

德国在生命科学前沿领域的研发与创新

王志强

(中国21世纪议程管理中心, 北京 100053)

摘要: 德国将生命科学界定为“引领性先进学科”,而系统生物学、计算神经科学与医学基因组学是生命科学研究的前沿学科。德国联邦政府通过系列措施大力推进上述三个领域的研发创新。文章对德国生命科学领域项目实施情况、重点领域进展和支持其研究创新政策机制特点进行了分析和归纳。

关键词: 德国, 生命科学, 系统生物学; 计算机神经科学; 医学基因组学; 脑细胞信号控制

中图分类号: F13/17; F43 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3772/j.issn.1009-8623.2010.08.006

生命科学与人类生存、健康、社会发展密切相关。20世纪,生命科学理论研究取得了丰硕成果,为推动自然科学发展做出了巨大贡献。特别是20世纪50年代末,美国科学家沃森(J. D. Watson)和英国科学家克里克(F. Crick)共同提出了DNA分子双螺旋结构模型,成为生命科学发展史上的里程碑。自此,生命科学研究进入了精确、定量、实证和理论不断完善的新阶段。进入21世纪以来,生命科学研究迅速发展:2000年6月,美国、英国、法国、德国、日本和中国科学家联合破译了人类基因组结构;2006~2008年,美国《科学》杂志评选的年度世界十大科技进展中,生命科学成果连续3年占60%以上。当前,生命科学在医药健康、生态安全、新能源、资源与环境等领域发挥着越来越重要的作用;通过转基因技术得到更加高效的药物、高产抗逆的作物品种以及工业生产所需菌种;通过核移植技术实现动物的无性生殖(即动物克隆);通过干细胞技术为器官移植等医疗健康领域开辟广阔的应用前景。由于其强劲发展趋势,世界各国政府均十分重视生命科学领域的研发与创新。

德国联邦政府高度重视生命科学领域的研究创新,把生命科学研究作为提升国家综合竞争能

力、保障全民健康和改善人民生活质量的重要前沿性基础学科。在德国联邦政府制定的《高技术战略》中将生命科学界定为“引领性先进学科”,并将基因组学、蛋白质组学、结构生物学、生物信息学、纳米生物技术、神经生物技术、组织工程、营养和生物安全等列为生命科学的研发重点。近年来,德国联邦政府在生命科学领域启动实施了系统生物学、生物信息、纳米生物技术、蛋白质组分析、再生医学技术、基于基因组的感染研究、病理基因组研究等系列研究项目,生命科学领域的研究创新不断取得新的进展。本文主要介绍了德国系统生物学、计算神经学和医学基因组学等三个生命科学重点领域的最新进展、研发重点和项目实施情况,并对其支持研究创新的政策机制特点进行了分析和归纳。

一、总体情况

在德国联邦政府制定实施的《高技术战略》中将“系统生物学、计算神经学和医学基因组学”确定为生命科学未来最重要的三个研究领域,并认为,它们将引领全球“医药健康、医疗技术和生物应用技术”未来市场的发展方向。从1995~2015年,德国联邦教研部已经或将要在上述三个领域启动实施

作者简介: 王志强(1977-),男,中国21世纪议程管理中心 副研究员;研究方向:可持续发展科技政策与管理。

收稿日期: 2010年6月8日

表 1 德国教研部资助系统生物学、计算神经科学和医学基因组学研究计划项目一览表

	1995年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	
1.												2200 万欧元						
2.												1200 万欧元						
3.												4500 万欧元						
4.												3200 万欧元						
5.												2000 万欧元						
6.									2300 万欧元									
7.									4500 万欧元									
8.												200 万欧元						
9.												1000 万欧元						
10.	3600 万欧元																	
11.												4000 万欧元						
12.												4000 万欧元						
13.												1600 万欧元						
14.										3430 万欧元								
15.										210 万欧元								
16.									125 万欧元									
17.									730 万欧元									
18.									500 万欧元									
19.												130 万欧元						
20.						4000 万欧元												
21.												1280 万欧元						
22.												1240 万欧元						
23.												1400 万欧元						
24.						20900 万欧元												
25.						19000 万欧元												
26.	1995 年起, 17500 万欧元																	
	项目名称与领域																	
• 系统生物学领域																		
1.	系统生物学新方法研究								2.	老年健康系统生物学								
3.	医药系统生物学								4.	系统生物学研究伙伴计划								
5.	微生物系统生物学								6.	生命系统动态过程量化分析								
7.	系统生物学研究单位								8.	分子生命科学产业化研究								
9.	系统生物学计算网络研究								10.	系统生物学：肝细胞研究								
11.	虚拟肝脏																	
• 计算神经科学领域																		
12.	伯恩斯坦计算神经科学中心二期工程								13.	伯恩斯坦神经认知科学基础研究重点项目								
14.	伯恩斯坦新技术研究重点项目								15.	国家“国际神经信息学合作团队”网站								
16.	伯恩斯坦计算神经科学奖								17.	伯恩斯坦计算神经科学合作项目								
18.	伯恩斯坦计算神经科学青年研究团队								19.	伯恩斯坦计算神经科学协调项目								
20.	伯恩斯坦计算神经科学中心一期工程																	
• 医学基因组学领域																		
21.	国际合作计划（1000 基因组计划）								22.	医学基因组学研究创新联盟								
23.	医学基因组学集成研究联盟								24.	国家基因组学研究网二期								
25.	国家基因组学研究网一期								26.	德国人类基因组项目								

26 个研究计划, 总研发经费投入约 10.4745 亿欧元, 表 1 给出了德国联邦教研部资助系统生物学、计算神经科学和医学基因组学研究计划。

目前, 虽然诸如糖尿病、关节炎、癌症和心血管疾病等综合性疾病仍然很难或者无法医治, 但生命科学领域的研究成果为这些疾病的诊断与治疗提

供了新药物研制、治疗方法创新等方面的技术支撑,例如,借助分子生物学的研究成果,医学科研人员可以在全面分析人体组织、器官分子层面交互作用的基础上,研发新型治疗药物、制定更为有效的治疗方法。从总体上看,德国在系统生物学、计算神经科学和医学基因组学等领域研究方面主要有三方面特色。

(一)注重数学工具与科学实验结合

系统生物学、计算神经科学与医学基因组学这3个生命科学学科的共同特点之一就是将计算机工具与实验室研究的方法集成。先进的数学方法和计算工具可帮助科研人员在已有的生物学实验数据中抽象出数学模型,对活体细胞、组织和器官间的多重相互作用进行定量化描述,对细胞层面的分子互动机制进行精确解读,还可以用于设计建造生物数学模型,基于生物数学模型进行模拟实验,使生命科学研究更加客观和理性。德国联邦政府积极支持生命科学领域科研人员将数学工具集成应用到研究创新中去,确保了德国在上述领域的研发能力位居世界前列。

(二)积极参与开展国际合作与交流

生命科学领域研发创新离不开来自政府的资金支持,除此以外还需要高度跨学科研究与国际合作,通过科学界和企业界的协同努力提高生命科学研究的创新能力。特别是在医学基因组学研究方面,需要大规模的科研人才力量、大量的科研经费投入和大型的科学仪器装备,因此,开展国际合作是节约研发成本、缩短研发时间、提高研发效率的重要保障。德国联邦政府积极参加了人类基因组测序、国际神经信息学合作团队等生命科学领域重大国际合作项目,并在其中发挥了重要作用。

(三)为医药健康与生物技术应用提供支撑

在医药健康领域,通过开展系统生物学和医学基因组学领域集成研究,缩短了新药的筛选和研制时间,降低了开发成本;通过计算神经科学研究,更为深入的了解神经系统信息传递交流过程,其研究成果推动了神经植入物及假肢技术发展,提高了自适应机器人的制造工艺和效率;而医学基因组学领域研究则开辟了认识疾病遗传因素的新途径,都从分子层面确定疾病致病机理,探寻新的诊断和治疗

方法。在应用生物技术领域、生命科学各领域的研究成果在精细化工、污水处理、创新药物、生物能源等各领域都有着广泛的应用前景。目前,德国共有500多家公司企业专门从事生物技术领域的技术研发和产品生产,其数量在欧洲各国排名第一。

二、系统生物学

系统生物学是研究生物系统中所有组成成分的基因构成,及其在特定条件下这些组分间的相互关系,并通过计算生物学建立数学模型来定量描述和预测生物功能、表型和行为的科学。系统生物学研究不仅横跨生物化学、分子生物学、遗传学、生理学、医学和神经科学等学科,而且还集成了工程科学、材料科学、数学、物理和化学等方法工具。德国联邦教研部从2000年开始启动实施了系统生物学试点项目,着手建设全球最大的系统生物学研究合作网络,并在此基础上对德国国内系统生物学各分支领域研究创新活动进行资助。下页图1给出了德国在系统生物学领域的研究机构与项目计划分布情况。

(一)项目实施总体情况

2001年,与国家基因组学研究网建设计划同步,德国联邦教研部实施了系统生物学生命系统研究项目。2004年,联邦教研部启动了肝细胞系统生物学示范项目,该项目在全德国已有的6个研究联盟基础上组建了系统生物学研究能力网络,网络包括40多个研究团队。2007年,联邦教研部实施了4个系统生物学研究单位项目,对德国系统生物科研力量从新进行了整合。2008年,系统生物学研究伙伴计划启动,该计划致力于推动德国系统生物学研究机构内部、及其与产业界的合作与技术成果交流,通过该计划资助了大批该领域青年学者开展研发活动。2008年,联邦教研部启动了医药系统生物学(MedSys)项目,用以支持系统生物学在医疗和制药领域的研发创新。2009年,联邦教研部最新推出了系统生物学新方法研究项目,它是2006年实施的生命系统动态过程定量化分析项目(QuantPro)的后续项目,计划通过集成基因组学、蛋白质组学和数学方法为未来系统生物学发展提供新方法和工具。此外,德国联邦政府还高度重视推动该领域跨

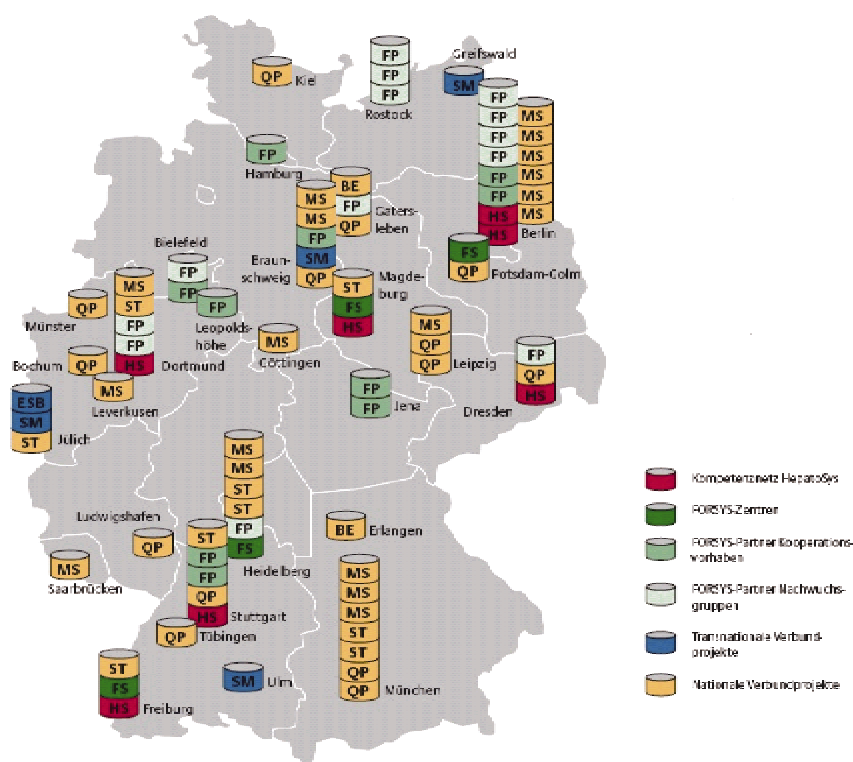


图1 德国系统生物学领域研究机构与项目分布示意图

图示说明:

1. 项目主题

BE 为生物能源, ESB 为欧洲系统生物学研究区, FP 为系统生物学研究伙伴计划, FS 为系统生物学研究单位, HS 为肝脏系统生物学, MS 为医药系统生物学, SM 为微组织系统生物学, ST 为系统生物学新技术, QP 为生命系统动态过程量化分析。

2. 机构类型

肝脏系统生物学研究能力网络 (Kompetenznetz HepatoSys);

系统生物研究中心 (FORSYS-Zentren);

系统生物学研究伙伴计划 (FORSYS-Partner Kooperationsvorhaben);

系统生物学研究伙伴计划青年团队 (FORSYS-Partner Nachwuchsgruppen);

国际联合研究项目 (Transnationale Verbundprojekte);

国内联合研究项目 (Nationale Verbundprojekte)。

学科合作研究与国际合作交流。2006 年, 联邦教研部启动了欧洲系统生物学研究区 (EraSysBio) 计划支持系统生物学领域跨学科国际合作。2008 年, 联邦教研部在肝脏系统生物学 (HepatoSys)、药医药系统生物学和老龄人口系统生物学等项目中, 启动了跨学科领域的国际合作研究。

(二) 重点领域进展

1. 肝细胞模型研究

2004 年, 联邦教研部启动了肝脏系统生物学研究项目, 组建了包括 43 个研究团队、4 个区域研发

网和 2 个跨区域合作平台在内的国家级研发网络, 是该领域世界上最大研究合作网络。根据肝脏功能为 4 个区域研发网络确定了不同的研究方向: 肝脏解毒功能研究、肝细胞信息传导研究、铁元素代谢研究、肝细胞再生研究等。目标是利用系统生物学技术帮助预测药物代谢过程, 快速筛选有效成分, 确定最佳药物用量。目前, 该项目一期工程已经结束。在项目前期研究成果的基础上, 2010 年联邦教研部将启动内容更加复杂、更高层次的虚拟肝脏项目, 计划建立可模拟实体肝脏功能的集成数字化肝脏模型——“虚拟肝脏”, 借助虚拟肝脏的可视化平台开展肝脏疾病医疗和生物技术应用领域研究。项目最终目标是: 以虚拟肝脏研究成果为基础, 建立各类虚拟组织和器官模型, 从而更好的从细胞分子层面了解人体重要器官的生理与病理过程。

2. 生命健康研究

2008 年, 为了更好的了解复杂疾病发病机理, 为各类疑难疾病寻找新的诊疗方法造福病患, 联邦教研部实施了医药系统生物学研究项目。德国国内有 18 家相关科研机构、医院诊所及生物制药领域企业参与了项目实施, 共同开展生物标的物在疾病诊断领域应用、新型药物副作用评估以及基因差异病人病症诊疗等方面的研究, 促进生命健康技术研发与临床应用的结合。目前, 项目研究疾病包括: 艾滋病、肺癌、胃癌和结肠癌等, 下一步将继续开展慢性创伤恢复、人体组织获取肝细胞等研究。医药系统生物学项目以分子生物学实验数据为基础, 并借鉴了医学基因组学研究项目的成果。2009 年, 老年健康系统生物学项目启动, 项目目标

是利用系统生物学方法,认知人体自然衰老的过程与机制,并根据研究技术成果来进一步发展针对老年常见疾病的新的诊断治疗技术。

3. 生物制氢研究

为了应对传统化石能源日益短缺和全球气候变化等问题,开发环境友好型绿色新能源已经成为当今科学界面临的紧迫挑战。2007年,联邦教研部启动的系统生物学研究伙伴计划中,包括通过生物反应装置(微藻)制备氢气燃料的新技术研发。来自卡尔斯鲁尔理工学院、比勒费尔德大学、明斯特大学和马普学会戈尔姆研究所的专家,与北方沼气公司合作,利用系统生物学分析方法,开发新的生物反应装置(微藻)制备氢气燃料技术。目前,在实验室条件下,微藻生物制氢反应器太阳能转化效率已经达到了1.5%左右(而沼气发电和燃料作物的太阳能转化效率仅为0.4%)。2009年,卡尔斯鲁尔理工学院研究人员开发出了封闭式藻类高效光反应堆和降解细胞新技术,并建立了总容量为250升的反应器模型,新的“封闭式光-生物反应器”太阳能转化效率比过去开放式装置提高了5倍。微藻生物制氢技术面临的主要问题仍然是生产成本过高。下阶段将进一步研究植物光合作用机理,分析各类环境因素对藻类植物光合作用的影响,建立藻类代谢系统生物学模型,分析和优选藻株基因组、转录组和蛋白质组等。

4. 细胞信号传导研究

细胞信号传导是指细胞通过细胞膜或细胞内的受体感受信息分子的刺激,经细胞内信号传导系统转换成影响细胞的生物学功能(如生长、分化或死亡)的过程。利用系统生物学技术,深入研究了解细胞内部复杂的网络传导机制,有助于研制新型药物,控制致病细胞生长、更好的进行癌症等疾病治疗。联邦教研部实施的系统生物学研究单位和医药系统生物学项目都部分支持了该领域研究活动。在联邦教研部系统生物学研究伙伴计划青年团队项目的支持下,洪堡大学的尼尔斯博士发现了丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联信号网络通路的功能(包括300多个基因、10多个酶和转录因子),并构建了相应的级联信号数学模型。这项研究成果对于研究抑制肝癌、结肠癌等癌症细胞生长酶激素,寻

找癌症细胞分子开关,开发新型癌症治疗药物有着重要基础性作用。最近在欧盟项目框架下,来自德国、法国和美国等国的9个研究团队组建了癌症研究联盟(CancerSys)。

5. 微生物技术研究

细菌和其他微生物在医药健康领域有巨大的应用潜力,如微生物净化水,转基因细菌生产食品添加剂,疫苗、抗生素、激素和抗癌药物制备等。2005年,联邦教研部在欧洲系统生物学研究区计划框架内启动了微生物系统生物学欧洲倡议,德国、英国、荷兰、挪威、奥地利、西班牙、法国、瑞士和捷克等国都参加了该跨国合作研究计划。倡议目标是整合欧洲范围内微生物系统生物学研究能力,为医药健康、生物技术和环境保护提供技术支撑。2007年,联邦教研部启动了11个微生物系统生物学联合研究项目,承担项目的82个研究团队中德国占据了32个。2008年,该项目建立了微生物系统生物学数据库,德国研究团队主要侧重于梭菌芽孢菌、假单胞菌和枯草芽孢杆菌等微生物技术研发。利用系统生物学的基因分析和计算机模拟方法,项目研究人员对微生物反应过程进行精确控制,提高化工和制药产业效益。2009年,在联邦教研部的支持下,德国巴斯夫公司与斯图加特大学、特霍恩海姆大学等6个微生物技术研究机构共同开展了应用技术交流。

6. 生命过程描述研究

生命过程从本质上讲是一个动态过程。2006年,联邦教研部启动实施了生命系统动态过程量化分析项目,希望通过研究分子组成、分析其时间和空间相互作用来认识动态生命过程,突破影响生命系统的重要生物分子获取关键技术,构建可以量化描述生命动态过程的数学模型。项目研究将系统生物学方法集成到分子生命科学研究领域,实现了基因组学、蛋白质组学和代谢组学研究与生物信息学方法工具的结合。该项目涵盖了14个研究主题,集中在认知发病机制、新药开发和改进生物制备工艺等方面。为了确保项目研究技术成果实现市场转化,项目组织实施非常注重产学研结合,参与项目企业投入了约25%的研发资金。2009年,在该项目基础上,联邦教研部新启动了系统生物学新方

法研究项目,项目包括 10 个研究主题,致力于促进该领域新实验和理论方法工具的研发创新,利用更完善的系统生物学网络模型描述复杂生命过程。

三、计算神经科学

计算神经科学使用数学分析和计算机模拟方法在不同层面对神经系统进行模拟研究,从计算角度理解脑功能,研究大脑非程序和适应性的信息处理能力和信息处理机制。计算神经科学的研究成果已广泛应用于帮助盲人、聋哑人和瘫痪患者人等残障人士重新恢复视力、听力和行走能力。2004 年,联邦教研部启动了以“伯恩斯坦”(德国神经科学家,1902 年提出细胞膜电位理论解释了生物电现

象)命名的国家伯恩斯坦计算神经科学研究网计划,并在此基础上对计算神经科学各分支领域研究进行资助。图 2 给出了德国伯恩斯坦计算神经科学研究网络分布情况。

(一)项目实施情况

2004 年,联邦教研部启动了国家伯恩斯坦计算神经科学研究网的建设工作,该研究网包括 4 个分研究中心:伯恩斯坦柏林研究中心,负责神经信号确认与变异领域研究;伯恩斯坦弗莱堡研究中心,负责认知动态过程领域研究;伯恩斯坦哥廷根研究中心,负责适应性认知领域研究;伯恩斯坦慕尼黑研究中心,负责时间与空间认知领域研究。目前,研究网内有 80 多个来自不同研究机构的研究团队。

为了吸引青年研究人员从事计算神经科学领域研究,2006 年起,联邦教研部每年组织一次伯恩斯坦计算神经科学奖(奖金额 125 万欧元)评选活动,奖励对象是在计算神经科学领域国内外优秀青年科学家。2007 年,联邦教研部在伯恩斯坦合作伙伴倡议框架下,新组建了 5 个伯恩斯坦区域核心研究团队,并新拓展了伯恩斯坦研究中心的研究领域。在其后实施的 11 个伯恩斯坦计算神经科学合作项目,有力促进了伯恩斯坦神经科学研究网与外部研究机构和企业间的交流合作,加快了技术成果的市场转化。2009 年中,联邦教研部启动实施了伯恩斯坦神经认知科学基础研究重点项目,开展大脑学习认知过程中的基础神经机制研究。2010 年,联邦教研部启动了伯恩斯坦计算神经科学研究网络二期计划。同时,德国作为国际神经信息学合作团队

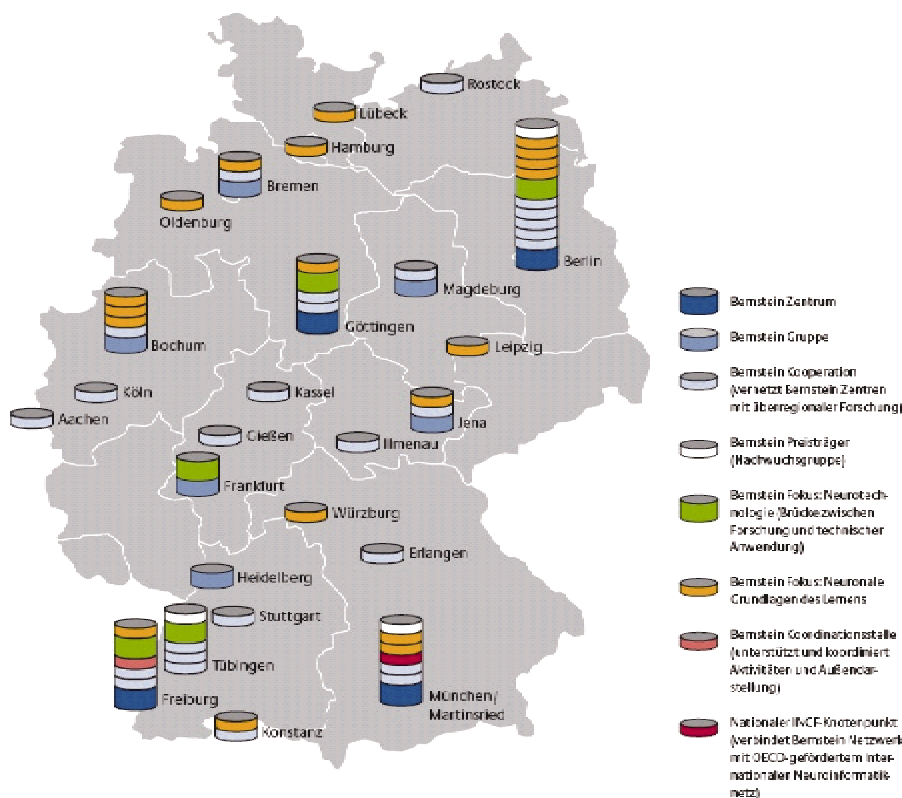


图 2 德国国家伯恩斯坦计算神经科学研究网分布情况示意图

图示说明:

- 伯恩斯坦研究中心(Bernstein Zentrum);
- 伯恩斯坦研究团队(Bernstein Gruppe);
- 伯恩斯坦合作项目(Bernstein Kooperation);
- 伯恩斯坦新技术研究重点项目(Bernstein Fokus-Neurotechnologie);
- 伯恩斯坦神经认知科学基础研究重点项目(Bernstein Fokus-Neuronale Grundlagen des Lernens);
- 伯恩斯坦协调项目(Bernstein Koordinationstelle);
- 国家“国际神经信息学合作团队”网站(Nationaler INCF-Knotenpunkt)。

(INCF)的创始成员,还积极开展德国国际神经信息学合作团队国家网站的建设工作。目前,该国际组织成员国已发展到了15个,成为计算神经科学研究领域重要的国际合作平台。

(二)重点领域进展

1. 应用神经技术

计算神经科学研究是医药和医疗技术创新的基础。为了促进计算神经科学领域的产学研结合,2008年联邦教研部启动了伯恩斯坦新技术研究重点项目,支持各类科研机构与企业间的密切合作、促进相关学科的交叉融合、加强科学家与青年研究人员的交流。有6家企业和8家科研机构共同承担了神经仿生控制系统应用技术集成研究。项目组与奥托医疗技术公司合作,采用自适应控制神经网络技术联合开发新型假肢,新型假肢可以根据患者行走需要进行自动调节;项目组与斯坦伯格医疗器械公司合作,利用光脉冲刺激内耳神经细胞感光分子形成听觉印象的原理,联合开发了无需电池的新型人工耳蜗植入术;项目组成员哥廷根马普研究所与莱卡公司合作,联合开发了新的生物化学成像法,增强人体视觉系统的信号刺激,提高光学显微镜分辨率。

2. 脑细胞信号控制研究

2008年在伯恩斯坦计算神经科学合作项目框架下,图宾根大学与伯恩斯坦弗莱堡研究中心等11家研究机构,联合承担了人类脑信号控制机制研究项目。该项目利用高敏感度的磁场成像仪记录人类大脑磁场活动,绘制出精确大脑活动区域脑电图,并将其储存在计算机上,通过比较分析得到人类大脑活动信号高分辨率的时空分布规律。项目研究人员研发了适当的算法分析提取脑信号信息,开发脑信号控制装置,并最终通过人脑和机器接口用于瘫痪患者治疗。项目研究成果为截瘫患者康复带来了希望。

3. 视觉图像认知研究

作为2007年根据伯恩斯坦合作伙伴倡议组建的5个伯恩斯坦区域核心研究团队之一,不莱梅大学理论物理研究所承担了大脑视觉皮层信号刺激机制研究任务。视觉认知是在很短或者很长时间段内,神经系统自适应的一个动态过程。项目目标是

研究在不同时间尺度内视觉神经适应机制的功能。研究人员建立了一个集成神经电路装置的快速认知自然图像数学模型,并将模型模拟结果与实验结果进行比较研究,开发出了具有自适应能力的视觉认知系统。基于该系统通过利用微电极刺激猕猴的神经细胞,实现了简单学习功能。在未来,该技术成果将可以在机器人认知或X光与核磁共振图像识别领域得到广泛应用。

四、医学基因组学

研究表明,除了外部环境因素之外,人类遗传基因特征对自身健康也有着直接影响。医学基因组学是基因组学与医学领域交叉学科,其研究目标是在基因组学研究基础上,从分子层面了解各类疑难疾病发病机制和恢复过程,为疾病预防、诊断和治疗提供新的战略方法与工具。1995年,德国联邦政府启动了德国人类基因组计划。2001年,联邦教研部启动了国家基因组学研究网(NGFN)一期计划;2004年,在一期计划基础上,联邦教研部又启动实施了国家基因组学研究网二期计划。2008年,联邦教研部相继启动了医学基因组学集成研究联盟、医学基因组学研究创新联盟和医学基因组学国际合作计划等研究项目。下页图3给出了德国国家基因组学研究网与研究主题的分布情况。

(一)项目实施情况

2001年,联邦教研部启动了为期3年,总投资1.79亿欧元的国家基因组学研究网一期计划,重点支持人类健康研究和五大高发疾病的研究,解决基因组研究中的伦理、社会和法律等问题。2004年,联邦教研部追加了1.35亿欧元投资,用以支持为期3年的国家基因组学研究网二期计划。根据二期计划,新建了9个疾病基因组网络,增建了12个高性能的系统方法学平台用以开展高通量技术研究,补充设立了19个人类基因组应用研究项目。在二期计划的支持下,德国科研人员参与了60个欧盟相关研究项目,并发现了老年痴呆症、帕金森综合症、癫痫、慢性炎性肠道疾病和心血管疾病的风险基因。2008年,联邦教研部启动了国家基因组学研究网医学基因组学集成研究联盟计划。有26个机构参与了医学基因组学集成研究联盟,该计划包括

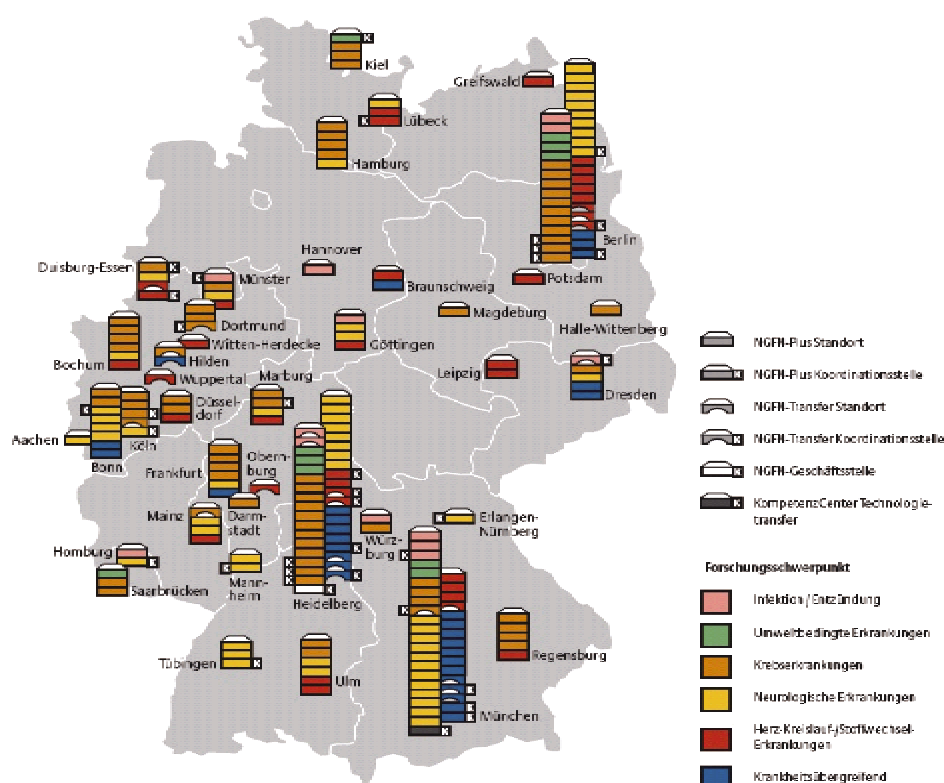


图3 德国国家基因组学研究网及研究主题分布情况示意图

图示说明：

1) 机构类型

国家基因组学研究网集成研究联盟单位(NGFN-Plus Standort)；

国家基因组学研究网集成研究联盟协调单位(NGFN-Plus Koordinationstelle)；

国家基因组学研究网医药基因组学研究创新联盟(NGFN-Transfer Standort)；

国家基因组学研究网医药基因组学研究创新联盟协调单位(NGFN-Transfer Koordinationstelle)；

国家基因组学研究网二级单位(NGFN-Geschäftsstelle)；

技术转移能力中心(KompetenzCenter Technologietransfer)。

2) 研究主题

感染与炎症(Infektion/Entzündung)；

环境疾病(Umweltbedingte Erkrankungen)；

癌症(Kreislauferkrankungen)；

神经性疾病(Neurologische Erkrankungen)；

心血管与代谢类疾病(Herz-Kreislauf-/Stoffwechsel-Erkrankungen)；

交叉性疾病(Krankheitsübergreifend)。

300多个研究主题，主要是利用人类基因组学的研究成果和交叉学科的研究方法全面了解癌症、神经疾病、心血管疾病和传染病等重大疾病的致病过程，并研究提出新的诊断和治疗方法。同年，联邦教研部还建立了8个国家基因组学研究网医学基因组学研究创新联盟，加强医药基因组学领域产学研结合，推动技术成果的市场转化。2009年，联邦教研

部又启动了心血管和代谢性疾病基因组与病理学研究项目。

(二)重要领域进展

1. 心脏衰竭症研究

心脏衰竭症是德国死亡比例最高的疾病。研究表明，心脏衰竭症与患者基因有关：由于基因突变使得人体心脏肌肉蛋白发生变异，从而引发心脏衰竭。在国家基因组学研究网医学基因组学集成研究联盟计划的支持下，海德堡大学、哥廷根大学和慕尼黑大学的研究人员从基因遗传变异、细胞信号路径与外部环境因素三个层面开展合作研究，成功揭示了心脏衰竭症的诱发分子，并开发了心脏衰竭监测仪。在国家基因组学研究网医学基因组学研究创新联盟计划支持下，海德堡大学医院正在研发利用诱饵寡核苷酸治疗心脏衰竭的新治疗方法，分析识别3种致病转录因子特征，模拟合成诱饵寡核苷酸，捕捉过剩的致病转录因子，从而达到治疗心脏衰竭症的目的。利用项目研究成果，德国雅芳制药

公司已经开发了治疗哮喘、湿疹等疾病的新药物，并已在数百名患者群中进行了药物安全性试用。

2. 帕金森综合症与老年痴呆症研究

老年痴呆症和帕金森综合症都是由于脑神经细胞非正常死亡而引起的神经退化性疾病。到目前为止，全球还尚未研发出合适的治疗药物。在国家基因组学研究网医学基因组学集成研究联盟计划

框架下,来自德国、美国和法国的6个研究团队联合承担神经网络合作研究项目,共同研究神经退化性疾病的致病基因和分子机制。目前,项目研究人员已经筛选分析出了100种病患过程中产生的蛋白质。下一阶段,研究人员将对1000种疾病蛋白质与2万种蛋白进行配对测试,并最终生成2000万种的蛋白质组合,利用生物信息学和系统生物学方法分析它们之间的相互作用,以求最终破解神经退化性疾病的致病分子机制。

3. 癌症治疗研究

在国家基因组学研究网医学基因组学集成研究联盟计划支持下,德意志癌症研究中心、欧洲分子生物研究实验室、海德堡大学妇科医院和柏林马普分子遗传研究所共同承担了癌细胞信号通路研究,利用基因图谱、功能分析和细胞显微镜等技术,构建癌症细胞信号通路的数学模型,分析多基因组交互作用情况下细胞信号通路间的联系,并利用数学模型与具体实验相结合的方法来检验癌症诊断标记物的质量,帮助分析和检测新型分子药物作用。同时,海德堡大学妇科医院还与德意志癌症研究中心、哥廷根大学、弗莱堡大学系统生物学研究中心及Roche医药公司联合承担了医药系统生物学项目,并研发出了有效治疗乳腺肿瘤的新药——赫赛汀。

4. 新型抗感染药物研究

由病毒、细菌或寄生虫引发的感染类疾病是世界上最主要的致死疾病:全球每年约有300万人死于疟疾,约有200多万人死于艾滋病,约有60万人死于伤寒。在国家基因组学研究网医学基因组学集成研究联盟计划框架下,明斯特大学分子生物学中心、哥廷根灵长类研究中心、维尔茨堡生物中心、柏林马普学会传染生物学研究所和柏林马普学会分子遗传学研究所的研究人员对8种重要感染病原体(艾滋病、伤寒、脑膜炎、肺炎、胃溃疡、弓形体病、腹泻和疟疾等)开展了病原体核糖核酸控制研究。研究人员分析病原体RNA剖面变化规律,利用短ncRNA方法生成模板蛋白质,开发出可用于干扰阻断病原体RNA分子代谢功能的新型抗感染药物。

5. 控制沉默基因

控制沉默基因是指通过RNA干扰,使病毒蛋

白质无法合成,令特定致病基因保持沉默,达到防御和治愈艾滋病和癌症等重大疾病的目的。RNA干扰要采用降解到21~28个核苷酸的个体小干扰RNAs,但是由于成本昂贵、通用性差等因素,个体小干扰RNAs还仅仅限于在实验室范围内合成使用。在国家基因组学研究网二期计划项目支持下,马普学会分子细胞生物和遗传学研究所、德意志基因组资源研究中心与Cenix生物科技公司共同开发新基因座,利用基因座可以更有效的识别和选择小干扰RNAs。目前,项目研究人员已经利用高通量技术构建了近1.6万个人类基因和小鼠基因的小干扰RNAs制备池。下阶段,联邦教研部还将继续通过国家基因组学研究网二期计划项目,支持小干扰RNAs制备池商业化生产。

五、结束语

总体来看,德国联邦政府在推动生命科学特别是系统生物学、计算神经学和医药基因组学等领域研究创新的政策机制有以下特点:

1. 重视总体规划,超前部署生命科学研究发展。从1995年德国人类基因组项目开始以来,德国联邦政府将生命科学研究作为面向未来的重要学科领域进行统筹规划。此后,德国联邦政府陆续规划并实施了国家基因组研究网络、伯恩斯坦计算神经科学研究网络和系统生物学研究网络的建设。在国家《高技术战略》的健康医药和生物技术重点领域中,对生命科学研究进行了部署。

2. 重视资金投入,全面推进生命科学技术创新。德国联邦政府不断加大投资力度,支持生命科学领域基础研究和应用技术开发,支持创新联盟建设和国际合作研发。从1995~2015年,德国联邦教研部在系统生物学、计算神经学和医药基因组学等3个领域实施了约26个研究计划,研发总经费约11.73亿欧元。

3. 重视人才培养,注意培养使用优秀青年人才。德国联邦政府重视优秀青年人才使用培养。在系统生物学研究伙伴倡议中有很多研究项目是由该领域的青年学者承担的。在计算神经科学领域还专门设立了青年研究团队项目。同时,为了吸引青年研究人员从事计算神经科学领域研究,联邦教研

部每年组织一次“伯恩斯坦计算神经科学奖”(奖金125万欧元)评选活动,评奖对象是该领域国内外优秀青年科学家。

4. 重视技术集成,鼓励跨学科、跨部门和跨国界合作研究。系统生物学,计算神经科学与医学基因组学本身就是交叉学科。联邦教研部很多项目都是直接支持跨学科、跨部门、跨区域和跨国界合作研究,如医学基因组学集成研究联盟、国际神经信息学合作团队、欧洲系统生物学研究区等。而各研究机构通过国家基因组学研究网等网络平台也可以方便的开展各类合作研究。

5. 重视应用推广,努力促进该领域的产学研结合。重视应用技术开发、促进产学研结合是德国生命学科领域研发的特色之一。联邦教研部实施项目大多有企业直接参与,如定量化描述生命动态过程项目、伯恩斯坦新技术重点项目、医药基因组学创新联盟等。目前,德国全国有500多家公司和企业专门从事生物技术领域技术研发和产品生产,其数量居欧洲首位。大量的生物技术企业也为生命科学领域适用技术成果应用转化提供了产业基础。

系统生物学、计算神经学和医药基因组学等生命科学前沿领域研发创新是21世纪新科学技术革

命的重要推动力量。2006年,我国制定实施了《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006~2020)》,在其8个科学前沿问题中有3个属于生命科学领域。当前,我国正处于把握全球产业调整机遇、培育和发展战略性新兴产业、提高国家竞争力的关键时期,加强生物技术研发创新、推动生物医药产业发展是培育发展战略性新兴产业的必然要求。德国联邦政府在推动生命科学领域研究创新方面的相关做法和经验也值得我们参考借鉴。■

参考文献:

- [1] 德国联邦教研部. Impulsgeber Lebenswissenschaften (生命科学的前沿). 2009
- [2] 德国联邦教研部. 10 Jahre Kompetenznetze in der Medizin Kompetenznetze (医学研究能力网络10年回顾). 2009
- [3] 德国联邦教研部. Von der Idee zum Produkt——Erfolge der Projektförderung II (从理念到产品:二期资助项目成果). 2009
- [4] 德国联邦教研部. Erfolge der Gesundheitsforschung (健康领域研究成果). 2008
- [5] 德国国家伯恩斯坦计算神经科学网. <http://www.nnen.de>
- [6] 德国国家基因组学研究网. <http://www.ngfn.de>

Frontier Research and Innovation of Life Science in Germany

WANG Zhiqiang

(The Administrative Center for China's Agenda 21, Beijing 100053)

Abstract: Germany defend life science as the lead of advanced subjects, and systems biology, computational neuroscience and medicine genomics is the frontier of life science. The federal government took a series of measures to vigorously promote research and innovation of life science. This paper analyzes and summarizes implementation and achievements of life science, and characteristics of the innovation policy mechanism.

Key words: Germany; Life science; Systems biology; Computational neuroscience; Medical genomics; Brain cell signal control