

十年人才路 风雨兼程再启航

编者按 一个人的十岁,尚是幼年,而十岁的北生所,已步入快速发展的轨道,以难以想象的速度进入生命科学研究的国际前沿。从其学术产出及国际影响力看,北生所第一阶段的目标——探索建立中国特色的科研体制,推动中国生命科学研究发展已顺利达成。如今,站在新的历史起

点,这个生机勃勃的研究所,开始以更长远的视角和格局,布局更大的事业,即探索基础研究成果的转化之路。围绕这一目标,北生所在人才队伍建设上也开始布局。无疑,前路依然多艰,但是,只要拥有这样一支充满热情、热爱科学、纯粹的科研队伍,北生所定会给中国更多惊喜。

罗敏敏:乐观的“杂学家”

“这位是罗敏敏,他是研究什么的呢,我也不知道他是研究什么的……”王晓东话还没说完,在座的都笑起来。

5月底,科技部副部长万钢、副部长侯建国、北京市科委主任闫傲霜一行来到北京生命科学研究所(以下简称“北生所”)调研。以上情形就是所长王晓东介绍北生所PI代表时发生的一幕。

被所长戏称不知其研究内容的罗敏敏憨憨一笑。个子不高,皮肤黝黑,架副眼镜,看起来不起眼的罗敏敏是北生所三位资深研究员之一。自2005年起在北京生命科学研究所建立实验室以来,他以通讯作者或第一作者在重要国际学术期刊发表学术论文40多篇,包括多篇《科学》《细胞》《神经元》《美国科学院院刊》等,所发表的论文共被引用约2200次。

“误打误撞”进入神经生物学

如今在神经生物学领域声名显赫的罗敏敏本科学的是心理学。“我当时报的是北大的物理专业,分数不够,被调剂到心理学。”罗敏敏说,他当时为此还很是懊恼了一阵。

但人生就是这样,兜兜转转之间,别有洞天。“我在读心理学的时候对人工智能很感兴趣,当时北大有一个视觉听觉信息处理实验室,我在那里跟着沈政老师接触到一些这方面的基础知识。”罗敏敏说。在宾夕法尼亚大学的硕士研究生期间,他继续人工智能的学习。没想到,两年后,他计算机专业导师的导师身体不适,建议学生换实验室。此时,拿到计算机硕士学位的罗敏敏又申请了神经科学博士。至此,他总算一只脚迈进了神经科学的大门。

彼时,他跟随博士生导师David Perkel主要做鸟类的鸣唱行为与神经生理机制,随后在杜克大学Larry Katz实验室做博士后,研究哺乳动物嗅觉系统对气味的编码,并在《科学》和《神经元》发表了其研究结果。回国后,他接着嗅觉相关领域的研究。他们发现哺乳动物拥有特殊的嗅觉通路来灵敏地检测空气中的CO₂,并研究这些检测CO₂的细胞在中枢的投射及如何影响动物的行为。他们还发现,两侧的嗅觉图谱在嗅球水平有精妙的连接。这些结果也发表在《科学》和《神经元》。

“嗅觉很重要,但我想做更高层次的认知方面的研究。”罗敏敏说。在北生所,他有机会探索自己更感兴趣的领域。

挑战争议几十年的课题

他瞄准了神经生物领域广泛关注但争议颇大的5-羟色胺。

“中脑里有一种5-羟色胺细胞。这种细胞非常奇特,它在大脑中投射极广,释放一种神经调节物质叫5-羟色胺,基本每一个神经细胞都接受5-羟色胺的直接影响。”罗敏敏说,5-羟色胺几乎影响到大脑活动和行为的每一个方面,从痛觉、饮食到比较高级的调节情绪、精力、记忆力,再到塑造人生观。抗抑郁药如盐酸氟西汀就是通过提高脑中5-羟色胺水平而起作用的。

然而,科学家们早已认识到事情远没有这么简单。

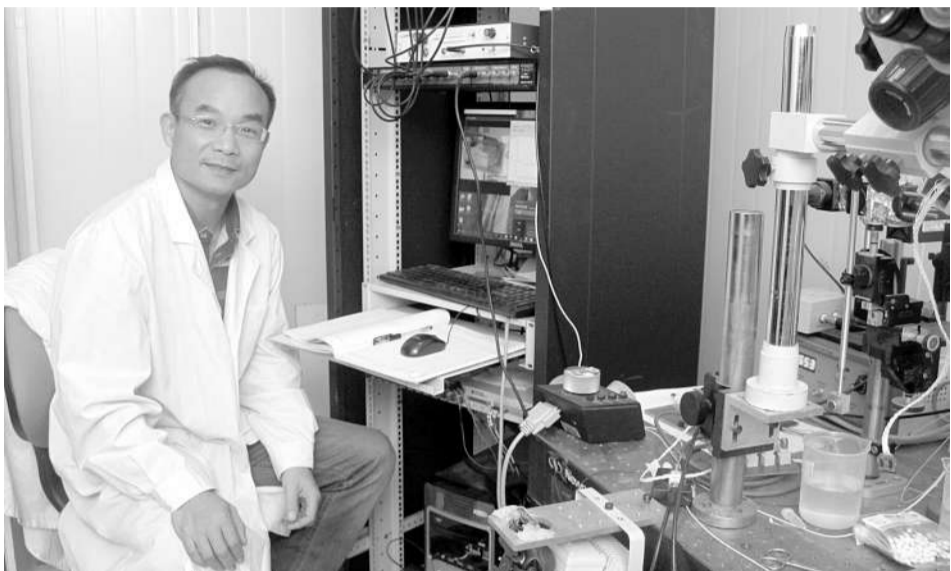
“从最低等的动物到人的大脑里都有这种物质,但是奇怪的,减少甚至消除大脑里的5-羟色胺,很多时候几乎看不到有明显改变的行为变化。”罗敏敏说,为什么这种物质如此广泛但减少它似乎又无足轻重,这让科学界很困惑。

同时,虽然目前抗抑郁等药物均是5-羟色胺为靶点,但它门是怎样作用于5-羟色胺的,5-羟色胺是怎样在大脑中起作用的,这些都还没有搞清楚。

“有人认为是5-羟色胺是编码惩罚的,有人认为是控制冲动的,有人认为是编码耐心的,每种说法都有一些证据,但也能被反驳,科学界为此争论了很多年。”罗敏敏说。

他“大无畏”地选择了这个难度系数很高的课题。

罗敏敏说,这个课题难点有两个:第一,需要在自由移动的清醒的动物上做实验;第二,动物的每一个脑区有不同类型的细胞,如何才能确定被刺激和记录的是5-羟色胺细胞?



他领导实验室运用转基因技术,电生理、光学成像、光遗传学及行为分析等手段,集中探索奖赏、应激、逃跑行为与5-羟色胺神经元及相关的神经环路和细胞分子机制,以及抑郁、恐惧、药物成瘾等神经疾病在神经环路水平上的病理机制及可能的治疗方法,以便为药物治疗相关精神疾病提供线索。

2014年,他们的成果发表在《Neuron》。最新成果发表在今年1月份的Nature出版集团旗下子刊《Nature Communications》杂志。“我们认为,5-羟色胺细胞是编码‘好的信号’,也就是编码奖赏的。”罗敏敏说,任何事物都有两面性,比如一只小鼠看到一只小鼠,它可能认为对方是伙伴,对它有利,也有可能认为是竞争者,是一种威胁,而5-羟色胺就会提升有利的信号,告诉小鼠,对方更可能对它是有益的。

听起来有些复杂。罗敏敏继续解释道:“但这可以解释为什么5-羟色胺缺乏时,人会往坏处想,容易得抑郁症。”

有哪些证据支持他的看法?罗敏敏实验室利用转基因小鼠特异性地标记中缝核5-羟色胺类以及γ-氨基丁酸类神经元,进而通过在体光纤记录(fiber photometry)和光标法(optical tagging)结合的电生理记录揭示不同类型神经元在动物自由运动过程中对奖赏及惩罚信号的反应。这些高难度的记录揭示,多种不同奖赏,如糖水、食物、社交和性行为显著激活5-羟色胺神经元,而惩罚信号,如苦味、痛觉则没有激活的效果,但可以激活γ-氨基丁酸类神经元。

“5-羟色胺类细胞除了得到奖赏时被激活,在动物以为将会有奖赏时也会被激活。”罗敏敏说。这些结果进一步为探索中缝核5-羟色胺类神经元在自然状态下的编码奖赏期待与摄取的行为功能提供了新线索,也为理解5-羟色胺再摄取抑制剂在治疗抑郁中的作用提供了理论支持。

那如何解释在减少5-羟色胺时动物行为没有显著变化?“因为很少有动物生活在实验室这样单纯的环境下。”罗敏敏说,他们正在设计系列实验,模拟动物的野外生存环境,力求揭示在这些环境下缺乏5-羟色胺所带来的变化。

罗敏敏还涉及了少有人做的内侧缰核的研究。“我的策略是一方面做很多人在做但一直没搞清楚的课题,如5-羟色胺,另一方面就是做一些现在没人感兴趣的课题,如内侧缰核。”

“我2009年开始做内侧缰核的时候,没有人知道它做什么的,它超级神秘。”罗敏敏说,从进化的角度看,一些没有用的核团会逐渐消失,内侧缰核从第一个脊椎动物出现到人都存在,所以它一定是具有重要功能的。但它到底有什么功能?此前人们对此一无所知。“我们最近将在《Cell》有一篇文章,我们发现,这个缰核与动物在应激状态下做出的反应有关。”罗敏敏说,这类缰核主要告诉动物在不利情况下应该做什么。如果把这类细胞杀死,动物在应激状态下会僵住不动,而激活它动物就会积极应对。

“我们也许找到了一个治疗PTSD(创伤后精神障碍)的靶点,为开发相关药物做一些事情。”罗敏敏说。

此外,罗敏敏实验室还开发了电生理、化学方面的很多仪器。“我们实验室的技术水平国际前沿,这是我们很自豪的。”罗敏敏说,这是因为实验

室里有各种人才,有动电子、光学等各方面的。

每天早上都会告诉自己今天会有大发现

科研路上,困难是家常便饭。最初提出5-羟色胺编码奖赏的文章四处被拒。“别人提了几十年的观点,你一个新手上来就说别人都错了,自然会有很多质疑,但我们后来发出来之后,引用率也很高。”“比如内侧缰核,因为没有人知道它的功能,我们只能一个一个去猜测证实。”罗敏敏猜测这条神经通路和脑内小分子稳态有关,如氨基酸、镁离子、铁离子……学生不断尝试它是否需这些功能有关,然后不断否定猜测。很多次之后,学生也开始怀疑老师了。“到最后他们都害怕我告诉他们的新想法。”

“我有时候会很兴奋得跟晓东说,我知道怎么回事了,然后过一阵子又说我错了。最后,晓东开玩笑说,你不要跟我说了,说的也是错的。”

这就是科研,你必须接受他本来的样子。“我们实验室还有很多课题没做出来。”罗敏敏笑称。其中有一个多年未突破的“恐龙课题”,每次有新学生罗敏敏就把这个课题交给他们,但这个新生去实验室转一圈,就会有老生告诉他不要碰这个课题。对此,罗敏敏也不以为意。

“我现在养成一个心态,每天早上告诉自己,今天一定会有大发现,当然了,绝大部分时候会失望地回家,但第二天醒来又满怀希望。”罗敏敏说。

这也是学生林睿最佩服的地方。“罗老师对我影响最深的就是他非常乐观。他不像个老师,好像从来没有生气过,对我们的工作他大多是提出建议,不会强硬干涉。”他说。

希望有更多年轻人喜欢科研

“做科研的人都希望退休时能指着教科书的某一页说,这是我提出来的。”罗敏敏说,如果一直跟在别人后面做,可能论文也能发得很好,但是危险时可能没有一项研究是自己实验室做出来的。

罗敏敏给人最大的感觉是淡然。介绍研究,介绍成果时,都是淡淡的。人到中年,他已学会将每段经历都当成财富。“我现在总跟学生说,多学点东西永远没有坏处,现在很多人想尽早出成果,特别容易就聚集到一个领域,当然也没什么不好,我想说的是,人生可以多走走看看,学术道路没有终点,也没有固定的路线,每个人走的路不同。”他说。罗敏敏笑称,自己对生物学懂得很少。“我的分子生物学基本靠自己,多读论文,跟学生讨论。2008年,我参加过美国的一个分子生物学课程,我是唯一一个跟着年轻学生一起学习的教授。虽然有点帮助,但在这方面我还得靠学生。”

“在分子生物学方面我指导不了学生。学生跟我说实验做不出来,我只好两手一摊,对不起,我也做不出来,你只能自己开动脑筋。好在北生所都是牛人,他们可以去请教别人。”但是有着对科研全局的把控和掌握,“我会告诉他们哪些需要做,哪些不需要做。我的强项是理解生物学需要哪些技术。”

罗敏敏要求每天有几个学生和他一起吃饭。当然,重点是吃饭时的讨论。“我们的话题很广泛,我试图刺激他们去想一些比较大的问题,比如最近我们讨论人是怎么认知时间,我们怎么知道了多长时间。”

他对学生唯一的要求是要把自己当科学家。“我能接受学生的不同性格,但最重要的是对科学有兴趣,对世界有好奇心,有了兴趣自然会上下功夫。”

他常问学生,你想成为一个科学家吗?“我本科时的同班同学,有不少成了行业的领导,工资最低的肯定是在大学和研究所的。”虽如此,罗敏敏对现在的状态很满意:“做科学有很多乐趣,很多自由。”

“我希望新一代的年轻人,对科学多一些兴趣,而不是最优秀的人都去念了商科。”罗敏敏最后说。

隋建华: 架设基础研究与药物开发的桥梁

在北生所二楼的生物制品中心,记者见到了隋建华。个子不高,比实际年龄看去年轻很多的她总是在微笑,文静中透着干练。

隋建华是北生所生物制品中心的主任,而生物制品中心,则肩负北生所从基础研究领域延伸到应用领域探索的重任。

“回国,来到北生所,主要是觉得这是一个能做事的地方。这几年下来,现在我对这更坚信不疑”,隋建华说。2000年从北京协和医科大学博士毕业后,她就去哈佛医学院著名的癌症研究所做博士后,后来一直在那里供职,从事基因工程抗体相关领域的研究工作,直到2012年回到北生所筹建生物制品中心。

基因工程抗体是指利用基因重组及蛋白质工程技术发现目标抗体,并根据不同的需要,对抗体进行加工和装配。基因工程抗体药物具有特异性高、性质均一、针对特定靶点定向制备等多个优点,已在一些疾病治疗中显示了突出的效果,应用前景备受关注。当前,抗体药物的研究与开发已成为全球新型药物研发领域中的热点,居近年来所有医药生物技术产品之首。

“我的工作包括从源头寻找新的药物靶点:发现新的功能抗体及作用机制;进而对其进行工程改造使其具备抗体药物所必备的特点。一种药物从基础研究到成为产品需要经过很长的过程,在完成实验室阶段的研究之后,我们还需要进行一系列的临床前实验,以期最大可能地确认候选抗体的安全性和有效性,并适合大规模工业化生产。”隋建华说。

“如果能从源头上找到靶点,当然是最好的,这非常有挑战性,需要各个方面的努力,我们现在更多是以合作形式进行药物靶点的发现和确认。”她坦言。

隋建华目前的研究重点是感染性疾病和肿瘤的抗体免疫治疗。“在深入研究的基础上,充分利用和发展抗体的特异性和生物活性。在肿瘤治疗方面,提高人体对肿瘤的免疫攻击能力,也就是清除肿瘤细胞但是对正常细胞没有影响。”隋建华说。

而进展最快的则是她与先生李文辉合作的乙肝抗体药物开发。同为北生所研究员的李文辉历时几年,首次找到乙肝病毒受体。现在,基于这一研究的新型乙肝治疗药物的开发在顺利进行。李文辉和隋建华团队分工协作、各有侧重:前者继续在基础研究上深入探索,后者则聚焦抗体药物研发。

目前,在北京市科委的支持下,针对乙肝病毒的抗体药物研发在积极向前推进中。这个抗体把受体和病毒之间的通道打断,从而阻断病毒持续感染宿主细胞,打破旧的循环,建立新的生态。抗体的实验室阶段的研究工作已



做完,现在正在推进临床前研究。从目前来看结果比较理想,上下游的生产工艺也基本过关,力争尽早申请开展临床试验。“我们希望在临床研究中测试它,单独或已有抑制病毒复制的药物联合使用,看是否能给病人提供更为有效的治疗手段。当然,距离临床应用还有一段距离。”隋建华说。

“基因工程抗体研究是基础研究和抗体药物开发之间的一座桥梁,这项工作与基础研究有着不同的特点。开发基因工程抗体前期需要免疫学、生物化学和生物学功能验证等多个领域的综合研究,而后期涉及到大规模哺乳动物细胞培养、精细的过程控制,以及严格的质量管理。”隋建华说。

所以对她而言,工作就是一直学习、不断解决问题的过程。“你需要了解多学科的知识。北生所的好处是,这里有生命科学领域各个研究方向的优秀科学家,随时随地都能交流。”

在她看来,这份工作最难的是不可预见性。“尽管我们前期做了大量的工作,但到临床能不能成功,用现有手段依然是难以推测和预见的。”

但这或许正是科研的魅力。就像她的博士生导师宋增敏教授曾写给她的话:“科研是一条艰辛的路,但其中的乐趣是一切其它享受都不能替代的。”

回国后的隋建华比以前更累更忙,在北生所的乐趣,也是其他工作难以替代的。“晓东所长一直跟我们说,要追求有高度和影响力的工作,要解决哪些难题,探索了哪些未知的东西。我觉得,北生所的人都是怀着这样的想法在工作,所以这里的人都很简单、纯粹。”志同道合的人在一起,给她一种家的感觉。

汤楠: 探寻肺再生的秘密

“所里有很多比我做的好的同事,更应该采访他们,我都担心我别给所里丢脸。”采访伊始,汤楠多少有些不安。

2012年加盟北生所的汤楠确实算小字辈。但短短几年内,她在肺器官发育和疾病后损伤再生领域做出了让同行瞩目的原创性成果。

“我谈博士时主要做胚胎发育的,无意中进入肺再生这个领域,后来就越做越有意思。”聊到研究内容,汤楠的话多了起来。高挑的身材,墨绿色天鹅绒裙子,简单的马尾辫,温暖的笑容,不疾不徐的语调,和汤楠聊天很舒服。

简单说来,肺泡里主要有干细胞和一种负责气体交换的细胞,即一型细胞。“大部分肺病都是因为一型细胞无法正常工作了。”汤楠说。

事实上,慢性阻塞性肺病(COPD)和肺纤维化等肺部疾病一直是现代人群的健康杀手。调查表明,中国45岁以上人群,70%以上患有不同程度的慢性肺病。肺部组织结构非常复杂,一旦发生损伤,便很难及时自我修复。因此,肺部疾病大多恶化速度快,且并发症多。而目前除了进行复杂而高风险的全肺移植手术之外,尚缺乏有效的治疗方法。

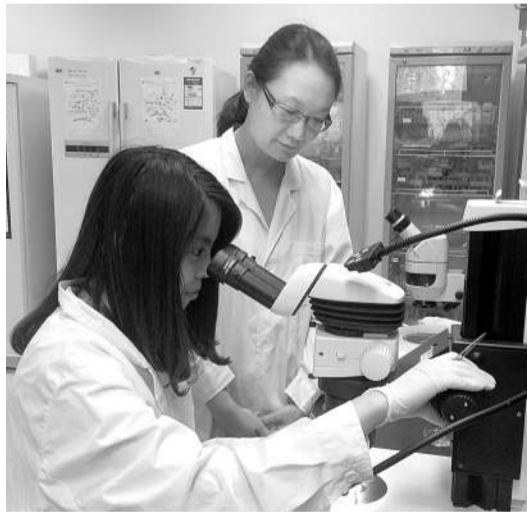
1955年,科学家通过电镜发现了一型细胞。但是,人们一直没有搞清楚它的具体功能,以及作用机理。“因为这种细胞非常大,是普通体细胞的500倍,而电镜每次只能看很小一部分,相当于盲人摸象,由于表面积大,这个细胞也很难提取,所以过去几十年,对它的研究非常少。”汤楠说。

汤楠团队在研究肺气管发育过程中,无意中发现在,有某种基因缺陷的小鼠中,肺泡里的干细胞无法转化成一型细胞,而这有可能解释由此导致的肺功能损伤。

就像挖矿的人无意中踏足一个别人少有涉及的区域,汤楠倍感兴奋。“对做科研的人来说,别人做的少的领域确实很难,但也意味着更多机会。”毫无疑问,她迅速将研究重点转移到这方面。

做起来不易。第一步是如何把一型细胞提取出来并纯化。“刚开始不知道怎么做,怎么设计实验,那段时间确实很紧张焦虑。”汤楠说,那时候,她经常在凌晨三点左右醒来,脑子里突然冒出一个新想法。她笑称,以前她的导师经常半夜给她发邮件,学生们还开玩笑说老太太年纪大睡眠少,但其实你脑子里始终想一件事时,那个时间点可能刚好是大脑最兴奋的时候。

“但是,做着做着,突然有一天就走通了,像是打开了一个宝藏。”汤楠说,这就是科研的魅力和乐趣。只用了一年多的时间,汤楠实验室就拿到了纯度非常高的一型细胞RNA。随后对其进行了测序:“我们团队是世界上第一个做出成年一型细胞测序的。那时候,天天拿着数据



看,真的,看到那么纯的细胞,你会有一种简单的快乐。”

“我们发现这是一种超级有用的细胞,除了气体交换、水和离子交换等功能外,它可能还有清除有害物质的能力,因为它在它里面能看到具有清除能力的细胞器和基因。如果是这样的话,那么它将是人体最重要的屏障之一。”汤楠兴奋地说。

“现在还是非常基础的研究。我们最终的目标是系统了解肺泡里最重要的细胞,从它的生物性状态到基因调控,在此基础上,寻找刺激干细胞转化成一型细胞的方法。”汤楠说。

接下来,汤楠实验室要进一步确认一型细胞的清除能力。“如果确实有的话,我们就会考虑,能不能有一些想法来刺激这类细胞,让它活跃度更高,清除肺里的脏东西,包括设计一些药物,等等。”

“当然,能开发出药物是我们最希望的事,但这是可遇不可求的,我们做基础研究的,踏踏实实把眼前的事情做好是最重要的。”汤楠对于未来的展望有着科学家的严谨和审慎。

汤楠就这样怀着希望和简单的快乐,埋头于她的世界。“我很庆幸成为北生所的一员,可能只有在这里,我们才能静下心来做自己开心的事情,就算在国外,我也需要申请经费,也可能同时开展这么多课题。”

小时候常被搞科研的父亲在加班时带去办公室的汤楠,如今也常带8岁的儿子来她的实验室。“给他一个试管什么的,他就玩的很开心。”聊起儿子,汤楠和所有母亲一样滔滔不绝,“他还会看我的论文,给我提建议。”

■记者手记

历时几个月的对北生所PI的采访任务终于告一段落。这将是职业生涯中非常难忘的一次采访。人才是第一资源。习近平总书记在今年的全国科技创新大会上,再次重申了人才的重要性。他强调指出,我国要建设世界科技强国,关键是要建设一支规模宏大、结构合理、素质优良的创新人才队伍。

总书记还特别提到,要尊重科学研究灵感瞬间性、方式随意性、路径不确定性的特点,允许科学家自由畅想、大胆假设、认真求证。要

让领军科技专家有职有权,有更大的技术路线决策权,更大的经费支配权,更大的资源调动权。政府科技管理部门要抓战略、抓规划、抓政策、抓服务,发挥国家战略科技力量建制化优势。总书记提的这些要求,北生所都已经在践行,这或许就是先行先试的意义所在。而北生所之所以能发展如此之快,与北京市科委的大力支持密不可分。完全信任,给予充分的自主权,这里的研究人员都说,除了经费,这是北京市科委给予他们的最大支持。