

# Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

## 2009 年諾貝爾生理醫學獎 - 端粒酶的發現

瑞典 Karolinska Institute 諾貝爾獎評審團於 2009 年 10 月 5 日的新聞發布：2009 生理學或醫學獎由伊麗莎白·布萊克本 (Elizabeth H. Blackburn)、卡蘿·格雷德 (Carol W. Greider) 和傑克·紹斯塔克 (Jack W. Szostak) 三位美國科學家共同獲得。因為他們發現染色體如何複製和受到保護，「解決生物學上一個重大問題」，讓研究人員更清楚瞭解**癌症**和**老化**過程。

### 摘要



Registered trademark of the Nobel Foundation

今年諾貝爾醫學獎頒給三位解決生物學上重大問題的科學家，他們研究位於染色體末端的端粒 (telomeres) 及端粒酶 (telomerase)，發現染色體在細胞分裂時如何完整複製並受到保護不致耗損而獲此殊榮。

Blackburn 和 Szostak 發現在端粒裡有一組重複的 DNA 序列能保護染色體，而 Greider 與 Blackburn 則找到製造端粒 DNA 的酵素：端粒酶；這些發現解釋了染色體如何由端粒保護。若端粒縮短，會導致細胞老化。相反地，若端粒酶很活躍，則可以維持端粒的長度而延緩細胞老化。癌細胞便是如此，我們可以將癌細胞視為長生不老的細胞。而某些特定遺傳疾病，因端粒酶有缺陷而導致細胞受損，今年的諾貝爾醫學獎便是授予發現細胞裡此機制的三位科學家，而瞭解細胞這些基本活動的機制也開啟了新的治療方法。

### 神秘的端粒

早在 1930 年代，Hermann Muller (1946 年諾貝爾生理學或醫學獎得主) 與 Barbara McClintock (1983 年諾貝爾生理學或醫學獎得主) 即觀察到染色體末端的結構，所謂的端粒，似乎可使染色體免於相互連結。當時懷疑端粒可能具有保護染色體的角色，但如何運作則尚未得知。到了 1950 年代，當科學家開始瞭解 DNA 如何複製時，同時面臨一個難題：細胞分裂時，DNA 聚合酶複製 DNA。然而，問題出在直線的雙股 DNA 分子，其中有一股 DNA 的末端卻無法被複製。因此，染色體會因細胞每次分裂而縮短。今年諾貝爾桂冠的榮耀即是因為發現了端粒的功能以及製造端粒的酵素：端粒酶。

### 端粒 DNA 保護染色體

在 Blackburn 的早期研究生涯裡，曾發現單細胞纖毛蟲 *Tetrahymena* 染色體的末端有一段重複的 DNA 序列，而這段 CCCCA 序列的功能不清楚。同時，Szostak 發現放入酵母菌中的線性質體(又稱迷你染色體)會快速地分解。在 1980 年的一場研討會上 Blackburn 發表其研究時引起了 Szostak 的興趣，他們合作將 CCCCA 的重複序列與質體結合後放回酵母細胞，發現這段 DNA 序列可以保護質體免於分解。這個結果在 1982 年發表後，引起生物學界的重視，因為來自單細胞纖毛蟲 *Tetrahymena* 的端粒 DNA 可以保護不同物種(酵母)的染色體，表示這個機制可能普遍存在於生物界。之後科學家也證實了大部分的植物、動物細胞中皆有端粒 DNA。

## 形成端粒的酵素

Greider 作研究生時就和她的指導老師 Blackburn 一起研究製造端粒 DNA 的酵素。1984 年的聖誕節，Greider 在一種細胞萃取液裡發現了這種酵素的活性，於是他們將此種酵素稱之為端粒酶。純化後的酵素是由 RNA 與蛋白質共同組成而 RNA 序列為 CCCCA，當蛋白質需要進行建構時，例如酵素的活性，則為端粒複製的模版。端粒酶可以延長端粒 DNA，提供一個使 DNA 聚合酶能複製染色體完整的長度而不會遺漏任何末端資訊的平台。

## 端粒延緩細胞老化

許多科學家開始致力於研究端粒在細胞內所扮演的角色，Szostak 的研究團隊發現酵母細胞有一個基因的突變會導致端粒逐漸地縮短，這類細胞生長緩慢而最終會停止分裂；Blackburn 與其同仁促使 *Tetrahymena* 端粒酶的 RNA 突變，結果觀察到類似的影響；這些研究結果皆導致細胞提早老化；相反的，具有功能的端粒則能阻止染色體受損並延緩細胞衰老；接著，Greider 的研究團隊指出端粒酶亦可以延緩人類細胞的老化。現在已知，染色體端粒裡的 DNA 序列會吸引更多的蛋白過來形成保護罩以避免染色體受損。

## 解答人類老化、癌症與幹細胞謎團之重要片段

這些發現對科學社群產生了很大的衝擊，許多科學家思索，端粒縮短應該不只會使細胞而是整個組織老化，然而老化是個相當複雜的過程，端粒只是眾多原因之一。大多數的正常細胞並沒有經常分裂，因此，他們的染色體並沒有縮短的風險，因此不需要端粒酶活性。相反地，癌細胞卻有無限分裂的能力而仍得以保留其端粒；癌細胞如何「躲過」衰老？原因之一可能就是癌細胞之端粒酶活性極高！因此，抑制癌細胞的端粒酶或可為治療癌症的方法。此領域的許多研究正在進行臨床試驗來評估是否可以用疫苗來消滅那些端粒酶活性高的細胞。一些遺傳性疾病現在已知起因於端粒酶有缺陷，包括先天再生不良性貧

血 ( congenital aplastic anemia ) 即是因為骨髓的幹細胞分裂不足導致嚴重貧血。一些遺傳性的皮膚或肺部疾病也是因為端粒酶有缺陷而致。

總而言之，這三位科學家的發現讓我們對細胞有了一個新的面向的瞭解，對致病機制也開啟了新的曙光，激發了新療法的發展。諾貝爾基金會的主編寫道：今年所頒發的諾貝爾生理學或醫學獎是第 100 次，也是首次有超過 1 位以上女性同獲殊榮。基於端粒與端粒酶的研究，將發展出許多新的治療方式。

### 三位得主簡介

**伊麗莎白·布萊克** 本具美國與澳大利亞雙重國籍，1948 年出生於澳洲塔斯曼尼亞省 ( Tasmania ) 的荷伯特 ( Hobart )，澳洲墨爾本大學畢業後，於 1975 年獲得英國劍橋大學博士學位，其後於美國耶魯大學擔任博士後研究員。曾任教於美國加州大學柏克萊分校，自 1990 年開始擔任美國加州大學舊金山分校生物學和生理學教授。

**卡蘿·格雷德** 1961 年出生在美國加州聖地牙哥，先後就讀於加州大學聖塔芭芭拉分校和柏克萊分校，於 1987 年獲得博士學位，其指導教授即為伊麗莎白·布萊克本。在冷泉港實驗室完成博士後研究後，自 1997 年開始獲聘擔任約翰霍普金斯大學醫學院教授。

**傑克·紹斯塔克** 1952 年生於英國倫敦，在加拿大成長。先後就讀於加拿大麥基爾大學和美國康乃爾大學，於 1977 年取得康乃爾大學博士學位。紹斯塔克自 1979 年開始在哈佛大學醫學院任教，目前是麻州綜合醫院遺傳學教授，並同時任職於美國霍華·休斯醫學中心。



伊麗莎白·布萊克本  
(Elizabeth H. Blackburn)



卡蘿·格雷德  
(Carol W. Greider)



傑克·紹斯塔克  
(Jack W. Szostak)

原文：瑞典 Karolinska Institute 諾貝爾獎評審團發布之 2009 生理學或醫學獎得主新聞。

資料來原：國家衛生研究院電子報第 325 期。《文：編輯中心陳筱蕾譯 / 審校：長庚大學生命科學系周成功教授；圖：摘錄自原文》