

学科发展

生物学走向二十一世纪^{*}

邹承鲁

(生物物理研究所 北京 100101)

摘要 对生命科学在 20 世纪的成就和 21 世纪的发展前景进行了回顾与展望。20 世纪的分子水平研究已经使生物学从描述性逐渐发展成为严格的科学。21 世纪生命科学的特点将首先是分析与综合的统一,分析将密切地与功能研究相结合,而综合将越来越多地建立在深入分析的基础上;其次是对生命现象更为深入的理解将导致对生命本质的统一认识以致形成在真正意义上的普通生物学;最后,生命科学的基础研究将对人类生活产生前所未有的巨大影响。

关键词 生物学,回顾,展望



生物学在 20 世纪取得了巨大进展,数理科学广泛而又深刻地渗入生物学,全面改变了生物学的面貌,开辟了分子水平研究生命现象的新学科—分子生物学。分子生物学的研究涉及生命现象最本质的内容,把在各个层次的生命活动有机地联系起来,在新的高度上揭示生命的奥秘。分子生物学渗入生物学每一个分支领域的结果,极大地推动了生物学的发展。无论是从国际上从事生物学领域工作的人数,还是从近年来全世界年发表论文数来看,生物学都是当前自然科学中最活跃的

学科。而且进入 21 世纪后的一段时期内仍将是自然科学发展的热点。

1 分析和综合

虽然分子生物学的兴起全面改变了生物学的面貌,但是也有部分生物学家一方面对基于分析工作为主的分子生物学成就感到兴奋,另一方面也为某些分析工作中对生物学意义重视不够而感到担忧。因而提出 20 世纪生物学是分析的世纪,21 世纪生物学主流将重新走向综合的看法。

DNA 双螺旋结构的确立和 X-射线衍射蛋白质空间结构的测定奠定了分子生物学的基础。生物学研究进入分子水平,才得以从本质上去探讨生命活动的规律,使分子生物学成为当代生命科学基础研究的主流,开辟了现代生物学的全新

* 收稿日期:2000 年 11 月 29 日

局面;在另一方面,它又使生物学以空前主动的态势,对人类物质生产和社会生活产生了重大影响。当前生物学领域内唯一的大科学,即人类基因组 DNA 全序列分析,即将全部完成,紧接着还有大量的更为复杂的基因组后相应的蛋白质组研究分析工作要做,以阐明基因编码的全部蛋白质的结构功能关系。如结构分析、信息分析等。以结构分析为例,高分辨率的蛋白质空间结构测定,几十年来仅有不到 2 000 个独立结构被测定,但现在却面临着上万个结构的测定^[1]。

生命遗传信息的存储、传递及表达是 20 世纪生物学所取得的最重要的突破。其中关键问题是三联遗传密码的破译,但是蛋白质必须有特定的三维空间结构,才能表现其特定的生物功能。50 年代 Anfinsen 提出蛋白质特定的三维空间结构是由其氨基酸排列顺序所决定的,并因此获得诺贝尔奖,这一论断现在已被广泛接受。三联遗传密码的阐明,使得不少蛋白质的氨基酸序列可以由其对应的 DNA 分子核苷酸序列推断得到。现在有不少原核生物及少数真核生物的基因组全序列已被解出。仅就人基因组而言,基因总数约在 4 万至 10 万之间。虽然所编码的蛋白质的氨基酸序列都可以由其对应的 DNA 核苷酸序列推断得到,但要认识这些蛋白的功能则是与了解其空间结构密切相关的。即使现在对蛋白质三维空间结构测定的速度已经大大加快,但数以 10 万计的蛋白结构测定仍不是短期内能够完成的,这就为认识这些蛋白质的空间结构和生物功能提出了前所未有的挑战。自然界存在的蛋白质总数虽然很大,但根据它们在序列上的相似性以及进化上的同源性,可以归并为总数并不很大的折叠类型。对于自然界存在的蛋白质折叠类型总数,虽然各人估计不同,近年来倾向于不到 1 000 种,这就使认识全部蛋白质三维空间结构的任务大大简化。破译蛋白质氨基酸排列顺序如何决定其空间结构的规律(通常称为第二遗传密码或折叠密码^[2]),将是 21 世纪的首要任务之一。由于这一问题的复杂性,迄今为止尚未见关于第二遗传密码内容的任何具体设想。

在分析工作方面,突破性的新技术仍在不断涌现,其中最重要的发展之一是新近提出的单分子技术^[3],该技术可以对单个分子直接进行观察,并追踪其变化。例如和生物体能量转换密切有关的 ATP 合成酶的结构解析与作用机制曾获 1997 年诺贝尔奖,ATP 合成酶分子中有三个 a 亚基,三个 b 亚基和一个 g 亚基,结构解析工作表明,ab 相间的六个亚基围成桶状,中心是 g 亚基。作用机制学说提出酶作用过程中包含 ab 亚基桶围绕中心 g 亚基的旋转。现在用单分子技术可以直接观察到 ATP 合成酶的 ab 亚基相对于其 g 亚基的旋转,并且每合成一个 ATP 分子,亚基旋转 120°^[4]。

这些都说明,分析工作的任务不仅远远没有完成,而且我们还面临着大量的、水平要求愈来愈高的分析工作。基因组和蛋白质组的全分析将是 21 世纪的一项划时代的任务。但是也应该承认,过去确有对分析工作的生物学意义重视不够的问题,但这一情况正在迅速改变。当前的分析工作已经在密切联系生物功能的水平上进行。例如扑光蛋白复合体和线粒体 ATP 酶结构的阐明,对了解生物体能量转换机理具有极为重要的作用。最近核糖体高分辨率结构的解析,表明在核糖体肽键合成部位 18S^[5]的范围内完全没有蛋白质存在,而只有 RNA,说明对肽键合成起催化作用的是 RNA 而不是蛋白质^[5],并且 RNA 分子中的腺嘌呤处于有利于起催化作用的位置。这就对生命起源过程中 RNA 的关键作用提供了有力的证据,在生命起源过程中最早出现的生物大分子很可能是 RNA。

应该说分析和综合并不矛盾,而是辩证的统一。分析正是为了更好的综合,而综合必将建立在水平越来越高的分析工作的基础之上。

因为基因组和蛋白组研究提供数据的数量之巨大在生物学上是史无前例的,这非同一般的大量数据必须要有高度自动化的处理,包括数据的输入、储存、加工、索取以及数据库之间的联系。输入和输出数据必须非常迅速并有质量控制,数据处理需要设计各种特殊软件,对各种不

同分析方法得到的数据进行综合分析,不同数据库之间要有高效自动的应答。庞大的数据库要有严密的管理,包括定期检查,以保证提供最新和最准确的数据。基因组学/蛋白组学的发展促使生物信息学迅速发展。当前生物信息学^[6]已经不仅是高效地进行对基因组/蛋白组数据的分析,而且可以对已知的或新的基因产物进行全面的分析,而且可以对已知的或新的基因产物进行全面的分析。例如用生物信息学对用质谱得到的肽指纹图谱数据分析,给出了一个新的在进化过程中保守的模序(motif),它对蛋白质的结构和功能具有重要意义。用分子模型构建揭示的在耐热菌的肽延伸因子 EF-Tu 中的一个模序(340-345),对维持三个结构域之间的整体构象的完整性有重要意义。肽指纹图谱原先只是一种普通的蛋白质分析技术,但通过生物信息学处理后可以得到有功能意义的结构信息,甚至预测部分蛋白质的功能。

生物信息学的兴起,正是反映了现代生物学分析综合辩证统一的鲜明特征。

2 生命世界多样性和生命本质的一致性

多少世纪以来,生物学研究主体一直是观察和认识生命世界的多样性。从生命现象的表面观察日益深入到生命活动本质的阐明,是生物学发展的必然趋势,也是现代生物学的特点。分子生物学短短几十年以来所取得的一系列重大进展,深刻地揭示了:虽然生命现象在数以百万计的不同种属中的表现形式多种多样,千姿百态,即使孪生兄弟也不完全相同,但是生命世界中根本质的东西,在不同生物体中却是高度一致的。

所有的生物体,从最高等最复杂的人到最低级最简单的单细胞生物,其基本的组成物质都是蛋白质和核酸。蛋白质都是由相同的 20 种氨基酸以肽键连接而成,核酸都是同样的 4 种核苷酸以核苷酸链构成的。在核苷酸顺序和氨基酸顺序之间的信息传递对应关系,即遗传密码,除极少数例外,整个生物界也是基本一致的。如果没有这种一致性,就不可能实现基因在不同生物体之间的转移及表达,而且已逐渐成为现代化大工业的遗传工程也就完全谈不上了。

动物和植物从外界取得能量的方式虽然不同,动物从食物的氧化通过氧化磷酸化获得能量,而植物从太阳光能通过光合磷酸化取得能量。然而现在知道氧化磷酸化和光合磷酸化这两种表面看来完全不同的作用,在分子水平上的机制却是极其相似的。二者最终都是通过电子在一系列的蛋白质间的传递,造成膜内外两侧的质子梯度差,然后合成腺三磷(ATP)。整个生命世界都以腺三磷为细胞的各种活动提供能量,可以认为 ATP 是整个生命世界能量交换的通用货币。以往一直认为激素是高等生物所特有的,但是哺乳动物胰岛细胞分泌的胰岛素,在某些单细胞生物中也被发现,并与高等动物中的胰岛素相类似,具有促进生长的功能。

生命活动分子基础高度一致性的陆续阐明,说明分子生物学确实已经开始深入到了生命现象的核心和本质。现在有 30 种细菌和 3 种真核生物的基因全序列已被解出,对部分序列进行功能基因组初步分析的结果,表明其中有相当一部分基因具有极其相似的功能^[7],这就是生命活动高度一致性的基础。从生命现象的表面观察深入到生命活动的核心和本质的阐明,是一个漫长的过程,它仍将是生物学在 21 世纪的首要任务。这一任务的完成将产生统一的生命观和统一的生物学。可以预见下一世纪的生物学将是在对生命活动本质的统一认识下,对生命本质进行概括和从概念上予以抽提的普通生物学(General Biology)。换言之,21 世纪将是统一生物学的世纪。从当前分子生物学深入到生物学各个分支领域的情况看,分子生物学必将是 21 世纪的普通生物学的核心。

3 基础研究与应用

分子生物学已对人民生活产生了巨大影响。分子生物学的兴起还不到半个世纪,而所取得的成果,已经在工业、农业及医药卫生等方面有了重要应用,特别是基因在不同个体,甚至在不同的生物种属之间的转移,为新品种的培育和某些遗传疾病的治疗等提供了前所未有的可能性,从而为人类健康、农业增产以及控制和改造整个地

球上的生命世界展现了广阔的前景。从近年的发展看,这不过仅仅是个开端,将来必然会有更为广阔的发展前景。

在工业上的应用,产生了以基因工程为基础的生产生物制品的新兴工业。从一种生物体分离编码某个蛋白质的基因,即 DNA 片段,再人工重组到可以用发酵法大量生产的如大肠杆菌或酵母的基因中去,使其在大肠杆菌或酵母细胞中表达产生这个蛋白质,以达到大量生产的目的。随后发展起来的蛋白工程则是分离出某个蛋白质的基因之后,在体外加以改造,根据三联密码,把这个 DNA 序列中编码某一个氨基酸的密码子,改变成为编码另一个所需要的氨基酸的密码子;或者用合成 DNA 的方法直接合成基因,由以上两种方法都可以得到自然界原来并不存在的 DNA,再用上面所说的方法,引入大肠杆菌或酵母的基因中进行表达,以大量生产具有新特性的蛋白质。

用于农业,已经对农作物的品种改良产生了以前不可能想象的重要影响。现在可以用定向引入有关基因的方法改良品种,从根本上改变了过去盲目大量诱变然后再从中进行筛选的传统做法。在农作物中,已经成功地对马铃薯等作物进行了改造,以达到高产优质等目的。虽然现在某些发达国家对转基因食物还有各种忧虑,主要是长期服用是否可能产生积累毒性和某些基因在自然界转移是否会产生不可预见的新物种,以致对环境产生有害影响等。但是对于发展中国家,转基因食物的高产、优质、抗虫害等优良品质将会对满足人民需要起巨大作用,当然对转基因食物进行必要的研究,以排除或解决可能的毒性积累和环境污染等问题也是必要的。

在医药方面,分子生物学已经对疾病诊断和防治起了重要作用。不仅新药设计越来越多地依赖蛋白质三维结构解析的结果,对某些遗传疾病的基因治疗也已经提上日程。人基因全序列的即将完成和芯片技术的发展,使得对一个人的基因全貌在生命早期进行检测成为可能。基因检测^[8]可以及时发现基因异常,包括重要基因的

缺失及有害基因的存在,可以及早对这些反常情况进行补救。缺失的可以进行基因治疗,对有害基因可以及早采取措施,防治或减少某些疾病的发生。

认识生命本质的高度一致性,是人类认识自然和认识自己的一大飞跃。分子生物学对科学和人类生活的全面影响,完全可以和本世纪初物理学所引起的变革相类比,它不仅是当前发展最迅速的学科,到 21 世纪,毫无疑问,仍将是自然科学中的热点领域。

本文的部分内容曾用于《生理科学进展》,此次发表,作者作了必要的补充和修改。

参考文献

- 1 Thornton J M, Todd A E, Milburn D *et al.* From structure to function: Approaches and limitations. *Nature structure Biology*, 2000, 7: (Suppl.) 991– 994.
- 2 邹承鲁. 第二遗传密码. *科学通报*, 2000, 45: 1 681– 1 687.
- 3 Janshoff A, Neitzert M, Oberdorfer Y *et al.* Force spectroscopy of molecular systems – Single molecule spectroscopy of polymers and biomolecules. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3 213– 3 237.
- 4 Kinoshita K. Imagine and Manipulation of individual rotary molecular machines. 15th FAOBMB Symposium. Beijing. Abstracts. 2000, 6.
- 5 Ban N, Nissen P, Hansen J *et al.* The Structural Basis of Ribosome Activity in Peptide Bond Synthesis. *Science*, 2000, 289, 905– 920.
- 6 Attwood T K. The Babel of Bioinformatics. *Science* 2000, 290, 471– 473.
- 7 Tatusov R L, Koonin E V, Lipman D J. A Genomic Perspective on Protein Families. *Science*, 1997, 278, 631 – 637.
- 8 Yan H, Kinzler K W, Vogelstein B. Genetic Testing —Present and Future. *Science*, 2000, 289, 1890– 1892.

Life Sciences on the boarder of the 21st Century

C. L. Tsou

(Institute of Biophysics, CAS, 100101 Beijing)

The achievements of life sciences in the past and its prospects in the coming century has been briefly summarized. The rise of molecular studies has changed life sciences in the past century from a descriptive to an exact science. It is proposed that in the coming century, the outlook of life sciences will be characterized firstly by unification of analytical and comprehensive studies, in the sense that structural analysis will be increasingly unified with functional aspects. Secondly, a deeper penetration of the basic aspects of life will lead to a unified understanding of life across the species resulting eventually to a general biology in the true sense of the word. Lastly, the coming century will also be marked by an unprecedented impact of fundamental studies of life sciences on all aspects of human welfare.

邹承鲁 分子生物学家。生物物理研究所研究员。中国科学院院士, 第三世界科学院院士。中国生物化学和分子生物学会理事长。在国际上最早用蛋白水解酶部分水解方法研究蛋白质结构功能关系, 论文在英国 *Nature* 杂志发表。近年来, 胰岛素 A、B 链含有形成完整分子的结构信息, 酶活性部位具有较高柔性并为酶活性所必需等, 都是开创性工作。在国内外发表科学论文 200 余篇。曾获国家自然科学奖一、二、三等奖, 第三世界科学院奖, 陈嘉庚生命科学奖, 求是奖等。