

高等学校应用化学专业系列教材

药物设计

俞庆森 邹建卫 胡艾希 等编

Chemical Industry Press



化学工业出版社
教材出版中心

高等学校应用化学专业系列教材

药 物 设 计

俞庆森 邹建卫 胡艾希 等编

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物设计/俞庆森等编. —北京: 化学工业出版社,
2005. 5

(高等学校应用化学专业系列教材)

ISBN 7-5025-6563-9

I. 药… II. 俞… III. 药物-设计-高等学校-
教材 IV. R914. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 046029 号

高等学校应用化学专业系列教材

药 物 设 计

俞庆森 邹建卫 胡艾希 等编

责任编辑: 宋林青 何曙霓

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 蒋 宇

封面设计: 潘 峰

*

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

北京永鑫印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 15 字数 363 千字

2005 年 7 月第 1 版 2005 年 7 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6563-9/G·1689

定 价: 26.00 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

序

为了提高化学学科应用化学专业毕业生对从事化学、化工以及相关研究和工业领域工作的适应能力和创造能力，为了获取更好的教学效果和更高的教学质量，我们组织编写了应用化学专业系列教材，作为应用化学专业、与化学学科相关的各专业，乃至化学专业本身的主要教学用书或教学参考书。

应用化学专业系列教材是在教育部高等学校化学及化工学科教学指导委员会化学专业教学指导分委员会的支持和指导下，在化学分委员会应用化学协作组的组织下，由全国七十多所高校的应用化学专业同仁主持、参与和帮助编写的。因此，系列教材具有知识点来源丰富、适用面广泛的特点，写作组连续十多年稳定的教学交流会更有利于教材的推广和交流，有利于缩短教材的再版周期，体现出与现代科学和技术知识更新、拓展的同步节拍。

化学学科是一门传统的基础学科，是许多相邻学科、专业和新兴学科、专业，如材料、生物、电子、制药、纺织、能源、医学和组织工程等的支撑或支持学科，应用化学系列教材将成为本专业知识拓展和相关专业知识引进的知识集成，成为新兴人才培养的知识源泉。化学学科对相关学科、专业的知识输出，显著地促进了这些学科、专业的发展。近年，迅速发展相关学科、专业的知识也开始对化学学科知识体系反馈，同样有效地促进了化学学科的发展，化学对生物输出产生了生物化学专业，而生物学对化学的反馈产生了化学生物学专业，这就是一对很好的例证。化学家编辑的适应多学科知识传授的应用化学系列教材，运用化学的基本原理深入探索相关学科、专业的规律和知识体系，能更好地体现出化学知识体系在有关学科、专业中的基础和支撑、支持作用，有利于应用化学专业培养的人才在这些学科、专业中充分发挥其作用，有利于提高化学专业学生接受新学科领域知识的能力。

我们欢迎应用化学专业的同仁们选择本系列教材作为教学用书，也欢迎化学专业、相关专业的老师们选择本系列教材作为教学用书或教学参考书，并衷心希望得到他们的宝贵意见，以便再版时进行增补、修正。

感谢化学教学指导委员会领导、各学校应用化学专业同仁和化学工业出版社的编辑们为本系列教材的出版做出的贡献。

俞庆森 唐小真

2005年4月

编者的话

创制新药能力极其薄弱是我国药物化学发展的一大现状。这一现状与加入世界贸易组织后我国医药工业的发展形势极不相称。继续走以往的以仿制为主的医药发展道路将会是困难重重、举步维艰。开发具有自主知识产权的医药产品，建立我国创新药物研究与产业化开发体系，提高创新药物研究的整体水平和综合实力，力争使我国创新药物研究在国际新药研究领域占有一席之地，实现医药研究的战略性转移是世纪之交我国制定的医药发展的一项重大策略。在这样一个背景下，培养具有创新意识和创新药物研制能力的药学和制药工程专门人才，对于今后我国医药工业健康稳步的发展具有十分重要的意义。

新药的研究与开发是一个系统工程。投入大，风险大，但相应的回报也高。纵观整个新药研发过程，药物设计无疑是其中最具创造性的活动之一。早期的药物几乎都是通过随机筛选发现的，往往要对上万个化合物进行试验，才能获得一个新药。在大量的随机筛选基础上，人们发现化合物成药与否与其结构间有一定的规律可循，由此便诞生了药物设计的一些基本原理，如生物电子等排原理、前药原理、抗代谢原理等。20世纪60年代，Hansch提出定量结构-活性关系概念，药物设计开始走向定量化阶段；70年代，计算机开始进入药物设计领域；80年代中期后，计算机软硬件技术得到飞速发展，各种新的药物设计思想和算法不断涌现，特别是一些基于或结合计算机辅助药物设计开发的药物获得了成功，从而使计算机辅助药物设计手段逐渐被人们所接受并在实际中得到采纳，药物设计的面貌也从此焕然一新。进入90年代末，尤其随着人类基因组计划的完成，药物设计步入了快速发展的轨道。这一方面要归功于一些新的药物筛选手段，主要是组合合成和高通量筛选技术的出现；另一方面，人类基因组计划的实施极大地促进了一批与生物相关的学科的发展和融合并催生了一批新兴的学科。这些学科的产生及发展为新药的开 发提供了有益的指导，同时也对药物设计的发展产生了深远的影响。

目前，药物设计已不再仅仅局限于药物化学的一个概念，而是逐渐发展成为一门由数学、化学、药学、生物学和计算机科学等诸学科综合交叉的边缘学科。正因为它是一门新兴的学科，因此尽管近年来国内关于药物设计的书籍陆续出版了一些，但内容都不尽相同，各有侧重。面向的读者群体主要是药学或化学类专业的专门人才。

本书内容上涵盖了药物设计学科的大部分知识。为方便初学者对药物设计有一个大致的了解，首先对药物设计的概况和一些必备的基础知识（包括分子生物学、生物化学以及数理统计）进行了一些介绍。接下来，沿着药物设计学科的发展脉络，先后介绍了经验层面药物设计的一些基本原理和方法（生物电子等排原理和前药原理）、计算机辅助药物设计以及药物设计学科最新的发展趋势。计算机辅助药物设计占本书的四个章节，内容上包括药物的定量结构-活性关系、量子化学在药物设计中的应用、分子对接与药物的虚拟筛选以及全新药物设计。药物设计学科最新的发展趋势部分介绍了组合化学与药物开发、化合物的ADME性质与药物开发等内容。在编写上，我们从基础的知识开始逐步深入，力求使该书条理清晰、通俗易懂，同时增加了很多实例以方便读者理解。因此本书可作为应用化学、化学、药学类专业高年级本科生的教材或参考书使用。另外，为了兼顾从事药物设计研究科研工作

者的需要，我们加入了一些药物设计中较深层次的内容（如量子化学在药物设计中的应用一章）。各位教师在授课过程中，可根据实际情况进行取舍。

本教材由俞庆森教授组织编写。第一章和第六章由邹建卫博士和俞庆森教授执笔；第二章和第九章由胡桂香博士和俞庆森教授执笔；第三章和第四章由胡艾希教授执笔；蒋勇军博士和俞庆森教授共同完成了本书的第七章和第八章；商志才教授和张兵博士执笔第五章；傅旭春教授完成第十章的编写。全书的统稿工作由邹建卫博士完成，俞庆森教授负责本书最后的审阅。

在编写过程中，始终得到化学工业出版社编辑的鼓励和支持，特向他们表示衷心地感谢。研究生庄树林和刘海春为本书的校对和编排做了大量的工作，谨致谢意。

由于编者的水平有限，书中疏漏之处，恳请读者不吝批评指正。

编者

2005年3月

内 容 提 要

本书内容分为四大部分。前两章介绍了药物设计的概况及一些必备的基础知识，第三章和第四章分别介绍了经验层面的两个药物设计原理——生物电子等排原理和前药原理。第五至第八章对计算机辅助药物设计的一些原理和方法进行了阐述。最后两章针对药物设计研究中的最新发展趋势进行了介绍，内容包括组合化学和高通量筛选、化合物的 ADME 性质及其在新药开发中的应用。

本书既可作为应用化学专业高年级本科生的教材，同时也可作为药学、化学及相关专业大学生和研究生、药物研究人员的教学或科研参考书使用。

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 新药的发现	1
1.3 药物开发程序	3
1.4 药物设计	4
1.5 药物设计学科的发展趋势	7
参考文献.....	9
第 2 章 理论基础	10
2.1 分子生物学基础.....	10
2.1.1 蛋白质.....	10
2.1.2 核酸.....	14
2.1.3 酶和辅酶.....	15
2.1.4 脂类.....	16
2.1.5 糖类.....	17
2.1.6 离子通道.....	17
2.1.7 生物膜.....	18
2.2 分子药理学基础.....	20
2.2.1 受体与配基.....	20
2.2.2 药物-受体相互作用的方式与本质	21
2.2.3 药物-受体之间的锁-匙关系	23
2.2.4 药物-受体相互作用力类型	26
2.3 理论计算方法.....	28
2.3.1 分子力学.....	28
2.3.2 分子动力学.....	29
2.4 统计分析方法.....	30
2.4.1 回归分析.....	31
2.4.2 聚类分析.....	33
2.4.3 判别分析.....	34
2.4.4 主成分分析.....	35
2.4.5 偏最小二乘分析.....	35
参考文献	36
第 3 章 生物电子等排原理与药物设计	37
3.1 生物电子等排.....	37
3.2 生物电子等排原理与药物设计.....	38
3.2.1 经典的生物电子等排的药物设计.....	40

3.2.2 非经典的电子等排的药物设计·····	54
参考文献·····	58
第4章 前药原理与药物设计 ·····	59
4.1 前药原理·····	59
4.1.1 前药·····	59
4.1.2 前药原理·····	59
4.2 载体前药(小分子载体前药)·····	60
4.2.1 酯类前药·····	60
4.2.2 酰胺类前药·····	69
4.2.3 胺和季铵型前药·····	71
4.2.4 缩酮前药·····	72
4.2.5 曼尼希碱前药·····	72
4.3 双前药·····	72
4.3.1 羟基类药物的双前药·····	73
4.3.2 羧基药物的双前药·····	75
4.3.3 磷酸基药物的双前药·····	78
4.3.4 胺类药物的双前药·····	78
4.3.5 杂环—NH—的药物双前药·····	80
4.3.6 磺酰氨基药物的双前药·····	81
4.3.7 其他类双前药·····	81
4.4 聚合前药·····	82
4.4.1 糖类前药·····	82
4.4.2 环糊精类前药·····	85
4.5 协同前药·····	86
4.5.1 解热镇痛药与非甾体抗炎药的酯类协同前药·····	87
4.5.2 抗生素缩醛协同前药·····	87
4.5.3 抗生素与喹诺酮类抗菌药协同前药·····	88
4.5.4 钙拮抗剂与 β -受体阻断剂协同前药·····	89
4.5.5 利尿药与 β -受体阻断剂协同前药·····	90
4.5.6 胍啉嗪与 β -受体阻断剂协同前药·····	90
4.5.7 一氧化氮供体协同前药·····	90
4.6 生物前体前药·····	93
4.6.1 醇类前药·····	93
4.6.2 醛类前药·····	94
4.6.3 内酯前药·····	94
4.6.4 叔胺前药·····	94
4.6.5 偶氮化合物前药·····	95
4.6.6 亚砷前药·····	95
4.6.7 酮前药·····	96
4.6.8 环状前药·····	96

参考文献	96
第 5 章 药物的定量结构-活性关系	97
5.1 引言	97
5.2 QSAR 中常见的数学建模方法	98
5.2.1 模型的形式已知 (或已预先假设)	98
5.2.2 模型形式未知	99
5.2.3 人工神经网络	100
5.2.4 常见的数学建模软件	106
5.3 药物设计中 QSAR 常用的参数	106
5.3.1 电性参数	106
5.3.2 立体参数	107
5.3.3 疏水性参数	109
5.3.4 用于计算参数的常用软件介绍	112
5.4 3D-QSAR	113
5.4.1 CoMFA 简介	113
5.4.2 CoMFA 应用实例	115
5.4.3 CoMSIA 简介	116
5.4.4 HQSAR 方法简介	117
参考文献	118
第 6 章 量子化学在药物设计中的应用	119
6.1 量子化学基础	119
6.1.1 薛定谔方程	119
6.1.2 分子轨道理论	120
6.1.3 从头算	123
6.1.4 半经验量子化学方法	124
6.1.5 密度泛函理论	126
6.1.6 QM/MM 方法	128
6.2 量子化学参数与结构-活性关系	128
6.2.1 量子化学参数	128
6.2.2 应用实例之一: 喹诺酮类化合物的定量结构-抗菌活性关系	132
6.2.3 密度泛函理论计算的描述子在定量构效关系中的应用	133
6.2.4 量化参数与其他结构参数相互结合	134
6.2.5 量化参数在定量构效关系研究中的优势及局限性	134
6.3 量子化学在药物设计中的其他应用	134
6.3.1 量化计算用于前药设计	134
6.3.2 量化计算通过获得酶活性位点的结合信息来指导药物设计	137
6.3.3 量化计算通过获得酶促反应过渡态结构信息来指导药物设计	139
6.4 量子化学软件及资源简介	140
6.4.1 量子化学软件	140
6.4.2 量子化学资源	144

参考文献	146
第7章 分子对接与药物虚拟筛选	147
7.1 分子三维结构数据库简介	147
7.1.1 蛋白质结构数据库 PDB	147
7.1.2 小分子数据库	147
7.2 类药性分析	151
7.2.1 简单的计算方法	151
7.2.2 功能基团的方法	152
7.2.3 神经网络的方法	152
7.2.4 递归分区法	153
7.2.5 聚类法分析	153
7.3 药效基团及三维结构数据库搜寻	153
7.3.1 基于配体的药效团模型	154
7.3.2 基于受体的药效团构建的方法	155
7.3.3 药效基团的应用	157
7.4 分子对接	160
7.4.1 分子对接的基本方法	160
7.4.2 自由能计算与打分函数	164
7.4.3 虚拟筛选的具体流程	166
7.4.4 分子对接的应用	167
7.4.5 DOCK 具体操作实例	171
参考文献	174
第8章 全新药物设计	175
8.1 全新药物设计的基本原理和主要问题	175
8.2 全新药物设计的一些重要方法	176
8.2.1 活性位点分析法	176
8.2.2 分子连接法	177
8.3 全新药物设计的重要应用	178
参考文献	180
第9章 组合化学与药物开发	181
9.1 组合合成技术	181
9.1.1 混合-分裂合成法	181
9.1.2 同步平行合成法	182
9.1.3 交替分合法	183
9.1.4 混合试剂合成法	183
9.2 组合合成方法	184
9.2.1 固相组合合成	184
9.2.2 液相组合合成	194
9.3 组合化合物库	198
9.3.1 类肽库	198

9.3.2	寡脲	198
9.3.3	磺酰胺和插烯磺酰胺	199
9.3.4	低聚氨基酸酯	199
9.4	虚拟组合化学库	200
9.4.1	Legion 软件	200
9.4.2	CombiLibMaker	200
9.5	组合化学在药物开发中的应用	201
9.5.1	天然产物类似物库	201
9.5.2	基于靶标酶的药物设计	203
	参考文献	204
第 10 章	化合物的 ADME 性质与药物开发	206
10.1	药物动力学基本概念	206
10.1.1	药物的 ADME 过程	206
10.1.2	隔室模型	210
10.2	药物动力学参数与分子结构的关系	210
10.2.1	药物的小肠吸收与分子结构的关系	211
10.2.2	药物的经皮吸收与分子结构的关系	212
10.2.3	药物透过角膜的吸收与分子结构的关系	213
10.2.4	药物在脑组织中的分布与分子结构的关系	214
10.3	药物动力学在药物开发中的应用	214
10.3.1	实验设计	215
10.3.2	隔室模型求解药物动力学参数	216
10.3.3	其他方法求解药物动力学参数	226
	参考文献	227

第 1 章 绪 论

1.1 引言

医药产业是国民经济的重要组成部分，其产品是人类维护健康、战胜疾病的重要保证。同时，医药产业又具有巨大的经济效益，据不完全统计，2001 年全球药品销售额为 3500 亿美元，2010 年预计将达到 6800 亿美元。新中国成立后我国的医药工业得到了长足的发展，特别是改革开放以来，医药工业发展迅速，总产值年均增长率超过 17%，成为国民经济中发展较快、成长较好的支柱产业之一。目前，已形成了比较完备的医药工业体系，到 2000 年，共有药品生产企业 6000 多家，可生产化学原料 1500 多种，制剂品种规格达 4000 多种。“九五”期间，重点加强了医药创新能力建设，大大推进了医药研究开发及生产的规范化和标准化，一批基因工程药物和疫苗投放市场，药物新剂型有了较大发展，医疗器械和制药装备技术水平及生产水平也有较大提高。但是，应该看到，与发达国家相比，中国的医药产业还有很大的差距。2000 年中国医药工业总产值为 2332 亿人民币，而同年世界 500 强企业中销售额超过 200 亿美元的制药企业就有 7 家，其中仅 Merck 公司一家销售额就达到 403 亿美元，远远超过中国医药工业企业销售额之和。另外，中国生产的药物虽然品种不少，但绝大多数为仿制品。截止到 2002 年，中国自主创制、拥有自主知识产权的一类新药仅有 65 个品种。1991~1996 年，全国共批准新药 1546 个品种，但仿制品种高达 97%。中国已正式加入世界贸易组织，随着国际上保护知识产权有关法律的逐步实施，今后面对的将是一个全球化激烈竞争的市场，如不下大力研究开发拥有自主知识产权的新药，将被迫依赖进口药品，或购买外国专利进行生产，或等外国专利保护期 20 年过期后再仿制生产。因此，努力提高中国新药研制的能力和水平，加强知识产权保护，对于增强中国医药工业的国际竞争能力至关重要。

药物是具有治疗、缓解、预防和诊断疾病，或可以用来调节机体生理功能的物质。按照药物的来源及性质，可将其分为化学药物、生物药物、天然药物或中药。随着分子生物学、免疫学、生物技术和生物工程学的发展，生物药物（如基因工程药物）已显示出强劲的发展势头，并成为国际制药业未来发展的重要方向。在中国，传统的中药亦是预防、治疗疾病的重要手段，而且随着国家对中药现代化的日益重视，现代中药必将发挥越来越重要的作用。但是应该看到，在未来相当长的一段时期内，化学药物（化合物类药物）仍将是临床用药的主体药物，并占据医药市场的主体地位。因此，在本书中除非特别说明，在谈及药物时主要指化学药物。

1.2 新药的发现

药物的发现是药物研究最初始的步骤，是寻找和认识各种物质药用价值的过程。回顾人类探索和寻求新药过程中所走过的历程，药物发现的基本方式有两种：意外发现（被动方

式)和药物筛选(主动方式)。

药物的意外发现是指人们在生产和生活过程中,使用或接触了大量的物质,发现其作用并将其用作药物。这一药物发现方式包括如下几个方面。

① 从天然产品中发现药物,其中绝大多数是植物,少数为动物或矿物。这在医药起源过程中占有重要的地位。在中国古代有“神农尝百草”之说,说明早期发现新药的方法主要靠“尝试”,由此积累各种药物知识。不仅史前时代如此,即使在有文字记载的相当长的历史时期内,寻找新药的主要途径仍然是靠经验的积累。我国从汉朝的《神农本草经》到明朝李时珍的《本草纲目》,其中记载的药物,绝大多数都是广大劳动人民通过对天然产品的亲身尝试而取得的。

② 医疗实践中发现药物新适应证。许多药物在临床应用过程中,表现出对某些疾病的非预期的作用,从而发现了新的适应证,如近年来上市的西地那非就是典型的例子。1997年,四位美国医学家通过多年苦心研究,试制成一种治疗心脏病的药物。没想到在试服期间医学家们意外发现,该药对心脏病疗效平平,但却对扫除男性功能障碍有奇效。歪打正着的科研人员如获至宝,立即转移努力方向,致力于将该药研制成专治男性功能障碍的药物,这就是后来红遍全球的神奇蓝色小药丸——Viagra(中文名:伟哥)。这样的例子在药物发现史上还有很多(如表1-1所示),我国的中药中也有大量类似的老药新用方面的例子。

表 1-1 临床偶然发现的新活性药物

药 名	原来用途或研究目的	经临床发现的新治疗用途
氯丙嗪	抗运动病	抗精神病
三环类甲丙氨酯	强镇静剂	抗抑郁症
Meprobamate	肌松剂	镇静剂
异烟肼	抗结核病药	抗抑郁症
普鲁卡因	局麻药	抗心律失常
金刚烷胺	抗病毒药	抗震颤麻痹
普萘洛尔	抗心律失常,抗心绞痛	抗偏头痛,预防心肌梗死
别嘌醇(Allopurinol)	肿瘤治疗辅助用药	抗痛风
皮质激素	激素替代治疗	抗炎
丁螺环酮	抗精神病药	选择性抗焦虑药

③ 非常规过程发现药物。指无论是在医疗实践还是在研究过程中,由于采用非常规的操作过程(有些甚至是失误)而发现了新的药物,如人们所熟悉的青霉素就是在实验室中偶然发现的。弗莱明1928年在英国伦敦圣玛丽医院任职时,在实验室培养了一些葡萄球菌。他注意到一个培养皿中原本生长着金黄色的葡萄球菌,后来却变成了青色的霉菌。由于实验过程中需要多次开启培养皿,因此,弗莱明最初认为是葡萄球菌受到了污染。使弗莱明感到惊讶的是,在青霉菌的近旁,葡萄球菌忽然不见了。这个偶然的发现深深吸引了他,他设法培养这种霉菌进行多次试验,证明青霉素可以在几小时内将葡萄球菌全部杀死。弗莱明据此发明了葡萄球菌的克星——青霉素。1929年,弗莱明发表了学术论文,报告了他的发现,但当时并未引起重视,而且青霉素的提纯问题也还没有解决。1935年,英国牛津大学生物化学家钱恩和生理学家弗罗里对弗莱明的发现大感兴趣。钱恩负责青霉菌的培养、分离、提纯和强化,使其抗菌力提高了几千倍;弗罗里负责对动物的观察试验。至此,青霉素的功效

得到了证明。由于青霉素的发现和大量生产，拯救了千百万肺炎、脑膜炎、脓肿、败血症患者的生命，及时抢救了许多伤病员。青霉素的出现，当时曾轰动世界。为了表彰这一造福人类的贡献，弗莱明、钱恩、弗罗里于1945年共同获得诺贝尔医学和生理学奖。药物的意外发现虽然有很大的偶然性，但对新药研究常常有很大的推动作用。

虽然药物的偶然发现在药物研究中具有一定的作用，但过程是不可控的，因而不可能成为发现药物的主要途径。人类要战胜各种各样疾病的困扰，必然要走另一条主动寻找新药的途径——药物筛选。从文献报道看，药物筛选的方法多种多样，概括起来大致有如下几种。

① 随机筛选。这是最经典的一种药物筛选方式，在历史上曾发挥过重要作用，特别在20世纪50~60年代较为普遍。现在应用的许多有效治疗药物都是通过随机筛选得到的。该方法目前还在使用，其特点是能够发现全新结构的药物，但发现新药的概率较低。据统计，筛选800个化合物可发现一个有活性的化合物。一个投放市场的药物，常需筛选上万个化合物。例如美国国家肿瘤研究所每年筛选1万个化合物，连续9年，只有一个成为上市药物。另外，要保证药物随机筛选的成功率，就必须有足够的被筛选样品量和广泛的药物作用筛选方法。从筛选的样品看，既可以是人工合成的化合物，也可以是从天然产物中提取的化学成分。

② 经验式筛选。这是使用最为广泛的传统筛选方法。这种筛选方法通常根据对现有药物的认识，以确定的模型来进行筛选。较为常用的一种做法是利用随机筛选中积累的大量数据和经验，根据结构-活性关系（构效关系），不断对化合物进行结构修饰，由此发现同类型而作用更好的新药物，许多“mee-too”药（仿制药）都是通过这种方式发现的。也有利用药物研究中积累的其他方面信息，如药物作用机制、药物代谢过程以及病理机制等来筛选药物的。例如根据甾体激素类药物的结构，人们找到了大量抗炎药物；根据阿片类镇痛作用原理，发现了新的镇痛药物等。经验式筛选的主要特点是筛选与合成紧密配合，通过不断的改进，最终找到理想的药物候选物。20世纪70年代以来，这种筛选在新药发现研究中占主导地位，目前仍在广泛应用。

③ 合理药物设计。合理药物设计是指根据基因组学、蛋白质组学等确定的靶点结构，基于药物与受体作用的所谓“锁-钥”模型，利用计算机进行药物设计的一种方法。合理药物设计由于设计目的明确，可以大大地减少筛选化合物的数目，缩短药物研发周期和降低研发成本，因而成为目前寻找新药的一种非常重要的手段。

④ 高通量筛选（high-throughput screening, HTS）。高通量药物筛选是20世纪末发展起来的药物筛选新技术体系，理论上可纳入随机筛选的范畴。目前高通量筛选已成为主动寻找药物的重要技术手段，受到药物研究和开发工作者的极大重视。如英国的Xenova公司选定了约30个与免疫系统、中枢神经系统、癌和心血管系统疾病有关的靶标，建立了一整套筛选方法，每年可完成100万次以上的从天然资源中进行新药筛选的实验。

1.3 药物开发程序

新药开发是一项耗资巨大且效率低下的系统工程。资料显示，2002年欧美各国每种新药研发的平均费用达到了8亿美元，研发周期为9~12年，并且这个数字还在呈逐年增长的趋势。目前医药行业每年用于新药研发的资金占到了销售额的20%，超过了机械、电器等

任何成熟行业。其主要原因为：①药物的研发过程极其复杂，在供选择的上万个化合物中，经过长达10年左右的试验，最终成功的只有一个；②药物作用的对象是人体，为了将风险降低到最低的限度，一种药物总共要经过大小上百个体外和动物试验，才能用于人体治疗；③各国对药品的安全问题日益重视，审批越来越严格，参与临床试验的人数也在不断增加，因而研发成本和开发周期不断增加。

图1-1显示了一个现代新药开发流程。开发的第一步是找到与疾病相关的靶标。靶标的鉴定与确证的各步都与基因组学、功能蛋白质组学和结构蛋白质组学密切相关。

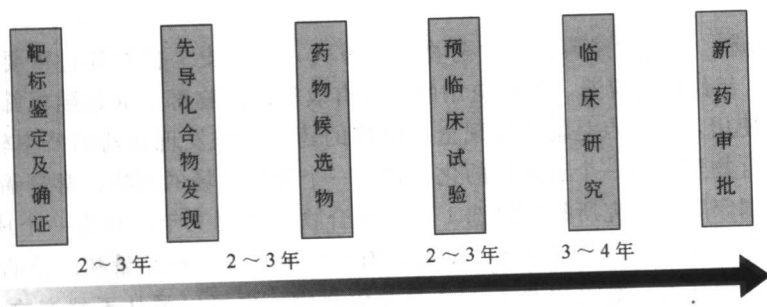


图1-1 新药开发流程的示意图

靶标确证后，就可设计和合成化合物库并对靶标进行筛选。在最初生物检验中表现活性的化合物成为“命中”化合物。“命中”化合物需要经过进一步的筛选确认，然后再从若干个“命中”化合物中选择适合于进一步开发的化合物。适于作为先导结构而进一步开发的化合物除活性要求外，还需要在吸收、排泄、代谢、毒性等方面符合一定的标准。先导化合物的发现被认为是药物开发中最具挑战性的课题，通常从靶标确定到发现一个先导化合物需2~3年的时间。

先导化合物确定后，接下来的工作是对先导结构进行优化。优化的目的是进一步提高化合物的活性、选择性并改进药代动力学性质、毒性以及致畸、致癌和致诱变性。先导化合物的优化往往需要经过多个“修饰-合成-生物检验”的循环过程。为了筛选成功，一些大的企业往往备有200万~300万个结构多样的化合物在其化合物库中。

新药审批需要预临床和临床的研究报告以证明一个新药是安全且有效的，这些研究平均要花6~10年才能完成。预临床试验在体外和动物上进行，主要评价新药的活性。临床研究针对不同的目的分为三期，需要大量的志愿者来确认新药的剂量、有效性和副作用等。

1.4 药物设计

药物设计通常包括两个层面。一个是经验层面，即利用药物随机筛选中积累的大量经验和药物化学知识来决定下一步该筛选的化合物，如利用拼合原理、电子等排原理、前药原理和抗代谢原理来进行药物设计便是属于这一类。这种药物设计方法具有较强的实用性，仍在大量采用。但是其设计思路很难突破原来化合物的框架，因此主要用于先导结构的优化。还有一个层面就是计算机辅助药物设计。目前所说的药物设计主要针对的是后一层面。计算机辅助药物设计是根据药理学、药物化学、生物科学等学科的理论，同时综合数学、化

学和计算机科学等方面的知识建立起来的，利用计算机和相关软件作为工具来进行药物设计和筛选的一种方法。它既可以用于先导结构的发现，又可以用于进行先导化合物的优化。药物设计是新药开发过程中最具创造性的活动之一。通过计算机筛选，一方面可以加速先导化合物的发现和优化，从而缩短药物研究与开发的周期；另一方面，由于很多筛选工作可以预先在计算机上进行，因此可降低开发的成本，减少人力、物力和财力的浪费。

计算机辅助药物设计通常可以分为两大类，基于配体的药物设计和基于结构的药物设计。下面简单介绍如何借助计算机为辅助手段来寻找先导化合物。

图 1-2 描述了一个先导化合物的发现过程（取自 Gasteiger 等编写的化学信息学教材）。除偶然发现因素外，可以利用计算机从多个方面来设计先导化合物。如果靶标分子的三维结构已经确定（可以从专门收集蛋白质晶体结构的 PDB 数据库获得相应的信息），通常可以利用分子对接方法从化合物结构数据库中搜寻与靶标活性位点匹配（包括立体、静电以及疏水等方面的匹配）的分子，也可以采用从头设计的方法来进行。当靶标分子的三维结构未知，也没有其他活性配体的信息可以利用时，可利用组合化学和高通量筛选的方法来获得活性化合物。有了初步的配体信息之后，就可利用药效团模型、数据库搜索、定量结构活性关系等方法来找到先导化合物。

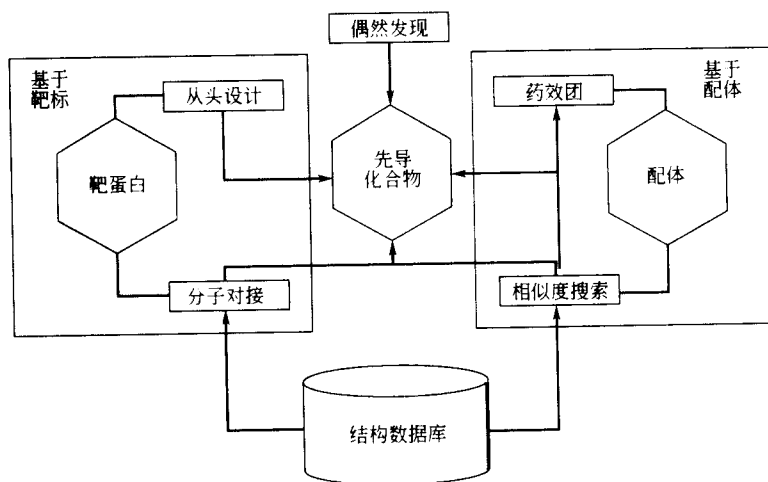


图 1-2 计算机辅助先导化合物的发现过程

计算机辅助药物设计的发展经历了一个曲折的过程。早期人们对这一新兴的学科寄予了非常高的期望，但是后来发现事情并非想像的那么简单，因此一度又持非常悲观的态度。进入 20 世纪 80 年代中期后，由于计算机软硬件技术的飞速发展，为实时处理生物大分子的结构以及药物与靶标分子间相互作用提供了可能。与此同时，新的方法，如三维定量构效关系、分子对接、三维数据库搜寻等不断涌现，特别是一些基于或结合计算机辅助药物设计手段开发的药物获得了成功，从而使计算机辅助药物设计进入实用化阶段，同时也为这一学科的发展奠定了良好的基础。目前，国际上各大制药公司都成立了专门从事计算机辅助药物设计的部门，计算机辅助药物设计在新药开发中的地位由此可见一斑。可以毫不夸张地说，在最近开发的化学药物中，绝大多数或多或少都有计算机辅助药物设计的身影。下面列举一些计算机辅助药物设计参与开发取得成功的例子（表 1-2）。