

综述与专论

## 新世纪中推动生物学发展的“Bio - X”

张志鸿

(复旦大学生命科学院生理学和生物物理学系 立人实验室, 上海 200433)

**摘要:** 近二年国际上正掀起建立以生物科学为中心的交叉学科研究中心或研究所等实体的热潮。其中最引人注目的是美国斯坦福大学以诺贝尔物理学奖获得者朱棣文教授等人组建的“Bio - X”研究中心。Bio - X 中的 Bio 为生物学, X 泛指物理学、化学、工程学、医学等其它学科。在新世纪到来之时, 生物科学中有不少迅速发展的领域迫切需要多学科交叉共同研究和参与, 特别是: 后基因组、基于同步辐射的结构生物学、单分子测量、纳米技术、脑科学、生物医学工程等。

**关键词:** Bio - X; 交叉学科; 后基因组; 单分子测量; 脑科学

中图分类号: Q6 文献标识码: A 文章编号: 1000 - 673X(2001)01 - 0001 - 09

在人类以往的历史上, 生物科学像现在这样的蓬勃发展并吸引如此众多非生命科学的交叉和渗透还未曾有过。现在, 生物学研究正越来越定量化, 不仅在方法和手段上更趋复杂和先进, 而且需要多学科的知识, 许多激动人心的发现和成果往往出现在这些交叉的前沿。前年, Nature 杂志曾刊登标题为“物理学能否提供另一次生物学革命?”的编辑部文章<sup>[1]</sup>, 认为目前物理学和生物学家已认识到彼此交叉和渗透的重要性和必要性, 他们之间在文化、机构、概念及语言等诸方面的壁垒正被打破。以美国为例, 这几年正掀起建立以生物科学为中心的交叉学科研究中心或研究所等实体的热潮<sup>[2]</sup>。其中最引人注目的是斯坦福大学以诺贝尔物理学奖获得者朱棣文教授等人组建的“Bio - X”研究中心<sup>[3,4]</sup>。Bio - X 中的 X 泛指物理学、化学、工程学、医学等其它学科。其目标是: 将在基础、应用和临床科学中的边缘研究结合在一起, 进行从分子到机体各个层次的生物物理学研究, 以实现新的发现和技术创新。此外, 该中心也希望将这些新开发的技术应用于生物技术工业, 并为硅谷创造新的辉煌。去年下半年“Bio - X”研究中心已正式立项启动资助项目, 首先集中于五个领域: 组织工程(干细胞研究); 单分子分析和分子结构; 认知和系统神经科学; 从分子到人体的成像; 生物计算。加州伯克莱分校、芝加哥大学同样投巨资于生物学和物理学交叉学科的建设, 哈佛大学组建了“基因组学和蛋白质组学中心”; 普林斯顿大学设立了跨学科的“基因组学分析研究所”; 此外, 加州理工学院、麻省理工学院等也都有建立和生物科学交叉的综合性学科的具体计划。

回顾本世纪后半叶生物学的发展, 很多重要的、里程碑的成果都离不开物理学、化学等学科的直接贡献。如, X 射线晶体衍射对 DNA 双螺旋结构的确定、各种先进设备用于精确和高通量的基因测序、数学和计算机技术对基因组测定的整合和分析等极大地推动了分子生物

学和最近“人类基因组计划”的发展；X射线晶体衍射、多维NMR、二维电镜技术、计算机科学等在结构生物学的出现和进展中的地位是不言而喻的；根据物理化学原理提出的兴奋膜的离子基础及模型、膜片钳技术、Hopfield神经网络理论模型等大大充实了神经生物学的内涵；f-MRI (Functional Magnetic Resonance Imaging)、PET (Positron-emission Tomography)、脑功能光学成像、复杂系统的数学模型、信息处理和控制论、人工智能等已使我们对脑的研究发展成为受到人们极为关注的脑科学；化学渗透偶联假设、X射线晶体学、物理化学中的电荷分离原理、各种时间分辨波谱分析技术等使在生物能量转换的原初机制研究中有好多位诺贝尔奖金获得者的出现；流动镶嵌模型、各种凝聚态物理学技术等从根本上改变了人们对生物膜结构的认识。但另一方面，生物科学也对其它学科的发展作出了相当大的贡献。涉及到的方面有：不可逆过程热力学、自组织和耗散结构理论的发展；神经计算机的研究和开发、基于生物学理论的计算机算法(生物进化、神经网络理论、核酸碱基配对等)；第三代同步辐射装置、NMR、PET、基因测序仪、新型质谱仪、各类电镜等众多大型、精密装置和仪器的开发；控制论和自动化技术；生物材料、生物传感器；生物技术和制药；伦理学等。此外，还促使诞生了一批新学科，包括：生物物理学、生物数学、神经科学、结构生物学、生物信息学、组合化学、生物无机化学、生物医学工程学、生物力学、组织工程学等。

在新世纪中，这种学科之间的相互交叉和协同研究更显得必要和迫切。生物科学无论在分子、细胞或整体、生态系统各个结构层次上的实验数据都爆炸性地累积，如何加以定量分析和整合、如何从分子水平上阐明生物大分子之间动态的相互作用、如何对结果模型和理论化等都需要其它学科直接提供理论、概念、研究方法和实验手段。再则，近代生物科学已是新的高科技产业的滋生基地，为此也需其它自然科学和工程学的支持。根据目前的发展趋势，生物科学中如下的研究领域迫切需要多学科交叉共同研究和参与。

## 1 后基因组

随着“人类基因组计划”的迅速进展，尤其是人类基因组工作草图的提前公布，现在我们已经大步跨入了后基因组时代。几年来，已有30多种生物的基因组被完全测序，还有约100种正在进行中。可是，仅仅几十亿碱基序列并不能告诉我们：所有这些基因在做什么？细胞如何工作？怎样由细胞形成机体？是什么错误导致疾病？衰老是怎样发生的？如何针对性的开发药物？这些便是后基因组时代要回答和解决的问题。“蛋白质组学”(Proteomics)也正是在这种形势和需求下出现并越来越受到广泛的关注<sup>[5,6]</sup>。它主要研究细胞内所有蛋白质在生命过程中的表达、蛋白质之间的相互作用、翻译后的各种修饰等。这些生命过程重要的性质单从基因水平上是无法知道的。如，经翻译后的各种修饰，一个基因序列有可能产生20多种结构不同的蛋白质。体内各种蛋白质的表达、功能的发挥和活动规律要受到时间、空间、环境等因素的调控，这些只有用“蛋白质组学”的概念和技术才能解决。以啤酒酵母为例，根据蛋白质组学建立的“酵母蛋白质数据库”已有约6000种蛋白质，包含的结构和功能信息有：等电点、分子量、氨基酸组成、结构域、翻译后修饰、亚细胞定位、功能类别、酶活性、和其它蛋白质的相互作用、和疾病的关系、和人相关蛋白质的同源性、突变表型等。依据蛋白质组图谱可使我们追踪细胞内一条信号途径中各个蛋白质分子是如何相互作用的，一条信号途径的改变又是如何影响其它途径的。大多数疾病都是由多因子参与而发生，因而这显然很适宜于临床医学中关于病因、疾病

特异标志等研究。为找寻有效的药靶,很多药厂、公司正积极地进入此领域,其方法是确认与药物选择性作用的蛋白质。蛋白质组学研究中蛋白质的确定、表征和功能描述三大过程中首先面临的是将细胞内成千种蛋白质分离开,目前都是用二维凝胶电泳法;接着是用质谱、HPLC、N-末端氨基酸序列分析等方法对蛋白质进行表征。在记录和分析蛋白质表达谱、正常异常的差异确定、数据库及数据整合等过程中不但涉及数据自动采集和成像技术,还要依赖于生物信息学的理论和分析。在确定蛋白质功能时,除了酶活性分析、受体结合分析、细胞内定位(绿色荧光蛋白融合法)、酵母双杂交及基因剔除等生物学方法外,X射线晶体学、多维NMR、质谱、生物信息学等都是强有力的技术。由于蛋白质的化学组成和结构比起DNA要更复杂和多样,技术的难度是可想而知的。目前人们正在积极研究和开发各种微量、快速、高通量和高自动化的技术,特别是基于芯片的自动化技术,如将各种抗体置于微阵列上进行未知蛋白质的分析,这种技术用于疾病诊断也非常有用。另一努力克服的难点是如何将疏水性的膜蛋白从膜上分离出来进行分析,因为许多受体、离子通道等起重要生理功能的蛋白质都是膜蛋白。最近,美国著名的参与人类基因组研究的Celera公司已宣布要建立工业化规模的“人类蛋白质组计划”,他们迫切要解决的是开发和目前通用的二维电泳技术相结合的新工艺,以满足工业化规模、高通量的需要<sup>[7]</sup>。哈佛大学的“化学和细胞生物学研究所”的一个研究策略是基于化学的理论和方法研究蛋白质组学。人类在1900年用阿斯匹林治疗头疼,但到1972年才知道阿斯匹林所抑制的酶,然后再是得到编码该酶的基因。类似地,他们提出“化学遗传学”的新概念<sup>[8]</sup>:首先化学合成众多的易穿透膜的有机小分子来干扰蛋白质,通过对细胞内信号途径的改变来了解蛋白质的功能。这种技术不但有望能用以确认未知蛋白质,而且用来开发药物非常有用。这也是哈佛大学“基因组学和蛋白质组学中心”的三项重点研究内容之一,其它二项分别是基因组数据中研究行为的遗传、进化和疾病的起源;发展包括DNA芯片、计算机算法等的新技术。因而该中心体现了生物学、化学、工程学和计算机学的交叉<sup>[9]</sup>。

## 2 基于同步辐射的结构生物学

翻开当今国际上生命科学中各分支领域的著名杂志,一个和10多年前显著的不同处是出现了不少三维空间结构的生物大分子模型图。原因是要搞清生命过程的本质,一个根本的前提是必须要了解蛋白质、核酸等大分子具有原子分辨率的空间结构以及这种结构又如何与其生物学功能相联系的。由此诞生了“结构生物学”这一新的研究前沿。最近,随着人类基因组测序的完成,对未知基因表达产物-蛋白质的结构和功能的了解已成为新的热点。因而,对蛋白质空间结构的研究是后基因组时代很重要的方面。关于测定技术,目前80%以上的生物大分子结构是用X射线衍射法得到的。过去的十多年里,同步辐射技术的发展大大推动了结构生物学的研究进展<sup>[10]</sup>。根据国际蛋白质数据库(PDB)资料,70年代每年登录的生物大分子空间结构数约20个,但到1999年一年中新登录的数目已增加到2636个。其中相当部分具有重要生物学功能的生物大分子结构是用同步辐射X射线测得的,1996年正式发表的新结构中,有44%是在同步辐射装置上完成的,此比例近年来更高。同步辐射X射线特别适用于那些分子量(可至数百万)、晶体小(几十微米)的超分子复合体及膜蛋白。如近几年已报道的与能量转换有关的细胞色素c氧化酶等膜蛋白复合体、参与信号转导的G蛋白和其效应器的复合体、多种基因转录因子和DNA复合体、帮助蛋白质折叠的分子伴侣、HIV包膜蛋白和受体蛋

白复合体等。在离子通道的空间结构上,1998年报道了二个激动人心的成果:上半年的钾离子通道和下半年的机械敏感性离子通道<sup>[11,12]</sup>。1999年 Science 杂志则将测得细胞内合成蛋白质工厂的核糖体结构列为当年十大科技突破之一。2000年则得到了 2.4Å 高分辨率的核糖体 50S 大亚基三维结构,它包括 2833 个核苷酸 (RNA) 和 27 个蛋白质<sup>[13]</sup>。从该精细结构的一个惊人发现是,催化肽键合成反应的活性位点完全被 rRNA 所包围,蛋白质组分的主要作用只是使结构稳定。因而,不是以前认为的 RNA 只起骨架而蛋白质行使催化的功能。为此,1989年诺贝尔化学奖获得者 Thomas Cech 在同期 Science 刊物上以“核糖体是一种核酶 (ribozyme)”为题发表了展望性的评论。去年另一个激动人心的结构生物学成果是获得了一种“G 蛋白偶联受体 (GPCR)”-视紫红质的晶体结构<sup>[14]</sup>。GPCRs 是一类非常重要的转导信号的膜受体,在线虫基因组中占 5%,可能占我们人类基因组的 3%。该结构的解明对我们进一步了解受体被激活后 7 次跨膜螺旋是如何运动的、G 蛋白三聚体又是怎样被激活的等重要问题起着关键作用。

这种结构的测定给新药设计提供了分子结构基础,有力促进了“基于结构的药物设计”或“合理的药物设计”的发展。国际上目前最著名的治疗 AIDS 病的蛋白水解酶抑制剂就是这样诞生的。用同步辐射白光 Laue 法测定肌红蛋白结合和释放 CO 的 150 微微秒的动态结构例子则使我们能“看”到生命活动的“过程”。“基于同步辐射的结构生物学”之所以有这样大的发展,一个关键点是涉及遗传工程、低温结晶、高灵敏的探测技术、数据处理的计算机硬件和软件等技术上的飞速进步和第三代同步辐射装置的出现。基于同步辐射 X 射线的高亮度、高通量、高准直度等特性,还能在非结晶的状态利用 X 射线吸收谱获悉生物大分子中金属活性中心附近的详细特征;用小角散射法探测溶液中大分子的动力学和静态大小及形状、追踪蛋白质折叠过程 X 射线显微镜则提供了一种新的细胞及细胞器活体成图象法。正在上海筹建的“上海同步辐射装置”,设计能量为 3.5GeV,在世界第三代同步辐射装置中位居第四,可以期待在推动结构生物学和其它生命科学的发展中该项设施将起着重要的作用。

### 3 单分子测量

科学的发展已使我们能从单分子水平进行生命过程的定量研究,从而更能阐明生命的微观活动规律。人们通过溶液中生物化学反应所得到的是众多分子相互作用的统计结果,有时难以揭示分子动力学的过程。一个很令人信服的例子是关于生物膜上离子通道的发现。早在 50 年代从神经等可兴奋性膜的电活动记录信号上推测有离子通道的存在,而后再应用物理学中的相关函数分析法从统计学的角度对离子通道作了表征。但只是到了 80 年代末,发明了“膜片钳位”技术,对一个蛋白质分子进行测量并纪录到了流过单个离子通道的电流后,才从真正意义上使离子通道具体化,此项技术随即获诺贝尔奖,神经生物学也随之发生了突飞猛进的发展。近几年来,激光钳、原子力显微术 (AFM)、荧光标记等物理学技术在此领域中大放异彩<sup>[15]</sup>。如用激光钳方法操纵单个“马达蛋白”研究它在细胞内交通网络 (微管) 上的运动规律。用激光钳和显微录象术研究 RNA 聚合酶分子和 DNA 链相互作用的过程则让我们更好地了解基因转录的分子机理。以前为研究蛋白质的折叠,首先是用加热或化学变性剂使蛋白质解折叠,目前则可通过 AFM 或激光钳方法实现并进行所需力的测量。最近德国学者<sup>[16]</sup>将 AFM 针尖粘在嗜盐菌膜上细菌视紫红质蛋白的 C-末端 (位于胞质侧),当针尖向上回缩时,受到机

械力拉伸蛋白质发生分段式解折叠,测量出该膜蛋白七次跨膜的各个螺旋锚定在膜中的力在 100 至 200pN 之间,并探测到了单个螺旋解折叠的途径。日本学者擅长用荧光标记方法观测肌肉收缩、鞭毛运动,特别是用实验证实了 ATP 合酶( $F_0F_1$ -ATPase)是一种旋转酶或旋转马达的假设<sup>[17]</sup>。他们将  $F_0F_1$ -ATPase 的催化单位  $F_1$  中的  $\beta$  亚基粘附在玻片上, $F_1$  中  $\gamma$  亚基末端粘附一条有荧光标记的长的肌动蛋白纤维,当溶液中加入 ATP 后即可从荧光显微镜下观察到肌动蛋白纤维的旋转。这种旋转以 120 度阶跃式进行,令人信服地证实了 ATP 合成时通过  $\gamma$  亚基旋转带动与其有相互作用的  $\beta$  亚基构象变换的推测。而且,实验中,估算了肌动蛋白纤维旋转需克服约 80pN·nm 的溶液凝滞力,这相当于一个 ATP 分子在生理条件下水解所释放的自由能,因而分子马达  $F_1$ -ATPase 的能量转换效率几近 100%。国内外不少实验室用 AFM 操纵 DNA 和蛋白质分子已取得许多成绩。去年,朱棣文等报道了他们用物理学上的“荧光能量转移”方法在荧光显微镜下对一种四膜虫 RNA 分子(核酶)的催化和折叠过程进行了单分子研究<sup>[18]</sup>。在和底物作用时 RNA 分子结构域间发生相对运动,使荧光给体和受体间距离作相应改变,记录和分析这两种荧光基团荧光强度随时间的变化,得到催化反应的速率常数并确认了几种折叠的中间态。荧光能量转移法结合 AFM、激光钳、膜片钳等技术,在单分子水平上研究 DNA-蛋白质相互作用、DNA 分子螺旋的机械特性、各种核酸酶分子在聚合或解聚过程中的构象变化和位移、单通道开启和关闭过程中蛋白质的构象变化等也开始有报道<sup>[15]</sup>。

## 4 纳米技术

生物大分子用作新型纳米材料现已越来越受到重视。有人将直径约 13 纳米的金微粒粘附上一定碱基序列的 DNA 链,当在溶液中这些 DNA 链和互补的碱基序列结合后就形成 DNA 链的网络,使得其上的微粒间距拉近,结果由于金粒的表面等离子波共振现象,体系的颜色从原来的红色变为蓝色<sup>[19]</sup>。显然,这种方法对医生用于检测病原体是非常简单和价廉的。哈佛大学的研究者<sup>[20,21]</sup>将一种细菌的离子通道( $\alpha$ -溶血素)组装在人工双分子层脂质膜上,当在膜两侧加上电压后使通道打开,同时在电场作用下单链的 DNA 或 RNA 分子通过 1.5 纳米宽的离子通道,由于不同碱基有不一样的物理和化学特性(如大小、电荷密度)以及通道内非常小的电荷分布改变会引起离子通量甚大的变化,因而当核酸链通过通道的过程中随碱基序列的不同可以记录到单通道电流随时间改变的不同式样。这是一种完全新的“纳米孔测序”技术,目前的速度已达每毫秒 1 个碱基。假如设计一片含 500 个这种孔道的芯片,那么从一个人的细胞中读出完整人类基因组的碱基序列只需二个小时,对于病毒则几秒钟就行,相比之下,目前的通用测序法在国际合作的基础上也要约二年。材料化学界,也正在探索用生物大分子具有分子识别的特性来将无机材料组装成有序、复杂的结构。一个例子是去年报道的特定的多肽分子能特异性结合在半导体表面,这种结合和半导体的晶体定向、组成等有关<sup>[22]</sup>。他们首先通过噬菌体显示文库提供约  $10^9$  不同的由 12 个氨基酸组成的多肽,然后测定与 GaAs(100)、GaAs(111)、InP(100)、Si(100) 等单晶半导体的结合效应,筛选出了只与 GaAs 不与 Si、而且只与(100)GaAs 晶面不与(111)GaAs 晶面结合的多肽。基于这样的结果,我们可使纳米级材料超出通常物理方法按大规模平行的方式组装成一种新型的基于分子的电子器件。显然,在生物诊断领域中也很有开发前景。事实上,某些生物体早已用到了这种原理。如,鲍鱼外壳的形成是以某些蛋白质为模板才使方解石结晶成硬壳;北极鱼体内的抗冻蛋白则防止了冰晶的生

长。有些研究组已经开始探讨如何将此种生物专一性相互作用的原理用于形成新结构的工程材料、将分子材料组装成功能的生物无机结构。去年8月, Bell 实验室和牛津大学的研究者开发了第一个 DNA 马达<sup>[23]</sup>, 他们设计的思路来源于肌肉收缩及细胞中物质运动时的蛋白质分子马达。该 DNA 马达由三条 DNA 单链组成: 36 个碱基的 A 链, 各有 42 个碱基的 B 链和 C 链。A 链两端分别和 B 链、C 链的部分互补杂交, 其中间的 4 个碱基未配对形成铰链。B 链和 C 链的另部分( 24 个碱基 ) 未杂交, 在两端可自由悬摆。因而, 整个形状如一把张开的 V 型镊子, 这是 DNA 马达的“开启”状态。当另一条 DNA 单链( F 链, 56 个碱基 ) 加入时, 它和 B 链、C 链的两条悬臂杂交, 导致镊子呈“闭合”状态。若再加入和 F 链完全互补的另一条 DNA 单链, 则使 DNA 马达又回复到“开启”状态。作者在 A 链的两末端分别用二种荧光染料分子标记, 根据“荧光能量转移”原理, 从荧光强度的数据和变化即能知道两条悬臂的距离以及镊子开启、闭合的状态。这是一种纳米级器件, 可用以开发有几十亿半导体元件的计算机芯片( 现今半导体技术只能有几百万个 ), 因而用此技术可制造比当今快 1, 000 倍的计算机。在制作 DNA 马达时的每一步都是靠 DNA 的彼此识别, 在试管中唯一成分是 DNA。另外, DNA 不仅是结构材料, 而且也作为“燃料”( F 链 ), 马达能自给自足, 不需要另外的化学试剂。DNA 马达的自身装配是另一重要特点。

## 5 脑科学

深邃奥秘的脑是有待人类攻克科学堡垒。随着生命科学的飞速进步和其它学科提供的众多理论和方法, 现在我们对脑的认识已较前有着质的飞跃, 但面临的问题和困难还非常多。目前, 人们正在对各种脑功能成像技术、神经网络模型、信息处理和加工、发育神经生物学、学习与记忆、神经退行性疾病的分子病理学、人工智能、复杂系统的数学问题等方面进行着积极的研究, 不少国家都投以巨资实施脑科学规划。脑科学的研究可以在从分子到整体各个层次上展开, 只有众学科合力攻关才能见效。最近, 美国 Bell 实验室、MIT 和瑞士的学者在 *Nature* 杂志刊登了一篇在硅片上实施神经电路的文章( 并配以封面图 )<sup>[24]</sup>。很久以来人们一直在辩论, 脑对世界的反应是模拟式的还是数字式的? 该篇论文从神经元之间的兴奋和抑制相互作用的原理, 提出了“带整流的对称网络理论”并建立了数学模型, 然后搭建了相当于 16 个兴奋神经元环状网络和中间一个抑制神经元的突触联接电路。在这种人工神经网络上的实验结果表明, 在同一处给以输入多个刺激, 系统的输出线性增加; 但在不同处输入多个刺激时, 网络只选择对输入较强的刺激有反应, 而输入的较弱的刺激受到抑制。在生物学意义上这和视觉对外界的反应相一致。这表明, 脑能同时工作在模拟放大和数字选择两种状态, 不像传统电路要么工作于数字状态( 如计算机 ), 要么工作于模拟状态( 如放大器 )。但文章在建立了数学模型时为了网络的稳定性假设了突触联接的对称性, 即 A 神经元到 B 神经元联接的强度必需和 B 神经元到 A 神经元联接的强度相等, 在神经生物学中难以讲得通, 显然今后要拓展到非对称的突触联接。

## 6 DNA 微阵列

20 世纪后半叶, 基因的调节和功能分析大多是对一个个基因分别进行研究的。大约 10 年前情况开始发生变化, 使得我们现在能较迅速和大量地获得众多基因的数据, 其中一个主要工具是 DNA 微阵列的开发<sup>[25-27]</sup>。DNA 微阵列的理论基础是核酸互补链间的碱基配对或杂交,

这是早就有的技术。DNA 微阵列的新颖和创新处在于将核酸以密集并能精确定位的阵列方式附着在固态基质(通常是玻璃)上,这就使得同时进行众多微量样品的筛选成为可能。DNA 微阵列有不同的叫法,如 DNA 芯片、基因芯片、基因阵列等。它最主要功能是能用来确定基因序列和确定基因表达水平,所以在基因疾病诊断、药物开发和毒性分析、病原分析等应用方面非常有前景。这也就不难理解为什么现在国内外已有不少生物技术公司和研究单位对其积极开发和激烈竞争,因而造成 DNA 微阵列的方法也多种多样。大致上沿着二条途径发展:(1) 核酸在芯片表面按点阵式固定,然后和带标记的待测样品反应;(2) 在基质表面原位合成 20-25 碱基的寡核苷酸,再与标记的 cDNA 等样品杂交。目前在一片 1-2 cm 的玻片上已有数千上万个已知序列的基因,可见发展之快。DNA 微阵列技术除了生物样品的制备外,还涉及到芯片组装、数据读出、数据分析的信息学软件等。具体方法上包括:用机械手或光刻技术、压电印刷等装 DNA 微阵列;通过激光共焦显微镜扫描已杂交的芯片;用荧光或放射性同位素标记法读出数据(也可根据质谱读出)等。研究者现在更关心于实验设计、数据分析、微量、基因组分析、表达谱的医学应用等,可以期待,人们即使用一个细胞也能测量出几乎每一个基因的表达水平。

除以上几个方面外,在生物科学的其它众多领域中这种多学科的交叉也非常广泛和深入。可以列举的研究领域还有:

计算生物学 - 研究复杂生物网络中序列、结构和功能之间的关系。目前最为关注的是生物信息学,它已成为基因组学分析中的最重要的技术,其内容集中在算法、模拟、数据库构建与分析、大范围基因序列的获取、SNP(single nucleotide polymorphism)分析、蛋白质结构预测、药物分子研究等;

蛋白质折叠 - 用各种技术测定蛋白质折叠的动力学、蛋白质折叠的理论和预测、蛋白质折叠和疾病的关系等;

细胞内的信号和交通系统 - 细胞对外界各种刺激响应的分子机理、各条信号途径的时间和空间的动态过程及相互作用、细胞内大分子复合体运动规律的定量研究等;

生物医学工程 - 特别是组织工程、生物力学、医学测量和成像技术等。

我们对这一发展潮流除予以充分注意外,也应积极推动和大力发展。一方面,优先鼓励“Bio-X”交叉学科的研究,对若干具有我国特色的项目组织力量攻关;另一方面也可在若干所大学、研究单位设立“Bio-X”的实体;再有一个重要方面是积极培育和扶持青年力量,包括在大学对大学生和研究生设立相关专业、系统开展有关的讲座和科学报告等。我们在鼓励生物学家要应用当今各种先进科学知识和技术的同时,更热切期待目前从事非生命科学领域的研究者渗透和融入到生物科学的前沿中来。

#### 参考文献:

- [1] *Can physics deliver another biological revolution*[J]? *Nature*, 1999,397:89.
- [2] Garwin L. *US universities create bridges between physics and biology*[J]. *Nature*, 1999,397:3.
- [3] BIO-X Stanford University. <http://cmgm.stanford.edu/biochem/biox/>
- [4] Gershon D. *Pushing the frontiers of interdisciplinary research: an idea whose time has come*[J]. *Nature*, 2000,404:313-316.

- [5] Abbott A. *A post-genomic challenge: learning to read patterns of protein synthesis*[J]. *Nature*, 1999,402:715-720.
- [6] Pandey A. *And Mann M. Proteomics to study genes and genomics*[J]. *Nature*, 2000,405:837-846.
- [7] Service R F. *Can Cellera do it again*[J]? *Science*, 2000,287:2136-2138.
- [8] What is "Chemical Genetics"? <http://iccb.med.harvard.edu/chemgen.html>
- [9] Malakoff D. *Genomic, nanotech centers open \$ 200 million push by Harvard*[J]. *Science*, 1999,283:610-611.
- [10] Ealick S E. *Challenges bfacing structural biology beamlines*[J]. *Nature Struct Biol*, 1998,5:620-622.
- [11] Doyle D A, Cabral J M, Pfuetzner R A, et al. *The structure of the potassium channel: molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity*[J]. *Science*, 1998,280:69-77.
- [12] Chang G, Spencer R H, Lee A T, et al. *Structure of the MscL homolog from Mycobacterium tuberculosis: a gated mechanosensitive ion channel*[J]. *Science*, 1998,282:2220-2226.
- [13] Ban N, Nissen P, Hansen J, et al. *The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4Å resolution*[J]. *Science*, 2000,289:905-920.
- [14] Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, et al. *Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor*[J]. *Science*, 2000,289:739-745.
- [15] *Frontiers in chemistry: single molecules*[J]. *Science*, 1999,283:1667-1695.
- [16] Oesterhelt F, Oesterhelt D, Pfeiffer M, et al. *Unfolding pathways of individual bacteriorhodopsins*[J]. *Science*, 2000,288:143-146.
- [17] Kinosita K, Yasuda R, Noji H, et al. *F<sub>1</sub>-ATPase: a rotary motor made of a single molecule*[J]. *Cell*, 1998,93:21-24.
- [18] Zhuang X-w, Bartley L E, Babcock H P, et al. *A single-molecule study of RNA catalysis and folding*[J]. *Science*, 2000,288:2048-2051.
- [19] Elghanian R, Storhoff J J, Mucic R C, et al. *Selective colorimetric detection of polynucleotides based on the distance-dependent optical properties of gold nanoparticles*[J]. *Science*, 1997,277:1078-1081.
- [20] Kasianowicz J J, Brandin E, Branton D, et al. *Characterization of individual polynucleotide molecules using a membrane channel*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996,93:13770-13773.
- [21] Nanopore sequencing. <http://mcb.harvard.edu/branton/nanopore.html>
- [22] Whaley S R, English D S, Hu E L, et al. *Selection of peptides with semiconductor binding specificity for directed nanocrystal assembly*[J]. *Science*, 2000,405:665-666.
- [23] Yurke B, Turberfield A J, Mills A P, et al. *A DNA fuelled molecular machine made of DNA*[J]. *Nature*, 2000,406:605-608.
- [24] Hahnloser R H R, Sarpeshkar R, Mahowald M A, et al. *Digital selection and analogue amplification coexist in a cortex-inspired silicon circuit*[J]. *Nature*, 2000,405: 947-951.
- [25] Eisen M B, Brown P O. *DNA arrays for analysis of gene expression*[J]. *Methods Enzymol*, 1999,303:179-205.
- [26] Ferea T L, Brown P O. *Observing the living genome*[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1999,9:715-722.
- [27] Lockhart D L, Winzeler E A. *Genomics, gene expression and DNA arrays*[J]. *Science*, 2000,405:827-836.



## BIO - X: PROPELLING THE BIOLOGY SCIENCE FORWARD IN THE NEW ERA

ZHANG Zhi - hong

*(Liren Laboratory, Department of Physiology and Biophysics, School of Life Sciences,  
Fudan University, Shanghai 200433, China)*

**Abstract:** To build the interdisciplinary science center or institute focussed on biology frontiers is a great upsurge around the world these two years. Among them Bio - X program at Stanford University in USA, initiated by Nobel laureate Steve Chu et al., is a most noticeable one. The “X” in the word of Bio - X refers physics, chemistry, engineering, and medicine in a general sense. At the beginning of the new era, a lot of leading - edge research areas in the biology science need to be developed in the manner of the interdisciplinary interactions. These areas include: the post - genome, synchrotron - based structural biology, single - molecule measurement, nanotechnology in biology, brain science, and biomedical engineering.

**Key Words:** Bio - X; Interdisciplinary science; Post - genome;  
Single - molecular measurement; Brain science