

北生所用人激活创新机制

编者按 十年,对于不少人来说不过是转瞬之间,而对于北生所,则是沧海桑田。十年,这块被誉为科技体制改革试验田的研究所,展现出一幅生命科学领域的壮阔蓝图。

在建立之初,北生所便担负特殊的历史重任:不仅要建设世界一流的研究所,更要探索出先进的现代化研究所的管理机制。自此,北生人兢兢业业,在短短十年的时间里给党和国家交出一份优秀的答卷。

北生所的每个人,都是北生所的“形象代言人”。他们所取得的科研成果,无不向国际昭示着我国生命科学领域创新的勃勃生机。在共和国生命科学研究领域里,他们是不可忽视的重要群体。然而,他们大多潜心科研,为人低调,不善言谈。生命所科学指导委员会认为,“北京生命科学研究所以是开展科学研究的一个成功尝试。世界上没有任何其他研究所在如此短暂的时间里,在国际科研领域占据如此重要的地位。研究所的成功发展是对研究所初建阶段财政拨款的超值回报。”

在北生所成长历程中,锐意进取的北京市委发挥了不可或缺的作用。

杜立林:当科研取得阶段性进展时最开心



在被科技日报记者问及二十多年的科研经历中什么事情最开心时,杜立林博士毫不迟疑地回答:当科研取得阶段性研究成果的时候。

杜立林是北京生命科学研究所以高级研究员。多年的科研经历可谓硕果累累:自2010年以来他已在 PLoS Biology, Molecular Cell, Genome Research, PLoS Genetics, Genome Biology 等国际主流生物学期刊上以通讯作者的身份发表论文 15 篇。在 2011 年、2013 年、2015 年,他被连续特邀在两年一次的国际裂殖酵母大会上作报告,并多次应邀在 DNA 损伤领域和自噬领域的国际会议上作报告。杜立林于 2014 年入选北京市海外人才聚集工程全职工作类人才。

就是这样一个人,杜立林本人并没有记者想象中那么严肃。他说话时常微笑着,像是一个暖男,给人一种年轻阳光的感觉。他也是个很有生活情趣的人,去过他办公室的人,都会不由自主被他屋内那个精致的生态水族缸深深吸引:深蓝色的背景,嫩绿的水草,缸底斑驳的石头,数尾色彩鲜艳的小鱼在水中欢快地游着。

科研是一种原创性极高的工作,这就使得科研人员经常会受到常人难以想象的挫折。对于工作上的难题,杜立林并没有畏惧,因为他是一个乐观向上的人。“从事科研工作的人有挫折很正常,很多时间甚至是沮丧的,所以要保持乐观,不管多困难,总会走到胜利的彼岸。”杜立林说。

自 2013 年杜立林任北生所高级研究员至今,其实验室在生物学诸多领域均有建树,研究方向包括 DNA 损伤、自噬、以及基因组进化等。自噬是运送胞质中的蛋白和细胞器到溶酶体的一个转运途径。在外界营养缺乏时自噬会被上调,通过自我消化的方式提供细胞生理活动所需的原材料。自噬的异常与多种人类疾病相关。“我们用正向遗传筛选的方法找到了多个以前未知的自噬基因,并通过反向遗传学分析发现了特异性运送某些蛋白到溶酶体的一个新的转运途径。进一步的研究有望加深我们对自噬和其它类似转运途径的分子机制的理解。”在自噬中最重要的突破来源遗传筛选实验中,杜立林实验室的博士生刘晓曼观察到有几个蛋白可以进入溶酶体中,很像经典自噬。令人意想不到的是,敲除经典自噬的基因并不影响这几个蛋白进入溶酶体。通过遗传筛选实验,刘晓曼发现了参与这个非经典自噬过

■记者手记

能够有机会与国内顶尖科学家面对面交流是一件幸事。采访这些科研人员都是在他们的实验室中进行的。他们有着不同的个性特征,兴趣爱好。然而,他们都有一个共同的名字:北生人。

采访时,他们都不约而同表示,自己所取得的成就与北生所宽松的科研氛围是密不可分的。李文辉认为,北生所有着广阔且自由的学术研究空间,这是许多国内科研机构所不具备的。杜立林说,“提到北生所,别人只有羡慕的份:250 平方米的实验室,每年 300 万的科研经费支持。北生所最大的好处是几乎没有外在的

程的基因,取得了重要的突破。”

回顾杜立林二十多年的科研经历,大致可分为两个阶段:第一阶段是 2007 年回国之前的训练阶段,这是在没有得到独立 PI 之前,基本上都是一个人在奋斗,所有的科研工作都需要自己去做,“不光是智力上的考验,也有体力上的考验”;第二阶段是 2007 年至今,去了北生所,有了自己的实验室之后,杜立林的身份发生转移,并开始指导学生。

从大学时代到如今的高级研究员,杜立林的科研生涯亦见证着中国生命科学的发展和起飞。杜立林回忆说,20 世纪 90 年代,生物学被认为是前途的学科,是 21 世纪的希望,生物系在高考中的录取分数非常高,可是国内的科研条件还不能为本科毕业生后想继续深造的学生提供优越的培养环境。当时生命科学领域国内与国外巨大差距的状况有目共睹。杜立林在中科院上海生化所读研期间,更加印证了这一事实。“我去了生化所感觉断层严重,老教授的研究还停留在 50、60 年代的水平,特别年轻的科研人员刚刚开始起步。”

经历了近半个世纪的发展,现在国内的实验室状况比之前有着天壤之别。杜立林认为现在北生所的条件完全可以与美国一流的实验室相媲美。“之所以有这么大的变化,根本的原因是国家投入科研的力度加大。”

而对于现在的工作单位——北生所,杜立林认为其最大的好处是几乎没有外在的干扰,可以让人潜心做科研。“北生所给了我们不可想象的条件:250 平方米的实验室,每年 300 万的科研经费支持。除了外部硬件的支持,北生所的稳定支持是最重要的一点,不要让新来的人急于花时间申请经费,可以尽快建立自己的实验室。”在杜立林看来,北生所建所之初把行政定位于服务科研,而非高高在上,这一点与国际接轨,也极大提高科研人员的科研效率。

北生所对其学生之间实行双选制,学生先是在不同的实验室轮转,然后决定去一个最满意的,与此同时,PI 也在选学生。虽然需要和所里众多的优秀实验室竞争学生,杜立林的实验室每年都有多个学生在轮转后申请加入。从他的实验室中,已经毕业了 7 名博士并培养了多名博士生。如今,杜立林几乎把导师当成最重要的角色,“我认为这些学生最美好的年华都在实验室里,没理由不对学生负责。”

干扰,让人潜心做科研。”在陈婷看来,自己能够在北生所很幸运,因为可以与许多优秀的同行和前辈交流学习。

北生所的成就离不开科技部、北京市等相关部門的大力支持。北生所良好的氛围让这些科研人员能够心无旁骛,专注科研。另一方面,这些优秀的科研人员所取得的成果亦给北生所添辉不少。这些年,北生所推动了我国生物医学科技学术领域的机制体制改革,带动了一批高水平的科技人才回国发展,产生了一批高水平的原创性的科研成果,大大提升了我国在全球生命科学领域的地位和影响力。

李文辉:为乙肝患者带来福音

在北京生命科学研究所以(以下简称北生所)的一间工作室里,一位研究员在紧张地工作着,时而观察,时而记录,专注而又坚定的神情,仿佛整个世界的喧嚣与他无关。

三年多前,41 岁的他在生命科学综合学术期刊《eLife》杂志上发表有关乙肝病毒受体的研究成果,轰动学界,因为这一发现被认为是“真正在中国做出的生命科学重大突破”。

他就是李文辉,北生所资深研究员。

学成归来投身北生所

甘肃长大,兰州求学,协和读博,哈佛博士后,情定北生所。这是李文辉四十多年来的轨迹。

李文辉生长于一个生物医学世家,“我父母是生物和医学的,我小时候家住在乡村卫生院的后院。”李文辉说,在这样的地方长大,他目睹许多饱受病痛折磨的病人。“医生要帮助病人解决问题,然而却常常受限于目前医学水平,出路在于基础研究及发展医学科学。”

1993 年,还在兰州医学院读书的李文辉被分到一所医院的传染科实习。每次随着老师查房时,病人的痛苦总是触动李文辉。在我国,长期以来传染科科的病人主要是乙肝患者。李文辉暗下决心:早晚征服乙肝这个恶魔!

自小便抱定治病救人信念的李文辉开始了自己漫长的学术征程:2001 年获得中国协和医科大学中国医学科学院博士学位,2001 至 2007 年在哈佛医学院任博士后、讲师工作,2007 年加入北京生命科学研究所以。一步一个脚印,李文辉在学术的道路上走得踏实而稳重。

在谈及从美国回来,为何选择北生所时,李文辉认为北生所有着广阔且自由的学术研究空间,这是许多国内外科研机构所不具备的。“当时选择北生所时,我看重的是王晓东所长巨大的号召力,他的愿景和期望,以及国家对基础研究的支持,可看出北生所是能够有所作为的。”

北生所实行的是长期稳定支持,固定的研究经费使得研究人员不必在课题经费这方面耗费精力。在北生所,至上的是科研,而行政人员无条件为科研人员服务。

然而,按照北生所的规定,在五年的时间里,研究人员必须取得预期的成绩,否则走人。回顾过去,李文辉一脸平和,“我们愿意做有挑战的事,如果做与其他人类似的东西,就没有太大意义。人生能有几回搏?前人没有成功,但不管多高的山,只要一步一步向上走,总会到达山顶的!”

五年的时间圆了一个梦想

乙肝是最古老的病毒之一,随着人类的进化,有迹可循的乙肝病毒已经存在上千年了。目前,全球乙肝病毒携带者数量逾 2.4 亿,我国是世界上感染乙



肝病毒人数最多的国家,约有 1 亿乙肝病毒携带者。乙肝感染危害重重,但它如何感染人类,是一个困扰科学家 40 多年的一个问题。回答这一问题的钥匙就是发现乙肝病毒的受体。

发现肝脏胆酸转运蛋白(NTCP)是乙肝病毒的受体这一重大突破,李文辉团队用了 5 年时间。2008 年,团队刚开始研究乙肝的时候,几乎是从零开始。“我们是一张白纸,但我们的目标挺高。”在前两年因为缺乏经验,李文辉团队完全是处于打基础的阶段。比如,饲养的树鼩在笼子里莫名其妙地撞死了,后来才发现原来是夜间外面有野生动物闯进来,把它们吓死了。后来,研究逐渐上了正轨,团队也在不停积累经验中前进。

“虽然困难重重,我对我们的研究还是有信心的。科学发现很难预测,但通过认真努力,自然的奥秘是可以揭开的。”在谈到 2012 年底在《eLife》杂志上发表有关乙肝病毒受体研究结果的历程时,李文辉如今依然难掩兴奋之情。那篇题为《钠离子牛磺胆酸共转运多肽是乙肝肝炎和丁型肝炎病毒功能性受体》文章,有力地证明了 NTCP 是 HBV(乙型肝炎病毒)和 HDV(丁型肝炎病毒)的受体。长期以来,人们一直在寻找 HBV 和 HDV 受体,NTCP 的发现是该领域的一项巨大进步,对于病毒性肝炎的基础与临床研究都将产生深远的影响。

李文辉和他的研究团队给乙肝的治愈带来一线新的希望。

依然在科研的路上

李文辉在科研上的认真劲有目共睹。每天上班,他都会和学生交流进展,一起分析原始数据,讨

论方案。“因为我们的研究是探索性的,很多时候无处可以借鉴,需要绝对尊重实验事实,仔细分析所得结果,努力尝试,才能在迷雾中走出一条路来。”李文辉的认真精神深深感染到周围的人。按照北生所的规定,晚上 12 点出门需要登记,在研究最忙碌时全是李文辉实验室的人。

李文辉在躬耕于科研沃土的同时,也收获了社会的认可:2012 获得周光召基金杰出青年基础科学奖;2013 年获得药明康德生命科学奖杰出成就奖;2015 年获得国家杰出青年基金。

不少青年学子成为李文辉的粉丝。然而,始终谦和的他却认为,“在科学领域里,是不该有粉丝的,因为任何人都可能出错。在我们这里,我鼓励大家提出意见,并坦率指出错误。”

在李文辉看来,目前研究展示给人们的只是冰山一角,冰山下还有大量的东西尚待挖掘。这样一种探索性的工作注定会遇到不少坎坷。对于此,李文辉认为,即便是失败,也有很大的价值。“失败 95% 也没关系,我们的实验绝大多数都失败了。关键是要找到失败的原因,把挫败转成动力和能力,在不停的失败中去学习和探索。对于尽最大努力后的失败,我们不会后悔。”

有时李文辉会觉得工作相当折磨人,但心态放平和就不是问题。“生物医学是实验性的科学,同时需要想象力和逻辑性,我每天都会留出自由思考的时间。我也喜欢经常和同学们讨论新的想法,大家都在不停摸索。”

“每一个研究乙肝的人都希望能够攻克这个难题。我们现在走两条路,一是认识乙肝病毒本身,侧重于基础,二是推动改善未来治疗手段,侧重于应用。”“所里很早提出,做好基础研究,促进应用研究。”李文辉说。

陈婷:与最优秀的人为伍

“在科研的道路上,我一直在努力寻找最优秀的同伴,与最优秀的人为伍。很幸运,我在北生所遇到许多优秀的同行和前辈。”北京生命科学研究所以研究员陈婷博士告诉科技日报记者说。

短发圆脸的陈婷说话语速较快,给人一种干练的感觉。

2012 年,陈婷在美国洛克菲勒大学完成博士后的学习。毕业后,陈婷并没有选择留在美国工作,而是果断回国。在顺利通过各项严苛的考核后,陈婷如愿成为北京生命科学研究所以研究员。主攻皮肤干细胞研究的陈婷说:“我之所以选择北生所,是因为面试时感觉只有北生所这家单位强烈吸引了我。”

陈婷介绍说,所谓吸引就是能否遇到很多最聪明的人。陈婷认为,近些年来美国的科研资金在走下坡路,我预感到假如在美国做 PI 精力很大会花在科研经费上。“我在面试的时候,很清楚感觉到,在我介绍了自己的研究情况后,北生所的领导立马知道我在做什么,知道我研究的价值所在。我知道来了北生所以后不会寂寞,不会出现自己努力做科研而别人却不知道我在干什么的状况。”

干细胞的重要性已经越来越受到生物界的重视,从机制上来看,干细胞功能的调节对于再生医学和疾病(比如癌症)治疗至关重要,正常器官维护和创伤后组织再生依赖于不同器官中的成体干细胞。陈婷实验室专注于上皮组织干细胞并运用小鼠模型研究相关的问题。

陈婷所在实验室是从事包括基础和临床在内的皮肤干细胞相关的科研工作。“包括干细胞是怎么来的,怎么维护的,正常的情况下怎么维持。还有是临床性的皮肤疾病。我们最近做毛囊干细胞的起源研究。比如做器官再生,必须要有细胞干细胞。所以细胞再生是怎么要再生干细胞。”

目前,陈婷实验室主要专注于两个方向:一是调节成体干细胞长期自我复制的机制。所有的干细胞共有的特性之一就是长期自我复制的能力,这也是为什么成体干细胞能在个体的一生中维持组织再生能力的原因。通过体外大容量筛选和体内小鼠组织特异基因敲除的方法,“我们想研究两个问题:是什么导致干细胞激活并进行自我复制的细胞分裂,还有是什么机制帮助干细胞保持在未分化的状态。”二是成体干细胞本身在发育过程中被确定的机制。成体干细胞来源于有多种分化潜能的前体细胞,导致最终有一部分细胞成为重要成体干细胞的外在和内在因素是什么?我们将通过体内大规模筛选,细胞命运跟踪,以及基因敲除小鼠研究这些机制。

长期以来,躬耕与科研的陈婷一直在寻找最优秀的人,与最优秀的人为伍。在北生所四年的工作生活,愈发印证陈婷当初选择的先见性。

2016 年是在北生所第四年。“四年过去了,自己成长了不少,最开始对北生所的预期感觉是对的,但是科研上还可以做得更好。我们做科研非常纯粹,与同行经常有合作交流的机会。在所接触的众多科研院所中,还是北生所的科研氛围最好。”陈婷介绍说,王晓东所长非常通情达理,擅长沟通,尽管我们一年跟王晓东所长汇报交流一次,但是所长给的建议却是直面问题,一针见血。

正是缘于北生所浓厚的科研氛围和行政服务于科研的机制,使得其聚集了一批具有国际视野、个人创造力旺盛的年轻科学家,并产生大批高水准科研成果。由 36 位海外优秀人才领衔建立的 24 个独立实验室和 12 个科研辅助中心研究领域涉及细胞死亡机理与人类疾病、病原体与宿主相互作用机制研究、衰老的系统生物学和转化医学研究以及成体干细胞在器官形成、再生与癌变中的调控机制等。这些都让生命科学的聚光灯一次次投射到北



生所上。

作为一个科学家,陈婷一直在路上。“在科研上,我们永远都在解决问题。有的问题很快可以解决,但是有的问题则需要花三年才能解决。对此,我不会感觉沮丧,而是非常享受这样的挑战感,你得说服自己去去做有意义的事情。”

在生活中,陈婷是一位母亲。学术的严谨并不妨碍她成为一个慈母。陈婷的办公室里摆放着儿子的绘画作品。尽管陈婷把大多数时间花在科研中,但是回到家后,与儿子的相处亦让她充满温馨,也让她对未来更有信心。

十年前,还在读博的陈婷经常会问师兄师姐的毕业去向,现在陈婷找到了自己的兴趣所在。陈婷认为自己的工作对社会也有意义。“北生所给我带来同辈的压力,在这个群体里,有很多优秀的同行,他们起到标杆的作用,有很多让我高山仰止的感觉。很多北生所的同事给我带来榜样的力量。不管在哪里,都难以像北生所那样给我充分自由的学术空间。我越来越喜欢现在的日子。”