

学生获诺奖 18年后,他也终得这一荣誉

——我的导师、新晋诺奖得主维克托·安布罗斯的生活与科研故事

■刘重持

今年年初,我加入了深圳理工大学,为本科生设计并讲授“生命科学导论”这门通识课。在课程设计之初,我就决定将“模式动物与诺贝尔奖”作为内容之一。

恰好在10月7日,诺贝尔生理学或医学奖揭晓,我的博士生导师、美国科学家维克托·安布罗斯(Victor Ambros)与另一位科学家加里·鲁夫坎(Gary Ruvkun)共同荣获了该奖项。

我想,分享诺贝尔奖得主的故事和科研经历,或许更能激发大家对科学研究的兴趣。

不是特别刻苦,常常会写错别字

谈到与Victor的结缘,还要从1983年说起。那时我21岁,正值国内改革开放的热潮,我有幸通过美国康奈尔大学教授吴瑞发起的中美生物化学联合招生项目,得到了前往美国哈佛大学攻读博士学位的机会,而Victor是哈佛大学新招来的助理教授,我成为了他实验室的第一位博士研究生。

刚出国时,我周围的同学大多是外国人。由于当时的中国相对封闭,我与外界的交流非常有限,对于很多西方的事物一无所知,这让我感到很不自信。比如,我第一次吃披萨时,以为它是蛋糕,结果味道让我大失所望;第一次尝试日本料理中的芥末时,被辣得眼泪直流。

然而,我遇到了Victor,他是一个很有活力、非常谦虚且善于鼓励人的导师。他总是对我说,我和其他人一样聪明,这给了我很大信心。

当时,由于Victor在哈佛的实验室还没建好,他便安排我到他的实验室与他一起做实验。他的导师罗伯特·霍维茨(2002年诺贝尔生理学或医学奖)的实验室位于美国麻省理工学院。后来,我与Victor一起搬到哈佛的实验室。我们实验室的主要目标是确定线虫中一系列突变体对应的基因,每个学生都被分配了一个基因进行克隆。

我被分到的是Lin-41基因,这是一个受microRNA(后来被命名为miRNA)调控的基因,但当时我们并不知道。除了克隆这个基因,我还做了很多遗传学实验,想弄清楚这些基因之间的关系。

在科研工作中,Victor常常和我讨论一些



▲刘重持(左一)与导师Victor(右二)及其妻子Rosalind Lee(右一)在西安游玩。
▼Victor在杭州看日全食。
作者供图

令人兴奋的想法,并问我是否能进行相关的研究。起初,我总是急于尝试,但后来我意识到自己的想法太多,我不可能全部实现。于是我开始有选择性地接受他的想法,并思考自己是否有能力完成。

刚开始的时候,我常常只关注如何发表文章或取得高分,这与Victor的科研思维相反。他虽然不是特别刻苦的人,也常常会写错别字,但他非常聪明,喜欢思考问题,并不太注重知识的考试。

我在Victor的实验室待了7年,用6年多时间拿到博士学位,又进行了半年的博士后研究。那期间,我在《自然》等顶级学术期刊上发表了3

篇重要的学术论文。受到Victor的影响,我逐渐意识到在科研和生活中,很多问题并没有唯一的正确答案。我们需要学会思考、提出异议,这样才能更有创造力。

爱吃西瓜的洋女婿

除了科研上的指导,Victor在生活中的亲和与低调也给我留下了深刻印象。他的妻子罗莎琳·李(Rosalind Lee)也是圈内人,两人合作于1993年在《细胞》上发表了一篇关于microRNA研究论文,这篇文章对于此次诺奖有着不可忽视的贡献。

“从博一干到博后”,他耗时9年攻克一道难题

■本报记者 孟凌霄

对于33岁的马润泽来说,这篇《自然》论文的发表来得稍晚一些。

从2014年正式加入中国科学院生物物理研究所(以下简称生物物理所)朱冰实验室,马润泽便立志解决表观遗传学领域中关于异染色质从头建立的问题。直到今年论文发表时,马润泽已经博士毕业并做了两年博士后工作。前后耗时9年完成一项研究,可谓“从博一干到博后”。

马润泽告诉《中国科学报》,在7年半的硕博连读时间里,他没有发过一篇论文,幸亏他所在的生物物理所对博士生毕业没有发表学术论文的硬性要求。“对博士生来说,与其发表几篇水平不太高的论文,不如将真正值得做的研究推进下去。”马润泽的导师、生物物理所研究员朱冰说。

一封2900字的自荐信,敲开读博之门

故事从一场特殊的学术报告开始。2013年暑假,正读大三的马润泽聆听了朱冰主讲的一场学术报告,报告的主题是DNA甲基化沉默基因表达。

对本科生来说,听前讲座座常常有“听天书”之感,但朱冰的这场讲座却让台下的本科生异常活跃。因为朱冰不仅语言幽默,在遇到复杂的专业名词时,还能给出令人眼前一亮的比喻,引得听众捧腹。

这场讲座给马润泽留下了深刻印象。“在此之前,我并没有听说过DNA甲基化,但是朱老师讲的内容,让大二的我也能听懂,并产生了兴趣。”

回到学校后,马润泽当即把朱冰近年来发表的所有论文打印出来,边读边做笔记,并记录下自己的思考。他发现,尽管朱冰发表的论文数量不多,但每篇论文总能引出一篇论文的研究问题。每篇论文都像一块拼图,能够系统性地构建起知识框架。不久后,马润泽将对论文的思考写成了一封洋洋洒洒2900字的邮件,发给了朱冰。

在收到这封自荐信后,朱冰惊喜地发现,这个大三学生不仅对课题组近年来关于组蛋白修饰继承性的相关论文都有了解,而且连在“不起眼的杂志”上发的论文都没漏掉。尽管当时马润泽提出的科学问题还不够亮眼,但朱冰知道,“这孩子做研究是认真考虑过的”。

“许多学生在自荐时,总说对我的研究



马润泽在做实验。受访者供图

方向感兴趣,但一问具体问题,就支支吾吾,我知道他们只是“客气一下。”朱冰笑道。就这样,一段注定的师生情缘开始了。

跟随国际同行,不如开辟新路

进入朱冰实验室之初,朱冰将一篇关于早期胚胎中异染色质的论文交给马润泽,让他准备接下来的文献报告。从这次汇报开始,马润泽把目光瞄准在旁着丝粒异染色质领域的未解之谜上。

异染色质这一概念早在1928年由德国生物学家Emil Heitz提出。这种染色质在整个细胞周期中始终被核染料所浓染色,它在功能上与1930年发现的第一种经典的表观遗传学现象——位置效应花斑现象密切相关。

2000年,德国生物化学家托马斯·杰努温(Thomas Jenuwein)才发现首个组蛋白甲基化酶SUV39H1,该家族蛋白催化的H3K9甲基化修饰是异染色质的分子标志。这一发现是表观遗传学领域的里程碑,掀起了对组蛋白甲基化修饰研究的浪潮。

然而,异染色质领域仍然存在两个未解之谜:第一,SUV39H家族蛋白是怎样被招募到旁着丝粒区域的?第二,不同物种的旁着丝粒区域序列不保守,那么,为什么这种不保守的序列能招募保守的分子机器?

起初,马润泽跟随领域内科学家的研究方向,认为旁着丝粒区域转录出的RNA可能启动了异染色质的从头建立,但

接连两三年进展寥寥。他心里隐隐意识到,也许国际同行的思路出了问题。

为了探究与旁着丝粒异染色质建立有关的蛋白因子,结合朱冰实验室的生化特长,马润泽决定使用生化方法研究这一问题。

首先,他开发了一种能够标记并捕获特定基因组位点邻近蛋白质的技术,便于在小鼠胚胎干细胞中精准定位和鉴定出旁着丝粒异染色质附近的蛋白质组。

面对浩瀚的蛋白质组结果,马润泽等人犯了难。在回顾异染色质研究历史的过程中,他们意识到过去主要是通过遗传筛选的方法寻找旁着丝粒异染色质的调控因子,但是遗传筛选很难筛选到功能冗余的关键因子,所以候选因子可能是多个同源蛋白。另外,他们预判DNA结合蛋白应该很重要,便将目光锁定在两个高度同源且可能具有DNA结合能力的锌指蛋白上。后来,他们证明了这两个蛋白定位在旁着丝粒异染色质区域,并能招募SUV39H1蛋白,从而启动H3K9甲基化修饰和异染色质的从头建立。

马润泽告诉《中国科学报》,研究之初跟随国际同行的思路,花了两年三年的时间试错,但自己并不后悔:“科学研究就是探索别人不知道的事,所处环境能允许失败,是再好不过的。”

“0发表”的博士毕业生

2021年末,马润泽将论文初稿交给朱冰,期待着这项耗费7年的研究能尽早进入投稿流程。

不过,朱冰并未翻开论文,而是问:“你想投什么级别的刊物?”在当时的马润泽看来,这篇论文凝结着读博期间所有的心血,自然要投最好的期刊。但朱冰接下来的话,无异于给他泼了一盆冷水:“如果要投你心仪的期刊,一定要回答一个问题,否则审稿人也会抓住这个问题。”

朱冰所说的问题,是一个反直觉的“保守悖论”:在不同物种中,旁着丝粒区域的序列并不保守,由不同的碱基组成。而锌指蛋白通常与特定的DNA序列相互作用来发挥功能。那么不同物种中并不保守的旁着丝粒序列是怎样被保守的蛋白质分子识别的?

“说实话,这个问题我很难回答,但又希望能尽快把工作发表出来。”马润泽坦

承,“只能说,研究还远不能画上句号。”

在接下来的一年时间里,马润泽将所有精力都用来攻克这一“保守悖论”。

经过进一步的研究,马润泽发现这一作用主要归因于两种锌指蛋白的特殊性质。它们具有相同的锌指指纹,并在脊椎动物间完全保守,这意味着它们能够识别不同物种中相同的DNA序列元件。不同于大多数的锌指蛋白,这两种锌指蛋白具有较长的连接序列,赋予了它们灵活识别非连续DNA序列元件的特殊能力,为不同物种旁着丝粒序列在整体上不同但都被这两个锌指蛋白特异性识别提供了解释。

至此,马润泽终于攻克了异染色质领域近百年的科学难题,但这些成果没来得及在马润泽硕博连读期间发表,也造成他在读博期间“0发表”的情况。尽管如此,马润泽还是在没有发表一篇论文的情况下顺利博士毕业,并留所从事博士后工作,继续相关研究。

33岁,期待检验学术独立性

如今,即将博士后出站期的马润泽正在寻找教职。在朱冰的长期鼓励下,马润泽并不担心自己的能力,他期待在博士后出站后检验自己做研究的独立性。

独立,是朱冰团队的关键词。朱冰笑着打了个比方:“带学生,就像教小鸭子爬台阶。”在遇到难关时,“鸭妈妈”不能把跳不上台阶的小鸭子抱上去,必须尽培养小鸭子独立跳跃的能力。同样,导师也不能永远托举学生们。

因此,在学生做研究的过程中,朱冰在保障研究经费、进行方向指导的情况下,给了学生们足够的自由,鼓励他们“逢山开路,遇水搭桥”。

“我常和学生讲,有朝一日你们独立了,做了教授、研究员、课题组长,再也不会有人给你提科学问题,所以一定要在没有独立的时候,培养提出科学问题的眼光,解决科学问题的能力。”朱冰说。

几年前,朱冰在朋友圈转发过一句话“A good mentor tells you where to look, but not what to see”。在他看来,一位好导师,应该告诉学生探索的方向,而非终点的答案。

“如果已经知道答案,why bother to see? (何必花工夫去看呢)”朱冰笑道。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07640-5>

看“圈”



陈发虎

获俄罗斯联邦外交部“国际合作”奖章

日前,在中俄建交75周年纪念日之际,俄罗斯联邦外交部向中国地理学会理事长、中国科学院院士陈发虎颁发了“国际合作”奖章。

据悉,俄罗斯联邦外交部“国际合作”奖章2014年4月由俄罗斯联邦外交部设立,授予积极参与俄罗斯外交部的双边合作项目、推进俄罗斯语言和文化普及、向俄罗斯同胞提供援助、致力于中俄双边友好合作、促进国际间和平友好关系的俄罗斯公民及外国友好人士。陈发虎由俄罗斯地理学会向俄罗斯外交部提名,理由是促进(中俄)国际间和平友好关系。

赵国华

任四川师范大学校长

近日,四川师范大学召开教师干部大会,宣布赵国华同志任四川师范大学党委副书记、校长。

赵国华历任西南大学食品科技学院副院长、院长,研究生院院长,2020年3月任西南大学党委常委、副校长,至此履新。赵国华主要从事食品碳水化合物资源开发与利用的教学与科研工作。先后主持国家自然科学基金、重庆市重点项目等10余项,获科技部优秀科技特派员称号等荣誉。

四川师范大学是四川省属重点大学、国家首批“中西部高校基础能力建设工程”实施高校及全国深化创新创业教育改革示范校,是四川省举办本科师范教育最早、师范类院校中办学历史最为悠久的高校。

北大学生团队

获2024年医学大挑战总决赛全球季军

日前,北京大学的学生团队The NeuroVisionaries在2024年医学大挑战(MGC)总决赛中,从来自世界各地的近60支队伍中脱颖而出,获得Nascent赛道中国区冠军、全球季军。

北京大学官微发布的消息称,在北京大学第三医院神经外科杨辰龙老师的带领下,The NeuroVisionaries学生团队推出的“基于AI的可穿戴多模态眼-颅压监测与控制系统”获得专家评委的好评。

这份荣誉的背后是团队成员由一名普通患者的就诊经历出发,开展了基于AI的多模态无创眼压监测与调控系统的研发工作。团队成员现已制作出相关模型实物,并在部分患者身上完成系统的精确性验证。