

文/郑庆飞

中国化学生物学发展现状

——从2011年化学部院士增选结果说起

2011年的院士增选最终结果公布以来,各种评论层出不穷,最令我感到难以理解的是化学部新增院士中居然没有一位是有机化学家,几乎全部集中于无机化学和物理化学,因此也想借此机会发表一下对于中国目前化学生物学发展状况的看法。

2011年当选的院士中,上海有机化学研究所教授**马大为**可以说是众望所归,虽然2002年的JACS风波不了了之(我个人认为那次“事故”完全是由水平不济、嫉妒心又极强的日本人的“挑衅”引起的),但是必须要说马老师在多肽类化合物的全合成领域绝对是全国第一人。另外,作为陆熙炎院士的三大得意弟子之一,马大为是唯一一位较远地脱离金属有机领域的化学家,也是中国最早开始从事化学生物学领域研究的人之一。院士虽然仅仅是一个称谓,但是不仅对于一个单位的声望很重要,对于某一个领域的发展也有着重要的作用。

不难发现,我国的资深院士中还没有哪一位是从事地道的化学生物学研究的,虽然北京大学**刘元方**院士在北京大学化学与分子工程学院主页上被划归到化学生物学专业,但是实际上刘元方是最为典型的放射化学家,利用放射化学研究生物就算做化学生物学恐怕有些牵强。因此,单单从院士数量上来看,目前中国的化学生物学发展确实不够景气,也很可能会出现类似于地学部矿业学方向的院士断层现象。2005年出版的《化学生物学进展》(张礼和、王梅祥编写),其中大多数的工作是将一些研究手段应用在生命科学中,因其与生物学行为有关,故而划归到化学生物学中。我认为中国目前的化学生物学主要是建立在有机合成基础上的,并且主要将有机合成手段得到的化学小分子工具应用于细胞水平上的生命科学,包括合成小分子探针、筛选创新药物、模拟生物大分子行为和物理特征、分析检测生物体中小分子的行为等,在很多深入到分子生物学领域的化学生物学还没有涉及。

将国外和国内在此领域的工作进行比较,就知道现阶段国内外化学生物研究的区别和差距在哪里。

在美国乃至世界上,最为出色的化学生物学家,我个人认为有哈佛大学的**David Liu**、**Stuart Schreiber**、**Christopher Walsh**; UC Berkeley大学的**Carolyn Bertozzi**; Scripps研究所的**Peter Schultz**等。这几位科学天才的工作各具特色,几乎很难找到明显的共同点,**Schreiber**提出了“一个基因对应一个小分子激活剂和小分子抑制剂;一个酶对应一个小分子激活剂和小分子抑制剂”的宏伟筛选计划,并且利用高效的有机反应方法学将组合化学筛选方法扩展到具有空间立体结构的小分子,这与**Schreiber**深厚的有机化学功底是分不开的,他强大的公关和表述能力也令其得到了大把的科研经费用以维持这项浩大的工程。**Walsh**主要从事着既烧钱又难做的生物合成工作,在聚酮、多肽类生物次级代谢产物的研究中取得了令人瞩目的进展;**Bertozzi** 2000年开发出了利用 Staudinger ligation 标记细胞表面糖分子

的手段,如今世界各地蜂拥紧随其后,俨然已经发展成为一个名为“细胞表面糖化学工程”的新学科。**David Liu**先后开展了DNA模板合成、分子进化、DNA文库等独创的工作。**Schultz**不但科研做得好,也善于用各种卡通动漫图片来宣传自己,其开发的UAG终止密码子翻译的第22种氨基酸——吡咯赖氨酸经过修饰已经成为“生物正交反应”领域最为有效的工具,技术简单化(试剂盒化)之后很有完全取代EGFP的可能性。

国内的代表人物有上海有机化学研究所的**俞飙**、**马大为**、**姚祝军**,以及新生力量**李昂**等,都是以有机合成或者是有机合成方法学起家的,现在将研究领域延伸到了生命科学领域,并如火如荼地飞速发展着。但这几位都是以有机化学以及合成方法学为主,生物方面主要是靠合作或者是仅仅涉及一些简单的活性检测,并没有深入探求生物体系通路的细节问题,换句话说,就是仅仅在改进前人的研究,并没有解决实质性生物学中悬而未解的难题。这些工作与**Liu**、**Schultz**、**Bertozzi**相比确实缺乏原创性和开辟领域的重要性。北京大学教授**陈鹏**回国短短2年不到,虽说主要的思想还是利用**Schultz**等开发的UAG编码的非天然稀有氨基酸为入手点,使用了在美国博士后期间开发的质粒,但是很好地解决了生物问题(关于大肠杆菌耐酸蛋白的研究),可以说,在中国年轻一代里,陈鹏是目前唯一真正从事化学生物学顶端研究的科研工作者。

所谓化学生物学指的是利用人工合成的化学工具(包括分子体系与超分子体系)研究、影响、模拟生命体系,反过来也可以用人工得到的生命体系合成、研究复杂的化学分子。生物化学主要是研究生命体系已有的分子和行为,一般不会做一些人为干扰和调控;而生物有机化学则注重研究小分子对于生物大分子功能的模拟与替代,主要还会涉及配位化学与光谱学。而化学生物则重在人工设计与改造,可谓“人与自然的对抗、人对自然的改造”最典型的体现。而我国现在从事此领域的研究人员还没有深入到生物相关的范畴。产生这样的现状,除了文革时期的文化断层以外,更要指出的是中国大学的教育体制,没有有效地培养学生对于化学和生物学联系的认识,学化学的不能有效把握生命科学最前沿的方向;生物系出身的不能设计、合成有效的化学分子工具,甚至认为经费足就什么都可以买到。

衷心希望中国的化学生物学能够摆脱现今的局限与束缚,早日达到真正的世界一流水平!

(源自科学网博客 2012-01-10 博文)

本文作者 郑庆飞,清华大学化学系。

本栏目专门刊登广大读者就促进科学技术发展的评论提出的意见和建议,欢迎国内外科技工作者投稿。

(责任编辑 王芷)