2007/3/12 上午 12:00:00

從「醣晶片」看醣類在生醫領域之潛力

郭俊賢（ ）

最近中研院院長翁啓惠所發表的第二代醣晶片，具有快速檢測癌細胞存在的功能，還能夠驗出受試者是否感染禽流感(H5N1)、愛滋病毒等，成爲媒體與生技界關注的焦點。本文就其主要突破與作用原理進行簡介，並對醣類相關生物技術未來的發展潛力進行概括性簡述。

醣晶片作用原理

醣類是生物重要的組成之一，人體中有超過百分之八十的蛋白質屬於醣蛋白，這些醣類或醣蛋白具有重要生理功能，例如目前已知癌細胞擴散與蛋白質醣化過程中發生變異有關；而愛滋病毒與禽流感病毒感染細胞時也需要某些特定醣類的存在。

醣類分子組成多變而複雜，不同的醣類分子往往與不同的疾病相關(即其配對具有專一性)，因此可以利用特定的醣類分子當作探針，來探尋人體細胞中可能的病變(Hsu, 2007)。醣晶片的開發即根據此原理，將眾多不同醣類探針分別點在一片小小的晶片載體上，形成微陣列。當晶片與人體的血液、唾液等檢體相互接觸作用時，檢體中如果有某些疾病相關的特定成分，則在濃度足夠、反應時間充分的情形下，即可與晶片上的特定醣類探針相結合，而在晶片上被顯示出來。由於不同醣類探針被安排在晶片上的不同位置，因此只要檢視晶片上哪些區域有出現結合的訊號，即可用於判斷人體可能有哪些疾病。

目前主要突破與最新進展

中研院院長翁啓惠研究團隊主要的突破可以歸納成三點：(1)開發出可程式化「一鍋型」多醣合成技術(programmable one-pot oligosaccharide synthesis)，該技術大大提升了醣類分子合成的效率；(2)找出簡單或容易合成的醣類探針取代較爲複雜者，且該簡易型醣類探針仍具有高度專一性配對的功能；(3)研發出具有六百個點的微陣列醣晶片，可針對六百種不同病毒、癌症細胞所產生的蛋白質做結合，達到快速、可檢測多種疾病、準確性高的目的。其中又以可程式化一鍋型多醣合成技術實爲該團隊的核心技術(Lee, 2006)。過去多醣類的相關研究常常因爲取得不易而受限，如今利用該技術即可配合電腦軟體，建議出最佳反應步驟，以一鍋化的方式進行合成反應，快速取得所要的醣類分子。

此外，除了開發醣類晶片應用於體外檢測外，該團隊另一項進展，在於研發出全球第一個海藻醣化聚醣(fucosylated glycans)細胞標記的方法。海藻醣是癌細胞上常見的醣類，運用類似海藻醣的「類醣物質」，讓癌細胞誤判爲是天然醣類而加以吸收，再加入螢光染劑與類醣物質作用產生鍵結，則癌細胞的醣蛋白將會被標記而發出螢光(Sawa, 2006)。透過螢光顯微鏡等分析設備，細胞的醣化反應將可以被追蹤與顯示，並進而找出某些未知的醣蛋白(Huang, 2006)。除了海藻醣探針外，另一個與癌細胞相關的唾液酸(Sialic Acid)亦是該團隊開發的對象。

未來潛力與可能限制

由於相對於基因與蛋白質而言，醣類的研究其實才開始取得較爲重大的進展，因此可以預期醣類研究在生醫應用方面具有相當大的潛力。尤其近來拜醣類研究工具進步之賜，醣體學(Glycomics)將成爲繼基因體學(Genomics)與蛋白質體學(Proteomics)之後的熱門領域之一，彼此間的關聯亦因此更加密切。

醣類相關進展除了在基礎研究有所貢獻外，上述醣晶片的誕生亦意味著該領域將逐步走進我們的日常生活，諸如癌症的預防檢測乃至機場跟港口的禽流感檢疫工作，都可期待這類技術的進一步應用。相較於侵入式檢測方法與一般體外血清檢測方法，醣晶片或類似的檢測技術有可能提供更快、

更多樣、更準確的檢驗結果。

此外，上述癌細胞標記的方法除了可以作爲檢測工具外，理論上亦有潛力發展成標靶藥物，亦即該藥物只作用在人體的特定範圍內，例如只針殺死癌細胞而不易誤傷到一般正常細胞。隨著醣類分子的結構-功能關係的逐步釐清，更多的人造聚醣將會被合成出來並測試其潛在的藥效，而且不僅可以針對癌症，亦可能對其他疾病發揮作用。

然而須注意的是，目前可程式化一鍋型多醣合成技術固然提供了一個更爲快速的合成方法，但由於醣類組成分子與反應的複雜性，因此產物純度、產率、與定量問題等往往成爲此類科技開發過程中的瓶頸。所幸透過與質譜儀分析的結合運用，目前已經可以部份解決這類問題。

參考資料

Hsu, T. L., Hanson, S. R., Kishikawa, K., Wang, S.K., Sawa, M., & Chi-Huey Wong, C.H. (2007). Alkynyl sugar analogs for the labeling and visualization of glycoconjugates in cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Retrieved Feb 2, 2007, from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed

Huang, C.Y., Thayer, D.A., Chang, A.Y., Best, M.D., Hoffmann, J., Head, S., & Wong, C.H. (2006). Carbohydrate microarray for profiling the antibodies interacting with Globo H tumor antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A. 103* (1), 15－20.

Lee, J.C., Greenberg, W.A., & Wong, C.H. (2006). Programmable reactivity-based one-pot oligosaccharide synthesis. *NATURE PROTOCOLS, 1* (6), 3143-3152.

Sawa, M., Hsu, T.L., Ltoh, T., Sugiyama, M., Sarah, R. H., Peter, K. V., & Wong, C.H. (2006). Glycoproteomic probes for fluorescent imaging of fucosylated glycans *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A. 103* (33), 12371－12376.