

药明康德经典译丛



D 药物设计： RUG DESIGN

方法、概念和作用模式

Methodology, Concepts and Mode-of-Action

【德】Gerhard Klebe 原著

上海药明康德新药开发有限公司 译



科学出版社

药明康德经典译丛

药物设计：方法、概念和作用模式

Drug Design: Methodology, Concepts and Mode-of-Action

[德] Gerhard Klebe 著

上海药明康德新药开发有限公司 译

科学出版社

北京

图字: 01-2010-4571

内 容 简 介

药物设计是一门科学,一门技术,更是一门多学科融合的艺术。众所周知,发明是一种创造性行为的产物,而发现则是对已知世界的探索。药物设计紧紧围绕发明和发现两个过程,旨在建立一套来源于现有知识和技术但又高于现有知识和技术的方法。此外,从事药物设计的科学家的创造性和直觉也时常起到决定性的作用。药物是一种能通过引起某种生理作用从而影响生命系统的物质,本书重点剖析了药物设计方法及药物在有机体内的作用模式,在结构设置和出发点上与传统的药物化学书籍不同。

全书重点介绍了药物研究的基础、先导化合物的发现、常用的实验和理论、构效关系和设计方法、药物的作用方式,以及基于结构设计的诸多经典案例。

First published in German under the title
Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen (2. Auflage)
Edited by Gerhard Klebe
Copyright © Spektrum Akademischer Verlag, 2009
This edition has been translated and published under licence from Springer-Verlag GmbH, part of Springer Nature

图书在版编目(CIP)数据

药物设计:方法、概念和作用模式 / (德)格哈德·克勒贝 (Gerhard Klebe) 著;上海药明康德新药开发有限公司译. —北京:科学出版社,2019.5

书名原文: Drug Design: Methodology, Concepts and Mode-of-Action

ISBN 978-7-03-060846-8

I. ①药… II. ①格… ②上… III. ①药物-设计学
IV. ①R914.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第048108号

责任编辑:谭宏宇 周倩 责任校对:郑金红
责任印制:黄晓鸣/封面设计:殷靓

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

苏州市越洋印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019年5月第一版 开本:787×1092 1/16

2019年5月第一次印刷 印张:46 1/2

字数:974 000

定价:380.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

译者的话

随着新药开发周期和上市成本的持续增加,当前药物研发越来越需要借助各种新技术的应用,如组合化学、高通量自动筛选技术、蛋白质晶体学、片段筛选、虚拟筛选、基因和组学技术及生物信息学等。在理论方面,许多药物作用的分子机制也不断被发现和拓展,但这些新理论还未能被很好地理解和阐述。

由德国马尔堡大学 Gerhard Klebe 教授执笔的《药物设计:方法、概念和作用模式》一书是近年出版的优秀专著中的代表作。除了对各类新技术进行了较为系统的介绍外,本书还举了诸多生动的例子来帮助药物研发人员理解药物的作用模式,并且对药物发现的方式和方法也提出了诸多深刻的见解。Klebe 教授从事药物化学研究和教学多年,他曾在世界著名企业 BASF 公司从事研发工作 10 余年,任教马尔堡大学后又专注研究基于结构的药物设计理论和方法。本书中的许多内容,是他自己实验室的研究成果,也是他多年工作经验的总结与分享,具有颇高的学习参考价值。

本书德文版出版后广受欢迎,英译版的内容有所扩充,加入了药物发现中的新方法,以及新公布的基于结构药物设计和作用模式研究的成功案例。将本书翻译成中文,将使国内的药物研发工作者能有机会接触到这部优秀的专著,对于中国创新药物研发人才的培养,具有重要的意义。

《药物设计:方法、概念和作用模式》一书共分为五部分,三十二章,第一部分介绍了药物研究的基础,简要概括总结了药物发现的历史、现状及对未来的展望;第二部分介绍了发现先导化合物的不同策略;第三部分详细介绍了在药物发现研究中各种代表性实验及理论方法;第四部分阐述了构效关系的研究方法及化合物设计策略;第五部分,作者浓墨重彩地以医药工业界若干实际案例介绍了基于结构设计的药物开发。

2001 年以来,药明康德新药开发有限公司为不断提升科研团队药物研发水平而持续追踪全球最新研究成果,同时也努力将国际先进知识和经验介绍给国内同行,以共同提升中国药物研发的整体水平。至今已先后与华东理工大学出版社合作完成了具有很高学术水平的《有机化合物的波谱解析》《新药合成艺术》的翻译和出版,与科学出版社合作完成了《有机合成——切断法》《有机人名反应》《波谱数据表——有机化合物的结构解析》《基于结构的药物及其他生物活性分子设计:工具和策略》的翻译出版,本书是与科学出版社合作出版的第 5 本译作。这些译著组成“药明康德经典译丛”系列。药明康德新药开发有限公司一流科研团队优秀的专业知识背景为本书的翻译质量提供了保证,相信本书的出

版能为国内高校、研究机构及医药研发企业中从事药物研究的专业人士提供重要的参考。

药明康德新药开发有限公司于2000年12月成立,是全球领先的制药、生物技术及医疗器械研发开放式能力和技术平台公司。药明康德的愿景是“成为全球医药健康产业最高、最宽和最深的能力和平台,让天下没有难做的药,难治的病”。药明康德国内新药研发服务部是药明康德为中国制药企业提供一体化新药研发服务的平台,立志帮助更多中国药企迈进“中国智造”的创新药物时代,经过近年来的实践,已经为中国本土制药企业的数十款创新药物提供了一体化的新药研发方案和研发服务,包括药物设计,药物化学,药理学,药物代谢动力学,药物吸收、分布、代谢与排泄(absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME), 毒理学研究,生产工艺、杂质研究、质量研究(chemical, manufacturing and control, CMC)和临床前开发,以及新药临床申报等全部工作。

本书翻译工作主要由药明康德国内新药研发服务部科研团队完成,涉及生物学及药物代谢动力学的部分(第13章、第14章和第19章)分别由药明康德生物部结构生物学团队和药性评价部项目负责人团队完成。第一部分“药物研究基础”由李宁、张盛彬、肖方博士、龚珍博士和袁之漆博士完成;第二部分“先导化合物的寻找”由李程博士、李金平博士、徐招兵博士、胡伯羽和黄志刚完成;第三部分“实验与理论方法”由孙学锋博士、付志飞、吴嫣然、李颖洁博士、黄炜博士、安娇博士、胡国平博士和熊修明完成;第四部分“构效关系和设计方法”由雷灿、李强、张臣博士、曾文琴、朱珍珍、李婕和周凯完成;第五部分“药物和药物作用:基于结构设计成功案例”由石卫华、陈正霞博士、牟剑锋博士、谢程博士、余军博士、雷茂义博士、潘建峰博士、巴庾勇、于衍新博士、吴松亮、伍文韬博士、张蕾博士和罗志博士完成。李鹏和熊剑负责全书翻译的协调工作,江志赶博士、龚珍博士、孙宪强博士、胡利红博士、陆剑宇博士、颜小兵博士、王建非、韦昌青博士、王一恺博士、李德尧博士、王大海博士、沈良博士、李鹏和熊剑完成了译稿的审校工作,陈誌中博士也对部分译稿进行了审校并提出了建议。

在本书中文译稿完成之际,本书原作者Gerhard Klebe教授特意撰写了中译本前言。在此我们表示诚挚的感谢!

尽管该书的出版凝聚了众多参与人员的心血,但翻译及审校过程中疏漏之处在所难免,恳请广大读者在使用过程中提出宝贵意见。

黎健 博士

上海药明康德新药开发有限公司 副总裁

陈曙辉 博士

上海药明康德新药开发有限公司 科研总裁

中文版序

欣闻《药物设计：方法、概念和作用模式》一书的中译版行将付印。该书的第一版是 Hans-Joachim Böhm、Hugo Kubinyi 和我于 1996 年用我们的母语德语共同完成的。其后于 2008 年我又以唯一作者身份重新编写了德语版，其内容也得到了大幅扩充。药物设计研究本身是一个十分引人入胜和令人兴奋的领域，为了吸引年轻的科学家们投身到这个充满挑战的领域，我们一直努力用同样吸引人的方式进行表述。用母语来实现这点似乎并非难事，但如果换成非母语则极具挑战。2013 年，在母语为英语的 Leila Telan 的帮助下，英译版终于面世。由于我本人熟悉英语，这使得我可以确保原著的本意在英译版中得到了准确的重现。但对于中文这门古老的语言，我却几无所知，因此，就中文译版而言，我个人除了对译者们的感谢外，也由衷希望该译版保持同样的风格，能向读者展现药物设计研究的精妙之处。年轻一代的中国学生承载着我们的未来，我对他们满怀期许。中国作为一个新兴并正在走向繁荣的国家，有着众多极具才华和远大抱负的学生和青年科学家，我希望本书能引领他们进入该领域。药物设计与临床活性化合物的开发本身就是一项高风险、高回报的工作。设计出全新的活性分子实体并揭示其作用模式背后的科学引人入胜，同时它还能帮助人类提升生活质量，为人类带来更好的治疗手段。

本书适用于希望深入了解药物设计及药物与靶点如何发生相互作用的化学、药学、生物化学、生物学、化学生物学和医学等专业的学生。由于结构思维是洞悉分子作用模式的关键，作者为书中多个静态图像也准备了相应的视频，读者们借助手机或平板电脑就可以一睹药物分子和靶点相互作用的神奇之处（http://pc1664.pharmazie.uni-marburg.de/book/HTMLVersion_CN.html?id=&submit=%E8%BF%94%E5%9B%9E#Kap24）。

作为本书的原作者，我非常感谢参与本次翻译工作的中国同仁，在此，我要对他们为如此繁复工作所付出的努力致以诚挚的谢意。同时我也非常感谢出版社的参与，是他们让本书的中译版出版最终变为了现实。

Gerhard Klebe, 2018 年 2 月写于德国马尔堡

Preface

With pleasure I could realize that the textbook *Drug Design Methodology, Concepts and Mode-of-Action* has been translated into Chinese language. In 1996, Hans-Joachim Böhm, Hugo Kubinyi and I wrote a first version of this book in our German mother tongue. Later in 2008, the German version was entirely rewritten and strongly extended, this time by me as sole author. The field of drug design is a fascinating and exciting one, thus, it has always been our intention to present the material in an attractive and captivating way to win particularly young scientists for this challenging field of drug research. What appears easily feasible in your own mother tongue is more of a challenge in a foreign language. In 2013, the book appeared in English, with the help of Leila Telan, a native speaker, who translated a first copy. Since I am familiar with the English language myself, I could keep track that some of our intended mission was also accomplished in the English translation. The Chinese translation is for me an excursion into unknown territory as I personally can only admire this translation, but, as I do not speak a word of this language, I want to express my hope that a similar fascination of drug-design research is conveyed. My hope goes in particular to the young Chinese students as they carry our future. I would like to see this book as a mean to attract many of the most talented and ambitious Chinese students and young scientists from the emerging and prospering country of China, as the matter of drug design and the development of therapeutically active molecules is a tremendous challenge but at the same time a highly rewarding task. Bringing a novel active agent “to life” and to discover the science behind its mode-of-action is fascinating but at the same time it can support mankind to improve life quality and turn better health care into reality.

The book is meant for students of chemistry, pharmacy, biochemistry, biology, chemical biology, and medicine who want to get insights into the design of novel active agents and the structural foundations drug action. As a structural thinking is key to get access to the molecules in action, the author prepared multiple videos of the static images in the book. They allow readers to immerse themselves in the fascinating world of interacting and communicating molecules with the sole help of their mobile phones or tablet computers (http://pc1664.pharmazie.uni-marburg.de/book/HTMLVersion_CN.html?id=&submit=%E8%BF%94%E5%9B%9E#Kap24).

The original author of this book is grateful to the many Chinese colleagues who took the load to prepare this translation and he wants to acknowledge this labor-intensive piece of work. Also the engagement of the publisher is highly appreciated which turned this Chinese translation finally into reality.

Marburg, Germany
February 2018 Gerhard Klebe

引 言

1996年,我和Hans-Joachim Böhm、Hugo Kubinyi 3人共同创作了《药物设计:方法、概念和作用模式》德语版。历经12载后,我又以唯一作者身份,将德语版重新编写并进一步扩充再版。第二版于2009年开始在德国市场销售,书中特别介绍了药物发现中的新方法,以及源于文献中的基于结构药物设计和作用模式分析的成功案例。一直以来很多人问如此受欢迎的书为什么没有英文版本。为使更多的读者能读到此书,我也曾多次尝试将书翻译成英文。Springer一项教科书市场分析表明,没有类似的书籍可以囊括本书所有有趣的领域。最终, Springer同意接手该翻译项目,并且找到有才华的双语药物化学家和医师Dr. Leila Telan,由其将《药物设计:方法、概念和作用模式》(第二版)翻译成了英文版。我对该译文进行了校正,并且扩展了部分章节。此书适用于对活性药物设计及药物作用的结构基础感兴趣的,学习化学、药剂学、生物化学、生物学、化学生物学和医学的学生阅读,也适用于希望更深入理解新药研发不同方面的制药业专家。

若没有朋友和同行们的帮助是不可能完成此书的。首先,我想对来自德国杜塞尔多夫的Leila Telan博士致以衷心地感谢,她完成了此书的第一版英文译本。也非常感谢领域里众多同行的帮助,他们对Telan博士的译稿及我的修改做了校正。此外,我想感谢德国海德堡大学教授Hugo Kubinyi博士,他协助校正了第一版英文译稿。尤其感谢英国剑桥大学的Simon Cottrell博士和澳大利亚塔斯马尼亚荷巴特大学的Nathan Kilah博士,他们出色和严谨地校正了本书各个章节。德国海德堡斯普林格公司的Daniel Quinones博士和Sylvia Blago博士对该书的翻译给予了很好的引导。最后,对出版商在制作本书电子和印刷版时提供的帮助和技术指导表示感谢。

Gerhard Klebe

马尔堡,德国,2013年5月

介 绍

药物设计是一门科学、一门技术,也是一门综合性艺术。发明是一种创造性行为的过程,而发现是对已知事物的探索过程。药物设计则包含发明、发现两个过程,重点是建立在现有知识和技能之上有的放矢的方法。除此之外,研究人员的创造性和直觉也起到决定性作用。

药物能通过引起某种作用从而影响整个系统。本书中,药物指展现生物化学或者药理学作用的物质,多数是在人类身上有疗效的药品。

合理药物设计的想法并非最近才产生的。为了获得新药,人类早在1个世纪前就合成制备出了有机化合物。早期靶向药物的例子有镇静药水合氯醛(1869年)和氨基甲酸乙酯(1885年),退热药非那西汀(1888年)和阿司匹林(1897年),它们源于一套工作假说,也具有令人称赞的疗效。事实上,以上4个例子的假说或多或少有些错误(2.1节,2.2节,3.1节),这也同时暴露了药物设计的主要问题之一。

对于海报或者日用品的艺术设计,或者在工程领域如汽车、电脑或者机器的设计来说,结果通常是可预测的。相比之下,药物设计即使在今天仍然不可完全预测。药物结构细微的改变对其生物学性质和靶组织的影响是变幻莫测的,现在人们对其理解的还不够深入和充分。

直到现在,科学家依然在使用试错法来寻找新药。通过这种方式,他们推演出很多经验法则,形成了合理药物设计的知识库,并时常被研究人员应用到实践中。现在又出现了药物研究的新技术,如组合化学、基因技术及高通量自动筛选技术、蛋白质晶体学和碎片筛选、虚拟筛选及生化信息学。

许多情况下药物作用的分子机制能被很好地理解,但是有些情况我们知之甚少。本书会讨论许多这样的作用机制。蛋白质晶体学和磁共振波谱法的发展使得蛋白质-配体复合物三维结构的测试变得常规。正如本书中许多例子所展示的那样(案例解释,见书后附录),这些三维结构对靶向药物设计有决定性的贡献。有近550 000个小分子和超过85 000个蛋白质及蛋白质-配体复合物的三位结构解析达到了原子分辨率,并且这个数字正在呈指数级增长。现在预测小分子三维结构的方法已经非常成熟,如半经验的和从头计算的量子化学方法都是常规的方法。人类基因测序已经完成,其他有机体的基因组情况几乎每周都有报道,其中包括那些重要的人类病原体。结构基因组学时代已经开启,获得整个基因家族的三维结构只是时间问题。一旦有了足够的序列同源性,模拟程序现在

能达到非常惊人的可靠程度。同时，整个基因组的组成正在通过结构预测程序来处理。对于蛋白质三维结构的从头预测，已经有了一些有趣的方法，并且第一个正确的三维结构预测已经成功完成。

基于结构和计算机辅助的新药设计已被应用于实际药物研究工作中，即运用计算机程序进行新药的搜索、模拟和基于靶标的设计。一方面，该项技术已在无数的例子中帮助过新药的发现和优化。另一方面，过于严格地和片面地注重计算结果会伴有损失构效关系的风险。只从活性成分与靶标相互作用的方面考虑，而不关注药物代谢和毒性等其他基本要求也是一个风险。过去10年，人们开展了大量的研究工作对经验进行编纂以期预测生物利用度、毒理性质和代谢性质（吸收分布代谢排泄参数）。尽管通过细胞色素P-450来预测某个异生物质代谢属性或者预测单个患者特异性代谢物仍是一个梦想，这样的个性化治疗和给药方式也还是有可能的。我们也有理由相信在不久的将来，每个人都可以付得起基因测序的费用。这会开启药物研究崭新的视角，当然是否能打开个性化药物之门的关键还是成本。本书的主旨是引入药物设计所需，尤其是建立在结构和作用机制证据之上的方法。通过精心挑选的案例，新药研发之路会被探讨并且会在不同的场景中得以展现。

药物研究包含多种学科，为使一种物质转化为一种药物，需要化学家、药剂师、技术人员、分子生物学家、生物化学家、药理学家、毒理学家和临床医生通力合作，协同作战。因此，大部分药物开发是在工业界中开展的，而且只有在那里才能满足资金和组织结构的需求，各学科团队之间才能为了一个共同的目标，以一种规定的合作方式开展研究工作。然而药物研究中基础性和面向未来的创新工作越来越多地在学术界开展。有趣的是，大学里开展了越来越多的研究工作致力于感染类疾病和那些特别困扰发展中国家的疾病的药物开发。这些领域往往被利益驱动的制药公司严重忽视。当我们认识到生命质量的提高和寿命预期的延长应主要归功于成功开发了治疗毁灭性传染病的药物时，这更加使我们担忧。我们只能寄希望政治家们能及时意识到这种状况并提供资源和组织机构，以便学术研究机构能更加高效、更加聚焦于目标。

研发成本的持续升高，疾病的高标准护理，安全意识的明显增加及监管机构的高标准要求，已使得新化学实体数目在过去数十年中逐步减少，从20世纪60年代每年70~100个到70年代每年60~70个，80年代平均每年50个，90年代每年40~45个，在21世纪则会更少。尽管如此，新的开发仍在继续，不仅在老药新治方面，而且在某些治疗领域也取得了明显进步，如精神类疾病、动脉血压、胃十二指肠溃疡和白血病。在过去那些重磅推出的药物中，相当比例是通过合理药物设计的方法实现的。

新药开发和上市的成本持续增加，现在已达8亿~16亿美元。临床研究后期失败风险巨大，新药的疗效也可能被误判，而这些只有大的制药公司才能负担得起。现在药物研发中有一种范式转移的说法。在研究中这指的是新技术的应用；在市场中指的是公司并购的集中过程。最近10年出现了许多这样的“大合并”，越来越大的销售额被越来越少的公司创造。与此同时，一批小到中型、高灵活性的生物技术公司应运而生、蓬勃发展，并

引领着如基因技术、组合化学、物质表征及合理设计等领域的发展。较大公司尽量把有风险的研究项目外包给这些中小型公司,签订包含各种服务的合同,甚至包括开发临床候选物的服务。然而,该种模式的成功会导致好公司被大公司吞并的结果。许多大制药公司的前雇员凭借一个新想法建立他们自己的小公司。如果想法又好又成功,几年后这些创业者会发现他们自己再一次成为大制药公司中的一员。

同时,卫生保健所有领域的处方已经改变。之前只有医生负责为患者制定药物治疗方案,偶尔与药剂师磋商。现在成本缩减措施、负面清单、健康保险、医院和药房的采购部门,无处不在的互联网,甚至公众意见都会越来越大地影响治疗方案。

药物市场是一个非常引人的市场,仅美国就达到了6 000亿美元的规模。另外,它具有动态增长的特点,而且这个增长明显比其他市场要多。2005年最畅销药物立普妥[®](在欧洲名称为Sortis[®],阿托伐他汀)年销售额就达到了122亿美元,而超过这一数字的也只有毒品,如海洛因和可卡因。

个性化药物——最新技术能实现这个愿望吗?什么使得药物研发如此困难?借用一个比喻,药物研发好像跟一个全能的象棋电脑对弈。双方都知道规则,但是在一个复杂的棋局中,很难理解每一步棋的后果。生物有机体是一个非常复杂的系统。药物对系统的作用和系统对药物的作用是多层次的。为优化某个特定性质而对结构做的改变,同时也会改变药物其他性质间的精妙平衡。

开发新药必须运用构效关系知识,同时结合最新技术和基因研究成果来共同开发,但也有必要对新技术的应用范围和局限性进行界定。由于计算结果很大程度上依赖于模拟的边界参数,理论和模拟不能脱离实验而存在。在一个系统上采集的结果只能在一定条件下方能转移到另一个系统上。只有有经验的专家才有能力去开发理论方法的潜能。我们应该对一些软件或者风投公司声称它们的产品保证成功的宣传保持怀疑态度。相信该书能帮助大家去伪存真,并能识别这些方法的应用范围及其局限性。

本书是关于药物研究和药物作用方式的著作,主题是新药研发的相关原则、方法和问题。它在结构和目的上均不同于经典药化教材。本书对药物分类不做讨论,而讨论了药物发现的途径和一些药物与某个特殊靶蛋白相结合的结构需求。如题所述,此书为那些对新药设计和药物如何作用于靶点的结构基础感兴趣的化学、药剂学、生物化学、生物学和医学学生而著。

在第一部分,介绍了药物历史和药物发现偶然性:一个无法预料但在药物研究中总是非常成功的概念,之后会呈现几个药物研究的经典例子。为丰富本章内容,作者将讨论药物作用的基础,配体、受体相互作用及三维结构对药效的影响。在第二部分,会介绍先导结构的发现和优化及前药策略的使用,也会讨论新筛选方法及通过生物等排概念和拟肽方法对结构的系统修饰。在第三部分,会描述一些药物研究中用到的实验和理论的新

注:®表示药物商品名。

方法。组合化学技术的应用可以帮助建立大规模的化合物库。基因技术可以制备纯的靶蛋白,帮助人们从分子水平、细胞组织直到生物组织水平表征这些蛋白质的性质和功能。这一技术在细胞复杂微结构和有机体系统生物学之间搭建了解药物疗效的桥梁。另外,通过磁共振和X射线衍射技术可以确定晶体蛋白和蛋白质-配体复合物的空间结构,这使人们对结构规则和药物结合构象的理解更透彻。这些计算机方法和对复合物构象分析的分子动力学模拟也加深了我们对靶向药物设计的理解。在第四部分,介绍分子设计技术如药效团和受体模拟技术,并讨论定量构效关系方法及其应用。另外,阐述了药物在生物系统内转运和分布的见解,并展示了基于结构设计的不同技术。最后以一个作者参与研究的药物设计案例结束本部分。在第五部分,着重阐述药效学的核心问题:药物到底是如何起效的?酶、受体、通道、转运体和膜蛋白被分在独立章节并且作为一组靶蛋白进行讨论。运用蛋白质空间结构和作用模式理论,可以解释为什么一个药物有效及为什么它必须呈现特定几何构象和结构才能起效。按照惯例,本章介绍了基于结构设计和计算机辅助设计在新药发现中的贡献,并且对其他方面也做了介绍。

受本书主旨所限,许多重要的药物,以及受体理论、药物代谢动力学和药物代谢、基因技术基础和统计方法未被提及或只是简单描述。尽管生物化学、分子生物学及药物作用模式的药理基础对理解药物设计很重要,本书也只是以概要方式做了评论。其他如药物制剂、毒理测试和临床试验,非本书主旨故未做阐述。

从治疗领域挑选案例是主观的,为了基于案例研究的论述,也为了把药物研究的其他方面提到显著位置,作者尽量均衡表述药物设计方法和它们的实际应用。感兴趣的读者没必要按照先后顺序读此书,譬如读者的兴趣只是关于药物和它们的作用方式,可以从第22章开始阅读。文章里有许多交叉引用来帮助读者在本书其他章节查找引文。这些引用对于精确理解本章节内容是必要的。随后的参考文献和著作建议特别引用了推荐的专著并且按照字母顺序排列;与后面章节主题相关的期刊和丛书不在此重提。

翻 译:张盛彬

译稿审校:江志赶

目 录

译者的话

中文版序

Preface

引言

介绍

第一部分 药物研究基础

第1章 药物研究：昨天、今天和明天	3
1.1 这一切都始于传统药物	4
1.2 动物实验与药物研发	5
1.3 抗传染病的斗争	7
1.4 药物研究中的生物学概念	8
1.5 体外模型和分子测试系统	10
1.6 精神疾病的成功治疗	11
1.7 建模与计算机辅助设计	12
1.8 药物研究和药物市场的成果	15
1.9 有争议的药物	18
1.10 概要	18
第2章 早期药物研究大多靠偶然发现	20
2.1 乙酰苯胺而不是萘：一个有价值的新退热剂	20
2.2 麻醉剂和镇静剂：纯粹的意外发现	21
2.3 富有成效的合作：染料和药物	22
2.4 真菌杀死细菌并对合成有帮助	24
2.5 致幻剂麦角酸二乙基酰胺的发现	25
2.6 合成路线决定了药物的结构	26
2.7 意外的重排反应生成了新药	27

2.8	一些因意外而被发现的新药	28
2.9	如果没有意外发现的能力,我们会如何?	29
2.10	概要	30
第3章	经典药物研究	31
3.1	阿司匹林:一个永无止境的故事	31
3.2	疟疾:成功与失败	35
3.3	吗啡类似物:分子到片段	39
3.4	可卡因:药物和有价值的先导结构	44
3.5	H ₂ 拮抗剂:无手术的溃疡治疗	46
3.6	概要	50
第4章	蛋白质-配体相互作用是药物效应的基础	52
4.1	锁钥原理	53
4.2	膜的重要性	55
4.3	结合常数 K_1 反映蛋白质-配体相互作用的强度	56
4.4	重要的蛋白质-配体相互作用类型	58
4.5	蛋白质-配体相互作用的强度	60
4.6	水是所有问题所在	61
4.7	蛋白质-配体相互作用的熵效应	62
4.8	氢键对蛋白质-配体相互作用有何贡献?	64
4.9	蛋白质-配体疏水相互作用的强度	68
4.10	结合和移动性:熵焓补偿	69
4.11	对药物设计的启示	72
4.12	概要	73
第5章	旋光性(手性)和生物效应	75
5.1	Louis Pasteur 晶体分离实验	75
5.2	基于结构的旋光性	76
5.3	对映体的分离、化学合成及生物合成	80
5.4	通过脂酶拆分外消旋体	80
5.5	对映异构体具有不同的生物效应	84
5.6	为什么镜像异构体对于受体而言是有区别的?	89
5.7	在手性世界中畅游	92
5.8	概要	93

第二部分 先导化合物的寻找

第6章 寻找先导化合物的经典方法	97
6.1 药物发现的开始: 经由人体筛选出的苗头化合物	97
6.2 从植物中发现的先导化合物	98
6.3 来自动物毒液及其他成分的先导化合物	100
6.4 来源于微生物的先导化合物	101
6.5 从染料及其制备中间体发现新药物	103
6.6 模仿: 内源性配体功能	105
6.7 不良反应提示新的治疗方案	107
6.8 从传统研究到化合物库的筛选	108
6.9 概要	109
第7章 先导化合物开发涉及的筛选技术	111
7.1 通过高通量筛选 (HTS) 生物活性	111
7.2 颜色改变显示活性	112
7.3 快中求快: 用最少的材料测试更多的化合物	114
7.4 从结合到功能: 在完整细胞中测试	115
7.5 回到全动物模型: 在线虫上筛选	115
7.6 虚拟库的计算机筛选	117
7.7 生物物理学筛选	119
7.8 利用磁共振筛选	121
7.9 蛋白质晶体筛选小分子片段	122
7.10 拴系配体探索蛋白质表面	125
7.11 概要	128
第8章 先导化合物的结构优化	130
8.1 药物优化策略	130
8.2 原子和官能团的电子等排替换	131
8.3 芳香族取代基的系统性变化	133
8.4 活性和选择性的优化	134
8.5 从激动剂到拮抗剂的优化	137
8.6 生物利用度和药效持续时间的优化	139
8.7 药效团空间结构的变化	140

8.8	结合位点和结合动力学的亲和力,焓和熵的优化	140
8.9	概要	144
第9章	前药设计	146
9.1	药物代谢基础	146
9.2	酯类是理想的前药	148
9.3	化学包裹:多种前药策略	152
9.4	<i>L</i> -DOPA疗法:一个聪明的前药概念	154
9.5	药物靶向,特洛伊木马和前体前药	155
9.6	概要	159
第10章	模拟肽	161
10.1	多肽相关的疗法	161
10.2	模拟肽设计	163
10.3	变化的第一步:修饰侧链	164
10.4	更大胆的步骤:修饰主链	165
10.5	通过锁定构象以固定骨架	167
10.6	通过拟肽设计干扰蛋白质-蛋白质相互作用	169
10.7	通过丙氨酸扫描追踪选择性NK受体拮抗剂	172
10.8	CAVEAT:理想的拟肽结构生成器	175
10.9	拟肽设计:君在何处?	176
10.10	概要	176

第三部分 实验与理论方法

第11章	组合化学:大数字化学	181
11.1	大自然如何产生化合物多样性	182
11.2	以蛋白质的生物合成为工具构建化合物库	182
11.3	有机化学的另一个角度:随机指导合成一系列化合物的混合物	183
11.4	化学空间包含了什么?	184
11.5	固相负载的化合物库:完全转化与简单纯化	185
11.6	固相负载的化合物库需要复杂的合成策略	186
11.7	固相负载的化合物库中,哪个化合物具有生物活性?	189
11.8	多样性的组合库:合成化学的挑战	190
11.9	G蛋白偶联受体的纳摩尔(nmol/L)级配体	190