

司书毅 张月琴 主编



# 药物筛选

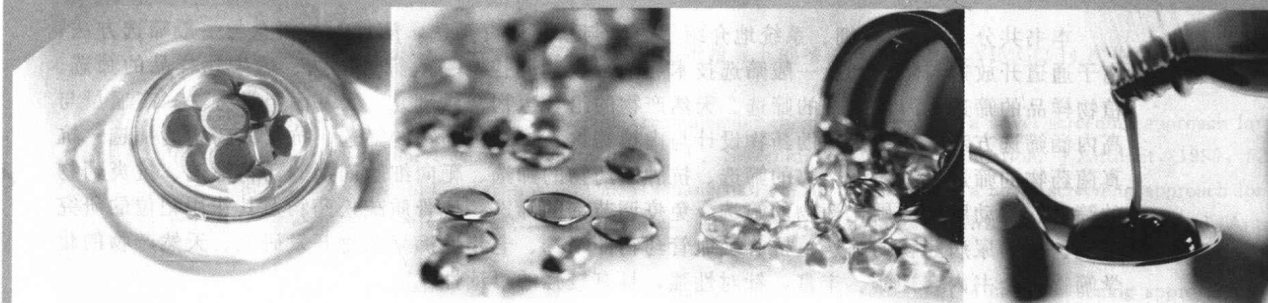
## ——方法与实践

Drug Screening:  
Methods and  
Practice



化学工业出版社  
生物·医药出版分社

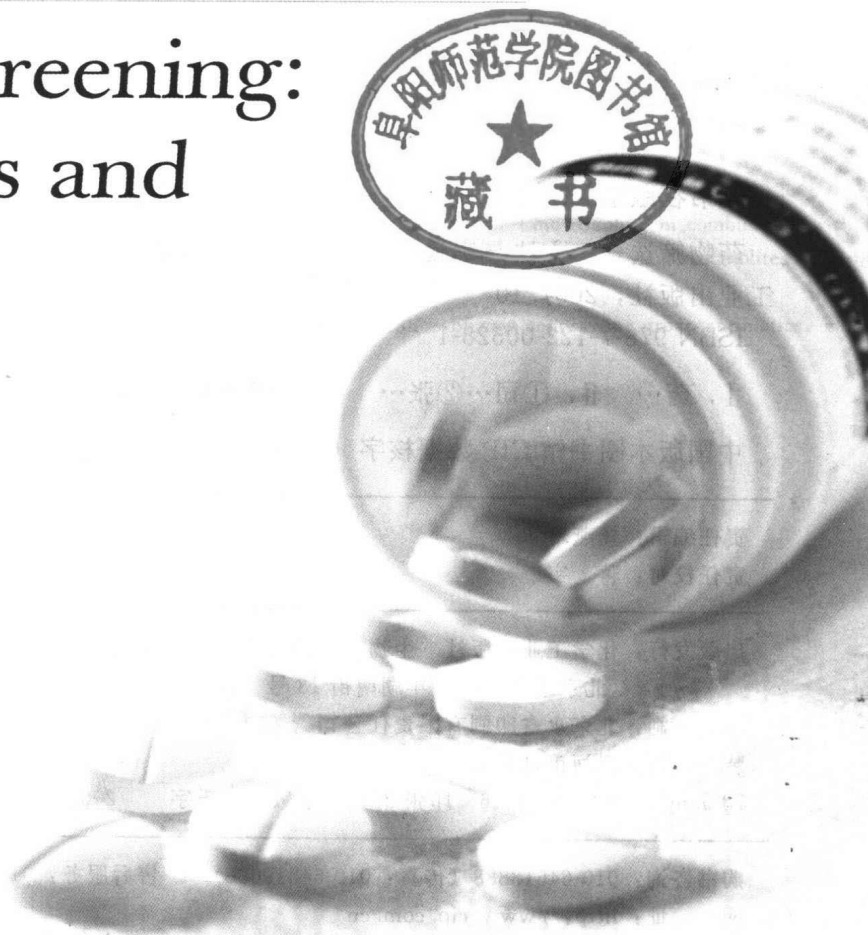
司书毅 张月琴 主编



# 药物筛选

## ——方法与实践

Drug Screening:  
Methods and  
Practice



化学工业出版社

生物·医药出版分社

·北京·

本书共分 26 章,详细、系统地介绍了受体与新药研究筛选、酶抑制剂概念与一般筛选方法、离子通道开放剂与阻滞剂及一般筛选技术、基因表达调控与一般筛选方法、微生物样品的筛选、植物样品的筛选、海洋生物的筛选、天然产物的组合生物合成研究、宏基因组学方法、高通量与高内涵筛选方法、计算机辅助药物设计与虚拟筛选、抗细菌药物的筛选、抗结核药物的筛选、抗真菌药物的筛选、抗病毒药物的筛选、抗肿瘤药物的筛选、靶向细胞周期的药物筛选、抗炎药物的筛选、抗动脉粥样硬化药物的筛选、免疫调节剂的筛选、抗骨质疏松药物及其作用靶位的研究进展、抗糖尿病药物的筛选、抗心脑血管药物的筛选、老年性痴呆药物开发研究、天然产物的化学筛选,全书内容翔实、丰富,针对性强,具有较强的可读性。

本书可供从事新药筛选工作的研究人员和从事药学教育的工作者,以及立志于新药研究与开发的研究生及本科生阅读、参考。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药物筛选——方法与实践/司书毅,张月琴主编. —北京:化学工业出版社,2007.10

ISBN 978-7-122-00528-1

I. 药… II. ①司…②张… III. 药物筛选-研究 IV. R965.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 076954 号

---

责任编辑:杨燕玲

文字编辑:李瑾

责任校对:蒋宇

装帧设计:张辉

---

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市延风装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 27 $\frac{3}{4}$  字数 721 千字 2007 年 10 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询:010-64518888 (传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价:69.00 元

版权所有 违者必究

## 本书编写人员

主 编 司书毅 张月琴

副 主 编 (以姓氏汉语拼音为序)

李电东 李 元 陶佩珍 王明伟 张 华

主 审 甄永苏 吴剑波 蒋建东

主编助理 姜 威

编写人员 (按章节先后为序)

|     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 蔡年生 | 陈立慧 | 李 元 | 董悦生 | 张 华 | 王 娟 |
| 司书毅 | 杨 媛 | 洪 斌 | 张月琴 | 余利岩 | 张玉琴 |
| 张东明 | 李 媛 | 王斌贵 | 刘 文 | 王明伟 | 谢 欣 |
| 赵桂玉 | 姚天爵 | 左 联 | 肖春玲 | 郑智慧 | 陶佩珍 |
| 李电东 | 程春雷 | 邵荣光 | 程桂芳 | 张丽丽 | 李嗣英 |
| 杨兆勇 | 杨 隽 | 申竹芳 | 朱海波 | 盛树力 | 姜 威 |

# 序

长期以来,在新药筛选方法上,因属制药企业和研究单位的核心机密,公开系统地发表新药筛选的研究方法并不多见。本书在于总结国内外在新药筛选工作中的经验,较全面地介绍了各类药物的筛选的基础理论,包括迄今公认的药物靶点的介绍,以及如何针对特定药物靶点建立新药筛选模型,如何实施对特定药靶的规范化、规模化高通量筛选等,内容翔实,针对性强,对于从事新药筛选工作的研究人员和从事药学教育的工作者,以及立志于新药研究与开发的研究生等不失为一本较全面和系统的参考书。由于药物的筛选是一项实践性很强的研究工作。因此,本书以实践和发展的观点看待新药筛选,其基本思路是对的。由于新药筛选是一项高投入、高风险和最终可能得到高回报的系统科研工作,并需集成众多学科如生物化学、分子生物学、分析化学、有机化学、微生物学、天然产物化学、细胞生物学和药理学等学科的基础知识,同时又要不断地吸收新兴的科学,如20世纪末、21世纪初新兴的基因组学、功能基因组学、蛋白质组学和生物信息学等内容,所以,随着科学的新进展和新技术的应用,新药筛选将会有更大的发展与提高。《药物筛选方法与实践》一书,主要由一批活跃在我国新药筛选第一线的中青年专家和青年博士一起撰写完成。本书立足于从过去的新药筛选的基础理论与各自直接的或间接的经验,总结人们在一系列药物筛选中的研究思路与方法,对于推动新药筛选工作,提高我国新药筛选的水平将具有积极的意义。

我自20世纪50年代开始从事微生物来源抗肿瘤药物的筛选工作,深感新药筛选工作的艰辛,同时也体会到新药筛选工作的乐趣,尤其是终有所获时的喜悦是对数十年持之以恒的工作的最大褒奖,我对于本书的成功出版表示由衷的高兴,并衷心祝愿所有有志于新药筛选工作的医药科技工作者不断总结经验,提高研究与实践水平,为中国的药物创新和人类健康事业的发展努力贡献自己的聪明才干,并最终劳有所获!

中国工程院院士

甄永苏

2007年8月

# 目 录

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 第 1 章 绪论 .....           | 1  |
| 1.1 药物筛选概述 .....         | 1  |
| 1.1.1 药物筛选的概念 .....      | 1  |
| 1.1.2 药物筛选和新药研究的关系 ..... | 1  |
| 1.1.3 药物筛选的基本形式 .....    | 2  |
| 1.1.4 药物靶标的识别和确证 .....   | 3  |
| 1.1.5 药物筛选的常规技术和方法 ..... | 3  |
| 1.1.6 样品来源 .....         | 4  |
| 1.2 药物筛选模型 .....         | 4  |
| 1.2.1 药物筛选模型概念 .....     | 4  |
| 1.2.2 药物筛选模型分类 .....     | 5  |
| 1.2.3 药物筛选模型研究进展 .....   | 6  |
| 1.3 药物筛选新技术 .....        | 8  |
| 1.3.1 双杂交技术 .....        | 8  |
| 1.3.2 基因工程技术 .....       | 8  |
| 1.3.3 计算机模拟药物筛选 .....    | 9  |
| 1.3.4 高通量筛选 .....        | 9  |
| 1.3.5 利用生物信息学筛选 .....    | 10 |
| 1.4 我国药物筛选的概况与展望 .....   | 10 |
| 1.4.1 我国药物筛选的发展状况 .....  | 10 |
| 1.4.2 我国药物筛选研究的展望 .....  | 12 |
| 参考文献 .....               | 13 |
| 第 2 章 受体与新药筛选研究 .....    | 15 |
| 2.1 受体的基本概念 .....        | 15 |
| 2.1.1 受体发展的沿革 .....      | 15 |
| 2.1.2 基本概念 .....         | 15 |
| 2.1.3 受体与配基结合反应特点 .....  | 16 |
| 2.2 受体的分类 .....          | 17 |
| 2.2.1 类的划分 .....         | 17 |
| 2.2.2 亚类 .....           | 18 |
| 2.3 受体与疾病 .....          | 19 |

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| 2.3.1 受体数目的改变 .....                 | 19        |
| 2.3.2 受体亲和力变化 .....                 | 20        |
| 2.3.3 受体特异性改变 .....                 | 20        |
| 2.3.4 受体自身抗体 .....                  | 20        |
| 2.4 以受体为靶位的新药筛选研究 .....             | 21        |
| 2.4.1 高通量药物筛选模型的应用 .....            | 21        |
| 2.4.2 作为药物筛选靶位的受体 .....             | 22        |
| 参考文献 .....                          | 41        |
| <b>第3章 酶抑制剂概念与一般筛选方法 .....</b>      | <b>42</b> |
| 3.1 酶抑制剂的基本理论 .....                 | 43        |
| 3.1.1 酶的抑制作用和激活作用 .....             | 43        |
| 3.1.2 酶的可逆性抑制作用和不可逆抑制作用 .....       | 44        |
| 3.1.3 酶抑制剂的主要作用环节 .....             | 46        |
| 3.1.4 酶活性抑制程度及抑制剂抑制活性的表示和计算方法 ..... | 47        |
| 3.1.5 当前主要的药物作用酶靶位点和酶抑制剂 .....      | 48        |
| 3.2 酶抑制剂的一般筛选方法 .....               | 51        |
| 3.2.1 酶抑制剂药物筛选靶位点的选择 .....          | 52        |
| 3.2.2 酶抑制剂药物筛选模型的设计 .....           | 52        |
| 3.2.3 酶抑制剂筛选中常用的检测方法 .....          | 55        |
| 3.2.4 酶抑制剂筛选模型的评价 .....             | 58        |
| 3.2.5 酶抑制剂高通量筛选实例 .....             | 59        |
| 参考文献 .....                          | 61        |
| <b>第4章 离子通道开放剂与阻滞剂及一般筛选技术 .....</b> | <b>63</b> |
| 4.1 引言 .....                        | 63        |
| 4.2 离子通道分类、结构与功能 .....              | 63        |
| 4.2.1 钾离子通道 .....                   | 63        |
| 4.2.2 钙离子通道 .....                   | 65        |
| 4.2.3 钠离子通道 .....                   | 66        |
| 4.2.4 氯离子通道 .....                   | 66        |
| 4.3 离子通道开放剂与阻滞剂 .....               | 67        |
| 4.3.1 钾离子通道开放剂 .....                | 67        |
| 4.3.2 钙离子通道拮抗剂 .....                | 68        |
| 4.3.3 钠离子通道阻断剂 .....                | 69        |
| 4.4 以离子通道蛋白为靶点进行的筛选技术 .....         | 69        |
| 4.4.1 膜片钳阵列技术 .....                 | 70        |
| 4.4.2 膜片钳阵列技术在药物筛选中的应用进展 .....      | 71        |
| 参考文献 .....                          | 72        |
| <b>第5章 基因表达调控剂与一般筛选方法 .....</b>     | <b>73</b> |
| 5.1 基因表达调控 .....                    | 73        |

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| 5.1.1 基因表达调控的生物学意义 .....         | 73         |
| 5.1.2 真核基因表达调控 .....             | 73         |
| 5.1.3 基因表达调控的其他方式 .....          | 79         |
| 5.2 基因表达调控剂的一般筛选方法 .....         | 82         |
| 5.2.1 基于检测报告基因的药物筛选方法 .....      | 82         |
| 5.2.2 RNAi 在药物筛选中的应用 .....       | 88         |
| 5.2.3 基因芯片在药物筛选中的应用 .....        | 88         |
| 5.3 基因表达调控剂筛选的药物靶标 .....         | 88         |
| 5.3.1 细胞核受体 .....                | 89         |
| 5.3.2 其他潜在的药物靶标 .....            | 95         |
| 参考文献 .....                       | 97         |
| <b>第6章 微生物药物样品的筛选 .....</b>      | <b>100</b> |
| 6.1 微生物药物的来源 .....               | 100        |
| 6.2 微生物样品的采集和分离 .....            | 101        |
| 6.2.1 微生物样品的采集 .....             | 102        |
| 6.2.2 微生物样品的分离 .....             | 104        |
| 6.3 分离菌株的培养, 初筛发酵及样品准备 .....     | 114        |
| 参考文献 .....                       | 116        |
| <b>第7章 植物样品的筛选 .....</b>         | <b>118</b> |
| 7.1 概述 .....                     | 118        |
| 7.2 植物药的选择 .....                 | 118        |
| 7.3 样品积累 .....                   | 119        |
| 7.4 有效部位确定 .....                 | 119        |
| 7.5 植物药筛选技术 .....                | 120        |
| 7.6 展望 .....                     | 126        |
| 参考文献 .....                       | 128        |
| <b>第8章 海洋生物样品的筛选 .....</b>       | <b>130</b> |
| 8.1 海洋生物样品的多样性及其特色 .....         | 130        |
| 8.1.1 海洋生物的物种多样性 .....           | 130        |
| 8.1.2 资源特色 .....                 | 134        |
| 8.2 海洋生物样品的筛选 .....              | 135        |
| 8.2.1 海洋生物资源样品的采集与处理方法 .....     | 135        |
| 8.2.2 筛选样品的准备 .....              | 135        |
| 8.2.3 海洋天然药物的筛选 .....            | 136        |
| 8.2.4 海洋天然药物研究的一般思路与研究实例 .....   | 137        |
| 8.3 海洋天然药物研究存在的主要问题与发展前景展望 ..... | 139        |
| 8.3.1 主要问题与困难 .....              | 139        |
| 8.3.2 发展潜力与发展前景展望 .....          | 140        |
| 参考文献 .....                       | 140        |

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| 第9章 天然产物的组合生物合成研究 .....                     | 141 |
| 9.1 产生背景 .....                              | 141 |
| 9.2 研究内容 .....                              | 142 |
| 9.3 组合生物合成的生化基础——天然产物的生物合成研究 .....          | 143 |
| 9.3.1 聚酮和聚肽天然产物骨架的生物合成机制 .....              | 144 |
| 9.3.2 聚酮和聚肽类天然产物骨架的合成后修饰 .....              | 146 |
| 9.4 组合生物合成的研究策略与方法 .....                    | 147 |
| 9.4.1 负责聚酮和聚肽骨架合成的 PKS 和 NRPS 的酶学活性重组 ..... | 147 |
| 9.4.2 聚酮和聚肽骨架糖基化修饰的组合 .....                 | 149 |
| 9.5 组合生物合成面临的问题和发展方向 .....                  | 150 |
| 参考文献 .....                                  | 152 |
| 第10章 宏基因组学方法 .....                          | 154 |
| 10.1 研究概况 .....                             | 154 |
| 10.1.1 基本概念 .....                           | 154 |
| 10.1.2 研究的发展过程 .....                        | 155 |
| 10.1.3 在微生物学研究中的应用 .....                    | 156 |
| 10.1.4 宏基因组学的商业化 .....                      | 157 |
| 10.2 研究方法 .....                             | 157 |
| 10.2.1 宏基因组文库的构建 .....                      | 158 |
| 10.2.2 宏基因组文库的分析 .....                      | 161 |
| 10.3 在宏基因组中发现新型天然产物 .....                   | 162 |
| 10.3.1 从宏基因组中发现新化合物的方法 .....                | 163 |
| 10.3.2 在宏基因组中发现小分子化合物 .....                 | 164 |
| 10.3.3 展望 .....                             | 165 |
| 参考文献 .....                                  | 166 |
| 第11章 高通量与高内涵筛选方法 .....                      | 168 |
| 11.1 高通量筛选方法 .....                          | 168 |
| 11.1.1 概述 .....                             | 168 |
| 11.1.2 化学物样品和信息管理系统 .....                   | 169 |
| 11.1.3 靶点选择和筛选模型的建立 .....                   | 170 |
| 11.1.4 高通量药物筛选的检测技术 .....                   | 171 |
| 11.1.5 高通量筛选系统的评价标准 .....                   | 172 |
| 11.2 高内涵筛选方法 .....                          | 172 |
| 11.2.1 产生背景 .....                           | 172 |
| 11.2.2 基本设备 .....                           | 173 |
| 11.2.3 高内涵药物筛选方法的研究应用 .....                 | 174 |
| 参考文献 .....                                  | 178 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| <b>第 12 章 计算机辅助药物设计与虚拟筛选</b> | 180 |
| 12.1 药物设计与虚拟筛选               | 180 |
| 12.1.1 计算机药物设计简介             | 180 |
| 12.1.2 虚拟筛选与药物设计             | 180 |
| 12.1.3 虚拟筛选的意义               | 181 |
| 12.2 虚拟组合化学库的构建              | 182 |
| 12.2.1 虚拟组合化学的发展             | 182 |
| 12.2.2 虚拟组合库的类型              | 183 |
| 12.2.3 虚拟组合库设计的方法            | 183 |
| 12.3 虚拟筛选主要的理论基础和几个分子对接软件    | 184 |
| 12.3.1 智能化的计算方法: 进化算法        | 184 |
| 12.3.2 常用的虚拟筛选分子对接软件         | 185 |
| 12.4 虚拟筛选过程的详细分析             | 187 |
| 12.4.1 基于 2D 信息的虚拟筛选         | 187 |
| 12.4.2 基于 3D 领域的虚拟筛选         | 189 |
| 12.4.3 虚拟筛选的改进               | 195 |
| 12.5 小结与展望                   | 196 |
| 12.5.1 集成化应用                 | 196 |
| 12.5.2 AMDE/Tox 性质预测         | 196 |
| 12.5.3 总结和前景分析               | 197 |
| 参考文献                         | 197 |
| <b>第 13 章 抗菌药物的筛选</b>        | 199 |
| 13.1 细菌的结构与致病性               | 199 |
| 13.1.1 细菌的形态与结构              | 199 |
| 13.1.2 细菌的致病性                | 199 |
| 13.2 寻找抗菌药物的基本途径和方法          | 200 |
| 13.3 抗菌药物筛选模型和方法             | 200 |
| 13.3.1 常规的筛选方法               | 201 |
| 13.3.2 定靶筛选                  | 203 |
| 参考文献                         | 216 |
| <b>第 14 章 抗结核药物的筛选</b>       | 218 |
| 14.1 抗结核药物新靶点的选择             | 219 |
| 14.1.1 与胞壁合成相关的新靶点           | 219 |
| 14.1.2 与抗耐药有关的新靶点            | 220 |
| 14.1.3 与核酸相关的靶点              | 220 |
| 14.1.4 与电子传递相关的靶点            | 221 |
| 14.1.5 与结核杆菌毒性相关的靶点          | 221 |
| 14.2 抗结核药物筛选模型的建立与应用         | 221 |
| 14.2.1 蛋白水平的高通量筛选模型的建立       | 221 |

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| 14.2.2 细胞水平筛选模型的建立 .....           | 223        |
| 参考文献 .....                         | 224        |
| <b>第 15 章 抗真菌药物的筛选 .....</b>       | <b>226</b> |
| 15.1 抗真菌药物的研发现状 .....              | 226        |
| 15.2 抗真菌药物的作用靶点及筛选方法 .....         | 226        |
| 15.2.1 基于活细胞的抗真菌药物筛选 .....         | 226        |
| 15.2.2 基于特异靶点的抗真菌药物筛选 .....        | 227        |
| 15.3 药敏实验的测定 .....                 | 241        |
| 15.3.1 NCCLS M-27 方案 .....         | 241        |
| 15.3.2 Etest 法 .....               | 241        |
| 参考文献 .....                         | 242        |
| <b>第 16 章 抗病毒药物的筛选 .....</b>       | <b>245</b> |
| 16.1 引言 .....                      | 245        |
| 16.2 病毒复制周期 .....                  | 245        |
| 16.3 分子水平的抗病毒药物筛选模型 .....          | 246        |
| 16.3.1 以病毒酶作为目的靶的分子水平筛选模型 .....    | 246        |
| 16.3.2 以病毒吸附及穿入为目的靶的分子水平筛选模型 ..... | 251        |
| 16.3.3 以病毒转录为目的靶的分子水平筛选模型 .....    | 254        |
| 16.4 细胞水平的抗病毒药物筛选模型 .....          | 255        |
| 16.4.1 原代细胞培养 .....                | 255        |
| 16.4.2 二倍体细胞培养 .....               | 256        |
| 16.4.3 传代细胞培养 .....                | 256        |
| 16.4.4 病毒基因转染细胞培养 .....            | 256        |
| 16.4.5 测定药物抗病毒活性方法 .....           | 256        |
| 16.4.6 测定药物毒性的方法 .....             | 260        |
| 16.5 体外实验的影响因素 .....               | 261        |
| 16.5.1 病毒株 .....                   | 261        |
| 16.5.2 宿主细胞的选择 .....               | 261        |
| 16.5.3 样品与对照 .....                 | 262        |
| 16.5.4 支原体 .....                   | 262        |
| 16.5.5 同工酶对照 .....                 | 262        |
| 16.5.6 抗生素的早期鉴别 .....              | 263        |
| 16.6 抗病毒药物的体内实验 .....              | 263        |
| 16.6.1 动物实验时的注意事项 .....            | 263        |
| 16.6.2 病毒动物模型 .....                | 263        |
| 16.6.3 HIV-1 转基因小鼠模型 .....         | 266        |
| 16.6.4 SCID 鼠系统模型 .....            | 267        |
| 16.6.5 体内动物实验的影响因素 .....           | 267        |
| 参考文献 .....                         | 268        |

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| <b>第 17 章 抗肿瘤药物的筛选</b>           | 270 |
| 17.1 肿瘤细胞组织培养筛选方法                | 270 |
| 17.2 微生物学筛选方法                    | 270 |
| 17.2.1 噬菌体法                      | 270 |
| 17.2.2 细菌变种法                     | 271 |
| 17.2.3 抗代谢法                      | 272 |
| 17.3 精原细胞法                       | 272 |
| 17.3.1 建立精原细胞法的依据                | 272 |
| 17.3.2 材料和方法                     | 272 |
| 17.3.3 观察睾丸的形态变化                 | 273 |
| 17.3.4 判断结果                      | 273 |
| 17.3.5 放线菌发酵液筛选结果                | 273 |
| 17.4 抗肿瘤药物筛选的分子靶点                | 274 |
| 17.4.1 抑制血管生成的筛选模型               | 274 |
| 17.4.2 以端粒酶为靶点的药物筛选              | 276 |
| 17.4.3 细胞凋亡通路的靶点                 | 278 |
| 17.4.4 有关细胞周期调控的靶点               | 279 |
| 17.4.5 与侵袭转移相关的靶点                | 279 |
| 17.4.6 耐药性相关的分子靶点                | 279 |
| 17.4.7 抗肿瘤药物筛选靶点的选择              | 279 |
| 17.5 动物实验疗效评价                    | 279 |
| 17.5.1 试验动物                      | 280 |
| 17.5.2 肿瘤模型                      | 280 |
| 17.6 抗肿瘤药物筛选研究趋向                 | 281 |
| 参考文献                             | 281 |
| <b>第 18 章 靶向细胞周期调控分子药物的筛选</b>    | 283 |
| 18.1 细胞周期调控                      | 283 |
| 18.1.1 周期素                       | 283 |
| 18.1.2 CDK                       | 283 |
| 18.1.3 CDK 抑制因子                  | 284 |
| 18.1.4 视网膜神经胶质瘤蛋白                | 284 |
| 18.1.5 转录因子 E2F                  | 284 |
| 18.1.6 细胞周期关卡                    | 285 |
| 18.2 靶向细胞周期调控分子药物的筛选             | 285 |
| 18.2.1 小分子 CDK 抑制剂               | 285 |
| 18.2.2 内源性 CDK 抑制因子              | 286 |
| 18.2.3 DNA 损伤修复剂                 | 286 |
| 18.2.4 细胞周期相关基因调节剂               | 287 |
| 18.3 RNA 干扰技术在细胞周期调控分子靶向药物筛选中的应用 | 287 |

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| 18.3.1 RNA干扰与肿瘤细胞周期调控 .....           | 287 |
| 18.3.2 RNA干扰剂的筛选 .....                | 288 |
| 18.4 荧光显微镜技术在细胞周期调控分子靶向药物筛选中的应用 ..... | 289 |
| 18.5 基因芯片技术在细胞周期调控分子靶向药物筛选中的应用 .....  | 290 |
| 参考文献 .....                            | 291 |
| <b>第19章 抗炎药物的筛选</b> .....             | 293 |
| 19.1 细胞、分子水平的炎症模型筛选 .....             | 293 |
| 19.1.1 炎性细胞因子 .....                   | 293 |
| 19.1.2 白三烯 .....                      | 299 |
| 19.1.3 花生四烯酸代谢途径相关酶 .....             | 301 |
| 19.2 体内动物炎症模型筛选 .....                 | 305 |
| 19.2.1 急性炎症模型 .....                   | 305 |
| 19.2.2 慢性增生性炎症模型 .....                | 306 |
| 19.2.3 免疫性炎症模型 .....                  | 307 |
| 参考文献 .....                            | 308 |
| <b>第20章 抗动脉粥样硬化药物的筛选</b> .....        | 311 |
| 20.1 动脉粥样硬化与脂质代谢 .....                | 311 |
| 20.1.1 胆固醇及其脂蛋白代谢 .....               | 311 |
| 20.1.2 胆固醇代谢平衡与动脉粥样硬化的发病机理 .....      | 313 |
| 20.2 胆固醇生物合成途径的关键酶的抑制剂及其筛选 .....      | 314 |
| 20.2.1 HMG-CoA 还原酶抑制剂的筛选及研究进展 .....   | 315 |
| 20.2.2 鲨烯合成酶抑制剂的研究进展 .....            | 318 |
| 20.3 胆固醇的细胞储存与细胞间代谢平衡调节酶及其抑制剂筛选 ..... | 320 |
| 20.3.1 脂酰 CoA:胆固醇脂酰转移酶及抑制剂筛选 .....    | 320 |
| 20.3.2 血浆胆固醇酯转运蛋白及其抑制剂筛选 .....        | 322 |
| 20.4 脂蛋白受体及其相关药物筛选 .....              | 323 |
| 20.4.1 LDL受体 .....                    | 324 |
| 20.4.2 清道夫受体 .....                    | 326 |
| 20.4.3 高密度脂蛋白受体——SR-BI .....          | 330 |
| 参考文献 .....                            | 334 |
| <b>第21章 免疫调节剂的筛选</b> .....            | 336 |
| 21.1 免疫反应和免疫调节剂 .....                 | 336 |
| 21.1.1 免疫系统和免疫反应 .....                | 336 |
| 21.1.2 免疫调节和免疫调节剂 .....               | 337 |
| 21.1.3 免疫调节剂的作用靶点 .....               | 337 |
| 21.2 常用的免疫调节剂的筛选和评价方法 .....           | 338 |
| 21.2.1 体外筛选方法 .....                   | 338 |
| 21.2.2 免疫调节活性的体内评价试验 .....            | 346 |
| 21.3 免疫调节剂筛选和药效学评价举例 .....            | 348 |

|               |                                                            |            |
|---------------|------------------------------------------------------------|------------|
| 21.3.1        | I-2190B 的免疫抑制作用 .....                                      | 348        |
| 21.3.2        | 335A 的免疫抑制作用 .....                                         | 348        |
| 21.3.3        | 中药当归中提取的当归多糖 (ASDP) 和当归内酯 (ASDL) 的免疫调节作用的研究 .....          | 349        |
| 21.3.4        | 雷帕霉素 (RPM) 的免疫抑制作用 .....                                   | 349        |
| 21.3.5        | 来氟米特 (LFM) 的免疫抑制作用 .....                                   | 350        |
| 21.4          | 结语 .....                                                   | 350        |
|               | 参考文献 .....                                                 | 350        |
| <b>第 22 章</b> | <b>抗骨质疏松药物及其作用靶位的研究进展 .....</b>                            | <b>352</b> |
| 22.1          | 骨质疏松治疗药物的研究进展 .....                                        | 352        |
| 22.1.1        | 骨吸收抑制剂 .....                                               | 352        |
| 22.1.2        | 骨形成促进剂 .....                                               | 355        |
| 22.1.3        | 总结 .....                                                   | 357        |
| 22.2          | 骨质疏松症药物作用靶位研究进展 .....                                      | 358        |
| 22.2.1        | 作用于成骨细胞的药物作用靶位 .....                                       | 358        |
| 22.2.2        | 作用于破骨细胞的药物作用靶位 .....                                       | 359        |
| 22.2.3        | 总结 .....                                                   | 361        |
|               | 参考文献 .....                                                 | 362        |
| <b>第 23 章</b> | <b>抗糖尿病药物的筛选 .....</b>                                     | <b>364</b> |
| 23.1          | 抗糖尿病药物主要分类及作用靶点 .....                                      | 364        |
| 23.1.1        | 胰岛素及相关制剂、类胰岛素药物 .....                                      | 365        |
| 23.1.2        | 促胰岛素分泌类药物 .....                                            | 366        |
| 23.1.3        | 双胍类药物 .....                                                | 367        |
| 23.1.4        | $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 .....                                   | 369        |
| 23.1.5        | 醛糖还原酶抑制剂 .....                                             | 369        |
| 23.1.6        | 噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂 .....                                         | 369        |
| 23.1.7        | 中医药制剂 .....                                                | 370        |
| 23.2          | 抗糖尿病药物筛选常用动物模型 .....                                       | 371        |
| 23.2.1        | 类似 1 型糖尿病的动物模型 .....                                       | 371        |
| 23.2.2        | 类似 2 型糖尿病的动物模型 .....                                       | 372        |
| 23.3          | 抗糖尿病药物常用评价指标及实验方法 .....                                    | 373        |
| 23.3.1        | 整体动物模型 .....                                               | 373        |
| 23.3.2        | 离体细胞模型 .....                                               | 376        |
| 23.4          | 建立抗糖尿病药物筛选模型的思路 .....                                      | 377        |
|               | 参考文献 .....                                                 | 378        |
| <b>第 24 章</b> | <b>抗心脑血管药物的筛选 .....</b>                                    | <b>380</b> |
| 24.1          | 引言 .....                                                   | 380        |
| 24.2          | 模型一: 基于 SPA 技术的 PDE5 和 PDE3 亚型 (PDE3A/PDE3B) 抑制剂筛选模型 ..... | 381        |
| 24.2.1        | 原理 .....                                                   | 381        |
| 24.2.2        | 实验材料 .....                                                 | 382        |

|                                                  |            |
|--------------------------------------------------|------------|
| 24.2.3 实验步骤 .....                                | 382        |
| 24.2.4 结果分析 .....                                | 382        |
| 24.2.5 评价 .....                                  | 382        |
| 24.2.6 范例: X-001 对磷酸二酯酶 V (PDE5) 抑制作用的研究 .....   | 382        |
| 24.3 模型二: 基于放射免疫技术的 PDE5 和 PDE3 亚型 (PDE3A/PDE3B) |            |
| 抑制剂筛选模型 .....                                    | 384        |
| 24.3.1 原理 .....                                  | 384        |
| 24.3.2 实验材料 .....                                | 384        |
| 24.3.3 实验步骤及结果分析 .....                           | 384        |
| 24.3.4 评价 .....                                  | 386        |
| 24.3.5 范例: 观察 14 种化合物对磷酸二酯酶 3A 活性的影响 .....       | 386        |
| 附: 重组人 PDE3A、人 PDE3B 制备方法 .....                  | 388        |
| 参考文献 .....                                       | 389        |
| <b>第 25 章 老年性痴呆药物的筛选 .....</b>                   | <b>390</b> |
| 25.1 AD 发病机理 .....                               | 390        |
| 25.2 神经元退行性变的治疗策略 .....                          | 391        |
| 25.3 药物筛选 .....                                  | 397        |
| 25.3.1 体外实验 .....                                | 398        |
| 25.3.2 动物模型的选择 .....                             | 398        |
| 25.4 结语 .....                                    | 400        |
| 参考文献 .....                                       | 401        |
| <b>第 26 章 天然产物的化学筛选 .....</b>                    | <b>403</b> |
| 26.1 概述 .....                                    | 403        |
| 26.2 化学筛选 .....                                  | 404        |
| 26.2.1 原理 .....                                  | 404        |
| 26.2.2 方法 .....                                  | 404        |
| 26.2.3 应用实例 .....                                | 406        |
| 26.2.4 小结 .....                                  | 413        |
| 26.3 生物分子-化学筛选 .....                             | 414        |
| 26.3.1 原理 .....                                  | 414        |
| 26.3.2 方法 .....                                  | 414        |
| 26.3.3 结果 .....                                  | 416        |
| 26.3.4 讨论 .....                                  | 418        |
| 26.3.5 小结 .....                                  | 419        |
| 26.4 物理-化学筛选 .....                               | 419        |
| 26.4.1 几种液相色谱-光谱联用技术 .....                       | 420        |
| 26.4.2 液相色谱-光谱联用进行化学筛选的步骤 .....                  | 423        |
| 26.4.3 应用实例 .....                                | 424        |
| 26.4.4 小结 .....                                  | 427        |
| 26.5 总结 .....                                    | 428        |
| 参考文献 .....                                       | 428        |

# 第 1 章

## 绪论

---

药物虽因其来源、研究途径不同而分为天然药物、合成药物或中药、西药、生物技术药物等，但其药物筛选的过程和发展大致相似，基本都经历了由偶然发现到主动筛选，由盲目性较大的经验式、机遇性的普筛逐渐过渡到新理论、多指导的定向设计或理性化筛选，由筛选技术落后到技术先进的过程。随着现代科学技术的发展，使研制新药的环境和条件发生了巨大的变化，尤其近几年，随着人类基因组学、蛋白质组学、分子生物学、计算机、信息科学等学科的迅速发展，为药物筛选提供了大量的新的药物靶点、新模型、新技术和新方法，推动药物筛选研究日新月异地高速发展。

### 1.1 药物筛选概述

#### 1.1.1 药物筛选的概念

药物筛选 (drug screening) 的定义：从天然或合成的化合物中对可能作为药物的物质进行初步生物活性的检测和试验，从而筛选出高效的新药或先导化合物，即具有进一步研究和开发前途的物质，然后对其分子进行结构改造或修饰，以研制出具有新型结构和更强药理作用的新药。

药物筛选作为现代药物开发研究的重要内容仅有几十年的历史，但药物筛选经历了一个人类无意识的自然药物筛选到有意识的主动药物筛选的漫长过程。“神农尝百草”就是人类主动进行药物筛选的具体实践和最早记载，是人类寻找、认识药物过程的第一次质的飞跃。但是，人类靠自身试验进行药物筛选的过程受到很多因素的制约和限制，毒性反应就是以人体进行药物筛选过程中很难避免的一个巨大障碍。因此，经过长期的实践，人类开始有意识地使用动物进行药物筛选，古代文献中就有用动物进行药物毒性观察的大量记载。实验动物的应用，发现了大量的新型药物，大大促进了现代药物学的发展，形成了药物学发展的第二次质的飞跃。例如抗高血压药和其他心血管系统药物的大量发现，与应用动物进行筛选是密不可分的。用实验动物筛选药物的历史持续很久，直到 20 世纪 70 年代中期，动物实验一直是药物筛选的基本方法。但动物实验，受需要时间长、劳动强度大、操作要求严、实验成本高、受试样品用量大等因素的限制，不能满足人们对药物发展的要求。现代科技的发展为高效率地进行药物筛选提供了技术条件和技术平台，近年出现的高通量筛选 (high throughput screening, HTS) 实现了药物筛选的快速、微量、灵敏和大规模化，可以说是药物筛选发展过程中的又一次飞跃。

#### 1.1.2 药物筛选和新药研究的关系

对大量化合物进行筛选，发现具有生物活性的先导化合物，是研究开发新药的源头和起点，对整个创新药物的研制具有决定性的意义。一般来说，筛选的样品量越大，比较的范围越广，获得品质优异的药物的可能性就越大。因此，新型的高通量筛选比以往的传统筛选方法拥有更大的优势。另外，新药除了药物筛选这种主动的方式之外，也有从偶然机会中发现

的,如青霉素的发现就是一个很经典的例子;在医疗实践中,许多药物在临床应用过程中,也发现药物表现出对某些疾病的非预期作用,或根据药物的副作用进行改造而得到新的适应证,如近年上市的西地那芬(商品名:伟哥)。

药物筛选与新药研究有着十分密切的关系。药物筛选主要在于发现活性化合物,有些则需通过化学方法进行结构的修饰和改造,使之成为候选化合物。新药研究是药物筛选的延伸和继续,主要是研究候选化合物的物理、化学性能,纯度及检验方法,药理、毒理、动物药代动力学、临床药理,处方剂量、剂型、生物利用度、稳定性等,并提出药品质量标准草案,最后进入临床研究阶段,观察候选化合物的毒性作用、不良反应和临床疗效等。药物筛选和新药研究都是新药研制系统工程中的不同阶段,药物筛选需要对广泛大量的样品进行活性评价,随机性大,成功率低;而新药研究的目的性强,成功率相对来说较高,需要投入的资金也更多,但在新药研究阶段的各个环节,也存在取舍问题,只是成功率相对较高,从这一点看,新药研究也是药物筛选的一个环节。

### 1.1.3 药物筛选的基本形式

药物筛选的目的是尽可能多地发现可作为药用的物质,因此,收集的被筛选的样品数量越多,发现成为新药的可能性就越大。偶然机会发现新药只是极少数的例子,目前的趋势是通过药物筛选主动发现新药。药物筛选有多种形式,概括起来,主要包括以下几种。

#### 1.1.3.1 随机筛选

随机筛选是最经典、最基本的筛选方式,它是用一种或多种生物实验手段评价被筛选的化合物或天然产物。从人类寻找药物的原始阶段到目前对新化合物的各种生物活性测试,实际上都属于随机筛选。随机筛选的目的在于发现活性物质,随后对初筛命中的活性化合物进行检测,最后进行特异性筛选。目前用来筛选新药的物质有:①天然产物(natural product, NP),包括微生物次级代谢产物,植物、动物、海洋生物提取物等;②已有的化合物库;③随机的分子库,包括组合肽库、核酸分子库、抗体库等。现在临床应用的许多药物就是通过随机筛选得到的,例如用细菌培养法筛选抗生素,用肿瘤细胞培养法在体外筛选抗肿瘤药物。随机筛选的特点是能够发现全新的药物,但成功概率极低,耗资巨大。据报道美国国家肿瘤研究所(NCI)采用随机筛选的方法,每年筛选10000个化合物,连续9年,只有1个药物上市。

#### 1.1.3.2 对特定样品的筛选

其特点是利用已有的信息,在特定的样品范围内进行筛选。例如抗生素药物的筛选,筛选大量微生物次级代谢产物的抗菌活性,从而发现新的抗生素。对中药的研究也是根据中药已有的相关信息,筛选特定中药的有效成分。这种方法具有较高的成功率,但被筛选的范围受到限制,忽略了广泛的资源;样品间对比的范围小,容易造成对低效样品的高投入研究,特别是在信息不可靠时可能会产生误导。

#### 1.1.3.3 比较筛选

根据对现有药物的认识,以确定的模型进行筛选,由此发现同类型作用更好的新药物,其中包括“me too”药。可利用的药物信息包括药物作用机制、药物代谢过程以及病理机制等。例如根据甾体激素类药物的结构,找到了大量抗炎药物;根据阿片类药物的镇痛作用原理,发现了新的镇痛药物;国内近年应用计算机辅助药物设计,筛选发现了石杉碱甲的衍生物ZT-1,其活性和毒性均明显优于原药。