



方唯硕

电话: 010-63165229 (办)

Email: wfang@imm.ac.cn

1989年毕业于北京医科大学药学院，获理学学士学位，1997年毕业于中国协和医科大学，获理学博士学位。1989—1993年期间在中国医学科学院药物研究所任研究实习生；1997—1999年在美国佛罗里达州立大学（Florida State University）化学系任博士后研究助理；1999—2001年在中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所任副研究员；

2001—2002年为美国伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校（University of Illinois at Urbana-Champaign）生化系访问学者；2002年至今在中国医学科学院药物研究所任副研究员、研究员。

曾获得多项奖励，包括卫生部科学技术进步一等奖（1996），教育部全国高等院校和科研院所优秀博士学位论文奖（1999），中国药学会施维雅青年药物化学奖（2004）等；主持国家自然科学基金重点项目、科技部国际合作重点项目、教育部优秀博士论文专项基金和霍英东基金等，并作为子课题负责人参与科技部新药重大专项等资助课题的研究。

现为中国药学会高级会员，美国化学会（ACS）会员，美国癌症研究协会（AACR）会员，美国科学促进协会（AAAS）会员；The Open Organic Chemistry Journal顾问编辑（Editorial Advisory Board）；Current Topics in Medicinal Chemistry天然产物专辑客座编辑（Guest editor）；Journal of Organic Chemistry, Organic Letters, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters等国际和国内期刊的审稿人；国家自然科学基金、科技部、教育部多种基金项目的通讯评审人。2005-2008年任武汉大学药学院兼职教授。2010年起兼任河南省天然药物与免疫工程重点实验室学术委员。

研究方向：活性天然产物的药物化学与化学生物学

本研究组的主要以具有生物活性的天然产物为研究对象，通过综合运用天然产物化学、药物化学和化学生物学的技术方法，并与生物化学、分子生物学、细胞生物学、药理学、计算化学、结构生物学等诸多学科的研究人员密切协作，达到将基于天然产物结构的新化学实体用于新药开发并探索其作用机理的目的。

目前本组的研究重点为抗肿瘤和阿尔茨海默氏症（老年痴呆）活性天然产物的发现、结构优化/构效关系研究与相关的新药开发，以及在分子水平上研究小分子配体与微管蛋白、P-糖蛋白和Beta-分泌酶等生物大分子的相互作用。

方向1 治疗肿瘤和老年痴呆等重大疾病的活性天然产物的发现

(1) Beta-分泌酶 (BACE-1) 抑制剂类天然产物: BACE-1抑制剂可用于治疗老年痴呆症。采用活性追踪方法, 已从数种植物中分离得到多个非竞争性BACE-1抑制剂, 结构类型包括色原酮苷、长链取代酚酸、黄酮、二苯乙烯聚合物等。目前正继续从天然来源中分离BACE-1抑制剂, 并对已发现的活性化合物进行结构修饰。

(2) 作用于微管的活性天然产物: 作用于微管的小分子不仅可作为抗肿瘤药使用, 同时也具有治疗阿尔兹海默氏症等tau蛋白病变 (tauopathies)、抗病原菌 (如结核) 和寄生虫 (如疟疾) 等的潜在价值。除了对已知能作用于微管的紫杉烷类二萜和五环三萜化合物进行深入的构效关系研究外, 还尝试从天然资源中发现作用于微管的其它结构类型的化合物。

本研究方向近五年发表主要论文 (*通讯作者):

1. Xiao-yan Tian, Ying-hong Wang, Shi-shan Yu, Wei-shuo Fang. * Two Novel Tetrairidoid Glucosides from *Dipsacus asper*. *Organic Letters* 2006, 8(10): 2179-2182.
2. Xiao-yan Tian, Ying-hong Wang, Hong-yue Liu, Shi-shan Yu, Wei-shuo Fang. * On the Chemical Constituents of *Dipsacus asper*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2007, 55(12): 1677-1681.
3. Liang Lv, Qing-Yun Yang, Ying Zhao, Chun-Suo Yang, Yang Sun, Eun-Ju Yang, Kyung-Sik Song, Inhee Mook-Jung, Wei-Shuo Fang. * BACE-1 (beta-secretase) Inhibitory Chromone Glycosides from *Aloe vera* and *Aloe nobilis*. *Planta Medica* 2008, 74(5): 540-545.
4. Shao-Rong Wang, Wei-Shuo Fang. * Pentacyclic Triterpenoids and Saponins with Apoptosis-inducing Activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2009, 9(16): 1581-1596.
5. Xiao-Yan Tian, Ying Zhao, Shi-Shan Yu, Wei-Shuo Fang. * BACE1 Inhibitory Phenolic Acids and A Novel Sesquiterpenoid from *Homalomena occulta*. *Chemistry & Biodiversity* 2010, 7(4): 984-992.
6. Na Guo, Ying Zhao, Wei-shuo Fang. * Biotransformation of 3-Oxo-oleanolic Acid by *Absidia glauca* Hagem. *Planta Medica* 2010, 76(10): 1904-1907

方向2 活性天然产物的构效关系研究及小分子配体与大分子受体相互作用研究

(1) 新一代抗耐药肿瘤紫杉醇类似物的研发: 紫杉醇的化疗耐药性、低水溶性和相应的制剂问题是这一著名抗癌药物临床应用中的主要缺点。通过对紫杉烷类化合物的系统结构修饰, 发现了多个对P-糖蛋白过表达、beta-III微管高表达和beta-微管蛋白变异等不同肿瘤耐药机理均具有良好作用的衍生物, 其中阿齐他赛 (Lx2-32C) 已作为新药开发; 还希望通过调节紫杉醇类似物与P-糖蛋白的作用, 寻找口服有效的抗肿瘤耐药的化合物。

(2) 紫杉烷与微管的作用及其对生物活性的影响: 通过紫杉烷与微管蛋白结合的热力学参数测定, 发现整个分子的结合自由能变化可以分解为不同取代基的作用, 提出增强紫杉烷对微管的亲和力可以对抗P-糖蛋白过表达和微管变异介导的肿瘤耐药的假说, 并在其后的实验研究中得到验证。目前正在改造紫杉烷的多个位点试图影响其与微管的作用强度与方式, 从而达到提高治疗耐药肿瘤的效果。

(3) 抗癌三萜化合物的构效关系及作用机理研究: 从具有抗癌/抗血管生成作用的三萜化合物出发, 通过合成不同的三萜与其它细胞毒分子的偶联物、对三萜环上多个位置进行系统结构修饰等手段, 设计合成多能性抗癌/抗血管生成化合物。在此基础上, 运用正

向化学遗传学手段研究活性化合物的作用机理。

(4) BACE-1抑制剂与BACE蛋白的相互作用：应用核磁共振、光亲和性标记等技术手段，探索非竞争性BACE-1抑制剂和/或BACE蛋白分子上的作用位点；并尝试应用X-衍射方法解析BACE-1与其非竞争性抑制剂的复合物结构，在分子水平上作用方式，以使用合理药物设计方式优化BACE-1抑制剂的结构。

本研究方向近五年发表主要论文（*通讯作者）：

1. Chun-Gang Yang, Isabel Barasoain, Xuan Li, Ruth Matesanz, Ronghua Liu, Frances J. Sharom, Da-Li Yin, J. Fernando Díaz, * Wei-Shuo Fang. * Overcoming Tumor Drug Resistance with High Affinity Taxanes: A SAR Study of C-2 Modified 7-Acyl-10-Deacetyl Cephalomannines. *ChemMedChem* 2007, 2(5): 691-701.
2. Lei Wang, Ana A. Alcaraz, Ruth Matesanz, Chun-Gang Yang, Isabel Barasoain, J. Fernando Díaz, Ye-Zhi Li, James P. Snyder, Wei-Shuo Fang. * Synthesis, Biological Evaluation and Tubulin Binding Poses of C-2a Sulfur Linked Taxol Analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17(11): 3191-3194.
3. Ruth Matesanz, Isabel Barasoain, Chun-Gang Yang, Lei Wang, Xuan Li, Concepción de Inés, Claire Coderch, Federico Gago, Jesús Jiménez-Barbero, José Manuel Andreu, Wei-Shuo Fang, * José Fernando Díaz. * Optimization of taxane binding to microtubules. Binding affinity decomposition and incremental construction of a high-affinity analogue of paclitaxel. *Chemistry & Biology* 2008, 15(6): 573-585.
4. Hongbo Wang, Hongyan Li, Minxin Zuo, Yi Zhang, He Liu, Weishuo Fang, Xiaoguang Chen. * Lx2-32c, a novel taxane and its antitumor activities in vitro and in vivo. *Cancer Letters* 2008, 268(1): 89-97.
5. Xuan Li, Ruth Matesanz, Isabel Barasoain, José Fernando Díaz, * Wei-Shuo Fang. * Synthesis and Biological Activities of High Affinity Taxane Based Fluorescent Probes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, 19(3): 751-754.
6. Isabel Barasoain, Ana M. García-Carril, Ruth Matesanz, Giorgio Maccari, Chiara Trigili, Mattia Mori, Jing-Zhe Shi, Wei-Shuo Fang, José M. Andreu, Maurizio Botta, J. Fernando Díaz*. Probing the pore drug binding site of microtubules with fluorescent taxanes: Evidence of two binding poses. *Chemistry & Biology* 2010, 17(3):243-53.
7. Xi Xiao, Ju Wu, Chiara Trigili, Hui Chen, Joseph W. K. Chu, Ying Zhao, Peihua Lu, Li Sheng, Yan Li, Frances J. Sharom, Isabel Barasoain, J. Fernando Diaz, Wei-shuo Fang. * Effects of C7 substitutions in a high affinity microtubule-binding taxane on antitumor activity and drug transport. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2011, 21(16): 4852-4856.

专利及申请：

美国专利US6596737 (2003), US6906088 (2005), US7230013 (2007)

国际专利申请WO/2001/57033, WO/2009/062342

中国专利申请200710175803.0, 200910081580.0

编写和翻译书籍：

Xiao-Tian Liang, Wei-Shuo Fang (ed.) Medicinal Chemistry of Bioactive
Natural Products. (Wiley Interscience, 2006)

撰写《天然药物化学研究》(中国协和医科大学出版社, 2007)和《中草药现代研究》
(第五卷) (中国协和医科大学出版社, 2010)的部分章节

主译《立体选择性生物催化》(化学工业出版社, 2004)和《化学生物学实用教程》(化
学工业出版社, 2006)

(2011年7月更新)

© 中国医学科学院药物研究所 保留所有版权

地址: 北京市宣武区先农坛街一号 邮政编码: 100050 电话: 010-63036794 传真: 010-63017757

Address: 1 Xian Nong Tan Street Zip Code: 100050 Beijing, China Tel: +86(10)63036794 Fax: +86(10)63017757
京ICP备08010843号