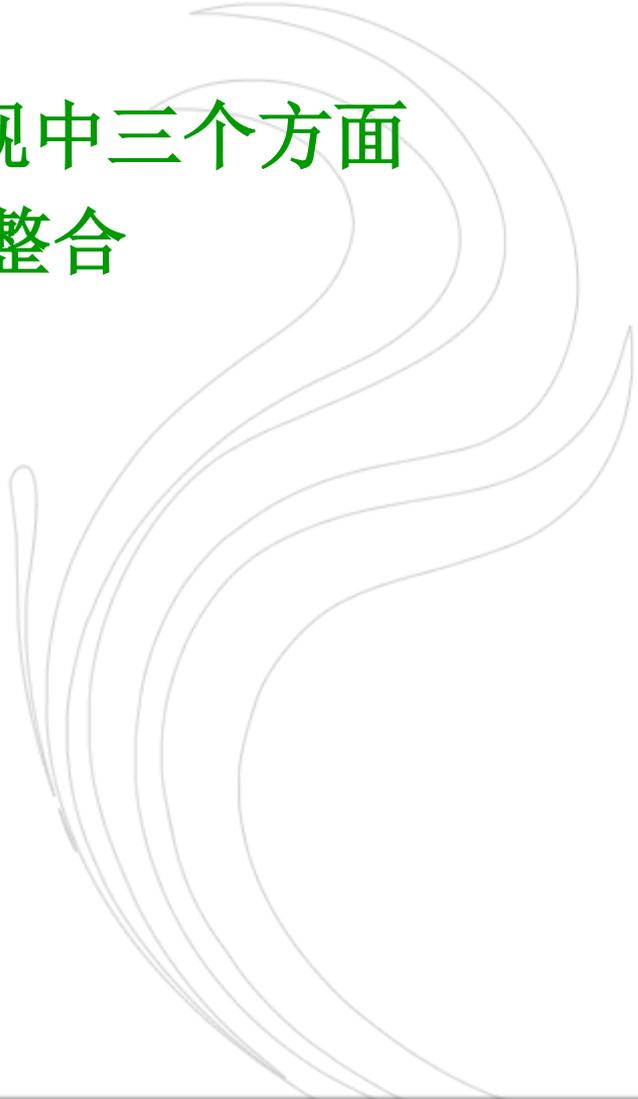


Systems biology in drug discovery

报告人：王荣

- 1.背景
 - 2.系统 生物学在药物发现中三个方面
 - 2.1组学数据集的信息学整合
 - 2.2计算机模型
 - 2.3复杂人体细胞系统
 - 3.结论
- 

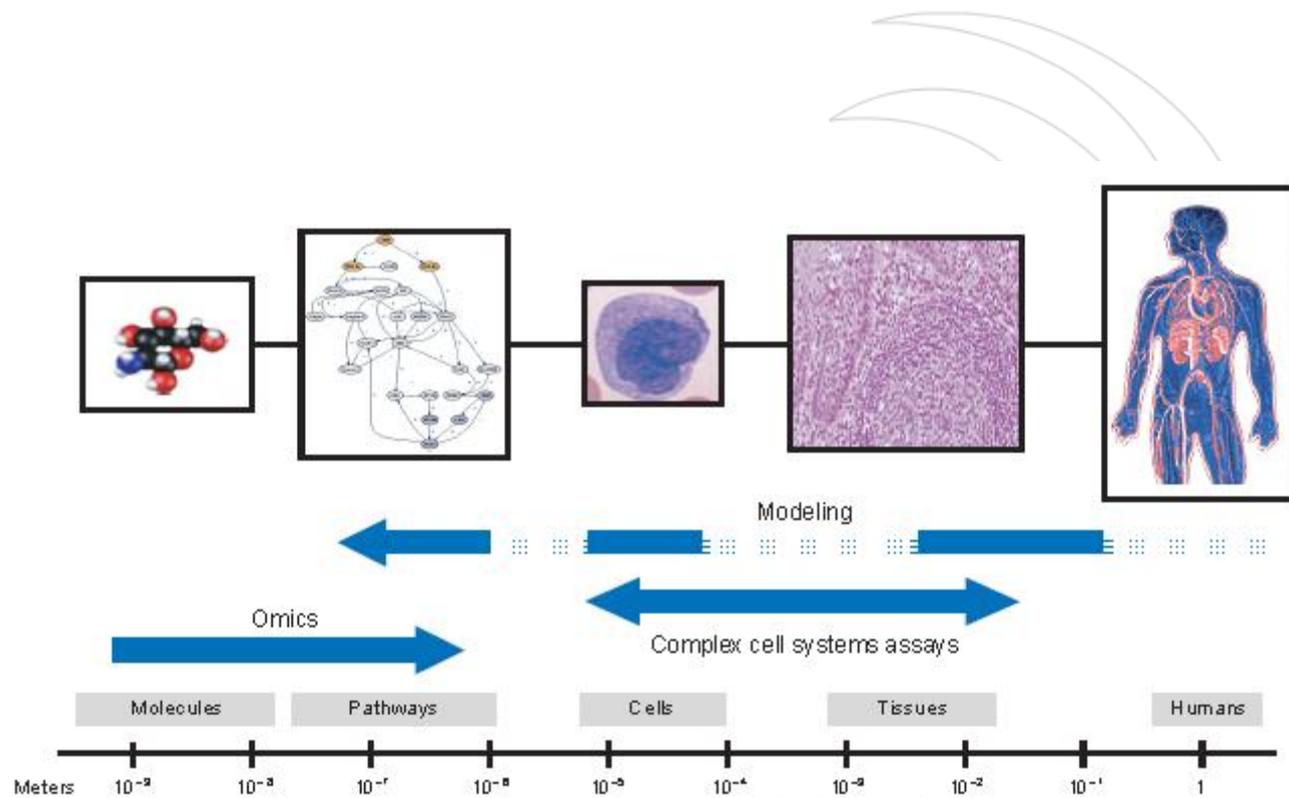
背景

药物发现过程中：

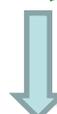
靶生物学不能完全实现药物预测，导致新药通过率与药物研究所用的费用和时间不成比例。

这是由于对于一个确定的靶标，新药必须具有新的作用机制，以体现其有效性与安全性，从而确保进入临床应用。

系统生物学的目标是通过描述和了解复杂的生物系统的运作，最终开发出人类疾病的预测模型。



2.1 组学数据集的信息整合

- 基因组学、蛋白质组学和代谢物组学的技术应用与数据资料的采集与整合
- 
- 对复杂系统模块的构建
- 
- 用于靶的鉴定的确证

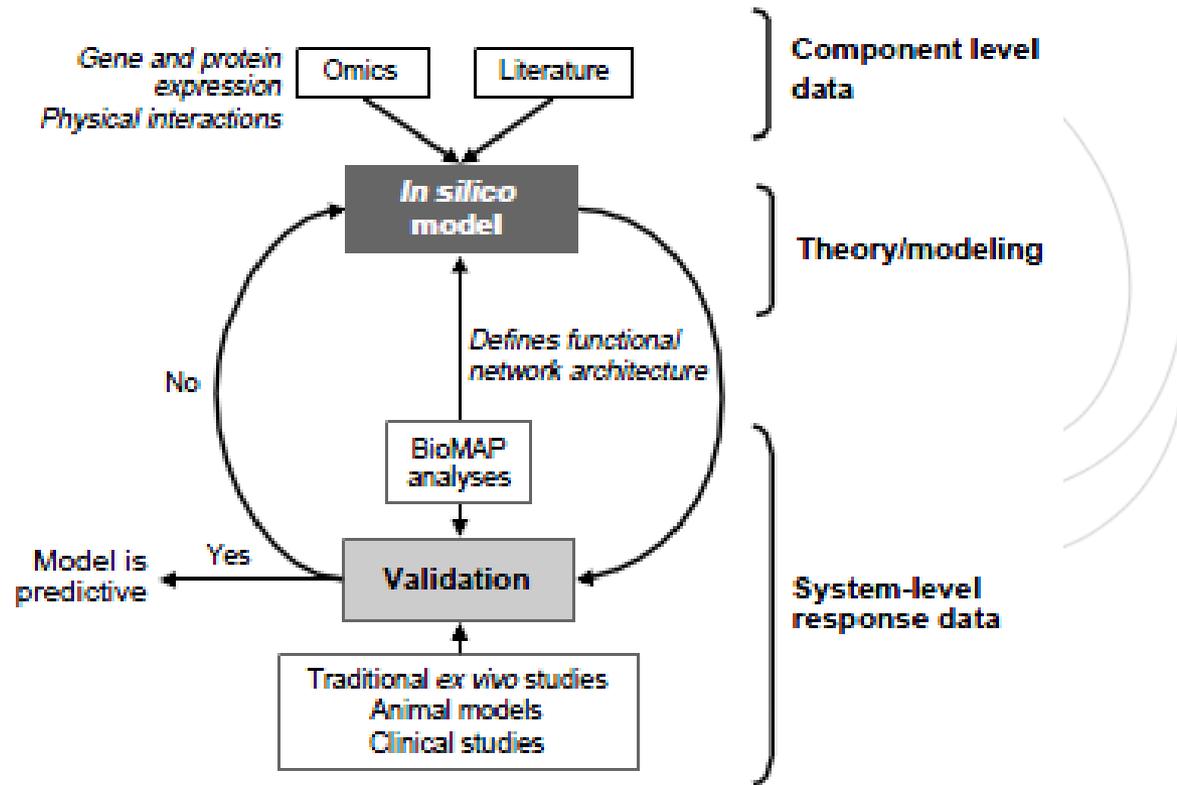
- 用途：
- 用于回答在疾病发生过程中基因、蛋白或蛋白质的磷酸化是如何表达与调控的,从而可以分析在疾病发生与发展过程中的发病机制与调控方式。

2.2 构建正常代谢途径与病理生理学的计算机模型

系统生物学要建立的计算机模型应能提供一种正常代谢过程与病理过程的基本研究框架。

- 在对人体疾病生物学的模拟基础上, 产生一种假说能在分子反应、体内平衡和疾病过程等多方位、多层次进行分析预测。并通过实验, 对模型进行反复检验和改进, 最终建立一个可在一定范围内应用的技术平台。

In Silico Biology Conference, San Diego, California, USA, June 2–3, 2002; C. Wallwork, personal communication



- 应用：
- 将计算模型用于机制不明的**2-型**糖尿病的药物治疗的第一阶段的试验设计。结果表明，计算模型能减少试验计量和试验的患者人数，从而降低成本和提高临床成功的概率。

表 2 与人体疾病生物学相关的计算机模型研究实例

途径	系统	评 述
疾病生理学	心 脏	评述从基因到生理学的心脏定量模型
	糖尿病	评述模型化糖尿病途径
	老年痴呆	慢性老年痴呆计算机模型. 预测病人对不同治疗药物的应答; 慢性老年痴呆模型: 预测 II-5 抑制作用的不足
综合细胞模型	肿 瘤	含有 1(XX) 个基因, 3(XX) 种成分的网络模型. 可以预测特异基因的降低作用
	心肌细胞	连接调节代谢途径(中间代谢、电生理和结构). 用于研究心肌细胞计算机模型
代谢途径模型	多态性	网络模型中信号的突出性质(扩充信号持续时间、阈值状态)
	EGFR/MAPK	评述 EGFR 信号计算机模型. 在下游结果中. 配体浓度变化与亲和力的比值描述基于“重写规则”的 EGFR 可行的对数模型
	NF- κ B	信号传导机制的延迟机制和信号成分的敏感特性: 在 NF- κ B 信号途径的双峰信号过程特性中 I κ B 异构体的释放作用

- 预测模型在现有的尝试中取得了一定的成功，但是还需要接受实验验证的挑战和改善固有的建模周期。
- 但是从长远来看，模型预测可能会成为制药行业中众多决策因素中的一个。

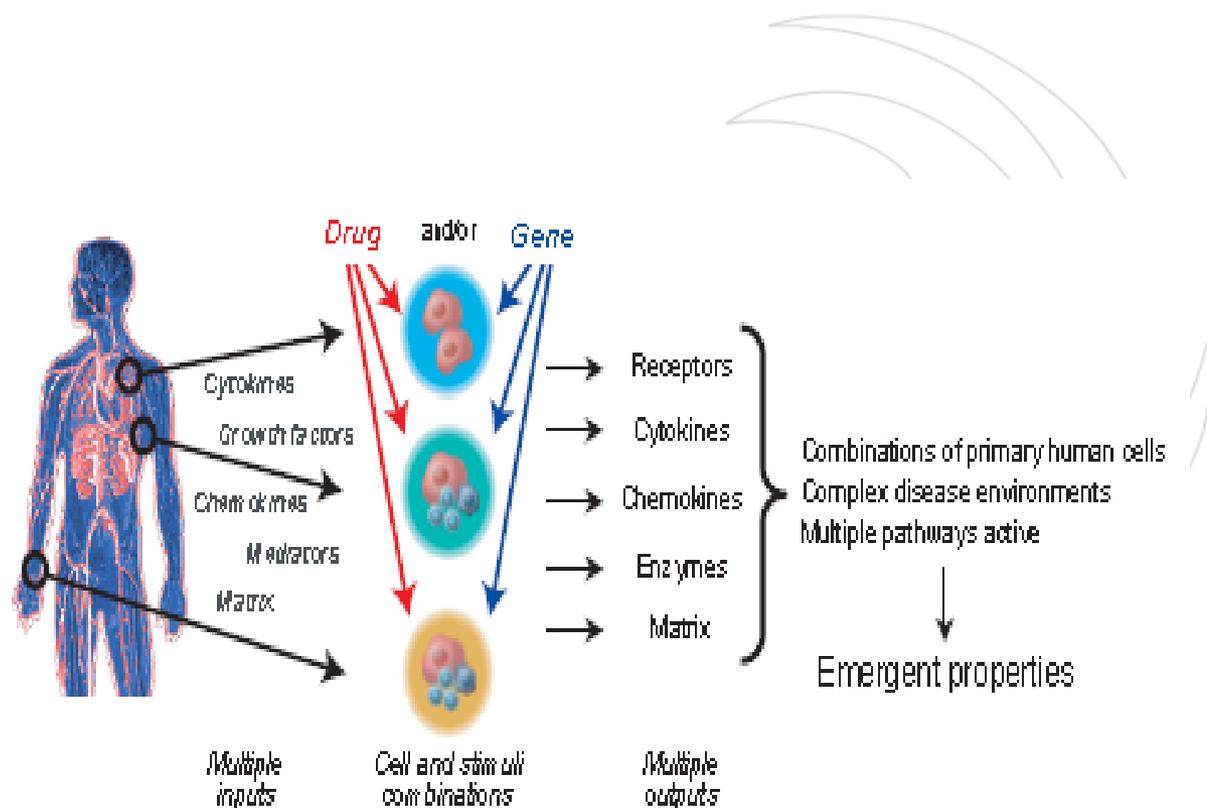
复杂的细胞系统检测和模拟生物

- 作用：
- 弥补组学和模型之间的空白，通过对多种细胞类型和生物活性多样性分析，模仿疾病过程的复杂性，同时测定与疾病相关的细胞应答。

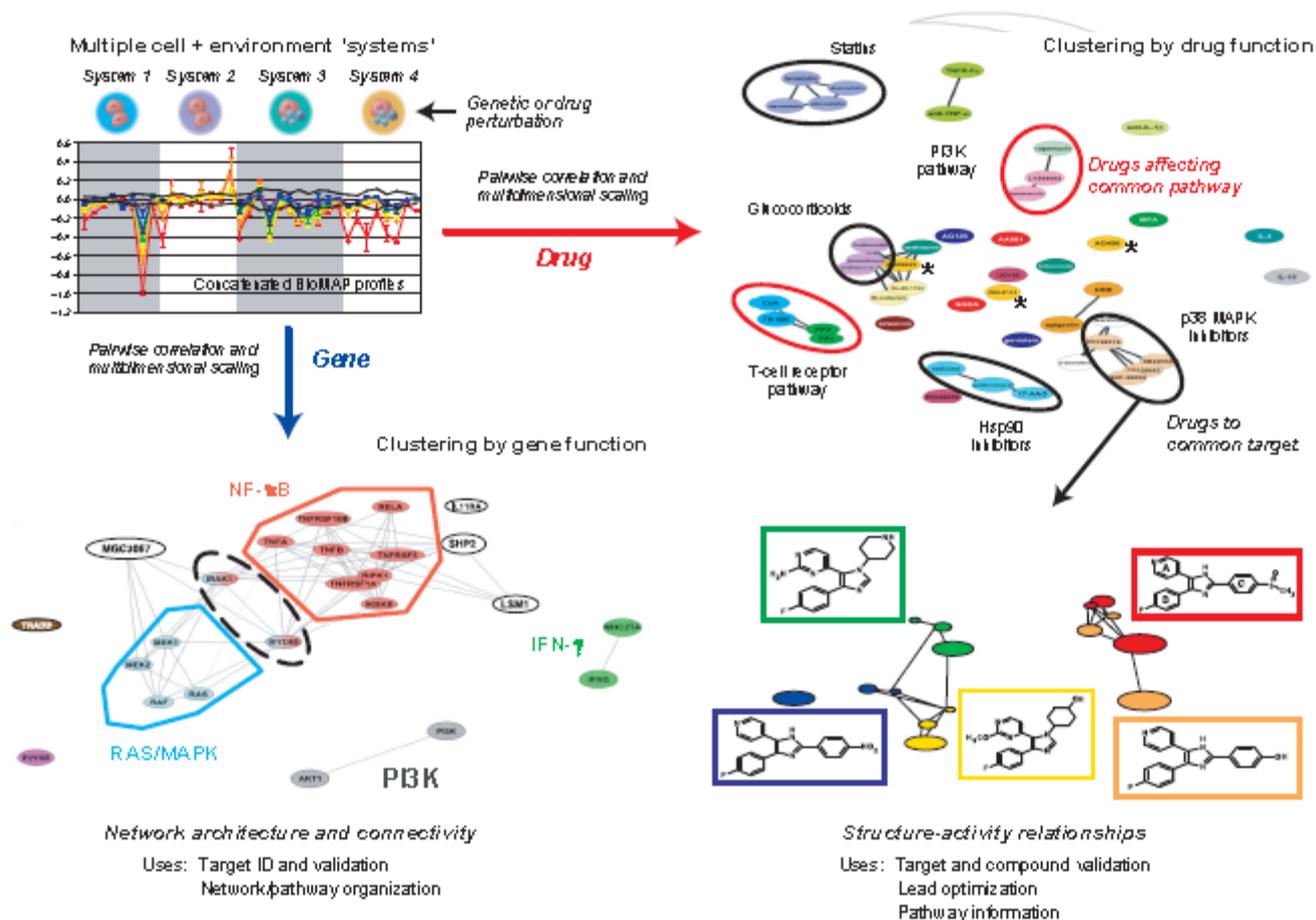
BioMAP

- **BioMAP**(生物学上的各种活动谱) , 其主要途径是将少量的人体主要细胞(如上皮细胞和血液单
- 核细胞) 放在不同环境中, 在已知代谢途径中, 将每种细胞与不同的催化剂相混合, 然后筛选各自的化合物。

Kunkel 等构建的复杂人体细胞系统



Kunkel 等构建的复杂人体细胞系统



- **Kunkel** 等构建的复杂人体细胞系统。
- 它涵盖了许多代谢途径和应答,包括老年痴呆症,自身免疫性疾病和关节炎,移植作用(**T**细胞有关)和冠心病(单细胞和内皮细胞有关),在研究中使用**4**种系统比较了原代人体内皮细胞的应答。用于药物发现研究的细胞系统生物学包括**TH1** (系统**1**)或**TH2** (系统**2**)是细胞因子或与人体外周血单核细胞共培养的内皮细胞(还比较了多种细胞类型,包括**T**细胞、单核细胞和**NK**细胞等)和**T O11**受体/单核细胞体系(系统**3**)或**T**细胞受体环境体系(系统**4**),系统的阅读器可以检测各种与疾病相关的信息与容量,能检测与区分在这些疾病中,多数免疫作用或炎症介导物质活性,它涵盖了许多有意义的治疗靶,通过受试化合物所产生的分析图谱,作为其功能信号,合并系统分析结果。这个系统模式可鉴别先导物,鉴定靶外活性和优化候选物。

表 1 各种系统生物学途径在药物发现中的应用

	组学技术	复杂细胞系统	计算机模型
系统水平考察	+ / - ^a	+	+
假说水平考察	+	+	+
模型检验	-	+	-
靶的鉴定/确证	+	+	+ / -
化合物确证	+ / -	+	-
前导物优化/ SAR	-	+	-
适应症/ 临床试验设计	-	+ / -	+
通过量	慢	快	很慢
存在问题与挑战	资料的定量 资料的质量	各种细胞类型的利用度 系统性 细胞作用的有限模型	资料的丢失与出错 模型确证困难
不能解决问题的途径(-):	能解决问题的途径(+):	在某些条件下, 可以解决问题的途径(+ / -):	

结论

- 在药物开发中，现行的投资标准如下：
 - 1. 靶标优先（基因水平上调节疾病）
 - 2. 被认为具有特效的生化性质的复合物
 - 3. 动物模型被认为是必不可少的
- **这些标准存在缺陷！**

- 系统生物学的目的：除了了解生物系统的结构组成外，还要揭示系统的行为方式，要在人为的控制下，揭示特定的生命系统在不同条件下和不同时间内的动力学特征，并且由假设驱动的定量化的研究。
- 虽然其还处在初级阶段，但其必然是历史发展的潮流。