

· 专题:交叉科学前沿与发展 ·

多学科合作研究推动了化学生物学的发展

张礼和*

北京大学 药学院,北京 100191

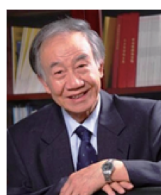
[摘 要] 像其他新兴的交叉学科一样,化学生物学也是建筑在多学科知识的基础上。化学生物学的发展模糊了传统化学和生物学的界限。新一代得到化学生物学交叉学科培养的科学家获得了新的工具和思路来研究生物体系。化学生物学创造了一个合作研究的新科学文化并且将影响这一领域的未来。化学生物学还创造了生物正交化学(Bioorthogonal Chemistry)这一个新的化学生长点。生物正交化学满足了生命过程中分子分析方法上的需要。越来越多的科学家参加到化学生物学领域的基金申请,因此增加基金的资助对这一领域的发展是非常重要的。文章中就发展多学科交叉领域研究向国家自然科学基金委员会提出一些政策建议。

[关键词] 多学科交叉;化学生物学;国家自然科学基金委员会

科学技术的快速发展,使得传统学科的界限越来越模糊。以解决科学问题为中心的多学科合作,成为目前推动从基础研究到应用研究各个领域发展的主要模式。国家自然科学基金委员会(以下简称“自然科学基金委”)交叉科学部的成立顺应了科学发展的趋势,必然会加速我国科学技术的发展。化学生物学学科的发展过程充分说明了这一趋势。

1 以重要科学问题为中心组织多学科合作创造了一种新的研究文化,推动化学生物学的发展

在人类社会进步发展的历程中,以科学家个人兴趣和好奇驱动的科学探索产生了一大批我们今天科学技术赖以发展的基础理论和技术。不同学科成就的相互结合促进了人们进一步了解大自然和人类自己。就以生物医学的进步为例,光学显微镜的诞生揭示了细菌的存在;电子显微镜的诞生揭示了病毒的存在;而 X 衍射和低温冷冻电镜的诞生揭示了蛋白三维结构和病毒的构造,人们从而可以认识、治疗和预防一些传染疾病,创造一个更健康的人类生存发展环境。药物的发现也是这样。有机化学的发



张礼和 中国科学院院士(1995年)。1958年毕业于北京医学院药学院,1964—1967年北京医学院药学院研究生,师从王序教授(中国科学院学部委员,有机化学)。1981—1983年美国弗吉尼亚大学化学系做访问学者。获1990年日本 Hoshi University 名誉博士学位;1992年美国密苏里—堪萨斯大学 Edgar-Snow Professorship。1985年至今任北京大学医学部药学院天然药物及仿生药物国家重点实验室教授。曾兼任国家自然科学基金委员会化学科学部学部主任(1999—2006), *European Journal of Medicinal Chemistry* 副主编(2014—2020)。现为《中国药物化学》杂志主编。研究方向:核酸类信号分子的化学生物学研究;核酸化学及抗肿瘤抗病毒药物研究。曾获得2004年国家自然科学二等奖、2000年千禧年国际药理学联盟(FIP)科学家奖等国内外奖励。

展推动了染料工业,从偶氮染料中发现了可以抑制链球菌的百浪多息(Prontosil)从而开启了磺胺类药物用于临床治疗感染的时代。近代有机化学家合成的大量化合物不仅产生了大量药物,而且使得生物学家可以用作工具进一步研究生命的精细结构和功能,如吗啡类化合物的合成及相关药物的出现提供了研究脑细胞及其他器官受体蛋白的工具,催生了受体药理学等相关学科。纵观这些发展,科学发展的早期研究模式是传统学科独立的发展,学科间以

收稿日期:2021-01-22;修回日期:2021-03-05

* 通信作者,Email: zdszh@bjmu.edu.cn

研究者教育背景不同形成了隔裂,不同学科成果的应用是相互等待,失去了不少合作研究的机会从而限制了科学的快速发展。青霉素的发明过程是一个很好的例子。1928年,弗莱明(Alexander Fleming)在伦敦梅利医院当医生并发现霉菌抑制葡萄球菌的现象,1929年6月,弗莱明把自己的发现写成论文,发表在英国的《实验病理学》季刊上。遗憾的是,这篇论文发表后一直没有受到科学界的重视。直到1938年德国化学家钱恩(Ernest Chain)从文献中发现了弗莱明的文章,经过大量实验,实现了对青霉素的分离与纯化。英国牛津大学病理学家霍华德·弗洛里(Howard W Florey)与钱恩合作证明了青霉素的临床应用价值。第二次世界大战战场救助的需要以及药物生产的需要,人们从世界各地土壤中发现和分离青霉素的产生菌,美国制药企业终于在1942年进一步完成生产工艺研究开始对青霉素进行了大批量生产,成为了第二次世界大战中挽救无数战士生命的救命药。药物生产要求多学科和多技术的集成,这种以社会需求为中心的多学科和多技术的集成研究,研究目标清楚、时间性强,已经在各个领域证明是科学技术发展的重要途径。

现代社会科学技术飞速发展,我国在科学技术各方面也都取得巨大进步。党和国家提出“知识创新是国家竞争力的核心要素”,要求科学工作者要为我国各领域的研究进入国际先进行列做出贡献。知识创新、敢为人先,加强基础研究,加强未知领域的探索是时代对我们的要求。科学技术发展不仅要满足当前的社会需求,而且还要满足人类社会进一步发展的长远需求。以一些影响人类社会进一步发展的重大科学问题为中心的多学科和多技术的集成研究是基础研究的发展趋势。就以化学学科来看,化学是在分子、原子层面,研究物质的组成、性质、结构与变化规律并创造新物质的科学。化学的发展涉及到人类社会生活的方方面面,创造了人们今天衣食住行丰富的物质生活。今天化学的研究领域已经从小分子发展到大分子(化学高分子,生物大分子);从简单体系发展到复杂体系的研究。化学的发展也已经渗透到生物、材料、能源、环境等领域。有人列出了化学今后发展的24个方向^[1]。科学的发展不再是各个学科科学的成果被动地等待被别的领域研究应用,而是各个学科的研究成果主动地去寻找应用,

主动地在以解决重大科学问题为中心的研究中找到自己的位置。化学生物学的发展就是很好的例子。1988年美国哈佛大学的Stuart Schreiber合成了免疫抑制剂FK-506,他并没有止步于完成合成而是进一步研究FK-506的生物学性质。他发现了FK-506和结合蛋白FKBP12形成复合物,并且这个复合物还可以和另一个蛋白结合。1991年Schreiber和他的合作者在Cell上发表了FK-506和FKBP12复合物的作用靶蛋白是钙调磷酸酶(Calcineurin)^[2]。随后他又和斯坦福大学的生物学家G Crabtree合作并提出了钙—钙调磷酸酶—NFAT(Nuclear Factor of Activated T-Cells)的信号通路(Calcium-Calcineurin-NFAT)。这一里程碑式的发现及后来的一些研究,使人们阐明了从细胞表面进入细胞核的信号通路,即现在熟知的Ras-Raf-MAPK通路。为了找到更多化学小分子研究生物体系,天然产物的化合物库和有机分子结构骨架的多样性合成不断发展。化学家发展了DOS(Diversity-Oriented Synthesis)和TOS(Target-Oriented Synthesis)合成策略^[3]。化学家对新分子的研究有了新的研究目标,不仅发展了合成策略和方法学,而且这些小分子用到了生物体系的研究。药物化学家用这些化合物库发现药物先导化合物,而化学生物学家用于发现小分子探针。对小分子探针而言,不像发现药物那样要求它的成药性(Druggable),而是要求它的更高和灵敏的生物活性和特异性。对小分子探针发现的靶蛋白,不仅重视其作为药物靶标的可能性,而且也重视其在一个信号传导网络中的作用。高灵敏的小分子探针不断被发现,成为了解析复杂体系信号通路的重要工具。同时人们也发展了利用化学的、物理的方法标记、跟踪生物大分子,并且研究揭示它们在细胞信号传导通路中作用的方法。在研究复杂的细胞信号传导通路的过程中,多学科的协作、融合成为了必然趋势。Schreiber最早提出用化学小分子系统地研究生命过程,从细胞到整体,希望能实现一个化合物调控一个基因的目的(One Gene One Compound)。科学的发展伴随着争论,化学生物学发展的早期也是有不同的看法和争论,随着化学生物学的进展化学家显示了在生命科学研究中的独特作用。现在大量的化学生物学学术期刊的出现和国际学术研讨会召开说明了学术界对这一个新学科的广泛认同。利用化学的理论、方法和技术工具研究

生命科学是对传统生物学研究方法的一个重要补充。化学和生物学在以科学问题为中心的合作中形成了一种新的合作研究文化,推动了一个新的研究领域。2010 年 *Nature Chemical Biology* 在总结杂志成立 10 周年的文章中指出这种科学文化会影响化学生物学以后的发展^[4]。以重要科学问题为中心的多学科合作研究,使学科间相互包容、消除学科间的传统界限,形成了新的研究文化,有力地推动了新的学科的发展。

2 多学科合作研究产生了新的学科生长点, 加速知识创新

在化学生物学发展的过程中,2000 年以前化学家还是利用自己熟悉的化学方法合成化学小分子,尝试用它们去研究生命体系,利用自己熟悉的化学理论研究和讨论化学小分子和生物大分子的相互作用。2000 年以后,化学家发现传统的化学方法和技术在标记和跟踪活的生物体系时受到很大的限制,试管烧瓶中可以完成的反应不能用在活细胞中。因此发展在活的生物体系中的化学就成了化学生物学研究的需要。从而出现了越来越多的适应于生物体系的化学反应,活细胞中标记、跟踪和分析的方法,也产生了生物正交化学(Bioorthogonal Chemistry)这一个新的化学生长点。生物正交化学满足了生命过程中分子分析方法上的需要,可以在生物活体水平标记和跟踪生物大分子,利用生物正交化学解析了更多的细胞复杂系统的信号通路。化学更广泛地融入了生命科学的研究中,显示了其在研究生命复杂系统中独特的重要作用。Carolyn Bertozzi 和 Peter Schultz 在发展生物正交反应方面做出了开创性工作,我国的科学家在发展化学生物学学科的过程中也做出了重要贡献。Carolyn Bertozzi 早期改进了 Staudinger 反应实现了细胞表面糖基的标记。后来又在 Huisgen 环加成反应的基础上发展了无铜催化的点击反应(Click Reaction),成为了目前大量应用的标记生物大分子的方法^[5]。Peter Schultz 利用终止密码子和独特的 t-RNA/合成酶实现了在蛋白质序列中定点地插入非天然或化学修饰的氨基酸的目的,这一新技术已广泛用于蛋白质的定点修饰^[6]。RNA 沉默(RNAi)现象的发现立刻导致合成 siRNA 及各种化学修饰的 siRNA 的应用^[7]。此外,各种捕捉、垂钓靶蛋白的试剂和方法,单分子、单细

胞的监测技术等^[8, 9]为化学生物学研究提供了强有力的工具。过去在化学实验室中使用的化学键形成和断裂方法,现在已经发展到可以在细胞中实现,可以用在活体中标记和跟踪蛋白和研究它们的功能^[10, 11]。化学家在传统化学基础上发展了在生命体的特殊环境下新的化学方法学。一种新型的化学生物学实验室正在展现和发展。

化学生物学的研究也已经渗透到生命科学的几乎所有前沿领域。生物学家以化学小分子为工具研究生命体系也成了常规方法。例如,细胞领域的一个重大进展是通过体细胞重编程形成诱导多能干细胞(iPS Cells)^[12]。最近我国科学家发现可以利用 4 个化合物的组合,代替原来 Yamanaka 的四个调控基因将小鼠成体细胞诱导成为可以重新分化发育为心脏、肝脏、胰腺、皮肤、神经等多种组织和细胞类型的多潜能性细胞^[13],实现了四个化合物代替四个基因(One Gene One Compound)的目的。在研究组蛋白的乙酰化和去乙酰化^[14];DNA 甲基化/去甲基的表观遗传学研究中,化学生物学的各种新方法和工具也展现了其重要作用^[15]。目前自然科学基金委又资助了化学生物学的第二个重大研究计划—生物大分子的动态修饰和化学干预,新一批的研究成果已经出现,如利用变构技术发现 SIRT6 激动剂或可用于肝癌治疗^[16]。

化学生物学在中医药研究中也发挥了重要作用,也改变了中药和天然产物研究的传统模式,产生了新的学科生长点。天然产物化学研究长期以来停留在分离、纯化和结构测定的“老三段”模式,天然产物的生物活性留给生物学家完成。现在天然产物库不仅用来筛选活性分子得到小分子探针,并用来发现了很多新的细胞的生命机制,如用发现的“spautin-1”揭示了细胞自吞噬(autophagy)的一个新通路^[17];发现了白桦酯醇对胆固醇的负反馈调控,因此白桦酯醇有良好的抗动脉粥样硬化作用和 2 型糖尿病的治疗作用^[18]。许多中药如板蓝根、柴胡、葛根等与抗病毒功能相关,从这些中药中分离发现了齐墩果酸、合欢酸、白桦脂酸等三萜类天然产物并在体外实验中证明都有广谱抑制流感、埃博拉和 HIV 等病毒的作用。利用化学生物学的方法实现了用这些三萜探针与靶蛋白的共价交联,最后通过捕获、富集和用质谱组学证实交联蛋白为病毒膜蛋白,并发现了这些分子抑制病毒感染人体细胞的分

子机制。这些中药防止病毒感染的共性作用靶点和机制的发现,有助于中药的整理和提高,也为新型抗病毒药物的研发提供途径^[19]。又如,发现传统中药苏木抗神经炎症的关键活性成分是苏木酮 A,利用化学生物学的方法发现苏木酮 A 的作用靶点为 IMPDH2。苏木酮 A 可通过直接作用于神经小胶质细胞中靶点蛋白 IMPDH2 的 140 位半胱氨酸位点,诱导其发生变构失活,进而抑制下游 NF- κ B 等炎症相关信号通路,发挥抗神经炎症作用。该研究阐明了传统中药苏木抗炎作用的分子机理;同时也为进一步指导临床用药和中药国际化推广奠定了理论基础^[20]。

3 自然科学基金委应该创造更加有利于知识创新的政策环境

按照加强基础研究,强化原始创新、集成创新和引进消化吸收再创新的精神,自然科学基金委应该创造更加有利于知识创新的政策环境。

(1) 自然科学基金委是国内唯一资助基础研究的部门,应该按基础研究的科学规律制定资助政策。知识创新探索前人未有的新知识,开创新的发展途径。因此知识创新具有独创性和前瞻性,这也决定了研究工作要持之以恒,要容忍失败,不能急功近利。对于以重要科学问题为中心的多学科合作研究这类原始创新性的工作要给与长期和稳定的资助,要看到这类工作对国家科学技术发展的长期影响。管理部门要给科学家创造一个心无旁骛、潜心研究的学术环境,正确看待原始创新性的成果,不要用各种各样的指标、排名、排行榜等等制造浮躁气氛。原始创新性的成果,特别是基础研究不一定会立刻转化成可以应用的产品,更不会短期内产生市场。即使是一些概念证明性(proof of concept)的研究也还需要做进一步的转化研究,克服一系列的技术问题才能成为可以应用的产品。就拿目前临床治疗大量用的单克隆抗体药物来说,抗原抗体这一概念提出几十年后才真正成为药物上市。这过程中 1975 年 Kohler 和 Milstein 发现杂交瘤技术(hybridoma)(1984 年 Kohler, Milstein 和 Jeme 获得 Nobel 生理和医学奖)从而可以得到单克隆抗体,从而高灵敏的检测不同抗原。单克隆抗体从检测试剂到临床治疗药物又通过克服各种技术困难。从鼠源单克隆抗体到鼠—人源嵌入单克隆抗体,之

后,到全人源单克隆抗体。1986 年 FDA 批准治疗器官移植排斥反应的第一个上市产品抗 CD3 单抗-OKT3 是鼠源的(Murine Antibody);十年后 1997 年 FDA 才批准第一个鼠—人源嵌入单克隆抗体(Chimeric and Humanized)治疗淋巴瘤单抗-Rituxamab,但是都由于严重毒副作用没有大规模使用。直到 2010 年后各种全人源单克隆抗体药物源源不断的出现,才实现了今天单克隆抗体药物的辉煌。类似的例子比比皆是,基础研究的积累和技术突破成就了产品的市场。今天的很多产品的溃泛和技术的瓶颈正反应了我们基础研究的薄弱。

(2) 自然科学基金委资助的项目要提高评审标准,挑选真正的原始创新性的项目。评审系统要挑选负责任的同行专家担任评审,避免评审中的不正之风和外行评审内行现象。由于国家资助研究工作的申请渠道有限,各式各样的项目都会进入自然科学基金委的经费申请。从以往的情况看所有申请的项目中原始创新性的项目并不多,大部分是跟踪性研究,或者是应用性的研究。大量应用性的研究应该鼓励他们和企业结合,向市场要经费;跟踪性的开发研究应该进入各个领域的部门研究规划中。自然科学基金委从推动和促进我国科学技术跨越式发展的战略高度出发,应该把制订多学科交叉的重大研究计划放在重要的位置。从自然科学基金委组织的我国化学生物学第一个重大研究计划的过程来看,项目的评审、组织和评估的做法值得借鉴。自然科学基金委化学科学部在 2003—2006 年期间,先后组织召开“双清论坛”“九华山论坛”及和科学院合作组织的“香山会议”,研讨了化学生物学的国内外研究进展,凝练科学问题。这些参加讨论的科学家群体把最终的讨论聚焦在生命活动中的基本单元——细胞及其复杂的信号转导网络。细胞中的各种信号转导过程决定了细胞的命运,也直接关系到正常的生理过程和疾病的病理过程,针对“细胞如何进行信号转导的”这一重大科学问题,化学生物学研究有着巨大的空间。由此,确定了利用化学小分子探针为工具,通过对信号转导通路的探测、监控以达到了解这一复杂生命网络的内部结构和功能的目的。2007 年“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划正式立项并启动。重大研究计划启动过程中有自由申请的项目,还有项目科学家群体建议邀

请的国内这方面有潜力的青年科学家参加。这一重大研究计划的启动带动了国内高校和研究单位的化学生物学的研究和学科的建立,培养了一大批跨学科的年轻研究人才,建立了新型的多学科合作的实验室^[21]。项目科学家群体在项目评审、组织和评估过程中起了决定性作用。

(3) 应该改革一些不利于学科交叉和多学科合作研究进行的有关单位评估、成果评估的条例和人才政策,创造一个鼓励合作,共享成果的研究文化。尽管现在提出评估中不要“四唯”,但是影响还在。比如学科评估、单位或实验室评估时往往要清点承担国家项目、获得国家奖励和论文的多少,并且只计算获奖第一单位、发表文章的第一单位、文章第一作者等等。单位和个人在考虑到今后的这些评估时必定会影响单位之间、学科之间甚至一个实验室研究生之间的合作。因此如何正确评价这类学科交叉和多学科合作研究的成果和参加单位和人员的贡献,自然科学基金委应该制订相关的规定。在资助的人才项目方面,从国内外的经验来看,博士后制度更有利开展学科交叉和多学科合作研究。目前国内博士后制度还不健全。自然科学基金委除了加强对已有的青年人才的项目资助外,在资助的其他项目中要增加聘用博士后的专用经费。

我国的化学生物学学科经过近二十年的发展已经在国内外产生了广泛影响,在有些领域已处于国际先进行列。可以期待化学生物学这一多学科交叉的新兴学科会在未来生物医药领域研究中发挥更大作用,取得更丰硕的成果。

参 考 文 献

- [1] Whiteside GM. Reinventing chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(11): 3196—3209.
- [2] Liu J, Farmer JD, Lane WS, et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*, 1991, 66 (4): 807—815.
- [3] Schreiber SL. Target oriented and diversity oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, 2000, 287 (5460): 1964—1969.
- [4] Bucci M, Goodman C, Sheppard TL. A decade of chemical biology. *Nature Chemical Biology*, 2010, 6: 847—854.
- [5] Jewett JC, Bertozzi CR. Cu-free click cycloaddition reactions in chemical biology. *Chemical Society Reviews*, 2010, 39: 1272—1279.
- [6] Wang L, Brock A, Herberich B, et al. Expanding the genetic code of *Escherichia coli*. *Science*, 2001, 292(5516): 498—500.
- [7] Elbashir SM, Harborth J, Tuschl T, et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*, 2001, 411(6836): 494—498.
- [8] Zhang M, Lin S, Chen P, et al. A genetically incorporated crosslinker reveals chaperone cooperation in acid resistance. *Nature Chemical Biology*, 2011, 7(10): 671—677.
- [9] Cheng W, Ding L, Ding S. A simple electrochemical cytosensor array for dynamic analysis of carcinoma cell surface glycans. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2009, 48(35): 6465—6468.
- [10] Prescher AJ, Bertozzi CR. Chemistry in living system. *Nature Chemical Biology*, 2005, 1: 13—21.
- [11] Li J, Yu J, Zhao J, et al. Palladium-triggered deprotection chemistry for protein activation in living cells. *Nature Chemistry*, 2014, 6: 352—361.
- [12] Hou PP, Li YQ, Zhang X, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. *Science*, 2013, 341: 651—654.
- [13] Zhao T, Fu Y, Zhu J, et al. Single-Cell RNA-Seq reveals dynamic early embryonic-like programs during chemical reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(1): 31—45.
- [14] Taunton J, Hassig CA, Schreiber SL. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science*, 1996, 272 (5260): 408—411.
- [15] Song CX, Szulwach KE, Dai Q. Genome-wide profiling of 5-formylcytosine reveals its roles in epigenetic priming. *Cell*, 2013, 153 (3): 678—691.
- [16] Huang ZM, Zhao JX, Deng W, et al. Identification of a cellularly active SIRT6 allosteric activator. *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(12): 1118—1126.
- [17] Liu JL, Xia HG, Kim M, et al. Beclin 1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13. *Cell*, 2011, 147(1): 223—234.

- [18] Tang JJ, Li JG, Qi W, et al. Inhibition of SREBP by a small molecule, Betulin, improves hyperlipidemia and insulin resistance and reduces atherosclerotic plaques. *Cell Metabolism*, 2011, 13(1): 44–56.
- [19] Si LL, Meng K, Tian ZY, et al. Triterpenoids manipulate a broad range of virus-host fusion via wrapping the HR2 domain prevalent in viral envelopes. *Science Advances*, 2018, 4(11): 8408.
- [20] Liao LX, Song XM, Wang LC, et al. Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of anti-neuroinflammation therapy. *PNAS*, 2017, 114 (29): 5986–5994.
- [21] 张礼和, 陈拥军, 张艳, 等. 小分子探针与信号转导. 北京: 科学出版社, 2020.

Interdisciplinary Collaborative Research Promotes the Development of Chemical Biology

Zhang Lihe*

School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191

Abstract Like the other emerging interfacial sciences, chemical biology is being built on a diversified intellectual portfolio. Chemical biology continues to grow and blur the theoretical and empirical boundaries between chemistry and biology. An emerging generation of scientists trained at the interface of chemistry and biology is providing new tools and insights into the workings of biological systems. A new scientific culture of collaborative research is created in the research field of chemical biology and will influence research in coming decades. Chemical biology also creates a new field named bioorthogonal chemistry. The field of bioorthogonal chemistry strives to meet the demands for methods that can facilitate the molecular analysis of biological processes. Enhanced funding support and increased engagement of chemical biologists in the funding process are essential for the advancement of the field. In this article, some policies are suggested for National Natural Science Foundation of China and it will be essential to support the development of interdisciplinary collaborative research fields.

Keywords interdisciplinary research; chemical biology; National Natural Science Foundation of China

(责任编辑 刘敏)

* Corresponding Author, Email: zdszlh@bjmu.edu.cn