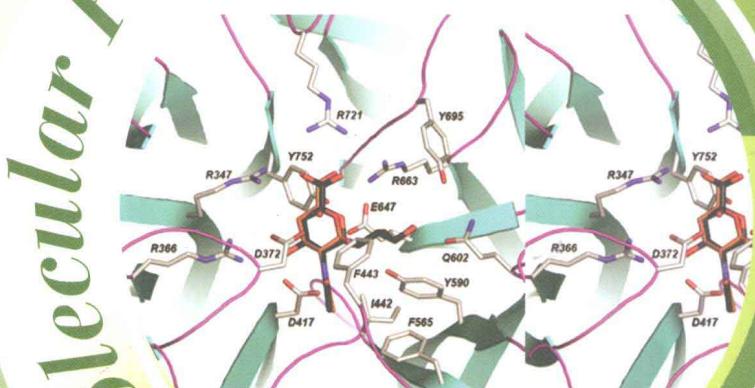


# 分子药理学

主编 王学林 吴秀萍  
王 珂 魏征人



•反映药理学最新研究动态  
洞察药理学未来发展方向•

中国医药科技出版社

# 分子生物学

· 基因表达



· 蛋白质合成与翻译后修饰

# 分子药理学

主 编 王学林 吴秀萍 王 珂 魏征人

副主编 赵丽晶 刘文森 苟静萍 刘明远

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书根据近几年来国内外最新药理学动态和研究方向,在分子水平上对最新的应用药物和治疗方法进行诠释。内容涵盖了受体的最新研究成果和抗病毒药物、心血管药物、抗肿瘤药物的最前沿药物及其作用机制。在抗病毒药物分子药理中,对SARS疫苗研究进展状况进行了详细阐述,对抗HIV、HBV等药物也提出了最新的药物和疗法。在心血管药物分子药理中不仅介绍了多种最新上市药物的药效评估和分子作用机制,而且对抗心血管疾病的药物作用靶点的介绍完全能体现后基因组时代的特点。在抗肿瘤药物的分子药理学中介绍了最新上市的疫苗以及基因治疗的可能性等。

本书可供临床医学、药学及相关专业硕士、博士研究生使用,也可作为医药研究人员、临床医师、药师的参考用书。

### 图书在版编目(CIP)数据

分子药理学/王学林等主编. —北京:中国医药科技出版社,2011. 6

ISBN 978 - 7 - 5067 - 4396 - 9

I . ①分… II . ①王… III . ①分子 - 药理学 - 研究 IV . ①R966

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 052676 号

**美术编辑** 陈君杞

**版式设计** 郭小平

**出版** 中国医药科技出版社

**地址** 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

**邮编** 100082

**电话** 发行:010 - 62227427 邮购:010 - 62236938

**网址** www. cmstp. com

**规格** 787 × 1092mm<sup>1/16</sup>

**印张** 31<sup>1/2</sup>

**字数** 651 千字

**版次** 2011 年 6 月第 1 版

**印次** 2011 年 6 月第 1 次印刷

**印刷** 三河市腾飞印务有限公司

**经销** 全国各地新华书店

**书号** ISBN 978 - 7 - 5067 - 4396 - 9

**定价** 78.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

## 编写人员

- 主 编** 王学林 (吉林大学人兽共患病研究所)  
吴秀萍 (吉林大学人兽共患病研究所)  
王 珂 (吉林大学第二医院)  
魏征人 (吉林大学白求恩医学院)
- 副主编** 赵丽晶 (吉林大学白求恩医学院)  
刘文森 (军事医学科学院军事兽医研究所)  
苟静萍 (吉林大学农学部)  
刘明远 (吉林大学人兽共患病研究所)
- 编 者** 张 捷 (吉林大学第二医院)  
王艳春 (北华大学医学院)  
翟凤国 (牡丹江医学院)  
孙红霞 (北华大学医学院)  
李 娜 (长春中医药大学研发中心)  
李 扬 (吉林大学人兽共患病研究所)  
孙树民 (内蒙古民族大学)  
郭 恒 (吉林大学人兽共患病研究所)  
崔国祯 (澳门大学)  
李然伟 (吉林大学第二医院)  
褚丽新 (吉林大学人兽共患病研究所)  
许 多 (吉林大学白求恩医学院)  
杨艺敏 (吉林大学第二医院)  
刘 娟 (吉林大学人兽共患病研究所)  
杜 靖 (吉林大学人兽共患病研究所)  
李慧萍 (吉林大学人兽共患病研究所)  
叶俊青 (北京大学生命科学院)  
刘 学 (吉林大学人兽共患病研究所)  
张凌怡 (吉林大学第二医院)

# 前　　言

分子药理学是在经典药理学基础之上发展起来的,旨在从分子水平上研究药物与机体(包括各种生命体)相互作用及作用规律的一门新兴学科。是以基础医学中的生理学、生物化学、分子病理学、病理生理学、微生物学、分子免疫学、分子生物学等为基础,为防治疾病、合理用药提供现代药理理论的最前沿学科知识和科学的思维方法,不仅为基础研究人员提供理论和方法学的指导,也为临床医生提供临床药物应用的指南。

分子药理学的学科任务主要有:

(1)分子药理学是医学院校研究生必修的一门课。这是时代的要求,它为我们用学科交叉的观点研究药理学,在分子水平上用量化观点考虑问题具有很大的帮助,而这些都是我们临床用药时需要很好了解的。所以药理学研究的第一个重要任务就是指导临床更合理地用药。

(2)是制造新药的必然要求。随着人们生活质量的提高,需要不断研制出疗效更好、毒副作用更低的新药,这个过程需要分子药理学。分子药理学就是在分子水平上评价这些药物有无效果、效果的好坏、是否优于目前已知药物以及在经济方面和其他方面的差异,并在药物对机体的分子作用机制以及药物在机体的影响下发生的变化及其变化规律方面,进行深入的诠释。

(3)分子药理学是生命科学的重要组成部分。分子药理学的发展要以其他生命科学学科知识为基础,分子药理学研究越来越依赖于基础学科的前沿知识,如基因工程、生物信息学、结构生物学、组合化学知识等;也越来越依赖于各种先进的技术和手段,诸如:质谱技术、激光共聚焦技术、流式细胞技术、分子克隆技术等。分子药理学实验方法已与行为学实验方法、形态学实验方法、生物化学和分子生物学方法、分子免疫学方法及化学分析等方法密不可分。同时,分子药理学的发展势必对其他学科的发展有极大的推动作用,为其他生命科学的研究探索提供重要的科学依据和研究方法。为适应21世纪生命科学和生物技术的发展,我们一定要抓住这个契机,推动这门热点学科的快速发展,为我国的医药事业贡献力量。

本书是根据近几年来国内外最新药理学动态和研究方向,在分子水平上对最新的应用药物和治疗方法进行诠释,由长期从事分子药理学研究的人员编写。本书内容涵盖了受体的最新研究成果,心血管药物、抗病毒药物、抗肿瘤药物的最前沿药物及其机制与应用。采用了许多最新的文献,以便使读者能洞察到世界药理学最新发展趋向及知识。本书有如下特点:  
①内容新颖,具有强烈的时代性。尤其是抗病毒药物的分子药理、心血管药物的分子药理、抗肿瘤药物的分子药理,引用的文献96%是2000年以后的,源于影响因

子超过 15 的权威期刊文献,如 Cell, Nature, Science 等。②实用性。很多内容和目前的流行病、日益严重的高发病、严重影响人民生活水平的严重疾病息息相关,如:SARS、肝炎、艾滋病、心血管病、恶性肿瘤等,本书介绍了许多最新临床应用药物,包括这些药物的分子作用机制、不良反应、应用前景等,同时还涵盖了最新的技术及应用方法。章节划分较细,对于基础研究以及临床应用具有较强的指导作用。

随着科技的进步,现代技术在药理学中的应用以及分子生物学等手段的渗入,药理学的发展相当迅速,如基因工程药物以及基因治疗等。本书在药物的作用机制方面,增加了一些新理论和新进展,同时对近年问世的药物做了说明。必要的图示使本书更加通俗易懂。

在本书出版之际,回首一年的编写工作,深感学术水平有限及时间紧迫,尽管我们已尽心尽力,但不尽人意或疏漏之处在所难免,敬请药理学的前辈、专家及广大的医学生和医务工作者不吝赐教和指正,使本书发挥它应有的作用。

王学林

2011 年 4 月

# 目 录

## 第一篇 分子药理学基础

<b>第一章 药物作用的基础</b> .....	3
第一节 受体与药物分子的相互识别 .....	3
第二节 定量构效关系的研究 .....	16
<b>第二章 药物代谢的分子生物学基础</b> .....	25
第一节 药物对细胞周期的调控 .....	25
第二节 基因表达与调控 .....	29
<b>第三章 基因表达数据库建立的意义</b> .....	34
第一节 药物基因组学 .....	34
第二节 疾病与基因 .....	35
<b>第四章 药物分子的立体构型</b> .....	37
第一节 化学分子的对称性质 .....	37
第二节 立体异构 .....	40
第三节 药物立体构型对药理效应的影响 .....	42
第四节 药物分子构象 .....	43
第五节 药物分子立体图像的描述技术 .....	53
第六节 定量构效关系概述 .....	55
<b>第五章 受体理论在医药科学中的应用</b> .....	57
第一节 疾病时受体的变化 .....	57
第二节 受体理论在临床医学中的应用 .....	59
第三节 以受体理论为指导开展新药研究 .....	69

## 目 录

<b>第六章 离子通道类受体总论</b> .....	72
第一节 配基调控的离子通道与递质调控的通道 .....	72
第二节 递质调控的离子通道的分类 .....	72
第三节 G 蛋白对离子通道的调控作用 .....	75
<b>第七章 调控细胞凋亡的主要基因与因子</b> .....	79
第一节 <i>ced</i> 基因家族 .....	79
第二节 <i>bcl - 2</i> 基因家族 .....	81
第三节 其他参与凋亡的物质 .....	88
第四节 P53 .....	89
第五节 Fas 和 FasL .....	95
<b>第八章 模式生物</b> .....	99
第一节 酵母双杂交系统 .....	99
第二节 用果蝇检测人类基因功能 .....	103
第三节 ES 细胞击“靶基因”技术 .....	105
<b>第九章 基因突变研究</b> .....	111
第一节 基因突变概述 .....	111
第二节 基因突变研究策略 .....	112
第三节 基因突变检测现状和前景 .....	119
<b>第十章 基因组与环境以及与药物开发的联系</b> .....	121
第一节 人类基因组多样性计划 .....	121
第二节 环境基因组计划 .....	126
第三节 药物遗传学 .....	128
第四节 药物基因组学 .....	129
<b>第十一章 基因的修饰与疾病的关系</b> .....	132
第一节 DNA 甲基化的建立、保留及去甲基化 .....	132
第二节 DNA 甲基化调节基因的转录活性 .....	135
第三节 DNA 甲基化与肿瘤的关系 .....	138
<b>第二篇 心血管药物分子药理</b>	
<b>第十二章 心血管功能的神经体液调节</b> .....	147
第一节 概述 .....	147
第二节 心血管功能的神经调节 .....	147

## 目 录

第三节	心血管功能的体液调节.....	149
第四节	心血管受体.....	152
<b>第十三章</b>	<b>心血管的信号转导系统.....</b>	<b>159</b>
第一节	细胞膜受体的分类.....	159
第二节	G 蛋白 - 效应蛋白的信号转导.....	159
第三节	<b>第二信使的转导机制.....</b>	<b>160</b>
第四节	G 蛋白对心血管系统的生理性调节.....	163
第五节	G 蛋白对心血管疾病的影响.....	164
<b>第十四章</b>	<b>心血管系统离子通道.....</b>	<b>165</b>
第一节	细胞电生理及膜离子通道.....	165
第二节	心血管系统离子通道亚型及生理学意义.....	167
第三节	心血管系统常用的离子通道药物及发展趋势.....	170
<b>第十五章</b>	<b>分子水平的心血管病理生理改变.....</b>	<b>182</b>
第一节	心脏肥厚和衰竭.....	182
第二节	老年人心脏和血管.....	193
<b>第十六章</b>	<b>心血管疾病的基因治疗.....</b>	<b>197</b>
第一节	基因转移.....	197
第二节	基因治疗.....	200
第三节	基因药物治疗.....	206
<b>第十七章</b>	<b>血管钙化的分子机制.....</b>	<b>208</b>
<b>第十八章</b>	<b>高血压.....</b>	<b>212</b>
第一节	高血压发病机制.....	212
第二节	抗高血压药物新进展.....	213
第三节	高血压的基因治疗.....	219
<b>第十九章</b>	<b>核因子 - κB .....</b>	<b>221</b>

## 第三篇 抗病毒药物分子药理

<b>第二十章</b>	<b>病毒的进化.....</b>	<b>235</b>
第一节	病毒进化研究概述.....	235
第二节	病毒核酸序列上进化信息的研究方法.....	239

## 目 录

<b>第二十一章 病毒受体</b> .....	241
第一节 病毒受体的基本概念.....	241
第二节 病毒受体的发生与进化.....	243
第三节 病毒受体的结构及其动力学意义.....	246
第四节 病毒与受体间的相互作用.....	249
第五节 病毒受体的研究方法和抗病毒药物的设计.....	253
<b>第二十二章 抗病毒免疫应答</b> .....	257
第一节 天然免疫应答.....	257
第二节 获得性免疫应答.....	260
第三节 获得性免疫应答的主要特点.....	264
第四节 病毒逃避免疫监控的机制.....	266
<b>第二十三章 抗病毒药物</b> .....	269
第一节 主要的抗病毒药物及作用机制.....	269
第二节 新型药物的筛选.....	272
第三节 抗病毒反义寡核苷酸药物.....	273
<b>第二十四章 抗病毒细胞因子</b> .....	276
第一节 干扰素.....	277
第二节 肿瘤坏死因子.....	286
第三节 白介素 - 1 .....	287
第四节 白介素 - 10 .....	288
第五节 白介素 - 12 .....	288
第六节 病毒诱生的其他细胞因子.....	289
<b>第二十五章 抗病毒疫苗</b> .....	291
第一节 病毒疫苗的分类和特点.....	291
第二节 新型病毒疫苗.....	293
第三节 新型病毒疫苗研究的现状.....	297
<b>第二十六章 抗病毒基因工程抗体</b> .....	304
第一节 抗人类免疫缺陷病毒重组抗体.....	304
第二节 抗呼吸道合胞病毒重组抗体.....	305
第三节 抗汉坦病毒重组抗体.....	306
第四节 抗单纯疱疹病毒重组抗体.....	307
第五节 抗乙型肝炎病毒重组抗体.....	308
第六节 抗丙型肝炎病毒重组抗体.....	309

## 目 录

第七节 抗狂犬病毒重组抗体.....	310
<b>第二十七章 抗 HIV 药物研究进展 .....</b>	<b>311</b>
第一节 RIPs 抗 HIV 的研究进展 .....	311
第二节 核苷类似物抗 HIV 的研究进展 .....	313
第三节 细胞内抗体抗 HIV 研究进展 .....	314
第四节 基因治疗 HIV 研究进展 .....	317
第五节 HIV 蛋白酶抑制剂.....	321
<b>第二十八章 抗病毒性肝炎药物研究进展.....</b>	<b>322</b>
第一节 甲型肝炎病毒.....	322
第二节 乙型肝炎病毒.....	328
第三节 抗乙型肝炎病毒药物的研究进展.....	344
第四节 RNA 干扰在乙型病毒性肝炎中的研究进展 .....	348
第五节 丙型肝炎病毒.....	351
第六节 抗丙型肝炎病毒药物的研究进展.....	362
第七节 戊型肝炎病毒.....	369
第八节 核酶抗肝炎病毒研究现状.....	371
<b>第二十九章 抗 SARS 病毒药物研究进展 .....</b>	<b>374</b>
第一节 SARS 病毒的特点 .....	374
第二节 SARS CoV 疫苗研究进展 .....	377
第三节 疫苗研究中存在的问题.....	382

## 第四篇 抗肿瘤药物分子药理

<b>第三十章 癌细胞基因表达的改变.....</b>	<b>391</b>
第一节 癌是基因疾病 .....	391
第二节 癌细胞的分化 .....	392
第三节 癌细胞基因调控异常的分子机制 .....	395
<b>第三十一章 肿瘤的诱导分化和凋亡疗法.....</b>	<b>398</b>
第一节 极性化合物 .....	398
第二节 细胞因子 .....	402
第三节 丁酸类化合物 .....	405
第四节 苯乙酸 .....	407
第五节 环腺苷酸类衍生物 .....	408
第六节 常用诱导分化药物 .....	409

## 目 录

第七节 抗体分子.....	410
<b>第三十二章 细胞凋亡与肿瘤.....</b>	<b>413</b>
第一节 细胞凋亡在肿瘤中的存在形式.....	413
第二节 细胞凋亡与肿瘤的发生.....	413
第三节 细胞凋亡与肿瘤耐药.....	417
第四节 诱导细胞凋亡的肿瘤治疗方法.....	422
<b>第三十三章 血管新生抑制物的抗肿瘤作用.....</b>	<b>439</b>
<b>第五篇 分子药理学研究方法</b>	
<b>第三十四章 蛋白质组学的研究技术.....</b>	<b>449</b>
<b>第三十五章 二维凝胶电泳技术.....</b>	<b>456</b>
<b>第三十六章 基因定位与药物靶点选择技术.....</b>	<b>466</b>
第一节 基因定位.....	466
第二节 药物靶点.....	471
<b>第三十七章 毛细管电泳技术.....</b>	<b>474</b>
第一节 概述.....	474
第二节 毛细管电泳的基本原理.....	474
第三节 毛细管电泳的分离模式.....	476
第四节 毛细管电泳的应用.....	477
<b>第三十八章 生物芯片技术.....</b>	<b>481</b>
第一节 基因芯片和蛋白质芯片.....	481
第二节 生物芯片技术在药物研究中的应用.....	483

## 第一篇

# 分子药理学基础



# 第一章 药物作用的基础

药物的作用机制是研究药物如何与机体细胞结合进而发挥作用。机体的每一个细胞都有其复杂的生命活动过程，大多数药物的作用来自于药物与机体生物大分子之间的相互作用，这种相互作用始于药物作为外源性物质进入机体后，识别相应的受体或作用于特异的靶点，然后启动后续的信号传导过程，影响或干扰与生命代谢活动过程有关的所有环节，包括细胞代谢、增殖、分化、基因的调控、凋亡等，因此药物的作用机制是非常复杂的。已知的机制涉及受体、酶、离子通道、DNA 复制、RNA 转录、胞内信号传导途径、各种凋亡通路和免疫系统调节等。

## 第一节 受体与药物分子的相互识别

### 一、受体概念的提出

受体的概念是 Ehrlich 和 Langley 于 19 世纪末和 20 世纪初在实验室研究的基础上提出的。当时，Ehrlich 发现一系列合成的有机化合物具有抗寄生虫及引起毒性反应的作用，并具有高度的特异性。Langley 根据阿托品和毛果芸香碱对猫唾液分泌具有拮抗作用这一现象，提出在神经末梢或腺细胞中可能存在一种与药物结合的物质，1905 年他在观察烟碱与箭毒对骨骼肌的兴奋和抑制作用时，认为二药是作用于神经与效应器之间的某种物质，并将这种物质称为接受物质（receptor），1913 年 Ehrlich 首先提出受体（receptor）概念，指出药物必须与受体进行作用后方能发挥作用，这种作用类似锁与钥匙的特异性关系。其学说很快引起了学术界的重视，随后，受体占领学说于 1920 年提出，在 1945 年 Sutherland 等人提出了第二信使学说，阐明了神经递质或激素与受体相互作用的信息转导机制，具有里程碑的作用。他认为：神经递质/激素和药物作为第一信使，首先与靶细胞膜上的特异受体结合，形成受体 - 配体复合物，该复合物能改变膜上的偶联因子活性，从而激活与其偶联的腺苷酸环化酶（AC），而后者催化三磷酸腺苷（ATP）生成环磷酸腺苷（cAMP），继而以 cAMP 为第二信使启动后续的级联反应，最终产生相应的生物效应。其间受体负有两项互有联系的重要使命：识别并结合第一信使，并将第一信使所携带的信号通过 AC 系统传给第二信使。深入了解受体是解释药物作用机制的关键所在，也有利于阐明临床各种疾病的机制。

### 二、受体的特性

从现有的研究结果看，受体的基本概念可归纳如下：受体是细胞膜或细胞内的一些能与生物活性物质（如神经递质、激素、药物、毒素等）相互作用的蛋白质，其特点

为：具有特定结构域，能特异地识别和结合那些结构上与自己具有一定互补性的相应活性物质，且其结合能力具有高亲和性，结合后形成的复合物可将生物活性物质携带的信号传递给效应器，进而引起相应的生物效应。若从放射受体分析研究中受体 - 配体结合的角度看，受体应有以下特征。

(1) 立体结构专一性 绝大多数受体是蛋白质，它们与结合部位的氨基酸残基以一定的顺序形成特定的三维结构，因而能选择性地以高亲和力与一种或一类在结构上与其结构契合的物质相结合。这种和受体结构契合并具识别特异的信号物质称为配体，配体除了与受体结合外，本身并无其他功能，它不能参加代谢产生有用产物，也不直接诱导任何细胞活性，更无酶的特点，它惟一的功能就是通知细胞在环境中存在一种特殊信号或刺激因素。配体与受体的结合是一种分子识别过程，靠氢键、离子键与范德华力的作用，随着两种分子空间结构互补程度的增加，相互作用基团之间的距离就会缩短，作用力就会大大增加，因此分子空间结构的互补性是特异结合的主要因素。同一配体可能有两种或两种以上不同受体，例如乙酰胆碱有烟碱型和毒蕈型两种受体，同一配体与不同类型受体结合将会产生不同的细胞反应。如乙酰胆碱可以使骨骼肌兴奋，但对心肌则是抑制的；肾上腺素作用于皮肤黏膜血管上的 $\alpha$ 受体使血管平滑肌收缩，但若作用于支气管平滑肌则具有舒张作用。受体与配体结合的特异性则是受体的最基本特点，因其保证了信号传导的准确性。配体和受体分子空间结构的互补性是特异性结合的主要原因。以吗啡类药物为例，此类药物具备作用于受体所需要的几个基本条件，如药物作用的高效性及严格的结构选择性。吗啡类化合物的结构与生物效应之间的关系很密切，微

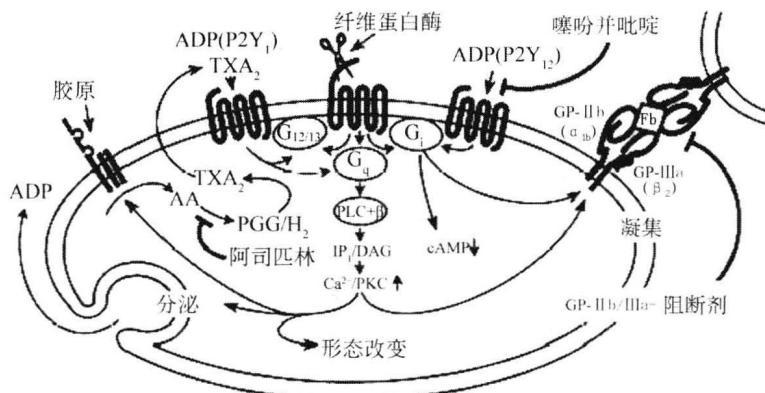


图 1-1 血小板激活的机制以及药物作用的靶点

大多数的血小板激活因子通过 G 蛋白偶联受体直接或间接发挥作用，诱导细胞间的信号传导，最终导致细胞内颗粒中物质的释放、细胞形状的改变以及 GP - IIb/IIIa 的脂膜内侧外翻并被激活。GP - IIb/IIIa 的激活使纤维蛋白原或者 vWF 靠近与横桥附近的血小板。血小板的最主要的激活途径牵涉到 Gq/磷脂酶 C -  $\beta$  (PLC -  $\beta$ ) 介导的肌醇 1, 4, 5 - 三羟甲基氨基甲烷磷酸盐 (IP3) 二酯酰甘油 (DAG) 的形成。这种轮换导致了细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的释放和 PKC 亚型的激活。阿司匹林通过不可逆性的抑制环加氧酶 - 1，阻断了花生四烯酸向前列腺素 G<sub>2</sub> 和 H<sub>2</sub> (PGG/H<sub>2</sub>) 的转变。噻吩并吡啶的活性代谢物阻断了血小板上 ADP (P2Y<sub>12</sub>) - 受体，也阻断了 GP - IIb/IIIa 抑制剂对纤维蛋白原和 vWF 介导的血小板的聚集作用的干预。TXA<sub>2</sub> 代表血栓素 A<sub>2</sub>。