



中国基础研究报告

总主编 杨卫

基于化学小分子探针的 信号转导过程研究

基于化学小分子探针的信号转导过程研究项目组 编

Investigations on
Signal Transduction Processes
Utilizing Small Chemical Probes



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

总主编 杨 卫

基于化学小分子探针的 信号转导过程研究

Investigations on
Signal Transduction Processes
Utilizing Small Chemical Probes

基于化学小分子探针的信号转导过程研究项目组 编



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

基于化学小分子探针的信号转导过程研究 / 基于化学小分子探针的信号转导过程研究项目组编. — 杭州: 浙江大学出版社, 2018.12

ISBN 978-7-308-18826-5

I. ①基… II. ①基… III. ①生物化学—研究
IV. ①Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 287184 号

基于化学小分子探针的信号转导过程研究

基于化学小分子探针的信号转导过程研究项目组 编

丛书统筹 国家自然科学基金委员会科学传播中心

策划编辑 徐有智 许佳颖

责任编辑 舒莎珊

责任校对 王安安

封面设计 程 晨

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 杭州中大图文设计有限公司

印 刷 浙江海虹彩色印务有限公司

开 本 710mm×1000mm 1/16

印 张 8.25

字 数 110 千

版 印 次 2018 年 12 月第 1 版 2018 年 12 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-308-18826-5

定 价 68.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社市场运营中心联系方式 (0571) 88925591; <http://zjdxcs.tmall.com>

本项目受国家自然科学基金委员会重大研究计划
“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”资助

“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”指导专家组

组 长：张礼和

专 家：林国强 陈晔光 王红阳 吴家睿 蒋华良 陈 义 席 真

本书统稿：蒋华良

“中国基础研究报告” 编辑委员会

主 编 杨 卫

副主编 高 文 高瑞平

委 员

韩 宇	王长锐	郑永和
郑仲文	冯 锋	周延泽
高体均	朱蔚彤	孟庆国
陈拥军	杜生明	王岐东
黎 明	秦玉文	高自友
董尔丹	韩智勇	杨新泉
任胜利		

总 序

合抱之木生于毫末，九层之台起于垒土。基础研究是实现创新驱动发展的根本途径，其发展水平是衡量一个国家科学技术总体水平和综合国力的重要标志。步入新世纪以来，我国基础研究整体实力持续增强。在投入产出方面，全社会基础研究投入从 2001 年的 52.2 亿元增长到 2016 年的 822.9 亿元，增长了 14.8 倍，年均增幅 20.2%；同期，SCI 收录的中国科技论文从不足 4 万篇增加到 32.4 万篇，论文发表数量全球排名从第六位跃升至第二位。在产出质量方面，我国在 2016 年有 9 个学科的论文被引用次数跻身世界前两位，其中材料科学领域论文被引用次数排在世界首位；近两年，处于世界前 1% 的高被引国际论文数量和进入本学科前 1% 的国际热点论文数量双双位居世界排名第三位，其中国际热点论文占全球总量的 25.1%。在人才培养方面，2016 年我国共 175 人（内地 136 人）入选汤森路透集团全球“高被引科学家”名单，入选人数位列全球第四，成为亚洲国家中入选人数最多的国家。

与此同时，也必须清醒认识到，我国基础研究还面临着诸多挑战。一是基础研究投入与发达国家相比还有较大差距——在我国的科学研究与试验发展（R&D）经费中，用于基础研究的仅占 5% 左右，与发达国家 15%~20% 的投入占比相去甚远。二是源头创新动力不足，具有世界影响

力的重大原创成果较少——大多数的科研项目都属于跟踪式、模仿式的研究，缺少真正开创性、引领性的研究工作。三是学科发展不均衡，部分学科同国际水平差距明显——我国各学科领域加权的影响力指数(FWCI值)在2016年刚达到0.94，仍低于1.0的世界平均值。

中国对基础研究高度重视，在“十三五”规划中，确立了科技创新在全面创新中的引领地位，提出了加强基础研究的战略部署。习近平总书记在2016年全国科技创新大会上提出建设世界科技强国的宏伟蓝图，并在2017年10月18日中国共产党第十九次全国代表大会上强调“要瞄准世界科技前沿，强化基础研究，实现前瞻性基础研究、引领性原创成果重大突破”。国家自然科学基金委员会作为我国支持基础研究的主渠道之一，经过30多年的探索，逐步建立了包括研究、人才、工具、融合四个系列的资助格局，着力推进基础前沿研究，促进科研人才成长，加强创新研究团队建设，加深区域合作交流，推动学科交叉融合。2016年，中国发表的学术论文近七成受到国家自然科学基金资助，全球发表的学术论文中每9篇就有1篇得到国家自然科学基金资助。进入新时代，面向建设世界科技强国的战略目标，国家自然科学基金委员会将着力加强前瞻部署，提升资助效率，力争到2050年，循序实现与主要创新型国家总量并行、贡献并行以至源头并行的战略目标。

“中国基础研究前沿”和“中国基础研究报告”两套丛书正是在这样的背景下应运而生的。这两套丛书以“科学、基础、前沿”为定位，以“共享基础研究创新成果，传播科学基金资助绩效，引领关键领域前沿突破”为宗旨，紧密围绕我国基础研究动态，把握科技前沿脉搏，以科学基金各类资助项目的研究成果为基础，选取优秀创新成果汇总整理后出版。其中“中国基础研究前沿”丛书主要展示基金资助项目产生的重要原创成果，体现科学前沿突破和前瞻引领；“中国基础研究报告”丛书主要展示重大资助项目结题报告的核心内容，体现对科学基金优先资助领域资助成果的

系统梳理和战略展望。通过该系列丛书的出版，我们不仅期望能全面系统地展示基金资助项目的立项背景、科学意义、学科布局、前沿突破以及对后续研究工作的战略展望，更期望能够提炼创新思路，促进学科融合，引领相关学科研究领域的持续发展，推动原创发现。

积土成山，风雨兴焉；积水成渊，蛟龙生焉。希望“中国基础研究前沿”和“中国基础研究报告”两套丛书能够成为我国基础研究的“史书”记载，为今后的研究者提供丰富的科研素材和创新源泉，对推动我国基础研究发展和世界科技强国建设起到积极的促进作用。



第七届全国自然科学基金委员会党组书记、主任

中国科学院院士

2017年12月于北京

前 言

科学技术的快速发展，使得传统学科研究内容的界限越来越模糊。以解决科学问题为中心的多学科合作，成为目前推动从基础研究到应用研究各个领域发展的主要动力。生命科学研究从宏观向微观发展，从最简单的体系去了解基本规律，向最复杂的体系去探索相互关系的方向发展。利用化学的概念和方法去研究生命过程中的大量科学问题也成为了化学家关心的焦点。2000 年以来，围绕这些问题的研究，逐渐从化学家和生物学家个人合作到化学和生物学学科的进一步交叉、融合，发展到现在化学生物学脱颖而出，成为了研究生命科学的一个新兴领域。化学生物学对生命科学中的重大科学问题的研究也逐渐从静态向动态、从定性向定量、从体外向体内深入发展。我国的化学生物学学科也随着科学发展的潮流而起步和发展。国家自然科学基金委从推动和促进我国科学技术跨越式发展的战略高度出发，在“十一五”期间启动了重大研究计划。国家自然科学基金委化学学部抓住了这一发展我国化学生物学学科的极佳机遇，于 2003—2006 年期间，在国家自然科学基金委员会召开的“双清论坛”“九华山论坛”及科学院组织的“香山会议”上多次研讨了化学生物学的国内外研究进展，凝练科学问题，最终讨论聚焦在生命活动中的基本单元——细胞及其复杂的信号转导网络。细胞中的各种信号转导过程决定了细胞的命运，也直接

关系到正常的生理过程和疾病的病理过程，针对“细胞中如何进行信号转导”这一重大科学问题，化学生物学研究有着巨大的空间。由此，确定了利用化学小分子探针为工具，通过对信号转导通路的探测、监控，以达到了了解这一复杂生命网络的内部结构和功能的目的。2007年“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划正式立项并启动。

“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”的启动也给我国化学生物学学科的发展汇聚了人才，组建了队伍，特别是开创了一个学科交叉、融合的研究氛围。这一重大研究计划得到了8年的连续支持，在这期间我国化学生物学学科得到快速发展，越来越多的化学家掌握了生命科学的发展前沿和实验技术，越来越多的化学实验室发展成化学和生物学融合的新型实验室。

通过8年的努力，这一重大研究计划项目已经取得了重大进展：在发展的一系列新的小分子探针中有的成为了国际上研究信号转导的通用工具；发展的标记和检测的分析方法与发展的生物正交反应以及生物物理化学研究方法，实现了活细胞体系的原位研究；发现了一些新的细胞信号转导通路与一些生理/病理过程中的新机制，为疾病治疗提供了基础；发现了一批新的可能成为药物靶标的生物大分子和有开发前景的候选先导化合物，开辟了基于化学生物学研究的药物研究模式。2016年11月，在国家自然科学基金委组织的结束评估会议上，本项重大研究计划结题系列报告顺利通过专家组验收。

“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划是“5+3”的资助模式。8年来从立项到实施，从遴选项目到总结成果，采取了广泛调研基础上的顶层设计，这样既可以集思广益，又能组织攻关。重大研究计划项目设立了指导专家组、管理专家组和秘书组。指导专家组由张礼和院士、林国强院士、王红阳院士、陈晔光院士、蒋华良院士、吴家睿研究员、陈义研究员、席真教授组成；管理专家组由陈拥军、冯雪莲、吴镭、杜灿屏、

庄乾坤、郑企雨、张艳等同志组成；秘书组协助完成结题报告成果整理，成员包括陈鹏、刘磊、陈兴、黄岩谊、杨财广和王江云等年青学者。

很高兴国家自然科学基金委科学传播中心邀请我们整理出版本项重大研究计划的结题报告并收录到“中国基础研究报告”丛书。为完整报道项目所取得的各方面进展，我们还整理编辑了本项重大研究计划 9 个集成项目的主要结果，杨财广研究员负责这些文字的编辑和统稿。

本项重大研究计划前 5 年资助了 132 项培育项目和 14 项重点项目，后 3 年是从前 5 年研究结果的基础上集成，形成了 9 项重点资助的具有突破性可能的集成项目。前后共有数百人参加了这项研究，他们在项目过程中做出了贡献，付出了大量心血和劳动。在此，对所有参加项目的各位同志表示衷心感谢。



2018 年 11 月 15 日于北京

目 录

第1章	
项目概况	01
1.1 项目介绍	
1.2 研究情况	05
1.3 取得的重大进展	06
第2章	
国内外研究情况	11
2.1 “小分子干预”的日趋活跃	
2.2 生物分子“非天然类似物”的广泛引入	13
2.3 “外源”化学反应向生命体系的拓展	14
2.4 生物大分子的高效合成	15
2.5 生物探测技术的飞速进步	15
2.6 生物导向的科学问题研究	17

第3章

重大研究成果 21

-
- 3.1 细胞信号转导的靶向蛋白质特异调控技术 21
 - 3.2 核酸在基于化学小分子探针信号转导过程中的作用研究 27
 - 3.3 以活性天然产物为探针，揭示细胞信号转导新机制 31
 - 3.4 基于小分子探针的糖脂代谢调控机理研究 36
 - 3.5 基于信号转导的药物靶标和药物先导结构的确证与发现 40

第4章

展 望 51

-
- 4.1 国内存在的不足和战略需求 51
 - 4.2 深入研究的设想和建议 56

参考文献 61

成果附录 67

附录1	重要论文目录	67
附录2	获得国家科学技术奖励项目	100
附录3	代表性发明专利	101
附录4	代表性论文	103

索 引 115

第1章 项目概况

1.1 项目介绍

“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”（以下简称本重大研究计划）是国家自然科学基金委员会（以下简称基金委）在“十一五”期间组织化学家和生物学家充分论证后，启动的一项化学生物学领域的重大研究计划。基金委化学科学部联合生命科学等学部在经过了前期多年的酝酿和准备后，于2007年正式启动了该重大研究计划。自2007年1月首次正式发布指南、接受申请以来，该重大研究计划正式发布和受理了培育及重点项目申请指南四次（2007—2010各年度），发布和受理了集成项目申请指南两次（2013—2014各年度），发布集成项目部分领域加强资助意见一次（2015年）。该重大研究计划共收到各类项目申请649项，申请项目涉及基金委数理、化学、生命、工材、信息和医学六个学部，并主要归属化学科学和生命科学部（包括2009年成立的医学科学部）。经过包括专家指导组成员在内的同行专家函评筛选、会评投票，共资助项目160项，其中培育项目132项，重点项目14项，集成项目9项，战略研究项目5项。项目负责人依托单位分布在全国19个省、区、市，其中来自教育部依托单位的项目79项，来自中科院依托单位的项目62项，其他单位的项目19项。资助总经费20000万元，全部资助项目于2015年底顺利结题。

1.1.1 项目部署和综合集成情况

重大研究计划实施分为两个主要阶段。第一阶段是培育阶段。围绕指南核心问题,面向社会征集项目,鼓励自由探索,兼顾一些重要方向的培育。培育阶段收到申请书共计 606 份,经专家通讯评审和会议评审,正式资助项目 124 项(其中培育项目 110 项,重点支持项目 14 项)。培育阶段的四次指南发布前均经过指导专家组讨论,根据小分子探针等学科前沿的发展,围绕小分子探针主线,进行增补和调整。

第二阶段是集成阶段。为进一步凝练重大科学问题,指导专家组评估培育阶段的项目,根据前期研究成果,集成重点,加强资助。首先从前期资助项目中遴选 32 个完成情况较好、并有望有所突破的项目,根据重大计划 2007 年指南建议的重点支持方向,对这些项目进行归纳,形成四个集成方向:① 基于小分子探针的糖脂代谢调控(regulation of glycolipid metabolism)机理研究;② 化学小分子探针引导的细胞信号转导途径研究;③ 基于小分子探针的细胞命运决定(cell fate determination)的分子机制研究;④ 针对信号转导过程研究的分析新方法与新技术。同时,指导专家组对于项目培育过程中自然形成的“基于配体调控的核酸相关信号通路研究”这一方向进行总结集成。此外,结合基于小分子探针信号转导过程研究领域的国际发展趋势,决定对培育阶段出现的“细胞中若干糖链介导的识别过程的调控”这一具有发展潜力的研究方向进行集成。2012 年对以上 6 个集成方向发布指南,经过申请、函评与会评,从 10 份申请中遴选了 6 个项目团队进行资助。

2013 年继续根据 2007 年指南布局的重点方向进行补充集成,在探针工具、检测方法与通路研究等三个领域完成情况较好的项目中遴选,并特邀国内新成长起来的一些优秀青年科学家参与申请,形成 3 个集成方向:

① 面向信号转导的蛋白质靶向探针及应用；② 用于信号转导研究的小分子探针检测新方法；③ 细胞可塑性 (cell plasticity) 调控信号转导的化学生物学研究。组建 3 个优势互补的科研攻关团队，更加突出方法、技术与具体生物过程研究的结合，实现在若干重要方向上的突破发展。2014 年又考察并遴选了第一批集成项目执行中完成情况较好的 20 个课题组加强资助，并特邀了 2 个与重大计划指南密切相关的课题组进行申请与资助。

1.1.2 学科交叉情况

作为化学生物学领域的一项重大研究计划，“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”充分体现了多学科的相互交叉。本项目不仅是包括有机合成化学、天然产物化学、药物化学、分析化学、无机化学、物理化学在内的化学学科和生物学科的交叉合作；同时也推动了化学、医学、药学、材料学科和生物学科的交叉合作。在信号转导研究的大方向上，各学科相互渗透、优势互补。这样，既解决了生物学中的重要科学问题，又促进了各学科相关的前沿研究，同时引起了专家的广泛参与。学科的交叉融合具体体现在四个方面。

(1) 有机合成化学与细胞生物学的交叉融合

利用化学合成手段，充分发挥小分子探针的结构多样性，以信号转导通路中的关键生物大分子为导向，揭示生理活性相关的信号转导途径调控规律。通过设计合成一系列多样化的具有较高复杂程度的分子探针，研究了细胞生命过程中的重要分子事件，及 JAK/STAT 和 Wnt 等若干重要信号传导过程。着重发展了针对蛋白质、核酸和糖等生物大分子的特异标记与操纵方法，揭示了它们所参与的相关信号转导通路的调控机制。