

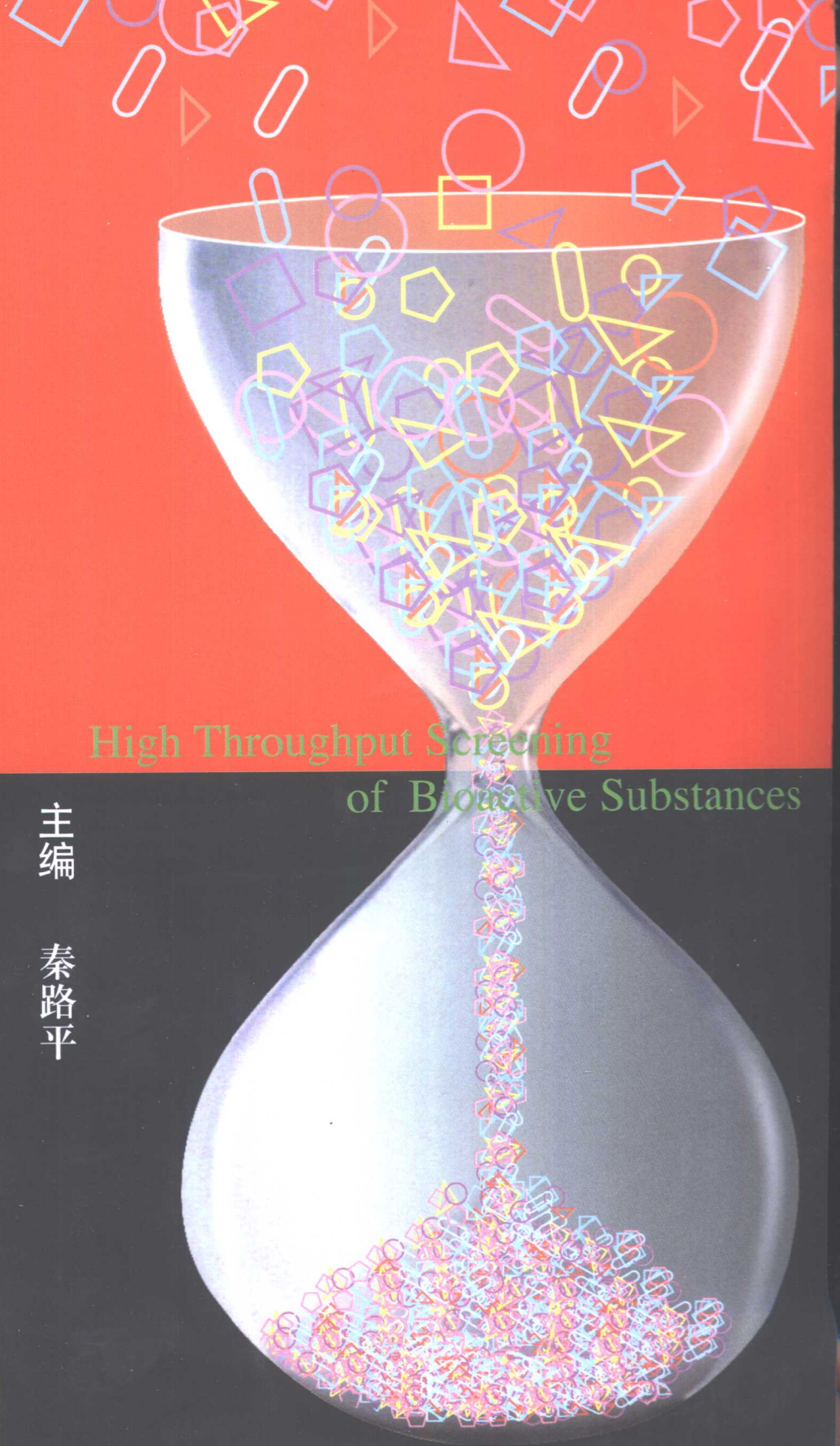
生物活性成分的

高通量筛选

主编 秦路平

High Throughput Screening
of Bioactive Substances

第二军医大学出版社



生物活性成分的高通量筛选

主 编 秦路平

副主编 郭 澄 吴秋业

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁如贤 于雁灵 孙连娜 邢旺兴

庄明强 陈万生 张巧艳 吴秋业

宋赵军 郑水庆 郭美丽 郭 澄

秦路平 黄宝康

第二军医大学出版社

内 容 简 介

高通量筛选(HTS)是新药研究领域最引人注目的新技术,国内这方面的研究尚处于起步阶段。本书较为全面、系统地介绍了 HTS,是国内第一本相关内容的专著。

本书共分四篇。第一篇是生物多样性与天然活性成分的 HTS,介绍了陆地植物、微生物及海洋生物等的多样性与 HTS 的关系。第二篇是组合化学与 HTS,组合化学为 HTS 提供了大量的筛选化合物,逐渐成为常规的有机化合物合成技术。第三篇介绍 HTS 的分析方法和检测技术,包括亲和闪烁检测法(SPA)、闪烁板技术、神经营养因子受体小分子激动剂和拮抗剂的检测法、均相时间分辨荧光法(HTRF)、荧光极化法、报告基因检测方法、基于基因表达筛选的 PCR 定量方法和高效微生理功能检测方法,还介绍了光学传感器 BIAcore 在生物活性筛选中的应用。第四篇是 HTS 实验室的自动化和数据管理,主要是实验室的设计和运作、自动化和数据管理及机器人技术的应用。

本书的读者对象为医学院校的学生、研究生,从事药物研究及新药开发、筛选的科研人员。

图书在版编目(CIP)数据

生物活性成分的高通量筛选/秦路平主编. - 上海:第二军医大学出版社,2002.1

ISBN 7-81060-203-9

I.生… II.秦… III.药物筛选 IV.R965.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 075335 号

生物活性成分的高通量筛选

主 编 秦路平

责任编辑 尹 茶

第二军医大学出版社出版发行

(上海翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

江苏句容市排印厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:22.5 字数:552 千字

2002 年 1 月第 1 版 2002 年 1 月第 1 次印刷

印数:1~2 500 册

ISBN 7-81060-203-9/R·143

定价:45.00 元

序

在药物的研究开发过程中,活性物质的筛选与发现是一个至关重要的环节。当前全球的生物和医药产业年产值约为 2 000 亿美元,其中用于研究和开发的费用估计在 130 亿美元以上。成功研究开发一个新药,从发现到投入市场,平均大约要花去 10 年以上的时间,费用在 3 亿美元以上。制药公司和生物技术公司一直在努力寻找低成本、高效率、高速度的开发新药的技术,不断尝试采用新方法去发现更多的先导化合物。

最近十几年,在细胞和分子水平上的生物学和生物化学领域的研究取得的引人瞩目的进展,主要是在药物作用靶点方面,发现了大量与疾病发病机制有关的新的受体和酶。这些靶点被认为在将来的筛选设计和药物发现中能发挥主导作用,为发现新的活性化合物创造更多的机会。

随着与疾病控制及发展相关的基因不断被确定以及过去未知的大分子在受体和信号水平上不断被发现,人类基因组的研究大大提高了筛选取得成功的可能性。加上长期药物研究经验的积累和科学技术的进步,尤其是分子生物学、分子药理学、分子病理学、微电子技术的出现和发展,最终推动了高通量筛选技术的出现和发展。

高通量筛选(high throughput screening, HTS),又称大规模集群式筛选,主要包括 5 个子系统:高容量的样品库、化合物库系统;自动化的操作系统;高灵敏度的检测系统;高效率的数据处理系统以及高特异性的药物筛选系统,因此高通量筛选具有快速、高灵敏度、高特异性的特点。由于同一样品或化合物可以用不同的模型筛选,也可以用同一模型对不同的样品或化合物进行活性筛选,从中归纳出的结构与活性关系可以为药物发现过程提供极为有价值的信息,真正实现一药多筛。由于采用自动化的操作系统,每天可以对数十以至数百块微孔板进行操作,对数千乃至数万的样品进行药物活性的检测。

我国有关 HTS 在新药研究中应用尚处于初期阶段,和国外相比差距较大,尽管少数单位已装备有机器人自动工作站,但是适用 HTS 的新型筛选模型的研究工作相对比较落后,无法发挥设备应有的作用。我国即将加入 WTO,对医药工业而言面临着巨大的挑战和空前的机遇,只有走创新的道路,研制具有我国自主知识产权的新型药物才能振兴我国民族医药工业。

值得欣喜的是第二军医大学药学院的秦路平博士参与了多项国际项目中生物活性成分的高通量选筛的研究工作,他以敏锐的眼光捕捉到高通量筛选技术在我国新药研究开发中的灿烂前景,跟踪国际上高通量筛选技术的最新发展,并结合自己的亲身实践,编写出版了这本国内第一部有关高通量筛选方面的专著,此

项工作作为发展我国的高通量筛选技术作出了贡献。

在该书正式出版之前,我在炎热的夏季匆匆浏览了书稿。这是一部全面介绍高通量筛选的专著,而且是国内首部这方面的专著,相信读者阅读之后会受益匪浅,相信该书的出版将会推动高通量筛选在我国新药研制方面的应用,更有理由相信,HTS系统在我国的应用与发展将极大地促进新药的研究开发过程,并使我国医药工业在世界上立于不败之地。

中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所名誉所长、研究员

肖培根

2001年9月

序

高通量筛选(high throughput screening, HTS)是近年来迅速发展起来的药物筛选技术,它运用基因科学、蛋白质科学、分子药理学、细胞药理学、微电子技术等多学科理论和技术,以及与疾病相关的酶和受体为作用靶点对天然或合成化合物进行活性筛选。运用 HTS 技术,可以同时筛选成千上万个化合物,也可以对一种化合物进行广谱筛选,具有快速、高效、经济、高特异性等优点,且所用样品量甚少,尤其适用于天然化合物的活性筛选。目前,HTS 技术已在西方发达国家广泛应用,成为新药研究的主要手段。在我国,HTS 技术的应用虽然尚处于起步阶段,但已经引起药物研究领域的科研工作者的广泛关注,他们迫切希望了解高通量筛选的理论、技术和方法。

秦路平博士作为年轻有为的药学工作者,以他敏锐的眼光和洞察力,密切跟踪 HTS 的前沿和进展,并结合他自己的研究工作,编著了这本《生物活性成分的高通量筛选》。该书是我国首部系统介绍高通量筛选的理论、特色、相关实验技术和实验数据自动处理方面的专著,能使读者对 HTS 有一个全面的了解,对我国创新药物的研究开发起到了积极的推动作用。随着我国加入 WTO,民族制药工业将面临严峻的考验,开发创新药物无疑将成为今后药学研究领域中的热点。我国中草药资源丰富,有数千年的应用历史,又有半个多世纪天然药物化学研究的丰富积累,运用 HTS 技术从中发现新的活性化合物或先导化合物,进而开发出具有自主知识产权的创新药物,将具有广阔的前景。

值此金秋,欣然命笔。相信本书的出版将推动 HTS 技术在我国创新药物研究开发方面的应用。

中国工程院院士、上海中医药大学中药研究所所长

胡之璧

2001 年 10 月

前言

创新药物的研究与开发具有重大的社会效益和经济效益。随着全球经济发展和进步,对防病、治病所用药品的需求也日益增长。药物研究可分为药物发现和药物开发两个阶段。在药物发现阶段,将大量合成的有机化合物和分离得到的天然产物有效成分在药理模型上进行随机筛选,从而发现具有进一步开发价值的化合物,即为先导化合物(lead compound)。随后,先导化合物进入药物开发阶段,经过漫长而费用昂贵的药效学研究、药代动力学研究、安全性评价和临床试验等步骤才能最终成为新药。药物发现阶段对创新药物的研究具有决定性的意义,是整个新药研究中最富有创造性、对一个国家新药研究水平影响最深远的阶段。药物发现阶段也是研究最活跃的领域,而在这一领域中最引人注目的就是高通量筛选(high throughput screening, HTS)技术和方法。

1995年在上海举行的一次国际学术交流会上,我们邀请的比利时根特大学(Gent University)药物筛选专家 Luc Van Puyvelde 博士在他的综述中提到了 HTS,此后我就开始对 HTS 进行文献跟踪。不久我到比利时根特大学作访问学者,开始真正接触 HTS,那时我们与根特大学及几家欧洲大公司合作进行大规模的药物筛选,所用的方法就是 HTS。回国后我定期给研究生和本科生开设 HTS 讲座,并编写了讲义。2000年5月在北京举行的国际药物筛选会议上,我作了 HTS 的专题报告,会上很多同行鼓励我在原有讲义的基础上编写一本关于 HTS 的书。后来,我就和生药学专家郭澄博士、药物合成专家吴秋业博士等一批年轻有为的学者一起开始了本书的编写工作。今年初,美国科学院院士、得克萨斯大学(University of Texas)教授 Steven LM 博士邀请我到他的实验室担任客座教授,负责实施一项从美国国家肿瘤研究所(NCI)中标的重大项目“抗肿瘤活性成分的高通量筛选及其新药研制”,他充分肯定了我在这方面所做的工作,并鼓励我早日出版这本书。

经过一年多的努力,本书终于与读者见面了。全书共分四篇,第一篇是生物多样性与天然活性成分的高通量筛选,分别介绍了陆地植物多样性、微生物多样性以及海洋生物多样性与高通量筛选的关系等内容。由于天然产物能够提供更多的化学多样性,尤其是化学结构多样性,因此在国际上越来越受到重视。天然产物的高通量筛选对我国的药物研究从仿制向创制的战略转移具有重要和独特的作用,丰富的自然资源和几千年利用天然药物治病防病的经验是我国创新药物研究的有利条件。第二篇是组合化学与高通量筛选,组合化学(combinatorial chemistry)为高通量筛选提供了大量的筛选化合物。在高通量筛选中,与先进的筛选模型相匹配的是化合物库(chemical library),库中化合物不仅数量可达到数十万种,而且包含相当多的化合物结构类型,特别是可能成为新药的化合物结构类型。近几年发展起来的组合化学通过平行合成可以在短时间内获得大量的化合物,对化

合物样品库的充实起了重要作用。经过几年的发展,组合化学正逐渐成为一种常规的有机化合物合成技术,不仅应用于化合物的积累,而且也围绕活性化合物的结构改造、开展化合物的结构与活性关系的研究提供了工具。第三篇是高通量筛选的分析方法和检测技术,介绍了闪烁近似检测法(SPA)、闪烁板(flash plate)技术、神经营养因子受体小分子激动剂和拮抗剂的检测法、均相时间分辨荧光法(HTRF)、荧光极化法、报告基因检测方法以及基于基因表达的聚合酶链反应(PCR)定量方法、高效微生理功能检测方法和光学传感器 BIAcore 在高通量筛选中的应用,这些分析方法和检测技术具有特异性强、灵敏度高、微量、快速等优点。在很短时间内用微克级或更少量的化合物进行测试,可使一些难以分离的天然产物的有效成分得到筛选,把同一化合物在多种药理模型上进行筛选也极大地提高了筛选中获得活性化合物的概率。第四篇是高通量筛选实验室的自动化和数据管理,主要介绍自动化与机器人技术在 HTS 中的应用、HTS 实验室的数据管理以及 HTS 实验室的设计和运作。

我们希望本书能够向广大读者较为全面系统地介绍 HTS,但由于 HTS 在我国还处于起步阶段,国内资料可供借鉴者很少,加之编写时间仓促、水平有限,书中的不足和疏漏之处恳请广大读者批评指正。

本书的编写得到了第二军医大学出版社的大力支持,尤其是胡加飞主任和尹茶博士自始至终给予了极大的帮助和鼓励。中国工程院院士、中国医学科学院药物研究所名誉所长肖培根教授和中国工程院院士、上海中医药大学胡之璧教授为本书作序,第二军医大学郑汉臣教授审阅了全书,在此谨表示衷心的感谢。在本书的完成过程中,还得到了比利时根特大学贺卫东博士的无私帮助,在此一并深表谢意。

秦路平

2001 年 9 月于上海

目 录

第一篇 生物多样性与天然活性成分的高通量筛选

第一章 概论	(3)
一、高通量筛选产生的背景	(3)
二、高通量筛选系统及其特点	(4)
三、高通量筛选的基础	(5)
(一)生物多样性	(5)
(二)化学多样性	(9)
四、高通量筛选技术的发展前景	(12)
第二章 陆地植物多样性与高通量筛选	(14)
一、我国植物多样性简介	(14)
二、我国药用植物资源概况	(17)
三、西方国家植物药利用概况	(21)
(一)美国	(21)
(二)加拿大	(23)
(三)德国	(25)
四、植物样品的采集	(26)
(一)常规采集技术	(26)
(二)微量采集技术	(28)
五、植物样品的预处理技术	(31)
六、新鲜与干燥植物样品的处理	(32)
七、样品的提取	(32)
八、高通量筛选前的处理	(35)
九、天然植物资源的利用与保护	(36)
(一)植物资源利用现状	(36)
(二)若干保护措施	(36)
第三章 微生物多样性与高通量筛选	(40)
一、我国微生物的生物多样性简介	(40)
(一)微生物的范围	(40)
(二)原核微生物的物种多样性	(40)
(三)极端环境下的微生物	(41)
(四)病毒	(41)
(五)真核微生物	(41)
(六)中国真菌的特有性和高度多样性地区	(43)
二、寻找微生物药物的基本途径和方法	(44)
三、影响微生物合成的主要因素	(48)

(一)微生物	(48)
(二)酶及底物	(49)
(三)其他培养条件	(51)
四、微生物合成的常用方法	(53)
(一)微生物发酵法	(53)
(二)微生物固定法	(55)
(三)基因重组技术的应用	(58)
五、利用微生物合成各类化合物	(61)
(一)多糖类等聚合物	(61)
(二)抗生素	(62)
(三)氨基酸	(63)
(四)香料	(63)
(五)蛋白质类	(65)
(六)类固醇类	(66)
(七)手性化合物	(68)
(八)免疫调节剂	(69)
(九)酶抑制剂	(70)
(十)受体拮抗剂	(72)
(十一)其他活性化合物	(72)
六、微生物、酶合成的应用前景	(73)
第四章 海洋生物多样性与高通量筛选	(76)
一、海洋生物多样性与化学多样性	(77)
(一)生物多样性	(77)
(二)化学多样性	(84)
二、海洋生药学的发展与高通量筛选	(87)
(一)概况	(87)
(二)国内海洋药物研究现状	(87)
(三)各类海洋生药简介	(89)
(四)高通量筛选技术对海洋生药学发展的促进作用	(93)
三、高通量筛选技术在海洋药物研究开发中的应用	(93)
(一)发展回顾	(93)
(二)海洋生物化合物库和样品库的建立	(95)
(三)海洋生物活性物质的高通量筛选流程	(104)
(四)海洋生物活性成分的全方位筛选	(105)
(五)与海洋活性物质研究相关的生物技术	(107)
四、海洋生物资源的保护与可持续开发利用	(112)
(一)HTS 对海洋生物资源及环境的影响	(112)
(二)海洋生物资源可持续利用的策略	(113)

第二篇 组合化学与高通量筛选

第五章 组合化学	(119)
一、概述	(119)
二、组合化学产生的背景及先导物发现途径	(123)
(一)传统的药物发现过程	(123)
(二)历史库筛选	(125)
(三)合理药物设计	(125)
(四)组合化学和组合合成	(125)
第六章 固相化合物库的合成	(127)
一、固相化学	(127)
二、固相载体	(127)
(一)交联聚苯乙烯	(128)
(二)聚酰胺树脂	(129)
(三)可控孔度玻璃	(129)
(四)TentaGel 树脂	(130)
(五)磁性树脂珠	(130)
三、连接分子	(130)
(一)羧酸连接分子	(131)
(二)酰胺连接分子	(133)
(三)醇连接分子	(135)
(四)胺连接分子	(136)
(五)无痕迹连接分子	(137)
(六)可光切割的连接分子	(138)
四、组合库的合成	(139)
(一)“混-分”法	(139)
(二)茶袋法	(141)
(三)光导向平行合成	(141)
(四)纤维素载体法	(146)
(五)层状高聚物上的合成	(148)
(六)在多针上合成的化合物库	(150)
(七)在圆片上合成的化合物库	(154)
(八)位置扫描库	(155)
(九)正交组合库	(159)
第七章 肽以外的化合物库	(163)
一、非肽化合物库的发展	(163)
二、寡核苷酸库	(163)
三、寡糖库	(164)
四、非天然肽	(167)

五、从化合物库到化合物库	(168)
六、寡聚氨基甲酸酯库	(169)
七、其他酰胺库	(170)
八、小分子化合物库	(172)
第八章 液相化合物库的合成	(176)
一、平行液相合成	(176)
二、索引组合化合物库	(178)
三、以模板为基础的化合物库	(182)
四、液相组合合成	(183)
五、树枝状载体的组合化学	(184)
六、液-液纯化的液相化合物库	(185)
七、氟溶液的化学	(186)
八、应用固相试剂的液相化学	(188)
九、用树脂捕获的液相化学	(189)
十、应用高聚物试剂的液相化学	(191)
第九章 编码的组合合成	(194)
一、标签化合物实例	(195)
(一)寡核苷酸标签	(195)
(二)多肽标签	(196)
(三)卤代芳烃标签	(198)
(四)二级胺标签	(201)
(五)核素标签	(202)
二、射频标签	(203)
三、激光光学编码	(204)
四、荧光团编码	(205)

第三篇 生物活性高通量筛选的分析方法和检测技术

第十章 生物检测方法的设计和操作	(209)
一、先导化合物的选择	(209)
(一)检测技术的发展	(209)
(二)药物研究的理想先导化合物	(210)
(三)染色体组撞击	(210)
二、筛选检测法的类型和特征	(212)
(一)生物化学检测法	(212)
(二)细胞检测法	(215)
三、选择最优化检测方法	(220)
四、生物检测技术与高通量筛选	(221)
(一)发展新技术以降低筛选中的损耗	(221)
(二)高通量筛选方法的多样性	(222)

(三)高通量筛选方法的发展方向	(222)
第十一章 亲和闪烁检测法	(223)
一、检测的自动化	(223)
二、检测的通量	(224)
三、检测的总数据点	(224)
四、检测中的干扰和淬灭校正	(224)
五、信噪比	(225)
六、废物处理	(225)
七、闪烁计数器类型及化合物库类型	(226)
第十二章 闪烁板技术	(227)
一、闪烁板闪烁计数的原理和特征	(227)
(一)微板表面闪烁作用理论	(227)
(二)计数器的计数特征	(227)
二、闪烁板受体结合检测	(228)
三、闪烁板活细胞检测法	(228)
四、闪烁板酶检测法	(229)
(一)蛋白激酶检测法	(229)
(二)氯霉素乙酰转移酶检测法	(229)
(三)逆转录酶检测法	(230)
五、闪烁板的放射免疫检测法	(230)
第十三章 神经营养因子受体小分子激动剂和拮抗剂的检测法	(232)
一、受体结合检测法	(233)
(一)材料和方法	(233)
(二)检测法特征	(233)
二、受体活性检测法	(234)
(一)材料和方法	(234)
(二)检测法特征	(235)
三、检测自动化	(235)
第十四章 均相时间分辨荧光法	(237)
一、HTRF 的原理	(237)
(一)镧系稀土元素螯合物的荧光特性	(237)
(二)均相模式理论	(238)
(三)结合标记的选择性测定及内部滤光效应的校正	(239)
(四)标记方法	(239)
二、HTRF 检测仪及其自动化	(239)
(一)时间分辨荧光检测仪	(239)
(二)荧光发射光谱的检测	(240)
(三)双波长时间分辨微量板荧光检测仪	(241)
(四)仪器的自动化	(241)

三、HTRF 在生物学领域中的应用	(241)
(一)免疫检测	(242)
(二)用镧系元素螯合物标记蛋白	(242)
(三)DNA 杂交检测	(243)
(四)受体结合检测和酶检测	(243)
(五)细胞毒性检测	(243)
四、HTRF 在高通量筛选中的应用	(244)
(一)实验试剂的预处理	(244)
(二)实验样品的预处理	(244)
(三)放射性筛选方案和数据处理	(245)
(四)结果和讨论	(245)
五、HTRF 的优点和前景	(246)
第十五章 荧光极化法	(247)
一、原理、仪器设备和检测特征	(247)
(一)原理	(247)
(二)荧光极化检测仪	(248)
(三)检测特征	(248)
二、应用及存在的问题	(248)
(一)高通量筛选和荧光极化检测	(248)
(二)检测数据分析	(249)
(三)存在问题及对策	(249)
三、展望	(250)
第十六章 报告基因检测方法	(252)
一、报告基因及其产物	(252)
(一)氯霉素乙酰转移酶	(252)
(二) β -半乳糖苷酶	(252)
(三)人生长激素	(253)
(四)荧光素酶	(253)
(五)发光蛋白质和绿色荧光蛋白	(253)
(六) β -葡糖醛酸酶	(253)
(七)碱性磷酸酯酶和分泌性碱性磷酸酯酶	(253)
(八)其他酶	(254)
二、检测技术及改进	(254)
三、展望	(255)
第十七章 基于基因表达筛选的 PCR 定量方法	(257)
一、基因治疗的两条途径	(257)
二、GEBS 的发展	(257)
(一)靶向 mRNA、引物和探针的选择	(258)
(二)细胞株的选择	(258)

(三)RNA 的分离·····	(258)
(四)PCR 产物的检测和定量·····	(258)
(五)GEBS 的效价分析·····	(260)
(六)GEBS 的通量·····	(260)
第十八章 高效微生理功能检测方法 ·····	(262)
一、方法的特点·····	(262)
二、方法的原理·····	(262)
(一)酸化速率的测定·····	(262)
(二)特异性检测的方法策略·····	(263)
(三)克隆受体在筛选中的作用·····	(263)
(四)孤稀受体和配体的微生理功能检测·····	(264)
三、高效微生理功能检测仪·····	(264)
(一)传感器的显微机械加工和细胞排列·····	(264)
(二)高效微生理功能检测系统·····	(265)
(三)示范实验·····	(266)
四、展望·····	(266)
第十九章 光学传感器 BIAcore 在生物活性筛选中的应用 ·····	(267)
一、系统的设计·····	(267)
(一)光学传感器·····	(267)
(二)传感芯片·····	(267)
(三)传感图·····	(268)
二、应用·····	(268)
(一)抗体的选择·····	(268)
(二)结合的特征·····	(269)
(三)实时监控·····	(269)
(四)抗体的标记·····	(269)
(五)受体/配体相互作用分析·····	(269)

第四篇 生物活性高通量筛选实验室的自动化与数据管理

第二十章 自动化与机器人技术在生物活性高通量筛选中的应用 ·····	(273)
一、自动化和机器人技术的现状与期望·····	(273)
(一)对自动化和机器人技术的客观评价·····	(273)
(二)自动化和机器人技术的未来·····	(274)
(三)在生物科学实验室中的自动化设备·····	(274)
(四)HTS 中自动化的探讨·····	(275)
二、高通量筛选的进程·····	(275)
(一)化合物准备·····	(275)
(二)分析装配·····	(276)
(三)信号检测·····	(277)

(四)实施一个自动化项目	(277)
(五)HTS 自动化展望	(279)
三、条形码技术和中心数据库的建立	(280)
(一)概述	(280)
(二)方法	(280)
(三)讨论	(283)
四、检测方法、仪器设备、机器人和计算机软件的优化组合	(283)
(一)概述	(283)
(二)明确筛选的目标	(284)
(三)高通量筛选基础设备的发展	(284)
(四)程序调度	(292)
五、利用自动化和机器人技术加速筛选进程	(298)
(一)概述	(298)
(二)背景	(298)
(三)成功的主要因素	(299)
(四)范例	(300)
第二十一章 高通量筛选实验室的数据管理与利用	(302)
一、建立数据库和客户服务检索系统	(302)
(一)概述	(302)
(二)数据库系统	(302)
二、化学结构数据库的设计与运作	(308)
三、天然产物高通量筛选数据的检索、处理和综合	(308)
(一)概述	(308)
(二)用户需要	(311)
四、系统整合	(315)
(一)概述	(315)
(二)高通量筛选的数据管理	(316)
第二十二章 生物活性高通量筛选实验室的设计和运作	(321)
一、筹建一个高通量筛选实验室	(321)
(一)概述	(321)
(二)高通量筛选项目的设计	(321)
二、如何装备高通量筛选实验室	(329)
(一)设备	(330)
(二)人员	(331)
(三)供给和试剂	(333)
(四)管理因素	(333)
三、在创业生物技术公司中建立高通量筛选规划	(334)
(一)概述	(334)
(二)规划 HTS 项目	(335)

(三)筛选样品	(336)
(四)装备 HTS 实验室	(337)
(五)HTS 的发展	(338)
(六)试剂的供应	(339)
(七)数据管理	(339)
(八)先导化合物的发现	(342)