

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.09.007

计算机辅助药物设计的研究进展

刘 轲,陈 曦,蔡如意,应沂岑,郭雪媛,赵清璇,初 明 (北京大学医学部基础医学院,北京 100191)

Advances in computer aided drug design

LIU Ke, CHEN Xi, CAI Ru-Yi, YING Yi-Cen, GUO Xue-Yuan, ZHAO Qing-Xuan, CHU Ming

School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

【Abstract】 In recent years, with the rapid development of bioinformatics and computer technology, computer aided drug design (CADD) has made great progress. CADD, which includes structure-based drug design(SBDD), fragment-based drug discovery(FBDD) and ligand-based drug design(LBDD) performs rational drug design by calculating ligand-receptor interactions. This paper mainly focused on the research progress of these three drug design methods.

【Keywords】 rational drug design; CADD; LBDD; SBDD; FBDD

【摘要】 近年来,随着生物信息学和计算机技术的飞速发展,计算机辅助药物设计(CADD)取得了巨大的进展。CADD 是通过计算配体与受体的相互作用进行合理药物设计,包括基于结构的药物设计(SBDD)、基于片段的药物设计(FBDD)和基于配体的药物设计(LBDD)。本文对 SBDD、FBDD 和 LBDD 的研究进展进行综述。

【关键词】 合理药物设计;计算机辅助药物设计;基于配体的药物设计;基于结构的药物设计;基于片段的药物设计

【中图分类号】 R3 **【文献标识码】** A

0 引言

药物上市是一个耗资巨大并且漫长的过程。在过去的十年中,开发和推向市场的药物成本增加了近 150%。但是进入临床试验的药物有 90%最终未能获得 FDA 批准,其主要原因是合理药物设计(rational drug design)中所遇到的各种问题^[1]。随着生物信息学和计算机技术的飞速发展,计算机辅助药物设计(computer aided drug design, CADD)取得了巨大的进展。目前,CADD 可以实现对成千上万个分子进行快速筛选,不仅降低了药物研发的成本,而且大大缩短了药物上市的时间,在药物研发过程中发挥重要的作用。正因为如此,如何提高 CADD 的准确性和灵敏性也成为研究的热点。根据计算机药物筛选原理的不同,人们提出了基于结构的药物设计(structure-based drug design, SBDD)、基于片段的药物设计(fragment-based drug discovery, FBDD)和基于配体的药物设计(ligand-based drug design, LBDD)。本文对这 3 种 CADD 的研究进展进行综述。

1 基于配体的药物设计

在合理药物设计中,在药物靶点的蛋白质结构不明确的情况下, LBDD 是目前最合理的药物设计方法。LBDD 是通过分析已知的与受体结合的配体结构来进行药物设计,又称为间接药物设计,包括药效团模型、定量结构-活性关系模型(quantitative structure-activity relationship, QSAR)^[2]。药效团是药效特征元素的集合,保持化合物活性所需的结构特征,可以反映这些化合物在三维结构上的一些共同原子、基团或化学功能结构及空间取向,这些往往决定着配体的活性,以此分析已知的与受体结合的配体的共同药效特征来筛选药物^[3]。QSAR 是通过以配体和靶点的三维结构为基础,根据分子内能变化和分子间相互作用的能量变化,将已知的一系列药理的性质和三维结构参数拟合出定量关系,再进行优化改造,因此 QSAR 不仅可以模拟结合受体的配体的结构特征,还可以预测药物的活性,自从 Corwin Hansch 建立了 QSAR 的方法以来^[4], QSAR 经过不断的改进和优化,

收稿日期:2018-07-25;接受日期:2018-08-16

基金项目:北京市自然科学基金(7162099);国家自然科学基金(81603119);北京市重点学科基础医学学科建设项目(BMU20110254)

作者简介:刘 轲。E-mail:1510113144@pku.edu.cn

通讯作者:初 明。博士。E-mail:famous@bjmu.edu.cn

已经演化为可分析包含成千上万种不同分子结构的超大型数据集统计和机器学习技术。人们采用 LBDD 的方法成功筛选获得了大量的临床药物,如诺氟沙星、氯沙坦^[5]、佐米曲普坦^[6]等。LBDD 为合理药物设计奠定了基础。

然而, LBDD 只分析了配体的结构特点,忽略了受体结构对药物和靶点相互作用的影响,因此经常出现假阳性^[2]。在相互作用的过程中,受体和配体的空间构象需要不断变化以促进相互之间的结合^[7-8]。蛋白质并不是静止不动的,其功能受其内部动力学的控制,了解其动态特性也是非常重要的^[9]。虽然目前已经建立了多种模型,但是没有一种可以适用于所有的配体结构,因此, LBDD 仍存在很多未解决的问题,在未来的发展中面临着巨大的挑战。

2 基于结构的药物设计

在药物设计与开发中,如何改善设计方案是长期以来困扰着研究人员的问题。例如在 1991 年至 2000 年这十年时间里,因为吸收不良或代谢过度而未通过审查的候选药物就高达 90%^[10],所以如何保障药物的效力与安全成为了研究者最大的挑战。研究人员急需寻找一种具有更短的开发时间与更高的效力、功效和口服生物利用度的药物设计方式,也因此基于结构的药物设计得到了众多的关注与青睐。

自从蛋白质晶体结构被成功解析以来,人们开始不断构建蛋白质的三维结构信息。随着结构生物信息学的飞速发展, SBDD 方法也取得了巨大进展。SBDD 可用于任何能够测定结构的药靶蛋白质,但必须分离得到足够数量和纯度的药靶蛋白质,以便进行结晶,并用 X 线衍射法测定结构,将蛋白质的三维结构信息与计算方法相结合,使我们在原子水平上分析配体与受体的相互作用模式。而且基于蛋白质的结构信息,计算机能够更快地筛选出合适的候选药物,根据以前的经验加以考虑,并得到一系列渐进的导向设计物,再经实验证实这些化合物的预期性质。SBDD 不仅创新性地推动了药物设计过程,更重要的是这样设计出的药物更加安全有效,比如最近的黄连素多靶点药物的发现^[11],而且目前已经筛选获得 30 多种临床候选药物,其中 3 种已经被 FDA 批准^[12]。

但是 SBDD 也面临着许多技术上的问题。其一就是公共数据库中蛋白质结构信息的准确性,这是保证 SBDD 结果准确的首要条件。尽管在结构研究中,研究者拥有高端的晶体学硬件、数据处理和结构优化

软件,仍然可能出现误报和不一致的数据^[12-13]。其二是 SBDD 方法依赖于蛋白质结构,而解析蛋白质结构的方法是主要通过 X 射线晶体学、NMR 光谱学 (nuclear magnetic resonance, NMR)、核磁共振及冷冻电镜。这些实验受成本与时间的限制,并且有一定的实验难度,只有蛋白质可以结晶时, X 射线晶体法才可以分析蛋白质结构。然而,大部分蛋白是难以结晶的,占目前批准药物的 60%^[14]。核磁共振也只适用于小分子蛋白^[15]。因此, SBDD 面临着重重挑战。

3 基于片段的药物设计

FBDD 正逐渐成为一种热门的药物设计新方法,主要是利用检测与靶点结合的小分子片段来进行药物的筛选,最早于 1981 年被 Jencks^[16] 所提出。FBDD 将药物视为由两种及以上的片段组成,通过筛选得出针对靶点并能与靶点弱结合的低分子量小分子化合物一般结合为 mM 级,再确定片段与药靶结合的结构信息,考察结合区域与如何相互作用,最后根据片段与药靶相互作用的结构信息来指导对片段进行优化或衍生,或将不同片段连接加工成较大的配体。方法设计出的配体对于靶点拥有更高的亲和性、结合率以及更好的优化能力^[17]。近年来, FBDD 发展迅速并逐渐被人们接受。FBDD 通过分析靶点的空间特点,所设计药物的活性和选择性也更高^[18]。近年来,很多 FBDD 药物已经开始进行临床实验,甚至已经上市,如 GKAs^[19]、HJC0123^[20]、HJC0416^[21]、STAT3 小分子抑制剂^[22]、Zelboraf (vemurafenib, PLX4032)^[23]等。

FBDD 在药物设计上也存在着很多问题。首先是 FBDD 筛选出的药物多数是小片段,即使是最佳互补的片段,其与靶蛋白的相互作用面积也比较小,亲和力和也比较低。其次,通过连接或增长片段来设计药物十分复杂,依赖于药物化学方法的进步。虽然 FBDD 对药物的设计产生了巨大的推动作用,但是通过 FBDD 方法设计的药物还需要不断完善。

【参考文献】

- [1] Leelananda SP, Lindert S. Computational methods in drug discovery[J]. Beilstein J Org Chem, 2016, 12: 2694-2718.
- [2] Acharya C, Coop A, Polli JE, et al. Recent advances in ligand-based drug design: relevance and utility of the conformationally sampled pharmacophore approach[J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2011, 7(1): 10-22.
- [3] Yang SY. Pharmacophore modeling and applications in drug discov-

- ery: Challenges and recent advances[J]. *Drug Discov Today*,2010, 15(11-12):444-450.
- [4] Hansch C, Maloney PP, Fujita T, et al. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients[J]. *Nature*,1962,194(4824):178-180.
- [5] Clark DE. What has computer-aided molecular design ever done for drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*,2006,1(2):103-110.
- [6] Glen RC, Martin GR, Hill AP, et al. Computer-aided design and synthesis of 5-substituted tryptamines and their pharmacology at the 5-HT1D receptor; discovery of compounds with potential anti-migraine properties[J]. *J Med Chem*,1995,38(18):3566-3580.
- [7] Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change [J]. *Science*, 1999, 283(5404):990-993.
- [8] Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta[J]. *Endocrinology*,1997,138(3):863-870.
- [9] Henzler-Wildman K, Kern D. Dynamic personalities of proteins[J]. *Nature*,2007,450(7172):964-972.
- [10] Prentis RA, Lis Y, Walker SR. Pharmaceutical innovation by the seven UK-owned pharmaceutical companies (1964-1985) [J]. *Br J Clin Pharmacol*,1988,25(3):387-396.
- [11] Chu M, Chen X, Wang J, et al. Polypharmacology of berberine based on multi-target binding motifs[J]. *Front Pharmacol*,2018,9:801.
- [12] van Montfort RLM, Workman P. Structure-based drug design: Aiming for a perfect fit [J]. *Essays Biochem*,2017,61(5):431-437.
- [13] Evans LE, Cheeseman MD, Yahya N, et al. Investigating apoptozole as a chemical probe for HSP70 inhibition [J]. *Plos One*, 2015, 10(10):e0140006.
- [14] Yildirim MA, Goh KI, Cusick ME, et al. Drug-target network [J]. *Nat Biotechnol*,2007,25(10):1119-1126.
- [15] Carpenter EP, Beis K, Cameron AD, et al. Overcoming the challenges of membrane protein crystallography[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2008,18(5):581-586.
- [16] Jencks WP. On the attribution and additivity of binding energies [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1981,78(7):4046-4050.
- [17] Chen H, Zhou X, Wang A, et al. Evolutions in fragment-based drug design;the deconstruction-reconstruction approach [J]. *Drug Discov Today*,2015,20(1):105-113.
- [18] Erlanson DA, Wells JA, Braisted AC. Tethering: fragment-based drug discovery [J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2004, 33:199-223.
- [19] Mao W, Ning M, Liu Z, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of benzamide derivatives as glucokinase activators [J]. *Bioorg Med Chem*,2012,20(9):2982-2991.
- [20] Chen H, Yang Z, Ding C, et al. Fragment-based drug design and identification of HJC0123, a novel orally bioavailable STAT3 inhibitor for cancer therapy[J]. *Eur J Med Chem*,2013,62:498-507.
- [21] Chen H, Yang Z, Ding C, et al. Discovery of potent anticancer agent HJC0416, an orally bioavailable small molecule inhibitor of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [J]. *Eur J Med Chem*,2014,82:195-203.
- [22] Yu W, Xiao H, Lin J, et al. Discovery of novel STAT3 small molecule inhibitors via in silico site-directed fragment-based drug design [J]. *J Med Chem*,2013, 56(11):4402-4412.
- [23] Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma [J]. *Nature*, 2010,467(7315):596-599.