

# 2009年諾貝爾化學獎—— 揭開蛋白質製造機 的神祕面紗

獲頒2009年諾貝爾化學獎殊榮的3位科學家，  
利用X—光繞射的技術解出核醣體的立體結構，  
這對於我們更進一步了解生命的奧妙有重大貢獻。

■ 蕭世裕

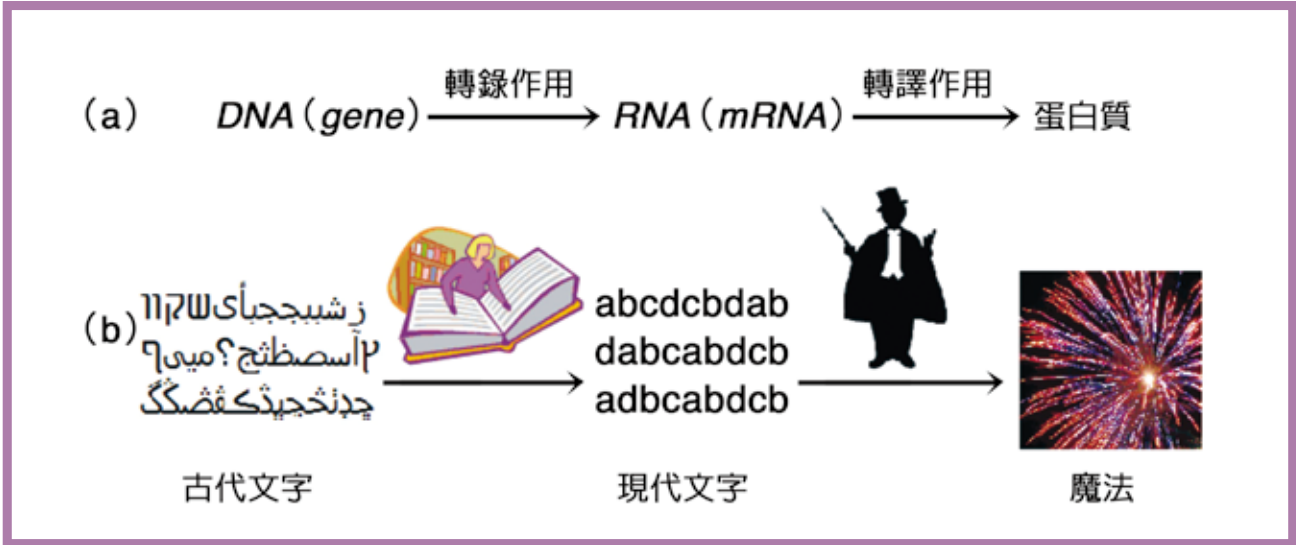
蛋白質在生物體中扮演非常重要的角色，它幾乎負責執行生物體內所有的生理功能。蛋白質的種類繁多，微生物有上千種的蛋白質，高等生物則有上萬種的蛋白質。有趣的是，這些成千上萬種的蛋白質都是由一種蛋白質製造機——核醣體——所製造的。2009年3位諾貝爾化學獎得主揭開蛋白質製造機的神祕面紗，讓我們更了解蛋白質的製造過程，將來可利用這些知識開發新一代的抗生素。

## 從DNA到蛋白質

生物體所擁有的遺傳物質——去氧核醣核酸（DNA）或核醣核酸（RNA），決定了生物特徵。若把生物體比作一棟建築，遺傳物質就是建築的藍圖，它記載了建築物所有的資訊。

1953年華生（James D. Watson）和克里克（Francis H. C. Crick）解出DNA的雙股螺旋結構後，揭開了生物體建築藍圖的神祕面紗，了解DNA是由4種去氧核醣核酸（dA、dT、dC、及dG，d代表去氧）排列所構成的聚合物，而不同的排列順序就有如不同的藍圖，造就了不同生物體之間的差異。他們也發現結合在一起的雙股DNA間有核苷酸配對的特性（A對T、C對G），並了解雙股互補的原理。這跨世紀的突破開啓了人們對分子生物學及遺傳學領域的大門。

蛋白質的種類繁多，有趣的是，這些成千上萬種的蛋白質  
都是由一種蛋白質製造機——核醣體——所製造的。



● 基因表現模式，由DNA轉錄成RNA，再轉譯為蛋白質，有如使用魔法的魔術師。

DNA-DNA	DNA-RNA
dA-dT	dA-U
dT-dA	dT-A
dC-dG	dC-G
dG-dC	dG-C

● 核苷酸配對表，（左）DNA跟DNA之間的互補，以及（右）DNA跟RNA之間的互補。

但接踵而來的問題是，如何從遺傳物質製作出實際的生物分子？科學家發現核糖核酸聚合酶（RNA polymerase）會以DNA上具有遺傳訊息的去氧核糖核酸序列—基因（gene）—為模板，經過轉錄作用，用4種核糖核酸（A、U、C及G）合成出RNA。核糖體再以RNA為模板，經過轉譯作用以20種胺基酸合成出蛋白質。

整個過程有如魔法般神奇，

因此不妨把整個過程想像成魔法師使用魔法。魔法師使用魔法前需要唸一段咒語，當然，不同的魔法會有不同的咒語，如果把一種魔法的咒語寫成一本書，所有咒語書集合起來就是一座魔法圖書館。當要使用某個魔法時，就必須到圖書館找到它的魔法書，但因為魔法書是用古老的文字寫成的，所以必須先把它翻譯成現代的文字，這樣才可唸出它的咒語以完成魔法。

這裡的魔法圖書館就有如DNA，它包含了所有的遺傳訊息；一本一本的魔法書相當於各種不同的基因；古文字相當於由4個字母（dA、dT、dC及dG）組成的DNA語言；翻譯員相當於RNA聚合酶，它會依核苷酸互補的原理翻譯成RNA，翻譯的動作則是轉錄作用；現代文字相當於由4個字母（A、U、C及G）組成的RNA語言；而魔法師相當於我們的主角—核糖體，經轉譯作用變出蛋白質。

### 轉譯作用

我們已經知道DNA語言可經過轉錄作用翻譯為RNA語言。RNA又可再細分為3種：訊息RNA（mRNA）、核糖體

		第二位鹼基			
		U	C	A	G
第一位鹼基	U	UUU } 苯丙氨酸 UUC } UUA } 亮氨酸 UUG }	UCU } UCC } 絲氨酸 UCA } UCG }	UAU } 酪氨酸 UAC } UAA 終止 UAG 終止	UGU } 半胱氨酸 UGC } UGA 終止 UGG 色氨酸
	C	CUU } 亮氨酸 CUC } CUA } CUG }	CCU } CCC } 脯氨酸 CCA } CCG }	CAU } 組氨酸 CAC } CAA } 谷氨醯胺 CAG }	CGU } CGC } 精氨酸 CGA } CGG }
	A	AUU } 異亮氨酸 AUC } AUA } AUG 甲硫氨酸 (起始)	ACU } ACC } 蘇氨酸 ACA } ACG }	AAU } 天冬醯胺 AAC } AAA } 賴氨酸 AAG }	AGU } 絲氨酸 AGC } AGA } 精氨酸 AGG }
	G	GUU } 纈氨酸 GUC } GUA } GUG }	GCU } GCC } 丙氨酸 GCA } GCG }	GAU } 天冬醯胺 GAC } GAA } 谷氨酸 GAG }	GGU } GGC } 甘氨酸 GGA } GGG }

● 密碼子表，64種密碼子和對應的胺基酸。

RNA (rRNA) 和轉移RNA (tRNA)。

mRNA的功能是攜帶遺傳訊息給核糖體，核糖體再依mRNA的核酸序列合成出蛋白質。當核糖體在讀mRNA核酸時，會以3個字母為一組，代表一種「密碼子」(codon)，而一種密碼子只會對應到一種特定胺基酸，其中AUG這組密碼子是起始密碼，它就像是解密的起點。核糖體會先找出起始密碼後再依序每3個一組地往下讀，直到遇上截止密碼(UAA、

UGA或UAG)，才會停止蛋白質合成。

而rRNA是構成核糖體的元件，它會結合多種蛋白質共同組成核糖體。tRNA則是RNA語言和蛋白質語言之間的媒介，它的末端會攜帶20種胺基酸中的一種，且tRNA中有3個核苷酸會和mRNA的密碼子互補，這3個核苷酸稱為「補密碼」(anticodon)。

一種tRNA只會帶一組補密碼，也只會攜帶一種特定胺基酸，因此一組mRNA的密碼子只

會和一組tRNA的補密碼配對，翻譯出一種特定胺基酸。而密碼子和補密碼的配對就在核糖體內進行，把mRNA語言翻譯成由20種胺基酸所構成的蛋白質語言，合成出各式各樣的蛋白質。

### 核糖體的重要性

一本本的魔法書如果沒人去翻閱，即使是再絢麗的法術也無用武之地。相同的道理，如果DNA沒有經過轉錄、轉譯成蛋白質，它也只是一條沒有

核醣體是合成蛋白質的製造機，而蛋白質是參與生理反應的單位，核醣體在生物體內的重要性可想而知。

功能的核苷酸序列，無法參與生理反應。因此，蛋白質才是真正有生理功能的執行單位。

如上一單元所述，核醣體是合成蛋白質的製造機，而蛋白質是參與生理反應的單位，核醣體在生物體內的重要性可想而知。3位科學家利用X-光繞射的技術解出核醣體的立體結構，這對於我們更進一步了解生命的奧妙有重大貢獻。

### 核醣體的結構

核醣體是由一大一小的兩個次單元所構成，兩個次單元則是由蛋白質及RNA所組成的複合體，原核生物跟真核生物的核醣體大小有些微差異。原核生物核醣體的大小是70S（S是沉降係數），其中大次單元是50S，小次單元是30S。真核生物的核醣體較大，大小是80S，其中大次單元是60S，小次單元是40S。

70S的核醣體的分子量約為2,300 kDa，正因為核醣體結構如此巨大，早期科學家認為要利用X-光繞射核醣體的結晶來了解它的結構是非常困難的工作。

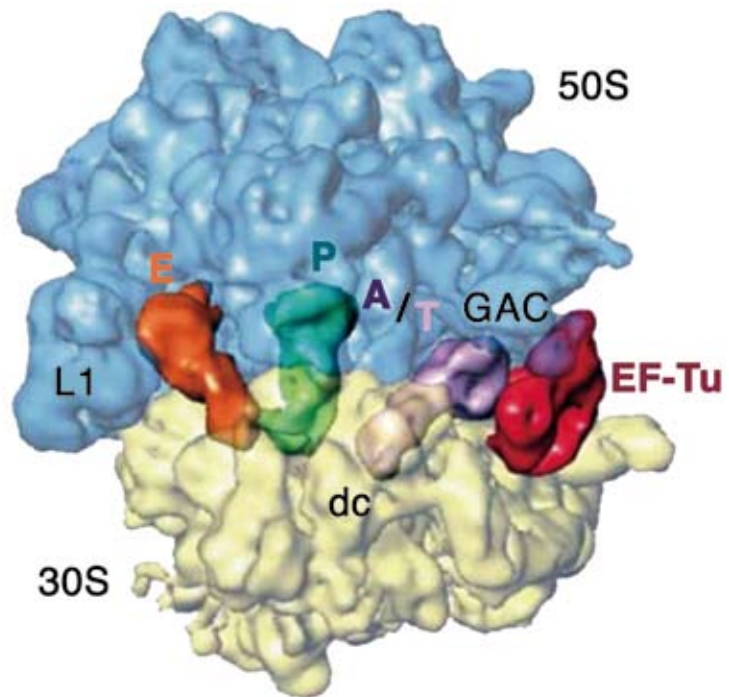
直到1980年，以色列科學家艾達·尤娜斯（Ada E. Yonath）提出生長於極端環境的細菌為了適應環境，它的核醣體應該較生長在一般環境生物的核醣體穩定

的概念後，首次成功地由生長於溫泉中的嗜熱桿菌純化出大次單元核醣體（50S），並把它做成結晶。雖然那時的結晶技術還無法得到完美晶體，但成功結晶出如此巨大的核醣體，在當時可說是相當重大的突破。

接下來的十餘年，艾達·尤娜斯教授持續改善結晶技術，使X-光繞射圖譜的解析度越來越高，但因X-光繞射的「相位角問題」，仍無法正確解析出核醣體結構的原子模型。這個難

題一直到1998年，美國一位科學家托瑪斯·史泰茲（Thomaz A. Steitz）利用由電子顯微鏡專家約阿希姆·富蘭克（Joachim Frank）所拍攝核醣體在晶體中低解析度的影像和方位，結合X-光晶體繞射的資料才得以解決。

2000年，托瑪斯·史泰茲教授由生長於死海的嗜鹽古生菌解出50S結構。同年，艾達·尤娜斯教授和英國科學家文卡特拉曼·拉馬克理斯南（Venkatraman Ramakrishnan）也由嗜熱桿菌解



● 原核生物核醣體的分子模型，由大次單元（50S）和小次單元（30S）構成。（圖片來源：2009諾貝爾化學獎新聞稿）



出30S的結構。核糖體清晰完整的原子模型，也就在相位角問題解決後兩年被完全解出。

從1980年到2000年，科學家花了20年的時間，經過不斷地改善結晶技術，解決相位角問題，才得以建構出完整的核糖體結構。尤娜斯、史泰茲及拉馬克理斯南這三位科學家，也因為在這個領域上的努力和貢獻，共同獲得了2009年諾貝爾化學獎。

### 核糖體的功能

我們已經知道核糖體是合成蛋白質的機器，接下來就讓我們更進一步了解合成的細部過程。

核糖體內有3個tRNA的反應位置，包括A位、P位及E位。A位（胺醯位）是密碼子和補密碼配對結合的位置，只有正確配對的tRNA可誘發往下的蛋白質合成步驟，不正確的tRNA則無這項功能，最後就會離去。P位（肽醯位）是接有合成中蛋白質的tRNA所在位置，E位（退出位）則是tRNA離去的位置。

當轉譯作用開始時，起始tRNA會和起始密碼（AUG）先在P位結合，第2個tRNA則會在A位和第2組密碼子配對，當配對正確後，核糖體會催化P位的tRNA，把它的胺基酸轉移到A位的胺基酸上。這時P位的tRNA

變成沒有攜帶胺基酸的tRNA，A位的tRNA上則含有以肽鍵連接的兩個胺基酸。

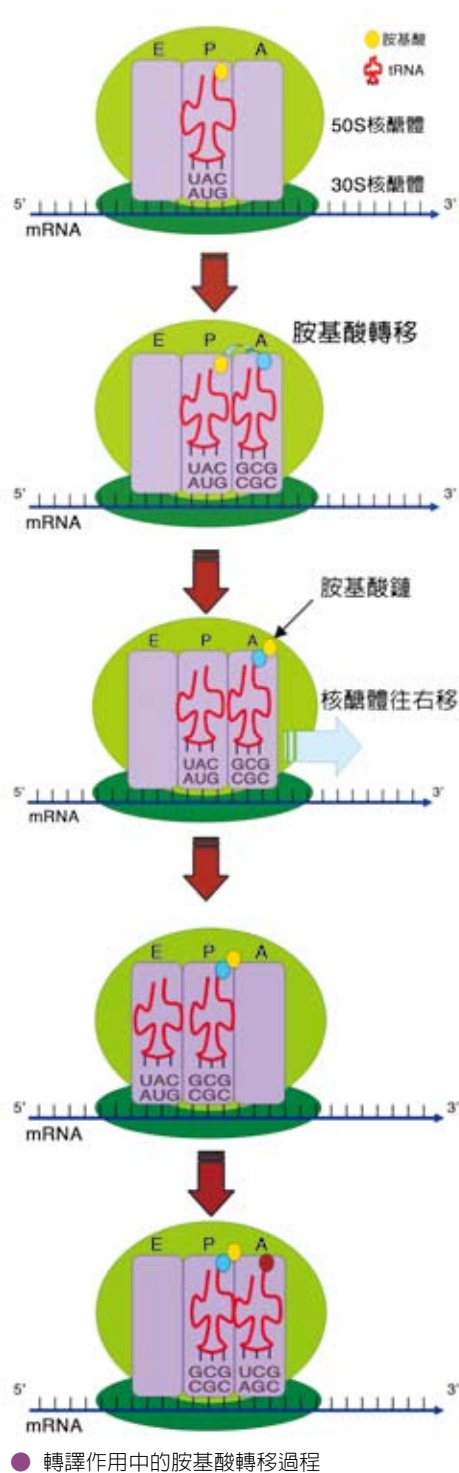
完成胺基酸轉移後，核糖體會往右移3個核苷酸的位置，來讀下一組密碼子。因此原本在P位的tRNA移到E位，原本在A位的tRNA來到P位。空出來的A位就可和相對的tRNA配對，進行下次的胺基酸轉移，並延長胺基酸鏈。在E位的tRNA則會離開核糖體，由氨醯tRNA合成酶再次攜帶相對的胺基酸進行下次的反應。

因為生物體內並無終止密碼相對的tRNA，所以當A位讀到中止密碼時，釋放因子（release factors）會接上A位，水解在P位上的胺基酸鏈，完成蛋白質合成。

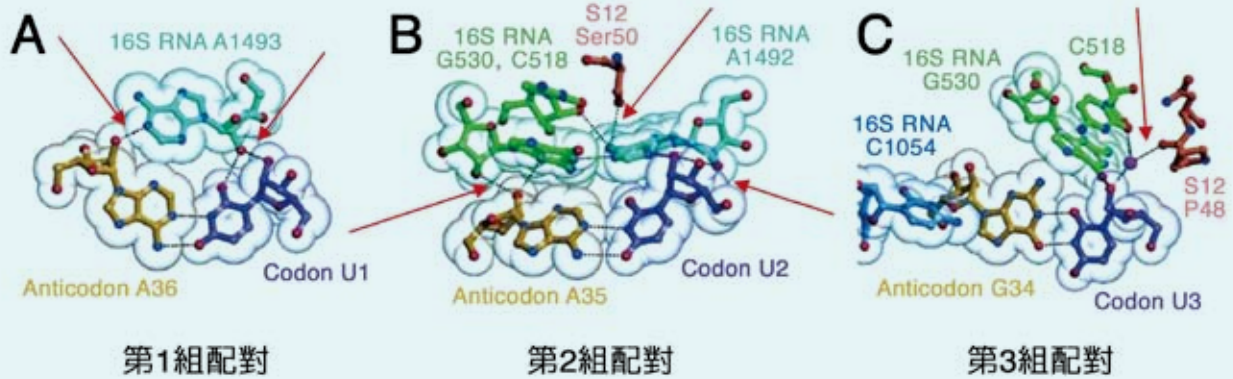
托瑪斯·史泰茲教授除了解決「相位角問題」外，更由50S的晶體結構發現tRNA、rRNA和水分子間有網絡的氫鍵作用，使亂度上升，降低了活化的自由能，幫助tRNA間胺基酸的轉移。

### 合成蛋白質具有高準確率

如房屋未照藍圖施工，可能會造出危樓。相同的道理，如解碼的過程有錯誤，就無法合成出正確序列的蛋白質，這可能使蛋白質的活性下降，甚至完全失去功能。因此合成的過程必須有高度的準確率，避



許多抗生素殺細菌的原理，是藉由抑制原核生物核糖體的功能來阻斷蛋白質的合成，進而達到殺菌效果。



● 30S次單元和密碼子—補密碼配對的交互作用（紅色箭頭標定的虛線部分）。（圖片來源：2009諾貝爾化學獎新聞稿）

免錯誤發生。核糖體的錯誤發生率是十萬分之一，如何在一個如此迅速的反應中維持這麼低的錯誤率，一直是科學家好奇的問題。

由研究30S的晶體結構，文卡特拉曼·拉馬克理斯南教授發現除了華生—克里克的核苷酸配對，可以檢驗在A位的tRNA是否和mRNA正確配對外，30S的rRNA也參與選擇tRNA的工作。他發現當正確的核苷酸配對後，才會誘使30S的結構些微改變，使rRNA中的第1943號核苷酸和第1組的配對有交互作用；rRNA的第530號及第1942號核苷酸會和第2組配對有交互作用；第3組配對的交互作用則較弱。

因為只有正確的密碼子—補密碼配對，結構才會和rRNA吻

合，產生穩定的交互作用，所以這種交互作用等於重複確認密碼子和補密碼間的配對是否正確，使核糖體的準確性更加提升。

核糖體就是藉由密碼子—補密碼配對和rRNA的交互作用力來達到如此高的準確率。文卡特拉曼·拉馬克理斯南教授的研究也回答了這困惑科學家已久的問題。

### 抗生素和核糖體

抗生素的使用可說是第二次世界大戰後人口會成長如此迅速的主因。很難想像在這之前，腸胃炎等細菌感染性疾病竟在10大死因中名列前茅。

許多抗生素殺細菌的原理，是藉由抑制原核生物核糖體的功能來阻斷蛋白質的合成，進而達

到殺菌效果。因為真核生物和原核生物的核糖體結構有些微差異，所以這種抗生素只會抑制原核生物的核糖體，卻不會抑制真核生物的核糖體，因此才會廣泛地使用。

但隨著抗生素的過度使用，抗藥性的突變菌株依達爾文的「天擇說」存活了下來，使得抗生素漸漸失去功能，二次大戰前的細菌性感染危機又再次浮現。

為了避免這些危機發生，科學家藉由研究具有抗藥性菌株的突變型核糖體結構，希望能研發出新一代的抗生素，解決目前抗藥性的問題。

蕭世裕

成功大學化學系 / 生物科技研究所