

·科学论坛·

关于我国生物医学科学中长期战略发展和 生物医学战略平台建设的建议

徐恒¹ 何维² 刘谦²

(1 美国 Emory 大学医学院, Atlanta 30322; 2 中国医学科学院中国协和医科大学, 北京 100730)

[摘要] 根据我国生物医学科学发展的现状和问题,文中提议在制订国家中长期科学和技术发展规划时应考虑国外当前生物医学科学战略转移所带来的挑战和机遇;建议以系统分子生物学和多系统生物学为基础,把“DNA 复制调控和人类疾病”的研究作为我国生物医学科学中长期战略发展的一个切入点和突破点。以此搭建我国生物医学科学的战略平台,建设系统的国家生物医学学科和完整的生物医学科学研究体系,并充分发挥基金激励机制。

[关键词] 生物医学科学战略转移,系统分子生物学,多系统生物学,DNA 复制调控和人类疾病,国家生物医学科学战略平台

1 我国生物医学科学战略发展的现状

多年来,我国生命科学研究已形成一定的基础和规模。医药生物技术作为“七五”、“八五”、“九五”以及“863”计划支持的重点领域,得到了长足的发展。然而,我们也必须清醒地认识到我国生物医学科学整体水平的薄弱和某些担忧的局面。2003年《洛桑报告》显示:我国科技发展不平衡,作为中国基础设施竞争力之一的科技竞争力与2002年相比反而下降了^[1]。显然,造成这种局面的主要原因是缺乏宏观系统需要的现代生物医学科学长期发展积累的科技原创力和持续创新力。

近50年来,现代生物医学科学遵循以DNA双螺旋为基础的分子生物学的范畴和内涵系统发展和完善。在此进展过程中,美国通过国家实验室、NIH和大学(地方)医学研究中心三位一体所形成的基金运作和研发体系,奠定了其雄厚的生物医学科学基础,成为世界领先的生物医学科学强国,创造了富含科技原创力和持续创新力的生物科技及其产业的成功模式。由于历史的原因,我们错失了发展的最佳时机。虽然我们有某些重大的创造发明,但在生物医学科学学术思想和学科建设上并没有大的建

树。虽然我们已在中国科学院和某些重点大学建立了生命科学不同领域的国家重点实验室,然而,我们并没有形成国家级的生物医学学术示范平台并进行系统的生物医学科学重大项目的战略部署和实施。由于在全国范围没有形成一个由国家医学研究中心(战略平台)指导下的由大学(地方)医学研究中心组成的生物医学科学研究体系,因此在多数研究机构中没有形成自己的核心创新平台,突出表现在跟进型的重复研发和具有自主知识产权的产品太少。从宏观上来说,这是我国缺乏科技原创力和持续创新力的主要原因。这种在生物医学科学宏观系统布局及支持上的先天不足,在生物技术研究发展到一定水平的时候,就会出现创新源泉建设上的科技原创力不足,创新主体建设上的核心竞争力不强,创新环境建设上的引导推动力不够,以及创新能力建设上的持续创新力欠缺。为了突破历史造成的这种困境,我们必须抓住时机,以高起点的战略转移实现我国生物医学科学的跨越式发展。

2 当前生物医学科学战略转移所带来的挑战和机遇

2000年,科学家首次破译人类基因组图谱,知

本文于2004年2月19日收到。

道人体大约有 30 000 多个基因、100 000 多种蛋白质。科学家在执行“人类基因组计划”两个五年计划(1993—1998 和 1998—2003)和应用其研究成果了解疾病的过程中,越来越清楚地认识到:导致某种疾病的各生物系统是相互作用的,单纯研究基因和蛋白不能确定疾病的分子学病因和建立完整的疾病模型,单一应用基因组学或蛋白组学探索生命本质和疾病机理仍然是片面的。正是从这一认识过程中科学家们开始形成一全新的研究理念:只有发展系统纵向差异研究方法才能探讨导致疾病的生物系统相互作用,了解病因本质,并通过这种新的研究机制使医学基础研究和医学临床应用能直接有机地双向融合在一起。

因此,美国在“人类基因组计划”进入尾声时,于 2002 年底就不失时机提出了人类基因组计划的后续计划“生命基因组计划”^[2]。他们的目的非常明确:整合不同的研究方法形成一个完整的生命组学研究体系;并用其中所体现的系统纵向差异研究,分析细胞行为和病因过程中功能基因表达和功能蛋白质组成的系统动态变化,进而揭示深层次的生命本质现象,确定疾病的分子病因和建立完整的疾病模型。为此,美国政府、民间和科学界雄心勃勃,做出更积极的措施和部署来完成这个有深刻历史意义的战略转移,以寻求生物医学科学更深远的可持续发展。其中最为突出的是以下三个举措:2003 年年初,美国能源部宣布 5 年内为“生命基因组计划”提供 1.03 亿美元,资助应用新的研究理念分离识别执行关键生命功能的多蛋白质复合物及相应的基因调控网络^[3];同年 6 月,在 1 亿美元民间资本支持下,麻省理工学院(MIT)和哈佛大学两所美国顶尖高校联合成立新的研究所,构建用于研究疾病病因的系统平台,并计划在未来 10 年中再筹集 2 亿美元旨在通过这个平台将基础研究成果直接转化应用于临床医学^[4];尽管对近 2 年才发展起来的多系统生物学(Systems Biology)还有争议,但 9 月中旬美国国立卫生研究院(NIH)批准 0.31 亿美元基金给予 MIT 和哈佛两所学校,专门用于这个新学科的发展,完善以系统纵向差异研究为主线的新的研究方法体系和研究思想体系,建立把生物医学、社会工程、医疗保健、公共卫生和生态环境融合一起的后现代医学科学体系^[5]。

这一、二年将是生物医学科学战略转移的关键时刻。从发展的趋势来看,战略转移集中在三点:(1)建立发展并完善新的研究方法 and 研究思想体系;

应用其包含的系统纵向差异研究方法探索关键生命功能,从功能基因和功能蛋白质的系统动态变化中理顺深层次的生命本质现象及确定分子病因;(2)构建生物基础研究和医学临床应用双向直接相融合的平台,将系统纵向差异研究中发现的靶点靶标更有效地开发成自主创新药物或应用于临床中;(3)发展多系统生物学,建立以社会整体为服务对象的系统的后现代医学科学体系。与美国一样,英国、法国、德国和日本也都在积极部署相关措施来完成基因时代的战略转移。

对于我们来说,当前生物医学科学的战略转移是一个巨大的挑战,也是我们发展的一个巨大的机遇。我们建议在制订国家中长期科学和技术发展规划工作的时候,用全球化的视野和前瞻性的眼光抓住这个机遇和挑战并存的时机统筹安排我国生物医学科学中长期战略发展的切入点和突破点,迅速融入这一使生物医学科学发展的战略转移中,发挥我国本身的特色和长处,有机结合,形成拳头,迎头赶上,跨越式地提升我国生物医学科学整体水平。

3 “DNA 复制调控和人类疾病”——我国生物医学科学中长期战略发展的切入点和突破点

自人类发现 DNA 双螺旋后,以 DNA 为基础的分子生物学(Molecular Biology)促进了生命科学的一系列最根本的变革和发展。可以说,这 50 年来是以分子生物学为核心学科的现代生物学时代。中心法则推动人类对生命本质的探索 and 了解,对遗传信息载体核酸和生命功能的执行者蛋白质的研究成了生命科学的主要内容。人类基因组图谱的破译和生物高通量技术的发展是这个时代最显著亮点。然而,由于不同生命功能的表现蕴含于不同生物分子的系统相互作用和系统动态变化中,因此这种复杂关系使生命本质的理顺和疾病分子学病因的确定无法用单一生物分子的研究或某一技术的应用而实现。这就是当前生物医学科学战略转移的意义所在。遵循科学发展的循序渐进性,生物医学科学战略转移的出发点应是从 DNA 为对象的基础研究到以 DNA 复制调控为主线的系统差异基础研究。

生命现象最本质的内容就是 DNA 复制。蛋白质生命功能的最终表达是实现 DNA 的忠实复制和细胞的正常增殖。细胞调控网络和细胞周期调控系统相互作用形成一个十分精细的 DNA 复制调控系统调节和控制 DNA 复制的起始和进程。一旦调控

蛋白本身或调控蛋白之间的相互作用发生变异, DNA复制调控的综合平衡就会失调,造成DNA复制异常而导致细胞病变或癌变。所以,认识DNA复制调控的机理对了解癌细胞增殖和干细胞分化、衰老、心脑血管疾病、病毒感染及其他人类疾病的发生和发展至关重要。应用由基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学组成的生命组学方法体系所体现的系统纵向差异研究,“DNA复制调控和人类疾病”研究能从深层次发掘与疾病发生密切相关的DNA变异、调控因子和代谢分子,由此为癌细胞增殖抑制、病变和老化细胞的逆转及阻断病毒复制新药的开发提供理论依据和确切的作用靶点,带来最新和最有希望的治疗途径。因此,在“DNA复制调控”层面上揭示人类疾病的发病机理的基础研究有着更丰富的原始创新和可持续性创新的内涵,具有重大的基础理论意义。目前国际上对这项研究尚未完全展开。我们建议在当前生物医学科学战略转移之机,应把“DNA复制调控和人类疾病”作为后基因时代我国生物医学科学中长期战略发展的方向。以此建立发展以DNA复制调控为主线的系统分子生物学(System Molecular Biology)。

在医学研究领域,如何使从实验室到临床(from bench to bed)和从临床到实验室(from bed to bench)有机结合并相互促进,即医学基础研究应用于临床及临床实践中发现的问题回到实验室中寻找答案,一直是困扰临床医学基础研究发展的主要问题。美国前NIH院长Elias A. Zerhouni博士2003年9月公布了一个称为NIH医学研究未来发展的改革方案,旨在突破这个问题^[6]。系统分子生物学所组成的范畴和研究内容,则为这个问题的彻底解决,使以疾病为导向的新的研究模式将医学研究知识和临床应用有机双向结合成为可能。通过生命组学方法的应用,系统分子生物学以整体、宏观和系统的模式融合了分子层次上的基因组、蛋白质组和生物大分子功能与结构研究及细胞层次上的细胞调控网络和细胞周期调控研究。这种融合能从细胞行为和病因过程中功能基因表达和功能蛋白质组成的系统动态变化中确定疾病的分子病因,而使DNA复制调控研究进入组织、个体、群落等不同的医学研究领域和层面而发展不同的生物医学研究和临床应用开发平台。

我们在最近发表的文章中对“DNA复制调控和人类重大疾病”作为我国生物医学科学中长期战略发展的一个方向作了详细的评述^[7]。可以说,以

“DNA复制调控和人类疾病”为主线的系统分子生物学以更全面的研究体系取代分子生物学,是下一个50年生命科学的主要内容。根据生命科学的内涵和本质,根据生物医学科学强国发展的经验和我国现有的基础及特有的资源,我们认为把“DNA复制调控和人类疾病”为主线的研究作为我国生物医学科学中长期战略发展的切入点和突破点是比较恰当的选择。

4 建设我国生物医学科学战略平台的建议

根据生物医学科学战略转移的时代要求,我们建议成立“系统分子生物学研究中心(所)”,充分利用我国特有的临床资源和科研力量,开展“DNA复制调控和人类疾病”的前沿性基础与应用研究。作为我国生物医学科学发展的一个自主创新的战略平台,在国家有关部门的支持与协调规划下,在三个不同层次、不同方面发展推动我国生物医学科学的整体水平和建设全国性的生物医学研究开发体系:

首先,在我国生物技术现有的基础上围绕“DNA复制调控”研究进一步发展和完善基因组学(Genomics)、转录组学(Transcriptomics)、蛋白组学(Proteomics)和代谢组学(Metabolomics),并把这些应用在不同层次研究的现代生物技术方法和生物信息组学(Bioinformatics)结合发展成完整的生命组学体系(Bio-omics system)。

第二,通过应用体现在生命组学体系中的系统纵向差异研究,以“DNA复制调控和人类疾病”为战略平台自主创新发展现代微观生物科学:系统分子生物学(System Molecular Biology)。自人类发现DNA双螺旋后,中心法则推动了对生命本质的了解。但是,只有系统纵向差异研究所揭示的基因表达和蛋白功能动态变化才能确定疾病的分子病因,使生物医学基础研究和临床应用直接融合一起成为可能。

第三,通过系统分子生物学的建立、发展,促进生物医学基础研究和临床应用有机双向相融合,带动生物医学和社会工程、医疗保健、公共卫生和生态环境等相结合,发展新的现代宏观整体生物科学:多系统生物学(Systems Biology)。

总之,我们希望通过建立和运行“DNA复制调控和人类疾病”战略平台,自主创新发展以DNA复制调控为主线的系统分子生物学;在国家战略引导和市场机制激励下,将“DNA复制调控和人类疾病”作为生物医学科学重大可持续发展项目的战略部署和实施,培育、发展和完善我国生物医学的国家和

地方创新体系。

在某种意义上来说,生物医学科学是人类最高和最终的科学归宿,它是一个国家基础研究和各类前沿科学研究综合水平的具体体现。国外媒体认为,21世纪世界上有两大趋势正在发生——即中国将成为世界经济大国和全球范围内生命科学的商业化崛起^[8]。我们认为我国经济发展的大气候有利于我国完成这一战略挑战。因为从技术标志和经济指标看,一国科技发展最重要的特征有两个:一是科技体制的进化,表现为科技体制的中心目标是促进技术创新,形成全国有效的研究开发社会分工体系;二是技术创新能力的提高越来越依赖于研究开发能力的提高^[9]。所以,时机和发展需要决定了我们必须抓住机遇和挑战,发展我国生物医学科学。我们建议国家在中长期科学和技术发展规划中有计划有目的地向生物医学科学基础研究倾斜,重点支持包括“DNA复制调控和人类疾病”在内的一批高起点、高水准的,且与医学临床和应用研究直接相融合的国家生物医学科学战略平台的建设。通过这些系统的国家生物医学学科和学术平台指导下的基金激励机制所支撑的完整的生物医学科学研究体系,促进我

国生物医学科学创新能力和竞争能力的提高,推动我国医疗体系和医药工业的健康快速发展。

参 考 文 献

- [1] 王海燕. “《洛桑报告》显示:我国科技发展不平衡”. 科技部国家中长期科学和技术发展规划相关研究, 2003年9月10日.
- [2] www.doegenomestolife.org (美国能源部网站). “Genomes to Life Program”.
- [3] 中国科技信息. 美国人类基因组计划及“生命基因组计划”, 2003年4月8日.
- [4] www.broad.mit.edu/broad, “Philanthropists Eli & Edythe Broad of Los Angeles Give \$100M to Create Institute with MIT, Harvard, and Whitehead to Fulfill Genome’s Promise for Medicine”. Press Release, June 19, 2003.
- [5] Dan Hogan. Changing the Face of Biology – NIGMS funds the Centers of Excellence at Harvard and MIT seeking to unravel the complexities of living systems. NIH public release date: 09 – 15 – 2003.
- [6] NIH News. “NIH Announces Strategy to Accelerate Medical Research Progress”, release on 09 – 30 – 2003.
- [7] 徐恒, 刘谦. DNA复制调控与人类重大疾病——我国生物医学科学中长期战略发展的一个方向. 中国生物工程杂志, 2003, (23)10:1—8.
- [8] David Stipp. “China’s Biotech Is Starting to Bloom”. Fortune, Monday, 09 – 02 – 2002.
- [9] 高建. “中国的科技起飞”. 科技日报, 2003年9月10日.

PROPOSAL CONCERNING THE MID & LONG TERM STRATEGIC DEVELOPMENT FOR THE NATIONAL BIOMEDICAL SCIENCE AND CONSTRUCTION OF THE BIOMEDICAL STRATEGIC PLATFORM

Hsu Heng¹ He Wei² Liu Qian²

(1 Emory University School of Medicine, Atlanta 30322,

2 Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical University, Beijing 100730)

Abstract Considering the present situations and problems existing in the development of biomedical science in our country, we propose to take opportunities of the strategy change in the biomedical science in the world today when the government sets out the national mid & long-term program for the development of science and technology; also propose to make the study of “DNA replication and human diseases” as a starting point in the mid & long term strategic development for the national biomedical science, while taking the study on System Molecule Biology and Systems Biology as a basis. This can be used to set up a strategic platform for the national biomedical science development, and to build up a complete biomedical research and development system managed by the fund rewarding mechanism that is directed by the platform of national biomedicine disciplines and regulations.

Key words strategy transfer of biomedicine science, system molecular biology, systems biology, regulation of DNA replication and human diseases, national platform of biomedicine science