



中国科协学会学术部 编

新

观点新学说学术沙龙文集

23

新药发现

寻找维护人类健康的武器



中国科学技术出版社

新观点新学说学术沙龙文集②③

新药发现

——寻找维护人类健康的武器

中国科协学会学术部 编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

新药发现:寻找维护人类健康的武器/中国科协学会
学术部编. —北京:中国科学技术出版社,2009.4

(新观点新学说学术沙龙;23)

ISBN 978-7-5046-4967-6

I. 新… II. 中… III. 新药-研究 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 046272 号

自 2006 年 4 月起本社图书封面均贴有防伪标志,未贴防伪标志的为盗版图书。

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010-62103177 传真:010-62183872

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

科学普及出版社发行部发行

北京长宁印刷有限公司印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:9.75 字数:200 千字

2009 年 5 月第 1 版 2009 年 5 月第 1 次印刷

印数:1-2000 册 定价:18.00 元

新观点新学说学术沙龙文集23

新药发现

——寻找维护人类健康的武器

倡导自由探究
鼓励学术争鸣
活跃学术氛围
促进原始创新

中国协和医科大学出版社

北京

序 言

药物是人类用来防病治病的重要武器,随着人们生活水平的提高,对于药物的要求也在发生着变化。尤其是疾病谱的变化,新型疾病的出现,人类自身要求的提高,对药物的要求也不断提高,对新药的需求也在增加。因此,新药发现是生命科学研究当中永恒的主题。

新药发现是药物研发的初始阶段,也是药物研发最关键的环节,同时新药发现也面临着极大的困难。药物是否具有治疗疾病的作用,是其固有的本质,而不是由人所赋予的能力。因此,新药发现对可以作为药用的物质进行大量的评价才有可能实现。为了开发新药,进行药物研究的人员正在进行艰苦卓绝及长期不懈的努力。

药物发现有多种方式,从新药发现的历史来看,每一个药物的发现都有着曲折的经历。有一些药物是在人们生产生活中发现的,更多的药物是医药科学家经过艰苦努力发现的。尤其是科学发展到当前阶段,应用已经掌握的科学技术进行新药发现研究,已经成为药物研究的重要任务和重要研究内容。

药物发现的模式大概可以分为两类:一类是偶然发现。偶然发现的药物在我们今天应用的大量药物中占有相当的比例,这些药物是人们在生产生活和医疗过程当中通过偶然机会发现了药物的作用。对于每一位科学研究人员必须要有抓住偶然现象的思想准备,应对可能出现的机遇,发现更多的药物。但是,偶然发现的药物是非常有限的,而且这种机遇是不以人的意志为转移的。所以,在新药发现的研究过程当中,我们更重视的是第二种模式——主动寻找的过程。新药发现的主要过程是通过人类自身的活动去主动寻找得到的,古时传统的神农尝百草就是人类寻找药物的典型活动,到今天进行的药物筛选也是新药发现的一种主动探索活动。因此,我们有必要在主动寻找新药方面付出更多的努力。

新药发现的主动形式也包含着各种不同的模式,从现代医学早期人们采用

实验动物的方法来评价药物、筛选药物,到现在用分子细胞水平的实验方法和技术来筛选药物,走过了上百年的历史,发现了一大批临床治疗有效的药物。回顾这些药物发现的过程中,我们可以看到采用现代科学技术方法进行新药的寻找是非常有效的。但是,传统的实验动物的方法、组织器官的方法已经到今天采用细胞分子水平的实验方法来进行药物发现,对我们提出了新的挑战。我们有必要在新的条件下探讨新技术、新方法应用的有效性和科学性,这是当前新药发现存在的主要问题。

由于新药发现是一个永恒的主题,新药发现的模式多种多样,就需要所有的科研人员发挥自身的优势,利用自己的智慧,创造新药发现的新模式、新方法。只有在模式、策略、方法、技术等方面不断的创新,才有可能发现更多新的药物。

因此,在中国科协的支持下,我们承办的这次沙龙,重点在于集思广益,探讨新药发现的新策略、新模式。希望通过不同学科不同专业人员的讨论,碰撞出思想火花,获得新的认识,促进我国新药研发事业的发展。



中国药理学会 理事长

2008 年 12 月于北京

目 录

1 新药发现中的药物靶点研究	(3)
药物靶点研究现状	杜冠华(4)
多靶点药物研发	王玉强(11)
药物潜在靶点研究	陈建国(13)
组合药物靶点研究	周文霞(18)
甲酰胺受体研究	杨静玉(30)
2 新药发现中的安全性评价	(35)
安全性早期评价	廖明阳(36)
遗传毒性评价	徐智策(44)
毒理药物耐受基因研究	胡晋红(51)
3 中药新药发现研究新策略	(56)
中药新药研发相关问题探讨	张均田(57)
本草物质组研究	梁鑫淼(60)
中药复方新药研制新思路	张永祥(62)
基于靶位筛选的中药新药研究	刘建勋(66)

中医药理论与现代药理和生命科学	程永现(68)
中药新药研发	吕圭源(70)
中药复方药代思路与方法	朱晓新(79)
基于药物代谢的中药方剂配伍理论	郝海平(82)
4 新药发现的新方法和新技术	(85)
系统生物学对药物发现的影响	李学军(86)
系统生物学与新药发现	张 莉(88)
计算机辅助筛选技术	刘艾林(90)
高通道荧光纳米量子点技术与多靶点筛选	严 明(96)
基于 ELISA 技术的转录因子检测方法	金 肆(105)
可视化技术在药理学研究中的应用	陈乃宏(109)
多靶点同步化时空定量可视化新技术	耿美玉(112)
5 新药发现相关问题现状	(118)
药物发现的资源研究	唐向东(119)
新药研究科研基金的支持	王昌恩(122)
合同研发外包	付立杰(124)

专家简介	(127)
部分媒体报道	(137)
后记	(146)



会议时间

2008年11月15~16日

主题

药物发现——新模式和新策略

会议地点

山西金三元宾馆

领衔科学家

杜冠华(研究员,中国医学科学院药物研究所)

张永祥(研究员,军事医学科学院毒物药物研究所)

主持人

杜冠华

杜冠华:

今天,我们聚集在山西这块历史厚重的土地上,在古城太原,举办中国科协倡导的新观点新学说学术沙龙,展现了我们在新时期开拓创新、继承发展的愿望和目标。

本期沙龙的主题是“药物发现——新模式和新策略”,这是一个非常有意义的选题,其中包含了药物研究的核心内容,即采用新策略、建立新模式、发现新药物。

我们这次连续举行了三个会议,这是中国药理学会为了适应我国新药研发形势要求进行的系列学术交流活动的组成部分。第一个会议是我们举行的药



理学发展的前沿论坛,展示了我国药理学和新药研究的最新成就;第二个会议是博士论坛,是我国新药研究领域生力军进行的论坛,他们工作在新药研发的第一线,思想活跃,代表着我国新药研究的主要力量;第三个会议就是“学术沙龙”。这三个内容是紧密连接,可以说是在药学科学的前沿,进行扎实的创造性工作交流,同时在自由的学术环境中,进行思想的交流和畅想。可谓是先进性与前瞻性相结合,严谨求实与开拓创新相结合,这种结合将对我们的工作起到重要的促进作用。

中国药理学会是中国科协下属的国家一级学会,在我们国家药学科学发展和新药创制方面肩负着不可推卸的责任。尤其是在国家对药物研究极为重视的情况下,中国药理学会根据国内外新药研发的趋势和方向,提出举办这个沙龙,对新药研发中的问题进行讨论,对于我国创新药物的研究无疑是非常有意义的。

本期沙龙是围绕药学科学发展中存在的问题或方向,围绕国家新药创制这个目标,就我们在新药创制当中遇到的一些焦点问题、前沿性的问题,以及不成熟的还在思考的问题展开讨论。通过这个沙龙,我们可以放开思想,发挥每一个人的创新能力,畅所欲言,就一些最新的想法、观点进行交流,为药理学科的发展,为我国新药的发现和研发,发表自己的意见。

参加本次沙龙的特邀专家以中青年为主,也有一些经验丰富、造诣很深的老专家,不仅有药理学专家、药物化学专家,还有从事药学科研管理和药品管理的专家。另外,参加本次沙龙的还有近百名年轻的药理学研究者,在这里都是平等的,如果是有了好的想法,也可以举手发言,时间一样不超过5分钟。

希望这个沙龙就是一个思想碰撞的场合,让大家畅所欲言,共同讨论。通过这样的形式,希望能够碰撞出思想的火花,能够找出新的发展点或者方向,也能够促进我们的工作。

这个沙龙项目得到了中国科协的支持,参加这次沙龙的还有相关的媒体机构,有科学时报、科技日报、大众科技报、学习时报等多家新闻媒体的记者朋友参加讨论,在这里也对他们的到来表示欢迎。

我相信在大家的努力之下,一定能够把这个沙龙举办好!



主题

1 新药发现中的药物靶点研究

主持人

张永祥

张永祥：

各位专家，大家好！

现在我们开始本次沙龙的第一个主题讨论，讨论的内容是药物发现中的药物靶点研究。我们知道，药物的作用多数是通过与靶点的结合产生的，因此，发现药物靶点，对于发现新药具有重要的意义。随着生命科学的发展，对于药物靶点的研究也日益受到重视，特别是现代药物发现和研究模式发展，对靶点研究提出了新的要求，药物靶点研究也就成为生命科学领域的重要课题。

但是，多年的实践证明，我们对于药物靶点的研究仍然处于探索阶段，除了经典的药理学研究方法之外，目前还没有成熟的技术方法可以有效的发现新的药物靶点。对于药理学工作者来说，药物靶点是我们研究工作的重要内容。因此，研究和探讨药物靶点发现的技术方法，实现创新药物发现，已经成为我们重要的任务。

现在首先请杜冠华教授作中心发言，谈一谈药物靶点研究的现状和对药物靶点的认识。杜冠华教授长期从事药物发现的技术和理论研究，对药物靶点的研究有比较深刻的认识和体会，相信他的发言可以为我们的讨论提供良好的素材。



药物靶点研究现状

◎杜冠华

现在我做第一个引导性发言,内容是关于药物靶点的研究,典型的抛砖引玉,先把问题提出来。因为我们讨论的主题是新药发现,而药物靶点在现代药物发现过程中扮演着十分重要的角色,所以先谈一下药物靶点的问题。

首先谈一下对药物靶点的看法。

最近几年,对药物靶点的研究非常火热,大家讨论的也非常多,无论是医学研究者、生物学者,都对药物靶点产生了极大的兴趣。从研究的对象、研究的内容到研究的策略和研究的方法,都进行了大量尝试和努力,可谓轰轰烈烈。但是,到目前为止,我们围绕药物靶点进行的研究并没有实现突破,新的药物靶点并没有像人们预期的那样出现。为什么呢?

我个人认为,在研究药物靶点的时候,存在几个重要的问题没有研究明白。首先是我们没有说明白药物靶点的定义是什么?第二是对药物靶点的作用没有全面的认识,有很多人在做药物靶点研究的时候,只知道四个字“药物靶点”,并不知道它是干什么的。第三是药物靶点有哪些突出的特点或特征,药物和药物靶点之间的关系是什么?也还不明确。

根据对目前已知的药物靶点的分析,我认为药物靶点至少应具有几个基本条件。一般来讲,药物靶点是生物大分子,具有和其他物质结合的部位;这个生物大分子和其他物质结合后发生结构变化,而且在与小分子结合后,这个变化通常是可逆的;这个生物大分子通过结构变化可以发挥生理和病理的调节作用,表现出药物作用;这个物质结构变化的生理效应在机体复杂调控体系中占有主导作用,可发挥药理调节作用;病理条件下该物质的表达、活性、结构或特性可以发生变化,这种变化可以是原发性,也可以是继发性的。此外,在体内可



能存在内源性,也可能存在外源性的能与该分子或结构结合的物质;这个结合的物质可以作为药物用于防治疾病。这就是对药物靶点的简单描述,可以说,只有形成了药物,才有可能有真正的药物靶点。

药物靶点的定义可以简单的描述为:能够与特定药物特异性结合并产生治疗疾病作用或者调节生理功能作用的生物大分子或生物分子结构。

有些人认为,如果没有药物就没有药物靶点,那我们还怎么研究?

其实,从前面药物靶点的特点来看,我们可以把药物靶点研究过程中的这些物质分为以下类型:第一是药物靶点,就是已经确认了特定药物的作用点,即药物靶点。如果没有药物研发成功,也不能说是没有药物靶点,那些已经具备了药物靶点基本特征的生物大分子或分子结构,就是第二类药物靶点,我们不妨称之为候选药物靶点,这些靶点有可能成为药物靶点,但还需要不断研究和评价。第三类是潜在药物靶点,是指那些仅发现了部分药物靶点的特征,但尚不具备药物靶点的多数条件,比如说有些具有重要功能的蛋白质,具备部分药物靶点的特征,可以作为一个潜在的药物靶点。还有一些蛋白质,虽然认识了一些所具有的功能,但尚没有认识到药物靶点相关的更多的特征,这些物质被称为药物靶点就太早了,充其量就是一个功能蛋白。

在认识评价药物靶点的时候,我们刚才谈到,应该分为药物靶点、候选靶点和潜在靶点。这样我们对研究的内容和要求才能够比较明确,有利于有目的的进行研究。除了对药物靶点的生物学特点有比较明确的认识外,在研究靶点时,还需要对药物靶点作用特点有深入的认识。

通过对我们已认识的药物靶点进行分析,根据其生理功能和可能产生的药理作用特点,也可以分为不同的类型,通过这样的分析,也有利于对药物靶点进行有目的的研究。根据作用于靶点上药物的作用特点,可以将药物靶点分为三类:第一类是特异药物靶点,作用于这类靶点上的药物可以发挥很好的药理作用,达到理想的防治疾病的效果。比如青霉素,可以特异性地作用于革兰氏阳性菌细胞壁合成中的酶,通过抑制酶活性而干扰细菌细胞壁的合成,导致细菌的死亡。而人体内没有这种酶,药物不会影响人体的其他功能,那么药物自然



也不会产生其他作用。这样的药物用起来比较安全、特异性强,这类药物靶点应该是理想的药物靶点。第二类是主导药物靶点,所谓主导,就是该靶点的生理、病理、药理学功能在机体调节中占有主导地位。例如,肾上腺素 α 受体拮抗剂,药物与该受体结合,就可以产生降低血压的作用。这个靶点在血压调节当中占有主导作用,因此可以成为主导靶点。还有一类可以称为优势靶点,所谓优势靶点,是在生理病理条件下对机体的调节具有优势地位,作用该靶点的药物在发挥药理作用的同时,可能受到机体整体因素的影响,而表现出来的作用可能被干扰,这类药物可以称为优势药物靶点。还有一些非特异靶点,但是在特定环境下也可发挥治疗作用。

根据上述讨论,我们就可以根据药物靶点的特点和功能,选择适宜的研究技术方法来评价药物靶点。目前常用的蛋白质组学的方法、基因组学的方法、代谢组学的方法以及分子生物学方法等,都是有效的方法,但还不足以评价药物靶点。对药物靶点的研究和确认,仅靠这些方法是不够的,还需要我们研究更好的方法和策略,不仅要研究这些潜在或候选药物靶点的结构,还要评价其功能。所以,药物靶点的研究方法是非常重要的,要做的工作很多,但研究药物靶点的瓶颈到底在哪里?我也在思考,也许在我们的讨论当中可以得到启示!

周 红:

药物靶点现在很多人都在做,都可以做,搞分子生物学的、细胞生物学的、免疫学的都在做靶点。在座的都是药理学工作者,建议应该发挥我们的作用。第一,在我们的教科书上可以增加药物靶点的研究内容;第二,一个新的靶点最终是不是能够成为靶点,主要看是否在疾病生理病理过程中发挥重要作用。所以,首先应该是这个靶点能够反应疾病本质,并通过动物实验能确证这个靶点的作用,确实是新的靶点。

夏献民:

我有一个很重要的观点,我认为靶点存在一种结构的变化。其实蛋白有一



个空间和时间性,蛋白在某一个时间或者某一个区间是很重要的。在靶点的研究当中,这往往是被忽略的,总是认为找酶的活性或者一种蛋白结构的变化就可以了。但是有时候,蛋白从这个地方到另一个地方,信号就带走了,往往这个时候需要药物发挥作用,疾病的发生可能跟这个有关系。

张永祥:

有没有不同意杜教授的观点的,他对药物靶点的定义发表了自己的观点,对于什么是药物靶点,目前尚没有一个统一的定义。现在好多实验室,尤其是做分子生物学的实验室,都在做药物分子靶点的发现和确证工作,各自都有自己的研究思路和经验。通过研讨,我们可以谈自己的观点,交流经验和体会,对我们开展药物靶点的研究会有很大的启发。

王彦:

现在药物和药靶研究当中有一种观点,就是先发现药物再找到靶点,而我们在新药研究过程中通常是先发现药靶,再发现和药靶结合的药物。我想请教杜教授,怎么能让我们发现一些潜在的药靶或者候选的药靶,这个过程怎么做是最科学的?

杜冠华:

先发现药物再发现药物靶点是传统的研究方法,目前认识的药物靶点几乎都是以这种方式发现的。要特别注意,你所说的新药研究中通常是先发现药物靶点,再发现和药靶结合的药物,这是近些年来新药发现的模式,特别是高通量药物筛选的模式,而这种方式有效性和规律我们也还没有充分认识,仍处于探讨阶段,这是我个人观点。因为以前的药理学研究中所发现的药物靶点都是从整体的药理作用研究开始,是先有药然后认识药物靶点,这就是药理学研究的传统模式。这些年提出一个反向药理学概念,是先找药物靶点,然后根据靶点寻找药物,这就是先找靶再找药,好比是我们已经开始走了,还没有看清道路。



如何用这种方法实现发现药物的目的,也是这次沙龙要讨论的内容,在设计这个沙龙的时候就提出了这个问题,希望能够得到大家的建议。

唐向东:

刚才说的实际问题其实是药物发现的两种最典型形式。第一个是功能导向型(Physiology-based),就是先发现一种药物,然后再找它的药靶,比如青霉素,在弄清靶点之后又找到链霉素等许多其他抗生素。另一个是最近发展的靶点导向型(Target-based),实际上新药发现途径不外乎就是这两大类。刚才夏老师说药靶可能与时空有关系,想法很好,但在考虑药靶时,我们还必须注意它的成药性怎么样?容不容易被控制?容不容易被处理?我想如果把时间考虑进去在目前比较难一点。

沈玉先:

我曾经把我的研究方向定位在功能性蛋白与药物靶点。听了杜教授的报告,有一些观点我是很赞同的。刚才有老师问到:怎么发现新药靶点。我们知道随着后基因组计划的进一步深入,更多的新的功能蛋白暴露出来,新的蛋白需要更多的时间去研究它的功能。在这个过程当中,也可能发现它是一个新的靶点。比如我们实验室现在开展的一个研究,我们在筛选新的与内质网应激相关的蛋白时,发现了一个蛋白。2008年*Nature*上一篇文章报道了一个新蛋白,研究表明这个新蛋白是一个营养因子。我们发现的这个蛋白和报道的新蛋白具有59%的同源性,所以这个蛋白可能也是一个新的神经营养因子。后来实验也发现确实我们发现的这个蛋白也有很好的神经保护作用,它可能也是一个新的靶点,这是一个思路。因此在研究功能性蛋白的基础上,可能发现其对机体的生理和病理有自己的调节作用,可能就是一个药物作用的靶点。

张永祥:

沈教授,我想问你一个问题,你所说的这个靶点,你认为研究到什么时候它