



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材配套教材

全国高等学校药学类专业第八轮规划教材配套教材
供药学类专业用

药物设计学

学习指导与习题集

第 2 版

主编 杨晓虹

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材配套教材

全国高等学校药学类专业第八轮规划教材配套教材
供药学类专业用

药物设计学

学习指导与习题集

第②版

主 编 杨晓虹

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁丽娜 (郑州大学药学院)

方 浩 (山东大学药学院)

刘 丹 (沈阳药科大学)

刘宏民 (郑州大学药学院)

孙 薇 (吉林大学药学院)

李敏勇 (山东大学药学院)

杨晓虹 (吉林大学药学院)

张亮仁 (北京大学药学院)

金宏威 (北京大学药学院)

周虎臣 (上海交通大学药学院)

孟繁浩 (中国医科大学)

赵临襄 (沈阳药科大学)

胡永洲 (浙江大学药学院)

盛春泉 (第二军医大学)

董晓武 (浙江大学药学院)

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/杨晓虹主编. —2版. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22743-8

I. ①药… II. ①杨… III. ①药物-设计学-高等学校-教学参考资料 IV. ①R914.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第122341号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药物设计学学习指导与习题集

第2版

主 编: 杨晓虹

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 河北新华第一印刷有限责任公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 9

字 数: 225千字

版 次: 2007年10月第1版 2016年3月第2版

2016年3月第2版第1次印刷(总第2次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-22743-8/R·22744

定 价: 28.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

全国高等学校药学类专业本科国家卫生和计划生育委员会规划教材是我国最权威的药学类专业教材,于1979年出版第1版,1987~2011年间进行了6次修订,并于2011年出版了第七轮规划教材。第七轮规划教材主干教材31种,全部为原卫生部“十二五”规划教材,其中29种为“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材;配套教材21种,全部为原卫生部“十二五”规划教材。本次修订出版的第八轮规划教材中主干教材共34种,其中修订第七轮规划教材31种;新编教材3种,《药学信息检索与利用》《药学服务概论》《医药市场营销学》;配套教材29种,其中修订24种,新编5种。同时,为满足院校双语教学的需求,本轮新编双语教材2种,《药理学》《药剂学》。全国高等学校药学类专业第八轮规划教材及其配套教材均为国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材、全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材,具体品种详见出版说明所附书目。

该套教材曾为全国高等学校药学类专业唯一一套统编教材,后更名为规划教材,具有较高的权威性和较强的影响力,为我国高等教育培养大批的药学类专业人才发挥了重要作用。随着我国高等教育体制改革的不断深入发展,药学类专业办学规模不断扩大,办学形式、专业种类、教学方式亦呈多样化发展,我国高等药学教育进入了一个新的时期。同时,随着药学行业相关法规政策、标准等的出台,以及2015年版《中华人民共和国药典》的颁布等,高等药学教育面临着新的要求和任务。为跟上时代发展的步伐,适应新时期我国高等药学教育改革和发展的要求,培养合格的药学专门人才,进一步做好药学类专业本科教材的组织规划和质量保障工作,全国高等学校药学类专业第五届教材评审委员会围绕药学类专业第七轮教材使用情况、药学教育现状、新时期药学人才培养模式等多个主题,进行了广泛、深入的调研,并对调研结果进行了反复、细致地分析论证。根据药学类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、人民卫生出版社决定组织全国专家对第七轮教材进行修订,并根据教学需要组织编写了部分新教材。

药学类专业第八轮规划教材的修订编写,坚持紧紧围绕全国高等学校药学类专业本科教育和人才培养目标要求,突出药学类专业特色,对接国家执业药师资格考试,按照国家卫生和计划生育委员会等相关部门及行业用人要求,在继承和巩固前七轮教材

建设工作成果的基础上,提出了“继承创新”“医教协同”“教考融合”“理实结合”“纸数同步”的编写原则,使得本轮教材更加契合当前药学类专业人才培养的目标和需求,更加适应现阶段高等学校本科药学类人才的培养模式,从而进一步提升了教材的整体质量和水平。

为满足广大师生对教学内容数字化的需求,积极探索传统媒体与新媒体融合发展的新型整体教学解决方案,本轮教材同步启动了网络增值服务和数字教材的编写工作。34种主干教材都将在纸质教材内容的基础上,集合视频、音频、动画、图片、拓展文本等多媒介、多形态、多用途、多层次的数字素材,完成教材数字化的转型升级。

需要特别说明的是,随着教育教学改革的发展和专家队伍的发展变化,根据教材建设工作的需要,在修订编写本轮规划教材之初,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社对第四届教材评审委员会进行了改选换届,成立了第五届教材评审委员会。无论新老评审委员,都为本轮教材建设做出了重要贡献,在此向他们表示衷心的感谢!

众多学术水平一流和教学经验丰富的专家教授以高度负责的态度积极踊跃和严谨认真地参与了本套教材的编写工作,付出了诸多心血,从而使教材的质量得到不断完善和提高,在此我们对长期支持本套教材修订编写的专家和教师及同学们表示诚挚的感谢!

本轮教材出版后,各位教师、学生在使用过程中,如发现问题请反馈给我们(renweiyaoxue@163.com),以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会

人民卫生出版社

2016年1月

国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材 全国高等学校药学类专业第八轮规划教材书目

序号	教材名称	主编	单位
1	药学导论(第4版)	毕开顺	沈阳药科大学
2	高等数学(第6版)	顾作林	河北医科大学
	高等数学学习指导与习题集(第3版)	顾作林	河北医科大学
3	医药数理统计方法(第6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(第2版)	高祖新	中国药科大学
4	物理学(第7版)	武宏	山东大学物理学院
	物理学学习指导与习题集(第3版)	章新友	江西中医药大学
	物理学实验指导***	武宏	山东大学物理学院
		王晨光	哈尔滨医科大学
		武宏	山东大学物理学院
5	物理化学(第8版)	李三鸣	沈阳药科大学
	物理化学学习指导与习题集(第4版)	李三鸣	沈阳药科大学
	物理化学实验指导(第2版)(双语)	崔黎丽	第二军医大学
6	无机化学(第7版)	张天蓝	北京大学药学院
	无机化学学习指导与习题集(第4版)	姜凤超	华中科技大学同济药学院
		姜凤超	华中科技大学同济药学院
7	分析化学(第8版)	柴逸峰	第二军医大学
	分析化学学习指导与习题集(第4版)	邸欣	沈阳药科大学
	分析化学实验指导(第4版)	柴逸峰	第二军医大学
		邸欣	沈阳药科大学
8	有机化学(第8版)	陆涛	中国药科大学
	有机化学学习指导与习题集(第4版)	陆涛	中国药科大学
9	人体解剖生理学(第7版)	周华	四川大学华西基础医学与法医学院
		崔慧先	河北医科大学
10	微生物学与免疫学(第8版)	沈关心	华中科技大学同济医学院
	微生物学与免疫学学习指导与习题集***	徐威	沈阳药科大学
		苏昕	沈阳药科大学
		尹丙姣	华中科技大学同济医学院
11	生物化学(第8版)	姚文兵	中国药科大学
	生物化学学习指导与习题集(第2版)	杨红	广东药科大学

续表

序号	教材名称	主编	单位
12	药理学(第8版)	朱依淳	复旦大学药学院
		殷明	上海交通大学药学院
	药理学(双语)**	朱依淳	复旦大学药学院
		殷明	上海交通大学药学院
	药理学学习指导与习题集(第3版)	程能能	复旦大学药学院
13	药物分析(第8版)	杭太俊	中国药科大学
	药物分析学习指导与习题集(第2版)	于治国	沈阳药科大学
	药物分析实验指导(第2版)	范国荣	第二军医大学
14	药用植物学(第7版)	黄宝康	第二军医大学
	药用植物学实践与学习指导(第2版)	黄宝康	第二军医大学
15	生药学(第7版)	蔡少青	北京大学药学院
		秦路平	第二军医大学
	生药学习指导与习题集***	姬生国	广东药科大学
	生药学实验指导(第3版)	陈随清	河南中医药大学
16	药物毒理学(第4版)	楼宜嘉	浙江大学药学院
17	临床药物治疗学(第4版)	姜远英	第二军医大学
		文爱东	第四军医大学
18	药物化学(第8版)	尤启冬	中国药科大学
	药物化学学习指导与习题集(第3版)	孙铁民	沈阳药科大学
19	药剂学(第8版)	方亮	沈阳药科大学
	药剂学(双语)**	毛世瑞	沈阳药科大学
	药剂学学习指导与习题集(第3版)	王东凯	沈阳药科大学
	药剂学实验指导(第4版)	杨丽	沈阳药科大学
20	天然药物化学(第7版)	裴月湖	沈阳药科大学
		娄红祥	山东大学药学院
	天然药物化学学习指导与习题集(第4版)	裴月湖	沈阳药科大学
	天然药物化学实验指导(第4版)	裴月湖	沈阳药科大学
21	中医药学概论(第8版)	王建	成都中医药大学
22	药事管理学(第6版)	杨世民	西安交通大学药学院
	药事管理学学习指导与习题集(第3版)	杨世民	西安交通大学药学院
23	药学分子生物学(第5版)	张景海	沈阳药科大学
	药学分子生物学学习指导与习题集***	宋永波	沈阳药科大学
24	生物药剂学与药物动力学(第5版)	刘建平	中国药科大学
	生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集(第3版)	张娜	山东大学药学院

续表

序号	教材名称	主编	单位
25	药学英语(上册、下册)(第5版)	史志祥	中国药科大学
	药学英语学习指导(第3版)	史志祥	中国药科大学
26	药物设计学(第3版)	方浩	山东大学药学院
	药物设计学学习指导与习题集(第2版)	杨晓虹	吉林大学药学院
27	制药工程原理与设备(第3版)	王志祥	中国药科大学
28	生物制药工艺学(第2版)	夏焕章	沈阳药科大学
29	生物技术制药(第3版)	王凤山	山东大学药学院
	生物技术制药实验指导***	邹全明	第三军医大学
		邹全明	第三军医大学
30	临床医学概论(第2版)	于锋	中国药科大学
		闻德亮	中国医科大学
31	波谱解析(第2版)	孔令义	中国药科大学
32	药学信息检索与利用*	何华	中国药科大学
33	药学服务概论*	丁选胜	中国药科大学
34	医药市场营销学*	陈玉文	沈阳药科大学

注:*为第八轮新编主干教材;**为第八轮新编双语教材;***为第八轮新编配套教材。

全国高等学校药学类专业第五届教材评审委员会名单

- 顾 问 吴晓明 中国药科大学
周福成 国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心
- 主任委员 毕开顺 沈阳药科大学
- 副主任委员 姚文兵 中国药科大学
郭 姣 广东药科大学
张志荣 四川大学华西药学院
- 委 员 (以姓氏笔画为序)
- | | | | |
|-----|----------------|-----|---------|
| 王凤山 | 山东大学药学院 | 陆 涛 | 中国药科大学 |
| 朱依淳 | 复旦大学药学院 | 周余来 | 吉林大学药学院 |
| 朱 珠 | 中国药学会医院药学专业委员会 | 胡长平 | 中南大学药学院 |
| 刘俊义 | 北京大学药学院 | 胡 琴 | 南京医科大学 |
| 孙建平 | 哈尔滨医科大学 | 姜远英 | 第二军医大学 |
| 李晓波 | 上海交通大学药学院 | 夏焕章 | 沈阳药科大学 |
| 李 高 | 华中科技大学同济药学院 | 黄 民 | 中山大学药学院 |
| 杨世民 | 西安交通大学药学院 | 黄泽波 | 广东药科大学 |
| 杨 波 | 浙江大学药学院 | 曹德英 | 河北医科大学 |
| 张振中 | 郑州大学药学院 | 彭代银 | 安徽中医药大学 |
| 张淑秋 | 山西医科大学 | 董 志 | 重庆医科大学 |

《药物设计学学习指导与习题集》(第2版)是国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材、全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材《药物设计学》(第3版)的配套教材,可作为教材使用者学习及相关专业人员应试的参考用书。

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、重点和难点,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四部分,第一部分为教学大纲要求,分为:掌握内容、熟悉内容和了解内容,目的是让使用本规划教材的师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,分为名词解释选择题(单选题和多选题)、填空题和简答题,通过大量反复地练习使学生加深理解规划教材的重点内容。第四部分给出习题答案及解题要点,供广大师生和读者练习时参考。本学习指导可以更好地帮助读者和专业人员理解和掌握《药物设计学》(第3版)教材的主要内容和基本概念、理论和方法,指导学生更好地完成学习任务,也可以作为教师备课、讲课、选题及考试命题时的参考。希望读者能在使用本书的过程中,对药物设计学产生更大的兴趣,编者很愿意与大家交流。

本学习指导是由《药物设计学》(第3版)的编者共同编写完成的。在编写的过程中,我们参考了前一版《药物设计学学习指导与习题集》的内容,在此,对未参加本书编写工作的前一版《药物设计学学习指导与习题集》的主编李绍顺教授表示衷心的感谢。

编写出内容丰富、形式多样并富于启发性的学习指导是每一位编委的愿望,但由于教学和科研工作非常繁忙,学习指导难免存在疏漏和错误之处,衷心希望广大读者提出宝贵的意见和建议。

第一章 药物设计的生命科学基础·····	1
第二章 基于细胞信号转导途径的药物设计·····	7
第三章 基于生物活性肽的药物设计·····	16
第四章 基于酶促原理的药物设计·····	24
第五章 基于核酸原理的药物设计·····	31
第六章 基于代谢原理的药物设计·····	43
第七章 基于生物电子等排原理的药物设计·····	54
第八章 基于分子杂合原理的药物设计·····	60
第九章 基于组合化学技术的药物设计·····	66
第十章 基于化学基因组学原理的药物设计·····	73
第十一章 基于靶点结构的药物分子设计·····	79
第十二章 基于配体结构的药物设计·····	88
第十三章 类药性及其在药物设计中的应用·····	93
第十四章 新药开发的基本途径与方法·····	99
参考答案·····	104

【基本要求】

1. 掌握: 生物靶点的分类及药物与生物靶点相互作用的化学本质。
2. 熟悉: 生物膜的基本结构与功能及物质转运机制与调节。
3. 了解: 生物大分子的结构与功能。

【要点概览】

(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 蛋白偶联受体(GPCR)的激动剂或拮抗剂。

2. 以酶为靶点 酶可以催化生成或降解一些生理、生化反应的调控性物质,因此是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。理想的酶抑制剂应该对靶酶有高度亲和力和特异性。近年来,合理设计的酶抑制剂发展较快,目前世界上销售额最高的 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。离子通道阻滞药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 I 类抗心律失常药奎尼丁、利多卡因、美西律、恩卡尼、普罗帕酮等是 Na^+ 通道阻滞药。作用于 Ca^{2+} 通道的药物有 1,4-二氢吡啶类等。

4. 以核酸为靶点 癌基因可作为药物作用靶标,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。

(二) 生物大分子的结构与功能

1. 具有多种单体的高聚物

(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 和 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,在聚合酶的作用下,在一个核苷酸的戊糖与另一个核苷酸的磷酸间形成 3',5'-磷酸二酯键,按照不同的排列顺序聚合而成的长链大分子。

(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 与 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,还能进一步形成复杂的三级结构。

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的,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:生物大分子的高级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,从而使生物大分子的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性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的各亚基之间或同一分子中的几个不同区域之间存在相互关系。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. 药物与生物大分子靶点相互作用的化学本质

(1) 共价键结合:从键能看,共价键是药物和靶点间最强的相互作用力。通常形成后不易断裂,属不可逆性结合。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生物靶点间形成共价键结合而发挥作用的。

(2) 非共价键的相互作用: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。

化疗药物和靶点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,药物和靶点间持久作用是非常有害的,人们希望其药理作用只在较短的时间内持续。它们和相应靶点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靶点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 药物作用的位点通常是具有高级三维结构靶点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靶点大分子构象的改变,生成一种能够发挥生物效应的优势构象,但活性位点区域本身不会产生大的构象改变。

3. 影响药物与靶点契合的立体化学因素 由于靶点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)认为药理效应与靶点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)认为靶点也和酶一样,它们作用部位的蛋白质弹性三维实体具有较大的可塑性,当特定的药物与靶点接触时,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,进而使整个靶点分子的构象呈可逆性改变。

(3) 变构学说(allosteric theory)认为无论有无药物存在,靶点本身就有两种构象状态:一种是松弛型构象R,另一种是紧密型构象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)认为药物作用并不取决于被占领的靶点的数量,而取决于单位时间内药物与靶点接触的总次数。并认为一个激动剂与靶点结合后能很快分解,使靶点恢复自由,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,触发靶点发生构象改变;结合速率快而解离速率慢的则为拮抗剂,它们与靶点的结合较牢固,脱离靶点比较困难。

(5) 大分子微扰学说:其基本观点与诱导契合学说相似,认为药物(或底物)与生物大分子相互作用时,会对生物大分子产生微扰作用,即药物对生物大分子的构象发生扰动,使两者有更好的互补性和适配性。这一变化与体系的相对自由能有关。药物对生物大分子的微扰作用分成两种:①特异性构象微扰,是激动剂与生物大分子的结合;②非特异性构象微扰,是拮抗剂与生物大分子的结合。

(6) 二态模型的占领-活化学说:二态模型的占领-活化学说把激动剂和拮抗剂对受体的作用区别为在同一个分子上的两个不同的作用点。未被药物占领的靶点有两种状态:一种是静息态,另一种是活化态,两者之间存在着动态平衡。激动剂对活化态受体有较高的亲和力,使平衡向生成活化态的方向移动;而拮抗剂对非活化态受体具有较高的亲和力,使平衡向生成非活化态的方向移动。

(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,而且具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,镶嵌和穿插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,导致整合蛋白质如离子载体、受体或酶等的构型也发生改变,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扩散的过程,不消耗能量,不需要载体参与,故无饱和与竞争抑制现象,转运速率与膜两侧的浓度成正比,浓度差越大,转运越快,当膜两侧

的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的浓度高低无关,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^+ 载体附近的类脂质层中,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^+ 内流,阻滞动作电位的0和4相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 受体阻断药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,使溶酶体膜的通透性增高,以至于容易破裂脱颗粒,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(如类风湿关节炎等)或药物毒副作用(如两性霉素B的肾损害等)。而皮质激素、非甾体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。

【知识和能力测评】

一、名词解释

1. 生物靶点
2. 反义技术
3. 孤儿受体

二、选择题

(一) 单项选择题

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. 核糖体和内质网
2. 下列属于生物大分子的结构特征的是()
 - 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. 药物与靶点发生的相互作用力主要是()
 - A. 分子间的共价键结合
 - B. 分子间的非共价键结合
 - C. 分子间的电性排斥
 - D. 分子间的水化作用
 - 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
 C. 流动镶嵌学说
 E. 离子通道学说
- B. 分子镶嵌学说
 D. 微管镶嵌学说

(二) 多项选择题

1. 可以与靶点形成氢键的基团有()
 - A. 铁离子
 - B. 氨基
 - C. 甲基
 - 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. 光学异构
 - C. 顺反异构
 - D. 构象异构
 - E. 互变异构
3. 药物与靶点结合一般是通过()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,这些“加工”包括()
 - A. 胶原蛋白中的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. 变构剂与酶分子的催化部位结合,抑制其催化效应

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。多肽有三种不同的形式:_____、_____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键,如_____、_____、_____和_____等,习惯上被称为次级键。
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. 酸性非甾体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、简答题

1. 药物作用的生物大分子靶点主要分为哪几种类型?

2. 药物与靶点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有哪些?

(方浩)