

<<药物分子设计>>

图书基本信息

书名：<<药物分子设计>>

13位ISBN编号：9787562832287

10位ISBN编号：7562832285

出版时间：2012-3-1

出版时间：华东理工大学出版社

作者：[德] Gisbert Schneider,[德] Karl-Heinz Baringhaus

页数：229

译者：唐赞

版权说明：本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问：<http://www.tushu007.com>

## <<药物分子设计>>

### 内容概要

本书采用浅显易懂的语言，系统介绍了计算机辅助药物发现和设计的基本概念和原理，重点介绍了药物分子设计技术，并辅以精心挑选的应用实例和案例分析。

本书由药物分子设计领域的国际著名专家编著，图文并茂，既有适合于初学者入门的最基本原理，也有适合于有经验分子模拟人员提高的最前沿虚拟筛选和分子设计技术。

因此，本书不但可作为药学、化学和生物学等相关专业学生学习药物分子设计的入门教科书，也可作为药物发现科研人员以及其他感兴趣人员的学习参考书。

## <<药物分子设计>>

### 作者简介

Gisbert

Schneider是德国法兰克福歌德大学化学和生物信息学教授。

进入歌德大学之前，他在瑞士巴塞尔罗氏制药公司领导化学信息学小组。

他的研究兴趣主要是采用计算机辅助技术合理设计生物活性分子，他在歌德大学领导的分子设计实验室（modlab）致力于开发分子从头设计、虚拟筛选、骨架跃迁等方法。

他著有多本有关虚拟筛选和药物设计的书籍；Karl-Hainz

Baringhaus目前是位于德国法兰克福的赛诺菲 - 安万特制药公司药物设计部主任。

他从德国明斯特大学获得合成有机化学博士学位，随后在美国斯坦福大学进行博士后研究，1991年加入Hoechst制药公司药物化学部。

6年后，他进入分子模拟部门，1998年成为分子模拟部门负责人，2000年成为德国安万特制药公司计算化学部门负责人。

## &lt;&lt;药物分子设计&gt;&gt;

## 书籍目录

## 第1章 分子概念与设计目标

- 1.1 什么是分子？
  - 1.2 分子的简化表达
  - 1.3 分子表面
  - 1.4 分子形状
  - 1.5 分子拓扑图形
  - 1.6 分子性质和图形不变量
  - 1.7 类药性概念
  - 1.8 骨架，连接子和侧链
  - 1.9 子结构相似性和“优势结构”
  - 1.10 分子的字符串表达
  - 1.11 从字符串入手构建分子
  - 1.12 从元素符号到原子类型
  - 1.13 进入第三维：自动构象生成
  - 1.14 生物活性构象
- 参考文献

## 第2章 受体 - 配体相互作用

- 2.1 蛋白 - 配体相互作用的热力学
  - 2.2 熵的贡献
  - 2.3 从理论到实验： $K_i$ 和 $IC_{50}$ 值
  - 2.4 QSAR：定量评估结构 - 活性关系
    - 2.4.1 Free - Wilson分析
    - 2.4.2 Hansch模型
    - 2.4.3 3D-QSAR
  - 2.5 受体 - 配体相互作用类型
  - 2.6 生物效应团的概念
  - 2.7 潜在药效点
  - 2.8 用相关矢量构建药效团模型
  - 2.9 “硬球”和“模糊”药效团模型
  - 2.10 自动配体对接和打分的教训：什么可行及什么不可行
  - 2.11 象手套一样适合：另类的配体结合模式及诱导契合效应
- 参考文献

## 第3章 产生设计

- 3.1 为什么需要计算机辅助分子设计
- 3.2 药物靶标的数目有限
- 3.3 配体结合位点
- 3.4 基于配体的化合物库设计
- 3.5 相似化合物未必以相似的方式与靶标结合
- 3.6 同一配体可有多个结合模式
- 3.7 GPCR是一类具有挑战性的靶标家族
- 3.8 天然产物是灵感之源
- 3.9 过渡态类似物是强效酶抑制剂
- 3.10 新靶标有时需要新的配体设计理念
- 3.11 从头设计概念

## &lt;&lt;药物分子设计&gt;&gt;

## 3.12 从头设计中的主要和次要限制

## 参考文献

## 第4章 虚拟筛选

## 4.1 药物发现流程

## 4.2 高通量筛选 (HTS) 为何能成功?

## 4.3 从命中化合物到先导化合物

## 4.4 设计过程的合理化

## 4.5 从高多样性到低多样性

## 4.6 多样性难以量化

## 4.7 从负设计到正设计

## 4.8 注意频繁命中的分子

## 4.9 形状匹配 - 粗略的过滤步骤

## 4.10 终极目标：骨架跃迁

## 4.11 集中库的化学多样性评价

## 4.12 虚拟筛选得到新骨架化合物的成功实例

## 4.13 案例分析

## 4.13.1 Kv1.5离子通道调节剂的设计

## 4.13.2 从天然产物衍生的组合库虚拟筛选发现新型5-脂氧酶抑制剂

## 4.13.3 大麻素受体CB-1配体骨架的从头设计

## 参考文献

## 第5章 其它设计要求和机器学习方法

## 5.1 物理化学和药物动力学

## 5.2 五倍律

## 5.3 药物动力学

## 5.4 吸收

## 5.5 分布

## 5.6 代谢

## 5.7 消除

## 5.8 毒性

## 5.9 前药和生物电子等排体

## 5.10 机器学习方法辅助先导物的发现和优化

## 5.11 一个重要的步骤：数据缩放

## 5.12 应用机器学习方法进行化合物库设计

## 5.13 药效团路线图

## 5.14 案例分析

## 5.14.1 代谢型谷氨酸受体mGluR变构调节剂的交叉活性预测

## 5.14.2 多巴胺D3受体拮抗剂和血管紧张素转化酶ACE抑制剂

## 5.14.3 用于组合优化的人工蚂蚁系统

## 参考文献

## 附录：专业词汇中英文对照

## &lt;&lt;药物分子设计&gt;&gt;

## 章节摘录

版权页：插图：3.12从头设计中的主要和次要限制 在运行一个自动的从头设计程序之前，要先完成以下两项工作：（1）定义一个用于预测与靶标结合的打分函数。

所有关于配体-受体相互作用的信息形成了对候选化合物的主要限制（Primary Constraints）。

这些信息来自于大分子的三维结构和已知的参考配体小分子。

依据主要限制，我们可以区分基于受体和基于配体的设计。

（2）指导原则（而不是结合亲和力）成为次要限制（Secondary Constraints）。

药物性质（如吸收、分布、代谢和排泄等）是药物发现过程中的多维障碍。

从头设计软件不必总是考虑次要限制。

最重要的是需要提出具有某些靶标亲和力的新的结构类别。

从头设计得到的化合物不必具有所有必需的性质。

但是所能期待的是，这种方法的命中率高于随意筛选一个化合物库的命中率。

这直接要求化合物结构具有可合成性。

这个问题已在从头设计发展史的早期就已经意识到，但直到最近才被提出来。

少数考虑合成难易度的从头设计程序的共同模式，是通过虚拟反应设计将分子构造块组合起来。

例如，合适的构造块可以通过药物分子的虚拟逆合成获得。

相同的反应路线然后被用来组合产生候选化合物，而假设设计出的化合物会有某种程度的“类药性”并且只包含少量棘手结构元素的想法是合理的。

通过模拟的有机合成步骤来指导虚拟结构组合，这样每个产生的结构可以建议一条合成路径。

大部分先进的程序自动分析产生的合成路径，然后从可用化合物数据库中挑选可能的合成子。

1. 步骤1：定义配体-受体相互作用位点 基于受体的设计开始于结合位点的定义。

形状限制和非共价配体-受体相互作用提供了假想的相互作用位点（Interaction Sites）。

受体上具有氢键形成能力的基团是我们研究的兴趣所在，因为这种极性相互作用具有强的方向性，也因此它们通常被称为关键作用位点（Key Interaction Sites）。

它们明确描述了在局部以一定的取向，通过互补的氢键类型来定位配体原子位置。

基于受体的从头设计利用各种方法从结合口袋的三维结构来推断相互作用位点。

Danziger和Dean（1989）开发的HSITE是完全自动从头设计软件的前身，是为主要靶标限制而特别开发的软件。

HSITE运行的输出结果是可能的氢键区域分布。

可能的相互作用位点有理想的氢键的几何形状，这些形状须在氢键长度和角度的允许范围。

理想的几何形状和允许值来自于小分子晶体结构数据的经验值。

之后发展的其他基于规则的方法加入了亲脂相互作用位点、共价键以及金属键、多中心和分叉的氢键。

。

## <<药物分子设计>>

### 编辑推荐

《药物分子设计:从入门到精通》编辑推荐：内容特点：配套《Molecular Design: Concepts and Applications》的一本引进版图书；结构特点：编排体系新颖，从基本概念入手，由浅入深铺展开来，应用大量案例并进行案例分析；适用对象：初学者入门和已有一定基础的研究人员自学参考。

<<药物分子设计>>

版权说明

本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问:<http://www.tushu007.com>