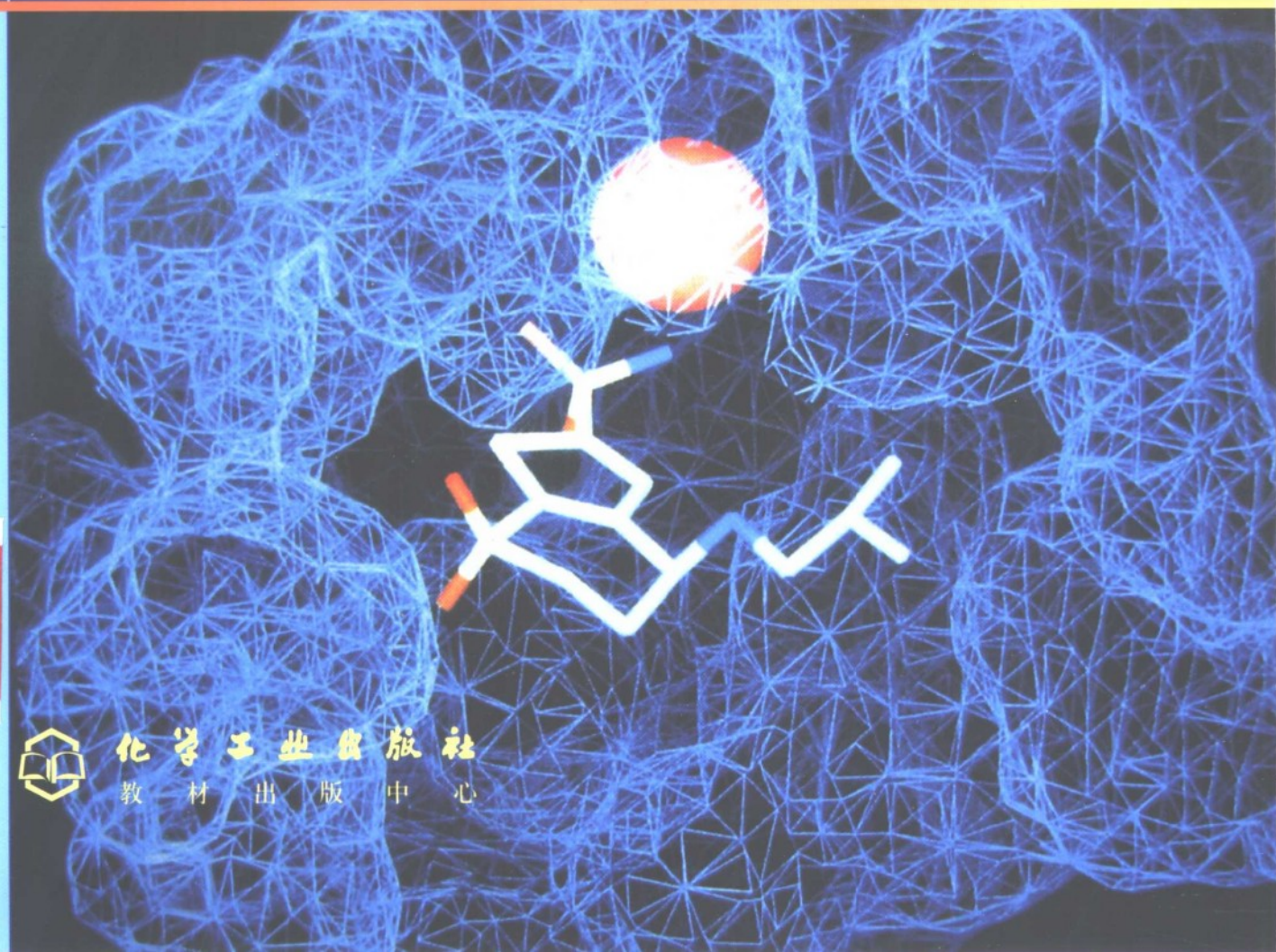


复旦大学药学院 叶德泳 编著

计算机 辅助药物设计 导论

An Introduction to
Computer-Aided Drug Design

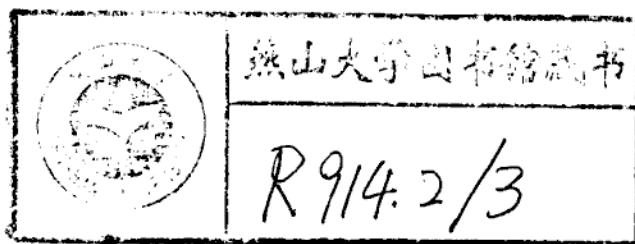


化学工业出版社
教材出版中心

计算机辅助药物设计导论

An Introduction to Computer-Aided Drug Design

复旦大学药学院 叶德泳 编著



化学工业出版社
教材出版中心
·北京·



0611004

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

计算机辅助药物设计导论/叶德泳编著. —北京:
化学工业出版社, 2003. 12
高等学校教材
ISBN 7-5025-4981-1

I. 计… II. 叶… III. 药物-计算机辅助设计-
高等学校-教材 IV. R914.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 117953 号

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

复旦大学药学院
叶德泳 编著
责任编辑: 何曙霓
文字编辑: 宋林肯
责任校对: 凌亚男
封面设计: 蒋艳君

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心
(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)
发行电话: (010) 64982530
<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
北京管庄永胜印刷厂印刷
三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 15 彩插页 2 字数 360 千字
2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月北京第 1 次印刷
ISBN 7-5025-4981-1/G·1297
定 价: 28.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

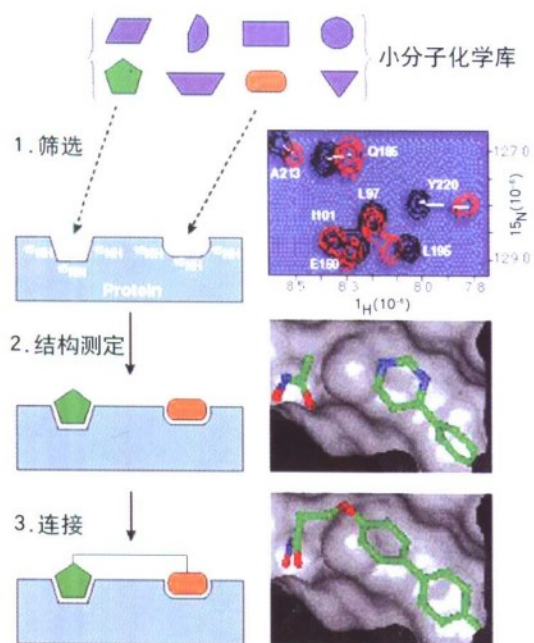


图 6-11 SAR by NMR法产生配基的例子(p125)

第1步，作基于NMR的小分子库筛选（见左上图），右上图显示出¹⁵N标记受体与一个含有双芳香基的配基作用的2D HSQC谱图；

第2步，如两个配基（在左中图中分别以五边形和椭圆形表示）可与受体结合，测定出此三元复合物的结构（见右中图）；

第3步，根据结构信息的提示，合成出连接的化合物（见左下图），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）

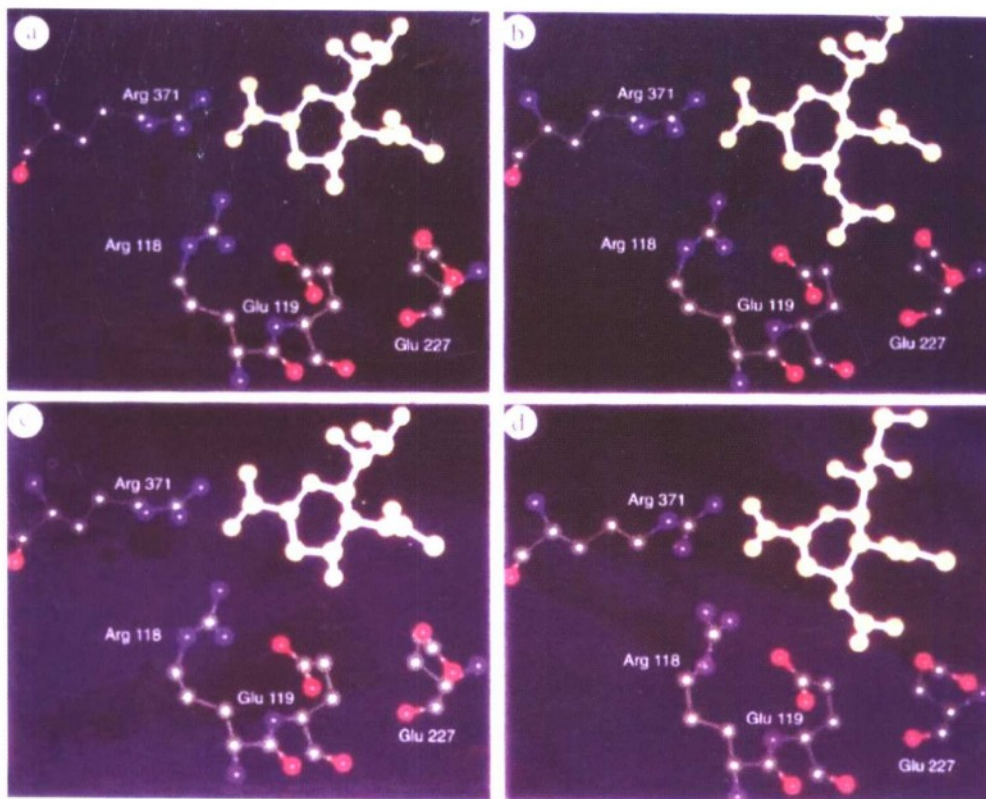


图 7-5 流感病毒唾液酸酶与两种抑制剂相互作用的预测图与实测图(p142)

- 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；
- 受点中氨基酸片段与4-胍基-Neu5Ac2en的预测相互作用；
- 抑制剂4-氨基-Neu5Ac2en与流感病毒A/Tokyo/3/67唾液酸酶的作用位点图；
- 抑制剂4-胍基-Neu5Ac2en与流感病毒A/Tokyo/3/67唾液酸酶的作用位点图

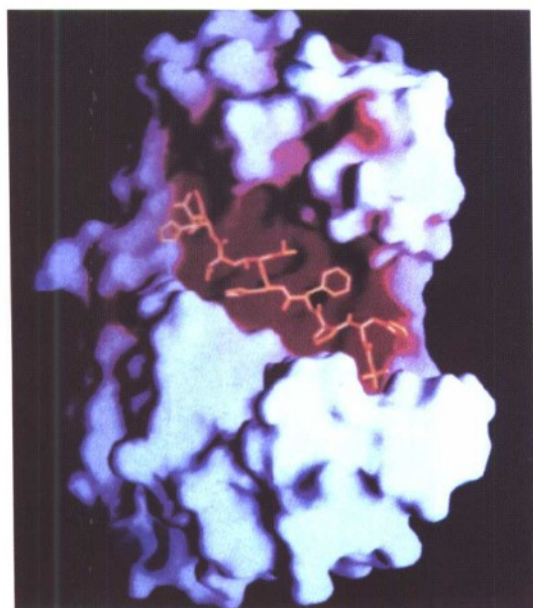


图 7-36 抑制剂H-261与疫病霉胃蛋白酶的结合(p166)

酶分子表面的颜色表示出分子静电势，深红色代表受点的高度负电荷，这是酸性蛋白酶的特征

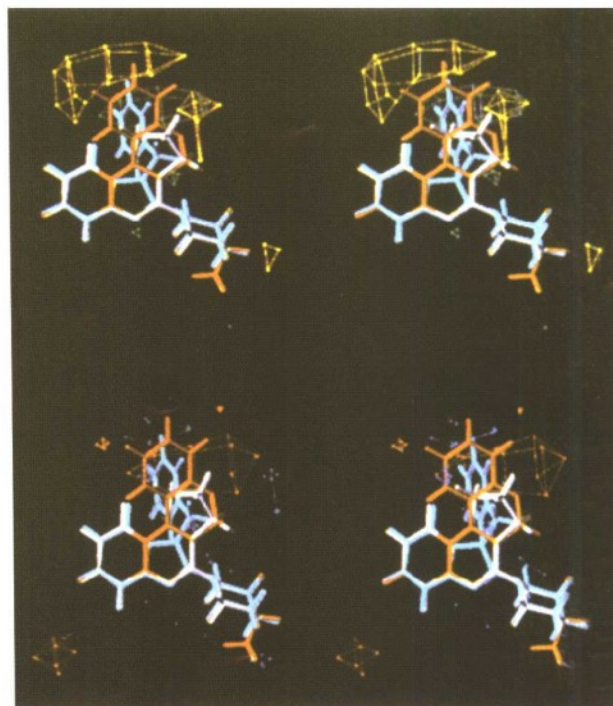


图 7-55 47个5-HT₃受体拮抗剂的CoMFA等势图(立体视图, p177)

上面一对为空间场图，绿色代表较大位阻取代基增加生物活性，黄色代表较小位阻取代基降低生物活性。下面一对为静电势场图，红色代表负性电荷增加生物活性，紫色代表正性电荷增加生物活性。图中只列出三组化合物中生物活性最强的化合物各一个，即第1组的I f (橙色)、第二组的III a (白色) 和第3组的IV e (蓝色)

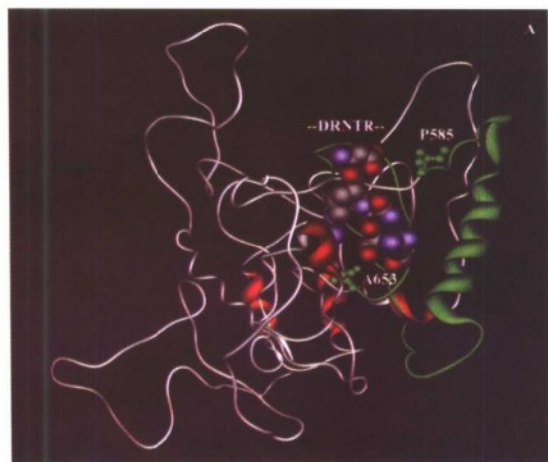


图 7-85 CD13的P585-A653结构域的三维结构模型(p202)

在CD13与S蛋白结合的结合区域(P585-A653)周围，有一裂隙；结构域以绿色表示，其中残基的起始端(P585)和末端(A653)以球-棍模型表示

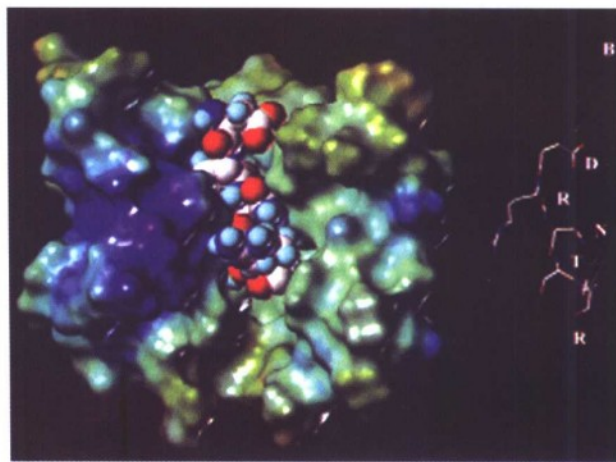
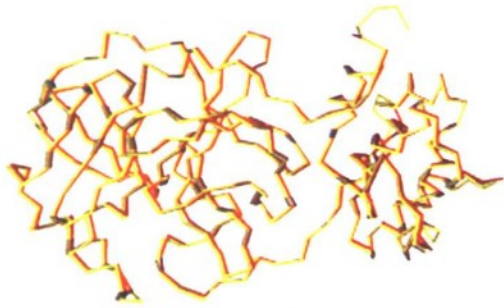


图 7-86 CD13的P585-A653结构域与S蛋白D757-R761模体结合的电子表面图(p202)

右边线型结构为D757-R761的结合构象；FlexiDock模拟显示D757-R761与P585-A653表面的裂隙完全契合



SARS冠状病毒3CL蛋白酶分子骨架以黄色表示，TGEV M^{pro}蛋白酶分子骨架以红色表示

图 7-87 模建的3CL蛋白酶结构与M^{pro}蛋白酶晶体结构的重叠图(p202)

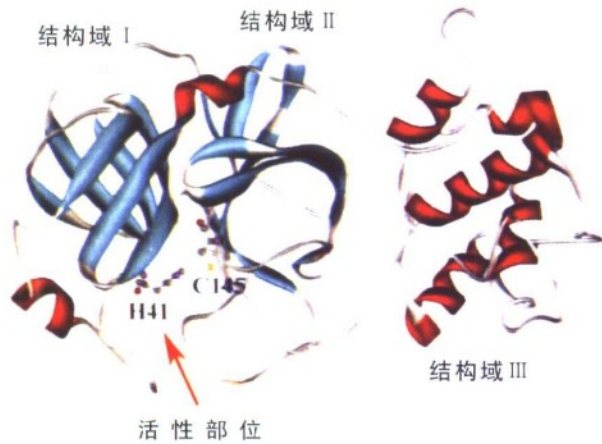


图 7-88 3CL蛋白酶的缎带模型(p202)

SARS冠状病毒3CL蛋白酶的底物结合部位位于结构域 I 和结构域 II 之间的深裂隙中，活性部位处于该裂隙中央，催化性残基His 41 (H41)和Cys 145 (C145)以球-棍模型表示

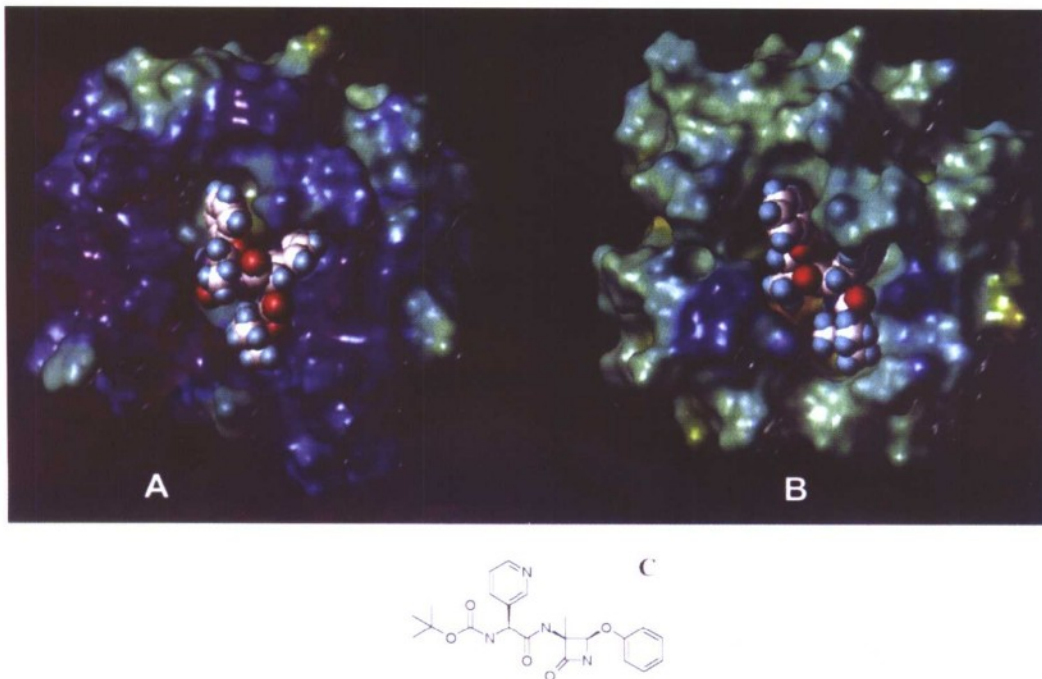


图 7-89 两种蛋白酶的底物结合口袋的表面特征(p202)

A. TGEV M^{pro}蛋白酶；B. SARS 3CL蛋白酶；C. 蛋白酶抑制剂
表面颜色代表静电性质。两种蛋白酶的结合口袋分别与一小分子C对接



图 7-91 SARS冠状病毒3CL蛋白酶的三维同源模型(α -碳图, p203)

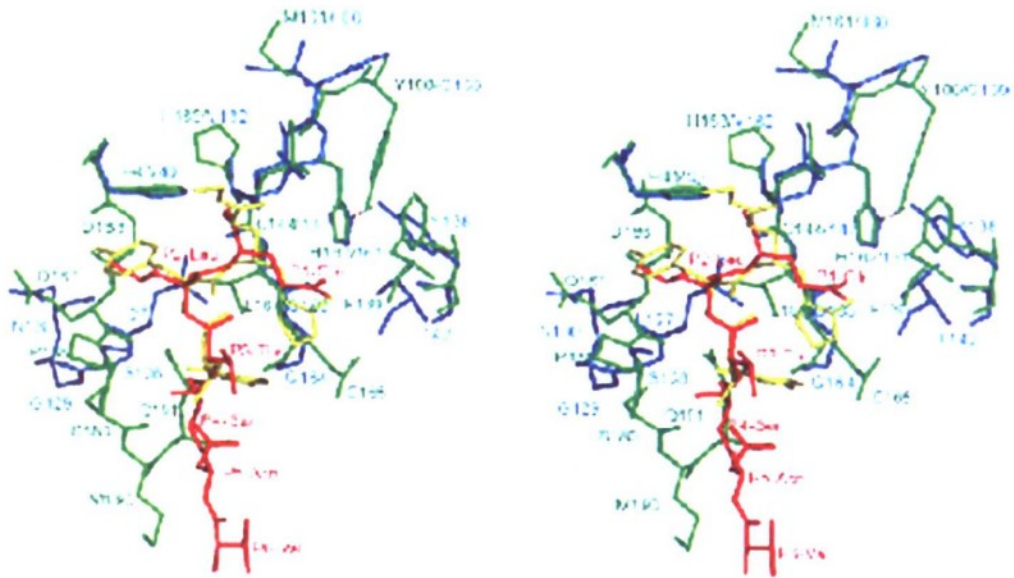


图 7-92 HCK和AG7088分别与两种蛋白酶复合的重叠图(立体视图, p203)

TGEV M^{pro}蛋白酶的底物结合区域 (绿色), 抑制剂HCK (红色), 复合物模型与HRV2 3C^{pro}蛋白酶 (蓝色), 抗鼻病毒药物AG7088 (黄色) 复合物模型重叠

计算机辅助药物设计给药物科学的面貌带来了巨大的变革，也给数、理、化、计算机科学、生命科学开辟了用武之地，这是多学科互相交叉、渗透和结合的令人神往的领域。本书愿为想要了解和涉足计算机辅助药物设计的读者作入门的阶梯。

前 言

计算机辅助药物设计是近年来发展起来的研究与开发新药的一种崭新技术。它以数学、药物化学、生物化学、分子生物学、分子药理学、结构化学、结构生物学、细胞生物学等学科为基础，以量子化学、分子力学和分子动力学等为理论依据，借助计算机数值计算和逻辑判断、数据库、图形学、人工智能等处理技术，进行合理的药物设计。

药物的发现，在早期根本谈不上主动的设计，主要是偶然的发现。主要途径是从民间广泛应用的具有药效的动、植物中提取纯的有效成分，确定其化学结构，合成出化学品或生物制品供药用。另一途径是对天然化合物和人工合成化合物（天然化学库和人工化学库）进行广泛的筛选，但仍是随意性的。随着药物化学的发展，人们能够对药物进行定量的结构-活性关系的研究，以此推断药物的作用机理和作用方式，预测某一化合物的生物活性，设计新的药物；还能对先导化合物结构进行优化，并对药物结构加以改造和修饰，以改变原有药物的药效学和药动学性质，或利用原有药物的毒副作用，或利用活性代谢物，或提高药效、减少副作用，以得到选择性更高、安全性更好、活性更大的新药物。

随着生命科学研究的突飞猛进，人类对生命体复杂的生理和病理有了较深入的了解，对药物作用的机理、靶点的结构和功能、药物与靶点作用的方式以及产生生理活性的机理有了一定程度的本质上的认识，从而进入了基于结构和基于机理的药物设计，即合理药物设计这一新阶段。合理药物设计实际上是多学科交叉、渗透、有机结合和综合运用，其基础包括数学、物理学、化学、生命科学等基础学科以及理化测试技术。合理药物设计与计算机科学的协作，形成了计算机辅助药物设计。计算机辅助药物设计的出现，大大加快了新药设计的速度，节省了创制新药工作的人力和物力，使药物学家能够以理论作指导，有目的地开发新药。国外已用此技术成功地开发出了一些新药。我国在这方面的研究虽然刚起步，但已取得了较大的进展。预期在将来计算机辅助药物设计会成为帮助科学家设计新药的最佳方法。

介绍计算机辅助药物设计是一个相当大的论题，涉及到结构化学、药物化学、分子药理学、生物化学、结构生物学、分子生物学、化学生物学、细胞生物学、生理学、病理学、生物物理学、组合化学、量子化学、分子力学、分子动力学、分子图形学、计算化学、化学信息学、生物信息学、X射线晶体学、核磁共振技术、计算机图形技术、数据库技术和人工智能技术等基础学科和应用学科与技术。本书欲向对计算机辅助药物设计感兴趣的读者介绍必要的基础知识，提供各学科的“接口”，增强各学科之间的交叉渗透，并为理论研究在药物设计中的实际应用开启“窗口”，使读者了解应用研究的发展与前沿。

为了适应不同学科、不同层次的读者需要，本书将介绍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数据库系统、理论计算基础、相关测定技术以及对软硬件的要求等。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，选用一些典型的实例，并介绍最新的国内外研究成果，反映学科发展。

作者在编写中力求章节安排合理，层次分明，内容准确，并赋予本书以下特色：

1. 涉及学科面广，有利于读者知识面的拓宽，也有利于培养其综合多种学科知识、解

决药物分子设计实际问题的能力；

2. 既注重基础性，又注重前沿性，循序渐进，深入浅出，并注意反映国内的有关工作，贴近国内的实际；

3. 取材新颖，反映科学发展前沿；

4. 理论与实际应用相结合，同时介绍常用软件，使本书兼具理论性和实用性。

全书分为8章，第1章简单介绍计算机在药物学各个领域中的应用，使读者对计算机辅助及其应用有一概念性的了解。第2章叙述药物作用的细胞和生物化学、分子生物学、分子药理学基础及药物化学的基本知识，这是计算机辅助药物设计的理论基础。第3章适度安排与计算机辅助药物设计密切相关的化学及生物学信息计算机处理系统的知识，同时介绍一些常用软件的基本功能以及有关的网络资源。第4章对计算机辅助药物设计所需的理论计算技术、重要的测定分析手段、计算机分子模型技术、计算机硬件和软件作概念性的介绍。第5章论述计算机辅助药物设计的意义、作用和基本特征。第6章是本书的核心部分，介绍计算机辅助药物设计的基本研究思路和方法。第7章着重讨论计算机辅助药物设计的应用，选用一些能够反映基本设计思想、思路和策略，帮助理解计算机辅助药物设计基本过程的典型例子，或用不同的处理方法解决同一个问题，或用综合方法研究的实例，并尽可能选择最新的研究成果，反映学科发展。最后在第8章对计算机辅助药物设计作一简要的评价及展望。

近年来有关计算机辅助药物设计的论文和综述层出不穷，本书充分利用了这些文献，在此对被引用资料的作者表示感谢。本书末附有参考文献和专业名词索引，便于读者进一步参考学习。还列出按各章节内容编排的综述性文献条目，供读者深入钻研之需。专业名词以规范名词为准，对于新的名词尽可能采用通用的译法，并给出其他参考译名。药物名采用《中国药品通用名称》（药典委员会编，北京：化学工业出版社，1997）。药学名词术语采用《药学名词》（药学名词审定委员会审定，北京：科学出版社，2001）。

本书可作为综合性大学和医药院校的本科高年级学生和研究生的教学参考书，也可供有关科研人员和教师作参考。

本书的编写得到了中国科学院上海药物研究所所长陈凯先院士的关心和鼓励，作者在此表示衷心的感谢。

作者虽为撰写本书殚精竭虑，但限于自己的认知能力和客观条件，加上内容涉及广泛，舛误之处在所难免，希望读者能够不吝批评指正。

作者

2003年秋于复旦大学枫林校区

内 容 提 要

计算机辅助药物设计是近年来发展起来的研究与开发新药的一种崭新技术，它大大加快了新药设计的速度，节省了创制新药工作的人力和物力，使药物学家能够以理论作指导，有目的地开发新药。

介绍计算机辅助药物设计涉及到多种基础学科和应用学科与技术。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数据库系统、理论计算基础、相关测定技术以及对软硬件的要求等。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，选用一些典型的实例，并介绍最新的国内外研究成果，反映学科发展。同时介绍常用软件，使本书兼具理论性和实用性。书末附有参考文献和专业名词索引，便于读者进一步参考学习，还列出按各章节内容编排的综述性文献条目，供读者深入钻研之需。

本书作为综合性大学和医药院校的本科高年级学生和研究生的教学参考书，也可供有关科研人员和教师作参考。

目 录

1 计算机在药学相关学科中的应用简介	1
1.1 计算机辅助教学	1
1.2 临床药学	1
1.3 计算机药品管理系统	2
1.4 仪器分析智能化	2
1.5 计算机辅助谱图解析	2
1.6 生物大分子的结构分析	2
1.7 计算机辅助合成路线设计	3
1.8 化学制药过程	3
1.9 数据源的共享、国际联检与计算机网络通讯	3
1.10 药物筛选自动化.....	5
1.11 计算机化学.....	5
1.12 组合化学.....	5
1.13 蛋白质工程.....	5
1.14 计算机辅助药物设计.....	6
2 药物设计的基本概念和理论基础	7
2.1 药物的化学结构	7
2.2 药物发现的途径与过程	8
2.2.1 药物的偶然发现与随机筛选	9
2.2.2 天然有效成分作为先导化合物.....	10
2.2.3 已有药物作为先导化合物.....	10
2.2.4 以药物合成中间体为先导化合物.....	10
2.2.5 组合化学方法产生先导化合物.....	10
2.2.6 合理药物设计.....	11
2.2.7 先导化合物的优化.....	13
2.2.7.1 局部修饰.....	14
2.2.7.2 生物电子等排体.....	14
2.2.7.3 改变溶解度.....	14
2.2.7.4 剖裂和拼合.....	14
2.2.7.5 药物潜伏化.....	15
2.3 药物作用的生物化学、细胞和分子生物学基础.....	16
2.3.1 蛋白质.....	16
2.3.2 核酸.....	20
2.3.3 酶.....	23
2.3.4 糖类.....	25

2.3.5	生物膜	26
2.4	药物作用的分子药理学基础	27
2.4.1	受体学说及药物-受体相互作用的方式和本质	27
2.4.1.1	占领学说	30
2.4.1.2	亲和力和内在活性学说	30
2.4.1.3	绞链学说	30
2.4.1.4	速率学说	30
2.4.1.5	诱导契合	31
2.4.1.6	大分子微扰学说	31
2.4.1.7	二态模型的占领-活化学说	31
2.4.2	药物-受体相互作用力的类型	32
2.4.2.1	共价键	33
2.4.2.2	范德瓦耳斯力	33
2.4.2.3	疏水键	33
2.4.2.4	氢键	33
2.4.2.5	电荷转移	34
2.4.2.6	静电作用	34
2.4.2.7	螯合作用	35
2.4.3	立体因素对药物-受体相互作用的影响	35
2.4.4	药物-受体相互作用模型	37
2.4.5	以核酸为靶点的药物作用模型	38
2.4.5.1	嵌入作用	38
2.4.5.2	沟区结合作用	39
2.4.5.3	反义核酸	39
2.5	药物的化学结构与生物活性的关系 (SAR)	40
2.5.1	药效基团、药动基团和毒性基团	40
2.5.2	药效构象	42
2.6	定量构效关系 (QSAR)	43
2.6.1	线性自由能相关方法	44
2.6.1.1	理化参数的意义	44
2.6.1.2	Hansch 分析数据的处理	49
2.6.1.3	应用	50
2.6.2	Free-Wilson 模型	51
2.6.2.1	经典 Free-Wilson 模型	51
2.6.2.2	Fujita-Ban 改良模型	52
2.6.2.3	Hansch 和 Free-Wilson 法混合模型	52
2.6.3	分子连接性法	52
2.7	数据统计分析	52
2.7.1	模式识别法	53
2.7.2	人工神经网络方法	55

2.8	三维定量构效关系 (3D-QSAR)	56
2.8.1	3D-QSAR 的提出	56
2.8.2	分子的三维结构	57
2.8.3	3D-QSAR 的研究方法	58
2.8.4	3D-QSAR 的评价	58
3	药物的化学信息计算机系统	60
3.1	二维化学信息管理软件	60
3.1.1	功能	60
3.1.1.1	输入	61
3.1.1.2	搜寻和检索	61
3.1.1.3	管理	62
3.1.1.4	输出	62
3.1.2	软件介绍	62
3.1.2.1	公司内部软件	62
3.1.2.2	商业化软件	62
3.2	二维化学信息数据库	63
3.2.1	公司内部数据库	63
3.2.2	商业化 2D 数据库	63
3.3	三维化学信息管理软件	64
3.3.1	功能特点	64
3.3.1.1	输入	64
3.3.1.2	搜寻和检索	65
3.3.2	代表性软件介绍	66
3.4	三维化学信息数据库	67
3.4.1	公司内部 3D 数据库	67
3.4.2	商业化 3D 数据库	67
3.5	合成反应信息管理软件及数据库	67
3.5.1	管理软件的功能	68
3.5.1.1	输入	68
3.5.1.2	搜寻和检索	68
3.5.2	代表性管理软件	68
3.5.3	数据库	69
3.6	组合化学信息管理软件及数据库	69
3.7	微机支持的化学管理软件及数据库	70
3.8	其他化学智能计算系统	71
3.9	生物信息数据库和软件	74
3.9.1	生物信息学及其作用	74
3.9.2	生物信息学数据库	74
3.9.3	生物信息学数据的搜寻和检索	79
3.10	药物的生物和化学信息网络资源	80

4 有关理论计算、技术和设备	90
4.1 理论计算基础.....	90
4.1.1 量子化学.....	90
4.1.1.1 从头计算法.....	91
4.1.1.2 半经验计算法.....	91
4.1.1.3 量子化学计算在药物设计中的作用.....	93
4.1.2 分子力学.....	93
4.1.2.1 分子能量的表达形式.....	93
4.1.2.2 分子力学的计算.....	94
4.1.2.3 量子力学与分子力学相结合的方法.....	96
4.1.2.4 常用的分子力场.....	96
4.1.3 分子动力学.....	97
4.1.3.1 分子动力学模拟方法.....	97
4.1.3.2 构象空间搜寻方法.....	97
4.1.3.3 分子模拟计算中的几种数理方法.....	98
4.1.3.4 自由能计算.....	99
4.2 重要技术	101
4.2.1 X射线晶体学	101
4.2.2 核磁共振技术	102
4.2.3 其他结构分子生物学测定技术	103
4.2.4 计算机分子模型技术	103
4.3 计算机硬件和软件	108
4.3.1 硬件和 workstation	108
4.3.2 软件和专家系统	108
5 计算机辅助药物设计的意义	111
5.1 计算机辅助药物设计的产生和作用	111
5.2 计算机辅助药物设计的特征	112
5.2.1 多学科交叉的前沿领域	112
5.2.2 大量化学信息的计算机计算处理	112
5.2.3 大量高技术软件产品的产生	112
6 计算机辅助药物设计的方法学	114
6.1 直接药物设计	115
6.1.1 三维结构搜寻	115
6.1.1.1 三维化学结构数据库	116
6.1.1.2 搜寻标准	117
6.1.1.3 三维结构搜寻的搜寻算法	118
6.1.2 全新药物设计	120
6.1.2.1 模板定位法	121
6.1.2.2 原子生长法	122
6.1.2.3 分子碎片法	123

6.1.2.4	SAR by NMR 法	125
6.1.2.5	其他方法	125
6.1.2.6	同源蛋白的模建	126
6.2	间接药物设计	128
6.2.1	活性类似物法	128
6.2.2	假想受点点阵	129
6.2.3	距离几何法	129
6.2.4	分子形状分析	130
6.2.5	CASE 方法	131
6.2.6	比较分子场分析法	131
6.2.7	药效基团模型法	134
6.3	组合化学与合理药物设计相结合的策略	135
6.3.1	组合化学库的设计	135
6.3.2	虚拟组合化学库用于基于结构的药物设计	136
6.4	用于计算机辅助药物设计的一些代表性软件	137
7	计算机辅助药物设计应用实例	141
7.1	用核磁共振和分子模型技术研究紫杉醇构象	141
7.2	抗流感病毒药物设计——基于唾液酸酶结构的直接药物设计	142
7.3	HIV 蛋白酶抑制剂的设计——基于靶点结构的三维结构搜寻法直接 药物设计	145
7.4	抗寄生虫药物设计——经同源蛋白模建和三维结构搜寻的直接药物设计	154
7.5	DHFR 抑制剂的研究——受体受点的确定和原子生成法全新药物设计	155
7.6	ACE 拮抗剂的设计——计算机建立药效基团模型	163
7.7	肾素抑制剂的设计——药物作用模型分析和分子碎片法全新药物设计	165
7.8	5-HT ₂ 受体拮抗剂的研究——间接药物设计	167
7.9	HMG-CoA 还原酶抑制剂的设计——重叠体积法 3D-QSAR 研究	180
7.10	ALS 抑制剂的研究——QSAR 研究和药效基团模型法间接药物设计	182
7.11	AChE 抑制剂的研究和设计——QSAR 研究和药物作用模型分析	186
7.12	三唑类杀菌剂的设计研究——CoMFA 法 3D-QSAR 研究	191
7.13	口服凝血酶抑制剂的发现和开发——组合化学与基于结构的药物设计联用	192
7.14	组织蛋白酶 D 抑制剂的设计——组合化学与基于结构的药物设计相结合	194
7.15	抗 SARS 冠状病毒药物的设计——生物信息学分析和虚拟筛选	201
8	结语 评价和展望	204
	参考文献	205
9	附录	208
9.1	进一步参考和选读文献	208
9.2	主题词、软件名和药物名索引	218

所谓科学，就是各种成功实例的综合。

瓦列里【法国现代诗人】

1 计算机在药学相关学科中的应用简介

随着计算机科学和技术的迅速发展，计算机的功能从过去单一的计算（数值方法）发展到拟合、模拟、制表、绘图、选择、判别、存储、检索、统计、管理、自动控制、人工智能和专家系统（非数值方法）。

计算机辅助设计（computer aided design, CAD）将计算机的数据计算、存储、图形处理等各种技术应用到各种设计领域中。计算机的使用节省了大量的人力、物力，且易于发挥设计师的智慧和创造力。CAD 技术已在机械、电子、建筑、轻工、服装、艺术等行业中得到有效运用。近 20 年来计算机新技术（包括计算机辅助设计技术）已应用于药物学及其相关学科，特别在药物开发过程中起着日益重要的作用，改变了药学科学的面貌。在药学科学的各个分支学科，如药物化学、药理学、毒理学和药剂学的每一个领域中，从教学到科研，从开发到生产，从实验室到临床的每一个环节，都渗入了计算机的应用。而对学科带来最显著、最具革命性意义的是计算机技术与新药开发过程的结合，使药物从构效关系研究发展到了定量构效关系研究和三维定量构效关系研究。用计算机处理并在屏幕上显示生物大分子和药物分子模型，特别是计算机辅助设计技术与合理药物设计过程的结合则产生了**计算机辅助药物设计**（computer-aided drug design, CADD）。

计算机辅助药物设计所涉及的学科相当广泛，本书将介绍这些学科知识以及与计算机辅助药物设计有关的现代仪器和技术，并重点讲解计算机辅助药物设计的基本方法，同时选用一些典型实例，以帮助理解计算机辅助药物设计的基本过程。在阐述这些内容之前，先对计算机在药物学各个领域中的应用作一简单扼要的介绍。

1.1 计算机辅助教学

计算机辅助教学（computer assisted instruction）有着广泛的功能，如学生利用计算机学习教学软件中程序化的学习计划、内容、习题等，主动和逐步建立概念，进行系统复习，计算机可以反馈出学生学习情况并加以评判；也可以进行实验模拟，比如化学合成反应或动物药理测试等，让学生观察整个实验过程，包括学生实验课实际操作时难以观察到的一些现象；多媒体电脑网络教学更体现出图、文、声并茂的特点，教师通过主机控制着整个网络的每一个学生终端，与学生交互，甚至可以同外界大型网络进行大范围的交互学习。

1.2 临床药学

计算机在临床药学的应用极其广泛，无论是临床药理学、药动学、药效学、药物流行病学的研究，还是治疗药物监测、药物不良反应的鉴别诊断、体内药物及代谢物测定方法、药