2009 年諾貝爾獎簡介

蔡蘊明譯

於 2009 年十月八日(歡迎轉載，但請註明出處)

本文譯自諾貝爾化學獎委員會公佈給大眾的新聞稿：

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009/popular-chemistryprize2009.pdf

若需要進一步的資訊，請至以下網頁點選：

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009/advanced.html

從原子的層次來看生命的關鍵

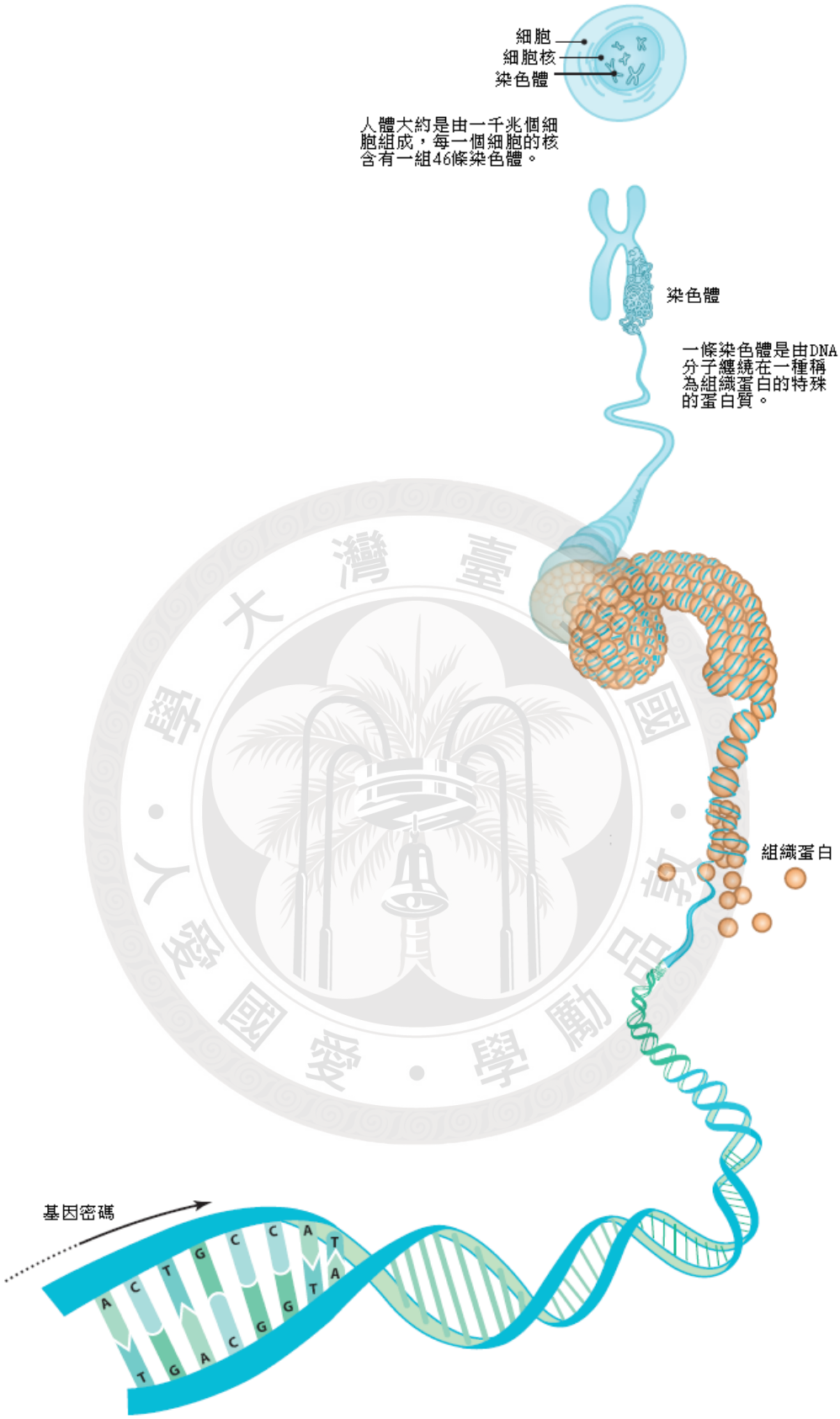
在二十世紀的開始，生命的化學基礎仍是一片謎團，而今日我們已經知道許多重要的過程如何的運作，而且是精細到原子的層次。2009 年的諾貝爾化學獎正是給予對於核糖體(ribosome) — 細胞所擁有的蛋白質合成工廠 — 的仔細描繪所做的肯定，核糖體將被動的 DNA(核酸)訊息轉譯成為實際的形體和功能。

演化的基本理論是由達爾文在 1859 年所發表的，那是基於一個假設，就是生物的性質是可以遺傳的，而且偶爾會產生一些紊亂的變化，成功的變化會增加該物種的生存機會，也因此被帶入了後面的世代。

當科學家在消化達爾文的理論時，新的問題產生：到底是什麼被遺傳到了後面的世代，是在什麼地方產生了改變，而這些改變如何的表現在一個活的生命體上？

2009 年的諾貝爾化學獎，乃是針對研究達爾文的理論如何的在原子的層次實際的運作，所給予的一個系列的諾貝爾獎中的第三個。透過不同的 X 光繞射光譜技術所得的圖像，顯示了簡單的 DNA 密碼如何表現於聽力，感覺與味覺，或是肌肉，骨頭和皮膚，同時也包括了思考及語言。

這個諾貝爾獎三部曲始於一個諾貝爾獎中最著名的，也就是對 1962 年華生(James Watson)，克里克(Francis Crick)及威爾金斯(Maurice Wilkins)在原子的層次，解開的的 DNA 分子之雙螺旋結構，所做的貢獻給予的肯定。而在這三部曲中的第二個，是在 2006 年頒給了孔伯格(Roger D. Kornberg)，以表彰他所得到的 X 光繞射結構，解釋了訊息如何的拷貝到信使 RNA (messenger RNA) 分子。



圖一　DNA 是由雙股的核苷酸所組成，攜帶了四種化學的基團：腺嘌呤(A)，胞嘧啶(C)，鳥糞嘌呤(G) 與胸腺嘧啶(T)。基因的密碼是含在核苷酸的每一股序列當中，ACTGCCAT 代表的意義是與 GCGTATAG 完全不同的。

核糖體將訊息轉譯成行動

三位 2009 年的諾貝爾化學獎得主，Ada E. Yonath，Thomas A. Steitz 與 Venkatraman Ramakrishnan，是因為他們對核糖體在原子層次所描繪出的結構而得獎。核糖體是細胞中一種最為複雜的機器，它讀取信使 RNA 的訊息，基於這個訊息，它製造出蛋白質，科學家稱之為轉譯，就是在這個轉譯的過程當中，也就是 DNA/RNA 的語言轉變成蛋白質的語言時，生命達到了其複雜度的頂點。

身體包含了數以萬計的各種蛋白質，以驚人的精準度控制著身體的運作，幾個這些蛋白質的例子包括：血紅素，它將氧氣從肺攜帶至身體的其它部位；胰島素，它控制著血液中血糖的濃度；可以捕捉病毒的抗體；還有角質蛋白(keratin)，它組成了頭髮和指甲。

從細菌到人體，核糖體存在於所有組織中的所有細胞，由於沒有任何生物體可以沒有核糖體而生存，它就成為了發展藥物的完美目標。現今許多的抗生素就是去攻擊細菌的核糖體，但卻不會影響人體的核糖體。今年諾貝爾化學獎得主所提供給我們的知識，正可以運用在發展新的抗生素，但是等一下我們再回到這一點，讓我們先回溯一下，在二十世紀中期吸引了許多化學及生物學家的一個謎團：從化學的觀點來看，生命是如何運作的？

蛋白質 —“一串胺基酸的珍珠”

在 1940 年代初期，對於細胞的描繪已進展到一個層次，讓科學家瞭解遺傳的特徵是由核糖體來攜帶的。核糖體是由核酸(DNA)與蛋白質所組成(圖一)，大多數的科學家們認為是蛋白質攜帶了遺傳的特徵，因為它們遠比核酸複雜。

當時的科學家們被蛋白質所吸引，已知有些蛋白質可以作為建材，另有一些譬如酶，可促發並控制化學反應，然而即使它們在細胞中扮演那麼多的角色，所有的蛋白質都是由共同的建材所組成的，也就是二十個不同種類的胺基酸。就像是一串珍珠，這些胺基酸串連成為一個長鏈(圖三)，連結它們的是一種胜肽鍵，那是一個非常穩定的鍵結。一個蛋白質的鏈可以是由十到百到上千個胺基酸所組成，譬如胰島素就比血紅素短了許多。

DNA — 作為遺傳特徵的攜帶者可能太簡單了

另一方面在 1940 年代，科學家們對 DNA 分子沒什麼興趣，它是在 1871 年由瑞士的科學家 Friedrich Miescher 從細胞核中所分離出來的，他將此一新發現的分子命名為 nuclein (源自於拉丁文 *nucleus*)。

就如同蛋白質一般，DNA 是由一串小分子的珍珠所組成，只不過 DNA 只是由四種被稱為核苷酸(nucleotides)的珍珠組成(圖一)，它們具有四種化學的基團：腺嘌呤(adenine，A)，胞嘧啶(cytosine，C)，鳥糞嘌呤(guanine，G) 與胸腺嘧啶(thymine，T)。

四種建材看起來好像太少了，怎能執行細胞中那麼重要的任務！因此普遍認為 DNA 只是擔任一個支持核糖體蛋白質的骨架角色而已。

1944 這一年，我們看到了 DNA 分子的重現，在一個被稱為 Avery-MacLeod-McCarty 的實驗中，從死亡的細菌細胞中所得到的 DNA 被植入活的細菌細胞時，後者被轉變了，從一個無致病力的細菌轉變成有致病力的(導致疾病)。

當這個實驗本身被評論的時候，DNA 頓時成為了科學家們的一個新的焦點，而當原子的層次的 DNA 分子雙螺旋結構被揭露時，首次使得科學家們覺得 DNA 可能成為一個遺傳訊息的攜帶者。

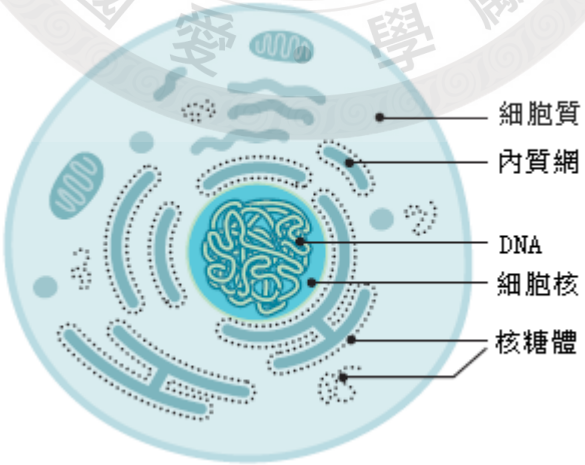
優美的雙螺旋

在 1953 年二月二十八日，華生與克里克在英國劍橋大學的凱文迪西實驗室組合出了 DNA 的拼圖，他們花了許多年，企圖瞭解 DNA 分子的四個核苷酸如何的組成一個三度空間的結構。

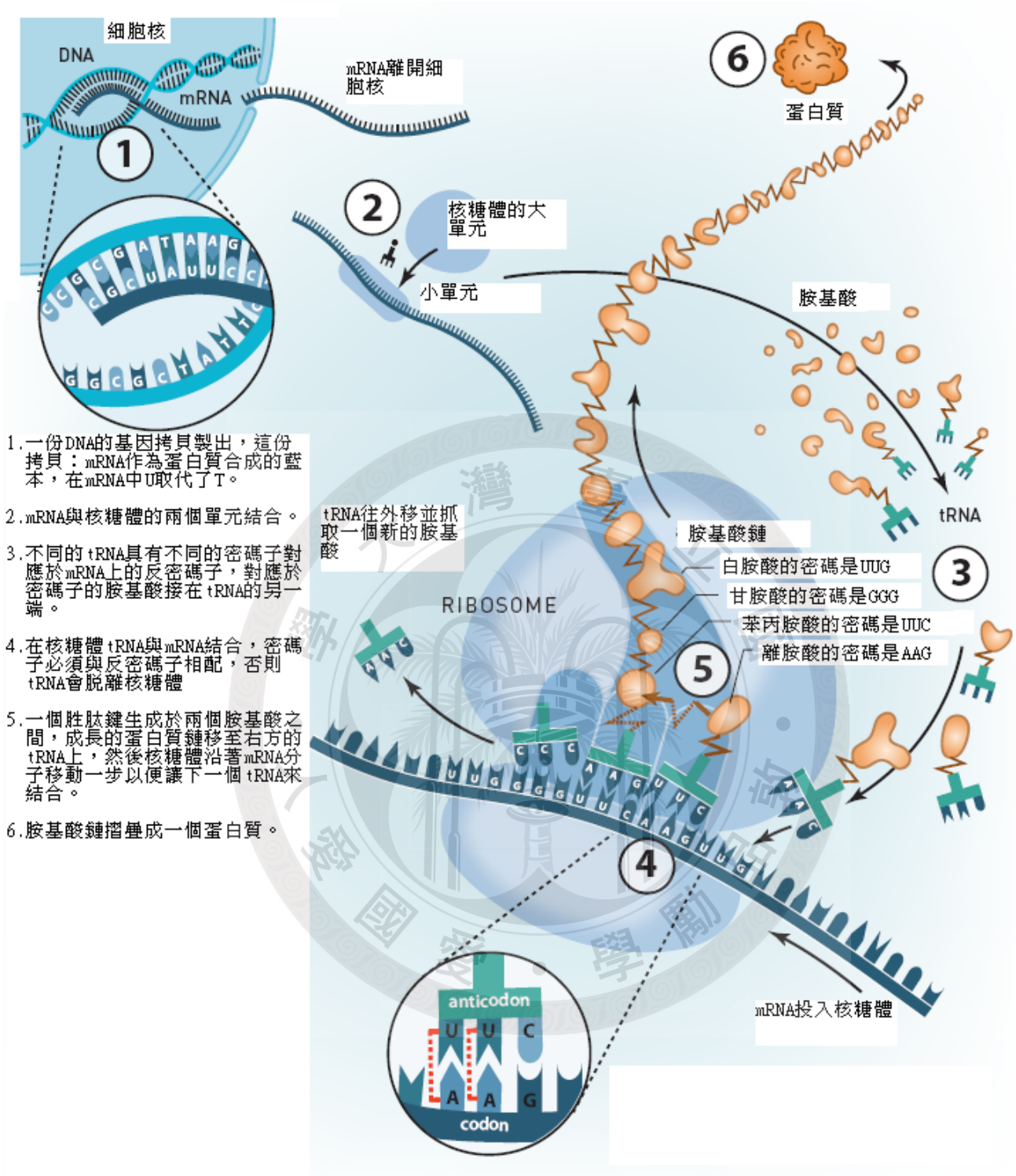
由英國倫敦的國王學院的 Rasalind Franklin 所攝得的一張非常清晰的 X 光繞射光譜圖，其所顯示的眾多訊息中，包括了一個螺旋形的螺狀物，是由兩條鏈所組成。生化學家 Erwin Chargaff 的研究顯示不論從細菌，昆蟲或動物所取得之 DNA，都具有相同數目的 A 與 T，而且也擁有相同數目的 C 與 G。

華生與克里克原先使用的核苷酸化學分子式是錯誤的，但經過同事指出其錯誤之後，導致他們瞭解了 A 是與 T 連接的，而 C 則是與 G 連接的(圖一)。這個核苷酸對，或更經常稱之為鹼基對的組合，具有相同的大小而可完美的嵌合在雙螺旋當中。

接著科學家們體認到基因的密碼就包含在每一股 DNA 序列當中，ATTGCCAT 代表的意義是與 GCGTATAG 完全不同的，而且科學家們也體認到核苷酸的序列控制了蛋白質中的胺基酸序列。但仍然有一個問題：如何做到？



圖二　一個細胞的剖面圖。一個核糖體大約有 25 奈米(一毫米的百萬分之一)大小，某些核糖體是附著在稱為內質網 (*endoplasmic reticulum*, ER)的網路，一個細胞含有數萬個核糖體。



圖三　從 DNA 到蛋白質。一個生命的核心步驟之一。

RNA — 一個 DNA 的親戚

在華生與克里克的偉大發現同時，科學家們開始漸漸的對另一種的核酸產生興趣，它主要存在於細胞質中(在細胞中核外的部份)。很早大家就知道 DNA 有一個親戚，RNA，它是由四種不同的核苷

酸所組成，其中在 DNA 存在的胸腺嘧啶改換成了尿嘧啶(uracil，U)。

在 1950 年代的初期，科學家們體認到 RNA 是存在於細胞質內的一些小顆粒中(圖二)。更進一步的，他們發現那個位置也是蛋白質所產生的地方。在 1958 年這個產生蛋白質的顆粒被命名為核糖體，它是由蛋白質與 RNA 分子(亦稱為核糖體 RNA 或 rRNA)所構成。

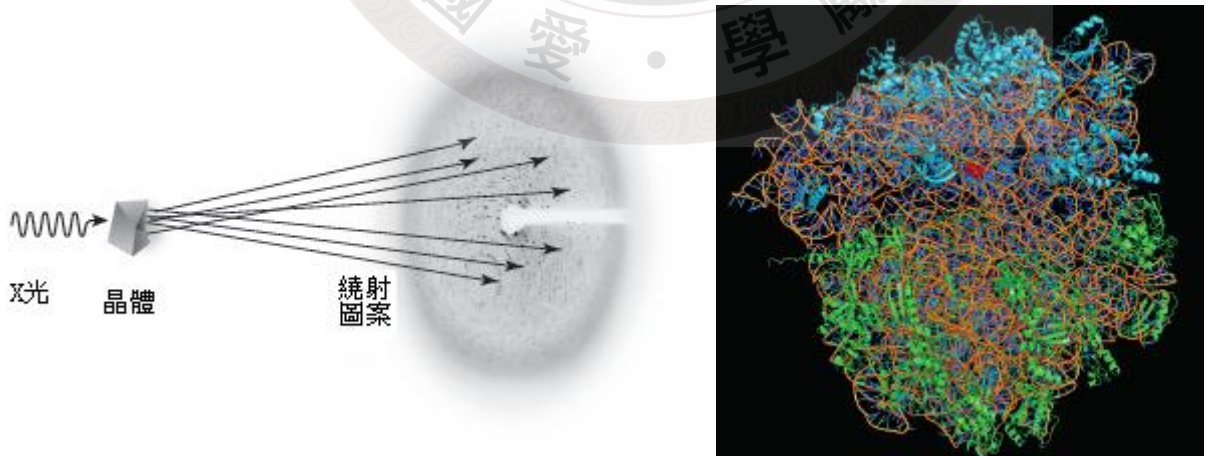
基因的密碼在 1960 年代被破解

如此這般的的在達爾文提出的演化理論之後的一百年，科學家們確立了攜帶遺傳訊息者乃是 DNA 這個分子，核苷酸的序列控制了蛋白質中的胺基酸序列，且在細胞質內的核糖體上製造出蛋白質來。但是 DNA 與核糖體的關聯是什麼？它們位於核封套中的不同位置，也沒有相互的接觸(圖二)。

在 1960 年代的初期得到了答案，科學家們體認到基因的訊息是先被拷貝到一個 RNA 分子(圖三)，它們被稱為訊息 RNA (mRNA)，mRNA 移動到核外而被核糖體所攔截，而核糖體則以 mRNA 為藍本來製造蛋白質。

得到了這樣的知識後，科學家們運用人工合成的 mRNA 與核糖體在試管中實驗，很快的破解了基因的密碼。核糖體讀取了在 mRNA 中由每三個核苷酸所組成的密碼子(codon)，第一個被找到的密碼子是 UUU，它被核糖體轉譯成苯丙胺酸(phenylalanine)這個胺基酸。總共有 64 個不同的密碼子以及 20 個不同的胺基酸，因此某些胺基酸是由數個密碼子所代表。

讀取的動作是由另一個 RNA 分子來執行，稱為轉移 RNA (tRNA)，在 tRNA 的一端有一組反密碼子，它與一組在核糖體上的 mRNA 中的密碼子相配對，而在另一端，是一個特定的胺基酸，對應於所配對的密碼子。



圖四　X 光繞射光譜法。實驗者以同步輻射儀來產生 X 光，當光線撞擊到核糖體的晶體時產生繞射，在 CCD 偵檢器上產生上百萬的黑點，透過分析產生的圖案，實驗者可以決定核糖體中每一個原子的位置。專門的軟體可用來顯現核糖體的圖像(右圖)。

如此浮現了一個生命的基本運作之圖像：也就是資訊如何的由 DNA 流到 RNA 而轉成酶以及一些其它的蛋白質。但是這個圖像仍然是非常的簡略，正如華生在 1964 年的一篇回顧論文中所指出的：“不幸的，我們無法在化學的層次上精確的描述一個分子如何的運作，除非我們先能知道它的結構”，這一直等到了 2000 年，才能得到一個結構，清楚的顯示那些原子到底位於核糖體上的哪些位置。

Ada Yonath — 具有強烈意志的開拓者

一個石破天驚的發現，往往來自於一位鑽研著未曾被染指的領域之開拓者，在現在這個例子中，Ada Yonath 就是一位開拓者。在 1970 年代的末期，她決定去取得核糖體的 X 光繞射晶體結構，在那個時候，大部份的人認為這是不可能做到的。

在進行 X 光繞射光譜實驗中，實驗者將 X 光瞄準一顆晶體，例如一個蛋白質(圖四)，當光線撞擊到原子時它們被散射，而在另一端實驗者紀錄下光線被如何散開，在之前這是利用照相底片來做到，它會被光線照黑，現在則是使用數位式照相機中所使用的 CCD 偵檢器(這也是 2009 年諾貝爾物理獎的一個焦點)，透過分析黑點所組成的圖案，實驗者可以定出在一個蛋白質中各原子座落的位置。

希望這種實驗能成功，則使用的晶體必須近乎完美，這樣的晶體才能產生出精確的圖案，而且是不斷的重複的圖案；帶著一點的運氣，當鹽水慢慢的揮發時，可以得到漂亮的鹽晶體，但是若將一盆鹽水煮乾，鹽只會在盆底形成一片單調的鹽層，不同的條件會得到或多或少有用的晶體。

大體上，上述的狀況亦適用在取得 X 光繞射級的晶體，只不過要得到高品質的蛋白質晶體是一件非常困難的工作，而且蛋白質的錯合物越龐大，這份工作就越艱難。

因此許多人對 Ada Yonath 的眼光頗為懷疑，核糖體是一種最為複雜的蛋白質/RNA 錯合物之一，它分為兩個部份，一個小單元和一個大單元。核糖體的小單元是由一個大的 RNA 分子與大約 32 個蛋白質所組成。大單元則是由三個 RNA 分子與大約 46 個蛋白質所組成。因此每一個單元都是由上千個核苷酸和上千個蛋白質所組成，換言之就是由上萬個原子所組成，而 Ada Yonath 企圖建立每一個原子在核糖體中的精確位置。

溫泉與死海 — 越嚴酷的條件得到越好的晶體

當 Ada Yonath 決定將核糖體結晶出來時，她選擇使用在嚴酷的條件下生存的細菌。*Geobacillus stearothermophilus* (嗜熱桿菌)可以生存在溫泉中且可以忍耐高達 75 ^{o}C 的溫度，Ada Yonath 的假設是，要適應這種條件，細菌的核糖體必須非常的穩定，也因此可以生成較佳的晶體。

在 1980 年她已經設法得到了第一個核糖體的大單元之晶體，雖然這個晶體離完美還很遠，但這已是一個了不起的成就。

實際上又花了 20 年的辛苦工作，Ada Yonath 設法得到了一張核糖體的圖像，而從其中可定出每一個原子的位置。她嘗試過許多新的方法，例如她將晶體冷凍在 –196 ºC 的液態氮中以穩定晶體，她也嘗試過結晶其它具有耐力的微生物中的核糖體，其中之一是附近找到的 — 一種生活在死海的嗜鹽菌 *Haloarcula marismorlui*。

一步一步的，Ada Yonath 終於接近了她的目標，終於大家體認到核糖體的原子結構是可以被描繪的，因此有更多的科學家加入了這場競賽，其中的兩位是 Thomas Steiz 與 Venkatraman Ramakrishnan。

一個由數百萬黑點組成的圖形所包覆的意義

在 1990 年代 Ada Yonath 的晶體已經具有了相當不錯的品質，那些黑點組成的圖案已經詳細到足以決定核糖體晶體中的原子位置，但仍然還有一個相當困難的障礙，那就是 X 光繞射光譜中的“相位問題”為了從黑點組成的圖案決定出一個結構，科學家需要知道每一個黑點的“相位角度(phase angle)”這個數學的資訊悠關原子在晶體中的位置。

一個科學家為了決定相位角度時常用的招數就是將之浸入一些重原子中，例如汞，那些重原子將會附著於核糖體的晶體表面，藉著比較有附著重原子和沒有附著重原子的晶體繞射圖案，科學家可以決定相位角度。

不過由於核糖體是非常的巨大，因此表面附著了過多的重原子，因此很難立刻的決定其相位角度。為了解決這個問題，就必須取得更多的資訊。

最終是由 Thomas Steiz 解決了這個問題，他使用了由一位電子顯微鏡專家 Joachim Frank 所取得的核糖體圖像，透過這些圖像的幫助，Thomas Steiz 可以找出核糖體在晶體中座落的方位如何(但是其解析度無法讓他判定個別原子的位置)，這個資訊結合了由重原子所得到的訊息，終於得到了相位角度。

20 年工作後的結論

在 1998 年，Thomas Steiz 發表了第一個核糖體的大單元之晶體結構，它像是一張模糊的相片，具有 9 Å (1 Å 等於一毫米的百萬分之一)的解析度，這種解析度無法看到每一個原子，但的確可以看出核糖體的那幾個很長的 RNA 分子，這是一個具有決定性的突破。

現在相位角度的問題終於解決，剩下來就是去改進晶體的品質以及收取更多的數據，以便增加圖像的清晰度，而今年的諾貝爾獎得主們幾乎同時的抵達終點線。在 2000 年的八月及九月，他們發表的晶體結構之解析度，已經讓他們能解出各原子的位置。Thomas Steiz 設法取得了由嗜鹽菌 *Haloarcula marismorlui* 之核糖體的大單元之結構；Ada Yonath 與 Venkatraman Ramakrishnan 從 *Thermus thermophilus* 獲得了小單元之結構，因此現在可以從最基礎的原子層次繪製核糖體功能的圖像。

小單元的“雙重檢驗”

一個核糖體長久以來吸引了科學家們的特質，就是當它在轉譯 DNA/RNA 的語言成為蛋白質的語言時，很少會犯錯。如果一個胺基酸被錯誤的置入，得到的蛋白質將會喪失其功能，或更糟的具有一個完全不同的功能。

要讓一個胺基酸被正確的選取，最主要決定於 tRNA 與 mRNA 之間生成的鹼基配對(圖三)，不過這個配對的過程不足以解釋核糖體的精準度。

Venkatraman Ramakrishnan 的核糖體小單元之晶體結構，對於瞭解核糖體如何的達成其精準度，提供了一個關鍵的瞭解，他發現了一個可以稱之為分子尺規的東西(圖三)，在小單元中的 rRNA 的數個核苷酸，用以量度在 mRNA 上的密碼子與 tRNA 上的反密碼子之間的距離，如果距離不對，tRNA 分子就會從核糖體上脫落。

用這把尺量兩次，核糖體雙重的檢驗是否一切正確，這樣可以保證錯誤發生的機率只會在每十萬個胺基酸中出現一次。

大單元將珍珠串成鏈

核糖體的大單元扮演的角色主要在合成新的蛋白質，它觸發了胺基酸之間的胜肽鍵之生成。要得到這個化學反應每一步的圖像是很困難的，因為它是以一個驚人的速度發生在原子的層次，在一個單一的核糖體上，每秒鐘大約可以生成 20 個胜肽鍵。

Thomas Steiz 卻設法凍結了這個化學反應於不同的時刻，他將大單元與在胜肽鍵生成時所參與的分子結構類似物，共同結晶出來，藉著這些結構的幫助，科學家們已經可以決定核糖體中的哪些原子對反應是重要的，以及反應如何的發生。

2009 年的諾貝爾化學獎得主們打造了一個在原子層次的瞭解，說明了大自然如何將一個簡單到由四個字母所組合出的密碼，轉變成一個複雜如生命體本身 — 正如華生在 1964 年所預測的一般。而這些由好奇心所驅策的研究，也如同過去多次發生的一樣，具有實際的運用性，這一次這樣的知識對於新的抗生素的研發證實是很有用的。

核糖體 — 一個新抗生素的標的物

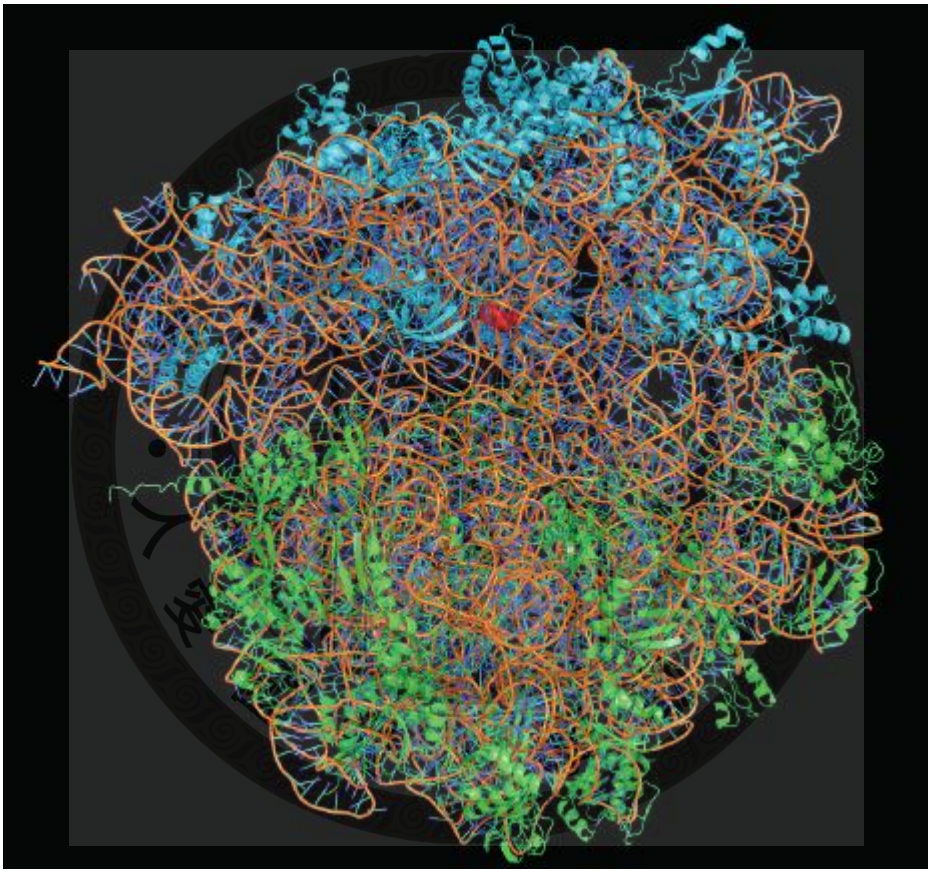
今天人類擁有各種抗生素的彈藥庫，用來對抗產生疾病的細菌，許多抗生素殺死細菌的方式是阻礙其核糖體的功能，不過細菌也會以令人擔心的速度對這些藥物產生抗拒力，因此我們需要更多新的藥物。

今年的三位諾貝爾化學獎得主都獲得了一些結構，顯示出不同的抗生素如何的與核糖體結合，其中

一些阻塞了成長中的蛋白質脫離核糖體的管道，另一些防止了胺基酸之間生成胜肽鍵，還有一些破壞了將 DNA/RNA 的語言轉譯成為蛋白質的語言之過程。

好幾個公司現在運用核糖體的結構來開發新的抗生素(圖五)，有些藥物已經進入了臨床的實驗，希望能解決多重抗藥性病菌的問題(例如抗藥性金黃色葡萄球菌；MRSA)。

瞭解核糖體的結構和功能對人類具有極重要且立即的運用，Ada E. Yonath，Thomas A. Steitz 與 Venkatraman Ramakrishnan 的成就，不僅對瞭解生命的核心如何的運作是非常重要的，也同時能挽救許多的生命。



圖五　**一張細菌核糖體的 X 光繞射結構。**rRNA 分子標以橙色，小單元之蛋白質標以藍色，大單元之蛋白質標以綠色。科學家研究這些結構以設計更新更有效的抗生素。

譯者後記：

十月一號譯者到建中給了一場冗長的演講，其中的一個題目是“從諾貝爾化學獎來看有機化學的發展”，利用這次的演講可以歸納出，在二十世紀的上半葉，基本上有機化學的核心發展在於鑑定許多從生命有機體所分離出來的重要有機物質之結構，包括了醣、嘌呤、色料、萜品、維他命、類固醇與性荷爾蒙等，這些研究也隨伴著這些化合物的合成發展與其生理活性的探討，尤其是維他命相

關的研究，有一段時期的諾貝爾化學獎給予得相當密集。綜合列於下：

1902 **Hermann Emil Fischer**

主要在醣與嘌呤相關研究的卓越貢獻

1905 **Adolf von Baeyer**

主要在有機染料與還原態的芳香族類化合物相關研究的卓越貢獻

1910 **Otto Wallach**

主要在環烷類如萜品等相關研究的卓越貢獻

1915 **Richard Martin Willstätter**

主要在植物相關色料尤其是葉綠素研究的卓越貢獻

1927 **Heinrich Otto Wieland**

主要在膽酸的結構及相關物質研究的卓越貢獻

1928 **Adolf Windaus**

主要在固醇類及其與相關的維他命研究的卓越貢獻

1930 **Hans Fischer**

主要在原血紅素葉綠素及原血紅素之合成相關研究的卓越貢獻

1937 **Walter Norman Haworth**

主要在碳水化合物及維他命 C 相關研究的卓越貢獻

Paul Karrer

主要在紅羅蔔素黃素及維他命 A 與 B2 相關研究的卓越貢獻

1938 **Richard Kuhn**

主要在紅羅蔔素黃素及維他命 B2 與 B6 相關研究的卓越貢獻

1939 **Adolf Friedrich Johann Butenandt**

主要在性荷爾蒙相關研究的卓越貢獻

Leopold Ruzicka

主要在多烯類與高階萜品如膽固醇的卓越貢獻

從而我們不得不注意到二十一世記的開始，那些與生命科學相關的分子再度極為密集的躍上諾貝爾的舞台。如下所示，大部份的研究都與蛋白質相關，包括了它的結構以及功能：

2002 **John B. Fenn and Koichi Tanaka**

新的質譜分析技術在生物巨分子結構分析上的運用

Kurt Wüthrich

新的核磁共振光譜分析技術在決定生物巨分子的三維結構上的運用

2003 **Peter Agre**

水通道的研究

Roderick MacKinnon

離子通道的研究

2004 **Aaron Ciechanover, Avram Hershko, Irwin Rose**

發現由泛素所媒介的蛋白質分解

2006 **Roger D. Kornberg**

真核生物的基因訊息轉錄研究

2008 **Osamu Shimomura, Martin Chalfie, Roger Y. Tsien**

綠色螢光蛋白的發現和研究

在演講中我在上表的最後列加了 2009 年的一欄，並於其後放了一個問號，我當時的意思暗指從以上的趨勢來看，若是今年的諾貝爾化學獎又給了與生命科學相關的領域絕非意外。果不其然，昨日傍晚公佈的諾貝爾化學獎正是如此！這一次仍然是與蛋白質有關，回到了蛋白質在生命體內合成的源頭，以原子層次的清晰度來描繪其過程，足證化學對生命科學的重要性。