



學術探索

淺談 2003 年諾貝爾化學獎

2003 年諾貝爾化學獎頒給約翰霍普金斯大學愛瑞(Peter Agre)博士及洛克菲勒大學的麥金諾(Roderick Mackinnon)醫師，肯定兩位學者於研究細胞膜上通道的傑出貢獻。人體細胞中，百分之七十由水組成，水如何進出細胞以維持細胞內外滲透壓的平衡，一直是科學界長久以來欲解開之謎。1988 年愛氏發現，水分子通道(water channel)能運送水進入細胞內，並成功地解開此細胞膜蛋白的三度空間結構。另一方面，細胞間可藉著荷爾蒙或離子濃度的改變以傳遞訊息及神經衝動。1950 年代，英國神經科學家霍吉金(A.L. Hodgkin)及赫虛黎(A. F. Huxley)博士，兩位乃1963年諾貝爾醫學獎得主，研究神經衝動傳導時，發現和細胞膜表面上鈉鉀離子濃度的改變有關，然而如何改變離子濃度，以及哪些膜蛋白參予反應，並不清楚。1970 年代僅少數科學家相信離子通道的存在。最近二十年來，研究人員才逐漸了解，離子通道是穿梭於細胞膜上的管道，膜上洞口的開或關，將允許某些離子的進出。同時管中最窄部位，將決定離子的專一性。科

學家已知鈉、鉀、鈣及氯離子管道，乃是細胞訊息傳遞的重要通路。1998 年麥氏乃一自學的結構生物學家，第一個揭開離子通道三度空間結構的奧秘，使科學界能進一步了解離子通道的內在美，同時也打開生物物理研究領域的另外一大片天空。最近幾年來，科學界也發現許多疾病和細胞膜上通道有關。兩位學者研究過程為何，乃本文重點所在。

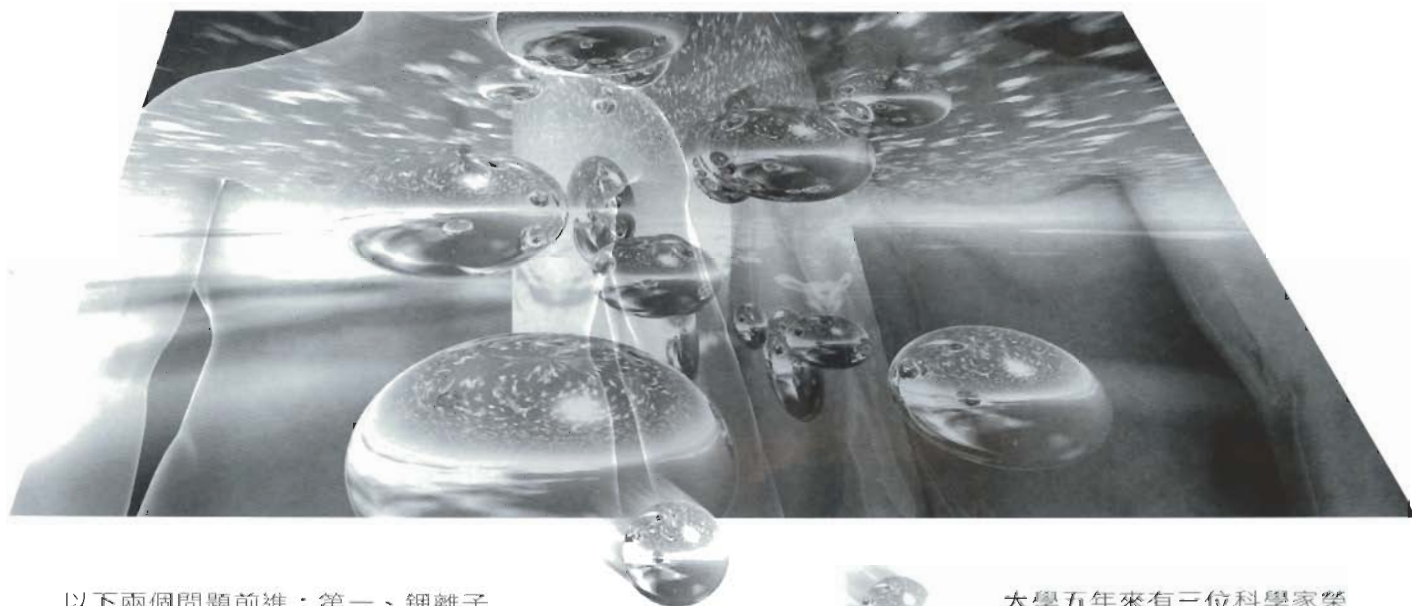
1980 年代中期，科學家才逐漸了解，水能藉由細胞膜上的孔進出，近 30 年也才了解水通道的專一性。1980 年代，愛氏以紅血球為材料，研究細胞膜上的蛋白，他發現其中一蛋白也存在於腎細胞中。分析此蛋白的排列及cDNA順序後，他才了解這是前人尋找已久的水通道。他比較含有此蛋白的實驗組及對照組細胞後發現，前者能吸收水份並膨脹，後者則無法。同時愛氏也以一種人工細胞，稱脂體(liposomes)為材料，發現含此蛋白的脂體，將允許水進入細胞內，他並發現水銀能抑制此蛋白對水進出的控制，更進一步證明此即為水通道，並命名為“aquaporin”，即水孔。2000年愛氏和其

它團隊首先發表此蛋白質三度空間的結構，解釋水通路運作的機制、專一性及由於通道蛋白中間部位帶正電，能排斥帶正電的離子溢出細胞外。最近幾年來，研究人員更發現水通道存在於細菌、植物及動物細胞內，皆和其生理機能有關。例如：植物根對水的吸收作用，人類腎臟中，百分之七十經過腎小球的水份，即靠此蛋白執行再吸收作用。

麥氏 1982 年畢業於波士頓塔虎茲醫學院，四年後毅然放棄臨床工作，進入布蘭迪大學，從事鉀離子管道的研究。過去十七年來，麥氏一直朝解決

乃當時科學界一大盛事。這也是當年霍氏及赫氏所欲了解的真相。過去兩年來，麥氏領導的研究小組緊接著解開其它鉀離子通道的結構，此研究結果有助於醫學界找出新藥以治療心律不整及其它先天及後天等心臟疾病。

總而言之，兩位學者數十年的努力，揭開細胞膜上控制水及離子進出大門的結構，從基礎研究到臨床醫學的應用，並能不斷自我學習，終於開花結果，一切並非偶然。麥氏相信「只要專心研究，一切將水道渠成。」。更值得一提的莫過於洛克菲勒



以下兩個問題前進：第一、鉀離子管道的形狀為何？第二、管道的作用機制。他有三個重要貢獻：第一、利用電子儀器的量測，發現蠍子的毒素能阻斷鉀離子管道，並用此技術進一步分析探討鉀離子管道蛋白質的結構。第二、麥氏結合電生理及分子生物的技术，經由一系列精緻的實驗，證明管道的特殊結構，使其能專一地讓鉀而非其他離子通過。第三、穿越細胞膜內外的蛋白，如離子管道及接受體等，通常很難純化，做進一步的研究，更何況了解其三度空間的結構。麥氏結合洛克菲勒大學生物物理的菁英，於 1998 年四月，終於解開鉀離子管道的奧秘，物理結構一覽無遺，

大學五年來有三位科學家榮獲諾貝爾獎；更多科學家參與，乃提升醫學研究大學水平的最佳原動力。生命科學已不再是平面思考。如何多方面整合，配合科學智慧與熱情加上運氣，方能出類拔萃。📖

作者：許英昌博士
曾任單位：美國紐約史隆凱特琳癌症紀念醫院
美國紐約洛克菲勒大學
現任單位：英騰生物科技股份有限公司
國防大學醫學院兼任副教授
作者：楊肇基博士
現任單位：中山醫學大學副教授