

人工进化暑期学校：科教融合型创新人才培养模式的探索

欧光朔^{1*}, 王建斌¹, 陈迪², 易培珊³

¹清华大学生命科学学院, 清华大学-北京大学生命科学联合中心, 北京 100084;

²南京大学模式动物研究所, 南京 210061; ³四川大学生命科学学院, 成都 610065)

摘要: 面对百年未有之大变局, 创新人才的自主培养成为当前高等教育的紧迫任务。“授课-背书-考试”模式适于知识的快速传播, 而对激发学生志趣以及引导创新思维范式作用有限。2022年7月, 清华大学-北京大学生命科学联合中心举办人工进化暑期学校, 营造了一个由好奇心驱动的科教融合型培训环境, 开展原创性实验以解决暂时没有答案的科学问题。理论课程包括科学发现的历程和遗传学前沿, 实践部分涵盖人工进化遗传学实验和生物信息学分析。暑期学校从多方面多层次帮助学员理解科学逻辑和掌握创新范式, 为探索创新人才的自主培养提供了新思路。

关键词: 课程改革; 人工进化; 遗传学; 生物信息学

Artificial evolution summer school: train the next generation innovators with unresolved scientific questions

OU Guangshuo^{1*}, WANG Jianbin¹, CHEN Di², YI Peishan³

¹School of Life Sciences, Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

²Model Animal Research Center, Nanjing University, Nanjing 210061, China; ³College of Life Sciences, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: In the face of great challenges unseen in a century, our independent training of innovative talents has become an urgent task of current higher education. The “teaching-memory-examination” model is suitable for the rapid dissemination of knowledge, but has limited effect on stimulating students’ interests and guiding innovative thinking paradigms. In July 2022, the Joint Center of Life Sciences at the Tsinghua University and Peking University held an artificial evolution summer school, creating a curiosity-driven training environment that integrates science and education, and performs original experiments to solve unresolved scientific questions. The theoretical courses cover scientific discovery and the frontiers of genetics, and the practical part covers artificial evolutionary genetics experiments and bioinformatics. The summer school helps students understanding scientific logics and mastering innovation paradigms from various aspects and levels, and provides new clues for exploring the independent training of innovative talents.

Key Words: curriculum reform; artificial evolution; genetics; bioinformatics

《国家创新驱动发展战略纲要》指出, 到2050年我国要建成世界科技创新强国, 成为世界

主要科学中心和创新高地^[1]。创新驱动的实质是人才驱动。习近平总书记强调: “我们比历史上任

收稿日期: 2022-08-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(31991191)

*通信作者: E-mail: guangshuou@tsinghua.edu.cn

何时期都更加接近实现中华民族伟大复兴的宏伟目标, 也比历史上任何时期都更加渴求人才。”^[2] 当今世界正在经历百年未有之大变局, 在坚持对外开放和人才引进的同时, 实现创新人才的自主培养成为当前国家人才培养体系建设的紧迫任务。

不同于常规人才, 创新人才需要保持强烈的求知欲, 具备自我学习能力、掌握一定的基础理论知识、勇于探索未知领域, 能够为科学进步做出创造性贡献。有志成为创新人才的年轻人虽怀有远大抱负, 却一直处在学习知识的阶段, 对知识如何被发现、什么是创新以及如何创新感到迷茫。创新人才培养的核心目标就是要帮助他们尽快从知识的学习者转型为知识的发现者, 把学生淹没在知识的汪洋大海里的“授课-背书-考试”模式不可能完成这样的转型。“创新范式”的传授应该成为创新人才培养的关键: 指导学员掌握并运用创新范式, 取得创新成果、建立学术自信、独创研究范式、开辟新的知识疆域、拓展认知的边界, 将创新精神融入血脉, 以创新作为终身的事业追求。

人工进化暑期学校于2022年7月3日-29日在杭州青山湖科技城举办。暑期学校致力于国家生命科学创新型领军人才的培养, 探索“科教融合”的模式, 营造了一个由好奇心驱动的科研培训环境, 开展原创性实验以解决科学前沿问题, 而不是简单的知识传授或者演示实验, 边研边学、以研促学, 激发了学员科学志趣和运用跨学科方法解决问题的能力, 有望促进突破性的生物学发现。

1 人工进化暑期学校的原理和内容

进化论指出, 遗传变异和自然选择导致了物种演化。然而, 自然界的遗传变异稀少, 自然选择漫长。人工进化就是要在模式生物中开展大规模遗传诱变, 产生海量变异, 施加人工选择, 鉴定出指导药物研发的遗传变异。人工智能变革了当前的生物医药研究。AlphaFold2预测的蛋白质三维结构为药物研发提供了海量的科学假说^[3], 但无法替代生物学功能研究, 而功能研究的低通量性成为人工智能与药物研发之间的瓶颈。人工进化

旨在承接人工智能发掘到的潜在药物靶标, 推动高效便捷的功能研究, 加速创新药物发现。

人工进化暑期学校采用研究神经肌肉疾病和个体衰老的模式动物秀丽隐杆线虫为实验系统, 开展化学诱变、遗传筛选和全基因组测序, 建立功能氨基酸发生变异的品系资源库和表型组学库。通过对表型组学库的搜索, 判定药物靶标在功能上的可行性, 利用品系资源库提供突变体, 服务药物研发的功能研究。“人工进化承接人工智能”迫切需要培养熟悉细胞遗传发育学、基因组学、药物研发等多个学科的交叉人才。

2 人工进化暑期学校的实施

人工进化暑期学校选拔了35位来自清华大学、浙江大学和南京大学等高校的生命科学、医学和药学专业的本科生、研究生和博士后以及少数有特别志趣的高中生。不同经历的学员混合编组, 强调科研的团结协作。暑期学校课程安排: 上午9点由教师或访问教授做报告, 午餐期间演讲者与学员讨论交流, 下午在课程教师和助教的指导下开展实验, 晚餐后继续完成实验和讨论实验进展(图1)。

人工进化暑期学校聚焦创新范式的传授, 理论课程包括两部分。(1)科学发现的历程。八位访问教授各自聚焦一个变革性科学发现, 讲述该发现背后的逻辑, 阐释知识是如何被发现的, 促进学生对经典创新范式的理解。例如, 清华大学陈晔光教授讲授了二十世纪40年代证实DNA是遗传物质的一系列实验; 颜宁教授启发学生如何从最基本的化学和分子结构着眼去理解细胞里的各种反应过程; 王宏伟教授介绍了半个世纪以来冷冻电镜技术的发展历程; 西湖大学于洪涛教授讲授了1983年Woods Hole暑期学校发现细胞周期素的过程; 浙江大学冯新华教授回顾了TGF-beta信号通路研究中的突破性进展。每次课后, 学员开展分组讨论和课堂发言, 每人撰写一篇不超过400字的心得体会, 阐述对这节课所授创新范式的领悟。(2)遗传学前沿。七次前沿文献学习帮助学员理解当前遗传学和基因组学的创新范式。学员提前阅读相关文献, 完成授课老师布置的作业, 开展小组学习和讨论。授课老师围绕这些文献, 简述课题

2022 JULY

CALENDAR YEAR CALENDAR MONTH

星期日	星期一	星期二	星期三	星期四	星期五	星期六
03	04	05	06	07	08	09
9 am 抵达课程介绍 2 pm 陈晔光 7 pm 分组安全培	8:40 am 开幕式 10-12 pm 颜宁 2-4 pm 王宏伟	9-12 am 俞立 2-5 pm 生物信息1 7-10 pm 朱志文	9-12 am 生物信息2 2-5 pm 编程 7-10 pm 实验	9-12 am 生物信息3 2-5 pm 编程 7-10 pm 实验	9-12 am 沈晓骅 2-5 pm 生物信息4 7-10 pm 实验	9-12 am 生物信息5 2-5 pm 编程 7-10 pm 实验
10	11	12	13	14	15	16
天目山观光	9-12 am 实验 2-5 pm 实验 7-10 pm 欧光朔	9-12 am 徐浩新 2-5 pm 实验 7-10 pm 实验	9-12 am 邹炜 2-5 pm 实验 7-10 pm 实验	9-12 am 陈迪 2-5 pm 实验 7-10 pm 实验	9-12 am 吴连锋 2-5 pm 实验 7-10 pm 实验	9-12 am 实验 2-5 pm 实验 7-10 pm 小组报告1
17	18	19	20	21	22	23
9-12 am 实验 2-5 pm 实验 7-10 pm 小组报告	9-12 am 冯新华 2-5 pm 实验 7-10 pm 小组报告	9-12 am 实验 2-5 pm 实验 7-10 pm 小组报告	9-12 am 徐素宏 2-5 pm 实验 7-10 pm 实验	9-12 am 陈迪 2-5 pm 实验 7-10 pm 实验	9-12 am 申恩志 2-5 pm 实验 7-10 pm 实验	9-12 am 实验 2-5 pm 实验 7-10 pm 实验
24	25	26	27	28	29	30
9-12 am 实验 2-5 pm 实验 7-10 pm 小组报告	9-12 am 于洪涛 2-5 pm 实验 7-10 pm 小组报告	9-12 am 实验 2-5 pm 实验 7-10 pm 小组报告	9-12 am 实验 2-5 pm 实验 7-10 pm 小组报告8	9-12 am 西湖大学 2-5 pm 实验 6-8 pm 结业晚会	学员离校	助教离校
科学发现的历程	遗传学前沿					

图1 人工进化暑期学校课程安排

目的和当时的挑战，作者发展了何种研究范式从而创造性地解决了这个难题，取得的创新成果如何推动了该领域的发展。

人工进化暑期学校的科学实验包括三个阶段(图2)。(1)暑期学校的第一周讲授全基因组DNA测序数据的生物信息学分析原理和方法。(2)神经和个体发育的氨基酸残基组学研究。功能基因组学的研究在基因水平构建了神经和个体发育的分子框架。然而，导致人类发育缺陷的遗传突变往往导致氨基酸残基的转换，产生构象或功能异常的蛋白质从而抑制正常的发育。基因组编辑是当前在模式动物体内研究氨基酸残基转换的普遍策略，但是其效率和通量有限。学员运用模式动物线虫为实验系统，结合经典的化学诱变、遗传筛选和基因组学分析，在功能氨基酸残基组学水平上鉴定基因组内调控神经和个体发育的关键氨基酸残基。具体实验方案是获得运动行为异常的(Unc)或者个体短小(Dpy)的突变体，进行全基因组测序和生信分析，找出突变氨基酸残基，并推测此替换所引起的蛋白质三维结构和功能变化。以此为基础，学员开展遗传抑制子筛选，寻找回复正常运动或体长的遗传抑制子，在氨基酸残基水平上理解神经或个体发育异常的分子机制，而抑制子的获得有望为药物研发提供可能的靶标。

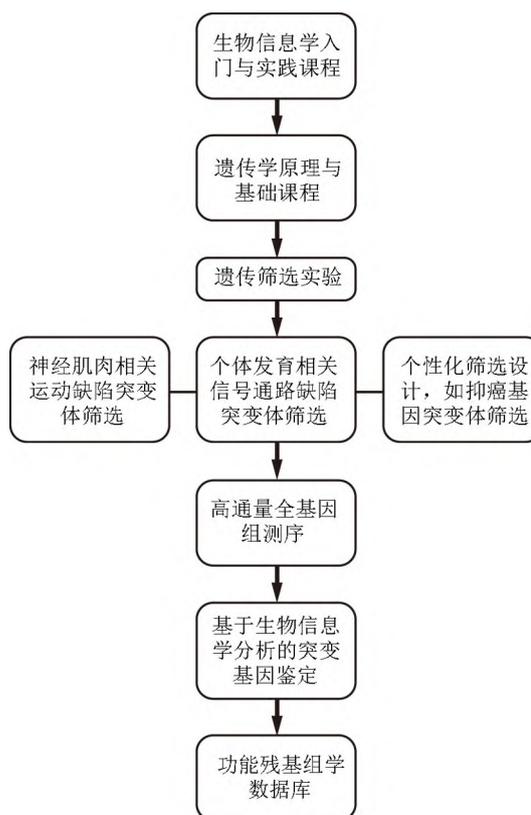


图2 人工进化暑期学校科学实验内容

(3)促癌基因的遗传抑制子筛选。*BRAF*是人体中一个重要的促癌基因，其V600E突变是小细胞肺癌等癌症患者体内最普遍发生的突变^[4]。多款针对

*BRAF*基因V600E突变的靶向药物发挥了有效的临床治疗作用, 但是肿瘤细胞演化出的耐药性限制了靶向药物的持续功效。肿瘤细胞产生耐药性的分子细胞学原理尚未阐明。*BRAF*的线虫同源蛋白LIN-45携带对应V600E突变导致了线虫细胞异常增生和生殖器官形态异常^[5]。学员通过化学诱变和筛选获得了改变细胞错误增生的遗传增强子或者抑制子, 通过全基因组测序和生信分析, 结合经典的遗传学方法鉴定这些新因子, 结果有望丰富学界对*BRAF*调控个体形态发育的理论, 为研发针对*BRAF*突变蛋白的靶向药物提供了线索。

3 人工进化暑期学校的成果

在四周的时间内, 暑期学校获得逾千株线虫突变体品系, 培养了学员们良好的科研心态、科学品味、创新能力和学术自信。

暑期学校帮助学员建立了“追求卓越、淡定从容”的科研心态。为培养学员的科学独创精神, 暑期学校要求每个学员作为独立个体开展实验, 不依赖他人, 自己成为科学研究的主人。学员们的突变体筛选工作策略相似, 学员往往自发地比较谁筛选到的突变体数量多。这种追求卓越的心态激励同学们废寝忘食地工作, 但是部分学员变得焦虑和失望: 为什么自己这么努力却没有别的同学获得的成果多? 通过有效的心理建设, 学员们学会享受发现过程而不是紧盯实验结果; 通过深度剖析革命性研究成果产生的心路历程, 学员认识到重大的科学发现往往都是意外的惊喜, 源自不经意间的美丽邂逅。学员逐渐以淡定从容的心态, 将注意力集中到实验细节, 享受自己的科学探索过程, 而不去特别关注周围学员的进展, 反而越做越好, 取得了满意的成果。这种“追求卓越、淡定从容”的科研心态会让学员的科研生涯受益终生。

暑期学校培养了学员的科学品味。通过理论教学, 学员们理解了科学发现通常分为三个层次: 0到1、1到10、10到100。学员们明确了0到1是指突破, 科学革命引领了学科走向全新的方向; 1到10是指丰富, 后续实验有助于丰富突破理论; 10到100是指填补, 定义了填补剩余知识空白的实验。结合亲身实践, 学员们进一步理解了三

者之间的辩证关系: 虽然与0到1的发现相比, 10到100似乎容易且意义不大, 但许多突破性的发现源于重复的10到100实验中的微小创新。暑期学校就是这样一个循环的例子: 课程是在追溯Sydney Brenner的路径上建立的, 看似10到100的步骤, 学员在老师和助教的指导下, 通过遗传抑制子的筛选有望取得0到1的发现。

暑期学校提升了学员的创新能力和学术自信。学员多是刚刚完成大二课程学习的本科生, 缺乏科研经历, 鲜有在解剖镜下看过研究材料线虫。课程初期, 所有人都怀疑低年级本科生能否做出有意义的科学发现。通过课程前三天每天四小时的勤学苦练, 学员们迅速掌握了线虫遗传操作的技能; 通过理论课程的学习和讨论, 学员们理解了科学研究就像一座倒金字塔, 技术进步将研究推向新的高度, 而作为地基的科学逻辑是早已建立起来的, 掌握了科学逻辑才是理解了科学研究的关键。研究技术不断更新迭代、纷繁复杂, 没有人可以掌握所有的技术, 但科学逻辑是有限的而且永恒不变的, 理解了科学逻辑就有望做出0到1的发现。学员们理解了科学逻辑后的喜悦激发了他们的学术志趣; 而在自己的科学实践中, 每位学员获得了30~60个携带各类表型的线虫突变体品系, 努力实践带来了可观成果, 二者之间形成正向反馈, 学员们逐渐从心存疑虑走向信心满满。

学员在结业典礼上讲到: “一个大二学生究竟能否做出从0到1的科学发现? 现在看来, 只要掌握了科学逻辑和研究范式, 这件事情就能够发生。信心比黄金更重要! 我们身处的中国越来越强大, 在技术高速发展的今天, 相信我们也能做出更多原创性的科学发现, 拓宽生命科学的认知边界。未来还有无数从0到1的发现等待着我们去邂逅。”

4 科教融合型暑期学校的展望

人工进化暑期学校有望培养出一批科学家苗子。他们具有“追求卓越、淡定从容”的科研心态, 辩证地鉴赏原创性和累积型研究成果, 理解科学逻辑, 掌握创新范式, 充满学术自信。

人工进化暑期学校的实施模式可以推广到其他学科。8~10次理论课程通常能够总结各个学科

中的核心创新范式和科学逻辑。科教融合的创新人才培养模式中最为重要的环节是学员通过自己的科学实践和小班讨论领悟创新范式和科学逻辑。暑期学校时长以4~6周为宜。由于学员的实验技能尚有欠缺,实验的设计尤为关键:需要综合考虑学员背景、经费支持、实验条件和场地设施等客观因素,聚焦某类科学实验,帮助学员迅速上手,取得高度可重复的成果。

科教融合型暑期学校举办的关键是依靠一批具有较高学术水准、积极活跃在学科前沿的一线科学工作者;而且要求他们不计个人得失、热爱教学、热爱学生、懂得创新人才培养的基本原理。成功的暑期学校通常采用“师徒传承”的模式,教师与学员同吃同住,一日三餐以及茶歇的轻松氛围促进师生交流,是帮助学生开展心理疏导、建立学术自信、提高科学品味、理解创新范式和科学逻辑的最佳教学时机。教师的教学工作量每天超过12小时,持续近四周。而这种教学投入并不能为一线科研工作者的研究课题产生直接效应。现有教学经费仅涵盖科教融合型暑期学校不到十分之一的花费,教师除完成繁重教学任务外,最重要的任务就是自行筹措举办暑期学校的资源。因此,除了教师的无私奉献外,将科教融合型暑期学校尽快纳入现有人才培养体系是维持这类培养模式的关键。

科学之道钻坚研微,科学的进展取决于那些能够超越老师的下一代科学家。在建设世界科技创新强国的征程中,实现国际顶尖创新人才的自主培养需要一线科研工作者付出更多的时间和精力,

也离不开社会更多的资源投入。

致谢:感谢“杭州临安青山湖科技城”提供经费和场地等支持。感谢清华-北大生命科学联合中心、清华学堂生命科学实验班、生物膜全国重点实验室、清华大学-IDG/麦戈文脑科学研究院等机构以及腾讯科学苗子培养项目和鲁白教授的支持。感谢陈晔光、颜宁、王宏伟、俞立、沈晓骅、徐浩新、冯新华、于洪涛等教授讲授科学发现历程。感谢邹炜、徐素宏、吴连锋、申恩志等教授参与讲授遗传学前沿。感谢朱志文、李冬冬、柴咏平、解超、陈广涵、李明、王时敏、郭正阳、朱昊、李薇等担任课程助教。感谢李岷洋、刘文楠、温敏和寿轶昂等对课程组织的帮助。

参考文献

- [1] 中共中央国务院印发《国家创新驱动发展战略纲要》. 新华网. 2016-05-19. http://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5076961.htm
- [2] 全面贯彻新时代人才工作新理念新战略新举措——论学习贯彻习近平总书记中央人才工作会议重要讲话. 新华网. 2021-09-29. <http://opinion.people.com.cn/n1/2021/0928/c1003-32240939.html>
- [3] Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 2021, 596(7873): 583-589
- [4] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 2002, 417(6892): 949-954
- [5] Townley R, Deniaud A, Stacy KS, et al. The E3/E4 ubiquitin ligase UFD-2 mediates negative feedback on Raf protein stability. *bioRxiv*, 2022