

全国高等医药院校药学类规划教材

# 现代药物设计学

Xiandai Yaowu Shejixue

张万年 主编



中国医药科技出版社

全国高等医药院校药学类规划教材

# 现代药物设计学

(供药学类专业用)

主 编 张万年  
副主编 程卯生 刘鹰翔 朱 驹  
编 委 (按姓氏笔划排序)

王润玲 (天津医科大学)

刘鹰翔 (广东药学院)

吕加国 (第二军医大学)

曲有乐 (浙江海洋学院)

朱 驹 (第二军医大学)

何仲贵 (沈阳药科大学)

宋云龙 (第二军医大学)

张万年 (第二军医大学)

李 科 (第二军医大学)

姚建忠 (第二军医大学)

夏焕章 (沈阳药科大学)

徐丹丹 (山西医科大学)

盛春泉 (第二军医大学)

程卯生 (沈阳药科大学)

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书以大量药物设计的实例系统地讲述了现代药物设计的最新理论、技术与策略。全书共分16章：第一章“药物设计概论”，概要介绍药物设计发展的历史与未来、药物设计的任务与方法、药物设计的程序与技术，使读者从治疗病种的选择开始，经药物作用靶的确定与选择、生物学评价模型的建立、先导物的发现与设计、先导化合物的优化设计、候选药物选定，直至新药开发研究，对药物研究的全程有一个概括的了解；第二章“药物设计的基本原理”，从过去的“经验设计”到现在的“分子模拟设计”系统讲述了药物作用的体内过程和药物设计的主要原理，包括药物-受体相互作用原理、前药设计原理、软药设计原理、生物电子等排原理、代谢拮抗原理和构效关系原理；第三章到第七章重点讲述以受体、靶酶、核酸为靶的先导物设计，以内源性活性物质为先导的模拟设计以及利用药物代谢机制的优化设计等五种主要的药物设计方法与策略；第八章到第十一章主要介绍定量构效关系、计算机辅助药物分子设计、组合化学、高通量筛选等现代药物设计有关的四大基本技术及其在药物设计中的应用；第十二章到第十四章重点介绍了抗肿瘤药、抗感染药、心血管病治疗药三大类药物作用的靶及其相关的新药设计成果与进展。最后从药物设计的系统性出发，增加了一般药物设计中很少涉及的生物工程技术和制剂技术相关的药物设计。本书既可作为高等医药院校药学专业教材，也可供药物研究人员参考。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

现代药物设计学/张万年主编. —北京：中国医药科技出版社，2005. 12

全国高等医药院校药学类规划教材

ISBN 7 - 5067 - 3293 - 9

I. 现... II. 张... 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 (2005) 第 142732 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010 - 62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 787 × 1092mm<sup>1</sup>/<sub>16</sub>

印张 49<sup>1</sup>/<sub>2</sub>

字数 1115 千字

印数 1—5000

版次 2006 年 5 月第 1 版

印次 2006 年 5 月第 1 次印刷

印刷 北京市朝阳区小红门印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7 - 5067 - 3293 - 9/G · 0461

定价 78.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 全国高等医药院校药理学类规划教材编委会

- 名誉主任委员 吴阶平 蒋正华 卢嘉锡
- 名誉副主任委员 邵明立 林蕙青
- 主任委员 吴晓明 (中国药科大学)
- 副主任委员 吴春福 (沈阳药科大学)
- 王温正 (中国医药科技出版社)
- 黄泰康 (国家食品药品监督管理局)
- 彭师奇 (首都医科大学药学院)
- 叶德泳 (复旦大学药学院)
- 张志荣 (四川大学华西药学院)
- 秘书长 姚文兵 (中国药科大学)
- 朱家勇 (广东药学院)
- 委员 (按姓氏笔画排列)
- 丁安伟 (南京中医药大学中药学院)
- 丁红 (山西医科大学药学院)
- 刁国旺 (扬州大学化学化工学院)
- 马毅 (山东轻工业学院化学工程系)
- 元英进 (天津大学化工学院)
- 王广基 (中国药科大学)
- 王月欣 (河北工业大学制药工程系)
- 王地 (首都医科大学中医药学院)
- 王存文 (武汉工程大学)
- 王志坚 (西南师范大学生命科学学院)
- 王岳峰 (西南交通大学药学院)
- 王玮 (河南大学药学院)
- 王恩思 (吉林大学药学院)
- 王康才 (南京农业大学园艺学院)
- 韦玉先 (桂林医学院药学院)
- 冯怡 (上海中医药大学中药学院)
- 史录文 (北京大学医学部)
- 叶永忠 (河南农业大学农学院)
- 白钢 (南开大学生命科学学院)

乔延江 (北京中医药大学中药学院)  
乔海灵 (郑州大学药学院)  
全 易 (江苏工业学院化学工程系)  
刘 文 (南开大学医学院)  
刘巨源 (新乡医学院药学系)  
刘永琼 (武汉工程大学)  
刘红宁 (江西中医学院)  
刘 羽 (武汉工程大学)  
刘克辛 (大连医科大学药学院)  
刘利萍 (浙江绍兴文理学院化学系)  
刘志华 (湖南怀化医学高等专科学校药学系)  
刘明生 (海南医学院药学系)  
刘杰书 (湖北民族学院医学院)  
刘 珂 (山东省天然药物工程技术研究中心)  
刘俊义 (北京大学药学院)  
匡海学 (黑龙江中医药大学)  
印晓星 (徐州医学院药学系)  
吉 民 (东南大学化学化工系)  
孙秀云 (吉林化学学院制药与应用化学系)  
曲有乐 (佳木斯大学药学院)  
朱大岭 (哈尔滨医科大学药学院)  
朱景申 (华中科技大学同济药学院)  
朴虎日 (延边大学药学院)  
毕开顺 (沈阳药科大学)  
纪丽莲 (淮阴工学院生物工程与化学工程系)  
齐香君 (陕西科技大学生命科学与工程学院)  
吴 勇 (四川大学华西药学院)  
吴继洲 (华中科技大学同济药学院)  
吴基良 (咸宁学院)  
吴清和 (广州中医药大学中药学院)  
吴满平 (复旦大学药学院)  
吴 翠 (徐州师范大学化学系)  
张大方 (长春中医学院药学院)

张丹参 (河北北方学院基础医学部)  
张树杰 (安徽技术师范学院动物科学系)  
张振中 (郑州大学药学院)  
张晓丹 (哈尔滨商业大学药学院)  
张崇禧 (吉林农业大学中药材学院)  
李元建 (中南大学药学院)  
李永吉 (黑龙江中医药大学药学院)  
李青山 (山西医科大学药学院)  
李春来 (莆田学院药学系)  
李勤耕 (重庆医科大学药学系)  
杨世民 (西安交通大学药学院)  
杨宝峰 (哈尔滨医科大学)  
杨得坡 (中山大学药学院)  
沈永嘉 (华东理工大学化学与制药学院)  
肖顺汉 (泸州医学院药学院)  
辛 宁 (广西中医学院药学院)  
邱祖民 (南昌大学化学工程系)  
陈建伟 (南京中医药大学中药学院)  
周孝瑞 (浙江科技学院生化系)  
林 宁 (湖北中医学院药学院)  
林 强 (北京联合大学生物化学工程学院)  
欧珠罗布 (西藏大学医学院)  
罗向红 (沈阳药科大学)  
罗焕敏 (暨南大学药学院)  
郁建平 (贵州大学化生学院)  
郑国华 (湖北中医学院药学院)  
郑葵阳 (徐州医学院药学系)  
姚日生 (合肥工业大学化工学院)  
姜远英 (第二军医大学药学院)  
娄红祥 (山东大学药学院)  
娄建石 (天津医科大学药学院)  
胡永洲 (浙江大学药学院)  
胡 刚 (南京医科大学药学院)

胡先明 (武汉大学药学院)  
倪京满 (兰州医学院药学院)  
唐春光 (锦州医学院药学院)  
徐文方 (山东大学药学院)  
徐晓媛 (中国药科大学)  
柴逸峰 (第二军医大学药学院)  
殷明 (上海交通大学药学院)  
涂自良 (郟阳医学院药理学系)  
秦雪梅 (山西大学化学化工学院药理学系)  
贾天柱 (辽宁中医学院药学院)  
郭华春 (云南农业大学农学与生物技术学院)  
郭姣 (广东药学院)  
钱子刚 (云南中医学院中药学院)  
高允生 (泰山医学院药学院)  
崔炯漠 (延边大学医学院)  
曹德英 (河北医科大学药学院)  
梁仁 (广东药学院)  
傅强 (西安交通大学药学院)  
曾苏 (浙江大学药学院)  
程牛亮 (山西医科大学)  
董小萍 (成都中医药大学药学院)  
虞心红 (华东理工大学化学与制药工程学院制  
药工程系)  
裴妙荣 (山西中医学院中药系)  
谭桂山 (中南大学药学院)  
潘建春 (温州医学院药学院)  
魏运洋 (南京理工大学化工学院)

### 全国高等医药院校药理学类规划教材编写办公室

主 任 姚文兵 (中国药科大学)  
副 任 罗向红 (沈阳药科大学)  
主 任 郭姣 (广东药学院)  
主 任 王应泉 (中国医药科技出版社)

# 编写说明

经教育部和全国高等医学教育学会批准，全国高等医学教育学会药学教育研究会于2004年4月正式成立，全国高等医药院校药学类规划教材编委会归属于药学教育研究会。为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求，教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类规划教材”。

本系列教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本系列教材的编写宗旨是：药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干，促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本系列教材的编写单位有：中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、四川大学华西药学院、山西医科大学、华中科技大学同济药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院、浙江大学药学院、北京中医药大学等几十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足，请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类

规划教材编写办公室

2004年4月16日



# 序

近代科学技术的发展带有明显的多学科协同促进的性质。药物化学也不例外。创新药物的研究在 20 世纪经历了从经验的探索向合理的药物设计的发展过程。人们从杨树皮中发现有解热镇痛作用的水杨酸开始发明了一直到今天的阿司匹林，从其作用机制研究到发现 COX-2 抑制剂以及目前出现的副作用的讨论，100 年来研究仍在继续。说明了创新药物研究的发展过程极其艰难。虽然今天创新药物研究仍然不能像建筑师设计各色各样的建筑那样有针对性的发明治疗各种疾病的药物，但科学技术的进展及其他学科的基础研究的成果已逐渐融入创新药物的研究之中，创新药物研究已大大减少了盲目性、加快了研究速度。生物学在 20 世纪取得了巨大进展，以基因重组技术为代表的一批新成果标志着生命科学研究进入了一个崭新的时代，生命科学研究从宏观向微观发展，从最简单的体系去了解基本规律向最复杂的体系去探索相互关系。1990 年美国政府启动的人类基因组计划 (Human Genome Project)，目前已完成了人类的全部约 3.5 万条基因的结构和位置，测定了这些基因的  $3 \times 10^9$  个核苷酸的序列。人们已经开始从结构基因到功能基因的研究，从单个基因功能的研究到整个基因调控网络的研究。随着结构基因组学 (structural genomics)、蛋白质组学 (proteomics) 及近年来兴起的系统生物学 (systems biology) 等的进展，人们将了解到更多的与疾病相关的生物靶分子，以及这些生物靶分子在复杂生命过程中的作用和它们的三维空间结构。此外，各种克隆基因、纯化蛋白、培养细胞的生物技术，各种新的有机合成方法及形成化合物库的策略以及信息处理和计算机模拟的技术都将为针对靶分子的药物筛选和合理的药物设计提供基础，为创新药物的研究展现极大的发展空间。

随着药物化学学科的发展，药学教育的内涵也将随之发展。除了传统的化学、生物医学的基础学习内容外，药物化学的教学也必须反映出当前学科发展的趋势和前沿。很高兴看到张万年教授主编的“现代药物设计学”一书的出版。该书共有十六章，比较系统地讲述了药物与膜分子、酶、受体、核酸等生物大分子的相互作用及以这些生物大分子为靶的药物设计；介绍了目前药物构效关系研究及计算机辅助药物设计的主要方法并通过抗感染药物、抗肿瘤药物及心血管药物研究的例子予以讨论。书中还有两章分别讨论

了生物技术药物、药物剂型和药物运载系统设计的问题。该书为学生提供了今后从事创新药物研究的理论基础和技术储备。感谢作者们的辛勤劳动，并祝贺出版成功。

北京大学药学院 张礼和院士

## 前 言

随着社会经济的发展和人类文明的进步，人们对健康的需求和标准越来越高，癌症、心血管病和艾滋病等许多严重威胁人类生命的重大疾病以及糖尿病、自身免疫性疾病、老年性痴呆、病毒性感染等许多高发性疑难疾病防治药物的研制，已成为当代生命科学领域急待攻克的重大课题。健康的需求和市场的竞争聚焦于新药设计与开发研究上，使新药研究成为国内外制药企业的生命线。改革开放 20 多年来，我国的医药产业有了很大发展，但仍以仿制的化学药物和传统的天然药物为主，创新药物不足 3%。在激烈的国际医药市场中，我们这样一个有 13 亿人口的泱泱大国却无立足之地，只能低价出卖高污染、低附加值的原料药，眼睁睁地看着外国公司凭借知识产权坐收暴利。在国内医药市场中，仿制药品泛滥成灾，竞争压价苦不堪言。因此加强“药物设计”研究，走创新之路，设计研究有知识产权的新药是我国医药产业走出困境，走出国门，走向世界的唯一途径。

创新药物的研究是一种高难度、高投资、高风险、周期长的事业，发达国家研制一个新药历时 8~12 年，耗资 8~9 亿美元，需要从 7000~10 000 个化合物中才能研究出一个上市的新化学实体（new chemical entity, NCE）。在我们国家创制一个新药虽然不需要如此高的代价，但也需要上千万元的投资，对国内大多数制药企业来说，这样一笔巨额的投资绝对不是一件容易的事，因为一个创新药物研发的失败可能会导致企业的倒闭，这也正是目前国内企业对新药创制研究缺乏热情的根源。加强“药物设计”的平台建设，加速培养敢于创新、立志献身祖国“药物设计”大业的顶尖人才，提高我国新药创制研究水平和成功率，是振兴祖国医药事业的头等大事。这本教材就是基于这样一个目的而编写的，其目标是作为药学专业本科生、研究生的教科书，同时也可以作为制药企业药物科研人员的自学和培训教材或参考书。由于“药物设计学”是一门新兴的交叉学科，近年来随着计算机技术和生物技术的飞速发展，人类基因组学、结构蛋白组学、生物信息学、化学信息学研究的重大突破，药物设计的原理、方法、技术和策略随之也出现了不少的更新变化，因此本书编写的宗旨力求做到内容新颖、系统、全面，尽可能地收编药物设计最新的一些理论、技术和成就，系统地论述从基因到新药的药物设计基本策略、程序和原理，分专题介绍药物设计的主要方法和技术，理论联系实际有代表性地介绍一些药物设计成功的实例，做到有理论有

实际,对药物设计有较强的指导性。

本书由多年从事计算机辅助药物分子设计研究的第二军医大学张万年教授任主编,沈阳药科大学程卯生教授、广东药学院刘鹰翔教授和第二军医大学朱驹教授三位有药物设计研究与教学丰富经验的专家任副主编,并广泛吸纳了兄弟院校致力于药物设计科研与教学的有关专家任编委。本书在编写中分工如下:第二军医大学药学院张万年教授负责拟定编写大纲、制定编写要求、各章内容的审定和第一章的编写,朱驹教授负责编写第七章和第十二章,李科教授负责编写第十三章,吕加国副教授负责编写第十四章,宋云龙博士负责编写第九章,盛春泉博士负责编写第二章;沈阳药科大学程卯生教授负责编写第六章和第十章,夏焕章教授负责编写第十五章,何仲贵教授负责编写第十六章;广东药学院刘鹰翔教授负责编写第四章和第八章;天津医科大学药学院王润玲教授负责编写第三章;浙江海洋学院曲有乐教授与第二军医大学姚建忠副教授负责编写第十一章;山西医科大学药学院徐丹丹副教授负责编写第五章。

药物分子设计现已成为 21 世纪创新药物研究的核心技术。随着分子生物学、结构生物学以及计算机科学的飞速发展,药物设计的新技术不断涌现,尤其是计算机辅助药物分子设计的方法与技术发展极快,现已成为实用化工具应用到药物研究的各个环节,药物分子结构模拟、靶蛋白三维结构建模、药物-受体对接模拟、虚拟高通量筛选及 ADMET 预测等技术的应用,极大地提高了药物设计的效率。近年来我们利用计算机辅助药物分子设计技术在创新药物设计方面做了大量的研究,设计出多个生物活性高、毒副作用小有新药开发价值的候选药物,获得多项国家发明专利,有些已经进入临床研究阶段。多年来积累的药物设计经验为我们编写本书提供了丰富的素材,为本书内容编写得更加生动充实和富有实用性提供了保证。但是由于许多药物设计新技术还在不断地完善和更新,势必存在资料收集不全以及学术见解争议等问题,加之编写时间太短,编写水平有限,难免会出现一些错误,恳请学术界同行多多给予批评指正。

本书诚邀张礼和院士、蒋华良教授和李松教授进行评阅指导,在编写过程中得到了第二军医大学的资助支持,在此一并表示最诚挚的谢意。

编 者

# 目 录

<b>第一章 药物设计概论</b> .....	( 1 )
<b>第一节 药物设计的历史与未来</b> .....	( 1 )
一、天然药物原始发现时期 .....	( 2 )
二、天然活性物质发现时期 .....	( 3 )
三、化学药物发展时期 .....	( 3 )
四、药物分子定量设计时期 .....	( 4 )
五、药物分子模拟设计时期 .....	( 5 )
六、21 世纪药物设计技术的展望 .....	( 6 )
<b>第二节 药物设计的任务与方法</b> .....	( 6 )
一、药物经验设计法 .....	( 8 )
二、计算机辅助药物分子设计法 .....	( 8 )
<b>第三节 药物设计的程序与技术</b> .....	( 10 )
一、治疗病种的选择 .....	( 11 )
二、药物作用靶的确证与选择 .....	( 13 )
三、生物学评价模型的建立与选择 .....	( 17 )
四、先导化合物的发现与设计 .....	( 20 )
五、先导化合物的优化设计 .....	( 34 )
六、候选药物选定 .....	( 41 )
七、新药开发研究 .....	( 42 )
<b>第二章 药物设计的基本原理</b> .....	( 46 )
<b>第一节 药物的生物转运原理</b> .....	( 46 )
一、药物作用的体内过程 .....	( 46 )
二、生物膜的结构与性质 .....	( 47 )
三、药物的生物转运机制 .....	( 48 )
四、影响药物生物利用度的因素 .....	( 50 )
<b>第二节 药物 - 靶相互作用原理</b> .....	( 51 )
一、药物 - 靶相互作用的理论 .....	( 52 )
二、药物 - 靶相互作用的类型 .....	( 54 )
三、基于药物 - 靶相互作用的药物设计 .....	( 58 )
<b>第三节 药物代谢动力学原理</b> .....	( 64 )
一、药物代谢过程 .....	( 65 )
二、药物代谢与药物设计 .....	( 70 )
<b>第四节 前药设计原理</b> .....	( 75 )

一、前药的基本概念 .....	( 75 )
二、前药设计原则 .....	( 76 )
三、前药设计方法 .....	( 76 )
四、前药的应用 .....	( 82 )
第五节 软药设计原理 .....	( 95 )
一、软药概述 .....	( 95 )
二、软类似物的设计 .....	( 97 )
三、基于无活性代谢物的软药设计 .....	( 100 )
四、基于活性代谢物的软药设计 .....	( 106 )
五、前 - 软药的设计 .....	( 107 )
六、计算机辅助软药设计 .....	( 108 )
第六节 生物电子等排原理 .....	( 109 )
一、生物电子等排的基本概念 .....	( 109 )
二、生物电子等排的分类 .....	( 110 )
三、经典的生物电子等排 .....	( 112 )
四、非经典的生物电子等排 .....	( 120 )
第七节 代谢拮抗原理 .....	( 127 )
一、核苷酸的生物合成与抗代谢物的设计 .....	( 127 )
二、蛋白质的生物合成与蛋白质生物合成抑制剂的设计 .....	( 135 )
第八节 结构 - 活性关系原理 .....	( 138 )
一、基团变化对活性的影响 .....	( 139 )
二、药效团、药动团和毒性基团 .....	( 142 )
三、药效构象 .....	( 145 )
四、立体因素对活性的影响 .....	( 146 )
<b>第三章 作用于酶的药物设计 .....</b>	<b>( 155 )</b>
<b>第一节 酶的作用机制 .....</b>	<b>( 156 )</b>
一、酶促反应过渡态 .....	( 157 )
二、基元催化反应 .....	( 157 )
三、辅助因子 .....	( 160 )
四、结合作用 .....	( 160 )
<b>第二节 酶的活性部位及底物与靶酶的结合方式 .....</b>	<b>( 161 )</b>
一、酶的活性部位 .....	( 161 )
二、底物与靶酶的结合方式 .....	( 162 )
三、酶促反应动力学 .....	( 164 )
<b>第三节 酶的调控 .....</b>	<b>( 165 )</b>
<b>第四节 同工酶 .....</b>	<b>( 167 )</b>
<b>第五节 酶抑制剂的合理设计 .....</b>	<b>( 168 )</b>
一、抗菌的酶抑制剂 .....	( 168 )

二、抗病毒的酶抑制剂 .....	(169)
三、体内自身酶类的抑制剂 .....	(172)
<b>第四章 作用于受体的药物设计 .....</b>	<b>(185)</b>
<b>第一节 受体的概念及基本特征 .....</b>	<b>(185)</b>
一、受体研究的发展简史 .....	(185)
二、受体的概念和基本特征 .....	(186)
三、受体的分类 .....	(186)
四、受体的结构与功能 .....	(188)
五、受体激活 .....	(196)
<b>第二节 受体的主要信号转导途径 .....</b>	<b>(198)</b>
一、跨膜信号转导途径 .....	(198)
二、配体门控离子通道受体信号转导途径 .....	(199)
三、G-蛋白偶联受体信号转导途径 .....	(200)
四、酶偶联受体介导的信号转导途径 .....	(209)
五、胞内受体介导的信号转导 .....	(215)
六、细胞信号转导障碍与疾病 .....	(216)
<b>第三节 作用于受体药物的分类与设计 .....</b>	<b>(217)</b>
一、直接作用激动剂 .....	(217)
二、间接作用激动剂 .....	(218)
三、直接作用拮抗剂 .....	(218)
四、间接作用的拮抗剂 .....	(219)
五、作用于受体药物的筛选技术 .....	(219)
<b>第四节 作用于受体的激动剂设计 .....</b>	<b>(222)</b>
一、过氧化物酶体增殖剂活化受体激动剂的设计 .....	(222)
二、阿片类受体亚型激动剂的设计 .....	(227)
三、维甲酸受体激动剂的设计 .....	(229)
四、5-羟色胺受体激动剂的设计 .....	(231)
五、 $\beta$ 肾上腺素受体亚型激动剂的设计 .....	(233)
六、促黑皮质素受体激动剂的设计 .....	(237)
七、胆囊收缩素受体激动剂的设计 .....	(238)
八、组胺 $H_3$ 受体激动剂的设计 .....	(239)
<b>第五节 作用于受体的拮抗剂设计 .....</b>	<b>(240)</b>
一、作用于表皮生长因子受体的拮抗剂设计 .....	(240)
二、半胱氨酰白三烯受体拮抗剂的设计 .....	(242)
三、辣椒素受体拮抗剂的设计 .....	(244)
四、II a/III b 糖蛋白受体拮抗剂的设计 .....	(248)
五、趋化因子受体拮抗剂的设计 .....	(249)
六、作用于谷氨酸受体亚型的拮抗剂设计 .....	(250)

七、血管紧张素受体亚型拮抗剂的设计 .....	(253)
<b>第五章 作用于核酸的药物设计 .....</b>	<b>(259)</b>
<b>第一节 DNA 与 RNA .....</b>	<b>(259)</b>
一、核酸的化学结构 .....	(259)
二、DNA 的结构和功能 .....	(262)
三、RNA 的结构和功能 .....	(266)
<b>第二节 作用于 RNA 的药物设计 .....</b>	<b>(268)</b>
一、反义寡核苷酸 .....	(269)
二、多肽核酸 .....	(277)
三、酶性核酸 .....	(278)
<b>第三节 作用于 DNA 的药物设计 .....</b>	<b>(282)</b>
一、药物小分子与 DNA 的相互作用 .....	(282)
二、三链 DNA .....	(290)
<b>第四节 影响核苷酸生物合成的药物设计 .....</b>	<b>(292)</b>
一、核苷酸生物合成抑制剂 .....	(292)
二、设计实例 .....	(296)
<b>第六章 基于内源性活性调节物质的药物设计 .....</b>	<b>(300)</b>
<b>第一节 机体内的信息传递与内源性活性调节物质 .....</b>	<b>(300)</b>
一、内源性生物活性调节物质 .....	(300)
二、内源性生物活性调节物质的分子作用机制 .....	(303)
<b>第二节 以内源性含氮调节物质相关受体为靶的药物设计 .....</b>	<b>(305)</b>
一、内源性含氮调节物质与相关受体作用机制 .....	(305)
二、以内源性含氮调节物质相关受体为靶的药物设计实例 .....	(308)
三、调节第二、三信使的药物设计 .....	(311)
<b>第三节 甾体类内源性活性调节物质相关的药物设计 .....</b>	<b>(313)</b>
一、甾体类内源性活性调节物质及其生物合成 .....	(313)
二、甾体类内源性活性调节物质的作用机制 .....	(315)
三、激素受体的选择性结合和相关酶抑制剂的设计 .....	(317)
四、基因激活内源性物质相关的药物设计 .....	(320)
<b>第四节 内源性生物活性肽及其在药物设计中的应用 .....</b>	<b>(321)</b>
一、内源性生物活性肽 .....	(321)
二、模拟肽学在药物设计中的应用 .....	(324)
三、多肽的构效关系研究方法 .....	(327)
四、组合肽库 .....	(328)
<b>第五节 其他内源性生物活性调节物质的类似物设计 .....</b>	<b>(328)</b>
一、前列腺素类药物设计 .....	(328)
二、维甲酸类药物设计 .....	(331)
三、一氧化氮的研究进展 .....	(333)



四、影响白三烯和血栓素作用的药物 .....	(334)
<b>第七章 药物代谢动力学的优化设计 .....</b>	<b>(339)</b>
<b>第一节 药物设计中的药物代谢动力学 .....</b>	<b>(339)</b>
一、化学稳定性 .....	(339)
二、代谢稳定性 .....	(339)
三、亲水/疏水平衡 .....	(341)
四、离子化 .....	(341)
五、分子大小 .....	(342)
六、氢键作用的数目 .....	(342)
<b>第二节 基于转运及代谢的设计 .....</b>	<b>(343)</b>
一、溶解性及膜渗透性的设计 .....	(343)
二、抗水解及抗代谢的设计 .....	(346)
三、易于代谢的设计 .....	(349)
四、靶向药物的设计 .....	(351)
五、降低毒副作用的设计 .....	(352)
六、代谢激活 .....	(353)
<b>第八章 定量构效关系在药物设计中的应用 .....</b>	<b>(355)</b>
<b>第一节 药物定量构效关系发展简史 .....</b>	<b>(355)</b>
一、二维定量构效关系 .....	(356)
二、三维定量构效关系 .....	(358)
三、多维定量构效关系 .....	(359)
<b>第二节 QSAR 的生物活性变量 .....</b>	<b>(360)</b>
一、QSAR 生物活性变量的类型 .....	(360)
二、剂量 - 反应关系 .....	(361)
三、统计学方法——线性回归分析 .....	(362)
四、化合物的选择方法 .....	(364)
<b>第三节 QSAR 研究的理化参数 .....</b>	<b>(366)</b>
一、电性参数 .....	(366)
二、疏水性参数 .....	(370)
三、立体参数 .....	(372)
四、指示变量 .....	(374)
<b>第四节 经典 QSAR 模型 .....</b>	<b>(374)</b>
一、Hansch 模型 .....	(374)
二、Free - Wilson 模型 .....	(377)
三、其他 QSAR 模型 .....	(377)
四、QSAR 应用实例 .....	(378)
<b>第五节 三维定量构效关系研究 .....</b>	<b>(387)</b>
一、化合物和受体三维构象的生成及优化 .....	(388)