



有,他们也不愿意在一个项目上花这么长的时间共同工作,他们只想发表文章,为自己赢得荣誉。所以,在大学里很难有效地从事新药或新疫苗的开发,但大学的研究人员能发现新知识。

不幸的是,我认为现在的大学校长、教务长正在努力让他们的人相信自己能做药物的开发,他们想获得专利。当我还是一名学生时,没有人说要去发明专利,因实际上只有极少数的专利能挣钱,并不是说专利越多就越能挣钱。比如,哥伦比亚大学的一个超级专利是 Richard Axel (注:2004年诺贝尔生理学或医学奖获得者)发现了基因间的共转化机制,并利用它制造蛋白质,哥大为此项研究申请了专利,这一专利一年为大学挣得1亿美元的钱,这是相当大一笔钱,因此,其它大学的校长们就说:“他们能有,为什么我们不能有?”但当 Richard 做这件事时,他完全没有想到会有什么用,他只是研究基因如何调控蛋白质的合成,这是纯粹的基础研究。开发一种药物是要投入很多钱的,赢利不是做基础研究的出发点。

问题的关键是:挣钱不是基础研究的本意或初衷。基础研究可以让你获得诺贝尔奖,但不能让你获得一个药物的专利。开发一种药物是要投入很多钱的,挣钱不是做基础研究的原因。大学教授要做他们感兴趣的研究,创造新知识,培养学生。

问:学术界的发现怎么成为工业界研发的方向呢?

Vagelos:一方面,工业界研发人员通过阅读论文或参加学术会议了解基础研究的成果。

另一方面,有些基础研究人员看到了自己成果的应用潜力,他们想自己继续做下去。但绝大多数人没有兴趣继续做下去,或不知道该怎样做,于是将成果写成文章,工业界人的再跟踪;有些人通过到工业界的实验室作演讲,或给工业界做顾问,希望工业界做应用研究。基础研究人员给公司做顾问是一种联系学术界与工业界的很好方式,也是他们跟踪自己研究的一种方式,这是他们在基础研究领域外的一种贡献。

问:做基础研究和做应用研究有什么不同呢?

Vagelos:当你做基础研究项目时,你做出了一个发现,这个发现可能带你进入另外一个新的方向,然后你就往新方向前进,再做新的发现,因此,做基础研究是跟

着兴趣走,是研究方向带着你走,你会经常变化,直到开拓出非常有潜力的领域。但基础研究会衍生出应用研究。

但在做应用研究时,你需要有具体的目标,要研制出一个酶的抑制剂,你就开始研究这个酶,长久地专门研究这种酶,看它在疾病中的作用,寻找酶的抑制剂,再看看对相应的疾病是否有效,你需要长久地集中在一个相对窄的领域,准备好接受失败并重新开始。

问:基础研究人员和研发人员有什么不同呢?

Vagelos:他们都是非常优秀的人,不同之处在于个人的兴趣,有些人喜欢纯基础研究,他们是素质很高的人,他们发现新知识并培养学生;有些人喜欢发现新产品,他们也是非常优秀的人。从事基础研究和从事研究开发是不同类型的人,他们或者只是事业发展的方向不同,或在不同的阶段向不同的方向发展,他们之间不是好科学家与差科学家之分,只是不同方面的好科学家,或者说在他们不同的职业生涯有不同的兴趣和方向,基础研究和应用研究都需要最好的科学家。

部分在大学里做基础的人认为,工业界的科学家是二流科学家,他们因为不够好才没有留在大学;也有工业界最优秀的研究人员说,大学里的研究人员头脑发热,他们做不出什么新产品,只会做实验。但是要成功,你应该有这样的人,他们要尊重其它领域的人所做的工作,而且能合作工作。在默克公司,我们可以得到各个大学最优秀的人才,得到各个领域最优秀的人才;公司比大学更容易地让人们交流、合作。

比如我自己,从1956年到1975年,我是一个做纯粹基础研究的人,在到默克公司之前,从未想过做产品的开发,在我的思想中,开发是其他人的事。

### 默克公司开始在分子水平上研发药物

“1975的一天,我到默克工作,这一天对我和默克来说都是重要的一天,因为我从纯基础研究转入应用研究;而默克则开始了在分子水平上的药物开发和研究。”

“我们彻底改变药物发现的方法,我们集中于酶、蛋白质和受体等分子靶标。”

——P.Roy Vagelos

问:您是怎么做出转变的决定的呢?

Vagelos:这是一件有趣的事。事情发生在1974年,那一年我45岁,是华盛顿大学的教授,研究事业做得很成功,我已经是美国科学院院士,我的工作不仅写成论文发表,而且已经写进了化学生物学的教科书,因此,几所大学的医学院邀请我做教务长,但我从未想过成为一名教务长,我认为这不会很好地发挥我的能力,我对科学太有兴趣,我喜欢自己做事。这时,默克公司来邀请我,当他们打电话问我有没有兴趣成为默克公司研究部的负责人时,我说没有兴趣做应用研究。他们又问:“你为何不访问一下默克呢?”默克公司的总部在新泽西州的罗韦,这是我少年时代生活的地方,我的父母还住在罗韦,这是一次免费旅行,因此我就到默克访问。

在默克的实验室,我看到他们用模式动物做实验,首先让某种动物患上高血压、心脏病或感染性疾病,化学家再将各种化合物注射到患病动物体内,看看有什么反应,但他们并不知道这种化合物在体内究竟发生了什么,他们完全没有在分子水平上认识药物的作用,也从来没有做过这方面的工作,知其然却不知其所以然。当我看到这些时,我想:“天啊,我从未想过做发现药物的研究,但我知道如何用更好的方法来做事情。”

当想到这样做时,我明白这是一个可怕的挑战。我早期是一个照顾病人的医生,之后从事生物化学和疾病的基础研究,但如果将自己的生物化学的知识和方法应用于药物开发,如果做出了重要的发现,这将有益于数千万的人。因此,我考虑了3个月的时间,在1974年圣诞节假期,我与妻子仔细商量:这是一个充满风险的挑战,也许不成功,但这样做令人激动。因此,我们决定迎接挑战。

1975年的一天,我们到默克工作,这一天对我和默克来说都是重要的一天,因为我从纯基础研究转入了应用研究;而默克则开始了在分子水平上的药物开发和研究。

问:默克的研究实验室是如此庞大的一个机构,您怎样实现研究方法的转变呢?

Vagelos:是的,默克公司研究实验室确实是一个庞大的机构,当时它的研发队伍有1800人,年度预算为1.25亿美元,这个规模比我所在大学里的任何一个部门都大得多。能够改变研究方法首

先是公司领导人的支持,他们请我到默克来就是想改变默克的研究方法。

默克的实验室曾经为医学研究做出过杰出贡献。默克于1933年建立了第一个科研实验室,第一个提炼、制造了维生素B12,生产出第一个类固醇——可的松。默克的研究人员在20世纪40-50年代期间5次获得诺贝尔奖。但到20世纪70年代,实验室已经落后于研究的前沿。

当默克公司准备聘请我时,我对公司的执行总裁 Henry Gadsden 说:“如果我成为实验室的负责人,我希望彻底改变药物发现的方法。我从未做过药物研发,但我想用我认为更为科学理性的方法来发现新药。”Henry 回答说:“如果我们不想有大的变化,我们就不会和你谈。”

我问:“如果公司销售额没有达到目标,你会怎么做呢?”Henry 说:“Roy,我们会削减公司的每个部分,我们会削减销售和促销成本,我们会紧缩产品,我们会尽一切努力来降低成本,但是,我们会尽最大努力不削减研发部门的成本,因为这是我们的未来。”

问:在具体的工作中,您是怎样实现传统的方法向现代分子生物学方法的转变呢?

Vagelos:我最初选定的一个项目是控制胆固醇的研究,我对胆固醇领域的基础研究既熟悉又有兴趣,而且当时默克的研究人员通过筛选将一种化合物卤芬酯 Halofenate 作为降胆固醇的候选药物。因此,在1975年初我对默克公司进行访问时,我所做的演讲是关于胆固醇的生物合成序列,几个基础研究实验室已经鉴别出一种特殊的酶——HMG-CoA 还原酶能够控制胆固醇的生物合成速度,因为身体内有2/3或3/4的胆固醇是在内部产生的,所以,我指出这种酶应该成为抑制的靶标,默克也许能发现一种抑制这种酶的分子。

正如发现 Halofenate 的方法,默克过去发现药物的方法绝大部分是经验性的,也就是说通过实验室实验或在民间观察人们在服用某种物质后会有什么效果,这些经验性的方法需要运气和大量的时间。从20世纪40年代开始,科学家们建立了药物研究的动物模式,并借此发明了治疗高血压、关节炎和感染的药物;细胞培养筛选是一种更为现代的药物发现方法,研究人员将哺乳类动物的细胞放入实验室的试管中,再同时加入多种化合物看看哪种物质能降低胆固醇