

# 2013 年諾貝爾生理醫學獎—— 揭開細胞傳輸系統的奧祕

榮獲 2013 年諾貝爾生理醫學獎的 3 位科學家，  
利用分子生物技術揭開了細胞傳輸之謎，  
這一重大的發現為人類疾病的治療開啓了一道曙光。

■ 蔡宗翰、王憶卿

## 囊泡傳輸系統的重要性

細胞是構成生物體的基本單位，人體細胞數目高達 60 萬億個，類型約有二百多種。細胞會依據執行不同的生物功能而製造出不同的分子，例如荷爾蒙、酵素、神經傳導物質、細胞激素等。這些分子都必須在正確的時間製造，運輸到正確的位置或釋放到細胞外，產生特定的生理效應。囊泡運輸（vesicle traffic）就是負責細胞內外分子傳遞與溝通的重要系統。

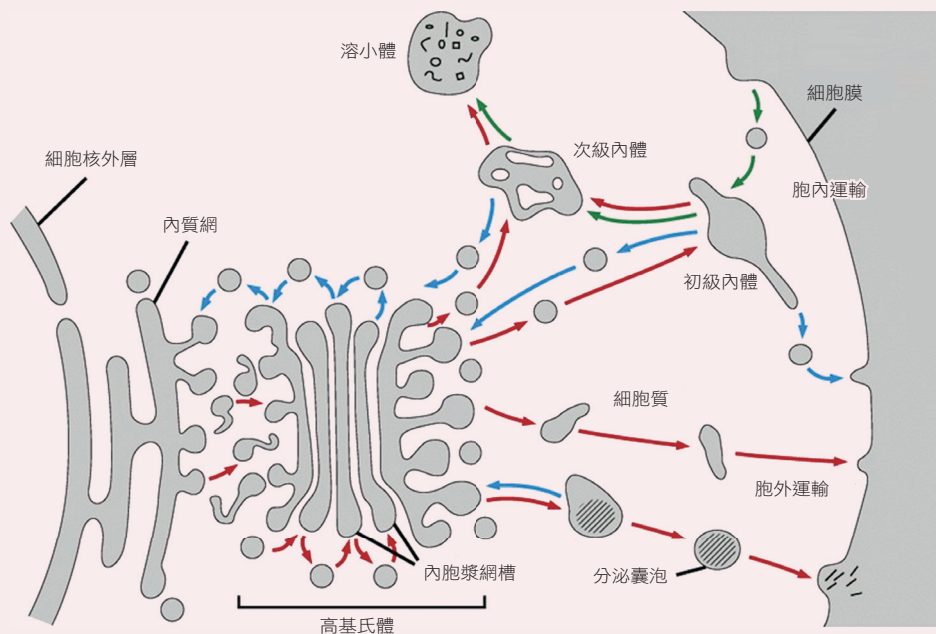
囊泡是用來包覆這些被傳遞分子的胞器，主要的兩種運輸模式是把分子由細胞外往細胞內運送的胞吞作用（endocytosis），以及把細胞內分子運送至細胞外的胞吐作用（exocytosis）。一旦囊泡運輸系統出現異常，細胞內外物質的運輸便會受到阻礙或發生紊亂，進而產生錯誤的訊息，甚至導致細胞死亡，因此了解囊泡運輸系統詳盡的分子機轉是個相當重要的議題。

## 細胞傳輸分子的關鍵

細胞如何傳輸分子？關鍵在掌握時、地。以胞外運輸為例，細胞中的囊泡會在各胞器之間輸送分子，或跟細胞膜融合，進一步把分子釋放到細胞外。這個重要的功能在傳輸神經傳遞質時會觸發神經活化，在傳輸荷爾蒙時則會觸發新陳代謝。

我們知道這些分子被細胞製造好之後就裝進囊泡，但是這些已裝了反應分子的囊泡如何把目標分子送到正確的目的地進行生化反應是一個謎。今年的諾貝爾生理醫學獎頒給 3 個學者，分別是美國籍的謝克曼（Randy Schekman）和羅斯曼（James Rothman），以及德國籍的居德霍夫

**細胞會依據執行不同的生物功能而製造出不同的分子，這些分子都必須在正確的時間製造，運輸到正確的位置或釋放到細胞外，產生特定的生理效應。**



細胞內物質的傳輸是一套精密且複雜的系統，圖中顯示負責物質運輸的囊泡須經由內質網到高基氏體後運往細胞膜。其中某些蛋白會經由分泌型囊泡運輸到細胞外，稱為胞外運輸，某些則經由初級內體運送到細胞膜，稱為回輸路徑 (retrieve)，其他細胞不要的蛋白則經由次級內體送往溶小體分解。每個流程都馬虎不得，每一步驟都需要精確控制，細胞才得以存活。(圖片來源： *Molecular Biology of THE CELL*，第 5 版)

(Thomas Südhof)，他們因解開了人體細胞調節囊泡傳輸之謎而獲獎，讓我們來了解他們獲得殊榮的相關研究。

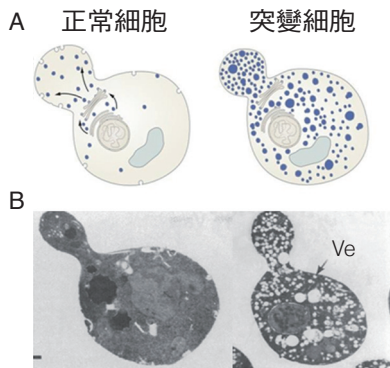
### 從突變的酵母菌看出控制基因

謝克曼教授在 1974 年獲得博士學位，並於 1976 年加入加州大學柏克萊分校，現任分子細胞生物學系教授，也在霍華休斯醫學研究所擔任研究員。他從事細胞運輸機制研究已 37 年，他表示：「這一基礎研究解釋了細胞如何運作，對人們的生命有意想不到的顯著影響。」

謝克曼教授大學時主修人類 DNA 修復科學，畢業後到史丹福跟隨 DNA 複製領域大師科恩伯格 (Roger David Kornberg) 深造。之後轉到加州大學聖迭戈分校繼續博士後研究，但他認為主攻哺乳動物細胞膜研究的工具太少，轉而研究更易培植的酵母菌。

回憶當時，他的研究使用的模型是用途最廣，但也最不起眼的酵母菌。而當年他第一個申請的研究計畫，也因為酵母菌的研究成果不一定能應用於人類而被拒絕，但對於學術有著熱情及堅持的他並沒有因此放棄，終於有了今天的成就。

**謝克曼利用酵母菌突變株篩選出可調控細胞不同情況傳輸系統的多種基因，這一發現為細胞囊泡傳輸的機制提供了新的見解。**



如圖 A 左側所示，正常的酵母菌細胞內物質的運輸是正常的，圖 A 右側則是傳輸基因突變的酵母菌，這時細胞內物質無法正常運輸，如同塞車般物質會累積而無法運輸，可能導致細胞的死亡。圖 B 則是在電子顯微鏡檢視下，觀察到右側基因突變的酵母菌內有許多的空泡囊狀物，顯示與正常酵母菌的形態差異。（圖片來源：2013 諾貝爾生理醫學獎新聞稿）

謝克曼利用酵母菌模型鑽研細胞如何調控複雜的傳輸系統，他發現有些不正常的酵母菌內的囊泡會在細胞中的某些部位擠成一團，就像是設計不良的大眾運輸系統會有塞車的情況。而這些有缺陷的酵母菌則是由遺傳因素所造成的，謝克曼利用酵母菌突變株篩選出可調控細胞不同情況傳輸系統的多種基因，這一發現為細胞囊泡傳輸的機制提供了新的見解。

### 膜的融合決定傳輸的正確地點

羅斯曼教授於 1976 年在哈佛大學獲得醫學博士學位後，應聘至麻省理工學院擔任博士後研究員，並於 1978 年轉往史丹佛大學從事細胞囊泡研究，現為美國耶魯大

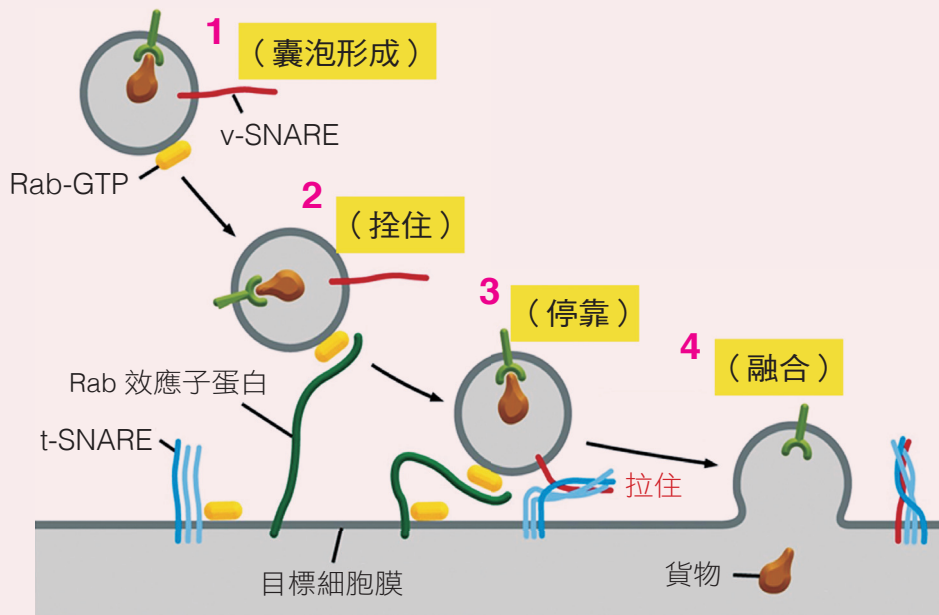
學細胞生物學教授。今年已 62 歲的羅斯曼表示，這次的得獎並非一朝一夕之功，而是長年累月的努力。

他回憶當年開始研究之初，所提出的假設都備受質疑，同事甚至還取笑他是瘋子。但他憑著一股衝勁、政府資助，以及與謝克曼同位恩師，1959 年諾貝爾生理醫學獎得主科恩伯格的啟發，終於堅持下來。得獎受訪時，羅斯曼有趣地說，他是在深夜睡覺時接到獲獎通知，那一刻的興奮開心有如靈魂出竅。他也透露獲獎前已失去研究經費資助，希望獲得諾貝爾獎肯定後，能夠重新獲得經費，以繼續進行這些有趣的研究。

羅斯曼教授對細胞傳輸系統的本質也很感興趣。在 1980 到 1990 年間，他的實驗室利用哺乳類細胞研究囊泡傳輸系統，當一個物質要被囊泡運輸到特定的目的地時，囊泡的外膜會與細胞內特定位置的目標細胞膜融合而釋放物質至該區域。他們發現某些蛋白質的複合物參與了與膜的融合過程，囊泡跟目標細胞膜透過這複合蛋白如同拉鍊一樣地緊密結合，讓物質能夠精確地運輸到目的地。

這種情況就如同船到達港口要卸下貨物時，必須要下錨並把纜繩綁在港口固定船隻，這時候貨物才能夠順利地送上岸。如果船無法固定好，貨物可能在裝載半途因船的漂動而中斷，甚至搬貨人員可能落海。因此在細胞中，物質傳輸系統同樣需要有可固定囊泡在目標細胞膜的蛋白幫忙，以防止在物質運輸中囊泡與目標膜脫離而中止運輸，這樣的意外也可能造成細胞的死亡。

**羅斯曼發現在細胞中，物質傳輸系統同樣需要有可固定囊泡在目標細胞膜的蛋白幫忙，以防止在物質運輸中囊泡與目標膜脫離而中止運輸。**



當囊泡要把物質運輸到目的地時，需要與目標細胞膜精確地接合。圖中顯示步驟一：囊泡形成後要經由 Rab 與 v-SNARE 蛋白做接合的動作，再經步驟二：囊泡經目標細胞膜上的 Rab 效應子蛋白（綠色）拴住後，進而如步驟三中囊泡上的 v-SNARE 蛋白會與 t-SNARE 蛋白作用，當兩 SNARE 蛋白如拉鍊般地整合緊緊拉住囊泡，使囊泡能夠停靠在目標細胞膜上進行融合的動作（步驟四），要被運送的貨物蛋白才能正確地送達。（圖片來源：Molecular Biology of the Cell，第 5 版）。

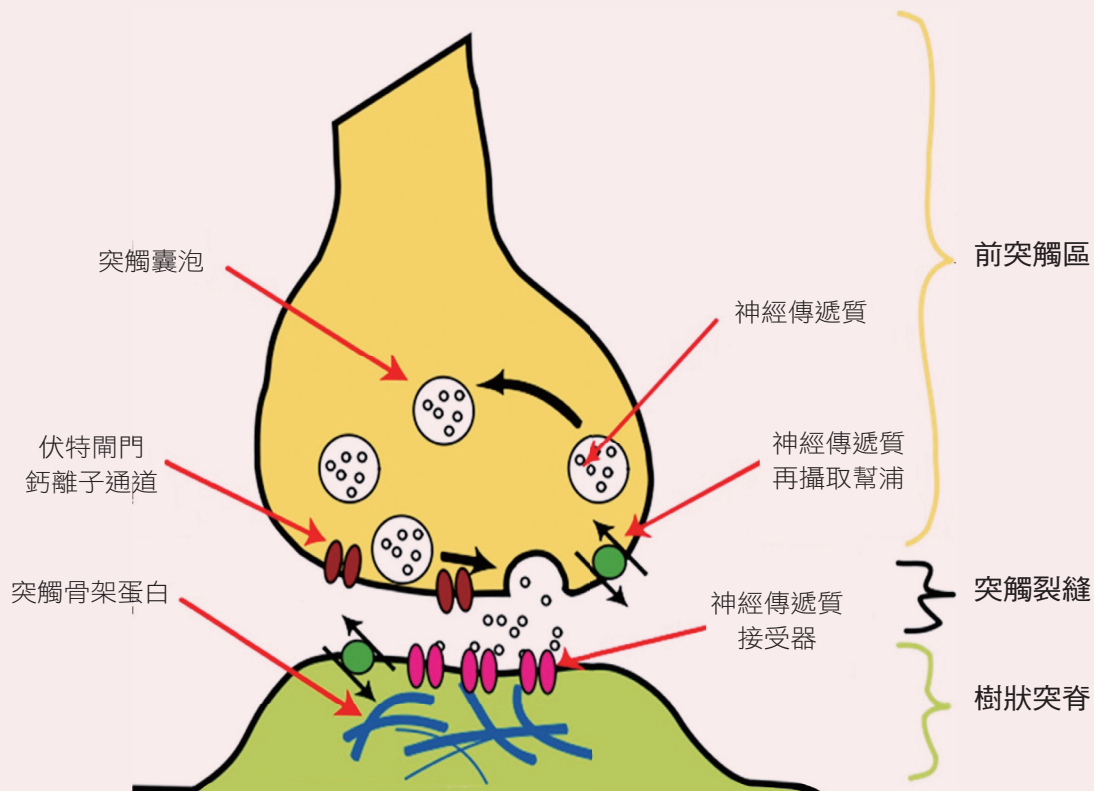
更有趣的是，不同的物質需要不同的囊泡運輸，細胞又如何調控不同的囊泡呢？原來細胞內可幫助膜融合功能的相似蛋白有很多種，而且不同的蛋白只會與特定的對應蛋白組合，如此就可把需要被運送的物質精確地送達正確位置。基本上，囊泡胞內、胞外運輸與胞內各胞器之間的運輸情況一樣，都需要這類蛋白的幫助。

綜合謝克曼與羅斯曼兩位得獎學者的研究，謝克曼在酵母菌中發現，因為某些缺陷的酵母菌是因為蛋白質編碼基因的突變而造成，這類基因的功能與羅斯曼所發現幫助囊泡與目標細胞膜融合的基因是類似的。這樣的證據顯示細胞的傳輸功能在演化上是有其來源的，從真菌到高等的哺乳類細胞都扮演著細胞傳輸機制的關鍵角色。

## 訊息傳遞分子控制運輸的時機

第 3 位得獎的學者是來自德國的居德霍夫，居德霍夫教授於 1982 年在當地喬治奧古斯都大學同時獲得醫學與神經化學兩個博士學位。隔年居德霍夫前往美國德州大學西南醫學中心展開博士後研究，他的指導教授就是 1985 年諾貝爾生理醫學獎得主布朗（Michael Brown）與戈德斯坦（Joseph Goldstein），而後於 2008 年到史丹佛大學分子暨細胞生理學研究所擔任教授。

與其他科學家一樣，居德霍夫也冀望能獲得諾貝爾獎的肯定，因為這是科學界的榮耀。他不諱言對得獎一直有所期待，他說：「每個科學家都夢想能獲得諾貝爾獎，我經常對我的孩子說這樣的話。若失去夢想，你將失去生存的理由。」



位於軸突末端的突觸囊泡內含有許多神經傳導物質，當神經元細胞接受刺激產生動作電位後，位在前突觸區的鈣離子通道就會打開，鈣離子流入細胞後會導致該區域的鈣離子濃度瞬間上升，進而促使囊泡與細胞膜融合，釋放神經蛋白傳導物質到突觸裂縫。這時另一神經細胞樹突端的神經傳導物質接受器會接收這訊號，如此進行神經元細胞之間的訊息傳遞。（圖片來源：Wikipedia, “Chemical synapse”）。

居德霍夫對於大腦神經細胞彼此如何溝通很感興趣，透過羅斯曼跟謝克曼發現的機制，他知道大腦中神經細胞對於訊號的傳遞，需經神經細胞囊泡與細胞外膜融合後，再進一步把負責傳遞訊息的神經傳遞質分子釋放出來。他也發現這些囊泡只有在神經細胞傳送訊息給鄰近的神經細胞時，才會把內容物釋放出來，那細胞又是如何準確地控制這訊息物質的釋放呢？

過去已知鈣離子與調控釋放的過程有關，於 1990 年代，居德霍夫在神經細胞內找尋對鈣離子敏感的蛋白質，研究中發現細胞對於鈣離子的流入會在細胞膜上產生反應。這個反應的機制會迅速引導鄰近的蛋白質，使攜帶傳遞物質的囊泡與神經細胞外膜融合，這時細胞外膜就如同拉鍊被拉開般，物質便會釋放。居德霍夫發現原來是鈣離子扮演了刺激細胞膜的角色，這解釋了為什麼傳輸機制在時間上能夠做到

**居德霍夫發現鈣離子扮演了刺激細胞膜的角色，解釋了為何傳輸機制在時間上能夠做到如此精確，囊泡的內容物如何能一收到指令就釋放出來。**

如此精確，囊泡的內容物如何能一收到指令就釋放出來。

## 未來展望

謝克曼從基因層面解釋細胞傳輸系統，發現控制這系統的多種基因；羅斯曼發現囊泡與細胞內目標細胞膜的結合，必須透過一種蛋白質的複合物來緊密相連；最後，居德霍夫發現並解釋了囊泡如何在指令下精確地釋放內部物質。這3位諾貝爾獎得主的重大貢獻，提供我們了解細胞生理學的物质傳輸機制，在人體內舉凡人類生長激素的分泌如何運送，大腦又怎麼控制神經傳導，人體的荷爾蒙或與免疫相關的細胞介素又是如何分泌的，這套系統都扮演著重要的角色。

如果這個傳輸機制出了問題，生長素的分泌不足可能造成侏儒症，控制血糖重要的胰島素若無法正確輸送就可能引起糖

尿病，或神經無法正常傳導時會造成神經病變。人體的細胞就如同一座工廠，任何一個環節都不能出錯，無法正常運作時，就可能導致各種疾病的產生。

科學是經由一步一步的實驗累積而成的，感謝這3位科學家的貢獻，透過了解這優美的細胞精確控制機制，對於人類因傳輸失常而造成的疾病的治療又邁進了一大步。

---

蔡宗翰

成功大學基礎醫學研究所

王憶卿

成功大學醫學院藥理所 / 成功大學基礎醫學研究所

---

