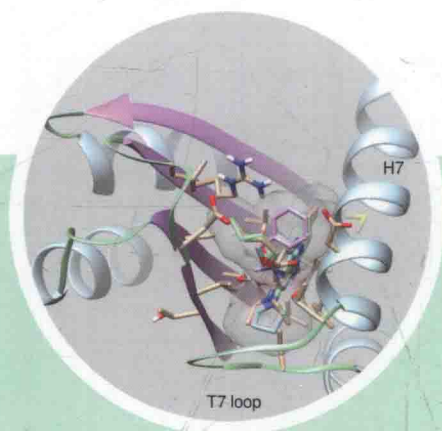


计算机辅助 药物设计基础

Basis of Computer-Aided
Drug Design

李定 | 高锦明 | 主编

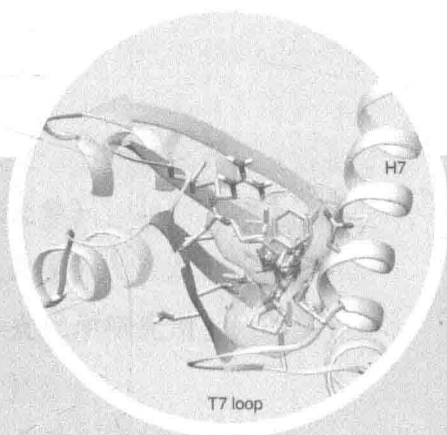


西北农林科技大学出版社

计算机辅助 药物设计基础

Basis of Computer-Aided
Drug Design

李定 | 高锦明 | 主编



西北农林科技大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

计算机辅助药物设计基础 / 李定, 高锦明主编. —杨凌: 西北农林科技大学出版社, 2018. 3

ISBN 978-7-5683-0435-1

I. ①计… II. ①李… ②高… III. ①药物—计算机辅助设计 IV. ①R914.2-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 047740 号

计算机辅助药物设计基础

李 定 高锦明 主编

出版发行	西北农林科技大学出版社	
地 址	陕西杨凌杨武路 3 号	邮 编: 712100
电 话	总编室: 029-87093105	发行部: 87093302
电子邮箱	press0809@163.com	
印 刷	虎彩印艺股份有限公司	
版 次	2018 年 3 月第 1 版	
印 次	2018 年 3 月第 1 次	
开 本	787mm × 1092mm	1/16
印 张	14.25	
字 数	280 千字	

ISBN 978-7-5683-0435-1

定价: 42.00 元

本书如有印装质量问题, 请与本社联系

计算机辅助药物设计基础

编委成员

主 编 李 定 (西北农林科技大学)

高锦明 (西北农林科技大学)

参 编 周余伟 (中科院山西煤炭化学研究所)

袁浩亮 (中国药科大学)

陈 新 (西北农林科技大学)

汤江江 (西北农林科技大学)

徐 徐 (西安力邦制药有限公司)

前 言

计算机辅助药物设计将合理药物设计的思路与方法计算机化,综合和借助多学科的高新技术、方法和成果,并将药物—受体作用可视化,为研究者提供理论思维形象化的表达、直观设计、理解和解释实验结果,为合理药物设计提供了强有力的基本工具和手段。自20世纪末出现至今30余年间,计算机辅助药物设计从初始阶段发展到现在一门新学科的形成,其理论基础、方法学和相关技术已有长足的发展,已经成为药物发现中不可或缺的重要手段和工具。国内外新药研发经验表明,计算机辅助药物设计在靶标识别和确证,靶标—药物相互作用模拟,先导化合物发现和优化,药物成药性预测和评价中都发挥着重要的作用。

全书分为九章:第1章叙述药物的结构,发现途径和新药研究现状;第2、3、4章分别简述药物设计的生命科学基础,信息学基础和理论计算基础;第5章论述计算机辅助药物设计的产生、作用、方法策略分类、基本特征和意义;第6、7和第8章是本书的核心部分,分别重点介绍基于受体的药物设计、基于配的药物设计和基于片段的药物设计,它们是计算机辅助药物设计在先导化合物发现和优化中所运用的研究策略、思路和方法;最后,在第9章,安排了计算机辅助药物设计的一些实际应用案例。

本书是在编者多年科研与计算机辅助药物设计课程教学的基础上,对科研经验和讲义不断修改、充实而形成的。在我校开设计算机辅助药物设计课程并为教学选择教材的过程中,我们调研发现相关的书籍要么停刊,要么不合时宜。为此我们早在2015年就规划适合自身特点的教材,相关的素材已经在计算机辅助药物设计课程中得到运用,得到同学们的喜爱,促进了计算机辅助药物设计在我校相关课题组研究中的应用,并有多篇SCI论文发表。经过多年的教学实践检验,本书的内容也

得到不断优化。

本书第4章由周余伟编写，第8章由袁浩亮编写，第9章由陈新编写，其余章节由李定、汤江江、徐徐、高锦明整理编写。在编写的过程中，西北农林科技大学教务处和化学生物学系许多同志给予了很大的支持和帮助，在此谨向他们表示衷心的感谢。

由于内容涉及广泛，加之编者水平有限，书中还会存在一些不足和错误之处，恳请读者批评指正。

编者

2017年12月

目 录

第一章 绪 论	1
第一节 药物的化学结构	1
一、药物的基本属性	1
二、药物的化学结构及其宏观性质	2
三、化学结构是药物的基础	5
四、成药性的化学分子具有的高度相似性	6
五、药物与靶点结合是具有的特定的构象	8
第二节 创新药物的研发过程	10
一、创新药物概述	10
二、研发过程	11
第三节 药物发现的途径	12
一、药物的偶然发现与随机筛选	13
二、以天然有效成分作为先导化合物	14
三、以现有的药物作为先导化合物	15
四、以内源活性物质作为先导化合物	16
五、利用组合化学和高通量筛选获得先导化合物	17
六、合理药物设计	17
七、先导化合物的优化	18
第二章 药物设计的生命科学基础	19
第一节 药物作用的靶标	19
一、概念	19

二、生物靶标的分类	19
第二节 生物大分子的结构与功能	21
一、蛋白质	21
二、核酸	29
第三节 药物作用的分子药理学基础	33
一、药物与受体相互作用的化学本质	33
二、药物—受体相互适应的锁—钥关系	39
三、药物—受体相互作用的动力学学说	44
第三章 药物设计的信息学基础	49
第一节 化学信息学	49
一、化学信息学的概念	49
二、化学分子结构的表示	51
三、分子存储文件格式	54
四、化学信息数据库	58
第二节 生物信息学	64
一、生物信息学的研究内容	64
二、生物信息学的热点领域与应用	67
第四章 药物设计的理论计算基础	71
第一节 量子化学方法	71
一、量子力学简介	71
二、量子化学方法	73
第二节 分子力学方法	80
一、基本原理	81
二、力场形式	81
第三节 多尺度组合方法	88
一、QM/MM 方法	88
二、ONIOM 方法	90
三、分子碎片方法	92

第四节 分子动力学方法	93
一、基本原理	93
二、数值积分	94
第五节 理论计算的常见应用	100
一、势能面	100
二、单点能	102
三、几何结构优化	102
四、频率计算	104
五、构象搜索	104
六、性质计算	108
七、自由能计算	111
第五章 计算机辅助药物设计的意义	115
第一节 计算机辅助药物设计的产生和特征	115
一、计算机辅助药物设计的产生和作用	115
二、计算机辅助药物设计的特征	118
第二节 计算机辅助药物设计的方法策略和展望	120
一、计算机辅助药物设计的方法策略	120
二、计算机辅助药物设计的评价和展望	122
第六章 基于受体的药物设计	124
第一节 靶蛋白结构预测与活性位点分析	124
一、靶蛋白结构预测	124
二、活性位点分析	128
第二节 分子对接与虚拟筛选	129
一、分子对接	129
二、虚拟筛选	136
第三节 全新的药物设计	140
一、片段连接法	141
二、片段生长法	142

第七章 基于配体的结构的药物设计	145
第一节 定量构效关系 (QSAR)	146
一、二维定量构效关系	147
二、三维定量构效关系	157
第二节 药效团模型	164
一、药效团特征	165
二、几何约束	168
三、药效团模型构建	168
四、药效团模型应用	169
第三节 生物电子等排和骨架迁越	171
一、生物电子等排	172
二、骨架迁越	176
第八章 基于片段的药物设计	178
第一节 基于片段的药物设计的基本理论	178
一、基于片段的药物设计方法的优势	178
二、基于片段的药物设计思想及其实现途径	180
第二节 基于片段的药物设计的应用案例及展望	186
一、应用案例	186
二、展望	191
第九章 计算机辅助药物设计应用实例	192
一、靶向人雄激素受体 DNA 结合域的抑制剂的设计	192
二、基于碎片的药物设计实例	195
三、基于药效团的 COX-2 抑制剂的设计	200
四、基于天然产物的药物设计	203
五、基于碎片的新型 bc ₁ 抑制剂的研究	208
主要参考文献	212

第一章 绪 论

第一节 药物的化学结构

一、药物的基本属性

作为药物，其应具备的基本属性包括安全性、有效性、稳定性和质量可控性，这四种基本性质相互关联和不可分割，和谐地统一于药物的化学结构。图 1-1 示意了化学结构与药物安全性、有效性、稳定性和可控性的关系。

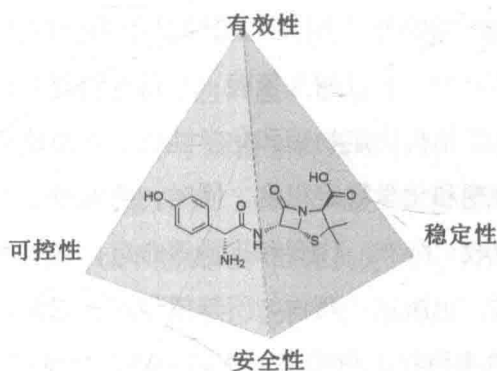


图 1-1 药物的基本属性

药物的安全性是指在用药剂量下，药物不呈现或只有轻微的可接受的不良反应或副作用。安全性是用药的前提。药物作为外源性物质，往往分布于体内多种器官或组织，与不同的靶标发生相互作用。人们力图将药物产生的无益效果降低到最低程度，希望药物有尽可能宽泛的用药范围和治疗窗，需要设计的分子尽量不与非药理靶标结合，避免有毒性或潜在的毒性基团，例如电性基团和自由基，以及在体内经代谢作用产生的具有化学反应性的基团。就药物的治疗目的而言，安全性是个相

对的概念,对于不同的疾病,药物的安全性要求虽然都很严,但程度有所不同,例如,计划生育用药和婴幼儿用药的安全性要求很高,而对威胁生命的肿瘤和艾滋病用药,可以容许一定的不良反应。

药物的有效性是指药物的治疗效果,即发挥的效力,这是用药的目的所在。药物的有效性体现在安全剂量下,药物在一定的时程内有足够的药物量到达靶组织,并发挥药理作用。这就要求药物在一定的时间内既有合理的吸收、分布、代谢和排泄性质,也要对特定的靶标有特性作用和足够的强度。

药物的稳定性是安全性和有效性的保证。稳定性包含三个方面:物理稳定性、化学稳定性和代谢稳定性。物理稳定性是指药物原料及其制剂在给定的时间和条件下,保持物理形态稳定不变,特别是晶型和分散状态不变;化学稳定性要求原料药和制剂在制备、运输、存放和货架期间化学结构和性质保持稳定不变,以确保药物及其制剂的治疗效果;代谢稳定性表示药物在体内保持原形药物的化学结构不变,较少或不被机体代谢转化,确保以原形分子发挥药效(前药不在此列)。

药物的质量可控性是指能够通过物理、化学或生物学的方法检查以确保药物的质量和有效成分的含量,从而保障药物的安全与有效。

药物的安全、有效、稳定和可控性等属性是不可分割的,可以从两个方面理解;一是这些性质必不可少,而且相互依赖;二是它们都是药物分子的化学结构所决定和制约。药物的化学结构决定物理和化学性质,因而成为制定质量控制标准的依据,并决定了它的物理和化学稳定程度。同时,药物分子的化学结构、构型和构象还决定了它在体内吸收、分布、代谢和排泄等命运,在时间和空间上被机体进行物理或化学处理的方式,也决定了药物与所期望作用的靶标(药效性质)和不期望的靶标(不良反应)的作用特点和强度。所以药物的化学结构凝聚了所有的属性,是诸多性质的载体。

二、药物的化学结构及其宏观性质

药物的化学结构千变万化,有着丰富的化学多样性。但大部分药物都是由碳、氢、氧、氮等原子组成的有机化合物,有的药物还含有硫、磷、氯、溴、氟等元素。按照文献(J. Chem. Inf. Model, 2010, 50 (1), 55 - 67.) 中报道来看,按一定规则对已上市药物以及在研中的 6 932 个药物小分子进行分解,并对其出现频率

进行分析,总结了如图 1-2 所示的前 100 个骨架结构。其中在 50% 的小分子药物中包含了出现频率最高的前 60 个分子骨架结构。

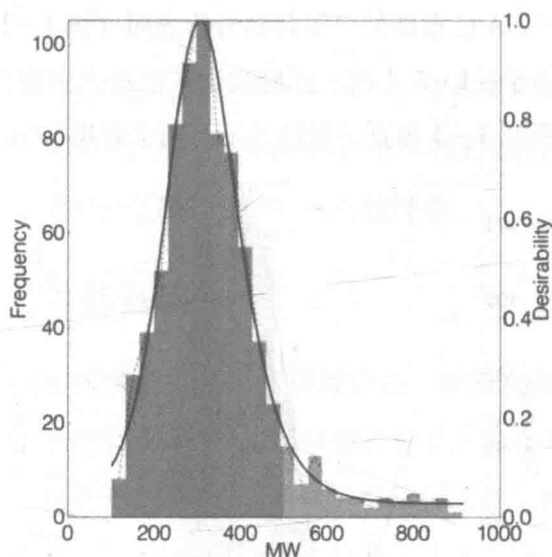


图 1-2 771 个 FDA 已批准的口服药物的分子量 (MW) 分布

(来源: Nature Chemistry, 2012, 4 (2): 90-98)

药物的宏观性质包括相对分子量、水溶性、脂溶性、极性表面积、稳定性等。

相对分子量是药物的物理性质之一,大部分药物分子具有中等的分子量(约 150~500)。对 771 个 FDA 已批准的口服药物分析表明(Nature Chemistry, 2012, 4 (2):90-98),上市药物相对分子质量主要分布于 200~450 之间。另外相对分子质量低于 400~500,是穿越血脑屏障(BBB)的一个重要因素,当相对分子质量大于 450 时,即使增加脂溶性也不能成比例的提高穿越 BBB 的能力。这是因为膜上形成的短暂小孔有固定的尺寸,只允许相对分子质量较小的球形分子穿越。相对分子质量与分子的表面积成正比,表面积大的药物不利于穿越 BBB。

水溶性是物质在水介质中分子分散状态的程度。药物的水溶解度是在一定的压力和温度下在一定量水中溶解的最高药量。药物穿越细胞膜被吸收的前提是具有一定的水溶性。低水溶性的药物溶解度通常界定为 $<10 \mu\text{g/mL}$;中溶解度通常界定为 $10 \sim 50 \mu\text{g/mL}$;高溶解度通常界定为 $>50 \mu\text{g/mL}$ 。物质的结构(晶体结构和分子结构)影响溶解性能,包括溶解速率和溶解量。分子的大小和形状等也影响溶解性。

化合物的脂溶性是由分子中的亲脂性原子、基团和片段构成的,具有加和性。表征分子脂溶性的参数用脂水分配系数 $\log P$ 或者脂水分布系数 $\log D$ 来表示,通常

是在正辛醇和水（或缓冲液）系统测定的。适宜的脂溶性对于膜吸收是必要的因素，过高的脂溶性不利于吸收和分布，而且，高脂溶性化合物还容易发生代谢作用。同样，对 771 个 FDA 已批准的口服药物分析表明（图 1-3）；上市药物脂水分配系数 $\log P$ 主要分布于 $-1 \sim 5$ 之间。而经被动扩散进入中枢的化合物亲脂性，一般分布系数 $\log D$ 范围以 $1 \sim 3$ 为宜，极性分子不利于穿越 BBB。

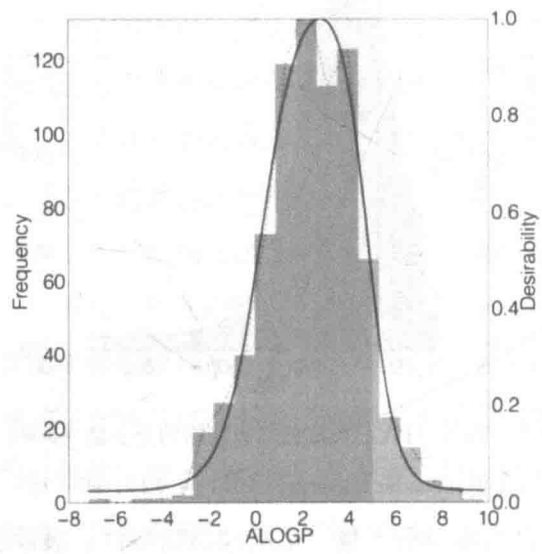


图 1-3 771 个 FDA 已批准的口服药物的正辛醇-水分配系数（ALOGP）分布
（来源：Nature Chemistry, 2012, 4（2）：90-98）

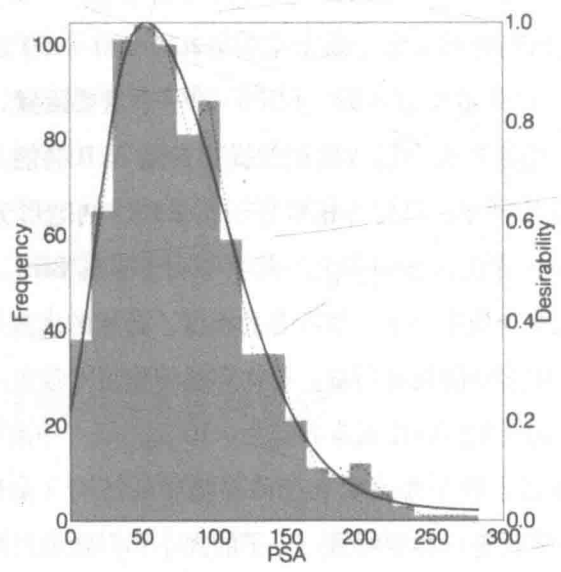


图 1-4 771 个 FDA 已批准的口服药物的极性表面积（PSA）分布
（来源：Nature Chemistry, 2012, 4（2）：90-98）

极性表面积 (Polar Surface Area, PSA) 是指分子中极性原子表面积总和, 这里的极性原子是氧、氮和与氧氮相连的氢原子。极性表面积是通过计算这些原子的范德华表面积得到的。

极性表面积与药物的吸收和穿膜过程相关联。上市药物的极性表面积主要分布在 $150\text{\AA}^2$ 以内 (图 1-4)。治疗中枢神经系统疾病的药物的极性表面积应低于 $70\text{\AA}^2$, 分子以非极性表面积所包围有利于穿越血脑屏障。

三、化学结构是药物的基础

药物的化学结构决定多种性质, 包括药理活性、物理化学性质、生物化学性质、药代动力学性质和毒理学性质等。如果从组成分子元素和基团的微观层面上分析, 化学结构反映在相对分子质量, 分子形状, 分子的柔性与刚性, 电荷或电性分布, 氢键的给体与接受体, 极性表面积, 亲脂性和疏水性, 分子的反应性, 原子或基团的特征以及之间的距离等。

药理活性、物理化学性质、生物化学性质、药代和安全性质等是药物的外在性质, 是药物对所处环境的宏观性质体现, 归根结底是药物分子与体内成分或体外介质相互作用的结果, 最终体现为药理活性和成药性。

药理学性质是药物的核心。药理活性取决于药物结构, 是药物分子在体内靶组织中与靶标发生相互作用的生理表现。药理活性强度和选择性是由药物分子与靶标结合部位的结构互补性所决定的。互补性越强, 结合热力学越稳定, 药理活性越高。互补性包括形状互补 (范德华作用), 正负电荷互补, 偶极性互补, 氢键形成互补, 疏水相互作用互补等。药效团特征及其在空间的分布体现了受体对药物的互补性要求。因而, 承载药物内在活性的物质基础是药物分子中的微观结构或药效团。

成药性, 按照 Lipinski 的定义, 是指化合物具有可被人体接受的吸收、分布、代谢和排泄的性质以及可以容许的不良反应。严格来讲, 药物达到靶组织的药量和在靶组织中存留的时间是由药物的物理化学性质决定的, 同时也是药物与机体相互作用的结果, 这类性质概括起来, 就是成药性。成药性是平行于药物的内在活性的另一类性质, 与活性共同构成了药物作用的全景。成药性既与分子的宏观

性质密切相关，也受制于某项结构特征，成药性与内在药理活性共存于药物的化学结构之中。成药性涵盖的内容非常广泛，从新药研究的内容和时段分析，可以归纳为四个方面，即物理化学性质，生物化学性质，药代动力学性质和产生的不良反应。

四、成药性的化学分子具有的高度相似性

据初步估算，所有可能存在的化学分子结构 (chemical space) 在 10^{60} 左右，这是一个天文数字，但这里面有多少分子可以成药 (drug space)，可能用沧海一粟来形容都不过分。由于要在生命体系中发挥特定活性而受到结构上的限制，能成药的化学分子数目在所有可能结构的化学分子中所占的比例小之又小。截至目前，已被认证能够用来治疗各种疾病的分子数目没超过 1 万个。因此，可以这样认为，具有成药性的所有化学分子的结构空间是高度收敛的。也可以这样认为，具有成药性的化学分子是具有高度相似性的。

早期 Lipinski 分析了大量临床口服药物的归纳和提炼了具有普遍意义的经验特征，即：化合物的分子量低于 500；化合物结构中的氢键供体的数量低于 5 个；化合物的脂水分配系数的对数值低于 5；化合物中氢键受体的数量低于 10 个；化合物中可旋转键的数量低于 10 个。由于都是 5 或 5 的倍数，顾称“Lipinski 五规则”或类药特征。已成药的小分子药物中，绝大多数的小分子是满足上述规则的（但也存在重磅炸弹级别的药物不满足五规则的情况，如辉瑞的重磅药之王——立普妥）。

以“Lipinski 五规则”为起始，后续药物化学家又更加丰富了五规则的内容。如前面提到的为对 771 个 FDA 已批准的口服药物的分子量、正辛醇 - 水分配系数、分子极性表面积和其他性质，如氢键供体数目 (HBD)、氢键受体数目 (HBA)、可旋转键数目 (ROT)、芳环数目 (AROM)、具有一定反应活性的官能团数目 (ALERTS) 进行分析统计，发现其分布都是高度集中在某一个特定范围之内 (图 1-5)。因此，能成药的小分子以上结构性质必须相似。

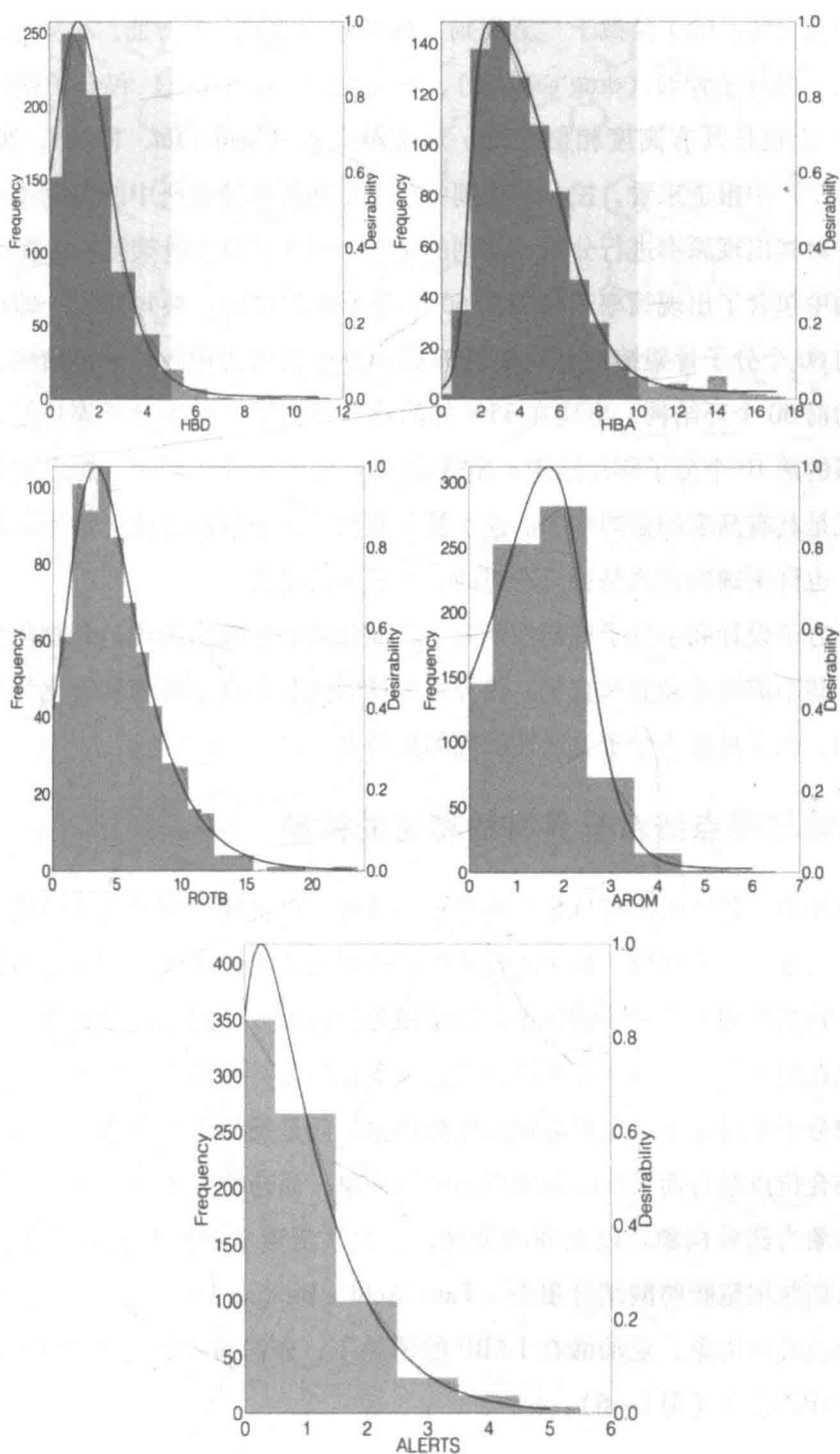


图 1-5 771 个 FDA 已批准的口服药物的氢键供体数目 (HBD)、氢键受体数目 (HBA)、可旋转键数目 (ROTB)、芳环数目 (AROM)、具有一定反应活性的官能团数目 (ALERTS)

(来源: Nature Chemistry, 2012, 4 (2): 90-98)