

医学信息速递

Medical Information Express

第二十六期：阿利吉仑对COVID-19的潜在双重治疗作用

医学及信息部
2020/4/13

- u 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）肆虐全球，迄今尚无特效治疗药物，新药研发难以一蹴而就，“老药新用”成为一种现实的选择。
- u 近日国外学者通过结构辅助药物设计、计算机虚拟筛选等手段，在FDA批准的已上市药物中发现，阿利吉仑等一些药物对COVID-19病毒关键蛋白酶Mpro具有强烈的结合能力，为相关药物再利用研究提供了新的潜在候选药物，研究结果首发于预印本平台ChemRxiv。

ChemRxivTM

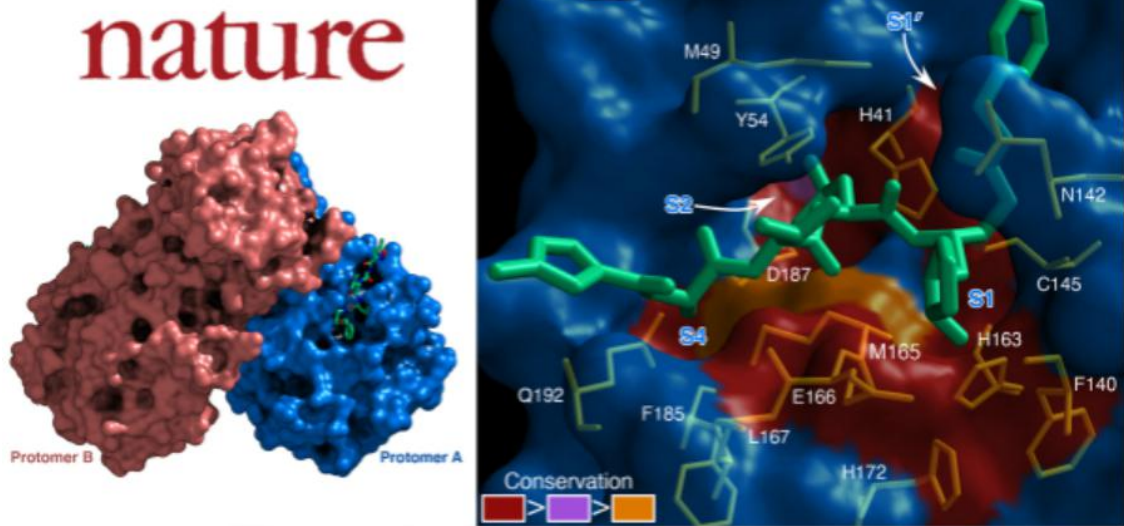
Molecular Docking Reveals the Potential of Aliskiren, Dipyridamole, Mopidamol, Rosuvastatin, Rolitetracycline and Metamizole to Inhibit COVID-19 Virus Main Protease

Preprint submitted on 02.04.2020, 04:24 and posted on 03.04.2020, 19:49 by Omar Aly

Identification of Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease via a Rapid In-Silico Drug Repurposing Approach

Preprint submitted on 06.04.2020, 08:59 and posted on 09.04.2020, 13:45 by Cesar Mendoza-Martinez, Alejandro Rodriguez-Lezama

COVID-19病毒主蛋白酶M_{pro}是药物筛选的靶点



(左) COVID-19病毒主蛋白酶 (M_{pro}) -抑制剂N3的复合物结构;
(右) COVID-19病毒主蛋白酶的底物结合口袋是一个保守药物设计靶点

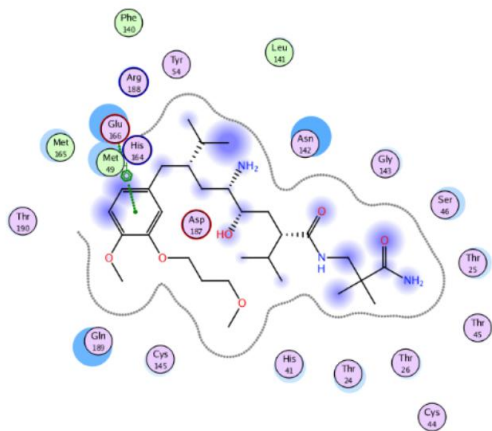
- u 我国饶子和院士团队在国际顶尖学术期刊《自然》(Nature)上发文, 率先成功解析COVID-19病毒关键药物靶点——主蛋白酶(M_{pro})的高分辨率三维空间结构。
- u 主蛋白酶M_{pro}长度为33.8 kDa, 介导病毒复制酶多肽的水解和断裂, 是病毒复制、转录的关键酶。M_{pro}与人类蛋白低同源性, 在人体中并无类似的蛋白质, 不像ACE2酶在那样在人体广泛表达, 因此M_{pro}蛋白酶成为抗新冠病毒的关键靶点。

Molecular Docking Reveals the Potential of Aliskiren, Dipyridamole, Mopidamol, Rosuvastatin, Rolitetracycline and Metamizole to Inhibit COVID-19 Virus Main Protease

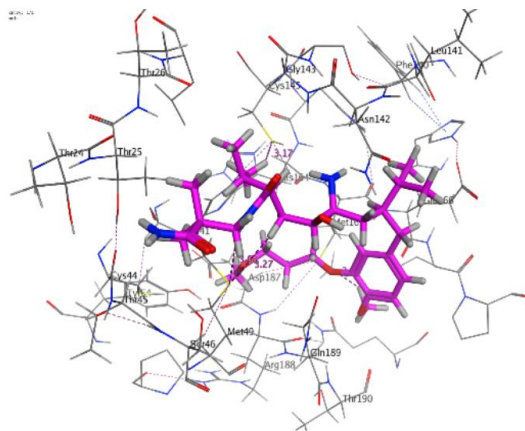
Preprint submitted on 02.04.2020, 04:24 and posted on 03.04.2020, 19:49 by Omar Aly

分子对接模拟——阿利吉仑与Mpro主蛋白酶结合示意图

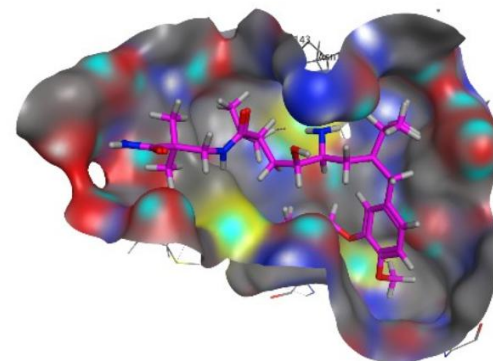
注：化学结构式为阿利吉仑分子



2D示意图



3D示意图



三维着色表面图

- u 分子对接 (Molecular docking) 可以用来评价两个分子之间的相互作用，以及预测亲和性的强弱，是基于结构的药物设计中应用最普遍的方法，结果显示，阿利吉仑可以稳定地结合于Mpro蛋白酶底物结合口袋——N3结合位点。

药物分子—Mpro相互作用强度（结合自由能）

| Compound. | ΔG Kcal/mole | Receptor Interaction | | |
|-------------------------------|----------------------|--|--|--|
| | | Amino acid/ Bond | Distance Å | E Kcal/mole |
| Aliskiren 阿利吉仑 | -8.4965 | GLU 166 (A)/ pi-H | 4.50 | -0.8 |
| Dipyridamole 双嘧达莫 | -8.1152 | GLU 166 (A)/ H-donor MET 165 (A) / H-donor HIS 41 (A) / H-pi GLU 166 (A) /pi-H | 3.21 3.71 4.21 3.96 | -1.8 -0.9 -0.6 -1.0 |
| Mopidamole 单噻潘生丁 | -7.7676 | MET 165 (A)/ H-donor CYS 145 (A)/ H-donor GLY143 (A) / H- Acceptor HIS 163 (A)/ H- acceptor GLU 166 (A)/ pi-H GLU 166 (A)/ pi-H | 3.24 3.40 3.06 3.43 4.31 4.28 | -1.2 -1.6 -2.3 -0.6 -0.8 -0.9 |
| Rosuvastatin 瑞舒伐他汀 | -7.7865 | GLU 166 (A)/ H-donor CYS 145 (A)/ H-donor | 2.85 3.13 | -3.9 -1.3 |
| Metamizole 安乃近 | -6.5052 | HIS163(A)/H-acceptor HIS163(A)/H-acceptor HIS163(A)/ ionic HIS163(A) / ionic HIS 41 (A)/ H-pi | 3.07 3.40 3.07 3.40 4.68 | -2.5 -3.4 -4.0 -2.3 -0.8 |
| Rolitetracline 罗利环素 | -7.1222 | CYS 145 (A) H-donor CYS145(A)/H-donor HIS 41 (A)/H-pi HIS 41 (A)/ H-pi | 4.05 3.92 3.73 | -0.7 -0.9 -0.6 |

注： ΔG 为负说明反应可以自发进行， ΔG 为正则反应不会发生

- u 分子间相互作用遵循能量最低原则，阿利吉仑与Mpro蛋白酶结合自由能最低， $\Delta G = -8.4965$ kcal/mol，说明阿利吉仑对Mpro的亲合力优于其他筛选出的药物分子。

Identification of Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease via a Rapid In-Silico Drug Repurposing Approach

Preprint submitted on 06.04.2020, 08:59 and posted on 09.04.2020, 13:45 by Cesar Mendoza-Martinez, Alejandro Rodriguez-Lezama

靶向SARS-CoV-2 主蛋白酶Mpro的候选药物

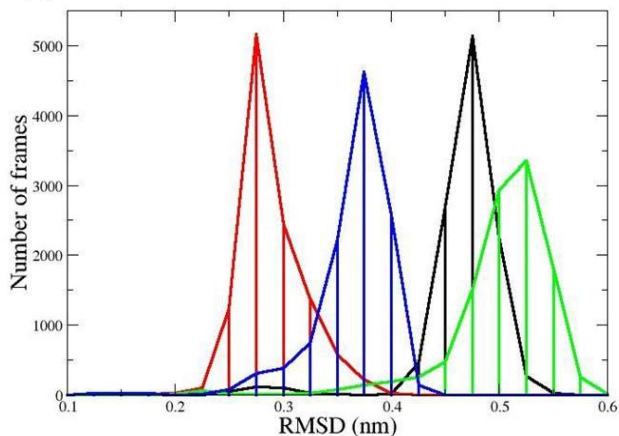
| ZIND ID | Commercial name | Current use | Grid score | Cluster size | Previous theoretical report | Experimental evidence |
|-----------|----------------------|---|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------|
| 49841054 | Carfilzomib 卡非佐米 | Anticancer 抗癌 | -98.58 | 10 | Yes ¹⁸ | No |
| 85537014 | Cobicistat 可比司他 | HIV treatment enhancer 艾滋病治疗 | -98.47 | 8 | Yes ¹⁸ | No |
| 29416466 | Saquinavir 沙奎那韦 | HIV treatment 艾滋病治疗 | -97.62 | 33 | No | No |
| 3830276 | Tessalon 退嗽露 | Flu symptoms relief 流感 | -94.82 | 27 | No | No |
| 4393164 | Aliskiren 阿利吉仑 | Hypertension 高血压治疗 | -92.15 | 33 | No | No |
| 95564694 | Naloxegol | opioid-induced constipation treatment 阿片诱导的便秘治疗 | -91.37 | 11 | No | No |
| 29571072 | Isavuconazonium 艾沙康唑 | Antifungal 抗真菌 | -90.51 | 23 | No | No |
| 9164421 | Ceftolozane 头孢洛扎 | Antibiotic 抗生素 | -89.67 | 38 | Yes ¹⁸ | No |
| 3943297 | Pradaxa 达比加群酯 | Anticoagulant 抗凝 | -88.81 | 25 | No | No |
| 49933061 | Dronedarone 决奈达隆 | cardiac arrhythmias treatment 抗心律失常 | -88.73 | 26 | No | Yes ¹⁹ |
| 150338698 | Capreomycin 卷曲霉素 | Antibiotic 抗生素 | -87.42 | 31 | No | No |
| 3941496 | Atazanavir 阿扎那韦 | HIV treatment 艾滋病治疗 | -83.78 | 34 | Yes ¹⁸ | Yes ¹⁹ |
| 3951740 | Lopinavir 洛匹那韦 | HIV treatment 艾滋病治疗 | -79.87 | 15 | Yes ¹⁸ | Yes ¹⁹ |

注：本研究中采用Grid score进行分子对接打分，负值表示可以结合，正值表示不结合，打分值越小表示结合力越强。

- u 另一项研究从1615种FDA批准药物中筛选出一些候选药物，其中部分HIV蛋白酶抑制剂已见于先前报道，洛匹那韦（Lopinavir）正在进行临床试验。阿利吉仑在候选药物中具有较强的亲和力。

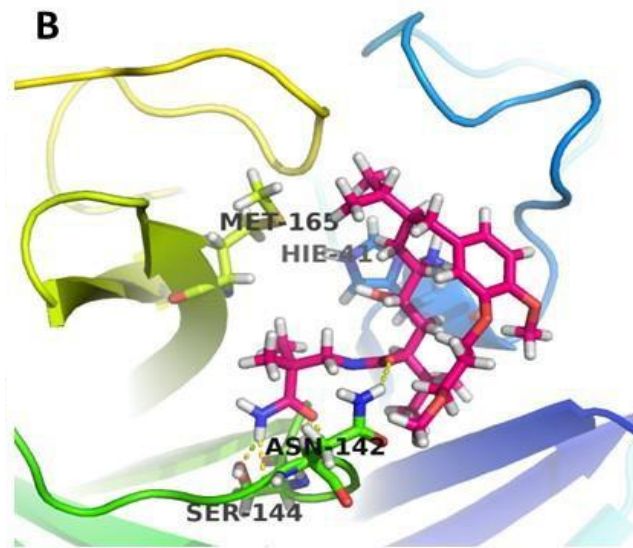
RMSD聚类分析评价结合稳定性

A



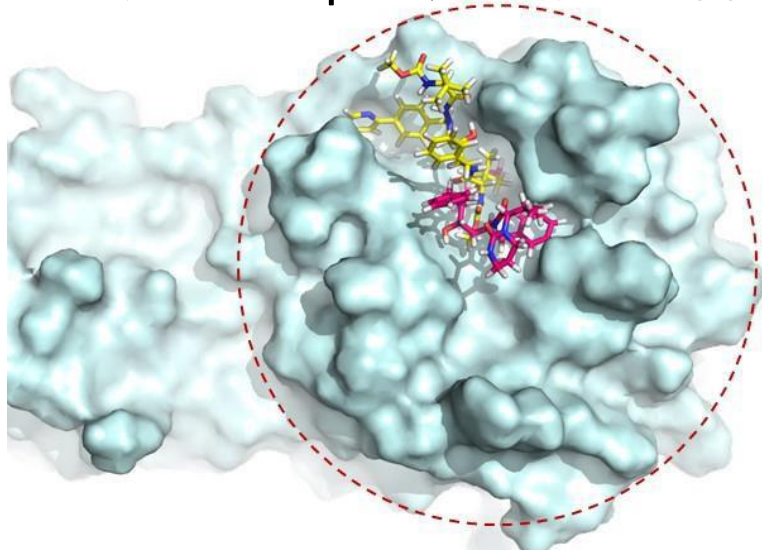
注：Cobicistat-黑色, Ceftolozane-红色,
Carfilzomib-绿色, Aliskiren-蓝色

阿利吉仑/Mpro蛋白酶相互作用示意图



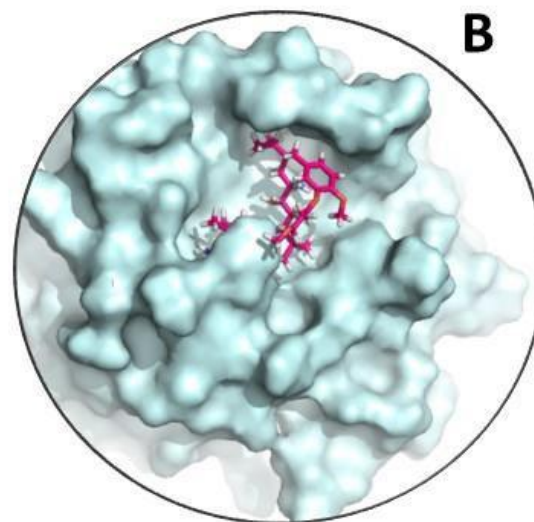
- u 通过RMSD聚类分析评价13种候选药物与Mpro蛋白酶结合时的稳定性，结果显示Cobicistat、Ceftolozane、Carfilzomib、Aliskiren等四种属于I类结合程度最稳定的候选药物。
- u 相较于其他候选药物，阿利吉仑与Mpro蛋白酶结合的亲和力与稳定性更高。

代表药物与Mpro蛋白酶结合示意图



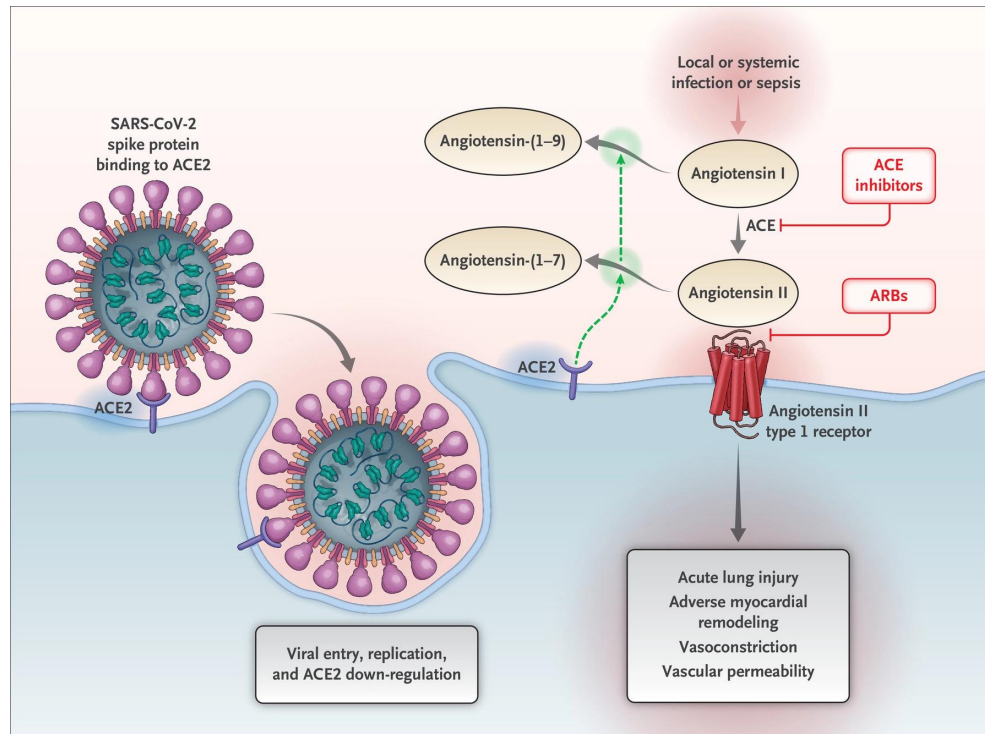
注：阿扎那韦（黄色），洛匹那韦（红色）

阿利吉仑/Mpro蛋白酶结合示意图



- u 分子动力学模拟（MD simulation）显示阿利吉仑与Mpro蛋白酶的结合模式更接近于洛匹那韦

阿利吉仑对COVID-19可能具有双重治疗作用



Vaduganathan, M. et al. New England Journal of Medicine (2020).

- u 目前已知，COVID-19病毒通过与ACE2酶结合感染人体，并导致ACE2酶耗竭，水平下降，因此患者往往有肾素-血管紧张素系统（RAS）过度激活。
- u 阿利吉仑属于直接肾素抑制剂，可以在源头阻断RAS系统，如果阿利吉仑抑制Mpro蛋白酶的作用得到进一步证实，这意味着其可以同时抑制病毒复制与损伤，发挥双重治疗作用。

总结

- p COVID-19是一种RNA病毒，其复制、转录所依赖的主蛋白酶Mpro是重要的药物靶点
- p 研究者通过分子对接等手段，在已上市药物中筛选出一些靶向COVID-19病毒主蛋白酶Mpro的候选药物，其中直接肾素抑制剂阿利吉仑表现出较强的亲和力与结合稳定性。
- p 阿利吉仑可以抑制新冠肺炎导致的RAS过度激活，同时也是靶向COVID-19的候选药物，具有发挥双重治疗作用的潜力。

谢谢关注!

thanks for your attention.