



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



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

全国高等学校教材 • 供药学类专业用

药物设计学

主编 徐文方



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

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

全国高等学校教材

供药学类专业用

药物设计学

主 编 徐文方

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/徐文方主编. —北京: “十一五”国家重点图书出版项目
人民卫生出版社, 2007. 8

ISBN 978 - 7 - 117 - 08930 - 2

I. 药… II. 徐… III. 药物 - 设计学 - 高等学校 - 教材 IV. R914.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 101382 号

本书本印次封底贴有防伪标。请予识别。

药物设计学

主 编: 徐文方

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: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 20

字 数: 459 千字

版 次: 2007 年 8 月第 1 版 2007 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 08930 - 2/R · 8931

定 价: 29.00 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)

卫生部“十一五”规划教材 全国高等学校药学类专业第六轮规划教材

出版说明

全国高等学校药学类专业本科卫生部规划教材是我国最权威的药学类专业教材,于1979年出版第一版,1987年、1993年、1998年、2003年进行了四次修订,并于2003年出版了第五轮规划教材。该套教材曾为全国高等学校药学类专业惟一一套统编教材,后更名为规划教材,其具有较高的权威性和一流的水平,为我国高等教育培养大批的药学专业人才发挥了重要作用。近年来我国药学教育事业快速发展,开办药学及相关专业的院校数量已由上世纪90年代的几十所发展到现在三百多所,办学规模和水平在不断提高;同时很多学校根据自身特点,尝试新的教学方法,药学教育逐渐向多元化发展。为适应新时期我国高等药学教育改革和发展,做好药学类专业本科教材的组织规划和质量把关工作,全国高等学校药学专业教材第三届评审委员会围绕药学专业第五轮教材使用情况、药学教育现状、新时期药学领域人才结构等多个主题,进行了广泛、深入地调研活动,并对调研结果进行了反复、细致的分析论证。根据药学专业教材评审委员会的意见和调研、论证的结果,全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室决定组织全国专家于2006年夏季开始对第五轮教材进行修订。

药学类专业第六轮规划教材的编写修订,坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,以教育部新的药学教育纲要为基础,以国家食品药品监督管理局执业药师资格准入为指导,按卫生部等相关部委行业用人要求,强调培养目标与用人要求相结合,进一步提高教材水平和质量。同时,针对学生实验、自修、复习考试等需要,紧扣主干教材内容编写、修订了相应的学习指导与习题集、实验指导等配套教材25种。

全国高等学校药学类专业第六轮规划教材编写工作严格按照卫生部教材办公室“931”质量控制体系进行。经过全国各院校的推荐,全国高等学校药学专业第三届教材评审委员会遴选,卫生部教材办公室最终确定了主干教材与配套教材主编、副主编和编者。在卫生部教材办公室的组织和严格管理,以及在全国高等学校药学专业第三届教材评审委员会的指导下,各门教材主编、编者同心协力,积极参加主编人会议、编写会议和定稿会议,始终贯彻会议精神,克服各种困难,以对我国高等药学教育事业高度负责的态度认真编写教材,保证教材的质量和水平,并达到人民卫生出版社“齐、清、定”的交稿要求。经过1年多的努力,全国高等学校药学类专业第六轮规划教材即将出版,并向全国公开发行。

该套教材供全国高等学校药学及相关专业教学使用。全套教材中主干教材共29

种,其中修订 25 种,新组织编写 4 种;其中 22 种为普通高等教育“十一五”国家级规划教材(用星号表示);配套教材 25 种,其中 2 种为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。2007 年初,在卫生部的领导下,由卫生部教材办公室组织,全国高等医药教材建设研究会进行了卫生部“十一五”规划教材评审工作,本套教材及其配套教材全部入选卫生部“十一五”规划教材。

全套教材书目如下:

- | | | |
|-----------------------|-----|----------------------|
| ★1. 药学导论(第 2 版) | 毕开顺 | 沈阳药科大学 |
| 2. 高等数学(第 4 版) | 顾作林 | 河北医科大学 |
| 高等数学学习指导与习题集 | 顾作林 | 河北医科大学 |
| 3. 医药数理统计方法(第 5 版) | 高祖新 | 中国药科大学 |
| 医药数理统计方法学习指导与习题集 | 高祖新 | 中国药科大学 |
| ★4. 物理学(第 5 版) | 王 铭 | 北京大学医学部 |
| 物理学学习指导与习题集 | 王 铭 | 北京大学医学部 |
| ★5. 物理化学(第 6 版) | 侯新朴 | 北京大学药学院 |
| 物理化学学习指导与习题集(第 2 版) | 李三鸣 | 沈阳药科大学 |
| 物理化学实验指导(双语) | 崔黎丽 | 第二军医大学 |
| ★6. 无机化学(第 5 版) | 张天蓝 | 北京大学药学院 |
| 无机化学学习指导与习题集(第 2 版) | 姜凤超 | 华中科技大学同济药学院 |
| ★7. 分析化学(第 6 版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★ 分析化学学习指导与习题集(第 2 版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★ 分析化学实验指导(第 2 版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★8. 有机化学(第 6 版) | 倪沛洲 | 中国药科大学 |
| 有机化学学习指导与习题集(第 2 版) | 陆 涛 | 中国药科大学 |
| 9. 人体解剖生理学(第 5 版) | 岳利民 | 四川大学华西基础医学与法医学
学院 |
| | 崔慧先 | 河北医科大学 |
| ★10. 微生物学与免疫学(第 6 版) | 沈关心 | 华中科技大学同济医学院 |
| 微生物学与免疫学习题集 | 谭 政 | 华中科技大学同济医学院 |
| ★11. 生物化学(第 6 版) | 吴梧桐 | 中国药科大学 |
| 生物化学学习指导与习题集 | 欧 瑜 | 中国药科大学 |
| 生物化学实验指导 | 刘 煜 | 中国药科大学 |
| ★12. 药理学(第 6 版) | 李 端 | 复旦大学药学院 |
| 药理学学习指导 | 程能能 | 复旦大学药学院 |
| 药理学实验指导 | 章蕴毅 | 复旦大学药学院 |

- | | | |
|-----------------------|-----|-------------|
| ★13. 药物分析(第6版) | 刘文英 | 中国药科大学 |
| ★14. 药用植物学(第5版) | 郑汉臣 | 第二军医大学 |
| 药用植物学实验指导 | 潘胜利 | 复旦大学药学院 |
| ★15. 生药学(第5版) | 蔡少青 | 北京大学药学院 |
| 生药学实验指导 | 刘塔斯 | 湖南中医药大学 |
| ★16. 药物毒理学(第2版) | 楼宜嘉 | 浙江大学药学院 |
| ★17. 临床药物治疗学(第2版) | 姜远英 | 第二军医大学 |
| ★18. 药物化学(第6版) | 郑虎 | 四川大学华西药学院 |
| 药物化学学习指导与习题集(第2版) | 徐正 | 四川大学华西药学院 |
| ★19. 药剂学(第6版) | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| 药剂学学习指导与习题集 | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| 药剂学实验指导(第2版) | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| ★20. 天然药物化学(第5版) | 吴立军 | 沈阳药科大学 |
| 天然药物化学实验指导(第2版) | 裴月湖 | 沈阳药科大学 |
| 天然药物化学习题集(第2版) | 吴继洲 | 华中科技大学同济药学院 |
| 21. 中医药学概论(第6版) | 王建 | 成都中医药大学 |
| 中医药学概论学习指导与习题集 | 王建 | 成都中医药大学 |
| ★22. 药事管理学(第4版) | 吴蓬 | 四川大学华西药学院 |
| 药事管理学学习指导与习题集 | 杨世民 | 西安交通大学医学院 |
| ★23. 药学生物学(第3版) | 杨世民 | 西安交通大学医学院 |
| ★24. 生物药剂学与药物动力学(第3版) | 史济平 | 复旦大学药学院 |
| 生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集 | 梁文权 | 浙江大学药学院 |
| ★25. 药学英语(上、下册)(第3版) | 梁文权 | 浙江大学药学院 |
| 药学英语学习指导 | 胡廷熹 | 中国药科大学 |
| ★26. 药物设计学 | 胡廷熹 | 中国药科大学 |
| 27. 制药工程原理与设备 | 徐文方 | 山东大学药学院 |
| 28. 生物制药工艺学 | 王志祥 | 中国药科大学 |
| 29. 生物技术制药 | 何建勇 | 沈阳药科大学 |
| | 周珮 | 复旦大学药学院 |

全国高等医药教材建设研究会

卫生部教材办公室

2007年6月1日

全国高等学校药学专业教材

第三届评审委员会名单

- | | | |
|-------|-----------|----------------------------------|
| 主任委员 | 郑虎 | 四川大学华西药学院 |
| 副主任委员 | 毕开顺 | 沈阳药科大学 |
| 委员 | 姚文兵 | 中国药科大学 |
| | (以姓氏笔画为序) | |
| | 刘俊义 | 北京大学药学院 |
| | 吴梧桐 | 中国药科大学 |
| | 吴继洲 | 华中科技大学同济药学院 |
| | 吴满平 | 复旦大学药学院 |
| | 张志荣 | 四川大学华西药学院 |
| | 张淑芳 | 中国执业药师协会, 国家食品药品监督管理总局执业药师资格认证中心 |
| | 杨世民 | 西安交通大学医学院 |
| | 姜远英 | 第二军医大学 |
| | 徐文方 | 山东大学药学院 |
| | 郭文姣 | 广东药学院 |
| | 曾文苏 | 浙江大学药学院 |
| 秘书长 | 潘卫三 | 沈阳药科大学 |
| | 徐玉正 | 四川大学华西药学院 |

会委评审教材药西等高国全
 室公业林药研主工
 日 1 月 0 年 2005

前 言

在药物科学的发展进程中，药物发现大致经历了随机筛选、定向发掘和合理设计三个阶段。尤其是近代生命科学、生物技术与计算机科学的交叉、融合，推动了生物信息学、化学信息学、化学基因组学等边缘学科的发展，从根本上改变了过去盲目寻找新药的历史。因此一个新的学科门类——“药物设计学”应运而生。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。笔者受卫生部教材办公室、全国高等学校药学专业教材评审委员会和人民卫生出版社委托，组织该教材的编写。笔者早在1986年就在国内开设了“新药设计原理”课程，于1997年出版了“新药设计原理与方法”试用教材，2001年改版为“新药设计与开发”，被国内多所药学院系选用作教材。尤其是近几年来，药物设计的理论日趋完善，技术日趋成熟，素材日趋丰富，这一极具活力的朝阳学科发展迅速。在此背景下，能与国内长期从事新药设计与开发研究的知名教授完成这一使命笔者倍感荣幸。

本书在内容编排上着重阐述药物发现所涉及的生命科学的基本原理和进行创新药研究所需的药物设计的基本方法，同时还介绍了近年来药物设计学的前沿热点领域，最后简要叙述新药研究中的方法、原理。全书共分为十一章，第一章是药物设计的基础，第二、三章是细胞间的信号转导及内源性生物活性物质的调节机理与有关药物设计，第四、五章是基于核酸代谢和酶促原理的抗代谢物和酶抑制剂类药物的研究与发现，第六、七章主要介绍在药物研究与开发中较成熟且实用的前药原理和生物电子等排体原理与方法，第八、九、十章是基于组合化学、化学基因组学原理和计算机技术与方法的药物设计，也是近年来新药研发的前沿领域，第十一章是新药开发的基本途径与方法，通过该章的学习，读者可了解新药从发现到开发上市的基本过程。

本教材力图从新药设计的基本理论和基础知识入手，从日趋成熟的药物设计基本原理和方法展开，系统介绍了近年来发展起来的药物发现新技术和新领域。因此本书除作为药学专业本科生和研究生的教材外，也是从事新药研究与开发科研人员的有益参考书。

尽管该书凝聚了全体编委的心血和集体智慧，并多易其稿。但作为第一版“十一五”国家级规划教材，编写过程中疏漏之处在所难免，恳请广大师生和读者在使用过程中提出宝贵意见。

徐文方
2007年6月

目 录

74	子离母——对前二药内服，正	
94	冠于由染条号第号前快，六	
20	长对母药内三，二药甘同于基 药二药	
22	药由对前二药并断，一	
22	长对母药由对前二药并断，二	
22	长对母药由断断断因基于基 药三药	
绪论	长对母药由断断断因基于基 药三药	1
18	第一节 药物发现的几个历史阶段	1
20	一、随机筛选阶段	1
22	二、定向发掘阶段	2
22	三、药物设计阶段	3
23	第二节 药物设计学学科的形成与发展	3
24	第三节 药物设计学的现代技术与前沿领域	4
24	一、组合化学与高通量筛选技术	4
25	二、计算机辅助药物设计	5
26	三、化学信息学	6
27	四、结构生物学	7
27	五、生物信息学	7
28	六、合理药物设计	7
28		
28	第一章 药物设计的生命科学基础	8
28	第一节 药物作用的生物靶点	8
28	一、生物靶点的分类	8
29	二、生物大分子的结构与功能	10
29	第二节 药物与生物大分子靶点的相互作用	20
29	一、药物与生物靶点相互作用的化学本质	20
29	二、药物与生物靶点相互作用的适配关系	23
29	三、药物与靶点相互作用的基本理论	26
29	第三节 生物膜与药物的跨膜转运	31
29	一、生物膜的基本结构与功能	31
29	二、生物膜的物质转运机理与调节	34
29	三、影响膜转运的分子药理学	34
29		
29	第二章 基于细胞间信号转导的药物设计	39
29	第一节 细胞间的信号转导	39
29	一、信号与信号转导的物质基础	39
29	二、化学信号分子(第一信使)	40
29	三、细胞的信号接受系统	44
29	四、细胞内信号转导系统(第二信使)	45

五、胞内第三信使——钙离子	47
六、对信号转导系统的干预	49
第二节 基于调节第二、三信使的药物设计	50
一、调节第二信使的药物设计	51
二、调节第三信使的药物设计	56
第三节 基于基因调控机制的药物设计	59
一、基于维甲酸受体和类维甲酸受体配基的药物设计	61
二、基于过氧化物酶体增殖因子活化受体配体的药物设计	61
三、基于维生素 D 受体配体的药物设计	63
四、基于类固醇受体配体的药物设计	63
五、基于抑制基因转录的药物设计	67
第三章 基于内源性生物活性肽的药物设计	70
第一节 肽类化合物的结构与功能	70
一、肽类化合物的结构特征	70
二、机体中某些重要的内源性生物活性肽	71
第二节 类肽的设计原理与方法	75
一、构型限制性氨基酸的设计	75
二、肽链骨架的修饰	80
三、二肽片段拟似物	83
四、整体分子构象的限定	85
五、肽二级结构的分子模拟	87
第三节 类肽在药物设计中的应用	90
一、脑啡肽类似物	90
二、肾素抑制剂	93
第四章 基于核酸原理的药物设计	97
第一节 核酸的生物合成	97
一、嘌呤核苷酸的合成	97
二、嘧啶核苷酸的合成	101
三、核苷二磷酸、核苷三磷酸及脱氧核糖核苷酸	102
第二节 代谢拮抗类抗肿瘤、抗病毒药物的设计	103
一、叶酸类抗代谢物	103
二、嘌呤类抗代谢物	105
三、嘧啶类抗代谢物	106
第三节 核苷类抗病毒药物的设计	108
一、基于核苷糖环修饰的药物	108
二、基于核苷碱基修饰的药物	109
三、无环核苷	110

87	第四节 反义核酸与小干扰 RNA 药物的设计	112
181	一、反义核酸药物	113
183	二、小干扰 RNA 药物	116
181
	第五章 以酶为靶点的药物设计	119
140	第一节 酶的基础知识	119
141	一、酶的基本定义与分类	119
141	二、酶促反应动力学特征	120
141	三、酶的激活与抑制	121
	第二节 酶抑制剂	124
141	一、酶抑制剂的发展与分类	124
141	二、酶抑制剂的设计原理	126
141	第三节 几种酶抑制剂的设计与应用	131
141	一、血管紧张素转化酶抑制剂	132
141	二、前列腺素环氧化酶抑制剂	134
141	三、HIV 逆转录酶抑制剂	137
141	四、HMG-CoA 还原酶抑制剂	140
141	五、神经氨酸酶抑制剂	141

	第六章 基于药物代谢原理的药物设计	144
	第一节 前药设计	144
141	一、前药的基本概念	144
141	二、与前药体内活化有关的酶系	145
141	三、前药设计的目的与方法	147
141	四、前药原理的应用	148
	第二节 软药设计	158
141	一、软药的基本概念	158
141	二、软药的设计原理及其应用	160
	第三节 李药设计	166
141	一、李药的基本概念	166
141	二、李药的分类	166
141	三、李药原理的应用	167
	第四节 靶向抗癌前药的设计	171
141	一、用于介导药物的靶向性受体	172
141	二、靶向抗癌药物的设计	173
141	三、药物-载体的偶联方法	175

	第七章 基于生物电子等排体原理的药物设计	178
141	第一节 生物电子等排体的一般概念	178

111	一、生物电子等排体的提出与发展	178
111	二、生物电子等排体的分类	181
111	第二节 生物电子等排体原理在药物设计中的应用	183
	一、经典的生物电子等排体的应用	183
111	二、非经典的生物电子等排体的应用	190
111	第三节 Me Too 药物的开发	194
111	一、Me Too 药物的基本概念	194
120	二、Me Too 药物的设计策略	194
121	三、近年来上市的几大类 Me Too 药物	195
121	第八章 基于组合化学库的药物设计	198
121	第一节 组合化学的一般概念	198
131	一、组合化学与分子多样性	198
132	二、组合化学的一般技术与合成方法	198
132	第二节 组合化学库的构建	206
132	一、合成组合化学库	206
140	二、天然组合化学库	208
141	三、虚拟组合化学库	211
141	第三节 组合化学库的高通量筛选	212
144	一、高通量筛选技术的组成	213
144	二、我国高通量筛选技术的发展概况	217
144	三、计算机虚拟筛选	217
145	四、存在的问题与展望	218
145	第九章 基于化学基因组学的药物设计	219
145	第一节 化学信息学	220
152	一、化学信息学的基本定义	220
152	二、化学数据的分析和化学数据库的创建	220
160	三、先导化合物的发现与结构优化	224
160	四、类药先导物的筛选与 ADMET	225
160	第二节 化学基因组学	229
160	一、药物作用靶标的发现和确证	229
167	二、高通量筛选	233
171	三、组合化学	234
172	四、靶标库的设计	234
173	五、生化信息学	236
173	六、化学基因组学的技术平台简介	238
173	第十章 计算机辅助药物设计	240
173	第一节 计算机模拟药物分子技术的基础	240

一、分子模型的显示	241
二、计算方法	242
三、几何优化	244
四、构象搜寻	245
第二节 基于配体的药物设计	246
一、定量构效关系研究	246
二、药效团的概念及应用	255
第三节 基于生物大分子靶点结构的药物设计	261
一、蛋白质三维结构预测	262
二、活性位点的分析方法	264
三、全新药物设计	264
四、分子对接	268
第四节 计算机虚拟筛选技术	270
一、小分子三维数据库	271
二、虚拟筛选的策略	272
三、虚拟筛选的应用和意义	274
第十一章 新药开发的基本途径与方法	275
第一节 药物作用靶点的发现	275
一、人类功能基因组学的研究与开发	275
二、与重大疾病相关基因的发现与表达	275
第二节 先导化合物的发掘与结构优化	279
一、先导化合物的发现	280
二、先导化合物的结构优化	283
第三节 临床候选药物的研究与开发	284
一、临床前体内外药效学评价	284
二、临床前安全性评价	287
三、临床前药学研究	290
四、药物临床研究	291
参考文献	295
中英对照索引	299

绪 论

近代生命科学、结构化学与信息科学的交叉、融合,推动了生物信息学、化学信息学、化学基因组学等边缘学科的发展。QSAR(quantitative structure-activity relationship)和3D-QSAR(3-dimension quantitative structure-activity relationship)等计算机辅助药物设计技术日趋完善,一个新的学科门类——“药物设计学”应运而生。它的主要任务就是不断发现优良的创新药物,包括先导化合物的发掘、药效团的确定、定量构效关系的分析以及生物大分子靶点的计算机建模和分子多样性组合化合物库的构建与高通量、高内涵虚拟筛选等内容。

第一节 药物发现的几个历史阶段

在药物科学的历史长河中,药物发现大致经历了随机筛选、定向发掘和合理设计三个阶段。

一、随机筛选阶段

随机筛选阶段(discovery)始自十九世纪末至二十世纪三十年代。其特征是从动植物体中分离、纯化和鉴定天然产物,如生物碱、苷类、激素和维生素类化合物等。这些天然产物具有某种生理或药理活性,直接被用作药物。与此同时,某些天然和合成的有机染料和化工中间体也用于治疗某些致病菌引起的感染,发现某些合成的化合物具有化学治疗作用,被用于临床,创立了化疗抗代谢学说。在这个阶段,只限于从现有的化学物质中寻找和发现可能的药用价值。这是一种孤立的研究方式,未能在天然或合成物质的化学结构与生物活性的关系上作深入的研究。在理论上,Crum-Brown和Fraser试图用数学表达式来反映一族化合物的结构与活性间的关系,可认为这是定量构效关系的启蒙研究。十九世纪初期,化学研究已有相当的基础,当时主要是利用化学方法提取天然产物中的有效成分,例如,从阿片中提取吗啡(Morphine);从颠茄中提取阿托品(Atropine);从金鸡纳树皮中提取奎宁(Quinine);从古柯叶中提取古柯碱(Cocaine);从茶叶中提取咖啡因(Caffeine)等。吗啡是一种镇痛药,作用于中枢神经系统,选择性抑制痛觉,同时不影响其感觉。1805年德国化学家从阿片中首次提纯,但其化学结构直到1952年化学全合成成功后,才得到证实。吗啡具有较强的镇痛作用,但有成瘾性、耐受性、呼吸抑制、致吐、便秘以及产生幻觉等副作用。长期以来为寻找镇痛作用强而不具有成瘾性的

吗啡代用品进行了大量的研究工作。由于生物化学、生理学和药理学的进展,逐渐了解到一些药物的化学结构与活性的关系,发现了某些类型药物呈现类似的药效的基本结构,提出了早期的药效团(Pharmacophore)概念。在此理论指导下,通过简化改造天然产物的化学结构,发展了作用相似、结构简单的合成药物。对古柯碱的结构改造,1890年发现苯佐卡因的局麻作用,进一步结构改造导致普鲁卡因的发现。

十九世纪中期以后,有机合成方法的进步,使染料等化学工业兴起,促进了化学药物的发展。1875年 Buss 首先发现水杨酸盐的解热与抗风湿作用。1898年德国 Hoffmann 从一系列衍生物中发现了乙酰水杨酸(阿司匹林),临床应用已有一百多年的历史,至今仍然是比较优良的解热镇痛及抗风湿病药物。由于其胃肠道副作用,寻找疗效高、毒副作用小的水杨酸衍生物的工作一直在进行中。1891年 Ehrlich 用一种称为亚甲蓝的染料治疗疟疾,通过构效关系的研究,1926年发现扑疟奎,1932年发现阿的平(atebrin)等合成抗疟药。1910年合成的肿凡纳明(又名606)用于治疗梅毒等疾病,开创了化学治疗的新概念。Ehrlich 对药物化学进展的更大贡献是他进一步发展了 Langley 于1878年提出的受体(receptor)概念,他认为哺乳动物细胞中存在受体,药物与其受体结合后才能发挥药效。在此之后,受体学说解释了许多药物的作用机理,促进了新药的发展。这一时期在解热镇痛药、催眠药、麻醉药和消毒药等领域均有新的发现。

二十世纪初, Ehrlich 提出受体理论,认为药物起作用的过程可能和钥匙开锁的情形相类似,提出了著名的 *corpora non agunt nisi fixata* (药物只有与受体结合后才可起效)的论断,被认为是现代化学治疗(chemotherapy)和分子药理学(molecular pharmacology)的始点。后来, Langmiur 用电子等排概念(isosterism)解释有机化学和药物化学中的构性和构效关系。尽管有这些先进的思想和学说,但受当时客观条件的限制,未能获得充分的展开和有成效的应用。

二、定向发掘阶段

定向发掘阶段(development)大致是在二十世纪三十年代到六十年代。其特点是合成药物的大量涌现,内源性生物活性物质的分离、鉴定和活性筛选,酶抑制剂的临床应用等,可称为药物发展的“黄金时期”。这一期间,分子药理学的发展和酶学的发展,对阐明药物的作用原理起了重要的作用。从药物设计学的角度看,这一阶段的成就同有机化学的理论和实验技术的发展有密切的关系。药物设计中的某些假说和原理,往往打上了药物化学的烙印。1932年发现含有磺酰氨基的一种偶氮染料“百浪多息”(prontosil)对链球菌及葡萄球菌有很好的抑制作用。1935年 Domagk 将药理实验结果发表后,进一步证明了它对细菌感染性疾病的疗效,开始了现代化学治疗的纪元。为了改善百浪多息的水溶性,合成了许多水溶性百浪多息衍生物,这使对细菌感染疾病的治疗前进了一步。这类偶氮染料在临床上应用后,受到多方重视,并进一步研究了其治疗范围和抑菌机制。当时认为百浪多息等起效的原因主要在于结构中偶氮苯团的染色作用。后经试验发现,百浪多息在体外并无抑菌作用,只有在机体内才有活性。Trefouel 等经过系统的研究,证明百浪多息起效的原因并非偶氮苯团所致,主要原因是其在机体内被代谢为对氨基苯磺酰胺才有抑制细菌的作用。从而确定了对氨基苯磺酰胺是这类药物有效的的基本结构。研究

工作的重心也从偶氮染料转至对氨基苯磺酰胺及其衍生物。研究过程的第一阶段,着重探讨这类药物结构的专属性。通过向分子中引入不同的基团,观察其对于抑菌作用和理化性质的影响,以便了解化学结构和抑菌作用的关系;第二阶段的研究工作不是单从药物的结构出发,而是联系到药物对病原体生理、生化影响和干扰,着重阐述药物的抑菌机制,以指导新药的寻找。1938年合成磺胺吡啶后,1940年左右又先后发现了疗效更好的磺胺噻唑、磺胺嘧啶等杂环取代的磺胺类药物。为了改进磺胺类药物的溶解度、减轻对肾脏的损害和降低副作用,1951年至1953年间又找到了磺胺甲基异噁唑和磺胺嘧啶等溶解度高、毒性较低的药物。1956年发现了第一个长效磺胺药——磺胺甲氧嘧啶,后来又出现了广谱增效剂甲氧苄胺嘧啶(TMP)与磺胺类药物合用,可改变药物的耐受性,延缓耐药菌株的发展和提高疗效。并由此开发了数十个临床应用的磺胺药物,从而奠定了抗代谢理论。

在这一阶段,甾体激素类药物如肾上腺皮质激素和性激素的广泛研究和应用,对调整内分泌失调起了重要作用。皮质激素类药物治疗牛皮癣,被誉为皮肤病治疗的一次革命。以青霉素(penicillin)为代表的抗生素的出现和半合成抗生素的研究、神经系统药物、心血管系统药物,以及恶性肿瘤的化学治疗等方面都显示出长足的进展。

三、药物设计阶段

药物设计阶段(design)始自二十世纪六十年代。在此之前,药物的研究与开发遇到了困难,一方面包括抗感染药在内的许多药物的发现,使得大部分疾病能够得到治愈或缓解,而那些疑难重症,如恶性肿瘤、心血管疾病和免疫性疾病等的药物治疗水平相对较低,这类药物研究难度大,按照以前的方法做,不仅花费巨大,而且成效并不令人满意;另一方面,欧洲出现的反应停(Thalidomide)事件,造成数万名严重畸形儿的出生,震惊了全世界;八十年代的硅酮事件,硅酮作为乳腺填料使用了十多年,发现其有致癌作用。因而,世界各国卫生部门制订法规,规定新药进行致畸(teratogenic)、致突变(tutanogenic)和致癌(carcinogenic)性试验,从而增加了研制周期和经费。因此,客观上需要改进研究方法,将药物的研究和开发过程,建立在科学合理的基础上,即合理药物设计。在此期间,物理化学和物理有机化学、生物化学和分子生物学的发展,精密的分析测试技术如色谱法、放射免疫测定、质谱、磁共振和X-射线结晶学的进步,以及电子计算机的广泛应用,为阐明作用机理和深入解析构效关系准备了坚实的理论和强有力的实验技术基础,使药物化学的理论及药物设计的方法与技巧不断地升华和完善。1964年,Hansch和藤田以及Free-Wilson同时提出了定量构效关系的研究方法,成为药物化学发展史上新的里程碑。定量构效关系研究的蓬勃开展,对于解析药物作用机理和药物设计起着日益重要的作用。用计算机图形学技术、结合X-射线结晶学和定量构效关系的研究,发展起了三维定量构效关系(3D-QSAR),被认为是药物分子设计的新途径。此外,用计算机辅助研究药物在体内的过程,从整体水平为研究设计新药提供了新的方法和参数。

第二节 药物设计学学科的形成与发展

二十世纪下半叶以来,分子生物学的诞生大大推进了生命科学的发展。DNA双螺旋模型的提出、遗传密码的破译、基因表达的调控、信号转导分子机制的研究以及现代生物

技术的应用,对药物的发现产生了重大的影响。尤其是2000年2月科学界宣布人类基因组草图的绘制完成,标志着人类基因组学研究由基因测序的结构基因组学转向了功能基因组学的研究,随之产生了蛋白质组学、糖组学、药物代谢组学、药物基因组学和化学基因组学等众多的生命科学分支,许多对机体生理功能有重要调节作用的功能蛋白被发现成为药物作用的新靶点。生命科学与计算机信息科学的交叉融合,产生了计算机辅助药物设计方法,可使药物作用的蛋白质生物大分子实现计算机分子建模。结合组合化学和高通量筛选技术,可进行分子水平的新药设计,由此一个新的学科分支——药物设计学应运而生。

药物设计学的诞生从根本上改变了过去创新药物研究盲目性高、命中率低的历史,通过基因组学和生物信息学的研究发现重要疾病的致病基因序列;然后由蛋白组学和结构生物学研究该致病基因所表达蛋白的结构和功能及其病理机制;在此基础上进一步开发成适合药物筛选的靶标并利用已有化合物库通过高通量筛选的方法进行先导化合物的初筛。另一方面由于相应生物大分子靶点结构的阐明,使得先导化合物的设计还可以进一步借助计算机辅助药物设计的方法进行药物分子的合理设计和虚拟筛选。通过上述手段所获得的前导化合物可根据药物设计学原理进行结构优化以寻找活性更强、药物代谢性质更好、更适于临床应用候选化合物。参见图1。

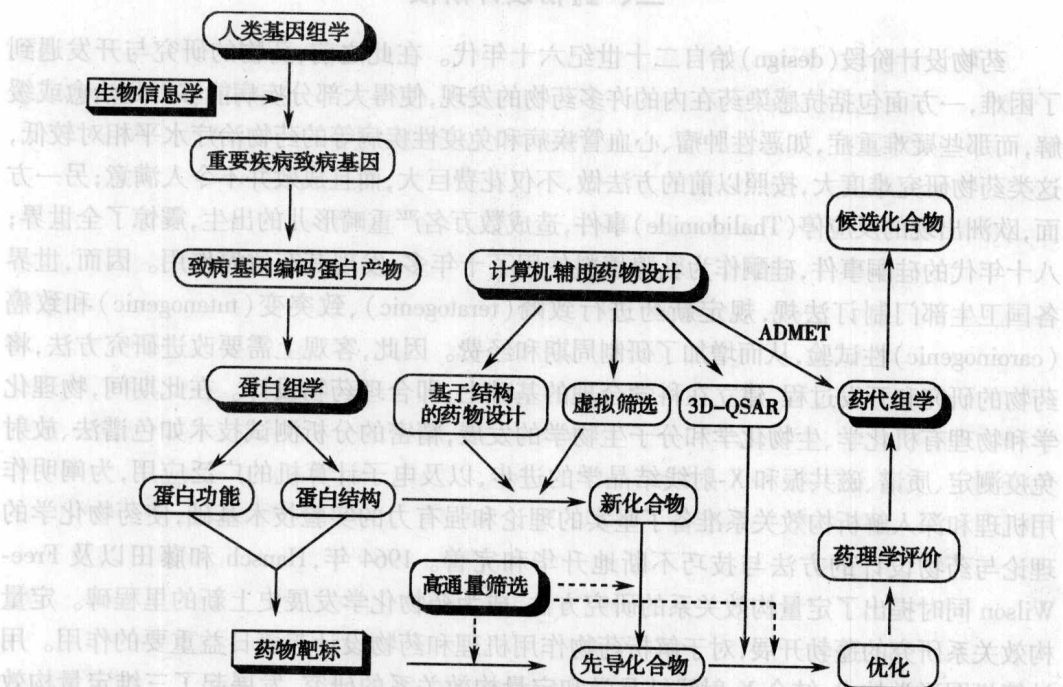


图1 基于化学基因组学的创新药物设计

第三节 药物设计学的现代技术与前沿领域

一、组合化学与高通量筛选技术

组合化学(combinatorial chemistry)是近十年来发展起来的一种新药研究战略。是