

·学科进展与展望·

近期国外重要的生命科学研究计划和资助情况

饶子和*

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

[摘要] 人类基因组计划的开展、实施和顺利完成, 标志着生命科学开始由以自由探索为特点的“小科学”时代逐步进入了以学科交叉为特点, 以国家战略需求与国际科学前沿为目标的“大科学”时代, 且“大科学”与“小科学”结合、互补, 同时并存。由于“大科学”是要发挥多学科交叉、优势互补、组织团队、联合攻关去完成某一项科学计划或科学工程, 因此需要得到国家、政府和相关部门的宏观调控和资金方面的支持。本文将对美国、英国和日本近期实施的一些重要的生命科学研究计划和资助情况进行调研, 以了解和掌握国际生命科学的发展方向。

[关键词] “大科学”, 生命科学, 研究计划, 资助情况

1 引言

科学研究中所谓的“小科学”通常指“以科学假设为驱动力”, 以个别科学家及其领导的小组研究为主体的“自由探索”; 而“大科学”是指“以科学问题为驱动力”, 发挥多学科交叉、优势互补、组织团队、联合攻关去完成某一项科学计划或科学工程。如我国早期的人工合成胰岛素、胰岛素晶体结构测定、人工合成酵母丙氨酸 tRNA 等都是具有一定特色的生命科学领域的“大科学”计划成功的案例。

大规模人类基因组测序的顺利完成, 标志着生命科学开始由“小科学”时代步入了“大科学”时代, 确切地说是“大科学”与“小科学”结合、互补、并存的年代。

当代生命科学从信息科学角度可以从 3 个层次去理解: (1) 一维空间: 基因组科学 (Genome Science); (2) 三维空间: 蛋白质科学 (Protein Science); (3) 四维空间: 系统生物学 (System Biology)。在上述 3 个层面上, 美国等发达国家由政府牵头实施了一系列重要的“大科学”计划。本文是作者对美国、英国和日本近期实施的一些重要的生命科学研究计划和资助情况的一个调研。

2 美国近期生命科学研究热点

2003 年 NIH 的线路图 (RoadMap) 是当代健康科学研究的一个重要的具有指导意义的文件。它在 3 个主要领域确定了当前的重大机遇: 探索新途径和新方法、打造未来的研究团队、重新设计临床研究事业^[1]。NIH 的路线图是一套完整的规划, 可以加深我们对生物学的理解, 激励各学科研究队伍, 改进医学研究, 从而推动医学发现和改善人类健康。围绕 NIH 路线图的主题, 美国各大相关研究机构相继制定了未来生命科学领域研究的重点并启动了一系列大科学研究计划。

2.1 从基因组到生命—系统生物学

2003 年以来, 人类和多种模式生物体基因组测序的完成, 标志着生命科学研究进入了“后基因组”时代, 随后发展的以基因组学、蛋白质组学为代表的各种组学技术把生物学带入了系统生物学的时代。系统生物学是采用系统科学的方法, 不是把生物过程作为孤立的很多部分, 而是将其作为整个系统来定量研究。它借助和发展多学科交叉的新技术方法, 研究功能生命系统中所有组成成分的系统行为、相互联系以及动力学特性, 进而揭示生命系统控制与设计的基本规律。系统生物学的主要技术平台为

* 中国科学院院士。

本文于 2006 年 6 月 12 日收到。

基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、相互作用组学和表型组学等。

2002年7月美国能源部(Department of Energy, DOE)推出了为期5年、资助强度达1亿美元的后基因组计划——“从基因组到生命(Genomes to Life)”。这是美国科学家在人类基因组计划成功的基础上制定的又一重大研究计划。2005年底,美国能源部宣布该项计划下一阶段的核心是要发展系统生物学——一门整合了大科学和传统实验科学,并涉及生命科学乃至数学、计算科学等非生物科学的综合学科,并命名为“基因组学:GTL(Genomics:GTL)”。2006年2月美国总统布什要求在2007年为该项计划资助一亿一千九百万美元。针对该项研究,能源部计划建立4个研究中心,每个研究中心设立不同的研究方向,分别是:大规模蛋白质特征研究(large-scale characterization)、复合物分子成像(imaging complex molecules)、蛋白质组学(proteomics)以及系统生物学(systems biology)^[1]。美国能源部认为,该项计划的潜在影响可能涉及新的生物技术产业、纳米材料、环境科学等方面。此外,系统生物学的发展将不仅推动生命科学和生物技术的发展,而且对整个国民经济、社会和人类本身产生重大和深远的影响。

2.2 人类干细胞研究项目

干细胞(Stem Cell)的研究及应用是继“人类基因组计划”之后的又一场生物医学的革命。自美国《科学》杂志1999年和2000年连续两次将干细胞生物学和干细胞生物工程评为世界十大科学成就之首以来,干细胞领域就持续成为国内外医学和生物学研究的热点。作为基因治疗研究的新领域,希望有一天干细胞研究能够让患者体内的多种组织实现再生,替代病变组织,用以治疗临床上众多的、用常规手段治疗效果不佳的疾病。

2004年11月美国加利福尼亚州批准一项拨款30亿美元进行干细胞研究的71号提案,有关官员说,这项法案使加利福尼亚州走在干细胞医学研究的前沿。这项法案授权加州政府发行30亿美元的债券,资助加州再生医学研究所,并授权该研究所在今后10年每年拨款3亿美元给干细胞研究项目^[2]。尽管很多人反对71号提案,但支持者有很大的信心,他们认为“这是一项双赢的提案,我们不仅有可能帮助治愈病人,并研发出这些方面的治疗方法,而且对加州的经济也会起到巨大的推动作用,尤其是对正在起步的生命科学,以及医学和生物科技中心”。

2.3 癌症研究

在美国,每天大约有3400人被确诊为癌症,另有1500人死于癌症。美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)是美国癌症研究和资助的主要机构,是NIH所属的27个研究所中历史最为悠久的一个。NCI认为应整合各方面的力量,加强癌症的基础研究。上世纪90年代以来,美国癌症的发病及死亡率均呈下降趋势(年均下降0.7%),这是癌症研究获得持续支持所取得的骄人成绩。NCI针对其“鼓励和支持癌症研究中的新发现并促进其应用,以期使癌症在不远的将来变为少而易治的疾病”的目标,制定并资助了一系列大科学启动项目(Big Science Initiatives)^[3](表1)。

表1 美国国家癌症研究所大科学启动项目

项目名称	起止时间 (年)	经费资助 (百万美元)
国家肺癌筛选试验 (National Lung Screening Trial)	2002—2012	350
NCI 癌症纳米科技联盟 (NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer)	2005—2010	144
生物医学信息网格 (Biomedical Informatics Grid)	2004—2007	60
临床蛋白质组学平台 (Clinical Proteomics Initiative)	2006—2011	35
动力学与癌症 Energetics and Cancer	2005—2010	54
癌症基因组学地图计划 Cancer Genome Atlas Pilot	2006—2009	100
癌症遗传标记的感受性 Cancer Genetic Markers of Susceptibility	2005—2008	14

此外,NIH于2005年开始了“人类癌症基因组计划(Human Cancer Genome Project)”的试验阶段,目标是编目与癌症相关的遗传改变。该项计划为期10年,耗资高达15亿美元。其建议者指出,总结癌细胞中所有的遗传突变将会发现新的药物靶点。此项试验计划包括5个阶段:(1)相关代理研究机构将挑选两到三种类型的癌症用以重点研究,并收集其肿瘤样品;(2)资助可以进行肿瘤高通量分析(比如,基因表达实验)的中心;(3)代理研究机构要求其基因测序中心将每种肿瘤的大约2000个基因重新测序;(4)技术发展资助;(5)生物信息学系统资助。美国国家人类基因组研究所(National Human Genome Research Institute)所长Collins指出“该项试验计划对于研究所以及所有的基因组科学家来说是至关重要的”^[4]。

2.4 结构生物学计划(第2轮结构基因组学计划)

人类的身体需要数以十亿计的被成为“蛋白质”分子的协调行动,每一个蛋白质分子都有一个独特的三维结构,以适应它们的特殊工作。假如一种蛋白质的三维结构相发生了变化,就会对人的健康产生很大的影响。许多疾病的起因都是由于蛋白质的畸形,包括囊肿性纤维化、Alzheimer's 症以及许多其他的疾病^[5]。

2000年,NIH发起了与“人类基因组计划”规模相当的“蛋白质结构启动计划”(Protein Structure Initiative:PSI)即“结构基因组计划”,它的最终目标是在10年内获得10000个蛋白质的三维结构^[6],该

计划试验阶段(Pilot phase)注资共计2.7亿美元,进展良好。2005年7月,NIH宣布再投入3亿美元对该研究计划进行为期5年的第二轮资助,即将该计划转向它的生产阶段(production phase),命名为PSI2,目标是在蛋白质结构数据库中提交500个新的蛋白质结构。NIH首先将其中大约2亿美元资助4个大规模研究中心,以尽快解析一大批蛋白质结构,剩余的大约1亿美元资助6个“专业”(specialized)研究中心,集中力量研究如何攻克难度大又富有挑战性的蛋白质,包括那些药物靶标蛋白(表2)^[7]。

表2 “结构基因组计划”研究中心

研究中心名称	主要研究任务 ^[6]
4个大规模研究中心:	
• Scripps 研究所(Scripps Research Institute), Ian Wilson 领导的结构基因组学联合中心(Joint Center for Structural Genomics)	开发规模化、高通量的结构基因组技术平台,解析大量重要蛋白的三维结构
• 阿贡国家实验室(Argonne National Laboratory), Andrzej Joachimiak 领导的结构基因组学中西部中心(Midwest Center for Structural Genomics)	发展依靠同步辐射光源的结构测定技术,解析大量蛋白的三维结构。
• 结构 Genomix 公司(Structural Genomix), Stephen Burley 领导的 纽约结构基因组研究联盟(New York Structural Genomix Research Consortium)	应用 X 光衍射晶体学、NMR 技术在内的多种技术,解析超过 200 个重要蛋白的三维结构。
• 罗杰斯大学(Rutgers University), Gaetano Montelione 领导的东北结构基因组学联盟(Northeast Structural Genomics Consortium)	开发规模化的蛋白质三维结构测定技术平台。
6个“专业”研究中心:	
• Decode 生物结构公司(Decode Biostructures), Lance Stewart 领导的基因-3D 结构加速技术中心 (Accelerated Technologies Center for Gene to 3D Structure)	发展规模化、低花费的蛋白质三维结构测定技术平台,发展从基因克隆到结构解析的一系列技术。
• 威斯康星大学(University of Wisconsin, Madison), John Markley 领导的真核生物结构基因组学中心(Center for Eukaryotic Structural Genomics)	侧重于解析真核生物,包括模式植物、人、斑马鱼等在内的真核生物的蛋白质结构。
• Hauptman-Woodward 医学研究中心(Hauptman-Woodward Medical Research Inst), George De Titta 领导的高通量结构生物学中心(Center for High-Throughput Structural Biology)	发展从样品准备到晶体衍射数据收集的技术平台。
• 加州大学旧金山分校(University of California, San Francisco), Robert Stroud 领导的膜蛋白结构中心 Center for (Structures of Membrane Proteins)	侧重于解析膜蛋白的三维结构。
• 洛斯-阿拉莫斯国家实验室(Los Alamos National Laboratory), Thomas Terwilliger 领导的结构和功能创新综合中心(Integrated Center for Structure and Function Innovation)	着重解决蛋白质可溶性表达、结晶技术内的重要的技术问题。
• 纽约结构生物学中心(New York Structural Biology Center), Wayne Hendrickson 领导的纽约膜蛋白结构联盟(New York Consortium on Membrane Protein Structure)	通过包括生物信息学分析在内的多种技术,发展快速膜蛋白结构测定的技术手段。

3 英国近期生命科学研究计划

英国研究理事会是英国政府重要的资助与研究机构,包括医学研究理事会(MRC)、生物技术与生物科学研究理事会(BBSRC)、自然环境研究理事会(NERC)、粒子物理与天文学研究理事会(PPARC)、工程和物质科学研究理事会(EPSC)、经济与社会研究理事会(ESRC)等6个研究理事会和1个中央实验室理事会(CLRC)。其资助范围广泛,重在支持

基础科学。英国的生物技术基础研发力量雄厚,人均发展水平高于美国。英国医学研究理事会(Medical Research Council, MRC)与生物技术与生物科学研究理事会(Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC)是英国最大的两个资助生物技术领域研发的机构,2003年两大机构分别发表了《预见生物学发展——10年展望》和《未来展望》两份报告,就生物技术的未来发展方向进行阐述和展望。

3.1 干细胞研究计划

英国的干细胞研究居于世界领先地位,是世界第一个将复制研究合法化的国家。2004年英国研究委员会将“干细胞研究计划”列为未来3年的新启动研究计划之首。该计划的基础研究将进一步深入了解干细胞的基础生物学特性和发育过程,应用研究将针对治疗残疾和重大疾病的新方法;物质科学研究将对开发模拟抑制细胞凋亡及其功能丧失的方法提供支持;社会科学研究将探讨该领域的研究如何获得公众的信任及相关的法律法规问题。2002

年末,MRC和BBSRC已在英国国家生物学标准和控制研究所设立了国家干细胞库(UK Stem Cell Bank),并宣布在2003—2006年间,将为干细胞研究提供额外的4000万英镑的资助资金。该计划的目标是:短期内加强对国内最优秀科学家的支持,进一步吸引国外研究人员;中期将获得更多的关于干细胞发育成不同类型的体细胞及其正常发挥作用的能力的知识;长期对治疗方法的初步研究将进入人体实验阶段,最终可能开发出新疗法、新产品。各个分理事会各年度对干细胞研究计划资助如下^[9]:

表3 英国各分理事会各年度对干细胞研究的资助计划

资助金额(百万英镑)

分理事会名称	2003—2004年	2004—2005年	2005—2006年	共计
MRC	0.000	6.000	20.000	26.000
BBSRC	0.000	2.450	8.150	10.600
EPSRC	0.000	0.280	0.920	1.200
ESRC	0.000	0.420	1.380	1.800
CLRC	0.000	0.100	0.300	0.400
共计	0.000	9.250	30.750	40.000

3.2 后基因组学和蛋白质组学研究计划

随着人类基因组计划的实施和推进,生命科学已进入了后基因组时代。在这个时代,生命科学的主要研究对象是功能基因组学,包括结构基因组研究和蛋白质组研究等。英国的基因组计划开始于2001年,2003年继续实施并扩大到包括蛋白质组学的研究,整个计划预计资助2.46亿英镑。该计划的目的在于提升英国在基因组学和蛋白质组学领域的研究能力,并设立了新的资助领域,包括:蛋白质结构和预测模拟实验;蛋白质功能;高度依赖于蛋

白质及其特性的高通量识别能力的调节机制、诱发变异和表达方式;将蛋白质组和基因组的数据与诸如对模式生物或人类种群的研究结合起来的综合后基因组科学;提供数据挖掘和预测工具并能对研究发现进行综合和比较的生物信息学;为开展研究与推动工业基础发展而进行的技术开发以及关键设施和工具的供给。研究理事会在这一方面的投资将加速后基因组研究中已有成果的转化。各个分理事会各年度对后基因组学和蛋白质组学研究计划资助如下^[10]:

表4 英国各分理事会各年度对后基因组学和蛋白质组学研究的资助计划

资助金额(百万英镑)

分理事会名称	2001—2002年	2002—2003年	2003—2004年	2004—2005年	2005—2006年	共计
MRC	9.000	20.000	24.000	25.440	28.810	107.250
BBSRC	3.000	11.000	19.000	21.550	27.500	82.050
NERC	0.000	2.000	4.000	4.920	7.055	17.975
EPSRC	2.000	5.000	6.000	6.830	8.745	28.575
ESRC	1.000	1.500	2.500	2.500	2.500	10.000
CLRC	0.000	0.000	0.000	0.030	0.120	0.150
共计	15.000	39.500	55.500	61.270	74.730	246.000

除了以上两项最为主要的研究计划外,在生命科学领域中,MRC和BBSRC还将着重开展和资助如下的几项工作:

(1) 脑科学(Brain Science)。英国政府计划投入超过1400万英镑的资金(包括MRC投入970万英镑,BBSRC投入400万英镑)进行脑科学的研究。旨在发展新的脑科学技术,以及对精神健康和神经退化所导致的疾病进行更加深入的研究^[10]。

(2) 动物传染性疾病(Infectious diseases of animals)。MRC计划投入1000万英镑的资金,主要开展与动物相关的传染病源(包括病毒、细菌和真核感染病原)和宿主之间的关系,宿主对病原的免疫反映等研究,并对动物传染病学、传染病诊断等进行进一步的资助,以期开发出针对动物传染病的疫苗^[10]。

(3) 电子信息技术在生命科学中的应用(e-science)。各专项理事会还将协同合作,共同对生命科

学中的电子信息技术进行资助开发。主要是开发新的服务于生命科学和医学研究的新设备和新技术,并尝试建立国家性的数据库资源,整合包括脑科学、蛋白质晶体结构、基因组研究在内的多种研究的成果,为整个生命科学的研究提供雄厚的资源储备^[11]。

4 近期日本生命科学研究热点

日本政府于2002年12月提出了“生物产业立国”的口号,2002年发布了《开创生物技术产业的基本方针》。

4.1 “基因组网络研究”计划

日本文部科学省决定从2004年度起斥资实施一项名为“基因组网络研究”的新计划,用以查明基因、蛋白质如何在体内发生复杂的相互作用,最终引发癌症等疾病的整体过程,以获取大量与制药相关的信息。该项计划持续5年,当年投入30亿日元(约合2830万美元)。这是一项加强后基因组研究的重大研究计划,涉及生物、医学、信息等科学领域,需要文部科学省、厚生劳动省等部门共同推动。其

主要研究内容为:解明基因遗传表现及调节的网络机制,对转录区和转录因子进行集中研究和解析,并构筑能够帮助理解生命现象的系统数据库。项目初期将以人类基因为研究重点,适当研究老鼠基因,集中研究转录其实区域和转录因子,并尽可能在RNA方面进行扩展研究^[12]。

4.2 “后基因组研究”计划——“蛋白质3000”计划

文部科学省官员认为,日本在人类基因组解析方面远落后于欧美国家,如不迅速掌握蛋白质功能研究的专利,日本将受制于别国。因此日本文部科学省从2002年4月起实施了“后基因组研究”大型生命科研计划,总共投资5.7亿美元,重点启动“蛋白质3000”计划,投资1.6亿美元,目标是在5年内解析与查明3000种与开发新药相关的蛋白质结构和功能,以弥补基因组研究中的差距,促进基因药物的开发。该计划由政府系统的理化研究所和国立大学具体实施,主要单位是理化研究所的基因组科学研究中心。日本后基因组研究计划主要项目概括如下^[13]:

表5 日本后基因组研究计划主要项目

项目名称	研究内容	经费资助/百万美元
蛋白质3000计划 (Protein 3000 project)	5年内确定3000个蛋白质的结构和功能	160
国家生物资源计划 (National Bioresources Project)	测序模式生物体,开发胚胎干细胞系,组配试验动物群体	86
技术创新 (Technological Innovations)	发展生物成像技术和生物信息学;支持将基础研究的结果转变为医疗手段	88
其他基因研究 (Other Genetic research)	分析SNPs,以发展专用的医疗手段为目标	21
对免疫和过敏的研究 (Research into immunity an allergies)	支持应用基因技术来了解影响免疫和过敏反应的条件	42

5 结束语

国家自然科学基金委员会成立20年以来,国家投入连年增加,稳定支持了约6万名科技工作者从事基础研究^[14]。特别要指出的是,20年来,自然科学基金委往往以重大课题的形式在国内率先资助一些重要的、甚至在当时还没有取得共识的、具有创新意义、同时具有一定风险的新兴的“大科学”课题,如基因组学研究启动、蛋白质组学研究启动、结构基因组学启动等一大批项目,为我国及时开展国际科学前沿课题提供了重要的平台,功不可没。最近,我们高兴地看到,在自然科学基金委第五届委员会第三次全体会议上,自然科学基金委负责人透露,“十一

五”期间,我国将大幅增加对基础研究的投入力度,国家自然科学基金今后5年的投入总量将超过200亿元人民币,比“十五”期间的105亿元多出近一倍^[15],会同国家科技部等有关部门对科技的投入,这将为我国基础研究带来一个非常难得的机遇。

参 考 文 献

- [1] Elizabeth Pennisi. Genomics: DOE Hits Potholes on the Road to Systems Biology. *Science* 3 March 2006 (311): 1226.
- [2] Constance Holden. Stem Cells: California's Bold \$3 Billion Initiative Hits the Ground Running. *Science* 14 January 2005 (307): 195.
- [3] Jocelyn Kaiser. Cancer Research: After Regime Change at the National Cancer Institute. *Science* 21 April 2006(312): 357—359.

- [4] Erika Check. Big money for cancer genomics. *Nature* 15 December 2005(438): 894.
- [5] NIH Roadmap for Medical Research <http://nihroadmap.nih.gov/>.
- [6] Robert Service. Structural Biology: Structural Genomics, Round 2. *Science* 11 March 2005(307): 1554—1557.
- [7] Jennifer Couzin. Structural Biology: Ten Centers Chosen to Decode Protein Structures. *Science* 8 July 2005(309): 230.
- [8] <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PSI>.
- [9] UK: The Science Budget 2003-04 to 2005-06: 24.
- [10] UK: The Science Budget 2003-04 to 2005-06: 29.
- [11] UK: The Science Budget 2003-04 to 2005-06: 34—37.
- [12] Annual Report on the Promotion of Science and Technology, FY2004.
- [13] Dennis Normile Yang Jianxiang. Japan and China Gear Up for “Postgenome” Research. *Science* 5 October 2001(294): 84.
- [14] 来源: 科学中国网 (<http://www.scichi.com/new/Article/822.html>).
- [15] 来源: 人民日报. 2006-03-18.

IMPORTANT INTERNATIONAL RESEARCH PLANS AND FINANCIAL SUPPORT IN THE LIFE SCIENCES

Rao Zihe

(*Institute of Biophysics, CAS, Beijing 100101*)

Abstract Completion of the Human Genome Project signifies that life science is making the transition from “Small Science” to “Big Science”. The characteristics of “Big Science” are to meet national strategy requirements through inter-disciplinary research, while “Small Science” is characterized by individual freedom for scientists to explore their own areas of interest. “Small Science” and “Big Science” presently coexist and complement each other. Since “Big Science” requires the cooperation of and interaction between many groups to complete large projects, it is necessary to obtain financial support and guidance directly from government and related organizations. In this study, I will summarize the important “Big Science” research projects in the life sciences field and their corresponding financial support by the USA, UK and Japanese governments.

Key words “Big Science”, life sciences, research plan, financial support

·资料·信息·

国家基础科学人才培养基金(生物学) “十五”结题验收会在滇召开

7月1日至2日,国家基础科学人才培养基金(生物学)“十五”结题验收与交流会于云南大学召开。本次结题验收会旨在对“十五”期间,受到国家基础科学人才培养基金支持的生物学“基地”工作的总结和经验交流。

在为期两天的会议上,来自北京大学、清华大学、兰州大学、云南大学等19个大学的40多位从事教学、科研的代表参加讨论。会议代表围绕高校基础理科人才培养,就生物学学科建设、教学改革,实验教学、教材编写等情况进行总结汇报,相互交流学

习。与会代表还就基础人才培养模式、基金支持方向,下一步工作重点等展开讨论,提出建议。

会议结束时,国家自然科学基金委员会计划局副局长孟宪平对讨论意见进行了总结,对基地学校“十五”期间做出的巨大成绩表示肯定和感谢,对国家基础科学人才培养基金(生物学)“十一五”发展方向和发展重点做了阐述,对基地学校的下一步工作进行了指导。

(宣传处 供稿)