

新药研究与开发丛书

高通量药物筛选

杜冠华 主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

62.3421
513

新药研究与开发丛书

高通量药物筛选

杜冠华 主编

化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

北 京

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

高通量药物筛选/杜冠华主编. —北京: 化学工业出版社, 2002.12
(新药研究与开发丛书)
ISBN 7-5025-4108-X

I. 高… II. 杜… III. 药物筛选 IV. R965.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 087755 号

新药研究与开发丛书

高通量药物筛选

杜冠华 主编

责任编辑: 郎红旗

责任校对: 李 林

封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市管庄永胜印刷厂印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 8½ 字数 213 千字

2002 年 12 月第 1 版 2002 年 12 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4108-X/R·127

定 价: 28.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《新药研究与开发丛书》编委会

- 主 任 张均田
- 副 主 任 陈凯先 杜冠华
- 委 员 (以姓氏笔画为序)
- 马清钧 军事医学科学院
- 孙利华 沈阳药科大学工商管理学院
- 杜冠华 中国医学科学院药物研究所 国家药物筛选中心
- 李 俊 安徽医科大学临床药理研究所
- 杨秀伟 北京大学药学院
- 沈 嘉 沈阳药科大学
- 沈竞康 中国科学院上海药物研究所
- 张均田 中国医学科学院药物研究所
- 陈凯先 中国科学院上海药物研究所 中国科学院院士
- 侯雪龙 中国科学院上海有机化学研究所
- 姜 标 中国科学院上海有机化学研究所
- 耿美玉 青岛海洋大学
- 萧惠来 国家药品监督管理局药品审评中心
- 蔡少青 北京大学药学院
- 管华诗 青岛海洋大学 中国工程院院士
- 潘卫三 沈阳药科大学

本册主编与编写人员

主 编 杜冠华

编写人员 (按汉语拼音排序)

陈传宏	科技部农村社会发展司
杜冠华	中国医学科学院药物研究所
黄 牛	美国马里兰大学药学院
胡娟娟	中国医学科学院药物研究所
刘艾林	中国医学科学院药物研究所
曲凤宏	科技部中国 21 世纪议程管理中心
任德成	中国医学科学院药物研究所
唐小利	中国医学科学院医学情报研究所
张 莉	中国医学科学院药物研究所
张海霞	中国医学科学院药物研究所
张雪林	中国医学科学院医学情报研究所

致谢：高通量药物筛选研究项目得到国家科技部国家新药研究与产业化开发项目（1035 计划）、重大科技项目、国家自然科学基金和国家高技术研究发展计划（863）等项目的支持。

序

药学科学的任务是研究与发现可预防、诊断和治疗疾病、促进身体健康、减缓衰老的药物，并揭示药物在体内的命运、药物与体内生物大分子及病原体相互作用的规律。它在人类自身生存、繁衍、提高人口素质的卫生保健工作中起着十分重要的作用，也是人类文明史的一个重要组成部分。发达国家投入大量研究、开发经费，促进制药工业高速发展并使之成为支柱产业，带来了巨大的经济效益。制药工业具有高附加值和高利润，被称之为“朝阳工业”。即使当世界经济处于萧条、不景气时，制药工业仍一枝独秀，蒸蒸日上，原因在于：人类为了健康地生活，社会为了健康地发展，时刻离不开对药物的需求，尤其是对创新的、高效低毒药物的需求永远不会满足。

我国历史悠久，药物的应用可追溯到五六千年以前。尝试自然界的各种物质而发现治疗药物是药物发展的最初阶段，早期的药物学即本草学。随着时间的推移，长期经验积累和升华为理论，逐渐形成了享誉世界的中医学。从 19 世纪开始，随着有机化学和实验医学的发展，药物的研究和发展进入了一个新阶段，科学家从天然产物中分离出了许多有效的化学成分，它们是产生治疗效果的物质基础。进入 20 世纪后，基础医学、电子学、波谱技术等的发展，利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构和从土壤中分离抗生素，使药物学步入了迅猛发展的历史阶段，研制成功的新药成千上万，过去视为“不治之症”的许多疾病已可使用药物得到控制。当时，我国由于贫穷、科技落后，未能抓住发展机遇。解放

后制药工业获得很大发展，满足了人民用药需要，但以仿制为主，未能重视药物的基础与创新研究，以致建国五十多年来，我国研制的创新药物仅占新药研发的2%~3%。我国现已加入WTO，与国际接轨的知识产权保护法规将得到严格实施，国外已有专利的药品将受到严格保护，不可能再无偿仿制。因此，大力加强新药的研究、开发与创新，已成为发展我国药学科学和振兴民族制药工业的当务之急。

鉴于上述情况，化学工业出版社聘请国内药学界著名专家成立编委会，组织出版了这套《新药研究与开发》丛书。丛书的各分册涉及发现新药的理论与应用基础、药物筛选、药物分子设计、组合化学、手性技术及手性药物、新型药物制剂、中草药资源的开发利用、海洋药物资源的开发应用、生物工程药物的开发以及药物评价、新药开发过程及管理、药物经济学的应用等。目的是全面系统地介绍药物创新的理论和思路以及新药研究开发的全过程，充分吸取和借鉴国际上药学前沿的最先进理论与技术方法，以期加快我国新药研究、开发的速度，使我国早日进入制药大国和制药强国之列，源源不断地创制出有知识产权保护的新药。

经出版社和主要编著者的反复讨论与磋商，本套丛书形成了以下几个特色。(1)把创制新药的理论、途径、方法贯穿在新药研究、开发的全过程。各分册之间相互联系，又各有所侧重，尽量减少重复。(2)结合国情，突出了从中药、天然产物中寻找新药的途径，并重视仿生药的研究。(3)把高通量药物筛选、药物分子设计和组合化学结合起来，加速先导化合物的发现与优化。(4)在新药研究开发工作中强调了新药临床评价、制剂研究和药物经济学的重要性。(5)各分册的主编、副主编和作者都是长期从事该领域的研究并卓有成就，积累了丰富经验，使本书的质量、先进性、前沿性得到了保证。

本套丛书涵盖内容广，适合于从事药物研究、开发的高等院

校、研究机构、医药企业的专业人员和管理人员参考，也可供药学和医学院校的研究生、本科生阅读。

感谢全体作者及出版社编辑为此付出的艰辛劳动和作出的贡献，但愿本套丛书能得到广大药学工作者的喜爱，成为案头必备之书！勿庸讳言，丛书中错误、不足之处在所难免，尚祈多多赐教。



中国医学科学院药物研究所 张均田

2002 年 8 月

前 言

随着社会的发展、科学的进步和生活水平的不断提高，人们对健康水平和生活质量的要求也在快速提高，不仅对疾病的预防更加重视，而且对疾病治疗方面的要求也在发生着观念的变化——合理应用药物，达到最佳治疗效果，已经成为人们的普遍要求。因此，药物作为防病治病的重要工具，越来越受到人们的重视，寻找、研究和开发效果优良、安全可靠的药物必然成为药物研究的重要课题。

药物作为特殊的商品，除了能够解除疾病给人们带来的痛苦，提高人口健康水平，同时在社会经济发展中也发挥着重要作用，医药产业已经成为经济建设中十分重要的方面，良好的医药企业的发展，可以从多方面促进社会经济建设的发展。

近年来，我国药物研究已经受到了各方面的重视，多学科的研究人员和企业家纷纷将研究内容转向新药研究领域，出现了前所未有的热潮和热情。医药研究的热烈现象虽然可以促进我国药物研究事业的发展，但也不可避免盲目发展的现象，使药物研究达不到应有的效果。

众所周知，药物研究是十分复杂的工程，最突出的特点是周期长，投入高，风险大，影响因素多。提高药物研发效率在医药研究中具有重要的意义。

药物研究一般可以分为三个阶段：药物发现、临床前研究和临床研究。长期的研究经验说明，药物发现是制约药物研究的关键环节。药物发现不仅决定着药物的有无，同时也决定着药物研究的成败和药物的质量，因此，国际药物研究机构都对药物发现过程给予了极大的关注。

药物发现需要筛选，即需要对可能作为药物使用的物质进行药用价值的评价，其评价过程需要以药理学方法和生物学方法进行测试，这个过程就是药物发现的过程，即药物筛选。根据药物发现的

规律，筛选的样品越多，发现新药的可能性越大。因此，增加筛选的速度和规模，是提高药物发现数量和质量的前提条件。科学的进步和药物研究相关学科的发展，使高通量药物筛选技术应运而生。

首先，生物技术的研究奠定了高通量药物筛选的实验基础。分子药理学、分子生物学、细胞生物学、人类基因组学以及分子病理学的发展，使人们对药物作用的认识从整体的反应发展到分子和细胞水平，应用分子水平和细胞水平的研究方法探讨药物作用的技术方法日臻成熟，使药物筛选增加了新的手段，可以不完全依赖于动物实验，即能够在一定程度上评价药物作用。这种进步使药物筛选的样品用量和实验体系极大缩小，使药物筛选可以大规模地进行，奠定了高通量药物筛选的基础。

其次，化学合成技术的进步，特别是组合化学技术的成熟，使化合物样品数量急剧增加，进一步对活性筛选提出了新的要求，加快筛选速度成了新药发现的关键环节。此外，计算机技术、自动化技术以及新的高灵敏度的检测技术也为高通量药物筛选提供了充分的技术支撑，使高通量药物筛选在国际范围内蓬勃发展起来，并带动了一大批新型产业，如仪器制造业、试剂开发业等的发展。

几十年来，我国在药物研究方面做了大量工作，基础研究和技术力量得到了迅速发展，并培养了大批优秀人才，但是在药物研究的策略上，则是以仿制为主。到目前为止，我国研发的新药约有97%以上是仿制药物。产生这种现象的原因固然很多，但在药物筛选方面投入的力量过少应是主要原因之一。

我国加入WTO以后，进行创新药物研究已经成为我国药物研究的重要内容，我国的药物研究战略应该以创新药物研究为主。要实现我国新药研究的战略转变，加强药物发现方面的工作成为必然的选择。这已经是真正关心我国药物研究战略和药物发展事业的有识之士的共同认识。

我国早在20世纪后期就开始酝酿开展高通量药物筛选，到1998年在国家科技部的支持下，开始了高通量药物筛选的实质性研究和应用，经过数年的努力，高通量药物筛选已经成为药物研究

领域的热点话题和研究内容。但是，由于实质性的高通量筛选技术仅在极少数实验室进行了尝试，对高通量药物筛选的认识仍然存在着很大的距离。正确认识高通量药物筛选的技术实质和应用前景，对保证高通量药物筛选顺利进行，保证我国创新药物研究事业健康发展是十分重要的。

关于高通量药物筛选，最近国外已经有专著出现，讨论的主要内容集中在相关的技术方面。本书虽然目的在于介绍高通量药物筛选技术，但鉴于高通量药物筛选在我国开展的现状，更重要的是客观地介绍高通量药物筛选的基本知识，因此，作者根据开展高通量药物筛选的经验和体会，重点介绍高通量药物筛选的基本原理、技术特点和相关技术，同时评价高通量药物筛选技术的优点和不足，并对高通量药物筛选技术的应用进行初步分析。如果本书能够在我国创新药物研究中发挥一定的积极作用，将是全体作者的最大心愿。

本书选用的资料多数来自于实际工作结果，参与这些工作的有黄家学、肖玉霞、陈永红、丁怡、陈若云、石建功、刘刚、姜怡、孙缅恩、王广生、尚念勇、王月华、李玉娟等，他们均在该项工作中付出了辛勤的劳动，在此表示感谢。

在本项工作进行中得到了各级领导的支持和指导，得到众多朋友的支持和帮助，作者在此表示真诚的谢忱；同时对被引用资料的作者表示感谢。

虽然国际上高通量药物筛选技术已经比较成熟，但仍然在发展过程中，在本书中不可能将所有内容进行全面的论述；同时，由于国内在高通量药物研究中的经验还非常有限，许多经验还有待经过实践的检验，本书讨论的内容也不够深入；特别是由于作者水平所限，本书在内容选择和论述深度方面肯定存在着不足之处，论述的观点也有可能存在一定的错误，期望药物研究方面的专家和同仁能够不吝指正，作者将不胜感激。

作者 敬启

2002年10月于北京

目 录

第 1 章 概述	1
1.1 生命科学的发展开辟医药研究新领域	2
1.1.1 人类基因组计划的完成使生命科学发展到新 阶段	2
1.1.2 蛋白质组学的研究将为新药的研究创造新的 机会	3
1.1.3 分子生物学和细胞生物学的进步开辟了新的 药物研究途径	3
1.2 新技术为新药的开发研究提供有效的手段和方法	4
1.2.1 计算机技术	4
1.2.2 生物芯片技术	4
1.2.3 组合化学合成与组合生物合成技术	5
1.3 高通量药物筛选技术	5
参考文献	7
第 2 章 药物发现的基本规律与高通量药物筛选的形成	9
2.1 药物研究的基本过程	9
2.1.1 药物的发现	10
2.1.2 药物临床前研究	11
2.1.3 药物的临床研究	13
2.2 创新药物的类型和特点	13
2.2.1 改变药物应用形式的创新药物	14
2.2.2 部分创新药物	14
2.2.3 完全创新药物	15
2.3 创新药物研发途径和技术	17
2.3.1 创新产品的研究与开发	17

2.3.2	部分创新药物研究规律·····	18
2.3.3	创新药物的发现·····	18
2.4	药物发现的基本方式·····	19
2.4.1	药物的偶然发现·····	19
2.4.2	药物筛选——通过主动寻找发现新药·····	19
2.5	药物筛选技术的发展历程·····	21
2.5.1	原始时期药物筛选的实践·····	21
2.5.2	现代药物筛选技术和方法·····	21
2.5.3	高通量筛选和超高通量药物筛选技术·····	22
2.6	高通量药物筛选的特点·····	22
2.7	高通量药物筛选在创新药物研究中的应用·····	24
	参考文献·····	25
第3章	高通量药物筛选与新药发现的模式 ·····	27
3.1	高通量药物筛选技术的形成过程·····	27
3.1.1	生命科学研究的微量化为高通量药物筛选创造了条件·····	27
3.1.2	自动化技术是实现高通量药物筛选的重要技术手段·····	28
3.1.3	新型检测仪器的研制成功使高通量药物筛选成为现实·····	29
3.1.4	计算机技术在高通量药物筛选中发挥着极为重要的作用·····	29
3.2	高通量药物筛选的基本原理·····	30
3.2.1	样品与靶点的相互作用·····	30
3.2.2	对酶活性的影响·····	31
3.2.3	对细胞的作用·····	31
3.3	高通量药物筛选的理论基础——反向药理学·····	32
3.4	应用高通量药物筛选技术发现药物的基本过程·····	35
3.4.1	初筛和复筛·····	35
3.4.2	深入筛选·····	35

3.4.3	确证筛选·····	36
3.5	药物发现的策略·····	37
3.5.1	药物发现的策略分析·····	37
3.5.2	药物发现基本规律·····	40
3.5.3	新技术在药物发现中的作用·····	41
3.6	高通量药物筛选技术的应用和药物开发策略转变·····	41
3.6.1	药物发现策略的改变——随机筛选·····	41
3.6.2	定向筛选·····	42
3.6.3	分子设计途径·····	42
	参考文献·····	43
第4章	高通量药物筛选技术概况 ·····	45
4.1	药物筛选技术的发展历程·····	45
4.1.1	原始时期药物筛选的实践·····	45
4.1.2	现代药物筛选技术和方法·····	46
4.1.3	高通量筛选和超高通量药物筛选技术·····	47
4.2	高通量药物筛选技术概览·····	47
4.2.1	药物作用靶点的研究·····	48
4.2.2	分子和细胞水平药物筛选模型·····	50
4.2.3	样品库的建立和样品制备技术·····	51
4.2.4	自动化操作技术·····	53
4.2.5	实验结果的检测·····	54
4.2.6	筛选数据的获得·····	54
4.2.7	数据处理·····	55
4.2.8	结果分析和先导化合物或候选药物的确定·····	55
4.3	超高通量药物筛选·····	56
4.4	先导化合物的结构修饰和优化·····	57
4.5	高通量药物筛选相关技术·····	58
4.5.1	生物信息学·····	58
4.5.2	计算机技术·····	58
4.5.3	计算机辅助筛选和分子设计·····	59

4.5.4	组合化学	59
4.5.5	组合生物合成和组合催化合成	62
	参考文献	62
第5章	高通量药物筛选模型和常用技术方法	66
5.1	高通量药物筛选模型的一般要求和特点	66
5.2	分子水平药物筛选模型	67
5.3	细胞水平筛选模型	70
5.4	其他类型筛选模型	70
5.5	高通量药物筛选常用检测方法	71
5.5.1	比色检测法	71
5.5.2	荧光检测法	72
5.5.3	放射性活性分析技术	76
5.5.4	发光计数法	79
5.5.5	形态学方法	79
5.5.6	核磁共振检测法	80
5.5.7	其他方法	81
5.5.8	筛选模型建立与检测方法选择	81
5.6	筛选模型的评价	83
5.7	药物筛选模型研究进展	85
5.7.1	整体动物模型与传统筛选程序	85
5.7.2	组织、器官水平的筛选模型和体外药物筛选方法	86
5.7.3	细胞、分子水平药物筛选模型	87
	参考文献	87
第6章	高通量药物筛选常用仪器设备	92
6.1	样品处理自动化设备	92
6.2	药物筛选自动化操作设备	94
6.2.1	高通量药物筛选自动化操作设备的组成	94
6.2.2	计算机控制与程序编写	96
6.3	高通量药物筛选检测仪器	99
6.3.1	高通量药物筛选检测仪器的特点	101

6.3.2	常用高通量药物筛选光学检测分析仪器	103
6.3.3	检测仪器与分析方法	107
6.4	相关配套设备	109
	参考文献	110
第7章	样品库及样品信息数据库管理	111
7.1	样品和样品库	111
7.1.1	样品	111
7.1.2	样品库	112
7.2	样品信息数据库	113
7.2.1	化合物样品信息数据库	113
7.2.2	天然提取物数据库	114
7.3	样品数据库的建立	115
7.3.1	应用软件	115
7.3.2	数据库的建立过程	115
7.4	样品数据库的管理	118
7.4.1	数据的输入	118
7.4.2	化合物结构式的输入	118
7.5	样品数据库的应用	120
7.5.1	数据库的信息查询	120
7.5.2	化合物样品数据库的应用	121
7.5.3	数据库的信息更新	123
7.5.4	化合物结构分析	125
7.6	样品及样品库的管理	125
7.6.1	样品管理和应用技术规范	125
7.6.2	样品库管理条例	126
7.6.3	样品应用技术规范	127
7.6.4	样品半自动处理技术	128
7.7	样品自动化处理	128
7.7.1	样品自动称量设备	129
7.7.2	溶液处理设备	129

7.7.3 样品选取设备	131
第8章 高通量药物筛选数据处理和分析方法	133
8.1 高通量药物筛选数据的获得和数据类型	134
8.1.1 放射活性测定数据	134
8.1.2 比色法测定的数据	135
8.1.3 荧光强度测定数据	135
8.1.4 特殊荧光测定数据	136
8.1.5 生物发光、化学发光法测定数据	136
8.1.6 其他数据	136
8.2 高通量药物筛选数据的一般处理	137
8.2.1 原始数据的评价和整理	137
8.2.2 中间数据的处理	138
8.2.3 共用参数计算	139
8.2.4 特殊数据处理	139
8.3 高通量药物筛选数据的专业处理	139
8.3.1 筛选模型参数计算	139
8.3.2 样品活性计算	140
8.3.3 样品活性数据整理	140
8.4 样品活性的评价	140
8.4.1 阳性率法	140
8.4.2 活性指标法	141
8.4.3 阳性药标准	141
8.5 筛选结果综合分析方法	142
8.5.1 样品来源信息综合分析	142
8.5.2 样品结构信息综合法	143
8.5.3 活性信息资料综合分析	143
8.5.4 多信息综合法	144
8.6 高通量药物筛选数据处理专业计算机软件	145
第9章 计算机辅助药物筛选	147
9.1 计算机辅助药物分子设计的现状和展望	148