

诺贝尔桂冠下的科学赝品

——记轰动世界科学界的巴尔的摩事件

朱立煌 陈受宜

(中国科学院遗传研究所)

1986年4月一篇洋洋洒洒长达13页的科学论文在美国著名的学术刊物《细胞》上问世了,正是这篇论文引发了后来所谓的“巴尔的摩”事件。论文的题目是“在含重排Mu重链基因的转基因小鼠中内源免疫球蛋白基因表达程式的改变”。论文的学术价值在于提供了一个新发现:小鼠自身的抗体基因在导入的外源抗体基因的影响下,会效法外源基因业已重排的结构进行表达。面对这一现象,许多分子生物学家为之咋舌觉得不可思议。但是科学事实是不容怀疑的,近二十年来在分子生物学的领域里。人们已经习惯于“例外”的发现了,想当年,谁也未曾料到,一个抗体免疫球蛋白的基因是通过染色体的重排,由散布的“元件”组装而成的,这一发现打破了关于基因在个体发育过程中固定不变的传统观念,在当时看来这是一个例外。难道《细胞》的那篇论文不可能是又一个例外吗?再说论文的作者之一,大卫·巴尔的摩(David Baltimore)本人在1970年就因为发现了一种病毒中的逆转录酶而轰动世界。在此以前人们普遍相信教条式的中心法则,遗传信息只能单向地从脱氧核糖核酸(DNA)转录到核糖核酸(RNA),再翻译成蛋白质。可是逆转录酶却能将RNA反向转录成DNA,当时曾有人为之惊呼“中心法则被推翻了”,当然中心法则未被否定,但因为这一例外的发现,科学又向前迈进了一步,巴尔的摩和另一发现者特敏也因此共享了诺贝尔奖金。时隔4年,已经戴上了诺贝尔桂冠的巴尔的摩会不会让一个小老鼠来震惊生物学界呢?大家都拭目以待。

然而这一次却出了例外,原来那篇论文竟是巴尔的摩最信任的合作者特丽萨·今西加里(Thereza Imanishi-kari)一手编制的科学骗局。这一次巴尔的摩未能再一次把握住科学的例外,却被世俗的“例外”蒙在鼓中。可悲的是在长达五年的指控和反调查的斗争中,直到最后一刻他一直在利用自己的声望和权威庇护今西加里,压制敢于揭发,敢于斗争的小人物玛戈·欧图勒(Margot O'Toole),更有甚者,巴尔的摩还借科学神圣之名,公开威胁调查者,反对外界和国会的干预。巴尔的摩和今西加里的所作所为在美国公众面前造成极坏的影响,动摇了人们对科学和科学家的信赖。巴尔的摩也许从未想到过自己光荣的名字会沦为了一件科学赝品的商标,这一美国科学史上最令人伤心的悲剧,因此被报界称之为“巴尔的摩事件”。现在让我们剖析这赝品,重温事件始末,也许能从中吸取一些对科学家和科研管理部门都有益的教训。

一、会仿效的小鼠基因

1981年动物基因工程取得重大进展,外源的大鼠生长激素基因导入小鼠生殖细胞后能由此发育而成的转基因小鼠比对照大二倍,这一被誉为“超级鼠”的成果,为基因表达的研究开拓了新的天地。当时巴尔的摩实验室正在从事抗体基因表达的研究,他们把握了这一时机,获

得了转抗体基因的小鼠,同时一个新的研究课题也酝酿成形了,已知作为抗体的免疫球蛋白分子含二条重链和二条轻链,重链和轻链的基因都是由可变元件和恒定元件组装而成的。在生殖细胞的染色体上,两类元件相距甚远,可变元件的数量很多,都串联在一起;恒定元件的数目不多,象一串糖葫芦。而在产生抗体的细胞中,有活性的抗体基因总是由一个可变元件与某个恒定元件连结在一起的。可变元件决定了重链或轻链的可变区,因此也规定了个别抗体的抗原特异性。恒定元件则决定了不同抗体分子中的恒定区,具有同一恒定区的不同抗体形成一个类群可以用血清学的方法鉴别。在分子免疫学中有一个重要的问题,即什么机制引起了染色体内的重排,导致不同的可变元件分别与同一恒定元件重组的呢?巴尔的摩和他的同事们设想将一个已经重排好的重链基因(含恒定元件 μ)导入小鼠的生殖细胞,看看这一入侵的异国殖民者会不会影响土著基因的活动方式,或者说研究一下内源重链基因的可变元件与恒定元件的重排会不会效法外来的重链基因,也含有 μ 恒定区呢?

为了证实这一点,最关键的实验是对转基因小鼠的抗体用放射测定的方法进行血清学的鉴别。同在麻省理工学院的女科学家特里丽·今西加里在这方面有很高的造诣,她在分子免疫学方面是一位资深而又值得信赖的专家,发表过许多高水平的论文。巴尔的摩与她携手合作是理所当然的,再加上哥伦比亚大学的研究人员,一支阵容强大的研究队伍在1985年开始工作了。今西加里在那年5月“进行”了最为关键的实验,实验的结果是“满意”的,小鼠的内源基因确实会仿效外源基因。

二、小人物的揭发受到冷遇

论文发表后仅一个月,在今西加里实验室工作的博士后欧图勒发现一个17页的记录本,读完之后她觉得在论文中提到的有些关键实验,实际上根本没有进行过,那时塔夫茨大学正要聘任今西加里,欧图勒向学校当局提出了对今西加里的指控,在她的请求下,学校成立了一个临时调查委员会开始调查。不久麻省理工学院的教授赫曼·埃森会见了三位当事人,欧图勒、今西加里和巴尔的摩,会后教授的看法是“记录有小小的错误,但没自造假”,欧图勒不服,在老同事的帮助下请国立卫生研究院(NIH)的研究人员瓦尔特·斯图尔特和奈德·费特尔,对那17页的记录本进行审查,1986年10月他们向NIH的官员报告说:《细胞》上的论文确有作假之嫌,他们写成了一篇长34页的详尽的分析报告,递交给NIH官方,经过将近一年的审阅,到1987年9月NIH才准予公开发表,但当文章被送到《细胞》、《自然》和《科学》等权威杂志的编辑部时,都被拒之门外,这些编辑先生认为凡在《细胞》发表的论文都经过严格的审阅,是不会出问题的,从此这篇支持欧图勒的报告被打入冷宫,再也没有机会公诸于世。

三、调查与压制的斗争

1987年5月,隶属于NIH的院外研究部开始第一次调查,由塔夫茨大学的委员会提供的报告又否定了欧图勒的指控,认为论文没有蓄意作假,欧图勒身受压制和冷遇的痛苦,但她和她的支持者从未停息斗争,这场官司终于从学术界的小圈子闹到了社会上,惊动了美国国会。1988年5月由众议院议员约翰·丁吉勒领导的国会调查分组委员会召集了第一次听证会,集中地听取了塔夫茨大学和麻省理工学院对欧图勒指控的答复,这时巴尔的摩坐不住了,发布了一封“致同事”的公开信,声称国会的调查是完全不必要的。企图阻止调查的深入进行。丁吉

靴对此不予理会,用传票调来今西加里的全部实验记录,并请联邦经济情报局从法学的角度进行剖析,调查进入了实质性的新阶段。

四、“此地无银三百两”

在山雨欲来风满楼的舆论压力下,今西加里、巴尔的摩及其合作者在1988年11月的《细胞》杂志上刊登了一篇更正,对论文中涉及的三个细节进行了修正,检讨说论文夸大了单克隆抗体试剂 BEJ-1 在测定抗体血清类型时的专一性,但又声明这样的修正没有改变原结论的可靠性。显然今西加里企图借此搪塞在记录本上的数据与论文描述之间的漏洞,1989年1月 NIH 的首次调查告终,调查的结论是论文确实有严重描述错误和疏漏,但无伪造数据的实证。接着 NIH 的主任詹姆斯·温嘎登又在一封信中责怪论文的作者说,“他们在1986年春就已经知道对论文的指责,本应早一点聚在一起,如果这样做了,调查也不必进行了”。不难看出 NIH 官方的言行与今西加里、巴尔的摩的所作所为有异曲同工之妙。前者的调查是小骂大帮忙,后者的更是此地无银三百两,都害怕事态的继续发展。1989年5月论文的作者又发表了第二次更正,更正还提供了有关 BET-1 试剂专一性的补充数据,有3张表格,最后又重申更正的内容无损原文的正确性。

五、大人物荣升、小人物失业

丁吉勒委员会的调查越来越深入,欧图勒也提供了新的证据: NIH 迫于形势,1989年4月又在新设的机构——科学求实办公室重开调查。这次巴尔的摩为了保护自己的声誉,索性以攻为守,在《科学与技术问题》杂志上发表文章,再次指名攻击斯图尔特,费特尔和丁吉勒的工作人员,指责他们毫无根据地干涉科学,并威胁说:“如果这次悲剧性的调查毫无结果,那就证明外行是不可能评价科学成果的,”巴尔的摩坚持错误的立场,越来越远偏离科学的求实精神,人们议论纷纷,但他毕竟是一位有巨大贡献的科学家,他有卓越的社会活动能力,又热心公益,只要骗局没有最后揭开,他仍然受人尊敬,眼前的纠纷并没有妨碍纽约洛克菲勒大学对他的聘任。从1990年起,巴尔的摩荣任洛克菲勒大学的校长。适成对照的是可怜的欧图勒,她为科学的真理而战却丧失了自己的工作。

法学与伪科学

1990年5月丁吉勒召开了第四次听证会,联邦经济情报局的调查人员又提供了更令人信服的法学证据,揭露了一个令人震惊的事实:在今西加里笔记本上记载的数据与实验日期不符,这些数据是伪造的,甚至在《细胞》第二次刊登的更正中提供的数据也是有问题的。1990年10月11日的《自然》杂志上,一篇题为“科学与法学的交战”的文章详细地披露了今西加里造假的法学物证。今西加里在对转基因小鼠的抗体进行血清等分析时应用了放射免疫学的方法,测定时要用 γ 射线计数器,文章所附的照片显示了一系列按时间顺序排在一起的出自同一台计数器的记录纸带,中间数字印迹最醒目的是在今西加里记录本上的记录纸带,而左右前后的纸条是调查人员从使用同一台仪器的其他研究人员那里征集来的。所有这些纸条上的数字都印迹模糊,依稀可辨,显然是由用旧的打印带印出的,而今西加里的那一张却来自一个新的印带。这只是对今西加里伪造数据进行法学剖析的一个实例,今西加里因此而声名扫地。

事件的尾声

1991年3月NIH的科学求实办公室公布了第二次调查的报告草稿。推翻了第一次调查的结论,最后审定今西加里弄虚作假的严重错误,还指出她在调查过程中还继续谎报资料,捏造数据,巴尔的摩在得知这一调查后,立即宣布撤回1987年4月登在《细胞》上的那篇论文,并在1991年5月7日的《自然》杂志上刊登了一篇检讨。在文中他表示欢迎科学求实办公室的调查报告,承认自己为今西加里辩护的错误,并向欧图勒公开道歉,还含蓄地就二年前对丁吉勒委员会的粗暴无礼表示歉意,并承认政府有权对公款支持的研究项目进行调查。至此,历时五年之久的“巴尔的摩事件”基本结束,但还留下二个不解之谜。第一,今西加里究竟有没有进行过那些实验;第二,巴尔的摩真的是到最后一刻即在物证公布时才认识到今西加里的伪造吗?现在回答这些问题,已经无关紧要了。

真正重要的是剖析产生这一悲剧的社会根源,评论家认为科学的目标是揭示自然的真实,作假与科学是水火不相容的,可是现代大科学的发展使竞争日趋激烈,综合的程度也越来越高,大科学的研究既要合作又要大量的经费,一个现代化的分子生物学实验室年耗达数十万美元,为了获取国家的资助,科学家必须每年提供大量的科学成果,出成果的压力已达到危险的边缘,生物技术的发展又为成果转化为个人财富提供了诱人的机会,一些追名逐利的科学家会在压力和欲望的支配下,违反科学求实的神圣原则,用虚构的数据,或冒名顶替来骗取科学的荣誉。像今西加里那样的研究人员固然过去从事过诚实的研究。而且卓有成效,照样堕落了。令人不安的是像巴尔的摩这样少数科学的顶尖人物,已经集荣耀、权威和财富于一身,仍然会在激烈的竞争中卷身于名利的漩涡,丧失对科学求实精神尊重,陷入科学丑闻的泥潭中不能自拔。在这一事件中值得人们尊敬的是科学界的小人物,敢于揭发的欧图勒,值得注意的是,科学管理机构在伸张正义,举起严谨求实的大旗之前也经历了一番曲折的过程;而揭露造假的决定性战役却是由法学的调查人员打响的。

当今,我国的科学技术在社会主义的建设中正在发挥越来越重要的作用。改革的春风已将竞争的机制引入科研经费的分配制度,目前科研经费的三大渠道,自然科学基金、攻关计划和“863”高技术发展计划在对研究课题提供经费时都采取择优汰劣的原则,这一变革已经促进了我国科技的发展和繁荣。但是随之而来的竞争在压力和对成果的分级奖励也在某种程度上成为夸大和虚报成果的动因,仅在笔者涉及的国家生物技术计划的有限范围内,就已知二例对研究人员作假的举报,对照上述国际上的丑闻,这些迹象应该引起我国科技界和科研管理部门足够的注意和高度的警觉,事实上利用公款支持的机会,弄虚作假、骗取荣誉,不仅外国有,中国也会有,应该适时予以揭露,给予处理,以培养和规范科学界的严肃认真的科学态度和对人类负责的精神。

A SCIENTIFIC TREATISE HIDDEN FALSE CONTENTS WRITTEN BY NOBEL PRIZE WINNER — TO NARRATE BALTIMORE EVENT OF SHOCKING WORLD-WIDE SCIENTIFIC CIRCLES

Zhu Lihuang Chen Shouyi

(Institute of Genetics Academia Sinica Beijing, CHINA)