化学生物学2017~2021年回顾及未来发展规划

邢曦雯^{1,3}, 杨财广², 杨俊林¹, 张艳^{1*}

1. 国家自然科学基金委员会化学科学部, 北京 100085

2. 中国科学院上海药物研究所, 化学生物学研究中心, 上海 201203

3. 暨南大学生命科学技术学院, 广州 510632

*通讯作者, E-mail: zhangyan@nsfc.gov.cn

收稿日期: 2021-11-21; 接受日期: 2022-01-12; 网络版发表日期: 2022-02-21

摘要 化学生物学作为国家自然科学基金委员会一个学科领域, 自2017年开始独立受理基金项目申请. 经过五年的发展, 已经成长为一个成熟的学科. 本文简要概述了基于优化学科布局进行的学科申请代码调整思路, 通过诠释2021年新启用的申请代码内涵梳理学科五年来项目的申请及资助情况, 以及在此期间参与并推进的一个化学生物学相关重大研究计划项目情况, 分析我国化学生物学的研究队伍及发展现状. 结合化学生物学“十四五”及中长期规划内容, 提出了本学科领域的未来发展规划.

关键词 化学生物学, 代码, 项目, 十四五规划

1 引言

科学技术发展到一定阶段, 必将面临现有单一学科不能满足其发展的困境, 需要不同学科交叉合作应对新的挑战. 因此, 交叉研究在发展之初, 往往不完全属于某一个成熟的基金学科资助范围, 亟需专门而又稳定的基金支持^[1~3]. 国家自然科学基金委员会(以下简称“基金委”)李静海主任指出, 加强学科交叉是基础研究发展的重要趋势和方向, 促进跨界和学科交叉融合是各国对未来发展方向的共识^[4].

化学生物学利用外源化学手段, 从分子精度、甚至是原子及化学键层面上, 对生命体系中的分子事件进行精准的识别、阐释、修饰和调控, 正是在化学与生物、医学等多学科交叉合作融合的基础上应运而生^[3]. 过去三十年间, 国际上的化学生物学研究充分展

现了化学与生物学的交叉研究特色. 化学理念和工具的发展与运用以及生物学方法和技术共同推动了生命科学的高速发展, 在生物大分子等的标记检测、化学合成、信号转导、功能机制以及化学干预等方向取得了突破性的进展. 近年来, 国际上的化学生物学研究积极面对临床医学领域的关键科学问题与核心挑战, 已经展示了化学与临床医学交叉研究的发展态势, 且很快会在临床检测、疾病诊断与治疗等生命健康领域加速推进基础研究和转化研究的进程. 基金委在充分调研和理性判断后, 采取多项措施, 加强对化学生物学的支持. 进入21世纪以来, 作为国际化学生物学研究不可忽视的一部分, 我国化学生物学在科学基金特别是重大研究计划等项目的支持下, 走上发展的快车道, 稳定了一批活跃的中青年研究人员^[5,6]. 2016年, 基金委批准化学生物学成立独立学科评审组, 自2017年起, 化学生

引用格式: Xing X, Yang C G, Yang J, Zhang Y. Five years review and future development plans of chemical biology. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 580–592, doi: 10.1360/SSC-2021-0237

物学开始作为一个独立的学科领域进行基金评审. 这些改革措施使得化学生物学研究队伍及研究领域都得到显著增长. 研究领域从简单体系发展到复杂体系, 目前已发展成为一门独具特色和内涵的交叉学科^[6].

根据基金委统一部署, 化学生物学学科于2020年组织专家研讨并撰写了学科“十四五”及中长期发展规划. 同时, 作为基金委优化学科布局的一个组成部分^[7,8], 化学生物学学科于2021年开始使用仅包含7个二级代码的新申请代码, 不再出现基金委往年一直使用的三级代码. 在此, 有必要概述代码调整逻辑关系, 回顾5年来学科申请项目的整体情况, 调研化学生物学研究队伍现状, 梳理化学生物学各研究方向分布情况, 以及结合十四五规划, 明晰学科进一步发展的定位与方向.

2 优化学科布局与新申请代码说明

为了适应化学生物学发展的需要, 学科申请代码随着科学前沿研究的发展不断进行优化. 2017年, 化学生物学(学科代码B08)启用了具有9个二级代码、21个三级代码的代码体系. 2017年下半年, 为响应基金委改革要求, 优化学科布局, 适应我国化学研究的发展状况, 化学科学部对各学科代码进行优化调整. 化学生物学集中了原来分布在化学部其他化学学科中与生物交叉的研究方向, 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(学科代码B07)完整的代码和方向, 调整后的代码于2018年投入使用. 2020年, 基金委按照“符合知识体系逻辑结构、促进知识与应用融通”总要求, 坚持特征优先、粗细适宜、动态优化、服务管理的基本原则, 调整一级和二级代码, 取消三级代码, 进一步规范申请代码名称^[7], 各学科调整后的代码于2021年开始使用. 化学生物学(B07)在既有6个二级代码的基础上进行了微调, 新增“天然产物化学生物学”, 确立了7个二级代码, 即生物体系分子探针、生物分子的化学生物学、天然产物化学生物学、化学遗传学、生物合成化学、药物化学生物学, 以及化学生物学理论、方法与技术^[8]. 为方便不熟悉代码系统的申请人找到合适的研究代码, 学科在基金系统中每个二级代码下详细列出各个二级代码所包含的研究方向.

(1) 生物体系分子探针(B0701): 探针设计与构建、探针与信号转导、探针与生物过程示踪、探针与

分子识别、光声探针与生物功能、纳米探针与生物功能、探针与组学技术、探针与生物通讯及生态学效应、探针与动态调控、探针与疾病诊疗.

(2) 生物分子的化学生物学(B0702): 蛋白质与多肽化学、蛋白质/多肽标记与功能、蛋白质与多肽药物、蛋白质翻译后修饰、核酸化学、核酸结构功能与调控、核酸修饰与核酸识别、糖化学生物学(包括糖化学、糖结构与功能)、脂化学生物学、金属蛋白(酶)化学生物学、金属蛋白(酶)成像、细胞生物无机、微量元素化学生物学、生物正交反应(包括生物分子偶联与标记)、生物分子的化学干预.

(3) 天然产物化学生物学(B0703): 生源导向的新骨架分子发现、功能导向的活性分子发现、天然产物内源性功能、活性天然产物探针化研究、天然产物分子探针作用机制.

(4) 化学遗传学(B0704): 正/反向化学遗传学、化学表观遗传学、基于活性分子的靶点鉴定.

(5) 生物合成化学(B0705): 酶化学与机制、酶设计与进化、生物合成途径与机制、活性与结构导向的生物合成、基于生物合成的天然产物发现、合成生物学化学基础.

(6) 药物化学生物学(B0706): 先导化合物发现、先导化合物结构优化、计算机辅助药物设计、金属代谢与金属组学、含金属药物发现与功能、靶向(包括靶向受体、离子通道、酶、生物分子相互作用及其它靶点等等的)分子设计与作用机制、靶标发现和靶标确证、靶向药物载体、药物控制释放、农药化学生物学、放射性药物化学生物学.

(7) 化学生物学理论、方法与技术(B0707): 理论与计算、物理化学生物学(包括生物物理有机、结构生物物理)、生物过程热力学与动力学、生物体系自组装、纳米生物技术、纳米药物技术、仿生化学与分子进化、生物体系分子反应实验与机制、化学生物学前沿技术与方法、生命的化学起源、模拟酶、生命体系的化学通讯.

3 项目申请及资助情况分析(2017~2021年)

化学生物学专门学科代码的设立, 使学科领域的课题申请有了更明确的方向, 在鼓励原始创新、聚焦领域前沿、突破制约瓶颈、促进交叉融通等方面发挥

重要作用, 发展态势良好, 2017年起基金项目受理量呈现逐年递增的势头(2017年项目数以学科当年实际受理的项目为准, 各代码分布统计按照2021年学科代码标准).

3.1 三类项目申请和资助情况

比较2017~2021年度面上项目、青年科学基金项目 and 地区科学基金项目(合并简称‘三类项目’)的申请与资助情况, 可以看出, 申请数量逐年增加, 而且自2018年起申请数量有了大幅度的飞跃, 增长率超过60% (表1). 增长主要原因是2018年化学科学部代码重组后化学生物学的代码内涵得到扩充, 另外一方面原因是学科独立评审后提高了从事化学与生物学交叉领域的研究人员的申请积极性. 从资助情况看, 三类项目资助数量总体呈现增长趋势, 资助率与化学科学部其他学科基本一致, 其中化学生物学面上项目资助率相

对稳定在20%以上, 青年科学基金项目和地区科学基金项目呈现一定的下降趋势.

3.2 基于学科代码的项目分布情况

对于面上项目而言, 基于学科代码的项目申请比例较为平稳(表2). 申请量较多的五个代码依次为: 药物化学生物学(B0706)、生物体系分子探针(B0701)、生物分子的化学生物学(B0702)、天然产物化学生物学(B0703)、化学生物学理论、方法与技术(B0707). 其中申请代码主要集中在B0706“药物化学生物学”和B0702“生物分子的化学生物学”, 申请量分别在40%与16%左右. 这一数据与化学生物学学科基于介入式化学方法和途径, 在分子层次上对生命体系进行精准修饰或调控的学科属性相符.

青年科学基金项目基于学科代码分布情况与面上项目相似(表3). 申请量最多的同样是药物化学生物学

表 1 面上项目、青年科学基金项目和地区科学基金项目的申请和资助情况(2017~2021年度)

Table 1 Application and funding statistics of General Program, Young Scientists Fund, and Fund for Less Developed Regions (2017~2021)

年度	面上项目			青年项目			地区项目		
	申请	资助	资助率(%)	申请	资助	资助率(%)	申请	资助	资助率(%)
2021	681	143	21.00	677	126	18.61	133	23	17.29
2020	711	145	20.39	628	107	17.04	141	21	14.89
2019	611	128	20.95	585	114	19.49	120	21	17.50
2018	608	134	22.04	546	121	22.16	121	20	16.53
2017	289	79	27.33	212	54	25.47	27	6	22.22

表 2 面上项目学科代码分布情况(2017~2021年度)

Table 2 Application and funding statistics of General Program projects by discipline code (2017~2021)

学科方向	2021		2020		2019		2018		2017	
	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助
生物体系分子探针	132	23	120	33	108	17	90	17	75	19
生物分子的化学生物学	108	34	103	34	110	36	113	29	74	25
天然产物化学生物学	78	20	18	5	20	6	13	3	0	0
化学遗传学	2	1	11	2	5	1	2	1	9	2
生物合成化学	46	16	39	13	37	12	43	10	39	10
药物化学生物学	259	38	359	47	275	42	306	64	55	14
化学生物学理论、方法与技术	56	11	61	11	56	14	41	10	37	9
合计	681	143	711	145	611	128	608	134	289	79

(B0706), 其次是生物体系分子探针(B0701)、生物分子的化学生物学(B0702), 其中“药物化学生物学”占总申请量的35%~45%, 总体占比逐年略有下降, 研究内容更加符合化学生物学定位.

地区科学基金项目基于学科代码分布情况略有不同(表4). 申请量最多的是药物化学生物学(B0706)、天然产物化学生物学(B0703)和生物体系分子探针(B0701), 而B0704“化学遗传学”与B0707“化学生物学理论、方法与技术”申请量较少, 甚至偶有年份没有项目申请. 这种情况的出现反映了地区基金研究队伍仍然更多地关注较易入门的小分子活性化合物研究, 对于从分子水平观察、调控生物过程的研究还需要进一步加强.

3.3 面上项目基于科学问题属性分布情况

2019年, 基金委确定了基于“鼓励探索、突出原创; 聚焦前沿、独辟蹊径; 需求牵引、突破瓶颈; 共性导向、交叉融通”四类科学问题属性分类的资助导向^[9]. 同年, 化学生物学面上项目参与基于科学问题属性分类的评审试点(表5). 从2019~2021年项目分布看, 变化比较明显的是“鼓励探索、突出原创(A)”类项目, 申请占比出现了明显下降, 表明申请人对这一属性的理解也越来越到位. 有41%~48%的申请项目属于“聚焦前沿、独辟蹊径(B)”, 这与化学生物学旨在扩展新的科学前沿、强调引领性科学研究的研究特性相符. 选择“需求牵引、突破瓶颈(C)”属性的项目数量逐年增长, 说明化学生物学申请人也在逐渐关注国家重大

表 3 青年科学基金项目学科代码分布情况(2017~2021年度)

Table 3 Application and funding statistics of Young Scientists Fund by discipline code (2017~2021)

学科方向	2021		2020		2019		2018		2017	
	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助
生物体系分子探针	153	24	141	22	135	28	125	31	67	19
生物分子的化学生物学	117	24	112	25	95	24	80	24	46	17
天然产物化学生物学	56	11	11	2	12	2	10	3	0	0
化学遗传学	6	1	6	1	4	3	3	1	4	1
生物合成化学	58	12	43	5	35	12	36	9	34	9
药物化学生物学	225	40	262	41	254	36	250	44	32	7
化学生物学理论、方法与技术	62	14	53	11	50	9	42	9	29	1
合计	677	126	628	107	585	114	546	121	212	54

表 4 地区科学基金项目学科代码分布情况(2017~2021年度)

Table 4 Application and funding statistics of Fund for Less Developed Regions by discipline code (2017~2021)

学科方向	2021		2020		2019		2018		2017	
	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助
生物体系分子探针	22	3	18	3	12	3	18	4	6	2
生物分子的化学生物学	10	2	13	3	16	3	10	2	6	3
天然产物化学生物学	33	5	6	2	2	2	3	0	0	0
化学遗传学	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生物合成化学	10	3	11	1	7	0	8	1	7	1
药物化学生物学	54	9	85	11	79	13	79	12	3	0
化学生物学理论、方法与技术	4	1	8	1	4	0	3	1	5	0
合计	133	23	141	21	120	21	121	20	27	6

战略需求和经济社会发展中的核心科学问题,符合科学基金服务国家需求的战略定位。由于化学生物学本身就是交叉学科,选择“共性导向、交叉融通(D)”类属性的项目比例这几年并没有明显变化。

3.4 面上项目和青年科学基金项目申请人及依托单位情况

作为一个年轻的学科,化学生物学学科申请人的年龄相对较低,获得资助的青年人占比较高。从面上项目申请人的年龄分布情况数据看(表6),2017~2021年申请与获批面上项目的项目负责人平均年龄基本在41~44岁。80后申请人数与占比逐年增加,获批项目的比率明显高于其他年龄层次;2020年开始,80后申请人已成为面上项目申请人的主力军,并首次占比超过50%。同时,90后正式作为项目负责人加入到面上项目的角逐。

从申请人性别分布来看(图1),女性申请人在各年龄段都占有重要的位置,但是总量依旧明显低于男性申请人。80后申请人中,女性申请人的资助率较为稳

定,资助率基本维持在20%以上,35岁以下申请人中,女性申请人获资助率略高于男性申请人。但是统计整体年龄段情况,女性申请人与男性申请人的资助比例没有显著区别。

申请面上项目与青年科学基金项目的依托单位总量逐年升高。自2018年起,这两类项目申请人每年都来自超过240个高校及科研院所。以2021年为例,面上项目申请人来自276个依托单位,青年项目申请人来自301个依托单位。按照2017~2021年各依托单位面上项目的申请总量排序,超过30项的依托单位共计19家(图2)。统计发现,尽管一些依托单位化学生物学研究起步较晚,但正以较快的势头发展壮大,一方面说明各高校科研院所对化学生物学学科的支持力度不同,另一方面说明化学生物学是一个包容力较广、吸纳力较强的学科,不同研究背景的科研人员可以从化学与生物学交叉的角度找到切入点。

3.5 重点项目立项情况及申请人情况

2017~2021年共受理154项重点项目申请,资助33

表 5 面上项目基于科学问题属性分布情况(2019~2021年度)

Table 5 Application and funding statistics of General Program projects by scientific issues attribute distribution (2019~2021)

资助导向类型	2021		2020		2019	
	申请	资助	申请	资助	申请	资助
鼓励探索、突出原创(A)	36	5	60	12	83	14
聚焦前沿、独辟蹊径(B)	327	72	331	75	252	58
需求牵引、突破瓶颈(C)	188	40	171	30	149	29
共性导向、交叉融通(D)	130	26	149	28	127	27

表 6 面上项目申请人年龄分布情况(2017~2021年度)

Table 6 Application and funding statistics of General Program projects by applicant's age (2017~2021)

年龄	2021		2020		2019		2018		2017	
	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助
90后	10	2	3	0	0	0	0	0	0	0
80后	348	79	365	80	262	62	214	49	105	31
70后	232	40	244	45	251	49	259	55	122	33
60后	91	20	94	17	87	14	126	29	56	13
50后	0	0	5	3	11	3	9	1	6	2
平均年龄	42.3	42.0	43.0	42.8	42.3	41.2	42.4	42.3	41.7	40.5

图 1 面上项目申请人性别分布情况(2017~2021年度)

Figure 1 Application and funding statistics of General Program projects by applicant's gender (2017-2021).

图 2 依托单位面上项目申请分布情况(2017~2021年)

Figure 2 Application and funding statistics of General Program projects by host institutes (2017-2021).

项(表7), 资助比例与学部基本一致. 申请项目按照学科代码分类, 数量分布依次为: 药物化学生物学(B0706)、生物分子的化学生物学(B0702)、化学生物学理论、方法与技术(B0707)、生物体系分子探针(B0701)、天然产物化学生物学(B0703)、生物合成化学(B0705)、化学遗传学(B0704). 从申请人年龄分布来看, 70后申请人的比例逐年增加; 从项目获得者年龄来看, 重点项目负责人的年龄逐步年轻化; 从2020年起, 80后申请人开始获得重点项目的支持. 此外, 从项目申请人承担项目经历看, 每年均有未承担过杰出青年基金项目的申请人参加答辩并获得资助, 因此, 是否承担过杰出青年基金项目并不是获得重点项目资助的必要条件, 高质量项目申请与答辩同样能获得评审专家的认可.

3.6 优秀青年项目立项情况及申请人情况

2017~2021年学科共受理276项优秀青年基金项目(含15项优秀青年基金项目(港澳)), 资助30项(含2项优秀青年基金项目(港澳))(表8), 资助比例与学部基本一致. 申请与资助的项目按照学科代码分类, 数量分布依次为: 生物分子的化学生物学(B0702)、药物化学生物学(B0706)、化学生物学理论与技术(B0707)、生物体系分子探针(B0701)、生物合成化学(B0705)、化学遗传学(B0704)、天然产物化学生物学(B0703). 由于化学生物学研究时限略长, 一个年轻的课题负责人起步通常需要3~5年, 因此每年都有一定数量到达规定年龄最后一年的项目申请人; 同时85后获批优秀青年项

表 7 重点项目申请人年龄和性别分布情况(2017~2021年度)^{a)}

Table 7 Application and funding statistics of Key Program projects by applicant's age and gender (2017-2021)

年龄(岁)	2021		2020		2019		2018		2017	
	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助
80后	3	0	2	1	0	0	2	0	1	0
70后	13(2)	7(1)	15	5	15(3)	4	11(2)	2	5	0
60后	14(2)	2	15(1)	1	14(2)	1	20(1)	3	4	2
50后	1	0	0	0	1	1	6(1)	1(1)	0	0
30后	1(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均年龄	50.8	47.3	49.1	46.7	49.6	48.3	51.7	51.5	46.1	52.5
中位数年龄	51.0	45.0	48.0	47.0	49.5	46.0	54.0	52.0	45.0	52.5

a) 括号里是女性群体的数量.

表 8 优秀青年科学基金项目及优秀青年科学基金项目(港澳)的申请与资助情况(2017~2021年度)

Table 8 Application and funding statistics for Excellent Young Scientists Found and Excellent Young Scientists Found (Hongkong and Macao) by discipline code (2017~2021)

学科方向	2021		2020		2019		2018		2017	
	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助	申请	资助
生物体系分子探针	9	3	13	0	9	1	8	0	11	1
生物分子的化学生物学	17	2	19	3	22	4	19	3	13	1
天然产物化学生物学	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
化学遗传学	0	0	1	1	3	1	1	1	2	0
生物合成化学	2	0	2	0	1	0	4	1	0	0
药物化学生物学	8	1	15	1	14	0	15	0	2	1
化学生物学理论、方法与技术	8	0	10	2	13	1	12	0	6	0
优秀青年科学基金(港澳)	3	1	5	0	6	1	/	/	/	/
小计	44+3	6+1	61+5	7	62+6	7+1	60	5	34	3

目的比例也在上升。从申请及资助项目申请人依托单位地域分布来看, 2017~2021年来自华中地区的申请35人次, 资助6人次; 华北地区的申请73人次, 资助8人次; 华东地区的申请101人次, 资助10人次; 华南地区的申请40人次, 资助5人次; 东北地区的申请16人次, 资助1人次; 西北地区的申请2人次, 西南地区的申请9人次。可以看出, 申请人依托单位主要集中在经济发达的省份和地区, 来自东北、西南、西北地区的申请人略少, 期待未来几年这些地区化学生物学研究能涌现更多的青年人才。

优秀青年科学基金(港澳)自2019年首次设立以来, 学科三年累计收到有效申请14项, 其中2项获得资助(化学科学部累计资助7项), 一定程度上可以说明港澳地区化学生物学发展态势较好。

3.7 杰出青年项目申请及立项情况

2017~2021年学科共受理杰出青年项目155人次申请, 资助10人。将申请项目按照学科代码分类, 数量分布依次为: B0702生物分子的化学生物学(57人次)、B0706药物化学生物学(30人次)、B0701生物体系分子探针(25人次)、B0707化学生物学理论与技术(24人次)、B0705生物合成化学(14人次)、B0703天然产物化学生物学(5人次)。从获得杰出青年基金的申请人承担项目的经历看, 获得资助前平均承担过1.8项面上项目, 最多一位申请人承担过3项面上项目, 个别项目负责人承担过优秀青年基金项目。分析155申请人次组

成, 申请人共计84人, 平均每个申请人累计申请次数不超过2次, 这个数据与传统学科相比差别很大, 侧面说明由于化学生物学学科成立较晚, 一部分从事交叉研究的申请人的年龄在申请伊始即已经接近杰出青年基金的申请年龄限制, 这个状况将会随学科成立时间增长而得到改善, 这也提醒年轻学者要及早着手准备该类基金的申请。另外, 化学生物学近5年平均资助比例低于化学科学部同阶段资助比例(6.45% vs. 8.21%), 原因可能有以下几个方面: 第一, 由于化学生物学研究领域交叉属性, 不容易获得传统学科专家广泛认可, 这种困境在其他交叉研究领域也同样出现^[10]; 第二, 化学生物学专家群体在认可一致性上还有较大差异; 第三, 化学生物学领域单独评审时间较短, 在宣传力度上、受众面上还有待提高; 最后, 化学生物学的申请人群由于研究背景交叉, 来源于不同学科甚至是不同学部, 与化学各学科交流不足。这也提醒广大化学生物学青年研究人员, 在凝练科学问题时要从化学的角度着手, 加强对生命重要过程的化学问题的发现和解读, 重视面向生命重要问题的化学方法与技术的开发, 实现从分子层面修饰与调控生命体系。可喜的是, 目前有一批优秀的青年学者从事化学生物学前沿研究, 并已取得优秀的成果, 他们将很快成长起来, 并将逐步得到各学科专家的认可。

3.8 重大研究计划申请及立项情况

基金委于2017年启动的化学生物学相关的“生物

大分子动态修饰与化学干预”重大研究计划, 主要聚焦核酸和蛋白质等生物大分子的动态修饰, 在化学生物学工具技术发展、分子机制研究以及化学干预手段的开发等方面进行了深入的研究, 拟解决三个方面的核心科学问题: 生物大分子化学修饰的化学特征与动态过程; 动态修饰的生物学效应和调控规律; 基于动态修饰的新靶标和靶向干预策略. 2017~2021年, 已遴选117项培育项目, 19项重点支持项目及3项集成项目. 该重大研究计划进一步促进了化学与生命科学、医学等学科的交叉融合, 全面推进了以化学生物学为核心的多学科交叉融合, 拓展了化学生物学研究领域, 加强了对化学生物学研究的资助. 申请项目来自化学、生命、医学及信息学部, 其中来自化学生物学的项目占有较大比重. 以培育项目为例, 总计收到738项申请, 化学生物学418项, 占比56.64%; 资助117项培育项目, 其中化学生物学66项, 占比56.41%; 研究领域主要分布在生物分子的化学生物学(B0702)、药物化学生物学(B0706)、生物体系分子探针(B0701) (图3).

4 化学生物学“十四五”及中长期发展规划

化学生物学发展并运用具有化学本质的技术与工具, 不断丰富跨学科研究的前沿理念, 赋能新分子干预与转变, 揭示新生物学事件并探索其具体功能, 从不同于经典学科的视角帮助理解生命本质, 推进生命科学、生物医药与医疗健康等前沿领域的加速发展.

化学生物学具有如下的学科特征: (1) “外源化学”的使用是核心思想, 是区别于生物化学等学科的根本特征. (2) “化学探针”的开发与应用是核心工具, 也是区别于药物化学等学科的特点. (3) “分子精度”的不断提高是核心任务. 与化学学科在分子层次上研究物质的组成、结构、性质及变化规律这一中心任务相类似, 化学生物学也是在分子精度上开展化学与生物医学等的交叉研究. (4) “揭示生命本质并推动化学发展”是核心目标. 化学生物学在推动生命科学研究的过程中促进化学学科的成熟与发展.

4.1 化学生物学的发展目标

展望未来, 化学生物学将紧密围绕国家战略需求, 面向人类生命健康, 加速为生命科学基础研究、疾病精准诊断、创新药物发现等研究提供新策略与化学工

图3 培育项目研究领域分布情况(2017~2021年)

Figure 3 Application and funding statistics for the Fostering Program projects by discipline code (2017~2021).

具, 也将针对能源以及环境问题催生新的生物科技, 为经济社会发展服务. 我国化学生物学研究还需要面向世界科学发展前沿, 开创独辟蹊径的研究方法, 在国际竞争中提高核心竞争力. 学科发展将强调推动科研论文从重数量向重质量、重内涵发展的高速转变, 交叉科学发展模式从助力向引领原创性研究的加速转变, 资助方式从规模牵引向基于规模科学价值管理的高速转变, 研究模式从单一学科分离向贯通式融合研究的加速转变. 十四五期间, 化学生物学的高质量加速发展将在健康中国(诊疗与医药)、美丽中国(生态与环境)和智造中国(合成生物学与粮食农业安全)建设中贡献力量, 形成特色, 走向世界一流. 对我国在化学生物学领域的十四五战略目标可以归纳为以下四个方面.

(1) 以面向国家需求任务为驱动核心, 宏观把控化学生物学的发展格局. 面向健康中国、美丽中国、智造中国的战略发展需求, 凝练重大基础科学问题, 发展原创工具与关键技术; 以国家需求为导向, 促进化学与生命、医药、材料、能源等领域深度交叉, 对未来我国化学生物学重点发展方向如原创新药、医学检测、生物智造、循环经济等方向进行战略规划和部署; 设立化学生物学主导的国家重大专项等研究计划, 高效推进基础科研成果产出, 鼓励转化, 与其他学科协力攻克科技进步与经济发展中的瓶颈问题; 以现有研究机构和科研平台为基础, 对化学生物学等前沿学科建设进行总体规划, 抓紧建设一批具有国际影响力的交叉学科研究示范点.

(2) 面向世界科学前沿, 鼓励源头探索创新, 促进

跨领域的交叉研究. 把握化学生物学动态发展趋势, 聚焦前沿方向与技术挑战, 发展创新性研究方法, 建设形成源头创新、突出基础、特色鲜明的化学生物学研究体系; 抢占学科发展制高点, 布局前沿领域方向, 推进化学生物学方法和技术与相关学科研究的全面合作; 鼓励团体申报项目时合作互补, 鼓励跨学科协作攻克威胁人类健康、生态环境、以及农业安全等领域的关键科学问题与瓶颈技术制约, 同时推动相关领域的协调发展, 为提高人类生命与生活质量提供科学保障; 切实保障持续稳定的资助, 重点培育和扶持原始创新性工作, 循序渐进.

(3) 强化学科发展规划, 不断提升化学生物学学科与人才队伍建设. 继续组织多种形式的研讨, 研判生命科学、医学与化学等学科领域的发展态势, 凝练关键性基础科学问题, 开展合作攻关; 会同不同学科背景的专家制定多层次的青年人才与领军人才培养方案, 以点带面扩大人才队伍建设, 积极为培育具有国际影响力的优秀人才和研究群体创造条件; 在“小而精”的专业性领军人才及其团队的合作下, 瞄准我国的优势前沿交叉方向, 面向学科前沿挑战与国家需求, 设立导向性重点、重大研究项目群, 力争产出具有引领性的科学发现和技术创新成果, 不断提升学科建设层次和水平.

(4) 提高化学生物学的学科地位, 推进与其他学科的融合发展. 当今许多重大前沿科学问题需要跨学科的知识与手段进行解决, 关键问题是突破不同学科的固有边界. 化学生物学与其他化学二级学科相比, 最明显的不同在于它与生物学、医学、药学、农学等一级学科联系密切, 交叉研究点多面宽. 其价值也体现在与其他学科的交叉研究中, 展现化学理念与技术, 推进某些亟待解决的基础科学问题的探索性研究. 十四五期间继续大力鼓励化学生物学学者在交叉领域提出申请, 开展合作研究, 充分体现化学对其他学科的支撑作用. 同时促进国际合作交流, 加强化学生物学和其他化学学科的国际互动, 提高我国化学生物学的国际地位.

4.2 化学生物学的发展规律

化学生物学关注生命科学中重要分子事件, 充分发挥化学科学的特点和创造性, 聚焦化学本质工具的发展与运用, 揭示生命过程及其本质规律, 带动传统学科的跨界纵深发展, 最终服务并满足于生命健康以

及经济社会发展需求. 化学生物学的研究需要化学和生物学等研究者从多角度全方位切入, 发挥各自学科的特长, 瞄准单纯依赖传统方法难以取得突破的前沿科学问题, 在科学问题导向的前沿探索以及面向国家重大需求的合作研究中, 发展、建立、并运用化学生物学理念和技术, 解决促进人类健康、环境保护、生物智造及其核心技术等重大问题. 近年来化学生物学的总体发展规律和态势可归纳如下.

(1) 化学生物学新方法、新技术的建立与运用为学科自身发展提供源动力. 例如, 生物正交(相容)反应展现生物体系内外源化学反应的重要功能; 高时空分辨的活细胞成像技术实现生命活动的可视化; 前沿分析技术和方法在化学生物学研究中日益重要.

(2) 分子(化学)探针的发展与运用凸显化学生物学工具的化学本质. 例如, 来源于天然产物的功能小分子是应用最为广泛的分子探针; 活性分子探针的多组学研究是化学生物学的代表性技术之一; 化学探针的调控功能推动蛋白质研究, 助推基于化学生物学模式的创新药物基础研究.

(3) 生物合成化学推动从分子到复杂体系生物合成的链条式发展. 例如, 生物合成化学揭示生命过程必经的诸多化学途径, 师法自然, 推动合成科学与技术进步; 蛋白质的化学合成到生命机器的人工智造也是化学生物学的活跃前沿课题.

(4) 理论模型与计算化学生物学指导实验探索的发展方向. 实验科学的趋势是发展高灵敏、高时空分辨的技术手段, 建立单分子水平生物结构的模型体系. 理论模拟方法从另一侧面揭示生命体系动态运转规律, 现在已经从纳秒尺度逐渐发展成微秒尺度、从简单模拟体系发展到多分子复杂模拟体系, 使得生物大分子的动态机制可以得到诠释.

4.3 “十四五”我国化学生物学的发展方向布局

学科发展的整体布局, 特别是重点项目以及重大项目, 既要展示“国家风投”式的勇气, 又要紧密围绕国家需求. 化学生物学学科发展不盲目求大求全, 突出“小而精”特色, 优化资助方向, 培育前沿核心技术与方法的发展, 并将其充分运用于解决实际问题中. “十四五”期间力争在面对医疗健康、人工智能、生物智造等挑战中展现化学生物学研究的贡献, 突出科学意义与社会价值.

4.3.1 加强的方向

(1) 分子探针及功能调控: 巩固基于活性分子探针的多组学研究、化学探针推动蛋白质等生物大分子的功能(调控)研究、高时空分辨的原位和在体分析等方向的研究优势.

(2) 天然产物化学生物学: 加强新结构、新骨架、生物活性、新机制、探针化、药物先导发现以及形成机制等研究.

(3) 生物正交(相容)反应: 聚焦发展新反应、新方法, 实现复杂体系下目标生物大分子的标记与示踪.

(4) 生物大分子合成与化学修饰: 强化糖、核酸、蛋白质、表观遗传与表观转录修饰、蛋白质合成与酶进化等方向上的持续研究投入.

(5) 药物化学生物学: 强调药物发现化学生物学面向基础生物学和医学前沿领域的探索性研究, 突出新靶标功能干预与成药性确证的早期研究, 开发新药物载体材料, 以及促进原创农药等的化学生物学研究.

4.3.2 扶持的方向

(1) 金属化学生物学: 瞄准金属酶、金属免疫、金属组学、金属的生物学功能、金属的临床应用、金属的调控与组装等前沿领域内的关键科学问题, 加强基础研究.

(2) 脂质研究的化学生物学新方法: 促进脂质合成、检测、代谢、脂质组学以及蛋白质修饰等方向的研究投入与产出.

4.3.3 鼓励的交叉方向

(1) 生物合成化学: 鼓励在酶化学、定向进化、生物大分子设计与合成、纳米酶、天然产物形成机制等方向上的交叉探索性研究.

(2) 内源性活性分子的化学生物学: 主要研究对象包括天然产物、代谢物、激素、金属离子和配体等.

(3) 免疫化学生物学: 重点鼓励小分子(包括金属元素以及相关复合物体系)在免疫调控中的表型和作用机制研究.

(4) 神经化学生物学: 聚焦化学生物学技术发展运用, 促进脑科学和神经性疾病研究.

(5) 理论与计算化学生物学: 紧紧围绕前沿热点关切的大数据、人工智能、生物信息学、化学信息学等

设置资助项目.

4.3.4 促进的前沿方向

(1) 生物大分子自组装和相变: 瞄准生物大分子自组装与相变的分子机制、生物学调控、化学干预, 以及研究自组装和相变的理论与方法等前沿活跃方向开展项目布局.

(2) 前沿分析技术和方法: 发展并运用生物大分子的示踪和测量技术和方法, 促进生理与病理过程的可视化以及量化研究.

(3) 肠道菌群化学生物学: 促进次生代谢、化学通讯等前沿交叉方向上的探索研究.

(4) 生物体不同层次之间的化学通讯: 关注外泌体、宿主病原菌互作、细胞因子、金属离子、多肽等因子在不同层次通讯中的信号途径和分子机制及其功能干预.

4.4 我国化学生物学中长期发展远景方向与目标

放眼未来中长期发展, 我国化学生物学将面向原创新药与诊疗技术、生态资源利用与绿色经济发展、纳米生物技术运用等领域, 主导多学科融合交叉研究, 助力前沿基础科学挑战的突破、核心制约技术的破解, 以及有国际影响力重大产品的产出.

(1) 医疗健康. 发挥化学生物学技术与工具的独特优势, 拓展运用到原创新药研究领域, 以及生命科学和临床医学的前沿挑战方向, 兼顾前沿基础探索和需求导向的潜在应用与转化. 聚焦药物作用新靶标、疾病标志物的发现、RNA医学(基因编辑、疫苗和核酸药物等)、人工智能等研究, 是化学与生物医学及药理学最活跃的前沿交叉方向, 将促进医疗健康前沿领域内的原始积累与创新, 是抢占新高地的制胜举措.

(2) 天然产物等特色资源利用. 利用化学遗传学技术开展我国经典天然产物的靶点识别和作用机制的全面深入研究, 使之成为我国在此领域中的引领方向; 注重来源濒危动物中药活性物质的功能、结构及作用机制的化学生物学研究, 创制出高技术代用品, 有利于改善我国保护濒危动物的世界形象, 促进我国健康事业的发展 and 生态文明建设.

(3) 植物与农业. 引导加强化学方法与技术促进对农作物基因改良, 定向调控植物发育和生长遗传网络, 聚焦能够抵御各种不利因素、促进更高产农作物的交

叉研究. 纳米生物技术的运用有望推进农业发展更具可持续性, 量身定制的纳米输送系统预期能够解决传统农药的主要问题, 促进产出对环境和人类健康影响更小的新型农用化学品, 如纳米农药.

(4) 循环绿色经济. 大自然中一切都被重复使用, 合成材料的循环利用是环境与经济的双重挑战. 化学生物学研究有望可以通过酶定向进化, 以及微生物的进化甚至是基于人造细胞和合成人工生命系统的研究来解决合成材料的长期可回收性的问题, 以及探索物质合成的新途径和发现新物质; 酶定向进化的生物合成协同化工催化、仿生催化等绿色发展问题值得期待化学生物学研究的更多参与. 这些都是展现化学生物学贡献循环绿色经济发展、助力实现双碳目标的长远方向.

5 总结与展望

2020年9月11日, 习近平总书记在科学家座谈会上的重要讲话提出, “坚持面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康, 不断向科学技术广度和深度进军”. 基金委化学科学部于2021年6月组织了“医学驱动的化学前沿研究”双清论坛, 邀请了来自化学、医学、数理等多个学科领域的专家参加了此次论坛, 探讨如何促进化学前沿技术与医学研究需求的精准对接, 促进化学与医学、生命之间的深度交叉与源头创新, 搭建化学与医学研究之间的交流平台, 更好地服务国家战略和需求^[11].

我国化学生物学经过五年的蓬勃发展, 已经成长为一个成熟的学科. 2017~2021年三类项目历年申请数量稳中有升; 重点项目从立项建议到申请积极性逐

年提高, 资助项目从2017年2项、快速攀升到每年6~7项; 新立项“核酸识别和调控的化学生物学研究”、“生命波谱与成像”、“酶化学生物学”等创新研究群体; 以及“天然产物来源药物的生物合成与分子创新”重大项目. 学科具有完整的资助体系, 形成了稳定的研究群体和人才梯队, 涌现出一批承担过优秀青年基金、杰出青年基金及重点项目的青年人才, 培养本科、研究生教学所需的教材也越来越丰富^[12~15], 这些都为学科进一步建设提供了坚实的基础. 另外, 学科成长过程中, “基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划(2007~2015)起到了重要推动作用^[16,17]. 2017年起启动执行的“生物大分子动态修饰与化学干预”重大研究计划(2017~2025)还将继续推进以化学生物学为核心的多学科交叉融合. 但是, 个别研究方向薄弱、人才储备不足的现象仍然在一定程度上制约学科发展. 化学生物学要取得更进一步发展, 需要把鼓励原始创新作为第一要素. 要继续发扬学科在发展过程中形成的以重要科学问题为中心组织多学科合作的研究文化, 不断发现新的学科增长点, 形成倡导开放、鼓励合作的学科文化, 给研究人员营造有利于知识创新的环境, 促进青年人才成长^[3]. “十四五”期间, 化学生物学发展方向布局坚持面向世界科学研究前沿, 面向国家重大需求的基本原则, 把握学科发展规律与趋势, 找准化学生物学的学科定位, 突出优势方向, 实现学科各方向均衡发展. 我国“十四五”时期以及更长时期的发展对加快科技创新提出了更为迫切的要求, 化学生物学应与其他科学领域一起, 肩负起历史责任, 引导健康学术生态建设, 不断向科学技术广度和深度进军, 在解决生命和医学领域重大科学问题的研究中发挥应有的作用, 展现中国标签工作, 追求世界一流.

致谢 化学科学部于2002年设立化学生物学学科, 依托化学二处有机化学学科, 化学生物学成长得到时任处长杜灿屏研究员的支持和培养. 谨以此文纪念杜灿屏研究员.

参考文献

- 1 Han Q. *Bull Nat Nat Sci Found China*, 2021, 2: 169 (In Chinese) [韩启德. 中国科学基金, 2021, 2: 169]
- 2 Wu J. *Bull Nat Nat Sci Found China*, 2021, 2: 170–174 (in Chinese) [吴家睿. 中国科学基金, 2021, 2: 170–174]
- 3 Zhang L. *Bull Nat Nat Sci Found China*, 2021, 2: 175–180 (in Chinese) [张礼和. 中国科学基金, 2021, 2: 175–180]
- 4 Li J. Seizing the opportunity to promote the quality development of fundamental research (in Chinese). In: *The 11th Special Lecture of the Standing Committee of the 13th National People's Congress*. Beijing, 2019 [李静海. 抓住机遇推进基础研究高质量发展. In: 十三届全国人大常委会专题讲座第11讲. 北京, 2019]

- 5 Du C, Tang J, Zhang L. *Prog Chem*, 2000, 3: 355–356 (in Chinese) [杜灿屏, 唐晋, 张礼和. 化学进展, 2000, 3: 355–356]
- 6 Zhang Y, Zheng Q, Du C, Chen Y. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 440–450 [张艳, 郑企雨, 杜灿屏, 陈拥军. 中国科学: 化学, 2021, 51: 440–450]
- 7 National Natural Science Foundation of China. Introduction of Application Codes of National Natural Science Foundation of China (in Chinese). 2020 vision. <http://www.nsf.gov.cn/publish/portal0/tab948/info79598.htm>. [国家自然科学基金委员会. 国家自然科学基金申请代码简介, 2020]
- 8 National Natural Science Foundation of China. Application Codes of National Natural Science Foundation of China, Department of Chemical Sciences (in Chinese). 2021, <https://nsfc.gov.cn/publish/portal0/tab938/info79478.htm> [国家自然科学基金委员会. 国家自然科学基金申请代码-化学科学部, 2021]
- 9 National Natural Science Foundation of China. *Guide to Programs, Fiscal Year 2019* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2020 [国家自然科学基金委员会. 2019年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2020]
- 10 Bromham L, Dinnage R, Hua X. *Nature*, 2016, 534: 684–687
- 11 Xing X, Zhang Y, Li H, Qiu H. The 288th Shuangqing Forum “Frontier Research in Chemistry Driven by Medicine” held in Beijing (in Chinese). [2021-06-10] <http://chem.nsf.gov.cn/Show.aspx?AI=1049> [邢曦雯, 张艳, 李浩, 邱宇含. 第288期双清论坛“医学驱动的化学前沿研究”在京召开. [2021-06-10]]
- 12 Ma L, Gu L. *Introduction to Chemical Biology* (in Chinese). Beijing: Chemical Industry Press, 2014 [马林, 古练权. 化学生物学导论. 北京: 化学工业出版社, 2014]
- 13 Liu L, Chen P, Zhao J, He C. *Fundamentals of Chemical Biology* (in Chinese). Beijing: Science Press, 2010 [刘磊, 陈鹏, 赵劲, 何川. 化学生物学基础. 北京: 科学出版社, 2010]
- 14 Liu L, Chen P, Li Y. *Experiments of Chemical Biology* (in Chinese). Hefei: University of Science and Technology of China Press, 2015 [刘磊, 陈鹏, 李宜明. 化学生物学实验. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 2015]
- 15 van Vranken D, Weiss GA. *Chemical Biology* (in Chinese). Zhang Y, Hu H, Chen Y, Trans. Beijing: Chemical Industry Press, 2021 [van Vranken D, Weiss GA. 化学生物学. 张艳, 胡海宇, 陈拥军, 译. 北京: 化学工业出版社, 2021]
- 16 Jiang H, Wu J, Zhang L, Liang W, Gao F, Du C, Feng X, Chen Y. *Nat Chem Biol*, 2008, 4: 515–518
- 17 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]

Five years review and future development plans of chemical biology

Xiwen Xing^{1,3}, Cai-Guang Yang², Junlin Yang¹, Yan Zhang^{1*}

¹ Department of Chemical Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

² Center for Chemical Biology, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

³ College of Life Science and Technology, Jinan University, Guangzhou 510632, China

*Corresponding author (email: zhangyan@nsfc.gov.cn)

Abstract: Chemical biology division has begun to evaluate projects as an independent discipline in National Natural Sciences Foundation of China (NSFC) since 2017. Chemical biology has developed into a mature discipline after five years development. This paper briefly summarized the adjustment of application code for optimization of discipline layout, and interpreted the connotation of new application code in 2021. Furthermore, the development of chemical biology and the change of the research team in China in the past five years were dissected by collecting the application and funding of various projects, including a chemical biology related major research plan. The future development plans were suggested, combining the 14th Five-Year Plan and the medium- or long-term plan for chemical biology.

Keywords: chemical biology, application code, project, 14th Five-Year Plan

doi: [10.1360/SSC-2021-0237](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0237)