

药物化学中的构效关系研究及其在新药研发中的指导意义

李永亮

大连理工大学附属中心医院（大连市中心医院），辽宁大连，123000；

摘要：药物化学中的构效关系研究在新药研发中占据着至关重要的地位。本文详细阐述了构效关系的概念、研究方法，深入探讨了其在新药研发各个阶段的具体指导意义，并通过实际案例分析进一步论证了构效关系的重要性。旨在强调构效关系研究对于提高新药研发效率和成功率的关键价值，为药物研发领域的发展提供理论支持和实践参考。

关键词：药物化学；构效关系；新药研发；指导意义

DOI:10.69979/3029-2808.24.5.035

引言

随着现代医学的不断发展，新药研发成为了保障人类健康的重要任务。在药物研发过程中，药物化学中的构效关系研究起着核心的指导作用。通过深入探究药物分子的化学结构与生物活性之间的关系，能够为新药设计、优化和开发提供有力的理论依据，从而提高新药研发的效率和成功率。

1 构效关系的基本概念

1.1 定义

构效关系（Structure-Activity Relationship, SAR）是指药物的化学结构与其生物活性之间的内在联系。这种联系可以表现为药物的化学结构变化对其药理作用、药效强度、作用时间、选择性等方面的影响。

1.2 重要性

1.2.1 为新药设计提供理论基础

通过对已知药物的构效关系进行研究，可以总结出一些规律和原则，为设计具有特定生物活性的新药物分子提供指导。例如，了解药物分子中的特定官能团对生物活性的影响，可以在新药设计中合理引入或修饰这些官能团，以提高药物的活性和选择性。

1.2.2 优化药物活性

通过对药物结构进行合理的修饰和改造，可以提高药物的生物活性，增强药效。例如，改变药物分子的取代基、立体构型等，可以改变药物与靶点的结合方式和亲和力，从而提高药物的活性。

1.2.3 提高药物选择性

构效关系的研究有助于设计出对特定靶点具有高度选择性的药物，减少对其他组织和器官的副作用。通过分析药物分子与不同靶点之间的结构差异，可以设计出只与特定靶点结合的药物分子，从而提高药物的安全性和有效性。

1.2.4 降低毒副作用

了解药物结构与毒副作用之间的关系，可以通过结构优化来降低药物的毒性，提高药物的安全性。例如，识别出可能导致毒性的结构基团，在新药设计中避免引入这些基团，或者通过结构修饰来降低其毒性。

2 构效关系的研究方法

2.1 定量构效关系（Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR）

2.1.1 定义与原理

QSAR 是一种利用数学模型和统计学方法来定量描述药物分子的化学结构与生物活性之间关系的方法。它通过建立数学模型，将药物分子的结构参数（如物理化学性质、拓扑指数等）与生物活性数据进行关联，从而预测未知药物分子的生物活性。

2.1.2 研究步骤

收集药物分子的结构和生物活性数据。这些数据可以来自实验测定、文献报道或数据库。

选择合适的结构参数，如分子的大小、形状、电性、疏水性等。这些参数可以通过计算化学方法或实验测定得到。

建立数学模型，常用的方法有多元线性回归、偏小二乘法、人工神经网络等。通过将结构参数与生物活性数据进行拟合，建立起数学模型，以描述两者之间的关系。

验证数学模型的可靠性和预测能力。可以通过内部验证和外部验证的方法来评估数学模型的性能。内部验证通常采用交叉验证的方法，即将数据集分为训练集和验证集，用训练集建立模型，用验证集验证模型的预测能力。外部验证则是使用独立的数据集来验证模型的预测能力。

2.2 比较分子场分析（Comparative Molecular

Field Analysis, CoMFA) 和比较分子相似性指数分析 (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis, CoMSIA)

2.2.1 定义与原理

CoMFA 和 CoMSIA 是基于三维定量构效关系 (3D-QSAR) 的方法, 通过分析药物分子与受体之间的相互作用场 (如静电场、立体场、疏水场等) 来研究构效关系。它们将药物分子在三维空间中的结构信息与生物活性数据进行关联, 从而揭示药物分子与受体的结合模式和作用机制。

2.2.2 研究步骤

(1) 构建药物分子的三维结构模型。可以通过实验测定 (如 X 射线晶体学、核磁共振等) 或计算化学方法 (如分子力学、量子化学等) 来构建药物分子的三维结构模型。

(2) 进行分子叠合, 将具有相似生物活性的药物分子进行对齐。分子叠合的目的是使药物分子在三维空间中的相对位置尽可能一致, 以便更好地分析它们与受体的相互作用场。

(3) 计算分子场, 包括静电场、立体场、疏水场等。可以使用分子力学或量子化学方法来计算药物分子周围的分子场。

(4) 建立 3D-QSAR 模型, 通常采用偏最小二乘法等方法。将计算得到的分子场与生物活性数据进行关联, 建立起 3D-QSAR 模型。

(5) 验证模型的可靠性和预测能力。与 QSAR 方法类似, 可以通过内部验证和外部验证的方法来评估 3D-QSAR 模型的性能。

2.3 分子对接 (Molecular Docking)

2.3.1 定义与原理

分子对接是一种通过模拟药物分子与受体之间的相互作用, 来预测药物分子与受体的结合模式和亲和力的方法。它可以帮助研究人员了解药物分子的结构与生物活性之间的关系, 为新药设计提供指导。

2.3.2 研究步骤

(1) 构建受体的三维结构模型, 通常通过 X 射线晶体学、核磁共振等方法获得。如果受体的三维结构未知, 可以使用同源建模等方法来构建受体的结构模型。

(2) 构建药物分子的三维结构模型。可以通过实验测定或计算化学方法来构建药物分子的三维结构模型。

(3) 进行分子对接, 将药物分子与受体进行对接, 寻找最佳的结合模式。分子对接可以使用不同的算法和软件, 如 AutoDock、GOLD 等。

(4) 评估对接结果, 包括结合亲和力、结合位点等。可以通过计算结合自由能、分析对接构象等方法来评估对接结果的可靠性。

3 构效关系在新药研发中的指导意义

3.1 药物设计阶段

3.1.1 基于靶点结构的药物设计

通过了解受体的三维结构和结合位点, 可以设计出与受体具有高亲和力和选择性的药物分子。构效关系的研究可以为药物分子的结构优化提供指导, 提高药物与受体的结合能力。例如, 对于酶抑制剂的设计, 可以根据酶的活性位点结构, 设计出能够与活性位点结合的药物分子。通过分析药物分子与酶活性位点之间的构效关系, 可以优化药物分子的结构, 提高其抑制活性和选择性。

3.1.2 基于天然产物的药物设计

天然产物是重要来源之一。通过研究天然产物的构效关系, 可以揭示其生物活性的关键结构特征, 为设计具有类似生物活性的合成药物提供思路。例如, 紫杉醇是一种从红豆杉中提取的天然抗肿瘤药物, 通过研究紫杉醇的构效关系, 人们设计出了一系列类似物, 如多西他赛等。这些类似物在保留紫杉醇的抗肿瘤活性的同时, 通过结构优化提高了其药效和安全性。

3.2 活性优化阶段

3.2.1 结构修饰提高活性

根据构效关系的研究结果, 可以对药物分子进行合理的结构修饰, 如引入活性基团、改变取代基的位置和性质等, 以提高药物的生物活性。例如, 对于抗菌药物的设计, 可以通过在药物分子中引入特定的官能团, 如氨基、羟基等, 来提高药物与细菌靶点的结合能力, 从而增强抗菌活性。

3.2.2 优化药物的药代动力学性质

构效关系的研究还可以帮助优化药物的药代动力学性质, 如提高药物的口服生物利用度、延长作用时间、增加稳定性等。例如, 通过改变药物分子的结构, 增加其脂溶性或水溶性, 可以提高药物的口服生物利用度; 通过引入缓释基团, 可以延长药物的作用时间; 通过修饰药物分子的结构, 增加其稳定性, 可以提高药物的储存和使用期限。

3.3 选择性提高阶段

3.3.1 设计选择性抑制剂

通过研究药物分子与不同靶点之间的构效关系, 可以设计出对特定靶点具有高度选择性的抑制剂, 减少对其他靶点的作用, 降低副作用。例如, 对于抗肿瘤药物

的设计, 可以针对肿瘤细胞特有的靶点进行设计, 如肿瘤细胞表面的受体、酶等, 以提高药物对肿瘤细胞的选择性, 减少对正常细胞的损伤。

3.3.2 优化药物的组织分布

了解药物分子的结构与组织分布之间的关系, 可以通过结构修饰来优化药物的组织分布, 提高药物在靶组织中的浓度, 增强药效。例如, 对于治疗脑部疾病的药物, 可以通过设计具有特定结构的药物分子, 使其能够穿过血脑屏障, 提高药物在脑部的浓度。

3.4 降低毒副作用阶段

3.4.1 避免毒性基团

通过构效关系的研究, 可以识别出可能导致毒性的化学结构基团, 在新药设计中避免引入这些基团, 降低药物的毒性。例如, 某些药物分子中的特定官能团可能会引起过敏反应、肝毒性、肾毒性等, 通过分析构效关系, 可以在新药设计中避免引入这些毒性基团。

3.4.2 优化药物代谢途径

了解药物的代谢途径和代谢产物的毒性, 可以通过结构修饰来改变药物的代谢途径, 减少有毒代谢产物的生成, 降低药物的毒副作用。例如, 对于某些容易被肝脏代谢的药物, 可以通过结构修饰来改变其代谢途径, 使其被其他器官代谢, 减少对肝脏的损伤。

4 构效关系研究的案例分析

4.1 阿司匹林的构效关系研究

4.1.1 化学结构与生物活性

阿司匹林的化学名称为乙酰水杨酸, 其结构中的乙酰基和水杨酸部分对其生物活性起着关键作用。乙酰基可以增强药物的脂溶性, 提高药物的吸收和生物利用度; 水杨酸部分则具有抗炎、镇痛和解热的作用。

4.1.2 构效关系在药物设计中的应用

通过对阿司匹林的构效关系研究, 人们设计出了一系列类似物, 如布洛芬、萘普生等。这些药物在保留阿司匹林的生物活性的同时, 通过结构优化降低了胃肠道副作用, 提高了药物的安全性。例如, 布洛芬通过在水杨酸结构的基础上引入丙酸基团, 改变了药物的酸性和脂溶性, 使其对胃肠道的刺激性降低。

4.2 抗肿瘤药物的构效关系研究

4.2.1 化学结构与抗肿瘤活性

许多抗肿瘤药物的化学结构中含有特定的活性基团, 如芳香胺、杂环等。这些基团可以与肿瘤细胞中的靶点结合, 发挥抗肿瘤作用。例如, 顺铂是一种常用的抗肿瘤药物, 其结构中的铂原子与肿瘤细胞中的DNA结合, 形成交联, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。

4.2.2 构效关系在新药研发中的应用

通过研究抗肿瘤药物的构效关系, 人们设计出了许多新型的抗肿瘤药物, 如靶向治疗药物、免疫治疗药物等。这些药物具有更高的选择性和更低的毒副作用, 为肿瘤患者带来了新的希望。例如, 针对肿瘤细胞表面的特定受体设计的靶向治疗药物, 可以选择性地作用于肿瘤细胞, 减少对正常细胞的损伤。同时, 通过研究药物分子与肿瘤细胞靶点之间的构效关系, 可以优化药物的结构, 提高其抗肿瘤活性和选择性。

结论

药物化学中的构效关系研究是新药研发的重要基础和指导原则。通过采用各种研究方法, 深入了解药物分子的化学结构与生物活性之间的关系, 可以为新药设计、活性优化、选择性提高和降低毒副作用等方面提供有力的支持。在未来的新药研发中, 构效关系的研究将继续发挥重要的作用, 为人类健康事业做出更大的贡献。同时, 随着科学技术的不断发展, 新的研究方法和技术将不断涌现, 为构效关系的研究提供更加广阔的发展空间。例如, 人工智能和大数据技术的应用, 可以加速药物分子的设计和筛选过程; 多靶点药物设计和联合治疗的发展, 将为复杂疾病的治疗提供新的思路和方法。此外, 跨学科的合作将成为未来药物研发的趋势, 药物化学、生物学、计算机科学等领域的专家将共同努力, 推动新药研发的不断进步。总之, 构效关系研究在新药研发中具有不可替代的重要地位, 我们应充分认识其价值, 不断探索和创新, 为提高新药研发的效率和成功率做出更大的努力。

参考文献

- [1] 吴迪, 高艺恬. 医科大学药学国家一流专业的药物化学课程思政实践探索[J/OL]. 大学化学: 1-6[2024-06-26].
- [2] 高璐, 褚志文, 李国菠. 基于药物化学课程内容的新药研发前沿案例构建——循环系统药物章节案例教学举例[J]. 大学化学, 2023, 38(12): 25-31.
- [3] 马晓东, 方方, 李家明, 等. 创新药物研发背景下“药物化学”精准教学改革与实践[J]. 池州学院学报, 2022, 36(06): 124-126.
- [4] 徐淑静, 丁当, 刘新泳, 等. 整合药物化学——药物发现中的新范式[J]. 药学学报, 2022, 57(10): 2889-2901.
- [5] 张健, 刘江云, 许琼明. 整合药学教学体系中天然药物化学的教学改革[J]. 基础医学教育, 2021, 23(11): 781-783.