

· 研究进展 ·

基于化学小分子探针的信号转导过程研究进展

陈 鹏^{1*} 杨财广² 张 艳³ 蒋华良² 张礼和⁴

(1. 北京大学 化学与分子工程学院, 北京 100871; 2. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201023;
3. 国家自然科学基金委员会 化学科学部, 北京 100085; 4. 北京大学 药学院, 北京 100871)

[摘 要] 本文综述了国家自然科学基金委员会“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划的系统研究成果。重点涵盖了在“针对信号转导过程的新型分子探针的开发与制备”、“探测信号转导过程的化学生物学方法与前沿技术”、“信号转导分子机制的深入研究”和“基于信号转导途径的药物靶标与先导化合物发掘”等4个方面所取得的突破性创新进展。简要展望了化学生物学发展态势与前景,特别是应当继续发挥学科交叉的优势,在工具发展和技术革新上实现新飞跃,开辟生命科学研究前沿新方向。

[关键词] 化学生物学;信号转导过程;小分子探针;药物靶标

作为生命的最基本活动,细胞信号转导涉及到信号的跨膜、胞内传递、入核,以及信号在细胞间的传递,调控着各种生理和病理过程,是本世纪的研究前沿与热点领域^[1]。开展基于分子探针的信号转导过程研究,一方面可以更深刻地认识生命的本质和规律,另一方面可以为精准调控和利用这些过程提供物质(探针分子和药物)和技术(检测和诊断方法)储备。信号转导过程通常基于蛋白质等多种生物大分子间的相互作用,具有高度的可逆性和瞬时性。因此,利用化学生物学手段研究细胞信号转导具有极大的优势,已在国际上逐渐成为主流技术之一。例如,大多数小分子化合物对蛋白质的作用非常快,可以进行实时调控与检测;通过可控地加入或除去化合物,能够启动或终止特定的反应;通过控制化合物的浓度,可以对其作用的靶分子的动力学过程进行分析^[2]。近年来,我国科学家充分发挥化学和生命科学等多学科综合交叉的优势,以小分子探针为主要工具,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,尤其是在细胞命运调控、糖脂代谢、细胞多能性维持与重编程以及一系列经典信号转导通路的研究中取得了突破性进展。这些工作揭示了细胞增殖、分化、凋亡、迁移及重编程等生命

过程的分子机制,解析了其细胞信号转导通路和表观遗传调控的关系,揭示信号转导的调控规律;同时,为重大疾病的诊断和防治提供新的标志物(bio-marker)、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^[3]。

自20世纪90年代起,化学生物学的迅猛发展改变了传统的化学和生物学的研究模式,形成了以科学问题为中心的多学科合作融合的全新研究模式,极大地促进了生命科学的进步,也推动化学学科自身的发展。在这一大背景之下,一大批传统化学领域的科学家开始以生物大分子和细胞等复杂生命体系为目标,发展合成、模拟、修饰或原位操纵这些生物机器的手段,并希望以此为依托,实现对生物分子及其参与的细胞信号转导等生命过程进行细致研究。与此同时,生命分析技术的发展也使得化学家掌握了更多探测生命体及生命过程的方法,更得以精准和灵敏地研究和揭示生命活动的分子机制。化学合成修饰能力和分析技术向生命科学领域的不断拓展,是催生化学生物学这一新兴学科的核心动力。很多起初工作在化学合成、反应方法学、分析化学、物理化学及无机化学等传统领域的化学家,逐渐成为了推动利用化学手段研究生命过程的关键力量,

收稿日期:2017-03-08;修回日期:2017-03-23

* 通信作者, Email: pengchen@pku.edu.cn

并构成了第一批专注于化学生物学研究的科学家。

推动化学生物学发展的另一重要动力源自生命科学本身。生物学“中心法则”的建立使人类基本掌握了生物物种遗传和进化的分子机制,并与基因重组等一系列重要发现一起成为了20世纪生命科学的伟大成就。然而,人们很快发现,生命个体演化的复杂性和多样性无法仅由“中心法则”解释^[4]。进入21世纪以来,以人类基因组计划为代表的一系列生命组学研究蓬勃发展,这为生物学研究积累了大量传统生物学“中心法则”无法解释的现象、数据和问题,其中有很大一部分涉及到细胞信号转导的机理和功能^[5]。但传统的生物学方法和技术在研究和解决这些科学问题方面显得困难重重。为了应对这一挑战,发展高效、普适的研究工具尤为重要。在这一过程中,基于化学思想的研究技术和干预手段脱颖而出,成为生物学研究的关键方法和有效工具,并在诸如信号转导过程等生物功能发现和研究中发挥了决定性作用^[6]。

为了引领我国化学生物学学科的发展,国家自然科学基金委员会化学科学部联合生命科学部、医学科学部在经过了前期多年的酝酿准备和充分论证之后,于2007年启动了“基于化学小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划。该计划是我国在化学生物学这一新兴交叉学科领域的第一个重大科技项目,充分体现了化学和生物医学的特点以及学科交叉的优势。该计划突破传统的研究方法,以化学小分子探针为主要工具,结合“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,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,揭示了细胞增殖、分化、凋亡、迁移及重编程等生命过程与细胞信号转导通路和表观遗传调控的内在关联和作用机制。在此基础上,基于信号转导过程的化学干预研究也卓有成效,获得了一批药物作用新靶点以及新先导结构,形成了基于化学生物学的新药发现模式。这些跨越式的发展受到了国际同行的广泛关注与认可,我国的化学生物学正开始在世界范围内发挥影响力,并逐渐在一些领域跻身国际前列。经过8年多的努力,在立项的各个方向上都取得了可喜的进展。

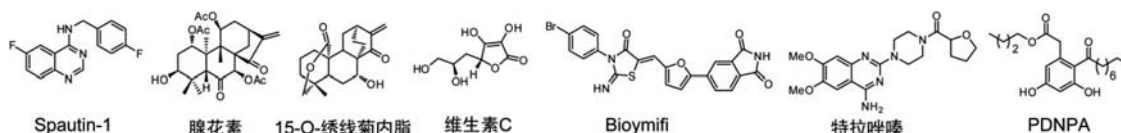


图1 代表性的探针分子

1 开发了一批基于天然产物及化学合成、生物合成的活性小分子(>300种),获得近10个明星分子探针

针对若干重要的细胞信号转导通路,我国科学家以合成化学为基础,结合生物合成技术,利用我国独特丰富的天然产物资源,分离、合成、筛选并优化了一批明星分子,展示了获得的探针分子结构和功能的多样性(图1)。

1.1 化学合成分子探针的筛选

化学合成是提供创新性分子探针的重要手段,不但可以克服活性分子难以获取的制约,而且能够快速高效优化分子探针。俞飏等化学全合成了一系列存在于减肥植物蝴蝶亚仙人掌中的孕甾皂苷,并与谢欣等合作,发现 Gordonoside F 为这一减肥植物的有效成分^[7]。马大为与袁钧瑛等合作,通过细胞表型筛选和进一步的合成优化,发现 Spautin-1 是一种高效、高选择性的细胞自吞噬小分子抑制剂^[8]。雷晓光与王晓东等合作,通过高通量化合物筛选进而通过化学结构鉴定和系统的构效关系优化,得到了激活细胞凋亡通路、促进癌症细胞死亡的小分子探针 Bioymifi^[9]。李笑宇与刘磊等合作,发现 $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻滞剂特拉唑嗪可以结合新靶点,在中风和败血症治疗中发挥新用途^[10]。

1.2 基于蛋白质和核酸等生物大分子的探针构造

对天然产物的生物合成途径及其分子机制的理解,促进了分子探针的发现、设计和修饰。刘文等针对新型免疫抑制剂 SFA、抗肿瘤抗生素 TC-A 等天然产物对信号传导通路的强烈生物活性,运用组合生物合成的原理和技术对 SFA 和 TC-A 的生物合成途径进行改造^[11, 12]。唐功利课题组选择 FR901464, Yatakemycin, YM-216391 及青蒿素衍生物 Azaartemisinin 等抗肿瘤生物活性分子,通过对它们生物合成途径的阐明,采用噬菌体展示克隆方法筛选的生物合成技术,揭示天然产物调控生物现象的过程和信号途径^[13]。

对生物大分子功能的调控与干预实现了基于蛋白质与基因等生物大分子探针的创新性获取。周翔

等以染色体端粒 DNA 及四链核酸为目标,研究水溶性卟啉酞菁和 Corrole 化合物探针与核酸的相互作用方式,发展并筛选具有生物和医用活性的、对端粒核酸具有特异相互作用的小分子探针,利用它们检测端粒 DNA 的高级结构、形成与转换机理,以及实现与其生物学功能对应的信号转导途径和作用机制的研究^[14, 15]。李艳梅等合成了一系列糖基化修饰的 MUC1 蛋白重要功能域的各类糖基化修饰形式,研究了这些修饰蛋白的免疫学性质^[16]。光控蛋白逐渐成为研究细胞信号转导时空调控的有力工具。刘磊等创造性地联合构象锁定寡肽与光控基团技术,发展了新型光敏控制的、同时构象又锁定的寡肽作为化学分子探针,用于调控体内蛋白相互作用^[17]。陈兴等开发了一项基于碳纳米管的蛋白近红外光激活技术,用以在活细胞及小鼠活体中调控转化生长因子- β 信号转导^[18]。杨弋等利用天然光敏化学探针,构建了简单实用的 LightOn 光控基因表达系统,利用光对活细胞或活体动物的蛋白质生成水平进行了时间、空间上的精确调控^[19]。

1.3 天然产物来源的分子探针的发现研究

丰富的活性天然产物为化学生物学研究提供了宝贵的分子探针资源。陈国强与孙汉董等合作,对近 500 个天然产物的抗白血病效应进行筛选,发现腺花素和 pharicin B 等可作为在白血病细胞中调控基因表达和细胞分化的分子探针^[20]。李林与郝小江等合作,利用 Wnt 信号通路报告基因系统对众多天然和半合成小分子化合物开展筛选,发现了 Wnt 信号通路的小分子抑制剂 15-O-绣线菊内酯^[21]。俞强等对中草药的提取物进行了系统性的筛选,得到了 50 个对 STAT-1 和 STAT-3 信号通路有明显的增强或抑制作用的植物提取物,并对其中的 3 个单体化合物的作用机理进行了深入研究^[22, 23]。中科院昆明植物所谭宁华课题组对 5 种茜草属植物中的环肽进行分离、鉴定及合成,发现具有抑制 NF- κ B 通路和抗肿瘤活性的植物环肽 RA-V^[24]。

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

化学生物学的跨越式发展离不开新方法、新技术上的突破。化学家与生物学家通力合作,创新性地发展了一系列探测信号转导过程的化学方法,实现了在分子水平、细胞水平以及活体动物水平上获

取生物学信息的新技术,尤其是获得了单分子和单颗粒的精确定量测定方法、高时空特异性的新型分子和纳米探针、单细胞定量组学分析以及活体原位定量分析等前沿技术。

2.1 化学生物学研究新策略

针对信号转导过程中重要的生物大分子,化学生物学策略提供了高特异性、高灵敏度和高分辨率的在体标记、可视化及活性操控手段。生物正交反应在生物大分子标记中被广泛应用。陈鹏等通过基因密码子拓展的方法,在活细胞中对重要的信号转导受体进行了定点荧光标记和成像研究^[25]。陈兴等开发了一系列基于生物正交标记的聚糖标记新方法,实现了细胞选择性和蛋白特异性的聚糖标记^[26, 27]。他们还将这些方法应用于小鼠活体中,实现了肿瘤组织及大脑组织中聚糖的靶向标记与成像^[28, 29]。雷晓光等开发了一类全新的基于邻亚甲基苯醌和烯基硫醚的点击化学所实现的生物正交反应,在活细胞内实现了对于天然产物作用靶点的荧光定位^[30]。

为了使小分子激活策略能够普遍适用于激酶研究,陈鹏等提出结合非天然氨基酸定点插入技术与生物正交消除反应介导的“化学脱笼”技术来开发一种全新小分子酶激活剂的理性设计策略。首先发展了钯介导的脱炔丙基反应,其作为第一代的生物正交消除反应成功地在细胞内的蛋白质上得到了实现^[31],并与陈兴合作在细胞表面的糖蛋白上实现了该脱笼反应^[32]。陈鹏等还设计了一种特殊的逆电子需求的狄尔斯-阿尔德反应(invDA)用来介导“化学脱笼”。该反应已经在活细胞内的萤火虫荧光素酶上得到了验证,并进一步被拓展到小鼠活体的研究中(图 2)^[33, 34]。超高分辨率成像技术能够在活细胞上观测受体蛋白构象变化、蛋白质相互作用以及信号传导的时空调控等动态过程,是实现细胞信号转导网络高分辨监测和分析的重要手段。徐涛等解析了一种目前具有最高光子输出信号的荧光蛋白 mEos2 的四聚体晶体结构,并合理设计了改进版本, mEos3.1 和 mEos3.2, mEos3.2 在亮度、成熟、pH 稳定性、光子负荷和标记密度等方面具有最佳的整体性能。这一超高亮度光激活荧光蛋白的开发,将对信号传导精确时空调控机制的研究,相关人类疾病的发生、发展的理解以及有效诊疗手段的开发都具有重要意义^[35]。

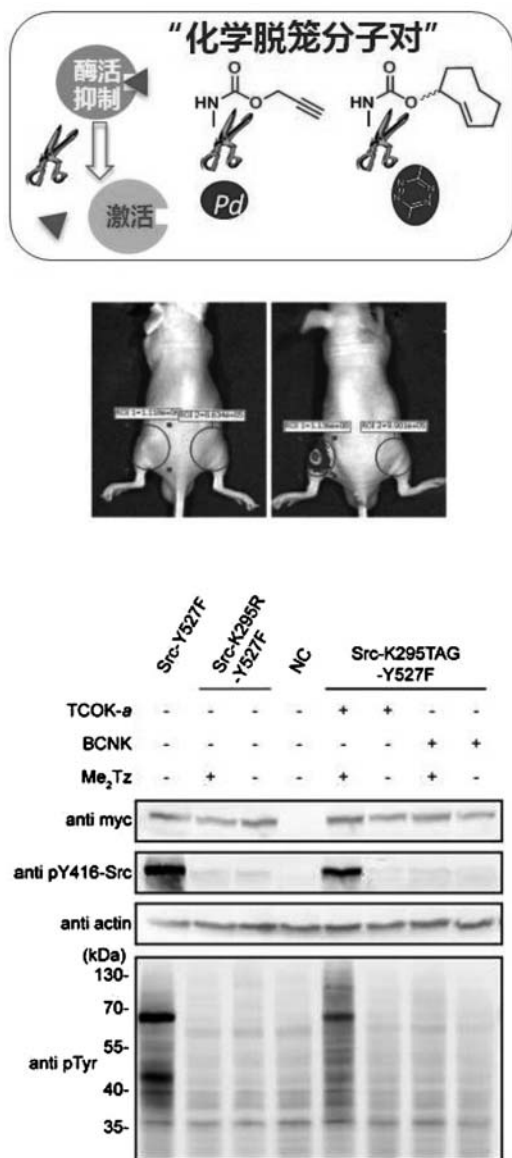


图2 用于蛋白质“在体”激活的化学脱笼技术

2.2 分析新技术新方法

通过化学分析方法与化学生物学关键问题的密切交叉合作,促进了分析方法的进步,一批新颖、实用的新技术和新方法得以发展。同时,利用这些领先的手段,促进了对生命过程本质,特别是高度动态和协调工作的信号转导通路及其网络的深入理解。

一个重要的进展是一系列单分子、单颗粒及单细胞的精确定量新方法得到了系统性的发展,将对复杂生命体系的分析推进到单一个体水平,得到了更加客观和定量的分析结果。方晓红等开发了新的研究平台来实现细胞信号转导相关蛋白的高分辨、多参数成像,可以更准确有效地获取和分析细胞上单分子动态变化的信息^[36-39]。颜晓梅等发展了一类高度灵敏和精确的流式检测方法,为从亚细胞水平

进行单颗粒和细胞器分析提供了新的可能^[40]。林金明等构建了在线微流控芯片-质谱联用装置,以用于定量的细胞代谢研究^[41]。杨朝勇等通过液滴微流控方法,针对与细胞增殖分裂检验点相关的极光激酶单分子数字化检测进行了方法验证^[42]。黄岩谊等通过对微流控技术实现了单细胞测序技术的改进,为高度异质的组织分析奠定方法学基础(图3)^[43]。

对生命体系进行定量的分析还需要发展一批高度特异性的新型分子及纳米探针。樊春海等实现单粒子示踪和X射线显微成像,为从更好的空间与时间分辨率上进行细胞观察奠定了技术基础,为成像分析提供了新的模式^[44]。唐波、蒋兴宇等集中力量开发了一系列特异性的化学探针,具有高灵敏度、高特异性、瞬时可逆响应、多组分识别/协同标记和细胞器定位功能,提高了对肿瘤相关转导通路中关键分子的鉴别和成像能力^[45, 46]。

针对生命过程的特点,发展了原创性的活体原位定量分析新技术,促进了对活生命体的研究。这对于发展生命分析方法来说,即是挑战也是目标。毛兰群等针对脑神经化学过程,建立并发展了活体微透析取样和活体原位检测技术,在活体层次研究耳鸣过程中与谷氨酸毒性相关的信号转导通路以及水杨酸钠诱导耳鸣过程中抗坏血酸的变化规律,这一方法对于其他活生命体的分析研究具有很好的示范和借鉴意义^[47]。郭子建等针对荧光探针设计与活体成像中的关键问题,设计构筑了多种生物锌离子特异性探针,并建立了锌离子活体荧光成像模型,观察到斑马鱼发育过程中锌离子的迁移及富集现象^[48]。

3 解析了细胞分化、重编程、糖脂代谢等一系列关键信号转导过程

以活性小分子化合物为探针,研究基因/蛋白质的调控和功能,揭示重要生命过程的分子机制和信号传递网络,并从中发现调控细胞活动的新活性化合物。这些策略已经成为化学生物学研究的主流方向之一,也大大加强了人们研究复杂生物途径和过程的能力。本项目围绕细胞命运调控的重要节点和细胞信号转导过程的关键分子事件,深入研究了其调控规律,揭示了相关分子机制,并在如下几方面取得了重大突破。

(1) 调控细胞命运的分子机制研究。陈国强等在明确天然产物腺花素构效关系的基础上,以生物

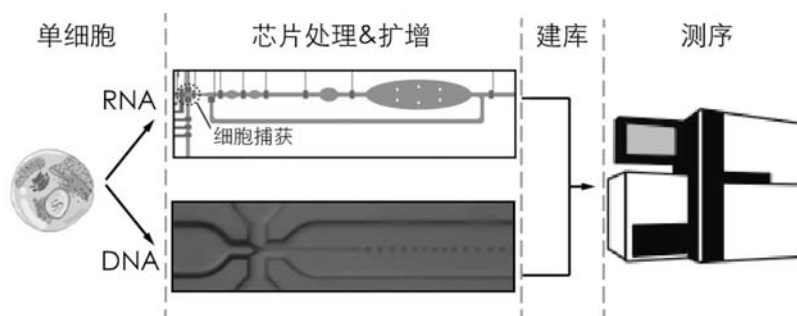


图3 基于微流控技术的单细胞测序

素标记的腺花素为探针,联合免疫沉淀、质谱等技术,发现腺花素在细胞内共价修饰的靶标是氧化还原蛋白 Prx I 和 Prx II。从而揭示了一条新的白血病细胞分化途径,提出 Prx I 和 Prx II 作为白血病细胞分化药物作用的新靶点(图4)^[49]。马大为与袁鈞英等深入研究 spautin-1 在抑制细胞自吞噬过程中的分子机制,发现该化合物可以特异性地抑制泛素化酶 USP10 和 USP13,促进 VPS34/P13 复合物的降解^[8]。陈佺等发现郝小江等获得的二萜类化合物 15-O-绣线菊内酯可以诱导线粒体融合,并揭示了其通过抑制去泛素化酶 USP30 促进线粒体融合的机制^[50]。雷晓光等通过活性筛选发现天然产物 Ainsliatrimmer A 具有促进肿瘤凋亡的活性,并利用生物素标记的天然产物探针发现了其作用靶点为 PPAR γ ;证明其抗肿瘤作用是通过 PPAR γ 受体的激活产生的^[51]。

(2) 细胞重编程与可塑性的调控机制研究。裴端卿等致力于通过化学生物学方法提升细胞重编程效率、替代重编程因子、深入揭示重编程乃至细胞命运调控的机制(图5)。发现维生素 C 对多能性干细胞的形成具有强烈的促进作用^[52],并证明维生素 C

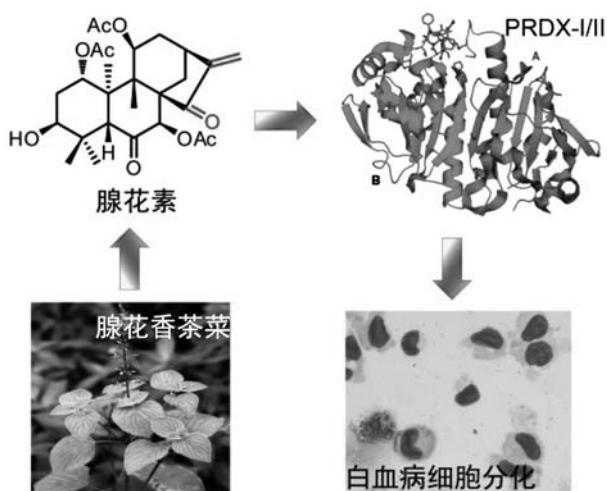


图4 腺花素的靶标发现及其分子机制研究

通过 jumonji 家族蛋白介导的组蛋白甲基化修饰状态的改变促进重编程^[53]。这些工作表明维生素 C 通过激活 H3K9 甲基化酶、DNA 甲基氧化酶 Tet 家族等参与多种表观遗传调控过程^[54]。姚雪彪等通过表型筛选化学小分子库,发掘了一个抑制着丝粒马达蛋白的小分子抑制剂——syntelin,成功地揭示了一个调控真核细胞染色体稳定性的 CDK1-TIP60-Aurora B 信号轴,并详尽地阐明了蛋白质磷酸化与乙酰化修饰动态调控 Aurora B 激酶活性的新机制^[55]。

(3) 糖脂代谢的调控机制研究。胆固醇在细胞内的分布极不均匀且高度动态运输。针对这一胆固醇代谢领域的重要问题,宋保亮等筛选鉴定出 300 多个胆固醇运输相关的基因,揭示了一种全新的胆固醇转运途径,发现了过氧化物酶体细胞器的新功能^[56]。他们还发现白桦酯醇对胆固醇的负反馈调控机制^[57, 58]。刘勇等通过细胞和动物模型研究,围绕胰岛 β 细胞的功能调节及分子机制,开展小分子探针的筛选与鉴定,解析了 IRE1 α 感应葡萄糖刺激激活的负反馈调节机制,揭示了 IRE1 α 在机体糖脂代谢中扮演的重要调节角色^[59, 60]。徐天乐等首次鉴定出神经元线粒体内膜上分布着 ASIC1a,并发现 ASIC1a 引起的组织酸化可导致神经细胞发生坏死性凋亡^[61]。

(4) 经典信号转导通路的调控机制研究。李林等以天然产物 15-O-绣线菊内酯为探针,寻找其特异

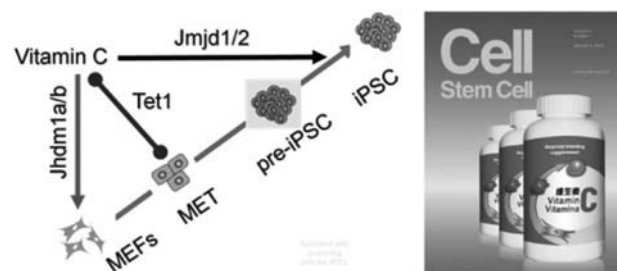


图5 维生素 C 参与多种表观遗传调控促进重编程

调节 Wnt 信号转导途径的靶蛋白,明确了该探针对 Wnt 信号转导途径抑制的构效关系,获得高效、简单的 Wnt 信号抑制剂^[62]。此外,他们还发现 15-O-绣线菊内酯的靶向蛋白 NPHXL 本身具有促进经典 Wnt 信号通路转录活性的能力,并且作用在 β -catenin 下游水平,增强与 TCF 的结合。

4 发现了若干与重要疾病相关的新靶标及先导化合物,提升了“基于化学生物学药物发现”新模式下的药物创新能力

在信号转导生物学功能以及小分子调控研究的基础上,科研人员应用化学生物学方法和技术,发挥我国小分子化合物库合成、植物化学、计算化学的优势,勇于探索基于化学生物学的新药发现模式,针对肿瘤、炎症、代谢性疾病、感染性疾病等重大疾病信号转导过程的相关疾病领域,探索了一系列潜在“成药性靶标”蛋白的成药性功能,发现了新靶标、新机制、新作用位点,并在此基础上发现新的先导化合物,取得实质性突破。

4.1 抗肿瘤新靶标的发现和确证

蒋华良与何川等合作,对铜离子伴侣蛋白的可靶性进行了化学生物学研究。运用计算药物设计从化合物库中筛选出一批能结合于 Atox1 和 CCS 铜转运界面的化合物。本研究不仅为肿瘤的靶向治疗提供了优秀的先导化合物,同时也为抗肿瘤策略的研究开辟了全新的领域^[63]。

肾癌治疗的一线药物靶点主要集中在酪氨酸激酶等靶点,但这类抑制剂普遍存在客观反应率不高和容易出现耐药的现象。蒋华良、杨财广与刘江合作,通过基于结构的虚拟筛选策略,成功发现了能够破坏 SPOP 和 PTEN 相互作用的小分子化合物 6b (图 6)^[64]。该研究成功证明了破坏 SPOP 与底物蛋白相互作用有可能成为特异性靶向肾癌治疗的新策略,将推动肾癌治疗领域创新药物的发现和发展。

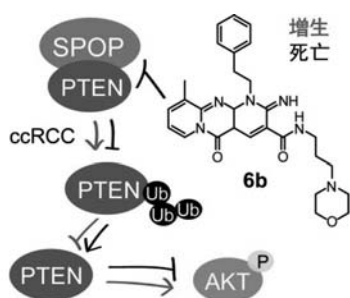


图 6 SPOP 抑制剂 6b 干扰蛋白质相互作用,特异性抗肾癌

吴乔等深入挖掘小分子化合物 THPN 抗肿瘤的效果以及作用机制,成功获得了一个诱导自噬抑制肿瘤生长等性能高于 THPN 效果的化合物。该研究不仅确定了干扰 THPN 诱导肿瘤细胞自噬性死亡的具体分子,阐明了一条 TR3 与 Akt 间的调控肿瘤耐药性的新途径,更为进一步拓展 THPN 的应用范围和研发新型的诱导自噬抑制肿瘤的药物提供了重要的理论基础^[65]。

4.2 抗炎药物新靶点的发现和确证

阐明精确的调控机制和信号通路是解决许多炎症相关疾病的关键所在。徐强等发现穿心莲内酯可通过诱导巨噬细胞发生线粒体自噬,抑制 NLRP3 炎症小体的组装、活化及 IL-1 β 的释放,从而减轻结肠炎并最终抑制结肠癌的发生^[66]。许多抗炎药物都以 p38 以及通路相关上下游蛋白作为靶点,存在不良副作用,效果不明显等问题。吴乔等获得的 PDNPA 与现今主要的 p38 α 抑制剂的作用机制完全不同,它并不直接影响 p38 α 激酶活性,而是靶向 Nur77,阻碍 p38 α -Nur77 的结合,使 Nur77 维持低磷酸化状态,从而发挥更高效的抑制炎症的功能(图 7)。这一研究成果不仅揭示了 Nur77 在固有免疫反应中的负调控功能及其作用机理,同时也为抗炎药物研发提供新的靶点和思路^[67]。

4.3 代谢性疾病药物靶标新位点和新功能的发现

表观遗传信号转导通路是国际上药物靶标发现和药物发现的新兴前沿领域。RNA 甲基化修饰紊乱与代谢性疾病密切相关, RNA 表观遗传靶酶第一代调控剂的发现是该领域的竞争高地。杨财广与蒋华良合作,针对 FTO 识别 m⁶A 修饰碱基的结构特点进行高通量虚拟筛选,发现天然产物大黄酸能

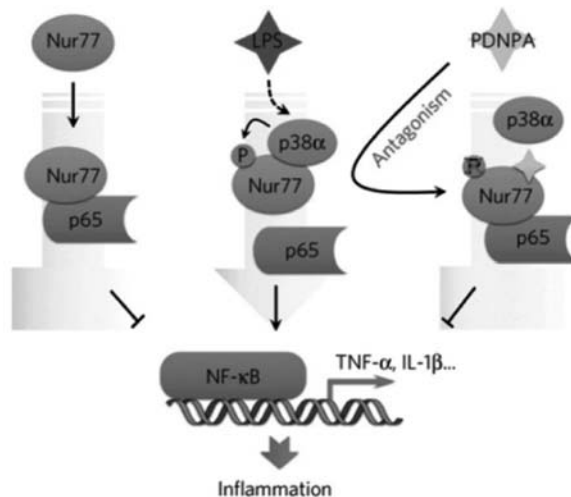


图 7 PDNPA 特异性靶向 Nur77,发挥抑制炎症的独特功能

抑制 FTO 去甲基化功能,并有效干预胞内 mRNA 上 m^6A 修饰丰度^[68]。杨财广、罗成与贾桂芳合作,从 FTO 与 ALKBH5 识别甲基化修饰核酸的机制不同的特点出发设计高通量筛选方案,发现靶向 FTO 的选择性小分子抑制剂——非甾体抗炎药甲氯芬那酸^[69]。周翔与杨财广合作,设计发现双功能化学探针——荧光素及其类似物,实现对 FTO 蛋白的“可视化”跟踪^[70]。这些课题借助化学探针研究调节信使 RNA 上 m^6A 的动态修饰过程,为肿瘤、代谢紊乱等疾病领域的药物发现开展可靠的靶标确证研究。

赵强等运用结构生物学和计算化学等技术,解析了 P2Y₁₂R 受体结合 AZD1283 复合物的三维结构,首次在 GPCR 中观测到同时存在两个配体结合位点,这一发现提示 P2Y₁₂R 受体可能可以同时结合两种药物分子^[71]。这一全新的药物结合位点的发现,有可能改变研究人员对受体拮抗机制的认识,并由此将产生 GPCR 功能研究和药物研发的新方向。

4.4 验证抗菌感染新靶标和概念

病原菌需要感知并且应答环境胁迫,尤其是宿主产生的胁迫,从而调控相关基因的表达以适应生存。蓝乐夫和杨财广开展细菌代谢产物与致病力关联性的研究,发现柠檬酸不仅是一个控制金黄色葡萄球菌致病性的信号分子,生物学研究揭示激活 CcpE 的功能有望消减细菌的致病力^[72]。在以上信号转导的表型与分子机制研究基础上,蓝乐夫、杨财广、蒋华良与李剑等致力于通过“抗菌不杀菌”机制发现新类型的抗菌药物——抗致病力药物(Anti-virulence drug)。与传统抗生素的作用机制不同,抗致病力药物旨在通过阻断细菌的致病环节而非直接杀死细菌或直接抑制细菌的生长达到治疗效果。杨财广与蒋华良等合作,应用药物分子设计并结合生物学筛选,发现了结构新颖的 SrtA 小分子抑制剂 6e。这些小分子化合物不杀菌,也不影响细菌生长,然而能有效地延长耐药金黄色葡萄球菌感染小鼠的生存期^[73]。

蓝乐夫和李剑等通过表型筛选老药分子库,发现萘替芬显著地抑制金黄色葡萄球菌金黄色色素的产生。运用化学生物学技术,成功发现并验证了 CrtN 蛋白是萘替芬的作用靶标。这项研究为抗生素替代品,如抗致病力药物的研究提供了新的药物作用靶点(图 8)^[74]。

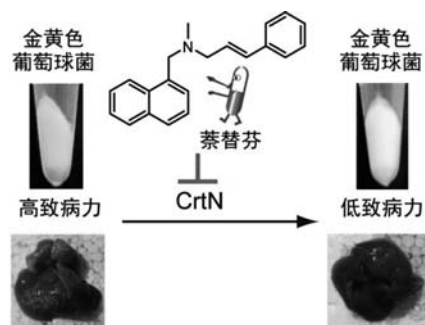


图 8 萘替芬抑制 CrtN,减弱细菌致病力

5 总结与展望

综上所述,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物学家一起,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,极大地推动了对复杂生命体系的认识。随着上述工作的开展,我国的化学生物学学科取得了长足进步,尤其是在基于小分子探针的细胞信号转导研究方面取得了突出成果。

当前,生命科学的研究正处于深刻的变革时期,在很多领域出现了原理和技术上的重大突破,热点层出不穷,变化日新月异。例如,越来越多的研究表明,生物大分子(蛋白质、核酸、多糖等)的动态化学修饰对包括细胞信号转导在内的生命过程都起着极为关键的调控作用,而催化生物大分子修饰、去修饰反应的关键酶及其底物的动态调控失衡则是很多重大疾病发生、发展的重要原因。这一方面的研究目前进展迅速,并促进了生命科学本身的发展(如表观遗传学的兴起)。然而,以往和目前的研究大多集中于发现新的修饰类型,对大多数生物大分子修饰的功能则不甚了解,对这些修饰的时空变化(动态修饰)与功能之间关系的研究仍处于空白。借助化学生物学手段干预和操控生物大分子的动态修饰过程,对于认识表观遗传修饰的生理病理作用具有重要价值,也可能为疾病的治疗带来巨大潜力。在这一大背景之下,化学生物学家应抓住机遇,利用之前在细胞信号转导过程研究中所积累的工具、策略和经验,在面向生物大分子动态化学修饰的研究中扮演关键角色。同时,伴随着这些新问题的解决和新机制的揭示,化学生物学家应当在工具的发展和技术的革新上实现质的飞跃,为生命科学开辟新的研究方向。为了实现上述目标,化学生物学家应继续发挥其学科交叉的优势,紧盯生命科学的前沿问题

来开展研究,发展新技术、新方法,推动化学生物学的研究从静态走向动态,从体外走向体内、从定性走向定量、从简单体系走向复杂体系,在让生命体系可视、可控、可创造的进程中日益彰显其核心地位,并具体在以下方向上开展系统性工作。

(1) 发展研究生物大分子动态修饰的化学工具,解析化学修饰与人类疾病的关系。在深刻理解细胞信号转导等生命过程的基础之上,加强蛋白质化学修饰、核酸(DNA/RNA)表观遗传修饰、糖基化修饰、脂质化修饰等生物大分子的动态化学修饰的功能研究。开展这些化学修饰在糖尿病、心血管疾病、脑重大疾病、癌症等人类疾病中的基础研究,探索二者之间的规律,解析内在联系,并对临床研究提供理论导向。注重利用化学分子和手段对生物大分子动态修饰的调控,为临床疾病的研究和治疗提供新的方法和技术。

(2) 拓展新型生物正交反应体系。鉴于目前已有的生物正交反应仍具有反应速率较慢、反应物不稳定、试剂有毒等诸多缺陷,发展新的更高效的生物相容反应,并拓展反应类型。在金属、非金属催化、光激发、自催化的生物相容反应方向形成引领性的研究成果,并以此为基础在反应机理、规律研究及具体应用方面取得突破性进展。在上述领域的资助格局应具有一定的前瞻性,积极鼓励发展新生物相容反应的科学家与有意向使用生物相容反应解决本领域重要问题的科学家密切合作,将发展新反应与解决具体科学问题有机结合起来。

(3) 开辟新技术、新理论与新方法。继续加强化学生物学主流、优势技术的开发与拓展,例如,开发更加面向生物学功能的新一代分子探针,加强化学生物学手段对生物分子和生命过程的功能解析、功能调控。同时,注重化学生物学与前沿技术开发和应用的结合,如超高分辨荧光成像技术、单分子检测、高通量测序等。利用化学生物学提高检测技术的通量、速度及时空分辨率,降低检测限及实现单分子检测,增强生物靶标的标记特异性和操纵精确性,并促进新技术在活细胞环境、单分子水平、多能干细胞状态等特殊体系内的适应性和应用范围。进一步将计算化学和计算生物学应用于化学生物学研究,发展设计、预测、定量分析和描述功能生物分子及生物体系的计算化学生物学理论与方法。基于化学生物学研究,尤其是组学及高通量技术所产生的庞大数据,进一步加强与生物信息学的交叉合作,开辟计算化学生物学新领域,开发整合、过滤、处理这些海

量数据的理论与方法,发展“药物-靶标-临床效果”三位一体的系统分析及预测理论与方法。

(4) 发挥我国资源优势,拓展化学生物学研究的新方向。针对我国的特殊国情和自然、人文环境,适应国情并面向国家重大战略需求,发挥我国资源优势,拓展化学生物学研究。例如:(i) 开展针对我国中草药来源的天然产物的化学遗传学研究,集中资源对若干个经典天然产物(如青蒿素、雷公藤内酯、石杉碱甲等)的靶点识别和作用机制进行全面深入研究,使之成为我国在此领域中的引领方向。(ii) 针对农业生产和环境保护在我国的重要地位,以及欧美等发达国家在植物研究中投入不足的现状,开展化学生物学与植物学的交叉研究,发掘生物大分子标记、修饰工具及表观遗传学等手段在植物研究中的特殊优势,抓紧进行前瞻性基础研究,为增加农作物(如水稻、小麦等)产量、防止植物病虫害等关系到国计民生的关键问题做出贡献。(iii) 针对我国人口众多,临床样本量大的特点,进一步强化化学生物学与临床研究、诊断的联系,为疾病诊断和治疗,尤其是对我国人民健康造成极大影响的疾病(如乙肝、肺癌、胃癌、老年痴呆、耐药病原菌感染等)及其治疗,提供新的策略和手段。

(5) 实现对化学学科自身的有利反馈。化学生物学家不断将从生物体系研究中获得的知识 and 原理回馈于化学,推动化学学科自身的创新和发展。应充分认识到,利用化学手段解决生物学问题,同时也是化学学科自身发展和创新的绝好机会。例如,在研究生物大分子的动态化学修饰过程中,强调化学手段和方法的普适性和不可替代性,有针对性地发展一系列适用于生物大分子以及活体环境的化学标记反应和检测方法,获得特定生物大分子修饰的靶向性小分子探针,开发生物大分子的化学合成与人工修饰策略,建立生物大分子修饰的化学模拟系统等。这些面向生物学问题和需求所发展和获得的靶向性分子探针、化学反应技术、合成手段和检测工具,将极大地释放化学学科的研究潜能,促进其自我更新和快速发展。

致谢 上述工作得到了国家自然科学基金委员会“基于小分子探针的信号转导过程研究”重大研究计划的资助。受篇幅所限,文中未提及的工作敬请谅解。在此对该重大研究计划的指导专家组和项目管理组成员以及所有项目的承担单位和科研人员一并致谢。

参 考 文 献

- [1] Gomperts BD, Kramer IM, Tatham PE. Signal Transduction. New York: Academic Press, 2009.
- [2] 李俊发, 贺俊崎. 细胞信号转导研究技术. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
- [3] 黄文林, 朱孝峰. 信号转导与疾病. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [4] Wu X, Schultz PG. Synthesis at the interface of chemistry and biology. *J Am Chem Soc*, 2014, 36(35): 12497—12515.
- [5] Schreiber S, Kapoor T, Günther W. Chemical Biology: From Small Molecules to Systems Biology and Drug Design. Weinheim: Wiley-VCH, 2008: 299—354.
- [6] Waldmann H, Janning P. Concepts and Case Studies in Chemical Biology. Weinheim: Wiley-VCH, 2014: 83—104.
- [7] Zhang SY, Ma YY, Li J, Ma JJ, Yu B, Xie X. Molecular matchmaking between the popular weight-loss herb *Hoodia gordonii* and GPR119, a potential drug target for metabolic disorder. *P Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(40): 14571—14576.
- [8] Liu J, Xia H, Kim M, Xu L, Li Y, Zhang L, et al. Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13. *Cell*, 2011, 147(1): 223—234.
- [9] Wang G, Wang X, Yu H, Wei S, Williams N, Holmes DL, et al. Small-molecule activation of the TRAIL receptor DR5 in human cancer cells. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(2): 84—89.
- [10] Chen X, Zhao C, Li X, Wang T, Li Y, Cao C, et al. Terazosin activates Pdk1 and Hsp90 to promote stress resistance. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(1): 19—25.
- [11] Zhang Q, Li Y, Chen D, Yu Y, Duan L, Shen B, et al. Radical-mediated enzymatic carbon chain fragmentation-recombination. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(3): 154—160.
- [12] Zheng QF, Wang QL, Wang SF, Wu JQ, Gao Q, Liu W. Thiopeptide antibiotics exhibit a dual mode of action against intracellular pathogens by affecting both host and microbe. *Chemistry & Biology*, 2015, 22(8): 1002—1007.
- [13] Jian XH, Pan HX, Nin TT, Shi YY, Chen YS, Li Y, et al. Analysis of YM-216391 biosynthetic gene cluster and improvement of the cyclopeptide production in a heterologous host. *Acs Chem Biol*, 2012, 7(4): 646—651.
- [14] Chen CY, Wang Q, Liu JQ, Hao YH, Tan Z. Contribution of telomere G-quadruplex stabilization to the inhibition of telomerase-mediated telomere extension by chemical ligands. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(38): 15036—15044.
- [15] Xue Y, Liu JQ, Zheng KW, Kan ZY, Hao YH, Tan Z. Kinetic and thermodynamic control of G-quadruplex folding. *Angewandte Chemie*, 2011, 50(35): 8046—8050.
- [16] Cai H, Sun ZY, Chen MS, Zhao YF, Kunz H, Li YM. Synthetic multivalent glycopeptide-lipo-peptide antitumor vaccines: impact of the cluster effect on the killing of tumor cells. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(6): 1699—1703.
- [17] Cui HK, Zhao B, Li Y, Guo Y, Hu H, Liu L, et al. Design of stapled alpha-helical peptides to specifically activate Wnt/beta-catenin signaling. *Cell Res*, 2013, 23(4): 581—584.
- [18] Lin L, Liu L, Zhao B, Xie R, Lin W, Li H, et al. Carbon nanotube-assisted optical activation of TGF- β signalling by near-infrared light. *Nature Nanotechnology*, 2015, 10(5): 465—471.
- [19] Wang X, Chen X, Yang Y. Spatiotemporal control of gene expression by a light-switchable transgene system. *Nat Methods*, 2012, 9(3): 266—269.
- [20] Gu ZM, Wu YL, Zhou MY, Liu CX, Xu HZ, Yan H, et al. Pharicin B stabilizes retinoic acid receptor-alpha and presents synergistic differentiation induction with ATRA in myeloid leukemic cells. *Blood*, 2010, 116(24): 5289—5297.
- [21] Wang W, Liu H, Wang S, Hao X, Li L. A diterpenoid derivative 15-oxospiramilactone inhibits Wnt/beta-catenin signaling and colon cancer cell tumorigenesis. *Cell Res*, 2011, 21(5): 730—740.
- [22] Shen S, Zhang P, Lovchik MA, Li Y, Tang L, Chen Z, et al. Cyclopeptide toxin promotes the degradation of Hsp90 client proteins through chaperone-mediated autophagy. *Journal of Cell Biology*, 2009, 185(4): 629.
- [23] Wang Y, Ma X, Yan S, Shen S, Zhu H, Gu Y, et al. 17-hydroxy-jolkinolide B inhibits signal transducers and activators of transcription 3 signaling by covalently cross-linking Janus kinases and induces apoptosis of human cancer cells. *Cancer Research*, 2009, 69(18): 7302.
- [24] Yue GG, Fan JT, Lee JK, Zeng GZ, Ho TW, Fung KP, et al. Cyclopeptide RA-V inhibits angiogenesis by down-regulating ERK1/2 phosphorylation in HUVEC and HMEC-1 endothelial cells. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 164(7): 1883.
- [25] Yang Y, Lin S, Lin W, Chen PR. Ligand-assisted dual-site click labeling of EGFR on living cells. *Chem Biochem*, 2014, 15(12): 1738—1743.
- [26] Xie R, Hong S, Feng L, Rong J, Chen X. Cell-selective metabolic glycan labeling based on ligand-targeted liposomes. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(24): 9914—9917.
- [27] Lin W, Du Y, Zhu Y, Chen X. A cis-membrane FRET-based method for protein-specific imaging of cell-surface glycans. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(2): 679—687.
- [28] Xie R, Dong L, Huang R, Hong S, Lei R, Chen X. Targeted imaging and proteomic analysis of tumor-associated glycans in living animals. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(51): 14082—14086.
- [29] Xie R, Dong L, Du Y, Zhu Y, Hua R, Zhang C, et al. In vivo metabolic labeling of sialoglycans in the mouse brain by using a liposome-assisted bioorthogonal reporter strategy. *P Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(19): 5173—5178.
- [30] Li Q, Dong T, Liu X, Lei X. A bioorthogonal ligation enabled by click cycloaddition of o-quinolinone quinone methide and vinyl thioether. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(13): 4996—4999.
- [31] Li J, Yu J, Zhao J, Wang J, Zheng S, Lin S, et al. Palladium-triggered deprotection chemistry for protein activation in living cells. *Nat Chem*, 2014, 6(4): 352—361.

- [32] Wang J, Cheng B, Li J, Zhang Z, Hong W, Chen X, et al. Chemical remodeling of cell-surface sialic acids through a palladium-triggered bioorthogonal elimination reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(18): 5364—5368.
- [33] Li J, Jia S, Chen PR. Diels-Alder reaction-triggered bioorthogonal protein decaging in living cells. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(12): 1003—1005.
- [34] Zhang G, Li J, Xie R, Fan X, Liu Y, Zheng S, et al. Bioorthogonal chemical activation of kinases in living systems. *ACS Cent Sci*, 2016, 2(5): 325—331.
- [35] Zhang M, Chang H, Zhang Y, Yu J, Wu L, Ji W, et al. Rational design of true monomeric and bright photoactivatable fluorescent proteins. *Nat Methods*, 2012, 9(7): 727—729.
- [36] Zhang W, Jiang Y, Wang Q, Ma X, Xiao Z, Zuo W, et al. Single-molecule imaging reveals transforming growth factor-beta-induced type II receptor dimerization. *P Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(37): 15679—15683.
- [37] Cheng M, Zhang W, Yuan J, Luo W, Li N, Lin S, et al. Single-molecule dynamics of site-specific labeled transforming growth factor type II receptors on living cells. *Chem Commun (Camb)*, 2014, 50(94): 14724—14727.
- [38] Zhang W, Yuan J, Yang Y, Xu L, Wang Q, Zuo W, et al. Monomeric type I and type III transforming growth factor-beta receptors and their dimerization revealed by single-molecule imaging. *Cell Res*, 2010, 20(11): 1216—1223.
- [39] He K, Yan X, Li N, Dang S, Xu L, Zhao B, et al. Internalization of the TGF-beta type I receptor into caveolin-1 and EEA1 double-positive early endosomes. *Cell Res*, 2015, 25(6): 738—752.
- [40] Zhu S, Ma L, Wang S, Chen C, Zhang W, Yang L, et al. Light-scattering detection below the level of single fluorescent molecules for high-resolution characterization of functional nanoparticles. *ACS Nano*, 2014, 8(10): 10998—11006.
- [41] Chen H, Lin L, Li H, Li J, Lin JM. Aggregation-induced structure transition of protein-stabilized zinc/copper nanoclusters for amplified chemiluminescence. *ACS Nano*, 2015, 9(2): 2173—2183.
- [42] Li X, An Y, Jin J, Zhu Z, Hao L, Liu L, et al. Evolution of DNA aptamers through in vitro metastatic-cell-based systematic evolution of ligands by exponential enrichment for metastatic cancer recognition and imaging. *Analytical chemistry*, 2015, 87(9): 4941—4948.
- [43] Streets AM, Zhang X, Cao C, Pang Y, Wu X, Xiong L, et al. Microfluidic single-cell whole-transcriptome sequencing. *P Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(19): 7048—7053.
- [44] Zhu Y, Earnest T, Huang Q, Cai X, Wang Z, Wu Z, et al. Synchrotron-based X-ray-sensitive nanoprobe for cellular imaging. *Adv Mater*, 2014, 26(46): 7889—7895.
- [45] Zhang C, Shen Q, Tang B, Lai L. Computational design of helical peptides targeting TNFalpha. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(42): 11059—11062.
- [46] Zhang W, Liu W, Li P, Xiao H, Wang H, Tang B. A fluorescence nanosensor for glycoproteins with activity based on the molecularly imprinted spatial structure of the target and boronate affinity. *Angewandte Chemie*, 2014, 126(46): 12697—12701.
- [47] He Q, Badu-Tawiah AK, Chen S, Xiong C, Liu H, Zhou Y, et al. In situ bioconjugation and ambient surface modification using reactive charged droplets. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(6): 3144—3148.
- [48] Qian F, Zhang C, Zhang Y, He W, Gao X, Hu P, et al. Visible light excitable Zn²⁺ fluorescent sensor derived from an intramolecular charge transfer fluorophore and its in vitro and in vivo application. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(4): 1460—1468.
- [49] Liu CX, Yin QQ, Zhou HC, Wu YL, Pu JX, Xia L, et al. Adenanthin targets peroxiredoxin I and II to induce differentiation of leukemic cells. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(5): 486—493.
- [50] Yue W, Chen Z, Liu H, Yan C, Chen M, Feng D, et al. A small natural molecule promotes mitochondrial fusion through inhibition of the deubiquitinase USP30. *Cell Res*, 2014, 24(4): 482—496.
- [51] Li C, Dong T, Li Q, Lei X. Probing the anticancer mechanism of (-)-ainsliatrimmer A through diverted total synthesis and bioorthogonal ligation. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(45): 12111—12115.
- [52] Esteban MA, Wang T, Qin B, Yang J, Qin D, Cai J, et al. Vitamin C enhances the generation of mouse and human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(1): 71—79.
- [53] Wang T, Chen K, Zeng X, Yang J, Wu Y, Shi X, et al. The histone demethylases Jhdmla/1b enhance somatic cell reprogramming in a vitamin-C-dependent manner. *Cell stem cell*, 2011, 9(6): 575—587.
- [54] Chen J, Liu H, Liu J, Qi J, Wei B, Yang J, et al. H3K9 methylation is a barrier during somatic cell reprogramming into ipscs. *Nature Genetics*. 2013, 45(1): 34—42.
- [55] Mo F, Zhuang X, Liu X, Yao PY, Qin B, Su Z, et al. Acetylation of Aurora B by TIP60 ensures accurate chromosomal segregation. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(4): 226—232.
- [56] Chu B-B, Liao Y-C, Qi W, Xie C, Du X, Wang J, et al. Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts. *Cell*, 2015, 161(2): 291—306.
- [57] Tang JJ, Li JG, Qi W, Qiu WW, Li PS, Li BL, et al. Inhibition of SREBP by a small molecule, betulin, improves hyperlipidemia and insulin resistance and reduces atherosclerotic plaques. *Cell Metabolism*, 2011, 13(1): 44—56.
- [58] Liu TF, Tang JJ, Li PS, Shen Y, Li JG, Miao H-H, et al. Ablation of gp78 in liver improves hyperlipidemia and insulin resistance by inhibiting SREBP to decrease lipid biosynthesis. *Cell Metabolism*, 2012, 16(2): 213—225.
- [59] Mao T, Shao M, Qiu Y, Huang J, Zhang Y, Song B, et al. PKA phosphorylation couples hepatic inositol-requiring enzyme 1α to glucagon signaling in glucose metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(38): 15852—15857.

- [60] Shao M, Shan B, Liu Y, Deng Y, Yan C, Wu Y, et al. Hepatic IRE1 α regulates fasting-induced metabolic adaptive programs through the XBP1s-PPAR α axis signalling. *Nature communications*, 2014, 5(2): 3528.
- [61] Wang YZ, Wang JJ, Huang Y, Liu F, Zeng WZ, Li Y, et al. Tissue acidosis induces neuronal necroptosis via ASIC1a channel independent of its ionic conduction. *Elife*, 2015, 4: e05682.
- [62] Wang S, Yin J, Chen D, Nie F, Song X, Fei C, et al. Small-molecule modulation of Wnt signaling via modulating the Axin-LRP5/6 interaction. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(9): 579—585.
- [63] Wang J, Luo C, Shan C, You Q, Lu J, Elf S, et al. Inhibition of human copper trafficking by a small molecule significantly attenuates cancer cell proliferation. *Nat Chem*, 2015, 7(12): 968—979.
- [64] Guo ZQ, Zheng T, Chen B, Luo C, Ouyang S, Gong S, et al. Small-molecule targeting of E3 ligase adaptor SPOP in kidney cancer. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 474—484.
- [65] Wang WJ, Wang Y, Hou PP, Li FW, Zhou B, Chen HZ, et al. Induction of autophagic death in cancer cells by agonizing TR3 and attenuating Akt2 activity. *Chem Biol*, 2015, 22(8): 1040—1051.
- [66] Guo W, Sun Y, Liu W, Wu X, Guo L, Cai P, et al. Small molecule-driven mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inhibition is responsible for the prevention of colitis-associated cancer. *Autophagy*, 2014, 10(6): 972—985.
- [67] Li L, Liu Y, Chen HZ, Li FW, Wu JF, Zhang HK, et al. Impeding the interaction between Nur77 and p38 reduces LPS-induced inflammation. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(5): 339—346.
- [68] Chen B, Ye F, Yu L, Jia G, Huang X, Zhang X, et al. Development of cell-active N6-methyladenosine RNA demethylase FTO inhibitor. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(43): 17963—17971.
- [69] Huang Y, Yan J, Li Q, Li J, Gong S, Zhou H, et al. Meclofenamic acid selectively inhibits FTO demethylation of m6A over ALKBH5. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(1): 373—384.
- [70] Wang T, Hong T, Huang Y, Su H, Wu F, Chen Y, et al. Fluorescein derivatives as bifunctional molecules for the simultaneous inhibiting and labeling of FTO protein. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(43): 13736—13739.
- [71] Zhang K, Zhang J, Gao ZG, Zhang D, Zhu L, Han GW, et al. Structure of the human P2Y12 receptor in complex with an antithrombotic drug. *Nature*, 2014, 509(7498): 115—118.
- [72] Ding Y, Liu X, Chen F, Di H, Xu B, Zhou L, et al. Metabolic sensor governing bacterial virulence in *Staphylococcus aureus*. *P Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(46): E4981—4990.
- [73] Zhang J, Liu H, Zhu K, Gong S, Dramsi S, Wang YT, et al. Antiinfective therapy with a small molecule inhibitor of *Staphylococcus aureus* sortase. *P Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(37): 13517—13522.
- [74] Chen F, Di H, Wang Y, Cao Q, Xu B, Zhang X, et al. Small-molecule targeting of a diaphophytoene desaturase inhibits *S. aureus* virulence. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(3): 174—179.

Progress report on investigations on signal transduction processes utilizing small chemical probes

Chen Peng¹ Yang Caiguang² Zhang Yan³ Jiang Hualiang² Zhang Lihe⁴

1. College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871;

2. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201023;

3. National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085;

4. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100871)

Abstract This article reviewed the progress of the Major Research Plan by National Natural Science Foundation of China entitled “Investigations on Signal Transduction Processes Utilizing Small Chemical Probes”. Major achievements and breakthroughs are summarized in the following four areas: “Generation of chemical probes for studying signal transduction”, “Development of new techniques and methods for detecting the information of signaling processes”, “Molecular mechanisms of signal transduction based on small chemical probes” and “Target and lead discovery based on signal transduction processes”. The future direction and perspective of chemical biology is briefly discussed, particularly on how to take advantage of the interdisciplinary research to further promote tool development and technology innovations, as well as to open new areas at the frontier of life sciences.

Key words chemical biology; signal transduction processes; small chemical probe; drug target