



系統生物學

阮雪芬老師與生物資訊實驗室

文／王子綸（生科系大四）

圖片提供／阮雪芬（生科系助理教授）

阮雪芬助理教授 1992 年畢業於台大植物系，先後於台大植物學研究所與台大生化科學研究所取得碩士(1994)及博士(1999)學位。畢業後在日本 JIRCAS 及中央研究院進行博士後研究(2000~2001)，先後任教於台科大與台師大，2004 年 8 月進入台大生命科學系任教。

阮教授專長生物資訊學、基因體學及蛋白質體學，結合電腦強大的記憶及運算的功能來分析各種發生於細胞中基因與蛋白質的複雜調控機制，以釐清細胞中某些基因表現的關係。

什麼是“系統生物學”

2003 年，人類的基因體定序完成，但這只是所有生醫研究的第一步而已。生命現象的基因控制，不只是發生在 DNA 的層級，當基因被表現成各式各樣的蛋白質時，這些蛋白質才是生命現象調控的主角。細胞內有許多不同的蛋白質，每一種蛋白質和其他蛋白質或化學物質又都存在著許多互異的交互作用，這些交互作用的結果，就是我們所看到的複雜的生物現象。換言之，過去生物研究是單打獨鬥，只作一組蛋白質間的作用



與功能研究，卻忽略了這組蛋白質和其他蛋白質的關係。20 世紀末，當年推動基因體計畫的科學家 Leroy Hood 提出「系統生物學」的概念，即是著眼於細胞中各種生化反應間交互關係的研究方法。

系統生物學為結合基因體學、蛋白質體學和細胞代謝等種種學問來為複雜生物現象建立系統模

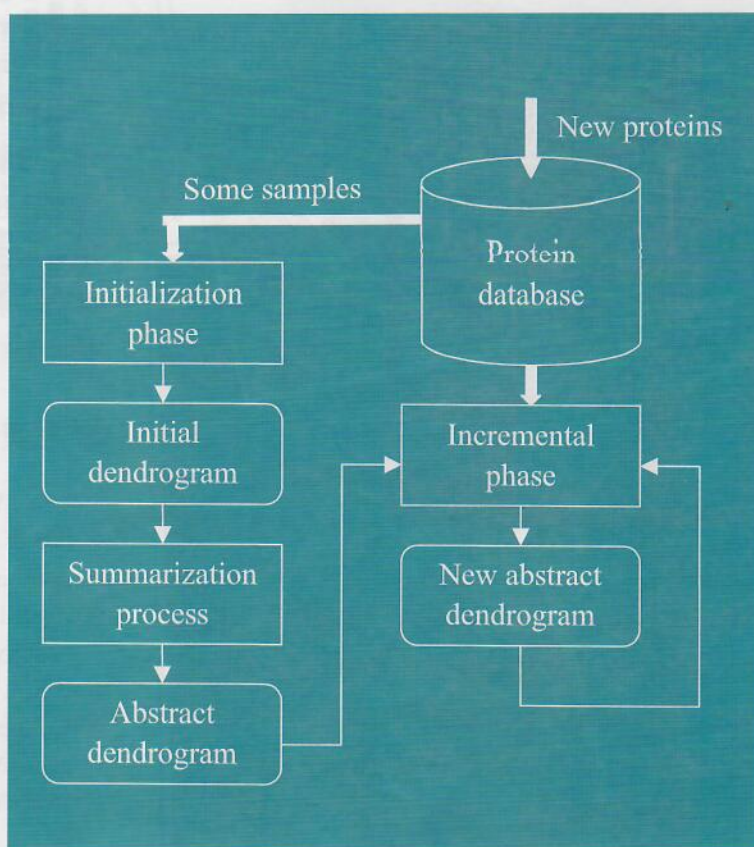
型的新興科學，而也在後基因體的時代中慢慢的變成一種不可或缺的研究方法，而它的主要建模對象最主要在於細胞中從基因到蛋白質這些影響細胞行為表現的機制。系統生物學包含著許多環節，做為一個統整性的科學，首先系統生物學必需仰賴生物資訊的演算法來為龐大的資訊作運算分析比較整理，然後再將經過處理的資訊，送回生物學家或是化學家手中解釋其中的意義或作更進一步的實驗，最後再交由數學家或物理學家聯手為複雜的調控系統做定量的建模。除了傳統的生物學上的知識，由於實驗和理論上的差異，因此統計和數值處理的方法也變成不可或缺，而發展或是應用強大的演算法和資料庫的管理當然也需要專業的人士來討論研發，因此系統生物學所需要領域的廣闊性，

使得國外各大學以及研究中心，紛紛重點成立與系統生物學相關的研究單位或科系來培養或集中人才以進行這個跨領域整合的新科學。

由於新實驗技術的發展，以及眾多而分散的實驗結果，為生物學帶來相當龐大而複雜的實驗數據，因此電腦的強大演算分析資料的能力在這時候就有了不可或缺的地位。生物資訊學是一個結合資訊科學與生物學的新名詞，其主要的重點是有關如何儲存、管理、傳輸、進而分析生物相關的大量資訊。它正隨著資訊潮流蓬勃發展，進而可能使整個生物醫學研究全面改觀。

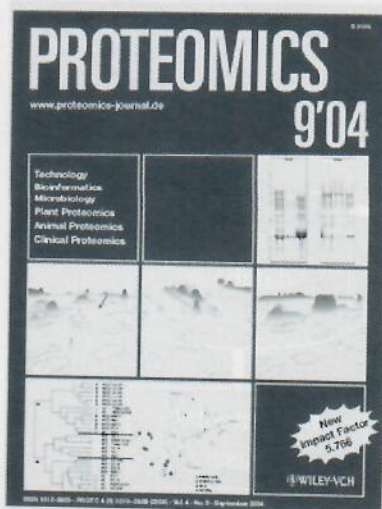
實驗室的研究方向

實驗室的研究主題之一是探討人類骨髓白血癌细胞株 - HL-60，在經過 TPA 藥物的處理後，經過那些蛋白質間的交互作用而分化變成非癌化的巨噬細胞。本研究是利用互補性去氧



核糖核酸微陣列晶片，來偵測有哪些基因參與了這個分化途徑的作用，再利用蛋白質體學的方法，來找出究竟是哪些蛋白質構成了這樣的反應圖譜，並和陽明大學生物資訊所黃宣誠助理教授合作利用資料探勘的方法預測蛋白質間交互作用及生物資訊方法模擬基因網路，其成果刊登在2004年12月的 *Bioinformatics* 期刊上。希望透過研究骨髓白血癌细胞分化成巨噬細胞的生物路徑，來瞭解細胞內的作用機制如何地調控此反應過程。

該實驗室也與中研院及國防大學等單位利用蛋白質體學及生物資訊學的方法，找到胃癌相關的標記分子，該篇成果被登在2004年9月 *Proteomics* 的封面上。最近，阮老師更領先應用微波技術於蛋白質體學實驗，大幅加速蛋白質鑑定的關鍵步驟－膠體內分解反應，反應時



間由十幾個小時縮短為數分鐘，刊登在2005年4月號 *Proteomics* 期刊。

在SARS傳染病爆發後，阮老師也參與由中研院翁啓惠院士領導的研究團隊，與中

科院、中研院、國防大學共同合作尋找抵抗SARS病毒的藥物。該實驗室與陽明大學黃宣誠老師共同利用生物資訊的方法，在超過一萬種的已知藥物中，利用資料庫的化合物資料，以化學結構比對法，搜尋可能的有效藥物，共篩選出六種可能的有效藥物，再經過進一步的生化檢定及細胞毒性測試後，找出了兩種最有效能的藥物。此篇研究的研究結果已於2004年7月發表於國際知名期刊 *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*。

另外，該實驗室也和台大資訊系歐陽彥正教授合作，研發新的蛋白質歸類演算法(Incremental Clustering Algorithm)，利用蛋白質之間的相似度，在統計的基礎下，為每個不同的蛋白質間建立相互關係的樹狀圖，這也為蛋白質彼此間的關係和其生物意義帶來了一個較簡單、清楚而精確度高的呈現方式，而當新的蛋白質結構被發現後，也可以利用這個程式來迅速的了解與其較相關的蛋白質有哪些，彼此間有什麼關聯性，這對於了解物種之間的血緣關係或是蛋白質結構的功能都有所助益。而這份研究也刊載在2004年5月的 *Bioinformatics* 及7月 *Nucleic Acids Research* 上。

結語

阮老師實驗室主要是透過“系統生物學”的研究及實驗方法，希望找出藥物在癌細胞中的作用機制，也期許能在研究這些細胞反應的過程中，建立蛋白質和基因間的表現圖譜，並能透過這些實驗結果，來達到開發抗癌藥物的目的。 (本欄本期策畫／生科系李心予助理教授)

參考資料：

1. Chen CY, Oyang YJ, Juan HF (2004) Incremental generation of summarized clustering hierarchy for protein family analysis. *Bioinformatics*
2. Wu et al. (2004) Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 6;101(27):10012-7.
3. Trey Ideker (2004) Systems biology 101 -- what you need to know. *Nature Biotechnology*. 22 473-475 台大生命科學系網頁

徵人啟事

台大醫學檢驗暨生物技術學系

誠徵專任教師一名(助理教授、副教授或教授)

- 應徵資格：具生命科學相關領域博士學位及二年(含)以上博士後研究經歷，必須能擔任臨床生化學教學(含實驗、實習)，以及生物資訊學或生物技術相關領域之教學與研究。
- 申請期限：即日起至2005年7月31日下午五時止
- 起聘日期：2006年2月(本學系可依徵求情況作調整)
- 申請資料：個人資料(含學、經歷)、最高學歷證書影本、著作目錄、教學及研究計畫、至少二封推薦函(須含推薦人住址、傳真、電話、E-mail)。申請資料須於上述申請期限內送達或寄達。
- 收件地址：100 台北市常德街一號，台灣大學醫學檢驗暨生物技術學系，李君男主任收
- 聯絡方式：
電話：886-2-2356-2799；傳真：886-2-2371-1574；
E-mail：ylcheng@ha.mc.ntu.edu.tw