

立足結構生物資訊 展望醫藥食品開發

■ 郭朝禎

自從人類基因體序列完整解碼後，龐大的序列資料庫必須藉由生物資訊軟體的分析及比對，來幫助了解基因的產物（蛋白質）在生物體內所發揮的功能。

原子經由化學反應形成共價鍵而串連成各種生物小分子如胺基酸，胺基酸串連成蛋白質，蛋白質內原子間以非共價鍵作用力摺疊成一穩定合適的結構。另外，蛋白質的功能調控可透過其合成及降解來控制其數量，或經由調整其 3D 結構來控制其本身的活性。因此，想真正了解生物分子的功能與調控機制，就需看清楚其原子間的立體空間排列與交互作用。也就是說，生物分子的功能是由 3D 立體結構決定的。

結構生物學就是研究蛋白質結構與功能之間的關係，進而以蛋白質 3D 結構為基石來開發臨床小分子藥物，如克流感及癌症標靶藥物；或者修改蛋白質運用於醫藥及工業，如胰島素、干擾素及工業酵素。

如欲了解眾多新發現的各類型蛋白質是否由同一基因演化而來，主要是觀察它們的胺基酸序列，若相同度高於 30%，就代表是同一基因演化而來。若相同度低於 30%，則需要觀察它們的 3D 結構相似度。運用結構生物資訊學的方法，使蛋白質 3D 立體結

構進行重疊比對，並把數萬個蛋白質結構一一統整及歸類成近兩千個超家族，每一個超家族代表可能從同一個基因演化而來。

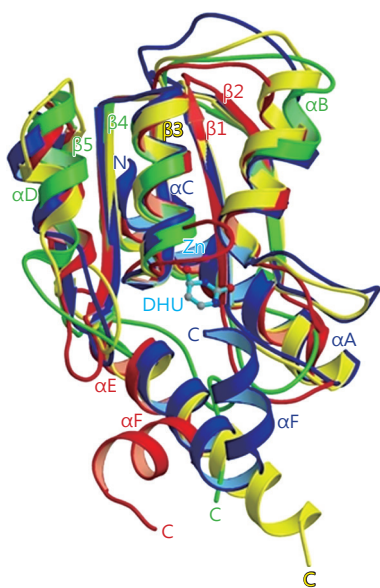
陽明大學生命科學系暨基因體科學研究所廖淑惠教授主要研究數個蛋白質結構超家族各成員的蛋白結構、功能、調控、摺疊、運用等，探討大自然如何運用一種蛋白摺疊結構演化出許多不同功能的蛋白質，進而嘗試改造現有酵素製備特殊化學反應的新型酵素，例如雙醣異構物的轉化。

首先，運用 X 光繞射學測定數個成員的蛋白晶體結構以了解其詳細功能機制，然後比對這些超家族成員 3D 結構的異同，發現其結構摺疊方式、酵素催化機制等特性具有高度演化保留性，都有類似的催化活性基團，其基質特異性與結構穩定度卻相當不同。

因其成員間的序列相同度不到 25%，所以必須藉由結構重疊做序列比對，才能預測未知結構成員的活性區的胺基酸、基質結合方式、酵素催化機制等，也才能幫助了解疾病相關的突變點效應，進而從事突變分析以修改這些醫藥或工業酵素。例如，在活性區進行修飾以增強酵素的催化能力或改變基質特異性，像把廉價的雙醣轉化成昂貴的高級糖。



結構生物資訊學涵蓋的層面不只是新藥設計，還可結合酵素的改良有助於厚植生技產業潛力及提升產品經濟價值。（圖片來源：種子發）



4 種酵素的 3D 結構分別用紅、綠、藍及黃色顯示。雖然它們胺基酸序列的相同度低於 20%，結構卻可以重疊得很好，因此歸類成同一蛋白質結構超家族，應是從同一基因演化而來。

廖教授指出，有相當多基因雖已知其 DNA 序列，卻不知其蛋白質的 3D 結構。目前最佳的方法是把基因序列直接轉換成胺基酸序列，經由比對尋找出序列相似度高且已有 3D 結構的蛋白質做為模板，透過

電腦模擬預測蛋白質的 3D 結構，並模擬酵素催化過程中結構的改變及藥物抑制機制，做為藥物開發與抗藥性評估的依據。

例如，標靶藥物抑制的大多是酪氨酸激酶，不同癌症細胞有不同高活性的酪氨酸激酶，因此必須比較各種酪氨酸激酶的 3D 結構，找出各個激酶的結構特異性以設計其特有的抑制藥物，如此便能降低化療副作用及增加藥效。

廖教授也談到，結構生物資訊學涵蓋的層面不只是新藥設計，還可結合酵素的改良以提高熱穩定性，其應用範圍可推展到增強植物抗病蟲害能力、提高作物營養度、環境去汙及食品甜味劑開發。這些結構研究的成果有助於厚植生技產業潛力及提升產品經濟價值。

郭朝禎

本刊特約文字編輯