

分子动力学模拟在 [$^{99}\text{Tc}^m$]Tc-PSMA 显像剂研究中的应用

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,
耐药菌传播预警和干预技术创新转化北京市重点实验室, 北京师范大学 化学学院, 北京 100875

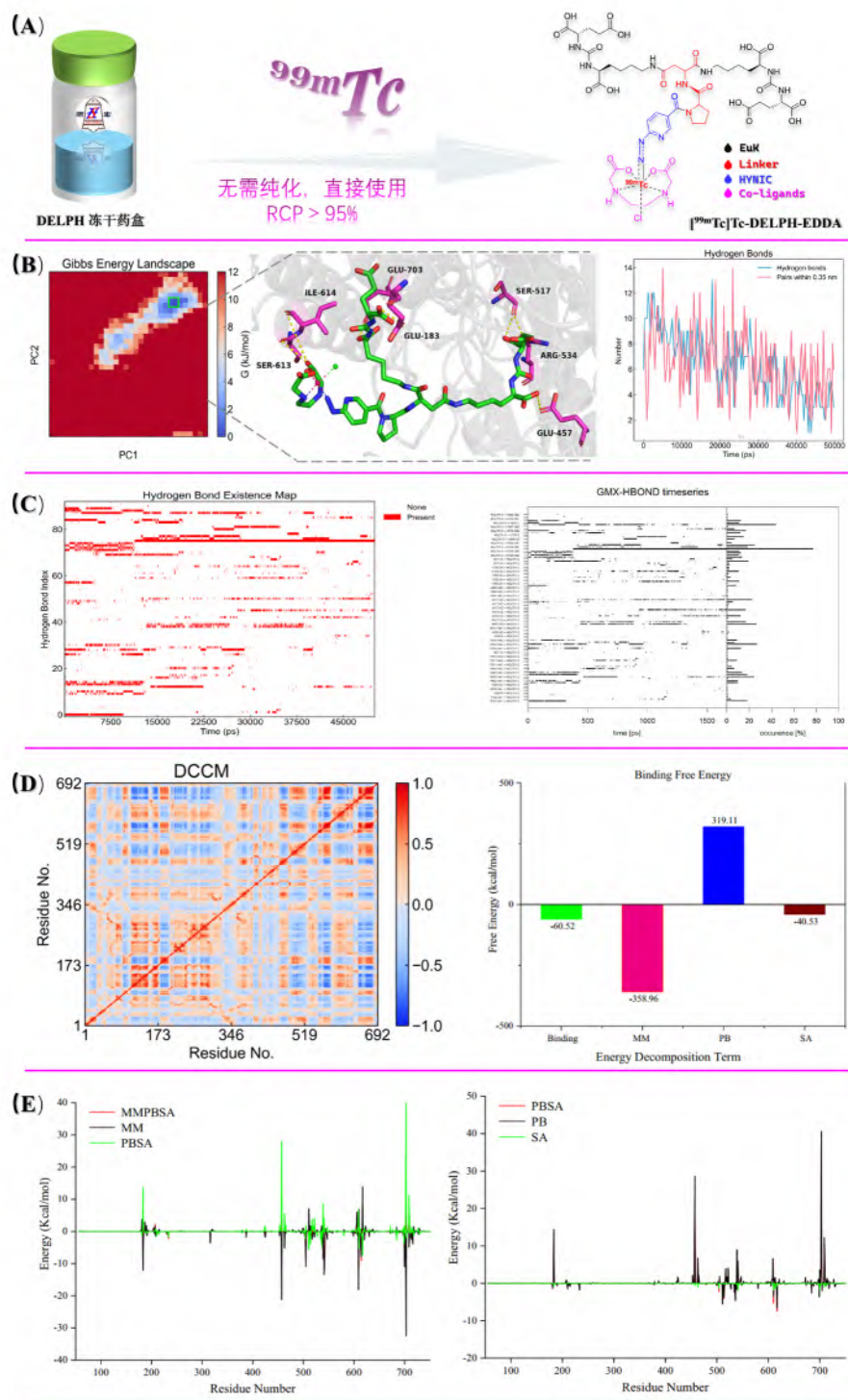
目的: 靶向前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 显像剂的开发中, 放射性核素 $^{99}\text{Tc}^m$ 是单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像的首选核素。近年来, 课题组对 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的靶向 PSMA 显像剂进行了广泛研究^[1,2], [$^{99}\text{Tc}^m$]Tc-DELPH 在前列腺癌诊断中表现出较好的临床应用前景。本文从分子动力学模拟的视角对 [$^{99}\text{Tc}^m$]Tc-DELPH 进行解读, 侧重于分子结构的设计、分子与靶蛋白的相互作用、蛋白与分子复合体的能量方面进行理论阐述, 期望对新型 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的靶向 PSMA 肿瘤分子探针的研发具有借鉴意义及推动作用。

结果: 通过泊松-玻尔兹曼表面积 (MMPBSA) 能量分析, dG (结合自由能) = -60.52 kcal/mol, 表明 Tc-DELPH 与 PSMA 具有良好的亲和性能。能量进一步分解表明, 分子力学能 (MM) = -358.96 kcal/mol, 极性溶剂化能 (PB) = 319.11 kcal/mol, 非极性溶剂化能 (SA) = -40.53 kcal/mol。动态互相关矩阵 (DCCM) 分析发现, 各氨基酸残基之间有较强的运动关联性。蛋白-配体相互作用分析显示, 其可以与周围残基形成广泛的氢键网络, GLU183、GLU457、GLU703 为能量贡献的主要残基。

结论: GLU183、GLU457、GLU703 是 Tc-DELPH 高亲和性能的关键氨基酸残基, 这种在蛋白中高占据的氢键供体或受体可能是后续靶向 PSMA 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 and 性具有积极意义。

参考文献:

- [1] Li Z, Duan X, Han P, et al. J Med Chem, 2024, 67 (23): 21617-21628.
- [2] Li Z, Han P, Diao L, et al. J Med Chem, 2026, 69 (5): 5887-5900.



(A) ——Tc-DELPH 结构及标记; (B) ——蛋白-配体相互作用分析及氢键; (C) ——氢键热图及占比;

(D) ——DCCM 及吉布斯自由能; (E) ——MMPBSA 及 PBSA 能量分解

图 1 Tc-DELPH 动力学模拟结果分析

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

基金项目: 国家自然科学基金项目 (22476011, 22276015); 北京市科委重大专项 (Z18110002218033)