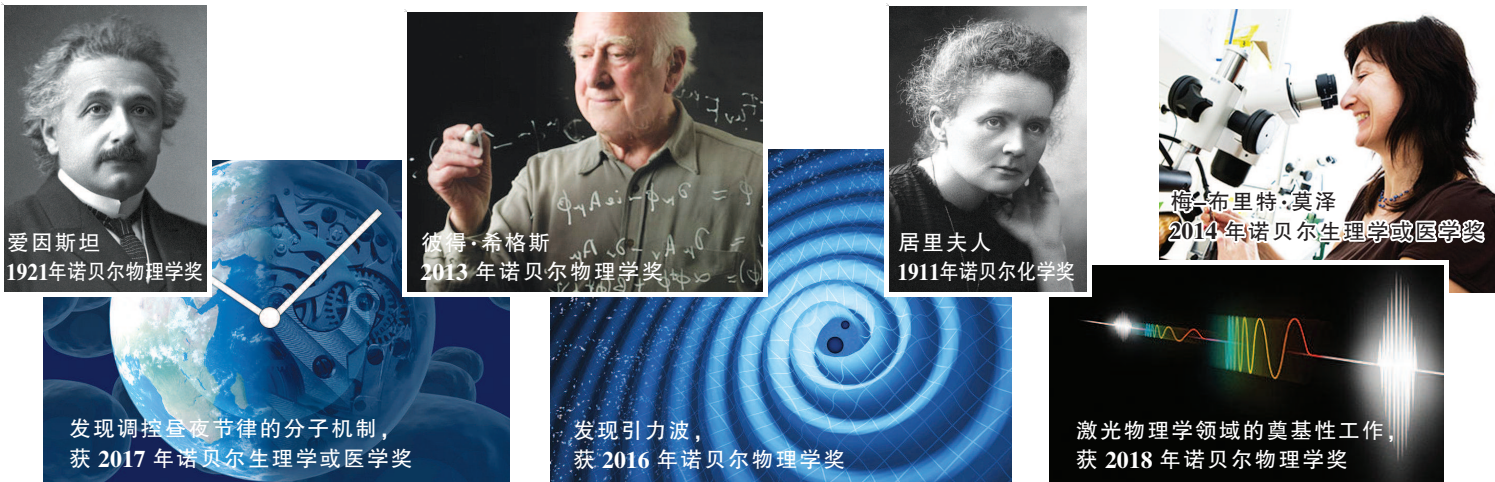


每年的诺贝尔科学奖，都吸引着世人关切的目光。但随着时间的推移，那些曾被诺奖垂青的研究课题逐渐淡出公众视线。

事实上，诺贝尔奖不仅仅是对那些作出杰出贡献科学家的奖励，从中我们往往可以触摸到世界科技前沿的脉搏，看出各领域十分重要的课题，眺望未来研究的方向。

对于孜孜以求的科学家和永无止境的科学探索而言，摘得诺奖绝非画上句号。随着相关研究的不断深入，一些有趣的、甚至出乎意料的科学真相正被陆续发现。为此，本刊选取近五年获得诺奖的三个研究课题，看看它们为我们带来了哪些新的讯息。



爱因斯坦 1921年诺贝尔物理学奖

彼得·希格斯 2013年诺贝尔物理学奖

居里夫人 1911年诺贝尔化学奖

梅·布利特·莫泽 2014年诺贝尔生理学或医学奖

发现调控昼夜节律的分子机制，获 2017 年诺贝尔生理学或医学奖

发现引力波，获 2016 年诺贝尔物理学奖

激光物理学领域的奠基性工作，获 2018 年诺贝尔物理学奖

昔时诺奖宠儿，今日谁执牛耳

大脑 GPS, 在蝙蝠隧道起飞

■宇辰 编译

>>> 诺奖回放

2014年，英国伦敦大学学院的约翰·奥基夫和挪威卡维里研究所的爱德华·莫泽和梅-布利特·莫泽，因“发现构成大脑定位系统的细胞”而分享当年的诺贝尔生理学或医学奖。

大脑如何感知空间位置、如何导航，是上世纪70年代以来令神经科学家着迷的一个课题。1971年，伦敦大学学院的约翰·奥基夫率先通过小鼠实验发现，它们大脑中不同区域的细胞对应着其活动区域中不同的位置，并由此在大脑中创造出相应的空间位置认知地图。他将这些细胞称为“位置细胞”。

30年后，挪威卡维里研究所的爱德华·莫泽和梅-布利特·莫泽夫妇，在海马体附近的内嗅皮层中发现了其他类型的与导航有关的细胞，即“网格细胞”。小鼠通过网格细胞在大脑中形成了坐标系，就像一个微小的全球定位系统(GPS)，使精确定位和路径导航成为了可能。

斩获2014年诺贝尔生理学或医学奖之后，有关大脑GPS定位的相关研究日益成为神经科学领域的大热门。近年来，以色列魏茨曼科学研究所的神经科学家纳楚姆·乌兰诺夫斯基，则把这项研究带入了一个全新天地。

打破研究惯例 此前，几乎所有关于大脑导航的研究主要集中在实验室的大鼠和小鼠身上，它们总是在实验室的小盒子里四处活动，导航经验相对容易测量。但是不同动物分别在游泳、爬树或飞行时如何感知世界，光凭实验鼠无法得到更多答案。

纳楚姆打破了这一常规做法，他选择了一种十分特别的动物模型——蝙蝠。“蝙蝠是能飞行的哺乳动物，我们想要了解大脑如何感知三维空间，它就是十分理想的研究对象。蝙蝠的另一个优势在于，它有两套导航系统——视觉系统和回声定位系统，我们可以交替研究这两套系统对相同空间的感知能力，这用大鼠或小鼠模型很难做到。”纳楚姆说。

在纳楚姆的想法付诸实施之前，必须要找到合适的蝙蝠，而更具挑战性的，是要设计从蝙蝠的大脑收集数据的仪器。此前收集实验鼠大脑的数据是靠植入电极获得，然后传输到电脑上。“很明显，这种方法对飞行中的蝙蝠是



以色列神经科学家纳楚姆·乌兰诺夫斯基和他研究的埃及果蝠

建在魏茨曼科学研究所长达200米的蝙蝠隧道

行不通的。”纳楚姆开始着手设计无线GPS和小到足以让蝙蝠携带的电生理学设备。他的GPS记录仪是一个5厘米见方、重8克的装置；神经活动记录仪有16根比人的头发还细的电极，重量只有7克，可同时记录多个神经元放电，并可储存几小时的数据。

尽管它们很小，但对许多蝙蝠来说还是太重了，包括体重为20克的“大棕蝠”。于是，他转而决定用埃及果蝠来做实验，它们的体型是实验室大鼠的十倍。纳楚姆最早的实验是想了解蝙蝠在离开自己栖息地后选择的飞行距离。他给野外捕捉来的35只蝙蝠配备了GPS记录仪，发现它们每晚飞15公里或更远去寻找晚餐，它们甚至能记住某棵果实特别多的果树的准确位置。

他又为他的蝙蝠建造了一些飞行室，最大的约6米长、5米宽、3米高，接近一个壁球馆的一半大小。飞行室用金属和一层黑色隔音泡沫塑料隔绝外部噪音和电子信号的干扰，保持飞行室里的绝对安静；照明灯光可从昏暗调到非常暗，里面配备了摄像机，可供蝙蝠悬挂在上的着陆球，以及用水果引诱它们的喂食站。在隔壁的控制室里，蝙蝠以微小的光点在屏幕上移动。每只蝙蝠都携带有一个红色发光二极管，蝙蝠在飞行室里飞行时，摄像机能跟踪它们的活动，另外还有神经记录仪对它们的大脑活动进行监测。

纳楚姆通过这样的实验设置来揭示典型的蝙蝠导航神经元3D分布区域。例如，大鼠位置细胞的分布呈特定大小的扁平圆圈，而飞行中蝙蝠的位置细胞分布近乎球形。他还对蝙蝠的头向细胞是如何进行3D导航的进行研究，并发现了另一种类型的导航细胞，即研究人员一直在寻找的“矢量细胞”，它能追踪某个特定目标的角度和距离。

隧道设想 对于脑科学家来说，在高度简化的实验室中，研究会受到各种限制。纳楚姆真正感兴趣的是自然行为的神经基础；在飞行室外蝙蝠更为自然的行为中，它们大脑中的那些神经细胞将如何导航。监测野外活动蝙蝠的位置不太可能，因为蝙蝠的活动范围太大，摄像机无法跟踪拍摄，另外GPS也无法提供足够的分辨率。因此，纳楚姆想到了一个最好的选择——建造人工隧道。他在魏茨曼科学研究所的一块废弃空地上，为蝙蝠建造了一条长200米的飞行隧道。

当蝙蝠在隧道里飞行，它们身上携带着微小信号装置，间隔放置在隧道外部，可接收无线电信号的15根天线会实时监测它们的确切位置，并通过Wi-Fi将数据发送到隧道入口的工作站，在那里重建蝙蝠完整的三维运动轨迹。整套实验装置的建造成本约为90万以色列谢克尔(约合25万美元)。

“纳楚姆的大胆令人印象深刻。”2014年诺贝尔生理学或医学奖得主爱德华·莫泽表示，“他的方法会让重要的新问题得到解决。”自2016年3月蝙蝠在隧道里首次飞行以来，纳楚姆和他的学生们收集了来自不同蝙蝠的200多个神经元数据，这些早期数据给他们带来了一些很有趣的启示。例如，纳楚姆发现，某个细胞会在一个小区域内的某个位置被激发，但在较大区域里也会在不同的位置上被激发，这表明位置细胞可能代表多个空间点，而不仅仅是某个特定的空间点，研究人员在之前较小的实验场地中一直未能发现这种模式。

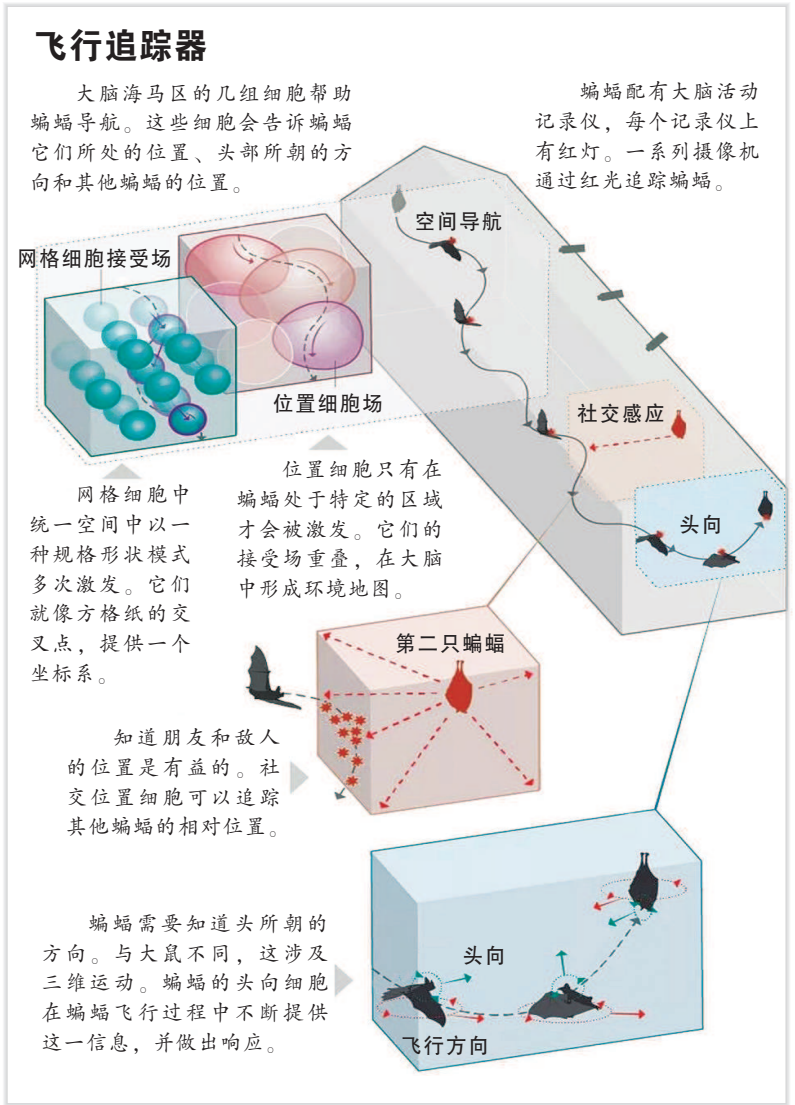
纳楚姆需要更多数据来证实这一点，他说，“如果位置细胞的定位都只限制在实验室大小的范围内，海马区不可能容纳足够多的单个神经元用于蝙蝠长途飞行中的定位。所以一些位置细胞会做出多尺度的响应是很有道理的。”

更复杂的迷宫飞行 基于这一想法，纳楚姆设计了一个更大更好的隧道。今年早些时候，由一个私人赞助商提供了所需900万谢克尔资金的一半，帮助纳楚姆建造了一条1千米长、安装有密集有线天线的隧道。在这里，研究人员可以更好地观察蝙蝠如何在更大区域内进行精确3D定位。这条隧道还有一个15米长的岔道，可供科学家们研究同样的神经元对长短距离飞行的反应，以及大脑如何将这两个尺度的定位地图整合在一起。

“这是一项介于现实世界和实验室环境之间的实验。”美国贝勒医学院研究大鼠和猴子大脑空间导航和决策的神经科学家朵拉·安吉拉奇说。行为神经科学家越来越意识到，改变使用实验动物的传统做法对于大脑实验是多么重要。在典型的实验室实验中，经过训练的动物通常会执行一些特定任务，但这与动物如何进行大脑连接可能完全没有关系。

然而，正如爱德华·莫泽所指出的那样，隧道里的蝙蝠并没有像在野外找到果树的野生蝙蝠那样聪明，“在隧道里飞行和降落并不需要太多脑力。”因此，纳楚姆正在考虑进行一项更为雄心勃勃的实验计划，他正在为建造一个40米宽、60米长的迷宫寻求资金。

这个迷宫比一个足球场的一半略小一些，将由相互连接的隧道组成。蝙蝠不可能一眼就能看到目标(通常



飞行追踪器

大脑海马区的几组细胞帮助蝙蝠导航。这些细胞会告诉蝙蝠它们所处的位置、头部所朝的方向和其他蝙蝠的位置。

蝙蝠配有大脑活动记录仪，每个记录仪上有红灯。一系列摄像头通过红光追踪蝙蝠。

网格细胞接受场 网格细胞在空间中以一种规律形状模式多次激发。它们就像方格纸的交叉点，提供一个坐标系。

空间导航 位置细胞只有在蝙蝠处于特定的区域才会被激发。它们的接受场重叠，在大脑中形成环境地图。

位置细胞 位置细胞只有在蝙蝠处于特定的区域才会被激发。它们的接受场重叠，在大脑中形成环境地图。

社交感应 蝙蝠需要知道头所朝的方向。与小鼠不同，这涉及三维运动。蝙蝠的头向细胞在蝙蝠飞行过程中不断提供这一信息，并做出响应。

知道朋友和敌人的位置是有益的。社交位置细胞可以追踪其他蝙蝠的相对位置。

飞行方向 蝙蝠需要知道头所朝的方向。与小鼠不同，这涉及三维运动。蝙蝠的头向细胞在蝙蝠飞行过程中不断提供这一信息，并做出响应。

蝙蝠需要知道头所朝的方向。与小鼠不同，这涉及三维运动。蝙蝠的头向细胞在蝙蝠飞行过程中不断提供这一信息，并做出响应。

外部，可接收无线电信号的15根天线会实时监测它们的确切位置，并通过Wi-Fi将数据发送到隧道入口的工作站，在那里重建蝙蝠完整的三维运动轨迹。整套实验装置的建造成本约为90万以色列谢克尔(约合25万美元)。

“纳楚姆的大胆令人印象深刻。”2014年诺贝尔生理学或医学奖得主爱德华·莫泽表示，“他的方法会让重要的新问题得到解决。”自2016年3月蝙蝠在隧道里首次飞行以来，纳楚姆和他的学生们收集了来自不同蝙蝠的200多个神经元数据，这些早期数据给他们带来了一些很有趣的启示。例如，纳楚姆发现，某个细胞会在一个小区域内的某个位置被激发，但在较大区域里也会在不同的位置上被激发，这表明位置细胞可能代表多个空间点，而不仅仅是某个特定的空间点，研究人员在之前较小的实验场地中一直未能发现这种模式。

纳楚姆需要更多数据来证实这一点，他说，“如果位置细胞的定位都只限制在实验室大小的范围内，海马区不可能容纳足够多的单个神经元用于蝙蝠长途飞行中的定位。所以一些位置细胞会做出多尺度的响应是很有道理的。”

更复杂的迷宫飞行 基于这一想法，纳楚姆设计了一个更大更好的隧道。今年早些时候，由一个私人赞助商提供了所需900万谢克尔资金的一半，帮助纳楚姆建造了一条1千米长、安装有密集有线天线的隧道。在这里，研究人员可以更好地观察蝙蝠如何在更大区域内进行精确3D定位。这条隧道还有一个15米长的岔道，可供科学家们研究同样的神经元对长短距离飞行的反应，以及大脑如何将这两个尺度的定位地图整合在一起。

“这是一项介于现实世界和实验室环境之间的实验。”美国贝勒医学院研究大鼠和猴子大脑空间导航和决策的神经科学家朵拉·安吉拉奇说。行为神经科学家越来越意识到，改变使用实验动物的传统做法对于大脑实验是多么重要。在典型的实验室实验中，经过训练的动物通常会执行一些特定任务，但这与动物如何进行大脑连接可能完全没有关系。

然而，正如爱德华·莫泽所指出的那样，隧道里的蝙蝠并没有像在野外找到果树的野生蝙蝠那样聪明，“在隧道里飞行和降落并不需要太多脑力。”因此，纳楚姆正在考虑进行一项更为雄心勃勃的实验计划，他正在为建造一个40米宽、60米长的迷宫寻求资金。

这个迷宫比一个足球场的一半略小一些，将由相互连接的隧道组成。蝙蝠不可能一眼就能看到目标(通常

是某种食物，比如一根香蕉)，相反它将不得不依赖于它在认知地图上的记忆。纳楚姆设想了一系列复杂的实验，例如设定多个目标，或者突然阻断蝙蝠记忆中的路径等。

“现有技术允许我们使用无线电生理技术记录自由活动的动物，借助无线光遗传技术、摄像机阵列、运动传感器等这些几年前还无法想象的装置，可以让我们从真正意义上第一次开始研究动物自然行为的神经基础。”纳楚姆说。他提出以下一系列问题的答案：蝙蝠如何在几个目标之间做出选择，或者重新计算一条新的路径？当蝙蝠迷失方向时，这些导航细胞会做出何种反应？大脑里的向量细胞是否做出疯狂运转？这些都是令人着迷的未解之谜。

青蒿素研发, 永远在路上

■本报见习记者 金婉霞

>>> 诺奖回放

2015年，中国药学家屠呦呦因发现青蒿素及其衍生物双氢青蒿素能够有效对抗疟疾，而获得当年诺贝尔生理学或医学奖，成为第一个摘得诺贝尔科学奖的本土科学家。

上世纪七八十年代，为了让青蒿素从一种化学分子变成药物，中国科学家们进行了经年累月的研究，并对其化学结构进行了系统性改造。但要解锁青蒿素的更多功能，人类才刚刚迈出第一步。

抗疟新难题：克服耐药 本世纪初，传来了一个让很多人不愿相信的消息：首例青蒿素耐药病例出现在泰国-柬埔寨边界。随后，这一治疗疟疾最有效的药物在柬埔寨、缅甸、越南、老挝及泰国越来越多的患者中失去作用。尽管青蒿素被认为是几十年来对抗疟疾最有效的药物，但与大多数对寄生虫病的药物一样，青蒿素和双氢青蒿素也不得不面对病原体耐药性的难题。

克服耐药，首先要从探明药物作用机理入手。屠呦呦在最近一次接受新华社记者采访时表示，今后一段时期内，青蒿素的抗疟机理将是她和科研团队的攻关重点。目前，科学界公认的观点是，青蒿素进入患者体内后，在被疟原虫感染的红细胞内浓度最高。达成这一共识已近40年，但仍没有清晰答案。对于青蒿素的抗疟机理，学界更倾向于多靶点学说。有意思的是，研究发现，青蒿素除青蒿素以外的某些成分虽然没有抗疟作用，但对于青蒿素的抗疟作用有促进作用，能够提高青蒿素的利用率。

同时，科研人员正在借鉴中医药理论，研究青蒿素与其他抗疟药联合用药，采取多靶点、多靶点的方式取得更好的疗效，克服耐药。

青蒿素神奇功能一一解锁 随着科学家们对青蒿素研究的深入，更多神奇功能被一一解锁。比如，德国科研人员发现青蒿素能抑制病毒表

面的蛋白，具有抗病毒作用；在诸如结肠癌等肿瘤中，青蒿素对肿瘤细胞有所响应，具有潜在抗肿瘤作用。也有研究表明，青蒿素在白血病、类风湿性关节炎、多发性硬化、变态反应性疾病等方面也有一定效果。

在对双氢青蒿素的深入研究中，屠呦呦团队发现，该物质对于红斑狼疮的独特效果。据了解，“双氢青蒿素治疗红斑狼疮”已获国家食品药品监督管理总局批复同意开展临床试验。这也是双氢青蒿素被批准为一类新药后，首次申请增加新适应症。

眼下，屠呦呦领衔的中国中医科学院青蒿素研究中心已把阐明青蒿素类药物的耐药机制及其控制方法，以及临床应用拓展、生物合成研究等列入“十三五”规划重点任务。青蒿素究竟还有多少妙用，有待科学家们继续发现。

让青蒿素“在非洲, 为非洲”

非洲是疟疾重灾区。据2013年的数据统计，撒哈拉以南非洲国家占凶险型疟疾发病数的90%。尽管有世界卫生组织采购的抗疟药物提供，但非洲不少国家都未能自己生产抗疟药物。此前，由中国试验引种到埃塞俄比亚的黄花蒿中已测得0.63%的青蒿素含量，达到了工业化提取制药的含量要求。既然患者在非洲，原料黄花蒿也可当地提供，相比于原料中国产、药物欧美造，让青蒿素“在非洲，为非洲”成为一个更加经济合理的选择。2016年，发展中国家科学院院士、非洲天然产物研究中心主任艾米娅斯·达格纳教授提出，希望中国能帮助埃塞俄比亚规划设计抗疟药物复方蒿甲醚的制剂车间。随后，中国科学院将这个计划纳入“一带一路”国际科技合作计划，免费为非洲培养相关药理学硕士和博士人才，助力青蒿素效能在非洲最大化。



青蒿素是从黄花蒿中提取出来的有机物

“上帝粒子”可能导致宇宙毁灭?

■本报见习记者 金婉霞

>>> 诺奖回放

2013年，预测了希格斯机制的比利时科学家弗朗索瓦·恩格勒和英国科学家彼得·希格斯，获得当年诺贝尔物理学奖。

位于瑞士和法国边界地下100米深处、一条27公里长的环形隧道内，安装着世界上最大、能量最高的粒子加速器，总投资100亿美元。2012年，这台大型强子对撞机发现了被称为“上帝粒子”的希格斯玻色子，帮助科学家完成了粒子物理标准模型的最后一块拼图。

然而这个被人类苦苦寻觅了48年的粒子一经发现，即在物理学界引发风波。已故著名物理学家霍金就曾警告说，这个粒子有一天可能会摧毁我们的宇宙。

缓慢消亡, 还是瞬间湮灭?

科学家用于解释物质基本组成的粒子物理标准模型预言，宇宙的毁灭将是一个缓慢的过程。按照这一模型，一种名叫“暗能量”的正正在加速宇宙膨胀，直到最终退化成冰冷寂静的状态。但一项新研究指出，宇宙不会如此缓慢地走向消亡，而是会在多年后，在一场大爆炸中彻底湮灭。

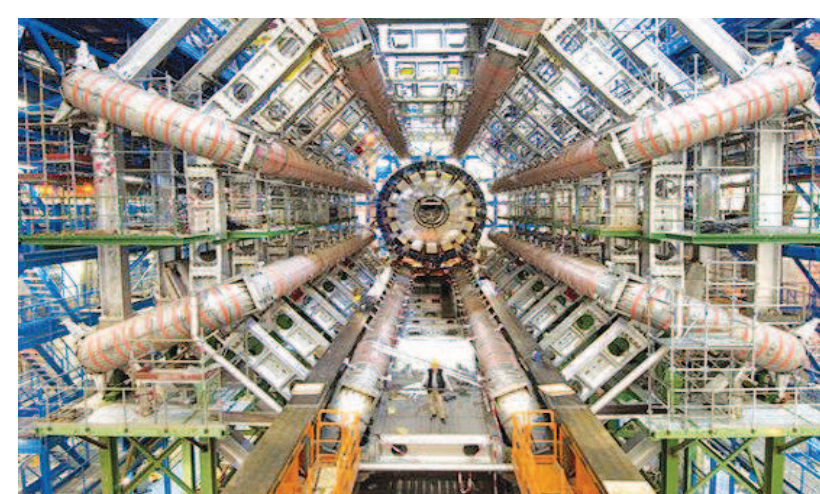
哈佛大学的研究人员在研究粒子质量和粒子之间的相互作用时，发现了这一惊人结果，其始作俑者就是“上帝粒子”。简单地说，希格斯玻色子的存在，证明了希格斯场的存在——一个散布在宇宙中的隐形力场，以其质量影响其他物质。

而研究发现，希格斯玻色子的质量并非恒定不变。由于宇宙中所有物质的质量均由希格斯玻色子赋予，这也许会使命命以存在的一切宇宙活动都土崩瓦解。因为，希格斯玻色子的质量变化可能会产生“负能量泡沫”，而该泡沫会不断扩张，直到吞噬掉整个宇宙。

虽然这听起来似乎遥不可及，但标准模型存在的缺口意味着这种设想的确有可能发生。目前的物理学仍无法解释暗物质或暗能量的运作机制，“上帝粒子”引发的研究涟漪一眼看不到尽头。

大型强子对撞机性价比太低?

工欲善其事，必先利其器。要帮助科学家深入了解宇宙本质和物质本源，就必须借助大型强子对撞机。而如今，社会对于大型强子对撞机的争论越来越多，归根结底是因为“性价比太低”。



欧洲核子中心的大型强子对撞机

资料来源: Nature 自然科研