

学科发展

生命科学的发展趋势
及我院的战略思考*

陈 竺

(中国科学院 北京 100864)

摘要 生命科学在 20 世纪 90 年代已占据了人类知识创新活动的领导地位,21 世纪仍将是自然科学发展的重心。根据中国科学院知识创新工程试点工作新时期的发展战略和“小三步走”的战略构想,在评述了国内外生命科学和生物技术发展态势和重大需求后,提出了中国科学院生命科学领域实施跨越发展的战略思考和加快重大成果产出的具体措施。

关键词 生命科学,发展趋势,战略思考



在中国科学院 2003 年度工作会议上,路甬祥院长代表党组提出了我院知识创新工程试点工作在新时期的发展战略和“小三步走”的战略构想,对包括生命科学领域在内的全院同志是极大的鼓舞和鞭策。

去年夏季院已决定加大对生命科学领域的支持,并提出进一步选准方向,建设队伍和改革机制的要求。这一重大决策为生命科学领域的发展提供了前所未有的机遇,同时也使我们在贯彻办院方针、实施新时期发展战略和实现“小三步走”战略方面,负担起更大的责任,面临更为艰巨的挑战。基于这种形势,我院的生命科学研究应根据国内外的发展趋势提出相应的发展战略,下面仅就这方面谈点个人的看法。

1 国内外生命科学和生物技术的发展态势和重大需求

大量事实表明,生命科学在 20 世纪 90 年代已

占据了人类知识创新活动的领导地位,21 世纪初仍将是自然科学发展的重心。21 世纪的头三年(2000—2002 年)*Science* 每年评出的十大科技事件,与生命科学相关的在总共 30 件中占 14 件,(2000 年 5 件,2001 年 4 件,2002 年 5 件)。而三年评出的三个首要事件中有两件属生命科学领域,即核糖体功能的构象(2000 年)和小 RNA(2002 年)。2002 年底 *Nature* 评论的 13 个重大事件中,生命科学(包含古生物学和古人类学)占 7 件。这些数字在一定程度上反映了国际学术界关注的热点。分析我国两院院士评出的 2000—2002 年中国和世界十大科技进展,在国内的 30 条中,与生命科学相关的占 12 条(2000 年 4 条,2001 年 5 条,2002 年 3 条),且有两年为头条;在世界的 30 条中生命科学占 11 条(2000 年 4 条,2001 年 4 条,2002 年 3 条),也有两年为头条。这些数据虽然只是一个侧面,但也反映了我国科技界的一些共识。

对生命科学前沿的分析和把握不是一件容易的事情。热点不一定是前沿,而关键性突破的意义又需要时间的证明,诺贝尔奖就是一个很好的例子。21 世纪头三年的诺贝尔生理学或医学奖分别授予了神经科学(慢突触传递)、细胞生物学(细胞周期调节的关键分子机制)和发育生物学(器官发育

* 该文为陈竺副院长在中国科学院 2003 年度工作会议期间于生命科学领域片会上的报告摘登

收稿日期:2003 年 4 月 18 日

及细胞程序化死亡基因调节), 这些都是数十年前就开始的工作, 开始时常使用较低等的生物模型, 在起步之初并不被人们看好。今天, 大家公认的生命科学热点领域如基因组、干细胞和克隆研究实际上也是由一些开始时缺乏共识的探索发展而成的。所以, 重要的问题不仅是在某一领域形成热点或高潮以后的追赶(当然适时的跟踪、参与并引入新的科学内涵或突破性技术也是应高度肯定的), 而且还要有预测和开辟新方向、新领域和引导新潮流的实力, 否则就难以实现跨越式发展。

在这里, 我非常愿意与大家就如何来定义和提出有价值的科学问题以及如何响应人类社会对生命科学的重大需求, 作一些方法论的探讨。

首先, 有关生命最本质和最核心问题(如生命的起源、进化、遗传、发育、脑功能等)的探索, 现在还只能说是处于初级阶段, 仍有大量的未知问题要人们去提出科学假设、进行实验证明并发现科学规律, 这就是我们常讲的“hypothesis-driven”(假说驱动)的探索途径。我想强调的是, 这种途径, 并没有因今天生命科学的观察层次由宏观进到微观, 研究途径由分析转向综合而失去价值。生命科学作为大科学形态的出现, 生命信息大量数据的涌现, 实际上要求我们在更深的层次、更宽的学科面上去提出问题和解决问题。因此, 一度曾经提出的“data-driven”(数据驱动)的研究模式, 讲到底还是要回到对基本科学问题的认识上去。大家知道, 基因组学虽然取得了重要进展, 但人们对于绝大多数基因的生理功能仍然不了解, 对于基因蛋白产物在发育、分化过程中相互作用的规律仍缺乏整体认识, 对基因组中非编码序列的遗传语言和功能意义就更不清楚, 这就提出了功能基因组的一系列问题。除了现在大家都很熟悉的 SNP、转录组、蛋白质组外, 近来备受关注的还是比较基因组和结构基因组。可以预计, 通过小鼠和其它模式生命体基因组全序列测定及全长 cDNA 克隆并与人类序列的生物信息学比较, 有可能识别基因组中的重要调节原件以及各种重复序列的组成特征、分布规律和功能意义; 而大规模基因和蛋白质的组织表达谱测定、大规模基因剔除、突变筛选和大规模测定蛋白质及其复合物的三维空间结构以及结构-功能关系等手

段, 则有可能揭示大多数基因的功能。但是, 基因组功能表达调控的问题并没有解决。近年来的工作表明, 不仅 DNA 的修饰状态如甲基化直接影响基因组不同区域的表达, 基因组功能更重要的是受到染色质构型的调节(chromatin remodeling)。已经证实, 核小体并不只是 DNA 的支架, 组蛋白的甲基化、乙酰化-去乙酰化和磷酸化-去磷酸化决定着哪些基因开放, 哪些基因关闭。这种修饰状态也有其语言规律, 被称为组蛋白密码(histone code), 是有一套酶系统按照严格的法则来保证的, 而且这些密码有记忆功能, 在细胞分裂的过程中有关信息能够有条不紊地传递到子细胞中。当然, 人们对这些法则的理解还只是初步的。非常有意思的是, 组蛋白密码的信息传递与去年 *Science* 评出的小 RNA 分子也有联系。这些都是刚刚兴起的“epigenetics”和“epigenomics”(副遗传学、副基因组学或调节遗传学和调节基因组学)的核心内容。

提出科学假设有不同的方法, 有的是从原来的经典工作中找毛病、找问题。譬如上面提到的 epigenetics 的问题, 与早就发现的细胞核染色质结构状态(常染色质或异染色质, 以及女性一条 X 染色质的灭活等)是密切相关的; 有的则是受到全新发现的启发, 如著名学者王晓东博士发现, 在细胞程序化死亡过程中, 细胞色素 C 从线粒体进入胞浆激活 Caspase, 从而确定了线粒体除能量代谢以外的一个全新功能。好的科学假设, 常常需要不同学科的交叉, 双螺旋结构就是这样提出的, 蛋白质密码子的假说也是由于生物学家和理论物理学家不同思想的碰撞而迸发的。生物大分子构象的测定和 DNA 序列的测定、脑功能和认知能力的测定, 如果离开了物理和化学是不能想象的。而今天各种“组学”之所以能蓬勃发展, 生物学之所以能出现系统学的趋势, 实际上是基于了数学、信息学和计算机科学的大平台。以“3S”技术为代表的大规模观察和分析手段的引入, 数学建模手段的不断改进, 使宏观生物学在大尺度时间、空间范围科学规律的揭示成为可能。微、宏观的结合也正在催生着整合生物学的新形态。所以, 我们今天讲科学的与时俱进性, 讲生命科学的主要驱动因素, 就要强调学科间的交叉和渗透。但是, 这种交叉以及种种由于科学和技

术交叉带来的新技术平台,还是要围绕着对基本科学问题的回答和对基本科学假设的验证。

科学技术发展的另一个驱动因素是需求,即所谓“need-driven”(需求驱动)的研究过程。而且这种过程经常也是与“hypothesis-driven”的研究交织在一起的,生命科学也不例外。21 世纪人类社会共同面临的重大挑战,我国全面建设小康社会的重大需求,许多是与生命科学和生物技术息息相关的。

在人口与健康领域,全球均面临着人口膨胀和老龄化、心血管疾病、癌症以及新生疾病不断上升的威胁。在一些非洲国家,艾滋病成为民族灾难的同义语,而美国八种主要的疾病消耗了 GDP 的 10%。我国近年来癌症死亡率居高不下,心脑血管病和代谢性疾病急剧上升,东部大城市尤甚,与人口老龄化相关的退行性疾病已成为社会主要负担之一,以艾滋病为代表的新生疾病对公共卫生构成了十分严重的威胁。最近,起自广东的非典型肺炎(国际上也称严重急性呼吸道综合症, SARS)又给我们敲响了警钟。另一方面,我国的制药业和医学诊断、治疗仪器设备产业基本上还是仿制型。我国农业和生态领域也面临着巨大的压力,27%的土地沙化和荒漠化,资源性和结构性缺水严重,农业结构的不合理,效益低下,以牺牲资源和环境为代价,造成生物多样性锐减和生态系统严重失衡。另一个需要提及的是生物恐怖的防范。“9.11”以来,特别是最近一段时间,全球范围内恐怖主义和战争威胁有增无减。生物恐怖活动所需投入少,隐蔽性强,对生理和心理危害大,是各种恐怖活动中较难对付的,成为国家安全的一大隐患。毋庸置疑,科学技术特别是与生命有关的科学技术在应对上述重大挑战中将发挥重大作用。中国科学院作为国家在基础研究和高新技术领域的战略力量,作为国家队,负有特殊的使命,需要我们严肃而认真地进行思考。

当前,生命科学领域在考虑国家需求时,有两个问题需要明确。第一,在国家科学技术力量的总体格局中,我们处在什么位置。应该说,在上述三个领域(健康、农业和生态、生物安全),我国都有相应的研究部门:医学有医学科学院和疾病控制中心(CDC);农业和生态有农业科学院、林业科学院、水力科学研究院和国家环保总局的研究部门;生物防

御有军事医学科学院。这些部门所属研究机构的应用研究力量很强,工作目标比较明确。在生物制药方面,我国企业的 R&D 能力近年虽有所提高,但整体上仍然薄弱。因此,中国科学院从整体上讲其位置应处在上游,主要是源头的创新,以奠定国家科技能力的知识基础(knowledge base)。所以正在进行的试点工作称之为知识创新工程,这是我院的一大创造,一大历史功绩。我们的高技术研究也必须着眼于核心通用技术的创新和集成。这样,我们的研究工作就不会与部门和企业研究机构出现简单的重复,而是真正实现优势和资源互补。一定要注意与部门研究机构的衔接,在生物制药和农业产业化方面的 R&D 也要尽量与地方、企业结成战略联盟,而不应去单打独斗。

第二,是如何选择优先和优势领域,有所为、有所不为地凝聚科学目标,这个问题可能更为重要。中国有中国的国情,不能完全照搬发达国家的做法。在生命科学和生物技术的布局方面,要考虑到健康、农业、生态等领域的平衡发展,充分发挥自身优势,对科学做出独特的贡献。应该指出,以需求牵引的研究并不意味着就是下游终点上的工作。例如,我们讲中国科学院要为攻克癌症做贡献,不是我们要直接做癌症的临床研究。但是,通过人类基因组尤其是医学基因组和功能基因组的工作,有可能从本质和整体上揭示肿瘤发病的遗传和环境因素,从而为预测和诊断肿瘤提供生物标志与药物及/或生物治疗的靶点。事实上,人类基因组就是以攻克肿瘤为初始动机,拟南芥和水稻基因组也是以农业科学和粮食安全为目标的。艾滋病研究也是“need-driven”研究的一个典型,正是疾病防治的需求带动了对 HIV 基因的结构-功能、病毒与宿主靶器官(尤其免疫系统)相互作用的研究以及相关药物、疫苗的研制。对神经系统退行性疾病的研究,既涉及到神经系统的发育、分化、可塑性调节等基础理论问题,又推动了蛋白质的构象病和干细胞等重大生物医学问题的探索。

实际上,“need-driven”研究的最大难点是突破口的选择,从而找到带动全局的解决办法,这需要很强的科学洞察力。这种研究模式实际上与“hypothesis-driven”研究模式之间并没有鸿沟,也就

是说,我们贯彻办院方针的“两个面向”中,最理想的是能找到两者间的相互结合点。这一类研究做好了,常常也是能攀登世界科技高峰,因为它往往需要对大的科学规律的揭示,关键在于我们有没有足够的科学洞察力和胆略。为此,必须站在科学和技术发展全局的高度,不断地做基础性、战略性和前瞻性的思考和凝练,从而确定能够实现跨越发展的关键领域和突破口。

总之,我们一方面要重点抓国家目标,另一方面又要保护科学家自由探索的积极性。最近有一些争论,究竟中国需要诺贝尔奖获得者还是需要解决实际问题的科学家,我的看法是两者都要。如果 21 世纪前半页中国还没有诺贝尔奖,以中国科学院为代表的科技界是说不过去的。如果中国科学院不能为全面建设小康社会做出贡献,同样是说不过去的。其实这两者并不矛盾,我更主张找到两者的交叉点来做真正有份量的工作。

2 实施我院生命科学领域发展的战略思考

人无远虑,必有近忧。十六大提出了制定我国中长期科技发展规划,中国科学院理应为此做出贡献。同时,我们也必需思考我院作为科技国家队的发展规划。我院提出的“小三步走”,即到 2005 年,全面完成知识创新工程试点全面推进阶段的工作,显著提升创新水平和能力,成为国际知名的综合性科研机构。到 2010 年,全面完成知识创新工程工作,成为具有国际先进水平的创新基地。到 2020 年在能力和体制上全面实现现代化,在整体上达到国际先进水平,建成国际一流科研机构。对于这个构想,作为院科技布局的重要组成部分,我们也应该认真思考生命科学和生物技术创新能力跨越发展的战略目标。

我以为,在“小三步走”的三个节点中,2005 年是最为重要的,它是走好后两步的基础和前提。生命科学领域应抓紧今后三年的时间,基本完成以国家目标为导向的四个科技创新基地的建设,即:以人口与健康为导向的上海基地,以农业和生态为导向的北京基地,以生物多样性保护和利用为导向的西南基地和以生物安全和生态系统安全为导向的中南基地。但是,只有基地的概念还是不够的,还需

要进一步明确各个研究所、基地和院生命科学领域的重大创新方向,组织基地层面和院层面的大科学技术平台,从而提升总体创新能力和竞争力。事实表明,能否前瞻性地部署和加强重大方向和平台,决定着能否实现重大的科技跨越。部署重大方向和平台既要考虑其国际先进性,将国家重大需求与科学前沿有机结合,又应引导国家生命科学和生物技术发展的重大走向。

根据初步调研和听取意见,我想提出以下十大平台建设,供大家进一步讨论。(1)蛋白质科学平台,包括蛋白质组学和结构基因组学。这是继基因组之后生命科学的又一重大基础设施工程,与药物的开发直接相关。(2)功能基因组平台,包括人类、植物和其它生命体,以突变体库构建和基因型-表型相关性分析为核心。(3)生物信息学平台,形成超级计算能力并在算法软件方面形成自主创新能力,用来支撑“组学”的海量信息储存、加工和传输。上述三个平台相互间有着非常密切的关联,其平台建设应注意与已有的测序平台和生物芯片平台围绕重大方向和问题进行整合。(4)发育生物学和干细胞研究平台,揭示干细胞在内外环境作用下复制、分化、发育成多器官个体过程的调控机制,为再生医学和动植物优良品种培育奠定基础。(5)神经科学平台,既包括整体脑功能检测的大型仪器设备平台,又包括从果蝇到小鼠、灵长类的动物实验体系。(6)药物创新体系和生物技术基础平台,建立药物筛选、临床前和临床研究的配套系统。建成医药、分子育种、材料、能源、环境生物技术等关键技术体系。(7)新生疾病和生物防御的技术平台,建立针对烈性传染病病原体和生物战剂的致病机理、检验、检测和防治系统。建设符合国际公认的生物安全标准的 P3 和 P4 实验室。(8)完善资源生物学研究平台(国际上称 BRC),包括标本馆、植物园、种质资源库。(9)系统演化和生态系统研究技术平台,引入分子、细胞的分析手段和计算机模拟等新方法,研究物种、群落和生态系统的演化规律。(10)交叉学科平台,一方面,促进生命科学与其它学科在理论上的交叉,酝酿新的科学思想;另一方面,要加强与物理、化学、纳米、材料、能源等“硬”科学的交叉。

我想强调的是,重大方向和平台的建设应该与

研究所和基地层面结构调整及新的学术单元部署结合起来,与高校及部门的联合以及争取国家重大任务结合起来。如果我们能够用三年时间建成和加强一批关键科技平台,不仅将带动我院生命科学领域的整体创新力量进一步接近或达到国际先进水平,而且会产生出一批在国内外有重大显示度乃至能够带动产业发展的重大成果。

对于学科发展的预期目标,一般的规律是,人们在预测未来 3—5 年的情况时往往过于乐观,而预测未来 10 年的情况时又往往估计不足。这里,我想大致预测一下,到 2005 年我院生命科学领域可能取得的一些重大成果,也许会过于乐观,但我觉得经过努力还是有可能实现的。(1)在蛋白质组和结构基因组领域获得和基因组类似的国际地位,获得若干生命系统的蛋白表达“全景”图谱,发现若干新的蛋白质折叠类型。(2)完成一到两个大生命体(动、植物)的基因组测定和生物信息学注释;在水稻功能基因组方面建成世界最大的突变体库并获得若干重要功能基因。(3)在功能基因组鉴定和蛋白质组的基础上,实现人类多基因病致病基因的突破。(4)从分子和细胞水平鉴定国人代谢类型,奠定我国人群营养和健康保障的科学基础。(5)在发育、遗传、神经科学等前沿领域,开辟一到两个新方向,并形成国际地位。(6)在系统演化和生态系统方面形成某些新概念,新理论。(7)在药物创新体系方面,能够实现准“重磅炸弹”式药物的突破。(8)建成两个国际先进,亚洲一流的植物园和物种保存中心。(9)获得若干新生疾病控制和生物防范的新技术、新方法。(10)在交叉科学方面建成世界著名的研究中心。这些目标的实现,将使中国科学院生命科学领域在国内取得不可替代的地位,从而为争取国家的长期稳定支持,实现 2010 年和 2020 年的战略目标创造条件。当然,上述目标的实现,需要多方面的努力,关键要有人才和制度的保证。

3 加快重大成果产出

2005 年我院的知识创新工程试点工作,将要向中央汇报,今明两年非常关键,而今年尤其重要。我们向中央的报告不能只说我们铺了摊子,盖了房子,更要紧的是要拿出一批重大创新成果。一些同

志担心,今年生命科学领域的重大科技产出能否在去年的高潮之后仍然保持好的势头,我本人对此抱审慎的乐观态度。之所以乐观是因为对我们的队伍有信心。知识创新工程试点工作起步至今是第 6 个年头,前几年我们精力主要放在调整结构和组织项目上,现在应该是产出和收获的季节了。但是,产出和收获也需要艰苦的劳动,需要及时地解决问题,说“审慎”就是不能掉以轻心。如果我们不狠抓重管、大力协调、集成优势、改善氛围,要保持去年的势头是很难的。另外,除了基础理论研究的高水平论文外,我们的重大成果也应体现在高技术产业的源头创新上。今年,很希望生命科学领域在 SARS 防治、新药开发、人类重大疾病基因和作物重要功能基因、生态系统恢复重建方面产生若干重大成果。我的意思决不是要搞急功近利和表面文章那一套,而是希望大家要集中精力,减少应酬,包括推掉一些意义不太大的会议,扎扎实实抓科学技术产出,认真细致地抓过程管理,在重要的方向和课题方面集中配置资源,重点突破,扩大战果。

我强调所长们要抓重大创新成果,并不单纯为交账,而是要树立符合国立研究机构使命和办院方针要求的理念。最近,院对研究所的评估制度作了重大改革,即从以前的定量指标每年排队的作法,切实转到以重大创新贡献为主的导向上来,这将有利于从整体上调动研究所的积极性。另外,要高度重视加强国际合作,分析 *Science* 杂志过去 3 年评出的 30 个重大科技突破中,许多是国际合作的结晶。今年起,我们要努力推出若干以我为主的合作项目。例如,水稻功能基因组,中草药天然化学组。生态领域内的跨国合作计划,应该是有条件的。

总之,生命科学和生物技术已成为当代科学发展的主流。中国科学院加强生命科学研究的战略决策既符合科学发展的大趋势,也符合人类社会发展的需求和我国的国家目标。无论是出于科学家兴趣的自由探索,还是围绕社会需求的定向性研究,都必须尊重科学发展的自身规律,并努力结合国情和自身优势。在规划未来生命科学发展战略时,要注意营造有利于创新的环境和重大平台的建设,鼓励学科交叉,从而奠定重大原始性科学成果和一流科学人才赖以产生的基础。

主要参考文献

1 Kemp M. The Mona Lisa of modern science. *Nature*, 2003, (421):416-420.

2 Seeman NC. DNA in a material world. *Nature*, 2003, (421): 427-431.

3 Hood L, Galas D. The digital code of DNA. *Nature*, 2003, (421):444-448.

4 Felsenfeld G, Groundine M. Controlling the double helix. *Nature*, 2003, (421):448-453.

Trends in Life Sciences and Strategies for Life Science Development in the CAS

Zhu Chen

(The Chinese Academy of Sciences, 100864 Beijing)

Life sciences have been occupying a leading position among scientific research activities since 1990s, and remain one of the most important areas in the development of natural sciences in the 21st century. According to the strategies of the Knowledge Innovation Project and the "Three Steps" plan of development (2005/2010/2020) of the Chinese Academy of Sciences (CAS), and based on the analysis of the trends in, and needs of, the life sciences and biotechnology at home and abroad, the author has elaborated an outline for the leap development strategy of the life sciences and biotechnology in CAS. The author has also discussed areas of priority, research platforms and concrete measures in order to promote the scientific production in life sciences.

Keywords life sciences, trends, strategies

陈竺 中国科学院院士、副院长,美国科学院外籍院士,第三世界科学院院士,上海第二医科大学附属瑞金医院终身教授,国家人类基因组南方研究中心主任,上海血液学研究所所长。1953 年 8 月出生于上海。长期从事血液学工作,在白血病癌基因研究和维甲酸及三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的临床和基础研究中,参与和指导了药物筛选、细胞机理、临床前试验和大规模临床试验的组织和协调;克隆了 APL 细胞中染色体易位所形成的融合基因,建成了相应的转基因小鼠白血病模型,证明了融合基因蛋白产物在白血病发病原理中的作用,提出了应用全反式维甲酸诱导分化和三氧化二砷诱导凋亡、分化治疗 APL 的本质是针对疾病相关基因及其蛋白产物靶向治疗的新观点。1994 年以来,参与了我国人类基因组研究计划筹划、协调和管理,参与组建了国家人类基因组南方研究中心,建立了基因组研究工作体系,识别了一批受维甲酸调控的基因及其组成的信号传递网络,首次描绘了造血干/祖细胞的基因表达谱,并克隆了 300 多个在造血细胞表达的新基因的全长 cDNA。这些工作在国内外学术界产生了较大反响, *Nature*、*Science* 等刊物曾多次报道。迄今为止已在 *Nature*、*Science*、*Nature Genetics*、*PNAS USA* (美国科学院院刊)、*Blood*、*Oncogene* 等国际著名刊物发表论文 60 余篇,引证率约 4 000 次。曾获长江学者奖、法国卢瓦兹癌症研究大奖、法国政府颁发的“法兰西共和国总统骑士荣誉勋章”,国家科技进步奖二等奖和国家自然科学奖三等奖等多个奖项。