

· 综述 ·

药物的杂泛性

郭宗儒*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 成功的药物应具备两个要素: 足够强度和选择性的药理作用, 适宜的物理化学、药代、安全和结构新颖的成药性。药物的杂泛性涉及到这两个方面。杂泛性是指一种药物与多种靶标发生相互作用, 而引起相同或不同的药理作用的现象, 药物的杂泛性是多重药理学的基础, 也是药物产生副作用和药代动力学不合理的原因。药物产生杂泛性的根源是蛋白的杂泛性, 在进化过程中, 为了结合、代谢和清除结构多样的内源和外源性物质, 蛋白具有广泛和可变的结构容纳性, 无需对每种化合物都准备特异的蛋白, 体现了受体的杂泛性。靶标蛋白具有保守性和多样性。保守性体现在折叠成二级结构的结构域比较固定和保守, 因而与配体分子的结合互有交盖, 发生交叉反应性。多样性体现在精细的结构内涵, 相似的结构域因为有不同的氨基酸序列, 功能是不同的, 体现了特异性, 因而靶标多为“一专多能”的蛋白。利用杂泛性以设计 (design in) 治疗复杂疾病的多靶标药物, 摒弃 (design out) 杂泛性的不利因素以完善成药性。所以认真分析和处置“功过参半”的杂泛性是提高药物设计成功率的重要保证, 正确预测配体的杂泛性也是分子设计的终极目标。本文对受体、酶、离子通道和细胞色素 CYP450 等与配体的杂泛性和药物设计的关系进行了讨论, 并简述基于受体结构和基于配体结构的预测杂泛性的方法。

关键词: 药物杂泛性; 药物设计; 多靶标作用; 成药性

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 04-0361-09

Drug promiscuity

GUO Zong-ru*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: It is essential for a successful drug to possess two basic characteristics: satisfactory pharmacological action with sufficient potency and selectivity; good druggability with eligible physicochemical, pharmacokinetic and safety profiles, as well as structural novelty. Promiscuity is defined as the property of a drug to act with multiple molecular targets and exhibit distinct pharmacological effects. Promiscuous drugs are the basis of polypharmacology and the causes for side effects and unsuitable DMPK. Drug promiscuity originates from protein promiscuity. In order to accommodate, metabolize and excrete various endo- and exogenous substances, protein acquired the capability during evolution to adapt a wide range of structural diversity, and it is unnecessary to reserve a specific protein for every single ligand. The structures of target proteins are integration of conservativity and diversity. The former is represented by the relatively conservative domains for secondary structures folding, which leads to overlapping in ligand-binding and consequent cross-reactivity of ligands. Diversity, however, embodies the subtle difference in structures. Similar structural domain may demonstrate different functions due to alteration of amino acid sequences. The phenomenon of promiscuity may facilitate the “design in” of multi-target ligands for the treatment of complicated diseases, whereas it should be appropriately handled to improve druggability. Therefore, one of the primary goals in drug design is to scrutinize and

收稿日期: 2010-11-08.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-83155752, E-mail: zrguo@imm.ac.cn

manipulate the “merits and faults” of promiscuity. This review discusses the application of promiscuity in drug design for receptors, enzymes, ion channels and cytochrome P450. It also briefly describes the methods to predict ligand promiscuity based on either target or ligand structures.

Key words: drug promiscuity; drug design; multi-target actions; druggability

发现对特定靶标有选择性作用强度的配体是以靶标为核心的新药研究的目标, 这种研发模式体现了“一个靶标, 一种疾病, 一个药物”的策略, 是当今研发新药的主要模式, 即针对一个特定靶标发现有强效和选择性作用的小分子化合物, 所谓对单一靶标选择性作用的魔弹 (magic bullet)。

然而对于复杂性疾病的治疗, 例如中枢神经系统、心血管和肿瘤等疾病, 难以用单一靶标的药物奏效。复杂性疾病的发生和发展涉及多环节和因素, 并且经网络系统调控, 形成比较稳固和“皮实”的内环境, 以致作用于单一靶标难以影响整体。所以针对单一靶标的新药研究近年来受到质疑, 多重药理学 (polypharmacology) 的理念和应用多靶标药物 (multitarget medicines) 或所谓“魔散弹” (magic shotgun) 的治疗受到了倡导^[1, 2]。

多重药理学和多靶标药物是指一个药物同时作用于两个或两个以上靶标, 并在临床上产生有益的效果。然而, 药物经常也作用于不希望的靶标 (off-target), 产生毒副作用和不良反应, 也是多靶标作用的结果。一种药物与多种靶标发生相互作用而引起相同或不同的药理作用的现象称作药物的杂泛性 (drug promiscuity), 药物的杂泛性是多重药理学的基础, 也是药物产生副作用的原因, 杂泛性概念对于新药创制和理解药物的作用有重要意义^[3]。

1 蛋白质的杂泛性

药物杂泛性的根源是靶标蛋白的杂泛性。蛋白杂泛性是指一种蛋白能够结合多种配体的性质。蛋白的杂泛性是其氨基酸序列和三维结构所致。从生物进化的视角看, 无论单细胞生物或复杂的人体, 构成蛋白的结构因素只是有限的几个, 例如 21 种氨基酸, 构成的多肽链组装成 α 螺旋和 β 折叠, 形成三级和四级结构, 执行着与小分子配体或其他蛋白的相互作用。自然界所有的蛋白结构都可以找到进化的轨迹。

分析蛋白质的组成和结构, 有两种基本特征, 一是保守性, 另一是多样性。保守性体现在折叠成二级结构的结构域, 大约有 600~8 000 个, 也就是说, 人体纵然有成千上万个蛋白质分子, 但他们的结构域却是比较固定和保守的, 因而与配体分子的结合互

有交盖, 发生交叉反应性 (cross reactivity)。而多样性则体现在精细的结构内涵, 由于不同的氨基酸序列, 导致相似的结构域有不同的功能, 体现了蛋白的特异性。

靶标蛋白的杂泛性体现了机体最省力的“经济原则”。生物在进化过程中, 面临结构多样的内源性和外源性物质, 在识别、结合、代谢和清除过程中, 需要面对多样的结合模式。当蛋白具有广泛的结构容纳性, 就不必在体内准备过多种类的蛋白, 无需对每种化合物都准备特异的蛋白, 用以结合或代谢“来犯的”外源性物质, 体现了受体的杂泛性, 这在参与药物代谢的细胞色素 P450 的行为中尤其显著^[4]。

受体的杂泛性是药物杂泛性的基础, 药物的杂泛性是受体杂泛性的反映, 两者以对方的存在而互为依存, 所以, 讨论杂泛性内容二者是分不开的。杂泛性表现在受体结合、酶和离子通道功能和药物代谢等多方面。

1.1 G 蛋白偶联受体及其调节剂

G 蛋白偶联受体为跨膜蛋白, 与配体的相互作用引起神经传导、调节分泌、肌肉收缩等生理变化。每种受体又分不同亚型, 分布于不同的组织器官中, 精确地调节机体的功能。

内源性小分子胺类如肾上腺素、儿茶酚胺、5-羟色胺、多巴胺和组胺等, 是氨基酸的代谢产物, 这些内源性神经递质都具有芳香乙胺的结构, 它们的模拟物作为受体的调节剂 (激动或拮抗) 往往表现对多种受体的杂泛性作用。一些 CNS 疾病如抑郁症和精神分裂症等是多基因性疾病, 用对单一靶标的药物难以治愈或控制, 而用多靶标的选择性药物则往往奏效。例如氯氮平曾因与多靶标作用而曾被称作赖药 (dirty drug), 却恰恰因此治疗精神分裂症已有 50 年的历史, 且没有作用于锥体外系的副作用, 沿用至今。氯氮平对 5 羟色胺 (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇) 受体、多巴胺 (D4) 受体、毒蕈碱 (M1-5) 受体和肾上腺素能 (α 1 和 α 2) 受体有 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平的作用。图 1 列出了 9 个治疗中枢性疾病药物的结构与名称, 它们对多种靶标作用的 K_i 在 $1\sim 100\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围^[1]。

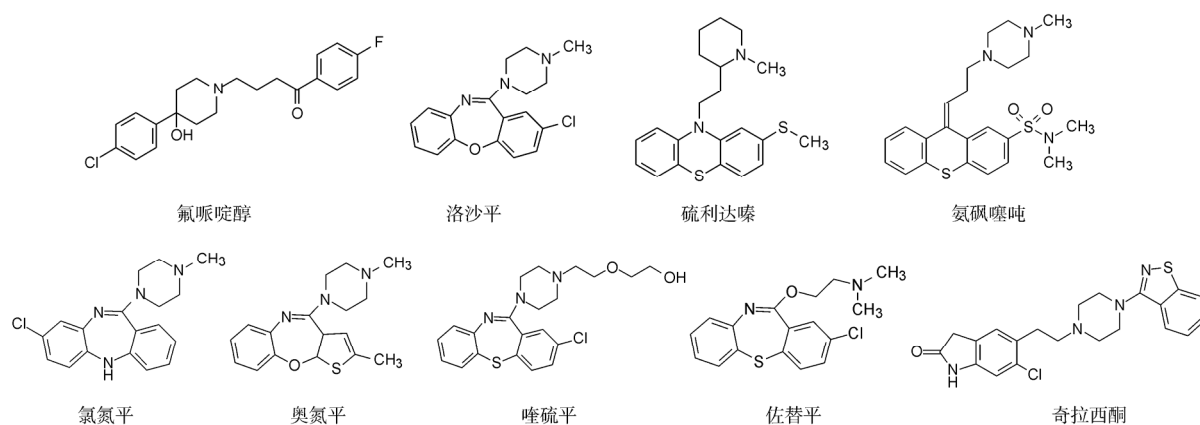


图 1 具有杂泛性的中枢神经系统的药物

1.2 孕烷 X 受体及其调节剂

孕烷 X 受体 (PXR) 为核受体家族成员, 是表达外源性物质代谢和转运蛋白的基因调节剂, PXR 作为杂泛性受体, 可与结构类型不同的分子结合, 在配体结合域处若与激动剂结合, 可上调基因促进药物的代谢和排泄; 而与拮抗剂结合则降低和延缓药物的代谢和消除。图 2 和图 3 分别列出了 PXR 的激动剂和拮抗剂的结构, 可以看出分子的类型和大小有很大的区别^[5]。

由激动剂和拮抗剂结构生成的药效团分别为图 4a 和 4b, 两者的药效团特征及其空间分布也是不同的。

研究 PXR 晶体结构表明, 在与配体结合前后的结构变化不大, 这与大多数杂泛性蛋白不同, 因为许多杂泛性蛋白结合配体后形状发生显著的变化。PXR

结合部位有 5 个热点 (hot spots), 4 个分布在平滑的球形表面, 一个在中心, 如图 4c 所示。根据配体的形状与大小不同, 可以移动 2、3 或 4 个热点, 所以可以容纳各种不同的配体, 成为杂泛性的结构基础^[6]。

1.3 酶和酶抑制剂的杂泛性

酶是具有催化功能的蛋白质, 催化底物发生化学转化, 具有特异性, 但酶也有杂泛性, 对底物的类似物也可发生催化反应。例如碱性磷酸酶主要水解磷酸单酯 (特异性), 但也催化磷酸二酯、硫代磷酸酯、磷酰胺和硫酸酯的水解 (杂泛性)^[7]。

白三烯 A₄ 水解酶 (LTA₄H)、嗜热菌蛋白酶 (thermolysin) 和血管紧张素转化酶 (ACE) 属于 3 种不同的酶系, 氨基酸序列和功能是不同的。LTA₄H 催化 LTA₄ 水解生成 LTB₄, 后者是炎症介质; 嗜热菌蛋白酶水解蛋白的肽键; ACE 将血管紧张素原水解成

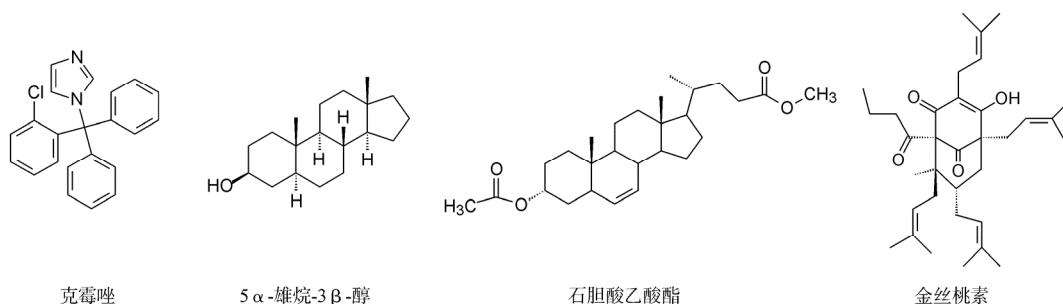


图 2 孕烷 X 受体激动剂

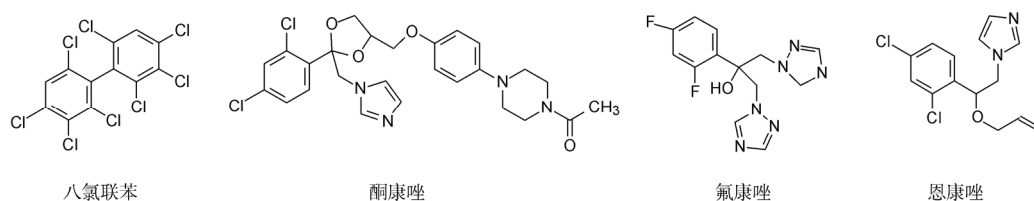


图 3 孕烷 X 受体拮抗剂

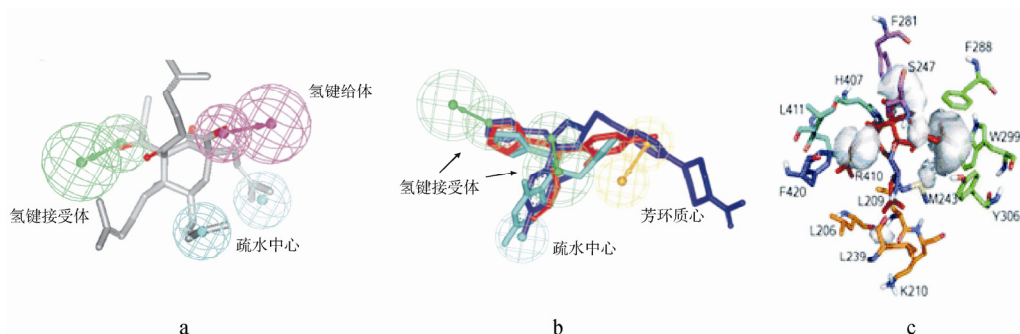
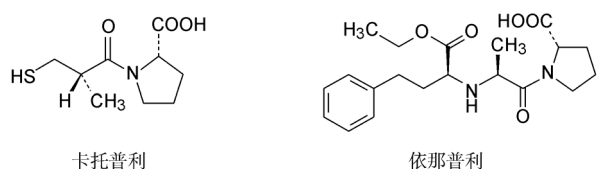


图4 PXR 激动剂 (a) 和拮抗剂 (b) 的药效团和蛋白结合热点 (c, 白色椭圆) 示意图

血管紧张素 II。尽管 3 个酶的功能不同, 但催化中心的结构域却非常相似, 可叠合在一起。3 种蛋白的结构相似性, 决定了配体的杂泛性。例如 ACE 抑制剂卡托普利对 LTA_4H 也有抑制活性 ($K_i = 6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 因而可成为研发 LTA_4H 抑制剂的先导物。有意思的是 ACE 的另一抑制剂依那普利, 因巯基被羧基代替, 对 LTA_4H 无抑制活性, 说明巯基对杂泛性的重要性^[8]。



1.4 细胞色素 P450 氧化代谢的杂泛性

细胞色素 P450 (CYP) 是催化外源性物质 (包括药物) 发生氧化代谢的重要酶系, 代谢作用有利于排出体外。生物进化的后果是 CYP 可代谢结构多样的物质, 其中 CYP 3A4 可催化氧化 50% 的临床用药物。CYP 3A4 有巨大的柔性结合腔, 借助氢键和疏水作用, 可容纳、结合并催化氧化多种多样的药物。为了结合并代谢较大的有机分子, CYP 3A4 的结合腔可增

大容积 80%。其杂泛性还表现在结合方式的多样性, 例如一分子的 CYP3A4 结合 2 分子的酮康唑, 但只结合 1 分子的红霉素, 图 5 显示了酮康唑和红霉素与 CYP 3A4 复合物的晶体结构, 可以看出结合的模式是完全不同的^[9]。

2 配体杂泛性的预测

研究配体的杂泛性有两个重要作用: 发现多靶标作用的配体和揭示配体的毒副作用。从研发新视角看, 杂泛性既涉及到多重药理作用, 也关系到成药性问题。成药性包含了许多因素^[10], 由于成药性空间远远小于靶标蛋白和化合物的空间, 所以用高通量实验方法系统地筛选大量靶标和化合物的杂泛性是不切实际的, 因而用计算的方法预测化合物的杂泛性有很大意义, 犹如虚拟筛选先于实验评价。精确地预测配体对不同靶标的结合作用是理性设计多靶标药物的重要环节, 其中计算化学基因组学 (computational chemogenomics) 是重要的手段。化学基因组学是研究基因组对化合物引起的效应, 目的是快速的发现新的药物靶标和创制新的药物, 具体包括靶标的发现与确证, 化合物的设计与合成, 以及药理活性的测定与药代动力学的模式等^[11]。

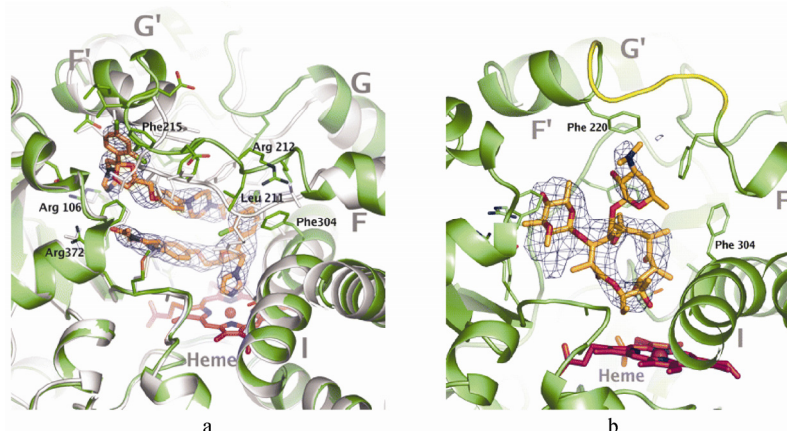


图5 CYP 3A4 与 2 分子酮康唑 (a) 和 1 分子红霉素 (b) 复合物的结合方式

预测药物的杂泛性有多种方法, 大体可分为两类: 基于受体结构的方法和基于配体结构的方法。

2.1 基于受体结构的方法

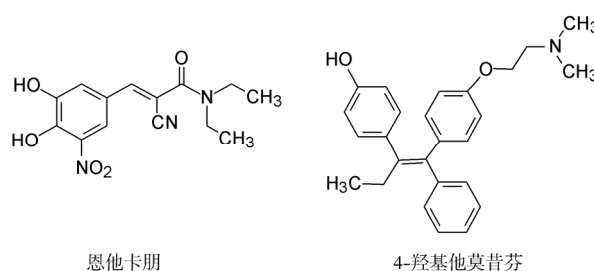
这种方法需要有实验得到的靶标三维结构, 并根据受体-配体结合的空间大小和形状, 用结合位点映射 (binding site mapping) 对结合位点作相似性分析, 或用反向分子对接 (inverse molecular docking) 的方法。

2.1.1 结合位点的相似性分析 靶标蛋白的结合腔一般与配体的物理化学性质呈互补性, 物化性质包括分子大小、形状、静电性、氢键和疏水性等。功能不同的蛋白, 如果结合腔的物理性质有相似性, 就会导致结合的配体结构有相似性, 虽然这种认定未必适于所有的情况^[12], 但是在结构蛋白质组学的层面上这种相似性分析仍是可靠的。

最早开发的软件是 Cavbase, 用来确定不同蛋白结构的结合部位的相似性。Cavbase 储存了描述蛋白结合部位的三维性质的参数, 并根据参数的相似性分成等级^[13], 可用来发现与配体有相似结合性质的靶标。例如, 用这个方法发现环氧合酶-2 (COX-2) 与碳酸酐酶 II (CA II) 的结合部位具有相似性, 预测了一些 COX-2 抑制剂可能对 CA II 有抑制作用, 图 6 是 SC-558 (塞来昔布的甲基用溴原子置换) 与 COX-2 和塞来昔布与 CA II 结合的投影图, 显示了配体与两个酶的结合模式具有相似性: 氨磺酰基分别与 COX-2 和 CA II 形成氢键和配位键, 两个苯环与酶活性部位发生疏水相互作用。预测的结果用实验证明塞来昔布对 CA II 有高效抑制作用, $IC_{50} = 21 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。然而含有甲磺酰基的罗非昔布 (rofecoxib) 对 CA II 没有抑制作用, 说明氨磺酰基对锌离子络合的必要性。动物试验表明, 用塞来昔布灌胃青光眼家兔, 显示有

治疗作用^[14]。

另一种方法称作 SMAP, 是将物化性质与形状描述符相结合, 定义配体结合腔的整体或局部的几何形状, 然后用序列等级独立的叠合算法 (SOIPPA) 进行叠合和比较, 根据结合形状和物化性质的综合打分, 确定结合部位的相似性, 并进行显著性检验。例如用这种方法预测出用于治疗帕金森病的儿茶酚 *O*-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂恩他卡朋 (entacapone) 可与结核菌 *M. tuberculosis* 的烯酰化载体蛋白还原酶 (InhA) 相结合, 产生抑制作用。InhA 是结核菌合成细胞壁必需的酶, 后来用体外试验和动力学分析证明了恩他卡朋的活性, 成为以 InhA 为靶标研发耐药的结核菌抑制剂的先导化合物^[15]。



2.1.2 反向分子对接 分子对接是在大量化合物中找到与特定靶标有潜在结合能力的分子, 而反向分子对接是在大量的蛋白结构中确定与特定小分子配体有结合能力的靶标^[16]。INVDock 是反向分子对接的一种方法, 将配体小分子对接到 PDB 库中的蛋白结合腔中。用分子力学相互作用能和打分函数评价对接复合物的等级。例如用 INVDock 回顾性证明, 4-羟基基莫昔芬 (雌激素受体调节剂) 对胶原酶、醇脱氢酶、蛋白激酶 C、17 β -羟基甾族脱氢酶和前列腺素 H2 合酶等都有结合作用^[17]。

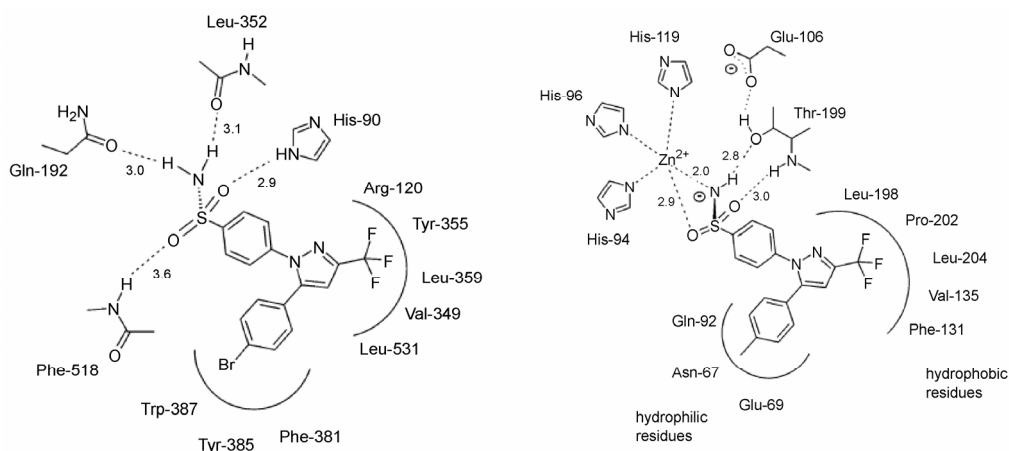


图 6 SC-558 与 COX-2 (左)、塞来昔布与 CA II (右) 结合模式的相似性比较

2.1.3 基于去水合位点的热力学原理 根据靶标结合部位的某些结构特征设计新的配体, 可获得热力学更加稳定的相互作用, 例如利用去水合位点 (dehydrons) 的结构域。去水合位点是蛋白比较常见的现象。可溶性蛋白在组装时, 有时会形成这样的分子内氢键, 即 $N-H \cdots O=C$ 部分地被水合、部分地被疏水性基团包围, 这样的氢键所形成的微环境性质比较脆弱而不稳定, 有靠近和吸引疏水基团的趋势以“挤走”水分子, 使该微环境的热力学趋于稳定, 这种有缺陷的氢键结构域称作去水合位点。去水合位点具有吸引非极性基团的倾向, 易于被配体的非极性基团包裹。预测出这种结构特征, 可在原有配体 (或药物) 的基础上设计新的配体 (redesign), 新的分子可提高选择性或避免与非靶标结合^[18]。例如抗肿瘤药物依马替尼 (imatinib) 是作用于多靶标的酪氨酸激酶抑制剂, 可抑制肿瘤细胞的 c-Kit 和 Bcr-Abl 激酶 (有益作用), 但也抑制心脏的 Abl 激酶 (不利作用)。由于在 c-Kit 和 Bcr-Abl 激酶的结合部位存在多个去水合位点, 其中 Met318-Gly321 和 Cys673-Gly676 分别是 c-Kit 和 Bcr-Abl 的去水合位点的氢键, 这个微环境接近于依马替尼的吡啶环, 从而提示在吡啶环的适宜位置引入甲基, 例如化合物 WBZ_4 是依马替尼的甲基类似物, 甲基的疏水性干预了去水合位点,

增加了激酶氢键的稳定性和结合强度, 提高了抑制肿瘤的活性, 降低了对心脏的毒性^[19]。

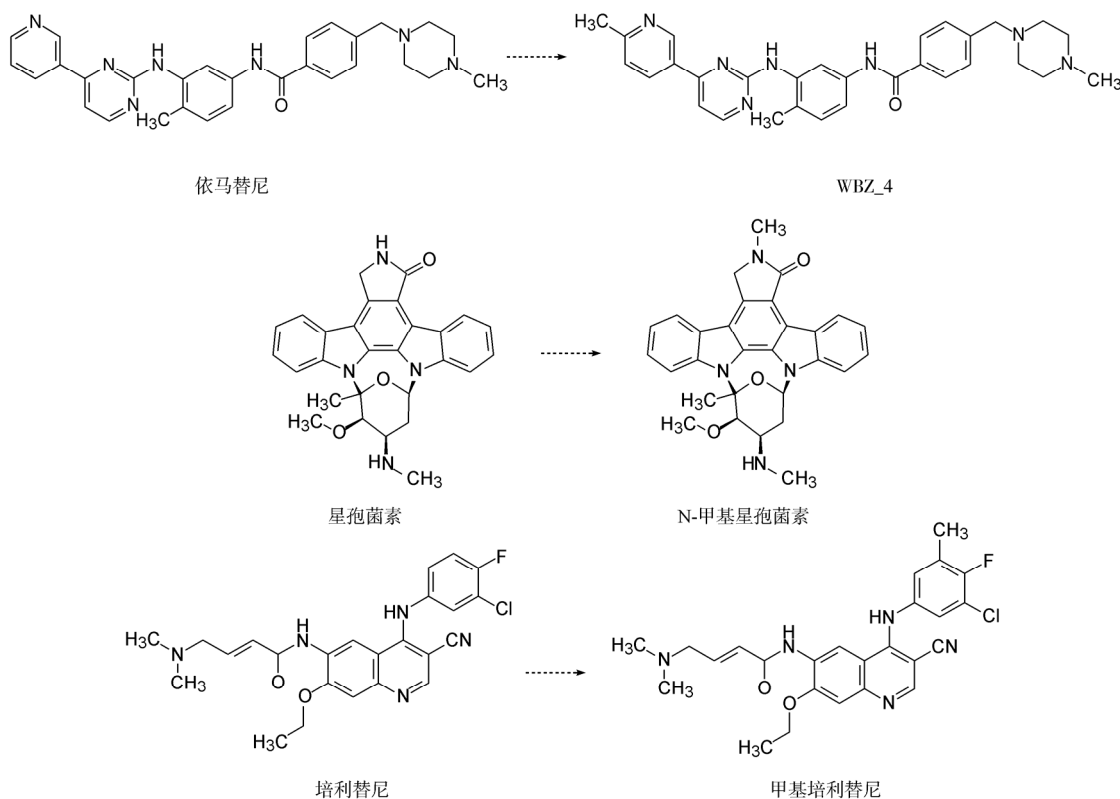
另外两个具有杂泛性的酪氨酸激酶抑制剂星孢菌素 (staurosporine) 和培利替尼 (pelitinib) 也通过引入亲脂性甲基, 与去水合中心发生疏水包裹作用, 提高了选择性作用^[20]

2.2 基于配体结构的方法

当受体的三维结构尚不清楚时, 例如研究没有晶体结构的膜蛋白或离子通道的杂泛性, 可通过配体的结构和活性的关系加以分析, 包括基于药效团的方法和配体相似性的整合方法。

2.2.1 基于药效团特征分析杂泛性 药效团是呈现特定药理活性所必需的物理化学特征及其在空间的分布, 是对结构与活性关系 (SAR) 的升华与高度提炼, 因而是药物化学和药理学中广泛应用的概念。药效团通常用一组功能基或片段表征, 包括正负电荷中心, 氢键给体和接受体, 疏水中心和芳环中心。当不同靶标的药效团具有相似性时, 配体可能出现杂泛性。因此, 用药效团数据库搜寻可以预测配体的多靶标作用或潜在的毒副作用。

由人体 ether-à-go-go 编码基因 (hERG) 表达的心肌 K^+ 通道具有杂泛性, 由于该通道与心脏功能相关, 受到广泛关注。该通道若被抑制, 则产生心律失常, 心



电图 Q-T 波延长, 严重时导致心脏猝死。许多结构不同的药物对该通道有抑制作用, 所以在新药设计和研发早期应预测可能的心脏毒性。Yang 等^[21]用 Hypo1 方法研究了 40 个结构多样的对 K⁺通道有抑制作用的药物, 生成如图 7 所示的药效团, 该药效团包括 4 个特征: 1 个氢键接受体, 1 个芳环和 2 个疏水中心, 具有预测的功能, 对分子设计避免潜在的心脏毒性有一定的指导意义。此外, 还有其他的 QSAR 模型^[22-24]。

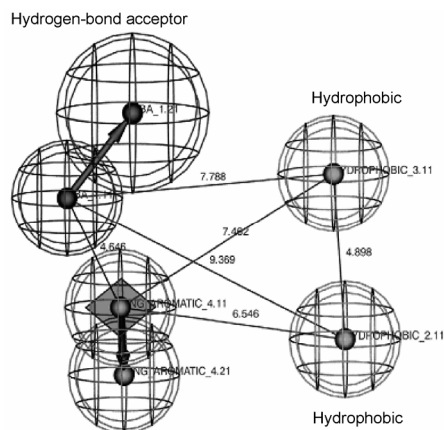


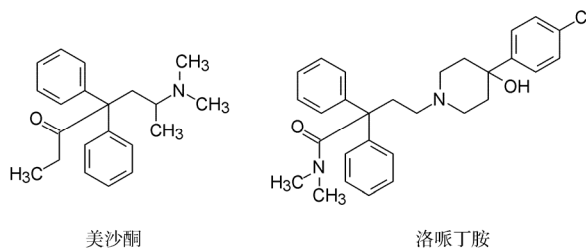
图 7 hERG K⁺通道抑制剂的药效团模型

组胺 H1 受体阻断剂与 hERG K⁺通道抑制剂的药效团特征有相似性, 某些抗组胺药物有可能引起心律失常的心脏毒性。例如阿司咪唑 (astemizole) 和特非那定 (terfenadine) 抑制 hERG K⁺通道的活性很高, 在纳摩尔水平, 因而终止了临床应用。氯雷他定 (loratadine) 只在高浓度下有抑制活性^[25]。

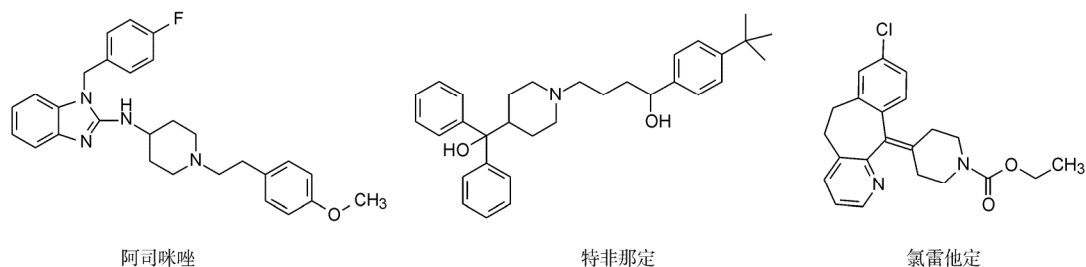
如果受体三维结构已知, 则因有助于配体的叠合与排列, 所构建的药效团模型更加精确^[26]。由靶标导出的药效团与分子对接相结合会使药效团搜寻更加有效和精确。例如 Wei 等^[27]为了发现对白三烯 A₄ 水解酶 (LTA₄H) 和磷酸二酯酶 A₂ (PLA₂) 的双重抑制剂, 首先分别由 LTA₄H 和 PLA₂ 的结构导出药效团, 两个药效团有相似的特征。经高通量对接筛选 LTA₄H, 得到的化合物用共同的药效团特征进行选择, 再用更精确的对接方法对两种酶分别作分子对接, 对接的结果与药效团相适配的化合物共得到 9 个, 经实验

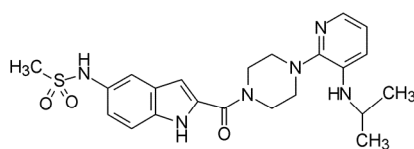
测定其中有 3 个化合物对这两种酶在 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平上有双重抑制作用。

2.2.2 基于配体相似性的整合方法 配体相似性原理认为, 化合物的相似化学结构会产生相似的生物活性。在该原理指导下, 研发的基于统计学的化学信息学方法, 或称相似性整合法 (similarity ensemble approach, SEA) 可预测配体的杂泛性。该方法是将化学相似性与生物靶标作系统的相关性分析, 通过对靶标进行定量的分类, 揭示它们的关系。例如将 65 000 个配体按照对数百个靶标的作用进行分组, 根据配体的拓扑结构计算每组之间的相似性 (例如比较 Tanimoto 系数) 得分, 然后用统计学方法将得到的相似性评分按照显著性排序, 并以树状图表示, 这样构建出靶标的交叉相似性图, 其优点是可揭示序列完全不同、但药理作用相似的靶标之间的相关性。这种图虽然只根据配体的化学相似性连接而成, 但揭示出生物学靶标呈有意义的聚集, 并且发现了未预料到的配体与靶标之间的关系。例如美沙酮 (methadone) 是阿片 μ 受体激动剂和 NMDA 拮抗剂, 用 SEA 预测出是毒蕈碱 M3 受体的拮抗剂, 经受体结合试验和功能性实验证实了这种预测, 从而解释了美沙酮的副作用与拮抗 M3 受体相关连。用于治疗腹泻的外周阿片 μ 受体激动剂洛哌丁胺 (loperamide), 预测为神经激肽 NK2 受体拮抗剂, 也被实验证实^[28]。

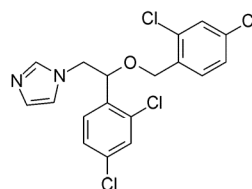


Keiser 等用这种方法预测了 30 种药物对非靶标产生的副作用, 经实验得到了证实。例如, 用作抗抑郁药的 5-羟色胺重摄取抑制剂 (SSRIs) 氟西汀 (fluoxetine) 和帕罗西汀 (paroxetine), 预测出对 β 肾上腺能受体有阻滞作用 (K_i 值分别为 4.4 和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),





地拉韦啉



咪康唑

实验结果表明对血管平滑肌和心机的 β 受体确有阻滞作用。这个结果也解释了临床的不良反应: 患者停用氟西汀后, 由于 β 肾上腺能信号的反跳而出现副作用。HIV 逆转录酶抑制剂地拉韦啉 (delavirdine) 用 SEA 预测为组胺 H4 受体的抑制剂^[29]。抗真菌药物咪康唑 (miconazole) 是法尼基转移酶的抑制剂, 后来也得到实验的证实^[30]。

3 结语

成功的药物是药理作用与成药性的最佳结合, 药理作用 (尤其是多靶标作用) 的强度和选择性是药物的核心, 成药性 (物化性质、生化性质、药代性质、安全性质等) 是药理作用的载体, 使药理作用发挥到最佳状态^[10]。如果从微观上分析承载药理作用和成药性的化学结构, 杂泛性涉及了药效、药代和安全性等多个环节。在药效学上, 针对复杂性疾病设计多靶标药物已经形成新的研发模式; 将已上市药物的副作用发展成主要作用, 消除原有的主作用, 是以现有药物为先导物的新研发途径, 这种“老药新用”的模式 (例如选择性优化副作用的策略 SOSA)^[31]本质上也是挖掘药物杂泛性的潜力。在药代动力学上, I 相和 II 相代谢酶的杂泛性, 降低了药物的生物利用度和在体内的存留时间, 直接影响药效发挥、剂量、给药方案和药物经济学, 这些杂泛性的负面影响应加以限制或消除。在安全性上, 对非靶标 (off-target) 的作用导致不良反应, 特别是对心脏的毒性, 也是杂泛性的负面表现, 需要在设计和早期研究阶段加以避免和杜绝。所以, 在这些层面上看, 新药研究“成在杂泛性, 败在杂泛性”, 需要对功过参半的杂泛性“抑恶扬善”, 贯彻“design in and design out”的策略。当今发展的计算化学基因组学方法, 基于靶标的三维结构或根据配体 (药物) 小分子的结构相似性或药效团归纳出的规律或模型, 可对配体分子的杂泛性作出预报。

References

[1] Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood

- disorders and schizophrenia [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3: 353-359.
- [2] Frantz S. Drug discovery: playing dirty [J]. *Nature*, 2005, 437: 942-943.
- [3] Hopkins AL. Drug discovery: predicting promiscuity [J]. *Nature*, 2009, 462: 167-168.
- [4] Basu MK, Carmel L, Rogozin IB, et al. Evolution of protein domain promiscuity in eukaryotes [J]. *Genome Res*, 2008, 18: 449-461.
- [5] Ekins S, Chang C, Mani S, et al. Human pregnane X receptor antagonists and agonists define molecular requirements for different binding sites [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 72: 592-603.
- [6] Ngan CH, Beglov D, Rudnitskaya AN, et al. The structural basis of pregnane X receptor binding promiscuity [J]. *Biochemistry*, 2009, 48: 1572-11581.
- [7] Khersonsky O, Roodveldt C, Tawfik DS. Enzyme promiscuity: evolutionary and mechanistic aspects [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2006, 10: 498-508.
- [8] Breinbauer R, Vetter IR, Waldmann H, et al. From protein domains to drug candidates — natural products as guiding principles in the design and synthesis of compound libraries [J]. *Angew Chem (Int Ed Eng)*, 2002, 41: 2878-2890.
- [9] Ekroos M, Sjoegren T. Structural basis for ligand promiscuity in cytochrome P450 3A4 [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2006, 103: 13682-13687.
- [10] Guo ZR. Strategy of molecular drug design: activity and druggability [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2010, 45: 539-547.
- [11] Ma XH, Shi Z, Tan C, et al. In-silico approaches to multi-target drug discovery: computer aided multi-target drug design, multi-target virtual screening [J]. *Pharm Res*, 2010, 27: 739-749.
- [12] Kahraman A, Morris RJ, Laskowski RA, et al. On the diversity of physicochemical environments experienced by identical ligands in binding pockets of unrelated proteins [J]. *Proteins*, 2010, 78: 1120-1136.
- [13] Schmitt S, Kuhn D, Klebe G. A new method to detect related function among proteins independent of sequence and fold homology [J]. *J Mol Biol*, 2002, 323: 387-406.

- [14] Weber A, Casini A, Heine A, et al. Unexpected nanomolar inhibition of carbonic anhydrase by COX-2-selective celecoxib: new pharmacological opportunities due to related binding site recognition [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 550–557.
- [15] Kinnings SL, Liu N, Buchmeier NR, et al. Drug discovery using chemical systems biology: repositioning the safe medicine comtan to treat multi-drug and extensively drug resistant tuberculosis [J]. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5: e1000423.
- [16] Paul N, Kellenberger E, Bret G, et al. From drug target to leads-sketching: a physicochemical pathway for lead molecule design in silico [J]. *Proteins*, 2004, 54: 671–680.
- [17] Chen YZ, Zhi DG. Ligand-protein inverse docking and its potential use in the computer search of protein targets of a small molecule [J]. *Proteins*, 2001, 43: 217–226.
- [18] Fernandes A, Scott R. Dehydron: a structurally encoded signal for protein interaction [J]. *Biophys J*, 2003, 85: 1914–1928.
- [19] Fernández A, Sanguino A, Peng Z, et al. An anticancer C-Kit kinase inhibitor is reengineered to make it more active and less cardiotoxic [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117: 4044–4054.
- [20] Crespo A, Zhang X, Fernández A. Redesigning kinase inhibitors to enhance specificity [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 4890–4898.
- [21] Yang Q, Du LP, Tsai KC, et al. Pharmacophore mapping for Kv1.5 potassium channel blockers [J]. *QSAR Combin Sci*, 2009, 28: 59–71.
- [22] Cavalli A, Poluzzi E, Ponti FD, et al. Toward a pharmacophore for drugs inducing the long QT syndrome: insights from a CoMFA study of HERG K⁺ channel blockers [J]. *J Med Chem*, 2002, 45: 3844–3853.
- [23] Aronov AM, Goldman BB. A model for identifying HERG K channel blockers [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 2307–2305.
- [24] Aronov AM. Predictive in silico modeling for hERG channel blockers [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10: 149–155.
- [25] Tagliatalata M, Pannaccione A, Castaldo P, et al. Molecular basis for the lack of HERG K⁺ channel block-related cardiotoxicity by the H1 receptor blocker cetirizine compared with other second-generation antihistamines [J]. *Mol Pharmacol*, 1998, 54: 113–121.
- [26] Barillari C, Marcou G, Rognan D. Hot-spots-guided receptor-based pharmacophores (HS-Pharm): a knowledge-based approach to identify ligand-anchoring atoms in protein cavities and prioritize structure-based pharmacophores [J]. *J Chem Inf Model*, 2008, 48: 1396–1410.
- [27] Wei DG, Jiang XL, Zhou L, et al. Discovery of multitarget inhibitors by combining molecular docking with common pharmacophore matching [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 7882–7888.
- [28] Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, et al. Relating protein pharmacology by ligand chemistry [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 197–206.
- [29] Keiser M, Setola V, Irwin JJ, et al. Predicting new molecular targets for known drugs [J]. *Nature*, 2009, 462: 175–181.
- [30] DeGraw AJ, Keiser MJ, Ochocki JD, et al. Prediction and evaluation of protein farnesyltransferase inhibition by commercial drugs [J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 2464–2471.
- [31] Wermuth CG. Selective optimization of side activities: the SOSA approach [J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11: 160–164.