

# 中科院院士陈凯先：让中国人用上自己研制的好药

■本报记者 许悦 ■黄辛

“真正让中国人用上中国科学家研制的新药、好药。”这是中科院院士、中科院上海药物研究所(以下简称上海药物所)原所长陈凯先这辈子最大的追求。近日,上海市发布了《关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》,大力促进生物医药产业高质量发展,这让身为上海市科协生物医药专业委员会主任的陈凯先十分欣慰。

## 求学之路

1945年8月28日,一个男孩在重庆大学医学院出生。父亲为庆祝抗战胜利为其取名“凯先”。17年后,陈凯先以优异成绩被复旦大学录取,但意外被分到放射化学专业。虽然是“误打误撞”进入化学领域,但这决定了他一生的努力方向。1978年,陈凯先考入上海药物所,成为著名药物学家嵇汝运的研究生。那时,嵇汝运敏锐地注意到,新药发现从随机筛选向理性设计转变是国际药学发展的新趋势。于是,嵇汝运派陈凯先前往吉林大学,在我国量子化学奠基人唐敖庆门下再次开启求学之路。

1988年,陈凯先刚获博士学位,又被选派赴法国生物物理化学研究所进行访问研究。在法期间,凭借扎实的专业基础和优异的研究成果,他获得该所颁发的尼纳·舒可伦奖,这是该奖项首次颁给中国学者。

之后,陈凯先婉拒法方的挽留选择回国。离法前,中国驻法大使馆教育处请他为留学生作一次讲座,主题是谈谈他“如何经过艰难选择而毅然回国”,陈凯先当即实话实说:“其实并没有什么艰难选择,学成回国是再自然不过的想法。”

回国前,陈凯先还用省吃俭用存下来的钱,为上海药物所购买了一台计算机。他和课题组同事从零开始,一起搬运资料、安装调试软件,开启了计算机辅助药物设计的研究之路。

## 创新药物

长期以来,新药研发一直缺乏深入的理论指导,依赖于随机、盲目的实验筛选,这种方法效率低、成本高、风险大,成为新药研究的瓶颈。

“以前,我们是在偶然中寻找可能。在人类历史上,重要的药物大多是通过一些偶然机会发现的,比如青霉素。但是靠碰运气效率太低



陈凯先(左二)与科研人员一起做实验。上海药物所供图

了。有时花费了巨大的人力物力,筛选了成千上万种化合物,却一无所获,因此,我们必须探索理性药物设计的新路。”陈凯先说。

20世纪60~70年代,理性药物设计这一新兴领域前沿应运而生并迅速发展;药物构效关系研究也从以前的定性推测水平提升到定量计算水平。

“做衣服可以进行服装设计,盖房子可以进行建筑设计,药物研究为什么不可以进行药物设计?以前寻找新药,科学家是拿一大把钥匙去开锁,一把一把去试;现在科学家开始研究锁的结构,为了打开这把锁去专门定制一把钥匙。”陈凯先解释道,分子与分子的相互作用可以用理论计算方法去研究,并可以通过计算机模拟,进而针对某个分子靶点的药物进行从头设计和高通量的“虚拟筛选”。

在当时“一穷二白”的条件下,陈凯先带领团队对药物设计方法和技术进行了系统研究。他曾赴偏远地区应用大型计算机开展研究,废寝忘食地沉浸在繁复计算中,有一次甚至累得晕倒。

经过不懈努力,陈凯先和同事共同主编了《计算机辅助药物设计:原理、方法和应用》,成为我国该领域最早的学术专著。陈凯先还先后发表300余篇论文,提出了对药物设计方法的一些重要改进与创新。这些著作引导和培养了该领域一大批青年科技人员。

## 东迁张江

1996年上海市政府和科技部等决定共建“张江国家生物医药科技产业基地”;上世纪90年代末,上海市又进一步提出和实施“聚焦

张江”战略。

当时,“宁要浦西一张床,不要浦东一间房”的认识还未完全扭转,上海药物所位于闹中取静、科研氛围浓郁的岳阳路中科院沪区大院内,与兄弟研究单位比邻而居,交流合作十分有利。因此,当上海药物所酝酿东迁张江的消息传开后,部分职工心怀忧虑,列举了搬迁的种种不便。甚至有人劝告时任所长的陈凯先:“搬迁张江你千万要慎重,不要被指责为‘卖所’的人啊。”

陈凯先当然知道当时的张江总体建设还不成熟,对外界的吸引力也相对较小,周边的配套设施还不完善。他至今还清晰地记得,2000年年中,研究所党政班子到张江未来所址实地察看,面对一片荒地和空荡荡的周边环境,陈凯先的内心希望和担忧交织。但他深知“一个研究所的发展,一定要融入到国家发展战略里。国家要发展生物医药,要把它打造成国家创新的热点,张江又是发展的基地,我们应该积极投身进去”。

陈凯先和研究所党政班子多次召开座谈会做思想工作,最终把职工的思想统一起来。在中科院积极推动和上海市、张江园区的大力支持下,一个崭新的研究所顺利建成。2003年3月,上海药物所正式搬迁到张江这块开放、创新的热土。

如今,上海药物所已成为我国新药研究领域最具影响力的研究中心之一,而张江也成为国际知名的“药谷”,集聚了1000多家生物医药创新企业,创新成果竞相涌现。全国第一个肿瘤免疫治疗的PD-1抗体药物特瑞普利、抗肿瘤靶向药埃仑替尼、首个PARP抑制剂抗肿瘤药物尼拉帕利等都诞生在张江。

## 传承创新

自从上海药物所搬迁到浦东,陈凯先就扎根在了张江“药谷”。

2003~2004年国家酝酿和制定《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006~2020)》。其间,陈凯先积极建言献策,提出我国生物医药实现自主创新的“三步走”发展战略设想,牵头起草把新药研究列为国家重大科技专项的建议书,并征集了100多位两院院士署名支持,对国家正式立项实施“重大新药创制”重大专项发挥了积极作用。

2005年3月,陈凯先出任上海中医药大学校长。在担任校长期间,他强调“传承”和“创新”两手都要抓,两手都要硬。上海中医药大学原副校长刘平介绍说,陈凯先带领上海中医药大学与国家航天员训练中心开展交流合作,促成了大学研发的中医“四诊仪”成功应用于欧盟—俄罗斯—中国的国际航天合作项目“火星500”计划,受到国际赞誉。陈凯先牵头承担的国家支撑计划项目“中药有效成分群关键技术研究”,在复方中药关键技术研究中取得重要突破。

忙碌的科研工作之外,陈凯先还先后担任浦东新区和上海市科学技术协会主席,带领着科技工作者共同推动上海的科技创新。在他看来,科协就是一个巨大的智库,应该围绕上海市委、市政府大的战略决策,组织上海的科技工作者建言献策,做好战略研究工作。

在陈凯先的带领下,上海市科协以做好人才举荐、表彰工作为契机,使更多的科技英才脱颖而出,营造有利于创新创业的社会氛围。截至2019年,上海市评出的“科技精英”中已有67人当选两院院士,成为推动上海市、全国乃至国际科技进步、创新发展的重要力量。

“这些成绩的取得说明了两点,一是说明我们推动了上海科技人才的培养;二是说明科技英才评选的标准还是很准确的。”陈凯先说。

他告诫年轻科研工作者要厚植家国情怀,有责任、有担当,要诚实正直,耐得住寂寞。

几十年来,陈凯先的所有成绩都离不开“国家需要”的牵引。他始终以国家重大需求为初心和使命和努力方向,在实现人生价值中完成一次次突破。在被问及取得成就的原因时,他只用一句朴素的话总结:“也许我这个人做事比较认真、比较能吃苦吧。”



## 发现·进展

### 揭示表观遗传调控DNA同源重组机制

武汉大学

本报讯(记者温才妃通讯员吴江龙)近日,武汉大学生命科学学院教授陈学峰课题组揭示了酵母溴结构域家族蛋白Baf1及其人类同源蛋白TAF1在促进DNA同源重组修复中的保守功能与机制。该研究对全面揭示组蛋白乙酰化和溴结构域家族蛋白在维护基因组稳定性中的功能与机制具有重要意义。相关成果在线发表于《尖端科学》。

目前,组蛋白乙酰化信号如何传递并调控DNA损伤修复过程尚不明晰。在真核生物中存在一类专门识别乙酰化修饰的含有溴结构域的蛋白,人们对这类蛋白在DNA修复和维持基因组稳定性中的功能了解得还十分有限。

研究团队以模式生物酿酒酵母为模型,通过筛选组蛋白乙酰化相关蛋白,发现Baf1与DNA损伤修复密切相关。敲除相关基因会引起DNA末端加工、检查点激活以及修复蛋白招募出现缺陷,从而导致细胞同源重组修复效率下降以及对DNA损伤药物抗性降低。团队进一步揭示了Baf1的溴结构域在上述过程中发挥关键作用,并证明了Baf1通过其溴结构域结合染色质上乙酰化的组蛋白H4。

此外,团队还发现Baf1与DNA修复蛋白RPA相互作用,并定位了介导互作的区域;阻断Baf1结合染色质或破坏其与RPA的相互作用都导致同源重组修复效率下降。

该团队与合作者还将研究延伸到人类细胞,发现Baf1在人类细胞中的同源蛋白TAF1也具有促进同源重组修复的功能,并证明了该机制在人类细胞中是保守的。

相关论文信息:  
<https://doi.org/10.1002/adv.202100753>



## 中亚最大风电场即将建成

扎纳塔斯是哈萨克斯坦南部的一座城市。在哈萨克语中,“扎纳塔斯”是新石头的意思,这座城市因磷矿而兴,又因矿产工业没落而衰。如今,由哈萨克斯坦和中国企业合资建设的中亚最大风电项目——扎纳塔斯100兆瓦风电项目即将建成,这座城市将被赋予新的生命力。

图为用无人机航拍的哈萨克斯坦扎纳塔斯风电场风机。  
新华社发(中国电建成都院供图)

## 在这里,选拔未来科学家没有“套路”

■本报记者 胡璇子

“怎么比原子钟更精准地测量时间”“基础学科能为人工智能的发展做些什么”“未来什么时候能实现太空旅行”……

6月14日,500余名北京市高考考生在中国科学院大学(以下简称国科大)迎来了一场特殊的考试——本科招生综合评价测试。他们每5人一组,在1小时左右的时间里与院士专家组成的考官们“过招”。

不仅北京,在这个端午假期里,四川、陕西、江苏、山东、湖南、浙江等省4000余名高考考生也先后走入当地国科大本科招生综合评价考场。

### “定制”提问 没有“套路”

国科大综合评价选拔是指综合学生的高考统考、专家面试、高中学业水平考试三方面的成绩来录取考生的选拔方式。

其中,考生的高考成绩、面试成绩、高中学业水平考试成绩各占综合评价总成绩的60%、30%、10%。

据国科大本科招生北京组副组长、数学科学学院副院长郭田德介绍,学校会给面试专家列出一些参考问题,但专家提的问题不会局限于此,而是根据学生的申报材料、专业兴趣等具体情况“定制”提问。

“大多数问题为开放性问题,没有标准答案,没有‘固定套路’,从基础知识衍生而来,考查的是日常的积累,而非通过短期训练得来。”他说。

虽没有“套路”,但并非没有评价标准。郭田德表示,国科大的目标是培养“未来的科学家”,因此在面试中,专家将重点关注两方面,一方面考量学生是否对科研有浓厚兴趣,另一方面是评估考生是否有潜力做科研,包括综合考查学生的知识面、逻辑思维能力、语言表达能力以及心理素质等。

### 科学家当考官

今年,北京市共有近1100名考生报名参加国科大2021年综合评价选拔测试,最终534人进入面试阶段。

对这些考生进行面试的专家全部来自国科大各院系和各培养单位的一线科学家。比如,国科大数学科学学院院长、中科院院士席南华就作为专家参加了面试。

今年面试,“每组3位面试专家,分别由数学物理领域、化学生物领域、计算机信息领域一位专家构成。”郭田德介绍。

为保证考试的公平公正,和考生一样,面试专家也是在上午、下午面试开始前通过

抽签随机分组,“专家和考生谁也不知道自己会在哪个考场面试”。

作为“面试官”,国科大中丹学院院长赵红表示,自己比较关注学生的综合素质。“不仅学习成绩要好,也要有人文知识和情怀,还要关注一些社会问题。”在赵红看来,考生如果看起来很自信、很阳光,在给考官的印象上可能就会“加分”,“因为做科研是需要有一定抗压能力的”。

国科大数学科学学院教授、本科部部长燕敏表示,会更倾向于选择逻辑清晰、表达能力强、认真踏实的学生。

### 新增人工智能、心理学专业

今年国科大还新增了人工智能和心理学两大本科专业。

国科大招生办公室主任冉盈志介绍,之所以开设这两个新专业,一方面,是考虑国家、社会发展对相关专业人才的需求在增加,另一方面,是因为国科大在这两个学科有深厚的专业积累,具备雄厚的培养力量和资源条件。

以人工智能专业为例,冉盈志表示,2017年成立的人工智能学院由中科院自动化研究所承办,“其科研优势和智力资源可以直接转化为我们的教育资源”。

## 河北

### 华北浅水湖泊湿地生态系统观测站启用

本报讯(记者陈彬 通讯员于冬伟)6月12日,华北浅水湖泊湿地生态系统野外科学观测研究站揭牌仪式暨发展战略研讨会在河北保定白洋淀举行。这也标志着该研究站正式启用。

在致辞中,中科院院士、河北大学校长康乐表示,白洋淀是雄安新区蓝绿空间的重要组成部分,白洋淀流域也是雄安新区建设的关键生态支撑区,华北浅水湖泊湿地生态系统野外科学观测研究站不仅可以构建具有国际影响力的湿地生态与环境长期野外监测与观测试验平台,还可以成为承担国家科研任务的重要力量,以及先进科学技术成果试验、示范和推广基地。

中科院院士陈宜瑜表示,白洋淀流域生态保护是一个系统工程,要建立在白洋淀历史了解的基础上,开展多维度的考察和研究。

研讨环节,与会嘉宾介绍了雄安新区生态环境治理和保护工作,华北浅水湖泊湿地生态系统野外科学观测研究站的科学定位、建设布局、建设内容、运行管理、支撑与合作等情况,以及白洋淀生态修复工作等。

据悉,华北浅水湖泊湿地生态系统野外科学观测研究站由河北省与河北雄安新区生态环境局共建,位于白洋淀湿地自然保护区“荷花大观园”内。研究站以野外控制实验平台为基础,以白洋淀流域水文、环境和生物多样性及生态保护等为主要研究对象,开展全球变化驱动因子(大气二氧化碳富集、气候变暖、氮沉降)和人为活动干扰(芦苇收割、氮磷富营养化)对白洋淀浅水湖泊湿地元素循环、生物多样性和生态系统功能的影响研究。

## 北京

### “九期一”在大中华区启动国际Ⅲ期临床试验

本报讯(记者倪思洁)日前,记者从“九期一”国际Ⅲ期临床试验大中华区研究者会议上获悉,中国原创阿尔茨海默病(AD)新药“九期一”国际Ⅲ期临床试验于5月20日在首都医科大学宣武医院启动,标志着该试验在大中华区正式启动。截至目前,国际Ⅲ期研究已在美国和加拿大72家临床中心完成334例患者筛选,随机入组了72例受试者,均已开始药物治疗。

“九期一”发明人、中科院上海药物研究所研究员耿美玉表示,“九期一”国际Ⅲ期临床研究将同时关注该药物对东西方人群轻度AD患者的长期有效性和安全性,同时验证发病中肠道菌群紊乱、免疫炎症与认知功能损伤的关联性,并考察“九期一”对这些环节的影响。

此前,“九期一”已在国内开展了Ⅲ期研究。“九期一”国际多中心Ⅲ期临床试验中国国家协调研究者、上海市精神卫生中心教授肖世富介绍,国内Ⅲ期研究是9个月(36周)随机双盲安慰剂对照研究,研究发现从第4周起,药物即对认知功能有显著改善,在9个月的试验周期内,药物对患者的认知功能具有持续、稳健的改善作用。

在吸取国内经验的基础上,本次全球多中心试验设计为52周纯安慰剂对照、随机、双盲研究,外加26周的扩展期。肖世富介绍,全球多中心试验明显提高了中度偏重AD患者的比例,在观察指标上增加了血液中免疫、代谢及神经损伤等与病程相关的生物标志物及菌群检测,以进一步在国际临床中明确该药物改变疾病进程的潜力,进一步了解它的长期治疗效果。

同时,研究人员还搭建了基于脑肠互动的整体观的AD生物标志物研究平台,并将能够体现整体脑肠互动的MIN生物标志物纳入“九期一”国际Ⅲ期临床研究中。

据悉,此次研究计划在2025年全部完成,并将于之后开展欧美地区的新药注册上市工作。

### 北京国家人工智能创新应用先导区开始建设

本报讯(记者郑金武)近日,北京国家人工智能创新应用先导区正式启动建设。该先导区的成立是北京“两区”建设和数字经济发展的重大突破。

今年2月,北京创建国家人工智能创新应用先导区的申请得到了工业和信息化部批复支持。北京成为全国唯一的全市域人工智能创新应用先导区。

据介绍,北京人工智能正在从原始创新为特征的研发带动阶段进入应用创新为特征的赋能实体经济阶段,提出了“科技冬奥”、智慧城市、智能制造和智能网联汽车等四大创新应用,以及加快构建人工智能自主创新体系、合理布局人工智能算力基础设施、加快建设人工智能数据要素高地、培育壮大人工智能产业生态等四大基础保障措施,并从加强组织领导、形成政策突破、创新体制机制、优化投融资机制、培养聚集人才、深入产业引导等六大方面明确了组织实施安排,就建设北京国家人工智能创新应用先导区进行了具体全面部署。

在启动仪式上,由百度牵头发起的北京人工智能产业联盟宣布成立,36家企事业单位加入联盟;北京市建筑设计院也宣布成立了北京市智慧生活实验室。