**附件2：**

**名贵中药资源可持续利用能力建设项目**

**执行情况报告**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 课题编号 | 2060302-2201-40 | 课题负责人 | 徐志建 |
| 课题名称 | 人工智能辅助的化湿败毒方抗新冠病毒的机理研究 |
| 课题承担单位 | 中国科学院上海药物研究所 |
| 项目执行周期 | 2022年7月1日 至2024年12月31日 |
| 总经费（万） | 20.00 | 已执行经费（万） | 19.73 |
| 任务书研究目标和考核指标：（从任务书中直接拷贝）研究目标：（1）开发基于人工智能的抗新冠肺炎药靶预测及药物设计新方法。扩容更新D3Targets-2019-nCoV网络平台数据库，并发展基于分子模拟和深度学习相关的高效药物设计新方法，提供多样化辅助药物设计功能，实现抗冠状网络平台的优化升级，更好地服务于抗新冠化合物的分子机理探索研究。（2）开展化湿败毒方药效活性的分子机制研究。应用优化升级的数据平台对化湿败毒方药效活性机理开展理论预测，结合必要的生物活性评价，努力阐明化湿败毒方的药效机制。考核指标：（1）在抗新冠肺炎的D3Docking模块中，增补与新冠肺炎相关的靶标；（2）在D3Similarity中增补文献中新发现的抗冠状病毒化合物；（3）完成化湿败毒方所含两千多种天然产物与至少40种新冠相关靶标蛋白作用的预测研究；（4）完成不少于10个化湿败毒方-潜在靶标对接复合物的分子动力学模拟；（5）开展不少于5个单体成分的靶标结合活性测试；（6）初步阐明抗病毒活性机制；（7）发表高质量论文2-3篇，申请专利或软件著作权1-2件，培养研究生2-3名。 |
| 研究任务完成情况（主要进展请针对研究目标逐条对照填写、阶段性成果等，500字以内）：1. 增补新发现的新冠肺炎治疗相关靶标信息。使用D3Targets-2019-nCoV中的D3Pockets模块预测潜在的配体结合口袋，将靶标三维结构与口袋信息更新至数据库中。目前D3Docking数据库中已收集62种潜在靶蛋白（39种人源蛋白，22种病毒蛋白，1种人源-病毒蛋白复合物）。
2. 对化湿败毒方中解析出的57个入血原型成分进行基于分子对接，配体相似性，深度学习的靶标预测。PDEs（磷酸二酯酶）被认为是化湿败毒方的潜在靶标。
3. 对化湿败毒方中成分进行了靶向新冠肺炎病毒复制和感染的重要靶点蛋白SARS-CoV-2 Mpro与SARS-CoV-2 RdRp的虚拟筛选，得到8个靶向SARS-CoV-2 Mpro的化合物以及2个靶向SARS-CoV-2 RdRp的化合物，被认为是化湿败毒方中的潜在活性成分。
4. 基于分子对接方法研究化湿败毒方中成分与抗新冠肺炎靶蛋白之间的相互作用。槲皮素、刺甘草查尔酮与SARS-CoV-2 Mpro的结合打分分别为−9.01与−7.78 kcal/mol；西北甘草异黄酮、甘草异黄酮A与SARS-CoV-2 RdRp的结合打分分别为−9.20与-9.01 kcal/mol。槲皮素与刺甘草查尔酮与SARS-CoV-2 Mpro的Arg4和Lys5形成氢键；西北甘草异黄酮与SARS-CoV-2 RdRp的Asn781、Ser784和Thr141形成氢键，甘草异黄酮A与SARS-CoV-2 RdRp的Tyr129和Lys47形成氢键。
5. 与中医科学院许海玉课题组开展合作，完成4个单体成分的靶标结合活性测试。结果表明Quercetin（槲皮素）、Echinatin（刺甘草查尔酮）、Glycyrrhisoflavone（西北甘草异黄酮）、Licoisoflavone A（甘草异黄酮A）具有显著的抗病毒活性。槲皮素和刺甘草查尔酮对SARS-CoV-2 Mpro具有微摩尔水平的抑制活性，其IC50值分别为35.14和22.47μM；甘草异黄酮和甘草异黄酮A对SARS-CoV-2 RdRp表现出显著的抑制作用，IC50值分别为28.90和47.31μM。
6. 基于以上结果，初步判断化湿败毒方通过抑制病毒复制和炎症而具有抗病毒和抗炎活性。
 |
| 预期或已经形成的科研亮点（200字以内）： |
| 存在的问题和建议：无。 |
| 经费使用情况：1、经费执行率：执行率98.65%2、经费预算执行及调整情况：课题总经费20.00万元，已执行经费19.73万元，其中材料费支出9.30万元，测试化验加工费支出1.35万元，差旅费支出1.30万元，出版文献信息费支出2.78万元，劳务费支出4.00万元，管理费支出1.00万元。本年度无预算调整情况。 财务部门（盖章）： 年 月 日 |
| 单位审核：（内容属实，同意报送）。课题负责人（签字）:承担单位法人（签字）：   承担单位（公章）：   年 月 日  |

填报人： 联系（手机）：