

## 魏冬青教授简介



上海交通大学生命学院以及微生物代谢国家重点实验室长聘教授（二级教授）、鹏城实验室双聘教授、仲景中医药产业研究院院长，曾任河南省特聘教授、天津市特聘教授，英国皇家化学学院院士，目前候选加拿大皇家科学院院士。Nature-Springer SCI 期刊 "Interdisciplinary Sciences - Computational Life Sciences"（1区）创始主编，Current Computer Aided Drug Design(现代计算机辅助药物设计)主编，Computational BioMedicine 主编，Current Chinese Science（现代中国科学）生物信息编辑，高被引学者。在PRL, JACS, Gastroenterology, Nature 子刊等期刊发表科学论文700多篇，主编专著14部，SCI引用16900多次，H-index 70, H10-index 331。在交叉学科多个领域做出了开拓性工作，特别是首次从理论上证明了铁电液晶的存在，首次揭示了爆炸反应的微观机理，发现并验证了花椒素的抗衰老作用。在化学领域论文被引数全球排名前1%，物理学与天文学领域论文数全球排名前1%，生物化学、遗传学和分子生物学领域论文数全球排名前1%（国内排名211），计算机科学领域论文数全球排名前1%，入选全球学者学术影响力榜单。获得横山亮次(Yokoyama Ryōji)奖，上海交大科学技术奖，上海市微生物学会抗疫突出贡献优秀会员，中华医学二等奖，上海市科学进步一等奖，计算机协会自然科学二等奖和上海市优博导师称号。生物工程学会生物信息专委会副主委、国际交叉科学学会会长、国际生物信息学会执行会长。主持国家重点研发领域，国家“863”，“973”，基金委重点等多项基金委项目。

魏冬青教授在多个交叉学科领域做出了开拓性工作。首次从理论上证明了铁电液晶的存在，论文发表在《物理学评论快讯 PRL》以及《物理学评论》上，并被广泛引用(400多次)。它解决了统计物理上长期困扰的问题，这个问题是1916年由玻恩(Max Born)提出来的，即偶极相互作用可能形成方向有序的液体状态。他使人们认识到这个简单的体系包涵复杂的相结构和有趣的物理现象。同时这一发现开拓了液晶研究的新领域，即研究近球状分子形成的铁电液晶。早期的工作主要是研究液体和电解质溶液的结构、热力学和动力学行为，得益于最近十年统计力学理论和计算机模拟的重要进展，建立了分子溶液的结构理论，并以此为基础创立了一个广泛的分子液体的动力学理论。

最近，实现了典型炸药体系热分解反应的纳秒级第一原理模拟，通过量子化从头算分子动力学模拟精确描述分解反应的全部过程，即硝基甲烷分子结构变化，化学键的断裂和形成，反应的中间体和过渡态，以研究化学反应发生情况下固体炸药的热力学和动力学性质，论文发表在 PRL 之上。经福谦院士评语：“炸药的爆炸反应机理一直是物理学的热点问题，虽然有大量的工作，但机理至今仍不清楚。魏冬青教授领导的科研团队用量子分子动力学的方法模拟了固体硝基甲烷的热分解反应。首次报道完整的固体炸药微观反应过程，全面了解爆炸反应的微观机理，利用它预测其它更复杂的硝基类炸药的反应机理。

这对炸药性能评定、新型炸药的设计研制及炸药安全性和有效性评估等具有重要指导价值。是该领域里程碑式的成果。我们的祖先发明了黑色炸药，是我们的四大发明之一。近代诺贝尔发明了黄色炸药，代表了现代炸药研究最重要的成果，奠定了以碳氢氮氧为组分的现代炸药的基础。但是，爆炸反应机理是至今不清楚，从而制约了新型炸药的研发。魏冬青教授等人工作填补了这一领域的空白，论文发表在物理学最顶级的 PRL 之上，作为中国学者能够第一个揭示爆炸反应机理，他们为民族争了光”。

目前主要从事生物信息学研究，系统开展分子模拟, AI 辅助药物设计以及基于人工智能的酶定向进化研究。在加拿大期间，承担计算机辅助药分子设计项目和 Merck-Frost, Astra 以及 Biochem 等制药公司一起开展药物设计的基础研究和软件开发。参与药物设计软件 MOE 的开发与推广。回到上海交大后开发了分子模拟与计算机辅助药物设计软件 SAMM，构建了小分子数据库(300 万)，1500 万个配体与蛋白质复合物资源库，中药有效成分数据库，药物靶标数据库，以及细胞色素 P450 酶多态性基因型-表型相关性数据库。把最新 AI 药物发现技术整合到计算机辅助药物设计软件 SAMM 之中，并构建细胞色素 P450 酶多态性基因型-表型相关性数据库。把深度学习等非线性方法开发了统计预测模型以及基于 web 的软件工具并应用到药物构效关系，药物代谢以及毒理和基因表型相关性的研究中。开发了 SNPs 及 ADMET 在线预测平台，并将其应用到各种典型体系，对个性化药物用药有一定的指导意义。

基于海量的多源异构生物医药多模态大数据，研究了高通量药物发现大模型关键技术。建立了多任务协同预训练大模型，深度提取了融合分子结构和生物相互作用机制的多视图药物表征；研究了多模态联合深度学习技术，获得具有可解释性的节点嵌入表示，提升了 AIDD 模型的可解释性，还解决了已有方法不能预测训练数据集之外的样本问题，从而进行大规模精准药物发现（包括疾病分型、敏感性、不良反应、毒性等）。实现了高通量药物大数据和人工智能双驱动下的干湿实验闭环研究。特别是，更新了 2008 年建立的 DTI 金标准数据集，将数据量增加了 3 倍。针对靶向治疗，为药物-靶点相互作用预测和 miRNA-疾病关联预测开发了新方法，并取得了优异的性能，针对免疫治疗，开发了一个多肽和 HLA 的结合力预测工具 TransPHLA，该工具不仅可以预测 pHLA 的结合率，还能提供与结合率相关的关键位点，探索了基于新生抗原多肽的设计方法，开发了一个自动优化突变肽的 (AOMP) 程序。AOMP 程序可以搜索出与目标 HLA 具有高亲和力并与源肽具有高同源性的突变肽，该突变肽即可作为潜在的肿瘤疫苗 (Nature MI 2022)。

将现代计算机药物设计方法和中药有效成分等数据库应用到药物设计和分子优化的实践中，成功设计开发了抗病毒 (Covid-19, SARS, HIV, H5N1, H1N1) 和老年痴呆等疾病的候选药物。在抗 SARS 药物研究中取得了较为突出成绩，完成了一种抗 SARS 八肽的设计，合成和生物活性评估。发现花椒有效成分 wgx-50 有可能作为治疗阿尔兹海默症的候选药物。实验证实了 wgx-50 小分子能够结合到目标蛋白  $\alpha 7$  烟碱乙酰胆碱受体 ( $\alpha 7$  nAChR) 上。并且 wgx-50 能够有效地抑制 A $\beta$  淀粉样蛋白 (beta-amyloid) 诱导的神经胶质细胞的炎症因子的分泌，阻止细胞凋亡蛋白的表达，减少细胞凋亡，从而有效地保护神经细胞。除此以外，wgx-50 能够直接作用于 A $\beta$  淀粉样蛋白 (beta-amyloid)，使其解聚，从而抑制其对神经元的毒害作用。细胞活性实验表明 wgx-50 对神经元基本无害。

最近开展一系列花椒素抗衰老研究，取得突破性进展。利用线虫模型来探究花椒素对线虫寿命的影响，并通过多组学联合分析的方法探索发现花椒素延长线虫寿命的候选基因，再利用 qRT-PCR、蛋白质印迹法和基因敲除的方法验证延长寿命的相关基因；通过阿尔兹海默症 (AD) 小鼠和线虫模型来探究花椒素对线虫 A $\beta$  毒性的功效，挖掘花椒素延缓或预防 AD 的作用和抗皮肤衰老的分子机制。探寻花椒素逆转和延缓衰老的新机制，降低衰老相关老年性疾病的发生，提高人们的生活质量。

开展了新型冠状病毒的药物和疫苗研究，依赖前期工作基础和新开发的生物信息学工具，发现了中药有效成分山奈酚具有抗新型冠状病毒作用，其 IC<sub>50</sub>~34。通过超算筛选出了一个新冠病毒的有效多肽抑制剂——人肠防御素 5。该多肽抑制剂通过掩蔽受体，人血管紧张素转化酶 2(ACE2)抑制新冠病毒 (SARS-CoV-2)突刺蛋白对人黏膜细胞的侵袭，从而阻断新冠病毒传染途径 (Gastroenterology, 2021)，解释了为何病毒不通过消化系统传染。被列为世界学术组织“Faculty Opinions (原 F1000Prime)”推荐论文，并由德国基尔大学的免疫学专家 Jens-Michael Schröder 教授进行点评，评论指出了该项工作给预防或治疗新冠肺炎提供全新途径——既可以使用 HD5 作为治疗药物，也可以通过刺激内源性 HD5 的合成来预防或治疗。