

坚持方见惊喜: 评“2014 年拉斯克奖”

王清静, 张会敏, 高榕穗, 李振翠, 张永昌, 冯友军*

浙江大学医学院, 杭州 310058

* 联系人, E-mail: fengyj@zju.edu.cn

拉斯克奖(Lasker Awards)是美国最具声望的年度生物学医学奖, 1946 年由被誉为“现代广告之父”的美国著名广告经理人、慈善家阿尔伯特·拉斯克(Albert Lasker)及其夫人玛丽·伍德·拉斯克(Mary Woodard Lasker)共同创立, 旨在表彰医学领域做出突出贡献的科学家、医生和公共服务人员。拉斯克奖最初设有 3 个奖项: 基础医学研究奖(Albert Lasker Basic Medical Research Award)、临床医学研究奖(Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award)和公共服务奖(Lasker-Bloomberg Public Service Award, 2000 年由 Albert Lasker Public Service Award 重新命名为玛丽·伍德·拉斯克奖——Mary Woodard Lasker Public Service Award, 以纪念拉斯克夫人, 2011 年改为现用名)。1994 年, 又增设特殊贡献拉斯克奖(Lasker-Koshland Special Achievement Award in Medical Science)。

该医学奖系医学界仅次于诺贝尔奖的大奖项。拉斯克奖的评选结果通常于每年的 9 月份公布, 而诺贝尔奖通常是每年的 10 月份公布, 因此拉斯克奖在医学界又被称作“诺贝尔奖风向标”。据不完全统计, 该奖项几乎每年近 50% 的得奖者先后获得诺贝尔奖, 鉴于其权威性和影响性, 素有“美国诺贝尔奖”之美誉。获得基础医学研究奖后再获得诺贝尔奖的比例更高。

1 2014 年度拉斯克基础医学研究奖花落 5 家

2014 年 9 月 8 日, 拉斯克基础医学研究奖公布获奖名单。“拉斯克基础医学奖”授予日本京都大学的森和俊(Kazutoshi Mori)和美国加州大学旧金山分校的彼得·瓦尔特(Peter Walter), 表彰他们在未折叠蛋白反应(unfolded protein response)方面的重要发现。“拉斯克临床医学研究奖”授予法国约瑟夫傅里叶大学的阿利姆·路易斯·本纳比德(Alim Louis Benabid)和美国埃默里大学医学院的马伦·德朗(Mahlon R. DeLong), 表彰他们在丘脑下核(subthalamic nucleus)脑深层刺激(deep brain stimulation)法方面的研究贡献。另外, 2014 年的“特殊贡献奖”则颁给了美国华盛顿大学为医学和人权做出诸多贡献的遗传学家玛丽·克莱尔·金(Mary-Claire King)。

未折叠蛋白反应为细胞内部重要的“质量控制系统”, 能够检测到内质网中的错误折叠蛋白, 并提醒细胞核执行



冯友军 博士 浙江大学医学院/传染病诊治国家重点实验室(基础医学微生物学研究分室)教授/博士生导师, 入选中组部“青年千人计划”(第 5 批)。主要从事病原细菌脂肪酸及衍生物(生物素和硫辛酸)的代谢调控机制的研究, 并探索其与细菌致病性的关系。迄今为止, 已在本领域的知名国际学术期刊上

发表论文近 60 篇, 取得了多项重要研究成果。目前担任包括 *Virulence* 和《科学通报》(中文版)在内的多家学术刊物的杂志编委。

纠正措施。“拉斯克基础医学研究奖”得主森和俊和彼得·瓦尔特的研究发现并鉴定出这一过程的核心元件。内质网是负责对细胞内蛋白质进行翻译后修饰折叠的工厂, 细胞内大约 1/3 的蛋白都要经过内质网, 在内质网内部被分类并运输到指定部位。在从内质网中释放之前, 所有的蛋白都必须折叠成正确的三维结构, 当过多未折叠的、或错误折叠的蛋白聚集在内质网时, 细胞会设法巩固内质网的折叠能力。通过研究未折叠蛋白反应的分子通路, 这两名科学家揭示了介导这一反应的 3 种途径中的 2 种——未折通路和 ATF6 通路, 让人们了解到这个层次丰富、无比精致的系统, 他们的研究也在分子水平上对囊性纤维化和视网膜色素变性等疾病进行了解释。

帕金森综合症最为人熟知的表现是身体震颤, 以及行动缓慢和僵硬。目前对该病的治疗主要是使用口服左旋多巴, 然而长期服用这类药物会让患者产生严重的不自主运动。来自美国埃默里大学现年 76 岁的马伦·德朗提出了一个大脑回路的新模型, 为帕金森综合症的治疗提供了新的靶点。现年 72 岁的法国格勒诺布尔约瑟夫·傅里叶大学阿利姆·路易斯·本纳比德则发明了一种有效并可逆的方法来治疗帕金森综合症, 通过向丘脑下核中植入电极, 以引线连接至埋植在锁骨附近皮下的一个可控的神经刺激器, 利用刺激器向丘脑下核释放治疗性的电流, 从而通过刺激丘脑底核, 减缓帕金森综合症患者的颤抖和其他症状。两人非凡的医学发现使全世界超过 10 万名患有严重帕金森综

合症, 和饱受左旋多巴疗法并发症煎熬的患者得到了有效治疗, 因此当之无愧地获得了今年的“拉斯克临床医学研究奖”。

现年 68 岁的美国华盛顿大学研究人员 Mary-Claire King 获得了今年的“拉斯克特殊贡献奖”。她于 1990 年发现了能引起遗传性乳腺癌的 *BRCA1* 基因位点, 并在几年前开发出可筛选所有与乳腺癌或卵巢癌发生相关的突变基因的方案, 使得乳腺癌和卵巢癌的基因检测和患病风险预测成为可能。另外, 她还建立了分析线粒体 DNA 的方法, 让阿根廷的失踪儿童(或他们的遗骸)重新与家人团聚。该方法后来也被用于鉴定遗骸身份。她的获奖介绍结语为“她以她的智慧、奉献精神和伦理道德观取得的学识推动了医疗保健领域的巨大变革, 并且利用自己的专业知识, 为遭受不公正待遇的人们伸张了正义”。

2 拉斯克基础医学研究奖的简要回顾

拉斯克基础医学研究奖自 1946 年设立以来, 已表彰 300 余名在医学领域做出突出贡献的科学家、医生和公共服务人员。获此项医学奖的科学家中有半数以上在随后的数年里又获诺贝尔奖。迄今为止, 86 位拉斯克奖得主相继获得诺贝尔奖。

作为美国最具声望的生物医学奖, 近年获得拉斯克奖青睐的研究领域包括神经递质、肝脏移植、人工耳蜗、毒力因子、树突状细胞、端粒酶、干细胞、原位杂交、癌症分子诊断等, 涵盖了生物化学、遗传学、分子生物学、病原生物学、医学免疫学、肿瘤学、药物药理学、疑难疾病与健康以及重大技术突破等生物医学研究的各个重要领域, 指明了医学研究的方向和热点。1962 年, 著名华人生物学家李卓皓获得“拉斯克基础医学研究奖”, 他在世界上首次发现并合成了人体生长激素和 β -内啡肽(beta-endorphin), 并且首次发现并提取了类胰岛素生长因子, 这些人类激素的合成, 对医学的发展有重大推进, 可治疗骨折、高血压、糖尿病和心脏病等疾病, 对癌症和侏儒症也有显著的治疗效果。1972 年, 美籍华人肿瘤化疗专家李敏求获得“拉斯克临床医学研究奖”, 他用叶酸拮抗剂甲氨蝶呤成功治愈了子宫膜绒毛癌, 是第一位用化疗成功治愈远端转移恶性实体肿瘤的医学家。1991 年, 医学家简悦威获得“拉斯克临床医学研究奖”。简悦威是国际医学界知名的遗传学专家, 20 世纪 70 年代初期他在地中海贫血症的研究中有重大发现——通过遗传基因的多态性去诊断病症, 这个突破使全球医学界开始应用此方法诊断多种疾病。

2011 年 9 月, 中国科学家屠呦呦因青蒿素的发现而获得“拉斯克临床医学研究奖”。青蒿素是治疗疟疾的特效药物。这是一项医学发展史上的重大发现, 在全世界、尤其在发展中国家, 挽救了数以百万计疟疾患者的生命。在基础生物医学领域, 许多重大发现的价值和效益并不能够在

短期内显而易见。但也有少数, 它们的诞生对人类健康的改善所起的作用和意义是立竿见影的, 由屠呦呦和她的同事们一起研发的抗疟药物青蒿素就是这样一个例子。

3 病原微生物学的“举足轻重”

人类的健康威胁直接或间接地来源于细菌、病毒、支原体、衣原体等病原微生物的作用, 因此对于病原微生物的研究在医学史上一直占据着举足轻重的位置, 今年重新爆发的埃博拉病毒(Ebola virus)已威胁到全球各国人民的生命健康, 使得对病原微生物的研究更加紧迫。自 19 世纪后半叶, 微生物学开始迅速发展, 人们陆续发现许多重要疾病的致病原因源于某类或某种具体细菌、病毒和支原体等。结合遗传学、分子生物学、生物信息学、比较功能基因组学、生物物理学、结构生物学、分子免疫学和细胞/实验动物的感染生物学等多种研究手段, 病原微生物的研究取得了长足的发展。斯坦福大学的 Stanley Falkow 建立了一套分辨致病微生物引起宿主疾病的基因的准则, 即毒力因子(virulence factor), 获 2008 年“拉斯克医学特殊贡献奖”(表 1)。同年, 德国哈拉尔德·楚尔·豪森发现了导致子宫颈癌的人乳头状瘤病毒, 法国的弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西和吕克·蒙塔尼发现人类免疫缺陷病毒(即艾滋病病毒), 均获诺贝尔奖(表 2)。螺旋体、克立次氏体、霍乱、猪链球菌、艾滋病毒、SARS、禽流感以及最近又卷土重来的埃博拉病毒, 这些病原体的发现显示了人类与病原微生物不屈不挠的“斗争史”, 也显示出病原生物学研究与医学发展和人类健康是息息相关的。通过研究病原菌的代谢调控以及感染机制, 寻找毒力因子, 可帮助缓解“大量病原细菌对现有抗生素产生广谱耐药/耐受多种抗生素”这一严峻公共卫生局面, 我们在此方面已开展相应的研究并取得了阶段性成果。同时结合研究宿主的分子免疫系统及病原微生物的致病机理, 可寻求新型抗菌药物靶标、抗生素替代品, 设计开发各种生物制剂、合成肽疫苗、核酸疫苗、基因工程载体疫苗、抗独特型抗体疫苗, 为医学早期诊断、病理学分析及肿瘤的及时防治提供崭新的视角。

最早发现于 1976 年的埃博拉病毒于今年 8 月份卷土重来, 目前仍在西非三国无情肆虐, 究其原因, 部分在于病毒发生变异、传染性更强。埃博拉病毒是引起人类和动物发生埃博拉出血热的烈性病毒, 引起的埃博拉出血热是当今世界上最致命的病毒性出血热, 感染者出现恶心、呕吐、腹泻、全身酸痛、发烧, 后期出现体内外出血、中风、心肌梗塞、多发性器官衰竭等多种症状, 死亡率高达 50%~90%。10 月 18 日, 世界卫生组织最新数据显示, 全球因埃博拉病毒死亡人数已超过 4500 人, 累计确诊、疑似和可能感染病例可能超过 9000 例。目前, 埃博拉病毒已经越过大洋, 从非洲扩散至欧洲和美国。美国过敏性和感染性疾病国立研究院科学家彼得·贾哈灵表示, 今年出现史上最

严重的埃博拉疫情大爆发，可能是因为这种致命性病毒变得比之前更容易传染。

由于共同进化的存在，新生、突变、重组的细菌和病毒等复杂病原微生物不断出现，病毒的多样性以及病毒入侵手段的多样性使得病毒防御愈来愈难，在人类与病原微生物的马拉松战斗中，只有全球科学家通力合作，运用干细胞工程、可移植式芯片、双效抗体等多种新兴医学生物技术，以多学科交叉为基础，分析与综合并重，微观与宏观结合，基础医学理论和技术方法不断发展，才能进一步优化研究体系和医疗环境，带动整个医学的全面发展和阔步前进，为人类生命健康保驾护航。

4 坚持方见惊喜

“众里寻它千百度，蓦然回首，惊喜却在，灯火阑珊处。”“So you say that our success in science will be determined by dumb luck? Not so—it’s serendipity, a word that much better describes our path to discovery.” 今年拉斯克奖得主 59 岁的 Peter Walter 在他的文章里如是写道，他们的研究始于 20 世纪 80 年代后期，揭示了蛋白质如何进入内质网、细胞工厂进行加工分泌，细胞如何处理没有正确折

叠的蛋白质，在检测到一种未折叠蛋白的有害累积之后，内质网如何向细胞核发出信号激活修理这一问题工作的机理，对囊胞性纤维症等疾病具有重要意义。2008 年医学科学特殊贡献奖获得者 Stanley Falkow 花费了 50 年的时间研究微生物如何侵染宿主，在 19 世纪末期 Robert Koch 方法的基础上，建立了一套关于病原菌致病机制的新准则——毒力因子。科学不是一蹴而就的，每一位 Lasker Awards 和 Nobel Prize 的获奖者都在一个领域里持之以恒、日复一日地坚持着，只争朝夕地勤奋、脚踏实地地钻研、心无旁骛地坚持才成就了人类生命科学史上一个又一个里程碑。

生物医学研究为全人类的健康作出了巨大的贡献，最具权威的拉斯克生物医学研究奖对医学领域的卓越科学家、医生和公共服务人员给予鼓励和肯定，并指示生物医学的研究方向。荣耀奖项的背后是无数科学家在科研领域里默默的付出和坚持不懈的探索。科学不是孤独的，或许有阻力，或者曾沮丧，或者急峰险滩，但不忘初衷坚持下去，社会最终将因此获益。科研不是枯燥的，找到自己的兴趣，坚持自己的方向，终会在灯火阑珊处，遇见惊喜，造福人类。

表 1 2001~2014 年度拉斯克奖

年份	奖项	获奖者	国籍	获奖成果
2001 年	基础医学研究奖	Mario Capecchi (马里奥·卡佩基)	美国	高度精确的鼠基因组操作技术
		Martin Evans (马丁·埃文斯)	英国	
		Oliver Smithies (奥利弗·史密斯)	美国	
	临床医学研究奖	Robert Edwards (罗伯特·爱德华兹)	英国	体外授精技术
	公共服务奖	William Foege (威廉·福奇)	美国	致力于改善全球公共卫生，对根除天花有重要贡献
2002 年	基础医学研究奖	James E. Rothman (詹姆斯 E. 罗斯曼)	美国	揭示了细胞膜泡出芽和融合的机制
		Randy W. Schekman (兰迪·W·谢克曼)		
	临床医学研究奖	Willem J. Kolff (威廉·科尔夫)	美国	肾透析技术
		Belding H. Scribner (贝尔丁 H. 斯克里布纳)		
	特别贡献奖	James E. Darnell (詹姆斯 E. 达内尔)	美国	RNA 加工和细胞因子信号传导
2003 年	基础医学研究奖	Robert G. Roeder (罗伯特 G. 罗德)	美国	真核细胞 RNA 聚合酶的开创性研究
		Marc Feldmann (马克·费尔德曼)		
	临床医学研究奖	Ravinder N. Maini (拉文德 N. 麦尼)	英国	将抗 TNF 治疗应用于风湿性关节炎等自身免疫病
		Christopher Reeve (克里斯托弗·里夫)		
	公共服务奖	Christopher Reeve (克里斯托弗·里夫)	美国	倡导医学研究，特别是对残疾人的关注

续表 1

年份	奖项	获奖者	国籍	获奖成果
2004 年	基础医学研究奖	Pierre Chambon (皮埃尔·尚邦)	法国	发现核激素受体
		Ronald M. Evans (罗纳德 M. 伊万斯)	加拿大	
		Elwood V. Jensen (埃尔伍德 V. 詹森)	美国	
	临床医学研究奖	Charles Kelman (查尔斯·凯尔曼)	美国	革新白内障切除手术
	特别贡献奖	Matthew Meselson (马修·梅索森)	美国	发现 DNA 错配的修复机制, 关心战争中生物及化学武器的使用问题
2005 年	基础医学研究奖	Ernest A. McCulloch (恩内斯特 A. 麦卡洛克)	加拿大	发现干细胞
		James E. Till (詹姆斯 E. 提尔)		
	临床医学研究奖	Edwin Mellor Southern (埃德温·迈勒·萨瑟恩)	英国	Southern 杂交和 DNA 指纹技术
		Alec J. Jeffreys (亚历克 J. 杰弗里斯)		
	公共服务奖	Nancy Brinker (南希·布林克尔)	美国	成立苏珊科曼基金会, 增强乳腺癌的公众意识
2006 年	基础医学研究奖	Elizabeth Blackburn (伊丽莎白·布莱克伯恩)	美国	发现端粒酶
		Carol Greider (卡罗尔·格雷德)		
		Jack William Szostak (杰克·威廉·佐斯塔克)		
	临床医学研究奖	Blackburn (布莱克伯恩)	澳大利亚	创立认知疗法
		Aaron Beck (亚伦·贝克)	美国	
	特别贡献奖	Joseph Gail (约瑟夫·盖尔)	美国	发明原位杂交技术
2007 年	基础医学研究奖	Ralph M. Steinman (拉尔夫 M. 斯坦曼)	美国	发现树突状细胞
		Alain Carpentier (阿兰·卡彭铁尔)		
	临床医学研究奖	Albert Starr (阿尔伯特·斯塔耳)	美国	人工心脏瓣膜技术
		Anthony Fauci (安东尼·佛西)		
	公共服务奖	Anthony Fauci (安东尼·佛西)	美国	坚持不懈地努力追求精湛的研究, 这对全世界抵抗 H1N1 甲型流感、艾滋病和其他传染病的斗争作出重大贡献
2008 年	基础医学研究奖	Victor Ambros (维克多·安布鲁斯)	美国	在 microRNA 方面的突出贡献
		Gary Ruvkun (加里·鲁夫昆)		
		David Baulcombe (戴维·鲍尔库姆)		
	临床医学研究奖	Akira Endo (远藤章)	日本	发现了能降低 LDL 胆固醇的斯达汀(statin)
	特别贡献奖	Stanley Falkow (斯坦利·法尔可)		建立了一套分辨致病微生物引起宿主疾病的基因的准则, 即毒力因子(virulence factor)
2009 年	基础医学研究奖	John Gurdon (约翰·格登)	英国	在细胞核重组方面的发现, 指导专门成体细胞转变成早期干细胞——可能创造出可用于实验或医疗目的的任何类型的成熟细胞
		Shinya Yamanaka (山中伸弥)	日本	
	临床医学研究奖	Brian Druker (布瑞恩·杜鲁克)	美国	对慢性粒细胞白血病分子靶向疗法的发展, 将这种致命的癌症转变成可处理的慢性状态

续表 1

年份	奖项	获奖者	国籍	获奖成果
	公共服务奖	Nicholas Lydon (尼古拉斯·林登) Charles Sawyers (查尔斯·索耶斯) Michael Bloomberg (迈克尔·布隆伯格)	美国	在政治决策中合理利用科学; 为公共卫生设立世界标准, 作为政府行为的推动力; 示范减少烟草的使用以及通过慈善事业推进公共卫生
2010 年	基础医学研究奖	Coleman (科尔曼) Friedman (弗里德曼)	美国	发现了瘦素, 这是一种调节食欲和体重的激素, 该发现将肥胖和遗传紧密地联系了起来
	临床医学研究奖	Napoleone Ferrara (拿破仑·费拉拉)	美国	发现血管生成的关键因素——血管内皮生长因子(VEGF), 建立一套有效治疗湿性年龄相关性黄斑变性的方法, 使失明者重获光明
	特别贡献奖	David Weatherall (戴维·韦瑟罗)	英国	在血液遗传病方面有重要发现, 领导世界范围内临床护理的改进, 使忍受地中海贫血病痛苦的儿童获益
2011 年	基础医学研究奖	Arthur Horwich (亚瑟·霍里奇) Franz-Ulrich Hartl (弗朗兹·乌尔里奇·哈特爾)	美国 德国	通过笼式结构促使新合成蛋白转变成生物活性形态, 从而发现细胞的蛋白折叠机制
	临床医学研究奖	屠呦呦	中国	发现青蒿素——一种用于治疗疟疾的药物, 挽救了全球特别是发展中国家的数百万人的生命
	公共服务奖	美国国立卫生研究院(NIH)临床研究中心	美国	作为一所模型研究医院, 在提供创新性治疗方法和高质量病患护理、罕见重症治疗服务以及杰出医学人才培养等方面作出重要贡献
2012 年	基础医学研究奖	Michael Sheetz (迈克尔·希兹) James Spudich (詹姆斯·斯普迪赫) Ronald Vale (罗纳德·韦尔)	美国	在“细胞骨架马达蛋白”研究方面取得新发现
	临床医学研究奖	Roy Y. Calne (罗伊 Y. 卡恩) Thomas E. Starzl (托马斯 E. 斯坦兹)	英国 美国	肝脏移植方面的成就
	特殊贡献奖	Donald D. Brown (唐纳德 D. 布朗) Tom Maniatis (汤姆·亚迪斯)		在生物医学领域所表现的杰出的领导才能
2013 年	基础医学研究奖	Richard H. Scheller (理查德 H. 舍勒) Thomas C. Südhof (托马斯 C. 聚德霍夫)	美国	揭示神经递质快速释放背后的相关分子机器、调控机制
	临床医学研究奖	Graeme M. Clark (格雷姆 M. 克拉克) Ingeborg Hochmair (英格博格·霍尔迈克) Blake S. Wilson (布莱克 S. 威尔逊)	澳大利亚 奥地利 美国	现代人工耳蜗的研发——该装置为严重耳聋的人重新获得了听力
	公共服务奖	Bill Gates & Melinda Gates (比尔盖茨夫妇)	美国	历史性地改变了我们看待全球健康问题的方式, 改善了世界上数百万贫苦民众的生活
2014 年	基础医学研究奖	Kazutoshi Mori (森和俊) Peter Walter (彼得·沃尔特)	日本 美国	在未折叠蛋白质反应方面的研究

续表 1

年份	奖项	获奖者	国籍	获奖成果
	临床医学研究奖	Alim Louis Benabid (阿利姆·路易斯)	法国	他们在动物和人体实验中显示, 利用外科手术在大脑中植入一台设备, 可减缓帕金森综合症患者的颤抖和其他症状
	特殊成就奖	Mahlon DeLong (玛伦·德隆)	美国	发现了 <i>BRCA1</i> 乳腺癌风险基因以及开发出辨识一个家庭成员的 DNA 分析法, 用于辨别自然灾害和“9·11”恐怖袭击中的受害者
		Mary-Claire King (玛丽·克莱尔·金)	美国	

表 2 2001~2014 年度诺贝尔生理学或医学奖

年份	获奖者	国籍	获奖原因
2001 年	Leland H. Hartwell (利兰 H. 哈特韦尔) Timothy Hunt (蒂姆·亨特) Paul Nurse (保罗·纳斯)	美国 英国	发现细胞周期的关键调节因子
2002 年	Sydney Brenner (悉尼·布伦纳) Robert Horvitz (罗伯特·霍维茨) John E. Sulston 约翰 E 苏尔斯顿	英国 美国	发现器官发育和细胞程序性死亡的遗传调控机理
2003 年	Paul C. Lauterbur 保罗 C. 劳特伯 Peter Mansfield 彼得·曼斯菲尔德	美国 英国	在核磁共振成像方面的发现
2004 年	Richard Axel 理查德·阿克塞尔 Linda B. Buck 琳达 B. 巴克	美国	发现嗅觉受体和嗅觉系统的组织方式
2005 年	Barry Marshall 巴里·马歇尔 J. Robin Warren 罗宾·沃伦	澳大利亚	发现幽门螺杆菌及其在胃炎和胃溃疡中所起的作用
2006 年	Andrew Z. Fire 安德鲁 Z. 法厄 Craig C. Mello 克雷格 C. 梅洛	美国	发现了 RNA 干扰——双链 RNA 引发的沉默现象
2007 年	Mario Capecchi 马里奥·卡佩奇 Martin Evans 马丁·埃文斯爵士 Oliver Smithies 奥利弗·史密斯	美国 英国 美国	在利用胚胎干细胞引入特异性基因修饰的原理上的发现
2008 年	Harald zur Hausen 哈拉德·楚尔·豪森 Francoise Barre-Sinoussi 弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西 Luc Montagnier 吕克·蒙塔尼	德国 法国	发现了导致宫颈癌的人乳头状瘤病毒 发现人类免疫缺陷病毒(即艾滋病病毒)
2009 年	Elizabeth H. Blackburn 伊丽莎白 H. 布莱克本 Carol W. Greider	美国	发现端粒和端粒酶如何保护染色体

续表 2

年份	获奖者	国籍	获奖原因
	卡罗尔 W. 格雷德 Jack W. Szostak 杰克 W. 绍斯塔克		
2010 年	Robert Geoffrey Edwards 罗伯特·杰弗里·爱德华兹	英国	因为在试管婴儿方面的研究获奖
2011 年	Bruce Beutler 布鲁斯·博伊特勒	美国	他们对于先天免疫机制激活的发现
	Jules A. Hoffmann 朱儿 A. 奥夫曼	法国	
	Ralph M. Steinman 拉尔夫 M. 斯坦曼	加拿大	
2012 年	John Gurdon 约翰·格登爵士	英国	发现成熟细胞可被重写成多功能细胞
	Shinya Yamanaka 山中伸弥	日本	
2013 年	James E. Rothman 詹姆斯 E. 罗斯曼	美国	发现了细胞囊泡交通的运行与调节机制
	Randy W. Schekman 兰迪 W. 谢克曼	德国	
	Thomas C. Sudhof 托马斯 C. 聚德霍夫		
2014 年	John O. Keefe 约翰 O. 奥基夫	美国	发现构成大脑定位系统的细胞
	May-Britt Moser 迈-布里特·莫泽	英国	
	Edvard Moser 爱德华·莫泽	挪威	

推荐阅读文献

- 1 Aragón T, van Anken E, Pincus D, et al. Messenger RNA targeting to endoplasmic reticulum stress signaling sites. *Nature*, 2009, 457: 736–740
- 2 Korennykh A V, Egea P F, Korostelev A A, et al. The unfolded protein response signals through high-order assembly of Ire1. *Nature*, 2009, 457: 687–693
- 3 Lin J H, Li H, Yasumura D, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science*, 2007, 318: 944–949
- 4 Papa F R, Zhang C, Shokat K, et al. By passing a kinase activity with an ATP-competitive drug. *Science*, 2003, 302: 1533–1537
- 5 Li H, Korennykh A V, Behrman S L, et al. Mammalian endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 signals by dynamic clustering. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 16113–16118
- 6 Credle J J, Finer-Moore J S, Papa F R, et al. On the mechanism of sensing unfolded protein in the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 18773–18784
- 7 Feng Y, Zhang H, Cronan J E, et al. Profligate biotin synthesis in α -proteobacteria — A developing or degenerating regulatory system? *Mol Microbiol*, 2013, 88: 77–92
- 8 Feng Y, Napier B A, Manandhar M, et al. A *Francisella* virulence factor catalyses an essential reaction of biotin synthesis. *Mol Microbiol*, 2014, 91: 300–314
- 9 Tang Q, Li X, Zou T, et al. *Mycobacterium smegmatis* BioQ defines a new regulatory network for biotin metabolism. *Mol Microbiol*, 2014, 97: 1006–1023
- 10 Walter P. Walking along the serendipitous path of discovery. *Mol Biol Cell*, 2010, 21: 15–17
- 11 Ninagawa S, Okada T, Sumitomo Y, et al. EDEM2 initiates mammalian glycoprotein ERAD by catalyzing the first mannose trimming step. *J Cell Biol*, 2014, 206: 347–356
- 12 Gade P, Ramachandran G, Maachani U B, et al. An IFN- γ -stimulated ATF6-C/EBP- β -signaling pathway critical for the expression of Death Associated Protein Kinase 1 and induction of autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 10316–10321

- 13 Lynch J M, Maillet M, Vanhoutte D, et al. A thrombospondin-dependent pathway for a protective ER stress response. *Cell*, 2012, 149: 1257–1268
- 14 DeLong M R, Benabid A L. Discovery of high-frequency deep brain stimulation for treatment of Parkinson disease: 2014 Lasker Award. *JAMA*, 2014, 312: 1093–1094
- 15 Benabid A L. Gene therapy for Parkinson's disease: Do we have the cure? *Lancet Neurol*, 2010, 9: 1142–1143
- 16 Devergnas A, Piallat B, Prabhu S, et al. The subcortical hidden side of focal motor seizures: Evidence from micro-recordings and local field potentials. *Brain*, 2012, 135: 2263–2276
- 17 Smith Y, Wichmann T, DeLong M R. Corticostriatal and mesocortical dopamine systems: Do species differences matter? *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15: 63
- 18 Wichmann T, DeLong M R. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron*, 2006, 52: 197–204
- 19 King M C, Levy-Lahad E, Lahad A. Population-based screening for *BRCA1* and *BRCA2*: 2014 Lasker Award. *JAMA*, 2014, 312: 1091–1092
- 20 King M C. “The race” to clone *BRCA1*. *Science*, 2014, 343: 1462–1465
- 21 Gulsuner S, Walsh T, Watts A C, et al. Spatial and temporal mapping of de novo mutations in schizophrenia to a fetal prefrontal cortical network. *Cell*, 2013, 154: 518–529
- 22 King M C. Evidence is evidence: An interview with Mary-Claire King. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003828
- 23 Goldstein J L. Balzaceinunknown masterpiece: Spotting the next big thing in art and science. *Nat Med*, 2014, 20: 1–8
- 24 冯友军, 高福. 平淡世界里的精彩——评 2005 年诺贝尔生理学或医学奖. *自然杂志*, 2005, 6: 330–332