



清华大学药学院
SCHOOL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
TSINGHUA UNIVERSITY

2017.01-2017.04

清华大学药学院 2017 春季学期新闻简报

School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University
Newsletter





目录

学院使命	3
学院要闻	4
北京市政府、盖茨基金会与清华大学在京签约正式启动“全球健康药物研发中心”	4
会议活动	5
清华大学药学院正式启动“2017 中国药物化学学术会议暨中欧药物化学研讨会”筹备工作	5
科研活动	6
谭旭课题组在《Cell Research》发文报道研发出一种体内靶向基因治疗新方法	6
祖连锁课题组在《Angew. Chem. Int. Ed.》发文报道了天然产物 Goniomitine 的高效合成	7
饶燊课题组与杨茂君课题组在《Journal of Medicinal Chemistry》报道 高活性抗疟疾小分子化合物的开发及其作用机制研究	8
刘刚课题组在《Journal of Medicinal Chemistry》发表论文，首次报道针对 NOD2 靶点的肿瘤治疗策略	9
唐叶峰课题组在《Chemical Science》上发表论文报道了一类新型偶联反应	10
陈立功课题组在《Hepatology》发文报道氨基酸转运蛋白在肝癌发生过程中的重要调节作用	11
陈立功课题组在《Scientific Reports》发文报道泰诺福韦和阿德福韦引起肾毒性的最新作用机制	12
成果转化	13
清华大学与北京嘉林药业新药开发项目签约	13
人才培养	14
我院 2014 级本科生伍木子悦同学入选 2017 年斯坦福本科生访问研究者项目	14
清华大学药学院药学实验班学生海外学习收获丰硕成果	15
合作发展	16

学院使命..

清华大学药学院依托前沿科学与技术研究，旨在拓展、深化对疾病的认知，开发药学先进技术与高效的转化机制，推动创新型药物和治疗方法的研发，从而引领中国医药创新及产业升级，解决人类面临的重大疾病挑战，改善全球健康状况。



学院要闻...

北京市政府、盖茨基金会与清华大学 在京签约正式启动“全球健康药物研发中心”

2017年3月24日，由北京市人民政府、比尔及梅琳达·盖茨基金会（以下简称“盖茨基金会”）以及清华大学联合发起成立的全球健康药物研发中心（Global Health Drug Discovery Institute, 以下简称“GHDDI”）启动仪式在京隆重举行。北京市副市长隋振江、盖茨基金会联席主席比尔·盖茨（Bill Gates）与清华大学校长邱勇出席了启动仪式并致辞。

隋振江副市长表示 GHDDI 的成立在中国医药创新领域以及中国和盖茨基金会深度合作方面均具有开创性意义，作为中国首个采用了创新 PPP（Public Private Partnership）模式的高科技民办非企业单位，隋振江副市长希望中心能聚焦健康医疗重大需求和世界创新前沿，着力推动创新技术突破，深化国际科技合作，在提升我国新药研发能力的同时，助力全球健康事业发展。清华大学邱勇校长表示，近年来，学校致力于全面提升在前沿药学领域的研究实力与学科建设水平，推动中国生物医药产业的发展和研发创新；清华也将充分发挥在人才、科研、成果转化方面的协同作用，利用综合性交叉学科的资源优势，助力 GHDDI 建设成为世界一流的新药研究与转化平台，共同为公共卫生和医药健康事业做出更大贡献。比尔·盖茨先生表示，GHDDI 是盖茨基金会在全球范围内的首个该类型合作项目，希望这一合作项目充分发挥中国研发优势，成为连接全球健康药物先期研发前沿机构与下游临床开发单位的枢纽，为抗击影响世界贫困人口的重大传染病贡献重要研究成果，支持全球范围内健康和发展目标的实现。国际知名的干细胞化学生物学家、清华大学药学院院长、GHDDI 理事兼主任丁胜教授为在场嘉宾介绍了 GHDDI 的建设进展：中心目前正在全球范围内积极招募杰出的研究人员，现已有多位具有海外顶尖教育研究背景的资深科研人员加入 GHDDI，正式开启了中心的药物化学、计算化学、结构生物学的平台建设、项目开发、评估和管理工作。同时，GHDDI 还与合作伙伴——美国加州生物医学研究院（California Institute for Biomedical Research, 简称“Calibr”）——共同开展了针对肺结核、疟疾和隐孢子虫病的新药研发项目。



会议活动...

清华大学药学院正式启动“2017 中国药物化学学术会议暨中欧药物化学研讨会”筹备工作



由中国药学会主办、清华大学承办的 2017 年中国药物化学学术会议（CMCS2017）将于 2017 年 8 月 27 日至 30 日在北京国家会议中心举行。根据中国药学会与欧洲药物化学联盟签署的合作框架协议，将同期举行中欧药物化学研讨会（2017 CPA-EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, CPA-EFMC ISMC2017）。会议期间，还将隆重举行“中国药学会 - 施维雅青年药物化学奖”20 周年纪念活动。

本次会议主题为“致力全球新药研究与开发——聚焦新分子、新技术、新疗法”。会议将分为大会报告、邀请报告、墙报展示及自由讨论等多种形式，希望能为药物化学及相关领域的研究者提供一个良好的交流平台，促进交流与合作，推动药物化学的发展与应用。

会议议题涵盖：细胞治疗研究进展（包含免疫、干细胞等），药物化学前沿领域及热点问题，重要疾病新药前沿研究，药物分子设计新理论、新方法，药用材料、药物合成新方法与新工艺，化学生物学及相关领域，天然药物（及中药）化学前沿研究共七大药物研发领域热点方向。

在此，我们诚邀广大药物化学学术界和企业界的同仁，以及相关学科的新药研究、教育、开发专业技术人员、研究生踊跃参加这次科学盛会，加强创新药物研究领域的多学科交叉。



科研成果...

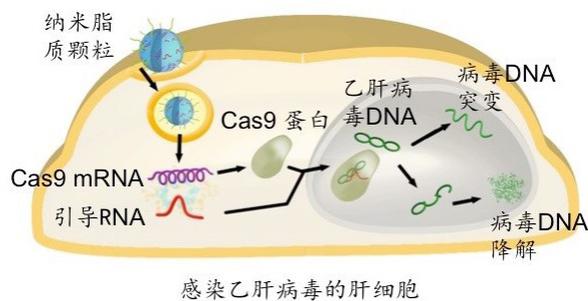
1、谭旭课题组在《Cell Research》发文报道 研发出一种体内靶向基因治疗新方法

清华大学谭旭研究组与美国俄亥俄州立大学董一洲研究组合作在《Cell Research》上发表了题为《A non-viral CRISPR/Cas9 delivery system for therapeutic gene targeting in vivo》的文章。

自上个世纪 90 年代以来，基因治疗逐渐兴起，其通过补偿基因缺陷或修正异常致病基因从而达到治疗的目的。CRISPR(规律成簇间隔短回文重复体系) 是在细菌中发现的一种 DNA 剪切编辑系统，由于其高效特异的 DNA 剪切和编辑能力在科研领域已经得到广泛应用。已有的 CRISPR 体内输送也存在诸如腺病毒缺乏靶向性，本身免疫源性较高，病毒在体内有一定重组突变机率等问题；而且，腺病毒在细胞内的长期稳定表达 Cas9 蛋白，也有可能带来长期的毒副作用。

基于脂质纳米颗粒的核酸输送系统已经在活体内输送小 RNA，如 siRNA 上表现出良好的效果。谭旭课题组与董一洲研究组合作研发了一种新型脂质纳米颗粒系统，其可以包裹 Cas9 蛋白的 mRNA 以及单链引导 RNA 并在活体内有效的输送至肝脏并进行表达，对特定致病基因进行切割，从而达到治疗肝病的目的。国际审稿人认为这项工作是本领域激动人心的成果，对 CRISPR/Cas9 系统未来的临床转化研究有重要意义。

纳米脂质颗粒剪切乙肝病毒DNA示意图

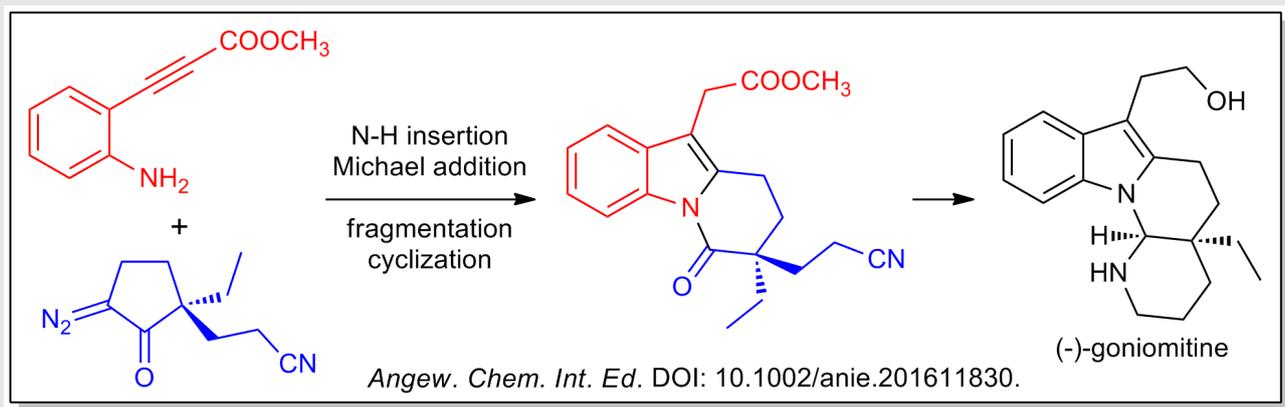


2、祖连锁课题组在《Angew. Chem. Int. Ed.》发文报道了天然产物 Goniomitine 的高效合成

清华大学药学院祖连锁课题组在《Angew. Chem. Int. Ed.》上发表了“Bio-Inspired Fragmentations: Rapid Assembly of Indolones, 2-Quinolinones, and (-)-Goniomitine”的研究论文。

活性天然产物一直是药物发现的重要灵感来源，但其复杂的化学结构往往限制了对其生物活性的深入研究。吲哚生物碱 Goniomitine 具有纳摩尔水平抗癌活性，加上其独特的化学结构，因此吸引了很多化学家的关注。虽然结构不是极其复杂，之前对其不对称全合成也需要多步线性反应，因此较难进行类似物的合成来优化其生物活性。

受 Goniomitine 生源合成途径的启发，祖连锁研究员课题组设计了基于碎片化反应 (fragmentation) 的核心策略，仅仅需要 5 步化学反应就可以实现对该天然产物的不对称全合成，实现了对具有抗癌活性天然产物 Goniomitine 的迄今最简洁全合成。极高的合成效率，加上高度汇聚式 (convergent) 的合成方式，使该合成路线非常适合天然产物类似物的构建，进而推动基于该天然产物的药学研究。





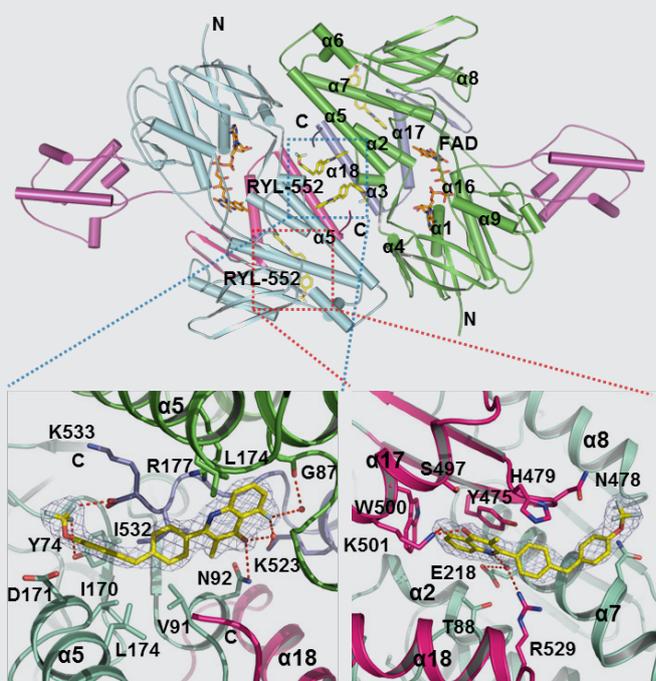
3、饶燊课题组与杨茂君课题组在《Journal of Medicinal Chemistry》报道高活性抗疟疾小分子化合物的开发及其作用机制研究

清华大学药学院饶燊课题组与生命科学学院杨茂君课题组在药物化学权威杂志 *Journal of Medicinal Chemistry* 在线发表了最新研究成果。

目前疟疾在全世界范围内每年仍造成 43 万人的死亡和 212 万新增病例，PfNDH2 是已知的抗疟疾靶点，但是由于其与抑制剂的作用机制并不清楚，导致经典的基于结构的药物设计缺乏有效信息，再加之现有抑制剂极差的类药性质，针对 PfNDH2 进行深入的抗疟疾药物研发存在较大困难，因此新的抗疟疾药物和抗疟疾机制仍是当前重要的研究内容。

研究人员首先对已报道的化合物进行了大量的亲水性化学修饰发现了活性更好的化合物 RYL-552 和 RYL-552S，并进一步总结了构效关系。阐明机制的过程中，RYL-552 作为理想的工具分子可以与靶蛋白共结晶，并得到了高分辨率的晶体结构。

研究工作发现 RYL-552 和 RYL-552S 对多种耐药的疟原虫株都具有很好的抑制作用，且对人体细胞毒性较低；动物实验亦具有很好的治愈效果且与青蒿素有协同抗疟疾作用，因此具有与青蒿素联合用药发展新的疟疾治疗方法的潜能。该工作为基于 PfNDH2 进行抗疟疾药物研发提供了重要信息，目前研究人员在依据该信息正进行新的抗疟疾药物发现工作。

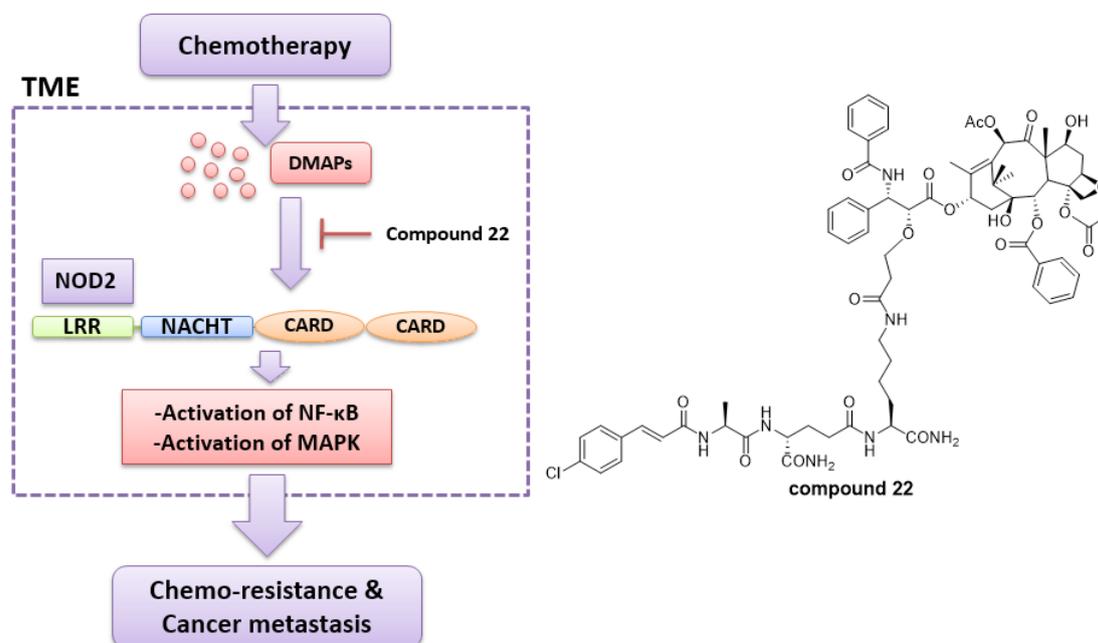


4、刘刚课题组在《Journal of Medicinal Chemistry》发表论文，首次报道针对 NOD2 靶点的肿瘤治疗策略

清华大学药学院刘刚教授课题组在美国化学会药物化学杂志《Journal of Medicinal Chemistry》发表了题为“Antagonizing NOD2 Signaling with Conjugates of Paclitaxel and Muramyl Dipeptide Derivatives Sensitizes Paclitaxel Therapy and Significantly Prevents Tumor Metastasis”的研究论文。

针对肿瘤微环境的免疫治疗药物是目前的研究热点。肿瘤微环境中多种炎性细胞、炎性介质以及炎症信号通路中的重要蛋白已经作为药物靶点，在临床治疗肿瘤的试验及应用中取得了备受瞩目的进展。NOD2 最近被认为是一个新的免疫检查点，刘刚课题组的研究结果证明，康莫他赛原型药可能通过拮抗 DAMPs 对 NOD2 的激活，显著增敏紫杉醇的抗肿瘤作用并抑制肿瘤的转移。

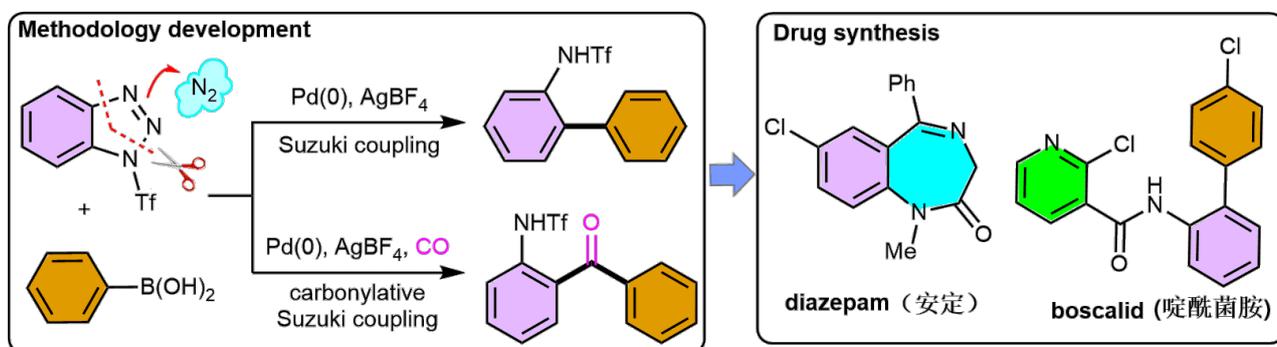
该研究工作首次提出以 NOD2 拮抗剂作为抗肿瘤药物的研发对象，与化疗药物合用抑制肿瘤的生长及转移，为肿瘤的免疫治疗提供了新思路与新策略。研究团队基于此策略成功开发的抗肿瘤新药康莫他赛兼具化疗和免疫治疗双靶点的作用特点，有望替代现有的紫杉烷类药物，带来巨大的经济效益和社会效益。





5、唐叶峰课题组在《Chemical Science》上发表论文 报道了一类新型偶联反应

清华大学药学院唐叶峰课题组在英国皇家化学会旗舰杂志《Chemical Science》在线发表了题为“Denitrogenative Suzuki and carbonylative Suzuki coupling reactions of benzotriazoles with boronic acids”的研究论文。



苯并三氮唑是有机合成中常用的辅助基，也是药物分子中常见的“优势骨架”。唐叶峰课题组突破传统思路，设计了一种新颖的“活化+稳定”双管齐下的策略，即通过在苯并三氮唑 N1-位引入强吸电子基团来活化 N1-N2 单键，同时使用 AgBF₄ 稳定苯并三氮唑开环后形成的重氮盐中间体，从而成功实现苯并三氮唑在温和条件下的开环反应，并将其产生的邻氨基重氮盐作为活性中间体应用于过渡金属催化的 Suzuki 偶联反应和羰基插入 Suzuki 偶联反应。

上述新型有机反应能够快速构建多取代邻氨基联苯和邻氨基二芳基酮等重要结构单元，已被成功应用于包括抗抑郁药物 Diazepam (安定) 和新型杀菌剂 Boscalid (啞酰菌胺) 在内的多个药物分子和天然产物的高效合成。本研究开创了以便宜易得的苯并三氮唑作为邻氨基重氮盐等价物的先河，这一思路为今后发展其它新型有机化学反应奠定了基础。

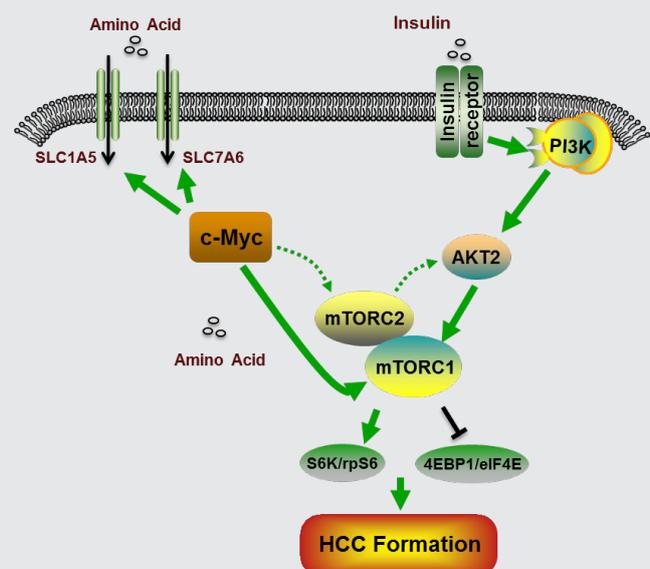
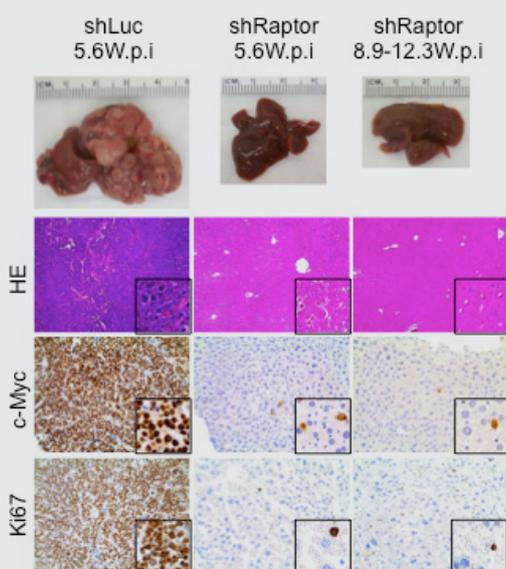
6、陈立功课题组在《Hepatology》发文报道 氨基酸转运蛋白在肝癌发生过程中的重要调节作用

清华大学药学院陈立功课题组及其合作者在《Hepatology》上发表题为“A functional mTORC1 signaling is indispensable for c-Myc driven hepatocarcinogenesis”的文章。

Hepatocellular carcinoma (HCC) 肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一。原癌基因 c-Myc 是引发肝癌主要基因之一，促进细胞恶变，最后导致肿瘤的发生在小鼠肝脏中过表达 c-Myc 能引起肿瘤的形成。

我们发现 mTORC1 信号通路的激活是 c-Myc 诱导肝癌形成的必要条件。氨基酸作为细胞生长和增殖的必要条件，对 mTORC1 正常发挥功能起着至关重要的作用，转录组学数据分析表明 c-Myc 能够上调多种氨基酸转运蛋白的表达，如 SLC1A5 转运蛋白和 SLC7A6 转运蛋白，它们属于膜转运蛋白的溶质载体（SLC）家族，这些转运蛋白在各种生理和病理过程中具有关键的作用。代谢组学分析表明 c-Myc 直接上调 SLC1A5 和 SLC7A6，导致肝癌细胞对氨基酸的吸收增加进而激活 mTORC1 信号通路。在人类肝癌标本中，原癌基因 c-Myc 的水平和氨基酸转运蛋白 SLC1A5 / SLC7A6 表达之间有很大的相关性。

综上所述，这些数据表明在肝癌的治疗过程中，除了靶向 mTOR 信号通路以外，溶质载体超级家族中氨基酸转运蛋白家族也渐渐成为有效的药物的靶标，成为治疗肝癌的有效选择。





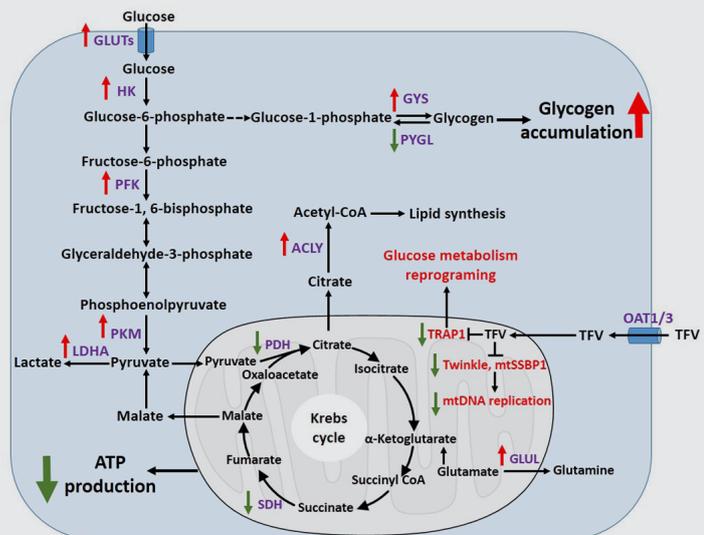
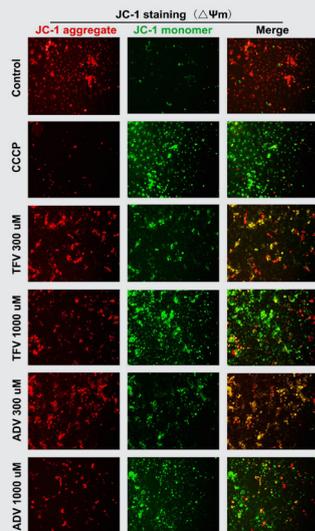
7、陈立功课题组在《Scientific Reports》发文报道 泰诺福韦和阿德福韦引起肾毒性的最新作用机制

清华大学药学院陈立功课题组在自然旗下《Scientific Reports》上发表了“[Tenofvir and adefovir down-regulate mitochondrial chaperone TRAP1 and succinate dehydrogenase subunit B to metabolically reprogram glucose metabolism and induce nephrotoxicity](#)”的研究论文。

核苷酸逆转录酶抑制剂泰诺福韦和阿德福韦临床上广泛用于治疗 HIV 感染患者，抗病毒作用高效。越来越多的临床案例发现，此类药物的长期服用也引起了肾毒性等毒副作用，包括急性肾损伤，慢性肾脏疾病和获得性范科尼氏综合症等。但是泰诺福韦和阿德福韦导致肾毒性的分子机制一直并没有得到阐明。

陈立功课题组有以下两方面重要发现：第一，泰诺福韦和阿德福韦通过下调线粒体单链 DNA 结合蛋白 (SSBP1) 和解旋酶 (TWINKLE) 来抑制线粒体 DNA 复制从而产生相应的细胞毒性。第二，泰诺福韦和阿德福韦降低肿瘤坏死因子受体相关蛋白 (TRAP1) 和琥珀酸脱氢酶亚基 B (SDHB) 引起细胞内葡萄糖代谢重编程，进而导致糖原聚集，增加肾毒性的风险。

此发现为进一步研究核苷逆转录酶抑制剂的毒副作用提供了理论依据，并为核苷酸转录酶抑制剂药物的毒副作用治疗提供新策略。



成果转化...

清华大学与北京嘉林药业新药开发项目签约

2017年1月13日，清华大学与北京嘉林药业股份有限公司新药开发项目签约仪式在清华大学医学科学楼举行。清华大学副校长施一公院士，北京嘉林药业股份有限公司总裁刘伟先生等出席签约仪式。

施一公院士指出，十年前清华大学立足于国家战略需要，在生物、医学和药学领域进行了前瞻性的学科布局和人才队伍建设。他结合自身在清华工作的经历回顾了清华生医药方向经历的“学校支持、国家投入、企业转化”发展三部曲。

刘伟总裁指出，北京嘉林药业股份有限公司的母公司“德展健康”于2016年7月借壳上市。在“大众创业、万众创新”的形势下，嘉林公司立足于心脑血管药物的优势，布局抗癌原研新药的研发，从而提升其药物研发和创新能力。

清华大学开发了靶向表观遗传学溴域蛋白的新型小分子抑制剂，拥有全新的NCE和知识产权。这类小分子有望成为非小细胞肺癌的精准疗法。嘉林公司相关人士表示，随着公司成功上市，公司实力的不断增强，与清华大学合作开发上述原研抗癌药物将为公司带来巨大的成长机遇，有利于公司的可持续发展。



何伟 药学院研究员，博士生导师

何伟于2001年1月加入清华大学，现任药学院研究员，博士生导师，并自2016年起担任RSC Advances杂志副主编。其主要研究方向包括：

- 1) **金属纳米有机催化**：根据精细化学品和药物合成的需求，立足于金属纳米材料的可控合成，通过调控催化剂活性来实现高效高选择性的有机反应，包括含硅化合物的合成化学和化学生物学研究；
- 2) **基于片段的药物发现**：结合片段筛选和基于结构的药物设计，发现特异性靶向新型、可药性低的蛋白靶点的功能有机小分子（如溴域蛋白、去泛素化酶等），并展开化学生物学及早期药物发现工作。



人才培养...

1、我院 2014 级本科生伍木子悦同学入选 2017 年斯坦福本科生访问研究者项目

2017 年斯坦福本科生访问研究者项目 (Undergraduate Visiting Research Program, 简称 UGVR) 录取结果近日公布, 在可供申请的 18 个岗位中, 药学院 2014 级本科生伍木子悦同学成功入选。

斯坦福大学本科生访问研究者项目由斯坦福大学发起, 旨在吸引中国优秀本科生与斯坦福大学师生共同开展研究工作, 为斯坦福大学的美国学生和最优秀的中国学生搭建沟通的平台。该项目面向清华大学、北京大学、中国科技大学、台湾大学优秀本科生开放 18 个名额进行申请, 入选学生可在斯坦福工学院教授实验室进行为期 10 周的暑期研究项目。

此次我院伍木子悦成功入选 2017 年斯坦福本科生访问研究者项目, 将为清华药学学生与美国学生建立良好的沟通平台, 此合作项目也必将推动我院在药物研发和人才培养领域的重大进展。



2、清华大学药学院药学实验班学生海外学习收获丰硕成果

2017 年 3 月 4 日, 2011 级医学药学实验班墨尔本大学研究型硕士毕业证书授予仪式在医学院李文达学术报告厅举行, 其中药学院杨浩宇、陈北南和陈岁三位同学作为首届派遣学生在墨尔本大学完成两年科研培训, 成绩合格, 完成硕士论文并评审通过, 获得了墨尔本大学的研究型硕士学位。

截止目前, 我院与匹兹堡大学医学院的合作项目中, 自 2012 年开始派出第一批学生, 共派出 3 批, 参与项目的 12 位同学都已顺利回国; 与美国加州大学旧金山分校药学院的合作项目中, 从 2014 年派出第一批药学实验班学生开始, 至今已派出 3 批共计 11 名学生, 其中 2014 年出国的 6 名学生已经回国, 5 名学生继续在 UCSF 学习; 与澳大利亚墨尔本大学药学院的合作项目中, 至今 3 批, 第一批 3 人, 已回国, 第二批和第三批的学生正在学习中。

截止目前, 这些学生共参加国际或者院校内会议 11 次, 进行口头汇报或者壁报展示 10 次, 高水平国际杂志发表论文 27 篇, 还有两篇文章已经确定被接收。王瑶同学一篇发表在《Plos Genetics》的文章为共同一作, 吴建晨的一篇文章为合作一作。莫涵同学获得了 2016 and 2017 Mary Anne Koda-Kimble Seed Award for Innovation 奖励。

他们的收获不仅仅表现在获得了丰硕的科研成果上, 更见识到了 UCSF、匹兹堡大学、墨尔本大学药学顶级实验室的科研和管理体系, 开阔了眼界, 逐步拥有了国际视野; 在生活上他们逐渐适应国外生活, 提高了自己的独立生存能力, 从不适应到逐渐适应到如鱼得水, 清华药学院的学子们走出了一条属于自己的求学路。



合作发展...

清华大学药学院根据学院发展策略，与各界合作伙伴共同构建全球生物医药创新生态。从创新人才培养、原创科学研究到高效的成果转化，整合各界最优质的资源，利用互补与协同效应，充分发挥自身与合作伙伴的优势和能力，共同推动解决人类疾病挑战，为中国乃至全球的公共卫生和医药健康事业做出更大贡献。

学院致力于构建一个开放进取的环境，先后与强生、百时美 - 施贵宝、拜耳、紫光制药、比尔及梅琳达·盖茨基金会等知名医药企业与机构在特定的疾病方向、焦点研究领域、特殊技术开发以及转化研究等方面开展了深入的合作与广泛的学术交流，并取得了一系列进展。

联系我们

未来，学院将不断创新与国际一流企业、机构之间跨学科、跨领域、跨国家的深度合作模式，加快学院的发展与国际化的进程，全面提升清华大学生物医药研究在全球的影响力。同时，也诚挚地欢迎有远见的个人或者团体资助学院的教育创新与科学发现。我们将与您共同努力，为推进中国医药产业的研发实力，改善全球健康状况、造福全人类做出积极贡献。如您想了解更多药学院的信息以及资助、合作的方式，请随时与我们联系。

合作发展办公室联系方式：tsps_d@tsinghua.edu.cn



清华大学药学院
SCHOOL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
TSINGHUA UNIVERSITY



清华大学药学院

北京市海淀区清华大学医学科学楼

Tel: (8610) 6279 3117

Fax: (8610) 6279 6743

www.sps.tsinghua.edu.cn

清华大学药学院合作发展办公室 编辑制作