

# 采用计算机模拟技术评估花生蛋白作为新冠疫情期间营养补充剂的潜力

周贤敏<sup>1</sup>, 区灿盛<sup>1</sup>, 邓森荣<sup>1</sup>, 杨赛亚<sup>1</sup>, 张学武<sup>2</sup>, 曾巧辉<sup>1\*</sup>

(1. 佛山科学技术学院食品科学与工程学院, 广东佛山 528225)

(2. 华南理工大学食品科学与工程学院, 广东广州 510640)

**摘要:** 该研究探讨了花生蛋白作为新冠疫情期间营养补充剂的潜力。首先, 对花生蛋白的分类进行简要综述, 筛选出花生中含有的代表性蛋白 (Ara h1、Ara h2、Ara h3、Ara h6、伴花生球蛋白 A 和伴花生球蛋白 B), 同时通过计算机模拟胃肠道蛋白酶对上述 6 种花生蛋白进行水解, 得到了大量的活性肽, 然后, 将活性肽与 SARS-CoV-2 M<sup>Pro</sup> 进行对接, 从而评估上述 6 种花生蛋白与 SARS-CoV-2 M<sup>Pro</sup> 的结合能力。结果表明, 上述 6 种花生蛋白的水解度均在 34.97%~38.11%, 其中 Ara h2 与 SARS-CoV-2 M<sup>Pro</sup> 的结合效果最佳 (F 值>6.67%), 其次是 Ara h6 (F=4.73%); 此外, 寡肽 PCAQR、CQSQL、PCEQH、IQQGR 与 SARS-CoV-2 M<sup>Pro</sup> 的结合效果较好 (对接分数≤-140)。综上所述, 在疫情期间补充花生蛋白可能对新冠病毒潜在感染者有帮助, 所鉴定的寡肽有潜力成为新冠病毒的抑制剂。

**关键词:** 新冠病毒主蛋白酶; 计算机模拟; 花生蛋白; 营养补充

文章编号: 1673-9078(2021)12-104-111

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.12.0370

## Computer Evaluation of the Potential of Protein from *Arachis hypogaea* as A Nutritional Supplement during COVID-19 Pandemic

ZHOU Xianmin<sup>1</sup>, OU Cansheng<sup>1</sup>, DENG Senrong<sup>1</sup>, YANG Saiya<sup>1</sup>, ZHANG Xuewu<sup>2</sup>, ZENG Qiaohui<sup>1\*</sup>

(1.College of Food Science and Engineering, Foshan University, Foshan 528225, China)

(2.College of Food Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

**Abstract:** The potential of *Arachis hypogaea* protein as a nutritional supplement during the pandemic of COVID-19 was studied. First of all, the classification of *Arachis hypogaea* proteins was briefly reviewed, and the representative *Arachis hypogaea* proteins (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, conarachin A and conarachin B) were selected. At the same time, six common *Arachis hypogaea* proteins were hydrolyzed by computer-simulated gastrointestinal protease, and a large number of active peptides were obtained. Then, the active peptides were docked with SARS-CoV-2 M<sup>Pro</sup> to evaluate their binding ability of the six *Arachis hypogaea* proteins. Results showed that the degree of hydrolysis of the six *Arachis hypogaea* proteins ranged from 34.97% to 38.11%, and Ara h2 possessed the best binding effect with SARS-CoV-2 M<sup>Pro</sup> (F>6.67%), followed by Ara h6 (F=4.73%). In addition, oligopeptides PCAQR, CQSQL, PCEQH and IQQGR were proved to possess good binding effect with SARS-CoV-2 M<sup>Pro</sup> (docking fraction≤-140). In summary, supplementation of *Arachis hypogaea* protein during COVID-19 pandemic may be helpful for potential SARS-CoV-2 infection, and the identified oligopeptides have the potential to become inhibitors of SARS-CoV-2.

**Key words:** SARS-CoV-2 M<sup>Pro</sup>; computer simulation; *Arachis hypogaea* proteins; nutritional supplement

引文格式:

周贤敏, 区灿盛, 邓森荣, 等. 采用计算机模拟技术评估花生蛋白作为新冠疫情期间营养补充剂的潜力[J]. 现代食品科技, 2021, 37(12): 104-111

ZHOU Xianmin, OU Cansheng, DENG Senrong, et al. Computer evaluation of the potential of protein from *Arachis hypogaea* as a nutritional supplement during COVID-19 pandemic [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(12): 104-111

收稿日期: 2021-04-05

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2020A1515110326)

作者简介: 周贤敏 (1997-), 女, 硕士生, 研究方向: 食品营养与安全, E-mail: jo\_xiaoxian@163.com

通讯作者: 曾巧辉 (1987-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 食品营养与安全, E-mail: z\_qh2011@163.com

新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19), 简称为“新冠肺炎”<sup>[1]</sup>, 是人类和动物感染新型冠状病毒 (2019-nCoV) 而引起严重的呼吸道感染疾病<sup>[2]</sup>, 2019 年 12 月在中国武汉发现<sup>[3]</sup>, 2020 年 1 月世界卫生组织紧急委员会宣布中国爆发疫情, 被认为是国际关注的突发公共卫生事件<sup>[4]</sup>, 快速传播的特征导致其在全球广泛流行, 并成为全球关注的问题<sup>[3]</sup>。查看霍普金斯大学研发的在线网站<sup>[5]</sup>, 截止 2021 年 3 月 28 日, 新冠病毒已夺走 2778682 人的生命, 涉及 192 个国家/地区。目前, 虽然已经开发出新型冠状病毒灭活疫苗和减毒疫苗, 但是仍然没有治疗新冠肺炎的特效药, 也缺乏关于新冠肺炎治疗的调查<sup>[4]</sup>。据 Michael 等<sup>[6]</sup>的调查, 发现至少有 50% 的新冠感染来自接触无症状感染者。新冠肺炎的广泛传播主要是由于没有或轻微症状的人推动, 但他们没有被认为是新冠肺炎患者, 结束新冠肺炎全球大流行的关键在于无症状或轻微症状的传播<sup>[7]</sup>。M<sup>pro</sup> 是冠状病毒的主要蛋白酶, 抑制该酶的活性可以阻止病毒复制和转录, 是 SARS-CoV-2 最具特征的有效药物靶标<sup>[8-9]</sup>。研究人员开始利用分子对接分析来研究一些常见的植物蛋白质抑制 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 的潜力<sup>[10]</sup>。

优质蛋白质是 COVID-19 潜在感染者和患者的重要营养补充剂。蛋白质是构成人体组织细胞的主要成分, 对于维持机体的正常免疫功能、防御病毒感染有至关重要的作用。花生 (*Arachis hypogaea*) 含有丰富的蛋白质<sup>[11]</sup>, 广泛种植于亚洲、非洲、美洲等地区<sup>[12]</sup>, 我国花生种植资源丰富, 产量稳居世界第一<sup>[13]</sup>。花生蛋白质中含有八种人体所必需的氨基酸, 其中天门冬氨酸、谷氨酸含量高于其他粮油作物, 具有较高的营养价值<sup>[14]</sup>, 且有效利用率高<sup>[15]</sup>。

新的药品研发需要大量的时间<sup>[16]</sup>, 疫苗生产到全球接种也需要漫长的时间, 在这种情况下, 补充优质蛋白质以增强新冠病毒潜在感染者的体质是关键, 同时药物治疗辅以营养补充剂的方式可能会帮助患者更好地恢复健康<sup>[2]</sup>。花生产量多且蛋白质含量高, 人们以其多肽研制抑制剂和营养补充剂已有先例<sup>[17]</sup>。花生蛋白的组成及分类的研究众说纷纭, 根据不同的原理会有不同的分类方法。本文首先对花生蛋白的分类进行简要综述, 筛选出花生中所含的代表性蛋白, 通过计算机模拟胃肠道对花生蛋白进行水解, 得到的低聚肽 ( $2 \leq \text{肽段长度} \leq 5$ ) 与 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 结合。通过对对接分数来预测花生作为营养补充剂同时增强潜在感染者体质的潜力。

## 1 花生蛋白的分类

目前国内外以花生蛋白的组成及分类为研究的报道众多, 但结果并不一致, 没有明确的分类界线, 根据不同的原理会有不同的分类方法。

最常见的分类是按照溶于的物质不同进行分类, 分为水溶蛋白和盐溶蛋白。水溶蛋白也称清蛋白, 占总蛋白的 10% 左右, 主要由两个分子量为 15 ku、19 ku 的蛋白组成, 他们的胱氨酸二硫键主要存在于肽链中<sup>[18]</sup>。盐溶蛋白是世界研究的热点, 它亦称球蛋白, 主要由储藏性蛋白组成, 占全蛋白的 87%~90%, 分为花生球蛋白 (arachin) 和伴花生球蛋白 (conarachin)。花生球蛋白, 分子量为 600 ku, 占总蛋白的 23.8%<sup>[18]</sup>, 国内外对花生球蛋白组成的研究报道众多, 大多数在花生球蛋白主要由花生球蛋白 I 和花生球蛋白 II 组成这一观点达到一致, 但还存在一些争论, 主要讨论点在于含有的亚基数量是 6 个还是 12 个甚至更多; 不同种花生品种的花生还会得到不同的亚基数目, 国内外一些实验总结其有 4 种花生球蛋白不同亚基模式<sup>[19-20]</sup>。Bland 等<sup>[21]</sup>研究发现花生球蛋白 I 是由两个相同分子量为 180 ku 的亚基组成的二聚体。Mouecoucou 等<sup>[22]</sup>对花生球蛋白进行实验,  $\beta$ -巯基乙醇、聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 处理, 结果展示其分子质量为 350 ku, 并得到分子量分别为 72.4 ku、60.3 ku、39.8 ku、33.1 ku、29.0 ku、21 ku 的 6 个亚基蛋白。杨晓泉等<sup>[23]</sup>把花生球蛋白用 SDS-PAGE 处理后发现其由三个分子量为 (40.5 ku、37.5 ku 及 19.5 ku); 用双向聚丙烯酰胺凝胶电泳 (2D-PAGE) 处理后发现其由 2 个酸性亚基 (40.5 ku、pI 5.5, 37.5 ku、pI 5.0) 和 3 个碱性亚基 (19.5 ku, pI 6.3、7.0、8.2) 组成。Yamada 等<sup>[24]</sup>的研究结果与杨晓泉等<sup>[23]</sup>基本相同, 他们证实了花生球蛋白由 6 个亚基组成, 其中 3 个亚基是酸性的且分子量较大, 剩下的 3 个分子量较小的亚基是碱性的。伴花生球蛋白也分为 I 和 II 两种, 伴花生球蛋白 I 占总蛋白的 30%, 主要由分子量分别为 12.5、13、14、15.5、16.5 和 17 ku 的 6 个亚基组成; 伴花生球蛋白 II 由 6~8 个亚基组成, 占总蛋白的 15%~25%<sup>[23]</sup>。盐溶蛋白还有一种分类, 分为酸溶性蛋白和碱溶性蛋白, 前者由三个分子量为 97 ku、77 ku、20 ku 的蛋白组成, 蛋白链之间的胱氨酸含量最少; 后者也是由三个蛋白组成, 分子量分别为 97 ku、30 ku、17 ku, 蛋白链之间存在最多的二硫键<sup>[25-26]</sup>。

花生蛋白中的可溶性蛋白还可以根据其沉降系数分为 2 s、5 s、9 s、14 s、19 s。2 s 蛋白由六个分子量分别为 12.5、13、14、15.5、16.5 和 17 ku 的亚基组成; 2 s 和 5 s 蛋白里含有许多种蛋白, 但都不含花生球蛋白 I 和伴花生球蛋白 II; 9 s 蛋白大部分由伴花生球蛋

白 II 组成; 14 s 大部分由花生球蛋白组成; 19 s 一般由可溶性的花生球蛋白的聚合物组成<sup>[27]</sup>。

根据世界卫生组织和国际免疫学会联合会过敏原命名小组委员会批准的系统过敏原命名法, 花生蛋白还可分为 Ara h1-17, 后来发现 Ara h3 和 Ara h4 是相同的过敏原, 因此都被称为 Ara h3。其中 Ara h1、Ara h2、Ara h3 和 Ara h6, 这四种过敏原蛋白是花生中含量最丰富的蛋白质, 它们都是种子贮藏蛋白<sup>[28]</sup>。

通过查阅文献对花生蛋白的组成进行简单综述, 了解到系统过敏原命名法中 Ara h1、Ara h2、Ara h3 和 Ara h6 是花生中含量最丰富的种子贮藏蛋白质, 伴花生球蛋白含量占花生总蛋白的 45%~55%, 因此选用 Ara h1、Ara h2、Ara h3、Ara h6、伴花生球蛋白 A (序列号: AEL30377.1)、伴花生球蛋白 B (序列号: AAU21493.1) (数据来源于 NCBI 数据库 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 进行模拟对接<sup>[29-30]</sup>。

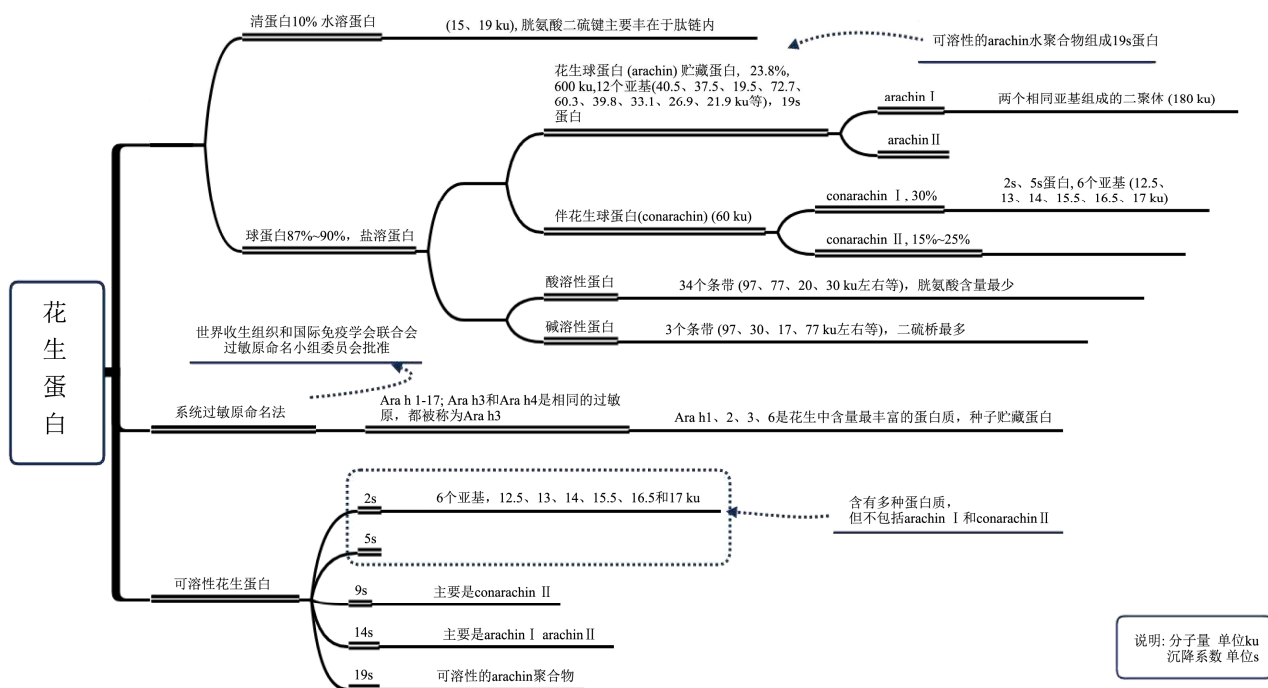


图 1 花生蛋白的组成和分类

Fig.1 Composition and classification of *Arachis hypogaea* proteins

## 2 材料和方法

### 2.1 计算机模拟胃肠酶的水解

使用 BIOPEP-UWM 数据库的三种胃肠道蛋白酶 (胰凝乳蛋白酶、胃蛋白酶和胰蛋白酶) 对上述的 6 种花生蛋白进行水解<sup>[29-30]</sup>, 理论水解度 (TDH) 的计算公式如下:

$$TDH = \frac{d}{D} \times 100\% \quad (1)$$

D——氢的数目;

D——蛋白质中肽键总数。

### 2.2 分子的对接及其能力评价

用 HPEPDOCK (<http://huanglab.phys.hust.edu.cn/hpepdock/>) 将 6 种花生蛋白质用胃肠道蛋白酶水解后释放的含有少数氨基酸的寡肽连接到 SARS-CoV-2

M<sup>PRO</sup> (PDB 代码 6LU7) 上<sup>[32]</sup>, 结合评分低于-110 的寡肽被认为是高亲和力寡肽。通过蛋白所含高亲和寡肽的频率 (F) 来评估花生蛋白作为营养补充剂的能力:

$$F = \frac{N}{L} \quad (2)$$

F——出现频率;

N——蛋白链内高亲和寡肽的数量;

L——蛋白链的长度。

用 PyMol<sup>[33]</sup> (<https://www.lfd.uci.edu/~gohlke/pythonlibs/#pymol>) 处理受体和配体、LigPlot<sup>+</sup><sup>[34]</sup> (版本号: V.2.2) 来检测高亲和力寡肽与 SARS-CoV-2 M<sup>PRO</sup> 对接结果的氢键以及残基。

## 3 结果与讨论

### 3.1 模拟胃肠酶的水解

表1 花生中高亲和力寡肽与 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>结合的序列和频率

Table 1 Sequences and frequencies of high affinity oligopeptides binding to SARS-CoV-2M<sup>pro</sup> from *Arachis hypogaea*

| 蛋白名称     | 序列号        | 高亲和力寡肽序列号(1<长度<6 对接分数≤110)与 SARS-CoV-2M <sup>pro</sup> 对接得分   | 蛋白质中高亲和力寡肽的频率(F)/% |
|----------|------------|---|--------------------|
| Arah1    | AAL27476.1 | VSPL [-111.523], SSPY [-117.650], PCAQR [-143.334], ACESR [-112.694], CVY [-119.435], QPGDY [-128.691], EDW [-110.304], QQPR [-126.916], PEGR [-125.430], EETSR [-116.079], PSR [-116.166], IPSGF [-139.772], TPGQF [-134.176], PASSR [-125.042], DQSSY [-118.831], QGF [-114.320], VAVR [-112.526], EQQQR [-139.305], PAAH [-117.143], PVAIN [-122.303], VSAR [-113.592] | 3.36               |
| Arah2    | QGA89299.1 | QQW [-133.475], QGDR [-111.667], CQSQL [-142.264], PCEQH [-153.984], IQR [-120.270], EQDPY [-123.963], QDPY [-121.571], GPSPY [-118.383], GPSPR [-119.586], QQR [-119.007], QQIM [-117.762], APQR [-123.191]  | 6.67               |
| Arah3    | ACH91862.1 | ACQF [-118.295], AQR [-112.83], IETW [-123.446], IQQG [-151.437], QSQR [-123.087], PPR [-112.965], EQEF [-118.870], QEER [-114.249], SPR [-110.176], TPEF [-115.748], AQAF [-120.572], QVDDR [-116.381], QIVQN [-129.520], SPDIY [-124.560], SAEY [-116.795], SIYY [-123.972], QEGH [-114.539], VVPQN [-135.496], PSIAN [-120.237]  | 3.58               |
| Arah6    | AAM78596.1 | QQW [-133.475], QGDR [-111.667], CQSQL [-142.264], PCEQH [-153.984], IQR [-120.270], SPSPY [-128.771], QQIM [-117.762], APQR [-123.191]   | 4.73               |
| 伴花生球蛋白 A | AEL30377.1 | QAF [-114.579], VIW [-130.279], EGQIL [-113.516], TTDW [-125.035], GTIHH [-125.657], ETGY [-118.984], PCVM [-115.792], PPSL [-119.023], TSPR [-114.061], DPW [-120.048], PCCL [-113.562], PTF [-113.903]  | 4.00               |
| 伴花生球蛋白 B | AAU21493.1 | VIGPF [-127.993], TSACF [-133.369], ECQL [-110.334], PSY [-124.655], IAQGN [-120.195], DPSPR [-119.754], PEEEH [-119.724], QQDEY [-123.698], DQIVR [-122.070], VEGGF [-120.615], QPPR [-123.073], QDPY [-121.571], GQGR [-112.172], CSPTL [-110.910], PSR [-116.166], SIYY [-123.972], IQVVN [-121.119], EGQIL [-113.516], EGQIL [-113.516]                               | 2.87               |

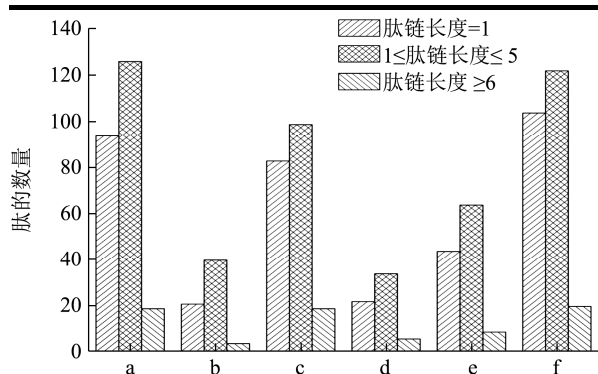


图2 花生蛋白质的计算机模拟水解

Fig.2 Computer simulation of hydrolysis of *Arachis hypogaea* protein

注: Arah1 (a)、Arah2 (b)、Arah3 (c)、Arah6 (d)、伴花生球蛋白 A (e)、伴花生球蛋白 B (f)。

三种胃肠酶(胃蛋白酶、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶)对花生中6种蛋白质进行水解(图2)。结果表明,

TDH 均在 34.97%~38.11%, 水解产物主要为寡肽(2<肽段长度≤5), 少数为多肽(肽段长度>5)。其中, 水解程度较高的是: 伴花生球蛋白 A (38.11%)、Arah1 (36.97%)、Arah3 (36.88%) 和伴花生球蛋白 B (36.22%)。上述 TDH 与 Luo 等<sup>[2]</sup>研究模拟植物蛋白水解的理论水解度相似。同时, Arah1 产生的寡肽(126)最多, 其次是伴花生球蛋白 B (122)、Arah3 (99)。

### 3.2 寡肽与 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 的结合能力

寡肽可以在蛋白水解或发酵过程中释放, 并通过影响消化、内分泌等系统在人类健康发挥重要作用, 对身体功能或状况产生影响<sup>[35]</sup>。二肽和三肽的寡聚体转运是耗能、饱和载体的运输过程, 二肽的摄入是由水离子携带, 肽的消化吸收作用也可通过简易扩散来进行, 使高浓度肽在体外运转产生重要作用<sup>[36]</sup>。人们普遍认为, 二肽和三肽在肠道中通过 PepT1 或 PepT2

特定的肽转运系统就很容易被吸收<sup>[37]</sup>,而四肽和五肽也可以通过细胞旁紧密连接途径转运<sup>[38]</sup>。因此对接 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 的寡肽,选用被胃脘蛋白酶酶解后肽链长度为 2~5 的短肽。

用 HPEPDOCK 将上述寡肽与 SARS-CoV-2M<sup>pro</sup> (PDB 代码 6LU7) 对接。结合分数 $\leq -110$  被认为是高亲和力肽,这里参考 Luo 等<sup>[2]</sup>在植物蛋白作为新冠肺炎患者营养补充剂的潜力中的研究,他们把结合分数 $\leq -100$  认为具有高亲和力。用 F 值(公式 2)来评价花生蛋白抑制 SARS-CoV-2M<sup>pro</sup> 的能力。结果显示,Arah2 的 F 值最大(6.67%),其次是 Arah6(4.73%)、伴花生球蛋白 A(4.00%)、Arah3(3.58%)、Arah1(3.35%),伴花生球蛋白 B(2.87%)。其中伴花生球蛋白 B 的 F 值最小(2.87%)。

表 2 花生蛋白与 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 结合的超高亲和力寡肽

Table 2 Ultra-highaffinity oligopeptides binding to the SARS-CoV-2-M<sup>pro</sup> from *Arachis hypogaea* protein

| 寡肽             | 蛋白来源          | 对接分数               |
|----------------|---------------|--------------------|
| PCAQR          | Arah1         | -143.33            |
| CQSQL<br>PCEQH | Arah2 和 Arah6 | -142.26<br>-153.98 |
| IQQGR          | Arah3         | -151.44            |

表 2 显示对接分数 $\leq -140$  的寡肽,他们被认为是超高亲和力寡肽。总计有 4 个寡肽达到此分数,一个(PCAQR)来自 Arah1,一个(IQQGR)来自 Arah3,CQSQL、PCEQH 都来自 Arah2 和 Arah6。结合分数最高的寡肽是 PCEQH(-153.98)来自 Arah2 和 Arah6,其次是 IQQGR(-151.44),来自 Arah3。

### 3.3 超高亲和力寡肽与 SARS-CoV-2M<sup>pro</sup> 的对接

根据以上的结果显示,对 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 具有超高亲和力的肽一共有四个(PCAQR、CQSQL、PCEQH、IQQGR)。SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 的对接图显示(2D 结构图由 LigPlot+软件制作,版本号: V.2.2)。

由图 3a 知, SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 与 PCAQR 形成了五对氢键。其中,在酶的一边形成氢键的氨基酸分别是 Asp153(两对)、Thr111、Gln110、Lys102。除此之外,还有 8 个游离的残基涉及到疏水接触。他们分别是 Asp295、Pro293、Ile249、Phe294、Ser158、Val104、Asn151、Thr292。类似的图 3b 可得, SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 与 CQSQL 形成了三对氢键,形成的氨基酸都是 Thr111。13 个残基涉及到疏水接触,分别是 Asn151、Cys156、Asp153、Lys102、Phe294、Ile249、Pro252、

Pro293(两个)、Thr292、Gln110、Leu253、Val297。图 3c 显示, SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 与 PCEQH 形成了 4 对氢键。和肽形成氢键的氨基酸分别是 Gln110、Thr292、Thr111、Asn151,具有疏水接触的残基分别是 Asp295、Phe294、Pro293、Ile249、Ile152、Ser158、Asp153,一共有 7 个。图 3d 显示 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 与 IQQGR 形成了两个氢键,分别是 Thr111 和 His246,有 12 个疏水残基,分别是 Glu240、Pro108、Gly109、Gln110、Pro293、Asn203、Val202、Ile200、Thr292、Asn151、Phe294、Ile249。

分子模拟对接越来越多地被研究人员接受和使用,尤其是在药物开发方面<sup>[39]</sup>。SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 在介导病毒复制和转录方面起关键作用,使之成为 SARS-CoV-2 药物设计和筛选的重要药物靶点。吴灿荣等<sup>[16]</sup>,对 SARS-CoV-2 基因编码的所有蛋白进行了系统分析,预测并构建可以通过同源建模的结构,基于靶点的虚拟配体筛选,建立常用抗病毒药物的数据库。Siti<sup>[40]</sup>等通过分子对接研究,评估在药用植物中发现的生物活性化合物作为潜在的 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 抑制剂。Luo 等<sup>[2]</sup>采用电子计算机方法模拟胃肠道酶对蛋白质的水解并产生大量活性多肽,然后评价产生的多肽与 SARS-CoV-2 刺激性蛋白受体结合域(RBD)的结合能力。Cristina 等<sup>[41]</sup>、Avinash 等<sup>[42]</sup>、Liu 等<sup>[43]</sup>通过不同的实验表明较高的模拟对接分数与体外实验结果具有良好的相关性,因此,理论上较高的对接分数可能会具有较强的生物活性。本研究发现,针对 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 有 PCEQH、IQQGR 两种肽的抑制效果很好(得分分别为-153.98、-151.44),理论上食用花生将会给新冠病毒潜在感染者和患者提供营养补充,并改善新型冠状病毒引起的肺炎症状。

## 4 总结

花生是目前理想的高蛋白食物来源,其蛋白质具有较高的营养价值,且有效利用率高。本文对花生蛋白的分类进行简要综述,并通过计算机模拟胃肠道蛋白酶对 6 种花生中所含的代表性蛋白(Ara h1、Ara h2、Ara h3、Ara h6、伴花生球蛋白 A 和伴花生球蛋白 B)进行水解,得到了大量的活性肽,然后,将活性肽与 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 进行对接,从而评估上述 6 种花生蛋白与 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 的结合能力。结果表明,花生蛋白 Arah2 的 F 值较高(0.0667),可以作为优质食物来源为新冠病毒潜在感染者和患者提供营养和能量。筛选的多肽(PCAQR、CQSQL、PCEQH、IQQGR 等)与 SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> 晶体结构的活性位点的结合效果较好,显示了花生蛋白对新冠病毒主蛋白酶具有

一定的抑制效果,可提取、提纯后作为喷雾冲洗鼻咽喉腔,减少上呼吸道病载量,有望对医护人员提供一定的保护。整篇文章的结果都是基于计算机虚拟筛选,

筛选出的多肽是否真的对 SARS-CoV-2 M<sup>PRO</sup>有效,还需要进一步验证。

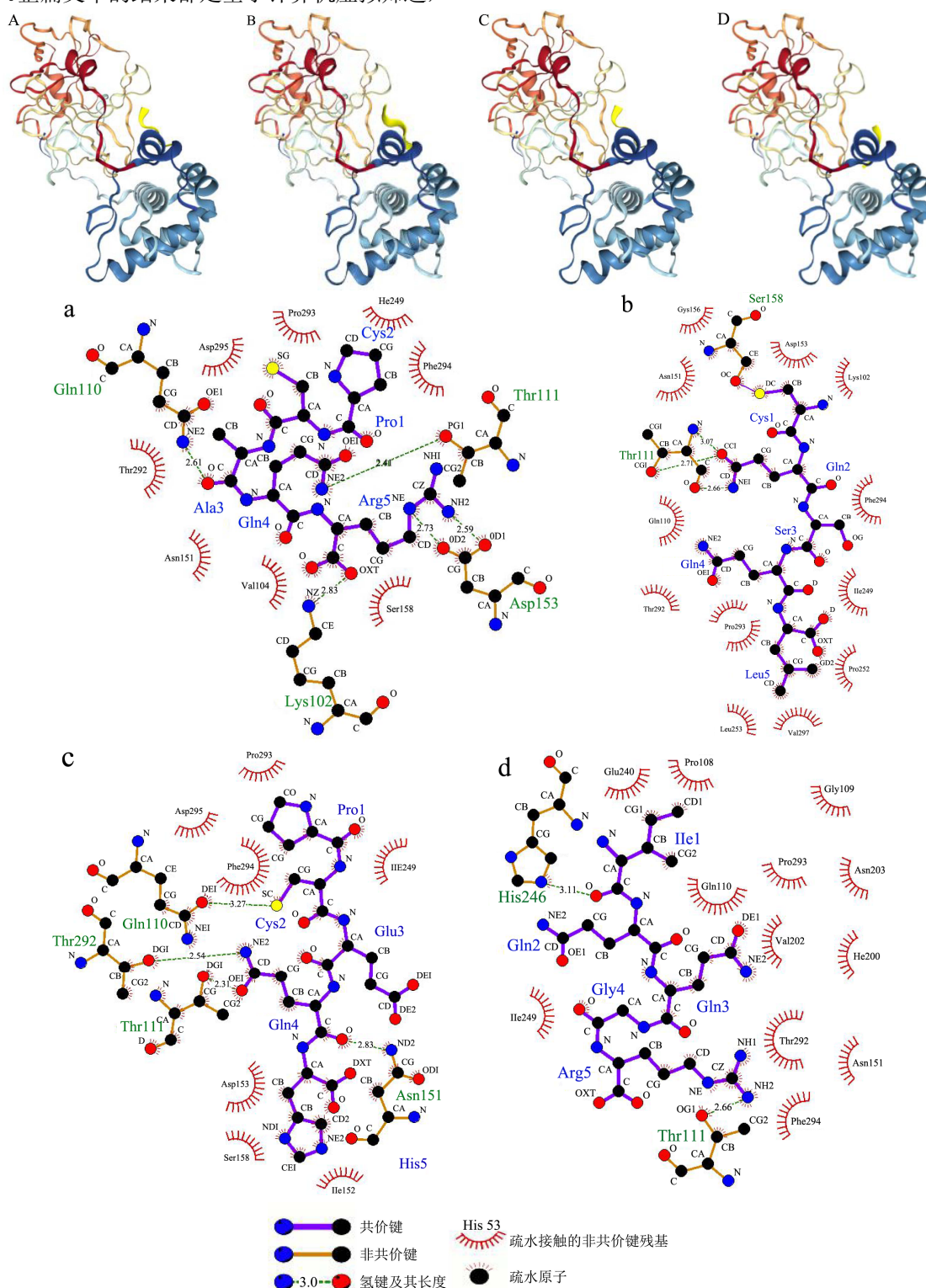


图3 低聚肽与 SARS-CoV-2 M<sup>PRO</sup>结合的三维图像和相互作用残基

Fig.3 The binding 3D image and interacting residues of oligopeptides with SARS-CoV-2-M<sup>PRO</sup>

注: PCAQR 和 SARS-CoV-2 M<sup>PRO</sup> (A, a), CQSQL 和 SARS-CoV-2 M<sup>PRO</sup> (B, b), PCEQH 和 SARS-CoV-2 M<sup>PRO</sup> (C, c), IQGR 和 SARS-CoV-2 M<sup>PRO</sup> (D, d)。

## 参考文献

- [1] 罗菁汉,吴成军,孙铁民.采用分子对接技术发现抗冠状病毒肺炎药物的研究[C.]/第十七届沈阳科学学术年会,中国辽宁沈阳,2020.8  
LUO Jinghan, WU Chengjun, SUN Tiemin. Research on the discovery of anti-coronavirus pneumonia drugs by molecular docking [C]. //17th Shenyang Science Annual Conference, Shenyang, Liaoning, China, 2020. 8
- [2] Luo Z, Su K, Zhang X. Potential of plant proteins digested in silico by gastrointestinal enzymes as nutritional supplement for COVID-19 patients [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2020, 75(4): 583-591
- [3] Spaccarotella C, Mazzitelli M, Migliarino S, et al. Therapy with RAS inhibitors during the COVID-19 pandemic [J]. *J Cardiovasc Med*, 2021, 22(5): 329-334
- [4] Rodriguez-morales A J, Macgregor K, Kanagarajah S, et al. Going global - travel and the 2019 novel coronavirus [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2020, 33: 101578
- [5] Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(5): 533-534
- [6] Johansson M A, Quandelacy T M, Kada S, et al. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(1): e2035057
- [7] Rasmussen A, Popescu S. SARS-CoV-2 transmission without symptoms [J]. *Science*, 2021, 371: 1206-1270.
- [8] Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of M(pro) from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors [J]. *Nature*, 2020, 582(7811): 289-293
- [9] Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors [J]. *Science*, 2020, 368: 409-412
- [10] Sampangi-ramaiah M, Vishwakarma R, Umashaanker R. Molecular docking analysis of selected natural products from plants for inhibition of SARS-CoV-2 main protease [J]. *Current Science*, 2020, 118: 1087-1092
- [11] Srinivasan M, Nithya Sai S, Alexander A, et al. Development of peanut separator and thruster [J]. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 2021, 1055(1): 012053
- [12] Burow M D, Selvaraj M G, Upadhyaya H, et al. Genomics of Peanut, a Major Source of Oil and Protein [M]. *Genomics of Tropical Crop Plants*, 2008: 421-440
- [13] 杜寅,王强,刘红芝,等.花生蛋白组分及其功能性质研究进展[J].食品科学,2012,33(1):285-289  
DU Yin, WANG Qiang, LIU Hongzhi, et al. Research progress on peanut proteins and their functional properties [J]. *Food Science*, 2012, 33(1): 285-289
- [14] 段淑芬.花生蛋白资源的开发与利用[J].花生科技,1985,3: 43-45  
DUAN Shufen. Development and utilization of peanut protein resources [J]. *Peanut Science and Technology*, 1985, 3: 43-45
- [15] 董新红,赵谋明,蒋跃明.花生蛋白改性的研究进展[J].中国粮油学报,2011,26(12):109-117  
DONG Xinhong, ZHAO Mouming, JIANG Yueming. Research progress of peanut protein modification [J]. *Journal of the Chinese Cereals and Oils Association*, 2011, 26(12): 109-117
- [16] Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(5): 766-788
- [17] Lim T K. *Arachis hypogaea* [M]. Springer Netherlands, 2012
- [18] 赵冠里.酶解与多糖接枝改性花生蛋白及其构效机理研究[D].广州:华南理工大学,2011  
ZHAO Guanli. Enzymatic or glycosylation modification of peanut proteins and its related structure-function mechanism [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2011
- [19] 杜寅,王强,刘红芝,等.不同品种花生蛋白主要组分及其亚基相对含量分析[J].食品科学,2013,34(9):42-46  
DU Yin, WANG Qiang, LIU Hongzhi, et al. Major protein fractions and subunit contents in peanut from different cultivars [J]. *Food Science*, 2013, 34(9): 42-46
- [20] Krishna T G, Pawar S E, Mitra R. Variation and inheritance of the arachin polypeptides of groundnut (*Arachis hypogaea* L.) [J]. *Tag Theoretical and Applied Genetics Theoretische und Angewandte Genetik*, 1986, 73(1): 82-87
- [21] M B J, R L A. Isolation and characterization of a peanut maturity-associated protein [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48(8): 3275-3279
- [22] Mouécoucou J, Villaume C, Sanchez C, et al. Effects of gum Arabic, low methoxy pectin and xylan on *in vitro* digestibility of peanut protein [J]. *Food Research International*, 2004, 37(8): 777-783
- [23] 杨晓泉,陈中,赵谋民.花生蛋白的分离及部分性质研究[J].中国粮油学报,2001,5:25-28  
YANG Xiaoquan, CHEN Zhong, ZHAO Moumin.

- Separation and partial properties of peanut protein [J]. Journal of the Chinese Cereals and Oils Association, 2001, 5: 25-28
- [24] Yamada T, Aibara S, Morita Y. Isolation and some properties of arachin subunits [J]. Agricultural and Biological Chemistry, 2014, 43(12): 2563-2568
- [25] O H Lowry, N J Rosebrough, A L Farr, et al. Protein measurement with the Folin Phenol reagent [J]. The Journal of Biological Chemistry, 1951, 193(1):256-275
- [26] 何轩辉.超高压对花生分离蛋白凝胶特性的影响及其机理研究[D].北京:中国农业科学院,2013
- HE Xuanhui. Study on the effects of ultra-high pressure on the gelation properties of peanut protein isolates and its mechanism [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2013
- [27] Morita T Y S A Y. Accumulation pattern of arachin and its subunits in maturation of groundnut seeds [J]. Plant and cell physiology, 1980, 21(7): 192-204
- [28] Gavage M, Van Vlierberghe K, Van Poucke C, et al. High-resolution mass spectrometry-based selection of peanut peptide biomarkers considering food processing and market type variation [J]. Food Chem, 2020, 304: 125428
- [29] Minkiewicz P, Iwaniak A, Darewicz M. BIOPEP-UWM database of bioactive peptides: current opportunities [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5978
- [30] Ratnaparkhe M B, Lee T H, Tan X, et al., Comparative and Evolutionary Analysis of Major Peanut Allergen Gene Families [J]. Genome Biol Evol, 2014, 6(9): 2468-2488.
- [31] Yao Y, Luo Z, Zhang X. In silico evaluation of marine fish proteins as nutritional supplements for COVID-19 patients [J]. Food Funct, 2020, 11(6): 5565-5572
- [32] Zhou P, Jin B, Li H, et al. Hpepdock: a web server for blind peptide-protein docking based on a hierarchical algorithm [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(W1): W443-W50
- [33] Delano W L. The PyMol molecular graphics system [J]. Proteins, 2002, 30: 442-454
- [34] Laskowski R A, Swindells M B. LigPlot<sup>+</sup>: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery [J]. J Chem Inf Model, 2011, 51(10): 2778-2786
- [35] Bhat Z F, Kumar S, Bhat H F. Bioactive peptides of animal origin: a review [J]. Journal of Food Science and Technology, 2015, 52(9): 5377-5392
- [36] 王广宇.寡肽消化吸收研究进展[J].粮食流通技术,2018, 19:45-46
- WANG Guangyu. Progress in digestible absorption of oligopeptides [J]. Grain Circulation Technology, 2018, 19: 45-46
- [37] Vermeirssen V, Van Camp J, Verstraete W. Bioavailability of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides [J]. Br J Nutr, 2004, 92(3): 357-366
- [38] Hong S M, Tanaka M, Koyanagi R, et al. Structural design of oligopeptides for intestinal transport model [J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(10): 2072-2079
- [39] Xue L, Yin R, Howell K, et al. Activity and bioavailability of food protein-derived angiotensin-I-converting enzyme-inhibitory peptides [J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2021, 20(2): 1150-1187
- [40] Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, et al. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study [J]. Preprints, 2020: 2020030226
- [41] Theoduloz C, Alzate-morales J H, Jimenez-aspee F, et al. Inhibition of key enzymes in the inflammatory pathway by hybrid molecules of terpenes and synthetic drugs: *in vitro* and *in silico* studies [J]. Molecules, 2019, 93(3): 290-299
- [42] Kumar A, Revathi R, Sriram D, et al. Targeting HIV-TB coinfection by developing novel piperidinubstituted imines: design, synthesis, *in vitro* and *in silico* studies [J]. Archiv der Pharmazie, 2019, 352(6): e1800358
- [43] Liu X, Wichapong K, Lamers S, et al. Autocitrullination of PAD4 does not alter its enzymatic activity: *in vitro* and *in silico* studies [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2021, 134: 105938