

掘。在面对研究生和年轻的科研人才时，他也总是身体力行地去影响着他们，创造自由平等、互助互利的团队氛围，给予他们尽可能多的试错机会，去尽可能探索喜欢的课题，而不强求结果。2021年底，因为年龄原因，俞度立卸任院长一职，从繁忙的行政工作回归教学和科研。他说：

“了解科学的边界，在基于理性的底色上了解个人的边界，这是我将来的理想。而现在，我很享受这种在安静的校园一角继续凝听大地之声、指导研究生思考一些有趣问题的状态。人生最好的时刻，就是当下。”

（转自“科学中国人”微信公众号，2022年11月15日）

徐华强：全职回国，为新药研发点亮明灯

○朱奕奕



徐华强（左2）在实验室指导学生

辞去美国研究所工作，全职回国加入上海药物所，对于徐华强（1980级工物；1985级硕，生物）而言，是一个重要的决定，对于上海药物所更是。

2010年与上海药物所共建联合实验室，2019年全职回国加入药物所，徐华强十多年间筹建了药物靶标结构与功能中心和中国科学院受体结构与功能重点实验室，引进和培养各类人才30余人。

经过十多年攻坚克难，他带领团队主导解析了多巴胺受体、五羟色胺受体和甲状旁腺激素受体等30多种与神经、免疫和代谢性疾病密切相关的GPCR结构；揭示

新冠病毒奥密克戎变异株传播迅速和免疫逃逸的分子机制；参与和主导的3个新药进入临床试验阶段，实现了基础研究向新药研发的快速转化。

作为中国科学院上海药物研究所研究员、中科院受体结构与功能重点实验室主任、上海药物所药物靶标结构与功能研究中心主任，徐华强在基础研究和靶向新药研发领域发挥着重要引领作用。

结缘上海药物所

1964年，徐华强出生于福建省德化县的一个归国华侨家庭。高考后，考虑到自己对理论物理尤其是高能物理的兴趣，年级第二名的他最终报了清华的工程物理专业。

当徐华强本科快毕业时，国际著名神经科学家蒲慕明先生与赵南明教授在清华建立了生物系。于是，1985年，徐华强以第一名的成绩考上了清华大学生物系生物物理专业的研究生，成为该系恢复后的第一届研究生。此后，他又申请到去美国杜克大学植物遗传系攻读博士的机会，并于

□ 清芬挺秀

2002年来到美国密歇根州的Van Andel研究所建立自己的实验室。

新世纪初，徐华强的实验室有一位来自上海的学生，他告诉徐华强，祖国的发展非常快，他应该亲眼回去看一看。

2002年，徐华强在日内瓦的一个国际会议上结识了来自上海药物所研究员蒋华良。2008年，已是上海药物所副所长的蒋华良找到徐华强，希望他能帮助药物所建立起靶标中心，提升研究所原创新药研发能力。于是，2009年，上海药物所与Van Andel签订合作协议，共建联合实验室。2010年，徐华强创建了上海药物研究所药物靶结构与功能中心，该中心现已成为国内领先、国际前沿的药物靶标结构生物学技术平台。

来到上海工作后，徐华强切实感受到祖国的科研水平在腾飞。他意识到，美国的实验室经过十多年的发展已趋于成熟，离开了他，仍然有接班人可以接续他的工作；而祖国的结构生物学研究正在攀登阶段，祖国的实验室正是发展的关键期，他还放不下上海药物所那群年轻的学生。于是，2019年，徐华强毅然决定，全职回国。

2021年，徐华强领衔团队在神经精神领域重要受体结构解析取得重大突破。基于抗帕金森氏症、抑郁症、精神分裂症、偏头痛等多种神经系统疾病药物的两大类靶标——多巴胺受体和五羟色胺受体，研究团队利用冷冻电镜的手段，通过解析多巴胺受体D1R、D2R和D3R三个亚型共8个近原子分辨率结构，五羟色胺受体1A、1D、1E和1F四个亚型共6个结构，解决了该两类受体与配体结合选择性，以及五羟色胺受体脂质调节机制、本底激活机

制等重大科学问题。

这一重大突破，为设计潜在的更有效、副作用更低的抗神经精神类疾病药物奠定了结构基础。

解析新冠病毒结构

2020年，新冠疫情暴发期间，徐华强带领团队奋战一线，联合合作单位经过46天的日夜奋战，成功解析新冠肺炎病毒RNA复制酶单独结构以及结合RNA和抑制剂瑞德西韦复合物的冷冻电镜结构，阐述瑞德西韦等核苷类药物抗病毒的精细机制（*Science*, 2020）。

2021年底，新冠病毒奥密克戎变异株在全球肆意传播，徐华强带领团队夜以继日开展研究，在不到一个月的时间里就迅速解析奥密克戎 BA.1变异株刺突蛋白以及结合人源受体ACE2的高分辨率冷冻电镜结构，揭示奥密克戎变异株传播迅速和免疫逃逸的分子机制，并攻克了BA.1变异



徐华强团队合影

株刺突蛋白与特异性治疗抗体JMB2002的结构，阐述了抗体JMB2002具有广谱抗新冠病毒的分子机制（*Science*, 2022）。

2022年3月中旬，上海新冠疫情形势严峻，徐华强和团队一起主动要求封控在园区。针对感染上海的新冠病毒变异株奥密克戎BA.2变异株，他领衔的团队解析BA.2变异株刺突蛋白结合人源受体ACE2的高分辨率冷冻电镜结构，结合功能实验从原子水平解释了BA.2比BA.1变异株传染性增强以及BA.2变异株免疫逃逸的分子机制，从结构上解释了初代疫苗引起的抗Omicron变异株的免疫保护机制，为提倡尽快尽早进行第三针新冠疫苗全员接种提供了理论依据。

同时，他带领团队解析了BA.2变异株刺突蛋白与特异性治疗抗体JMB2002的结构，阐述了抗体JMB2002抑制BA.2变异株病毒传播的分子机制；并攻克了BA.1和BA.2两种变异株刺突蛋白分别结合鼠源受体ACE2的高分辨率冷冻电镜结构，进一步探讨了奥密克戎潜在的鼠源进化路径。发表于*Cell Research*（《细胞研究》杂志）的研究成果第一时间公布以便全世界共享结构，为人类抗击疫情的药物研发提供重要基石。

致力新药研发

很多人说，新药研发高风险、高投入、长周期，做药是一件“九死一生”的事情。在徐华强看来，究其根本，还是因为人类对生命科学的底层逻辑不清楚。

“一架飞机有2万多个零件，哪怕一个零件有一丁点的损耗，就会造成无法挽回的后果。但是我们坐飞机都感觉非常安全。同样，我们发射火箭、重卫星的成功

率也是非常高的，不可能说10次发射9次失败。这是因为，工程学、物理学它的底层逻辑非常清楚。”

徐华强认为，“所谓科学，就是可以预测它的结果。在有了清晰的底层逻辑后，我们从药物设计就要保证每个程序都是对的，一路走下去，就应该能够达到目标。但我们对生命科学基础问题的探索还是非常薄弱的，很多疾病发生机制机理都不清楚，这就导致了做药的艰难。”而徐华强在做的事情，就属于厘清生命科学底层逻辑的范畴。

近年来，他决定用自己多年的积累，在基础科学与临床药物之间搭起一座桥梁，致力研究原创性成果和产业发展需求相结合。目前，他参与和主导的3个新药进入临床试验阶段，药物研发进展顺利。其中，治疗脂肪性肝炎候选新药CS0159分别在美国（2021年）和中国（2022年）获批临床，该项目的创新点在于充分利用蛋白结构辅助设计，发现可增强药物活性及降低药物副作用的作用位点，并应用到新药分子设计中。从靶点研究到药物设计，皆由徐华强团队及其合作团队完成，是一个颇具发展潜力的原创新药。

“人的一生，总会面临很多选择。一个人的价值取向会决定他做出怎样的决定，而每一个选择的累积，最终会形成不同的人生轨迹。趋易避难的惰性是人的天性，人生的目标也并非天然形成。”徐华强也经常以自己的人生经历鼓励学生们，要具备坚持走自己所选定道路的定力、克服困难的勇气和毅力，这对于未来人生的意义之重大，远胜于具体知识的学习。

（转自澎湃新闻，2022年9月26日）