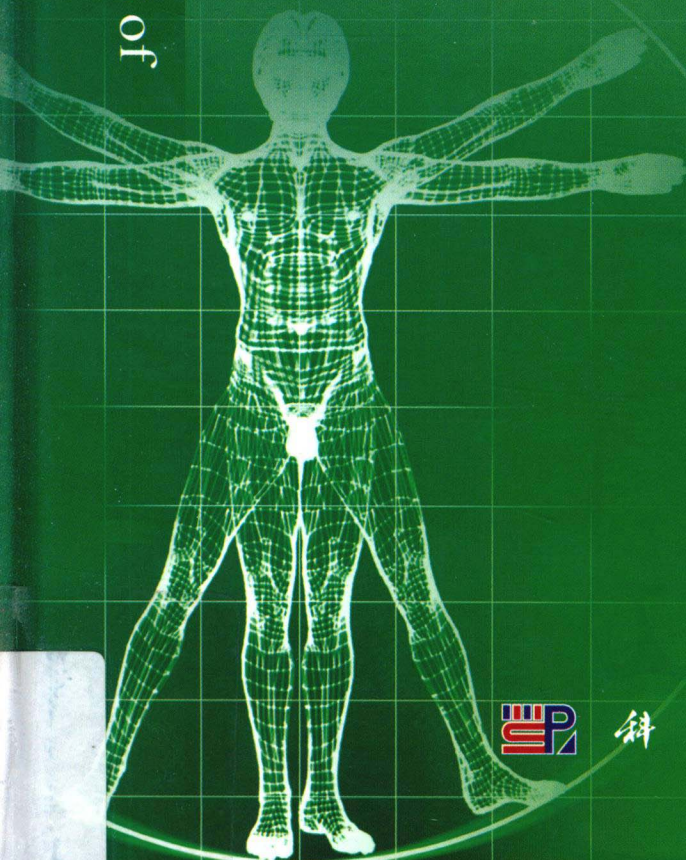


Ideas and Practice on Pharmacokinetics of  
Traditional Chinese Medicine

# 中药药物代谢动力学 研究思路与实践



主 编 刘昌孝



科学出版社

# 中药药物代谢动力学 研究思路与实践



王 强 著

中国医药出版社

# 中药药物代谢动力学 研究思路与实践

刘昌孝 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

刘昌孝院士组织天津药物研究院、中国科学院大连化学物理研究所和湖北大学的科学工作者,经过四年的艰辛研究,顺利完成了国家自然科学基金重点项目“确有疗效的中药痹祺胶囊的药代动力学研究”。为总结这一重点基金项目的成绩,三家承担单位联合编著了本书,基于中药药代动力学的难点、热点和挑战,结合中药复方制剂痹祺胶囊的研究结果进行了较为深入的探讨。

本书共分13章,前七章从系统生物学、代谢组学、药代动力学、代谢酶、转运蛋白、药物相互作用和代谢安全等探讨中药现代研究的问题、思路和方法,后六章以“君、臣、佐、使”配伍完整的、确有疗效的痹祺胶囊来实践其药代动力学研究的思路。

本书可供中医药类高校及科研院所教师、研究人员及本科以上学历学生参考使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

中药药物代谢动力学研究思路与实践 / 刘昌孝主编. —北京:科学出版社, 2013. 1

ISBN 978-7-03-035967-4

I. 中… II. 刘… III. 中药学-药物代谢动力学-研究 IV. R285. 6

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第262777号

责任编辑: 闵俊 陈伟 曹丽英 / 责任校对: 李影

责任印制: 肖兴 / 封面设计: 范璧合

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>

天利彩色印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2013年1月第一版 开本: 787×1092 1/16

2013年1月第一次印刷 印张: 20

字数: 468 000

定价: 148.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 本书编委会名单

- 主 编 刘昌孝
- 副 主 编 陈 勇 司端运 杨 凌
- 主要编写人员 (按姓氏汉语拼音排序)
- 艾纯芝 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 陈 勇 (湖北大学)
- 陈惠蓉 (大连医科大学)
- 慈小燕 (天津中医药大学)
- 戴子茹 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 董佩佩 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 樊慧蓉 (天津药物研究院)
- 范旭冉 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 房中则 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 高 晶 (天津药物研究院)
- 葛广波 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 何桂元 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 洪 沫 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 侯 洁 (大连医科大学)
- 贾 燕 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 李 薇 (天津药物研究院)
- 李亚卓 (天津药物研究院)
- 刘 勇 (中国科学院大连化学物理研究所)
- 刘昌孝 (天津药物研究院)
- 刘兆明 (中国科学院大连化学物理研究所)

马骁驰 (大连医科大学)  
毛玉玺 (中国科学院大连化学物理研究所)  
宁 静 (中国科学院大连化学物理研究所)  
司端运 (天津药物研究院)  
孙晓宇 (中国科学院大连化学物理研究所)  
魏广力 (天津药物研究院)  
吴敬敬 (中国科学院大连化学物理研究所)  
夏杨柳 (中国科学院大连化学物理研究所)  
许妍妍 (天津中医药大学)  
杨 凌 (中国科学院大连化学物理研究所)  
伊秀林 (天津药物研究院)  
曾 勇 (天津药物研究院)  
张韶瑜 (天津大学)  
张智禹 (天津大学)  
朱亮亮 (中国科学院大连化学物理研究所)



# PREFACE

## 序

药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 是研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律的一门学科,对药物评价、设计、剂型改进,指导临床合理用药以及优化给药方案等方面发挥着重要作用。运用药代动力学方法,研究中药在体内的代谢过程和生物转化,是阐述中药药效物质基础及其作用机制的重要内容。中药是多成分的复杂系统,中药药代动力学研究面临诸多难点和挑战。同时,中药药代动力学又是一个充满科学问题和技术瓶颈的新领域,值得科学家为之付出智慧和心血,使其得以不断发展进步。

我国药代动力学专家刘昌孝研究员多年来一直重视中药药代动力学的研究,早在2005年《药学报》发表的《中药药代动力学的难点和热点》一文中,就指出了利用药代动力学的原理和思路研究中草药活性成分、组分、中药单方和复方体内吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 的动态变化规律。由于中药化学成分复杂,现阶段尚无法系统诠释中药的整体观,也难以全面分析和阐述中药作用的物质基础和科学内涵,需要在理论和研究方法上有所突破。

刘昌孝院士组织天津药物研究院、中国科学院大连化学物理研究所和湖北大学的科学工作者,在2007~2010年承担了国家自然科学基金重点项目“确有疗效的中药痹祺胶囊的药代动力学研究”,经过四年的艰辛研究,已经顺利结题。为总结这一重点基金项目的成果,推动中药药代动力学研究的深入发展,三家承担单位又联合编著了《中药药物代谢动力学研究思路与实践》一书,以中药复方制剂痹祺胶囊的研究结果为范例,就中药药代动力学的研究思路和技术难点进行了较为深入的探讨。

本书反映了课题组通力合作,应对各种难点和挑战并取得了突出成绩。本书前七章从系统生物学、代谢组学、药代动力学、代谢酶、转运蛋白、药物相互作用和代谢安全等探讨中药现代化研究的问题、思路和方法。后六章以“君、臣、佐、使”配伍完整的、确有疗效的痹祺胶囊来实践其药代动力学研究的思路。建立以“君药”为主线的药代研究思路,阐明该方“君药”与“臣、佐、使”的药效和药代规律和相互影响;应用现代药代方法探讨中药方剂配伍对主要活性成分和毒性成分的相互作用;以整体观为指导集成建立研究体系;整合体内外及计算分析研究方法和体内外药代方法和生物信息学方法与系统生物学方法,建立中药药代实验的科学评价技术路线和中药药代动力学的实验和预测系统。创造性地提出了“三维思路”的研究路径(中药活性物质基础-药物代谢体内

过程-反映中药疗效和安全性的药物效应) 和针对中药复方制剂配伍规律研究的“点-线-面-体”研究模式、技术路线以及中药药代动力学的实验和预测系统。其“三维思路”和“点-线-面-体”研究模式具有重要的科学意义和应用价值。

在本书付梓之际, 先睹有感。科学图书当以介绍当今最新的科研成果为己任, 或许还有不够成熟之处, 甚至有可能被以后研究证实还有些错误, 但都不能掩盖其对科技发展的引领作用。鲁迅先生说, 其实地上本没有路, 走的人多了, 也便成了路。本书所总结的开拓性成果, 则更为弥足珍贵。

为表达对刘昌孝院士为首的创新团队的敬意, 不揣粗浅, 谨以学习感悟, 权充为序。

中国工程院 院士

中国中医科学院 院长

天津中医药大学 校长



2012年10月20日





# FOREWORD

## 前言

中药（包括草药、民族药等传统药物）和天然药物是世界传统药物极其重要的组成部分。自古至今，一直在我国的医疗保健中占有特殊地位。在“回归自然”的世界潮流中，传统药物将会对世界医疗保健发挥更大的作用。中药的药物代谢动力学（简称中药药动学）是借助于动力学原理，研究中草药活性成分、组分、中药单方和复方体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律及其体内时量-时效关系，并用数学函数加以定量描述的一门边缘学科。它是中药药理学与药物代谢动力学相互结合、相互渗透而形成的。它借助于药动学的基本理论和方法研究中草药，中草药药代动力学的研究也为药物动力学提出了新的课题。

由于中药是一个复杂的药物系统，其药动学的研究较通常的化学药物的药动学更为困难，对其药动学的理论和应用研究热点和难点，其研究极具挑战性。虽然中药药动学起步较晚，但发展十分迅速，应对挑战，近十年该领域的研究活跃，新理论、新方法的涌现，使中草药药动学迈向了新的高度。可以说从速度论出发，探明 ADME 的变化规律只是其研究的一方面。中药药动学不仅要研究中草药 ADME 的动态变化，而且要研究其时“量-时-效”关系，以阐明中药作用的内涵，走出一条具有中国特色的中药药动学的研究之路才是我们研究的真正目的。

本人组织天津药物研究院、中国科学院大连化学物理研究所和湖北大学的科学工作者，在 2007~2010 年承担了国家自然科学基金重点项目“确有疗效的中药痹祺胶囊的药代动力学研究”（编号：30630075）。在执行国家自然科学基金重点项目过程中，选择有代表性的方药开展研究，试图通过中药药动学研究认识中医药科学内涵，第一，认识中医药理论是中医药继承、发展、创新的基础；第二，体现中医学的“整体观”的中药药动学研究的学术思想，探索其间的相关性、规律性，必将有助于揭示其科学内涵；第三，建立系统的多维的研究模式探索中药组方理论-功效的关系，根据方剂“君、臣、佐、使”等的经典理论，横向比较其成分-靶点网络的性质差异，挖掘药性对方剂的体内作用综合效应。本项目主要针对研究任务中以下几部分内容开展了研究内容：①研究痹祺胶囊主要化学成分的体内吸收、分布、代谢、排泄动力学；②通过体外肝微粒体系统研究主要活性成分的代谢产物，以期能发现新的代谢产物和代谢机理；③预测各药味和相关活性成分之间可能的代谢相互作用；④建立生物信息学方法的集成研究体系：应用生物信息

学方法,对 in vitro, in vivo, in silico 研究结果建立中药药代动力学的预测系统。通过三个承担单位合作,最终形成本项目研究中药药代动力学的研究体系。

通过协同合作研究达到预定研究目标:①根据中医组方理论,建立以“君药”为主线的药代研究思路,通过痹祺胶囊研究,阐明本方“君药”的药代规律和“臣、佐、使”药味的相互影响。②应用现代药代方法探讨复方中药的配伍对主要活性成分和(或)主要毒性成分的药物相互作用的三维研究模式。③建立集成研究体系:整合体外、体内及计算分析研究结果,建立中药药代实验、预测系统和科学评价的技术路线。本项目整合体内外药代方法、生物信息学方法与系统生物学方法,以整体的观点建立中药药代动力学的实验和预测系统:提出具有创新理念的三维研究模式、技术路线,中药药代动力学的实验和预测系统。

我们的研究也体会到:中药是一个复杂的巨大系统,其产生的药效或毒性来源于多种化学成分联合作用所产生的综合效果。在辨证论治的基础上,尊重机体的整体性,按“君、臣、佐、使”的原则将不同功效的单味中药通过复方配伍共同发挥治疗作用。因此,中药的药代动力学研究不能将西药多成分体系的药代动力学方法简单移植,仅仅通过检测技术手段的优化达到阐明药代动力学性质的目的,必须更加深入地、定性定量地考虑中药复杂成分在人体吸收、分布、代谢、排泄及毒性(ADME/T)的过程。另一方面,中药成分能够通过代谢作用生成化学反应,与蛋白质、核酸等生物大分子结合,为复方配伍减毒机制提供了新的途径。

践行中药现代研究,任重道远。由于中药成分复杂、成分微量、未知的物质太多、可变因素多,其药代动力学面临许多与研究前沿有关的困难、问题和挑战,随着科学的发展,也形成了一些研究的热点,这些难点和热有待我们开拓和发展。因此我们的研究仅仅是在试探与实践走出了很小的一步。

我们课题组全体成员感谢国家自然科学基金委员会对该项目的资助和肯定。本书的出版得到科学出版社领导和编辑的帮助和支持,在即将付印出版之际,感谢科学出版社对以国家自然科学基金重点项目为背景的学术专著出版的有力支持。

“抛砖引玉”,我想本书可能对认识中药药代的难点,或许会有一定得参考价值,或许引起一定的共鸣。由于人的学识有限、利用先进科学能力有限和分析总结的局限,因此错谬难免。期盼同行交流、指点,不胜感激!



于天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室

2012年10月30日



# CONTENTS

## 目录

### 序 前言

#### 第1章 系统生物学与中药现代研究

- 1.1 引言 ..... (1)
- 1.2 什么是系统生物学 ..... (1)
- 1.3 整体观是系统生物学认识中医药理论的基础 ..... (5)
- 1.4 基因组学与中药现代研究 ..... (5)
- 1.5 蛋白质组学与中药现代研究 ..... (13)
- 1.6 代谢组学与医药的基础和应用研究 ..... (20)
- 1.7 展望 ..... (23)
- 参考文献 ..... (24)

#### 第2章 代谢组学与中药研究

- 2.1 引言 ..... (29)
- 2.2 代谢组学研究 ..... (29)
- 2.3 代谢组学在中医药现代研究中的应用 ..... (39)
- 2.4 展望 ..... (50)
- 参考文献 ..... (51)

#### 第3章 中药的药代动力学研究的难点、热点与思路

- 3.1 引言 ..... (55)
- 3.2 我国药代动力学研究的发展 ..... (55)
- 3.3 中药的药代动力学研究 ..... (57)
- 3.4 中药发展前沿的挑战 ..... (64)
- 3.5 中药药动学研究的难点 ..... (65)
- 3.6 中药药动学研究的挑战 ..... (66)
- 3.7 如何开拓研究思路 ..... (68)
- 参考文献 ..... (77)

#### 第4章 药物代谢酶的诱导与抑制

- 4.1 引言 ..... (80)
- 4.2 细胞色素 P450 酶的抑制和诱导研究 ..... (80)
- 4.3 药物代谢酶的诱导与抑制体外研究方法 ..... (87)

4.4 总结 .....	(93)
参考文献 .....	(93)

## 第5章 影响药物体内药代动力学的药物转运体

5.1 引言 .....	(97)
5.2 ABC 结合盒转运体的结构、功能及其在 ADME 中的作用 .....	(97)
5.3 SLC 转运体的结构、功能和跨膜转运能力 .....	(104)
5.4 基于药物转运体的药代动力学研究 .....	(110)
参考文献 .....	(117)

## 第6章 中药-药物相互作用与药物代谢和药代动力学

6.1 引言 .....	(120)
6.2 药物相互作用对药物效应的影响 .....	(120)
6.3 常用植物药与化学药的相互作用 .....	(123)
6.4 细胞色素 P450 的诱导和抑制 .....	(127)
6.5 药物转运蛋白的诱导和抑制 .....	(128)
6.6 研究 CYP 及 P-gp 介导的天然药物-化学药物相互作用的方法 .....	(131)
6.7 结论 .....	(131)
参考文献 .....	(132)

## 第7章 药物代谢与药物有效性和安全性

7.1 引言 .....	(135)
7.2 主要代谢酶及其催化的代谢反应类型 .....	(136)
7.3 代谢对药物有效性的影响 .....	(143)
7.4 代谢对药物安全性的影响 .....	(153)
7.5 结论 .....	(160)
参考文献 .....	(161)

## 第8章 中药痹祺胶囊的文献研究概况

8.1 引言 .....	(170)
8.2 中药复方配伍理论 .....	(170)
8.3 中药复方配伍的药代动力学研究 .....	(171)
8.4 痹祺胶囊研究概况 .....	(174)
8.5 痹祺胶囊的药理学研究 .....	(176)
8.6 现代液相色谱及质谱技术在中药研究中的应用 .....	(177)
8.7 研究痹祺胶囊配伍关系和药代动力学的科学意义 .....	(181)
参考文献 .....	(182)

## 第9章 痹祺胶囊的药效动力学、药理学研究和临床应用

9.1 引言 .....	(187)
9.2 痹祺胶囊开发发展沿革 .....	(187)
9.3 药效学研究的文献概述 .....	(188)

9.4	镇痛作用 .....	(189)
9.5	抗炎作用 .....	(191)
9.6	骨性关节炎关节软骨破坏的干预作用 .....	(199)
9.7	毒理学研究进展 .....	(202)
9.8	临床药理学和治疗应用 .....	(203)
9.9	结论 .....	(207)
	参考文献 .....	(207)

## 第 10 章 中药痹祺胶囊药代动力学研究

10.1	引言 .....	(210)
10.2	生物样品中土的宁、马钱子碱分析方法的建立 .....	(211)
10.3	马钱子效应成分单体、君药及痹祺胶囊全方的大鼠药动学研究 .....	(218)
10.4	痹祺胶囊按君臣佐使配伍拆方的大鼠药动学研究 .....	(222)
10.5	痹祺胶囊组方及其配伍的大鼠肠吸收研究 .....	(227)
10.6	痹祺胶囊的大鼠脑组织分布研究 .....	(234)
10.7	讨论 .....	(237)
10.8	结论 .....	(241)
	参考文献 .....	(242)

## 第 11 章 痹祺胶囊组方配伍对细胞色素 P450 酶活性的影响

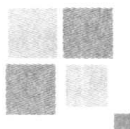
11.1	引言 .....	(245)
11.2	痹祺胶囊主要成分对 5 种 CYP450 同工酶的体外抑制实验 ...	(247)
11.3	痹祺胶囊配伍组分对大鼠体内 CYP450 同工酶活性的影响 ...	(253)
11.4	讨论 .....	(266)
11.5	结论 .....	(270)
	参考文献 .....	(271)

## 第 12 章 痹祺胶囊活性成分的代谢与转运相互作用研究

12.1	引言 .....	(273)
12.2	GA 在大鼠肝微粒体中的体外代谢研究 .....	(273)
12.3	Str 在 RLM 中的体外代谢 .....	(275)
12.4	在人肝微粒体中的体外代谢研究 .....	(278)
12.5	体外蛋白结合与转运相互作用研究 .....	(283)
12.6	对大鼠肝脏 CYP450 同工酶活性的体内影响研究 .....	(290)
	参考文献 .....	(294)

## 第 13 章 “确有疗效的中药痹祺胶囊的药代动力学研究” 结题技术总结

13.1	研究进展和成绩 .....	(295)
13.2	研究的创新性 .....	(305)
13.3	公开发表的论文题录 .....	(306)



# 第 1 章 系统生物学与中药现代研究

## 1.1 引言

传统医药在疾病治疗中起着整体调节的作用,从整体观来认识,中医药与系统生物学是一完美的整体观的匹配。传统医学把人体视为一个系统,通过测定和改变系统的输入和输出来调节系统的状态。而基因组学、蛋白组学和代谢组学等现代系统生物学理论和技术,为中药的基础和应用研究的前沿问题和关键科学问题提供了技术支撑。遗传信息由基因经转录物向功能蛋白质传递基因功能由其表达产物来体现继基因组后,转录物组、蛋白质组出现,并相应形成“组学”学说,如转录物组学、蛋白质组学等。

中药产业已成为中国医药的重要产业,中药材和中成药在国际市场上的地位在提高。但是,由于受中国科学技术整体水平的限制,中药研究水平较低、中药产业科技含量低、中药作用的物质基础研究有限、中药作用机制缺乏科学研究、药材资源数量和质量制约因素多、认识中药毒性和不良反应还存在误区。在中药现代研究开发中,应用系统生物学方法研究中药的药理作用、作用机制、药物安全性和配伍规律将是十分重要的。

中医药这样的传统科学,对许多问题的认识,能否进行“黑箱操作”处理和认识,用此解释系统的内部组成成分和动态影响变化的复杂过程是值得探讨的。而系统生物学则把生物系统化为“白箱”,不仅要了解系统的结构和功能,而且还要揭示出系统内部各组成成分的相互作用和运行规律。现介绍一些系统生物学的基础概念和中药现代研究的一些研究现状与发展。

## 1.2 什么是系统生物学

20 世纪生物学经历了由宏观到微观的发展过程,由形态、表型的描述逐步分解、细化到生物体的各种分子及其功能的研究。1953 年出现的 DNA 双螺旋模型是生物学进入分子生物学时代的标志,70 年代出现的基因工程技术极大地加速和扩展了分子生物学的发展。1990 年启动的人类基因组计划开始了对生物全面、系统研究的探索,2003 年已完成了人和各种模式生物体基因组的测序,揭示了人类的生命密码。人类基因组计划和随后发展的多种“组学”技术把生物学带入了系统科学的时代。

2002 年 3 月, *Science* 杂志出版了系统生物学专集。该专集导论中的第一句话这样写道:“如果对当前流行的、时髦的关键词进行一番分析,那么人们会发现,‘系统’高居在排行榜上。”什么是系统生物学? 系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质

等)的构成,以及在特定条件下这些组分间的相互关系的学科。也就是说,系统生物学不同于以往的实验生物学——仅关心个别的基因和蛋白质,它要研究所有的基因、所有的蛋白质、组分间的所有相互关系。因此,系统生物学是以整体性研究为特征的一种大科学。*Science* 杂志发表的相关文章为我们认识和研究系统生物学提供了有益的科学知识<sup>[1-11]</sup>。

系统生物学是在细胞、组织、器官和生物体的整体水平上研究结构和功能各异的各种分子及其相互作用,并通过计算生物学来定量描述和预测生物功能、表型和行为。系统生物学将在基因组序列的基础上完成由生命密码到生命过程的研究,这是一个逐步整合的过程,由生物体内各种分子的鉴别及其相互作用的研究到途径、网络、模块,最终完成整个生命活动的路线图。这个过程可能需要一个世纪或更长时间,因此有人将系统生物学称为 21 世纪的生物学。

研究系统生物学的基本工作流程一般分为四个步骤。第一步是对选定的某一生物系统的所有组分进行了解和确定,描绘出该系统的结构,包括基因相互作用网络和代谢途径,以及细胞内和细胞间的作用机理,以此构造出一个初步的系统模型。第二步是系统地改变被研究对象的内部组成成分(如基因突变)或外部生长条件,然后观测在这些情况下系统组分或结构所发生的相应变化,包括基因表达、蛋白质表达和相互作用、代谢途径等的变化,并把得到的有关信息进行整合。第三步是把通过实验得到的数据与根据模型预测的情况进行比较,并对初始模型进行“修正”。第四步是根据修正后的模型的预测或假设,设定和实施新的改变系统状态的实验,重复第二步和第三步,不断地通过实验数据对模型进行修订。系统生物学的目标就是要得到一个理想的模型,使其理论预测能够反映出生物系统的真实性。

系统生物学的主要技术平台为基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、相互作用组学和表型组学等。基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学分别在 DNA、mRNA、蛋白质和代谢产物水平检测和鉴别各种分子并研究其功能。相互作用组学系统研究各种分子间的相互作用,发现和鉴别分子机器、途径和网络,构建类似集成电路的生物学模块,并在研究模块相互作用的基础上绘制生物体的相互作用图谱。表型组学是生物体基因型和表型的桥梁,目前还仅在细胞水平开展表型组学研究。在各种技术平台产生的大量数据的基础上,通过计算生物学用数学语言定量描述和预测生物学功能和生物体表型和行为。生物体的复杂性和大量过程的非线性动力学特征对计算科学也是一个新的挑战。

### 1.2.1 系统生物学的灵魂——整合

作为后基因组时代的标志,系统生物学与基因组学、蛋白质组学等“组学”的不同在于它是一种整合型大科学。首先它要把系统内不同性质的构成要素(基因、mRNA、蛋白质、生物小分子等)整合在一起进行研究。由于不同生物分子的研究难度不同,技术发展程度也有差异。例如基因组和基因表达方面的研究已经比较完善。

对于多细胞生物而言,系统生物学要实现从基因到细胞、到组织、到个体的各个层次的整合。*Science* 的系统生物学专辑中一篇题为“心脏的模型化——从基因到细胞、到整个器官”的论文,很好地体现了这种整合性。系统科学的核心思想是:“整体大于部分之和”;系统特性是不同组成部分、不同层次间相互作用而“呈现”的新性质;对组成部分或低层次的分析并不能真正地预测高层次的行为。因此通过研究和整合来发现和理解系统性质,是系统生物学面临的挑战。

系统生物学整合性的第三层含义是指研究思路和方法的整合。经典的分子生物学研究是一种垂直型的研究,即采用多种手段研究个别的基因和蛋白质。首先是在 DNA 水平

上寻找特定的基因,然后通过基因突变、基因剔除等手段研究基因的功能;在基因研究的基础上,研究蛋白质的空间结构,蛋白质的修饰以及蛋白质间的相互作用等。基因组学、蛋白质组学和其他各种“组学”则是水平型研究,即以单一的手段同时研究成千上万种基因或蛋白质。而系统生物学的特点,则是要把水平型研究和垂直型研究整合起来,成为一种“三维”的研究。此外,系统生物学还是典型的多学科交叉研究,它需要生命科学、信息科学、数学、计算机科学等各种学科的共同参与。

### 1.2.2 系统生物学的基础——信息

在前分子生物学时代,科学家将生命视为具有特殊“活力”的有机体,遵循着无机界不存在的法则进行生命活动。在分子生物学时代,把生命视为一架精密的机器,由基因和蛋白质根据物理、化学的规律来运转。在后基因组时代,把生命视为信息的载体,一切特性都可以从信息的流动中得到实现。计算生物学可分为知识发现和模拟分析两部分。知识发现也称为数据开采,是从系统生物学各个组学实验平台产生的大量数据和信息中发现隐含在里面的规律并形成假设。模拟分析是用计算机验证所形成的假设,并对体内、外的生物学实验进行预测,最终形成可用于各种生物学研究和预测的虚拟系统。

Hood 提出,应该把生物学视为一门信息科学。这个观点包含有三层意思。首先,生物学研究的核心——基因组,是数字化的。生物学与所有其他学科,如物理学、化学、地理学,是完全不一样的科学,因为生物学以外的学科都只能通过类比的方式进行分析。既然生物学研究的核心是数字化的,因此生物学可以被完全破译。从理论上说,我们对生物学的把握应该超过其他任何一门学科。其次,基因组的数字化表现为两大类型的信息,第一类信息是指编码蛋白质的基因,第二类信息是指控制基因行为的调控网络。显然,由一段 DNA 序列组成的基因是数字化的。值得强调的是,基因调控网络的信息从本质上说也是数字化的,因为控制基因表达的转录因子结合位点也是核苷酸序列。最后,生物信息是有等级次序的,而且沿着不同的层次流动。一般说来,生物信息以这样的方向进行流动:DNA→mRNA→蛋白质→蛋白质相互作用网络→细胞→器官→个体→群体。每个层次信息都对理解生命系统的运行提供有用的信息。因此,系统生物学的重要任务就是要尽可能地获得每个层次的信息并将它们进行整合。

根据系统论的观点,构成系统的关键不是其组成的物质,而是各组成部分的相互作用或各部分之间的关系。这些相互作用或者关系,从本质上说就是信息。因此,我们可以这样说,生命系统是一个信息流的过程,系统生物学就是要研究并揭示这种信息的运行规律。系统生物学使生命科学由描述式的科学转变为定量描述和预测的科学,已在预测医学、预防医学和个性化医学中得到应用,如用代谢组学的生物指纹预测冠心病人的危险程度和肿瘤的诊断及治疗过程的监控;用基因多态性图谱预测病人对药物的应答,包括毒副作用和疗效。表型组学的细胞芯片和代谢组学的生物指纹将广泛用于新药的发现和开发,使新药的发现过程由高通量逐步发展为高内涵(high content)。为此,世界十大制药企业中的六家组成了以系统生物学技术为基础的新药研发系统的联合体,以改进新药研发的投入产出。通过系统生物学的研究,设计和重构植物和微生物新品种,开拓能源生物技术、材料生物技术和环境生物技术等新产业也取得较快进展。系统生物学将不仅推动生命科学和生物技术的发展,而且对整个国民经济、社会和人类本身产生重大和深远的影响。



### 1.2.3 系统生物学的钥匙——干涉

系统生物学一方面要了解生物系统的结构组成,另一方面要揭示系统的行为方式。相比之下,后一个任务更为重要。也就是说,系统生物学研究的并非是一种静态的结构,而是要在人为控制的状态下,揭示出特定的生命系统在不同的条件下和不同的时间里具有什么样的动力学特征。20世纪形成的分子生物学等实验生物学的特点就是,科学家可以在实验室内利用各种手段干涉(perturbation)生物学材料,如通过诱导基因突变或修饰蛋白质,由此研究其性质和功能。系统生物学同样也是一门实验性科学,也离不开干涉这一重要的工具。

系统生物学中的干涉的特点:一是,这些干涉应该是有系统性的。二是,系统生物学需要高通量的干涉能力,如高通量的遗传变异。对于较为复杂的多细胞生物,可以通过RNA干涉新技术来实现大规模的基因定向突变。随着研究技术的发展,一定还会有许多新的干涉技术应用用于系统生物学。系统生物学不同于一般的实验生物学就在于,它既需要“发现的科学”,也需要“假设驱动的科学”。首先要选择一种条件(干涉),然后利用“发现的科学”的方法,对系统在该条件下的所有元素进行测定和分析;在此基础上做出新的假设,然后再利用“发现的科学”的研究手段进行新研究。这两种不同研究策略和方法的互动和整合,是系统生物学成功的保证。

### 1.2.4 生物信息学是过渡到未来生物学的重要工具

未来的生物学究竟是否会以综合的与合成的观点来建立生物学的理论架构虽然尚不明朗,但可以确认的是生物信息学的工具将像遗传工程技术那样深入到每个生物学实验室。这种新的工具是这两种观点都需要的工具,它不但能被动地节省做分析的人力,也能主动地引入“由信息驱动的生物医学研究”。这种新的研究方式强调由数据中做观察、比较,进而提出假设,再以实验方法做验证。这种利用“数据挖掘”(data mining)的研究模式,与传统实验生物学的搭配,将使我们能更有效率地发现新的现象,因此生物信息学将使我们能更早地进展到有理论架构的未来生物学。

基因体分析等研究为我们累积了巨量的数据,而生物信息学可协助我们利用这些数据加速做出新的观察,因此有机会从整体的、合成的角度检视生物学,进而建立所谓的系统生物学。未来的生物学很可能透过灵活地、交错地运用还原与合成两种观点,建立起生物学的理论架构,使传统生物学由描述性的科学,转型变成一种分析性的未来生物学。

### 1.2.5 合成论与还原论的观点

① 传统生物学与还原论(reductionism)的观点:分子生物学采用还原论的观点,使之有机会观察到许多前所未见的细节,有机会提出反应机制来解释现象。还原论假设一个复杂的系统可以分割为许多不会互相干扰的子系统,因此只要将子系统研究清楚,就能了解复杂系统的行为。如果子系统仍然很复杂,就用同样的策略在子系统中再继续分割,以至一一击破。这一方法学固然能成功地由分子层次解释反应运作的原理,而获得生物学上的突破。但在使用还原论观点的研究过程中,也发现子系统可能并非完全独立,不具加成性。生物体善用组合的策略,在执行纪录在DNA中的指令时也有许多随机的组合。为什么每个人的指纹都不同,为什么少数抗体基因却能产生上百万种的抗体来抵御各种入侵的异物等等都与之有关。当随机的因子出现时,还原论不再能预测产生结果的机制,只能观察最