重要见解。这一全面分析填补了文献中的重要空白, 加深了人们对人工智能在改变 RD 研究中的关键作用的理解, 并为这一重要医学领域未来的研发工作提供了指导。

信息来源: Amit Gangwal and Antonio Lavecchia. AI-Driven Drug Discovery for Rare Diseases [J].
Journal of Chemical Information and Modeling, 2024, DOI: 10.1021/acs.jcim.4c01966

DiffInt: 基于结构的药物设计扩散模型与显式氢键相互作用指南

2024-12-19

蛋白药物分子的设计是药物发现过程中的关键阶段。长期以来，基于结构的药物设计在高效开发中发挥着重要作用。近年来，在通过深度生成模型生成三维分子方面取得了重大进展。然而，尽管许多现有的模型已经成功地结合了靶蛋白的结构信息，但它们还不能解决蛋白质和药物分子之间的重要相互作用，特别是氢键。在这项研究中，研究人员提出 DiffInt 作为一种新的基于结构的方法，明确地解决了相互作用。该模型将蛋白质和配体分子之间的氢键作为假粒子来处理。实验结果表明，DiffInt 模型再现了氢键，并且氢结合能明显优于现有模型。为了便于使用基于任何蛋白质的三维结构生成新的药物分子，研究人员提供了源代码和训练模型，执行环境在谷歌 Colab 上。在 MIT 许可下 GitHub

(<https://github.com/sekijima-lab/DiffInt>)，

信息来源: Masami SakoNobuaki YasuoMasakazu Sekijima. DiffInt: A Diffusion Model for Structure-Based Drug Design with Explicit Hydrogen Bond Interaction Guidance[J]. Journal of Chemical Information and Modeling 2024, DOI: 10.1021/acs.jcim.4c01385

将全新分子设计与半经验蛋白质配体结合自由能计算相结合

2024-12-19

半经验量子化学方法可以估算蛋白质配体复合物的结合自由能。本研究介绍了一种结合 GFN2-xTB 方法和全新设计的综合方法，用于生成和评估乙酰胆碱酯酶 (AChE) 的潜在抑制剂。研究人员采用基于化学语言模型的分子生成方法来探索天然产物 Huperzine A (一种强效 AChE 抑制剂) 周围可合成的化学空间。采用基于结构和配体的分子从头设计方法, 分别用 SMILES 和 SELFIES 表示法创建了四个不同的分子库。对这些文库的可合成性、新颖性和预测生物活性进行了计算评估。对候选分子进行了分子对接, 以确定假设的结合位置, 并利用吉布斯自由能计算进一步完善了这些位置。对结构新颖、排名第一的分子进行了化学合成和生物测试, 结果显示其对 AChE 具有中等微摩尔活性。研究结果凸显了将基于深度学习的分子生成与基于半经验量子化学的活性预测整合到基于结构的药物设计中的潜力和某些局限性。

信息来源: Iff, Michael、Atz, Kenneth et.al. Combining de novo molecular design with semiempirical protein-ligand binding free energy calculation[J]. RSC ADVANCES DOI:10.1039/d4ra05422a

Target Fisher: 基于共识结构的靶标预测工具及其在发现选择性 MAO-B 抑制剂中的应用

2024-11

Target Fisher 是一种基于共识结构的靶标预测工具,它整合了分子对接和机器学习,旨在帮助识别潜在的生物靶标并优化生物测定的使用。Target Fisher 使用从对接姿势中提取的每残基能量分解图谱作为指纹来训练特定靶标的机器学习模型。它为 37 种蛋白质靶标提供预测,涵盖了多种生物实体,并提供了一个可通过网络服务器访问的用户友好界面。从这个意义上说,Target Fisher 是帮助有机和药物化学小组进行靶点识别、药物发现和药物再利用的重要工具。作为一个案例研究,研究人员通过筛选与神经退行性疾病相关的靶点的各种天然产物的小型文库,展示了 Target Fisher 的功效,从而鉴定并实验验证了单胺氧化酶 B (MAO-B) 的选择性抑制剂。

信息来源:

Fernandez, Julian F.; Martinez Heredia, Leandro et al. Target Fisher: A Consensus Structure-Based Target Prediction Tool, and its Application in the Discovery of Selective MAO-B Inhibitors [J]. CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL, 2024, DOI: 10.1002/chem.202401838.

机器学习驱动的蓝藻生物活性化合物发现和数据库：治疗和生物修复的资源

2024-11-27

蓝藻菌株具有生产生物活性化合物的潜力，可用于治疗和生物修复。因此，汇编有关这些化合物的所有信息，以考虑其作为工业和研究应用的生物资源的价值是必不可少的。在这项研究中，设计了一个可搜索、更新、策划和可下载的蓝藻生物活性化合物数据库，以及一个机器学习模型，以预测新发现分子的化合物目标。Python 编程协议获得了 3431 个蓝藻生物活性化合物，373 个独特的蛋白质靶点和 3027 个分子描述符。使用 PaDEL-descriptor、Mordred 和 Drugtax 软件计算每个生物活性化合物数据库记录的化学描述符。然后使用生化描述符确定最有希望的蛋白质靶标，用于人类治疗方法和最佳机器学习 (ML) 模型进行环境生物修复。数据库的创建，再加上计算对接协议的集成，代表了一种创新的方法来理解蓝藻生物活性化合物的潜力。该资源遵循数字资产的可查找性、可访问性、互操作性和重用性 (FAIR) 原则，是制药和生物修复研究人员的绝佳工具。此外，它促进探索特定化合物与环境污染物的相互作用的能力是一项重大进步，与越来越依赖数据科学和机器学习来应对环境挑战相一致。

信息来源: Renato Soares, Luísa Azevedo, et al. Machine Learning-Driven Discovery and Database of Cyanobacteria Bioactive Compounds: A Resource for Therapeutics and Bioremediation[J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2024, DOI: 10.1021/acs.jcim.4c00995

基于结构的药物设计与等变扩散模型

2024-12-09

基于结构的药物设计 (SBDD) 旨在设计能与预定蛋白质靶点高亲和性和特异性结合的小分子配体。生成式 SBDD 方法利用药物及其蛋白质靶点的结构数据来提出新的候选药物。然而, 现有的大多数方法只关注自下而上的化合物从头设计, 或通过特定任务模型来应对其他药物开发挑战。本研究展示了 DiffSBDD (diffusion model for structure-based drug design) 如何将单一的预训练扩散模型应用于更广泛的问题, 如现成的性质优化、显式负设计和带有内绘的部分分子设计。该方法将药物设计转化为一个三维条件生成问题, 通过引入 SE(3)- 等变性来处理分子系统中的自然对称性, 包括旋转和平移, 生成以蛋白质口袋为条件的新型配体。此外, 还展示了如何利用附加约束条件, 根据各种计算指标改进生成的候选药物。

DiffSBDD 由瑞士联邦理工学院 (EPFL)、剑桥大学、康奈尔大学、牛津大学的联合研究团队开发的 AI 系统。

信息来源: Arne Schneuing, et.al. Structure-based drug design with equivariant diffusion models[J], Nature Computational Science, 2024, DOI: 10.1038/s43588-024-00737-x

GT-NMR: 基于图变换器的新型核磁共振化学位移精确预测方法

2024-11-26

作者受到图转换器的启发,提出了一种改进的方案,称为 GT-NMR,它将二维分子图表示法与转换器架构相结合,用于准确而高效地预测核磁共振化学位移。研究人员利用标准 nmrshiftdb2 数据集、37 种天然产品和 11 对天然产品的结构阐释对 GT-NMR 的有效性进行了全面检验。系统分析证实,在预测标准 nmrshiftdb2 数据集的 ^1H 和 ^{13}C NMR 化学位移方面,GT-NMR 的平均绝对误差分别为 0.158 和 1.189 ppm, 在各方面均优于传统的基于图形的方法,达到了最先进的性能。对其实际应用的进一步研究表明,GT-NMR 的功效与分子复杂性密切相关,分子复杂性以尺寸归一化空间分数 (nSPS) 来量化。对于相对简单的分子 ($\text{nSPS} < 27.71$),GT-NMR 的性能可与最佳密度函数相媲美,而对于 nSPS 值较高的复杂分子 ($\text{nSPS} \geq 38.42$),GT-NMR 的功效则明显降低。这一趋势在其他基于图形的 NMR 化学位移预测方法中也是一致的。因此,在使用 GT-NMR 或其他基于图形的方法快速、常规预测 NMR 化学位移时,最好使用 nSPS 来评估其适用性。

GT-NMR 的源代码和模型在 GitHub 上公开获取。GT-NMR 结合了二维分子图表示法和 Transformer 架构,首次用于预测原子级 NMR 化学位移,实现了最先进的性能。更重要的是,首次从分子复杂性的角度评估了 GT-NMR 和基于图的方法的可靠性,并用尺寸归一化空间分数(nSPS)进行量化。系统审查表明,GT-NMR 为结构筛选和阐明相对简单分子的常规应用提供了一种有价值的方法。

信息来源: Chen, Haochen, et al. GT-NMR: a novel graph transformer-based approach for accurate prediction of NMR chemical shifts[J] JOURNAL OF CHEMINFORMATICS, 2024, DOI: 10.1186/s13321-024-00927-9

近期会议与活动

时间	题目	地点	相关链接
27-28 Jan 2025	25th World Congress on Medicinal Chemistry and Drug Design	Bangkok, Thailand	https://www.clocate.com/world-congress-on-medicinal-chemistry-and-drug-design/72605/
03-05 Mar 2025	2nd Global Summit on Medicinal Chemistry, Drug Delivery and Drug Design (GSMCDD 2025)	Dubai, United Arab Emirates	https://www.clocate.com/global-summit-on-medicinal-chemistry-drug-delivery-and-drug-design-gsmcdd/101502/
10-11 Mar 2025	19th International Conference on Chemistry and Medicinal Chemistry	Dubai, United Arab Emirates	https://www.clocate.com/international-conference-on-chemistry-and-medicinal-chemistry/67309/
10-12 Mar 2025	The Global Annual Meet on Medicinal Chemistry and Drug Discovery (GAMMCDD 2025)	Rome, Italy	https://www.clocate.com/the-global-meet-on-medicinal-chemistry-and-drug-discovery-gammcdd/102660/
12-14 Mar 2025	12th Annual Peptides & Oligonucleotides Congress	London, United Kingdom	https://www.clocate.com/peptides-and-oligonucleotides-congress/48261/
27-29 Mar 2025	International Symposium on Computer Vision and Artificial Intelligence (CVAI 2025)	Shanghai , China	https://www.clocate.com/international-symposium-on-computer-vision-and-artificial-intelligence-cvai/104758/

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：杜宁

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