

李默：破译化学密码 攻克医学难题

●孙小捷 武慧媛

当医学遇到化学,会发生怎样的故事?在北京大学有这样一个平台,它可以将糖化学与肿瘤微环境结合,也能用定量化学蛋白质组学研究代谢性疾病,甚至可以用化学的新型材料进行患者的软骨修复……

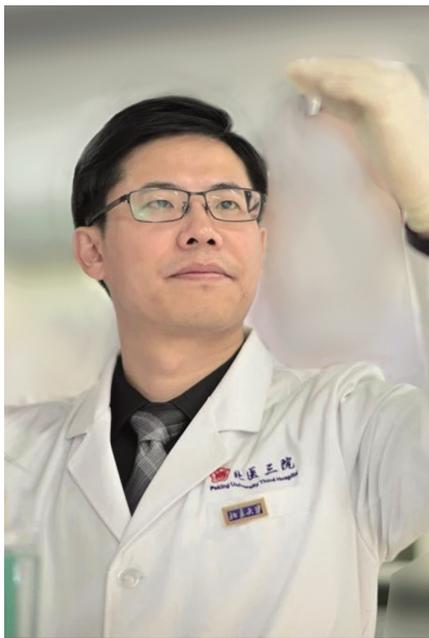
这就是2023年11月北京大学第三医院(以下简称北医三院)与北京大学化学学院成立的医化交叉联合实验室。这个交叉平台的建立和推进,与北医三院教授李默有着密不可分的关系——从发育生物学到分子生物学,再到肿瘤化学生物学,他在学科交叉和临床转化中一直坚定地向前。

从发育生物学到分子肿瘤学

“那时,只是觉得科研工作很有意思,后来出国留学期间才彻底知道科研工作是怎么回事。”2010年,从事生殖与发育专业的李默从中国科学院动物研究所博士毕业,并将研究方向改为DNA损伤和癌症。“这就好比我原来学的是木匠活儿,后来又想学粉刷匠的活儿。选择新方向不是因为之前的不好,而是想学些传统生殖发育领域之外的东西,换一个没有接触过的研究领域。”

于是李默前往美国耶鲁大学和密歇根大学从事博士后研究,在世界顶级实验室,他真正体会到科学工作的奥妙。“刚开始对很多实验和理论都是一片空白,只能不断地摸索和向其他人请教。”而正是这种学术磨练,让他实现了不同领域的原始积累、完成了一系列出色的科研工作,也为他日后的实验设计和思路扩展提供了很大帮助。从每天和细胞打交道到钻研蛋白质与核酸间的化学反应,这都是李默在知识体系上的初次“交叉”体验。

“我出国前就想,将来肯定是要回国的。而且这几年国内的科研环境也越来越好。”基于在国外医学院的研究经历以及北京大学全备的学科建设,李默回国后坚定选择了北医三院。他说:“无论生命科学还是医学,它最终的目的都是治病救人,造福人类健康。”



名医简介

李默: 北京大学第三医院教授、博士生导师,北京大学前沿交叉研究院副院长、国家妇产疾病临床医学研究中心副主任,国家杰青/国家优青等获得者。研究领域为以蛋白质组学为框架的肿瘤发生机制与治疗新策略。曾荣获美国 Susan G Komen 奖项、美国卵巢癌慈善基金 OCFR 奖项、国家卫生健康委科技进步奖一等奖等。承担科技部国家重点研发专项、国家自然科学基金委“创新群体”等项目。发表SCI论文50余篇。

在医化碰撞中探索无限可能

蛋白质组学是转化医学的前沿阵地,但由于学科壁垒,科学家一直未能实现哺乳动物层面的体内蛋白质组学——保持目标细胞体内微环境前提下破译其蛋白质组图谱。于是回国之后,李默就在蛋白质组学领域垂直深耕。“当时蛋白质组学还没有那么风靡,但我需要用蛋白质组学技术解决自己的科学问题。”李默说,于是他带领学生在课题设计、获取样本、生信数据分析的过程中一步步摸索试错,不断突破。

2015年以来,李默课题组在北医三院建立了蛋白质表达纯化平台、临床样本蛋白质质控与分析流程、细胞高分辨率成像及小动物活体成像平台,实现了生殖医学、妇产科、肿瘤内科、普外科、超声科等多学科联动,推进了前沿科学与临床医学的融合。

2017年底,李默团队开始利用实验室特有的“发育生物学+分子生物学+化学”学科交叉优势,建立具有体内蛋白质化学标记反应活性的小鼠模型。经过两年努力,团队成功获得国际首例体内可视化蛋白质捕获(IVPC)小鼠模型,并获授权专利。

这项来之不易的成果,标志着李默团队在医化交叉领域的原创性突破。而对于这个在体内蛋白质组领域几乎垄断的模型,李默并没有用它

“刷”论文,而是继续深耕自己心中的科学执念。他说:“否则,我就不是我了。”

2019年,李默和北京大学化学与分子工程学院教授陈鹏共同承担了临床医学+X青年专项。李默回忆,他在一次阅读文献时从陈鹏的研究成果中受到启发——“也许化学的知识和手段能为临床科学的探索提供新工具”。“陈鹏是出色的化学家,我们每次见面谈课题都非常愉快,我们的想法也在动物模型和临床样本上得到了很好的验证。”

在陈鹏和李默的引荐下,化学院和北医三院成立了医化联合交叉实验室。双方在课题合作、研究生培养、博士后招聘等方面都实现了深度融合,该实验室成为北大医学未来发展的新引擎。

2022年,李默获得国家自然科学基金委杰出青年基金,成为北大医学部第一位交叉学部杰青基金获得者,也是北大医学“医-化”学科融合的优秀代表。2024年,李默履新北京大学前沿交叉学科研究院副院长。

李默对科研的真心热爱,不仅使他屡获殊荣,这种精神还在无形中影响着团队中的每一个人,“实验室的同学们都非常团结和用功”。对学生,他要求大家互相帮助,“这是交叉学科必不可少的科研氛围”,也鼓励他们多一点对未知事物探索的好奇与热爱。遇到关键的实验,他还会带着学生一起完成。对自己,他

要求每个月至少有20个小时做复杂的生化实验,“这就像无论多么资深的外科医生都不能放下手术刀”。

从探索未知中,收获真正的幸福感

近年来,李默以卵巢癌和乳腺癌为主线,建立了具有北大医学特色的医/化交叉研究体系,发展了一系列针对实体肿瘤早期诊断与靶向治疗的新策略,其研究成果将高级别浆液型卵巢癌患者早诊率提高了30%,同时拓展PARPi靶向化疗药物的适用人群,形成了高效精准的家族型乳腺癌/卵巢癌诊疗新模式。

“很多卵巢癌确诊即晚期,如果早期就能无创甄别,可以挽救很多人的生命。”李默说,卵巢癌死亡率居妇科恶性肿瘤首位,超过70%的卵巢癌患者确诊时已是晚期,且5年生存率不足30%,因此卵巢癌的早期诊断对女性健康具有重大意义。

以临床科学问题为导向,李默针对最具侵袭性的上皮性卵巢癌开展了宫腔液早期筛查的代谢组学研究,通过对219名妇科患者子宫液进行非靶向代谢组学分析,建立了无创卵巢癌早期诊断的新策略。

“科研的回馈不是金钱能够衡量的,这话虽然听起来有点空,但是如果你真的深深热爱这项事业,当发现未知并实现突破的时候,就会觉得那是最幸福的时刻。”李默说。

对李默而言,科研成果和基金申请都是水到渠成的事情,而非刻意追求;他始终坚守自己科研工作的原则,并致力于解决真正有价值的问题,不蹭热点,不跟套路。李默一直坚守着自己的初心。

2023年底,李默在北大医学部学科办分享自己的学科交叉经验时说了“九年交叉路,漫漫两征程”十个字。他解释,所谓“交叉路”,是真心求索、攻坚克难、开拓创新之路,所谓“两征程”,是写实的学科交叉和写意的思辨能力。对于交叉科学的博大,李默自称所知只是冰山一角,“我做得还远远不够,但我有强大的信念走好这条路”。