

解密溫度物理刺激皮膚轉化電脈衝運作 辨認感知細胞助研痛症藥 美兩人奪醫學諾獎

人體感知熱、冷、觸碰等感覺的能力，對人類生存及與周圍環境互動非常重要，不過神經系統到底是如何運作來感受溫度或物理壓力，則多年來都沒有答案。來自美國的兩位科學家朱利葉斯及帕塔普蒂安，透過多年研究辨認出感知熱力或物理刺激的細胞，促進醫學界理解感知系統這一基本生物功能的機制，為研發針對慢性痛症等病徵的藥物打開大門，並憑此貢獻於昨日獲頒本年度諾貝爾生理學或醫學獎。其中朱利葉斯早於2010年已憑同一研究獲頒邵逸夫獎，早被視為諾獎熱門之一。

科學家研究人體感知系統的時間長達數百年，哲學家笛卡兒最早在17世紀提出，人體的皮膚會將訊號傳至大腦，至近代則由1944年諾貝爾醫學獎得主厄蘭格及加瑟，辨認出不同種類的神經纖維，不過始終有一個核心問題未解決，就是神經系統是如何將溫度及物理刺激轉化為電脈衝，讓大腦分辨出不同感覺。

朱利葉斯借辣椒素發現TRPV1

來自三藩市加州大學的朱利葉斯，最早在1990年代想到，可以研究辣椒素如何令我們感受到灼燒感，藉此找到電脈衝運作機制的原理，因為當時學界已經知道，辣椒素會觸發感受痛覺的神經細胞，只是未知道如何觸發。

朱利葉斯的團隊為此打造一個脫氧核糖核酸（DNA）碎片的基因庫，涵蓋數百萬種與感受痛覺、溫度、觸碰相關的基因，假定其中會有DNA碎片包括對辣椒素有反應的蛋白質，經過長年尋找，終於找到一種會令細胞對辣椒素有反應的基因。朱利葉斯此後繼續實驗，發現該基因中蘊含一種新的離子通道蛋白，屬於一種感覺熱力的受體，在令人疼痛的溫度下便會被觸發，朱利葉斯便將之命名為TRPV1。

發現TRPV1是重要突破，此後朱利葉斯及帕塔普蒂安亦再分別使用另一種化學物質薄荷醇，辨認出在低溫下被觸發的受體TRPM8，和其他與溫度相關的離子通道。透過發現TRPV1，人類便能了解不同溫度如何觸發神經系統中的脈衝。

帕塔普蒂安研Piezo2揭觸覺之謎

帕塔普蒂安的研究則讓學界理解物理刺激如何轉化成觸覺。帕塔普蒂安的團隊先辨認出一系列的細胞，每當以微針頭戳時，都會釋放出可測量的電力訊號，並假設被物理力學觸發的受體，都是一種離子通道。下一步就是找出72種可能蘊含此受體的基因，透過逐一基因靜默，以找出負責感知物理力學的基因。經過長年研究，帕塔普蒂安終於找出一種基因，當被靜默時，細胞隨即不再對微針頭戳有反應，並將此離子通道命名為Piezo1，其後再發現另一種近似的細胞Piezo2，兩者都是離子通道，每當細胞膜承受壓力，就會被觸發。

根據帕塔普蒂安的研究，Piezo2離子通道對觸覺擔當重要角色，此外對感知「本體感覺」（Proprioception，又稱肌肉運動知覺）都有關鍵作用，甚至還與調節血壓、呼吸和排尿等其他重要的生理過程相關。

諾貝爾獎評審解釋，人體還有大量其他生理功能，都是建基於感受溫度和物理力學等刺激的感受之上，意味此類感受均需倚賴TRP和Piezo兩個離子通道家族。學界仍有不少進行之中的研究，是基於今年諾貝爾醫學獎的發現之上，期望釐清TRP和Piezo系列受體在各種生理過程中的作用，相關知識可應用於治療疾病，包括慢性痛症等。

兩人將可平分1,000萬瑞典克朗（約893萬港元）的獎金，致電通知兩人獲獎消息的諾貝爾獎委員會秘書長佩爾曼則提到，只和他們短短交談數分鐘，不過兩人都非常高興，亦有點驚訝。 ●綜合報道

帶出科學解辣 飲奶食蔗糖捏鼻孔

話你知

TRPV1受體的發現，除了醫學上的貢獻外，也讓科學家更了解到嗜辣後人體反應的機制，並從中找到「科學解辣」的方法。

其中一種最直接的解辣方法，就是破壞辣椒素與TRPV1受體間的結合，如進食高油脂食物或飲料（牛奶、豆奶和雪糕等），從而溶解結合於受體上的辣椒素。另一種方法是干擾大腦對辣的感受過程，例如蔗糖和香草素就有不錯的解辣效果。香草素解辣的原因比較複雜，而蔗糖解辣一方面是因為甜與辣的刺激作用於口腔中不同的受體細胞，受體細胞之間的相互作用干擾大腦意識的產生。另一方面，大腦在接受甜刺激後會釋放鎮痛物質，進而緩解辣的痛感。

還有一個有趣的研究發現，捏緊鼻孔能抑制50%的辣感受，原因是鼻孔關閉，舌頭表面溫度會隨之降低，而溫度的降低又會減少TRPV1激活的可能。 ●綜合報道



帕塔普蒂安簡介

阿德姆·帕塔普蒂安（Ardem Patapoutian）

出生：1967年，黎巴嫩貝魯特

現職：美國霍華德休斯醫學研究所研究員、加州斯克里普斯研究所研究員

簡介：8歲時黎巴嫩內戰爆發，帕塔普蒂安的童年生活大受影響，在貝魯特美國大學就讀期間更曾經被武裝分子綁架。1986年移民美國，貧困中曾為報章撰寫星座運程維生，後入讀加州大學洛杉磯分校修讀細胞生物學。之後再轉入加州理工學院，展開漫長的科研路。



●朱利葉斯（左）獲悉得獎後，與妻子在家中慶祝。路透社

朱利葉斯簡介

戴維·朱利葉斯（David Julius）

出生：1955年11月4日，美國紐約

現職：加州大學三藩市分校分子生物學教授

簡介：生於紐約一個傳統大家庭，高中畢業後原本計劃報考本地大學，但同學建議他改報麻省理工。朱利葉斯當時甚至從未聽說過這間名校，但最終獲取得錄，並取得生命科學學位。畢業後朱利葉斯於加州大學柏克萊分校轉攻生物化學，並於博士畢業後在加大三藩市分校任教至今。

專訪帕塔普蒂安門生「獲獎意料之中」

香港文匯報訊（記者 蕭桂煬）兩位諾貝爾獎得獎者的研究所多年來桃李滿門，其中帕塔普蒂安主理的The Patapoutian Lab的博士後研究員馬尚（Shang Ma）接受了香港文匯報專訪。他於2015年加入這個美國斯克里普斯研究所旗下的實驗室，與帕塔普蒂安共事多年。他表示老師得獎是「意料之中」，但研究僅僅發表約10年便得獎則是意料之外，形容老師既聰明，又關心學生，甚至更曾幫他照顧狗隻。

馬尚憶述當初加入研究所時，帕塔普蒂安已在學界打出名堂，因為研究方向創新，吸引了不少與他一樣的莘莘學子。馬尚現正在研究所從事有關血紅細胞感應壓力的研究。馬尚表示，帕塔普蒂安最大的貢獻在於發現了Piezo離子通道，解釋了生物觸覺是如何在分子水平層面發生，其學說至今被引用多達1,500次，實屬填補了神經科學裏的「一片重要空白」，更可以轉化為藥物研究等，對科學界「衝擊力非常大」。



●帕塔普蒂安生日，被馬尚（右）等學生朋友們抬起慶祝。受訪者提供

具大局觀 與學生打成一片

在馬尚眼中，老師私下既聰明又毫無架子，十分關注學生的實際想法，並推動他們付諸實行，毫不吝嗇資金與人力物力。「帕塔普蒂安是一個擁有Big Picture（大局觀）的人」，善於掌控研究項目的全局，所以無論是在科研的方向也好，組織來自不同領域的學生合作也好，他都總能提升團隊的氛圍，「也是為什麼團隊這麼productive（有成果）」。

馬尚亦提到，帕塔普蒂安在實驗室會組織很多娛樂活動：「疫情前可非常多了，跑步、露營都有。」帕塔普蒂安甚至曾幫過他「看狗」。可見師生生活融洽。馬尚認為，諾貝爾評委或許是選定一些主題來頒發，例如今年的神經科學。他覺得老師獲得這至高殊榮屬「意料之中」，卻沒有想到會如此之快，「研究才發表不過10年左右，也許是研究太重要了」。

港產女科學家拜師朱利葉斯

香港文匯報訊（記者 蕭桂煬）從香港大學本科畢業的香港年輕科學家余穎思，興趣在於生物感觀，她現於加州大學三藩市分校朱利葉斯實驗室就職，當博士後研究員。余穎思表示，她因為興趣，畢業前「跟開」朱利葉斯的研究，自己也想轉一個方向，於是便拜入門下，在他的指導下研究老

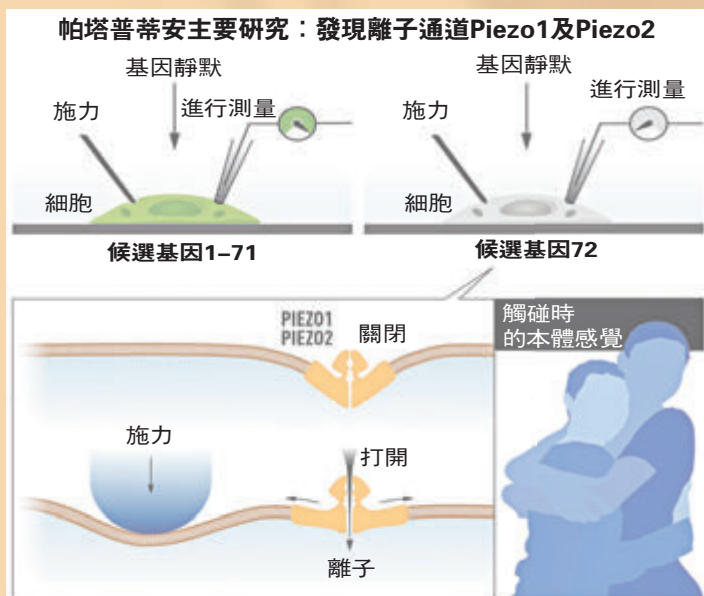
鼠脊椎神經。她接着說，朱利葉斯是一位「好好老師」，他願意放手讓學生投入自己的研究，不會管得緊，卻往往能一針見血地糾正錯誤，非常聰明。

老師得獎讓余穎思感到振奮，直言朱利葉斯值得這殊榮。她憶述老師常在節日送暖，帶上如朱古力等窩心小禮物，令實驗室充滿溫暖。

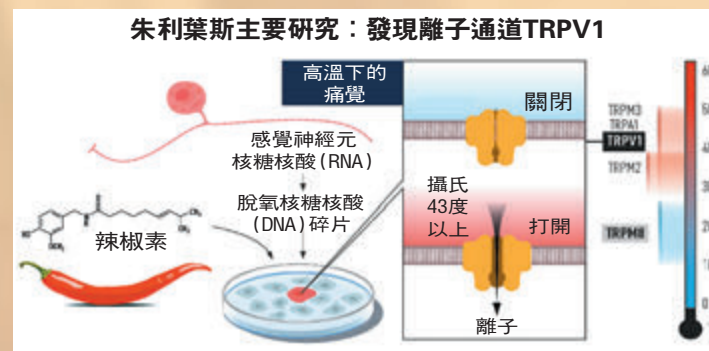
加州大學三藩市分校生物化學和生物物理系教授程亦凡，專長於冷凍電鏡，與朱

利葉斯合作十幾年，至今仍在共同進行TRPV1等蛋白的結構分析，他接受香港文匯報專訪時提到，在加州大學與朱利葉斯合作的氛圍是「One of the best（最好之一）」，他十分高興這位老朋友能得獎，形容是意料之中，消息鼓舞了同是投入基礎研究的他。

有趣的是，程亦凡與朱利葉斯幾天前才在科學期刊發表研究報告。程笑言，可以預見兩人仍會不斷合作。



▲帕塔普蒂安利用對施力敏感細胞尋找一種會因施力激活的離子通道，幾經辛苦下發現Piezo1，並進而找到性質類似的Piezo2。基於這個突破性發現，帕塔普蒂安與其他團隊證明了Piezo2是觸感的關鍵離子通道，並在「本體感覺」中扮演關鍵角色。進一步研究更證明，Piezo1及Piezo2參與調控血壓、呼吸和排尿等其他重要的生理過程。



▲朱利葉斯使用辣椒中的辣椒素，鑑定出TRPV1這種由傷害性溫度激活的離子通道。基於這發現，其他科學家陸續發現其他相關離子通道，讓我們知道不同溫度在神經系統中誘發電子訊號的機制。

TRPV1與Piezo2在人體神經系統扮演角色

