

## 2011 年「中央研究院年輕學者研究著作獎」得獎人著作簡評

生命科學組：

洪慧芝 教授 (國立中興大學生命科學系)

代表作名稱：

1. Hsieh, J. Y., Liu, G. Y., Chang, G. G., and Hung, H. C.\*, 2006, "Determinants of the dual cofactor specificities and substrate cooperativity of human mitochondrial NAD(P)<sup>+</sup>-dependent malic enzyme: the functional roles of Glutamine 362.", J. Biol. Chem., volume 281, p.23237-p.23245.
2. Hsieh, J. Y. and Hung, H. C.\*, 2009, "Engineering of the cofactor specificities and isoform-specific inhibition of malic enzyme.", J. Biol. Chem. , volume 284, p.4536-p.4544.
3. Hsieh JY, Chen SH, Hung HC\*, 2009, "Functional roles of the tetramer organization of malic enzyme.", J. Biol. Chem. , volume 284, p.18096-p.18105.

得獎簡評：

洪慧芝教授專研人類粒腺體「NAD (P) + 依賴型蘋果酸酶 (malic enzyme)」結構與功能之關係，此酵素係為人類細胞質 NAD (P) + 依賴型蘋果酸酶之異構酶，為同質四聚體 (homotetramer)，與受質 malate 的結合具協同性，受 fumarate 之異位活化 (allosterically activated) 為一異位酶 (allosteric enzyme)；這些特性在細胞質之蘋果酸酶並不存在，且以 NADP 為其專一性之輔酶 (cofactor)。

洪教授有一系列之研究，發現 NAD 依賴性蘋果酸酶有一特定氨基酸 (Gln362) 對於決定其輔酶特異性，扮演決定性角色。如將 Gln362 突變為 Lys，則粒腺體 NAD 依賴型蘋果酸酶之輔酶特異性將轉為 NADP，同時異位活化之能力與協同作用也會消失。另外，她發現蘋果酸酶之輔酶特異性係由胺基酸殘基 346、347、362 所控制，突變後可轉移其特異性為 NADP 依賴型。

洪教授之實驗室亦發現蘋果酸酶四聚體結構形成與功能之關係上，在粒腺體酵素與細胞質酵素有所不同。四聚體的形成對細胞質 NADP 依賴型酵素，為影響其蛋白質之穩定性；而對粒腺體 NAD 依賴型蘋果酸酶，則與酵素之調控有關。結言之，洪教授對蘋果酸酶兩種 isoform (粒腺體、細胞質) 之分子結構如何影響其輔酶特異性及蛋白酵素特性，做了詳盡且深入之分析。