

通过计算机虚拟筛选辅助多靶点药物的设计研究进展

王涵潇 刘海春 黎文海
中国药科大学理学院 江苏 南京 211198

摘要: 新药的研究和开发一直以来都是一个漫长而昂贵的项目。近年来,随着新药研究的快速发展,药物设计方法也有了十分明显的进步,计算机虚拟筛选已成为药物设计的越来越重要的辅助手段。利用计算机来帮助进行药物的设计研究,这是可以大为缩短开发新药的周期,和节省研究人员的精力,取得事半功倍的效果的有效方法。本文通过叙述常用的虚拟药物筛选在药物合理设计中的意义和优势,为药物设计新方法提供了思路。

关键词: 计算机虚拟筛选; 新药开发; 药物设计; 计算机辅助药物设计

1 引言

在传统的药物设计规程中,研发人员通过先选择合适的先导化合物,然后修改它的分子式,以便于增强其效力,降低毒性和副作用。早期药物发展阶段,人们只能从天然产物中来提取药用成分,因此它们常常被用作先导化合物,比如说修改吗啡结构来开发新型的止痛剂等等。从那时起,合成药物激增,人们从磺胺药中深受启发,之后许多类似的化合物便如雨后春笋般出现在人们的视野中,其中不少都拥有更强的抑菌作用。而在目前,处于研发中的抗菌药物种类又特别少,这大大加深了市场对抗耐药菌药物研发的需求,也需要开发新的技术来帮助设计新的药物。

据不完全统计,人类目前存在的3000多种疾病中,仅有三分之一左右的疾病可以得到有效治疗。所以药物研发人员需要寻找新的靶点,并且采用新的技术,通过合理药物设计和计算机辅助的方式来完成这一艰巨任务。

2 计算机在化学药物设计中的作用

2.1 计算化学

利用计算机网络技术,可以从分子和原子的层面来研究物质,这就是计算化学,它通过考察化学结构稳定性,来评价反应的过程,并成功解释机理。也就是说,计算机辅助药物设计是一门新兴的学科,随着计算机的发展在近几十年来得到了迅速的普及发展。

作者简介:

第一作者: 王涵潇, 硕士在读;研究方向:药物化学与药物分子开发。

共同第一作者: 刘海春, 硕士生导师;研究方向:计算机辅助药物设计;人工智能在药物分子设计应用;药物分子设计与合成。

通讯作者: 黎文海, 硕士生导师;研究方向:有机合成方法学与药物合成工艺开发。

计算化学包括多方面的内容,比如在模型中设计的分子、整合了化学数据的数据库及合成方法方面的设计等方面。分子模型与计算方法是相辅相成的,分子模型利用某些计算方法描述二维或三维分子结构和性质,而计算方法又必须采用模型计算分子结构和性质数据。它可以构建并显示三维分子、优化分子结构、解析分子的反应活性、显示分子轨道和原子轨道、评估化学反应的稳定性和参考机理以及化合物理化性质的预测。

2.2 高通量筛选

1982年Hopkings大学医学院的Snyder指出高通量筛选在现代药物开发中的应用及前景后,高通量筛选在药物工业中得到广泛的应用。目前,高通量筛选已从一个专一的服务功能发展到对药物开发起重大推动作用的多学科交叉领域。高通量筛选的使用可以缩短药物开发的周期,降低药物开发的成本(Landro2000)。是一个成功的高通量筛选项目应包括靶的鉴定(基因组学及分子生物学研究组)、试剂制备(蛋白质表达及纯化研究组)、化合物库的合成以及高通量筛选。按传统,这些研究组或部门是彼此独立的,而现在一些药物公司已把它们合并在一起以提高工作效率。高通量筛选目前另一个趋势是采用高密度的筛选平台,最大限度地增加靶标数目、化合物的数目及减小试剂用量以提高效率及降低成本。

目前,高通量筛选不仅用于筛选活性化合物而且还用于药物靶标的筛选。通常利用96空板筛选100p000化合物要花6个月时间,如果以高密度的形式可以大大提高速度,对不同的靶标采取不同的方法及条件。试验极小化是提高高通量筛选能力的另一种方法。通常使用的是96孔板以及384孔板。近年来发展的1536孔板可能会成为标准的格式。一般样品的体积为5pL。前几年Novartis公司首次将单分子检测用于高通量筛选,其样品体积可小于1pL。

2.3 计算机辅助药物设计

计算机辅助药物设计需要利用某些电脑软件,通过对接等手段来模拟和预测配体与受体之间作用程度大小,而生物大分子作为药物作用的受体时,可以用于优化可能的先导化合物。研究人员在根据目标结构来进行搜索和或者设计新的药物分子等方面,计算机辅助软件成了不可或缺的助手。该模式识别技术可用于在三维结构数据库中寻找与生物大分子结合且具有一定药效基团的化合物。

CADD 让新药研发贯穿于各种领域的新型理论方法和技术,迁生出多种不同的衍生工程,比如基因组化学、蛋白组学、化学生物学、高通量技术筛选、药物药效信息学等,它们相互促进相互影响、紧密结合,共同为新药开发贡献力量。经过近60年的长久发展,CADD已经贯穿于新药研发流程中的所有阶段,是目前创新药物研究的核心技术之一。尤其是在过去的几十年里,高通量筛选、人类基因组、生物信息学等技术正以极快的速度发展着,不仅加速了药物的开发,而且更是将现代药物的发展带入了“大数据时代”。

在设计化合物的时候可以采用模型定位法、原子生长法和分子片段法几种。模板定位是指利用模板在受体的活性位点上构建一个与之互补的骨架,然后根据分子间或者分子内部的电荷程度、空间上的位阻、分子间或者分子内部的氢键等性质判定分子的活性。

分子碎片法用单一官能团作为基本碎片,在受体的各个接口上根据其形状、性质放置好一系列碎片,再通过数据库查找合适的链接片段,通过这样的方法把每一个碎片连接成完整的整合体;另一类方法叫做碎片生长法,即在受体活性部位上,根据要求进行逐个碎片生长,来构建分子的方法。

3 药物设计的应用

3.1 药物设计常用方式

直接药物设计是将受体和配体进行重组和优化,利用一定三维结构,生成特定的构型,并在此基础上进行修饰来设计新药的结构。如果研究条件匮乏,仅知道受体蛋白氨基酸的排列序列和编号,但缺乏空间排列方式方面的数据的时候,可以对蛋白质数据建立模型,根据目前已有的三维同源蛋白的数据来推测它可能具有的三级结构。虽然这种方法依赖于受体蛋白相似程度的考量,但这种方法却又相当程度的难以忽略的一定误差。随着现代科技的进步、细胞基因研究的发展以及疾病学家对疾病认识的层层深入,三维结构在原子与分子层面上的蛋白构象定义技术越发成熟,这逐渐成为药学家寻

找靶标和开发新药结构的好帮手,为理想有效的药物设计打下了坚实的基础。

由于受体的结构需要使用X射线衍射技术来确定,它可以推导出三维结构。但在现实情况下,很多受体蛋白并不具有理想的结晶条件,所以一般不采用衍射技术来确定其结构。科学家发现,受体在体内水环境中有着独特的作用,它们并不与配体结合,所以多维核磁共振技术可以用来测量溶液中的构象,但目前只能用于相对分子质量小于40000的蛋白质。

直接药物设计,就像“量身定制”的设计。而间接药物设计中受体结构尚不明确,可以通过构效关系的研究,或电脑软件能够展现其优势构象,在此基础上提出假设受体,来进行药物设计。

在设计一种药物分子时,研发人员需要确保其中有效药效特征部分被得以被保留下来,而但凡可能会引起任何不良反应的药效特征部分都是需要去除的。研究人员在实际操作中,常常将活性分子化合物中的有药效的片段作为研发基础,利用整合技术来连接具有不同特殊功能的药效团来实现药物分子的优化。在设计药物时可以更多地通过对多靶点药物里的药效特征进行保留,并剔除其他可能造成药效下降或有害处的片段部分,这样就可以得到新多靶点分子。

3.2 虚拟筛选与分子对接

虚拟筛选在当代的药物设计领域里应用得最为广泛,它是指灵活利用分子对接的方法,来找寻其目标受体以及具有相关结合方式的配体分子,最后在实验动物上测试药物分子的实际生物活性。虚拟筛选的方法主要包括分子对接、药效团筛选以及片段搜索等等。分子对接的方法能够从宏观上来整体考量受体与配体作用效果,是一种行之有效的,因此它可以避免出现效果不一致的情况,例如局部作用优秀,然而整体结合水平十分低下的情况。通过分子对接来虚拟筛选是科研人员开发的新药设计方式,它利用计算机软件来模拟分子间的作用力,再用一些打分函数来评判对接结果的优良,旨在研究和开发可以快速、准确地开发先导化合物。

例如在治疗冠心病药物的靶点上,不少常见的药物靶点可以十分明显地降低生理毒副作用,并且在宏观水平上对整个疾病网络的每一个关键节点起到相对重要的调节作用,再通过原有作用靶点的药理活性来建立对应的蛋白质数据库,通过分子对接和虚拟筛选的手段来将引发冠心病的靶点和对应数据库进行完美匹配,筛选由此获得的主要化合物,最终获得对冠心病具有调节药效的多靶点化合物。

分子对接虽然目前已相对成熟,但仍有相当多的问题有待进一步解决。分子对接常用程序有Glide、Gold、LigandFit、Cdocker和Libdock等,这些对接程序可将配体对接到相应的结合口袋位点,验证能否出现靶标与配体进行牢固结合的可能性。

3.3 人工智能

人工智能(Artificial Intelligence, AI)是近年来快速发展并备受关注的一项新技术,它是利用计算机软件的高速处理能力和分布式计算能力来模拟人脑的学习和处理信息的能力,使计算机能够为了人类的某种有价值的目的来分析和解决问题。

4 总结与展望

计算机虚拟筛选对药物设计起着不可替代的作用,它可以大大缩短新药设计研发时间,有利于更高效地筛选先导化合物,在药品研究中越来越显得重要。但计算机辅助药物设计技术还存在着一定的困难与挑战,例如

受体与配体的寻找需要依赖于大数据的积累,对接稳定性和匹配度还有进步的空间,设计得到的化合物依然需要合成与临床试验等等,因此计算机辅助药物设计要真正应用于新药的开发研究还有待于技术的更迭与进步。

参考文献:

[1]Sabe Victor T.,Ntombela Thandokuhle,Jhamba Lindiwe A.,Maguire Glenn E.M.,Govender Thavendran, Naicker Tricia,Kruger Hendrik G.. Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review[J]. European Journal of Medicinal Chemistry,2021,224:

[2]Battini Leandro,Fidalgo Daniela M,Álvarez Diego E,Bollini Mariela. Discovery of a Potent and Selective Chikungunya Virus Envelope Protein Inhibitor through Computer-Aided Drug Design.[J]. ACS infectious diseases,2021。