

重要疾病创新药物先导结构的发现和优化^{*}

关键词 创新药物, 先导结构

1 首席科学家

陈凯先 中国科学院院士, 中国科学院上海药物研究所所长, 研究员, 博士生导师。1967 年毕业于复旦大学, 1985 年获上海药物研究所博士学位。国家新药研究协调领导小组专家委员会委员、中国科学院新药研究专家委员会主任。

我国计算机辅助药物设计研究领域有影响的学科带头人之一。多方面发展和改进了药物分子设计方法和技术, 提出了分子结构多样性的新判据, 建立了利用计算机产生具有结构多样性的分子库和进行“虚拟筛选”的方法。利用这些理论计算方法, 从分子和亚分子水平研究了药物与生物靶分子的相互作用, 构建了一些重要受体的三维结构, 提出了药物作用的分子位点。发现了多种很有希望发展成新药的化合物。研究成果多次荣获各种奖励, 1997 年被评为“上海市十大科技精英”, 2001 年获得何梁何利基金科学与技术进步奖。

2 科学内涵及意义

药物是人类和疾病斗争、维护生命和健康的重要武器。我国迄今仍有许多严重威胁人民生命健康的疾病缺乏有效的防治药物, 由此带来的痛苦和造成的经济损失难以估量。针对这些重要疾病, 不断研究和创制新的优良药物, 是我国人口与健康领域的紧迫需求, 具有巨大的社会效益。不仅如此, 医药工业又是一项高新技术密集的产业, 它的发展可以带来巨大的经济效益。我国 21 世纪经济发展的总战略要求医药产业尽快成为新的支柱产业和重要的经济增长点。大力加强我国创新药物的研究对发展我国经济和高新技术产业具有重大意义。

创新药物研究可分为发明 (discovery) 和开发 (development) 两个阶段, 其中发明阶段对创新药物的研究具有决定性意义, 是整个新药研究中最富有创造性、对一个国家新药研究水平影响最深远的阶段。这一阶段的研究包括阐明疾病防治的分子和细胞机制及药物作用的靶标, 发展寻找新药的新理论、新方法、新技术, 其核心就是发现创新药物的先导化合物的分子结构并加以优化, 这是产生“重磅炸弹”式创新药物的先决条件。这方面的研究进展和新发现将开辟新的研究方向, 并可能直接成为一系列创新药物发现的源泉和契机。

该项目研究的总体设想, 是要以我国天然药物研究的特色和优势为基础, 针对肿瘤和神经、心血管系统疾病, 选择在五年内可望取得重要突破的靶标分子, 按创新药物研究中一些互相衔接的重大基础问题, 组织精干力量强化研究, 争取于近期内取得突破, 进而对我国创新药物研究的全局产生普遍的示范和推动作用。

该项目通过研究在肿瘤、神经和心血管系统疾病中起着重要作用的受体、酶、离子通道、细胞因子、核酸与基因位点的分子生物学和分子药理学, 发现药物作用新靶点、新机制和新环节; 在此基础上, 利用分子生物学技术或大肠杆菌和昆虫细胞等异体表达系统, 构建一批与疾病密切相关的酶和受体蛋白, 建立快速、准确、微量的体外分子水平筛选模型和现代筛选方法, 以加快发现具有生物活性的药物先导化合物; 通过对药物靶标生物大分子的结构生物学研究和计算机辅助药物分子设计, 发现和优化药物的先导结构。此外, 针对创新药物研究中的重要化学基础问题, 开展天然产物化学、组合化

学等一系列研究,为发现生物活性物质提供具有结构多样性的各种化合物。上述研究相互交叉,层层递进,组成一个有机的整体,旨在发现和优化创新药物的先导结构,以获得具有开发前景的新药候选化合物。

该项目的总体目标是,通过研究和发展当前迅速兴起的创新药物研究的理论方法和关键技术,提高我国创新药物研究的实力和整体水平,为到 2010 年左右建立起我国药物研究的自主创新体系,实现我国药物研究由仿制为主到创新为主的历史性转变和跨越性发展奠定基础;创制一批具有我国自主知识产权的“重磅炸弹”式的新药;在药物研究的若干领域进入国际前沿,接近或达到发达国家创新药物基础研究的整体水平。

3 研究工作的主要进展

在相关领域的国际一流刊物上发表了一批高水平研究论文,其中仅 2001 年发表的论文中,影响因素在 5.0 以上的就有 4 篇。这些论文集中代表了我国该领域基础研究的先进水平,反映出其快速发展的趋势。已申请数十项专利。

(1)围绕肿瘤、神经和心血管系统等我国严重疾病,开展了药物作用新靶点的研究。各课题组针对相关的细胞信号转导系统、酶、细胞因子及其受体,进行分子生物学和分子药理学研究,深入了解各种靶标分子的作用及其调控机制,并进行了部分靶点的基因克隆和表达。在此基础上,建立了不同层次的生物活性检测模型和方法。至今各课题组研究的靶标分子共 20 多种,建立各种筛选模型 50 多种。这些模型大多已成功地应用于生物活性分子的筛选。

(2)创新药物先导化合物的发现和优化。组织计算机辅助药物设计、化学合成、天然产物化学、组合化学和结构生物学等研究力量,开展多学科协同攻关,应用上述针对新作用机制和作用靶点的活性筛选模型,进行了常规和高通量的药物筛选,筛选了大量合成和天然化合物,其中常规方法筛选化合物达数千个,机器人高通量筛选达数万药次。从中发现了 DYB、W15、ZH-4B、Philinopside A、CA-7、SZ-7

等数十种具有抗肿瘤、抗神经和心血管系统疾病活性的化合物,在先导结构的发现和优化方面取得了重要进展。其中有的化合物活性较高,结构新颖,有进一步发展的前景。更大规模的筛选正在进行中。活性化合物的构效关系研究和结构改造工作也在展开,发现高活性化合物的前景很好。

(3)创新药物研究的理论方法和关键技术研究。在这方面取得了良好的进展。在计算机辅助药物设计、基于信息学的组合化学库设计和合成、均相分子高通量筛选方法、重大疾病转基因动物新药筛选模型、基因芯片技术在新药先导化合物发现中的应用、天然产物中活性成分研究的现代方法等方面,都取得了创新性成果,有的已达到世界较先进的水平。

4 研究工作的特色和创新点

该项目以我国天然药物研究的特色和优势为基础,以严重威胁我国人民健康的重大疾病肿瘤、神经退行性疾病和心血管系统疾病防治药物先导结构的发现和优化为目标,以原创靶标和与国际同步创新靶标研究为龙头,组织多学科协同攻关,以建立具有我国特色的自主高效药物创新研究体系。

(1)通过分子生物学和分子药理学对药物作用新机制和新环节的研究,正在建立若干我国首创的药物作用新靶标。

(2)基于生物医学的最新研究进展,运用现代生物高技术,克隆、表达和纯化与疾病关系明确的靶蛋白,建立了一批与国际同步创新的靶标。

(3)在上述研究的基础上,系统地创建了具有自己特色的分子水平的高通量筛选新方法,细胞水平的功能评价方法和整体水平的药效学评价方法。

(4)对设计合成的数千种化合物进行了评筛,发现了一批有苗头的先导结构,发展前景良好。

(5)建立了虚拟库与基于结构药物设计(Structure-Based Drug Design)相结合的组合库设计新方法。

(6)发展了一系列药物设计新理论和新方法。

(7)初步建立了高效、快速、微量天然产物分离、鉴定和活性测试的集成系统。