



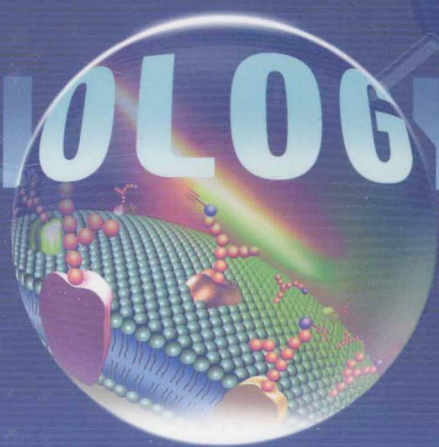
中国化学科学丛书

化学生物学学科前沿与展望

国家自然科学基金委员会化学科学部 组编

蒋华良 陈拥军 陈鹏 张礼和 主编

CHEMICAL BIOLOGY



科学出版社

中国化学科学丛书

化学生物学学科前沿与展望

国家自然科学基金委员会化学科学部 组编
蒋华良 陈拥军 陈 鹏 张礼和 主编

科学出版社

内 容 简 介

本书是由国家自然科学基金委员会化学科学部在我国“十二五”规划指导下,从2011年起分别邀请我国化学生物学领域的一线研究人员和专家、学者,在结合各自研究工作及本领域的研究背景和发展趋势基础之上撰写而成的。全书共27章,涵盖了化学生物学这一化学领域的新兴二级学科的主要研究方向、研究手段和研究内容。同时,每章作者都针对各自熟悉的领域重点展示了最近5年的最新研究进展以及未来5~10年科研工作的重点方向和前沿问题。此外,本书还收录了国家自然科学基金委员会化学生物学学科“十二五”发展战略规划。

本书可供化学生物学及其交叉学科的科研人员和研究生阅读,并可为相关领域的科研管理人员在决策时提供参考。

图书在版编目(CIP)数据

化学生物学学科前沿与展望 / 国家自然科学基金委员会化学科学部组编; 蒋华良,陈拥军,陈鹏,张礼和主编. —北京:科学出版社,2013.8

(中国化学科学丛书)

ISBN 978-7-03-037949-8

I. ①化… II. ①蒋…②陈…③陈…④张… III. ①生物化学 IV. ①Q5

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第135466号

责任编辑:周巧龙 杨 震 张 星 / 责任校对:钟 洋 包志虹

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2013年8月第一次印刷 印张:43 3/4

字数:1030 000

定价:198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

**《中国化学科学丛书》
编委会**

顾 问 (按姓名汉语拼音排序)

白春礼	柴之芳	程津培	何鸣元
李静海	林国强	王 夔	徐光宪
杨玉良	姚建年	张存浩	张礼和
张玉奎	周其凤	朱道本	

主 任 梁文平

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

陈 荣	陈洪渊	陈拥军	董建华
杜灿屏	段 雪	高 松	高飞雪
江桂斌	蒋华良	梁文平	林国强
麻生明	孙宏伟	田中群	王春霞
王利祥	杨俊林	杨振军	张 希
张国俊	朱利中	庄乾坤	

《中国化学科学丛书》总目

- 第一卷 无机化学学科前沿与展望
- 第二卷 有机化学学科前沿与展望
- 第三卷 物理化学学科前沿与展望
- 第四卷 高分子科学学科前沿与展望
- 第五卷 分析化学学科前沿与展望
- 第六卷 化学工程学科前沿与展望
- 第七卷 环境化学学科前沿与展望
- 第八卷 化学生物学学科前沿与展望

无机化学咨询组成员(按姓名汉语拼音排序)

柴之芳 陈小明 冯守华 高 松
洪茂椿 黄春辉 计亮年 江 雷
黎乐民 刘元方 倪嘉缙 钱逸泰
苏 锵 王 夔 徐光宪 徐如人
游效曾 郑兰荪

有机化学咨询组成员(按姓名汉语拼音排序)

陈庆云 程津培 戴立信 黄志镗
蒋锡夔 李正名 林国强 陆熙炎
麻生明 宋礼成 佟振合 涂永强
吴云东 张礼和 赵玉芬 周其林
朱道本

物理化学咨询组成员(按姓名汉语拼音排序)

白春礼 包信和 蔡启瑞 陈 懿
陈凯先 付贤智 何国钟 何鸣元
侯建国 江 龙 江元生 黎乐民
李 灿 梁敬魁 林励吾 刘若庄
闵恩泽 彭少逸 沙国河 孙家钟
唐有祺 田昭武 田中群 万惠霖
万立骏 吴新涛 姚建年 查全性
张存浩 张乾二 赵东元 朱起鹤
朱清时

高分子科学咨询组成员(按姓名汉语拼音排序)

曹 镛 程榕时 黄志镗 江 明
沈家骢 沈之荃 唐本忠 王佛松
吴 奇 徐 僖 颜德岳 杨玉良
张 希 周其凤 卓仁禧

分析化学咨询组成员(按姓名汉语拼音排序)

柴之芳 陈洪渊 董绍俊 黄本立
江桂斌 汪尔康 姚守拙 叶朝辉
俞汝勤 张玉奎

化学工程咨询组成员(按姓名汉语拼音排序)

陈丙珍 陈家镛 段 雪 费维扬
郭慕孙 何鸣元 胡 英 金 涌
李洪钟 李静海 闵恩泽 欧阳平凯
沈寅初 王静康 魏可镁 谢克昌
徐南平 袁 权 袁渭康 张 懿

环境化学咨询组成员(按姓名汉语拼音排序)

傅家谟 郝吉明 江桂斌 曲久辉
孙铁珩 汤鸿霄 唐孝炎 王文兴
魏复盛

化学生物学咨询组成员(按姓名汉语拼音排序)

陈洪渊 陈凯先 计亮年 林国强
倪嘉缵 王 夔 张礼和 张玉奎
赵玉芬

《中国化学科学丛书》序

跨入 21 世纪的十年,全球政治、经济、科技格局发生了巨大变化,中国在成为名副其实的经济大国的同时,也成为科学技术研究的大国。随着中国对科学技术和基础研究投入的不断加大,随着人类对物质世界认识的不断深化,化学学科迎来了新的发展机遇。

国家自然科学基金委员会化学科学部为了全面贯彻国家科技发展中长期规划,落实科教兴国和自主创新的战略,组织化学化工领域广大专家对化学科学学科的战略地位、发展规律和特点、近年来学科发展现状与研究动态、未来 5~10 年各分支学科领域的发展布局与优先领域及重要发展方向、国际合作以及保障措施等展开了深入细致的战略调研,通过几十次不同规模的研讨会,历时两年多形成了化学学科发展战略研究报告和各分支学科的学科发展战略报告。在此基础上,组织编写了《中国化学科学丛书》。

丛书包括八卷,分别为《无机化学学科前沿与展望》、《有机化学学科前沿与展望》、《物理化学学科前沿与展望》、《高分子科学学科前沿与展望》、《分析化学学科前沿与展望》、《化学工程学科前沿与展望》、《环境化学学科前沿与展望》、《化学生物学学科前沿与展望》。

目前,全国科技界正在制定“十二五”学科发展战略与优先发展领域。我们希望能通过本丛书的出版,把科学家对化学学科及其分支学科发展调研成果提供给广大化学工作者作为参考。在丛书的编写过程中,国家自然科学基金委员会化学科学部专家咨询委员以及我国化学、化工界的科研人员对丛书的内容和相关材料曾做过多次研讨,提出了许多宝贵的建议和修改意见,在此向他们表示衷心感谢。高松院士、麻生明院士、田中群院士、张希院士和王利祥研究员、陈洪渊院士、段雪院士、江桂斌院士和朱利中教授以及蒋华良研究员分别作为无机化学、有机化学、物理化学、高分子科学、分析化学、化学工程、环境化学和化学生物学前沿与展望分册的主编科学家,对各自负责的分册付出了大量的辛勤劳动来组织编写工作,化学科学部各学科主任、项目主任及全体工作人员也为丛书的出版做出了巨大努力,在此一并表示感谢。

梁文平

2011 年 1 月

前 言

化学生物学是化学领域的一个新兴二级学科,它的兴起源于化学的长期发展和成熟以及生物学与医学科学研究的积累和需求。总体来讲,化学生物学是一门通过分子途径和化学手段研究生命过程的学科。作为化学和生物医学交叉的前沿研究领域,化学生物学一方面以化学小分子为探针,探索生物体内的分子事件及其相互作用网络,在分子水平上研究复杂生命现象;另一方面通过化学的方法和技术拓展生物学的研究范围,同时也通过化学在生物医学中的应用进一步促进化学学科的发展。

化学生物学产生并发展于 20 世纪末。从那时起,化学研究者逐渐认识到利用合成分子以及化学工具研究生物学和生命过程具有重要的科学意义与发展潜力,并逐渐对其加以关注和扶持。在随后的十多年里,化学生物学在化学、生物学和医药领域脱颖而出,成为 21 世纪发展最为迅速的前沿交叉学科之一。作为一门高度交叉的学科,化学生物学利用化学的方法和技术拓展了生物学的研究范围;同时,这些化学方法和技术在生命科学中的应用也进一步促进了化学学科自身的发展。通过充分发挥化学和生物学、医学交叉的优势,化学生物学的研究具有深远的科学意义和广阔的应用前景,能够揭示传统生物学所不能发现的新规律,并促进新药、新靶标和新的药物作用机制的发现,造福于人类的健康事业,推动社会经济发展。

目前,化学生物学研究已经引起各国政府和全球重要科研机构的高度重视,成为发达国家竞相资助和优先发展的领域之一。1996 年哈佛大学化学系更名为化学与化学生物学系(Department of Chemistry and Chemical Biology),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,进行化学与生物医药交叉研究。美国国立卫生研究院(NIH)提出的生物医学研究路线图计划(NIH Roadmap Initiatives),将化学生物学设定为五个研究方向之一。NIH 还设立了巨额预算作为化学生物学的培训经费,并建立了若干著名的小分子化合物筛选平台。为适应化学生物学迅猛发展,各出版机构都相继出版了高水平的化学生物学专业学术杂志,如 Cell 杂志系列于 1994 年即出版了 *Chem. Biol.*; 2005 年 Nature 出版了 *Nat. Chem. Biol.*, 美国化学会出版了 *ACS Chem. Biol.* 和 *ACS Chem. Neurosci.*, Wiley-VCH 出版了 *ChemBioChem*, Elsevier 公司出版了化学生物学综述性杂志 *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 英国皇家学会出版了 *Mol. BioSt.* 杂志。

我国基本上与国际同步开展化学生物学方法发展和应用研究,具备良好的发展基础。近年来,在国家自然科学基金委员会、科技部等部门的大力支持下,我国在化学生物学方面的科研项目几乎涵盖了这一学科的所有方面,所资助的研究课题也取得了令人瞩目的成绩。尤其是随着国家自然科学基金委员会在“十一五”期间“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”的重大研究计划的实施,我国科学家大力发展小分子探针等研究工具,充分发挥化学和生命科学等多学科交叉合作的优势,对细胞信号转导中的重要分子事件和机理进行了深入的研究,在一些前沿研究方向上取得了突出的成绩,国际影响力显著提

升。通过过去十多年的努力,我国已经培养、造就了一支较强的化学生物学研究队伍,拥有一批具有较高水平的学术带头人,发展和储备了一系列化学生物学新方法和新技术。许多高等院校开始培养化学生物学硕士、博士研究生,部分高校已经开始招收化学生物学本科生。

本书是国家自然科学基金委员会化学科学部在我国“十二五”规划指导下,从2011年开始分别邀请我国化学生物学领域的研究人员,在结合各自研究工作及本领域的研究背景和发展趋势基础之上撰写而成的。全书共27章,每章作者都针对各自熟悉的领域重点展示了最近5年的最新研究进展以及未来5~10年科研工作的重点方向和前沿问题。本书可供化学生物学及其交叉学科的科研人员、研究生阅读,并可为相关领域的科研管理人员在决策时提供参考,从而推动我国化学生物学健康和可持续发展。由于化学生物学是一个非常年轻的学科,与其他二级学科相比其学科交叉性强,知识体系正在形成,很多观点和研究内容会随着时间的推移而发生较大的变化。尤其是我国的化学生物学研究还处在起步阶段,各个研究方向的发展尚不均衡,在全书的编撰过程中虽经全体作者和统稿人的努力,但难免存在疏漏之处,恳请专家读者指正。此外,作为科学领域最为通用的语言,英语已经广为科研人员接受和使用,我们根据具体需要酌情保留了一部分英文表示,特此说明。

本书在编撰过程中得到了国家自然科学基金委员会化学科学部领导的高度重视和具体指导,数十位作者在百忙中参与了本书的编写及后期的整理工作,在此致以诚挚的谢意。同时感谢科学出版社周巧龙编辑的辛勤劳动,使本书得以顺利出版。

张礼和 蒋华良 陈拥军 陈鹏

目 录

《中国化学科学丛书》序

前言

第 0 章 化学生物学学科“十二五”发展战略规划	1
0.1 化学生物学学科的总体发展态势	1
0.1.1 化学生物学在国际上的兴起和发展	1
0.1.2 化学生物学的科学意义和社会价值	2
0.2 我国化学生物学发展现状	3
0.2.1 我国化学生物学发展现状	3
0.2.2 国家自然科学基金对化学生物学发展的引领作用	7
0.2.3 “基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划	8
0.3 化学生物学学科今后重点资助的领域和发展方向	10
0.3.1 化学生物学的方法与技术	11
0.3.2 生物大分子的化学生物学	12
0.3.3 计算化学生物学	14
0.3.4 细胞化学生物学	15
0.3.5 复杂生命体系的化学生物学	17
0.3.6 药物发现的化学生物学基础	17
0.3.7 应用化学生物学	19
参考文献	20
第 1 章 细胞表面单分子检测和单对分子相互作用研究	23
1.1 全内反射单分子荧光成像	23
1.1.1 全内反射荧光显微镜的原理及活细胞单分子成像	23
1.1.2 全内反射单分子荧光成像在膜蛋白研究中的应用	25
1.2 原子力显微镜单分子力谱技术	33
1.2.1 AFM 的工作原理	33
1.2.2 AFM 用于细胞膜和膜蛋白的单分子成像	34
1.2.3 AFM 单分子力谱用于膜蛋白的表征	35
1.3 展望	42
参考文献	43
第 2 章 单分子成像	48
2.1 概述	48
2.2 单分子成像技术	50
2.2.1 基于单分子荧光定位的显微成像技术	50

2.2.2 单分子成像技术的应用	56
2.3 单分子荧光成像探针	63
2.3.1 荧光蛋白	64
2.3.2 荧光小分子	66
2.3.3 量子点	69
2.3.4 共轭荧光高分子纳米颗粒	69
2.4 展望	70
参考文献	71
第3章 有机小分子-生物大分子相互作用分析检测	76
3.1 引言	76
3.2 生物大分子相互作用检测技术	76
3.2.1 共振能量转移	76
3.2.2 双分子荧光互补技术	77
3.2.3 表面等离子共振	77
3.2.4 原子力显微镜	77
3.2.5 毛细管电泳	77
3.2.6 微阵列芯片技术	77
3.2.7 纳米技术	78
3.2.8 分子生物学技术	78
3.3 蛋白质-蛋白质相互作用分析检测	78
3.3.1 蛋白质片段互补技术	79
3.3.2 酵母双杂交系统	79
3.3.3 共振能量转移系统	80
3.3.4 蛋白质微阵列	80
3.3.5 单分子力谱	83
3.3.6 抗原-抗体相互作用检测	83
3.4 蛋白质-DNA 相互作用分析检测	85
3.4.1 蛋白质-DNA 相互作用分析新技术	85
3.4.2 蛋白质-DNA 相互作用的单分子检测	87
3.4.3 核酸适体识别行为的分析检测	88
3.5 DNA-DNA 相互作用分析检测	90
3.5.1 荧光 DNA 分析	90
3.5.2 电化学 DNA 分析	91
3.5.3 比色 DNA 分析	92
3.5.4 免标记 DNA 分析	92
3.5.5 基于纳米制造技术的 DNA 分析	94
3.6 RNA 参与的生物大分子相互作用检测	95
3.6.1 RNA-DNA 相互作用	95

3.6.2 RNA-蛋白质相互作用	95
3.6.3 miRNA 的分析检测	96
3.7 糖-蛋白质相互作用分析检测	99
3.7.1 基于微阵列技术的糖-蛋白质相互作用分析	100
3.7.2 基于凝集素探针的糖-蛋白质相互作用分析	102
3.8 展望	103
参考文献	104
第4章 天然产物探针分子	120
4.1 天然产物探针的正向化学遗传学功能	120
4.1.1 Trapoxins	121
4.1.2 醉茄素 A	121
4.1.3 Diazonamide A	122
4.1.4 平板霉素	122
4.1.5 Pateamine A	123
4.1.6 藤黄酸	123
4.2 天然产物探针的反向化学遗传学功能	124
4.2.1 利福霉素	124
4.2.2 万古霉素	125
4.2.3 喜树碱	125
4.2.4 杨梅素	126
4.2.5 氯霉素	126
4.2.6 土根碱	127
4.3 天然产物探针的永恒经典——雷帕霉素	127
4.4 结语	128
参考文献	128
第5章 化学糖生物学	133
5.1 聚糖的合成	134
5.2 糖芯片	137
5.3 聚糖代谢标记	140
5.4 聚糖酶反应标记及化学反应标记	144
5.5 化学糖生物学的生物医药应用	145
5.6 总结和展望	149
参考文献	149
第6章 核酸的化学合成及应用	154
6.1 核酸的化学合成方法	154
6.1.1 磷酸骨架合成方法	154
6.1.2 核酸合成中的保护基化学	157
6.2 核酸合成的应用及前景	166

6.2.1	DNA 模板有机反应	166
6.2.2	DNA 指导的纳米结构自组装	168
6.2.3	分子信标	170
6.2.4	基因诊断	171
6.2.5	反义核酸	171
6.2.6	RNA 干扰	172
6.2.7	适体	176
6.2.8	核酶	178
6.2.9	全基因合成	178
6.2.10	表观遗传学	180
6.2.11	DNA 计算机	180
参考文献		182
第 7 章 生物大分子的化学合成		192
7.1	引言	192
7.2	蛋白质全合成方法的发展	193
7.2.1	基本原理	193
7.2.2	突破 Cys 的限制	194
7.2.3	解决硫酯的困难	195
7.2.4	多段连接策略	196
7.3	蛋白质半合成	197
7.3.1	发展历程	197
7.3.2	表达蛋白连接	197
7.3.3	蛋白质反剪接	198
7.3.4	蛋白质半合成的应用	199
7.4	蛋白质合成的应用	199
7.4.1	生物物理研究	199
7.4.2	蛋白质探针研究	200
7.4.3	膜蛋白研究	202
7.4.4	翻译后修饰蛋白	204
7.4.5	表观遗传学的工作	205
7.5	总结和展望	209
参考文献		209
第 8 章 非天然氨基酸探针		214
8.1	蛋白质标记	214
8.1.1	荧光蛋白标记	214
8.1.2	蛋白质经典标记方法	214
8.1.3	基于酶翻译后修饰的蛋白质标记	214
8.1.4	生物正交标记	215

8.2 编码非天然氨基酸方法概述	219
8.2.1 方法的建立	219
8.2.2 方法的发展	221
8.2.3 编码非天然氨基酸的应用	222
8.3 基于吡咯赖氨酸的非天然氨基酸体系	224
8.3.1 吡咯赖氨酸	224
8.3.2 基于吡咯赖氨酸的非天然氨基酸体系在 <i>E. coli</i> 中的应用	225
8.3.3 基于吡咯赖氨酸的非天然氨基酸体系在酵母菌中的应用	226
8.3.4 基于吡咯赖氨酸的非天然氨基酸体系在哺乳动物细胞中的应用	227
8.3.5 基于吡咯赖氨酸的非天然氨基酸体系在动物体中的应用	227
8.4 非天然氨基酸的应用	229
8.4.1 蛋白质生物正交标记	229
8.4.2 光交联探针	230
8.4.3 模拟蛋白质翻译后修饰	233
参考文献	235
第9章 基于活性小分子探针的蛋白质标记	238
9.1 引言	238
9.2 活性导向探针分子的设计	239
9.2.1 活性基团	239
9.2.2 连接部位	239
9.2.3 报告基团	239
9.3 ABPP 技术的发展	240
9.3.1 基于酶的共价抑制剂而设计合成的探针分子	241
9.3.2 CC-ABPP	243
9.3.3 PAL-ABPP	245
9.3.4 PAL-CC-ABPP	246
9.3.5 CL-ABPP	247
9.4 ABPP 技术的应用	250
9.4.1 ABPs 用于生物标记物的发现	250
9.4.2 ABPs 用于靶点的发现	251
9.4.3 ABPs 用于靶标蛋白的定位研究	252
9.4.4 ABPs 用于筛选模型的建立	254
9.4.5 ABPs 用于信号转导过程的研究	256
9.5 总结和展望	257
参考文献	257
第10章 计算化学生物学	260
10.1 引言	260
10.2 活性(探针)化合物发现与设计	260

10.2.1 基于药效团的分子设计方法及应用	260
10.2.2 基于分子对接的分子设计方法及应用	262
10.2.3 从头分子设计方法及应用	267
10.3 计算机靶标识别	268
10.3.1 基于结构的靶标识别及预测	269
10.3.2 基于化学信息学的靶标识别及预测	270
10.3.3 基于生物信息学的靶标预测方法	271
10.3.4 基于网络生物学和系统生物学的靶标识别	272
10.4 网络动力学	274
10.4.1 网络动力学概述	274
10.4.2 生物网络动力学方法	274
10.4.3 网络结构、动力学性质和功能的关系	275
10.4.4 信号转导通路的网络 and 动力学分析	276
10.4.5 基于生物网络的创新性药物设计方法研究进展	277
10.4.6 针对生物网络中多靶点的药物分子设计方法及应用	277
10.5 应开展的重点研究领域和方向	278
10.5.1 活性探针分子设计方法及应用	278
10.5.2 靶标识别方法及应用	280
10.5.3 计算系统生物学及网络动力学	281
10.6 结语	282
参考文献	282
第 11 章 天然产物的生物合成	289
11.1 聚酮类天然产物的生物合成	289
11.1.1 I 型聚酮合酶催化天然产物的生物合成	289
11.1.2 II 型聚酮合酶催化的芳环类天然产物的生物合成	294
11.1.3 III 型聚酮合酶、真菌聚酮合酶及其他特殊聚酮合酶催化的生物合成	297
11.2 聚肽类天然产物的生物合成	298
11.2.1 非核糖体肽合成酶催化的聚肽类天然产物的生物合成	298
11.2.2 核糖体催化的聚肽类天然产物的生物合成	300
11.3 聚酮-聚肽杂合天然产物的生物合成	303
11.4 氨基糖苷类天然产物的生物合成	305
11.5 核苷类天然产物的生物合成	307
11.6 萜类、生物碱及其他特殊天然产物的生物合成	307
11.7 以天然产物生物合成为基础的复杂化合物制备	309
11.7.1 以生物合成为基础的代谢工程菌种改良	309
11.7.2 以生物合成为基础的生物催化和酶催化	310
11.7.3 以生物合成为基础的合成生物学	313
11.8 以天然产物生物合成为基础的新化合物发现与创新	315

11.8.1 组合生物合成产生“非天然”天然产物	315
11.8.2 前体导向生物合成/突变合成产生结构类似物	316
11.8.3 以生物合成为基础的化学-酶法合成天然产物类似物	318
11.8.4 通过基因组挖掘发现全新天然产物	318
11.9 展望	322
参考文献	323
第 12 章 细胞自吞噬激活机制研究	340
12.1 国际研究进展	340
12.1.1 自吞噬的概念	340
12.1.2 自吞噬的分子机制	341
12.1.3 自吞噬的调节机制	343
12.1.4 自吞噬的生理学意义	344
12.2 国内研究进展	345
12.3 研究前沿和展望	346
参考文献	349
第 13 章 白血病细胞分化与凋亡信息基础的化学生物学研究	354
13.1 从 ATRA 和 As ₂ O ₃ 到 PML-RAR α	355
13.1.1 PML-RAR α 融合蛋白	355
13.1.2 ATRA 和 PML-RAR α	357
13.1.3 As ₂ O ₃ 和 PML-RAR α	358
13.2 从天然活性化合物腺花素到 Prx I / II 和 APL 细胞分化	359
13.2.1 腺花素是一种新的 APL 细胞分化诱导分子	360
13.2.2 腺花素靶向过氧化还原酶(peroxiredoxin I / II , Prx I / II) 的活性半胱氨酸残基	360
13.2.3 腺花素诱导分化涉及 H ₂ O ₂ -ERK-C/EBP β 信号轴	361
13.3 从低氧诱导因子 1 稳定化合物到 AML 细胞分化	361
13.4 从 BCR-ABL 融合蛋白到 imatinib	363
13.4.1 抑制酪氨酸激酶活性	363
13.4.2 诱导自噬	364
13.4.3 下调鞘氨醇激酶 1	364
13.4.4 抑制 DNA 拓扑异构酶	365
13.4.5 抑制端粒酶的活性	365
13.4.6 Imatinib 耐药机制	366
13.5 白血病细胞凋亡的化学生物学研究	366
13.6 展望	369
13.6.1 组蛋白去乙酰化酶抑制剂	369
13.6.2 DNA 甲基化抑制剂	370
参考文献	371