

2013年

诺贝尔生理学或医学奖：

表彰囊泡运输领域的研究者

撰文 奇云（淮南联合大学）

获奖理由：发现了“囊泡运输调控机制”

2013年10月7日，当地时间11时30分(北京时间17时30分)，本年度诺贝尔生理学或医学奖发布会在瑞典首都斯德哥尔摩卡罗琳医学院“诺贝尔大厅”拉开序幕，西装革履的诺贝尔奖评选委员会秘书长戈兰·汉松宣布：将2013年诺贝尔生理学或医学奖授予美国科学家詹姆斯·罗斯曼、兰迪·谢克曼和德国科学家托马斯·聚德霍夫，以表彰他们在“囊泡运输调控机制”研究中做出的革命性贡献。

所谓“囊泡运输调控机制”，是指细胞产生的某些分子不能直接穿过细胞膜，而是依赖细胞膜周围的囊泡（vesicle）进行传递运输；囊泡通过与目标细胞膜融合，在



诺贝尔奖评选委员会秘书长戈兰·汉松宣布2013年诺贝尔生理学或医学奖

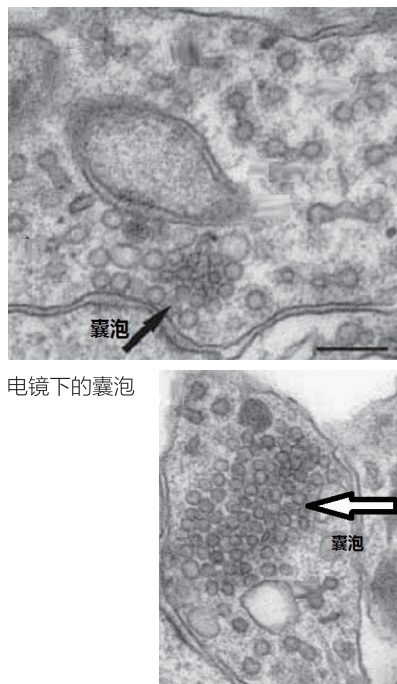
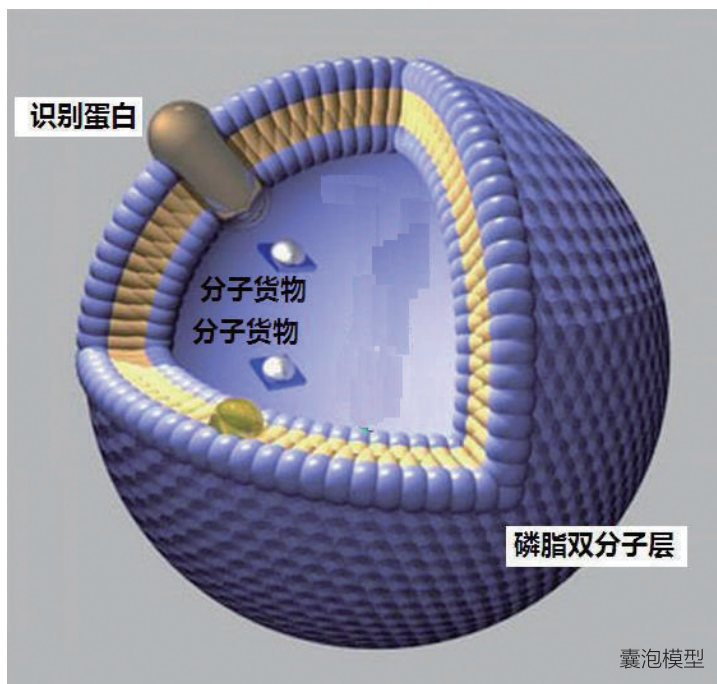
神经细胞指令下，精确地控制细胞分子传递的时间与位置。今年的三位获奖者，正是发现了这一机制。

不谋而合：三位获奖者的研究异曲同工

早在20世纪70年代，谢克曼就用酵母作为模式生物，研

究其遗传基础。通过研究，他发现由于某些基因的变化，会导致囊泡堆积在细胞的特定部位，造成类似交通拥堵的现象，通过逐步定位这些基因，他发现了三类调控囊泡运输的基因。

也是在20世纪70年代，罗斯曼发现了囊泡上的一组



蛋白质复合物能使囊泡与目标细胞膜进行对接、融合。在融合过程中，囊泡和目标细胞膜上的蛋白以拉链的方式相结合，从而让囊泡可以在正确的位置上释放其所运载的“分子货物”。

20世纪90年代，聚德霍夫研究了大脑中神经细胞之间是如何互相传递信号的，以及钙离子在这一过程中所起的作用。他识别出一种钙离子敏感蛋白，其可以对进入的钙离子发生反应并触发囊泡融合，从而解释了囊泡运输机制中时间的精确性是如何达成的，以及其所携带的信号分子物质是如何能做到受控释放。

三位获奖者用不同的技

术、不同的系统做研究，最后解决了共同的问题。藉由他们三人的发现，一个准确转运和递送化学分子的精巧系统呈现在世人眼前。而这一系统一旦受到干扰，厄运就会随之而来，很多疾病——神经疾病、糖尿病以及免疫性疾病都与之相关。

重大突破：获奖成果具有开创性、系统性和基础性

谢克曼是首先以单细胞生物酵母为遗传学研究模型的学者之一。他对数以万计的酵母突变体进行大量的生化检测和电子显微镜观察，从而研究了细胞内的运输系统，将需要运输的细胞工厂生产的分子货物

包装到膜状的囊泡结构中这一高效而精确的调控过程，开创了囊泡运输调控的研究领域。

系统性源于另一位获奖者罗斯曼。几乎与谢克曼同时开始的工作，他以胞外重构的方法解析囊泡运输的精确调控机制。经过大量不懈努力，罗斯曼于20世纪90年代发现了帮助囊泡与目标细胞膜融合的蛋白复合物(SNARE)。基于前面两位科学家在细胞水平的基础研究，第三位获奖者聚德霍夫发现了囊泡如何在胞内指令下精确地释放出内部物质，并探索了囊泡运输精确调控在神经系统和免疫系统中的作用。三位获奖者的不同发现合在一起后，能完美地揭示囊泡

运输调控机制的全貌。

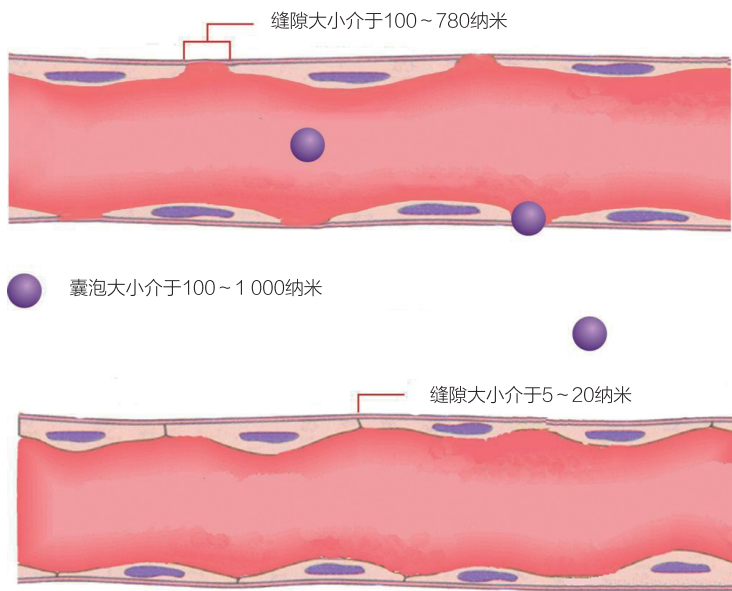
此次获诺贝尔生理学或医学奖的成果属于基础研究。三位科学家都未研究疾病，但生物的很多基础研究最后也总能和医学有联系。因为，囊泡运输参与细胞多项重要的生命活动，其运输障碍会导致多种细胞器发生缺陷和细胞功能紊乱，并与许多重大疾病密切相关。

众望所归：三位科学家获奖早在预料之中

在2013年诺贝尔生理学或医学奖公布的前几天，美联社曾发表一篇文章梳理了5个至今为止还没有获得诺贝尔奖肯定的重大科学突破，其中包括这次获奖成果在内的“细胞囊泡的运输调控机制”。

巧合的是，他们三人也都曾经获得过被视为诺贝尔生理学或医学奖风向标的拉斯克基础医学研究奖。2013年，聚德霍夫和另一位科学家理查德·施勒共同获得拉斯克基础医学研究奖。2002年，谢克曼和罗斯曼共享了拉斯克基础医学研究奖。

早在2009年，罗斯曼和谢克曼就被汤森路透预测将获得诺贝尔奖。汤森路透的诺贝尔奖预测又称引文桂冠奖，基于科研和引文索引数据库Web



囊泡能通畅进入肿瘤组织，但不能进入正常细胞
(上为肿瘤组织，下为正常组织)

of Science, 通过分析科研论文的引用，来识别化学、物理学、生理学、医学和经济学中具有最重大影响的研究人员。他们的论文被其他科研人员大量引用，也最有可能得到诺贝尔奖评委会的关注。汤森路透从2002年开始发布诺贝尔奖预测，到2012年成功预测了27位诺贝尔奖得主，包括10位诺贝尔生理学或医学奖得主。

科学价值：具有重大的理论意义和应用前景

三名诺贝尔奖得主发现了细胞生理学中一个至关重要的过程。这些发现使我们对细胞货物如何及时、精确地在细胞内和细胞间进行转运的理解

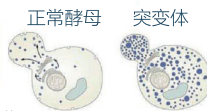
产生了重大影响。它使我们意识到：从低等生物酵母到高贵的人类，这些等级不同的生物都利用相同的囊泡运输调控机制运送货物。这个调控机制对多种需要对膜融合加以控制的生理过程而言，都是至关重要的。

三位获奖者的发现虽然只是浩如烟海的细胞功能中的极小部分，但为此后细胞认识的深化给予新的启示，同时也为探索许多疾病的发病机制提供了新的钥匙，开辟了新的途径。比如：I型糖尿病就是一种典型的囊泡运输障碍导致的疾病。因囊泡运输有障碍，胰岛素生成之后无法正常传递到细胞外的血液中。胰岛素是能促

进全身组织对葡萄糖进行摄取和利用的激素,它能抑制糖原的分解和糖原异生,起到降低血糖的作用。如果它出不去,血糖必然就会升高。又好比老年痴呆,其发病也与囊泡运输障碍有关。细胞每天都会合成很多蛋白质,而在细胞内部也存在一个检查、监控机制,如果生产的蛋白质不“合格”,那是要被“退货”的。如被退回来的蛋白质无法及时以囊泡形式运走,就会堆积在神经细胞里成为细胞的沉淀物,同时挤占了细胞内细胞器原有的“工作”空间,让它们无法干活。这样,神经细胞的功能就会发生紊乱,时间长了也就容易出现老年痴呆的症状。因缺乏抗体导致抵抗力低下的情况也是一样。由细胞合成的蛋白质抗体,在经过细胞的“包装加工”之后再被输送到细胞外,这个过程同样也是通过囊泡运输形式实现的。如果囊泡的运输出了问题,抗体无法从生产它的细胞内输送出来,机体就缺少了抗体,抵抗力也会很差。治疗肿瘤的药物,毒副作用非常巨大。在清楚掌握细胞内、细胞间物流体系后,医学界完全可以通过这个体系来给肿瘤细胞定点、定时、定量地运送毒物,做到只毒害癌细胞,不伤及其他无辜细胞。该机制明晰

生物体内细胞的正常运转依赖于让合适的分子在合适的时间到达合适的位置。一部分分子,如胰岛素,需要被转运出细胞之外,而其他分子则需要细胞内部进行运输。细胞内部产生的分子被包裹于囊泡之中(图中蓝色表示),但是这些囊泡具体是如何达成这种精准运输的呢?

兰迪·谢克曼

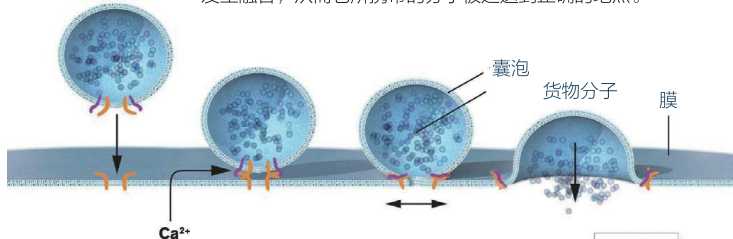


发现了编码调节囊泡运输关键蛋白的基因。通过对比正常酵母细胞和转运机制缺陷的酵母细胞,他成功识别出鉴定控制运输这些囊泡到细胞不同区域的相关基因。

詹姆斯·罗斯曼



发现了一组蛋白复合物,它们负责控制囊泡与细胞膜上特定部位发生融合。在细胞膜的特定部位,存在与橘色蛋白复合体互补的另一种蛋白,通过它们的彼此结合,细胞能让囊泡在正确的地点发生融合,从而它所携带的分子被运送到正确的地点。



研究了大脑中神经细胞之间是如何互相传递信号的,以及钙离子在这一过程中所起的作用。他识别出一种分子机制(图中用紫色表示),其可以对进入的钙离子发生反应并触发囊泡的融合,从而解释了囊泡运输机制中时间的精确性是如何达成的,以及其所携带的信号分子物质是如何能做到受控释放。



托马斯·聚德霍夫

2013年诺贝尔生理学或医学奖获奖研究解读

后的另一个作用,将来我们或许会有这么一天,通过人为调控囊泡运输,来实现治病救人的目的。譬如说:我们可以设法阻断某些囊泡运送有益分子进入癌细胞,让癌细胞活活“饿死”;我们也可以设法让囊泡把可以杀灭癌细胞的有害分子运送到癌细胞内,让癌细胞被活活“毒死”。当人体不需要某类细胞释放产品时,就可以阻断这种传递。

三名新科诺奖得主的卓越

贡献,向我们展示了一个基本的细胞生理过程的种种细节。这些发现如同一幅逐帧展开的画卷,从中我们不但能领略到科学之美、造化之妙,或许也能让疾病之谜、治疗之道渐渐清晰起来。只是现有的研究依然处在比较前沿、基础的阶段,距离真正的临床应用还有很长的路要走。就目前来说,理论意义大于实际意义。■

(责编 桑新华)