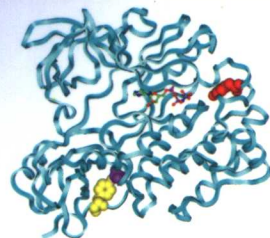


研究生教学用书

Molecular Pharmacology

分子药理学

● 主编 张庆柱



高等教育出版社
Higher Education Press

分子药理学

Molecular Pharmacology

主 编 张庆柱

副主编 张岫美 李元建

编写人员(按编写章节顺序排列)

- | | |
|---------------|-------------|
| 张庆柱(山东大学) | 刘培庆(中山大学) |
| 董德利(哈尔滨医科大学) | 张海港(第三军医大学) |
| 李晓辉(第三军医大学) | 徐文方(山东大学) |
| 郭秀丽(山东大学) | 张蕊(山东大学) |
| 郭瑞臣(山东大学) | 陈琳(山东大学) |
| 张岫美(山东大学) | 姜德建(中南大学) |
| 李元建(中南大学) | 于天贵(山东大学) |
| 王韦玮(山东大学) | 任雷鸣(河北医科大学) |
| 韩秀珍(山东大学) | 吕军(西安交通大学) |
| 臧伟进(西安交通大学) | 窦建卫(西安交通大学) |
| 吴英良(沈阳药科大学) | 左代英(沈阳药科大学) |
| 杜冠华(中国协和医科大学) | 姜晶晶(山东大学) |
| 孙玉(山东大学) | 焦波(山东大学) |
| 邹莉波(沈阳药科大学) | 刘先国(中山大学) |
| 傅风华(烟台大学) | 彭维杰(南昌大学) |
| 睢大员(吉林大学) | 何小溪(吉林大学) |
| 罗丹(中南大学) | 陈建国(华中科技大学) |
| 李淑慧(第三军医大学) | 魏伟(安徽医科大学) |
| 唐丽琴(安徽医科大学) | 吴虹(安徽医科大学) |
| 陈立(吉林大学) | 曲显俊(山东大学) |
| 何俏军(浙江大学) | 杨波(浙江大学) |
| 周黎明(四川大学) | 管晓琳(四川大学) |



高等教育出版社

内容简介

分子药理学属于一门新兴学科,其与传统药理学的最大区别就在于,它是从分子水平和基因表达的角度去阐释药物作用及其机制。生命科学的发展由宏观到微观,药理学的发展也由整体水平、器官水平、组织水平深入到细胞水平和分子水平。近代药理学的进展,主要表现在受体理论、离子通道、自体活性物质、信息传递、细胞因子等分子水平上的研究突破。本书名为《分子药理学》,是指其学科层次、水平上的科学性和先进性达到“分子水平”,且又属于“药理学”范畴,分子生物学等相关学科的基础知识贯穿其中;同时还适合于作为“教程”,即概念清楚,条理清晰,层次分明,具有教学的实用性。全书共35章,有插图100余幅。编排上既相互联系,又独立成章,内容覆盖药理学的各主要分支。各章作者均结合自己的研究方向,选择自己最熟悉的内容撰写,保证了本书的权威性和前沿性。

本书主要供临床医学、药学及相关专业硕士、博士研究生及长年制临床医学和药学专业本科生(本-硕或本-博连读)使用,也可作为医药学研究人员、临床医师或药师的学习参考书。

图书在版编目(CIP)数据

分子药理学/张庆柱主编. —北京:高等教育出版社,
2007.5

ISBN 978-7-04-020884-9

I. 分… II. 张… III. 分子-药理学 IV. R966

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第036382号

策划编辑 安琪 责任编辑 丁燕娣 封面设计 张楠 责任绘图 朱静 版式设计 史新薇
责任校对 刘莉 责任印制 尤静

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100011
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 北京铭成印刷有限公司

开 本 889×1194 1/16
印 张 40.75
字 数 1 200 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2007年5月第1版
印 次 2007年5月第1次印刷
定 价 78.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 20884-00

前言

随着当代科学技术的飞速发展,自然科学各学科也在不断地进行调整和重新组合,一些边缘学科和交叉学科应运而生。生命科学的发展由宏观到微观,药理学的发展也由整体水平、器官水平、组织水平深入到细胞水平和分子水平。近代药理学的进展,主要表现在受体理论、离子通道、自体活性物质、信息传递、细胞因子等分子水平上的研究突破。和分子生物学一样,分子药理学就属于这样一个新兴学科,其与普通药理学的最大区别就在于,它是从分子水平和基因表达的角度去阐释药物作用及其机制。分子药理学的兴起,是当今生命科学发展的必然趋势,是药理学研究的方向和前途所在。我国研究生招生数量逐年扩大,培养目标应为具有本领域坚实而宽广的基础理论和系统、深入的专业知识。分子药理学重点研究的是药物小分子与机体生物大分子靶点之间的相互作用规律。因此,对于药理学及相关学科研究生开设分子药理学课程已是势在必行,本书作为研究生教材的意义和价值就在于此。

本书之所以称为“分子药理学”,是因其内容达到“分子水平”,即学科层次、水平上的科学性和先进性;且又属于“药理学”范畴,相关学科(如分子生物学、生物化学、生理学、病理生理学、免疫学等)作为铺垫和引子,与药理学融会贯通;同时还适合于作为“教程”,尽量做到概念清楚,层次分明,具有教学的实用性,便于老师“教”和学生“学”。其与传统《药理学》教科书编排格式和撰写内容不同,比如具体的药物,不是按照药动学、药理作用、临床应用、不良反应与注意事项的套路作详细叙述,临床方面的内容也涉及不多,因为研究生在本科阶段都已系统地学习过药理学和相关知识,而是站在基因分子生物学的角度,侧重于基础理论,重点放在药物作用的机制和重要进展,体现“分子水平”药理学的特色。本书编委会成员均为药理学、生理学或药物化学的博士生导师,参加编写人员大多为部属重点大学的教授或副教授,具有博士学位,拥有本学科的高校教龄10年以上。各章作者结合自己的研究方向,选择自己最熟悉的内容归纳综合性地撰写,保证了本书的权威性和前沿性。

《分子药理学》主要供药理学及相关学科研究生(硕士、博士)及长年制临床医学和药学专业本科(本一硕或本一博连读)教学使用,也可作为医药学研究人员、临床医师或药师的学习参考书。全书共35章,插图100余幅,内容覆盖药理学的各主要分支,编排上既相互联系,又独立成章,可供讲授32~64学时,2~4学分,各校可根据自己的学时数和实际情况自行选择教学内容。本书承蒙山东大学医学院药理学研究所周序斌教授精心审阅,各位作者表现出了很高的热情和团结协作精神,在此表示真诚的谢意。至于书中疏漏和不足之处在所难免,还请药理学界同行赐教,广大师生批评指正,教学相长,共同提高。

张庆柱
2006年10月

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail: dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118

目 录

第一章 概论 1	第四节 影响药物通过血脑屏障的因素 102
第一节 分子药理学的性质和任务..... 1	第五节 血脑屏障上的 P 糖蛋白及其作用 105
第二节 当代分子生物学的相关研究及进展..... 2	第六节 研究药物透过血脑屏障转运的常用方法 109
第三节 分子药理学的兴起与发展..... 3	第七章 肝细胞色素 P450 与药物代谢 113
第四节 分子药理学研究技术与方法 ... 10	第一节 药物代谢酶..... 113
第五节 分子药理学的前景展望 12	第二节 细胞色素 P450 基因家族及命名..... 117
第二章 受体药理学 14	第三节 细胞色素 P450 家族间的异同..... 118
第一节 受体的基本理论 14	第四节 细胞色素 P450 催化的反应及其分子机制..... 124
第二节 常见受体的分类及意义 18	第五节 细胞色素 P450 诱导与抑制 127
第三节 受体动力学 23	第六节 代谢活化与毒理学..... 129
第四节 M 胆碱受体药理学 26	第七节 影响药物代谢的因素及其临床意义..... 131
第三章 离子通道药理学 31	第八节 药物代谢研究在新药研究中的应用..... 132
第一节 膜片钳技术与细胞离子通道 31	第八章 自体活性物质的药理学 137
第二节 钠通道及其作用药物 36	第一节 组胺及其阻滞药..... 137
第三节 钙通道及其作用药物 39	第二节 5 - 羟色胺和 5 - 羟色胺受体阻滞药..... 141
第四节 钾通道及其作用药物 42	第三节 脂质衍生物..... 146
第四章 细胞信号转导系统 47	第四节 多肽类..... 151
第一节 细胞化学信号的传递过程 47	第五节 一氧化氮..... 154
第二节 鸟苷酸结合蛋白 49	第六节 腺苷与缺血预适应..... 154
第三节 第二信使系统 53	第九章 一氧化氮生物系统及其药理学作用 156
第四节 细胞内信息传递途径 55	第一节 一氧化氮的生物学特性..... 156
第五节 作用于信号转导分子的药物 61	第二节 一氧化氮生物合成的调节..... 157
第五章 药物构效关系与新药分子设计 65	第三节 一氧化氮与心血管系统..... 160
第一节 药物作用的体内过程 65	第四节 一氧化氮与神经系统..... 164
第二节 药物作用的生物靶点 66	第五节 一氧化氮与药物作用..... 168
第三节 药物 - 受体相互作用的 基本理论 68	第十章 嘌呤嘧啶受体与相关药物 172
第四节 药物 - 受体相互作用的化学 本质 72	第一节 嘌呤与嘧啶类物质的 体内代谢..... 172
第五节 立体因素对药物 - 受体相互 作用的影响 75	
第六节 计算机辅助药物设计简介 77	
第七节 新药研究与开发中的基因技术 ... 79	
第六章 血脑屏障的载体蛋白与药物转运 89	
第一节 血脑屏障的结构与功能 89	
第二节 血脑屏障的转运机制 91	
第三节 血脑屏障对药物的转运 95	

第二节 嘌呤嘧啶受体的分类及特点	174	第二节 脑能量代谢的基本过程	266
第三节 嘌呤嘧啶受体相关疾病 与药物	179	第三节 脑能量代谢与相关疾病	268
第十一章 自由基损伤学说及抗氧化剂	186	第四节 能量代谢药理学	271
第一节 自由基的生成与清除	186	第五节 作用于能量代谢过程的药物	271
第二节 自由基的生理与病理作用	190	第十七章 脑缺血的分子机制与药物治疗	275
第三节 细胞内氧化还原调节	194	第一节 脑缺血发生发展的病理过程	275
第四节 自由基损伤与疾病	197	第二节 脑缺血损伤的生化及分子 机制	276
第五节 抗氧化剂	197	第三节 治疗脑缺血的药物研究进展	295
第十二章 细胞内钙与钙调控剂	204	第十八章 中枢递质、受体与治疗神经系统 疾病的药物	306
第一节 钙的生理学意义	204	第一节 中枢递质与受体	306
第二节 细胞内钙调控机制	205	第二节 γ 氨基丁酸与镇静催眠 药物	310
第三节 钙相关信使	210	第三节 氨基酸递质与抗癫痫治疗	311
第四节 细胞内钙超载与疾病状态	212	第四节 多巴胺递质与抗帕金森 病药物	314
第五节 钙通道阻滞药	213	第五节 乙酰胆碱与阿尔茨海默病的 药物治疗	316
第六节 细胞内钙调控剂的治疗学 展望	216	第十九章 老年痴呆症的病理机制与药物 治疗进展	318
第十三章 细胞凋亡与凋亡调节剂	218	第一节 老年痴呆症的类型和病因	318
第一节 细胞凋亡概述	218	第二节 阿尔茨海默病的病理生理 机制	319
第二节 细胞凋亡的信号通路	220	第三节 治疗阿尔茨海默病药物的 现状	321
第三节 细胞抗凋亡及信号传导途径	222	第四节 抗阿尔茨海默病治疗前景 展望	325
第四节 细胞凋亡的检测方法	226	第二十章 疼痛、镇痛剂与药物成瘾	329
第五节 细胞凋亡调节因子	231	第一节 疼痛的形成机制	329
第六节 诱导细胞凋亡与抗肿瘤药物	235	第二节 镇痛药物	335
第七节 抗凋亡药物	237	第三节 药物成瘾及其治疗	342
第十四章 应激的神经内分泌药理学	239	第二十一章 神经递质、调质与精神疾病的 药物治疗	346
第一节 应激反应的概念	239	第一节 单胺类递质与精神疾病	346
第二节 应激反应的神经解剖基础	240	第二节 氨基酸递质与精神疾病	350
第三节 应激反应的神经内分泌调控	241	第三节 中枢神经肽类与精神疾病	351
第四节 抑制应激性神经内分泌反应的 药物	250	第四节 抗精神病药物	354
第十五章 褪黑素生理及药理作用研究 进展	253	第五节 情感性疾病治疗药物	355
第一节 松果体结构与褪黑素分泌	253	第二十二章 肾素-血管紧张素系统与高 血压及药物治疗	360
第二节 褪黑素与生物节律	256	第一节 肾素-血管紧张素系统的 构成与调节	360
第三节 褪黑素受体及其信号传导 系统	257		
第四节 褪黑素的自由基清除作用	258		
第五节 褪黑素的神经-内分泌-免疫 调节作用	260		
第六节 褪黑素的其他药理作用	261		
第十六章 脑能量代谢与相关药物	265		
第一节 脑能量代谢的生理学特点	265		

第二节	血管紧张素Ⅱ受体及肾素-血管紧张素系统信号转导机制·····	365	第九节	研究中的抗慢性心功能不全新药·····	443
第三节	肾素-血管紧张素系统的生物学作用·····	369	第十节	药物治疗慢性心功能不全的预期目标与展望·····	445
第四节	肾素-血管紧张素系统与高血压·····	371	第二十七章	休克的发生机制与抗休克药物·····	446
第五节	肾素抑制剂·····	373	第一节	休克的病理生理学·····	446
第六节	血管紧张素转化酶抑制剂·····	374	第二节	抗休克药物·····	454
第七节	AT受体拮抗药·····	374	第二十八章	炎症介质与消炎药·····	461
第八节	醛固酮受体拮抗药·····	375	第一节	炎症介质及其致病性·····	461
第二十三章	抗栓药物研究及临床应用·····	377	第二节	非甾体消炎药及其作用机制·····	467
第一节	血栓形成机制·····	377	第三节	甾体消炎药的研究进展·····	474
第二节	抗血小板药·····	382	第二十九章	自身免疫病的分子病理机制与消炎免疫药物·····	479
第三节	抗凝血药·····	386	第一节	免疫反应及其调节·····	479
第四节	溶栓药物·····	390	第二节	炎症与免疫反应的关系·····	481
第二十四章	抗动脉粥样硬化药·····	395	第三节	细胞因子的免疫调节作用·····	482
第一节	动脉粥样硬化的发生机制·····	395	第四节	自身免疫病的分子病理机制·····	486
第二节	调血脂性抗动脉粥样硬化药·····	396	第五节	消炎免疫药物·····	490
第三节	抗氧化性抗动脉粥样硬化药·····	405	第六节	风湿性关节炎治疗药物的分子作用机制·····	496
第四节	多烯脂肪酸类抗动脉粥样硬化药·····	407	第三十章	糖尿病的发病机制与药物治疗·····	503
第五节	抗动脉粥样硬化中药·····	410	第一节	糖尿病的分类、病因学及发病机制·····	503
第二十五章	预适应与缺血性心脏病的药物治疗·····	412	第二节	胰岛素·····	507
第一节	心肌缺血的病理生理·····	412	第三节	口服降糖药·····	510
第二节	缺血预适应·····	413	第四节	糖尿病的治疗学策略·····	515
第三节	药理性预适应·····	419	第三十一章	单克隆抗体与肿瘤的导向治疗·····	517
第四节	远距预适应·····	422	第一节	单克隆抗体的产生·····	517
第五节	缺血后适应·····	422	第二节	单克隆抗体的改造·····	521
第二十六章	慢性心功能不全的发病机制与药物治疗·····	425	第三节	基因工程抗体·····	523
第一节	慢性心功能不全时病理生理变化·····	425	第四节	单克隆抗体导向治疗药物·····	524
第二节	慢性心功能不全的治疗药物及分类·····	428	第五节	肿瘤导向治疗的药理学基础·····	525
第三节	肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂·····	428	第六节	影响肿瘤导向药物治疗的因素·····	527
第四节	利尿药·····	433	第七节	肿瘤导向药物治疗的发展趋势·····	528
第五节	β受体阻滞药·····	434	第三十二章	DNA损伤修复与抗肿瘤药物研究·····	530
第六节	强心苷类·····	437	第一节	DNA的损伤机制·····	530
第七节	其他治疗慢性心功能不全的血管扩张药·····	440	第二节	DNA修复系统的分子机制·····	538
第八节	其他治疗慢性心功能不全药·····	441	第三节	DNA损伤修复与肿瘤形成的	

关系	542	第一节	多药耐药的原因与细胞机制	564
第四节	肿瘤的预防及抗肿瘤药物的	第二节	肿瘤耐药的分子机制	566
	研制	第三节	肿瘤耐药逆转剂	574
第三十三章	微管蛋白及相关抗肿瘤药物	第四节	寻找肿瘤耐药性逆转剂的	
第一节	细胞骨架的概念		研究方法	576
第二节	微管的结构和功能与肿瘤	第三十五章	生物制品及其临床应用	580
	发生	第一节	细胞因子及重组 DNA 产品	580
	551	第二节	激素类生物制品	584
第三节	抗微管微丝药物作用的分子	第三节	生长因子类	585
	机制	第四节	被动免疫制剂	586
	554	第五节	微生态调节剂	586
第四节	细胞内微管蛋白及微管相关	第六节	酶激活剂及酶类生物制品	588
	蛋白的分离	英汉名词索引		590
	556	汉英名词索引		617
第五节	以微管蛋白为靶点的抗肿瘤			
	药物			
	557			
第三十四章	肿瘤化学治疗与多药耐药			
	564			

第一章

概 论

第一节 分子药理学性质和任务

药理学(pharmacology)是研究药物与机体相互作用及其规律的科学,是基础医学与临床医学和药理学之间的桥梁。一方面,药理学是运用生理学、生物化学、病理学、微生物学、免疫学、分子生物学和细胞生物学等理论知识阐述药物如何影响机体功能和机体如何处理药物,为临床合理用药提供坚实的理论基础;另一方面,药理学又是联系药理学包括生药学、植物化学、药物化学和制剂学等学科的桥梁,亦即研究天然成分和人工合成品及其他手段如基因工程获得的产品是否具有生理活性,以及将其发展成为有治疗用途的新药、制成适宜的剂型、确立合适的用药方案等,均离不开药理学研究和指导。所以,药理学既密切联系实际,又有高度的理论意义。药理学研究的诸多成就有助于阐明生物学上的许多基本问题,例如,信号传导概念的建立大部分得力于药理学研究;钙拮抗药和激动药的发现,推动和加深了对钙通道的特征及其分子结构与功能的了解;尤其是从药理学研究发展起来的受体学说,不但成为药理学的核心,而且已发展成为生物医学科学的共同基础和共性理论。受体学说在阐明生命现象本质和疾病发生发展过程以及解释药物作用的机制、指导临床合理用药和发展新药等方面都显示了极为重要的价值,形成了越来越多的分支学科。当代药理学既向微观也向宏观发展,分子药理学(molecular pharmacology)和行为药理学(behavioral pharmacology)分别代表着这两个方向。

随着当代生命科学技术的飞速发展,相关的医学和药理学学科也在不断地进行调整和重新组合,一些边缘学科和交叉学科应运而生。生命科学的发展由宏观到微观,药理学研究也由整体水平、器官水平、组织水平、细胞及亚细胞水平深入到基因及其表达产物的分子水平。近代药理学的进展,主要表现在受体理论、离子通道、信息传递、自体活性物质、药物代谢酶和构效关系等分子水平上的研究突破。作为药物的化学物质与作为机体的生物系统都是由分子构成的,药物对生物体从细胞到行为的作用,都离不开药物与生物体各种分子的相互作用。随着现代基因分子生物学的兴起与发展,对疾病发病机制及药物作用机制的研究都已深入到基因和分子水平。分子生物学(molecular biology)的理论和研究手段大大推动了药理学向分子水平的发展。例如,通过对细胞膜功能的深入研究,了解到大部分药物作用的分子机制有共同现象,

即药物与细胞膜表面的特异性受体相结合,从而引起构象上的变化,产生一系列生理、生化反应。

分子药理学属于药理学的一个重要分支,是随着当代科学技术的进步,尤其是分子生物学的发展而新兴起来的一门前沿学科。分子药理学是以分子为基本功能单位,利用分子生物学的理论和技术,从分子水平和基因表达的角度去研究、分析和阐释药物与机体间相互作用的原理,包括药物影响机体功能及机体处理药物这两方面的机制和规律。其主要目的是在分子水平上阐明并解释药物化学结构与机体生物活性之间的关系,也就是在分子相互作用的基础上以分子结构及物理化学(简称理化)性质来说明具有生物活性的化合物的药理作用及其机制,在分子水平上研究药物与机体间的相互作用规律。因此,分子药理学除强调扎实、系统的基础知识外,更突出了近年来新的研究进展,如某些疾病的发生及药物作用的分子机制,药物作用相关的基因表达与调控,药物与酶、受体等蛋白质的相互作用及生物大分子的改变与调节,药物作用新靶点的发现与建立,等等。分子药理学的进展不仅大大提升了药理学的理论和研究水平,而且促进了医学和药学各相关学科基础理论的发展。

第二节 当代分子生物学的相关研究及进展

从狭义上看,分子生物学的范畴偏重于核糖核酸,主要研究 DNA 的复制、转录、表达和调控等过程,也研究蛋白质和酶的合成过程。从广义上讲,所有生物大分子的结构与功能都属于分子生物学的范畴。1953 年 Watson 和 Crick 提出了 DNA 双螺旋学说,20 世纪 60 年代,Monod 和 Jacob 又提出了操纵子学说,从而揭示了生物遗传基因密码的复制、转录、翻译、突变、调节与控制的奥秘。生命科学的研究自此进入了分子水平。20 世纪 70 年代初期以来,DNA 限制性内切酶、连接酶、细菌质粒等的发现,发展出了一整套的 DNA 体外重组技术,形成了基因工程研究的新领域。该技术既可以应用于生命科学的基础理论研究,也可以应用于生物高技术与开发,由此,生命科学,特别是生物医学的研究与开发,出现了划时代的新局面。及至 90 年代初期,人类基因组计划(human genome project)启动。人类 23 对染色体共约有 30 亿碱基对(base pair,bp),人类遗传信息就贮存在这 30 亿 bp 的直线序列中。人类基因组计划涉及的科研工作,主要包括染色体的遗传图谱(genetic map)、染色体的物理图谱(physical map)、DNA 测序、基因鉴定、模式生物和生物信息学等。其中,遗传图谱、物理图谱、主要的模式生物的工作,已基本于 1994—1998 年的第一个五年计划中完成。DNA 测序工作自 1990 年启动,也已于 2001 年 4 月宣布完成,成功绘制出了一张人类基因组的草图。但在人类共有多少个基因的问题上,尚存在着分歧。原来估计人类大约有 10 万个基因,现在发现仅有 2.6 万个基因或 3 万个基因或 3.5 万个基因,显然比原来的估计少得多。这等于说,人类基因只比低等的线虫复杂 50%。但亦有著名的遗传学家认为,这个数字应是 12 万,在急于绘制图谱的过程中,人们漏掉了 2/3 的基因,因此要重新计算人类基因。

人体所具有的基因在一定的时空条件下,大致有 15% 得以表达。一个细胞中,作为基因表达的第一产物的 mRNA,有 2 万~3 万种,但 99% 是微量的,大约只有 1% 即 300 多种表达量较高。这些基因的表达涉及细胞分裂、生长发育、分化、衰老和凋亡,也涉及健康与疾病的发生、发展及转归。人类后基因组计划的关键点是基因的功能研究(基因功能学或蛋白质组学)。没有基因的功能分析,基因的序列不过是 4 种核苷酸的排列组合。只有了解基因的功能,才能使这些英文字母真正具有意义。基因的功能研究涉及分子生物学、细胞生物学、蛋白质化学、免疫学、药理学和生物信息学等诸多学科,是基因技术造福于人类之前必须最终解决的问题。基因功能学与生物信息学的结合,将使浩瀚无垠的基因库有一些定向的思路,借助目前先进的基因表达技术及庞大的生物功能检测体系可加快筛选并确知某一特定基因的功能。同时,“比较基因组学”的研究进展,可以使学者借不同生物种类、不同分化状态、不同疾病进程等诸多可比配对而分析出基因及其表达的状态,进而找出基因的功能内涵。新基因的功能研究(包括其生物功能及其与其他基因之间的调控关系,基因调控网络的确立等),是一项艰巨的任务。预计在人类基因组被揭示之后,

基因功能研究尚需持续 50 ~ 100 年才能完结。同时, 这些新揭示出的功能基因, 均可作为新药筛选的靶点, 将会极大地促进新药的研制开发与分子药理学的发展。

第三节 分子药理学的兴起与发展

进入 20 世纪后, 人类利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构作为新的药物来源, 在实验模型上进行筛选。从 20 世纪 30 年代到 50 年代进入了新药发展的黄金时期。现在临床上常用的几类药物, 如磺胺类药物、抗生素、合成的抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药、抗肿瘤药、激素类药物以及维生素类中许多药物均是在这一时期研制开发的。20 世纪中叶起, 自然科学技术蓬勃发展, 电子学、波谱技术、立体化学以及量子论等新概念先后问世, 人们对物质结构如核酸、蛋白质、酶等大分子化合物的结构与功能有了深入了解。生理学、生物化学、细胞生物学和分子生物学的进展, 使实验医学有了重大突破。这些成就推动了药理学的发展, 并为新药研究与开发提供了理论、技术和方法, 药理学研究也从原来的整体、器官水平深入到细胞、亚细胞及分子水平, 为分子药理学的兴起奠定了基础。

三十余年来, 分子药理学飞速发展, 其重要研究成果表现在: 受体(receptor); 细胞内信号转导(intracellular signal transduction); 离子通道(ion channel); 离子交换体(ion changer); 鸟苷酸结合蛋白(guanine nucleotide-binding protein, G 蛋白); 酶(enzyme); 核酸(nucleic acid); 生物活性物质(active substance *in vivo*)等。具体如下。

一、受 体

受体学说是药理学的核心理论, 其成长过程完全反映了分子药理学的发展历程, 即, 生理药理学→生化药理学→分子药理学。受体理论充分表明, 药理作用就是药物分子与生物大分子之间的相互作用。分子生物学技术是当前受体研究取得重要进展的关键因素, 因为它可以使人们从分子水平上了解受体的结构特性以及药物作用的机制。

现代药理学产生于 19 世纪, 是在化学和实验生理学的基础上发展起来的。首先是有机化学的发展, 使人们能够从原来具有治疗作用的植物来源的药物中分离得到有效成分, 如 1806 年德国药师 Serturner 从鸦片中提取得到吗啡, 1820 年从金鸡纳树皮中分离得到奎宁, 1831 年从颠茄及洋金花中提取得到阿托品。同时期, 实验医学也在发展, 建立了整体动物水平的实验药理学研究方法和技术, 于 19 世纪 20 年代开始了器官药理学研究。英国科学家 J. N. Langley 根据 1878 年所作阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌的拮抗作用的研究, 以及 1905 年所作烟碱与箭毒对肌肉收缩对抗作用的研究, 提出了细胞上存在着某种接受物质(receptive substance)的概念; 1908 年, 德国人 Ehrlich 发现肿凡纳明(606)能治疗锥虫病和梅毒, 认为这些生物体可能存在着特异性结合的化学感受器(chemoreceptor); 1905 年, Elliott 在研究麦角时发现不同组织表现出不同的效价强度(potency), 认为受体有部位特异性; 1914 年, Dale 将与乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)作用的受体分为 M 和 N 两大类。Alfred Joseph Clark 则运用定量药理学方法, 通过研究神经介质、激素和药物作用的结果, 推广和发展了 Langley 和 Ehrlich 所倡导的受体学说(receptor theory)。他在 1933 年发表的《药物对细胞的作用方式》(The Mode of Action of Drugs on Cells)一书, 为受体学说的建立奠定了基础。

1926 年, A. J. Clark 与 J. H. Gaddum 从药物浓度 - 效应关系推导出亲和力(affinity)这一概念, J. H. Gaddum 于 1937 年重提受体作用的占领学说, 但尚不足以解释所有的药理现象。E. J. Ariens 于 1954 年又提出内在活性(intrinsic activity)概念, 用以表明生物活性物质分子的另一属性, 可以解释与同一种受

体以相同亲和力结合的分子,可有不同的浓度-效应关系,并可解释两种分子协同、拮抗或既协同又拮抗的关系,这是受体学说的一大进步。1955年,R. P. Stephenson 推出“效能”(efficacy)一词,表达与内在活性大体相似的因素。20世纪五六十年代,由于中枢神经药理和神经生化的发展,在脑内发现了许多递质,如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、 γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)以及谷氨酸(glutamate, Glu)等,并确定了各自相应的受体。Reymond P. Ahlquist 经过详细研究苯乙胺类化合物对各种器官平滑肌的肾上腺素样作用,将肾上腺素受体(adrenoceptor, epinephrine receptor)分为 α 和 β 两型,后来扩展为许多受体分型和亚型的概念。期间,关于受体作用的方式,1961年,W. D. M. Paton 提出速率学说;1964年,B. Belleau 提出大分子干扰学说;此外还有 Rocha 和 Silva 提出绞链学说;Koshland 提出的诱导契合学说,及 Changeux 与 Karlin 分别在1967年提出的两态模型学说等。

20世纪70年代以来,由于许多新技术的出现,如单克隆抗体、基因克隆、重组受体、离子通道电导的测定、配体构象的计算机测算技术等,特别是DNA重组技术的进步,在深入研究和认识生命现象的本质以及药物分子与生物大分子之间的相互作用等许多方面得到发展,使受体研究进入了分子和亚分子时代。例如,Numa 应用分子克隆技术首先对乙酰胆碱受体亚基(subunit)克隆成功,阐明了其 α 、 β 、 γ 和 δ 亚基的氨基酸序列,推动了整个受体蛋白分子结构研究的进展。现在,许多跨膜受体的氨基酸序列和结构,以及肽链的跨膜部分和在细胞内、外的部分,都已经过生化和分子生物学的研究识别,并且显示了特异受点在各受体上的位置以及G蛋白与受体分子在细胞质内连接的位置。

但是,分子生物学技术同一些传统的药理学方法一样,不能单独作为结论的依据。一个最明显的例子是M受体,迄今已克隆成功的有 m_1 , m_2 , m_3 , m_4 和 m_5 ;并已知 m_1 , m_3 和 m_5 在与激动剂相互作用后可使磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)代谢增强,而 m_2 和 m_4 则介导腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的抑制作用,但是它们之间在功能上究竟有何差别,迄今未能阐明,遂使M受体亚型成为当前受体研究中争论最大的问题,由此不难看出功能研究的重要性。同样,分子生物学方法也不限于一两个技术。例如,最近利用位点定向突变和缺失突变等分子遗传学技术,对膜受体结合部位的研究取得了进展;利用类似的技术在阐明受体调节机制方面,也获取了有意义的资料。

二、细胞内信号转导

细胞存在着识别各种信息分子并以不同方式在细胞内传递信息的完整体系,即细胞内信息传递系统。细胞膜是信息传递的主要屏障,大多数细胞外信息分子一般不进入细胞,而是通过与靶细胞膜上特异受体结合,引起细胞膜分子的一系列变化,产生细胞内信息分子,并迅速传递扩布,这些信息分子将细胞外刺激的信息传递到细胞内的调节靶点,最终影响细胞功能状态。E. W. Sutherland 从1957年起到20世纪70年代初,在以生物化学方法研究肾上腺素激起肝糖原磷酸化反应过程中,发现了环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),证明它是由 β -肾上腺素受体介导效应的中间环节。在弥补激动剂-受体结合后到产生效应之间过程的研究中起了开创性的作用。此后又发现G蛋白是联系受体和效应蛋白质的“中继站”,激素或神经递质作用于G蛋白偶联受体后,经由G蛋白介导调节细胞内特定小分子的浓度从而控制特定蛋白磷酸化酶的活力以调控细胞的生理活动。

Sutherland 在接受1971年诺贝尔奖演讲中提出了第二信使(second messenger)的概念。现已明确的第二信使物质有环腺苷酸(cAMP)、环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、肌醇三磷酸(inositol triphosphate, IP_3)和二酰甘油(diacylglycerol, DAG)、 Ca^{2+} 、花生四烯酸(arachidonic acid)及其代谢产物等。cAMP和cGMP是经典的第二信使物质; IP_3 和DAG都可动员 Ca^{2+} ,调节细胞的各种功能; Ca^{2+} 则通过钙调蛋白(calmodulin, CM)“键盘”而发挥其本身的第二信使作用。第二信使概念至今已扩展为跨膜信息转导系统,是分子药理学研究中极为活跃的一个领域。

三、离子通道

与受体偶联并受其调控的离子通道研究是分子药理学发展的另一例证。离子通道主管离子进出细胞,离子顺浓度梯度通过离子通道进出细胞内外,能产生和传导电信号。离子通道是细胞膜上的一类大分子蛋白,其基本结构是多亚基构成的复合体。通道蛋白由4个亚基组成,其中每个亚基又由6个跨膜片段构成。离子通道的蛋白四聚体结构镶嵌在细胞膜上,形成联系细胞膜内外的孔道,并对不同的离子具有选择性通透能力。其中构成孔道的是 α 亚基,它在膜上形成4个跨膜区,每区有6个呈 α 螺旋形式的跨膜肽段S1~S6,其间由肽链连接。S5~S6的肽链贯穿于膜内构成亲水性选择性离子通道,称孔道区(pore region),简称P区,是药物影响通道功能的重要部位。S4含有一些带正电荷的氨基酸残基,可随膜电位变化而在膜内移动,称为电压感受器(voltage sensor)。不同的通道结构稍有不同。一些抗心律失常药、抗心肌缺血药、血管平滑肌松弛药、麻醉药、抗惊厥和抗癫痫药、镇静催眠药、降糖药、利尿药等都是通过作用于离子通道而发挥治疗效应的。

四、酶

(一) 药物作用酶

酶是催化底物发生化学反应的一种蛋白催化剂,体内所有的化学反应过程均是在酶的作用下完成的。酶的分子生物学研究进展促进了酶作为药物靶点的研究。酶有高度的底物特异性,毒性又低,对某些疾病有特效,如青霉素酶可治疗青霉素引起的过敏反应,半乳糖苷酶可治疗遗传性 β 半乳糖苷酶缺乏症。许多药理和毒理作用是由于药物或毒物分子直接影响了酶的活性,如一些抗生素、抗代谢物、抗乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)药、磷毒和磷酸二酯酶抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)等,都是直接作用于酶的范例。非甾体消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)对花生四烯酸代谢的影响,亦属此类。有关其他酶的研究种类很多,包括一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等。

1. 蛋白激酶(protein kinase)与蛋白磷酸酶(protein phosphatase) 是体内各种化学修饰中最普遍的一组酶,表现为:①高度可逆,蛋白激酶与蛋白磷酸酶组成了磷酸化-脱磷酸化偶联反应;②接受多种信号,包括外在信号和底物以及调节物等的调节;③有多种底物蛋白,是一多功能酶。例如, Ca^{2+} 依赖性蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)是蛋白激酶的一种,在激活时使细胞膜蛋白质磷酸化而影响细胞活动。已发现致癌物质佛波醇(phorbol, 大戟二萜醇)能激活PKC。PKC和胰岛素、生长因子以及原癌因子受体的酪氨酸激酶的作用一样,能激活被称为“第三信使”的一类核蛋白。这是当前的一个热门研究领域。

2. 磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE) 是细胞内cAMP代谢酶,使后者变成无生理效应的5'-AMP。此酶至少有7种亚型,分布于心肌、平滑肌、血小板、肺及中枢。抑制此酶可使细胞内cAMP含量增高,生理活性增强。磷酸二酯酶抑制剂如止喘药茶碱类,强心药米力农、依诺昔酮,抗血小板药双嘧达莫,助阳药伟哥等。

3. 血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE) 为肽基二肽水解酶,其功能是转化AngI为AngII和降解缓激肽,主要分布于组织和血浆中。ACE的研究范围现已扩展至肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),包括肾素、血管紧张素原、血管紧张素的各受体、酶及分解酶等。与ACE有关的疾病包括慢性心力衰竭(简称心衰)、原发性高血压、动脉粥样硬化和缺血性心脏病。作用于RAAS系统的药物广泛地用于心脑血管疾病的治疗,如血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利

(captopril)、依那普利(enalapril), 血管紧张素受体-1拮抗药氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan), 血管紧张素受体-2拮抗药PD123177, 肾素抑制剂瑞米吉仑(remikiren)。

(二) 药物代谢酶

药物在其作用部位(靶部位)的浓度是决定药物作用强弱的重要因素之一。靶部位药物的浓度受许多因素的影响,其中以药物代谢率的影响为最大。药物代谢酶所处的肝微粒体,是机体处理药物最主要的场所。药物代谢酶所催化的氧化反应是机体处理药物最主要的方式。药物代谢酶由三种功能成分组成,包括细胞色素P450、传递电子的P450还原酶及磷脂酰胆碱,其中细胞色素P450是终末氧化酶,起最关键的作用。细胞色素P450催化药物代谢的分子机制是,将分子氧的一个氧原子引入药物,最后药物被氧化成水溶性较强的代谢物,后者与葡萄糖醛酸等分子相结合而形成复合物,随尿排出,此乃机体处理药物的主要分子方式。肝药酶(hepatic drug-metabolizing enzyme)全称为肝微粒体混合功能氧化酶系(hepatic microsomal mixed function oxidase system),又称单加氧酶系(monoxygenases),其中最重要的是细胞色素P450酶系(cytochrome P450),简称P450或CYP。药物和毒物在体内的转化过程,是肝药酶对药物和毒物分子作用的结果。CYP的分子生物学研究已深入到基因表达的调控,取得了一些非常重要的成果。

1. CYP是一基因超家族(superfamily) 根据基因编码氨基酸序列的相似程度划分为不同的家族、亚家族(subfamily)和酶。人类的CYP有17个家族,36个亚家族,64个酶。与药物代谢有关的酶为:①CYP1: 1A1, 1A2, 1B1; ②CYP2: 2A6, 2B6, 2C, 2D6, 2E1; ③CYP3: 3A3, 3A4, 3A5, 3A7; ④CYP4: 4A11。

2. CYP的特性 ①遗传多态性(genetic polymorphism):在种属、种族、种群间出现缺失、有无、突变、变异等现象。②个体差异(individual variation):在种族、种群间出现酶活性差异,如弱代谢者(poor metabolizer)和强代谢者(extensive metabolizer)。③变异性(variability):受外界因素影响酶量或活性,出现增强或减弱现象,如酶诱导剂(enzyme inducer)和酶抑制剂(enzyme inhibitor)。

五、生物活性物质

生物活性物质(active substance *in vivo*)或称内源性活性物质,包括神经递质(neurotransmitters)、激素(hormones)和自体活性物质(autacoids)。研究各种生物活性物质对机体的作用以及药物和生物活性物质与其受体的交互作用,是分子药理学的重要内容之一。生物活性物质本身常可作为药物应用,如肾上腺素、去甲肾上腺素、糖皮质激素、胰岛素和干扰素等;还有许多药物是模拟生物活性物质的结构而加以改造合成的,如拟交感胺类药和拟胆碱药。另一方面,许多对机体有高度选择性作用的药物是通过受体产生效应的,但受体不可能事先为外源性药物而设置,必然有其内源性配体,因此深入研究这些药物的作用原理最终可能找到新的生物活性物质。脑啡肽的发现就是长期研究吗啡作用原理的结果,是药物→受体→内源性配体发现的最著名的例子。以上事实说明,药物和生物活性物质的关系非常密切。药物可能会不断更新,而生物活性物质及其受体是不会被淘汰的。

(一) 神经递质

神经递质是由神经组织释放的传递的信息物质。除已知的肾上腺素、乙酰胆碱、多巴胺等外,人类又发现了许多具有神经递质功能的活性物质,如脑内的兴奋性氨基酸、抑制性氨基酸,也由此发现许多相应的新受体。20世纪70年代发现的阿片肽类引起了人们对神经肽(neuropeptide)和肠肽等活性物质的研究热潮。有的神经肽并非递质,但在突触处起调节作用,被称为调质(modulator)。这些递质或调质及受体的功能失调与惊厥、内分泌失调、精神病、帕金森病、阿尔茨海默病、低血糖、脑卒中和多发性脑梗死等疾病的发生有关。

(二) 激素类

激素在体内是由内分泌腺或散在内分泌细胞所分泌的高效能生物活性物质, 释放进入血液, 运送到远处, 选择性地作用于某些器官、组织和细胞, 起着“信使”的作用。激素作用的特异性与靶细胞(target cell)上存在能与该激素发生特异性结合的受体有关。肽类和蛋白质激素的受体存在于靶细胞膜上, 而类固醇激素与甲状腺素的受体则位于细胞质或细胞核内。激素与受体相互识别并发生特异性结合, 在细胞内发生一系列酶促级联反应, 逐级放大, 产生特定的生物效应。

(三) 自体活性物质

自体活性物质又称局部激素(local hormones), 这类物质包括组胺、5-羟色胺、缓激肽(bradykinin, BK)、前列腺素(prostaglandin, PG)、白三烯(leukotrienes, LTs)、细胞因子、血小板活性因子、血管活性肽类、一氧化氮(NO)、腺苷、P物质、血管紧张素(angiotensin, Ang)和氧自由基等。各种伤害性刺激使损伤的组织释放一些自体活性物质, 如组胺、5-羟色胺、ACh、缓激肽、前列腺素 E_2 、LTs和P物质等, 从而引起疼痛、过敏或炎症反应, 因此, 这些自体活性物质也称为致痛因子、过敏介质或炎症介质(inflammatory mediators)。解热镇痛消炎药的共同机制为抑制花生四烯酸代谢过程中的环氧合酶(cyclooxygenase, COX), 使PG合成减少, 发挥解热、镇痛、抗炎作用。干扰素(interferon, IFN)、白细胞介素(interleukin, IL, 简称白介素)是免疫系统产生的细胞因子, 作为药物使用具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用。

六、细胞内钙离子

钙是人体内极其重要的金属离子, 广泛存在于细胞和体液之中, 在细胞活动的各种生理、生化反应, 乃至整个生命活动过程和疾病的发生、发展中扮演着重要角色。细胞内钙浓度($[Ca^{2+}]_i$)比细胞外钙浓度要低几个数量级。在正常生理状态下, $[Ca^{2+}]_i$ 为 $10^{-7} \sim 10^{-6} \text{ mol/L}$, 细胞外液为 10^{-3} mol/L , 即细胞膜两侧存在着 $10^3 \sim 10^4$ 倍(1 000 ~ 10 000倍)的跨膜 $[Ca^{2+}]$ 梯度差。 Ca^{2+} 不仅作为一个重要的第二信使, 广泛参与细胞的分裂及分化、肌肉收缩、腺体分泌、神经递质释放等多种细胞功能活动, 而且, $[Ca^{2+}]_i$ 的变化对维持膜两侧的跨膜 Ca^{2+} 梯差, 介导细胞对外界刺激的应答反应, 实现信息的跨膜传导也具有重要意义。

细胞功能的正常维持有赖于 $[Ca^{2+}]_i$ 的稳态调节, 而 $[Ca^{2+}]_i$ 的维持主要通过细胞膜的主动摄取和被主动释放两个方面协调完成。 Ca^{2+} 本身从细胞膜外通过离子通道向细胞质内流, 贮存于线粒体和内质网的钙也可从贮池释放出 Ca^{2+} , 进入细胞质。细胞线粒体和内质网中的钙含量比细胞质中高出几百倍, 是细胞内钙的主要贮存库, 简称钙库(calcium pool)。在安静状态下, 线粒体和肌质网膜上的 Ca^{2+} -ATP酶主动把细胞质中过多的 Ca^{2+} 摄取到钙库, 以减少细胞质 $[Ca^{2+}]$; 当细胞活动时, 钙库释放 Ca^{2+} 增加细胞质 $[Ca^{2+}]$, 以适应细胞的功能状态。

在机体衰老或多种疾病状态时, 均可出现明显 $[Ca^{2+}]_i$ 升高, 而直接激活一些蛋白水解酶, 或作为第三信使影响细胞基因的表达, 诱发细胞凋亡(apoptosis)或死亡(death)。例如, 中枢神经毒性作用就是因为谷氨酸释放增多, 与N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体结合后, 兴奋受体及偶联的钙通道, 使细胞外 Ca^{2+} 大量内流, $[Ca^{2+}]_i$ 升高, 而产生兴奋毒性作用(excitotoxicity)。蛋白质和DNA被自由基攻击, 招致细胞内的许多稳态系统包括钙调节系统受损。当细胞内的 $[Ca^{2+}]$ 持续升高并同时存在自由基时, 会出现恶性前馈(feed-forward)循环, 即 Ca^{2+} 加速自由基的生成, 或反过来, 自由基增加细胞内 Ca^{2+} 的堆积。所以, 细胞内钙超载或内环境失衡是导致细胞损伤和死亡的最终共同通路, 细胞质内 $[Ca^{2+}]$ 调控剂是分子药理学研究的重要内容。

与“钙超载”有关的疾病包括心肌缺血性损伤、变异型心绞痛、高血压、动脉粥样硬化; “钙信号转

导失调”引起的疾病有脑细胞缺血缺氧性损伤。糖尿病血管张力增高、高血压状态下血管平滑肌钙调控失调、动脉粥样硬化、癫痫、肝细胞缺血或中毒性损伤等。作用于钙通道的药物如：①选择性作用于 L 型钙通道：二氢吡啶类硝苯地平等（I a 类），地尔硫草类（I b 类），苯烷胺类维拉帕米等（I c 类）；②选择性作用于 T 型钙通道：粉防己碱；③选择性作用于 N 型钙通道：芋螺毒素（conotoxin, CTX）；④选择性作用于 P 型钙通道：agatoxin IV A（Aga IV A）；⑤钙通道调节物：氟桂利嗪。钙通道阻滞剂是目前应用很广的一类重要药物，它的发现也促进了对钙、钾、钠等离子通道的研究。

七、核 酸

利用分子生物学技术研究药物对 DNA、RNA 的影响已扩展至许多方面，如受体研究、药物代谢酶研究、癌症治疗的研究、糖尿病治疗的研究、抗生素和抗病毒药的研究等。

（一）受体研究

受体研究一个最明显的例子，就是对 M 受体已克隆成功，并与激动剂发生相互作用。有人克隆了一非胰岛素依赖型糖尿病患者胰岛素受体（insulin receptor, IR）的互补脱氧核糖核酸（complementary DNA, cDNA），证明其第 996 位上甘氨酸的密码子 GGG 变成了 GUG（缬氨酸）。为证实这一点突变的意义，将该 cDNA 转染仓鼠卵巢细胞表达后，发现 IR 的自身磷酸化还不及正常的 10%。这不仅提示 IR β 亚基上第 996 位甘氨酸残基对维系其三维结构、保持正常的激酶活性有重要作用，而且确切地表明这种类型糖尿病的分子缺陷之所在。

（二）药物代谢酶研究

所有的 CYP 都来源于一个基因超家族。现已查明 CYP 种类至少有 30 种，100~200 个基因，这从基因水平上证明 CYP 的多样性。人类 CYP 遗传多态性图谱将成为临床用药的研究方向，可用以预测和治疗遗传缺陷病。

（三）癌症治疗的研究

近 20 年以来，随着细胞增殖动力学、药物代谢动力学（简称药代动力学）与免疫学等方面研究的迅猛发展，以及细胞生物学、分子生物学的崛起，抗肿瘤药物的研究已经进入分子水平，从传统的细胞毒类药物（cytotoxic drugs）向针对机制的多环节作用的新型抗肿瘤药物发展，作用机制新颖的抗肿瘤药物不断进入临床。

1. 干扰核酸生物合成 药物分别在不同环节阻止 DNA 的生物合成，属于抗代谢物。根据药物主要干扰的生化步骤或抑制靶酶的不同，可进一步分为：①二氢叶酸还原酶抑制剂：如甲氨蝶呤；②胸苷酸合成酶抑制剂：如氟尿嘧啶；③嘌呤核苷酸互变抑制剂：如巯嘌呤；④核苷酸还原酶抑制剂：如羟基脲；⑤DNA 多聚酶抑制剂：如阿糖胞苷。

2. 直接影响 DNA 结构与功能 药物分别破坏 DNA 结构或抑制拓扑异构酶活性，从而影响 DNA 的复制和修复功能。①DNA 交联剂：如氮芥、环磷酰胺和塞替派等烷化剂；②破坏 DNA 的铂类配合物：如顺铂；③破坏 DNA 的抗生素：如丝裂霉素和博来霉素；④拓扑异构酶抑制剂：如喜树碱类和鬼臼毒素衍生物。

3. 干扰转录过程和阻止 RNA 合成 药物可嵌入 DNA 碱基对之间，干扰转录过程，从而阻止 mRNA 的形成，属于 DNA 嵌入剂。如多柔比星等蒽环类抗生素和放线菌素 D。

4. 其他 作用于 Ras 蛋白的靶点；阻滞癌基因的表达；对肿瘤基因的碱基残基进行甲基化；肿瘤诱导分化剂；DNA 修复；肿瘤抗药性逆转；无毒病毒运载工具。