

特约专稿

编者按：北京时间10月3日，2022年诺贝尔生理学或医学奖揭晓。瑞典科学家斯万特·帕博(Svante Pääbo)获奖，以表彰他在已灭绝古人类基因组和人类进化方面的发现。本刊特邀请我国相关研究领域的专家撰写此文，对历年来获诺贝尔生理学或医学奖的科研领域做一总结，一方面对人类重大科研进展做系统的回顾和分类，另一方面更是期望如今的科研人员为之不懈努力。

诺贝尔生理学或医学奖的课题是什么？

姚世豪¹，蒋乐健¹，管敏鑫^{1,2,*}

¹浙江大学遗传学研究所；²浙江大学医学院附属儿童医院，杭州 310058

诺贝尔奖是根据已故瑞典化学家阿尔弗雷德·诺贝尔 1895 年的遗嘱而设立的五个奖项，包括物理学奖、化学奖、和平奖、生理学或医学奖和文学奖，旨在表彰世界上在物理学、化学、和平、生理学或医学、文学五个方面做出杰出贡献的人。1968 年瑞典中央银行设立了诺贝尔经济学奖，将经济学领域也纳入了诺贝尔奖评选范围。

自 1901 年首届诺贝尔奖颁发至今已逾百年，诺贝尔奖获得者的贡献为人称道，他们的研究课题也被研究者们反复琢磨。本文作者分析了 2001~2021 年历届诺贝尔生理学或医学奖获奖者及获奖内容，发现诺贝尔奖的授予指向基础科研、技术方法、疾病机理和药物研究等创新方向。梳理多年来诺贝尔生理学或医学奖获奖者的研究内容，可以揭示科学界关注的医学和生理学研究价值取向的时代脉络。

纵观 2001~2021 年的 21 次诺贝尔生理学或医学奖，获奖的研究课题可分为以下三种类型：基础研究型、技术和方法型、疾病病理和治疗型。

1 基础研究型(表1)

基础研究是诺贝尔生理学或医学奖授予比例最大的类型，也是其他两类课题的基础。它以探索生命的奥秘为指向，着眼于生命，特别是人类自身的未知领域。其课题的选择既有对过往研究的继承与深化，也有对全新领域的设问和对未知现象的解答。

以 2013 年为例，细胞囊泡运输的存在早已为人知晓，此前，已有 3 次诺贝尔生理学或医学奖与其有关(1974、1985 和 1999 年)。但是细胞中特定囊泡的转运机制及转运的定向(释放)机制^[1-4]，多

表1. 2001~2021年诺贝尔生理学或医学奖中的基础研究型课题

时间	获得者	贡献
2001	保罗·纳斯；蒂姆·亨特；利兰·哈特韦尔	细胞周期的关键调节因子
2002	悉尼·布伦纳；H·罗伯特·霍维茨；约翰·E·苏尔斯顿	器官发育和细胞程序性死亡的遗传调控机理
2004	理查德·阿克塞尔；琳达·巴克	嗅觉受体和嗅觉系统的组织方式
2009	伊丽莎白·布莱克本；卡罗尔·格雷德；杰克·绍斯塔克	端粒和端粒酶
2011	布鲁斯·巴特勒；朱尔斯·霍尔曼；拉尔夫·斯坦曼	先天免疫机制的激活，树突状细胞在后天免疫中的作用
2012	约翰·格登；山中伸弥	成熟细胞诱导多能干细胞
2013	詹姆斯·E·罗斯曼；兰迪·W·谢克曼；托马斯·C·苏德霍夫	发现了细胞囊泡运输与调节机制
2014	约翰·奥基夫；梅·布莱特·莫索尔；爱德华·莫索尔	发现构成大脑定位系统的细胞
2016	大隅良典	发现自噬机制
2017	杰弗里·霍尔；迈克尔·罗斯巴什；迈克尔·扬	发现了控制昼夜节律的分子机制
2019	威廉·凯林；格雷格·塞门扎；彼得·拉特克利夫	发现了细胞如何感知和适应氧气的可用性
2021	大卫·朱利叶斯；阿登·帕塔普蒂安	发现了温度和触觉感受器

*Corresponding author. E-mail: gminxin88@zju.edu.cn

年以来始终困扰着研究者们。又比如,端粒与端粒酶的发现成功解释了细胞分裂次数受限^[5]的主要原因,倘若有研究者能够在此基础上通过改造端粒或端粒酶,为解决人类寿命难题提供可能,就能获得瞩目的成果。此外,不管是嗅觉、触觉还是免疫、生物钟或是对脑科学的研究,大量直指人类感受——幸福本质的研究被授予诺贝尔奖,代表着科学界和人类社会对于人类自身的好奇,也恰恰反映了基础研究的本质就是研究自然规律,尤其是人的规律。

2 技术和方法型(表2)

以基因靶向 (gene targeting) 技术为例,基因靶向技术是利用同源重组的方法改变生物体内某特定的内源基因,通过对基因的定点敲除可以了解这一特定基因的作用^[6],也正是基因靶向技术的发现,使得分子生物技术上升到一个新的台阶。然而基因靶向研究的发展并非一蹴而就,1980年,马里奥·卡佩奇 (Mario Renato Capecchi) 为研究哺乳动物内基因靶向而向美国国立卫生研究院 (NIH) 申请资助,却遭到当时的评委专家拒绝,理由是导入的外源 DNA 在宿主细胞基因组中找到其匹配序列的可能性很小。尽管如此,他依然没有放弃,坚持自己的研究方向,积累了一批可靠的实验数据后,于1986年再次向 NIH 的同一个研究部门提交资助申请,这一次,研究成功获得资助,评审专家以“我们很高兴你没有遵循我们的建议”这样自我批评作为评审意见的开头^[7]。时至今日,基因靶向技术已经成为研究基因功能最广泛的生物技术。

一项新技术的发现或优化,可以推进一个领域的飞跃,而一旦这个领域中的重大成就获得了大家的一致认可,便会改变很多东西甚至开创一个新的时代。但那之前,研究者需要对一个既定信念保有数年乃至数十年的坚持。

3 疾病病理和治疗型(表3)

人类作为一种具有高等智能的动物,一样面临着生存的压力,饥饿、灾害、恶劣天气等依然在全球夺走了大量生命,除了这些因素,我们还面临着更为严峻的挑战——疾病,而研究疾病并给出可能的治疗方案,也是科学研究回馈社会的重要方式。

以青蒿素的发现与制备为例,自屠呦呦女士从黄花蒿中提取出低毒且速效的抗疟疾特效药青蒿素^[8]以来,数以百万计的疟疾患者因此获救。再比如艾滋病和癌症,纵观近几年的具体疾病方面的诺贝尔生理学或医学奖研究内容,都不仅仅是在病菌致病机理上的关键发现,更是对世界性疾病的治疗的重大突破,无愧于摘得诺贝尔奖桂冠。现如今,我们仍处于新型冠状病毒肺炎疫情大流行时期,若有人能研究出新型冠状病毒肺炎治疗特效药,结束这一场波及全球的大流行,想必也会获得人们青睐的目光。

总体来看,这三类诺贝尔生理学或医学奖课题既存在区别又紧密联系,基础研究是技术与方法的基础,基础研究的不断进展,将为技术与方法以及疾病研究和药物开发提供更多的可能性与方向;而技术与方法恰好为解决现实的疾病并弄清其机理提供了技术支持;人类面临的疾病困扰反向激励科学

表2. 2001~2021年诺贝尔生理学或医学奖中的技术和方法型课题

时间	获得者	贡献
2003	保罗·劳特伯; 彼得·曼斯菲尔德	在核磁共振成像方面的发现
2006	安德鲁·法厄; 克雷格·梅洛	RNA干扰(RNAi)-双链RNA引发的沉默现象
2007	马里奥·卡佩奇; 马丁·埃文斯; 奥利弗·史密斯	基因靶向
2010	罗伯特·杰弗里·爱德华兹	试管婴儿-体外受精技术
2012	约翰·格登; 山中伸弥	成熟细胞诱导多能干细胞

表3. 2001~2021年诺贝尔生理学或医学奖中的疾病病理和治疗型课题

时间	获得者	贡献
2005	巴里·马歇尔; 罗宾·沃伦	发现幽门螺杆菌及其在胃炎和胃溃疡中所起的作用
2008	弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西; 吕克·蒙塔尼	发现人类免疫缺陷病毒(即艾滋病病毒, HIV)
2008	哈拉尔德·楚尔·豪森	发现了导致宫颈癌的人乳头状瘤病毒(HPV)
2015	威廉·C·坎贝尔; 大村智; 屠呦呦	发现治疗蛔虫寄生虫、疟疾新疗法
2018	詹姆斯·艾利森; 本庶佑	发现了抑制负面免疫调节的癌症疗法
2020	哈维·奥尔特; 迈克尔·霍顿; 查尔斯·赖斯	发现丙型肝炎病毒(HCV)

和技术研究更积极、更迅速地推进。三者环环相扣，缺一不可。比如2003年的核磁共振医学成像，其技术基础核磁理论早已多次获得诺贝尔物理学奖；又比如2010年的试管婴儿-体外受精技术，饱受伦理争议，却着实解决了许多不育夫妇的痛苦，从某种角度讲，称其为一种疾病的治疗方法并不为过。

如今，部分课题迅速转化为应用，在三种类型中不断打破界限，难以界定其类型。这些课题既有基础研究特性，又已成为一种实用的研究技术，为疾病的治疗提供了新的思路。比如前文提到的囊泡转运的研究成果，早已运用在脂质体转染方法中。现在，基于此方法的纳米脂质体作为一种有效的生物分子载体，在靶向药物递送领域也有着广阔的应用前景，未来可能为癌症等疾病治疗提供极大助力。再比如诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)在实验室中的定向分化，这种最新的分化诱导方法在疾病治疗中难以获取患者相关组织细胞的情况下，已成为模拟真实体内情况的一种重要方法；此外，该方法还在治疗点突变引起的特异性组织器官病变的疾病治疗上有着极大的潜力^[9]。

我们都知道，唯心主义的终极三问是：“我是谁？我从哪里来？我要去到哪里？”从科学角度看，基础研究类的诺贝尔生理学或医学奖课题恰恰为“我是谁”做了注解。通过解析人体分子、细胞、组织、器官和整体的运行机制，我们就能解答“我是谁？”这个问题。而对疾病，特别是世界性疾病的研究与治疗，恰恰是扫除人类社会发展的重大阻碍以及对“我要去到哪里？”的有力回答。那么剩下的问题呢？

2022年10月3日，诺贝尔奖委员会总秘书长托马斯·佩尔曼在瑞典首都斯德哥尔摩卡罗琳医学院宣布，将2022年诺贝尔生理学或医学奖授予瑞典科学家斯万特·帕博(Svante Pääbo)，以表彰其发现已灭绝古人类基因组和人类演化方面的科学成就^[10, 11]。诺贝尔生理学或医学奖首次授予了一个全新的学科——古基因组学。有人质疑其研究只是研究技术条件的优化，本身创新性不足。但其实斯万特·帕博的研究正是对“我从哪里来？”这一问题的注解。他的研究既是罕见样本基因提取技术的提高，也是基础研究的积累，是线粒体遗传学和基因组学的巨大进步，更解答了“是什么使我们成为独一无二的人类”。

笔者认为基础研究往往需要多年积累才能从生

命的奥秘中略窥一二，而屠呦呦与青蒿素的研究也为我们提供了新的思路。我们应当继续发挥自身优势，探求在新技术和新方法、疾病病理和治疗领域可能蕴含的更多突破。本文对二十余年来诺贝尔生理学或医学奖的获奖领域进行了梳理和回顾，仅做抛砖引玉之谈，热切期望未来的诺贝尔奖获得者从本文的读者中产生！

参考文献

- 1 Novick P, Schekman R. Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979; 76(4): 1858–1862.
- 2 Balch WE, Dunphy WG, Braell WA, Rothman JE. Reconstitution of the transport of protein between successive compartments of the Golgi measured by the coupled incorporation of N-acetylglucosamine. *Cell* 1984; 39(2): 405–416.
- 3 Kaiser CA, Schekman R. Distinct sets of sec genes govern transport vesicle formation and fusion early in the secretory pathway. *Cell* 1990; 61(4): 723–733.
- 4 Perin MS, Fried VA, Mignery GA, Jahn R, Sudhof TC. Phospholipid binding by a synaptic vesicle protein homologous to the regulatory region of protein kinase-C. *Nature* 1990; 345(6272): 260–263.
- 5 Blackburn EH, Gall JG. Tandemly repeated sequence at termini of extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *J Mol Biol* 1978; 120(1): 33–53.
- 6 Thomas KR, Capecchi MR. Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem-cells. *Cell* 1987; 51(3): 503–512.
- 7 Capecchi MR. Gene targeting in mice: functional analysis of the mammalian genome for the twenty-first century. *Nat Rev Genet* 2005; 6(6): 507–512.
- 8 Tu YY (屠呦呦), Ni MY, Zhong YR, Li LN, Cui SL, Zhang MQ, Wang XZ, Liang XT. Studies on the constituents of *Artemisia annua* L. (author's transl). *Acta Pharm Sin (药学报)* 1981; 16(5): 366–370 (in Chinese).
- 9 Chen C, Guan MX. Genetic correction of TRMU allele restored the mitochondrial dysfunction-induced deficiencies in iPSCs-derived hair cells of hearing-impaired patients. *Hum Mol Genet* 2022; 31(18): 3068–3082.
- 10 Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, Patterson N, Li H, Zhai W, Fritz MH, Hansen NF, Durand EY, Malaspina AS, Jensen JD, Marques-Bonet T, Alkan C, Prüfer K, Meyer M, Burbano HA, Good JM, Schultz R, Aximu-Petri A, Butthof A, Höber B, Höffner B, Siegemund M, Weihmann A, Nusbaum C, Lander ES, Russ C, Novod N, Affourtit J, Egholm M, Verna C, Rudan P, Brajkovic D, Kucan Ž, Gušić I, Doronichev VB, Golovanova LV, Lalueza-Fox C, de la Rasilla M, Fortea J, Rosas A, Schmitz RW, Johnson PLF, Eichler EE, Falush D, Birney E, Mullikin JC, Slatkin M, Nielsen R, Kelso J, Lachmann M, Reich D, Pääbo S. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 2010; 328(5979): 710–722.
- 11 Krause J, Fu Q, Good JM, Viola B, Shunkov MV, Derevianko AP, Pääbo S. The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature* 2010; 464(7290): 894–897.