

# 表面等离子体共振技术在药物筛选中的应用

侯敬丽<sup>1</sup>

(1.上海交通大学分析测试中心, 上海 200240)

**摘要:** 表面等离子体共振技术 (SPR) 广泛应用于药物筛选与表征等研究。新冠病毒已进化出许多比原始菌株具有更强传染性和免疫逃避的变异, 师咏勇等用计算机模拟和 SPR 技术筛选新冠病毒变异体的小分子药物, 获得 5 个潜在抗病毒药物。朱建伟等利用 SPR 技术完成 20 个新冠病毒中和抗体药物筛选, 其中 2G1 抗体针对不同变异体具有广谱抗中和能力且获得临床批件。冯军等制备不同类型脂肪酸修饰的高血糖素样肽 1, 利用 SPR 技术筛选多肽药物用于 2 型糖尿病的治疗, 证明在双脂肪酸侧链中加入十二二酸是提高多肽药物活性的关键。以上结果均说明 SPR 技术在各类药物筛选中发挥重要作用。

**关键词:** 表面等离子体共振技术; 药物筛选; 小分子药物; 中和抗体药物; 多肽药物

药物筛选是药物研发的关键步骤之一, 其过程是采取合适的筛选方法和技术, 从众多小分子、多肽或蛋白中筛选出对特定疾病有治疗效果的潜在药物, 并进一步进行临床研究和临床应用。筛选技术需要具有强特异性、高灵敏度和高通量等特点, 保证其发现的活性分子在后续的药物研发中具有较高的成功率。通过表征生物分子-靶点相互作用来筛选活性药物是药物发现的主要方法之一。研究者们根据不同的原理开发了不同的检测药物-靶点相互作用的分析技术, 包括亲和选择质谱、细胞膜色谱技术、微量热泳动技术和表面等离子体共振技术 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 等。

SPR 是一种物理光学现象, 其基本原理是光在棱镜与金属膜表面发生全反射现象时会形成消逝波进入金属介质, 而在金属介质内存在表面等离子波, 当消逝波与表面等离子波的传播常数相匹配时, 引起金属膜内自由电子产生共振, 即表面等离子体共振。发生 SPR 时, 入射光能量被表面等离子体吸收, 使反射光的能量急剧减少甚至接近为 0。这种最小化发生时的入射光角度称为 SPR 角。分子间的结合/解离造成金膜附近折光率的实时变化, 导致 SPR 角的变化, 这一现象被 SPR 仪器实时记录。由于 SPR 技术具有样品无需标记、实时监测、专属性强和灵敏度高的特点, 可以广泛应用于分子机制研究、药物新靶点发现、药物筛选与表征、作用机理研究、中药活性成分分析、结构生物学等基础科研和药物研发领域。研究人员利用 SPR 技术可以高效快速筛选针对靶标蛋白的有机小分子、多肽和蛋白等药物,

缩短前期药物筛选周期。以下通过三个研究案例阐述表面等离子体共振技术在药物筛选中的应用。

## 1 靶标蛋白结构分析与模拟计算结合 SPR 技术筛选新冠病毒变异体的小分子药物

新型冠状病毒（SARS-CoV-2）已经进化出许多比原始菌株具有更强传染性和免疫逃避的变异菌株,比如 Alpha、Beta、Gamma、Delta、Kappa、Lambda 和 Gamma 等<sup>[1-3]</sup>。变异菌株的氨基酸突变主要位于 SARS-CoV-2 的刺突蛋白（S 蛋白）中。SARS-CoV-2 的 S 蛋白由 1273 个氨基酸组成,其中包含 S1 和 S2 亚基。S1 亚基分为 N 端结构域（NTD）、C 端结构域（CTD）和受体结合结构域（RBD）。RBD 结构域里的 RBM 基序（receptor-binding motif, RBM）负责病毒与宿主细胞血管紧张素转换酶 2（ACE2）的初步结合,起始病毒进入细胞。由此可见, S 蛋白对于细胞感染至关重要。但是 S 蛋白上的突变对蛋白质结构和功能的影响尚不清楚,导致突变病毒的药物研发进程受到阻滞。

上海交大师咏勇教授团队利用 AlphaFold2 结构预测系统获得了 10 个全球主要流行的 SARS-CoV-2 菌株的 S 蛋白结构<sup>[4]</sup>, 详细分析 SARS-CoV-2 菌株及其突变体的 S 蛋白的结构特点, 揭示了主要大流行的 SARS-CoV-2 Delta 变异的独特特征。研究者基于预测的 SARS-CoV-2 Delta S 蛋白的高精度结构, 利用 ZINC 数据库在 Delta S1 NTD、RBD 和 RBM 上筛选针对 Delta 菌株的潜在药物, 确定了多个靶向 NTD、RBD 和 RBM 的化合物（表 1）<sup>[4]</sup>。

表 1 基于 ZINC 数据库的针对 Delta NTD、RBD 和 RBM 结构域的潜在药物的虚拟筛选

靶标结构域	ZINC 检索号	药物名称	分子量	值 (kcal/Mol)
	ZINC30726863	Cepharanthine	606.719	-10.6
	ZINC100013130	Midostaurin	570.649	-10
	ZINC1539579	Targretin	348.486	-9.9
	ZINC14880001	ZINC14880001	528.537	-9.9
Delta NTD	ZINC14880002	Dihydroergotoxine	583.689	-9.8
	ZINC169289767	Trypan blue	872.894	-9.8
	ZINC3925861	Vorapaxar	492.591	-9.8
	ZINC52955754	Ergotamine	581.673	-9.7