

•专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202306072

www.dxhx.pku.edu.cn

融入结构可视化与创新药物案例的配位化学教学

谢周令¹, 张茹¹, 王琴^{2,*}, 廖晨钟^{1,*}¹ 合肥工业大学食品与生物工程学院, 药物科学与工程系, 合肥 230009² 安徽医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科头颈外科, 合肥 230022

摘要: 创新药物研发是医药产业发展的核心驱动力。培养一大批具有扎实药物研发知识背景的药学本科生投身药物研发具有重要的意义。目前, 大部分院校的本科生培养模式存在基础课程和药学专业课程的割裂, 这种割裂使学生在大学早期无法将基础化学知识与创新药物研发联系在一起, 失去了让学生尽早构建药物研发知识体系的机会, 更减少了教学的趣味性和科研启蒙意义。本文以无机化学的配位化学教学为例, 尝试将结构可视化和创新药物案例融入教学过程, 提升教学内容的专业性、创新性和高阶性, 以适应高素质药学人才培养的需求, 激发大学生从事新药研发的热情, 打破基础课程与专业课程之间的壁垒。该教学方法可以扩展和应用到有机化学、药物化学等其他课程的教学。

关键词: 创新药物; 配位化学; 教学改革; 案例教学

中图分类号: G64; O6

Integrating Structural Visualization and Innovative Drug Cases into the Teaching of Coordination Chemistry

Zhouling Xie¹, Ru Zhang¹, Qin Wang^{2,*}, Chenzhong Liao^{1,*}¹ Department of Pharmaceutical Sciences and Engineering, School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China.² Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China.

Abstract: Innovative drug development is the central driving force of the pharmaceutical industry. Cultivating a large cohort of pharmacy undergraduates with a solid background in drug development research is of significant importance. Currently, the majority of educational institutions feature a disjointed approach between foundational courses and specialized pharmacy courses. This disconnection prevents students from integrating basic chemistry knowledge with innovative drug development research during their early academic years. As a result, students lose the opportunity to build a comprehensive understanding of drug development, thereby diminishing the appeal and formative potential of the education. This paper uses the teaching of coordination chemistry in inorganic chemistry as an example, attempting to incorporate structural visualization and case studies of innovative drugs into the curriculum. The goal is to elevate the subject matter's professionalism, innovation, and advanced nature to meet the demands of high-quality pharmaceutical talent development and to inspire undergraduates to engage in new drug research by bridging the gap between foundational and specialized courses. This teaching approach can be extended and applied to other courses like organic chemistry and medicinal chemistry.

收稿: 2023-06-28; 录用: 2023-08-31; 网络发表: 2023-09-07

*通讯作者, Emails: czliao@hfut.edu.cn (廖晨钟); wangqin@ahmu.edu.cn (王琴)

基金资助: 合肥工业大学青年教师教研项目(JYQN2221); 安徽省重点研究与开发计划(2022i01020004)

Key Words: Innovative drug; Coordination chemistry; Teaching reform; Case-based teaching

创新药物的研发是寻找具有自主知识产权的、结构新颖的或有全新治疗用途的药物,是一个国家医药科技创新实力的核心体现。2016年中共中央、国务院印发的《“健康中国2030”规划纲要》明确提出要促进医药产业发展,加强医药技术创新。提高国家药物创新能力显然需要一大批能力卓越的药学专业人才作为支撑。因此,如何培养高水平、高素质的药学本科生和研究生,不断适应医药科技发展变化,达到令人满意的教育质量,这对于高等院校教师来说成了重要的命题。目前,药学本科生教育大多秉承的方式是先开始基础课程(如无机化学、分析化学、有机化学等)的学习,然后开展专业课程(如药物化学、药物分析、药剂学等)的学习。这种培养方案固然符合本科生教学规律,但面临的问题是,基础课程的任课教师对药物知识理解不够,仅就课程内容本身开展讲解,这导致学生在学习过程中无法领会基础课程对药学学科的支撑作用,也失去了在本科学习的早期构建药物知识体系的机会,最终无法发挥教学的趣味性和专业特色。基于此分析,笔者认为针对若干大一大二学年的基础化学课程如无机化学、分析化学和有机化学,在教学过程中应当充分重视化学结构可视化和创新药物研发案例教育,帮助学生尽早了解化学结构的特性及相关知识在创新药物研究中的重要作用,激发他们投身创新药物研发事业的热情。对非药学专业(如化学专业)的学生来说,在本科早期阶段给他们讲授创新药物研发的有关知识并鼓励他们从事相关事业,可以让学生尽早将所学知识与国家产业需求紧密结合,具有重要的教育意义。

无机化学是药学或其他化学类本科生开设在**大一第一学期**的一门基础化学课程,是衔接高中化学与大学化学的一门重要课程^[1]。传统的无机化学教学往往承袭高中化学教学的方式,重视计算和理论理解^[2];但是缺乏结构空间可视化的导入和与药物研发的联系。尽管绝大部分化学药物都是有机分子,但仍然有不少药物(如金属铂配合物)属于无机化合物^[3]。无机化学在药物研发中的应用至今仍然发挥重要作用,尤其以金属配位化合物最为突出。与有机分子不同,金属配合物的独特性体现在中心金属离子的Lewis酸性、其氧化态的可变性、其配位化学的多样性及其丰富的光谱学、磁学性质等,这些特性决定了其在医药方面的巨大应用潜力。配位化合物还可作为药物探针来研究生物体内信号并应用于疾病的诊断^[4]。另外,在金属蛋白中,有机药物也可能与其中的金属离子形成配位化合物。

药物与靶标的结合机制依赖于其相适配的三维空间结构。化学结构的可视化不仅可以提高教学的趣味性、开拓学生的眼界,也可以加深学生对“平面”知识的理解;更重要的是,通过相关可视化软件的介绍和学习,与药物研发案例交叉融合,学生能深刻理解药物及其结合机制的背后逻辑,也为后续有机化学等课程的三维空间学习奠定基础。

本文以无机化学课程中的配位化合物为例,详细探讨结构可视化和创新药物案例融入教学中的可行性,提升教学的专业性、创新性、高阶性,打通药学本科教学课程之间的壁垒,为药学本科生的化学基础课程教学改革提供借鉴。

1 教学思想与设计

配位化学是无机化学的重要教学内容,配位化学的理论有力地促进了化学学科的发展,在医药等领域有着广泛的应用^[5,6]。因此,此章节内容非常适合与创新药物教学进行交叉融合。配位化合物章节一般讲授的内容包含5个知识点,即知识点1:配合物的定义、组成及命名,配体的分离以及配合物的分类;知识点2:配合物价键理论、晶体场理论;知识点3:外轨型以及内轨型配合物,配合物的磁性;知识点4:配合物的解离平衡;知识点5:配合物的应用。考虑到内容的适配性,我们主要在知识点1和5两处进行新内容的融合。为此,我们制定了具体的融合思路 and 教学策略以供参考(表1)。

表1 在配位化合物教学知识点中融合可视化和创新药物内容的思路

课程原知识点	融入教学内容	教学策略	目的与意义
知识点1	三维结构可视化软件使用及配合物三维结构认知	介绍可视化工具或数据库CCDC、PDB及UCSF Chimera, 然后用工具演示配合物的三维结构特征	增加三维空间可视化教学, 提高教学的趣味性和科学性, 加深学生的概念理解
知识点5	无机配合物药物	介绍配合物作为药用和相关用途的情况, 用可视化工具演示配合物药物的作用机理	提升学生对配合物应用的理解, 拓展学生对药物机理(结合方式)的认知
知识点5	生物体中的配合物与创新药物	介绍并举例生物体中的配合物及其生理活性, 演示创新药物与生物体中配合物的结合机制	强化配合物与创新药物的联系, 辅以可视化演示, 加强学生对药物结合机制的认知
知识点5	作用于金属蛋白(配合物)的中国创新药物	举例近年来中国制药企业研发的代表性创新药案例并演示药物与靶点的配合物形成	提升学生民族自信、科研自信, 激发学生药物研发热情

2 教学过程与案例

2.1 融入结构可视化的配位化合物教学

课本上配合物的插图一般都是线状二维结构, 这不利于学生正确理解配合物的基本概念及组成。我们可以通过一些在创新药物研发中常用的结构数据库获得需要的配合物的晶体结构, 通过特定的可视化工具来清晰地观察配合物的配位数、中心原子、配体及配位键等情况。在课堂教学配合物的第一个知识点时, 可以协同讲授这些数据库和工具, 并辅以实例介绍, 可以达到相辅相成的教学效果。本文推荐的课堂演示的数据库是剑桥晶体数据中心(CCDC)^[7]和蛋白质结构数据库(PDB)^[8], 可视化工具是UCSF Chimera^[9]。其中PDB和CCDC也可以进行可视化演示。

CCDC是唯一基于X光和中子衍射实验的小分子及金属有机分子晶体的结构数据库^[10]。使用客户端软件CCDC ConQuest (图1A)可以方便地搜索各类小分子及金属有机分子的晶体三维结构。PDB是目前最主要的收集生物大分子三维结构的数据库, 是通过X射线单晶衍射等实验手段确定的蛋白质等生物大分子三维结构数据库(图1B)。PDB也收录了很多小分子与生物大分子的共晶复合结构, 如金属酶及其抑制剂的共晶复合结构^[11]。因此, 我们可以搜索需要的金属酶, 然后下载共晶复合物的晶体结构供分析使用。UCSF Chimera是一款免费的交互可视化软件, 主要用于蛋白质三维结构的分析。利用它可以观察从CCDC和PDB下载到的小分子以及大分子晶体结构(图1C)^[12]。

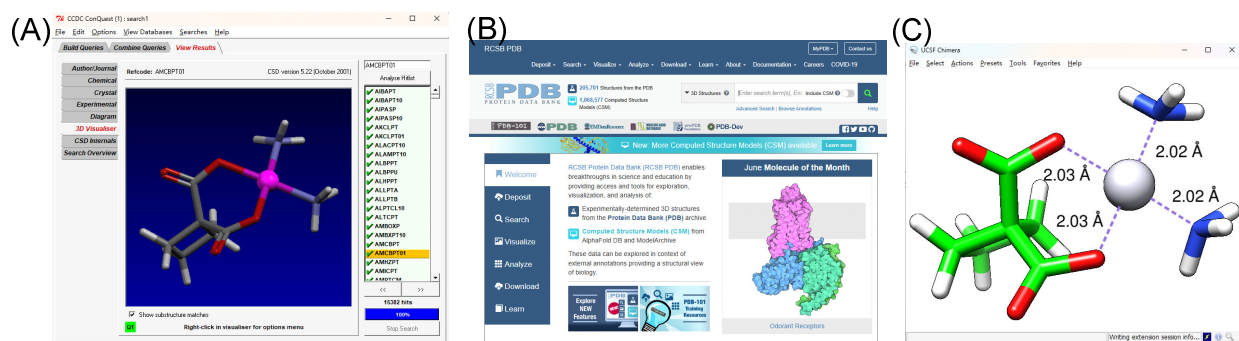


图1 (A) CCDC ConQuest软件界面; (B) PDB网站界面; (C) UCSF Chimera软件界面

需要注意的是,这三个工具都需要一定的训练才能熟练使用。我们教学过程中会在课堂花少量时间进行介绍,在课中及课后用实例演练(如搜索后续讲的顺铂和卡铂)的方式指导学生学习使用。这样,大一的新生就可以使用专业工具来观察配合物的三维空间结构,以及药物与金属离子及蛋白的配合和其他相互作用。

【课堂示例】演示锌作为中心原子,观察其配位数,包括3(图2A)、4(图2B)、5(图2C)和6(图2D)。如需要查询金属锌的配合物,可以在CCDC ConQuest软件界面的“Build Queries”的Draw标签输入“Zn”,单击“Search”按钮,程序就显示在数据库中的搜寻过程,并显示搜寻结果,结果可以在View Results中显示,也可以下载,用于其他应用程序,如UCSF Chimera。如果要缩小查询结果,我们可以建立更加复杂的Queries。

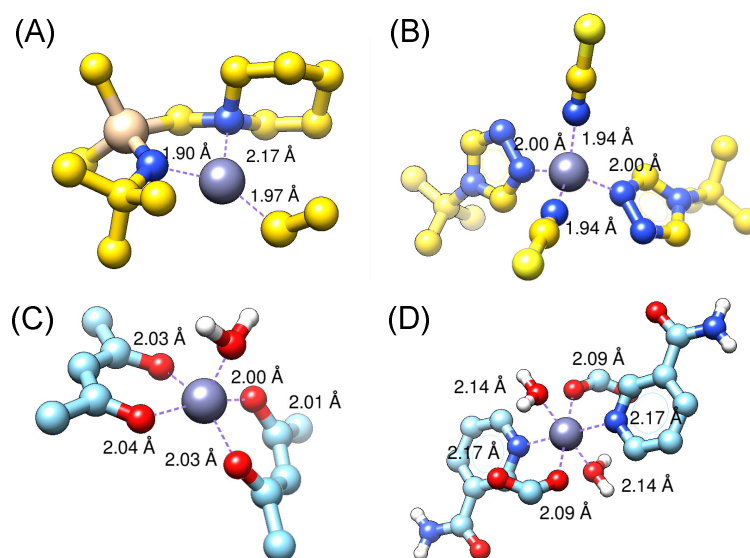


图2 锌的配位数为3 (A, CSD Refcode SAZCON)、4 (B, CSD Refcode BIFZIZ)、5 (C, CSD Refcode ACACZM)和6 (D, CSD Refcode AQNCZN)的晶体结构

2.2 配位化合物与创新药物教学

2.2.1 无机配合物药物

利用金属离子,特别是过渡金属离子形成配合物的能力,可以开发药物,用于疾病的诊断与治疗。多种金属,如铂、金、钛、钆等的配合物表现出显著的抗肿瘤能力^[13]。一些金属的配合物具有治疗风湿性关节炎、胃溃疡、糖尿病的疗效;另外,还可以作为光敏剂、核磁共振造影剂等应用于疾病的诊断^[14]。此外,无机配合物药物还可以用于解毒或微量元素补充。如果金属中毒,可通过服用螯合剂,使其与金属离子生成配合物,便于排出体外。如铅中毒可服用枸橼酸钠,形成可溶的 $[\text{Pb}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)]^-$ 配合物离子通过肾脏排出体外。如果体内缺乏必需的金属元素,可补充配离子,而不是直接补充金属离子,这样能避免金属离子对肠胃的刺激,也有利于吸收。例如缺铁,不是补充硫酸亚铁,而是常补充葡萄糖酸铁,或者血红素铁。

【课堂示例】以顺铂和卡铂(图3A)为代表的铂类抗癌药物在临床上使用十分广泛,它们的三维结构可以在CCDC中搜索到,并用UCSF Chimera演示,如图3B所示。顺铂通过一定方式进入细胞后水解,生成水合物,进攻DNA链上的鸟嘌呤或者腺嘌呤的7位氮原子,形成新的配合物(交联产物,图3C),改变了DNA的结构,成功地阻断DNA的复制和转录。

顺铂与DNA共晶结构已存储在PDB数据库中。搜索下载方法:在PDB数据库官网界面的搜索框

输入铂缩写Pt, 在出现的结果中的左边栏的Scientific Name of Source Organism选择Homo sapiens, Polymer Entity Type选择DNA, 再在结果中选择下载代码为6U2O的共晶结构, 下载后用UCSF Chimera打开演示。

通过金属铂中心原子的配体改造, 可以改变铂配合物与DNA的结合方式, 并有可能克服目前临床上应用的铂类抗癌药物的耐药性。因此, 寻找低毒、可口服的、无耐药性的铂类抗癌药物仍然是新药研发的重点之一, 而这种寻找的过程则需要对配合物知识的深刻理解。

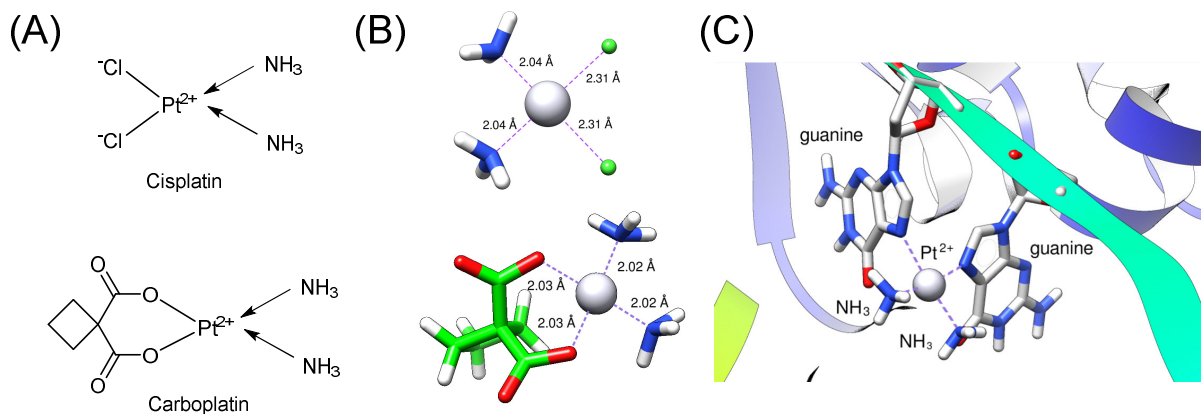


图3 (A) 顺铂和卡铂的结构式; (B) 在CCDC搜索到的顺铂和卡铂的晶体结构;
(C) 顺铂在体内与DNA的鸟嘌呤形成了新的配合物(PDB ID: 6U2O)

2.2.2 生物体中的配合物与创新药物

人体生命活动的正常运转需要各种金属离子的参与, 有趣的是, 它们往往以配合物的形式存在。生物体中的配合物主要由金属离子和生物配体构成, 生物配体可以是蛋白质、肽、核酸和糖等。一些维生素和激素的小分子也属生物配体。例如, 血红蛋白、叶绿素和维生素B₁₂都是配合物, 它们在生物体中发挥重要的生理作用。如果体内金属离子的平衡被打破, 就可能导致各种疾病。

金属蛋白是一类需要一种或几种金属离子参与才能完成其在生物体内功能的蛋白质。金属酶是金属蛋白家族中重要的一部分, 大约三分之一的酶是金属酶, 它们具有重要的生理功能^[15]。在这些蛋白质中, 金属离子通常为活性中心, 它们与活性中心氨基酸残基中的氧、氮、硫原子螯合。金属酶种类繁多, 常见的是含锌、铁、铜的金属酶。

以金属蛋白为靶标开发药物已取得重要的成果。一批抗癌药物、抗病毒感染药物、抗高血压药物的靶标都是金属蛋白^[16]。由于金属蛋白中金属离子处在活性位点且对蛋白质空间构象有重要影响, 故很多药物是与金属离子形成配位键, 增强药物亲和力, 从而达到抑制或调控蛋白活性的作用。在课堂中我们结合代表性药物来介绍金属中心原子的配位情况。

【课堂示例】乙酰唑胺(Acetazolamide)为碳酸酐酶(CA, 锌酶)抑制剂, 主要用作利尿药^[17]。在PDB网页界面的搜索框输入PDB代号4G0C, 在得到的结果页中下载PDB文件4G0C.pdb, 用UCSF Chimera打开观察, 可发现CA中的锌离子与三个组氨酸残基和乙酰唑胺的磺酰胺基共四个氮原子形成配位数为4、空间结构为四面体的配合物(图4A)。

【课堂示例】比克替拉韦(Bictegravir)为HIV-1整合酶(HIV-1 integrase, 镁酶)抑制剂, 用于艾滋病的治疗^[18]。在PDB网页界面的搜索框输入PDB代号6PUW, 在得到的结果页中下载PDB文件6PUW.pdb, 用UCSF Chimera打开观察, 可发现催化位点中的2个镁离子分别与比克替拉韦中的3个氧原子, 残基Asp64、Asp116及Glu152中的5个氧原子, 3个水分子中的3个氧原子形成2个配合物, 配位数均为6, 配合物的空间结构均为八面体(图4B)。

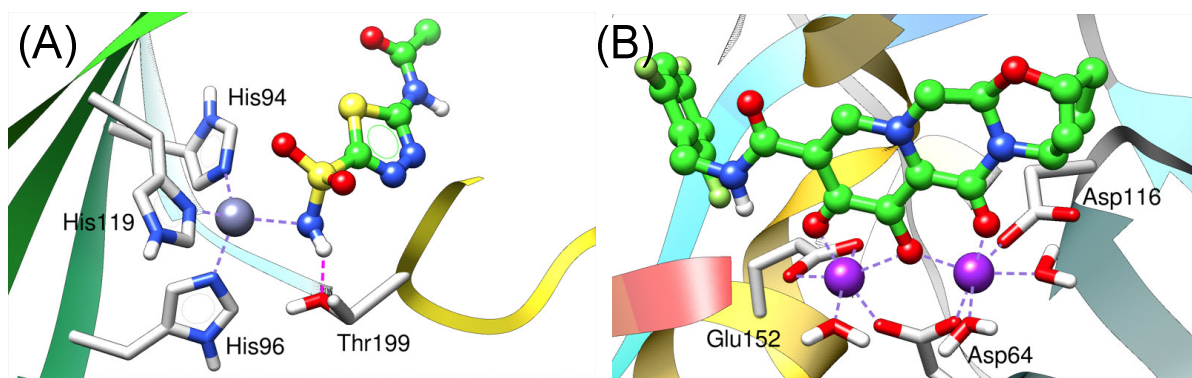


图4 (A) 乙酰唑胺在CA中与锌离子的配位; (B) 比克替拉韦在HIV-1 integrase中与2个镁离子的配位

2.2.3 生物体中的配合物与中国创新药物

近年来, 中国的新药研发实力提升迅速, 在金属酶领域也取得了一定的突破。例如, 氢溴酸氘瑞米德韦片(VV116)是2023年在国内获批的抗新冠药物, 其靶点RNA依赖性的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA Polymerase)的活性位点就有两个镁离子。针对金属蛋白靶点, 还有其他一些本土创新药物案例, 我们选择由深圳微芯研发的西达本胺进行介绍。

【课堂示例】西达本胺(Chidamide, 图5A)^[19]是深圳微芯生物科技有限公司独家发现且具有全球专利保护的国家I类原创化学新药, 也是全球首个亚型选择性组蛋白去乙酰化酶(HDAC)口服抑制剂, 属于机制新颖的表观遗传调控剂类药物。2014年12月, 西达本胺获原国家食品药品监督管理总局批准用于外周T细胞淋巴瘤治疗, 填补了我国该治疗领域的空白。2019年11月, 西达本胺获国家药品监督管理局批准, 用于乳腺癌的治疗, 成为全球首个以实体肿瘤为适应症获批的表观遗传调控剂类药物。同时, 西达本胺单药及联合其他抗肿瘤药物针对血液肿瘤、实体瘤及HIV的临床研究正在美国、日本、中国等地同步开展。在PDB数据库中可找到西达本胺类似物与HDAC2的共晶结构(5IWG), 下载后用UCSF Chimera打开观察, 可发现催化位点中的1个锌离子分别与化合物中的1个氧原子和1个氮原子, 残基Asp269、Asp181中的2个氧原子, His183中的1个氮原子形成1个配合物, 配位数为5, 配合物的空间结构为三角双锥(图5B)。

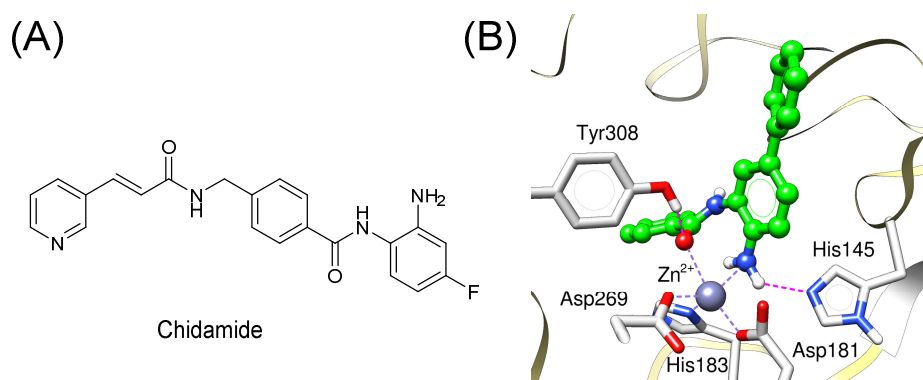


图5 (A) 西达本胺的结构式; (B) 西达本胺类似物与HDAC2的结合模式及与锌离子的整合模式(PDB ID: 5IWG)

3 结语

本文以无机化学课程中的配合物教学为例, 巧妙融入三维结构可视化和创新药物案例两个新的教学范式, 充分体现大学基础化学课程和药物研发的密切联系及其对药学研发知识体系的支撑, 提供了一种科教融合教学新模式。这种教学模式可以让学生在本科学习的早期阶段开始逐步构建创新

药物研发知识体系,达到学科领域启蒙的目的。这种教学方式对药学专业本科生尤其重要,可以尽早地让学生树立专业自信,触及药物研发魅力,提升学生学习的兴趣和动力。我们的教学思路是在配合物的定义、概念和结构教学环节加入三维结构可视化数据库和软件工具的介绍,并通过演示加深学生对配合物的空间特征理解。另外,通过相关数据库和软件工具的介绍,可以拓展教学维度,让学生课后能进一步熟悉各类化学物质的空间结构,甚至能在后续的有机化学、药物化学等课程的学习中运用。在配合物的应用教学环节,我们加入创新药物研发案例,辅以三维可视化工具,可以清晰地观察药物与作用靶点之间的配位键形成状态,揭示无机配合物药物和作用于生物体中配合物药物的背后机理。另外,我们还重视中国当代新药创新研制案例的导入,激发学生的民族自信和科研自信,达到课程思政教育的目的。除了配合物章节,无机化学中的酸碱平衡、化学键等章节也可以很好地与结构可视化和创新药物进行融合教学。

尽管这种新模块的融合教学整体是有益的,但在实际教学过程中仍然有诸多细节需要进一步完善。比如,在规定的课时中,如何合理地分配教学时间,保证新增融合内容的教学质量?如何调动学生的课后时间并有效考查学生对新增融合内容的掌握情况?由于创新药物研发知识的复杂性,如何让大一本科生在毫无专业知识储备的情况下做到深入浅出的理解?这些都需要我们在教学实践中不断改进,最终获得最优的教学效果。

参 考 文 献

- [1] 任家成. 高中化学教材与大学无机化学教材的衔接性研究[硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古师范大学, 2018.
- [2] 翟全国, 李淑妮, 魏灵灵, 蒋育澄, 高玲香, 胡满成, 高胜利. 大学化学, **2022**, 37 (11), 2207014.
- [3] 郭世祺, 马荔. 大学化学, **2020**, 35 (1), 40.
- [4] 刘君, 张爱平. 无机化学. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2021.
- [5] 郑文杰, 黄宁兴. 暨南大学学报(自然科学版), **1993**, 14 (3), 68.
- [6] Hou, R.; He, Y.; Yan, G.; Hou, S.; Xie, Z.; Liao, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 226, 113877.
- [7] Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). [2023-09-06]. <https://www.ccdc.cam.ac.uk>
- [8] RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB). [2023-09-06]. <https://www.rcsb.org>
- [9] UCSF Chimera. [2023-09-06]. <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera>
- [10] Sykes, R. A.; McCabe, P.; Allen, F. H.; Battle, G. M.; Bruno, I. J.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2011**, 44 (Pt4), 882.
- [11] Burley, S. K.; Berman, H. M.; Kleywegt, G. J.; Markley, J. L.; Nakamura, H.; Velankar, S. *Methods Mol. Biol.* **2017**, 1607, 627.
- [12] Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. *J. Comput. Chem.* **2004**, 25 (13), 1605.
- [13] Thota, S. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2016**, 16 (10), 771.
- [14] 毛宗万, 谭彩萍, 巢晖, 计亮年. 生物无机化学导论. 第4版. 北京: 科学出版社, 2021.
- [15] Zhang, X. X.; Liao, C. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16 (5), 467.
- [16] Yang, Y.; Hu, X. Q.; Li, Q. S.; Zhang, X. X.; Ruan, B. F.; Xu, J.; Liao, C. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16 (4), 384.
- [17] Kassamali, R.; Sica, D. A. *Cardiol. Rev.* **2011**, 19 (6), 276.
- [18] Markham, A. *Drugs* **2018**, 78 (5), 601.
- [19] Jiang, Z.; Li, W.; Hu, X.; Zhang, Q.; Sun, T.; Cui, S.; Wang, S.; Ouyang, Q.; Yin, Y.; Geng, C.; *et al. Lancet Oncol.* **2019**, 20 (6), 806.