

# AlphaFold能否革命药物设计领域？什么是大的问题？

知 <https://zhuanlan.zhihu.com/p/336923287>

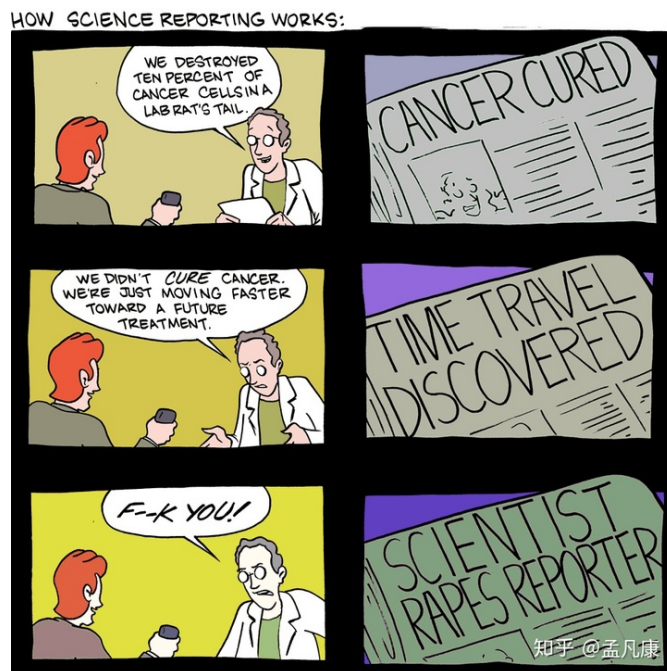
None

Sat Jul, 24 22:57



我们绝对不能无视AlphaFold在蛋白质结构预测上的显著进步，以及AlphaFold可能在未来带来的巨大潜力。

但是现在更多的AlphaFold技术细节并没有公布，考虑到同行评议，最终的论文可能会在半年或者一年之后才会最终发表。所有的科技媒体都是基于比赛的数据进行描述甚至猜测，诸如革命蛋白质结构或者药物开发领域等等表述难免有夸大之意，这也是媒体本身的特点之一。



我们需要知道，各领域包括蛋白结构、药物设计、合成生物学元件开发或者蛋白质设计领域的复杂性不仅仅是蛋白质结构预测问题，还有很多更加复杂，需要我们正视的难题。在此，再创翻译了一篇来自于*Science Translational Medicine*的博客文章分享给大家。



作者：Derek Lowe

Drug discovery chemist and Science blogger

本文信息整理自 *Science Translational Medicine* 的 *In the Pipeline* 博客

## The Big Problems

很多人询问我对AlphaFold相关消息的看法。

我在去年发表过一篇文章表达过相关的看法「What's Crucial And What Isn't」 ([点击阅读原文查看](#))，但我认为简要介绍一下药物发现的真正问题会更有用一些。

从事药物发现的大多数人会发现接下来的几段内容非常熟悉，这是因为这才是药物开发研究人员所真正经历的事情。**读者可以思考蛋白质折叠预测工具可以在哪里有所帮助。**

**我们最大的挑战之一就是「选择到错误的靶点」。**对，这就是事实。我们有各种各样的化合物可以用于人体试验，但是最后根本没有办法通过临床测试——因为一开始对于疾病的假设或者研究思路就是错误的。有一个事实强调多少遍也不为过：

**我们对人类生物学的了解还不足以确保我们在大多数时候掌握正确的方法。**

几个简单的问题就可以说明问题：是什么原因导致了老年痴呆症（Alzheimer）？阻止败血性休克（Septic shock）的最佳方法是什么？帕金森氏病（Parkinson）的根本病因是什么？治疗慢性疼痛（Chronic pain）的最佳靶点是什么？严重抑郁症的分子生物学机制是什么？如果想逆转特定组织中的纤维化，我们该怎么做？

解决这些问题可能会耗费我们大量的时间。其中一些问题可能会有一些比较合理的解决方案，但请相信我，当进入II期临床试验时，仍然会存在着重大的风险。看看之前的所有临床测试-几乎全部失败了。因此，我可以很自信地说，**能够更好地选择与疾病真正相关的靶点将会是一个巨大的进步。**不幸的是，现在我们似乎没有普遍解决该方法的方法，因为它需要我们对每种疾病有更加详细的了解。

**开发更好的疾病模型是另一个挑战**，但这的确是一个非常高的要求。阿尔茨海默氏症动物模型相关的争论已经持续了数十年，原因在于——人类是唯一已知真正患有阿尔茨海默氏症的动物。你可能会认为疼痛信号的传导是一个相对保守的过程，所以动物模型可以告诉我们很多信息，但是在动物模型中有效却在人体试验中无效的药物数量实在是太多了，因此动物模型与真正的人类相比，显然缺少了一些关键的因素。**疾病模型开发有时也会遇到「先有鸡，还是先有蛋？」的问题**，因为在建立一个好的疾病模型之前，我们需要先对疾病有更多的了解才行。

**还有另一个挑战：我们希望有一个更好的临床实验「毒性预警系统」**。由于意外的毒副作用，许多有前途的药物已经退出临床研究——这些药物中的某些结果与疾病机制有关，而某些则与化合物本身有关（药物分子有很多意外的生物副作用）。但在大多数情况下，我们甚至都无法在两种情况中做出区分。测试药物毒性的动物模型非常有价值，但是动物模型不是全部，我们总归需要进入高风险的人体临床实验。如果我们可以稍微降低这一风险，影响将会是巨大的。一般的解决方案是开发高度模仿的人类生物系统，但现在来说这仍是一个难以实现的目标。

在我看来，以上都是药物开发过程中的重大问题。**药物开发通常受到这些事情的玩弄**。我们可以直接针对疾病靶标提供高效的、特异性强的药物分子，但是在临床中往往会发现该化合物无效。对化合物或者生物分子的优化很难解决该问题——因为问题远大于药物分子本身。

因此，当我们听说一项宣布加快新药开发速度的新技术时，我们需要思考这项技术是否会真正影响上述问题。这并不意味着类似于AlphaFold的技术进步是无用的——高效筛选化合物的新技术，从海量数据中挖掘候选分子的新方法，针对临床优化候选药物的新流程，以及药物递送方法的优化等等都是有用的。但是所有这些都是解决靶点选择和意外毒性问题的上游解决方案。更快，更省钱地发现「我们选择了错误的靶点」并不是一件坏事，但更好的选择是「不会选择错误的目标」——这方面我们需要从本文提到的挑战中做出更多的探索。

发布于 2020-12-14

文章被以下专栏收录

