高等学校科学研究优秀成果奖（科学技术）

# 自然科学奖公示材料

### 项目基本情况

|  |  |
| --- | --- |
| 提名者 | 华东理工大学 |
| 项目名称 | 药物潜在作用靶标预测和发现方法 |
| 提名等级 | 一等 |
| 主要完成人 | 李洪林、蒋华良、刘晓峰、高振霆、龚家瑜 |
| 主要完成单位 | 华东理工大学、中国科学院上海药物研究所 |

### 项目简介

|  |
| --- |
| **本项目属药学和计算生物学领域。**作为药物研究的源头创新，药物靶标发现和识别对创新药物研发具有决定作用，可为快速、高效新型药物发现提供重要契机。由于时间和盲目等原因，基于实验手段的药物靶标识别一直进展缓慢。作为有益补充，计算预测方法与传统实验技术有效结合，可为药物新靶标发现提供信息技术支撑，从而缩短从药物靶标验证到候选药物的临床前研究周期。本项目以新方法创立为主线，基于蛋白质、结合位点药效团和小分子三维结构，构建药物潜在靶标和药效团数据库，对药物作用靶标预测和发现进行系统创新研究，建立了多个公共数据库和计算服务平台： 1. 构建药物靶标生物信息学数据库。建立了唯一同时包含药物潜在靶标蛋白质结构和结合位点等三维信息的药物靶标数据库(PDTD)，完善了靶标的生物学功能注释及分类，与反向对接方法联用，进行计算预测及数据挖掘分析；基于其药物结合位点信息，建立了世界上最大的基于结构的药效团数据库PharmTargetDB。
2. 发展反向对接方法。发展了以活性小分子为探针、搜寻潜在结合蛋白质的反向分子对接方法 TarFisDock；其与分子和细胞生物学实验相结合，已成为发现药物靶标预测和发现的新策略。
3. 首次提出反向药效团匹配方法PharmMapper。自主发展了哈希匹配和局部优化的药效团算法，打破国外软件公司对药效团算法的垄断；通过在药效团数据库中进行快速匹配，搜寻潜在药物靶标和预测化合物生物效应；通过统计靶标-配体对的匹配得分分布，构建配体-靶标的药效团匹配矩阵，建立基于统计的Z'-score的评价标准，提高了靶标预测精度。
4. 首次提出靶标预测方法ChemMapper。率先发展了考虑空间药效团特征的三维分子相似性算法，建立了分子相似性和随机游走网络推理算法的药物靶标预测方法，可用于药物靶标识别、多向药理学、新先导化合物发现及骨架跃迁等领域的研究。

基于靶标预测和发现新方法，本项目发现了多个天然产物和药物的作用靶标并获实验确证，研究药物新作用机制的同时，开展了多个创新药物的研究。项目5篇代表性论文他引1116次(中文他引260次)，单篇最高他引418次(中文他引139次)。项目发展的自主知识产权计算方法和平台，获软件版权4项；国内外同行在*Nat Chem*、*Nat Rev Cancer*、*Nat Methods*等期刊上予以积极评价、广泛关注和应用。现有国内外科研用户2.2万余个，已为其他科研人员完成超过27万次的科学计算。应邀参编Wiley及英国剑桥等出版社专著。国际多个科研机构，如英国剑桥大学结核杆菌数据库TIBLE将项目发展的新方法作为标杆基准，用于其他方法的性能评价。国内外多个课题组应用项目新方法成功进行了药物作用靶标发现和实验确证。项目执行期间，共培养研究生20余名，第一完成人李洪林获国家优青和国家杰青项目资助，共同完成人蒋华良研究员2017年当选中国科学院院士。 |

### 主要完成人情况

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 李洪林 | 性别 | 男 | 排 名  | 1 | 技术职称  | 教授 |
| 工作单位 | 华东理工大学 | 行政职务 | 上海市新药设计重点实验室主任 |
| 完成单位 | 华东理工大学 | 所 在 地 | 上海市 |
| 单位性质 | 大专院校 |
| 对本项目重要科学发现的贡献： 项目的总体负责人、研究者及学术指导。在发现点一：完成药物靶标数据库和药效团数据库整体架构；在发现点二：发展反向对接算法TarFisDock，实现了基于大规模靶标数据库快速对接的靶标预测；在发现点三：提出反向药效团匹配算法，实现基于药效团匹配的靶标预测；在发现点四：提出基于空间药效特征的分子相似性计算方法，实现基于三维相似性的靶标预测。是四篇代表论文（代表论文1、代表论文3、代表论文4、代表论文5）的通讯作者和一篇代表论文（代表论文2）的第一作者。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 蒋华良 | 性别 | 男 | 排 名  | 2 | 技术职称 | 研究员 |
| 工作单位 | 中国科学院上海药物研究所 | 行政职务 | 学术委员会主任 |
| 完成单位 | 中国科学院上海药物研究所 | 所 在 地 | 上海市 |
| 单位性质 | 科研院所 |
| 对本项目重要科学发现的贡献： 项目共同负责人、研究者及学术指导。在发现点一：指导设计药物靶标数据库和药效团数据库构建；在发现点二：指导和设计发展反向对接算法TarFisDock，实现了基于大规模靶标数据库快速对接的靶标预测；在发现点三：指导与第一完成人共同提出反向药效团匹配算法，实现基于药效团匹配的靶标预测。是三篇代表论文（代表论文1、代表论文2、代表论文3）的通讯作者。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 刘晓峰 | 性别 | 男 | 排 名  | 3 | 技术职称 | 研究员 |
| 工作单位 | 安济盛生物医药技术（广州）有限公司 | 行政职务 | 研发总监 |
| 完成单位 | 华东理工大学 | 所 在 地 | 上海市 |
| 单位性质 | 大专院校 |
| 对本项目重要科学发现的贡献： 本项目的主要参加者。在发现点一：协助完成了药物靶数据库的建立；在发现点三：发展完善了基于药效团匹配算法和计算平台；在发现点四：发展了分子相似性计算的药物靶标预测算法和计算平台。是一篇代表论文（代表论文3）的第一作者和两篇代表论文（代表论文4、代表论文5）的通讯作者。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 高振霆 | 性别 | 男 | 排 名  | 4 | 技术职称 | 无 |
| 工作单位 | 上海奕拓医药科技有限责任公司 | 行政职务 |  |
| 完成单位 | 中国科学院上海药物研究所 | 所 在 地 | 上海市 |
| 单位性质 | 科研院所 |
| 对本项目重要科学发现的贡献： 本项目的主要参加者。在发现点一：构建了药物靶标数据库PDTD；在发现点二：建设药物靶标预测计算平台的作业管理系统及网站。是两篇代表论文（代表论文1、代表论文2）的第一作者。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 龚家瑜 | 性别 | 男 | 排 名  | 5 | 技术职称 | 高级工程师 |
| 工作单位 | 上海计算机软件技术开发中心 | 行政职务 | 无 |
| 完成单位 | 华东理工大学 | 所 在 地 | 上海市 |
| 单位性质 | 大专院校 |
| 对本项目重要科学发现的贡献：本项目的主要参加者。在发现点四：发展了基于分子相似性的靶标发现的方法和计算平台ChemMapper。是一篇代表论文（代表论文4）的第一作者。 |

### 代表论文目录

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文（专著）名称/刊名/作者 | 年卷页码（xx年xx卷xx页） | 发表（出版）时间（年月日） | 通讯作者（含共同） | 第一作者（含共同） | 他引总次数 |
| 1 | PDTD: a web-accessible protein database for drug target identification./ BMC Bioinformatics/ Zhenting Gao, Honglin Li\*, Hailei Zhang, Xiaofeng Liu, Ling Kang, Xiaomin Luo, Weiliang Zhu, Kaixian Chen, Xicheng Wang\*, Hualiang Jiang\* | 2008, 9, 104 | 2008.2.19 | 李洪林、王希诚、蒋华良 | 高振霆 | 251 |
| 2 | TarFisDock: a web server for identifying drug targets with docking approach./ Nucleic Acids Res./ 2) Honglin Li#, Zhengting Gao#, Ling Kang#, Hailei Zhang, Kun Yang, Kunqian Yu, Xiaomin Luo, Weiliang Zhu, Kaixian Chen, Jianhua Shen, Xicheng Wang\*, Hualiang Jiang\* | 2006, 34, W219-W224 | 2006.7.1 | 王希诚、蒋华良 | 李洪林、高振霆、康玲 | 311 |
| 3 | PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach. /Nucleic Acids Res./ Xiaofeng Liu, Sisheng Ouyang, Biao Yu, Yabo Liu, Kai Huang, Jiayu Gong, Siyuan Zheng, Zhihua Li, Honglin Li\*, Hualiang Jiang\* | 2010, 38, W609-W614 | 2010.4.29 | 李洪林、蒋华良 | 刘晓峰 | 418 |
| 4 | ChemMapper: a versatile web server for exploring pharmacology and chemical structure association based on molecular 3D similarity method. /Bioinformatics/ Jiayu Gong#, Chaoqian Cai#, Xiaofeng Liu\*, Xin Ku, Hualiang Jiang, Daqi Gao and Honglin Li\* | 2013, 29(14), 1827-1829 | 2013.5.27 | 刘晓峰、李洪林 | 龚家瑜、蔡超前 | 99 |
| 5 | Enhancing the Enrichment of Pharmacophore-Based Target Prediction for the Polypharmacological Profiles of Drugs./ J. Chem. Inf. Model./ Xia Wang, Chenxu Pan, Jiayu Gong, Xiaofeng Liu\*, Honglin Li\* | 2016, 56, 1175-1183 | 2016.5.17 | 刘晓峰、李洪林 | 王霞 | 37 |