

# 破解人类感知之谜

陈彪<sup>1</sup>, 蒙柳汶<sup>1</sup>, 付小航<sup>1</sup>, 陈羽<sup>2</sup>, 朱子君<sup>1</sup>, 朱玥玮<sup>1</sup>, 邹煜琦<sup>1</sup>, 吴又进<sup>1</sup>

1. 中国科学技术大学科技史与科技考古系, 合肥 230026

2. 贵港市高级中学, 贵港 537000

**摘要** 戴维·朱利叶斯和阿尔登·帕塔普蒂安因发现 TRPV1、TRPM8 离子蛋白通道和 *PIEZO* 基因,“揭开了人类温度和触觉感受器的‘神秘面纱’”,荣获 2021 年诺贝尔生理学或医学奖。通过回顾 2 位科学家的成长经历、科研历程及在人类感知领域的研究成果,探讨了“痛感”对人体的利弊,分析了新科学仪器的应用与基础科研的关系。

**关键词** 2021 年诺贝尔生理学或医学奖;人类感觉传感器;TRPV1、TRPM8 离子通道蛋白;*PIEZO* 基因

寒冷冬日,从火锅里夹起一块沾满辣油的涮羊肉送至口中,辛辣的滋味冲击着味蕾,带来令人愉悦的“痛觉”;左手轻轻牵起右手,我们能够清晰地感知指尖上的交触感;夜幕降临,纵使周围漆黑一片,我们仍能感知到自己的存在;每一次呼吸经过胸腔的气息、每一次心脏跳跃的律动、每一次拥抱时的温暖……这一切如同繁星般纷繁复杂的感受,细密地与我们的情感相连,在潜移默化中支持着生命的延续。感受疼痛、感知自我、感通世界,是我们最习以为常的能力。然而,这种能力究竟从何而来,又是如何发挥作用的,自古以来就是困扰人类的谜题。

针对这个感知谜题,美国加利福尼亚大学的生理学家戴维·朱利叶斯(David Julius)与加利福尼亚州拉霍亚克利普斯研究所的亚美尼亚裔美籍神经科学家阿尔登·帕塔普蒂安(Ardem Patapoutian)给出了答案。瑞典当地时间 2021 年 10 月 4 日,瑞典皇家科学院宣布将 2021 年度诺贝尔生理学或医学奖颁发给朱利叶斯、帕塔普蒂安,以表彰他们发现了温度和触觉的感觉受体。

TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1, 辣椒素受体)、TRPM8 (transient receptor potential cation channel subfamily member 8, 冷和薄荷醇受体)和 *PIEZO* (希腊语“压力”)基因的突破性

收稿日期:2021-12-01;修回日期:2022-06-10

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2019jyxm0014, 2014jyxm015);中国科学技术大学校级教学研究项目(2018jyy13, 2021ycjg12, 2020kcsz062)

作者简介:陈彪,副教授,研究方向为科技史、科技考古,电子信箱:chenbiao@ustc.edu.cn

引用格式:陈彪,蒙柳汶,付小航,等. 破解人类感知之谜[J]. 科技导报, 2022, 40(13): 114-120; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2022.13.012

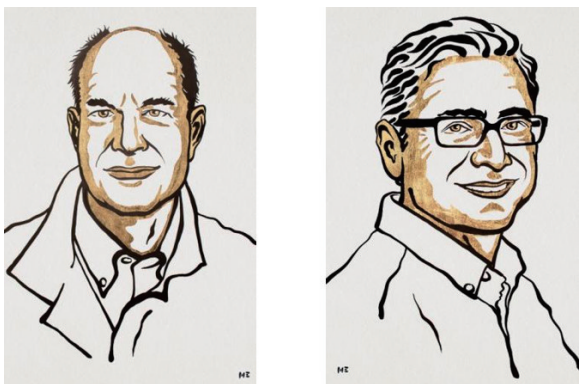


图1 戴维·朱利叶斯(左)和阿尔登·帕塔普蒂安(右)

发现,使我们得以理解冷热以及机械力触发人体神经冲动的机制,进一步了解人体内许多生理过程和疾病的机理,在治疗慢性疼痛、呼吸系统疾病、神经系统疾病等方面具有极高的临床转化价值<sup>[1]</sup>。

“2位获奖者指出,在我们理解感官与环境之间复杂的相互作用时,存在着关键的缺失环节。他们的发现通过解释感知冷热和机械力的分子基础,从而解开了大自然的一个秘密,这是我们感知及与内外环境互动的基础。这些突破性的成果推动了感知领域的研究浪潮,使得我们对神经系统如何感知冷热和机械刺激的理解迅速增加。”卡罗林斯卡学院诺贝尔委员会在其公告中表示<sup>[2]</sup>。诺贝尔奖外展首席科学家亚当·史密斯(Adam Smith)在采访2位科学家时说道:“他们发现的压力感受器,将带我们进入目前未知的、与压力感应密切相关的方向和地方,这些发现为我们迫切需要的疼痛新疗法开辟了可能性,这是未来令人兴奋的事情之一。”<sup>[3]</sup>

## 1 “感知之谜”研究简史

感知冷热和触觉的能力对于人类生存至关重要。17世纪哲学家勒内·笛卡尔(René Descartes)设想出将皮肤的不同部分与大脑连接起来的线,通过这种方式,人们接触明火的脚会向大脑发送相应的机械信号。1944年,约瑟夫·厄兰格(Joseph Erlanger)和赫伯特·加瑟(Herbert Gasser)因发现对不同刺激做出反应的多种感觉神经纤维而获得当年的诺贝尔生理学或医学奖。从那时起,科学家们发现某些高度特异的神经细胞可以检测和传导不同

类型的刺激,其存在使得人们具有感知周围环境细微变化的能力。

1969年,英国爱丁堡大学动物系的德里克·科森斯(Derek J Cosens)和奥布里·曼宁(Aubrey Manning)在黑腹果蝇上使用甲基磺酸乙酯(ethylmethane sulfonate, EMS)作为诱变剂,通过人工诱变的方式筛选到一个突变体,该品系存在异常的趋光性和视网膜电位<sup>[5]</sup>。随后,美国加州大学伯克利分校杰拉尔德·鲁宾实验室的博士后克雷格·蒙特尔(Craig Montell)发现,异常特征是由于黑腹果蝇中某个类离子通道膜蛋白突变导致的。他们率先克隆了该基因,并将该蛋白命名为瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道<sup>[6]</sup>。有趣的是,与果蝇不同,在哺乳动物中,以TRPV1为主要代表的TRP通道并不参与视觉感受,而是广泛参与了痛觉的产生与调节过程。2003年,彼得·阿格雷(Peter Agre)和罗德里克·麦金农(Roderick Mackinnon)因发现细胞膜水通道以及对离子通道结构和机理研究做出的开创性贡献而共同获得了诺贝尔化学奖<sup>[7]</sup>,他们的工作使感知功能领域的物质基础研究向前迈出了关键一步。

然而,在朱利叶斯、帕塔普蒂安发现之前,神经系统如何感知和解析环境对于人类来说仍存在一个悬而未解的难题:温度和机械刺激是如何在神经系统中转化为电脉冲的?

## 2 科研历程

### 2.1 戴维·朱利叶斯——好奇心驱动研究

1955年,戴维·朱利叶斯出生于美国纽约布鲁克林区(Brooklyn),在布莱顿海滩边长大。他的祖父母随着1900年代初的东欧移民潮来到美国,父亲是电气工程师,母亲是小学教师。重视教育的家族传统让他从小就知道持续学习和高等教育是人生计划的重要部分。

朱利叶斯就读的亚伯拉罕林肯高中拥有许多艺术和科学领域的杰出校友,包括《制片人》的编导梅尔·布鲁克斯(Mel Brooks)、1959年诺贝尔生理学或医学奖得主亚瑟·科恩伯格(Arthur Kornberg)

和 1980 年诺贝尔化学奖得主保罗·贝格 (Paul Berg) 等。就读期间,他与朋友们是纽约市大小剧院和格林威治村俱乐部的常客,艺术的滋养与科学精神的浸润使这段日子成为其生命中记忆最深刻的时光。在学术上,他遇到了影响他人生职业选择的物理老师赫伯·艾萨克森 (Herb Isaacson)——一名退役的棒球运动员。在课堂上,艾萨克森向学生展示如何利用数学和物理知识解决“相关”问题,例如通过受力分析和设计物理模型来确定棒球的运动轨迹。“艾萨克森先生是一个火球,他用想法而非事实来挑战我们的思维,并期待我们以热情参与作为回报。他让物理学变得有趣,让我坚信科学可以成为一生追逐的职业。”朱利叶斯回忆道<sup>[8]</sup>。

1973 年,朱利叶斯考入麻省理工学院。大三时,他结识了生物大分子研究领域的杰出人物之一亚历山大·里奇 (Alexander Rich),并加入了他的实验室。在这个他称之为“富有创意、随心所欲”的地方,朱利叶斯学习了如何使用化学修饰转移 RNA 来探测核糖体蛋白质合成过程中氨基酸的连接机制,由此迎来了自己科研能力的第一次升华。谈及这段经历时,他说道:“我意识到我是被内心的好奇心驱使着去解决问题的,我从工作中获得了极大的满足。同时,我还发表了 my 第 1 篇论文,证明我可能会在这个行业取得成功”<sup>[8]</sup>。

1977 年大学毕业后,朱利叶斯进入加州大学伯克利分校杰里米·索纳 (Jeremy Thorner) 和兰迪·舍克曼 (Randy Schekman) 的实验室攻读研究生,研究酵母菌分泌  $\alpha$  因子肽交配信息素的机理,这项工作最终发现了钙离子依赖性蛋白水解酶。在此期间,他意识到了分子遗传学和生物化学在探索动物生理学分子机制方面的协同作用。

在研究了肽激素的生物合成后,对信息素作用机制的关注使他对大脑中激素和神经递质的分子结构及生理作用产生了好奇。同时,受海湾地区生活经历的影响,他很想知道麦角胺 (ergots) 和相关致幻剂改变人类感觉和认知状态的机理,于是他开始着迷于神经药理学、天然产物和膜受体的研究,这些工作将他带入了分子神经生物学的新领域。为了探究这些问题,朱利叶斯于 1984 年加入了哥

伦比亚大学理查德·阿克塞尔 (Richard Axel) 的实验室,在阿克塞尔的悉心指导下,他将目光投向了识别编码血清素受体的基因,并希望它能够阐明亚型受体多样性的遗传基础,帮助人们加深对神经精神疾病的了解。经过不懈努力,他最终从大鼠脑中克隆出 5-HT<sub>1c/2c</sub> 亚型 (neurotransmitter 5-serotonin, 血清素),成功实现了这一目标<sup>[9]</sup>。

1989 年,朱利叶斯进入加州大学旧金山分校任助理教授,他的科研小组继续研究神经药理学和神经生理学上的基本问题。伴随着他在神经科学领域研究的不断积累,他开始追问自己“疼痛”在分子生理学上的具体成因。

## 2.2 阿尔登·帕塔普蒂安——曲折的研究之路

阿尔登·帕塔普蒂安,亚美尼亚裔,1967 年出生于黎巴嫩贝鲁特,在灾难性的内战中度过了童年,1986 年,他跟随父母搬迁到洛杉矶。帕塔普蒂安在回忆时说道:“也许和我小时候在贝鲁特所经历的一样,在洛杉矶的第 1 年也是一场不同寻常的适应斗争。”<sup>[10]</sup>为了在当地生存,他做了 1 年“不拘一格”的工作,如贩卖比萨饼和为亚美尼亚报纸撰写每周的星座运势。坎坷的成长历程培养了他坚忍不拔的意志和极强的适应能力,这在他以后的科研工作中发挥了重要的作用。

1986 年,帕塔普蒂安被加州大学洛杉矶分校录取。大学期间,他加入了朱迪思·安·伦吉尔 (Judith Ann Lengyel) 的实验室,并在理查德·巴尔达雷利 (Richard Baldarelli) 教授的指导下学习分子生物学。“在这里我爱上了基础研究,”后来他在接受采访时说,“那改变了我职业生涯的轨迹。在黎巴嫩,我甚至不知道科学家是一种职业。”<sup>[10]</sup>在果蝇遗传学研究的“淘金热时期”,他所在的研究组确定了在发育过程中发挥作用的体节极性基因 (somite polarity gene)。1990 年大学毕业后,帕塔普蒂安踏上研究转录调控的道路,并着眼于发育生物学的前沿领域。

1996 年,他加入加州大学旧金山分校路易斯·雷查德 (Louis Reichardt) 教授的实验室做博士后研究员,研究引发触觉和疼痛体感神经元的发育程序。在这段难忘的时期,雷查德给予了他很大的独

立性,在他的帮助下,帕塔普蒂安开展了一系列的项目研究,虽然许多项目走进了死胡同并最终失败,但其中3个成功的项目形成了关于分泌神经营养因子驱动感觉神经元存活和分化的相关见解。在雷查德实验室的科研经历使他深深地热爱上了对触觉和疼痛感的探索,他在回忆中说道:“因为这些感知系统仍然如此神秘。当你发现一个不太了解的领域时,就是一个深入挖掘的好机会。”<sup>[10]</sup>

在研究感觉神经元发育机制时,帕塔普蒂安逐渐意识到作为这些细胞功能基础的蛋白质——使它们能够检测温度和机械力等物理刺激的生物大分子,还处于一种未知状态。究竟是哪些通道将机械力转化为神经元信号,从而启动了触觉、本体感觉和疼痛呢?在一系列研究的基础上,他逐步抵达发现真相的光辉彼岸。

### 3 曙光将至

朱利叶斯和帕塔普蒂安身处不同的实验室,从不同的研究方向逐步走进相同领域,不得不说是生命科学史上的一次美妙相遇。

20世纪80年代末期,分子克隆技术迎来了质的飞跃。科学家们学会了使用DNA作为工具,帮助他们更高效地寻找具有特定功能的蛋白质。朱利叶斯把握先机,他和同事创建了一个包含数百万个DNA片段的生物信息库,这些片段对应于感觉神经元中表达的基因,可以对疼痛、热感和触觉做出反应。他们用辣椒素作为“诱饵”,在该信息库中寻找能够编码与辣椒素结合的蛋白质的DNA片段。经过艰苦的搜索,最终确定了一个能够使细胞对辣椒素敏感的基因<sup>[11]</sup>。进一步的实验表明,筛选出的基因能够编码一种新的离子通道蛋白,这种新发现的受体蛋白被命名为TRPV1<sup>[12]</sup>。

TRPV1离子通道蛋白的发现是一项重大突破,为发现其他的温度感应受体开辟了新道路。与TRPV1和TRPM8相关的其他离子通道陆续被发现且被确定在一系列不同温度下被激活。当大部分温度受体都被发现后,帕塔普蒂安决定向感觉神经受体领域的制高点——触觉受体发起挑战。他和

他的合作者首先确定了一种可对机械压力刺激做出反应的细胞系,当用微量移液管戳刺该细胞系中的单个细胞时,该细胞会发出可测量的电信号,可以被专门设计的细胞探针观测到。接着,在下一步实验中鉴定了编码目标受体的72个候选基因,并用分子生物学方法依次将其敲除,再测量失去了某个基因的小鼠细胞对压力的反应。尽管上述实验设计十分巧妙,帕塔普蒂安及其同事们仍然花了3年多才找到第1个哺乳动物触觉基因,取名PIEZO1<sup>[13]</sup>。

帕塔普蒂安在随后的工作中发现了第2个触觉基因,并将其命名为PIEZO2。进一步研究表明PIEZO1和PIEZO2分别编码2种结构相似的压力传感器,能够把施加于细胞表面的压力转变为电信号并上传至大脑。人类的大部分触感,包括抚摸顺滑表面时产生的愉悦感、接触粗糙表面时产生的不适感,以及对尖利物体的本能躲避等,都归因于PIEZO系列基因。

帕塔普蒂安的发现证明了PIEZO系列基因对触觉至关重要,相关论文于2010年发表在《Science》杂志上<sup>[14]</sup>。在进一步的工作中,PIEZO1和PIEZO2通道被证明可以调节其他重要的生理过程。PIEZO系列离子通道的发现敲开了生物力学的大门,这是一个与生物学、工程学和物理学交叉的新兴科学领域。至此,胜利的曙光已照进人类感知领域的迷雾之中。

### 4 胜利之巅

朱利叶斯和帕塔普蒂安在感知研究领域穿越迷雾的研究成果得到了社会各界的肯定<sup>[15-16]</sup>。

回顾曲折坎坷的科研之路,充满好奇心和想象力的朱利叶斯充当了感知研究领域的引路人;而帕塔普蒂安则更像是明确了科研方向后坚定勇敢的开拓者。朱利叶斯通过极富创造性的实验发现TRPV1离子通道蛋白,并且首次使用冷冻电镜对膜蛋白结构进行了研究,促进了人们对TRP通道分子结构及功能的认识,后继的科研人员在此基础上陆续发现并确定了多种温度感觉离子通道,推动帕

塔普蒂安向触觉感觉受体“进军”并最终发现了PIEZO系列基因<sup>[13]</sup>。在二人后续工作的基础上,人们得以开启止痛药物研发的“新时代”。帕塔普蒂安发现PIEZO参与了对肺泡、血管、膀胱和大肠等部位的压力调控,从而间接地影响了呼吸、血压和排泄等一系列生理过程,因此,其可以成为许多治疗性药物的潜在靶点。帕塔普蒂安对人类遗传学和小鼠模型的研究证明了PIEZO1在控制红细胞体积方面的作用:约有1/3的非洲人后裔携带一种PIEZO1基因变体基因,修复这种变异似乎可以防止疟疾寄生虫的感染。

跨越一座高山,才能望见更远处的山峦。目前医学界对于PIEZO系列基因的作用了解得还不够深入,因此以它为靶点的药物研发还较少。与之相比,以TRP基因为靶点的药物研发已经热过好几轮,很多制药厂都试图研发基于TRP的新型止痛药,但由于TRP受体的成药性比较差,目前的相关研究仍困难重重。

## 5 思考启示

### 5.1 “痛觉”:礼物还是伤害?

痛觉是动物在受到伤害时的一种“警告”,可引发机体一系列防御性的保护反应。在医学上,疼痛是最常见的症状之一,疼痛发生的位置通常指示病灶所在,其性质也间接说明病理过程的类型。痛觉的产生涉及到从外周伤害性感受器到中枢痛觉感受网络几乎全部的神经系统,在基础研究领域,痛觉研究有助于人类更好地了解大脑和思维运行的机理;在临床应用领域上,痛觉研究对神经病变的诊断及治疗、检测神经恢复类药物的效果等都有很好的作用。

目前,人类所使用的止痛药物主要是外源性阿片,其通过激活脑、脊髓背角、神经节的阿片受体发挥镇痛作用。由于阿片类药物具有引起人体肠道功能障碍、呼吸抑制、嗜睡等副作用,制药公司一直希望研制出一款“新型止痛药物”。朱利叶斯的研究成果推断,如果能够有效阻止TRPV1离子通道发挥作用,就可以解决慢性疼痛的难题。

目前止痛药物的研发中存在2个主要问题。一方面,不能滥用离子通道机制“消灭”所有的痛觉。约翰霍普金斯大学医学院神经外科教授迈克尔·卡特琳娜(Michael Caterina)博士表示:“疼痛是有目的的”。人体对一些疼痛的敏感性是有用的,因此并非所有疼痛均须止痛。另一方面,对热量刺激做出反应的离子通道TRPV1有着控制体温的作用,不加选择地阻滞TRPV1通道可能会引起人体体温失调,进而引起发烧。包括伦敦国王学院药理学教授彼得·麦克诺顿(Peter McNaughton)在内的一些科学家将注意力集中在炎症发生时这些通道变得过敏的趋势<sup>[17]</sup>。“为了消除这种不利影响,另一种方法是利用反复接触辣椒素会使感觉神经元不那么敏感的事实——这与经常吃辛辣食物的人会产生一定耐受性的原因相同。”卡特琳娜博士说,“使用含有大量辣椒素的处方贴剂,它应该可以减轻疼痛反应,但是从另一方面来说,耐受性的产生也会损害人体的感受神经元,使之丧失一部分功能,而这一部分功能是目前所未知的。”<sup>[17]</sup>

人体中有多个热感应通道,如果阻止一部分,其他的会发生补偿效应,这是当前离子通道止痛药物研发所面临的重大难题。“因为如果你敲除其中一个,其他的仍然可以对有害的热量做出反应,从而引发痛觉。”伦敦大学学院约翰·伍德(Walter Koroshetz)教授说,“帕塔普蒂安教授工作中确定的通道涉及到很多过程,以至于它们成为了困难的药物靶点。从机制上讲,这很有趣,但我认为它与治疗疼痛没有太大的临床相关性”<sup>[17]</sup>。

虽然当前离子通道止痛药的研发困难不断,但我们仍需思考,当前人类是否已经做好迎接这些新药物的准备?如果止痛药物的滥用使我们失去了感受痛苦的能力,我们是否还能够及时地对危险做出反应?再者,如果通过阻断相应离子通道蛋白的方式可以轻松消灭痛觉,那么其他的感觉是否可以通过类似的方法加以消灭?毋庸置疑,这项新技术的出现昭示着人类可以对自身感觉进行更为精细的操控。但是,这种能力的获得对人类来说究竟是利是弊仍需得到后续相关研究成果的验证。

## 5.2 新科学仪器:加速基础科学研究

冷冻电镜等技术的突破与成熟,为朱利叶斯和帕塔普蒂安破解人类感知之谜提供了强有力的“武器”。

朱利叶斯与冷冻电镜技术有着很深的渊源。2013年,他与程亦凡教授合作,解析了TRPV1离子通道蛋白关闭态和开放态的结构,首次用冷冻电镜获得近3Å超高分辨率的膜蛋白结构,大大促进了对TRP通道分子结构的认识,开创了一个以冷冻电镜为主要手段研究蛋白结构及蛋白与蛋白间相互作用的新时代,相关文章发表在《Nature》杂志上<sup>[18-19]</sup>。利用这一技术朱利叶斯团队发现TRPV1有2个控制离子通过的位点,在阳离子传导孔的两端形成2个突出的物理结构,辣椒素的结合位点是位于靠近细胞质侧的膜深处的袋状结构。接着,他们通过解析对比TRPV1通道的开放态与关闭态结构,发现TRPV1具有独特的双门通道激活机制<sup>[20]</sup>。

无独有偶,在PIEZO1、PIEZO2蛋白发现后,帕塔普蒂安实验室的博士后波特兰·科斯特(Bertrand Coste)和肖百龙通过单通道膜片钳(single-channel diaphragm pliers)证明了两者的确是机械力敏感的离子通道<sup>[20]</sup>。随后,科学家们使用冷冻电镜技术对PIEZO基因所编码的离子蛋白家族展开研究,揭示了PIEZO1和PIEZO2的高分辨率结构,并表明这些通道形成具有中心离子传导孔和3个外围大型机械传感螺旋桨形叶片的同三聚体结构<sup>[21-22]</sup>。当对膜施加机械力时,弯曲的螺旋桨形叶片变平并导致中心孔打开,桨状结构进而产生较大的平面内膜面积膨胀,从而感知到机械力<sup>[23-24]</sup>。

冷冻电镜技术能在感知研究领域大放异彩再次证明了一个观点:现代科学仪器设备的发展与基础科学研究是相辅相成的关系。及时地将新技术、新材料应用于仪器制造业之中,充分利用先进的科学仪器助力基础科研工作,将为人类拓展认知领域立下汗马功劳。

### 参考文献(References)

- [1] The nobel prize in physiology or medicine 2021[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/summary>.
- [2] Scientific background discoveries of receptors for temperature and touch[EB/OL]. [2021-10-20]. [https://www.nobelprizemedicine.org/wp-content/uploads/2021/10/Adv\\_info\\_FINAL.pdf](https://www.nobelprizemedicine.org/wp-content/uploads/2021/10/Adv_info_FINAL.pdf).
- [3] Ardem Patapoutian telephone interview[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/patapoutian/interview>.
- [4] David Julius telephone interview[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/julius/interview>.
- [5] Cosens D J, Manning A. Abnormal electroretinogram from a drosophila mutant[J]. *Nature*, 1969, 224(5216): 285-287.
- [6] Montell C, Rubin G M. Molecular characterization of the drosophila TRP locus: A putative integral membrane protein required for phototransduction[J]. *Neuron*, 1989, 2(4): 1313-1323.
- [7] The Nobel Prize in Chemistry 2003[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2003/summary>.
- [8] 大卫·朱利雅斯教授首传[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.shawprize.org/sc/prizes-and-laureates/life-science-and-medicine/2010/autobiography-of-david-julius>.
- [9] David Julius[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.kavliprize.org/bio/David-julius>.
- [10] Autobiography of Ardem Patapoutian[EB/OL]. [2021-10-20]. [https://kavliprize.org/sites/default/files/TKP\\_2020\\_Neuro\\_autobiographies\\_Ardem\\_Patapoutian.pdf](https://kavliprize.org/sites/default/files/TKP_2020_Neuro_autobiographies_Ardem_Patapoutian.pdf).
- [11] 2020 Kavli Prize in neuroscience[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://kavliprize.org/prizes-and-laureates/prizes/2020-kavli-prize-neuroscience>.
- [12] Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway[J]. *Nature*, 1997, 389(6653): 816-824.
- [13] UCLA alumnus Ardem Patapoutian wins 2021 Nobel Prize in physiology or medicine[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://newsroom.ucla.edu/releases/ardem-patapoutian-ucla-alumnus-nobel-prize-physiology-medicine>.
- [14] Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. *Science*, 2010, 330(6000): 55-60.
- [15] David Julies awards[EB/OL]. [2021-10-20]. [https://en.wikipedia.org/wiki/David\\_Julius](https://en.wikipedia.org/wiki/David_Julius).

- [16] Ardem Patapoutian[EB/OL]. [2021-10-20]. [https://en.wikipedia.org/wiki/Ardem\\_Patapoutian](https://en.wikipedia.org/wiki/Ardem_Patapoutian).
- [17] Nobel-Prize-medicine-physiology-temperature-touch[EB/OL]. [2021-10-20]. <https://www.nytimes.com/2021/10/04/health/nobel-prize-medicine-physiology-temperature-touch.html>.
- [18] Liao M, Cao E, David J, et al. Structure of the Trpv1 ion channel determined by electron cryo-microscopy[J]. *Nature*, 2013, 504(7478): 107-112.
- [19] Cao E, Liao M, Cheng Y, et al. Trpv1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms[J]. *Nature*, 2013, 504(7478): 113-118.
- [20] Coste B, Xiao B, Santos J S, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels[J]. *Nature*, 2012, 483(7388): 176-181.
- [21] Ge J, Li W, Zhao Q, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel[J]. *Nature*, 2015, 527(7576): 64-69.
- [22] Zhao Q, Zhou H, Chi S, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 487.
- [23] Wang L, Zhou H, Zhang M, et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2[J]. *Nature*, 2019, 573(7773): 1-5.
- [24] Jiang Y, Yang X, Jiang J, et al. Structural designs and mechanogating mechanisms of the mechanosensitive Piezo channels[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2021, 46(6): 472-488.

## Crack the mystery of human perception

CHEN Biao<sup>1</sup>, MENG Liuwen<sup>1</sup>, FU Xiaohang<sup>1</sup>, CHEN Yu<sup>2</sup>, ZHU Zijun<sup>1</sup>, ZHU Yuewei<sup>1</sup>, ZOU Yuqi<sup>1</sup>, WU Youjin<sup>1</sup>

1. Department of History of Science and Scientific Archaeology, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

2. Guigang Senior High School, Guigang 537000, China

**Abstract** The ability to perceive heat, cold and touch is the key to human adaptation to the environment. David Julius and Alden Patapoutian won the 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine for their discovery of the TRPV1, TRPM8 ion-protein channels and *PIEZO* genes, unveiling the 'mystery' of human temperature and touch receptors. By reviewing the growth experiences, scientific research activities and research results of the two scientists in the field of human perception, the advantages and disadvantages of "pain" to the human body are discussed, and the relationship between the application of new scientific instruments and basic scientific research is investigated.

**Keywords** 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine; human sensory sensor; TRPV1, TRPM8 ion channel protein; *PIEZO* gene ●



(责任编辑 王丽娜)