

## 第三部分 观点

## 16

### 药物发现中的热力学与结合动力学

乔治·M·凯瑟鲁和大卫·C·斯温尼

#### 16.1

##### 介绍

在分子水平上理解药物作用机制以指导新药的合理设计，需要了解药物结合的动力学和热力学。一种具有治疗作用且安全的药物反应涉及药物分子与靶点结合的可及性以及结合向选择性生理反应的转化。结合动力学和热力学与能量曲线相关，其中热力学提供能量驱动力，结合动力学描述能量极小值之间的转换速率。结合过程包括药物分子的去溶剂化、与生理分子（即靶点）形成初始碰撞复合物，随后形成稳定的药物-靶点双分子复合物。药物-靶点复合物的稳定性、持续时间和结构有助于选择性生理反应的产生。

非共价双分子相互作用的内在生物物理特性是一些定量参数，有助于将分子相互作用的化学性质与生理和药理功能联系起来。例如，占有率分数可用于预测有效血药浓度和功能反应，而晶体结构（可认为代表自由能最小值）则有助于设计与药物靶点结合的分子。尽管这种利用热力学和动力学测量的方法为药物发现提供了有价值的信息，但生物系统的复杂性难以用这些参数进行量化。化学相互作用的生物物理细节还可以从熵、焓以及结合和解离速率等方面进一步量化。

有令人信服的证据表明，热力学和动力学参数有助于特定药物的安全性、选择性和治疗效果[1-5]。显然，与大负自由能 ( $\Delta G$ ) 和缓慢解离动力学 ( $k_{\text{off}}$ ) 相关联的高亲和力是药物结合的一个重要特征。然而，对于一种药物要成为安全的药物，其结合必须具有选择性。

能产生可接受的治疗指数的反应。在本章中，我们将探讨热力学和结合动力学的不同特征如何有助于提高选择性和治疗指数。

## 16.2

### 反应坐标

反应坐标有助于描述结合能（图 16.1a）。处于平衡状态的两个稳定能量状态之间的自由能差值与  $K_d$  的关系由方程  $\Delta G_0 = -RT \ln K_d$  表示。从一个状态通过过渡态转换到另一个状态所需的时间取决于这两个状态之间的能垒高度。此时间由转换的速率  $k_{on}$  和  $k_{off}$  决定。

动力学速率向生理反应的转化取决于竞争速率的大小以及系统的平衡状态。竞争速率的结果取决于热力学稳定状态的相对能垒（图 16.1b）[6]。如果一个能垒远低于另一个，那么无论其大小如何，该速率都会更快。系统越接近平衡，结果就越少取决于竞争的动力学速率，而更多地取决于平衡常数所反映的相对热力学稳定性。相反，系统离平衡越远，结果就越取决于竞争的动力学速率，而非平衡常数和浓度（图 16.1b）。

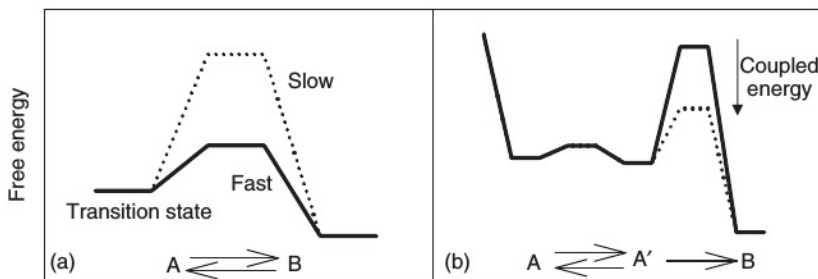


图 16.1 生物化学转变的能量描述。(a) 简单平衡反应的能量学；平衡的位置由 A 和 B 之间的相对能量决定，而势垒的高度描述了两种状态之间转变的速率。高势垒的平衡缓慢达到，而低势垒的平衡则迅速达成。(b) 可及状态的边界

它们由能量势垒的高度决定。实线：A 和 A' 处于平衡状态，而 B 由于存在高能量势垒而无法达到。虚线：通过药物结合、酶催化 and 诱导构象变化等耦合系统提供的能量降低了到达 B 的势垒。这是动力学控制反应的一个例子。

（经 Bentham Science Publishers 允许转载 © 2006 参考文献 [6]。）

### 16.3

#### 竞争利率

竞争反应对结果的影响取决于与平衡的关系。**处于平衡状态的竞争反应受热力学控制，而非平衡状态的竞争反应受动力学控制。**在化学中，这种行为的一个例子是环戊二烯与呋喃的狄尔斯-阿尔德反应可生成两种异构体产物。在室温下，动力学反应控制占主导地位，不太稳定的内型异构体 **2** 是主要的反应产物。在 81°C 且反应时间较长时，化学平衡得以体现，热力学上更稳定的外型异构体 **1** 会形成。外型产物由于空间位阻较小而更稳定，而内型产物则因过渡态中轨道重叠而更受青睐（图 16.2）。

有人提出，生物系统中的这种控制类型在动力学控制中表现为开关样行为，在热力学控制中表现为可调行为[7]。在接下来的部分中，我们将讨论结合动力学和热力学在热力学控制、动力学控制和构象控制反应中的作用，以及它们对选择性和治疗指数的贡献。

#### 16.4 热力学控制过程——平衡条件下的竞争速率

药物设计中结合对药物的影响通常通过平衡结合来评估，大多数情况下反映的是药物与药物靶点结合的晶体结构中观察到的结合模式。结合自由能  $\Delta G$  是由于游离药物和结合药物的结合自由能之差，它与平衡解离常数  $K$  的关系由方程  $\Delta G = -nRT (1/K_i)$  表示。**由于  $K_i$  等于  $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ ，对于一系列结合常数相同的分子，例如当结合受扩散控制时， $K_i$  将与  $k_{\text{off}}$  相关。**

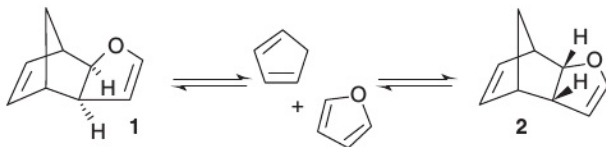


图 16.2 环戊二烯与呋喃的狄尔斯-阿尔德反应。

这将意味着，当生物学效应直接与靶点的平衡占有率相关时，系统处于平衡状态，来自内源性生理效应物（酶的底物、受体的配体）的竞争可能会使剂量反应曲线向更高剂量移动；为了达到相同的反应效果，需要更高浓度的药物来维持相同的占有率比例。

当存在基于机制的毒性（靶向毒性）的可能性时，热力学控制的平衡结合可通过限制占有率而提供优势。降低占有率会降低毒性，但也会降低活性。因此，这种方法仅在较低占有率仍能提供足够疗效的系统中有用。非典型抗精神病药物如氯氮平、NMDA 拮抗剂美金刚以及快速可逆的非甾体抗炎药的耐受性，已被归因于快速的解离速率，这使得它们能与内源性效应物达到平衡，从而限制基于机制的毒性[8-10]。

## 16.5

### 动力学控制过程——非平衡条件下的竞争速率

在存在高浓度竞争性效应物的情况下，实现有效反应的挑战可能会因占有率降低而变得困难。这一点在表皮生长因子受体（EGFR）激酶对 ATP 竞争性激酶抑制剂吉非替尼和厄洛替尼的耐药性中得到了体现。这种耐药性是由于突变改变了 ATP 结合位点，从而提高了 EGFR 激酶结构域对 ATP 的亲合力。因此，这些耐药突变的功能后果是使 ATP 能够更有效地与吉非替尼和厄洛替尼竞争[11]。

在开放系统（底物持续供应且产物不断被清除）的动力学背景下，维持竞争性抑制作用可能会很困难。韦斯特利和韦斯特利得出结论，在简单的开放系统中，不能指望底物竞争性抑制剂（实际上它们也确实不能）提供有效的长期抑制作用[12]。在非平衡系统中，竞争作用可以被最小化，因为竞争速率会产生不可逆的行为。例如，不可逆的共价结合药物是有效的药物，能够消除竞争。具有缓慢解离速率的可逆抑制剂也能达到类似的效果。这种行为的功能后果被描述为不可克服的行为和假性不可逆性。这种行为已被归因于多种不同的药物，包括血管紧张素受体阻滞剂，如坎地沙坦[13]，本书第 14 章乔治·沃凯林的工作中对此进行了讨论。

解离速率（停留时间）对延长药效学作用时间以超过药代动力学作用时间的影响，是竞争速率的又一实例。在这种情况下，

药物从其靶点解离的速率必须大于药物的消除半衰期。

## 16.6

### 构象控制过程——动力学作为构象变化的诊断指标

缓慢的结合动力学为配体特异性构象变化提供了诊断依据。预计配体特异性构象与缓慢的结合动力学相关。由于构象变化的动态性，基于平衡结合和结构研究来确定与构象变化相关的构效关系（SAR）颇具挑战性。结合动力学能够诊断特定氨基酸在配体诱导构象变化中的作用。最近，有人在描述 HIV-1 感染共受体 CCR5 的变构配体结合时对此进行了阐述[14]。缓慢结合动力学的机制被推测涉及大而灵活的结合位点的重排，以形成与 CCR5 配体的互补相互作用。马拉维罗对 E283 的需求、阿普拉维罗对 F109 的需求以及维克瑞罗对 E283 和 W86 的需求表明，初始的 RA 复合物和随后的 R'A 复合物都在谭及其同事（2013 年）所描述的马拉维罗结合结构的口袋中。RA 和 R'A 之间的结构差异是由于同一结合口袋内的动态重排所致。初始配体与受体的结合（RA）涉及在大 CCR5 结合口袋深处的这些锚定相互作用的贡献。随后，RA 复合物缓慢过渡到最稳定的状态（R'A）。据推测，初始动态且灵活的 RA 状态会探索构象空间，并在识别出与小分子配体结构互补的过渡态时，转变为更稳定、更持久的状态。过渡态和随后的最终状态对于每种配体都是独特的。配体特异性相互作用随后转化为受体的配体特异性表面构象，这些构象被 HIV-1 的 GP120 差异化识别。结论是，拮抗剂与 CCR5 受体的差异性结合是由稳定结合的残基以及过渡态中形成配体特异性稳定复合物（R'A）的残基的贡献所决定的。采用动力学突变指纹图谱来识别参与配体特异性构象变化的残基。识别受体与小分子之间导致独特动态转变的相互作用，可为在保持结合亲和力的同时改变结合动力学的化学设计提供信息。在这种情况下，缓慢的结合动力学为配体特异性构象变化提供了诊断依据，而动力学突变指纹图谱则有助于识别与配体特异性构象变化相关的特定相互作用[14]。

## 16.7

## 热力学测量在药物发现中的价值

在药物研发项目中，确定合适的化学起始点并对其进行后续优化是最为重要的目标。尽管选择起始点的基本原则已得到广泛讨论，但多维度优化的指导方针却并非一目了然。优化工作通常以亲和力为导向，并假定结合与结合的转化处于平衡状态。因此，药物化学团队倾向于关注其他特性，如对靶点的特异性和选择性、物理化学性质、吸收、分布、代谢和排泄（ADME）特征以及其他类药性。在此，我们从配体结合的热力学原理出发，表明热力学测量有助于同时优化多个参数，从而帮助药物研发团队发现具有平衡特性的有前景的化合物。

从热力学角度来看，结合亲和力的优化意味着改善结合自由能，而结合自由能由两个部分组成：结合焓和结合熵。焓和熵这两个部分都可能对结合自由能产生正向或负向的影响，从而影响结合亲和力。诸如氢键、盐桥、范德华力等特异性相互作用会带来焓的增益，而极性基团的脱溶则会导致焓的损失。熵的增益通常与配体结合到靶蛋白时的脱溶有关，而配体和受体两侧的构象变化则会导致熵的损失（图 16.3）。

基于这些考虑，优化工作可能会导致不同的热力学结果。当引入的极性基团与受体形成具有最佳几何构型的特定极性相互作用时，可能会提高结合焓。

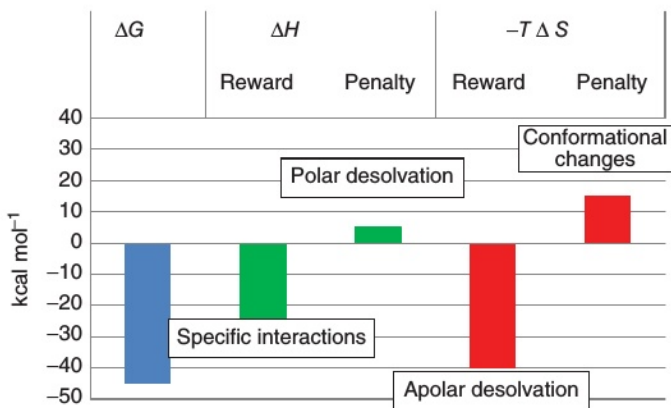


图 16.3 结合自由能 ( $\Delta G$ ) 的焓变 ( $\Delta H$ ) 和熵变 ( $-T\Delta S$ ) 分量。

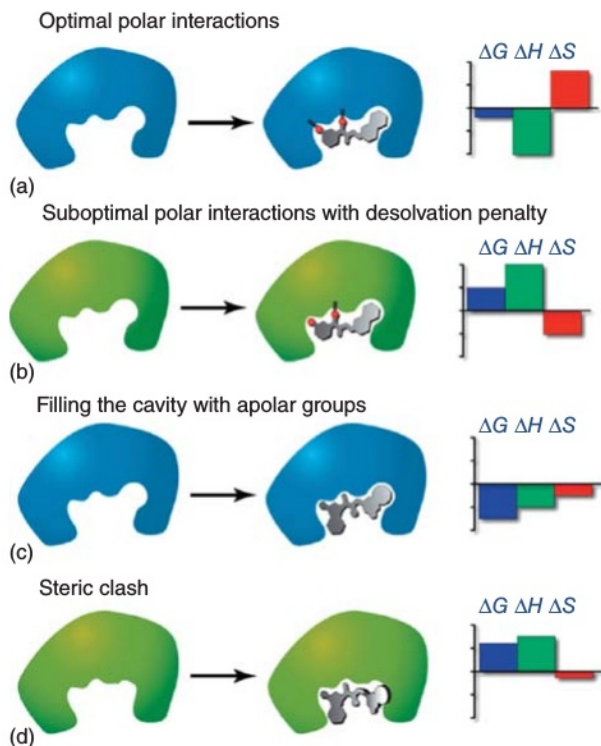


图 16.4 引入极性基团和非极性基团的热力学后果。经许可改编自参考文献 [15], 版权 © 2011 Elsevier B.V.

如果极性基团位置不当, 那么主要体现的是极性脱溶的焓罚 (图 16.4b)。当非极性基团填充非极性空腔时, 从焓的角度来看可能是有利的 (图 16.4c)。由于非极性相互作用通常对取向的依赖性较小, 因此即使与结合空腔的契合度不是最佳, 仍能获得一定的熵增益; 然而, 由于空间位阻的存在——尽管存在由于配体脱溶带来的熵增益——但会带来严重的焓罚 (图 16.4d)。因此, 热力学数据最好与有助于理解化合物逐步结构优化的热力学后果的结构信息结合起来使用。

热力学会影响化合物的物理化学性质, 进而影响其吸收、分布、代谢、排泄和毒性 (ADMET) 特征, 此外还会影响配体结合的亲和力。在第 4 章中我们表明, 由焓驱动的优化通常能提供比熵驱动过程所获化合物质量更高的化合物。良好的物理化学性质和类药性有助于形成更有前景的 ADMET 特征[16], 从而提高候选药物的质量。Freire 等人提出, 配体与靶点相互作用的质量



伴随的结合热力学特征影响对脱靶的特异性选择性[15]。如前所述, 焓优化的化合物在配体结合位点原子对的位置上经过精心设计, 以实现结合焓的最大增益(图 16.4a)。原本为靶点结合位点设计的相互作用对于脱靶而言方向并非最优, 因此无法获得针对靶点所实现的焓增益。由于极性配体原子的脱溶剂化代价相同, 配体对脱靶的亲和力将受到限制(图 16.4b)。相比之下, 熵优化的化合物位置约束较少, 非极性部分的脱溶剂化可独立于结合环境产生熵增益(图 16.4c)。因此, 这些化合物与脱靶形成吸引力相互作用的可能性更高。这一假设首先由 Kawasaki 和 Freire [15] 在 HIV-1 蛋白酶化合物上得到证实, 他们测量了主要靶点 HIV-1 蛋白酶以及组织蛋白酶 D 和胃蛋白酶作为脱靶的热力学特征。通过两对化合物的对比, 证明了结合热力学对选择性的影响。对于第一对化合物, 苯环上引入两个甲基后, 由于甲基化衍生物的焓贡献更优, 结合自由能增加了 11.2 千焦每摩尔(图 16.5)。这种效应是由于苯环周围的小空腔得到了最佳填充, 且甲基能够形成理想的接触, 从而导致对胃蛋白酶和组织蛋白酶 D 的选择性分别从 12 倍和 72 倍提高到 157 倍和 2464 倍。在第二对化合物中, 硫醚基团被磺酰甲基基团取代, 结合自由能降低了 1.2 千焦每摩尔。然而, 结合焓从 -34.3 千焦每摩尔提高到 -50.6 千焦每摩尔, 熵贡献减少了 11.2 千焦每摩尔。引入的磺酰基与天冬氨酸 30 形成了强氢键。

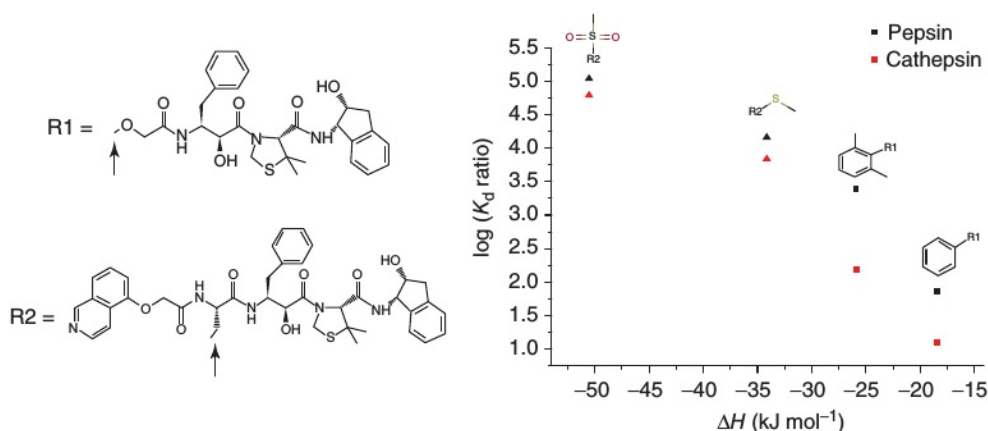


图 16.5 HIV-1 蛋白酶抑制剂的结合自由能差与结合焓之间的相关性。经许可改编自文献 [17], 版权 © 2011 Elsevier B.V.

正如晶体结构所显示的那样，对蛋白酶的选择性得到了提高。对胃蛋白酶和组织蛋白酶 D 的选择性分别提高了 7 倍和 9 倍。作者认为，通过在主要靶蛋白上引入几个非常强的氢键，可以实现最大的选择性。氢键具有非常严格的距离和角度限制。因此，与非靶蛋白形成的次优氢键会受到惩罚，这会导致相应的结合自由能大幅降低。这四种化合物的整体情况表明，随着结合自由能中焓贡献的增加，化合物对主要靶点的特异性更强。值得注意的是，在这四种化合物中，结合焓最有利的化合物选择性最高，而不是亲和力最高的化合物。这一观察结果已在包括基质金属蛋白酶 MMP12、醛糖还原酶 ALR1、凝血酶、大麻素受体和丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14) 在内的多种药物靶点中得到了进一步验证，这些靶点的热力学特征和选择性数据已发表[17]。

对包含 19 种已上市药物的数据库进行了研究，这些药物具有热力学和广谱特异性测定资料（表 16.1）[17]，以探究结合热力学与靶点特异性之间的关系。

表 16.1 显示，三种 HIV-1 蛋白酶抑制剂奈非那韦、茚地那韦和沙奎那韦的结合是由熵驱动的。利托那韦的结合也是由熵驱动的，但其焓的贡献比前三种更有利。

表 16.1 19 种上市药物的广谱分析概况及结合热力学数据。

药物	目标	DrugMatrix	Cerep	$\Delta G$ (千焦每摩尔)	$\Delta H$ (千焦每摩尔)	负 T 梯度 S (千焦每摩尔)
奈非那韦	HIV-1 蛋白酶	7.0	—	-53.5	13	-66.5
茚地那韦	HIV-1 蛋白酶	3.0	7	-51.8	7.6	-59.4
沙奎那韦	HIV-1 蛋白酶	11.0	18	-54.3	5.0	-59.3
利托那韦	HIV-1 蛋白酶	8.0	15	-57.3	-18.0	-39.3
安普那韦	HIV-1 蛋白酶	2.0	3	-55.2	-28.8	-26.4
氟哌噻吨	多巴胺 D2 受体	—	52	-47.7	15.2	-62.9
氟哌啶醇	多巴胺 D2 受体	18.0	27	-53.2	-12.8	-40.4
阿利沙普林	多巴胺 D2 受体	—	13	-42.3	-50.8	8.6
胃复安	多巴胺 D2 受体	6.0	19	-41.4	-54.8	13.4
舒必利	多巴胺 D2 受体	2.0	10	-41.9	-88.6	46.7
氟伐他汀	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶	1.0	5	-37.6	0.0	-37.6
西立伐他汀	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶	0.0	4	-47.7	-13.8	-33.9
普伐他汀	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶	0.0	1	-40.5	-10.5	-30.0
阿托伐他汀	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶	0.0	—	-45.6	-18.0	-27.6
氯氮平	组胺 H1 受体	26.0	44	-47.9	72.0	-119.9
苯海拉明	组胺 H1 受体	11.0	29	-43.6	22.6	-66.2
潘多洛尔	$\beta$ 受体阻滞剂	1.0	9	-49.6	-21.3	-28.3
异丙肾上腺素	$\beta$ 受体阻滞剂	1.0	5	-50.2	-143.2	92.9
新霉素	DNA 旋转酶	0	0	-42.7	-51.8	9.2

安普那韦的结合特征表现为熵和焓的贡献平衡。从熵驱动结合到更平衡的热力学特征的变化也反映在选择性特征上。安普那韦在 DrugMatrix 靶点检测板中仅作用于约 134 个靶点中的 2 个，在 Cerep 检测板中仅作用于 185 个靶点中的 3 个。相反，沙奎那韦在 DrugMatrix 靶点检测板中作用于 11 个靶点，在 Cerep 检测板中作用于 18 个靶点。

作用于多巴胺 D2 受体的五种药物的焓贡献与 Cerep 药物谱中命中靶点的数量具有显著的线性相关性，相关系数为 -0.91。氟哌噻吨的熵驱动结合导致其具有很高的多靶点性，命中 52 个靶点（表 16.1）。相比之下，舒必利的焓驱动结合则突出了与靶点结合位点的高度互补性，从而显著降低了多靶点性。多巴胺 D2 靶点的配体在 DrugMatrix 和 Cerep 药物谱中表现出一致的趋势。

对于 HMG-CoA 还原酶抑制剂而言，氟伐他汀的结合是由熵驱动的，而西立伐他汀、普伐他汀和阿托伐他汀的结合则有更高的焓贡献。因此，在 Cerep 检测板上，氟伐他汀、西立伐他汀和普伐他汀分别作用于 5 个、4 个和 1 个靶点。选择性的增加与熵-多靶点作用关系相符，因为结合熵的降低会导致多靶点作用的减少。

组胺 H1 受体配体的结合是由熵驱动的。因此，氯氮平和苯海拉明是高度多靶点的化合物，在 DrugMatrix 数据库中分别作用于 26 个和 11 个靶点，在 Cerep 数据库中分别作用于 44 个和 29 个靶点。

$\beta$  受体阻滞剂的热力学特征表明，品他洛尔的结合在焓和熵的贡献方面是平衡的，而异丙肾上腺素的结合则完全由焓驱动。热力学特征分别与它们的中等和低杂合性相符。

最后一个讨论的例子是新霉素，这是一种选择性化合物，其结合过程由焓驱动，因此在 Cerep 药物筛选板上没有脱靶活性。该化合物具有特异性，未见多靶点问题的报道。

最后，我们研究了热力学特征与在 Cerep 检测中 17 种药物的观察命中率之间的关系（图 16.6）。

尽管结合位点特性和测量条件的差异可能会影响此分析的结果，但我们发现作用于更多靶点的化合物具有更显著的熵值，且通常焓值贡献更不利。在此值得一提的是，通过熵驱动优化而获得的更高亲和力并不一定意味着具有高选择性（显著的负相关系数），这与那些亲和力较低但焓值贡献较高的化合物形成对比。

尽管结合热力学的研究在优化结合亲和力、理化性质和药物吸收、分布、代谢、排泄及毒性（ADMET）特性、靶点特异性和选择性方面展现出了其真正的价值，但其存在诸多局限性，使得热力学曲线的解读颇具挑战性。首先，应当指出的是

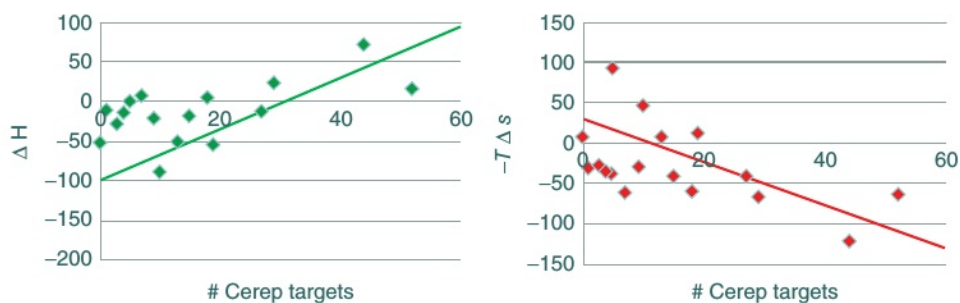


图 16.6 17 种上市药物的结合自由能的焓和熵成分（千焦/摩尔）与在 Cerep 广泛检测谱型中命中靶点数量之间的关系。

可以认为，等温滴定量热法和基于范特霍夫方程的方法所提供的热力学参数的净值通常是结合过程中发生的多种变化的总和。因此，对热力学曲线的结构解释可能会存在模糊性。这里我们仅提及两个复杂因素：结合位点水分子的作用以及极性和非极性相互作用的协同性。这些现象会导致引入非极性官能团会带来焓值的增加，反之亦然，添加极性基团可能会使配体的结合从焓驱动转变为熵驱动（图 16.7）。怀特塞兹及其同事对碳酸酐酶的研究案例展示了第一种情况，即在噻吩磺酰胺上添加苯基（图 16.7a）。

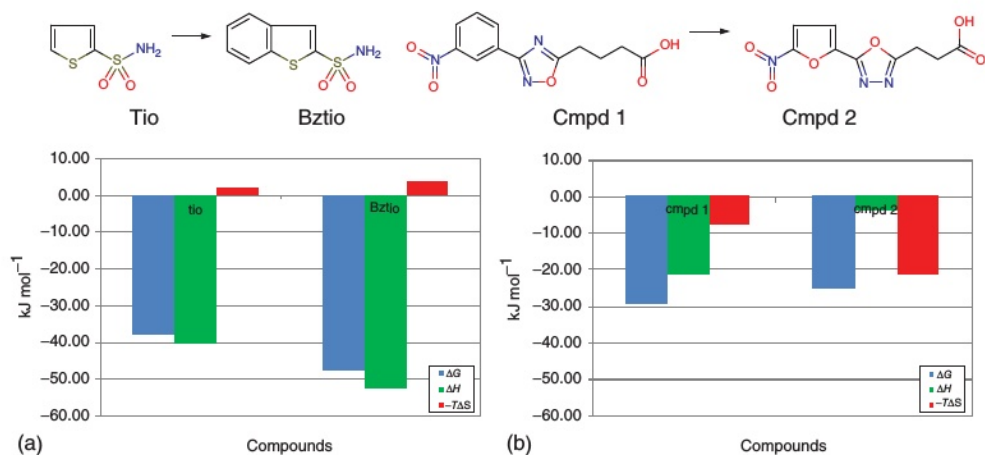


图 16.7 分别通过引入非极性基团和极性基团进行的焓 (a) 和熵 (b) 优化。

这导致了焓增益效应[18]。在这种情况下，引入非极性苯基基团产生了焓上更有利的结合，这是基于结合位点水分子的解释。这种热力学特征的意外变化是由于一个焓上不不利的水分子被配体的苯基延伸部分取代所致。对于醛糖还原酶抑制剂，当引入极性杂原子时（图 16.7b），则观察到了相反的情况，即熵驱动的结合[19]。在这种情况下，更极性的配体在结合位点内形成了次优的极性相互作用，因此极性脱溶的焓罚补偿了有限的焓增益。

氢键作用与疏水作用之间观察到的协同效应进一步使热力学曲线的解读变得复杂。克莱贝及其同事的研究表明，对于一系列凝血酶抑制剂而言，亲脂性接触的形成以及其结合位点的相应脱溶作用，阻碍了最优氢键的形成[20]。因此，极性与非极性相互作用的影响及其对热力学曲线的作用无法分开。此外，极性和非极性部分的焓效应和熵效应相互竞争且部分抵消，导致它们对配体结合的自由能贡献不具有加和性。

尽管存在上述限制，但基于热力学的优化在药物化学实践中变得越来越普遍。现在，基于板式纳米量热法[21]和诸如 SITE[22]之类的焓值筛选方案，可以确定焓值起始点。通过分析生物医学文献，我们发现 30 个已记录的案例表明，热力学特征的研究有助于药物化学优化[23]。通过比较物理化学特征的变化和配体效率指标，可以得出结论：与基于高通量筛选的优化相比，基于热力学的优化所提供的化合物具有与成功先导化合物优化相似的参数（表 16.2）。

鉴于与成功的先导化合物优化类似，基于热力学引导的过程能够显著提高亲和力，同时大幅减少

表 16.2 药物化学优化中的物理化学性质和配体效率的变化。

过程	<i>n</i>	pPot 改变	兆瓦 改变	对数P 改变	LE 改变	SILE 改变	LLE 改变	LLEP 改变
基于高温超导（HTS）的优化 [24]	335	1.39	51.5	0.27	0.02	0.58	1.1	0.1
先导化合物优化成功 [25] 60		2.08	89.9	0.05	0.01	0.85	2.1	-1.1
热优化	30	1.27	63.8	0.01	0.01	0.37	1.22	0.09

鉴于物理化学性质的膨胀，我们认为对结合热力学研究可能会对药物发现项目中的药物化学计划的成功作出重大贡献。

## 16.8

### 结合动力学与热力学的互补性以发现更安全的药物

总体热力学量化了两个平衡态之间的能量差异，而结合动力学取决于达到这些状态的能量势垒（图 16.1a）。在更复杂的系统中，热力学和动力学参数以各自的方式影响选择性和可接受的治疗指数。目前，热力学和动力学如何提供选择性的基本原理开始被揭示，但仍未完全明确。正如本章所述，在某些情况下，焓的成分会通过为结合位点提供更精确的匹配而与对靶点更好的亲和力和选择性相关联。结合动力学描述了结合过程的速率，并可通过系统的平衡状态以及与竞争速率的关系来影响选择性。药物结合的动力学和热力学在提供更高选择性方面是互补的。

到目前为止，在本章（以及本书中），除了在反应坐标中定义关系时，结合动力学和热力学的讨论通常是分开进行的。显然，两者都描述了结合过程的不同方面，上述讨论涉及如何将各个特征（ $K_d$ 、 $k_{on}$ 、 $k_{off}$ 、 $\Delta G$ 、 $\Delta H$ 、 $\Delta S$ ）与药物作用和优化联系起来。目前，我们对如何将热力学和动力学结合起来的理解还不够，除了在简单的双分子反应中，热力学稳定基态会通过降低基态能量来增加动力学能垒和相应的  $k_{off}$  之外。我们对控制过渡态的热力学性质的理解有限。

或许药物研发面临的重大技术挑战在于识别出能提供安全有效反应的分子及其结合模式和相应的分子作用机制（MMOA）。结合动力学和热力学是这种相互作用的内在属性。从历史上看，结合动力学和热力学几乎完全是以自由能和亲和力作为分子活性的描述符。如今已清楚的是，结合动力学和热力学的特征也将影响选择性，从而影响药物的治疗指数和实用性。本章和本书描述了一些近期的进展，旨在理解其背后的原理，并将其应用于药物研发。我们相信，有效利用结合动力学和热力学能够帮助优化候选药物，使其成为更具选择性、更安全的药物。

## 参考文献

1. Swinney, D.C. (2006) Biochemical mechanisms of New Molecular Entities (NMEs) approved by United States FDA during 2001–2004: mechanisms leading to optimal efficacy and safety. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **6** (5), 461–478.
2. Swinney, D.C. (2009) The role of binding kinetics in therapeutically useful drug action. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, **12** (1), 31–39.
3. Swinney, D.C. (2004) Biochemical mechanisms of drug action: what does it take for success? *Nature Reviews Drug Discovery*, **3** (9), 801–808.
4. Lu, H. and Tonge, P.J. (2010) Drug-target residence time: critical information for lead optimization. *Current Opinion in Chemical Biology*, **14** (4), 467–474.
5. Copeland, R.A., Pompliano, D.L., and Meek, T. D. (2006) Drug-target residence time and its implications for lead optimization. *Nature Reviews Drug Discovery*, **5** (9), 730–739.
6. Swinney, D.C. (2006) Can binding kinetics translate to a clinically differentiated drug? From theory to practice. *Letters in Drug Design & Discovery*, **3**, 569.
7. Baker, D. and Agard, D.A. (1994) Influenza hemagglutinin: kinetic control of protein function. *Structure*, **2**, 907–910.
8. Vauquelin, G. *et al.* (2012) Clozapine, atypical antipsychotics, and the benefits of fast-off D2 dopamine receptor antagonism. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **385** (4), 337–372.
9. Lipton, S.A. (2006) Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, **5** (2), 160–170.
10. Kapur, S. and Seeman, P. (2001) Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, **158** (3), 360–369.
11. Yun, C.H. *et al.* (2008) The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105** (6), 2070–2075.
12. Westley, A.M. and Westley, J. (1996) Enzyme inhibition in open systems. Superiority of uncompetitive agents. *Journal of Biological Chemistry*, **271** (10), 5347–5352.
13. Vauquelin, G. *et al.* (2001) Insurmountable AT(1) receptor antagonism: the need for different antagonist binding states of the receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*, **22** (7), 343–344.
14. Swinney, D.C. *et al.* (2014) A study into the molecular mechanism of binding kinetics and long residence times of human CCR5 receptor small molecule allosteric ligands. *British Journal of Pharmacology*, **171** (14), 3364–3375.
15. Kawasaki, Y. and Freire, E. (2011) Finding a better path to drug selectivity. *Drug Discovery Today*, **16** (21–22), 985–990.
16. Hann, M.M. and Keserü, G.M. (2012) Finding the sweet spot: the role of nature and nurture in medicinal chemistry. *Nature Reviews Drug Discovery*, **11** (5), 355–365.
17. Tarcsay, Á. and Keserü, G.M. (2015) Is there a link between selectivity and binding thermodynamics? *Drug Discovery Today*, in press. doi:10.1016/j.drudis.2014.09.014
18. Snyder, P.W., Mecinović, J., Moustakas, D. T., Thomas, S.W. III., Harder, M., Mack, E.T., Lockett, M.R., Héroux, A., Sherman, W., and Whitesides, G.M. (2011) Mechanism of the hydrophobic effect in the biomolecular recognition of arylsulfonamides by carbonic anhydrase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 17889–17894.
19. Ladbury, J.E., Klebe, G., and Freire, E. (2010) Adding calorimetric data to decision making in lead discovery: a hot tip. *Nature Reviews Drug Discovery*, **9**, 23–27.
20. Baum, B., Muley, L., Smolinski, M., Heine, A., Hangauer, D., and Klebe,



- G., (2010) Non-additivity of functional group contributions in protein-ligand binding: a comprehensive study by crystallography and isothermal titration calorimetry. *Journal of Molecular Biology*, **397** (4), 1042–1054.
21. Recht, M.I., Sridhar, V., Badger, J., Hernandez, L., Chie-Leon, B., Nienaber, V., Torres, F.E. (2012) Fragment-based screening for inhibitors of PDE4A using enthalpy arrays and X-ray crystallography. *Journal of Biomolecular Screening* **17**, 469–480.
  22. Akihiro Kobe, A., Caaveiro, J.M.M., Tashiro, S., Kajihara, D., Kikkawa, M., Mitani, T., and Tsumoto, K. (2013) Incorporation of rapid thermodynamic data in fragment-based drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56** (5), 2155–2159.
  23. Ferenczy, G.G. and Keseru, G.M. (2015) The role of binding thermodynamics in drug discovery. *Future Medicinal Chemistry*, in preparation.
  24. Keseru, G.M. and Makara, G.M. (2009) The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates. *Nature Reviews Drug Discovery*, **8** (3), 203–212.
  25. Perola, E. (2010) An analysis of the binding efficiencies of drugs and their leads in successful drug discovery programs. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53** (7), 2986–2997.