


The background features a vibrant blue wavy pattern. Three spheres are positioned on the waves: a large dark blue sphere on the left, a small dark blue sphere on the right, and a large light blue sphere on the right.

计算机辅助药品设计

- 
- ◆ 计算机辅助药品设计概念
 - ◆ 药品设计理论基础
 - ◆ 结合自由能计算
 - ◆ 基于受体药品设计

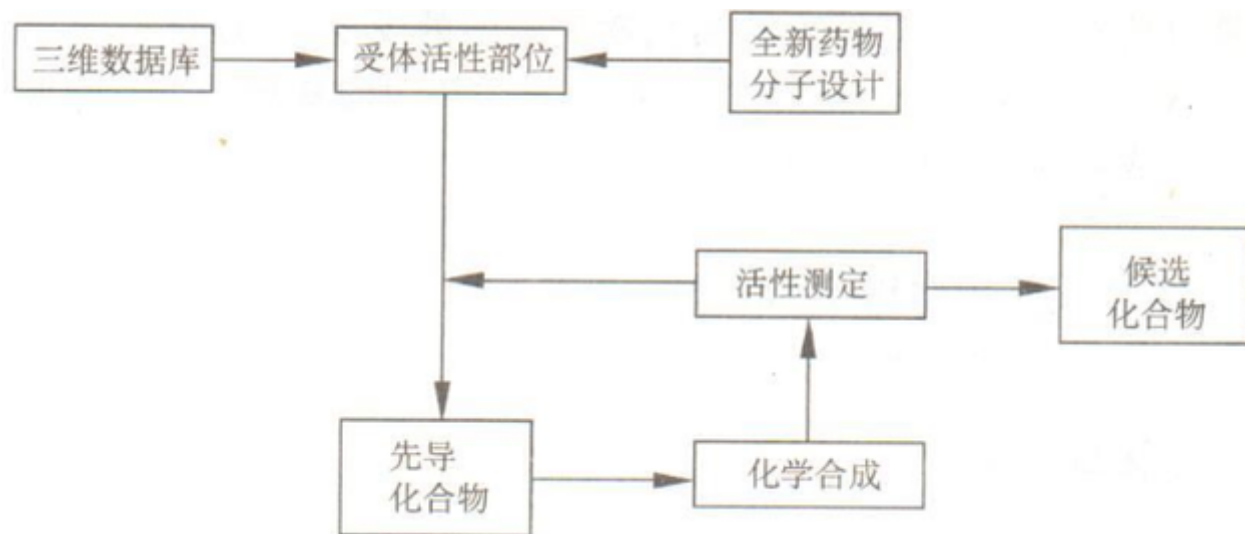
计算机辅助药品设计概念

计算机辅助药品设计方法(computer-aided drug design, CADD)是药品分子设计基础，是新药研究工具，它是依据生物化学、酶学、分子生物学以及遗传学等生命科学研究结果，针对这些基础研究所揭示包含酶、受体、离子通道及核酸等潜在药品设计靶点，并参考其它内源性配体或天然产物化学结构特征，设计出合理药品分子。

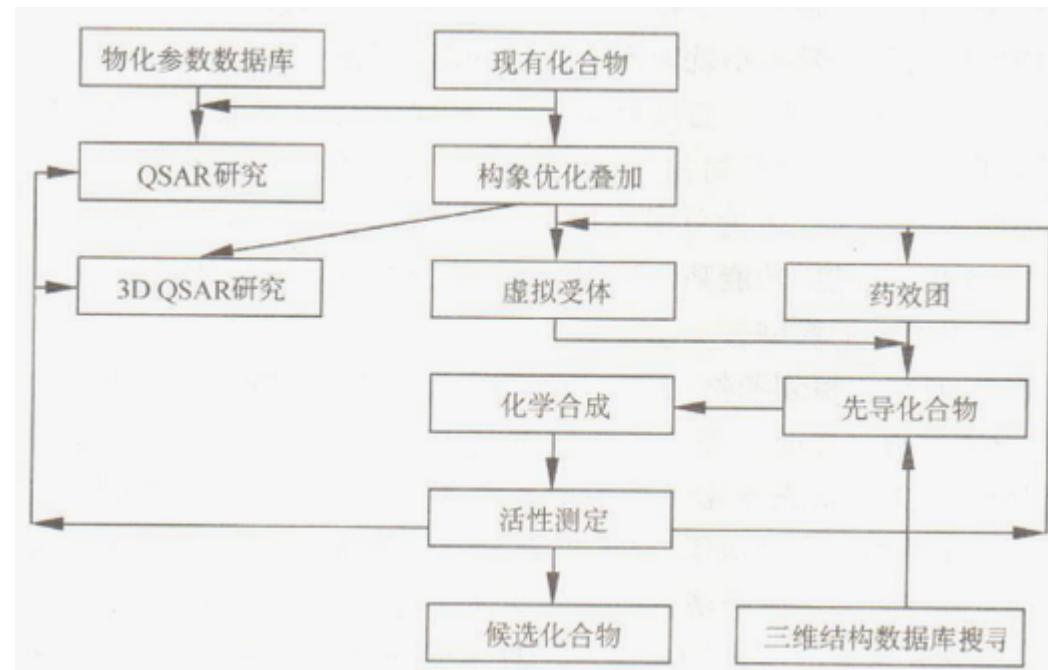
计算机辅助药品设计方法分类

- (1)基于受体结构药品分子设计方法(receptor-based drug design)，也称为直接性药品设计方法。其前提条件是受体三维结构为已知，或者能够经过同源建模(homology modeling)方法得到。惯用方法是分子对接虚拟筛选和重新配体设计。
- (2)基于配体(小分子)药品分子设计方法(ligand-based drug design)，也称为间接性药品设计方法。这类方法经常应用于缺乏受体结构情况。这一方法主要包含定量构效关系方法和药效团模型方法。

基于受体/配体结构药品设计流程图



基于受体结构药品设计



基于配体结构药品设计

受体与配体

受体(receptor): 是一个客观存在生物大分子(蛋白质、肽类), 是细胞表面或亚细胞组分中一个天然分子, 能够识别并特异性地与含有生物活性化学信号物质结合, 从而激活或开启一系列生物化学反应, 最终造成该信号物质特定生物学效。

配体 (ligand) 是能够与受体产生特异性结合生物活性分子, 普通为小分子化合物, 配体有内源(如激素、神经递质、细胞因子等)和外源(如药品分子等)之分。



药品设计理论基础

受体主要特征：

- (1) 受体与配体结合特异性。
- (2) 高度亲和力。
- (3) 受体与配体结合饱和性。

受体主要类型：

离子通道受体、G-蛋白偶联受体、跨膜激酶活性受体、细胞内受体

药品设计理论基础

药品受体相互作用学说:

占领学说; 速率学说; 诱导契合学说; 二态模型; 钥匙锁学说

药品-受体相互作用力类型:

1)共价键(成键作用): 含有一定大小和方向, 是邮寄分子之间最强作用力。

2)非共价键(非键缔合作用): 决定生物大分子和分子复合物高级结构, 在分子识别中起着关键作用。包含以下类型:

(1)静电作用: 离子键、离子-偶极键、偶极-偶极相互作用

(2)范德华力 (3)疏水作用 (4)氢键 (5)电荷转移作用 (6)螯合作用



理论计算方法

1.量子化学（薛定谔方程）

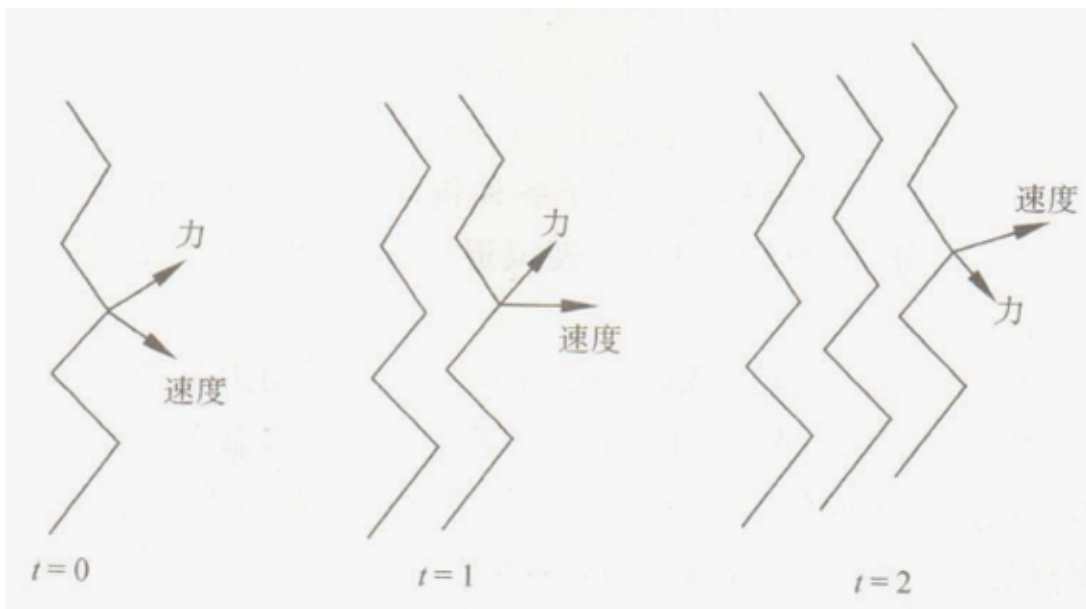
惯用量化方法：双原子微分重合法（MNDO)和用定域轨道微扰构型相互作用使用方法（PCILO)。

2.分子力学（经典牛顿力学）

关键：构筑力场，把分子处理成为一套由经典力学势能函数支配原子排列。

力场软件：AMBER,CHARMm,OPLS,可计算分子量较大生物大分子如蛋白质和核酸等，精度高。ECEPP为计算多肽和蛋白质力场。

3. 分子动力学 (牛顿力学)



分子动力学模拟过程示意图

惯用分子动力学方法

- 模拟退火算法
- 蒙特卡洛方法

结合自由能计算

许多药品和其它生物分子活性都是经过与受体大分子之间相互作用表现出来的，所以受体和配体之间结合自由能评价是基于结构计算机辅助药品分子设计关键问题。

惯用方法：

- 自由能微扰/热力学积分方法
- 线性相互作用能方法
- 打分函数

基于受体药品设计

基于受体药品设计(receptor-based drug design): 以药品作用对象——靶标大分子三维结构为基础, 研究小分子与靶标分子相互作用, 设计出从空间形状和化学性质两方面都能很好地与靶标分子"结合口袋"(binding pocket)相匹配药品分子。

设计方法: 重新配体设计 (de novo ligand design)

分子对接虚拟筛选(molecular docking virtual screening)

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/625144100321011243>