

---

# 《药物设计与合成》课程实施大纲

课程代码：16473005

课程名称：《药物设计与合成》

学 分：2 分

总 学 时：32 学时

学 期：1 学 期

上课时间：3-9 周

上课地点：N1-410、519

授课对象：制药 2019 级 1~3 班

任课教师：马小燕

学 院：化学工程学院

邮 箱：maxy@suse.edu.cn

联系电话：18780071365

四川轻化工大学

2022 年 8 月

---

## 1. 教学理念

### 1.1 关注学生的发展

学生是教学过程中的主体，是我们教师直接面对的对象。在课堂的教学过程中，要始终关注学生的个人发展问题，把学生的个人职业发展作为教学中重点关注的内容。制药工程专业的本科毕业学生在四年的本科学习（或进一步研究生学习）之后，大部分将进入制药行业，成为我国医药事业建设者中的一员。

学生的个人职业发展和整个医药行业的发展是密不可分的，是相辅相成的。作为大学教师，给予学生的，不仅仅是传承专业知识和文化，更重要的是让他们有能力在社会上“体面的生存”。没有个人的生存和发展，高谈对于国家社会的贡献只不过是一句空话。通过大学的制药专业教育，让同学们具有制药的专业知识，为未来专业道路的发展打下坚实的基础。四川轻化工大学是一所二本院校，不可否认，我们学校毕业的应届本科毕业生不能像国内的名校如北大和清华的毕业生一样，在刚大学毕业就获得进入条件很好、待遇丰厚的大型制药企业（如 GSK, pfizer 等）的机会，但经过大学教育打下的基础和他们在专业道路上的努力，在经过几年的工作和深入学习后，他们同样可以进入到一流的制药企业，成为技术上的骨干或中层管理者。“穷则独善其身，达则兼善天下”，当我们培养的学生能在这样一个物欲横流的社会体面生活的时候，他们实际上已经成为了我们国家医药行业中的中流砥柱，他们的个人发展实际上也在推动着整个社会医药事业的发展，而他们对于医药事业和全人类健康的贡献，也就是他们对于整个社会的回报。

### 1.2 关注教学的有效性

“既要仰望星空，又要脚踏实地”。学生要有好的发展，必须在学生阶段打好专业基础知识。制药工程学科是一门应用性的学科，它是将多种现代科学技术综合应用到制药行业，做出疗效好、安全放心的药物。因此，在课堂的教学过程中，要让学生掌握制药专业技术的基本原理，在掌握原理的基础上，能将各种现代的技术灵活应用到药物的研发、生产的方方面面。

在课堂上，教师除了传授专业知识外，还有更重要的一环，那就是要培养学生的学习能力。四川轻化工大学的学生资源是二本学生（高考后被名校或重点大学挑选剩下的），作为他们的老师，我从来都认为他们在智商或情商方面比名校

---

的学生差，但他们在自律、学习方法方面和名校的学生却一定有差距。因此，对于学生学习方法的教导，对于二本院校的学生来说，犹为重要。现代制药技术日新月异，更新速度非常快，这就要求学生在毕业后进入工作岗位，还要不断学习新的科技知识，因此，从专业的角度来讲，学习能力的培养也非常重要。大学教育与中等教育最本质的不同在于：大学教育要给予学生一种能力，这种能力让他们在毕业后的职业生涯中有更深层次的发展潜力。如果把大学教育比作拜师练武学艺的话，大学教育讲求的是“先练内功，后练外功”，而中等教育往往重在“练外功”。在这两种教育体系下培养出来的学生很明显是有差别的：大学教育培养出来的学生在刚毕业时在制药技术（如反应釜的操作、车间生产设备的使用）的操作熟练程度上也许比不过中等技校毕业的学生，甚至有的用人单位在抱怨大学生不如中专生好用，但随着时间的增加，经过 5 年或 10 年之后，大学毕业的学生在专业道路上明显要比中等学校的学生走得更远。

然而，现今的大学制药工程专业教育在一定程度上确实存在与社会脱节的现象。大学教学过程中往往过多的纠结于纷繁复杂的公式推导和原理推算，而忽视了基本原理的灵活实际应用，导致学生在进入工作岗位后，发现学到的许多知识似乎是“屠龙术”，实际上没有用武之地，而一些需要学习的知识却没有学到。因此，在制药工程专业学生的教学过程中，特别是高年级学生的教学过程中，在强调基本原理的同时，也要重视知识的灵活应用，启发学生的思维，把原理和实践（安排实验）结合起来，提高学生的实际动手能力和思考能力。

### **1.3 关注教学的策略**

采用合理的教学策略对于教学的有效性起着至关重要的作用。在《药物设计学》这门课程的讲授中，课堂教学以教师的讲授为主，在课堂上讲课不求贪多，而是把一些重点知识讲透，讲懂。对于这门课程中涉及现代技术的应用讲解过程中，要多列举一些制药研发和生产中的实际案例，采用启发式的教学，激发学生的思维和兴趣。

### **1.4 关注教学价值观**

通过大学教育，使我们培养毕业的学生掌握制药工程的专业知识，当然更重要的是学习知识的能力（也包括做人、做事的态度等其它方面），让他们有能力胜任将来的工作岗位，学能致用；让他们具有这样一种潜质，能在制药行业的舞

---

台上找到属于自己的位置，能在激烈的竞争中脱颖而出。

如果有一天，我们的学生告诉我，他没有后悔来四川轻化工大学，没有后悔他在大学渡过的四年青春，我想作为他们的教师，我就找到了我的价值所在；如果有一天，我看到我的学生通过他们的专业努力，能在社会上体面的生活，如果更好一点，能够在医药领域做出大的贡献，回报社会，我想我就找到了我教学的价值。当然，每位教师对于教育的价值由于年龄、专业等因素的不同，而有着不同的看法，无论如何，在教学的过程中，但求自己问心无愧。

## **2. 课程描述**

### **2.1 课程的性质**

《药物设计与合成》是一门新兴学科，涉及新药研究开发的程序和要求，其目标是不断发现、设计和完善防治疾病的药物品种，阐述的主线是先导化合物衍生的两条途径和优化过程以及有关的理论和方法，从而探索合理药物设计和组合化学技术相结合所形成的整体性策略。以实践论为指导，突出适合“启发式”教学的课程内容，使学生在掌握知识的同时，培养自己的独立思考和创造才能。

### **2.2 课程在学科专业结构中的地位、作用**

药物研究和开发是一个艰辛而漫长的过程，需耗费大量的人力和物力。据统计，一个药物从概念到上市，平均需要合成 10 万个化合物，花费 8 亿美元和 12 年时间。因此为了降低药物发现的费用，缩短药物开发的周期，人们正在尝试各种各样的努力，包括希望象机械设计、服装设计一样，能对药物进行设计。《药物设计与合成》是一门新兴学科，发展很快，阐述的主线是先导物衍生的两条途径——筛选和合理药物设计（包括基于靶点、性质和结构的药物设计）以及与此相关的理论和方法。本教材中基于靶点、基于性质的药物设计以及虚拟筛选方法的内容是适合新世纪药物发现的全新内容，属药物设计前沿领域，适合学生素质教育和创新思维培养。计算机辅助药物设计、先导物优化以及组合化学和高通量高内涵筛选，是关于药物设计的方法学研究，在介绍原理和技术的同时以巧妙运用的实例进行重点阐述。本课程取材新颖，重点突出，图文并茂，能满足教学需要。

### **2.3 课程的前沿及发展趋势**

药物设计一直以来都是门技术含量超高的学科，它不仅需要药物化学家深厚



的本专业知识背景，还需要多学科的融合、杂糅，且设计出的药物结构需通过过硬的合成功底，将想法变为现实药物。随着医药人员对疾病的深入了解，曾经那“撞大运”偶然药物发现的突然事件，无论是在时间上还是质量上，已远远不能满足今日人们对新药的要求，越来越多的药物设计工具便随之应运而生。发现新的靶点，通过计算机辅助对新靶点晶体进行药物对接筛选，找出先导化合物，并通过药物设计研发新药；新的病理机制，很多疾病的病理机制不只是一种，可能有多种，设计出能治疗的新药物；人类基因组计划的完成以及后续功能基因组计划和蛋白质组计划的实施，大大改变了药物研究与开发的思路与策略，形成了药物研发的新模式——从基因到药物。

## 2.4 学习本课程的必要性

近几十年来，药物设计在新药研发、微创药研发等方面取得了许多成果和重要进展。但是，整体来讲，目前还有很多疾病没药可治，或没法根治，需要设计筛选出更多更有效的新药。新药设计的基础是其化学作用物质，只有在药物化学、生理学、药理学、药剂学及临床和基础医学等方面进行深入研究，探明病理作用机理与先导物的相互作用关系后，通过先导化合物进行药物设计。

本课程担负着培养学生创造性思维能力、良好的动手能力、认真细致、实事求是的科学态度以及应用所学知识丰富药物设计原理的重任，旨在培养学生掌握药物设计学的基本技能与能力。通过本课程的学习，学生应能掌握药物设计学的基本原理，熟悉常用设计方法，为进一步新药研究打下坚实的基础。

## 3. 教师简介

### 3.1 教师的职称、学历

马小燕    副教授    博士研究生

### 3.2 教育背景

时间	学习或工作单位	职位
2021.12-至今	四川轻化工大学	副教授
2018.08-2019.08	中国科学院昆明植物研究所	访问学者
2017.08-2017.12	成都伊诺达博医药科技有限公司	企业挂职
2017.07-2021.12	四川轻化工大学	讲师
2016.07-2017.07	四川科伦药物研究院	研究员

2010.08–2016.06	兰州大学	博士
2006.09–2010.06	兰州大学	学士

### 3.3 研究兴趣（方向）

任课教师的研究方向为有机合成、药物合成、方法学。

## 4. 先修课程

《有机化学》、《生物化学》、《天然产物化学》、《药物化学》和《药理学》等课程是该门课程的基础。学生在学好本门课程时，需要回头复习这些课程，以运用到本门课程的学习中。《药理学》、《生物化学》等课程与本门课程相辅相成，互为补充。

## 5. 课程目标

完成药学专业人才培养方案中要求学生掌握药物设计学基本技能，培养学生具备新药设计方法、计算机辅助药物设计的基本能力和技能等要求。

### 5.1 知识与技能方面

在知识方面，通过本门课程的学习，让学生掌握或熟悉常用的药物设计学基本程序，重点系统地掌握药物设计的原理和方法，包括基于靶点的药物设计，基于性质的药物设计，基于结构的药物设计等，熟悉先导化合物、药物设计原理和方法、酶抑制剂和肽拟似物以及计算机辅助药物设计，主要内容包括药物发现实践中形成的原理和方法，如受体理论、前药原理、代谢拮抗原理、重物电子等排原理、拼合原理、酶抑制剂、软药和类似物设计等；突出如学科发展的前沿领域，如涉及以组合化学为基础的群集筛选，生命科学指导下的信号传导途径的调控，疾病机理和药物靶点研究，糖科学和糖类药物，拟肽设计以及以计算机辅助药物设计的理论基储实验方法、软硬件介绍和应用实例。

### 5.2 过程与方法方面

通过课堂的教学过程，让学生学会从药物设计学原理出发，根据靶点的特点，来分析药物与靶点之间的相互作用，如何把这些药物设计学原理应用到实际药物

---

研发和生产中。采用启发性的教学方式，调动他们的思考能力，启发他们的学习兴趣，从而培养他们学习制药专业知识的能力和对于制药工程专业的兴趣，为将来进入工作岗位后进一步自学，打下基础。

### 5.3 情感、态度与价值观方面

通过本门课程的学习，培养学生实事求是的科学作风。实践是检验真理的唯一标准，药物设计学这门课程乃至整个制药学科，是一个实验性的学科，许多的结论只有通过不断的实验尝试，才能得出正确的结论。在学习的过程中，让他们懂得尊重客观事实，遵守科研道德，不剽窃，不弄虚作假，养成良好的科学态度，懂得正确的做人和做事的方式。

## 6. 课程内容

先修《药物合成反应》的条件下，课程《药物设计与合成》重点在药物设计上，通过对药物设计的各种方法设计出先导化合物后，再通过药物合成的方法进行合成，这里主要进行《药物设计学》中药物设计方法的学习，同时在授课中加入药物合成的方法以及逆合成手段，所以本课程的教材为《药物设计学》。

### 6.1 课程的内容概要

在《药物设计与合成》全书共分十四章，第一章是药物设计的生命科学基础；第二、第三章是细胞间的信号转导及内源性生物活性物质的调节机制与有关药物设计；第四、第五章是基于核酸代谢和酶促原理的抗代谢物和酶抑制剂类药物的研究与发现；第六至第八章主要介绍在药物研究与开发中较成熟且实用的前药原理、生物电子等排体原理、分子杂合原理及其药物设计方面的应用；第九、第十章是基于组合化学、化学基因组学原理的药物设计；第十一至第十三章是计算机辅助药物设计在先导化合物发现和类药分析中的作用；第十四章则介绍了新药开发的基本途径与方法，通过该章的学习，希望能使学生对新药从发现到开发上市的基本过程有一定的认识。

### 6.2 教学重点、难点

《药物设计与合成》的教学重点是：药物作用的生物靶点、药物与生物大分子靶点的相互作用、生物膜与药物的跨膜转运、细胞的信号转导、基于调节第二信使的药物设计、基于调节第三信使的药物设计、类肽的设计原理与方法、基于非共价结合的酶抑制剂的合理设计、基于共价结合的酶抑制剂的合理设计、基于

核苷糖环修饰的药物、基于核苷碱基修饰的药物、药物代谢、前药的基本概念、生物前体药物、前药设计的主要目的、前药设计的方法、前药设计原理的应用、软药的基本概念、软药的设计原理及其应用、活化软药的设计、活化代谢物软药的设计、无活性代谢物软药、前体软药、靶向前药、电子等排体、生物电子等排原理在药物设计中的应用、me too 药物的开发、分子杂合原理、拼合原理、同李药、异李药、多靶点药物治疗、案例分析：培美曲塞的研发历程、多靶点药物在各类疾病中的应用等。

《药物设计与合成》的教学难点是：药物与生物大分子靶点的相互作用、基于调节第二信使的药物设计、基于调节第三信使的药物设计、类肽的设计原理与方法、基于非共价结合的酶抑制剂的合理设计、基于共价结合的酶抑制剂的合理设计、基于核苷糖环修饰的药物、基于核苷碱基修饰的药物、前药设计原理的应用、生物电子等排原理在药物设计中的应用、多靶点药物治疗等。

### 6.3 学时安排

序号	主要内容	参考 学时
1	绪论	2
2	第一章 药物设计的生命科学基础	2
3	第二章 基于细胞信号转导途径的药物设计	2
4	第三章 基于生物活性肽的药物设计	2
5	第四章 基于酶促原理的药物设计	2
6	第五章 基于核酸原理的药物设计	2
7	第六章 基于代谢原理的药物设计	2
8	第七章 基于生物电子等排原理的药物设计	4
9	第十一章 基于靶点结构的药物分子设计	4
10	第十二章 基于配体结构的药物设计	4
11	第十三章 类药性及其在药物设计中的应用	4
12	复习和讨论	2
13	药物设计实践课	80

合计		112
----	--	-----

## 7.课程教学实施

### 7.1.1 一单元教学

#### 7.1.2 一单元教学目标

1. 掌握新药的定义，熟悉新药的研发的历程和特点。2. 了解经典药物发现的方法。3. 熟悉药物设计的方法。

#### 7.1.3 一单元教学内容（含重点、难点）

重点：新药定义，新药研发阶段，新药研发特点，传统药物发现的例子，药物设计提出的背景，药物合理设计与传统药物发现的区别，组合化学，高通量筛选。

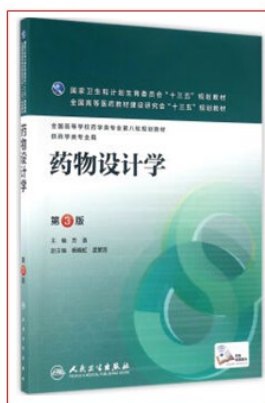
难点：新药研发阶段，新药研发特点，传统药物发现的例子，药物设计提出的背景，药物合理设计与传统药物发现的区别。

#### 7.1.4 一单元教学过程（讲授为主，加入案例分析）

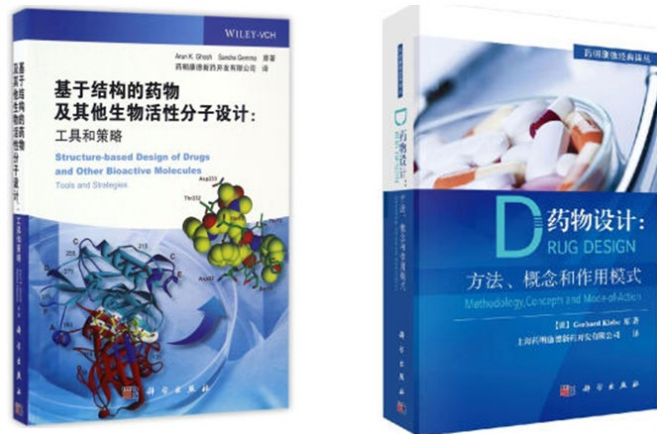
## 绪论

教学具体过程（90 分钟，学生出勤登记册下发签到作为平时上课考勤，下同不再列出）：

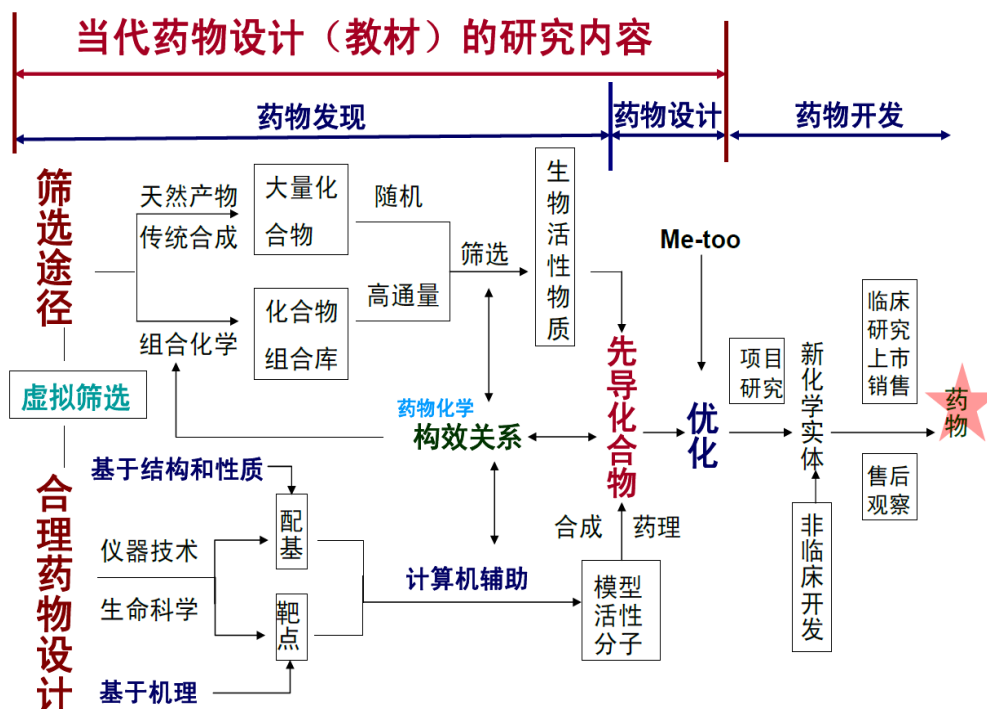
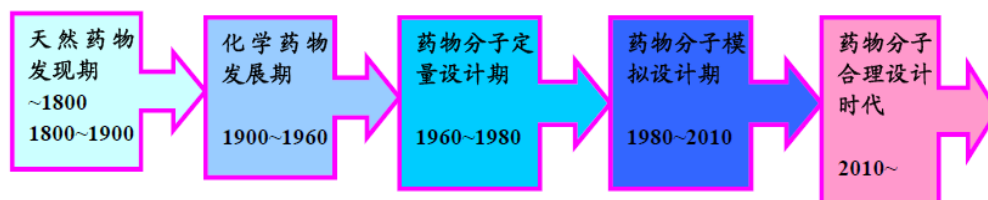
课程选用教材《药物设计学》第三版，人民卫生出版社



补充阅读材料：



药物设计的发展: 传统药物设计到合理药物设计



绪论主要内容:

## 一、新药的研发 R&D of New Drugs

- 新药
- 新药研发过程

---

## ■ 新药研发特点

### 二、药物发现 Drug Discovery

### 三、药物的设计 Drug Design

#### 首先介绍新药研发

新药系指未曾在中国境内外上市销售的药品。按审批管理的要求，新药分为中药、化学药品和生物药品（新药审批办法）

新化学实体 NCE: (New Chemical Entities)

——首次成为药品的新化学结构（具有全新化学结构的分子）

新分子实体 NME: (New Molecular Entity)

——包括了盐，络合，螯合，超分子等已知分子的其他形态。

无论是新药研究开发的资金投入、研究水平、研究条件，还是研究人员数量，我国与西方国家都存在很大差距。就整体而言，我国新药创制尚未进入以技术领先性创新为主的创新阶段，必须经历模仿性创新阶段，先易后难，逐步过渡到技术领先性创新阶段。

中国现在新药研究的状况跟国外新药的研究状况比，差的比较大，差了几十年，我们国内的新药研究和国外的新药研究概念是不一样的。国外的新药的研究是新化学实体 NCE，这个在国外研发的时间是比较长的。

2007《药品注册管理办法》在中国新药的概念只不过是未曾在中国境内上市销售的药品，2015 年对新药的概念进行了更改，新药系指未曾在中国境内外上市销售的药品。

药物研究和开发是一个艰辛而漫长的过程，需耗费大量的人力和物力。据统计，一个药物从概念到上市，平均需要合成 1 万个化合物，花费 8 亿美元和 10-15 年时间（图 1）。因此为了降低药物研究的费用，缩短药物开发的周期，人们正在尝试各种各样的努力，包括采用计算机辅助手段进行药物设计。

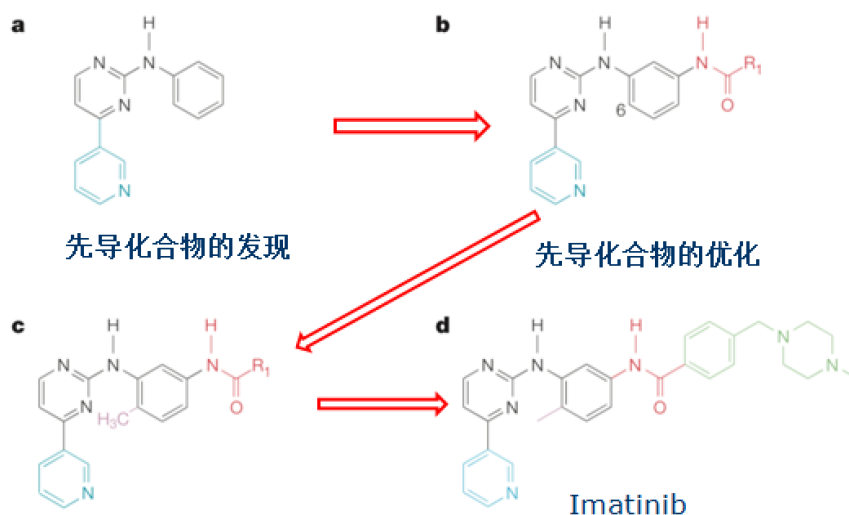




看过电影《我不是药神》吗？故事描述了神油店老板程勇从一个交不起房租的男性保健品商贩，一跃成为印度仿制药“格列宁”独家代理商的故事。那么格列宁是什么药？为什么要到印度去买呢？中国没有吗？格列宁真实名字格列卫（甲磺酸伊马替尼），由瑞士诺华公司研发，2001 年美国上市，化合物专利 2013 年到期，意味着 13 年后才能在国内上市仿制药，而这期间只能买中国 2002 年才进口得原研药，但价格昂贵每月花费 2.3 万多，且销量太好，导致无药可买，促使主人翁到印度买便宜药 200 元，印度仿制药没有在中国做临床研究，属于禁药，属于违法行为而被抓，但老百姓受惠为他求情。而印度仿制药为什么可以生产呢，这跟印度专利法相关，印度政府根本就不承认西方国家药品专利。直到 2005 年，恢复了药品专利保护。但是只对 1995 年以后发明的新药专利保护。同时，印度政府可根据需要实施“强制许可”。所以印度可以生产伊马替尼。

伊马替尼可以治疗慢性粒细胞白血病（酪氨酸激酶抑制剂），是救命药，在 11 年创新高，销售 46 亿美元，这个重磅药是怎么研发出来的，药物怎么设计的呢？我们将陆续给大家介绍。

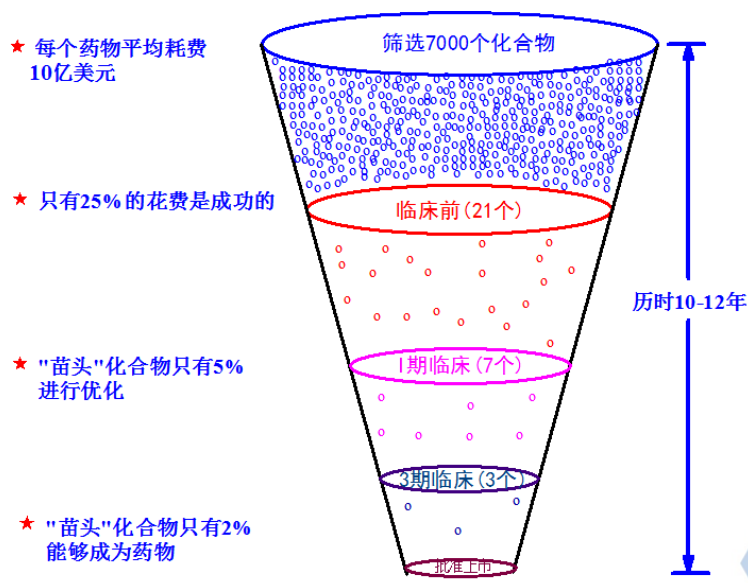




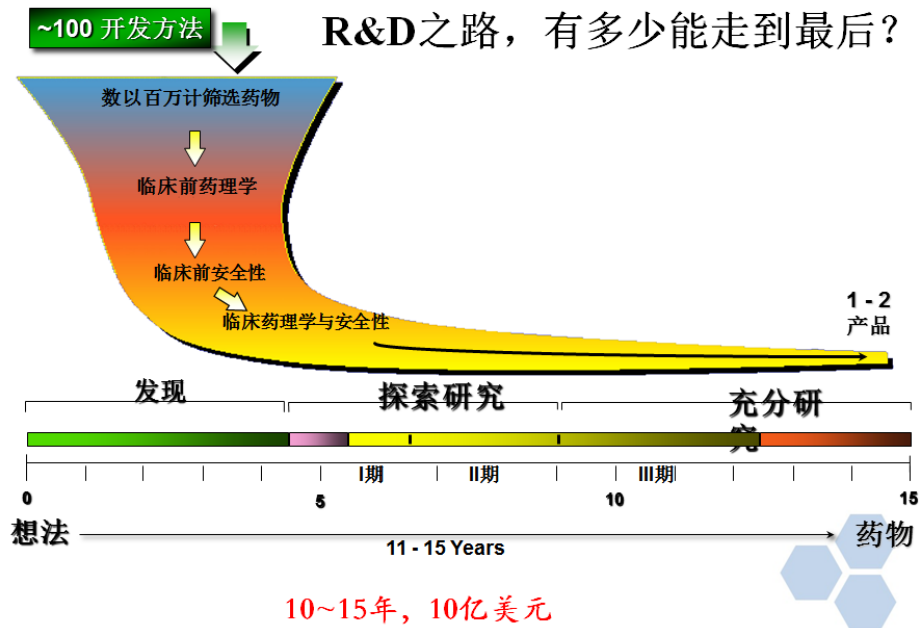
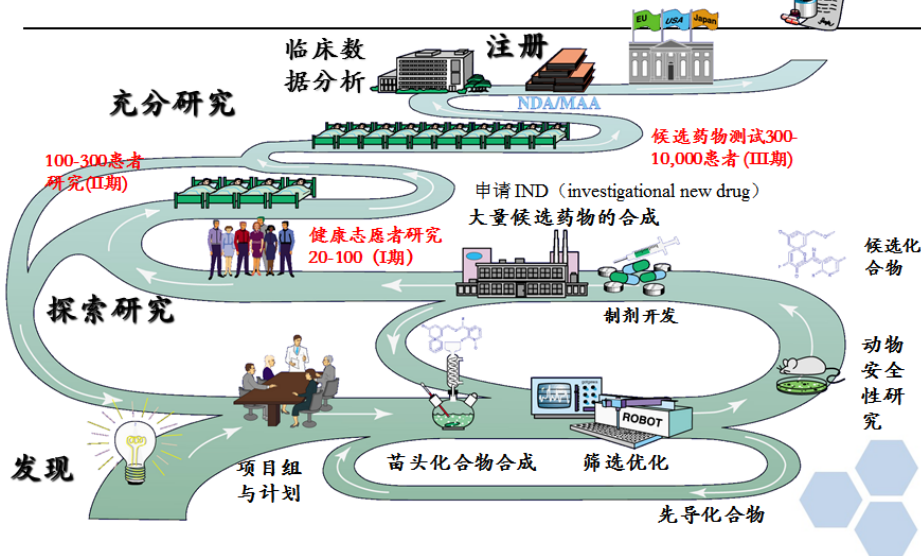
*Nature Reviews Drug Discovery* volume 1, pages 493–502 (2002)

前面提到的伊马替尼就是通过高通量筛选发现先导化合物 **a** 然后优化先导化合物最终获得。那么什么是先导化合物呢？先导化合物简称先导物，又称原型物，是通过各种途径得到的具有一定生理活性的化学物质。先导化合物存在着某些缺陷：如活性不够高，化学结构不稳定，毒性较大，选择性不好，药代动力学性质不合理等等，需要对其进行化学修饰，进一步优化使之发展为理想的药物，这一过程称为先导化合物的优化。

### 新药研发过程



## 现代新药开发，一条漫长的通路



新药研发是一项系统工程，涉及多个学科：生物学

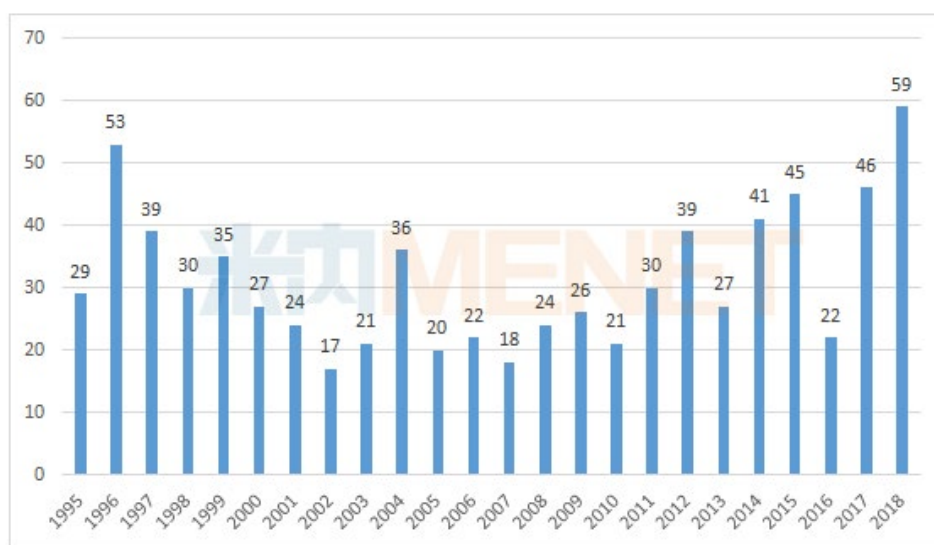
化学信息学、 生物信息学、 药物化学、 计算机科学、药物分析化学、  
药理学、 毒理学、 药剂学、 制药工艺学

接下来进行新药研发的特点介绍

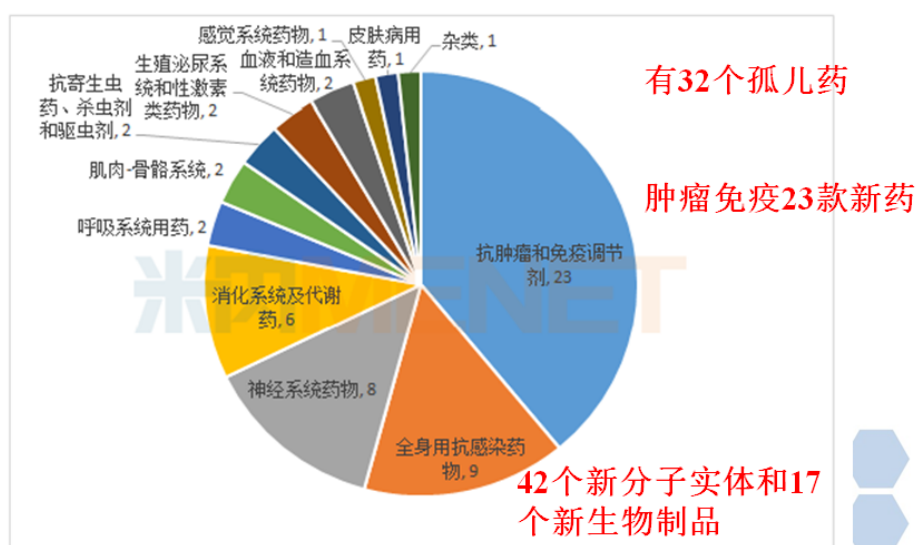
----已有近 4000 个化学药物。(2000 万化合物) -----每年以 30 个左右的速率增加。

----新药研发费用正逐年增加，上市新药数量却没有增多，新药研发效率稳定。

---2017-2018 有新突破：2018 年 FDA 共计批准了 56 个新分子实体 (new molecular entity , NME)

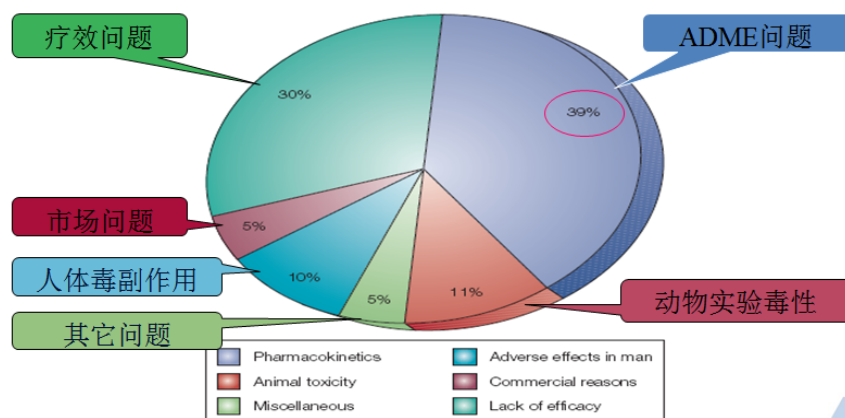


### 2018年FDA批准的药



- 周期长: 10-12 年
- 耗资大: > 5.50 亿美元, 年增长率 > 20%
- 风险高: 7 个上市新药仅 1 个盈利
- 创新药物研究是最激动人心的挑战!

新药中还存在风险:



总之，其特点为“五高一长”

- 高投入
- 高科技
- 高风险
- 高回报
- 高度竞争
- 长周期

## 二、药物发现 Drug Discovery

十九世纪末——二十世纪六十年代，药物发现领域中最激动人心的部分。一直到 20 世纪 60 年代，最主要的先导发现方式；至今仍然是药物发现的主要方式之一，包括：

天然产物提取分离与结构鉴定

随机途径/偶然发现

合成化学的意外发现

药理活性研究的意外发现

组合化学



opium poppies



1803年 德国药师 萨顿  
从阿片中分离到黄色结晶

阿片含量  
10-14%



如何从阿片中  
分离吗啡?

五千年老药:

3400 B.C.

两河流域 苏美尔人 种植罂粟  
"the Source of Joy"



给同学们介绍阿片的背景, 大家都知道鸦片战争, 但是英国向中国走私毒品鸦片, 获取暴利, 林则徐虎门销烟, 英国政府以此为借口, 发动战争。鸦片到底是什么? 鸦片就是罂粟壳, 通过提取发现鸦片主要含就吗啡, 吗啡实际上就是镇痛药, 但有耐受性和成瘾性。食用过多就会有欣快感, 同时也会呼吸抑制而死亡。

通过对先导化合物吗啡进行修饰, 获得一系列成瘾性较弱的镇痛药。当然依然有成瘾性, 属于管制品。

给学生普及下镇痛作用: 临终关怀

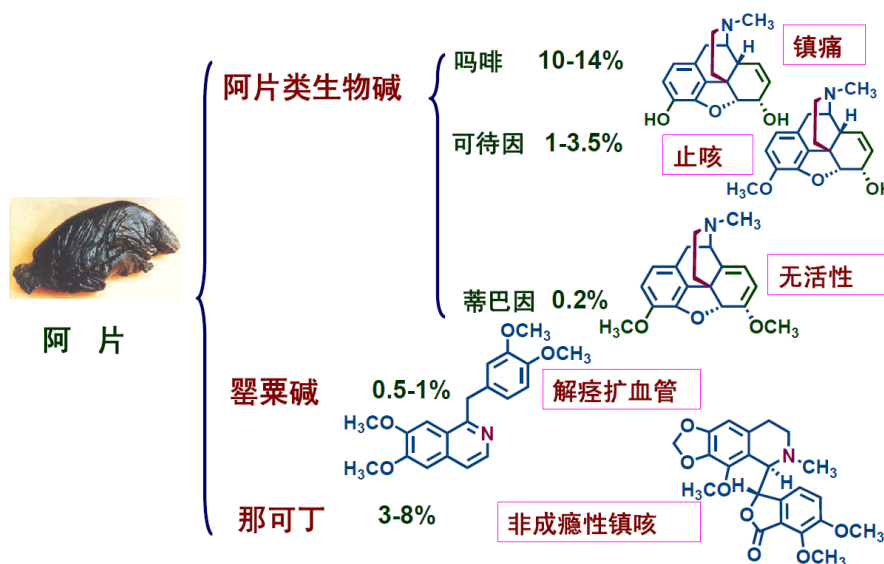
吗啡是衡量一个国家或地区镇痛水平的金标准, 占到全世界人口不到 5% 的美国用了全世界吗啡用量的 60%, 我们中国占了全世界人口五分之一, 只占到全世界用量不到 2%, 这说明中国的镇痛水平远远达不到满意的程度。

## 吗啡在临床中不可替代WHO (2000)

- 中度和严重癌症疼痛，至今尚未有能够替代阿片类药物的疗法；建议各国制定保证医疗和科研用麻醉品充足供应的计划。
- 《柳叶刀》杂志(2007)社论
- 医源性成瘾性<0.01%；日剂量超过1.8g产生的呼吸抑制作用也不影响患者存活率；应该鼓励内科医生有效使用阿片缓解患者临终前的病痛。
- 世界范围吗啡医用消耗量28.7吨/年
- （中国法律：贩卖阿片100g/Death Penalty）



通过植物罂粟还可以发现新的物质：

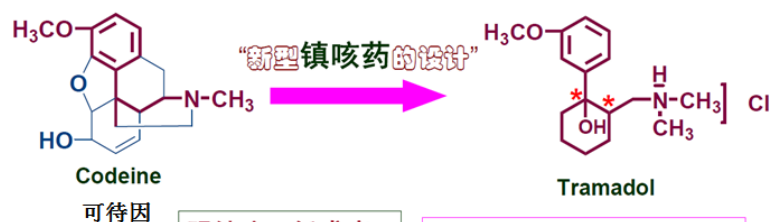


发现新适应症：



## 新适应症

费里克（德国格兰泰制药公司，1962）



强镇痛，低成瘾  
曲马多是当今世界上最重要的中枢镇痛药物之一

消旋体上市，三重作用机制：

1. 右旋体：激动  $\mu$  阿片受体(弱)
2. 右旋体：5-HT重摄取抑制剂
3. 左旋体：NA重摄取抑制剂

有成瘾性！

强生+法玛西亚+格兰泰公司  
销售 10亿美元/年

【精II】

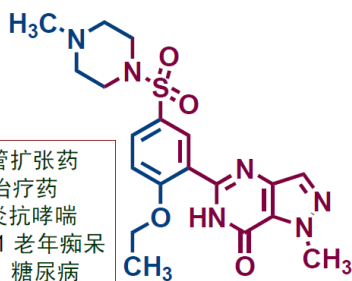


I型 己酮可可碱 血管扩张药  
III型 米力农 心衰治疗药  
IV型 罗利普兰 抗炎抗哮喘  
IXa型 BAY 73-6691 老年痴呆  
糖尿病  
10A型 PF-2545920 抗精神病

PDE-V inhibitors

——松弛血管平滑肌 伟哥（万艾可®）

高血压/心绞痛临床I期研究  
（1991年）失败



西地那非

“我们知道西地那非的药理作用是使肌肉松弛，扩张血管，加快血液流动，但这种作用却发生在了不该发生的地方，看来西地那非作用的器官不是心脏动脉，而是阴茎海绵体。”

——Ian Osterloh

FDA 1998年批准上市（专利到期2011-2013）

给学生介绍：通过代谢产物获得新化合物。

组合化学（combinatorial chemistry）



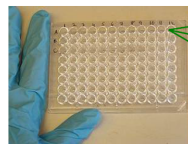
1988年 Furda 等首先提出了组合化学的概念，采用自动化固相合成方法小规模合成大量新结构类型的化合物。

高通量筛选:

- 一天可测量 100,000 个化合物
- 可能有几万个对蛋白质靶体表现出活性
- 需筛选出 2-3 类最有可能成为药物的化合物重点研究

### 高通量筛选技术 (High Throughput Screening)

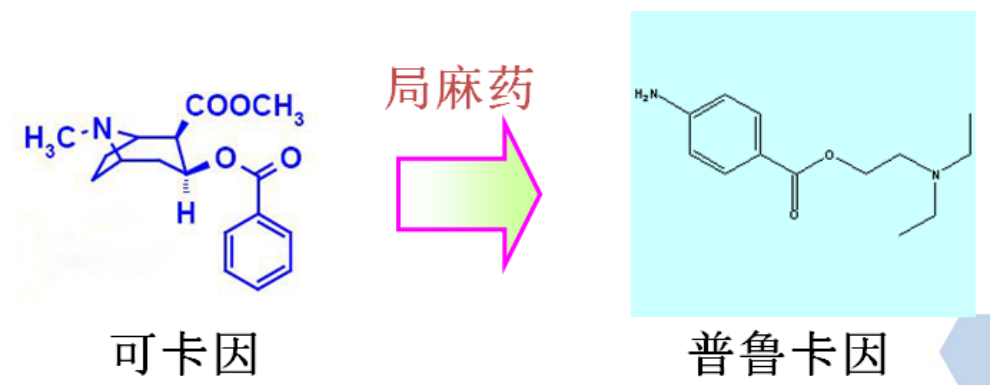
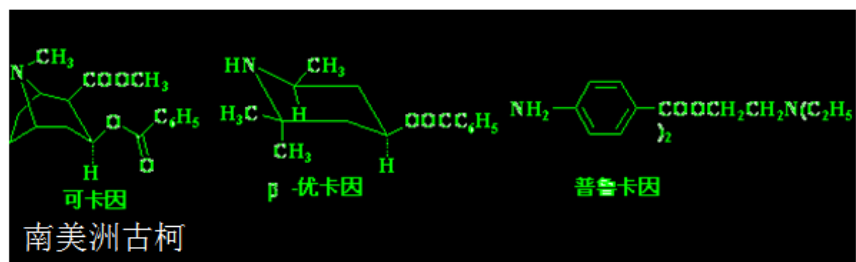
- 快速进行数百万个生化、遗传和药理试验  
(自动化技术、数据处理及控制软件)
- 化合物集群针对特定活性的筛选



DMSO水溶液  
待筛选化合物  
生物活性物质: 蛋白、细胞、胚胎...

## 三、药物设计 Drug Design

介绍“经验设计” 理念:



介绍合理药物设计 (Rational Drug Design):

基于靶点的药物设计 (Target Based Drug Design)

基于性质的药物设计 (Properties Based Drug Design)

基于结构的药物设计 (Structure Based Drug Design) (相似性与互补性原理)



的合理运用)

RDD=TBDD+PBDD+SBDD

基于靶点的药物设计 TBDD:

寻找和确定药物靶点 (前提)

基于结构的药物设计 SBDD:

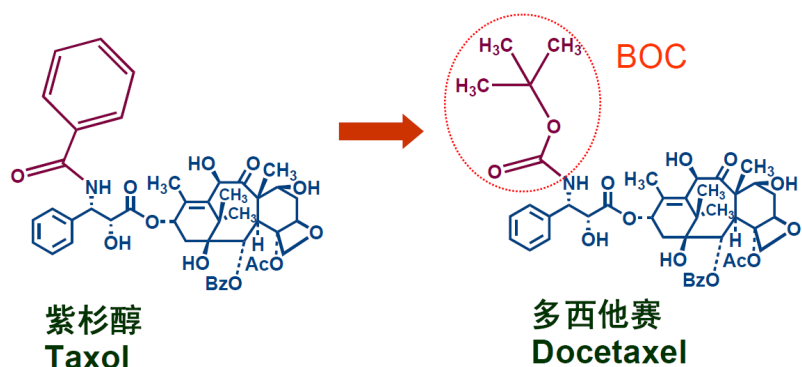
根据相似性 (间接)、互补性 (直接) 原理设计药物 (主体) “Pharmacophore”

“QSAR” “Virtual Screening”

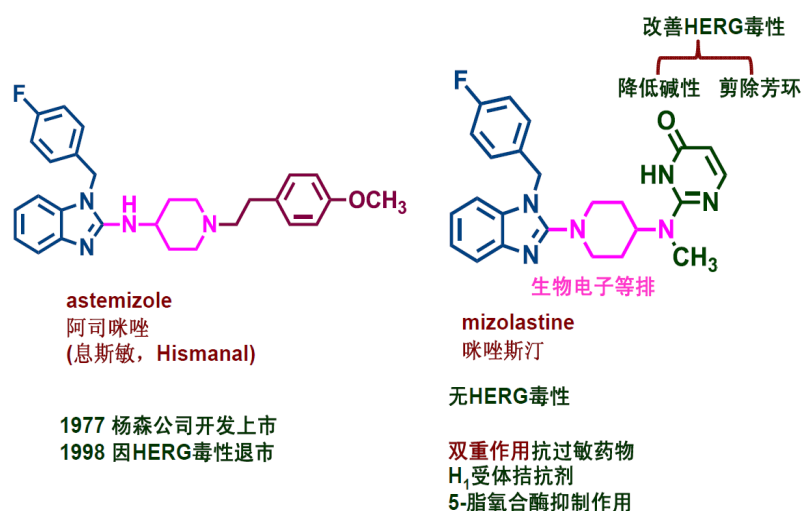
基于性质的药物设计 PBDD:

到达靶点 (保证) “Drug Likeness”, “Scaffold Hopping”

基于性质的药物设计:



水溶性比紫杉醇好，抗肿瘤谱更广；同等情况下活性优于紫杉醇



介绍合理药物设计提出背景:

二十世纪六十年代药物研发的困难:

- 传统药物研究命中率低，花费巨大，成效并不令人满意；

- 药物安全性要求评价提高客观上加重了研究周期和经费；
- 医药市场的巨大需求

沙利度胺 (Thalidomide)——又名反应停事件

合理药物设计思路的提出

□ 客观上需要改进药物研究的方法,将药物的研究建立在科学合理的基础之上;

□ 物质知识基础:

计算化学, 分子生物学, 结构生物学及生物化学的发展;

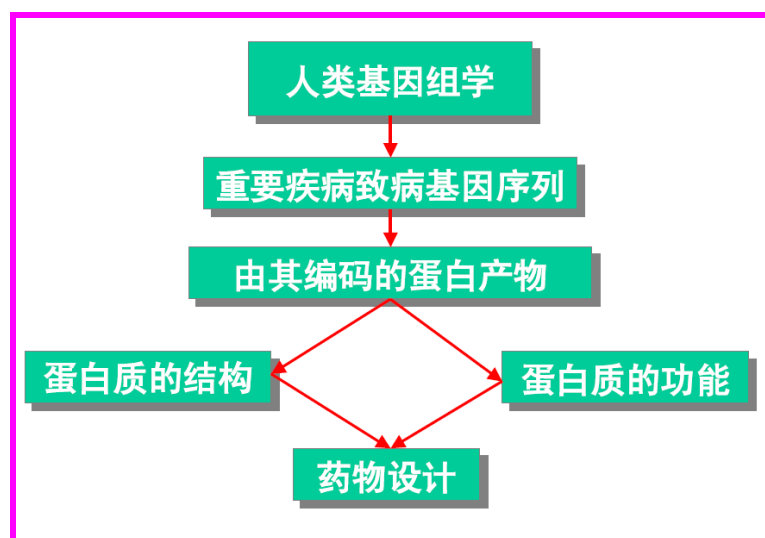
□ 里程碑:

1964 年, Hansch 和藤田以及 Free Wilson 提出定量构效关系 (Quantitative structure-activity relationship, QSAR), 标志着合理药物设计的开始, 成为药物化学发展史的里程碑。

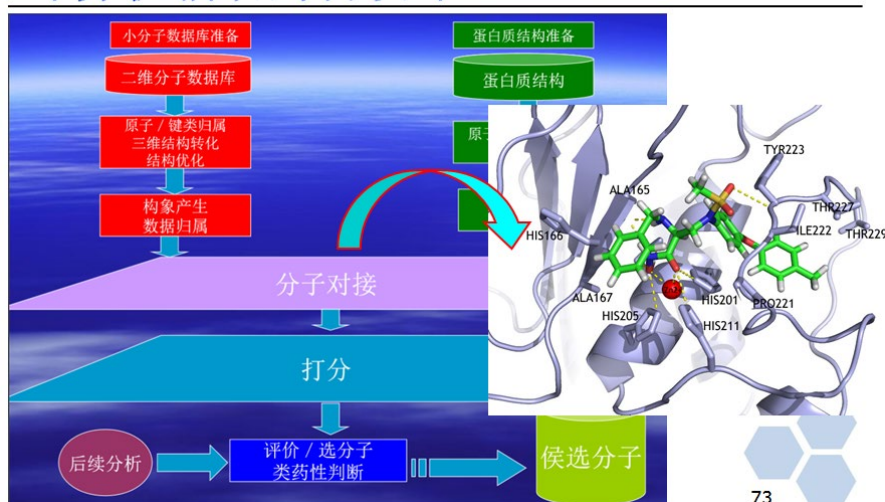
基因组研究开启了药物研究的新时代!



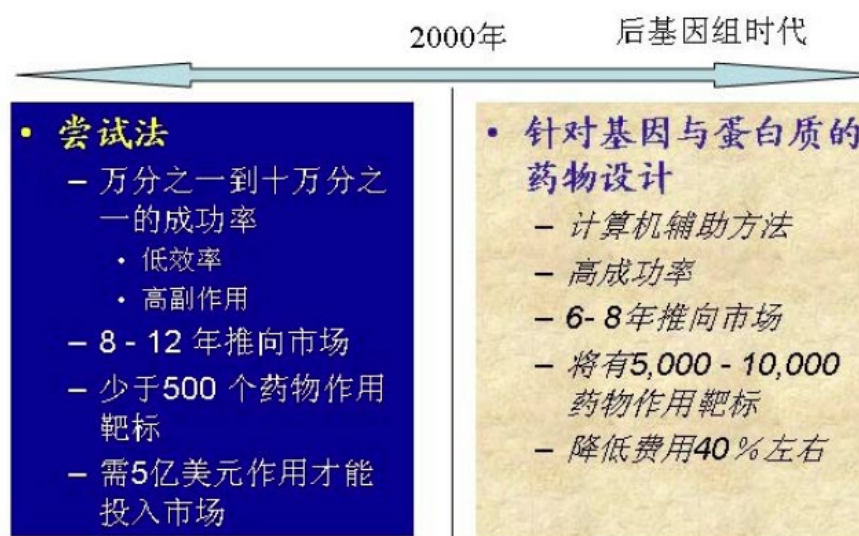
( *TRENDS in Pharmacological Sciences* )



## 计算机辅助药物设计



介绍计算机辅助与传统方法的区别：



- 据统计，由于药物分子设计技术的广泛应用，新药研发的周期缩

---

短了 0.9 年，直接研发费用降低了 1.3 亿美元。应用理论方法设计并最终进入临床研究的化合物已有 40 余个，并有若干成功上市的案例。

#### **考核方式：**

10 页左右 PPT，关于某个小分子药物的研发历程

要求：

- 1) 选取历年 FDA 获批上市的某个药物
- 2) 阐述其研发历程，研发历程的内容来自英文文献
- 3) 有漂亮的文献截图，包括结构式，结构的优化历程，与靶点的作用图
- 4) 有自己的观点，需要进行分析讨论和总结
- 5) 最后 2 节同学们授课讲解

（到此课程进行 90 分钟）。

#### **7.1.5 一单元教学方法（课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等）**

一单元的教学方法采用课堂讲授和案例分析的形式进行，为了提高同学们对药物设计学课程的兴趣，因此，在本单元的案例分析安排得相对多一些。

#### **7.1.6 一单元作业安排及课后反思**

一单元作业：预习第一章。

#### **7.1.7（一单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）**

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

#### **7.1.8 一教学单元的参考资料**

- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
- [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019
- [3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017

#### **7.2.1 二单元教学**

第一章 药物设计的生命科学基础

#### **7.2.2 二单元教学目标**

1. 掌握生物靶点的分类及药物与生物靶点相互作用的化学本质。2. 熟悉生物膜的基本结构与功能及物质转运机制与调节。3. 了解生物大分子的结构与功能。

### 7.2.3 二单元教学内容（含重点、难点）

药物作用的生物靶点：以受体为靶点、以酶为靶点、以离子通道为靶点、以核酸为靶点。生物大分子结构方面的特征与共性：具有多种单体的共聚物、具有多层次结构、生物高分子结构的可变性、生物大分子功能方面的特征与共性。药物与生物大分子靶点的相互作用：药物-靶点复合物、药物与靶点的互补性。生物膜与药物的跨膜转运：生物膜的基本结构、生物膜的液晶态。

重点：药物与生物大分子靶点的相互作用。

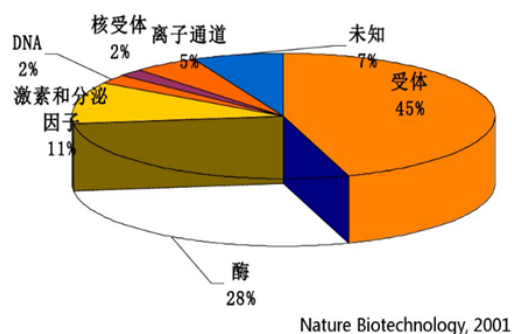
难点：药物与靶点相互作用的基本理论。

### 7.2.4 二单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

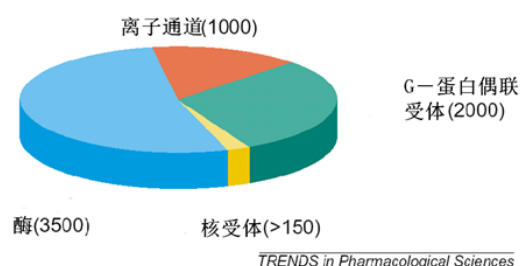
介绍当前药物作用的生物靶点

人类基因序列隐藏着大约 5000-10000 个潜在的药物作用靶点。

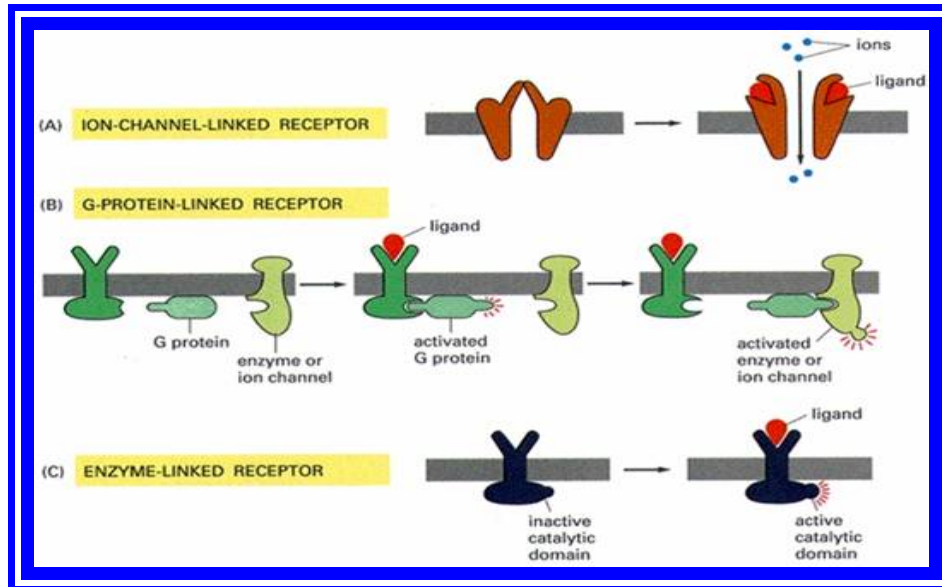
已知治疗性药物靶标的分类



预测



靶点分类：



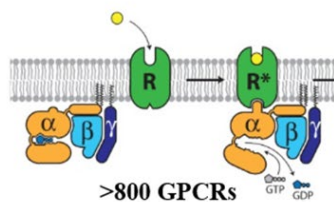
## 一、 药物作用的生物靶点

### 1. 以受体为靶点

举例：

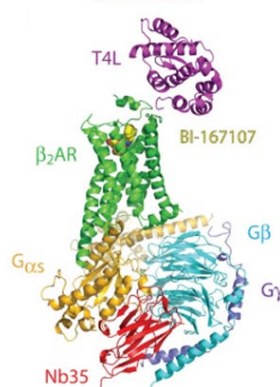
### $\beta_2$ 受体晶体结构

Nobel Prize 2012



Gs-biased  $\beta_2$ AR agonists

Fenoterol



Nature 2011;477(7366):549-55

- 现已问世的几百种作用于受体的新药当中，绝大多数是GPCR激动剂或拮抗剂。

现已问世的几百种作用于受体的新药当中，绝大多数是 GPCR 激动剂或拮抗剂。

血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦 (losartan)、依普沙坦 (eprosartan)。

中枢镇痛的阿片受体激动剂丁丙诺啡 (buprenorphine)、布托啡诺 (butorphanol)。

抗过敏性哮喘的白三烯 (leukotriene, LT) 受体拮抗剂普仑司特 (pranlukast) 和扎鲁司特 (zafirlukast)。

抗胃溃疡的组胺 H2 受体拮抗剂西咪替丁 (cimetidine)、雷尼替丁 (ranitidine)。

---

等。

## 2. 以酶为靶点：

由于酶是催化生成或灭活一些生理反应的介质和调控剂，因此，酶构成了一类重要的药物作用靶点。

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。理想的酶抑制剂类药物应该对靶酶有高度的亲和力和特异性。

## 3. 以离子通道为靶点

### 1) 钠通道

钠通道阻滞药（I类抗心律失常药）：奎尼丁、利多卡因、美西律、恩卡尼、普罗帕酮等。

### 2) 钙通道

1, 4-二氢吡啶类、苯烷胺类和硫氮杂卓类钙拮抗剂。

### 3) 钾通道

钾通道阻滞药：胺碘酮、司美利特、索他洛尔。

## 4.以核酸为靶点

直接作用于核酸的调控方式

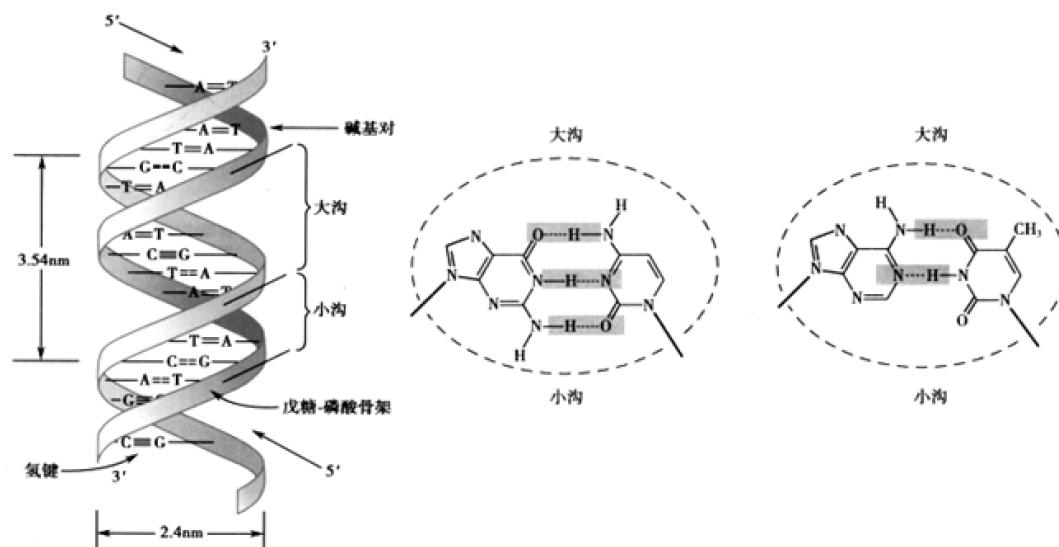
反义药物间接作用方式

利用反义技术（antisense technology）抑制癌细胞增殖。即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，从而抑制细胞增殖。

缺点：脂溶性较差，不易跨膜转运至细胞内，且易受核酸酶水解。

## 二、生物大分子的结构与功能





## 1.具有多种单体的共聚物

(1) 蛋白质多肽链的一级结构：无分支开链多肽、分支开链多肽和环状多肽，由遗传基因所决定。

(2) DNA 和 RNA 多聚核苷酸链的一级结构：是物种遗传的基础。

(3) 多糖：同多糖、杂多糖。

## 2.具有多层次结构

(1) 蛋白质的三维空间结构

二级结构： $\alpha$ -螺旋结构、 $\beta$ -折叠结构

三级结构：蛋白质分子在二级结构的基础上按一定方式再行盘曲折叠而形成的空间结构。

四级结构：多个具有三级结构亚基的聚集体。

(2) DNA、RNA 的三维空间结构

DNA：两条互相裹绕着的（5' — 3' ； 3' — 5' ）、走向相反的多聚核苷酸链所组成。

两条长链上的单核苷酸是相对的，每两个相对的单核苷酸中的碱基间通过氢键互补配对。

DNA 分子中的碱基排列顺序蕴藏着无数的遗传信息。

分子中部分结构的细微变化即意味着遗传基因的突变。

## 3.生物高分子结构的可变性 (1) 一级结构的改变

生物大分子前体的激活或剪裁重组



某些单体的化学修饰

接枝

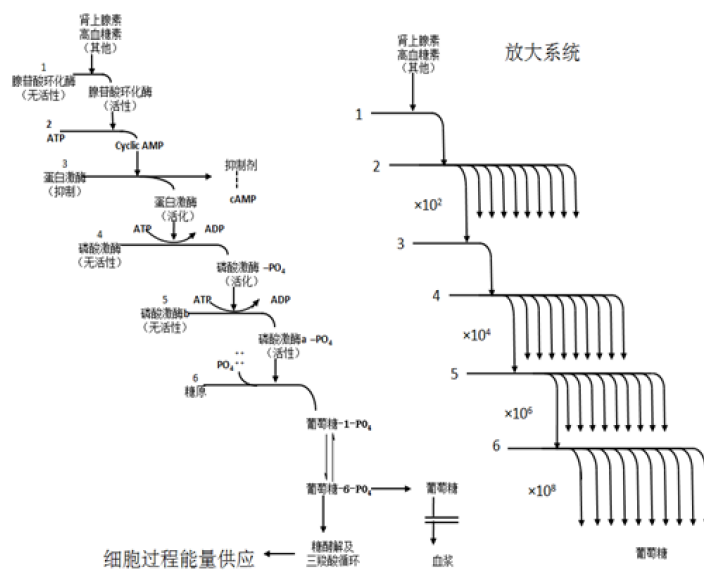
(2) 高级结构的改变

局部侧链热运动引起的构象改变

活性部位的构象改变

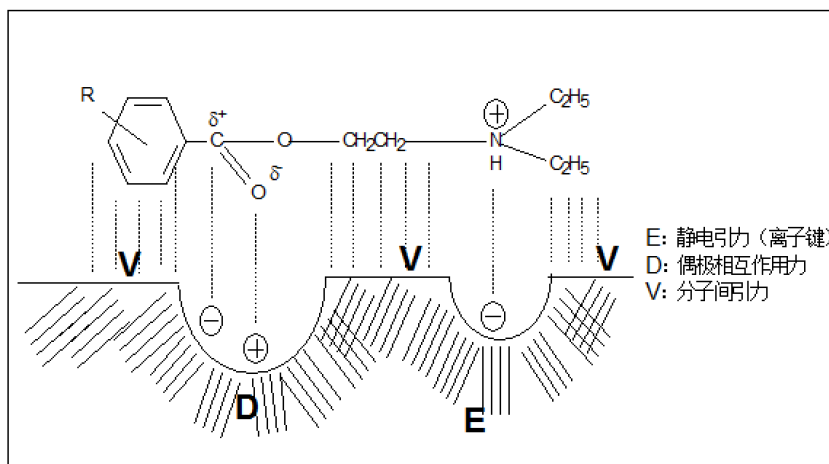
生物大分子的变构效应

(3) 结构可变性的幅度



## 二、生物大分子的结构与功能

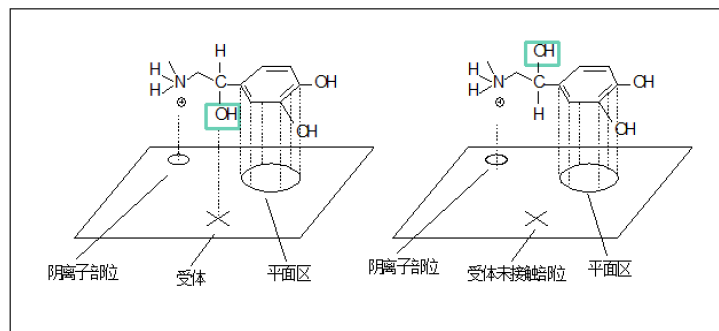
药物分子和靶点的结合除静电相互作用外，主要是通过各种化学键连接，形成药物-靶点复合物。



(一) 药物与靶点的互补性

药物与靶点分子中电荷的分布与匹配

药物与靶点分子中各基团和原子的空间排列与构象互补



D (-) 和 L (+) 肾上腺素与受体结合示意图

## 第二节 药物与生物大分子靶点的相互作用

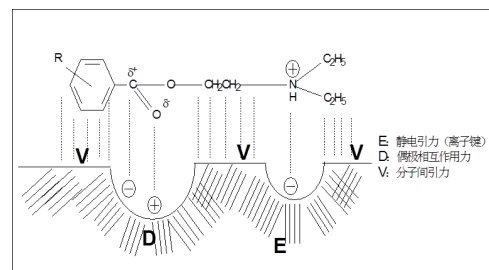
药物分子和靶点的结合除静电相互作用外，主要是通过各种化学键连接，形成药物-靶点复合物。

### 1. 共价键结合

- 有机磷杀虫药、胆碱酯酶抑制剂和烷化剂类抗肿瘤药

### 2. 非共价键的相互作用

- 离子键
- 离子-偶极；偶极-偶极
- 氢键
- 电荷转移
- 疏水相互作用
- 范德华力



### (一) 药物与靶点的互补性

- 药物与靶点分子中电荷的分布与匹配
- 药物与靶点分子中各基团和原子的空间排列与构象互补

---

(二) 影响药物与靶点契合的立体化学因素

- 顺反异构
- 光学异构

(一) 占领学说

(二) 诱导契合学说

(三) 变构学说

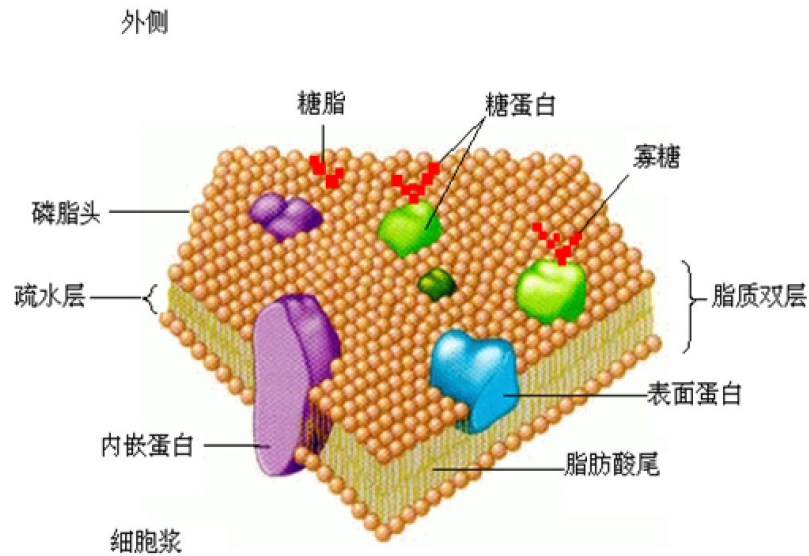
(四) 速率学说

(五) 大分子微扰学说

(六) 二态模型的占领-活化学说

**第三节 生物膜与药物的跨膜转运**

- 流动镶嵌学说：以液晶态的脂质双层为基质，镶嵌和穿插着可以活动的球状蛋白质团块或微丝、微管等共同组成生物膜。
  - 脂质双层
  - 蛋白质：整合蛋白、表面蛋白质
  - 糖链
  - 金属离子



## (二) 生物膜的液晶态

固态晶体加热到一定温度，晶体内的分子排列变成杂乱无章的状态，即成为具有流动性的液态。

液晶特性：流动性、黏稠度、波传播。

更敏感的光、热、电等特性。

生物膜的液晶态是机体对内外环境的一些微小能量信号进行放大、转换和传播等重要生理功能的一种物理性形态。

### 1. 被动转运与膜的除极化

药物从膜的高浓度一侧向低浓度一侧的扩散过程。

不消耗能量，不需要载体参与，无饱和与竞争抑制现象。

转运速率与膜两侧的浓度差成正比。

转运的程度与药物的理化性质、分子量、脂溶性、极性及解离度等密切相关。

非解离型、极性小、脂溶性大的药物易通过生物膜，临床应用的大多数药物以此种方式转运。

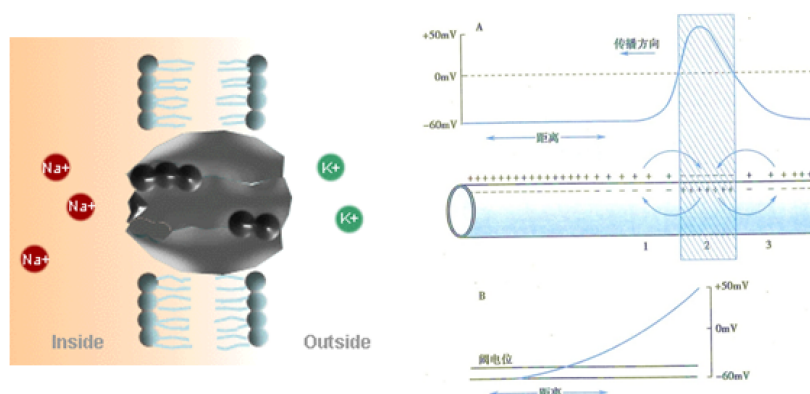
### 2. 主动转运与膜的复极化

与细胞膜两侧的浓度高低无关，药物可从低浓度一侧向高浓度一侧转运

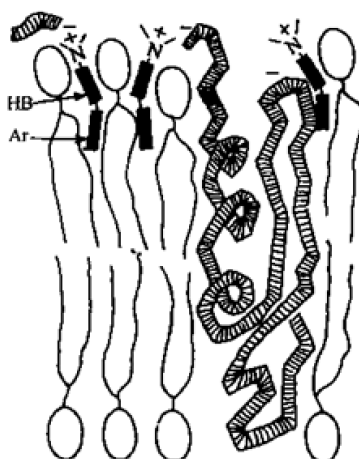
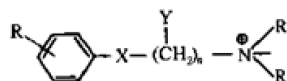
特异性载体，消耗能量

饱和性、选择性和竞争性抑制现象

## 1. 膜稳定剂类药物的分子机制



因离子浓度梯度而产生的跨膜电位示意图



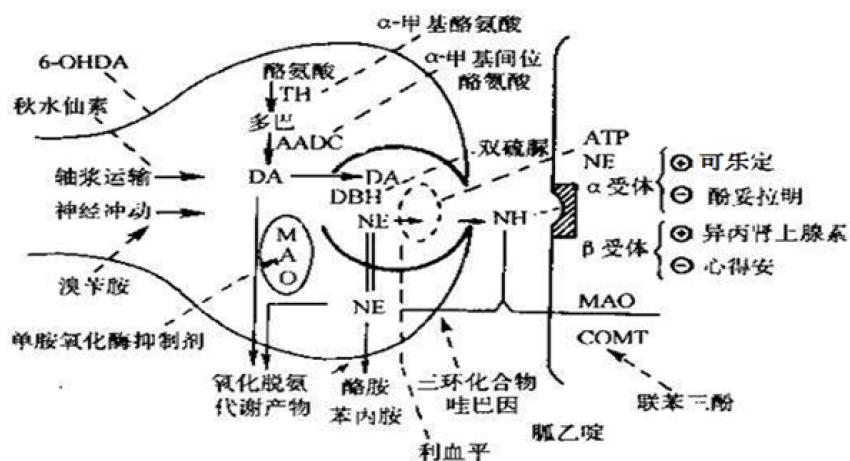
膜稳定剂类药物的作用机制

## 2. 抑制 ATP 酶的药物作用机制

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶简称钠泵, 是一种四聚体的内嵌蛋白质, 也是一种分解 ATP 的酶。

在 Mg<sup>2+</sup>的活化下, 分解 ATP 为 ADP, 并与磷酸根结合, 释放能量。

当膜内侧的亚单位与磷酸根结合时, 对 K<sup>+</sup>的亲合力高, 而对 Na<sup>+</sup>的亲合力低。但结合的磷酸根很快就解离, 又变成对 Na<sup>+</sup>的亲合力高, 而对 K<sup>+</sup>的亲合力低的构型。



药物对NE代谢环节的影响

(到此课程进行 90 分钟)。

## 7.2.5 二单元教学方法（课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等）

二单元的教学方法采用课堂讲授和案例分析的形式进行，为了提高同学们对药物设计学课程的兴趣，因此，在本单元的案例分析安排得相对多一些。

## 7.2.6 二单元作业安排及课后反思

二单元作业：预习第二章。

## 7.2.7 （二单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

## 7.2.8 二教学单元的参考资料

- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
- [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019
- [3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017

## 7.3.1 三单元教学

第二章 药物设计的生命科学基础

## 7.3.2 三单元教学目标

1.掌握基于细胞转导途径的药物设计原理。

2.熟悉细胞信号转导的基本途径。

3.了解基于细胞转导途径的药物设计在新药研究中的应用实例。

### 7.2.3 三单元教学内容（含重点、难点）

细胞的信号转导：信息和信号、基因组、蛋白质与信息、化学信号分子、细胞的信号接收系统、细胞内信号转导系统、第三信使、

基于调节第二信使的药物设计：cAMP 和 cGMP 类似物的设计、磷酸二酯酶抑制剂的设计、PDE-5 抑制剂、调节钙的药物设计、调节激酶系统的药物设计、

基于调节第三信使的药物设计：维甲酸受体和类维甲酸受体配基的药物设计、过氧化物酶体增殖因子激活受体（PPAR）配体的药物设计、维生素 D 受体配体的药物设计。

重点：基于调节第二信使的药物设计、基于调节第三信使的药物设计。

难点：cAMP 和 cGMP 类似物的设计。

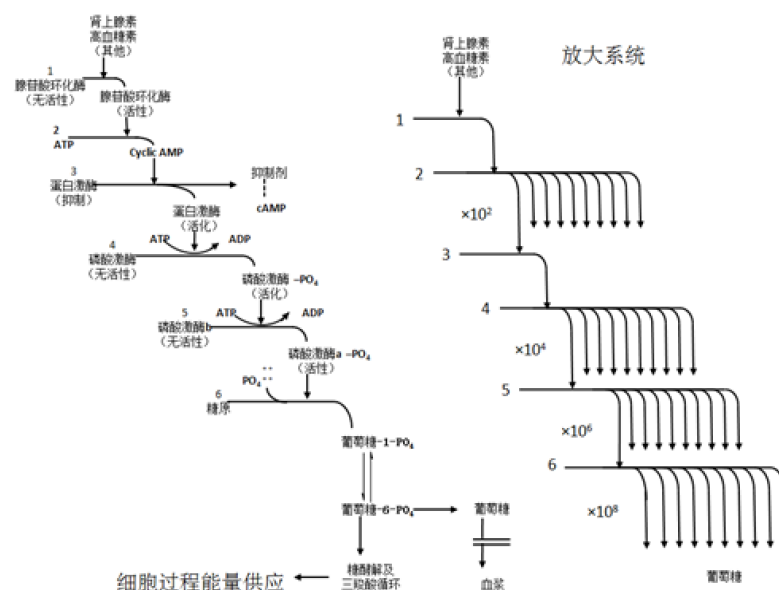
### 7.2.4 三单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

#### （一）信息和信号

信息（information）：是指将体内固有的遗传因素和环境变化因素传递到功能调整系统的消息或指令。

信号（signal）：是指传递信息的载体，有许多小分子和大分子化学物质，也有物理因素（生物电、温度等）。

信号转导（signal transduction）：是指经过不同的信号分子转换，将信息传递到下游或效应部位。



---

#### 1. 级联反应 (cascade)

信息的多级水平传递,也称“瀑式反应”。根据先后次序,分为上游和下游。

#### 2. 网络结构 (network)

信息传递(或信号转导)的多种途径和它们之间的相互作用。多种多样的信号转导途径,它们之间有一些共同的作用环节,这样就构成网络结构。网络结构存在于细胞内或细胞间的微环境中,也存在于功能系统及整体环境中。

#### 3. 多样性 (diversity)

是由信号分子的多样性、接受分子的多样性及传导方式的多样性决定的。各种信号分子、细胞、组织、生物种属之间存在的特异性,形成了同一信号有多种多样的表现形式。

#### 4. 可逆性 (reversibility)

体内存在信号终止系统,使信号传递完成后,能够恢复到原来的状态。这是生物体保持自身稳定状态的必要条件。

### (三) 基因与信息

基因指 DNA 分子中能编码的一条多核苷酸链,是具有一定长度的片段。

基因对生物信息有两个方面的意义:

一方面,基因是贮存遗传信息的载体,是决定物种和个体差异的物质基础,在个体的发生、发育过程中指导机体各种组成成分的生物合成;

另一方面,在环境信号的刺激下促进或抑制基因的表达,对信号分子、信号接收系统、信号转导系统的组成成分进行调控,保证生物信息的正常运行。因此,基因既是信息的来源,又是信息传递过程中的一个环节。

基因组 (genome) 就是一个物种所有基因的组成。对人类基因组的研究有助于了解生命的起源,掌握生老病死的规律、疾病的诊断和治疗。

### (四) 蛋白质与信息

蛋白质是生命的物质基础,是构成细胞的基本有机物,是生命活动的主要承担者。

蛋白质分子既可作为信号分子,如细胞因子、生长因子、某些激素等;又是信号接收系统的主要成分,如各种受体、离子通道等。

蛋白质还是细胞内信号转导系统的主要成分,如 G 蛋白、蛋白激酶、转录



调节因子等。

细胞效应的发挥也是由以蛋白质为主体的机构来执行的。信息传递过程中的小分子物质的活性也依赖于蛋白质，如小分子物质（神经递质、炎症介质、第二信使等物质）的合成酶是蛋白质，其信号由作为受体或离子通道等的蛋白质接收。

因此，可以认为体内信号转导的主体是蛋白质，小分子物质只起中介和辅助作用，使蛋白质的功能更快捷、更灵敏。

主要细胞间信号分子的分类

类别	名称	分泌部位	组成	主要作用
1. 内分泌激素				
含氮类				
氨基酸衍生物	肾上腺素 去甲肾上腺素 甲状腺素 (T <sub>4</sub> )	肾上腺髓质 肾上腺髓质 甲状腺	儿茶酚胺 (仲) 儿茶酚胺 (伯) 含碘酪氨酸衍生物	升高血压，增加心率，糖原分解 增加代谢 (广播)
小肽类	促甲状腺素释放因子 (TRH) 促性腺素释放因子 (GnRH) 生长激素释放抑制素 (SRIF) 加压素 (ADH)	下丘脑 下丘脑 下丘脑 下丘脑	3肽 10肽 14肽 14肽	刺激腺垂体分泌促甲状腺素 刺激腺垂体分泌促性腺素 抑制腺垂体分泌生长激素 增加血压
蛋白质类	促肾上腺皮质激素释放因子 (CRH) 生长素 (GH) 胰岛素 甲状旁腺激素 (PTH) 表皮生长因子	下丘脑 垂体 胰岛B细胞 甲状旁腺 小脑布下腺	41个氨基酸 191个氨基酸 双链，51个氨基酸 84个氨基酸 53个氨基酸	刺激腺垂体分泌肾上腺素 刺激肝脏生成生长激素，促进肌肉和骨骼生长 糖的利用，刺激蛋白质、脂肪合成 调节钙、磷和磷酸盐离子 刺激上皮等细胞分裂
糖蛋白	促卵泡激素 (FSH) 促黄体激素 (LH) 促甲状腺激素 (TSH)	脑腺垂体 脑腺垂体 脑腺垂体	双链，210个氨基酸 双链，207个氨基酸 双链，204个氨基酸	刺激雌二醇分泌 刺激孕酮细胞成熟及分泌黄体酮 刺激甲状腺分泌
固醇类	雄二酮 黄体 (孕) 酮 睾酮 皮质酮 皮质醇 醛固酮	卵巢 卵巢黄体 睾丸 肾上腺皮质 肾上腺皮质 肾上腺皮质	甾固醇衍生物 由17个碳原子组成	促进性腺发育成熟 增加子宫血液，减少子宫收缩 促进性腺发育成熟 影响蛋白质、糖、脂代谢，增加免疫力 影响蛋白质、糖、脂代谢 调节水分与离子平衡

细胞间信号分子的产生与释放：

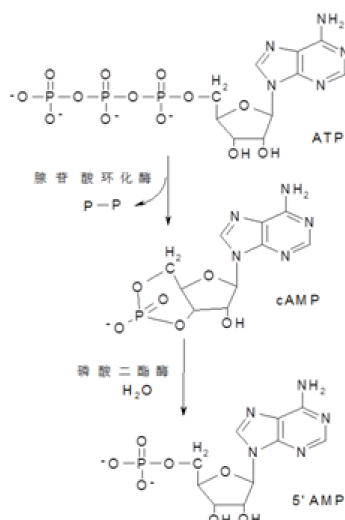
- 信号产生主要有三大系统来完成，即神经系统、内分泌系统、免疫系统。

信号分子的灭活与消除：

- 酶分解和代谢、神经递质转运体、离子转运体。

三、细胞的信号接收系统





## 1. 胞内信使cAMP和cGMP

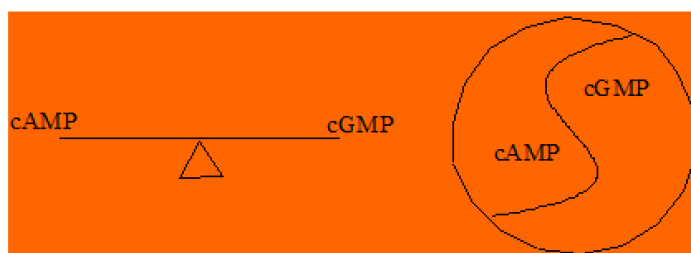
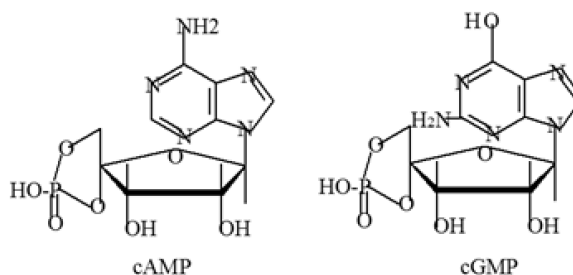
- cAMP介导的内源性调节物质以儿茶酚胺为主，还包括胰高血糖素、加压素、甲状旁腺素、降钙素、生长素、黄体生成素、生乳素、胸腺素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素、促黑色素素、4-甲基组胺以及前列腺素E等。

cAMP---  $\text{Ca}^{2+}$ 内流---产生神经传递、肌肉收缩、转录翻译等各种细胞的生理活动。

进入胞质的  $\text{Ca}^{2+}$ 除对上述酶促代谢和细胞各种功能活动均有触发作用外，还能激活胞膜上及胞质内存在的磷酸二酯酶，使 cAMP 开环分解成 5-AMP 失活，而  $\text{Ca}^{2+}$ 也随即被膜上存在的  $\text{Ca}^{2+}$ 泵排出胞质，完成一次信息传递的生理活动。

cGMP 介导的内源性调节物质以乙酰胆碱为代表，包括胰岛素、前列腺素 F20、2-甲基组胺、5-羟色胺以及缩宫素等。cGMP 在细胞内侧除产生与 cAMP 相拮抗的作用外，还促进磷酸二酯酶对 cAMP 的破坏灭活，因而导致与上述第一类内源性调节物相反的生理功能活动。

胞内信使 cAMP 和 cGMP 是一对非常重要的生理调节物质，在存在上相互消长，在功能上相互拮抗，共同平衡调节机体细胞内各种功能活动的增高或降低。

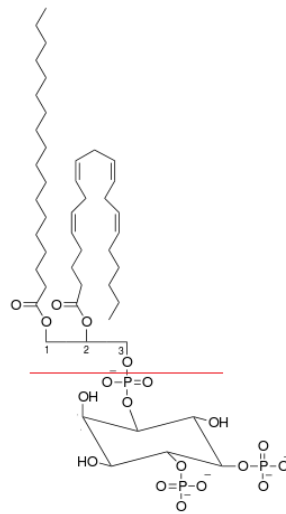


## 2. 钙离子作为胞内信使

$\text{Ca}^{2+}$ 这种简单的离子不能轻易地产生或消灭。 $\text{Ca}^{2+}$ 作为胞内信使的基础，首先是细胞质与胞内钙库（某些细胞器）或胞外  $\text{Ca}^{2+}$ 之间存在浓度梯度，这种梯度则是靠膜上的  $\text{Ca}^{2+}$ 转移系统维持。由于胞内的  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度很低，而胞外的  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度要高几个数量级，因此当一种刺激能使胞外即使少量的  $\text{Ca}^{2+}$ 进入细胞溶质时，就令细胞溶质的  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度大幅增加，继而同一些与  $\text{Ca}^{2+}$ 能够高度亲和的蛋白质或酶结合，使其激活，引起生理反应，从而起到传递胞外信号的作用。

## 3. 磷脂酰肌醇信号通路

是 G 蛋白偶联受体的信号转导通路中的一种途径。在磷脂酰肌醇信号通路中胞外信号分子与细胞表面 G 蛋白偶联型受体结合，激活质膜上的磷脂酶 C（ $\text{PLC-}\beta$ ），使质膜上的 4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇（ $\text{PIP}_2$ ）水解成 1, 4, 5-三磷酸肌醇（ $\text{IP}_3$ ）和二酰基甘油（ $\text{DG}$ ）两个第二信使，胞外信号转换为胞内信号——“双信使系统”。



$\text{IP}_3$  与内质网上的  $\text{IP}_3$  配体门钙通道结合，开启钙通道，使胞内的  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度升高，激活各类依赖钙离子的蛋白。

$\text{DG}$  结合于质膜上，可活化与质膜结合的蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)。PKC 以非活性形式分布于细胞溶质中，当细胞接受刺激，产生  $\text{IP}_3$ ，使  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度升高，PKC 便转位到质膜内表面，被  $\text{DG}$  活化，使蛋白质的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化，使不同的细胞产生不同的反应，如细胞分泌、肌肉收缩、细胞增殖和分化等。

## 4. 酪氨酸蛋白激酶途径

受体型 TPK-Ras-MAPK 途径：胰岛素、表皮生长因子（EGF）或血小板源生长因子（PDGF）类配体与 TPK 受体结合后，受体二聚体化和自身磷酸化。然后中介分子如 Grb2 和 Sos 与受体胞内区上已磷酸化的酪氨酸结合，进一步激活 Ras 蛋白，激活后的 Ras 蛋白再激活 Raf，Raf 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，通过磷酸化级联反应依次激活丝裂原活化蛋白激酶激酶（MAPKK）和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）。最后 MAPK 进入细胞核，通过磷酸化调节转录因子的活性，影响某些基因的转录。

JAK-STAT 途径：细胞因子受体与配体结合后，通过胞质内的 JAK（just another kinase，一类可溶性胞质酪氨酸蛋白激酶家族）磷酸化。活化的 JAK 可进而使其受体信号转导和转录激活因子（STAT）磷酸化。几种磷酸化的 STAT 与另一种 DNA 结合蛋白形成复合体，转移至核内，与细胞因子诱导基因的上游增强子区段结合，诱导基因的表达。

## 五、第三信使

在细胞核内，负责外信息传递的物质称为第三信使，又称为DNA结合蛋白。第三信使是一类可与靶基因特异序列结合的核蛋白，能调节基因的转录。

## 六、对信号转导系统的药物干预

### 1. 影响信号分子的药物

- 信号分子衍生物；
- 信号分子代谢酶抑制剂；
- 神经递质和离子转运体抑制剂

### 2. 影响信号接收系统的药物

- 离子通道开放剂或拮抗剂；
- 受体拮抗剂和激动剂

### 3. 影响细胞内信号转导系统的药物

（1）第二信使的调节，如 cAMP 和 cGMP 的结构类似物；第二信使物质代谢酶抑制剂，如茶碱等磷酸二酯酶抑制剂，可减慢 cAMP 和 cGMP 的分解，增

强它们的生理效应。

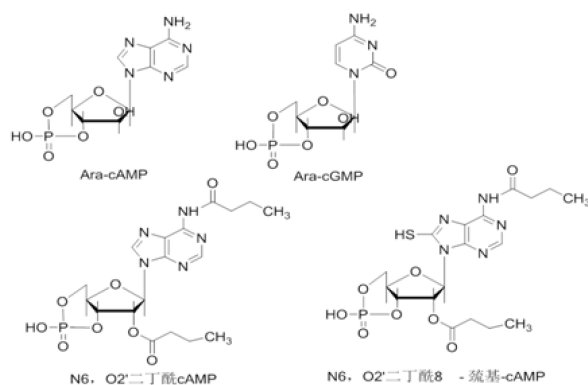
(2) 其他第二信使的调节，如钙调节剂、各种激酶的调节剂等。

(3) 第三信使的调节，较成熟的是核内受体的配体，如甾体激素、甲状腺素、维生素 D3、维 A 酸等。

## 第二节 基于调节第二信使的药物设计

### 1. cAMP和cGMP类似物的设计



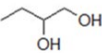
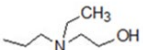



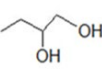

(提高代谢稳定性；增加脂溶性)

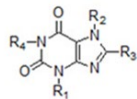


### 2. 磷酸二酯酶抑制剂的设计

磷酸二酯酶（PDEs）是一个多基因大家族，根据它们对底物的专一性、抑制剂的敏感性和钙/钙调蛋白的依赖性，可分为 11 个亚型（PDE-1~11），其中研究比较多的是 PDE-4 和 PDE-5 抑制剂。

PDE-4 主要分布于各类炎症细胞中，能专一性地水解 cAMP，促进炎症的发展。黄嘌呤类是最早发现的具有 PDE-4 抑制活性的化合物。早在 20 世纪 30 年代，茶碱就已被用于治疗哮喘，其药理作用广泛，对 PDE-4 抑制不强、选择性不高，人们对其进行结构改造合成了一系列类似物。

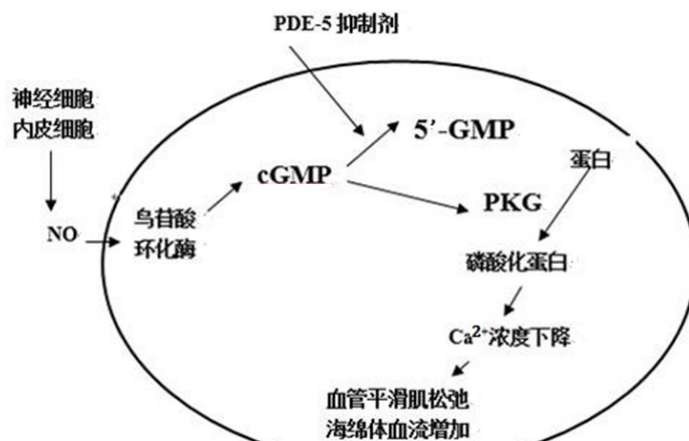
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Isbufyline	—CH <sub>3</sub>		—H	—CH <sub>3</sub>
Doxofyline	—CH <sub>3</sub>		—H	—CH <sub>3</sub>
Dyphyline	—CH <sub>3</sub>		—H	—CH <sub>3</sub>
Bamifyline	—CH <sub>3</sub>		—H	—CH <sub>3</sub>
Cipamfyline		—H	—NH <sub>2</sub>	
Verofyline			—H	—CH <sub>3</sub>
Arofyline		—H	—H	—CH <sub>3</sub>
245412	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—H	—H	—CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>



黄嘌呤类 PDE - 4 拮抗剂

PDE-5 是对 cGMP 专属性的磷酸二酯酶亚型，主要存在于支气管、阴茎血管平滑肌和血小板中，是阴茎中代谢 cGMP 的同工酶，能促使 cGMP 降解为 GMP，终止阴茎勃起的过程，同时参与细胞间的信号转导、细胞内钙水平的调节和心血管的收缩。

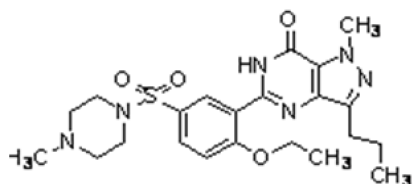
PDE-5 抑制剂选择性地阻断 cGMP 的降解过程，促使 cGMP 水平升高和持续发挥作用，平滑肌松弛，增加海绵体动脉的最大血流速度和平均血流速度，促使阴茎勃起。



PDE - 5 的作用机理

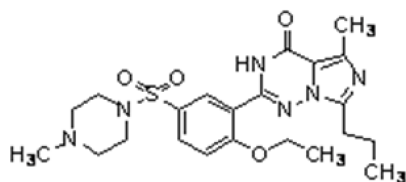
## PDE-5抑制剂

- 西地那非 (sildenafil, 万艾可) 由美国Pfizer公司开发, 于1998年上市, 成为世界上首个用于ED的PDE-5抑制剂。



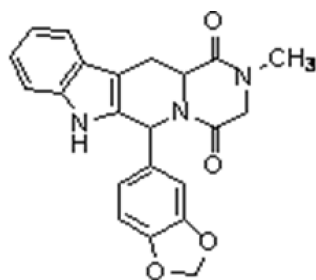
## 西地那非

- 伐地那非 (vardenafil) 是西地那非的结构类似物，其对PDE-5的选择性高，且抑制活性强 ( $IC_{50}=0.7$  nmol/L)。由德国Bayer公司开发，于2003年上市。



伐地那非

- 他达那非 (tadalafil) 对PDE-5的选择性更强, 且具有半衰期长的特点, 作用时间可达36小时。由美国Eli Lilly公司开发, 于2003年上市。

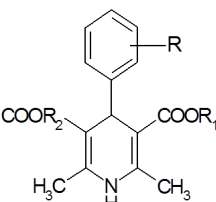


他达那非

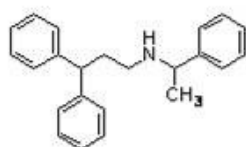


## 二、调节钙的药物设计

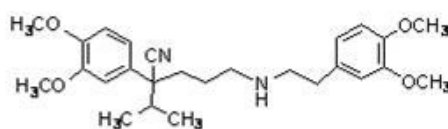
钙拮抗剂又称钙通道阻滞药（calcium channel blockers），能抑制跨膜钙内流及细胞内的钙释放，降低细胞内的游离钙浓度及其利用率，抑制ATP酶的活性，降低心肌收缩力，使平滑肌松弛，血管扩张，降低外周血管阻力。临床上钙拮抗剂主要用于治疗高血压、心绞痛、心律失常等。

二氢吡啶类（DHP） ——地平类药物	R	R1	R2	
	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(2-39)
	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(2-40)
	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(2-41)
	2-NO <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(2-42)
	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(2-43)
	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(2-44)
	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	(2-45)
	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(Ph) <sub>2</sub>	(2-46)

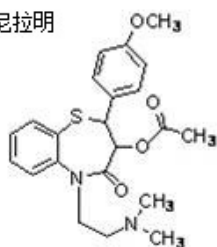
其他还有苯基烷胺类，如普尼拉明（prenylamine）、维拉帕米（verapamil）；苯并硫草类，如地尔硫草（diltiazem）；哌嗪类，如桂丙齐特（cinpropazide）等也均选择性的阻滞心肌细胞膜上 Ca<sup>2+</sup>载体，阻止 Ca<sup>2+</sup>进入胞质，减慢心率和降低心肌耗氧量，已成为一类高效低毒的冠心病防治药物。



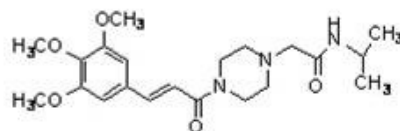
普尼拉明



维拉帕米



地尔硫草



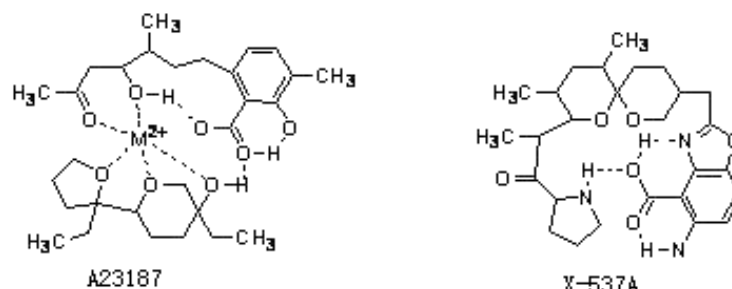
桂丙齐特

### 促进 Ca<sup>2+</sup>进入细胞质的药物

目前除发现抗菌药物 A23187 具有 Ca<sup>2+</sup>载体性质外，还设计合成了一系列离子载体多环化合物，它们均具有多氧原子排成一定空间骨架的分子，这种骨架

由于其空间大小和极性离子吸引力，选择性地将一定的阳离子包裹起来，借助于外周的非极性，可使离子透过类脂物质的细胞膜。

已经药理试验的  $\text{Ca}^{2+}$  载体如 X-537A 由于促进  $\text{Ca}^{2+}$  进入心肌细胞，可增加心排量，具有强心作用，也可用于某些金属中毒的急救。

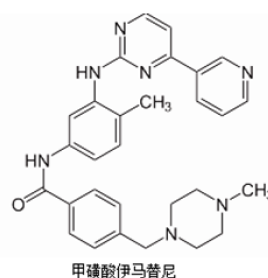


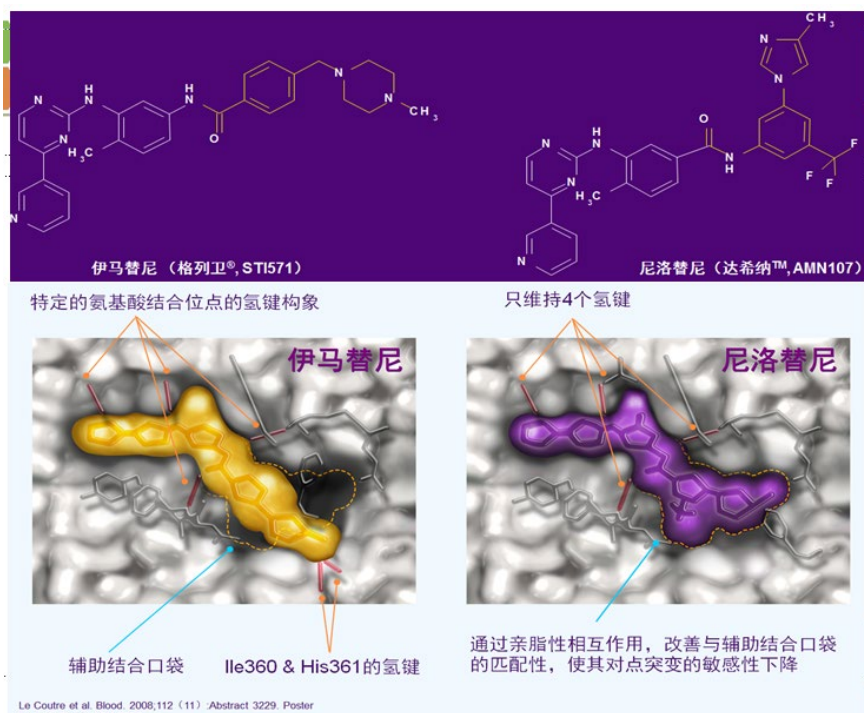
## 2. 蛋白酪氨酸激酶（PTK）抑制剂

PTK 是一组酶系，催化 ATP 的磷酸基转移到蛋白质底物酪氨酸残基的酚羟基上的反应，对调节细胞增殖起到重要作用。通过对 PTK 的抑制将有效地抑制细胞的增殖，对肿瘤细胞有较大特异性的化合物将很有希望成为新的抗肿瘤药物。

黄酮类：槲皮素（quercetin）和染料木素（genistein）等天然黄酮和异黄酮类化合物对 ATP 有相对较弱的非选择性竞争性，能竞争性地抑制以 ATP、GTP 为磷酸供体的酪蛋白的磷酸化，对酪氨酸蛋白激酶活性具有抑制作用。但是它们对酶的选择性差，还可以抑制蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 和磷酸化激酶等，具有较大的毒副作用。

**甲磺酸伊马替尼（STI571，格列卫）** 是一种信号传导通路的抑制剂，能有非常有效地抑制酪氨酸激酶 **Bcr-Abl** 的活性，对于治疗慢性粒细胞白血病（慢性髓性白血病）有效，被 FDA 批准上市，成为抗肿瘤药物领域的一个亮点。

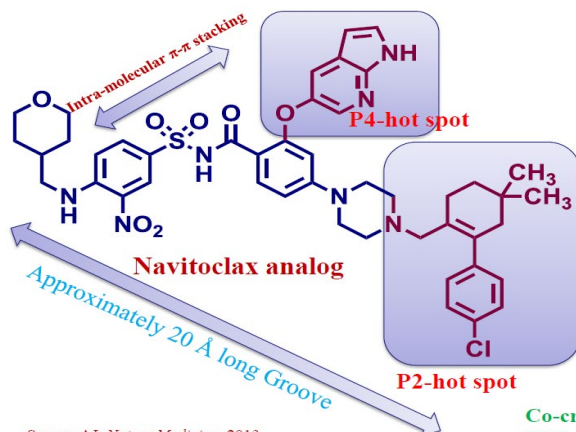




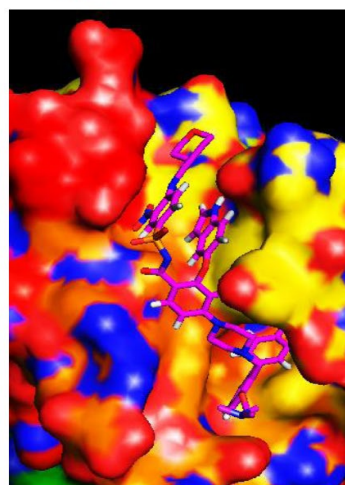
## Bcl-2 inhibitors binding to Bcl-2

BCL-2= B cell/lymphoma 2

Two hydrophobic pockets (hotspots)



Souters, AJ, *Nature Medicine*, 2013



Co-crystal of a similar structure with BCL-2  
PDB Accession Number: 4man

### 7.3.5 三单元教学方法

(课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等)

三单元的教学方法采用课堂讲授和案例分析的形式进行, 另外对净化采用讨论的方式来进行。

### 7.3.6 三单元作业安排及课后反思

三单元作业: 详读教材、预习第三章。

思考: 1. 细胞信号传导的要素有哪些?

---

2. 细胞膜受体如何联系胞内外的信号分子？

3. 分析信号分子之间的级联反应。

### 7.3.7（三单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

### 7.3.8 三教学单元的参考资料

- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
- [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019
- [3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017

## 7.4.1 四单元教学

### 第三章 基于生物活性肽的药物设计

### 7.4.2 四单元教学目标

1. 掌握类肽的基本概念、设计原理和方法。
2. 熟悉类肽在药物设计中的应用。
3. 了解某些重要内源性生物活性肽的结构和功能。

### 7.4.3 四单元教学内容（含重点、难点）

教学内容：肽类化合物的结构与功能、机体中某些重要的内源性生物活性肽、内分泌活性肽（胃肠肽、胰腺肽）、心血管系统活性肽、类肽的设计原理与方法、类肽在药物设计中的案例分析。

重点：肽类化合物的结构与功能、机体中某些重要的内源性生物活性肽、内分泌活性肽（胃肠肽、胰腺肽）。难点：类肽的设计原理与方法。

### 7.3.4 三单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

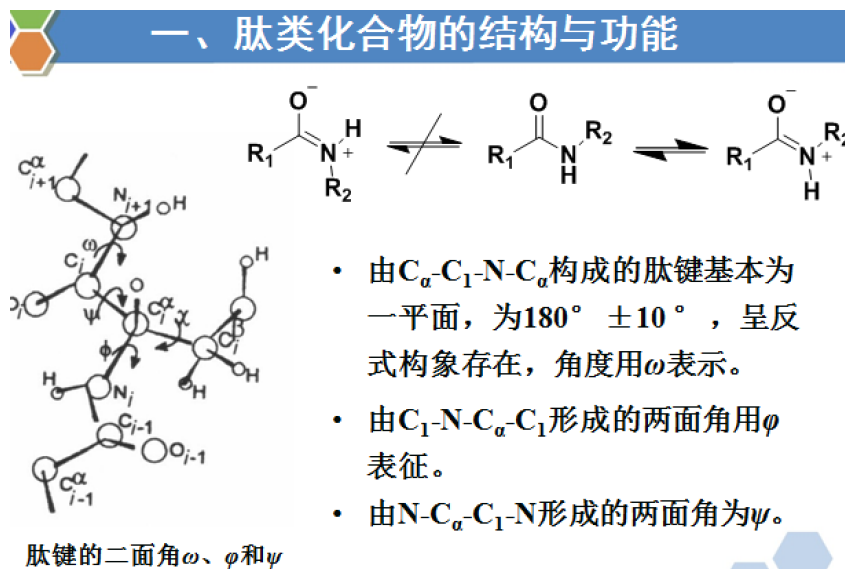
#### 第三章-基于生物活性肽的药物设计

内源性生物活性肽是生物体中存在的一类重要的生理活性物质。在生物体中能与相应的受体结合，引发特异性的生物学反应，参与一系列重要的生理调节过程。许多内源性生物活性肽已经被分离和结构鉴定。

药物化学家应用它们作为药物发现的先导物，经过结构修饰和改造，得到了

许多生物活性肽的结构类似物，被称之为类肽（peptidomimetics）、肽模拟物、肽拟似物或拟肽，可用于各种疾病的预防和治疗。类肽的设计与合成已成为新药发现的重要途径之一。

## 第一节 肽类化合物的结构与功能



### （一）神经肽

#### 1. P 物质（substance P, SP）

兴奋平滑肌和舒张血管而降低血压，拮抗吗啡和内啡肽的作用。



#### 2. 神经激肽

神经激肽 A 和 B（neurokinin A 和 B），显示像 P 物质一样的降血压作用。

#### 3. 神经紧张素

神经紧张素（neurotensin, NT）于 1973 年从牛小肠中分离得到，除典型的血浆激肽效应（降低血压、对肠和子宫的收缩作用）外，还能在不影响生长激素释放的情况下增加黄体生成素（LH）和促卵泡成熟激素（FSH）的分泌。

#### 4. 内啡肽和脑啡肽

脑啡肽在痛觉传递中作为脊髓中疼痛抑制神经的递质起作用。由于多肽本身的性质，脑啡肽和内啡肽难以用于治疗，并且将其镇痛作用从成瘾性和依赖性中分离出来的愿望也尚未实现。

---

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met(Met-enkephalin) 3-5  
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu(Leu-enkephalin) 3-6  
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr 3-7  
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-  
Leu-Asn-Ala-Ile-Ile-Leu-Asn-Ala-Tyr-Leu-Gly-Glu 3-8  
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu 3-9  
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-  
Leu-Asn-Ala-Ile-Ile-Leu-Asn-Ala-Tyr 3-10

## (二) 下丘脑产生的释放激素和释放抑制激素

### 1. 促甲状腺素释放激素

thyrotropin-releasing hormone (TRH) 是一个三肽, TRH 调节促甲状腺素和催乳素的合成和释放, 促进血浆中的游离碘向甲状腺组织的摄入, 并用于治疗 and 诊断甲状腺疾病。

### 2. 促黄体激素释放激素或促性腺激素释放激素

lutetizing hormone-releasing hormone (LHRH)

也称为促性腺激素释放激素, 具有黄体激素释放和促卵泡成熟激素释放活性。

### 3. 促肾上腺皮质激素

adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

产生于腺垂体, 刺激肾上腺皮质细胞分泌和产生甾体激素如皮质醇和醛固酮等。通过反馈机制, 皮质激素抑制 ACTH 的垂体分泌。

### 4. 缩宫素 (oxytocin) 和后叶加压素 (vasopressin)

后叶加压素通过增加肾渗透性引起水的再吸收, 如果后叶加压素水平太低, 水的再吸收就不再有保障, 甚至引起尿崩症。后叶加压素的最重要的治疗作用是在尿崩症中的抗利尿作用。后叶加压素还可以增高血压和肠蠕动。

缩宫素用于产科的引产, 例如在生育中保持子宫收缩和催乳。

## (三) 内分泌活性肽 (胃肠肽、胰腺肽)

### 1. 胰泌素和胰高血糖素。

### 2. 促胃液素和缩胆囊素-促胰酶素。

### 3. 胰岛素 (insulin)

为一环状五十一肽。胰岛素对任何器官都没有专属性, 但在肝、肌肉和脂肪

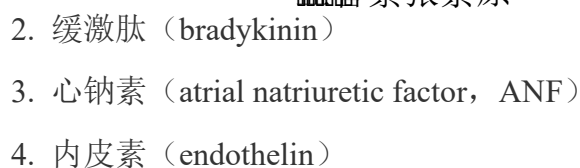
The diagram illustrates the primary structure of insulin, showing the A and B chains connected by disulfide bonds. The A chain is 21 residues long, and the B chain is 30 residues long. The diagram includes the amino acid sequence for each chain and the positions of the three inter-chain disulfide bonds and one intra-chain disulfide bond in the A chain.

**A Chain (21 residues):** Cys-Gln-Glu-Val-Ile-Gly (1-6), Cys-Ala-Ser-Val-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys (7-21).  
**B Chain (30 residues):** Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr (1-10), Leu-Val-Cys (11-13), Ala-Lys-Pro-Thr-Tyr-Phe-Phe-Gly-Arg-Glu-Gly (14-24), His-Gln-Asn-Val-Phe (25-29).

Disulfide bonds are indicated by lines connecting the Cys residues: Cys6-A1, Cys7-B19, Cys11-B6, and Cys13-B19.

### 1. 肾素-血管紧张素系统的活性肽

因此，通过抑制 ACE，阻止血管紧张素 I 向血管紧张素 II 转化，即可抑制血压升高，由此 ACE 抑制剂应运而生。经过肾素 - 血管紧张素系统降血压的另一途径是通过抑制肾素，阻断血管紧张素原转化为血管紧张素 I 。



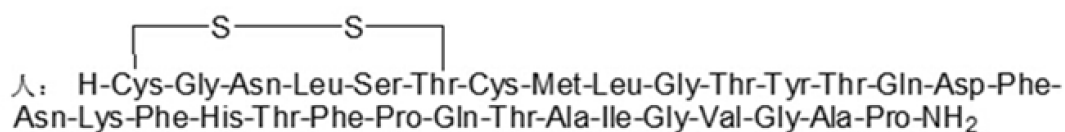
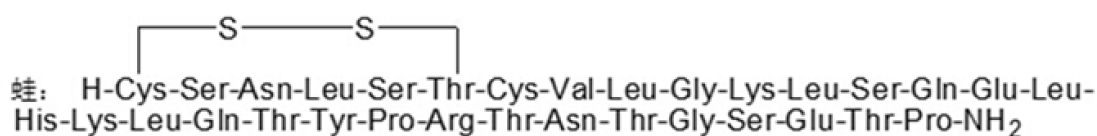
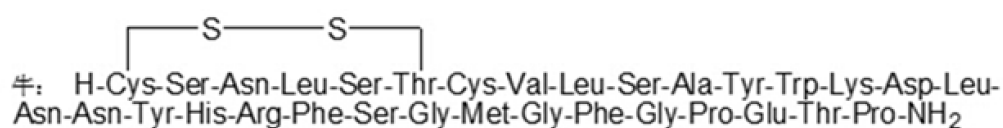
2. 缓激肽 (bradykinin)
3. 心钠素 (atrial natriuretic factor, ANF)
4. 内皮素 (endothelin)



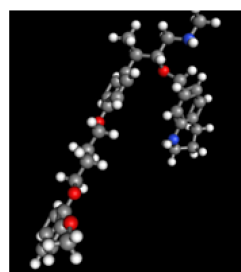
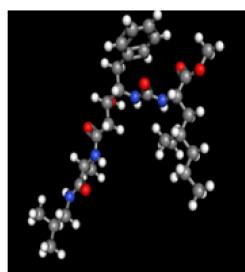
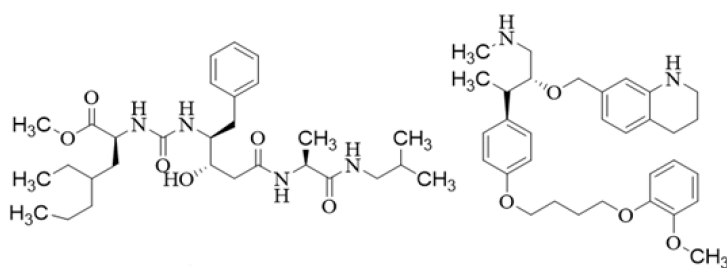
## 5. 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptides)

### (五) 降钙素

降钙素 (calcitonin) 产生于甲状腺特异细胞, 从牛、蛙和人等不同来源的降钙素为C端含有相同的 Cys - Ser - Asn - Leu - Ser - Thr - Cys 残基由二硫桥键形成的环状三十二肽。降钙素通过刺激骨形成细胞引起磷酸钙在骨架上沉降, 由此降低骨钙向血液中释放, 降低血钙和磷酸盐水平。一些天然和人工合成的降钙素临床用于治疗骨质疏松症。



## 第二节 类肽的设计原理与方法



### 1. 脑啡肽类似物

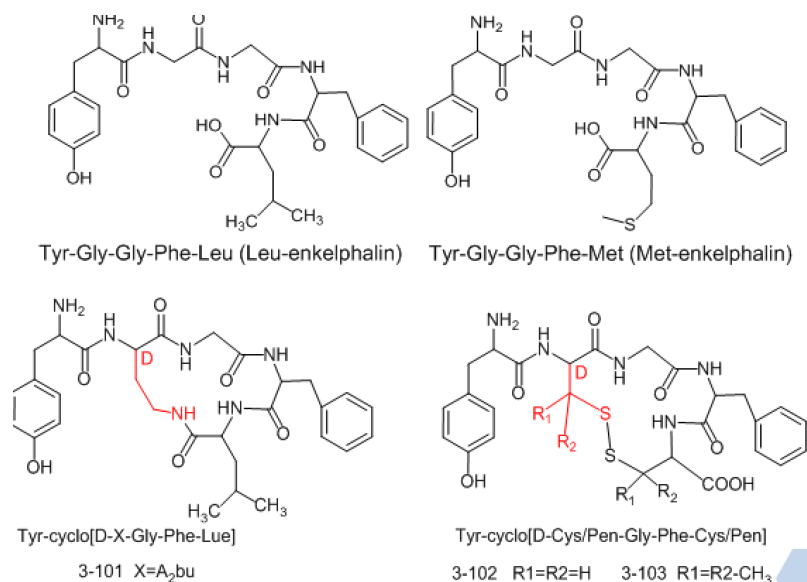
X 射线晶体研究表明, 脑啡肽有两种不同的构象, 一种是在 Tyr1 与 Phe4 之间形成两个反平行的氢键, 呈一种  $\beta$ -折叠 U 形构象; 另一种为完全伸展的构



象。

基于多肽配基可能与不同的受体亚型以不同的构象而相互作用的假设,为提高对受体的选择性,人们对其进行了环化修饰,以得到整体构象限制的类肽。

由于脑啡肽 Tyr1 的游离氨基是保持阿片活性所必需的,环化一般采用侧链与侧链或侧链与 C 端两种环合方式。



引入 D-氨基酸也是获得类肽常见的修饰方法之一,而且常常起关键作用。在很多情况下,D-氨基酸的引入可提高生物活性。将脑啡肽的第 2 个残基 Gly 改为 D-Ala,药效显著提高,这一置换可能有助于  $\beta$ -转角的形成并有利于与受体结合,还能抵制酶的破坏作用。

通过对多肽中的氨基酸 N-甲基化可对其进行构象限制,N-甲基酰胺键都有顺反异构,而且因为 N-甲基化造成的空间位阻也限制了二面角的旋转,减少了所允许的构象空间。

另外,N-甲基化导致了酰胺键附近的位阻增大,不仅在构象限制方面,同时在防止或减少肽键酶解、增加代谢稳定性和提高生物利用度方面都起了重要作用。

(到此课程进行 85 分钟)。

#### 7.4.5 四单元教学方法(课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等)

四单元的教学方法采用课堂讲授的形式进行。

#### 7.4.6 四单元作业安排及课后反思

---

四单元作业：详读教材、预习第四章。

思考题：举例说明类肽的设计在新药研发中的重要作用。

#### 7.4.7（四单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

#### 7.4.8 四教学单元的参考资料

- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
- [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019
- [3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017

#### 7.5.1 五单元教学

第四章 基于酶促原理的药物设计

#### 7.5.2 五单元教学目标

1. 掌握酶促反应的基本概念和酶抑制剂设计的基本原理。
2. 熟悉酶抑制剂类药物的发展现状；熟悉 NS3/4A 蛋白酶抑制剂波西匹韦的设计与发现过程。
3. 了解 HIV-1 RT、PTKs 和 NA 等药物作用靶酶的结构、功能和抑制剂。

#### 7.5.3 五单元教学内容（含重点、难点）

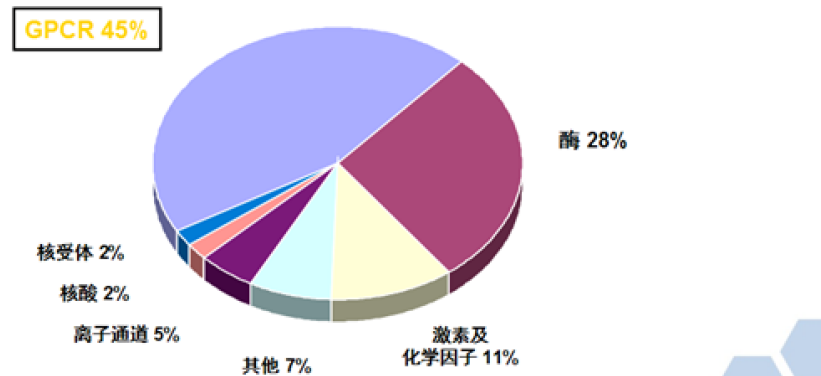
酶促反应的基础知识、酶的激活与抑制、酶抑制剂的发展与分类、基于非共价结合的酶抑制剂的合理设计、基于共价结合的酶抑制剂的合理设计、HIV 逆转录酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、案例分析：波西匹韦的发现、上市药物波西匹韦的确定。

重点：基于非共价结合的酶抑制剂的合理设计、基于共价结合的酶抑制剂的合理设计、HIV 逆转录酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、案例分析：波西匹韦的发现、上市药物波西匹韦的确定。难点：基于非共价结合的酶抑制剂的合理设计、基于共价结合的酶抑制剂的合理设计。

#### 7.5.4 五单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

---

在目前已知的500多种药物作用靶标中，酶是最重要的一类，约占45%。未来将有5000~7000种功能蛋白将会成为药物设计与研究的实用性靶标，其中约3500种是酶靶。



### （一）酶的激活作用

#### 1. 酶原的激活

这种无活性的酶的前体称为酶原，酶原向酶转化的过程称为酶原的激活。酶原的激活实际上是酶的活性中心形成或暴露的过程。

#### 2. 酶的变构激活

体内一些代谢物可以与某些酶分子活性位点以外的某部位可逆结合，使酶发生变构并改变其催化活性，称为变构效应。

#### 3. 酶的共价修饰激活

酶结构上的一些基团可与某种化学基团发生可逆的共价结合，从而改变酶的活性，这一过程称为酶的共价修饰或化学修饰。

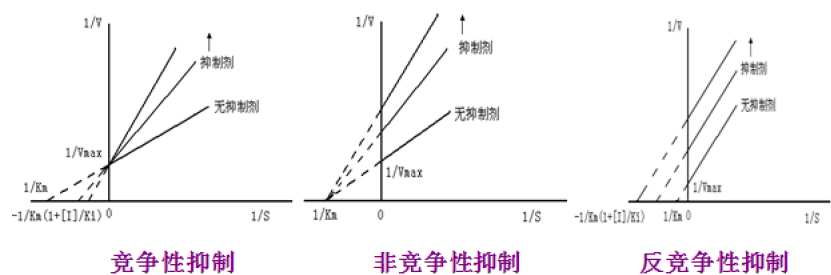
### （二）酶的抑制作用

#### 1. 不可逆性抑制作用

不可逆性抑制剂通常以共价键与酶活性位点上的必需基团结合，使之失活。

#### 2. 可逆性抑制作用

可逆性抑制剂通常以非共价键与酶和（或） $E \cdot S$  可逆性结合，使之活性降低或消失。



- 竞争性抑制作用使酶的表现 $K_M$ 值增大
- 非竞争性抑制作用不改变酶的表现 $K_M$ 值
- 反竞争性抑制作用降低反应的表现 $K_M$ 值

## 可逆性抑制剂的种类

酶抑制剂类型	达到抑制作用所需的I/E比值	达到平衡的反应速率
快速可逆	$I \gg E$	快
紧密结合	$I \approx E$	快
缓慢结合	$I \gg E$	慢
缓慢-紧密结合	$I \sim E$	慢

## 酶抑制剂类药物及其靶酶

代表性药物或药物类型	靶酶	临床用途
青霉素，头孢菌素类	肽聚糖转肽酶	抗菌
喹诺酮类抗菌药物	细菌DNA旋转酶	抗菌
甲氧苄啶，氨甲蝶呤	二氢叶酸还原酶	抗菌、抗癌
克霉唑，酮康唑	羊毛甾醇14 $\alpha$ -脱甲基酶	抗真菌
阿昔洛韦，阿糖腺苷	病毒DNA聚合酶	抗病毒
齐多夫定	HIV逆转录酶	抗病毒
沙奎那韦	HIV蛋白酶	抗病毒
扎那米韦，奥司米韦	流感病毒神经氨酸酶	抗病毒

酶抑制剂类药物及其靶酶

代表性药物或药物类型	靶酶	临床用途
非那司提	甾体5 $\alpha$ -还原酶	良性前列腺增生
氨鲁米特，法偈唑	芳香酶	雌激素介导的乳腺癌
5-氟尿嘧啶	胸苷酸合成酶	结肠直肠癌
依托泊甙	拓扑异构酶II	小细胞肺癌、淋巴瘤
喷司他丁	腺苷酸脱氨酶	白血病
氨己烯酸	GABA转氨酶	癫痫
反苯环丙胺，苯乙肼	单胺氧化酶	抗抑郁
卡托普利，依那普利	血管紧张素转化酶	抗高血压

酶抑制剂类药物及其靶酶

代表性药物或药物类型	靶酶	临床用途
强心苷	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -ATP酶	心律失常
非布索坦，别嘌醇	黄嘌呤氧化酶	痛风
埃索美拉唑，奥美拉唑	H <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -ATP酶	溃疡
瑞舒伐他汀，辛伐他汀	HMG-CoA还原酶	高血脂
阿司匹林，萘普生，布洛芬	前列腺素合成酶， 环氧化酶	抗炎
艾瑞昔布，塞来西布	环氧化酶II	关节炎
新斯的明	乙酰胆碱酯酶	青光眼

一、HIV 逆转录酶抑制剂

获得性免疫缺陷综合征（acquired immune deficiency syndrome, AIDS）

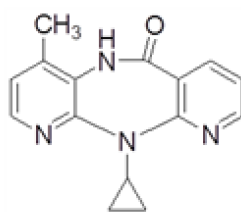
人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)分为 HIV-1 和 HIV-2 两种亚型



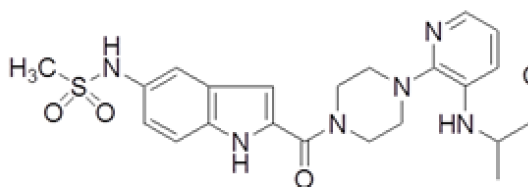
HIV-1逆转录酶与DNA双螺旋复合物结构示意图

### (三) HIV逆转录酶抑制剂及其作用机制

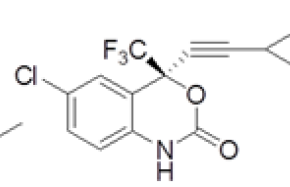
#### 非核苷类逆转录酶抑制剂



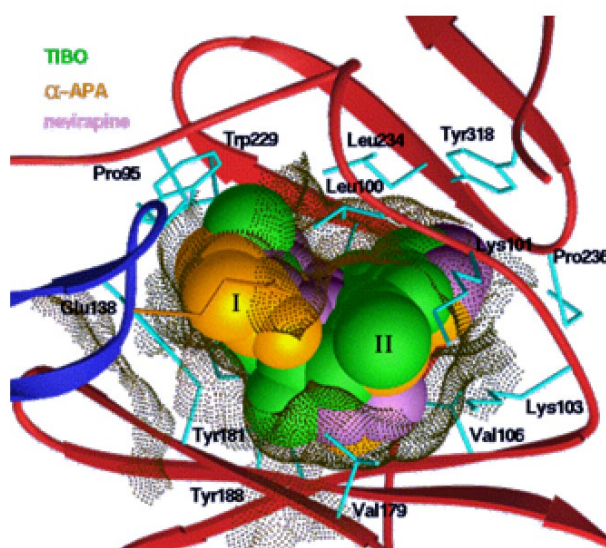
奈韦拉平



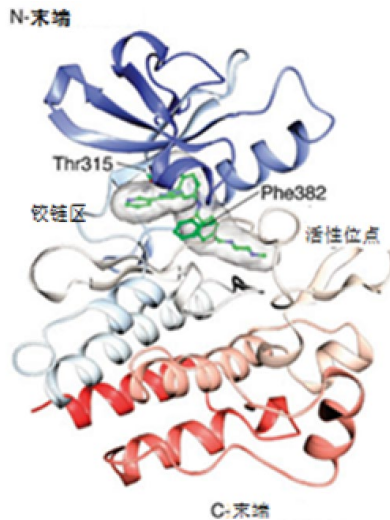
地拉韦啉



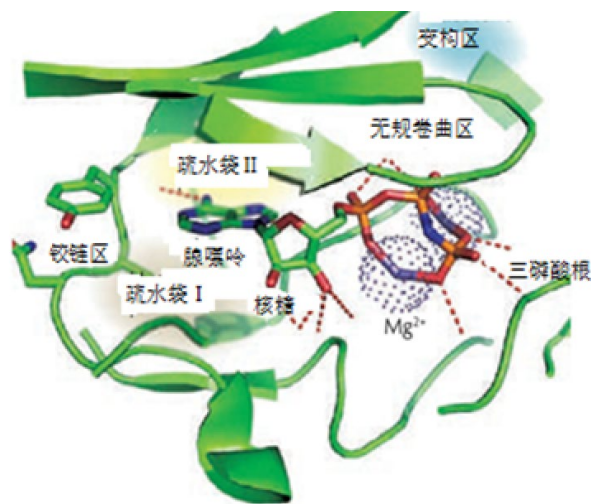
依法韦仑



奈韦拉平等3种NNRTIs与HIV-IRT复合物的晶体结构



**ABL激酶与伊马替尼的共结晶结构**



**ATP与激酶催化区域的结合模式**

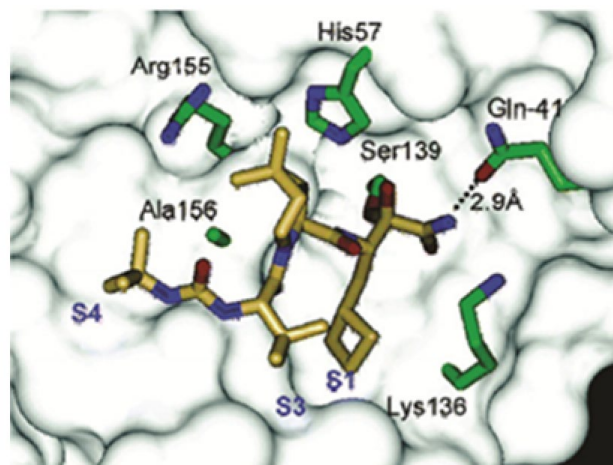
设计小分子 ATP 或底物类似物,通过与 ATP 或底物竞争性结合胞内激酶催化区域,阻断分子内酪氨酸的自身磷酸化,阻断酪氨酸激酶活化,阻止下游信号转导,从而抑制细胞周期进程、加速细胞凋亡、抑制血管生成、抑制浸润和转移。

靶向 EGFR、VEGFR 和 ALK 等 3 种受体型 PTKs 的 14 个抑制剂中,包括以 EGFR 为靶点或主要靶点的吉非替尼 (gefitinib)、埃罗替尼 (erlotinib)、拉帕替尼 (lapatinib) 和阿法替尼 (afatinib);以索拉菲尼 (sorafenib) 和舒尼替尼 (sunitinib) 为代表的 VEGFR 抑制剂;靶向间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 的克唑替尼 (crizotinib) 和色瑞替尼 (ceritinib)。

以 BCR-ABL 和 Bruton 酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 2 种非受体型 PTKs 为靶点的小分子抑制剂已成功上市 6 种药物,靶向 BCR-ABL 的代表



性药物为伊马替尼和达沙替尼 (dasatinib)，是治疗慢性粒细胞白血病的有效药物；而依鲁替尼 (ibrutinib) 是唯一的 BTK 抑制剂，用于治疗套细胞淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病。



波西匹韦与NS3/4A复合物单晶X射线衍射图

波西匹韦与 NS3/4A 复合物的单晶 X 射线衍射图显示，两个叔丁基分别与 S4 和 S3 疏水腔发生疏水相互作用，P2 的二甲基环丙并脯氨酸片段呈弯曲构象，与酶的 Ala156、His57 和 Arg155 侧链发生最大限度的疏水性交盖，环丁基占据了 S1 腔， $\alpha$ -酮基酰胺的羰基与 Ser139 形成可逆的共价结合，整个化合物骨架与酶发生多处的氢键结合。

(到此课程进行 85 分钟)。

#### 7.5.5 五单元教学方法（课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等）

五单元的教学方法采用课堂讲授、案例分析的形式进行。

#### 7.5.6 五单元作业安排及课后反思

五单元作业：详读教材、预习第五章。

思考题：简述 HIV-1 逆转录酶抑制剂的作用机制。

#### 7.5.7（五单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

#### 7.5.8 五教学单元的参考资料

- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
- [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作



---

用模式[M], 科学出版社, 2019

- [3] Arun, K.Ghosh, 基于结构的药物及其他生物活性分子设计: 工具和策略[M], 科学出版社, 2017

### 7.6.1 六单元教学

#### 第五章 基于核酸原理的药物设计

### 7.6.2 六单元教学目标

1. 掌握基于核酸生物代谢合成原理的药物设计主要策略。
2. 熟悉核苷类药物的结构特点及反义核酸 与 siRNA 的主要作用机制。
3. 了解核酸的生物合成过程。

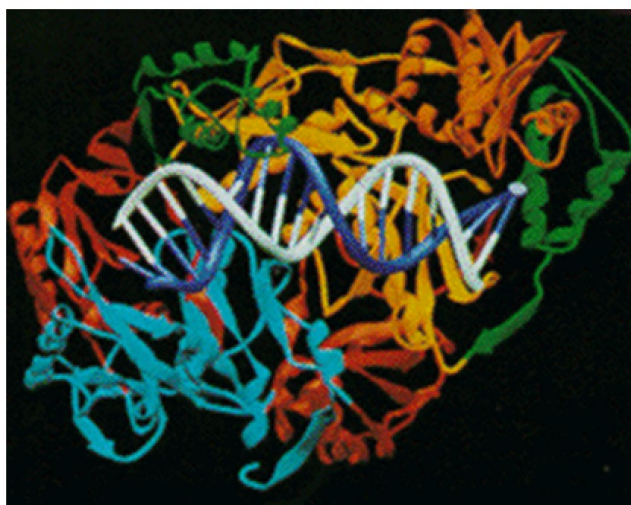
### 7.6.3 六单元教学内容（含重点、难点）

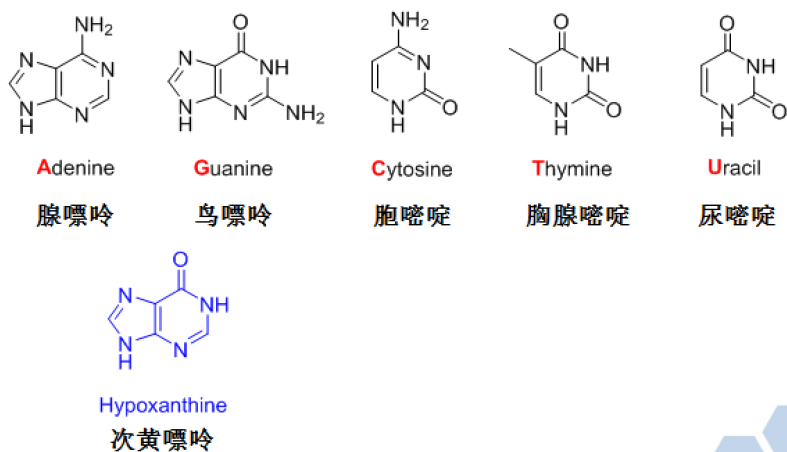
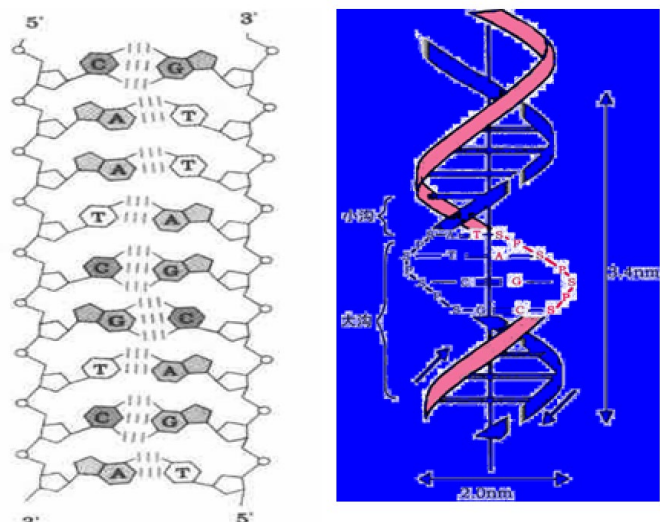
嘌呤核苷酸的合成、嘧啶核苷酸的合成、叶酸类抗代谢物、嘌呤类抗代谢物、嘧啶类抗代谢物、基于核苷糖环修饰的药物、基于核苷碱基修饰的药物、无环核苷、反义核酸与小干扰 RNA 药物的设计。

### 7.6.4 六单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

核酸是生物体内遗传信息储存与传递的一个重要载体,在生物功能的调控上也发挥着极其重要的作用,随着人们对核酸的结构与功能认识的不断深入,核酸正在发展成为一个药物设计的重要靶点。

基于核酸代谢机制; 基于核酸序列结构; 基于 DNA 双链结构; 基于 RNA 三维结构。





### 1. 从头合成途径 (de novo synthesis)

即利用磷酸核糖、氨基酸及二氧化碳等简单物质，在一系列酶的作用下合成嘌呤核苷酸。

### 2. 补救合成途径 (salvage synthesis)

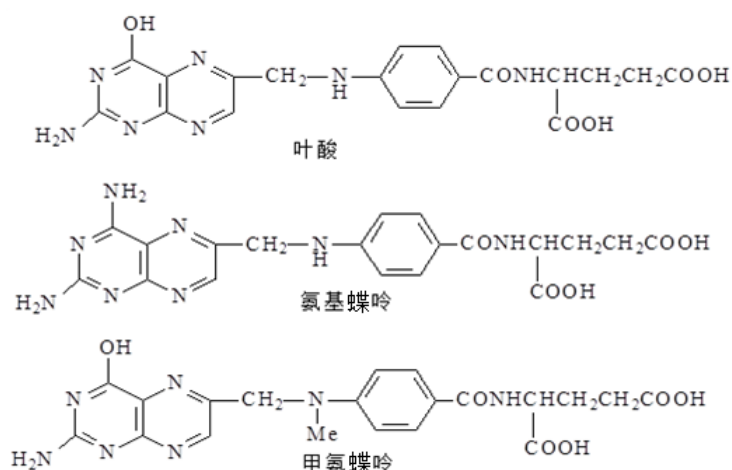
即利用体内游离的嘌呤或嘌呤核苷，在酶的作用下合成嘌呤核苷酸。

这两种合成途径在不同组织中的重要性各不相同，例如在肝组织中只进行从头合成，而在脑、脊髓等组织中则只能进行补救合成。

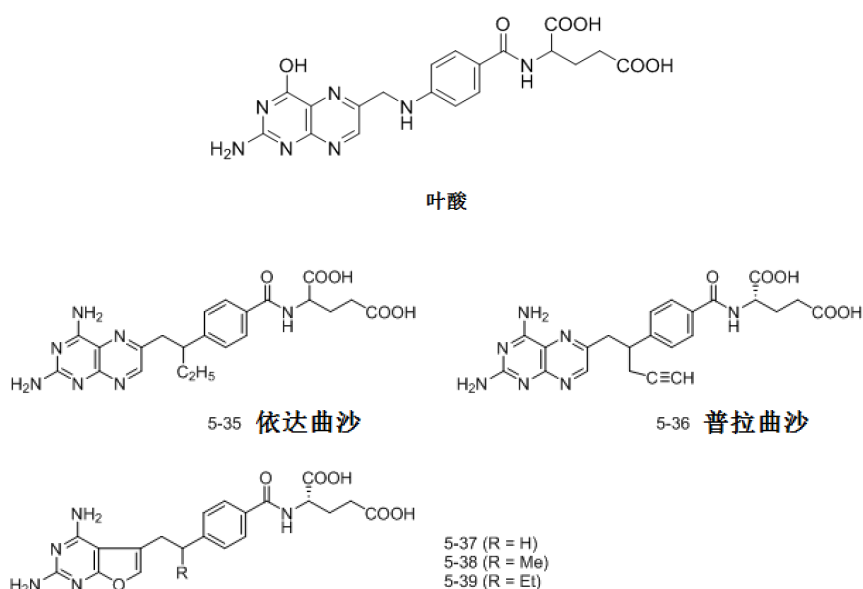
叶酸是核酸生物合成的代谢物，也是红细胞发育生长的重要因子。叶酸缺乏时，白细胞减少，因此叶酸拮抗剂可以用于缓解急性白血病。

存在于自然界中的叶酸有二氢叶酸和四氢叶酸两种形式，但在人体中只有四氢叶酸具有生理功能，二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR) 催化二氢叶酸还原为四氢叶酸。在核酸的生物合成中，四氢叶酸是一碳单元的供给体。

氨基蝶呤（AMT）和甲氨基蝶呤（MTX）是最早用于肿瘤临床治疗的二氢叶酸还原酶抑制剂，它们的化学结构与叶酸相似，通过竞争性抑制 DHFR 的活性，阻断二氢叶酸还原成为四氢叶酸，从而使细胞内的 N5, N10-亚甲基四氢叶酸减少直至耗竭，导致一碳单位的供给源中断，减少了 DNA、RNA 和蛋白质的生物合成，细胞最终死亡。但长时间使用会在体内蓄积，因此毒副作用大，并且易产生耐药性。



为提高对肿瘤作用的选择性以及克服 MTX 易产生耐药性的缺点，人们对 MTX 和 AMT 的结构进行各种形式的改造。



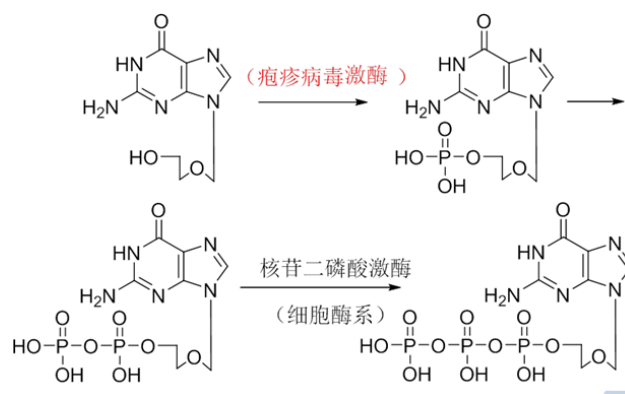
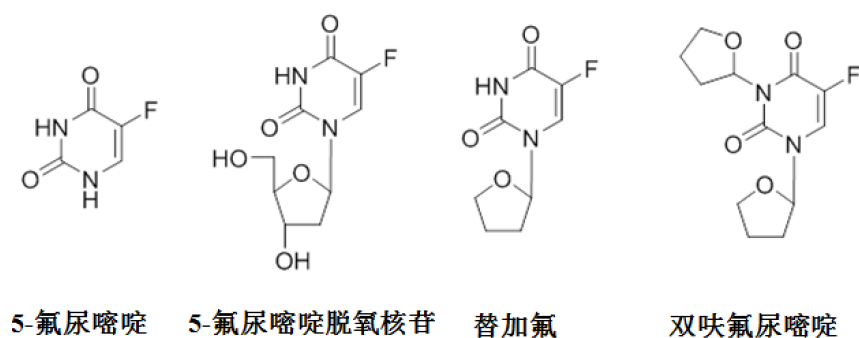
5-氟尿嘧啶是根据电子等排原子概念设计的尿嘧啶衍生物。由于氟原子的原子半径与氢原子比较接近，氟代物的体积与原化合物几乎相等，同时 C—F 键比较稳定，在代谢过程中不易分解，因此氟原子不干扰含氟药物与相应细胞受体间

的相互作用，能在分子水平代替正常代谢物。

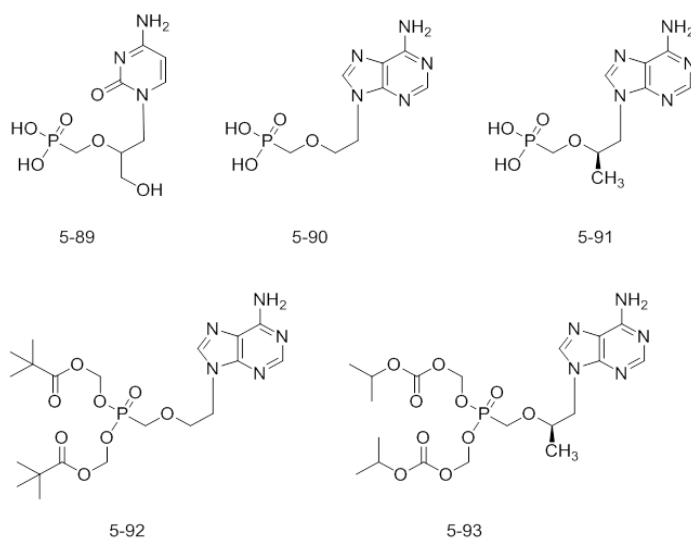
5-氟尿嘧啶脱氧核苷和 5-氟尿嘧啶一样，在体内均被转化为 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸，5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸是这些药物细胞毒作用的活性形式。

5-氟尿嘧啶是临床上广泛应用于治疗实体瘤的抗肿瘤药物，但是 5-氟尿嘧啶缺乏选择性，给骨髓、胃肠道、中枢神经系统等方面带来毒性。

替加氟（tegafur）和双呋氟尿嘧啶在体内较稳定，在体内逐渐转变为 5-氟尿嘧啶，是 5-氟尿嘧啶的前药，毒性比 5-氟尿嘧啶小 5~6 倍，化疗指数高。



无环核苷磷酸酯是在其醚链部分通过 P-C 键连有 1 个磷酸基，与 P-O 键相连的磷酸基相比，P-C 键不能被细胞内的酯酶水解。这类化合物由于不需要疱疹病毒的胸苷激酶进行一磷酸化，所以具有广谱抗病毒活性。并分别阐述其市场地位。



（到此课程进行 85 分钟）。

### 7.6.5 六单元教学方法（课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等）

六单元的教学方法采用课堂讲授和案例分析的形式进行。

### 7.6.6 六单元作业安排及课后反思

六单元作业：详读教材、预习第六章。

思考题：嘧啶类抗肿瘤药物的主要作用机制是什么？为什么说 **capecitabine** 具有靶向性？

### 7.6.7（六单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

### 7.6.8 六教学单元的参考资料

- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
- [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019
- [3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017

## 7.6.1 六单元教学

第六章 基于代谢原理的药物设计

## 7.6.2 六单元教学目标

- 
1. 掌握前药设计的基本原理及主要方法。
  2. 熟悉药物代谢研究、前药、软药在药物设计中的应用。
  3. 了解靶向前药常用的载体及其偶联方法。

#### 7.6.3 六单元教学内容（含重点、难点）

药物代谢、前药的基本概念、生物前体药物、前药设计的主要目的、前药设计的方法、前药设计原理的应用、软药的基本概念、软药的设计原理及其应用、活化软药的设计、活化代谢物软药的设计、无活性代谢物软药、前体软药、靶向前药。重点：药物代谢、生物前体药物、前药设计的方法、前药设计原理的应用、软药的基本概念、软药的设计原理及其应用、活化软药的设计、活化代谢物软药的设计、无活性代谢物软药、前体软药、靶向前药。

难点：活化软药的设计、活化代谢物软药的设计、无活性代谢物软药、前体软药、靶向前药。

#### 7.6.4 六单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

##### 第一节 药物代谢与新药设计

药物代谢（drug metabolism）是指药物在酶的作用下转变为极性分子，再通过人体系统排出体外的生物转化过程。

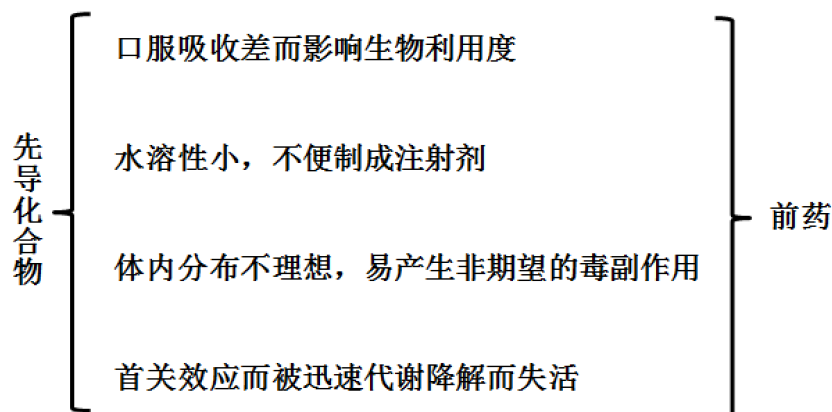
药物在肝脏的转化分为两个阶段，分别是 I 相代谢和 II 相代谢反应。

其中，I 相代谢包括各种氧化、还原和水解反应，其主要的代谢酶有细胞色素 P450（CYP450s）、还原酶系、过氧化物酶、单加氧酶和水解酶。

药物的 II 相代谢将产生的极性基团与内源性成分经共价键结合，包括醛糖酸化、硫酸化和甘氨酸化等结合反应，主要由葡萄糖醛酸转移酶、硫酸化酶等催化完成。

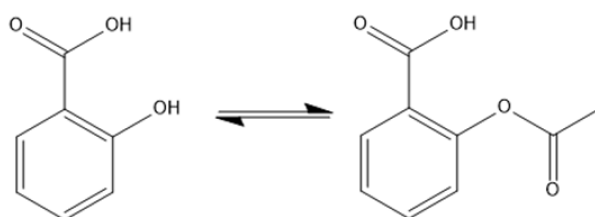
代谢稳定性一般被用来描述化合物代谢的速度和程度，是影响药动学性质的主要因素之一。

理想的候选药物不仅需要较强的活性，还必须有适宜的作用时间。



1958 年，Albert 在描述需要经过生物转化产生药理作用的化合物时，提出了前药的概念，即将本身没有生物活性，经生物转化后才显示药理作用的化合物称为前药。

早在 1788 年，德国化学家 Hoffman 把水杨酸经乙酰化制成其前药——阿司匹林，以降低对胃肠道的刺激性，后者在体内转化为水杨酸后发挥作用。

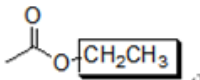
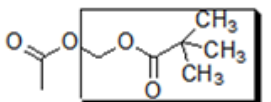
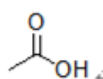
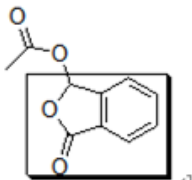
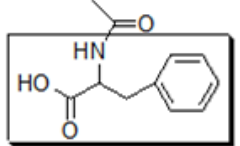
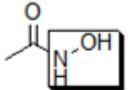
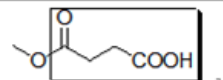
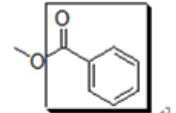
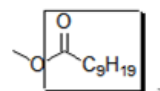
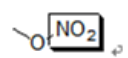
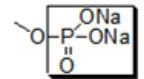
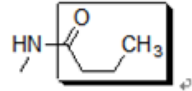
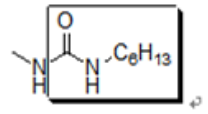

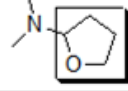


- **生物前体药物 (bioprecursor prodrug)** 是一类不含载体的前药，常作为代谢酶的底物，在体内通过不同类型的酶系统进行生物转化，形成预期的活化成分。

特点	载体前药	生物前体药物
组成	原药+载体(基团、片段或其他载体)	原药结构改变、无载体
亲脂性	变化较大	变化较小
活化反应	水解	氧化、还原或其他反应
催化作用	化学作用或酶解	只是酶催化

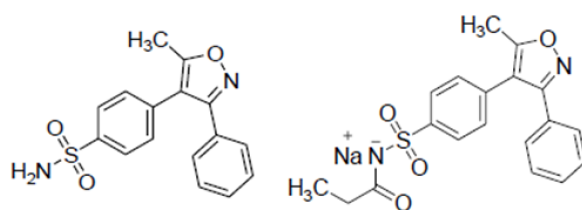
## 前药设计的方法

主要是利用原药分子结构中存在的羧基、羟基、氨基、醛基、酮基等和载体中相应的羟基、羧基、磷酸基等形成酯、酰胺、亚胺、磷酸胺、半缩醛或缩醛、缩酮等，亦有引入偶氮基、糖苷基、肽键或醚键。

原药功能基	载体键合类型	范 例
		依那普利 (enalapril, 抗高血压药)
		匹氨西林 (pivampicillin, 抗生素)
		酞氨西林 (talampicillin, 抗生素)
		阿拉普利 (alacopril, 抗高血压药)
		异丁普生 (ibuproxam, 抗炎药)
		泼尼松龙琥珀酸单酯 (prednisolone, succinate, 糖皮质激素)
		波吡洛尔 (bopindolol, 抗高血压药)
-OH		氟奋乃静癸酸酯 (fluphenazine decanoate, 抗精神失常药)
		丁四硝酯 (erythritol tetranitrate, 抗心绞痛药)
		氢化可的松磷酸钠 (hydrocortisone sodium phosphate, 糖皮质激素)
-NH2		依诺他滨 (enocitabine, 抗肿瘤药)
		卡莫氟 (carmofur, 抗肿瘤药)
		替加氟 (tegafur, 抗肿瘤药)

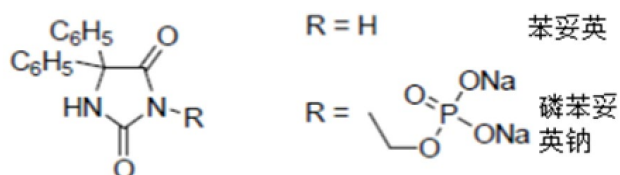


## 1. 增加水溶性，改善药物吸收或给药途径

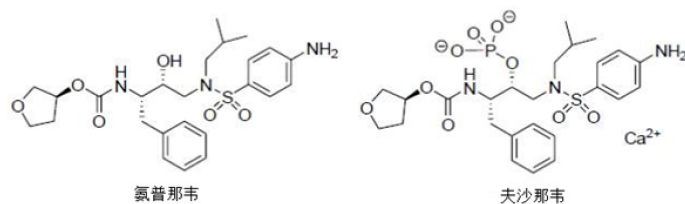


伐地考昔

帕瑞考昔钠



氨普那韦 (amprenavir) 是临床常用的HIV蛋白酶抑制剂，但其水溶性差 (0.04mg/ml)，用药剂量大 (每日2次，每次1200mg)，氨普那韦磷酸酯的钙盐夫沙那韦 (fosamprenavir) 水溶性比前者高10倍，口服生物利用度优于氨普那韦。

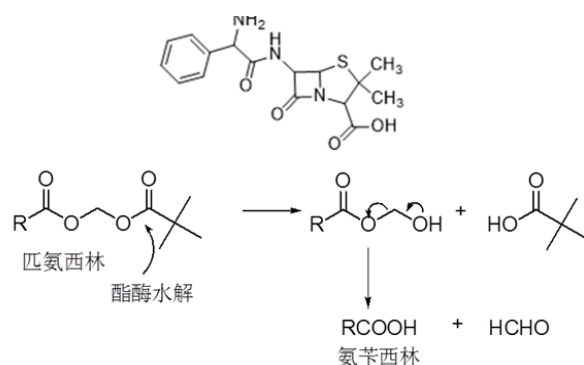


氨普那韦

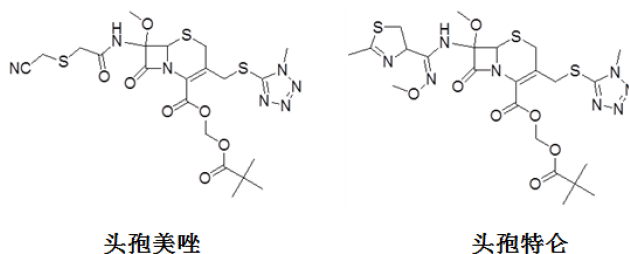
夫沙那韦

## 2. 促进药物吸收

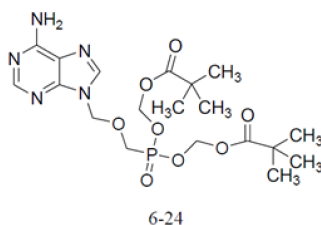
<p>喹那普利 (quinapril, 6-11)</p>	<p>莫昔普利 (moexipril, 6-13)</p>
<p>依那普利 (enalapril, 6-12)</p>	<p>雷米普利 (ramipril, 6-14)</p>



以同样的方法将头孢菌素类的羧基制成双酯前药也使生物利用度提高，如头孢美唑（cefmetazole）和头孢特仑（cefteram）制成新戊酰氧甲酯后提高了口服生物利用度。



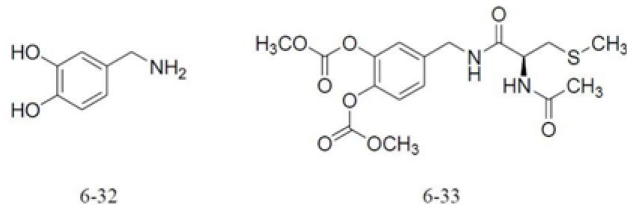
双磷酸酯化常常是含磷酸药物增强口服生物利用度的一种有效方法，如阿德福韦酯（adefovir dipivoxil, 6-24）是抗乙肝病毒感染药阿德福韦的双（三甲基乙酰氧甲基）磷酸酯前药，具良好的口服生物利用度。



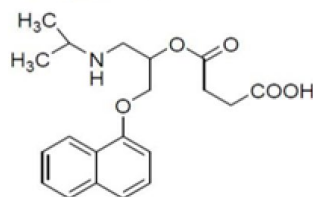
### 3. 提高稳定性，延长作用时间

可运用前药设计的方法，遮蔽或掩盖代谢易变的药效团，改变其生物转化方式，并减慢代谢降解速率，延长作用时间。将支气管扩张剂特布他林（terbutaline）分子中的酚羟基制成双 N, N-二甲基甲酸酯，得到班布特罗（bambuterol）。

多巴胺（dopamine, 6-32）兼具有  $\alpha$ 、 $\beta$  受体激动作用，是一良好的抗休克药，但只能静脉滴注给药。结构中的儿茶酚胺是易代谢基团，多巴胺的氨基、酚羟基分别经酰化可制得其前药多卡巴胺（docarpamine, 6-33），口服生物利用度高，作用时间延长。

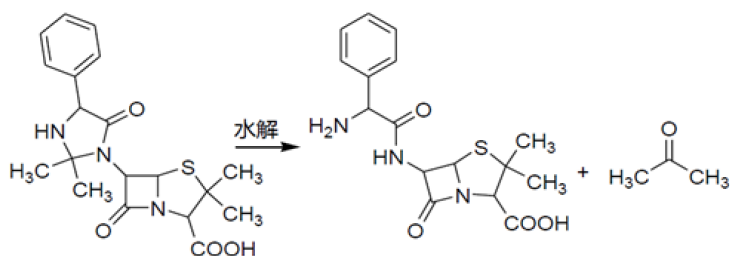


$\beta$ -受体阻断药普萘洛尔，由于首过效应口服给药生物利用度差，分子中的羟基易与葡萄糖醛酸结合而排泄，当羟基与琥珀酸反应生成前药——普萘洛尔琥珀酸单酯（propranolol semisuccinate, 6-34）血药浓度较原药可提高8倍。



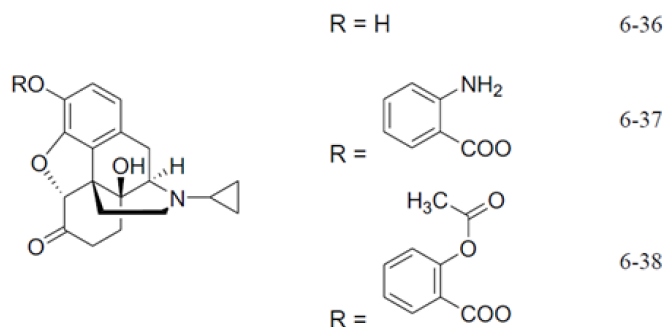
6-34

青霉素类抗生素氨苄西林不稳定的原因之一是由于侧链氨基可与 $\beta$ -内酰胺环的羰基发生分子内的相互作用而导致 $\beta$ -内酰胺环的开裂，将该氨基制成缩酮型前药——海他西林（hetacillin, 6-35），不仅可防止上述分解反应的发生，而且能提高对 $\beta$ -内酰胺酶的稳定性，在体内经水解释放出氨苄西林和丙酮。



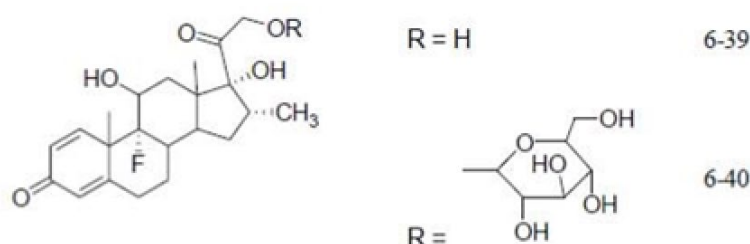
6-35

纳曲酮（naltrexone, 6-36）是阿片受体拮抗剂，用于治疗吗啡成瘾性。但口服给药首过效应严重，生物利用度差。而它的邻氨基苯甲酸酯（6-37）和乙酰水杨酸酯（6-38）的生物利用度显著提高，分别为原药的45倍和18倍。

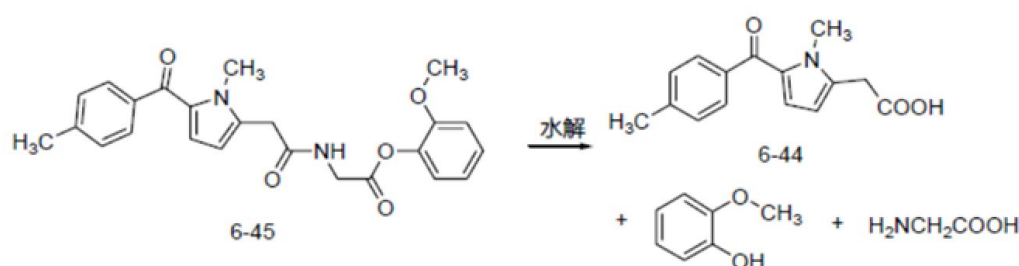


#### 4. 提高药物在作用部位的特异性

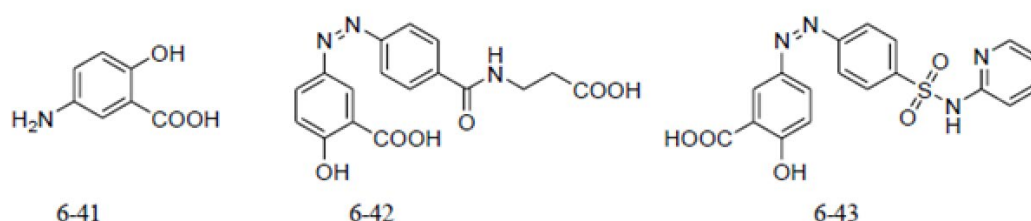
结肠和胃肠道上部的显著区别在于其菌群数量较大，结肠菌群可产生大量的酶，如糖苷酶、偶氮还原酶等酶系，能够催化还原、水解等代谢反应。据此，可设计结肠选择性释放药物系统，如抗炎药地塞米松（dexamethosone, 6-39）口服给药主要在小肠吸收，仅有约 1% 的药物到达结肠。当其 21 位羟基与葡萄糖成苷（6-40），增加了原药的水溶性而降低了在小肠吸收的能力，同时，该前药在胃和小肠具有化学及酶稳定性。在结肠内可被细菌的糖苷酶迅速水解释放出原药，呈现抗结肠炎作用。

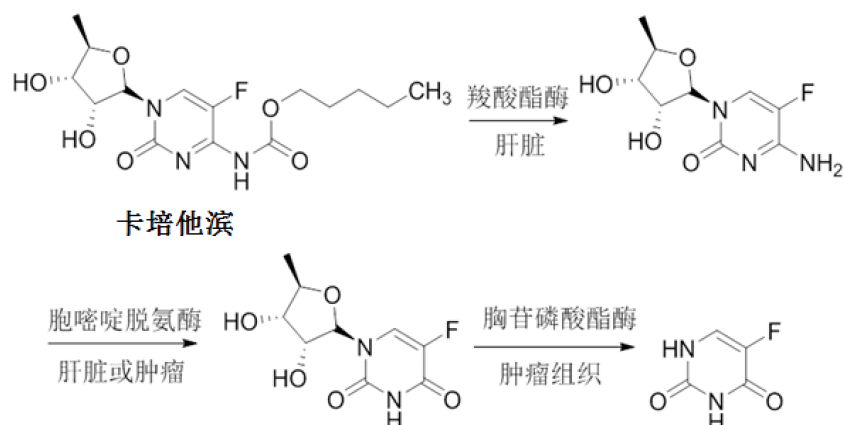


如抗炎药托美丁（tolmatin, 6-44）长期服用损害胃及小肠黏膜，而其亲脂性前药哌氨托美丁（amtolmetin gnacil, 6-45）致溃疡作用仅为托美丁的 42%，大剂量对胃黏膜无影响。其原因是哌氨托美丁在胃肠道水解释放出愈创木酚，后者能激活胃肠道氮氧化物合成酶，升高胃组织 NO 水平，从而减少胃肠道副作用。



5-氨基水杨酸（5-aminosalicylic acid, 6-41）是治疗溃疡性结肠炎的有效药物，口服给药经胃肠道时就被广泛吸收，在靶部位达不到有效浓度，利用结肠中细菌能产生偶氮还原酶的特性，设计了 5-氨基水杨酸的前药——巴柳氮（balsalazide, 6-42）和柳氮磺酸吡啶（sulfasalazine, 6-43）口服后在胃及小肠不被吸收，在结肠微生物偶氮还原酶的作用下，偶氮键还原水解而释放出原药，在结肠炎症部位直接发挥局部抗炎作用。

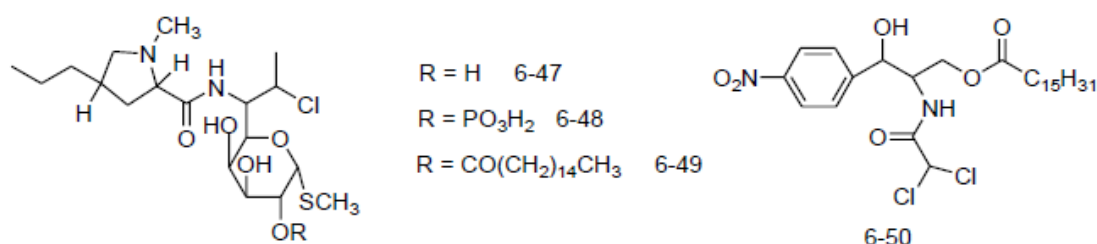




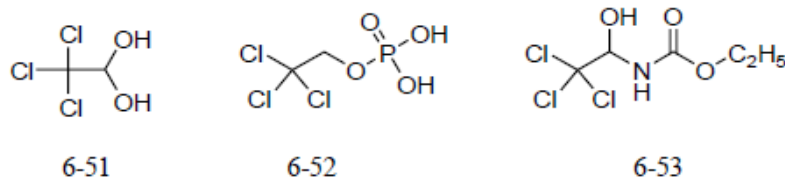
## 5. 掩蔽药物的不适气味，提高患者的依从性

注射的疼痛和药物的苦味和不良气味常常影响患者特别是儿童用药。例如抗生素克林霉素 (clindamycin, 6-47) 注射会引起疼痛，口服味苦，而其前药克林霉素磷酸酯 (clindamycin phosphate, 6-48) 因注射无疼痛感而被广泛接受；克林霉素棕榈酸酯 (clindamycin palmitate, 6-49) 的水溶性极小，与口腔内味觉感受器无反应，故无苦味，也没有抗菌活性。经肠黏膜及血中的酯酶水解，可释放出有抗菌活性的原药。

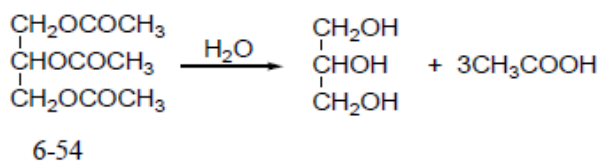
氯霉素 (chloramphenicol, 6-50) 棕榈酸酯也是无苦味的前药。



水合氯醛 (chloral hydrate, 6-51) 为三氯乙醛的水合物，是一种较安全的催眠、抗惊厥药，至今仍为许多国家药典收载的法定药品。口服给药能迅速吸收，大部分在肝脏和其他组织内很快被还原为具有活性的三氯乙醇，水合氯醛的药理作用是它本身及代谢产物三氯乙醇所致。但水合氯醛有不愉快的臭味，且有胃肠道刺激作用可导致恶心和呕吐，因此，常被做成三氯乙醇的酯、缩醛等前药，如三氯乙醇磷酸酯 (triclofos, 6-52)，氨基甲酸乙酯水合氯醛加成物 (carbochloral, 6-53) 等。



三醋汀 (triacetin, 6-54) 是乙酸的前药, 乙酸有较强的抗真菌作用, 但对皮肤有刺激和腐蚀性。醋酸甘油可被人体皮肤和真菌中的酯酶水解, 缓慢释放出乙酸。所以, 甘油可视作乙酸的载体。



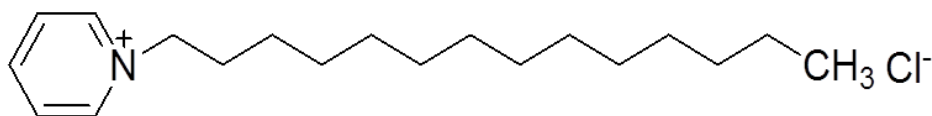
### 第三节 软药

人们试图设计一类不受任何酶攻击的“硬药”(hard drug), 以避免有害代谢物的产生。然而所谓的“硬药”很难存在。根据药物代谢机制, 设想使所设计的药物在完成治疗作用后, 可按预先规定的代谢途径和可以控制的代谢速率, 只经一步转化就失去活性, 代谢产物无毒或几乎没有毒性, 迅速排出体外, 从而使药物所期望的活性和毒性分开, 这就是“软药”(soft drug)。

软类似物的设计一般遵循以下原则:

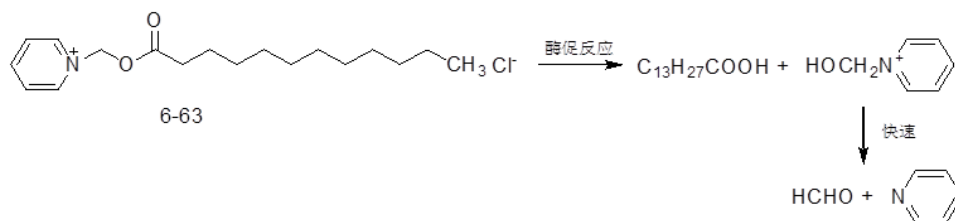
1. 整个分子是先导物的生物电子等排体, 结构极其类似。
2. 易代谢的部分处于分子的非关键部位, 对药物的转运、亲和力及活性的影响很小, 或几乎无影响。
3. 易代谢的部分能被酶水解, 但分子骨架是稳定的, 易代谢部分的代谢是药物失活的主要或唯一途径。
4. 通过易代谢部分附近的立体和电性因素, 控制可预测的代谢速率。
5. 代谢过程不产生高度反应活性的中间体, 代谢产物无毒、低毒或没有明显的生物活性。

西吡氯铵 (cetylpyridinium chloride) 有很强的杀菌作用, 但它们对人和动物的毒性较大, 而且由于化学结构很稳定, 易造成对环境污染而限制了它们的应用。相应的软药季铵盐 N-吡啶 甲醇十二碳酰酯, 两者的分子总长度基本相等, 物理性质近似, 都有良好的杀菌活性, 但后者易受胆碱酯酶催化水解, 断裂成无活性的碎片, 在人血浆中的半衰期为 8~10 分钟, 毒性低约 40 倍。



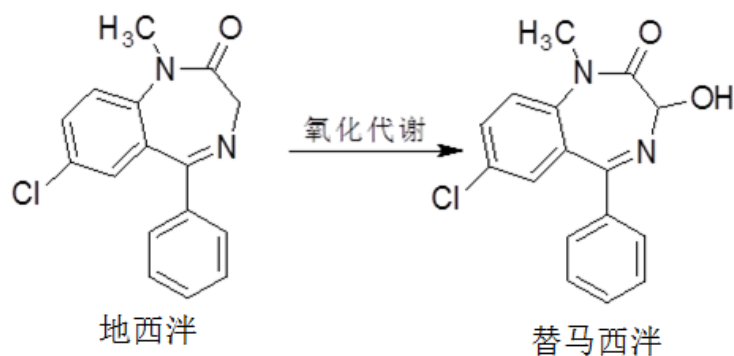
西吡氯铵



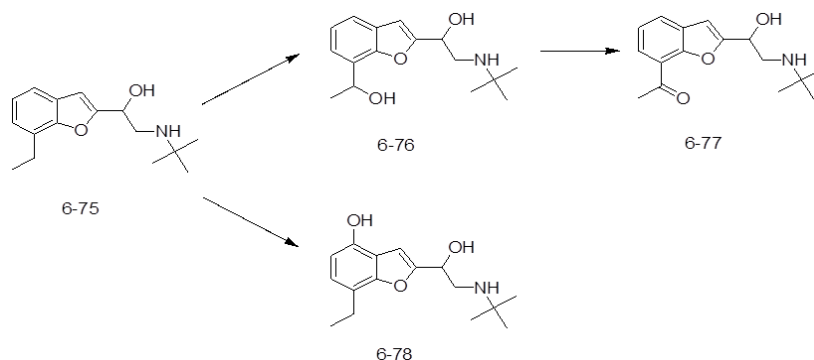


活化软化合物的设计是以已知的无毒、无活性的化合物为先导化合物，在分子中引入必要的活性基团赋予化合物以药理活性，在其发挥药理作用的过程中，活化基团离去，恢复到无毒的化合物或进一步分解成无毒产物。

药物的氧化代谢是药物代谢的重要途径之一，在某些药物的氧化过程中可产生活性类似于原药的代谢中间体和具有生物活性的结构类似物。如镇静催眠药地西泮（diazepam）经氧化代谢生成替马西泮（tamazepam），其镇静催眠作用与原药相似，副作用较小。



根据药物代谢的一般原理和规律以及对软药设计的要求，活性代谢物本身应有药理活性，而且有比较高的氧化态结构，更接近最终代谢阶段，因而在呈现药效后，只经过简单一步的体内反应，就会变成低活性或无活性的代谢产物，这样的软药在药代、药效和毒理等方面有容易控制的特点。因此以下代谢产物中，（6-78）可作为软药。



（到此课程进行 85 分钟）。



---

### 7.7.5 七单元教学方法（课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等）

七单元的教学方法采用课堂讲授和案例分析的形式进行。

### 7.7.6 七单元作业安排及课后反思

七单元作业：详读教材、预习第七章。

思考题：举例说明前药设计在新药研发中的重要作用。

### 7.7.7（七单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

### 7.7.8 七教学单元的参考资料

- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
- [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019
- [3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017

## 7.8.1 八单元教学

第七章 基于生物电子等排原理的药物设计

### 7.8.2 八单元教学目标

1. 掌握电子等排体、生物电子等排体、me too 药物的概念及生物电子等排体的分类。
2. 理解经典的和非经典的生物电子等排体在药物设计中的应用及其实例；理解 me too 药物的设计策略；理解近年来上市的几大类 me too 药物。
3. 了解电子等排体、生物电子等排体及 me too 药物的发展史。

### 7.8.3 八单元教学内容（含重点、难点）

电子等排体、生物电子等排体、me too 药物的概念及生物电子等排体的分类。

经典的和非经典的生物电子等排体在药物设计中的应用及其实例； me too 药物的设计策略；近年来上市的几大类 me too 药物。

### 7.8.4 八单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

---

在新药的研究与开发过程中，一旦通过基因组学和药理学方法发现和证实了一个有意义的靶标后，识别和发现先导化合物可以看作是新药开发的第一步。

但是往往由于先导化合物存在活性不高、化学结构不稳定、毒性较大、选择性不好、药代动力学性质不合理等问题，需要对先导化合物进行化学结构修饰和改造，对其进行优化，使之发展为理想的药物。其中，采用生物电子等排体方法对先导化合物进行优化和改造是目前应用最为广泛的方法与手段之一。

1951 年药物化学家 Friedman 提出生物电子等排体的概念：一组具有相同价电子数，并具有相似理化性质，可产生相似或相反生物活性的基团或原子。

近代生物电子等排体的概念认为：生物电子等排不仅应具有相同总外层电子数，还应在分子大小、形状（键角、杂化度）、构象、电子分布（极化度、诱导效应、共轭效应、电荷、偶极等）、脂水分布系数、pKa、化学反应性（代谢相似性）和氢键形成能力等方面存在相似性。如等疏水性电子等排体；等电性电子等排体；等立体性电子等排体；等构象性电子等排体等。

实践表明，利用生物电子等排原理指导设计新药，寻找理想的治疗药物，已获得日益显著的成效。近年来，发展迅速的“me too”药物，其主要手段也是利用了生物电子等排原理。

电子等排体(isosterism)又称同电异素体。狭义电子等排体是指原子数、电子总数以及电子排列状态都相同的不同分子或基团，如  $N_2$  与  $CO$ ； $N_2O$  与  $CO_2$ ； $CH_2=C=O$  与  $CH_2=N=N$ ； $N_3^-$  与  $NCO^-$  等。

而广义的电子等排体则是指具有相同数目价电子的不同分子或基团，不论其原子及电子总数是否相同。因此，下列各系列的基团从广义上讲均可称为是电子等排体： $-F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ ， $-CH_3$ ； $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ ； $-N=$ 、 $-CH=$ ； $Ne$ 、 $HF$ 、 $H_2O$ 、 $NH_3$ 。

更为广义的电子等排体是由内外层电子数来决定，如  $-CH=CH-$  与  $-S-$  为电子等排体，因此“苯”与“噻吩”是电子等排体；同样  $-O-$  与  $-NH-$  为电子等排体，因此“呋喃”与“吡咯”是电子等排体； $-CH_3$  与  $-Br$  为电子等排体，因此“甲苯”和“溴苯”是电子等排体等。

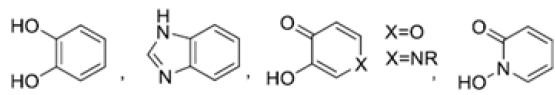
由于电子等排体具有相近的物理化学性质，因而，在设计新药时，可以把生物活性分子中的一个电子等排体以另一个电子等排体取代，这样设计出的新化合物

物往往产生与母体化合物类似或作用相反的生物活性。此外，电子等排体原理还可以在药物设计中指导先导化合物的改造，以提高其成药性。

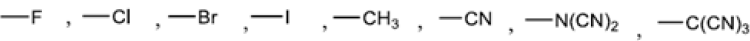
经典生物电子等排体原子和基团

一价原子和基团	二价原子和基团	三价原子和基团	四取代的原子
—OH, —NH <sub>2</sub>	—CH <sub>2</sub> —	=CH—	=C=
—CH <sub>3</sub> , —OR	—O—	=N—	=Si=
—F, —Cl	—S—	=P—	=N <sup>+</sup> =
—Br, —I	—Se—	=As—	=P <sup>+</sup> =
—SH, —PH <sub>2</sub>	—Te—	=Sb—	=As <sup>+</sup> =
			=Sb <sup>+</sup> =

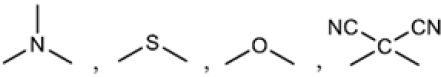
邻苯二酚:



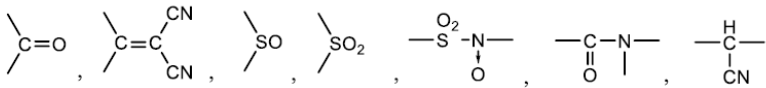
卤素:



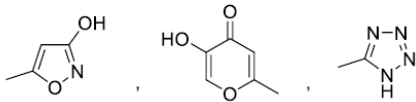
醚:



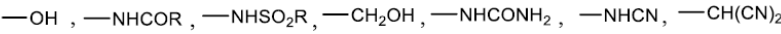
羰基:



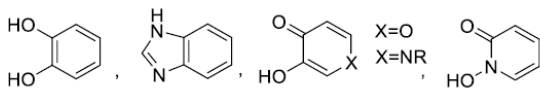
羧基:



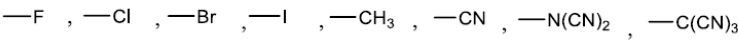
羟基:



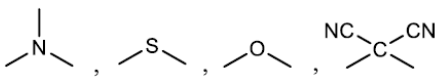
邻苯二酚:



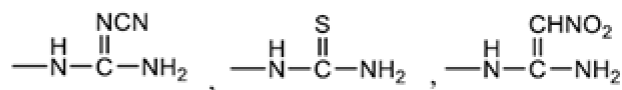
卤素:



醚:



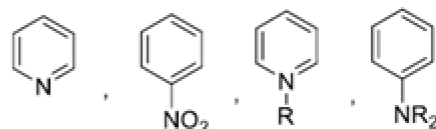
硫脲:



甲亚胺:



吡啶:

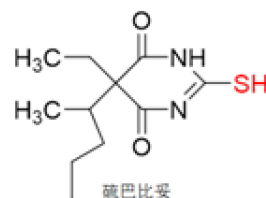
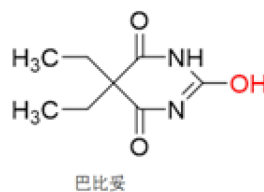
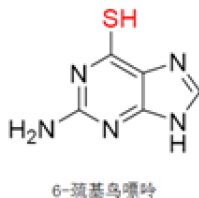
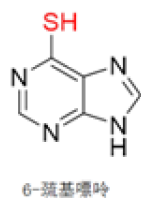
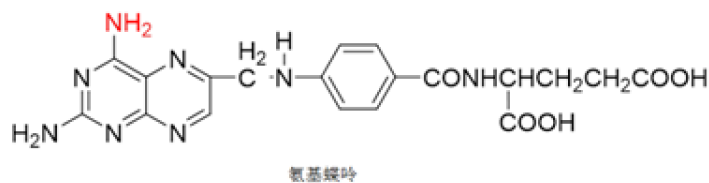


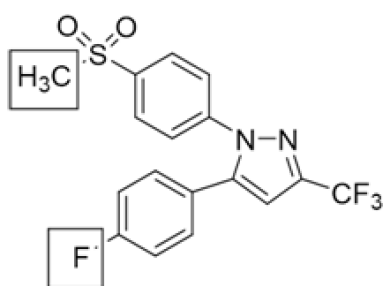
空间近似基团:



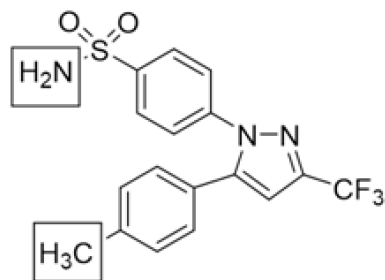
叶酸的一OH 被其生物电子等排体—NH<sub>2</sub> 取代, 生成其代谢拮抗剂氨基蝶呤 (aminopterin)。次黄嘌呤和鸟嘌呤的 6-OH 被—SH 取代得到抗代谢类抗癌药 6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine) 和 6-巯基鸟嘌呤 (6-thioguanine)。

巴比妥 (barbital) 和硫巴比妥 (thiopental) 也是一价基团取代的例子, 后者由于脂溶性大, 迅速透过血脑屏障, 富集于脂质中, 产生迅速短暂的作用, 适于静脉诱导麻醉。





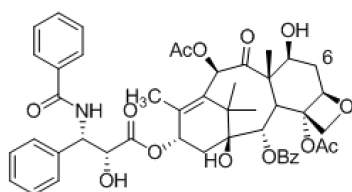
SC-58125



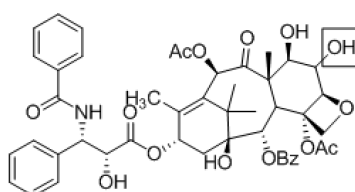
塞来昔布

- 2012年西乐葆的全球年销售额27.2亿美元，其中有17.5亿美元来自于美国市场

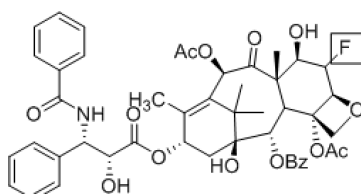
紫杉醇 (paclitaxel, 7-29) 在体内易发生氧化代谢，得到 6- $\alpha$ -羟基紫杉醇 (7-30)。可以用-H 的电子等排体-F 在紫杉醇的 6 位进行替换，得到的化合物 (7-31) 具有类似的体内和体外活性，而不易发生 6 位的羟化反应，提高了化合物的代谢稳定性。



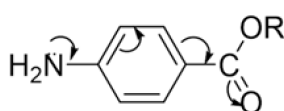
7-29



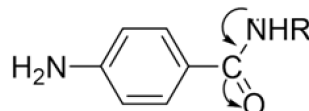
7-30



- 局麻药物的偶极化作用是其活性所必需的，普鲁卡因胺比普鲁卡因的局麻作用弱，是因为在普鲁卡因胺中，羰基的共振 (+M) 受酰胺共振的影响，C=O 极化程度减弱，局麻作用降低。但普鲁卡因胺不易被酯酶水解，稳定性大大增加，可以作为口服抗心律失常药。



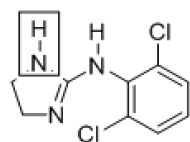
普鲁卡因



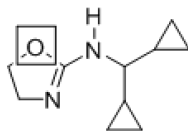
普鲁卡因胺



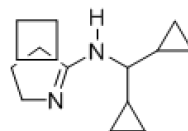
抗高血压药可乐定（clonidine, 7-34）中的一NH—用—O—替换，得到了新的先导化合物利美尼定（rilmenidine, 7-35），再将—O—用其二价生物电子等排体—CH<sub>2</sub>—替换，得到吡咯啉衍生物（7-36）。



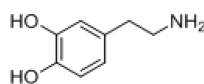
7-34



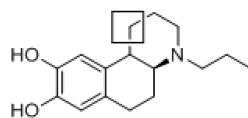
7-35



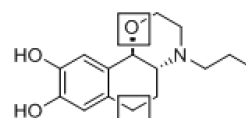
7-36



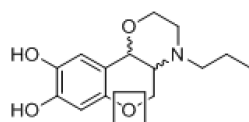
7-37



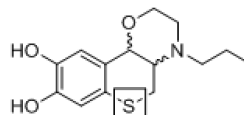
7-38



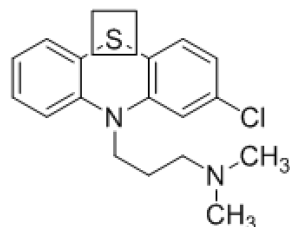
7-39



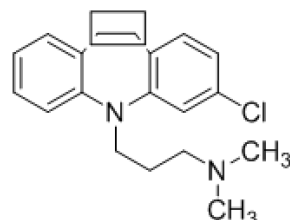
7-40



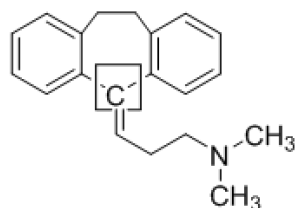
7-41



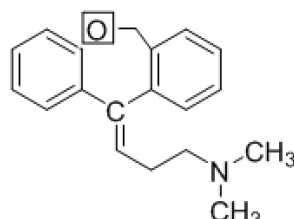
7-42



7-43



7-44

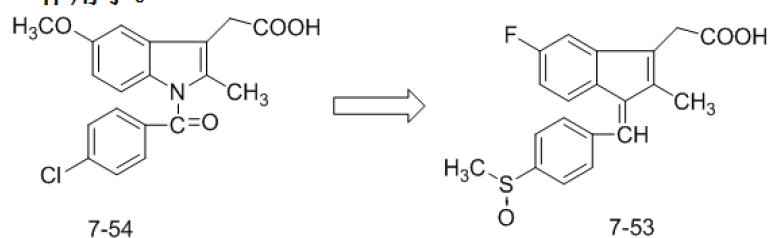


7-45

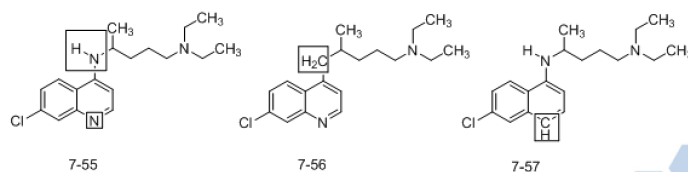
生物电子等排体原理也被广泛地用于天然产物的结构改造中。 $\beta$ -榄香烯（ $\beta$ -elemene, 7-46）是从温郁金的挥发油中分离出来的有效抗肿瘤成分，但其水溶性较差，限制了该化合物在临床上的应用。依据生物电子等排原理，将杂原子 S 和 Se 分别引入  $\beta$ -榄香烯的骨架中，之后与糖对接，对其进行结构改造，得到了

水溶性更好、生物利用度更高、抗肿瘤活性更强的  $\beta$ -榄香烯糖苷类衍生物 7-47 和 7-48。

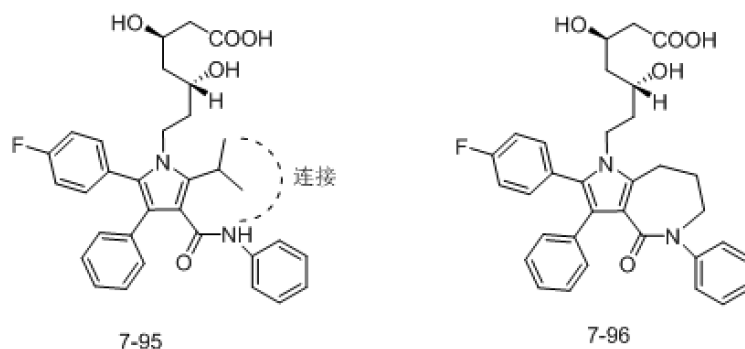
- 吲哚美辛 (indomethacin, 7-54) 具有极好的抗炎作用, 但有严重的胃肠道刺激性, 对其吲哚母核的修饰产生了舒林酸 (sulindac, 7-53), 有极强的抗炎活性, 且毒副作用小。



- 环中的  $-\text{CH}=\text{}$  和  $-\text{N}=\text{}$  互相取代, 如苯环和吡啶互相替代
- 电子等排体也可用来证明化合物的必需基团。例如把氯喹 (CLQ, 7-55) 中的  $-\text{NH}-$  和  $-\text{N}=\text{}$  分别用  $-\text{CH}_2-$  和  $-\text{C}=\text{}$  替换, 得到的化合物 7-56 和 7-57 均丧失了抗疟活性, 因此, 说明 4-氨基喹啉亚单位是结构中的必需基团。



辉瑞公司为了延伸其即将到期的专利, 设计了其畅销药物阿托伐他汀 (atorvastatin, 立普妥, 7-95) 和并环化合物 (7-96)。



连续多年为世界头号畅销药物, 2009 年全球年销售总额高达 123 亿美元。

### me too 药物的设计策略

1. 经常进行知识的追踪与更新, 关注新出现的突破性新药, 运用生物电子等排体理论, 对新出现的化合物进行结构修饰和改造, 希望以此能找到作用机制相同、相似甚至相反的新化学实体, 用于疾病的治疗。



---

2. 在追踪新药的过程中，如发现尚无专利保护的 NCE，要尽快进行结构改造和修饰，若能找到活性优秀的化合物，要尽快申请专利，形成自己的知识产权保护。

3. 对已有专利保护的新药，要对专利进行深入调研，研究专利保护的范围，在不侵犯别人专利的情况下进行专利边缘的创新。

我们可以从以下几方面进行专利边缘的创新：

(1) 有意识对化合物的局部化学结构进行改造，以改变药物的脂水分配系数、酸碱性、体内代谢转化的方向、延长作用时间等。

(2) 引入杂原子，甚至是稀有元素，以改变化合物的元素组成，如四价原子取代的经典生物电子等排体时，提到了用 Si 和 Ge 原子对化合物中的 C 原子进行替代。

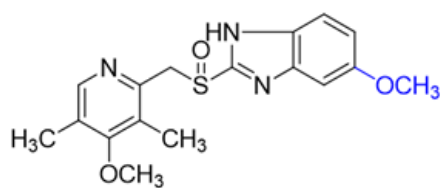
(3) 对同一领域的多个专利同时进行研究和调研，分析总结构效关系，通过拼合原理，运用药物化学和化学合成知识，将两部分或两部分以上的活性构象融合在一个新的化合物中。

(4) 重视手性药物的开发与研究，可将之前以外消旋体作为药物使用的化合物进行拆分或进行手性立体合成，得到的单一手性化合物有可能会获得新的“me too 药物”。

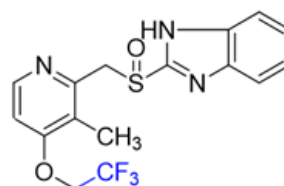
### **me too 药物的成功案例**

当年寻找抑制胃酸分泌、治疗消化道溃疡的药物时，通过抑制组胺 H<sub>2</sub> 受体展开深入研究，研制成功了西咪替丁 (cimetidine, 7-111)。之后几年，一批“me too 药物”纷纷上市，如雷尼替丁 (ranitidine, 7-76)、尼扎替丁 (nizatidine, 7-77)、法莫替丁 (famotidine, 7-112) 等。

奥美拉唑 (omeprazole, 7-113) 是 Astra 公司研制的第一个质子泵抑制剂，于 1988 年上市，而兰索拉唑 (lansoprazole, 7-114) 则是日本武田公司于 1991 年上市的第二个质子泵抑制剂。两者都申请了专利，说明它是在充分研究奥美拉唑的保护范围基础上，在不侵犯专利权的前提下进行的专利边缘创新。



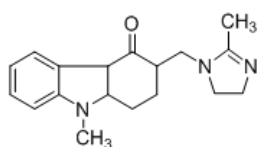
7-113



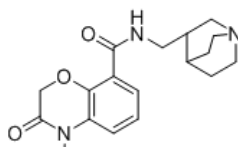
7-114

- 1998~2000年间，连续3年排名全球畅销药物之首，2000年全球销售额为62.60亿美元

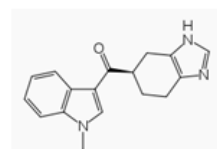
葛兰素史克公司于 1990 年上市了 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂类止吐药昂丹司琼 (ondansetron, 7-115)，日本即于 1994 年上市了其“me too 药物”阿扎司琼 (azasetron, 7-116)，1996 年又上市了另一个同类药物雷莫司琼 (ramosetron)。瑞士的山道士公司于 1994 年上市了“me too 药物”托烷司琼 (tropisetron, 7-117)，澳大利亚于 1998 年上市了多拉司琼 (dolasetron, 7-118)。



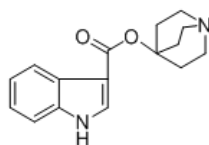
7-115



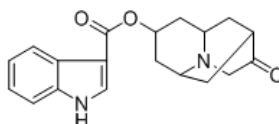
7-116



雷莫司琼



7-117



7-118

(到此课程进行 85 分钟)，八单元的教学方法采用课堂讲授和案例分析的形式进行。

### 7.8.6 八单元作业安排及课后反思

八单元作业：详读教材、预习第十一章。

### 7.8.7 (八单元) 课前准备情况及其他相关特殊要求 (教师、学生)

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

思考题：举例说明非经典生物电子等排体在药物设计中的应用。

### 7.8.8 八教学单元的参考资料

- 
- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
  - [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019
  - [3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017

### 7.9.1 九单元教学

#### 第十一章 基于靶点结构的药物分子设计

### 7.9.2 九单元教学目标

1. 掌握基于靶点结构的药物设计、全新药物设计、计算机虚拟筛选、基于片段药物设计的基本概念。
2. 熟悉蛋白质三维结构预测法、分子对接方法及分类、基于片段药物设计的基本思路、基于片段药物设计的优点；片段筛选的主要检测技术；片段优化的常用方法。

### 7.9.3 九单元教学内容（含重点、难点）

基于靶点结构的药物设计、全新药物设计、计算机虚拟筛选、基于片段药物设计、蛋白质三维结构预测法、分子对接方法及分类。

**重点：**蛋白质三维结构预测、活性位点的分析方法、分子对接、计算机虚拟筛选技术、全新药物设计基本概念、全新药物设计的分类、基于片段的分子设计原理与方法、活性片段的检测技术、从活性片段到先导化合物的研究方法。

**难点：**蛋白质三维结构预测、活性位点的分析方法、分子对接、计算机虚拟筛选技术、全新药物设计基本概念、全新药物设计的分类。

### 7.9.4 九单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

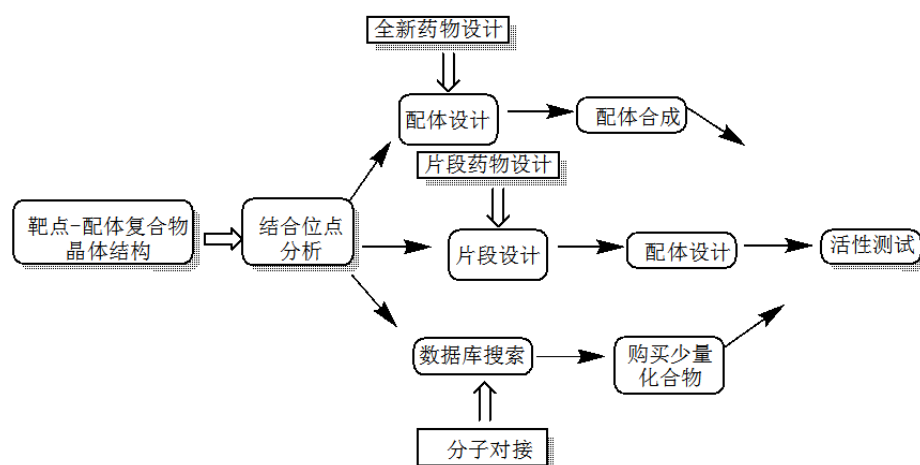
**基于靶点结构的药物设计：**是指一般应用由 X 射线衍射、磁共振或分子模拟（同源建模法等）提供的蛋白质结构信息，来辅助设计具有生物活性的化合物的过程。

**基于配体结构的药物设计：**是从研究一系列药物分子对同一受体的活性出发，比较它们的结构变化与生物活性之间的关系，找到对该受体能发生结合并产生活性的最普遍的结构因素，并根据此结构特征设计新的药物分子。结构经化学

方法拼合在一个分子内，或将两者的药效团兼容在一个分子中，使形成的药物或兼具两者的活性，强化药理作用，减少各自相应的毒副作用；或使两者发挥各自的药理活性，协同完成治疗过程。

以靶点结构为主的药物设计可分为三大类

- 全新药物设计：根据靶点活性位点构建配体
- 分子对接：以靶点结构来搜寻配体
- 基于片段的药物设计：根据靶点活性位置来构建配体片段



## 基于生物大分子靶点结构的药物设计方法

### 第一节 靶蛋白结构的预测

蛋白质结构与功能研究已成为后基因组时代最具挑战性的研究课题。

当前测定蛋白质结构的主要方法仍然是 X-射线晶体学方法和多维核磁共振技术。

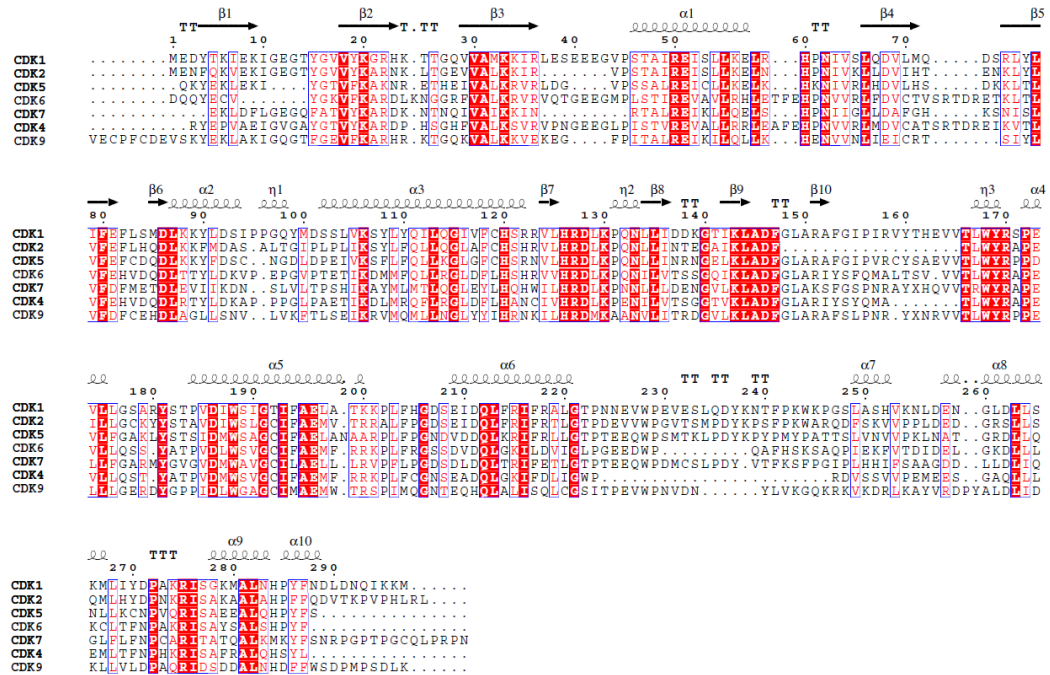
蛋白质结构的测定速度却远远落后于基因组测序和氨基酸序列的测定速度，无法满足蛋白组学及其相关的学科需要。

#### 同源建模的主要步骤

- (1) 目标序列与模板序列的比对；
- (2) 根据同源蛋白的多重序列比对结果，确定同源蛋白的结构保守区以及相应的框架结构；
- (3) 目标蛋白质结构保守区的主链建模；
- (4) 目标蛋白质结构变异区的主链建模；
- (5) 侧链的安装和优化；

## (6) 对模建结构进行优化和评估。

序列比对是同源模建的关键，大多数的序列比对方法都是以目标蛋白质和模板蛋白质序列之间的相似性为基础的，其准确性可以通过进行多序列比对得到提高。目前常用的序列比对程序有 FASTA 和 BLAST 等。许多药物设计软件公司也开发了同源模建法预测蛋白的软件模块，如 Tripos 公司的 Composer、Accelrys 公司的 Homology 等。



## 折叠识别 (fold recognition)

当目标蛋白质找不到已知结构的蛋白质作模板时，可以采用蛋白质折叠识别方法进行三维结构预测。

折叠识别法就是总结出已知的蛋白质结构模式作为目标蛋白质进行匹配的模式，然后经过现有的数据库的观察，总结出可以区分正误结构的平均势函数作为判别标准，来选择最佳的匹配方式。

## 从头预测 (de novo prediction)

蛋白质结构从头预测是一个尚未成熟的研究领域，但发展潜力十分巨大。因为该方法不需要知道任何一个目标序列的同源蛋白质，仅从蛋白质的一级结构预测其高级结构，一旦从头预测的方法获得重大突破，将有助于人们理解蛋白质折叠的过程，影响蛋白质结构稳定性的因素等基本问题。

## 活性位点的分析方法

---

通过探针来探测简单的分子或碎片如何能够与生物大分子的活性位点很好地结合。用于分析的探针可以是一些简单的分子或碎片，例如水或苯环作为探针，通过分析它们与活性位点的相互作用情况，可以找到这些分子或碎片在活性部位中的可能结合位置。

活性位点分析法通常不能直接产生完整的配体分子，但它得到的有关靶点结合的信息对后面的全新药物设计和分子对接等都有很好的指导意义。

代表性的活性位点分析方法的软件有 GRID、MCSS 和 HINT 等相关程序。

GRID 程序由 Goodford 研究小组开发，其基本原理是将靶点蛋白的活性部位划分为有规则的网格，应用分子力场的方法计算探针分子（水分子或甲基等）在不同的格点上与受体活性部位的相互作用能，以此解析探针分子与靶点活性部位的相互作用情况，发现最佳作用位点。

应用 GRID 程序研究流感病毒的重要靶点神经氨酸酶时，以氨为探针分子搜寻神经氨酸酶结合位点时发现用胍基取代抑制剂 Neu5Ac2en 的 4-羟基，得到的化合物扎那米韦（zanamivir）活性大为提高，现已作为抗 A 型感冒病毒药物上市。

MCSS 是 Karplus 课题组发展的一种活性位点分析方法，其基本思路与 GRID 方法相似，但处理方式更为细致、深入。例如 GRID 方法中仅考虑探针和蛋白质的非键相互作用，而 MCSS 法进一步包括了探针分子片段的构象能；GRID 计算采用系统搜索法将探针分子片段依次放在每个格点上，而 MCSS 法将探针分子以多拷贝形式放置在活性口袋中，利用蒙特卡罗模拟结合分子力学进行优化来寻找最佳作用位点。

## 第二节 分子对接与虚拟筛选

分子对接（molecular docking）是通过研究小分子配体与靶点生物大分子相互作用，预测其结合模式和亲和力，进而实现基于结构的药物设计的一种重要方法。根据配体与靶点作用的“锁钥原理”，分子对接可以有效地确定与靶受体活性部位空间和电性特征互补匹配的小分子化合物。

### 分子对接方法的分类

根据对接过程中是否考虑研究体系的构象变化，可将分子对接方法分为以下三类：刚性对接、半柔性对接和柔性对接。

---

①刚性对接是指研究体系的构象在对接过程中不发生变化；

②半柔性对接是指在对接过程中研究体系中的配体构象允许在一定范围内变化；

③柔性对接是指研究体系在对接过程中构象可以自由变化。

根据对接时配体分子的形式还可以将分子对接方法分为两种基本类型，即整体分子对接法和片段对接法。

整体分子对接法是运用特定搜索算法考察配体分子在靶点结合部位，根据评分函数找出最优结合方式。

片段对接法是将配体分子视为若干片段结构的集合，先将其中一个或几个基本片段放入结合空腔，然后在活性部位构建分子的其余部分，最终得到理论上最优的结合方式。

### **有代表性的分子对接软件**

#### **1. DOCK**

(1) 应用程序产生一个填充靶点分子表面的口袋或凹槽的球集，整理成假定结合位点。

(2) 在假定结合位点上，应用一组球集表示配体，按照匹配原则确定配体与靶点的作用位点。

(3) 评价打分，DOCK 支持多种评分函数，可以评价靶点活性部位与配体几何形状互补性、范德华作用和静电作用等。

#### **2. FlexX**

第一步是选择配体的一个连接基团，称为核心基团；

第二步是将核心基团放置于活性部位，此时不考虑配体的其他部分；

最后一步称为构造，通过在已放置好的核心基团上逐步增加其他基团，构造出完整的配体分子。

#### **3. Affinity**

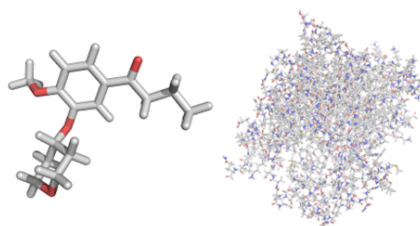
第一步是应用蒙特卡罗或模拟退火法计算确定配体分子在靶点活性口袋的可能结合位置；

第二步是通过分子力学或分子动力学方法进行细致对接。

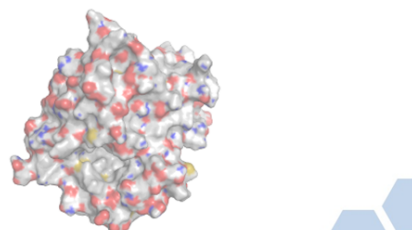


## DOCK分子对接步骤

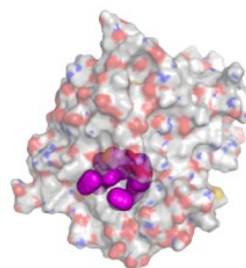
- 对配体和靶点结构分别加氢原子、力场参数和电荷



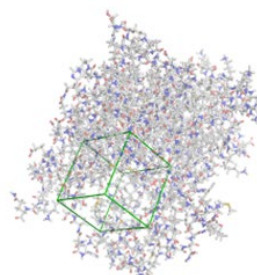
- 计算蛋白溶剂表面



- 结合部位模拟



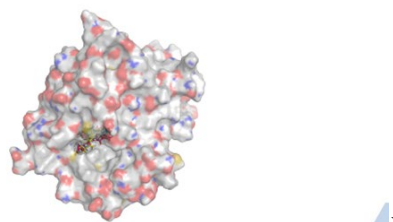
- 计算结合部分能量网格



- 打分评价

$$E = \sum_{i=1}^{lig} \sum_{j=1}^{rec} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^a} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^b} + 332 \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} \right)$$

- 寻找最佳匹配位置

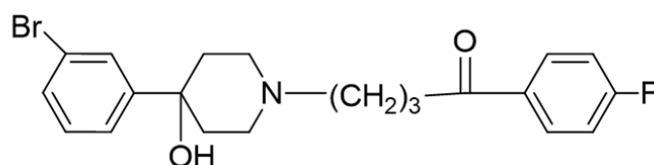


## 分子对接应用举例

通过对 HIV-1 蛋白酶与天门冬氨酸蛋白酶的结构进行比较, 并借助 X-衍射

波谱的结果，人们获得了高精度度（1.8nm）的 HIV-1 蛋白酶的三维结构，并建立起该酶的结构模型。随后，Desjarlais 等人根据其晶体结构中的酶活性部位，利用 DOCK 程序将剑桥晶体数据库中的 10 000 个分子与之进行分子对接，按照打分数值的高低排列。

然后对打分值最高的 200 个化合物进行严格筛选，评价这些分子能否与酶的 Asp25 发生相互作用。最后发现溴哌醇具有较好的结合作用，经生物学实验测试表明，其  $K_i$  值为  $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ ，且选择性很高。



溴哌醇

## 二、计算机虚拟筛选技术

利用现代计算机虚拟筛选技术可以有效克服上述困难，它利用计算机强大的运算能力，根据某个靶标的相关信息，利用三维药效团搜索或分子对接的方法，对商业化的化合物样品库进行虚拟筛选以寻找可能的活性化合物，发现潜在的活性分子后，可以向公司或有关机构订购，然后进行药理测试。

与传统的高通量筛选技术相比，虚拟筛选不存在样品的限制，其成本也远低于高通量筛选。

### 小分子三维数据库

**剑桥结构数据库**（Cambridge structural database, CSD）是由剑桥大学的剑桥晶体数据中心（Cambridge crystallographic data centre）提供的有关有机小分子晶体结构信息的三维结构数据库系统。

在 CSD 中，所有这些晶体结构都是通过 X-射线或中子散射实验技术获得。目前，CSD 包含超过 25 700 个有机化合物、金属有机化合物以及金属配合物的晶体结构信息，其中约有 89% 的分子有明确的三维结构数据。

到 2000 年为止，**国家癌症研究所数据库**（national cancer institute database, NCI 数据库）共收集了约 500 000 个化合物。尽管很多学术机构、政府部门及一些非营利组织提交测试的化合物没有任何限制条件，但是企业研究所通常要求对它们提供的化合物结构和测试结果遵守保密协议。NCI 数据库中近一半的保密化

合物公众无法获得。

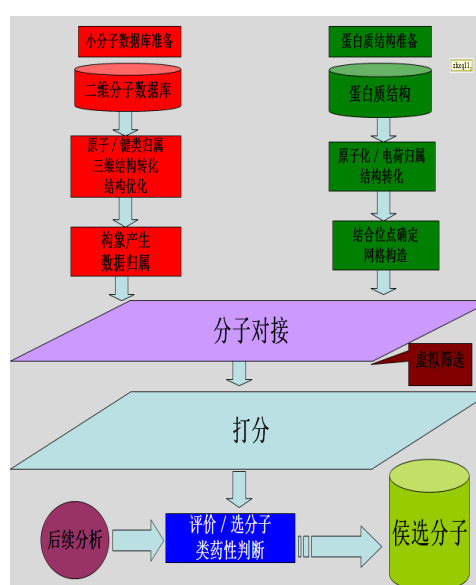
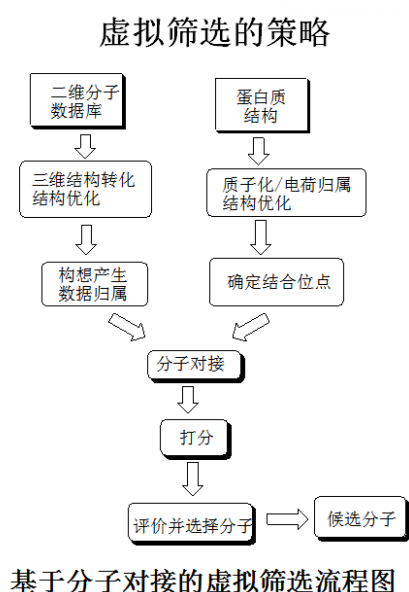
NCI 数据库最大的特点是拥有与之相配套的对公众开放的实物库。一般情况下，在 NCI 数据库中始终有约 60% 的化合物实物储备。

**ACD-3D 数据库**是 MDL 数据库的一种，是用户检索化学品供应商和价格信息的一种有效途径。目前，ACD-3D 包含从世界范围内的 651 种化学品目录中收录的将近 40 万个化合物的信息，其中约 33 万个具有三维结构，是目前世界上最大的可获取的商业化学品结构数据库。数据库每半年更新一次。数据库中的信息包含化学品的纯度、类型、等级、剂量和可比价格等。

2003 年 MDL 公司为了迎合高通量筛选而开发了数据库 available chemicals directory 3D-screening (ACD-SC)。该库的数据主要来自于 42 个商业化学品供应商的产品目录。这一数据库提供了化学品供应商所能提供的超过 200 万个化合物的三维结构及相关信息。ACD-SC 可以说是 ACD-3D 的扩展，而且所有的化合物都可以找到相关购买信息。

### MDL drug data report 3D (MDDR-3D)

MDDR 数据库是 MDL 数据库产品中的一种。它的数据来源包括 1988 年以来 11 个国际专利部门的资料以及 1500 种期刊和 300 种会议论文中出现的约 100 000 种与生物研究相关的化合物及其衍生物。该数据库每月更新一次，每年化合物增长规模在 10 000 种左右。数据库中收录信息的特点是包括生物活性和药理性质方面的数据。



### 高通量筛选和虚拟筛选方法的比较

方法	测试化合物数量	$IC_{50} < 100 \mu\text{mol/L}$ 命中数量	$IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ 命中数量	命中率 (%)
高通量筛选	4 000 000	85	6	0.021
基于分子对接 的虚拟筛选	365	127	21	34.8

- **Doman**等以2型糖尿病的靶点——蛋白酪氨酸磷酸酯酶**1B**（**PTP1B**）抑制剂的发现为例，比较了高通量筛选和虚拟筛选方法。经过虚拟筛选后再进行生物学测试，其“命中率”比随机的高通量筛选提高了**1700**倍。

（到此课程进行 90 分钟，后面 90 分钟课堂上进行计算机辅助药物设计操作）

#### 7.9.5 九单元教学方法（课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等）

九单元的教学方法采用课堂讲授的形式进行。

#### 7.9.6 九单元作业安排及课后反思

九单元作业：练习计算机辅助药物设计操作、预习第十二章。

#### 7.9.7（九单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

#### 7.9.8 九教学单元的参考资料

- [1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016
- [2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019
- [3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017。

#### 7.10.1 十单元教学

第十二章 基于配体结构的药物设计

#### 7.10.2 十单元教学目标

1. 掌握基于配体结构的药物设计的基本概念；Hansch 方程及理化结构参数；比较力场分析法及其基本过程；药效团与基于药效团三维数据库搜索的基本概念。
2. 熟悉 2D-QSAR 和 3D-QSAR 的常用研究方法；构建三维药效团的几种常

---

用方法；几何优化与构象搜索的基本概念。

3. 了解骨架跃迁技术。

### 7.10.3 十单元教学内容（含重点、难点）

Hansch 方程及理化结构参数；比较力场分析法及其基本过程；药效团与基于药效团三维数据库搜、2D-QSAR 和 3D-QSAR 的常用研究方法、骨架跃迁技术。

**重点：** 二维定量构效关系、三维定量构效关系、QsAR 案例分析、药效团元素的概念、三维药效团的构建方法、基于药效团的三维数据库搜索、骨架跃迁技术的概念与应用。

**难点：** QsAR 案例分析、药效团元素的概念、三维药效团的构建方法、基于药效团的三维数据库搜索、骨架跃迁技术的概念与应用。

### 7.10.4 十单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

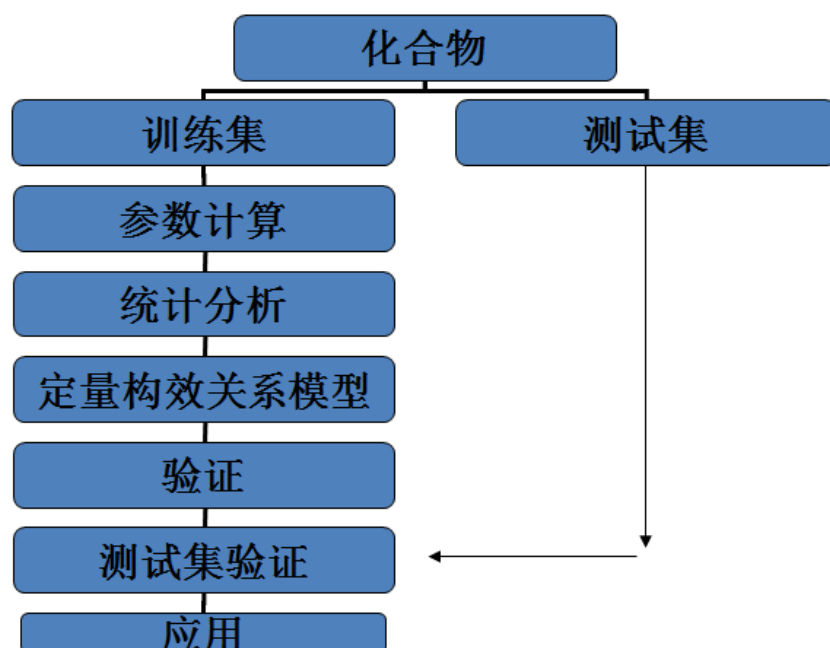
当前对于基因组学和蛋白组学的研究不断深入，被解析的蛋白质三维结构也越来越多。但对于许多与药物开发有关的重要靶酶或受体却进展较慢，其原因主要在于它们常常是存在于细胞膜的蛋白，很难培养晶体并对其进行解析。在这种情况下，只能通过“基于配体的药物设计”这种间接的方法，从研究配体的三维结构信息入手，推测配体与靶点的作用方式，并以此指导我们的药物分子设计。

基于配体的药物设计主要包括两个方面的研究内容，第一种是研究一系列药物的定量构效关系（quantitative structure-activity relationships, QSAR），第二种方法是构建共同作用于同一靶点的药效团（pharmacophore）模型。

#### 第一节 定量构效关系

定量构效关系研究是应用数学模式来表达药物的化学结构因素与特定生物活性强度的相互关系，通过定量解析药物与靶点特定的相互作用，从而寻找药物的化学结构与生物活性间的量变规律，从而为新一轮的结构优化提供理论依据。

## 定量构效关系



### 1. Hansch 方法

认为药物经过结构改造成为其衍生物时，其生物活性的改变主要与结构改变后引起的疏水性、电子效应以及空间效应的变化相关。当每一因素对生物活性具有独立的、加和性的贡献时，可通过统计学方法导出这些理化参数与生物活性的关系式，即 Hansch 方程。

$$\log 1/C = K_1 (\log P)^2 + K_2 \log P + K_3 \sigma + K_4 E_s + K_5$$

对于系列化合物，如果只改变基本骨架的取代基时，可以用  $\sigma$  代替  $\log P$  得下式：

$$\log 1/C = K_1 (\sigma)^2 + K_2 \log P + K_3 \sigma + K_4 E_s + K_5$$

分子形状分析法 (molecular shape analysis, MSA)

首先要确定药物分子体系的活性构象，并将其作为分子体系的参照构象。然后将药物分子相应构象与参照构象进行合理重叠，进而求算它们的分子形状参数。

距离几何法 (distance geometry, DG)

- (1) 定义药物分子中可能的作用位点。
- (2) 计算配体分子的距离矩阵。

(3) 定义靶点结合位点的分布。

(4) 通过配体分子结合位点以及靶点分子活性位点的距离矩阵来确定最佳结合模式以及靶点活性位点的空间分布。

### 3. 比较分子力场分析法

(comparative molecular field analysis, CoMFA)

(1) 确定化合物的活性构象。

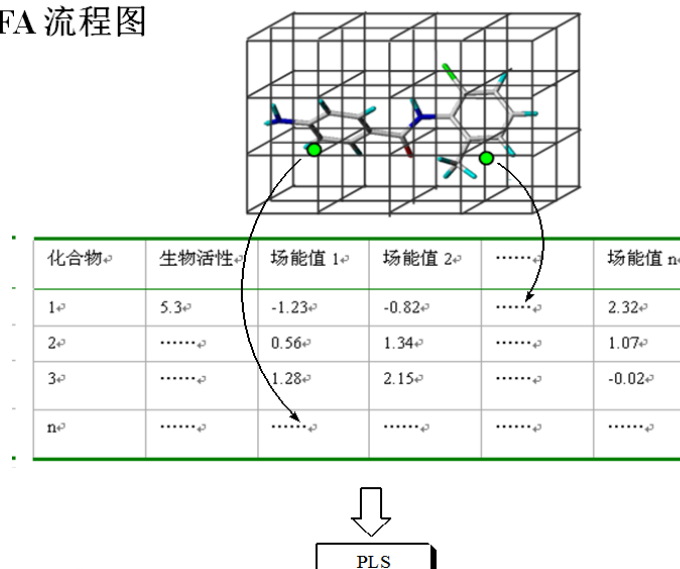
(2) 按照一定规则将药物分子构象进行叠合。

(3) 将重叠好的分子放置在一个足够大的三维网格中。

(4) 偏最小二乘法分析。

(5) 用三维等势线条数图 (contour maps) 显示 QSAR 方程。

CoMFA 流程图



## 第二节 药效团模型及其应用

药效团 (pharmacophore) 又称药效基团, 其概念源于化合物的一部分结构发生变化时, 生物活性也发生相应改变, 而其余部分结构发生变化时其生物活性发生却很小。这些活性化合物所共有的, 对化合物的活性有重要影响的一组原子或基团, 被称为药效团元素。药效团是药效团元素的集合。

当进一步考虑相关药效团元素的空间位置时, 就属于三维药效团概念范畴。因而, 三维药效团包括药效团元素及其特殊的空间排列组合。

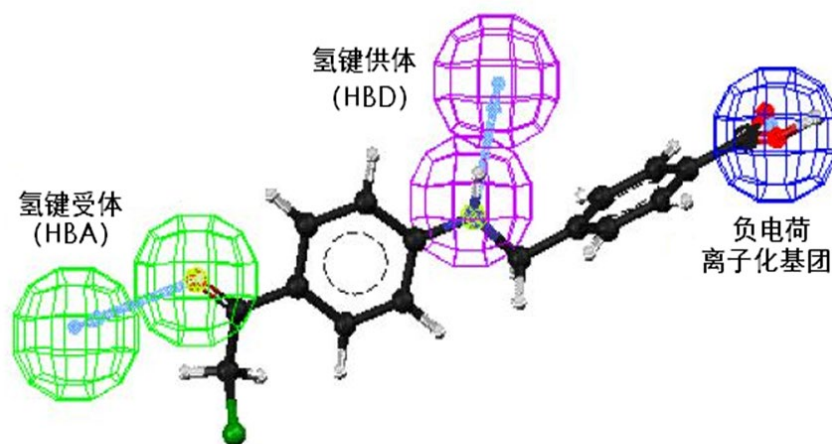
### 药效团和定量构效关系的比较

相同: 都是以间接药物设计原理的基本假设为前提, 即具有同类活性的一系



列化合物与靶点相互作用的活性部位是一致的。

不同：定量构效关系研究的是基于同一母核（或骨架）的系列化合物，侧重于对先导化合物的优化过程；药效团模型则高度概括了不同结构类型的多种先导化合物的构效关系，更能体现活性配体分子的抽象特征。



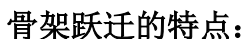
CATALYST处理药效团元素示意图

CATALYST 是美国 MSI 公司开发的面向药物研究领域的综合性的药物开发软件。由于这一软件为药效团模拟提供了完善的解决方案，使得 CATALYST 成为近年来在国际上应用最为广泛的基于药效团模型的药物开发软件。

现在已有很多商用数据库系统可支持基于药效团结构特征的结构搜索。比较常用的有早期的 3D-SEARCH、MDL 信息系统公司的 ISIS/Base、化学设计公司的 Chem-X、Tripos 公司的 Unity 和 MSI 公司（现为 Accelry 公司）的 CATALYST 等软件。我国自行设计的三维结构搜索软件 3DFS 近年在科研工作中也得到一定应用。

骨架跃迁（scaffold hopping）概念是 1999 年罗氏制药公司研究员 Schneider 博士提出的，其目的是以药效团模型为依据，采用计算技术在已知的数据库中，寻找与苗头化合物完全不同的拓扑骨架，但仍然保持原有的生物活性。换句话说，骨架跃迁就是从已知的活性分子结构出发，根据其药效团模型，通过计算化学方法发现新的拓扑结构和活性分子。

Roche 公司从先导化合物钙通道阻滞剂咪拉地尔（mibefradil）的结构出发，利用 CATS 软件进行药效团和骨架跃迁研究，成功地得到了活性更好和副作用更少的候选药物分子 clopimozid。



### 7.11.1 十一单元教学

---

## 第十三章 类药性及其在药物设计中的应用

### 7.11.2 十一单元教学目标

1. 掌握 ADMET 和类药性的基本概念，类药性的影响因素。
2. 熟悉类药性的评价方法和改善 ADMET 性质的结构修饰策略。
3. 了解基于类药性的药物设计策略。

### 7.11.3 十一单元教学内容（含重点、难点）

ADMET、类药性、类药性的影响因素、类药性的评价方法、改善 ADMET 性质策略、结构修饰策略、药物设计策略

**重点：**药代动力学及其参数、药物毒性、基于经验判断的类药性评价、基于理化性质的类药性评价、基于 ADMET 性质的类药性优化、早期类药性评价、快速、并行的成药性优化

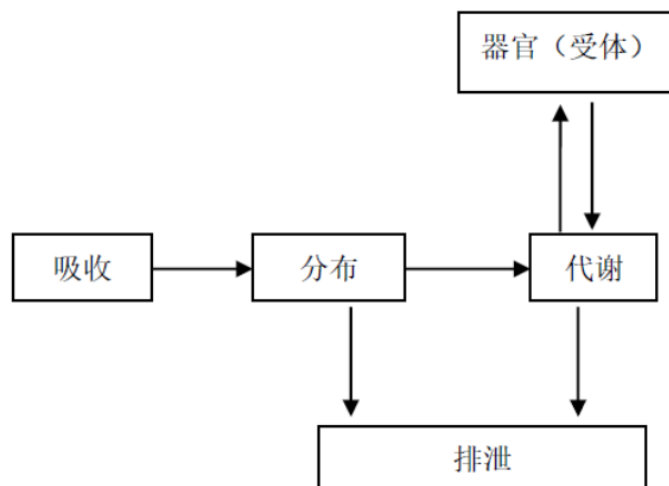
**难点：**药代动力学及其参数、药物毒性、基于经验判断的类药性评价、基于理化性质的类药性评价、基于 ADMET 性质的类药性优化

### 7.11.4 十一单元教学过程（请详细描述教学实施过程）

类药性是药代动力学性质与安全性的总和，包括药物的理化性质、拓扑结构特征、药代动力学性质以及毒性特征等。

#### 第一节 基本概念

药物在体内经历的多个复杂的物理化学过程，即表现为药物从给药部位到作用部位的随机转运、生物转化以及药物发挥药效后的分解和排泄。这些过程在体内为统一整体。



药物体内过程的简单模型

吸收（absorption）是药物从给药部位进入血液循环的过程，吸收可在口腔、胃、小肠、大肠、直肠、肺泡、鼻黏膜和角膜等部位的上皮细胞膜中进行。

口服给药是药物治疗最常见也是最方便的方式。除胃肠道生理环境会对吸收产生较大的影响之外，药物的理化性质也与药物胃肠道吸收密切相关，这些性质包括药物的解离度、水溶性、脂溶性、溶出速度和稳定性等。

胃肠道生理条件和药物吸收规律

部位	pH	长度 (m)	表面积	转运时间
胃	1~2	-	小	30 ~ 40 分钟
十二指肠	4~6	0.2 ~ 0.3	较大	6 秒
空肠	6~7	1.5 ~ 2.5	很大	2 ~ 8 小时
回肠	7	2.0 ~ 3.5	很大	2 ~ 8 小时
结肠	8	0.9 ~ 1.5	较小	24 小时

分布（distribution）是药物从给药部位吸收进入血液后，由循环系统转运至体内各脏器组织（包括靶组织）的过程。

不同的药物往往具有不同的分布特性，如有些药物主要分布于肝、肾等消除器官，有些药物则易与血浆或组织蛋白高度结合，某些药物可透过血脑屏障进入中枢，而高亲脂性药物能分布到脂肪组织再缓慢释放等等。

特异性分布是药物具有选择性作用的前提。药物的分布情况往往因为药物的化学结构（如分子大小、亲脂性、解离度和立体构型等）的不同而产生显著差异，这是我们设计特异性分布药物的基础。

---

代谢（metabolism）即生物转化阶段，其结果是药物经生物转化，形成水溶性物质而易被排泄。

药物代谢所涉及的化学反应通常可分为两类（I 相转化和 II 相转化）

I 相转化包括氧化、还原和水解等反应，在分子结构中引入或暴露出极性基团（如羟基、氨基、巯基和羧基等）；

II 相转化将极性基团与体内的一些内源性物质（如葡萄糖醛酸、醋酸、谷胱甘肽等）结合生成极性大、易溶于水和易排出体外的轭合物（conjugates）。

药物代谢除了受个体差异（种属差异、遗传、性别和年龄等）影响外，化学结构和药物-药物相互作用等也是重要的影响因素。

排泄（excretion）是药物从体内消除的过程。

药物的排泄与药效、持续时间以及毒副作用等密切相关。药物排泄的主要途径是肾排泄和肝消除，一般药物在体内形成的代谢产物经肾随尿液排出，也有的药物以原形由肾清除。此外，有些药物还可通过肺（呼气）、口腔（唾液）和皮肤（汗液）排泄。当药物的排泄速度过快时，血中药物量减少，药效降低甚至不能产生疗效；反之，排泄过慢则引起药物在体内的蓄积，往往产生毒副作用。

## 二、药代动力学及其参数

药物通过各种途径进入人体，其吸收、分布、代谢和排泄是一个动态的过程。药代动力学就是应用动力学原理和数学方法，定量描述药物在体内动态变化规律的一门学科。

### 血药浓度-时间曲线

通过某种途径给药后，药物在血浆的浓度随着时间的推移而发生变化，这种变化可通过以浓度（或对数浓度）为纵坐标、以时间为横坐标作图，即为血药浓度-时间曲线（plasma concentration-time curve，药-时曲线）。该曲线反映了血药浓度的动态变化，由此可以得到三个参数：曲线下面积（AUC，表征该时程内的药量）、药物峰浓度（C<sub>max</sub>）和达峰时间（t<sub>max</sub>）。

生物利用度（bioavailability）指药物从给药部位到达血液循环系统的速度和程度，以受试制剂的药-时曲线下面积与参比制剂的药-时曲线下面积之比计算。若参比制剂为静注给药，则计算结果为绝对生物利用度，它反映了药物吸收进入体循环的量与给药剂量的比值。

---

表观分布容积（**apparent volume of distribution**）指同一时间内药物在机体的总量与血浆中药物浓度的比例常数，用“**V**”表示，是反映药物在体内分布情况的重要参数。该容积不代表具体的生理空间，而是表征药物被组织摄取的能力。表观分布容积大的药物，一般在体内留存时间较长，清除较慢。

许多酸性药物，如水杨酸盐类、磺胺类、青霉素类和抗凝血类药物，由于易和血浆蛋白结合、或因亲脂性较低而难以分布到细胞内，所以其表观分布容积较小；而碱性药物常常在组织中分布较高、而在血浆中浓度较低，导致其表观分布容积较大。

血浆蛋白结合率（**protein plasma binding rate**）指血液中与血浆蛋白结合的药物占总药量的百分数，描述药物与血浆蛋白结合的程度。药物进入循环后有游离型和结合型两种形式。许多药物与血浆蛋白有某种程度的结合，一般蛋白结合率高的药物体内消除慢，作用维持时间长。

清除率（**clearance**）指单位时间内从体内消除的含药血浆体积，其单位为 **L/h** 或 **L/（kg•h）**，是反映药物自体内消除的重要参数。清除率具有加和性，多数药物以在肝脏的生物转化和肾脏的排泄两种途径从体内消除，因而药物的清除率等于肝清除率和肾清除率之和。

生物半衰期（**half life**）指血浆中药物浓度消除一半所需要的时间，常以 **t<sub>1/2</sub>** 表示。生物半衰期反映了药物从体内消除的快慢，对临床用药方法的确定具有非常重要的意义。

### 三、药物毒性

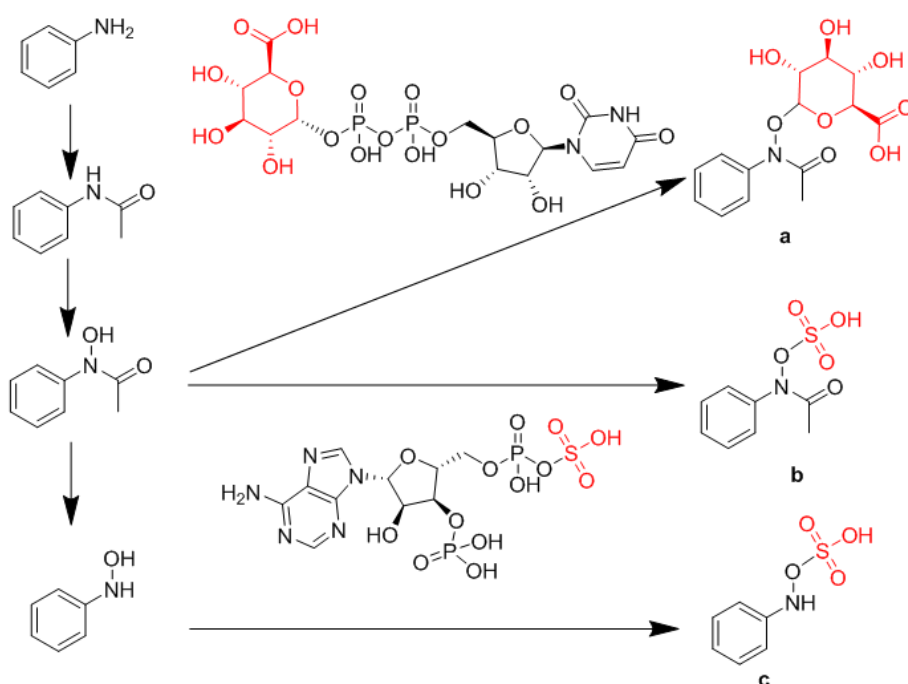
进入临床的药物不仅要有很高的活性、选择性以及较好的 **ADME** 性质，药物毒性也是研究者关注的焦点，因为毒性问题是导致药物在研发过程中失败的主要原因之一。引起毒性的机制很多因素，如靶标毒性、脱靶效应、活性代谢物和氧化应激等。

药物靶标是指体内具有药效功能并能被药物作用的生物大分子，如某些蛋白质和核酸等。然而，某些活性化合物对靶标的生理活性的调节不可避免地产生了毒副作用，称之为靶标毒性（**target toxicity**）。那么是否将该靶标选作药物治疗靶标就要做出慎重的选择。

某些药物对特定的治疗靶标之外的酶或受体具有一定程度的活性而诱导产

生的毒副作用，称之为“脱靶效应（off-target）”。例如，选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂类抗抑郁药物氟西汀（fluoxetine）和帕罗西汀（paxil）的药效靶点为 5-羟色胺转运体，但它们与  $\beta$  受体阻断药相类似，长期服用可能造成  $\beta$  受体上调和敏感性增加，因此，在氟西汀和帕罗西汀突然停药后会造成静息心率加快、心律不齐等副作用。

某些药物经一系列的生物转化后产生的代谢物或中间体能与体内的内源性物质（如蛋白质、DNA）发生共价结合，从而引起组织损伤，称为活性代谢物，包括亲电试剂、自由基、亲核试剂和氧化还原反应物等。



（到此课程进行 90 分钟）

## 第二节 类药性及其评价方法和应用

类药性是药代动力学性质与安全性的总和，包括药物的理化性质（如分子量、亲脂性和  $pK_a$  等）、拓扑结构特征（如可旋转键数、氢键数目和极性表面积等）、药代动力学性质（如生物利用度、代谢稳定性、血浆蛋白结合率等）以及毒性特征（药物-药物相互作用、hERG 通道阻滞等）。

在新药研发过程中，人们积累了丰富的经验，目前已发展了一些预测化合物类药性的方法，包括 Lipinski 法、Ghose 法和片段分析法等。这些方法是在已知

---

药物数据库中提取与类药性相关联的理化性质和拓扑结构特征的基础上,形成的经验规律。

**Lipinski**从 **WDI** 数据库中收集了 **2245** 种已通过 I 期临床研究的药物或候选药物,得出了口服药物的经验性规则。具有以下性质的化合物可能具有较好的吸收和透膜性:

- (1) 分子量小于 **500**;
- (2) 氢键给体 (**OH** 或 **NH** 等) 小于或等于 **5**;
- (3) 氢键受体小于 **10**;
- (4) **logP** 小于 **5** (**ClogP**) 或 **4.15** (**MlogP**)。

## 二、基于理化性质的类药性评价

亲脂性 (lipophilicity) 是药物吸收、分布、代谢、排泄和毒性等诸多性质的主要决定因素之一。传统测量亲脂性的方法是测算化合物在油相和水相的分配比,以 **logP** 和 **logD** 来描述。

口服药物需要在化合物的透膜性和水溶性之间寻求平衡, **logP** 值一般处于中等水平 (0~3)。

测量化合物的亲脂性的方法有许多种,如高通量摇瓶法、毛细管电泳法和反相 HPLC 保留值法等。另外,还可以通过许多专业软件进行预测,如 **Alog P**、**ACDlog P**、**HINT**、**KOWIN**、**Clog P**、**ProLog**、**PQLog P**、**MLog P** 和 **XLog P** 等。

药物的 **pKa** 是其水溶性和透膜性的主要决定因素之一。绝大多数的药物含有离子化基团,其中多数是碱性化合物,部分是酸性化合物,仅 5% 的药物不可解离。

在特定的 **pH** 条件下,离子化的药物水溶性较好,但透膜性会随之降低。

高通量测定 **pKa** 值的方法有毛细管电泳法和光谱梯度分析法,还可以通过许多商业化软件预测。

药物分子必须溶于水才能透过生物膜,进入血液循环。如果水溶性太差,大部分服用的药物会被排出体外,不能进入血液循环系统。化合物的水溶性常用 **logS** 表示, **S** 是化合物在饱和水溶液中的浓度 (浓度单位是 **mol/L**)。

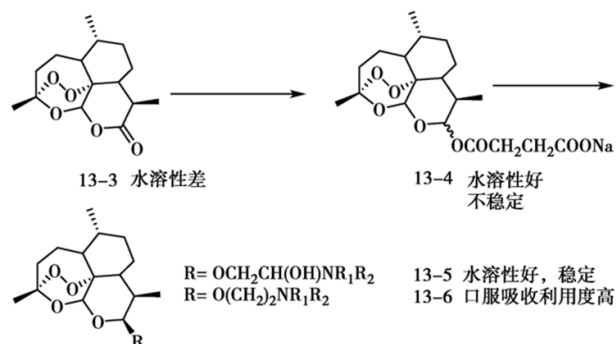
事实上,约 85% 的药物其 **logS** 值在 -5~-1 之间,少数药物的 **logS** 值大于 -1,



它们都是些极性很大的分子，如糖和小分子肽，若没有主动转运，这些大极性分子对生物膜的渗透性也会很差。可采用专业软件预测或体外高通量方法（浊度法、散射法、直接紫外法以及高效液相法）来测定。

### 三、基于 ADMET 性质的类药性优化

#### 增加离子化基团



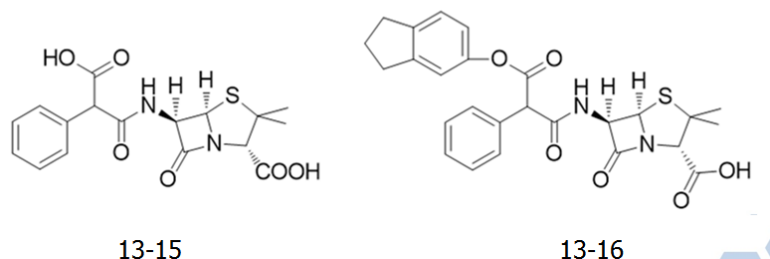
#### 透膜性

药物分子在到达靶细胞前，须透过不同的膜障碍，包括胃肠道上皮细胞、毛细血管壁、肝细胞膜、肾小球和靶细胞膜等。此外，作用于中枢神经系统的药物需透过血脑屏障才能到达作用部位。透膜性和水溶性往往是相反的。

各种体外模型如脂质人工膜、Caco-2、犬肾上皮细胞（MDCK）等细胞单层模型被用来评价化合物的口服吸收程度。

Caco-2 细胞模型是一种人克隆结肠腺癌细胞，结构和功能类似于分化的小肠上皮细胞，具有微绒毛等结构，并含有与小肠刷状缘上皮相关的酶系。可以用来进行模拟体内肠转运的实验。

羧苄西林**13-15**分子中含有两个羧基，在肠道内容易解离而离子化，不易被吸收，导致口服吸收效果差。将其中的一个羧基酯化成茚满酯**13-16**，口服吸收利用度从**48%**提高至**69%**，在体内易经酯酶水解释放出原药。



## 血浆蛋白结合

药物进入循环后，在不同程度上通过离子键、氢键、疏水性结合及范德华力与血浆蛋白形成结合型药物。药物与血浆蛋白结合可降低药物的分布容积、肝脏代谢和组织穿透能力，从而延长了药物半衰期。

研究药物与血浆蛋白结合的方法包括平衡透析、超过滤、超离心、快速或动力透析、分配平衡、光谱等。

## hERG 通道阻滞

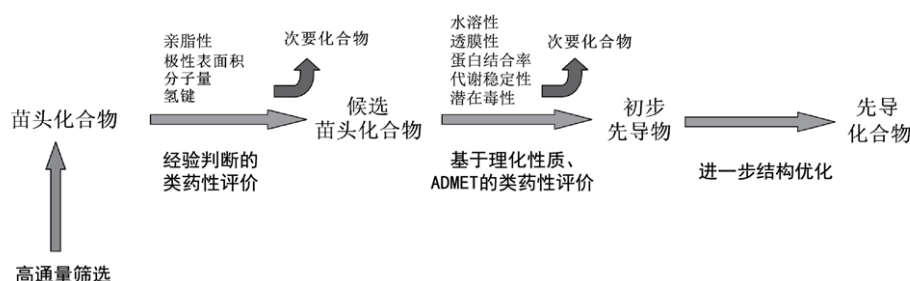
hERG (human ether-a-go-go related gene) 钾离子通道存在于人类心室和心房肌细胞中，在动作电位时程的上升支和平台期被激活，是心肌复极过程的重要因素。阻滞 hERG 通道导致心脏 Q-T 间期延长是诱发尖端扭转型室性心动过速的主要原因。格雷沙星、阿司咪唑、硫利达嗪和西沙必利等不同化学结构的药物均由于阻滞 hERG 通道导致心律失常而撤市。

### hERG 通道阻滞剂的共性结构特征：

- (1) 一个碱性氮原子；
- (2) 亲脂性较强 ( $ClogP > 3.7$ )；
- (3) 缺乏阴离子基团。

## 第三节 基于类药性的药物设计策略

候选药物的确定是新药研发成败的关键，而候选药物的质量又取决于苗头化合物和先导化合物的优劣和优化准则。生物活性并不是唯一标准，化合物的类药性与生物活性应该建立一种平衡，作为一种结构优化的准则。因此，在药物研发过程中，应该在早期阶段就积极开展类药性评价。



与药物开发阶段不同，在新药发现阶段开展类药性评价，经常要处理成百成千的化合物，所以测量方法要求高通量、样品用量少、成本低和速度快等。在活性化合物不断被合成的同时，迅速开展类药评估将形成良好的快速反馈机制，指

---

导研究者去判断结构修饰策略是否合理，同时，还能提供活性化合物的结构-性质关系（structure-properties relationship, SPR）相关数据。

#### **7.11.5 十一单元教学方法（课堂讲授、案例分析、讨论与探究法、自主学习法、实验与演示法等）**

十单元的教学方法采用课堂讲授的形式进行。

#### **7.11.6 十一单元作业安排及课后反思**

十一单元作业：练习计算机辅助药物设计操作、下次课学生 PPT 课堂考核。

#### **7.11.7（十一单元）课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）**

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

#### **7.11.8 十一教学单元的参考资料**

[1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016

[2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019

[3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017.

### **8. 学生课程学习要求**

#### **8.1 学生自学的要求**

学生上课前，需对课本进行预习。预习时参考本大纲的内容快速阅读。课后，对参考教材中的内容，特别是课堂上重点强调的内容进行学习，达到掌握知识的目的。

#### **8.2 课外阅读的要求**

课外，对参考教材中的内容，特别是课堂上重点强调的内容进行学习，达到掌握知识的目的。对课堂上安排的习题认真的完成，达到巩固知识的目的。另外，还可以通过中国知网和网络对所讲授的相关知识进行延伸阅读，以达到较广知识面的目的。

#### **8.3 课堂讨论的要求**

对老师提出的讨论题目积极参与，认真思考，踊跃发言。通过讨论的过程，启发大家的思考能力，解决制药生产中的实际分离问题，激发大家对本门课程的学习兴趣。

#### **8.4 课程实践的要求**

按照课程的安排要求，准时参加，不迟到，不早退，认真完成课程相关的实

---

验工作。实验前认真做实验，实验过程中认真动手，积极思考，不去懂就问。实验后认真写实验报告，讨论实验过程中遇到的科学问题。

## **9. 课程考核方式及评分规程**

### **9.1 出勤（迟到、早退等）、作业、报告等的要求**

严格考勤，随机抽查点名（对于缺过课的同学，随机点名时要重点抽查）。三次随机点名未到，无故缺课者，取消考试资格，该门课成绩为不合格。

作业要求认真完成，教师认真批改作业，对于作业中出现的问题，要在课堂上集中进行讲解。

实验报告的书写方式按照四川轻化工大学实验报告的要求认真书写，要求认真、客观、科学。

### **9.2 成绩的构成与评分规则说明**

1.课程成绩= 平时成绩×30% + 期末考核成绩×70%。

2.平时成绩计算规则：平时成绩=考勤 50% +作业 50%，出勤成绩：全勤为满分，缺席一次扣 10 分，迟到一次扣 5 分，事假超过三次扣 10 分。表现不积极扣 5 分，表现差的扣 10 分。

### **9.3 考核形式及说明（含补考）**

考核形式为 4000-6000 字读书笔记，素材选择药物研发相关的英文研究论文和综述。

## **11. 课堂规范**

### **11.1 课堂纪律**

按照四川轻化工大学关于课堂纪律的要求执行。学生认真听讲，积极踊跃发言，在教室讲课时，对于不懂的问题，可以随时打断老师，进行讨论式的学习和讲解。不得在上课时打闹，吃零食，做与课程无关的事。

教师认真授课，上课时不得拨打电话，或讲授与课程无关的内容，维持课堂良好的纪律，保证教学质量。

### **11.2 课堂礼仪**

教师和同学的课堂礼仪按照四川轻化工大学关于课堂礼仪的规定执行。总的要求是学生应当衣着整齐，有着大学生的青春风貌；教师同样应衣着规范，干净整洁，给人为人师表的形象。师生互敬互爱，相互尊重。

## **12. 课程资源**

### **12.1 教材与参考书**

---

《药物设计学》方浩等 人民卫生出版社，2016.

### 12.2 专业学术专著

[1] 姜凤超，药物设计[M]，中国医药科技出版社，2016

[2] 格哈德·克勒贝(Gerhard Klebe)，药物设计：方法、概念和作用模式[M]，科学出版社，2019

[3] Arun, K.Ghosh，基于结构的药物及其他生物活性分子设计：工具和策略[M]，科学出版社，2017.

### 12.3 专业刊物

Journal of the American Chemical Society, The Journal of Organic Chemistry, Angewandte Chemie International Edition, 《有机化学》等

### 12.4 网络课程资源

百度文库（地址：<http://wenku.baidu.com>）

小木虫论坛（地址：<http://emuch.net/bbs>）

### 12.5 课外阅读资源

图书馆的相关资源

电子图书馆中的中国知网的相关资源。

## 13. 学术合作备忘录（契约）

学生应认真阅读课程实施大纲，如有异议，可以向授课教师提出，教师根据实际情况作出修改和调整，如无异议，则视为同意遵守课程实施大纲当中所确定的责任与义务。