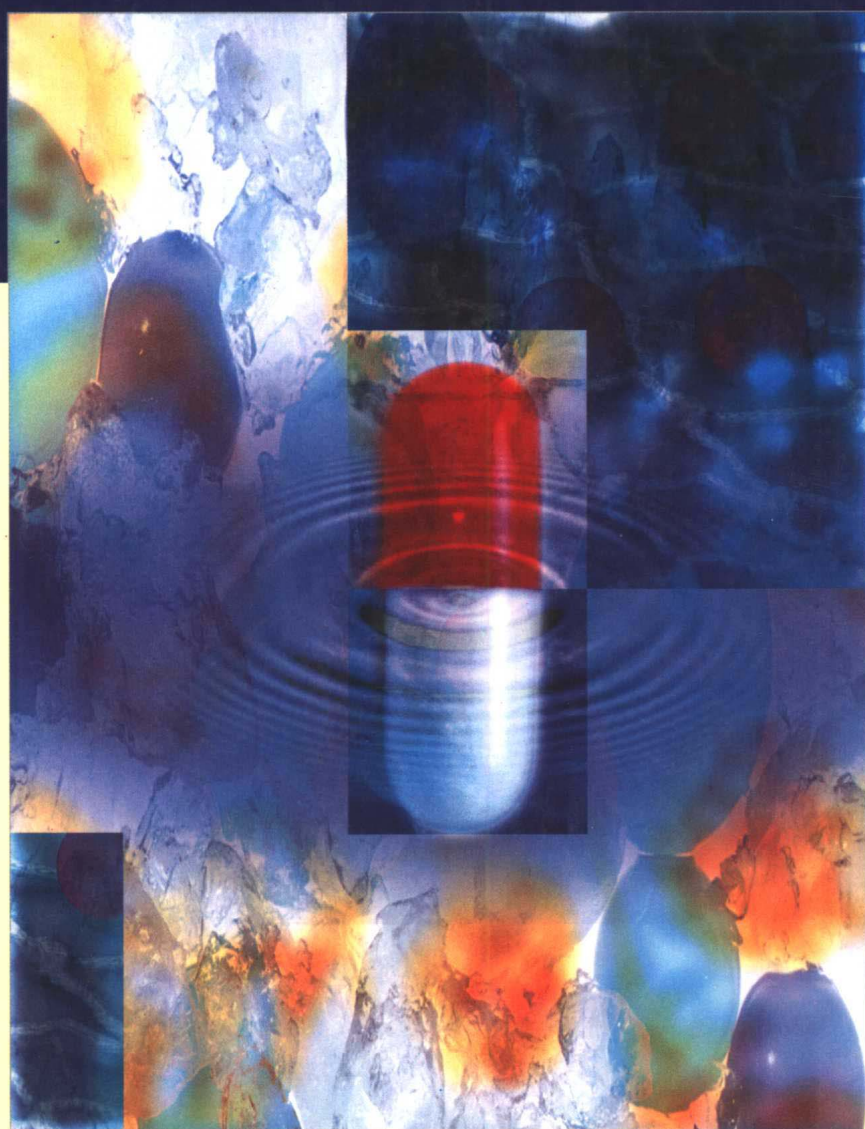


高等医学院校选用教材

# 新药设计与开发

徐文方 主编



科学出版社

高等医学院校选用教材

# 新药设计与开发

徐文方 主编

科学出版社

2001

11

## 内 容 简 介

全书共分10章。前五章着重介绍药物作用的分子生物学和分子药理学基础,对药物作用的受体生物大分子——蛋白质和核酸的结构、功能与药物间的相互作用作了阐述。后五章着重介绍药物化学领域中已逐渐趋于成熟的一些药物设计的理论与方法,并介绍新药研究与开发中的基因技术等新进展。本书是作为药物化学和化学制药专业的本科生和研究生教材,因本书内容概括了各种新药设计的策略与技巧,因此,也是各制药企业和医药科研院所从事新药研究开发人员的有益参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

新药设计与开发/徐文方主编. -北京:科学出版社,2001.2

高等医学院校选用教材

ISBN 7-03-008843-3

I. 新… II. 徐… III. ①药物-设计-高等学校:医学院校-教材②药物-技术开发-高等学校:医学院校-教材

N. G914.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第49105号

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

北 京 双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2001年2月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2001年2月第一次印刷 印张:19 1/4

印数:1—4 000 字数:392 000

定价:32.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换<环伟>)

## 《新药设计与开发》编写人员

主 编 徐文方

副主编 赵桂森 张世军

# 前 言

---

随着药品专利法的实施和加入 WTO 的日益临近,我国的新药研究开发战略也已经开始由仿制向创新转轨,新药设计学这一新兴学科也应运而生,全国各药学院、系都已相继开设了这门课程。编者于 1997 年出版了《新药设计原理与方法》一书,有幸得到了全国药学界同仁的肯定,并被许多院校选作教材,出版社于 2000 年 1 月又进行了第二次印刷。但编者一直深感惭愧,由于当时手头资料有限,加之时间仓促,总觉编写得不尽如人意,甚至某些章节仅仅是列出了一个较为详细的提纲而已。好在 1998 年本选题被列为山东省高等教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革计划项目,被授命组织编写《新药设计与开发》教材。

本教材拟在《新药设计原理与方法》一书的框架基础上,参考国外最新出版的药物设计与开发教材重新编写。全书仍分为十章论述,但将原来的第九章“定量构效关系”和第十章“计算机辅助药物设计”两章合并为“定量药物设计”一章重新编写,增加了“新药研究与开发中的基因技术”一章。其他各章内容都作了较大的修改或补充。对近年来在药物化学领域中发展较快的合理药物设计、组合化学和 Me Too 药物都在本书相应章节中作了较为详尽的讨论。

本书是作为药物化学和化学制药专业的本科生和研究生教材而编写的。根据不同层次的教学和学时数要求,前八章适合于本科生的课堂授课内容,后两章内容多为药物化学的前沿性领域,适合于研究生的授课。

本书内容概括了多种新药设计的策略与技巧,因此,也是各制药企业和医药科研院所从事新药研究开发人员的有益参考书。

由于编者水平有限,难免有错误和疏漏之处,敬请读者批评指正。

徐文方

山东大学药学院

2000 年 7 月

# 目 录

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| <b>第一章 新药研究概论</b> .....       | (1)  |
| 第一节 新药研究现状与未来趋势 .....         | (1)  |
| 一、国内外新药研究概况 .....             | (1)  |
| 二、21 世纪新药研究的趋势与方向 .....       | (4)  |
| 第二节 新药研究的近代发展 .....           | (7)  |
| 一、合理药物设计 .....                | (8)  |
| 二、组合化学 .....                  | (10) |
| 三、新药开发中的现代基因技术 .....          | (11) |
| 第三节 新药设计的一般方法 .....           | (13) |
| 一、药物的类型衍化 .....               | (13) |
| 二、最佳化合物设计 .....               | (14) |
| 第四节 新药研究与筛选过程 .....           | (15) |
| 一、新药临床前初筛程序 .....             | (16) |
| 二、新药规范化筛选程序 .....             | (17) |
| 三、新药从发现到上市的一般过程 .....         | (18) |
| <b>第二章 药物作用的分子生物学基础</b> ..... | (19) |
| 第一节 机体生物大分子的结构与功能 .....       | (19) |
| 一、生物大分子结构方面的特征与共性 .....       | (19) |
| 二、生物大分子功能方面的特征与共性 .....       | (30) |
| 第二节 生物膜的结构、功能与分子药理学 .....     | (32) |
| 一、生物膜的化学组成 .....              | (33) |
| 二、生物膜的基本结构 .....              | (34) |
| 三、生物膜的液晶态 .....               | (36) |
| 四、生物膜的物质转运调节及其分子药理学 .....     | (37) |
| <b>第三章 药物作用的分子药理学基础</b> ..... | (45) |
| 第一节 受体 .....                  | (45) |
| 一、受体的基本概念 .....               | (45) |
| 二、受体的分类 .....                 | (46) |
| 三、受体的结构与功能 .....              | (48) |
| 第二节 药物-受体相互作用的化学本质 .....      | (52) |
| 一、共价键结合 .....                 | (53) |
| 二、非共价键的相互作用 .....             | (55) |
| 第三节 药物-受体相互适应的锁-钥关系 .....     | (66) |
| 一、药物与受体的互补性 .....             | (66) |

|                                          |              |
|------------------------------------------|--------------|
| 二、原子间距离对药物-受体互补性的影响 .....                | (67)         |
| 三、影响药物-受体契合的立体化学因素 .....                 | (69)         |
| 第四节 药物-受体相互作用的动力学学说 .....                | (74)         |
| 一、占领学说 .....                             | (74)         |
| 二、速率学说 .....                             | (77)         |
| 三、诱导契合学说 .....                           | (77)         |
| 四、变构学说 .....                             | (78)         |
| <b>第四章 机体内源性活性调节物质——受体的机制与新药设计 .....</b> | <b>(80)</b>  |
| 第一节 机体内的信息传递与内源性活性调节物质 .....             | (80)         |
| 一、内源性生物活性调节物质的一般概念 .....                 | (80)         |
| 二、内源性生物活性调节物质的分子机制与类别 .....              | (82)         |
| 第二节 含氮类内源性调节物——受体机制与有关新药设计 .....         | (83)         |
| 一、环腺一磷(cAMP)中介激活类 .....                  | (84)         |
| 二、环鸟一磷(cGMP)中介激活类 .....                  | (87)         |
| 三、两类中介激活物细胞内抑制的调节 .....                  | (87)         |
| 四、调节第二、三信使的新药设计 .....                    | (88)         |
| 第三节 甾体类内源性调节物的分子机制与有关新药设计 .....          | (93)         |
| 一、甾体类内源性调节物的分子机制 .....                   | (94)         |
| 二、胞浆受体的选择性结合与有关新药设计 .....                | (95)         |
| 三、基因激活与有关的新药设计 .....                     | (98)         |
| 第四节 内源性生物活性肽及其类肽模拟物的设计 .....             | (102)        |
| 一、神经系统的生物活性肽 .....                       | (102)        |
| 二、心血管系统的生物活性肽 .....                      | (103)        |
| 三、类肽的一般概念 .....                          | (104)        |
| 四、类肽的设计策略 .....                          | (104)        |
| <b>第五章 新药先导化合物的发掘与药效几何模型的确定 .....</b>    | <b>(113)</b> |
| 第一节 发现先导化合物的主要来源 .....                   | (113)        |
| 一、天然产物 .....                             | (113)        |
| 二、现有药物 .....                             | (114)        |
| 三、广泛筛选 .....                             | (114)        |
| 四、研究生理机制 .....                           | (115)        |
| 第二节 先导化合物的随机发现 .....                     | (116)        |
| 一、广泛筛选 .....                             | (116)        |
| 二、意外发现 .....                             | (117)        |
| 第三节 先导化合物的定向发掘 .....                     | (120)        |
| 一、动、植物和微生物中天然活性成分的分离 .....               | (120)        |
| 二、生命基础过程研究中发掘模型先导化合物 .....               | (124)        |
| 三、现有药物总结性研究中发现模型先导化合物 .....              | (127)        |

|     |                            |       |
|-----|----------------------------|-------|
| 第四节 | 组合化学与先导物的发掘 .....          | (131) |
| 一、  | 小分子化合物库的选择及合成的基本原则 .....   | (133) |
| 二、  | 小分子化合物库的构建 .....           | (133) |
| 第六章 | 生物电子等排原理与新药设计 .....        | (137) |
| 第一节 | 生物电子等排体的发展演化过程 .....       | (137) |
| 一、  | 生物电子等排体的提出与发展 .....        | (137) |
| 二、  | 生物电子等排体的分类 .....           | (140) |
| 第二节 | 经典的生物电子等排体在新药设计中的应用 .....  | (142) |
| 一、  | 一价原子或基团的取代 .....           | (142) |
| 二、  | 二价原子或基团的交换 .....           | (143) |
| 三、  | 三价原子或基团的交换 .....           | (147) |
| 第三节 | 非经典的生物电子等排体在新药设计中的应用 ..... | (148) |
| 一、  | 基团反转 .....                 | (148) |
| 二、  | 环系的打开与关闭 .....             | (149) |
| 三、  | 具有相似极性的基团 .....            | (151) |
| 第四节 | Me Too 药物 .....            | (158) |
| 第七章 | 前药原理与新药设计 .....            | (162) |
| 第一节 | 前药原理的一般概念 .....            | (162) |
| 一、  | 与前药体内活化有关的酶系 .....         | (163) |
| 二、  | 前药设计的目的与方法 .....           | (163) |
| 第二节 | 前药原理在新药设计中的应用 .....        | (164) |
| 一、  | 改善药物的体内动力学特性 .....         | (164) |
| 二、  | 降低药物的毒副作用 .....            | (172) |
| 三、  | 掩蔽药物的不适气味 .....            | (174) |
| 四、  | 改善药物在特定部位的释放 .....         | (176) |
| 五、  | 前药原理的其他应用 .....            | (177) |
| 第三节 | 靶向药物的设计 .....              | (181) |
| 一、  | 用于介导靶向药物的受体 .....          | (181) |
| 二、  | 靶向抗癌药物的设计 .....            | (182) |
| 三、  | 药物-载体的偶联方法 .....           | (183) |
| 第八章 | 抗代谢原理与新药设计 .....           | (187) |
| 第一节 | 抗代谢原理的一般概念 .....           | (187) |
| 一、  | 核酸的化学 .....                | (187) |
| 二、  | 核苷酸的生物合成 .....             | (192) |
| 三、  | 蛋白质的结构 .....               | (196) |
| 四、  | 蛋白质的生物合成 .....             | (197) |
| 五、  | 酶的基础知识 .....               | (198) |
| 第二节 | 抗代谢类抗癌药的设计 .....           | (200) |

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 一、叶酸类抗代谢物的设计 .....                | (202)        |
| 二、嘌呤类抗代谢物的设计 .....                | (203)        |
| 三、嘧啶类抗代谢物的设计 .....                | (203)        |
| 四、氨基酸类抗代谢物的设计 .....               | (205)        |
| 第三节 酶抑制剂类药物的设计 .....              | (206)        |
| 一、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的设计 .....      | (206)        |
| 二、血管紧张素转化酶抑制剂的设计 .....            | (208)        |
| 三、戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂的设计 .....         | (211)        |
| 四、环氧化酶抑制剂的设计 .....                | (213)        |
| <b>第九章 新药研究与开发中的基因技术 .....</b>    | <b>(217)</b> |
| 第一节 基因技术中的一般方法 .....              | (218)        |
| 一、最基本的 DNA 克隆技术 .....             | (218)        |
| 二、cDNA 的克隆 .....                  | (219)        |
| 三、PCR 克隆技术 .....                  | (223)        |
| 第二节 重组蛋白质的表达 .....                | (223)        |
| 一、转录、翻译和蛋白质修饰 .....               | (223)        |
| 二、以大肠杆菌为宿主 .....                  | (224)        |
| 三、以酵母为宿主 .....                    | (225)        |
| 四、哺乳动物细胞中复杂蛋白质的表达 .....           | (226)        |
| 五、转基因动物中重组蛋白质的表达 .....            | (227)        |
| 六、昆虫细胞中重组蛋白质的表达 .....             | (227)        |
| 第三节 蛋白质药物的设计 .....                | (228)        |
| 一、蛋白质突变体 .....                    | (229)        |
| 二、蛋白质嵌合体 .....                    | (230)        |
| 第四节 肽和非肽类药物发现中的基因技术 .....         | (230)        |
| 一、膜受体作为发现新药的靶点 .....              | (231)        |
| 二、表位(抗原决定簇)显示文库 .....             | (231)        |
| 第五节 转基因技术的其他应用 .....              | (232)        |
| 一、转基因动物作为疾病模型 .....               | (232)        |
| 二、基因治疗 .....                      | (234)        |
| 三、已上市和正在开发中的重组 DNA 产物 .....       | (235)        |
| <b>第十章 定量药物设计 .....</b>           | <b>(238)</b> |
| 第一节 定量构效关系的一般概念 .....             | (238)        |
| 一、定量构效关系的产生与发展 .....              | (238)        |
| 二、定量构效关系研究中的 Hansch 方法 .....      | (240)        |
| 三、定量构效关系研究中的 Free-Wilson 方法 ..... | (259)        |
| 四、分子连接性方法 .....                   | (261)        |
| 五、其他方法 .....                      | (262)        |

|                                          |       |
|------------------------------------------|-------|
| 第二节 3D-QSAR 的研究 .....                    | (263) |
| 一、方法与策略 .....                            | (263) |
| 二、3D-QSAR 在甾类化合物研究中的应用 .....             | (265) |
| 三、3D-QSAR 研究中的常用方法 .....                 | (267) |
| 第三节 计算机辅助配基设计 .....                      | (270) |
| 一、计算机辅助配基设计的基本原理 .....                   | (270) |
| 二、药效团概念及应用 .....                         | (273) |
| 三、计算机辅助配基设计的应用 .....                     | (276) |
| 附录 .....                                 | (284) |
| 附录一 QSAR 研究中常见取代基的各结构参数 .....            | (284) |
| 附录二 Wiswesser 线性表示法(WLN)的意义及各符号的含义 ..... | (293) |

# 第一章

---

## 新药研究概论

过去近半个世纪以来,由于人们对在细胞分子水平上的生命现象的无知,因此寻找新药的办办法多是基于经验、机遇和运气。靠这种传统方法虽然发现了大批治疗药物,但它的不可预见性和盲目性以及人力、财力、物力的巨大浪费,加之发现新药的成功率越来越低,迫使人们发展具有较高预测性的更合理的方法,新药设计学也应运而生。近十年来,这门学科有了突飞猛进的发展,大批优良的新药不断问世,也为世界制药工业带来了勃勃生机,但同时也对新药研究、开发能力相对较弱的我国制药工业提出了严峻的挑战。

### 第一节 新药研究现状与未来趋势

#### 一、国内外新药研究概况

##### (一) 国内概况

建国以来,我国发展新药的口号是以仿为主,仿创结合。真正由我国自己创制的全新结构的药物寥寥无几。“七五”和“八五”期间,国家新药攻关课题70%以上是仿制产品。国外上市的新药,在不侵犯知识产权的前提下,能在3~5年内开发成功并生产上市,因此有着很强的仿制新药的能力。就药品的仿制和创制而言,在设计思想、技术难度、资金投入和研制周期方面存在很大差别。这在我国的社会主义初级阶段,对于发展我国的民族制药工业起到了积极的作用。但随着我国药品专利法的实施和进入WTO,必须尽快完成新药仿制向创新的转轨。然而,我国在创新药物研究方面人才缺乏,资金不足,技术理论储备不够,又缺乏科学的管理,以至我们创新药物的总体设计研究水平与发达国家相比差距很大,独立创制新药的能力极弱。目前,尚无一家企业真正具有独立开发新药的能力,各系统具有一定创制新药能力的研究院、所还不满10家,研究经费不到日本1976年水平的1/10,

科研人员不到职工人数的 5%。就目前我国制药工业的规模来看,具有一定规模的化学制药企业已达近 4000 家,医药工业总产值由 1978 年的 64 亿元增加到 1996 年的 1200 亿元,增长近 20 倍,预计 2010 年将达到 5000 亿元。能生产 24 大类,1300 种原料药,4000 多种制剂。其产值仅低于美国,规模已居世界前列。从我国制药工业的发展规模到新药研究开发的现状来看,是极不协调的。该局面带来的后果是:①大批量低水平的重复仿制,造成人力、财力、物的浪费。②限制了出口创汇,失去参与国际竞争的能力。

表 1-1 1994~1996 年我国新药开发情况一览表

|        | 年    | 类 别 |     |     |     |    | 合计   |
|--------|------|-----|-----|-----|-----|----|------|
|        |      | 一类  | 二类  | 三类  | 四类  | 五类 |      |
| 申<br>报 | 1994 | 13  | 134 | 81  | 279 | 5  | 512  |
|        | 1995 | 27  | 132 | 96  | 275 | 5  | 535  |
|        | 1996 | 28  | 104 | 71  | 310 | 13 | 526  |
| 总计     |      | 68  | 370 | 248 | 864 | 23 | 1573 |
|        | 年    | 类 别 |     |     |     |    | 合计   |
|        |      | 一类  | 二类  | 三类  | 四类  | 五类 |      |
| 批<br>准 | 1994 | 18  | 50  | 19  | 207 | 8  | 302  |
|        | 1995 | 6   | 95  | 96  | 258 | 1  | 456  |
|        | 1996 | 7   | 77  | 71  | 308 | 15 | 478  |
| 总计     |      | 31  | 222 | 186 | 773 | 24 | 1236 |

由表 1-1 可见,仿制药占总数的 93%,且四类药占了绝大多数,一类药中多为外资公司到中国申报的产品,还包括多个药用辅料,可见创制新药的能力较弱。20 世纪 90 年代以来,我国制药工业已面临严峻的挑战,1993 年,我国已经实施药品专利,开始由仿向创的战略转轨。目前的迫切任务是奠定理论,积蓄人才,迎接国际医药市场的挑战。1993 年初,我国成立了国家新药研究与开发领导小组,由国家科委牵头,卫生部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局、国家计划生育委员会、解放军总后卫生部、中国科学院、财政部等单位有关领导组成,下设办公室。已着手实施我国新药研究与开发的中期科技战略规划,加强对我国新药研究与开发的宏观指导,并已制定了相应的措施,这必将对我国的新药研究与开发起到重要的推动作用。

## (二) 国外概况

新药研究开发的成败决定着现代制药企业的兴衰,医药工业的发展历史说明,世界制药工业是一个长盛不衰的产业,有着广阔的世界市场。据美国癌症研究中心的报道,要获得一个临床有效的新药,往往需要筛选 1 万~2 万个化合物,花费 1

亿~2 亿美元。尽管如此,国外各大制药企业都不惜投入重金进行新药的研究开发,20 世纪 90 年代国外新药研究状况由表 1-2 可部分说明。

表 1-2 20 世纪 90 年代国外新药研究状况

| 国别  | 开发新药<br>总数 | 开发进度 |     |      |       | 审批中 |
|-----|------------|------|-----|------|-------|-----|
|     |            | 临床前  | I 期 | II 期 | III 期 |     |
| 美国  | 512        | 333  | 45  | 77   | 41    | 11  |
| 英国  | 135        | 83   | 18  | 21   | 10    | 3   |
| 瑞士  | 128        | 67   | 29  | 33   | 12    | 6   |
| 日本  | 110        | 33   | 13  | 33   | 16    | 15  |
| 法国  | 70         | 35   | 14  | 13   | 5     | 3   |
| 德国  | 58         | 23   | 9   | 18   | 4     | 4   |
| 比利时 | 31         | 9    | 3   | 14   | 5     | 0   |
| 意大利 | 30         | 14   | 6   | 5    | 3     | 2   |
| 荷兰  | 22         | 7    | 4   | 6    | 2     | 3   |

由表 1-2 可见,列入临床前研究开发的新化学实体数相对较多,而到申请报批上市的就很少了。因为 I~III 期临床研究中发现,疗效未超过现有同类药物,或毒副作用大等原因而中止开发的新化学实体也占不少。可见新药开发的难度之大,周期之长。

1987~1992 年,世界新上市的化学实体药物共 251 个,其中 1987 年 61 个,1988 年 52 个,1989 年 33 个,1990 年 37 个,1991 年 36 个,1992 年 32 个。在过去的 20 年里,全世界约有 1 千余种新药(NCE)被批准上市,销售额超过 5 亿美元,被称为“重磅炸弹”的新产品不断涌现,1985 年有 3 个,1995 年已达 40 个,2000 年达到了 60 个,其销售额估计可达 930 亿美元。新药的开发需要先进的技术和大量资金的投入,因此,世界医药市场的份额也基本被美国、日本和欧共体等发达的资本主义国家所瓜分。各发达国家所开发的新药数目和所占世界医药市场的份额见表 1-3 及图 1-1。

表 1-3 1989~1992 年世界各国开发的新药数目

| 国家  | 上市新药数 | 国家  | 上市新药数 |
|-----|-------|-----|-------|
| 日 本 | 45    | 瑞 士 | 10    |
| 美 国 | 35    | 西班牙 | 7     |
| 英 国 | 18    | 法 国 | 7     |
| 德 国 | 12    | 意大利 | 4     |

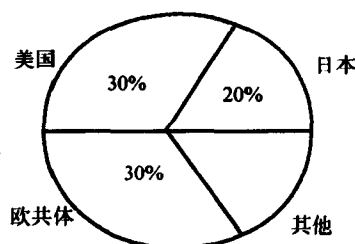


图 1-1 世界医药市场的份额

## 二、21 世纪新药研究的趋势与方向

20 世纪新药研究集中在作用于细胞膜上的酶靶和受体靶,以信息的传递和阻断为目的,打细胞膜边缘战。而 21 世纪新药研究的热点则将是作用于细胞内的核靶和多糖靶,主要是细胞内基因的修饰与调控,打细胞核内战。新药研究的攻关病种和难点仍然是针对近年来严重威胁人类健康的病毒、肿瘤、心脑血管性疾病和老年病。21 世纪的新药研究,先导化合物的设计将成为热点,计算机辅助药物设计系统与生物工程相结合,将会使 21 世纪的新药研究出现突飞猛进的发展。组合化学与高通量筛选相结合,构成了发现新药的高速公路。

### (一) 新药开发途径

#### 1. 先导物开路

开拓先导物的发掘途径,加强陆地和海洋动植物资源的研究,缩短先导物的发掘周期,通过 SAR 信息进行结构修饰或改造,进而经过定量构效关系(QSAR)研究,以获得最佳治疗药物。

#### 2. 利用新技术、新领域,组织多学科领域的协同攻关

比如,目前发达国家多数化学合成的治疗药物均来自计算机辅助合理药物设计或对酶、受体的研究。其核心是 3D-QSAR 研究,其重要特征是分子生物学、分子药理学、生物有机化学和计算机科学的相互渗透,已有多种软件问世,将另章介绍。

#### 3. 加强生物技术产品的研究开发

生物技术产品以它独特的优势在医药领域里发挥着越来越重要的作用,世界各发达国家都把开发医药产品作为发展现代生物技术的首选目标。20 世纪 90 年代以来,已成为制药工业中竞争最激烈、最有希望的一个高科技领域。1990 年,美国有 100 种医药生物技术产品正在进行临床试验,其中 20 多种已经投放市场,如胰岛素、干扰素、白介素、单克隆抗体等的规模化生产,为制药工业增添了勃勃生机(表 1-4)。基因治疗将从基础研究步入临床阶段,针对遗传性疾病的某一种基因缺陷,导入基因予以纠正,或直接导入外源基因达到治疗效果,也为最终攻克某些分子病、基因病和免疫性疾病带来了希望。

表 1-4 1992 年世界生物工程产品的销售情况(百万美元)

| 产 品         | 销售额  | 产 品               | 销售额 |
|-------------|------|-------------------|-----|
| 红细胞生成素(EPO) | 1225 | 抗-CD <sub>3</sub> | 90  |
| 乙肝疫苗        | 742  | 巨噬细胞集落刺激因子        | 70  |
| 人生长激素       | 625  | γ-干扰素             | 25  |
| α-干扰素       | 565  | β-干扰素             | 20  |
| 粒细胞集落刺激因子   | 544  | 白细胞介素-2           | 20  |
| 溶纤酶原激活剂     | 230  |                   |     |

#### 4. 加强生命基础过程研究

阐明机体内源性生物活性物质的分子机制,寻找药物特异性作用的新靶点,是发掘新药的关键。随着新的酶系统和受体靶点的发现,一批新药也将随之问世。如1990~1992年三年中,每年上市36个化学实体药物,其中约24%为中枢神经系统药物,20%为心血管系统药物。这些药物的作用靶点都是近年来发现的酶系统(如ACE、HMH-CoA、 $H^+-K^+-ATP$ 酶等)和受体(如钙通道受体、地西洋受体等)。近年来发现的肿瘤细胞表面的氨肽酶N(AP-N)将是未来寻找抗恶性肿瘤转移药物的重要靶点。

### (二) 新药研究的化合物类型

#### 1. 多肽和蛋白质

在基因密码的翻译与识别上,蛋白质多肽链中每一个氨基酸要由三个核苷酸组成的三链密码来决定。因此,多肽链具有较高的信息储量,现在通过生物工程杂交技术可以产生出极其相似且具有高度亲和力的抗体或单克隆抗体。理论上估计,潜在的抗体数目是巨大的,各种轻、重基因片段编码、连接、组合可以得到 $10^8$ 个抗体分子,突变还将大大扩展这一数字。目前通过克隆技术处理过的蛋白质约为6万,拿到三维结构的(X-衍射法)约为400,1993年1月达到1400(包括核酸、蛋白质及其碎片、复合物等),可见在三维结构测定上进展十分缓慢。蛋白质的折叠速度为几秒到几分钟的数量级,可见由非折叠状态到它的自然构象状态并不是随机的。这些构象变化与机体细胞间的信息传递、物质代谢、病理过程和药理机制都有着密切关系。

已知机体内众多的内源性生物活性物质绝大多数是中、小分子肽类(如血压调节系统、神经传递系统、免疫调节系统等)。这些活性肽或蛋白质激素都具有特殊的空间构象,它们与靶器官上的受体分子有专一的识别过程。肽类分子结构的复杂性又可能使它们对不同的靶细胞具有不同的反应性。到目前为止,已发现各类活性肽,小则三肽,大则上百个氨基酸。随着细胞分子生物学和蛋白质化学的发展,生物工程技术的兴起,在人体内新的生物活性肽不断被发现,这对传统的生理调节理论带来了变革,深化了对某些疾病的病理机制的认识,也为新药设计开辟了新的途径。如近年来发现各种动物和人的呼吸系统有多种神经肽,呼吸功能除受肾上腺素能神经和胆碱能神经调节外,还受非肾上腺素和非胆碱能神经系统的调节,其递质主要是神经肽。如1984年在心房中发现的活性肽——心钠素,具有强大的利尿、排钠、降血压和调节心律的作用。其他作用于心血管系统的活性肽还有血管紧张素Ⅰ、加压素以及众多的血管内皮舒张因子(EDRF)、内皮素等。在人体内发现的神经肽目前已达50余种,神经肽的研究对传统的神经调节理论带来了革命性的变化,已成为神经生物学中最活跃的研究领域之一。因此,结合已发现的这些内源性生物活性肽,研究其与受体作用的特定构象,开展计算机模拟的分子设计,合成其结构类似物或模拟物,成为寻找新药的重要途径。

## 2. 核苷

核苷类似物将是 21 世纪引人注目的研究热点,特别是反义核苷类药物的设计前景诱人。核苷密码性很强,有利于选择性药物的设计参考,镜像互补关系是其理论基础。为了获得选择性识别,合成的反义序列至少由 12 个核苷组成,虽然延长核苷序列更有利于选择性,但 25 个以上碱基的核苷将难以通过细胞膜。基因的表达是由单链 DNA 中碱基序列来表达的,由它把信息转录成 mRNA。因此,根据核苷酸碱基配对的原理,如果用寡核苷酸使它的碱基序列与决定表达基因或 mRNA 的碱基序列结合,则基因转录过程或 mRNA 翻译过程将被抑制,结果就可以达到非常专一地控制某一基因表达,这在理论上将是寻找低毒高选择性抗肿瘤、抗病毒药物的理想途径。因此,这些寡核苷酸也被称作为反义核苷酸 (antisense RNA)。世界各国科学家已越来越多地利用反义寡核苷酸引入细胞,选择性地抑制病毒或肿瘤 mRNA 的表达,显示出令人鼓舞的前景。

核苷类药物的另一个目标是干扰双股螺旋 DNA 的基因调控。单股的 mRNA 和双股 DNA 都是反义寡核苷的靶目标。互反的寡核苷系列可能会成为核苷类似物的先导物,它作为合成的化学信使物抑制蛋白质的表达。现在已经发现三股螺旋可能与基因调控有关,三股螺旋对序列调整是不可逆的。三股螺旋对 mRNA 的截取具有明显的理论意义,其优越性在于,药物只需要作用于一个 DNA 分子上,而不是作用在许多复制出来的 mRNA 上。这样只用极少量的药物和很少的给药次数就可以达到治疗目的。目前至少已有 6 种反义药物进入了 II 期临床研究。

Egholm 等报道了多肽-核苷衍生物的合成研究,它对蛋白质及 DNA、RNA 都有良好相似性,有可能发展成类似于天然物质而又结构全新的药物。

## 3. 脂质

受体在细胞的外表面接受化学信号,或者来自于机体循环的内源性生物活性物质,如生物调节剂、激素、神经递质等,在作为第一信使所键合的受体细胞膜表面通过第二信使 cAMP 导致细胞膜脂质双层液晶态的变化,在膜的內表面产生生物波 (cascade),然后在细胞核内结束。从细胞表面到细胞核的信号传导必须经过一系列的脂质膜相结构。这些脂质成分包括二酰化甘油酯 (DAG)、肌醇三磷酸酯 (IP<sub>3</sub>)、脂质激素,如肾上腺类固醇、性激素、VD<sub>3</sub>、视黄酸等,对哺乳动物的功能和发育都是非常重要的。

最近关于类固醇的研究表明,脂质功能的重要性在于它与细胞内受体结合,产生激素受体复合物,经结构改变进入细胞核,与核内 DNA 的特异部位结合,于是调整基因的激活或抑制,控制蛋白质的合成。

## 4. 多糖类

在细胞发育过程中,糖分子决定两个相反的基本细胞操作过程:正确地保持自身免疫防御体系 (抗细菌或病毒感染);当细胞脱轨、出现自身免疫疾病或癌症时,细胞表面的糖分子就改变结构或组成。当代化学家正在认识到这样的事实,即糖是一个天才、绝妙的简明信息网。最近研究发现,细胞表面的糖分子参与细胞-细胞的特异性识别;特异性白细胞-内皮细胞的细胞粘接分子 CAM 参与感染部位的白

细胞补充和某些癌细胞的代谢。或者说生物多糖是修复细胞的特异性粘接剂,粘接过程受配糖体的调节。糖类在生命过程中的作用已引起人们更新观念的认识。1993年,美国化学会出版了专著《糖类抗原》。相同或不同的单糖通过糖苷键形式形成直链或各种分支结构,大量的低聚糖结构在其生物合成过程中只涉及少量的酶。因此,低聚糖是把大量信息编码在小结构单元内的最有效措施。已经发现生物体内60%以上的天然蛋白质被糖基化,这些糖蛋白通常位于细胞表面,在细胞通讯、细胞运输、细胞识别和细胞相互作用方面起着极大的作用。细胞的接触抑制和免疫识别过程也都与细胞表面的糖蛋白有密切的关系,分子多样性是其特点。

与多肽、核苷相比,糖类具有潜力无比的复杂性。两个独立氨基酸或核苷酸彼此组合时,只生成一个二肽或一个二核苷酸,而两个单糖相连接时,则可组成11种不同的二糖分子;三种不同的核苷酸组成三核苷酸时,只有6种组合方式,而三种不同的糖组成三糖分子时,则有1056种组合方式;5个选择性的氨基酸组成五肽时,只有120个组合方式,而5种不同的单糖组合成五糖分子时,数量可达31亿种。但是,由于生命过程的有序性,虽然糖类的实际组合方式会远远超过核苷酸与多肽,但不一定是统计所给出的数字。与基因的遗传密码类似,也可能存在多糖密码(简称糖码),即生物多糖可能是按着一定规则排列组合,并相互识别。糖类药物研究具有数量大和理论潜力深的实际困难,借助计算机辅助系统有可能取得数量和理论两方面的突破性进展(表1-5)。

表 1-5 多肽、多核苷酸和多糖的化学多样性

| 单体数<br>(氨基酸、单核苷酸、单糖) | 生物高聚物的异构体数 |      |                   |
|----------------------|------------|------|-------------------|
|                      | (多肽)       | 多核苷酸 | 多糖)               |
| 2                    | 2          | 2    | 11                |
| 3                    | 6          | 6    | 1056              |
| 5                    | 120        | 120  | $3.1 \times 10^9$ |

## 第二节 新药研究的近代发展

回顾近半个世纪以来,人们在探索和寻求新药过程中所走过的历程,记载了许多有趣的新药研究和发现的典型事例。比如由枯柯碱的结构修饰和改造到局麻药基本结构的确定,由磺胺类药物的发现到抗代谢学说的创立,由机体内源性生物活性物质的化学模拟到新的先导化合物的发现与优化,尤其以三维受体图像的计算机模拟为特征的合理药物设计,以分子多样性为特征的组合化学结合高通量筛选,以现代生物技术为特征的基因工程和酶工程药物的开发,奠定了近代药物化学的辉煌篇章。为新药的研究发展奠定了基础,并导致大批优良治疗药物的问世。