

# 计算机辅助药物设计技术在雄激素受体动态机制探讨和药物发现中的研究进展

富炜涛<sup>1</sup>, 柯迪<sup>1</sup>, 李丹<sup>2,3\*</sup>, 侯廷军<sup>2\*\*</sup>

(1. 江苏威凯尔医药科技有限公司创新药研发中心, 江苏 南京 211800; 2. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058; 3. 浙江大学金华研究院, 浙江 金华 321000)

**[摘要]** 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 是男性前列腺癌的重要治疗靶标之一。计算机辅助药物设计 (computer-aided drug design, CADD) 技术在药物结合机制和新药开发中发挥日益重要的作用。利用计算机构建 AR 及其配体的复合物体系, 研究动态机制, 有助于为靶向 AR 的药物提供重要设计思路。综述了 CADD 技术在 AR 动态机制探讨和药物发现中的研究进展。

**[关键词]** 雄激素受体; 计算机辅助药物设计; 动态机制; 药物发现

**[中图分类号]** TP399; R914.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2023) 08-0564-14

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.08.002

## Recent Progress of Computer-Aided Drug Designing in the Exploration of Androgen Receptor Dynamic Mechanisms and Drug Discovery

FU Weitao<sup>1</sup>, KE Di<sup>1</sup>, LI Dan<sup>2,3</sup>, HOU Tingjun<sup>2</sup>

(1. Department of Drug Discovery, Jiangsu Vcare PharmaTech Co., Ltd., Nanjing 211800, China; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 3. Jinhua Institute, Zhejiang University, Jinhua 321000, China)

**[Abstract]** Androgen receptor (AR) is one of the most important targets for the treatment of male prostate cancer. Computer-aided drug design (CADD) has played an increasingly important role in the target-drug binding mechanism and the discovery of novel drugs. With the help of CADD, it is feasible to explore the dynamic mechanisms of AR-ligand complexes which will help provide important clues for the drug design targeting AR. This article reviews recent progress of CADD in the exploration of AR dynamic mechanisms and drug discovery.

**[Key words]** androgen receptor; computer-aided drug design; dynamic mechanism; drug discovery

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 及其配体雄激素在男性第二性征、肌肉和骨骼等发育过程中具有重要的作用<sup>[1-2]</sup>。异常的 AR 信号与多种疾病密切相关, 如前列腺癌、雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome, AIS)、脊髓延

髓肌萎缩症等<sup>[3-5]</sup>。其中, 前列腺癌位列男性肿瘤发病率第 2 名, 且是男性致死率第 5 名的恶性肿瘤<sup>[6]</sup>。在我国, 前列腺癌的发病率和死亡率呈现逐年递增的趋势<sup>[7]</sup>。作为威胁人类生命健康的重大疾病, 前列腺癌的新型治疗策略是各大制药公司和学术机构研究的热点。其中, AR 信号通路在前列腺癌的发生发展中发挥关键的调控作用, 靶向 AR 的小分子药物开发已获得了巨大的成功, 并且已有多款上市药物在全球范围内使用, 包括第 1 代的羟基氟他胺 (1)、尼鲁米特 (2) 和 R-比卡鲁胺 (3), 以及第 2 代的恩杂鲁胺 (4)、阿帕鲁胺 (5) 和达洛鲁胺 (6) (见图 1)<sup>[3]</sup>。

AR 属于核受体家族, 由 920 个氨基酸残基组成, 分为 3 个主要结构域: N-端结构域 (N-terminal

**接受日期:** 2023-06-05

**项目资助:** 南京市市级企业专家工作室 (2022 年度); 南京市  
区级江北新区企业专家工作室 (2022 年度)

**\* 通信作者:** 李丹, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 肿瘤等重大疾病治疗药物的创新设计、高效筛选和机制研究;

**Tel:** 0571-88208417; **E-mail:** lidancps@zju.edu.cn

**\*\* 通信作者:** 侯廷军, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 基于人工智能和化学生物信息学等多学科的高精度药物设计方法研究;

**Tel:** 0571-88208417; **E-mail:** tingjunhou@zju.edu.cn

domain, NTD)、DNA 结合结构域 (DNA-binding domain, DBD) 和配体结合域 (ligand-binding domain, LBD)。AR 信号通路中, AR 在非活性状态下与热休克蛋白结合, 而当有雄激素与 AR 结合

时, AR 会从热休克蛋白解离, 并募集共激活剂, 以 AR 二聚体在核内与雄激素响应元件相结合, 启动相关转录程序, 发挥生物学功能<sup>[3]</sup>。

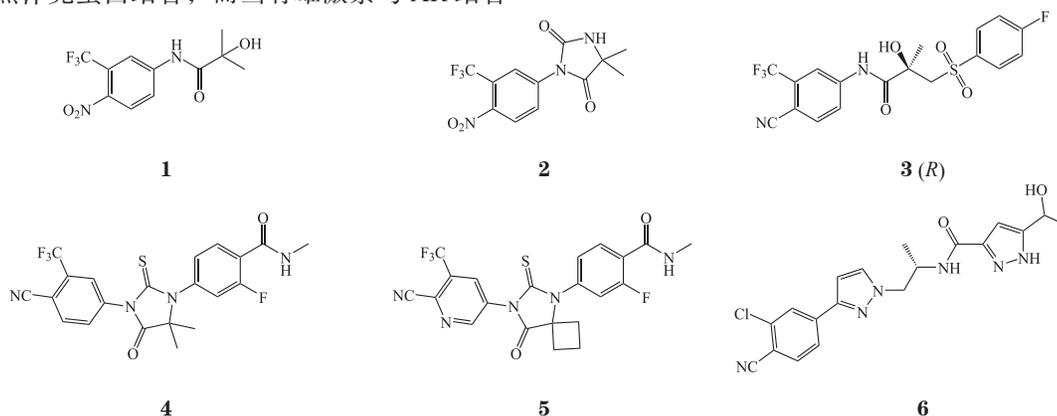
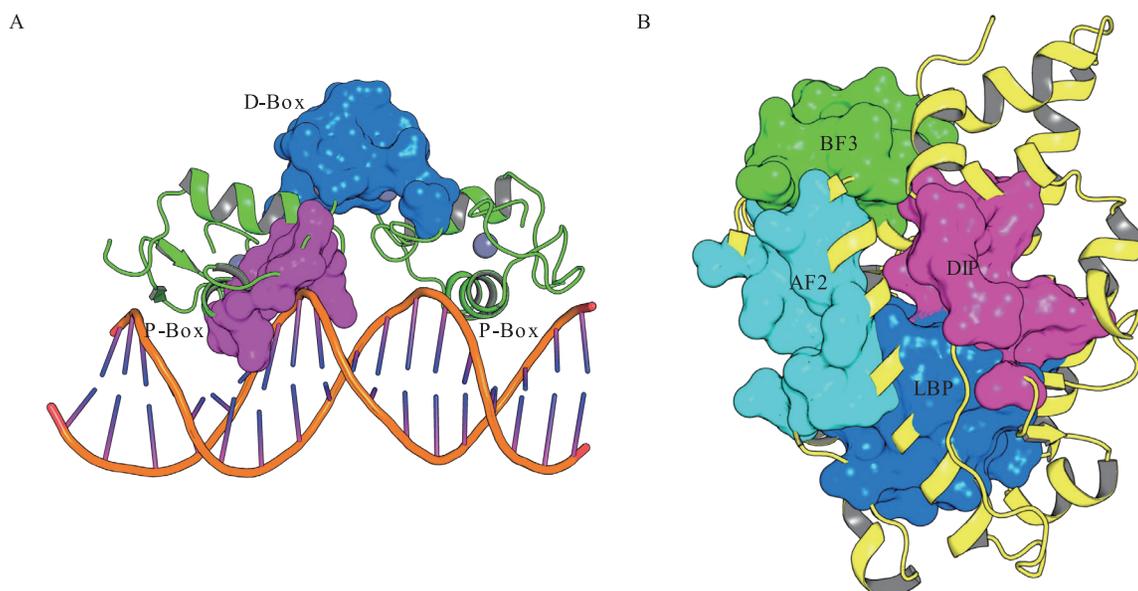


图 1 第 1 代和第 2 代靶向雄激素受体上市药物化学结构式

Figure 1 Structures of the first and second generations of approved androgen receptor antagonists

AR 的 DBD 和 LBD 的 6 个结合位点已经有多种新型小分子拮抗剂通过计算机辅助药物设计 (computer aided drug design, CADD) 相关技术被发现 (见图 2), 这些位点包括 AR-DBD 结合区域 P-Box 和 D-Box 附近的 2 个位点, AR-LBD 的配体

结合口袋 (ligand-binding pocket, LBP, 已上市小分子药物的结合位点)、激活功能区 2 (activation function 2, AF2)、结合功能区 3 (binding function 3, BF3) 和二聚体界面结合口袋 (dimer interface pocket, DIP)<sup>[3]</sup>。



A) AR-DBD 的 2 个小分子结合位点; B) AR-LBD 的 4 个小分子结合位点; AR: androgen receptor (雄激素受体); DBD: DNA binding domain (DNA 结合结构域); LBD: ligand-binding domain (配体结合域); AF2: activation function 2 (激活功能区 2); BF3: binding function 3 (结合功能区 3); DIP: dimer interface pocket (二聚体界面结合口袋); LBP: ligand-binding pocket (配体结合口袋)

图 2 雄激素受体的 DNA 结合结构域和配体结合域已发现小分子拮抗剂的 6 个结合位点

Figure 2 The 6 binding pockets discovered for the binding of small-molecule antagonists located at AR-DBD and AR-LBD

无论是第1代还是第2代上市药物, 在用药一段时间后, AR基因的扩增、药物分子结合位点的氨基酸残基点突变、剪接变异体的出现等, 导致这些AR靶向药物发生不同程度的耐药, 甚至从拮抗剂转变为激动剂, 极大限制了临床治疗效益<sup>[8]</sup>。为了提供新的治疗策略, 多种多样的技术应用于靶向不同新位点的新型拮抗剂的开发<sup>[9-10]</sup>。其中, CADD技术在雄激素受体-配体动态机制的探讨, 特别是在耐药机制方面的研究, 以及新型拮抗剂的发现和新位点探索上展现出独特的优势。综述CADD技术在AR相关的机制探讨和新位点新活性拮抗剂发现方面的应用, 为后续CADD技术在AR药物开发中的应用以及更多核受体中的应用提供重要参考。

## 1 常用的计算机辅助药物设计技术

### 1.1 结构预测和构建

当靶标受体的结构是未知且仅有序列信息的情况下, 通过同源建模和人工智能 (artificial intelligence, AI) 预测是目前常用的有效方法。同源建模是以实验获得的同源受体三维结构信息为模板, 构建目标序列三维结构的方法<sup>[11]</sup>。AI结构预测是通过AI技术对已经解析的受体三维结构和序列之间的关系进行训练推理, 用于预测未解析的三维结构。AI结构预测的蛋白质结构已经达到原子水平的准确度, 代表性的技术如AlphaFold, RoseTTAFold, ColabFold, Uni-Fold等<sup>[12-15]</sup>。

### 1.2 分子对接

分子对接是依据结构形状匹配和能量匹配, 预测受体和配体之间结合模式的一种技术。在个人电脑上, 分子对接即可快速预测受体分子和配体分子之间的结合模式。配体可以是化学小分子、多肽、蛋白、DNA和RNA。在蛋白-小分子预测方面, 经典的基于搜索的对接方法有AutoDock, Vina, Glide等, 以及新型的基于扩散生成模型DiffDock等<sup>[16-17]</sup>。

### 1.3 基于结构的虚拟筛选

基于结构的虚拟筛选是指在有合适受体晶体结构或者构建的合理模型结构的基础上, 运用分子对接技术, 将化合物库 (含数万到数亿) 的分子一一对接到受体, 并按照打分函数进行打分排序, 优选

排序靠前、结构新颖的化合物进行实验验证。这一技术能够快速筛选大规模的化合物库, 优选合适的潜在活性化合物, 在效率和成本上相比基于实验的高通量筛选具有明显的优势<sup>[17-18]</sup>。

### 1.4 基于配体的虚拟筛选

基于配体的虚拟筛选依据作用于特定靶标的已知活性分子构建合适的活性预测模型, 以筛选出结构多样且具有生物活性的分子。随着AI技术的不断发展, 多种多样活性预测模型和分子生成等技术的不断涌现, 基于配体的虚拟筛选在定量构效关系分析、药效团模型构建等传统模型基础上, 应用范围得到了极大拓展<sup>[19-21]</sup>。

### 1.5 分子动力学模拟

基于同源建模或者AlphaFold等AI技术构建的结构或者晶体结构通常是静态结构, 难以反映研究对象的动态过程, 而分子动力学 (molecular dynamics, MD) 模拟是研究这样动态过程的重要技术。MD模拟基于分子力场, 通过在模拟过程中不断求解牛顿运动方程, 以模拟研究对象的动态过程。对动态过程的研究, 能够更清晰地了解研究对象的动态机制, 如受体氨基酸残基点突变对配体结合的耐药机制、受体-配体结合解离的机制等<sup>[22]</sup>。此外, MD模拟还能辅助结构相对单一的受体晶体结构或者构建的模型结构获得多样性的动态结构。

### 1.6 结合自由能预测

考察受体与配体结合强度的关键表征指标即两者的结合自由能。结合自由能常用的方法有打分函数 (传统的和新型基于机器学习的打分函数)、基于过程的能量计算 (伞形采样、拉伸分子动力学模拟等) 和两点式自由能计算 [分子力学/广义波恩表面积 (molecular mechanics/generalized Born surface area, MM/GBSA)、分子力学/泊松-波尔兹曼表面积 (molecular mechanics/Poisson Boltzmann surface area, MM/PBSA)、炼金术自由能 (热力学积分、自由能微扰)]<sup>[23-26]</sup>。不同的自由能预测方法有不同的适用范围, 如打分函数预测速度快, 常用于大规模虚拟筛选; 炼金术自由能由于计算速度慢且对计算分子间结构的相似性要求高, 同时精度较高, 因此, 常用于苗头分子的理性设计; 而能够较

好平衡计算精度和效率的 MM/GBSA 和 MM/PBSA 方法在基于结构的虚拟筛选重打分和基于结构的理性设计中被广泛应用<sup>[27]</sup>。

## 2 计算机辅助药物设计技术在雄激素受体靶标机制探索方面的应用

由于 AR-LBD 的晶体结构解析相对完整以及 AR-LBD 的重要作用, CADD 技术在基于 AR 靶标机制的研究方面主要是围绕 AR-LBD 展开。AR-LBD 二聚体由 2 个同源 AR-LBD 组成, 每个单体具有 3 层折叠结构, 包括由螺旋 H1 和 H3 形成的第 1 层, 由螺旋 H4, H5, H8 和 H9 形成的中间层, 以及由螺旋 H6, H7, H10-11 和 H12 形成的第 3 层 (见图 3A)。

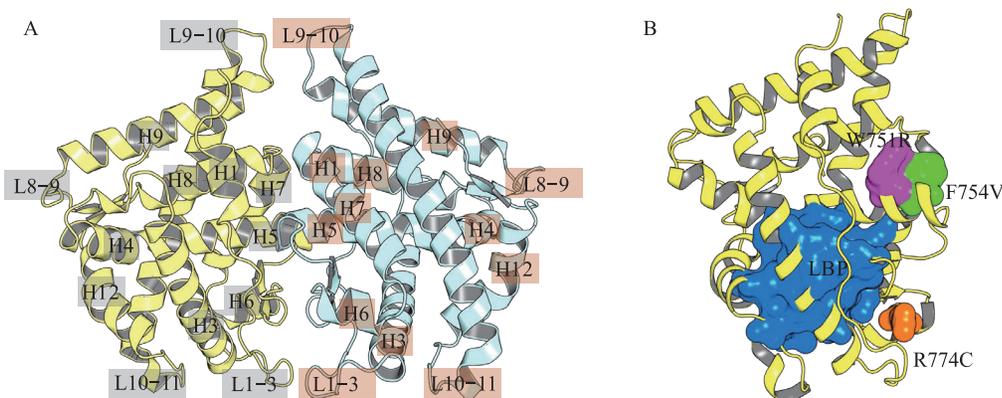
### 2.1 雄激素不敏感综合征机制的研究

AIS 属于罕见的 46XY 性发育异常疾病, 主要表现为染色体 46XY, 但表现女性的第二性征。依据 AIS 不同的严重程度, 分为轻型、部分型和完全型。AR 作为关键基因, 其无义突变、错义突变、剪接变异体、基因缺失、基因插入与 AIS 密切相关<sup>[28]</sup>。仅在 AR-LBD, 就存在 40 余个与 AIS 相关的点突变<sup>[29]</sup>。作为实验验证的重要补充, MD 模拟在机制阐明方面发挥了重要作用, 有助于探究这些突变如何影响

AR 的结构或者雄激素的结合。

Arg774 突变为 Cys774 (R774C) 是导致 AIS 的重要点突变, 而该突变并不在 AR 的 LBP 位点, 即不在雄激素结合位点, 而 R774C 如何影响 AR 的功能, 尚无法解释 (见图 3B)。为此, Wu 等<sup>[30]</sup> 设置不同的模拟温度, 通过 MD 模拟检测 AR-LBD 野生型 (AR-LBD<sup>WT</sup>) 和 R774C (AR-LBD<sup>R774C</sup>) 的构象变化。结果显示: 1) AR-LBD<sup>R774C</sup> 导致局部结构紊乱, 从而影响 AR-LBD LBP 口袋形状; 2) AR-LBD<sup>R774C</sup> 改变 AR-LBD 动态性质, 进而诱导更多的 AR-LBD LBP 构象分布; 3) 蛋白的构象通过降低温度能够逆转, 这与分子生物学实验结果是吻合的。

AR-LBD 二聚体界面间的氨基酸残基突变, 是导致 AIS 的重要原因之一, 而机制尚不清楚。Fu 等<sup>[31]</sup> 构建了 2 个代表性的 AIS 相关突变 AR-LBD<sup>W751R</sup> 和 AR-LBD<sup>F754V</sup>, 以及 AR-LBD<sup>WT</sup> 的二聚体的 MD 模拟, 结果显示 AR-LBD<sup>W751R</sup> 和 AR-LBD<sup>F754V</sup> 二聚体在模拟中非常容易被分离, AR-LBD<sup>WT</sup> 则在模拟过程中始终保持稳定。随后的实验验证支持了模拟结果, 即 AR-LBD<sup>WT</sup> 能保持二聚体, AR-LBD<sup>W751R</sup> 和 AR-LBD<sup>F754V</sup> 则以单体形式存在。即 AR-LBD 二聚体界面间的突变导致 AR 无法二聚化, 因此雄激素无法发挥正常功能。



A) AR-LBD 二聚体结构, 黄色和淡蓝色分别是 AR-LBD 单体; B) R774C, W751R 和 F754V 在 AR-LBD 的位置示意图; AR: androgen receptor (雄激素受体); LBD: ligand-binding domain (配体结合域); LBP: ligand-binding pocket (配体结合口袋)

图 3 AR-LBD 二聚体结构以及雄激素不敏感综合征相关点突变位置

Figure 3 The structure of AR-LBD dimer and the location of androgen insensitivity syndrome-related mutation

### 2.2 市售小分子药物耐药机制的研究

市售的 AR 拮抗剂, 在用药一段时间后, 都会发生不同程度的耐药, 甚至部分药物会从拮抗剂转

变为激动剂。其中, AR 的点突变是最具代表性的耐药机制<sup>[3,8]</sup>。然而, 点突变如何影响受体结构, 进而导致药物耐药, 这一现象难以从单一的实验现象

解释, 计算机模拟则给出了重要的补充解释。

*R*-比卡鲁胺 (**3**) 和化合物 **7** 结构高度相似 (见图 1 和图 4)。有趣的是, *R*-比卡鲁胺在 AR-LBD<sup>WT</sup> 情况下显示具有拮抗活性, 在 AR-LBD 点突变 Trp741 突变为 Leu741 (AR-LBD<sup>W741L</sup>) 情况下, 则表现为激动活性, 类似物 **7** 则无论是否发生 AR-LBD<sup>W741L</sup> 突变, 均表现为激动活性。Bisson 等<sup>[32]</sup> 对化合物 **3** 和 **7** 分别在 AR-LBD<sup>WT</sup> 和 AR-LBD<sup>W741L</sup> 突变体中进行 MD 模拟以探讨机制。结果显示, AR-LBD<sup>W741L</sup> 中 H3, H5, H11 和 H12 的氨基酸残基表现更为稳定, 而在 AR-LBD<sup>WT</sup> 中, *R*-比卡鲁胺通过降低氨基酸残基 Met895 和 Trp741 的稳定性而达到拮抗效果。即 Trp741 通过稳定 AR 构象在激活状态导致耐药。Osguthorpe 等和 Liu 等随后在对 *R*-比卡鲁胺和类似物 **7** 的模拟研究中也得到了类似的结论, 即 AR-LBD<sup>W741L</sup> 影响 H12 的构象是拮抗剂和激动剂变化的关键点<sup>[33-34]</sup>。除了 AR-LBD<sup>W741L</sup>, Liu 等<sup>[35]</sup> 对多种耐药突变 W741C, W741L, W741C\_T877A, T877A, F876L, F876L\_T877A 和 L701H 的模拟研究显示, 这些耐药突变的共同点是会诱导 Met895 对 *R*-比卡鲁胺结合的能量贡献增加, 进而稳定 H12 的构象以形成有利于共激活剂结合的 AF2 位点。

突变影响 AR-LBD H12 构象作为拮抗剂和激动剂转变的关键点, 除了在化合物 **3** 和 **7** 中被观察到, 在其他拮抗剂中同样有类似的现象。如羟基氟他胺 (**1**, 见图 1) 在 AR-LBD 的 Thr877 突变为 Ala877 (AR-LBD<sup>T877A</sup>) 时, 会由拮抗剂转变为激动剂。Bisson 等和 Liu 等的常规 MD 模拟、Zhou 等的副本交换 MD 模拟同样显示, AR-LBD<sup>T877A</sup> 突变导致 AR-LBD H12 的构象外移, 进而影响 AF2 位点的构象, 是诱导化合物 **1** 转变为激动剂的关键<sup>[32,36-37]</sup>。

第 2 代拮抗剂面临类似问题, 如 AR-LBD 的 Phe876 突变为 Leu876 (AR-LBD<sup>F876L</sup>)。由于第 2 代拮抗剂与 AR-LBD 的结合模式类似于第 1 代拮抗剂, 两者的药物转变机制也类似。如 Balbas 等和 Liu 等的 MD 模拟显示, AR-LBD<sup>F876L</sup> 导致恩杂鲁胺 (**4**) 的耐药与 AR-LBD H12 构象的变化密切相关<sup>[38-39]</sup>。Gim 等<sup>[40]</sup> 对双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT,

天然激动剂)、RU59063 (AR 激动剂) 以及 AR 拮抗剂 **3~5** 的加速 MD 模拟, 也进一步验证了 AR-LBD H12 的动态波动是拮抗剂和激动剂互相转变的关键。

前述研究在对 AR-LBD 单体和拮抗剂的模拟中, 共同得到了 AR-LBD H12 是拮抗态和激动态转变的核心结构这一启示。而随着 AR-LBD 的二聚体晶体结构被解析, 基于 AR-LBD 二聚体的模拟成为可能, Cavaliere 等<sup>[41]</sup> 提出了不一样的耐药机制。他们构建了 AR-LBD 二聚体与化合物 **3** 的构象, 即每个单体都结合化合物 **3**, 2 个单体形成二聚体。MD 模拟研究结果显示, 化合物 **3** 结合到 AR-LBD 的 2 个单体中会导致同源二聚体解离, 抑制 AR 转录因子活性而发挥拮抗活性; 但当 AR-LBD<sup>W741L</sup> 突变发生, 同源二聚体则具有类似激动剂的行为, 即 2 个单体紧密结合, 这一现象为 AR-LBD<sup>W741L</sup> 的耐药机制提供了可能的新的解释。

### 2.3 微小的结构差异导致截然不同的拮抗/激动活性的机制研究

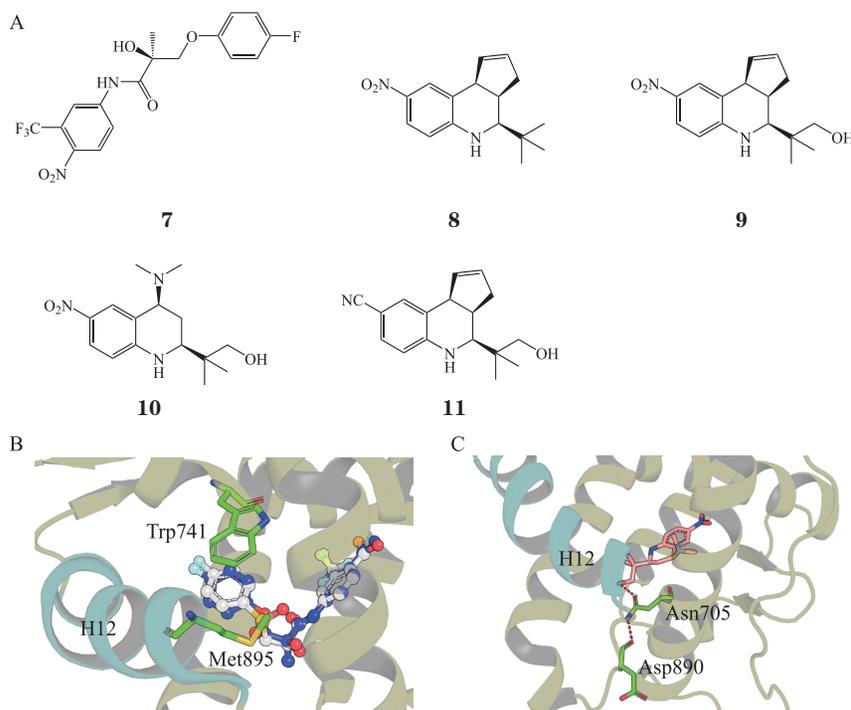
在 AR 的药物设计, 特别是 AR-LBD LBP 的药物设计中, 微小的化学结构差异便会导致截然不同的拮抗和激动活性。为了阐明这一现象的机制, Nagata 等<sup>[42]</sup> 对 DHT 和 4 个结构相近 (四氢喹啉, **8~11**, 见图 4A), 但性质极为不同的 AR-LBD LBP 配体进行 MD 模拟。其中, 化合物 **8** 为弱 AR 结合, 化合物 **9** 和 **10** 对 AR 具有高活性激动效应, 化合物 **11** 则是高效拮抗剂。特别是相较于化合物 **8**, 化合物 **9** 增加了羟基从而极大增强了激动活性。硝基转变为氰基时 (化合物 **9** 转变到化合物 **11**), 结构相近的分子从激动剂转变为拮抗剂。模拟结果显示, 化合物 **10** 的羟基和 AR-LBD H3 的 Asn705 形成氢键相互作用, 而形成的氢键进一步稳定 Asp890, 进而稳定 H12 的构象 (见图 4C)。拮抗剂 **11** 则是影响 H12 的稳定性, 达到拮抗效应。

### 2.4 计算机辅助药物设计技术在环境污染机制预测中的应用

工业污染、燃烧产物或农药释放所产生的持久性有机污染物 (persistent organic pollutants, POPs) 在环境中持久存在。POPs 的持续暴露与各种生殖障碍

密切相关, 如精液质量下降、睾丸癌和性别比例失衡等<sup>[43-44]</sup>。其中, 二氯二苯基二氯乙烯 (dichlorodiphenyldichloroethylene, *p,p'*-DDE, **12**) 和多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 是被最广泛研究的 POPs。化合物 **12** 和 **13** (CB-153) 是 AR 拮抗剂 (见图 5), 然而, 其拮抗机制尚未得到合

理解释。Xu 等<sup>[45]</sup> 采用分子对接、MD 模拟以及基于 MM/GBSA 的结合自由能预测研究了化合物 **12** 和 **13** 与 AR-LBD 的结合模式和拮抗机制。作者对几个潜在结合位点进行了分析, 总结出 3 个潜在位点, 包括 AR-LBD 的 LBP, AF2 以及 N 端的裂口。



A) 化合物 **7~11** 的化学结构式; B) 化合物 **3** (灰色) 和 **7** (蓝色) 与 AR-LBD 的结合模式; C) 化合物 **10** (橙色) 与 AR-LBD 的结合模式; AR: androgen receptor (雄激素受体); LBD: ligand-binding domain (配体结合域)

图 4 化合物 **7~11** 的化学结构式以及化合物 **3, 7, 10** 与 AR-LBD 的结合模式

Figure 4 Structures of compounds **7-11** and the binding modes of compounds **3, 7 and 10** with AR-LBD

溴系阻燃剂如多溴联苯醚 (polybrominated diphenyl ethers, PBDEs) 是家用和工业产品中常用的添加剂, 由于这些添加剂长期暴露问题, 其代谢产物的毒性问题备受关注<sup>[46]</sup>。PBDEs 最常见的代谢产物 **14** [(羟基-PBDEs (HO-PBDEs) 和甲氧基-PBDEs (MeO-PBDEs), 见图 5], 可在人类血液、海洋生物和野生动物中等被检测到<sup>[46-48]</sup>。研究显示 HO-PBDEs 和 MeO-PBDEs 能够抑制 AR 活性, 然而其抑制机制尚不清楚<sup>[49-50]</sup>。Wang 等<sup>[50]</sup> 通过细胞水平实验检测、分子对接和 MD 模拟相结合研究了多种 HO-PBDEs 和 MeO-PBDEs 抑制 AR 活性的机制。结果显示, AR-LBD H12 构象的变化是 PBDEs 代谢产物具有拮抗活性的重要指标, 为评估 PBDEs 代谢产物提供了预测模型。

化合物 **15** (二苯甲酮-1, benzophenone-1, BP-1, 见图 5) 是常用的紫外线过滤材料之一, 广泛应用于化妆品和防晒霜等个人护理品中。BP-1 残留物在多种水体如泳池水中被频繁检出, 对内分泌有一定影响但作用机制尚不明确。为此, Zhan 等<sup>[51]</sup> 研究了 BP-1 在泳池中的氯化过程, 并通过高斯加速 MD 模拟评估了 BP-1 氯化产物对 AR-LBD 的影响。体外实验结果显示 BP-1 在泳池水中的氯化产物 **16** (一氯代 BP-1) 和 **17** (二氯代 BP-1) (见图 5) 对 AR 具有抑制作用; MD 模拟显示两者通过疏水和非极性相互作用与 AR 稳定结合, 表现出强于化合物 **15** 的拮抗活性。研究结果提示个人护理产品会阻断 AR 信号通路, 进而具有潜在的健康风险。

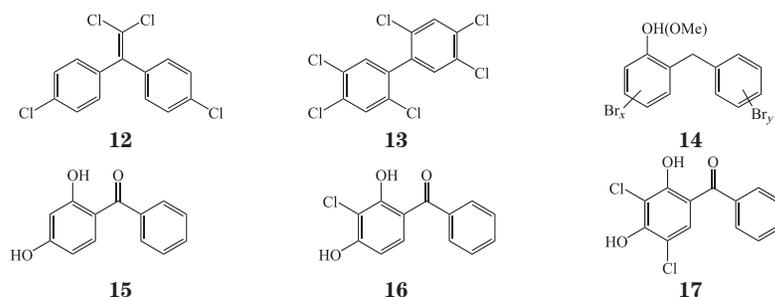


图5 化合物 12~17 的化学结构式

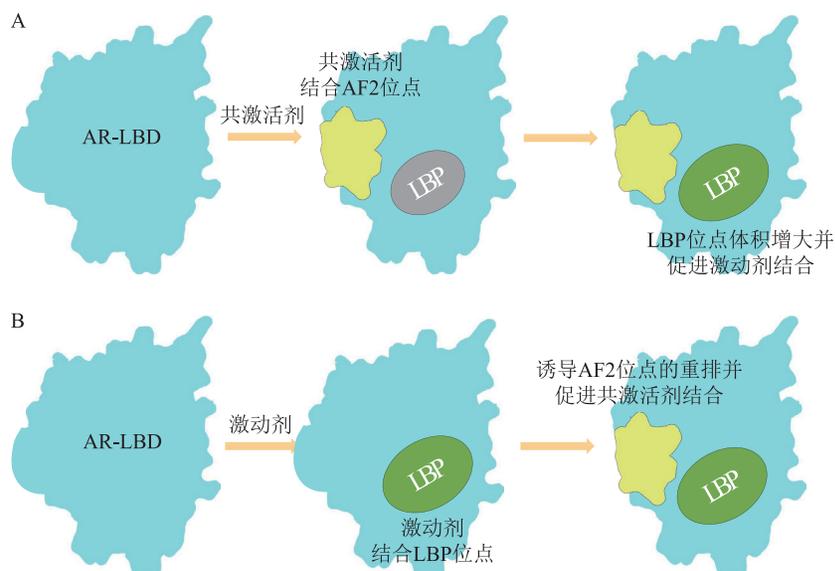
Figure 5 Structures of compounds 12-17

## 2.5 计算机辅助药物设计技术在共激活剂机制阐明中的应用

共激活剂与 AR-LBD 的结合是 AR 调控男性发育过程中必不可少的环节, 不同组织中不同的共激活剂与 AR-LBD 的结合导致 AR 的构象变化进而发挥不同的生理功能<sup>[52]</sup>。然而, 共激活剂和受体两者结合的动态激活机制尚未明确阐明。

为了探讨共激活剂和激动剂协同结合 AR-LBD 的机制, Xu 等<sup>[53]</sup> 构建了 AR-apo (无配体的 AR-LBD)、AR 结合 DHT、AR 结合类固醇受体共激

活剂 (steroid receptor coactivator, SRC)、AR 结合 DHT 和 SRC 这 4 个不同的结构。通过 MD 模拟探讨共激活剂和激动剂在 AR 转录中潜在的相互作用模式。模拟结果显示: 1) 当共激活剂结合 AR-LBD 时, 会增加 AR-LBD 结构的动态稳定性, 并诱导增大 AR-LBD LBP 位点的体积, 促进激动剂的结合 (见图 6A); 2) 类似地, 当激动剂结合到 AR-LBD 时, 会引起 AF2 位点区域的重排, 进而诱导出适合共激活剂结合的结合区域 (见图 6B)。总的来说, 共激活剂和激动剂两者结合 AR-LBD 是双向作用, 互相促进。



A) 共激活剂促进激动剂结合示意图; B) 激动剂促进共激活剂结合示意图; AR: androgen receptor (雄激素受体); AF2: activation function 2 (激活功能区 2); LBP: ligand-binding pocket (配体结合口袋)

图6 共激活剂和激动剂协同结合 AR-LBD 的机制示意图

Figure 6 Schematic diagram of the dynamic communication between coactivators and agonists bound to AR-LBD

为了探讨激动剂和拮抗剂与 AR-LBD 结合后对 AR-LBD 与共激活剂结合的影响, Liu 等<sup>[54]</sup> 对多种共激活剂和多种拮抗剂与 AR-LBD<sup>WT</sup> 和 AR-LBD<sup>F876L</sup> 进行了 MD 模拟, 结果表明不同激动剂

和拮抗剂结合 AR-LBD 会调控与 AF2 位点相关的配体-共激活剂变构路径。自由能计算表明, 共激活剂与 AR-apo 之间的结合亲和力大于 AR 结合拮抗剂, 小于 AR 结合激动剂。此外, AR-LBD 的

F876L 突变影响配体-共激活剂的变构途径, 可能是点突变诱导拮抗剂 (如化合物 **4**) 耐药的重要原因。Jin 等对 AR-LBD 结合激动剂、拮抗剂以及共激活剂的模拟与 Xu 等和 Liu 等的模拟结果类似<sup>[53-55]</sup>。激动剂的结合促进了 AF2 位点的构象形成, 拮抗剂则干扰 AF2 位点的形成, 进而减弱与共激活剂结合<sup>[55]</sup>。

研究发现, 新型的共激活剂 Leupaxin (LPXN) 与 AR 相互作用, 并在前列腺癌的侵袭和进展中发挥重要作用<sup>[56]</sup>。Khan 等<sup>[57]</sup>对 LPXN 与 AR-LBD<sup>WT</sup> 以及临床常见的突变 AR-LBD<sup>H874Y</sup>, AR-LBD<sup>T877A</sup> 和 AR-LBD<sup>T877S</sup> 的相互作用进行了 MD 模拟研究。结果表明, LPXN 能与 AR-LBD<sup>WT</sup> 以及突变体稳定结合, 并且结合自由能计算结果显示 AR-LBD<sup>WT</sup> 为  $(-32.95 \pm 0.17)$  kcal·mol<sup>-1</sup>, 而 AR-LBD<sup>H874Y</sup>, AR-LBD<sup>T877A</sup> 和 AR-LBD<sup>T877S</sup> 分别为  $(-36.69 \pm 0.11)$ ,  $(-38.78 \pm 0.17)$  和  $(-41.16 \pm 0.12)$  kcal·mol<sup>-1</sup>, 表明这些突变潜在增加了 LPXN 的结合, 从而促进前列腺癌侵袭和迁移。

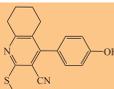
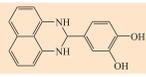
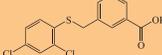
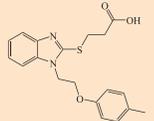
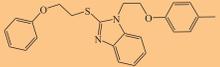
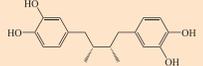
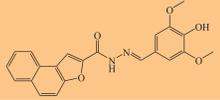
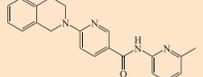
### 3 计算机辅助药物设计技术在发现雄激素受体新位点、新母核方面的应用

CADD 技术除了在机制探索方面被广泛应用, 在寻找靶标新位点、新母核方面也具有独特的优势<sup>[58-59]</sup>。靶标新位点的发现、鉴定以及全新分子的发现, 通常需要消耗大量的人力和物力。传统模式一般是通过生物实验对实体化合物库进行高通量筛选, 以发现苗头分子。这种模式虽能有效发现苗头分子, 但会消耗极大量的资源, 并存在高假阳性率问题。随着靶标三维结构被不断解析, 基于 CADD 技术以及融合 AI 技术的结合口袋探测、基于受体 (或配体) 的高通量虚拟筛选的应用, 为制药行业, 特别是新分子发现, 带来了前所未有的变革<sup>[59-61]</sup>。

如表 1 所示, 仅对于 AR 这一靶标, 就有多个位点和新型母核小分子 (**18~41**) 的发现与 CADD 技术密切相关。下面就 CADD 技术在 AR 多个位点中的“首次应用”加以重点描述, 以更好地阐述 CADD 技术在 AR 新位点、新分子发现中的重要作用。

表 1 通过计算机辅助药物设计技术发现的靶向雄激素受体的小分子拮抗剂

Table 1 The small-molecule antagonists of androgen receptor discovered by computer-aided drug design

化合物编号	化学结构	基于受体/配体筛选策略	靶向位点	参考文献
18		配体	LBP	[62]
19		受体	AF2	[63]
20		受体	BF3	[64]
21		受体	BF3	[64]
22		受体	BF3	[64]
23		受体	BF3	[64]
24		配体结合受体	AF2	[65]
25		受体	LBP	[66]

续表 1

化合物编号	化学结构	基于受体/配体筛选策略	靶向位点	参考文献
26		受体	LBP	[67]
27		配体结合受体	LBP	[68]
28		受体	LBP	[69]
29		受体	DBD P-Box	[70]
30		受体	LBP	[71]
31	结构未公布	受体	DBD D-Box	[72]
32		配体结合受体	LBP	[73]
33		受体	LBP	[74]
34		受体	LBP	[75]
35		受体	LBP	[76]
36		受体	LBP	[76]
37		受体	LBP	[77]
38		受体	LBP	[78]
39		受体	AF2	[79]
40		受体	LBP	[80]
41		受体	DIP	[31]

LBP: ligand-binding domain (配体结合域); AF2: activation function 2 (激活功能区 2); BF3: binding function 3 (结合功能区 3); DBD: DNA binding domain (DNA 结合结构域); DIP: dimer interface pocket (二聚体界面结合口袋)

Axerio-Cilies 等<sup>[63]</sup>在 2011 年报道了通过高通量虚拟筛选发现 AR-LBD AF2 位点拮抗剂的研究结果。通过对约 400 万的 ZINC 类药库进行层级式虚拟筛选、共识打分结合投票(结合多种打分技术,

构象分析等预测技术共同优选候选分子)、人工挑选相结合,不断缩小候选分子的范围,最终选择 68 个分子进行活性评价。实验验证结果显示,6 个化合物具有抑制 AR 转录活性的作用。其中,化合物

19 通过与 AR-LBD 共晶 (PDB 编号: 2YHD) 验证了筛选的结果。

BF3 位点的发现最早源于高通量筛选发现的苗头分子, 然而, 靶标位点亲和力不足的问题, 促使更多的研究采用不同策略发掘新型母核和具有更高亲和力的分子<sup>[64,81]</sup>。Lack 等<sup>[64]</sup>采用与 Axerio-Cilies 等<sup>[63]</sup>类似的虚拟筛选策略, 最终挑选了 213 个候选分子进行活性测试, 其中化合物 20~23 通过与 AR-LBD 共晶 (PDB 编号: 2YLP, 2YLQ, 2YLO, 3ZQT) 验证了筛选的结果。

除了在已经发现靶标位点的实验基础上通过高通量虚拟筛选发现新型母核, 在实验没有发现的新位点时, 通过 CADD 技术, 发现潜在位点, 并对发现的新位点进行高通量虚拟筛选发现新型候选分子是 CADD 技术高效优势的重要体现。Li 等<sup>[70]</sup>通过 Molecular Operating Environment 软件的 Site Finder 模块对 AR-DBD 区域进行了深入探索, 发现 AR-DBD 的 P-box 区域与 DNA 结合区域间存在 1 个结合口袋 (见图 2A)。接着, 通过高通量虚拟筛选以及对苗头分子的结构优化, 最终得到化合物 29。由于与上市药物恩杂鲁胺不在同一结合区域, 因此化合物 29 能够有效抑制恩杂鲁胺耐药细胞株的增殖。除了在 P-box 区域发现候选分子, Dalal 等<sup>[72]</sup>在 AR-DBD 的 D-box 发现存在小分子结合位点 (见图 2A), 并在该区域通过高通量虚拟筛选发现候选分子 31 (结构未公布), 该化合物能够阻断 AR-DBD 的二聚化, 并抑制 AR 转录活性。

除了在 AR-DBD 区域利用 CADD 技术发现新位点、新分子, Fu 等<sup>[31]</sup>通过 CADD 技术发现了 AR-LBD 区域的第 4 个新位点 (DIP 位点, 见图 2), 并在此基础上, 发现了全新的高活性候选分子。他

们通过 MD 模拟和实验验证确定了 AR-LBD 二聚体易被破坏, 而如果有小分子阻断 AR-LBD 二聚化, 则可能是靶向治疗前列腺癌的新策略。幸运的是, 他们发现了二聚体界面间存在 1 个较大的空腔, 能够容纳小分子。随后, 他们对商业化合物库进行了高通量虚拟筛选, 并在发现苗头分子的基础上进行结构修饰, 最终得到具有进一步开发潜力的候选分子 41。

## 4 结语与展望

CADD 技术在现代新药研发中, 特别是在前期发现阶段, 在机制研究、靶标新位点、新母核发现方面, 相比经典实验方式具有高效、经济的优势。然而, CADD 技术在不同研发阶段, 需要使用不同的方法和技术。例如, 在靶标新位点发现方面, MD 模拟结合新口袋检测技术; 在动态检测新位点方面, 相比经典实验更易找到一些变构位点以及隐藏的位点; 在位点新母核发现方面, 基于受体/配体的发现方式, 结合多种评分机制能够有效筛选大量的化合物数据库, 提高苗头分子发现的效率; 在经典位点发现新母核分子方面, 最新的基于大数据的分子生成技术, 能够快速生成性质相似, 但母核结构不一样的分子, 为快速获得新母核提供了技术支持; 在已有苗头分子的基础上, CADD 技术也提供了相关的技术方案, 包括高精度自由能计算方法 (热力学积分和自由能微扰等), 以及基于 AI 的 ADMET 预测工具, 为成药性开发提供了技术支持。总之, CADD 技术贯穿新药研发的早期研发阶段, 是现代新药开发不可或缺的辅助技术。随着 CADD 技术的不断发展和实践应用, 该技术对包括 AR 在内的多个传统靶标, 以及一些新兴潜力靶标, 在未来新药开发中必将发挥举足轻重的作用。

## 【参考文献】

- [1] Rey R A. The role of androgen signaling in male sexual development at puberty[J/OL]. *Endocrinology*, 2021, 162(2): bqaa215[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa215>.
- [2] Fonseca G, Dworatzek E, Ebner N, et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs) as pharmacological treatment for muscle wasting in ongoing clinical trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(8): 881-891.
- [3] Li D, Zhou W, Pang J, et al. A magic drug target: androgen receptor [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(5): 1485-1514.
- [4] Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli G I, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: from bench to bed[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1264[2023-06-05]. <https://doi.org/10.3390/ijms22031264>.

- [5] Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease[J]. *J Neurol*, 2019, 266(3): 565–573.
- [6] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [7] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590.
- [8] Watson P A, Arora V K, Sawyers C L. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(12): 701–711.
- [9] Ha S, Luo G, Xiang H. A comprehensive overview of small-molecule androgen receptor degraders: recent progress and future perspectives[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(24): 16128–16154.
- [10] Xiang W, Wang S. Therapeutic strategies to target the androgen receptor[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(13): 8772–8797.
- [11] Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, et al. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(W1): W296–W303.
- [12] Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold[J]. *Nature*, 2021, 596(7873): 583–589.
- [13] Humphreys I R, Pei J, Baek M, et al. Computed structures of core eukaryotic protein complexes[J/OL]. *Science*, 2021, 374(6573): eabm4805[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1126/science.abm4805>.
- [14] Mirdita M, Schütze K, Moriawaki Y, et al. ColabFold: making protein folding accessible to all[J]. *Nat Methods*, 2022, 19(6): 679–682.
- [15] Li Z, Liu X, Chen W, et al. Uni-Fold: an open-source platform for developing protein folding models beyond AlphaFold[CP/OL]. (2022-08-30)[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1101/2022.08.04.502811>.
- [16] Corso G, Stärk H, Jing B, et al. Diffdock: diffusion steps, twists, and turns for molecular docking[CP/OL]. (2023-02-11)[2023-06-05]. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2210.01776>.
- [17] Sabe V T, Ntombela T, Jhamba L A, et al. Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: a review[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2021, 224(113705) [2023-06-05]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113705>.
- [18] Maia E H B, Assis L C, De Oliveira T A, et al. Structure-based virtual screening: from classical to artificial intelligence[J/OL]. *Front Chem*, 2020, 8: 343[2023-06-05]. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00343>.
- [19] Kimber T B, Chen Y, Volkamer A. Deep learning in virtual screening: recent applications and developments[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4435[2023-06-05]. <https://doi.org/10.3390/ijms22094435>.
- [20] Li H, Sze K H, Lu G, et al. Machine-learning scoring functions for structure-based virtual screening[J/OL]. *Wires Comput Mol Sci*, 2021, 11(1): e1478[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1002/wcms.1478>.
- [21] Achary P G. Applications of quantitative structure-activity relationships (QSAR) based virtual screening in drug design: a review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(14): 1375–1388.
- [22] Salo-Ahen O M, Alanko I, Bhadane R, et al. Molecular dynamics simulations in drug discovery and pharmaceutical development[J/OL]. *Processes*, 2021, 9(1): 71[2023-06-05]. <https://doi.org/10.3390/pr9010071>.
- [23] Zara L, Efreem N L, van Muijlwijk-Koezen J E, et al. Progress in free energy perturbation: options for evolving fragments[J/OL]. *Drug Discov Today Technol*, 2021, 40: 36–42[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2021.10.001>.
- [24] Crampon K, Giorkallos A, Deldossi M, et al. Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(1): 151–164.
- [25] Shen C, Ding J, Wang Z, et al. From machine learning to deep learning: advances in scoring functions for protein-ligand docking[J/OL]. *Wires Comput Mol Sci*, 2020, 10(1): e1429[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1002/wcms.1429>.
- [26] Limongelli V. Ligand binding free energy and kinetics calculation in 2020[J/OL]. *Wires Comput Mol Sci*, 2020, 10(4): e1455[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1002/wcms.1455>.
- [27] Wang E, Sun H, Wang J, et al. End-point binding free energy calculation with MM/PBSA and MM/GBSA: strategies and applications in drug design[J]. *Chem Rev*, 2019, 119(16): 9478–9508.
- [28] Gulia C, Baldassarra S, Zangari A, et al. Androgen insensitivity syndrome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3873–3887.
- [29] Nadal M, Prekovic S, Gallastegui N, et al. Structure of the homodimeric androgen receptor ligand-binding domain[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14388[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1038/ncomms14388>.
- [30] Wu J H, Gottlieb B, Batist G, et al. Bridging structural biology and

- genetics by computational methods: an investigation into how the R774C mutation in the AR gene can result in complete androgen insensitivity syndrome[J]. *Hum Mutat*, 2003, 22(6): 465–475.
- [31] Fu W, Yang H, Hu C, *et al.* Small-molecule inhibition of androgen receptor dimerization as a strategy against prostate cancer[J]. *ACS Cent Sci*, 2023, 9(4): 675–684.
- [32] Bisson W H, Abagyan R, Cavasotto C N. Molecular basis of agonicity and antagonicity in the androgen receptor studied by molecular dynamics simulations[J]. *J Mol Graph Model*, 2008, 27(4): 452–458.
- [33] Osguthorpe D J, Hagler A T. Mechanism of androgen receptor antagonism by bicalutamide in the treatment of prostate cancer[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(19): 4105–4113.
- [34] Liu H, An X, Li S, *et al.* Interaction mechanism exploration of R-bicalutamide/S-1 with WT/W741L AR using molecular dynamics simulations[J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(12): 3347–3354.
- [35] Liu H, Han R, Li J, *et al.* Molecular mechanism of R-bicalutamide switching from androgen receptor antagonist to agonist induced by amino acid mutations using molecular dynamics simulations and free energy calculation[J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2016, 30(12): 1189–1200.
- [36] Zhou J, Liu B, Geng G, *et al.* Study of the impact of the T877A mutation on ligand-induced helix-12 positioning of the androgen receptor resulted in design and synthesis of novel antiandrogens[J]. *Proteins*, 2010, 78(3): 623–637.
- [37] Liu H L, Zhong H Y, Song T Q, *et al.* A molecular modeling study of the hydroxyflutamide resistance mechanism induced by androgen receptor mutations[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1823[2023-06-05]. <https://doi.org/10.3390/ijms18091823>.
- [38] Balbas M D, Evans M J, Hosfield D J, *et al.* Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design[J/OL]. *Elife*, 2013, 2(e00499) [2023-06-05]. <https://doi.org/10.7554/eLife.00499>.
- [39] Liu H, Wang L, Tian J, *et al.* Molecular dynamics studies on the enzalutamide resistance mechanisms induced by androgen receptor mutations[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2792–2801.
- [40] Gim H J, Park J, Jung M E, *et al.* Conformational dynamics of androgen receptors bound to agonists and antagonists[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15887[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94707-2>.
- [41] Cavaliere F, Cozzini P. An insight about the mechanism of action (MoA) of R-bicalutamide on the androgen receptor homodimer using molecular dynamic[J/OL]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 440: 115953[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115953>.
- [42] Nagata N, Kawai K, Nakanishi I. Subtle structural changes in tetrahydroquinolines, a new class of nonsteroidal selective androgen receptor modulators, induce different functions[J]. *J Chem Inf Model*, 2012, 52(8): 2257–2264.
- [43] Spano M, Toft G, Hagmar L, *et al.* Exposure to PCB and p,p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(12): 3488–3499.
- [44] Vested A, Giwercman A, Bonde J P, *et al.* Persistent organic pollutants and male reproductive health[J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(1): 71–80.
- [45] Xu X J, Su J G, Bizzarri A R, *et al.* Detection of persistent organic pollutants binding modes with androgen receptor ligand binding domain by docking and molecular dynamics[J/OL]. *BMC Struct Biol*, 2013, 13: 16 [2023-06-05]. <https://doi.org/10.1186/1472-6807-13-16>.
- [46] Qiu X, Bigsby R M, Hites R A. Hydroxylated metabolites of polybrominated diphenyl ethers in human blood samples from the United States[J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(1): 93–98.
- [47] Chen A, Park J S, Linderholm L, *et al.* Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers in paired maternal and cord sera[J]. *Environ Sci Technol*, 2013, 47(8): 3902–3908.
- [48] Kelly B C, Ikononou M G, Blair J D, *et al.* Hydroxylated and methoxylated polybrominated diphenyl ethers in a Canadian Arctic marine food web[J]. *Environ Sci Technol*, 2008, 42(19): 7069–7077.
- [49] Liu H, Hu W, Sun H, *et al.* *In vitro* profiling of endocrine disrupting potency of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE47) and related hydroxylated analogs (HO-PBDEs)[J]. *Mar Pollut Bull*, 2011, 63(5/12): 287–296.
- [50] Wang X, Yang H, Hu X, *et al.* Effects of HO-/MeO-PBDEs on androgen receptor: *in vitro* investigation and helix 12-involved MD simulation[J]. *Environ Sci Technol*, 2013, 47(20): 11802–11809.
- [51] Zhan T, Cui S, Liu X, *et al.* Enhanced disrupting effect of benzophenone-1 chlorination byproducts to the androgen receptor: cell-based assays and Gaussian accelerated molecular dynamics simulations[J]. *Chem Res Toxicol*, 2021, 34(4): 1140–1149.
- [52] Zakharov M N, Pillai B K, Bhasin S, *et al.* Dynamics of coregulator-

- induced conformational perturbations in androgen receptor ligand binding domain[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 341(1/2): 1–8.
- [53] Xu X, Yang W, Wang X, *et al.* Dynamic communication between androgen and coactivator: mutually induced conformational perturbations in androgen receptor ligand-binding domain[J]. *Proteins*, 2011, 79(4): 1154–1171.
- [54] Liu N, Zhou W, Guo Y, *et al.* Molecular dynamics simulations revealed the regulation of ligands to the interactions between androgen receptor and its coactivator[J]. *J Chem Inf Model*, 2018, 58(8): 1652–1661.
- [55] Jin Y, Duan M, Wang X, *et al.* Communication between the ligand-binding pocket and the activation function-2 domain of androgen receptor revealed by molecular dynamics simulations[J]. *J Chem Inf Model*, 2019, 59(2): 842–857.
- [56] Kaulfuss S, Grzmil M, Hemmerlein B, *et al.* Leupaxin, a novel coactivator of the androgen receptor, is expressed in prostate cancer and plays a role in adhesion and invasion of prostate carcinoma cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(7): 1606–1621.
- [57] Khan A, Li W, Ambreen A, *et al.* A protein coupling and molecular simulation analysis of the clinical mutants of androgen receptor revealed a higher binding for Leupaxin, to increase the prostate cancer invasion and motility[J/OL]. *Comput Biol Med*, 2022, 146: 105537[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105537>.
- [58] Sadybekov A V, Katritch V. Computational approaches streamlining drug discovery[J]. *Nature*, 2023, 616(7958): 673–685.
- [59] Vemula D, Jayasurya P, Sushmitha V, *et al.* CADD, AI and ML in drug discovery: a comprehensive review[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 181: 106324[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106324>.
- [60] Gentile F, Yaacoub J C, Gleave J, *et al.* Artificial intelligence-enabled virtual screening of ultra-large chemical libraries with deep docking[J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(3): 672–697.
- [61] Aggarwal R, Gupta A, Chelur V, *et al.* DeepPocket: ligand binding site detection and segmentation using 3D convolutional neural networks[J]. *J Chem Inf Model*, 2022, 62(21): 5069–5079.
- [62] Soderholm A A, Viiliainen J, Lehtovuori P T, *et al.* Computationally identified novel diphenyl- and phenylpyridine androgen receptor antagonist structures[J]. *J Chem Inf Model*, 2008, 48(9): 1882–1890.
- [63] Axerio-Cilies P, Lack N A, Nayana M R, *et al.* Inhibitors of androgen receptor activation function-2 (AF2) site identified through virtual screening[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(18): 6197–6205.
- [64] Lack N A, Axerio-Cilies P, Tavassoli P, *et al.* Targeting the binding function 3 (BF3) site of the human androgen receptor through virtual screening[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(24): 8563–8573.
- [65] Caboni L, Kinsella G K, Blanco F, *et al.* "True" antiandrogens-selective non-ligand-binding pocket disruptors of androgen receptor-coactivator interactions: novel tools for prostate cancer[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(4): 1635–1644.
- [66] Song C H, Yang S H, Park E, *et al.* Structure-based virtual screening and identification of a novel androgen receptor antagonist[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(36): 30769–30780.
- [67] Voet A, Helsen C, Zhang K Y, *et al.* The discovery of novel human androgen receptor antagonist chemotypes using a combined pharmacophore screening procedure[J]. *ChemMedChem*, 2013, 8(4): 644–651.
- [68] Li H, Ren X, Leblanc E, *et al.* Identification of novel androgen receptor antagonists using structure- and ligand-based methods[J]. *J Chem Inf Model*, 2013, 53(1): 123–130.
- [69] Li H, Hassona M D, Lack N A, *et al.* Characterization of a new class of androgen receptor antagonists with potential therapeutic application in advanced prostate cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11): 2425–2435.
- [70] Li H, Ban F, Dalal K, *et al.* Discovery of small-molecule inhibitors selectively targeting the DNA-binding domain of the human androgen receptor[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(15): 6458–6467.
- [71] Liu J, Liu B, Guo G, *et al.* Discovery of novel androgen receptor antagonists: a hybrid approach of pharmacophore-based and docking-based virtual screening[J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(7): 747–753.
- [72] Dalal K, Ban F, Li H, *et al.* Selectively targeting the dimerization interface of human androgen receptor with small-molecules to treat castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Cancer Lett*, 2018, 437: 35–43[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.08.016>.
- [73] Wang L, Song T, Wang X, *et al.* Discovery and identification of pyrazolopyrimidine analogs as novel potent androgen receptor antagonists[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 864[2023-06-05]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00864>.
- [74] Wu M, Xie Y, Cui X, *et al.* Rational drug design for androgen

- receptor and glucocorticoids receptor dual antagonist[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2019, 166: 232–242[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.036>.
- [75] Han W, Shi Y, Su J, *et al.* Virtual screening and bioactivity evaluation of novel androgen receptor antagonists from anti-PCa traditional Chinese medicine prescriptions[J/OL]. *Front Chem*, 2020, 8: 582861[2023-06-05]. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.582861>.
- [76] Zhou W, Duan M, Fu W, *et al.* Discovery of novel androgen receptor ligands by structure-based virtual screening and bioassays[J]. *Genom Proteom Bioinf*, 2018, 16(6): 416–427.
- [77] Wu H, Ren J, Zhao L, *et al.* Identification of novel androgen receptor degrading agents to treat advanced prostate cancer[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2021, 217: 113376[2023-06-05]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113376>.
- [78] Fu W, Zhang M, Liao J, *et al.* Discovery of a novel androgen receptor antagonist manifesting evidence to disrupt the dimerization of the ligand-binding domain via attenuating the hydrogen-bonding network between the two monomers[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(23): 17221–17238.
- [79] Chai X, Sun H, Zhou W, *et al.* Discovery of *N*-(4-(benzyloxy)-phenyl)-sulfonamide derivatives as novel antagonists of the human androgen receptor targeting the activation function 2[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(3): 2507–2521.
- [80] Chai X, Hu X P, Wang X Y, *et al.* Computationally guided discovery of novel non-steroidal AR-GR dual antagonists demonstrating potency against antiandrogen resistance[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(7): 1500–1518.
- [81] Estebanez-Perpina E, Arnold L A, Nguyen P, *et al.* A surface on the androgen receptor that allosterically regulates coactivator binding[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(41): 16074–16079.



**【本期栏目主编】李丹**: 教授, 博士生导师, 德国洪堡学者, 浙江省医药化工专业委员会副主任委员, 长期致力于核受体靶向药物的创新设计、高效筛选和机制研究, 发现了 20 余类具有新骨架 / 新作用机制的新型雄激素受体拮抗剂和一系列抗炎药效强且副作用低的新型非甾体选择性糖皮质激素受体调节剂, 所带领的研究小组是 2018 年至今国际上雄激素受体拮抗剂研究领域最活跃的团队 (SciFinder® 数据)。在 *ACS Cent Sci*, *Adv Sci*, *J Med Chem*, *Nucleic Acids Res*, *Brief Bioinf* 等知名期刊发表论文 90 余篇, 总他引 4 000 多次, H 因子 33。研究成果在 *Nat Rev Drug Discov*, *Chem Soc Rev*, *PNAS* 等著名期刊被多次介绍和正面引用; 获授权中国发明专利 11 项; 作为负责人承担科技部重点研发计划项目、浙江省“揭榜挂帅”重大项目、国家自然科学基金重点项目子课题和面上项目等。



**【专家介绍】侯廷军**: 浙江大学药学院教授, 博士生导师, 长期针对计算机辅助药物分子设计中存在的技术难点和问题, 通过引入人工智能、高性能计算、理论化学、化学信息学、生物信息学等多学科的最新技术发展了一系列高精度的药物设计方法, 并将这些方法用于创新药物发现, 获得了一批结构新颖且活性较强的候选药物分子。发展的多种预测模型和程序被国际大型分子模拟软件系统 (MOE 和 Amber)、知名药企和国内外同行 (Pfizer, Merck, Abbott, Vertex 等) 广泛采用。累计发表 SCI 论文 400 余篇, 30 篇论文入选 ESI 和扩展 ESI 高被引论文; SCI 引用 19 000 余次, Google Scholar 引用 22 000 余次, H 因子为 70 (Google H 因子 73); 获授权专利和软件著作权 50 余项。在 CADD 和化学信息学权威期刊 *J Chem Inf Model* 上发表研究论文 54 篇, 文章数总排名第 6 位, 华人第 1 位。参与编写著作 8 部, 以主要撰写人编写的《计算机辅助药物分子设计》一书已成为国内本领域研究生重要的教材和专业参考书之一, 具有广泛的影响。