

G 蛋白偶聯受體—藥物研發的新星

◎王焰增

2012年諾貝爾化學獎頒給美國杜克大學教授勒夫科維茨（Robert Lefkowitz）及史丹福大學醫學院教授卡比爾卡（Brian Kobilka），兩位學者因為在「G 蛋白偶聯受體」（G Protein-Coupled Receptors, 簡稱GPCRs）方面的研究取得突破；他們的突破性發現G 蛋白偶聯受體的內部運轉機制，揭開G 蛋白偶聯受體的神秘面，這將有助於科學家研製成效更佳的藥物而獲得表揚。

想要了解G 蛋白偶聯受體，則必須從G 蛋白說起。G 蛋白是一類可以與生物小分子GDP或GTP結合，具有特徵性GTPase活性的蛋白質。在動物體內，最重要的一類是「三聚體G 蛋白」，也就是1994年諾貝爾生理學或醫學獎的故事。這類G 蛋白是生物體內資訊傳遞的重要媒介，可以接收上游信號，並把這些信號傳遞給下游的諸如腺酸環化、磷脂C等效應器，產生多種第二信使，並經由級聯放大，最終產生各種生理效應。

在信號轉導的途徑上，三聚體G 蛋白的上游是一類具有七個跨膜區域的細胞膜受體蛋白，它們就是G 蛋白偶聯受體。這些蛋白質橫跨在細胞的邊界—細胞膜之上，一面可以接觸外面世界的信號，另一面可以與細胞內部的物質發生作用，他們是細胞外資訊進入細胞內的橋樑。在很多生物體中，三聚體G 蛋白的三個亞基都有多種不同的形式，因而有不同的組合且數量繁多；相應地，這些生物體內也存在大量不同的G 蛋白偶聯受體。縱觀人類基因組，我們擁有至少907個G 蛋白偶聯受體，而且這個數字還在一直變化中，目前的資料是1,000個上—這個數量相當於人體所有編碼蛋白質基因的5%。這樣的數量並不驚人，畢竟在幾種常見的模式動物中，簡單如秀丽隱桿線蟲（1,149種以上）、複雜如小鼠（1,318種以上），都擁有比人類數量更多的G 蛋白偶聯受體。

雖然這些微小的蛋白質看不見也摸不著，但是它們與我們的日常生活息息相關，如果沒有G 蛋白偶聯受體，人類根本無法生存下去。如果沒有視紫質，我們將看不見光線；如果沒有嗅覺受體，我們將嗅不出氣味；如果沒有 β -腎上腺素受體，我們將無法調節血糖；如果沒有毒蕈碱受體，乙酰膽鹼將無法將心跳速度限定在合理範圍內；如果沒有5-羟色胺受體，我們甚至無法感受幸福。

換句話說，「G 蛋白偶聯受體」，是一類膜蛋白受體的統稱，即是表現在細胞膜上的一群受體家族，與配體（Ligand）結合後產生訊息傳遞路徑。許多生物都有G 蛋白偶聯受體，而且它參與了很多細胞信號傳導的過程，在這些過程中，G 蛋白偶聯受體能結合細胞周圍環境中的化學物質，並啟動細胞內的一系列信號通路，最終引起細胞狀態的改變。G 蛋白偶聯受體對人類生活極為重要，參與了幾乎每一項生理功能，包括氣味、費洛蒙、激素、神經遞質、趨化因數等等。

諾貝爾委員會在解釋這項研究時，以咖啡作為比喻，指人們在日常生活中喝咖啡、嗅咖啡，以及品嚐咖啡的美味時，都是透過細胞膜上多種受體接收，G 蛋白就是負責細胞膜表面受體傳訊路徑的切換，科學家總稱這些受體為「G 蛋白偶聯受體」。

在生物體上受到G 蛋白偶聯受體影響的生理行為，諸如知覺、行為、情緒、心跳速率、免疫系統的調節和血壓等基礎功能等。這些訊息傳導途徑若出現功能異常，則會導致糖尿病、視覺障礙、氣喘、憂鬱症及特定癌症等數十種疾病。目前研究顯示，將近一半的藥物、維生素和毒物，都是以配體形式，與G 蛋白偶聯受體結合，以發揮其藥效和作用，亦即現有大約一半的藥物都因為這些受體的存在而研製成功。

透過研究G 蛋白偶聯受體三維結構模型，有助於研發副作用更小的更好藥物，目前G 蛋白偶聯受體已被證實是臨床廣泛應用藥物的重要靶點，作用於G 蛋白偶聯受體的藥物對疼痛認知障礙、高血壓、胃潰瘍、鼻炎、哮喘、糖尿病、癌症及抑鬱症等各類疾病均具有良好的治療作用，為醫療研究帶來重大進展，可說是醫療研究的新亮點。

（作者為國家高速網路與計算中心科學計算組副研究員）

▲Top

科技新聞摘要

◎林治平

智慧電視連網 恐成駭客門戶

智慧電視正流行，可以上網瀏覽、使用社交網路、觀看線上影片、玩線上遊戲，而且透過麥克風和鏡頭就可以用聲音或動作來操控，妙不可言；但也可能暗藏危機，因為面對電視機時，自己的一舉一動已可能讓他人看在眼裡。有網路安全業者宣稱能透過安裝惡意軟體，駭進智慧電視，將之完全掌控，並能透過內建鏡頭和麥克風，窺探使用者家中動靜，而且可以取得存在內部的檔案，包括使用者的個資。

其實包括智慧型手機、平板電腦、智慧電視等，都可能有漏洞；當使用者安裝含有木馬程式的App時，就可能被駭客入侵，讓個人電腦使用者面臨資訊外洩安全威脅，包括帳號、密碼，甚至財務資料都被看光光。雖然業者已表示會推出補強軟體，但使用時仍須小心，最好使用無線加密上網；至於掃毒軟體雖有助防範駭客入侵，卻未必能保證萬無一失。

3D列印技術 幹細胞製器官

3D列印技術相當神奇，號稱將帶動新一波工業革命，如今也應用在製造人類器官和組織。英國科學家首度以人類胚胎幹細胞為原料，列印出3D物體，這種技術將有助複製移植所需的器官。初步目標是在幾年內，印出人體內結構最單純的肝臟組織，以供藥物測試用，取代動物實驗；長遠目標是用病患的細胞，製造出3D器官以供移植，除可解決捐贈器官供不應求的問題，也可避免排斥現象。

這種印表機體積相當於桌上型雷射印表機，噴嘴是可調整的微型氣閥，藉由控制氣閥的開關時間和大小來控制噴出量，使用的原料是「生物墨水」，也就是實驗室培養出來的人類胚胎幹細胞。把活細胞噴在培養皿上，層層堆疊成一個個不到1公釐的球體，理論上能列印出任何形狀的物體，而且幹細胞能維持高存活率和分化成其他各種細胞的能力，未來將可客製化移植用器官，但技術上還不能製造出含有血管網絡的器官。

重建顏面突破 臂上種出新鼻

科學家不斷創新突破，除了嘗試要印出器官，也期待能以幹細胞培育出臉部五官，造顏面傷殘的病患。英國科學家創全球首例，研究以幹細胞培育鼻子，希望讓因為皮膚癌切除鼻子的病患能恢復原本面貌和嗅覺。最神奇的是這個鼻子不但是無中生有，而且要種在手臂上約3個月時間，讓它長出神經和血管，待培養完成後再移植到臉上。

打造新鼻子必須先對患者臉部作電腦斷層掃描，製作與原本鼻子骨架相同的模子，噴上人工合成的材料作骨架，然後將由骨髓取出的數百萬個幹細胞依附在上面，注入營養液使之長成鼻軟骨。同時在病患前臂皮下置入氣球，打氣讓皮膚慢慢隆起，為植入鼻軟骨預留空間，植入皮下後約3個月，鼻軟骨漸與皮膚合為一體，發育出血管與神經，待新鼻長成後即可由手臂取下，移植到臉部，完成顏面重建。

萬能細胞相助 可能再造腎臟

臺灣洗腎病患很多，可供移植的腎臟卻遠不及所需。日本研究人員以皮膚細胞製成誘導性多功能幹細胞，創世界首例。以這些所謂的萬能細胞培育腎臟細胞，甚至是尿細管，未來腎臟病患可以藉此再造腎臟。這項研究的目的是不是要製造出完整可用的腎臟，而是要更了解介於幹細胞和發育完成的腎臟組織之間的中胚層，以及未來可供再生醫學細胞的來源，希望幫助受傷的腎臟自行修復。

誘導性多功能幹細胞已成功培育出視網膜細胞及心肌細胞，研究人員改良方法後，如今又成功培育出中胚層；萬能細胞約有9成變成中胚層，這是泌尿系統器官分化前的組織細胞，可長成絲球體和尿細管細胞。尿細管是腎臟過濾體液中廢棄物，並生成尿液的重要組織，在進一步研究這些尿管是否能完全發揮功能後，接下來將繼續培育腎臟的其他組織。這些研究成果可運用於探究病因或治療藥物的研究，甚至有可能用來修復受損的腎臟。

妙招借腹生魚 保育瀕危魚種

日本科學家想出「借腹生魚」的點子，以魚類的代理孕母培育不同的魚種，並創世界首例成功以鱒魚培育出櫻花鉤吻鮭，也以鮭魚培育出鱒魚；除可用來保育瀕危魚類外，也將研究是否適用於兩棲動物，最後則希望能用於爬蟲類和哺乳類，以利保育更多瀕臨絕種生物。這種技術用於鱒魚與鮭魚已經成熟，可以隨時重製原始物種的精卵及個體，此外也確定可以適用於日本人喜愛食用的河豚上。

研究人員首先是由櫻花鉤吻鮭的精巢取出精原細胞，注入經不育處理的虹鱒幼魚精巢和卵巢，雌雄魚體內的精原細胞會分別成長為卵子和精子，再以精子與卵子進行人工授精，成功培育出健康的櫻花鉤吻鮭。由於魚類卵子比較大且脂肪成分高，無法冷凍保存，因此研究人員運用冷凍技術保存魚類的精巢，這就像時空膠囊，讓永久保存瀕危物種變成可能。

基因注定命運 預知死亡時刻

基因影響人類的習性和壽命。美國研究人員觀察帕金森症和阿茲海默症病患的過程中，意外發現1組基因變異會影響人類的生理時鐘，未來可藉此預測某人最可能在1天中的什麼時刻死亡。這項預知死亡時刻的發現，可以應用在醫療方面，例如判斷心臟病患和中風病患在何時服藥能達到最佳效果，或是醫院應在什麼時刻特別密切觀察某些病患。

這種基因有3種可能的組合，分別是AA型、GG型和AG型。不同組合會影響入睡和醒來的模式；AA型比較早起，其後是AG型和GG型；觀察也發現，AA型和AG型較常在上午11時死亡，GG型則較常在下午6時過世。據分析，基因組合為AG型的人最多，約占48%，AA型以36%居次，GG型則僅占16%，造成辭世時間差異的原因，可能是將近死亡時，人會脫離原本的作息時間，回歸符合晝夜節奏的自然狀態。