

為蛋白質加冕—利用冠狀醚分子調控蛋白質表面特性

由本院生物化學研究所特聘研究員王惠鈞院士所領導的研究團隊，為蛋白質特性的調控開發了一項新策略—利用有機小分子冠狀醚 (crown ether) 與蛋白質表面結合，進而修飾其性質及功能。團隊成員由中研院生化所博士後研究李政忠博士、Dr. Manuel Maestre-Reyna，以及國立交通大學楊進木教授、許凱程博士等人組成，此研究成果為生化領域之重要發現，也為生物蛋白質的應用帶來新的契機。該成果發表於國際頂尖期刊「應用化學」(Angewandte Chemie)，並已於10月5日上線。

近年來，在生物科技、醫療、或者化學領域上，蛋白質分子具有高度的應用潛力，已成為國際重要的發展目標之一，然而大部分蛋白質的生化特性及作用機制不易掌握，常造成應用上的瓶頸。其中，蛋白質結構解析提供了一個良好的研究平台，不但可釐清蛋白質的作用機制，亦可直接透過結構上的改良來調控其功能。目前蛋白質的結構鑑定主要是透過「X光蛋白質晶體繞射技術」(X-ray crystallography)，也就是蛋白質必需先長成晶體 (crystals)，才能進行結構解析。晶體長成主要是靠著分子間規律鍵結排列而成，然而蛋白質分子表面複雜的胺基酸組成，卻常造成規律的分子排列不易形成。為了突破這項瓶頸，王惠鈞院士領導的研究團隊發現冠狀醚分子可和多種蛋白質表面結合，產生蛋白質與冠狀醚複合物 (protein-crown ether complexes)，此複合物較蛋白質單體容易形成規律性的鍵結與排列，進而克服蛋白質分子結晶不易的困難。

王惠鈞院士表示：「冠狀醚分子可與蛋白質表面形成疏水性作用力，並專一結合具正電荷的離胺酸 (lysine)，達到中和部分電荷的效果，再透過冠狀醚分子間本身的堆疊作用力，提供了蛋白質分子進行規律性的排列的助力，促使結晶形成，達到蛋白質結構快速解析之目的。」

以現今醫療領域來看，大部分的藥物需透過與人體內目標蛋白結合形成複合物 (protein-drug complex)，進而發揮藥理作用。數種作用機制不明冠狀醚類抑制劑或藥物，透過此團隊研究成果，可推測該化合物與目標蛋白質的作用方式進而進行藥物改良。王惠鈞院士表示：「冠狀醚分子在適當的環境下，可以深度的影響蛋白質結構與特性，使其產生新的功能。」另外，在化工領域方面，部分工業酵素需在有機溶液環境下進行發酵，諸多策略已被發展出來克服酵素反應之限制，例如：利用蛋白質改造工程提高其穩定度，或以小分子包覆蛋白質，使之在嚴苛的環境下仍保有活性，其中冠狀醚即具此運用價值。王院士團隊的此項研究成果，不僅提供了應用科學上的邏輯解釋，開啟更多小分子保護蛋白質的研究發展，也帶領蛋白質結晶學進入一個新的里程碑。

本研究的第一作者包括研究團隊的李政忠博士，以及Dr. Manuel Maestre-Reyna。作者群包括：李政忠、Manuel Maestre-Reyna、許凱程、王皓青、劉佳宜、鄭文義、林俐伶、Richard Wood、周家丞、楊進木、王惠鈞。

此項研究由蛋白質核心設施 (Core Facilities for Protein Structural Analysis, CFPSA)、國家高速網路與計算中心 (National Center for High-Performance Computing, NCHC)、國家實驗研究院 (National Applied Research Laboratories, NARLabs) 所支持，X光繞射數據於國家同步輻射中心 (National Synchrotron Radiation Research Center, NSRRC) 與日本 SPring-8 實驗獲得。

論文全文請參考網站: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ange.201405664/pdf>