

第28屆王民寧獎

國內醫藥研究所博士班優秀論文獎

得獎者 曾子豪

陽明大學微生物暨免疫學研究所
中央研究院基因體中心



第八型岩藻糖轉移酶和N-乙酰葡萄糖胺轉移酶的
受質專一性及其交互作用

Substrate Preference and Interplay of Fucosyltransferase 8 and
N-Acetylglucosaminyltransferases
Journal of the American Chemical Society

人體中的蛋白質有半數以上被糖基化，糖蛋白在生物體內扮演各種重要的功能，而糖蛋白上的糖分子，又對糖蛋白三度空間結構的形成、穩定度、功能等等，有著決定性的影響。因此，了解糖蛋白上的糖分子，是一門重要卻又不容易的課題。

隨著蛋白質藥物快速發展，糖蛋白上糖分子的作用愈來愈被重視，例如，單株抗體藥物上的糖分子如果缺少核心岩藻糖 (core fucose)，或是具有末端連結唾液酸 (terminal alpha-2,6 sialylation) 的結構，就可以強化抗體的細胞毒殺作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, 簡稱ADCC)，而糖蛋白上糖分子的變異，也是細胞癌化的重要指標，例如，帶有核心岩藻糖的甲型胎兒蛋白-L3 (alpha-fetoprotein-L3, 簡稱AFP-L3)，是早期肝癌的生物標記，其靈敏度比只檢測甲型胎兒蛋白還高。

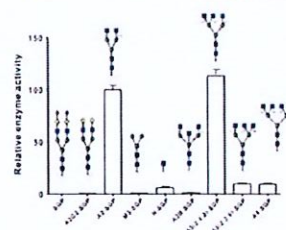
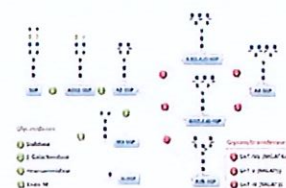
即使科學家們已經了解糖蛋白上糖分子的結構，至今仍無法有效地調控糖蛋白或細胞表面糖分子結構的生成，困難在於，在糖分子生合成的過程中，有多種糖轉移酶 (glycosyltransferases) 相互競爭，也相互影響著糖分子生合成的路徑，造成一個糖蛋白上有各種不同組成的糖分子，例如，在人體，光是岩藻糖轉移酶就有至少13種，而N-乙酰葡萄糖胺轉移酶 (N-acetylglucosaminyltransferases, 簡稱GnT) 也至少有八種之多，它們所認識的糖分子基質皆不同。

糖蛋白上面的糖分子，是由不同的單糖所組成，常見的單糖包括：N-乙酰葡萄糖胺 (N-acetylglucosamine, GlcNAc)；甘露糖 (mannose, Man)；以及岩藻糖 (fucose, Fuc)，等等的單糖，除此之外，單糖與單糖之間的鏈結也會不同，所以，即使單糖組成相同，也可以有不同結構的糖分子，我們稱為同分異構物，例如，在A2型的糖分子上多加一個GlcNAc，可以衍生出這三類的同分異構物，我們把它分別稱為A2B、A3(2,4,2)、A3(2,2,6)。在人體，這三類的同分異構物，是由三種不同的酵素，GnT-III, IV, V，這些N-乙酰葡萄糖胺轉移酶所做出的。

第八型岩藻糖轉移酶 (fucosyltransferase 8, 簡稱FUT8)，是負責核心岩藻糖的糖基化酵素，其作用是在核心位置加上岩藻糖 (fucose)，許多研究指出，糖蛋白的核心岩藻糖化，跟抗體的效用、細胞的生長、發育、癌化，都有很大的關係，為了探討這酵素對糖分子的選擇性，並釐清細胞內糖基化的步驟，我們結合化學法及酵素法，包括糖切酶

(glycosidases) 及三種GnT，合成出不同的糖分子接在肽上，藉以了解FUT8認識哪些糖分子而進行核心岩藻糖的修飾，為了觀察細胞中糖基化的變化，我們與林俊利老師的質譜實驗室合作，使用超高溫多孔性石墨碳液相層析質譜分析 (high-temperature porous graphitic carbon liquid chromatography-mass spectrometry, 簡稱 HT-PGC LC-MS) 來分析糖分子，有效地區分出三種同分異構糖分子 (A2B、A3(2,4,2)、A3(2,2,6))，因而發現到新的糖基化調控機制，也就是GnT-III及GnT-V修飾後的糖分子幾乎無法被FUT8認識，而GnT-IV修飾過的三糖糖分子則是很容易被認識，而將岩藻糖加到核心位置。

這些研究成果，讓我們更了解蛋白質的糖基化過程，除了可以延伸到觀察細胞癌化過程中，糖分子結構如何產生變異，進而找到更好的糖分子癌症標記 (例如，本研究發現癌細胞中GnT-IV有高度表現的情形，因此影響到糖分子的結構)，更可以因著釐清糖轉移酶之間如何交互影響，設計出適合的糖分子結構以開發出更有效的糖蛋白藥物。



財團法人王民寧先生紀念基金會
WANG MING-NING MEMORIAL FOUNDATION