

大家



2024年度何梁何利奖获得者范代娣：

把健康和美丽带给更多人

□李世宽 张学冰

12月3日,何梁何利基金2024年度颁奖大会在北京举行,西北大学化工学院范代娣教授被授予“何梁何利基金科学与技术创新奖”。长期以来,范代娣教授自觉践行、大力弘扬新时代科学家精神,面向世界科技前沿,面向国民经济主战场,面向国家重大战略需求,抢占科技竞争和未来发展制高点,在科技发展和产业转化方面做出了重要贡献,获得了各方高度评价。

从孜孜不倦的求学之路,到翻山越岭的科技创新之路,范代娣乐此不疲地走了40年。

锚定一个方向长久扎下去

1984年,范代娣从家乡陕西省渭南市蒲城县来到西北大学,自此开始了化工研究之路,也与西北大学结下了不解之缘。

1994年,范代娣从华东理工大学生物工程系毕业,成为我国生物化工专业第一位博士。当时恰逢市场经济大潮风起云涌,到东部地区工作或者留在沿海地区高校任教,是众人趋之若鹜的选择。面对留在上海任教与出国深造的机会,范代娣做出了人生中十分重要的决定——回到母校西北大学,在宁静的西部继续她的科研征途。

初回西大,范代娣只有3000元的安家费、5000元的科研启动金,以及40平方米的小实验室。而这已是当时学校能提供的最好条件了。环境艰苦,硬件简陋,面对这样的起步条件,范代娣没有丝毫气馁,她说:“西大是我的根,选择回母校时我就做好了心理准备。”

在查阅最新资料时,范代娣发现国外学者尝试用动物胶原蛋白制造“人工耳”“人工肾”,很受启发,这可是人类生命健康领域急需的技术,于是她决定进行尝试。进一步阅读文献后范代娣发现,从牛、猪、鱼等动物源制备胶原蛋白,存在病毒隐患、排斥反应等多重弊端,不相同。动物源的胶原蛋白不行,那能不能直接用人的胶原蛋白呢?当然,她决不会从人体提取胶原蛋白,而是利用基因工程技术构建重组胶原蛋白,

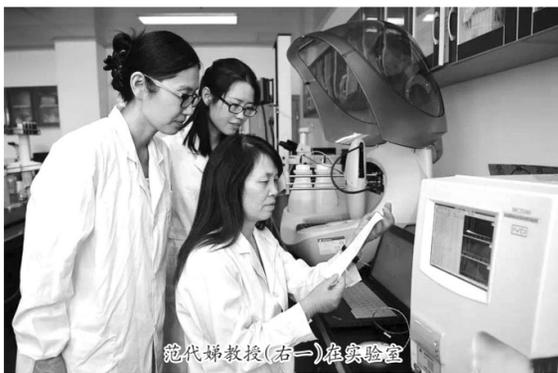
使其与人体胶原蛋白高度相似。

她以近乎“异想天开”的方式展望重组人胶原蛋白研究的未来:“如果能制备没有免疫排斥反应的胶原蛋白,那人造器官就更接近真正的临床应用,人类距离健康长寿的目标是不是能更近一些?”

构建新的重组胶原蛋白分子(范代娣称之为“类人胶原蛋白”)研究没有先例,没有可供参考、对照的实验数据和资料,一切只能从零开始摸索。很棘手的一点是,当时国内生物技术科研整体水平落后于欧美国家,合成类人胶原蛋白相关的基因改造、拼接技术相对都很落后,范代娣团队要费很大功夫去弥补相关领域的短板。

发酵是制备重组胶原蛋白的重要工艺,没有足够的量根本不能评判设计的重组胶原是否与理论功效一致,免疫原性也无法评价。细胞工厂构建成功只是万里长征第一步,高密度发酵制备足够的量才可以继续下面的研究。实验室的发酵工艺有别于工厂的成熟工艺,从前期准备、中期操作到后期清洗罐体耗时很长,需要近一周的时间,不能污染罐体,也不能操作失误。为避免失误,除了严格操作、彻夜值守,别无选择,实验过程辛苦单调,一刻都不敢放松。

功夫不负有心人,2000年,范代娣的实验取得了重大进展,用基因工程技术高密度发酵生产的一种类人胶原蛋白宣告问世。2001年,范代娣申请了中国第一个重组胶原蛋白发明专利——“一种类人胶原蛋白及其生产方法”。



范代娣教授(右一)在实验室

此后,范代娣在“十五”国家科技攻关计划、国家高技术产业化示范工程、国家“863”计划等多项国家级项目支持下,解决了一系列重组胶原蛋白的分子设计及工程技术难题,我国重组胶原蛋白研究实现了由并跑到领跑的跨越。

范代娣说:“对于一项科学探索来说,失败是常事,短时间成功的概率很小。循着正确的大方向,耐住寂寞干,沉下性子试,是科学家必不可少的品格。”

20余年来,范代娣发表了500多篇论文,授权142项发明专利,出版9部著作,以第一完成人获国家技术发明奖二等奖1项、中国专利金奖1项、陕西省最高科学技术奖及省部级科学技术奖一等奖5项。她还首次发现了多种稀有皂苷的优异功效,了解了手性皂苷体、不同功效皂苷间的协同或拮抗作用机制,突破了稀有人参皂苷规模生产的瓶颈。一个又一个“第一”从范代娣的实验室里喷薄而

出,“从0到1”的原始创新成果正在释放强大的变革力量。

把成果从实验室搬上流水线

“在我看来,产品必须走出实验室,才能被社会接受和认可,才能实现用科技造福社会的梦想。”范代娣说。一项新技术的诞生就是一种突破,然而要让新技术走向市场,服务社会,实实在在地改变人民的生活,实验室研究只是开端。

为了充分实现类人胶原蛋白的价值,范代娣以专利技术入股成立了西安巨子生物基因技术股份有限公司(以下简称“巨子生物”)。新设公司从技术研发到设想运用到商业落地,道阻且长。最初几年公司没有收益,压力很大。

彼时,巨子生物量产的类人胶原蛋白主要计划用于市场急需的外科医用敷料、止血海绵、人工骨等领域,但是这些医疗器械研发和审批周期极长,这项技术进

入临床应用还有很长的路要走。市场拓展举步维艰,只有加倍投入研发经费,加快临床实验进度。

2011年,经过严格的临床实验,第一个用于激光手术后修复皮肤屏障、促进受损皮肤快速修复的医用敷料获得注册证并进入市场,产品良好的功效获得了患者的高度认可。

今天,巨子生物已经建成了系列重组胶原蛋白原料、医学护肤品、医疗器械、预防医学和营养医学产品等20多条生产线,生产的8类主要产品畅销国内外,市场终端销售总额累计超过百亿元。

2022年11月,巨子生物在港交所主板上市。这是西北大学科技成果转化和产学研合作推动两链融合的标志性事件。

走得再远也不能忘记为何出发

在大健康领域做研究成果转化,范代娣的原动力来自父亲。范代娣出生于渭北农村,父亲是位自学成才的赤脚医生,十里八乡的人都慕名来找他求医。范代娣多次被夜晚上门求医的人吵醒,父亲也经常半夜出诊,有时给她讲治好病人的喜悦,有时给她讲病人辞世的无奈。年幼的范代娣觉得父亲能救人命,非常伟大,“长大了我也想给人看病”的想法在她心中扎下了根。

高考结束后,范代娣的第一志愿是到军校读医学专业,但体检时视力不合格,与医学失之交臂,最终进入西北大学读化学工程专业,可治病救人的梦想始终在她心头萦绕,她不是职业医生,却和职业医生一

样仁心济世。

她研究的系列重组胶原蛋白序列来源于人体胶原蛋白氨基酸序列,具有良好的生物相容性和低免疫原性特点,因而可广泛应用于生物医学领域,包括医用敷料、人工骨支架、注射填充物、人工血管,等等。在皮肤医学领域可以起到帮助伤口愈合、修护组织的作用。

目前,重组类人胶原蛋白产品被国内1000多家公立医院、1700多家私立医院和诊所、300多个连锁药房采用,受益患者超千万人次。兜兜转转,范代娣把她的医学初心用在了实验室里、生产线上和一件件造福人类健康的产品中。

范代娣微信里保存着这样一条聊天记录,一位胰腺癌患者在服用了她研发的强效人参皂苷药品后,一直升不上去的血糖破天荒地上升并稳定了下来,患者情不自禁地对范代娣说:“您是创造奇迹的人!”

新冠肺炎疫情肆虐武汉时期,巨子生物通过陕西省慈善联合会,向武汉20多家医院捐赠了517万元现金和产品,帮助医护人员舒缓修复因长期穿戴防护服和口罩,使用消毒水、洗手液引发的肌肤敏感、湿疹、破溃等问题。

谈及这些年获得的头衔与荣誉,范代娣说:“感谢国家和同行对我们的认可,但我做的还远远不够。健康和美丽的需求人皆有之,随着人民生活水平的提升,这种需求会更加强烈,我们会加倍努力,研究转化两手抓,让人们更加健康美丽。”

科技大观

从海底到海面,天然水合物的『七十二变』

□廖洋 王冰笛

的温室效应。如果处理不当,可能会进一步加快全球气候变化的速度。

漫漫百年,天然气水合物的各种理化参数在实验室内得到了很好的表征,但由于深海与海面之间压力和温度条件的差异,天然气水合物样品的物理性质在采集过程中难免会发生变化。也就是说,在样品回收过程中,天然气水合物的一些原有性质被破坏。同时,实验室的模拟舱很难还原深海复杂的环境条件。因此,急需一种技术在深海原位环境中对天然气水合物进行直接探测与解译。

在这种背景下,张鑫团队创新性研发出拉曼光谱探针,为深海探测提供抓手。

“在这项技术中,激光通过拉曼探针直接接触天然气水合物,隔绝了海水的干扰,并与待测样品发生拉曼散射。通过采集和分析散射光谱,可以获得样品组分、结构等有价值的信息。”张鑫表示。

为克服深海环境下高压、低温、高盐等极端条件对仪器性能的影响,张鑫采用一系列创新性的设计和工程解决方案,作为第一完成人研制了世界首台可以直接插入高温热液喷口进行原位探测的系列化RiP拉曼光谱探针。该探针可对深海热液、冷泉、天然气水合物和沉积物孔隙水进行原位化学成分分析。

就这样,张鑫带着他的拉曼光谱探针开启了海洋深潜之路。

玻璃杯暗藏思想

能否复现天然气水合物在原位深海环境中从海底到海面的运移过程呢?

目前,国内外进行的关于天然气水合物原位实验的研究,大多在时间尺度上进行。张鑫在小组内部技术讨论会上提出:“我们要让实验动起来,充分利用无人遥控潜器(ROV)和原位拉曼光谱技术复现天然气水合物向上运移的动态过程。”

通过原位实验,张鑫注意到,冷泉喷口喷出的气体很容易在表面形成一层水合物膜,上升速度非常快。要想利用ROV追踪气体水合物的上升过程是很难的,即便用激光也很难一直聚焦在水合物样品中。

研究陷入瓶颈,团队成员一筹莫展。这时,张鑫突然注意到了手边的玻璃杯。

“为什么不能利用透明容器接一杯水合物呢?容器底部开放形成一个半封闭空间,利用ROV的机械臂手持容器模拟天然气水合物的上升过程。”张鑫在团队讨论中提议。

说干就干,团队立马开始了探索性尝试。克服无数困难、打破各种瓶颈后,2021年6月,他们终于在南海陵水冷泉区取得突破性进展。

“我们利用一个透明、底部开口的半封闭亚克力容器,在陵水活跃的冷泉喷口合成了一罐气体水合物。气体水合物样品在海底静置一段时间后,利用ROV携带气体水合物样品,模拟其上升过程,再利用拉曼光谱技术和高清摄像头实时监测气体水合物的相态与形貌的变化过程。”团队成员、海洋所博士生马良阐释了这一过程。

瞄准海底实验

“我们要不断创新、继续推进,这是一个研究的空白区域。”

在张鑫带领下,研究团队相继于2022年5月在南海Site F冷泉区、2022年6月在海马冷泉区,利用不同的冷泉环境进行了关于气体水合物上升分解的平行实验。在不同环境体系下进行实验,是为了探索实验结果的普适性。

“我们发现气体水合物在海水上升会经历3个阶段的变化。”张鑫介绍道,“分别是形貌没有变化但存在气体逸出过程的亚稳态阶段、外围水合物分解与内部水合物生长共存的第二阶段、内部水合物完全分解的第三阶段。”

经过综合研判,张鑫发现水合物膜的形成能够大大增加甲烷气体的生存能力,携带甲烷气体到达浅海甚至是大海。“这可能是冷泉喷出流体影响浅层水体或者大气环境的一种重要运输方式。”马良解释道。

张鑫表示,该研究细化了水合物分解过程与海水深度之间的关系,加深了对气体水合物分解演化机制的理解,填补了天然气水合物原位上升过程数据的空白。

“我们要把实验搬到海底去,开发出更高效的技术方法,在海底直接做研究,为我国深海探测研究奠定基础。”面对广袤而神秘的海洋,张鑫满怀希望。

(据《中国科学报》,有删节)



生物进化的活标本——空棘鱼

□龙悦

近几十年来,科学家们一直在追踪研究一种“长着腿”的怪鱼,它悠然自得的泳姿,似非兽非兽的身形,始终吸引着众人的目光。

神秘的鱼,稀奇的鱼

怪鱼的故乡在非洲东部科摩罗群岛附近海域。这片海域位于马达加斯加共和国与莫桑比克共和国之间的莫桑比克海峡北部。当地传说深海中有一种奇鱼,人们称它为“交运鱼”,见到它就会交好运;谁要是捕获了它,就证明那个人是勇敢的人,会受到大家的尊敬;谁要是吃了它的肉,便能长寿。可是,很少有人见过它、捕到它,更不必说吃它的肉了。传说给这种鱼蒙上了神秘的面纱。那么,世上真的有这种神秘的鱼吗?

其实,这种传说中的鱼就是“空棘鱼”。这种鱼极为罕见,除了科摩罗海域,世界上的其他海域至今从未发现过。空棘鱼体长约2米,重约50千克;头部坚硬,全身长满硬鳞,像披了件铠甲;嘴里有野兽一般的利齿;尾部有根像鞭子一样的细尾巴;腹部左右两侧共长有四条鳍,这些鳍不是片状而呈棒状,像兽腿。简而言之,七分像鱼,三分像兽。普通的鱼背骨是硬骨,而这种怪鱼的背骨却是软骨,脊椎中间是空的,呈管状,因而得名“空棘鱼”,意思是脊椎中空的鱼。

空棘鱼是一种古老的鱼。化石研究表明,这种鱼在三亿六千万年前曾在地球上繁盛一时,与恐龙并存于世。1亿年前开始衰落,科学家推断,到7500万年前的中生代末期,这种鱼便几乎从地球上绝迹了。

史密斯和兰丝玛的科学发现

1938年12月22日,在南非东伦敦附近查伦马河口外5.6公里处的印度洋里,渔民们从80米深的海水中捕捞到一条长约1.5米,重约57千克的奇异海鱼,这条鱼全身附着黏滑的大圆鳞片,发出美丽的蓝色光泽。渔民们没有见过这种怪鱼,便立即把它送到当地的博物馆,请专家鉴定。

博物馆馆长考拉希奈·兰丝玛女士看到这条已经断气的怪鱼时大吃一惊,因为这条鱼除了有特殊的棒槌形尾巴外,还有胸鳍、腹鳍和尾鳍。这种总鳍类鱼不是早就绝迹了吗?兰丝玛女士无法解答,于是立即向南非阿扎尼亚大学的美国科学家尼·史密斯教授求助。

当史密斯教授赶到时,那条海鱼已经开始腐烂。史密斯教授不得不一边记笔记,一边清理出内脏腐肉,用鱼皮做了一个标本。经过周密的研究,他得出了一个惊人的结论:这是生活在5000万至6000万年前的总鳍类鱼。这种鱼一向被人们认为早已绝迹,可现在它们仍然活着,生活在浩瀚深邃的大海里。

史密斯的结论轰动了世界生物学界,使许多阅历颇深的学者名流都感到震惊,也引起了古生物学家的浓厚兴趣。

史密斯为了纪念这次重大科学发现的发现者考拉希奈·兰丝玛女士,特地把这条鱼命名为“兰丝玛鱼”。而这条鱼,正是英国著名进化论学者赫胥黎根据化石命名的空棘鱼。

日本科学考察队的成就

自从发现它的空棘鱼到现在,科学家们对它们的追踪考察便没有间断。英、法、美等国都曾组织古鱼考察队去科摩罗海域考察。各国考察队都取得了不同的科研成果,做出了自己的贡献,并为古鱼研究积累了丰富的资料。但是,各考察队得到的只有空棘鱼的尸骸或残缺的资料,对于空棘鱼在水下是如何生活的,即该鱼生态学方面的研究,始终没有重大突破。

日本于20世纪80年代也曾派出科学考察队,在科摩罗海域成功捕到一条长1.7米,重85千克的空棘鱼。首战告捷,日本政府便加大考察力度,两年后又派出第二批、第三批科考队。虽然没有再捕到空棘鱼,但科摩罗联盟政府赠予了他们两条冷冻的空棘鱼样本,以供进一步研究。

多年后,日本第四批考察队取得了不小收获,在科摩罗海域水

深50米处,考察队用水下摄影机拍到了一条正在游泳的空棘鱼,拍摄时长达20分钟之久,这是科学家首次获得空棘鱼的生态资料。被拍下来的这条空棘鱼体长约1.4米,重约65千克。该鱼的照片刊登在日本科普刊物《科学朝日》和《21世纪哥白尼》画刊上。

解开动物进化之谜的钥匙

各国科学家远涉重洋,历尽艰辛,锲而不舍地追踪怪鱼,绝不是为了猎奇,而是在进行一项重大的科学探索,具有深远意义。研究清楚空棘鱼,便掌握了一把解开动物进化之谜的钥匙。

根据对现存空棘鱼研究的初步结果推测:空棘鱼很可能是陆上动物的祖先。在远古时期,动物并不生活在陆地上,而是在海里。现在生活在陆地上的动物的祖先是海里迁移上陆的。如鱼类,本来是无脚动物,在爬上陆地的漫长时间里,有一种鱼为了适应陆地生活的需要,便长出了适宜爬行的脚,这种鱼就是空棘鱼。若用青蛙的成长过程来比喻这一进化过程的话,那么,空棘鱼就相当于长腿时期的蝌蚪。登陆的鱼类逐渐演变为像青蛙和蜥蜴那样的动物,然后再演变成鸟类和哺乳类动物,进而进化成猿和人。

但生物进化并不是“一刀切”的。有的鱼登陆后演变成爬行类两栖动物。而有的也可能像空棘鱼一样,登陆后遇到某种情况又重新返回海洋,成为“带腿”的鱼类。长期生活在水中,它们的腿实际上就成了鱼鳍。

生物进化的过程实际上是适应环境的过程。适应环境的生物更容易生存、发展、进化;反之,则难以生存,最终走向灭绝。空棘鱼是夜行性鱼类,久居于深水,而深水水温变化不大,水流缓慢,没有陆地上那样复杂的气候变化和凶猛的天敌,适宜它们生存。它们的行动迟缓,进化得也非常慢,所以直到今天仍是老样子。

空棘鱼是大自然保留下来的活标本、活化石,科学家们将继续追踪研究它们。这神秘又古老的鱼,将成为科学家们解开生物进化之谜的关键。