

# 中国科学院院士谭蔚泓—— 点亮更多生命“暗区”

■ 本报记者 林晓晖 通讯员 方黎明

人类始终在两个维度上探索未知:向外,丈量宇宙的浩瀚无垠;向内,洞悉分子的微末世界。

分子世界,是肉眼无法触及的隐秘天地:一个碱基的变化、一根核酸链的折叠、一次细胞的筛选,都可能藏着人类战胜疾病的密码。

分子医学则是在分子层面理解疾病、诊断疾病、治疗疾病的崭新领域。中国科学院院士谭蔚泓和他的团队已经在此耕耘了超十年,他们在国际上首创核酸适体活细胞筛选技术、核酸适体-药物偶联物,首创SPARK-seq(高通量单细胞技术平台)解决了疾病靶点原位发现的核心瓶颈,推动全球首个核酸适体核素造影剂进入临床试验……为疾病的靶向治疗提供了一个个优良的分子工具,开启了适体组学新时代。这些开创性的工作,将分子医学从一个遥远的设想,一步步变为现实。

谭蔚泓是中国科学院杭州医学研究所的创建者、中国科学院杭州医学研究所附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)的管理者,也是国际知名的生物化学和分子医学专家。但他给自己定义的,只是一个“在分子世界里不断探索的人”。

“探索分子世界是迷人的。这不只是一种技术,也是一种眼光——从最微观的尺度,重新审视生命本身。用分子的眼光看世界。”谭蔚泓说。

## 在学科交叉地带 探寻新机

分子医学,本就是一门充满想象力的交叉学科。

谭蔚泓的主专业是化学,化学本身就是分子层面的科学。他很早就明白,在当今世界,要想像牛顿一样因一个苹果发现一个基础的重大定律几乎是不可能的。“我们想在科学上作一番贡献,最好就是在几个学科交叉的边缘地带。”

他人生第一次重大的交叉跨越,发生在20世纪80年代末的美国密歇根大学。

博三那年,谭蔚泓偶然读到一篇关于光纤传感的论文。文章讲的是物理学家如何用光纤探测微弱的光信号。他是化学专业的博士生,跟这个方向没有必然的联系。但他盯着那些图表看了很久,脑子里冒出一个念头:能不能用这个办法去测量单个活细胞?

这个念头有些“危险”。他的博士课题已经做了两年,这时候重新开启一个新课题,甚至可能延期毕业。他连夜做出初步研究方案,去找导师。导师被他的执着打动,“那就立刻去做,我支持你。”

一年半后,他研究出全球最小最快的活细胞光学传感器,相关论文发表在国际顶刊《科学》杂志上。

那次冒险之后,谭蔚泓更加确信,更多创新的萌芽藏在学科的缝隙里。

20世纪90年代,美国科学家团队提出了核酸适体筛选技术的概念。核酸适体是一种人工合成的核酸分子,能和特定的蛋白质等靶标结合。它的作用类似抗体,但比抗体小、也更稳定,而且可以化学合成,不用靠动物细胞培养。

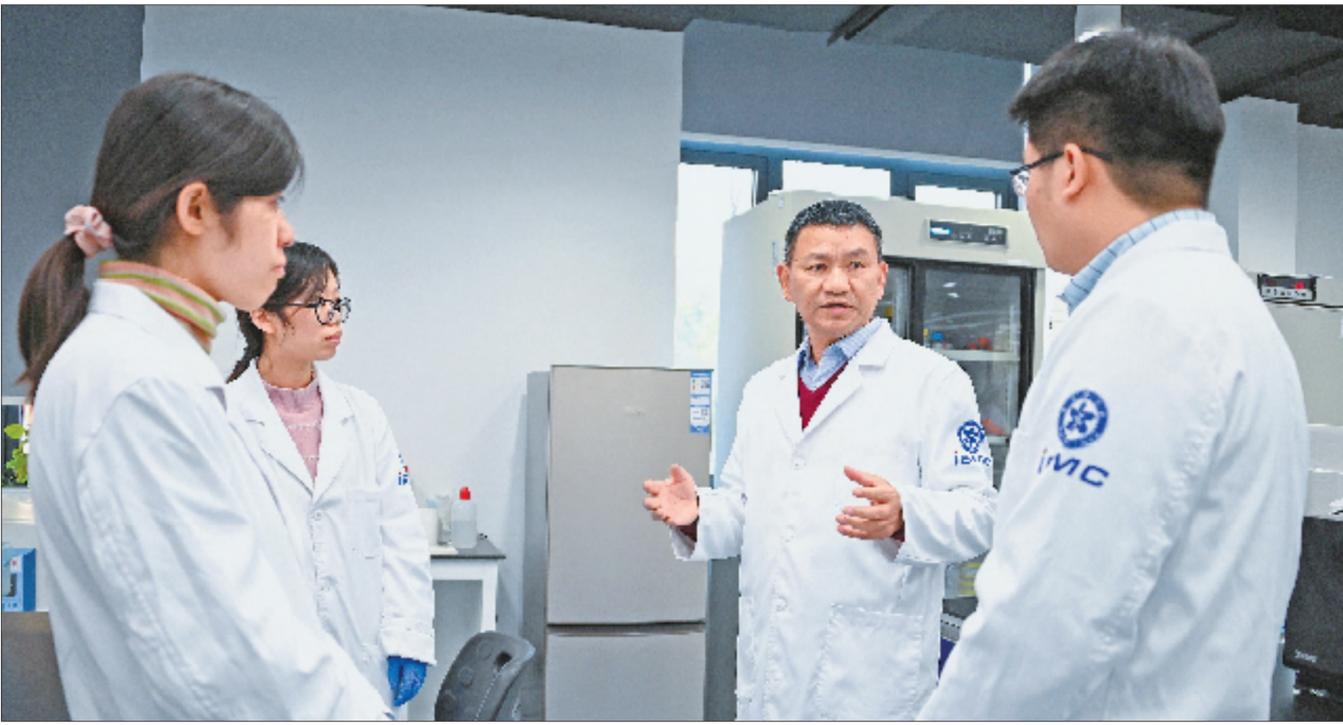
“核酸适体技术能不能运用于研究和诊治癌症?”

这个想法在21世纪初期很超前。当时主流研究都盯着抗体,几乎没有人相信一条人工合成的核酸链能比得上亿万年来演化出来的蛋白质。

传统的抗体药物来源于生物体,是生命自然演化的杰作,而核酸适体是化学合成的“人造分子”。从生物来源到化学合成,这是研究范式的根本转变。谭蔚泓看到的,是化学合成带来的独特可能性——稳定性、可编程性、易于修饰和大规模生产。

“人体就是一部‘分子机器’。”他说。人的身体,由不计其数的形状、大小和生理功能各不相同的分子有序排列构成。疾病诊疗正在进入精准的分子时代——以分子类别对癌症进行分子分型和分治,在分子层面理解疾病发生发展的机制。

此后,谭蔚泓带领的课题组,在交叉学科的道路上越走越远。他们在国际上率先将纳米生物技术、分子工程技术引入分析化学,打破了学科之间的壁垒。



谭蔚泓(右二)在和科研人员讨论。

受访者供图



谭蔚泓在核酸适体与功能核酸大会上发言。

受访者供图

实验室里常常出现这样的场景:化学家、生物学家、医学家坐在一起讨论问题,各说各话。这时谭蔚泓就会站出来,用最朴素的语言把几个学科的概念串起来——他像一个擅长“翻译”不同学科语言的人,让对话得以继续。

谭蔚泓的脑海里,总是充满着将分子世界具象化的奇思妙想。

在这个崭新的领域,无前路可循,但也意味着想象力的自由驰骋。有一天,他看到一列火车驶过,火车头牵引着一节节车厢,有序地驶向远方。一个灵感突然闪过:如果把给药系统设计成火车的样子,“火车头”负责精准导航,“车厢”负责装载药物,不就能实现精准、高效给药吗?

他和团队成员一起,反复优化“火车头”的靶向性,调整“车厢”的结构,测试药物的装载量和释放效率。2013年,他们设计出一种全新的给药体系,谭蔚泓将其形象地比喻为DNA“纳米火车”。

“火车头”由核酸适体构成,可与某种特定癌细胞的膜蛋白结合,为给药系统提供“方向”和“动力”。而其余的DNA结构则构成了一节节的高容量“车厢”,用于装载抗癌药物或其他生物试剂。

传统给药系统是“一个萝卜一个坑”,一次往往只能携带一个药物分子,不足以杀死癌细胞。而DNA“纳米火车”则可一次性携带约300至1000个药物分子,缩短病人的治疗周期,且“火车头”可精准地将药物输送至癌变区域,有效避免了对正常细胞的“误伤”,也大大减轻了癌症患者化疗时的身心痛苦。

炎症区分一直是世界级的难题。炎症和癌症在影像学上常常难以分辨,但在分子层面,二者有着本质的不同。

为此,谭蔚泓又带领团队开始大胆尝试:能够发光的分子、能够杀死癌细胞的药物分子与能够靶向找到癌细胞的分子连接起来,一旦它们找到了目标癌细胞,癌细胞就会被点亮,药物分子继而把它们杀死。

2023年,全球首个核酸适体核素造影剂进入临床试验。实验室里,一群研

究人员围在电脑屏幕前,盯着显微镜下实时传回的画面。核酸适体核素探针一点点照亮了肿瘤区域,那些曾经隐蔽的病灶,在微观视角下无所遁形。

谭蔚泓站在人群身后,眼中难掩兴奋。“屏幕上亮起来的亮点,也是无数患者此前看不见的希望。”

## “做出适应中国人的试剂和药”

谭蔚泓的人生轨迹,始终与中国科技发展的时代脉搏紧紧相连。

他是恢复高考后的首批大学生。录取的消息传来时,他还在湖南农村的田里干活。那年他17岁,原本是陪姐姐去考试,结果自己也考上了湖南师范大学化学系。

从湖南益阳的小村出发,他一步步走进科学的殿堂。

20世纪80年代末,国内的科研环境还很简陋。谭蔚泓回忆,本科期间,化学实验所需的仪器,不过是测光仪、烧杯、加热器,与国外的差距一目了然。

但那也是一个充满希望的年代——科学的春风吹遍神州大地,人人渴望知识,奋力追赶世界。

为了攻克语言难关,谭蔚泓把英语词典翻成一页页,装在口袋里,走路看、吃饭看,背会一页就扔掉一页,绝不回头;学校每晚10点熄灯,他就抱着书,在路灯下读到深夜;书包里的书压得肩膀一高一低,同学笑他“高低杠”。

从中国科学院彭少逸院士门下硕士毕业后,谭蔚泓远赴美国密歇根大学深造,二十多年里,他始终关注着大洋彼岸的祖国。

1993年,远在美国的谭蔚泓参加国际会议时,看到近场光学正成为国际前沿热点,而自己恰好在做相关研究,心里动了一下。他立刻给时任中国科学院院长周光召写了一封信:“我们国家也应该立即开展这项有前瞻性的工作。”

没想到,周光召把这封信转给了这一领域的权威学者白春礼。白春礼主动联系他,两人开始通信。由此,谭蔚泓与国内科技界建立了更紧密的联系。

后来,他频繁往返中美,一边继续在美国的研究,一边在国内开展合作项目。2011年,他做了一个决定:回国开展研发工作。

十多年来,当很多人问及他为何选择回国时,他的回答颇为有趣:“1995年,我在美国能做很多国内做不了的科学项目。2012年开始,在国内能做很多美国做不了的事,比如利用分子医学全面推动肿瘤的诊治。”

他向我解释这句话的意思:数十年前,每个有理想的学者都渴望去美国,那里有世界顶尖的科研理念和先进实验设备;而现在,与临床、与生物医药相关的研究,一定要到中国来做。

“国内有丰富的临床数据,更重要的是,可以做出适应中国人的检测试剂、适合中国人吃的药。”谭蔚泓说,攻克癌症这一世界性难题,需要中国的答案。

回国之后,谭蔚泓开始组建自己的团队。他要培育的,不只是能发论文的研究者,而是能真正推动分子医学发展的下一代科学家。

中国科学院杭州医学研究所研究员韩达,是谭蔚泓在美国佛罗里达大学任教期间的博士。毕业后韩达去了英特尔,做工业界的研究。

2016年,谭蔚泓到美国参加学术会议,特意“顺道”去看望韩达——说“顺道”,其实一点不顺路。“谭老师在佛罗里达,在东南角;我在波特兰,在西北角。相当于从中国的上海飞到乌鲁木齐,专程待一晚。”

那晚,两人聊到深夜。“工业界条条框框比较多,不太允许自由探索。”谭蔚泓对韩达说,“你更适合做创新为导向的研究。你有这样的创新能力,愿意思考,适合做这个事情。”

“我学的是化学,化学是分子科学,到了分子这个层面,科学家责无旁贷要参与到医学的研究和教学中去。”谭蔚泓说。

谭蔚泓的忙碌程度可想而知。研究所的管理、医院的行政、科研项目的推进,几乎填满了他的每一天,许多人劝他,到了这个位置,可以不必再亲自带学生了。但他坚持带,一茬又一茬,至今已培养了近百名博士,许多优秀的年轻人在他的实验室毕业。

“对于学生来讲,我不是研究所的所长,也不是什么院士,我是这些年轻人的导师。”谭蔚泓说,“这是一份神圣的职责。”繁忙的事务从来没有挤占他和学生讨论的时间。每一次和学生交流谈话的记录,他都保存装订,多年来垒起十几本厚厚的册子。上面记录着每一位学生的课题、进度、困惑和成长。

谭蔚泓办公室的书柜上,整齐地摆

放着几十个香槟瓶,成了一道独特的风景。每个瓶子代表一位毕业的博士,瓶身上记录着学生的名字和答辩时间。

这是他坚持的传统——学生毕业那天,开一瓶香槟庆祝,然后在瓶子上写下名字和日期,放进书柜。

“每次看到这些酒瓶,我都会想起这些学生,想起他们在实验室的点点滴滴。”

## 科研是件快乐的事,应当允许失败

在杭州市钱塘区,有一座特殊的“小镇”——中国医药港。2019年,中国科学院杭州医学研究所在这里创立。这是中国科学院研究梯队里最年轻的研究机构之一,也是中国科学院首个以医学命名的直属研究机构,谭蔚泓担任首任所长。

走进这里,能感受到不一样的科研氛围:90%以上的科研人员是青年工作者,到处是年轻的面孔。

对谭蔚泓而言,这片年轻化的土壤更像一片“试验田”——在研究领域、人才引进、管理方式上,都开启了新的探索。

王友娟在这里,从博士后成长为可以独立负责课题的研究员。她感受到了一种“科研的自由度”。

“谭老师作为所长,会考虑青年老师的长期发展,珍惜我们的创造力和体力,鼓励我们追寻更大的可能性。”王友娟说,自己前往斯坦福大学医学院做访问学者,研究和原来的方向完全不搭边的基因编辑领域,谭蔚泓毫不犹豫地支持:“去飞吧,去看看你的上限在哪里。”

韩达说,医学所在体制机制上有很多创新,年轻的研究者们交叉集体攻关,大项目各自承担一部分,解决“生存”的问题;其余的时间,鼓励自由探索。

一批批年轻人在这里找到自己的方向。

研究员吴琴选择了一个“难啃的骨头”——三阴性乳腺癌,这是乳腺癌中最凶险、靶点最缺乏的类型。

## 记者手记

■ 陈宁

从中国科学院杭州医学研究所启动筹建,到正式落地,再到浙江省重离子医学中心启用,7年来,我不止一次到谭蔚泓院士的办公室门口“候场”,或是向他请教分子医学领域的前沿技术,或是与他聊聊浙江布局生命健康科创高地的新进展。

谭院士的时间观念极强,他从不失约。我总是习惯提早15到20分钟在他办公室门口等候。那些碎片化的时间里,院士的办公室门口,总能偶遇各行各业和我一样“候场”的人——

他们当中,有医学所的在读青年博士、硕士,手中捧着厚厚的论文,正打算向他们的导师悉心讨教;也有省肿瘤医院的医生和管理者,在“所院融合”的创新机制下,医学所的创新与发展,离不开临床一线的支持;还有来自附近中国医药港的企业人员,他们密切关注医学所的科研动向,正跃跃欲试,把新鲜出炉的科研成果进一步转化、落地……

与他们的不期而遇,生动诠释了中国科学院杭州医学研究所肩负的人才培养、科学研究、产学研融合等多元职能。这些人,与其说赴谭院士之约,倒不如说在奔赴一场“创新”之约。他们被重大创新平台的“磁石效应”吸引至此,打破了不同学科、不同领域之间的边界,各司其职,以医学所乃至浙江为一个全新的“试验场”,在这里不断碰撞出创新灵感。

加快建设创新浙江、因地制宜发展新质生产力的进程中,打造复合型人才、推动产学研融合是绕不开的关键变量。物理空间上,浙江已涌现出中国科学院杭州医学所等一批高能级科创平台,让不同领域的人才在此交流。置身日行千里的创新浪潮之中,人与人、行业与行业之间的融合更是恰逢其时。

每一次,从院士办公室的门口放眼望去,我总能看到一幅幅生动图景——眼前,杭州医学所的二期工程已经完成,一批新的科研平台和重大项目蓄势待发;不远处,中国医药港朝气蓬勃,国内外的头部药企纷纷在此落地……再远一点,我们畅想未来,更能清晰看到一幅创新驱动下,浙江破局起势,全面建成高水平创新型省份的施工图。

人体就是一部“分子机器”。用分子的眼光来看医学,是对人类健康最深刻的一种理解。

——谭蔚泓

### 人物名片

谭蔚泓,湖南益阳人。中国科学院院士,发展中国家科学院院士。

长期致力于生物化学、生化分析和分子医学的教育和研究。在国际上首先提出了核酸适体活细胞筛选的新概念,建立了多种基于功能核酸的重大疾病诊断治疗新方法与新技术,为诊断医学提供了新策略、新工具和新材料。在国际知名学术刊物上发表学术论文700余篇。获2019年 Ralph N. Adams 生物分析化学成就奖、2018年何梁何利基金科学与技术进步奖、2014年国家自然科学二等奖(第一完成人)等20多项国内外研究成果奖。

“不同的三阴性乳腺癌患者差别太大了,很难找到共性去做对应的治疗。而且,从基础研究到临床,有比较大的差距。”吴岑说,谭老师却总是乐呵呵地开导她,“没有结果也是一种结果,至少知道这条路走不通,换一条再走。”

后来,吴岑带领团队绘制了中国最大规模的三阴性乳腺癌蛋白组分子图谱,提出三阴性乳腺癌HIM分型,为精准治疗奠定了坚实基础。

谭蔚泓的乐观不是盲目,而是一种对科学规律的深刻理解。

因为,探索导向的科研本身就存在变数。早年做研究时,他经常做了几个月的实验,还是得不到想要的结果,只能推倒重来。他把科研的过程比作“小孩在海边建沙堡”——破坏一个旧的,建立一个新的,不厌其烦,不断跨越。

谭蔚泓总是温和地笑着,没有一点“架子”。他在家和学生们一起下厨,在饭桌上开研讨会;讨论课题时,学生可以反驳他。

有一次,讨论人工智能和核酸适体设计,有学生提不同看法。谭蔚泓从口袋里掏出个小本子,记下来,说:“这个想法有意思,我回去了解一下。”过了几天他真的回来问:“我查了资料,你们的想法是对的。”

面试的时候,问完专业问题,他还会问一句:“你喜欢什么运动?”王友娟说打乒乓球,他笑着说:“那你来医学所,我们办的乒乓球比赛就靠你。”

在谭蔚泓工作的实验室墙上,印有一段英文:work hard,work smart,work together,be happy(努力工作,巧干实干,团结协作,乐在其中)。

他认为,所有的科研是应当允许失败的,科研本身就是一件快乐的事。

分子科学家的每一天都在和难题交手。“做任何分子层面的设计研究,数据都来自于全世界人类发展的积累。核酸的结构数据非常多,缺乏有效的算法。”谭蔚泓说,而且,癌细胞在不断“进化”,与癌症的斗争,某种程度上也是在和进化本身赛跑,始终伴随着不确定性。

“把艰难困苦都忘掉吧,只记住探索的乐趣。”谭蔚泓说。

快乐的分子科学家们,继续在微观的分子世界里遨游,寻找下一个被点亮的“暗区”。

## 院士的办公室

中国科学院杭州医学研究所启动筹建,到正式落地,再到浙江省重离子医学中心启用,7年来,我不止一次到谭蔚泓院士的办公室门口“候场”,或是向他请教分子医学领域的前沿技术,或是与他聊聊浙江布局生命健康科创高地的新进展。

谭院士的时间观念极强,他从不失约。我总是习惯提早15到20分钟在他办公室门口等候。那些碎片化的时间里,院士的办公室门口,总能偶遇各行各业和我一样“候场”的人——

他们当中,有医学所的在读青年博士、硕士,手中捧着厚厚的论文,正打算向他们的导师悉心讨教;也有省肿瘤医院的医生和管理者,在“所院融合”的创新机制下,医学所的创新与发展,离不开临床一线的支持;还有来自附近中国医药港的企业人员,他们密切关注医学所的科研动向,正跃跃欲试,把新鲜出炉的科研成果进一步转化、落地……

与他们的不期而遇,生动诠释了中国科学院杭州医学研究所肩负的人才培养、科学研究、产学研融合等多元职能。这些人,与其说赴谭院士之约,倒不如说在奔赴一场“创新”之约。他们被重大创新平台的“磁石效应”吸引至此,打破了不同学科、不同领域之间的边界,各司其职,以医学所乃至浙江为一个全新的“试验场”,在这里不断碰撞出创新灵感。

加快建设创新浙江、因地制宜发展新质生产力的进程中,打造复合型人才、推动产学研融合是绕不开的关键变量。物理空间上,浙江已涌现出中国科学院杭州医学所等一批高能级科创平台,让不同领域的人才在此交流。置身日行千里的创新浪潮之中,人与人、行业与行业之间的融合更是恰逢其时。

每一次,从院士办公室的门口放眼望去,我总能看到一幅幅生动图景——眼前,杭州医学所的二期工程已经完成,一批新的科研平台和重大项目蓄势待发;不远处,中国医药港朝气蓬勃,国内外的头部药企纷纷在此落地……再远一点,我们畅想未来,更能清晰看到一幅创新驱动下,浙江破局起势,全面建成高水平创新型省份的施工图。



中国医药港。图源:视觉中国