



萊夫科維茨

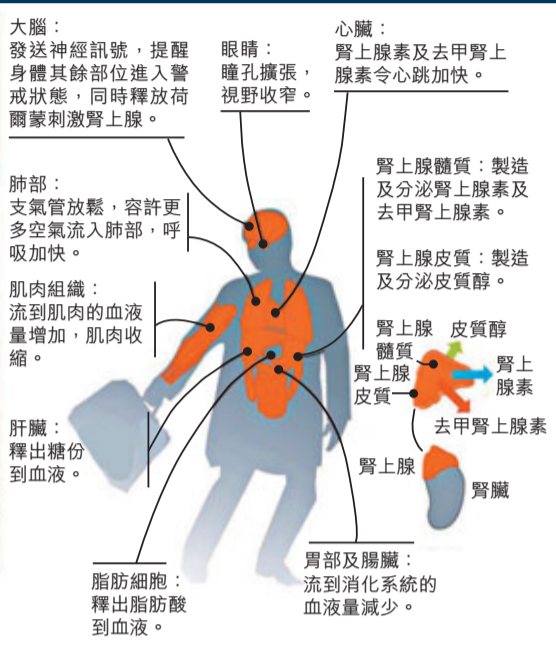
# 為近半藥物奠基 助研精準標靶治療 揭細胞感應謎團 美師徒奪化學獎



科比利卡

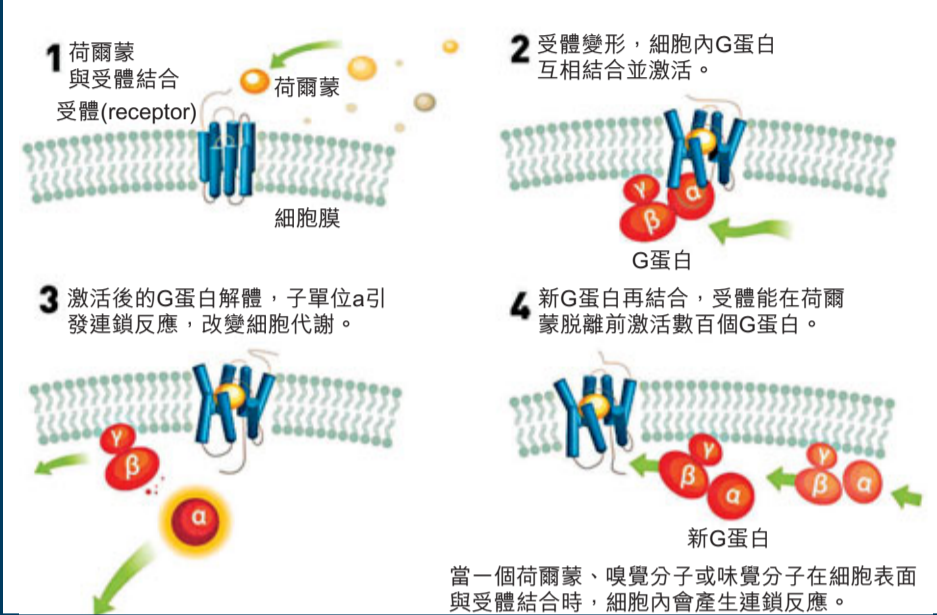


「是时候逃跑！」來自大腦的神經訊號及荷爾蒙令全身處於警戒狀態。腎上腺釋出的荷爾蒙到血液，令不同部位的細胞藉著受體得知情況，並產生不同反應。



人體細胞如何對外來刺激產生反應，一直是個謎，直至約30年前，科學家終於找到細胞的感應器，也就是「G蛋白偶聯受體」(GPCR)。美國科學家萊夫科維茨和科比利卡憑藉多年來對GPCR的突破性發現，昨日獲得2012年諾貝爾化學獎。評審委員會指，當今近半藥物均以GPCR作標靶，可見兩人研究對人類生活的重要性。

## G蛋白偶聯受體引發細胞反應



## 喪膽狂奔 GPCR「作怪」

深夜孤身下班回家，身後突然響起腳步聲，一般人利那間都會感到「毛管戰」，甚至驚慌逃跑，即使回到家心跳仍會不斷加速和喘氣。這套看似很簡單的逃跑行動，背後隱藏人體細胞與荷爾蒙錯綜複雜的互動，也正是G蛋白偶聯受體(G Protein-Coupled Receptors, GPCR)的作用。

當大腦進入逃跑模式後，腦下垂體會釋出荷爾蒙沿血液輸送到腎上腺。腎上腺接到命令後，大量分泌皮質醇、腎上腺素及去甲腎上腺素到血液，再運至身體各處，令肌肉、心、肺、肝及血管即時產生不同反應。藉着擴張氣管、心跳加速和增加血糖濃度，肌肉細胞獲得更多氧氣和能量，令人跑得更快，脫離險境。

受GPCR影響，腎上腺素可減少消化器官血流量，同時增加肌肉血流量，提升肌肉爆發力。人體缺乏GPCR，細胞間便彷彿失去聯繫，不僅無法調節生理現象，甚至可能簡單如走路也做不到。 ■諾貝爾獎網站



現職杜克大學醫學中心教授的萊夫科維茨表示，委員會來電時正戴着耳塞睡覺，是妻子把他叫醒。他說：「我知道他們並非打來問天氣。我原以為自己會很興奮，但我沒有，我驚呆了。」他形容GPCR是細胞的「通訊器」，負責調節人體幾乎所有生理現象。

## 5委員輪流恭賀 以為被玩

史丹福大學醫學院教授科比利卡曾為萊夫科維茨工作，他錯過委員會第一次來電，第二次才接聽，隨即由5名委員輪流恭賀。他說：「我想他們這樣做是想增加說服力。一個人可能是捉弄你，但5個帶瑞典口音的人來說，就不會假。」科比利卡將與萊夫科維茨對分800萬瑞典克朗(約927萬港元)獎金。

委員會指出，科學界過往雖然知道腎上腺素等荷爾蒙對調節人體機能具重要作用，但一直未能解開細胞外的荷爾蒙如何影響細胞內部運作的謎團。萊夫科維茨從1968年起，在不同荷爾蒙上安裝放射性元素，憑這些「追蹤器」，最終揭露謎底原來是嵌在細胞膜表面、為數不多的蛋白「接收器」。

## 逾千「接收器」 掌管視味嗅覺

1980年代，萊夫科維茨團隊派遺當年仍是新丁的科比利卡，尋找接收器的相關基因。這在當時的技術水平而言，猶如大海撈針，但科比利卡最終完成難題，發現身體各處存在逾1,000種類似接收器，負責感應視覺、味覺、嗅覺和荷爾蒙變化，對人體有舉足輕重的作用。團隊後來將一系列的接收器命名為GPCR。

瑞典隆德大學無機化學教授利丁說：「GPCR一直是醫學界關鍵領域，為我們提供減少藥物副作用的良器。」

化學諾獎委員會表示，目前全球臨床藥物中，有一半的運作原理建基於GPCR，包括抗敏藥及心臟病藥。兩人的研究亦有助藥企研發更精準標靶藥物，將來有望治療與中央神經系統、心臟、發炎與新陳代謝失調的疾病。據報2010年美國10大最暢銷藥物中，GPCR標靶藥就佔了6種。

## 細胞與外界互動 關鍵研究5奪魁

細胞與外界刺激互動的研究一向是醫學、生物及化學的關鍵領域，相關研究在今屆化學獎之前，就曾5奪諾貝爾生理學及醫學獎，足見其重要性。當中美國科學家羅德貝爾和吉爾曼因研究與GPCR互動的G蛋白(G Protein)，獲頒1994年醫學獎。 ■路透社/法新社/美聯社/諾貝爾獎網站

## 港學者：加速新藥面世

香港文匯報訊(記者 余家昌)香港中文大學生物醫學學院教授張榮泰指出，萊夫科維茨和科比利卡從事G蛋白偶聯受體研究多年，其中萊夫科維茨的工作主要是解釋GPCR如何向細胞傳遞訊息，科比利卡則解釋了GPCR的結構，他們的發現對加速新藥發展有莫大幫助。

## 電腦計算取代化學測試

張榮泰指出，發現GPCR前，研製新藥一般要用細胞或組織進行化學測試，有成功也有失敗。發現GPCR後，科學家便可以用電腦計算化學物質的效用、如何製成藥物及成功機會多少，大大縮短研製時間，並可知道會否導致副作用。

他表示，GPCR是個大家族，不同成員針對不同人體反應，故GPCR作標靶的藥物數量和種類也很多，例如血管緊張素1型受體的對抗藥就有助降血壓，β2腎上腺素受體激動劑則能在哮喘發作時放鬆氣管。GPCR應用在製藥已有很長時間，近年電腦進步，令研究進展更突飛猛進。

GPCR對於人體各種反應和器官運作都有關，張榮泰舉例說，眼睛之所以能夠看見光線，是因為GPCR感受光的存在後，將光的訊息傳遞到細胞。他指出，GPCR對了解遺傳病也有幫助，例如解釋為何某些人無法感受到個別顏色等。



科比利卡與亞裔妻子接受傳媒訪問。 法新社

## 謙虛平靜 曾吃大學閉門羹

科比利卡 出生年份：1955年(57歲)  
現職於：美國史丹福大學醫學院

■曾到加州大學三藩市分校面試，但因表現乏善可陳而被拒諸門外，面試官表示：「我當時在想，這傢伙是誰？他看起來怪怪的，這麼平靜、這麼謙虛。」

■1981年在美國耶魯大學醫學院獲得醫學博士學位。

■3年後前往杜克大學擔任研究員，參與萊夫科維茨及其團隊的研究工作，其間破天荒分離出受體的相關基因訊息，令他聲名大噪，更是今日奪獎的契機。

■科比利卡及其研究團隊去年再獲突破，成功以X光拍下一種腎上腺素受體激活一刻的精確3D圖像，諾貝爾化學獎委員會形容圖像為「分子傑作」，是過去數十年研究的結晶。 ■法新社

## 「選對研究題目最緊要」

萊夫科維茨 出生：1943年(69歲)  
現職於：美國北卡羅來納州杜克大學、美國霍華德休斯研究所  
家庭：已婚，有5名孩子及5名孫兒。  
榮譽：至今已獲超過60個獎項，當中包括美國國家科學獎章。  
■在紐約哥倫比亞大學修讀醫科時，成績名列前茅，1966年取得內外科學博士學位。

■1968年被徵召入伍，到美國國家衛生院研究當時仍屬全新領域的「受體生物學」。

■2007年獲頒「邵逸夫生命科學與醫學獎」，他同年來港時曾接受本報專訪，透露父親罹患心臟病，可能是他從小立志當醫生的原因。

■萊夫科維茨認為，研究除了努力及選對方法外，最重要是選對題目(asking the right question)。

■笑稱科學家需要運氣，指招募助理時，只會聘請自覺運氣好的應徵者。 ■綜合報道

■得悉獲獎後，萊夫科維茨和同僚興奮擁抱。 美聯社

# 美副總統明辯論 羅營冀乘勝追擊



美國副總統拜登(見圖)將於香港時間明早9時，與共和黨副總統候選人瑞安同台辯論，鑑於總統奧巴馬在首場辯論大熱倒灶，一向不甚重要的副總統辯論突成焦點，雙方表現或左右選情。羅姆尼在首場辯論後一洗頹勢，有民調更顯示其支持度首度超前奧巴馬兩個百分點。

輿論普遍認為，拜登在政壇打滾近40年，經驗遠勝瑞安，但拜登容易鬆懈失言，結果難料。另一方面，瑞安一直擁護的削減赤字方案將成為主要弱點，加上他從未參與如此大型的辯論，對臨場發揮有影響。

拜登自上周六起一直理直氣壯，仔細研究瑞安過往的演講及訪問片段，詳讀他與兩名黨友合著的《新軍三槍》，並參與3場模擬辯論；瑞安近日亦閉關準備，若曾6度連任眾議員的瑞安在辯論台上擊倒拜登，將有助羅姆尼進一步威脅奧巴馬。

「可能選民」支持率 羅姆尼領先

前日公布的蓋洛普民調顯示，羅姆尼在「可能選民」支持度領先兩個百分點，但在「已登記選民」中，奧巴馬仍以49%比46%領先。美國有線新聞網絡的民調亦顯示，奧巴馬以51%比47%領先。

■路透社/法新社/新華社/《華盛頓郵報》

美國《華盛頓郵報》資深記者平卡斯前日表示，總統奧巴馬和共和黨總統候選人羅姆尼在對華政策上，應聽從美國前國務卿基辛格的建議，指出美國自以為知道所有問題的答案，認為自己的任務是讓世界完全變成美國的樣子，這種「美國態度」值得警惕。

平卡斯在《華郵》發文，論及基辛格上周就如何處理美中關係發表的演講。他表示，在美國出現之前，中華文明已靠自己前行數千年。平卡斯借用基辛格的話說：「我們須學會在執行對外政策時，考慮利益和價值觀；在其他國家的擔憂和你自己的擔憂之間達成和解。」 ■新華社

## 美記：奧羅須聽基辛格 勿自以為是

美國《華盛頓郵報》資深記者平卡斯前日表示，總統奧巴馬和共和黨總統候選人羅姆尼在對華政策上，應聽從美國前國務卿基辛格的建議，指出美國自以為知道所有問題的答案，認為自己的任務是讓世界完全變成美國的樣子，這種「美國態度」值得警惕。

平卡斯在《華郵》發文，論及基辛格上周就如何處理美中關係發表的演講。他表示，在美國出現之前，中華文明已靠自己前行數千年。平卡斯借用基辛格的話說：「我們須學會在執行對外政策時，考慮利益和價值觀；在其他國家的擔憂和你自己的擔憂之間達成和解。」 ■新華社