

第13章 新药设计与开发

Drug Design and Discovery

第1节 药物作用的生物学基础

药物分类 根据分子水平上的作用方式

- 非特异性结构药物

- (Structurally Nonspecific Drug)

- 特异性结构药物

- (Structurally Specific Drug)

非特异性结构药物

- 药理作用与化学结构类型的关系较少
- 主要受药物的理化性质的影响

--全身麻醉药

- 化学结构：气体、低分子量的卤烃、醇、醚、烯烃等
 - 影响作用：脂水（气）分配系数
-

特异性结构药物

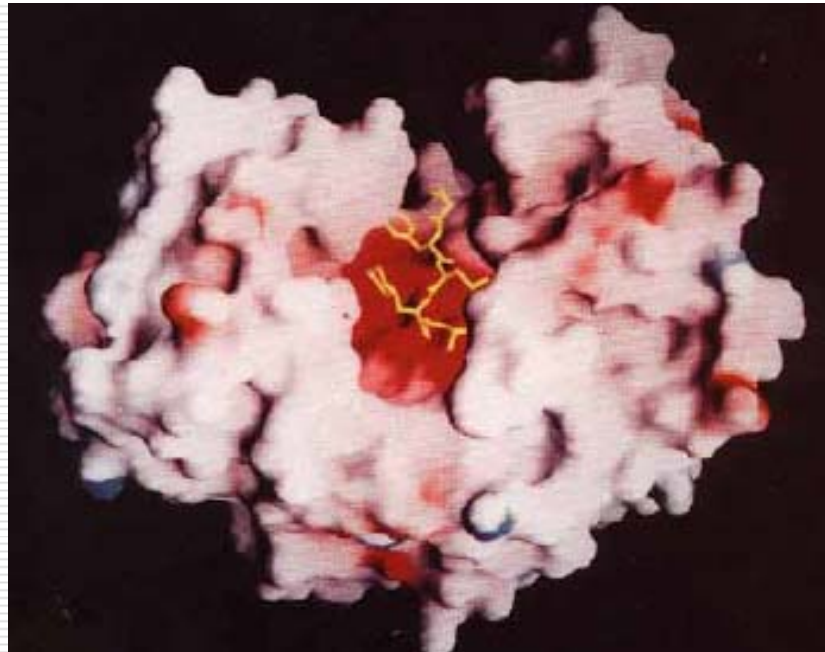
- 依赖于药物分子的特异的化学结构，及其按某种特异的空空间关系
 - 活性与化学结构的关系密切
 - 作用与体内特定的受体的相互作用有关
-

药物和受体

- **受体**是具有弹性三维结构的生物大分子（其中主要为蛋白质），具识别**配体**的能力
 - 该类药物与受体的结构互补，可相互结合成复合物
 - 药物或**拟似**天然的底物 产生效应
 - 或**拮抗**天然的底物 减弱、取消后者的效应
-

区别的本质

- 非特异性结构药物 不与受体结合
- 特异性结构药物 与受体结合

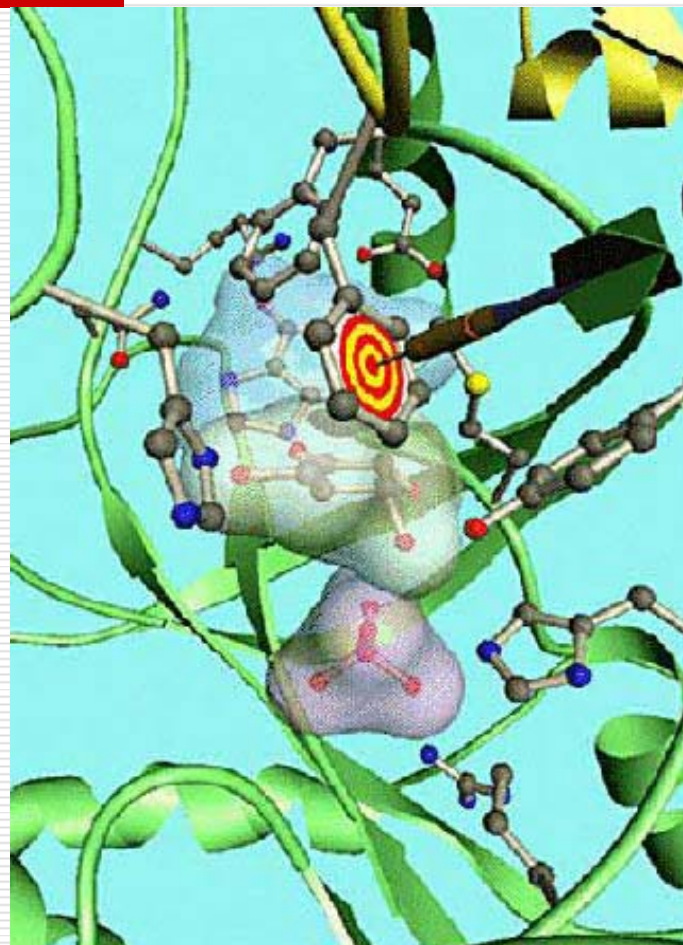


药物的基本结构

- 同一药理作用类型的药物能与某一特定的受体相结合，在结构上往往具有某种相似性
 - 同类药物中化学结构相同的部分称为该类药物的基本结构
 - 药效结构 (Pharmacophore)
-

一、药物作用的生物靶点

与药物结合的
受体生物大分子
通称为**药物作用
的生物靶点**



靶点的种类

- 受体
- 酶
- 离子通道
- 核酸

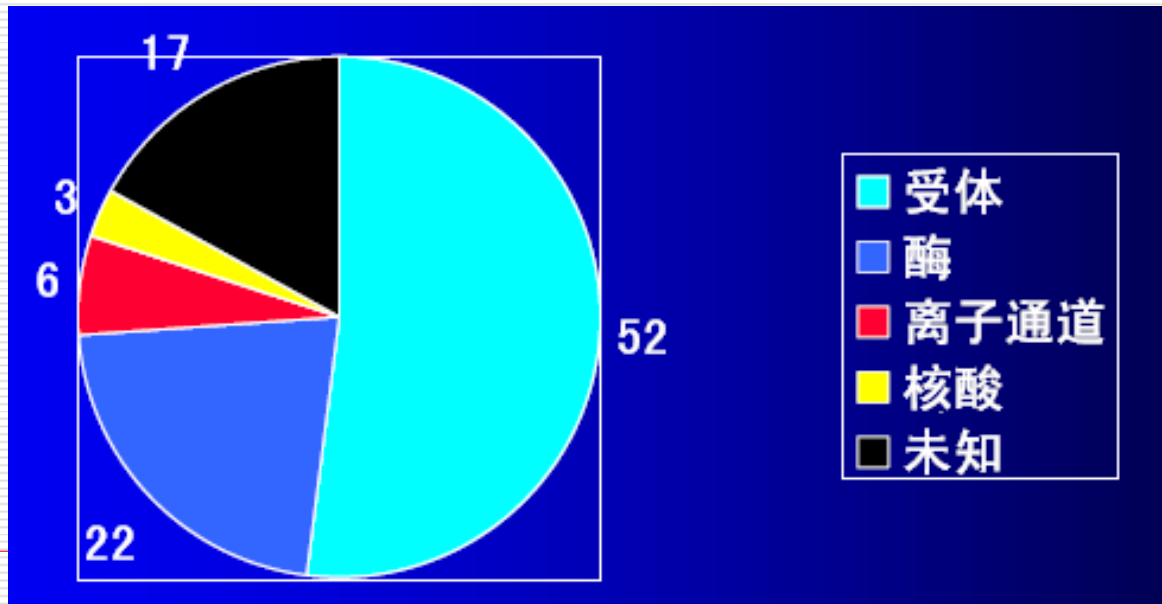
—存在于机体靶器官细胞膜上或细胞浆内

已发现的药物靶点

□ 总数近**450**个

-不包括抗菌、抗病毒、抗寄生虫药的作用靶点

□ 受体靶点占绝大多数

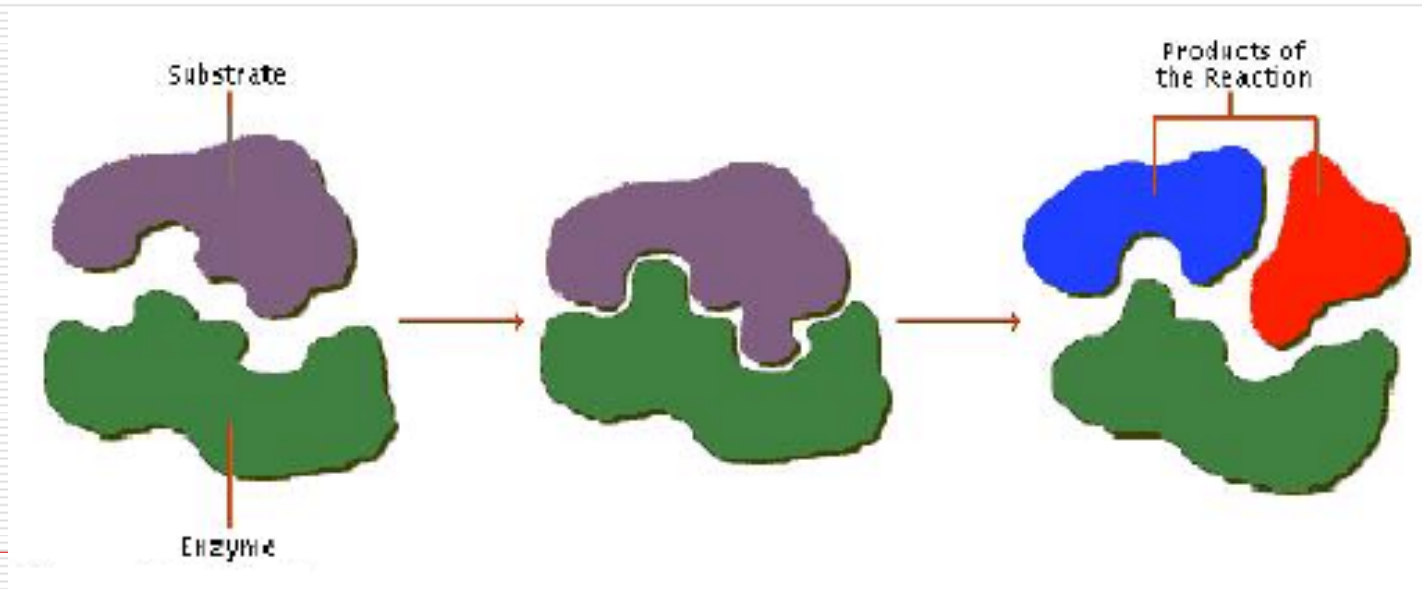


1. 以受体为靶点

- 药物与受体结合才能产生药效
 - 理想的药物必须具有高度的选择性和特异性
 - 选择性
 - 药物对某种病理状态产生稳定的功效
 - 特异性
 - 药物对疾病的某一生理、生化过程有特定的作用
 - 药物仅与疾病治疗相关联的受体或受体亚型产生结合
-

2. 以酶为靶点

- 酶催化生成或灭活一些生理反应的介质和调控剂
- 酶抑制剂通过抑制某些代谢过程，降低酶促反应产物的浓度而发挥其药理作用



酶抑制剂

- 在现有的治疗药物中占有很重要的地位。
 - 目前世界上销售量最大的20个药物中有近一半为酶抑制剂。
 - 降压药的血管紧张素转化酶抑制剂，肾素抑制剂
 - 调血脂药HMG-CoA还原酶抑制剂
 - 非甾体抗炎药物中的环氧合酶-2抑制剂
 - 抗肿瘤药物中的芳构化酶抑制剂
 - 抗前列腺增生治疗药中的 5α -还原酶抑制剂
-

3. 以离子通道为靶点

- 带电荷的离子由离子通道出入细胞，不断运动、传输信息，构成了生命过程的重要组成部分。
 - 离子通道的**阻滞剂**和**激活剂**调节离子进出细胞的量，进而调节相应生理功能用于疾病的治疗。
 - Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 离子通道药物
-

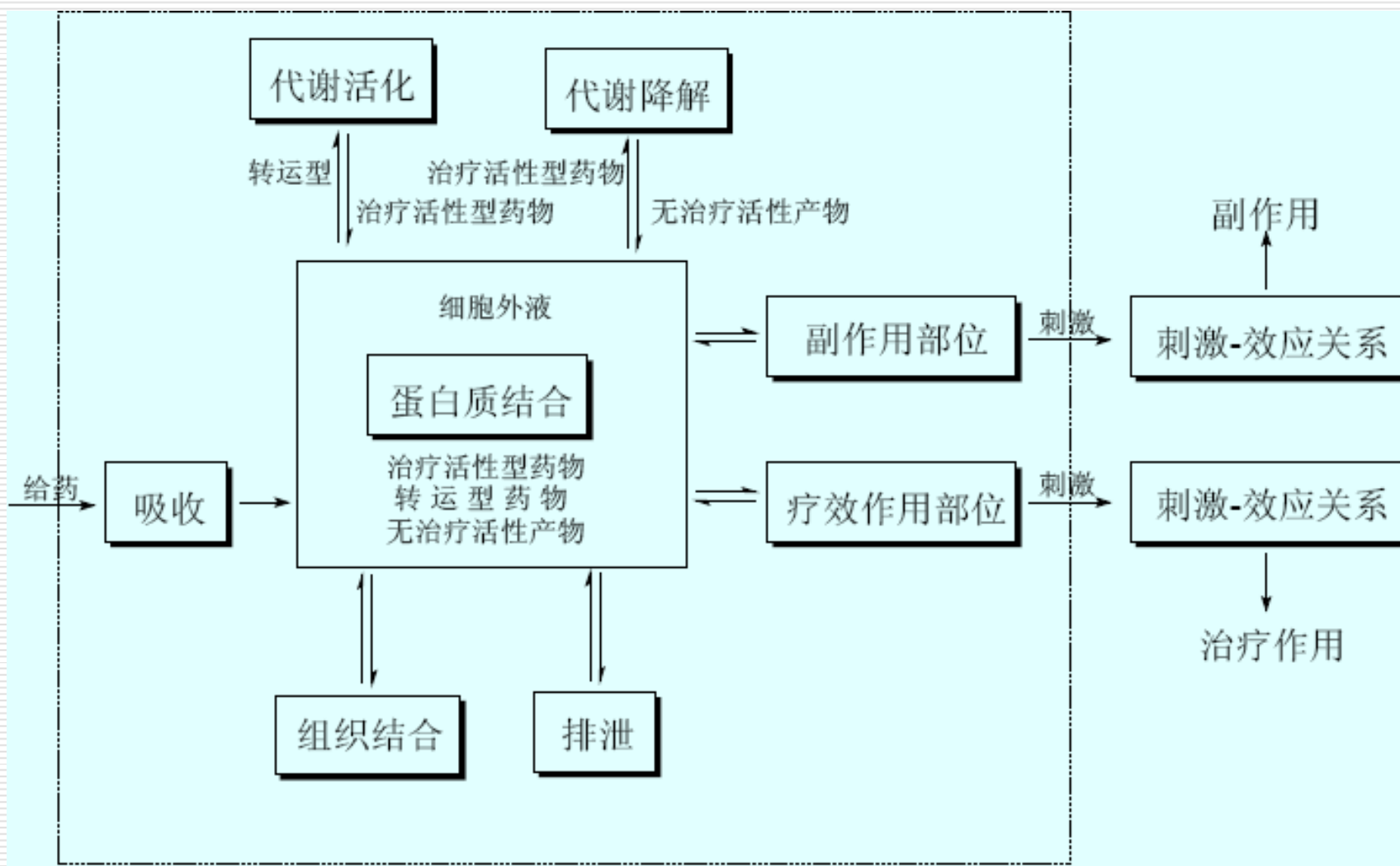
4. 以核酸为靶点

- 肿瘤的癌变是由于基因突变导致基因表达失调和细胞无限增殖所引起的。
 - 可将癌基因作为药物设计的靶，利用反义技术（antisense technology）抑制癌细胞增殖。
-

反义技术

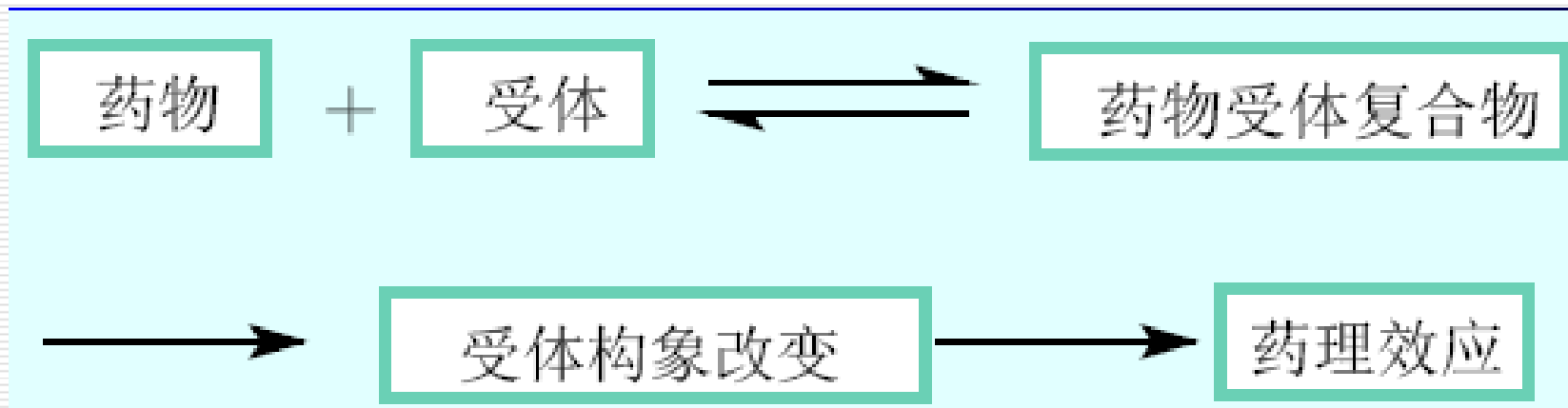
- 是指用人工合成的或天然存在的寡核苷酸，以碱基互补方式抑制或封闭靶基因的表达，从而抑制细胞的增殖
 - 反义寡核苷酸的脂溶性较差，不易跨膜转运至细胞内，且易受核酸酶水解，
 - 致力于它的结构修饰，并已取得了一定进展。
-

二、药物作用的体内过程



药物的药效学时相

- 依赖于药物的特定的化学结构
 - 空间互补性
 - 结合点的化学键合



三、理化性质对药效的影响

- 决定药物活性的因素之一是其到达作用部位的浓度
 - 必须通过生物膜转运
 - 通过能力由药物的理化性质及其分子结构决定
 - 对非特异性结构药物，其活性主要受理化性质的影响
-

1. 溶解度、分配系数对药效的影响

□ 水是生物系统的基本溶剂

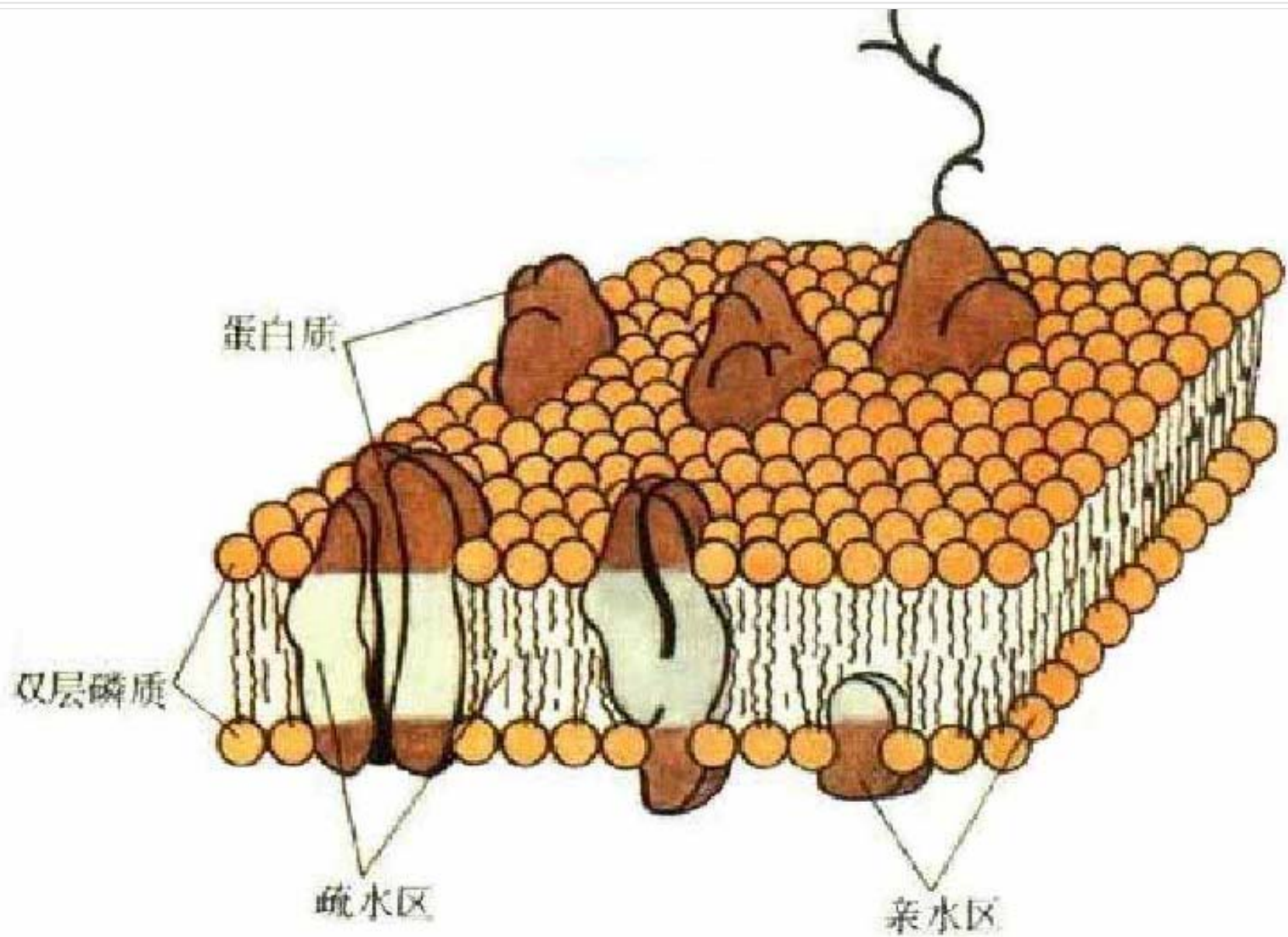
- 体液、血液和细胞浆液的实质都是水溶液

□ 水溶性

- 药物要转运扩散至血液或体液，需要溶解在水中

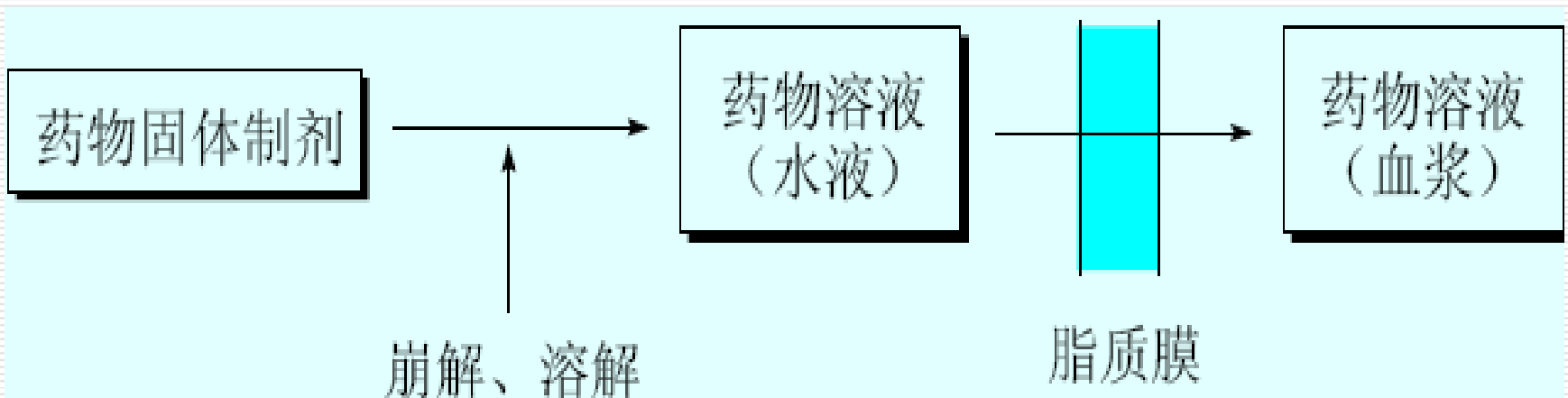
□ 脂溶性

- 药物要通过脂质的生物膜
 - 生物膜包括各种细胞膜、线粒体和细胞核的外膜等
-



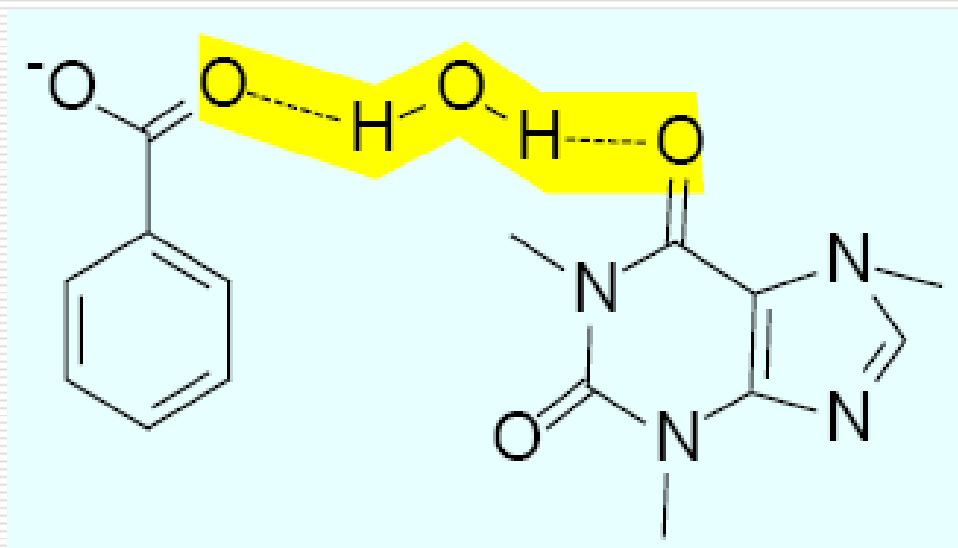
药物口服吸收的示意

- 过大或过小的水溶性和脂溶性都可构成吸收过程的限速步骤，不利于药物的吸收



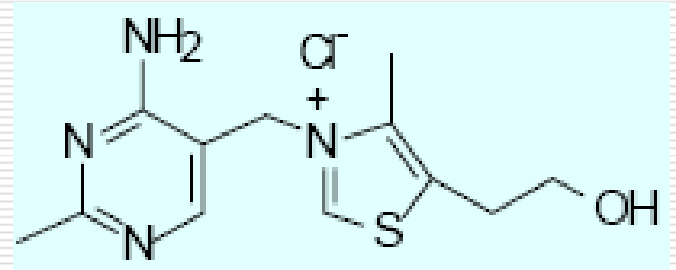
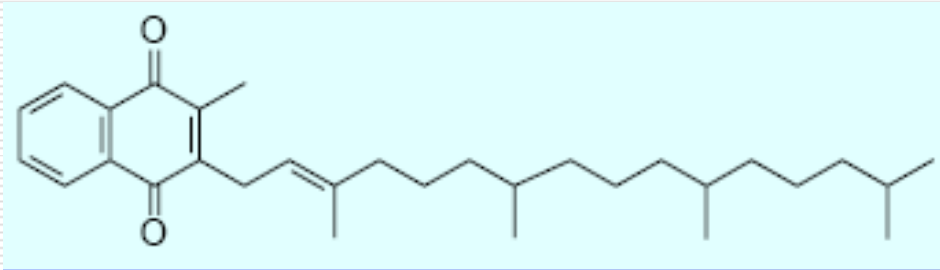
与水溶性相关的化学结构

- 1) 分子的极性和所含的极性基团
- 2) 形成氢键的能力
- 3) 晶格能等等有关



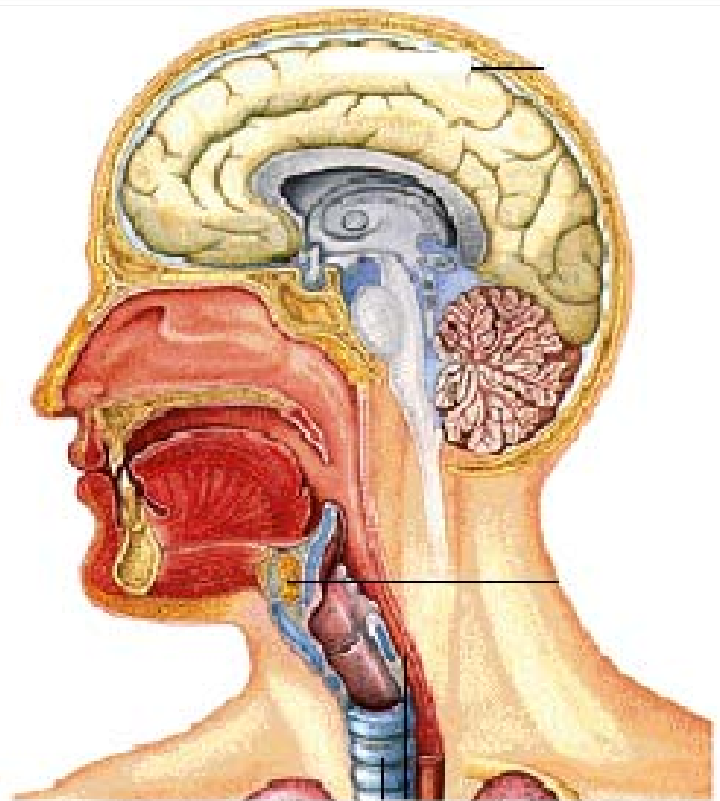
与脂溶性相关的化学结构

- 分子结构中如有较大的**烃基**，**卤素原子**，**碳链**和**脂环**等非极性部分
--导致药物的脂溶性增大



药物作用与脂溶

作用于中枢神经系统的药物，
需通过血脑屏障，
应具有较大的脂溶性。

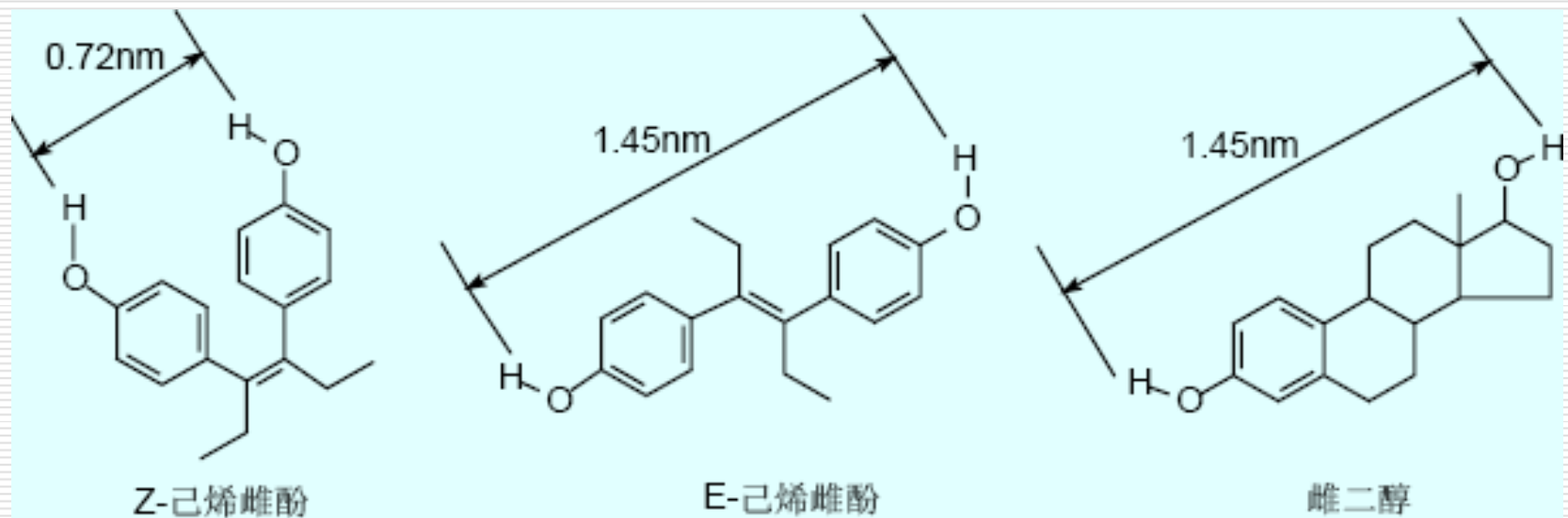


2. 解离度对药效的影响

- 有机药物多数为弱酸或弱碱，在体液中只能部分离解
 - 药物的离子型和分子型在体液中同时存在
 - 通常药物以分子型通过生物膜，进入细胞后，在膜内的水介质中解离成离子型，以离子型起作用。
 - 故药物应有适宜的解离度
-

四、药物立体结构对药效的影响

- 几何异构
- 光学异构
- 构象异构



药物与受体的空间互补

由蛋白质组成的受体，有一定的三维空间结构。

- -官能团间的距离，
 - -手征性中心及取代基空间排列的改变，
 - -.....
 - -强烈地影响药物受体复合物的互补性，从而影响药物和受体的结合。
-

五、药物—受体作用的化学本质

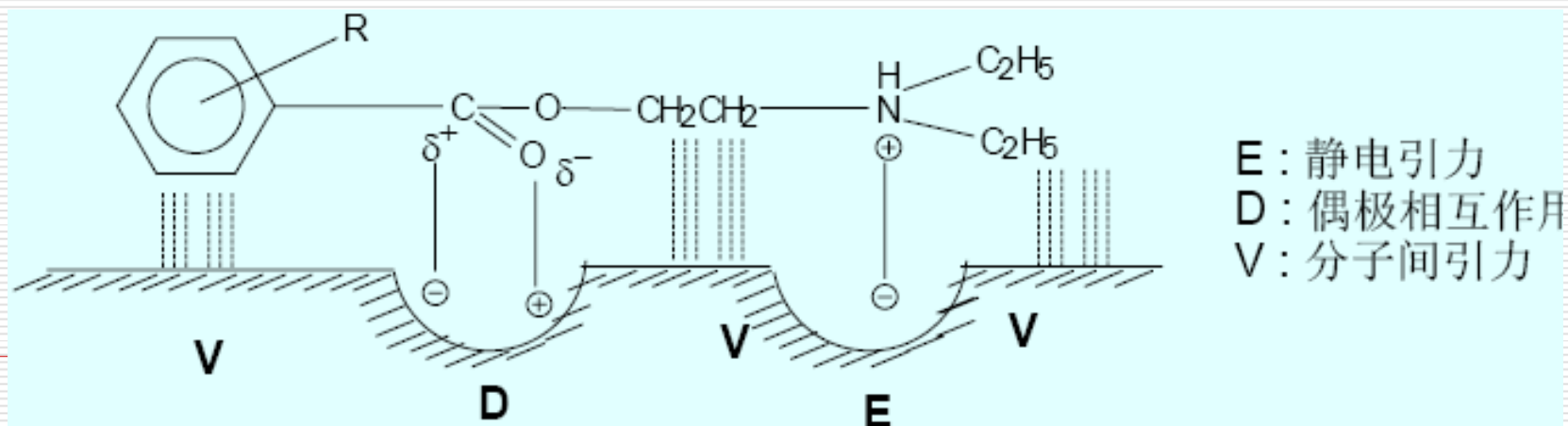
□ 静电相互作用

□ 化学键连接

□ 范德华力 电荷转移物

□ 疏水结合 共价键

□ 氢键



主要学习内容

一、药物作用的生物靶点

二、药物作用的体内过程

三、理化性质对药效的影响

四、药物立体结构对药效的影响

五、药物—受体作用的化学本质

第2节 新药开发的基本途径与方法

The Approach and Methods in Drug Research

新药的定义

- 在药物化学中，第一次用作药物的新的化学实体
 - New Chemical Entity, NCE
 - 新的药用化合物
 - 制成各种制剂供临床上使用
-

新药研究的现状

- 现使用的有近**4000**个化学药物
 - 每年以**20-30**个的速率增加
 - 新药问世的速度减缓
 - 随着药物数量的增加
 - 对治疗要求的提高
-

新药设计的研究方法

- 先导化合物的发现 (Lead Generation)
 - 为寻求新的先导化合物 (Lead Compound)
 - 类型衍化
 - 为寻找最佳化合物提供了基础和新的结构类型
 - 先导化合物优化 (Lead Optimization)
 - 寻找该先导化合物系列衍生物中的最佳化合物
 - 系列设计
 - 先导化合物的深入和发展
-

先导化合物

- 简称**先导物**，是通过各种途径和手段得到的具有某种生物活性和化学结构的化合物，用于进一步的结构改造和修饰，是现代新药研究的出发点。
-

先导化合物来源

- 从天然资源得到先导化合物、
 - 以现有的药物作为先导化合物、
 - 用活性内源性物质作先导化合物、
 - 利用组合化学和高通量筛选得到先导化合物
-

一、先导化合物的发现

- 1、从天然资源
 - 2、以现有的药物
 - 3、用活性内源性物质
 - 4、利用组合化学和高通量筛选
-

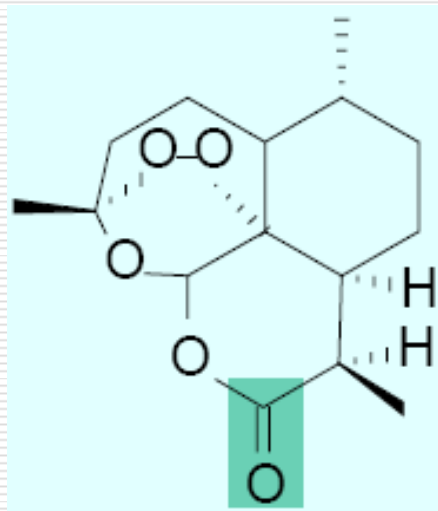
1、从天然资源得到先导

- 植物
- 微生物
- 动物



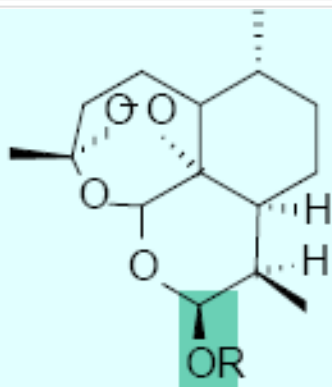
植物成份作先导

- 从中药青蒿中分离抗疟有效成分
- 青蒿素为新型结构的倍半萜过氧化物
 - 对耐氯喹的疟原虫有极高的杀灭作用



结构优化

- 蒿甲醚 (Artemether)
- 青蒿素琥珀酸酯 (Artesunat)
 - 疗效比青蒿素高5倍，且毒性比青蒿素低

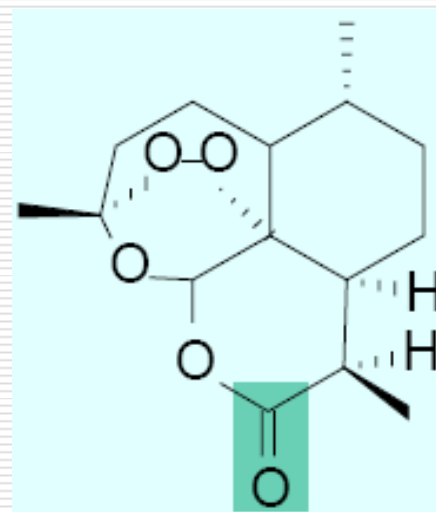


蒿甲醚 Artemether

青蒿素琥珀酸酯 Artesunat

R= -CH₃

R= -OCOCH₂CH₂COOH



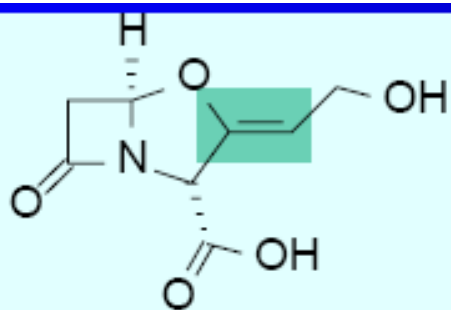
微生物资源

- 可得新药和供研究用的先导化合物
- 近代应用超敏菌株与特异靶方法发现新的抗生素
得到抗感染药物以外的新药

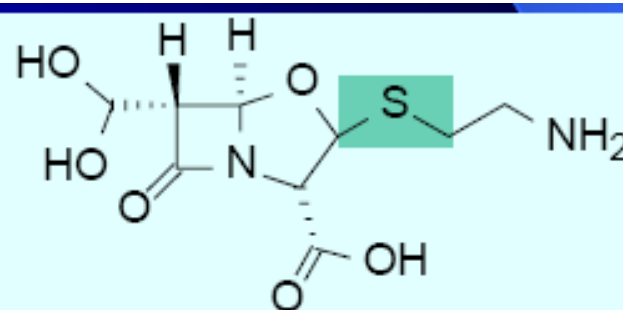


抗感染药物

- 用对 β -内酰胺类抗生素特别敏感的菌株，并用不同 β -内酰胺酶作区别实验
- 得强力抑制 β -内酰胺酶活性的药物



克拉维酸 Clavulanic Acid



硫霉素

增强机体的免疫功能的药物

- 近年从链霉菌MC974-A5发酵液中，分离得到L-（4-甲酰基-3-羟苯基）甘氨酸和苯丁亮氨酸
 - 分别抑制细胞膜上的碱性磷酸酶和氨肽酶N
 - 增强机体的免疫功能，增加T细胞和NK细胞的数目和水平
- 苯丁亮氨酸已上市
 - 用于恶性肿瘤的免疫辅助治疗
- 苯丁亮氨酸结构类似物的研究，现已成为发展免疫增强剂类抗肿瘤药物的一个新领域



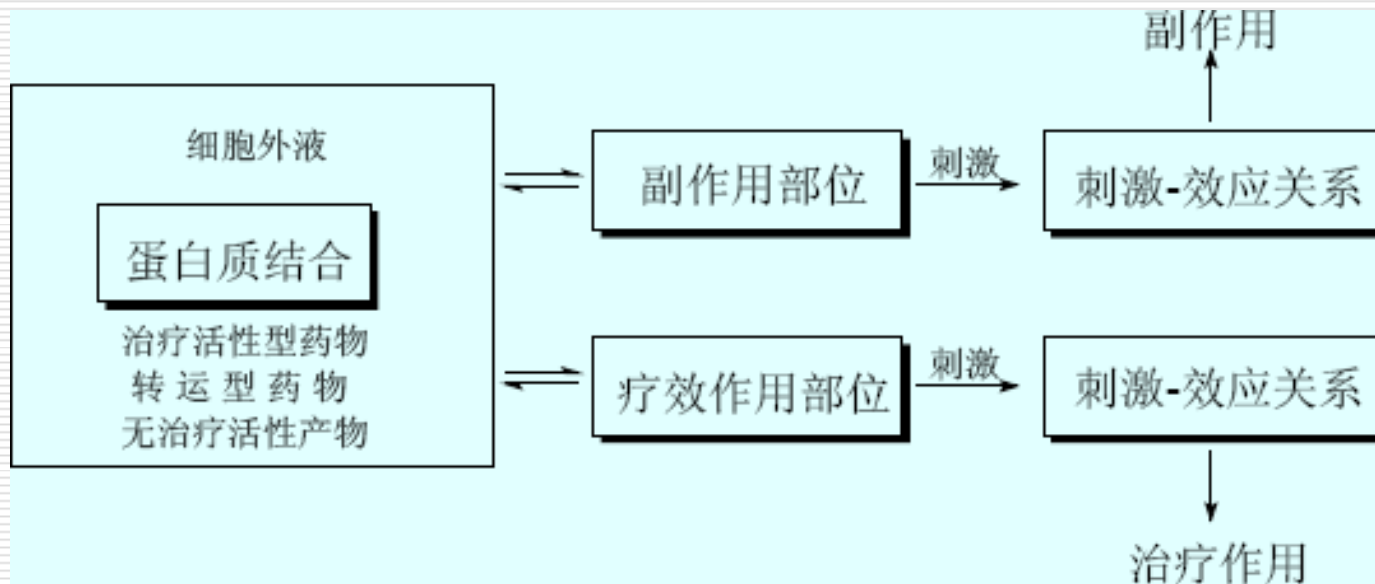
2、以现有的药物作为先导物

- (1) 用药物的副作用开发新药
 - (2) 通过药物代谢研究得到先导物
 - (3) 以现有突破性药物作先导
-

(1) 用药物的副作用开发新药

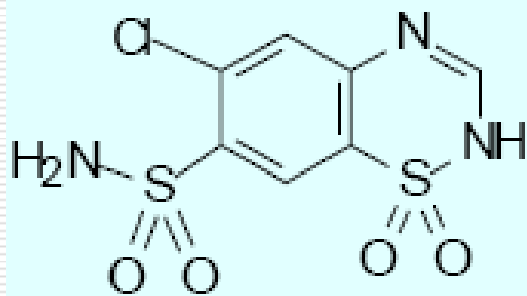
□ 药物对机体有多种药理作用

- - 用于治疗称**治疗作用**
- - 其他的作用通常称为**毒副作用**

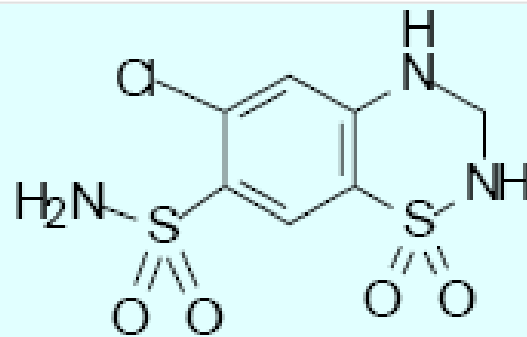


药物的毒副作用可能对另一种疾病有治疗作用

- 可从已知药物的毒副作用出发找到新药
- 或将毒副作用与治疗作用分开而获得新药



氯噻嗪



氢氯噻嗪

(2) 药物代谢研究得到先导物

□ 体内代谢

- 可能被活化
- 也可能被失活
- 甚至转化成有毒的化合物

□ 药物研究的先导物

- 选择其活化形式
- 考虑避免代谢失活或毒化的结构

□ 采用这类先导物，得到优秀的药物的可能性较大

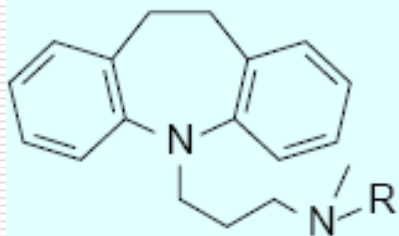
- 甚至直接得到比原来药物更好的药物
-

活性代谢物作药物举例

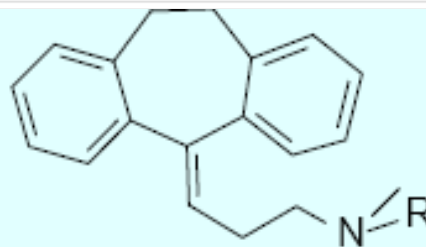
□ 抗抑郁药**丙咪嗪**和**阿米替林**的代谢物

去甲丙咪嗪和**去甲阿米替林**

■ 抗抑郁作用比原药强，副作用小、生效快



丙咪嗪 R= -CH₃
去甲丙咪嗪 R= -H



阿米替林 R= -CH₃
去甲阿米替林 R= -H

(3) 以突破性药物作先导

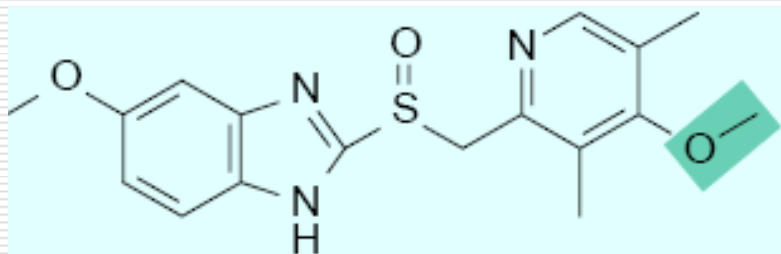
- 近年来随着生理生化机制的了解，得到了一些疾病治疗的突破性的药物
 - 不仅在医疗效果中，也在医药市场上取得了较大的成功
 - 原型药物 (Prototype Drug)
 - 随之出现了大量的“Me-too”药物
-

“Me-too” 药物

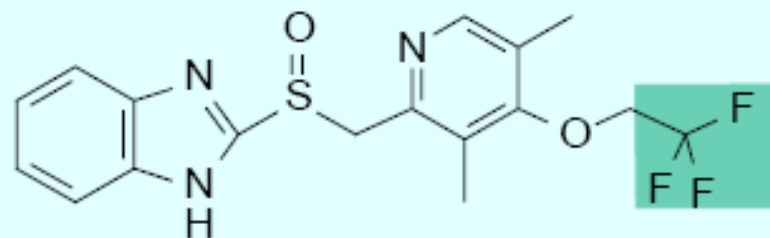
- 特指具有自己知识产权的药物
 - 其药效和同类的突破性的药物相当
 - 以现有的药物为先导物进行研究
 - 避开“专利”药物的产权保护的新药研究
 - 知识产权的保护促进了更多的高水平的新药研究，推动了药物研究的发展
 - “Me-too”药物的研究对于我国的新药研究有特别重要的意义
-

“Me-too” 药物研究要点

- 找到不受专利保护的相似的化学结构
 - 有时还可能得到比原“突破性”药物活性更好或有药代动力学特色的药物



奥美拉唑



兰索拉唑

3、用活性内源性物质作先导化合物

- 人体被化学信使所控制
 - （生理介质或神经递质）。
 - 体内存在一个非常复杂的信息交换系统，每一个信使都各具特殊的功能，在其作用的特定部位被识别。
 - 患病时机体失去了平衡，而**药物治疗**，就是用**外源性的化学物质(信使)**，来帮助机体恢复平衡
-

合理药物设计 (*Rational Drug Design*)

- 根据对生理病理的了解来研究新药
 - 针对与该生理活动有关的酶或受体来设计药物
 - 内源性的神经递质，内源性的受体激动剂成为药物研究的先导化合物
 - 西咪替丁
-

4、利用组合化学和高通量筛选得到先导化合物

- 在1980s初，新药研究的思路。
 - **组合化学** (*Combinational Chemistry*)
 - 对含有数十万乃至数十亿个化合物的
化学品库进行同步的**合成和筛选**的方法。
-

组合化学的化合物库

- 组合化学的化合物库的构建是将一些基本小分子，如氨基酸、核苷酸、单糖等，通过化学或生物合成的手段装配成不同的组合，由此得到大量具有结构多样性的特征分子。
 - 组合化学被称“非合理药物设计”
 - 其研究策略完全不同于合理药物设计。
-

高通量筛选

- 酶、受体、离子通道等，可纯化鉴定
 - 做药物作用的靶标
 - 建立分子、细胞水平的高特异性的体外筛选模型
 - 灵敏度高、特异性强、需用药量少、快速筛选
 - 自动化操作系统
 - 可以实现大数量、快速、微剂量的筛选
 - 组合化学能否实施的一个关键
-

组合化学 + 高通量筛选

- 构建大量不同结构的化合物库
 - 不进行混合物的分离
 - 通过高通量筛选，找出其中具有生物活性的化合物
 - 再确定活性化合物的结构
 - 对无活性的化合物不做分离、结构确证
 - 节约大量的人力物力
-

二、先导化合物的优化方法

- 采用生物电子等排体进行替换
 - 前药设计
 - 软药设计
 - 定量构效关系研究
-

1、采用生物电子等排体进行替换

□ 电子等排体

- 元素周期表中同族元素最外层的电子数目相等，它们的理化性质亦相似。
- 扩大到外层电子数相等的原子、离子或分子。

□ “生物电子等排体”

- 具有相似的物理和化学性质，又能产生相似的生物活性的相同价键的基团
 - 有时这也被称作非经典的电子等排体
-

经典的电子等排体

(1) 一价电子等排体

卤素和 XH_n 基团, $\text{X}=\text{C}, \text{N}, \text{O}, \text{S}$

(2) 二价电子等排体

$\text{R}-\text{O}-\text{R}'$ 、 $\text{R}-\text{NH}-\text{R}'$ 、 $\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}'$ 、 $\text{R}-\text{Si}-\text{R}'$

(3) 三价电子等排体

$-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{CH}=\text{}$

(4) 四价电子等排体

$=\text{C}=\text{}$ 、 $=\text{N}=\text{}$ 、 $=\text{P}=\text{}$

非经典的电子等排体

(1) 可替代性基团

-CH=CH-、-S-、-O-、-NH-、-CH₂-

(2) 环与非环结构的替代

- 多巴胺分子中所含的扁平形氢键儿茶酚环
可用苯骈咪唑环替代
 - 保留了多巴胺激动活性
-

雷尼替丁和法莫替丁

- 以呋喃和噻唑置换西咪替丁的咪唑环得
雷尼替丁和法莫替丁
 - 它们的H₂受体拮抗作用均比西米替丁强
-

成功的例子

- 在半合成抗生素中，环内等价电子等排体（噻吩环、噻唑环、四氮唑环）也应用较多。
 - 局部麻醉药
 - 巴比妥类药物
 - 抗代谢类抗肿瘤药物
 - 精神病治疗药物
-

一般方法

- 利用生物电子等排体对先导化合物中的某一个基团逐个进行替换得到一系列的新化合物
 - 对得到的化合物进行药理筛选
 - 得到比先导化合物更优的化合物或药物
-

2、前药设计

- 如果药物经过化学结构修饰后得到的化合物，在体外没有或很少有活性，而在生物体或人体内通过酶的作用又转化为原来的药物而发挥药效，称原来的药物为**母体药物**（Parent Drug）
 - 修饰后得到的化合物称为**前体药物**，简称**前药**
-

□ **前药**：将一个药物分子经结构修饰后，使其在体外活性较小或无活性，进入体内后经酶或非酶作用，释放出原药物分子发挥作用，这种结构修饰后的药物称作**前体药物**，简称**前药**。

前药研究的目的

利用前药原理，可使先导化合物的药代动力学性质得到改善，但一般不增加其活性。

- 增加药物的代谢稳定性
 - 提高作用选择性
 - 消除药物的副作用或毒性以及不适气味
 - 适应剂型的需要
-

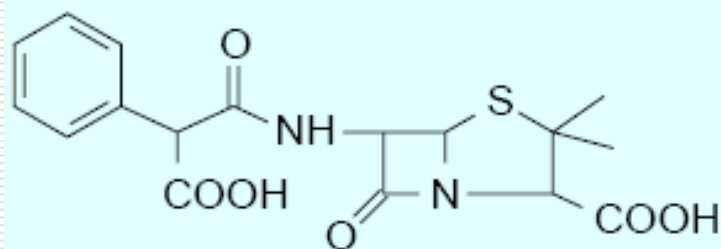
增加药物的体内代谢稳定性

□ 羧苄青霉素

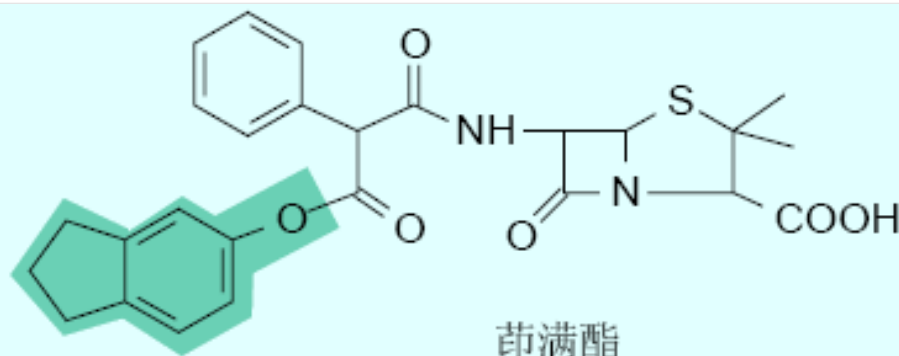
- 对胃酸不稳定，易被胃酸分解失效

□ 侧链上的羧基酯化为茚满酯

- 对酸稳定，可供口服，改善吸收



羧苄青霉素



茚满酯

提高药物作用的选择性及疗效

- 如果化合物具有较高毒性，但对病理组织细胞有良好治疗作用
 - 则可以在药物分子上引入一个载体，使药物能转运到靶组织细胞部位
 - 通过酶的作用或化学环境的差异使前药在该组织部位分解，释放出母体药物来，以达到治疗目的。 ---许多抗癌药物根据这种设想而设计
-

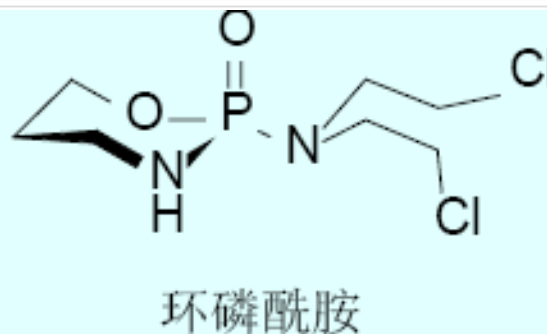
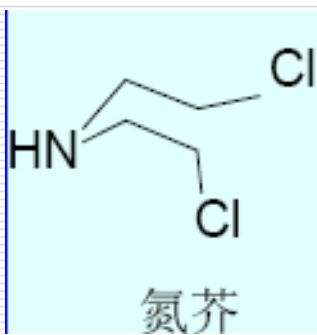
氮芥成环磷酰胺

□ 本身不具备细胞毒活性，而是通过在体内的代谢转化，经肝微粒体混合功能氧化酶活化才有烷基化活性。

磷酰胺

□ 对肿瘤细胞的选择性是基于正常组织和肿瘤组织代谢酶系的差异。

酰胺酶



释放出氮芥发挥抗癌作用

肠道用药

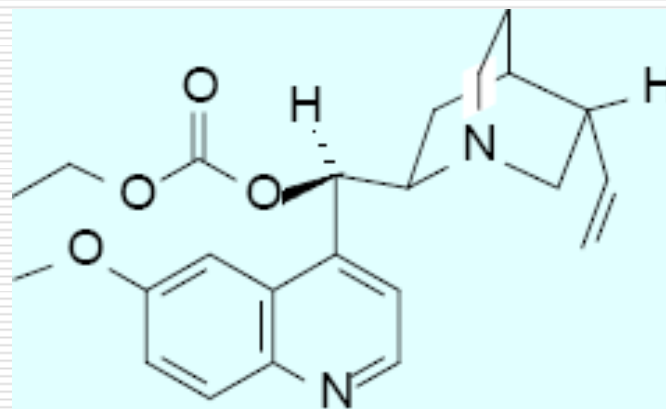
- 泻药**羟苯吡啶酮**常是直肠给药，口服时达不到肠道下段，不能发挥作用
 - 乙酰化产物**双酯酚汀**则可口服，在肠道碱性水解生成母体药物发挥作用
-

消除苦味的前药

- 苦味是一化合物溶于口腔唾液中，与味觉感受器苦味受体产生相互作用之故。
 - 克服苦味的方法
 - 制剂上的糖衣法，胶囊
 - 制成具有生物可逆性的结构衍生物
 - 药物的水溶性很小，因此在唾液中几乎不能溶解，故无苦味的感觉。
-

无味奎宁

- 奎宁是抗疟疾药，有强烈的苦味。
- 利用奎宁分子中的羟基使其成为碳酸乙酯，由于水溶性下降而成为无味奎宁。
- 适合于小儿应用



奎宁碳酸乙酯

增加水溶性的前药

- 在分子中引入一些亲水性基团，增加水溶性，以利于注射给药。
 - 倍他米松，地塞米松，氢化可的松等通过分子中的羟基与磷酸或有机二元酸成酯，制成有良好水溶性的盐类，可以制成针剂。
 - 在体内通过酶解而重新释放出母体化合物发挥作用。
-

3、软药设计

“硬药”

- 在历史上曾有人试图设计一类在体内不受任何酶攻击的有效药物，以避免有害代谢物的产生。

“软药”

- 容易代谢失活的药物
 - 使药物在完成治疗作用后，按预先规定的代谢途径和可以控制的速率分解、失活并迅速排出体外
 - 软药设计的方法可减少药物蓄积的副作用
-

阿曲库铵 (Atracurium Atracurium)

- 在生理pH和体温下，由于季氮原子的 β 位上的强吸电子作用，可进行Hofmann消除链上的双酯的可被血浆中的酯酶水解
 - 避免肌肉松弛药的蓄积中毒
-

4、定量构效关系研究

□ 一般的构效关系的研究

根据同类药物的结构变化，讨论活性变化的有无或趋势。

□ 定量构效关系

用数学函数式表示同类药物结构变化后活性的变化

定量构效关系的建立

- 在二十世纪六十年代，**Hansch**和藤田确定了定量地研究构效关系的科学构思和方法
 - 取代基的电性或立体效应对反应中心的影响可以定量地评价并可外延的原则
 - 用于处理药物分子与生物系统相互作用和化学结构的关系
-

定量构效关系使用的参数

□ 试图在化合物的化学结构和生物活性之间，
用统计数学的方法建立定量的函数关系

□
$$y = f(x)$$

1) 生物活性参数

2) 化合物的整体结合或局部结构产生的
理化性质参数

生物活性参数

- 由生物效应及相应的剂量两者来表示
 - 定性和定量 两种生物活性数据
 - 有无活性的定性数据，在定量构效关系中使用极少
-

化学结构参数

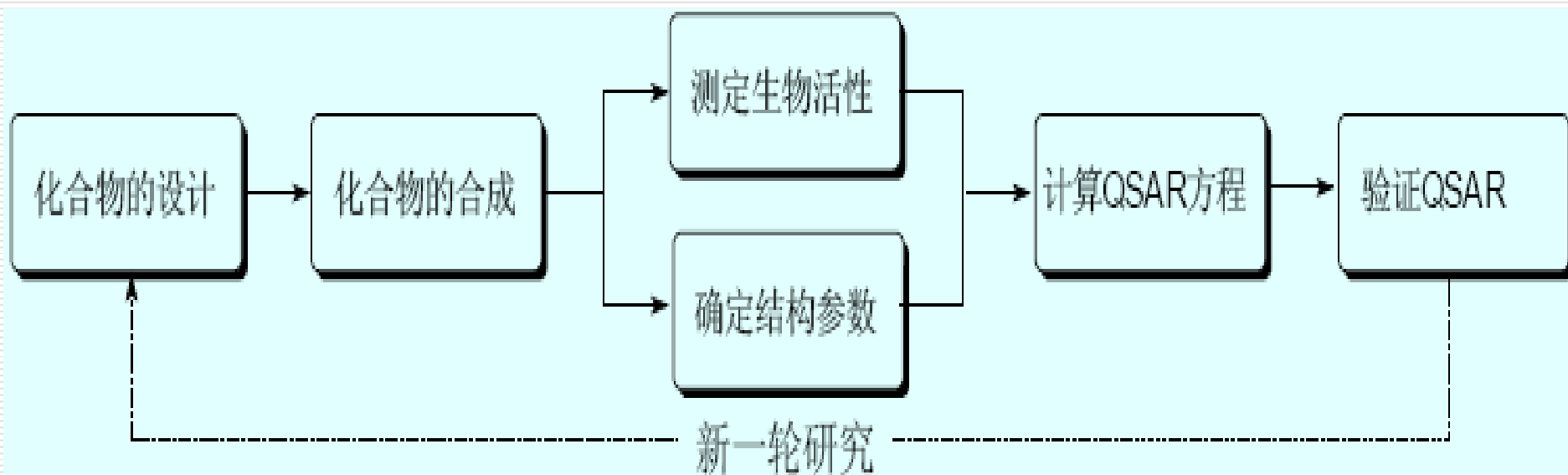
定量表示化合物的结构特征

- 电性参数
 - 立体参数
 - 疏水参数（脂水分配参数）
 - 结构参数
-

参数的获得

- 需用化合物测定
 - 可根据已有数据进行计算
 - 可推算未合成的化合物的数据
 - 进行活性预测
 - 常见化学结构参数P₄₂₁表13-4
-

定量构效关系方法的实施和应用

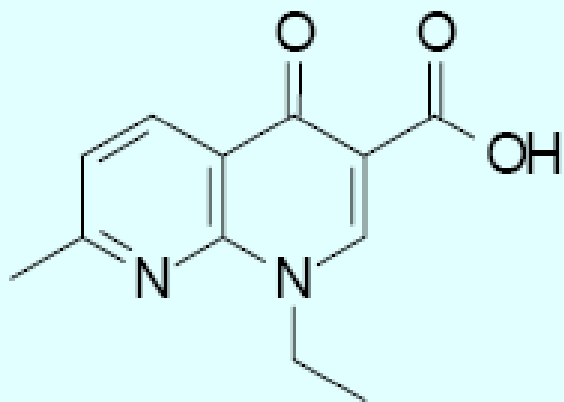


定量构效关系方法简介

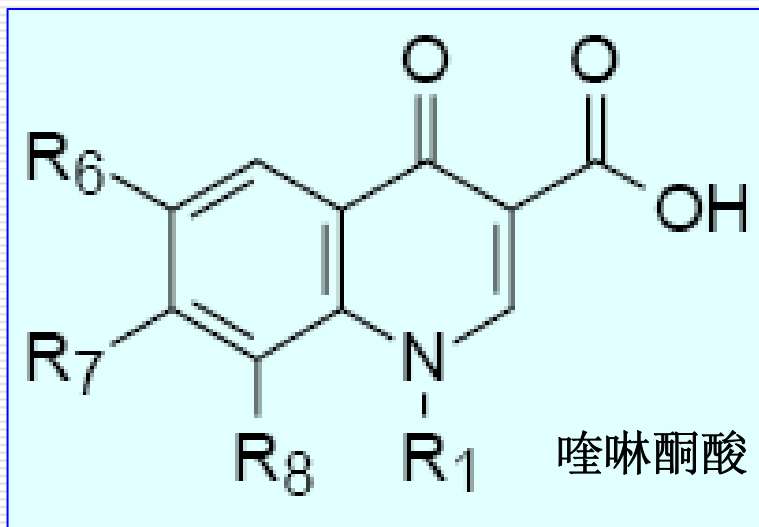
- 近三十年来，发表的定量关系式已逾千个在预测~~一~~等方面均取得了一定的成绩。
 - 同源物的生物活性
 - 药物选择性
 - 药物代谢动力学的研究
 - 了解药物作用机制
-

药物AM715的发现

- 1962年发现萘啶酸具有制菌作用
- 古贺等人利用喹啉酮酸为母体
 - 考查6, 7, 8位引入取代基对抗菌活性的影响



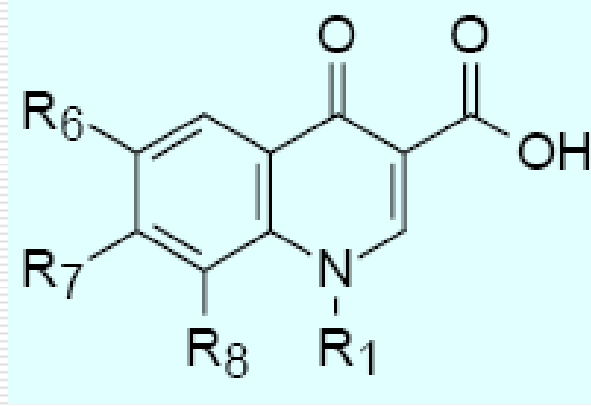
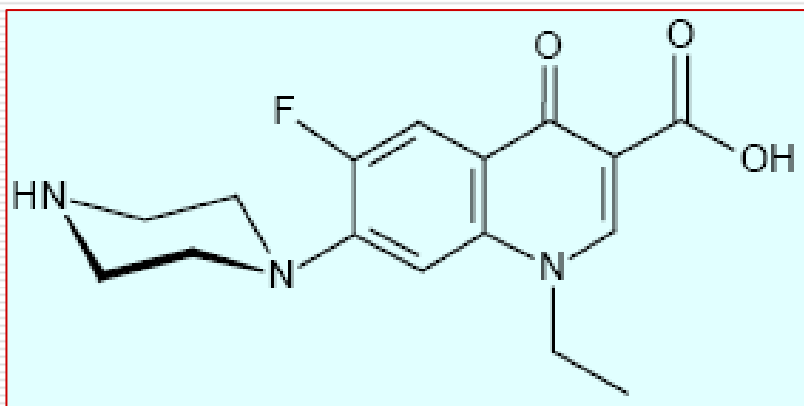
萘啶酸



喹啉酮酸

研究结果

- 合成在喹啉酮酸的母核上，1-位为乙基，7-位为哌嗪取代，6-位为氟取代的AM715
- 其 $1g(1/MIC)$ 预计值为6.38，实测值为6.63。
- 表明方程有较好的预见性



第3节 计算机辅助药物设计简介

- 定量构效关系是上个世纪六十年代计算机与生物科学结合的一个产物
 - 它极大地推动了新药设计的发展
 - 随着计算机与生物科学的长足进步
 - 计算机辅助药物设计应运而生
 - 新药设计进入全新的阶段
-

合理药物设计的基本假定

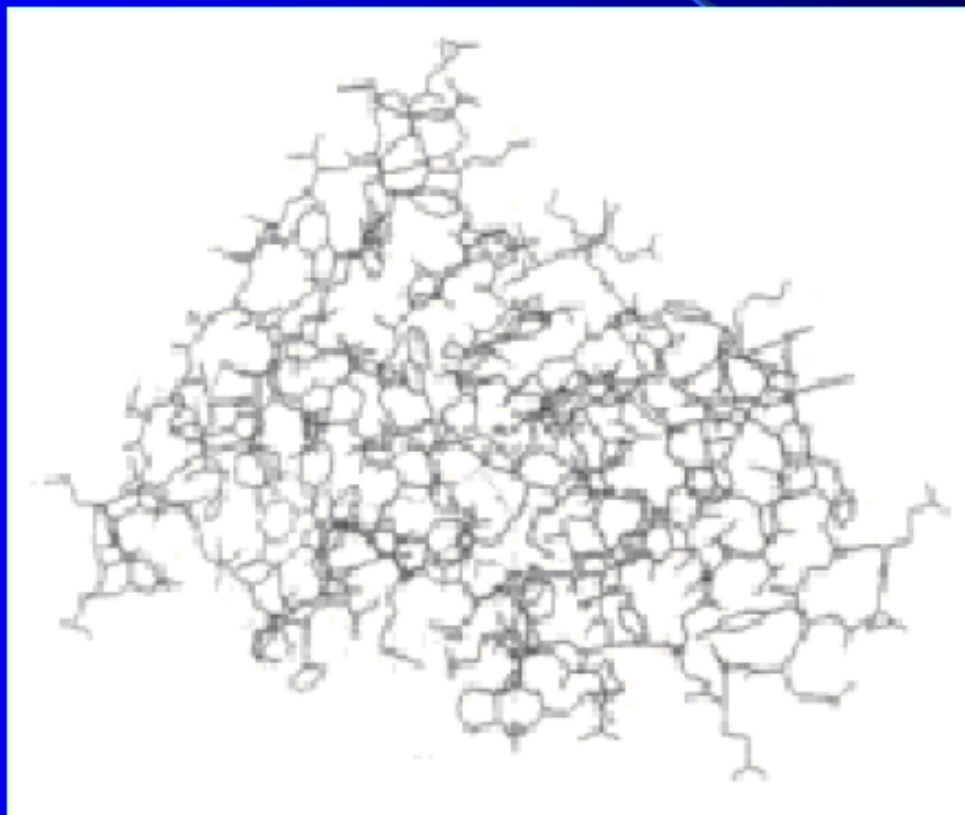
□ **药物的活性**是因一个药物的小分子（配体，Ligand）和另一个较大的分子受体（Receptor）或酶（Enzyme），通常是蛋白质相结合产生。

例如：分子进入酶的特殊空穴(活性点)，与酶结合，可干扰酶的催化作用，影响代谢，使疾病得到治疗。

研究内容

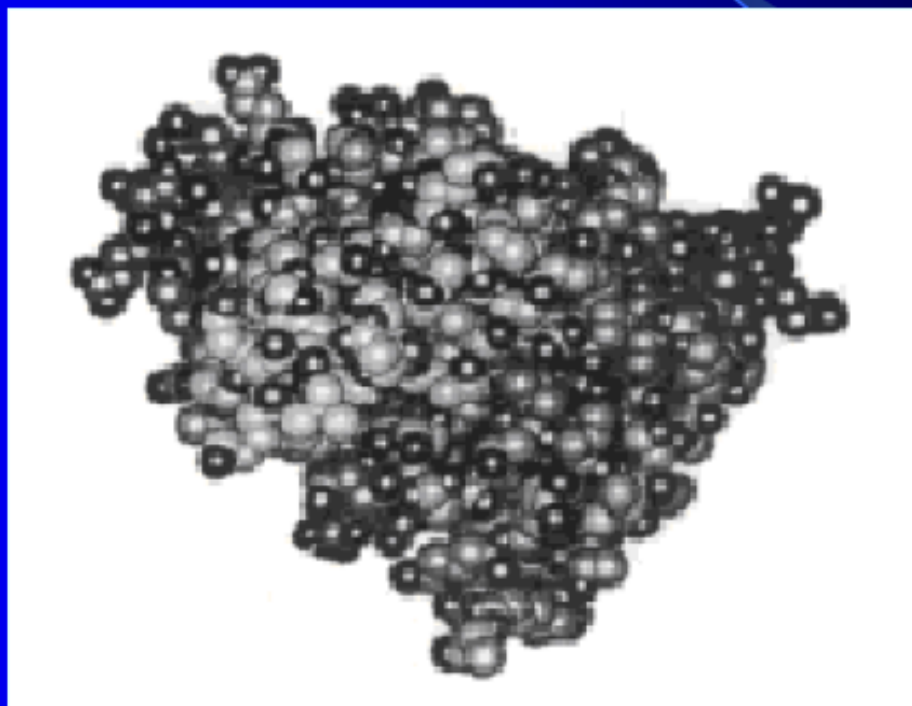
- 研究小分子和大分子的立体空间和化学结合作用
 - 早期用示意图和各种分子模型
 - 直观地表示小分子和大分子之间存在立体空间和化学结合作用
-

二氢叶酸还原酶的分子模型 (1)



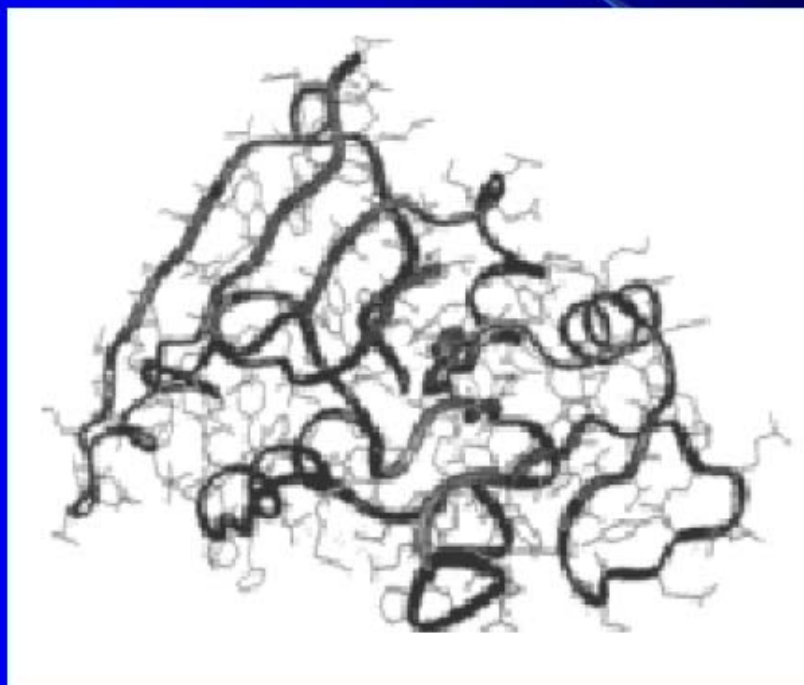
小棍模型

二氢叶酸还原酶的分子模型 (2)



CPK模型

二氢叶酸还原酶的分子模型 (3)



显示肽主链的模型

计算机辅助分子造型术的优越性

- 在显示器屏幕上建立三维化学分子结构模型
 - 利用多年来计算化学的成果
 - 在模型基础上来计算各种分子的特性和分子间的相互作用
 - 使用Chem-X分子造型软件，根据X射线衍射解析分子结晶确定的原子的位置
 - 得到蛋白质分子的三维结构的模型
-

计算机辅助分子造型术的优越性

□ 在屏幕上随心所欲地移动分子

- 围绕假定的轴旋转
- 翻转并移向某个部位
- 可使特定的键转动

□ 可以计算分子的性质

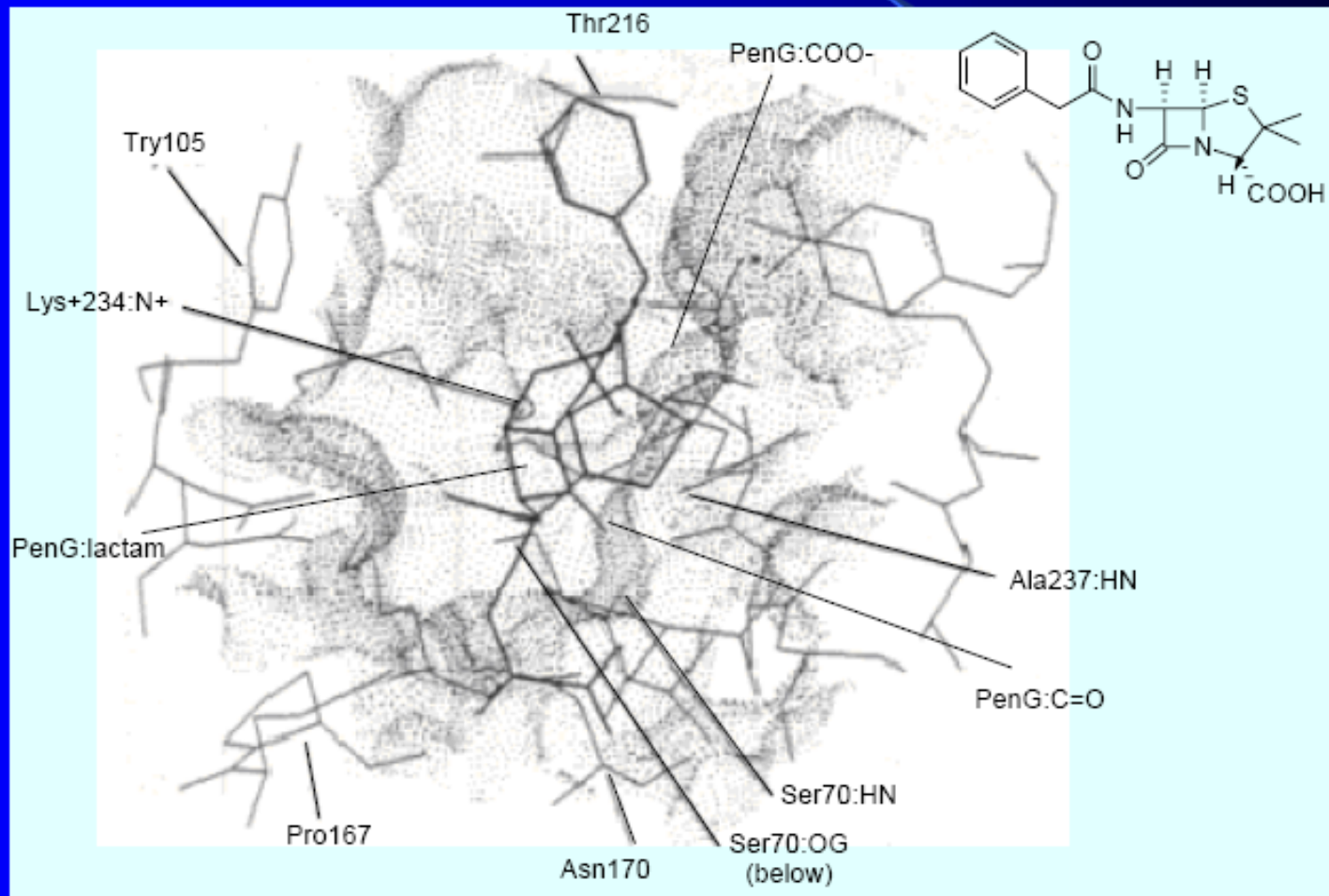
- 两原子间的距离和角度，分子体积、表面积、形状
- 分子的电子特性、氢键、供体/受体或带电基团性质

□ 研究分子间的相互作用，基团之间的结合等等

屏幕上随意处理

- 利用图示化的技术，可在显示器屏幕上随意
 - 剪裁
 - 连接
 - 建造
 - 组合分子
 - 使之适应所作用的大分子
 - 如：受体、酶和DNA
-

小分子和大分子结合的示意图



CADD的问世

- 计算机辅助分子造型术一问世就成合理药物设计的最有力的工具
 - -直观
 - -能够定量计算相互作用的影响
 - -极易操作
 - 两者结合即成计算机辅助药物设计的方法
 - -从根本上改变了药物设计的工作方法
-

内容 系列用于药物研究的计算机图示和计算方法

- -分子造形术
- -分子作用力学方法
- -分子动力学方法
- -静电学方法
- -量子力学方法
- -计算化学方法
- -对接术
- -从头设计法
- -构象分子场分析方法
- -**3-D**定量构效关系 (**3-D QSAR**)
- -药效结构模型法

广义的计算机辅助药物设计

- 利用计算机搜寻，检索资料，处理信息
 - - 受体和酶的X-衍射数据库
 - - 蛋白质的立体结构数据库
 - - 组合化学 (Combination Chemistry)
 - - 和高通量筛选 (High Throughput Screen)
-

研究问题的分类

- 根据受体的化学和几何结构是否已知
把研究的问题分成两大类
 - 对接问题
 - 和确定药效结构问题
-

对接问题

- 受体的结构已知
 - 目标为设计可置于受体的连接腔里，形成低内能的受体-药物复合物的小分子药物
 - 研究对相互结合作用的准确描述
 - 如何从一个巨大的数据库中选出适合受体连接腔的配体分子。
-

确定药效结构问题

- 通过实验发现受体的配体
 - 利用配体的几何结构和化学特征，通过计算机的帮助得到受体的信息
 - 得到该类药物的药效结构
-

确定药效结构问题的研究方法

- 在分子构象的三维结构中，**假定**某个部分或几个部分是药效结构
 - 检查这些分子的不同活性，相应的形状和不同的化学结构，来**确定**该类分子的药物结构
 - 假定药效结构，用作设计更具活性药物的**先导**
 - 验证假定的药效结构并使之更**精确**
-

CADD的作用

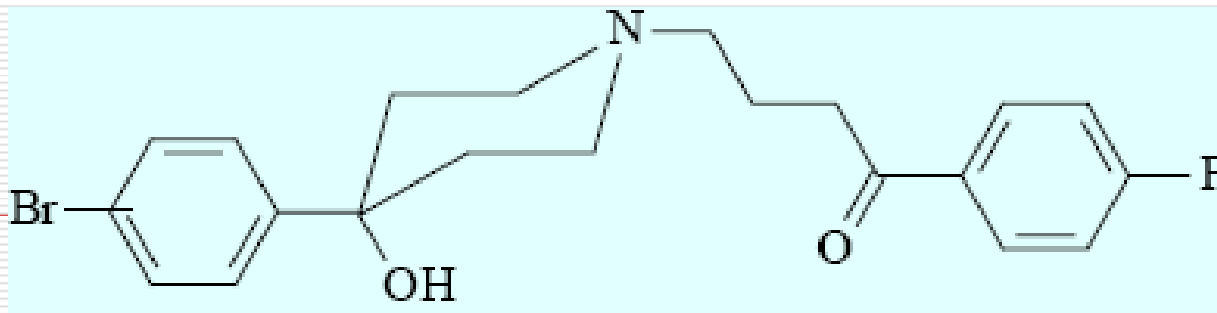
- 可在药物研究的早期，把按照人们所期待的具有特定的生物活性的大量的待选分子数，减至较少的数目
 - 能帮助药物化学家作出选择和比较，并提供活性较优的待选分子，供进一步研究
 - 对药物的受体结构进行研究，确定药物的药效结构，提供药物设计的先导化合物
-

实例

虚拟筛选

美国加州大学的研究人员以HIV蛋白酶为靶进行酶抑制剂设计的研究

- 用HIV蛋白酶的晶体结构数据推算出该酶结构互补结构
- 再以剑桥结构数据库中分子形状数据库调出分子进行对比，叠合，打分
- 然后对分数高的进行筛选 - **溴哌醇**



13 新药设计与开发 学习要求

- 熟悉药物作用的生物靶点，药物作用的体内过程，影响药物疗效的某些理化性质和立体因素，及药物-受体相互作用的化学过程。
 - 熟悉新药开发的基本途径，熟悉先导化合物及其来源和先导化合物的优化方法（前药）。
-

13 新药设计与开发 学习要求

- 熟悉计算机辅助药物设计的基本原理，了解对接术，构象分子场分析方法，**3-D**定量构效关系，药效结构模型法。
 - 了解新药从发现到上市的几个研究阶段和过程。
-

2009期末考试题型

- 一、名词解释（本题共**24**分，每题**4**分）
 - 二、判断题（本题共**10**分，每题**1**分）
 - 三、填空题（本题共**20**分，每空**1**分）
 - 四、配伍选择题（本题共**16**分，每题**1**分）
 - 五、单项选择题（本题共**10**分，每题**1**分）
 - 六、写出下列药物的化学结构并注明药理作用（本题共**20**分，每题**2**分）
-

第11章 激素

11-1 前列腺素 学习要求

- 熟悉前列腺素类化合物的基本化学结构
 - 了解前列腺素类化合物在临床上的用途
 - 了解米索前列醇的结构特点及用途
 - 名词：激素
-

11-2 肽类激素 学习要求

- 了解胰岛素和降钙素的结构特点及用途。
 - 了解多肽类药物的特点及特殊的理化性质对生产、制剂和使用的影响。
-

11-3 甾体激素 主要学习内容

- 一、甾体雌激素-雌二醇
 - 二、非甾体雌激素-己烯雌酚
及抗雌激素-枸橼酸他莫昔芬
 - 三、雄性激素和蛋白同化激素-丙酸睾酮
 - 四、孕激素-黄体酮
 - 五、甾体避孕药-左炔诺孕酮
 - 六、抗孕激素-米非司酮
 - 七、肾上腺皮质激素-氢化可的松
-

11-3 甾体激素 学习要求

- 掌握甾体药物分类及结构特征；
 - 了解各种激素药物的作用机制；
 - 掌握雌二醇、丙酸睾酮、黄体酮和氢化可的松的结构、化学名称、理化性质、体内代谢及用途；
 - 熟悉枸橼酸他莫昔芬、米非司酮、炔诺酮和醋酸地塞米松的结构、化学名称及用途。
-

11-3 甾体激素 学习要求

- 了解米索前列醇、胰岛素、降钙素、己烯雌酚和左炔诺孕酮的结构特点及用途；
 - 了解雌二醇、丙酸睾酮的合成路线；
 - 了解抗雌激素、抗孕激素的构效关系。
 - 了解各类甾体类药物的发展。
-

12 维生素 学习要求

- 熟悉各类维生素的分类和作用机制。
 - 掌握维生素A醋酸酯、维生素D、维生素E醋酸酯和维生素C的化学结构命名、理化性质、各自的活性形式及用途。
 - 了解维生素C的合成路线。
-

13 新药设计与开发 学习要求

- 熟悉药物作用的**生物靶点**，药物作用的体内过程，影响药物疗效的某些理化性质和立体因素，及药物-受体相互作用的化学过程。
 - 熟悉新药开发的基本途径，熟悉**先导化合物及其来源**和**先导化合物的优化方法**。
 - 熟悉计算机辅助药物设计的基本原理，了解对接术，构象分子场分析方法，**3-D**定量构效关系，药效结构模型法。
 - 了解新药从发现到上市的几个研究阶段和过程。
-

2009期末考试题型

- 一、名词解释（本题共**24**分，每题**4**分）
 - 二、判断题，正确的画“√”，错误的画“×”。
（本题共**10**分，每题**1**分）
 - 三、填空题（本题共**20**分，每空**1**分）
 - 四、配伍选择题（本题共**16**分，每题**1**分）
 - 五、单项选择题（本题共**10**分，每题**1**分）
 - 六、写出下列药物的化学结构并注明药理作用
（本题共**20**分，每题**2**分）
-