

中国科学院院士张礼和： 加强原创靶点开发 推动医药源头创新

院士访谈

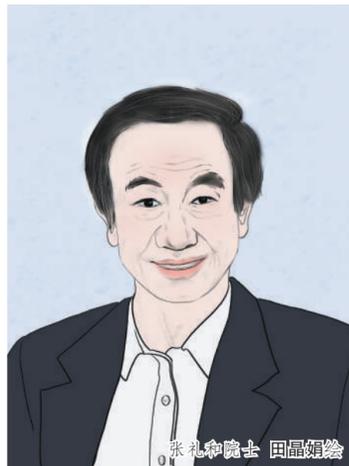
◎本报记者 张佳星

当前,我国生物医药领域已经建立了研发链、产业链紧密衔接,产学研用深度融合的国家药物创新技术体系,新药研发呈现快速增长的态势。而另一方面,我国医药研发源头创新仍存在短板,在研药物的靶点以跟踪为主、靶点过于集中以及新药创制的关键核心技术不足等问题,始终制约着医药行业的高质量发展。

那么,原创靶点始终止步于基础研究阶段的原因是什么?如何推动原创靶点的应用开发?如何让理论研究为产业应用提供源源不断的“原动力”?带着上述问题,科技日报记者近日专访了中国科学院院士、药物化学家张礼和。

成靶点的过程中一个基本不可解决的问题。但经过不断探索,药物化学家在共价结合抑制剂和蛋白的变构效应中取得突破,最后找到了开发药物的办法。这种方法让小分子通过“共价结合”的方式找到激酶,或者改变激酶活性位点的构象。其中涉及到小分子的设计、蛋白构象的解析等一系列问题。

这只是药物靶点开发中的案例之一,说明理论上的“潜在靶点”与真正的靶点之间,还隔着一座甚至几座需要被打通的“山头”。要通过概念性证明、成药性证明、“打隧道、架桥、修盘山路”,最终给出一个可行方案,才能找到医药源头创新的靶点。而打通这些阻碍,需要药理学、化学分子、蛋白结构、递送系统等不同领域的合作。我们要像设计工程一样,设计、论证靶点的可行性,才能说开发出了新的靶点。



张礼和院士 田晶娟绘

人物档案

张礼和,中国科学院院士、药物化学家。北京大学药学院教授、博士生导师,天然药物及仿生药物国家重点实验室学术委员会名誉主任。长期致力于核酸化学和抗肿瘤、抗病毒药物的研究,在酶性核酸切割核酸链的机理、人工修饰寡核苷酸的性质、核酸的识别作用及其抗肿瘤、抗病毒活性的研究方面作出了突出贡献。

相关部门应加强对高校、科研机构的源头创新研究的支持力度,同时鼓励高新技术医药企业进行概念证明性研究,将我国靶点发现的研究链补齐。

我国医药产业 源头创新正当其时

记者:我国医药产业已经位于“第二梯队”。那么,我们是否已经具备医药产业源头创新的条件?

张礼和:的确,中国医药创新在研发管线和上市新药的数量指标方面都位居全球“第二梯队”前列。在研发管线的产品数量上相较于同为第二梯队的日本占比更高,占全球数量的13.9%。可见,当前各医药企业加大了对技术创新和药物研发的投入,资本市场也提升了对医药创新的支持。

同时,我国医药市场规模持续增长,预计很快将达到2万亿元人民币的规模。这些都表明,我国医药产业源头创新有着强大的创新基础和庞大的应用市场。

越来越多的人意识到从仿制跟踪到源头创新的必要性。例如,同样是“替尼”类的药物,通过“头对头”临床试验研发出的,能够满足“临床未满足需求”的药物效果就可以超过此前的药物。因此,源头创新是推动医药产业高质量发展的关键。

记者:当前应抓住哪些新的机遇,开启我国医药产业源头创新的“大门”?

张礼和:核酸药物开启了创新药物的新时代。核酸是基因的物质载体。在基因层面,调控基因、功能基因能提供更多的药物靶点。这为核酸药物新靶点的发现和应用提供了广阔的空间,也为我国医药产业开展源头创新提供了很好的机遇。

事实上,核酸药物不仅可以治疗遗传性疾病,还能治疗高血压等常见病、慢性疾病。甚至在治疗神经系统疾病、癌症等久攻不克的疾病方面,核酸药物也展现了良好的效果。

从目前发展趋势看,核酸药物的研发速度要快于化学药、抗体药、细胞药物等其他种类的。因为核酸药物在mRNA层面进行干预,对耐药性影响小。更重要的是,它给药剂量小、安全性较高,进入体内的药效周期可以按照月来计算。

目前,全球核酸药物有195个进入临床试验阶段。这是一个新兴领域,一条崭新赛道,我们亟须加强基础研究,开展更多概念证明性研究,突破技术瓶颈,着力新分子靶点的开发,进而成就核酸活性分子的成药性,助推我国医药产业开启源头创新。

概念证明性研究 让不可能变成可能

记者:什么是概念证明性研究?这类研究的作用是什么?

张礼和:概念证明性研究是指药物学家通过广泛深入的研究,证明生物学家的发现和基础研究的理论、概念在治疗药物的设计过程中是可行的。这项工作能够把不可能应用的药物靶点变成可能的药物靶点。

概念证明性研究属于药物开发的早期研究。它非常重要,需要药学家将生物学和医学的最新进展从“想法”“概念”变成药物设计的“蓝图”。在实践中,这个变成“蓝图”的过程往往要解决诸多技术方面的问题,并提供不止一种解决方案。

例如大家熟知的新冠mRNA疫苗的研发。之前RNA进入人体体会引起炎症反应,不仅不能起到预防或者治疗疾病的效果,还会对人体产生危害。而2023年的诺贝尔生理学或医学奖获得者找到了mRNA引起炎症反应的原因,发现利用尿苷酸替代mRNA结构中的尿苷酸可以抑制炎症反应。这为mRNA疫苗的成功研发扫清了最大的障碍,解决了药物从概念走向可用过程中的核心问题。在这之后,更优化的修饰、递送系统等问题被一一解决,概念性研究完成,最终mRNA疫苗从概念走向了产业化。

记者:概念证明性研究作为创新靶点开发的重要环节,是如何完成的?

张礼和:概念证明性研究有别于纯理论研究,且其位于转化研究的前端。它应该归属于应用基础研究,比理论基础研究更注重新概念、新原理和新方法的验证。

概念证明性研究是药物源头创新的关键环节,只有完成对潜在靶点的概念证明性研究,才能将其开发为新药靶点。

我们可以梳理一下FDA近年的药物创新数据,了解概念证明性研究的完成情况。

数据显示,2015年—2021年,FDA批准了323个新药,其中源头创新药物比重逐年增加,到2022年在新药中的占比已经超过一半。在这323个新药中,有138个是排名前20的生物制药公司开发的。这138个新药中的65%来自外部引进,28%为自主研发,5%是合作开发。可见外部创新型中小企业是医药公司获得药物创新的重要源头之一。

这给我们带来的启示是,大企业要有战略眼光投资创新企业或者开展战略合作。从国家层面而言,应该加强基础研究、转化研究、开发研究的均衡布局。相

抓住源头创新的 偶然性与必然性

记者:基于新靶点的创新研发形势如何?源头创新存在偶然性,如何提高抓住偶然性的能力?

张礼和:当前仍有很多新靶点在研发的路上。谁能在完成成药性证明的同时,突破技术瓶颈进行技术创新,并牢牢抓住知识产权,谁就能够实现药物的源头创新。长远来看,源头创新能够帮助发展出整个系列的产品,甚至丰富现在的药理学理论。

例如,在癌症中有一种常见的突变基因KRAS。它的突变会激活细胞,使细胞不断增殖,引发癌症。但过去几十年,人类一直无法对KRAS进行调控。因为KRAS的表面十分平坦,就好像没有“锁眼”,因此,药物作为“钥匙”找不到着力点。最近,有学者提出一种利用“分子胶”技术的方案,有望解决这个问题。“分子胶”实际上也来自一个老概念。上世纪90年代,有人提出小分子可以把两个蛋白拉在一起。经过多年的摸索和反复试验,这一概念在技术上的可行性不断提高。“分子胶”一旦实现,将为发现癌症治疗靶点向药物提供一个新的方向。

然而,这类新概念的研发表目前并未大量出现在我国医药领域的研发规划中。寻找靶点的基础研究、跟踪创新的产业研究在我国都形成了相当的规模,但如何把一个没有成熟的靶点变为成熟的靶点,恰恰是我们现在非常欠缺的。

源头创新虽然存在偶然性,但是从科学研究的视角看,它又是必然的。基础研究的长期积累,一定会产生新的发现。俗话说,办法总比困难多。如果源头创新是一项“逢山开路遇水搭桥”的工程,那么选对方向,开展多方位的深入研发,必然会找到让“潜在靶点”成熟的方法。

当前,我国的医药研发习惯于使用已经被证明的成熟靶点。虽然对基于成熟靶点的药物进行药效提升也是一种创新,但惯于使用成熟靶点,也体现了我们源头创新力不足的问题。

要想抓住源头创新的偶然性,使其变成必然,一方面应营造有利于创新的环境。不管哪个领域,都要允许失败,不能当一个靶点研究失败时,对于它的投资、关注度、口碑等都下降;而当国际顶刊发表关于这一靶点的文章时,又好像看到了希望,将这一靶点抬高得很高。这样的风气不利于坚持创新。另一方面,应通过调整体制机制,鼓励创新力量投入到靶点的“概念研究”工作中,着力完成靶点的概念验证“工程”。

以设计工程的 思路寻找靶点

记者:当前,难以开发出全新靶点制约着我国医药产业发展。靶点难找的原因是什么?

张礼和:早期的药物,特别是天然产物来源的药物,往往是先有药物再有对药物作用机理的研究。现代生物学和医学的发展使人们在生命科学的基础研究领域,发现了很多关系到正常生理和病理过程的蛋白、酶和信号通路。例如,某一蛋白或酶能够影响重要的生命活动,如果有疾病是这一生命活动的异常导致,那么理论上,我们调控这一蛋白就可以治疗这种疾病。我们称这样的靶点为药物的“潜在靶点”。药物化学家就是要通过验证这些靶点来筛选药物。

之所以称它们为“潜在靶点”,是因为这些靶点的作用只在基础研究的试验中得到了证明,但在疾病模型,特别是在临床治疗中并没有获得证明。在药物研究中,要根据病理过程发生的机制,找到在临床上对疾病有治疗作用,且不会对生命其他活动产生副作用或者副作用可控的药物。这样的药物针对的靶点才是真正的药物靶点。

那么,怎么去掉“潜在”两个字?这需要药物化学家们开展大量工作,把生物医学基础发现转化成药物开发。

我们可以看看原创靶点开发的真实案例。现在医药领域有很多成功的靶点。围绕这些靶点,医药领域研发出了大量销售额过亿元甚至几十亿元的有效药物。然而追溯这些“顶流”医药靶点的历史,我们会发现,它们中的很多都有不被看好的经历。比如治疗肿瘤的蛋白激酶抑制剂靶点蛋白激酶,是新药开发中最成功的药物靶点之一。电影《我不是药神》的药物原型诺华的格列卫即蛋白激酶抑制剂。格列卫于2001年问世,在此之后,FDA(美国食品药品监督管理局)已经批准了70多种小分子激酶抑制剂。

但人们最初发现蛋白激酶时,并不认为它适合作为药物的靶点。原因之一在于,激酶的作用是让生物体内的蛋白发生磷酸化反应,蛋白磷酸化反应的底物是三磷酸腺苷,而三磷酸腺苷也是我们生物体内最直接的能源来源。如果将三磷酸腺苷比作发动机的“汽油”,将激酶比作“煤炭”,那么,使用小分子激酶抑制剂,就相当于想用小型“灭火器”阻止“汽油”堆里的“煤炭”燃烧。效果实在是杯水车薪。

这曾被认为是激酶从潜在靶点蜕变



据工业和信息化部数据,截至2023年11月,我国规模以上医药工业企业超过1万家。图为山东某制药公司的生产线。新华社记者 郭绪雷摄

热点追踪

2024年我国将贡献 全球新能源汽车60%销量

◎本报记者 刘 垠

“2024年,中国新能源汽车在国家发展和全球的地位将进一步提升。”在日前召开的中国电动汽车百人会论坛(2024)媒体沟通会上,中国电动汽车百人会副理事长兼秘书长张永伟分享了中国新能源汽车产业呈现的新特点。

“预计2024年,全球新能源汽车销量将超2000万辆,中国将贡献全球销量的60%。”张永伟说,中国进一步成为全球新能源汽车产业“风向标”。我国的电池、电机、智能座舱等关键技术和生产水平全球领先,纯电动乘用车平均续航里程超过460公里,诸多新技术在我国出现并落地。

与此同时,中国新能源汽车企业占据重要市场地位,新能源汽车产业链地位进一步提升。中国加速成为全球汽车供应链中心。专家预计,2024年,中国动力电池及材料出货量仍将占全球的50%以上,并将通过全球合作和海外产能布局加速落地。

在张永伟看来,新能源汽车成为拉动经济和产业高质量发展的“新引擎”。2023年我国新能源汽车增长势头延续,将逐步迈进千万量级时代,产业发展将持续拉动基础设施、汽车零部件、智能制造等领域的投融资。

“新能源汽车融汇绿色能源、人工智能、互联网、大数据等多项变革技术,已成为新技术落地应用的重要载体,并将充分发挥绿色低碳发展效能。”张永伟说,预计2024年,中国新能源汽车保有规模将接近3000万辆,其中纯电动占比约80%。2023年1—10月,全国新能源汽车碳减排量达到6876万吨,预计2024年全国新能源汽车减排量将超1亿吨。

值得关注的是,2023年1—11月,我国新能源汽车产销同比增长34.5%和36.7%,继续保持全球领先增长态势。2023年11月,我国新能源汽车产销量首次双双突破百万辆大关。

中国电动汽车百人会常务副秘书长刘小诗认为,数据背后是中国新能源汽车产业不断夯实本土产业链供应链体系的一系列努力。中国新能源汽车产业加快突破操作系统等高科技领域技术瓶颈,坚持创新,以高质量发展为核心,加速推进新能源汽车产业链海外战略布局,持续提升中国新能源汽车国际影响力。

“我们距离国家‘双碳’发展的总要求仍有距离。”刘小诗说,新能源汽车产业从技术到应用,从交通到能源,从跨界到融合等多层面、多领域,仍有大量挑战与课题亟待破解。



在江苏省太仓港国际集装箱码头,一批新能源汽车即将通过专用框架运输方式出口。新华社发(计海新摄)

水利部加快构建 现代化水库运行管理矩阵

科技日报讯(记者付丽丽)“我国是世界上水库大坝最多的国家,现有水库9.8万座,80%以上修建于上世纪50至70年代,水库病险多、老坝多、土石坝多,安全管理任务艰巨。”2023年12月28日,在水利部举行的2023年水库安全管理情况新闻发布会上,水利部副部长刘伟平说。

刘伟平介绍,水库是流域防洪工程体系的重要组成部分。为保障水库安全运行,水利部建立健全除险加固常态化机制,强化水库安全鉴定,科学实施降等报废。“十四五”以来,水利部已安排实施病险水库除险加固11763座,水库降等报废3200座。同时,加强水库监测设施建设,“十四五”以来建成并投入使用37593座小型水库雨水情测报,26113座大坝安全监测设施,水库监测预警能力提升。

水利部水旱灾害防御司司长姚文广说,水库调度是防汛抗洪的“王牌”。在应对海河“23·7”流域性特大洪水期间,通过科学调度,海河流域京津冀84座大中型水库拦蓄洪水超过28.5亿立方米,减淹城镇24个、耕地751万亩,避免了462.3万群众转移,减灾成效显著。

刘伟平指出,水库大坝安全是国家水安全的重要保障。为推动新阶段水利高质量发展,水利部决定加快构建现代化水库运行管理矩阵。具体来讲,矩阵的第一行是实施全覆盖、全要素、全天候、全周期“四全”管理;第二行是完善体制、机制、法治、责任制“四制(治)”体系;第三行是强化预报、预警、预演、预案“四预”措施;第四行是加强除险、体检、维护、安全“四管”工作。这“4×4”16个要素构成水库现代化管理矩阵的主要内容。

“目前,水利部正在积极推进先行先试工作,如单体水库及一个区域较多数量的水库群如何构建水库管理矩阵体系等。水利部的目标是到2025年建成一批现代化水库运行管理矩阵的试点水库和一批先行区域。到2030年,全国现代化水库运行管理矩阵基本建成,实现水库运行管理精准化、信息化、现代化。”刘伟平说。



图为连云港石梁河水库沿线生态风景。新华社记者 李博摄

致青年科技人才

当前,我国的科研实力和创新能力不断增强,进一步向创新型国家前列迈进。青年科技人才今后将成为科研领域的中坚力量、创新发展的主力军。

要在肩负国家使命的同时成就一番事业,首先要将眼光放长远。年轻人才在成长过程中一定会遇到曲折和坎坷。这个时候不要拘泥于眼前的困难,不要局限于本专业、本学科,要从历史的维度、学科的宽度看待问题,注重学习和积累。这样总会迎来发展新机遇。

要将“第一”作为不变的追求。在医药领域,研发原始创新药是不变的追求,因为只有这样才能真正在国际上取得领先。年轻人不要一味追踪别人的工作。做研究就要做一些国际上没有做过的内容、没有解决的问题,树立以开创性的工作带动某个细分领域甚至整个行业发展的目标。

——张礼和