No.4

代表论文与专利

2006年，上海药物研究所在基础和应用基础研究领域取得喜人的成果，与往年相比，发表科学论文的数量与水平又有显著提高，呈现快速攀升的势头，在PNAS、TIPS、JACS等一系列国际一流的学术刊物上发表了一大批高水平优秀论文。本年度共发表论文332篇，在SCI期刊上发表论文达259篇，影响因子(IF)总数654.73，平均影响因子2.528，影响因子3以上的论文达73篇。

2006年在影响因子3.0以上SCI刊物上发表的论文统计

期刊名称	影响因子	论文篇数	单本期刊影响因子小计
Trends in Pharmacological Sciences	10.372	2	20.744
Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America	10.231	2	20.462
Cancer Research	7.616	1	7.616
Nucleic Acids Research	7.552	1	7.552
Journal of The American Chemical Society	7.419	2	14.838
Oncogene	6.872	1	6.872
The Journal of Immunology	6.387	1	6.387
Bioinformatics	6.019	1	6.019
Journal of Biological Chemistry	5.854	1	5.854
Molecular Cancer Research	5.417	1	5.417
Journal of Medicinal Chemistry	4.926	5	24.630
Chemistry - A European Journal	4.907	1	4.907
Current Medicinal Chemistry	4.904	1	4.904
Current Pharmaceutical Design	4.829	1	4.829
International Journal of Cancer	4.700	1	4.700
Biomaterials	4.698	1	4.698
Advanced Synthesis & Catalysis	4.632	1	4.632
Molecular Pharmacology	4.612	2	8.432
Organic Letters	4.368	4	17.472
Journal of Cellular Physiology	4.362	1	4.362
Current Protein & Peptide Science	4.148	1	4.148
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	4.098	6	24.588
Cellular Physiology and Biochemistry	4.033	1	4.033
Journal of Physical Chemistry B	4.033	5	20.165
Drug Metabolism and Disposition	4.015	2	8.030
ChemBioChem	3.94	1	3.940
Transplantation	3.879	1	3.879
The International Journal of Biochemistry & Cell Biology	3.871	1	3.871
Biochemistry	3.848	2	7.696
Protein Science	3.618	2	7.236

Biochemical Pharmacology	3.617	1	3.617
ChemPhysChem	3.607	1	3.607
Journal of Cellular Biochemistry	3.591	1	3.591
Journal of Combinatorial Chemistry	3.459	2	6.918
FEBS Letters	3.415	2	6.830
British Journal of Pharmacology	3.41	2	6.280
International Immunology	3.317	2	6.634
Journal of Neuroscience Research	3.239	1	3.239
Archives of Biochemistry and Biophysics	3.152	1	3.152
Rapid Communications In Mass Spectrometry	3.087	4	12.348
Biochemical and Biophysical Research Communications	3.000	2	6.000
合　计		**72**	**336.461**

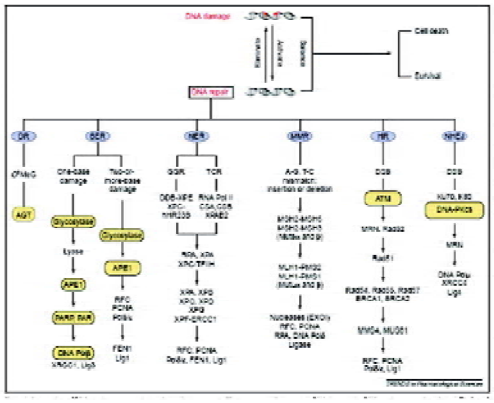
1 主要文章介绍

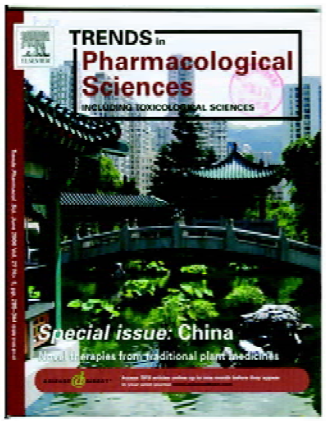
【 主要文章介绍1 】

Jian Ding, Ze-Hong Miao, Ling-Hua Meng and Mei-Yu Geng. Emerging cancer therapeutic opportunities target DNA-repair systems. ***Trends in Pharmacological Sciences,*** 2006, 27(6):338-344(IF: 10.372)

肿瘤药理实验室丁健研究员2006年应邀在国际著名的药理学杂志《Trends in Pharmacological Sciences》上撰写了题为"Emerging cancer therapeutic opportunities target DNA-repair systems"的综述性文章。本文系统地总结了当前DNA修复及DNA修复干扰的研究现状，提出了通过DNA修复干扰增强DNA损伤剂的抗肿瘤疗效、克服肿瘤耐药的构想，揭示出DNA修复系统中潜藏的抗肿瘤治疗新机会。

损伤DNA是当前临床治疗肿瘤常用的离子辐射及绝大多数抗癌药物共同的基本分子机制。不同因素导致的DNA损伤可以通过六条既相互依存又相互独立的修复通路予以修复。DNA修复能力异常激活和增强是导致肿瘤对DNA损伤剂先天性或获得性耐药的重要分子基础；相反，修复缺陷则使肿瘤对其高敏感。DNA修复的遗传性缺陷也是多种遗传性疾病的分子基础，这些患者常常表现出极高的肿瘤易感性。所有这些构成了将干扰DNA修复作为一种抗肿瘤辅助治疗措施的基础。目前已有约十种靶向不同DNA修复分子的化合物正在进行不同阶段的临床试验。现有资料显示，O^6-烷基鸟嘌呤-DNA烷基转移酶（AGT）抑制剂和聚ADP核糖聚合酶(PARP) 抑制剂是两类有希望的抗肿瘤辅助药物。前者与氯乙基或甲基化烷化剂合用可显著增强后者在多种实体瘤包括结肠癌、胰腺癌、黑色素瘤、肺癌、胶质瘤的疗效；而后者更为特别的是，其单独使用即可对同源重组修复缺陷（如BRCA1、BRCA2缺陷）的





肿瘤产生高度选择性杀伤作用。另一特别值得关注的是，由中国科学院上海药物研究所研发的抗肿瘤新药沙尔威辛可以直接损伤DNA并干扰DNA非同源重组修复通路，延缓耐药性的产生，增强治疗效果，开创了同一药物兼具损伤DNA和干扰修复双重作用的范式。

目前，丁健研究员领导的实验室正在既往工作的基础上，从多个不同角度系统地探讨DNA修复的分子机制，期望能应用这些新知识，服务于抗肿瘤新类型药物的研究与开发。

【 主要文章介绍2 】

Hai Yan Zhang and Xi Can tang. Neuroprotective effects of huperzine A: new therapeutic targets for neurodegenerative disease. ***Trends in Pharmacological Sciences,*** 2006, 27(12):619-625(IF: 10.372)

该文主要介绍了阿尔采末病（AD）发病机理的进展，以及对从中草药提取的有效成分石杉碱甲治疗AD的多靶点作用的研究总结。AD是一种以进行性记忆和认知功能损害为特征的多病因参与的神经退行性疾病，其发病机理非常复杂。已有的研究结果认为AD的主要病理学特征包括胆碱能功能缺失，老年斑以及神经纤维缠结的形成。老年斑的主要成分β淀粉样蛋白（Aβ）具有明显的细胞毒性作用，能引起氧化应激和细胞凋亡，两者都参与了AD的病理进程。Aβ是由β淀粉样蛋白前体蛋白(APP)代谢形成的。APP有两条主要的代谢途径：通过β分泌酶和γ分泌酶剪切形成Aβ的代谢过程称为Aβ形成代谢途径；通过α分泌酶和γ分泌酶形成营养型APP和P3片段的代谢过程称为非Aβ形成代谢途径。应用胆碱酯酶抑制提高中枢神经系统乙酰胆碱浓度迄今仍为AD对症治疗的主要措施。近年来，通过干预Aβ形成的代谢途径，减轻甚至阻止Aβ的毒性，以及抗氧化应激以达到缓解AD的病情发展的治疗策略引起广泛重视。已有的研究表明具有双重甚至多重作用靶点的化合物在治疗AD中显示出明显的优越性。因此，开发具有多靶点作用的药物对AD治疗具有广阔的前景。

石杉碱甲在我国被广泛应用于治疗AD以及血管性痴呆病人的学习记忆障碍，它具有可逆、高效、选择性胆碱酯酶抑制作用。本实验室的系列研究发现石杉碱甲具有作用于AD其它发病机制的多靶点神经保护作用：通过增加乙酰胆碱水平和调节神经生长因子信号转导通路，激活蛋白激酶C，MAPK信号转导通路，进而激活APP的非Aβ形成代谢途径，增加具有神经营养作用的分泌型APP的形成以及减少具有神经细胞毒性的Aβ的形成；石杉碱甲通过调节凋亡相关基因(bcl-2, bax, p53等)的表达，调节氧化应激相关酶（SOD, CAT, GSH-Px等）的活性以及相关代谢产物（MDA）的形成，增加线粒体功能，来抑制外界因素（如Aβ）引起的神经细胞的氧化应激和细胞凋亡。此外，石杉碱甲除了提高脑内乙酰胆碱分泌水平，还能调节5－羟色胺，多巴胺等其它神经递质的水平，从而调节其它神经递质系统功能。石杉碱甲的胆碱酯酶抑制作用对AD的对症治疗，加上它的多靶点神经细胞保护作用促进神经细胞的维持正常的生存环境，抵抗外界因素的攻击，

提高了神经细胞自身的免疫机能，提示它是一个具有多靶点作用的AD治疗药物，值得临床开展对AD以及其他神经系统退行性疾病的治疗研究。

【 主要文章介绍3 】

Jian Zhang, Chenjing Li, Kaixian Chen, Weiliang Zhu, **Xu Shen,** and **Hualiang Jiang.** Conformational transition pathway in the allosteric process of human glucokinase. ***Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America,*** 2006, 103 (36):13368－13373(IF:10.231)

与糖尿病相关的葡萄糖激酶构象变化机理研究取得进展

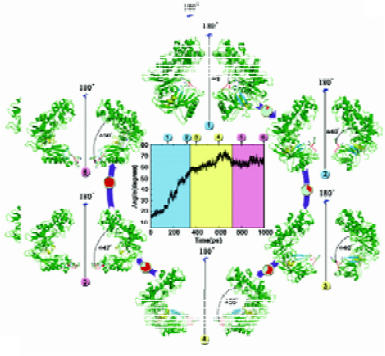
葡萄糖激酶（Glucokinase）是调节血液中葡萄糖水平的重要酶，主要分布于肝细胞和胰岛细胞中。在正常生理条件下，葡萄糖激酶主要作用是监控血中的葡萄糖水平。当血中的葡萄糖水平升高时，葡萄糖激酶可以通过两条途径降低血糖水平：一方面胰岛细胞中的葡萄糖激酶促进胰岛细胞分泌胰岛素，分泌到血液中的胰岛素通过肌肉细胞，脂肪细胞和肝脏细胞的胰岛素受体介导进行糖原合成；另一方面，肝细胞中的葡萄糖激酶可以直接促进糖原合成。在这两条途径共同作用下，迅速降低过高的血糖水平。但是在一些特定的条件下，由于葡萄糖激酶过度激活或者失活，导致血中葡萄糖水平过低或过高，继而引发II型糖尿病和高血糖症的一系列病变反应。实验研究表明葡萄糖激酶是一个单亚单位的自身变构酶，可能具有特殊的构象变化机制；进而，最新发现的葡萄糖激酶的激动剂为治疗II型糖尿病提供了全新的方向。但是，由于葡萄糖激酶是一个自身变构酶，其构象转变所需时间非常快，因此，葡萄糖激酶激动剂作用原理以及从闭合的激活状态到超打开的非活性状态的构象转变机制到目前为止仍然无法用实验方法确定，而理论计算模拟可以弥补实验研究的不足。

中国科学院上海药物研究所药物发现与设计中心蒋华良研究员带领研究生张健等对葡萄糖激酶进行大规模的分子动力学模拟研究，对葡萄糖激酶激动剂作用原理与其自调节变构酶的机制进行深入系统的阐述。通过对葡萄糖激酶野生型和多种关键突变体在水溶液的多次分子动力学模拟（~30条轨迹），不仅第一次在原子水平上解释了葡萄糖激酶激动剂作用原理，而且通过势能面扫面和同源分析发现了三个葡萄糖激酶自调节变构的三个关键过渡态。葡萄糖激酶从闭合的激活状态经过三个关键过渡态最终到达超打开的非活性状态是其作为自身调节性变构酶的本质原因。葡萄糖激酶过渡态的机制合理地解释了当前临床常见的突变型病人的特征。根据这个机制，他们对葡萄糖激酶过渡态上的五个关键氨基酸进行了合理的预测，提出在第二个过渡态上的氨基酸突变会加速葡萄糖激酶的失活过程。这些预测被进一步的突变试验和酶动力学分析所证实。葡萄糖激酶激动剂作用原理以及其在水溶液中的自身变构转变的关键因素分析，这些研究结果为阐述葡萄糖激酶在体内通过自身构象变化调节血糖水平的作用机理以及葡萄糖激酶激动剂的设计奠定了基础。

该研究结果发表在国际权威期刊《美国科学院院刊(PNAS)》上，两个审稿人对这项工作都给予了高度评价。目前，上海药物所科研人员正根据葡萄糖激酶理论模拟结果，进行抗II型糖尿病新药的设计。

附：PNAS审稿人评价

The manuscript submitted by Zhang et al. reports very interesting results from their comprehensive study on the large-scale conformational transition of glucokinase (GK), an important enzyme for regulating blood glucose levels, by using a series of molecular dynamics simulations and site-directed mutagenesis. The study was highly organized and all the necessary simulations and experiments were carefully performed step by step. The authors, findings on the pathway of conformational transition of GK from the close state to the super-open state must have a strong impact in the field of biological study of GK and the discovery of GK activators, which have potential value in diabetes therapy. Thus this work is very timely. In particular, it is the first time that this study provided a direct evidence for the existence of the important intermediate state (open state) of GK by analysis the results of MD simulations and the enzymatic kinetic data of the GK mutant. The authors, interpretations of the results are adequate and



葡萄糖激酶(Glucokinase, GK)自身变构机制

were not exaggerated. The manuscript is concise instead of a large amount of the data included. Therefore, this paper can be accepted for publication in PNAS.

【 主要文章介绍4 】

Huajun Zhao, Haiying Liu, Yi Chen, Xianliang Xin, Jing Li, Yongtai Hou, Zhonghua Zhang, Xiongwen Zhang, Chengying Xie, **Meiyu Geng,** and **Jian Ding.** Oligomannurarate Sulfate, a Novel Heparanase Inhibitor Simultaneously Targeting Basic Fibroblast Growth Factor, Combats Tumor Angiogenesis and Metastasis. **Cancer Research,** 2006, 66(17):8779-8787(IF: 7.616)

JG3是以在肿瘤发生发展中起重要作用的关键分子乙酰肝素酶（heparanase）为靶点，以海洋天然植物为资源，提取分离并经化学修饰的一类海洋寡糖类抗肿瘤候选化合物。

通过SPR及荧光HPLC方法在分子水平上系统地研究了JG3与heparanase的相互作用特性，证明JG3可特异性、高亲和性（KD=72.3 nM)地与heparanase分子中KKDC、QPLK活性区域结合，以底物竞争性与heparanase分子结合，从而有效抑制heparanase对底物的降解活性（IC50=6.55 ng/ml)。

在细胞和离体水平上证实了JG3可抑制heparanase高表达工程细胞株及自然高表达肿瘤细胞对细胞外基质的侵袭能力，并阻断heparanase所引起的下游生物学效应；同时JG3可抑制heparanase对细胞外基质中生长因子bFGF的释放（抑制率为88.1%)，与bFGF结合（KD=189 nM)，进而拮抗bFGF介导的下游信号ERK1/2通路，最终通过上述双重功能抑制肿瘤新生血管生成。

通过heparanase高表达黑素素瘤细胞B16F10实验性肺转移模型，以及人乳腺癌细胞MDA-MA435裸小鼠移植肿瘤原位生长，肺转移，及血管生成模型，在动物水平综合验证了JG3的抗肿瘤新生血管生成、肿瘤转移活性。连续静脉注射7周，5 mg/kg 和20 mg/kg 可显著性抑制B16F10肿瘤细胞肺转移，抑制率为40.9% 和82.2%。 对MDA-MA435裸小鼠移植肿瘤肺转移抑制率为60.0% 和88.3%，同时明显抑制新生血管生成(抑制率为52.6 %)。特别地JG3 在20 mg/kg时还能有效抑制肿瘤原位生长，其T/C (%)为37.6%。

综上所述，我们通过半合成的方法首次获得了具有抗肿瘤活性的全新结构的海洋寡糖类候选化合物——JG3，报道了迄今国际上第二个靶向乙酰肝素酶的特异抑制剂。对乙酰肝素酶与JG3相互作用的分子机制与构效关系的全面、系统的阐释为该类药物的理性设计提供了重要的分子模板，为靶向乙酰肝素酶抗肿瘤药物研究奠定了基础。特别地，新型抗肿瘤药物分子的发现及其深入的结构基础的阐释为肿瘤生物学研究提供重要的实验依据。基于该项研究在此领域中的拓展性贡献，Cancer Encyclopedia（肿瘤百科全书，Springer出版社）Manfred Schwab主编特邀撰写有关乙酰肝素酶抑制剂章节。

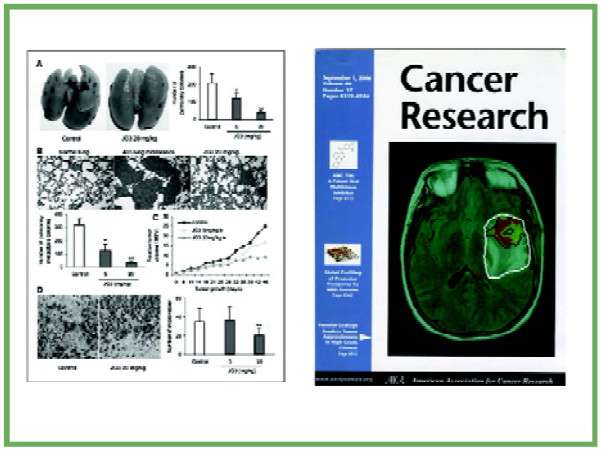
目前JG3已进入全面临床前评价阶段。其明显的体内外抗肿瘤活性、显著的抗肿瘤新生血管生成和抗转移作用，明晰的分子机制以及独特的作用模式，为抗肿瘤药物研究拓辟了新径。上述研究发表在2006年Cancer Res.，得到编辑部及审稿人的高度赞誉：

“The study was highly organized and all the necessary experiments were carefully performed step by step. The authors’ laboratories are well equipped and the materials and experimental protocols are adequate and up-to-date. Thus the experimental results are convincing and do not appear to be artifacts at all.”“the authors’ interpretations of the results are adequate and were not exaggerated. The manuscript is concise instead of a large amount of the data included.”——在分子水平，细胞水平及动物水平，体外，体内全面系统地评价了JG3的抗肿瘤活性。实验设计缜密，数据充分，结果确证。

“This is the first time that the structure relationship between heparanase and its oligosaccharide inhibitor was revealed by analysis of protein/peptide and saccharide interactions by surface plasmon resonance assay.” ——应用表面等离子共振（SPR）技术，以蛋白/肽段——寡糖作用为研究模式，首次系统阐明了heparanase及其寡糖类抑制剂的相互作用特性及构效关系。

“The authors’ findings on oligomannurarate sulfate as a potent inhibitor of heparanase, cell invasion, angiogenesis and metastasis must have a strong impact in the field of tumor biology and cancer metastasis therapy.”“The experiments are straightforward and the inhibitory effect of JG3 is convincing and nicely demonstrated in the most commonly used assays of tumor cell metastasis and angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. As such, the paper is an important contribution to ’heparanase’ research and the development of heparanase-based anti-cancer treatment.”——JG3作

为 heparanase 的抑制剂，可抑制肿瘤细胞侵袭，血管生成，及肿瘤转移。其活性开发研究为 heparanase 的研究，以及以 heparanase 为靶点的肿瘤治疗作出了重要贡献。



【 主要文章介绍5 】

Pangke Yan, Masakatsu Nanamori, Meiling Sun, Caihong Zhou, Ni Cheng, Na Li, Wei Zheng, Lihua Xiao, Xin Xie, Richard D. Ye, and **Ming-Wei Wang**. The Immunosuppressant Cyclosporin A Antagonizes Human Formyl Peptide Receptor through Inhibition of Cognate Ligand Binding. **The Journal of Immunology**, 2006, 177 (10):7050-7058（IF：6.387）

环孢菌素 A 是由真菌产生的一种只含 11 个氨基酸的脂溶性环状多肽，在上世纪七十年代由瑞士科学家分离鉴定后被开发成免疫抑制剂，广泛应用于控制异体器官移植手术后的排斥反应，是目前临床最常用的免疫抑制药物。在已经发现的近 30 种环孢菌素中，只有环孢菌素 A 具有很强的免疫抑制活性，其它同系物有的抑制活性很弱，有的则根本没有抑制活性（如环孢菌素 H）。

环孢菌素A的作用机制在于选择性和可逆性地改变淋巴细胞的功能，抑制其在抗原刺激下的分化和增殖，以及分泌白介素等细胞因子的功能。环孢菌素 A 还能阻断天然杀伤细胞的活力。虽然环孢菌素 A 抑制 T 淋巴细胞功能的作用机理已经十分明确，但它对其他免疫细胞如嗜中性粒细胞的药理效应尚有争议。长期服用环孢菌素 A 的病人之天然免疫力都有不同程度的削弱，感染病原微生物的危险性增加。近期研究显示，环孢菌素 A 也能抑制 fMLF 介导的 HL-60 细胞脱粒反应。然而，该效应是否通过配体与受体结合后引起 G 蛋白活化和下游信号转导尚不明确。

鉴于其同系物环孢菌素 H 能通过拮抗甲酰肽受体而抑制嗜中性粒细胞的功能，王明伟研究组的科研人员在国家“973”计划和上海市科学技术发展基金资助下，与由美国伊利诺大学芝加哥分校华裔学者叶德全教授领导的科研小组合作，以该受体为主要靶点，对由福建微生物研究所郑卫课题组提供的 14 个环孢菌素 A 和 H 系列衍生物进行了系统的药理学研究，发现环孢菌素 A 不仅能剂量依赖性地抑制[^{3}H]标记的 fMLF 或[^{125}I]标记的 WKYMVm 与甲酰肽受体结合，而且可以抑制fMLF介导的细胞脱粒反应、趋化作用、钙流反应和 MAPK/ERK 激酶及丝氨酸／苏氨酸蛋白激酶 Atk 的磷酸化作用。同样，环孢菌素 A 也可以阻断 WKYMVm 肽所介导的生物效应。与另一种免疫抑制剂子囊霉素相比，环孢菌素 A 上述作用是直接通过受体而不是作用于下游的信号通路而发挥的。上述结果表明，环孢菌素 A 为甲酰肽受体的选择性拮抗剂，与同家族的甲酰肽样受体－1 和其他趋化因子受体之间则无相互作用。该研究成果已发表在 2006 年 11 月 15 日出版的美国免疫学权威刊物 T*he Journal of Immunology* 上（The Immunosuppressant Cyclosporin A Antagonizes Human Formyl Peptide Receptor through Inhibition of Cognate Ligand Binding）。

环孢菌素 A 药理作用新机制的揭示解决了自上世纪七十年代发现环孢菌素 A 以来所遗留的科学疑点，为开发新型免疫抑制剂以及临床合理用药提供了新的思路。

注:2006年研究所影响因子3.0以上的论文摘要见《十二、2006 年研究所发表的代表性学术论文部分摘要》

2 专 利

上海药物研究所发明专利申请数量保持了多年来快速稳定增长的趋势，2006 年共申请药物发明专利 95 项（其中 PCT 国际申请 23 项，专利授权 16 项（其中国外专利 4 项））。

2006 年度上海药物研究所获授权的专利

序号	专利名称	类型	国家	发明人	专利号	申请单位
1	N-SUBSTITUTED BENZYL OR PHENYLAROMATIC SULFAMIDES COMPOUNDS AND THE USE THEEOF	发明	德国	白东鲁，陈维洲，卜运新，王逸平，董月丽，	DE60025270.1-08	药物所
2	N-SUBSTITUTED BENZYL OR PHENYLAROMATIC SULFAMIDES COMPOUNDS AND THE USE THEEOF	发明	英国	白东鲁，陈维洲，卜运新，王逸平，董月丽，	BR 1245561	药物所
3	N-SUBSTITUTED BENZYL OR PHENYLAROMATIC SULFAMIDES COMPOUNDS AND THE USE THEEOF	发明	法国	白东鲁，陈维洲，卜运新，王逸平，董月丽，	FR 1245561	药物所
4	N-SUBSTITUTED BENZYL OR PHENYLAROMATIC SULFAMIDES COMPOUNDS AND THE USE THEEOF	发明	意大利	白东鲁，陈维洲，卜运新，王逸平，董月丽，	68675BE/2006	药物所
5	苯并吡喃类化合物、其制备方法和用途	发明	中国	杨玉社、汤磊、嵇汝运、陈凯先	ZL03115507.3	药物所
6	烷磺酰胺苯烷胺类化合物及其制备方法与药物用途	发明	中国	华维一、柳红、吉民、蒋华良、陈凯先、嵇汝运	ZL01132148.2	药科大药物所
7	一种平面色谱点样仪	发明	中国	赵维民	ZL200520040102.2	药物所
8	补骨脂在制备抗幽门螺旋杆菌感染的药物中的应用	发明	中国	岳建民、樊成奇、董蕾、吴艳	ZL02145323.3	药物所
9	1—羟基—1,1—双磷酸类化合物的合成方法	发明	中国	谢雨礼、朱勤、谢毓元、秦欣荣	ZL02110710.6	药物所
10	一类四氢喹啉酮哌啶类化合物及其制备方法和用途	发明	中国	蔡茂军、沈竞康、唐希灿、蒋华良、陈凯先、罗小民、郑苏欣、王昕、严晓明、胡定宁、黄小琴	ZL01132147.4	药物所
11	知母皂苷 A 作为制备治疗 II 型糖尿病药物的应用	发明	中国	黄成钢、王新亮、张振秋、张亮、施松	ZL02160151.8	药物所
12	一种合成多卡巴胺的方法	发明	中国	李援朝、薛志杰	ZL02136157.6	药物所
13	上槿皮酸类衍生物及其制备方法和用途	发明	中国	岳建民、杨升平、丁健、肖东、袁胜涛、吴艳、董蕾、童云广	ZL01126479.9	药物所