

# 代謝體學在植物次級代謝物之分析與運用

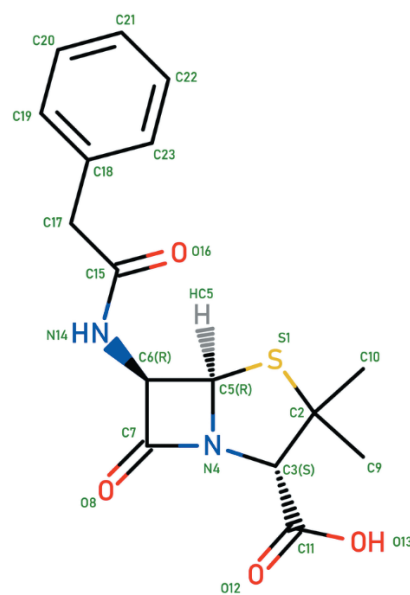
◎臺灣大學生命科學系·鄭貽生 (chengys@ntu.edu.tw)

說起次級代謝物(secondary metabolites)，許多人也許聽過，但不知道它有什麼功能？若說到中草藥的有效成分用來治療人類疾病，就似乎有了些關連，中醫藥博大精深，有神農嘗百草，遂有了各式各樣藥用植物製成方劑，達成治療的目的，當時只知道什麼藥草可以治療什麼疾病，但這些藥草為什麼可以治療疾病，就不十分明白了。若是仔細深究，就可以發現，在藥草中的次級代謝物，就是主要的有效分子，最近的例子當屬2015年中國科學家屠呦呦獲頒諾貝爾獎，表彰她從黃花蒿植株中分離出的青蒿素(artemisinin)，可用來治療瘧疾之用。人類歷史中最著名的次級代謝物就是用來治療人體細菌感染的「青黴素」，1928年微生物學家弗萊明在實驗室中發現青黴菌生長的區域，細菌無法存活，在經過實驗後，發現青黴菌會產生一種物質可以殺滅細菌，這個物質就是抗生素(antibiotics)－青黴素(penicillin)(鍾金湯與劉仲康，2005)，接續許多生物科學研究發現，青黴素可抑制細菌中的轉勝肽酶(transpeptidase)活性，而這個轉勝肽酶正是細菌合成細胞壁的重要酵素，進一步研究表明青黴素的分子結構與轉勝肽酶的受質D-Ala-D-Ala雙勝肽類似，因此可以抑制細菌的細胞壁合成。上述的青蒿素及青黴素，對於植物或青黴菌而言，屬於非必要的代謝物，但卻能對不同生物的酵素產生生物功能，這些代謝物就屬於次級代謝物。

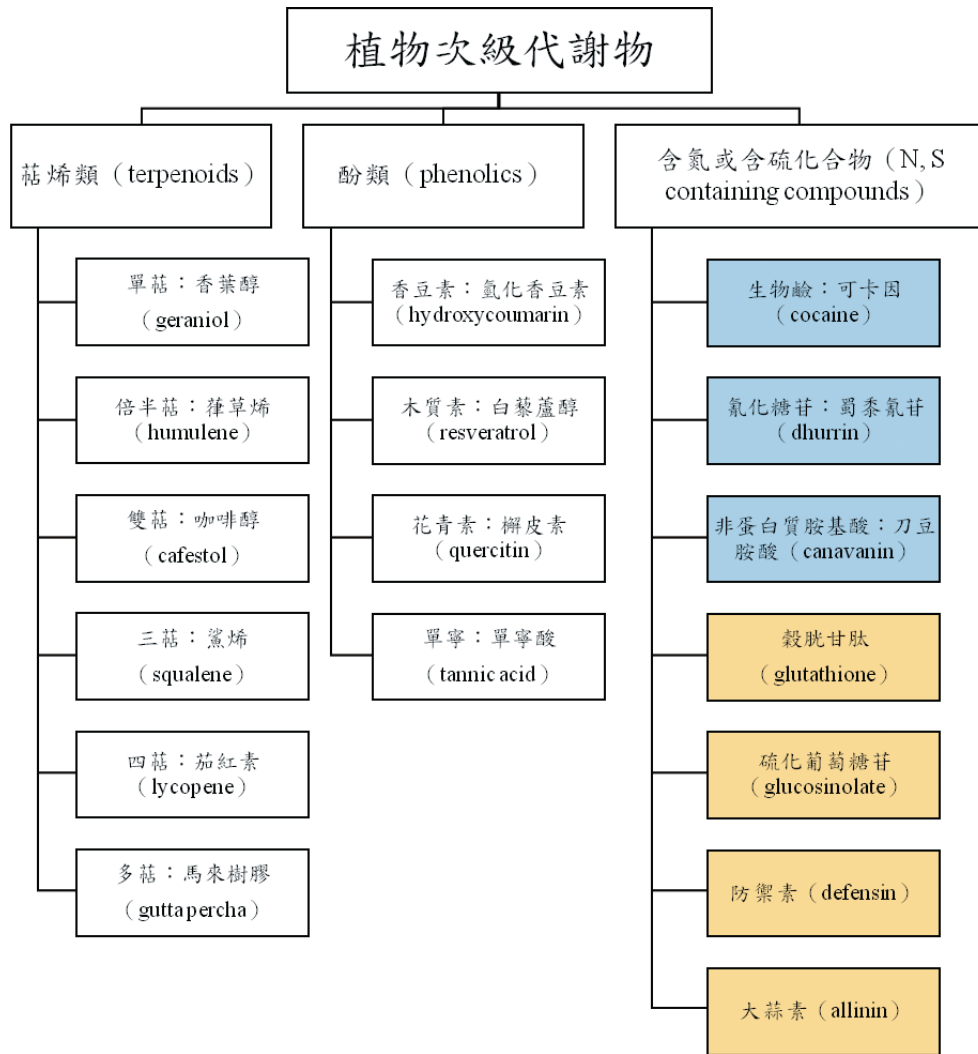
## 次級代謝物的種類

也許大家會問，次級代謝物是不是都有

其特定功能？這個問題要先從代謝物的形成來回答，在生物細胞中，維持生物的功能係由許多的酵素進行生化反應來完成，酵素所產生的產物，若是與細胞或個體生長、發育或能量產生有關的分子，如葡萄糖、胺基酸、脂質、核苷酸等小分子，則稱之為「初級代謝物(primary metabolites)」，這類代謝物在所有生物細胞中都通用，不會用來作為藥物開發之用。初級代謝物在受酵素作用所產生的糖基化、甲基化或是各式修飾後，即稱之為次級代謝物，次級代謝物通常為不直接參與細胞或個體生長調控功能的分子，因此有許多的次級代謝物不一定會對生物有影響。但隨著生物演化，基因變異所產生的非專一性酵素，在植物中可產生各式各樣的次級代謝物，這些次級代



青黴素的化學結構(Penicillin G)。修改自蛋白質結構資料庫(PDB id 1FXV)



植物次級代謝物分群圖及其舉例化合物。藍底代表含氮化合物，黃底代表含硫化合物(修改自Jamwal *et al.*, (2018))

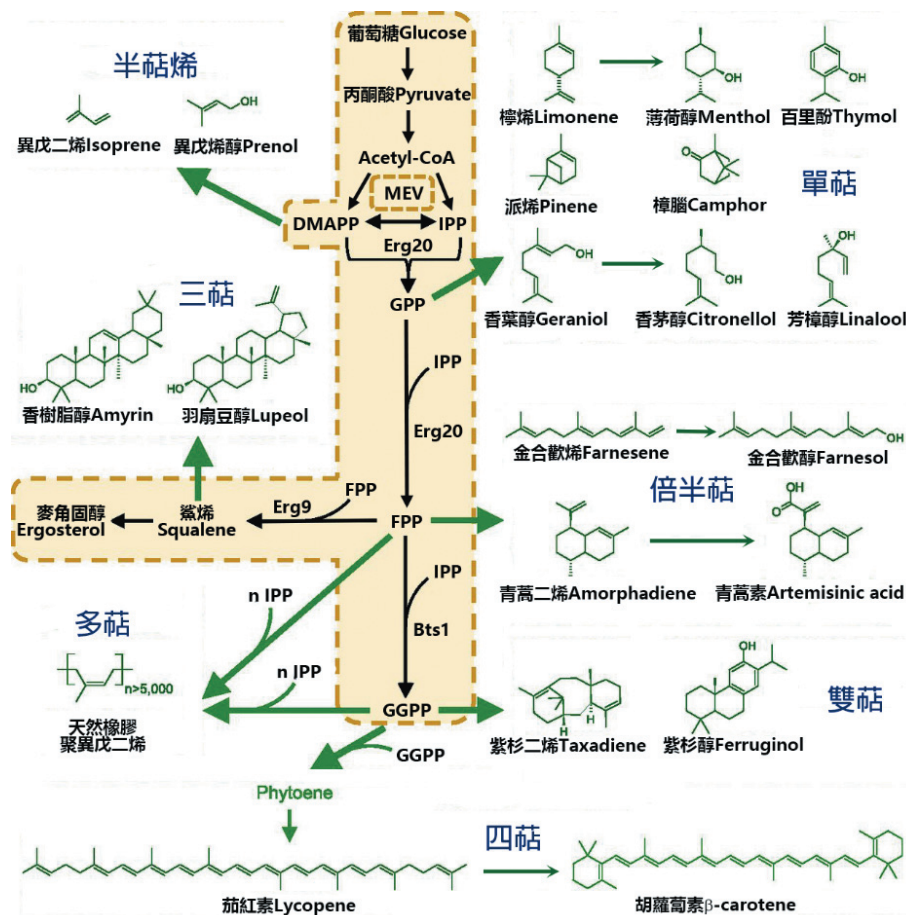
謝物可能因部分官能基與某一種酵素結合造成活化或是抑制作用，而產生生物功能，因而使植物產生了具有香味、避敵、植物間、植物與微生物溝通的分子，或作為藥物使用(Jamwal *et al.*, 2018)，這些分子泛稱為次級代謝物。

依據次級代謝物形成的特徵，可將之分為三大類(圖2)：1.萜烯類(terpenoids)、

2.酚類(phenolics)、3.含氮化合物類(nitrogen containing compounds)：

1.萜烯類(terpenoids)

萜烯類主要由碳氫(hydrocarbons)所形成的不飽和分子具揮發性，主要以戊烯(C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)分子為單元，可形成10個碳



MEV代謝路徑與可能形成的次級代謝物種類(修改自Pyne *et al.*, (2019))

的單萜類(monoterpenes)、15個碳的倍半萜(sesquiterpenes)、20個碳的雙萜類(diterpenes)，或是更長的三萜、四萜。萜烯類是植物中種類及數量最多的次級代謝物，預估有4萬種以上化合物，特化的萜烯類在人類歷史中如辣椒素作為辛香調味料、薰衣草油作為香料、人參皂苷及紫杉醇作為藥品、尤加利油作為殺菌劑、樟腦(許毓純與鄭貽生，2010)及橡膠作為工業原料等。植物中的萜烯類合成路徑已知係由細胞質中

的MVA(mevalonic acid)代謝路徑及色素體中MEP(methylerythritol phosphate)代謝路徑所進行，相關合成酵素皆已被確認。

## 2. 酚類(phenolics)

酚類是一類具有苯環(C<sub>6</sub>, benzene)及一或多個羥基的芳香化合物，主要以苯酚為基礎，在植物中約有9千種酚類化合物，可分為二大群分別為羥基苯酸(hydroxybenzoic acids)及羥基辛酸(hydroxycinnamic acids)，

在植物中重要的酚類為木質素(lignins)及色素形成如黃酮類(flavonoids)，其它尚有酚酸(phenolic acids)、香豆素(coumarins)、單寧(tannins)等。人類運用酚類作為抗氧化、抗蟲、抗發炎等原料。植物中的酚類可由三條不同的合成路徑形成：1. 細胞質中的莽草酸途徑(shikimate pathway)可產生6碳的苯基與3碳的丙烷衍生物(C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>)；2. 乙酸丙二酸途徑(acetate-malonate pathway)可產生黃酮類(C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)；3. 甲羧戊酸途徑(mevalonate pathway)可產生芳香環萜烯類。

### 3. 含氮化合物類

本類化合物只要是次級代謝物中含氮原子或是硫原子的化合物通稱之，主要由胺基酸衍生而來。本類次級代謝物演化出與植物防禦有關的功能，如生物鹼(alkaloids)、氰化糖苷(cyanogenic glycosides)、葡萄糖酸(glucosinolates)及非蛋白質胺基酸(non-protein amino acids)。植物中約有1萬種生物鹼，結構多樣，無特定分類，已有許多廣泛的藥用功能，如奎寧(quinine)可治瘧疾，咖啡因作為興奮劑，麻黃鹼治療氣喘，嗎啡作為鎮痛藥等。部分含氮化合物會同時含有硫原子，如十字花科蔬菜中具有驅蟲能力的芥子油苷及其它含硫化合物如蘿蔔硫苷(glucoraphanin)、蘿蔔硫烷(sulforaphane)及異硫氰酸酯(isothiocyanates)等，係由葡萄糖酸代謝而來。這些含硫的次級代謝物可在植物受到蟲害或病害時產生，也對食草動物具有驅避效果，因此含硫次級代謝物主要參與植物防禦之用。

以上次級代謝物的分類，因代謝路徑的多樣性，可能造成一種次級代謝物具有萜烯類特徵、酚類特徵及含氮化合物特徵，因此上述分類不完全能夠代表所有的次級代謝物。

### 代謝體分析在次級代謝物的分析策略

由於基因體定序的快速發展，促使生物技術在體學(omics)方面的長足進步，所謂的「體學」即是分析細胞或個體中的DNA、RNA及蛋白質全面的增減，因此有基因體學(genomics)、轉錄體學(transcriptomics)、蛋白質體學(proteomics)及代謝體學(metabolomics)的研究領域，基因體及轉錄體可利用次世代定序儀(next generation sequencing)進行DNA及RNA序列決定，分析基因的表達上升或下降；蛋白質體及代謝體則是利用質譜儀(mass spectrometry)分析蛋白質及代謝體種類及含量的增減(Martinez-Esteso *et al.*, 2015)，若在分析的過程中，發現某些植物的目標次級代謝物有減少的現象，就可以從與這個目標代謝物相關的調控基因是否上調或下降，轉錄出的RNA是否增加或減少，並結合分析其蛋白質的總量增減，來推測這個次級代謝物的改變，是受到什麼樣的調控路徑所造成。舉例來說，在目前的木材研究中，研究人員建立歐洲山楊(*Populus tremula*)的木材形成的代謝體路徑圖(Abreu *et al.*, 2020)，樹木木材的產生，係由形成層(vascular cambium)中的紡錘狀始源細胞(fusiform initials)及射線始源細胞(ray initials)向內建立木本莖的軸向組成，包括：導管(vessels)、假導管(tracheids)、纖維(fibers)、伴細胞(companion cells)及縱向薄壁細胞(axial parenchyma)等。這些細胞的分

化是透過細胞內複雜的轉錄調控及訊息傳導路徑來完成，在經過以阿拉伯芥(*Arabidopsis thaliana*)為模式植物的基因調控研究中，核心的轉錄調控機制已可建立，但對於木本植物的差異性分化，無法以阿拉伯芥的模式來說明，因此建立木本植物細胞自身特有的基因體代謝體的研究就有其必要性。以現有的生物技術可將木本莖中的始源細胞、軸向組成細胞各自分離出來，並分別依各細胞內的RNA、蛋白質及代謝物，建立各自的轉錄體、蛋白質體及代謝體，就有助於分析不同細胞的基因調控網絡及代謝物組成的變化。

結合上述「體學」的研究，要如何運用在未來的木材利用呢？以楊屬植物木材為例，其主要成分為纖維素(cellulose)佔50%、半纖維素(hemicellulose)佔30%、木質素(lignin)佔18%及各式次級代謝物等；纖維素是地球含量最多的有機質，若能利用木材之纖維素降解成葡萄糖，再進一步發酵成酒精，將有助於未來增加生質燃料的來源。然而木材中的二次代謝物木質素，是影響木材分解的重要因子，若能將木質素產生的量降至可直接做為生質燃料的來源，就可增加木材的利用，上述運用有賴全面性木材體學研究來完成。隨著對於次級代謝物合成路徑越來越清楚，許多參與催化合成次級代謝物的酵素，在藉由轉錄體、蛋白質體及代謝體分析技術的協助，都有助於分析植物生長、發育、胞器形成、逆境反應、細胞週期或生化代謝路徑。

## 結語

隨著近代生物科學研究的快速發展，許多分析儀器用來探究有效的分子構造，並解

析其相應的生物功能，以細胞層次的分析，發掘其合成的酵素，接著將其所需要的基因轉進微生物之中，進行目標次級代謝物的量產(Pyne *et al.*, 2019)，或是以基因編輯技術去除不必要的次級代謝物的產生，這些在不久的將來，都將加速次級代謝物的生產，並促進生物產業的發展。⊗

(參考文獻請逕洽作者)