



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

全国高等学校药学类专业第八轮规划教材
供药学类专业用

药物设计学

第 3 版

主 编 方 浩

副主编 杨晓虹 孟繁浩



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



网络
增值服务
ONLINE SERVICES



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

全国高等学校药学类专业第八轮规划教材
供药学类专业用

药物设计学

第③版

主 编 方 浩

副主编 杨晓虹 孟繁浩

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)

李玉艳 (中国药科大学)

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)

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)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物设计学/方浩主编.—3版.—北京:人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-21921-1

I. ①药… II. ①方… III. ①药物-设计学-医学院校-教材·
IV. ①R914.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第028643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
第3版

主 编: 方 浩

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: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 23

字 数: 633千字

版 次: 2007年8月第1版 2016年2月第3版
2016年2月第3版第1次印刷(总第7次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-21921-1/R·21922

定 价: 52.00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	药学历论(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
		章新友	江西中医药大学
	物理学学习指导与习题集(第3版)	武宏	山东大学物理学院
	物理学实验指导***	王晨光 武宏	哈尔滨医科大学 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
		姜凤超	华中科技大学同济药学院
	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
7	分析化学(第8版)	柴逸峰	第二军医大学
		邸欣	沈阳药科大学
	分析化学学习指导与习题集(第4版)	柴逸峰	第二军医大学
	分析化学实验指导(第4版)	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
10	微生物学与免疫学(第8版)	崔慧先	河北医科大学
		沈关心	华中科技大学同济医学院
	徐威	沈阳药科大学	
	微生物学与免疫学学习指导与习题集***	苏昕	沈阳药科大学
11	生物化学(第8版)	尹丙姣	华中科技大学同济医学院
	生物化学学习指导与习题集(第2版)	姚文兵 杨红	中国药科大学 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	药学生物学(第5版)	张景海	沈阳药科大学
	药学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
		邹全明	第三军医大学
	生物技术制药实验指导***	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

朱依淳 复旦大学药学院

朱 珠 中国药学会医院药学专业委员会

刘俊义 北京大学药学院

孙建平 哈尔滨医科大学

李晓波 上海交通大学药学院

李 高 华中科技大学同济药学院

杨世民 西安交通大学药学院

杨 波 浙江大学药学院

张振中 郑州大学药学院

张淑秋 山西医科大学

陆 涛 中国药科大学

周余来 吉林大学药学院

胡长平 中南大学药学院

胡 琴 南京医科大学

姜远英 第二军医大学

夏焕章 沈阳药科大学

黄 民 中山大学药学院

黄泽波 广东药科大学

曹德英 河北医科大学

彭代银 安徽中医药大学

董 志 重庆医科大学

《药物设计学》教材自2007年首版以来,曾于2011年成功进行了第2版修订。在前两届编委的努力下,本教材第1和第2版先后入选国家“十一五”和“十二五”规划教材,已在全国高等学校药学教育中产生了广泛而深远的影响。第3版教材在修订过程中,基本传承了第2版教材的总体思路,以化学生物学为主线,以药物发现为目标,将药物设计学的传统理论和方法与现代前沿科技相结合,力求保持教材的三基五性;同时,重点在部分章节中新增了案例分析或药物研发实例,旨在帮助学生更好地理解相关原理在药物研发过程中的应用。

与第2版相比,本版有关章节做了如下调整:①第五章更名为“基于核酸原理的药物设计”,并新增“表观遗传与药物设计”一节内容;②第六章更名为“基于代谢原理的药物设计”,将上版“李药”一节移入第八章,并补充了“药物代谢与新药设计”的相关内容;③新增“第八章 基于分子杂合原理的药物设计”,该章整合上版教材第七章涉及“李药”的内容,全面阐释了分子杂合原理与多靶点药物的设计策略;④上版“第八章 类药性及其在药物设计中的应用”调整至第十三章,以便学生按药物发现进程更好地理解类药性评价所涉及的术语或参数,避免相关章节重复介绍;⑤上版“第十一章 基于片段的药物分子设计”和“第十二章 基于受体结构的药物分子设计”合并为“第十一章 基于靶点结构的药物分子设计”;⑥第十四章的第四节改为“创新药物研发实例:托法替尼的发现”,展现了疾病治疗靶标从发现至药物上市的整个过程。

教材修订后共十四章。第一章是药物设计的生命科学基础;第二、第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制与有关药物设计;第四、第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;第六至第八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、生物电子等排体原理、分子杂合原理及其药物设计方面的应用;第九、第十章是基于组合化学、化学基因组学原理的药物设计;第十一至第十三章是计算机辅助药物设计在先导化合物发现和类药分析中的作用;第十四章则介绍了新药开发的基本途径与方法,通过该章的学习,希望能使学生对从发现到开发上市的基本过程有一定的认识。

承蒙人民卫生出版社和原主编徐文方教授的推荐,让我主持该教材的修订工作,深感责任重大;同时也非常感谢各位编委在教材编写中给予的大力支持。中国医学科学院北京协和医学院药物研究所的郭宗儒教授在教材编写方面给予我们大力支持并提出许多宝贵的建议,在此特别感谢!

本教材修订后,力图在上版教材的基础上结合近年来上市药物和新药设计的最新进展,通过案例分析和拓展性阅读等方式,帮助学生更好地理解药物设计学的精髓和最新进展。由于水平所限,难免有疏漏和不当之处,敬请广大读者批评指正。

方浩

2016年1月

第一章 药物设计的生命科学基础	1
第一节 药物作用的生物靶点	1
一、生物靶点的分类	1
二、生物大分子的结构与功能	2
第二节 药物与生物大分子靶点的相互作用	12
一、药物与生物大分子靶点相互作用的化学本质	12
二、药物与生物靶点相互作用的适配关系	14
三、药物与靶点相互作用的基本理论	17
第三节 生物膜与药物的跨膜转运	21
一、生物膜的基本结构与功能	21
二、生物膜的物质转运机制与调节	22
三、影响膜转运的分子药理学	23
第二章 基于细胞信号转导途径的药物设计	29
第一节 细胞的信号转导	30
一、信号与信号转导的物质基础	30
二、化学信号分子	31
三、细胞的信号接收系统	34
四、细胞内信号转导系统	35
五、第三信使	38
六、对信号转导系统的药物干预	39
第二节 基于调节第二信使的药物设计	39
一、调节 cAMP 和 cGMP 信号通路的药物设计	40
二、调节钙的药物设计	44
三、调节激酶系统的药物设计	46
第三节 基于调节第三信使的药物设计	47
一、维甲酸受体和类维甲酸受体配基的药物设计	48
二、过氧化物酶体增殖因子激活受体配体的药物设计	49
三、维生素 D 受体配体的药物设计	50
第三章 基于生物活性肽的药物设计	52
第一节 肽类化合物的结构与功能	52
一、肽类化合物的结构特征	52
二、机体中某些重要的内源性生物活性肽	53
第二节 类肽的设计原理与方法	56
一、构型限制性氨基酸的设计	57
二、肽链骨架的修饰	61

三、二肽片段拟似物	65
四、整体分子构象的限定	67
五、肽二级结构的分子模拟	69
六、基于内源性活性肽与靶点结合后的拓扑结构分子设计	72
第三节 类肽在药物设计中的案例分析	73
一、苯并二氮革二酮类 HDM2-p53 抑制剂	73
二、 β -分泌酶抑制剂	74
三、环肽类组蛋白去乙酰化酶抑制剂	75
第四章 基于酶促原理的药物设计	79
第一节 酶促反应的基础知识	79
一、酶促反应理论	79
二、酶的激活与抑制	80
第二节 酶抑制剂的设计原理	81
一、酶抑制剂的发展与分类	82
二、酶抑制剂的合理设计	85
第三节 酶抑制剂类药物	89
一、HIV 逆转录酶抑制剂	89
二、酪氨酸激酶抑制剂	91
第四节 案例分析:波西匹韦的发现	95
一、研究背景	95
二、苗头化合物的发现	95
三、先导化合物的确定及优化	96
四、上市药物波西匹韦的确定	97
第五章 基于核酸原理的药物设计	100
第一节 核酸的生物合成	100
一、嘌呤核苷酸的合成	100
二、嘧啶核苷酸的合成	104
三、核苷二磷酸、核苷三磷酸及脱氧核糖核苷酸	105
第二节 代谢拮抗类抗肿瘤、抗病毒药物的设计	106
一、叶酸类抗代谢物	106
二、嘌呤类抗代谢物	109
三、嘧啶类抗代谢物	110
第三节 核苷类抗病毒药物的设计	111
一、基于核苷糖环修饰的药物	111
二、基于核苷碱基修饰的药物	114
三、无环核苷	115
第四节 反义核酸与小干扰 RNA 药物的设计	116
一、反义核酸药物	117
二、小干扰 RNA 药物	120
第五节 表观遗传与药物设计	122
一、DNA 甲基化及其机制	123

二、DNA 甲基转移酶抑制剂的设计	123
第六章 基于代谢原理的药物设计	126
第一节 药物代谢与新药设计	126
一、发现先导化合物	126
二、优化先导化合物	127
三、指导设计合适的剂型	128
第二节 前药设计的基本原理	128
一、前药的基本概念	129
二、前药设计的目的与方法	129
三、前药设计原理的应用	131
四、生物前体药物	141
第三节 软药	143
一、软药的基本概念	143
二、软药的设计原理及其应用	145
第四节 靶向前药	149
一、主动靶向前药设计及其应用	150
二、被动靶向前药设计及其应用	156
第七章 基于生物电子等排原理的药物设计	161
第一节 生物电子等排体的一般概念	161
一、生物电子等排体的提出与发展	161
二、生物电子等排体的分类	164
第二节 生物电子等排原理在药物设计中的应用	166
一、经典的生物电子等排体的应用	166
二、非经典的生物电子等排体的应用	174
第三节 me too 药物的开发	179
一、me too 药物的基本概念	179
二、me too 药物的设计策略	180
三、me too 药物的成功案例	180
第八章 基于分子杂合原理的药物设计	184
第一节 分子杂合原理与李药	184
一、分子杂合原理的概念	184
二、李药的分类	185
三、李药原理的应用	185
第二节 多靶点药物	192
一、多靶点药物概述	192
二、多靶点药物的设计策略	193
三、案例分析:培美曲塞的研发历程	195
四、多靶点药物在各类疾病中的应用	196
第九章 基于组合化学技术的药物设计	203
第一节 组合化学的基本原理	203

一、组合化学的概念	203
二、组合化学的原理	203
第二节 组合化学库的构建	204
一、组合库的设计	204
二、组合库的构建方法	205
三、组合库合成技术	206
四、化合物库生物活性成分结构识别	213
五、组合库发展趋势	218
第三节 高通量筛选技术	221
一、高通量筛选技术的组成	222
二、计算机虚拟筛选	228
三、高通量筛选发现药物的基本过程	228
第四节 案例分析——抗疟药物靶点 Plasmeprin II 抑制剂的筛选	229
第十章 基于化学基因组学原理的药物设计	232
第一节 化学信息学	233
一、化学信息学的概念	233
二、化学信息学的分子模型化技术	233
三、化学数据的分析和化学数据库的创建	235
四、化学信息学与新药开发	237
第二节 生物信息学	238
一、生物信息学的概念	238
二、生物信息学的研究目标和任务	240
第三节 化学基因组学与药物设计	242
一、化学基因组学发现和确证药物及其靶标	242
二、化学基因组学的关键技术	243
第十一章 基于靶点结构的药物分子设计	246
第一节 靶蛋白结构的预测	246
一、蛋白质三维结构预测	247
二、活性位点的分析方法	248
第二节 分子对接与虚拟筛选	249
一、分子对接	249
二、计算机虚拟筛选技术	250
三、反向分子对接	253
第三节 全新药物设计	254
一、全新药物设计基本概念	254
二、全新药物设计的分类	255
第四节 基于片段的药物分子设计	258
一、基于片段的分子设计原理与方法	258
二、活性片段的检测技术	260
三、从活性片段到先导化合物的研究方法	268
第五节 案例分析：基于靶点结构的药物设计在 HIV 蛋白酶先导化合物发现的应用	272

一、研发背景	272
二、先导化合物的发现	273
第十二章 基于配体结构的药物设计	276
第一节 定量构效关系	276
一、二维定量构效关系	276
二、三维定量构效关系	279
三、QSAR 案例分析	283
第二节 药效团模型及其应用	285
一、药效团元素的概念	286
二、三维药效团的构建方法	287
三、基于药效团的三维数据库搜索	288
四、骨架跃迁技术的概念与应用	290
五、案例分析	292
第十三章 类药性及其在药物设计中的应用	294
第一节 基本概念	294
一、药物在体内的过程	294
二、药代动力学及其参数	295
三、药物毒性	296
第二节 类药性及其评价方法和应用	297
一、基于经验判断的类药性评价	297
二、基于理化性质的类药性评价	300
三、基于 ADMET 性质的类药性优化	301
第三节 基于类药性的药物设计策略	311
一、早期类药性评价	312
二、快速、并行的成药性优化	312
三、应用案例——索非布韦的发现	312
第十四章 新药开发的基本途径与方法	317
第一节 药物作用靶点的发现	317
一、人类功能基因组学的研究	317
二、与重大疾病相关基因的发现与表达	317
第二节 先导化合物的发掘与结构优化	321
一、先导化合物的发现	321
二、先导化合物的结构优化	324
第三节 临床候选药物的研究与开发	324
一、临床前体内外药效学评价	324
二、临床前安全性评价	327
三、临床前药学研究	329
四、药物临床研究	331
第四节 创新药物研发实例：托法替尼的发现	333
一、研发背景	333

二、苗头化合物的发现	334
三、先导化合物的确定与优化	334
四、候选药物的确定	335
五、托法替尼的临床研究	336
参考文献	338
中文索引	342
英文索引	345

第一章 药物设计的生命科学基础

学习要求

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。

第一节 药物作用的生物靶点

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。迄今所发现的药物作用靶点总数约 500 个,其中还不包括抗菌、抗病毒、抗寄生虫药等作用靶点,其中受体尤其是 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)靶点占绝大多数。就目前上市的药物来说,以受体为作用靶点的药物约占半数,以酶、离子通道或核酸为作用靶点的药物约占三成,其余药物的作用靶点尚不清楚。但随着人类后基因组学研究的逐渐深入,新的药物作用靶点不断被发现。据估测人类全部基因序列中蕴藏的可作为药物作用靶点的功能蛋白有 5000 ~ 10 000 种。

一、生物靶点的分类

(一) 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。选择性即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,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 GPCR 激动剂或拮抗剂。例如治疗高血压的血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦(losartan)、依普沙坦(eprosartan),中枢镇痛的阿片受体激动剂丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol), μ 受体激动剂阿芬他尼(alfentanil),抗过敏性哮喘的白三烯(leukotriene, LT)受体拮抗剂普鲁司特(pranlukast)和扎鲁司特(zafirlukast),以及抗胃溃疡的组胺 H₂受体拮抗剂西咪替丁(cimetidine)、雷尼替丁等(ranitidine)。

近年来,受体的亚型及新受体不断地被发现和克隆表达,有关它们的生化、生理、药理性质也被相继阐明,为新药的设计和研发提供了更准确的靶点和理论基础。同时,也为降低药物的毒副作用作出了很大的贡献。现已知道,肾上腺能受体有 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3 亚型,多巴胺受体有 D₁、D₂、D₃、D₄、D₅亚型,阿片受体有 μ 、 δ 、 κ 、 ϵ 、 σ 亚型,组胺受体有 H₁、H₂、H₃亚型,5-羟色胺受体有 5-HT_{1A-F}、5-HT_{2A-C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆、5-HT₇亚型等。孤儿受体(orphan receptor)是指其编码基因与某一类受体家族成员的编码基因有同源性,但目前在体内还没有发现其相应的配基。孤儿受体的发现以及应用反向分子药理学(reverse molecular pharmacology)的方法建立孤儿受体筛选新药的模型,为新药开发提供了更多的有效手段。

(二) 以酶为靶点

由于酶是催化生成或灭活一些生理反应的介质和调控剂,因此,酶构成了一类重要的药物

笔记