

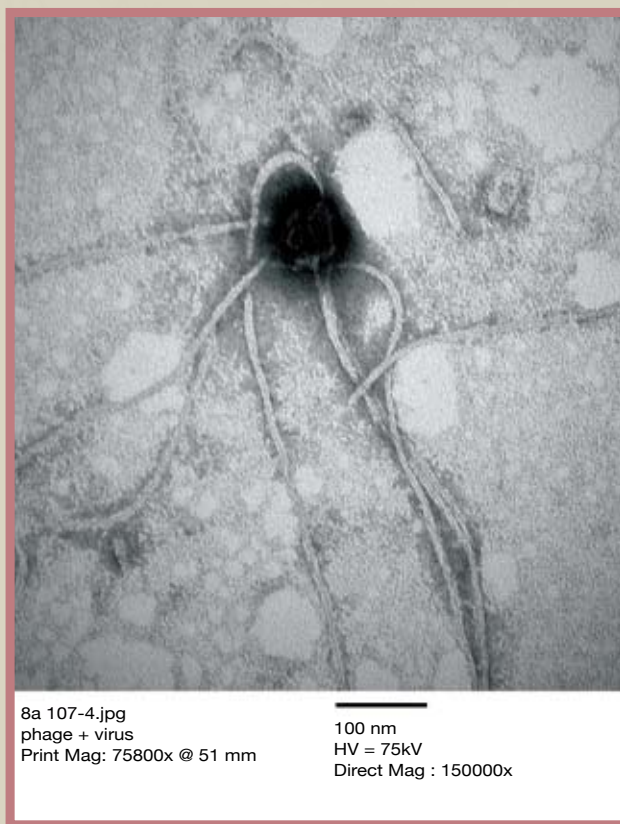
# 善用計算機 抗體設計更 easy

■ 范賢娟

學術研究鑽研越深，所探討的問題勢必越細微才能達到精益求精的要求，分子生物技術就是一個典型的範例，目前可以操控的變因，已經達到分子、原子的層次。但是換個角度來看，生物的種類繁多，如果每樣都需要如入海算沙地去細細研究，窮一個人畢生之力能探討的恐怕相當有限，這樣的經驗該如何傳承？

幸好現在有計算機來協助我們有效儲存，並快速提取、比對與組合各類資訊，因此對於分子生物技術來說，不用擔心每項實驗只是零碎片段的知識，只要善加利用計算機的特性，就能呈現出知識的完整全貌。不過，在實際的研究過程中，這是兩種截然不同的取向，想要整合並不容易！

中央研究院基因體研究中心副主任楊安綏教授的主要專長是蛋白質與計算機計算，當他還是研究生時，就對蛋白質分子的物理化學性質相當有興趣，目前主要以抗體為研究對象。



噬菌體表達的技術成功地找出會認識H5N1病毒的抗體。圖中心圓球體是H5N1病毒，和病毒相接的是幾個絲狀噬菌體。抗體表達在噬菌體頂端和H5N1病毒接觸的部位。（圖片來源：李雨青）

在研究過程中，他了解到如果能使計算機計算的基礎結合分子生物實驗，將可在設計製造抗體之外，同時把試驗數據做為建立知識資料庫的基礎，這資料庫中累積的知識可以運用到蛋白質的改造工程上，因此決定在計算機技術之外，同時涉足分子生物實驗。楊教授所採取的計算是一種計算機學習（machine learning）的概念，他以血液凝結系統中的一個關鍵蛋白酵素Xa為模式系統，並運用計算工具合理地模擬分子生物實驗的結果。

他在實驗的驗證上應用最先進的噬菌體表達（phage display），以及新發展出的酵母菌表達（yeast display）。噬菌體是一種病毒，只有數十奈米，僅會利用大腸桿菌作宿主進行感染與複製。

利用分子生物技術可以改造噬菌體本身的基因表達機制，

在其表面接上抗體的片段，使它有能認出抗原。然後根據既有的知識分析表面抗體的物理化學性質，剛開始以失敗居多，可是每次失敗都會回饋給資料庫，使系統學習到有用的知識。只要設計出符合標準的序列，就可以交給實驗室去測試，其中最大功能是一、兩個星期內可以測試多達10億種抗體，因此稱它是「高通量」噬菌體表達。

酵母菌有類似的表達原理，不過因為是真菌，直徑約10微米，體積較大，表面可以連接的抗體數量較多，區域的密度較大，較適於濃度低的抗原。酵母菌表達也可用細胞分析儀快速分析，因此也屬「高通量」實驗平台。

楊教授強調，目前抗體藥物發展最常用的方法是單株抗體技術，即在別的哺乳類小動物身上打進抗原，再由牠們身上養出

抗體。但問題在於即使前面有很多成功經驗，並不能表示下一個實驗就會成功。結合知識資料庫的方式，每一個失敗或成功的經驗，對系統而言都是有用的資訊，可以加速後續的過程。

目前楊教授針對流感病毒、血管內皮生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、碳水化合物Globo H（一種存在於許多腫瘤細胞表面上的標記）等病毒或物質來設計抗體，希望能詳細研究，一方面整合知識，一方面能取代目前的單株抗體研發方式。他相信後續在這些疾病的檢測、治療等方面，都會有很好的影響。

---

范賢娟

本刊特約文字編輯

---