

用嗅觉去感受世界 ——2004 年诺贝尔生理学或医学奖成果简介

傅攀峰

(中国医学科学院微循环研究所 北京 100005)

〔摘要〕 嗅觉系统对我们的生活非常重要,人类和其它哺乳动物利用嗅觉系统可以识别环境中巨大数量的化学物质。嗅觉是如何产生的?为解开这个难题,美国两位科学家阿克塞尔和巴克从编码气味受体的基因入手,发现了识别气味分子的受体,并且证明了嗅觉系统的组织方式,从而告诉世界我们是如何感受气味的。为表彰两人的贡献,Karolinska 医学院诺贝尔奖评审委员会决定授予他们 2004 年诺贝尔生理学或医学奖。介绍了两位科学家是如何破解这个难题的。

〔关键词〕 气味受体 嗅球 嗅小球 嗅觉皮质 轴突

〔中图分类号〕 Q434

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 1000-7857(2005)02-0026-04

PERCEIVING THE WORLD WITH SMELL ——INTRODUCTION OF ACHIEVEMENTS OF THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2004

FU Pan-feng

(Institute of Microcirculation, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China)

Abstract: The olfactory system is important for our quality of life. Humans and other mammals can detect a vast number and variety of environmental chemicals. How does the olfactory system work? To address this question, two American scientists began their research with genes coding olfactory receptor and found the receptors. Moreover, they uncovered the organization of the olfactory system. In 2004, the Nobel Assembly at Karolinska Institute has awarded them the Nobel Prize in Physiology or Medicine for their outstanding contributions. It was introduced in detail how they uncovered this big problem.

Key Words: olfactory receptor, olfactory bulb, glomeruli, olfactory cortex, axon

CLC Number: Q434

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2005)02-0026-04

1 引言

2004 年 10 月 4 日,位于瑞典皇家卡罗林斯卡医学院诺贝尔路 1 号的“论坛楼”内座无虚席,仅能容纳约 200 人的发布厅挤得水泄不通,因为本年度的诺贝尔生理学或医学奖的发布会就在此举行。来自美国的两位“气味专家”理查德·阿克塞尔和琳达·巴克分享了这一殊荣,两人在气味受体和嗅觉系统组织方式研究中做出的开创性贡献得到了表彰。

现年 58 岁的阿克塞尔 1946 年 7 月 2 日生于美国纽约,1967 年在美国哥伦比亚大学获得学士学位,1970 年取得美国约翰·霍普金斯大学医学博士学位,现就职于美国哥伦比亚大学霍华德·休斯医学研究所,任生物化学、分子生物物理学和病理学教授。巴克 1947 年 1 月 29 日生于美国西雅图,现年 57 岁;1975 年获得了美国华盛顿大学的心理学和微生物学的学士学位,1980 年获得克萨斯大学西南医学中心免疫学博士学位后,曾于 1980 年至 1991 年间在美国哥伦比亚大学进行博士后研究。巴克现任职于美国西雅

图的弗雷德·哈钦森癌症研究中心,是美国科学院院士。

1991 年阿克塞尔和巴克共同发表了他们发现气味受体的研究,在此之前人们对嗅觉的了解知之甚少。包括阿克塞尔和巴克在内的许多科学家一直都在迷雾中进行着探索,希望能够找到一些确凿的证据。具有坚毅不拔性格品质的巴克终于寻找到了突破点,使得这一领域的研究向前迈进了一大步。

诺贝尔生理学或医学奖评审委员会在介绍两位美国科学家的成就时说,他们揭示了人类嗅觉系统的奥秘,告诉世界“我们是如何能够辨认和记得 1 万种左右的气味”的。两位获奖者发现了一个由将近 1 000 种不同基因组成的基因大家族,它们制造了种类繁多的气味受体。这些气味受体位于鼻腔嗅上皮的嗅觉细胞表面,并在那里辨别人类吸进去的不同气味分子。

2 嗅觉系统的结构

为便于更好地了解嗅觉的奥秘,首先让我们简单地了

收稿日期: 2005-01-14

作者简介:傅攀峰,男,1974~;北京市东城区东单三条 5 号中国医学科学院微循环研究所,博士,主要研究方向为生物化学与分子生物学;E-mail: fupanfeng741213@yahoo.com.cn

解一下人类的嗅觉系统。与其它动物不同,人类所能感受的气味必须是气体状态的分子。气体分子可沿两条途径到达位于鼻腔上部的嗅觉粘膜:一条是随着吸气由鼻腔进入;另一条是先从口腔进入,如食物的气味,气体分子再循着咽部而入鼻腔。在鼻腔上部,只有拇指大小的嗅上皮里存在着约500万个嗅觉细胞,每个嗅觉细胞接触空气的一面都有10多根像头发一样的嗅纤毛。气体分子到达嗅觉粘膜后,即与嗅纤毛上的气味受体结合。气味受体是一类G蛋白耦连受体。当气味分子与气味受体结合后,受体激活G蛋白,G蛋白随后激活腺苷环化酶产生cAMP,在cAMP的作用下钠离子通道被打开,引起嗅觉细胞去极化,并产生一个动作电位,通过嗅觉细胞的神经轴突传入位于大脑前部的嗅球。嗅球就像一个中继站,将神经冲动向上传入大脑的嗅觉皮质,大脑完成对传进来的信号进行整理、识别,最后形成对气味的感受。

3 气味受体基因的发现

1991年,巴克已经在阿克塞尔的实验室做了3年的博士后工作。起初她的工作是研究一种海生软体动物的神经系统。巴克的研究背景是免疫学,因此很自然地在研究气味受体多样性时,试图通过基因重排来解释这一现象。这就如同免疫系统是通过基因重排产生种类众多的抗体,实现对抗原的识别。开始,阿克塞尔和巴克花费大量的精力寻找气味受体蛋白。但是,有可能是由于每一种气味受体的表达很低,他们的工作没有什么进展。由于直接寻找受体蛋白太困难,阿克塞尔和巴克决定放弃直接寻找受体蛋白,转而寻找编码受体蛋白的基因。一旦发现了受体蛋白的基因,就可以通过基因来研究蛋白的结构和功能。并且研究基因比研究蛋白要简单得多。

可是事情并不像想象的那么简单。开始阿克塞尔和巴克根据受体蛋白的结构特点,将气味受体集中在两个假设上:它们一定是只在嗅觉细胞上有表达;其次根据受体结构的多样性,这些受体基因应该是同属于一类相关但又有差别的基因家族。但是他们的研究没有得到任何结果。比较了其他实验室的一些结果,巴克对原来的假设进行了修改^[1]。她提出了3条假设:(1)气味受体应该属于G蛋白耦连受体家族的成员,由于这类受体有一共同的特点,就是它们都有7次跨膜结构域,因此可以根据已知的DNA序列设计探针;(2)气味受体应该是一类大家族,这样可以寻找具有相似性的基因群;(3)这些基因应该特异性地只在嗅上皮上表达。通过这3个假设,巴克很快使目的基因的寻找缩小到一个很窄的范围,大大地提高了效率。阿克塞尔后来说,由于巴克的3个假设使得他们的工作节约了几年的时间。后来应用这种研究思路和分子生物学的方法,其他科学家在猫、狗、蝶螈等其它生物体上也发现了相同的气味受体基因家族。

近年的研究发现人类大约有1000多种气味受体基因,占人类基因组的3%。而气味受体有347种,这是因为有60%是无功能的假基因。小鼠有大约1500种气味受体基因,编码大概相同多的或少一些的气味受体。这些基因占小鼠基因组的3%~5%,大概有20%左右的假基因。由此可见,小鼠的气味受体比人类的要多,这可以解释为什么小鼠的

嗅觉比人类灵敏。

如此多的气味受体与视觉受体形成了鲜明的对比。人类凭借视网膜上的3种视觉受体可以辨别出几百种的颜色灰度。这些视觉受体可以检查出可见光中不同波长的光线。大脑比较所有3种受体输入进来的信号,并以一些未知的方式重新整合起来,最后形成对颜色的辨别。科学家们已经发现,嗅觉比视觉记忆更长久,视觉记忆在几天甚至几小时内就可能淡化,而产生的嗅觉却能令人记忆长久。有时在某种特殊气味刺激下,人们记忆的闸门会突然打开。

近年来,随着基因组学研究的进展,越来越多的基因组DNA序列被测序出来。这些序列被提交到数据库中,用来发现新的气味受体基因,并且可以用来研究不同生物气味受体占其基因组的比例。例如利用基因数据库,有研究发现了24种脊椎动物的831个新的气味受体^[2]。同时数据库检索也证实了气味受体基因家族是所有研究了的生物最大的基因家族。由于人类和小鼠基因组测序的完成,主要的数据库检索工作是在人类和小鼠基因组进行的。最近的研究表明,在小鼠的基因组中,有功能的气味受体基因是900~1100个;假基因是250~300个^[3-5]。人类基因组中,有功能的气味受体基因是300~400个;假基因是350~450个^[6-9]。按照序列相似性和对气味分子的识别,小鼠的气味受体被分成241个亚家族^[4],人类的气味受体被分成172个亚家族^[9]。小鼠的基因组中,确定了有51个基因座分布在17条染色体上。人类的51个基因座分布在21条染色体上^[9]。

4 一个细胞一种受体

每个嗅觉细胞只表达一种单独的气味受体基因,这一发现是过去人们完全没有预料到的。当阿克塞尔和巴克发现了气味受体之后,很自然地就想到每一个嗅觉细胞到底有多少种受体表达。为了研究这个问题,阿克塞尔选择比小鼠嗅觉系统更简单的鱼作为研究对象。鱼的气味受体与小鼠的气味受体很相似,但比小鼠要少得多,因此研究起来比较简单。阿克塞尔用分子杂交的方法发现,鱼有100种嗅觉受体,每100个气味受体表达在1%的嗅觉细胞上^[10]。同时巴克仍然用小鼠进行研究,她发现小鼠1000个气味受体表达在0.1%的嗅觉细胞上。这两个结果强烈提示每一个嗅觉细胞只能表达一种气味受体。后来阿克塞尔又用PCR(聚合酶链反应)的方法检测单个细胞所表达的受体,却只能检测到一种气味受体,但如果用PCR的方法检测多个细胞,则同时可以得到多个受体。这些实验结果进一步证实了一个嗅觉细胞只表达一种气味受体。

有几种模型可以用来解释一个嗅觉细胞表达一种受体的机理,其中以下4个模型最为普遍。第一种模型认为,一个嗅觉细胞选择表达何种受体是由细胞内不同调控因子的组合决定的。不同的受体基因具有不同顺式作用元件,这些作用元件只能与其特异的转录调控因子结合,从而表达出特定的受体蛋白。第二种模型认为,所有的气味受体基因在某一区域含有相同的顺式作用元件,并且被相同的一组转录调控因子所调控。每一个细胞随机表达一种受体蛋白,但这种表达是被一个特殊的机制所控制。一旦细胞选择了一种受体蛋白表达,则不会改变。第三种模型认为,细胞内存在一种特异性的转录细胞器,在一个给定的细胞内,只有一

个基因可以被激活。这个模型也认为是在转录水平上,而不是在 DNA 水平上决定特定基因的转录。最后一种模型认为,细胞选择何种受体是由染色体 DNA 重排决定的,这与免疫系统产生不同抗体来识别抗原很相似。其实已有克隆鼠实验证明了这个模型是错误的。例如,我们将有特异性遗传标记的表达 M17 气味受体的嗅觉细胞的细胞核进行核移植,但在克隆后的胚胎干细胞或克隆小鼠成体细胞中并没有发现任何的 DNA 重排。可见,虽然移植的是表达 M17 受体小鼠的细胞核,但克隆后的细胞表达的却不再是 M17 受体。这个实验提示,尽管选择的是表达 M17 受体的供体细胞,但在没有 DNA 重排的情况下,表达的受体却被重新选择了^[1]。Southern blot 和 PCR 的结果进一步证实,DNA 重排与受体基因的表达不存在必然的联系。到目前为止,“一个细胞一种受体”的确切机理仍未完全阐明。

5 大脑对气味的识别是通过组合方式进行的

气味受体的发现对于研究嗅觉形成的机理是重要的进步,接下来的问题是:人类可识别的气味种类有 10 000 种之多,人类为什么能够通过 347 个气味受体能够辨别出 10 000 种之多的气味? 大脑是通过什么复杂的机制来完成对不同气味的识别?

自从阿克塞尔和巴克发现了气味受体之后,他们就各自独立进行研究。1993 年到 1994 年间,阿克塞尔和巴克的研究发现,表达同一种气味受体的嗅觉细胞是散在分布于嗅觉上皮上的,但其神经轴突汇聚到位于嗅球中相同的嗅小球。巴克认为,这种组织形式不但可以增加神经的敏感性,而且如果部分的嗅觉上皮受损的话,其它部分的嗅觉上皮还可以维持正常的功能。在嗅球中约有 2 000 个精确定位的嗅小球。嗅小球的数量大约是气味受体类型细胞的 2 倍之多。在嗅小球中,我们不仅能发现来自嗅觉细胞的神经突触,而且发现它们与下一个水平的神经细胞——僧帽状细胞联系在一起。每个僧帽状细胞只由 1 个嗅小球激活,因此,信息流的特异性(即某种特殊的气味)得以维持。通过长长的神经突触,僧帽状细胞把信息传递到大脑的几个部位。自然界好像习惯于用组合的方式进行编码,例如,基因是由 4 种脱氧核苷酸 A、G、C、T 排列组合而成,遗传密码子由 A、G、C、T 任意 3 个随机组合。1999 年,巴克和其同事的研究发现,嗅觉系统也是采取了受体组合的方式对气味物质进行编码的。大多数气味是由多种气味物质分子构成的,每种气味分子同时有几个不同的化学基团,不同的化学基团可由几种不同的受体识别。同样,一种受体也不仅仅识别一种气味分子,而是可以识别几种分子。不同的气味分子之所以会产生不同的气味,是由于它们被不同的受体组合所识别,这种组合就好像是这个气味分子的识别密码。可以想象,人类 347 种气味受体所形成的组合几乎是无限的。

但是大脑又是如何知道是哪一些嗅觉细胞被激活后将信号传到大脑来的呢? 为回答这个问题,巴克和她的助手利用基因工程的方法,让小鼠的某一种嗅觉细胞表达大麦植物血凝素。大麦植物血凝素可在神经细胞的突触处被特殊的染色方法检测到,这样嗅球内有大麦植物血凝的地方就是嗅觉细胞轴突与嗅球内神经元相接触的地方。同样,在大脑皮质有大麦植物血凝表达的地方就是嗅球内神经元轴突

与皮质神经元接触的地方。这样完整的神经回路就可以清晰地被看到。她们选择了表达气味受体 M5 或 M50 的嗅觉细胞作为表达大麦植物血凝素的靶细胞,选择这两种细胞,是因为它们是在嗅上皮的不同部位进行表达的。为了进行比较,她们又将大麦植物血凝素基因在所有嗅觉细胞中进行表达。实验结果发现,一种嗅觉细胞的神经纤维经过嗅球的传递,然后将神经冲动传到大脑皮质不同区域的几个特定的位点。而在对照实验中,大脑皮质的所有区域都被大麦植物血凝素所标记。在比较不同小鼠的实验结果时,令人感到吃惊的是,相同嗅觉细胞在大脑皮质的定位在不同小鼠之间是相同的^[12]。这可以解释为什么我们对气味的感受是一样的,为什么大家都讨厌臭鼬的气味,而都喜欢芬芳的花香。大脑的嗅觉皮质实际上是由几个不同区域组成的,每一区域有着不同的功能。同一嗅觉细胞在大脑皮质区的定位,不是只定位在一个区域,而是在不同的区域。

与此同时,阿克塞尔也与助手们利用果蝇来研究嗅觉信号是怎样被编码并被解码的。阿克塞尔说:“昆虫与哺乳动物对气味感受的机理非常保守,我们相信气味识别的基本原理已经被保留了 5 亿年之久”。通过研究果蝇,阿克塞尔想知道气味是怎样影响果蝇的行为。果蝇主要是靠气味来辨别周围的环境,以及决定它的社会性行为。例如某些气味在果蝇的交配中起作用。不仅在果蝇中是这样的,在啮齿类动物,甚至在人类中也是这样的。通过研究果蝇的嗅觉信息处理过程,以及嗅觉对行为的影响,阿克塞尔的研究组希望搞清楚神经回路的机理。他们发现,果蝇的触角功能与哺乳动物嗅球功能类似,从触角发出的神经在蘑菇体中的定位,不同果蝇是相同的。

6 嗅觉研究的意义

对复杂的嗅觉系统的研究有助于阐明整个感觉系统的工作原理。不仅如此,动物觅食、交配、划分领地以及逃避外来伤害等都依赖于灵敏的嗅觉,对嗅觉生理的了解无疑可以促进整个生物学的研究。嗅觉系统的一般性原理似乎也可以应用到其它感觉系统。比如,信息素是一种能影响不同社会行为的分子,特别是在动物中。阿克塞尔和巴克相互独立地发现,2 个 G 蛋白耦连家族能探测到信息素,它们位于鼻粘膜上皮的不同区域。舌头上的味蕾也拥有另一个 G 蛋白耦连家族,它们与我们的味觉息息相关。此外,嗅觉的减退或丧失是导致许多老人或病人厌食的重要原因,嗅觉功能障碍也是老年痴呆的早期症状之一。对嗅觉生理的了解将有助于对这些疾病的认识,以及对它们进行早期诊断,并发现有效的治疗手段。虽然嗅觉系统理论还不能马上应用到临床治疗中去,但气味受体今后可以作为一种工具来研究大脑的功能,最终应用到大脑功能障碍的治疗中。

(注:笔者有幸与修瑞娟教授于 2004 年 9 月去瑞典皇家 Karolinska 医学院的国际合作实验室进行短期工作,合作者是临床研究中心主任、临床生化系主任、诺贝尔生理或医学奖首席评委 I. Bjorkhem 教授。访问期间 I. Bjorkhem 教授曾向我们介绍 2004 年诺贝尔奖的评选情况。)

参考文献 (References)

- [1] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant

利用太阳能规模制氢

郭烈锦¹ 刘涛² 纪军² 赵亮¹ 郝小红¹ 延卫¹

(1. 西安交通大学动力工程多相流国家重点实验室 西安 710049; 2. 国家自然科学基金委员会工程与材料科学部 北京 100085)

〔摘要〕 建立可持续发展的能源系统是当今人类社会必须解决的最为关键的问题之一。新的能源系统需要有一种可持续发展的能源载体来替代目前使用的燃料,氢正是这样一种理想的二次能源载体。利用太阳能规模制氢具有可持续发展的特点,对缓解能源紧缺、减少环境污染具有重大意义,是能源科技领域国际竞争的焦点之一,已被国际上许多大型氢能研究计划列为重要研究方向。国家科技部于2003年度正式批准在“973计划”中立项进行利用太阳能规模制氢的基础研究。在阐述利用太阳能规模制氢国内外研究现状的基础上,重点介绍了西安交通大学动力工程多相流国家重点实验室近年来在该领域的理论和实验研究工作中所取得的一系列最新进展。

〔关键词〕 太阳能 氢能 生物质 光催化 超临界水气化

〔中图分类号〕 TK01 TK519 TK91

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 1000-7857(2005)02-0029-05

HYDROGEN PRODUCTION IN MASS SCALE USING SOLAR ENERGY

GUO Lie-jin¹ LIU Tao² JI Jun² ZHAO Liang¹ HAO Xiao-hong¹ YAN Wei¹

(1. State Key Laboratory of Multiphase Flow in Power Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

2. Department of Engineering and Materials Sciences, NSFC, Beijing 100085, China)

Abstract: Building a sustainable energy system is one of the most critical issues that today's society must address. A sustainable fuel is needed to replace current energy carrier in the new energy system. Hydrogen is an ideal secondary energy. Hydrogen production in large-scale using solar energy which can solve the problems of sustainability, environmental emissions, and energy security and become the focus of the international competition in the area of energy science and technology. It is also be set as an important research direction by many large international hydrogen program. The basic research of hydrogen production in mass scale using solar energy has being founded by NNSFC from 1998 and National Basic Research Program of China from 2003. The status and prospect of mass hydrogen production using solar energy were commented on firstly and a series newest progress of theories and experimental research achieved by the State Key Laboratory of Multiphase Flow in Power Engineering of Xi'an Jitong University in this area were reported.

Key Words: solar energy, hydrogen energy, biomass, photocatalysis, supercritical water gasification

CLC Numbers: TK01 TK519 TK91

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2005)02-0029-05

收稿日期: 2004-12-14

基金项目: 国家自然科学基金(90210027), 国家重点基础研究发展规划项目(2003CB214500), 教育部重点科研项目培植基金

作者简介: 郭烈锦,男,1963~;陕西省西安市咸宁西路28号西安交通大学长江学者特聘教授,973计划项目首席科学家,主要研究方向为多相流热物理、氢能制备与利用; E-mail: lj-guo@mail.xjtu.edu.cn

- receptors: a molecular basis for odor recognition [J]. *Cell*, 1991, 65: 175~87
- [2] Glusman G, Bahar A, Sharon D, Pilpel Y, White J, Doron Lancet, Mamm D. *Genome*, 2000(11):1 016~1 023
- [3] Zhang S, Firestein S. *Nature Neurosci*, 2002(5):124~133
- [4] Godfrey P A, Malnic B, Buck L B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101: 2 156~2 161
- [5] Young J M, Friedman C, Williams E M, Ross J A, Tonnes-Priddy L, Trask B. *Hum. Mol. Genet*. 2002, 11: 535~546
- [6] Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. *Genome Res*, 2001, 11: 685~702
- [7] Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T. *Genome Biol*, 2001, 2, research 0018.1~0018.12
- [8] Nimura Y, Nei M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100: 12 235~12 240
- [9] Malnic B, Godfrey P A, Buck L B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101: 2 584~2 589
- [10] Mombaerts P. *Annu. Rev. Neurosci*, 1999, 22: 487~509
- [11] Li J, Ishii T, Feinstein P, Mombaerts P. *Nature*, 2004, 428: 393~399
- [12] Zou Z, Horowitz LF, Montmayeur JP, Snapper S, Buck LB. Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex[J]. *Nature*, 2001, 414: 173~179

(责任编辑 李慧政)