

①

出國報告（出國類別：國際研討會議）

第 12 屆華人國際多肽研討會議報告

服務機關：中正大學 化學暨生物化學研究所

姓名職稱：朱延和教授

派赴國家：中國大陸

出國期間：2012 年 7 月 2-7 日

報告日期：2012 年 12 月 6 日

報告摘要

本次會議為第 12 屆華人國際多肽研討會，於 2012 年 7 月 2-7 日在中國大陸的瀋陽舉行。為期四日的會議議程相當的緊湊，除了多場演說，更有壁報論文發表，本實驗室亦於此會議第三日進行演講，報告題目：Blocking Formation of Large Protein Aggregates by Small Peptides (以小分子胜肽抑制蛋白質變性聚集)。我們所發表的實驗結果相當受注意；其中有與會的學者認為我們把組合化學概念引入本研究主題的遺傳性疾病的設計相當精采。

學術交流與開拓國際視野是參與國際研討會的最大收穫。與會的學者在多肽領域中皆有專精，因此在問答交流的過程，可獲得不一樣的思考方向與建議，並且了解每位學者所關注的焦點，促使我們對整體研究趨勢更加了解，有助我們掌握新的研究方向。這對於國內的研究有相當的幫助，對於年輕學者與博士生更可開拓其國際視野。

目次

一、參加會議目的	1
二、參加會議經過	1
三、與會心得與建議	5
四、攜回資料名稱及內容	6

中正大學 100 學年度「傑出研究獎」

補助出席第 12 屆華人國際多肽研討會議報告

中正大學 化學暨生物化學研究所 朱延和教授

會議期間及地點：2012 年 7 月 2-7 日（中國大陸 瀋陽）

會議名稱：

（中文）第 12 屆華人國際多肽研討會

（英文）12th Chinese International Peptide Symposium

發表論文題目：Blocking Formation of Large Protein Aggregates by Small Peptides (以小分子胜肽抑制蛋白質變性聚集)

一、參加會議目的

「胜肽」在目前的科學研究上如化學、生命科學與藥物化學上都扮演極為重要的角色，胜肽不能只是當成胺基酸序列而已。就本實驗室的研究而言，對胜肽的合成與胜肽與蛋白質間的分子辨識以及他的抑制活性都有相當大的興趣。當前的胜肽合成多可以微波促進，以及不同的環化化學，以及胜肽合成的反應試劑都有相大的興趣。而且這各領域一直有推陳出新的新方法與技術。因此參與本會議除了由專題演講與壁報論文外，更重要的是直接與會科學家進行直接的討論或交換心得。畢竟參與會議的都是胜肽領域有相當研究的學者與傑出科學家，這些面對面的互動更能激發一些新想法或是解決當前的問題。

二、參加會議經過

本次會議為第 12 屆華人國際多肽研討會(12th Chinese International Peptide Symposium, CPS-2012)，於 2012 年 7 月 2-7 日在中國大陸的瀋陽舉行。會議議題豐富、內容包羅萬象，議題包括多肽化學、生物學、材料學、醫藥學以及與這些學科的交叉內容，為了便於具有不同專業背景的與會者交流，本會以大會報告與壁報論文的方式展示。

本次的研討會議題可再細分如下：

- 胺基酸與胜肽合成化學(Synthetic Chemistry of Peptides and Amino Acids)

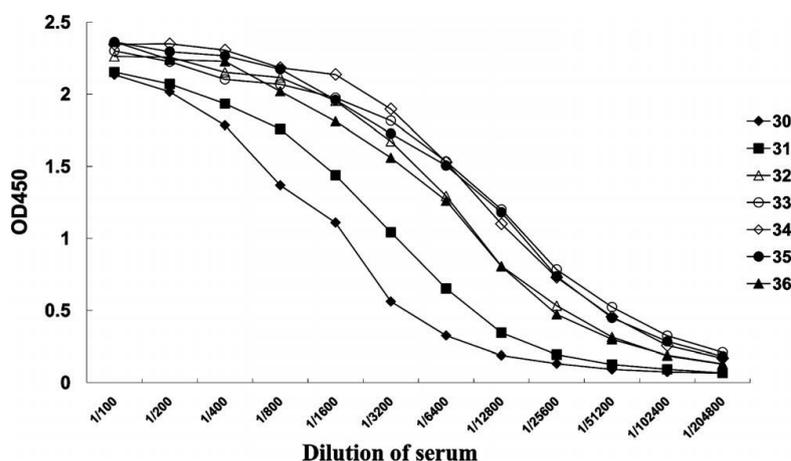
- 胜肽結構探討 (Structures and Conformational Studies of Peptides)
- 前驅藥物，胜肽的作用目標與吸收(Prodrugs, Targeting and Uptake with Peptides)
- 胜肽療法(Peptide Therapeutics)
- 胜肽合成技術(Peptide Synthesis Technology)
- 包含胜肽類似物的胜肽或是和酸序列(Peptide Mimetics, Conjugates and Peptide Nucleic Acids)
- 胜肽材料與催化劑(Peptide Materials and Catalysts)
- 胜肽受質受體的探討(Peptide Ligands, Receptors, and Signaling)
- 生化及生物學(Peptide Biochemistry and Biology)
- 與神經、荷爾蒙及免疫相關的胜肽研究(Neuropeptides, Peptide Hormones and Immunological Peptides)
- 奈米科技，生物影像與分析技術(Nanotechnology, Bioimaging and Analytical Techniques)
- 巨胜肽化合物組裝(Macromolecular Peptide Assemblies)
- 蛋白質體學與生物資訊 (Chemical Biology, Proteomics and Peptide Bioinformatics)
- 具抗菌性胜肽、醣胜肽與脂胜肽(Antimicrobial Peptides, Glycopeptides and Lipopeptides)

四日的會議研討皆於瀋陽的北約克維景國際酒店 (Grand Metropark North Yorker Hotel)，本次會議由北京藥理毒理研究所主辦，瀋陽藥科大學協辦，與會人員來自世界各地。參與人數甚多是一場大型學術研討會。

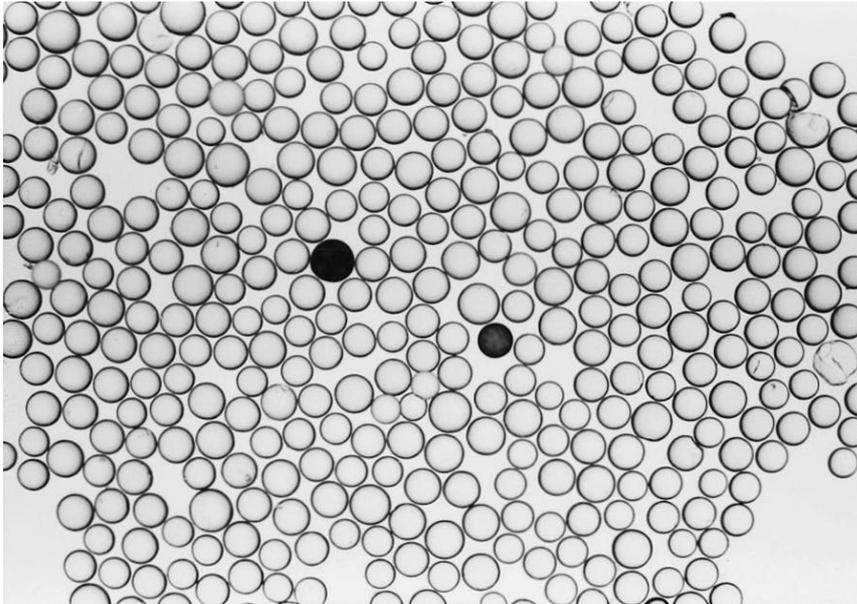
這個研討會的第一場大會演講邀請到的是 Matrinez, J.他介紹了"以非天然的氨基酸來合成蛋白質類似物(constrained Non Peptide Scaffolds as building blocks for the synthesis of protein structure mimics)"，Dr. Martinez 提到在天然界中每個複雜的大型結構中事實上都是透過以非共價鍵結與自組裝的方式來建構這些複雜卻又井然有序的巨分子。Dr. Martinez 在演講中，則是用環狀 β -胺基酸來合成較具鋼性結構的右旋蛋白質體結構(right-hand helical)。另外，在蛋白質的合成上，則是使用了與一般截然不同的化學物質(如，benziathiazepine 或是 aminobiocyclo [2,2,2]octane-2-carboxylic acid 衍生物)。而且這個非天然的胜肽具有細胞穿透能力的活性。

另外，在腫瘤治療上疫苗是一項相較於化學療法、放射療法安全且具選擇性。但，腫瘤疫苗的開發中，如何降低腫瘤的自體抗原(self-antigen)是目前疫苗開發所必需克服的。Li, Y.-M. 在報告中提到抗上皮粘蛋白(MUC1)是疫苗發展中最普遍被用來作為疫苗的辨識部位，因為在許抗上皮粘蛋白只會特定的過度表達在腫瘤細胞表面，因此，針對若有抗 MUC1 抗體極有可能可以降低罹癌的風險。而 MUC1 在表面有許多

HGVTSAPDTRPAPGSTAPPA 重覆的胜肽序列，這個序列有五個可以醱化的位置。這個序列中 T9 以及 S15 以化學合成的方法加以醱化，並使用固相的合成方法來製備胜肽，最後此胜肽序列連接 BSA(牛血清蛋白)來進行誘導免疫系統產生抗 MUC1 的抗體以製備疫苗。最後所得到的抗體，再以 ELISA(酵素免疫分析法)來進行篩選所得到的疫苗活性與選擇性(如下圖，取材自作者 *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3685.)。



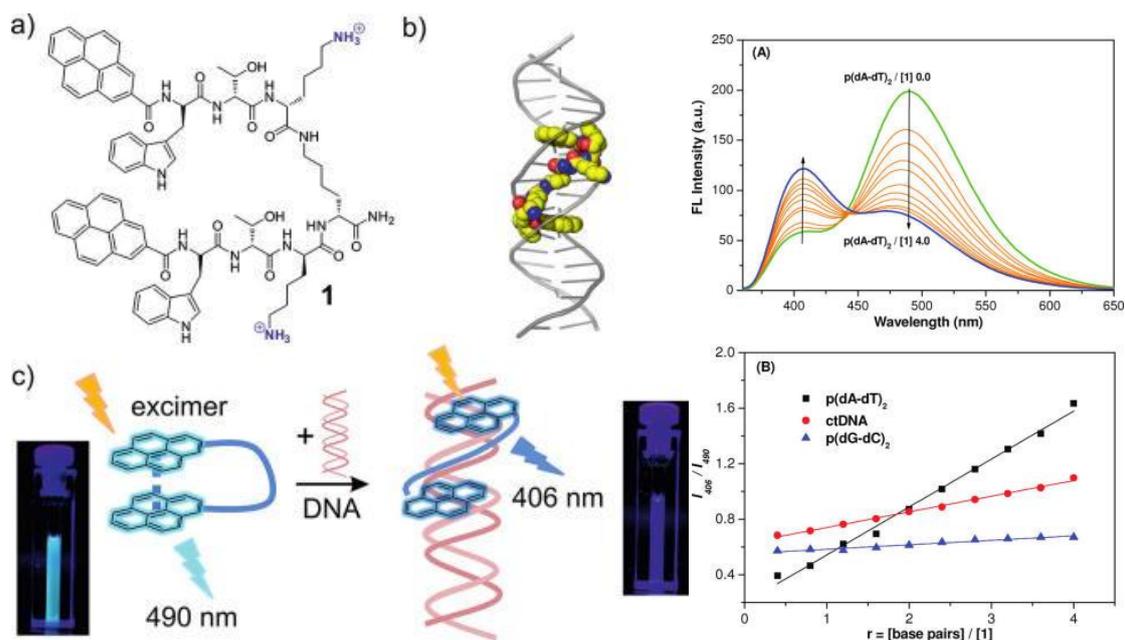
另外，在胜肽合成中，當然最早的貢獻者是 Merrifield, R. B.，他發明了固相合成，使得胜肽的合成變的簡單，可以自動化與多樣化。固相合成一開始所使用的是疏水性的固相支撐體(polystyrene, PS, 聚苯乙烯)，已經大大簡化繁鎖的合成步驟。這個會議中，Zhu，則是以一個親水性的支撐體來進行固相合成，此親水性聚合物為聚乙烯醇(PVA)。一般所使用的聚苯乙烯固相支撐體，在合成完胜肽序列後必須經過強酸切除的動作，這時很多不必要的保護基或是試劑都跟著胜肽在強酸溶液中是必須進一步以 HPLC(高效能液相層析儀)進行純化。那可否將胜肽序列留在珠子上來進行實驗呢？Zhu 認為這個疏水性的珠子會造成蛋白質非特液性的結合，而造成誤差，但是，親水性的固相支撐體，可以提供這些生物分子更接近水溶液相的作用環境。而可以將整個胜肽連同珠子一起進行實驗分析。(但，事實上，我們實驗室在 1998 年，也已經使用過這樣的方式以 ELISA 來進行細菌蛋清蛋白的受質的篩選成功的完成固相支撐體的 ELISA 實驗，當時我們就是採用 PS 支撐體。在下圖，ELISA 反應成功後，正確的序列會因為酵素反應而呈現紫黑色。)



另外，胜肽合成化學中產率、純度與快速都是大家所關心的。但，光學純度應該才是真正重要的部分。在固相合成中，三苯甲基(Trityl)或是乙醯胺乙基(acetamidoethyl)是最常用來作為半胱氨酸(cysteine)的側鏈上硫醇的保護基在反覆的 piperidine 去 Fmoc 保護下，會發生很嚴重的外消旋。而 Nichiuchi, Y. 提出了以 4-甲氧基苄氧甲基(4-methoxybenzyloxymethyl)進行 Cys 的保護，可以避免固相胜肽合成中外消旋的現象。另外，除了胜肽外，關於小分子藥物在會議中也有相當多場次的議題。會議中佔多數的為胜肽合成以及以胜肽針對不同的標地進行抑制活性的探討。

多胜肽藥物的發展性事實上在這個會議裡面也有所討論。這是科學家有興趣的一個研究領域，先前在丹麥的第三十一屆歐洲胜肽研討會(31st European Peptide Symposium)，有許多議題也是繞著這主題討論。胜肽事實上調節著許多生理機能，在如許多訊號傳遞上如神經傳導，生長激素。因此，極可能可以用來作為神經方面，內分泌系統方面以及血易方面的用藥。胜肽藥物可以具備幾項特點，如高藥效，更高的選擇性，更佳的安全性，無代謝負作用問題。在產業上也有著極大吸引力如，劑量低，單價高，多樣專利多已過期，製造技術門檻低。但是胜肽藥物最大的問題點在於無法口服，這類的藥物多為針劑，而且在體內代謝快速，沒有持續性效果。因此，國內產業如何在胜肽藥物開創新契機這是一個方向。

另外，Wu，則是設計一段胜肽序列連同螢光劑 DNA 的辨識分子，在與雙股螺旋 DNA 結合後因為螢光劑的波長位移，而造成螢光的改變(如下圖，選才自作者發表的文獻 *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *4*, 1958.)。因此，這樣的胜肽序列便可以應用在一些細胞的核酸染色上。



為期四日的會議議程相當的緊湊，除了多場演說，更有壁報論文發表，本實驗室亦於此會議第三日在 North Yorker Hall 進行演講，報告題目：Blocking Formation of Large Protein Aggregates by Small Peptides (以小分子胜肽抑制蛋白質變性聚集)，這是一個相當有趣的題目，這裡我們發現目前文獻上最短的胜肽序列(Ac-TTAI)，四胜肽序列即可很有效率的抑制蛋白質的堆疊，避免蛋白質變性而產生的疾病，當然引起許多人的興趣，提出為何以丙胺酸篩選(Ala screening)進行胺基酸的篩選與胺基酸序列減化(peptide shortening)的準則，以及四胜肽如何抑制蛋白質堆疊的可能機制，對我而言是相當豐富的一趟會議。除在科學上的交流討論外，舉辦者的用心更可於晚宴與安排的簡要城市導覽行程中顯現。

三、與會心得與建議

除演講熱烈的互動討論外，壁報論文的發表也提供與會學者與學生間的互動討論的機會，我們所發表的實驗結果也相當受注意。其中有人認為我們把組合化學概念引入本研究主題的遺傳性疾病的設計相當精采。除了討論外，也得到許多額外豐富的建議。在這國際多肽研討會中所能學習的不只有在專業的科學領域的知識，有些著名生化學家的演說，其表達、氣氛掌控、時間控制更是另一大收穫。要展露出國際能見度，除了需要有豐富且成功的研究成果外，生動的表達能力也是不可忽視。

學術交流與開拓國際視野是參與國際研討會的最大收穫。與會的學者在多肽領域中皆有專精，因此在問答交流的過程，可獲得不一樣的思考方向與建議，並且了解每位學者所關注的焦點，促使我們對整體研究趨勢更加了解，有助我們掌握新的研究方向。

這對於國內的研究有相當的幫助，對於年輕學者更可開拓其國際視野。

國內目前已有許多研討會，學者間的討論算是熱絡，但是對於青年學生似乎對這興趣不大，鮮少人提問，在口頭報告上已經很難聽到學生的發問了，但是壁報論文這種不熱絡感還是很嚴重，這是我對於台灣目前學術研究上的憂慮。這或許也是因為大多數學生沒有真正參與過國際會議，不知道自己的處境。因此，多提供或是放寬國內碩博生出國參加學術研討會的必要性我認為是有的，而且非常必要。這是一個很好的管道，提供學生知道自己的課題的方向以及自己在這個領域的處境。因為似乎會擔心在科學研究上失去競爭力。

四、攜回資料名稱及內容

攜回的資料，議程表及論文集各一本。大會紀念品：手提袋一個。