

蛋白質

蛋白質的功能

胺基酸

蛋白質的形成

蛋白質與疾病

蛋白質與藥物設計

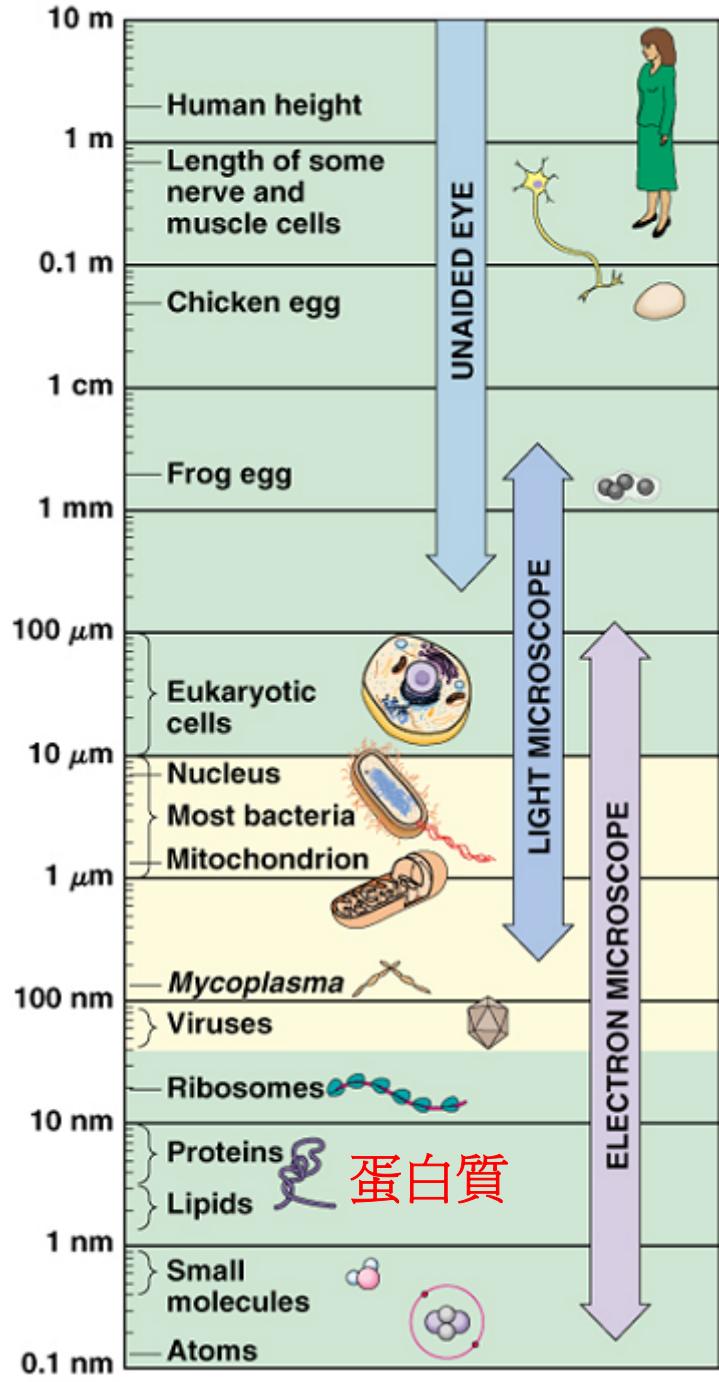
蛋白質

•Protein

•*Proteios*

•Of the first rank

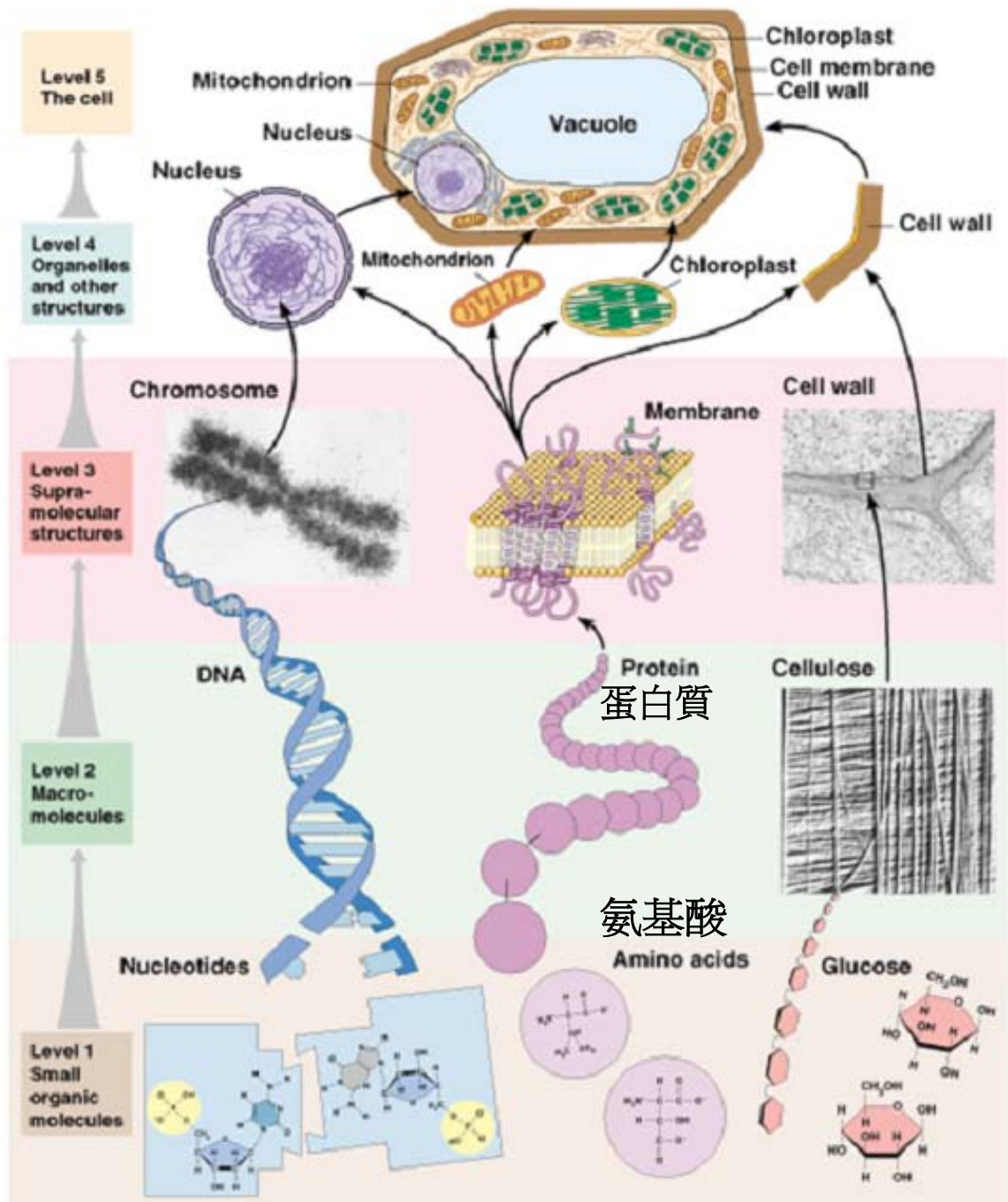
<http://mod.life.nthu.edu.tw/protein/>



蛋白質

$n:10^{-9}$

$\mu:10^{-6}$



蛋白質

在動植物中含碳量最多之（有機）化合物是蛋白質。在活生物體中，蛋白質發揮廣泛的各種不同的機能。且為細胞中主要之有機物質。種子及植物其他部份中大部份物質是由蛋白質製造而成的。它具備有製造普通動物皮膚，肌肉，頭髮及指甲之大部份物質。

蛋白質

- 蛋白質是生物體內含量最多的有機物，是一種分子極大之有機物，主要由胺基酸所構成而胺基酸主要由碳、氫、氧、氮、硫等五種元素所構成的，
- 兩個胺基酸以共價鍵結形成二生肽鏈，三個以上的胺基酸鍵結則形成多生肽鏈。
- 雙生肽鏈或多生肽鏈再結合成蛋白質，例如胰島素集郵兩個多生肽鏈結合而成的。

蛋白質

蛋白質的功能很多，人體內不同的蛋白質具有其特化的調節功能，

例如催化特殊反應；血紅素則具傳送血中氧分子之能力；荷爾蒙具生理之調節及防禦功能。

蛋白質同時也是生物體基本組成之一，例如細胞壁、細胞膜、肌肉、骨骼等皆含有蛋白質。

蛋白質亦可作為細胞內酸鹼度的緩衝劑，以維持細胞內的酸鹼度。



DNA 的序列可以 A=U 及 C=G 的互補關係，轉成 messenger RNA

mRNA 與核糖體結合，準備開始進行轉譯蛋白質

mRNA 序列以三個為一組，稱為『遺傳密碼』，每組密碼可對應一種胺基酸

由 RNA 譯成胺基酸序列時，需要有『翻譯者』，此翻譯者即為 tRNA

每個 tRNA 可說是一種介面，一邊認得特定的 RNA 密碼，一邊攜帶對應胺基酸

當 tRNA 一邊認出其特定密碼，一邊可把所攜帶的胺基酸接上去，連成蛋白質



人類的基因組裡有四萬左右的基因

但普通一個細胞就能製造出數以十萬計的的不同蛋白質。

<一個基因製造一個蛋白的教條>,劃下了休止符,一個基因可以產生許多不同的蛋白質。

人類蛋白質裡有30~50%是未知的,有什麼功能也不曉得。



【特別報導】

蛋白質當家

基因組計畫之後，輪到蛋白質當家了！蛋白組學的狂熱人士正爭先恐後地將我們體內蛋白質分門別類，並想弄清楚它們之間如何建立聯繫。這方面的努力將可能促成更多、更好的藥品。

撰文／伊澤爾（Carol Ezzell） 翻譯／潘震澤

蛋白質當家

人類的**基因組 (genome)**

人類的**蛋白質組 <proteome>**, 由人體細胞及組織所製造所有蛋白質的總合

基因雖然是生物體整套基因資訊的組成但它所攜帶的只不過是製造蛋白質的**處方**而已

真正構成細胞基石以及負責絕大多數工作的, 其實是蛋白質

蛋白質的功能

1. **酵素的催化功能**。在生物體內，幾乎所有的化學反應都需要被某一個特定的巨分子（我們稱爲**酵素**，即 *enzyme*）所催化。在這些反應之中，有些反應非常簡單，譬如二氧化碳的水合反應 (hydration)；其餘的反應則非常地複雜，譬如說要複製整條染色體就不簡單。酵素擁有十分強大的催化能力。它們常讓反應速率增加爲原來的一百萬倍以上。事實上，如果沒有酵素去催化生物體內的化學反應，則大多數的反應都將以我們察覺不出來的速率在進行。到目前爲止，我們已經找到了數千種酵素，而其中有許多已經可以形成結晶。令人訝異的是，我們所知道的酵素幾乎全部都是蛋白質。因此我們可以說，蛋白質決定了生物體內化學物質轉變的方向。

蛋白質的功能

2. **運輸與儲存**。許多離子和小分子的運輸都需要特定的蛋白質。舉例來說，在循環系統中，紅血球中的血紅素 (hemoglobin) 會運送氧氣；而在肌肉裏頭，則是由肌紅蛋白 (myoglobin) 負責運送氧氣。鐵則是由血漿中的鐵傳遞蛋白 (transferrin) 所負責運送；此外，鐵會和另一種蛋白質——鐵蛋白 (ferritin)——形成錯合物以儲存在肝臟之中。

3. **協調的運動**。蛋白質是肌肉的主要成分。當肌肉中的兩種蛋白質纖維彼此之間產生滑動時，便會使肌肉收縮。在微觀的世界中，染色體在細胞分裂時的移動和精子的鞭毛運動也都需要由蛋白質所組成的收縮裝置。

蛋白質的功能

4. **機械性的支持**。Collagen (膠原蛋白，一種纖維蛋白) 使得骨頭和皮膚能夠擁有很高的張力強度 (tensile strength)。

5. **免疫作用**。抗體是一種專一性很高的蛋白質。它們能夠認出外來的物質 (如病毒、細菌和其他個體的細胞)，並且跟這些外來的物質結合。因此，蛋白質在辨別自我和非我這件事上也扮演了重要的角色。

6. **神經衝動的產生和傳導**。神經細胞必須藉由受器蛋白 (receptor protein) 的幫助才能夠對特定的刺激產生回應。舉例來說，視紫質 (rhodopsin) 使得網膜的桿細胞 (rod cell) 能感光。此外，還有一些其他的 receptor protein 可以被特定的小分子 (如 acetylcholine) 所激發，而負責讓神經衝動通過突觸 (synapse，即神經細胞和神經細胞彼此接觸的地方) 的 receptor protein 便是屬於這一類型。

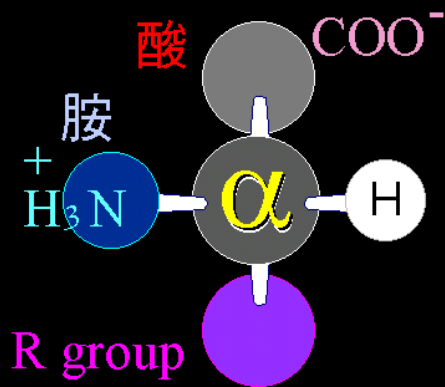
蛋白質的功能

7. **生長和分化的控制**。只有當細胞的遺傳訊息按照順序一步步地表現時，細胞才能正常地生長和分化。不論在任何時間，一個細胞的 genome (整組基因組) 都只有一小部份會被表現出來。在細菌體內， repressor protein 能夠抑制 DNA 某些特定片段的表現；而在高等生物體內則是由 growth factor protein 在負責控制個體的生長和分化。舉例來說

nerve growth factor 的作用便是負責引導個體去形成神經的網路。另一方面，在多細胞生物體內，不同細胞的活性必須靠荷爾蒙居中協調；而許多的荷爾蒙 (如胰島素和 thyroid-stimulating hormone) 都是蛋白質。事實上，蛋白質在所有的細胞中都扮演了一個重要的角色，那就是負責控制能量和物質流動的偵測器 (sensor that control the flow of energy and ma-

胺基酸是構成蛋白質的基本單位

二十種性質各異的胺基酸，連接組成多樣的蛋白質，且賦予蛋白質特定的分子構形，使蛋白質分子能夠具有生化活性



- 胺基酸的基本構造以 α 碳 為中心
- 其上分別接有一個 胺基 及 酸基
- 一端為N-端($-\text{NH}_2$) 另一端為 C-端 ($-\text{COOH}$)
- 另有一基團 R
- 及一個 H 氫原子

胺基酸多以離子狀態存在，且經常同時帶有正電及負電基團。

胺基酸的基團形形色色，有大有小、有直鏈有環狀、有正有負也有不帶電。蛋白質中所用的二十種胺基酸，是以 **R** 基團的化學構造來分組

基團 R 的 **極性**、**大小**、**帶電性** 等性質，是決定所組成蛋白質的最根本因素

R 基團也可以其極性大小來分類，代表它們親水性的強弱；可把胺基酸分爲 **極性** 及 **非極性** 兩大類，極性者又分爲 **酸性**、**中性**、**鹼性** 三類

二十種胺基酸的分類及性質

打有 * 者是必需胺基酸，須由外界攝取

分類	名稱	名稱	縮寫	縮寫	R =	極性
唯一對稱胺基酸	甘胺酸	Glycine	Gly	G	-H (構造最簡單)	P/N
	丙胺酸	Alanine	Ala	A	-CH ₃	N
含飽和碳氫基團	纈胺酸*	Valine	Val	V	-C(C)-C	N*
	白胺酸*	Leucine	Leu	L	-C-C(C)-C	N*
	異白胺酸*	Isoleucine	Ile	I	-C(C)-C-C	N*
	苯丙胺酸*	Phenylalanine	Phe	F	-C-[C ₆ H ₅]	N*
	酪胺酸	Tyrosine	Tyr	Y	-C-[C ₆ H ₄]-OH	P
含芳香基團	色胺酸*	Tryptophan	Trp	W	-C-[indole]	N*
	組胺酸*	Histidine	His	H	-C-[imidazole]	P*
	天冬胺酸	Aspartic acid	Asp	D	-C-COOH	P
含額外酸基	天冬醯胺酸	[Asparagine]	Asn	N	-C-CONH ₂	P
[及其醯胺]	麩胺酸	Glutamic acid	Glu	E	-C-C-COOH	P
	麩醯胺酸	[Glutamine]	Gln	Q	-C-C-CONH ₂	P
含額外胺基	離胺酸*	Lysine	Lys	K	-C-C-C-C-NH ₂	P*
	精胺酸*	Arginine	Arg	R	-C-C-C-[guanidine]	P*
	絲胺酸	Serine	Ser	S	-C-OH	P
含有醇基	蘇胺酸*	Threonine	Thr	T	-C(OH)-C	P*
	OH-脯胺酸	Hydroxy Pro				P
	甲基胺酸*	Methionine	Met	M	-C-C-S-C	N*
含有硫	胱胺酸	Cysteine	Cys	C	-C-SH	P
	雙胱胺酸 ⁽³⁾	Cystine			-C-S-S-C- 雙硫鍵	Cys-Cys ⁽²⁾
環狀的亞胺酸	脯胺酸 ⁽³⁾	Proline	Pro	P	(imino acid)	N

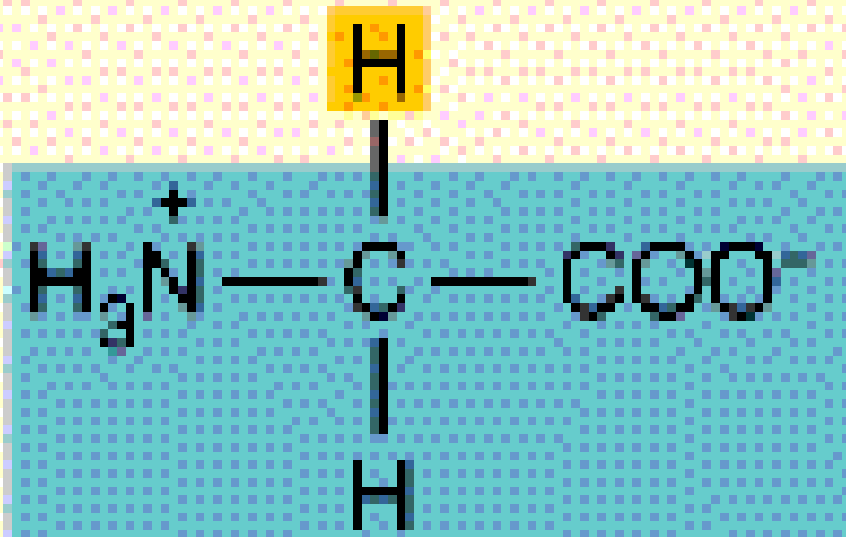
Hydrophobic-aliphatic amino acids 疏水性胺基酸

Hydrophobic-aromatic 疏水性胺基酸

Neutral-polar side chains 極性胺基酸

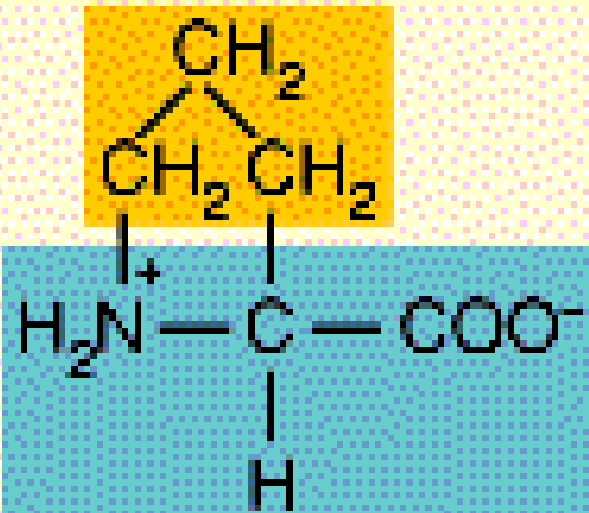
Acidic amino acids 酸性胺基酸

Basic amino acids 鹼性胺基酸



Glycine (Gly) G

甘氨酸

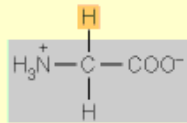


Proline (Pro) P

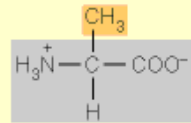
脯氨酸

20 Amino acids found in protein

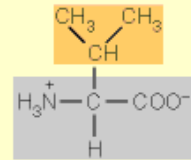
ALIPHATIC AMINO ACIDS



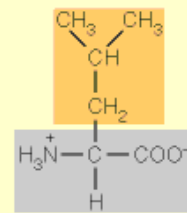
Glycine (Gly) G



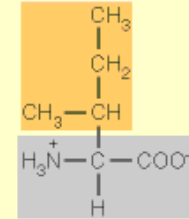
Alanine (Ala) A



Valine (Val) V

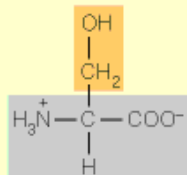


Leucine (Leu) L

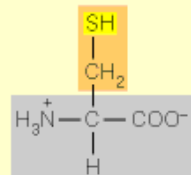


Isoleucine (Ile) I

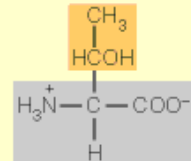
AMINO ACIDS WITH HYDROXYL- OR SULFUR-CONTAINING SIDE CHAINS



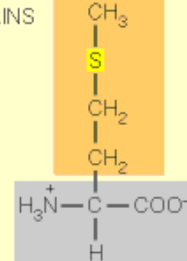
Serine (Ser) S



Cysteine (Cys) C

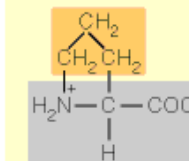


Threonine (Thr) T



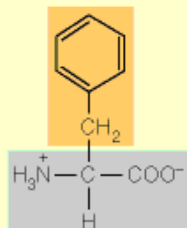
Methionine (Met) M

CYCLIC AMINO ACID

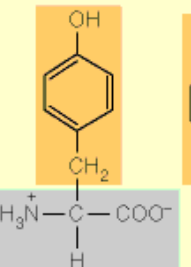


Proline (Pro) P

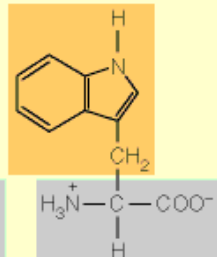
AROMATIC AMINO ACIDS



Phenylalanine (Phe) F

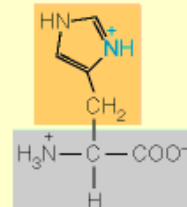


Tyrosine (Tyr) Y

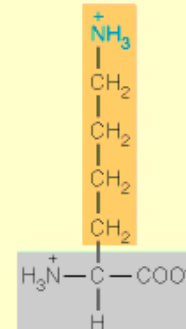


Tryptophan (Trp) W

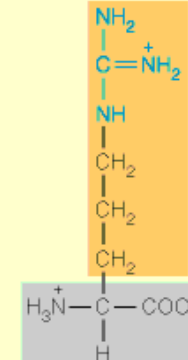
BASIC AMINO ACIDS



Histidine (His) H

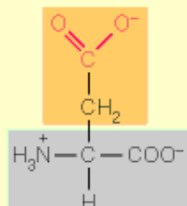


Lysine (Lys) K

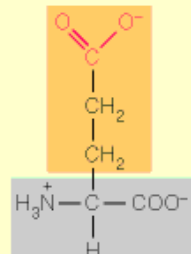


Arginine (Arg) R

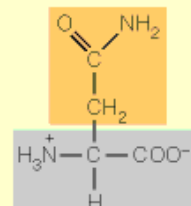
ACIDIC AMINO ACIDS AND THEIR AMIDES



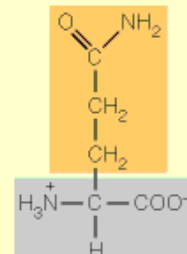
Aspartic acid (Asp) D



Glutamic acid (Glu) E



Asparagine (Asn) N



Glutamine (Gln) Q

常見的胺基酸有大約29種，它們構成存在各生物體內許多種不同的蛋白質。人體內，肝製造80%的胺基酸。剩下20%必須由體外的來源獲得。

非必須胺基酸 〈Non-essential amino acids〉其他身體似乎能從其他來源製造的胺基酸包括

丙胺酸 〈alanine〉、天門冬胺酸 〈aspartic acid〉、天門冬醯胺 〈asparagine〉、麩胺酸 〈glutamic acid〉、麩胺醯胺 〈glutamine〉、甘胺酸 〈glycine〉、脯胺酸 〈proline〉、絲胺酸 〈serine〉。

必須胺基酸 〈essential amino acids〉必須由飲食中取得的胺基酸稱這些包括

精胺酸 〈arginine〉、組胺酸 〈histidine〉、異白胺酸 〈isoleucine〉、白胺酸 〈leucine〉、離胺酸 〈lysine〉、甲硫胺酸 〈methionine〉、苯丙胺酸 〈phenylalanine〉、酥胺酸 〈threonine〉、色胺酸 〈tryptophan〉、纈胺酸 〈valine〉。

■ 具有生理功能的胜肽：

- 腦啡 Enkephalin (YGGFM)
- 代糖 L-Aspartame (L-Asp-Phe-CH₃)
- 短鏈荷爾蒙 Oxytocin, Vasopressin
- 抗生素 Gramicidin S (含 D-amino acid)

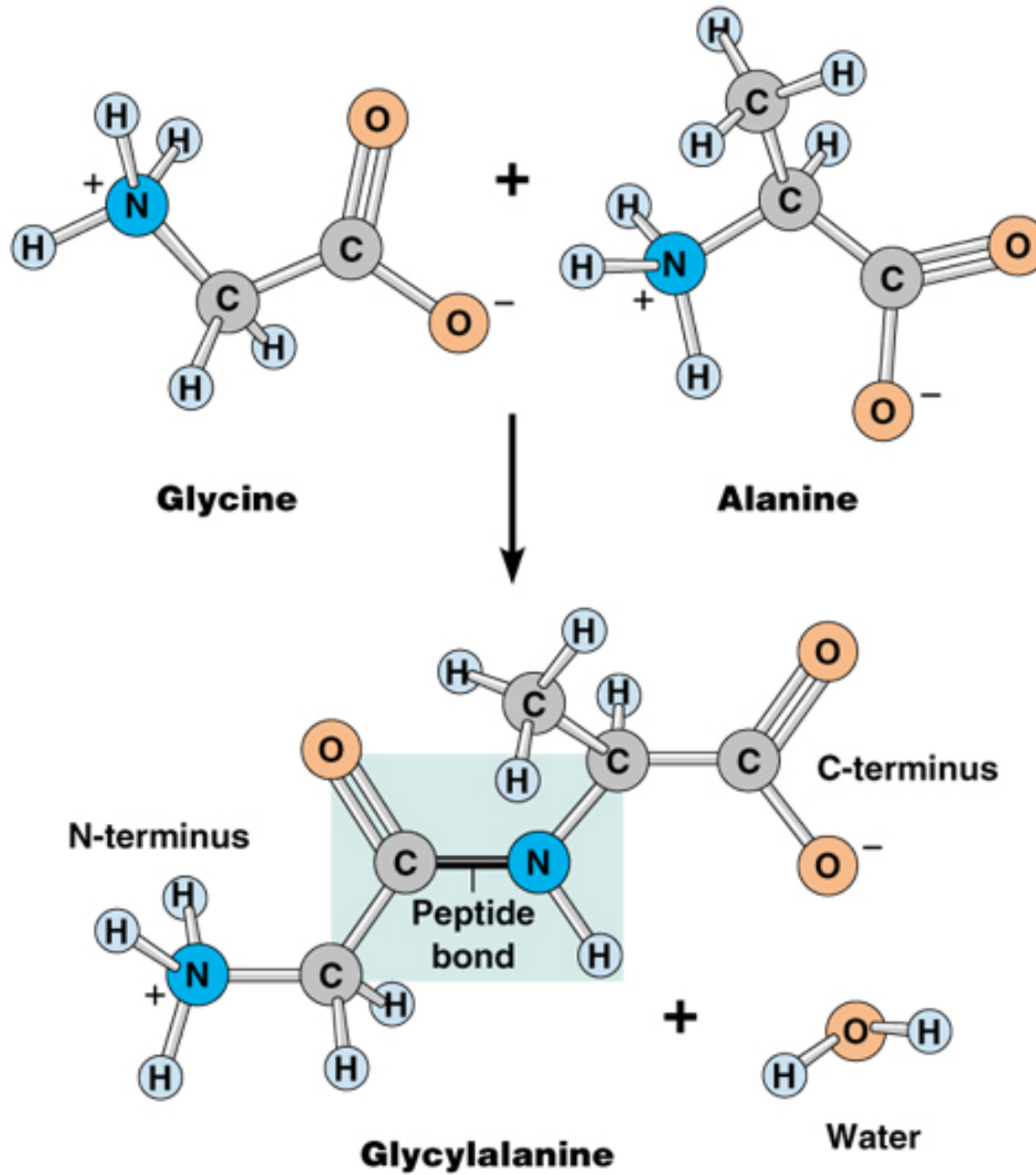
麩酸鈉 (味素) Sodium Glutamate

色胺酸 (安眠劑) Tryptophan

Peptide bond 醜肽鍵

- 是一種脫水反應
- 兩個胺基酸以醜鍵連成的二元體，稱之為 **雙醜 (dipeptide)**，三個胺基酸則以兩個醜鍵連成 **三醜 (tripeptide)**，許多胺基酸連成 **多醜 (polypeptide)**；再大的醜汰即為蛋白質

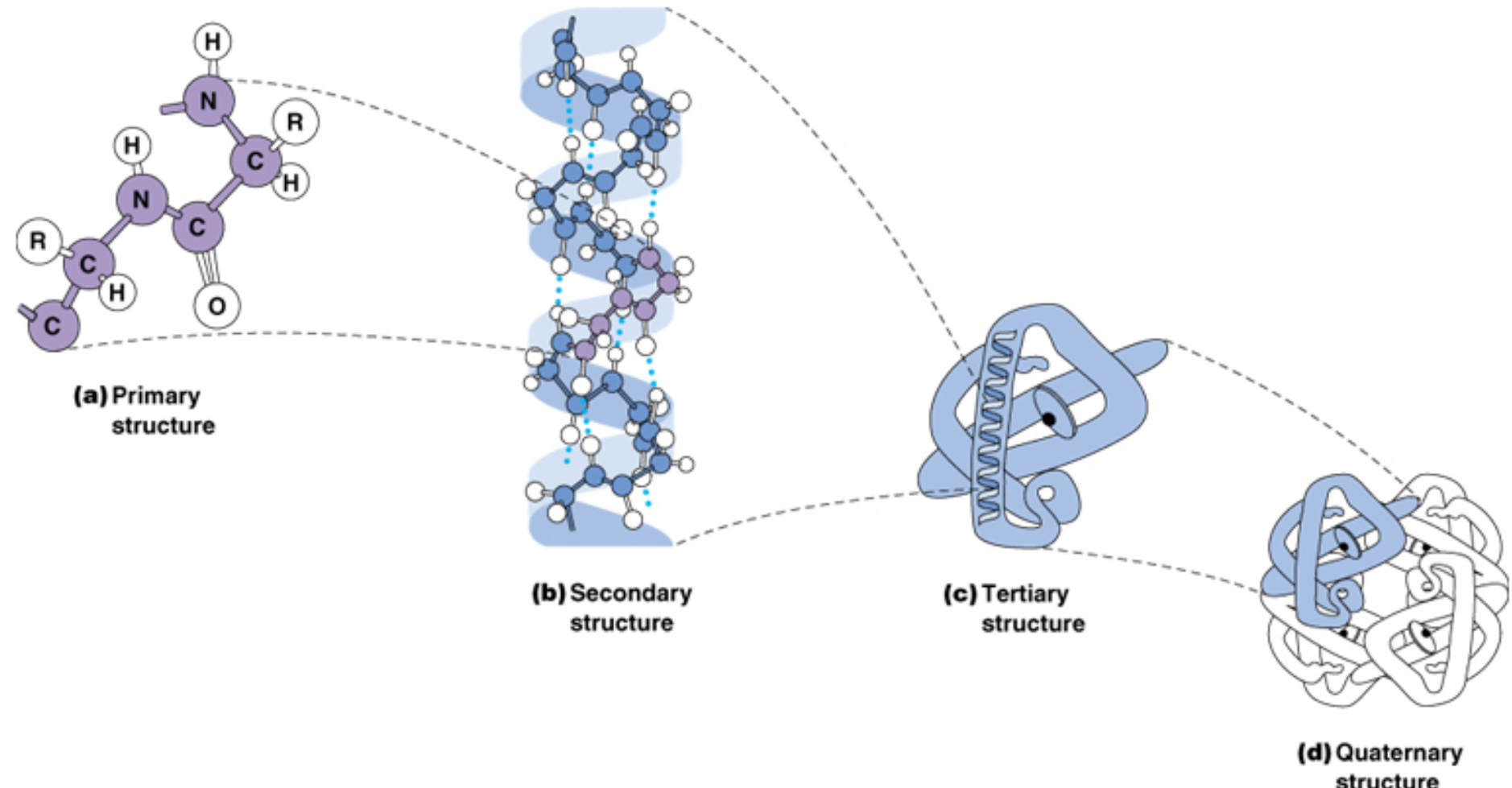
Peptide bond 醜肽鍵



蛋白質要有正確的分子 **構形**，才能有效執行其生理功能；**構形** 或許是分子演化的基本驅策力，因為即使胺基酸序列不十分相似，同功能的蛋白質也可能有相同的 **構形**

某些條件會破壞蛋白質分子的各級構造，稱之為 **變性 (denaturation)**，例如加熱、**pH** 太高或太低、尿素、界面活性劑、劇烈震盪等。變性的蛋白質大多會失去活性，當變性條件除去後，有些蛋白質會回復原來構形，並具原有活性，稱之為 **復性**

一級, 二級, 三級, 四級 結構



■ 二級鍵：次於共價鍵的結合能力

90 kcal/mole

離子鍵 3 kcal/mole

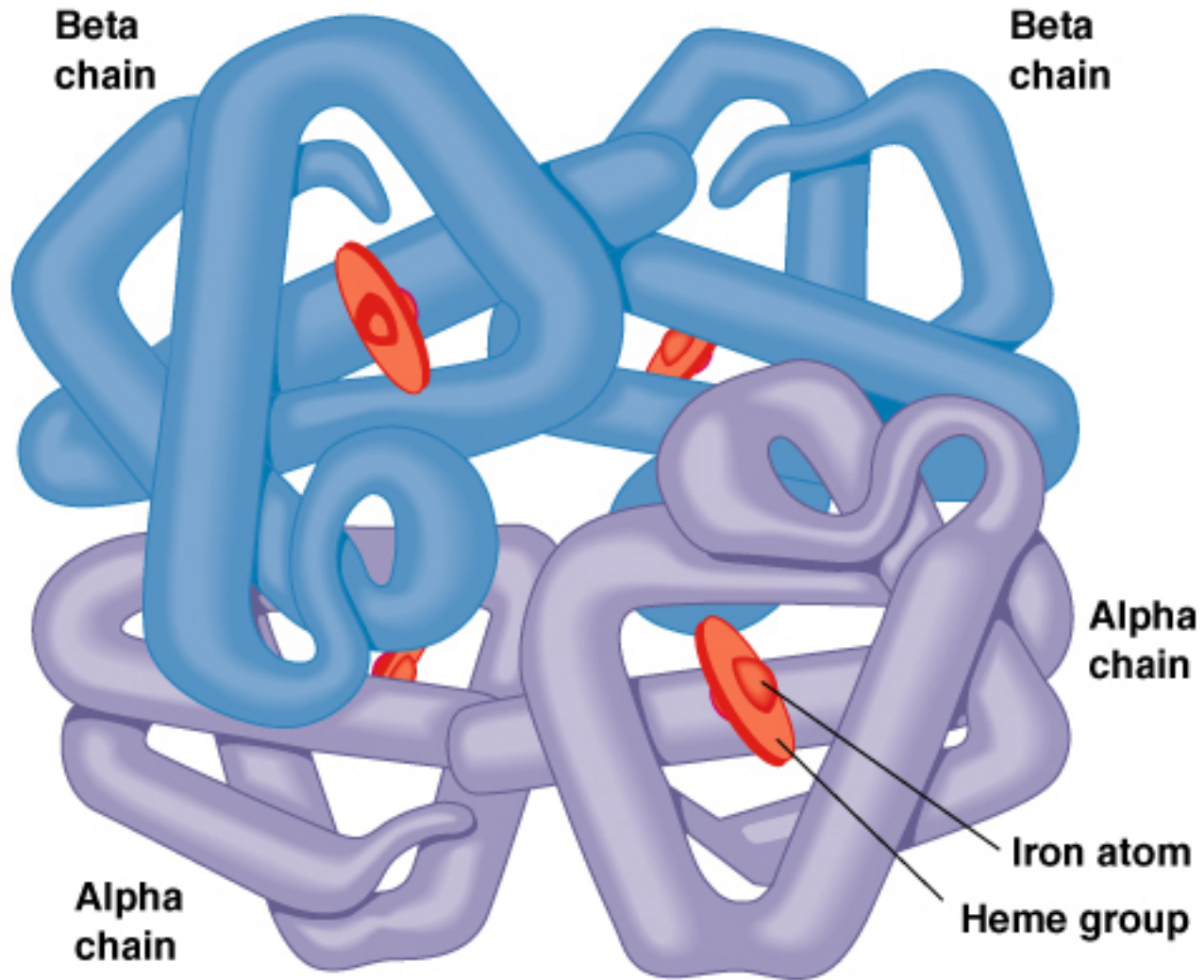
氫鍵 1 kcal/mole

疏水鍵 1 kcal/mole

凡得瓦爾力 0.1 kcal/mole

↑ 一個二級鍵的大約鍵能

Hemoglobin (血紅素蛋白)



©Addison Wesley Longman, Inc.

• 鎌刀状貧血 (sickle cell anemia)

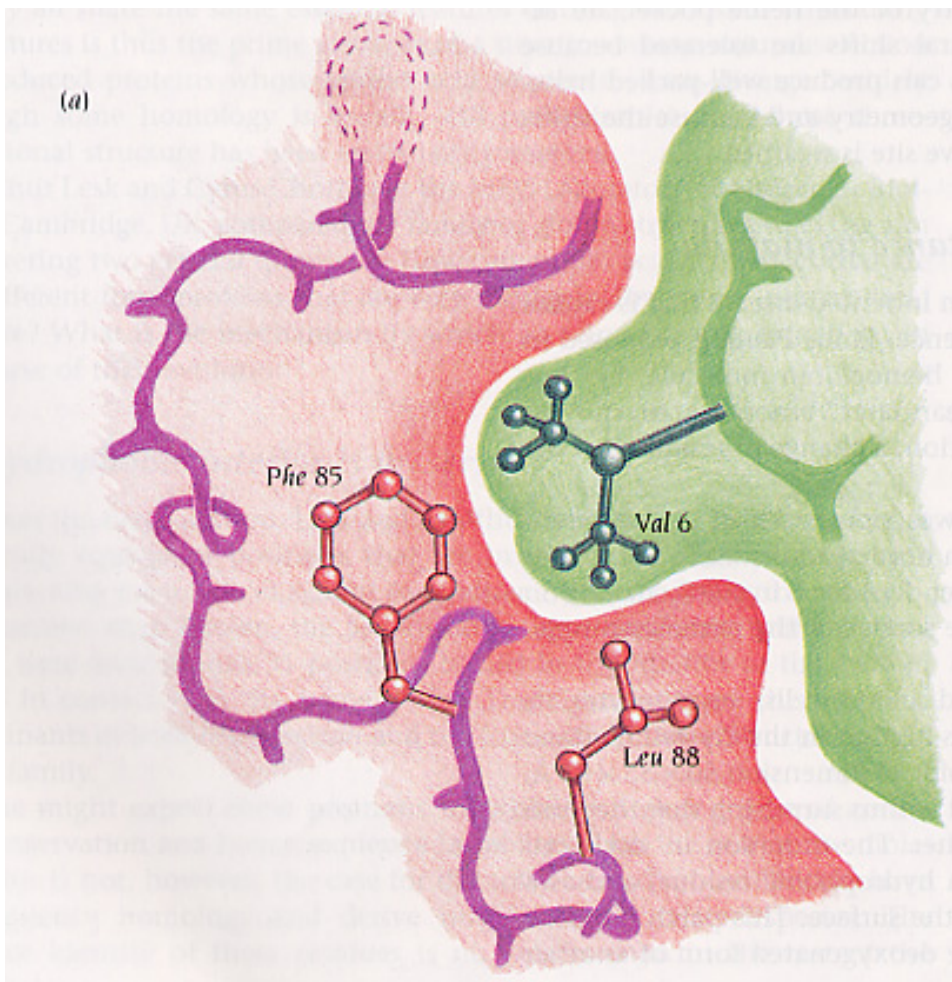
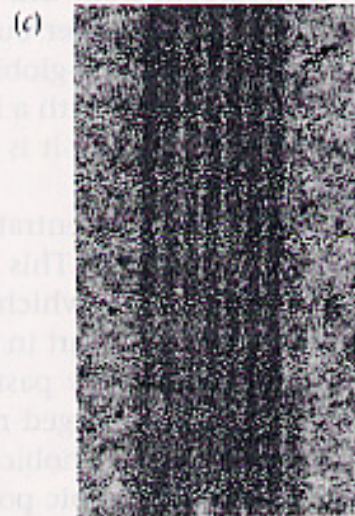
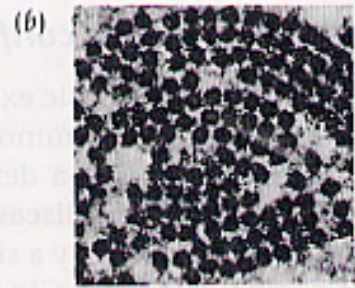


Figure 3.14 Sickle-cell hemoglobin molecules polymerize due to the hydrophobic patch introduced by the mutation Glu 6 to Val in the β chain. The diagram (a) illustrates how this hydrophobic patch (green) interacts with a hydrophobic pocket (red) in a second hemoglobin molecule, whose hydrophobic patch interacts with the pocket in a third molecule, and so on. Electron micrographs of sickle-cell hemoglobin fibers are shown in cross-section in (b) and along the fibers in (c). [(b) and (c) from J.T. Finch et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70: 718-722, 1973.]



Prion / 具感染性的變性蛋白

在人可引起庫賈氏症，Kuru症（以前野蠻部落吃人肉而感染）即大腦皮質產生空洞狀退化，神經細胞壞死和星狀細胞增生使大腦組織呈海綿狀。

動物則在牛（狂牛症，牛海綿狀的腦部病變）、羊、老鼠皆有類似的疾病，傳染的方式一般是同種的動物可相互傳染。

比較PrPc與PrPsc，發現兩者並沒有化性的差異，連兩者胺基酸的組成都是一樣的；但PrPsc的致病率是PrPc的100,000倍，研究發現，最可能的不同點，落在結構上。

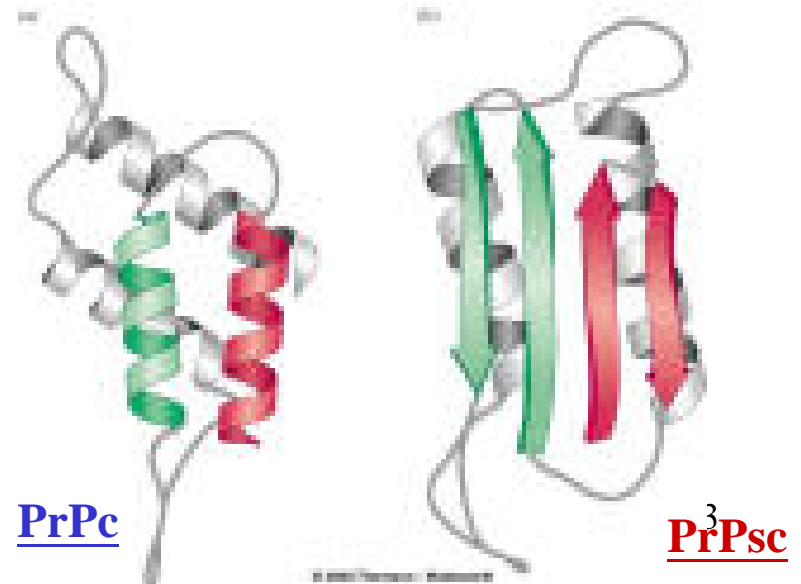
比較PrPc與PrPsc的蛋白質二級結構：PrPc主要結構是 α -helix，幾乎沒有 β -sheet；而改變後的PrPsc結構卻已 β -sheet為主。

它來自正常蛋白，卻不具正常功能。

它與正常蛋白之間僅僅是 3D結構上的差異，卻能引起嚴重的疾病。

它能逃離蛋白質水解酶的分解。

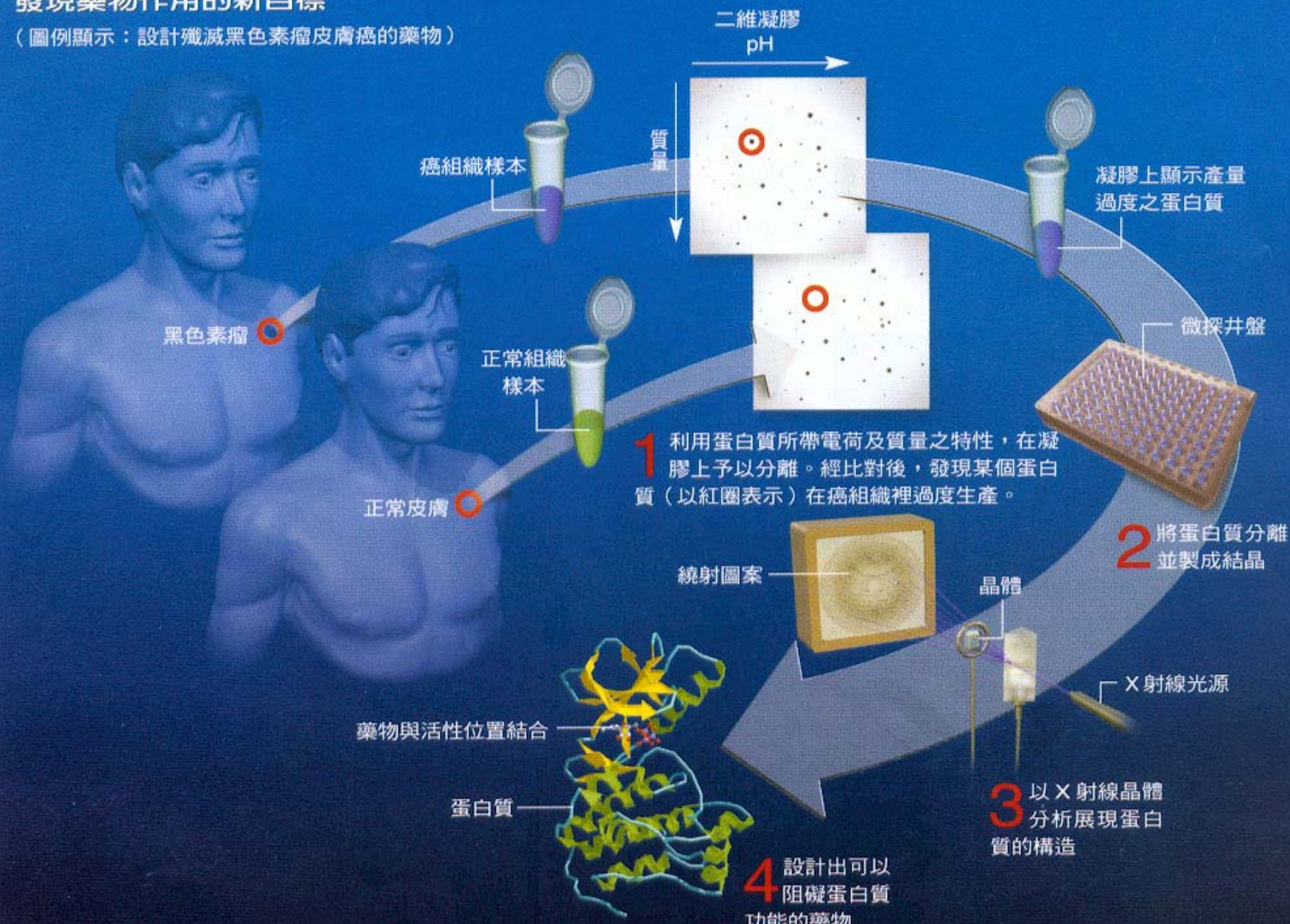
它還能導致正常蛋白不正常化。



蛋白組學在新藥開發上的應用

發現藥物作用的新目標

(圖例顯示：設計殲滅黑色素瘤皮膚癌的藥物)

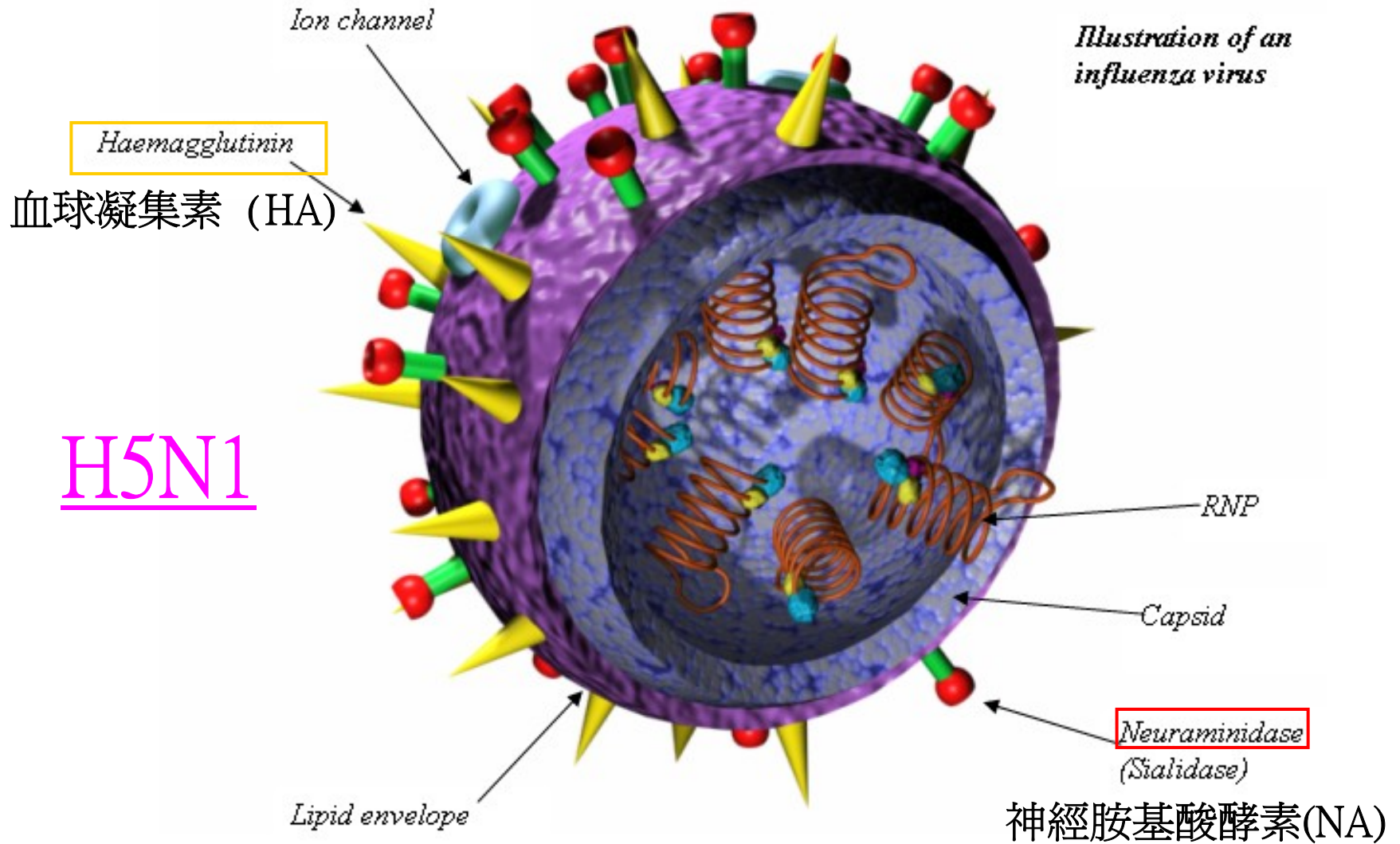


流行性感冒病毒是一種單股的RNA病毒, 依據抗原特性、遺傳物質、蛋白質結構的不同, 可分為A、B、C三型。

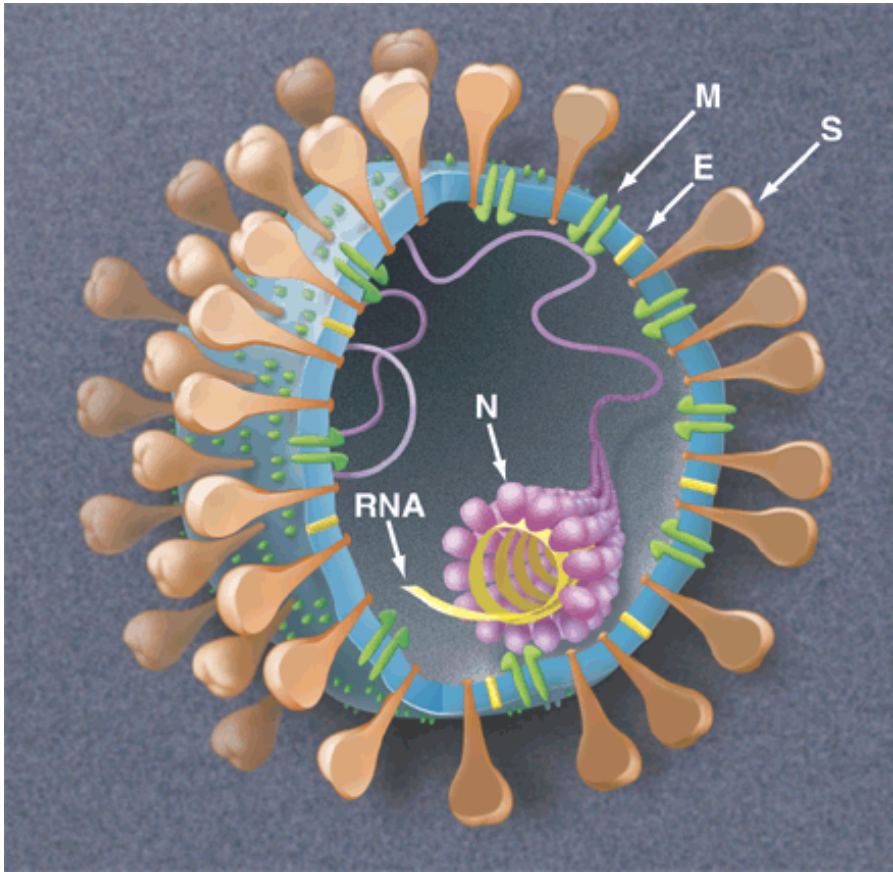
病毒外表的抗原, 包括血球凝集素(hemagglutinin; HA)及神經胺基酸酵素(neuraminidase, NA), 可區別許多亞型。迄目前為止, 一共發現15種HA, 及9種NA, 在人類發現的病毒, 只發現五種HA(H1, H2, H3, H5, H9)及二種NA(N1, N2)。

A型流行性感冒病毒除了感染人類外, 也可以感染禽類、豬及馬。人類對禽鳥流感病毒基因在接受體較少, 不易造成人體的感染與散佈, 過去不認為它會威脅人類, 造成人類的感染,

但是在一九九七年五月, 香港禽流感證實為A型流感病毒(H5N1)感染人類。



Influenza virus particles are highly pleiomorphic, ovoid or spherical, of diameter 80-120nm



冠狀病毒為嚴重急性呼吸道症候群(SARS)的主要致病原，冠狀病毒是一具有鞘膜的病毒顆粒

由單股正鏈RNA基因組表現的數種非結構性蛋白質及四種結構性蛋白質所組成

Spike蛋白質(s): 與寄主細胞結合, 與細胞融合

膜蛋白(M): 穿透蛋白

核心蛋白(N): 核糖核蛋白

鞘膜蛋白(E): 血球凝集作用

RNA聚合: 做RNA

蛋白質在生物體內扮演各種不同的角色

蛋白質是由胺基酸所組成的大分子，它在細胞內就如同人一般，很少是單獨存在的。不同的蛋白質藉由與不同的分子互動扮演著各種不同的生化角色，舉凡細胞週期的調控、代謝反應、訊息傳導、基因的複製及養分的運送等維持細胞生長的重要功能，都需要蛋白質的參與。

一般說來，會與蛋白質產生互動的分子大致上可劃分為四類，它們分別為：1. 核酸、2. 脂質、3. 蛋白質、4. 其他小分子物質。以下分別就這四種不同的交互作用關係，做一個簡單的介紹。

核酸-蛋白質交互作用

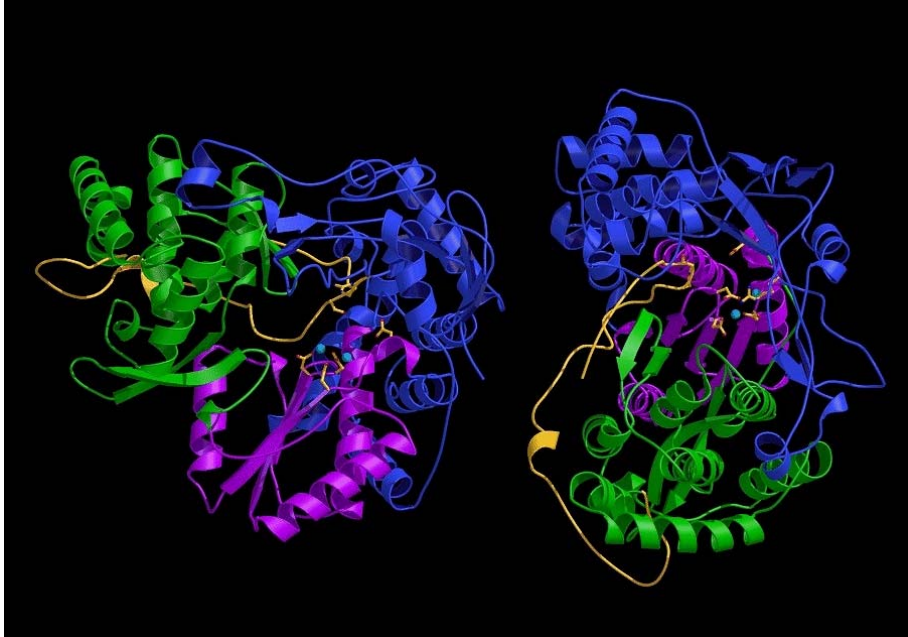
核酸-蛋白質之間的交互作用是一門正在迅速蓬勃發展的研究領域。特別是希望對於分子調控作用能有更詳盡的認知，以期能夠解決一些細胞內巨分子催化機構操作DNA的問題。特別是應用生物物理學的技術分析DNA轉錄的過程和其與染色質結構之間的關係

RNA-Dependent RNA Polymerase in Hepatitis C Virus

C型肝炎病毒中的特殊核糖核酸聚合酶造成C型肝炎

C型肝炎病毒是一種RNA病毒，在1989年發現，以前稱為非A非B型肝炎(Non-A, Non-B hepatitis)，多半由輸血引起，後來發現此病毒後，檢驗人員在輸血前，所有血液皆事先篩檢，發生率遂大幅下降，C型肝炎為全球很普及的疾病，全球約有約百分之二感染C型肝炎，常見的c型肝炎病毒的傳染途徑包括了體液傳染、血液傳染、以及針頭注射傳染等，而c型肝炎常引起許多慢性併發症如肝炎、肝硬化、肝癌等等，其致病死亡人數一直居高不下。

引起c型肝炎的病毒稱為c型肝炎病毒(Hepatitis C Virus)，此病毒為單股的RNA病毒，會專一感染肝細胞而進行複製，病毒本身基因裡帶著特殊的聚合酶，不同於一般的DNA-dependent RNA polymerase，病毒本身帶了RNA-dependent RNA polymerase(核糖核酸聚合酶)，故c型肝炎病毒不需要反轉錄成DNA而可直接由RNA去進行轉錄與複製，以達到大量增加病毒數目的目的，此外因為病毒基因本身突變機率很高，故目前還沒有疫苗上市。



脂質-蛋白質交互作用

在細胞中由脂質所構成的結構主要就是細胞與其胞器的膜狀構造。因此，通常與脂質有交互作用的蛋白質都與出入細胞/胞器等穿膜的特性有關。

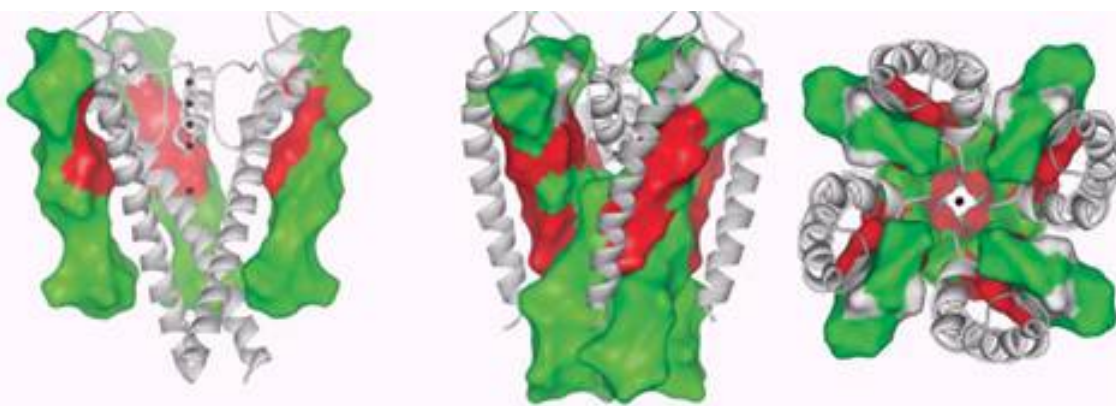
闡明控制蛋白質和膜間交互作用的原理與瞭解在細胞膜的脂質環境中不同胜肽間的交互作用一直是生化領域的主要課題。

不論是哪一種交互作用，都在無數的生物反應中扮演著重要的角色，有些是細胞存活所必須的，有些卻會導致細胞死亡。

Potassium channel gating observed with site-directed mass tagging

自從2001在著名期刊:自然(nature)發表了鉀離子通道蛋白質的立體結構後，在生物界引起一陣波瀾，因為這是一個相當大的挑戰與成就。接下來對於離子通道開啟的機制與結構上的變化是另一個特別需要突破的關卡。但是在生理狀態下，離子通道的開關與結構上的改變都是在剎那之間，因此在體外的研究實驗裡很難掌控這瞬間的變化。

作者在此篇論文中運用了新的策略 site-directed mass tagging技術，也就是將位於通道細胞膜外部與內部的胺基酸一一的突變為cysteine。先前的研究發現，在中性的緩衝液中鉀離子通道會呈現關閉的狀態，但在酸性的緩衝溶液中此通道才會打開。利用這樣的特性，先將突變過的蛋白質分別處於中性與酸性的環境中，然後再加入一個會與cysteine接合的化學分子(methanethiosulfonate)。此時，曝露在通道表面的突變位置分子量就會增加約184Da，而包埋在結構內部的就會不受到影響。比較結果發現，位於通道底層的兩個位置Ala111與Leu105只有在酸性中才會作用，而其他的位置無論在中性或酸性中都會與化學分子作用。因此作者提出一個新的假說：離子通道在打開開道的過程中，接近細胞膜外側的分子結構上是固定的，只有內部位置的結構發生變化，進而讓鉀離子通過。



不同蛋白質間的交互作用

許多生物活動仰賴蛋白質彼此間具有專一性交互作用的能力，因此基於『guilt by association』的概念認為，若能與已知功能的蛋白質結合的蛋白質，則該結合蛋白質可能與已知功能的蛋白質執行相類似的功能。

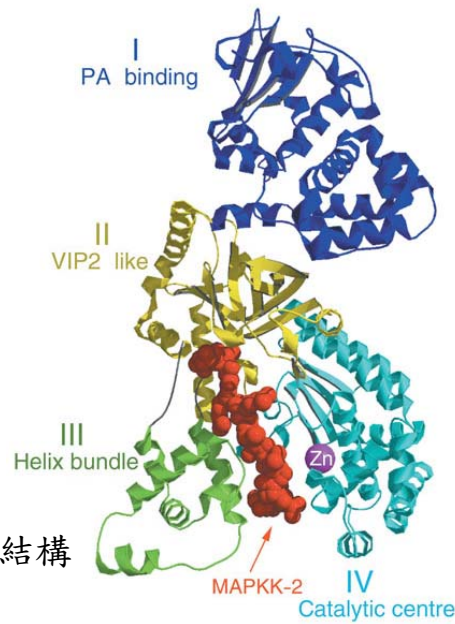
所以建立蛋白質與蛋白質之間的交互作用及其聯絡網 (protein-protein interactions or interaction networks)，我們即可藉此觀察細胞內蛋白質網路的變化；如果可以掌握疾病與蛋白質表現失衡的關係，我們就可以針對關鍵的蛋白質找出可能的治療方法與藥物。

Anthrax Lethal Factor Proteolysis and Inactivation of MAPK Kinase

炭疽桿菌的致命毒素中斷訊號傳遞而導致細胞死亡

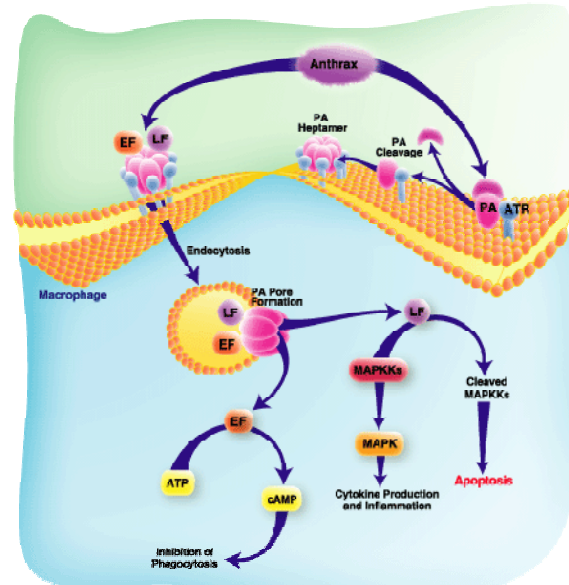
炭疽菌(Anthrax)是一種由炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)所引起的急性細菌傳染疾病，炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)為專性嗜氧(obligate aerobic)革蘭陽性孢子(spore-forming)桿菌。孢子經由皮下、呼吸道、或消化道感染宿主(如牛、羊、馬、豬等草食動物)後，在宿主體內以繁殖生長體(vegetative form)存在，靠細胞莢膜(capsule)來抗拒白血球吞噬；並以水腫毒素(edema toxin)及致命毒素(lethal toxin)之合併作用，逃避被白血球吞噬及抑制白血球放出殺菌酵素，造成組織壞死，毒素及細菌進入血管內會擴散全身。

在致病過程中最為致命的因子-致命毒素(lethal toxin)所扮演的角色最為重要，致命毒素(lethal toxin)(圖一)為一種金屬蛋白酶(metalloprotease)，在其催化區(catalytic site)有鋅離子(Zn^{+2})存在，可與MAPKK家族的磷酸激酶(kinase)結合作用，切斷破壞MAPKK，導致訊號傳遞(signal transduction)無法進行，因而造成細胞死亡。致命毒素(lethal toxin)從炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)釋放後，會經由保護抗原(protective antigen (PA))所產生的通道進入細胞內部造成反應，路徑意識圖(圖二)。



JBC 278, 9402-9406 (2003)

(圖一) 致命毒素(lethal toxin)結構



(圖二) 炭疽菌(Anthrax)致病途徑

其他小分子-蛋白質交互作用

某些蛋白質，會與一些小分子化合物(ligand)結合，我們如果可以知道蛋白質與其結合小分子之間之關聯性。即可針對此蛋白質，以電腦軟體分析，找出其他可能與此蛋白質結合之小分子結構。大大的加速了我們針對某一疾病，設計、開發、合成新藥所需的時程。

Structure of a specific alcohol-binding site defined by the odorant binding protein LUSH from *Drosophila melanogaster*

對於醇類分子(alcohol)如何在生物體內誘導生物反應，目前僅知道多與離子通道及分解酵素有關。離子通道的作用能影響細胞的生理反應，及其對於醇類分子的忍受度。但是關於相關的調控機制，尤其在結構部份，知道的非常有限。最近的研究發現，它可能有一些固定的鍵結特性，並在與蛋白質作用後，會加強其結構上的穩定性。

LUSH是一個在果蠅體內與氣味接受相關的蛋白質，近來發現它會與醇類分子作用。作者結晶並得到一個高解析度的蛋白質結構，比較加入醇類分子前後的蛋白質結構變化，發現蛋白質上Thr57、Ser52與Thr48這三個位置的氨基酸與醇類分子有很強的交互作用。將此結果與蛋白質資料庫比對後發現：這三個位置在其他可能與醇類分子作用的蛋白質中具有很高的保留性。而且此鍵結高保留性的區域與部份吸入性麻醉劑的作用位置非常接近。因此作者大膽的推測，這三個位置就是一個廣泛性的醇類鍵結保留位置。這是一個全新的發現，對於未來臨床醫學上將會有很大的幫助。

