



華夏英才基金學術文庫

李青山 主編

藥物化學前沿導論



科學出版社

www.sciencep.com



华夏英才基金学术文库

药物化学前沿导论

主 编 李青山

副主编 陈世智 支建明

科学出版社

内 容 简 介

本书共分11章。前4章论述了药物化学的基本原理和新药研究的基本方法、药物作用的细胞生物学、分子生物学和分子药理学基础知识；后7章则着重阐述药物化学最新的研究理论和研究方法，诸如，（计算机辅助）合理药物设计、不对称手性药物合成和生物催化合成、组合化学等原理和方法在新药研究中的应用、色谱-光谱联用技术、多维核磁技术等技术和方法以及天然药物化学研究中的新技术。本书以新颖、实用、系统、深入为基本宗旨，内容主要取材于国内外重要期刊和国内外一些专著，并结合编者教学、科研的经验而成，有的内容和实例源于编者自己的科研成果。

本书可供高等院校药学专业高年级学生学习参考，可作研究生教材和主要参考书，也可供医药科研机构、企业等专业研究人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学前沿导论/李青山主编. —北京：科学出版社，2005.5
ISBN 7-03-013154-1

I. 药… II. 李… III. 药物化学-研究 IV. R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第033497号

责任编辑：李 君 / 责任校对：钟 洋

责任印制：刘士平 / 封面设计：卢秋红

版权所有，违者必究。未经本社许可，数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码：100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年5月第 一 版 开本：B5(720×1000)

2005年5月第一次印刷 印张：28 1/4

印数：1—2 000 字数：558 000

定价：84.00 元

（如有印装质量问题，我社负责调换〈环伟〉）

《药物化学前沿导论》编写人员名单

主 编 李青山

副主编 陈世智 支建明

撰稿人 (按姓氏笔画为序)

支建明 (山西医科大学基础医学院)

李仁利 (北京大学药学院)

李青山 (山西医科大学药学院)

李云兰 (山西医科大学药学院)

陈世智 (中国协和医科大学北京药物研究所)

陈 亮 (山西大学化学化工学院)

赵正保 (山西医科大学药学院)

徐丹丹 (山西医科大学药学院)

偶志红 (山西医科大学药学院)

彭小丽 (山西医科大学药学院)

前 言

近 20 多年来, 由于计算机技术、现代合成技术、现代生物学技术的广泛应用以及分子生物学、分子药理学、遗传学等学科的迅速发展和向药学研究领域的不断渗透, 药物化学这门学科发生了巨大变化, 药物化学领域中新理论、新技术和新的研究方法不断出现。国内外每年都有大量学术会议、论著、综述研讨和论述药物化学前沿动态及药物化学的最新进展。但这些论著大多是对这一学科前沿已取得的成果的叙述和总结, 而对如何取得这些成果, 亦即药物化学最新的理论研究方法和实验研究方法的系统阐述的论著和教材尚不多。笔者在多年的教学活动中也深感目前缺乏一本系统介绍药物化学前沿领域新的研究理论和研究方法的教学参考书, 特别是在教学实用性和可读性方面。这些正是促使我们撰写本书的主要原因。

随着新的《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》和药品专利法的实施, 特别是加入 WTO, 我国医药工业面临的形势日趋严峻, 实现我国药物研究从仿制到自主创制的历史性转变, 已成为当务之急。药物化学这门学科在寻找新药过程中的地位和作用将更加突出。由于种种原因, 我国在新药研究中对技术创新重视不够, 这是创新药物研究和开发能力不足的主要原因之一。在科技飞速发展的今天, 组合化学和高通量筛选、不对称合成和生物催化合成、合理药物分子设计、现代色谱和光谱技术以及色谱-光谱联用等技术已广泛应用于新药研究过程中。如何把这些前沿性知识和实验方法恰当地介绍给药学学科研究生、高年级本科生和科研工作者, 是我们撰写此书要重点解决的问题。

本书共分 11 章。前 4 章论述了药物化学的基本原理和新药研究的基本方法、药物作用的细胞生物学、分子生物学和分子药理学基础知识, 以起到承上启下的作用。后 7 章则着重阐述药物化学最新的研究理论和研究方法, 但本书在内容上不求面面俱到, 只侧重于选论一些药物化学学科目前热门的前沿性课题, 诸如, (计算机辅助) 合理药物设计、不对称手性药物合成和生物催化合成、组合化学等原理和方法在新药研究中的应用、色谱-光谱联用技术、多维核磁技术等技术和方法以及天然药物化学研究中的新技术, 力求给予启迪性的阐述, 使读者在研究思路和方法上能获得收益。及时了解、掌握与应用这些新技术和新方法, 对于提高我国新药研究的水平, 无疑具有十分重要的意义。

本书以新颖、实用、系统、深入为基本宗旨。内容主要取材于国内外重要期刊和国内外一些专著, 并结合编者在教学科研中的经验而成, 有的内容和实例源于编者自己的科研成果。本书可供高等院校药学专业高年级学生学习参考, 可作

研究生教材和主要参考书，也可供医药科研机构、企业等专业研究人员参考。

限于编者水平，缺点在所难免，恳请读者和同仁批评指正。

本书的编写与出版得到了中央统战部华夏英才基金、山西省教育厅和山西医科大学的大力支持，我们表示衷心感谢。

李青山

2005年3月

目 录

前言

第一章 绪论	(1)
第一节 药物化学的研究内容和任务	(1)
第二节 药物化学研究的新技术和新方法	(1)
第二章 药物作用的细胞生物学和分子生物学基础	(8)
第一节 细胞膜的结构和功能	(8)
第二节 机体生物大分子的结构和功能	(27)
第三章 药物作用的分子药理学基础	(46)
第一节 药物-受体相互作用的化学本质	(46)
第二节 药物-受体相互作用的锁-钥关系	(72)
第四章 新药研究概述	(85)
第一节 引言	(85)
第二节 先导化合物的发现	(86)
第三节 先导化合物优化方法	(101)
第五章 计算机辅助药物设计	(125)
第一节 概述	(125)
第二节 计算机辅助药物设计的基本原理	(127)
第三节 计算机辅助药物设计的计算方法	(131)
第四节 计算机辅助药物设计的作要步骤	(140)
第五节 计算机辅助药物设计应用于先导化合物的发现	(155)
第六章 组合化学	(191)
第一节 引言	(191)
第二节 组合化学的方法	(192)
第三节 组合化学方法的应用	(222)
第七章 手性药物的合成和拆分	(229)
第一节 引言	(229)
第二节 手性药物的化学合成	(230)
第三节 手性药物的生物合成	(266)
第八章 多维核磁共振技术及其在药物研究中的应用	(270)
第一节 核磁共振波谱理论与应用	(270)
第二节 二维核磁共振波谱在天然产物结构研究中的应用	(283)

第三节	二维核磁共振波谱在生物大分子结构研究中的应用·····	(298)
第九章	色谱-光谱联用技术·····	(318)
第一节	气相色谱-质谱联用 (GC-MS) ·····	(318)
第二节	液相色谱-质谱联用 (LC-MS) ·····	(329)
第三节	液相色谱与其他仪器的联用及多机联用技术·····	(344)
第十章	天然药物化学研究新技术·····	(362)
第一节	超临界流体萃取技术·····	(362)
第二节	大孔树脂吸附分离技术·····	(371)
第三节	制备色谱技术·····	(378)
第四节	指纹图谱技术·····	(386)
第十一章	酶的生物有机化学和酶促有机化学反应·····	(400)
第一节	引言·····	(400)
第二节	酶的催化作用机制·····	(402)
第三节	酶的作用机制与药物分子设计·····	(405)
第四节	酶促有机化学反应·····	(414)
第五节	有机介质中酶促化学反应·····	(431)

第一章 绪 论

第一节 药物化学的研究内容和任务

药物是用来预防、治疗、诊断疾病，有目的地调节机体功能、提高生活质量、保持身体健康的特殊化学物质。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、种族的繁衍做出了巨大的贡献。药物化学（medicinal chemistry）是发现和发明新药、合成化学药物、阐明药物构效关系、研究药物分子与机体细胞和生物大分子之间相互作用规律的一门综合性学科。药物化学这门学科有着十分丰富的内涵和广阔的研究领域，既要研究化学药物的结构、性质和变化规律，又要了解用于机体后的生理、生化效应。药物化学在创制新药中，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，是药学研究领域中的带头学科。

药物化学的主要任务包括：研究药物化学结构与生物活性间的关系，通常称为构效关系（structure-activity relationships, SAR）；化学结构与理化性质间的关系；阐明药物与受体，包括酶、核酸和离子通道等的相互作用；鉴定药物在体内吸收、转运、分布的性质及代谢产物。为研究设计新药及临床上科学合理用药、药物制剂、药物分析检验提供化学依据。药物化学还要研究药物合成新工艺、新技术和新方法，以提高药物合成设计水平。药物化学的任务还包括通过药物分子设计（molecular drug design）或对具有一定生物活性化合物的分离、鉴定或结构修饰，获得新化学实体，创制新药。

第二节 药物化学研究的新技术和新方法

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，在相当长的一段时间内，人类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。当代的药物化学是建立在有机化学及相关的物理化学、结晶学、光谱学、计算机信息技术及多种生命科学，例如，生物化学、药理学、分子生物学、免疫学、毒理学基础上的一门应用性基础学科。特别是近 20 年以来，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、免疫学等学科的飞速发展，以及这些学科间的相互衔接和渗透，为药物化学的理论与实践提供了进一步的科学依

据,并注入了新的活力,因而,可能深入地从化学上理解药物与机体的相互作用和药物呈现药理作用的分子机制,以及化学结构与生物活性关系的内涵。这样,药物化学本身已发生了巨大的变化,逐渐发展为富有科学性的学科。探索、研究发现新的高效低毒的药物一直是药物化学的发展动力和核心工作,先导化合物的设计、发现及先导化合物结构优化这两项工作是药物化学研究最根本的任务,也是创新药物研究成败的关键。为此,药物化学家都在思考和研究如何更多更快地发现先导化合物和更加合理地对其进行结构优化和合成,有关此方面的新理论、新方法和新技术近 20 年来取得了很大的进展。

一、先导化合物发现和优化的新方法和新技术

1. 合理药物设计 (rational drug design)

创新药物研究的基本途径和方法包括先导化合物的发现及先导化合物的结构优化等几个方面,先导化合物的寻找和发现是构建全新药物分子结构的前提。先导化合物的发现有两个基本途径:筛选和合理药物设计。长期以来,此阶段研究大多依赖药物化学家从各种来源(植物、动物、微生物发酵液中)发现新颖结构化合物,以及药理学家对这些化合物用各种动物模型进行大量筛选。但这种方法发现先导化合物的命中率很低,随机性很强。现代生物技术、计算机技术的发展以及与药物化学的交叉渗透使这两个途径都发生了根本性改变,产生了很多新技术和新方法。其中最突出成就之一就是合理药物设计(包括计算机辅助药物设计)的广泛应用。近年来合理药物设计越来越多地依据分子生物学、病理生理学、结构生物学和酶学等生命科学研究最新成果,针对生命科学研究领域中基础研究所揭示的与疾病过程相关的酶、受体、离子通道及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,借助于计算机技术以及一些新理论、新方法设计药物分子,以发现可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。这种合理药物设计是目前新药研究的最具挑战性的工作。合理药物设计是化学、生物学、数学、物理学以及计算机科学交叉的产物,是在社会对医药需求的强大推动下逐步发展起来的。主要应用各种理论计算方法和分子图形模拟技术来进行(计算机辅助)合理药物设计。(计算机辅助)合理药物设计方法包括三类:

(1) 基于配体的药物设计 这类方法是根据已知配体的结构设计新的配体,主要包括定量构效关系和药效团模型方法。这种方法经常应用于缺乏受体生物大分子三维结构的情况,利用药物分子与靶分子的互补性,建立一系列具有相同药理作用分子的药效基团模型或 QSAR/3D-QSAR 模型,从而进行新药设计。

(2) 基于受体(结构)的药物设计 主要根据受体的三维结构设计能与之匹配的配体,是一种直接设计方法,运用定向设计原理,根据靶分子的结构要求,

通过计算机图形学的研究来直接设计药物分子。

(3) 基于机制的药物设计 是在基于结构的药物设计基础上, 进一步考虑了药物与受体的动态结合过程, 药物对受体构象的调节以及药物在体内的传输、分布和代谢。基于机制的药物设计兼顾了药物在体内作用的各个方面, 可以选择性地阻止疾病发生和发展过程中最关键的病理环节, 设计出高效、低毒副作用的特定性药物。

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做出了重要的贡献。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。迄今已发现作为治疗药物靶点的总数达到近 500 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约占 3%。人类基因组计划已发现人类约有近 4 万个基因, 其中 80% 以上的功能尚待揭示。据估计人类基因中有约 10% 能够成为药物作用的靶标, 则 3 500 个新靶标有待于利用, 可为合理药物设计提供大量新的靶标, 成为新药创制的切入点。

近年来, 以受体、酶、离子通道和核酸为靶点的合理药物设计发展很快, 已有一些成功的例子, 产生了一批新药, 标志着该领域的研究开始迈向实用化。合理药物设计虽然为新药创制提供了一种强有力的手段, 显示了良好的前景, 但从现有的研究来看, 仍有明显的局限性。首先是这种方法过于专一化和微观化, 尚无法解决药物在机体内面临的复杂环境和平衡问题。机体是处在众多因素的调控下的, 也有众多的天然屏障和各种平衡。药物分子要达到治疗效果, 必须要跨越这些屏障到达靶点, 与其作用才能发挥药效。在跨越这些屏障过程中, 药物分子要经历吸收、转运、分布和转化等一系列复杂的代谢过程, 药物分子会发生何种变化, 是否会按预期的构想到达靶分子, 是否会破坏机体固有的某种平衡从而可能带来一些意想不到的毒副作用等等, 对此, 目前合理药物设计尚不能满意地解决。因此, 预测药物的安全性和体内有效性仍是合理药物设计和新药创制面临的重大课题。

2. 组合化学和高通量筛选

近二三十年来, 国际上生物化学、分子生物学、分子药理学和生物技术 (包括基因工程技术) 的研究进展, 阐明了影响生命过程的许多环节, 越来越多的药物作用的靶标已被分离纯化、鉴定、克隆和表达出来, 并进入药物筛选系统。同时建立起许多灵敏度高、特异性强、微量快速的检测新技术, 形成了高通量筛选 (high-through-put screening) 系统。高通量筛选系统是一个快速的筛选方法, 主要由以下五个部分组成: ①自动化操作系统。②高灵敏度检测系统。③分子、细

胞水平的高特异性体外筛选模型。④样品库。⑤数据处理系统。药物筛选技术直接关系到发现新药的效率，高通量筛选技术则突破了传统的药物筛选模式，极大地提高了新药的研究效率。

组合化学技术 (combinatorial chemistry) 是药物化学研究领域中的另一大成就，组合化学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，这些化合物具有多样性特征，从而建立化学分子库。

对按上述方法获得的化合物进行高通量筛选，最后寻找到具有活性的先导化合物。组合化学方法所获得化合物数量是巨大的。据统计，20 世纪 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。

组合化学也称非合理药物分子设计，因为其依据的策略不同于合理药物分子设计，组合化学的核心思想是构建具有分子多样性的化合物库，然后对其进行高通量筛选，试图在其中找到具有生物活性的化合物。

组合化学融合了新型合成技术和高通量集群筛选技术，突破了传统的逐一合成和评价的研究模式，快速产生具有分子多样性的化合物库，使一次合成数百个化合物甚至数万个化合物成为可能，使研究工作效率极大提高。近二十年来，组合化学已经显示了它的旺盛生命力，成为化学、药学科学研究中的热点。在组合化学的早期研究阶段，其建立的化学库多为固相合成的多肽库、低聚核苷酸和肽类似物等大分子聚合性化合物库，但由于多肽类和低聚核苷酸类药物存在口服活性差、体内清除速率高等缺陷。因此，在开发为新药方面受到了较多的限制，而许多小分子有机化合物作为临床药物有良好的治疗效果和药代动力学 (药动学) 特征。组合化学家当前的研究重点已转向开发非聚合型小分子化合物库，研究的方法和策略已从用随机方法大量地制备组合化合物库 (random combinatorial chemistry) 转变为制备小型的目标化合物库 (focus combinatorial chemistry)，以克服组合化学研究的局限性，提高研究的针对性，加快先导化合物的发现和优化。

3. 天然产物化学研究

在新药的开发研究中，基于对天然产物的研究一直就是新型结构的先导化合物的主要来源之一，事实上，从天然产物中筛选到的先导化合物远多于合成获得的。

国内外实践证明，深入研究天然产物化学和其生理活性，有助于发现临床上有用的原型药物和开发有前景的结构新类型，并以此作为先导化合物，进行更加

合理的结构优化、化学修饰,以研制成新药,使成功率提高。中药现代化的深入研究是目前药物化学研究中的一个热点,中药复方作为多靶点作用和整体治疗药物,在某些重大疾病和疑难病治疗中将发挥化学药物不可替代的作用。现代天然产物研究和中药现代化研究更加注重技术手段的创新,加速了一批新技术和新方法如中药指纹图谱技术、超临界 CO₂ 流体萃取技术、树脂吸附分离技术及膜分离技术、逆流萃取技术等在新药研究中的应用并且取得了明显成效。现代色谱和光谱技术如 HPLC, 高分辨 NMR 及多维 NMR, MS 及 HPLC-MS, HPLC-NMR 和 HPLC-NMR-MS 等色谱-光谱联用技术在天然产物化学研究中非常活跃,这些技术在中药及其复方物质基础研究中也会发挥越来越大的作用。

二、药物合成新技术和方法

先导化合物的发现和结构优化的成功与否是研制创新药物的基础,但无论用什么方法得到的先导化合物,若要最终研制成为新药并形成生产能力,都要依靠合成技术。近年来,有机合成技术也有了飞速发展,新理论、新反应、新试剂及新技术不断出现,使得药物合成反应具有化学选择性和立体选择性。使产物收率进一步提高,合成步骤更加简单,分离操作也大大得以简化。

在药物合成研究领域中日益受到重视的是手性药物的合成。手性药物其对映体在人体内的活性、代谢过程和毒副作用方面有时存在着显著差别。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。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%, 开发新的手性药物和现有外消旋药物的手性化研究已成为国内外新药研究的重要方向。手性药物的制备方法发展较快的是化学合成法和生物合成法。化学合成法是在不对称催化剂存在下,利用反应的动力学和热力学的对称性,进行单一对映体合成。生物合成法则利用生物催化剂(如酶、抗体等)催化反应的底物、区域、位点,产生立体高度选择性。生物合成法具有反应选择性高、产率高、反应条件温和等显著特点,可能将成为制备手性药物的最有效的手段。

三、药物化学研究的其他新技术和方法

现代药物研究已深入到分子水平和电子水平,关联到诸多新学科和新技术,特别是现代仪器分析技术日新月异,为药物化学提供了强有力的研究手段,发挥着非常重要的作用。现在可借助现代色谱,光谱技术和色谱-光谱联用等新技术(如 X 线衍射、高分辨核磁共振及多维核磁共振、HPLC-MS 等技术)以及电生理、分子力学、量子化学和计算机技术来研究药物分子和靶分子的三维结构、药

效构象、二者结合模式及其复合物的电子结构、药物代谢动力学(药动学)性质,探讨药物构效关系,推测其作用机制和生物活性等一系列复杂问题并进行复杂体系分析。结合计算机图形学和有关数据库可进行三维定量构效关系(3D-QSAR)研究。创新药物设计的困难往往在于受体结构未知,受体这种生物大分子的三维结构测定,对合理药物设计研究的影响极大。一旦获得受体生物大分子的三维结构,即可进行基于结构的合理药物设计,这将大大加速创新药物研究的过程。现在受体的结构可用X线晶体学,高分辨多维NMR和同步辐射法测定。高通量结晶学分析,使蛋白结晶化过程做到微量化、平行化、自动化。如Syrss, Astex等公司用同步加速器射线解析蛋白-配体复合物晶体结构,强度和聚焦性优于10年前,可迅速地解析微量结晶,分辨率高。

本书将简要介绍近年来药物化学研究领域取得的主要成就和新技术、新方法,使读者能及时了解、掌握与应用这些新技术和新方法,在研究思路和方法上获得收益,从而推动药物化学的发展,提高新药研究水平,这正是编写本书的主要宗旨。可以相信,随着药物化学与生命科学和计算机技术的结合日益紧密,药物化学研究一定能取得更大的成就,为加速新药研究、促进医药工业进步做出应有的贡献,并推动药物化学学科自身的进一步发展。

(李青山)

参 考 文 献

- 安登魁.2001.现代药物分析选论.北京:中国医药科技出版社,246~345
- 丁慈.1996.手性药物的开发与前景.药学进展,20(3):147
- 郭宗儒.2001.药物化学研究进展.北京:中国药学会年会,40~46
- 韩丽.2002.实用中药制剂新技术.北京:化学工业出版社,1
- 蒋光祖.1997.对我国开发手性药物的思考.药学进展,21(4):226
- 彭司勋.2000.药物化学进展.北京:中国医药科技出版社,81~95
- 吴镭.2000.药学科学前沿与发展方向.北京:中国医药科技出版社,137~147、188~192
- 徐文方.2000.新药设计原理与方法.北京:中国医药科技出版社,190~201
- 仇文升,李安良.1999.药物化学.北京:高等教育出版社,1~4
- 张奕华.1997.一氧化氮合酶抑制剂的研究进展.药学进展,21(3):147
- 郑筱萸,廖清江.2001.药学前沿.北京:中国医药科技出版社,333~345
- Drew J.1996. Genomic sciences and the medicine of tomorrow. Nature Biotechnology, 14(11): 1516~1518
- Gordon EM, Barrett RW, Dower WJ, et al. 1994. Applications of combinatorial technologies to drug discovery. Combinatorial organic synthesis, library screening strategies, and future directions. J Med Chem, 37(10): 1385~1401
- Krogsgaard-Larsen P, et al.1996. A Text Book of Drug Design and Development. 2nd ed. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 289~326
- Kuntz ID.1992. Structure-based strategies for drug design and discovery. Science, 257: 1078~1082
- Lefkowitz RJ.1996. Gprotein-coupled receptors and receptor kinases: from molecular biology to potential therapeutic

- tic applications. *Nature Biotechnology*, 14: 283~286
- Stadel JM, Wilson S, Bergsma DJ. 1997. Orphan G protein-coupled receptors: a neglected opportunity for pioneer drug discovery. *Tips*, 18 (4): 430
- Wermuth. CG. *Medicinal Chemistry for 21 St Century*. Oxford: Blackwell Science Publication, 1992. 45~60
- Wolff ME. 1995. *Burger' s Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. New York: Wiley-interscience Publication, 733~782

第二章 药物作用的细胞生物学 和分子生物学基础

第一节 细胞膜的结构和功能

一、细胞的结构

细胞是生物形态结构和生命活动的基本单位。一切有机体（病毒除外）都由细胞组成。单细胞生物（如细菌和原虫）有机体仅由一个细胞组成；多细胞生物是由单细胞生物进化发展而来的，由几个乃至万、亿计的细胞组成。细胞的形态和大小差别很大，但根据细胞的进化程度和结构的复杂程度，可将生物细胞分为两大类，原核细胞（prokaryotic cell）和真核细胞（eukaryotic cell）。原核细胞的结构很简单，细胞内的原生质少，分化程度低，没有典型的细胞核即没有核膜，遗传物质分散在细胞质中。自然界中由原核细胞构成的生物称为原核生物（prokaryote）。常见的原核生物有支原体、立克次体、细菌和放线菌等。大约在15亿年前，由原核细胞演变成结构复杂的，具有完整核膜、高度分化的细胞器及细胞骨架的真核细胞。自然界中由真核细胞构成的生物称为真核生物（eukaryotes）。

（一）真核细胞的结构体系

真核细胞的特征是具有完整核膜，从而把核物质包裹起来，形成明显的细胞核。在光镜下真核细胞可分为细胞膜、细胞质和细胞核三部分；电镜下（图2-1）可分为膜相结构（membranous structure）和非膜相结构（non-membranous structure）。

真核细胞的膜相结构，即膜性结构或生物膜是由蛋白质分子和脂类分子组成的薄膜，包括细胞膜和细胞内各种具有膜结构的细胞器，如内质网、高尔基复合体、线粒体、溶酶体和核膜等。各种细胞器膜的功能有一定共同性，即保证物质选择性跨膜运输、信息与能量的传递，并为生物化学反应提供了表面。

细胞内部由双层核膜将细胞分成两大结构与功能区域——细胞质与细胞核，并把遗传物质集中在核内，加强了遗传物质的保护。在细胞质内以膜的分化为基础形成很多重要的细胞器，其中线粒体是细胞内生物氧化和供应细胞生命活动所需能量的场所；内质网是生物分子合成的基地，脂质、糖类与很多蛋白质分子是

在内质网表面合成的；高尔基体是细胞内重要的“加工厂”，对合成物进行加工、包装与运输；溶酶体是细胞内的消化系统，消化分解大分子物质。所有这些细胞器在细胞质的基质中各有其特异的蛋白质组成，包括自身一些特异性酶和一些特征的分子，具有一定的形态和结构，完成一定的功能。同时各种细胞器间以及细胞器与基质间又相互依存，高度协调地进行细胞内的代谢过程及生命活动。

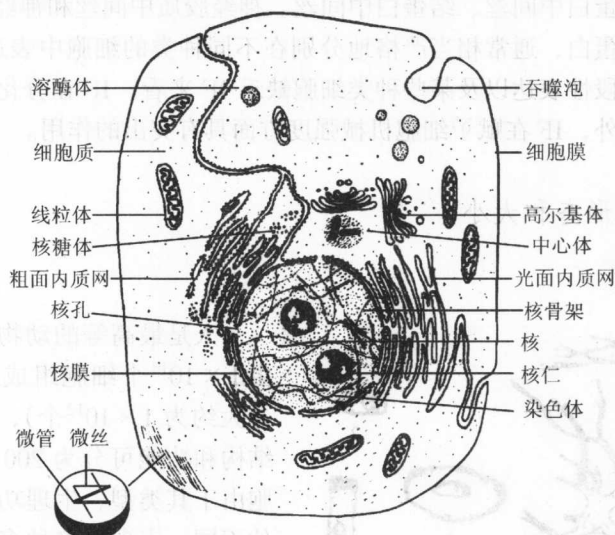


图 2-1 真核细胞超微结构模式图

真核细胞的非膜相结构包括颗粒状或纤维状结构和细胞的骨架系统。颗粒状结构实际上就是遗传信息表达系统，由 DNA-蛋白质与 RNA-蛋白质复合体组成，主要包括染色质、核仁和核糖体。染色质存在于细胞核内，由 DNA 与蛋白质（主要是组蛋白与种类繁多的非组蛋白）构成，是遗传物质的载体。核仁主要功能是 rRNA 的转录与核糖体亚单位的装配，其主要成分是 RNA 和蛋白质，其中也含有 rDNA-蛋白质丝（称为核仁染色质）。核糖体存在于细胞质中，是由 rRNA 与数十种蛋白质构成的颗粒结构。其沉降系数为 80S，直径为 15~25nm，是合成蛋白质的细胞器，其功能是将氨基酸根据 mRNA 的指令按一定序列合成肽链。

细胞的骨架系统是由一系列特异的结构蛋白装配而成的网架系统，主要由微管、微丝和中间微丝组成，它们分散在细胞质中，形成错综复杂的细胞质纤维网，对细胞形态与内部结构的合理排布起支架作用，细胞内大分子的运输，细胞的运动与细胞器的位移，细胞信息的传递、基因表达、蛋白合成，细胞的分裂与分化等重要的生命活动都与细胞骨架关系密切。微丝（microfilament, MF）的主要成分是肌动蛋白，直径 5~7nm，它的主要功能可能是信号传递与运动。微