

强烈社会责任感应是科学家“标配”

——记中科院上海药物研究所研究员柳红

■本报记者 卜叶 ■黄辛

随着寿命的不断延长,人类遭遇各种疾病的概率越来越高。世界卫生组织发布的《2020 年全球卫生统计报告》显示,心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病每年致 3230 万人死亡。全世界的医药工作者都在孜孜不倦地寻找攻克这些顽症的方法,希望发现更多安全有效的治疗药物。

中科院上海药物研究所(以下简称上海药物所)研究员、新药研究国家重点实验室副主任柳红已经在新药研发的路上走了 20 多年。“做国家事,担国家责,于万千世界找出能治愈疾病的新药是我从事科研的初心,也是毕生追求。”柳红告诉《中国科学报》。

急国家之所急

出身医学世家的柳红,从小就对配药特别感兴趣。填报高考志愿时,她坚定地选择了中国药科大学。1999 年,她于母校获得博士学位后,进入上海药物所从事新药研发工作。

药物的靶点通常是生物大分子蛋白,新药研究往往通过合成的小分子化合物与大分子的靶点相互作用,调节靶点起到治疗的效果。说得形象点,就是寻找小分子化合物和大分子蛋白之间的“最佳配对”,为一些关键靶点寻找合适、有成药性的先导化合物。

2020 年初,春节将至,新冠肺炎来势汹汹。危急时刻,上海药物所迅速响应,成立抗疫攻关团队。自 2003 年非典型肺炎暴发,柳红团队一直致力于抗冠状病毒药物研发,具有丰富的抗病毒药物研发经验。她迅速召集课题组成立抗疫攻关小组,积极



柳红在做实验。 中科院上海药物所供图

寻找抗新型冠状病毒的有效药物。

由于冠状病毒主蛋白酶的底物结合口袋具有高度保守性,研发团队决定采取基于结构的药物设计策略进行抗新冠肺炎药物研发。不舍昼夜,鏖战数月,攻关小组取得重要进展,发现一类结构新颖、高效、安全的抗新冠肺炎毒候选药物。在攻关团队和转化企业的合力推进下,该候选药物于 2020 年 8 月获美国食品药品监督管理局批准,并于 2021 年 3 月在 Frontage 临床研究中心启动临床 I 期试验。

回首研发经历,柳红表示,国家和人民利益高于一切,从事创新药物研究工作,强烈的社会责任感和使命感是科学家应有的“标配”,“出新药、出好药”的初心和使命始终是她实践的标准。

柳红认为,上海药物所是国家队,应以国家需求为导向,以人民利益为重。她长期关注禽流感、艾滋病等涉及国家卫生安全的重大疾病药物研发,为国家公共卫生安全进行技术储备。抗艾滋病项目成果转化难度大,她不顾风险坚持临床开发。

目前,柳红团队开发的抗艾滋病新药塞拉维诺正处于临床 I 期研究阶段,具有良好的开发前景。

应时代趋势 创新研发方法

新药研发投入巨大,柳红深谙现实。为了降低研发成本、提高效率,她和团队将传统的药物化学设计方法与计算机辅助药物设计和生物活性筛选方法相结合,可以针对感染性疾病(艾滋病、禽流感)、炎症、肿瘤以及心血管疾病等多种疾病的 20 余个靶标。该方法可用于药物先导化合物的发现与优化研究。

如何快速合成那些有药物潜力的化合物,用于活性测试和安全性评价,是非常重要的研究过程。结合实际需要,柳红等发展了一系列创新、高效、环保的有机合成新方法。她表示,依托这些高效的合成方法,不仅能快速得到目标分子,还能建立具有优势骨架结构、化合物数目众多的化合物库。作为资源的储备,其可以在将来用于新靶点的活性筛选。

利用这个药物研究模式,柳红交出了一张漂亮的成绩单。团队针对感染性疾病、炎症、肿瘤以及代谢性疾病等多个疾病领域发现 10 余个候选新药,7 个处于临床研究,获国内外授权专利 86 项,实现技术转让 7 项。

“未来这个药物研究模式还将高效提供更多的疾病候选药物。”对此柳红充满信心。在她看来,一位合格的科研人员,要具备创新思维和意识,要对科学锲而不舍地探索追求,要有一股为科学研究献身的拼劲,更为重要的,要有一种强烈的社会

责任感和使命感。

一切成绩源于团队的共同努力

今年 7 月,2021 年上海“最美科技工作者”揭晓,柳红等 10 位科技工作者入选。“我是新药设计与发现科研团队的一员,所有的成绩和荣誉都是整个团队共同努力的结果。”柳红说。

与很多从事科学研究的人一样,柳红也希望尽快出成果,但新药研发周期长,并不是每个合成的化合物都能成为上市的新药。在她看来,如何营造积极向上、充满活力的科研氛围至关重要。

“柳老师总能在平淡的科研工作中发现乐趣,并将欢乐传递给我们。”研究员王江说。

每年年末,柳红就会鼓励和组织学生编排小品、表演合唱等,节目总是能赢得喝彩、掌声。“科研是在一次次失败中探索的,而文艺创作却能发挥学生特长,丰富科研生活,树立学生的自信心。”学生和团队始终是柳红牵挂和关注的。

做导师 20 多个年头,柳红时刻关注教育工作。她心系青少年科普,努力提升边远地区的教育水平,参与制作了多个科普教育课程课件以及科普微视频。“我没做什么,不值一提。”被问起这些,柳红连连摆手。

不忘初心,一心一意做药人。科研上遇到再多的困难,柳红心中也总是充满热情。“每一个人的成长过程中,都会思考自己适合做什么、感兴趣的是什么。我觉得做科研是非常有意思的工作,这种信念给了我无尽的动力。”柳红说。

发现·进展

复旦大学基础医学院

发现胃癌免疫逃逸“爪牙”

本报讯 近日,复旦大学基础医学院教授徐洁团队在一项纳入 902 名胃癌患者的大样本、多中心的研究中,发现胃癌患者肿瘤组织内的 CD73 蛋白在诱导抗肿瘤免疫抑制和免疫治疗抵抗中扮演了“不光彩”的角色,是胃癌免疫逃逸的“爪牙”;同时,CD73 蛋白的表达可作为胃癌患者生存时间与治疗敏感性的重要预测因子,对指导胃癌的个体化治疗具有重要意义。相关研究成果在线发表于《欧洲癌症杂志》。

徐洁介绍,胃癌患者的术后生存评估、化疗反应性预测以及对化疗不敏感患者的治疗方案选择,是胃癌临床诊治面临的三大难题。近年来,免疫治疗逐渐成为一种新兴的肿瘤治疗方法,在多种肿瘤中取得了较好的疗效。然而,其在胃癌患者中的有效率只有不到 20%。胃癌患者的个体差异和胃癌本身的高度异质性决定了只有采取个体化治疗才能获得最佳治疗效果,因此亟须精准筛选对现有疗法敏感的患者群体、开发新的肿瘤治疗策略。

团队研究发现,胃癌免疫微环境中的 CD73 蛋白能够“策反”杀伤肿瘤的“战士”——CD8⁺T 细胞,诱导它们上调表达抑制性受体 PD-1,并减少发挥抗肿瘤免疫功能的关键因子的分泌,使本来可高效杀伤肿瘤的免疫反应出现“免疫刹车”,从而导致胃癌免疫逃逸及患者的不良预后。值得注意的是,虽然高表达 CD73 蛋白的胃癌患者预后更差,但是他们对于术后辅助化疗具有更好的反应性,而低表达 CD73 蛋白的胃癌患者则在接受帕博利珠单抗药物免疫治疗时获得了更好的疗效,这提示 CD73 蛋白可能成为胃癌辅助化疗及免疫治疗的伴随诊断标志物。

专家表示,该研究首次提出胃癌患者肿瘤组织内的 CD73 蛋白可以作为胃癌患者的新型预后标志,潜在免疫治疗靶标和个体化用药的指导因子,为胃癌患者预后预测模型的优化以及个体化治疗策略的开发提供了新思路。

(孙国根 黄辛)
相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.08.006>

西安交通大学

组装拟南芥高质量基因组

本报讯 近日,西安交通大学自动化学院教授叶凯和计算机学院副教授杨晓飞作为共同通讯作者,在《基因组蛋白组与生物信息学报》发表研究论文,实现了高质量拟南芥基因组 Col-XJTU。

拟南芥因其植株小、易繁殖、生长期短等特性,为遗传研究提供了极大的便利,因此拟南芥一直是植物学研究领域最为理想的样本物种,被科学家誉为“植物中的果蝇”。

目前,全世界有近万家实验室正在对拟南芥进行遗传分析、基因克隆和功能基因组等科学研究。然而,完整组装拟南芥基因组,尤其是完成着丝粒和端粒序列的组装仍是当今科学界亟待破解的难题。这些序列存在大量高度重复的片段,给基因组组装带来了巨大困难,阻碍了科学家对该区域序列及其功能的研究。

研究人员基于粟粟及人类基因组组装所积累的经验,设计了综合利用不同测序技术优势的混合测序策略,提出细菌人工染色体为锚点的序列替换新策略,实现了仅剩两个缺口的高质量拟南芥基因组 Col-XJTU。而且该基因组完成了三号、四号及五号染色体着丝粒的无缺口组装,并完成了一号和二号染色体大部分着丝粒的组装。此外,该基因组的碱基准确性和结构准确性均高于目前的参考基因组 TAIR10.1,碱基精度为 99.9999%。

“20 多年来,国际上植物研究领域拟南芥参考基因组的标准一直由欧美国家定义,我们团队研究实现的拟南芥基因组质量是目前国际上的最高标准。”叶凯说,“该基因组以哥伦比亚生态型 Col 和西安交通大学英文 XJTU 缩写命名,凸显了西安交大科研团队在拟南芥基因研究中的重要贡献,也为世界植物基因组学研究提供了中国智慧。”

(朱凡煜 张行勇)
相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2021.08.003>

中科院华南植物园

揭示热带森林植物如何适应低磷生境

本报讯 (记者朱汉斌 通讯员周飞)中科院华南植物园生态中心助理研究员毛庆功在研究员鲁显楷、莫江明指导下,发现长期磷素输入降低热带“富氮”森林植物多样性。相关研究近日发表于《整体环境科学》。

研究人员通过在南亚热带“富氮”的季风常绿阔叶林进行长期磷添加控制试验研究发现,长期(2008 年至 2017 年)磷添加显著增加了土壤总磷(1 倍)、有效磷(大于 30 倍)以及植物组织(细根、枝条、叶片)磷含量。但是,林下植物的最大净光合速率和幼苗生长速率并没有显著增加。相反,长期磷添加处理显著降低了种子萌发苗的存活率和林下植物多样性(如物种数和个体数等)。

进一步分析发现,这种负面效应可能是与磷添加后植物体内非结构性碳消耗增加有关(如细根非结构性碳含量降低了 30%)。这些发现挑战了传统的竞争排斥理论,即限制性养分的输入将刺激植物生长,并通过竞争排斥的方式降低群落多样性。

研究人员推测,林下层植物生长可能与多种资源(如光和盐基离子等)共同限制有关。长期来看,在磷输入条件下,热带森林植物大量吸收和储存磷的功能属性可能导致林下植物体内碳代谢失衡和更新失败,从而对森林物种周转和群落组成产生深远影响。

该研究为热带森林植物适应低磷生境提供了新的直接证据,对于进一步认识自然生态系统多样性维持和磷利用策略,以及制定科学的生态系统管理政策具有重要意义。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149306>

郝跃院士获“全国教书育人楷模”称号

本报讯 近日,教育部公布 2021 年“全国教书育人楷模”名单,10 位优秀教师典型荣获“全国教书育人楷模”荣誉。中国科学院院士、西安电子科技大学教授郝跃入选。

郝跃扎根祖国西部,40 年如一日,深耕讲坛、潜心育人,先后培养 370 多名硕士、博士毕业生的同时,为我国氮化物第三代半导体电子器件步入国际领先行列作出了重要研究贡献,成为我国第三代半导体领域的开拓者和引领者。

在郝跃言传身教之下,无论是发表论文、申请专利,还是服务国家重大课题,实验室的研究生们都发挥了关键作用。

郝跃创新教育教学理念,构建了“理论课程—实践能力—创新素质”三位一体集成电路复合型创新人才培养模式,在多所高校推广应用,为我国关键技术突破培养了大批拔尖创新人才。他曾获国家级教学成果奖一等奖,并将获得的陕西省 2019 年度最高科学技术奖 200 万元奖金全部捐出,用于设立奖励基金。

如今,以郝跃为学术带头人的宽带薪半导体技术国家重点学科实验室,已成为国内外宽禁带半导体材料和器件的科学研究、人才培养、学术交流、成果转化方面的重要基地。(张行勇)



护航创新 保护科学作品著作权

■钱俊涛 葛章志

近年来,我国不断加强知识产权保护,带动创新活力全面提升,知识产权创造、保护、运用等“全链条”全面跃升。截至 2021 年 6 月底,国内(不含港澳台)发明专利有效量达 245.4 万件,知识产权高质量发展成效显著。

科技发展与科学文化的繁荣离不开优秀的科学作品。如今科学研究不断深入,科学信息传播模式多样,出现了诸多具有科学作品特点的著作权问题,亟须在法律、政策以及技术等方面进行改进,加强完善科学作品的著作权保护与利用。

科学作品的法律定义定位尚不清晰

世界知识产权组织编写的《著作权与邻接权法律术语词汇》一书中对“科学作品”进行了广义上的解释:“科学作品指符合以科学态度要求的方式来探讨问题的作品。”这个定义过于宽泛,该书列举了诸如技术著作、工具书、通俗科学著作或实用指南以限定解释。现有定义未能将科学作品划分出显著界线,模糊的定义成为科学作品这一大类别在法律政策体系中被忽视的一个重要原因。

我国《著作权法》第一条将科学作品作者的著作权与文学、艺术作品并列。相较于文学作品和艺术作品,科学作品有其著作权特点。

一是科学作品与职务作品的强关联性,很多职务作品是科学作品,如《著作权法》所罗列的工程设计图、产品设计图等。二是部分科学作品的著作权保护是以单列法的形式体现,如计算机软件、集成电路布图设计,这类科学作品的保护期限等与《著作权法》的规定不同。三是科学作品的部分著作权难以实践,文学、艺术作品可以通过乐曲、戏剧等形式体现其价值,而科学作品通常难以利用这些形式。

总而言之,科学作品和文学、艺术作品在法律调整上有着各自的特点,目前的著作权体系未能体现这种特点,科学作品在《著作权法》中的定义定位不清晰,规范体系尚不完善。

科研活动、科技传播中的著作权问题

近年来,科学研究中开始产出一些特殊形式的科学作品,在现有的法律体系中难以定义与保护,但这类作品往往具有极高的科学价值。例如,根据基因在染色体上线性排列绘制的基因图谱是基于物种基因客观状态进行的创作。

再如科研产出时的著作权问题。相当一部分科研产出的论文或报告等的著作权归属不明确,这归咎于目前科研活动形式,令

成果的具体归属不清晰。如一篇论文可能有提出想法者、实验组、论文具体撰写者等,但其中的贡献难以厘清,导致目前一篇论文作者过多,有时甚至能占据几页篇幅。另外,科研活动也会产生一些未完成的科学作品,其权利属性居于模糊状态。

科技传播具有公益性性质,著作权具有垄断独占性质,著作权制度的规范性和限制性一定程度上影响了科技传播的广泛性与及时性。这些矛盾引发了科技传播中的著作权问题。

一是著作人身权方面,部分科学作品在被转换形式进行传播时,由于传播者水平或其他原因使科学作品被歪曲、篡改,权利人的保护作品完整权受到了侵害。同时,错误的科技传播作品会给社会公益带来不良影响,但在对传播者进行追责时,往往会被以其非商业性传播为由规避。

二是著作财产权方面,科学作品与专利权申请联系紧密,部分科学作品的传播会因不合理的公开导致技术披露,使得技术被他人抢先注册专利或因公开难以获得授权,甚至因公开被他人申请宣告无效,造成经济上的重大损失。

层出不穷的新科技成果给著作权制度带来挑战。应从利益均衡的角度出发,建立更加合理高效的科学作品著作权保护机制,在保护权利人利益的同时充分发挥科学作

品的社会价值。因此,对科学作品的著作权法律保护体系进行调整是必要的。

应对科学作品进行全面系统规范调整

保护、利用好科学作品,让知识产权机制成为科技创新的催化剂,需要对现有科学作品体系进行全面系统的规范调整。

一是明确科学作品的定义定位。建议立法部门加强立法研究,在相关法或者实施条例中明确科学作品的内涵,确定科学作品著作权人身权与财产权的权能,先建立起科学作品著作权的基本制度;配套以完善准确的保护制度,特别是对部分特殊形式科学作品的保护,确定科学作品的侵权认定以及救济路径。

二是在科技传播时加强对科学作品的审查与监督。建议在主要科研产出地设立专门部门,在对科研成果进行宣传或普及时,对最终面向公众的科学作品进行审查,避免科研成果泄露。同时也要对科学作品是否歪曲、篡改了科研成果进行认定,从源头避免错误的科学作品传播,并在后续传播的过程中进行监督。

三是要加强教育宣传,提升科技工作者以及科研管理人员的著作权保护意识。

科学作品作为科学技术表达与传播的重要形式,对科技创新的意义不言自明。国家亟须在法律的制定与实施中重视科学作品,科研机构要加强对科学作品的管理,积极保护和利用科学作品,切实发挥科学作品在教育、创新等方面的作用。

(作者单位:中国科学技术大学知识产权研究院)