

熱辣的科學與壓力下的研究——2021 諾貝爾生理學醫學獎

作者:夏大夢 文字校對:計冠光

對溫度及觸覺的感知能力是生存中至關重要的,也是我們與周圍世界互動的基礎。在日常生活中,我們認為這些感覺是理所當然的,但是神經脈沖是如何觸發的,從而可以感知溫度和壓力?今年的諾貝爾生理學醫學獎獲得者回答的就是這個問題。

一個未解之謎。朱利葉斯和他的同事創建了一個包含數百萬個 DNA 片段的數據庫,這些片段與感覺神經元中基因庫相對應。他們假設該 DNA 數據庫包含能夠與辣椒素反應的蛋白質的 DNA 片段。他們將基因一個個導入不與辣椒素反應的細胞。經過艱苦的蒐尋,終於找到

其他離子通道均由不同的溫度激活。後續的進展,則從細胞轉移到了小鼠模型。使用缺乏這些基因的小鼠來研究這些受體基因感知溫度功能。大衛·朱利葉斯對 TRPV1 的發現開始讓人們理解溫度差異如何誘發神經信號的生理機制。

壓力下的科研!

雖然溫度感知機制正在逐步展開,機械刺激是如何轉化為我們的觸覺和壓力感卻尚不清晰。科研人員曾在細菌中找到機械感應受體,但高等動物,例如脊椎動物中的觸覺機制仍未可知。在美國加州拉荷亞斯克里普斯研究中心(Scripps Research)工作的阿德姆·帕塔普蒂安希望找出那些被機械刺激激活的未知受體。

帕塔普蒂安首先確立了一種的細胞模型,該細胞被微管戳後會做出反應並可測得電信號。他們假設該受體離子通道是由機械力激活的。隨後,他們找到 72 個候選基因。為了找到負責機械感應的基因,這些候選基因被一個個沉默表達(Genesilencing)後排除。又是一輪艱苦且持久研究,帕塔普蒂安及其合作者最終成功找到了那個基因,在其沉默表達後細胞不再對微管戳產生反應。一種全新的且完全未知的機械敏感離子通道被發現,並以表示壓力的希臘字母(π; pi esi)命名, Piezo1。因為與 Piezo1 相似,第二個基因被發現且命名為 Piezo2。Piezo2 在感覺神經元中高表達,更多的研究證實了對細胞膜施加壓力會直接激活 Piezo1 和

鎖和調控。

科研與轉化醫學及藥物開發

以上是正常人感受溫度與機械壓力的機制,如果這些通道出現了問題,會有什麼後果? TRP 離子通道異常可以引起多種疾病,比如 TRPA1 涉及多種疾病,例如急性神經性和炎性疼痛,其中一種被稱為家族性發作性疼痛綜合徵 1 型。這是 TRPA1 基因突變引起的常染色體顯性遺傳疾病,表現為發作性上半身疼痛,可由寒冷、飢餓和身體壓力誘發。

Piezo 基因的遺傳突變被發現引起多種人類遺傳疾病,包括紅細胞乾癆綜合症、淋巴管水腫、遠端關節攣縮症、觸覺缺失症等。Piezo2 基因突變也是數種遺傳疾病的基礎,這些疾病表現為觸覺、振動和本體感覺的改變。但另一方面, Piezo2 通道功能缺失導致人體對病理機械超敏痛感知的喪失,又使其可以作為開發新型鎮痛藥物的重要靶點。

另外關於辣椒素引發疼痛的研究催生了用于慢性疼痛的止痛藥,而許多抗敏感化妝品中添加 4-叔丁基環己醇來舒緩敏感性皮膚的過高反應,源頭也是上述發現。

今年諾貝爾獎得主對 TRPV1、TRPM8 和 Piezo 通道的開創性發現,讓我們瞭解了溫度和機械壓力是如何啟動神經感知和適應周圍的世界。TRP 通道對我們感知溫度至關重要。Piezo 通道賦予我們觸覺和本體感知,以及更多的生理功能調節都依賴于溫度和壓力。基于

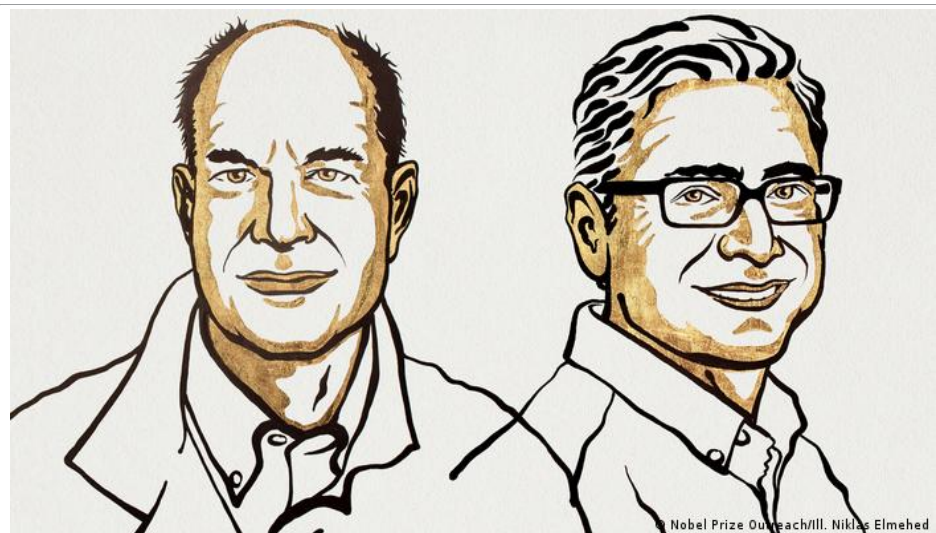


圖 12021 年 10 月 4 日,諾貝爾生理學或醫學獎授予美國研究者大衛·朱利葉斯(David Julius)和阿德姆·帕塔普蒂安(Ardem Patapoutian)。

大衛·朱利葉斯(David Julius)利用辣椒素來鑒別皮膚神經末梢中對熱敏感的受體。顧名思義,辣椒素是一種提取自辣椒的刺激性化合物,能引起燒灼感。另一位獲獎者,阿德姆·帕塔普蒂安(Ardem Patapoutian)則是利用壓力敏感細胞發現了一類新型受體可以對皮膚和內臟的機械刺激做出反應。這些突破性的研究激發了無數後繼者們對神經系統如何感知冷、熱和機械刺激的探索。

而我們是如何感知世界的呢?

我們如何感知世界,一直困惑著人們。千百年來,感知世界的本能一直驅動著我們的好奇心。比如,眼睛是如何感知光線,耳朵是如何捕捉聲波,口鼻是如何品嚐和分辨不同的氣味和味道。當然我們也有很多其他的方式感知世界。想象一下,夏日赤足走過草地,你可以感受到陽光的炙熱和風的吹拂,以及腳下的一片片青草葉。這些對於溫度、觸覺和動態的感知對於我們適應不斷變化的環境至關重要。

早在 17 世紀,哲學家勒內·笛卡爾就曾設想有線連接著皮膚的不同區域和大腦連。這樣,如圖一所示在火燒到腳的時候,機械信號就可以由腳傳入腦部。之後的研究也發現這種專有感覺神經元的存在。約瑟夫·厄爾蘭格(Joseph Erlanger)和赫伯特·加塞因(Herbert Gasser)發現了不同的感覺感覺神經纖維能夠對不同刺激做出反應,從而獲得了 1944 年諾貝爾生理學醫學獎。從那時起,神經細胞已被證實是高度分工以感應和傳導不同類型的刺

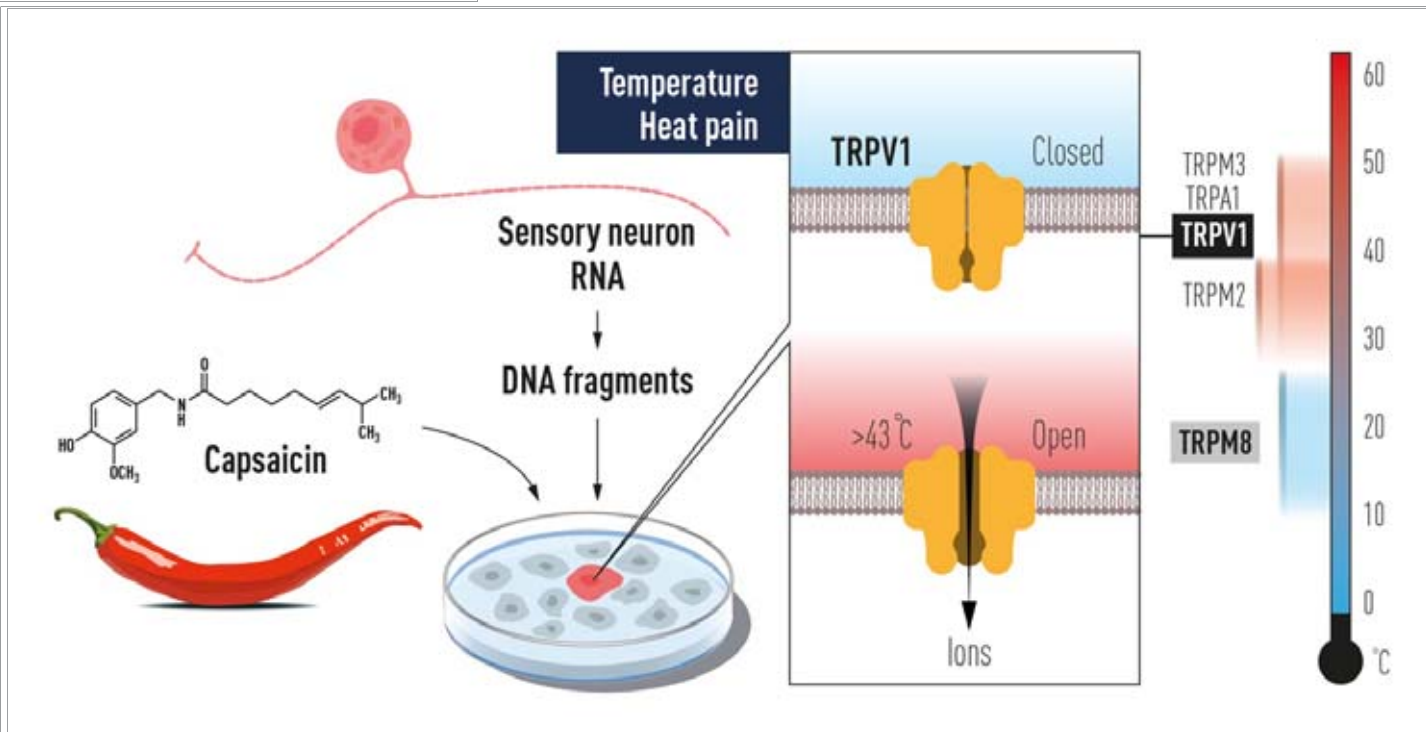


圖 3 大衛·朱利葉斯用紅辣椒中的辣椒素來識別 TRPV1 蛋白,一種被熱量激活的離子通道。額外的相關離子通道被發現,我們現在瞭解不同的溫度如何在神經系統中誘發電信號。

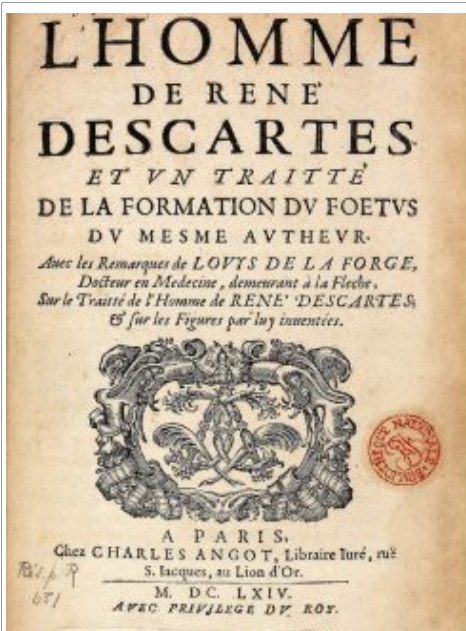


圖 2 哲學家勒內·笛卡爾想象熱如何向大腦發送機械信號。

激,使我們能夠感知環境的細微變化。比如,我們能夠感知物體表面紋理的差異,或者我們能夠辨別令人舒適的溫暖及痛苦的灼熱。

在大衛·朱利葉斯和阿德姆·帕塔普蒂安的發現之前,對於神經系統如何感知和解析環境,有一個最基本的問題是:溫度和機械刺激如何在神經系統中轉化為電脈沖。

科學熱辣起來了!

在 20 世紀 90 年代後期,美國加州大學舊金山分校的大衛·朱利葉斯在分析辣椒素如何產生接觸辣椒時的灼熱感時看到了潛在的重大科學發現。辣椒素在當時已知能激活感受疼痛的感覺神經,但這種化學物質的作用機制是

一個基因能夠讓細胞對辣椒素做出反應(圖 3)。辣椒素的感應基因終於被找到了!進一步的實驗表明,該基因編碼了一種新的離子通道蛋白。這個被新發現的辣椒素受體在之後被命名為 TRPV1。當朱利葉斯探究這個蛋白對於熱的反應時,他發現這是一種被熱所激活的感受疼痛的受體。換言之,“辣”是一種由熱引起的痛覺。

TRPV1 的重大發現為後來更多的溫度感應受體的發現指引了道路。大衛·朱利葉斯和阿德姆·帕塔普蒂安獨立使用薄荷醇找到了新的受體——TRPM8,這是一個由低溫來激發的受體。與 TRPV1 和 TRPM8 相類似的

Piezo2 離子通道。

來自帕塔普蒂安團隊及其他科研團隊的突破性成果,證實了 Piezo2 離子通道在觸覺上的關鍵作用。此外, Piezo2 在對於身體位置及動作中至關重要,被稱為本體感知。之後的工作, Piezo1 和 Piezo2 離子通道也被證實調控了血壓,呼吸及膀胱控制等生理功能。換言之,對於壓力系統的感知是生理功能的重要反

這些發現的深入研究正在進行中,這些知識將用于各種疾病治療方法的開發,包括慢性疼痛。

信息來源

- [1] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/press-release/>
[2] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/advanced-information/>

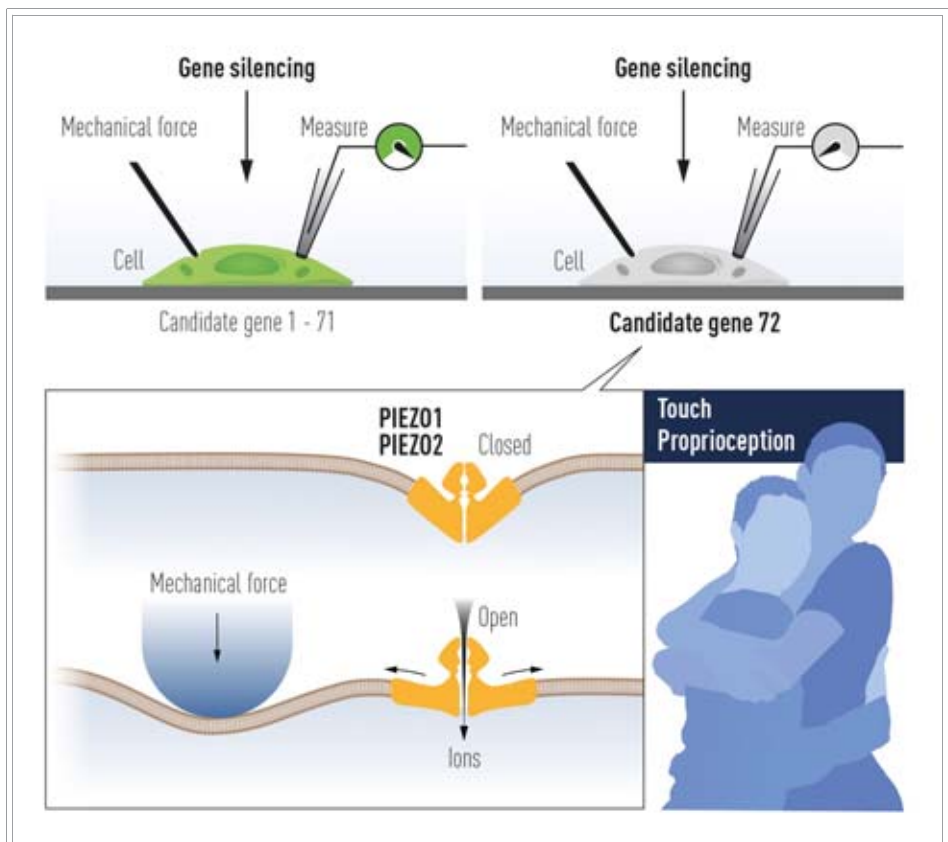


圖 4 帕塔普蒂安使用機械敏感細胞模型來識別機械刺激激活的離子通道。