

2004 年度诺贝尔生理学 and 医学奖简介

吴才宏*

(北京大学生命科学院, 北京 100871)

摘要 2004 年诺贝尔生理学 and 医学奖颁发给两位美国科学家理查德·阿克塞尔 (Richard Axel) 和琳达·巴克 (Linda Buck)。他们发现嗅觉系统中一个大家族基因, 这一大家族基因可以表达等量的嗅觉受体类型。这些受体位于鼻腔上皮的嗅觉神经元上, 以检测不同的气味分子。

关键词 嗅觉, 受体, 大家族基因, 气味分子

学科分类号 Q189, Q429+.1

2004 年诺贝尔生理学 and 医学奖颁发给两位美国科学家理查德·阿克塞尔 (Richard Axel) 和琳达·巴克 (Linda Buck), 以表彰他们在人体气味受体和嗅觉系统的结构研究中作出的杰出贡献。

理查德·阿克塞尔现年 57 岁, 生于纽约, 是生物化学和分子生物学教授, 并任美国哥伦比亚大学医学院内外科病理学教授。1967 年在美国哥伦比亚大学获得学士学位后, 又在美国约翰霍普金斯大学医学院获得硕士学位。1970 年在该院获得医学博士学位。1978 年任美国哥伦比亚大学教授。1983 年成为美国国家科学院成员。1984 年在哈佛大学医学研究所任研究员。他曾经获得过美国和国际科学界的多项殊荣, 如生物化学方面的礼来奖 (The Eli Lilly Award), 美国国家科学院的理查德·劳恩斯贝利奖 (The Richard Lounsbery Award) 等。另外还因为在神经系统研究方面的杰出成就获得了百时美施贵宝奖 (Bristol-Myers Squibb Award), 以及盖尔德纳国际基金 (Gairdner Foundation International Award)。

琳达·巴克, 现年 57 岁, 生于西雅图市, 是西雅图弗雷德·哈钦森癌症研究中心基础科学部成员及华盛顿大学生理学和生物物理学教授。巴克在华盛顿大学获学士学位, 1980 年在德克萨斯大学获得博士学位, 并在哥伦比亚大学完成博士后的研究。1984~1992 年在哈佛大学医学研究所任研究员。2002 年开始任哈钦森癌症研究中心研究员。2003 年起成为美国国家科学院成员。巴克因在基础研究方面的杰出成就获得了路易斯·罗森斯代尔奖 (The Lewis S. Rosenstiel Award), 联合利华科学奖 (Unilever Science Award), Perl/UNC 神经系统

科学奖 (The Perl/UNC Neuroscience Prize) 和盖尔德纳国际基金 (Gairdner Foundation International Award) 等多项科学大奖。

理查德·阿克塞尔实验室的主要研究内容是嗅觉信息在大脑中的表达。嗅觉神经细胞将外界气味刺激引起的信号传递给大脑, 以感知不同的气味。琳达·巴克实验室主要研究气味和信息素怎样被鼻子首先发觉, 然后再被大脑转化成不同的感觉和行为。除此以外, 琳达·巴克和同事们还致力于引起衰老和决定寿命长短机能的研究。

这两位科学家获奖是因为他们在研究中发现了包含 1 000 个成员 (这个数量占所有人类基因的 3%) 的大基因家族, 阐释了人类的嗅觉系统是如何运作的。这使得我们能够理解“人类为什么能够自觉感受到春天紫丁香的香气, 并在任何时候都能提取出这种嗅觉上的记忆”。阿克塞尔和巴克在 1991 年共同在 Cell 杂志公布了在基因领域的发现。此后, 他们又在对嗅觉系统的各自独立研究中做出了新的贡献。

在对人体所有功能感觉的研究中, 嗅觉一直是最神秘的领域。科学家们已经发现, 嗅觉和味觉比视觉的记忆时间更长久。视觉记忆在几天甚至几小时内就可能淡化, 而产生嗅觉和味觉的事物却能令人记忆长久。在某种特殊气味刺激下, 人们记忆的闸门会突然打开。但是, 对复杂嗅觉的形成机理和过程的研究还一直处在探索阶段。对于嗅觉系统如何辨别 10 000 种以上气味的基本原理仍然不能完

* 通讯联系人。

Tel: 010-62756876, E-mail: wuch@ibmstone.pku.edu.cn

收稿日期: 2004-11-01, 接受日期: 2004-11-03

全解释。人的嗅觉系统包含 500 万个嗅觉神经元，它们直接把感受到的嗅觉信息传输给大脑的嗅觉区。嗅觉神经将神经纤毛深入鼻腔黏膜中，科学家们相信，这些纤毛上一定有专门检测气味分子的蛋白质，也就是气味受体。一直以来，科学家们都在力求找到这些特殊的受体蛋白质，因为受体蛋白是解答嗅觉两大问题的关键所在。科学家们还不知道嗅觉系统怎样把上千种的气味分子区分开来；其次，科学家还在探索大脑怎样处理不同的嗅觉信息来识别不同的气味。

阿克塞尔与巴克着重于基因方面的研究给这一领域带来了全新的进展。他们在研究中并没有直接针对受体蛋白，而是转向嗅觉细胞中决定蛋白质的基因。巴克首先提出三个假设：a. 气味受体是属于受体蛋白超家族的成员，这些受体蛋白通过 GTP-结合蛋白诱发细胞内信号；b. 气味分子结构多样性表明气味受体本身存在显著的差异，因此必然有一个多基因家族进行编码；c. 气味受体的表达局限在嗅上皮。哺乳动物嗅觉系统能识别大量的不同气味分子，不同气味分子的检测是通过嗅觉感觉神经元的特异性受体与气味分子相结合。为了在分子水平上阐明嗅觉机制，他们克隆和鉴定了 18 个不同成员的非常大的基因家族，编码了 7 个跨膜蛋白区，在嗅上皮得以表达，这些基因家族编码了不同的气味受体。同时，嗅觉蛋白可以分成几个不同的亚家族，它们在跨膜区有显著的序列差异^[1]。

哺乳动物具有一个有巨大识别能力的嗅觉系统。人类具有识别几千种不同气味化合物的能力，并能感知气味化合物的细微的结构变化，如一种气味化合物双键位置的变化、碳链长度的变化、功能基团的变化及立体构相的变化等。嗅觉感知的多样性和专一性是如何实现的呢？对不同化学气味的检测是依赖于气味分子与位于嗅上皮嗅觉神经元的特异性受体相结合。在这些受体被鉴定之前，是不可能确定气味识别是如何实现的。嗅觉系统含有大量的不同的受体，每种受体可以识别一种或少数几种气味化合物。要在分子水平上了解嗅觉感知的机制，就要依赖于气味受体的分离及其多样性、专一性及表达类型的鉴定。

嗅觉检测的原初过程发生在位于鼻腔中的特异性的嗅觉神经元。嗅上皮有三类细胞：感觉神经元、支持细胞及基底细胞。嗅觉神经元是双极细胞，其树突伸展到粘膜表面，其上含有一定数目的特异性纤毛，扩大了与气味分子相互作用的表面；

嗅觉神经元的轴突投射到脑的嗅球，这是嗅觉系统的初级信号转换站；嗅球神经元的轴突投射到亚皮层和皮层区域，这是脑中更高水平的信号转换站，在此可以识别不同的气味^[2]。气味识别的的起始是通过嗅觉神经元纤毛上特异性的受体与气味相结合。如果选择性地移去这些纤毛，就会失去嗅觉反应。

研究表明，嗅觉信号的传输通路是：当气味分子结合到特异性的受体，就通过 G 蛋白耦联受体激活特异性的 G 蛋白，再通过 cAMP 和 cGMP 等第二信使激活离子通道，使阳离子通道打开，引起嗅觉神经元去极化而产生动作电位，沿感觉神经元的突轴将信号传递到脑^[2,3]。基因克隆表明，每一个受体是跨膜 7 次的表面受体超大家族中的一员。嗅觉信号传输通路指出，气味受体是受体蛋白超家族中的一员。因此，对外周气味的检测，类似于激素和神经递质信号机制。但嗅觉系统对各种气味的巨大的感知能力是更高级的神经过程。特别是对于分子水平的嗅觉感受机制，已经克隆和鉴定了一个非常巨大的多基因家族中的 18 个成员，它们编码 7 次跨膜区域蛋白，在嗅上皮得以表达，这些新基因家族成员编码单个气味受体^[1]。

气味受体有什么特性？多基因家族编码气味受体有什么证据？首先，气味受体是通过与 G 蛋白的相互作用而产生细胞内信号，激活第二信史系统；其次，气味受体在嗅上皮可以特异性地表达，已经克隆了在嗅上皮表达的气味蛋白家族；第三，气味受体家族必定能与外界不同的气味分子相互作用，每个气味受体只能与一种或少数几种气味分子相作用；最后，气味受体结合气味分子，并传输胞内信号，导致激活第二信使系统。

嗅觉器官可以检测如此众多的气味化合物，那么受体基因家族究竟有多大？受体基因家族的大小能反映可检测气味的范围及结构特异性的程度。精确地评估嗅觉系统的容量是困难的，估计人类嗅觉系统可鉴别超过 10 000 种不同结构的气味分子，这并不意味必须具有等量的气味受体。在低等动物的研究中表明，结构相关的气味化合物可以激活同一受体分子，但结构差异会影响嗅觉反应的灵敏度。从 PCR 分析得到的初步证据表明，嗅觉蛋白家族成员保存在低等动物和无脊椎动物中。进化过程表明哺乳动物识别气味的能力增加了，从哺乳动物克隆的基因家族成员的序列测定提供一些多基因家族内在的进化。

理查德·阿克塞尔和琳达·巴克对嗅觉系统的

研究取得了突破性的进展，但尚有很多方面有待更进一步深入，特别是嗅觉的中枢过程及相关的分子机制。

参 考 文 献

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

receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991, **65**: 175 ~ 187
2 Ranganathan R and Buck LB. Olfactory axon pathfinding: who is the pied pipe?. *Neuron*, 2002, **35**: 599 ~ 60
3 Vossahl L B, Wong A M, Axel R. An olfactory sensory map in the fly brain. *Cell*, 2000, **102**: 147 ~ 159

A Brief Introduction to The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004

WU Cai-Hong*

(College of Life Science, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract Richard Alex and Linda Buck win this year’s Nobel Laureates in Physiology and Medicine. They discovered a lage gene family in olfactory system that give rise to an equivalent number of olfactory receptor type. These receptors are located on the olfactory neuron in the nasal epithelium and to detect different odorant molecules.

Key words olfactory, receptor, large gene family, odorant molecule

* Corresponding author. Tel: 86-10-62756876, E-mail: wuch@ibmstone.pku.edu.cn

Received: November 1, 2004 Accepted: November 3, 2004