

2003 年諾貝爾化學獎

蔡蘊明譯

譯者按：今年的諾貝爾化學獎頒給了兩位醫生，或許有些奇怪，然而仔細的去瞭解他們所做的工作就會發現，其實他們的研究已經深入到了原子的層次，那不是化學又會是什麼呢！這其實也告訴了眾多對生命科學有興趣的年輕人，其實真正精采的還是在這個化學的層次。考慮加入我們吧。

這篇文章是譯自諾貝爾獎委員會公佈給大眾的閱讀資料：

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2003/popular.html。

有意進一步的瞭解就得詳讀以下資訊：

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2003/advanced.html。

所有的生命體都是由細胞所構成，一個人身上所擁有的細胞數目就好像銀河中的星星一般，約有上千億個，在每一個人身上，例如肌肉，腎臟與神經等不同的細胞，聯合的運作而形成一個精密的系統。透過他們有關細胞中水與離子通道的開創性發現，今年的化學諾貝爾獎得主，Peter Agre 與 Roderick MacKinnon，在增進瞭解細胞如何運作的基礎化學知識方面，有重要的貢獻。他們讓大家看到一個精采的分子機器家族：通道、閘門與活栓，這些元件是細胞功能所必須的。

通過細胞膜的分子通道

爲了維持細胞內外壓力的平衡，讓水能通過細胞膜是非常重要的，這是早爲大家所熟知的。然而這種通道的形狀與功能，卻成爲生物化學中一個典型的久未解開的問題，一直等到約 1990 年 Peter Agre 發現了第一個水的通道，就如同細胞中許多其它功能所需一般，都是由於一個蛋白質。

水分子並非唯一能進出細胞的分子，爲了讓成千上萬的細胞成功的運作而非聚集在一起的肉塊而已，協調是很重要的，因此細胞之間必須溝通，而細胞之間的訊號傳遞則是靠著離子或是一些小分子，由此導致一系列的化學反應，造成我們的肌肉緊繃，眼睛濕潤 — 實際上包括了整個身體的運作。在我們腦部的訊號亦與這些化學反應有關。當我們弄斷了一個腳趾時，一個訊號就會上傳至腦部，透過一連串的神經細胞以及化學訊號及離子的流動，訊息就好像接力賽的棒子般在細胞間傳遞。

在 1998 年 Roderick MacKinnon 第一次成功的展示了離子通道在原子的層次到底長的是什麼樣子 — 這個成就加上 Agre 的水通道之發現，打開了生化與生物學中一個嶄新的研究領域。

Agre 與 MacKinnon 的發現在醫學上的貢獻也是很重要的，有一些疾病的成因就是因爲水與離子的通道不能流暢的運作有關。隨著逐漸的瞭解這些通道的長相以及它們如何運作，我

們就有機會發展更新更有效率的藥物。

水通道

搜尋水通道

早在 19 世紀中葉，人們就知道細胞一定有一個管道讓水與鹽類流通。在 1950 年代中期，發現有一個只能讓水分子迅速進出細胞的通道存在，在這之後的三十年間，透過詳細的研究，結論是一定有某種選擇性的過濾裝置能阻斷離子通過細胞膜，但卻能讓中性的水分子自由通過，而且每秒鐘有成千上萬的水分子通過一個單一的通道！

雖然知道這些，但一直等到 1992 年都尚無人能指出這個分子機器到底長相如何；換言之，就是能找到一個或多個蛋白質所構成的真正通道。在 1980 年代中期，Peter Agre 研究紅血球細胞上的各種細胞膜蛋白質(插在細胞膜上)，他也在腎臟中發現一個同類型的蛋白質，在解開了這個蛋白質的序列以及相對應的 DNA 序列之後，他體認到這一定就是在他之前的眾多學者所搜尋的那個蛋白質：細胞的水通道。

Agre 利用一個簡單的實驗(圖 1)來測試他的假設，在此實驗中，他比較含有此膜蛋白與不含此膜蛋白的細胞，當這些細胞放入水中時，那些含有此膜蛋白的細胞因為滲透壓之故會吸收水分而漲大，而那些沒有此膜蛋白者則聞風不動。Agre 又利用一種稱為 liposome 的人造細胞來測試，那是一種內外都是水的一種肥皂泡泡，他發現當此肥皂泡的膜上植有此膜蛋白時，水就可以自由進出。

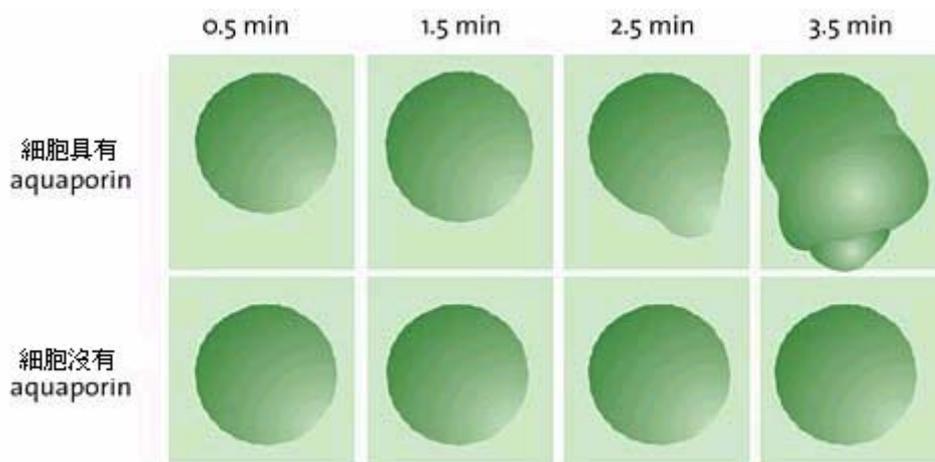


圖 1. Agre 在含有 aquaporin 與不含 aquaporin 的細胞所做的實驗。要有 aquaporin 在細胞膜上才能吸水而脹大。

由於 Agre 知道汞離子會阻礙細胞吸收及釋放水，因此他也證明了這個他所發現能控制水

進出細胞的蛋白質，也會因為汞離子的存在而無法讓水通過。這使得他更確定這個蛋白質就是真正的水通道，他命其名為 aquaporin，即“水洞”之意。

一個結構與功能的問題：水通道如何運作？

在 2000 年，透過與其他研究團隊的合作，Agre 發表了一個 aquaporin 的高解析度 3D 圖像，藉這些數據，就能按圖索驥，仔細的描繪出一個水通道是如何運作的(圖 2)。為何它只讓水通過而不讓其它的分子或離子放行？例如細胞膜是不允許質子(H^+)滲漏的，這點非常重要，因為細胞就是靠著內外質子濃度的差異來維持細胞能量儲存的系統。

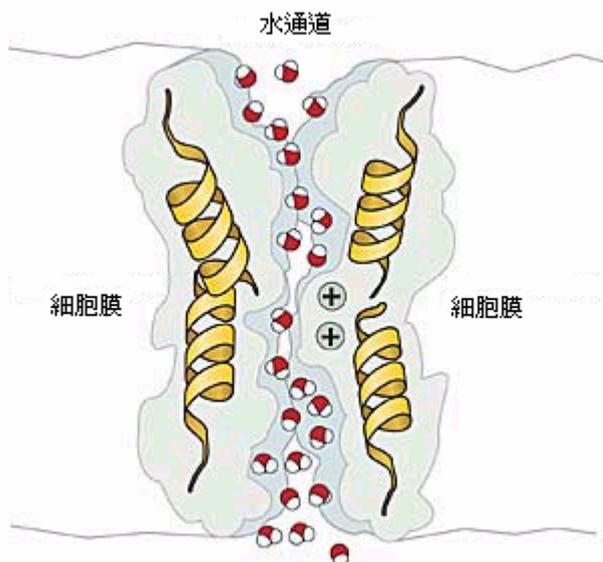


圖 2. 水分子通過 aquaporin AQP2。由於通道中心的正電荷，如 H_3O^+ 般帶正電荷的離子會被驅逐，這可避免質子的滲漏。

選擇性是這個通道的主要性質，水分子必須順著由構成通道壁的原子所形成的電場方向，鑽過一個狹窄的通道，質子(或應稱之為 oxonium 離子， H_3O^+)將會在中途因為其所帶的正電荷而被驅逐。

水通道在醫學上的重要性

在過去十年裡，水通道已發展成爲一個不斷被討論的研究領域。大家發現 aquaporin 是屬於一個蛋白質家族的成員，它們存在於細菌與動植物中；僅在人體就發現至少有七種不同的變體。

這些蛋白質在細菌與動植物中的功能正被勘測中，特別集中在企圖瞭解它們在生理上扮演的角色。在人體的各組織中，水通道在腎臟扮演了重要的角色。

腎臟是一個人體用來排除廢棄物的精巧裝置，在它做爲篩子用的線圈中(稱爲絲球體)，水、離子與其它的小分子與血液分離成爲所謂的初尿，在 24 小時中，約生成 170 公升的初尿，其中大部分透過一系列靈巧的機制被重新吸收，最終每日產生約 1 公升的尿排出體外。

初尿通過絲球體後繼續通過一個彎管，在其中約 70% 的水通過 aquaporin AQP1 而被重新吸收回血液中，在此管的末端，另外 10% 的水通過另一個類似的 aquaporin AQP2 而被吸收。除此之外，鈉、鉀與氯離子亦被吸收回血液中。抑制尿分泌荷爾蒙(vasopressin)的功能，是促進 AQP2 傳送到腎管壁的細胞膜，因此增加了初尿中水的回收，如果一個人缺乏這種荷爾蒙，將會得到一種稱為 diabetes insipidus 的疾病，每天產生 10–15 公升的尿。

離子通道

鹽類產生的細胞訊號

第一個物理化學家奧斯華(Wilhelm Ostwald, 1909 年諾貝爾化學獎)在 1890 年就認為在活體組織中所量到的電流訊號，應該是來自於離子透過細胞的進出，這個電化學的想法很快的廣為接受。到了 1920 年代，又興起了一種看法，認為有某種狹窄的離子通道存在，有兩位英國的學者 Alan Hodgkin 與 Andrew Huxley 在 1950 年代初期得到了一項重大的突破，因此得到了 1963 年的諾貝爾醫學獎，他們的研究顯示，透過神經細胞膜的離子傳輸，所產生的訊號可透過一個個神經細胞，以接力賽的方式傳遞，這些反應裡面最主要的角色就是鈉離子(Na^+)與鉀離子(K^+)。

這也就是說，早在 50 年前就已經充分瞭解了離子通道的主要功能，這些通道必須選擇性的只讓一種離子通過，同樣的這些通道也必須有能力打開、關閉或只讓離子往一個方向流動。然而這個分子機器到底真正是如何運作的，卻長久以來一直是個謎團。

選擇性的離子通道

在 1970 年代的研究就已顯示，離子通道只能讓某些離子通過，是因為它裝有某種“離子過濾器”。特別有趣的是，雖然鈉離子比鉀離子要小，卻發現有一種通道只能讓鉀離子通過，卻不會讓鈉離子通過。猜測這可能是由於蛋白質中的氧原子們扮演了一個重要的“取代角色”，取代了原先溶於水中的鉀離子周圍所包的水分子層，當鉀離子要進入通道中，必須先脫離這個水層的包圍。

但是進一步要證實這個猜測卻很困難，因為真正需要做的是需取得只有 X-射線晶體繞射才能得到的清楚圖像，問題是運用這種方式去解膜蛋白的結構是非常困難的，當然要去解鉀離子通道的結構也不會例外。動植物的膜蛋白比細菌中者要更複雜而更難研究，但是藉著與人類離子通道非常類似的細菌通道蛋白質之研究，或許能提供進一步的瞭解。

許多研究人員在這個方面的努力均無功而返，可是卻在另一個方向的研究中意外的得到了突破。Roderick MacKinnon 在修完生化的學位後，轉入了醫學的領域，成爲一個合格的醫師。在成爲醫師之後若干年，他開始對離子通道產生極高的興趣，並開始了這方面的研究。他自承“我的研究生涯從 30 歲才開始”，不過他的研究卻快速的起飛。由於體認到要瞭解離子通道如何運作，必須要有更好而且更高解析度的結構圖像，他決定從最基本的 X-射線結晶學開始學起，在短短的數年之後，他提出了一個清楚的離子通道圖像而震撼了整個學界，這個重要的事件正是發生在 1998 年的一個四月天。

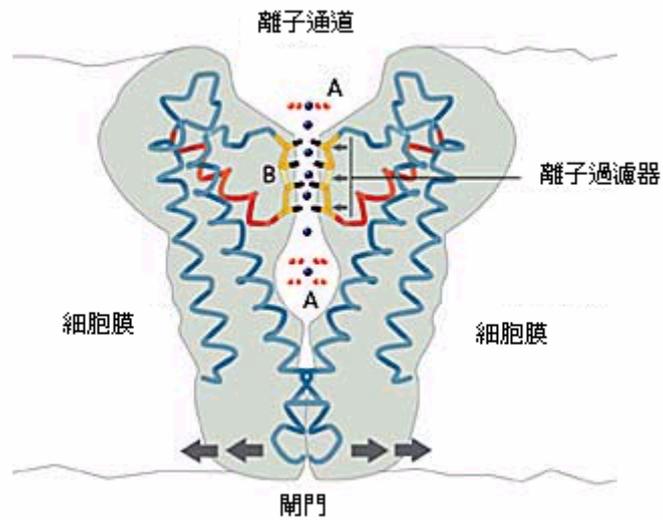


圖 3. 離子通道只允許鉀離子通過而非鈉離子。在過濾器中的氧原子形成的環境與過濾器外的水中環境類似。細胞也可以透過閘門控制通道的開啓與關閉。

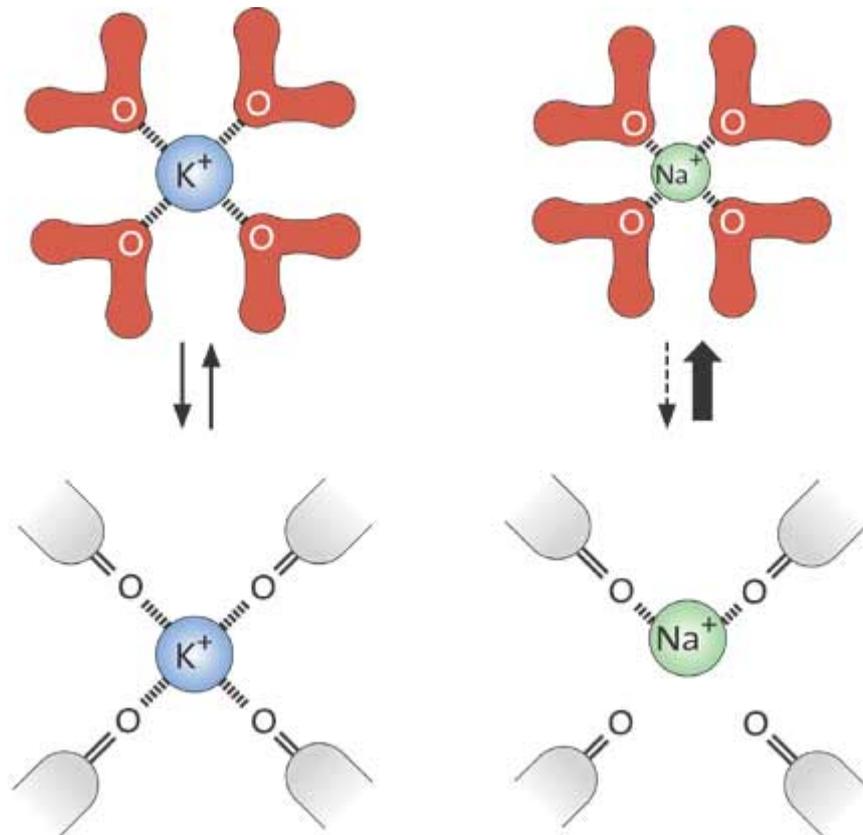


圖 4. 上方為通道外，離子被一層水分子包圍著。下方為通道內，由於鈉離子太小，而與氧原子形成的孔洞不能搭配，造成了鈉離子因為能量的原因不願進入。

第一個被圖解的離子通道

在 1998 年 MacKinnon 所決定的第一個高解析度的離子通道結構稱為 KcsA，乃是由一個稱為 *Streptomyces lividans* 的菌株得到的。MacKinnon 第一次展示了在原子的層次，一個離子通道是如何運作的，那個只允許鉀離子通過而拒絕鈉離子的離子過濾器，現在可以仔細的去研究，他不僅能弄清楚離子如何通過這個通道，其實在其晶體結構中甚至於可看到正在通道前被水包圍著的離子，在過濾器之中的離子，以及離開過濾器的離子，水是如何的來迎接它們(圖 3)。MacKinnon 也能解釋為何是鉀離子而非鈉離子被允許通過此過濾器，說穿了，這主要是由於鉀離子在過濾器中，周圍所圍繞的氧原子之位置，與在外面被水分子包圍著時，水分子的氧原子之位置是相同的，但是對較小的鈉離子而言，它在過濾器中與氧原子的相對位置，就無法與在水中時一樣(圖 4)，因此就較喜歡留在水中(因為有較佳的水合能)。這種能讓鉀離子脫離水層，通過通道而且不損失能量的做法，屬於一種所謂選擇性催化的離子傳輸。

細胞也需要能控制通道的開啓與關閉，MacKinnon 也說明了這是藉著一個通道下方的閘門，這個閘門可開啓或關閉一個分子“感知器”，這個感知器就在門的附近。不同的感知器會回應於不同的訊號，例如，鈣離子濃度的增加，或一個細胞膜兩邊的電壓差異，或與某種訊息分子的整合，藉著不同的感知器與離子通道的連接，大自然創造了能回應於眾多不同訊號的各種通道。

瞭解疾病

膜上的通道是所有生命體的基本要件，由於此，增加對它們的認識就成為瞭解許多疾病狀態的重要基礎。各種不同的脫水現象，以及對熱的敏感度，就與 aquaporin 的效率有關；例如最近幾年歐洲的熱浪，導致了許多的死亡，這些死亡，有部分歸諸於無法保持體液的平衡，在這些過程中 aquaporin 是非常重要的。

離子通道的功能一旦受到干擾，就會導致神經系統方面的疾病，以及肌肉，例如心肌，方面的問題，這使得離子通道成為一個製藥界開發新藥的重要目標。