

新药研究的发展趋势^{*}

张礼和

(北京医科大学药学院 北京 100083)

摘要 现代科学的飞速发展,使药物研究从理论到方法都发生了革命性的变化,文章分析了国际新药研究的发展趋势,认为我国应发挥自然资源优势和中药优势,应用现代科学的新成就,开创我国药物研究的新天地。

关键词 新药研究,发展趋势

近20年来科学技术的蓬勃发展,产生了不少新的学科。分子生物学的出现揭示了生命过程中的分子基础,电子学、波谱技术以及化学各分支学科的发展又使生物大分子的结构与功能研究得以深入。结构生物学为药物作用的靶分子提供了详尽的数据,为药物的合理设计打下了基础。基因重组、分子克隆技术的出现,使人们获得了一大批有治疗价值的活性蛋白、激素、疫苗。人类基因组计划的实施,揭示了一大批功能基因和疾病基因。计算机技术的运用又衍生出生物信息学这一新学科,使人们有可能预测一些可用作药物治疗的靶分子。同时也可通过计算机分子图形学的技术去预测一些靶分子的结构,并有目的地去修饰某些已知的结构和创造新的功能分子。这些新学科的兴起,为新药研究提供了与过去的研究模式完全不同的理论和概念。

进入90年代,世界各大制药公司开始了新一轮的兼并和重组,形成了人力财力更加集中的跨国集团。由于应用研究与基础研究的密切关系以及科技成果开发以后的巨大经济利益,各大制药集团把新的药物作用靶点的研究当作核心部分,往往集中大量人力财力去开发新的靶点。为了攻克艾滋病(AIDS),1993年4月19日欧美十几家公司签订了一项关于加速抗HIV疗法研究的合作协议,其中包括Astra, Wellcome, Eli Lilly, Glaxo, Hoechst, Pfizer, Smithkline Beecham等著名大公司。在新药发现的研究方法上,90年代以来也已打破了过去传统的经验式的药物设计和个别合成、个别修饰的手工式的研究方法,形成了目前世界各大制药公司普遍采用的三大技术。即:(1)利用组合化学方法,合成具有分子多样性的化合物库。(2)通过对疾病过程的深入了解,建立起以生物靶分子为模型的筛选系统,用机器人进行快速筛选。(3)针对靶分子,用计算机进行药物的合理设计。因此新药研究的队伍已形成一个多种技术、多个学科互相融合的科研群体,人们预期21世纪的新药研究,将会出现又一个新的发展时期。

* 中国科学院第九次院士大会学术交流报告

收稿日期:1998年6月4日

1 生物靶分子与药物小分子之间的相互作用是发现新药的基础

在影响新药研究的诸多因素中,明确的治疗靶点始终是成功的关键。无论是计算机辅助的药物设计,还是机器人的自动快速筛选,都必须明确药物作用的靶点。

新药设计要求从空间结构上了解这些靶分子,结构生物学提供的这些靶分子的三维空间结构大大推动了新药研究。例如,HIV 蛋白酶的晶体结构的发表,为药物化学家设计抗艾滋病药物开辟了广阔前景。1989 年在《Nature》上发表的 HIV 蛋白酶晶体结构表明,该蛋白酶是一个具有 C_2 对称轴的对称分子,同时也表明它与抑制剂形成复合物时有水分子参与,并了解到与酶相应的“活性口袋”中氨基酸残基形成氢键的位置和距离。这些都为药物的合理设计创造了条件。在此基础上人们设计了环状尿素化合物,具有很强的抗 HIV-1 蛋白酶活性。根据这些基本数据合成了 HIV 蛋白酶底物的模拟物,1995 年第一个 HIV 蛋白酶抑制剂 saquinavir 已正式上市,近年来又有 ritonavir、indinavir 相继问世。分子间的相互作用,为新药研究提供了更直接的信息。多维核磁共振技术已越来越多地用来研究溶液中分子的构象以及分子间的相互作用。最近有报道用杂核多维核磁共振研究了 HIV 病毒颗粒蛋白(NC)和病毒 RNA 的相互作用,发现 NC 的 Cys-X₂-Cys-X₄-His-X₄-Cys 的锌指结构与病毒 RNA G⁶-G⁷-G⁸-G⁹ 中的 G⁷ 和 G⁹ 有很强的相互作用。这些发现为设计抗 HIV 药物提供了理论依据,相应的药物也随着出现。

近年来人类基因组研究计划的实施,将越来越清楚地了解各种功能基因及其相应的蛋白,同时也将揭示各种致病基因,这就有可能克隆出较大量的过去很难得到的各种蛋白,包括各种受体亚型、酶等。这也将给结构生物学家提供大批研究对象,从而使药物的合理设计有了明确的靶分子。辣椒素这一类含有 3-甲氧基-4-羟基-苯基的化合物具有镇痛作用是已知的事实,但直到最近才证明在传导疼痛的传感神经纤维上有辣椒素受体,并用基因克隆技术得到了较大量辣椒素受体,为了解辣椒的镇痛机理和发现新的镇痛药创造了条件。很多医药公司、生物技术公司纷纷投资购买生物技术专利,如减肥基因(OB 基因)的价格为 1 亿美元。计算机技术和结构化学的进展使人们可以通过生物靶分子的结构来设计、优化、确定“效应分子”;也可以在靶分子结构不明确的情况下,通过一系列结构不同的化合物对同一靶分子的不同作用,来模拟靶分子可能的“活性口袋”,从而再进一步设计药物。蛋白质化学的进展,可以通过多肽的氨基酸序列来确定分子的高级结构。最近有报道通过结构化学计算,合成出一个含 28 个氨基酸的多肽,它的空间结构与天然的“锌指蛋白”完全一样,但组成是完全不同的“全新蛋白”。因此,人们不仅能阐述这些天然的靶分子,也有可能创造出新的功能分子。

2 有机合成化学的成就加速了新药研究的进程

目前各大制药公司广泛使用的组合化学技术,来源于多肽的固相合成技术,最早的“分子库”也是通过固相合成形成的多肽库。然后出现的“分子库”是寡核苷酸库,这两类化合物在形成“分子库”时主要是生成肽键或磷酸酯键,因此反应比较单一。目前多肽合成仪、DNA 合成仪都已有商品。合成技术已发展成在一个 1cm×1cm 的“芯片”上,可以用光刻技术和光反应脱保护基一次完成 1 000 个多肽或寡核苷酸的合成。1992 年《Bunin》等报道了第一个有机小分子的“分子库”是 1,4 苯并二氮杂卓二酮衍生物库,后来陆续报道了其它杂环及肽素的模拟结构类似物的“分子库”。合成方法也发展了同步合成技术和混合-均分技术,大大提高了合成的效率。如 Ellman 等用 3 个 2-氨基二苯酮、35 个不同氨基酸和 16 个不同的卤代烷及同步合成技术,

合成了1680个1,4-苯并二氮杂卓酮衍生物,产物纯度在61%—87%之间,随之用缩胆囊素受体进行筛选,发现了作用很强的先导化合物,其 IC_{50} 为 $0.08\mu\text{m}$; Dankward用混合-均分策略合成了3-氨基-5-羟基-苯甲酰胺化学库,含29个亚库,每个亚库含69个化合物,即总共2001(29×69)个化合物。但是组合化学也有一定的局限性,总的来说化学结构简单,合成步骤也较短。这些“分子库”往往是已知结构的先导化合物的结构修饰物和衍生物,因此从这些“分子库”中只能优化出同结构类型的化合物,而不能发现新的结构类型。要发现新的有活性的结构类型还必须通过天然产物的活性成分研究和有机合成的各种产品。复杂天然产物的结构测定和合成近年已有了飞速发展,吗啡结构的测定和合成曾花费了约半个世纪的时间,而现在结构更复杂的紫杉醇的全合成只用了3年。新的合成方法和新的合成试剂使人们更容易去合成、模拟天然存在的各种活性物质,从而为提供新结构类型的药物创造了条件。Scripps研究所的Nicolaou小组继合成紫杉醇后,又从海洋生物中分离得到了与紫杉醇抗癌作用机理一样的两个新化合物Elentherobin和Sarcodictyin,并只花了两年时间全合成成功。

3 发挥我国中药优势和自然资源优势研究新型药物

天然植物资源和海洋生物一直是寻找新药的研究对象,特别是近年来在治疗疑难病症(如艾滋病、肿瘤)及一些慢性病和预防疾病的药物研究上,人们更把目光移向了大自然。我国有着几千年应用中药治疗疾病的临床经验和很多行之有效的方剂,有着丰富的海洋资源以及从高寒地区到亚热带地区生长的各种植物资源,因此从这些宝贵资源中发掘新药是我国研究新药的一大优势。我国科学家从黄花蒿中分离出了抗疟新药青蒿素,从千层塔植物中分离出治疗老年痴呆症的新药石杉碱甲等引起了世界科学家的注意;复方中药制剂也获得国际上的重视,最近“丹参滴丸”、“银杏叶提取物制剂”也都被批准进入美国临床试验。所有这些向我们展示了宽广的新药研究前景。

中药,无论是单味还是复方,从其化学成分来看都是一个具有多种结构类型成分的化合物库,从某种意义上说,这比目前组合化学、人工合成的结构单一的化合物库更具多样性,而且中药的临床效果是明确的,采用先进的筛选分离方法,完全有可能找到作用更好的新药。复方中药又是根据中医理论指导下组成的一个药物群,它的作用可能是一种多生物靶作用的相互协调的作用过程。因此,利用现代科学的新进展,创造新的研究方法,组织多学科协作,将会开创出我国药物研究的新天地。

参考文献

- 1 Science, 1994, 263:381.
- 2 J. Med. Chem., 1997, 40:1969.
- 3 Nature, 1997, 389: 816.
- 4 Science, 1997, 278: 82.
- 5 Science, 1991, 251: 767.
- 6 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 6: 4708.
- 7 Molecular Diversity, 1996, 1: 1.
- 8 Angew. Chem. Intl. Ed. Eng., 1997, 36: 2520; J. Am. Chem. Sci., 1997, 119: 11353.