

一个没有科研的国家是一个没有发展的国家。 ——玛加丽塔·萨拉斯

## 玛加丽塔·萨拉斯，西班牙分子生物学的引领者

陈关荣

(香港城市大学)

2019年12月12日，《自然》(Nature)杂志登出了玛加丽塔·萨拉斯·法尔格拉斯(Margarita Salas Falgueras, 1938年11月30日–2019年11月7日)去世的讣告:

萨拉斯于11月7日去世,享年80岁。她是把现代分子生物学引进西班牙的核心人物。

.....

玛格丽塔向学生们展示了她对科学研究的热情和对科学发现的兴奋。她培养学生们的原动力、创造性,以及严谨和毅力。她创造了一所真正的学校,在那里她教导来自不同地方和具有不同背景的生物学家们如何去做研究并且从中获得乐趣。

她的许多学生现在都已经是科学研究带头人。对于好几代西班牙科学家来说,她是一盏指路明灯。我们会怀念她、她的指导和她的引领。



图1 玛加丽塔·萨拉斯(1938–2019)

### 【一】

玛加丽塔于1938年11月30日出生在西班牙北部Asturias省Valdés市的卡内罗(Canero)教区。她的名字具有典型的西班牙人名的表述形式,即“名字+父姓+母姓”：“玛加丽塔”是她个人的名字,“萨拉斯”是父亲家族的姓氏,而“法尔格拉斯”是母亲家族的姓氏。她父亲何塞·萨拉斯·马丁内斯(José Salas Martínez,

1905–1962) 是一名精神病科医生，母亲玛格丽塔·法尔格拉斯·加特尔 (Margarita Falgueras Gatell, 1912–2014) 是个教师。她有一个哥哥，何塞 (José Salas Falgueras, 1937–2008) 和一个妹妹，玛丽亚-路易莎 (María Luisa Salas Falgueras, 1940–)。三兄妹后来都成长为知名科学家。



图 2 童年时代的玛格丽塔

1954 年，16 岁的玛格丽塔移居到首都马德里，在那里中学毕业后考入了马德里康普顿斯大学 (Complutense University of Madrid) 化学系。1958 年，她从大学回家探望父母时遇到了一位远亲——西班牙裔美国生物化学家塞韦罗·奥乔亚·德·阿尔博诺斯 (Severo Ochoa de Albornoz, 1905–1993)。塞韦罗翌年即 1959 年获得诺贝尔生理学或医学奖。塞韦罗回美国后给这位小女生寄来了一本书。读完那本书后，玛格丽塔便立下了人生志向：她要成为一名生物化学研究员。于是，她选择了生物化学专业。本科毕业后，她请塞韦罗写了一封推荐信，要到西班牙高等科学研究所跟随阿尔贝托·索尔斯 (Alberto Sols García, 1917–1989) 攻读博士学位。

当年的西班牙是弗朗哥时代 (España franquista, 1939–1975)，那是西班牙历史上的一段特殊时期。1935 年–1939 年西班牙内战后，弗朗西斯科·弗朗哥 (Francisco Franco, 1892–1975) 以 Caudillo (军政合一) 的名义统治着西班牙。1945 年，弗朗哥颁布了《西班牙宪章》，其中的婚姻许可 (permiso marital) 条例规定，妇女未经丈夫同意不得就业和参加社会工作。到 1975 年弗朗哥去世后，西班牙才转变为民主国家。因此，在玛格丽塔那个年代，西班牙社会对女性参与科学工作的期望极低，甚至有诸多限制。不过，阿尔贝托·索尔斯无法拒绝诺贝尔奖得主的推荐，最后勉强接受了这位女生。他当时对别人说：“瞧，一个女孩。我会给她一个重要性不高的研究项目。这样，如果她不成功也没有关系。”玛格丽塔知道后并没有生气，说这不是教授的错，是时代的错。

1963 年，玛格丽塔与研究生同学埃拉迪奥·比纽埃拉·迪亚兹 (Eladio Viñuela Díaz, 1937–1999) 结了婚。两人后来养育了一个女儿，Lucía Viñuela Salas。

1964 年，玛格丽塔完成了关于葡萄糖磷酸异构酶的异构化和特殊性质研究的毕业论文，获得化学博士学位。

1964 年–1967 年，玛格丽塔和丈夫到了美国纽约大学的生物研究所，在塞韦罗·奥乔亚的实验室当了三年博士后。在那里，最令她感动的是没有遭遇到科学研究的性别歧视。在实验室，他俩参加了破译从 DNA 到蛋白质遗传转移机制信息的研究项目。玛格

丽塔做出了两个关键性的贡献：她确定了遗传信息的读取只发生在 5'→3' 方向，并证明了从 DNA 转录而来的 mRNA 分子有三个特定的核苷酸，即所谓的 UAA 终止密码，它们的构成是蛋白质合成终止的信号。

之后，玛格丽塔和丈夫选择了一同回国。当时，西班牙没有提供任何国家资金去开展前沿生物化学研究。在诺奖得主塞韦罗的支持下，玛加丽塔获得了美国 Jane Coffin 儿童医学研究基金会的科研资金。同时，在马德里生物医学研究中心的支持下，夫妇俩成立了西班牙首个分子生物学实验室。

回到西班牙后，玛格丽塔重新感受到了科学研究上的性别歧视。当年，玛加丽塔有了一些重要的科学发现。她证明了组蛋白型的 p6 蛋白与 p4 蛋白协同参与早期启动对 A2c 的抑制和晚期启动对 A3 的激活。她还发现了大鼠肝脏中葡萄糖磷酸化具有特异性的葡萄糖激酶，其合成依赖于胰岛素。然而，她的科研工作和成果得不到任何认可。她甚至得不到一个学术称号，人们只称她为“埃拉迪奥的夫人”。后来，为了让玛格丽塔的工作能够独立并得到公众认可，埃拉迪奥决定离开他们的共同项目，转向非洲鼠疫病毒的专门研究。埃拉迪奥因后来对非洲猪瘟病毒的研究而著名。他证明了非洲猪瘟影响猪是因为它们的巨噬细胞具有该病毒的特定受体。他还确定了猪表面蛋白质病毒与受体细胞结合并鉴定了病毒基因组的核苷酸序列，成功地控制并根除了这种曾经在西班牙 Extremadura 自治州造成过非常重大经济损失的病毒。



图 3 埃拉迪奥和玛格丽塔

1987 年，玛加丽塔与助手路易斯·布兰科·达维拉（Luis Blanco Dávila, 1958–）合作，在分析  $\Phi 29$  噬菌体过程中发现了一种 DNA 聚合酶及其表征和扩增方法。玛加丽塔成功地分离出了这种酶，并证明它在人体细胞中也起作用。她的高精度复制方法首次使得从少量遗传物质中获得可靠结果成为可能。当年的 DNA 扩增方法使用聚合酶链反应（PCR），不但速度慢，需要小心掌握温度变化，并且容易出错。使用  $\Phi 29$  DNA 聚合酶被证明更加有效：该技术被称为多重位移放大。它仅需非常小的样本就能生成非常大的 DNA 片段和整个基因组的许多副本。而且它非常准确，在一百万个碱基对的检测中出错的机会少于一个。这个技术还较简单快捷，并在恒定实验室温度下操作。

玛加丽塔发明的技术如今被用于医学，以研究无法在实验室培养的微生物。她的技术还被成功地用于考古学中残古骨头的 DNA 分析、法医鉴定和肿瘤诊断等方面的检测。它可以让人类学家揭示胚胎发育的最早阶段，并能使肿瘤学家放大可能产生肿瘤的小细胞亚群。那是分子生物学领域的一项重大突破，代表了西班牙在分子生物化学领域的最高水平。这项成果让玛加丽塔声名鹊起。玛加丽塔的这个技术专利取得了西班牙有史以来金额最高的回报：2003–2009 年间，她这一个专利的回报便占了西班牙专利局全部专利总回报金额的一半。

玛加丽塔的研究对于 1993 年诺贝尔化学奖两位得主卡里·穆利斯 (Kary Banks Mullis, 1944–2019) 与迈克·史密斯 (Michael Smith, 1932–2000) 一起设计的著名聚合酶链式反应具有决定性作用。特别是 2020 年以来，该技术开始用于诊断和控制 COVID-19。事实上，多个使用  $\Phi$ 29 病毒 DNA 聚合酶的研究项目一直在世界各地进行，重点是改进该技术以实现更精确的检测来进行更深入的研究。例如，无症状病例是世界各国抗击 COVID-19 病毒的最大限制因素之一。科学家们发现，基于  $\Phi$ 29 DNA 聚合酶的等温扩增技术可以大大提高检测 SARS-CoV-2 RNA 的能力和可靠性并让实际操作变得简单快捷。不过，这些都是玛加丽塔的身后事了。

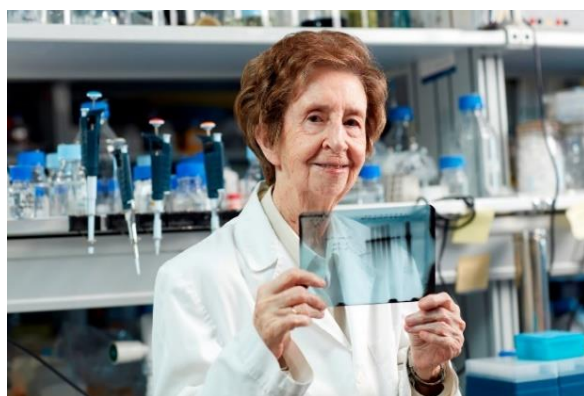


图 4 玛加丽塔在实验室工作

从 1968 年到 1992 年这 24 年里，玛加丽塔一直都在马德里康普顿斯大学担任分子遗传学教授，期间从来没有间断过讲授分子生物学课程。

玛加丽塔于 1988 年当选为西班牙生物化学学会主席，并在 1992 年–1994 年担任马德里阿尔贝托·索尔斯分子生物学中心主任。1995 年–2003 年，她担任西班牙生物化学和分子生物学学会主席。

玛加丽塔一生培养了 40 多名博士，发表了 350 多篇科学论文。除了研究之外，玛加丽塔还非常热衷于教学和指导年轻科学家。她在西班牙创建了一个由分子生物学家组成的科学大家庭，其中一些成为了西班牙科学界的领军人物。这批年轻科学家们骄傲地自称为“Margaritas”（女玛加丽塔）和“Margaritos”（男玛加丽塔）。玛加丽塔一向直言不讳地倡导女性在科学中的权利。她说：“1961 年我开始撰写博士论文时，西班牙几乎没有女性从事研究工作”，“然而，今天在我们实验室里撰写博士论文的女生已经多于男生了。”

玛加丽塔为人低调，生活简朴。她特别勤奋努力，说“研究是我真正的热情所在；我无法想象没有它的生活。”她直至高龄 80，仍然每天到实验室工作。她曾说：“我希

望能够在未来的许多年里继续从事我的研究。”可惜，天妒英才。2019年11月7日，玛加丽塔在马德里因消化系统疾病并发症引起心脏骤停而去世。



图5 玛加丽塔·萨拉斯纪念明信片

## 【二】

玛加丽塔一生获得过许多荣誉和奖励。

1988年，玛加丽塔当选为欧洲科学院（Academia Europaea）院士。

1989年–1996年，她担任柏林马克斯-普朗克分子遗传学研究所科学咨询委员会委员。

1994年，她获得西班牙国王 Jaime I 科研奖。

1999年，她获得西班牙 Santiago Ramon y Cajal 国家科研奖。

2000年，玛加丽塔获得欧莱雅–联合国教科文组织女科学家奖（L'Oréal–UNESCO Awards for Women in Science），通称为世界女科学家奖。顺便提及，华人女科学家共有9人获得此荣誉：中国科学院物理研究所研究员李方华（2003年）、香港科技大学教授叶玉如（2004年）、香港大学教授任咏华（2011年）、美国科罗拉多大学教授金秀兰（2013年）、中国科学技术大学教授谢毅（2015年）、中国农业科学院研究员陈化兰（2016年）、史丹福大学教授鲍哲南（2017年）、古脊椎动物与古人类研究所研究员张弥曼（2018年）以及浙江大学教授胡海岚（2022年）。

2002年，玛加丽塔成为西班牙妇女科学技术协会荣誉会员。

2003年，她成为西班牙皇家科学院第一位女院士，同年荣获 Alfonso X de Castilla 国王大十字勋章。

2007年，她当选为美国国家科学院外籍院士，是第一位西班牙籍女院士。

2008年7月11日，玛加丽塔被西班牙前任国王胡安·卡洛斯一世（Juan Carlos I, 1938–）册封为“Canero 女侯爵”（marquesa de Canero），表彰她“在整个职业生涯中致力于分子生物学科学研究”。

2014年，她获得西班牙化学家协会的化学优秀奖。

2016年，玛加丽塔获西班牙皇家科学院颁发的最高奖 Echegaray Medal，也是第一位获得该奖章的女性。该奖章非常难得，自1907年设立以来她是第15位获奖者。该奖项在设立后一百多年里，平均七年多才颁发一枚奖章。

2019年，她获该年度欧洲发明家奖和终身成就奖。

此外，玛加丽塔还荣获 Universidad de Cádiz、Universidad de Murcia、Universidad de Málaga、Universidad Politécnica de Madrid、Universidad de Oviedo、Universidad de Extremadura、Universidad Nacional de Educación a Distancia、Universidad Internacional Menéndez Pelayo、Universitat Autònoma de Barcelona、Universidad de Burgos 和 Universidad Carlos III de Madrid 等11所大学的荣誉博士学位。她是西班牙国家科学研究委员会的生物技术荣誉教授。

2019年，在 Canary 群岛水域发现了一种新的腹足动物物种。2020年，为了纪念玛加丽塔·萨拉斯，这个新物种被命名为“萨拉斯螺”。

2022年，马德里建立了一所“玛加丽塔·萨拉斯中学”并成立了“玛加丽塔·萨拉斯研究基金会”，旨在资助文化、科学与技术方面的研究、会议、讲座等各种学术活动。

### 【三】

2000年6月，联合国教科文组织《信使报》（The UNESCO Courier）记者对玛加丽塔的一次访谈以下面的对话作结。本文也特别引用这段对话来作结：

问：如果一位女学生想要将自己的一生奉献给科学研究，你会对她有何忠告？

答：不管是女生或男生，我的建议是一样的：如果她们真的享受做科学研究的乐趣，那么她们必须明白：她们需要作百分之百的奉献。没有只投入一半时间的说法。要么付出生命的全部，要么就算了。如果她们真的准备好要投入所有的时间来做科学研究的话，那么我会提醒她们：这是一辈子的事。



图6 玛加丽塔·萨拉斯塑像  
(位于 centro de Luarca. 雕刻家 R. Suarez)