

# 数科坛风流人物，还看今朝

2016年诺贝尔生理学或医学奖解读

细胞自救、抗感染、防基因疾病……

## “自噬机制”带来对抗衰老新希望

本报记者 房琳琳



“自噬”是细胞在逆境中通过消化一些自身多余东西进行自救的一种措施，旨在维持基本生命活动。

2016年诺贝尔生理学或医学奖被授予大隅良典，因为他发现了“自噬机制”。这是一种进化上的保守过程，即真核细胞可以通过输送双膜囊泡到溶酶体进行一部分再循环。与其他细胞退化机制不同，自噬能移除已经老化或损坏的蛋白质、大分子复合体和细胞器，留下空间用于参与新的生理过程。此外，自噬还是清除入侵微生物和有毒蛋白聚集体的关键细胞过程，因此在对抗感染、衰老和许多人类疾病中扮演重要角色。

虽然自噬在上世纪60年代已获得确认，但在接下来的几十年中，科学家对其机制和生理意义仍然知之甚少。大隅良典的工作显著改变了人们对这一重要细胞过程的理解。

1993年，大隅良典发表了他在酵母15个基因中的开创性发现。随后，他在酵母和哺乳动物细胞中克隆了这些基因并阐明了编码蛋白质的功能。基于大隅良典的开创性发现，自噬在人体生理和疾病中的重要性现在获得了广泛认可。

### 自噬概念诞生后研究进展有限

上世纪中期，研究人员发现，正常大鼠肝细胞

中存在包含退化细胞质的膜结构，但其丰度在灌注胰高血糖素之后或暴露于有毒物质之中时会大幅提升。

1963年，在认识到这种结构具有消化细胞内部分内容的功能后，克里斯汀·德·迪夫创造了“自噬”这个词，并在发表的文章中广泛讨论了这个概念。几年后，基于电子显微镜的观察结果，科学家发现了哺乳动物细胞中也存在这种自噬现象。

接下来发现，自噬现象本身处于低水平状态，但在各种组织包括脑、肠、肾、肺、肝、前列腺、皮肤和甲状腺的分化和重塑期间，这种现象加剧。推测认为，自噬可能在饥饿或疾病发作时有所响应。此外，除了单细胞真核生物中存在自噬现象，在阿米巴原虫、眼虫、四膜虫、昆虫和青蛙等后生动物中也发现了这种机制。

在随后的几十年里，该领域的进展有限。许多迹象表明，自噬可能是一种重要的细胞过程，但其作用机制和规律并没有得到很好的理解。自噬过程实际上是短暂的，只存在于与溶酶体融合的大约10-20分钟内，这使得相关的形态学和生物化学研究非常困难。

直到上世纪90年代初，近30年过去，许多根本性问题仍无法确认：自噬过程是如何启动的？自噬体是如何形成的？自噬对细胞和有有机体的存活有多重要？自噬在人类疾病中扮演什么角色？

### 酵母中发现自噬机制

东京大学副教授大隅良典决定用面包酵母作为模型系统研究自噬。检验了酵母细胞中确实存在自噬现象后，他开发出一种方法，能够识别和鉴定涉及这些过程的关键基因，他将第一个发现的突变基因命名为自噬基因1(APG1)，随后报告了一系列真核细胞自噬机制必不可少的基因，命名为APG1-APG15。随着在酵母和其他物种中鉴定出的新自噬基因，ATG作为基因缩写命名在此后的学术研究中得到统一使用。

在接下来的几年中，大隅良典克隆了ATG基因，并描述了一系列蛋白质产物的功能，包括在实验室证明自噬能参与降解细胞物质合成、降解和重新利用之间的代谢平衡，影响生物生命过程特别是响应饥饿等方面的作用。

大隅良典的先驱性研究激起科学家对自噬的巨大兴趣。该领域已成为生物医学研究的最热门领域之一，自2000年起相关出版物的数量显著增加。

### 对健康和疾病影响广泛

分子的自噬特性提供了理解细胞生理过程的新视野，也逐渐成为了解各种生理和病理状态的重要途径。自噬机制失调直接或间接地与人类疾病有关，将自噬机制用于治疗性干预手段变成特别有趣的科学目标。

第一个与重要疾病有关的自噬作用来自自噬基因Beclin-1，它是BECN1基因的产物，而BECN1基因又是酵母ATG6的同系物，它的突变在很大程度上导致人类患乳腺癌和卵巢癌。这一发现激起了科学家对癌症中自噬作用的极大兴趣。

后续研究表明，一些隐性人类染色体疾病与自噬能力受损有关，进而导致脑畸形、发育迟缓、智力障碍、癫痫、运动障碍和神经退行性病变等疾病发生。此外，自噬能清除入侵微生物，是激活免疫应答和控制感染性疾病的重要机制。

2016年诺贝尔物理学奖解读

超导体、超流体、量子相变……

## “拓扑”让人看到物质更多新特性

本报记者 张梦然

如果一根绳子上打了个结，我们想解开这个结，却发现绳子是首尾相连的，那么去除绳结的唯一办法，就是把绳子割断。物理学家用这个例子来比喻拓扑性质的坚固性。

2016年诺贝尔物理学奖授予三位在美国高校从事研究工作的科学家戴维·索利斯、邓肯·霍尔丹和迈克尔·科斯特利茨，表彰他们在物质的拓扑相变和拓扑相方面的理论发现。

正是这三人打开了一扇通向未知世界的大门——在那里，物质有着与我们的世界完全不同的奇异状态。他们运用先进的数学方法，对超导体、超流体或薄膜等物质的异常状态与阶段进行了前所未有的探索。他们所做的先驱性工作，让这方面的研究如今正向着物质的更多新奇性状拓展。

### 拓扑描述了什么

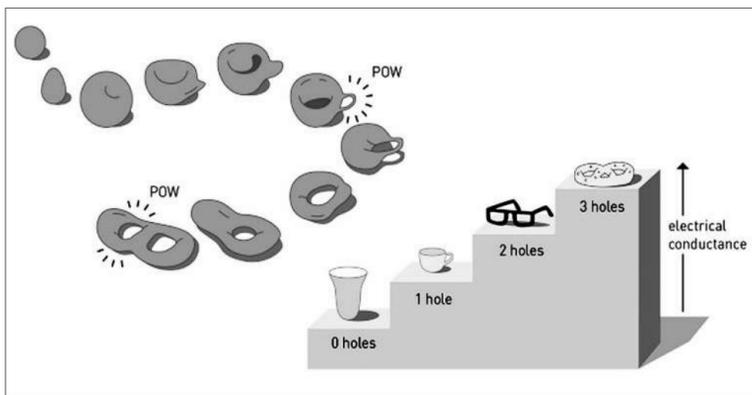
拓扑学其实是从数学的角度看物理，它是数学的一个分支，主要研究的是几何图形或空间在连续改变形状后还能保持不变的性质。据诺贝尔奖评选委员会介绍，三名获奖者正是将拓扑概念应用于物理研究，他们取得成就的关键在于发现物质的拓扑相变和拓扑相。

何为相变？物质从一种相转变为另一种相的过程。通常认为，物质分为固相、液相、气相。而相变就是我们常见的固体融化成液体的水，液体的水又可以变成水蒸气等等。但是，当物质变得极薄的情况下，譬如说在平面上，物质的相又是什么状态呢？

据评选委员会介绍，平面中的物理现象和人们熟悉的常规世界的大相径庭。在分布非常稀少的物质中，可以包含数百万个原子，每个原子的行为都能用量子物理学来解释，而很多原子结合的时候又会显示出完全不同的特性。三位获奖者的研究成果，正是揭示量子态和量子相变中，拓扑性质起到怎样的决定性作用。

### 发现全新物质形态

早在上世纪70年代，戴维·索利斯和迈克尔·科



戳一个洞可以打破物质表面的连续性，洞洞的数量不同表示物质表面的“拓扑性质”完全不同。

斯特利茨就用拓扑理论推翻了当时盛行的理论，即超导或超流体现象无法发生在薄层中。他们演示了低温超导现象，并解释了为何超导无法存在于高温中的机制与相变。

到了上世纪80年代，戴维·索利斯已能解释为何在以前的实验中，超导体层的导电率可以实现整数级精确测量。他向世人展示了这种整数倍电导率正是这些材料天生的拓扑性质。而差不多在同一时期，邓肯·霍尔丹发现了拓扑概念可以用来理解一些材料中发现的小磁链的属性，是原子磁性的不同导致这些链条呈现出完全不同的特性。

三位科学家采取不同的方式，利用拓扑发现全新的物质形态。对于这些成果，瑞典皇家科学院在新闻公报中说，得益于他们的研究，在过去的十年间，相关领域发展迅速。如今我们知道了很多拓扑相，这些相不仅存在于薄层(二维)和细线(一维)材料中，也存在于普通的三维材料中。科学家们现在可以探索物质的新相变，未来有望应用于激动人心的超导材料和电

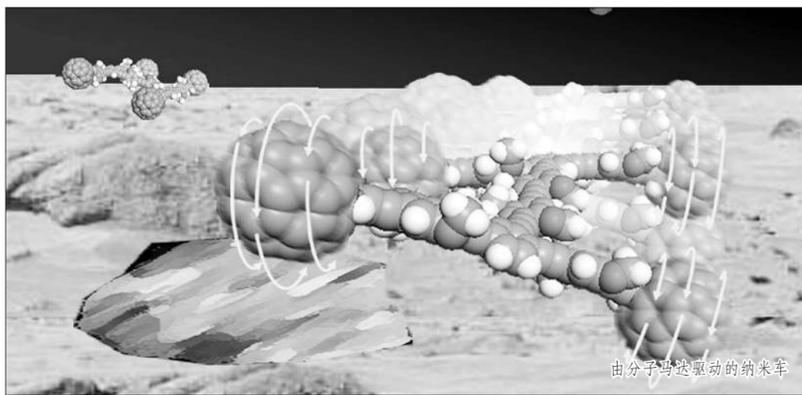
子学领域，甚至是量子计算机中。

### 冷门却生动的研究

今年物理学三位得主目前都在美国高校从事研究工作。他们利用高等数学方法发现了物质不寻常的阶段和状态，这些数学理论在当时非常抽象，到现在依然冷门且不容易理解——就在诺贝尔物理学奖公布现场，评委会成员居然拿出一袋面包来解释拓扑：分别是没有洞的肉桂面包，一个洞的面包圈和两个洞的椒盐蝴蝶卷。因为在拓扑上，这三种面包结构是完全不一样的，你可以弯曲它、挤压它，但无论如何，除非你动手撕开，否则无法改变面包的洞洞数量。

神奇的拓扑为物理学领域提供了一个重要的工具，其不仅在今天，甚至在久远的未来都将发挥巨大作用。在诺奖现场电话连线中，本届得主之一霍尔丹激动地表示，他的科研工作还在继续进行中。或许，为一个世人眼中冷门偏僻的领域奋斗终身，这段生涯漫长而劳累，他却并不感到苦涩。

2016年诺贝尔化学奖解读



由分子马达驱动的纳米车

分子链、分子马达、分子芯片……

## “分子机器”成化合物研发新工具

本报记者 聂翠蓉

本届诺贝尔化学奖似乎是物理奖的连续剧。为了更形象地解释诺贝尔化学奖的关键成果——将环状分子互锁成链状或网状结构的机械键——诺贝尔组委会再次选用面包来形象说明，他们拿出两个套在一起的面包圈，解释一对彼此独立但又相连的分子。

瑞典皇家科学院宣布将2016年度诺贝尔化学奖授予让-皮埃尔·索瓦日、弗雷泽·斯托达特和伯纳德·费林加三位科学家，因为他们在“设计和合成分子机器”领域的开创性研究，而这些研究的起点是从机械键开始的。

### 从机械键到分子链

早在上世纪50年代，为了创建更加高级的分子结构，一些化学家就提出了机械键的概念。

分子间相互作用一般是通过不同分子内原子间共用电子形成强有力的共价键，但环状分子通过机械键相互作用，原子间并不直接相互作用，因此键力更“松散”，两个分子能够相互活动，从而构建出想要的分子机器。

机械键提出后的最初十年，一些科研团队在实验室合成分子链，始终无法达到实用需求。随后几年，该领域研究一直不见成效。

但1983年的一个巨大突破完全扭转了局面：法国科学研究中心主任让-皮埃尔·索瓦日带领团队利用普通的铜离子，将两个分子环互锁成分子链，且形成分子链的分子占比达到了惊人的42%之多。分子链从此不再只是传奇，大步踏上功能化学行列。

索瓦日将两个环状分子互锁相连的分子链取名为“索烃”，随后他和斯托达特基于索烃研发出三叶结、博罗环和所罗门结等具有文化象征意义的分子结构。但这些只是铺垫，2016年诺贝尔化学奖的主角是分子机器。

### 分子机器预言成真

关于分子机器，著名的诺贝尔奖获得者理查德·费曼曾指出，未来我们会用分子造出含有多个活动部件的机器，这种机器小到只有用电子显微镜才能看到，“未来25年到30年内，这种分子机器将获得实际运用，但最先用的是什么机器，我不知道”。

“我感觉有点像100年前首次飞上天的莱特兄弟。那个时候人们也在问，为什么我们需要一台飞行器？”得知获得2016年诺贝尔化学奖的消息后，伯纳德·费林加在接受媒体采访时展望了分子机器的未来，“你们可以想象某种纳米级别的能量转化器，一种微小的可以储存和运用能量的机器。它开启的是纳米机器的新世界。”

诺奖的青睐，也让人感到有些意外。国家纳米中心主任刘鸣华告诉科技日报记者，分子机器属于基础研究，目前在应用上还没有大的突破。一些人感慨，“没想到(诺贝尔奖)给得那么早”。

不过，诺贝尔奖的颁发，确实让分子机器这个离日常生活有些远的名词，进入了公众视野。

“分子机器是超分子化学的一个重要研究领域。”刘鸣华告诉科技日报记者，1987年，诺贝尔化学奖同样颁给了超分子化学，当时的得奖者之一莱恩，是本次诺贝尔化学奖得主之一让-皮埃尔·索瓦日的老师。这次，诺贝尔化学奖可谓“回归化学”，颁给了一项纯粹的化学研究。有人认为，超分子化学将迎来第二春。

分子开关、分子阀门、分子转轮……实际上，分子机器是个颇为形象的称呼。中科院化学所研究员陈传峰表示，分子机器是将宏观机器的概念引申至分子水平，指在合适的外界刺激下，可以执行类似机器运动的独立分子或分子组态。驱动分子机器运动的能量可以是各种化学能，也可以是电能、光能等。通过分子和分子之间非共价相互作用力形成的结构固定的超分子组态，再通过酸碱、离子、光、电等外界刺激，使分子之间发生相互作用，最终实现做功。

科学家们尝试从纳米尺度上“建造机器”。他们成为分子建造师，精心合成、设计与调控，让分子动起来。

陈传峰指出，制造分子机器在分子合成、实现机器多位点运动、实现机器单方向运动以及实现机器的多种刺激一响应问题上都存在难点。“目前的分子机器还只能模拟一些比较简单的运动。”陈传峰说，本次得奖的三位化学家，为分子机器设计出了基础的零部件，但如何改良、组装和实现不同功能，仍旧“路漫漫其修远兮”。

不过，分子机器及其所属的超分子化学，确实早已是一个备受关注的的前沿热门领域。2005年，在庆祝《科学》创刊125周年之际，该刊公布了125个最具挑战性的科学问题，其中之一就是“我们能推动化学组态走多远”。2009年，《自然·化学》在其创刊号上着重探讨了未来化学发展的八大领域，其中之一就是分子机器。

“分子机器可以搭载药物，进行药物的定点精确释放；它还可以成为微小的存储单元，进行高密度存储。”刘鸣华说，未来的分子机器有可能实现宏观世界机器无法实现的功能。“诺贝尔奖的颁发，是对新概念的鼓励，也是对这一发展方向的认可。”

目前，国内已有不少团队在进行这方面研究。其实，三位获奖者和中国化学界交流可谓频繁。斯托达特受聘于天津大学，在天津大学有实验室和项目组。他和费林加也培养出了不少中国学生，其中一些已经回国从事相关研究。

陈传峰说，在分子机器领域，我国起步较晚，不过也在迎头赶上。随着国家对基础研究日渐重视，我国科学家也将做出富有创新性的成果。

分子机器：应用「路漫漫」，但前景可期待

本报记者 张盖伦