

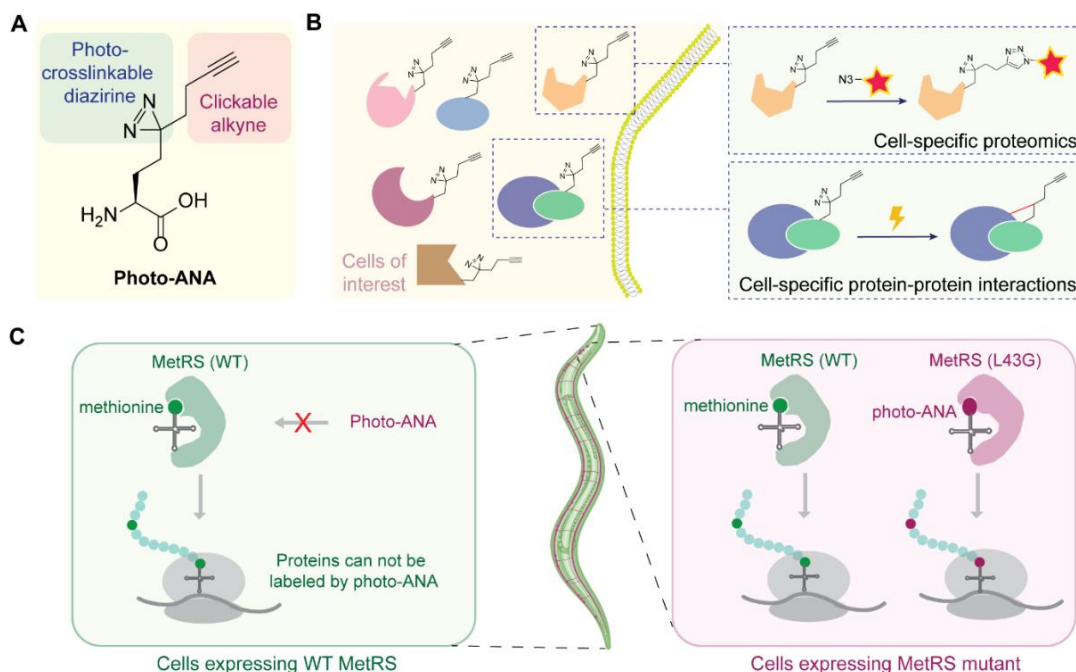
新聞稿

即時發佈

港大研發全新化學生物學方法

剖析組織特異性的蛋白相互作用 有助了解器官發育及致病機制

2024 年 5 月 23 日



圖一：基於非天然氨基酸探針 photo-ANA 的化學蛋白組學方法 MACSPI。(A) 顯示了 photo-ANA 的化學結構。(B) 有關化學蛋白組學方法如何用於捕獲組織特異性蛋白組和蛋白互作組的描述。(C) 通過控制 MetRS 酶的變體在組織特異性的表達，可實現在不同組織中選擇性標記蛋白質。圖片來自相關期刊論文 Huang et al., 2024, *PNAS*。

在動物和植物等多細胞生物中，各個器官組織皆有着複雜的細胞結構和生物功能。這種結構功能的複雜性源於細胞須要產生特定的蛋白質並與其他蛋白質進行相互作用——這種組織特異性蛋白質對於細胞執行其特定任務和形成複雜的分子機制至關重要。然而，現有的研究方法通常只能在體外系統或在從組織環境中分離的細胞中進行，仍然缺乏有效的方法以針對組織特異性的蛋白質相互作用進行研究。

為了填補這一技術空白，由香港大學（港大）理學院化學系李祥教授、生物科學學院鄭超固教授，以及李嘉誠醫學院生物醫學學院鮑秀叢博士所率領的合作研究團隊，最近開發了一種全新的化學生物學方法 MACSPI (Methionine Analog-based Cell-Specific Proteomics and Interactomics)，利用一

種名為「photo-ANA」的雙功能氨基酸探針來標記來自特定細胞的蛋白質，並研究這些蛋白質在特定細胞中的相互作用。其間，團隊發現了許多新的組織特異性蛋白質以及這些蛋白質之間的相互作用，將有助我們了解細胞是如何在生物體中工作，並解析器官發育和疾病發病的機制。相關研究結果剛於學術期刊《美國國家科學院院刊》(*Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS*)中發表。

設計原創具應用價值

研究團隊研發了一種特殊的化學標記物質 Photo-ANA，此物質的化學結構與天然氨基酸甲硫氨酸很相似，但多了兩個重要部分。其中一個部分是名為「炔基」的化學基團 (Alkyne Group)，可以將標有 Photo-ANA 的蛋白質分離出來，並加以純化；另一個叫「二氮苄」的化學基團 (Diazirine Group)，能夠被光照激活，在相互作用的蛋白之間產生化學鍵接，將它們牢牢鍵合在一起。

研究團隊還改造了一個名為甲硫氨酸-tRNA 的连接酶 (MetRS)，使其能將該探針 Photo-ANA 整合到新合成蛋白質的甲硫氨酸位點上。通過控制這種酶的特異性表達，研究人員能夠在特定組織中富集（分離和濃縮特定的蛋白質）、分析和鑒定蛋白質組成以及蛋白質之間的互作組動態變化。這一技術有助理解蛋白質的功能和相互作用，在蛋白質研究領域中具有潛在的應用價值。

為了驗證 MACSPI 的實用性，研究團隊在多細胞模式生物秀丽線蟲 (*Caenorhabditis elegans*) 中分別對體壁肌肉組織和神經系統的蛋白質組成進行了分析。這樣做是為了查看 MACSPI 技術是否能夠準確地分離和鑒定出不同組織中獨特的蛋白質。同時，他們利用 MACSPI 探針的光激活交聯 (Photoactivatable Crosslinking) 能力，仔細分析和鑒定了一種名為 HSP90 蛋白在不同組織中與其他蛋白質的相互作用。研究結果顯示，此蛋白通過與不同的蛋白質相互作用，調節着肌肉和神經元中的多個生物學過程。這些發現有助於我們更深入地了解 HSP90 蛋白的功能和其在不同組織中的作用。總的來說，這些實驗充分展現了 MACSPI 技術的強大功能，能精確地分析特定組織中蛋白質的組成和相互作用，為蛋白質研究帶來了新的突破。

李祥教授表示：「這項研究很好的闡明了如何用創新的化學標記方法解決棘手的生物學問題。」

「在細胞分子層面理解蛋白質的相互作用對於揭示疾病的分子機制非常重要。例如，我們現正進一步研究之前發現的一些與 HSP90 蛋白在神經系統中結合的新型蛋白質，發現當中一些蛋白質與帕金森病模型中的神經退化性變化有關。」鄭超固教授補充道。研究團隊認為 MACSPI 不僅適用於秀丽線蟲，對於研究其他多細胞生物體中的組織特異性蛋白質組和蛋白互作組也具有很大的應用潛力，並且在很大程度上能夠促進生物科學和生物醫學的研究。

關於研究團隊

這項研究由香港大學理學院化學系李祥教授團隊、生物科學學院鄭超固教授團隊，以及李嘉誠醫學院生物醫學學院鮑秀叢博士團隊合作完成。港大化學系博士後研究員黃思悅和生物科學學院博士生冉巧為該論文的第一作者。這項工作最初得到香港大學跨學科策略研究計劃的種子基金支持，其後獲得香港研究資助局合作研究基金、卓越領域計劃、優配研究基金、醫務衛生局醫療衛生研究基金和國家自然科學基金的資助。

有關此研究的論文：<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2319060121>.

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺女士（電話：3917 4948；電郵：caseyto@hku.hk）/助理傳訊總監陳詩妲女士（電話：3917 5286；電子郵件：cindycst@hku.hk）。

圖片下載及說明文字：<https://www.scifac.hku.hk/press>