

新闻热线:010—58884115
E-mail:Lsx1Lsx2@126.com

■主编 吴红月 责编 卢素仙

■创新启示录

中国科学家新发现：

信息菌素将引领新一代抗生素产业

——专访四川大学教授(信息菌素靶向药物北京工程研究中心首席科学家)丘小庆

□ 本报记者 吴红月

北京亦庄

创新生态涵养生物医药产业升级版

编者按 2014年7月13日,为了应对日益严重的细菌耐药问题,在美国缅因州召开了第15届戈登专题研讨会(GRC, Drug Resistance)。会上,来自四川大学的丘小庆教授因其在发明新型抗生素——信息菌素方面的卓越成果,获得了抗生素耐药研究领域的世界顶级科学家们的关注。会议主席Dr. Blower认为丘小庆教授的研究“不可思议”;会议发起人之一,长期从事并一直大力推动细菌素理论和应用研究的Dr. Riley 认为,丘小庆教授“信息菌素”的研究成果将引领世界制药业的一次新的浪潮。

出席本次戈登会议,研究耐药问题的70余位世界顶级科学家们共同认为,人类在医学和农业领域大量使用抗生素70余年后,被抗生素攻击的细菌、真菌、病毒、寄生虫等逐步产生了日趋严重的耐药问题,耐药微生物正在成为传统抗生素产业的死敌。如果传统抗生素因为微生物耐药而失去效用,这将严重威胁到未来人类的健康命运。如何破解这一困境是全球科学家的研发重点,也将决定着未来医药产业发展的重点和方向。然而,自上世纪60年代以来人类一直在寻找和开发新型抗生素,可惜却鲜有成效。

谁将来执未来抗生素产业的“牛耳”?谁将打破耐药药物开发所面临的重重障碍?丘小庆教授和他所创造的信息菌素,作为一种新型抗生素,正在为我们揭开这一“普罗米修斯之火”的神秘面纱。

抗菌素面临穷途末路

众所周知,在1928年亚历山大·弗莱明发现青霉菌的基础上,霍华德·弗洛莱等于上个世纪40年代成功合成青霉素,人类开始大规模筛选和使用抗生素已近70年,对抗生素敏感的菌株基本已被抗生素消除,剩下的几乎全是对抗生素耐药的菌株,即所谓的“超级细菌”或称为“耐抗生素细菌”。“超级细菌”已经成为严重威胁人类生命安全的杀手。

“现有的抗生素自问世70余年来拯救了无数生命,有效地延长了人类的平均寿命。然而,由于抗生素多是真菌和放线菌的次生代谢产物,杀菌方式多系抑制或阻断细菌的某种生化代谢途径中的一步,细菌很容易经过基因突变的方式来改变被抗生素阻断的代谢步骤,从而使抗生素失效,甚至干脆用酶将抗生素失活。”丘小庆教授告诉科技日报记者,“我们最迫在眉睫的任务,就是赶快寻找抗菌机制和作用与现用抗生素完全不同的新型生物物质。”

目前,新药研发的速度远远慢于细菌耐药产生的速度,该以什么样的新思路完成对弗洛莱技术路线的创新,是医药研究领域及产业最纠结的课题。而具有临床经验的丘小庆教授做事严谨、思维缜密,喜欢在医学基础研究和临床应用之间寻找一条最佳的解决路径。

丘小庆,1982年北京协和医科大学内科硕士,在协和医学院神经科工作5年,1989年赴美深造,重点从事分子生物学、膜生物学及跨膜蛋白结构与功能研究,现任四川大学教授,信息菌素靶向药物北京工程研究中心首席科学家。

1991年,在美国 Albert Einstein 医学院生理及生物物理系读博士后的丘小庆敏锐地意识到,在细菌的细胞膜上直接形成离子通道而致细菌死亡是最有前途的抗菌素开发方向之一。

“1978年 Finkelstein 等发现 E1 族大肠杆菌可以在靶细菌的胞膜上形成致死性的离子通道,这是与现用抗生素完全不同的一种物理杀菌机制。”丘小庆教授介绍说,“在1991—1996年期间,我就在 Finkelstein 实验室做研究,一直在思考如何把这个物理杀菌机制变成一种可以在临床上使用的杀菌手段。”

1991—1996年,丘小庆教授和 Finkelstein 等通过研究,揭示出大肠杆菌 Ia 在人工脂质双分子膜上形成的离子通道开放和关闭时的跨膜立体结构,为在分子水平上设计和制备新型的信息菌素奠定了理论基础。

之后20余年,经过不懈努力,丘小庆教授成功改变了大肠杆菌的固有靶向性,设计出了一系列可对革兰氏阳性和阴性耐药的细菌新型生物物质——信息菌素,其研究成果分别发表在2003、2007《自然·生物技术》杂志,并在2012年12月和2013年1月分别被《自然·生物技术》《自然·药物发现评论》以来

自于自然工具箱的下一代工程化抗生素”为题加以报道。

从事抗疟疾研究的华盛顿大学化学系主任,下一届“药物耐受”戈登研讨会主席 Dr. Pathol 对此评价说,丘小庆教授的想象将把抗生素世界引领到一个人类从未进入过的领域。

信息菌素开启抗生素药物全新旅程

信息菌素,就是丘小庆教授改造大肠杆菌而设计和构建的一种新型抗生素。遵循现代工业的“模块化生产”原则,丘小庆教授的设计理论可以通过“模块拼装”的方式来构建药物:将大肠杆菌 Ia 与人工设计的具有靶向识别的抗体模拟物拼装在一起,构建出一类新药先导物。

“大家都知道新型药物的一个重要功能,是必须有靶向性”,丘小庆教授认为,自然界就是一个现成的靶向识别成品库——免疫系统产生的抗体。各类抗体的基本结构一致,但识别抗原的可变区域却不一样,这个不一样使得每个抗体的靶向性不一样。他笑着说,“我只打算利用抗体多变的靶向性,而抗体其它的功能我却不需要。”

“大肠杆菌能否开发成一种新型抗生素,最关键的就是要设法拓展大肠杆菌的抗菌谱。也就是说,给野生型大肠杆菌连接一个新的识别物,让它带着大肠杆菌去识别和攻击病原菌。”丘小庆教授说。

研究证明,这一新型抗生素的全新杀菌机制,与现用抗生素靠抑制或阻断细菌生化代谢途径中的某一步中间反应,达到抑菌或杀菌的生化过程完全不同,这种杀菌机制是一个物理过程,在细菌的细胞膜上形成一个致死性离子通道,让细菌内容物泄露、能量耗竭,从而造成细菌死亡。凡是具有脂质双分子生物膜的微生物都逃避不了这种杀伤。

丘小庆教授对自己的研究成果具有的使用价值充满信心,他说,“到目前为止,我们已经完成了治疗奶牛乳房炎药物的所有临床实验,正在准备材料申报一类新药证书,已经完成了针对防治蓝藻水华的室内和野外试验,该产品可以立即产业化;已经完成了针对多种耐药菌以及多重耐药结核杆菌、耐药真菌的体内外试验,实验结果证实信息菌素对这些‘超级细菌和真菌’的杀伤效力超过传统抗生素3至4个数量级。”

“而最为重要的成果是构建出了一个耗时仅仅为1—6个月,全世界目前最快的药物设计—构建平台。”丘小庆教授强调。

在新型抗生素研究领域具有相当知名度的 Dr. Riley 以及戈登会议的科学家们对丘小庆教授的研究非常欣赏,认为这项研究可谓是诺贝尔奖级的研究,原因有四。其一,信息菌素解决了传统抗生素无法破解的细菌耐药、肠道、环境菌群失调和毒副作用

等问题;其二,提出和证明了信息菌素具有重大生理学和免疫学价值——无免疫原性;其三,建立全新的从“对症给药”到“对源给药”的个性化治疗药物开发和临床治疗模式;其四,信息菌素的设计理念和制备方式可以成就新的靶向生物医药产业。

2010年3月,德国 Springer 出版社出版的《抗体工程标准工作手册》中特邀作为北京亦科信息菌素研究院有限公司技术总监的丘小庆教授撰写了“CDR—FR 多肽模拟物”的章节,系统地公布了“丘氏”抗体模拟物设计思想和工作步骤。

医药产业变革在即

信息菌素平台的建立,在理论、靶向性、药效、成药性、工艺等方面取得了前所未有的突破。一直支持丘小庆教授完成这一科研成果产业化的北京科润德生物技术有限公司董事长、信息菌素靶向药物北京工程研究中心主任李荣旗告诉科技日报记者,信息菌素类药物的研发可以利用模块方式进行设计和构建,大大缩短了新药筛选的时间,目前通常筛选一个新药的时间为5年,而信息菌素为1—6个月,两者相比至少效率提高了10—60倍,意味着筛选成本降低10—60倍,简单计算可以从5—10亿美元下降到100—1000万美元左右,这是目前全球独一无二的快速靶向药物设计、构建平台。

信息菌素具有杀菌的高效性和安全性,特别是对耐药菌效果更突出。药效研究证明,信息菌素的抗菌效力比现用抗生素的抗菌效力高出几百倍到数万倍。更为突出的特点是经过长期观察和严谨的科学实验证明该类药物无免疫原性。具有良好的生物安全、环境安全和食品安全性,产品生产成本低廉。

信息菌素产品可在人用医药、兽用医药、生物农药和环境净化工程四个大领域应用。目前,已经构建出23种信息菌素各选药物,可以分别攻击细菌(包括结核杆菌)、真菌、包膜病毒(如艾滋病、埃博拉病毒)、肿瘤等靶向目标。

目前,丘小庆教授以及团队承担的国家重大新药创制专项,863以及北京市重大课题8项都在进行中,其中,863项目“治疗奶牛乳房炎的一类新兽药”已经完成所有试验,正在整理材料准备上报农业部审批;国家重大专项对抗人结核病信息菌素药物及对抗细菌感染的广谱信息菌素药物;北京市应急药物治疗埃博拉病毒药物和宠物药,已经分别处于即将完成临床

前研究到申请临床批文阶段。治理蓝藻水华污染的信息菌素净化剂已经进入产业化阶段。

数据显示,信息菌素药物研究已经获得52项授权发明专利,其中中国专利14项、美国专利11项、其他国家专利27项。还有120余项发明专利正在80余个国家和地区进行实质性审查。

已经构建出23种各选的信息菌素物,可分别用于生物医药、化妆品;生物兽药和宠物药;生物农药和环境工程四大产业领域并已经开发出可以分别攻击细菌、真菌、包膜病毒、肿瘤等多种信息菌素。

2015年4月20日,北京市知识产权局为丘小庆教授的发明建立的全国首个新型抗生素专利池正式成立并运行。2015年5月,北京经济技术开发区专门为此成立了北京亦科信息菌素研究院有限公司,主要围绕丘小庆教授自主发明、世界首创的新一代高效、靶向抗生素——信息菌素药物的深度研究和开发。

李荣旗强调,信息菌素类药物发明具有“无限性”、专利产生的“快速性”以及唯一性,将为生物医药产业带来新的发展机遇和空间。目前,他们已建立了千升发酵罐生产线的生产工艺和标准。

“希望信息菌素能够造福于人类”

在北京海淀区苏家坨镇的一块绿色生态园里,丘小庆教授的实验室就深埋在数百亩野鸡和野兔出没的绿树丛中。从上个世纪90年代开始基础研究到今天信息菌素技术、产品即将破茧而出,丘小庆教授对于实验结果和临床对照依然非常关注,并始终不忘自己的精神状态投入技术研发中。

“这里具有从事科研的最佳环境,清新、宁静的自然气息让人能够心无旁骛地思考和工作”,丘小庆教授坦言。正如老子所言“大道无痕”,他的研究发现的也是取之于自然,用之于自然。以自然界经过亿万年生存竞争培育而成的细菌素和抗体为原型,遵循现代工业的“模块化组装”理念,拼装出具有不同靶向性的各类信息菌素,将成就一代与过去理念、结构、功能完全不同的抗生素药物。

“科学研究之路从来就充满冒险和荆棘,寂寞、孤独甚至遭人质疑和嘲讽,但与亲身经历自己的理论和设想被自然所证实的那份快乐相比,都是微不足道的。从理论到实践再到产业化,创新和发展的还有许多事情要做,希望信息菌素能够在不久的将来造福于人类,我对此充满信心。”丘小庆如是说。

■图片新闻



作为10月20日—23日召开的北京生物技术和新医药产业促进中心承办的“第十九届北京国际生物医药产业发展论坛”的一个分会场,“第一届信息菌素类药物研究与应用研讨会”吸引了来自世界各地研究如何应对抗生素耐药难题的顶尖科学家、产业家的积极参与。

图为科学家们合影留念这次高峰论坛。

本版与科技部社会发展司、中国生物技术发展中心合办

各国科学家纵论信息菌素

□ 本报记者 吴红月

“今天的论坛将会给人们带来许多期待”,10月20日早,在北京亦庄经济技术开发区丰大国际大酒店的电梯里,记者遇到了一位素不相识来自美国的科学家,她由衷地表达着对即将召开的会议所要讨论内容的激动和兴奋。

作为正在召开的北京生物技术和新医药产业促进中心承办的“第十九届北京国际生物医药产业发展论坛”的一个分会场,“第一届信息菌素类药物研究与应用研讨会”吸引了来自世界各地研究如何应对抗生素耐药难题的顶尖科学家、产业家的积极参与,他们的目标只有一个,论证信息菌素不是人类应对细菌耐药——对人类健康严重威胁的一个重大突破,纵论这一成果将会给抗生素乃至医药产业带来哪些历史性的变化。

出席此次研讨会的有中国疾病预防控制中心副主任、中国科学院微生物所副所长、中国科学院院士高福;中国疾病预防控制中心中心徐建院院士;北京协和医院李辉教授;英国生物制药业权威顾问、诺丁汉大学的理查德·詹姆斯教授;美国科学促进会戈登会议(药物耐受专题)发起人马格利特·莱利教授;美国牛津生物科学投资集团负责人、戈登会议(药物耐受)2016分会主

席曼维尔·纳维亚研究员;文特尔(诺贝尔奖得主、美国基因组计划创始人)研究所所长凯伦·纳尔逊博士;PnuVAX公司(世界级抗体和疫苗制药公司)总裁唐纳德·盖尔逊先生;美国史密斯学院罗伯特·多尔特教授等60余位学者。他们站在不同的学术研究和制药工业高度,对信息菌素创始人丘小庆教授的开拓性研究工作给予了高度的评价——“意义深远,世纪挑战,世界震动”。

“信息菌素类药物的研究思路富有创新性,这次会议很有意义,虽不能至,心向往之,祝会议圆满成功!”国家“重大新药创制”科技重大专项技术副总师、上海市科委主席陈凯先院士从上海发来贺信给丘小庆教授,赞赏他的创新精神,并表达了对信息菌素未来发展所寄托的希望。

“您选对了一个好项目”

北京经济技术开发区管委会副主任绳立成在10月19日会议欢迎晚宴上对各国来

宾表示,四川大学丘小庆教授发明的信息菌素被认为在对抗生素耐药性方面作用显著,具有很大的市场应用前景,北京经济技术开发区在前期的研究过程中给予了大力的支持。作为北京唯一的国家级经济和技术中心,北京经济技术开发区希望打造出具有全球影响力的科技创新中心和高端产业新区,在科技创新中成为全国的一个标杆。他说:“北京经济技术开发区未来将全力支持信息菌素的深入研究和产业化,为其造福全人类做出积极的贡献。”

詹姆斯教授诚恳地告诉绳立成副主任,“我衷心地祝贺你们的辨识,您选对了一个好项目,因为信息菌素事实上是一个具有深远和广阔冲击的非凡世界发明”。

“与国际接轨的创新应该以‘创’为主”

高福院士告诉科技日报记者,他一直在跟踪丘小庆教授的研究,尽管信息菌素研究在起

始阶段存有争议,但这正是创新性研究常常遇到的“万事开头难”。他指出,信息菌素的研究是典型的自主创新项目,科学家在质疑中长期坚持自己的信念,在争议中不断改进和成长,体现了技术和科学并存的双重价值。

高福院士指出,昨天在北京中关村举行的“全国大众创业万众创新活动周”,以推动实施创新驱动发展战略,展示“双创”成果,而今天在北京亦庄经济技术开发区进行信息菌素全球高端研讨会,丘小庆教授的研究正是“大众创业、万众创新”的一个典型代表。

“在‘大众创业、万众创新’的新环境下如何创新?中国人一直缺少对新东西的主导,丘小庆教授的研究给了我们很好的回答,即与国际接轨的创新应该以‘创’为主”,高福院士说。

来自北京协和医学院的李辉教授深入分析了信息菌素的科技创新特征后,他呼吁,国家有关部门应该对这类新技术的临床研究有一个全新的认识,希望更新观念,

共同建立新的标准,促进原始创新。

“信息菌素将成为中国人民送给世界的另一个礼物”

玛格丽特·莱利教授在会议现场告诉科技日报记者,“我们之所以给信息菌素这一科技成果非常高的评价,原因在于细菌、病毒、真菌、癌症药物均出现了耐药问题,丘小庆教授的科技创新将根本改变这种局面。信息菌素作为一个科技平台可以解决不同病原体的耐药问题,用一个方法解决所有的问题,这是一种哲学思维模式的变化”。

她举例说,全球有1/3的人类一生会感染上结核,而且感染具有普遍性,到晚期结核病几乎无药可治。以往我们投入10亿美元,15年时间去寻找一个新药,得到的结果却常常是99%失败。但信息菌素目前的研究已表明,其对结核疾病甚至真菌疾病都具有疗效,能够在很广泛的范围里解决以往许多药物都解决不了的问题。这

个成就非常了不起,将引领世界制药产业的一次新的浪潮。

曼维尔·纳维亚研究员对此观点也表示认同。他已研发了五种药物,有三种已经上市,每一种都具有上百亿美元的市场份额。

“当你研究一种新药的时候,有上千条研究途径,最终能有一、两条途径达到预期结果就已经很成功了,丘小庆教授创造的信息菌素平台以模块化方式构建不同的信息菌素,以直接攻击方式杀死细菌,原理上与传统抗生素的工作模式不同,可以同时覆盖上千上万种解决方案,既缩短了研发时间,又节省投入。”

从工业界来说,信息菌素技术提供了一种像导弹一样的解决方案,传统抗生素往往需要几十万个分子才能杀死一个细菌,而一个信息菌素分子就能杀死一个细菌,因此信息菌素拥有传统抗生素难以比拟的杀伤力和靶向性。

“中国正在发生巨大的变化,中国人民表现出了巨大的勇气和自信,中国今天对于全球经济发展的贡献是十分巨大的,刚刚获得诺贝尔奖的屠呦呦研究员所创造的就是全球所公认的科学创新成就。”纳维亚研究员说,“我相信,信息菌素将成为中国人民送给世界的另一个礼物。”