

在我国新药研发的大军中,有一支成立仅3年的年轻公司尤为突出——它不仅已经建立了世界最大的激酶靶点检测细胞库,打破国外垄断,还有25种新药正在研发管线上,进入产业化开发阶段。这家公司的发起者正是“哈佛八剑客”中的四位科学家。

## “哈佛八剑客”的成果转化实践

■本报见习记者 高雅丽

在我国新药研发的大军中,有一支成立仅3年的年轻公司尤为突出——它不仅已经建立了世界最大的激酶靶点检测细胞库,打破国外垄断,还有25种新药正在研发管线上,进入产业化开发阶段。

这家公司正是依托中科院合肥物质科学研究院建设的合肥中科普瑞昇生物医药科技有限公司(以下简称中科普瑞昇公司),它的发起者正是“哈佛八剑客”中的四位科学家。2009年,8位哈佛大学博士后相继回国,扎根合肥科学岛,被外界称为“哈佛八剑客”。

中科院合肥物质科学研究院研究员、中科普瑞昇公司总经理任涛对《中国科学报》记者说:“从基础理论科研,到成果转化的新药创制,我们形成了完整的研究链条。”

### 创立初衷:为祖国实实在在做点事情

2012年7月,以刘青松为首的中科院肿瘤药理学研究团队在科学岛正式建立。依托强磁场科学中心装置与技术,研究团队迅速搭建起安徽省首例高通量药物筛选平台,不少研究取得了重大突破。

“习近平总书记说,广大科技工作者要把论文写在祖国的大地上,把科技成果应用在实现现代化的伟大事业中。我们回国后就一直想着要为祖国实实在在做点事情,把科技论文写在祖国大地上,把实验室成果产业化,为‘实施健康中国战略’提供力量。”任涛说。

随着条件不断成熟,在中科院相关政策的激励下,2015年7月,刘青松、刘静、王文超、任涛四人一起创立了中科普瑞昇公司。刘青松担任董事长,任涛担任总经理,全职负责公司的运营发展。

任涛说:“上世纪90年代初,全国开始兴起学校开办公司的浪潮。当时北大将富硒酵母技术进行了成果转化,生产了一款叫作‘北大富硒康’的保健品,现在还能看到这个产品。从那时起我对科研成果产业化就有了初步的认识,只有成果转化,科研成果才能产生更多的社会价值和经济效益。”



中科普瑞昇科研人员正在进行药物机制研究。

作为一名全职的总经理,任涛这三年也经历了身份角色和工作内容的转变。他告诉记者,之前专心做科研时,“我通常早上8点到实验室,大部分时间用来指导学生、追踪最新科研进展、做肿瘤新药研制”。现在作为公司的主要负责人,他每天7点半就要到公司,大部分精力用来思考公司发展战略、处理产品市场和销售事宜、解决公司发展遇到的问题、维护政府客户关系,参加各类活动。

在团队成员的齐心协力下,成立3年来,年轻的中科普瑞昇公司走上了发展的快车道。

### 成果丰硕:多项新药进入产业化开发

2017年,团队建成了世界上规模最大的基于癌症激酶靶点的高通量细胞筛选库,几乎覆盖了目前已知的与肿瘤发生发展相关的全部激酶及激酶突变细胞。它的建成填补了国内新药创制领域此类检测体系的空白,也为抗肿瘤新药研发提供有力支撑。

任涛说:“经过一年的发展,我们在稳步向前走。截至目前,细胞库囊括了与肿瘤发生发展相关的70多种主要激

酶靶点,涵盖了绝大多数在临床肿瘤病人身上发现的与临床治疗、耐药性和预后相关的突变,细胞种类已经达到170余种。”

目前中科普瑞昇公司为国内100余家科研院所和制药企业提供药物检测和筛选服务,带动科研院所发表论文30余篇,申报专利20余个。

“以前类似的检测筛选只能送到美国做,费用是我们的5倍。现在我们的优势是检测时间比较短,收到委托后2~3周就能做完。”任涛表示。

当前,公司已拥有白血病、乳腺癌、糖尿病等疾病的十几个国际国内发明专利,其中治疗白血病的靶向新药去年11月申请了临床试验批件,已经获得受理号,通过了现场验收,正在国家新药审评中心进行专家评审。

任涛说:“国外也有类似治疗白血病的药,但国外药的靶点打得比较多。而我们的新药就打一个靶点,副作用小很多,疗效更好。”

作为海归的创业团队,中科普瑞昇公司在发展过程中也难免遇到“水土不服”的情况。面对公司运营专业知识匮乏、缺少经验的现状,中科院合肥物质科学研

院、中科院合肥技术创新工程院、合肥市高新区为他们提供了相应的培训课程。

2017年7月,中科普瑞昇公司正式有了现金流。回顾创业路,任涛坦言:“虽然公司获得了各方的看好和认可,获得了很多荣誉,但我们的心里压力还是蛮大的。科研工作和成果转化都不是作秀,团队的起点高,这也鞭策我们不能躺在荣誉上,保持平常心,砥砺前行,把产学研一体化做好。”

### 未来可期:站在新药创制前沿

“把关键技术掌握在自己手里”,这也是中科普瑞昇公司不断努力的方向。“10年前,国内真正具有自主知识产权的新药屈指可数,大多数药企生产的西药都是专利过期药和仿制药。”任涛告诉记者。

新药研发十分重要,但制约其发展的就是研发周期长、风险大、成功率低。新药创制一般需要10~15年的时间进行打磨。对于中科普瑞昇公司这样一家年轻的企业来说,国内新药创制平台距离国外先进水平还有一定差距。

任涛说:“新药从实验室到临床试验的每一步,中间有任何一个步骤出错,就意味着药品废掉,没有再来一次的机会。但当前整个社会对具有自主知识产权的新药渴望度很高,而且现在国家越来越重视新药研发,科研能力也大幅提升,我们的实力变强了。”

对于中科普瑞昇公司的未来,任涛信心百倍。他告诉记者,下一步要继续扩展激酶靶点数量,细胞筛选库还要保持世界最高水平。“发现激酶靶点的过程就像是炒菜,现在技术越来越成熟,我们已经知道保持怎样的‘火候’就可以把菜做好。”

在新药研发方面,公司正在稳步向前。任涛说:“我们希望每年会合1~2个新药推到临床阶段,在团队合力下,我们能够站在新药创制的前沿。”

与此同时,公司也致力于肿瘤精准用药检测服务,尤其为肿瘤晚期重症复发患者找到合适用药。“我们将与更多医院进行临床合作,在国内建立几个大的示范中心,例如京津冀、长三角、西北、华南地区,把产品推广出去,为解决中晚期肿瘤患者‘无药可治’的困境助力。”任涛说。

## 一项为河北农业重新定位的重点提案

■本报记者 沈春蕾 通讯员 王超

“应立足新时代历史起点,把河北省的农业定位从服务全国粮食安全调整到服务京津冀的区域需求上来,合理计划和安排农业生产规模,引导农业由注重产量向‘节水提质增效’转变,实现农业供给侧结构性改革。”

近日,河北省政协公布了2018年度10件重点提案,一件来自中国科学院遗传与发育生物学研究所农业资源研究中心的提案位列重点督办提案之首,提案人是农业资源研究中心主任助理、中科院农业水资源重点实验室主任沈彦俊研究员。

沈彦俊在接受《中国科学报》记者采访时介绍道:“这些年来,我们实验室一直关注水资源的可持续利用和农业用水效率提升中的科学问题,希望为解决农业和生态水问题提供科学的思路和途径。”

### 让农业还水生态

近几十年来,京津冀地区降水有微弱减少趋势,水资源长期不敷出,地下水连年超采已经造成各种环境和生态问题。沈彦俊指出,最主要的原因是在过去三十多年来,河北省承担了国家解决温饱的重要任务,我们多年来的研究结果也证明,农业生产是造成这个区域地表水资源减少,地下水超采的主要诱因。

他带领团队研究发现,仅河北中南部平原自1984年至2008年的25年间,粮食总产量就达到6100亿公斤,依靠超采地下水实现的粮食增产达到1900亿公斤,为此消耗掉的地下水储量约为1400亿立方米。

河北省为全国解决温饱问题作出了巨大的贡献,同时也付出了严重的地下水超采和生态环境恶化的代价。“平原区地下水全面超采,形成了世界上最大的复合型地下水漏斗区。坝上地区近20年来的地下水超采更为严重,地下水位快速下降引发了湖泊干涸、防护林大面积死亡、土壤沙化等生态危机。”沈彦俊说。

他认为,河北省的农业定位应该进行及时调整,从服务全国的食物供给调整到服务京津冀地区对优质粮食和肉蛋奶等产品的区域需求上来,大幅度提升农产品的价值,同时降低农业生产强度,大量节约水资源,为区域协同发展战略的生态环境建设腾挪出更多的水资源。

“我们认真分析了河北省农产品的产量和京津冀的需求量,结果发现除了粮食过剩以外,蔬菜和水果的过剩更为严重,肉蛋奶和水产品也都全面过剩。”沈彦俊说。蔬菜和水果都是高耗水的农产品,该团队分析发现,河北省的蔬菜年产量已达8000万吨,而京津冀地区总消费费仅1200万吨。白洋淀上游蔬菜和水果的种植面积比上世纪90年代分别增加了4倍和2倍,这也是造成白洋淀和雄安新区水资源短缺的主要原因;张家口地区蔬菜产量高达740万吨,马铃薯产量44万吨,大部分销往区外,甚至出口。

这相当于在缺水区域用地下水生产农产品,然后将水资源出口到其他区域。解决的办法就是调整农业种植结构和大力推行节水型生态农业生产方式,构建合理的山水林田湖草国土利用格局体系,以实现“水—生态—经济”协同发展。

针对河北省农业生产现状,沈彦俊在提案里主要提了三点建议:重新定位河北省农业的服务目标,调整到服务京津冀的高端需求上来;为防止过剩生产,建立专业化的农业生产者协会,统筹安排生产,推动农业供给侧结构性改革,加大政策支持力度,引导农业由注重产量向提升质量和效益转变。

谈及推动这个提案落地,沈彦俊告诉记者:“因为提案涉及的行政部门可能多达十几个,接下来政协河北省委员会将有一系列沟通协调等协商活动,逐步推动提案的落地。”

### 关注水资源管理

虽然沈彦俊提交的是一份关注农业供给侧改革的提案,但他也指出,农业的发展不能以生态环境的破坏为代价,农业需要为生态“让”水。

我国的水资源管理历来存在“九龙治水”的现象,“很多不同的部门都涉及水的管理,政出多门,部门利益交织和牵制,最后结果就是水资源管理的低效性和水资源利用效率的低下”。沈彦俊说。

今年两会期间,国家机构改革方案已经开始落实,新的行政机构设置以“事权”为准来进行行政机构的撤并和改革。沈彦俊相信在这种新的管理机构下,水资源管理效率会得到显著提升。

在农业水资源研究方面,他认为应首先解决政府、研究机构和农业生产主体之间相互脱节的问题,在政府的水行部门、农业部门与大学和科研机构之间建立紧密的联系和沟通机制至关重要。

“一方面,大学和科研机构与农业经营主体紧密结合,针对不同生产主体的特点研究农业节水技术与农业栽培模式;另一方面,政府与科研机构紧密结合,从农业的产业规模和结构上进行宏观指导,并进一步增强农业节水与绿色生产技术推广体系,在传播节水生产技术的同时,加强知识的传播。”沈彦俊以荷兰为例指出,荷兰有政府成立的知识推广中心,该中心不仅仅限于推广技术。

沈彦俊还指出,加强水资源管理,可以充分利用水资源税这一政策,严格和科学地管理机井的抽水量,利用价格杠杆推动农业节水的创新和实践。

### 以成果回馈社会

当前,京津冀一体化已经上升到国家战略,雄安新区和张北地区是河北省发展的两翼,要实现两翼的比翼齐飞,水资源的安全保障和高效利用至关重要。

沈彦俊带领的中科院农业水资源重点实验室也将这两个地区的生态建设和水资源可持续利用的相关科学问题作为研究活动的核心,部署了科研团队开展相关工作。

据悉,中科院农业水资源重点实验室参与了“雄安新区水城共融建设战略咨询研究”项目,该项目是由中科院学部咨询评议工作委员会直接下达的一项重要咨询任务。其主要目标是识别雄安新区建设面临的资源环境问题,预估雄安新区建设中水安全面临的直接与潜在的风险与胁迫,提出保障雄安新区“水城共融”的生态城市建设的生态安全战略对策与建议。该重点实验室近期也在推进张家口地区水资源可持续利用和生态环境建设的相关研究工作,项目工作得到张家口市政府重视。

沈彦俊也是河北省节水农业重点实验室的执行主任。该实验室依托农业资源研究中心成立于2005年,以农业节水理论与技术为主开展研究和推广工作,主要侧重于农业生产过程中的节水机理和节水技术的研究和开发。

他介绍道:“两个重点实验室各有侧重、相互补充,形成了从植物遗传学基础的分子层面到农田水分高效利用,再到区域层面的水资源高效管理的多尺度、多学科交叉的研究框架。”

在区域层面上,科研团队以耗水监测、农业结构调整、水足迹评估等为主,从水资源可持续管理方面开展工作,形成了基于农情物联网和遥感技术相结合的《河北中南部平原农情监测快报》等产品,定期推送到水利和农业行政主管部门,提供决策支持服务。

对于华北平原水资源可持续利用方面,沈彦俊率队的两个重点实验室的成员以自己的研究成果为依据,积极向国家和省撰写政策建议报告。“过去5年中,我们累计提交14份建议,其中获党和国家领导人批示的政策建议5份,获得省级领导批示的建议3份;有些建议也以政协提案的形式获得重视,并推动相关水资源可持续管理方面的政策制定。”

科研团队提出的改变农业种植制度和科学休耕、限水灌溉制度等研究成果,已经被采纳作为河北平原地下水超采治理的主要技术措施,使科研成果得以服务社会。未来,该团队将围绕京津冀一体化发展对水资源和生态环境建设的空间需求,进一步深化研究活动,为京津冀地区的绿水青山再造作出科技支撑,服务该区域的美丽中国建设。

日前,在中国三峡埃迪卡拉纪地层,发现距今5.4亿多年前动物足迹化石的消息引起国内外关注。化石的发现者是由中国科学院南京地质古生物研究所和美国弗吉尼亚理工大学组成的早期生命研究团队。

## 谁在地球上踩下第一个“脚印”?

■本报记者 沈春蕾

在亿万万年前的远古时期,原始动物在地球上留下了怎样的活动印记?日前,在中国三峡埃迪卡拉纪地层,发现距今5.4亿多年前的动物足迹化石的消息引起国内外关注。化石的发现者是由中国科学院南京地质古生物研究所和美国弗吉尼亚理工大学组成的早期生命研究团队。

早期生命研究团队成员、中科院南京地质古生物研究所研究员陈哲告诉《中国科学报》记者:“我们发现的是具有附肢的后生动物形成的足迹,代表了地球上最古老的足迹化石。”

### 埃迪卡拉生物群“困境”

埃迪卡拉纪是多细胞生物演化的早期阶段,先后出现了蓝田生物群、瓮安生物群、庙河生物群和埃迪卡拉生物群,而埃迪卡拉生物群是全球分布最广、最为典型的化石组合。

埃迪卡拉生物群是寒武纪动物大辐射前夕最重要的复杂生物群,自20世纪40年代在澳大利亚首次发现以来,已经在全世界发现了30多处,但唯独在中国没有发现。

我国几代地质学家一直在努力寻找这一独特的生物群,终于在2011年的夏天,中科院南京地质古生物研究所早期生命研究团队在三峡地区发现了埃迪卡拉生物群,陈哲就是当时的发现者之一。

他告诉《中国科学报》记者:“埃迪卡拉生物群虽然在世界上广泛分布,目前已报道超过了200种,但其生物属性和亲缘关系一直争议很大。”

多数学者认为,埃迪卡拉生物群是后生动物的早期代表,而有不同观点认为它们可能属于真菌、地衣、原生生物,甚至有

些学者认为它们与现生的生物截然不同,是一次失败的演化实验,称之为“文德生物”。

这让埃迪卡拉生物群陷入“困境”。陈哲解释道,埃迪卡拉生物具有“分形”的特征,并非真正身体分节;绝大多数为底栖固着生长,缺少主动活动能力,没有头、尾、附肢、眼、口等其他两侧对称后生动物的特征。“这些生物至寒武纪几乎全部灭绝,在现生的门类中很难找到相似的生物。”

### 来自遗迹化石的线索

在寒武纪开始的2000多万年间,几乎大部分现生动物门类已经出现,而在早期更为古老的地层中,长期以来没有找到其明确切切的祖先化石,似乎这些生物在寒武纪开始突然出现,称之为寒武纪生物大爆发。

而分子生物学证据显示这些生物门类出现的时间更早,两侧后生动物应该在埃迪卡拉纪就已出现。陈哲遗憾地说:“但是我们缺乏可靠的化石证据。”

目前,关于埃迪卡拉生物群研究的一条古生物学线索,来自遗迹化石。

“遗迹化石与实体化石相比,它们的埋藏环境各有偏好。在埃迪卡拉纪由于生物多为软躯体,所以遗迹更容易保存为化石。”陈哲说,遗迹化石一方面可以提供生物体的体形特征,另一方面可以提供生物的行为学特征,这点在前寒武纪化石的研究中尤为重要。

陈哲说:“现生的动物门类繁多,我们见到的多数都是两侧对称的后生动物。而生物两侧对称的体制产生,是生物演化中非常重要的事件。”

两侧对称的体制即使使动物形成了两侧对称——形成背腹、前后和左右之分,动物的运动从不定向趋向定向;神经系统和感觉器官也逐渐集中于身体前端,这些变化促进了动物头部的产生;促进生物分节,为更高级等级奠定了基础,使得动物对外界环境的反应更加迅速、准确。

早期生命研究团队开展此研究的目的就是探寻两侧对称动物的早期祖先,确定动物何时拥有了两侧对称的体形。

### 寻找造迹生物化石

一般的埃迪卡拉纪遗迹化石个体较小,以形态简单、不具有分支的平行层面的爬迹或潜穴为特征,主要由一些类似蠕虫类的软躯体生物形成。

“我们团队在三峡雾河地区长期进行埃迪卡拉生物群化石的挖掘工作,采集了大量的实体化石,同时也收集了丰富的遗迹化石。”陈哲回忆道,“2013年,我们发现了一块较好的遗迹化石,最大宽度近2厘米,个体较大,形态较为复杂。”

早期生命研究团队的化石点位于宜昌市三斗坪雾河村,这里埃迪卡拉纪地层分布广泛。陈哲说:“遗迹化石采集于灯影组



陈哲

石板滩段的灰岩中,与埃迪卡拉化石共生。”他还指出,雾河的化石具有V字形的序列,可见生物具有分化的附肢,而每个序列中的不同位置的凹坑,代表不同的附肢。

陈哲以节肢动物螳螂为例,讲述了动物如何形成这些足迹。“螳螂一侧两条腿和另一侧的一条腿形成三点支撑,其余附肢前移,交替前进,因此节肢动物的运动就形成一些形态特别的痕迹。”

早期生命研究团队认为,三峡足迹的造迹生物可能是节肢动物或环节动物,而之前报道最早的具有附肢的动物的化石记录为寒武纪早期的遗迹化石。陈哲说:“我们的化石将这个记录提前到了埃迪卡拉纪。”

目前,三峡地区发现的化石是已知最古老的足迹,早期生命研究团队就此推断造迹生物可能是节肢动物、环节动物,或是它们的祖先,表明具有附肢的两侧对称后生动物在埃迪卡拉纪已出现,拉开了寒武纪大爆发的序幕。陈哲表示:“下一步,我们希望能早日发现实体化石。”