

香港中文大学（深圳）助理教授白晨

# 研究药物靶标大分子 探索创新开发“无人区”

■ 文 / 萧 磊



生物医药产业已经成为世界新一轮发展的竞争焦点，是推动未来科技和经济发展的战略制高点。它对国家经济发展和“健康中国”建设，都具有十分重要的战略意义。权威专家分析认为，过去10多年以来，我国医药行业经历了从“跟踪仿制”向“模仿式创新”的历史转变，下一步将从“仿创结合、模仿式创新”逐步迈向“原始创新”的新阶段。

据报道，从对全球创新药物研究的贡献角度看，世界著名咨询机构麦肯锡2016年报告显示，中国位居医药创新第三梯队。第一梯队是美国，对全球新药研发贡献超过50%；第二梯队包括日本、英国、德国、瑞士等发达国家，每个国家对全球新药研发的贡献为5%~12%；第三梯队是中国、韩国、以色列、印度等国家，各自对世界新药的研发贡献是1%~5%。2018年麦肯锡报告就已显示，

中国对全球新药研发的贡献明显上升，已经跨入第二梯队。

在这一大背景下，诸多有志之士纷纷“试水”中国医药原始创新领域，香港中文大学（深圳）医学院 | 生命与健康科学学院、瓦谢尔计算生物研究院助理教授白晨凭借坚韧的品格、广博的学识及对所研究领域的深入理解，在中国医药原始创新方面研精毕智，可圈可点。

## 基础：以理论计算研究化学和生物物理体系

白晨在上海交通大学取得学士和硕士学位后，于2017年在布兰戴斯大学取得博士学位。其在研究生学习期间的研究方向为分子反应力场的开发与应用，并获得了上海市优秀毕业生和美国化学会学生代表的殊荣。博士毕业后，白晨作为助理研究员加入2013年诺贝

尔化学奖得主阿利耶瓦舍尔教授的课题组，研究方向为大尺度生物分子机器的多维度建模和计算模拟。

具体而言，白晨进行了三磷酸腺苷酶F1域自由能计算和扭矩产生机理研究。三磷酸腺苷酶（ATPase）催化的三磷酸腺苷（ATP）到二磷酸腺苷（ADP）的转化是一个基本的生物过程，研究它的结构和能量基础非常重要并且具有挑战性。尽管近年来有不同物种高精度的冷冻电镜结构被解出，但这些结构都处于相对稳定的终端态，详细的转化动力学信息如过渡态结构不能通过实验手段直接获得。此外，体系的空间尺度和复杂度给建模带来了很大的困难，如何为这个包含上万氨基酸的大分子机器进行建模也是核心问题。

接触到这个课题之后，白晨认为最终决定一个大分子机器体系反应机理的是反应的自由能势能面，得到精确可靠的势能面是研究其运行机理的关键。这其中包含蛋白构象转化自由能、ATP分子水解自由能、核苷酸分子解离自由能，以及不同事件之间的耦合。白晨以高精度ATPase冷冻电镜结构为基础，以瓦舍尔教授发展多年的理论体系Molaris分子力场的全原子和粗粒化模型对体系进行建模研究。

由于其较高的原创性和独特性，该项成果被发表在期刊Nature Chemistry上。它展示了高端的计算生物学如何基于蛋白晶体结构来为大分子生物机器建

模，计算其整个工作过程相应的自由能变化，从而得到完整的耦合自由能势能面，并最终用自由能势能面来解释机理和实验观测。

白晨还深入研究了三磷酸腺苷酶F0域质子驱动旋转机理。三磷酸腺苷酶(ATPase)在工作时会导致Hydronium离子经过unit-a的离子通道从Lumen端转移到Stroma端，但有关这个过程的机理还未得到解决。虽然该体系的稳定态高精度晶体结构在2019年被解析出来，但具体研究难点仍在，即如何确定Hydronium离子通道，以及是否能用理论模型正确描述两个旋转方向的热力学参数差异，从而解释体系的单方向旋转性。白晨对体系进行了全原子力场建模，深刻诠释了ATPase F0域工作机理的结构/能量基础，成为业内公认的理论计算解释分子机器工作机理和实验观测的经典案例。

不仅如此，白晨还从自己的专业角度对冠状病毒进行了深入研究，同样成效显著。

## 升华：对大分子体系开展机理和药物研究工作

白晨于2020年11月作为助理教授加入现在的香港中文大学(深圳)医学院|生命与健康科学学院和诺奖实验室瓦谢尔计算生物研究院，在校内建立独立实验室继续自己的漫漫科研征程。在开展博士后阶段科研期间，白晨获得2013诺贝尔化学奖阿里耶瓦舍尔教授的悉心引导，在科学思想上得到了质的升华。到香港中文大学(深圳)医学院|生命与健康科学学院和瓦谢尔计算生物研究院后，白晨凭借自己的天分与努力，以及学校与学院的支持，开展各类重要大分子生物体系结构、功能、机理和药物开发方面的研究工作。

白晨希望建立一个以尖端计算生物



学为基础，以虚拟筛选、机器学习、结构生物学、功能实验为辅助结合手段的综合性生物物理与创新医药研发中心。在完成阶段性目标后，一方面，期望为重要的生物大分子体系建立起一套完整的、区别于现有体系的机理评价流程，在激烈的国际竞争中获得影响力，赢得领域内话语权；另一方面，期望建立多学科融合的大平台，研发创新药物，治疗疾病，控制疫情，为国家和社会做出贡献。

现在，他正在为了自己的“学术梦”而一步一个脚印地前进着。他希望进行新型冠状病毒与人体受体结合机理研究、突变预测和创新药物研发。具体而言，就是以结构生物学得到的晶体结构为基础，以前沿的计算生物学为研究方法，以高通量、AI筛选为药物设计引导，以功能与结构实验生物学为验证手段，四位一体，有机结合地研究新冠病毒这一急迫且重要的生物体系。

同时，他也在进行胰高血糖素受体的理论建模和激活机理研究，其团队构建的模型在静电势能计算上拥有较高的准确度，并对膜蛋白进行了优化。此外，其团队还将应用导向分子模拟方法连接不同节点构象，还原构象变化过程，获

取动力学信息。基于前期学术积累，他还会聚焦P4-三磷酸腺苷酶对磷脂分子的催化转移反应机理进行研究。

除了继续在学术领域披荆斩棘，白晨持有的药物开发理念已得到市场的青睐，获得天使轮数千万元人民币融资以及杭州市临平区政府大力扶持，并作为创始注册成立晨仁科技药物有限责任公司。

其中，通过研究药物靶标工作机理并把靶标工作过程的过渡态能量和结构信息用于人工智能(AI)模型训练，白晨首次把“基于机理研究能垒调节的AI药物设计”思路引入产业化，该技术有望极大提升药物设计成功概率，公司自主开发的7条药物研发管线正在稳步进行。目前，白晨正努力实现多学科融合，开发出一套完善、高效、原创的药物设计流程，不仅有望使中国在国际竞争中赢得领域内话语权，还有望通过研发创新药物，治疗疾病，防控疫情。

“不拘一格降人才”，在实现“中国梦”的过程中，诸多有识之士如涓涓细流汇入民族发展之江河。白晨作为专业学术领域的佼佼者，怀着满腔家国情怀，在民族复兴的洪流中，为实现民族复兴大业和“健康中国”贡献着自己的智慧。