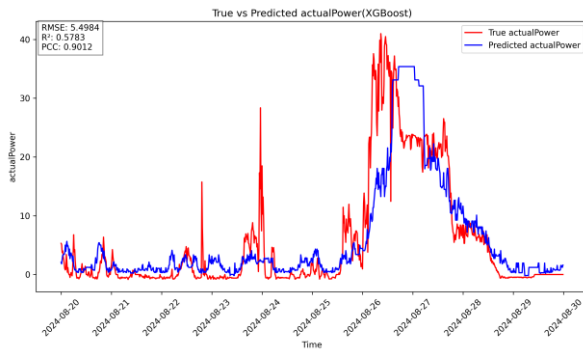
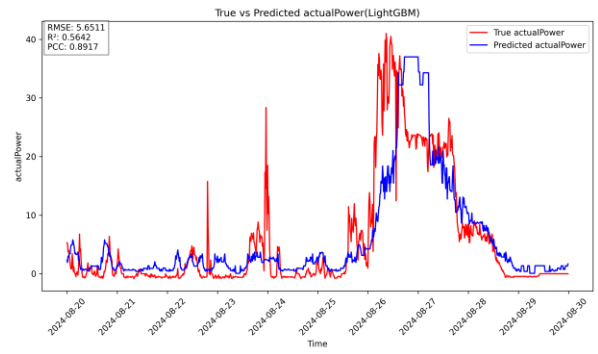
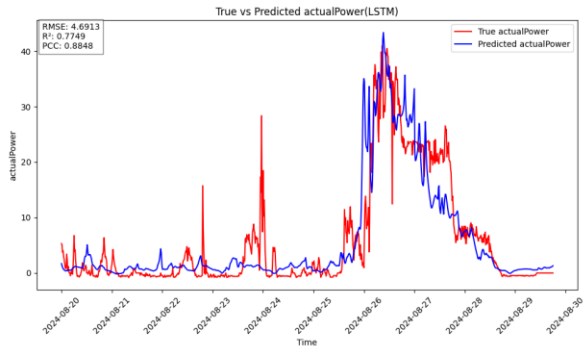




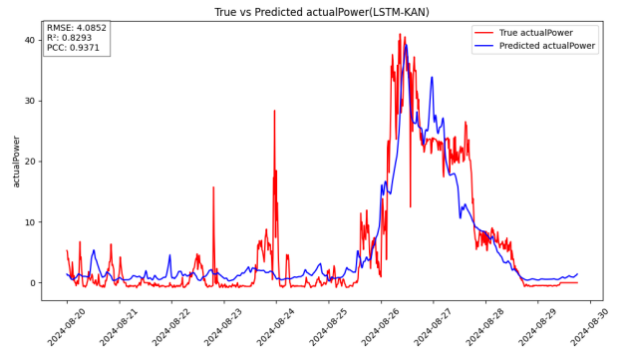
a XGBoost 模型预测结果



b LightGBM 模型预测结果



c LSTM 模型预测结果



d LSTM-KAN 模型预测结果

图 2 各模型预测结果图

4 结语

本文针对风电功率超短期预测中的非线性时序建模难题,提出了一种基于 LSTM-KAN 的混合预测模型。该模型融合了 LSTM 的时序特征提取能力与 KAN 的高维非线性逼近优势,结合动态注意力机制,显著提升了复杂气象条件下的预测精度。实验表明,模型在风速突变、多变量耦合等场景下具有更强的鲁棒性,预测误差较传统 LSTM 显著降低。未来研究将优化模型计算效率与跨区域泛化能力,并探索其在光伏功率预测、负荷预测等领域的扩展应用,为可再生能源高比例接入电网提供技术支撑。

参考文献

[1] 朱鹏成,于国帅,等.超短期风力发电量预测技术及其比较分析[J].电力设备管理,2024,10:110-112.
[2] 韩朋,张晓琳,等.基于AM-LSTM模型的超短期风电功率预测[J].科学技术与工程,2020,20(21):8595-8599.

[3] 杨茂,白玉莹.基于多位置 NWP 和门控循环单元的风电功率超短期预测[J].电力系统自动化,2021,45(1):177-180.
[4] 管霖,赵琦,周保荣,等.基于多尺度聚类分析的光伏功率特性建模及预测应用[J].电力系统自动化,2018,42(15):24-30.
[5] 李永刚,王月,等.基于 Stacking 融合的短期风速预测组合模型[J].电网技术,2020,44(8):2875-2877.
[6] 朱乔木,李弘毅,王子琪,等.基于长短期记忆网络的风电场发电功率超短期预测[J].电网技术,2017,41(12):3797-3802.
[7] 陈海文,王守相,王绍敏,等.基于门控循环单元网络与模型融合的负荷聚合体预测方法[J].电力系统自动化,2019,43(1):65-74.
[8] 张晓燕,向勉,等.基于MLP-BiLSTM-TCN组合的超短期风电功率预测[J].湖北民族大学学报(自然科学版),
[9] 符杨,任子旭,等.基于改进 LSTM-TCN 模型的海上风电超短期功率预测[J].中国电机工程学报,2022,42(12):4293-4300
[10] 蔡昌春,范靖浩,等.基于TPA-MBLSTM 模型的超短期风电功率预测[J].电力科学与技术学报,2024,39(1):48-55.

Study on the design and screening of novel anti-tumor drugs based on molecular docking technology

Xin Xu¹ Haiying Yu²

1. Hangzhou Zhejiang Traditional Chinese Medicine Technology Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, 310000, China

2. Hangzhou Guokong Pharmacy Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, 310000, China

Abstract

As the incidence of tumors continues to rise, research into tumor treatment has become a critical topic in global medical science. While traditional anti-tumor drugs have achieved some clinical success, their significant side effects and high drug resistance remain major challenges to effective cancer treatment. With the rapid advancement of molecular biology, drug design and screening methods based on molecular docking technology have opened new avenues for the development of anti-tumor drugs. Molecular docking technology simulates the interactions between drug molecules and target proteins, predicting their binding capabilities and patterns, thus providing an effective tool for discovering new anti-tumor drugs. This article explores the design and screening methods of new anti-tumor drugs using molecular docking technology, focusing on how to use this technology for target protein screening, drug molecule optimization, and pharmacological prediction. Through practical case studies, the study highlights the significant potential of molecular docking technology in new drug development and looks forward to its future applications in tumor drug design.

Keywords

molecular docking; antitumor drugs; drug design; target protein; new drug screening

基于分子对接技术的新型抗肿瘤药物设计与筛选研究

徐鑫¹ 于海英²

1. 杭州浙中医药科技有限公司, 中国·浙江 杭州 310000

2. 杭州国控大药房有限公司, 中国·浙江 杭州 310000

摘要

随着肿瘤发病率的不断上升, 肿瘤治疗的研究已成为全球医学领域的重要课题。传统抗肿瘤药物虽然在一定程度上取得了临床治疗的成果, 但其副作用大、耐药性强等问题仍困扰着肿瘤治疗的有效性。随着分子生物学技术的飞速发展, 基于分子对接技术的药物设计和筛选方法为抗肿瘤药物的开发提供了新的思路。分子对接技术通过模拟药物分子与靶标蛋白之间的相互作用, 预测其结合能力和结合模式, 从而为新型抗肿瘤药物的发现提供了有效的工具。本文探讨了基于分子对接技术的新型抗肿瘤药物的设计与筛选方法, 重点介绍了如何利用该技术进行靶标蛋白筛选、药物分子优化及药效预测。通过实际案例的应用, 本研究展示了分子对接技术在新药研发中的巨大潜力, 展望了其在未来肿瘤药物设计中的应用前景。

关键词

分子对接; 抗肿瘤药物; 药物设计; 靶标蛋白; 新药筛选

1 引言

肿瘤作为全球范围内发病率和死亡率最高的疾病之一, 已成为严重威胁人类健康的重大疾病之一。根据世界卫生组织 (WHO) 的数据, 肿瘤已经超越心血管疾病, 成为全球死亡的主要原因之一。随着肿瘤研究的不断深入, 现有的治疗方法如手术、放疗和化疗等仍然面临着许多挑战, 尤其是由于其不可避免的副作用以及肿瘤细胞对药物的耐药性, 使得治疗效果受到很大限制。因此, 开发新型高效、低毒性的抗肿瘤药物成为当前肿瘤治疗领域的研究热点。

抗肿瘤药物的开发历经了传统药物筛选法、化学合成法等多种手段, 但由于肿瘤细胞复杂的生物学特性以及药物筛选过程中高成本和高失败率等问题, 传统方法在新药研发中的局限性逐渐显现。近年来, 分子对接技术作为一种基于计算机辅助的药物设计方法, 为新型抗肿瘤药物的发现与筛选提供了新的方向。通过模拟药物分子与靶标蛋白之间的结合方式, 分子对接技术能够有效地评估分子间的相互作用力, 为药物的优化和筛选提供重要参考。

分子对接技术是一种基于分子动力学和计算化学的模拟技术, 能够通过预测药物分子与靶标蛋白之间的结合模式及结合能, 帮助科学家筛选出具有潜力的药物分子。相较于传统的实验筛选方法, 分子对接技术具有高效、低成本、

【作者简介】徐鑫 (1989-), 男, 中国浙江杭州人, 本科, 中级, 从事中药学研发研究。

操作简单等优点,并能够在药物研发的初期阶段进行虚拟筛选,大大加速了新药的研发进程。本文将系统地探讨基于分子对接技术的新型抗肿瘤药物设计与筛选方法,并展示其在药物开发中的应用实例。

2 分子对接技术原理与应用

2.1 分子对接技术概述

分子对接技术作为基于计算机模拟的前沿药物筛选方法,通过精准模拟药物分子与靶标蛋白间的相互作用,为药物研发提供了高效的预测与评估手段。其核心原理在于借助计算机模拟技术,解析药物分子与靶标蛋白结合的空间构象,并运用能量评分函数量化二者的结合强度,进而预测结合模式与亲和力。

该技术的实施主要涵盖对接位点选择与药物分子对接模拟两大关键环节。在对接位点选择方面,需依托X射线晶体学、核磁共振(NMR)或同源建模等技术,获取靶标蛋白精确的三维结构信息,以此为基础识别其活性位点,构建适配的对接模型。这一过程如同为药物分子寻找“钥匙孔”,精准定位是确保后续模拟准确性的前提。而在药物分子的对对接模拟中,研究人员将候选药物分子置于靶标蛋白的结合位点,通过计算机模拟分子间诸如氢键、疏水作用、范德华力等相互作用力,利用AutoDock、Dock、FlexX等专业软件,结合评分函数计算分子结合能,进而推演潜在的结合模式。【1】

凭借分子对接技术,研究人员不仅能够洞悉药物分子与靶标蛋白的结合规律,更能基于量化的亲和力评估,从海量分子库中筛选出最具成药潜力的候选分子。目前,该技术已深度融入药物设计、分子筛选、靶标确认等药物研发全流程,通过高效的虚拟筛选与预测,显著缩短研发周期、降低成本,成为现代药物开发不可或缺的技术支撑。

2.2 分子对接在抗肿瘤药物设计中的应用

分子对接技术在抗肿瘤药物设计领域展现出显著优势,深度融入靶标蛋白筛选、药物分子优化及虚拟筛选等关键环节。在靶标蛋白筛选阶段,该技术可辅助研究人员从蛋白激酶、受体、DNA修复酶等常见抗肿瘤靶标中,精准甄别与肿瘤细胞增殖、侵袭密切相关的关键靶标。通过模拟药物分子与靶标蛋白的相互作用,评估结合能力,确保所选靶标与药物治疗机制高度契合,为后续研发锚定方向。

药物分子优化过程中,分子对接技术成为改良药物性能的重要工具。研究人员基于其模拟结果,针对性调整药物分子结构,增强与靶标蛋白的结合力,提升药物亲和力与选择性,同时降低对正常细胞的影响,减少副作用。在此过程中,分子对接还能挖掘药物结构与活性间的潜在关联,为分子修饰提供科学依据。

面对传统药物筛选成本高、效率低的难题,分子对接技术通过虚拟筛选实现突破。借助计算机模拟,可快速评估

海量药物分子与靶标蛋白的结合模式,高效锁定潜在候选分子。结合高通量筛选技术,进一步扩大筛选规模,加速抗肿瘤药物研发进程,为攻克癌症提供更多治疗方案。【2】

2.3 分子对接技术的优势与局限性

分子对接技术凭借高效性、低成本和强可操作性,成为药物筛选领域的重要工具。其能够快速模拟大量药物分子与靶标蛋白的结合过程,显著提升筛选效率;相较于传统方法需投入昂贵的化学合成及实验设备,该技术依托计算机模拟,大幅降低研发成本;通过专业软件即可实现操作,便于开展高通量筛选。然而,分子对接技术仍存在固有局限。一方面,其准确性高度依赖靶标蛋白三维结构信息,若结构数据缺失或存在偏差,将直接影响对接结果的可靠性;另一方面,评分函数在评估药物分子与靶标蛋白结合能力时,难以全面涵盖分子动态变化、溶剂效应等复杂生物学因素,导致预测结果存在不确定性,可能遗漏潜在的高活性药物分子,或误判部分分子的结合潜力,这些不足为该技术的优化升级提出了新的挑战。【3】

3 新型抗肿瘤药物的设计与筛选

3.1 抗肿瘤药物靶标的选择

抗肿瘤药物的靶标选择是药物设计中的核心环节,决定了药物的疗效及其适应症的广泛性。靶标选择不仅直接影响药物的作用机制,还决定了药物的副作用和耐药性。随着对肿瘤生物学机制的研究深入,靶标的选择愈加精准,尤其是针对肿瘤细胞的特异性分子特征。常见的肿瘤靶标主要包括癌基因与抑癌基因、酶类靶标和受体靶标等。

癌基因与抑癌基因:癌基因,如RAS、HER2、EGFR等,通常在肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭过程中发挥关键作用。肿瘤细胞中的癌基因突变或表达异常,是导致肿瘤发生的重要因素之一。例如,RAS基因的突变能够激活下游的MAPK信号通路,促进细胞的持续增殖和抗凋亡。HER2过度表达与乳腺癌、胃癌等多种肿瘤的发生密切相关。靶向这些癌基因或其突变形式的药物能够通过抑制癌基因的功能,抑制肿瘤细胞的生长与扩散。通过对这些基因及其突变形式的靶向干预,药物的疗效可以得到有效提升。

酶类靶标:酶类靶标在肿瘤的生长和转移中起着关键作用。常见的酶类靶标包括蛋白激酶、酰化酶、DNA修复酶等。蛋白激酶,如BRAF、PI3K、AKT等,通常参与细胞信号转导过程,控制细胞周期、增殖和生存。通过对这些蛋白激酶的靶向抑制,能够有效中断肿瘤细胞的信号传递路径,从而抑制其增殖和转移。酰化酶(如组蛋白去乙酰化酶HDAC)通过调控细胞内的表观遗传变化影响基因表达,这些酶的抑制可以通过修复肿瘤细胞内的表观遗传损伤,恢复细胞的正常功能,进而发挥抗肿瘤作用。【4】

受体靶标:肿瘤细胞表面或细胞内的受体是药物干预的重要靶点。雌激素受体(ER)在乳腺癌细胞的增殖中起