

結構基因體學在台灣의進展

The Recent Progress of Structural Genomics in Taiwan

周三和

Shan-Ho Chou

結構基因體學是一門方興未艾的熱門科學，配合基因體定序及生物資訊的發展，它將對現代生物科技及藥物研發將產生極深遠的影響。本文敘述台灣在此一重要領域有關硬體及軟體的進展，希望能夠拋磚引玉，吸引更多研究人員及學子進入此一先進領域，以加速台灣在生物科技的發展。

Structural genomics is a new and rapidly progressing research frontier. Together with the advances of genome sequencing and bioinformatics, it can make a significant impact toward the modern biotechnology and drug development. This article describes the recent progress in hardware and software in this area in Taiwan. Hopefully it will attract more researchers and students to jump into this wagon to speed up the development of this important sector.

一、生命密碼及其解碼

廿一世紀中最令人驚心動魄的科學研究莫過於基因體學的高度發展。如今，一篇篇生命的「有字天書」已經完全被解碼（包括人類、猩猩、狗、水稻、線蟲及大腸桿菌等高等或低等的生命密碼）。也就是說，一個個控制生命的密碼組已經陸續被解開。而吾人將可藉著電腦技術，隨意的將這些存在資料庫中的生命密碼做最有益人類文明的應用。過去先人如秦始皇希望能長生不老的夢想也漸漸變成不是遙不可及的神話，蓋因有關人類『長壽基因』的研究也已經開始展開，人類的壽命在本世紀將有可能大幅度的延長。更不用提到一些如「癌症基

因」、「智商基因」、「肥胖基因」等等的發現及其可能的應用及對人類社會文明的影響。但是，值得注意的是，基因體的序列雖然已經涵蓋所有生命所需的資訊，但是如何瞭解這些密碼所代表的功能，還是生命科學界一個頗為棘手的問題。

二、三維生命密碼的研究

基因雖然代表生命密碼，但是生命密碼所表達出的蛋白質才是執行各種生命現象，如能量的產生、細胞內各種成份的合成、細胞的調控及抵抗疾病的各種物質合成的主要物質。為了能進一步解析生命密碼所代表蛋白質的結構及功能，世界上先進

國家的科學家已將研究重點擺在如何將這些一維的基因體序列轉換成三維的生命資訊，也就是研究如何能快速解析基因體所表達的所有蛋白質的三度空間結構。有了這些蛋白質的三度空間結構將大有助益於未知功能的蛋白質分析。同時一些具重要醫療用途的標的蛋白質其詳細的三度空間結構將可用於電腦輔助新藥開發的研究。是故美國已於最近成立了九個結構基因體研究的機構 (<http://www.nigms.nih.gov/psi/>)，同時其他先進國家如加拿大、日本、歐洲或以色列亦紛紛投入此一重要的領域。其中尤以台灣鄰國日本的投資最為驚人。

三、台灣在此一領域的投入

為了不在此一重要的科學活動缺席，台灣的結構生物學家亦先後投入此一領域的研究。目前共有三組團隊從事此一科學盛舉，其中包括清華大學的研究團隊擬從結構基因體學的角度瞭解造成胃潰瘍之幽門螺旋桿菌 *Helicobacter pylori* 的致病基因蛋白結構，而中央研究院的研究團隊則擬研究引起肺炎之肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae* 的致病基因蛋白結構。同時中興大學的研究團隊亦開始進行一個大規模的植物病原菌 *Xanthomonas campestris* 的全基因體計畫，從它的基因體定序開始，到生物資訊分析、結構基因體分析及功能基因體分析等等。相信在不久的將來，台灣在此一領域的研究將可與歐美日本等先進國家比美。

四、此一領域兼具學術性及應用性

此一領域的發展亦將兼具學術及工業上的應用。如中興大學的研究團隊目前亦在籌措研究中興大學土環系楊秋忠教授所研發快速處理有機廢棄物之創新技術，可在數小時內完成有機質如廚餘之分解的學理基礎。利用此一免堆快速處理技術的關鍵是在特殊環境及原料中某種抗強鹼酵素的表現。楊教授於該等酵素研發過程中發現一株從本土分離純化及命名的新菌種 *Deinococcus ficus* CC-FR2-10 (菩提奇異球菌)，具有在強鹼下 (pH 10) 仍然有最佳的繁殖及蛋白質分解酵素活性，可於特殊強鹼下幫助

難分解有機物質之快速分解。因為強鹼環境是最有利有機廢棄物的構造鬆解條件，可提高各項組成分之分解效率，但一般微生物不易在強鹼中存活，因此此種嗜鹼好氣性微生物將在有機廢棄物分解、生物能源再利用、生物復育等環保生物科技上扮演重要之角色。利用已建立出有關基因體研究的技術，我們亦將對此一超強廚餘分解菌進行基因定序、生物資訊分析及結構基因體分析等，以強化對此一細菌快速廚餘分解機制的瞭解。此為一結構基因體領域兼具學術及工業上應用的絕佳例子。

五、台灣已俱發展此一領域的先決條件

台灣目前亦極適合發展此一領域。一方面台灣過去在基因體定序及結構生物學的研究已有一定基礎，另一方面台灣目前已有數種極貴重的精密儀器可供結構基因體之用；包括國家基因體中心及教育部卓越研究計畫所補助的二台超高磁場 800 MHz 核磁共振儀、數部 X 光繞射儀、快速篩選蛋白及核酸結晶的機器平台。更重要的是位於新竹的國家同步輻射中心已建立一蛋白質結晶繞射專用的平台，可供快速解析蛋白結晶的三度空間結構。在這樣一個天時地利及人和的條件之下，相信台灣在此一領域將有極快速的進展。

六、台灣在三個微生物結構基因體的研究進展

此一專題報導將適時的報導台灣在此一領域目前的進展。陽明大學的蔡世鋒教授已參與數種高等生物體最上游的基因定序工作，所以大部分台灣的結構基因體都在蔡教授的實驗室進行定序工作，但有關基因體定序工作則不在本報導的範圍。在中下游方面，首先清華大學生命科學系主任呂平江教授將敘述生物資訊在結構基因體學的應用。生物資訊學可說是研究結構基因體學不可或缺的一大利器，它可界定出可能的基因位置、可判斷該基因可能的功能、可告知此一基因目前的研究情形，同時亦可探討此一基因產物與其他基因產物可能的作用情形。其次，中央研究院生醫所的陳金榜教授將討論

如何利用超高磁場核磁共振儀研究肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae* 的結構基因體。利用高磁場核磁共振技術研究蛋白質的三度空間結構的歷史也不過短短二十餘年，比起利用 X 光繞射法將近百年的歷史，顯然地利用核磁共振技術解析蛋白結構尚有極大的發展空間，以克服它只能研究分子量小於 25 kD 以下的蛋白結構的困擾。但由於前幾年此一領域的領航者瑞士籍的 Dr. Wüthrich 榮獲諾貝爾獎，亦再次掀起此一領域的研究熱潮。陳金榜博士將在此一報導中敘述最近利用超高 (800 MHz 以上) 磁場核磁共振技術研究蛋白結構的最新進展。其次清華大學生命科學系的程家維及孫玉珠教授將報告利用核磁共振或 X 光繞射法所解出的一些造成胃潰瘍的幽門螺旋桿菌 *Helicobacter pylori* 的蛋白結構。再其次國家同步輻射中心的簡玉成博士將針對如何利用同步輻射器光源研究蛋白結構。由於同步輻射光源的超強光源 (大於平常 X 光繞射儀數萬倍以上)，而且它可調整 X 光波長，以解決 X 光繞射最重要的相位問題，所以它將是利用 X 光繞射技術解析生化大分子不可或缺的重要工具。而中興大學生化所的詹迺立教授則將說明利用此一利器以快速解決相位問題的技術及其最新發展。同時中興大學生化所的周三和教授亦將討論較詳盡的 Xcc 植物病原菌的結構基因體研究。最後，中央研究院基因體中心的馬徹博士則將介紹膜蛋白的結構生物學研究。膜蛋白的結構研究可說是最近生物學的一大熱門焦點。此乃因膜蛋白對於細胞的活性扮演了一極重要的角色，同時它也是大部分藥物作用的標的蛋白。但由於它不溶於水的現象，造成了膜蛋白不易研究的特性。同時由於一般估計膜蛋白佔所有基因體表達蛋白至少百分之三十以上，所以是任何一結構基因體研究不可或缺的一環。馬徹博士為此一領域的專家，所以我們亦歡迎馬博士討論膜蛋白結構生物學研究的最新進展。

七、微生物結構基因體未來的發展及前景

結構基因體學的研究並不只限定於單一蛋白的結構及其功能。其實在細胞內大部分的蛋白都需與其他大分子如蛋白或核酸結合形成一大的複合體結構以執行其功能。同時在任一基因體中，尤其在高等生物體，往往有許多所謂的非轉譯核醣核酸 (nc-RNA) 存在，而其亦扮演相當重要的生物功能。所以結構基因體學所研究的對象除了眾多的單一蛋白及膜蛋白以外，在不久的將來亦將著重在蛋白質複合體、非轉譯核醣核酸、或蛋白-核酸複合體的結構方面。所以結構蛋白體學的研究將是一個長遠的目標，以從蛋白或核酸的三度空間結構的角度來試圖瞭解生命的功能，對台灣的研究者亦將是一個很大及長遠的挑戰，但也將有極豐碩的收穫。讓我們拭目以待。

致謝

本專題報導所得成果大部份為教育部及國科會的研究經費所支助，在此致十二萬分謝意。同時中研院基因體中心的 X 光核心設施及國家同步輻射中心亦提供極佳設備供 X 光數據收集，在此一併致謝！

-
- 周三和先生為美國西雅圖華盛頓大學博士，現任國立中興大學生化研究教授。
 - Shan-Ho Chou received his Ph.D. from the University of Washington in Seattle, USA. He is currently a professor in the Institute of Biochemistry at National Chung Hsing University.