

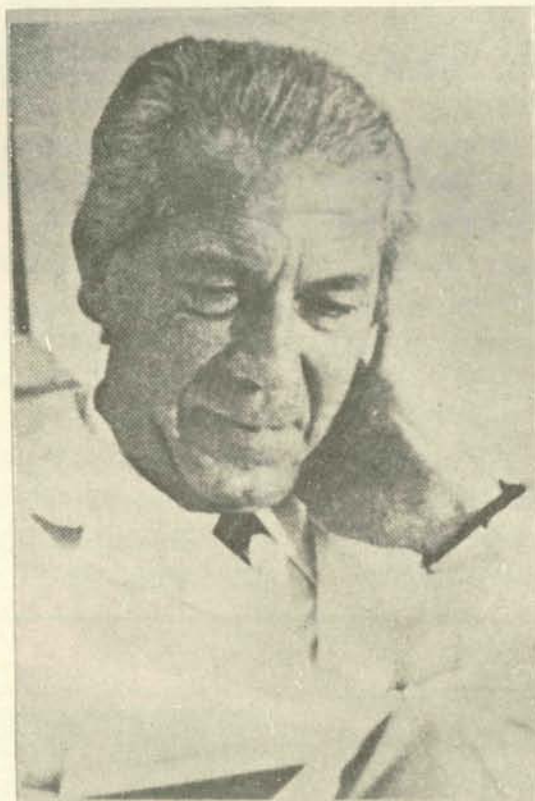
(六) 1974年獎

徐嘉英

得主

1974 *Albert Claude*
George Palade
de Duve

醫學獎最近一次頒獎，贈與三位研究細胞內部構造的學者— Claude Palade 及 de Duve，由於他們的研究使我們對人體的瞭解能「深入細胞」。誠如 de Duve 所言「我們生病，是我們的細胞生病，如果我們不知道細胞裏面發生什麼事，我們將無法把它治好」。下面文字敘述了三段不同研究工作和他們簡略的生平。



1974 *Christian de Duve*



1974 *Albert Claude*

1974 *George Palade*



Albert Claude

Albert Claude 成功的發展出細胞離心的方法，他利用電子顯微鏡觀察細胞內部的構造，並且因此發現內質網 (Endoplasmic Reticulum)。

在早年，Dr. Claude 是 Rockefeller Institute 的研究人員，這個研究所是 Rockefeller 大學的前身，在 1930 年代，因為研究 chicken tumor I agent (亦即 RSV) 而聞名於世，事實上 Claude 研究細胞內部構造，也就是始於這段時期。將「cell free extract」濃縮，Claude 發現其產生 Tumor 的能力比普通的 extract 高出 50 倍，這種 extract 的五碳糖試驗 (pentose test) 為十，Claude 認為其中大概有 Ribose，換言之即有核酸存在，後來他又比較了 Tumor extract 與正常雞胚的 tissue fraction，除了不會產生 Tumor 外，其餘性質概皆相同，以後對許多種不同的細胞進行實驗，都得到一致的結論，於是 Dr. Claude 的注意力便全部集中到 cell fraction 上面，在這方面的研究，他成功的發展出 cell component 的離心方法：首先在慢速離心下將細胞核先行移去，後來在高速離心下再將顆粒性物質與澄清液分開

，Claude 分別對顆粒性物質與澄清液進行研究，揭開了細胞內部的奧秘。他的一項重大成就，在於他將完整的組織細胞 (intake tissue cells) 離心，發現了一層嗜染性不成形的基質 (chromophilic amorphous ground substance)，Claude 稱此物為 Microsome，實際上它是包括了內質網以及核糖體，今天我們已經知道其中含有大量的 RNA，後來他與 Keith A. Porter 利用電子顯微鏡觀察培養細胞 (Cultured cells) 發現細胞質中一種間雜著索狀與胞狀的結構，認為那就是早先 Claude 所謂的 Microsome。事實上現在的學者們都認為內質網為 Claude 所發現，而核糖體 (Ribosome) 則是另一位得主 Dr. Palade 的貢獻。

Claude 是第一個人使用電子顯微鏡的人，他利用當時紐約市的第一架也是僅有的一架電子顯微鏡觀察細胞內部構造，後來他又研究切片和包埋的方法，他所設計的切片機，雖然並未成功，對以後的發展影響極大。

Dr. Claude 1899 年生於盧森堡 (Luxemburg)，從小在比利時長大，他在比利時完成他的醫學教育，1929 年他進入 Rockefeller Institute，1941 年歸化美籍。後來他在 1950 年回到比利時，在比利時大學成立癌症研究中心，數年後退休，旋即又應邀出任 Jules Bordet Institute 院長，目前他仍繼續他的研究生涯，為揭開細胞奧秘而努力。

George Palade

同 Claude 一樣，George Palade 成名的研究都是在 Rockefeller 大學完成的，他是 Dr. Claude 底下一位知名的細胞生物學家，1951 到 1952 年間，他利用電子顯微鏡首次觀察到粒腺體的內部構造包括有內外兩層膜。後來核糖體 (Ribosome) 的發現，更加强了他在細胞生物學界的地位。Palade 利用電子顯微鏡觀察到一種小的高電子密度的顆粒狀物質，這種物質有的與內質網表面接在一塊，有的則游離於細胞質中，這種東西後來就稱為核糖體，在更進一步的研究中，Palade 知道核糖體與蛋白質的合成有密切關係，他對胰臟細胞進行研究，發現胰的消化酶是在核糖體合成，然後藏在內質網的 Cisternae 上，再運到別處貯藏以便分泌的。這些有關核糖體的成就引起許多學者的興趣，後來 Dr. David Sabatin, Dr. C.

Redman, Y. Tashiro 與 Palade 通力研究，發現 Ribosome 是由兩個單位合成，其中較大的單位附著於膜上，它並且是胺基酸結合成多勝肽 (Polypeptide) 的部位所在。Palade 利用 Claude 發展出來的細胞離心的技巧，巧妙的利用電子顯微鏡觀察 Cell Component，在這方面的成就使他成為 1974 年醫學獎的共同得主。

Palade 於 1912 年出生於羅馬尼亞 (Romania)，醫學院畢業後即入軍中服役，除役後他在 1946 年進入了 Rockefeller 大學從事研究工作，後來他曾一度返回羅馬尼亞，赤色政權接管後，他又回到美國繼續在 Rockefeller 大學工作，1952 年他成為美國的公民，他的太太 Dr. Marilyn Farquhar 是他的同事，也是一位細胞生物學家。

Dr. Palade 曾於 1966 年獲 Lasker Award，1970 年他和 Keith A. Porter 是哥倫比亞大學所設 Louisa Gross Horowitz 獎的得主，1972 年他離開 Rockefeller 大學，目前他是耶魯大學細胞生物學教授。

de Duve

胞溶體 (Lysosome) 的發現，是細胞生物學另一項重大成就，雖然今天這種胞內器 (Organelle) 其存在的意義究竟為何尚未完全肯定，至少它已讓科學家能更完整的了解細胞，今天我們已經知道 Lysosome 能溶解侵入細胞的異物，這包括細菌在內；利用這種作用，癌細胞內的 Lysosome 能溶解 DNA 和 Daunomycin (一種抗癌藥物，它與 DNA 結合降低毒性) 的混合物，而釋放出 Daunomycin，這樣人類就能成功的達到治療的目的。而一些 degenerative disease 也已經證明與 Lysosome 的缺乏有關；藥物的嗜胞溶體性 (lysosomotropic) 的理論也正在研究當中，de Duve 曾言「我們生病，是因為細胞生病，如果我們不知道細胞裏面發生什麼事，我們將無法把它治好。」

Lysosome 的發現是 de Duve 根據生化學上的數據推測它的存在，後來在電子顯微鏡下證實的。他和同事們在分析經由不同離心 (differential centrifugation) 產生的重粒腺體層 (M)、輕粒腺體層 (L) 以及微小體層 (microsome) (P) 內的 enzyme 時發現在 L 層中有五種 hydrolase 其濃度極高，由於這些 enzyme 與粒腺體及微小體中的不同，他假定它們是屬於另一種胞內之物質一

lysosome 的。

後來 Louvain 的研究人員知道這種 lysosome 為高密度 (1.30)，並推算其直徑在 0.13~0.4 μ 之間，又以其具「潛伏性」(註一) 認為 lysosome 的外面包有一層「半透膜」，這些理論後來都由電子顯微鏡證實。

在 L 層當中除了五種 hydrolase 外，事實上還有一種 enzyme-urate oxidase，經過 de Duve 的研究認為它屬於另一種胞內物稱為 Peroxisome，這是 de Duve 另一項發現。

這些有關細胞內部的知識，Louvain 的研究人員都利用來從事藥物與疾病的研究，我們已在前面敘述。實際上，電子顯微鏡的發明，分子生化學的進步，今天人類對人體的了解已經深深的「進入細胞」，這方面的成就，在將來對整個醫藥發展必定有輝煌的貢獻。

de Duve 是比利時籍的公民，他出生於英國，他常稱他的出生是戰爭的意外事件，因為他的父母在大戰時期逃難至英國時生下了他。1941 年他從 Louvain 大學得到 M.D.，在美國工作一段時期後他回到 Louvain，1962 年他接受 Rockefeller 大學禮聘，從此就三兩星期的往返於大西洋的兩岸一紐約及布魯塞爾之間。他得獎後說了這麼一段話反應出歷屆得主的感想，諾貝爾獎委實得來不易，可是「你不能只是特別為得獎而工作」他說「你儘管努力去作，有朝一日如果你夠幸運，也有夠多的人認識你，那麼你將會獲得這項榮譽。」

註一：「潛伏性」—Lysosome 中含 Hydrolytic Enzyme，特別是 Acid Phosphatase，實驗顯示五天之後其活動力 (Activity) 較新鮮 fraction 為高。

[參考資料]

1. Nobel, The Man and his Prizes
2. Current Biography 1944 1950 1951 1965 1967
3. Science Nov. 8 1974 Vol 186
4. Cancer: The Search for His Origins J. H. Woodburn
5. Encyclopedia Britannica
6. Literature on Streptomycin · Waksman 1944~1952
7. New York Times
8. The Encyclopedia Americana, International edition, 1975
9. Collier's Encyclopedia 1969
10. Book of the Year, Britannica, 1973, 1974
11. The World Book Encyclopedia 1970
12. Year Book of The World Book Encyclopedia 1971~1974
13. 陳澄之：諾貝爾獎得獎人傳略
14. 顧謙吉譯：人與醫學
15. A biographical history of medicine J.H.Talbott, M.D.
16. 閔任譯：諾貝爾傳 台灣商務