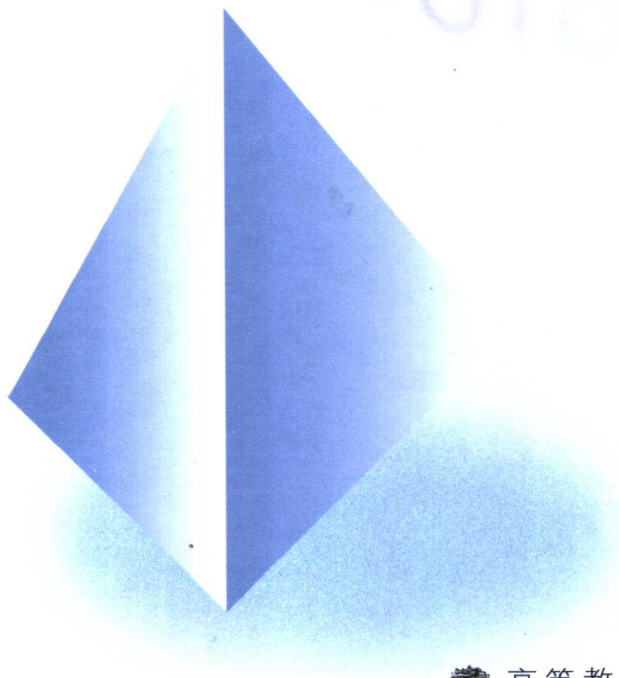


# 新药发现开发 技术平台

主编 李其翔 张红

Biotechnology

Biotechnology



 高等教育出版社

# 新药发现开发技术平台

主编 李其翔 张 红



高等教育出版社

## 内 容 提 要

本书介绍了当前新药发现研究和工业上主要应用的技术平台,力图从现代和实用的角度来描述这些技术的原理、重要性和应用范围。这些平台包括以蛋白结构和计算机为基础的药物设计技术、高通量筛选技术、组合化学技术、天然药物相关的开发技术、RNAi 药物开发技术、蛋白药物开发技术、抗体药物开发技术和与靶标生化特性相关的各种药物发现技术等。这些技术平台都是目前发达国家新药开发上常用的新技术,本书的作者大都是目前工作在海外从事新药发现的专家。本书可作为国内生物医药相关科系研究生的教学选读书,也可用作新药研发人员、制药工业界以及生物科技投资者和政府医药研发决策者的实用参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

新药发现开发技术平台/李其翔,张红主编. —北京:  
高等教育出版社,2007.7

ISBN 978-7-04-022039-1

I. 新… II. ①李…②张… III. 新药-开发-技术  
IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 089708 号

策划编辑 李冰祥 责任编辑 孙葵葵 封面设计 刘晓翔  
责任绘图 朱 静 版式设计 马静如 责任校对 胡晓琪  
责任印制 韩 刚

出版发行 高等教育出版社  
社 址 北京市西城区德外大街 4 号  
邮政编码 100011  
总 机 010-58581000  
  
经 销 蓝色畅想图书发行有限公司  
印 刷 北京中科印刷有限公司

购书热线 010-58581118  
免费咨询 800-810-0598  
网 址 <http://www.hep.edu.cn>  
<http://www.hep.com.cn>  
网上订购 <http://www.landaco.com>  
<http://www.landaco.com.cn>  
畅想教育 <http://www.widedu.com>

开 本 787×1092 1/16  
印 张 18.5  
字 数 310 000

版 次 2007 年 7 月第 1 版  
印 次 2007 年 7 月第 1 次印刷  
定 价 42.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 22039-00

## 《新药发现开发技术平台》作者名单

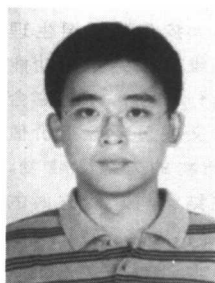
|     |                |
|-----|----------------|
| 前言  | 饶子和            |
| 第1章 | 张 红            |
| 第2章 | 陈宇综 叶俊为 李虎 刘劲松 |
| 第3章 | 喻德华 李其翔        |
| 第4章 | 宇野哲郎 张琼 任平达    |
| 第5章 | 李其翔 彭涛 刘国红     |
| 第6章 | 刘国红 李其翔        |
| 第7章 | 叶京京            |
| 第8章 | 马红文            |
| 第9章 | 李其翔 刘国红 喻德华    |
| 展望  | 黄以静            |



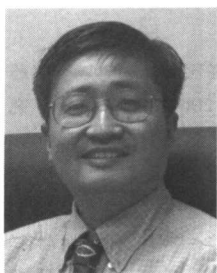
**陈宇综 (Chen Yu Zong)** 博士，现任国立新加坡大学药学系副教授和计算机科学系主任 (2004—2006)，研究兴趣包括：(i) 计算机辅助的药物设计 (药物靶标和先导物的发现、ADME-Tox 预测、数据库研发)；(ii) 生物信息学 (蛋白功能预测、数据库研发、分子模型、微阵列数据分析)；(iii) 计算免疫学 (MHC - 结合体和过敏原的预测、数据库研发)；(iv) 中草药 (中草药和传统医药的分子机制、成分分析、数据库研发)。他在国际学术刊物上发表了 121 篇论文，申请了 3 个技术专利，并且有一项已被批准，开发了 3 个生物信息学 - 药物设计软件和 6 个生物信息学 - 药物信息学数据库。



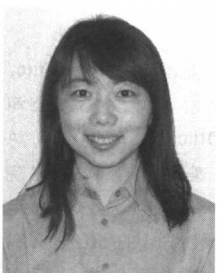
**黄以静 (Flossie Wong-Staal)** 博士，美国 Immusol, Inc. (网址：[www.immusol.com](http://www.immusol.com)) 的创始人，现任该公司首席科学家 (CSO: Chief Scientific Officer) 和执行副总裁。黄博士是世界著名生物学家、美国医学科学院院士、“中央研究院”院士 (中国台湾)、美国加利福尼亚大学终身名誉教授，被评为世界最杰出的 50 位女科学家之一。在世界上第一个完成了艾滋病病毒的分子克隆，并首先揭示了该病毒的遗传学与分子生物学机制。她的研究曾连续两年成为世界上被引用得最多的成果。曾任美国国家癌症研究所 (NCI) 肿瘤细胞生物学研究室主任 (Section Chief) 和加州大学教授。



**李虎**，目前在国立新加坡大学药学系生物信息学和药物设计研究室 (BIDD) 从事博士课题研究，他的主要研究项目是用统计学习 (statistical learning) 方法来预测药物的药学特性，他的主要兴趣包括统计学习法、传统中药 (TCM)、药物信息学 (pharmacoinformatics)、计算生物学和生物信息学。



**李其翔**博士，现任美国 Immusol, Inc. 药物开发部资深主任 (Senior Director)，负责新药 (小分子和生物药类) 的研发。先后曾负责过基因治疗技术、核酶和以 RNAi 文库方法为基础的基因功能和药物靶标的研发。现任国际学术杂志 CSTT (Current Signal Transduction Therapy) 编委 (editorial board)。曾主编出版《新药药物靶标开发技术》。获加州大学博士学位，曾在洛杉矶加州大学医学院任博士后研究员和助理研究员；获上海医科大学 (现复旦大学医学院) 硕士和中国科技大学学士学位。



**刘国红**博士，现任美国 Immusol, Inc. 公司科学家。目前从事代谢疾病和癌症药物靶标以及小分子药物的发现、鉴定和机制的研究。曾参加《新药药物靶标开发技术》的编写。获吉林大学生物化学学士及硕士学位。2004 年获得美国普度大学神经生物及分子药学博士学位。



**刘劲松**博士，现任中国科学院广州生物医药与健康研究院 (GIBH, [www.gibh.ac.cn](http://www.gibh.ac.cn)) 研究员，从事结构生物学研究，以 X 射线晶体衍射技术为主要手段，紧密结合新药研发，着眼于与人类重大疾病和重要生理功能相关的蛋白质及其复合体的三维精细结构与功能的关系，重点研究生物大分子与小分子化合物的复合结构，进一步寻找具有基础理论意义或重要应用价值的突变体、复合物 (体) 或候选药物的先导化合物，阐明生物大分子与小分子化合物在结构与功能方面的分子作用机制，为药物的分子设计提供思路。曾任美国 Amgen 公司资深科学家、美国 Tularik 公司科学家，获美国罗格斯大学 (Rutgers University) 博士，北京大学学士。

**马红文**博士，现任美国 Allergan, Inc. 高级科学家，从事药物制备开发研究工作。曾任 Immusol, Inc. 项目负责人，多年从事药物靶标基因克隆、蛋白质表达、抗体药物靶标发现及鉴定和抗体药物开发的研究工作。获美国俄亥俄州立大学生物化学博士学位，曾于德州大学奥斯汀分校和加州大学圣地亚哥分校从事分子和细胞生物学以及生物化学方面的博士后研究。



**彭涛**博士，现任中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员、天然产物药物研究室主任。长期从事抗病毒药物的发现与开发等研究。曾任美国 Immusol, Inc. 的高级研究员。获得美国宾夕法尼亚大学病毒学博士。曾在美国 Scripps 研究所及美国加州大学圣地亚哥分校从事病毒性传染病方面的博士后研究。



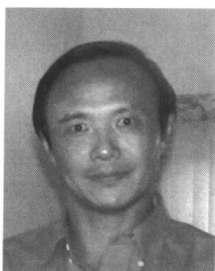
**饶子和**博士，中国科学院院士，第三世界科学院院士，生物物理学与结构生物学家。现任南开大学校长，中国科协常委，中国生物物理学会理事长，国际纯粹与应用生物物理联合会（IUPAB）理事会执行理事。主要从事与重要病毒和肿瘤相关的蛋白质结构、功能以及创新药物的研究，取得了一系列原创性的重要成果，在国际学术刊物上发表学术论文 180 余篇，申请专利 8 项。获得了一系列国内外的奖励，其中，因其在线粒体膜蛋白复合物 II 的三维精细结构的突破性的研究成果，荣获“陈嘉庚科学奖”；又因在 SARS 基础研究中的卓越贡献而获得第三世界科学院最高奖——“的里雅斯特科学奖（Trieste Science Prize）”。



任平达博士，现任于美国 Genomics Institute of the Novartis Research Foundation (GNF, [www.gnf.org](http://www.gnf.org)) 新药研究与开发中心部门科学研究员，长期致力于新药的研究与开发，其设计与合成的多个化合物达到了临床前期要求，对该中心的新药开发作出了极大贡献。先后在美国 SUNY at Buffalo 进行博士后研究，在 Albany Molecular Research, Inc. (Nasdaq: AMRI, [www.albmo-lecular.com](http://www.albmo-lecular.com)) 致力于化合物合成路线的研究与改良。曾任教于复旦大学化学系。

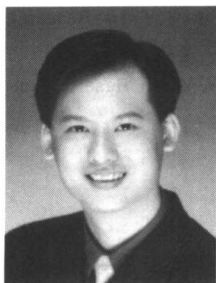


宇野哲郎 (Tetsuo Uno) 博士，现任 Genomics Institute of the Novartis Research Foundation (GNF) 的资深研究员 (Senior Research Investigator)，目前从事组合化学的药物发现、药物化学和技术开发研究，曾先后在 Symyx Technologies 从事组合催化和高通量技术开发，在 Chiron Corporation 从事非病毒基因治疗的研究。获日本京都大学硕士学位和美国加州大学的博士学位。



叶京京 (Jay Ye) 博士，现任美国安进公司 (Amgen, Inc.) 的资深科学家，从事蛋白药物的开发。曾任应用生物系统公司 (Applied Biosystems, Inc.) 尖端技术研发部的资深高级科学家，负责微型便携式测量装置中微流体学卡上的干试剂的研发工作。在此之前，曾作为第一位资深科学家在一个以表面特异的激光吸附和离子化质谱 (SELDI-TOF MS) 为平台的公司 (Lumi-Cyte) 专门从事蛋白质芯片和蛋白质组学研究。长期从事生物工程、分子诊断和药物开发，尤其是在蛋白质生物化学和蛋白质组学领域的研究。获纽约大学医学院生理和生物化学博士学位，曾在加州大学洛杉矶分校和圣地亚哥分校任博士后和助理研究员。先后在国际一流学术刊物上发表过 30 多篇学术论文和多项专利。曾参与《新药药物靶标开发技术》一书的编写。





**叶俊为**博士，目前是国立新加坡大学药学系生物信息学和药物设计研究室（BIDD）的研究员。2006年获国立新加坡大学博士学位，博士研究方向主要为机器学习（machine learning）方法在预测药物动力学和毒理学性质上的应用，他也是 PHAKISO 软件的创造者（用于建立和鉴定 QSPkR/qSPkR 模型的视窗软件），他目前的研究兴趣是机器学习、数据挖掘（data mining）、药物信息学和化学信息学。



**喻德华**博士，现任美国 Immusol, Inc. 资深科学家。长期从事癌症发生的信号机制、药物靶标和抗癌新药的研发，是首批进行全基因组范围高通量基因和 RNAi 文库筛选的科学家之一。曾任美国国家疾病控制中心（CDC）访问学者和美国诺华（Novartis）基因组学研究所博士后研究员。获美国印地安纳大学生物化学和分子生物学博士学位。



**张红**，现任美国 Isis 生物制药公司药物基因功能分部副主任（Nasdaq: ISIS, [www.isispharm.com](http://www.isispharm.com)），曾任该制药公司药理学部副主任和感染疾病部资深研究员等。长期从事药物的机制研究和开发，曾参与世界上第一个反义寡核苷酸药“Vitravene™”的实验室开发工作，成功研发抗丙型肝炎病毒的反义寡核苷酸临床药物“Hepasense™”，负责并研发成功用于治疗暴发性肝炎的反义寡核苷酸临床先导药物等。曾任上海医科大学讲师和美国加州理工学院助理研究员。曾主编出版《新药药物靶标开发技术》。



张琼，现任 Genomics Institute of the Novartis Research Foundation (GNF) 的科学家，目前从事组合化学的药物发现和药物化学的研究。获 Case Western Reserve University 硕士和清华大学的学士学位。

# 前 言

实践表明，药物治疗仍是当今医学上最有效的治疗疾病的手段。然而，几乎所有传统药物最早都是通过偶然的观察和试验而发现的。比如，青霉素的偶然发现引发了抗生素类药物的发展，牛痘技术的偶然发现引发了抗天花及其他病毒感染的疫苗的发展，就连当今枸橼酸西地那非（Viagra）的药效也是在不相关的临床实验中偶然观察到的。传统中草药的药效也多为偶然发现经不断验证而流传至今。此类传统发现的药物成为当代药物治疗的基石。它们曾经根治和减少了很多严重传染性疾病，也减轻了许多非传染性疾病对人类的危害。它们至今对改善人类的健康、提高生活质量以及延年益寿仍有着无法取代的作用。

基于科技的进步和经济的发展，今天人类再也无法通过传统药物发现方法来满足对新药的巨大需求。这些需求主要来源于几个方面：第一，医疗卫生和营养条件的改善使得人们寿命显著延长，从而使与高龄相关的疾病〔如湿性老年性黄斑变性（wetAMD）、癌症、中风等〕迅速增加；第二，现代社会高营养饮食和低体力活动的生活方式使得心血管疾病、肥胖症、糖尿病等所谓“富贵病”迅速增加；第三，新的病原体或抗药病原株的出现，使人类面临感染新的流行性疾病的危险。针对艾滋病病毒、丙型肝炎病毒（HCV）、SARS病毒、禽流感病毒等，目前人类还未开发出有效的疫苗来预防这些疾病，因此发现新药（包括发展新型疫苗）就变得更加迫切。另外，随着物质的高度发展，人们在健康卫生领域的消费投入也日益增加，从而带来新的高效益的商业机会，这也使许多大的国际药物公司的参与和投资成为新药发现开发的有利促进因素之一。

现代生物学的发展是用化学或生物化学过程来反映几乎所有生理现象（包括病理现象），甚至神经生理及精神现象。它在发展的同时，也直接向人们提示了改变和干扰这些生理和病理过程的方法。现代科学，尤其是各学科间的交流、发展，极大地开拓了人们对新药发现的思路。今天，各种快速、有效、高通量和系统化的药物发现方法已被建立起来。这些方法经过不断实践而成熟，逐渐成为当今新药发现的一系列基本技术，并已成功地发现了许多新一代的药物。例如，抗艾滋病病毒的药物（抑制病

毒反转录酶的 AZT 和病毒蛋白酶抑制剂)、抗癌药甲磺酸伊马替尼 (Gleevec)、降低胆固醇的药阿伐他汀 (Liptor) 等。从这些种类繁多的技术特征上来看,有些药物发现开发技术可应用于新药发现的多个领域中,具有明显的技术平台性质。本书作者将对这些主要的药物发现开发平台技术作一个较全面的介绍,这些平台包括蛋白结构与模拟筛选(第2章)、高通量筛选(第3章)、组合化学(第4章)、天然药物(第5章)、RNAi(第6章)、蛋白药物(第7章)、抗体药物(第8章)、基于靶标性质开发新药的方法(第9章)。

近年来,中国医药领域有了长足发展:第一,生物医学科技显著进步,科研人员在国际一流杂志上发表文章和国际专利申请的数量急速增加;第二,政府决心大力鼓励开发自己的新药,增加对新药研发和产业化的投资;第三,许多大型国际性药业相继在国内建立研发机构,在利用中国潜在的庞大药物市场和丰富的人才资源同时,帮助带动了国内的新药研发;第四,很多海外人才陆续回国服务和创业,给国内的科研和药业界带来了最新的经验。这些发展对国内传统药物开发利用行业提出了挑战,更重要的是,促进了对新药开发技术的需求并带来新的发展机遇。继《新药药物靶标开发技术》一书后,本书编者试图提供这本介绍现代药物发现开发平台技术的实用参考书来满足国内同行对这些技术知识的急切需求。

本书各章的作者大都在国外生物制药公司和学术机构长期从事新药的开发工作,他们都有在生物制药公司药物发现技术平台工作的经验,能够结合各自的专长,从实用的角度来描述该技术的基本概念、核心要点和前沿领域,使读者对国外新药开发技术有所了解。本书既可作为医药相关学科研究生的教学选用书,也可作为制药、生物技术研究人员、药物研究开发项目负责人员等的参考书,同时可作为政府相关科技部门、高科技开发区、医药部门和机构、投资(风险)公司、大集团公司科技决策的参考。

饶子和

2007年1月31日于南开园

# 目 录

|  |     |
|--|-----|
| <b>第 1 章 新药发现开发技术平台的概念</b> .....         | 1   |
| 1.1 药物发现和开发技术平台 .....                    | 2   |
| 1.2 现代药物的发现和开发 .....                     | 2   |
| 1.3 药物技术平台的特点 .....                      | 3   |
| 1.4 技术平台组成和核心技术 .....                    | 4   |
| 1.5 技术平台对药物发现和开发的战略意义 .....              | 5   |
| 1.6 新型药物技术平台的发展趋势 .....                  | 6   |
| 参考文献 .....                               | 7   |
| <b>第 2 章 蛋白结晶学、药物设计和模拟筛选</b> .....       | 9   |
| 2.1 计算机药物设计和模拟筛选的原理和基本方法 .....           | 10  |
| 2.2 蛋白晶体结构的研究进展及在药物设计和模拟筛选中的<br>应用 ..... | 15  |
| 2.3 蛋白晶体结构在药物靶标发现中的应用 .....              | 18  |
| 2.4 机器识别方法在药物设计和模拟筛选中的应用 .....           | 21  |
| 参考文献 .....                               | 34  |
| <b>第 3 章 高通量筛选技术平台</b> .....             | 45  |
| 3.1 导言 .....                             | 46  |
| 3.2 高通量筛选的测试方法 .....                     | 47  |
| 3.3 高通量筛选文库的管理 .....                     | 59  |
| 3.4 筛选的自动化 .....                         | 64  |
| 3.5 高通量筛选技术在药物开发及生物医学研究中的应用 .....        | 70  |
| 3.6 结语 .....                             | 77  |
| 参考文献 .....                               | 78  |
| <b>第 4 章 组合化学技术平台</b> .....              | 81  |
| 4.1 组合化学在现代药物开发中的重要作用 .....              | 82  |
| 4.2 组合化学库的构建 .....                       | 83  |
| 4.3 案例分析 .....                           | 109 |
| 4.4 结语和展望 .....                          | 113 |
| 参考文献 .....                               | 114 |

|            |                              |     |
|------------|------------------------------|-----|
| <b>第5章</b> | <b>现代医药中天然药物开发技术平台</b>       | 117 |
| 5.1        | 引言                           | 118 |
| 5.2        | 天然药物的来源                      | 121 |
| 5.3        | 常见天然药物的结构、分类和命名              | 123 |
| 5.4        | 天然药物开发的常用基本技术                | 126 |
| 5.5        | 中草药现代化                       | 135 |
| 5.6        | 结语                           | 141 |
|            | 参考文献                         | 142 |
| <b>第6章</b> | <b>RNAi 技术平台</b>             | 143 |
| 6.1        | miRNA 和 RNAi 生物学的最新进展        | 144 |
| 6.2        | RNAi 与靶标基因功能测定和构建信号通路的新方法    | 153 |
| 6.3        | RNAi 文库在药物靶标发现上的应用           | 155 |
| 6.4        | 利用可诱导 RNAi 进行体内靶标确认          | 162 |
| 6.5        | RNAi 在体内细胞特异性靶向的尝试           | 166 |
| 6.6        | RNAi 的临床应用                   | 167 |
| 6.7        | 结语                           | 172 |
|            | 参考文献                         | 172 |
| <b>第7章</b> | <b>蛋白药物开发技术平台</b>            | 175 |
| 7.1        | 序言                           | 176 |
| 7.2        | 蛋白药物技术平台                     | 177 |
| 7.3        | 蛋白质生产的生物工程技术平台               | 183 |
| 7.4        | 已开发的蛋白药物                     | 190 |
|            | 参考文献                         | 195 |
| <b>第8章</b> | <b>抗体药物技术平台</b>              | 197 |
| 8.1        | 抗体药的开发现状简介                   | 198 |
| 8.2        | 抗体简介                         | 200 |
| 8.3        | 抗体药疗的分子靶标                    | 204 |
| 8.4        | 抗体药的发现                       | 212 |
| 8.5        | 抗体药的优化和前景                    | 217 |
|            | 参考文献                         | 220 |
| <b>第9章</b> | <b>新药药物靶标的生物化学性质和发现新药的方法</b> | 223 |
| 9.1        | 新药药物靶标的生物化学性质                | 224 |
| 9.2        | 根据靶标生物化学特性来寻找新药              | 226 |
| 9.3        | G 蛋白偶联受体                     | 227 |

---

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 9.4 核激素受体 .....                    | 232 |
| 9.5 激酶 .....                       | 239 |
| 9.6 离子通道 .....                     | 248 |
| 9.7 磷酸酶 .....                      | 254 |
| 9.8 蛋白酶 .....                      | 258 |
| 9.9 其他酶类 .....                     | 259 |
| 9.10 分泌蛋白和细胞表面受体作为药物的靶标或作为药物 ..... | 260 |
| 9.11 核糖核酸靶标 .....                  | 261 |
| 9.12 结语 .....                      | 261 |
| 参考文献 .....                         | 262 |
| 展望 .....                           | 263 |
| 附录 常用术语英汉对照 .....                  | 265 |
| 索引 .....                           | 273 |

# 新药发现开发技术 平台的概念

## 第 1 章

张 红

- |                 |     |                       |     |
|-----------------|-----|-----------------------|-----|
| 1.1 药物发现和开发技术平台 | (2) | 技术                    | (4) |
| 1.2 现代药物的发现和开发  | (2) | 1.5 技术平台对药物发现和开发的战略意义 | (5) |
| 1.3 药物技术平台的特点   | (3) | 1.6 新型药物技术平台的发展趋势     | (6) |
| 1.4 技术平台组成和核心   |     | 参考文献                  | (7) |



## 1.1 药物发现和开发技术平台

微软公司是一个当今高科技公司成功的典范。其开发的计算机视窗系统是一个典型的核心技术平台。而正是由于建立和应用这一技术平台,使得计算机软件产业和计算机实际应用得以广泛和深入开发。现在,视窗平台已将计算机的应用推向几乎是无所不及的领域。几乎与电子计算机和数字化同时代发展的生物高科技(特别是生物高科技在制药领域中)也有了快速和广泛的发展。各种生物科技的新药发现开发技术层出不穷。这些技术互不相同,应用各有特点;有的又可互相兼容,取长补短;有的已相当成熟,而有的则不断更新进步。另外,近二三十年来,随着生物、化学、工程、物理、计算机和仪器科技的高度发展,许多其他学科的发展也不断地深入到各种药物的发现和开发技术中来,形成了各种生物技术万舟共泛的局面。通过比较各种技术的特点、其各种应用以及其潜在的应用价值不难发现,不少技术具有新药发现和开发的技术平台性质,如核糖核酸干扰技术平台、反义寡核苷酸技术平台、蛋白药技术平台、抗体药技术平台、蛋白结晶学和模拟筛选平台、中草药现代化技术平台、组合化学技术平台、高通量筛选技术平台等。这些平台技术在新药发现和开发的各个环节中起着多重的重要作用,尤其在新药靶标获取、知识产权、高效益获得新药开发权、降低高资金投入风险以及新药发现和开发的可持续发展方面具有巨大的潜力和强大推动作用。它们已获得了许多制药公司和高科技投资者的青睐。了解这些技术平台是涉入新药发现开发领域必不可少的。本书将分别描述几个主要的技术平台。

## 1.2 现代药物的发现和开发

现代药物发现和开发的实践只有 30 年左右的历史。从 20 世纪 80 年代初开始,随着分子生物学的迅速发展和对 DNA 改造能力的提高,药物发现和开发逐渐脱离传统的轨道。随着人类基因组计划的进行、基因功能的发现、生命科学的突破以及技术的不断发展,分子医学以及个性化治疗等的概念也已提出。经过经典的药理实验,直接经由临床前开发和临床开发的药物开发模式已渗入了大量利用高科技的药物发现和开发诸多的环节,其