

生物学某些前沿学科发展动态和国家自然科学基金的资助方向

王 钦 南

(国家自然科学基金委员会生命科学部)

生命科学研究的进展日新月异。科技信息的交流和成果的沟通是开展科学研究的支柱之一。本文概述了分子生物学、植物细胞分化以及基因导入等三个相互渗透的学科进展的动态,以启发我们如何根据自己的国情合理布局研究课题,有效使用科研经费。

分子生物学是研究组成生物本身的重要物质:核酸、蛋白质和酶的结构和功能,合成和代谢,表达和调控以及它们之间的相互作用,以此来揭示生命的本质,是生命科学研究的前沿和核心。细胞分化是生物发育的依据,它始终作为生命之谜为世人瞩目。归根结底是基因表达的调控;外源基因的导入则是研究遗传工程的重要手段,只有外源基因被受体整合后,才有可能实现其获得性状的表达和遗传。

分子生物学研究的进展

分子生物学与生物技术研究和发展密切相关。当研究生物分子的新方法一出现,很快就被有关实验室所掌握,并用于对生物分子操作。例如聚合酶链式反应(ρ CR)问世不久,就被各实验室来扩增和检测基因。象转位因子已成为研究控制发育基因的主要手段;基因定向诱变用于对基因结构和功能的分析;差别杂交已成为分离特异基因的重要手段。再如基因枪的研制尽管还不完备,在植物遗传工程中却被广泛使用。此外,比如核酸序列的激光分析;蛋白质顺序的质谱分析;细胞精细结构的微机三维重建等分析技术都得以普遍应用。每一种新技术的普及使其所涉及的研究深入一步。

归纳起来,当前分子生物学和生物技术研究集中在三个方面:(1)基因、染色体和基因组的结构;(2)生物发育时空格局的基因调控;(3)RNA的信息加工、催化和逆转录。

基因和染色体结构仍然是分子生物学研究的前沿和核心。绘制人类基因组是生物学有史以来的最伟大的工程;癌基因和抗癌基因的研究有重大突破;当前对癌蛋白、抗癌蛋白以及与肿瘤浸润和恶化有关的血管形成因子等研究为肿瘤的最后解决带来希望。基因的表达调控系统一直是令人关注的课题,已取得很大进展,尤其是对同源异形基因与蛋白质结合部位的序列已有深入了解。基因组结构的动态变化是另一个惹人瞩目的课题。基因重排、转位因子和逆转位因子的研究极其活跃,而逆转位因子被认为是引入外源信息和基因治疗的有力工具。与人类健康有关的基因及基因产物的开发和利用发展极快。继干扰素和白介素之后,集落刺激因子(促进血细胞生长和分化的蛋白质,有治疗价值)已被批准投入市场。蛋白质工程和基因工程相互补充,使基因产物得以更为有利的开发和利用。

近年来 RNA 的研究也取得一系列重大的突破: 耶鲁大学 S. Altman 因发现 RNAase P 中的 M_1 RNA 单独具酶活性获诺贝尔奖, 现在正在定向诱变研究 M_1 RNA 的催化作用的本质。哈佛大学 W. Gilbert 发明对核酸序列的化学分析法, 而获 1980 年的诺贝尔奖。目前他正在研究内函子和外显子结构及其起源。另外, 逆转录病毒, 特别是人类免疫缺陷型病毒为目前最热门的研究课题。正如类酶 RNA 被发现时的情景一样, RNA 的信息编辑作用令人惊奇而无法理解。而正是不能理解的现象将会使学科获得新的发展。

上述的研究内容恰恰是美国国家科学基金投资最大, 也是成果最多的研究领域。然而由于种种历史原因, 我们无法同发达国家相比, 也不能照抄他们的模式。而是根据自己的情况, 通过周密思考, 选择那些既有我国自己特色和优势的学科发展前沿, 又要力所能及的研究内容, 形成研究中心。比如, 以国家几个有关的重点实验室的研究方向为自然科学基金的资助重点内容。那些单纯抄袭他人研究内容, 低水平的重复以及主题过高不切合实际难以实现目标的申请很难获得自然科学基金的资助。

另外, 要有计划有安排地跟踪科学意义和社会意义重大的研究, 比如人类基因图谱的分析, 我们可投少量经费, 组织有限力量和国外的同行合作开展有关研究, 万不能充耳不闻, 或采取否定的态度, 以免随工作的深入与国外的研究拉得距离太远。这方面过去已有过教训, 即发育生物学由于没有跟踪研究, 国内几乎是空白, 由于没人申请造成长期组不成研究课题。

植物细胞分化的研究进展

植物细胞分化的研究一直是从细胞生物学、生物化学和分子生物学以及在离体培养条件下脱分化和器官再分化等两个方面从事研究的。前者的主要目标是弄清分化了的细胞的生化变化和内含物的超微结构定位; 蛋白质、酶特别是激素的代谢; 控制分化的基因及其分离。这些研究侧重于基础资料的累积和机理的探讨。而后者则着重研究培养条件、培养基的成分, 以及某些控制分化物质的功能和外植体的特征特性等。

从国际范围看, 特别是美国的各研究单位, 对植物细胞分化的研究偏重于应用分子生物学的方法分离对组织和器官分化起决定性作用的专化基因。研究内容水平高、难度也大。由于他们在分子生物学方面的研究基础雄厚, 加上充足的研究经费和高效的情报交流系统, 研究进展十分迅速。如加州大学 Berkley 分校的 R. Sung 发现受精卵中所有基因都能表达, 一旦细胞分化进入胚胎发育阶段则许多基因即停止表达, 并且也获得了与胚状体分化有关的基因。耶鲁大学 A. Cheung 已制备成花芽分化的专化 cDNA 克隆。尽管如此, 目前的基础研究还难于解决组织培养中器官脱分化的启动和器官的再生问题。而 A. W. Galston 的研究却偏重于解决离体培养中的实际问题, 也取得了令人鼓舞的进展: 发现 Spermidine (精脒) 对控制外植体在花芽直接再生超明显作用, 而腐胺则有利于营养芽的再生。

发育遗传学在分子水平上的研究也得到迅速发展。调节和控制动、植物发育和分化的基因不断地被分离出来, 尤其是已用转位因子分离得到控制植物开花和决定性状的基因, 使有关控制植物发育基因的研究又前进了一大步。而控制动、植物发育与农、牧、医关系极大, 其意义也是不言而喻的。

那么我国目前在植物细胞分化的研究方面采取什么样的态度, 究竟侧重什么? 作者认为:

一,用分子生物学手段来研究细胞分化的机理,其水平固然很高,但却不是唯一的途径。根据需要和可能,应重点资助少数有条件的单位进行某些有关细胞分化的分子生物学研究,以便跟上世界水平。而多数研究应探索少花钱的其它研究途径;二,离体培养条件下性器官分化调控是目前生物技术和遗传工程中十分薄弱的环节,并且已对这方面的高技术研究深入造成严重影响,如人工种子,而且在国际上该方面的工作也没取得重要进展。分子生物学手段尚无力解决器官再生的问题。因此,以解决离体条件下器官分化及其规律为目标,探索植物细胞分化的研究途径,可望取得更快的进展。

外源基因导入的研究

基因导入技术是研究基因工程的关键措施之一,只有将外源基因导入受体细胞,整合后得以稳定表达,才能达到改变物种性状,改良或培育新品种之目的。为此,该技术倍受重视。

中国科学院生物化学研究所周光宇等研究了外源基因导入的种种方法,并在几种植物中得到表达。其结果受到各国同行们的关注。

1984年康奈尔大学 J.C.Sanford 发明了微弹技术即基因枪。1987年首先实现外源基因在洋葱细胞中表达。由于这种工具效率高、操作简便则被公认为进行转基因研究行之有效的好方法。

冷泉港实验室使用的基因枪是康奈尔大学提供的,已向玉米和苜蓿细胞中作了导入外源基因的研究。耶鲁大学使用杜邦公司的基因枪进行外源基因导入实验,工作进展快,已培养成玉米转基因植株并获得了种子,检验表明导入的外源基因能传代表达。Carnegie 研究所胚胎发育系租用杜邦公司的基因枪将外源基因导入胚胎细胞并观察其表达情况,工作刚起步。加州大学 Berkeley 分校所用的基因枪是自制产品,将外源基因导入植物细胞,研究其瞬间表达。通过对上述 3 家的基因枪分析发现它们之间的原理、结构,甚至关键部件几乎相同,都是靠火药爆炸作动力,将携带基因钨粉的尼龙弹丸击中目标,借反作用力推动钨粉高速飞行、连同基因射入靶细胞。

在我国于 1988 年着手研制基因枪,已实现外源基因在玉米细胞中表达。本工作是在与国际同行缺少交流的情况下进行的,结果究竟如何?不妨作如下比较:美国的基因枪没经出售已经定型,而且已获得了转基因植物的种子,证实了它在遗传工程实验所起的作用。其缺点是只能在低真空条件下使用。清华大学要制造的基因枪具双重性能,既可在低真空条件下操作,也可在自然情况下使用。在常态下所作的转基因实验已获成功。从而为制造在野外工作的便携式产品打下基础。

令人关注的是在证实染色质穿壁转移运动的生理性和普遍性的基础之上,用人工方法使不同属植物细胞间染色质穿壁转移,以非载体遗传操作完成植物细胞对外源遗传物质导入、整合,通过再生植株实现外源基因表达,形成新杂合体。由于排除了对载体本身容量的限制,产生杂合体类型极其丰富。而且用这种技术已在多种组合材料中得到杂交植株及其后代,尽管一些问题有待进一步深入研究和完善,另一些问题还要有直接验证,然而却为植物的改良展示了有希望的前景。为真杂种的创造,在理论方面带来某种启示,也暗示遗传学孕育着重大突破。

设立国家自然科学基金重点、重大项目主要宗旨是针对我国科学发展和布局中的关键科学问题和学科领域新增长点开展系统、深入的研究工作。问题的关键在于怎样把研究目标选准,选得适当得体,恰到好处。处理好共识性和研究特色等重要问题。

选准课题并不容易,需花精力和时间,下大功夫。现在我们的许多重点实验室给人的突出印象:内容太杂;面面俱到。这样久而久之就抓不住重点也没有特色了。在很多情况下,所谓“重大”或“重点”未必都有重大成果,相反,也许从没被重视的普通现象却带来科学上的巨大变革,如 DNA 分子双螺旋结构理论一问世,对遗传学发展产生大飞跃。这提示我们在选择重点和突破口时要持慎重态度。当然科学上的失败是允许的。

另外,在工作的实践中常常发现:共识的事物无新意,新的思维很尖锐,但不全面也不系统,往往又被否定。在评议受理工作中,有研究内容不错的申请,只因共识性差却连遭否定而长期得不到资助。这不禁使人们回忆起遗传学发展中一些有趣的重大事件。例如,1856年孟德尔作豌豆遗传学试验,1866年发表“植物杂交试验”论文,无人理睬。事隔24年后,直到1890年又重新发现并确认了这篇文章的重大意义。又如,B.McClintock于1950年在玉米中发现转位因子,当时无人理解,也不懂她的论文,持否定态度。直到80年代初证实了“跳跃基因”在植物中普遍存在时,才认识到这一发现的重大意义,因此获得1983年度的诺贝尔科学奖。

今后还有可能出现类似上述的种种情况,如果我们工作更仔细些,会减少选课题不准的失误。

ADVANCES IN FRONTIER DISCIPLINES OF LIFE SCIENCES AND TRENDS SUPPORTED BY NSFC

Wang Qinnan

(*department of Life Sciences, NSFC.*)

Abstract

The exchanges of scientific information play an important role in life sciences, including molecular biology, cell differentiation, exogenous gene introduction and so on, in order to make plans for the studies according to our conditions and needs.

The aims of molecular biology are to study the structure and function of nucleic acids, proteins and enzymes to reveal the nature of life activities, cell differentiation is the foundation of life genesis and individual development and the key to the door of life mysteries. Exogenous gene introduction is the main method used in genetic engineering, but only after the exogenous genes are integrated to the receptors genetic materials, the expression and heredity of the acquired characters may come true.