

玉米会成为“第二个大豆”吗

在不知不觉中,玉米已经成为我国第一大粮食作物。2011年玉米的种植面积已经达到5亿亩,占全国粮食总产量的33.7%。在我国粮食生产的“八年增”中,玉米贡献了半壁江山。

而随着畜牧业和深加工等消费需求的增长,我国的玉米产业在2011年发生逆转,由玉米出口变为玉米进口。在黑龙江,卖得最好的玉米种子是德国KWS种子公司的德美亚1号和我国买得最好的郑单958,差价将近8倍。即便如此,德美亚1号仍供不应求。

不同于水稻、小麦,玉米由于其自身的经济属性,在国家宏观战略层面显得更为敏感。近日,农业部部长韩长赋撰文《玉米论略》,其中最为重要的观点是,玉米产业主动权必须牢牢掌握在自己手中,坚决防止玉米成为“第二个大豆”。

大豆的悲剧如何能不再上演?品种必然是根本,但仅有种子是远远不够的。正如韩部长所言,品种、技术推广、工程措施都必不可少。而关键是如何把政策措施集成到位。

关注生物服务业

编者按:

在即将出台的发改委生物产业“十二五”规划中,生物服务将登上七大重点领域的舞台。而生物服务,即便对不少生物产业业内人士而言,也是新颖而模糊的。

生物产业的发展催生了生物服务业这一新生业态。正在成型中的生物服务业将如何在生物产业当中扮演重要角色?《中国科学报》将对生物服务产业的现状、问题、趋势等进行系列报道。

■本报见习记者 王庆

本报记者从权威人士处获悉,与“十一五”规划不同的是,生物服务首次从生物医药、生物农业等领域中单独分离出来,登上“十二五”规划生物产业七大重点领域的舞台,成为国家重点关注的新兴领域。

国家发改委产业经济与技术经济研究所所长王昌林向《中国科学报》记者表示,生物服务业是随着生物产业发展而出现的新兴业态,其中,CRO和基因组学研究将是重点。

何为生物服务业?本报记者在网络搜索中,并没有得到明确的概念。多位业内人士均向《中国科学报》记者表示,生物服务作为相对独立的新兴产业,尚缺乏系统而详细的研究,很多问题亟待梳理。

产业发展催生生物服务

据本报记者检索,生物服务业第一次出现在官方文件中是在2011年12月。在《国务院办公厅关于加快发展高技术服务业的指导意见》(以下简称《意见》)中,生物技术服务被列为重点推进的高技术服务八个领域之一。

该《意见》指出,国家将重点发展的生物服务相关领域包括:“重点发展创新药物及产品的临床前研究和评价服务,形成具有特色的研发外包服务体系。积极发展胚胎工程、细胞工程、

生物服务业:摸着石头过河

分子育种等现代生物农业技术服务,加速生物技术成果在农业领域的应用。加快发展生物环保技术服务。以国家生物信息共享体系为载体,开展生物信息技术服务和国际合作。”

《意见》同时强调:“大力完善生物技术服务体系,加快培育和发展新业态。”王昌林表示,《意见》和“十二五”规划先后重点强调生物服务业,其背景在于:随着世界生物产业,特别是我国生物医药产业的快速发展,医药合同研发、生物信息服务等方面正逐渐成为相对独立的新兴业态。

“生物医药和生物农业强调的是制造和生产,而生物服务则强调的是生物领域的研发、基因测序等服务。”王昌林说。

他认为,与电子信息产业的发展路径类似,随着生物产业的不断发展,生物技术服务业将成为一个规模巨大的行业,符合产业发展规律。

CRO和基因组学研究服务是重点

在王昌林看来,CRO和基因组学研究服务是现阶段生物服务业的发展重点。

所谓CRO,即医药研发服务业(Contract Research Organization,合同研究组织),指大型制药企业将一些非核心的研发环节外包,在提高效率的同时,节省30%-50%的成本。专业的医药研发外包机构由此应运而生,并逐渐形成可观的市场规模。

北京生物技术和新医药产业促进中心研发产业促进部的刘鉴樟对《中国科学报》介绍,CRO从上世纪80年代在欧美等发达国家兴起,目前已进入快速发展阶段,除美国、欧盟、日本这些发达国家和地区已发展到较高水平外,以中国为代表的发展中国家CRO也正在快速发展。

新药研发的周期一般是10~14年,须投入资金8亿~10亿美元,这对所有的生物医药企

业来说都不是一项轻松的工作,刘鉴樟表示,随着全球新药研发成本上升,研发速度放缓,近年来越来越多的跨国药企将研发中心转移到中国,也将越来越多的研发业务外包给中国。

资料显示,CRO已经承担全球1/3的新药开发工作,全球市场以每年20%-25%的速度增长。截至2010年,全球CRO产业规模已达360亿美元,国内CRO产业规模为170亿元,并保持着持续高速增长。

纵观国内CRO行业,已涌现出以上海药明康德和北京ABO联盟为代表的龙头企业或组织。王昌林表示,尽管目前我国CRO产业规模有限,但发展潜力巨大。

他认为,利用我国研发成本较低等优势,以CRO为重要切入点,有助于我国更为有效地融入国际医药产业分工体系,不断往上下游延伸,提高研发创新能力,对生物医药制造产业发展也将起到较强的带动作用。

而基因组学研究,则源于上世纪80年代,美国科学家率先提出人类基因组计划,旨在阐明人类基因组30亿个碱基对的序列,并把数万个人类基因组的密码全部解开,绘制出人类基因图谱,从而帮助人类在分子水平上全面认知。

1999年9月,中国正式加入该计划,并承担全部工程1%的测序工作。我国的华大基因、诺赛基因等机构都是其中的重要参与者。

以此为起点,基因组学研究逐渐成为快速发展的服务行业。

据GenomeWeb统计,全球基因组学研究市场份额中,世界各基因组中心占42%,华大基因占24%,Illumina公司占11%,其余为其他基因组学研究和公司。

王昌林表示,我国基因组学研究产业,以华大基因为代表,通过参与国际重大项目,提高我国基因组学水平,有助于对生物医药、农业产业提供更有力的基础科学支持,并

且逐渐派生出服务于个人的基因测序等健康服务。

摸清石头好过河

对于世界各国而言,生物服务都是新兴产业,王昌林认为,政府和有关机构应加强调研,在科学细致研究的基础上制定有针对性的政策措施,比如详细的管理措施和税收政策等。

当前从事新疫苗研发国际合作的天津康希诺生物技术有限公司董事长宇学峰表示,希望国家能根据行业特点,适当减免高新技术引进方面的税费,这将非常有利于大多尚处中小规模阶段的生物技术企业发展。

王昌林说,这个快速发展的行业需要更好的规范,比如,在国内CRO承接国外公司研发外包任务时,如何通过规范来避免实验中潜在的安全问题和对人体可能造成的伤害。

同时,他也表示,知识产权管理和保护亟待完善。

宇学峰亦表示认同:“对于以技术和智力为重要财富和发展动力的生物技术企业来说,知识产权保护极其重要,尤其是在法律法规的执行,对违法行为的监督和处罚方面亟须加强,否则将严重影响行业良性竞争。”

此外,多位受访的业内人士均建议,我国新药评审效率有待提高。目前我国新药评审人员编制、反馈速度等方面都和发达国家有着较大差距。

“如果最终因为新药评审与国际不接轨,那么国家和企业在生物技术研发和成果转化上投入再多,也都可能最终打水漂。”一位不愿透露姓名的业内资深人士对《中国科学报》记者说。

国家发改委相关负责人对《中国科学报》记者表示,目前,针对生物服务业更为详细的政策措施正在研究制定当中。

CIMMYT在华农业合作30年
成长与困惑

■本报记者 黄明明

5月中旬的一个下午,国际玉米小麦改良中心(CIMMYT)与中国合作30年研讨会中,有两次集体笑场。

一次是中国农科院副院长王初用英文向CIMMYT致谢时,提到了这样一个细节,在不到1年时间里,他和Lumpkin教授(CIMMYT主任)在中国已见了5次。

10分钟后,在同样的位置,Lumpkin做了个无可奈何的手势:“而我们每年只能用墨西哥政府的资金来补贴与中国的合作”。

会议现场有国际玉米小麦育种领域的顶尖专家,亦有中国政府的官员。先是认同,而后理解的笑声背后,影射的是双方合作30年里的努力和贡献以及对于未来前行的困惑和期待。

中国农业和CIMMYT的姻缘

国际农业研究磋商组织(简称CG中心)有着“世界农业科学院”之称,CIMMYT是其下属的15个农业研究中心之一,专门从事全球范围的玉米和小麦改良研究。

CIMMYT成立于1966年,是绿色革命的发源地,是非营利性的国际农业研究和培训机构。目前,CIMMYT正在开展的重大项目研究包括种质资源的基因鉴定、提高小麦和玉米的产量潜力、持久抗病品种培育、应对气候变化的品种改良和精准农业等方面的研究。

“非营利性”、“服务发展中国家”、“20万份小麦和玉米种质资源”、“国际前沿平台”是CIMMYT特有的标签。

据不完全统计,中国先后从CIMMYT引进小麦种质9万份次,从中筛选出14000份优异资源保存于国家和地方种质库中,占我国小麦种质外引材料的50%。从CIMMYT引进玉米群体和自交系1000多份,在我国的四川、云南、广西和贵州等地的玉米育种和生产中发挥了关键作用,近几年灰斑病和纹枯病已成为制约西南地区玉米生产的重要因素,但国内缺乏抗源,CIMMYT种质对这两种病害表现出独特的抗性。

这庞大的种质资源对中国农业的贡献有多大?举几个例子即可说明。

宁春4号,自1985年以来一直是我国春麦区的主栽品种,是市场畅销的名牌面粉雪花粉的主要原料;邯6172,黄淮麦区的主栽品种之一,连续6年推广面积超过1000万亩;郑单958,目前我国推广面积最大的玉米杂交种;获得国家科技进步奖一等奖的优质玉米杂交种农大108……

上面这些中国当前小麦和玉米的“巨无霸”品种,都和CIMMYT改良的种质库有直接的“血缘关系”。其中,以CIMMYT种质为亲本育

成小麦品种有近260个,30年累计推广6.5亿亩。

无形的资产

有人问及:“30年了,CIMMYT与中国合作的贡献能否给出量化的数据?”

曾任CG秘书长的王初给出了这样的回答:杂交水稻之父袁隆平先生育成的三系杂交稻“恢复系”中有个遗传材料,就是用国际水稻所(CG下属中心之一)的种质育成的。杂交水稻亲本材料以专利的形式转让给美国。20多年来,美国的一家企业每年都为付此巨额的专利费,2011年为4800万元人民币。

“反过来说,如果中国育成的小麦和玉米品种要付给CIMMYT专利费的话,不是用钱所能衡量的。”王初回答。事实上,从CIMMYT引入中国的种质,只须签下“不可用于商业开发”的协议即可,此后即不存在任何专利限制。

此外,CIMMYT的理念、氛围和组织环境所传递的,更是种无形的影响。

随着合作的深入,越来越多的中国学者和管理者到CIMMYT总部墨西哥进行培训和学习。

曾经在CIMMYT总部工作过5年,目前在中国农业科学院作物科学研究所工作的王健康看来,这段宝贵的经历,让他终身受益。

“那里像个联合国,是认识和联络世界顶尖科学家的地方,有发达国家的,也有不发达国家的,是多学科合作的理想场所,你俯仰都能触碰到世界上最新的业内信息,会在思想、信息和文化上相互开导和碰撞。”王健康对《中国科学报》表示。

CIMMYT驻中国联络员何中虎对《中国科学报》记者表示,CIMMYT是把论文写在大地上的典范。“所有的研究都是针对育种和生产中的实际问题,采取不同学科协作的形式来解决,育种、生理、栽培、植保、远缘杂交和分子技术等不同研究方向的人员共同攻关。这些理念,都很值得我们学习和借鉴。”

迄今为止,中国到CIMMYT参观学习、培训或者做博士后的已达800多人,先后都回到了国内,其中不乏当今国内科研的领军人物。

客人的困惑

早在上世纪60年代初期,我国就通过巴基斯坦等国引入CIMMYT培育的、被誉为绿色革命的矮秆小麦品种,其第二任主任曾于1934年至1939年在延安当过战地记者。1979-1981年,现任主任Lumpkin在浙江农业科学院土肥所完成了他的博士论文。

尽管有着浓厚的中国情结,但在推进CIMMYT和中国的合作中,Lumpkin的困惑之情难掩。



玉米已成为我国第一大粮食作物。

目前,CIMMYT对华合作投资居CG中心首位,有5位高级科学家在国内成立了研究团队,全职在国内工作。CIMMYT是非营利性的科研和培训机构,其经费来源包括成员国认捐和项目经费两种形式。

以2011年为例,中国对CG中心捐款总数为160万美元,分到CIMMYT只有19万美元。而印度对CG的捐款数都已达900万美元。

“墨西哥政府投入占握我们资金来源的30%,中国政府的投入还不到0.2%,但这些年中国从中的收益最大。”Lumpkin对《中国科学报》记者表示。

让Lumpkin难办的是,由于CIMMYT目前85%的经费是定向的项目经费,出资者要求固定的流向,必须用于特定的项目和国家;而尽管他任在余下的15%的事业费中加大对中国的投入,但国际财团要求原则上经费不能再用于中国。

“中国投入的19万美元已经全部用在中国的土地上,中国政府可以定向认捐,要求新增增加的经费用于与中国有关的研究上,也可以全部用在中国,我们很欢迎这样的做法。”Lumpkin坦言。

战略意义和世界话语权

王初看来,与CIMMYT的合作,对于中国的农业发展具有重要的战略意义。

以我国第一大粮食作物的玉米为例。“根据农业部提出的未来每年新增1000亿斤粮食的总量,专家们预测80%的潜力在于玉米。我个人认为,中国玉米上应该努力达到

而且有能力达到90%自给。”

王初进一步分析指出,目前我国玉米的主产区主要在东北和黄河流域,而玉米的增产潜力在西北、西南地区,但我们缺少适合热带和亚热带品种。“CIMMYT有丰富的热带和亚热带玉米品种,这对我们国家玉米产量有可能带来区域性的突破,甚至对于我国整体的粮食安全都将产生深远的影响。”

农业产业的升级关键在于新技术的应用和创新。

在5月21日召开的现代农业科研院所建设战略研讨会上,农业部副部长韩长赋强调,中国的农业科研应力争在世界农业科技前沿领域占有重要位置。

据《中国科学报》记者了解,在CIMMYT的小麦、玉米等关键项目负责人中,还没有中国人的身影。其所聘请的180位高级科学家中,中国人仅占5位。

翻阅CIMMYT简报不难发现,各成员国正在增加与CIMMYT的专项科技合作。2011年4月,墨西哥总统宣布了一项与CIMMYT合作的巨额项目,每年约1000万美元,期限为10年,目的是通过研究光合作用等提高墨西哥玉米小麦产量,增加农民收入,由于2011年进展顺利,墨西哥政府2012年将项目经费增加到3000万美元。而同年11月,印度农业部与CIMMYT签署了共建布劳格南亚研究所的协议。

CIMMYT也想在中国建立国际小麦玉米研究东亚分中心。Lumpkin对《中国科学报》记者透露,2011年,他们曾致函中国政府,提出希望双方合作开展更大的研究计划,目前仍在等待中。

观点

■方唯硕

我在“生物周刊”5月22日《谁是最好的制药公司?》一文中讲道,现在大型药企的主流做法是通过降低成本,遏制投入产出比不断下降的困境。其实解决之道还有提高药物研发的效率,也就是降低新药上市的失败率。

现代药物研究虽经历了多个阶段的发展,出现过各种新名词,但整个的药物研发流程已基本确定下来。新药研发的核心部分是从先导物(lead)的发现、优化得到药物候选物(drug candidate),到I-III期临床试验直至新药上市。

在先导物发现之前还有靶点发现和确认(target validation)的环节,以及上市后观测长期用药的大规模不良反应的IV期临床阶段。此外,在先导物的发现和优化阶段也有许多的技术改进,主要是提高此后临床试验的成功率。

虽然提高效率比降低成本更为困难,不过通过分析新药研发链条中效率最低的部分,针对性地提高这部分的效率,有助于新药研发整体效率的提高。

例如,本世纪初对新药研发的历史回顾中,发现药物代谢和药代动力学性质不理想是导致临床失败的首要因素。此后,在早期发现和优化阶段引入和强化ADME(吸收、分布、代谢及排泄)研究成为常规做法。在我上世纪90年代刚开始参加工作,业界通行的做法是在完成药理学试验后,才会去做药代动力学试验。

近几年来的回顾又发现,对于药物代谢和药代动力学性质的早期研究确实显著降低了由此带来的临床失败率,但原来处于第二位的毒性也称安全性问题又成为最突出的失败因素。

毒性包括一般毒性和靶点相关的毒性。一般毒性是指多种药物共有的毒性,或者是某一大类药物共有的毒性。现在人们正在通过某些模型的早期检测(如HERG检测可避免心脏毒性),避免在临床上出现导致药物研发中止的严重后果。

与靶点相关的毒性,主要表现为对靶点的调控带来的不可控或不可接受的副作用。这类毒副作用在药物研发中几乎不可避免,通过寻找高选择性的分子可以部分解决这一问题。不过,有的问题源于靶点自身涉及的生物学过程,使得调控某类靶点虽然可以有治疗作用,但带来不可接受的严重副作用,因而不能作为一个合适的药物靶点。这类事件在上市药物的安全性风险中表现得特别突出,例如抗炎药Vioxx由于严重的副作用而退市。

与早期一个新靶点被确认后大家竞相追逐不同,随着人类后基因组时代带来大量的新靶点,靶点的选择开始受到越来越多的重视。至于这类努力是否能带来更好的效果,大概要在一个或数个十年后的回顾时才能看出。

总之,回溯性分析的确帮助我们发现了药代和安全性对药物研发失败率高企所负责的责任,并且针对性地加以改进。通过不断地回溯失败历史并对相应的部分进行改进,似乎能让整个研发链条趋于完善。

不过与这类改良式的做法相比,还有一些带有革命性方式的变革,即模式转变(paradigm shift)。但是,模式转变是否能解决投入产出比下降的根本性问题,还是个未知数。

例如从上世纪80年代起曾经风靡一时的组合化学和高通量筛选(HTS),经历了将近20年的发展后,由于高投入低产出而遭到越来越多的批评。不过这类方法经过改良,逐步与传统方法融合。在这一融合过程中,不同程度地改变了人们发现和优化先导物的思路,提高了传统方法的效率,因此不能说这些新模式探索一无是处。

新的模式探索还有在新药发现阶段的高内涵筛选(HCS)技术,基于片段的药物发现(FB-DD)技术,以及贯穿整个药物研发过程的转化医学(translational medicine)。

HCS虽然在理念上优于HTS,但实际效果如何还有待考察。FBDD虽然出现时间不长,但在以Astex为代表的公司的努力下已经开始获得产出,从而被广泛关注。转化医学则更像是一种理念,强调药物研究不脱离临床实践,以临床相关的疾病生物学研究指导药物靶点的发现和选择,在生物标记物指导下挑选适当的临床人群,监视给药进程,评价临床试验结果等等都可以归入转化医学的行列。

值得注意的是,当某种新技术和新理念出现时,常常会听到很多溢美之词,或者不切实际地寄希望于新技术全面替代现有技术的厚望。

实际情况则是,这些新技术要么与原有技术融合,取长补短并发展为新一代技术,要么干脆退出竞争,而非如当初所预计的那样能够全面推翻原有的技术框架。当然,新技术常常能带来新理念,改变人们原有的思维习惯和行事方式,进而不断地尝试提高药物研发的效率。