



# 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

张艳<sup>1\*</sup>, 郑企雨<sup>2</sup>, 杜灿屏<sup>1</sup>, 陈拥军<sup>3\*</sup>

1. 国家自然科学基金委员会化学科学部, 北京 100085

2. 中国科学院化学研究所, 北京 100190

3. 国家自然科学基金委员会交叉科学部, 北京 100085

\*通讯作者, E-mail: zhangyan@nsfc.gov.cn; chenyj@nsfc.gov.cn

收稿日期: 2021-01-02; 接受日期: 2021-02-02; 网络版发表日期: 2021-02-22

**摘要** 化学生物学是化学与生物学、医学等高度交叉的新兴学科. 20世纪末开始, 传统学科间的深度融合已经成为科学发展的必然, 化学生物学的出现顺应了这种趋势, 为生命过程研究带来新的视角, 为化学带来新的挑战 and 机遇. 尽管我国化学生物学研究起步略晚于欧美, 但是在学科建设过程中得到国家各个层面的关注和支持, 发展势头迅猛. 2002年国家自然科学基金委员会在化学科学部依托有机化学学科设立化学生物学学科管理岗位, 2016年成立独立学科评审组, 并于2017年开始化学生物学项目独立评审. 目前, 我国化学生物学研究已经形成方向齐全、特色鲜明、水平较高的良好态势, 并且拥有一只活跃在国际前沿的年轻的队伍. 本文回顾了化学生物学学科的成长之路, 以及国家基金的前瞻性支持对交叉学科发展的重要引领作用.

**关键词** 化学生物学, 交叉学科, 成长, 基金, 引领作用

## 1 引言

化学生物学(chemical biology)利用外源的化学物质, 通过介入式化学方法或途径, 在分子层面上对生命体系进行精准修饰或调控, 是化学与生物学、医学高度交叉结合的一门科学. 化学生物学充分发挥化学和生物学、医学交叉的优势, 揭示传统生物学所不能发现的新规律, 深入认识生命体内分子功能与作用机制<sup>[1]</sup>.

化学生物学的起源可以追溯到18世纪末英国化学家Joseph Priestly对一氧化氮(NO)的发现与研究<sup>[2,3]</sup>.

Priestly将小鼠逐一置入到他从空气中发现并分离的多种气体(包括氧气、一氧化氮等)环境中, 观察小鼠的生理变化. 这些实验结果于1774年以“Experiments and Observations on Different Kinds of Air”为题在期刊*London*发表, 随即引起极大的轰动. Priestly当年所使用的朴素的研究思维, 即“用特定的外源化学物质(分子或气体)处理小动物, 观察它们有何反应”, 奠定了当今化学生物学的思想基础<sup>[1]</sup>. 然而, 直到20世纪末期, 化学生物学研究在欧美才率先兴起并确立. 我国化学生物学研究虽然在同期开始萌芽, 但是由于没有明确的导向, 发展步伐缓慢. 国家自然科学基金委员会

引用格式: Zhang Y, Zheng Q, Du C, Chen Y. A nine-storied tower rises from a heap of earth—an overview of leading role of funding support for interdiscipline through the growth of chemical biology. *Sci Sin Chim*, 2021, 51, doi: 10.1360/SSC-2021-0001

(以下简称基金委)于2002年率先设立化学生物学学科, 并通过各种基金形式加以支持, 瞄准国际前沿奋起直追, 2016年经批准设立独立评审组, 成长为一个完整的学科。

本文回顾了化学生物学在国内外的兴起, 剖析了促进我国化学生物学学科成长的几个方面, 论述了我国化学生物学现状与发展制约因素, 以及学科未来几年发展规划要注意的问题。时至今日, 总结化学生物学的发生发展过程, 也为探讨现代科学环境下基金如何引领交叉学科成长提供了一个样本。

## 2 化学生物学在国际上的兴起

20世纪中期以来, 生命科学飞速发展, 成为21世纪的主导科学。而生命科学的发展也离不开化学基础研究的成果。生物有机化学、生物无机化学、生物分析化学、生物结构化学以及研究内容不断深化的天然产物化学, 在研究生命过程中发挥了重要的作用。1998年, 一氧化氮再次成为了人们关注的焦点, 诺贝尔生理学或医学奖颁给了三位生物学家, 以表彰他们在一氧化氮作为生物信号分子方面的开创性工作。纵观近30年来的诺贝尔化学奖可以看出, 化学与生物交叉的研究屡屡获得诺贝尔奖的青睐, 交叉领域贡献的项目超过40% (14项/31项, 表1)<sup>[4]</sup>。特别是2002年诺贝尔化学奖授予了发展生物大分子确认和结构分析方法的三位科学家, 瑞典皇家科学院称: 这些研究使得“化学生物学”成为我们时代的一门“大科学”, 由此进一步确立了化学生物学在交叉科学领域中重要的前沿地位。不久前宣布的2020年诺贝尔化学奖授予了CRISPR/Cas9基因编辑方法的发现, 再一次展现了化学与生物交叉研究的魅力。

尤其值得指出的是, 20世纪末和21世纪初, 化学和生命科学的发展过程中出现的新方法、新技术, 如组合化学和高通量筛选技术、基因组(芯片)技术、单分子和单细胞技术、化学探针、生物正交反应、基因遗传密码子拓展等为化学与生物学交叉的研究引入了新的内涵, 注入了新的驱动力, 为化学与生物医药交叉的研究提供了新的机遇和挑战, 预示着化学和生命科学更深层次交叉与融合的时代已经到来<sup>[5]</sup>。

随着分子生物学、细胞生物学以及神经科学等相关生物学学科的发展, 特别是人类基因组计划的完成, 人

表 1 1989~2020 年与生物相关的诺贝尔化学奖

Table 1 Nobel prize in chemistry interfaced with biology in 1989–2020

年份	研究领域
1989	RNA 的催化性质
1993	以 DNA 为基础的化学研究方法
1997	三磷酸腺苷(ATP)合成中的酶催化机制
2002	生物大分子确认和结构分析的方法
2003	细胞膜水通道、离子通道结构和机理研究
2004	泛素调节的蛋白质降解
2006	真核转录的分子基础
2008	发现和开发绿色荧光蛋白质(GFP)
2009	核糖体结构和功能的研究
2012	G 蛋白偶联受体的研究
2015	DNA 修复的机制研究
2017	溶液中生物分子高分辨率结构测定的低温电子显微镜
2018	酶的定向演化及多肽和抗体的噬菌体呈现技术
2020	开发出一种基因编辑方法

类已经发现并阐明许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。这些研究方向给化学家与生物学家们提供了新的机遇和挑战。另一方面, 随着化学合成的现代技术、化合物分离手段和化学分子结构解析技术的发展, 以及分子识别、分子间相互作用的理论和研究技术的进展, 人们对于小分子化合物如何与生物大分子相互作用的认识也达到了一个前所未有的高度。化学家尝试用外源的活性小分子(包括天然化合物)为探针, 去探索生命体中的分子间相互作用、细胞发育与分化的调控作用及其所包含的分子机制。这些研究与蓬勃发展的生命科学相结合, 促进了人类在分子水平上对生命过程的了解和调控, 同时也催生了化学生物学这一交叉学科的出现, 并逐渐被科学界所承认并接受<sup>[5]</sup>。

20世纪90年代, 哈佛大学的Stuart L. Schreiber利用外源物质(化学小分子)研究生命体系, 并提出化学生物学这个概念, 与当时在美国加州大学伯克利分校的Peter G. Schultz博士分别在美国东西海岸引领这个领域。化学生物学学科出现的明显标志是: 1996年起美国的一些大学相继成立化学生物学系或研究中心, 哈佛大学将化学系名称改为化学和化学生物学系(Depart-

ment of Chemistry and Chemical Biology); 一些以化学生物学为主要研究内容的研究机构相继成立, Scripps研究所成立了化学生物学专门研究机构——Skaggs化学生物学研究所. 一些重要的研究机构调整其评审体系和学科政策, 以加强对这一前沿学科领域的支持. 欧美、日本等发达国家研究基金, 也把化学生物学相关研究单独列出, 进行资助(表2).

为适应化学生物学的迅猛发展, 各大出版机构相继推出高水平的化学生物学专业学术杂志, 如*Cell*杂志系列于1994年出版的*Chemistry & Biology* (2016年更名为*Cell Chemical Biology*)、1997年Elsevier公司出版的化学生物学综述性杂志*Current Opinion in Chemical Biology*、2000年Wiley-VCH公司出版的*ChemBioChem*、2005年Nature集团出版的*Nature Chemical Biology*以及英国皇家学会出版的*Molecular BioSystems*、2006年美国化学学会出版的*ACS Chemical Biology*、2020年英国皇家学会出版的*RSC Chemical Biology*. 一些与化学生物学有关的杂志还包括*BMC Chemical Biology*、*Chemical Biology and Drug Design*和*ACS Chemical Neuroscience*等. 这些出版物的出现, 说明了化学生物学发展的速度及其重要性. 化学生物学相关的国际会议和论坛也相继涌现, 为化学生物学工作者提供了交流的平台. 比较重要的论坛有Nature Symposium on Chemical Biology和EMBL Chemical

Biology Meeting等.

进入21世纪以来, 化学生物学这一新兴学科呈现出了前所未有的发展态势, 越来越多传统领域的化学家与生命科学家一起投入到对生命领域的探索当中, 他们以解决科学问题为主线, 以发展研究工具为重点, 极大地推动了人类对复杂生命体系的认识. 化学家一方面利用他们所擅长的化学合成策略、化学反应技术以及化学小分子探针, 对生物大分子及其所处的活体环境进行标记、修饰及化学干预; 另一方面, 他们发展了更加灵敏、精准和实时的新一代分析探测技术, 对未知生命体系进行了系统性的观察、检测和操控. 上述两方面的研究工具相辅相成, 互为补充, 并共同促进和丰富了我们研究生命活动的策略. 在科学问题的研究当中, 化学生物学强调从分子层面上揭示生命过程的机制, 并追求利用外源化学反应或分子对生命体系进行调控和干预, 以便为后续药物开发提供基础<sup>[5,6]</sup>. 因此, 化学与生物学的交叉研究是科学发展的必然结果, 也更是我国瞄准世界科技前沿, 进一步探讨生命奥秘、服务人类健康的内在需求.

### 3 化学生物学在中国的萌芽及发展

#### 3.1 萌芽与发展初期

我国的化学生物学研究与学术讨论始于20世纪80

表 2 其他国家基金资助机构对化学与生物交叉研究的表述

Table 2 Description of interfaced research between chemistry and biology in foreign foundation organizations

国家	基金机构	领域名称	网址
美国	国家科学基金(NSF)	生命过程中的化学(Chemical of life processes)	<a href="https://www.nsf.gov/funding/programs.jsp?org=CHE">https://www.nsf.gov/funding/programs.jsp?org=CHE</a>
英国	工程与物理研究理事会(EPSRC)	化学生物学和生物化学(Chemical biology and biological chemistry)	<a href="https://epsrc.ukri.org/research/ourportfolio/researchareas/chembio">https://epsrc.ukri.org/research/ourportfolio/researchareas/chembio</a>
法国	国家科研中心(CNRS)	生命与生活中的化学(Chemistry of the living and for the living)	<a href="https://inc.cnrs.fr/fr/organigramme">https://inc.cnrs.fr/fr/organigramme</a>
德国	德国基金会(DFG)	生物化学和食品化学(Biological chemistry and food chemistry)	<a href="https://www.dfg.de/en/index.jsp">https://www.dfg.de/en/index.jsp</a>
澳大利亚	研究理事会(ARC)	药物与生物分子化学(Medicinal and biomolecular chemistry)	<a href="https://www.arc.gov.au/grants/grant-application/classification-codes-rfcd-seo-and-anzsic-codes">https://www.arc.gov.au/grants/grant-application/classification-codes-rfcd-seo-and-anzsic-codes</a>
日本	学术振兴会(JSPS)	生体关联化学(Biofunctional chemistry)	<a href="https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/02_koubo/saimoku.html">https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/02_koubo/saimoku.html</a>
韩国	研究基金会(NRF)	有机化学/生物化学(Organic chemistry/Biochemistry)	<a href="http://www.nrf.re.kr/eng/page/69ededa4-9334-4b9c-8984-5d04d2f69222;jsessionid=0hL9AxE2HDA01Vz-vE1PQwOGsmT7if9QPITILT5ZKngZK9k-TIVKD0cGvpryStBjrq.nrfwas2_servlet_engine5">http://www.nrf.re.kr/eng/page/69ededa4-9334-4b9c-8984-5d04d2f69222;jsessionid=0hL9AxE2HDA01Vz-vE1PQwOGsmT7if9QPITILT5ZKngZK9k-TIVKD0cGvpryStBjrq.nrfwas2_servlet_engine5</a>
瑞典	化学生物学联盟(CBCS)	化学生物学(Chemical biology)	<a href="http://www.cbcs.se/chemical-biology">http://www.cbcs.se/chemical-biology</a>

年代末, 基本与国际同期开展, 并得到各个部门的支持。

基金委自1986年成立起便开始资助化学与生物交叉的项目, 资助项目分布在化学科学部各个学科。1991年, 国家技术科学委员会启动了“生命过程中重要化学问题的研究”攀登计划项目<sup>[7]</sup>, 化学与生物交叉研究开始走向前台。此后, 推动中国化学生物学研究快速发展的系统性持续资助主要来自于基金委。1986~1995年, 基金委化学科学部对化学与生物交叉研究一直保持一定的资助比例(图1)。这些交叉项目中有少量生物大分子研究, 以及化学分子(包括有机小分子与配合物)与蛋白、核酸作用研究。但是很大一部分项目是关于天然产物分离与构效关系的研究, 其中有个别具有探针靶向研究意味的工作开始出现。但是严格说来, 这些研究大多数还处于初级阶段, 生物问题导向不明确, 没有发展形成集中的研究方向和影响力, 还不能称之为化学生物学研究。

自1991年起, 基金委开始以重点项目的方式资助化学与生物交叉研究, 如“内源性活性物质的化学研究”、“药物植物的化学基础研究”等。我国有丰富的中药和天然产物资源, 从天然产物中发现有效的治疗药物和小分子探针一直是我国化学生物学研究的重要领域。在“九五”、“十五”期间, 基金委更是以重大项目、重点项目及重大国际合作等方式, 加大对化学与生物交叉研究的支持力度, 研究领域涉及生物大分子合成、识别、功能与相互作用、靶向药物研究、活性物质的化学与生物学研究、生物矿化、生物效应的化学

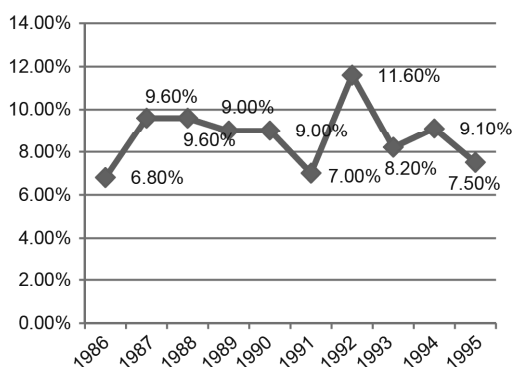


图1 1986~1995年基金委化学科学部资助的化学与生物交叉项目资助比例(未区分项目类型)(网络版彩图)

Figure 1 Funding ratio of interfacial research programs of chemistry and biology in department of chemical sciences of NSFC in 1986~1995 (Types of programs are not distinguished) (color online).

基础等。2004~2006年基金委设立与健康领域的交叉面上项目(2000万/年), 近一半的资助项目与化学交叉; 2003~2005年基金委国际合作局资助了8项化学与生命科学交叉的重大国际合作项目(60~95万/项)<sup>[3]</sup>。至此, 我国已经在化学生物学各个领域开展研究, 其中以化学小分子探针、生物大分子合成与功能、活性物质发现与生物学研究等领域更为突出。化学小分子探针的发现与应用是生物学功能研究的基础, 也是化学生物学研究的根本任务和重要特色之一。

为推动化学生物学研究, 基金委不仅设立交叉项目进行资助, 并于2002年前瞻性地在化学科学部设立化学生物学学科(依托有机化学学科), 并于当年开始招聘专门的流动项目主任, 组织化学生物学发展调研, 关注化学生物学研究方向与研究人才的培养, 为申请、组织化学生物学的项目和课题提供了极大的便利。1998~2005年, 六位进行化学与生物交叉研究的学者获得杰出青年基金项目资助。此外, 一批海外和港澳专家与国内学者在化学生物学领域开展合作研究并获得资助。1999年, 中国化学会召开我国第一届全国化学生物学学术会议。2000年起, 国内多所大学和科学院研究所开始设立化学生物学相关的院系与实验室。基金委于2002和2003年分别组织召开了“全国化学生物学发展战略研讨会”和“化学生物学研究领域讨论会”; 于2005年在北京组织了第40届IUPAC大会的化学生物学分会, 同年组织了“化学生物学综合交叉研究领域”的小型讨论会; 于2004和2006年组织了中德青年科学家化学生物学研讨会; 于2007年组织了中-美化学生物学专题讨论会等。这些会议的召开, 促进了我国化学生物学研究人员与国际同行的交流。

### 3.2 重大研究计划支撑化学生物学学科发展

推进学科交叉研究是基金委十一五的重要部署。2007年, 化学生物学相关的国家自然科学基金重大研究计划启动, 是推动我国化学生物学学科发展的重要举措。

#### 3.2.1 “基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划

化学生物学综合运用化学手段, 特别是化学小分子的调控活性, 研究生物学问题, 加速功能基因组和创新药物的研究, 促进化学与生命交叉学科的发展。

基于小分子的信号转导研究是化学生物学研究中迅速增长的一个重要热点领域. 小分子探针的运用不仅是研究基因组功能的有效新方法, 也是发现调控基因功能活性化合物的捷径, 在基因(蛋白)功能研究、药物作用新靶标的发现与确证以及新药先导化合物的发现中具有巨大的潜力<sup>[3,6]</sup>. 以“化学生物学驱动的功能基因组和创新药物研究”为主题的香山会议和双清论分别于2005年3月、12月相继召开, 会议对“化学生物学方法和技术在功能基因组和创新药物研究中的应用”展开了交流和讨论. 与会专家一致认为, 未来几年内我国化学生物学研究集中在“医学基因组和创新药物导向的化学生物学研究”, 国家有关部门应该建立化学生物学研究技术平台、基地或中心, 促进化学和生物学等研究人员的合作与交流, 培养高水平的研究队伍, 迅速提高我国化学生物学的研究水平.

2007年7月, 经基金委批准, 化学科学部联合生命科学部等学部正式启动了“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划. 总体科学目标为: 充分发挥化学和生物医学的特点以及学科交叉的优势, 突破传统的研究方法, 以化学小分子为探针, 发展新方法、新技术, 针对生命体系信号转导中的重要分子事件, 开展化学生物学研究, 揭示信号转导的调控规律, 为重大疾病的诊断和防治提供新的标记物、新的药物作用靶点和新的先导结构, 为创新药物的发现奠定基础. 同时, 促进化学和生物医学研究的衔接和交叉集成, 形成新的学科生长点.

该项计划全部项目于2015年底结题, 资助总经费为2亿元, 结题评估结果为优秀. 在拟解决的4个核心科学问题方面取得进展: (1) 开发了一批基于天然产物及化学合成、生物合成的小分子探针; (2) 发展了“生物正交反应”、“单分子、单细胞探测”等化学生物学特色技术和前沿分析方法; (3) 解析了细胞重编程、糖脂代谢、细胞凋亡和Wnt信号通路等一系列关键信号转导过程; (4) 发现了针对感染性疾病、肿瘤、代谢性疾病和炎症的新靶标及先导化合物.

该重大研究计划充分体现了多学科的相互交叉, 不仅是化学学科, 包括有机合成化学、天然产物化学、药物化学、分析化学、无机化学、物理化学和生物学科的交叉合作, 同时也推动了化学、医学、药理学、材料学科和生物学科的交叉合作. 特别是对于一些从事交叉研究的专家, 解决了交叉项目找不到同行

的尴尬, 每年一度的重大研究计划学术会议, 也是研究人员交流和提高的机会.

该项目的启动和执行, 对我国化学生物学学科发展具有划时代的意义, 化学生物学实现了从小到大、从散到整、由浅入深, 丰富了化学生物学的研究方向, 培养了一大批基础研究优秀人才, 形成了完整的化学生物学学科体系. 2012年1月, 基金委与中国科学院联合出版《未来10年中国学科发展战略—化学》<sup>[8]</sup>, 将化学生物学做为一个学科单独列出, 并细化学科发展布局及重点发展方向. 2013年8月, 基金委化学科学部组编并出版了《化学生物学学科前沿与展望》一书, 概述了化学生物学这一新兴学科的主要研究方向、研究手段和研究内容<sup>[9]</sup>. 2014年, 基金委化学科学部组织撰写学部十三五规划, 化学生物学首次作为独立学科起草学科规划. 2015年4月, 中国科学院组织编写了《中国学科发展战略—化学生物学》<sup>[3]</sup>, 回顾了国内外化学生物学发展情况, 重点讨论了用于化学生物学研究的小分子探针和分析方法、重要生物大分子的结构修饰与功能研究、微量元素的细胞生物学, 以及表观遗传学、干细胞等领域的化学生物学研究方向.

该重大研究计划在执行过程中, 指导专家组及管理工作组迅速总结项目成果及管理经验, 宣传国内外化学生物学在信号转导相关领域的研究进展<sup>[10]</sup>. 项目完成以后, 其结题总结报告被基金委组织的《中国基础研究报告》收录<sup>[11]</sup>, 并应科学出版社邀请组织专家撰写成果汇编, 出版《小分子探针与信号转导》专辑<sup>[12]</sup>.

### 3.2.2 “生物大分子动态修饰与化学干预”重大研究计划

以生物学“中心法则”的建立为标志, 人类基本揭示了生命遗传和进化的分子机制. 然而, 随着人类基因组计划的完成, 人们很快发现, 虽然生命的演化主要取决于基因组序列, 但其复杂性和多样性无法仅由“中心法则”解释. 包括蛋白质、核酸和糖脂在内的生物大分子是生命活动的基本“元件”, 为生命过程提供了物质基础, 其自身则处于动态的化学修饰和调控之中. 这些生物大分子的动态化学修饰在个体发育和细胞性状的调控中均扮演了关键角色, 并对疾病的发生和发展起着关键作用. 因此, 为了进一步凝练我国化学生物学未来的学科发展方向, 交流化学生物学, 尤

其是针对生物大分子动态修饰的化学干预研究的国内外最新进展, 培养化学生物学中青年人才梯队, 以“生物大分子修饰及其功能的化学干预”为主题的香山科学会议于2014年10月在北京召开. 会议认为“生物大分子的动态修饰”及在此基础上的生物功能解析、基因表达调节和细胞命运调控是核心科学问题, 而“化学干预”是未来研究的核心思想和手段之一. 2016年9月, “生物大分子动态修饰与化学干预”双清论坛在上海召开, 进一步凝练了关键科学问题为与细胞命运决定或者是基因表达调控相关的生物大分子动态修饰的解析、模拟及其功能的化学干预. 2017年7月, 基金委化学科学部与生命科学部、医学科学部联合建议“生物大分子动态修饰与化学干预”重大研究计划并获得批准立项.

生物大分子动态修饰研究的最基本问题是发现和阐明具有重要生命功能的生物大分子化学修饰的动态属性, 揭示其调控机制和生物学功能, 并实现对生物大分子动态修饰的靶向化学干预. 至2020年底, 该重大研究计划已发布四次项目指南, 资助培育项目117项, 重点项目19项. 研究项目以化学生物学研究模式为指导, 发展生物大分子动态化学修饰的特异标记和检测工具, 解析生物大分子动态化学修饰的调控机制和功能关系, 为药物研发提供潜在的干预分子和新靶标, 提高对生命过程的认识和调控能力. 指导专家组和管理工作组已经着手该重大研究计划的成果总结, 计划在下一步集成阶段对项目进行升华提高<sup>[13]</sup>.

### 3.3 基金代码变迁及对学科发展的影响

基金委化学科学部在设立化学生物学学科3年后, 2005年6月, 化学部在学科代码的重新审定中, 批准在有机化学代码(B02)下增加化学生物学相关的代码——化学生物学与生物有机化学(B0207). 2012年1月, 《未来10年中国学科发展战略—化学》出版, 首次列出化学生物学代码雏形<sup>[7]</sup>. 2012年4月, 基金委化学科学部在北京召开“化学生物学学科发展与建设”研讨会, 广泛听取各位专家的意见和建议, 并于同年6月完成《化学生物学学科建设报告》白皮书, 梳理了化学生物学学科应重点资助的领域和发展方向, 给出具体的学科代码建议. 2013年, 化学生物学与生物有机化学代码分开, 形成生物有机化学(B0207)与化学生物学(B0212). 化学生物学开始在有机化学代码下作为一个

单独的研究方向列出, 界定了8个资助方向, 并列入基金委2014年指南开始受理项目. 2016年8月, 经基金委批准, 化学部成立化学生物学独立评审组. 化学生物学在已有代码的基础上进行调整, 发展成为具有9个二级代码、21个三级代码的独立学科(B08). 该代码列入基金委2017年指南, 首次单独组织重点项目、优秀青年、面上、青年和地区基金等五类项目的受理与评审(表3). 每一次代码变迁, 都带来化学生物学的研究领域广度和深度的扩展.

专门学科代码的设立使化学生物学的课题申请有了更明确的方向, 项目资助的研究方向、数量和覆盖面均得到了快速的增长. 同时, 代码的确立为化学生物学形成创新群体提供了机遇. 2015年, 化学生物学开始有了第一个创新群体“细胞命运调控的化学生物学研究”. 此后, “天然产物的化学生物学”、“核酸识别和调控的化学生物学研究”、“生命波谱与成像”等化学生物学的创新群体相继获得资助.

统计2014~2017年有机化学(B02)与化学生物学面上项目申请人年龄分布, 发现一个有趣的现象. 可以看出, 化学生物学面上项目申请人中, 出生在80后的申请人占比增长更快. 这意味着作为新生学科, 更多年轻的研究人员从事化学生物学(表4).

2017年, 化学科学部启动代码重组, 化学生物学整合了原来分布在无机化学、有机化学、分析化学及物理化学等其他学科中化学与生物交叉的研究方向, 结合正在使用的代码, 进行重新组合, 形成了包括6个二级代码、33个三级代码的化学生物学学科完整的代码和方向(表5). 调整后的代码列入2018年基金委指南.

2020年, 根据基金委统一部署, 2021年项目指南中各学科代码只保留二级代码, 不再出现三位代码. 化学生物学代码在2018年代码的基础上进行了微调, ‘分子探针’修改为‘生物体系分子探针’; ‘化学生物学理论与技术’修改为‘化学生物学理论、方法与技术’, 并新增‘天然产物化学生物学’. 调整后的代码体现了化学生物学‘发展化学工具与方法’与‘研究生物学重大问题’并重、促进交叉研究的学科发展定位.

学科代码的确立不仅带来项目申请数量的增长, 也改变了交叉研究方向资助率不稳定的境况. 统计2000~2020年基金委化学科学部面上项目中化学生物学申请数及资助率变化情况(图2), 可以看出, 在2017年化学生物学作为独立学科评审之前, 化学生物学面

表 3 化学生物学基金代码变迁(2005~2017)

Table 3 Research code transition of chemical biology (2005–2017)

时间	代码	代码名称	研究方向
2005~2013	B0207	化学生物学与生物有机化学	多肽化学、核酸化学、蛋白质化学、糖化学、仿生模拟酶与酶化学、生物催化与生物合成
	B0207	生物有机化学	多肽化学、核酸化学、蛋白质化学、糖化学、仿生模拟酶与酶化学、生物催化与生物合成
2014~2016	B0212	化学生物学	分子探针、生物分子的化学合成与标记、生物相容化学、化学遗传学、生物合成化学、药物发现的化学生物学、应用化学生物学、化学生物学新理论新方法新技术
	B08	化学生物学	分子探针、功能生物大分子的化学生物学、生物相容化学、化学遗传学、生物合成化学、基于靶向化学探针的药物发现、化学表观遗传学, 以及化学生物学新理论、新方法新技术

表 4 2014~2017年有机化学与化学生物学面上项目申请人年龄分布

Table 4 Age distribution of chiefs of general programs of organic chemistry and chemical biology in 2014–2017

年份	学科	59 前	60 后	70 后	80 后
2014	有机化学	3.42%	28.01%	53.61%	14.83%
	化学生物学	3.45%	28.74%	57.47%	14.94%
2015	有机化学	3.28%	27.94%	51.74%	17.04%
	化学生物学	2.58%	32.76%	41.38%	23.28%
2016	有机化学	2.81%	25.96%	47.64%	23.60%
	化学生物学	2.70%	23.42%	37.84%	36.04%
2017	有机化学	1.39%	20.38%	47.49%	30.74%
	化学生物学	2.08%	19.38%	42.21%	36.33%

表 5 2017~2018年化学科学部学科调整对照

Table 5 Disciplines adjustment in the department of chemical sciences in NSFC in 2017–2018

学科代码	2017	2018
B01	无机化学	合成化学
B02	有机化学	催化与表界面化学
B03	物理化学	化学理论与机制
B04	高分子化学	化学测量学
B05	分析化学	材料化学与能源化学
B06	化学工程及工业化学	环境化学
B07	环境化学	化学生物学 <sup>a)</sup>
B08	化学生物学	化学工程与工业化学

a) 包含研究方向: 分子探针、生物分子的化学生物学、化学遗传学、生物合成化学、药物化学生物学、化学生物学理论与技术

上项目的资助率基本上低于化学部各学科的平均水平, 成立独立学科后差距消失<sup>[14]</sup>.

21世纪的前20年是我国化学生物学的快速发展时期. 2017~2020年化学生物学学科各类项目(重大研究

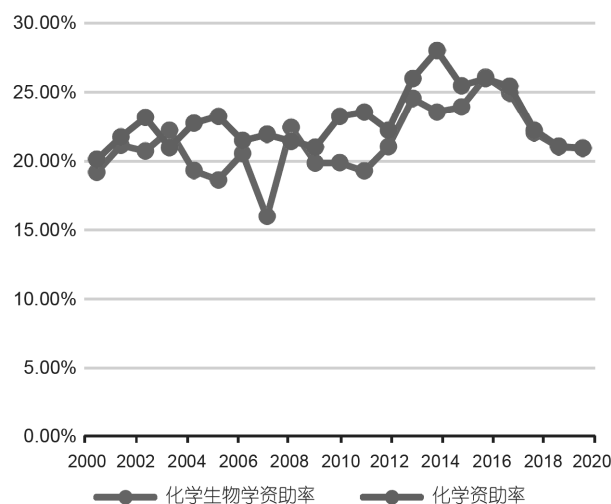


图 2 化学生物学与化学部面上项目资助率统计(网络版彩图)

Figure 2 Funding ratio of general programs in chemical biology and chemical sciences (color online).

计划除外)申请数量的增长更能体现代码对学科发展促进作用. 2017年学科代码确立以后, 各类项目申请数

量急剧增长, 学科得到快速发展(图3)。

化学生物学的发展离不开国家各个部门的支持。2004年经国务院学位委员会批准, 增列化学生物学硕士学位和博士学位授权点, 博士后流动站。2011年, 国务院学位委员会和教育部收录化学生物学作为二级学科, 可以授予博士和硕士学位。2012年教育部颁布高校本科专业目录, 特设专业中增加化学生物学。

随着各界对化学生物学的重视以及化学生物学研究日益彰显其魅力, 各大高校和研究所纷纷建立化学生物学研究的基地与平台, 化学生物学研究队伍不断得到壮大。2019年11月召开的第十一届全国化学生物学学术研讨注册会议代表2113人, 分为6个分会场, 各类报告491。参会代表人数成倍增长, 报告与论文涉及的研究领域分布不断得到拓展, 可以看出我国化学生物学已经形成分类齐全、特色明显的完整学科。

此外, 我国化学生物学研究的影响力以及国际地位得到极大提升。2015年, 我国多位科学家受邀参与了*Nature Chemical Biology*创刊十周年的学术活动“Voice of Chemical Biology”, 从研究意义、历史成就、学科建设、未来挑战等多个角度阐述个人对化学生物学这一交叉领域的观点, 让世界同行听到了来自我国化学生物学家的声音<sup>[15]</sup>。2019年, 在*Nature Methods*杂志创刊15周年的学术活动“Voices in methods development”中, 我国化学生物学家也分享了他们在影响生物学发展的核心技术方面的想法与体会<sup>[16]</sup>。此外, 我国化学生物学领域的学术带头人的研究工作也获得国际认可, 不仅被邀请在一些重要的国际会议做大会报告, 授予各类荣誉称号或奖励, 还被一些化学生物学国际期刊遴选, 作为杂志的副主编, 如美国化学会*ACS Chemical Biology*、英国皇家化学会*RSC Chemical Biology*等。

近十年来化学生物学已经得到较快速的发展, 未来5~10年将迎来慢速增长的平稳发展期。但是, 我们要清醒地认识到学科发展仍然存在制约因素。(1) 研究队伍参差不齐, 部分研究人员对交叉研究浅尝辄止, 交叉动力不足。一些交叉研究团队仅是出于项目申请需要临时组合, 一旦项目结束, 交叉研究项目也就随之结束, 不再继续推进。(2) 人才队伍发展缓慢, 人才梯队不健全。优秀人才及团队在各类项目申请中不仅局限于名额不足的限制, 还缺乏传统学科的广泛认可与支持。(3) 研究领域分布不平衡, 部分领域过热, 对

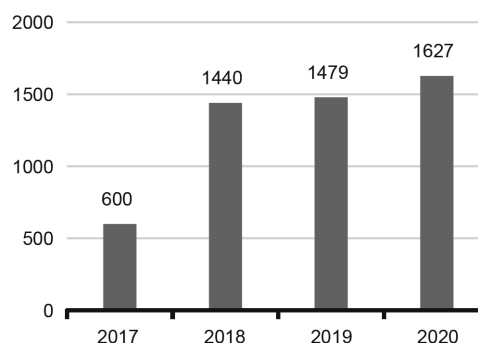


图3 2017~2020年化学生物学各类项目申请数量统计(网络版彩图)

Figure 3 Statistics of application programs of chemical biology in 2017~2020 (color online).

前沿领域关注度不够。化学生物学现有的代码方向中, 尽管因为两个重大研究计划的执行, ‘分子探针’与‘生物大分子’的研究得到加强。但是作为化学生物学基础学科方向, 其研究内涵仍需要延伸。同样, 学科其他代码有些方向仍然存在核心科学问题不够集中、缺乏学科特色的不利局面。最后, 发展化学工具和研究生物学重要问题并举是化学生物学的创新源泉。要警惕学科在解决生存问题后失去发展动力, 研究内容失去原始创新及特色, 导致学科整体趋于平庸。因此, 化学生物学虽已在各个层面作为独立学科得到认可, 但是与传统学科相比, 其既面临继续成长的“危”, 也存在学科交叉带来的“机”。未来几年的发展也许仍然会遇到困难, 却又因交叉带来的创新本能令人充满期待。无论是学科管理部门还是研究队伍都要清醒地意识到这一点, 需要经常不断地进行研讨, 及时纠偏。

## 4 结论

化学生物学的发展, 既来源于其他化学传统学科与生命研究的交叉, 也为这些学科提供了新的增长点, 进而发展更多用于生命研究的工具和手段。化学生物学专业人才的综合知识背景, 有助于解决高新技术产业发展所面临的严重“源头”短缺问题。作为化学与生命科学交叉融合的化学生物学, 其发展对创新药物研究产生了深刻的影响, 也将改变现有的药物研究与开发模式。在给医药发展带来新的变革的同时, 也会给生命科学的其他相关学科, 如分子医学、农业、生物材料与技术、农业生物技术、生物制药医药、环境等



带来了新的发展机遇. 化学生物学的发展, 还要服务国家战略, 满足国家需求. 当前, 我国已经处在一个新的历史发展起点, 科技创新被摆在了更加重要的位置. 化学生物学应与其他科学领域一起, 注重原始创新, 既要重视发展化学在研究生物重大事件和重大疾病中的分子机能和功能调控等方面的方法与技术, 还要加强生物体系化学反应机理和理论的基础研究, 探究生命的化学起源与规律.

合抱之木, 生于毫末; 九层之台, 起于累土. 化学生物学作为一个新学科, 从萌芽到成长背后有很多因素, 一方面是科学发展的必然结果, 但基金支持对学科的培育和支持是其中一个重要的因素. 特别是在我国化学生物学学科布局中, 在国内该学科尚未成熟时基金委前瞻性地预先设置学科, 组织研讨, 并打破常规, 设

立各种形式的专项项目对一些尚在起步阶段的重要研究方向进行支持, 对学科的发展发挥了不可替代的主导作用. 面向未来, 基金委仍然将是化学生物学学科发展布局的引领性旗帜, 尤其是在面向国家重大需求、面向人民生命健康的重大研究方向, 需要导向性资助, 正确引导重要成果产出, 由杰出人才带动研究方向, 以创新群体带动相关研究领域, 提前布局基础科学中心攻关重大科学难题, 抢占化学生物学前沿领域制高点. 探索评审方式的改进优化, 兼顾公平公正并有利于促进交叉学科的发展, 激励培养学科交叉背景的人才队伍以及加快综合性平台建设等. 这些迫切的举措必将加速我国化学生物学的发展, 在优势领域逐渐由“并跑”向“领跑”过渡, 逐步确立在国际同行中的领先地位<sup>[17]</sup>.

## 补充材料

本文的补充材料见网络版chem.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

**致谢** 化学生物学学科的成长, 得到基金委及化学科学部历届领导以及专家的一贯支持. 在此首先要感谢张礼和院士, 学科设置后坚持不懈为化学生物学呼吁, 协助基金委组织召开学科相关会议及学科发展调研. 此外, 还要感谢“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划指导专家组张礼和院士、林国强院士、王红阳院士、蒋华良院士、吴家睿研究员、陈晔光院士、陈义研究员与席真教授, 以及秘书组多位青年专家, 他们为化学生物学发展提供了很多有益的调研和建议. 该重大研究计划的顺利实施, 为下一个重大研究计划“生物大分子动态修饰与化学干预”的顺利立项奠定了良好的基础. 感谢基金委生命科学部、医学科学部在执行重大研究计划过程的合作与支持. 此外, 一大批从事化学与生物交叉研究的专家, 多次参与学科调研、代码编写及规划讨论, 并撰写总结材料, 没有一一列出他们的姓名, 在此对他们多年的支持与帮助表示感谢.

## 参考文献

- 1 The National Natural Science Foundation of China. *Guide to Programs, Fiscal Year 2020* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2020 [国家自然科学基金委员会. 2020年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2020]
- 2 (a) Priestly J. Experiments and Observations on Different Kinds of Air. London, for three volumes in 1774–1777. There are several different editions of these volumes, each important; (b) Morrison KL, Weiss GA. *Nat Chem Biol*, 2006, 2: 3–6
- 3 Zhang L, Chen P, Chen X, Fang X, Guo Z, Jiang H, Ju H, Liu L, Luo C, Tan R, Wang J, Xi Z, Yang C, Yao Z, Ye X, Yu S, Zhang Y, Zhao J, Zhou X. *Development Strategy of Discipline in China—Chemical Biology* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2015 [张礼和, 陈鹏, 陈兴, 方晓红, 郭子建, 蒋华良, 鞠焜先, 刘磊, 罗成, 谭仁祥, 王江云, 席真, 杨财广, 姚祝军, 叶新山, 余四旺, 张艳, 赵劲, 周翔. 中国学科发展战略—化学生物学. 北京: 科学出版社, 2015]
- 4 All Nobel Prize in Chemistry. <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/>
- 5 Domestic and international research progress and trends for further development of chemical biology (in Chinese). Review Discipline Policy, 2013, 164-165 (Internal document of NSFC) [化学生物学—国内外进展与学科发展趋势分析. 学科政策动态, 2013, 164-165期(基金委内部文件)]
- 6 Bucci M, Goodman C, Sheppard TL, Wagner BK. *Nat Chem Biol*, 2010, 6: 847–854

- 7 Tang YQ. *Chemistry of Life—Key Chemistry Problems in the Process of Life* (in Chinese). Changsha: Hunan Science and Technology Press, 1998 [唐有祺. 生命的化学—生命过程中重要化学问题研究. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998]
- 8 National Natural Science Foundation of China, Chinese Academy of Sciences. *Development Strategy of Discipline of China in the Future 10 Years* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2012 [国家自然科学基金委员会, 中国科学院. 未来10年中国学科发展战略—化学. 北京: 科学出版社, 2012]
- 9 Jiang H, Chen Y, Chen P, Zhang L. *Frontier and Prospect of Chemical Biology* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2013 [蒋华良, 陈拥军, 陈鹏, 张礼和. 化学生物学学科前沿研究与展望. 北京: 科学出版社, 2013]
- 10 Jiang H, Wu J, Zhang L, Liang W, Gao F, Du C, Feng X, Chen Y. *Nat Chem Biol*, 2008, 4: 515–518
- 11 Yang W. *Basic Research Report of China—Investigations on Signal Transduction Process Utilizing Small Chemical Probes* (in Chinese). Hangzhou: Zhejiang University Press, 2018 [杨卫. 中国基础研究报告—基于化学小分子探针的信号转导过程. 杭州: 浙江大学出版社, 2018]
- 12 Zhang L, Chen Y, Zhang Y, Chen P. *Small Chemical Probes and Signal Transduction* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2020 [张礼和, 陈拥军, 张艳, 陈鹏. 小分子探针与信号转导. 北京: 科学出版社, 2020]
- 13 (a) Wang C, Zou P, Yang C, Liu L, Cheng L, He X, Zhang L, Zhang Y, Jiang H, Chen PR. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 1459–1471; (b) Zhang Y, Chen P, Chen Y. Major research plans of chemical biology in NSFC. In: The 19th International Conference on Biological Inorganic Chemistry. Interlaken, 2019. P023
- 14 Chen Y. Exploration and contemplation on promoting the establishment of the department of interdisciplinary science (in Chinese). 2020 (Internal document of NSFC) [陈拥军. 推进交叉科学部成立的探索与思考. 2020 (基金委内部文件)]
- 15 (a) Davis BD, Chauhary S, Li XD, Peterson RT, Hseih-Wilson LC, McCourt P, Chen P, Muir TM, Gerrard JA, Vocadlo DJ, Weerapana E, Strauss E, Cravatt BF, Wang L, Hsu KKL, Williams SJ, Bertozzi CR, Crews CM, Flitsch F, Slavoff SA, Vildardaga JP, Von Itzstein M, Golynskiy MV, Rodriguez R, Lei X, Tan DS, Brown ED. *Nat Chem Biol*, 2015, 11: 546–547; (b) von Itzstein M, James L, Brown ED, Gerrard JA, Lin M, He C, Kapoor TM, Yao X, Imperiali B, Moroni A, Thiel G, Muir TM, Joyce GF, Peralta-Yahya P, Slavoff SA, Williams SJ, Ryan KS, Strauss E, Chen X, Williams AH, Davis BG, Hsu KKL, Oddershede LB, Nagano T, Brown HA, Chang YT, Hargrove AE, Matteis AD, Pezacki JP, Fuxreiter M, Wu Q, Lin T, Christopoulos A, Wanker EE, Chaudhary S, McCourt P, Bertozzi CR, Vocadlo DJ, Tan DS, Park SB, Gestwicki JE. *Nat Chem Biol*, 2015, 11: 752–753
- 16 Anikeeva P, Boyden E, Brangwynne C, Cissé II, Fiehn O, Fromme P, Gingras AC, Greene CS, Heard E, Hell SW, Hillman E, Jensen GJ, Karchin R, Kiessling LL, Kleinstiver BP, Knight R, Kukura P, Lancaster MA, Loman N, Looger L, Lundberg E, Luo Q, Miyawaki A, Myers Jr. EW, Nolan GP, Picotti P, Reik W, Sauer M, Shalek AK, Shendure J, Slavov N, Tanay A, Troyanskaya O, van Valen D, Wang HW, Yi C, Yin P, Zernicka-Goetz M, Zhuang X. *Nat Methods*, 2019, 16: 945–951
- 17 Department of Chemical Science of NSFC. *Strategy of Chemical Biology in Fourteen-Five Plan* (in Chinese). 2020 (Internal document of NSFC) [国家自然科学基金委员会化学科学部. 化学生物学十四五规划. 2020 (基金委内部文件)]

## A nine-storied tower rises from a heap of earth—an overview of leading role of funding support for interdiscipline through the growth of chemical biology

Yan Zhang<sup>1\*</sup>, Qiyu Zheng<sup>2</sup>, Canping Du<sup>1</sup>, Yongjun Chen<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemical Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

<sup>2</sup> Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

<sup>3</sup> Department of Interdisciplinary Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

\*Corresponding authors (email: zhangyan@nsfc.gov.cn; chenyj@nsfc.gov.cn)

**Abstract:** Chemical biology is a new highly interfacial discipline interfaced between chemistry, biology and health sciences. With the development of natural sciences, the deep fusion of traditional subjects has proved to be the inevitable result since the end of last century. Thus, the emergence of chemical biology followed the tendency, which brings new insight to research of life processes and new challenge and opportunity to chemical sciences. The development of chemical biology research in China is later than that in Europe and America. However, the establish of the discipline has been strongly supported and promoted by different departments of China and has made great progress at high speed. The chemical biology discipline management position was placed in the department of chemical sciences of National Natural Science Foundation of China (NSFC) under the organic chemistry division in 2002. The academic committee of chemical biology division was organized in 2016 and independently assessed research proposals in 2017. Now chemical biology research in China has fully distributed in different fields with distinctive features and high level and presented a good situation. The most important thing is the subject also has a large number of actively young scientists in research frontier. Reminding the progress route of chemical biology, the national funding support plays a very important leading role.

**Keywords:** chemical biology, inter discipline, progress, funding, leading role

**doi:** 10.1360/SSC-2021-0001