



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校配套教材 • 供药学类专业用

药物设计学

学习指导与习题集

主 编 李绍顺



人民卫生出版社

卫生部“十一五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校配套教材
供药学类专业用

药物设计学 学习指导与习题集

主 编 李绍顺

编 者 (以姓氏笔画为序)

方 浩 (山东大学药学院)

刘宏民 (郑州大学药学院)

李绍顺 (上海交通大学药学院)

杨晓虹 (吉林大学药学院)

张亮仁 (北京大学药学院)

赵临襄 (沈阳药科大学)

胡永洲 (浙江大学药学院)

徐文方 (山东大学药学院)

徐云根 (中国药科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物设计学学习指导与习题集/李绍顺主编. —北京:
人民卫生出版社, 2007. 10

ISBN 978-7-117-09267-8

I. 药… II. 李… III. 药物-设计学-高等学校-教学
参考资料 IV. R914.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 145578 号

药物设计学学习指导与习题集

主 编: 李绍顺

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市燕鑫印刷有限公司 (万通)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 8.25

字 数: 196 千字

版 次: 2007 年 10 月第 1 版 2007 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09267-8/R·9268

定 价: 13.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

“药物设计学”是近年来伴随着新药研发领域的新技术、新方法的快速发展应运而生的一个新的学科门类。2005 年被列入全国医药规划教材系列，2006 年被教育部列为国家“十一五”规划教材。受卫生部教材办公室、全国高等学校药学专业教材第三届评审委员会和人民卫生出版社委托，由徐文方组织编写了《药物设计学》规划教材（以下简称规划教材）。

为配合规划教材的使用，使学生更好地理解和把握学习的基本要求、重点、难点，我们组织编写了《药物设计学学习指导与习题集》（以下简称学习指导），学习指导是规划教材的配套教材。学习指导的章节顺序与规划教材一致。

学习指导每章的内容分成五部分，第一部分为教学大纲要求，分为：掌握内容、熟悉内容、了解内容，目的是使使用本规划教材的教师和学生更好地把握教学要求和教学重点。第二部分为教学内容要点，内容紧扣教学大纲，采用提纲挈领式编写，力求做到简明、扼要，突出基本概念、基本原理和基本方法，条理清晰、便于记忆。第三部分为习题，分为选择题（单选和多选题）、名词解释、填空题和问答题，通过大量反复地练习使学生加深理解规划教材教学大纲的要求。第四部分给出习题答案及要点，供学生练习时参考。

参加学习指导编写的编委会由山东大学药学院徐文方（第一章药物设计的生命科学基础和第十一章新药开发的基本途径与方法），上海交通大学药学院李绍顺（第二章基于细胞间信号转导的药物设计和第三章基于内源性生物活性肽的药物设计），北京大学药学院张亮仁（第四章基于核酸原理的药物设计），沈阳药科大学赵临襄（第五章以酶为靶点的药物设计），浙江大学药学院胡永洲（第六章基于药物代谢原理的药物设计），吉林大学药学院杨晓虹（第七章基于生物电子等排体原理的药物设计），郑州大学药学院刘宏民（第八章基于组合化学库的药物设计），中国药科大学徐云根（第九章基于化学基因组学的药物设计），山东大学药学院方浩（第十章计算机辅助药物设计）。在各位编委的共同努力下，使本书能与《药物设计学》规划教材同时与读者见面，虽然各位编委在编写过程中力求做到精益求精，并融入了他们丰富的教学实践经验，但“药物设计学”是一门新兴学科，教学经验相对不足，加之编写时间较紧及本人水平所限，书中难免有许多不足之处，恳请广大读者批评指正。

编 者

2007 年 8 月

目 录

第一章 药物设计的生命科学基础.....	1
一、教学大纲要求.....	1
二、教学内容要点.....	1
三、习题.....	5
四、习题答案及要点.....	7
第二章 基于细胞间信号转导的药物设计	10
一、教学大纲要求	10
二、教学内容要点	10
三、习题	16
四、习题答案及要点	20
第三章 基于内源性生物活性肽的药物设计	24
一、教学大纲要求	24
二、教学内容要点	24
三、习题	28
四、习题答案及要点	31
第四章 基于核酸原理的药物设计	34
一、教学大纲要求	34
二、教学内容要点	34
三、习题	42
四、习题答案及要点	45
第五章 以酶为靶点的药物设计	48
一、教学大纲要求	48
二、教学内容要点	48
三、习题	53
四、习题答案及要点	58
第六章 基于药物代谢原理的药物设计	63
一、教学大纲要求	63
二、教学内容要点	63

三、习题	70
四、习题答案及要点	75
第七章 基于生物电子等排体原理的药物设计	79
一、教学大纲要求	79
二、教学内容要点	79
三、习题	82
四、习题答案及要点	86
第八章 基于组合化学库的药物设计	89
一、教学大纲要求	89
二、教学内容要点	89
三、习题	92
四、习题答案及要点	95
第九章 基于化学基因组学的药物设计	98
一、教学大纲要求	98
二、教学内容要点	98
三、习题	104
四、习题答案及要点	106
第十章 计算机辅助药物设计	109
一、教学大纲要求	109
二、教学内容要点	109
三、习题	113
四、习题答案及要点	116
第十一章 新药开发的基本途径与方法	119
一、教学大纲要求	119
二、教学内容要点	119
三、习题	122
四、习题答案及要点	124

第一章 药物设计的生命科学基础

一、教学大纲要求

(一) 掌握内容

药物作用生物靶点的分类、结构和功能。

(二) 熟悉内容

药物与生物大分子靶点的相互作用。

(三) 了解内容

生物膜的结构、功能及其分子机制。

二、教学内容要点

(一) 药物作用的生物靶点

1. 以受体为靶点 药物与受体结合才能产生药物效应。理想的药物必须具有高度的选择性和特异性。选择性要求药物对某种病理状态产生稳定的功效,而特异性是指药物对疾病的某一生理、生化过程有特定的作用,此即要求药物仅与疾病治疗相关联的受体或受体亚型相结合。现已问世的几百种作用于受体的新药当中,绝大多数是G蛋白耦联受体(GPCR)的激动剂或拮抗剂。

2. 以酶为靶点 由于酶催化生成或灭活一些生理反应的介质和调控剂,构成了一类重要的药物作用靶点。酶抑制剂通过抑制某些代谢过程,降低酶促反应产物的浓度而发挥其药理作用。理想的酶抑制剂类药物,应该对靶酶有高度亲和力和特异性。如果仅和靶酶反应而不与其他部位作用,则药物剂量可减小,毒性减轻。近年来,合理设计的酶抑制剂发展较快,目前世界上销售量最大的20个药物中有近一半为酶抑制剂。

3. 以离子通道为靶点 带电荷的离子由离子通道出入细胞,不断运动并传输信息,构成了生命过程的重要组成部分。离子通道的阻滞剂和激活剂调节离子进出细胞的量,进而调节相应的生理功能,可用于疾病的治疗。如生物碱藜芦碱I和动物毒素海葵毒素等能引起 Na^+ 通道开启,而结构中具有胍基正离子的河豚毒素则阻断 Na^+ 通道。I类抗心律失常药奎尼丁、利多卡因、美西律、恩卡尼、普罗帕酮等为 Na^+ 通道阻断剂。作用于 Ca^{2+} 通道的药物有1,4-二氢吡啶类、苯烃胺类和硫氮杂草类等。

4. 以核酸为靶点 人们普遍认为肿瘤的癌变是由于基因突变导致基因表达失调和细胞无限增殖所引起。因此,可将癌基因作为药物设计的作用靶点,利用反义技术

(antisense technology)抑制癌细胞增殖。反义技术是指用人工合成的或天然存在的寡核苷酸,以碱基互补方式抑制或封闭靶基因的表达,从而抑制细胞的增殖。但这种反义寡核苷酸的脂溶性较差,不易跨膜转运至细胞内,且易受核酸酶水解,为克服上述缺点,人们致力于它的结构修饰,并已取得了一定进展。

(二) 生物大分子的结构与功能

1. 具有多种单体的共聚物

(1) 蛋白质多肽链的一级结构:蛋白质多肽链的一级结构是指以氨基酸分子为基本单位,通过分子中的羧基和另一分子中的氨基脱水形成酰胺键(肽键)而连接起来的链状高聚物,通常称为多肽。

(2) DNA、RNA 多聚核苷酸链的一级结构:不同的核酸分子是由单核苷酸为基本单位,经一个核苷酸的戊糖与另一个核苷酸的磷酸在聚合酶的作用下,通过 3',5'-磷酸二酯键按照不同的排列顺序聚合串联而成的长链大分子。

(3) 多糖:多糖是由很多单糖的羟基经分子间脱水而形成的长链状结构的糖苷,在生物有机界分布最广,是生物体重要的组成成分和主要的供能物质。

2. 具有多层次结构

(1) 蛋白质的三维空间结构:通过晶体 X-射线衍射法的研究发现,组成蛋白质的多肽链并不是伸直展开的,而是折叠、盘曲成一定的空间构象。

(2) DNA、RNA 的三维空间结构:无论是核糖核酸(RNA),还是脱氧核糖核酸(DNA),都是通过某些化学键(如氢键)在一级结构的基础上使本来长链状的分子盘曲而形成螺旋状的二级空间结构,还能进一步形成环状或麻花状的三级结构。

3. 生物大分子结构的可变性

(1) 一级结构的改变:生物大分子在体内合成后,往往需要经过某些“加工”才能变成具有特定结构和生物功能的分子。最早发现一些蛋白水解酶是以无活性的酶原形式被合成,经切断某些肽键或切去某些肽段而被激活。后来陆续发现不少激素和分泌蛋白都有更大的前体。不仅蛋白质,有些核酸也有大分子前体。这些无活性的前体,在体内经剪裁和重组才能变成有生物活性的分子。

(2) 高级结构的改变:生物大分子的高层次结构是靠分子内非共价键来维系的。这些非共价键使分子中很多基团不能自由转动。另一些(多数在表面上)基团因不参与非共价键的形成,自由度较大,可处于不停的热运动中。有些非共价键可因外来分子或周围环境的影响而改变,从而使生物大分子局部空间构象有所改变。

(3) 结构可变性的幅度:生物大分子结构的可变性是有限度的,超过一定限度就会引起大分子性质的改变(如溶解度降低等)和生物活性的丧失,通常称之为变性。一般说来,变性是有规则的高级结构的破坏。

4. 作用的专一性 生物大分子在机体内行使各种各样的功能,参与了形形色色的反应。它们行使的功能和参与的反应都有高度专一性。这就是药物小分子与受体生物大分子相互作用并产生某专一生物效应的物质基础。生物催化剂——酶的主要特征之一就是其作用的专一性。

5. 作用的配合与协调 生物大分子的变构效应说明生物大分子中各亚基之间或同一分子中几个不同区域之间的相互关系。生物体内的成千上万种生物大分子,更是

相互配合,又彼此协调统一。生物体之所以是活的有生命的机体,全在于这种协调统一。

(三) 药物与生物大分子靶点的相互作用

1. 药物与生物靶点相互作用的化学本质

(1) 共价键结合:共价键的键能很大,是药物和受体间可以产生的最强的结合键,难以形成,但一旦形成也不易断裂,属不可逆性结合。共价键是由有关原子间共享电子而形成,在外部介质中,只有当加热和使用活性较大的化学试剂时大部分共价键才能开裂,然而在体内生物相介质中,多数共价键是在温和的条件下通过酶的催化过程形成和裂解的。某些有机磷杀虫药、胆碱酯酶抑制剂和烷化剂类抗肿瘤药都是通过与其作用的生物受体间形成共价键结合而发挥作用的。

(2) 非共价键的相互作用:非共价键的相互作用包括,①加强的离子键;②离子键;③离子-偶极;④偶极-偶极;⑤氢键;⑥电荷转移;⑦疏水性相互作用;⑧范德华相互作用。

化疗药物和受体之间生成键能较大的不可逆的共价键,对于杀灭病原微生物和肿瘤细胞,往往效果较好。而对于中枢神经系统药物来说,药物和受体间持久作用是非常有害的,人们希望其药理作用只在较短时间内持续。它们和相应受体间的结合通常建立在离子键、氢键或更弱的结合力上,这些作用力对于药物和受体来说已足够牢固和稳定,使其不太易于从作用部位除去。

2. 药物与靶点的互补性 药物作用的受点通常是具有高级三维结构受体生物大分子的一个小的区域,在三维空间上它具有一定的特异性,带有一定的刚性结构。尽管由于与结构特异性药物的结合会引起整个受体大分子构象的改变,生成一种能够发挥生物效应的优势构象,但受点区域本身不会产生大的构象改变。这样才能解释为什么结构特异性药物多数需要具有与假设受体互补的构象。

3. 影响药物与靶点契合的立体化学因素 由于受体和药物都是三维实体,也导致了药物的立体异构,即几何异构和光学异构对药物活性有较大的影响。

4. 药物与靶点相互作用的基本理论

(1) 占领学说(occupation theory):系由 Clark 和 Gaddum 等首先提出,认为药理效应与受体被药物结合的数量成正比,而且这种结合是可逆的,其剂量与效应的关系符合质量作用定律(mass action law)。

(2) 诱导契合学说(induced-fit theory):认为受体也和酶一样,它们作用部位的蛋白质弹性三维实体具有较大的可塑性,当特定的药物与受体接触时,由于分子间的各种键合作用,如离子键、氢键、离子偶极键、疏水键和范德华引力等的相互影响,诱导受体作用部位的构象可逆性改变,因而与药物更相适应地契合,进而使整个受体分子构象呈可逆性改变。

(3) 变构学说(allosteric theory):认为无论有无药物存在,受体本身就有两种构象状态,一种是激活型构象 R,另一种是静息型构象 T,它们和药物的结合部位大体相似,但微观解离常数不一样。

(4) 速率学说(rate theory):系由 Paton 提出,认为药物作用并不取决于被占领受体的数量,而取决于单位时间内药物与受体接触的总次数。并认为一个激动剂与受体结

合后能很快分解,使受体恢复自由,然后又和药物分子形成新的结合,每一次结合就为药理效应构成一个刺激“量子”,因而,药理效应的强弱与形成这种结合物的结合速率及解离速率相关。结合速率及解离速率均快的药物为激动剂,在单位时间内可产生若干脉冲,触发受体发生构象改变。结合速率快而解离速率慢的则为拮抗剂,它们与受体结合较牢固,脱离受体比较困难。

(四) 生物膜的基本结构与功能

1. 生物膜的基本结构 生物膜不仅具有一定的结构排列,而且有非常精细的各种功能布局。它的基本模式目前被广泛承认的是流动镶嵌学说:以液晶态的脂质双层为基质,镶嵌和垫付着可以活动的球状蛋白质团块或微丝、微管等共同组成生物膜。

2. 生物膜的液晶态 由于膜的液晶态基质排列构型改变,导致内嵌蛋白质如离子载体、受体或酶等构型也发生改变,使膜对离子等物质的通透性发生变化,以及膜上某些酶的活性改变,从而产生生命活动中细胞的各种重要功能。因此,生物膜的液晶态是机体对内外环境的一些微小能量信号进行放大、转换和传播等重要生理功能的一种物理性形态。

3. 生物膜的物质转运机制与调节

(1) 被动转运与膜的除极化:被动转运(passive transport)又称下山转运或顺梯度转运,是指药物从膜的高浓度一侧向低浓度一侧的扩散过程,不消耗能量,不需要载体参与,故无饱和与竞争抑制现象,转运速率与膜两侧浓度成正比,浓度差越大,转运越快,当膜两侧药物浓度达平衡时转运停止。转运的程度与药物的理化性质、分子量、脂溶性、极性、解离度等密切相关,非解离型、极性小、脂溶性大的药物易通过生物膜,临床应用的大多数药物以此种方式转运。

(2) 主动转运与膜的复极化:主动转运(active transport)又称上山转运,药物的转运与细胞膜两侧浓度高低无关,需要依靠细胞膜上的特异性载体并消耗能量,药物可从低浓度一侧向高浓度一侧转运。载体对药物有特异的选择性,当载体的结合力达到饱和时,单位时间内的转运达最大速率,因此主动转运有饱和性、选择性和竞争性抑制现象。

4. 膜稳定剂类药物的分子机制

(1) 局部麻醉药如普鲁卡因、利多卡因类,抗心律失常药奎尼丁、维拉帕米等均由于具有亲脂性的烃基或芳环,可嵌入 Na^+ 载体附近类脂质层中,而另一端则具有一个能形成氢键的侧链,并带有一个能质子化成阳离子的氨基,因而在膜外表产生亲水性和排斥 Na^+ 的作用,阻止 Na^+ 的内流,延阻动作电位的0相和4相的去极化和反极化作用,因而阻止细胞的兴奋传导,故卡因类药物在神经纤维局部就导致局麻作用,而吸收后就和奎尼丁等一样选择性地作用于心肌细胞膜,导致心率减慢。

(2) 很多 β -受体阻断剂兼有类似上述抗心律失常和局麻作用,由于都是阻滞生物膜对 Na^+ 的转运,因此统称为膜稳定剂。而病毒、链球菌溶血素、雌激素、组胺、多烯族抗菌药物以及过量维生素A等则因与溶酶体膜上的胆固醇脂蛋白作用,使溶酶体膜通透性增高,以至容易破裂脱颗粒,引起溶酶体内各种分解酶的释放,导致一系列炎症病理变化(如类风湿性关节炎等)或药物毒副反应(如两性霉素B的肾损害等)。而皮质激素、甾体类抗炎药和氯喹等则可稳定溶酶体膜,因而具有对抗上述炎症的作用。

三、习 题

(一) 选择题

1. 单选题

(1) 药物作用的靶点可以是:

- A. 酶、受体、核酸和离子通道
- B. 细胞膜和线粒体
- C. 溶酶体和核酸
- D. 染色体和染色质
- E. 核蛋白体和内织网

(2) 生物大分子的结构特征之一是:

- A. 多种单体的共聚物
- B. 分子间的共价键结合
- C. 分子间的离子键结合
- D. 多种单体的离子键结合
- E. 多种单体的混合物

(3) 药物与受体相互作用的主要化学本质是:

- A. 分子间的共价键结合
- B. 分子间的非共价键结合
- C. 分子间的离子键结合
- D. 分子间的静电引力
- E. 分子间的立体识别

(4) 生物膜的基本结构理论是:

- A. 液晶态的脂质双层
- B. 分子镶嵌学说
- C. 流动镶嵌学说
- D. 微管镶嵌学说
- E. 离子通道学说

2. 多选题

(1) 可以与受体形成氢键的基团有:

- A. 卤素 B. 氨基 C. 硫醚 D. 酰胺 E. 酰基

(2) 影响药物生物活性的立体因素包括:

- A. 立体异构 B. 旋光异构 C. 顺反异构 D. 构象异构 E. 互变异构

(3) 药物与受体结合一般通过哪些作用力?

- A. 氢键 B. 疏水键 C. 共轭作用
- D. 电荷转移复合物 E. 静电引力

(4) 生物高分子在体内合成后,往往需要经过某些“加工”才能变成具有特定结构和生物功能的分子,这些“加工”包括:

- A. 胶原蛋白中赖氨酸和脯氨酸在蛋白合成后被羧化为羟赖氨酸和羟脯氨酸

- B. 氨基酸被甲基化或磷酸化
- C. 在一些蛋白质或多糖的某些单体上接上一些糖链、脂肪酸或肽链
- D. 切断某些肽键或切去某些肽段
- E. 个别单体的化学修饰

(5) 变构调节的特点是:

- A. 变构剂与酶分子上的非催化部位结合
- B. 使酶蛋白构象发生改变,从而改变酶活性
- C. 酶分子多有调节亚基和催化亚基
- D. 变构调节都产生正效应,即加快反应速度
- E. 变构调节都产生负效应,即降低反应速度

(二) 名词解释

1. 生物靶点
2. 反义技术
3. 孤儿受体

(三) 填空题

1. 理想的酶抑制剂类药物,应该对靶酶有_____和_____。如果仅和靶酶反应而不与其他部位作用,则药物的_____,_____。
2. 蛋白质多肽链的一级结构是指以_____为基本单位,通过分子中的_____和另一分子中的_____脱水形成酰胺键(肽键)而连接起来的链状高聚物,通常称为多肽。多肽有三种不同形式:_____,_____和_____。
3. 不同的核酸分子是由_____为基本单位,经一个核苷酸的_____与另一个核苷酸的_____在聚合酶的作用下,通过_____按照不同的排列顺序聚合串联而成的长链大分子。
4. 蛋白质分子中除了具有_____主键外,还有许多其他非共价交链键,如_____,_____,_____和_____等,习惯上被称为副键。
5. 生物大分子结构的可变性是有限度的,超过一定限度就会引起_____ (如溶解度降低等)和_____,通常称之为变性。一般说来,变性是有规则的高级结构的破坏。很多因素可引起生物大分子变性,如_____,_____,_____,_____等破坏氢键的试剂以及_____都可引起生物大分子的变性。
6. 别嘌呤醇治疗痛风症的原理是由于其结构与_____相似,并抑制_____酶的活性。
7. 在结构特异性药物与受体的相互作用中有两点是特别重要的,一是_____,二是_____. 药物与受体的_____越大,则其特异性越高,作用越强。分子中_____,_____引起基团的空间排列或分子内偶极方向的改变,均能强烈地改变_____,进而影响药效的强弱。
8. 酸性非甾类抗炎药的共同结构特征是:① _____; ② _____; ③ _____。
9. 药物中_____反映了药物与受体结合时较高的立体要求。一般认为,这类药物需要通过三点与受体结合, D-(-)肾上腺素通过下列三个基团与受体三点结合:

① _____; ② _____; ③ _____. 而 L-异构体只能有两点结合。

10. 光学异构体药物的两个对映体在活性上的表现可有 _____、_____、_____ 等几种类型, 据认为这与 _____ 有关。如药物的手性中心不在受体结合的部位, 则对映体的作用 _____; 如药物的手性中心在受体的结合部位, 则对映体或者 _____, 或者 _____, 如由抑制剂变成了激动剂。

(四) 问答题

1. 药物作用的生物大分子靶点主要分为哪几种类型?
2. 药物与受体相互作用的化学本质是什么, 有哪些类型?
3. 药物与靶点相互作用的基本理论。

四、习题答案及要点

(一) 选择题

1. 单选题

- (1) A (2) A (3) B (4) C

2. 多选题

- (1) BDE (2) ABCD (3) ABDE (4) ABCDE (5) ABC

(二) 名词解释

1. 与药物特异性结合的生物大分子统称为药物作用的生物靶点。这些靶点的种类主要有受体、酶、离子通道和核酸, 存在于机体靶器官细胞膜上或细胞质内。

2. 反义技术是指用人工合成的或天然存在的寡核苷酸, 以碱基互补方式抑制或封闭靶基因的表达, 从而抑制细胞的增殖。

3. 孤儿受体指其编码基因与某一类受体家族成员的编码有同源性, 但目前在体内还没有发现其相应的配基。

(三) 填空题

1. 高度亲和力 特异性 剂量可减小 毒性减轻
2. 氨基酸分子 羧基 氨基 无分支开链多肽 分支开链多肽 环状多肽
3. 单核苷酸 戊糖 磷酸 3', 5'-磷酸二酯键
4. 肽键 盐键 氢键 二硫键 疏水键
5. 高分子性质的改变 生物活性的丧失 热 极端 pH 高离子强度 脲 各种表面活性物质
6. 次黄嘌呤 黄嘌呤氧化
7. 药物与受体分子中电荷的分布与匹配 药物与受体分子中各基团和原子的空间排列与构象互补 互补性程度 取代基的改变 不对称中心的转换 药物-受体复合物的稳定性
8. 有一个可解离的酸性基团 芳环平面结构 与芳环非共平面的取代基
9. 光学异构体活性的差异 氨基 苯环及其两个酚羟基 侧链上的醇羟基
10. 作用完全相同 作用相同但强度(有无或大小)不同 作用方式不同 药物的手性中心在受体结合中的部位 完全相同 作用强弱不同 作用方式不同

(四) 问答题

1. (1) 以受体为靶点:药物与受体结合才能产生药物效应。理想的药物必须具有高度的选择性和特异性。选择性要求药物对某种病理状态产生稳定的功效,而特异性是指药物对疾病的某一生理、生化过程有特定的作用,此即要求药物仅与疾病治疗相关联的受体或受体亚型相结合。

(2) 以酶为靶点:由于酶催化生成或灭活一些生理反应的介质和调控剂,构成了一类重要的药物作用靶点。酶抑制剂通过抑制某些代谢过程,降低酶促反应产物的浓度而发挥其药理作用。理想的酶抑制剂类药物,应该对靶酶有高度亲和力和特异性。如果仅和靶酶反应而不与其他部位作用,则药物剂量可减小,毒性减轻。

(3) 以离子通道为靶点:带电荷的离子由离子通道出入细胞,不断运动并传输信息,构成了生命过程的重要组成部分。离子通道的阻滞剂和激活剂调节离子进出细胞的量,进而调节相应的生理功能,可用于疾病的治疗。

(4) 以核酸为靶点:人们普遍认为肿瘤的癌变是由于基因突变导致基因表达失调和细胞无限增殖所引起。因此,可将癌基因作为药物设计的作用靶点,利用反义技术(antisense technology)抑制癌细胞增殖。反义技术是指用人工合成的或天然存在的寡核苷酸,以碱基互补方式抑制或封闭靶基因的表达,从而抑制细胞的增殖。但这种反义寡核苷酸的脂溶性较差,不易跨膜转运至细胞内,且易受核酸酶水解,为克服上述缺点,人们致力于它的结构修饰,并已取得了一定进展。

2. 药物分子和受体的结合,除静电相互作用外,主要是通过各种化学键连接,形成药物-受体复合物,药物与受体间键合作用主要有以下几种情况:

(1) 共价键结合:共价键的键能很大,是药物和受体间可以产生的最强的结合键,难以形成,但一旦形成也不易断裂,属不可逆性结合。共价键是由有关原子间共享电子而形成,在外部介质中,只有当加热和使用活性较大的化学试剂时大部分共价键才能开裂,然而在体内生物相介质中,多数共价键是在温和的条件下通过酶的催化过程形成和裂解的。某些有机磷杀虫药、胆碱酯酶抑制剂和烷化剂类抗肿瘤药都是通过与其作用的生物受体间形成共价键结合而发挥作用的。

(2) 非共价键的相互作用包括:①加强的离子键;②离子键;③离子-偶极;④偶极-偶极;⑤氢键;⑥电荷转移;⑦疏水性相互作用;⑧范德华相互作用。化疗药物和受体之间生成键能较大的不可逆的共价键,对于杀灭病原微生物和肿瘤细胞,往往效果较好。而对于中枢神经系统药物来说,药物和受体间持久作用是非常有害的,人们希望其药理作用只在较短时间内持续。它们和相应受体间的结合通常建立在离子键、氢键或更弱的结合力上,这些作用力对于药物和受体来说已足够牢固和稳定,使其不太易于从作用部位除去。

3. (1) 占领学说(occupation theory):系由 Clark 和 Gaddum 等首先提出,认为药理效应与受体被药物结合的数量成正比,而且这种结合是可逆的,其剂量与效应的关系符合质量作用定律(mass action law)。

(2) 诱导契合学说(induced-fit theory):认为受体也和酶一样,它们作用部位的蛋白质弹性三维实体具有较大的可塑性,当特定的药物与受体接触时,由于分子间的各种键合作用,如离子键、氢键、离子偶极键、疏水键和范德华引力等的相互影响,诱导受体

作用部位的构象可逆性改变,因而与药物更相适应地契合,进而使整个受体分子构象呈可逆性改变。

(3) 变构学说(allosteric theory):认为无论有无药物存在,受体本身就有两种构象状态:一种是激活型构象 R,另一种是静息型构象 T,它们和药物的结合部位大体相似,但微观解离常数不一样。

(4) 速率学说(rate theory):系由 Paton 提出,认为药物作用并不取决于被占领受体的数量,而取决于单位时间内药物与受体接触的总次数。并认为一个激动剂与受体结合后能很快分解,使受体恢复自由,然后又和药物分子形成新的结合,每一次结合就为药理效应构成一个刺激“量子”,因而,药理效应的强弱与形成这种结合物的结合速率及解离速率相关。结合速率及解离速率均快的药物为激动剂,在单位时间内可产生若干脉冲,触发受体发生构象改变。结合速率快而解离速率慢的则为拮抗剂,它们与受体结合较牢固,脱离受体比较困难。

(徐文方)

第二章 基于细胞间信号转导的药物设计

一、教学大纲要求

(一) 掌握内容

1. 细胞间信号转导的途径及干扰转导过程与新药设计的关系。
2. 磷酸二酯酶抑制剂的设计与应用。
3. 钙拮抗剂的设计与应用。
4. 常见的细胞核受体的种类及其激动剂、拮抗剂的设计。

(二) 熟悉内容

1. 细胞间信号转导中第二信使 cAMP 和 cGMP 介导的生理功能及相互关系。
2. 第三信使钙离子的作用,钙拮抗剂的设计,二氢吡啶类钙拮抗剂的构效关系。

(三) 了解内容

1. 基因转录抑制与抗肿瘤、抗病毒药物的设计。
2. 新型钙增敏剂的作用特点及进展。

二、教学内容要点

(一) 信号与信号转导的物质基础

1. 信息和信号 信息(information)是指将体内固有的遗传因素和环境变化因素传递到功能调整系统的消息或指令。信号(signal)是指传递信息的载体,有许多小分子和大分子化学物质,也有物理因素(生物电、温度等)。信号转导(signal transduction)是指经过不同的信号分子转换,将信息传递到下游或效应部位。

2. 生物信息的特征

- (1) 级联反应(cascade)。
- (2) 网络结构(network)。
- (3) 多样性(diversity)。
- (4) 可逆性(reversibility)。

3. 基因与信息 基因指 DNA 分子中能编码的一条多核苷酸链,具有一定长度的片段。基因对生物信息有两方面的意义:一方面,基因是贮存遗传信息的载体,是决定物种和个体差异的物质基础,在个体的发生、发育过程中指导机体各种组成成分的生物合成;另一方面,在环境信号的刺激下促进或抑制基因的表达,对信号分子、信号接受系

统、信号转导系统的组成成分进行调控,保证生物信息的正常运行。因此,基因既是信息的来源,又是信息传递过程中的一个环节。

4. 蛋白质与信息 蛋白质分子大而复杂,功能多变而完善,在信号转导过程中都起着极为重要的关键作用。蛋白质分子既可作为信号分子,如细胞因子、生长因子、某些激素等。蛋白质也是信号接受系统的主要成分,如各种受体、离子通道等。蛋白质还是细胞内信号转导系统的主要成分,如G蛋白、蛋白激酶、转录调节因子等。细胞效应的发挥,也是由以蛋白质为主体的机构来执行。信息传递过程中的小分子物质的活性也依赖于蛋白质,如小分子物质(神经递质、炎症介质、第二信使等物质)的合成酶是蛋白质,其信号由作为受体或离子通道等的蛋白质接受。因此,可以认为体内信号转导的主体是蛋白质,小分子物质只起中介和辅助作用,使蛋白质的功能更快捷更灵敏。

(二) 化学信号分子(第一信使)

1. 信号分子的种类 生物体内信号分为物理信号如生物电(神经冲动、心肌动作电位)、机械力(肌肉收缩等)、渗透压、酸碱度等和化学信号。细胞分泌化学信号是细胞间通讯的最主要途径。化学信号可分为内分泌激素(如皮质激素、性激素、生长激素等)、神经递质(如去甲肾上腺素、乙酰胆碱等)、局部化学介导因子(如组胺、前列腺素等)以及最近发现的气体信号分子NO等四类。

2. 信号分子的产生与释放

(1) 神经系统:主要以突触传递方式进行,在接受刺激后神经末梢突触囊泡中的神经递质释放到突触间隙,分别作用于突触后膜的效应器,或反馈性作用于突触前膜。

(2) 内分泌系统:将激素释放到血液,经循环作用到远隔的部位。

(3) 免疫系统:以自分泌(autoocrine)方式作用于分泌细胞本身或临近同种细胞;以旁分泌(paracrine)方式作用于临近异种细胞;以接触分泌(juxtacrine)方式将分泌物质结合在细胞表面,作用于与其接触的有关细胞,如细胞粘附分子。

3. 信号分子的灭活与消除

(1) 酶分解和代谢:神经递质可由代谢酶分解或生物转化,如去甲肾上腺素可被单胺氧化酶和儿茶酚氧位甲基转移酶代谢,乙酰胆碱可被胆碱酯酶水解,多肽和蛋白质可被肽酶和蛋白酶分解等。

(2) 神经递质转运体:神经递质的另一种灭活方式是经突触前膜、突触后膜、突触囊泡或神经胶质细胞上神经递质转运体转运至细胞内或囊泡内。这类转运体是有12次跨膜的大分子家族,有转运不同神经递质的亚型。

(3) 离子转运体:在离子跨膜转运后,需要恢复到静息水平,这一过程依赖于细胞膜或细胞器膜的离子转运体系,这种体系有被动的也有需要消耗ATP的主动过程,如Na-K-ATP酶转运系统等。

(三) 细胞的信号接受系统

细胞外的信号分子必须与细胞膜受体结合,通过细胞膜受体的跨膜转导,将胞外信号转导到细胞内,参与跨膜转导的膜受体主要有:

1. 细胞膜离子通道受体 其分子结构庞大而复杂,由多个亚单位组成离子通道复合体,每个亚单位一般为4~5次跨膜结构。其配体主要有乙酰胆碱、甘氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)等。