

[http://stn.nsc.gov.tw/view\\_detail.asp?doc\\_uid=0990217001&kind\\_no=A01](http://stn.nsc.gov.tw/view_detail.asp?doc_uid=0990217001&kind_no=A01)

作者：駐美國台北經濟文化代表處科技組 現職：駐美國台北經濟文化代表處科技組

文章來源：The Scientist Pg.41-47, 2009 年 12 月 23 日

發佈時間：2010.02.25

## 2009 年十項最佳生命科學創新技術

在工業界，2009 年可能是艱難的一年；但是對於生命科技而言，它是創新的一年。The Scientist 雜誌評選了十項最佳創新技術，簡列如下。

### 第十名：三維細胞培養（CELL CULTURE IN 3D）

由 Hamilton 公司開發的桌上型 BioLevigator，結合培養箱和離心機成一個單位，是首批三維細胞培養系統之一。這項技術開創了一個三維的細胞培養，更接近體內環境。

BioLevigator 還可以使研究人員以較少的時間培養更多細胞。他們的合作夥伴公司 Global Cell Solutions，開發了一種內襯蛋白質獨特的微載體，有利於細胞在三維表面生長。

BioLevigator 可同時在四個管中進行細胞培養，內部的磁鐵可以保持細胞懸浮和均一。多蛋白質塗層可支持不同細胞系。在培養過程中，可監測每個管中的二氧化碳，溫度，細胞密度和 pH 值。當培養完成時，所有的數據可以透過 BioLevigator 的 USB 端口傳輸到電腦進行分析。

這個價格 35,000 元的小型多功能儀器還具有環保的好處，因為它比傳統二維系統更加有效率，可減少使用腐蝕性化學品和實驗室器材。Hamilton 公司，以 BioLevigator 每星期培養四千萬個倉鼠卵巢細胞估計，每年可以節省成本百分之六十。

### 第九名：蛋白表現的新配方（NEW RECIPE FOR PROTEIN EXPRESSION）

合成基因被認為是達到高效蛋白表達最具成本效益、及時、且靈活的工具。蛋白表達是現代生物技術研究最基要的一環。由於不同的密碼子可以產生相同的氨基酸，科學家們在編碼（翻譯）蛋白質的時候可有無數的組合供選擇。有些組合比其它組合產生更好的結果。通常，研究人員使用傳聞證據來選擇某一組密碼子，為達到蛋白表達最佳化，卻產生不可預測的結果。現在，加州的公司 DNA2.0 的科學家們發展新的設計規則系統，基於實際基因特徵來預測最佳組合密碼子。該系統發表在九月份的《PLoS ONE》（4(9): e7002），生產蛋白表達優於以往的方法 10 倍。

該小組設計、合成、以不同的基因組對兩種不同的蛋白質（一個 DNA 聚合酶和一個單鏈

抗體) 編碼, 並根據產生最多蛋白質的密碼子, 開發出一種設計原則來預測最佳化蛋白表達的基因組合。

#### 第八名: 代謝的新測量儀 (NEW MEASURE OF METABOLISM)

麻州的 Seahorse Bioscience 發明的 XF96 分析儀, 是第一個能夠測量細胞中兩個主要的能量傳導途徑的儀器: 細胞線粒體呼吸與糖酵解。這樣就能夠提供對於細胞代謝過程全面的了解, 以及在疾病狀況下程序如何出差錯。

在 XF96 開發之前, 科學家們依靠克拉克電極技術測量細胞的耗氧量, 既耗時, 所提供的訊息也很有限。現在, 只需要 35-90 分鐘, 這個 XF 分析儀就能夠測量氧氣消耗——這是線粒體呼吸的指標, 以及細胞外酸化——這是糖酵解的一個副產品。經過在微孔板分離出小量的細胞, 儀器可以用光學生物感測器測量溶解氧和 pH 值的變化。使用儀器的 96 孔盤, 研究人員可以測試多達四種藥物對細胞的新陳代謝的影響, 理解細胞的生物能量變化。目前售價為 10-20 萬美元, 儀器首次於 2009 年 1 月上市, 目前全球擁有 400 多個客戶。

#### 第七名: 序列捕獲新工具 (NEW SEQUENCE CAPTURE TOOL)

科學家們擁有大量珍貴的數據, 30 億鹼基對! 但是沒有辦法使用, 因為基因組過於龐大且凌亂, 研究人員無法完全分析這些信息。總部在德國的公司 febit, 設立了 HybSelect, 利用基因晶片, 集中在基因組中對特定疾病具關鍵角色的區域。這項技術已經被用於研究癌症, 多發性硬化症, 愛滋海默氏症和糖尿病。

#### 第六名: 多功能顯微鏡 (ALL-IN-ONE MICROSCOPES)

Olympus 引進兩種新的多功能顯微系統: FluoView FV10i, 世界上第一個獨立的共聚焦顯微鏡, 可用於對樣本建構三維影像; 還有 FSX100, 自載有螢光和明視野顯微鏡, 是在美國可以購得的第一種此類顯微鏡。這兩個系統都把照明系統, 顯微鏡, 可移動的檯子, 和照相機結合起來成爲一個簡單的小盒子。這和傳統的裝置不同, 小巧又容易設置在任何地方。這個裝置另外一個好處是一般必須在暗房裡操作的螢光顯影, 可以在實驗室裡不必關燈操作。此外, 這兩種顯微鏡完全是「軟件驅動」, 這意味著他們是非常合乎邏輯的, 即使是第一次使用也很容易上手。

#### 第五名: 鋅指蛋白 (Zinc Finger) 產生「基因剔除」(knockout) 大鼠 (ZINC FINGERS CREATE KNOCKOUT RAT)

Sigma-Aldrich 在 2008 年的一項競賽靠著他們的 CompoZr， Zinc Finger nuclease (ZFN，鋅指核酸酶)拿了銅牌，它可以啟動雙鏈 DNA 在特定位置斷裂，剔除甚至一個鹼基對。2009 年，該公司根據這個成果繼續發展，生產「基因剔除」大鼠。

美國威斯康辛醫學院的研究人員使用 Sigma 量身特製的鋅指核酸，產生了第一批的「基因剔除」大鼠，其中一些有螢光蛋白表現而發綠光。現在老鼠之外的嚙齒類可以發展成特定人類疾病的模型供研究之用。

第四名：可以量化的數碼相機 (A CAMERA THAT QUANTIFIES)

細胞生物學家經常需要測量和比較蛋白質產生螢光的量，捕捉在細胞膜上同位置進行的事件，並描述病毒的進入，他們往往使用電子倍增電荷耦合裝置 (EMCCD, electron-multiplying charge-coupled device) 相機來量測這些現象。但是，根據所設定的計量，這些裝置所給的數字是隨意的單位，不同的相機和不同的時間就有差異。這意味著圖像數據，不論是同一實驗室或不同實驗室所得成像數據是沒有可重複性的。

Evolve 相機，藉著測量結果的圖像的單位光電子使圖像數據量化和具可重複性，螢光蛋白發出的光子或是反射的光子觸及相機的感應器就被計量。如此可以達到量化和標準化的結果。

第三名：利用光操縱細胞 (MANIPULATE CELLS USING LIGHT)

通常情況下，對光敏感的植物蛋白光敏色素 (phytochrome) 和它的聯結夥伴，光敏色素相互作用因子 (PIF, phytochrome interaction factor) 在回應紅光後，連結在一起就轉移到細胞核，紅外光會打破這個聯結。加州大學舊金山分校的研究人員修改了基因，使兩者被激活時，移動到細胞膜 (而非細胞核)。然後，他們把 PIF 聯結到一個細胞骨架蛋白上。當空間定位脈衝紅光活化 PIF 時，PIF 反過來又激活了細胞骨架蛋白，因此可以重塑細胞 (Nature, 461:997-1001, 2009)。光敏色素把光轉換成蛋白質之間的相互作用。研究人員可以把 PIF 鏈接到任意數量的蛋白質，使這個系統比其它的光控制系統更適用於廣泛的細胞程序。

研究小組提把光敏色素突變體和 PIF 質粒 (plasmid) 交給 Addgene，一個非營利質粒庫，便於在科學界供應質粒。研究者可以索求質粒每個約 65 美元。

第二名：快速病原體辨識 (QUICK PATHOGEN ID)

當面對一個未知的，致命的病原體爆發傳染時，任何延誤都要付出生命代價。在 20 世紀 90 年代，一個政府辦的生物防禦會議上，被提供最好的病原體檢測辦法，還停在革蘭氏染色。

當時 David Ecker 在 Ibis Biosciences，一直在用質譜儀，測試候選藥物結合 RNA 的能力。透過質譜儀比較結合的 RNA 和未結合的 RNA（較輕）的分子量來作。他想，為什麼不使用質譜儀，根據其不同的重量來識別基因組？訣竅在於設計病毒或細菌的基因組的保留區的 PCR primers，使它們成爲一整類病原體的共同部份。被夾在 primers 和被 PCR 放大的基因組的部份，因其差異可被用來區別每個子類病原體。雖然這個裝置還沒有被批准進行臨床試驗或診斷，它已經被用於測試病毒，法醫鑑定，和其他應用的基本突變率，包括美國海軍和美國疾病管制局用來檢測新流感 H1N1 病毒。

第一名：以蛋白質誘導多能性（PLURIPOTENCY FROM PROTEINS）

2009 年最令人興奮的創新，是以最普遍使用的技術重組細胞成爲類似胚胎的狀態。加州 La Jolla 的 Scripps 研究中心的研究人員首次完全避免基因改造，只用蛋白誘導小鼠胚胎纖維細胞多能性。誘導式多能性幹細胞（iPS cell）技術真是一項突破性的發現，而基因改造在實際應用上則會造成極大的障礙，其中包括可能導致疾病，如癌症。

該研究小組掙扎了近 2 年才找到正確的條件和各成分完美的結合，包括 Shinya Yamanaka 的四個轉錄因子的蛋白質形式，以及已知會提高重新編組效率的組蛋白去乙酰酶抑制劑（Cell Stem Cell, 4(5): 381-84, 2009）。該技術還沒有商業化，但正在開發中。他們不予評論其成本，只說這將取決於最終應用的技術。基本的應用，如毒理學測試和試劑的發展是在低端市場的價格規模，更先進的藥物開發和細胞治療應用的費用較高一些。