

“科教协同”结合“多学科交叉”体系培养复合型药物化学研究生

张岚¹, 李郅佳¹, 袁子月¹, 刘博^{2,*}

¹西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610031

²四川大学生物治疗全国重点实验室, 成都 610041

摘要: 药物化学是药学领域中重要的带头学科, 相关人才培养涉及到药物研发过程中的新药创制、药物合成、药物构效、药物体内代谢变化等重要环节。考虑到药物化学学科跨度大、知识覆盖面广, 我们从“科教协同”与“多学科交叉”的角度出发, 通过比较综合类院校、理工类院校和药学特色院校之间不同的培养优势, 从导师制度、培养方案设计、课堂教学方面探索复合型药物化学研究生的培养策略和具体举措。

关键词: 药物化学; 研究生; 培养模式; 科教协同; 多学科交叉

中图分类号: G64; O6

Cultivating Comprehensive Medicinal Chemistry Postgraduates Combined with Science-Education Synergy and Multidisciplinary Interdisciplinary Philosophy

Lan Zhang¹, Zhijia Li¹, Ziyue Yuan¹, Bo Liu^{2,*}

¹ School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China.

² State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

Abstract: Medicinal chemistry is an important leading discipline in the field of pharmacy, with talent cultivation encompassing critical stages in drug discovery, including new drug creation, drug synthesis, structure-activity relationships, and drug metabolism changes *in vivo*. Given the broad scope and interdisciplinary nature of medicinal chemistry, we compare the different training advantages among comprehensive universities, polytechnic universities and pharmacological institutions from the perspective of “science-education synergy” and “multidisciplinary intersection”. We also explore the training strategies and specific measures for cultivating well-rounded medicinal chemistry postgraduates, focusing on mentorship system, training program design and classroom teaching methods.

Key Words: Medicinal chemistry; Postgraduate student; Training model; Science-education synergy; Multidisciplinary intersection

党的二十大报告将“实施科教兴国战略, 强化现代化建设人才支撑”作为一个单独部分, 作出一体化部署、一体化推进, 充分体现了对于人才培养的高度重视^[1]。医药行业对保障人民身体健康、促进社会可持续发展起着越来越重要的作用, 是国民经济发展的战略性新兴产业, 关系到国家的发展前景。有效推进药物的研发和应用, 强化药物化学人才的培养是响应落实“健康中国”战略的切实举措。当代社会, 科学技术离不开高校的教学、科研和服务, 高校肩负着培养拔尖药物化学

收稿: 2024-04-25; 录用: 2024-08-14; 网络发表: 2024-11-20

*通讯作者, Email: liubo2400@163.com

基金资助: 国家自然科学基金(22277102, 82373193, 82172649)

人才的重任。许多高校都旨在打造科学研究与人才培养并重的教学研究型大学，教学和科研已成为当代大学发展的主要方向，把握“科教协同”的紧密关系，将有助于推动高校的快速良性发展。此外，积极推进复合型、创新型药物化学人才培养是我国当前高校药物化学人才培养模式改革面临的重要任务，“多学科交叉”是高校应对复合型、创新型药物化学人才培养需求的有效举措。因此，“科教协同”与“多学科交叉”并行培养复合型药物化学研究生将是大势所趋。

1 药物化学研究生的培养现状

研究生教育是国民教育的最高层次，承担着高端人才供给和科学技术创新的双重使命，是实施创新驱动发展战略和建设创新型国家的重要基石。2023年，全国共招收研究生130.17万人，比上年增长4.76%，研究生人才培养规模稳步扩大。高水平人才的增加为我国的高质量发展提供了持续的支撑，但也对高校的人才培养模式提出了新要求和新挑战。

1.1 学生水平差异化，培养模式均质化

在研究生扩招的背景下，高校间的学生在基础知识和科研素养等方面存在着明显的差异，以成都地区的四所高校：四川大学、电子科技大学、西南交通大学、成都中医药大学为例。除药学本专业考研的学生外，存在部分完全跨领域考研的学生，在本科阶段未曾接受过与药学相关的培训；而另一些学生则是从药学相关领域跨专业考研，虽然在化学、生物学等方向上具有一定基础，但缺乏系统的药物化学训练。这种差异在基础知识、实验技能和科研训练方面体现得尤为明显，如表1所示。

表1 成都地区四所高校2023级药学专业药物化学方向学生的基础情况

基本情况	学生占比(%)			
	四川大学	电子科技大学	西南交通大学	成都中医药大学
本科为药学类专业	72	57	63	81
本科为非药学类专业，但与药学存在关联	19	38	30	17
本科为非药学类专业且与药学完全无关	9	5	7	2
学习过药物化学课程	87	92	89	95
接受过基础的药物化学实验训练	86	89	86	91
有过药物化学方向的科研经历 (科创项目/竞赛、毕业论文等)	77	68	59	60

值得关注的是，当前高校的研究生培养模式普遍呈现出批量集中培养的趋势，导致了教育资源的均质化，难以满足不同学生的个性化需求。同时，课程设置也趋向于本科化，导致课堂内容与科研课题之间出现严重脱节，使学生难以将理论知识有效地应用到实际的科研工作中。除此之外，高校在培养药物化学研究生时，往往缺乏对多学科交叉的重视。这种单一学科的培养模式限制了学生对不同学科领域的理解和应用能力的培养，使他们在面对跨学科的药物化学问题时显得力不从心。综上所述，现有的培养模式限制了学生的综合能力的培养和创新潜力的发挥，阻碍了他们在药物化学领域的全面发展和进步。

1.2 以“科教协同”与“多学科交叉”理念打破培养僵局

科教协同是一种以教学和科研相互促进、相互渗透的发展模式，旨在提高教学质量、培养学生的创新能力，促进学科的发展和进步^[2]。科教协同强调教学与科研之间的紧密联系，将科学研究成果有机地融入到教学过程中，使学生在在学习过程中能够接触药物化学前沿研究成果^[3]。此外，还能让学生参与到科研项目中，逐步培养出对药物化学领域的深刻理解和独立思考能力^[4]。通过科研项

目的开展和教学内容的更新,能够不断拓展药物化学的研究领域和深度,促进学科的发展和进步。

此外,多学科交叉的理念也是当前研究生培养亟需推广的。多学科交叉培养药物化学研究生要求其具备跨学科思维能力^[5]。他们需要能够将不同学科的知识和方法进行整合和应用,从而解决复杂的药物化学问题。此外,跨学科的学习和研究环境能够激发学生的创新意识,促进他们在药物化学领域的科研工作中提出新的研究思路和方法,为药物研发和创新做出贡献^[6]。多学科交叉培养药物化学研究生还需要具备综合实践能力。他们不仅要在实验室中进行药物化学的实验研究,还需要参与到跨学科团队的合作项目中,进行综合性的研究和实践活动。总的来说,多学科交叉培养药物化学研究生的内涵包括拓展综合知识结构、培养跨学科思维能力、提高创新科研能力和加强综合实践能力等方面,旨在为他们未来在药物化学领域的发展和 innovation 提供更广阔的视野和更强大的能力支持。

2 充分利用高校自身优势构建各具特色的药物化学研究生培养模式

我国高校资源雄厚,呈现多元化发展态势,综合类院校、理工类院校以及药学学科特色院校形成了各具风格的药物化学人才体系,为如何在不同教育条件下贯彻药物化学人才培养路径中的“科教协同”与“多学科交叉”理念提供了可参考的范例(图1)。

2.1 多学科门类的综合类院校——以四川大学为例

综合性大学往往拥有文理工医一体的多学科优势,应着力于增强学生的综合素养,注重学生的实践能力和创新能力的培养,将前沿性药物研究技术和知识引入药物探究型实验创新体系;通过对不同二级学科特点的有机融合,寓研于教,将药物研发的全局观和整体性思路引入药学教学体系。例如,四川大学根据其多学科优势,立足健康中国发展战略,聚焦制约医药健康领域发展“卡脖子”问题,以华西药学院为依托单位,以生命科学学院、化学工程学院为共建单位,在药学学科的基础上,整合各学科领域优势,将不同学科领域的力量按内在需求规律有机地结合起来,带动学校学科融合、交叉,成为培育新兴交叉、边缘学科的载体,建立起创新药物与中药现代化研究平台,在计算机辅助药物设计、化学创新药物合成等方面依托该平台开展药物化学研究生培养工作。此外,该校充分利用其丰富的临床资源,与华西医院、华西第二医院共建具有高水平师资的核心教学团队。采用医学、药学深度融合的教学模式,通过优质的药学、基础医学和临床医学教育环境与硬件条件实施“学院-医院联合培养”,同时充分利用生物治疗国家重点实验室等科研平台或培训基地开展科研训练,培养具有临床视野、前沿视野的综合性药物化学人才。此外,四川大学在本研连续性培养方面积极展开探索,开设具有川大风格的“药学拔尖学生培养基地(米玉士班)”,遴选优秀本科生继续进入研究生阶段学习,重点关注学生综合运用理论和技术手段设计药学研究课题和进行探索性研究的能力、对药学相关领域复杂问题进行综合研究的创新意识和创新能力、以及在医学、化学、生物学、信息学等领域的跨学科综合运用能力。综合性院校具有多学科交叉培养药物化学研究生的前提优势,应充分利用已有学科资源,优化布局,为社会培养复合型的药物化学人才。

2.2 具有工科优势的理工类院校——以电子科技大学、西南交通大学为例

新时代背景下医药健康领域已成为新一轮科技革命的引领性力量,一批具有理工类优势的高校整合资源,集合自身学科特色拓展了药学专业设置,体现了多学科交叉背景下的理工融合、医工交叉。例如,电子科技大学利用学校在电子信息技术上的显著优势,以“医学+”和“信息+”为引领,推进医工结合复合创新人才培养,推动医学转化应用平台建设,结合学校电子信息学科优势和附属医院临床药学特色,强调医工结合,科教并重。该校构建了信息药学交叉学科的研究生培养模式,建立了特需药物与人工智能融合创新中心,开设“应用药理学大数据分析”“医药学人工智能”等具有多学科交叉性质的特色研究生课程,将优势学科的科研资源转化为教学资源;还在药物化学领域中的小分子药物筛选、基于大数据和人工智能的药品评价方面崭露头角,充分利用自身科教优势培养出具有多学科交叉特色的药物化学研究生。西南交通大学则以“生医拓展、交叉融合、

智能引领”作为发展思路，高度重视新医工交叉研究，持续对新医工交叉研究培育和支持，开设医工结合培育项目，同时开展新医工交叉研究论坛，组织力学航空航天学院、机械工程学院、电气工程学院、信息科学与技术学院、计算机与人工智能学院、数学学院、生命科学与工程学院等相关单位师生代表参加论坛，促进各学院之间深入交流、加强合作、互利共赢，发挥学校工科强的优势，增进了学校各学科科研团队在研究方向和研究基础上的深度了解。通过联合多学科的高质量发展，为开展有组织的新医工交叉研究奠定了良好的基础，提前在医工交叉研究领域布好局，在交叉融合中实现学科发展新突破。总之，理工类院校应当坚持和发展长期形成的学科优势与特色，扬长避短，充分利用多学科交叉策略建设药物化学培养体系，与时俱进、顺势而为地培养符合自身资源特色的新兴交叉学科药物化学研究生^[7,8]。

2.3 具有药理学学科特色的院校——以成都中医药大学为例

我国众多高校中还有一批以药学为特色的高校，如中国药科大学、沈阳药科大学、北京中医药大学、南京中医药大学、天津中医药大学、成都中医药大学等，这些高校围绕药学或中药学建设学科群，是药物化学人才培养的重要摇篮。这类高校应当充分发掘优势学科资源，发展壮大特色学科群，力争在已有的优势和特色学科领域抢占前沿，构建以药学为主导、多学科交叉融合、结构合理的学科培养体系。以成都中医药大学为例，该校立足中药学学科发展特色，充分利用西南特色中药资源优势，将传统中药学与现代药物化学体系进行有机结合，传承精华，守正创新，形成“医药结合，系统中药，明理致用，实践创新”的学科发展理念，践行“校企协同、因材施教、分类培养”和“产-教-学-研”融合的培育理念。在强化特色优势，拓宽培养渠道的具体举措方面，该校打造“药研博论”品牌系列研究生第二课堂，邀请知名专家学者和优秀硕博研究生交流互动；优化“程仲奕药院研究生会”微信公众平台；主办《本草新悟》展现学生科研成果，研究生负责全程负责审稿、编辑等工作。此外，依托国家中药种质资源库和国家重点实验室，该校着重突破中药种质资源的短板，并进行转化推广，以推动四川中药产业的高质量发展。同时，重点实施川产道地药材标准化体系建设推广，逐步实现重点川产的标准化生产，从而有力推动“川药”品牌建设，实现质量效益双提升，为四川乃至西部地区的中药材振兴提供了“良方”。同时该校还整合优势资源，完善实践教学体系，建立了“行业前沿认知引导-实验平台技能训练-实践基地实战应用”的研究生实践创新能力培养体系。

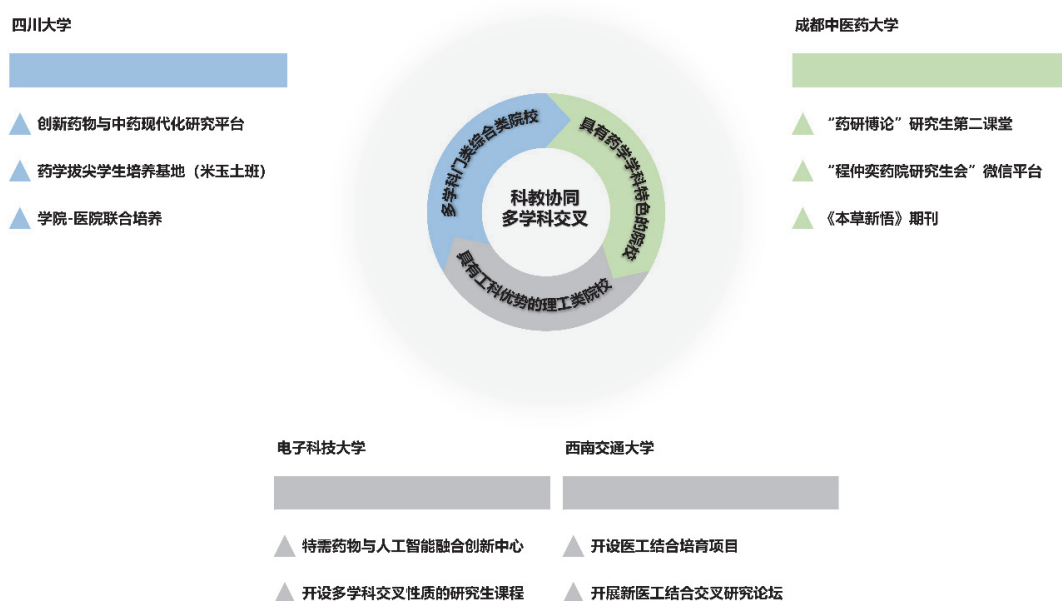


图1 不同类型高校根据自身优势构建各具特色的药物化学研究生培养模式

3 以“科教协同”“多学科交叉”理念健全药物化学研究生培养体系

高校应充分发挥自身优势, 发掘现有资源, 在药物化学人才培养的全过程中贯彻“科教协同”“多学科交叉”理念, 发展健全各具特色的药物化学研究生培养体系。

3.1 以研带教, 以教促研, 科教相长

2024年, 中科院上海药物研究所将与南京中医药大学、中国药科大学、河南大学等共同培养329名研究生, 目前, 地方高校与科研院所积极开展深化合作已成为科教融合协同育人探索的有效举措之一。高等学校有着丰富的办学经验、良好的育人环境、齐全的学科门类的特点; 科研院所有着学科特色鲜明、科研领域精深的优势, 双方根据自身优势共同探索科教融汇新机制, 在科学研究、学生培养、资源共享、成果转化等方面深化合作, 共同推动药物化学人才培养走上新高地。高校依托国家重点实验室、国家工程研究中心、中科院重点实验室、中科院研究中心等各类高水平科研平台基地, 共建共享“一体化”育人平台, 优势互补、资源共享, 利用科教融合策略共同育人, 符合药物化学学科发展的前沿性和多学科交叉性, 打造教育、科技、人才三位一体的高地。校所协同要注意突破传统联合培养模式的“点式”合作模式, 将高等学校和科研院所的资源进行有效的共建共治共享, 形成相互之间的交互协同合作, 建立科教融合协同育人的资源基础。科研院所的导师同时也是合作高校的导师, 科研院所的科研平台也是合作高校的科研创新平台, 通过人才培养、合作研发、教师互聘、学术成果共享、学术交流等方式, 以科教融合学院为载体, 促成优质科研资源向教学育人资源的转化、各类资源在校所之间的有效使用与共享集成^[9]。例如, 以联合培养研究生为桥梁, 创新校所合作体制机制、进一步提升教产学研协同培养药物化学人才的水平。

研究生导师是研究生成长成才的引路人, 是研究生培养过程中的“守门员”和“质检员”, 也是在研究生培养环节中实际落实“科教协同”理念的主要依靠力量。因此, 研究生导师队伍建设是提高研究生培养质量的关键环节, 要加强制度的建设和完善, 落实导师立德树人的根本任务、明晰导师职责与权利、强化导师在研究生培养中“第一责任人”的意识。首先, 应涵养师德风尚, 通过论坛沙龙、教育培训、评选表彰等多途径激励导师以学术造诣和人格风范引领研究生成长成才。其次, 由于研究生与本专科生的最大区别在于其需要参加科学研究实践, 因此研究生导师的科研能力水平是研究生培养中不可替代的重要指标, 也是贯彻科教协调理念的关键发力点, 应充分信任导师, 增强导师育人育才的使命感和主动性。在聘用导师时, 可开辟绿色人才通道, 将师德高尚、关爱学生、学风严谨、业务精湛等指标作为遴选导师的标准的同时积极引进具有多学科背景的创新型人才。导师评价标准的设计应具有多层次、多类型、分级别的特点, 注重导师研究能力、研究基础、研究方向和研究资源支撑。导师在培养学生应注重科教融合, 从论文选题、实验验证、毕业论文的撰写到最终答辩环节都注重以研带教, 科教相长, 强调学生科研素养的提升和思辨能力的提升, 而不是仅进行被动、机械的科研和实验。

在设计培养模式时, 应强化科研元素, 提升人才培养质量。首先, 可以在培养模式中增加非课堂教学环节, 如对学生参加科研项目/竞赛、文献阅读、学术活动等提出一定数量要求, 强化培养环节中科研素养的训练。其次, 可以开设前沿类课程, 课程内容围绕药物化学发展中的新领域、新概念、新技术展开, 引导学生紧跟药物化学发展创新的脉搏, 关注当下药物研发趋势, 形成基础知识与药化科研前沿的有效衔接。再次, 应推行多元评价^[10], 围绕“专业基础-科研实践-五育素养”三个模块, 建立“三位一体”综合评价机制, 严把人才培养质量出口关。建立课程教师、科研导师、学工团队、行业专家的多方评价团队, 发挥多方评价优势, 提升人才质量评价的全面性与科学性。推进课堂教学评价改革, 降低期末考试等评价占比, 增加小组讨论、作业汇报、课后调研、阶段测试、经验分享、自主阅读等过程性环节, 强化过程性评价。搭建学生自我评价平台, 鼓励学生自主设计展示成长历程, 记录学习收获, 促进自我提升。

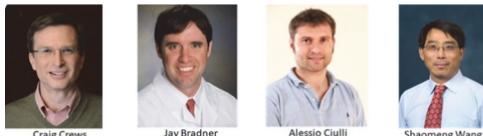
此外, “案例化”教学手段是促进科教融合的有力手段^[11], 在教学案例中引用前沿成果可以有效连接课本与科研一线。以案例为载体的教学手段还具有灵活性和可塑性, 可以在案例设计中适当

融入思政教育元素，引导学生树立正确的科研价值观。经典药物化学教学案例主要与药物研发以及临床应用等问题密切相关。除了引入典型的药物研发案例外，还可以适当引入涉及多学科融合的最新药物设计情况与研发方法^[12]，包括原创新型药物的开发与最新研发方法等，利用前沿案例激发学生的创新思维。

案例设计1: 蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)——跳出“占位驱动”的局限。

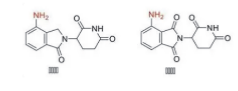
不同于传统的小分子抑制剂和拮抗剂，蛋白降解剂技术由于其能够诱导致病靶蛋白的降解，近年来迅速发展，为新药研发提供了一种新的思路，并不断成为新药研发中的一大利器。本案例以发展较快且相对成熟的PROTAC技术为切入点，向学生介绍目前火热的蛋白降解技术。目前临床使用的大多数药物其治疗方法都是基于小分子的，并利用“占据驱动”作用模式抑制蛋白的功能，发挥治疗疾病的作用。Crews、Bradner、Ciulli和我国药物化学家王少萌等人对PROTAC技术的推进都做出了巨大贡献，是这一技术的先驱和领军人物。设计PROTAC时，目标蛋白(POI)配体一般选择对已上市或者文献报道的具有一定活性的抑制剂进行优化；目前文献报道的常用E3连接酶配体主要有CRBN、VHL、cIAP和MDM2^[13]；设计Linker时需考虑长度、刚性、疏水性等要素；POI配体和E3连接酶配体的连接位点一般是在配体暴露在溶剂的区域(图2中红色标记)。连接位点一般是通过酰胺键、碳原子或杂原子(如O、N等)等连接，通过缩合反应或亲核取代反应等来实现连接。党的二十大以来，“重大新药创制”科技重大专项持续发力，药品审评审批、国家医保药品目录等相关制度改革大刀阔斧……在各项政策的合力助推下，百济神州、荣昌生物、康方生物等新药研发公司纷纷涌现，齐鲁制药、石药集团等传统制药企业加快转型，我国新药研发驶入快车道，迎来蓬勃发展的全新局面。其中，百济神州作为国内研发投入最大的公司，在PROTAC领域研发进展也很迅速。2021年8月16日，百济神州在ClinicalTrials.gov上登记了一项BTK降解剂BGB-16673的临床试验，适应症为B细胞恶性肿瘤、边缘区淋巴瘤滤泡性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症。这是百济神州首个进临床的PROTAC项目，也是国内第二个进入临床的BTK-PROTAC。从已经公开的专利来看，其POI配体应该是基于该公司自主研发的BTK抑制剂泽布替尼类似物，E3连接酶的配体是来那度胺及其类似物^[14](图2)。

原创新药发现前沿: PROTAC——跳出“占位驱动”的局限

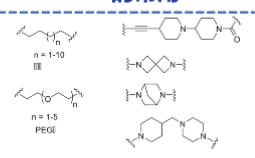


● Inhibitor ● E3 ligase ligand ● E3 ligase ● E2 ● Ubiquitination ● Binding ligand

▶ 连接酶配体分子

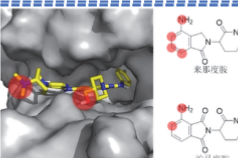
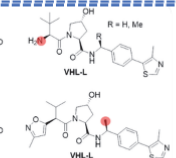


VHL-L
R = H, Me

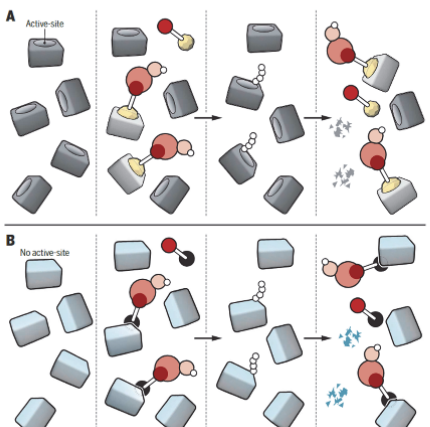


n = 1-10
PEGEI
n = 1-5

▶ PROTAC连接位点的选择 (以EGFR为例)

▶ PROTAC研发实例: 百济神州——BTK降解剂进入临床试验



Title. Degradation of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) by Conjugation of BTK Inhibitors with E3 Ligase Ligand and Methods of Use
Patent Publication Number. WO 2021/018018 A1
Publication Date. February 04, 2021
Priority Application. CN PCT/CN2019/098015
Priority Date. July 26, 2019
Inventors. Huo, C.; Gao, Y.; Qi, R.; Wang, Z.
Assignee Company. Beigene, Ltd.; c/o Mousant Governance Services (Cayman) Limited, 94 Solaris Avenue, Camana Bay, Grand Cayman, KY1-1108 (KY)
Disease Area. Bruton's Tyrosine Kinase (BTK)
Biological Target. Cancer

Ex. no.	DC ₅₀ (µM)	Ex. no.	DC ₅₀ (µM)
13	0.068	58	0.028
14	0.078	63	0.0029
15	0.078	64	0.035
16	0.107	151	0.017
24	0.034	152	0.035
40	0.074	155	0.0072

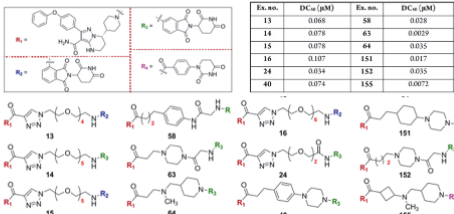


图2 教学案例设计1: PROTAC——跳出“占位驱动”的局限

案例设计2: 研发困境的破局——AI在药物研发中的应用。

药物开发是一个复杂的过程, 目前平均需要12年的开发时间, 需要26亿美元的投入。并且监管要求严格, 需要证明药物的有效性和安全性。在临床研究中的评估费用昂贵且失败率高, 估计只有6.2%的发现阶段的药物最终能够提供给病人。在这种情况下, 基于人工智能的预测模型正在成为一种革命性的解决方案, 以提高药物设计和开发的效率和速度, 特别是通过优化治疗靶点和候选药物的选择。人工智能允许整合大量的多种模式数据, 包括结构化和非结构化数据, 来建立问题的概率和动态模型。人工智能可以参与药物开发过程的每一个阶段, 比如基于结构/配体的虚拟筛选、肽合成与小分子设计、定量构效关系(QSAR)建模与药物再利用、理化性质预测、分子通路的鉴定与多重药理学、药物剂量和给药效果的识别、作用方式和毒性预测、生物活性物质预测与药物释放监测、蛋白质折叠和蛋白质相互作用的预测、临床试验设计等。来自Tech Emergence的一份报告研究了所有行业的人工智能应用, 结果表明: 人工智能可以将新药研发的成功率从12%提高到14%, 可以为生物制药行业节省数十亿美元。自2017年以来, AI在制药领域的应用可谓如火如荼, 国际制药巨头纷纷入局AI开发, 用于提高新药的研发效率。据统计, 有100多家初创企业在探索用AI发现药物, 传统的大型制药企业更倾向于与采用合作的方式, 如阿斯利康与Berg, 强生与Benevolent AI, 默沙东与Atomwise, 武田制药与Numerate, 赛诺菲和葛兰素史克与Exscientia, 辉瑞与IBM Watson等^[15]。同时, AI应用于新药研发仍需面对人才短缺、数据标准化与共享机制、商业模式创新等诸多问题(图3)。



图3 教学案例设计2: 研发困境的破局——AI在药物研发中的应用

在药物化学研究生的理论教学中, 合理引入案例能够丰富课堂教学方法的多样性, 激发学生的学习兴趣和创新思维, 寓研于教, 培养复合型药学人才。

3.2 推进多学科交叉, 培养复合型人才

药物化学涉及到药物的设计、合成、优化和评价, 是一门综合了化学、生物学、药理学和医学等多个领域的交叉学科, 利用多学科交叉理念培养药物化学研究生不仅有利于培育以药学为特色、多学科交叉融合的复合型人才, 也是各类高校发挥自身教育特色的有效途径^[16]。首先是深化药物化

学与相近学科的交叉程度，如化学、生物学、医学、材料学等学科，相近学科之间的学科交融有利于提升高校药物化学学科的核心竞争力，培养出综合型的药物化学研究生人才，例如，中国药科大学以“大药学+X”为牵引、“新药科”为特征、以“药学学科群”建设为中心，优化交叉学科布局，探索融合发展新途径，打破学科专业壁垒。中国药科大学还与东南大学进行战略合作，开展跨学科合作培养，促进双方在新兴、前沿学科的交叉融合，形成发展合力，借助东南大学在工科领域的传统优势，深入开展医工结合、药工结合方面的合作培养、学生共育。

除了探索药物化学与相近学科之间的交叉外，还可以积极发展更大跨度的学科交融，有利于提供更多元的理论基础和视角，更容易产生创造性成果，如计算机清华大学长庚医院药学部与清华大学电子系共同搭建临床医学院精准药理学实验室，两个看似毫无关联的学科大跨度合作开展了一系列具有开创性、颠覆性和前瞻性的研究，拓展了医工结合的深度和宽度，打造了医研企无缝衔接的科研新体系、多学科互融共通的新范式。这一类大跨度的学科交叉有利于实现产业跨越式引领发展，推动学科交叉综合与集成创新，为我国创新药物的研发提供有力的支撑。

在研究生培养过程中，可利用双导师制度开展多学科交叉培养。即在一位药物化学方向导师的基础上增加一位其他学科的导师对学生开展指导，使得多学科交叉培养理念不停留在表面。多学科交叉培养也具有一定挑战，例如，在导师队伍建设环节中，由于交叉学科的教师可能来源于不同学科，因此需要探索科学的双聘制度和评价机制。相关的评价和成果评价需要建立具有针对性的同行评议机制，避免同行专家仍然用传统学科思维左右评价结果。除了在导师层面落实多学科交叉理念外，在研究生课程教学过程中也应贯彻多学科交叉理念，例如可以设置交叉课程，由多位不同方向甚至不同领域的老师轮流授课；在专业课程或基础课程授课中可以利用案例聚焦当前学科交叉热点，在教学中既体现相近学科的交叉融合，也关注大跨度学科的交汇，可以丰富学生的知识面、激发学生的创造力、培养学生利用多学科知识和技术开展创新药物研究的能力。

案例设计3：“师法自然”——合成生物学助力药物分子全合成。

截至目前，超过50%临床获批的小分子药物都直接来自于天然产物或其衍生物。然而，在合理的成本和时间范围内实现大多数天然产物的全合成，仍然十分困难。合成生物学的出现和发展，为复杂天然产物的绿色高效合成提供了新的思路。大自然是伟大的化学家，它通过基因编码生物合成酶来催化合成天然产物。“师法自然”的合成生物学已经在全合成领域获得了诸多应用。例如，促肠活动素具有独特的三环笼状骨架结构。经过十多年的努力，加州大学圣地亚哥分校的Bradley Moore课题组最终阐明了促肠活动素的生物合成途径，并成功在体外实现了促肠活动素的酶促全合成，总产率约为25%。该项研究也是首个复杂天然产物全酶合成的例子。此外，天然产物的生物合成途径还可以启发化学全合成。2021年，慕尼黑工业大学的Thorsten Bach团队利用仿生策略，以生物合成途径中的级联Aldol缩合为关键步骤，成功实现了促肠活动素的首次化学全合成^[17]。合成生物学不仅可以促进复杂天然产物的合成，也在非天然产物的合成方面有所应用。通常来讲，参与生物合成的酶具有底物特异性，因此并不能直接用于非天然产物的合成。但是随着蛋白质工程的发展和人们对于酶学的深入了解，经过改造的天然酶，也可用于非天然产物合成：抗HIV药物伊斯拉曲韦的多酶级联反应便是典型示例之一。该级联反应基于细菌核苷补救合成途径的逆向设计。研究人员对5种酶进行定向进化，使其能够作用于非天然底物并在反应条件下保持稳定。这些酶与4种辅酶一起，实现了立体选择性地合成伊斯拉曲韦，总收率达到了51%。相比之前报道的化学合成工艺(12步，总产率15%)，此路线步骤更少且产率更高，这是合成生物学在非天然产物酶合成领域的一项杰出的工作^[18](图4)。

案例设计4：“隔行不隔山”——以机器学习为例。

天然产物是治疗重大疾病的药物或先导化合物的重要源泉，在药物研发中占有不可或缺的地位。从1981至2019年间，国际上研发的新化学实体药中超过一半直接或间接来源于天然产物。近年来，天然产物研究越来越呈现出多学科交叉融合的特点和优势，涉及学科包括：药理学、药物化

高效药物合成前沿：“师法自然”——合成生物学助力药物分子全合成

案例一：来自链霉菌的菌抑天然产物——促肠活动素 (enterocin)

➤ 慕尼黑工业大学的ThorstenBach团队利用**仿生策略**，以生物合成途径中的级联Aldol缩合为关键步骤，成功实现了促肠活动素的首次化学全合成。

案例二：抗HIV药物伊斯拉曲韦的多酶级联反应

➤ 利用级联反应基于细菌核苷补救合成途径的**逆向设计**。

经典合成化学 + **合成生物学**

➤ 可变性 ➤ 高效率
➤ 多样性 ➤ 高精度

推动小分子合成的发展

图4 教学案例设计3：“师法自然”——合成生物学助力药物分子全合成

学、有机合成、化学生物学、合成生物学、分子生物学等。同时，天然产物研究在发现策略、资源拓展、分离技术、结构表征、活性研究、样品获取和应用等方面均取得了重大的进展。与人们对传统天然产物研究的认知相比，当下的研究内涵和范式也正在发生变化。近年来仪器发展和新兴技术的应用取得一定成果，包括新的核磁共振(NMR)技术、基于DP4和DP4+评价的NMR计算、微晶电子衍射(MicroED)，以及生物信息学分析等，在天然分子结构表征方面带来的巨大变化。其次，天然产物的研究策略出现变化，包括结构导向的分子网络方法、高通量激发子筛选(HiTES)和机器学习，其中，机器学习在天然化合物结构类型预测和活性预测方面具有一定应用潜力，出现了一系列基于机器学习的工具，例如，DeepRiPP是一个集成基因组和代谢组学数据的三阶段模块化平台，可以自动发现核糖合成和翻译后修饰肽，研究者基于该平台鉴定了三种新的翻译后修饰肽^[19]；SMART 2.0是基于NMR的机器学习工具，它可以从粗产物和预测结构部分中检测出罕见的结构特征，研究者利用该工具发现和表征了一种海洋毒素^[20]；SPIDER是一种机器学习工具，该工具确定了 β -lapachon的靶标。该工具发现 β -lapachon对5-脂氧合酶表现出较强的变构调节作用^[21](图5)。

天然药物(及中药)化学研究前沿：“隔行不隔山”——以机器学习为例

➤ 新核磁共振技术

➤ 基于DP4+评价的核磁共振计算

➤ 微晶电子衍射 (MicroED)

➤ 结构导向的分子网络方法

➤ 高通量激发子筛选 (HiTES)

➤ 机器学习

- DeepRiPP是一个集成基因组和代谢组学数据的三阶段模块化平台，可以自动发现核糖合成和翻译后修饰肽。基于该平台，鉴定了三种新的翻译后修饰肽
- SMART 2.0是基于NMR的机器学习工具，它可以从粗产物和预测结构部分中检测出罕见的结构特征。利用该工具发现和表征了一种海洋毒素
- SPIDER是一种机器学习工具，该工具确定了 β -lapachon的靶标。该工具发现 β -lapachon对5-脂氧合酶表现出较强的变构调节作用

图5 教学案例设计4：“隔行不隔山”——以机器学习为例

综上所述,要把科学研究、创新团队和人才培养有机结合,引导和推动学科形成合力,构建融合创新的育人平台与科研平台,不断提升整体科研创新能力,鼓励人才在学科交叉领域进行探索,形成创新性成果,全过程贯彻“科教协同”与“多学科交叉”理念,培养真正具有创新精神、丰富科学实践和符合社会发展需求的复合型药物化学人才(图6)。

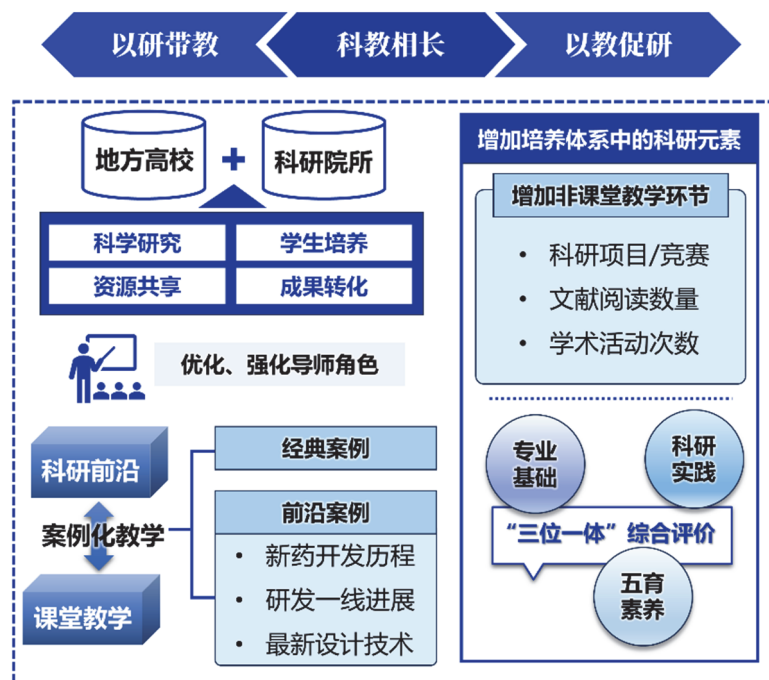


图6 “科教协同”与“多学科交叉”理念为复合型药物化学人才培养赋能

参 考 文 献

- [1] 杜丕谦. 中共福建省委党校(福建行政学院)学报, **2022**, No. 6, 13.
- [2] 李硕. 中南民族大学学报(人文社会科学版), **2023**, in press. doi: 10.19898/j.cnki.42-1704/C.20231106.01
- [3] 陈训, 孔杜林. 科技创新导报, **2020**, *17* (36), 231.
- [4] 茹丽先. 教育教学论坛, **2021**, No. 45, 161.
- [5] 吴伟, 何秀, 姜天悦, 严晓莹. 教育发展研究, **2018**, *38* (21), 12.
- [6] 冯旆, 王纳, 孟钰潮, 鲍波, 王保旗, 郑鹏飞. 医学教育研究与实践, **2021**, *29* (4), 518.
- [7] 宁滨. 学位与研究生教育, **2009**, No. 1, 1.
- [8] 展鹏, 徐淑静, 刘新泳. 药学教育, **2022**, *38* (4), 49.
- [9] 夏晴, 陆婧, 胡志. 药学教育, **2024**, *40* (1), 14.
- [10] 中国药科大学深化改革、探索创新, 积极推进基础药学人才培养. [2024-04-22].
http://www.moe.gov.cn/jyb_xwfb/s6192/s133/s191/202207/t20220708_644345.html
- [11] 朱虹, 高建青, 翁勤洁, 杨波, 范晓辉, 黄佩芳, 何俏军, 盛荣, 曹戟, 沈丽娟. 药学教育, **2022**, *38* (5), 22.
- [12] 展鹏. 大学化学, **2024**, *39* (6), 112.
- [13] Békés, M.; Langley, D.; Crews, C. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2022**, *21* (3), 181.
- [14] Zhang, J.; Che, J.; Luo, X.; Wu, M.; Kan, W.; Jin, Y.; Wang, H.; Pang, A.; Li, C.; Huang, W.; et al. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (13), 9096.
- [15] Bhinder, B.; Gilvary, C.; Madhukar, N. S.; Elemento, O. *Cancer Discov.* **2021**, *11* (4), 900.

- [16] 张礼和. 大学化学, **1999**, *14* (2), 1.
- [17] Koser, L.; Lechner, V. M.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (37), 20269.
- [18] Huffman, M. A.; Fryszkowska, A.; Alvizo, O.; Borra-Garske, M.; Campos, K. R.; Canada, K. A.; Devine, P. N.; Duan, D.; Forstater, J. H.; Grosser, S. T.; *et al. Science* **2019**, *366* (6470), 1255.
- [19] Merwin, N. J.; Mousa, W. K.; Dejong, C. A.; Skinnider, M. A.; Cannon, M. J.; Li, H.; Dial, K.; Gunabalasingam, M.; Johnston, C.; Magarvey, N. A.; *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2020**, *117* (1), 371.
- [20] Lee, J.; Park, J.; Kim, J.; Jeong, B.; Choi, S. Y.; Jang, H. S.; Yang, H.; *ACS Omega* **2020**, *5* (37), 23989.
- [21] Jiang, H. W.; Chen, H.; Zheng, Y. X.; Wang, X. N.; Meng, Q.; Xie, J.; Zhang, J.; Zhang, C.; Xu, Z. W.; Chen, Z. Q.; *et al. Sci. China Life Sci.* **2023**, *66* (8), 1869.