

在我国现有的科研体制下,实施以企业为主体的商业化育种仍将是—项巨大的系统工程。

# 丈量中国商业化育种的距离

■本报见习记者 李惠钰

近日,《全国现代农作物种业发展规划(2012-2020年)》(下称《规划》)正式出台。《规划》明确提出,中国种业的发展要建构以企业为主体的商业化育种体系。

可以说,过去10年间,“科研单位育种+企业推广”的模式并未给中国种业带来跨越式发展。业内人士指出,在我国现有的科研体制下,实施以企业为主体的商业化育种仍将是—项巨大的系统工程。

## “小作坊”博弈“大工厂”

自2011年《国务院关于加快推进现代农作物种业发展的意见》出台以来,关于种子企业自身或与科研单位合作实施商业化育种的新闻就频频见诸报端。

例如,隆平高科就曾买断湖南杂交水稻研究中心的科技成果,并独家对其进行产业化测评、开发研究及商业推广。

其实,“商业化育种”理解起来并不复杂,北京金色农华种业科技有限公司总裁李绍明给出这样的定义:持续制造满足市场需求并且具有商业价值的品种的育种体系和活动。

然而,纵观发达国家种业的发展历程,商业化育种的内涵并非只是简单的科企合作。

一次赴美考察之旅,让隆平高科前总裁刘石感受深刻。在他看来,从研发育种、生产、营销到后期维护,美国种业巨头已经形成良好的周期循环系统。而这对中国种子企业而言,望尘莫及。

在美国,先锋、孟山都、先正达等跨国公司的商业化育种结构及主要流程基本类似。一般都是由育种目标决策、种质资源利用、育种技术研发、生物信息处理、田间测试评价、生产与市场反馈等模块组成。

而在育种理念上,它们的目标则更加注重以市场需求为导向。例如,更注重强化抗病虫、抗旱等抗逆性状,以提高品种稳产性。同时注重农艺措施的改进,如抗除草剂、耐密植、养分高效利用等。

为了育种目标更加符合农业生产和市场需求,这些公司从种子生产、推广到市场营销的工作人员,都可自始至终参与品种选育的过程,优先选择具有更好商业化开发前景的品种组合,育成品种有明确的推广区域和市场定位,针对性和指向性都很强。

反观我国,育种模式依旧在传统轨道上运作,即一个教授带着一帮学生的“课题组”,而作为市场主体的种子企业的研发实力却非常有限。面对国际分工精细的产业化团队,我国的种子企业就好比“小作坊”博弈“大工厂”,与跨国公司在同一级别。

## 人才与资源的局限

就目前来看,我国科研单位有多少个育种研究员,就有多少个育种团队,重复

着大量工作。而且,专家还都是全能,市场调查、育种、推广都要懂,是典型的小作坊式育种模式。

种业达人刘石就时常批评我国目前的育种体系。在他看来,商业化育种这一看似简单的问题,在过去长期的“课题组制”育种模式下被极大地扭曲了。“科研院所的育种大多是以发表论文和申报职称为目的,并不是真正的商业化成果。”

大北农集团副总裁宋维平也不止一次对《中国科学报》记者表示,国家确实要理顺公益性科研院所商业化育种中扮演的角色,没有科研院所就不能推出优秀的品种,这个模式是极不合理的。

对此,《规划》也提出要支持科研院所和高等院校从事农作物种业基础性、公益性研究,引导和积极推进科研院所和高等院校逐步退出商业化育种,促进种子企业逐步成为商业化育种的主体。

可是,当抛开科研院所、企业准备大干一场的时候,却发现商业化育种的实施困难重重。

“找不到人才,拿不到育种材料,民营企业怎么开展商业化育种?”前不久,在广东举办的林木种业论坛上,天津德瑞特种业有限公司董事长马德华一脸无奈。

广东省农业科学研究所蔬菜研究所副所长何晓明也在论坛上表示,我国的育种专家高度集中在各级科研院所,种子企业要开展商业化育种,最先想到的往往是去从科研院所挖人。然而,科研人员进企业普遍有着后顾之忧。

“由于担心转到企业后退休待遇得不到保障,所里的专家一般不愿意到企业去从事研发工作。”何晓明说。

难以吸引到人才,企业的育种研发工作自然得不到保障。不仅如此,丰富的育种材料是企业开展商业化育种的重要条件,但国内大多数民营企业却很难利用到国家种质资源库的资源。

“现在的育种机制是两张皮,科研院所搞研发,不搞推广,不搞商业化,研发出来的种子可能根本没法用。而小企业没有研发能力,只能用别人的研发成果,也就没办法前进。”中国社科院农村发展研究所产业研究室主任张元红说。

## 如何破题

“育种就应该像生产汽车、拖拉机一样,分解成流水线,每个环节都是专业的。”谈到商业化育种,国家玉米产业技术体系首席科学家张世煌经常会提到 pipeline(流水线)这个单词,在他看来,企业不是孤军奋战,而是要在世界各地设立不同的研发部门和团队,所有研发团队、试验站、管理和支撑部门整合成矩阵式的结构。



图片来源:素材精品屋

张世煌认为,商业化育种还需要具备三大不可或缺的前提,第一是技术和市场;第二是保护知识产权的法律环境;第三是强大的公益性研究支撑产业发展。

“现在,一些科研单位强调企业没有创新能力,却回避自己的公益性价值取向。这是我国种子企业发展不快的一个限制性因素。”张世煌说。

另外,在他看来,商业化育种的一个明确目标就是市场定位,并不是根据计划经济下形成的科研项目,也不是被品种审定的规划和引导。

不仅如此,商业育种的技术手段也一定是最先进的,不但常规育种技术先进,而且在分子育种、转基因育种和相关

技术领域都应追求最先进的技术。

为了能让更多科研人员愿意去企业闯荡,中国种子协会秘书长李立秋建议,国家可以对地市级农科院所重新定位,把科研人员并入企业,退休时按事业人员办理,以解除其后顾之忧。

李立秋还建议,在过渡期国家可以适当放宽对“育繁推一体化”企业的品种要求。考虑在近5年内,一家企业和一个科研单位合作育成的品种,当做企业独家育成的品种看待。另外,国家还应建立种质资源和品种交易平台,逐步做到所有非企业育成品种都公开交易,杜绝科研单位办企业“左手要钱育种,右手经营赚钱”的现象。

## 本周看点

栏目主持:黄明明

邮箱:mmhuang@stimes.cn

新闻背景:《自然》杂志“展望”栏目近日以《衰老》为题推出10篇专题文章及4篇相关文章,详解了衰老及长寿领域的最新动态。长寿是一个永恒的话题。从古到今,帝王将相追求长生不老,平头百姓祈望无疾而终,而抗衰老也恰恰是当代生物医学研究的热点。

衰老的真实面目正在渐渐浮出水面,科学家可能随时揭开衰老的奥秘!长寿已经不仅仅是一个美丽的传说。

## “老树”能否发“新枝”?

——长寿研究成果巡礼

### ■曾庆平

传说秦始皇曾派徐福率千名童男童女乘船出海寻访“长生不老药”,中国历代皇帝中也不乏为“化羽成仙”终生服用“仙丹”之人。然而,古往今来,人类始终无法跨越衰老的鸿沟。

人类的最长寿命纪录是122岁零164天,目前在世的百岁老人已活过115岁。遗传因素和生活方式在长寿中的作用孰孰孰轻?有人认为是,健康的生活方式与优越的生活环境决定着一个人能不能活到70岁,而之后的岁月能否善终要视遗传背景而定。

大约25%的长寿者可归因于遗传因素,即所谓“长寿基因”与“衰老基因”的角力。前不久有人宣称找到了长寿“基因标签”,他们在百岁老人的130个基因中发现了281个单核苷酸多态性位点。

然而,无论是衰老蛋白APOE(E4)或长寿蛋白FOXO3A,还是端粒酶活性,它们的神秘面纱还没有完全被揭开。

### 最简单的长寿秘方

吃得少,活得长。节食是最简单的长寿秘方。早在上世纪30年代科学家就发现,热量限制(仅提供70%热量的饲料)可以延长小鼠和大鼠30%-40%的寿命。随后,热量限制的延寿效果又在酵母、果蝇、线虫、果蝇和狗中得到证实。

灵长类动物中,猴与人是近亲,但其寿命比人类短得多(约27岁)。国外两个实验室用恒河猴开展热量限制实验后得出不同结论:2009年的Science论文说热量限制能延长猴子寿命,而2012年的Nature论文则说热量限制不能延长猴子寿命,只能降低癌症发生率,并延缓衰老相关疾病发生。

两个结论之所以不同,是因为实验设计有差异:长寿结论的对照猴是自由取食,而非长寿结论的对照猴是定量取食(健康饲料),这从另一个侧面印证了限食对于健康长寿的正面意义。

正当人们还在为限食能否延长猴子寿命争论不休时,有人组织志愿者开展了热量限制的人体试验。志愿者们每天摄入的热量相当于美国农业部推荐热量的70%,即男性1400大卡、女性1120大卡。当中年志愿者坚持节食8年后,获得的最大好处是心血管功能大为改善;肥胖消失了;糖尿病没有了;动脉粥样硬化现象未出现;心血管病无影无踪。更可喜的是,在一些70岁以上的老年志愿者身上居然测量到媲美年轻人的完美血压。

“生酮饮食”破解长寿之谜

生酮饮食是一种低糖、低热量饮食,可促进体内产生β-羟丁酸等酮体,曾用用于治疗小儿癫痫。尽管生酮饮食抗癫痫作用机理不明,但它却意外破解了热量限制导致长寿的奥秘。

原来,人在锻炼、禁食或饥饿状态下,可紧急动员肝脏及肌肉中贮存的糖原,经代谢产生酮体,可作为身体的主要能量来源。现在发现,β-羟丁酸是I型组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,它可以让染色质从关闭状态变成开放状态。

给小鼠饲喂β-羟丁酸可以像禁食或热量限制一样,广泛促进小鼠组织细胞的组蛋白乙酰化,激活Foxo3a和M2基因,上调多种抗氧化酶的基因表达。将HDAC1或HDAC2基因敲除可导致FOXO3和AMT2活性升高,表明β-羟丁酸通过清除氧化应激环境发挥延寿作用。

长寿非得牺牲“口福”吗

长寿细胞至少有两特征,一是自噬活性高,二是线粒体增殖旺盛。它们受两条信号通路控制,一

条是SIRT1通路,另一条是mTOR通路。节食既可活化SIRT1,也能钝化mTOR。这也许是身体为寿命设置的“双保险”,可以解释为什么饥饿能同时作用于SIRT1和mTOR。

白藜芦醇是SIRT1的激活剂,雷帕霉素是mTOR的抑制剂,二者都能模拟节食的效果。这就是说,若想长寿,不必节食,只需补充白藜芦醇或雷帕霉素就行。葡萄酒富含白藜芦醇,经常喝点葡萄酒对健康有好处。雷帕霉素是免疫抑制剂,除非万不得已(如器官移植),还是不用或少用为妙,否则会增大感染风险。

支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、缬氨酸)不仅能延长酵母的寿命,而且可促进中年小鼠心肌与骨骼肌中SIRT1的高表达以及线粒体的再生过程,同时能上调抗氧化酶基因表达,使活性氧水平显著下降。这些现象都是健康长寿的基本要素。

还有一种所谓的“饥饿激素”——成纤维细胞生长因子21(FGF21)也能让小鼠延长寿命而无需限食。野生型小鼠的寿命一般只有3岁,但转FGF21基因的雌鼠可以活到4岁。FGF21不仅能延寿,而且还能减肥。即使终身狂吃,也没有肥胖之虞。

FGF21延寿的机理在于增强胰岛素敏感性,阻断生长激素/胰岛素样生长因子1(GH/IGF1)信号转导通路。FGF21在禁食过程中由肝脏分泌,可以让身体及时适应饥饿环境,以便作出相应的代谢调整。

### 长寿和抗癌:鱼与熊掌兼得

长寿和抗癌是看似两个互相矛盾的现象,因为肿瘤就是超级长寿的细胞,而且自噬活性高可导致长寿,自噬活性低就引起肿瘤。那么,长寿和抗癌,一个是“鱼”,一个是“熊掌”,两者能兼得吗?

事实上,生物在长期进化中已经将长寿和抗癌这两种优势性状结合为一体,这就是进化的奇妙和魅力。素有“长寿蛋白”之称的SIRT1在长寿与抗癌中发挥着关键作用。

SIRT1编码组蛋白去乙酰化酶,在酵母、线虫、果蝇、小鼠中证明其与长寿直接相关。激活的SIRT1通过抑制前列腺癌细胞增殖可以抑制前列腺癌的发生。把SIRT1基因敲除后,细胞自噬活性明显下降,表明SIRT1是肿瘤抑制因子之一。

SIRT1还能通过调节雄激素受体活性发挥抗癌作用。在前列腺中,雄激素受体的乙酰化促进细胞增殖,而去乙酰化抑制细胞增殖。SIRT1被激活后通过促进雄激素受体的去乙酰化抑制前列腺癌的发生。

### 女人为什么比男人活得长

女性的平均寿命比男性长7年,女性长寿可能与食用低热量食物的习惯有关。在小鼠中的观察表明,雌鼠摄入热量比雄鼠低,正如热量限制那样,可以诱导雌鼠肝脏合成多达27种长寿相关蛋白质。

反过来,雄性激素影响男性寿命。对朝鲜王朝(1392-1910)皇室宗谱的分析发现,生殖器被阉割的太监寿命比普通男性多活14到19岁。81位太监中有3位活到100岁以上。除了生殖器被阉割之外,太监似乎不能用宫廷生活优越来解释,因为大多数太监在宫外生活的年限跟在宫内的生活的时间一样多,而终生居住在皇宫内的皇帝只能活到45岁左右。

然而,小鼠实验结果表明,睾酮可以促进eNOS活性,并诱导SIRT1表达,从而抑制内皮细胞的衰老进程。在人体试验中发现,睾酮可以改善大脑的认知功能。对此,还有待进一步研究。

(作者系广州中医药大学教授,美国植物生物学者协会会员)

## 行业协会访谈

# 美中医药开发协会中国主席陈力:深刻变革中的生物医药产业

■本报见习记者 王庆

仔细关注每年各个生物医药论坛上业内人土探讨的内容便不难发现,尽管不同论坛的主题有所不同,而“变革”却是反复提及的主题。

近日,美中医药开发协会中国主席(2010-2012)、罗氏研发(中国)有限公司前首席科学家官陈力向《中国科学报》阐述了他对行业变革的理解。

他认为,生物医药产业正处在深刻变革的过程中:全球生物医药产业研发创新的成功率明显降低,同时,人们对疾病的认识和对医疗产品的要求却在不断提高。相应地,生物医药公司正在加速转型。如何认识和适应这一趋势,将在很大程度上决定我国生物医药产业的发展。

### 研发成功率降低的背后

整个医药行业不得不面对的一个共同难题,便是新药研发越来越难。

陈力认为,表象的背后是高科技、新研发手段的兴起,以及研发模式的转变。

他解释道,传统医药研发是科研人员发现某些化合物具有一定药用价值,分析出其化学成分,然后逐步产业化,例如紫杉醇和青蒿素的发现和应用。

而现在的新药研发则是通过分子生物学、基因组学和遗传学的研究,分析疾病发生发展的过程,以及导致疾病产生和发展的蛋白和生物大分子,这些蛋白和生物

大分子就成了药物开发的靶点,针对靶点开发靶向药物。

“从自然筛选开发出医疗产品到针对疾病来开发新药,这是两种完全不同的研发模式,前者可以说是‘发现新药’,后者则是‘新药的研制和创新’。”陈力对《中国科学报》记者说。

他认为,尽管研发产出降低,但生物医药界仍然获得了重大突破,那就是,人们认识到疾病与不同的遗传和生活背景有关,不同病人对于药物的敏感度和响应是不一样的,从而在此基础上提出了“个体化医疗”。

如何针对不同患者,将预防、诊断和治疗有机地结合起来,就成为生物医药界的新议题。

### 认识和要求在提高

随着医药科研的进步,人们对疾病的认识以及患者对医药的要求也在相应提高。

陈力以糖尿病为例。其传统治疗模式是:在确诊后,医生先让患者服用二甲双胍,失效后再加其他药品,最后再使用胰岛素。

而目前国内外有学者认为,在糖尿病被确诊之后,应根据病情发生和发展的情况,同时采用不同的药物和治疗手段,不是在一种药物失败后再用另一种。

“

全球生物医药产业研发创新的成功率明显降低,同时,人们对疾病的认识和对医疗产品的要求却在不断提高。

“以前是得了癌症就吃杀灭癌细胞的药,患上糖尿病就吃降糖的药。”陈力说,“现在治疗癌症要根据肿瘤的不同类型,同一种肿瘤也可根据基因成分成不同类型。治疗糖尿病也要根据不同阶段、种类和发病机理来使用相应的药物。”

陈力表示,随着治疗手段和评价标准的变化,患者对医疗产品的要求也在不断提高,希望获得更有针对性的个体化用药和治疗方案。

### 制药巨头“瘦身求变”

上述问题给制药企业造成了愈发巨大的压力,传统制药巨头难以维持原有的研发和运营模式,纷纷“瘦身求变”,欧美疲软的经济更是加剧了这一变化。

据陈力介绍,在经济形势和医药市场较好的时候,药品开发的传统模式是:在初始阶段依靠大院校科学家在科学上的新发现,借助天使投资,将其推进到获得专利和确定产品方向的阶段;此时,风险投资进入,将产品从临床前实验推进到临床实验阶段;随后,大型制药公司通过收购等方式接手,最终将产品推向市场,从而获得巨额回报。

“这些巨额回报可以反馈到早期研究者手中,从而形成正向的反馈机制。”陈力说。

然而,目前的现实则是,随着对药品要求的提高和研发成功率的降低,此类正向反馈越来越少,药企斥资数亿元研发新药,但在临床三期却一败涂地比比皆是。

一系列“重磅炸弹”药物纷纷到期,这对于研发经费本已吃紧的药企来说更是雪上加霜,近些年跨国制药巨头纷纷裁减研发人员,无不面临如何穿越新药开发“死亡谷”的难题。

陈力向《中国科学报》记者进一步分析,传统意义上的制药巨头往往横跨多个药品领域,但如今都不约而同地剥离非主干业务,主攻优势项目。

同时,为适应患者对医疗服务要求的提高,医药公司开始尝试与医生联合,从单纯的制药商向集预防、诊断和治疗于一身的综合医疗服务商转型。