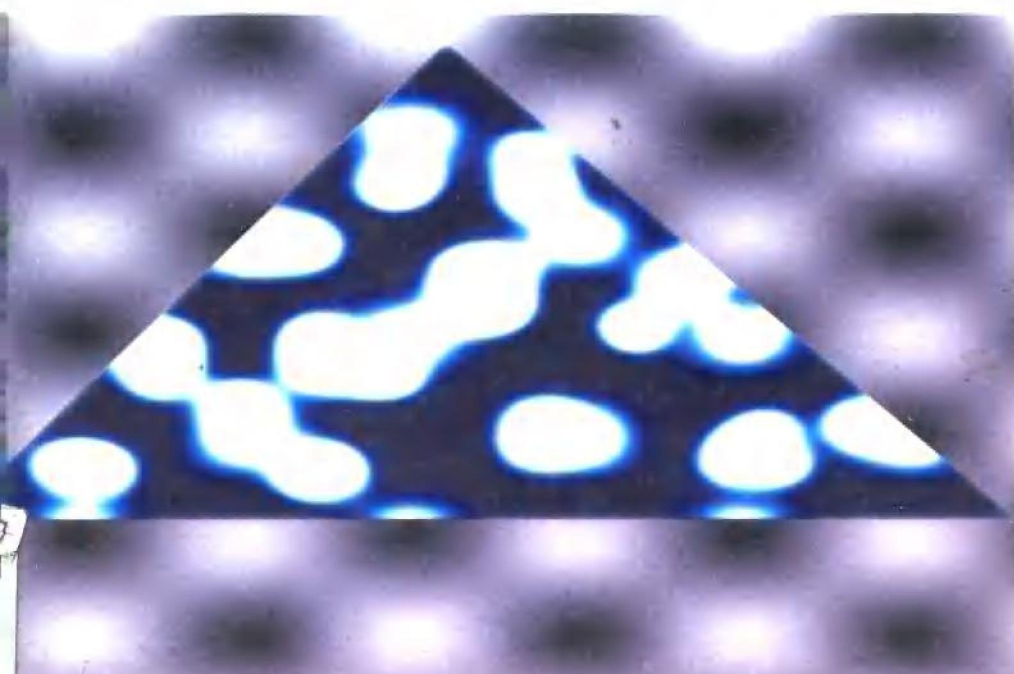
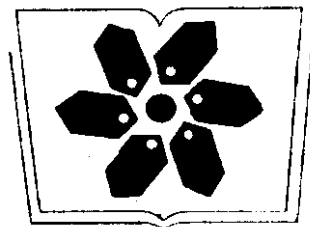


以核酸为作用靶的 药物研究

张礼和 等 编著



科学出版社



中国科学院科学出版基金资助出版

以核酸为作用靶的药物研究

张礼和等编著

科学出版社

1997

内 容 简 介

全书共分九章:第一章概述作用于核酸的药物设计的特点;第二章介绍核酸结构的基础知识;第三至五章以阿霉素等抗肿瘤药物与DNA相互作用研究为例,依次介绍基于三维结构的药物分子设计的方法,包括测定三维空间结构的X射线结晶学、溶液构象的NMR波谱学以及计算机分子模拟;第六章属于分子药理学内容,介绍研究药物与DNA相互作用的序列特异性的实验技术;第七章介绍干扰核酸代谢的抗肿瘤、抗病毒药物;第八章和第九章则分别介绍最近反义核酸和酶性核酸的研究进展。

本书可供高等学校药物化学、有机化学、生化药理学、结构化学以及生物物理学等专业的高年级学生、研究生和从事上述学科研究的工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

以核酸为作用靶的药物研究/张礼和等编著. —北京:科学出版社,1996

ISBN 7-03-005645-0

I. 以… I. 张… II. 核酸-作用-靶-药物-研究 N.R914

中国版本图书馆CIP数据核字(96)第17595号

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1997年8月第一版 开本:850×1168 1/32

1997年8月第一次印刷 印张:9 5/8

印数:1—1 200 字数:250 000

定 价: 23.00 元

前 言

1871年瑞士科学家Friedrich Miescher首次从绷带的脓液中分离出“核素”(nuclein, 核酸和蛋白的复合物), 他的论文为以后研究核酸走出了第一步。一百多年过去了, 今天我们已认识到核酸是生命过程中的重要化学物质, DNA和RNA提供了产生蛋白质的信息、模板和工具。现在已建立起了一系列现代生物学和现代医学的各个新学科。生物学和医学的面貌有了很大的改变, 人们可以更有效地控制和治疗各种疾病, 也为最终治疗危害人类的重大疾病如肿瘤、艾滋病等开创了新的一页。

既然核酸、蛋白质关系到人类的正常生命过程以及病理过程, 因此药物化学家自然地会考虑到用它们为作用靶(target)来设计预防 and 治疗的药物。近年来蛋白质化学已经取得飞速发展, 很多涉及重要生理和生化过程的酶和受体, 已经分离纯化, 有些已得到了晶体结构, 因此以蛋白质为作用靶的药物设计得到了很大进展, 取得了令人瞩目的成果。Goodford最早根据血红蛋白的结构设计了抗镰刀型细胞贫血的化合物(*J. Med. Chem.*, 1984, 27, 557)。原则上所有类型的大分子如蛋白质、核酸、糖、磷脂等都能作为药物作用的靶分子, 但目前研究较多的是蛋白质的结构、核酸的结构以及蛋白质与核酸的相互作用。对药物的合理设计来说, 最有兴趣的是了解这些靶分子的空间三维结构。因此这些靶分子的晶体X射线衍射分析及其溶液构象的NMR研究, 将提供很多这方面的信息。例如最近对艾滋病病毒(HIV)的研究, 给药物化学家设计抗艾滋病药物开劈了广阔的前景。HIV-1蛋白酶(*Nature*, 1989, 337, 615), HIV-1核酸酶(*Science*, 1991, 252, 88), CD₄受体与HIVgp120连结的功能区的结构(*Nature*, 1990, 318, 419)近年都已用X射线衍射结晶分析的方法测定了三维结构, HIV-1P7的

核外壳蛋白在溶液中的结构也已用 NMR 予以测定 (*Biochemistry*, 1990, **29**, 329)。在这些实验研究提供的结构信息基础上, 可利用计算机分子模拟进一步探讨药物与靶分子作用的机制, 预测生物活性进行新药设计。例如最近 Partrick 等人设计并合成了 HIV 蛋白酶的高效非肽类抑制剂环化尿素 (nonpeptide cyclic ureas) (*Science*, 1994, **263**, 380), 就是一个成功的范例。虽然蛋白质是药物设计的主要靶点, 而蛋白质/核酸相互作用的络合物以及激素与受体相互作用的络合物也是另外两个药物设计的靶点。目前还没有蛋白质/核酸相互作用的络合物的结构数据, 但对调节蛋白与寡核苷酸相互作用的络合物的结构已有越来越多的报告 (*Nature*, 1991, **353**, 715), 如在基因转录过程中蛋白与 DNA 相互作用的序列特异性, 转录因子的连结位置已有综述 (*Trends Biochem. Sci.*, 1991, **16**, 92; *Bioconjugate Chem.*, 1991, **2**, 379)。以这些 DNA 序列特异性连接的分子为基础, 就有可能设计小分子的药物或寡核苷酸用于抑制某一基因的转录, 从而达到治疗的目的 (*Annu. Rep. Med. Chem.*, 1991, **26**, 287), 其中以插入作用 (intercalation) 和反义作用 (antisense) 为基础的药物设计是近年来这方面的热点。

发展高效、低毒的治疗药物或预防药物一直是药物化学家追求的目标。近年来以蛋白质为作用靶的药物设计的成功显示了以作用靶结构为基础的分子设计是一条有效地发展新药的途径。同时现在核酸与不同分子的相互作用研究也已有不少进展, 因此已经有可能来探索以核酸为作用靶的药物合理设计。

由于目前以蛋白质为靶点的药物设计的综述和专著较多, 国内也有著作出版, 而以核酸为靶点的相关著作较少, 国内更无这方面的专著。随着我国新药研究的开展和深入, 我们感到有必要将这方面的内容和国内外近年来的进展介绍给读者。鉴于以核酸为靶点的药物设计是个边缘性的研究课题, 涉及药物化学、分子药理学、结构化学和生物物理学等许多学科。因此我们认为向对这个课题感兴趣的有关学科研究工作者提供必要的基础知识, 增加学科

之间的相互了解,促进科研合作,应是本书的编写目的。为适应不同学科研究工作者的需要,本书以专题著作形式介绍以核酸为靶的药物研究的有关内容。全书共分九章:第一章概述作用于核酸的药物设计的特点;第二章介绍有关核酸结构的基础知识;第三至五章以阿霉素等抗肿瘤药物与 DNA 相互作用研究为例,依次介绍基于三维结构的药物分子设计方法,包括测定三维结构的 X 射线结晶学和溶液构象的 NMR 波谱学、计算机分子模拟;第六章属于分子药理学内容,介绍研究药物与 DNA 相互作用的序列特异性的实验技术;第七章介绍干扰核酸代谢的抗肿瘤、抗病毒药物;第八章和第九章则分别介绍最近反义核酸和酶性核酸(ribozyme)的进展。我们希望本书能给高等学校药物化学、有机化学、生化药理学、结构化学以及生物物理学等专业的高年级学生和研究生在从事这方面研究工作时以入门知识;也希望能对现已从事上述学科研究的工作者开拓新的研究领域有所帮助。本书由张礼和教授、卓济苍教授、马灵台教授、闵吉梅教授、杨铭教授、张亮仁副教授、孙士勇副研究员共同编写。卓济苍教授和张亮仁副教授在出版和校对工作中起了主要作用,贾萍同志和于宏武同志协助打印和绘图,本书在编写和出版过程中得到国家自然科学基金委员会的大力支持,黄量院士、嵇汝运院士审阅了全书并提出宝贵意见,李仁利教授、徐小杰教授、邵美成教授对部分章节提出修改意见,作者一并表示感谢。

张礼和

1996年4月于北京医科大学

目 录

前言

第一章 作用于核酸的药物设计	(1)
1.1 计算机辅助药物设计(CADD)	(3)
1.2 核酸作为药物作用的靶	(8)
第二章 DNA 和 RNA 的结构	(21)
2.1 历史回顾.....	(21)
2.2 核酸结构的组成.....	(25)
2.3 核苷、核苷酸及核酸的物理性质	(27)
2.4 核苷酸的构象.....	(35)
2.4.1 糖环的折叠情况	(36)
2.4.2 碱基的定向	(38)
2.4.3 C ^{4'} —C ^{5'} 键对糖环关系	(39)
2.4.4 磷酸酯键构象	(39)
2.5 核酸的结构.....	(40)
2.5.1 DNA 的结构	(40)
2.5.2 RNA 的结构	(51)
第三章 X 射线晶体学与药物-核酸相互作用的结构研究 ...	(60)
3.1 X 射线晶体学对药物-核酸相互作用研究的贡献...	(60)
3.2 晶体 X 射线衍射的基本知识	(63)
3.3 用 X 射线晶体学确定药物-DNA 复合物的结构...	(67)
3.3.1 药物-DNA 复合物的结晶.....	(67)
3.3.2 收集 X 射线衍射数据	(70)
3.3.3 解位相问题	(71)
3.3.4 建立结构模型	(75)
3.3.5 精修结构模型	(76)
3.4 关于测得结构的精确度.....	(80)

第四章 利用 NMR 波谱学研究溶液中的药物-核酸相互作用	(87)
4.1 NMR 波谱学的进展	(87)
4.2 一维 NMR 用于糖-磷酸链构象研究	(88)
4.3 二维 NMR 技术	(94)
4.4 利用二维 NMR 确定药物-DNA 复合物的结构	(100)
4.4.1 收集二维 NMR 谱数据	(100)
4.4.2 归属共振	(100)
4.4.3 建立结构模型	(104)
4.4.4 精修结构模型	(106)
4.5 溶液中的动力学性质	(109)
4.6 溶液和晶体结构的比较	(111)
4.7 结构研究的未来展望	(113)
第五章 利用计算机进行药物-核酸相互作用的分子模拟研究	(119)
5.1 药物与 DNA 相互作用的类型	(119)
5.2 计算机辅助分子设计系统(CAMD)	(122)
5.3 关于模型建造问题	(125)
5.3.1 DNA-丝裂霉素复合物	(128)
5.3.2 DNA-9-氨基吡啶复合物	(129)
5.4 分子力学与能量优化	(132)
5.5 能量成分分析	(136)
5.6 分子模拟研究的应用实例	(137)
5.6.1 DNA-丝裂霉素复合物	(137)
5.6.2 DNA-9-氨基吡啶复合物	(140)
第六章 药物与 DNA 作用的序列特异性	(146)
6.1 药物与 DNA 的作用方式及其特异性	(146)
6.1.1 与 DNA 共价作用的药物	(147)
6.1.2 与 DNA 非共价结合的药物	(150)
6.1.3 对 DNA 有断裂作用的药物	(162)
6.2 研究药物与 DNA 序列特异性作用的方法	(167)

6.2.1	研究与 DNA 共价作用药物的方法	(167)
6.2.2	研究与 DNA 非共价结合的药物方法	(170)
6.2.3	研究能断裂 DNA 的药物的方法	(172)
6.2.4	转录足迹法的发展和应用	(173)
6.3	小结	(174)
第七章	核苷酸的生物合成及其抑制剂	(178)
7.1	嘌呤核苷酸的生物合成	(178)
7.1.1	从头合成途径	(179)
7.1.2	补救合成途径	(184)
7.2	嘧啶核苷酸的生物合成	(185)
7.2.1	从头合成途径	(185)
7.2.2	补救合成途径	(187)
7.3	核苷二和三磷酸酯	(190)
7.4	脱氧核糖核苷酸	(191)
7.5	核苷酸的分解代谢	(195)
7.6	核苷酸的聚合	(197)
7.6.1	DNA 聚合酶	(197)
7.6.2	RNA 聚合酶	(198)
7.7	作为药物的核酸生物合成抑制剂	(198)
7.7.1	抗癌化疗剂	(200)
7.7.2	抗病毒化疗剂	(207)
第八章	反义核酸	(221)
8.1	概述	(221)
8.2	反义寡核苷酸	(222)
8.3	反义寡核苷酸的化学修饰	(224)
8.3.1	以磷酸二酯键为中心的化学修饰	(225)
8.3.2	以碱基为中心的化学修饰	(241)
8.3.3	以核糖为中心的化学修饰	(244)
8.3.4	偶联物	(246)
8.4	反义寡核苷酸的性质	(247)
8.4.1	亲和性	(247)

8.4.2	稳定性	(250)
8.4.3	细胞通透性	(252)
8.4.4	特异性	(255)
8.5	三链核酸	(257)
8.5.1	寡核苷酸的三链形成	(260)
8.5.2	三链的结构	(263)
8.5.3	三链核酸研究的未来	(264)
8.6	随机药物设计	(265)
8.7	结语	(266)
第九章	酶性核酸	(275)
9.1	天然存在的有催化作用的酶性核酸	(275)
9.1.1	I型内含子	(275)
9.1.2	II型内含子	(277)
9.1.3	RNase P 酶性核酸	(278)
9.1.4	锤头型酶性核酸	(279)
9.1.5	发夹型酶性核酸	(280)
9.1.6	肝炎 δ 病毒酶性核酸	(281)
9.1.7	脉孢菌属 VS RNA	(281)
9.2	RNA 断裂机理	(283)
9.3	酶性核酸的反式化	(286)
9.4	锤头型酶性核酸的活性部位	(290)
9.5	锤头型酶性核酸的化学修饰	(290)
9.5.1	酶性核酸 2'-位的修饰	(291)
9.5.2	RNA/DNA 嵌合体及硫代磷酸酯嵌合体酶性核酸	(293)
9.6	结语	(295)

第一章 作用于核酸的药物设计

历史上大部分的药物都是通过“筛选”被发现的,只有极少数的药物是纯属偶然被发现。最著名的偶然被发现的药物是英国细菌学家 Alexander Fleming 于 1928 年发现的青霉素 (penicilin),但这种机会太少了。为了与疾病作斗争,人们发展了各种模拟疾病过程或状态的体内 (in vivo) 和体外 (in vitro) 系统,用这些系统来筛选和评价来自植物、动物、微生物发酵以及人工合成的各种化合物。这种“筛选”的方法在发现新药的过程中起了很大的作用,一直到今天仍然是一个各国寻找新药经常采用的方法。随着医学和生物学的进展以及人们对疾病发生、发展的更深入的了解,这些筛选系统也由简单直观的动物模型转变成针对疾病治疗靶点的命中率更高的筛选体系。体外筛选体系中酶和受体已用作药物作用的靶,从而导致一系列高效药物的出现。血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 在高血压形成过程中的重要作用的阐明以及用 ACE 为靶来寻找它的拮抗剂的筛选方法的建立,创造出了一大批如甲巯丙脯酸 (captopril) 等 ACE 拮抗剂的抗高血压药物。对药物或内源性活性成分的受体的研究,使人们更深入地了解了信息的传导过程,同时也发现了很多具有不同作用的受体亚型。对组胺 H1 和 H2 受体拮抗剂的筛选,最后开发了治疗十二指肠溃疡及胃溃疡的药物甲氰咪胍 (cimetidine)。体内筛选系统也在不断的改造,如 Watanabe 兔 (WHHL) 已广泛用于抗高血脂药物的筛选,裸鼠用于接种各种人类肿瘤,在抗癌药物筛选中更接近人体的肿瘤治疗情况。利用这些不断发展的筛选系统来发现新药,有可能从天然产物或化学合成物中发现具有一定生物活性而且是结构全新的先导化合物 (leading compound)。虽然在用这些筛选系统时药物化学家对疾病的过程,生物靶以及药物与靶的相互作用

并不需要更多的知识,但也正是由于筛选带有很大的随机性以及试验中的误差,因此结果预见性差,花费巨大,得到的先导化合物并不一定是理想的候选药物。药物化学家还必须在了解疾病、了解生物靶以及药物与靶相互作用的基础上,对先导化合物进行结构改造,经过更进一步的筛选才能得到理想的候选药物。因此,对先导化合物的结构优化是发展新药的主要技术之一。经过结构改造的先导化合物有的是原来分子的衍生物或类似物,也有的是一种改变很大的新的结构,最终的目的是发现具有更加理想的生物活性的分子。这样的研究方法已经获得丰硕的成果,如第一代头孢霉素系列的抗生素是 Cephalthin,经结构修饰得到第二代新药 Cefataxine 和第三代新药 Cefatazidine。

新药研究的一个新的趋势是基于机理的药物设计(mechanism based drug design)。因为对某一疾病的生物学和化学有了更多的了解,就有可能选择阻止疾病过程的一些特殊的分子靶。这些靶可以是蛋白质(如酶、受体)或核酸(DNA, RNA)。一旦确定靶后,基于靶分子结构的药物设计(structure based drug design)可借助于计算机来进行。与靶相互作用的分子称为效应剂(effectors)。靶和效应剂以物理互补的形式相互作用,有点像锁和钥匙的关系。虽然靶和效应剂之间的相互作用要复杂得多,但这种简化了的模型还是很有用的。利用计算机可以处理大量的信息,如在进行效应剂结构修饰时,计算机可以迅速地限制结构修饰的范围,可以建议更合理的结构变化。它也有可能帮助设计结构全新的分子(new chemical entities, NCEs)。特别对一些疾病用通常的技术发现药物不太成功时,计算机辅助设计有可能打开局面。但是这种合理的药物设计要求有大量的关于生物靶分子与效应剂相互作用等方面的知识。在药物设计中各种影响因素很多,已不可能用一般计算机同时处理这么多的因素。因此只能找出一些主要的因素来考虑。同时,人们对生物靶的三维结构目前了解得不多。因此,这样的简化也必然会带来设计的不完善,也就不能指望合理设计的药物都能具有理想的生物活性。

人体是一个复杂的、高度精密和完善的系统。对生命过程和疾病过程,总体来说人类对它的认识还很不够。因此,在目前阶段也没有一个固定的有效方法来发现新药。筛选的方法和合理药物设计都是不能偏废的。只有二者结合起来,反复改进各种筛选技术,不断优化先导化合物结构,方可达到创造理想药物的目的。图 1.1 代表了新药研究过程中各种技术之间的相互关系。

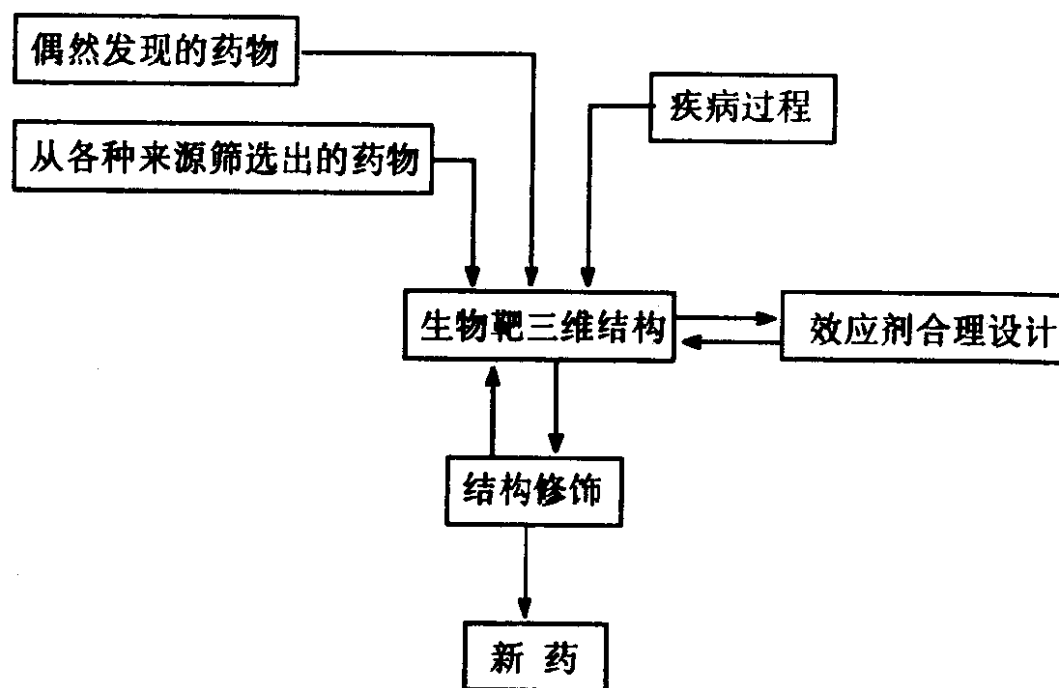


图 1.1 新药研究过程中各种技术之间的相互关系

1.1 计算机辅助药物设计

[Computer Aided Drug Design(CADD)]^[1]

基于机理的药物设计要求有生物靶与效应剂相互作用的最精确的信息。最常用的技术是 X 射线衍射和核磁共振结合计算机分子模拟。X 射线晶体衍射和核磁共振谱为建立和认识效应剂和生物靶在独立状态或相互作用时的三维结构提供了必要的实验数据。计算机分子模型可使人们得到和实验相比数量更多的大分子和它们复合物的新模型。X 射线晶体衍射在得到蛋白质的详细结

构数据中已取得成功。从开始建立结构到最后修正这一过程的速度已大大提高,并发展了一些新的方法和技术。如用机器人自动选择和试验得到适用于X射线衍射分析的晶体的条件。通过X射线衍射分析直接了解到原子周围与配基键合的环境的信息,特别是分子间距离包括非键相互吸引作用、氢键以及疏水性基团之间的相互作用如甲基苯基之间的范德华力作用等。一般引用的X射线衍射模型的观察值和计算值之间的差距可用可信度(reliability)“ R ”来表示, $R < 0.20$ 则为一个比较好的可信结构;另一个判断X射线衍射结构正确性的标准是分辨率。低分辨的X射线衍射分析($> 3 \text{ \AA}$)意味着结构的电子密度分布不能精确地观察到,只有分辨率 $< 2 \text{ \AA}$ 的分子才能提供可信的结构数据。因此用校正程序提供与分辨率限度相吻合的结果,是对蛋白质和核酸X射线衍射晶体分析时计算机分子模拟的主要研究内容。目前由于快速X射线衍射数据收集和相对比较便宜的大型计算机的出现以及重组基因技术提供了较大量的过去不能得到的蛋白质,因此不少蛋白质的结构已经测定(约400个),其中有些可在药物设计中作为生物靶,如胸苷酸合成酶的结构已用X射线衍射分析的方法测定,用此酶做模型设计了酶的抑制剂。用合成得到的抑制剂与酶一起共结晶再用X射线衍射分析看它们与酶的活性中心匹配情况,这一过程重复进行以修正抑制剂的结构,最后得到了比较理想的酶抑制剂。

DNA的Watson-Crick双股螺旋结构已经是清楚的,但药物-DNA复合物的X射线衍射分析的发展要比在蛋白质领域中的研究来得慢。在DNA与药物的相互作用方面已经得到一些复合物的晶体,主要是DNA-插入剂(intercalating agent)和DNA-槽沟结合剂(groove binder)的晶体。

核磁共振光谱对生物靶与效应剂的研究也提供了它们相互作用的重要实验数据。核磁共振光谱研究结构是对X射线衍射分析法的重要补充。因为前者得到的是样品在溶液中的结构数据。这更能对生物靶和效应剂的相互作用进行动态的研究。例如,酶的底物在溶液中可以存在多种构象,而只有一种构象可以有效地作用

于酶。核磁共振谱技术可以证明在酶存在时的活性构象。通常,生物靶或效应剂的分子构象变化发生在形成紧密的复合物之前。核磁共振谱可以提供这方面的信息。

核磁共振技术在过去 10 年中发展迅速。更新的核磁共振仪和多维的核磁共振技术,可用来研究比前些年研究的大几倍的大分子靶。现在 600 MHz 的核磁共振仪已有商品,三维技术已用于测定大于 150 个氨基酸组成的蛋白质。用同位素标记的大分子或小分子,可以用四维核磁技术来分析它们的复合物。同位素标记的研究可集中了解生物靶与效应剂在结合区的结构信息,可以克服因为生物靶分子量太大而产生的在测定结构时的限制。

用核磁共振技术,对测定小分子的蛋白质结构是很有用的。特定氨基酸分子中的特征氢,在光谱中可以很快确定,以此为起点就可确定光谱中的其他氢。用 NOE 技术可以确定一些蛋白质的二级和三级结构。DNA 结构通常是聚合状态,可用于分析的分子内的相互作用较少。而 DNA 特征的螺旋结构提供了用 NOE 技术研究小分子和这些大分子相互作用的基础。与研究蛋白质结构一样,用同位素标记的核苷酸或与它们结合的试剂是研究 DNA-药物相互作用的重要工具。与 RNA 和 DNA 相互作用的蛋白质的构象,近年来已用核磁共振谱测定。

在早期的研究中,直观的 DNA 双股链的相互作用必须用刚性的手操作模型或框架式的模型来组成。计算机技术的发展使组成和操纵模型革命化,可用计算机来研究大分子以及与其相互作用的效应剂的三维结构。一般来说,人们可以把分子结构看成是原子通过化学键的相互结合。复杂分子还有分子内的非键原子之间的相互作用。这包括原子或基团间的立体的、电性的、氢键的和疏水的相互作用,这些相互作用也是分子间识别的基础。氢键的作用是最特殊的,有高度方向性,其他的弱作用力是非方向性的,分布在分子表面。因此,氢键在药物作用的特异性和与生物靶相互作用中起着重要作用,在计算机分子模拟技术中,可用这些键的和非键的相互作用知识来预测生物靶及其与小分子复合物的三维结构,

来预测不同的分子内作用力和分子间作用的分子模型,最终有可能用来设计与靶相互作用的类似物。

计算机模拟在药物设计过程中的另一个应用是对生物靶和效应剂在游离状态和结合状态时结构能量优化。蛋白质结构的最低能量计算已有很多程序,有些也用于核酸结构,其中寡核苷酸与插入剂之间的结合能比其他的结合方式研究得更多一些,插入剂的定量构效关系(QSAR)也已研究。

基于结构的分子设计要求分析分子内和分子间的各种作用力,这决定分子的形状以及与生物靶的相互匹配。通常在平衡状态时,分子或分子复合物处于一个所有作用力平衡时给出的能量最低的构象。这种构象也称为球形最小构象(global minimum conformation)。计算机分子图形学研究的重要内容是研究结构图象和通过分子力学算得的能量之间的关系。这些计算要通过设定不同结构特征参数来完成。这些参数说明平衡状态时这些结构的键长、键角、扭角以及变形能和旋转能。另一些参数说明非键相互作用如范德华力和电性作用力。文献中已有很多有关报道,有些用于蛋白和核酸,有些用于小分子。在计算药物和大分子相互作用的能量时,使用这些参数必须非常慎重。对大分子研究有用的有三个程序:AMBER (assisted model building with energy refinement),CHARM (chemistry at harvard macromolecular mechanics)和GROMOS(groningen molecular simulation program)。

分子力学势能的计算是系统内能的估算,它和实验测定的热力学自由能 ΔG_0 不能混淆。

$$\Delta G_0 = RT \ln K$$

这里的 K 是分子间相互作用的平衡常数, ΔG_0 是分子间反应能量的变化。用上述的程序计算得到的能量是与热焓的变化 ΔH 相等的,因此要使 ΔH 与 ΔG_0 相关,还必须要有系统熵值变化的数据。

由于大分子的复杂性,通常用分子力学计算不能直接得到整个分子的最低能量构象,但可以得到很多局部最低能量构象中的

一种。为了得到球形最低能量构象,已发展了很多技术对相对小的分子和药物-受体复合物进行系统的构象研究。由于要大量利用计算机,费用很高,因此这些方法扩展到中等程度大小的分子复合物时都很难。一个初步筛选效应剂的技术是在大分子的表面采取大量的作用点与一个探测基团相互作用。这些代表不同性质配基的不同探测基团与大分子表面相互作用点在大分子表面特别是蛋白质表面定位,虽然这种方法对结合作用点定位是很有用,但不能说明药物或受体在结合时的可能的构象变化。

从分子运动发展的分子动力学,通过经典的分子运动平衡能模拟整个的时间过程,扩展这个方法可以说明分子内和分子间的相互作用。这一方法比用静止的分子力学途径能提供更合理的生物模拟系统,这一方法同样要求大量计算机的工作。虽然大型计算机越来越多,但对药物-受体复合物的模拟最大值也只是数百皮秒,这与通常的生物过程仍相差甚远,特别是对像蛋白质折叠这样的一些大规模原子解析模拟,要用比现在用的计算机高几个数量级的计算机才行。

很多重要的生物过程是在水溶液中进行的,所以在模拟过程中处理溶剂效应是非常重要的。大分子和配基相互作用需要在结合位置置换掉结合的水,因为结合的水分子屏蔽了成分间的电性相互作用。考虑溶剂效应可以用“Monte Carlo”方法,即开始时水分子随意地加入到结构中后,达到一个物理学上可以接受的平衡的排列。但在分子模拟过程中,由于增加了原子数和相互作用的数目,因此增加了计算机的工作量。电性屏蔽效应是模拟过程中假设的一个重要因素,通常不用溶剂效应而用力场来模拟屏蔽效应,这样可以提高计算速度。在药物-DNA 相互作用的模拟计算时采用了大量的近似计算的方法。

上面提到的近代计算机分子模型学在重现和最终预测实验结果时不足之处是:仅仅提供了一个药物-受体相互作用的定性模型,相互作用的能量计算可信度不高。然而最近发展的自由能微扰分析(free-energy perturbation analysis)提供了自由能变化估算