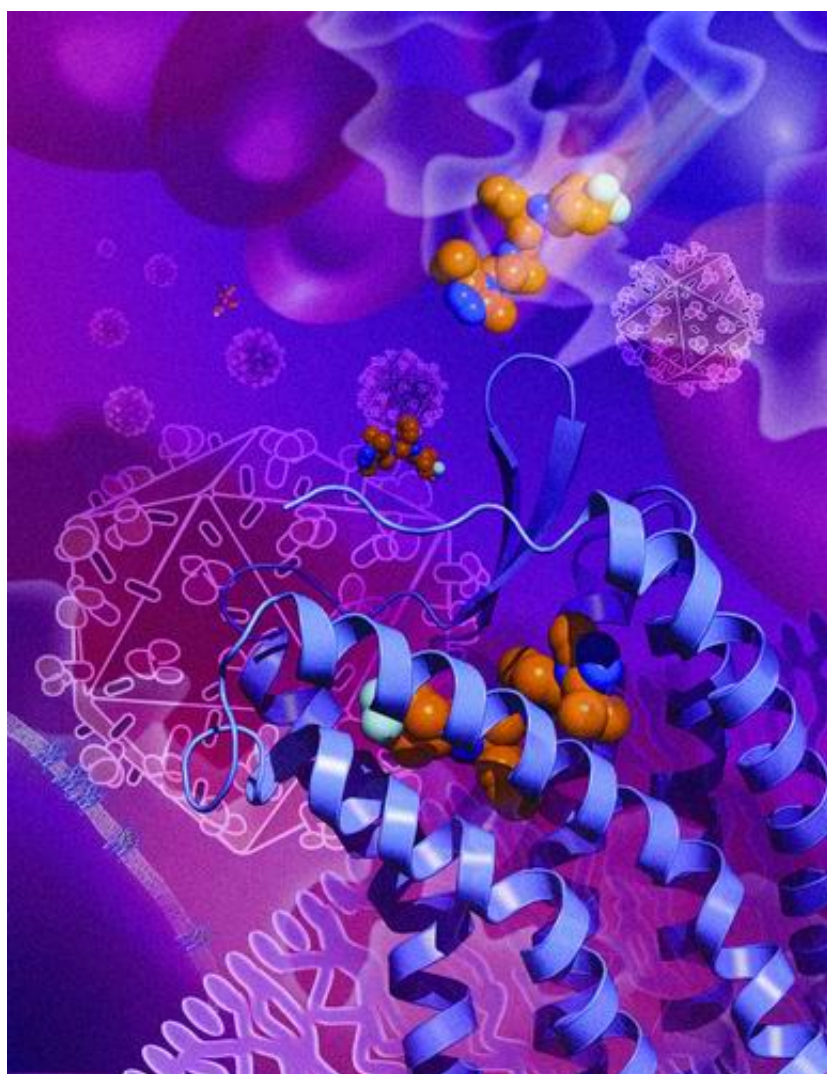

执着自强铸新药，融合创新为民生

作者：writer 来源：科学网

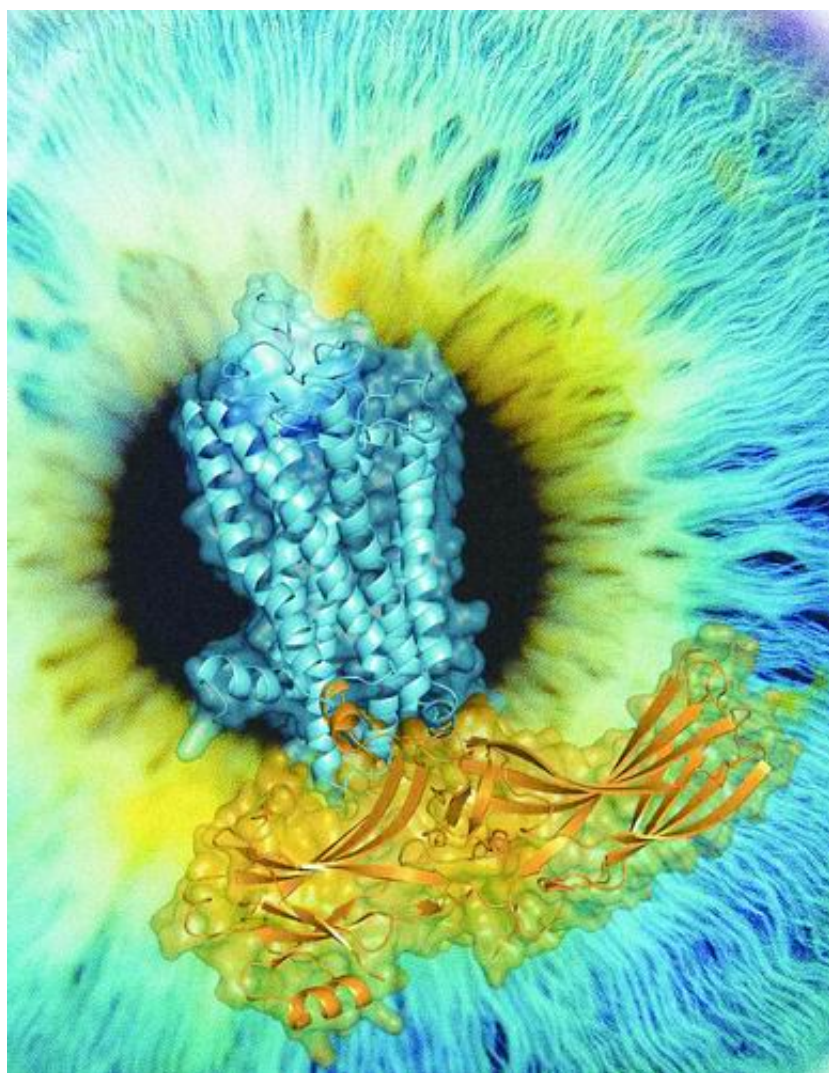
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/33197.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

执着自强铸新药，融合创新为民生。



①吴蓓丽团队通过解析蛋白质分子结构，揭示了HIV感染人体细胞的机制。图中紫色螺旋为CCR5蛋白分子，橘黄色和蓝色小球为马拉维诺，多面体为HIV。



②徐华强领衔的国际合作团队首次解析了视紫红质与阻遏蛋白完整复合物的晶体结构。图中蓝色所示为视紫红质的结构，黄色所示为阻遏蛋白的结构。上海药物所供图

■本报见习记者 江庆龄 实习生 孙梦洁

“我是一名普通的母亲，我的孩子得了一种罕见病，医生表示没有办法治愈。我不知道将来会不会出现特效药，能治好我的孩子，但我相信，您和更多科学家的研究工作，将是我们这样的家庭未来的希望。”

过去一年多，中国科学院上海药物研究所（以下简称上海药物所）研究员吴蓓丽经常收到来自病人和家属“问药”的电子邮件。来信者大多和疾病抗争多年，只要有一丝缓解病痛的希望，他们都愿意尝试。

吴蓓丽瞄准的突破口是G蛋白偶联受体（GPCR）。GPCR多达826种，是人体内最大的细胞膜表面受体家族。它们就像细胞之间的通信系统，负责将外界各种信号传递到细胞内部，从而调控身体各项生理功能。截至目前，已有药物中约33%通过作用于GPCR发挥疗效。

2010年，上海药物所成立药物靶标结构与功能中心，开展以GPCR为主的受体结构与功能研究及

原创新药研发，一个GPCR团队随之组建。“GPCR在药物研发的各个历史阶段均扮演了重要角色，有很多相关科学问题亟待解决，这是我们有针对性组建一支建制化队伍进行集体攻关的原因。”上海药物所所长李佳表示。

如今，GPCR团队已拥有近十个课题组、百余名科研人员，形成了“靶标结构解析—功能确证—新药设计—新药研究”全链条科研体系，上海药物所也成为国际公认的“GPCR研究高地”。而把科研人员凝聚在一起的，是“为民、执着、融合、自强”的“新药精神”。

为民：直面无药可医难题

近一个世纪以来，生物医药取得了革命性突破，过去很多不治之症如今都变成“小病”。然而，面对生命这一极其复杂的系统，诸多疾病依然缺乏有效的治疗手段，尤其是疾病谱占比不小的罕见病。

罕见病是对一类患病率极低、患者总数较少的疾病统称。GPCR家族参与调控几乎所有的生理过程，其异常与多种疾病的发生密切相关，其中不乏一些以往被忽视的罕见病。

为此，解析出相关GPCR蛋白的结构就成为研究人员的首要任务。“蛋白结构是现代药物学的基础，如果没有结构，做药物就等于盲人摸象。可以说，结构是新药研发的一盏明灯，照亮了药物设计的方向。”上海药物所研究员、药物靶标结构与功能中心主任徐华强说。

促甲状腺素受体是一类位于甲状腺细胞表面的GPCR，与多种重大罕见病相关。2022年，徐华强牵头的GPCR团队与合作者完成的一项研究，首次揭示了促甲状腺激素与促甲状腺素受体相互作用的细节模式，为临床研发用于治疗相关疾病的药物提供了结构依据。

值得一提的是，近年来，上海药物所一直在布局与罕见病治疗和与孤儿药研发相关的科研项目。“历史上，有好几个药物都是从罕见病入手，逐渐发现可用于其他常见病治疗。”徐华强表示，“目前超过90%的罕见病患者仍缺乏有效药物。罕见病相关机制研究不仅能帮助患者摆脱用药困境，还可能为治疗一些常见病铺路。”

更重要的是，除了罕见病患者，GPCR团队从未停止关注大多数人。近年来，随着人们生活方式的变化以及对疾病诊疗的新需求，GPCR团队将研究重点转向代谢性疾病、炎症、中枢神经系统疾病，让人们更健康、更高质量生活。

“寻找治疗疾病的新药，为人民解除病痛”是上海药物所建所初期中国科学院院士赵承嘏确立的办所宗旨，也是一代代“药物所人”始终坚持的初心。

在20世纪，老一代“药物所人”以“国家急需、民生相关”为原动力，不仅完成了青霉素G钾盐结晶等攻关任务，更创造了二巯丁二酸、蒿甲醚、石杉碱甲、丁氧哌烷等具有国际影响力的创新药。进入21世纪，新一代“药物所人”再接再厉，研发了丹参多酚酸盐、盐酸安妥沙星、甘露特钠、民得维、先诺欣、谷美替尼、利厄替尼等新药。

“身为科学家，我们当以病人的临床需求为指引，以生命科学的基本原理为依托，进而攻克诸多疾病无药可医的难题。”徐华强告诉《中国科学报》。

执着：让新药走出实验室

新药研发是典型的系统工程，具有多学科、高风险、高投入、周期长的特点，极大考验着科研人员的耐心与抗压能力。

蒿甲醚从1976年成为研发任务，到被列入世界卫生组织（WHO）的“基本药品目录”，持续了近20年；丹参多酚酸盐从临床前研究开始，历时13年才得以成功上市；盐酸安妥沙星从确立课题到上市历经十六载……上海药物所每款新药研发成功的背后，都有着无数失败与夭折铺垫的过往。

也正是在屡败屡战中，“药物所人”逐渐形成了克服一切障碍、永不放弃、认定方向便不为干扰所动的“执着”个性。

2010年，在美国克利普斯研究所开展博士后工作期间，吴蓓丽解析了艾滋病病毒（HIV）的两个“内应”之一——趋化因子受体CXCR4的三维结构。2013年，吴蓓丽进一步解析了HIV的另一个“内应”CCR5与抗艾滋病病毒药物马拉维诺的复合物结构。

本着让研究成果在实际应用中体现价值的初心，吴蓓丽同上海药物所研究员柳红、蒋华良等课题组合作，基于CCR5的结构开展新型药物设计和筛选。

化合物设计合成及临床前开发工作由柳红团队负责。马拉维诺是现有唯一的抗艾滋病上市药物，但团队在研究中发现，马拉维诺会抑制人体的代谢酶，可能会产生无法预料的毒性，因而无法成为鸡尾酒疗法的候选药物。为此，他们结合CCR5的结构特点，对目标化合物进行进一步优化和层层筛选，得到了类药性优于马拉维诺的候选药物塞拉维诺。

一旦药物进入临床试验，科学家就需要寻求企业合作，以承担动辄数千万元至数亿元的试验成本，提升后续效率并保障药物供应等。

然而，进一步转化时，挑战接踵而至。与一般认知相反，尽管艾滋病是全球都关注的传染性疾病，但由于药物的利润小以及一些特殊政策，国内几乎没有药企感兴趣。

不能让已经投入的巨额经费、精力和时间都打水漂儿！团队以国家需求为导向，以人民利益为重，果断坚持推进临床研究，四处筹措经费，在科技部和中国科学院的支持下，完成了塞拉维诺的临床I期试验。

“艾滋病患者承受的压力非常大，我经常收到患者来信，询问能否参与临床试验。”吴蓓丽说。

“我们会坚持做下去，目前也在尝试拓展能够让企业获益的塞拉维诺其他适应证，希望以此达成与企业的合作，推进塞拉维诺临床II期研发。”柳红曾在采访中说。

融合：从靶标到新药

新药研发过程有一个形象的比喻——化学和药理“打乒乓球”。先通过化学发现和合成先导化合物以及药理进行模型筛选，将结果反馈给化学，再由化学修饰结构后交给药理评价，就像打乒乓球一样“你来我往”。在此过程中，安评、药代、质控、制剂等越来越多的技术平台和团队加入其中，呈螺旋上升之势。

“融合”是把“众多”转化为合力，把“不同”变成互补，同时善待挫折、宽容失败。上海药物

所的科研团队呈现出“散是满天星，聚是一团火”的特点。一方面，每个课题组都有重点关注的研究领域；另一方面，不同课题组位于新药研发的不同环节，呈现出基础研究和应用研究有机衔接、大团队协作攻关的特色。

多年来，GPCR团队以受体结构和功能研究为突破点，课题组之间深度合作，陆续有多个分子进入候选新药研发阶段及临床研究。

CS0159口服片剂是代表性候选新药之一。CS0159是一种针对非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的胆汁酸受体FXR激动剂，由徐华强课题组与李佳课题组联合研发完成。值得一提的是，在CS0159研发过程中，上海药物所药物质量控制与固体化学研究中心、药物代谢研究中心、神经精神疾病研究中心等课题组也提供了大力支持。

“以往做药的逻辑是，确保药物在体内尽可能稳定，这样一天吃3次甚至吃1次就有疗效，且不容易忘记服药。但这种思路不符合胆汁酸代谢循环的规律，因此，尽管过去全球几十个实验室投入了大量人力、物力开展相关研发，但都以失败告终。”徐华强表示，“我们是从疾病本身出发，从其病理机制、药物靶标等入手，确保每一个步骤都符合科学规律。”

目前，CS0159正在中国和美国开展针对NASH的临床Ⅱ期试验。

自强：接力，做原创新药

早在20世纪70年代，以中国工程院院士池志强，中国科学院院士邹冈、金国章为代表的老一代“药物所人”，就开始了神经精神领域的药理功能和配体研究，并在国际上产生了广泛影响。

在21世纪前10年，结构生物学仍处于起步阶段，国内GPCR结构的研究几乎是空白。徐华强刚回国时，甚至有人直接问他：“为什么叫‘鸡’蛋白偶联受体，不叫‘鸭’蛋白偶联受体？”

在这样的背景下，上海药物所采用“引进与合作并举”的用人方式，徐华强、吴蓓丽以及赵强正是被“出新药”的目标吸引，成为GPCR团队的核心成员。

如今，“85后”尹万超、“95后”段佳等一批年轻人，已经从博士研究生成长为研究员。

多巴胺受体D1R和D2R与G蛋白信号复合物结构研究、揭秘自身免疫性甲亢甲减的分子机制、揭示强效镇痛药芬太尼和吗啡作用机理的结构基础……这些由年轻人挑大梁的重要科研成果，无一不是顶着全球激烈竞争的压力完成的。

“受上海药物所科研生态和老师们的影响，我也逐渐萌生了做原创新药的愿望。”尹万超说。

2012年，徐华强交给当时尚在读博阶段的尹万超一个任务，解答全球GPCR结构生物学实验室都在布局的关键问题——解析非视觉阻遏蛋白与GPCR复合物的三维结构。全球多个实验室都在同步开展相关研究，其中不乏诺贝尔奖得主的实验室。

课题一做就是8年，团队一直到2019年才解析得到蛋白结构，进而阐述了非视觉阻遏蛋白偶联GPCR进行信号整合多种不同特征的作用机制，为基于GPCR结构的偏向性配体的功能研究和设计优化提供了重要依据。独立组建实验室后，尹万超聚焦基于靶点结构的新药研发等方向，开展结构药理学相关的研究工作。

GPCR团队的每个人都在为“创新药”这个目标而努力。过去15年，团队解答了GPCR信号传导通路的系列科学问题，解析了超过40%的GPCR蛋白新结构，这些成果为全球新药研发奠定了重要的结构基础。同时，团队中的科学家还自主推进多款新药上市或进入临床试验。

“过去我们开展的蛋白结构解析、功能的研究、与疾病相关性等工作，都是基于科学问题的创新。”李佳表示，“未来我们仍然需要脚踏实地，立足于解决全人类临床用药需求问题，把前期非常好的基础研究一步步向新药研发推进。”

《中国科学报》(2025-05-13 第1版 要闻)
作者：江庆龄，孙梦洁 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发