



化学生物学的发展与展望^{*}

马大为

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

摘要 化学生物学是一门新兴的交叉学科,其中利用小分子调节剂探索生物过程是该研究领域核心。此外,生物催化和生物转化、分子模拟和识别以及生命体系中分析方法的研究等方面也是该学科的重要组成部分。

关键词 生物过程,小分子调节剂,分析方法,生物催化和生物转化,分子模拟和识别

DOI: 10.3969/j.issn.1000-3045.2011.07.013



马大为研究员

1 学科意义

伴随着近代科学技术的进步和突破以及新方法和新技术的不断涌现,生命科学在20世纪后期获得了空前的发展,从工业生产到消费结构变革、从国家经济运转到人民生活方式、从高新技术和科

学前沿到普通概念转变等众多方面均受到生命科学的影响。人类基因测序的初步完成和后基因组计划的启动表明,生命科学研究正在孕育着新的突破。后基因组计划的主要目的就是发现并阐明更多基因以及相应的蛋白质结构,并逐步了解其相应的功能,对其功能的研究也逐步由静态水平发展到动态水平,由对结果的研究发展到对过程的研究,由

对个体现象的研究发展到对群体现象的研究。而这些研究工作的不断深入,也使人们认识到很多生命过程都可以在分子水平,即从化学的角度得到解释。但是,真正在分子水平上对生物体系进行比较详细的研究,需要加强多学科参与以及发展一些新的理论和新的研究手段。为此,近年来,国际上出现了“化学生物学”这一新兴交叉学科,并逐渐被科学界所接受。建立该学科的目的就是要鼓励更多的科学家利用化学手段深入研究生物过程中的问题。根据国际上在该领域的研究趋势,比较热门的研究分支包括化学遗传学、天然产物的化学生物学、生物催化和生物转化、分子模拟和识别以及生命体系中的分析方法研究^[1]。

1.1 化学遗传学

化学遗传学是化学生物学研究的核心内容。其内涵就是利用化学小分子来研究生物大分子的功能。与生物学家常用的基因学方法相比,化学遗传学方法的特点是:(1) 为后基因组研究提供一种检测特定蛋白质功能的新方法,它可以以不同时间、不同剂量的可逆操作方式来进行;(2) 可以在两个

^{*} 收稿日期:2010年12月24日



重要方面促进新药开发。一方面是鉴定出在某种疾病形成过程中起重要作用的基因或蛋白质,从而确定新药筛选的靶点;另一方面是具有选择性地作用于某个基因或蛋白质的小分子化合物可以成为新药的先导化合物。因此,开展化学生物学研究,不仅可以促进人类对于生命过程机理的了解,也为创新药品提供了一种重要思路 and 手段。

1.2 天然产物的化学生物学

天然产物一直是寻找生物活性物质和实用药物的源泉。据统计,尽管天然产物仅占有已知化合物的 1%,但是由天然产物及其类似物所组成的药物则占有了目前药物市场的 35% 的份额^[2]。这说明天然产物或其类似物被发展成药物的几率是很大的。对具有显著生理活性的天然产物进行合成、结构-活性研究及其作用机制研究,可以促进基于天然产物结构的新药和化学生物学研究所需的工具药物的开发。因此,以天然产物为切入点进行化学生物学研究有可能加速将活性化合物转化为治疗药物的进程。需要指出的是,我国中草药中的活性成分也是天然产物的重要组成部分,进行这样的研究,也是促进中药现代化的一个重要手段。

1.3 生物催化和生物转化

化学生物学的发展不仅可以推动生物科学的发展,同时也可作为化学持续发展提供可借鉴的生物学和生物技术研究的新成果,促进化学领域中难题和新问题的研究和解决。生物催化和生物转化的研究就是其中一个很好的例子。生物催化体系不仅促进天然(内源性)物质的合成和转化,还能催化和促进人工合成的化学分子的诸多转化反应。生物催化和转化反应具有高反应速率、优异的化学选择性、区域选择性和立体选择性以及温和的反应条件等优点。该领域的研究将为化合物的合成提供新方法,可建立和发展新型、高效和清洁的合成复杂的有机功能化合物的方法和途径(包括光学纯的医药、农药及其中间体),特别是建立不能或很难通过“常规”化学合成获得的有机分子的生物转化合成方法,克服或弥补化学合成的困难和不足。分子生物学的发展为化学小分子特别是天然产物的生物

合成机理的研究提供了新方法,为微生物和酶的改造提供了更有力的手段,从而推动该领域的进展。

1.4 分子模拟和识别

分子模拟和识别主要涉及人工构筑生命体系中的分子识别与化学反应的模拟体系,研究模拟体系中的超分子物理化学过程,建立基于生物分子识别机理的分子检测和传感方法,发展基于生物催化原理的化学催化体系和超分子催化体系。同时,利用现代化学和生物学技术,人工组装具有生物功能的生命体模拟物,并以此为模型进一步揭示生命活动的规律。

1.5 生命体系中的分析方法

生命体系具有高度复杂性和动态变化的特性,研究这类复杂体系中的化学过程必须发展先进的研究方法以及相关的手段和技术。当今国际上生命科学研究的领先权,在很大程度上取决于研究方法和研究手段的先进程度。著名的人类基因组计划,就是首先重视了方法学,尤其是发展了 DNA 高速测序方法,才使其走上了成功之路。细胞中活性化合物种类繁多、性质各异、含量极微。这些化合物的相互作用错综复杂,既有线性变化,也有非线性变化或介乎于线性与非线性之间的变化。要对这些微乎其微物质的组成和含量进行分析,要对其复杂的结构或形态、生物活性及其动态变化过程等进行有效和灵敏的追踪或监测,就必须充分利用并大力发展现代科学分析方法,同时重视利用计算机科学、数学、信息科学和其他理论科学的最新成就。

2 国际发展现状和趋势

化学生物学研究自兴起以来就受到各国政府、科研机构和大制药公司的高度重视。例如,最近美国国立健康研究院(NIH)提出的生物医学路线图计划(NIH Roadmap),就将化学生物学设定为 5 个研究方向之一。1999 年,哈佛大学化学系更名为“化学与化学生物学系”,成立了多个学院、多个学科交叉的“化学与细胞生物学研究所”(Harvard Institute of Chemistry and Cell Biology),进行化学与生物医药交叉研究。随后许多国际著名的大学也将它们的化

学系更名为“化学与化学生物学系”。近 20 年间,一些影响力很高的化学生物学专业学术杂志也不断出现,如 *Cell* 系列杂志出版了 *Chemistry & Biology*, *Nature* 出版了 *Nature Chemical Biology*, 美国化学会出版了 *ACS Chemical Biology*, Wiley-VCH 出版了 *ChemBioChem*。这些出版物的出现充分说明了化学生物学发展的速度及其重要性。从发表的文章看,一些阶段性的成果也不断涌现。例如,美国哈佛大学的科学家通过研究一个具有强烈抑制哺乳动物细胞分裂的化合物 Monastrol 的作用机理,发现了有丝分裂驱动蛋白 Eg5 的重要功能^[3];通过对蛋白激酶 MEK1 抑制剂的研究揭示出 MEK1 在肿瘤的形成中有着重要的作用^[4];利用有机小分子诱导成人和胚胎干细胞转化为成骨细胞、神经元细胞和心肌细胞,为干细胞的应用开辟了新的技术方法^[5]。可以预料,化学生物学研究在药物作用新靶标的发现以及干细胞研究等方面将发挥不可替代的作用。

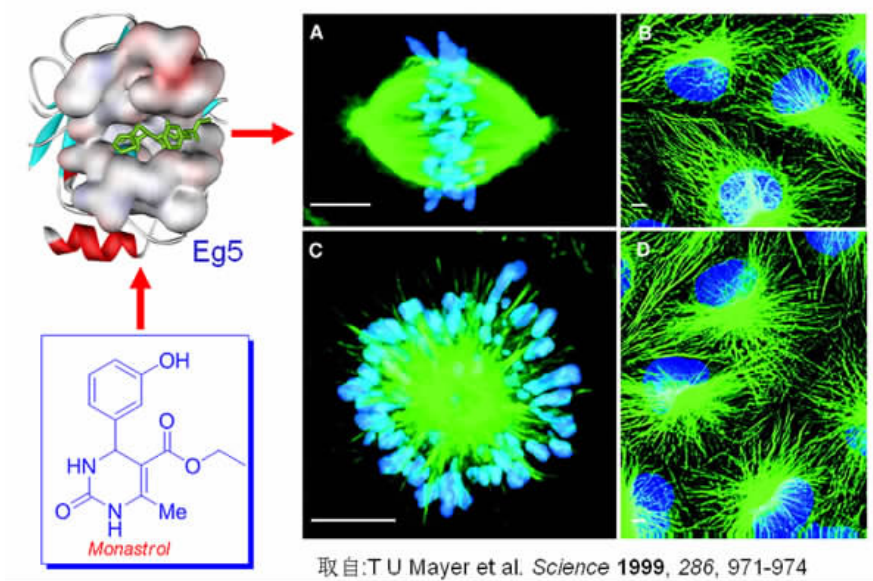
自然科学基金委员会设立了“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”的重大研究计划,中科院也设立了多个有关化学生物学研究的方向性项目,以促进我国科学家在这个领域的研究。在组织方面,北京大学等 10 余个大学已经分别成立了化学生物学系和化学生物学研究所。中科院上海生命科学研究院和上海有机化学所已经协议建立了“上海化学生物学研究中心”。中科院化学所成立了“化学生物学联合实验室”。我国科学家在这个新兴领域已取得了初步成绩。例如中科院上海有机所与哈佛大学等单位合作,在细胞自吞噬的小分子调节剂的发现和其对于细胞自吞噬调控机制的研究和海洋天然活性产物的靶分子的发现方面取得了良好的进展;北京大学、中科院上海药物所和医科院药物所等发展了新的天然产物组合库合成方法,并与生物学家和药理学家合作,寻找新的细胞信号传导的通路;上海药物所研究人员以活性天然产物为探针,从幽

门螺旋杆菌基因组中发现了新的药物作用靶标。

4 建议及对策

近 20 年来,我国在化学的传统领域有了突飞猛进的发展。在许多相关的领域已经达到了国际先进水平。但是,我们在化学生物学方面的研究与国际上相比还存在较大差距。这主要是由于这是一门需要多学科高度集成的交叉学科,涉及的问题难度大,研究的周期长。由于我们现存的体制问题,使得不同领域的科学家在进行实质性的交叉合作方面有一定的难度,我们也缺少既懂化学

又懂生物学的复合型人才开展比较系统的化学生物学研究。此外,传统化学研究单位的生命体系过程研究的科研条件还不够完善,以及该领域的经费



Monastrol 通过与 Eg5 作用导致进行有丝分裂的细胞形成单星纺锤体

3 我国研究进展

我国化学和生物学家也认识到化学生物学这个新兴学科的发展趋势并开展了相应的工作。国家

支持分散且强度不够都是制约这个新兴领域发展的因素。这些问题需要引起相关管理部门的重视,以使我们在这个既是科学前沿,又有广泛应用前景的研究领域能够早日赶上世界先进水平。

主要参考文献

- 1 张礼和,王梅祥主编. 化学生物学进展. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- 2 Newman D J. Natural products as leads to potential drugs: An old process or the new hope for drug discovery? *J. Med. Chem.*, 2008, 51: 2 589.
- 3 Mayer T U, Kapoor T M, Haggarty S J et al. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science*, 1999, 286: 971.
- 4 Sebolt-Leopold J S, Dudley D T, Herrera R et al. Blockade of the MAP kinase pathway suppresses growth of colon tumors in vivo. *Nature Medicine*, 1999, 5: 810.
- 5 Allopp T E, Bunnage M E, Fish P V. Small molecule modulation of stem cells in regenerative medicine: recent applications and future direction. *Med.Chem.Commun.*, 2010, 1:16.

Progress and Prospects of Chemical Biology

Ma Dawei

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, CAS 200032 Shanghai)

Abstract Chemical biology is a newly-emerging interdisciplinary branch of science, and the core issue is to use selective small molecular regulators for exploring biological processes. Other hot topics in this area include biocatalysis and biotransformation, mode of action, molecular recognition, as well as new analytic methods for life process.

Keywords biological process, small molecular regulator, analysis method, biocatalysis and biotransformation, mode of action, molecular recognition

马大为 中科院上海有机化学研究所副所长, 研究员。1984年毕业于山东大学化学系, 1989年获中科院上海有机化学所博士学位。1990-1994年在美国匹兹堡大学化学系和 Mayo Clinic 神经化学和神经生物学研究部进行博士后研究。1994年回到中科院上海有机化学所工作。美国化学会 *Journal of Organic Chemistry* 副主编。研究方向为化学生物学导向的有机合成、药物化学。E-mail: madw@mail.sioc.ac.cn