

58岁取得第二个博士学位

高中山：从农学跨界到医学

■本报记者 沈春蕾

6月30日,58岁的高中山收到了漂洋过海快递来的博士学位证书。今年2月,高中山完成了荷兰阿姆斯特丹大学医学博士学位的论文答辩。

这是浙江大学农业与生物技术学院教授高中山的第二个博士学位。

早在2005年,高中山就已取得荷兰瓦赫宁根大学植物科学博士学位。从遗传育种到过敏与临床免疫,高中山取得两个博士学位分别历时8年和10年。

边工作边读博,干扰因素很多,但高中山最终坚持下来了。他告诉《中国科学报》,“作为浙江大学过敏研究中心的副主任,我希望通过攻读医学博士学位来提升自己的专业水平,开展我国急需的过敏原分子诊断基础研究和转化应用技术研究,这也是我在读博的动力所在。”



高中山(中)与博士和硕士毕业生合影。

高中山告诉《中国科学报》:“我的情况比较特殊。从申请到毕业用了10年时间,其间做了两次手术(肺和心脏),还有1年多时间和严重的腰椎间盘突出作斗争。我在准备论文答辩时又遇到疫情,本想等待疫情结束再进行现场答辩,但迟迟未果,最后决定线上答辩。”

一次8年、一次10年,高中山取得了2个专业跨度较大的博士学位,其中的艰辛与不易可想而知。

从园艺到免疫,过敏研究在延续

从遗传育种到过敏与临床免疫,这两个看似没有关联的专业,在高中山的研究中却有着千丝万缕的联系。

谈及为何跨专业读医学博士,高中山解释道:“我在瓦赫宁根大学攻读第一个博士学位期间,参加了一个欧盟框架研究项目——多学科交叉研究解决苹果过敏食品安全问题,我主要负责苹果过敏原基因的图谱定位和多样性研究。”

这段经历让高中山对医学领域的相关研究有了一个初步的认识。在研究中,高中山结识了日后指导他完成医学博士论文的两任老师。“原来医学离我并不远。”他说。

在早期的科研工作中,高中山完成了百余份桃子品种的过敏原测定,并发现桃过敏原主要位于果实表皮。后来他发现,水果过敏也是过敏与临床免疫医学关注的一个研究方向,需要多学科交叉协作来研究。

通过对导致严重过敏反应的过敏原脂质转移蛋白进行研究,高中山成功筛选出低致敏品种——“沪油278”(该品系由上海市农业科学院研究员叶正文培育)等,让原本对桃过敏的人可以在医生指导下尝试一些低致敏性的桃。

加入浙江大学过敏研究中心后,高中山对过敏性疾病有了进一步了解。他希望通过自己的努力,进一步提升我国过敏精准诊断和预防水平。

这份执着也让高中山在过敏研究领域成果频出:发现了我国主要的桃过敏原及其与蒿花粉过敏的交叉反应机制,将过敏研究拓展到了蒿花粉和尘螨过敏研究领域,进而发现北方蒿花粉过敏人群患哮喘的风险程度与对多个过敏原蛋白敏感具有相关性。

2020年,高中山结识了奥地利维也纳医科大学过敏原分子诊断领域教授Rudolf Valenta,并与他的团队一起开展合作,建立了国际过敏和临床免疫研究团队。

同年,高中山的项目“蒿花粉和螨虫过敏原组分鉴定及检测试剂开发”获得中国与奥地利政府的资助,研究团队在阿姆斯特丹大学相关领域的教授指导下,完成了一系列过敏原重组蛋白测试。目前,已经有2个尘螨组分诊断的试剂盒上市。

此外,高中山还建立了3种蒿花粉过敏原组分ELISA测试方法,可用于蒿花粉过敏诊断和免疫制剂的标准化。相关研究成果发表于过敏领域的国际知名期刊。

高中山的导师、阿姆斯特丹大学教授Ronald van Ree和论文答辩评委对高中山博士论文的评价是:“过敏原分子鉴定和组分诊断以及免疫疫苗的研究应用,过去一直由西方发达国家主导。高中山的研究工作在中国具有开创性,不仅对于过敏患者的精准诊断有重要意义,而且可以据此开发更适合中国过敏患者的免疫治疗制剂,对中国患者来说意义重大。”

学以致用,既是导师又是学生

2001年在荷兰时,高中山就开始建立过敏相关的合作关系网络。回国后,他继续拓展在过敏领域的合作范围,先后与荷兰、奥地利等国外同行,国内果树研究方面的科研院所、大学附属医院以及过敏诊断企业开展合作。

上述合作既为高中山的医学博士论文提供了充分的支持,也为他日后开展产学研工作打下了基础。

据高中山介绍,荷兰的博士论文要求至少有4个实验章节,每章为一篇独立的论文(一般是已发表论文),还要有引言和最后的讨论章等。

他的博士论文是和浙江大学5个博士研究生、3个硕士研究生、荷兰导师研究组以及国内外同行合作完成的。他说:“从博士论文每一章节论文的署名可以看出作者的贡献。”

“这些年,我既是导师,又是学生。”高中山感叹道。

在攻读医学博士学位时,他经常通过邮件与导师讨论研究方案、交流科研成果、分享实验心得,坚持每年都与导师面对面沟通一次。同时,他也没有耽误果树学的研究,在桃和杨梅的基因组学、种质资源以及分子遗传育种方面做出了显著成绩,培养了10多个博士、硕士研究生。

浙江大学2008级博士研究生杨朝崑是高中山指导的第一个开展桃过敏原研究的博士研究生。如今杨朝崑已在呼吸健康领域崭露头角。

今年,高中山指导的最后一位交叉学科的博士毕业生留校继续从事博士后工作。高中山希望不论是在学术界还是产业界,自己和学生都能学以致用,为过敏医疗作出更大贡献。

8年+10年=2个博士学位

1988年,高中山从山西农业大学园艺系果树专业硕士毕业,随后被分配到山西省林业厅实验苗圃。

经济林育种繁育和栽培是高中山当年的主要工作,如核桃选育和栽培工作。高中山的工作很有成效,他参与的3项研究获得山西省科技进步奖二等奖。然而,他没有安于现状,工作之余一直在寻找机会继续深造。

1997年1月,高中山以访问学者身份前往荷兰农科院植物育种研究所进修两年。第一年的资助来自山西省政府,第二年的资助来自荷兰国际农业中心。

在出国之前,高中山就做好规划,“进修结束后我还得回到原单位继续工作”。

他是这么想的,也是这么干的。

2000年,高中山出任山西省林业厅实验苗圃总工程师。2001年,高中山申请到奖学金,前往瓦赫宁根大学与研究中心国际植物研究所学习。原计划是拿到博士学位再回国,但学习一年后因国内工作需要,他不得不中断学业提前回国。

2003年,高中山第三次出国,并最终在2005年6月取得瓦赫宁根大学植物科学(遗传育种方向)博士学位。

“第一个博士学位从准备到最终拿下,前后历时8年。”高中山说。

拿到博士学位后,高中山立即回到原单位工作。不过,他发现自己掌握的技术已经超前很多,一些先进的想法很难在原单位付诸实施。“这里的平台已经无法提供我需要的发展空间。”

经过再三考虑,高中山选择前往浙江大学。但他没有忘记山西的培育之恩,在后续研究工作中需要对外合作时,他总是优先想到山西省内的单位。



2005年6月,高中山取得荷兰瓦赫宁根大学植物科学博士学位。受访者供图

来到浙江大学后,高中山依然从事果树方向的研究。同时,浙江大学齐全的学科门类也为他开展交叉研究提供了基础。

2007年10月,高中山担任新成立的浙江大学过敏研究中心副主任,开始跟过敏与临床免疫医学打交道。

第二年,中国—荷兰多学科交叉过敏研究研讨会举办。高中山邀请自己后来的导师参会,会议期间,他萌生了一个大胆的想法——攻读医学学位。

荷兰在读读博一般是先准备论文,再申请注册。于是,高中山开始有针对性地准备研究论文。2012年3月,阿姆斯特丹大学通过了高中山医学博士研究生的申请。

不过,困难也随之而来。

“荷兰的博士研究生是一个工作职位,全职攻读为期4年多。”高中山介绍,也有一些“三明治”形式的博士研究生项目,是与其他单位合作培养或者在职,一般规定是从正式注册到毕业不超过8年。

从“双非”逆袭“985”,一作论文发《自然》子刊

她如何做出“漂亮”的研究工作

■本报记者 张晴丹

一篇论文,从初稿到终稿,她写了20多版。化学专业出身,却天天抱着一本厚厚的计算机书籍“死磕”。

她就是华东师范大学化学与分子工程学院博士生熊谢微。近日,熊谢微为第一作者的研究成果在《自然-机器学习》在线发表。在该研究中,我国科研人员首次在试管中用DNA构造出了卷积神经网络,这是迄今规模最大、功能最复杂的人工化学分子智能反应网络。

熊谢微本科就读于一所“双非”院校,之后保送至“985”高校,并在博士毕业前完成了这项“漂亮”的研究工作。她是如何做到的?

“烧脑”的研究

大脑像一部精密的生物计算机,它靠无数神经元相互连接,形成纵横交错的网络,以完成高度复杂的计算任务。

有科学家认为,在大脑进化之前,生物之所以有感知、模式识别、记忆、决策、运动控制等技能,源于细胞内分子之间的复杂化学反应网络。

“我们的灵感也来源于此,想通过研究分子如何‘思考’,从而在无生命的系统中重建这些能力。”论文通讯作者、华东师范大学化学与分子工程学院教授裴昊告诉《中国科学报》。

在这篇论文中,DNA计算机是一种生物形式的计算机,是以溶液形态实现计算功能的“液态电脑”;同时,他们设计的分子电路可以执行卷积神经网络计算,具备对分子图谱信息分类的能力。

要设计一个分子计算机,除了需要专业知识的支撑外,也非常需要想象力。

“有时候为了一个分子设计,我一整天都在思考,刷牙、吃饭、走路时在琢磨,连做梦都在想,真的毫不夸张,简直是绞尽脑汁。”熊谢微告诉《中国科学报》。

熊谢微说,课题极具挑战性,又涉及到多学科间的合作,幸而当时得到了华东师范大学副教授、论文共同第一作者朱通的帮助。“朱老师的团

队负责机器学习部分,我们负责DNA分子电路的设计构建以及后期实验部分。”

实验部分有着庞大的工作量,光靠熊谢微一人无法完成。她请一位师兄和两位师妹帮助做大批量DNA序列的设计及计算性能的测试,这涉及到几百条DNA链。

在很长一段时间里,每天很早实验室操作台前就坐着一排人,一坐就是一整天。

在经历反复失败、克服诸多困难之后,这个做了近4年、贯穿熊谢微的硕士和博士阶段的课题终于完成。研究构建的分子网络包含512个分子物种,涉及数千种化学反应,可产生数百种分子产物,是迄今规模最大、功能最复杂的人工化学分子智能反应网络。

不过,与人类大脑的复杂度相比,它还是“小儿科”。熊谢微说,“这是一项十分‘烧脑’的研究,今后还有很长的路要走。”

从初稿到终稿,写了20多版

当实验工作进入尾声时,还有一座山丘需要翻越——论文撰写。

写论文初稿时,熊谢微的英文表达比较中式,无法准确表述研究的亮点。为了弥补这个不足,她熬更守夜地看相关论文,学习别人的语言组织方式。

数十篇发在《自然》《科学》上的关于人工智能神经网络的论文,被熊谢微拿来“硬抠”,逐字逐句地学习句式表达。

“要如何向别人更好地展示我们的idea,完美呈现这个计算机的计算能力呢?”就这个问题,课题组进行过很多次讨论,光是PPT,熊谢微就做了不下30个。

每次讨论完,熊谢微需要对新想法进行总结,并对论文进行修改。“讨论完后修改,再讨论再修改……那段时间陷入到反复修改稿子的循环里。”

从初稿到终稿,加上中文版、英文版,她写了

有20多版。

改得多了,熊谢微也会感到烦躁。好在乐天派的她很快就能调整好心态。“前面既然已经改了10稿,15稿,再多改几稿又有什么区别?何况好不容易走到现在,那就把它做得更好、投到更好的期刊,被更多人认可。”

这篇论文还得到了中国科学院院士、上海交通大学教授樊春海的指导,他是生物传感、DNA纳米技术与DNA计算及存储领域知名科学家。“樊院士会在文章旁边认真批注,这是帮助论文‘升级’的‘宝贵财富’。”裴昊说。

经过不断打磨,论文终于完成了蜕变。万事俱备,只差一投。但是,应该投哪儿呢?课题组成员犯了难,毕竟这是一个学科高度交叉背景下的研究成果。

几经商量,他们投了《自然-纳米技术》,结果遭遇拒稿。期刊编辑对课题组所做的工作“印象非常深刻”,但认为研究主题与期刊定位并不匹配。

随后,课题组将论文投给了《自然-化学》,结果再次遭遇拒稿,编辑的反馈内容与上一次如出一辙。

这一工作除了涉及DNA纳米技术、生物、化学外,还涉及机器学习方面。课题组在重新找准论文的定位后,决定投《自然-机器学习》。这一次,终于溅起了绚烂的水花。

“编辑非常喜欢我们的研究,文章很快送审,大约一个月后就收到了审稿意见。审稿人对这项研究表示欣赏,但对于跨学科的一些表达方式提出了意见,希望我们重视表达精准性的问题。”熊谢微说。

遵照审稿人意见,课题组再次对文章“精雕细琢”,最终论文被接收并发表。

“要知道,选择跨学科交叉研究课题需要极大勇气,能做出成绩并在《自然》子刊上发表并不容易。熊谢微在硕博连续期间完成这么‘漂亮’的工作,并在博士毕业前发表,非常了不得。”裴昊表示。



▲熊谢微 ▲熊谢微(中)在实验室制备分子电路。受访者供图



恶补新知识 啃下“硬骨头”

DNA计算是一个非常具有前景的领域,但因为学科高度交叉,需要研究者掌握多个学科的知识。

熊谢微本科是材料化学专业,本科阶段在实验室做的是无机材料合成方面的工作,对于DNA纳米技术、化学测量学、分子生物学、机器学习及人工智能领域等知之甚少。

所以,研究前期熊谢微吃了不少苦头。她需要学习好几个专业的知识。“当时读文献的速度非常慢,读着读着就跑到全新的知识点,让我一头雾水,我就得停下来查阅这个知识点,直到弄明白了才能接着往下学。”她说。

为啃下计算机科学这块“硬骨头”,熊谢微花了很长时间恶补。裴昊说,那段时间经常能看到熊谢微抱着一本厚厚的机器学习书籍,学起来几乎废寝忘食。

“樊春海院士总说做科研需要有‘品味’,一定要做挑战性大、前沿的研究。”裴昊说,这给大家坚持下去的动力和勇气。

回想这一路走来,熊谢微感慨“一切都是命运最好的安排”。

当年高考发挥失常,熊谢微压着一本线进入一所“双非”学校学习材料化学。她不满现状

看“圈”



栏目主持:胡璇子



段宝岩 捐赠200万元 设立科教创新基金

据西安电子科技大学官网消息,7月11日,该校举行段宝岩科教创新基金捐赠仪式。中国工程院院士、该校机电工程学院教授段宝岩将陕西省最高科学技术奖奖金200万元全额捐赠,设立段宝岩科教创新基金。

今年4月,段宝岩获得2021年度陕西省最高科学技术奖。获奖之后,段宝岩委托机电工程学院与学校教育基金会进行多次沟通协商,毅然决定将奖金200万元全额捐赠给学校。

基金将面向西安电子科技大学全体师生,支持和鼓励学校创新性人才培养、团队建设,提升学校的教学科研水平及创新实力,助力电子信息特色鲜明的一流大学建设。



康乐 当选欧洲分子生物学组织外籍成员

中国科学院北京生命科学研究所官网发布消息称,近日,中国科学院院士、该院院长康乐当选2022年欧洲分子生物学组织(EMBO)外籍成员。

此次EMBO公布了67位新入选的成员名单,有58位成员来自组织成员国,9位非组织成员国科学家当选外籍成员。康乐是这次入选名单中唯一一位中国科学家。

EMBO是国际生物医学界著名的学术组织,成立于1964年,总部位于德国海德堡。EMBO每年由现任成员提名并遴选出新成员,其中10%-15%的成员是非成员国中的外籍成员,以表彰他们对科学研究的卓越贡献。

康乐长期从事生态基因组学研究,系统研究动物适应性和表型可塑性,在飞蝗基因组学、飞蝗群聚机制以及表观遗传调控等领域取得重要突破。



杨卫施一公 获2021年度浙江科技大奖

日前,浙江省政府官网公布2021年度浙江省科学技术奖励决定,中国科学院院士杨卫、施一公被授予当年度浙江科技大奖。

根据《浙江省科学技术奖励办法》规定,浙江科技大奖不分等级,每年授予数量不超过2个,由省人民政府颁发奖励证书、奖金。浙江科技大奖奖金每项300万元。