



卫生部“十二五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材

全国高等学校药学专业第七轮规划教材

供药学类专业用

药物设计学

第2版

主 编 徐文方

副主编 李绍顺 杨晓虹



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

卫生部“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校药学专业第七轮规划教材
供药学类专业用

药物设计学

第2版

主 编 徐文方

副主编 李绍顺 杨晓虹

编 者 (以姓氏笔画为序)

刘宏民 (郑州大学药学院)

杨晓虹 (吉林大学药学院)

李玉艳 (中国药科大学)

赵临襄 (沈阳药科大学)

李绍顺 (上海交通大学药学院)

胡永洲 (浙江大学药学院)

李敏勇 (山东大学药学院)

徐文方 (山东大学药学院)

张亮仁 (北京大学药学院)

盛春泉 (第二军医大学)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物设计学/徐文方主编. —2 版. —北京: 人民卫生出版社, 2011. 8

ISBN 978-7-117-14405-6

I. ①药… II. ①徐… III. ①药物-设计学-高等学校-教材 IV. ①R914.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 137790 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

药物设计学 第 2 版

主 编: 徐文方
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 26
字 数: 632 千字
版 次: 2007 年 8 月第 1 版 2011 年 8 月第 2 版第 2 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-14405-6/R · 14406
定 价: 39.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

卫生部“十二五”规划教材 全国高等学校药学类专业第七轮规划教材

出版说明

全国高等学校药学类专业本科卫生部规划教材是我国最权威的药学类专业教材,于1979年出版第一版,1987年、1993年、1998年、2003年、2007年进行了5次修订,并于2007年出版了第六轮规划教材。第六轮规划教材主干教材29种,全部为卫生部“十一五”规划教材,其中22种为教育部规划的普通高等教育“十一五”国家级规划教材;配套教材25种,全部为卫生部“十一五”规划教材,其中3种为教育部规划的普通高等教育“十一五”国家级规划教材。本次修订编写出版的第七轮规划教材中主干教材共30种,其中修订第六轮规划教材28种。《生物制药工艺学》未修订,沿用第六轮规划教材;新编教材2种,《临床医学概论》、《波谱解析》;配套教材21种,其中修订第六轮配套教材18种,新编3种。全国高等学校药学专业第七轮规划教材及其配套教材均为卫生部“十二五”规划教材、全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材,具体品种详见出版说明所附书目。

该套教材曾为全国高等学校药学类专业唯一一套统编教材,后更名为规划教材,具有较高的权威性和一流水平,为我国高等教育培养大批的药学专业人才发挥了重要作用。随着我国高等教育体制改革的不断深入发展,药学类专业办学规模不断扩大,办学形式、专业种类、教学方式亦呈多样化发展,我国高等药学教育进入了一个新的时期。同时,随着国家基本药物制度建设的不断完善及相关法规政策、标准等的出台,以及《中国药典》(2010年版)的颁布等,对高等药学教育也提出了新的要求和任务。此外,我国新近出台的《医药卫生中长期人才发展规划(2011—2020年)》对我国高等药学教育和药学专门人才的培养提出了更高的目标和要求。为跟上时代发展的步伐,适应新时期我国高等药学教育改革和发展的要求,培养合格的药学专门人才,以满足我国医药卫生事业发展的需要,从而进一步做好药学类专业本科教材的组织规划和质量保障工作,全国高等学校药学专业教材第三、第四届评审委员会围绕药学专业第六轮教材使用情况、药学教育现状、新时期药学领域人才结构等多个主题,进行了广泛、深入地调研,并对调研结果进行了反复、细致地分析论证。根据药学专业教材评审委员会的意见和调研、论证的结果,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社决定组织全国专家对第六轮教材进行修订,并根据教学需要组织编写了部分新教材。

药学类专业第七轮规划教材的编写修订,坚持紧紧围绕全国高等学校药学类专业(本科)教育和人才培养目标要求,突出药学专业特色,以教育部新的药学教育纲要为基础,以国家执业药师资格准入标准为指导,按照卫生部等相关部门及行业用人要求,强调培养目标与用人要求相结合,在继承和巩固前六轮教材建设工作成果的基础上,不断创新

和发展,进一步提高教材的水平和质量。同时还特别注重学生的创新意识和实践能力培养,注重教材整体优化,提高教材的适应性和可读性,更好地满足教学的需要。

为了便于学生学习、教师授课,在做好传承的基础上,本轮教材在编写形式上有所创新,采用了“模块化编写”。教材各章开篇,以普通高等学校药学本科教学要求为标准编写“学习要求”,正文中根据课程、教材特点有选择性地增加“知识链接”“实例解析”“知识拓展”“小结”。为给希望进一步学习的学生提供阅读建议,部分教材在“小结”后增加了“选读材料”。

需要特别说明的是,全国高等学校药学专业第三届教材评审委员会成立于2001年,至今已10年,随着教育教学改革的发展和专家队伍的发展变化,根据教材建设工作的需要,在修订编写本轮规划教材之初,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社对第三届教材评审委员会进行了改选换届,成立了第四届教材评审委员会。无论新老评审委员,都为本轮教材工作做出了重要贡献,在此向他们表示衷心的感谢!

由于众多学术水平一流和教学经验丰富的专家教授都积极踊跃和严谨认真地参与本套教材的编写,从而使教材的质量得到不断完善和提高,并被广大师生所认同。在此我们对长期支持本套教材编写修订的专家和教师及同学们表示诚挚的感谢!

本轮教材出版后,各位教师、学生在使用过程中,如发现问题请反馈给我们,以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会
人民卫生出版社

2011年5月

卫生部“十二五”规划教材 全国高等学校药学类专业 第七轮规划教材书目

序号	教材名称	主编	单位
1	药学导论(第3版)	毕开顺	沈阳药科大学
2	高等数学(第5版)	顾作林	河北医科大学
	高等数学学习指导与习题集(第2版)	王敏彦	河北医科大学
3	医药数理统计方法(第5版)	高祖新	中国药科大学
4	物理学(第6版)(配光盘)	武 宏	山东大学物理学院
	物理学学习指导与习题集(第2版)	武 宏	山东大学物理学院
5	物理化学(第7版)(配光盘)	李三鸣	沈阳药科大学
	物理化学学习指导与习题集(第3版)	李三鸣	沈阳药科大学
	物理化学实验指导(第2版)(双语)	崔黎丽	第二军医大学
6	无机化学(第6版)	张天蓝	北京大学药学院
		姜凤超	华中科技大学同济药学院
	无机化学学习指导与习题集(第3版)	姜凤超	华中科技大学同济药学院
7	分析化学(第7版)(配光盘)	李发美	沈阳药科大学
	分析化学学习指导与习题集(第3版)	赵怀清	沈阳药科大学
	分析化学实验指导(第3版)	赵怀清	沈阳药科大学
8	有机化学(第7版)	陆 涛	中国药科大学
	有机化学学习指导与习题集(第3版)	陆 涛	中国药科大学
9	人体解剖生理学(第6版)	岳利民	四川大学华西基础医学与法医学院
		崔慧先	河北医科大学
10	微生物学与免疫学(第7版)	沈关心	华中科技大学同济医学院
11	生物化学(第7版)	姚文兵	中国药科大学
12	药理学(第7版)	朱依淳	复旦大学药学院
		殷 明	上海交通大学药学院
	药理学学习指导与习题集(第2版)	程能能	复旦大学药学院
13	药物分析(第7版)	杭太俊	中国药科大学
	药物分析学习指导与习题集***	于治国	沈阳药科大学
	药物分析实验指导***	范国荣	第二军医大学
14	药用植物学(第6版)	张 浩	四川大学华西药学院
	药用植物学实践与学习指导***	黄宝康	第二军医大学

续表

序号	教材名称	主编	单位
15	生药学(第6版)	蔡少青	北京大学药学院
	生药学实验指导(第2版)	刘塔斯	湖南中医药大学
16	药物毒理学(第3版)	楼宜嘉	浙江大学药学院
17	临床药物治疗学(第3版)	姜远英	第二军医大学
18	药物化学(第7版)(配光盘)	尤启冬	中国药科大学
	药物化学学习指导与习题集(第3版)	孙铁民	沈阳药科大学
19	药剂学(第7版)	崔福德	沈阳药科大学
	药剂学学习指导与习题集(第2版)	王东凯	沈阳药科大学
	药剂学实验指导(第3版)	崔福德	沈阳药科大学
20	天然药物化学(第6版)	吴立军	沈阳药科大学
	天然药物化学习题集(第3版)	吴立军	沈阳药科大学
	天然药物化学实验指导(第3版)	吴立军	沈阳药科大学
21	中医学概论(第7版)	王建	成都中医药大学
22	药事管理学(第5版)(配光盘)	杨世民	西安交通大学医学院
	药事管理学学习指导与习题集(第2版)	杨世民	西安交通大学医学院
23	药学分子生物学(第4版)	张景海	沈阳药科大学
24	生物药剂学与药物动力学(第4版)	刘建平	中国药科大学
	生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集(第2版)	李高	华中科技大学同济药学院
25	药学英语(上、下册)(第4版)(配光盘)	史志祥	中国药科大学
	药学英语学习指导(第2版)	史志祥	中国药科大学
26	药物设计学(第2版)	徐文方	山东大学药学院
27	制药工程原理与设备(第2版)	王志祥	中国药科大学
28	生物技术制药(第2版)	王凤山	山东大学药学院
29	生物制药工艺学*	何建勇	沈阳药科大学
30	临床医学概论**	于锋	中国药科大学
31	波谱解析**	孔令义	中国药科大学

*为第七轮未修订,直接沿用第六轮规划教材;**为第七轮新编教材;***为第七轮新编配套教材。

全国高等学校药学专业第四届 教材评审委员会名单

顾 问

郑 虎 四川大学华西药学院

主任委员

毕开顺

副主任委员

姚文兵 朱家勇 张志荣

委 员 (以姓氏笔画为序)

王凤山 山东大学药学院
刘俊义 北京大学药学院
朱依淳 复旦大学药学院
朱家勇 广东药学院
毕开顺 沈阳药科大学
张志荣 四川大学华西药学院
张淑芳 中国执业药师协会
李 高 华中科技大学同济药学院
李元建 中南大学药学院
李勤耕 重庆医科大学
杨世民 西安交通大学医学院
杨晓红 吉林大学药学院
陆 涛 中国药科大学
陈 忠 浙江大学药学院
罗光明 江西中医学院
姚文兵 中国药科大学
姜远英 第二军医大学
曹德英 河北医科大学
黄 民 中山大学药学院
彭代银 安徽中医学院
潘卫三 沈阳药科大学

前 言

本教材编写的总体思路还是以化学生物学为主线,以药物分子的发现为目标,将药物设计中的传统理论、方法与现代科学技术前沿相结合,力求保持教材的三基五性。本版教材是在第1版教材的基础上进行修订和完善,在章节编排和内容上作了一些适当调整,全书由第1版的11章增为14章。由于计算机辅助药物设计方面的内容越来越丰富,这方面的技术也越来越成熟和普及,因此,本版教材将原第十章“计算机辅助药物设计”这部分内容分为“基于片段的药物分子设计”、“基于受体结构的药物分子设计”和“基于配体结构的药物分子设计”三章撰写。另外,由于ADMET在近代药物设计与发现中越来越受到人们的重视,其在创新药物研究与发现中的意义不言而喻,因此,将这部分内容专设为第八章介绍。其余部分内容没做大的调整。第一章是药物设计的生命科学基础;二、三章是细胞间的信号转导及内源性生物活性物质的调节机制与有关药物设计;四、五章是基于酶促原理和核酸代谢原理的药物设计;六、七章主要介绍在药物研究与开发中较成熟且实用的前药原理和生物电子等排体原理与方法;九、十章是基于组合化学和化学基因组学原理的药物设计,也是近年来新药研发的前沿领域;最后第十四章是新药开发的基本途径与方法,通过该章的学习,使读者了解新药从发现到开发上市的基本过程。考虑到新药开发上市是药物设计的终极目标,为了让读者能了解到世界新药研发的基本趋势,尤其是便于从事新药研发的科研人员的立项选题,特将2007~2009年世界上市新药综览专门设为一节并列表介绍。

本教材力图从新药设计的基本理论和基础知识入手,从日趋成熟的药物设计基本原理和方法展开,系统介绍近年来发展起来的药物发现新技术和新领域。尤其是本书最后部分编写的“世界上市新药综览”将为广大医药科研人员和学者提供有益的参考。

由于本书编者大都承担着繁重的教学和科研任务,编写过程中会有疏漏之处,敬请广大读者批评指正。

徐文方
2011年4月

目 录

第一章 药物设计的生命科学基础	1
第一节 药物作用的生物靶点	1
一、生物靶点的分类	1
二、生物大分子的结构与功能	3
第二节 药物与生物大分子靶点的相互作用	13
一、药物与生物靶点相互作用的化学本质	13
二、药物与生物靶点相互作用的适配关系	16
三、药物与靶点相互作用的基本理论	20
第三节 生物膜与药物的跨膜转运	25
一、生物膜的基本结构与功能	25
二、生物膜的物质转运机制与调节	27
三、影响膜转运的分子药理学	27
第二章 基于细胞信号转导途径的药物设计	33
第一节 细胞的信号转导	33
一、信号与信号转导的物质基础	33
二、化学信号分子(第一信使)	34
三、细胞的信号接受系统	38
四、细胞内信号转导系统	38
五、第三信使	42
六、对信号转导系统的药物干预	42
第二节 基于调节第二信使的药物设计	43
一、调节 cAMP 和 cGMP 信号通路的药物设计	44
二、调节钙的药物设计	47
三、调节激酶系统的药物设计	49
第三节 基于调节第三信使的药物设计	50
一、维 A 酸受体和类维 A 酸受体配基的药物设计	52
二、过氧化物酶体增殖因子活化受体配体的药物设计	52
三、维生素 D 受体配体的药物设计	54

第三章 基于内源性生物活性肽的药物设计	57
第一节 肽类化合物的结构与功能	57
一、肽类化合物的结构特征	57
二、机体中某些重要的内源性生物活性肽	58
第二节 类肽的设计原理与方法	62
一、构型限制性氨基酸的设计	62
二、肽链骨架的修饰	67
三、二肽片段拟似物	70
四、整体分子构象的限定	73
五、肽二级结构的分子模拟	75
六、基于内源性活性肽与受体或代谢酶结合后的拓扑结构分子设计	78
第三节 类肽在药物设计中的应用	79
一、脑啡肽类似物	79
二、 β -分泌酶抑制剂	82
三、金属蛋白酶抑制剂	85
第四章 基于酶促反应原理的药物设计	91
第一节 酶促反应的基础知识	91
一、酶促反应理论	91
二、酶的激活与抑制	92
第二节 酶抑制剂的设计原理	94
一、酶抑制剂的发展与分类	94
二、酶抑制剂的设计原理	96
第三节 酶抑制剂类药物	100
一、血管紧张素转化酶抑制剂	101
二、前列腺素环氧化酶抑制剂	101
三、HIV 逆转录酶抑制剂	104
四、HMG-CoA 还原酶抑制剂	106
五、神经氨酸酶抑制剂	107
六、组蛋白去乙酰化酶抑制剂	109
第五章 基于核酸代谢原理的药物设计	113
第一节 核酸的生物合成	113
一、嘌呤核苷酸的合成	113
二、嘧啶核苷酸的合成	117
三、核苷二磷酸、核苷三磷酸及脱氧核糖核苷酸	118
第二节 代谢拮抗类抗肿瘤、抗病毒药物的设计	119
一、叶酸类抗代谢物	119
二、嘌呤类抗代谢物	122

三、嘧啶类抗代谢物	123
第三节 核苷类抗病毒药物的设计	124
一、基于核苷糖环修饰的药物	124
二、基于核苷碱基修饰的药物	126
三、无环核苷	127
第四节 反义核酸与小干扰 RNA 药物的设计	129
一、反义核酸药物	129
二、小干扰 RNA 药物	133
第六章 基于前药原理的药物设计	137
第一节 前药设计的基本原理	137
一、前药的基本概念	137
二、前药设计的目的与方法	138
三、前药设计原理的应用	140
四、生物前体药物	151
第二节 软药	153
一、软药的基本概念	153
二、软药的设计原理及其应用	154
第三节 季药	160
一、季药的基本概念	160
二、季药的分类	160
三、季药原理的应用	161
第四节 靶向前药	166
一、主动靶向前药设计及其应用	166
二、被动靶向前药设计及其应用	173
第七章 基于生物电子等排原理的药物设计	179
第一节 生物电子等排体的一般概念	179
一、生物电子等排体的提出与发展	179
二、生物电子等排体的分类	182
第二节 生物电子等排原理在药物设计中的应用	184
一、经典的生物电子等排体的应用	184
二、非经典的生物电子等排体的应用	193
第三节 me too 药物的开发	199
一、me too 药物的基本概念	199
二、me too 药物的设计策略	200
三、近年来上市的 me too 药物	201
第八章 类药性及其在药物设计中的应用	206
第一节 基本概念	206

14 药物设计学

一、药物在体内的过程	206
二、药代动力学及其参数	207
三、药物毒性	208
第二节 类药性及其评价方法和应用	209
一、基于经验判断的类药性评价	210
二、基于理化性质的类药性评价	212
三、基于 ADMET 性质的类药性	215
第三节 基于类药性的药物设计策略	227
一、早期开展类药性评价	227
二、快速类药性评价以及结构 - 性质关系分析	228
三、并行、循环优化策略	228
第九章 基于组合化学技术的药物设计	232
第一节 组合化学的基本原理	232
一、组合化学的概念	232
二、组合化学的原理	232
第二节 组合化学库的构建	233
一、组合库的设计	234
二、组合库的构建方法	234
三、组合库合成技术	236
四、化合物库生物活性成分结构识别	243
五、组合库发展趋势	248
第三节 高通量筛选技术	253
一、高通量筛选技术的组成	253
二、计算机虚拟筛选	260
三、高通量筛选发现药物的基本过程	261
第十章 基于化学基因组学原理的药物设计	263
第一节 化学信息学	264
一、化学信息学的概念	264
二、化学数据的分析和化学数据库的创建	265
三、化学信息学与先导化合物的开发	267
四、化学信息学与先导物的筛选	269
第二节 生物信息学	272
一、生物信息学的概念	272
二、生物信息学的研究目标和任务	273
第三节 化学基因组学与药物设计	276
一、化学基因组学发现和确证药物及其靶标	277
二、化学基因组学的关键技术	278
三、化学基因组学的技术平台简介	285

第十一章 基于片段的药物分子设计	288
第一节 基于片段的分子设计原理	288
一、基于片段分子设计的发展历程和基本理论	288
二、基于片段分子设计的研究方法	289
三、基于片段分子设计的优点	290
第二节 活性片段的检测技术	291
一、磁共振技术	291
二、质谱技术	293
三、X-射线单晶衍射技术	298
第三节 基于片段药物设计的应用实例——从片段到先导化合物	300
一、片段生长法	300
二、片段连接与融合	302
三、片段自组装	304
第十二章 基于受体结构的药物分子设计	308
第一节 靶蛋白结构的预测	309
一、蛋白质三维结构预测	310
二、活性位点的分析方法	312
第二节 分子对接与虚拟筛选	312
一、分子对接	312
二、计算机虚拟筛选技术	314
第三节 全新药物设计	317
第十三章 基于配体结构的药物分子设计	323
第一节 定量构效关系(QSAR)	323
一、二维定量构效关系	324
二、3D-QSAR的研究	327
第二节 药效团模型及其应用	331
第十四章 新药开发的基本途径与方法	341
第一节 药物作用靶点的发现	341
一、人类功能基因组学的研究	341
二、与重大疾病相关基因的发现与表达	341
第二节 先导化合物的发掘与结构优化	346
一、先导化合物的发现	346
二、先导化合物的结构优化	350
第三节 临床候选药物的研究与开发	350
一、临床前体内药效学评价	350
二、临床前安全性评价	353

16 药物设计学

三、临床前药学研究	356
四、药物临床研究	358
第四节 2007~2009 年世界上市新药综览	361
中文索引	390
英文索引	395

学习要求

1. **掌握:**生物靶点的分类及药物与生物靶点相互作用的化学本质。
2. **熟悉:**生物膜的基本结构与功能及物质转运机制与调节。
3. **了解:**生物大分子的结构与功能。

第一节 药物作用的生物靶点

与药物特异性结合的生物大分子统称为药物作用的生物靶点。这些靶点的种类主要有受体、酶、离子通道和核酸,存在于机体靶器官细胞膜上或细胞浆内。迄今所发现的药物作用靶点总数近 500 个,其中还不包括抗菌、抗病毒、抗寄生虫药等作用靶点。其中受体,尤其是 G-蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor, 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占 52%,以酶为作用靶点的药物为 22%,以离子通道为作用靶点的药物约为 6%,以核酸为作用靶点的药物占 3%;其余 17% 的药物的作用靶点尚不清楚。但随着人类后基因组学研究的逐渐深入,新的药物作用靶点不断被发现。据估测人类全部基因序列中蕴藏的可作为药物作用靶点的功能蛋白有 5000~10 000 种。

一、生物靶点的分类

(一) 以受体为靶点

药物与受体结合才能产生药物效应。理想的药物必须具有高度的选择性和特异性。选择性即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,即要求药物仅与疾病治疗相关联的受体或受体亚型相结合。现已问世的几百种作用于受体的新药当中,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 II 受体拮抗剂氯沙坦、依普沙坦,中枢镇痛的阿片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(leukotriene, 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。

近年来,受体的亚型及新受体不断地被发现和克隆表达,有关它们的生化、生理、药理性质也被相继阐明,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做出了很大的贡献。现已知道,肾上腺能受体有 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 、 δ 、 κ 、 ϵ 、 σ 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-F}、5-HT_{2A-C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆、5-HT₇ 亚型等。孤儿

2 药物设计学

受体 (orphan receptor) 是近年来提出的一个新概念,是指其编码基因与某一类受体家族成员的编码基因有同源性,但目前体内还没有发现其相应的配基。孤儿受体的发现以及应用反向分子药理学 (reverse molecular pharmacology) 的方法建立孤儿受体筛选新药的模型,为新药开发提供了更多的有效手段。

(二) 以酶为靶点

由于酶是催化生成或灭活一些生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点。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。理想的酶抑制剂类药物应该对靶酶有高度的亲和力和特异性。如果仅和靶酶反应而不与其他部位作用,则药物剂量可减小,毒性也可减轻。近年来,合理设计的酶抑制剂发展较快,目前世界上销售量最大的 20 个药物中有近一半为酶抑制剂。如降压药物中的血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI), 肾素抑制剂, 调血脂药 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 非甾体抗炎药物中的环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂, 抗肿瘤药物中的芳构化酶抑制剂, 以及抗前列腺增生治疗药中的 5 α -还原酶抑制剂等。一氧化氮 (nitric oxide, 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。但过量产生或释放能导致多种疾病的发生和发展。一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, 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领域之一。

(三) 以离子通道为靶点

带电荷的离子由离子通道出入细胞,不断运动并传输信息,构成了生命过程的重要组成部分。离子通道的阻滞剂和激活剂可以调节离子进出细胞的量,进而调节相应的生理功能,用于疾病的治疗。如生物碱藜芦碱 I 和动物毒素海葵毒素等能引起 Na⁺ 通道开启,而结构中具有胍基正离子的河豚毒素则阻断 Na⁺ 通道。I 类抗心律失常药奎尼丁、利多卡因、美西律、恩卡尼、普罗帕酮等即为 Na⁺ 通道阻断剂。作用于 Ca²⁺ 通道的药物有 1,4-二氢吡啶类、苯烃胺类和硫氮杂萘类等,1,4-二氢吡啶类硝苯地平、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。作用于 K⁺ 通道的药物主要为 K_{ATP} 激活剂和拮抗剂,如治疗 2 型糖尿病的磺酰脲类药物 (甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪) 为 K⁺ 通道的拮抗剂,而尼可地尔和吡那地尔是 K⁺ 通道的激活剂,主要用于高血压、心绞痛的治疗。III 类抗心律失常药物多为 K⁺ 通道拮抗剂,如胺碘酮、索他洛尔以及正在临床研究中的 MS-551、artilide、dofetilide 等。

(四) 以核酸为靶点

人们普遍认为肿瘤的癌变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。因此,可将癌基因作为药物设计的作用靶点,利用反义技术 (antisense technology) 抑制癌细胞增殖。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达,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。

以已知的抗肿瘤药物为先导物,以 DNA 为靶点设计新的抗癌药物也正在开展。现已知道,放线菌素 D 和阿霉素等抗癌药是以嵌入的方式与 DNA 分子相互作用,因此,分子