

248

R914.2-3f
C45

生命科学丛书

计算机辅助药物设计

——原理、方法及应用

陈凯先 蒋华良 嵇汝运 主编

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

计算机辅助药物设计: 原理、方法及应用 / 陈凯先, 蒋华良, 嵇汝运主编. — 上海: 上海科学技术出版社, 2000. 10

ISBN 7 - 5323 - 5551 - 9

I. 计... II. ①陈... ②蒋... ③嵇... III. 药物 - 计算机辅助设计 IV. TQ460 - 39

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 54106 号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

上海市印刷十一厂印刷 新华书店上海发行所经销

2000 年 10 月第 1 版 2000 年 10 月第 1 次印刷

开本 787 × 1092 小 1/16 印张 31.5 插页 4 字数 472 000

印数 1 - 1500 定价: 64.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

前 言

近年来,随着分子生物学、结构生物学的发展,许多具有重要药理作用的受体生物大分子被克隆、表达,有些生物大分子的三维结构也已经被测定。这一方面大大促进了药理学研究的发展,使药物筛选由原来的主要利用整体动物模型,发展到越来越多地应用细胞和分子水平的筛选模型;同时,也为在受体生物大分子三维结构基础上的合理药物设计奠定了良好的基础。这一期间,计算机科学也得到了长足的进步,不但发展了用于大规模计算的超级计算机,而且发展了功能强大的图形工作站。在此基础上,人们也发展了用于化学和生物学研究的各种功能先进的计算方法。当今的半经验量子化学计算方法,已可用于计算含有上万个原子的蛋白质,这在 10 年前还是无法想象的。

由于上述原因,计算机辅助药物设计(computer-aided drug design, CADD)方法呈现出了突飞猛进之势,已从原来的基础理论研究发展成为一门实用性的学科,许多用 CADD 设计的和 CADD 参与设计的药物已经相继上市或进入临床研究。因此,近年来应用各种理论计算方法和分子模拟技术,进行计算机辅助药物设计,已成为国际上十分活跃的研究领域。美、英、日、德、法等许多发达国家都有一批由著名科学家领导的研究组从事这方面的理论和应用研究。许多制药公司也纷纷投资建立运用计算机进行理论研究以带动新药开发的部门。如今,CADD 方法能够有效地加速新药研究与开发的进程,已经成为广大药学和生命科学研究者普遍认同的观点。所以,CADD 方法与应用的研究不但具有深远的科学意义,而且具有巨大的应用价值。

我国从 20 世纪 70 年代开始进行药物定量构效关系(QSAR)研究,到 80 年代,研究水平有了一定的提高,跟踪了国际上 CADD 的研究进展。进入 90 年代后,我国开始进行基于受体三维结构的 CADD 研究,并有不少研究小组开始发展自己的 CADD 方法。但与国外相比,我国

CADD 研究起步较迟, 理论与实验研究的结合还有待加强。因此, 迫切需要一本专门介绍计算机辅助药物分子设计方法与应用的专著。为此, 我们组织编写了本书。本书内容分为三个部分: 第一部分介绍与计算机辅助药物设计有关的理论计算方法, 包括量子化学方法、分子力学方法和配体-受体相互作用的自由能预测方法; 第二部分介绍计算机辅助药物设计的主要方法, 包括定量构效关系和三维定量构效关系方法、三维药效基团模建和三维数据库搜寻方法、分子对接以及近年来发展起来的全新药物设计方法和计算机模拟组合化学方法; 第三部分选择几个典型的体系, 介绍计算机辅助药物设计方法在先导化合物的发现和优化中的应用。在介绍基本原理和方法的同时, 我们力求介绍 CADD 方法与应用研究的最新进展。但由于 CADD 研究是目前国际上十分活跃的一个研究热点, 进展很快, 文献较多, 本书仅根据我们的经验和知识积累编写, 其中难免有遗漏和错误, 尚祈读者批评指正。

在本书出版之际, 衷心感谢多年来对我们科研工作给予资助的国家自然科学基金委员会、国家科学技术委员会、“863”高科技委员会、中国科学院和上海市科学技术委员会; 对曾在我们这里学习和工作过的所有研究生表示衷心的感谢, 没有他们的研究成果, 本书就难以成稿。我们还要对上海药物研究所沈竞康教授和唐希灿教授表示衷心的感谢, 多年来他们两位领导的课题组与我们进行了令人愉快的合作, 分别合成了我们设计的大量化合物, 并对设计的化合物进行药理测试, 使我们在计算机辅助药物设计领域取得了一些成绩。最后, 我们还要感谢王海顷同学, 她为本书的初稿进行了大量的文字输入工作。

陈凯先 蒋华良 嵇汝运

2000年6月

第1章 绪论

§ 1.1 引言

建国以来,我国的药学研究和医药产业有了很大的发展,但总体上仍以仿制为主,自己创制的新药仅占 2%~3%。随着国际上知识产权保护的各项法规在我国逐步实行,新药的研制已日益显示出其重要性和紧迫性。然而,新药的寻找至今仍是一件耗资巨大而效率很低的工作,据国际上近年来的统计,研制成功一种新药,平均需要花费 10~12 年的时间(见图 1.1),耗资 2.0 亿~3.5 亿美元,并且这一费用正以每年 20% 的速度递增^[1]。造成这种状况的一个重要原因就是缺乏深入的理论指导,因此迫切需要应用新的理论方法和技术加以改进。近年来,应用各种理论计算方法和分子模拟技术,进行计算机辅助药物设计(computer-aided drug design, CADD),已成为国际上十分活跃的研究领域^[2~7]。由图 1.1 可以看出,CADD 方法能加速药物先导化合物的发现。目前药品专利的保护期

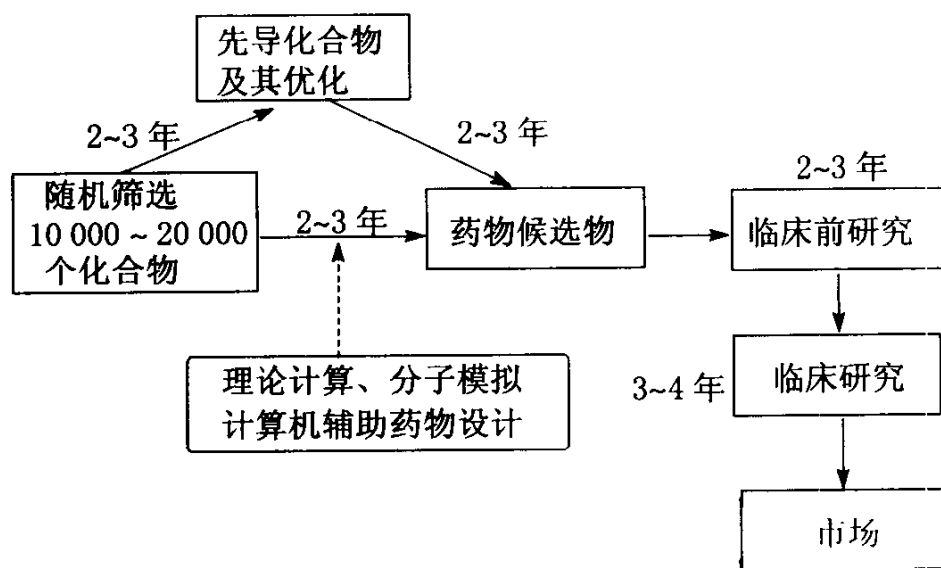


图 1.1 新药研究与开发的流程

限为 20 年,如果药物上市前研究与开发(R&D)花费的时间为 10 年,那么药品的有效市场销售时间就仅有 10 年。如果 R&D 时间能缩短 2~3 年,那么不但能节约 R&D 的经费,而且能为市场赢得宝贵的时间,这将产生巨大的经济效益和社会效益。因此,CADD 方法已被国外许多制药公司用于新药的研究与开发,并且近年来已取得了极大的成功。所以,CADD 方法与应用的研究不但具有深远的科学意义,而且具有巨大的应用价值。本章概括介绍 CADD 的一些进展。

§ 1.2 药物先导化合物的发现

图 1.2 是寻找药物先导结构的几个循环。发现药物先导化合物的最基本循环是随机筛选,即图 1.2 中的“基本循环”。运用这种方法发现新药,首先必须收集大量的化合物。化合物的来源是多方面的,可以是天然产物的有效成分,也可以是化学合成的化合物,或是从化学品公司购买来的化合物。一般大的制药公司均有自己的法人样品库 (corporate library),其中的化合物是公司几十年研究的积累。其次是针对具体的研究体系,建立合理的生物(药理)筛选模型,对所能收集到的化合物进行随机筛选,从中发现有苗头的化合物进入临床前研究。据文献报道,平均随机筛选一两万个化合物,才能发现一两个有希望的先导化合物^[1]。因此,随机筛选的效率极其低下。

为了克服传统随机筛选方法的缺陷,人们将合理药物设计方法 (rational drug design) 引入到药物先导结构发现的循环中,从而大大提高了发现新药的概率。在此过程中,人们发展了很多药物设计的方法,如定量构效关系 (quantitative structure activity relationship, QSAR) 和三维定量构效关系 (3D-QSAR) 方法 (见第 5 章)、三维药效基团模建 (见第 6 章)、数据库搜寻 (见第 7 章和第 8 章) 以及全新药物设计 (*de novo* drug design) (见第 9 章) 等。这些方法均已应用于具体的新药研究与开发过程中,特别是用于先导化合物的发现和优化 (见图 1.2)。

在合理药物设计中,一种常用的方法是以药物小分子构效关系研究为基础,结合分子模拟,建立一系列具有相同药理作用分子的药效基团模型和 QSAR/3D-QSAR 模型,然后用数据库搜寻或其他药物设计方法设

计新的先导化合物,以及合成或购买设计的化合物,进行药理测试,以此发现有苗头的化合物进入临床前研究。这就是图 1.2 中所示的“以小分子为基础的循环”,这种方法经常应用于缺乏受体生物大分子三维结构(X 射线衍射晶体结构或 NMR 结构)的情况。

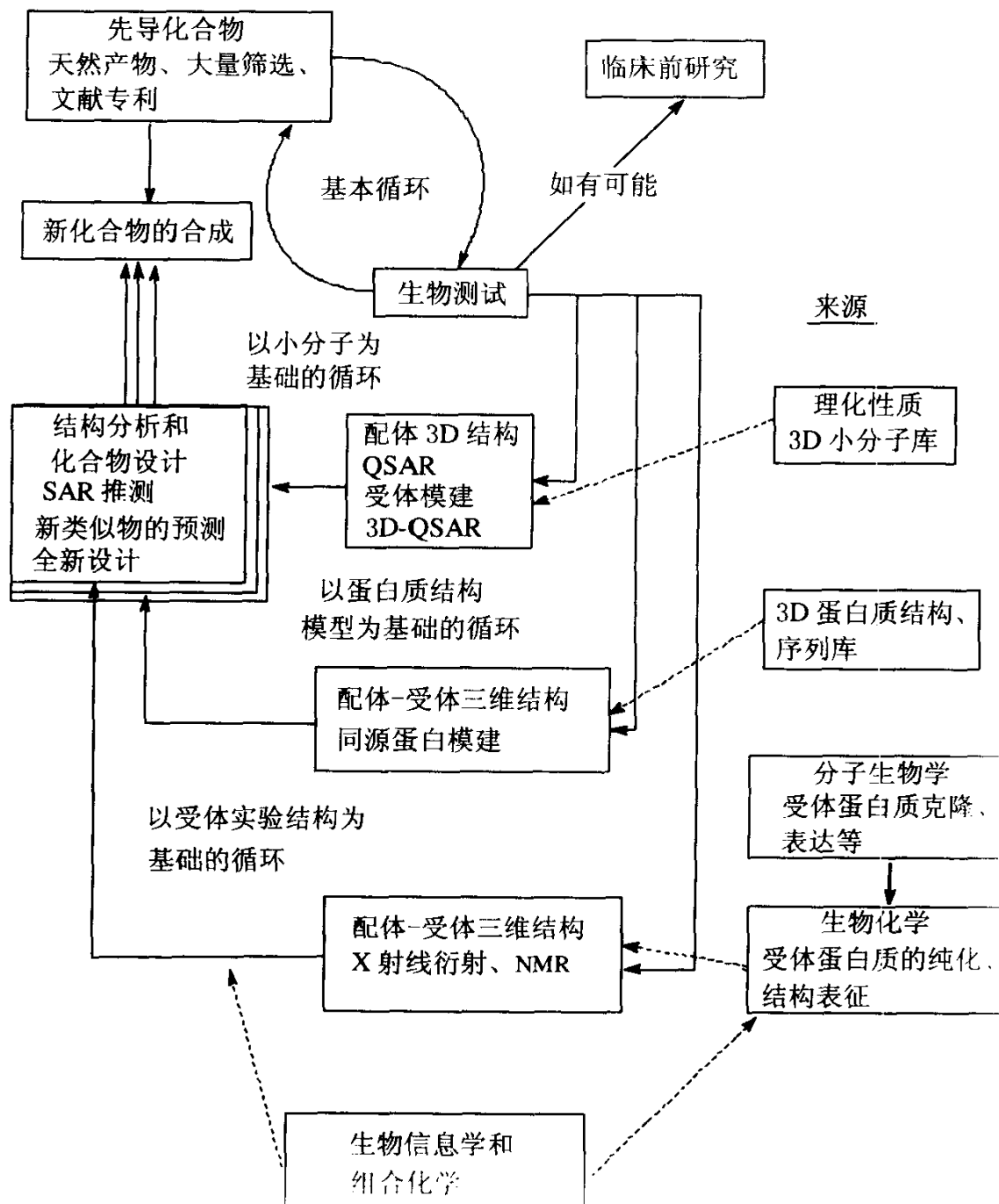


图 1.2 药物先导结构发现的几个循环

近年来,随着分子生物学的不断发展,许多药物作用靶标分子的一级序列已经测定,但它们的三维结构还没有测定(如多巴胺受体和阿片受体)。这

时,可用分子模拟和同源蛋白模建等方法建立这些生物大分子的三维结构,然后用数据库搜寻或全新药物设计等方法设计新的先导化合物或对原有的先导化合物进行结构优化,发现有苗头的化合物进入临床前研究。这就是图 1.2 中“以蛋白质结构模型为基础的循环”,具体的例子见第 14 章。

随着分子生物学和结构生物学的发展,许多受体生物大分子的三维结构已经被测定,在此基础上也可以用数据库搜寻或全新药物设计等方法设计新的先导化合物或对原有的先导化合物进行结构改造,发现有苗头的化合物进入临床前研究。这就是图 1.2 中“以受体实验结构为基础的循环”,文献上称这种方法以及上面介绍的“以蛋白质结构模型为基础的循环”为基于结构的药物设计(structure based drug design, SBDD)方法^[2~7],我们在第 11 章到第 13 章中专门介绍这方面的例子。

20 世纪 90 年代初以来,组合化学(见第 10 章)得到了迅速发展,并在药物发现中起着越来越重要的作用^[8]。同时随着基因组学等学科的建立和发展,生命科学和信息科学相结合产生了生物信息学(bioinformatics)^[9]。组合化学方法可以快速合成大量的化合物,与高通量筛选(high throughput screening, HTP)方法的结合,大大提高了筛选的效率^[2]。近年来,人们也发展了组合化学和计算机辅助药物设计相结合的方法,用于先导化合物的设计,这部分内容将在第 10 章中介绍。

上面介绍的几种药物先导结构的发现和优化方法并不是孤立的,相互之间不但有广泛的联系,而且可以联合应用。有时用一种方法不能获得很好的先导化合物,必须同时使用几种方法才能获得较好的结果。

§ 1.3 计算机辅助药物设计的策略

从上面的讨论我们可以看出,分子模拟、理论计算和计算机辅助药物设计方法在新药先导化合物的发现和优化中起重要作用。总的来讲,理论计算和计算机辅助药物设计方法可以用来研究受体生物大分子上药物结合部位的结构与性质、药物-受体复合物的构型和立体化学特征、药物与受体结合的模式和选择性(特异性)、药物分子的活性基团和“药效构象”等等,为改进现有的生物活性物质的结构、设计新的药物,提供理论上的先导和思路,从而改变目前新药研究“泛泛合成、普遍筛选”的状况,大大

提高新药研究的效率,逐步形成“理论研究→药物设计→药物合成→药理研究”相结合的寻找新药的新途径。

图 1.3 示计算机辅助药物设计的常用途径。计算机辅助药物设计的

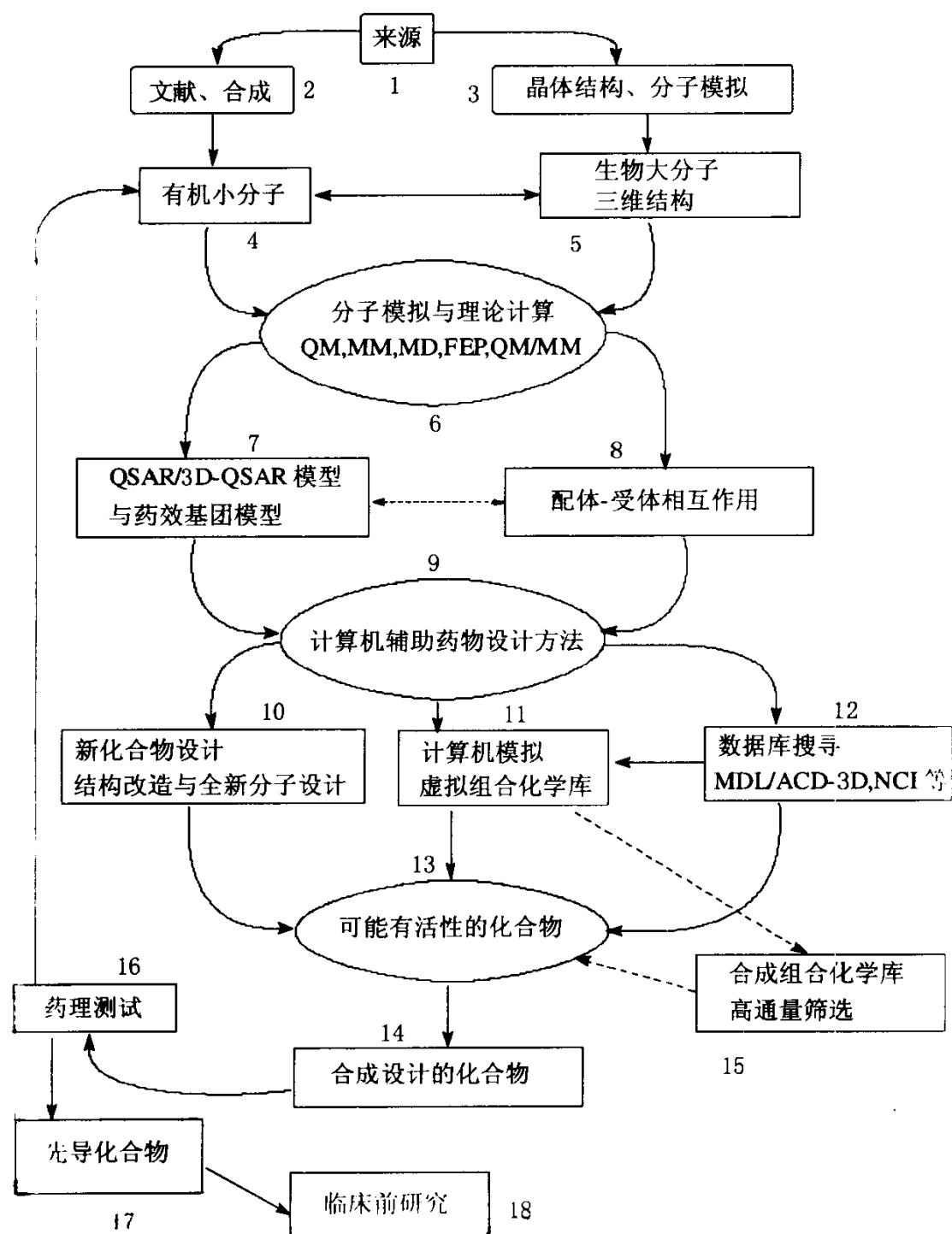


图 1.3 计算机辅助药物设计的常用途径

QM 为量子力学; MM 为分子力学; MD 为分子动力学; FEP 为自由能微扰; QM/MM 为量子力学和分子力学或分子动力学相结合的方法; MDL/ACD-3D 和 NCI 为有机小分子数据库。

方法可分为以下三类。

1.3.1 在药物小分子构效关系基础上的药物设计

大多数药物作用的受体生物大分子三维结构尚不清楚。在这种情况下,一般以小分子的结构和活性为基础,对一系列化合物进行定量构效关系和三维定量构效关系研究,得到预测能力较强的 QSAR/3D-QSAR 模型,对设计化合物的活性进行预测。3D-QSAR 模型还会给出结构改造的信息,这使新化合物的设计目标更为明确。运用构象分析和分子模拟技术,得到化合物的活性构象,结合构效关系研究结果,建立药效基团和三维药效基团模型。然后,运用药物设计方法,如数据库搜寻和全新药物设计方法,设计新的化合物。这一方法的基本思路如图 1.3 中循环 2→4→6→7→9→10(或 12)→13→14→16→4(循环 1),具体的方法和例子见第 5 章到第 7 章。

1.3.2 以受体的三维结构为基础的药物设计

上面我们已经讲过,近年来随着分子生物学和结构生物学的发展,越来越多的受体生物大分子的三维结构被测定。有些具有重要药理作用的受体生物大分子的三维结构虽然目前还没有被测定,但他们的一级结构已被阐明,这时可以用同源蛋白模建的方法建立其三维结构模型。在这种情况下,我们可以用基于结构的药物设计方法设计新的先导化合物。一般是先根据受体的三维结构,用分子模拟或理论计算方法研究药物和生物大分子的作用方式,得到生物大分子特别是其活性部位或结合部位的详细结构性质,如静电作用、疏水作用和氢键结合等区域的分布。然后,用全新药物设计或数据库搜寻的方法,设计新的化合物。图 1.3 中与此方法对应的循环为 3(或 4)→5→6→8→9→10(或 12)→13→14→16→4(循环 2),具体的方法和例子见第 8 章、第 9 章和第 11 章到第 13 章。

1.3.3 与组合化学相对应的计算机辅助药物设计

组合化学的建立与发展,也推动了计算机辅助药物设计方法的发展,随之也产生了计算机模拟组合化学方法。用分子模拟和计算机技术设计合成组合样品库的构造块(building block)、根据分子多样性(molecular diversity)评价样品库的质量,或者建立虚拟组合样品库。同时,高通量筛选所产生的大量信息也必须用计算机来处理。这类方法见图 1.3 中循环 9→11(或 15)→13→14→16→4(循环 3),有关这方面的内容见第 10 章。

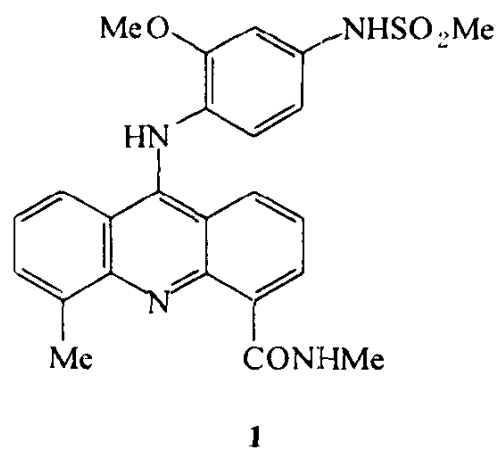
上面介绍的三种方法并非绝对孤立的,三者之间既有区别,又有联系。例如,根据配体与受体的相互作用方式,可以得到三维药效基团模型,这样就可以用基于小分子的药物设计方法设计新的化合物;根据三维定量构效关系分析和药效基团模型,可以建立受体的假想模型,然后用基于结构的药物设计方法设计新的先导化合物;再如计算机模拟组合化学方法,也可与基于受体三维结构的药物设计方法紧密地结合起来(见第 10 章)。

§ 1.4 计算机辅助药物设计成功的例子

目前,美、英、日、德、法等许多发达国家都有一批由著名科学家领导的研究组从事这方面的理论和应用研究。许多制药公司也纷纷投资建立运用计算机进行理论研究的部门以带动新药开发。目前已有许多应用理论方法设计的药物获得成功,并且用 CADD 设计的或 CADD 参与设计的一些新药已经上市^[10],这标志着该领域的研究已开始向实用化方向迈进。下面列举一些实例。

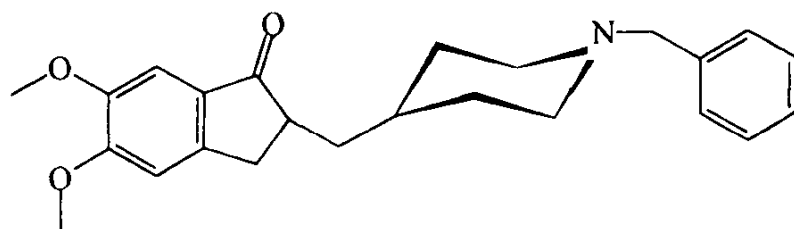
1.4.1 QSAR/3D-QSAR 成功的例子

传统的 Hansch 和 Fujita 的 QSAR 方法在农药和医药研究中也取得了成功^[11],其中的一个例子是通过 QSAR 研究,得到了抗癌药物 9-苯胺吡啶(asulacrine, CT-921, 1)^[12,13]。1 是抗肿瘤药物安吡啶的类似物,Denny 等在对安吡啶类化合物进行 QSAR 研究时,除提高设计化合物与 DNA 的结合能力外,还注意改进化合物的水溶性和降低化合物的 pK_a ,最后得到了综合性能较好的化合物 1。目前化合物 1 已经进入 II 期临床试验^[3],有较好的抗非小细胞癌和乳腺癌前景。



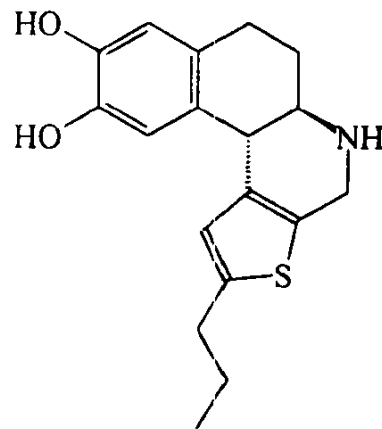
另一个 QSAR 研究成功的例子是治疗早老性痴呆症(AD)的药物 E2020(donepezil, 2)的开发^[14],2 的商品名为 Aricept。Cardozo 等^[15,16]通过对一系列二氢茛菪酮和苄基哌啶类化合物进行了构象分析、分子形状比较和 QSAR 研究,获得了一系列对乙酰胆碱酯酶(AChE)有较高活性的

二氢茛菪酮苄基哌啶类化合物,经过进一步的药理和临床前研究,选定化合物 E2020 进入临床研究获得成功。最后 E2020 由日本 Eisai 公司开发,1996 年通过美国食品与药品管理局(FDA)批准上市,是目前用于治疗 AD 效果较好的药物之一^[17]。E2020-TcAChE(加利福尼亚电鳐 AChE)复合物的晶体结构,也于 1999 年被以色列 Weizmann 研究所的 Silman 和 Sussman 等测定^[17]。



2(E2020)

最近 3D-QSAR 研究也有许多报道^[18],美国 Abbott 实验室的 Martin 研究小组在多巴胺 D₁ 受体激动剂方面的研究,就是其中的一个典型的例子^[19]。Martin 等运用药效基团模建、三维数据库搜寻和比较分子力场分析(CoMFA,一种 3D-QSAR 方法),建立了可靠的 CoMFA 预测模型。该模型能从 170 个化合物中“筛选”出有活性的化合物,从而验证了理论模型的可靠性。然后, Martin 等用上述 CoMFA 模型预测了 201 个化合物与 D₁ 受体结合的亲和性(D₁ binding affinity),最后挑选了 19 个化合物进行合成和生物活性测定,有 10 个化合物的 pK_i > 6.5,其中有 5 个化合物的 pK_i > 7.0,4 个化合物的 pK_i 为 6.5~7.0。这一研究结果最终为 A-86929(3)噻吩环 2 号位的结构改造提供了重要线索。最近 Martin 等根据上述结果设计的化合物已进入临床试验^[20]。

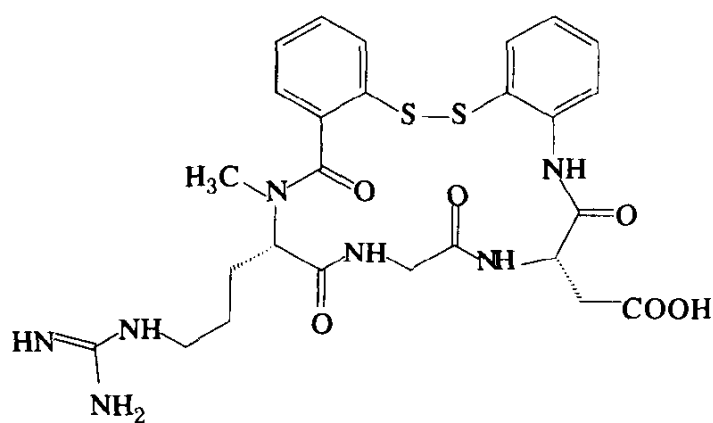


3(A-86929)

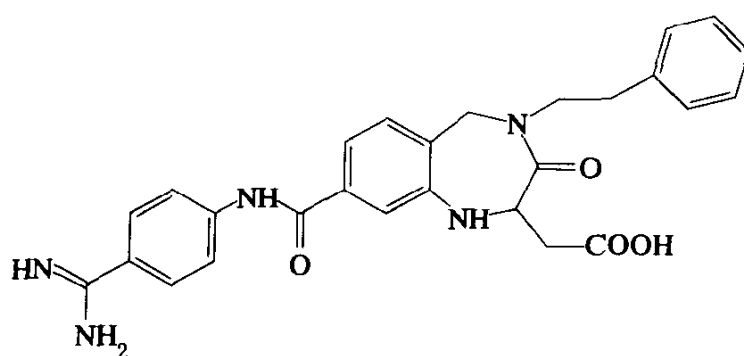
1.4.2 药效基团-构象分析成功的例子

SmithKline Beecham 公司的一个研究小组发现,含有 Arg-Gly-Asp (RGD) 的多肽能拮抗血纤维蛋白原与血小板 GPIIb/IIIa 受体,从而抑制血小板的聚合。该研究小组首先测定了一系列含有 RGD 片段环肽的 NMR 溶液构象和 X 射线衍射晶体结构^[21,22],其中环肽 4 的 H-NMR 结

构作为模板分子被应用于非肽化合物母核(scaffold)的设计。在设计化合物时保留了化合物 4 结构上的精氨酸和天冬氨酸残基的主要作用位点,在天冬氨酸相邻的位置上放置疏水性的基团^[23,24]。根据 4 的三维结构,该研究小组的研究人员发现,1,4-苯并二氮杂草的结构满足上述天冬氨酸的结构要求。比较 1,4-苯并二氮杂草和 4 的 NMR 结构,发现 1,4-苯并二氮杂草的 C-2 原子对应于天冬氨酸的 C α 原子,羧基甲基可以连接在 C-2 原子上,并且需采用平伏键取向。根据 4 中精氨酸与天冬氨酸间的距离要求,可在 1,4-苯并二氮杂草的 C-8 原子上加一羰基,以模拟精氨酸主链羰基的功能,同时选取脒基苯乙基模拟精氨酸侧链的功能,在 N-4 位上加一苯乙基模拟 4 上疏水性的苯环的功能。如此他们得到了化合物 5。合成和生物测试表明,5 的 K_i 为 1~2nmol/L,最近 5 的一个类似物已进入临床试验^[20]。



4



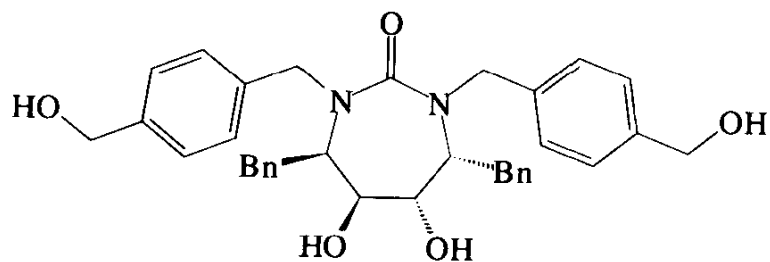
5

Genentech 的研究小组,用类似的方法得到了具有良好抗凝血活性的化合物苯并二氮杂草二酮类似物^[25,26];Merck 公司的研究小组也根据

RGD 类环肽的 NMR 结构,设计了与苯并二氮杂萘类化合物不同的有机小分子^[28],现正在进行临床研究^[20]。

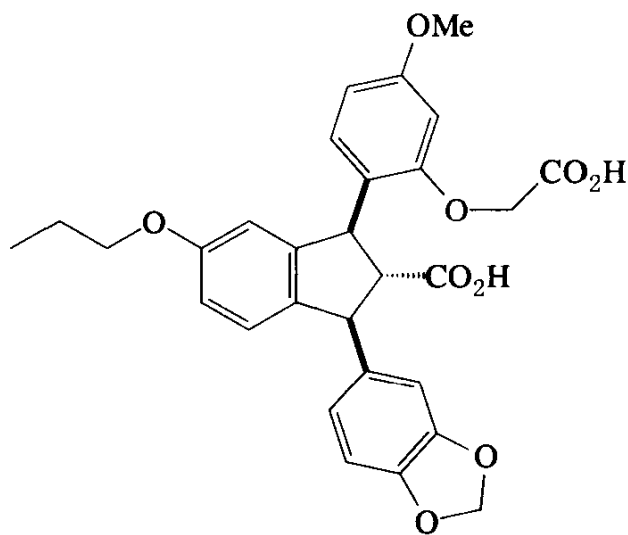
1.4.3 数据库搜寻的例子

Merck 公司的 Lam 等^[28]根据 HIV 蛋白酶-抑制剂复合物的晶体结构及其作用方式,得到了 HIV 抑制剂的药效基团模型,以此模型为提问结构搜寻了剑桥晶体结构库,获得了活性较高的化合物 6。化合物 6 曾进入 I 期临床试验,后因水溶性低和血浓度不稳定等因素而放弃了进一步的临床试验,但这并不影响它作为用数据库搜寻方法发现新的先导化合物的例子。



6

SmithKline Beecham 的研究人员用数据库搜寻的方法得到了内皮素受体的拮抗剂 7^[29],它的一个类似物现正在进行临床试验,有望发展成治疗肺动脉高血压的药物。其他数据库搜寻的例子我们将在第 7 章中介绍。

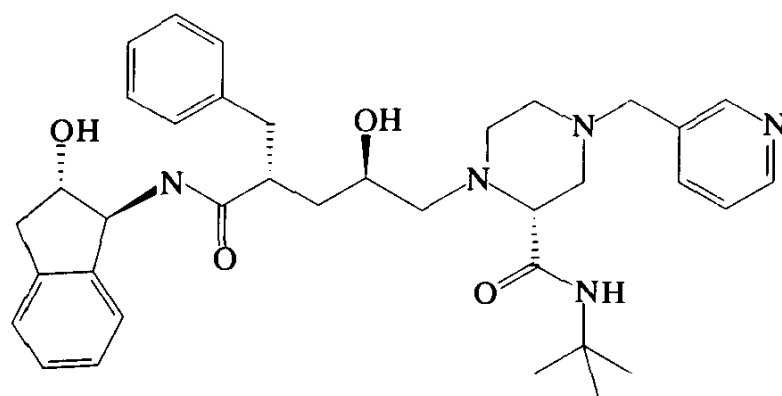


7

1.4.4 基于结构的药物设计(SBDD)

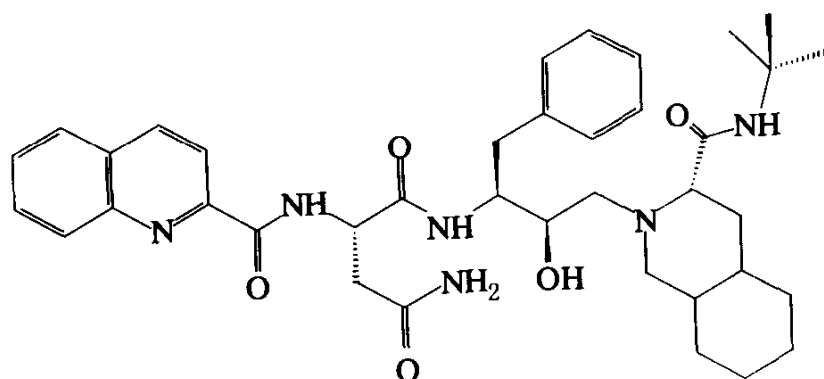
基于结构的药物设计(SBDD)成功的例子很多,有些用 SBDD 设计的化合物已经上市(见表 1.1)。这里举一些 HIV 抑制剂设计的例子。HIV-1 蛋白酶在 10 年前就被确定为基于结构的药物设计的靶标,经过不断的努力,已有 4 种用 SBDD 设计的药物批准上市,另外一些正在进行临床试验^[10]。

Merck 公司在原来的肾素结构模拟的基础上,将已知抑制剂 L-689502 对接到天然 HIV 蛋白酶(HIV PR)的活性部位,建立抑制剂-HIV PR 的三维结构模型。分子模拟的结构与后来晶体结构测定的结果相近。后来他们又将注意力集中在羟乙酰基类似物的设计上^[10],以羟乙酰基类抑制剂与 HIV PR 复合物的晶体结构为模板,建立抑制剂-HIV PR 复合物的三维结构模型。分子模拟结果表明,对于起始化合物,P1' 位取代基虽然能插入到蛋白质中去,但其构象不是取低能构象,不利于化合物与 HIV PR 作用,活性也就不高。对 P1' 位进行结构改造,得到活性较高的抑制剂 L-735524(8),这一化合物在 1996 年经美国 FDA 批准上市,商品名为 Indinavi。



8(L-735524)

Hoffmann La Roche 公司用 SBDD 方法开发了 HIV 蛋白酶抑制剂 Ro31-8959(9),1995 年经美国 FDA 批准上市,商品名为 Invirase,这是 FDA 批准上市的第一个 HIV 蛋白酶抑制剂^[10]。有关 HIV 蛋白酶抑制剂的设计详见第 12 章。



9(Ro31-8959)

上面我们介绍了一些计算机辅助药物设计成功的例子,从中可以看到,不管是经典的 QSAR 方法,还是近 20 年来发展的基于结构的药物设计方法,均设计出了效果很好的分子,有的已上市或进入临床研究,这表明计算机辅助药物设计在发现新药的过程中的作用越来越重要。表 1.1 中列举了其他一些计算机辅助药物设计成功的例子。至于用计算机辅助药物设计方法得到的候选化合物进入临床前研究的例子就更多,这里不再一一列举。

表 1.1 计算机辅助药物设计一些成功的例子

药物设计的靶标分子	研究组	所用方法	结 果
凝血酶抑制剂	Hoffmann La Roche 公司 ^[30]	反复运用分子模拟、有机合成和蛋白质晶体结构的测定方法,优化化合物在酶催化中心的疏水性区域的结构,得到了抑制剂的新型母核和取代基	Ro46-6240(10), 现已进行抗凝血方面的临床试验
凝血酶抑制剂	Biogen 公 司 ^[31,32]	根据凝血酶的三维结构模型,设计了同时与酶催化活性部位和负离子结合部位作用的双功能抑制剂	BG8967(11), 现已进入 II 期临床试验
神经氨酸酶(唾液酸酶)抑制剂	Monash 大学/ Glaxo Wellcome 公司 ^[33]	以胺为探针分子,用 GRID 程序 ^[34] 搜寻了神经氨酸酶的结合部位,发现用胍基取代抑制剂 Neu5Ac2en 的 4-羟基,有利于活性的提高,分子模拟预测结果被后来的晶体结构证实	4-胍基 Neu5Ac2en (GG167; 12), 现正作为抗感冒病毒 A 的药物进行 II 期临床试验。最近根据美国《科学》周刊报道,此药临床工作已结束,即将上市。此分子有很强的抗感冒病毒变异能力,克服了以往抗感冒病毒药物抗药性的缺陷,具有很好的市场前景

(续表)

药物设计的靶标分子	研究组	所用方法	结果
嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 抑制剂	Biocryst 制药公司 ^[35~39]	反复运用分子模拟、有机合成和晶体结构测定方法,筛选出候选化合物。用 Monte Carlo 能量优化方法 ^[40,41] 将候选化合物对接到 PNP 的结合部位中,分子的低能构象用分子图形学方法研究,结果与晶体结构一致。在此基础上进行了新化合物的设计	BCX-34 (13),进行了多种临床试验:对 T 细胞癌、RA 和 MS 进行口服 I/II 期临床试验、表皮注射 III 期临床试验;对牛皮癣进行表皮注射 III 期临床试验
胸苷酸合成酶 (TS) 抑制剂	Agouron 制药公司 ^[42~44]	运用 GRID 程序 ^[34] 搜寻 TS 的结合部位,得到探针分子与其结合的能量最佳部位,然后再用分子模拟结合有机合成和晶体结构测定的方法设计分子	Thymitaq (AG337) (14),现正作为抗癌药物进行临床试验 ^[45,46]
碳酸酐酶 (CA) 抑制剂	Merck 研究室 ^[47~49]	综合运用 CAII 的晶体结构和量子化学构象分析,确定了 CA 抑制剂 S-2-噻吩噻喃-2-磺酰胺类化合物与 CAII 结合的活性构象,并在此基础上进行了结构改造	Trusopt (MK-507) (15),现已作为治疗青光眼疾病的药物上市
人体鼻病毒-14 (HRV-14) 抑制剂	Sterling Winthrop	根据 Disoxaril (16) 与 HRV-14 复合物的晶体结构,进行活性化合物和无活性化合物的体积图象分析 ^[50,51] ,得到了化合物结构改造的信息	WIN54954 (17) 和化合物 18,现正作为治疗感冒药物进行 I 期临床试验 ^[20]
醛糖还原酶抑制剂	Ayerst 实验室研究公司 ^[52,53]	在几百个化合物合成(其中 100 个化合物是化合物 19 的类似物)和药理测试的基础上,进行了半经验量子化学计算,得到了结构改造的信息,在 6 号位上加供电子基团,5 号位上加吸电子基团。根据这一预测结果合成了两个化合物,其中包括化合物 Tolrestat (20) ^[20]	Tolrestat (20),已作为治疗糖尿病药物上市 ^[20]