

·基金纵横·

科学基金连续性支持有利于促进基础研究

姜莉

(中国医学科学院中国协和医科大学医学生物学研究所,昆明 650118)

医学生物学研究所(以下简称“我所”)隶属中国医学科学院,长期以来从事病毒学、疫苗学、分子生物学、医学遗传学、实验动物学等领域的基础与应用开发研究,早在1986年以前,就得到过国家自然科学基金的前身——中国科学院科学基金的资助。国家自然科学基金给我所的科学研究、学科建设以及人才培养注入了新的生机和活力,也为促进病毒疫苗等领域的基础研究做出了很大的贡献。

1 学科领域的特征决定基础研究具有连续性和系统性特点

纵览这些年国家自然科学基金资助的项目,都离不开科学前沿需求和国家发展需求“双轮驱动”的基础研究范围^[1]。我所的性质和特点决定了我们申报的课题绝大部分都属于生命科学领域。在自然科学基金的项目指南中,生命科学部历来鼓励科学家围绕关键性问题开展系统性、原创性的研究工作,尤其重视在长期研究基础上提出的新理论和新假说^[2]。基于这些原因,我们在组织申报项目时都尽可能地较为全面的审视及思考。例如,密切关注本学科国内外发展动态,避免低水平重复,找出该研究领域的问题和空白点;不断开拓新领域,提出新观点,培育创新意识;选准自己的主攻方向,确定合理可行的研究方案。这样,才能提交高质量的申请,提高申请项目的竞争力^[3]。

随着科学的不断发展,学科一方面不断细化,另一方面又不断整合。任何一门学科,都有着自身的系统性和整体性。今天的生命科学,除了具有与其他自然科学相同的共性——遵循基本的物质运动规律外,其思维方式、研究模式和研究技术等也都发生了不同程度的变化,这使得对生命科学的研究从还原论进展到系统论和整体观。并且,由于生命是一个复杂的系统,而不同物种的生命系统所表现出来的

复杂性相差悬殊,因此,往往需要长时间、多层次、多学科协同探索,亦即要进行连续而系统的研究,才可能对某一个具体问题做出解释。所以一项研究课题结题之时,也许仅仅意味着另一个新的问题才刚刚提出,抑或上一项研究设想的问题还没有完全解决,反倒派生出了许多新的问题。这样,就会产生第二个、第三个新的研究设想,提出第二次、第三次新的项目申请,甚至提出重点项目的申请。在这种关键时刻,如果能够得到科学基金的继续鼓励和支持,不但能系统性地解决所提出的问题,或许新的发现、新的创造正孕育在后来的研究之中。

2 连续性支持有利于基础研究的系统深入

众所周知,生命科学的研究主要通过科学实验来揭示生命活动中的规律,它遵循基础研究具有探索性和不确定性的特点^[4]。虽然我们不能单纯使用“系统”的概念来简单概括生命科学,但在生命科学中却无处不体现着系统的特点。例如,随着分子病毒学研究的深入及其相关技术的发展,使人们从分子生物学的角度来认识病毒性疾病的病理过程成为可能,而这个过程包括了病毒感染在宿主组织和细胞内引起的特征性病理变化及其不同层次的分子机理^[5]。这样一个例子至少在病毒学领域提示我们,要在相应学科中形成一个具有创新意义的研究趋势,无论其研究的起始概念如何新颖,但要随着这样一个闪光点的切入而使之形成一个真正具有创新价值的系统领域,绝非一两个短期的研究项目所能够完成的。事实上,国内以往基础研究的经验亦表明,点状而非系统连续的基金支持,常常很难使我们本来基础就相对薄弱的研究走上良性发展的道路,更难以起到所谓厚积薄发、蓄势建岭的作用。有如在上述病毒学研究中,针对病毒与细胞的研究在现在和将来的一段时间内都将是这一学科的重点与热

本文于2006年4月28日收到。

点,因为只有弄清楚这一基础的机理问题,我们才有可能理解病毒性感染疾病的病理学机制,才能以此为基础,去寻找或探索各种抗病毒药物或是预防性疫苗。很明显,国家自然科学基金支持这一类选题,其目的亦在于此^[6]。但是正如我们非常清楚的那样,这一类研究具有较大的难度,其科学研究和技术探索的起点较高,需要持之以恒的不倦追求和长期的积累,才能逐渐形成一个系统的领域,并在不断累积的新发现的基础上,逐渐为其突破性进展提供理论和技术的平台。

在认识病毒针对不同宿主细胞可出现不同感染类型的基础上,我所在探讨病毒与细胞相互作用的研究领域形成了一个专项选题。1997年,我所获国家自然科学基金资助的课题“表达大片段脊髓灰质炎病毒缺陷型重组载体系统研究”(39670040)证明了某些病毒由于结构差异而导致的感染细胞表达的基因差异,这种差异在脊髓灰质炎病毒和单纯疱疹病毒之间更为明显。2002年,另一项获资助课题“病毒在 mRNA 剪接环节中与细胞大分子相互作用的研究”(30270070),则表明了基于 HSV 诱导成纤维细胞在即刻早期基因反应中产生的特定蛋白 SR-15,在细胞内的正常作用是参与细胞前 mRNA 剪接,其可能具有与 DNA 或 RNA 结合的功能,共同作用于细胞内的转录调控或 RNA 剪接调控。2003年,自然科学基金资助的“HSV I 感染成纤维细胞所诱导蛋白 HSRG1 的转录调控作用分析”(30370065)课题研究表明,HSRG1 蛋白能与猴空泡病毒(SV40)的大 T 蛋白产生特异的相互作用,并使大 T 蛋白对真核细胞启动子结构的转录增强效应转变为抑制效应,并可能参与了细胞周期的调控过程。2005年,获资助的“HSV I 诱导的早期基因产物 HTRP 与转录抑制辅助因子相互作用的研究”(30570081)项目则将探讨 HTRP 作为一种 HSV I 感染早期诱导的蛋白参与细胞转录抑制辅助因子复合物作用的机理及其功能意义。这些研究工作都是围绕病毒与细胞相互作用的问题进行的,并在理论依据、实验分析、逻辑推理等方面都具有相关性和系统性,甚至还存在着一定的因果关系。在科学基金的连续支持下,根据病毒与细胞之间存在的诸多的相互关系及其复杂性和系统性的特点,我所在该领域不但形成了较好的研究群体,而且还形成了系统有序的研究规律,沿着预期目的或完全没有预料到的研究方向进行探索,并取得了较好的研究结果,为这一领域的研究打下了很好的基础。

当然,这些工作现在看来还远远不够深入,亦还不能形成一个系统的领域,但这样一个苗头的出现,表明在国家自然科学基金要求创新的指导方针的引领下,我们的科研人员已改变了以往的思路,逐渐与国际上的研究趋势接轨,开始系统地积累我们的能量,形成我们的系统领域,使最终产生的创新性突破有了前进的基础。在这一点上,科学基金的连续性支持明显地体现出了它的作用和意义。

3 连续性支持有助于原始创新的形成

自然科学基金作为国家支持基础研究的主渠道之一,是国家创新体系的重要组成部分,从营造有利于激励原始创新的良好环境出发,能够积极推动科技的源头创新,不断加快我国基础研究的发展^[7]。一个好的研究环境,首先应该是一个能够萌发原始创新能力的环境,这里包括了两个方面的内涵:一方面对于一些重要的、原创性的问题,要鼓励不同学术观点、不同学术思路的科学家从不同角度自由探索、交流和碰撞,营造一种健康、积极的竞争环境^[8]。另一方面,由于基础研究具有厚积薄发、难以预测等特性,需要长期潜心研究和积累,连续而稳定的经费支持,能为原创性研究构建必需的基础平台,并有助于营造原始创新的研究环境。

在国家自然科学基金两个重大项目——“中华民族基因组若干位点基因结构的研究”(39392900)和“中华民族基因组的保存与多样性的研究”(399993420)的支持下,由我所牵头,中国科学院遗传研究所、哈尔滨医科大学和复旦大学遗传所共同完成的“中国不同民族永生细胞库的建立和中华民族遗传多样性的研究”项目,历时10年,足迹遍布全国许多边远地区,按照严格的采样标准和“知情同意”原则,建立了中国58个民族群体(含民族支系)的3119株永生细胞,并保存了6010份DNA标本,达到了规模化水平,可供永久性研究。该细胞库已向国内多家人类基因组研究单位提供细胞株和DNA进行相关研究。经国家有关部门批准,还向欧洲人类基因组多样性研究中心提供了149株永生细胞,提取的DNA已为许多国际研究机构所使用,为中国参与国际大协作研究,分享人类基因组的世界性研究成果创造了条件。

在此基础上,该研究项目还进行了包括微卫星DNA、线粒体DNA、Y染色体、SNP等遗传多样性研究,取得了一些重要的成果,如对中国28个民族群体进行了基因扫描和分型,构建了32个东亚人群的

系统树,并与世界上15个民族群体进行了比较。遗传多样性研究与疾病基因位点研究的结合深化了对疾病基因和疾病易感性的认识,在血液性遗传病、帕金森氏病等一系列疾病基因的研究中取得了重要的进展。

这项研究涉及许多单位和不同的学术领域,针对某一民族群体的遗传、进化和起源等问题,参与研究的科学家从不同的角度提出了自己的观点和思路,在获得大量研究资料和数据的情况下,开展了积极的学术争论和学术交流。正是这种积极健康的竞争,使得对中华民族遗传多样性的探索和研究具有了真正意义上的创新。

4 连续性支持有益于提高基础研究的整体水平

生命科学的研究,由于其特殊性需要较长的研究时间。有资料表明,一项新疫苗或新药物的开发成功,至少需要5—10年的时间。而要描述生命科学基础研究中的某一机理,同样需要较长的时间。因为生命科学中的任何问题都不是一两个实验便能够解决的^[4],必须一步一个脚印地去探索、去发掘。在这种情况下,科学基金的连续性支持,不但能够使具有系统性的基础研究问题得以解决,而且在不断的科学积累中,在发现大量的新现象、验证新假说、提出新理论,再提出新问题的循环中,使基础研究的水平逐步提高。近几年来,自然科学基金在实践和吸收国外基金管理经验的的基础上,不断修正自己的资助指南,一方面继续保持自己的特色,另一方面也在进行调整和更新,不但使资助领域更符合中国的特点,而且使资助领域的整体水平有所提高,形成一种高起点、高目标、高效率的格局,并逐渐使基础研究的方向和学术水平趋于与国际同步。

在自然科学基金连续性的支持下,我所在病毒与细胞之间的相互关系的基础研究方面,进行了许多连续性和系统性的探索工作,不仅形成了自己的

特色和领域,也提高了基础研究的整体水平。围绕这一系列研究所形成的论文分别在 *J. Mol. Biol.*, *J. Viral.*, *J. Biochem.*, *J. Clin. Virol.*, *J. Viral Hep.*, 《生物化学与生物物理进展》等国内外SCI刊物上发表,并出版了《病毒感染的分子生物学》、《DNA疫苗》、《免疫学概览》和《病毒学概览》等专著。我所牵头完成的“中国不同民族永生细胞库的建立和中华民族遗传多样性的研究”项目,共发表研究论文100余篇,其中有多篇发表在 *Science*, *Human Genetics*, *PNAS*, 《中国科学(C辑)》等SCI刊物上,该研究成果还获得了2005年度国家自然科学基金二等奖。

经过近20年来国家自然科学基金的支持,我所在基础研究方面有了很大的进展,迄今已形成了较为系统的研究领域。其特点突出表现为:已逐步形成了由浅入深的、不同层次的、系统的学科结构,为我所基础研究的深入发展打下了良好的基础。同时,亦为我所的科学基金管理工作积累了丰富的经验。

参 考 文 献

- [1] 陈宜瑜. 超前部署基础研究. 中国科学基金, 2006, 20(2): 65.
- [2] 2006年度国家自然科学基金项目指南. 中国科学基金, 2006, 20(增刊): 17.
- [3] 邓柳丽,周晓捷. 国家自然科学基金项目申请落选原因分析与对策. 中国科学基金, 2006, 20(1): 32—34.
- [4] 江虎军. 生命科学基础研究要融入国际主流. 中国科学基金, 2005, 19(1): 22—26.
- [5] Fortunato EA, Spector DH. Viral induction of site-specific chromosome damage. *Rev Med Virol.* 2003, 13(1): 21—37.
- [6] 闫章才,温明章. 我国微生物学基础研究现状及展望. 中国科学基金, 2005, 19(1): 13—16.
- [7] 陈佳洱. 优化科学基金资助环境,推动科技源头创新. 中国高等教育, 2000, (9): 3—5.
- [8] 刘羽,姚玉鹏. 积极营造有利于原始创新的研究环境. 中国科学基金, 2004, 18(4): 237—240.

PROMOTION OF BASIC RESEARCH SUPPORTED CONSECUTIVELY BY NATURAL SCIENCE FOUNDATION

Jiang Li

(Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical University, Kunming 650118)