

# 十年 北生所人才舰队已启航

□ 本报记者 操秀英

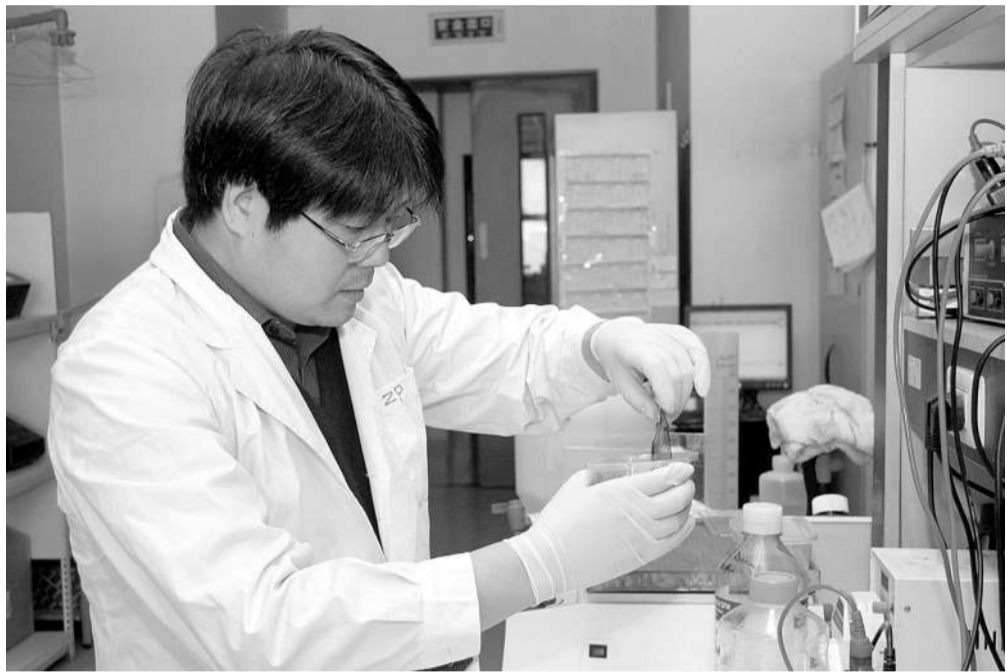
**编者按** 北京的北五环外,“北京生命科学研究所”这几个字已被风雨洗刷得有些沧桑感。十年,这个被称为中国科技体制改革试验田的研究所不负使命,书写了一段辉煌的历史。

“出人才、出成果、出机制”——北生所交出的答卷有目共睹。毫无疑问,这其中,出人才是源头。引入类似“鲶鱼效应”的竞争,通过顶尖人才推动,激发国内同行创新的潜能,改革中国科

研体制,并拉动生命科学研究上一个新台阶,这正是北生所创立之初的一大理想。如今,梦想照进现实。20多位PI是北生所最宝贵的财富。一个最简单的佐证是,2012年,中国7名青年科学家荣获霍华德·休斯医学研究所(HHMI)首届国际青年科学家奖,其中4人来自北生所。

他们每个人,都是北生所的一张闪亮名片。他们在各自领

域均做出国际前沿的成果,让中国生命科学研究往前迈进了一大步。更为重要的是,他们潜心科研、热爱科学的精神影响了国内同行及十多年来培养的学生们。不喜抛头露面,不善夸夸其谈,他们的天地在实验室。我们走近他们,向您展示中国最前沿的生命科学研究者;我们记录他们,其实是在记录一群纯朴的科学工作者,记录一段历史。



略长的头发,蓝条纹衫,微胖的身材,邵峰看上去比照片上要年轻。

他是中国最年轻的院士,被美国科学院院士霍华德·休斯医学研究所的科研副总裁Jack Dixon评价为“无论以哪种标准,他都是一颗学术明星。”

2005年至今,邵峰团队取得了一系列国际一流的原创新性成果,其中有9篇论文在《自然》《科学》《细胞》等三大国际顶尖杂志上发表。他发表的科研文章,在其领域内极少有人与之媲美。

## 揭示一种全新致病机理

邵峰的实验室在北生所的三楼,大门正对着的,是学生的办公室,穿过中间狭窄的通道,里面大约只有4平方米的小屋,就是邵峰的办公室。邵峰的办公室很简单。除办公桌和电脑外,还有一张不大的书架,上面散落着几本书,还有一副破旧的乒乓球拍。

“我们最初的研究领域主要是病原细菌感染机制。”看记者有些茫然,邵峰耐心地用最基础的概念开始介绍。

病原微生物主要包括细菌、病毒和真菌。邵峰最初的研究对象就是细菌,它是引起很多感染性疾病的元凶。伤寒、疟疾、结核等均由细菌感染所致。“细菌就像是一个魔鬼,它侵入机体的目的是要生存,但机体在细菌入侵时是会启动一个免疫反应的。”邵峰说,“细菌也知道你想要消灭它,它也会采取措施。我们研究的就是细菌怎样抑制机体启动的防御清除反应。”

2007年,邵峰在《科学》上发表文章,揭示了一种在动植物界都非常保守的病原细菌拮抗宿主细胞免疫信号通路的机理,这种机理也颠覆了20多年来科学界对蛋白质“磷酸化和去磷酸化”是可逆调节的认识。

2010年的邵峰又在《科学》杂志上发表文章报道了病原细菌效应蛋白通过直接修饰并失活宿主细胞中的泛素和泛素类蛋白,从而导致宿主泛素信号系统发生全面功能紊乱。业内评价称,这一发现完全出乎国际同行的意料,揭示了另一种全新的致病机理。

后来他又在《自然》和《细胞》杂志上发表多篇报道病原菌致病机理的原创新性发现。“在这些系列的研究成果后我们提炼出一个概念:病原细菌在进攻时会针对宿主内的一些关键蛋白做些小小的修饰,比如在关键部位加些小基团,让它们失去启动免疫反应的功能。”邵峰说。

## 从细菌到受体进入细胞内战场

“做这些挺好的,在学术上确实有很多创新的地方,但对医学和药物开发的作用有限。”邵峰坦言,和病毒感染不同,绝大部分细菌是可以通过抗生素来控制的。从2008年开始,邵峰团队的研究对象从细菌变成天然免疫反应的机理。

免疫反应分两步,第一步是原位清除,表现为发烧发炎,第二步需要几个月时间来产生抗体。“天然免疫反应的第一步是要知道细菌来了,我们把最先感知到细菌的蛋白质称为感知蛋白或受体蛋白。”邵

## 邵峰:细胞内细菌与受体斗争的观察者

峰说,此前这方面的研究主要集中在细胞膜上的一类天然免疫受体,发现这类受体的研究曾获得2011年的诺贝尔奖。

“但是很大一部分细菌是会越过细胞膜进入到细胞质里面的,我们想,在细胞里面的这个战场,应该会有许多故事,但当时这方面的研究几乎空白。”邵峰说。

“近几年我们的研究进展非常快,可以说是走在国际同行的最前面。”谈到成果,邵峰不谦虚。“我们找到了三种位于细胞里面的可以识别细菌的感知或受体蛋白,通俗来讲,就是三种能侦查不同细菌或是细菌不同成分的哨兵。”很奇怪,不善言谈的邵峰可以将高冷的生物学讲得有声有色。在他的描述里,你好像能看到一场惨烈的战争正在发生。

2011年他们找到第一类哨兵,他们可以抓住细菌的鞭毛。“细菌的鞭毛像是尾巴,这类哨兵通过感知到鞭毛,然后启动下游细胞水平的免疫反应。”邵峰说,报道这一机理的《自然》文章迄今已被引用400多次,成为了高引用率文章。

细菌分泌的毒素会进到细胞里面搞破坏,第二种哨兵可以根据破坏后的现场判断出细菌来了。“你可以把细胞看成院子,院子里面的房子是细胞核,细胞核里就是基因。”邵峰说,比方说,你虽然没有亲眼见到闯入院子的坏人,但是看到院子里的树倒了,菜园子一片狼藉,你就知道坏人来过。

“这个哨兵很有意思。它和一种遗传突变导致的自身炎症性疾病家族性地中海热密切相关。发生突变后,哨兵在没有坏人来的时候也会进入警报状态,启动免疫反应,所以在小鼠为模型的实验中会发现,这一成果发表后,有不少关心这个疾病的普通人给他发邮件询问更详细的研究进展。”

第三种哨兵可以识别革兰氏阴性菌细胞壁里的内毒素,然后直接启动细胞水平免疫反应。这项成果对于目前尚无有效疗法的败血症有重大意义。简单来讲,如果引起痢疾的细菌在肠道没有被控制住,进入全身,然后全身细胞都启动了这种免疫反应,就会诱发败血症。“我们在小鼠为模型的实验中会发现,如果去除能识别内毒素的这个哨兵,小鼠在注射大量细菌或内毒素后就不会发生败血症。”邵峰说。

听邵峰讲,像是听故事,云淡风轻。但其实,分子水平上的“战争”异常复杂。针对机理尚不清楚的生物学现象,大胆假设,小心求证,邵峰坚持不懈地进行各种可能尝试,直到清晰地阐明细菌入侵与人体免疫在分子层面的机理。

发的首创新分子候选药物,已在临床前实验研究中表现良好的药效、药代和毒理学性质,具备向临床转化的潜力。

“这项研究其实是所里的同事最先把这个蛋白靶点的晶体结构解析出来,发表在顶级科学期刊《自然》上,然后我们就开始考虑能不能基于这个蛋白的结构算出候选药物。”黄牛说。

另一个例子是,在北京大学饶毅教授的建议下,黄牛实验室以计算模拟为主导,寻找到一类全新结构的五羟色胺2B受体拮抗剂,这类小分子有望成为一种全新的肠道疾病新药。

“我们总共实验测试了不到30个化合物,其中仅合成了10个新化合物,就确定了有较好成药性的治疗肠易激综合征的新药候选物,体现了计算科学引领药物分子设计的显著优势,并且这个项目得到了北京市科技计划的资金支持。”黄牛说。

超出黄牛回国时预期的还有,他的研究成果有望真正转化成新药。目前,以他的专利技术为主导,主要来完成新药开发后期工作的公司已于2014年成立,如果这两种药物(治疗代谢类疾病或肠道疾病)中的任何一个能够顺利上市,都将实现计算化学主导的新药研发领域的突破。“我当然希望能成功,就像晓东说的,一个科研人员,如果研究成果能够救了人,可能其他方面也就别无所求了。”黄牛很谨慎,“但创新药物开发的成功率毕竟只有1%,我们只能说尽最大努力。”

公司如今牵扯黄牛的一部分精力。“大部分前期的沟通包括融资都由晓东带着做的。我们现在正在物色合适的人选来运营公司,前期主要是研发团队在做,以后则需要一个商业团队来运营,我希望我作为一个公司创始人能慢慢退出,继续把重心放到自己喜欢的科研上来。”黄牛说。

改革充分释放人才红利。其实早在2010年出台的《国家中长期人才发展规划纲要(2010—2020年)》就指出,把深化改革作为推动人才发展的根本动力,坚决破除束缚人才发展的思想观念和制度障碍,构建与社会主义市场经济体制相适应、有利于科学发展的人才发展体制机制,最大限度地激发人才的创造活力。

为什么要深化人才发展体制机制改革?中央组织部负责人表示,经过几代人努力,我国人才队伍建设取得巨大成就,但领军人才、拔尖人才稀缺,人才创新创业活力不足,成为制约创新驱动发展的“瓶颈”。自主创新,人才是关键。对于“人口红利”逐渐消失,处于转型发展关键期的中国而言,人才是亟须挖掘的资源。北生所的实践,或是促进人才发展的极好案例。

这些科研成果均在国际同行中引起重大反响,几乎每篇文章都被诸多国际权威期刊列为研究亮点,或作精彩点评,邵峰因此经常被重要国际学术会议邀请作学术成果报告。“我几乎每周都会收到国内外同行的邮件,或是寻求科研合作,或是索要相关实验材料。”

## 只希望踏踏实实做点事

从细菌的入侵机制到机体免疫机理,看上去似乎都与细菌相关,但其实业内知道这是个跨度非常大的学科转变。“生物医学研究的体量是物理化学的几十倍甚至上百倍,里面的研究领域分得非常细,所以这确实还是个比较大的变化。”邵峰说。

他坦言,能明显感觉到有关机体免疫识别机制研究的关注度更高,影响力更大。“同样是顶级杂志的文章,但其中可能只有不到10%的是备受瞩目的”,在邵峰看来,生物医学领域有影响力的研究,必须对其他人的研究有启发,或是对新药开发有贡献。

他庆幸在北生所,他有条件实现这种转变。“我们所最大的特色就是鼓励青年人去自由探索,提出自己的方向。”邵峰说,“有些人很喜欢说自己曾经在很牛的实验室,导师是诺奖获得者,但换个角度想,你如果不离开导师的领域,很难做出超越自己导师的成果。”

邵峰将这比喻为自己开荒地还是在别人的地上种树。“你也可以种出一棵参天大树,但那还是张三家的地,我们应该开出更多的地,让别人都到你这块来。”

“开荒”不易。邵峰说,国内外的大部分单位在招聘时考虑的主要是候选人能不能尽快出成果,拿项目。“只有在你熟悉的领域你才能做到这些。”

北生所的固定经费支持,宽松的考核机制让邵峰能在继续原有研究方向的同时,成功开辟出一块属于他自己的新地——细胞内抗细菌免疫机制。相比成为院士等荣誉,这才能种出一棵参天大树,但那是张三家的地。

“老实说,现在跟风研究非常严重。”原以为在北生所这个桃花源,邵峰过着“躲进小楼成一统”的生活,但其实他对外界尤其是生物医学领域的事情非常了解。他笑称,肯定不是黄牛说的,他老说他这是囤房。“董梦秋的一串爽朗笑声瞬间让我轻松许多。”

“最勤奋的科学家,没有之一”

“在我看来,邵老师是为科学诞生的一个人。他

是我认识的科学家中最勤奋的,没有之一。”在邵峰实验室做访问学者的一名科研人员说,邵峰最打动他的是追求真理和真相的精神,对科学的热情。

邵峰的生活近乎刻板:上午8点到实验室,吃过午饭后继续工作,晚上8点离开研究所;回家后陪孩子玩一会儿,等他10点睡了再写点东西,12点左右睡觉。

工作之外,邵峰唯一的事情就是礼拜天带两个孩子出去玩。如果不陪孩子玩,他会整整一周都泡在实验室里。这基本就是他生活的全部——当然,有时候下午会到楼下跑跑步,打打乒乓球。

“我最紧张的时候,就是写文章,投文章,改文章。”邵峰说,虽然在做课题的时候很投入,但并没有最后的时间限制。“但结果做出来就不一样了,因为竞争太激烈。”他介绍说,国际上同领域的实验室有上百个,其中有竞争力的也非常多;同一个问题,往往是几个、十几个课题组同时在研究。“科学上只有第一没有第二,如果你的文章晚投出去一天,就可能发表不了。”

“只要在北京,邵老师都会在实验室。”博士生王玉鹏告诉科技日报记者。

在实验室里,邵峰并非“甩手掌柜”,而是和学生一起做研究,帮助他们设计实验,解决遇到的问题,分析实验结果。

邵峰每周会用两个大半天的时间开学术分享会。十七八个实验室成员分成两组,分别讨论,每个人都要把实验数据拿出来给大家看,谈谈自己做了什么,有什么新发现,或者碰到有什么问题。然后大家一起讨论,各自发表看法。

分享之外,每周五下午他们还会一起讨论最新的科研文章。其间邵峰会针对个别的实验单独开会,回答学生遇到的问题;过段时间再碰个头讨论一下:这个实验接下来该怎么做。

“邵老师对科研的要求非常高,很严厉,但他都是对事不对人。”上述那位访问学者说,“他对自己也很严格,他经常说的一句话是,一个人要持续不断地前进,一定要放低自己,不要沉迷于过去。”

在前沿探索中,实验失败或没有进展是家常便饭。“我们这儿也有5年没有学术成果的学生,但我从来不批评他。既然是未知的东西,有可能容易有可能难,只要你是在思考,在探索这些问题就行了。”

邵峰实验室既出成果也出人才。他培养的几名博士后都已成为国内知名大学的特聘教授,开始创建自己的研究团队;毕业的博士生,也都是国际顶尖实验室的博士后热门人选。

## 黄牛:计算化学驱动的新药设计

黄牛个子很高。当初被戏称“拉高北生所平均身高”的他,如今也成为北生所的一颗学术新星,在计算化学和生物学的交叉领域独树一帜。

“传统的创新药物研发是通过对大量化合物进行实验筛选,找到有活性的药物先导化合物。计算化学手段则是基于物理学原理来‘虚拟筛选’出能够结构和性质上匹配药物靶标的小分子药物候选物。”黄牛说,一些大的制药公司通常都有几百万甚至上千万个化合物库,利用实验筛选寻找药物的源头化合物的过程费时费力,而计算化学则改变了这一模式,将极大提高新药开发的效率。

正因如此,从上世纪80年代开始,研究人员开始尝试将计算化学应用于生物医学领域。但这项研究在上世纪90年代进入小高潮后就进展缓慢,因为“理想很丰满,现实很骨感”,要算得准并非易事。

“截至目前,物理学理论中最准确的量子力学模型,也只能用来精确计算小分子化合物的结构和性质,而药物靶点通常是生物大分子,要实现在原子层次上的准确描述,是非常困难的。”黄牛说。

近年来,计算化学技术的飞速发展带来计算能力的迅猛增长,计算化学在生物医药领域的应用又重新成为热点。学物理出身的黄牛大学毕业后“阴差阳错”到医学院药物所工作,其间同新药研发结下不解缘分,随后在美国马里兰大学巴尔的摩分校攻读药理学博士学位,主攻方向是计算化学,后来又去加州大学旧金山分校药物化学系进行博士后研究,开发药物靶标和配体小分子之间相互作用的计算方法。

## ■ 记者手记

约北生所这些科研人员采访比我以往约访的大部分科研人员容易得多,因为他们基本都在实验室,这里像是一个世外桃源,一群着迷于科学的人在实验室潜心打造他们的理想国。

虽然性格迥异,但你能很明显发现他们的共性:热爱科学、勤奋踏实、乐观积极。采访后我常想,当你心浮气躁、急功近利的时候,真该来北生所看看。虽说他们笑言科研是一项很是“靠运气”的工作,但其实他们的成绩已经证明,天道酬勤从来不是一句空话。一心耕耘,不问收获,但运气总会光顾这些与科学赤诚以对的人们。