

近 10 年诺贝尔生理学或医学奖获奖成果及启示

彭雷

南京海陵药业新药研究中心, 南京 210049

1 近 10 年诺贝尔生理学或医学奖获奖成果

1) 美国科学家勒兰德·哈特韦尔 (Leland H. Hartwell)、英国科学家蒂莫希·亨特 (R. Timothy Hunt)、保罗·诺斯 (Paul M. Nurse), 因发现细胞周期中的关键调节因子, 于 2001 年获奖^[1]。

1970-1971 年间, Leland Hartwell 以芽殖酵母为研究模型, 通过基因突变技术, 分离出几十个与细胞分裂周期有关的基因。1970 年代, Paul Nurse 等在裂殖酵母上发现许多细胞周期调控基因。1983 年, Timothy Hunt 发现, 海胆卵受精后, 在其卵裂过程中两种蛋白质的含量随细胞周期剧烈振荡, 将其命名为周期蛋白。

2) 英国科学家悉尼·布伦纳 (Sydney Brenner)、约翰·苏尔斯顿 (John E. Sulston)、美国科学家罗伯特·霍维茨 (H. Robert Horvitz), 因发现器官发育和细胞程序性细胞死亡的遗传调控机理, 于 2002 年获奖^[1]。

Sydney Brenner 选择线虫这种全身透明、生命周期短、仅 1mm 长的生物为研究对象, 发现线虫特异基因变异时, 可导致器官发育障碍, 于 1974 年发表了这项研究成果。John Sulston 扩展了 Brenner 在线虫上的研究工作, 发现线虫神经系统细胞系形成的过程中, 特定细胞总是会在调控下死亡, 并找到了调控死亡细胞的 DNA 降解的基因 *nuc-1*。Robert Horvitz 继续了这项工作, 在一系列线虫实验中, 发现调控细胞死亡是一个复杂的基因程序, 有的基因促进细胞死亡, 而有的基因则保护细胞。

3) 美国科学家保罗·劳特伯 (Paul Lauterbur)、英国科学家彼得·曼斯菲尔德 (Peter Mansfield), 因医用核磁共振成像的研究, 于 2003 年获奖^[1]。

1946 年科学家就发现了核磁共振现象, 主要用于化学研究。1973 年, Lauterbur 发现, 把物体放置在一个稳定磁场中, 然后加上一个不均匀磁场, 再用适当的电磁波照射, 就能对物体释放出的核磁共振电磁波进行空间编码, 并绘制成物体的截面图像。Mansfield 对该方法进行了优化, 并证明可以用数学方法分析所获得的数据。

4) 美国科学家理查德·阿克塞尔 (Richard Axel)、琳达·巴克 (Linda B. Buck), 因在嗅觉系统方面的研究, 于 2004 年获奖^[1]。

1980 年代后期, Buck 做了 3 个假设^[2]: ① 依据实验室的研究成果, 假设受体在形态和功能上的一些特性, 就能缩小研究范围; ② 假设气味受体是一个相互关联的蛋白质家族中的成员, 这样就可从大型蛋白质族入手研究; ③ 主张锁定对嗅觉细胞中出现的基因进行研究。1991 年, Buck 与导师 Axel 发表了研究成果: 1000 个左右的气味受体基因图谱, 它们都属于 G 蛋白耦联受体家族, 每个受体只与特殊的气味分子结合, 并通过“专一性”的信号传导, 最终使大脑有意识地感知到特定的气味。

5) 澳大利亚科学家巴里·马歇尔 (Barry J. Marshall)、罗宾·沃伦 (J. Robin Warren), 因发现幽门螺旋杆菌及该细菌对消化性溃疡病的致病机理, 于 2005 年获奖^[1]。

1979 年, Warren 在慢性胃炎患者的胃窦黏膜组织切片上观察到一种弯曲状细菌。1981 年, 他与 Marshall 合作, 通过患者的胃镜检查及活检, 证明这种细菌的存在与胃炎相关, 还发现这种细菌存在于所有十二指肠溃疡、大多数胃溃疡和约一半胃癌患者的胃黏膜中。1982 年, 他们从胃黏膜活检样本中分离培养了这种细菌。他们用小猪做动物模型试验, 但失败了。于是 Marshall 喝

下含有这种细菌的培养液, 诱发了胃部炎症, 而又通过抗生素得以治愈。

6) 美国科学家安德鲁·法尔 (Andrew Fire)、克雷格·梅洛 (Craig Mello), 因发现 RNA (核糖核酸) 干扰机制, 于 2006 年获奖^[1]。

1990 年代, 科学家在植物中发现了一些 RNA 抑制的现象。1998 年左右, Andrew Fire、Craig Mello 在研究线虫基因表达调节时发现, 注入正义和反义的 mRNA 链后, 线虫基因表达均无变化, 而同时将二者注入后, 却抑制了线虫相应的蛋白表达。因为正义链与反义链会结合为双链 RNA, 于是推测是双链 RNA 引起了相应基因的沉默, 随后实验证实了这一观点。

7) 美国科学家马里奥·卡佩奇 (Mario Capecchi)、奥利弗·史密斯 (Oliver Smithies)、英国科学家马丁·埃文斯 (Martin Evans), 因在涉及胚胎干细胞和哺乳动物 DNA 重组方面的一系列突破性发现 (即基因敲除小鼠技术), 于 2007 年获奖^[1]。

科学家很早就发现 DNA 的同源重组现象。1980 年代, Capecchi、Smithies 分别发现, 在小鼠 DNA 中可以利用同源重组插入已知序列的人工 DNA, 靶向修饰、失活小鼠特定的基因。1981 年, Evans 将一种品系小鼠干细胞注射入另一品系小鼠的胚胎中, 下一代小鼠的染色体进行了重组。当携带嵌合基因的小鼠之间进行配对后, 这种基因被遗传下去。1986 年, Smithies、Capecchi 把胚胎干细胞与基因同源重组相结合, 1989 年报道了第一个基因敲除小鼠。

8) 德国科学家哈拉尔德·楚尔·豪森 (Harald zur Hausen) 因发现人乳头瘤病毒 (HPV), 法国科学家弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西 (Françoise Barré-Sinoussi)、吕克·蒙塔尼 (Luc Montagnier) 因发现人类免疫缺陷病毒 (HIV), 于 2008 年获奖^[1]。

1907 年, Richard Shope 从兔子身上分离到了 HPV 病毒, 并发现了致癌毒株。1976 年, Harald zur Hausen 提出一个大胆假设: HPV 的 DNA 能以非增殖状态存在于肿瘤中。在 1983~1984 年, Hausen 利用 DNA 分子杂交等技术证明 HPV16、HPV18 存在于子宫颈癌组织中。Françoise Barré-Sinoussi、Luc Montagnier 从一名患淋巴结核病的同性恋患者的淋巴结核细胞中发现了逆转录病毒酶活性增强, 并发现逆转录病毒颗粒从感染细胞上生成的现象, 从而分离了该病毒。

9) 美国科学家伊丽莎白·布莱克本 (Elizabeth H. Blackburn)、卡罗尔·格雷德 (Carol W. Greider)、杰克·绍斯塔克 (Jack W. Szostak), 因发现端粒和端粒酶保护染色体的机理, 于 2009 年获奖^[1]。

科学家很早就推测染色体末端应有一个特殊的结构来避免染色体之间的相互融合。20 世纪 70 年代初, 又推测染色体的末端有着与 DNA 不一样的复制方式, 以保证它在复制时不会减少一个引物的长度。

1978 年, Elizabeth 利用四膜虫的 DNA 为模板, 通过体外合成掺入 dNTP 的复制实验, 推断其端粒是由许多重复的 5'-CC-CCAA-3' 这种 6 个碱基序列组成的。1980 年, Jack Szostak 把线性质粒末端连接到四膜虫的端粒 DNA, 然后再导入酵母细胞, 线性质粒可以在细胞内复制。1984 年, 进行端粒酶的研究。经过不断优化条件, 尤其是把底物换成体外合成的高浓度的端粒

DNA 后,在测序胶的同位素曝光片上,发现端粒底物在端粒酶的作用下被加上了 DNA 碱基。

10) 英国科学家罗伯特·爱德华兹 (Robert G. Edwards), 因在体外受精等方面的贡献,于 2010 年获奖^[1]。

Robert Edwards 于 1960 年开始接触体外受精技术,他与 Patrick Steptoe 合作,成功使卵子在试管内受精。1977 年,他们把受精 2 天半的受精卵放置于母体子宫后,顺利产生世界第一例试管婴儿。

2 启示

2.1 科研方向

1) 细胞周期调控、细胞凋亡、端粒及其调节保护机制这 3 方面成果展示了细胞的调节是何等的精细。在这几个方向上已经研究得相当透彻,如果要再做突破性的发现,可能会涉及到系统论、控制论、信息论的领域。2005 年, *Cell* 杂志发表 1 篇关于细胞周期是存在着正负反馈、精确调节的阻尼震荡过程,这是一个不错的研究方向^[9]。未来研究中,可以与物理学相结合,研究细胞周期震荡与个体成长的关系,如昼夜规律、青春期发生点等,如果能够从整体角度揭示这些现象的内在规律,并找到适当方法调控它们,有可能获得诺贝尔奖。

2) MRI 获奖。从历年诺贝尔奖看,X 线、心电图、CT、电镜、MRI、质谱均获奖,下一个有望获奖的是单细胞分析技术。在这一领域,流式细胞仪因理论发现者已去世而不可能获奖,所以 DNA 芯片作为最早的生物芯片,获奖希望较大。在医学诊断领域,获奖者都是把物理、化学领域的创新应用到医学诊断领域,要在这方面取得突破,还需多了解理化领域的最新进展。

3) 嗅觉系统研究获奖。听觉系统、视觉系统的研究都曾得过奖,目前正在进行的模拟视觉的人造眼睛、电子视网膜是否能获奖?另外,国内正在支持传感网的建设,开发生物传感器是个好方向。如果在研制过程中,有重大的理论创新,可能获奖。

4) 幽门螺杆菌的发现。与抗病毒、沙眼衣原体、HPV 致癌、疟原虫传播途径等发现有类似之处,属于原始性发现。这提示:看到一种病后,必须仔细观察才能判定致病因素与致病途径。

5) RNA 干扰机制。基因沉默调节是一个新的研究课题, MiRNA 的发现者及研究者有可能获奖。另外,细胞结构、机制过于复杂,零部件极多,摆放状态也极多,会不会有一些经常变化的零部件还没有引起注意?会不会在细胞里面有一些无用的东西,它们逃过了长期进化的淘汰而继续隐藏在细胞内?或者很少有益,而大部分无益?

6) 基因打靶与干细胞。基因治疗真正运用到临床上,还有很长的路要走。尤其是它的安全性要进行严格评价。目前基因转染多以逆转录病毒介导,存在不小的风险。虽然现在有取消逆转录病毒的实验,但效果有待提高。*Cell* 杂志报道有使用 mRNA 精确控制 iPSC 细胞诱导的方法^[4]。不过,无论哪种方式,均要对诱导而成的干细胞培养成的组织与正常干细胞培养而成的组织进行长期对比研究,直至二者在形态、分裂周期、功能等指标上没有差别为止,这才能证明它是安全的。

7) HPV 及 HIV 的发现。HPV 的疫苗已于 2006 年上市。但 HIV 疫苗还在临床试验阶段,并已经历了多次失败。因为 HIV 病毒在传染过程中不断地突变,所以现在研制中的疫苗远达不到像天花疫苗那样有效。这说明,原有的免疫学领域的知识已经不够用了,必须从其它领域借鉴引用一些原理和技术,如果真能够研发出“防突变、动态”的 HIV 疫苗来,诺贝尔医学奖是跑不了的。

8) 体外受精。随后出现的生物克隆技术(以成熟体细胞克隆生物,如克隆羊多利),应当获奖。当克隆技术出现后,对哺乳类而言,雌性独自生存、繁衍首先成为了可能,但单性克隆的后代面临着许多继发性问题;且研究发现,雄性配子的其它成分对受精卵发育发挥着非常重要的作用。但克隆生物是否存在早衰、多病等,仍需进一步研究。

2.2 科研策略

1) 科学研究需要策略。Buck 在研究嗅觉系统时提出的 3 个假设,就大大缩短了研究时间。

2) 对不同学科方法进行结合、移植。基因敲除小鼠即是基因同源重组技术与胚胎干细胞技术相结合而产生, MRI 是把核磁共振移植到人体截面信号检测上。

3) 多学科合作。病理学家与临床医生之间的合作发现了幽门螺杆菌;生物学家与妇科医生合作诞生了试管婴儿。

4) 学术交流。1980 年代初, Jack Szostak 试图在酿酒酵母中建构人工线性染色体,但是当环状质粒线性化转入酵母细胞后,它很快地被降解掉。后来 Szostak 在一次会议中听到 Elizabeth 的发现,立即在实验中引入了端粒,获得了成功。

5) 做一些没有人做过的试验,对不符合预期理论的实验现象积极关注。在 RNA 干扰机制的发现者远没有料想到自己的实验会有什么样的发现。幽门螺杆菌致消化性溃疡的结果发表后,中国也有医学工作者称在以前的病理切片中发现了该菌,但认为是杂质而排除了,真是可惜。

2.3 基金扶持

假设 RNA 干扰未被发现,如果中国有科技工作者尝试这方面的工作,那么,中国现在的各种基金委员会能够通过这样的项目?而如果没有科研基金的支持,中国又有多少人愿意去做这方面的工作?科学工作者的思维不应当有框架,不应当先入为主,如 HPV 致癌的一样,可我们怎么才能做到呢?其中的问题值得深思。

2.4 人才培养

Lauterbur 走的似乎是我们认为的经典科学家之路^[6]:小时候便在家里建了自己的实验室;上学后,老师允许他在实验课上一个人做实验;即使参军后,上级也允许他在非执行任务期间操作一台核磁共振仪,这也是他为什么能设计出一台 MRI 的原因之一。1962 年,他在匹兹堡郊区举行的一次头脑风暴会上,想出了 MRI 的原始模型,并把它抄在了一条餐巾上面。这与约翰·施特劳斯把《蓝色多瑙河》创作原稿抄在脏衬衣上有相似之处。试问,中国有多少青少年有个人实验室?中国又有多少学校、家长允许他们建立实验室呢?中国高校是否也开展了“头脑风暴”等类似的活动?

Marshall 为验证幽门螺杆菌与消化性疾病的关系,不惜以自己做试验,这与中国科学家汤飞凡为验证沙眼病因,以自己的眼睛做试验相似^[6]。我们不提倡这种行为,但他们展示了为科学勇于献身的精神,这种精神是可敬的,也是科学家应有的。

2.5 法律法规

对于试管婴儿等涉及伦理的生物技术,由于国内法律过于死板,强行限制社会的客观需求,结果不但使一部分人无法生育,还导致了卵子黑市、代孕母亲黑市的猖獗^[7]。这是需要反思的。

参考文献

- [1] The Official Web Site of the Nobel Prize. <http://nobelprize.org/>.
- [2] Howard Hughes Medical Institute. <http://www.hhmi.org/news/2004nobel.html>.
- [3] Joseph R. Pomeroy, Sun Young Kim, James E. Ferrell, Jr. Systems-level dissection of the cell-cycle oscillator: Bypassing positive feedback produces damped oscillations. *Cell*, 2005, 122(4): 565-578.
- [4] Warren L, Manos P D, Ahfeldt T, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*, 2010-09-29. [Epub ahead of print].
- [5] Wikipedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Lauterbur.
- [6] Acta Microbiologica et. Chlamydia trachomatis: Milestones in clinical and microbiological diagnostics in the last hundred years. *Immunologica Hungarica*, 2007, 54(1): 5-22.
- [7] 肖清清, 蔡敏. 排队长达四五年“借卵生子”: 需求背后的尴尬. 楚天金报, 2010-04-06.

(责任编辑 陈广仁)