

计算机辅助药物设计在 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN7DG}$ 研究中的应用

李作杰 张俊波*

放射性药物教育部重点实验室, 国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室, 北京师范大学化学学院, 北京 100875;

*通讯作者: 张俊波, E-mail: zhjunbo@bnu.edu.cn

目的: ^{99m}Tc 标记的异腈葡萄糖类肿瘤分子探针近年来取得了较大的突破, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN7DG}$ 在肿瘤诊断方面具有较高的特异性和灵敏度, SPECT/CT 图像对比度清晰, 目前已获得国家药品监督管理局批准正式进入临床研究^[1,2]。为了进一步深入对 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN7DG}$ 作用机制的探究, 本文从计算机辅助药物设计的视角对 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN7DG}$ 进行解读, 侧重于分子结构的设计、分子与靶蛋白的相互作用、蛋白与分子复合体的能量方面进行理论阐述, 进一步加深对 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN7DG}$ 在肿瘤中的摄取机制的理解, 期望对新型 ^{99m}Tc 标记的葡萄糖类肿瘤分子探针的研发具有借鉴意义及推动作用。

方法: 利用 Gaussian 09 对 Tc-CN7DG 进行结构优化, Auto Dock 4.2 对目标蛋白(PDB: 5EQH) 进行对接前处理, 共结晶配体用作对接中心, 对接得到的蛋白-配体复合物用于分子动力学模拟(MD)的初始构象。在 Gromacs 2020 中进行 MD 研究, 小分子优化(GAFF 原子模型)和蛋白质结构优化(Amber 99 立场), SPC 为水模型, NVT 和 NPT 预平衡 2 ns, 动态模拟时长 50 ns。

对分子动力学结果进行均方根偏差(RMSD)、均方根波动(RMSF)、配体径向分布 $g(r)$ 、蛋白二级结构变化、自由能变化(Gibbs)以及氢键相互作用分析。采用泊松-玻尔兹曼表面积(MMPBSA)能量计算, 并对能量结果进行分解。仿真结果(能量最低一帧)作为最终构象输出, 在 PyMOL 中可视化和分析。

结果: RMSD 表明 Tc-CN7DG 与葡萄糖转运蛋白(GLUT1)形成稳定的复合体, RMSF 以及蛋白二级结构的变化证明了 Tc-CN7DG 在蛋白活性空腔内的紧密动态结合。配体径向分布分析表明配体周围 0.5 nm 附近存在广泛的作用残基, 为蛋白与分子复合体的稳定发挥重要作用。通过 MMPBSA 能量分析, dG (结合自由能) = -135.565 kcal/mol, $-TdS$ (熵的变化与温度的乘积) = 32.949, 表明 Tc-CN7DG 与 GLUT1 具有良好的亲和性。能量进一步分解表明, MM (分子力学能) = -664.604 kJ/mol, PB (极性溶剂化能) = 150.183 kJ/mol, SA (非极性溶剂化能) = -85.734 kJ/mol。Gibbs 自由能阱显示其仅存在一个能量最低点, 对蛋白与配体的相

互作用分析显示, 26PHE、291PHE、282GLN 以及周围水分子形成的氢键, 389PHE 形成 $p-\pi$ 相互作用对维持蛋白与分子复合体的稳定具有重要意义。

结论: Tc-CN7DG 六配位八面体的结构可稳定的与葡萄糖转运蛋白结合, 可在蛋白活性空腔内形成广泛的氢键以及 $p-\pi$ 相互作用。氨基酸残基 158THR、325LEU、385PRO、389PHE 是能量贡献的主要残基, 对于诱导蛋白与分子稳定复合物的形成发挥着重要作用。同时, 蛋白中高占据的氢键供体或受体可能是后续异脲葡萄糖类肿瘤分子探针设计中应该关注的, 这对于维持蛋白与分子探针的亲水性具有积极意义。

关键词:

CN7DG, 肿瘤分子探针, 计算机辅助药物设计, 动力学模拟

资助基金:

国家自然科学基金(22076013, 22276015), 北京市科委重大专项(Z181100002218033), 北京市科技新星交叉合作课题(20230484470)

参考文献:

- [1] Gan Q, Zhang X, Ruan Q, et al. *Molecular Pharmaceutics*, **2021**, 18(3): 1356-1363.
- [2] Wang Q, Deng, Z, Lu C, et al. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **2024**, 150(9), 430.

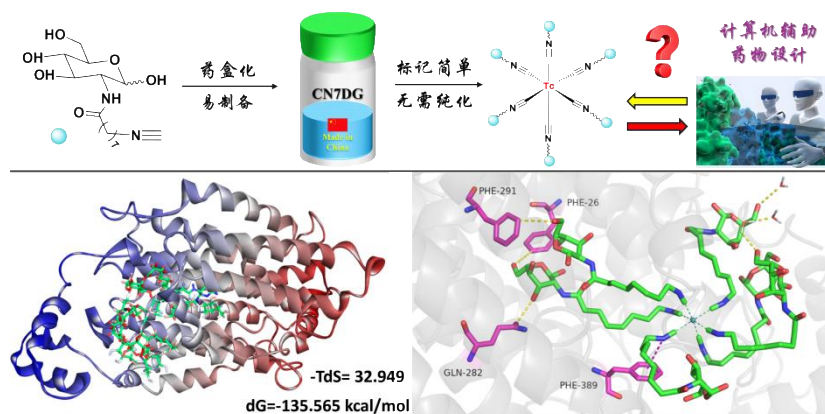


图 4 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-CN7DG}$ 结构及与 GLUT1 蛋白的相互作用

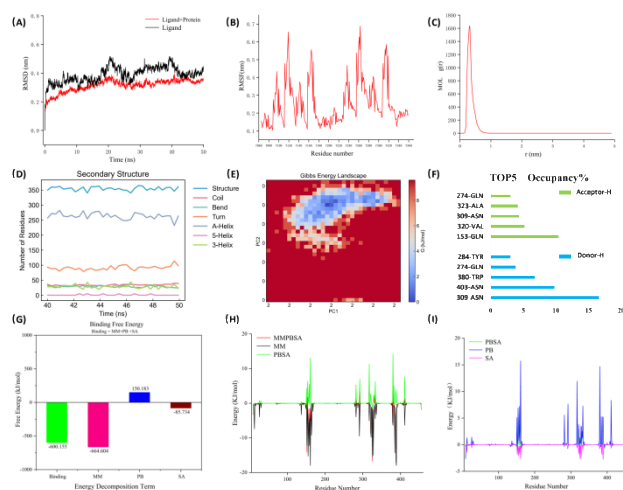


图 2 Tc-CN7DG 动力学模拟结果分析。(A) RMSD; (B) RMSF; (C) $g(r)$; (D) 蛋白二级结构; (E) Gibbs 自由能阱; (F) 氢键受体和供体; (G) 自由结合能; (H) MMPBSA; (I) PBSA.