

生物巨分子交互作用之結構計算與分子模擬

徐駿森

研究工作

Indolicidin 的抗菌機制探討

前言

抗生素的濫用，使得細菌和病毒的抗藥性大增、人類將面臨無有效抗生素可用的窘境。發展新一代的抗生素是刻不容緩的重要生物醫學議題。

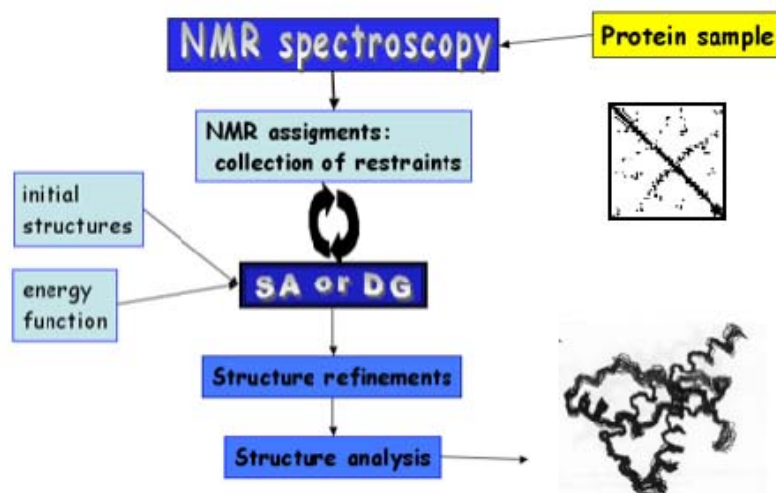
研究目的

從小牛嗜中性血球分離出一種名為 Indolicidin 胜肽，能在低濃度下抑制微生物的生長，可發展為新一代的抗生素。這樣的非特定專一性抗生素不易產生抗藥性，我們從瞭解其抗菌機制與結構訊息的獲得，可進行衍生物的開發而達到更好的藥效。

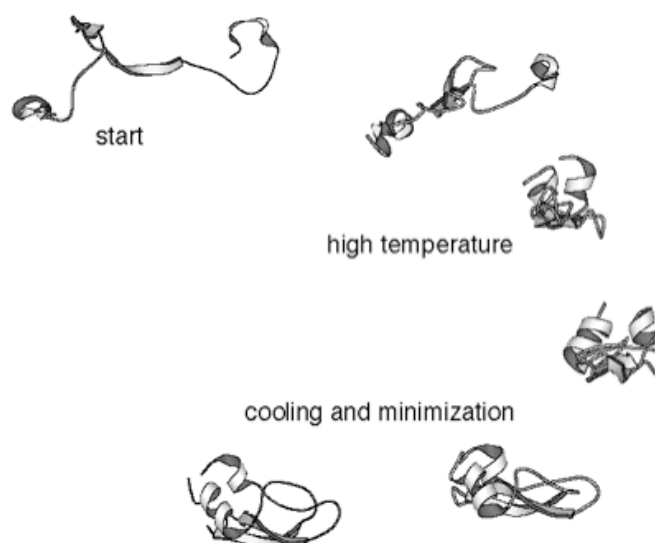
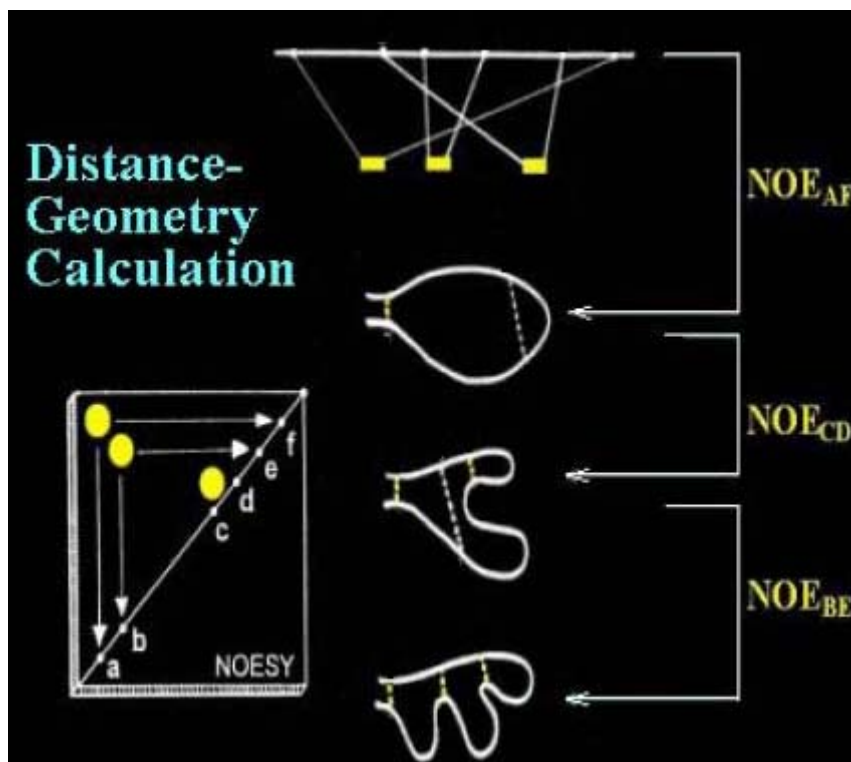
研究方法

除了一般的生化和生物物理實驗的測試，利用核磁共振光譜、蛋白質晶體學或分子模擬的方式，都需要有高效能運算設備的協助。

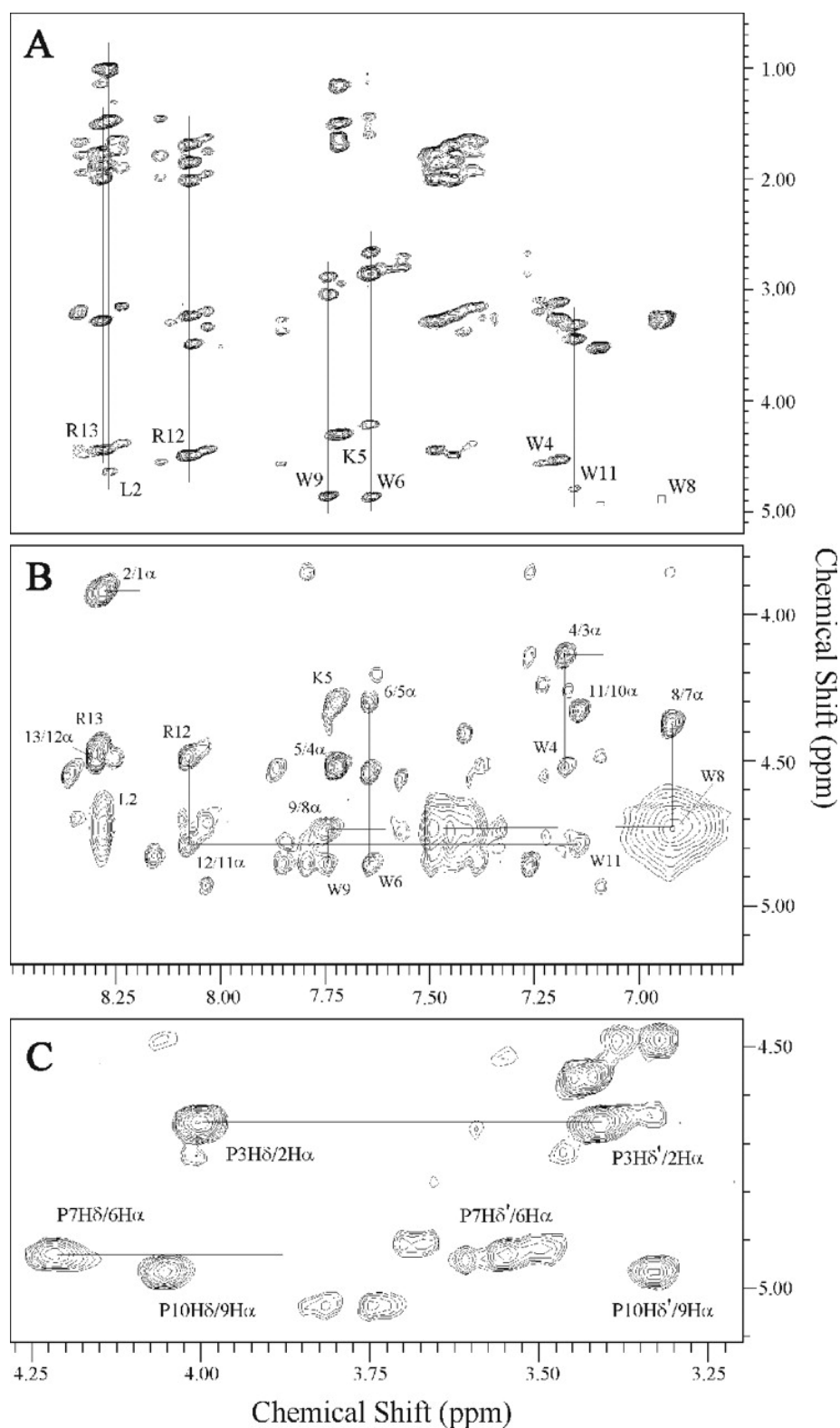
核磁共振技術而言，從實驗上我們利用各種脈衝序列實驗收集到一些光譜來進行訊號分析，而得知生物巨分子上各原子(包含氫、氮十五、碳十三)的化學位移。再從歐核效應的實驗得知分子上的哪些氫原子彼此距離小於 5Å。另外也可以從核磁共振的實驗得到一些分子鍵的角度等參數。



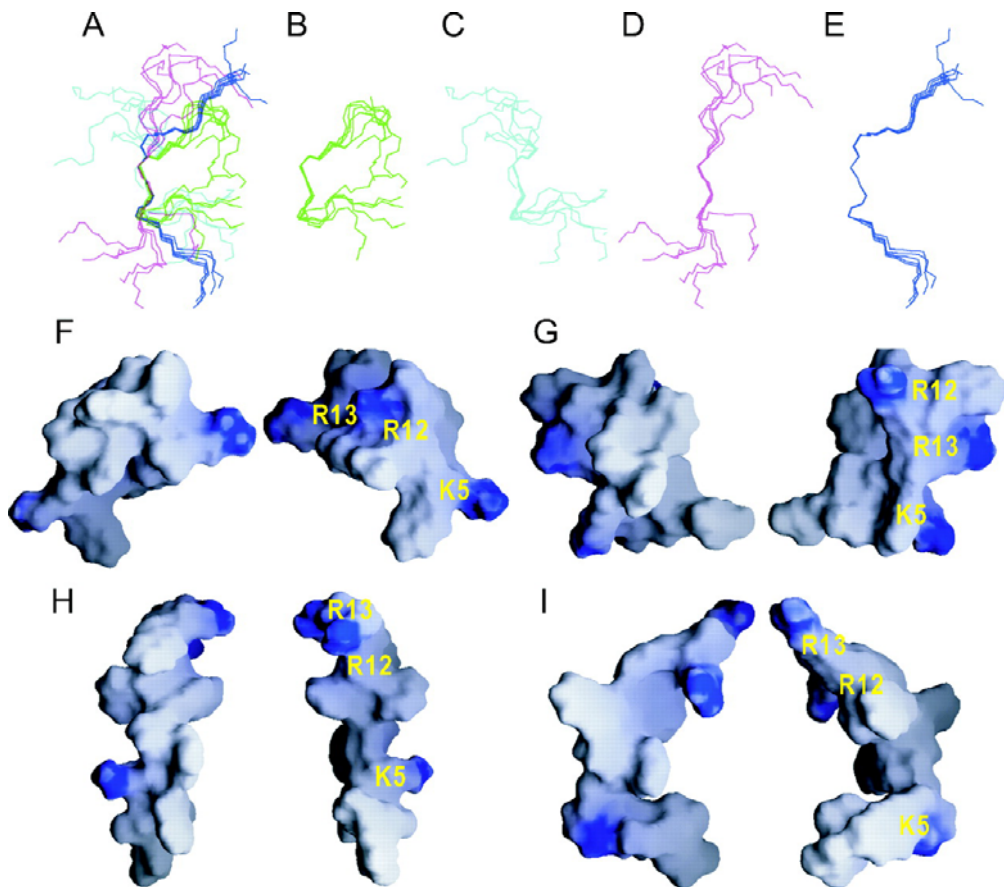
接下來則利用幾何運算的觀點，原子若是空間上的點，而已知序列和化學結構式的共價鍵則可定義出空間上的線。分子結構就是這些點和線的相對關係，但是單純從蛋白序列和分子式因為少了非共價性鍵結的關係而無法定義出分子的三度空間立體構型。而從核磁共振實驗所獲得的點之間的距離還有共價鍵之間的角度作為分子模擬的限制條件。再經由模擬退火法或距離幾何及能量最佳化等分子動力學運算方式，根據能量函數，讓分子慢慢收斂到低能量的構型，並符合我們給予的限制條件。最後所獲得低能量又無空間障礙的三度空間構型即為核磁共振法所解出之分子結構。當原子數目越多，資料量越大，這些計算的過程極需要高效的運算設施的協助。



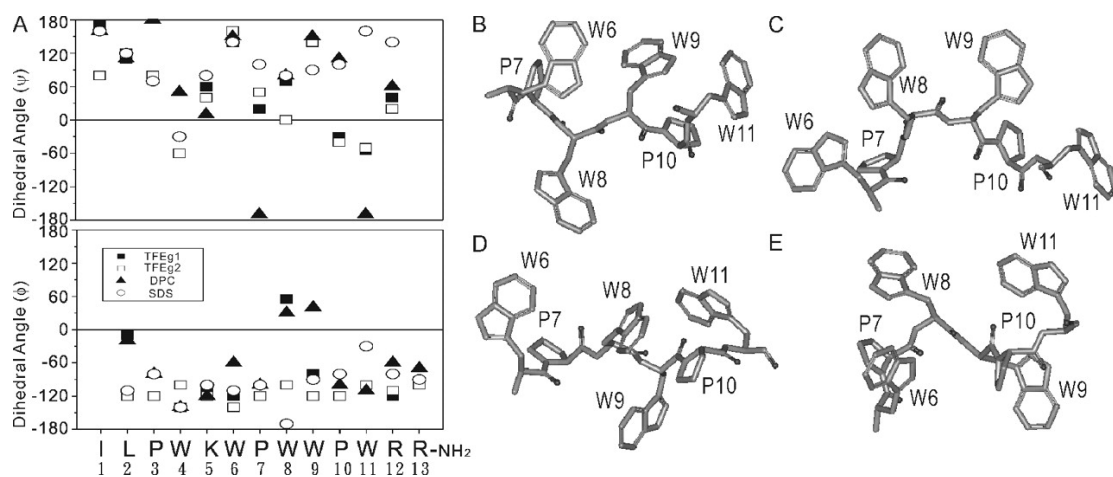
研究成果



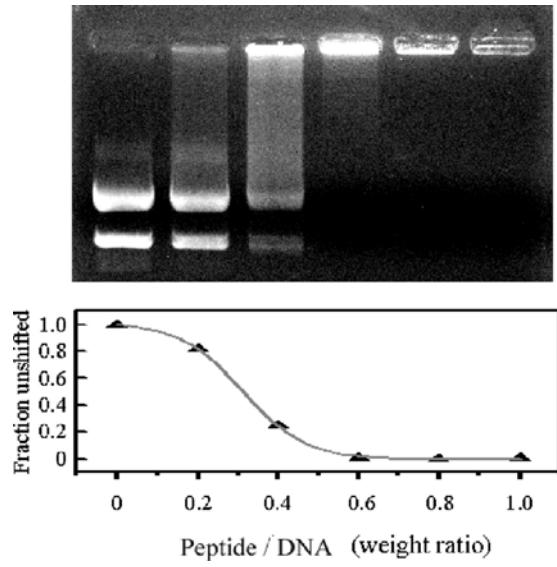
圖一、將 Indolicidin 進行核磁共振光譜的偵測，包含水溶液、模擬膜的環境。我們發現 Indolicidin 不只存在一組訊號，意味著可能有多種構型存在，並且不同構型可能扮演不同生理角色。



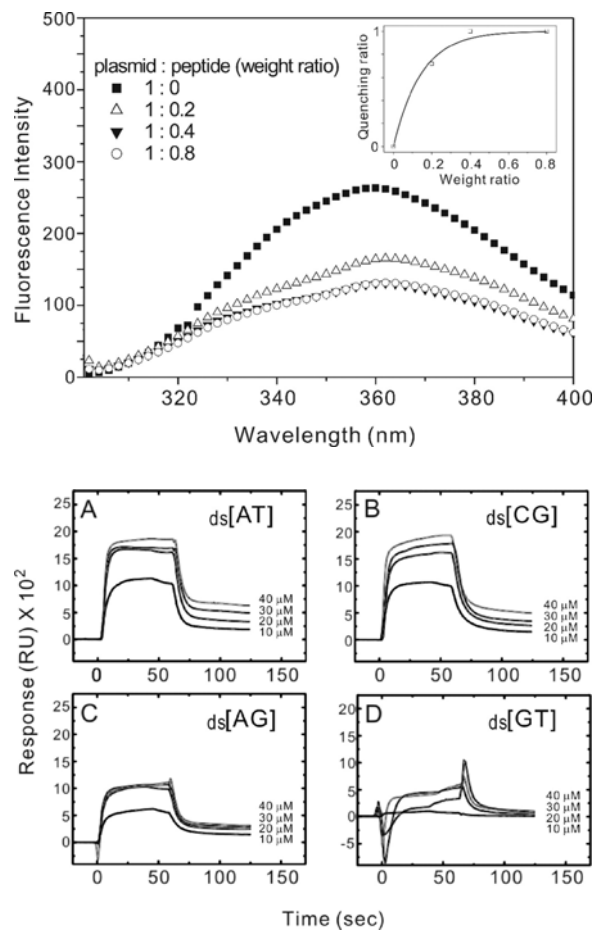
圖二、將分析完之數據經由高效能計算的設備配合分子動力學計算程式所得之結構，我們發現此 Indolicidin 在細胞膜中與在細胞質中會呈現不一樣的構型。



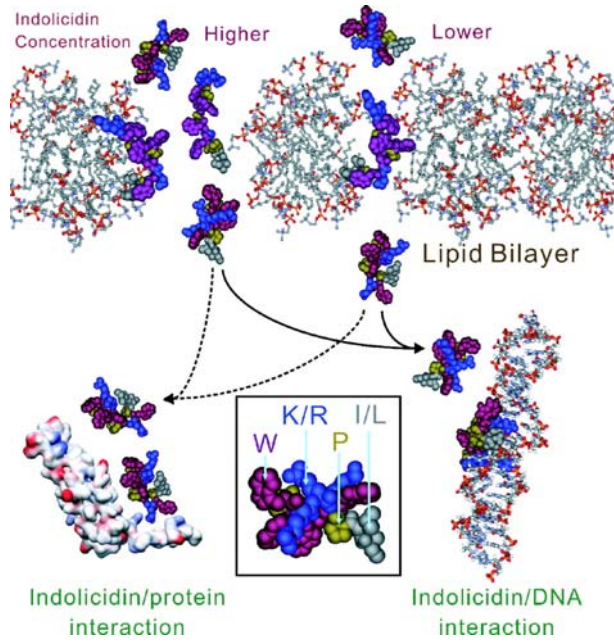
圖三、進一步分析發現 Indolicidin 在細胞膜中與在溶液中的不同構型，只是數個分子鍵的轉動，推測是爲了與不同分子交互作用時所需要的調節。



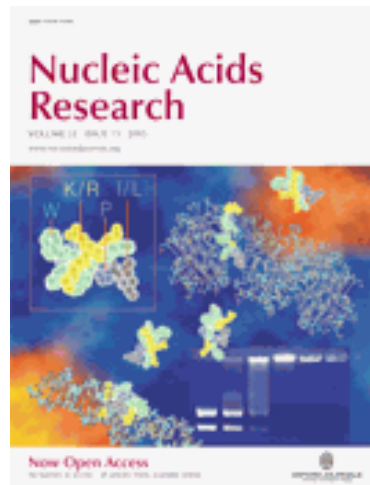
圖四、實驗證實 Indolicin 除了與細胞膜作用並且會與核酸結合。這可能跟已知能抑制核酸合成的途徑有關。



圖五、經由螢光和 SPR 實驗可計算出 Indolicin 與核酸之間的結合常數。



圖六、我們闡述了 Indolicidin 的殺菌機制，分別有在高濃度下直接造成細胞膜破裂、或在低濃度下先與細胞膜作用並穿透，而到細胞內與其他生物巨分子作用造成毒殺效果。



本研究結果並獲選為期刊封面。