

# 水分子在药物设计中的作用

周洋, 陆小云\*

(暨南大学药学院, 广东 广州 510632)

**[摘要]** 水分子广泛存在于药物靶标蛋白中, 对于药物与靶标蛋白相互作用具有重要贡献。在药物设计中, 替换水分子、与水分子形成相互作用, 是优化化合物结构的有效方法。近年来, 涌现出一系列通过合理替换水分子, 提高化合物的结合活性、增强化合物的选择性、改善其药动学性质的案例。结合案例, 对利用水分子指导化合物结构优化的方法以及研究水分子性质的方法和软件工具进行详细介绍, 以期对化合物结构优化和创新药物研发提供参考。

**[关键词]** 基于结构的药物设计; 水分子替换; 结构优化; 选择性

**[中图分类号]** R914

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2022) 01-0047-13

## The Role of Water Molecules in Drug Design

ZHOU Yang, LU Xiaoyun

(College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**[Abstract]** Water widely exists in organisms and plays important roles in the interactions between drug molecules and target proteins. In drug design, replacement of water molecules and interactions with them are considered to be effective methods for lead optimization. In recent years, there have been a series of cases applying the method to improve the binding activity of compounds, enhance the selectivity, and optimize the pharmacokinetic properties. Through these cases, the method of replacing water molecules for lead optimization as well as the theories and software tools for studying the properties of water molecules are introduced with detailed discussion so as to provide some reference for lead optimization and innovative drug development.

**[Key words]** structure-based drug design; water molecule replacement; structural optimization; selectivity

随着结构生物学的快速发展, 大量与疾病密切相关的蛋白结构得到解析, 极大地促进了基于结构的药物设计 (structure-based drug design, SBDD) 的发展。利用 SBDD 进行化合物的结构优化迭代, 已经在药物研发过程中发挥不可替代的重要作用。大量的蛋白晶体结构表明, 在药物结合口袋中, 经常有水分子出现, 这些水分子对于化合物与靶标的结合起到关键作用。然而在以往的大多数 SBDD 中, 对于利用这些水分子指导药物设计的应用还不够广泛<sup>[1]</sup>。

近年来, 通过替换口袋中的水分子, 或设计化合物与水分子形成相互作用, 指导化合物设计改造, 已经在提高化合物亲和力、选择性以及改善其药动学性质等方面有了越来越多的应用, 如

Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS) G12C 突变蛋白抑制剂 MRTX849<sup>[1]</sup>、布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制剂<sup>[2]</sup>、血小板衍生生长因子受体  $\beta$  (platelet-derived growth factor receptor  $\beta$ , PDGFR $\beta$ ) 抑制剂<sup>[3]</sup> 以及前列腺素合成酶 (prostaglandin synthase, PGDS) 抑制剂的研发等<sup>[4]</sup>。基于靶标结合口袋的水分子对于化合物优化的重要作用以及在 SBDD 中水分子的作用, 已受到越来越多的关注和研究, 如结合口袋水网络对于配体结合能力的影响<sup>[5]</sup>、替换水分子对于卤键的贡献等方面<sup>[6]</sup>。由于并不是所有结构中水分子的替换都是有利的, 有时候替换水分子可能造成能量损失, 化合物的活性减弱或选择性降低。对此一系列基于不同原理的水分子计算软件和方法, 也被开发用于预测水分子的作用, 如 WaterMap<sup>[7]</sup>、3D-RISM<sup>[5]</sup>、SZMAP<sup>[6]</sup> 等。在这些软件以及对于软件的测评中, 也报道了一些药物设计的实例作为方法的验证<sup>[8-9]</sup>。然而, 目前对于水分子的作用, 特别是结合药物设

**接受日期:** 2021-09-01

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 81922062)

**\* 通信作者:** 陆小云, 教授;

**研究方向:** 创新药物研发;

**Tel:** 020-85223259; **E-mail:** luxy2016@jnu.edu.cn

计实例分析结构改造中替换水分子对于化合物的影响, 还缺乏系统地总结介绍。

本文结合近年来药物设计中的代表性研究实例, 较系统地药物设计中基于替换水分子进行化合物优化的研究进行总结和展望, 并对水分子和配体亲和力的关系以及预测水分子的软件和方法进行简要介绍, 以期为基础结构的药物设计和新型药物分子的研发提供参考。

## 1 替换水分子指导药物设计的基本理论和方法

### 1.1 基本理论

绝大部分生物化学过程都在溶液中进行, 在药物分子与靶标的结合过程中, 除两者之间相互作用之外, 溶液中的水分子状态也发生了改变。当药物和靶标发生结合时, 一方面药物分子从溶液进入靶标结合口袋, 另一方面结合口袋中原有的水分子被替换到溶液中, 两者周围的水分子状态都发生了改变。

水分子对于化合物结合活性的贡献, 可以从热力学的角度, 根据化合物与靶标结合自由能的变化做出解释。化合物与靶标的解离平衡常数  $K_d$ , 可以根据定义表示为化合物与靶标的结合自由能  $\Delta G$ :

$$K_d = \exp\left(\frac{-\Delta G}{RT}\right) \quad (1)$$

其中  $\Delta G$  是结合自由能,  $R$  和  $T$  分别为气体常数和温度。 $\Delta G$  越低,  $K_d$  越小, 表明化合物与靶标的结合能力越强。由于  $\Delta G$  是状态函数, 根据热力学循环 (见图 1),  $\Delta G$  分解为真空中化合物与蛋白的结合自由能变化  $\Delta G_{vac}$ , 以及这一过程中溶剂的自由能变化  $\Delta G_{sol}$ :

$$\Delta G = \Delta G_{vac} + \Delta G_{sol} \quad (2)$$

由此可以看出,  $\Delta G$  不仅取决于化合物与靶标相互作用, 也受到这一过程中溶剂水分子状态改变的影响。化合物的结构优化, 可以简单看作是替换蛋白口袋中的水的过程。由于基团的引入, 在增加与蛋白口袋相互作用的同时, 也替换了蛋白口袋中的水。这一过程水分子总的贡献  $\Delta G_{sol}$  由各个水分子 ( $i$ ) 的贡献加和而得到:

$$\Delta G_{sol} = \sum_i^N \Delta G_{sol,i} \quad (3)$$

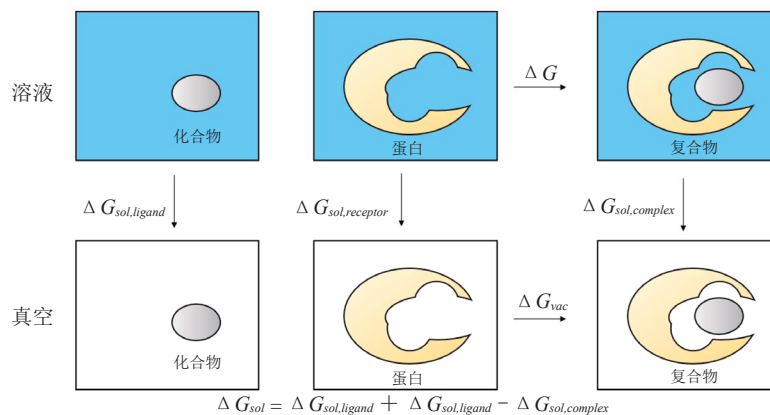
其中,  $\Delta G_{sol,i}$  是替换蛋白口袋中的水分子的自由能贡献。通过替换水分子  $i$ ,  $\Delta G_{sol,i}$  将影响到化合物与蛋白的结合自由能, 从而改变化合物与蛋白的结合活性。对于此部分水分子自由能的贡献, 是药物设计过程中考虑水分子作用的核心。该项能量很难通过实验测量, 通常只能通过理论计算得到。围绕该能量项有大量的相关理论计算研究, 已经发展了一系列方法和软件, 例如基于非均相流体理论 (inhomogeneous fluid theory, IFT) 的 WaterMap 等, 此外还有基于其他计算方法的软件, 如 MOE 的 3D-RISM<sup>[5]</sup>、OpenEye 的 SZMAP<sup>[6]</sup> 以及 JAWS<sup>[10]</sup> 等, 将在本文进行简要介绍。值得注意的是, 尽管许多软件可以重现晶体结构中的结构水, 例如 Aldeghi 等<sup>[11]</sup> 使用巨正则蒙特卡洛 (grand canonical Monte Carlo, GCMC) 方法对溴结构域蛋白 (bromodomain, BRD) 的大规模分析中发现, 口袋中的结构水可以在计算中得到很好的重现, 但由于晶体和计算条件环境的差异, 以及计算方法的描述, 两者是有所不同的, 例如 WaterMap 实际上计算的是水位点, 而非某个特定结构水分子的自由能。

### 1.2 设计方法

通过替换结合口袋中的水分子, 或者与水分子形成相互作用, 可以增强化合物结合能力、提高其选择性、改善其药动学性质。基于文献调研, 笔者总结了常见的几种利用口袋中水分子的药物设计方法。如图 2 所示, 当结合口袋小分子附近出现水分子时, 有以下几种利用水分子改造化合物的方法: 1) 引入疏水基团, 替换口袋中的水分子。口袋中存在不稳定的水分子, 这些水分子通常位于口袋中的疏水区域, 没有和周围的蛋白氨基酸残基形成相互作用, 自由能较高, 化合物替换这些水分子到溶液是自由能减小的过程 ( $\Delta G_{sol,i} < 0$ ), 有利于提高结合活性。这一方法已经在诸如 KRAS G12C 抑制剂 MRTX849<sup>[11]</sup>、BTK 激酶抑制剂<sup>[12]</sup> 等多个化合物的结构优化中得到应用。2) 引入如羟基等氢键给体或受体, 替代水分子在这一位置的作用。当口袋中水分子与蛋白形成氢键, 或者是与口袋中其他水分子构

成稳定的氢键网络时, 水分子能量较低, 不容易被替换。替换这一水分子有可能造成能量损失, 反而会减弱分子的结合活性 ( $\Delta G_{sol,i} > 0$ )。在 PDGFR $\beta$  抑制剂<sup>[3]</sup> 和 PGDS 抑制剂<sup>[4]</sup> 的改造中, 都发现了这样的例子。对于稳定的低能水分子, 可以使用羟基等氢键给体或受体基团占据这种水分子的位置, 同时与周围的残基或水网络形成氢键相互作用, 替代这一水分子的作用, 以增强或维持化合物的结合能力。另外, 在酪氨酸蛋白激酶 2 (tyrosine kinase 2, TYK2) 选择性抑制剂 BMS986165 的研究中<sup>[12]</sup>, 尽管替换水分子后化合物的活性没有得到显著提高, 但改善了其药动学性质。此外, 还存在一些情况,

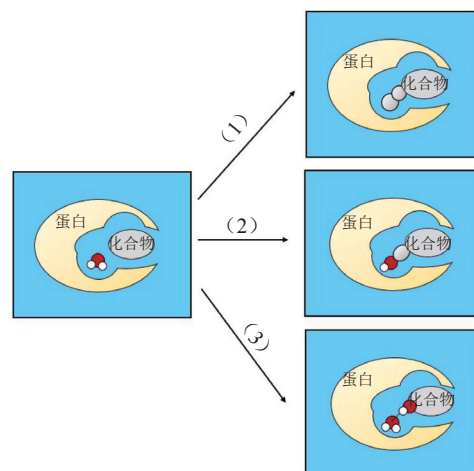
同源蛋白口袋周围残基的相似性很高, 而口袋水分子的性质有所差异, 这时通过水分子的替换可以提高化合物的选择性<sup>[13]</sup>。3) 与水分子形成氢键相互作用。当口袋中水分子的自由能很低, 替换水分子对结合不利时, 也可以考虑不替换这一水分子, 而是设计化合物与该水分子形成氢键。这种方式可以避免替换水分子造成的能量损失, 也是一种利用口袋中水分子指导化合物改造的方法。例如在泛酪氨酸蛋白激酶 (pan-tyrosine kinase, pan-TRK) 抑制剂的研究中, 通过与水分子形成盐桥而非替换水分子, 起到了提高选择性的效果<sup>[14]</sup>。



注:  $\Delta G$  表示化合物与蛋白的结合自由能;  $\Delta G_{sol,ligand}$  和  $\Delta G_{sol,receptor}$  分别表示小分子和蛋白由溶液到真空自由能的变化;  $\Delta G_{vac}$  表示在真空环境下化合物与蛋白的结合自由能;  $\Delta G_{sol,complex}$  表示复合物由溶液到真空自由能的变化

图 1 化合物与靶标结合自由能的热力学循环分解示意图

Figure 1 Schematic diagram of the thermodynamic cycle decomposition of the free energy of binding between a ligand and a protein



注: (1) 使用疏水基团替换口袋中的水分子; (2) 使用极性基团替代水分子的作用; (3) 化合物与水分子形成氢键相互作用

图 2 药物设计中利用口袋中水分子的策略示意图

Figure 2 Schematic diagram of the strategy using water molecules in the pocket in drug design

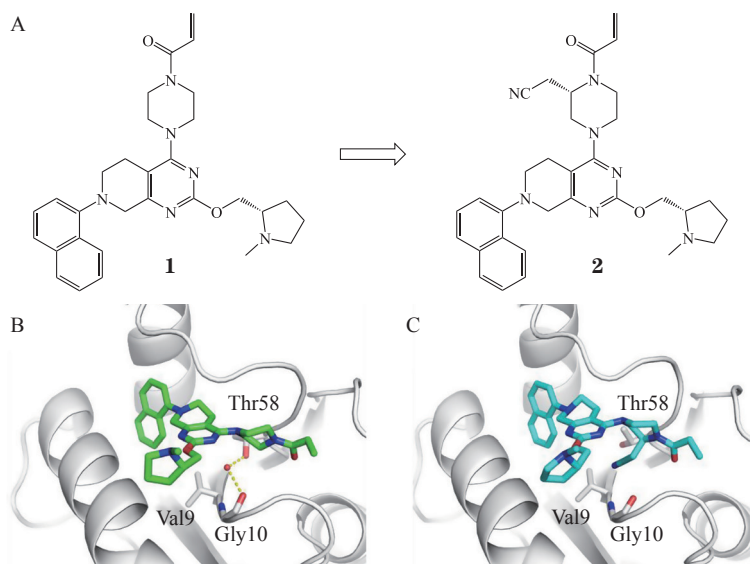
在利用水分子指导化合物改造过程中, 由于水分子自由能的高低无法单纯从观察晶体结构得知, 理论计算成为了预测水分子位点及其性质的重要手段, 目前已发展了多种方法和相关软件工具。这些方法和软件已经得到广泛应用, 例如 WaterMap 已经在双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 (dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase, DYRK)<sup>[15]</sup>、 $\beta$  位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 ( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE-1)<sup>[13]</sup>、PDGFR- $\beta$ <sup>[3]</sup> 和 TRK<sup>[16]</sup> 等靶标指导其抑制剂的结构优化; JAWS 已应用在 p38 $\alpha$  丝裂原蛋白激酶 (p38 $\alpha$  mitogen-activated protein kinase, p38 $\alpha$  MAP)<sup>[17]</sup>、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)<sup>[18]</sup> 等的抑制剂优化中; SZMAP 在周期蛋白依赖性蛋白激酶-1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 抑制剂的设计中解释了激酶选择性<sup>[11]</sup>; 3D-RISM 在 BACE-1 高选择性抑制剂研究<sup>[11]</sup> 和 N9 神经氨酸酶的研究中得到了应用<sup>[19]</sup>。

## 2 利用水位点进行药物设计

### 2.1 替换水分子增强结合活性

**2.1.1 KRAS G12C 抑制剂 MRTX849 的发现** KRAS 被认为是癌症中最常见的突变癌基因, 在 22% 的癌

症患者中均发现了 KRAS 突变, 包括肺癌 (17%)、结肠癌 (33%) 和胰腺癌 (61%)。为了满足临床要求, 需要直接靶向 KRAS 蛋白。然而, 由于 KRAS 与内源性配体三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 具有较强的结合能力, 蛋白表面较浅且结合域柔性较大, 因此, KRAS 曾一度被认为是“不可成药”的靶点<sup>[20]</sup>。直到近年来 KRAS G12C 抑制剂出现, 为选择性靶向 KRAS 突变提供了一个新的方向。其中, Fell 等<sup>[2]</sup> 发现 KRAS G12C 共价抑制剂化合物 **1**, 其 IC<sub>50</sub> 为 (4 400 ± 73) nmol · L<sup>-1</sup> (见图 3A), 在结构改造过程中, 晶体结构表明在结合口袋内, 有 1 个水分子与 Thr58 侧链羟基以及 Gly10 羰基形成氢键 (见图 3B)。尝试在化合物 **1** 的哌嗪环上引入取代基, 以替换这一水分子。当取代基为羟基甲基或羟基乙基时, 活性并没有得到显著改善。当取代基为胍甲基替换水分子时, 化合物 **1** 的活性提高了约 100 倍。进一步区分手性后发现, 胍甲基 S-构型异构体 MRTX849 (**2**) 比 R-构型活性高 100 倍, 其 IC<sub>50</sub> 为 (10 ± 2) nmol · L<sup>-1</sup>。MRTX849 与 KRAS G12C 复合物晶体结构表明 (见图 3C), 胍甲基 S-构型取代物替换了 Thr58 侧链羟基与 Gly10 羰基之间的水分子。这一水分子的替换, 使得 MRTX849 的活性较化合物 **1** 提高了约 400 倍。

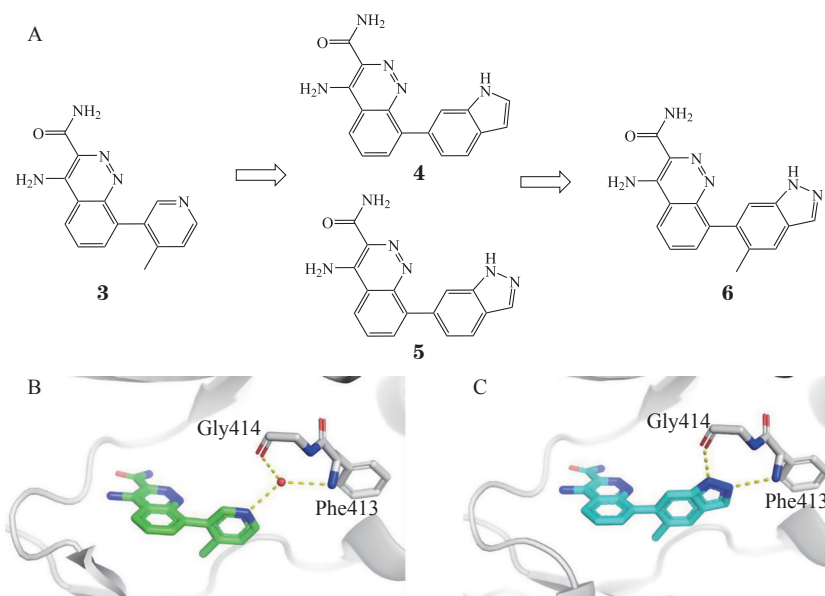


A: 化合物 **1** 到化合物 **2** 的结构式优化过程; B: 化合物 **1** 与 KRAS G12C 的共晶结构 (PDB ID: 6USX); C: 化合物 **2** 与 KRAS G12C 的共晶结构 (PDB ID: 6USZ)

图 3 KRAS G12C 抑制剂 MRTX849 的发现过程  
Figure 3 Discovery of KRAS G12C inhibitor MRTX849

**2.1.2 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的设计** BTK 是非受体酪氨酸激酶家族的成员, 在 B 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突细胞、红细胞、血小板和造血干细胞中表达。研究表明 BTK 是 B 细胞抗原受体 (B-cell receptor, BCR) 信号传导和激活的关键信号蛋白。抑制 BTK 有望治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病<sup>[21]</sup>。武田制药公司研究人员通过基于片段的药物设计得到化合物 **3** ( $IC_{50}=0.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )<sup>[3]</sup> (见图 4A), 根据化合物 **3** 与 BTK 的复合物结构发现吡啶与 P-loop 上 Phe413 和 Gly414 氨基酸残基形成水分子介导的氢键作用 (见图 4B)。据此设计了一系列双环杂环取代该水分子。其中, 吡啶取代的化合物 **4** 活性减弱 ( $IC_{50}=850 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 而吡啶环取代的化合物 **5** 活性提高 ( $IC_{50}=0.012 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。

在吡啶环的 5 位上进一步引入甲基, 得到化合物 **6**,  $IC_{50}$  活性又提高至  $4 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 **6** 对淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶 (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase, Lck) 的选择性达到了 100 倍以上, 对 RAJI 细胞中 BTK 自磷酸化的抑制作用, 化合物 **5** 和 **6** 细胞活性分别为 92 和  $28 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。从化合物 **6** 与 BTK 复合物晶体结构 (见图 4C) 表明, 吡啶环取代了水分子, 环上的 2 个氮原子分别与 Phe413 和 Gly414 形成氢键相互作用。值得注意的是, 相较于吡啶环取代的化合物 **5**, 吡啶取代的化合物 **4** 仅缺少 1 个氮原子形成的氢键, 在替换水分子后活性不但没有提升, 反而下降。当化合物为吡啶环时, 替代水分子并形成氢键, 才提高了化合物的活性。



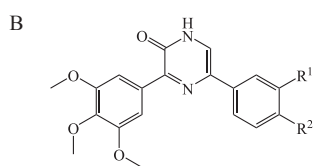
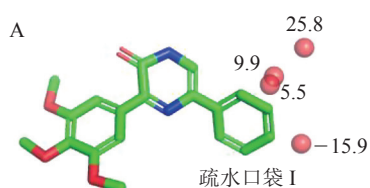
A: 化合物 **3** 到化合物 **6** 的优化过程; B: 化合物 **3** 与 BTK 的共晶结构 (PDB ID: 4ZLZ); C: 化合物 **6** 与 BTK 的共晶结构 (PDB ID: 4Z3V)

图 4 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的结构改造过程  
Figure 4 Structural modification of BTK inhibitors

**2.1.3 血小板衍生生长因子受体  $\beta$  抑制剂的发现** PDGFR 是酪氨酸激酶家族中开发临床有效抑制剂的主要靶标之一。Horbert 等<sup>[4]</sup> 在 PDGFR $\beta$  抑制剂化合物 **7** 的结构优化过程中, 用同源建模方法构建了 PDGFR 激酶结构域的蛋白结构, 通过分子对接研究先导化合物结合模式, 并合成了化合物进行验证。在构效关系分析中, 发现仅从分子对接结合模式, 并不能解释化合物在 PDGFR 疏水口袋 I (PDGFR

hydrophobic pocket I, PDGFR HPI) 的构效关系。研究发现, 分析这种现象可以用取代水分子的热力学贡献来解释。通过 WaterMap 软件计算发现, 在 HPI 有一系列的水位点尚未被利用 (见图 5A)。其中, 位于苯环间位的 3 个水位点自由能, 分别为 5.5、9.9 和  $25.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 属于高能的水位点, 而在对位的水位点是低自由能的水位点, 其自由能为  $-15.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。在化合物 **7** 的苯环上的间位和对位进行取代, 尝试替

换水位点。研究发现在对位引入氯或甲氧基得到化合物 **8** 和 **9**, 替换低自由能的稳定水位点, 化合物 **8** 和 **9** 的活性反而下降, 分别为 31 和 228  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。当取代基为羟基得到化合物 **10**, 由于可以替代稳定水分子的作用, 化合物 **10** 的活性提高了 80 倍,  $\text{IC}_{50}$  为 0.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。引入氯或甲氧基替换间位的高能水时, 都可以起到增强活性的效果, 化合物 **11** 和 **12** 的活性提高 5~10 倍。在对位引入羟基替代低能量的水分子, 在间位引入甲氧基替换高能不稳定的水分子, 优化得到化合物 **13**, 活性提高了 40 倍,  $\text{IC}_{50}$  为 20  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。综上所述, 由于位于化合物邻位的水分子的自由能高, 化合物的卤素或甲氧基取代后增加了活性, 位于对位的水分子自由能低, 只有被羟基替代, 才能降低结合自由能, 提升化合物的结合能力。



7:  $\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{H}$       8:  $\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{Cl}$   
 9:  $\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{OCH}_3$     10:  $\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{OH}$   
 11:  $\text{R}^1=\text{Cl}, \text{R}^2=\text{H}$       12:  $\text{R}^1=\text{OCH}_3, \text{R}^2=\text{H}$   
 13:  $\text{R}^1=\text{OCH}_3, \text{R}^2=\text{OH}$

A: 化合物 **7** 与 PDGFR $\beta$  结构模型疏水口袋 4 个水位点自由能 ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) ; B: 化合物 **7**~**13** 的结构

图 5 血小板衍生生长因子受体  $\beta$  抑制剂的结构优化过程  
 Figure 5 Structural optimization of PDGFR $\beta$  inhibitors

## 2.2 替换水分子增强选择性

阿尔茨海默病常见的病理特征是淀粉样  $\beta$  肽 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 组成的淀粉样斑块, 而 A $\beta$  是由 BACE1 和淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 产生<sup>[22]</sup>。BACE1 是治疗阿尔茨海默病的极具前景的靶标之一。BACE2 是 BACE1 的同源蛋白, 研究表明 BACE2 在外周组织和大脑中有多种作用, 长期抑制 BACE2 可能会引起一系列的副作用。然而, 序列分析表明, BACE2 与 BACE1

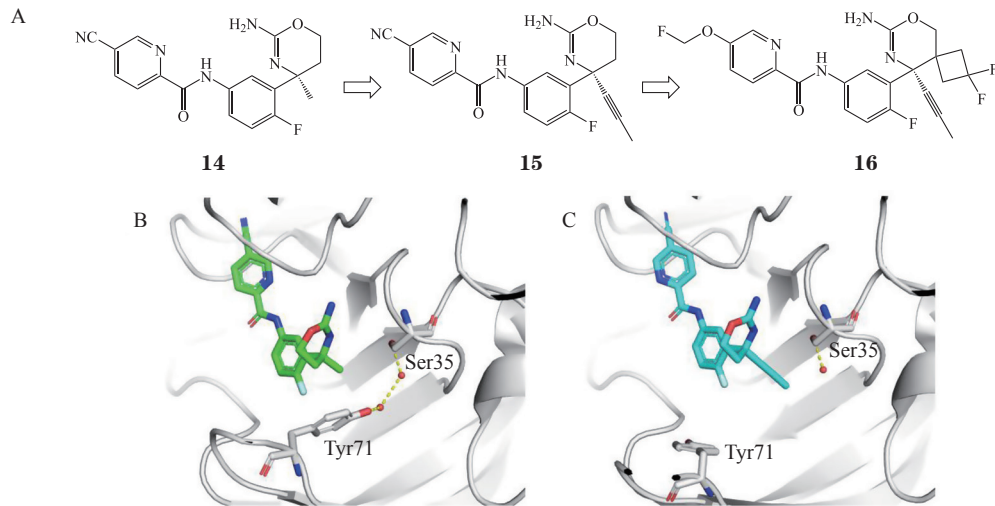
的序列一致性和相似性分别为 55% 和 71%, 配体结合口袋周围残基的一致性和相似性更是高达 78% 和 88%, 这给选择性抑制 BACE1 的研发带来了难题。Fujimoto 等<sup>[14]</sup>通过 MOE 软件溶剂分析模块计算, 发现在 BACE1 中, Ser35 和 Tyr71 间的区域有 2 个水分子能量较高, 自由能分别为 5.6 和 1.4  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。然而在 BACE2 中, 这 2 个水分子的自由能较低, 分别为 -2.3 和 -0.2  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。依据此项计算, 将二氢-1,3-咪唑类化合物 **14** 进行头部改造 (见图 6A), 在 4 位增加线性的丙炔基取代, 得到化合物 **15**, 尽管其对于 BACE1 的活性略微降低, 但选择性大幅提升, 对 BACE2 的活性从 166  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  降低至 1 778  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 **14** 与 **15** 与 BACE1 的复合物晶体结构表明, 化合物 **15** 的丙炔基成功取代了 S2' 口袋中的 1 个水分子 (见图 6B 和 6C), 除此之外并没有和氨基酸残基形成相互作用。尽管 BACE1 和 BACE2 在 S2' 口袋的残基类似, 但其中的水位点自由能有明显差异, BACE2 的水分子与残基紧密结合, 属于低能水, 而 BACE1 的结合比较松散, 属于高能水分子。从水位点的自由能可以解释化合物 **15** 选择性大幅提高的原因。在后续的结构优化中, 保留了丙炔基取代, 将腈替换为氟甲氧基, 并引入螺环以稳定生物活性构象, 得到的化合物 **16**, 其对 BACE1 的  $\text{IC}_{50}$  为 24  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 对 BACE2 的  $\text{IC}_{50}$  为 2 570  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 选择性从原来的 5.2 倍提高到 107 倍<sup>[14]</sup>。

## 2.3 替换水分子改善亲脂效率

化合物 **17** (见图 7A) 是酪氨酸蛋白激酶 A (tyrosine kinase A, TRKA) 变构抑制剂, 对于 TRKA 具有良好的活性及选择性, 但亲脂效率 (lipophilic efficiency, LipE) 仅为 2.2, 有较大的提升空间。Bagal 等<sup>[17]</sup>通过使用 WaterMap 软件分析其共晶结构 (PDB ID: 6D1Y), 发现在激酶的铰链区有一系列自由能较高的水分子, 而在吡啶甲基位置, Arg738 附近有一系列自由能低的稳定水分子 (见图 7B)。考虑以上 2 个因素, 设计了 7 000 个分子进行分子对接, 选择并合成了打分较高的 100 个分子并进行细胞实验, 发现了化合物 **18** 的活性较 **17** 显著提高, 对 TRKA 的  $\text{IC}_{50}$  达到 50  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,

并保持了比 TRKB/C 高 80 倍的 TRKA 选择性。同时由于亲水基团的取代, 油水分配系数增加 ( $\log D=2.3$ ), 化合物 **18** 的亲脂效率得到了提高 ( $LipE=5.0$ )。化

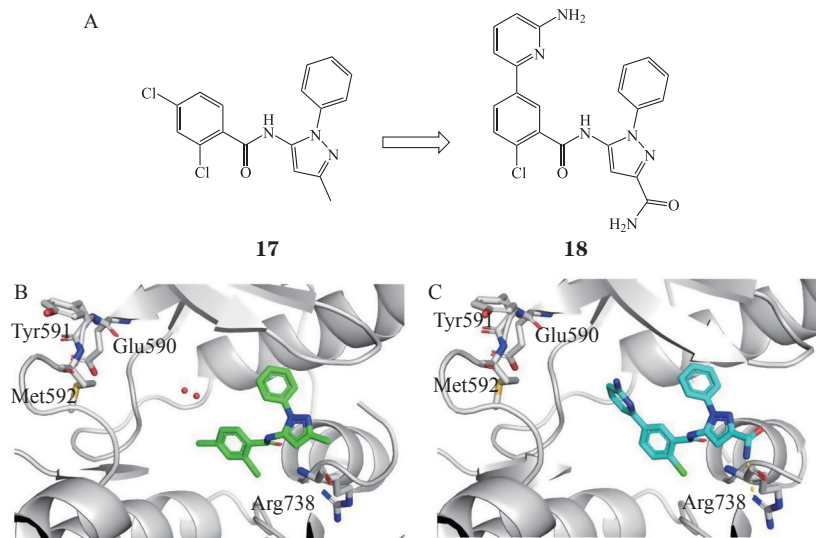
合物 **18** 与 TRKA 的共晶结构表明 (见图 7C), 吡啶上的甲基被甲酰胺取代后, 与侧链形成氢键相互作用, 替换了 Arg738 附近稳定的水分子。



A: 化合物 **14** 到化合物 **16** 的优化过程; B: 化合物 **14** 与 BACE1 的共晶结构 (PDB ID: 4J0P); C: 化合物 **15** 与 BACE1 的共晶结构 (PDB ID: 7D2X)

图 6  $\beta$  位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 抑制剂的发现过程

Figure 6 Discovery of BACE1 inhibitors



A: 化合物 **17** 到化合物 **18** 的优化过程; B: 化合物 **17** 与酪氨酸蛋白激酶 A 的共晶结构 (PDB ID: 6D1Y); C: 化合物 **18** 与酪氨酸蛋白激酶 A 的共晶结构 (PDB ID: 6D1Z)

图 7 酪氨酸蛋白激酶 A 变构抑制剂的改造过程

Figure 7 Structural modification of TRKA allosteric modulator

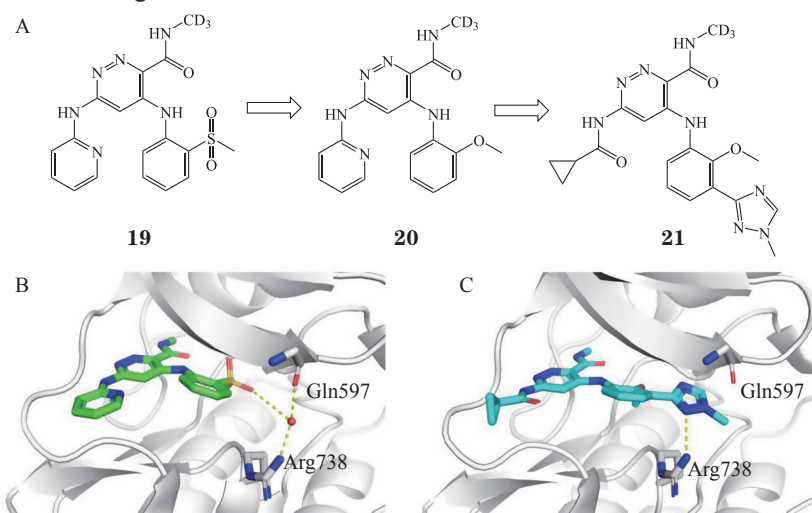
#### 2.4 通过替换水分子优化化合物药动学性质

酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, TYK2) 是 JAK 激酶家族 (Janus kinase, JAK) 成员之一, 该家族还包括 JAK1、JAK2 和 JAK3。JAK 非受体酪

氨酸激酶家族在介导引起炎症的多种细胞因子的信号传导中起关键作用。JAK 激酶的小分子抑制剂有望治疗各种严重炎症和自身免疫性疾病。大部分 JAK 抑制剂都是与激酶的腺嘌呤核苷三磷酸

(adenosine triphosphate, ATP) 结合位点 JH1 结构域结合, 通过阻断 ATP 下游磷酸化, 以及由此产生的信号通路转导来阻止激酶的催化活性<sup>[23]</sup>。化合物 **19** (见图 8A) 选择性地与 TYK2 的假激酶 (pseudokinase) JH2 结构域结合, 抑制 TYK2 的功能。这种别构位点的结合, 使得化合物 **19** 在实现最大功效的同时, 具有对于其他激酶的高选择性。化合物 **19** 对 TYK2 JH2 结构域有良好的亲和力 ( $IC_{50}=0.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 对 TYK2、JAK1、JAK2 和 JAK3 的 JH1 结构域具有良好的选择性 ( $IC_{50} > 10\ 000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 对其他激酶家族成员也有很好的选择性。化合物 **19** 在进入临床前的结构优化过程中, 研究人员通过分析化合物 **19** 与 TYK2 的晶体复合物结构发现 (见图 8B), 化合物 **19** 的甲基砒占据了由 Pro694 与 Leu741 的侧链, 以及 Asn739 主链形成的疏水口袋。在甲基砒的侧面, Gln597 和 Arg738 之间有 1 个水分子, 与化合物的 *N*-氘代甲基甲酰胺羰基氧和砒基上的氧形成氢键。针对这一结构特点, 尝试替换分子。设计思路是将氢键受体连接到砒基的邻位, 替换水分子并与 Arg738 形成氢键相互作用。

首先用甲氧基替换砒基得到化合物 **20** ( $IC_{50}=5.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 尽管 **20** 活性比 **19** 低, 但由于化合物 **20** 的极性表面积更小, 是探索替换水更佳的起点。在化合物 **20** 的基础上, 在甲氧基的邻位尝试不同取代基。当甲氧基的邻位是氰基、羧基、酰胺以及甲酰胺时, 活性都得到了提升, 与化合物 **19** 的抑制活性相当, 但人全血 (human whole blood, hWB) 结合能力依然不高 ( $IC_{50}=3\ 270 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。尽管酰胺取代的化合物在后续的实验中发现微粒体稳定性差以及渗透性差, 酰胺取代类化合物与 TYK2 JH2 晶体复合物的结构表明 (见图 8C), 酰胺取代基通过与 Arg738 形成氢键, 成功替换了 Gln597 和 Arg738 之间的结构水分子, 且没有降低化合物的亲和力。在后续优化中, 继续保留了与 Arg738 的相互作用并优化与酰胺相关的微粒体稳定性及渗透性问题, 最终得到化合物 BMS-986165 (**21**), 在保持 TYK2 JH2 活性的基础上, 与起始化合物 **19** 相比, 细胞活性  $IC_{50}$  提高了 5 倍; 对 hWB 的  $IC_{50}$  为  $13 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 活性提高了 10 倍<sup>[19]</sup>。



A: 化合物 **19** 到化合物 **21** 的优化过程; B: 化合物 **19** 与 TYK2 JH2 的共晶结构 (PDB ID: 6NZR); C: 化合物 **21** 与 TYK2 JH2 的共晶结构 (PDB ID: 6NZP)

图 8 酪氨酸蛋白激酶 2 JH2 抑制剂 BMS-986165 的发现过程

Figure 8 Discovery of TYK2 JH2 inhibitor BMS-986165

### 2.5 替换水分子导致化合物活性或选择性下降

并不是所有水分子的替换都是有利的, 有时候替换水分子也会带来相反效果, 可能造成化合物活性的下降, 或选择性降低。以下是 2 个替换水分子

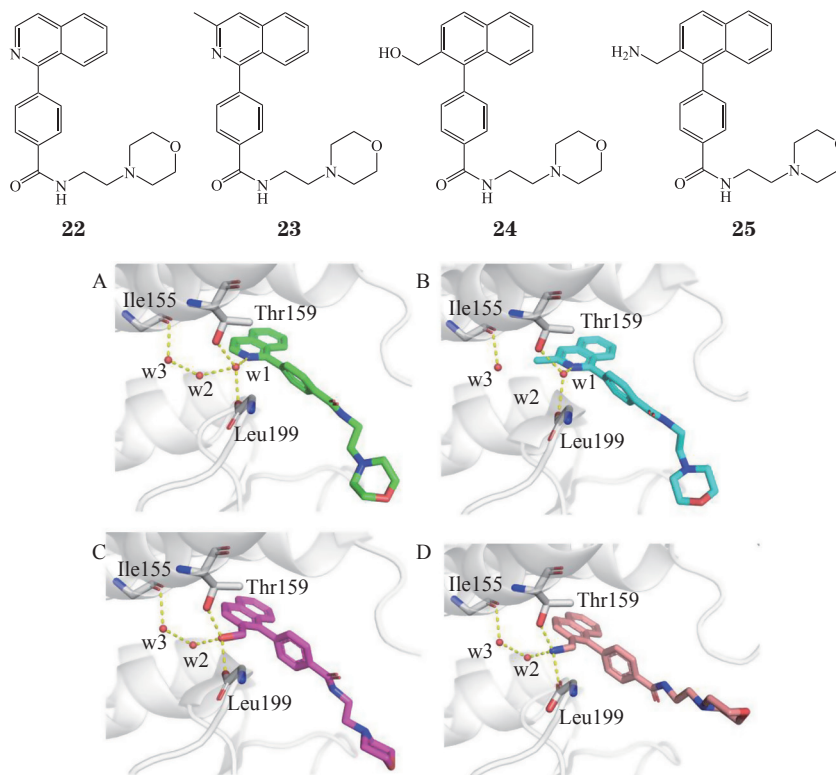
造成活性减弱, 以及选择性降低的案例: 1) 研究人员对 PGDS 抑制剂进行结构改造, 以替换口袋中的水分子, 虽然晶体结构表明成功替换了结合口袋中的水分子, 但活性测试却发现水分子的替换造成了



化合物活性的显著降低。2) pan-TRK 抑制剂对激酶家族的选择性不高, 研究人员选择的是不替换水分子的策略, 以提高抑制剂的选择性, 如果替换口袋中的水分子, 虽然化合物活性略微提高, 但其选择性将大幅下降。

**2.5.1 替换水分子减弱前列腺素合成酶抑制剂活性**  
PGDS 将环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 产生的前列腺素 H-2 (prostaglandin H-2, PGH-2) 转化为前列腺素 D-2 (PGD-2), 介导细胞的过敏和炎症反应。PGDS 分为造血性前列腺素合成酶 (hematopoietic PGDS, H-PGDS) 和脂蛋白性前列腺素合成酶 (lipocalin PGDS, L-PGDS) 2 种类型, 选择性 H-PGDS 抑制剂被认为是潜在的抗过敏和抗炎药<sup>[24-25]</sup>。H-PGDS 的晶体结构表明, 抑制剂的结合口袋氨基酸残基 Thr159 侧链羟基与 Leu199 主链之间, 有 1 个保守的水分子 (w1), 与抑制剂的氮形成氢键, w1 与第 2 个水分子 (w2) 形成氢键, 介导了第 3 个水分

子 (w3) 与 Ile155 主链形成的盐桥并构成氢键网络 (见图 9)。辉瑞公司在化合物 **22** 的构效关系探索过程中 (见图 9A)<sup>[5]</sup>, 尝试在异喹啉环引入取代基, 替换口袋中的水分子。随后在异喹啉的 3 位上引入甲基后, 化合物 **23** 的结合活性较 **22** 略微降低, 从原来的  $2.34 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  变为  $8.26 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。从在化合物 **23** 与 H-PGDS 的晶体结构中 (见图 9B), 甲基替换了水网络的水分子 w2。将异喹啉环改为萘环并在原来氮的位置上加上取代基, 以替换水网络的水分子 w1。晶体结构表明, 羟基甲基 (化合物 **24**) 和氨基甲基 (化合物 **25**) 均能够起到替换 w1 水分子的作用, 替代原来的水分子与 Thr159、Leu199 以及 w2 形成氢键 (见图 9C 和 9D)。然而, 尽管成功替换了水分子 w1, 化合物的活性却大大降低, 化合物 **24** 的活性 ( $\text{IC}_{50} = 1480 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 相较化合物 **22** 降低, 化合物 **25** 的活性 ( $\text{IC}_{50} = 845 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 相较化合物 **22** 降低<sup>[5]</sup> (见图 9C 和 9D)。



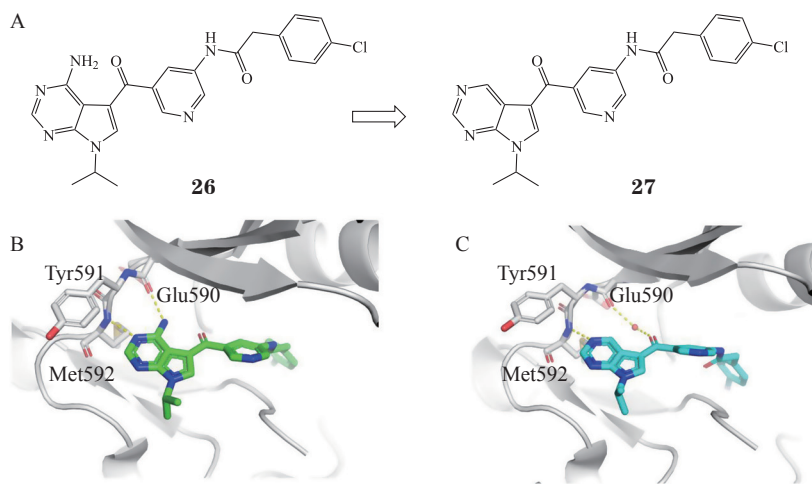
A: 化合物 **22** 与 H-PGDS 的共晶结构 (PDB ID: 4EE0); B: 化合物 **23** 与 H-PGDS 的共晶结构 (PDB ID: 4EDZ) C: 化合物 **24** 与 H-PGDS 的共晶结构 (PDB ID: 4EDY) D: 化合物 **25** 与 H-PGDS 的共晶结构 (PDB ID: 4EDY)

图 9 抑制剂 **22~25** 与造血性前列腺素合成酶的构效关系探索

Figure 9 Exploration of the structure-activity relationship of H-PGDS inhibitors **22~25**

**2.5.2 替换水分子导致泛酪氨酸激酶受体原肌球蛋白激酶抑制剂选择性降低** 由于慢性疼痛疾病的神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 通过 TRK 家族发出信号, TRK 激酶抑制剂有望成为调节慢性疼痛的靶标<sup>[26]</sup>。辉瑞公司研发的化合物 **26**<sup>[20]</sup> (见图 10A), 对 TRK 家族具有良好的抑制活性, 对 TRKA、TRKB、TRKC 的细胞活性  $IC_{50}$  分别为 6、2 和 1  $nmol \cdot L^{-1}$ 。但化合物 **26** 的选择性不佳, 对于其他激酶也有结合, 其激酶选择性基尼分数 (Gini score, GS) 为 0.59。为了提高化合物的激酶选择性, 设计减少化合物与铰链区的氢键作用。从晶体结构

发现化合物 **26** 的氨基吡咯并嘧啶环与 Glu590 产生氢键相互作用 (见图 10B)。与 TRKA 未结合抑制剂化合物 **21** 的晶体结构对比 (见图 10C), 发现化合物 **26** 氨基吡咯并嘧啶环上的氨基, 替换 TRKA 蛋白中该位置的 1 个保守水分子 (见图 10C)。研究人员设计将氨基去除, 不替换保守水分子而只形成 1 个由该水分子介导的氢键。去除氨基的化合物 **27**, 其抑制活性略微降低, 而激酶选择性显著提高, GS 提高到 0.82。如果选择替换水分子, 虽然可以略微提高化合物结合能力, 但化合物激酶选择性将降低。



A: 化合物 **26** 到化合物 **27** 的优化过程; B: 化合物 **26** 与 TRKA 的共晶结构 (PDB: 4F0I); C: 化合物 **21** 与 TRKA 的共晶结构 (PDB: 5JFW)

**图 10 泛酪氨酸激酶受体原肌球蛋白抑制剂的结构改造过程**  
Figure 10 Structural modification of pan-TRK inhibitors

### 3 计算水位点性质相关方法及软件

发现口袋中水位点, 并评价位点中的水分子是否适宜于被替换, 对于利用替换水的方法进行 SBDD 至关重要。尽管蛋白口袋中的水分子位置可以从晶体结构中得知, 但晶体结构中的水分子有时并不准确, 特别是在分辨率不高的情况下, 有可能只是假象或错误指认的电子密度<sup>[27-28]</sup>。随着计算方法的发展以及计算机性能的提高, 许多计算方法都可以较为准确地放置水分子, 一些软件在测试中已经可以与高分辨率的晶体水分子相符<sup>[10-12]</sup>。值得注意的是由于晶体与实际溶液状态的差异, 一些计算软件预测的并不是晶体状态下水分子的分布。此外, 仅从晶体结构, 也无法判断出替换活性口袋中的水

分子是否能够增强小分子的结合活性。

理论计算是预测水分子位点及其性质的重要手段, 已发展了多种方法和相关软件工具。包括简单地基于晶体结构中的水分子进行评分、基于格点的取样方法以及基于分子动力学模拟的方法等。这些方法和软件的计算速度不同, 计算准确度也各有差异, 有着不同的适用范围。

其中, 基于知识的方法直接通过评价晶体里水与周围环境的相互作用, 预测该水分子是否容易被替换, 其代表性的程序有 Rossato 等<sup>[29]</sup> 开发的 AQUARIUS、Raymer 等<sup>[30]</sup> 开发的 Consolv、Verdonk 等<sup>[31]</sup> 开发的 SuperStar 以及 Kellogg 等<sup>[32]</sup> 开发的 WaterRank 等。这些方法直接计算晶体结构

中现有水的性质,但不能预测水位点的位置。

基于格点方法的程序通常使用格点来分析单个水放置的最佳位点,计算速度也比较快,代表程序有 3D-RISM<sup>[15]</sup>、SZMAP<sup>[33]</sup>、WaterFLAP<sup>[34]</sup>等。其中 3D-RISM 根据液体在巨正则系综的密度泛函理论,在蛋白周围产生近似的溶剂分布,通过对自洽方程的评估给出水分子可能的位置。SZMAP 在格点上计算泊松-玻尔兹曼的有效势,然后用单个水分子作为探针在不同方向上取样,通过这种方法来计算转动和平动熵的贡献。WaterFLAP 使用格点分子相互作用场来定位水分子的位点,并使用一系列经验参数来计算水位点的能量。由于基于格点的方法把水分子近似为独立的粒子,并不尝试生成多个水的所有可能位置。基于格点的方法通常不需要耗费较大的计算资源,因此在平台软件以及当计算任务很多时被广泛采用。

基于模拟采样的方法是通过数值计算生成多个水分子所有可能的构象,并通过统计分析方法找到最低的能量以及位置,代表性的软件有薛定谔的 WaterMap<sup>[35]</sup>,通过将蛋白置于水盒子中进行分子动力学(molecular dynamics, MD)模拟,分析轨迹找出水位点,然后通过非均相溶剂化理论(inhomogeneous solvation theory, IFT)<sup>[36]</sup>计算这些水位点的自由能。除了 MD 模拟方法,还可以采用蒙特卡洛方法,如 GCMC 方法<sup>[37]</sup>、双重解耦-蒙特卡洛<sup>[38]</sup>等。基于模拟的方法优势在于可以描述出

复杂的水分子网络,并解析出水分子的热力学性质。这个过程中需要 MD 模拟或者蒙特卡洛方法对水分子进行采样,因此需要耗费较大的计算资源,但有研究表明比前 2 种方法具有更高的准确性<sup>[16]</sup>。

#### 4 结语与展望

通过替换靶标结合口袋中的水分子指导药物设计,近年来在一系列分子的结构优化中,已经成功地指导结构改造,提高了配体结合能力、选择性以及药动学等性质。此外,随着结构生物学、计算机科学的发展,通过蛋白质结构,预测水位点自由能的计算方法变得越来越准确快速,也大力推动了水分子替换这一方法在 SBDD 中的应用。

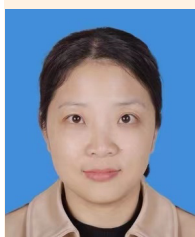
尽管利用水分子指导药物设计目前取得了一系列进展,但还有很大的发展空间。首先,目前大部分研究中对于口袋中的水分子考虑较少,在 SBDD 过程中仅考虑化合物和蛋白的相互作用。其次,仅晶体结构中发现水分子,而较少计算这些水分子的自由能性质,因此只能通过实验尝试不同类型的基团,尝试对水分子进行替换或形成相互作用。最后,利用计算软件预测水分子自由能,多是在结果分析用于解释化合物构效,前期用于指导化合物改造较少。总之,结合药物化学、结构生物学和计算机辅助药物设计等多种技术,利用口袋中的水分子进行药物设计,在未来新药研发中将发挥更为重要的作用。

#### [ 参考文献 ]

- [1] Spyraakis F, Ahmed M H, Bayden A S, *et al.* The roles of water in the protein matrix: a largely untapped resource for drug discovery[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(16): 6781-6827.
- [2] Fell J B, Fischer J P, Baer B R, *et al.* Identification of the clinical development candidate mrx849, a covalent KRAS G12C inhibitor for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(13): 6679-6693.
- [3] Smith C R, Dougan D R, Komandla M, *et al.* Fragment-based discovery of a small molecule inhibitor of Bruton's tyrosine kinase[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(14): 5437-5444.
- [4] Horbert R, Pinchuk B, Johannes E, *et al.* Optimization of potent DFG-in inhibitors of platelet derived growth factor receptor $\beta$  (PDGF-R $\beta$ ) guided by water thermodynamics[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(1): 170-182.
- [5] Darby J F, Hopkins A P, Shimizu S, *et al.* Water networks can determine the affinity of ligand binding to proteins[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(40): 15818-15826.
- [6] Wang Y X, Fu Q Y, Zhou Y, *et al.* Replacement of protein binding-site waters contributes to favorable halogen bond interactions[J]. *J Chem Inf Model*, 2019, 59(7): 3136-3143.
- [7] Trujillo J I, Kiefer J R, Huang W, *et al.* Investigation of the binding pocket of human hematopoietic prostaglandin (PG) D2 synthase (hH-PGDS): a tale of two waters[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(11): 3795-3799.

- [8] Bodnarchuk M S. Water, water, everywhere... It's time to stop and think[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(7): 1139–1146.
- [9] Wang L L, Berne B J, Friesner R A. Ligand binding to protein-binding pockets with wet and dry regions[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(4): 1326–1330.
- [10] Rudling A, Orro A, Carlsson J. Prediction of ordered water molecules in protein binding sites from molecular dynamics simulations: the impact of ligand binding on hydration networks[J]. *J Chem Inf Model*, 2018, 58(2): 350–361.
- [11] Aldeghi M, Ross G A, Bodkin M J, *et al.* Large-scale analysis of water stability in bromodomain binding pockets with grand canonical Monte Carlo[J/OL]. *Commun Chem*, 2018, 1: 19[2021-09-01]. <https://www.nature.com/articles/s42004-018-0019-x>. DOI: 10.1038/s42004-018-0019-x.
- [12] Myrianthopoulos V, Kritsanida M, Gaboriaud-Kolar N, *et al.* Novel inverse binding mode of indirubin derivatives yields improved selectivity for DYRK kinases[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(1): 22–26.
- [13] Bayden A S, Moustakas D T, Joseph-McCarthy D, *et al.* Evaluating free energies of binding and conservation of crystallographic waters using SZMAP[J]. *J Chem Inf Model*, 2015, 55(8): 1552–1565.
- [14] Fujimoto K, Yoshida S, Tadano G, *et al.* Structure-based approaches to improving selectivity through utilizing explicit water molecules: discovery of selective  $\beta$ -secretase (BACE1) inhibitors over BACE2[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(6): 3075–3085.
- [15] Gusarov S, Ziegler T, Kovalenko A. Self-consistent combination of the three-dimensional RISM theory of molecular solvation with analytical gradients and the Amsterdam density functional package[J]. *J Phys Chem A*, 2006, 110(18): 6083–6090.
- [16] Bucher D, Stouten P, Triballeau N. Shedding light on important waters for drug design: simulations versus grid-based methods[J]. *J Chem Inf Model*, 2018, 58(3): 692–699.
- [17] Bagal S K, Omoto K, Blakemore D C, *et al.* Discovery of allosteric, potent, subtype selective, and peripherally restricted TrkA kinase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(1): 247–265.
- [18] Michel J, Tirado-Rives J, Jorgensen W L. Prediction of the water content in protein binding sites[J]. *J Phys Chem B*, 2009, 113(40): 13337–13346.
- [19] Wroblewski S T, Moslin R, Lin S Q, *et al.* Highly selective inhibition of tyrosine kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases: discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(20): 8973–8995.
- [20] Skerratt S E, Andrews M, Bagal S K, *et al.* The discovery of a potent, selective, and peripherally restricted pan-Trk Inhibitor (PF-06273340) for the treatment of pain[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(22): 10084–10099.
- [21] Quek L S, Bolen J, Watson S P. A role for Bruton's tyrosine kinase (Btk) in platelet activation by collagen[J]. *Curr Biol*, 1998, 8(20): 1137–1140.
- [22] Jonsson T, Atwal J K, Steinberg S, *et al.* A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline[J]. *Nature*, 2012, 488(7409): 96–99.
- [23] Laurence A, Pesu M, Silvennoinen O, *et al.* JAK kinases in health and disease: an update[J/OL]. *Open Rheumatol J*, 2012, 6: 232–244[2021-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3460320/>. DOI: 10.2174/1874312901206010232.
- [24] Nagai H. Prostaglandin as a target molecule for pharmacotherapy of allergic inflammatory diseases[J]. *Allergol Int*, 2008, 57(3): 187–196.
- [25] Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, *et al.* Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma[J]. *Science*, 2000, 287(5460): 2013–2017.
- [26] Skaper S D. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview[J/OL]. *Methods Mol Biol*, 2012, 864: 1–12[2021-09-01]. [https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-61779-536-7\\_1](https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-61779-536-7_1). DOI: 10.1007/978-1-61779-536-7\_1.
- [27] Davis A M, Teague S J, Kleywegt G J. Application and limitations of x-ray crystallographic data in structure-based ligand and drug design[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 42(24): 2718–2736.
- [28] Davis A M, St-Gallay S A, Kleywegt G J. Limitations and lessons in the use of X-ray structural information in drug design[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(19): 831–841.
- [29] Rossato G, Ernst B, Vedani A, *et al.* AcquaAlta: a directional approach to the solvation of ligand-protein complexes[J]. *J Chem Inf Model*, 2011, 51(8): 1867–1881.
- [30] Raymer M L, Sanschagrin P C, Punch W F, *et al.* Predicting conserved water-mediated and polar ligand interactions in proteins using a k-nearest-neighbors genetic algorithm[J]. *J Mol Biol*, 1997, 265(4): 445–464.
- [31] Verdonk M L, Cole J C, Taylor R. SuperStar: a knowledge-based approach for identifying interaction sites in proteins[J]. *J Mol Biol*, 1999, 289(4): 1093–1108.
- [32] Kellogg G E, Chen D L. The importance of being exhaustive. optimization of bridging structural water molecules and water networks in models of biological systems[J]. *Chem Biodivers*, 2004,

- 1(1): 98–105.
- [33] Rocchia W, Sridharan S, Nicholls A, *et al.* Rapid grid-based construction of the molecular surface and the use of induced surface charge to calculate reaction field energies: applications to the molecular systems and geometric objects[J]. *J Comput Chem*, 2002, 23(1): 128–137.
- [34] Baroni M, Cruciani G, Sciabola S, *et al.* A common reference framework for analyzing/comparing proteins and ligands. fingerprints for ligands and proteins (FLAP): theory and application [J]. *J Chem Inf Model*, 2007, 47(2): 279–294.
- [35] Abel R, Young T, Farid R, *et al.* Role of the active site solvent in the thermodynamics of factor Xa-ligand binding[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(9): 2817–2831.
- [36] Lazaridis T. Inhomogeneous fluid approach to solvation thermodynamics. 1. theory[J]. *J Phys Chem B*, 1998, 102(18): 3542–3550.
- [37] Ross G A, Bodnarchuk M S, Essex J W. Water sites, networks, and free energies with grand canonical Monte Carlo[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(47): 14930–14943.
- [38] Bodnarchuk M S, Viner R, Michel J, *et al.* Strategies to calculate water binding free energies in protein-ligand complexes[J]. *J Chem Inf Model*, 2014, 54(6): 1623–1633.



**[专家介绍]** 陆小云: 暨南大学药学院研究员, 博士生导师, 国家优秀青年基金获得者, 863 青年科学家, 广东省杰出青年基金获得者等。近年来重点围绕肺部疾病的临床需求, 针对与肺结核和肺癌密切相关的生物学靶标, 设计和合成全新的药物先导物。以第一或通信作者在 *Angew Chem Int Edit* 和 *J Med Chem* 等专业期刊发表 SCI 论文 70 余篇, 参编英文专著 3 部、中文教材 1 部。获授权专利 17 项, 2 项 1.1 类候选化合物已实现转化。先后主持 5 项国家级科研项目和多项省部级项目。获中国药学会-施维雅药物化学奖、中科院卢锡锡青年人才奖等。

## 《药学进展》杂志征稿启事

《药学进展》杂志由中国药科大学和中国药学会共同主办、国家教育部主管, 月刊, 80 页, 全彩印刷。刊物以反映药学科领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨, 以综述、评述为特色, 以药学学科进展、技术进展、新药研发各环节前沿科技信息为重点, 主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构 200 余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划, 加强组稿约稿, 以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度, 增加报道深度, “药咖论坛”栏目细分领域和药学学科, 已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”“化学探针在药学领域中的应用”等 60 余个重点专题, 并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时, 本刊还定期刊登“生物制药论坛”“新技术新方法”“医药知识产权”等专栏, 逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点, 就以下专题广泛征稿:

- 药物新靶点作用机制及相关药物研发
- 精准药物设计
- 重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 伴随新药临床试验的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 精神神经类疾病个体化治疗靶标发现
- 心血管药理学研究进展
- 免疫系统药物研发
- 多学科交叉领域

欢迎来稿!

投稿系统: <http://pps.cpu.edu.cn> 联系电话: 025-83271227