

· 科学论坛 ·

## 转化化学：医学驱动的化学前沿研究<sup>\*</sup>

陈 鹏<sup>1\*\*</sup> 李 劼<sup>2</sup> 樊新元<sup>1</sup> 邢曦雯<sup>3</sup>  
杨俊林<sup>4</sup> 孟庆峰<sup>5</sup> 张 艳<sup>4\*\*</sup>

1. 北京大学 化学与分子工程学院, 北京 100871
2. 南京大学 化学化工学院/化学和生物医药创新研究院, 南京 210023
3. 暨南大学 生命科学技术学院, 广州 510632
4. 国家自然科学基金委员会 化学科学部, 北京 100085
5. 国家自然科学基金委员会 政策局, 北京 100085

**[摘 要]** 本文围绕医学与化学的前沿交叉研究, 基于第 288 期双清论坛的研讨内容, 提出通过临床医学的问题和场景来启发化学的前沿研究, 进而通过分子科学的创新推动医学问题的解决。这一研究思路有望推动“转化化学”的快速发展, 促进化学和医学两个学科的协同创新。同时, 本文还凝练了该领域的主要研究方向和若干关键科学问题, 指出面临的技术瓶颈, 思考未来 5~10 年的发展目标和资助重点。

**[关键词]** 医学; 化学前沿; 分子医学; 转化化学; 交叉研究

20 世纪 90 年代以来, 以化学生物学为代表的化学和生命科学交叉研究蓬勃发展, 解决了后基因组学时代中传统生物学研究方法难以回答的诸多难题<sup>[1]</sup>。例如, “中心法则”中蛋白质、核酸等生物大分子合成后的甲基化、磷酸化、糖基化、泛素化等多种动态化学修饰对于调控生命活动具有重大意义<sup>[2]</sup>。但传统的研究手段始终无法对这些修饰的动态过程、功能联系等进行精准阐释。因此, 发展外源小分子探针以深入理解这些现象及其后续的生理与病理过程, 进而研发高选择性的靶向性药物便成为了化学生物学的一大重要任务。随着化学生物学技术的发展, 化学和生命科学的相互融合不断加深, 帮助科学家揭示生命科学规律、发现药物靶点、理解药物作用机制, 为人类的健康事业和社会经济发展做出了重要贡献。与此同时, 生物信息学、化学信息学、人工智能辅助药物设计等多学科研究方法的引入进一步促进了化学和生命科学研究的深度融合<sup>[3]</sup>。在这一背景下, 新药研发的周期大大缩短。例如, Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)G12C 共价抑



**陈鹏** 北京大学化学与分子工程学院教授、化学生物学系主任, 北大—清华生命科学联合中心高级研究员。集中开展了活细胞化学反应的开发与应用, 突破了在活体环境下研究蛋白质功能的技术瓶颈, 并应用于蛋白质组学研究和蛋白质药物开发, 开拓了生物正交化学新方向。现任中国化学会化学生物学专业委员会主任、美国化学会 ACS *Chemical Biology* 执行主编, 曾获国家自然科学基金二等奖、首届科学探索奖、国际生物无机化学会早期职业奖等奖项。



**张艳** 博士, 教授。国家自然科学基金委员会化学科学部综合与战略规划处副处长, 曾任化学科学部四处副处长兼化学生物学项目主任。

制剂、蛋白降解靶向嵌合体(Proteolysis Targeting Chimeras, PROTAC)等创新药物均基于化学生物学的设计与研发理念<sup>[4, 5]</sup>, 在学术成果发表后的短短十年内, 相关药物就进入 III 期临床试验甚至上

收稿日期: 2022-09-29; 修回日期: 2022-11-30

\* 本文根据第 288 期“双清论坛”讨论的内容整理。

\*\* 通信作者, Email: pengchen@pku.edu.cn; zhangyan@nsfc.gov.cn

市<sup>[6]</sup>。基于化学生物学技术孵化的生物技术公司(如 Ambrx 等),正在成为生物制药领域的明星企业<sup>[7]</sup>。近五年来,大数据与生物医学的结合使得新的科学问题和研究思路不断涌现。化学生物学工具在针对这些问题的研究思路或者技术路线中发挥着“发动机”或者“润滑剂”的重要作用。例如,高通量 DNA 测序、单细胞组学、空间组学等众多新技术的涌现使得先前难以实现的研究逐步成为可能<sup>[8]</sup>,新型生物大分子标记探针的开发将加速这些领域的发展,体现出“化学让生命可视、可控、可创造”的光明前途与愿景。

化学与生物学的交融不仅促进生物学基础研究的发展,也推动着医学领域的变革。现代医学已进入“分子医学”时代。现代分子医学重点关注从分子水平对疾病的发病机制、治疗方法进行阐释,这也是其与传统医学的最大区别。化学与“分子医学”的密切联系可以追溯到 1949 年,诺贝尔化学奖获得者莱纳斯·卡尔·鲍林(Linus Carl Pauling)首先从分子层面揭示镰刀型细胞贫血病源于电荷异常,并提出“分子疾病”概念<sup>[9,10]</sup>。1956 年,英格拉姆(V. M. Ingram)首次将镰刀型细胞贫血症的原因确认为血红蛋白上的一个氨基酸发生了替换,标志着科学家们第一次从分子层面上阐释了疾病的内在机制<sup>[11,12]</sup>。随着“分子医学”的不断发展,里程碑式的成就数不胜数,从早期的分子杂交诊断到当下靶向药物的涌现,无不体现着“分子医学”在疾病诊断治疗过程中的重要性<sup>[13,14]</sup>。“分子医学”的核心任务是阐明人类疾病在分子、细胞和组织层面的病理机制,并通过综合集成,将有关成果转化为临床预测、诊断、干预和治疗的有效手段,保障并提升人类的健康水平。近年来化学与生物交叉研究的积累,为化学家深度介入分子医学研究提供更多可能。如美国斯克利普斯研究所分子医学研究中心指出“分子医学利用化学、分子结构与生物学,为系列疾病寻找新型疗法”<sup>[15]</sup>。加州理工学院在化学与化学工程学院设立分子医学中心,也是基于“化学与生物学成功交叉”的基础之上<sup>[16]</sup>。

化学、生物学与医学交叉融合的另一个产物是“转化化学(Translational Chemistry)”<sup>[17]</sup>。“转化化学”是结合基础化学与临床医学来帮助人们对疾病进行预防、诊断以及治疗。“转化化学”一词衍生于“转化研究(Translational Research)”。“转化研究”的目的是将基础科学成果更快、更有效地转化到临床实践之中。科学家将这一思想推广至化学领域

便诞生了“转化化学”。转化化学的主要研究内容包括但不限于以下几方面:利用化学工具,将分子信息与生理病理现象建立联系,寻找潜在的药物靶点;根据对构效关系的理解,针对靶点设计合成相应的药物。然而,基于研究者对生命科学的深入理解以及化学生物学技术在创造非天然生物大分子方面的巨大贡献,“转化化学”的内涵和外延正在不断丰富,相关前沿研究已突破了传统定义,新的研究前沿正在不断涌现。

近年来,我国在生物医药领域取得了长足的进步<sup>[18]</sup>,论文产出数量、专利申请数量持续保持在全球领先水平。新药临床试验申请数量逐年递增,我国生物药研究已具备紧跟国际最新科技的能力,在研和获批产品基本覆盖了全球最新治疗靶点。同时,新药开发能力和质量水平与国际接轨,中外技术协作和双向技术许可增多,越来越多的生物医药企业开展了新药中美同步申报。然而,我国在关键技术环节的短板也较为明显,首创药物开发能力较弱,基础医学临床转化明显不足,生物药剂大规模产业化水平亟需提高,制药企业实力相对较弱,中医药技术创新效率有待提升,尚不能很好地满足人民对于生命健康的迫切需要。医学的进步离不开多学科交叉,现在正处在分子医学的新时代,许多致病机制的理解都需要获得分子层次的信息,这反过来也驱动着化学前沿的发展。

## 1 我国化学与医学交叉的前沿研究及相关临床需求

近年来,与生命相关的化学研究在我国发展迅速,以化学生物学<sup>[19,20]</sup>、生命分析化学<sup>[21]</sup>等为代表的交叉学科的研究与发展在国际上已进入第一梯队。化学作为中心科学需要不断地与其它学科进行交叉融合才能实现可持续发展。在化学与生命科学交叉融合的过程中,化学的思想和工具进一步延伸到了医学领域,一些前沿的交叉研究已经在国内萌芽。与此同时,医学专家在临床实践过程中也越来越多地意识到很多医学难题需要通过化学来寻求答案。在这一背景下,医学驱动的化学前沿研究自然而然成为化学未来发展的重要方向。基于本次论坛的讨论内容,本节将以相关专家的报告为例,重点围绕国内典型的化学与医学交叉的前沿研究领域展开介绍。

### 1.1 化学前沿交叉的分子医学研究

分子医学的问题是激发分子科学创新的根本。

随着化学前沿的不断发展,化学家已经有丰富的技术手段在多个领域介入分子医学研究,分子医学的涵义得到进一步延伸。分子医学已不再局限于仅仅是分子生物学在实践中的作用,而是拓展到从分子水平去理解生命和生物过程以及疾病的发生发展,并在分子水平上对生命进行调控和对疾病进行诊断和治疗。但是我国在分子医学与化学的交叉研究仍处于初始阶段。因此,应抓住时机,推进我国化学前沿交叉的分子医学研究。

### 1.2 生物分子修饰与标记揭示致病机理

生物分子的化学修饰是生命过程中一种普遍存在的调控方式,其重要的生理功能和病理意义已得到了广泛的认同和重视。使用化学手段对生物分子进行原位修饰、调控、检测及解析等是揭示生命奥秘、致病机理的重要方法。例如,通过化学标记实现细胞互作的解析,可以帮助在肺癌病人的临床样本中通过化学工具鉴定出具有肿瘤抗原特异性的免疫细胞,为免疫治疗提供全新的视角。基于细胞互作在肿瘤免疫中的重要作用,通过化学工具解析和调控免疫细胞相互作用成为当前化学、医学交叉研究的前沿。此外,引入非天然代谢标记糖等糖化学生物学工具解析细胞糖基化,在肾病筛查等临床问题中具有重要的应用价值。

### 1.3 组学技术加深对疾病理解

生命体是一个多种生物分子相互作用的复杂体系,以基因组学、转录组学、代谢组学为代表的多种组学分析手段对生命和疾病的全局性理解至关重要。例如,组学技术在疾病早期筛查和诊疗中可以发挥作用。另一个例子则是暴露组学的研究将对重大慢病的预防预警以及环境污染致病的病因学研究等方面提供全局性的指导。多维组学的技术发展,在疾病和生命科学的分子机制研究中发挥着重要作用,针对多维组学平台的分子探针开发是亟需化学家关注的重要方向,符合高端生物试剂国产化的重大需求。

### 1.4 新分子/材料在疾病检测与诊疗的应用

新分子/新材料在疾病检测与诊疗方面的应用研究也越来越多。例如,框架核酸分析与诊疗,这类独特的结构可控分子不但可以为分子识别提供结构支撑,也是疾病的早期检测和诊疗的重要工具<sup>[22]</sup>。再如,围绕聚集体科学的开发与应用研究,展示了聚集诱导发光(Aggregation-induced Emission, AIE)等化学方法在生物成像、检测、诊疗等方面的巨大应用潜力,目前已被应用于手术导航/体外诊断试剂盒

开发、病原微生物/疾病光声成像与光热治疗等领域<sup>[23]</sup>。未来需要材料学、合成化学、化学生物学和生命科学专家协作,以“大化学”的视角研究医学问题,促进临床转化。

### 1.5 新分析方法在疾病筛查、病情检测中的应用

化学分析在疾病筛查、病情检测中发挥了重要的作用。例如,高效便捷的核酸分析对医学检验极为重要,尤其在新冠肺炎疫情暴发后成为抗疫的重要工具<sup>[24]</sup>。另外,新分析方法为脑化学研究提供了新的视角<sup>[25]</sup>。近年来,智慧生物传感器在实时身体监测中的应用引起广泛关注,实现这一目标的关键是传感、工程、硬件、软件等多方面的联动与整合。单细胞测序技术的发展与仪器开发也是一个应该关注的问题,需要整体布局、优势整合,开发自主国产的单细胞测序仪。我国虽然在新方法研究和技术应用方面取得了长足的发展,但依然存在底层技术研发和应对突发传染病研究方面的不足。

### 1.6 特定病理过程的化学基础及生物标志物检测

疾病发生发展过程往往是由生命分子发生变化而引起,开发并利用化学生物学手段解析病理过程的化学变化是揭示致病机理的重要方法,同时也是探寻疾病生物标志物、开发早期筛查以及追踪疾病发展方法的重要基础。例如,代谢异常在各类疾病中发挥着重要作用,代谢不仅关乎物质和能量,也是细胞信号网络的重要组成部分,而针对代谢的整体观策略有望为认识肿瘤等疾病概念带来新突破。化学工具在医学研究中发挥了重要作用,针对以整体观研究代谢与疾病关系的科学问题,要充分发挥化学家对分子的理解和创造能力,开发包括单细胞空间代谢组学手段在内的多种分析化学手段。例如,通过研究 IgG 型抗原受体在记忆性 B 细胞的跨膜信号转导中的作用机制,了解这类抗原受体变异导致系统性红斑狼疮的致病机制<sup>[26]</sup>。另外,在食管癌病因方面的研究表明肿瘤发生发展多阶段过程分子与细胞动态改变,组织特异性转录因子的变化与癌变密切相关<sup>[27]</sup>。因此,早诊早治是抗击肿瘤的关键。

### 1.7 结合新技术发展面向疾病的药物开发

培养交叉复合型人才对利用化学等手段解决临床问题至关重要。例如,对于神经系统疾病,目前天然小分子药物在治疗这类疾病面临包括成药、靶向以及穿透血脑屏障等关键问题,改造、修饰等化学手段是解决上述问题的重要途径。此外,基于结直肠

癌的临床诊疗经验,疗效预测在临床中起到重要作用,解释疗效差异的分子机制以及如何实现疗效预测都是需要关注的关键科学问题。再如,对于风湿免疫疾病的转化医学研究,提高生物大分子药物的使用方便性和降低小分子药物的副作用等是亟需解决的科学问题。此外,结合单细胞测序技术的药物筛选是发现新的药物组合的有力方式,例如通过单细胞混样测序技术可以筛选铂类药物用药组合,促进金属介导的肿瘤免疫治疗。

### 1.8 现代影像技术用于临床诊断

现代影像技术在临床诊断中发挥着不可替代的作用。例如,头颈部鳞癌的靶向成像技术在疾病诊断和机理研究中的作用<sup>[28]</sup>;超高分辨荧光成像在肾病分型领域的重要应用;Xe<sup>129</sup>等多核磁共振技术在肺部疾病诊断中的应用<sup>[29]</sup>。超高分辨成像技术有望取代传统荧光显微成像技术,成为临床诊断、精准疾病分型、分子致病机理研究的新一代工具,而发展具有更高时空分辨率的成像新探针、新技术和新方法并建立超分辨成像等基础研究与临床疾病分型和诊断的合作平台极为重要。另外,从临床需求和技术开发的角度来说,基于磁共振、正电子发射断层扫描、超声、发光等活体成像技术的重要性以及化学探针在改善成像质量中发挥的重要作用,多学科联动是发展高分辨率活体实时成像等先进技术的关键。

### 1.9 多学科交叉研究范式探索致病机制

时至今日,人们对生命健康的美好追求对生物医药领域的研究提出更高的要求<sup>[30]</sup>,已经不能由任何一个学科独立来完成,需要发展以重要科学问题为中心的多学科交叉研究范式。我国科学家在这方面已经自发形成交叉合作。例如,“力”在生命体系中广泛存在,发挥着独特的作用,通过力学、化学和生物学的耦合展示了生命过程的另一种调控因素,并进一步表明生命体系的复杂性以及开发新型化学工具用于探究生命体系的重要性。另外,蛋白质相分离是近年发现的一种新型生命调控现象,从蛋白质相分离调控紊乱和疾病的关系出发,指出化学概念和方法在研究蛋白质相分离致病机理中发挥着重要作用,而蛋白质相分离的化学调控有望为这类疾病提供变革性的治疗方法。今后,这种打破学科界限的研究将会逐步增加,化学与医学特别是与临床医学的合作将更为紧密。

从以上研究内容和临床需求可以看出,目前我国化学和医学的交叉研究仍处于萌芽阶段,多数研

究是化学家自发的、探索性的研究,由创新化学工具驱动的多中心临床研究较为匮乏。与此相对,医学专家在临床实践过程中又感受到亟需化学工具的帮助。这主要体现在当前临床研究的原创技术缺乏,重要仪器和试剂依赖于进口,相关引进技术手段无法个性化使用等等。下一步工作的重点无疑将集中在深刻理解医学专家提出的临床需求,建立分子工具的临床应用场景,从而凝练出临床实践过程中具象的化学问题,发动并汇集不同领域的化学家集中攻关,进而将脱颖而出的创新分子工具引入多中心临床研究,在实际临床场景下进行综合探讨,最终实现创新化学科学和解决临床问题的协同发展。

## 2 医学化学交叉领域主要研究方向和内容

化学家如何通过分子工具解决临床需求,以及医学问题如何激发化学本身的创新和进步,成为今后需重点关注的问题。在未来的研究中应该发挥化学的优势,注重从分子层面阐释机制、探索功能、寻找靶标、创造药物。在交叉研究的策略上,化学家应该更加注重以医学为应用对象和场景发展化学生物学创新工具,将解决医学问题作为自身学术研究的灵感源泉和展示平台。具体研究方向的建议如下:

### 2.1 面向活体的化学工具亟待开发

随着活体影像以及多模态联合影像分子标记物的发展与组织活检技术的提高,无论是宏观生命活动和疾病演变过程,还是人体活组织/细胞的微观变化,都可以通过化学方法进行标记,进而指导临床微小病灶的精准诊断。但由于人体的复杂性及各种现实问题(如灵敏度、精度、时空分辨率等)的存在,化学工具在疾病预防、精准诊断、治疗监控等方面的进一步应用受到了限制。如何进一步发挥化学工具在医学研究和临床诊疗中的优势成为化学家/化学生物学家和医生需要共同思考的问题。当前,化学家/化学生物学家大多是针对科研需求来发展更为优良的探针和检测方法。这些基于简单模型所开发的探针难以应用于复杂的活体环境,其进一步临床应用的价值有限。因此,选择合适恰当的研究模型以进一步推进化学工具应用于临床是十分必要的。

高等模式动物(如人源化小鼠)是活体化学工具开发的一个较为理想的载体。模式动物层次的环境复杂程度远高于细胞和离体状态,低于人体环境但又与人体在诸多方面(如器官分布)有极高相似性。

因此,以模型实验动物为对象的活体化学生物学工具的开发既是解决办法,也是必经之路。专家建议以模型动物为平台,加大活体化学工具的开发力度和广度。同时可以结合药物的体外筛选,通过活体化学工具发现药物新的治疗靶点。活体化学工具内涵丰富,包括活体内的生物正交化学标记、时空可控的化学调控、活体内功能分子/离子的定量探测等,在经验总结的基础上将活体化学工具推向临床,在工具开发和应用方面真正打通从实验室研究到临床应用的“最后一公里”。

## 2.2 面向疾病诊疗全流程的化学工具开发

临床医学的需求主要聚焦于“诊”和“疗”上。在“诊”的方面,需要发现新的分子靶标,包括血液等常规检测中的新的肿瘤标志物等,以及用于分子影像的新的标志物分子;在“疗”的方面,更需要能够判断预后和治疗效果的分子标志物,包括常规检测和影像检测。因此,现代疾病的“诊疗”过程都高度依赖于分子工具的开发。另外,全方位了解疾病诊疗过程,有利于化学家产生奇思妙想,发展创新型技术,为疾病诊断提供变革性思路与方法。当前,疾病的早期诊断、伴随诊断、预后评估以及重大公共卫生问题中的多场景诊断等实际需求都给化学学科的发展提供了广阔的机会。化学家应该从这些问题和场景出发,提出并发展新的理论和新的工具,利用先进的化学技术(组学、化学修饰、标记技术等)助力研究疾病发生发展过程中重要分子信息(如化学分子、代谢物、标志物)的发现。在面向疾病诊疗全流程的应用中,化学家可以将生物大分子化学修饰、生命体系物质递送工具、生命化学分子的超灵敏分析等技术针对具体问题进一步开发。例如,通过放射元素的精准、有效递送,实现活体内的分子成像,进而指导临床手术,完成临床微小病灶的精准诊断和治疗(放射免疫导向手术)<sup>[31]</sup>。此外,外泌体相关的多维度检测和定量方法有望在微小病灶和疾病早期的诊断中发挥重要作用<sup>[32]</sup>。

## 2.3 病理过程中分子变化的化学解析

疾病的发生常常伴随特异的化学变化。通过化学手段从整体或者聚焦的视角探究疾病的分子变化,是理解疾病发生发展的重要工具,有利于系统性的疾病诊断和治疗。近年来,单细胞多维组学、时空蛋白组学、空间代谢组学、金属组学、活体分子影像学等多组学研究手段成为获取疾病分子信息的先进手段,是各国科学家重点关注的生物技术。针对这些全新的生物技术平台开发新的化学解析工具和探

针是医学和生命科学研究的迫切需求,同时建议该类型化学解析工具的开发以临床样本(如外周血、组织切片、活检样本等)为直接应用对象,充分发挥化学技术的特点和优势。值得指出的是,金属离子在免疫相关疾病中发挥重要作用,但其对应的化学变化很难表征。通过多组学手段研究病理过程中金属元素发挥的作用,对深入理解金属离子在疾病发生和疾病治疗过程中的角色具有开创性意义(即金属免疫学)<sup>[33]</sup>,建议针对不同金属离子信号发展化学探针,使新的多组学平台能够实现对金属离子的单细胞时空分辨分析。

## 2.4 化学工具用于研究新的生命科学机制与疾病的关系

生命科学基础问题的解决是医学长足进步的基础。近年来,新的生物学机制或者新的分子结构被发现或者解析,对深入理解疾病具有重要意义。很多生物机制的研究需要化学工具的进一步推动。例如,跨膜信号转导意义广泛,各类细胞都依赖此过程完成生命活动,这其中很多 G 蛋白偶联受体(G Protein-coupled Receptors, GPCRs)的结构和作用机制还不清楚。科学家需要以临床样本为研究对象,开发各类通用型化学生物学工具,在活细胞成像、复合物结构表征、化学信号检测、标记与调控等步骤,对细胞膜上的信号传导受体形成的微结构、质膜骨架承接的微张力、脂类代谢微环境、离子跨膜微电流进行表征分析,发现这些变化与疾病发生发展的关系。另外,关于蛋白质相分离紊乱与神经退行性疾病的研究目前还主要停留在现象的描述,需要进一步揭示其内在分子机制从而实现相关疾病干预。因而各学科需要协同开发蛋白相分离研究的新技术、新方法,包括影像学、空间蛋白组学检测等,并且对其结构进行表征和标记,从而达到对蛋白质相分离过程的调控。

我国的化学基础研究已取得了长足的发展。但从学科发展的角度来说,当前化学的前沿研究主要由交叉科学领域的问题驱动。在这个背景下,化学家应该走出化学领域本身,与其它学科紧密联系起来。本次论坛以“医学驱动的前沿化学研究”为主题,这类研究不但对医学的发展有积极的作用,也将反过来推动化学本身的发展。目前,面向生物医学的化学工具大多停留在细胞或者简单的动物模型上,然而,活体层次的化学工具开发,以医学为应用场景和应用对象开展化学研究、开发分子工具解决医学问题,需要进一步得到重视。本领域已成为交

叉学科国际竞争的热点(图1)。例如,生物正交反应是化学生物学的前沿研究方向,我国在生物正交反应的基础研究领域已处于国际领先水平,但相关临床应用研究进展缓慢,难以推进。这主要是因为医生与化学家的合作仍不紧密,面向创新性临床实验的经费支持不足等。然而,美国相关生物科技公司 and 转化医学课题组在美国国立卫生研究院(34/U01项目:面向高风险、高创新性临床实验的专门研究基金)的支持下,已将生物正交反应应用于疾病治疗和诊断,并开展了注册临床实验<sup>[34, 35]</sup>。这类快速转化和应用的实例得益于美国已形成的化学和医学交叉的氛围和相关风险性研究经费的支持。因此,我国应抓住时机补足短板,促进化学与医学的交叉研究及转化。

### 3 未来5~10年医学驱动化学前沿研究的目标及资助重点

#### 3.1 发展目标

围绕临床重大需求以及化学与医学交叉的若干前沿科学问题,重点发展新颖的化学方法,期望部分满足临床需求,解决疾病诊断,疾病治疗以及健康恢复相关的各种问题,推动我国生物医药产业的发展,促进人民生命健康福祉。

#### 3.2 资助重点

本次论坛重点探讨了化学家如何通过分子工具解决临床需求,以及医学问题如何激发化学本身的创新和进步。论坛一致认为在未来的研究应该注重化学工具开发、分子机制探索、临床应用研究三位一体,真正推动我国化学和医学交叉的前沿研究走向世界前列。未来5~10年具体研究方向的建议如下。

##### 3.2.1 活体的新化学工具的开发

建议以模式动物为平台,加大活体化学工具的开发力度和广度。同时利用活体化学工具实现药物的活体筛选,靶点发现和高分辨成像。活体化学工

具内涵广泛,包括活体内的生物正交化学标记、时空可控的化学调控、活体内功能分子/离子的定量探测等。

##### 3.2.2 面向疾病诊疗全流程的化学工具开发

化学家与临床医生密切配合有望从灵敏度、精确度、可靠性、通量和适用场景等角度进一步打磨化学工具,进而提升疾病诊疗水平。建议针对具体临床问题,组成复合型交叉研究队伍,以服务某种疾病诊疗的全过程为目标,开发变革性的分子工具。例如,针对肺癌的早期诊断、分子分型、靶点预测、免疫治疗效果评价等开发一整套分子工具。

##### 3.2.3 病理过程中分子变化的化学解析

针对临床样本(如外周血、组织切片、活检样本等)的化学解析是分子医学时代的重要病理工具。建议以临床样本为直接应用对象,发展基于化学工具的单细胞组学、时空分辨的多组学、多色免疫荧光成像(大于二十色)、空间代谢成像等创新工具,解析病理过程中的分子变化。

##### 3.2.4 免疫和神经化学生物学

医学问题中比较集中和突出的两大难点是免疫和神经问题。包括恶性肿瘤、老年痴呆在内的重大疾病治疗都与这两个基础科学方向相关。在生命科学的基础研究中,这两个方向也更加缺乏分子工具。建议针对医学问题中的免疫和神经方向凝练生命科学问题,并通过新分子工具的创造加以解决,最终促进重大疾病的普惠性治疗。

## 4 结语

生命健康关乎到每个人,是人民幸福生活的重要保证,医学发展无疑是实现生命健康的重要保障。当今的分子医学时代,医学的进步特别需要化学的支撑。在我国化学基础研究取得长足发展的基础上,交叉科学领域的问题可以进一步驱动化学的前沿研究和自身发展。我们要认识到化学和医学领域开展交叉研究的重要性和紧迫性,尽快在各类基金

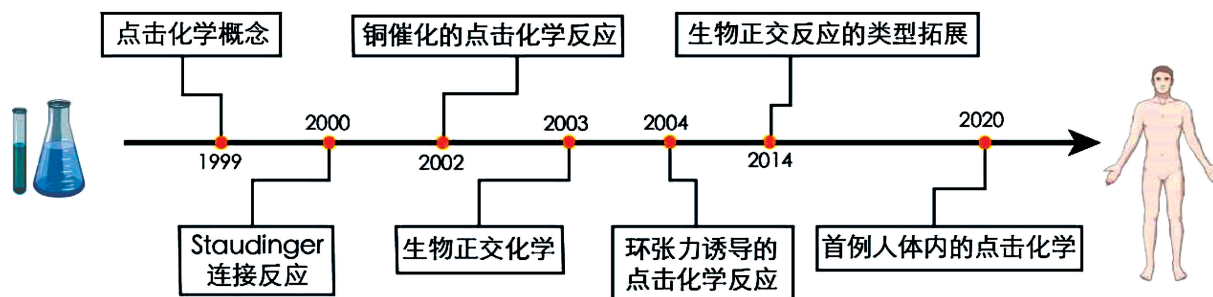


图1 点击化学反应从概念到临床的实例

申请中设置体现交叉研究的方向,如基于化学前沿研究的“分子医学”“转化化学”等,期望得到国家有关部门的支持和研究团体的积极参与。在自然科学基金委前期几个化学和生命交叉的重大研究计划取得巨大成功的基础上,进一步发挥化学生物学在与医学交叉的研究领域的重要作用,拓展临床问题驱动的临床化学生物学方向,为医学的基础和应用研究以及“健康中国”伟大事业的建设做出贡献。

### 参 考 文 献

- [1] Bucci M, Goodman C, Sheppard TL. A decade of chemical biology. *Nature Chemical Biology*, 2010, 6(12): 847—854.
- [2] Petronis A. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*, 2010, 465(7299): 721—727.
- [3] Zhong FS, Xing J, Li XT, et al. Artificial intelligence in drug design. *Science China Life Sciences*, 2018, 61(10): 1191—1204.
- [4] Spiegel J, Cromm PM, Zimmermann G, et al. Small-molecule modulation of ras signaling. *Nature Chemical Biology*, 2014, 10(8): 613—622.
- [5] Pisa R, Kapoor TM. Chemical strategies to overcome resistance against targeted anticancer therapeutics. *Nature Chemical Biology*, 2020, 16(8): 817—825.
- [6] Zhao YL, Murciano-Goroff YR, Xue JY, et al. Diverse alterations associated with resistance to KRAS ( $G^{12}C$ ) inhibition. *Nature*, 2021, 599(7886): 679—683.
- [7] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(5): 315—337.
- [8] Zhu CX, Preissl S, Ren B. Single-cell multimodal omics: the power of many. *Nature Methods*, 2020, 17(1): 11—14.
- [9] Pauling L, Itano H. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science*, 1949, 110(2865): 543—548.
- [10] Orkin SH. Molecular medicine: found in translation. *Med*, 2021, 2(2): 122—136.
- [11] Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia Hæmoglobin. *Nature*, 1956, 178(4537): 792—794.
- [12] Perutz MF. Fundamental research in molecular biology: relevance to medicine. *Nature*, 1976, 262(5568): 449—453.
- [13] Moter A, Göbel UB. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) for direct visualization of microorganisms. *Journal of Microbiological Methods*, 2000, 41(2): 85—112.
- [14] Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, et al. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *The Lancet*, 2020, 395(10229): 1078—1088.
- [15] The Scripps Research Institute. *Molecular Medicine*. [2022-11-30]. <https://www.scripps.edu/science-and-medicine/research-departments/molecular-medicine>.
- [16] California Institute of Technology. Center for Molecular Medicine. [2022-11-30]. <https://cce.caltech.edu/research/research-centers/center-molecular-medicine>.
- [17] Lodeiro C, Capelo JL. Translational chemistry: the future in science. *ChemistryOpen*, 2018, 7(1): 7—8.
- [18] 董莉, 邹志坚, 刘遵乐. 全球生物医药产业发展现状、趋势及经验借鉴——兼论金融支持中国生物医药发展. *金融发展评论*, 2020(11): 12—23.
- [19] 张艳, 郑企雨, 杜灿屏, 等. 九层之台, 起于累土——从化学生物学成长浅析基金支持对交叉学科的引领作用. *中国科学: 化学*, 2021, 51: 440—450.
- [20] 邢曦雯, 杨财广, 杨俊林, 等. 化学生物学 2017—2021 年回顾及未来发展规划. *中国科学: 化学*, 2022, 52: 580—592.
- [21] 王春霞, 毛兰群, 黄岩谊, 等. 化学测量学“十四五”发展规划概述. *中国科学: 化学*, 2021, 51(7): 944—957.
- [22] Zeng QB, Bie BL, Guo QN, et al. Hyperpolarized Xe NMR signal advancement by metal-organic framework entrapment in aqueous solution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(30): 17558—17563.
- [23] Mei J, Leung NLC, Kwok RTK, et al. Aggregation-induced emission: together we shine, united we soar!. *Chemical Reviews*, 2015, 115(21): 11718—11940.
- [24] Li SL, Li B, Li XY, et al. An ultrasensitive and rapid “sample-to-answer” microsystem for on-site monitoring of SARS-CoV-2 in aerosols using “*in situ*” tetra-primer recombinase polymerase amplification. *Biosensors and Bioelectronics*, 2023, 219: 114816.
- [25] Xu C, Wu F, Yu P, et al. *In vivo* electrochemical sensors for neurochemicals: recent update. *ACS Sensors*, 2019, 4(12): 3102—3118.
- [26] Chen X, Sun X, Yang W, et al. An autoimmune disease variant of IgG1 modulates B cell activation and differentiation. *Science*, 362(6415): 700—705.
- [27] Liu T, Zhao X, Lin Y, et al. Computational identification of preneoplastic cells displaying high stemness and risk of cancer progression. *Cancer Research*, 2022, 82(14): 2520—2537.
- [28] Wu J, Liu J, Lin B, et al. Met-targeted dual-modal MRI/NIR II imaging for specific recognition of head and neck squamous cell carcinoma. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2021, 7(4): 1640—1650.

- [29] Ge ZL, Gu HZ, Li Q, et al. Concept and development of framework nucleic acids. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(51): 17808—17819.
- [30] 中华人民共和国国家发展与改革委员会高技术司. 一图读懂“十四五”生物经济发展规划. (2022-5-10)/[2022-11-30]. [https://www.ndrc.gov.cn/xxgk/jd/zctj/202205/t20220509\\_1324418\\_ext.html](https://www.ndrc.gov.cn/xxgk/jd/zctj/202205/t20220509_1324418_ext.html).
- [31] Ahmed M, Rubio IT, Klaase JM, et al. Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and *in situ* breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2015, 12(11): 645—663.
- [32] Xu R, Rai A, Chen MS, et al. Extracellular vesicles in cancer—implications for future improvements in cancer care. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15 (10): 617—638.
- [33] Guo ZJ, Zhao J, Li JE, et al. Metal-mediated immune regulations and interventions: prospects of the emerging field of metalloimmunology. *Scientia Sinica Chimica*, 2019, 49 (8): 1037—1046.
- [34] Peplow M. Click chemistry targets antibody-drug conjugates for the clinic. *Nature Biotechnology*, 2019, 37 (8): 835—837.
- [35] Lewis JS, Zeglis BM. Pretargeted clinical imaging of CA19.9 in pancreatic cancer. (2018-07-10)/[2022-09-18]. <https://grantome.com/grant/NIH/U01-CA221046-01A1>.

## Translational Chemistry: Frontier Chemical Research Driven by Medicine

Peng Chen<sup>1\*</sup>      Jie Li<sup>2</sup>      Xinyuan Fan<sup>1</sup>      Xiwen Xing<sup>3</sup>  
Junlin Yang<sup>4</sup>      Qingfeng Meng<sup>5</sup>      Yan Zhang<sup>4\*</sup>

1. College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871
2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Chemistry and Biomedicine Innovation Center (ChemBIC), Nanjing University, Nanjing 210023
3. College of Life Science and Technology, Jinan University, Guangzhou 510632
4. Department of Chemical Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085
5. Bureau of Policy, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085

**Abstract** Based on the 288<sup>th</sup> Shuangqing Forum, this paper focuses on the frontier researches at the interface of medicine and chemistry, and then proposes the use of problems raised by clinical scenarios to inspire cutting-edge researches in chemistry, in which the innovation of molecular science could be promoted and will, in turn, provide fundamental solutions for the clinical problems. This process is expected to promote the interdisciplinary research of “translational chemistry”, and then accelerate the collaborative innovation of the two disciplines of chemistry and medicine. Furthermore, we summarize potential directions and key scientific issues of translational chemistry, and also point out existing technical barriers to be overwhelmed. Finally, goals as well as priorities of the funding policy in this field are suggested for the next 5-10 years.<sup>1</sup>

**Keywords** medicine; chemistry frontier; molecular medicine; translational chemistry; interdisciplinary research

(责任编辑 陈磊 张强)

\* Corresponding Authors, Email: pengchen@pku.edu.cn; zhangyan@nsfc.gov.cn