

突破始于凝练关键科学问题

■秦四清

今年国家自然科学基金放榜后,有些未“中标”的申请人对评审意见“不服”,把“本子”和意见发给我,让我看看问题出在哪儿。诚然,未中标的具体原因很多,在此仅聊其涉及的共性问题,即“关键科学问题”。

基金申请时,未中标的一个常见的重要原因是,不少申请人没有提出明确的科学问题,或者凝练出的科学问题欠火候。

科学问题是指在一定的认知水平下,存在于科学知识体系和科学实践中有待解决的难题。

大家都知道,提出和抓住问题是科学研究千里之行的第一步,大科学家波尔曾指出:“准确地提出一个科学问题,问题就解决了一半。”重大科学突破往往始于凝练出关键科学问题。在某程度上也可以说,虽然解决问题很重要,但提出关键科学问题似乎更重要。

那么,关键科学问题的内涵是什么呢?在我看来,得满足两个方面:一是若向前推进一步或将其解决,有重要意义;二是属于制约某具体学科领域科学发展的瓶颈问题,一旦找到正确的突破口或开启那把锁的钥匙,则势如破竹,能深入揭示隐藏在“黑暗”中的自然现象演化奥秘。

虽然自然现象的演化受多种因素影响,但往往

“万变不离其宗”,找到了这个“宗”,就等于找到了突破口或钥匙。

有人提出,科学问题虽重要,但太泛不具体,看不出突破口在哪儿,说明对关键科学问题的凝练不到位,容易被评审专家“灭掉”。

例如,降雨对斜坡稳定性的影响较大,有人以“强降雨作用下岩质斜坡失稳机理”为关键科学问题,这个合适吗?这个问题确实对减灾防灾很重要,值得研究,但太泛,不是一个好问题,因为岩质斜坡有许多种,科研的一个重要方法是分类,如果改为“强降雨作用下顺层岩质斜坡失稳机理”要好一些。

深入想想,降雨是外因,外因是变化的条件,内因是变化的根据,外因通过内因而起作用。当降雨渗入到坡体内部潜在滑面上时,滑面介质的力学属性及其演化行为对斜坡稳定性起主导作用,如果降雨的作用未使其达到峰值抗剪强度,那么不管雨有多大,这个坡还是稳定的。如能想到这一层,关键科学问题可改为“强降雨作用下顺层岩质斜坡滑面介质的软化效应”更好一些。

再深入,由于降雨入渗作用很复杂,涉及补一径一排一渗过程,难以量化,不如改为“顺层岩质斜坡滑面介质的水致软化效应”,更加具体明确,也使

于制定可行的研究方案,貌似更能说服专家。

显然,关键科学问题的凝练与科学发展水平和人们对某一问题的认识程度有关,仍以上述问题为例,让在行的业内专家凝练,提出的关键科学问题会是“潜在滑面中多锁固段逐次累积性破裂导致大型斜坡失稳机理”。这是基于两点考虑:一是诸多大型斜坡滑面中存在一个或多个锁固段,斜坡稳定性主要受其支配;二是不管降雨或地震,都是外因对锁固段破裂过程的影响因素,在研究这类坡的失稳机理时,只要抓住最后一个锁固段是否发生宏观破裂这个“宗”就够了,因为作预测就必须要进行监测,外因的影响完全可通过监测数据得以反映,依靠建立在机理清楚基础上的锁固段宏观破裂预测模型,可无须考虑很多难以量化的中间过程细节。

科学问题的凝练往往会引入新概念,带来新理论或方法的发展,它是构成人类知识体系的基石。对科学问题凝练得越深入,就越能抓住问题的本质,就越能推动认识水平的提高,就越能提出扎实的新理论或方法,这对推动科学发展大有裨益。

鉴于此,为了科学的进展,也为了基金能中标,琢磨科学本质问题和解决之道是一件有意思的事情。(http://blog.sciencenet.cn/u/qsqhopegccas)

管窥天下事



“癞蛤蟆想吃天鹅肉”,是儿时与天鹅最初的邂逅。长大了慢慢地明白,其实癞蛤蟆挺好的。纵然其貌不扬,但浑身是宝。披着丑陋的皮囊,整日为消灭害虫奔忙,哪有闲工夫惦记那天鹅肉。估计是痴人说梦吧?

相比之下,天鹅体态婀娜,气质优雅,自然讨得文人墨客们的倾心相爱。若真把这等尤物搬上餐桌,实在是暴殄天物。

英国的天鹅很多,尤其是开春以后,不论是在公园漫步还是野外郊游,随处可见体态丰腴,悠然悠哉的天鹅,其中疣鼻天鹅最为上镜,数量也略占上风。

疣鼻天鹅是天鹅种类中最魁梧的,不但体格硕大,而且白嫩的脖子又细又长。这些野生的天鹅大多与居民相安无事,但偶尔也会惹是生非。所以这里的老百姓已经养成习惯,对天鹅敬而远之。家长也告诫孩子们不要离天鹅太近,要学会保护自己,以免发生意外。

天津北郊外的公园有一泓池水,面积不大,但常年流水潺潺。池塘中间有个小岛,乍一看,像极了来自清笔下《荷塘月色》里描述的清华园荷花池。不同的是面积小了很多,更没有石桥相连。最大的亮点是这里四季鸟鸣鸭鸣,春天还有一对疣鼻天鹅光顾,造窝筑巢,孵化和抚育雏鸟。

曾几何时,一窝有13只小天鹅诞生,可惜周边天敌太多,几天内就数量减半,最后活下来的不过两只。最近几年可能是气候不好,幼鸭数量每况愈下。到了去年,竟是独子!

今年的一对似乎是新婚,有9只幼雏破卵而出。刚刚问世的小天鹅如绒球一般,漂荡在池水之上,推出片片涟漪。它们忽左忽右地滚动在父母前后,场景很是温馨。

公园有明文规定,为了保护池塘的水质,禁止给天鹅和其他鸟禽投食面包。至于游人是否遵守规矩,就看大家的守法意识和自制能力了。

自古以来,大不列颠境内的疣鼻天鹅均属于英国帝王所有。在泰晤士河范围内,如今这个特权由英国女王、伦敦商和戴尔斯公司三方共享。

一年一度的“圈鹅”是沿袭至今的古老活动之一。每年夏天,泰晤士河大伦敦区河段的鹅被一一围捕,幼鹅要被称重和佩戴脚环,然后放归自然。此举至今已延续了900余年,据记载,只有一年因洪涝中断。

国王虽然是天鹅的主人,却没有剪其羽翼圈养在皇宫内院,一直让其自由自在地游弋于江河湖海。老百姓对它们司空见惯,世代和睦相处。虽然孩子们偶尔有被天鹅啄伤的,多是因为春天的母鹅极为护犊,任何人离幼雏太近

天鹅畅想曲

■李霞

都会引发母鹅的攻击本能。这里的天鹅从不怕人,源于无人与之争,保护野生动物的理念经过数代人的努力,已经在英伦大众的心里根深蒂固。代表皇权的天鹅在这片土地上繁衍生息,既是皇家与民众的仁慈,也是举国上下钟爱自然的体现吧!

英国的野生动物很多,但大型的哺乳类寥寥无几。曾几何时,对保护动物和环境尤为上心。各种专职的组织常年鞠躬尽瘁,民间的机构也精诚团结,在保护野生动物和生态方面兢兢业业,不遗余力。

天津周边修条公路都要一审再申,盖座大楼也要受到各类保护组织的层层盘查。仔细想来,这份小心谨慎很是值得。一个弹丸小国,重蹈覆辙后果不堪设想。科学证明不论人类变得如何强大,终将难以在地球上独存。营造一个多元的生态环境,既是保护动物,更是给予子孙后代留条生路。善待每一个生命,即善待我们自己。

前不久,和几位老友茶聚,说到欧洲某国的野菜,提及部分华人成群结队地进山采制,后果令人堪忧。野韭菜虽称为韭菜,但特性与中国的韭菜南辕北辙。一旦春天把叶子像韭菜一样齐刷刷地割下,整个植株就此消失殆尽。

这让人不禁想起国内的山参、冬虫夏草和蕨菜,都曾因过度“消费”濒临绝境。时至今日,这样的事竟然随着走出国门的同胞们,殃及万里之外,何其悲乎?如果衣食无忧,何苦为了一张嘴,斩尽杀绝那青山绿水间的一片春色?

说到吃,为了满足食客的胃口,全球范围内的人工养殖如雨后春笋。除了每年秋季充盈市场的大闸蟹,海参、鲍鱼、大鲍和孕育鱼子酱的鲟鱼等均已成功地人工养殖。人类在保护生态平衡与满足自身欲望之间也是煞费苦心。

与此同时,现在的年轻人对山珍野味的牵挂渐去渐远,少了父辈们以往的执着与热衷。想必除了肚子里不再缺油水,对自然和生命的怜惜与热爱也是原因之一吧?归根结底,不论是癞蛤蟆还是天鹅,看着它们在田野间惬意逍遥,应该是自然界赏心悦目的一件快事。(http://blog.sciencenet.cn/u/李霞)

观点

产业需求对大学教学的挑战

■肖建华

大学教学问题必须作出重大改变,这已成高等教育界人士的共识。笔者从产业需求来谈谈这个问题。

如何定义产业需求?比较靠谱的资料是各省的科研开发技术推广项目指南,以及自然科学基金指南等等。这类文件直接表达了对于产业上具体技术和行业共性技术等方面的需求。这类需求是具体产品(材料)、技术、装备、器件,以及全套制造技术(装备)等为特征的。

这表明产业需求的分类是以技术和产品为需求分类依据的,而不是按学科(或是专业)为分类依据的。这也导致我们难于在产业需求和高校专业间建立简单的一一对应关系。即便是在高校大专业(学科大类招生)意义上,也难于建立大专业与具体产业类别的一一对应关系。

因此,客观上,对于大多数专业,无法准确地确定学生未来的就业方向,更不用谈具体的专业技术岗位。换句话说,对于大多数专业,面向的具体专业岗位是“虚拟的”。

因此,大多数学生“不热爱本专业”已经是客观事实。在高校,表现为学生对本专业课程的轻视。

另一方面,由于在考研中,专业课为必修课,也有部分学生把与考研有关的专业课看得很重。然而,对他们而言,专业课的深度却是太浅了。

因考研是评价教学质量的重要指标,在过去的教学中,学校会试图加大专业课比重,压缩基础理论性课程。

所以,强调专业课的教改,实践给出的评价是负面的。事实上,直博生制度的出现可以说是一种纠正。

近年来,实践证明基础课同样重要。以数学为例,针对学生考研数学考分上不去,大多数高校强化了公共数学类课程。但由于高校的基本配置是大多数教授

为学科专业化的,教学教授比例很小,公共数学类课程的师资力量是高校最为薄弱的环节。

另一方面,各学科专业对于数学基础课程的需求差别很大,但教学公共课教师基本是与专业教师不来往的,从而公共基础课与专业基础课脱节。

学生由于受到专业定位的影响,难于下力气系统学习好数学课的理论部分。普遍认为,基础数学课的作用不大,高数的不及格率居高不下。

强调基础课的教改只是单方面加大数学课程的学时数,由于教师水平层次不齐,加上学生不愿下力气,就直接导致基础课教改的实践效果以失败告终。

总而言之,在过去的教改目标与学生选择之间的角力中,高校是失败方。现在所提出的编写面向学生的本科教学(教材)体系,实际上也是承认以往教改的失败。

目前讨论中的全面教改的主流议论观点是,强化公共基础课,编写面向21世纪的新的本科和研究生教学课程体系和教材。专业课以大类专业基础课为主,弱化具体专业技术类课程。

显然,这样毕业的学生就业是面向大类专业,需要由企业进行具体的专业培训。实质上,企业恢复“师傅带徒弟”模式就是对此类教改的正面评价。

这又带来了一个问题,具体专业上的培训推迟到硕士研究生阶段。由于研究生导师的局限性,为了保证得到较好的专业基础培训,又必须对于研究生培养制度进行大的改革。使得硕士研究生等价于五、六年级大学生——这又要编写研究生教材的工作上升为全面改革。

这样,就不难理解,直博生制度将进一步扩大范围,进而倒逼本科教学提升教学质量。

总结以上对策,产业对于大学教学提出的挑战是,

以强调科学基础课的全面改革本科教学体系,编写面向专业学科的研究生基础理论教材,向企业输送能面向产业需求的直博毕业生。

其结果将会出现以下这些情况:“985工程”高校的本科主要输出直博生和培养直博生;“211工程”高校的本科主要输出硕士研究生(少量直博生)和培养硕士生(及部分直博生);较好的高校,大多数的本科专业输出部分硕士研究生(极少直博生),主要培养硕士生(少量博士生)。

这样,对于向“211工程”“985工程”看齐的高校,强调的是基础理论课。而对于面向就业的高校,强调的是专业技术课。还有另一种可能性更大,一些普通大学,一会儿往这边靠,一会儿往那边靠,最后成为“两不靠”。

因此,目前正在讨论的全面教改需要从更多角度来考虑将来可能会出现的问题。

(http://blog.sciencenet.cn/u/肖建华)



进口原研药为何难复制

■菠萝

今年以来,中国制药界很热闹,接连发生了几件大事:电影《我不是药神》的火热,让很多人知道了世界上有个东西叫仿制药;长生疫苗案震惊全国,厂家生产记录造假,随意改变工艺流程,导致疫苗质量出现风险;漫长等待后,著名的PD-1抑制剂类抗肿瘤免疫治疗药物(O药和K药)终于在中国大陆获批。

这三件事看着不相关,但其实有一些关联,因为每件事之后,大家都会问一个类似的问题:仿制药(包括疫苗)到底和进口的原研药有啥区别?

比如,国产疫苗如果没造假,和进口疫苗一样吗?国内生产的PD-1抑制剂,和进口药物一样吗?这些都是好问题。

简单答案是,不能因为药物靶点相同或类似,就简单地认为它们效果一样,必须看各自的具体数据,仔细判断。

比如,科学家都知道,市面上不同公司开发的PD-1抑制剂不少,听起来差不多,但其实从疗效到副作用,每一个都有区别。

而要讨论仿制药问题,有两个重要概念首先得明确。第一个重要概念是,进口药物大致可以分成两类:化学药和生物药。

化学药,顾名思义,是通过化学合成的办法生产的药物。它的活性成分比较简单,分子比较小,所以也叫小分子药。口服的药物基本都是化学药,印度的仿制药,包括易瑞沙、多吉美都是化学药。

生物药,是需要通过生物载体来生产的药物。它的活性成分结构复杂,无法人工合成。重组蛋白(比如胰岛素)、抗体药物(比如PD-1抑制剂)、各种疫苗等,都属于生物药,也叫大分子药。

第二个重要概念是,无论仿制化学药和生物药,无论是胶囊还是药片,活性成分都只是一小部分,里

面还有很多别的没有直接药效的东西,叫作辅料。所有的药物都是活性成分加上辅料的混合产品。

辅料是干吗的呢?它可以调味,比如小孩吃的止咳糖浆为什么是甜的,就是因为加了甜味剂作辅料。但辅料最重要的功能是控制药效。

虽然辅料本身没有药效,但它却对活性成分发挥药效至关重要。主要辅料很大程度上决定了活性成分在体内如何被吸收,如何被排出。

比如,很多口服药的活性成分都需要在小肠被毛细血管吸收,但如果直接吃,药可能在胃里遇到胃酸被分解而失效。怎么办呢?可以开发一种辅料工艺,包裹住活性成分,保护它能顺利通过胃部,到肠道再释放。

这绝对是个高科技,难度很大,每个大药厂都有一批科学家专门负责研究辅料和活性成分最佳搭配,这个专业叫作制剂学。

明白了这两个重要概念,我们就可以开始讨论为啥不同药物之间会有区别了。

简而言之,两者可能出现差异的地方有两部分:活性成分不同,制剂工艺不同。如果把做药比作做菜,那就是主料可能不同,调料也可能不同。这两者只要有一个不一样,做出来的菜,无论是色、香、味,还是营养,可能都完全不同。

化学药是科学家在实验室用化学方法合成的,活性成分比较单一可控,因此难点和区别主要在制剂上。很多仿制抗癌药的制剂工艺和原研药是不同的,因此不能说它完全一样。

而相对化学药,要生产效果一致的生物药难度要高N倍。因为活性成分很难一致。

核心原因是生物药是由细菌、酵母、细胞株之类的活体生产的,其中的活性成分结构和组成都非常复杂。

举个例子,如果要仿制著名的PD-1抑制剂Opdivo(O药),作为一种蛋白抗体药物,虽然它的核心蛋白序列是公开的,但会有很多细节,包括蛋白质的天然修饰,会随着使用的生产细胞株不同,甚至同一种细胞株的生长环境不同而变化。

打个更简单的比方,生物药就像牛奶。牛奶没法人工合成,只能靠活的奶牛来生产。很显然,不同公司的牛奶是有区别的,它们的蛋白含量、脂肪含量、杂质含量等都不完全相同。别说两家公司,即使同一家公司不同农场的奶牛,甚至同一头奶牛不同时间生产的奶,也不是一样的。

除了活性成分,生物药的整个生产和制备工艺也更难。比如,狂犬病疫苗的生产过程,就需要经过细胞制备、病毒接种、病毒收获、病毒灭活、合并、浓缩、纯化、检定、分装以及冻干等环节。生产过程中的温度细微变化、轻微震动等任何微小变化,都会影响药物功能。

同时,由于生物药原料来自活体生物,因此开始会有很多废物和杂质,需要多步纯化和精密检测。如果技术不过关的话,不仅效果不好,还有可能带来严重的副作用,比如过敏反应。

因此,生产生物药很强的大型跨国药企,都会用极度复杂的生产工艺和严苛的生产管控,才能保障生物药的安全性及有效性。

这就是为什么顶尖药厂这么少,生产合格疫苗、优质抗癌药那么难的原因。

最近的疫苗事件再次用血泪教训提醒大家,药品质量关系着国计民生,商业利益永远不能凌驾在它之上。

希望中国药品监管更加严格,劣币不再驱逐良币。希望所有药物都能合规、有效、安全。(http://blog.sciencenet.cn/u/zhihongli)

科学网博客账号注册流程

