PDE抑制剂资料整理——侧重PDE4抑制剂

建议：查资料过程中发现我们小组类型药物——PDE抑制剂共有11个家族，涉及面很广，但目前应用和研究较多的为PDE-4抑制剂和PDE-5抑制剂，建议对PDE抑制剂进行整体概况性介绍，对应用和研究较多的两类具体抑制剂进行详细的构效关系和综合分析等，以保证任务较高质量完成。

文献整理资料有限，仅供参考，欢迎大家提议改正。

**已初步整理文献（正文部分按顺序排列）：**

**PDE抑制剂综述：**

[1]王晓英,吴俊芳,张均田. 选择性磷酸二酯酶抑制剂研究进展[J]. 中国药理学通报,2000,02:121-124.

**PDE新药综述：**

[2]王鹏. PDE的研究与创新药的开发[J]. 中国新药杂志,2006,04:241-243.

**PDE-4抑制剂分类及构效关系：——有图，可供画图参考，建议继续阅读挖掘**

[3]章国燕,张奕华. 选择性磷酸二酯酶Ⅳ抑制剂的研究[J]. 药学进展,2002,02:86-91.

**PDE-4抑制剂分类及各自构效关系：**——**有图，可供画图参考，建议继续阅读挖掘**

[4]唐波,傅榕赓,盛文兵,卢茂芳,张春桃. PDE-4抑制剂的研究进展[J]. 化学试剂,2015,09:803-808.

**未进行摘录，供参考文献：**

[5]鲍红娟,张燕玲,乔延江. 磷酸二酯酶4抑制剂药效团模型的构建[J]. 中国医药生物技术,2008,04:266-272.

**PDE1—5、7及其抑制剂的介绍和说明：**

[6]陈昌亮,黄爽. 磷酸二酯酶及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学通报,2014,02:283-286.

**PDE-4抑制剂应用实例：**

[7]赵倩,孙悦,石玉,魏波,邹美香,孙铁民,李祎亮. 磷酸二酯酶-4抑制剂阿普司特[J]. 现代药物与临床,2014,04:428-433.

[8]封宇飞. 磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特的药理与临床研究新进展[J]. 中国新药杂志,2011,14:1257-1260+1265.

**文一：**

**一、PDEs 同工酶家族概述**

**1.分类**：磷酸二酯酶(PDEs)迄今已报道有11个基因家族，每个家族又包括多个亚家族。

**依据**：据其对底物作用的特异选择性、抑制剂的敏感性和钙/钙调素的依赖性及不同的氨基酸序列分为11种PDEs基因家族。

家族1 :钙/钙调素激活, 水解cAMP 、cGMP ;

家族2 :由cGMP 刺激, 以cGMP 、cAMP 为作用底物;

家族3 :被cGMP 抑制;

家族4 :为cAMP 特异性的;

家族5 :在酶非催化部位结合cGMP , 并特异水解cGMP ;

家族6 :视网膜特有PDE , 水解cGMP ;

家族7 :为一种K m 很低的cAMP 特异性PDE ;

家族8 :高亲和力的cAMP 特异性PDE ;

家族9 :为cGMP 高特异性的 .

….

**2. PDEs 同工酶作用机制**：cAMP 和cGMP 作为神经递质、激素、光和气味等物质的第二信使, 广泛作用于细胞内靶器官, 如:激酶、离子通道及各种PDEs 。当外来信号经跨膜传递并引起一系列生理反应使AC、GC(核苷酸环化酶)激活后， cAMP和cGMP 产生, PDEs便使之水解失活为5’单磷酸核苷(5’AMP)，PDEs能催化腺苷酸的3′, 5′-磷酸二酯键的水解,使cAM P水平下降。核苷酸环化酶的合成和PDEs 水解失活之间的平衡决定了第二信使cAMP 和cGMP 的浓度。

值得注意的是, cGMP不但被PDEs水解, 而且能调节一些PDEs 活性, 如PDE 2 可被cGMP 刺激, 而PDE 3 可被cGMP 抑制, PDE 4 对cGMP 不敏感。

**二、PDE 4 分布、特点及其抑制剂相关作用机制**

**1.**PDE 4 主要**分布**于各种炎性细胞内, 包括肥大细胞、巨噬细胞(MΥ)、噬酸粒细胞(EOS)、淋巴细胞和上皮细胞等

**2.** PDE 4 共分为4 种亚型, 即PDE 4A 、4B 、4C 、4D , 各种亚型又有新的分支, 如4D 、4B 各有3 种次亚型。各亚型的开发将有可能更有针对性增加疗效, 减少不良反应。

**3.** PDE 4 抑制剂的**抗炎作用机制**主要涉及:①抑制多种炎症介质/细胞因子的释放, 能够抑制TH 2 细胞IL-4 、I L-5 基因的表达。②抑制白细胞的激活(呼吸爆发), 抑制白细胞游走。③抑制细胞粘附因子(CAM)的表达或上调。④诱导产生具有

抑制活性的细胞因子, 如IL-6 。⑤诱导细胞凋亡。⑥刺激内源性激素和儿茶酚胺类物质的释放。

**4.** 经研究证实, PDE 4 抑制剂具有明显抗炎、抗过敏、抗血小板活化作用。甚至有人认为PDE 4 抑制剂的抗炎作用仅次于肾上腺皮质激素。

**三、展望**

PDEs 同工酶**分布在不同组织中, 具有不同的生理功能**。

不只每个PDE 家族有特异性底物和调节特点, 而且每个家族各成员间也有组织、细胞、亚细胞特异性表达的不同, 参与不同的信号传导通路。**选择性PDEs 抑制剂可特异性作用于不同的同工酶而发挥不同的作用**。所以PDEs 成为药物开发很有吸引力的作用靶点。在心血管、生殖、抗炎、免疫等诸多领域均涉及到PDE 同工酶家族。

而且随着分子生物学、生物化学、药理学的研究发展,PDE 同工酶被细分为若干亚家族及次亚家族, 所以药物可高特异性作用于某靶点, 而**大大减少毒副作用。**

对于选择性PDEs 抑制剂的研究, **目前**大多尚处于基础试验阶段, 临床试验刚刚起步。而且, 新的家族成员不断被发现, 家族成员之间的差异也逐步达到能够精细的定位。

**——王晓英,吴俊芳,张均田. 选择性磷酸二酯酶抑制剂研究进展[J]. 中国药理学通报,2000,02:121-124.**

**文二：**

**1.环核昔酸( cAMP和cGMP )作用**：是细胞内重要的第二信使, 在各种细胞内调节许多生物活性, 包括细胞成长、分化及移行、基因表达、介质分泌、平滑肌收缩、神经递质引起的各种生物反应、神经突触功能、脂质及糖质代谢等。

**2.PDE作用机制：**环核昔酸磷酸二醋酶( PDE ) 是环核昔酸的惟一细胞内分解途径, 因而**PDE 抑制剂通过阻碍环核昔酸的分解, 从而调节一系列的生物功能。**

**3.**PDE大家族共包括11个家族(PDE1 一11),具有不同的cAMP和/或cGMP特异性。

**4.许多PDE是针对各种不同疾病的创新药靶点**:

PDE5即为抗勃起功能障碍药西地那非的靶点；

PDE3抑制剂西洛他唑在美国已经上市用于间歇性跋行；

PDE4 抑制剂（用于多种疾病）；PDE1 抑制剂（用于尿失禁）；PDE2/5抑制剂

（用于癌症）的临床有效性已被证实。

此外, PDE2及PDE9 （用于痴呆），PDE 3B(用于肥胖和糖尿病)及PDE10 ( 用于精神病) 也被作为创新药的靶点。

**5.PDE4抑制剂临床应用**：

目前开发相对成熟的PDE4 抑制剂eilomilast(Glaxo公司) 和roflumilast (Altana公司) 在临床上对慢性阻塞型肺病(COPD)和哮喘均有疗效, 能显著提高肺功能和生活品质, 并减少恶化事件。roflumilast的不良反应发生率较低,只有2%一3%, 包括恶心、腹痛、头痛、眩晕及体重下降等。

除了COPD和哮喘,PDE4抑制剂还对数种自身免疫性疾病(银屑病和大肠炎),过敏性疾病(过敏性皮炎和过敏性鼻炎), 以及抑郁症有一定疗效, 用于关节炎、多重硬化症、阿尔茨海默病、恶性肿瘤及卒中的临床开发工作也在进行。

**6.PDE4抑制剂不良反应及解决方案：**PDE4抑制剂在临床上主要的不良反应是恶心及呕吐,这限制了其临床剂量,从而限制了临床疗效。

PDE4 家族共有4 个亚型: A,B,C,D.已知的PDE4 制剂对所有亚型都有抑制作用。近年关于各种亚型的体内分布及功能的研究表明, 在各种亚型中4B的致炎作用最明显。另一方面, 关于PDE4抑制剂的致呕吐作用,有中枢(与极后区和孤束核有关)和外周(通过胃肠道迷走神经的感觉神经元)神经机制。免疫组织化学研究表明,在这些神经组织表达的主要PDE4亚型是4D,而不是其他亚型。

所以,4B特异性(特别是相对于4D)的PDE4抑制剂有可能成为新一代更安全而有效的抗炎药。

**——王鹏. PDE的研究与创新药的开发[J]. 中国新药杂志,2006,04:241-243.**

**文三：**

**一、PDE-4抑制剂的作用机制为**: 抑制各种炎症细胞内超氧化物的生成; 抑制单核细胞和巨噬细胞中肿瘤坏死因子( TN Fα)的释放; 抑制巨噬细胞的吞噬和淋巴细胞的细胞毒作用; 降低内皮细胞的通透性和胞内粘附分子的表达; 抑制胞内组织胺、氯化胺甲酰胆碱和乙酰甲胆碱的生成。

因而PDE-4抑制剂具有抗炎、免疫调节和舒张平滑肌的作用。

**二、构效关系研究**

PDE-4抑制剂分为儿茶酚醚类、苯甲酰胺类、喹唑啉二酮类、黄嘌呤类、苯并呋喃类等,其构效关系研究详见论文及分析（表示真心搞不懂%>\_<%.....大神来吧…感觉论文里的东西很好,够画图和分析啦）。

**——章国燕,张奕华. 选择性磷酸二酯酶Ⅳ抑制剂的研究[J]. 药学进展,2002,02:86-91.**

**文四：**

**1.PDE抑制剂选择性：**对PDEs的选择性主要由组成蛋白质的氨基酸多样性所决定，但PDEs 有相似的基因序列，因此有相似的三维结构域。研究发现，PDE-4有3个活性区域，即M 区(含有Zn2 +、Mg2 + 等金属离子)、S区(溶剂填充的边缘口袋) 和Q 区(由保守的谷氨酰胺酸、苯丙氨酸和异亮氨酸组成的P钳子口袋及Q1、Q2 两个疏水口袋构成，并且Q1 的疏水空间较Q2 小)。PDE-4抑制剂主要通过与这3 个活性区域结合产生抑制作用。

**二.PDE4抑制剂分类及各自构效关系（前4类都有具体实例，建议参考文献）**

**1.儿茶酚醚类：**

儿茶酚醚类PDE-4 抑制剂与PDE-4 的结合模式为:

1) 通过抑制剂的两个醚氧原子与酶的谷氨酰胺酸以氢键结合;

2) 两个疏水基团Ｒ1和Ｒ2分别与酶的Q1、Q2疏水口袋作用，Ｒ1 以不大于甲基的疏水基取代为宜，Ｒ2以较大的疏水基取代( 如环戊基等)为宜;

3) 苯环B 与苯丙氨酸产生π－π共轭作用;

4) A与酶的M 区产生亲水作用;

5) C 与酶的S 区域表面的溶剂分子作用;

6) 连接基可以是酰胺、酮或五元环，以便与周围的水分子氢键结合。

**2.吡啶类**

吡啶类抑制剂与PDE-4 的结合模式为:

1) 通过吡啶的氮原子与谷氨酰胺酸形成氢键;

2) 吡啶环与苯丙氨酸产生π － π 共轭作用，A 环与酶的M 区产生亲水作用; 3) 连接基的长度直接影响A环与酶的M 区作用，X不能是氢键供体( 如亚氨基) ，可为氧或硫。

**3.喹啉类**

喹啉类抑制剂与PDE-4 的结合模式为:

1) 甲基和二氟甲基分别与酶的Q1、Q2 口袋疏水结合;

2) 喹啉环与苯丙氨酸产生π － π 共轭作用，A 与酶的M 区产生亲水作用;

3) C 通过疏水力、氢键与酶的S 区作用。

**4.三嗪类**

三嗪类抑制剂与PDE-4 的结合模式为:

1) Ｒ1、Ｒ3 分别与酶的Q1、Q2 口袋产生疏水作用;

2) 三嗪环与苯丙氨酸产生π － π 共轭作用;

3) Ｒ2与酶的S 区域亲水或疏水作用。

**5.其他结构类**

**6.拼合型的双重作用药物**

**a. PDE-3，4双重抑制剂**

PDE-3 抑制剂对支气管的舒张作用强于PDE-4 抑制剂，因此Allcock 等合成了吡唑并吡啶类PDE-3，4 双重抑制的化合物25。从结合模式分析，拼合环部分主要作用于PDE-4，因此，对Ｒ1、Ｒ2 修饰主要影响对PDE-4 的作用，Ｒ1、Ｒ2 分别位于酶的Q1、Q2 两个疏水区，以非极性的小基团取代活性强( 由于拼合环的吡唑占据一部分Q2 口袋，所以Ｒ2 以小的疏水基取代活性强) ; A 部分的哒嗪酮主要作用于PDE-3，将哒嗪酮还原为二氢哒嗪酮后，在二氢哒嗪酮5 位以一个甲基取代后对PDE-3，4抑制活性增强。因为二氢哒嗪酮仲氨上的氢与PDE-3 的谷氨酰胺酸形成氢键，烷基化后对PDE-3 抑制作用下降，但引入长链烷烃可同时增强对PDE-3，4 抑制剂活性。

**b.PDE-4 抑制剂与β2受体激动剂拼合物**

β2受体激动剂能够舒张气道平滑肌、缓解哮喘症状，因此Shan 等将β2受体激动和PDE-4抑制剂拼合，合成具有激动抑制双重作用的化合物27，在连接基中引入苯环可增强对PDE-4 的抑制作用.

**c. PDE-4 抑制剂与抗精神药拼合物**

奥氮平有抗恶心作用，因此Gorja 等将奥氮平与PDE-4 抑制剂拼合，合成化合物29。化合物29 对PDE-4B 的选择性是PDE-4D 的10 倍，可能减少恶心、呕吐不

良反应。

**三、PDE-4 抑制剂的构效关系为**:

1) B与酶的Q 口袋形成疏水作用，因此以苯、芳杂环、拼合芳环等疏水环取代为宜。并且B 与苯丙氨酸产生π － π 共轭，芳环的平面越大，产生的共轭作用越强，活性也越强。B 必需含有可与谷氨酰胺形成氢键的受体或供体，这是增强活性及对PDE-4 选择性的重要因素;

2) A 与酶的M 区金属离子或水分子产生作用，因此以极性基团取代为宜。并且，以含芳环的极性基团(如吡啶等)取代活性强。化合物中若没有A 部分的作用，则活性减弱;

3) 连接基团不仅决定了整个化合物分子的长度，还与周围的水分子产生氢键作用。因此，以含氧、氮等原子的基团取代为宜( 如酰胺、吡唑等) ;

4) C 主要与酶的S 区域作用，对这部分改造主要影响药物对PDE-4 亚型的选择性及整个药物分子的脂溶性，对活性影响不大。

**四、前景展望**

有些已上市的PDE-4 抑制剂因其对亚型选择差，限制其临床应用; 有些则仍处于临床研究阶段。随着对PDE-4 抑制剂的深入研究，将能筛选出安全系数更高、选择性更好、副作用更少的药物。

**——唐波,傅榕赓,盛文兵,卢茂芳,张春桃. PDE-4抑制剂的研究进展[J]. 化学试剂,2015,09:803-808.**