

计算机辅助 药物设计导论

An Introduction to
Computer-Aided Drug Design

第二版

2nd Edition

付 伟 叶德泳 编著



化学工业出版社

计算机辅助 药物设计导论

An Introduction to
Computer-Aided Drug Design

第二版

2nd Edition

付伟 叶德泳 编著



化学工业出版社

· 北京 ·

ISBN 7-122-01000-0

定价：38.00元

为了适应不同学科、不同层次的读者需要,本书深入浅出地介绍了计算机辅助药物设计的入门知识,包括药物作用的基本理论、药物设计的基本概念与方法、计算机辅助药物设计的化学信息学和生物信息学系统、理论计算基础、计算机辅助药物设计的主要策略方法和技术,重点讲解计算机辅助药物设计的意义、作用和基本研究方法,选用一些典型的成功案例,并介绍最新的国内外研究成果,反映学科发展。同时介绍了一些常用软件,提供化学和生物信息学资源,使本书兼具理论性和实用性。各章列出了参考文献和选读文献,供读者深入钻研之需。书末附有专业名词、软件名和药物名索引,便于读者参考学习。

本书可作为综合性大学和医药院校本科生与研究生的教学用书,也可供有关科研人员参考。

计算机辅助药物设计
An Introduction to
Computer-Aided Drug Design

第二版

付伟 叶德泳 著

付伟 叶德泳 著

图书在版编目(CIP)数据

计算机辅助药物设计导论/付伟,叶德泳编著.—2版.
北京:化学工业出版社,2017.7
ISBN 978-7-122-29565-1

I. ①计… II. ①付…②叶… III. ①药物-计算机辅助
设计 IV. ①R914.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第088861号

责任编辑:宋林青
责任校对:王素芹

文字编辑:向东
装帧设计:关飞



出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)
印刷:北京云浩印刷有限责任公司
装订:三河市瞰发装订厂
787mm×1092mm 1/16 印张17 $\frac{3}{4}$ 彩插8 字数435千字 2017年9月北京第2版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:58.00元

版权所有 违者必究

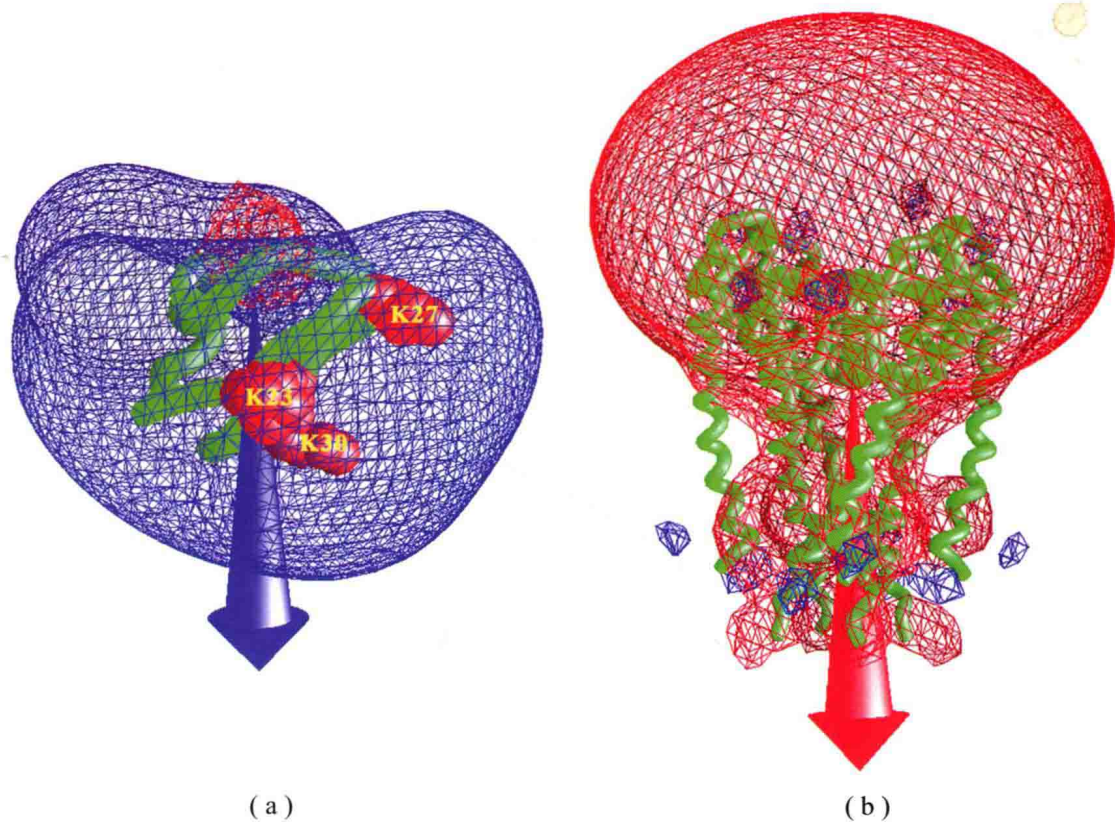


图 3-4 神经毒素 maurotoxin (a) 和钾离子通道 kv1.2 (b) 的静电势图 (P100)
 图中红色代表一个电子具有静电势能为 $-2.5kT$ 的等势面，蓝色代表静电势能为 $+2.5kT$ 的等势面

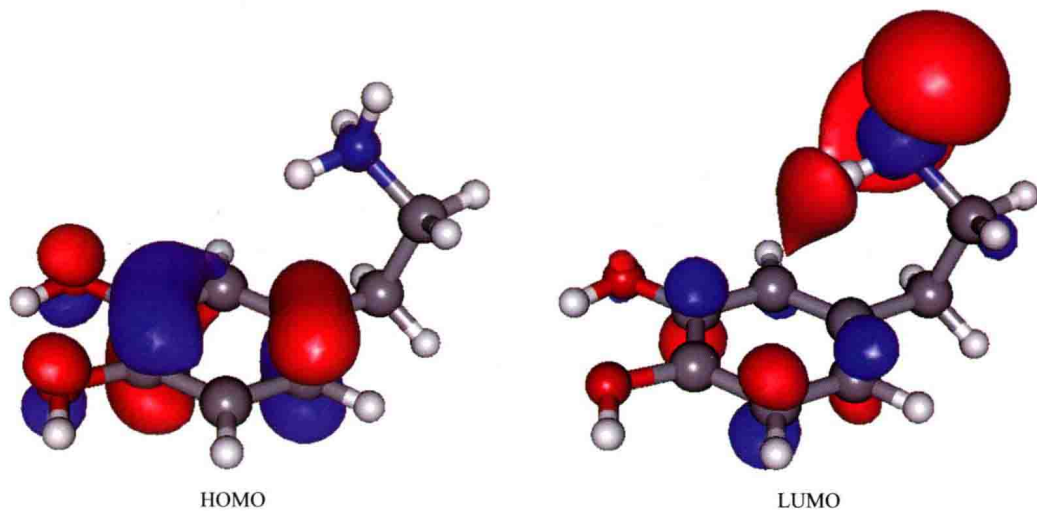


图 3-5 5-羟色胺分子的 HOMO 和 LUMO 电子密度图 (P101)

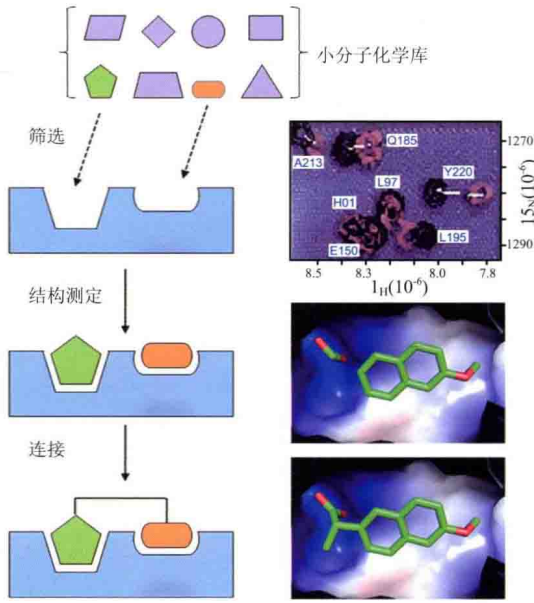


图 5-14 SAR by NMR法产生配体的例子 (P158)

- 第1步: 作基于NMR的小分子库筛选 (左上图), 右上图显示出¹⁵N标记受体与一个含有双芳香基的配体作用的 2D HSQC 谱图;
- 第2步: 如两个配体 (在左中图中分别以五边形和一椭圆表示) 可与受体结合, 测定出此三元复合物的结构 (右中图);
- 第3步: 根据结构信息的提示, 合成出连接的化合物 (左下图), 于是得到一作用于受体的新药 (与受体的作用模型见右下图)

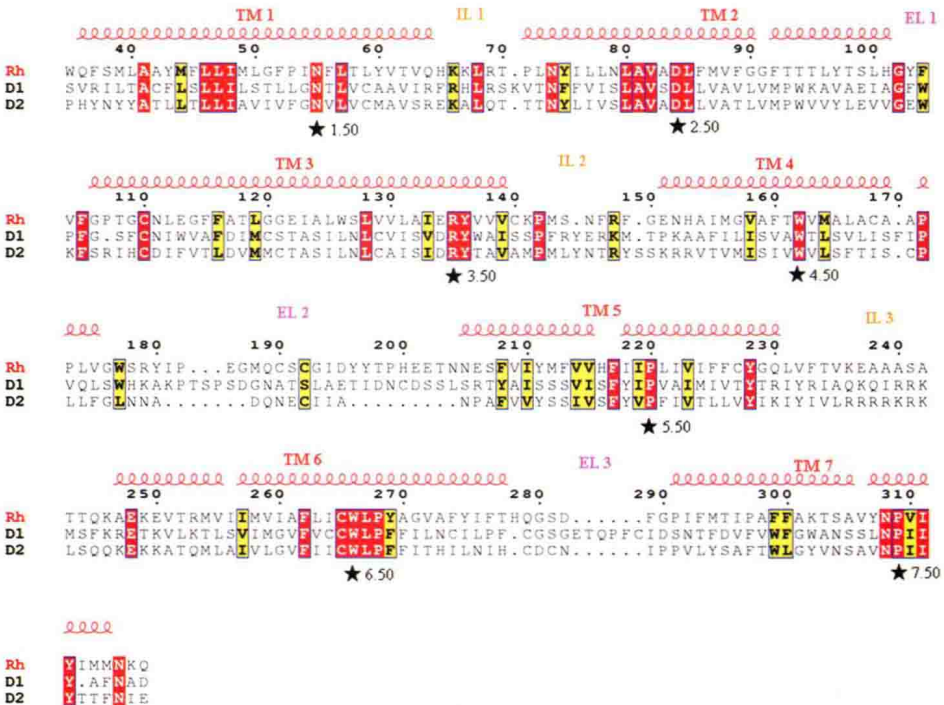


图 5-17 人源多巴胺亚型 D₁R、D₂R 受体与牛视紫红受体多重序列联配 (P161)

图中红色高亮的氨基酸为保守结构域, 黄色为序列相似的残基

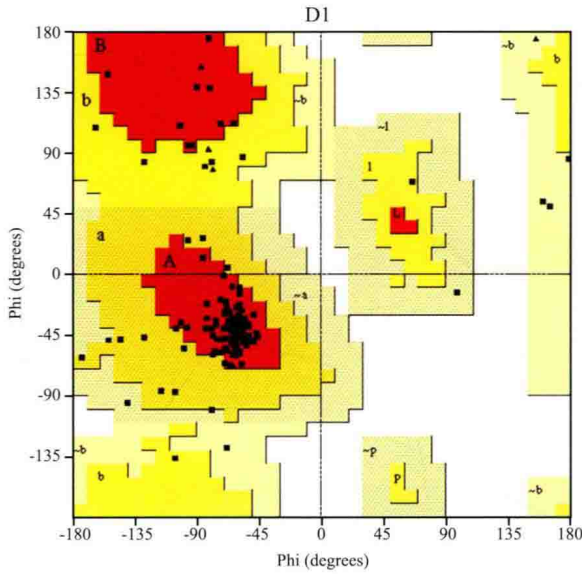


图 5-19

模建的多巴胺D₁R受体的拉氏图 (P163)

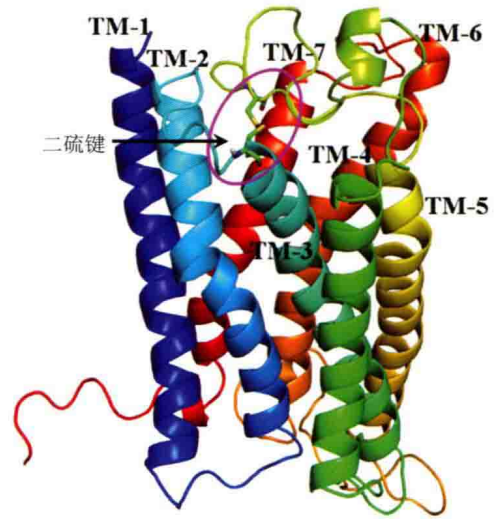
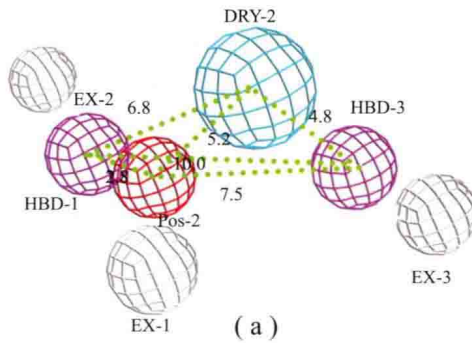
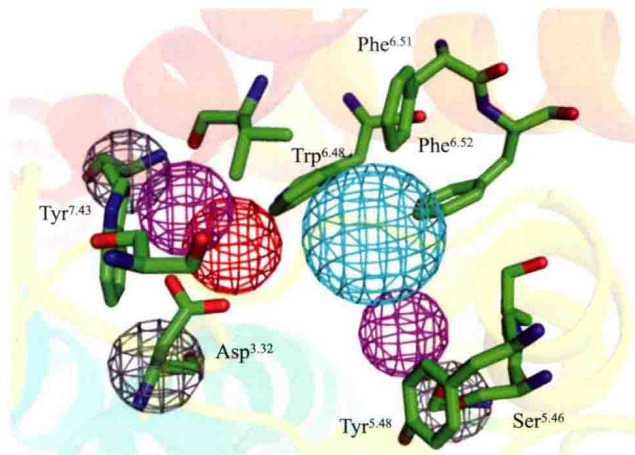


图 5-20

模建的多巴胺D₁R受体的三维结构 (P163)



(a)



(b)

图 5-25 多巴胺D₁R受体药效团模型(a)

和多巴胺D₁受体药效团模型置于多巴胺D₁R受体三维结构口袋中(b) (P167)

受体中关键相互作用残基以棍状(stick)模型显示

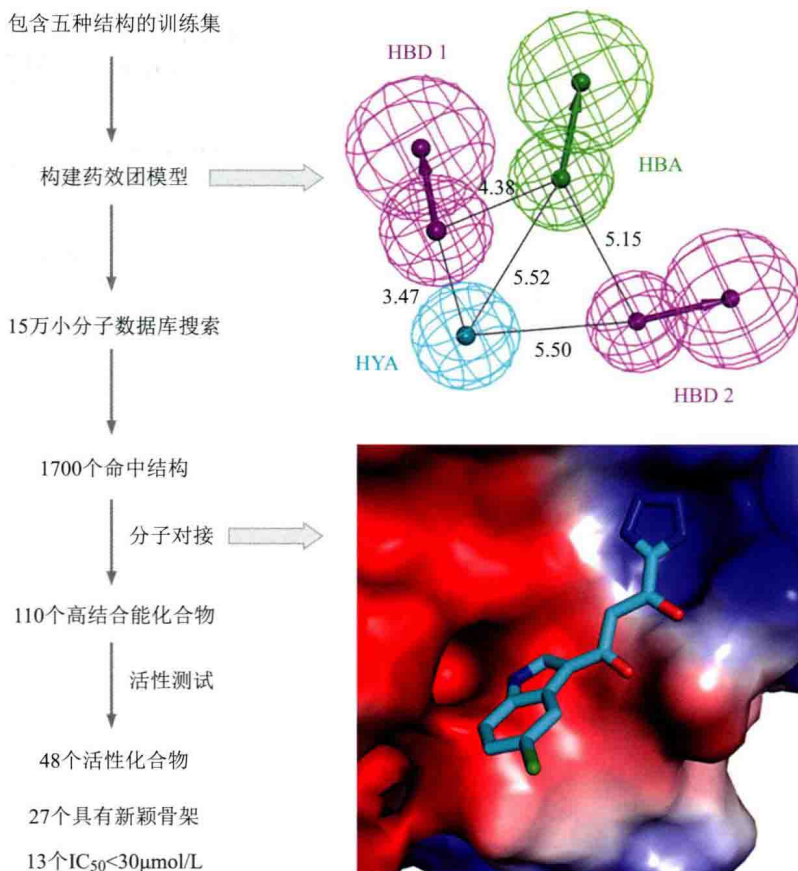


图 5-26 基于配体药效团模型发现HIV-1整合酶抑制剂新先导化合物流程 (P167)

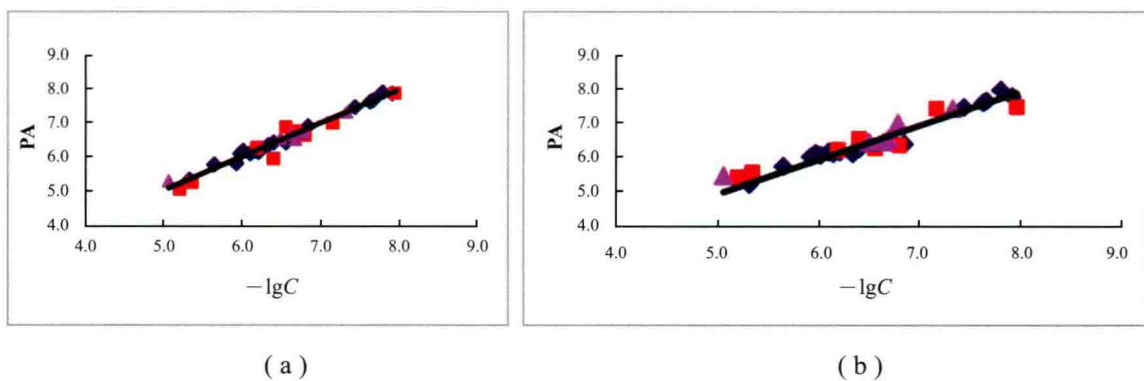


图 5-31 CoMFA 模型 (a) 和 CoMSIA 模型 (b) 对化合物的预测活性 (PA) 与实验测定值 ($-\lg C$) 的相关性 (P176)

◆ 训练集中的化合物 (相关性依次为 $r^2=0.9892$ 和 0.9589) ; ■ 测试集中的化合物 (相关性依次为 $r^2=0.9432$ 和 0.8910) ; ▲ 新合成的化合物 (相关性依次为 $r^2=0.9798$ 和 0.9090)

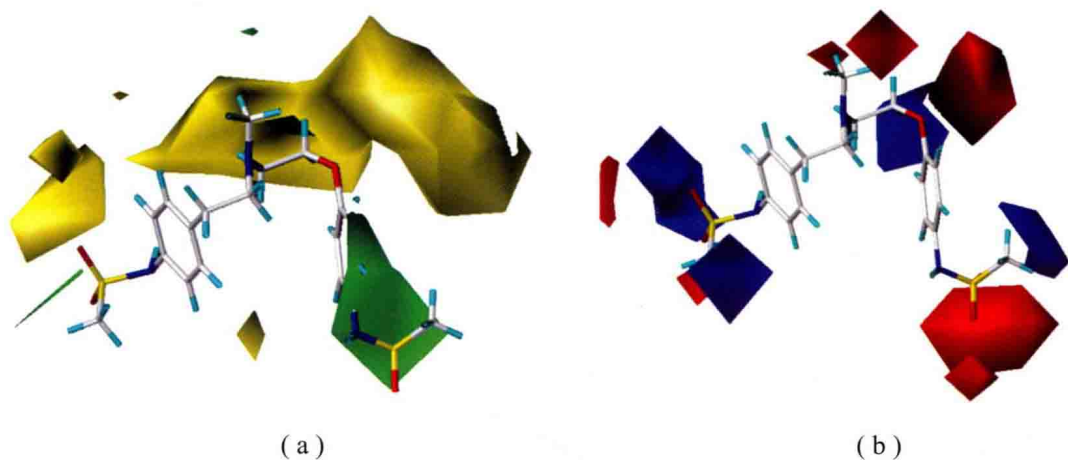


图 5-32 CoMFA 模型显示的分子周围力场分布图 (P176)

图中的分子为 dofetilide。

- (a) 立体场分布，绿色图块表示在该处增大取代基的体积对提高化合物的活性有利，而黄色则相反；
- (b) 静电场分布，蓝色图块表示在该处吸电子基团的取代基对提高化合物的活性有利，而红色则说明供电子基团的取代基对提高化合物的活性有利

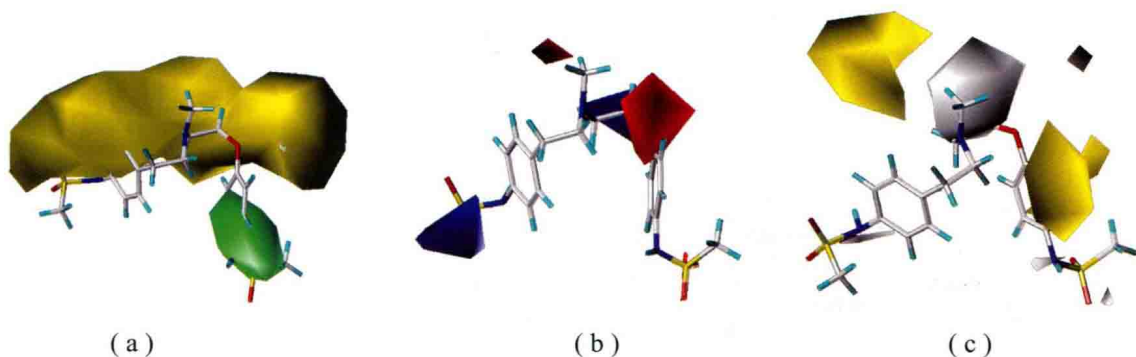
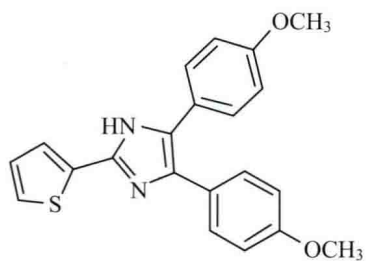


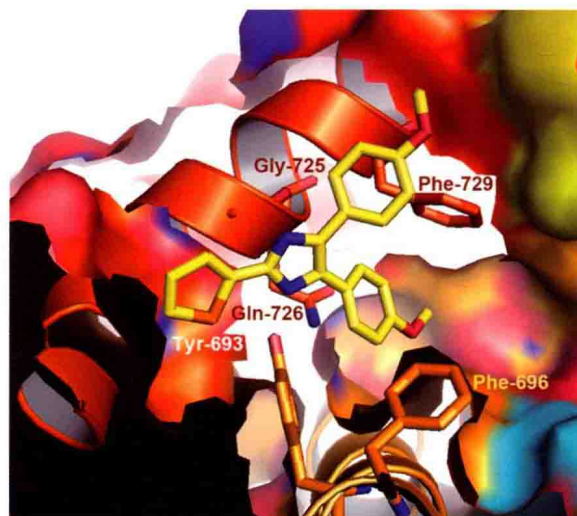
图 5-33 CoMSIA 模型显示的分子周围力场分布图 (P176)

图中的分子为 dofetilide。

- (a) 立体场分布，绿色图块表示在该处增大取代基的体积对提高化合物的活性有利，而黄色则相反；
- (b) 静电场分布，蓝色图块表示在该处吸电子基团的取代基对提高化合物的活性有利，而红色则说明供电子基团的取代基对提高化合物的活性有利；
- (c) 疏水场分布，灰色图块表示在该处亲水性的取代基对提高化合物的活性有利，而黄色图块则表示在该处疏水性的取代基对提高化合物的活性有利

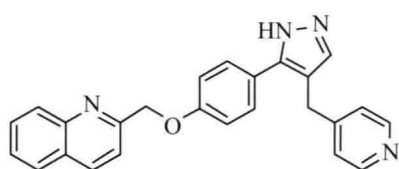


triarylimidazoles
苗头化合物三芳基咪唑

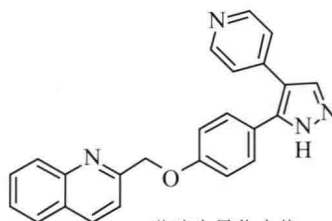


PDB: 3HQW

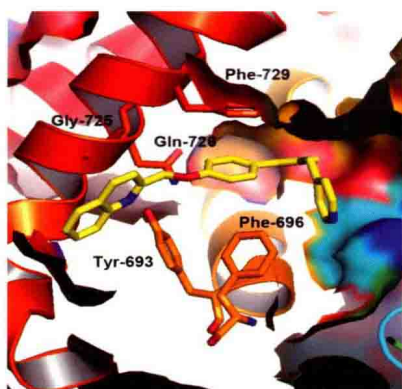
图 6-4 三芳基咪唑/PDE-10A 晶体复合物结构 (P206)



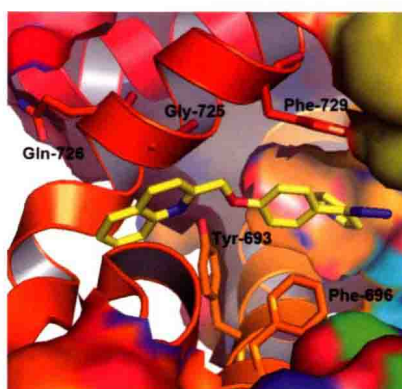
新苗头化合物



吡啶先导化合物



PDB Code: 3HQY LE=0.37
PDE10: 11.5 nmol/L M=392
PDEs > 1 μmol/L ClgP=4



PDB Code: 3HQZ LE=0.45
PDE10: 0.42 nmol/L M=378
PDEs > 1 μmol/L ClgP=3.9

图 6-5 新苗头化合物与吡啶先导化合物的PDE-10A 晶体复合物结构 (P206)

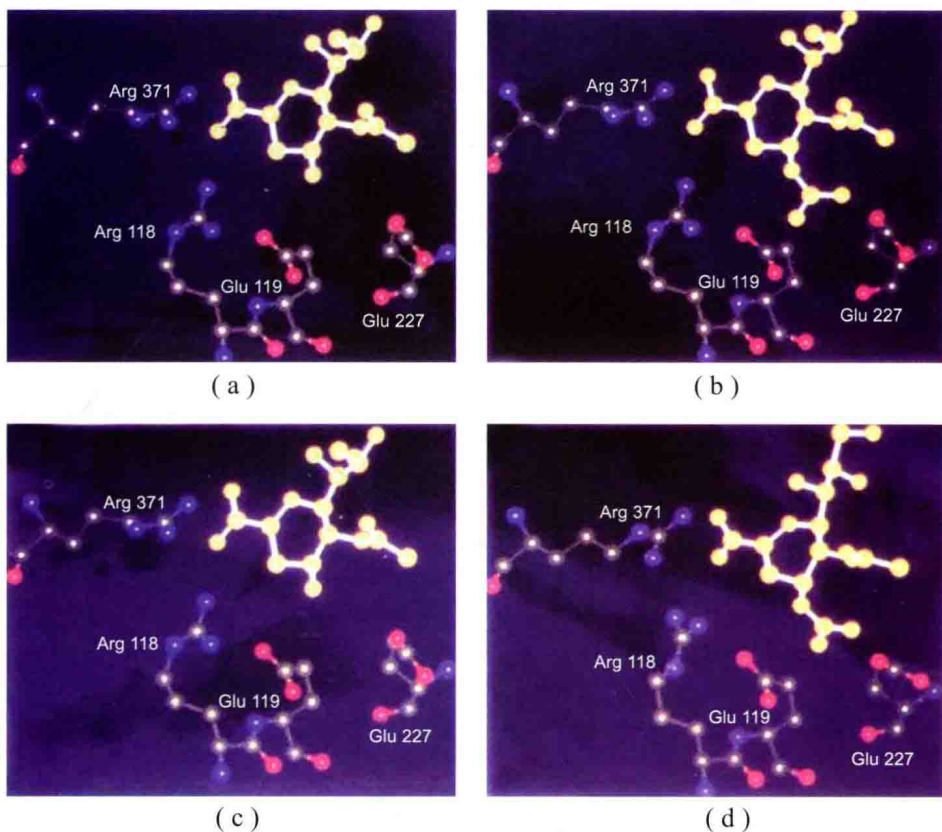


图 7-3 流感病毒唾液酸酶与2种抑制剂相互作用的预测图与实测图 (P220)

(a) 唾液酸酶受点中的重要氨基酸片段与4-氨基-Neu5Ac2en的预测相互作用位点图;
 (b) 受点中氨基酸片段与4-胍基-Neu5Ac2en的预测相互作用位点图;
 (c) 抑制剂4-氨基-Neu5Ac2en与流感病毒A/Tokyo/3/67唾液酶的相互作用位点图;
 (d) 抑制剂4-胍基-Neu5Ac2en与流感病毒A/Tokyo/3/67唾液酶的相互作用位点图

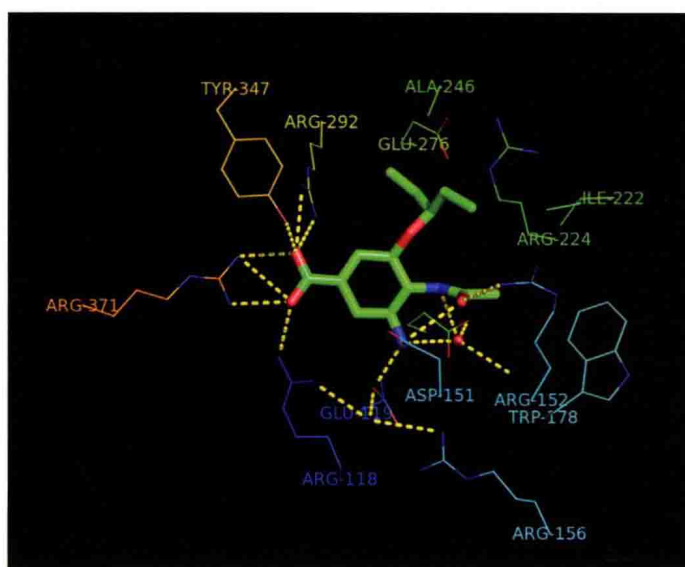
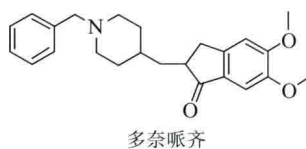
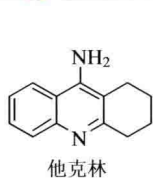
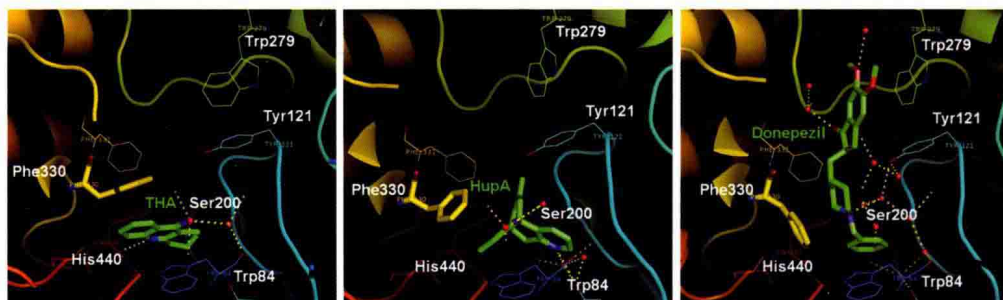


图 7-6 GS 4071 (4h) 与流感病毒唾液酸酶复合物的晶体结构 (P222)



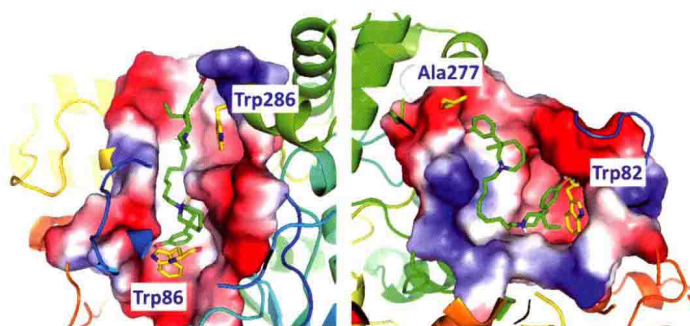
(a) 闭口构象 (1ACJ)

(b) 半开构象 (1VOT)

(c) 开口构象 (1EVE)

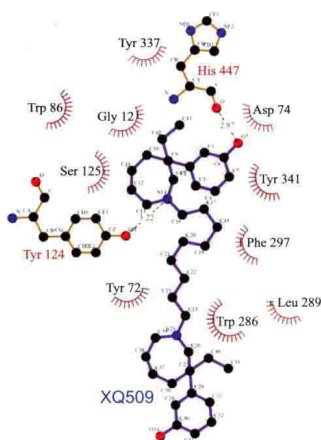
图 7-8 晶体复合物中 AChE 抑制剂药物与 TcAChE 活性位点的相互作用 (P223)

酶构象: (a) 他克林(闭口); (b) 石杉碱甲(半开); (c) 多奈哌齐(开口);
绿色棒状模型: AChE 抑制剂药物; 黄色棒状模型: 柔性残基 Phe330

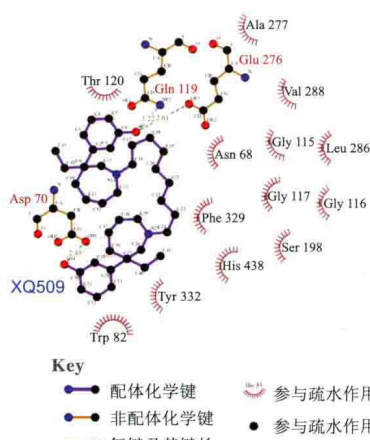


(a)

(b)



(c)



(d)

Key

- 配体化学键
- 非配体化学键
- 氢键及其键长
- 参与疏水作用的非配体残基
- 参与疏水作用的相应原子

图 7-11 XQ509 与 mAChE [(a), (c)] 和 hAChE [(b), (d)] 的结合模式图 (P229)

结合模式 [(a), (b)] 用 PyMOL 展示: XQ509—绿色棒状模型; 酶关键残基—黄色棒状模型;
活性位点其他残基用表面静电势表示; 相互作用 [(c), (d)] 用 LigPlot 展示

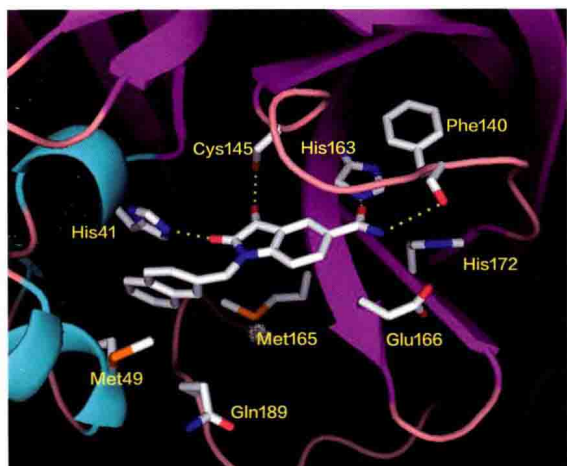


图 7-14 *N*-萘甲基靛红-5-甲酰胺与 SARS-CoV 3CL 蛋白酶对接示意图 (P231)

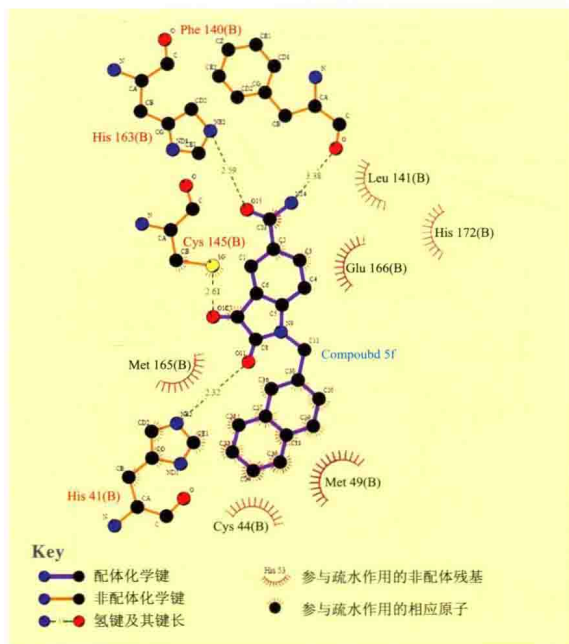


图 7-15 LIGPLOT 给出的抑制剂分子与蛋白作用示意图 (P231)

5-甲酰胺靛红(化合物4f)分子中靛红环的2位羰基氧与 Cys 145 的硫形成氢键, 3位羰基氧与 His 41 的 N 形成氢键, 萘甲基进入 Met 49 和 Met 165 组成的疏水口袋中, 5位的甲酰胺占据 P1 识别位点, 与 His 163 的咪唑环和 Phe 140 的主链氧形成氢键

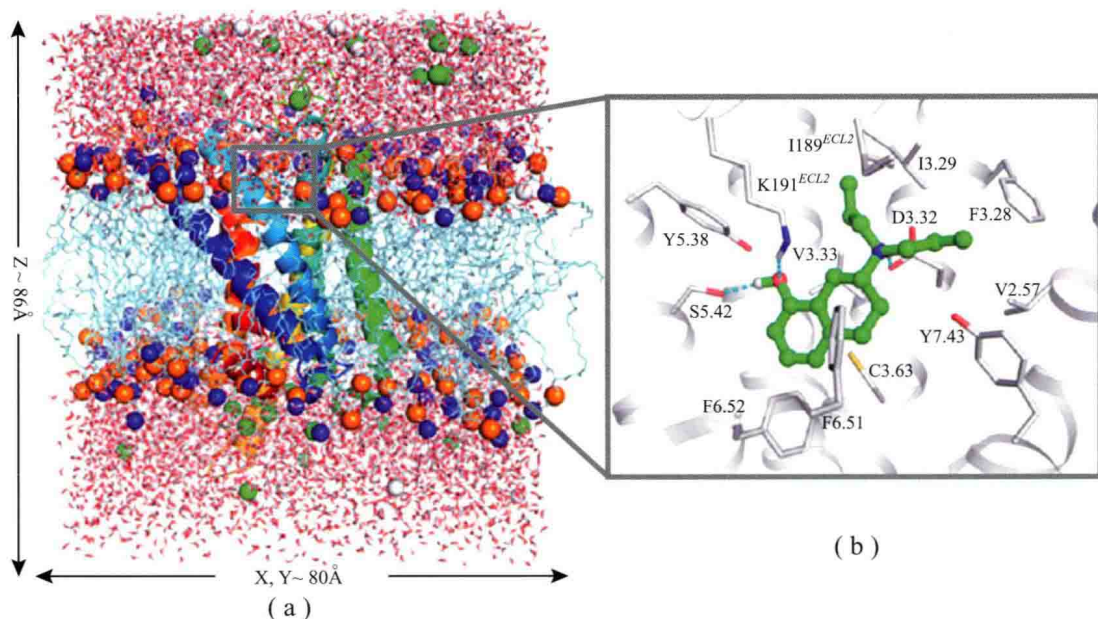


图 7-19 R-8-OH-DPAT/5-HT_{1A}R 复合物插入含水 POPC 磷脂双分子层构成的分子动力学模拟体系, 上下为磷脂双分子层, 中间为 5HT_{1A}R 蛋白结构(a); R-8-OH-DPAT 分子和 5-HT_{1A}R 结合模式(b) (P234)

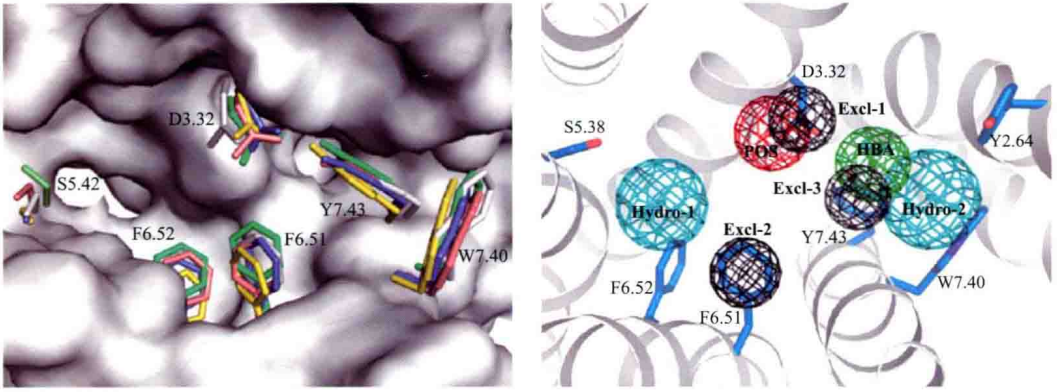


图 7-20 动力学模拟过程中 5 个典型的 5-HT_{1A}R 构象重叠结果 (a)，关键残基用棍棒模型显示；根据动力学模拟结果建立的 5-HT_{1A}R 激动剂动态药效团模型 (b)，共包含 7 个基本单元：蓝色—疏水；红色—正电性；绿色—氢键受体；黑色—排除体积 (P234)

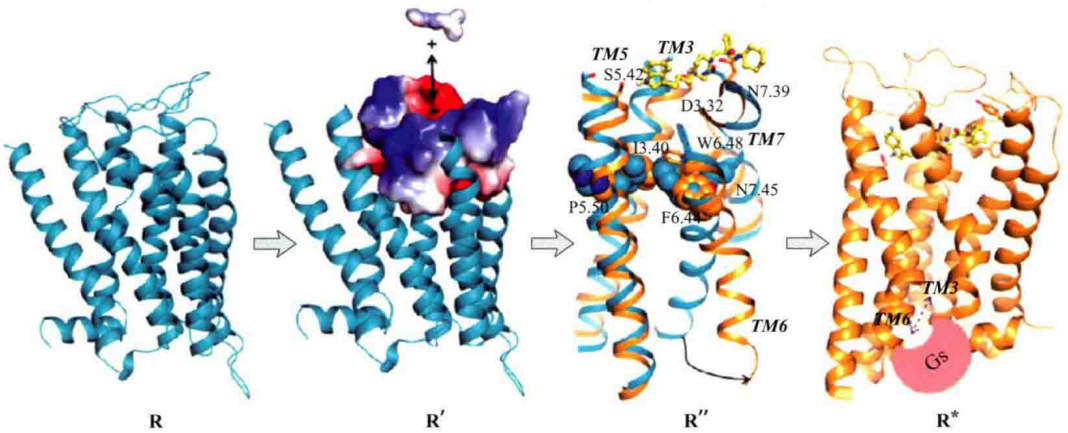


图 7-22 FW01 激活 5-HT_{1A}R 的分子机制示意图 (P235)

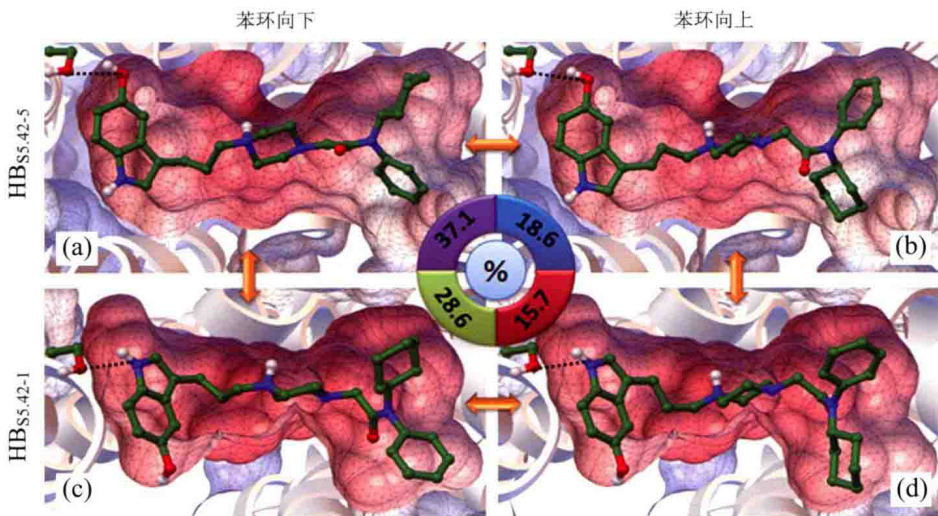


图 7-24 FW01 分子的结构特征和其与 5-HT_{1A}R 活性口袋时四种典型的结合构象 (P235)
(a) HB_{S5.42-5}-苯环向下；(b) HB_{S5.42-5}-苯环向上；(c) HB_{S5.42-1}-苯环向下；(d) HB_{S5.42-1}-苯环向上

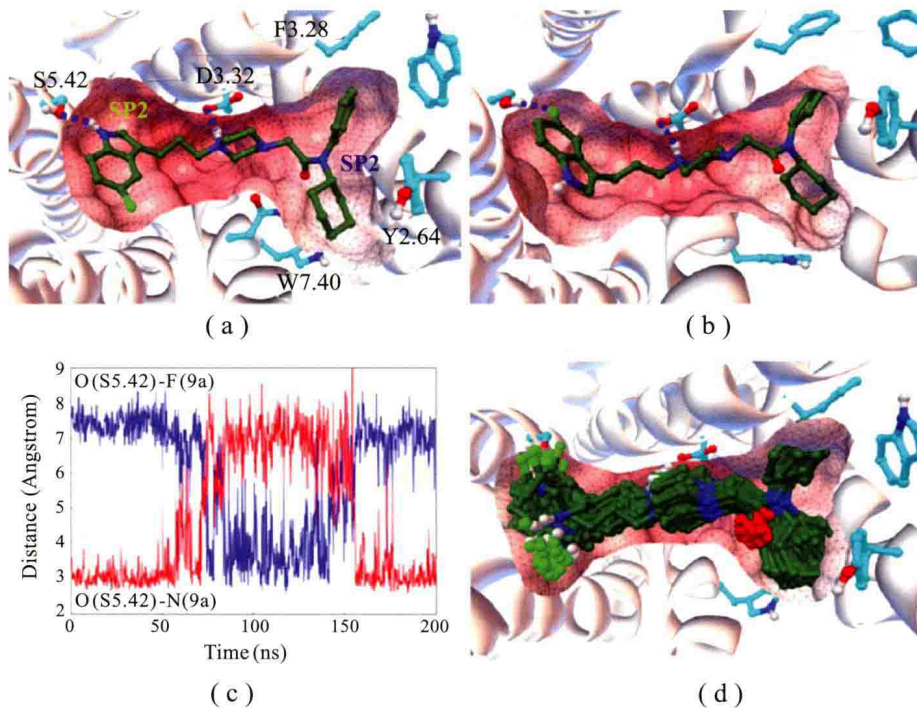


图 7-25 FW01分子头端在受体活性口袋内的翻转现象 (P236)

(a) HB_{S5.42-1} 结合模式; (b) HB_{S5.42-5} 结合模式;
 (c) 动力学模拟过程中O-F和O-N之间的距离信息; (d) 模拟过程前150ns 激动剂的构象叠合图

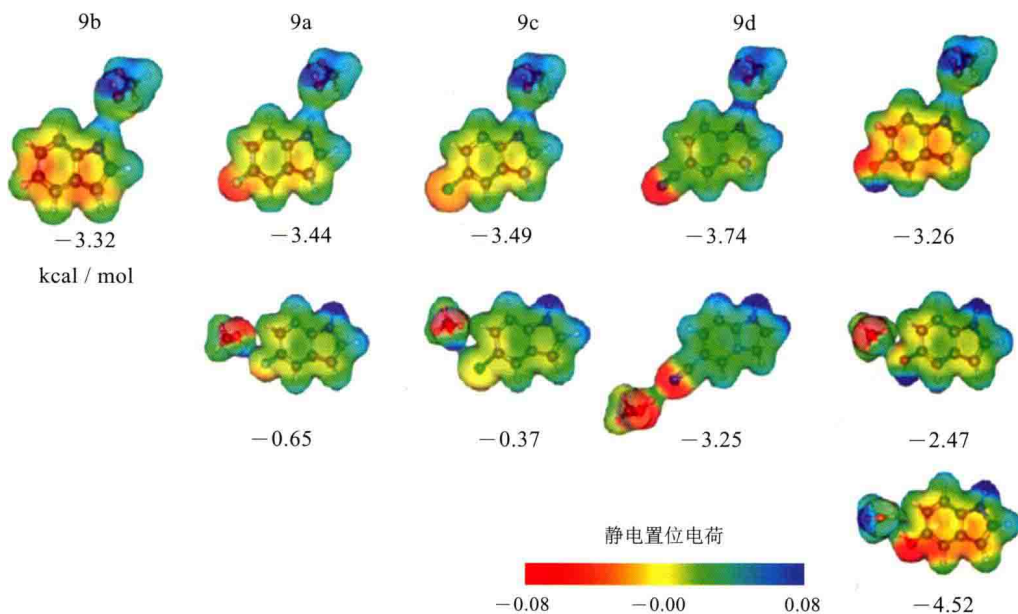


图 7-26 第一性原则计算FW01分子衍生物头端基团与受体 S5.42 形成氢键的能量 (P237)

第一行显示衍生物产生 HB_{S5.42-1} 的头端基团表面静电势和能量, 第二行和第三行
 显示衍生物产生 HB_{S5.42-5} 的头端基团表面静电势和能量

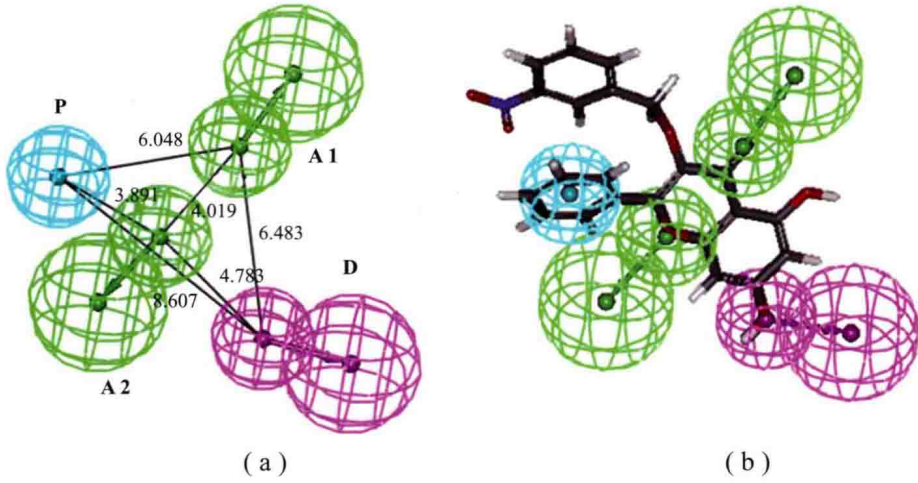


图 7-29 通过 Discovery Studio 的 HipHop 模块产生的药效团模型 Hypo1 (P241)

图中浅蓝色表示疏水特征, 绿色表示氢键受体, 而红色则表示氢键供体;

(a) 图表示各药效点在空间上的立体排布, (b) 图表示活性化合物构象与药效团模型 Hypo1 的拟合图

(Liu M M, *et al.* Eur J Med Chem, 2012, 52: 33-43.)

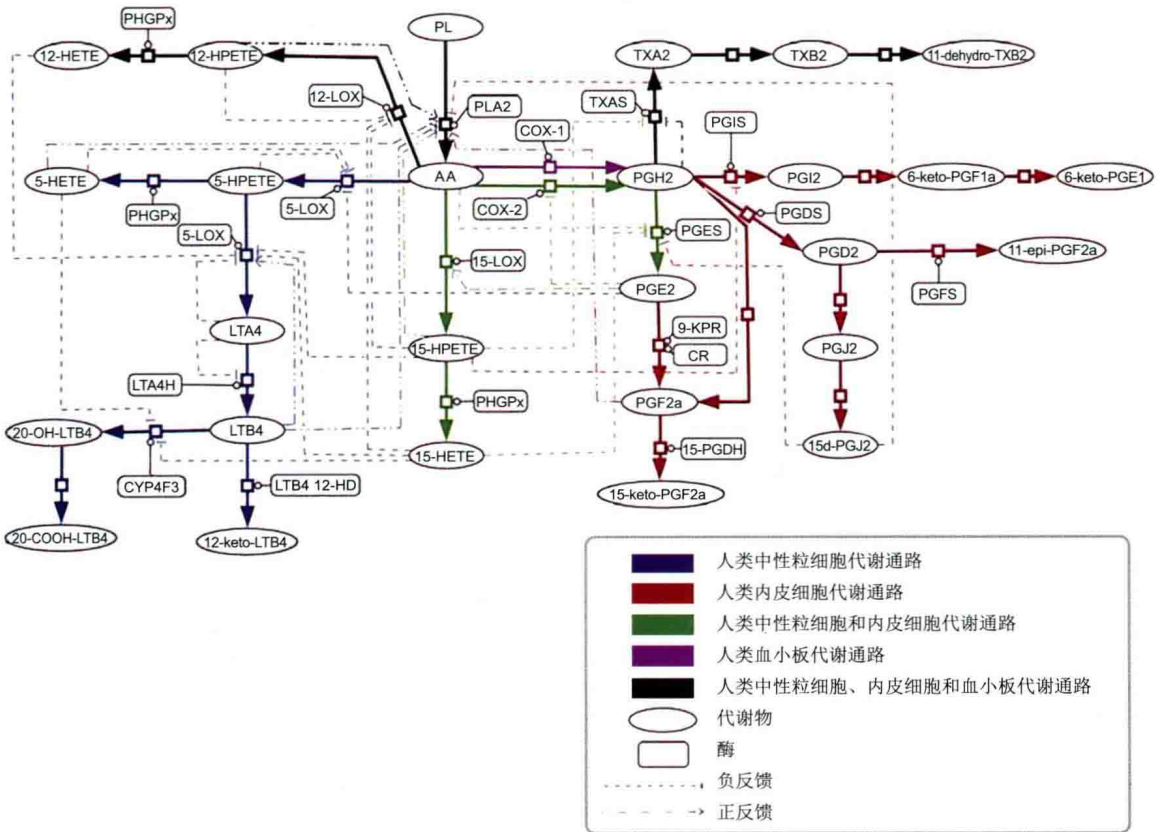


图 7-30 在人类中性粒细胞(PMN)、内皮细胞(EC)、血小板(PLT)细胞中的花生四烯酸代谢网络 (P242)

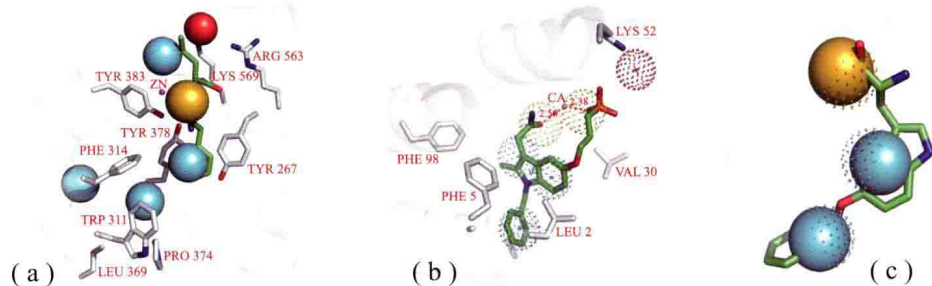


图 7-33 LTA4H-h 和 hnps-PLA2 的药效团和抑制剂 (P244)

实心球代表 LTA4H-h 的药效团单元, 点球代表 hnps-PLA2 的药效团单元, 青色球代表疏水中心, 红球代表氢键受体中心, 黄球代表与金属的配位。为了更清楚地说明金属和其他原子的相互作用, 金属的半径没有按实际的比例显示。(a) LTA4H-h 的药效团、抑制剂(bestain)显示在其中; (b) hnps-PLA2 的药效团、抑制剂(indole8)显示在其中; (c) LTA4H-h 和 hnps-PLA2 的公共药效团, 图中显示的为化合物4

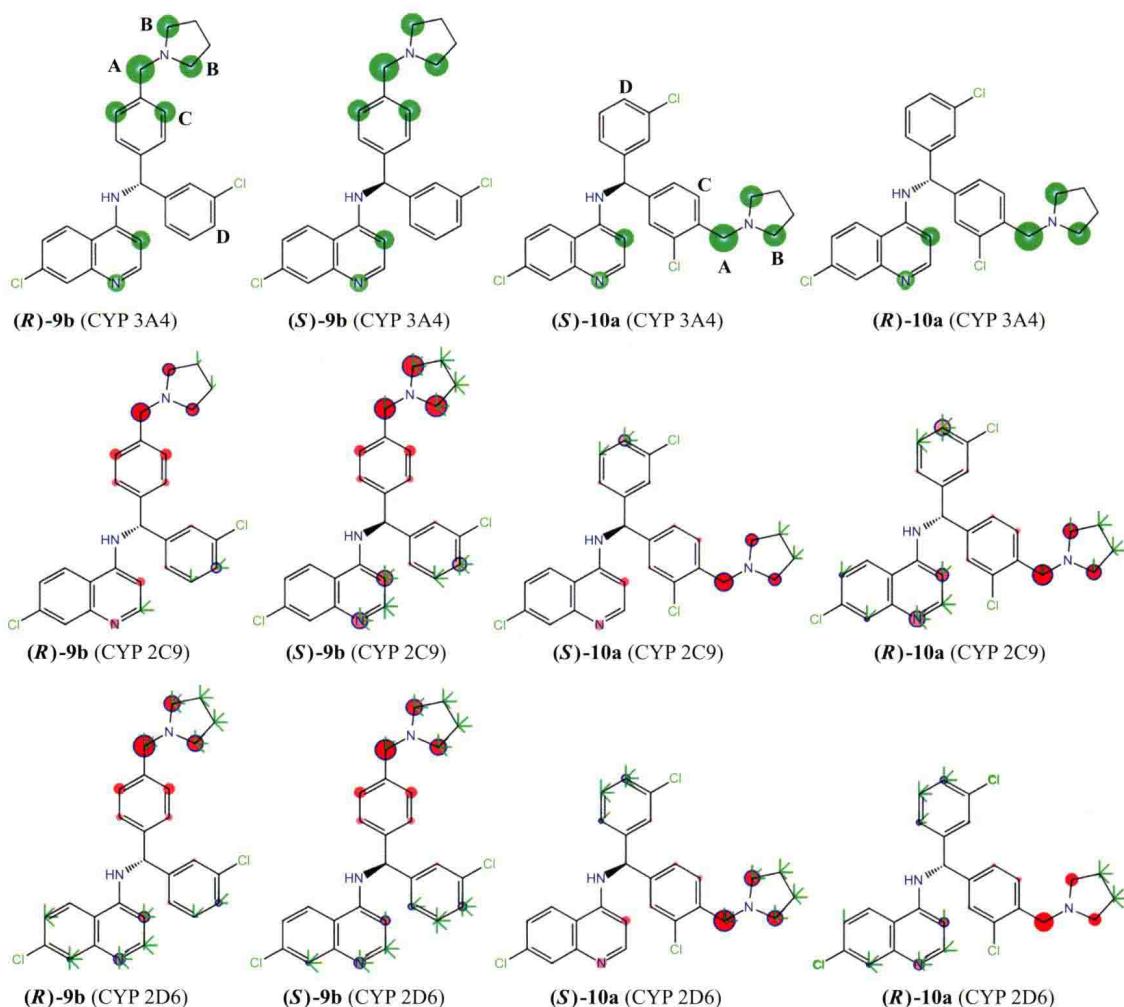


图 7-34 化合物 9b 与 10a 的 (R)-及 (S)-异构体 (P251)

易被细胞色素代谢酶系代谢的部位用A~D表示。图上绿色射线表示代谢酶可接近的部位; 圆形表示原子的内在反应性, 颜色越红, 表示内在反应性越高。蓝色圈表示该原子经细胞色素代谢酶的虚拟筛选结果判为合格 (Gemma S, et al. J Med Chem, 2012, 55: 6948-6967.)