

深度观察

青年人担纲,挑战最难科学问题

看北生所如何做原创性基础研究

本报记者 赵永新 刘诗瑶 谷业凯

编者按:党中央、国务院对基础研究高度重视。习近平总书记在科学家座谈会上指出要“持之以恒加强基础研究”,强调要把原始创新能力提升摆在更加突出的位置,努力实现更多“从0到1”的突破。

基础研究是科技创新的源头。我国科技创新取得了巨大成就,但基础科学研究这个短板依然突出,重大原创性成果缺乏,许多关键核心技术受制于人。

怎样才能让科研人员心无旁骛地投身基础研究,创造更多引领性原创成果,进而夯实我国建设世界科技强国的根基?

由科技部等7部委和北京市联合创建的北京生命科学研究所(以下简称北生所),被誉为“科技体制改革试验田”。北生所成立15年来一直潜心原创性基础研究,不仅取得诸多原创性突破,成为生命科学多个领域的世界引领者,在成果转化上也迈出了可喜步伐,有望为治疗癌症、乙肝、肺纤维化、生殖系统衰老等重大疾病作出中国贡献。

前不久,记者到北生所深入采访,探寻科研人员潜心原创科研的密码。

成功尝试,超值回报 原创性基础研究硕果累累,成果转化前景可观

北生所坐落在北京北六环附近的昌平北京生命科学园内。与周边近几年新起的楼宇相比,这座四层小楼显得很不起眼。当我们走进安静的一楼大厅,仔细浏览各个实验室主任的成果介绍时,不由得肃然起敬——

王晓东实验室致力于阐明细胞死亡的分子机理,在国际上首次发现了细胞凋亡的关键分子机理,证实了程序性坏死通路为生殖系统器官程序性衰老的生化程序,为阐明包括癌症、自身免疫疾病、心血管疾病以及神经退行性疾病等主要疾病的发病机理和相应的治疗路线开辟了道路;

邵峰实验室聚焦病原菌感染宿主和宿主先天性免疫防御的分子机制,在国际上首次揭示了细胞焦亡可高效诱导机体产生抗肿瘤免疫活性,为发现导致相关疾病的根本机理找到了许多新线索;

罗敏敏实验室研究哺乳动物处理奖赏与惩罚的神经环路机制,特别是中缝背核及内侧缰核两个脑区及相连的神经环路的作用,为研究抑郁、精神分裂等精神疾病的致病机理和治疗手段打开了希望之门;

龚荣文实验室在干细胞增殖和分化时细胞的命运抉择等行为的分子调控机制上取得多项突破,提供了肠道肿瘤、代谢性疾病等肠道相关疾病防治的理论依据和试验基础……

“实验室主任们都很忙,许多新成果都没来得及更新。”前来迎接的行政副所长黄嵩告诉记者,截至2020年12月,北生所独立发表高水平论文500多篇,其中48篇发表在《自然》《科学》《细胞》杂志上,专利授权近40项,在国内外同等规模的生命科学研究机构中处于领先地位。

根据科研人员发现的新靶点、新分子机制,北生所已孵化了6个从事原研药开发的生物科技公司。其中,王晓东和张志远创办的维泰瑞隆,已筛选出4个候选药物,用于治疗脑中风、帕金森、抗衰老等,其中抗衰老新药已进入I期临床试验;李文辉、隋建华创办的华辉安健,开发的抗乙肝新药,今年将开展II期临床;黄牛成立的瑞璞鑫,在研究“老药新用”的同时开发了治疗肥胖相关代谢疾病和肠易激综合征的多款新药,其专利已分别得到美国、日本批准,即将进入临床试验;汤楠成立的普沐生物,开发的治疗原发性肺纤维化候选药物,今年将申请临床试验……

“在抗击新冠肺炎疫情中,我们承担了科技部的重要课题。”黄嵩介绍,汤楠、李文辉团队合作,已在新型冠状病毒宿主入侵、适应宿主和肺部损伤机制等关键科学问题上取得重要进展;李文辉、隋建华团队开发的可溶性ACE2-Fc抗体样药物候选分子,能有效阻断病毒与ACE2受体结合和病毒入侵;黄牛团队正联合多个单位,开发针对冠状病毒家族的广谱抗病毒药物。

选人不选题,天高任鸟飞

给实验室主任最大科研自主权和科研辅助支撑,引导他们做最具挑战性的原创性基础研究

我们在会议室等到10点半,所长王

晓东、学术副所长邵峰与李文辉、汤楠等几位实验室主任匆匆赶来。原来,他们刚完成了两位实验室主任候选人的视频面试。

北生所每年都会从数以百计的全球应聘者中,筛选新的实验室主任。先由资深研究员组成评选委员会初选,不到1%的申请者进入第二轮;之后,王晓东、邵峰与资深研究员一起面试,听候选人自我介绍,进行详细的现场问答;最后,评选委员会综合评分,择优录取。

“作为所长,我最重要的任务就是招人。”王晓东告诉记者,北生所最大的特点,是“选人不选题”。“我们看重的不是你打算做什么具体课题,而是看你是不是对科研真正有热情,能不能静下心来做最具挑战性的研究。”

“挑选的标准是什么?”

“很难说有什么具体标准。”邵峰接话说,“我们就是看‘你能做什么、愿意做什么’,这两点比‘以前做了什么、现在做的是什么’更加重要。”

新实验室主任到岗后,想做什么研究、怎么做,所里从不干涉,更不会要求何时出成果,发多少论文。

“我来所里4年了,晓东和邵峰还没来过我的实验室。”“80后”实验室主任韩霆告诉记者,2017年刚到北生所时,他手上没有什么选题,也没想好从事哪方面的研究。“当时我的博士后已经结题,晓东就对我说了一句‘一定要跳出原来的框框,做些不一样的事’。”

实验室启动后,在一步步摸索中,韩霆逐渐找到自己感兴趣的研究方向,开发新型的抗癌小分子药物。经过几年攻关,他发现“利用‘分子胶水原理’开发药物,能够让两个蛋白‘粘’在一起,一个让另一个发生改变,从而影响人体机能。”韩霆介绍,虽然还需要进一步“积淀”,但“分子胶水”已经展现广阔的应用前景。

同韩霆一样,北生所的其他实验室主任,很多都是实验室建立以后逐渐明确研究方向,然后自主定题,自由探索。李文辉由原来的艾滋病病毒和冠状病毒研究,转向连他自己都不知道能否成功的课题——寻找乙肝病毒的受体以及相关药物研发;博士后期间研究血管、气管发育的汤楠,现在转到了肺损伤后再生研究,并在肺部再生障碍、肺纤维化致病机理上取得了重要突破;陈婷的研究课题,则从干细胞缩小到皮肤干细胞、毛囊干细胞,深耕细作。

“基础研究特别是真正的原始创新,是很难写在纸面上、按计划进行的,只有在科学家的大脑里不断孕育、大胆探索、灵活调整,才有可能在一个非常动态的过程中取得突破。”在王晓东看来,在科学发展高度细分和专业化的今天,开展高水平的基础研究面临极大的不确定性,靠“命题”“计划”的方式很难做出原创成果。“做基础研究就像园丁种花,只要把最有创意、最有动力、最有能力的青年科学家选拔出来,给他们充分的心灵自由和物质自由,假以时日,自然能做出一流的原创新果,种出一个百花争艳的花园。”

经费包干,薪酬固定 科研人员不用为经费操心,唯一关注的就是科研

邵峰是第一批加入北生所的实验室主任,当时北生所还没正式挂牌,大楼里面空空荡荡,四周全是农田。问及他为何看中这片“荒地”,邵峰想了想说:“因为一个承诺。”

那是2005年下半年,在哈佛医学院做完博士后的邵峰已在《细胞》和《科学》上各发表了1篇论文,多家顶尖机构向他发出了邀请。但与王晓东一



图①至图④分别为北生所科研人员韩霆、李文辉、邵峰、陈婷在实验室工作。

北生所供图

版式设计:汪哲平

番面谈后,他毫不犹豫地选择了北生所。

王晓东的承诺是:你来北生所不用为经费发愁,也不用到处跑关系、申请课题,所里每年给你200万元的经费支持,连续支持5年;钱怎么花你自己做主,只要是在科研上,花超了也没事儿。

这种经费支持方式,就是北生所探索实施的科研经费包干制。

据王晓东介绍,北生所目前有26个实验室、13个技术辅助中心,总人数接近800人。“在科研经费分配上,我们一开始就实行经费定额包干制。”

具体办法是:新招聘的实验室主任为研究员,每年科研经费200万元;5年通过评估后实验室主任晋升为高级研究员,科研经费增加100万元;第二个5年评估后,实验室主任晋升为资深研究员,科研经费再增加100万元。

说到科研经费,实验室主任们显得很轻松。在这里不需要为科研经费发愁,唯一操心的就是如何做好科研。既不用把大量时间和精力花在找钱上,也不用为了买个仪器去打报告;更不用像会计那样,年初煞费苦心做预算,年底一笔一笔对账报销。

北生所的科研经费不仅长期稳定,而且使用灵活。第一个5年花不完的钱,可以自动结转下一个5年;哪个实验室的科研经费不够了,可以与其他实验室调剂。

科研经费包干,会不会有实验室主任乱花钱?

“我们有严格的制度。”黄嵩介绍,北生所有严格的财务“后把关”;实验室的试剂耗材采购和学生、博士后的差旅等费用报销,实验室主任签字即可;实验室主任产生的差旅费报销,由行政副所长签字;行政部门的财务会计,每个月都会把各个实验室的开支明细给实验室主任,每笔钱干了什么一清二楚。

在王晓东看来,原创研究是挑战人类的认知极限,难之又难,只有全身心

地长期投入才有可能获得突破。因此,要尽可能创造好的条件,让科研人员安心搞科研。

这种支持,也体现在“阳光工资”上。北生所实行年薪制,实验室主任的收入既不与论文挂钩,也和“帽子”没什么关系;实验室主任分研究员、高级研究员、资深研究员3档,年薪分别为30万元、40万元和50万元,相当于美国同类科研岗位工资的70%。考虑到物价上涨等因素,近几年实验室主任的年薪有所上调。事实上,北生所的年薪在10年前就比较可观,现在已落后于国内许多高校院所,能把人才留下的是该所的科研环境和创新文化。

王晓东的想法是:一流人才要有一流的待遇,要让他们过上体面、有尊严的生活。如果逼得他们在科研经费上打主意,既有损科学家的尊严,也不利于潜心科研。

记者手记

遵循规律 事半功倍

从零起步,以青年科研人员为主体的北生所,何以在短短15年间取得如此多的重要原创成果,成为国际领先的科研重镇?他们的做法其实非常简单:选好人才、稳定支持、自由探索、标准引领、文化激励。

简单的做法为何如此有效?其根本原因,就在于北生所尊重科技创新特别是基础研究的自身规律,按照科学发展的规律办事。

科技创新正反两方面的经验说明:循道而行,事半功倍;背道而驰,事倍功半。大道至简,如果背离科技创新的基本规律,就是规章再多、制度再严、考核再频繁,恐怕也会适得其反。

习近平总书记强调:“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

5年一考核,国际匿名评估
以学术论英雄,既无情也有情

2012年11月,李文辉实验室发表乙肝病毒受体的论文后,立即在国际同行中引发轰动。该受体相当于乙肝病毒进入人体细胞的“钥匙”,是研发乙肝药物的理想靶点。要知道,全世界的慢性乙肝患者超过2.4亿人,其中我国约有3000万人,每年约35万人死于与慢性乙肝相关的疾病。

这时,李文辉回国加盟北生所已有6个年头。

“你该准备材料,参加国际评估了。”王晓东几次提醒李文辉。

在北生所,既没有年中工作检查,也没有年终绩效考核,5年一次的国际评估,是北生所对实验室主任的唯一考核。

这唯一的考核极其严苛。据一位实验室主任讲:“招聘面试时听晓东讲完评估办法,我的汗都下来了。”

具体做法是:新建实验室运行满5年后,实验室主任自己提供这5年的工作总结材料,王晓东和邵峰把这份材料发给10位左右的国际同行,请他们书面回答3个问题:1.依据过去5年的工作,此人如果在你们的研究机构能不能得到提升? 2.此人5年的研究成果,有没有对你们的科研产生影响? 3.根据他5年所做的工作和今后打算要做的事情,能不能成为该领域的领军人物? 国际同行对被评估的科学家匿名。

为何要采取国际同行匿名评估?王晓东回答:一是保证评估水准,二是杜绝人情关系。

北生所规定:对实验室的第一次评估,前两个问题必须通过;第二次评估,3个问题都要通过。换句话说,实验室主任第一个5年必须达到“国际知名”,第二个5年必须做到“国际领先”。

北生所还规定:通过评估的实验室主任可以续约,职称和科研经费都晋升一档;没通过的不再续聘,实验室主任自动离职不说,还要退还刚来时领的80万购房补贴。

据介绍,截至目前,约有20%的实验室主任因为没通过评估而离职。

大家都是同事,评估为何要如此真刀真枪、不讲人情?“如果我评估没有过,也一样会走人。”王晓东说,“科学研究是人类的智力竞赛,必须尊重规则、优胜劣汰。一流的科研条件和充分的科研自由,必须由一流的成绩来验证。”

其实,北生所的评估“既无情也有情”。邵峰由于表现突出,第四年就通过了国际评估,由研究员晋升为高级研究员。李文辉因为忙于研发乙肝药物,第一次评估拖了两年;他的3个问题全都过关,一次评估就由研究员“跳”到资深研究员。

实验室主任们对这种评估非常认可。“北生所的考核既严格又简单,就是以学术论英雄,既不论论文也不看‘帽子’,就看你是不是做出了好的工作。”汤楠告诉记者,“你在学术上厉不厉害,不是说‘填补了国内空白’,而是要拿到国际上比一比。”

文化无形,效果可见
实验室主任们把“取得原创性发现”作为最高追求,不需扬鞭自奋蹄

北生所,除了有形的评估压力,还有无形的文化熏陶。以“追求卓越、平等民主、严谨求实、分享合作”为特色的科研文化,鼓舞、激励着科研人员不需扬鞭自奋蹄,在攀登科学高峰的陡峭山路上奋勇前行。

“你们实验室做这个课题的意义何在?”“实验结果是不是可靠?”……在北生所的实验室主任学术讨论会上,经常听到类似的质疑。

除了每年夏季的学术年会和不定期的科学家学术报告会,北生所每周举办实验室主任学术讨论会,大家介绍自己的研究进展,之后互相点评、讨论。

“每次讨论会我多少都有些忐忑。”已是高级研究员的汤楠告诉记者,“每次轮到主讲,比在国际会议上作报告还紧张。但这种‘敲打’对我帮助特别大,它促使我必须做别人没有做过的东西,而且每一篇论文必须经得起检验。”

王晓东和邵峰既是所领导,又是院士,但既没有人喊“王所长”“邵所长”,更没有人称“王院士”“邵院士”,大家都直呼其名;

包括新加入的年轻人,所有实验室主任的实验室都与王晓东、邵峰的实验室面积一样;

无论是多有名的专家来作学术报告,都是和学生一起在食堂排队打饭,自己找地方就餐……

“从某种意义上讲,科学的本质就是怀疑,就是挑战权威,尤其需要有批判性思维。”王晓东认为,“批判性思维的前提是平等,有平等才有批判。”

严厉的批评、理性的评判,丝毫没有妨碍实验室主任们的坦诚分享、紧密合作。在北生所,各个实验室之间、老师与学生之间,科研上的分享合作非常频繁,没有谁藏着掖着。

无形的文化,催生的是你追我赶的科研氛围。记者了解到,无论是王晓东、邵峰等资深研究员,还是韩霆、徐墨等年轻的实验室主任,周末、节假日加班是常态,但大家都乐在其中。

“我当初之所以选择北生所,就是因为这里有一群既聪明又努力的同事。”陈婷告诉记者,“我知道同事们在做什么、怎么做,就会反思自己是不是在做真正的科学。如果拿不出像样的东西,自己都不好意思在所里待下去。”

2004年北生所筹备时就加盟的蛋白质中心主任陈涉,可谓所里的“老人”。说到北生所的特点,他用了“单纯”一词:“这里的人就是来做科研的,如果你有别的想法,就不该来这里。而且,北生所永远能吸引到真正对科学感兴趣的人。”

回顾北生所15年的发展历程,王晓东的体会是:中国的科学家完全可以做出国际一流的原创成果。

“全世界的科研成果都是摆在一张大桌子上面,供全人类共享的。过去我们能放到桌子上的比较少,今后能放的肯定会越来越多。”王晓东说。