

药物化学进展

(第一卷)

彭司勋主编

中

014
SX
c.2

日版土

药物化学进展

(第一卷)

主 编

彭司勋

副主编

赵守训 廖清江 张奕华

中国医药科技出版社

药 物 化 学 进 展

(第 一 卷)

主 编 彭司勋

副主编 赵守训 廖清江 张奕华

中 国 医 药 科 技 出 版 社

内 容 提 要

本书系《药物化学进展》丛书的第一卷,全书由 12 篇综述性文章组成,介绍国际国内药物化学的最新进展和重要成就,内容包括了以受体、酶、离子通道、核酸为靶的药物设计和新药研究,以及天然药物和组合化学等方面的最新研究进展;并对 21 世纪初中期药物化学的发展趋势提出了一些看法。

本书从药物化学角度出发,试图阐明当今药物化学在药学科学中的重要地位和药物研究开发过程中所起的重要作用,并强调药物化学与生物学科的相互渗透和促进,将是它今后发展的大趋势。

本书可供医药科研、教学、企业和管理人员参考,也可作为高等院校有关专业高年级学生和研究生教学参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学进展. 第 1 卷/彭司勋主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2000.1

ISBN 7-5067-2054-X

I. 药... II. 彭... III. 药物化学-概况-世界-文集
IV. R914-1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 56083 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm $\frac{1}{16}$ 印张 14

字数 322 千字 印数 1-4000

2000 年 1 月第 1 版 2000 年 1 月第 1 次印刷

定价: 26.00 元

撰 稿 人 (按姓氏笔画为序)

尤启冬	中国药科大学药物化学教研室
方 浩	中国药科大学计划生育研究中心
何训贵	中国药科大学药物化学教研室
张玉彬	中国药科大学生物化学教研室
张奕华	中国药科大学新药研究中心
张惠斌	中国药科大学新药研究中心
吴梧桐	中国药科大学生物化学教研室
罗厚蔚	中国药科大学天然药物化学教研室
赵守训	中国药科大学天然药物化学教研室
柳 惠	中国药科大学计划生育研究中心
徐云根	中国药科大学新药研究中心
姚其正	中国药科大学药物化学教研室
夏 霖	中国药科大学计划生育研究中心
黄文龙	中国药科大学新药研究中心
黄开胜	中国药科大学天然药物化学教研室
梁敬钰	中国药科大学天然药物化学教研室
彭司勋	中国药科大学新药研究中心
廖清江	中国药科大学计划生育研究中心
谭载友	广东药学院药物研究所
戴德哉	中国药科大学药理研究室

前 言

科学技术的飞跃发展，学科间的交叉渗透，新兴学科的不断涌现，分子生物学的进展尤其令人瞩目，药物化学的内容也日新月异，变化很大，已从过去以化学为主的体系，演变为以生物科学与化学紧密结合的体系。根据药物化学在药学科学中的地位和药物研究过程中所起的作用，它与生命科学、计算机科学的相互渗透和促进，将是今后发展的大趋势。

面临世纪之交，适应形势发展的需要，《药物化学进展》第一卷出版了，旨在介绍国际国内药物化学的最新进展和重要成就，加强和促进药物化学和相关学科间的交流，使我国的新药研究水平更上一层楼，为我国化学药物从仿制到创制的转变作出贡献。

本丛书编写是一次尝试，又是集体撰稿，可能在体例、格式上不够一致，限于编者水平，缺点在所难免，诚恳地欢迎读者对本书提出批评指正，同时欢迎药物化学和有关学科同仁踊跃投稿。本书编写与出版得到中国药科大学和中国医药科技出版社的大力支持，我们表示衷心感谢。

彭司勳

1998年9月于南京

目 录

- 1 绪论 (Introduction) 彭司勳 张奕华 (1)
- 2 甾体药物化学的新进展 (Recent Advances in Chemistry of Steroidal Drugs)
..... 谭载友 廖清江 (9)
- 3 治疗良性前列腺增生药物的研究进展 (Recent Developments of Drugs in the Treatment of
Benign Prostatic Hyperplasia) 夏 霖 柳 惠 方 浩 (25)
- 4 蝶啶类药物的研究进展 (Progress in the Research of Drugs of Pteridine Family)
..... 姚其正 (52)
- 5 组合化学: 小分子化合物库研究进展 (Combinatorial Chemistry: Development of Small -
molecule Libraries) 黄文龙 彭司勳 张惠斌 (81)
- 6 新型天然抗癌药紫杉醇及红豆杉化学研究进展 (Progress in Chemical Studies on Taxol
and *Taxus spp*) 梁敬钰 黄开胜 (96)
- 7 抗肿瘤药物芳香酶抑制剂的研究 (Progress in Aromatase Inhibitors as Anticancer
Agents) 尤启冬 何训贵 (116)
- 8 一氧化氮合酶及其抑制剂的研究进展 (Progress in the Research of Nitric Oxide Synthase
and its Inhibitors) 张奕华 徐云根 (137)
- 9 新药筛选中受体靶的研究进展 (Progress in Receptor Targets for New Drug
Screening) 吴梧桐 张玉彬 (153)
- 10 抗心律失常药作用机理及新药开发 (The Mechanism of Anti - arrhythmic Agents
and New Drug Development) 戴德哉 (169)
- 11 天然药物化学进展 (一) ——中国本草化学 (Progress in Chemistry of Natural
Products (I) . the Chemistry of Chinese Bencao) 赵守训 (193)
- 12 丹参治疗作用的化学基础 (Chemical Basis for Evaluation of the Therapeutic Effects of
Danshen, Salvia miltiorrhiza) 罗厚蔚 (201)

1 绪论 (Introduction)

彭司勋 张奕华

- 1.1 药物化学近年来的一些重要进展
 - 1.1.1 合理药物设计
 - 1.1.1.1 以受体为靶点的新药研究
 - 1.1.1.2 以酶为靶点的新药研究
 - 1.1.1.3 以离子通道为靶点的新药研究
 - 1.1.1.4 以核酸为靶点的新药研究
 - 1.1.1.5 合理药物设计的局限性
 - 1.1.2 应用现代生物技术研究新药
 - 1.1.3 发现新药的新途径——组合化学
 - 1.1.4 药物研究的方法和技术
- 1.2 我国药物研究的概况
- 1.3 21 世纪药物化学和新药研究的发展与展望
 - 1.3.1 合理药物设计的进一步应用、完善与发展
 - 1.3.2 设计调控长期效应信号分子的药物
 - 1.3.3 逆向分子药理学在新药研究中的应用
 - 1.3.4 利用转基因动物——乳腺生物反应器来研制新药
 - 1.3.5 基因治疗药物的应用和发展
 - 1.3.6 应用生物技术改进新药筛选方法和创建新药筛选模型
 - 1.3.7 利用组合化学及其它资源获得更多新药
 - 1.3.8 药物研究开发的新动向

药物是人类维护健康、战胜疾病的有力武器，为防病治病、康复保健、救灾防疫、计划生育等提供物质保障，对人类的生存、种族的繁衍作出巨大的贡献。药物化学是创制新药，合成化学药物，研究构效关系和改进现有化学药物的一门综合性学科，既要研究化学药物的结构、性质和变化规律，又要了解用于人体后的生理、生化效应。药物化学在药物研究开发中，首先提供后续学科研究的物质基础，因而起着十分重要的作用，是药学科学中的带头学科。

任何一门学科的产生和发展都和当时的社会需要及科技水平密不可分，药物化学也不例外，它的起源来自化学科学的发展。近代药物发展史表明，在相当长一段时间内，人们在寻找治疗药物方面，主要是利用化学方法制备或从天然产物提取药物，事实上大部分临床应用的药物都是通过这种途径得到的。近 20 年来，由于计算机技术、现代合成技术、生物技术的应用以及分子生物学、遗传学、免疫学等学科的交叉渗透，药物化学以化学为主的状况发生了巨大的变化，如果说今天的药物化学是一只鼎，那么支撑这只鼎的则分别是化学、生物学和计算机科学。

1.1 药物化学近年来的一些重要进展

设计、创制新药和发现先导化合物是药物化学的中心内容，近年来有关这方面的新理论、新方法、新途径尤其令人瞩目。

1.1.1 合理药物设计

合理药物设计 (rational drug design) 是依据生命科学研究中所揭示的包括酶、受体、离子通道、核酸等潜在的药物作用靶位，再参考其内源性配体或天然底物的化学结构特征来设计药物分子，以发现选择性作用于靶位的新药，这些药物往往具有活性强、选择性好、副作用小的特点。这是目前新药研究的主要方向。合理药物设计分为直接设计和间接设计。直接设计是在已知靶物质三维结构的前提下，运用定向设计原理，根据靶物质的结构要求，通过计算机图形学的研究，直接设计新药分子。间接设计是在靶物质结构未知的情况下，利用药物分子与靶物质的互补性，探索一系列已知药物的三维结构与生物活性的定量关系，反推未知靶物质的结构，从而进行新药设计。

分子生物学和分子药理学等新兴学科的出现，为阐明许多生物大分子如酶、受体等与疾病发生的关系作出了重要的贡献。这些生物大分子在生命活动中起着十分重要的作用，往往就是药物作用的靶点。据报道^[1]，迄今已发现作为治疗药物靶点的总数达到 417 个，还不包括抗菌、抗病毒、抗寄生虫药的作用靶点，其中受体尤其是 G-蛋白偶联的受体 (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 52%，以酶为作用靶点的药物约占 22%，以离子通道为作用靶点的药物约占 6%，以核酸为作用靶点的药物占约 3%，其余药物的作用靶点尚不清楚。

1.1.1.1 以受体为靶点的新药研究

药物与受体结合才能产生药效，同时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。现已有几百种作用于受体的新药问世，其中绝大多数是 GPCR 的激动剂或拮抗剂，例如治疗高血压的血管紧张素 AT_1 受体拮抗剂洛沙坦、依普沙坦，中枢镇痛的阿片 κ 受体激动剂丁丙诺啡、布托啡诺， μ 受体激动剂阿芬他尼，抗过敏性哮喘的白三烯 LT 受体拮抗剂普仑司特和扎鲁司特，以及抗胃溃疡的组胺 H_2 受体拮抗剂西咪替丁、雷尼替丁等^[2,3]。

近年来受体的亚型和新受体不断被发现和克隆表达，有关它们的生化、生理、药理性质也相继被阐明，为新药的设计和研究提供了更准确的靶点和理论基础，同时也为降低药物毒副作用作

出了很大的贡献。现已知道,肾上腺受体有 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3 亚型,多巴胺受体有 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 亚型,阿片受体有 μ 、 κ 、 σ 、 δ 、 ϵ 亚型,组胺受体有 H_1 、 H_2 、 H_3 亚型,5-羟色胺受体有5-HT_{1A~1F}、5-HT_{2A~2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆、5-HT₇亚型等。

孤儿受体(orphan receptor)是近年来提出的一种新概念,它是指其编码基因与某一类受体超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体。孤儿受体的发现以及应用逆向分子药理学(reverse molecular pharmacology)建立孤儿受体筛选新药的模型,为新药研究提供了更多有效的手段^[3]。

1.1.1.2 以酶为靶点的新药研究

由于酶参与一些疾病的发病过程,催化生成一些病理反应的介质和调控剂,因此酶构成了一类重要的药物作用靶。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。酶抑制剂用作为药物要求它对靶酶的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,则药物剂量可降低、毒性可减小。酶抑制剂必须在有效浓度下到达其作用部位,也就是要有较高的生物利用度,才能具有治疗作用。近年来合理设计的酶抑制剂发展较快,应用较广^[4~6]。

酶抑制剂在现有的治疗药物中占有很重要的地位,世界上销售量最大的20个药物中近一半为酶抑制剂。近年来酶抑制剂研究比较活跃的领域有:降压药血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、肾素抑制剂,调血脂药HMG-CoA抑制剂,非甾体抗炎药物中的环氧酶-2(COX-2)抑制剂,抗肿瘤药物中的芳构酶抑制剂,前列腺增生治疗药中的5 α -还原酶抑制剂等。一氧化氮(NO)作为生物体内的重要信使分子和效应分子,在心血管、神经和免疫系统方面具有重要的生理功能。但过量产生或释放时能介导多种疾病的发生和发展。一氧化氮合酶(NOS)抑制剂可阻止NO过量生成,因此具有重要的治疗意义。NO以及有关的NOS抑制剂的研究已成为近年来生物医学和药学研究的前沿之一^[7]。

1.1.1.3 以离子通道为靶点的新药研究

生物细胞充满活力,离子由离子通道出入细胞,不断运动、传输信息,构成了生命过程的重要组成部分。离子通道类似于活化酶,参与调节多种生理功能。

病变的离子通道使离子流动异常,甚至导致细胞死亡,可用药物进行调控。这方面的研究近年来进展较快。如生物碱藜芦碱I和一些脂溶性的动物毒素如海葵毒素等能引起Na⁺通道开启,而结构具有胍基正离子的河豚毒素则阻断Na⁺通道。第I类抗心律失常药为Na⁺通道阻断剂,主要药物有奎尼丁、利多卡因、美西律、恩卡尼、普罗帕酮等。

作用于Ca²⁺通道的药物有1,4-二氢吡啶类、苯烃胺类和硫氮杂革类等。1,4-二氢吡啶类Ca²⁺拮抗剂的研究非常活跃,其代表药物硝苯地平、尼卡地平、尼莫地平、阿罗地平、非洛地平等主要用于心血管疾病如高血压、心律失常、心绞痛等的治疗。这些药物主要通过抑制细胞外Ca²⁺跨膜内流而产生效应,药理作用各有特点。

作用于K⁺通道的药物主要为K⁺-ATP通道的激活剂和拮抗剂。治疗II型糖尿病的磺酰脲类药物甲苯磺丁脲、格列本脲、吡磺环己脲为K⁺通道的拮抗剂,而Cromakalim, Nicorandil 和 Pinacidil 为K⁺通道的激活剂,主要用于高血压、心绞痛的治疗,第III类抗心律失常药物多为K⁺通道拮抗剂,主要药物有胺碘酮、溴苌胺、索他洛尔等,正在临床研究的有MS-551, Artilide, Dofetilide等。

近来研究表明,苯二氮革类药物如安定、氯氮革、阿普唑仑等为GABA调控的Cl⁻通道启开

剂。GABA受体激动时, Cl^- 通道开放的数目增多, Cl^- 进入胞内增加, 产生超极化而引起抑制性突触后电位, 减少中枢内某些重要神经元的放电, 故而导致镇静、催眠等药理作用。

1.1.1.4 以核酸为靶点的新药研究

关于肿瘤的癌变机制, 人们普遍认为这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的。因此, 可将癌基因作为药物设计的靶, 利用反义技术 (antisense technology) 抑制细胞增殖。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, 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^[8]。

以已知的抗肿瘤药物为先导, 以 DNA 为靶点设计新的抗癌药物也正在开展。现已知道诺霉素和阿霉素等抗癌药是以嵌入的方式与 DNA 分子相互作用, 分子的体积不能太大, 以直径为 12nm 的球体为最佳。以此为依据设计的新化合物将有利于化合物插入 DNA 分子中, 破坏 DNA 结构, 干扰其基因表达过程, 达到抗肿瘤目的。

研究新型抗真菌药物的关键在于寻找能抗衡致病因子的药物^[9]。真菌在感染宿主时, 通过甘露糖蛋白将真菌细胞连接在宿主的上皮细胞上, 同时分泌天冬氨酸蛋白酶。研究发现, 天冬氨酸蛋白酶的参与能增强真菌的致病能力。可见, 这种分泌的天冬氨酸蛋白酶可能是一种致病因子。由此推测可运用分子生物学方法找出编码该蛋白酶的基因组, 以此为靶点设计化合物干扰基因表达, 达到抗真菌目的。

1.1.1.5 合理药物设计的局限性

合理药物设计为新药研究和开发展现了良好的前景, 但从实际研究情况来看, 目前仍有一定的局限性。

人体是处于多种因素控制之下, 有许多天然的屏障和各种平衡。对某一特定功能, 通常有几种信使和几种类型的酶和/或受体参与, 还有扩增系统、调控系统、反馈抑制机制、各种离子通道等等, 因此开始时我们不能肯定, 设计一个作用于特定受体或酶的药物是否一定治疗某一特定疾病, 再者, 酶和受体普遍存在于许多不同组织系统中, 阻断与疾病有关的某一组织部位的酶或受体可能具有治疗效果, 但也可能阻断了与疾病无关的组织部位的同样的酶或受体, 从而可能带来一些毒性和副作用。

药物设计的另一复杂性在于药物与靶点结合发挥作用, 要经历吸收、转运、分布及代谢等一系列过程, 目前已不乏设计的药物在体外具有很强活性而体内却无效的例子, 因此在药物分子设计时, 仍有一些关键问题需要统筹考虑和研究。

新药研究的最大障碍仍然是预测药物的安全性, 即决定一个潜在新药不会引起不能承受的与主要药理作用无关联的毒性和副作用。

1.1.2 应用现代生物技术研究新药

以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程为主体的现代生物技术是 70 年代开始异军突起的高新技术领域, 近一、二十年发展极为神速, 为大量新型药物的发现开辟了一条新途径。自 1982 年第一个基因重组医药产品人胰岛素在美国面市以来, 至今全世界已有数十个生物技术药物上市, 我国目前也能生产 15 种重要的基因工程药物。现代生物技术开辟了人体内源性多肽、蛋白质药物的新天地。与此同时它也正渗透到医药的各个领域, 从抗生素、氨基酸、化学合成药物的生物转化到单克隆抗体、靶向制剂等。

1.1.3 发现新药的新途径——组合化学^[10]

近年来药物化学研究者提出将组合化学 (combinatorial chemistry) 技术应用到获取新化合物分子上, 组合化学技术是将一些基本的小分子 (称为构造砖块, 如氨基酸、核苷酸、单糖以及各种各样的化学小分子) 通过化学或生物合成的程序将这些构造砖块系统地装配成不同的组合, 由此得到大量的分子, 这些化合物并具有多样性特征, 从而建立化学分子库。这一思路实际上是来源于仿生学。多少世纪以来, 自然界就是利用各种构造砖块分别进行组合, 生成了寡聚核苷酸、碳水化合物、多肽/蛋白质等, 从而构成了色彩斑斓的大自然。

对上述获得的化合物进行高通量筛选 (high throughput screening), 最后寻找到具有活性的先导物, 这样所获得化合物数量是巨大的。据统计, 90 年代后用组合技术获得的各类化合物总和, 已超过人类有史以来所发现全部化合物的总和。这种快速获取多样性分子, 并经大范围集约筛选, 获得有苗头的化合物和结构与活性信息, 大大提高了研究新药的效率和水平, 因此有人借助于信息高速公路的概念称之为新药发现高速公路。

1.1.4 药物研究的方法和技术

药物研究已深入到分子水平和电子水平, 涉及到多种学科和技术^[11]。现在可借助 X-射线衍射、核磁共振、受体结合、电生理、分子力学、量子化学和计算机技术研究药物和靶物质的三维结构、药效构象、二者结合模式及其复合物的电子结构, 探讨构效关系、推测作用机理和生物活性等一系列问题。结合计算机图形学和有关数据库进行三维定量构效关系 (3D-QSAR) 研究, 为新药研究开创了新途径。计算机辅助药物设计 (CADD) 就是在此背景下应运而生的一门新学科, 这也是生物学科、基础学科和先进技术共同提高药物研究水平的结合点^[12]。

1.2 我国药物研究的概况

目前我国有关新药的基础研究和技术尚落后于国际先进水平, 且学科配套不齐全, 力量分散。因此在研究疾病病理的分子基础、酶、受体和离子通道等靶物质结构等方面尚处于起步阶段, 不可能为合理药物设计提供较多的理论基础。然而, 丰富的中草药资源及其活性成分和宝贵的中医药临床经验为我国的优势。因此, 以有效天然产物为先导物进行结构改造和优化, 合成其衍生物、类似物, 获取更有效的化合物, 仍为切合我国国情的行之有效的发现新药的途径。在这方面已取得了一些令世人瞩目的成就。例如, 我国独创的抗疟药青蒿素及其衍生物, 治疗老年痴呆的石杉碱甲, 多巴胺 D₂ 受体拮抗剂左旋千金藤碱类化合物的研究等。1997 年底, 治疗冠心病的复方丹参滴丸已通过 FDA 预审, 进入 II~III 期临床研究阶段。新近, 银杏酮酯也已正式通过 FDA 预审, 不久将进入临床试验。

我国的新药研究与开发, 在方向上走自己中西结合的道路, 取西方之长, 补自己之短; 在研究方法上, 采用现代科学技术, 加强各学科的协作, 定能在 21 世纪取得突破性进展。

1.3 21 世纪药物化学和新药研究的发展与展望

21 世纪将是科学技术迅猛发展的时代, 各种新的理论和技术也会层出不穷, 生命科学和信息科学将是下世纪的主流。药物化学与上述科学息息相关, 特别是与生物学科、计算机技术紧密结合, 相互促进, 将是它今后发展的大趋势, 可能主要表现出以下特点:

1.3.1 合理药物设计的进一步应用、完善与发展

合理药物设计的目的是发现活性高、选择性强、副作用小的新药, 21 世纪将进一步应用这种新药设计方法, 克服其目标过于专一化和微观化的缺点, 重视人体内的制约和平衡因素, 从而

使其完善, 得到更快发展。

1.3.2 设计调控长期效应信号分子的药物^[13]

今天不少药物是与具有短期效应的经典神经递质(如去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸等)相互作用的化合物, 虽然 21 世纪还会继续研究, 但人们将更重视研究那些干扰与基因表达有关的, 具有长期效应的信号分子的药物。这些信号分子为: 神经肽类、细胞白介素、第三信使和转录因子等。这些信号分子拮抗剂的研究, 不仅可获得预防和治疗一些退行性和增生性(degenerative and proliferative)慢性疾病(如老年性疾病、类风湿性关节炎等)的新药, 而且有助于阐明神经肽类和免疫抑制剂等药物在神经传导以及和细胞相互作用方面的确切机制, 为药物设计提供理论基础。

1.3.3 逆向分子药理学在新药研究中的应用^[3]

应用逆向分子药理学, 建立孤儿受体筛选新药模型, 是将克隆的孤儿受体在哺乳动物细胞中表达, 并以此细胞为基础, 应用功能分析法筛选配体, 以此配体为标记物, 筛选该孤儿受体的拮抗剂或激动剂, 再研究它们的生物及药理效应, 从而阐明孤儿受体的功能, 最后应用该受体研究新药。这种研究与传统的药理研究相比, 具有一定的风险, 但更具挑战性和机遇, 将促使 21 世纪新药研究得到很大的进展。

1.3.4 利用转基因动物——乳腺生物反应器来研制新药^[14]

DNA 重组技术(基因工程)是现代生物技术的重要内容, 利用细菌基因工程和细胞基因工程表达的医药产品已达 150 多种, 其中有数十种已经生产。近年来利用转基因动物—乳腺生物反应器来研制药物是基因工程发展史上的又一新阶段, 这种技术成本低, 周期短, 效益好, 具有极大的潜力和广阔的前景, 将成为 21 世纪生物技术领域研究的热点之一。可以预料, 在不长的时间内将有更多的基因工程产品研制和生产出来, 为人类提供新一代生物技术医药产品, 为防治主要传染病、肿瘤和心脑血管疾病等作出贡献。当然生物技术药物日益增多, 对其质量和毒副作用, 也会引起人们的重视。

1.3.5 基因治疗药物的应用和发展^[15]

阐明生物体基因组及其编码蛋白质的结构与功能是生命科学研究的一个极其重要的方面, 人类基因组计划已成为国际间协作的大课题, 我国也已开展此项研究。预计下世纪初期, 人类约 10 万个基因序列可能被基本阐明, 届时将使科学家能深入研究其结构和功能以及与疾病的关系。

基因治疗是将具有正常功能的基因置换或替补缺陷基因; 或使靶细胞形成三链构象等, 阻断基因的异常表达, 使新的遗传物质或调控遗传物质转移到患者个体细胞内, 达到治疗的效果。基因治疗药物包括结构基因药物、反义核酸和核酶等。

基因治疗具有诱人的前景, 它是在一个新的高度——分子水平上治疗疾病。虽然至今仍有许多理论和技术性的问题尚待解决, 但可以预料, 随着基础医学和分子生物学等的进一步发展, 一个新的基因治疗学时代即将到来, 未来的肿瘤、艾滋病、肝炎、心血管病、代谢性疾病的治疗药物中, 基因治疗药物将占有重要的地位。

1.3.6 应用生物技术改进新药筛选方法和创建新药筛选模型^[16]

新药筛选方法和筛选模型是新药研究的重要环节, 21 世纪人们将应用生物技术培养专用实验动物, 建立新的试验动物模型, 如转基因动物用于心血管药理、病理和实验外科学研究; 建立免疫缺陷型动物模型, 用于免疫性疾病和抗肿瘤、抗感染药物的研究; 还可以将致病基因导入胚

胎,从而诱发出带有特殊病种的动物模型,供新药筛选和研究使用。

1.3.7 利用组合化学及其它资源获得更多新药

目前组合化学技术中应用得最多的构造砖块是氨基酸,以此合成小肽和多肽类化合物。21 世纪初期,人们还会利用其它化学小分子作为砖块,合成具有各种功能基的多种结构类型的化合物,不断扩大组合化学的研究和应用范围;此外,应用新技术、新方法从天然产物,从含量极少的内源性活性物质,从海洋生物等均可获得结构新颖的先导化合物,为进一步研究开发提供新的源泉。

1.3.8 药物研究开发的新动向

21 世纪初中期,药物研究开发的热点仍将为心脑血管疾病、癌症、艾滋病、病毒、老年痴呆、免疫遗传疾病等治疗领域,随着基因治疗药物及其它生物技术药物的研究和开发,对这些严重威胁人类生命疾病的防治,可能有所突破。

社会的进步和发展使人们对生活质量有着更高的要求,增强机体功能的药物、针对病因而不仅是缓解症状的药物或能明显减少现有药物副作用的药物等将会受到人们的欢迎和重视。例如,一些手性药物的纯光学异构体由于效用好、毒副作用小的优点,受到普遍关注,已成为国际药物研究的新方向^[17]。1994~1996 年世界批准上市的手性药物中,有一半为纯光学异构体,预计 21 世纪初期上市的手性药物中纯光学异构体将达 60%。

中药现代化走向世界是全国极为关注的热点,中药复方可能作为多靶点作用的药物,在征服一些重大疾病中,将发挥不可估量的作用,前景诱人。

提高药物的生物利用度,使其发挥最佳疗效,是新药研究开发中的重要课题,新型药物制剂是这方面的研究重点之一。21 世纪的新剂型将是高技术、新方法、新材料为支撑,综合利用生物、医学、化学、物理和电子研究成果的系统工程产品,药物以精确的速率、预定的时间、特定的部位在体内发挥治疗作用。新给药系统——结肠定位释药系统、脑给药系统、智能型给药系统等,以及脉冲给药技术、超声技术、离子电渗技术、口服渗透泵技术及核技术等,将得到广泛的应用和发展^[18]。

以上仅列举了近年来药物化学和新药研究的最新进展和一些主要成就,并对 21 世纪初期发展趋势作出了初步的预测。值世纪之交,回顾过去,展望未来,目的是推动药物化学的进展,提高新药研究水平,迎接新世纪的挑战和机遇,这也是编写本丛书的宗旨。可以相信,药物化学与生物学科紧密配合,携手共进,在 21 世纪一定能取得更大的成就,为加速新药研究,促进医药工业发展,推动医药经济增长,作出应有的贡献。

参考文献

- [1] Drew J. *Nature Biotechnology*. 1996; 14: 1516
- [2] Lefkowitz RJ. *Nature Biotechnology*. 1996; 14: 283
- [3] Stadel JM, Wilson S, Bergsma DJ. *Tips*. 1997; 18: 430
- [4] Kuntz ID. *Science* 1992; 257: 1078
- [5] Hnfelt - R Ønne I. *A Text Book of Drug Design and Development*. 2nd ed. edited by Krogsgaard - Larsen P, et al. Amsterdam: Harwood Academic Publishers. 1996; 289~326
- [6] Muscate A, Kenyon GL. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. edited by Wollff ME. New York: A Wiley - interscience Publication. 1995; 733~782
- [7] 张奕华. 药学进展, 1997; 3: 147
- [8] Herdewijn P, Clercq DE. *Medicinal Chemistry for 21 st Century*. edited by Wermuth CG. Oxford: Blackwell Sci-

ence Publication. 1992; 45~60

- [9] Fuite MF. *Tibtech* 1992; 10: 235
- [10] Gordon EM, Barett RW, Dower WJ, et al. *J Med Chem* 1994; 37: 1385
- [11] 彭司勋. 中国药科大学学报 1994; 25: 190
- [12] 嵇汝运, 唐贇, 戎锁宝, 陈凯先. 中国药学杂志 1997; 32: 674
- [13] Laduron PM. *Medicinal Chemistry for 21 Century*. edited by Wermuth CG. Oxford: Blackwell Science Publication. 1992: 39~44
- [14] 曾溢滔. 1997 中国科学技术前沿. 主编 朱光亚. 上海: 上海教育出版社. 1998: 1-15
- [15] 刑梦龙. 上海医药情报研究 1997; (4): 5
- [16] 吴梧桐. 药学进展 1997; 21: 219
- [17] 蒋光祖. 药学进展 1997; 21: 226
- [18] 侯惠民, 王浩. 中国药学杂志 1997; 32: 677

2 甾体药物化学的新进展

(Recent Advances in Chemistry of Steroidal Drugs)

谭载友 廖清江

- 2.1 甾体受体的研究近况
 - 2.1.1 甾体受体研究进展
 - 2.1.1.1 甾体受体
 - 2.1.1.2 受体蛋白的基本结构
 - 2.1.1.3 键合区域
 - 2.1.2 甾体受体的拮抗剂和激动剂
 - 2.1.2.1 拮抗剂的作用机制
 - 2.1.2.2 激动剂的作用机制
 - 2.1.3 维生素 D 活性的分析
 - 2.1.4 雌激素受体键合放射性药物的显影剂
- 2.2 甾体转化酶及其抑制剂的研究近况
 - 2.2.1 甾体转化酶
 - 2.2.1.1 3-氧-5 烯甾体异构酶
 - 2.2.1.2 活性部位的定位
 - 2.2.1.3 分子模型研究
 - 2.2.1.4 作用机制
 - 2.2.2 甾体转化酶抑制剂
 - 2.2.2.1 细胞色素 P450_{SCC} 的作用
 - 2.2.2.2 芳构化酶及其抑制剂
 - 2.2.3 结论

甾体是一类重要的生物活性化合物。目前用于治疗甾体化合物已超过 150 个。

近 10 多年来,人们对甾体化合物的生物化学和分子生物学的认识不断深化,已从分子水平详细研究甾体化合物的作用机制,且所有的甾体受体蛋白质的基础结构和大部分甾体转化酶的结构已经明确。甾体生物化学和分子生物学知识的发展为药物化学家提供了许多有关新药的概念和机会,目前,至少有 50 个实验性甾体药物品种正在进行安全性或临床研究。

研究开发新药是药物化学主要任务之一,提高创制合成新药的成功率涉及到新药设计思想的优化。国外成功的经验表明:以内源性生化活性物质受体或酶等为靶向较为合适,甾体新药的创制也不例外。

受体是存在于细胞表面的蛋白质,它与信使分子(激素或神经递质)结合,使细胞与整体能互传信息。受体拮抗剂能与特定的细胞受体结合,使其不能再与信使分子结合,从而阻断了受体的作用。这是因为受体能够识别拮抗剂分子内的某些具有一定的空间排列与电荷密度分布、能与受体相应部位互补的药效基团(pharmacophor)。作为拮抗剂的药物分子与受体相补时所取的构象被称为药效构象。目前受体的作用机制以及对配体结构的要求正被逐步揭示,这为受体拮抗剂的设计提供了有利的条件,也促进了这类新药的发展。

当人们研究和认识了疾病的生化变化因果关系以后,便以酶为研究对象来研制新药。已知很多药物是和酶相互作用后起效的:通过抑制或促进酶的活性,恢复被紊乱了的调节机制或受到干扰的正常生化变化过程。

近代生命科学的发展已经阐明了一些酶的三维结构,分子生物学研究亦揭示了大量酶促反应的过程和细节,从而提供了新药作用的靶向。并据此设计出新的酶抑制剂。

2.1 甾体受体的研究近况

2.1.1 甾体受体研究进展

2.1.1.1 甾体的受体

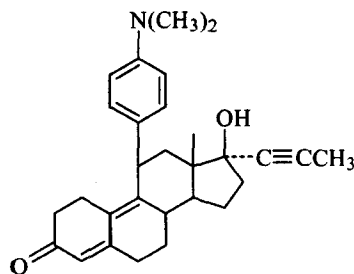
甾体激素受体是一类与甾体有较高亲合力($K_D = 10^{-9} \sim 10^{-10} \text{mol/L}$)和高选择性的细胞内金属蛋白质。

亲脂性甾体通过扩散进入细胞,和受体通过一系列构象变化后进行特异性结合,导致应答基因中特异 DNA 调节基因的亲和力增加。结合后,目标基因的录制加速,生成 mRNA,然后 mRNA 移位至细胞质,翻译成蛋白质酶,影响细胞应答的细胞代谢机制。

亲脂性甾体的键合区一定是疏水性的,以使受体蛋白键合构象适当地不稳定。在细胞质内甾体键合区通过与作为分子伴侣的热休克蛋白质的可逆性连接来保存和防御蛋白质的水解作用^[1-3]。亦可能会发生进一步的结合,例如糖皮质激素受体可与 2~7 分子分子量为 90000 的热休克蛋白质和 1 分子分子量为 55000 的蛋白质复合。有些也可能完全没有键合,而与受体形成一种“低亲合力”的构象。

最近的试验表明,上述受体模型似乎过于简单。所以有学者设想,在与 DNA 键合前,活性甾体与甾体受体复合物一定先形成一个二聚物^[4-7]。

细胞的核糖体合成受体蛋白质,并在细胞核发挥作用。甾体受体之间存在差异性。雌激素和孕酮受体



(2-1)

以游离状态传输激素，而糖皮质激素受体则是以结合甾体的方式来迁移^[8]。甾体糖皮质激素的拮抗剂 Ru (38) 486 (2-1) 以高亲和力结合受体，再以不稳定的复合物形式运输到细胞核上。这就解释了它为何在体外试验时表现出某些激动剂的性质而在体内却是一种拮抗剂。

2.1.1.2 受体蛋白质的基本结构

通过互补 DNA 克隆序列已推论出一系列甾体受体的基础结构^[9-17] (表 2-1)。这些结构表现出显著的相似性，因此认为这些蛋白质是由同一母源进化而来的。

表 2-1 甾体受体一级结构测定的概况

受体名称 (来源)	肽链中的氨基酸数目	研究者 (年代)
Androgen (human)	917	Brinkmann et al. (1989)
	917	Tilley et al. (1989)
	919	Lubahn et al. (1988)
	918	Chang et al. (1988)
Androgen (rat)	902	Chang et al. (1988)
	902	Tan et al. (1988)
Androgen (mouse)	899	Gasper et al. (1990)
		He et al. (1990)
Glucocorticoid (human)	777	Hollenberg et al. (1985)
Glucocorticoid (rat)	795	Midsfeld et al. (1986)
Glucocorticoid (mouse)	783	Danilsen et al. (1986)
Mineralocorticoid (human)	984	Arriza et al. (1987)
Mineralocorticoid (rat)	981	Patel et al. (1989)
Oestrogen (human)	595	Green et al. (1986)
	595	Green et al. (1986)
	correction	Tora et al. (1989)
Oestrogen (chicken)	589	Krust et al. (1986)
Oestrogen (mouse)	599	White et al. (1987)
Oestrogen (rat)	600	Koike et al. (1987)
Oestrogen (Xenopus)	586	Weilet et al. (1987)
Progestin (human)	933	Misrahi et al. (1987)
Progestin (rabbit)	930	Loosfelt et al. (1986)
Progestin (chicken A)	659	Conneely et al. (1987)
Progestin (chicken B)	787	Misrahi et al. (1987)
	786	Gronemeyer et al. (1987)
Vitamin D (human)	427	Baket et al. (1988)
Vitamin D (rat)	423	Brumester et al. (1988)