

# 基于高通量筛选与计算机辅助药物设计的疾病关键靶点 先导化合物发现与优化

张 林

武汉华夏理工学院 湖北武汉 430000

**摘要:** 随着分子生物学和药物化学的发展,靶向药物研发已成为治疗重大疾病的重要策略。高通量筛选 (HTS) 技术与计算机辅助药物设计 (CADD) 在新药研发过程中发挥着核心作用。本文系统探讨了基于 HTS 与 CADD 的方法在疾病关键靶点先导化合物发现与优化中的应用现状与发展趋势。文章分析了靶点选择的科学依据、HTS 在化合物库筛选中的优势及局限性,以及 CADD 在分子对接、药效预测和结构优化方面的技术实现。研究表明,结合 HTS 的广泛化学空间覆盖与 CADD 的计算预测能力,能够有效提升先导化合物的发现效率和优化质量。

**关键词:** 高通量筛选; 计算机辅助药物设计; 疾病关键靶点; 先导化合物; 药物优化

## 引言

近年来,疾病治疗模式逐步由经验性药物治疗向靶向药物设计转变。靶向药物通过调控疾病关键靶点的活性,能够实现高效、安全的治疗效果。然而,药物研发周期长、成本高昂及成功率低,成为制药产业面临的主要挑战。高通量筛选技术的发展,使得大规模化合物库的快速筛选成为可能,为先导化合物发现提供了强有力的技术支持。同时,计算机辅助药物设计方法利用分子结构信息进行虚拟筛选和优化,能够显著提高药物发现的准确性和效率。本文围绕 HTS 与 CADD 的结合策略,探讨疾病关键靶点先导化合物的发现与优化过程,分析其优势、局限及未来发展方向,为 新药研发提供科学依据。

## 一、疾病关键靶点的筛选与分析

### 1. 靶点选择的科学基础

疾病关键靶点的选择是现代药物研发的核心环节,直接关系到药物的疗效、安全性及开发成功率。靶点通常包括酶类、受体、离子通道以及信号转导蛋白等,其功能在疾病的发生发展过程中具有决定性作用。选择合理靶点首先需要明确其在病理过程中的关键性作用。例如,在癌症治疗中,肿瘤细胞特异性基因突变或信号通路异常可作为潜在靶点,而在炎症或自身免疫性疾病中,炎症因子及其受体往往成为研究重点。靶点选择依

赖于多学科的数据支持,包括基因组学、转录组学、蛋白质组学及生物信息学分析,可识别靶点在疾病状态下的表达模式、结构特征及功能调控网络。此外,科学性选择靶点还需兼顾可成药性、结构可解析性及生物学相关性,以确保后续化合物筛选、优化及临床前研究的可行性和成功概率。合理的靶点选择能够在药物设计初期就为后续研发提供方向性指导,避免资源浪费并提高研发效率。

### 2. 靶点验证与功能评价

在潜在靶点筛选完成后,功能验证是确保药物作用机制准确的重要步骤。常用分子生物学技术包括基因敲除、RNA 干扰 (RNAi) 以及 CRISPR-Cas9 基因编辑等方法,这些技术可在体外或体内评估靶点对疾病表型的贡献。通过敲除或沉默靶点,可以观察细胞增殖、凋亡、迁移或炎症反应等关键表型变化,从而判断靶点在疾病中的功能作用。此外,细胞实验和动物模型是靶点功能验证的重要手段,能够进一步评估靶点的可成药性及潜在安全性。结合药理学实验,可分析靶点与已知配体的结合特性、剂量反应关系及毒理学指标,为后续高通量筛选提供可靠依据。系统化的靶点功能评价不仅减少了药物开发的风险,也为后续药物的机制研究和临床试验设计奠定基础。

### 3. 靶点结构信息与药物可行性分析

靶点的三维结构信息是分子对接、药物设计和优化的重要基础。通过 X 射线晶体学、核磁共振 (NMR) 及同源建模等手段,可以获得靶点的空间构象,识别活性

**作者简介:** 张林 (2004--), 男, 土家族, 湖北省恩施土家族苗族自治州人, 本科在读。

位点、疏水口袋及关键氨基酸残基，为小分子或生物大分子设计提供精确定位。进一步结合分子动力学模拟、能量计算和结合自由能分析，可以预测潜在结合位点的稳定性和可利用性，优化候选化合物的亲和力和选择性。在此基础上，进行药物可行性分析，包括结合亲和力、选择性、代谢稳定性及潜在毒性评估，为化合物筛选设定合理目标。同时，考虑靶点在体内的可及性、生物膜通透性及药代动力学特性，可预测药物在临床应用中的有效性和安全性。通过整合结构生物学、计算化学和药理学数据，研发团队能够科学指导药物设计和优化过程，提高靶点驱动药物研发的成功率。

综上所述，从科学靶点选择到功能验证，再到结构信息分析和可行性评估，构成了药物研发的核心流程。每一环节的精准执行不仅决定了药物的研发效率，也在很大程度上影响临床转化的成功率，为创新药物开发提供了坚实的科学基础。

## 二、高通量筛选技术在先导化合物发现中的应用

### 1. 高通量筛选原理与方法

高通量筛选（High-Throughput Screening, HTS）是一种通过自动化实验平台对大量化合物进行快速、系统评估的技术，旨在从数万到数百万的化合物库中识别具有靶点活性的小分子先导化合物。HTS方法覆盖多种检测模式，包括基于酶活性抑制或激活的体外生化检测、受体配体结合实验、细胞功能检测以及信号通路调控分析等。实验过程中，微孔板自动化操作系统、精密液体处理设备与高灵敏度检测器相结合，使化合物添加、反应孵育和信号读取高度自动化，从而大幅提高实验效率和重复性。通过统计分析、数据归一化及活性评分，可以从海量化合物中迅速锁定潜在先导分子，为后续药物优化提供基础。HTS不仅缩短了药物发现周期，还为早期化合物筛选提供了可靠、高通量的技术平台。

### 2. HTS优势与局限性

HTS的主要优势在于覆盖化学空间广，能够在短时间内测试海量化合物，快速生成大量候选分子。此外，高度自动化的操作提高了实验的可靠性和可重复性，减少人为误差，使数据结果更加稳定。然而，HTS也存在一定局限性。首先，实验成本较高，包括设备、化合物库和耗材费用。其次，对于低丰度或低表达靶点的检测灵敏度有限，可能漏检潜在有效化合物。第三，高通量筛选过程中常出现假阳性和假阴性，需要后续严格验证和重复实验。此外，HTS获得的初始活性化合物往往在

药代动力学性质、选择性和安全性方面不理想，需要进一步的结构优化和药物化学改造。因此，现代药物研发中常将HTS与计算机辅助药物设计（CADD）、虚拟筛选及结构优化策略结合，以提高筛选效率、降低风险，并加速先导化合物向候选药物的转化。

通过合理整合HTS技术与其他辅助手段，可以在保证筛选广度和效率的同时，提高候选分子的成功率，为创新药物研发提供坚实的技术基础。

## 三、计算机辅助药物设计在化合物优化中的应用

### 1. 分子对接与虚拟筛选

计算机辅助药物设计（CADD）在现代药物研发中扮演着重要角色，其中分子对接与虚拟筛选是核心技术之一。基于靶点的三维结构信息，CADD可以模拟小分子与靶点的结合过程，计算其结合能、结合模式及相互作用类型，从而筛选出具有潜在活性的候选化合物。分子对接不仅可以评估化合物与靶点之间的氢键、疏水作用和静电作用等相互作用，还能预测结合位点的稳定性和亲和力，为实验验证提供理论依据。虚拟筛选技术进一步整合药效团模型、定量构效关系（QSAR）分析及机器学习算法，对大规模化合物库进行快速评估，显著缩小实验筛选范围，提高先导化合物发现的效率。通过这种方法，研究者不仅节约了实验资源和成本，还可在初期阶段识别出具有高潜力的化合物，为后续结构优化和药物化学改造提供方向。

### 2. 先导化合物结构优化

在先导化合物筛选完成后，CADD可通过分子修饰和构效关系（SAR）分析，优化化合物的亲和力、选择性以及药代动力学（ADME）性质。通过分子动力学模拟和自由能计算，可以预测化合物在结合位点的稳定性和结合模式，从而指导分子改造，提高候选药物的活性和靶向性。同时，CADD结合ADMET预测工具，可在早期筛除潜在毒性、代谢不良或生物利用度低的分子，降低后期开发风险。这一过程能够实现先导化合物从“命中”到“候选药物”的高效转化，为药物研发节省大量时间和成本。

### 3. 多靶点药物设计与系统药理学

对于癌症、神经退行性疾病及免疫相关疾病等复杂病症，单靶点药物往往难以获得理想疗效，且易产生耐药性。CADD结合网络药理学和多靶点分析，可以设计同时作用于多个靶点的化合物，实现协同治疗效果。通过整合蛋白质相互作用网络、信号通路图谱及代谢网络，

研究者可评估候选化合物在系统中的整体效应，包括主靶点和副靶点的作用，以及可能的网络干扰或毒性风险。动态网络模拟和系统药理学方法能够预测化合物在复杂生物体系中的响应，为个性化药物设计提供理论依据。此外，多靶点设计还能降低单靶点耐药的风险，提高长期治疗效果。结合虚拟筛选、分子优化和系统药理学，CADD为高效、精准的药物研发提供了全面的技术支撑，使药物从发现、优化到候选药物设计的过程更加科学化、系统化，为应对复杂疾病提供新的策略与方法。

#### 四、HTS与CADD结合的策略与实践

##### 1. 联合筛选与优化流程

将高通量筛选（HTS）与计算机辅助药物设计（CADD）相结合，可以形成高效的先导化合物发现与优化流程。在这一流程中，首先通过HTS对大规模化合物库进行快速实验筛选，锁定具有初步活性的候选分子。随后，利用CADD进行虚拟筛选、分子对接和构效关系分析，对这些候选分子进行结构优化和结合模式预测，指导分子修饰以提高亲和力、选择性及药代动力学特性。最终，再通过实验验证优化后的化合物效果，形成“实验-计算-再实验”的闭环模式。该策略不仅减少了实验规模和成本，同时提高了化合物命中率 and 结构优化效率，为快速推进药物研发提供了可靠技术保障。

##### 2. 案例分析与应用实例

在靶向癌症的药物开发中，HTS与CADD结合的策略已被广泛应用并取得显著成效。例如，研究者通过HTS筛选出具有初步活性的抑制分子后，利用CADD进行分子对接、自由能计算和构效关系优化，进一步改善化合物的结合模式，使其IC<sub>50</sub>值明显下降，并增强对特定靶点的选择性。此外，通过ADMET预测提前筛除潜在毒性分子，提高了候选药物的开发成功率。这类应用实例表明，整合HTS与CADD技术能够有效克服单一方法在筛选效率、准确性和优化能力上的局限，加速先导化合物从发现到优化的全过程，为靶向药物研发提供科学、系统的技术支持。

#### 结束语

疾病关键靶点的先导化合物发现与优化是现代药物

研发的核心环节，直接决定药物的疗效、安全性及开发成功率。高通量筛选（HTS）技术能够在短时间内对数万至数百万化合物进行实验筛选，快速锁定具有靶点活性的先导分子，从而覆盖广泛的化学空间并提高命中率。然而，HTS所获得的活性分子往往需要进一步优化其亲和力和选择性及药代动力学特性。计算机辅助药物设计（CADD）通过分子对接、虚拟筛选、构效关系分析及分子动力学模拟，对候选化合物进行结构优化和药效预测，从而提升活性化合物的研发效率。将HTS与CADD相结合，可形成“实验-计算-再实验”的闭环优化策略，不仅降低实验成本，还提高了化合物质量和开发成功率。未来，随着人工智能、机器学习及高性能计算的发展，这一融合策略将更加智能化和精准化，推动个性化药物设计、多靶点药物开发以及复杂疾病治疗策略的实施，为新药研发提供可靠的技术支撑，同时为精准医学和高效药物研发开辟全新方向。

#### 参考文献

- [1] 苟婷婷, 冯蓉, 何俊, 等. 计算机辅助药物设计筛选鞘氨醇激酶1型抑制剂[J]. 华西药理学杂志, 2024, 39(06): 649-654. DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2024.06.004.
- [2] 杜新春, 宋艳玲, 何鑫. 齐墩果酸衍生生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 上海医药, 2024, 45(21): 76-80.
- [3] 高诗特, 杨兴博, 胡亚男, 等. 基于计算机辅助药物设计的水飞蓟宾结构改造及体外活性研究[J]. 生物化工, 2024, 10(05): 65-70.
- [4] 张明雪, 冯蓉, 何俊, 等. S期激酶相关蛋白2和赖氨酸特异性去甲基酶1双靶抑制剂的虚拟筛选[J]. 华西药理学杂志, 2024, 39(05): 522-526. DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2024.05.005.
- [5] 王贯, 王欣, 帅雯, 等. 新药开发前沿案例应用于药物设计学教学——以计算机辅助药物设计章节为例[J]. 大学化学, 2024, 39(12): 333-339.
- [6] 葛军, 李英鹏, 邓雁如, 等. 计算机辅助药物设计技术在药物化学教学中的应用与探索[J]. 卫生职业教育, 2024, 42(19): 44-47. DOI: 10.20037/j.issn.1671-1246.2024.19.13.