



囊泡运输的探秘者： 托马斯·聚德霍夫

撰文 奇云（淮南联合大学）

出差路上获知喜讯

当地时间10月7日凌晨两点半左右，美国斯坦福大学教授托马斯·聚德霍夫家中的电话急促地响起。聚德霍夫不在家，他的夫人斯坦福大学神经外科学副教授陈路犹豫再三，才不情愿地下楼去接听电话。他们家的电话很少用，通常也不将住宅电话的号码告知别人。陈路思忖，可能是谁打错了电话，或是中国的亲友弄错了时差。

电话响了三次，陈路想肯

定有什么急事，于是便拿起电话。电话里的人问聚德霍夫不在家，并告知电话是从瑞典诺贝尔奖委员会打来的，聚德霍夫和另外两位美国科学家共同获得2013年诺贝尔生理学或医学奖。

陈路感到惊讶、兴奋，立即将聚德霍夫的手机号码告诉了对方，要他们亲自联络在西班牙出席会议的聚德霍夫。陈路说：“我想由诺贝尔奖委员会告诉他会更美妙。这是科学家一生中难得一遇的喜事，我不

可以把他享受这个喜讯的机会剥夺掉。”

话说聚德霍夫6日早上才从美国旧金山经芝加哥飞西班牙马德里，再租车开4小时去开会，一路几乎没有睡觉。接到诺贝尔奖委员会电话时，聚德霍夫把车子停在路边，直问对方：“你讲的是真的吗？”过了10多分钟，夫人陈路打电话给他，聚德霍夫还问：“是假的吧，会不会是有人和我开玩笑呢？你还是帮我到诺贝尔奖官方网站查实一下吧。”

主要从事神经递质释放机制的研究

聚德霍夫1955年12月22日出生于德国的哥廷根，1983年移居美国，并加入了美国国籍（现在拥有德国和美国双重国籍），目前为斯坦福大学分子与细胞生理学教授。

1982年，聚德霍夫获得哥廷根大学医学博士学位，同年又获得生物物理化学博士学位。在读博士期间，聚德霍夫从事神经递质释放机制的研究。1983年，聚德霍夫前往美国达拉斯，在德克萨斯大学西南医学中心分子遗传室进行博士后工作。这期间，在迈克尔·布朗和约瑟夫·戈登斯坦指导下，开展低密度脂蛋白及其受体的研究。他的这两位导师正是因为这一领域的研究，而获得1985年诺贝尔生理学或医学奖。

完成博士后训练后不久，聚德霍夫在德克萨斯大学西南医学中心拥有了自己的实验室。开始阶段和两位导师继续合作，并帮助确定了低密度脂蛋白基因中负责产生甾醇的序列。这一序列就是甾醇调节序列，直接参与甾醇生物合成的调节。

聚德霍夫独立开展研究后的独特贡献，是关于神经突触前膜研究。他开始关注该领

域的时候，大量神经科学研究围绕突触前膜的学习记忆功能开展。在德克萨斯大学西南医学中心21年的工作中，聚德霍夫最大的贡献是阐述了神经递质释放的分子机制和突触前膜的可塑性。他发现了突触结合蛋白，以及这些蛋白在神经递质释放调节中的作用。突触结合蛋白是存在于突触囊泡的膜蛋白，作为钙离子的感受器，可以启动突触囊泡的融合和神经递质释放。当神经兴奋时，神经末梢上的膜钙通道开放，使膜外钙离子可以流入细胞内；从而引起细胞内游离钙离子浓度增加，激活一系列的细胞内信号传递通道，继而引起快速或慢速的神经递质释放。

1991年，聚德霍夫成为霍华德·休斯研究所的一名研究员。自2008年起，聚德霍夫开始在斯坦福大学担任分子和细胞生理学教授。由于在突触前传递的分子机制的研究成果，聚德霍夫与理查德·舍勒一道分享了2013年拉斯克基础医学研究奖。斯坦福大学网站消息称，聚德霍夫的导师约瑟夫·戈登斯坦大赞得意门生，说“托马斯是生物医学界的奇才，就像音乐界的伯恩斯坦，电脑界的乔布斯”。

揭示了指导囊泡精确释放货物的信号机制

聚德霍夫的获奖主要源于其对神经细胞之间的功能性接触区——突触的研究。突触是神经细胞间传递信号的关键结构，连接其一端的神经元通过神经递质的释放将信号传递到突触另一端的神经元。正是由于存在突触这种结构，才使大脑中数以亿计的神经细胞得以相互连接并传递信息，从而产生生命各种活动、感觉、情绪和记忆。神经细胞产生的物质（分子）也是通过细胞囊泡的方式来传递的。

20世纪90年代，人们发现钙离子参与到这一过程中。由此，聚德霍夫的研究开始聚焦于神经细胞中的钙离子敏感蛋白——突触结合蛋白。他描摹出钙离子流动的分子机制，同时还证实囊泡和细胞膜的融合过程是神经递质释放的关键步骤。这一发现解释了细胞运输系统在时间上的精确性，同时还指出“货物”须有指令方能“下车”。

聚德霍夫在1990年的《自然》杂志上发表的一篇论文中阐明，囊泡通过与神经细胞外膜融合，将神经递质释放到细胞外。这其实就是谢克曼和罗斯曼已经发现的机制。但是，罗斯曼与谢克曼的发现可以解释在囊泡与神经细胞的细胞

膜融合后,囊泡中的神经递质能通过一定机制释放出来。但释放是有条件的,只有神经细胞打算发出信号时,这一过程才会发生。那么这种释放的精确调控机理是怎样的呢?聚德霍夫的发现更进了一步,囊泡只有在需要向相邻的神经细胞发送神经信号时,才能将包含的神经递质释放出。那么,这个过程是怎样进行精确控制的呢?聚德霍夫解开了这个谜。原来,钙离子参与了控制神经递质释放的过程。当突触前细胞内游离钙离子和一种蛋白——突触结合蛋白结合时,会导致突触囊泡和细胞膜融合,使神经递质释放。

他是一个童心未泯的大孩子

“他是一个童心未泯的大孩子,做事非常认真执着,待人非常真诚率直。”这是夫人陈路对聚德霍夫的评价。陈路告诉记者,如果聚德霍夫对参加活动的话题感到很无聊,他会对象致勃勃的来宾冒出一句:“你高兴吗?”如果听了学术报告感觉不对,他会直接给对方指出来:“我不相信你做的研究。”有人抱怨聚德霍夫太直言,陈路却认为,聚德霍夫就是一个真诚率直、认真执着的大孩子。

陈路和聚德霍夫各自有过一次失败的婚姻,两人约6年

前结合,育有一名4岁的女儿和3岁的儿子。陈路眼中的“大孩子”聚德霍夫在家最享受和孩子玩,一起满地打滚,让孩子骑在背上学骑马。

不过,大孩子聚德霍夫是一个工作狂,工作到三更半夜是家常便饭。虽然早已是美国科学院、工程院两院院士,荣誉满贯,但他对教学工作仍然亲力亲为,二三十个研究生和博士后都跟他一对一地联系。

对中国怀有浓厚的兴趣和感情

聚德霍夫与中国科学家交往甚密,他是2011年中科院爱因斯坦讲席教授获得者,也是中科院物理所的顾问专家。这位诺奖获得者为中国囊泡运输机制研究培养了很多人才。由于他妻子陈路的老家是江苏无锡,他时常跟随太太来中国拜

访亲友。

陈路是一位颇有建树的华裔科学家。她1989年从当时的无锡市二中(今辅仁中学)考入中国科技大学生物系,1998年获南加州大学博士学位,其后曾在南加州大学、加州大学旧金山分校做博士后。陈路同样在生命科学领域取得了杰出成就。2003年受聘任加州大学伯克利分校神经、分子与细胞生物学助理教授,现已晋升为斯坦福大学医学院神经科学副教授。2005年9月,陈路荣获美国麦克阿瑟天才奖,这是一个在美国具有很高声望的奖项,而且她还是当年25位获奖者中唯一的华裔。2010年她又获得达沃斯论坛“全球青年领袖”称号。一个华裔女性能获得如此殊荣,实属不易。■

(责编 桑新华)

聚德霍夫研究大脑神经元的信号传递以及钙离子是如何控制这一过程的。他鉴定出相应的分子开关,这种开关能感知钙离子的存在,并触发囊泡的融合。他发现了如何指令囊泡中信号物质的释放,因此解释了如何在正确的时间释放相应的分子机制

