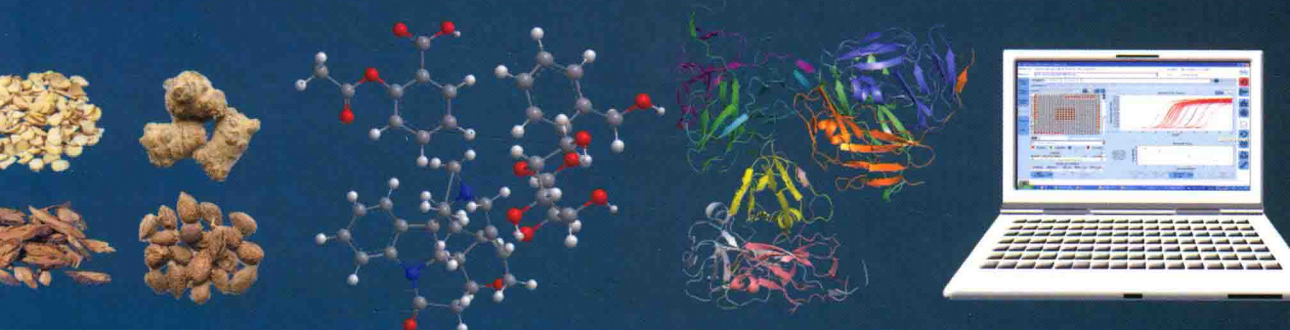


现代药物活性筛选

主编 段为钢 云 宇



科学出版社

现代药物活性筛选

主 编 段为钢 云 宇

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

药物活性筛选是新药研发的基础性工作,本书主要按照药物活性筛选体系构成的思路,较系统地介绍了样品库建设、靶点(库)建设和筛选方法。本书融汇了编者多年的教学和科研经验,根据药物作用的原理对药物活性筛选工作从操作层面进行了梳理,从生物物理学和生物化学角度对分子层面的药物活性筛选方法进行阐述,并用编者亲自经历的案例进行说明;编者对细胞层面的活性筛选也有独到的说明。此外,本书还归纳了新药发现的历史,收集了与诺贝尔奖有关的新药发现故事,以增强本书的启发性和趣味性。

本书结构清晰,适合拟从事药物活性筛选工作的初学者作为教材阅读,也可供有一定学习和工作经历的相关人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代药物活性筛选 / 段为钢, 云宇主编. —北京: 科学出版社, 2016
ISBN 978-7-03-049021-6

I. 现… II. ①段… ②云… III. 药物筛选 IV. R965.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 141108 号

责任编辑: 丁慧颖 沈红芬 / 责任校对: 郑金红

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 陈 敬

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>

安泰印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 7 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016 年 7 月第一次印刷 印张: 13 插页 1

字数: 309 000

定价: 68.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《现代药物活性筛选》编写人员

主 编 段为钢 云 宇

副主编 全恒太 殷 华 柯 瑾

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

段为钢 盖来兵 柯 瑾 李 霞

吕小满 全恒太 王 蕾 王睿睿

王振国 杨晓红 殷 华 云 宇

张 祎 赵红伟 周植星

参与编写单位

- 云南中医学院
- 昆明医科大学
- 云南云端生物资源开发有限公司
- 天津药物研究院
- 石药银湖制药有限公司

前 言

健康是人们永远追求的主题。健康的生活方式是维持健康的基础，医学手段则是将疾病状态矫正到正常状态的重要方式，而药物是医学手段的最主要工具。因此，发现新药和发现已有药物的新功能是医药学界的主要任务之一。

药物发现虽然自古有之，但是发展速度较慢，效率也较低。进入 21 世纪以来，各门基础学科均得到了迅猛发展，并在医药领域得到广泛应用，新药发现也从盲目性转向针对性，从偶然性走向必然性；新药发现的效率和附加值不断得到提升，但也面临重大挑战。尽管新药发现在国际各大药企开展得红红火火，但在国内尚待进一步引起重视。

现代新药发现高度依赖基础学科的支持，虽然与药物筛选有关的期刊与研究论文层出不穷，但新药发现一般不认为是一门独立学科。在实践中，现代新药活性筛选积累了很多经验，也形成了一些具有普遍指导性的理论。现代药物活性筛选已成为现代新药研发的源头，依靠的不是“单兵种游击作战”，而是“多兵种集团军作战”。因此，有必要将药物活性筛选的实践进行系统的归纳总结，以更好地指导实践。现在，很多医药院校在本科生和研究生培养中就设置了有关“活性筛选”方面的专业课或选修课，但没有一本适合初学者的相对系统的教材或读物。基于此目的，我们以云南中医学院和昆明医科大学 3 年来在药物活性筛选方面的教学实践和科研实践为基础编写了本书，同时书中也体现了一些医药企业在新药发现方面的科研经验。

本书主要针对初学者系统地介绍了药物活性筛选体系的构成。以该体系的构成为线索，讲述了样品库、靶点(库)的建设方式，重点从药物作用原理的角度介绍了两类活性筛选方法的底层原理(生物物理学原理和生物化学原理)及常用检测信号的应用。为了方便读者理解药物活性筛选的技术操作，甚至专门设置了 3 个章节介绍相关药物的活性筛选示例，或筛选小分子样品或筛选活性小分子的作用靶点。编者还收集了曾获诺贝尔生理学或医学奖的药物发现故事，使本书具有较好的趣味性和启发性。

本书的一个亮点是在绪论中从历史的高度并按照认识规律总结了药物的发现史，指出了以后新药发现的发展方向，值得从事新药研发的人员借鉴。

本书篇幅不长，但信息量较大、图表丰富、条理清晰，可作为该方面的本科生和研究生参考教材，让初学者快速入门；对于从事新药发现研究的专业人士来说，相信阅读后也会有所收获。

本书的完成得到了云南中医学院、云南云端生物资源开发有限公司、昆明

医科大学和天津药物研究院的大力支持。中国药科大学国家新药筛选中心主任张陆勇教授为本书的编写提出了很多技术性意见，云南中医学院研究生处袁嘉丽教授也为本书的编写提出了很多建设性意见，以突出在人才培养方面的作用。尽管编者花了很大心血对本书进行编写并校对，但不足之处在所难免，对此读者可将相关意见或建议发送到邮箱：deardwg@126.com，与联系人段为钢交流，在此表示感谢！

编 者

2016年2月

目 录

1 绪论	1
1.1 药物作用的本质	1
1.2 药物发现简史	2
1.3 药物研究的规律	7
1.4 新药研发的一般过程	8
1.5 药物筛选和药物研究的联系与差别	9
1.6 现代药物筛选体系的构成	9
1.7 开展新药筛选的意义	11
1.8 主要概念	12
1.9 关于本书	12
小结	13
2 样品库建设	14
2.1 样品的一般来源	14
2.2 组合化学	15
2.3 点击化学	16
2.4 肽库	16
2.5 核酸库	19
2.6 植物提取物库	20
2.7 样品的配制与保存	22
小结	24
3 药物靶点	25
3.1 靶点的发现	26
3.2 靶点的标准	27
3.3 靶点的来源	27
3.4 常见的靶点类别	31
3.5 “最佳”靶点的考虑	37
3.6 常见的靶点	38
3.7 常见的疾病靶点	43
小结	47
4 药物活性筛选的原理	48
4.1 药物活性筛选的策略	48
4.2 药物和靶点的相互作用	48
4.3 生物物理学原理(亲和反应)	52
4.4 生物化学原理	55

小结	60
5 筛选模型常用的检测信号	61
5.1 吸光度	61
5.2 荧光强度	65
5.3 荧光相关光谱	70
5.4 荧光偏振	72
5.5 时间分辨荧光	77
5.6 荧光共振能量转移	78
5.7 表面等离子共振	81
5.8 化学发光	84
5.9 等温滴定量热法	88
小结	91
6 药物筛选的硬件和模型要求	92
6.1 一般设备	92
6.2 关键设备	93
6.3 细胞室	95
6.4 药物筛选的一般流程	96
6.5 筛选模型的评价	97
小结	100
7 基于靶点的药物活性筛选(1): Rho 激酶抑制剂的筛选(生物化学原理)	101
7.1 材料	102
7.2 ROCK-CD 重组表达的设计	102
7.3 ROCK-CD 的分子克隆	104
7.4 ROCK-CD 的活性鉴定	115
7.5 ROCK 抑制剂筛选模型的建立	121
7.6 ROCK 抑制剂筛选	123
7.7 生物学验证	124
7.8 讨论	127
小结	130
8 基于靶点的药物活性筛选(2)——dUTP 酶抑制剂的筛选(生物物理学原理)	131
8.1 材料	131
8.2 dUTP 酶克隆	132
8.3 活性检测	141
8.4 dUTP 抑制剂筛选(亲和原理)	143
小结	146
9 基于活性小分子的靶点筛选雷公藤甲素的作用机制研究	147
9.1 简述	147
9.2 方法	148
9.3 结果	153

9.4 讨论	156
小结	157
10 细胞水平的活性筛选	158
10.1 细胞培养	158
10.2 细胞活力筛选	162
10.3 细胞增殖研究(BrdU 掺入实验)	165
10.4 细胞分化研究	166
10.5 细胞综合功能状态研究	167
小结	169
11 组织器官水平的活性评价	170
11.1 组织器官灌流的参考条件	170
11.2 器官灌流	171
11.3 组织灌流实验	172
小结	173
12 新药发现和诺贝尔奖	174
12.1 胰岛素的发现	175
12.2 维生素的发现	176
12.3 乙酰胆碱的发现	180
12.4 磺胺的发现	181
12.5 青霉素的发现	182
12.6 DDT 的发现	183
12.7 肾上腺皮质激素的发现	184
12.8 链霉素的发现	185
12.9 前列腺素的发现	186
12.10 β 受体阻断剂的发明	188
12.11 NO 的发现	190
12.12 阿维菌素和青蒿素的发现	191
小结	194
附录 相关资源	195
后记	197

1 绪 论

生老病死是世间生物的普遍规律，而追求健康长寿则是人类永恒的话题，人类与疾病的抗争从未间断过。药物是与疾病抗争的主要武器，人类在该武器的发现和应用中积累了大量经验，使某些疾病变得可控。然而，道高一尺，魔高一丈，即使在人类基因组完全清楚的今天，许多疾病依然不能有效防控，许多药物的不良反应依然还很严重。因此，寻找理想的新型药物依然是医药工作者的重任。

1.1 药物作用的本质

药物被定义为用于医学目的的化学物质，因此，药物强调的是“无具体形状”的物质，只有在具体应用中才会做成一定的剂型而成为“药品”。医学目的包括诊断、预防和治疗疾病，有目的地调节人体生理功能。毫无疑问，药物的作用是通过与机体(病原体)相互作用产生的。

药物与机体(病原体)的相互作用包括改变机体细胞内外的理化环境，如治疗呼吸性酸中毒的氨丁三醇(trometamol, 图 1-1A)提供机体新陈代谢所需的原料，治疗低血糖所用的葡萄糖(glucose, 图 1-1B)与机体(病原体)生物大分子发生特异性相互作用，用沙丁胺醇(salbutamol, 图 1-1C)激动肾上腺素受体治疗哮喘发作等。

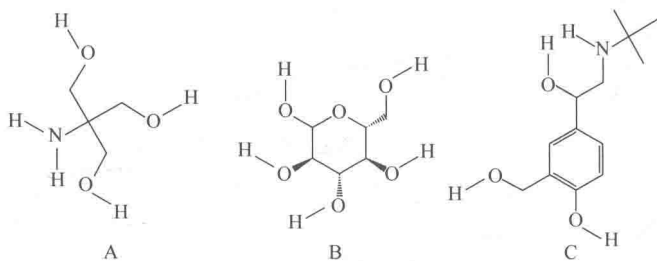


图 1-1 A. 氨丁三醇; B. 葡萄糖; C. 沙丁胺醇

在以上相互作用中，能与机体(病原体)生物大分子发生特异性相互作用而产生相关功能的化学物质属于狭义的药物。在本书里，如无特别说明，采用的即是狭义药物概念。因此，药物与生物大分子相互作用的方式、程度等即是药物作用的本质(生物物理作用)，由此继发的生物化学或分子生物学反应则是继发作用，这些继发作用累积到一定程度即可表现为细胞、组织器官甚至整体层面的药理效应。

在药学中，将能与药物分子发生特异性相互作用的生物大分子定义为靶点(target，有人也称之为靶标)。因此，药物与靶点的相互作用(生物物理学作用)是药物作用的前提，本书所述药物活性筛选方法都以此为出发点，兼顾继发的生物化学或分子生物学变化。机体的生物大分子主要有核酸和蛋白质类，这也是药物作用最重要的靶点，具体参见后续章节的叙述。

1.2 药物发现简史

对于目前全世界用于临床的药物来说,根据其来源可分为天然药物、合成药物和生化药物三大类。药物的源头发现是药学中的重大事件,特别是新结构或新型作用的先导化合物的发现,由此可能引发一系列同类新药发现。本节所提到的药物发现重点关注药物发现的源头事件,如果药物发现的源头,即先导化合物来自天然,那么基于该先导化合物(信息)获得的这类药物都统归为天然化学药物类。典型的例子是氯霉素(chloramphenicol, CM, 图 1-1A),来自委内瑞拉链丝菌,因结构简单,目前该药物均来自化学合成,但这不妨碍它是天然抗菌药(抗生素,天然药物)。类似的判断方法也适用于合成药物和生化药物。根据药理学的定义并结合认识规律,可将药物发现的研究归纳为以下几个阶段,参见表 1-1。

表 1-1 药物发现阶段简表

阶段	时间(年)	标志性事件	注释	归类
一	不详	人类诞生	本草学阶段	外求法阶段
二	1805~	Friedrich Serturmer 首先从植物药阿片中分离出吗啡	天然药物化学阶段	
三	1907~	Paul Ehrlich 成功合成治疗梅毒的脾凡纳明(salvarsan)	药物化学阶段	
四	1920~	Otto Loewi 证实乙酰胆碱的存在	生化药物阶段	内求法阶段
五	1996~	设计酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(imatinib)成功	主动设计药物阶段	内外求法阶段
六	2001~	人类基因组计划完成后新药靶的发现和药物设计	主动发现药靶	

1.2.1 本草学阶段

早期人类在与疾病做斗争的同时自然会发现某些食物(药物)能改变机体的某些功能,从而达到防病治病的效果。在这一阶段先民们主要采用试错法(try and error)进行药物防病治病的探索。因此,这种“临床试验”导致此阶段的药物发现充满了风险,中毒死亡事件时有发生。尽管这种“临床试验”有悖于现代新药研发的伦理学要求,但这种大胆尝试还是在积累药物防病治病的经验中起到了关键作用,推动着药物不断发现。在中国,“神农尝百草,一日遇七十毒”的传说反映了先民在药物发现事件中的经典故事。

这一阶段几乎就是与人类并行发展的阶段,此阶段开始的标志性事件可能就是人类的诞生。随着科技的进步,从贡献度看,该阶段的药物发现在经济社会和药学领域的地位和比重将是下降趋势。

1.2.2 天然药物化学阶段

以 1805 年德国科学家 Friedrich Serturmer(1783~1841)提取并证实阿片中的活性成分吗啡(morphine, 图 1-2B)为标志,药物发现进入到天然药物化学阶段。吗啡具有很强的生物活性,甚至吗啡从发现到现在一直是经典的镇痛药并写进教科书。吗啡来自于天然药物阿片,其生物活性基本上能解释阿片的主要药理作用。因此吗啡的提纯,特别是其生物活性的验证标志着药物发现进入到一个新的阶段。后来,具有生物活性的天然产物不断发现,如植物中

的水杨苷(salicin, 图 1-2C)、土的宁(strychnine, 图 1-2D)、奎宁(quinine, 图 1-2E), 动物体中的肾上腺素(adrenaline, 图 1-2F)、甲状腺素(thyroxine, 图 1-2G), 微生物中青霉素 G(penicillin G, 图 1-2H)、链霉素(streptomycin, 图 1-2I)等。其中在我国最具深远影响力的有 1924 年发现的麻黄碱(ephedrine, 图 1-2J)和 1972 年屠呦呦发现的青蒿素(artemisinin, 图 1-2K)。

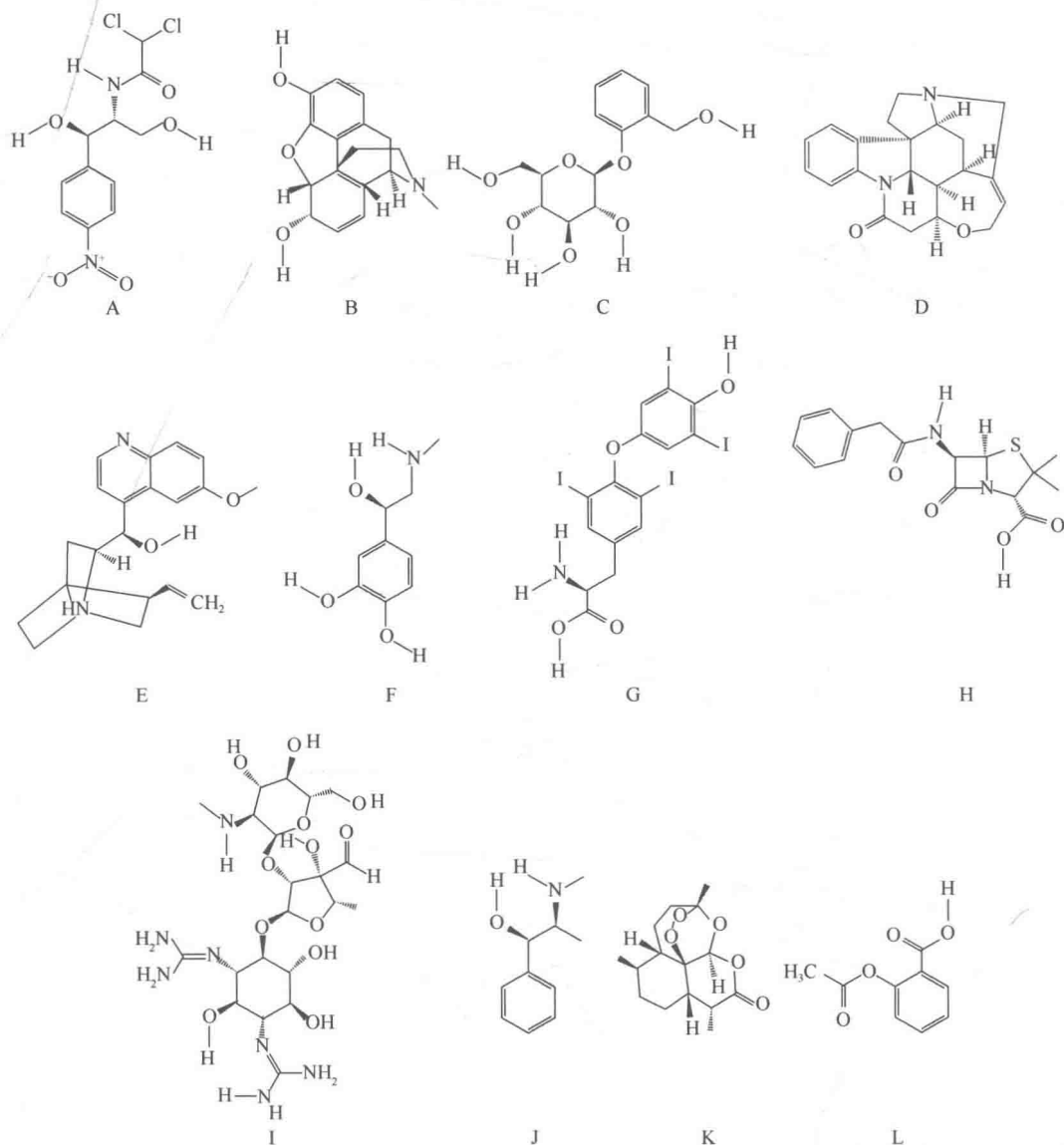


图 1-2 A. 氯霉素; B. 吗啡; C. 水杨苷; D. 土的宁; E. 奎宁; F. 肾上腺素; G. 甲状腺素; H. 青霉素 G; I. 链霉素; J. 麻黄碱; K. 青蒿素; L. 阿司匹林

必须指出的是基于天然药物发现的半合成药物和全合成药物发现也属于此阶段, 如 1899 年获准上市阿司匹林(乙酰水杨酸, 图 1-1L)和诸多肾上腺素类似物和半合成青霉素。现在, 基于天然产物的新药发现依然是新药发现的重要方式, 在历史上也曾多次获得诺贝尔奖。

1.2.3 药物化学阶段

化学与药物化学几乎是相随相伴的，化学的发展必然推动药物化学的发展。我国早期的炼丹术士也一直希望能获得长生不老药，尽管大多事与愿违。根据狭义的药物定义，药物发现真正意义上的药物化学阶段应该从 1907 年 Paul Ehrlich (1854~1915) 合成具有治疗梅毒作用的胂凡纳明 (salvarsan, 606, 图 1-3A) 开始。因为这个重大事件没有以某些活性天然产物为分子模板。

其后, Domagk 于 1932 年发现磺胺 (百浪多息, prontosil, 图 1-3B) 的事件掀起了基于合成药物的药物发现高潮。萘啶酸 (nalidixic acid, 图 1-3C) 及其衍生物 (喹诺酮类) 又掀起了化学治疗药物的新高潮。

的确, 合成药物在化学治疗药物 (抗菌药、抗寄生虫药、抗病毒药、抗肿瘤药) 中有很多杰出代表性的例子, 但在其他疾病如精神疾病等方面 (如氯丙嗪, chlorpromazine, 图 1-3D) 也有重大的原创性发现。

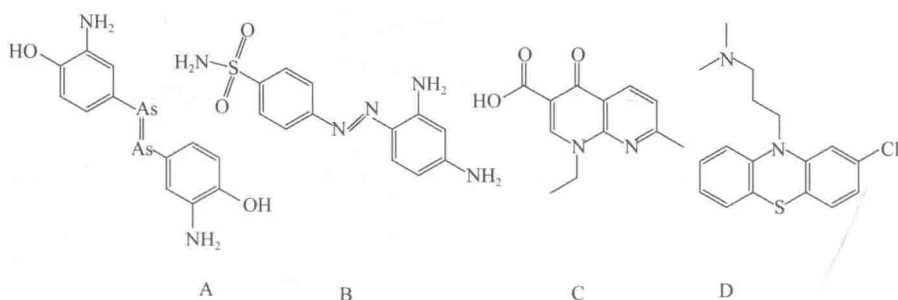


图 1-3 A. 胂凡纳明; B. 百浪多息; C. 萘啶酸; D. 氯丙嗪

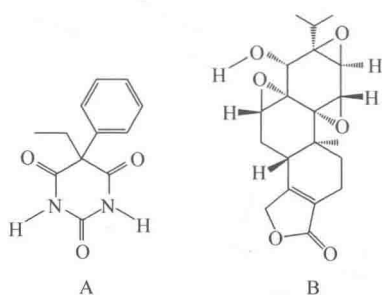


图 1-4 A. 苯巴比妥; B. 雷公藤甲素

以上阶段可以综合地视为外求法阶段, 特点是随机的, 在药物发现时完全不知道其可能会在机体起什么作用; 即使发现了, 很长一段时间也不清楚其作用机制, 如巴比妥类 (苯巴比妥, phenobarbital, 图 1-4A) 药物很长时间内均不知道其镇静催眠的作用是如何实现的, 更不清楚其作用于何靶点, 再如青蒿素、雷公藤甲素 (triptolide, 图 1-4B), 到现在仍不明确其作用机制。另外该阶段的药物发现存在很大的不确定性, 且得到的物质

基础主要来自植物、微生物或低等动物或近似无目的的化学合成, 与认识人类自身的联系较少。

1.2.4 生化药物阶段

在介绍这个阶段之前必须先对生化药物进行定义。广义的生化药物泛指来自生物的药

物及其衍生物，甚至包括前面所述的天然化学类药物。狭义的生化药物应该指来自研究人类机体(或近似机体，如脊椎动物、哺乳动物等)而获得的化学物质，包括各类自体活性物质(如乙酰胆碱、组胺)及其衍生物以及基因编码产物。其中与基因编码有关的生化药物包括核酸类，如反义核酸、双链小 RNA 和蛋白质类(包括多肽类)，如胰岛素。这类药物也可以分为小分子类和大分子类，大分子类一般与分子生物学的中心法则直接相关。

该阶段的小分子药物发现标志性事件是 1921 年 Otto Loewi 证实乙酰胆碱(acetylcholine, 图 1-5A)的作用(尽管临床应用价值不大，但却是后续胆碱能受体激动药、抑制药及胆碱酯酶抑制药的重要先导化合物)。代表性的大分子类药物则是随后 Macleod 和 Banting(1921)成功提取的胰岛素(insulin, 图 1-4A)，他们同时也阐明了其降糖作用。

更值得一提的是最近 20 年各类抗体药物的成功上市，也是基于生物物质基础定向获得的药物，其作用更具有针对性，参见表 1-2。

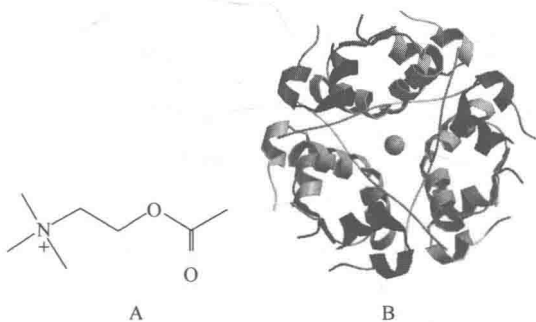


图 1-5 A. 乙酰胆碱; B. 牛胰岛素的结构(DES-PHE B1, 2INS, 1982)

表 1-2 成功上市的抗体药物一览表

名称	作用	临床应用	备注
英夫利昔单抗 (Infliximab, Remicade [®])	抗炎 (抗 TNF- α)	类风湿关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎	嵌合型抗体
巴利昔单抗 (Basiliximab, Simulect [®])	抗炎 (抗 IL-2 受体、CD25 亚基)	抗肾移植排斥	
利妥昔单抗 (Rituximab, Rituxan [®] , MabThera [®])	抗肿瘤 (抗蛋白 CD20)	非霍奇金淋巴瘤	人源化抗体
西妥昔单抗 (Cetuximab, Erbitux [®])	抗肿瘤: EGFR 抑制剂	结肠直肠癌、头颈癌	
阿昔单抗 (Abciximab, c7E3 Fab, ReoPro [®])	抗凝药 GP II b/III a 受体拮抗剂	冠状动脉成形术中防止凝血、缺血性心脏病和不稳定型心绞痛	
贝伐单抗 (Bevacizumab, Avastin [®])	血管生成抑制剂 (抗 VEGF)	结肠癌、老年性黄斑变性	
妥珠单抗 (Certolizumab pegol, Cimzia [®])	TNF- α 信号抑制剂	克罗恩病、类风湿关节炎	
达克珠单抗 (Dacizumab, Zenapax [®])	抗 IL-2R α 受体	抑制移植植物排斥反应	完全人源化抗体
艾库组单抗 (Eculizumab, Soliris [®])	补体系统蛋白 C5	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	
帕利珠单抗 (Palivizumab, Synagis [®])	抗呼吸道合胞体病毒蛋白	呼吸道合胞体病毒感染	
曲妥珠单抗 (Trastuzumab, Herceptin [®])	抗 ErbB2-HER-2 (干扰 HER-2/neu 受体)	乳腺癌	完全人源化抗体
阿达木单抗 (Adalimumab, HUMIRA [®])	抑制 TNF- α 信号	类风湿关节炎 (自身免疫病)	
戈利木单抗 (Golimumab, Simponi)	抑制 TNF- α 信号	椎关节病、银屑病性关节炎 (免疫抑制)	
AIN457	抑制 IL-17	银屑病、类风湿关节炎	抗体

由于该阶段的药物发现是伴随研究机体生命规律产生的, 因此该阶段也是内求法阶段。

1.2.5 主动设计阶段

可以这么说, 上述药物发现各阶段的源头都往往源于偶然或盲目的筛选(因为在新药发现时, 药物的结构没有指向性; 或者已知结构药物的新活性没有指向性), 尽管有多个原创性发现都曾获得诺贝尔生理学或医学奖(参见第 12 章)。但成功率较低, 发现的效率也较低。

人类对客观世界的认识, 是一个从“或然王国”走向“必然王国”的过程, 药物发现也一样。当科学家认识了药物的化学本质、靶点的本质(特别是靶点的空间结构)以及其相互作用本质后, 根据靶点设计药物是新药发现研究的必然。一旦靶点导向的药物设计成功, 则标志着药物发现进入到另一个新阶段。

酪氨酸激酶是参与肿瘤增殖的关键分子之一, 一直受到肿瘤科学界的关注。1996 年, 根据酪氨酸激酶的结构成功设计出伊马替尼(imatinib, 图 1-6A), 并通过活性验证(该药 2001 年被 FDA 批准上市)。此事件标志着药物发现进入到第五阶段, 即主动设计阶段。该阶段的显著特点是, 药物的发现研究是基于内源性生物大分子的, 同时也兼顾了药物小分子的特性, 以及他们的相互作用, 因此可以称之为内外求法。

在此阶段, 成功设计并上市的酪氨酸激酶抑制剂还有吉非替尼(gefitinib, 图 1-6B)、厄洛替尼(erlotinib, 图 1-6C)等。除此以外, 主动设计与生化药物也进行完美结合, 设计出抗体偶联(包被)的主动靶向药物也得到了突破性发展。此阶段开发的这些药物, 均具有较高的科技含量, 具有高效低毒、针对性强的特点, 这是以往药物不可比拟的, 这为临床用药提供了新的选择。由此看来, 主动药物发现阶段的到来显示出巨大的创造力。

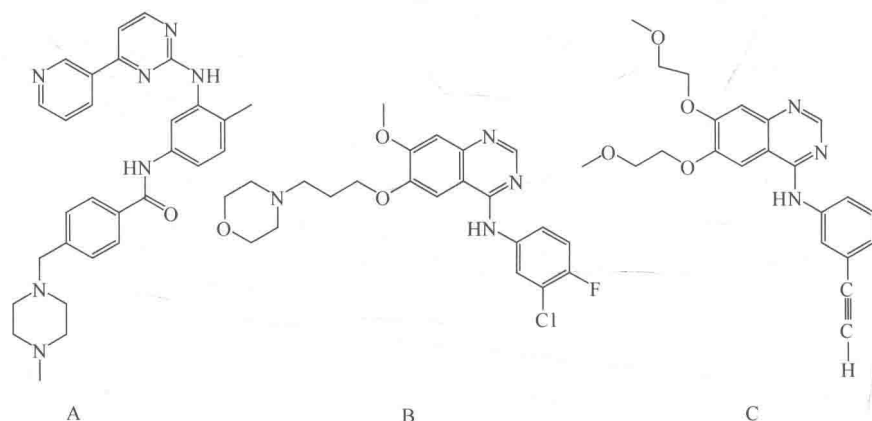


图 1-6 A. 伊马替尼; B. 吉非替尼; C. 厄洛替尼

其实, 该阶段还有一个更高的层面, 即自 2001 年人类基因组草图公布和 2005 年全图的完成后, 发现了一系列新的药物靶点, 甚至能根据这些靶点的空间结构和新发现的内源性配体可以主动进行新的小分子药物设计。

1.3 药物研究的规律

在早期,药物研究和药物发现工作是一体的,很难严格区分。根据研究活动的出发点,可以分为正向药理学(出发点是人)和反向药理学(出发点是生物大分子)。

1.3.1 正向药理学

正向药理学就是传统地沿着从人→动物→组织器官→细胞→分子的方向,不断深入开展药物研究的过程。其特点:人体(动物)活性是研究的起始点,分子机制的确定是其研究终点,参见图 1-7。在分子生物学确立之前的药物研究基本上是遵循该过程。

在分子生物学确立后,特别是在大量生物大分子的空间结构确定后,正向药理学在药物发现中的地位有所下降。但对于从临床基础较好的中药单方或复方,或从基于有良好民族民间用药经验的方剂中开发现代新型中药仍是一个较好的模式,因此特别适合我国中药的研发和二次研发。

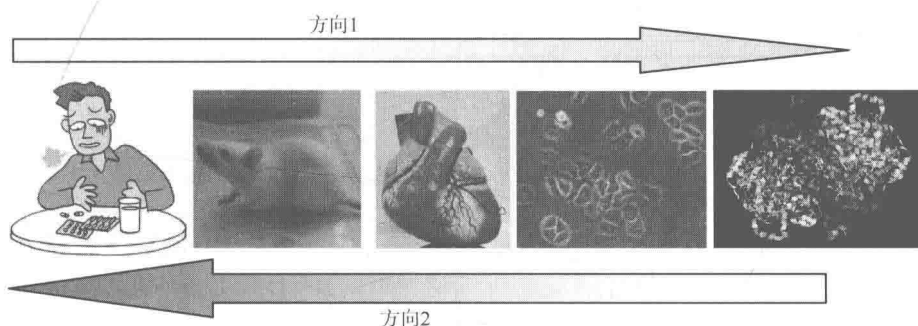


图 1-7 正向药理学与反向药理学。方向 1 是从整体(人)到分子的研究过程,这是药理学的一般研究过程,反映了研究不断深入,也是现在大多数中草药的研究模式,俗称正向药理学;方向 2 是从分子到整体(人)研究过程,反映了药物研究不断回归整体(人)的过程,也是大多数现代西方药物的研究模式,又称反向药理学

1.3.2 反向药理学

与正向药理学相反,反向药理学的研究是以分子机制为起点,沿着分子→细胞→组织器官→动物→人的方向不断对分子研究结果进行疗效还原的过程,参见图 1-7。

随着大量生物大分子结构得到阐明,小分子化合物不断增多,反向药理学在药物发现研究中涌现出正向药理学不可替代的优势。也正是由于分子层面的研究条件能更好地控制,可开发出具有高通量特点的新型药物筛选技术和方法,因此反向药理学思路是现代新药研发的主要途径。后续章节的药物筛选主要以反向药理学的思路进行阐述。

当然,正向药理学的研究存在研究对象选择的风险,比如,如何确定某一种植物或一