

化学，为了更健康的生活

第三届化学科学与社会高峰论坛（CS3）白皮书

2011

中国化学会译



第三届化学科学与社会高峰论坛（CS3）

中国化学会、德国化学会、日本化学会、英国皇家化学会、美国化学会
中国国家自然科学基金委员会、德意志联合研究会、日本学术振兴会、
英国工程与物质科学研究委员会、美国国家科学基金会

联合主办

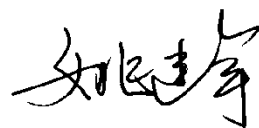
中国北京 2011

中文本序言

自 2009 起，中、美、英、德和日本五国化学会共同发起，联合各个国家的基金资助部门，举办 Chemical Sciences and Society Summit (CS3) 系列峰会，旨在把全世界化学研究中的最好想法集中起来，以探求国际社会面临的最紧迫的健康、食品、能源、环境等问题的创新性解决方案，以期为全球化学科学研究指明方向。第一、二届 CS3 峰会分别在德国 Kloster Seeon 和英国伦敦召开，会议主题分别为“Sunlight to power the world (用太阳光驱动世界)”和“Sustainable Materials (可持续发展的材料)”。

第三届 CS3 峰会 2011 年 9 月在北京召开。2011 年正值联合国确定的“国际化学年”，会议的成功举办为“国际化学年在中国”的活动增添了光彩。此次论坛的主题是“Chemistry for Better Health (化学，为了更健康的生活)”。来自中国、美国、英国、德国和日本 5 个参与国的 39 位顶级生物与药物化学家汇集在北京，围绕生物活性分子、天然产物及生物催化剂的合成；化学在诊断与分子成像领域新进展；药物设计与开发；化学在生物探索中的作用等领域进行了深入探讨，并尝试提出了可行的解决办法。

会议凝练出的“执行总结”和“对政策制定者的建议”提出了该领域国际重大研究方向，将对科技界凝聚共识和促进经济社会发展将产生积极的影响，并且有助于引导优秀的青年科学工作者进入国际前沿。我向大家推荐这本白皮书。



中国化学会理事长

目 录

执行总结.....	V
对政策制定者的建议	VIII
第一章：人类健康的挑战	1
第二章：化学与疾病	5
第三章：用于诊断的新型化学	10
第四章：化学与药物	14
第五章：化学科学的机遇	21
附 录	26

执行总结

现代医学的发展依赖于化学的进步。为了确保医疗的发展能跟上社会所面临日益增加的健康方面挑战的脚步，在基础化学科学研究上的投入是至关重要的。

随着世纪的转换，医疗的目标已有所改变。我们都面临着以下的问题：传染病以前所未有的规模传播；贫穷国家难以负担或分发昂贵的现代药物；而在富裕国家，疾病的耐药性问题正在指数式增长；非传染性疾病在老龄化人群中越来越普遍，这给公共医疗带来难以预料的昂贵费用的挑战。化学将可能为此提供解决方案。

我们面临的挑战在于对生命过程和疾病进展缺乏分子水平上的理解，也缺乏先进的工具和方法来检测和治疗疾病并验证药物靶标。这些在化学科学研究中可能得到成果。

然而，当为医学和生命科学的研究制定规划时，化学科学却往往被忽视。对化学科学提供支持是非常重要的，化学研究可以为细胞生物学和遗传学提供其基本分子过程、可以提供化学探针用于生物医学研究中的各种生物大分子的鉴别、可以制备高效化学试剂和药品以及提供创新的筛查和诊断方法。这些可以促进医疗研究取得更大的成果。

化学家通过开发新的化学技术和工具，研究更灵敏的检测方法可以实现疾病的早期检测。从而能够更快地诊断和更有效、微创地监测疾病。

创制新药物也面临挑战。由于对造成疾病的生物过程和潜在的药物靶标缺乏足够了解，以及生产成本上升和受到法规的制约，全球制药工业目前的经营模式正面临威胁。

新药物的发现和开发包括一系列所需的技术——生物靶标分子结构的鉴定、搜寻能够与靶标结合的先导化合物以及通过优化先导化合物来发展候选药物。下一代对疾病的治疗方法将包括新的医疗器械、生物制剂和个性化药物等在内的一系列新的治疗方法。所有这些进展也都将由前沿化学和对生命的分子过程的完整了解来提供至关重要的支持。

为了确保更有效药物的可持续的发现，避免现在新药出现越来越少的状况，我们必须在整个研究过程中始终鼓励和支持创新。包括从阐明并分析疾病发生、发展的分子医学开始，到药物设计、先进合成化学、药物输送、高效的尖端材料科学的研究，乃至未来使筛选和制造工艺流水作业的自动化机器的开发。

现在新药出现越来越少的这场危机，也为医疗行业的发展和变革带来了机遇。人们提出各国通过国际性合作战略，相互联系和协调一致，推动广大工作者为实现共同的目标而努力。通过集中的设施和网络可以使高科技装备和技术的利用更有效。一个对试验和研究数据更加开放的态度将带来全球合作，造福社会。

《化学，为了更健康的生活》主要探讨这些主题，不仅列出了化学科学研究在生物医学研究中的巨大价值，同时指出，使化学家们在迎接全球健康新挑战时有充足的资金基础，从而开发新工具、新技术和新的治疗药物，这些对未来的医疗事业是至关重要的。

化学科学在改善人类健康中的机遇：

- 提供一个生物系统中由于分子机器的故障从而导致疾病发生和发展的分子层次的深入的了解；
- 帮助我们了解基因和环境因素如何影响非传染性疾病和老年性的疾病
- 改进目前的疾病诊断方法，包括开发革命性的新的现场实时诊断技术和分子成像技术等
- 扩大选择及可选范围用于探索新药的生物靶标和化合物筛选，提高药物发现过程的效率和成功机率
- 开发用于个别病人治疗（个性化医疗）所需的下一代针对性药物的技术
- 通过在整个药物研发过程中运用创新性的新化学，适应绿色过程、低碳经济和增加全球（包括那些低收入国家需求的）药品供应
- 采用可持续化学手段生产医药产品，降低药品成本在整个医疗费用中所占的比重

化学家和化学科学在现代医学的发展中已经起到了至关重要的作用，在迎接下一代的医疗和诊断技术的过程中，更需要他们发挥类似的核心作用。

A handwritten signature in black ink, appearing to read '张礼华' (Zhang Lihua).

第三届 CS3 高峰论坛主席

对政策制定者的建议

训练有素的化学家们有克服本报告所列挑战的能力和洞察力，许多机会将需要持续的合作研究。没有世界各国政府为改善全球医疗的现实战略的承诺，本文提出的解决方案将无法在我们有生之年得以实现。为化学科学的基础研究提供财政支持将是至关重要的。

以下为决策者和其他利益相关者提出的建议，这些建议将极大地提高我们诊断和治疗疾病的能力，并会为社会投资提供丰厚的回报。只需适量的资金支持，这些建议中的大多就将可以落实。

数据共享

- 基础性措施应是落实能使制药工业界和学术界以不受知识产权限制的方式共享更多的科学数据
- 应调查数据独占和知识产权保护对药物发现和开发的影响
- 应建立化学数据报道的普遍接受的标准，并将其纳入监管
- 各国政府应把实现数据共享作为得到任何与研究相关的减税优惠的前提

合作

- 应鼓励制药行业和公共资助的学术界之间改进其在新产品进入市场之前的合作
- 应该推动大学各部门和非学术性政府研究机构间的进一步联合
- 通过稳定的资金来源，启动各学科科学家尤其是化学家、医学家、生物学家和工程师之间跨学科的广泛合作

核心设施

- 建立 10 个相互联系的国际公共-私营药物研发中心，专注于那些目前被制药行业所忽视的临床需求
- 建立允许国际访问的各国筛选中心间的免费网络
- 建立集中和可自由访问的化合物库和化合物筛查库

- 建立旨在提高各国药品监管机构的监管权威性的全球培训中心

教育

- 确保化学家、细胞生物学家在生物学和化学合成两方面都受到充分的培训
- 要有更多跨学科的基础学位课程培训，以使化学家能与其他科学家和工程师展开合作
- 一个更全面综合的研究生经历将继续为他们提供深入的化学培训，同时，将发展其进行多学科研究、经营及公关能力，并为学生提供指导使其更好地解决社会健康问题
- 更好的国际间化学教育合作
- 协调讨论二级和三级学科课程教学大纲

一个药物研发的全球新模式

政策制定者、科学家和其他利益相关者必须共同努力，提供一个可以解决 21 世纪健康挑战的新全球医疗创新系统。不应再把全球健康问题只留给自由市场去解决。

我们需要一个强调让世界一流的人才能吸收来自政府、科研资助机构、慈善机构和私营部门的启动投资的全球药物研发战略。最根本的挑战是平衡药品价格、研发支出和研发风险，以使投资者获得公平的回报从而使创新得到持续的资助。迎接这些挑战将需要一个更加开放的知识产权使用模式。

关键利益相关者应共同努力，发展提高了公共部门参与度的可持续筹资模式，以支持世界一流的科学家研发新药，满足 21 世纪的医疗需求并促进经济增长。

临床医生和政策制定者迫切需要与化学家及学术界和工业界的其他科学家一起协作，找出重大医疗需求要优先考虑的治疗领域，在这些领域中，创新药物将提高生活质量并提供全球性的经济利益。

各国政府应优先考虑由制药工业界和学术界共同出资设立非赢利性公共-私营药物研发中心。这些研发中心应没有纯私营公司的商业压力，从而有更多机会研发一些新的抗感染和治疗罕见疾病的药物。

新的药物研发中心可以通过提供“卓越中心”来增加全球学术研究的产出，在这些中心，可以把筛检工具和专业知识结合起来以更多地探索药物研发的新手段。已经有一些大学建立了学术性药物研发中心。这些中心大多致力于药物化学和治疗癌症、神经系统疾病和传染病的早期药物的发现，并且随着学术界和工业界的参与，一个创新的药物研发环境正在形成。

数据、知识和资源的共享

通过改善国内和国际数据、知识和资源的共享，我们在全球范围内提供新的治疗方法的能力将可以大大提高。早期数据共享将有利于公共及私营性药物研发。

新药进入市场之前的共享和协作

在新药进入市场之前(Pre-competitive)，药物研发数据（包括生物信息学和药物作用机制的信息）应予以公开，形成减少、再利用和循环使用数据的风气。更加开放地获取已有数据将大大提高我们对疾病进程、药物作用机制和药物失效等的综合了解。这种了解将对整个药物研发部门研发新药非常有益。各国政府应把数据共享作为获得任何与研究相关的减税优惠的前提，以此鼓励制药行业进行数据共享。

需要有改善未使用和未充分使用的化合物库共享状况的措施。大量的化合物和数据沉睡于世界各地的化合物库和数据库中，这些数据的公开将大大推动药物研发计划的发展。建立筛查中心和“化合物银行”将可能在不影响商业敏感性的情况下实现这一目标。

制药行业在药物开发过程中积累了大量的数据，其中大部分出于保密和知识产权方面的考虑而没有对外公开。其中包括化合物库中的数据以及药物筛选、候选药物及临床试验等的的数据，当药物开发计划告一段落后，其中大部分成为私有数据库的累赘。对于一个公司来说，花费人力和财力来阐明和了解候选药物失败的原因，其价值甚微，因此，通常是干脆放弃。然而，通过弄清候选药物失败中所涉及的共同因素以努力减少失败几率，对于整个行业确有着长期的利益。

当医药研究人员多集中于靶标确认和那些生物靶标的药物发现时，常常会发生许多研究者在不知不觉中重复着其他地方已经做过的工作的情况。

许多那些常会建立自己独特的化合物库的学术机构也可以极大地受益于数据共享。专业数据和化合物的共享将使那些从事学术性药物开发工作的机构能“把某些东西放到桌面上”，而这反过来又会鼓励工业界的数据共享。

共享产品进入市场之前的研发活动的知识，将有助于降低整个制药行业的数据冗余和重复研究，使研发公司及早放弃有缺陷的药物开发计划。从事药物研发的科学家可以吸取其他地方已进行过的前期工作（如靶标确认）的长处。

数据和出版

化学科学出版商需要共同努力，制定一个使化合物表征使用通用数据格式的全球战略。目前，大多数科学出版商有自己独特的数据格式，这使得很难创建共享的全球数据库。数据源对不同语言都是有效的。

应将标准格式扩大到专利文献，并使其包括结构注释、光谱数据格式化和标准化软件以实现数据共享。这将大大方便在大型资料库中的早期数据搜索和挖掘。应不再允许经公共资助而得到的数据由数据库公司重新出售。作为实现这一目标的第一步，社会出版商应在共同的化学数据格式方面达成一致。学术界的科学家们应考虑抵制不遵守标准格式的期刊。

为逐步过渡到开放获取模式，所有的科学出版商都应帮助数据传播和共享。各国政府和出版商需要共同努力，以确保向新的出版模式方向发展的过程是协调一致的，并且对出版部门来说是可持续的。

知识产权和监管

现行的知识产权法律和法规阻碍了药物研发过程，并为学术界和工业界之间的合作制造了壁垒。我们需要一个更加创新的对知识产权框架的全球监管以更好地促进科学合作，为那些开发应对 21 世纪疾病所需药物的研究提供财政奖励，这将降低药物发现和开发的财政负担。通过允许向市场

供应药品的公司获得更长期的市场独占权，将对专利推后归档产生积极影响。将需要政治上的支持来进行所需的监管模式的改变。无论如何，如果鼓励开放产品进入市场前的数据，创造更大自由度的知识产权使用模式的潜力是巨大的。

第一章：人类健康的挑战

化学家和化学科学一直是从疾病诊断到新药研发以及制药行业的创建等现代医学发展的不可或缺的一部分，使得在过去 100 年里我们的健康状况和预期寿命稳步提高。

1 疾病

健康的许多挑战依然存在。致命的包括疟疾、霍乱和结核病等的传染病在世界高收入地区可能已经很大程度上被征服，但在例如非洲等的贫困地区仍然是一个重大威胁。即使在富裕国家，传染性疾病仍然是一个持久的威胁，2009 年，猪流感的流行和急剧增加的抗生素耐药性等更凸显出了这一问题。

由于缺乏随时可用且价格低廉的药物和疫苗治疗，在许多发展中国家传染病仍然是死亡的主要原因。贫困和缺乏获取现代药物的途径，意味着在高收入国家罕见或可控的传染病（如疟疾和艾滋病毒/艾滋病）在这里仍然是主要死亡原因。

由于许多细菌性病原体对抗生素耐药性上升，并且有新的病毒株出现，在高收入国家传染性疾病也依然是一个挑战。由于病原体发展出对现有治疗方法的耐药性，现代卫生系统疲于应付对新的和更有效抗生素的需求。全球医药和食品行业中的抗生素滥用导致我们当前的抗生素失效，迫切需要新的药物来对抗具有多重耐药性的致病原。

我们更好地治疗传染病的能力已使高收入国家的人口预期寿命更长。这意味着非传染性疾病如心血管疾病、癌症、糖尿病和阿尔茨海默氏病等正变得越来越普遍。联合国指出，2008 年全球有 3600 万人死于非传染性疾病，占这一年死亡总人数的 63%。

非传染性疾病是由遗传和环境因素共同作用引起的，当前的药物无法将其治愈，只能控制。随着年龄的增长许多疾病变得越来越常见，并且在人口老龄化的国家越来越普遍。据预测，到 2030 年非传染性疾病在全球所有死亡原因中的占比将超过 80%，这给现代科学提出了重大的挑战。这些疾病需要长时间的治疗并使替代治疗模式成为必需。治疗越来越多患有慢

性疾病的老人，已经给许多国家的医疗保健系统增加了压力，而且这种情况只会变得更糟。¹

2 诊断

认识疾病的症状和病情如何发展对有效的治疗至关重要。我们需要提升早期诊断的能力并改进监测疾病的方法。

全球有超过 3300 万艾滋病毒携带者，但他们中只有 10% 知道被感染。每年有 880 万新增结核病例，其中许多是未确诊的。这些疾病再加上每年导致 100 万人死亡的疟疾给发展中国家增加了巨大的负担。为了克服这一问题，需要更好的系统可以在条件有限的地方使用，及早检测疾病、监测治疗效果并把治疗用在最需要的地方。

世界上各发达国家和发展中国家都需要改进诊断方法。快速而准确的诊断改善了个体患者的治疗而使其受益，此外，还可以确保资源的有效利用并限制传染病的传播。需要新的低侵入性技术来进行非传染性疾病如癌症、心血管疾病和阿尔茨海默氏病的早期检测，以使医护人员在病情发展的早期阶段介入治疗。这将需要从分子水平上改进对疾病如何发病和发展的理解以及一整套新的诊断技术。

除了检测，还需要更好地监测治疗方法和药物的有效性和安全性。

3 药品

我们需要对传染性和非传染性疾病有新的和更有效的治疗手段，但医药行业作为历史上新医疗方法的主要来源，现在却发现开发新疗法越来越困难。

¹ 例如，到 2030 年，约 20% 的美国人口年龄将在 65 岁以上，42% 的人将患有至少一种慢性疾病。慢性疾病占有美国医疗开支的 75%，已从 1993 年占美国国内生产总值（GDP）的 13.7% 增加至 2008 年的占 16.6%。到 2017 年，美国的这项开支预计将上升到占 GDP 的 19.5%。

据最新估计，为市场带来一个新药的平均成本是 30 亿美元，而 5 年前是 11 亿美元。大多新药化合物甚至都没有进入市场，超过 90% 的候选化合物在临床试验的某些环节中就已经被淘汰。

10 个进入市场的新药中只有 3 个能取得成功，产生足够的投资回报。大多数制药公司都依赖于极少数成功药物的收入，这些收入不仅要偿付它们自身的研发费用，而且还要为其他不太成功的药物以及数千种从没进入市场的失败候选药物的研发费用买单。

即便是寻找到候选药物化合物也变得越来越困难。制药企业必须通过筛选超过 300,000 个化合物才能确定一个候选药物，而这个候选药物也很可能在随后的临床试验中失败。尽管最新的研发中纳入了源自基础科学的新技术（包括人类基因组计划、化合物合成和筛选技术上的进步），获得监管部门批准的新药物的数量仍在下降，而研发过程中候选药物的失败比例却在增加。药物发现和药物开发的全过程已变得多样化和复杂化，只有少数拥有全程研发经验的国家才有能力充分帮助这项事业。

结果是制药公司在研发中投入越来越多但成果却越来越少：2007 年美国获准的药品数量跌至历史最低点，尽管医药行业每年的研发费用在过去 20 年里增加了 3 倍，达到 2008 年的约 50 亿美元。看似充满希望的候选药物往往在研发的最后阶段失败，多年的研究与数十亿美元的投入化为泡影。

最近缺少成功药物的原因包括对高通量大规模的化合物筛选的过度依赖，而忽视了对有关的疾病的分子基础的基本知识以及现有药物如何工作的研究。最终的结果不仅是缺乏新的药物，而且那些少数的进入市场的药物价格昂贵且未被真正了解，这进一步提高了医疗费用并妨碍其在低收入国家使用。

许多药物在临床试验中失败是由于缺乏生物靶标确认、未达到动物和人类安全使用的标准、异质性（即，非目标患者亚组）的临床试验和不灵敏的方法。20 世纪 90 年代普遍使用的高通量筛选（HTS）技术在为药物研发提供先导化合物方面已经取得成功，但它们往往错误指向并非疾病主要原因的生物靶标。这些做法表明医药研究人员仍然没能详细了解成功的候选药物实际是怎样起作用的。

财政压力使得更加强调成本/效益分析以论证能否收回投资。这迫使行业寻找年销售额超过 10 亿美元的所谓“拳头产品”的药物，且一家制药公司销售额的大部分是由少数几种药物完成的。现在正转向对需要长时间治疗的慢性疾病疗法的研究，这使得收回投资需要更长的时间。2007 年，仅仅 8 个产品就占辉瑞公司全年 440 亿美元全球销售额的 58%。如果他们的畅销产品之一专利保护到期，公司的销售数字将可能下降为原来的 80%²。如果研发链中的畅销产品越来越少，制药公司将会发现自己的困难处境。

将需要在医疗需求的关键领域的持续投资以解决病人现有和未来的需求。追求畅销产品导致研发集中于那些可能产生大部分收入并有很大机会取得技术成功的治疗领域，而不一定是有着最迫切需求的必要的领域。这一策略上的狭隘性给全球医疗保健体系带来弱点，现在已经是一个迫在眉睫的首要政治问题。由于存在技术上的挑战且发展起来代价高昂，如神经科学、肥胖病、疟疾、艾滋病病毒/艾滋病和结核病等治疗领域已缩小规模。这一缩减并没有顾及这些领域迫切需要新的治疗手段而目前的治疗方法效果有限且治疗费用昂贵。

即使世界卫生组织预测了未加抑制的微生物耐药性迅速增加引发的灾难，微薄的投资回报还是很大程度上迫使制药行业放弃对抗生素的研发。人类免疫缺陷病毒（HIV）和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）的破坏性影响，凸显了对权威医药研发机构发明新的药物来控制 21 世纪已知和不可预知的医疗挑战的需求。

² 辉瑞公司的降胆固醇药物 Lipitor 2009 年的销售额为 125 亿美元，其专利在 2011 年到期；施贵宝公司的凝血抑制剂 Plavix 2009 年的销售额为 98 亿美元，其专利将在 2012 年到期。据估计，这些以及其他一些将在 2010~2013 年到期的专利将分别影响辉瑞和施贵宝公司几乎达 300 亿和 110 亿美元年的收入。

第二章：化学与疾病

传染病是发展中国家持续的风险，而非传染性疾病如阿尔茨海默氏病对发达国家的老龄化人群构成越来越大的风险。只有当化学家进一步了解疾病的分子过程和药物的生化行为，我们才将能够更好地诊断和治疗这些疾病。

在生命科学研究的早期阶段，化学需要充分整合。化学家可以为所有的支撑着健康或疾病状态生物系统的分子过程提供必要的基本理解。化学家们在利用化学科学回答我们周围世界的新生物学问题的同时，已经在帮助我们获得对现有生物学原理的更完整的理解。

1 了解疾病的发病和进展：化学药物

疾病根本上是由生物系统中分子机制故障引起的。要解决 21 世纪全球的健康挑战，需要更好地了解疾病的化学机制。

由于我们没有详细了解其中所涉及的分子过程和机制，现有的许多疾病的生物学解释仍未得到证实。我们目前简单的模型曾经是有用的，但现在已经过时。我们需要超越简单地对生物分子结构的确定，而转向获得对其作用机制的充分认识。一个详细的对疾病的分子途径如何在不同、甚至是相同个体中变化的了解，将使医疗保健系统能在正在兴起的个性化医疗这一新兴领域中发挥优势。

通过个例研究，更好的对免疫系统的化学原理的理解可以让我们利用作用机制更复杂的身体自然防御系统来战胜疾病。除了启动免疫系统来应对特定疾病（如使用疫苗），我们还可以找到其他办法来提高其对抗传染性疾病甚至非传染性疾病（如癌症）的能力。增加对免疫系统的认识，也可以让我们在其出错时及时介入。自身免疫性疾病如类风湿关节炎、多发性硬化症和 I 型糖尿病等，是患者身体把自身的构成部分误认为是“非自身部分”（这引起了对自身细胞和组织的免疫反应）的结果，而这些疾病在发达国家日益普遍。类风湿关节炎被认为对世界约 1% 的人口造成影响。

化学家正在帮助人们获得对抗生素耐药机制的分子基础的更好了解。这将使科学家在抗生素耐药菌出现时能开发出更厉害的抗生素来对付它们。

对所有细胞（包括干细胞）的化学、信号和功能以及它们的组织网络更详细的鉴别，将使我们更透彻地了解发育生物学，并使卫生系统能够更快获得再生医学的益处。

通过动力学研究和在系统生物学与合成生物学领域运用化学的理解，我们对酶和其他生物大分子的认识正在改善。化学家正在超越寻找一个分子是否简单地绑定到生物靶标上，走向专注于对其如何绑定、绑定多久以及会影响何种生物途径的探索。化学家正在帮助了解生物系统中蛋白质折叠如何影响如阿尔茨海默氏症和亨廷顿氏症等疾病的发展。

2 基因和非传染性疾病

基因在许多非传染性疾病的发展中起重要作用，但我们仍缺乏对这一进程的分子层次的详细了解。

迫切需要对我们的遗传信息究竟是如何影响许多非传染性疾病的发生和进展有一个详细的了解。一些疾病如亨廷顿氏病是由单一的基因缺陷引起的，而其他更普遍的病症如心血管疾病、癌症和阿尔茨海默氏病等则是由我们的基因和一系列环境因素之间复杂的相互作用而导致的。科学家们还没有拼凑出涉及大多数非传染性疾病的一整套因素，也尚未建立起它们之间如何相互作用的机制。

化学家现正在通过在分子水平上提高认识来帮助我们更好地理解非传染性疾病的遗传原因。人类基因组的测定已经对人类疾病如癌症产生很大影响。然而基因组测序对确定哪个分子过程会导致疾病和怎样实现干预治疗来说还仅仅只是一个开始。

环境和饮食有可能对病变组织比对健康组织有更大的影响，化学家可以帮助我们对这些体系中环境因素的影响有一个更好的了解。生物学的中心法则认为我们的基因中信息只单方向传递。这种模式现在已经过时了，因为我们现在了解到环境也可以影响我们的基因。尽管在 10 年前已进行了

人类基因组测序，但基因和环境因素之间的相互作用是如此复杂以至于科学家们仍远未阐明其中的细节。

表观遗传学研究的是机制造成的基因表达的变化，而非基本 DNA 序列的变化。化学家正在帮助探明环境影响如何改变我们的基因、如何影响基因的表达以及如何影响许多非传染性疾病的发展。我们的细胞开启和关闭基因的方法之一是通过化学修饰，这种化学修饰会受如饮食、衰老、吸烟、生活方式甚至我们呼吸的氧气等环境因素的影响。现在我们知道这些基因修饰模式是可被继承的，这就提供了将我们一生中的后天特质延续下去的途径。

表观遗传学正开始提供一种创新的探索非传染性疾病的方式，化学家在这方面也正开始取得重大突破。对后生进程（及其他因素）更好的理解将使我们能够超越对许多非传染性疾病的简单对症治疗，而走向真正的治愈。

3 氧和疾病

化学家将提供对氧在疾病发展进程中作用的更好了解。

氧参与到调节包括人类在内所有好氧生物的多种生化途径。正常的细胞代谢所产生的活性氧物种（Reactive oxygen species，ROS）是造成我们一生中机体逐渐自然衰老的主要原因，并且与许多年龄相关疾病的发展有牵连。细胞中的氧缺乏与癌症、心血管疾病和糖尿病等疾病有关。

化学家正在帮助更好地理解活性氧物种在若干不同层次调节基因表达中的作用。了解、利用和检测生物体系中的氧将提供更好地理解疾病进展的新途径。

4 大脑和疾病

了解大脑鲜为人知的化学过程对治疗神经退行性疾病如阿尔茨海默氏病是必不可少的。

对记忆的分子基础和大脑中的化学更好的理解，可以使我们能够更好地解决许多神经系统疾病。

化学家正致力于更好地了解大脑中的化学和记忆的分子基础，这是为许多神经衰弱型疾病提供更有效治疗的第一步。尽管如抑郁症和精神分裂症等疾病在我们人生中的任何时间都可能发生，但往往首先出现于青年人身上。据了解，这些疾病的发展有很强的遗传影响，但科学家们尚未准确找到所涉及的分子过程。事实上，我们离理解大脑中基本化学过程的工作模式还差得很远。

对大脑老化影响的更好了解，将使我们能够更好地理解许多年龄相关疾病牵涉到的纤维蛋白积聚的作用。淀粉样蛋白积聚被公认为在阿尔茨海默氏病的发展中起着重要作用。它们也可能在包括帕金森氏症、II 型糖尿病和淀粉样蛋白 A (AA) 的淀粉样变性等其他疾病中发挥了重要作用。

虽然淀粉样蛋白假说已经导致人们发展出以淀粉样蛋白和产生淀粉样蛋白的酶为靶标的治疗阿尔茨海默氏症的方法，但淀粉样蛋白在这些疾病中的确切作用仍只是一种理论说法。许多这类治疗方法至今一直不成功，淀粉样蛋白假说也和许多其他假说一样尚未得到证实。

化学家们通过帮助测试现有的生物假说和发展新的分子理论，将在更好地从分子水平上了解大脑和年龄相关疾病的进程中起到重要作用。这将导致开发出创新的、更有针对性的药物和疗法。

5 生物过程分析

需要有新一代的测量和分析技术以更好地了解疾病。

化学家正在帮助整合许多生物学中的分析“组学”（如基因组学、糖组学和蛋白质组学）技术，通过基础化学原理的基本认识把它们联合起来。化学家们正把传统的检测技术和新技术相结合，以提供可以分析包括一个单一生物细胞的内容物在内的微小样本的尖端设备。

化学家正在开发具有出众分辨率和精度的在生物系统中定量测量分子和检测细胞内外生物活动的改进方法。揭示细胞内分子个体之间的相互作用将使我们能更详细地研究生物过程，并懂得如何解决疾病发展过程中出现的故障。

许多现有的检测在生物系统中化学活动和鉴定生物分子的方法都依赖于绑定到特定生物靶标的抗体。不幸的是，抗体较大的尺寸使其往往不足以研究细胞内的过程。化学家正在开发流线型的抗体样分子，它们小到足以接近细胞内的生物学过程，而同时又保留抗体的独特的特异性。新的分子探针将能够与包括特定的代谢产物、蛋白质和 DNA 链等的生物分子个体相互作用。

新的分析技术将使我们能够准确地测量细胞中蛋白质的浓度，实时检测发生在活体细胞中的蛋白质结构变化，并确定膜结合蛋白的结构，这是对现有的标准技术的一种挑战。

化学家正在用简单的原料构建复杂的生物分子，“体内”化学领域的蓬勃发展使特定的化学转化能在活体细胞内进行，并且总有一天将可以在整个生物体内进行。

第三章：用于诊断的新型化学

识别疾病的分子起源、症状和进程对有效的治疗至关重要。通过开发新的及早检测疾病的化学手段和能更近距离地监测疾病进展的更灵敏的检测方法，化学家们将使我们能更快地诊断并且更有效、侵入性更小地监测疾病。

1 生物标志物

我们需要找出可靠性、特异性更好的生物标志物来在早期阶段检测疾病，化学家们对发现和利用生物标志物将是至关重要的。

生物标志物是由受到感染或有缺陷的细胞以及受损组织或器官产生的特定蛋白质或代谢产物。例如，它们可以是癌细胞产生的蛋白质或为心脏细胞受损害而产生的代谢产物。在疾病的早期阶段检测生物标志物，将使癌症在有机会扩散前和心血管疾病在导致心脏病发作前得到治疗。

目前临床使用的许多生物标志物并不可靠，对其所用于诊断的疾病不具有特异性。经常发现患者之间的生物标志物的水平有显著差别。例如血液中前列腺特异性抗原（PSA），其通常测量值和患前列腺癌时的水平并非一定有明显差异。癌症等疾病在不同患者之间其生理学和生化学是高度可变和不同的。因此，患有同种癌症的两名患者，可能表现出与他们的疾病相关的一套完全不同的生物标志物。

化学家正通过获得对每一种情况下疾病进展的更好了解（见第二章：化学与疾病）来帮助找出更好的生物标志物。有必要进行长期研究以记录与疾病相关的蛋白质和代谢物如何随时间而变化。这将有助于找出能在疾病发展的较早阶段被检测的真正有用的生物标志物。

化学家将帮助提供更好的工具来验证生物标志物，以确保它们是准确的和特异性的，并确定其在生物系统中的正常功能。反过来，这将有助于揭示生物标志物是否在疾病过程中起着重要的作用，或者更可能只是一般的生理应激反应所产生的。

2 探针

化学家将设计和使用用于诊断和成像的新型分子探针。

化学探针通过与生物分子特异性相互作用来提供有关其生物作用的信息或测量病人的生物标志物的水平，从而使科学家能够探索生物系统。目前还很难将现有的探头送入病人体内并定位于需要它们的特定位点。

需要新的无抗体诊断疾病的方法，特别是当我们要利用现场实时诊断技术的优势的时候。许多基于抗体的诊断技术易受假阳性和假阴性结果的影响。化学家正在研究新一代探针，其可以特异性绑定到目标生物标志物而使其浓度能够测量，并且将在照射技术中有潜在用途。

现在仍然存在着重大的挑战，尤其是涉及到将探头运送到其生物作用位点的时候。许多核酸探针现已作为探索基因功能的研究工具，然而化学作为许多技术的基础需要进一步加强，以提高效率和降低成本。这些探头使科学家能够瞄准细胞中的特定基因（通常是通过关闭其功能），以了解它们在生物系统中的作用。以发展核酸疗法为最终目的，化学将帮助我们更好地将核酸探针瞄准细胞进而改善其细胞进入性，并更好地了解基因的功能。

3 分子成像和诊断

为了利用新发现的靶标，化学家将开发用于分子成像和标志物水平测量的新方法。

分子成像与传统成像的不同在于其用特异性生物标志物来检测目标生物系统中特定的分子模式和特性。生物标志物与其周围的环境发生化学相互作用，并反过来根据所关注域区内发生的分子变化而改变其图像。这种将精细的分子变化成像的能力，为早期发现和治疗疾病及基本药物开发等医疗应用提供了大量令人振奋的可能。

化学家在帮助提供新的、灵敏的（和理想中非侵入性的）测量单个细胞内新型生物标志物性质的技术以探测疾病的分子基础中正发挥着重要作用。

除了传统测量样本在血液中的浓度，新型诊断方法还包括测量替代性生物标志物的性质。与疾病相关的分子变化往往很细微，以致它们在血液样本中仍然无法探测。许多灵敏的探测手段需要更多了解有关疾病的分子基础，这将对诊断直接有用（见第二章：化学与疾病）。

疾病的生物标志物在生物体液中出现时的浓度往往非常低，用传统方法难以检测。未来通过检测人体中的微小生化变化，我们将能够在身体症状出现前诊断疾病并启动适当的治疗。

为了获得个性化医疗的好处，迫切需要改善我们识别与特定疾病相关的基因的能力。这将需要廉价、精确和高效的从个体基因组中筛选已知与特定疾病相关的基因的技术。化学家正在与其他科学家和临床医生一起合作，提供一套全新的个性化的诊断和成像技术，在疾病发展的早期阶段检测与癌症和淀粉样疾病（如阿尔茨海默氏症）相关的独特异常。新办法将超越简单地在生物样品中检测蛋白表达，走向对蛋白表达相应模式的了解并实时监测这些模式内的变化。这反过来又将促使一套新的个性化治疗手段的产生，实现选择性地对付疾病同时避免不必要的副作用。

化学家正在帮助开发负担得起的基因组测序设备，使医护人员能预先警示那些对特定疾病有遗传易感性的个体，使其能采取预防措施。然而，单靠个体基因组测序无法实现个性化医疗，如果没有结合分子水平的理解，这将被证明是无效的。

化学家正为临床应用研究一系列更便宜、更简单、能够覆盖更宽尺度范围的成像技术。目前在临床上用于诊断疾病的成像只能在大尺度范围进行且使用昂贵的设备。定点照护技术可以迅速而准确地床边诊断，这有可能改变现有的医疗系统并改善世界各地人们的生活。

随着新技术不断出现，它们将能够支持现有的可靠的大型设施。新的可处理固体样品的质谱技术正在出现，它能通过直接捕获细胞表面的化合物而对病变组织成像。新的能使生物细胞尽可能“透明”的成像方法对快速、准确的病床边诊断将是至关重要的。新兴技术将在引导癌症手术中帮助区别癌细胞和健康组织。

案例分析：病床边的质谱技术

化学家们对质谱有着丰富的专业知识，并可能将质谱与新的定点照护技术相结合，开发快速、准确的床边诊断方法。将质谱和聚合酶链反应（PCR）技术结合，可为个性化医药和许多非传染性疾病的诊断迅速地确定遗传性生物标志物。新的质谱技术将使我们通过定量分析多种与癌症相关的蛋白质的表达实现更快速的诊断。

第四章：化学与药物

通过为紧急临床需求揭示更好的经确证的生物靶标、使药物发现和制造现代化、开发新的给药方式和新的治疗方法，化学家可帮助我们使药物研发现代化。

化学能帮助拓展新药物的来源，提高为市场带来新药的成功率并降低其成本。新的低成本和随时可用的治疗传染病的药物将改善世界各地数十亿人的生活。

一种在其发展过程的各个阶段化学都介入的更合理的新药物研发方法正在出现。首先，要确定一个代表疾病途径或病原体代谢临界点的生物靶标；然后，设计和合成可以有效地结合到这一靶标的化合物。新型探针化合物和表型分析将有助于确定新靶标。对于更好地衡量和了解药物怎样与疾病途径在细胞内相互作用，以及创造可以更好的控制疾病相关生物系统的新发明和产品不可或缺。

1 靶标验证

化学家会为药物寻找新的和改进的生物靶标，以使药物研发方案的成功率更高并可以提供更有效和有针对性的药物。

靶标验证的目的是将特定基因及其生物产物与疾病联系起来。

追求非验证生物靶标的药物研发方案，对过去 20 年里许多候选药物的高损耗率（或失败）负有很大责任。许多候选药物失败不只是简单地因为毒性或安全问题，而往往因为所选生物靶标并不是致病的主要原因。在药物研发过程中，医药研究人员经常发现候选药物在人体中无法像在早先的实验室动物中一样起作用。目前的临床前模型无法以高度的确定性预测人体药理学、药代动力学和药物代谢。

据估计，到目前为止，围绕我们自身感染或癌变的细胞和病原体，科学家们已经发现了 4500 个可能的药物分子靶标。然而，美国食品和药品监督管理局批准的所有药品只集中于 324 个分子靶标，其中约 60%是在细胞

表面发现的，且其中一半编码仅属于四个基因家族。这表明我们仍有相当大量的疾病靶标需要研究，而这其中的一些有望为治疗传染性和非传染性疾病提供完全新颖的方式。

通过帮助更好地了解疾病的分子基础（见第二章：化学与疾病），化学家们将能够揭示大量系列新型药物靶标。这将使医药研究人员有能力设计一套现代化的、更安全的候选药物，使它们有更大机会成功通过药物开发过程而进入市场。通过与生物学家和其他科学家合作，化学家可以研究候选药物和生物分子（如蛋白质和 DNA）之间整套的相互作用。

新的细胞表面和细胞内的受体将作为药物靶点而被揭示出来，并将使我们更好地了解药物副作用的原因从而改善药物开发战略。更可靠的用于诊断和监测疾病的生物标志物将被识别出来（见第三章：用于诊断的新型化学）。

为进行药物开发，生物分子科学尚有广阔的领域有待探索，包括蛋白质-蛋白质和蛋白质-核酸相互作用等。进行“基因组采掘”也有可能提供疾病的一系列重要的生物靶标和生物标志物，并同时增加我们对疾病途径机制的了解。

化学将使我们了解人与人之间的遗传差异怎样导致他们对药物截然不同的反应，以致一种在特定人群中有很好的疗效的药物在其他人身上却不起作用。这将带领我们走向对更有针对性的药物的研发，而不是去试图开发一个可以治疗所有人的某种疾病的药物（这可能并不总是可行的），我们可以开发多种针对特定群体或有特定基因组的人的药物（个性化的药物）。这将需要科学家超越基因组测序，达到对生物分子产品有一个分子层次的认识。

有针对性的方法提供了一种更好的方式来发展新型抗感染药。化学家将帮助开发针对特定细菌种类的更具选择性的抗生素，而不是开发一种杀死我们体内所有的甚至是有益细菌的广谱抗生素。

2 设计更有效的药物

使用化学的洞察力和先进的计算机软件，化学家将以运用较少的、更有针对性的候选药物的策略取代大规模筛选的药物测试方法。

化学家在发明合成分子作为更经济的口服疗法方面尤为成功，这些是先进的医疗保健系统的支柱。虽然以生物为基础的药物正带来重大影响，但这种治疗方式并不会改变人们对负担得起的治疗慢性病的小分子口服“药片”的需求。

专门设计的能与生物靶标相绑定的化合物的合成仍然是一个挑战。化学家正以对疾病途径和生物靶标更好的了解为基础，开发新的药物设计方法。我们最终将可能在开展实验室合成之前使用先进的药物开发软件更好地预测和设计候选药物。

多年来，通过定量测量来评估药物有效性已使药物发现过程受到限制。通过将改进的药物作用机制知识（如药物绑定的速度、停留时间和释放时间）纳入到我们的药物设计中，化学家将能够致力于更定性测量的方式来组建更加合理的化合物库。

自然界仍然是组成新药物化合物之基础的生物活性分子的一个丰富来源。据估计，所有微生物物种中不到 1% 是很容易培养的，并且，研究过其生物活性的高等植物物种还不到 15%。新的分子学方法可以帮助我们更多利用复杂天然产物(来自植物或微生物等有机体)药用性能的优势。基因组采掘技术提供了一种从植物和微生物基因组中筛选可能提高天然产物疗效的基因的途径。

3 新的合成方法

前沿有机化学为现代药物和治疗设计者提供了更便宜、更多样的起始原料以及用于其加工的更丰富的手段。

多年来，世界各地的合成化学家们在方法学方面取得了突破，使我们能够组装构成我们所生活世界基础的有机（碳基）分子。事实上，目前市场上大部分药物都源于自然界中发现的分子或与它们密切相关。

合成化学不断发展出突破性的方法来拓展我们对新的和令人兴奋分子结构的了解。新兴的方法利用了比以往任何时候都更便宜、更随时可用的起始原料、试剂和催化剂。合成工艺的重现性变得越来越好，这使它们在大规模制造中更加可靠。新出现的由廉价、易得原料制成的催化剂将可以取代那些基于稀有和昂贵原料的催化剂。

我们对化学和化学反应性的理解，将明显拓展对数百个新的超出了目前药物模板范围的疾病靶标的了解。化学家将提供能够在保持其他部分完好无损的同时对一个分子的特定部位进行修饰的新反应，以及合成生物分子的新方法。

对于生物合成过程中所发生的分子转换，化学家们正在获得更深入的了解，并探索这些转化过程的工业规模的利用。基于对支撑着传统合成方法的分子机制的详细了解，化学家将能提供新的合成生物学方法。

4 过程自动化

自动化过程将使熟练的化学家们脱离普通的、日常的工作，而让他们能够专注于创造性的新化学。

化学家正在更多利用机械手和自动化流程的优势进行简单的反应，使他们能从中解脱出来而专注于更复杂和创新的方法。

改进的机器人与自动化的合成方法提供了使药物发现和制造更有效的机会。富有经验和创造力的化学家们往往在本可以自动进行的简单、常规或重复性任务上花费了大量的时间。这些任务包括提纯和为化学合成与（候选药物的）化学类似物的合成制备构筑模块，而这些合成都是一些只依靠同样的或非常相似的合成方法，且所合成的化合物又都只是一些原始的化合物。改进的自动化方法将使训练有素的化学家能把时间用在探索新的合成方法，寻求进一步突破和扩展科学知识中。通过化学家与工程师合作，将可以开发在学术实验室和工业厂房都能开展常规和重复性实验室任务的新自动化方法。

许多现有的技术往往是为特定的用户和用途而定制、设计和制造的。因此，标准化是关键性挑战，并且成本很高。优化过程对新用户来说变得困难，这反过来又为其广泛采用增加了障碍。

新的机器人技术的发展，甚至可能为以一种化学家们先前所擅长的方式探索新的合成化学特别是催化打开机会。这只有在探索出通用的实现方法后才可能成功。

机器人技术的实现还需要训练有素的化学家或技术人员来操作它们。操作人员将需要有化学方面扎实的基础培训和全面的技术能力，来有效地操纵自动化工艺过程。

5 给药

化学家正在帮助开发新技术让我们更好地控制药物释放位点，同时实现随着时间推移的持续释放以保持合适的治疗浓度。

我们需要更好地理解这些过程中的化学，以便开发更有效的给药系统。药物必须通过一些障碍才能到达它们的作用位点，而许多疗法的第一步是从肠道进入血液。脑部疾病的治疗必须穿越血脑屏障才能到达其作用位点，且许多药物需要进入细胞内部才能产生预期的效果。

需要在开发新疗法的同时开发创新的给药系统。传统的药物是配方成使其保持药效稳定并最大限度地被输送到血液中。这种方法的缺点是药物随后被广泛地分散到身体各个部位，而不是瞄准需要其发挥治疗作用的特定位点。我们需要发展能把药物运送到身体特定区域然后再让其进入组织和细胞的方法。

化学家将帮助开发一整套复杂的结合了新型靶向分子、新材料和新释放机制的给药方法。对由人体的新陈代谢降解（如新兴的核酸疗法）特别敏感的治疗剂可以被放置在特殊材料，例如保护性的纳米粒子中，以使它们能够达到作用位点。当药物（如肿瘤化疗药物）对健康细胞有毒害作用时，治疗剂在其作用位点的控制释放显得尤其有用，这可以降低通常经历的毒副作用的严重性。

但是发展纳米药物也有其问题，所关心的主要问题之一是包含药物的纳米粒子在环境中的归趋。为了减少这些问题，化学家正帮助开发新的纳米颗粒，例如在体内或环境中能自然分解成无害化合物的纳米颗粒。

起到使药物在体内长期存储作用的新的植入技术，也为药物的控制释放提供了机会。下一代的植入体可以监测人体内的生理条件，它只在需要的时候释放药物。化学家们早已开始发展新植入剂，它能在心脏病即将发作的第一个生理迹象(可能是心脏的异常行为，或是血液中的特异性生物标志物的出现)出现时释放心脏病药物。

6 治疗疾病的新方法

化学家正在超越传统的药物设计惯例，考察包括组织工程和人造生物制剂等的新发现的化学潜能。

中短期内小分子疗法不可或缺，并且其对许多常见疾病在今后长时间内仍然很重要。化学家们也正在开发全新的方法治疗疾病。

通过提供对干细胞的化学、信号传导和功能及其网络更加详细的了解，化学家正在帮助改善干细胞技术以使患病或受损组织再生。新型化学正被用于表面处理以促进细胞粘附、改善细胞功能、并促进功能性组织的发展。通过把干细胞纳入到三维支架，科学家们正朝在移植到患者体内前先在实验室培养基因匹配的完整器官这一长期目标努力。

化学现在正被用于合成非常大的生物分子，并将有前途的生物活性分子转化成有效的治疗药物。人们早已证明可利用化学合成来构建一小部分DNA，最终将有可能创造如合成基因组这样更大的体系。

对天然生物分子的合成、修饰和重新设计，将使人们能探测生物化学机制和开发潜在的治疗策略。在更深入地了解预期生物响应中分子间相互作用的基础上，可以设计更好的生物疗法。化学合成促使 Abraxane（抗癌药物 Taxol 的蛋白结合形式，其注射剂配方已成功用于某些类型癌症的治疗）这一合成生物制剂的发明。结合蛋白可以协助药物对准肿瘤细胞。

7 可持续制造

药物制造的新方法将提供重新使用和回收废旧产品机会，以提高性价比和资源效益，并减少医药废物进入环境的数量。

化学有巨大的机会来改善整个制药工艺过程以增加全球药品供应，但也有很多挑战需要克服。我们受到目前可用的化学合成反应（或转化）数目的限制。由于必须确保质量和纯度，制药成本较高。目前采用的制药技术意味着世界各地很多人只能得到有限的药品供应来治疗常见和罕见的疾病。许多应对这些挑战的解决方案将提高上游的药物研发和下游制造的水平。

假药尤其在发展中国家仍是一个问题。我们迫切需要改进方法来确保已注册药物产品的纯度和质量，同时检测和监控市场中危险的假冒和纯度不达标的产品。2008年，在美国，进口的受到多硫酸化硫酸软骨素（OSCS）污染的肝素造成多人死亡。肝素，在临床上作为一种血液稀释剂通常用于接受心脏手术或透析的病人。其实只要对样品进行最基本的化学分析就可以检测任何可能的杂质，并可能避免这一波及整个美国医疗系统的事件。

我们在药品生产中所使用的反应需要是更可持续、高效、灵活和可规模化的。完美的化学反应将是其效率为100%，并且不产生任何废物。任何制造过程都不可能完全有效或不产生任何废物，但是化学家将使我们能够极为接近这一目标，特别是通过开发新的催化剂。

医药和化学科学家将能够开发和利用来自植物和其他生物质的新原料，帮助减少全球对源自化石燃料的原料的依赖。化学家将是发展从生物质获取新的大量化学品的工业化生物技术方法的核心，这些化学品将取代石化原料作为制造众多消费产品如燃料、塑料和药物等的起始材料，并将使这些工艺过程通过生物合成连接起来。化学家将帮助改造现有的制造工艺，使其适应新一代的例如那些能从碳水化合物中获取的化工原料。

制造业产生的任何废物都应该是可降解的。化学家可以帮助提供对环境中制造废弃物的生物和化学降解途径的更好了解，并对其在土壤生态系统中的作用和影响作出正确评价。这一了解将需要更好地认识不同的化学官能团如何在环境中转化和降解。这又会反过来导致可最大限度地降低环境影响的改进型制造过程的发展。

我们需要更好地了解药物使用后的长期环境归趋。药物废水不仅是在药物生产过程中产生的，而且在其使用过程中也会产生。患者所使用的药在身体中代谢，所产生的代谢物排出体外，最终进入了环境。尽管药物代谢物已经被指责带来了某些环境问题，如排水沟中高浓度的内分泌干扰物，但我们对它们进入环境之后发生了什么仍知之甚少。

第五章：化学科学的机遇

1 化学与疾病

了解疾病的发病和进展：化学药品

- 验证现有的生物假说，并通过化学获得对生物系统和过程详细的分子水平的了解
- 通过提供操控生物网络所需的分子理解和技术来实现系统生物学的新突破
- 发展对感染的分子原理和诸如疟疾、艾滋病毒/艾滋病和结核病（TB）等重要传染病的化学的更好了解
- 发展更好的分子水平上对传染性疾病的耐药机制的了解
- 发展对免疫系统更深入的了解，以更有效地治疗传染病、非传染病、炎症和自身免疫性疾病
- 了解化学信号传导在细胞的重新设定中的作用
- 通过破译引起生物功能的特定分子间相互作用，改善我们对生物大分子（如 DNA 和蛋白质）的理解
- 通过了解部分未折叠蛋白质或蛋白质结构域和调查其与其他生物分子的相互作用，可以帮助更深入地理解如何去影响疾病中重要的生物系统
- 实现对细胞和机体中生物酶和其他生物分子的动力学的更细致了解

基因和非传染性疾病

- 发展对疾病的分子基础和分子故障怎样导致发病的更好的了解
- 提供分析疾病途径中非传染性疾病所涉及的个别基因及其与其他基因之间关系的新方法
- 开发更好的工具研究疾病发展过程中基因所经历的化学变化
- 发展新方法来分析转译后修饰及其在疾病中的作用
- 提供分析环境和饮食对健康和病变组织影响的新方法
- 了解表观遗传修饰 DNA 和蛋白质如何导致不同的表型，以及我们怎样对其进行活体修饰和控制来影响疾病的进展
- 阐明在重要的生化和疾病进展途径中活性氧物种（ROS）的作用

- 改善我们对大脑的化学、记忆的分子基础和衰老等的认识，使我们能够更好地认识和治疗大脑疾病

生物过程的分析

- 通过对基础化学生物学的基本了解，帮助整合各“组学”临床学科
- 为核磁共振光谱或液相色谱和质谱等现有的分析技术发展更适用的版本
- 开发可以精确分析如一个生物细胞的内容物这样微小样本的新设备
- 进一步发展在分子水平上了解疾病的新非侵入性的分析方法
- 开发能研究活细胞中的分子和监测它们如何随时间而改变的方法
- 探索将核磁共振光谱、X射线衍射、电子显微镜和新技术等相结合来理解生物过程，以在生物系统的故障导致疾病发生时确定合适的干预方式
- 发展对分子如何进入细胞的更好的化学了解，为发现生物学探索不同类型的化合物
- 开发抗体替代物作为分析工具
- 研究能够通过特定生物分子（包括代谢产物、蛋白质、RNA 和 DNA 链）相互作用进而测量其浓度的候选分子探针
- 发展在细胞和生物体内部开展化学活动的新的体内技术
- 发展将 RNA 和 DNA 运送到细胞内的新方法

2 用于诊断的新型化学

生物标志物

- 发展新的、更好的工具用于验证疾病生物标志物，以确保它们是准确和特异性的
- 开发新的、改进的、用于确诊许多传染病和非传染性疾病的生物标志物
- 与生物学家和临床医师合作来检测疾病的新替代性标志物，包括蛋白质的表达模式
- 鉴定可以更好地预测疾病进展的新生物标志物，作为向选择最合适的治疗迈出的第一步

探针

- 发展能被送入并定位到细胞中以接近所有生物靶标的性能改进的新探针
- 提供比现有的探针更稳定、更抗代谢、能更准确检测疾病生物标志物浓

度的新探针

- 设计新的用于分子成像的“特定激活”探针
- 开发新的小分子抗体替代物以快速、准确地诊断疾病
- 为现场实时诊断开发新的无抗体诊断技术
- 改进核酸诊断化学以大幅减少对个人基因组测序的需求
- 发展核酸输送系统（如 RNAi）

改进的成像和诊断技术

- 探索能检测生物标志物的特定分子变化（包括蛋白质稳定性和错误折叠）和活性氧物种引起的变化的方法
- 发展一套新的快速现场实时诊断技术，以一种非侵入性的方式在床边诊断一系列疾病和致病微生物
- 开发检测特定分子变化和监测生物系统内单个分子的方法，实现实时监控疾病进展
- 提供能快速识别与多种非传染性疾病相关的基因的新个性化医药技术
- 开发新的分子成像工具，如通过使用正电子发射断层扫描（PET）来快速、安全地识别疾病的生物标志物
- 开发新的识别工具检测患者体内特定于其疾病（如癌症）的异常情况
- 发展先进的成像技术表征癌症并在手术治疗中区分良性和癌变区域

3 化学与药物

靶标确认

- 开发对疾病途径更好的了解和为药物发现验证改进的靶标
- 实现从机制上更好地了解许多常见药物副作用的原因
- 基于对包括动力学和作用寿命等在内的分子作用机制的理解，开发测量药物有效性的定量方法
- 发展对传染病和非传染性疾病中耐药性的更好了解
- 与其他科学家和临床医生合作，提供更好地及时监测医疗系统中出现的耐药性的能力，并开发降低耐药性的战略
- 利用动力学原理研究候选药物的作用机制，获得关于到达绑定位点的时间、绑定到靶标的时间和释放时间等慢效应的信息

- 为药物发现项目确定新的细胞表面和细胞内受体作为有效的药物靶标
- 通过分析基因组采掘技术来识别与许多疾病的途径相关的“沉睡”基因群

设计更有效的药物

- 基于对疾病起源与现有的合成或天然来源的生物化合物的完整认识，努力建立起集中的化合物库
- 开发全新的模拟方法以设计与确证的疾病靶标相匹配的治疗药物
- 鉴别新的类似药物的天然产物并合成新化合物作为候选药物
- 建立改进的化合物库，其中要包括基于片段设计原则的、具有可绑定到新的经确证疾病靶标特性的化合物
- 对分子结合动力学有更深入的了解并在计算机建模和化学合成上取得进展，使得药物设计和发展更合理

新的合成方法

- 为新的分子支架和架构扩大已知、并探索未知的“化学空间”
- 发展更可重现和模块化的合成方法，特别是能在可持续的、温和的、标准的条件下，于各种不同的化学基底上工作且不依赖于稀有和昂贵金属的催化剂
- 发展新的用于合成的避免使用反应性和不稳定官能团的 C-C 和 C-H 键活化方法，同时创造探索新分子支架和架构的机会
- 开发新的化学“氧化还原”方法以改变底物分子的氧化态
- 发展功能基团特异的且避免使用有问题和易造成浪费的催化剂和保护基团的可持续性反应
- 发展新的“微反应”方法，使我们能够以非常小的规模进行化学转化
- 改善我们对生物合成中所发生的分子转换的理解

过程自动化

- 开发新的制备用于探索化学合成、药物发现和药物制造所需标准构筑块的自动化方法
- 发展标准化、有成本效益和可在自动化实验室程序中普遍采用的机器人设备

给药

- 对药物进行改良，以使其克服类似在肠道、肝脏和血液中的抗降解稳定性不足等障碍
- 改善从肠道到血液、从血液到大脑和从血液到细胞液的药物输送
- 通过开发对生物信号和反馈有响应的体系，提高控制药物在作用位点释放的能力
- 开发新的包括植入剂和纳米药物的给药系统
- 将生物活性肽转换成可口服的药物
- 开发选择性地使治疗药物对准特定组织中受体的方法
- 发展对两性离子药物输送体系更好的了解

治疗疾病的新方法

- 为组织工程（如可优化特定细胞和组织的生长以及当细胞生长和形成组织时被重塑的新支架）探索新型化学
- 利用新型化学改进支架表面性质，促进细胞粘附，改善细胞功能，鼓励发展功能组织再生医学
- 设计、修饰和合成生物分子以作为了解和治疗疾病的合成生物制剂
- 发展为合成生物学创造新“构筑模块”的合成能力

可持续生产

- 开发经济可靠的新分析方法检测药品中的杂质，并保证生产过程中的质量
- 改善制造流程，使其更加高效、灵活和可规模化
- 开发新的制造工艺以最大限度地提高原子经济性并尽可能减少废物
- 发展对环境生物和化学降解途径更完整的了解
- 发展对废物在环境中降解时不同化学官能团如何被改变的更充分的理解
- 与其他科学家和工程师合作开发用于制药的新工业化生物技术方法
- 提供新的利用生物质源起始原料来制造药物的高效合成方法
- 为以生物质源大量化学品作为起始原料的药物发现和制造，开发新的“逆向合成”方法和设计策略

附录

CS3 (2011) 与会代表名单

中国

张礼和	北京大学医学部药学院
裴端卿	中国科学院广州生物医药与健康研究院
方晓红	中国科学院化学研究所
席真	南开大学化学学院
朱维良	中国科学院上海药物研究所
陈拥军	中国国家自然科学基金委员会
帅志刚	清华大学化学系/ 中国化学会

美国

Gunda Georg	明尼苏达大学药学院
Joseph Fortunak	哈沃德大学化学系
Cynthia Burrows	犹他大学化学系
Wilfredo Colón	伦斯勒理工学院化学系
Shaoyi Jiang	华盛顿大学化学工程系
Nicola Pohl	爱荷华州立大学化学与生物工程系
Zeev Rosenzweig	美国国家科学基金会(NSF)
Steven Meyers	美国化学会

德国

Horst Kessler	慕尼黑工业大学化学系
Gerhard Klebe	马尔堡大学药物化学研究所
Rolf Müller	萨尔布吕肯大学药物生物工程系
Stephan A. Sieber	慕尼黑工业大学
Günther Wess	亥姆霍兹慕尼黑中心
Andreas Marx	康斯坦茨大学康斯坦茨生物化学研究所

Markus Behnke 德意志研究联合会 (DFG)
Hans-Georg Weinig 德国化学会

英国

Ben Davis 牛津大学化学系
Tim Bugg 华威大学化学系
Neil Cameron 杜伦大学
John Overington 欧洲生物信息学研究所
Chris Schofield 牛津大学化学系
Clare Bumphrey 英国工程和物理科学研究理事会 (EPSRC)
James Hutchinson 英国皇家化学会 (RSC)

日本

Tohru Fukuyama 东京大学研究生院药学院
Kazunari Akiyoshi 京都大学高分子化学系
Kazuya Kikuchi 大阪大学工学院
Hideaki Oikawa 北海道大学化学系
Hiroaki Suga 东京大学化学系
Takashi Takahashi 东京工业大学应用化学系
Hiroyuki Ohno 东京农业与科技大学生物工程系/日本学术振兴会
Nobuyuki Kawashima 日本化学会

其他代表名单

Jon Evans 英国科学专栏作家