

现代生物技术前沿

Julio Licinio 主编  
Ma-Li Wong

蒋华良 钟扬 等译  
陈国强 罗小民

钟扬 南蓬 校

# 药物基因组学

——寻求个性化治疗



科学出版社

[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

现代生物技术前沿

Julio Licinio 主编  
Ma-Li Wong

蒋华良 钟扬 等译  
陈国强 罗小民

钟扬 南蓬 校

阳师范学院图书馆

# 药物基因组学

——寻求个性化治疗

科学出版社  
北京

图字 01-2003-5865

## 内 容 简 介

本书是一本关于药物基因组学的专著,介绍了该领域最新的激动人心的研究进展。第一章至第七章涉及基因组科学的最新进展、相关研究方法以及基因组学在生物系统和引发全球性公共卫生问题的疾病治疗方面的应用等;第八章至第二十六章介绍不同体系的药物基因组学,最后以讨论血管蛋白质组学在个性化治疗中的作用结束。第二十七章是分子遗传学和药物基因组学的一些关键术语。本书材料翔实、新颖,阐释清晰,是一本较好的研究、教学参考书。

本书适合从事药理学、遗传学、分子生物学、药学、医学化学及临床医学领域的工作人员使用,也可供大学高年级学生及研究生阅读。

Originally published in the English language by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstraße 12, D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany, under the title "Licinio, Wong: Pharmacogenomics".

Copyright © 2002 by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

### 图书在版编目(CIP)数据

药物基因组学——寻求个性化治疗/(德)利西尼奥(Licinio, J.)等主编;蒋华良等译.—北京:科学出版社,2005

(现代生物技术前沿)

ISBN 7-03-015612-9

I. 药… II. ①利… ②蒋… III. 药物-应用-基因组-基因治疗  
IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 052974 号

责任编辑:王 静 彭克里 孙晓洁/责任校对:钟 洋

责任印制:钱玉芬/封面设计:陈 敬

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社编务公司排版制作

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2005年8月第一版 开本: B5 (720×1000)

2005年8月第一次印刷 印张: 31 1/4 插页: 2

印数: 1—3 000 字数: 605 000

定价: 78.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈环伟〉)

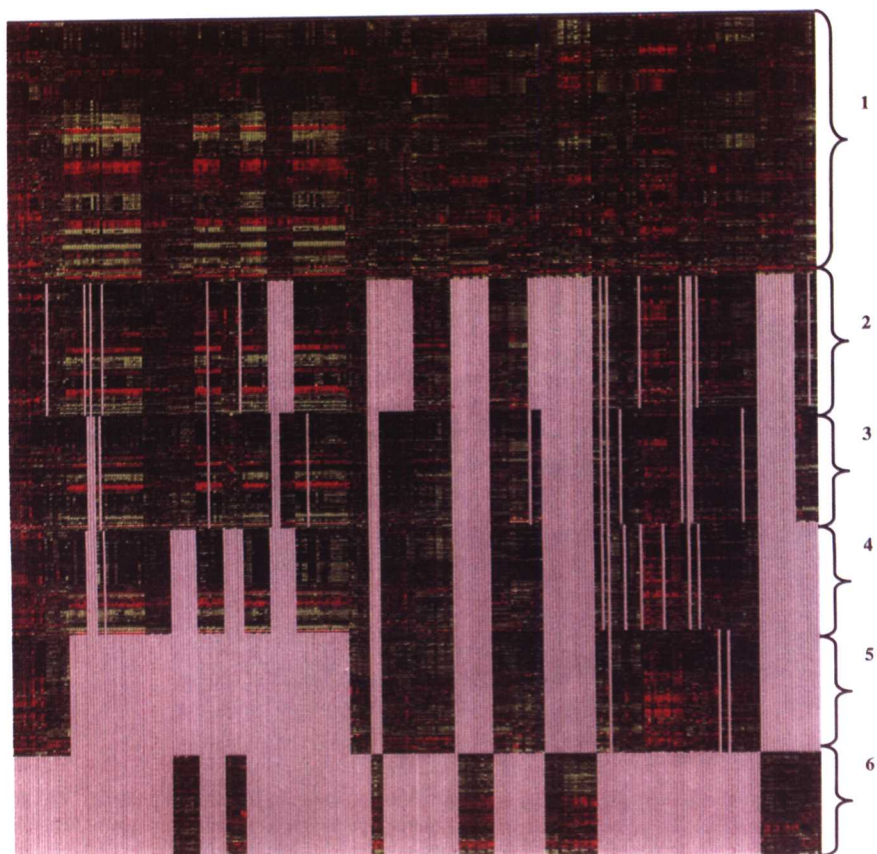


图 5.2 体外异生物质治疗的微阵列数据

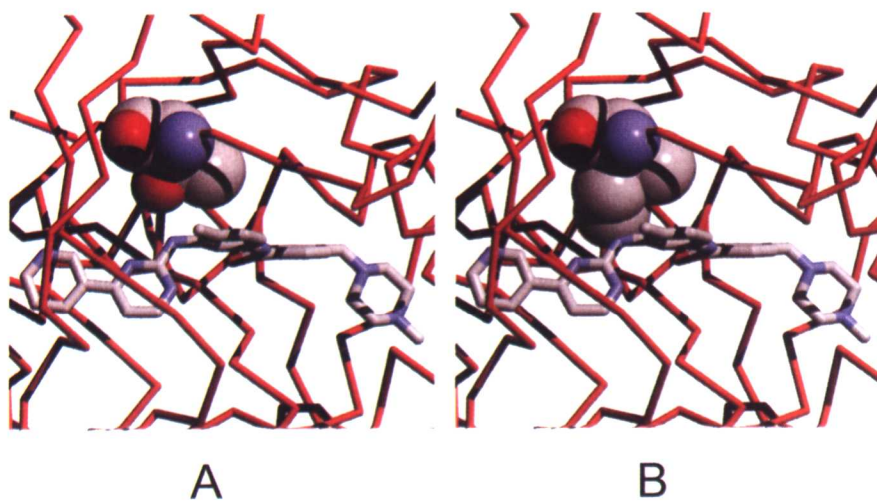


图 7.2 BCR-ABL 和 STI-571 结合界面上的 Thr<sup>315</sup>(A)突变为 Ile(B)

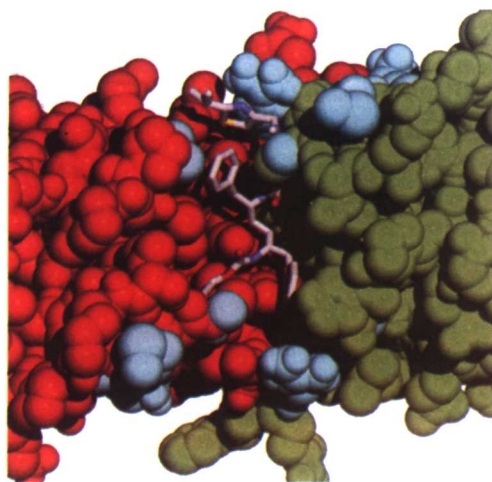


图 7.3 抑制剂和 HIV 蛋白酶的结合。蓝绿色表示在产生抗药性的病毒中氨基酸残基的突变，这些突变残基主要在抑制剂末端附近

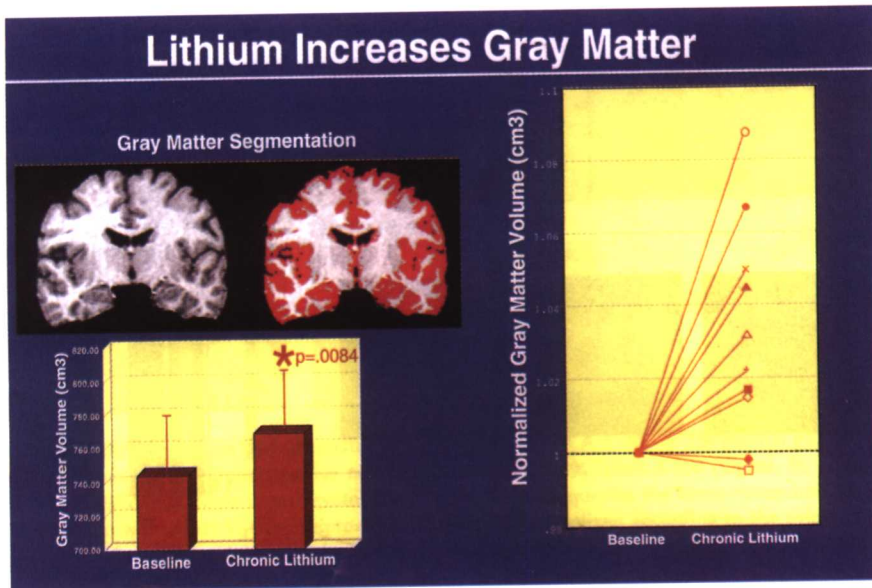


图 20.4 BPD 患者在使用治疗剂量的锂 4 周后，脑灰质体积增加

图为不同扫描时间点对不同脑组织定量分割进行体积测量的 MRI 三维体积的数据，应用高分辨率三维 MRI(124 帧图像，1.5mm 厚冠状 T1 加权 SPGR 图像)和有效的定量脑组织分割技术对各种组分进行识别并对其进行体积定量，包括对整个脑白质和灰质含量的测量。对基础(无药物处理，至少经过 14 天后作用消失)和使用治疗剂量的锂 4 周后的个体均进行体积测量，发现慢性锂能显著提高 BDP 患者脑灰质含量。并没有发现脑白质体积以及局部脑水分的明显变化

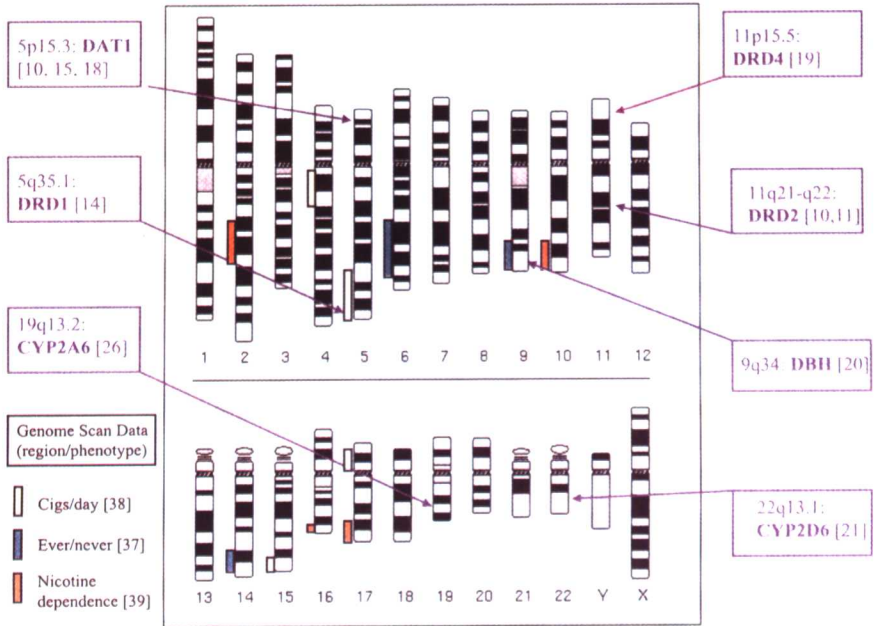


图 22.2 现有的对基因多态性与吸烟行为之间的关联进行的研究

DAT1, 多巴胺转运蛋白; DRD1, 多巴胺 D1 受体; DBH, 多巴胺 β - 羟化酶; DRD2, 多巴胺 D2 受体; DRD4, 多巴胺 D4 受体; CYP2A6, 细胞色素酶 P450 2A6; CYP2D6, 细胞色素酶 P450 2D6

## 译者名单

主 译 蒋华良 钟 扬 陈国强 罗小民

参译人员 (按姓名拼音为序)

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 包佳玲 | 陈文丽 | 程夏楷 | 戴 璐 | 顾晓玲 |
| 贵春山 | 和 友 | 胡天岑 | 黄 河 | 金国章 |
| 李作峰 | 林莉萍 | 刘国元 | 刘继梅 | 刘 静 |
| 柳 红 | 卢 莹 | 卢文静 | 南 蓬 | 瞿 涤 |
| 任 进 | 沈建华 | 沈 旭 | 王庆彪 | 吴 霜 |
| 吴英理 | 肖 瑛 | 徐含章 | 许叶春 | 叶佳臻 |
| 张 健 | 张 良 | 张 旻 | 赵佳媛 | 赵晓敏 |
| 朱粹青 | 朱兴族 |     |     |     |

译 校 钟 扬 南 蓬



将此书献给我们的父母  
Áurea 和 João, Yin Shen 和 Kwok Keung

# 致 谢

我们特别感谢 Barbara A. Levey 博士把我们引入临床药理学领域，药物基因组学是临床药理学的一个新的前沿。我们非常有幸与 WILEY-VCH 出版社的 Karin Dembowsky 一起共事，他的热心、专业的见解和奉献精神对本书的完成非常有益。Boris Vargaftig 教授慷慨地邀请我们中的一位(J.L.)作为会议科学委员会成员，参加 2000 年 10 月 12~ 13 日在法国巴斯德研究所举办的“欧洲药物遗传学和药物基因组学”会议，使我们对药物基因组学最新发展的理解大大增强。

# 前 言

在本书中，参与写作的专家们展示了药物基因组学领域最新的、激动人心的发现。药物基因组学所包含和应用的众多方法，反映了人类基因组计划产生的大量数据与生物信息学和生物技术同时取得的成就相结合的可能性。10年前认为不可能的过程在今天已经成为常规方法。现在，我们可以在一个样本中研究数以千计的基因的同时表达，测试数以千计的离散基因的变化(单核苷多态性)。

药物基因组学对临床医生和研究者具有很大的吸引力。个性化治疗是药物治疗的“圣杯”。但是，不像那些中世纪的骑士离开自己的家乡去冒险，我们在基因组数据充满危险的地带寻找可能开创个性化治疗新时代的序列时，必须坚定地立足于现实的医疗实践和道德规范。寻找药物基因组学圣杯的诱惑是不可抵挡的，新颖的、个性化的、更有效的、很少或几乎无不良反应的治疗已经在望了。由于一些重要的疾病复杂而又起因不明，因而极为迫切地需求更好的治疗方法。然而，以上的希望是切合实际的，还是痴心妄想？流行的说法——“好得无法实现”是否适合这一新的生物医学研究领域？

本书的每一章讨论一个部分，揭示该领域的各种可能性以及复杂性。虽然最终结果还不清楚，但当完成本书的编辑时，我们便意识到一场新的变革已经开始爆发，这一变革将使面向患者研究、数据处理和整合等方面产生革命性变化。人们希望这会对疾病的治疗发生直接影响，而要达到这一目标必须克服重重困难。我们需要开发与处理大量数据以及数据挖掘和数据整合的分析工具；需要新的策略来沟通基因组学和蛋白质组学；需要新的工具来帮助理解包括行为数据在内的复杂信息。并且，当药物基因组学的进展应用到临床时，还需要处理面向患者研究、治疗方案的设计和和实施中存在的越来越复杂的伦理问题。

药物基因组学代表着医学研究方法学的转型。在21世纪，寻求解决非常复杂的问题的方法替代了还原论方法，而后者是20世纪科学的一个特征。直到最近，科学思想仍然引导研究者通过控制条件和研究问题的一个或几个方面来解决问题。在新世纪，我们完全意识到了生物的复杂性，对生物复杂性问题研究的挑战也是目前的机遇之一。我们需要发现能够支持最终结论的、最小的药物基因组数据单元。

本书前面的各章涉及基因组科学的最新进展、相关研究方法以及基因组学在生物系统和引发全球性公共卫生问题的疾病治疗方面的应用等，接下来的各章介

绍不同体系的药物基因组学，最后讨论血管蛋白质组学在个性化治疗中的作用。许多章都从讨论药物基因组学是什么以及它与药物遗传学的区别开始。我们在编辑时没有删除这些不时相互矛盾和冗余的段落，我们认为这些内容包含不同作者的观点，这对读者是有益的。由于这是一个刚刚出现的新领域，概念和定义还在不断发展。我们认为术语“药物基因组学”将最终取代“药物遗传学”，或者两者可通用，但其他人可能对两者的区别持更严格的看法。我们让每个作者在她/他撰写的部分分别介绍这一领域，这样读者可以欣赏各种不同的观点以及这一领域发展过程。

在构想这一项目时，我们的目标是将药物基因组学的当前发展集中于一本书中。我们非常高兴资深的科学家们参与了这一努力，我们非常感谢他们使这一目标得以实现。

Julio Licinio 和 Ma-Li Wong 于洛杉矶  
2002年1月

# 目 录

## 前言

|   |    |
|---|----|
| <b>第一章 药物基因组学导论：前途、机遇和局限</b> .....            | 1  |
| 1.1 药物反应遗传学——药物基因组学的基础 .....                  | 1  |
| 1.2 药物基因组学——不仅仅是药物遗传学 .....                   | 3  |
| 1.2.1 遗传药物反应概貌 .....                          | 3  |
| 1.2.2 药物对基因表达的作用 .....                        | 4  |
| 1.2.3 药物发现及药物开发中的药物基因组学 .....                 | 4  |
| 1.3 药物基因组学——希望或骗局 .....                       | 4  |
| 参考文献 .....                                    | 7  |
| <b>第二章 人类基因组</b> .....                        | 9  |
| 2.1 导言 .....                                  | 9  |
| 2.2 表达序列标签(EST)与计算生物学：现代基因组学基础 .....          | 10 |
| 2.3 微生物基因组学 .....                             | 11 |
| 2.3.1 全基因组的计算分析 .....                         | 12 |
| 2.3.2 比较基因组分析法 .....                          | 13 |
| 2.4 影响宿主-病原体相互作用结果的基因组差异性——基于全基因组的未来药理学 ..... | 16 |
| 2.5 从人类基因组中获得的经验和教训 .....                     | 20 |
| 2.5.1 蛋白质编码基因 .....                           | 20 |
| 2.5.2 重复元件 .....                              | 21 |
| 2.5.3 基因组重复 .....                             | 22 |
| 2.5.4 蛋白质组分析 .....                            | 22 |
| 2.5.5 DNA 变异 .....                            | 24 |
| 2.6 生物复杂性及药物在未来基因组中的作用 .....                  | 25 |
| 2.7 结论 .....                                  | 26 |
| 参考文献 .....                                    | 28 |
| <b>第三章 将单核苷酸多态性(SNP)变成有用的药物反应标记</b> .....     | 33 |
| 3.1 引言 .....                                  | 33 |
| 3.2 药物基因组学中应用 SNP 的两条途径 .....                 | 34 |
| 3.2.1 候选基因研究 .....                            | 34 |

|            |                                |           |
|------------|--------------------------------|-----------|
| 3.2.2      | 全基因组连锁不平衡作图 .....              | 35        |
| 3.2.3      | 候选基因和全基因组连锁不平衡作图的比较 .....      | 37        |
| 3.3        | 药物基因组研究需要多少 SNP, 哪些是有用的? ..... | 38        |
| 3.3.1      | 定位 .....                       | 38        |
| 3.3.2      | 频率 .....                       | 39        |
| 3.3.3      | 单体型分析 .....                    | 40        |
| 3.3.4      | 全基因组连锁不平衡作图研究所需的 SNP 数量 .....  | 42        |
| 3.4        | 药物基因组学的研究设计 .....              | 42        |
| 3.4.1      | 对药物基因组学的挑战 .....               | 42        |
| 3.4.2      | 临床试验、病例对照与群组研究 .....           | 43        |
| 3.5        | 药物基因组研究中分析的问题 .....            | 44        |
| 3.5.1      | 样本大小对连锁不平衡的影响 .....            | 44        |
| 3.5.2      | 多假设检验 .....                    | 45        |
| 3.5.3      | 基因与药物的相互作用 .....               | 46        |
| 3.6        | 药物基因组标记的开发 .....               | 46        |
| 3.7        | 结论 .....                       | 47        |
|            | 参考文献 .....                     | 49        |
| <b>第四章</b> | <b>药物基因组学中的关联研究 .....</b>      | <b>52</b> |
| 4.1        | 引言 .....                       | 52        |
| 4.2        | 药物反应的差异及 ADR 受遗传因素的影响 .....    | 53        |
| 4.3        | 影响药物治疗效果的多种遗传因素 .....          | 54        |
| 4.3.1      | 背景 .....                       | 54        |
| 4.3.2      | 肝脏代谢酶 .....                    | 54        |
| 4.3.3      | 转运子 .....                      | 56        |
| 4.3.4      | 血浆结合蛋白 .....                   | 56        |
| 4.3.5      | 药物靶标 .....                     | 56        |
| 4.4        | 药物基因组学中的关联研究 .....             | 57        |
| 4.4.1      | 相关性研究的原理 .....                 | 57        |
| 4.4.2      | 研究设计 .....                     | 58        |
| 4.4.3      | 直接方法——基于假设的策略 .....            | 58        |
| 4.4.4      | 非直接方法——假设派生的策略 .....           | 59        |
| 4.5        | SNP 图谱 .....                   | 61        |
| 4.6        | 药物基因组学关联研究的策略 .....            | 62        |
| 4.6.1      | 候选基因 .....                     | 62        |
| 4.6.2      | 基因组扫描 .....                    | 63        |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| 4.7 药物基因组学在药物研究和开发中预期的收益 .....        | 64         |
| 4.7.1 背景 .....                        | 64         |
| 4.7.2 新靶标的识别 .....                    | 65         |
| 4.7.3 临床前开发阶段 .....                   | 65         |
| 4.7.4 上市前的临床试验 .....                  | 65         |
| 4.7.5 市场后第 IV 阶段 .....                | 66         |
| 4.7.6 针对个体的靶药物 .....                  | 66         |
| 4.8 结论 .....                          | 67         |
| 参考文献 .....                            | 69         |
| <b>第五章 基因组学在药物药效和毒理研究中的应用 .....</b>   | <b>74</b>  |
| 5.1 平台技术 .....                        | 74         |
| 5.1.1 基因组学 .....                      | 74         |
| 5.1.2 蛋白质组学 .....                     | 76         |
| 5.1.3 生物信息学 .....                     | 76         |
| 5.2 药物开发过程 .....                      | 78         |
| 5.3 在制药产业中的应用 .....                   | 81         |
| 5.3.1 对生物学和疾病的理解 .....                | 81         |
| 5.3.2 靶标的识别和确认 .....                  | 89         |
| 5.3.3 候选药物的鉴定和优化 .....                | 90         |
| 5.3.4 安全性和毒理学研究 .....                 | 92         |
| 5.4 在群体医学研究中的应用 .....                 | 94         |
| 5.5 结论 .....                          | 95         |
| 参考文献 .....                            | 96         |
| <b>第六章 药物基因组学在药物发现和疾病治疗中的作用 .....</b> | <b>111</b> |
| 6.1 引言 .....                          | 111        |
| 6.2 术语定义 .....                        | 111        |
| 6.2.1 药物基因组学 .....                    | 112        |
| 6.2.2 药物遗传学 .....                     | 112        |
| 6.3 药物基因组学：更加快捷有效地发现新药 .....          | 112        |
| 6.4 药物遗传学：为患者提供更有针对性且更有效的 药物 .....    | 113        |
| 6.4.1 基因和环境 .....                     | 113        |
| 6.4.2 一种系统分类尝试 .....                  | 114        |
| 6.5 药物有效性和安全性的药物遗传学 .....             | 120        |
| 6.6 伦理——药物遗传学的社会方面 .....              | 121        |
| 6.7 总结 .....                          | 122        |

|   |            |
|---|------------|
| 参考文献 .....                                    | 124        |
| <b>第七章 药物基因组学与药物设计</b> .....                  | <b>126</b> |
| 7.1 引言 .....                                  | 126        |
| 7.2 对蛋白质结构信息的需求 .....                         | 127        |
| 7.3 蛋白质结构和药物靶标变异 .....                        | 127        |
| 7.4 药物靶标的突变导致配体结合位点的改变 .....                  | 129        |
| 7.4.1 $\beta_2$ -肾上腺素受体 .....                 | 129        |
| 7.4.2 STI-571 和 BCR-ABL .....                 | 130        |
| 7.5 人类免疫缺陷病毒(HIV)的抗药性 .....                   | 130        |
| 7.6 小分子的计算机设计 .....                           | 131        |
| 7.7 自动药物设计方法 .....                            | 131        |
| 7.8 基于结构的药物设计 .....                           | 133        |
| 7.9 基于配体的药物设计 .....                           | 135        |
| 7.10 未来的方向 .....                              | 136        |
| 7.11 结论 .....                                 | 137        |
| 参考文献 .....                                    | 138        |
| <b>第八章 人类 P-糖蛋白的药物基因组学</b> .....              | <b>140</b> |
| 8.1 引言: 主动转运在异生物质的吸收、组织分布 和清除方面的<br>重要性 ..... | 140        |
| 8.2 人类 MDR1 基因的结构 .....                       | 141        |
| 8.3 P-糖蛋白在正常组织中的表达 .....                      | 142        |
| 8.4 P-糖蛋白的功能 .....                            | 142        |
| 8.4.1 肠道 P-糖蛋白 .....                          | 144        |
| 8.4.2 P-糖蛋白与血-脑屏障 .....                       | 145        |
| 8.4.3 其他组织中的 P-糖蛋白 .....                      | 145        |
| 8.5 MDR1 突变鉴定及功能推测 .....                      | 146        |
| 8.6 MDR1 突变频率的种族差异 .....                      | 150        |
| 8.7 MDR1 突变以及自发和突发疾病的潜在风险 .....               | 151        |
| 8.7.1 P-糖蛋白与溃疡性结肠炎 .....                      | 151        |
| 8.7.2 P-糖蛋白与 HIV 感染 .....                     | 151        |
| 8.7.3 P-糖蛋白与肾细胞癌 .....                        | 152        |
| 8.8 P-糖蛋白的调控 .....                            | 153        |
| 8.9 结论 .....                                  | 153        |
| 参考文献 .....                                    | 155        |
| <b>第九章 药物转运体的药物基因组学</b> .....                 | <b>158</b> |



|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 9.1 引言 .....             | 158 |
| 9.2 有机阴离子转运多肽家族 .....    | 160 |
| 9.2.1 OATP-A .....       | 160 |
| 9.2.2 OATP-B .....       | 160 |
| 9.2.3 OATP-C .....       | 165 |
| 9.2.4 OATP-E .....       | 165 |
| 9.2.5 OATP8 .....        | 165 |
| 9.2.6 其他 OATP 成员 .....   | 166 |
| 9.3 有机阴离子转运体家族 .....     | 166 |
| 9.3.1 OAT1 .....         | 166 |
| 9.3.2 OAT2 .....         | 166 |
| 9.3.3 OAT3 .....         | 167 |
| 9.3.4 OAT4 .....         | 167 |
| 9.4 有机阳离子转运体家族 .....     | 167 |
| 9.4.1 OCT1 .....         | 167 |
| 9.4.2 OCT2 .....         | 168 |
| 9.4.3 OCT3 .....         | 168 |
| 9.5 新有机阳离子化合物转运体家族 ..... | 168 |
| 9.5.1 OCTN1 .....        | 168 |
| 9.5.2 OCTN2 .....        | 169 |
| 9.6 多肽转运体家族 .....        | 169 |
| 9.6.1 PepT1 .....        | 169 |
| 9.6.2 PepT2 .....        | 170 |
| 9.7 多药耐受相关蛋白 .....       | 170 |
| 9.7.1 MRP1 .....         | 170 |
| 9.7.2 MRP2 .....         | 171 |
| 9.7.3 MRP3 .....         | 171 |
| 9.7.4 MRP4 .....         | 176 |
| 9.7.5 MRP5 .....         | 177 |
| 9.7.6 MRP6 .....         | 177 |
| 9.8 多药耐受(P-糖蛋白)家族 .....  | 178 |
| 9.8.1 MDR1 .....         | 178 |
| 9.8.2 MDR3 .....         | 178 |
| 9.8.3 SPGP(BSEP) .....   | 178 |
| 9.9 “白” ABC 转运体家族 .....  | 179 |