

奧妙生命魔法系列

細菌工廠

大腸桿菌化身工廠 全球首創「四臂」蛋白

# 蛋白水凝膠 見光識落藥

## 總導言

生命是大自然最奧妙的事物，隨着科學水平進步，人類現今已能利用生命物質為原料，如同變魔法一般重新設計與創造，以先進的物料與技術，應對醫學需要、解決生活問題及推動社會發展。

香港文匯報就此生命科學熱潮推出系列報道，探索本港研究人員相關工作與成果，透過滿有科幻意味的合成生物學、幹細胞科研及基因工程等領域，讓細菌變作「工廠」及「機器」發揮不同功用，以及激發細胞發育潛能；藉此帶引讀者大眾，品味科學與生命連結的奧妙。

生物材料是當代火熱的科技範疇，科技大學化學工程及生物工程學系助理教授學者孫飛及其團隊，最近成功以合成生物學方式，將細菌變身成「工廠」製造出全球首創的四臂星狀蛋白（4-arm star proteins）；其特殊的非線性形狀，能自行組裝成具立體分子網絡結構、可有效裝載細胞及藥物的水凝膠物料。團隊更取得空前突破，做到以原子精度預測水凝膠的形態，及為其加添「遇光即溶」智能特性，大大拓展了水凝膠於醫學方面的應用。

■香港文匯報記者 詹漢基

水凝膠 (hydrogels) 是形態百變的材料，有如啫喱般可以鎖住大量水分而不會蒸發，其「如膠似水」的特性，讓它經常用於生物相關範疇如面膜、隱形眼鏡等的製造，而在醫學層面亦深具潛力。

孫飛表示，水凝膠本質是親水的共價高分子網絡，常見的水凝膠都是以人工合成、化學合成的方式製造，「而我們是利用合成生物學設計出一類全新的材料」，以基因改造後的大腸桿菌為「工廠」，生產出所需要的特別蛋白分子，繼而「自組裝」形成創新的「全蛋白智能水凝膠」。

其團隊是世界首創利用修改過基因序列的大腸桿菌，在細胞內將兩個不同的蛋白質片段，直接合成非線性的四臂星狀蛋白分子，擺脫自然界的桎梏。孫飛解釋，「很多細菌自然所製造的蛋白質，都是線性的高分子，縱使可以透過摺疊成為三維結構，但本質還是線性，就像麵條一樣；今次可說是一個重要突破！」

### 擁四條手臂 攜細胞藥物

他提到，團隊過往發佈的智能水凝膠雛型，亦是以線性蛋白質分子組裝而成，「但那只是『水劑』的聚合反應，我們無法精確地控制水凝膠的分子網絡及其形態。」相對來說，創新的四臂星狀蛋白分子具獨特形狀，就像有四根手臂從中間延伸出來，多個四臂分子交連形成網絡狀空間結構，可以裝載細胞和藥物；同時團隊也能有效掌握四臂分子的行為反應，以原子精度計算出水凝膠形態，做到突破性的精準控制。

至於「自組裝」特性亦有利操作，因為蛋白分子通常很脆弱，若透過加熱或產生化學反應來進行組裝，容易破壞蛋白的活性，孫飛說：「只要將它們（四臂星狀蛋白）混合到一起，就會互相識別、反應，繼而組裝成水凝膠物料，我們不需要做任何事情，不需要任何化學修飾，容易在細胞活體內進行。」

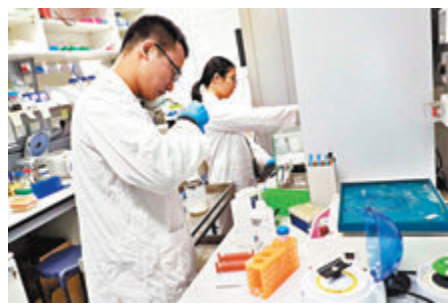
### 遇光變液態 分子免破壞

該水凝膠擁有「光響應」的智能功能，因為當上加上了自然界中的「光敏」蛋白質，所以對外在的刺激信號有反應，光一照上去，水凝膠就由固態轉化為液態。孫飛解釋，由於智能水凝膠採取自組裝的策略，正如上文提到，這種組裝策略不會破壞蛋白分子，「我們可輕鬆地把蛋白質層面的『光敏』功能，轉移、轉變為材料的性能。」

他表示，由於智能水凝膠「見光即溶」的特性，將來可以將蛋白質藥物，例如胰島素等裝在水凝膠中，進入身體後再以光線控制其釋放的時機；甚至能以水凝膠為載體，將人體細胞注射到身體裡面，進行細胞修復工作；未來甚至有望成為「超級膠布」，直接敷在皮膚傷口上加速復原……水凝膠的狀態千變萬化，其醫療潛力可謂無限大。

## 基因如積木 拼出新體系

「合成生物學的本質是使用基因工程，改造或者重新設計細胞及細胞器件，來實現新的應用」，孫飛介紹說，這些應用包括合成功能材料、稀有藥品、高污染紡織品、供生物醫學檢測的活性小分子等，對



■合成生物學的研究項目都要先確認有遵守倫理規則。香港文匯報記者 攝

醫藥、燃料、農業食品、成衣等產業都有潛在影響，部分人更將之視為未來經濟核心。

孫飛表示，在過去數十年，人類已經可以重新設計、合成很大的基因片段，繼而合成基因組。他形容，被設計出來的基因組就如同一塊塊積木，「基本就是可以元件化、標準化、模塊化，然後將基因組進行拼接，組成『Circuit（電路）』，形成新的體系。」

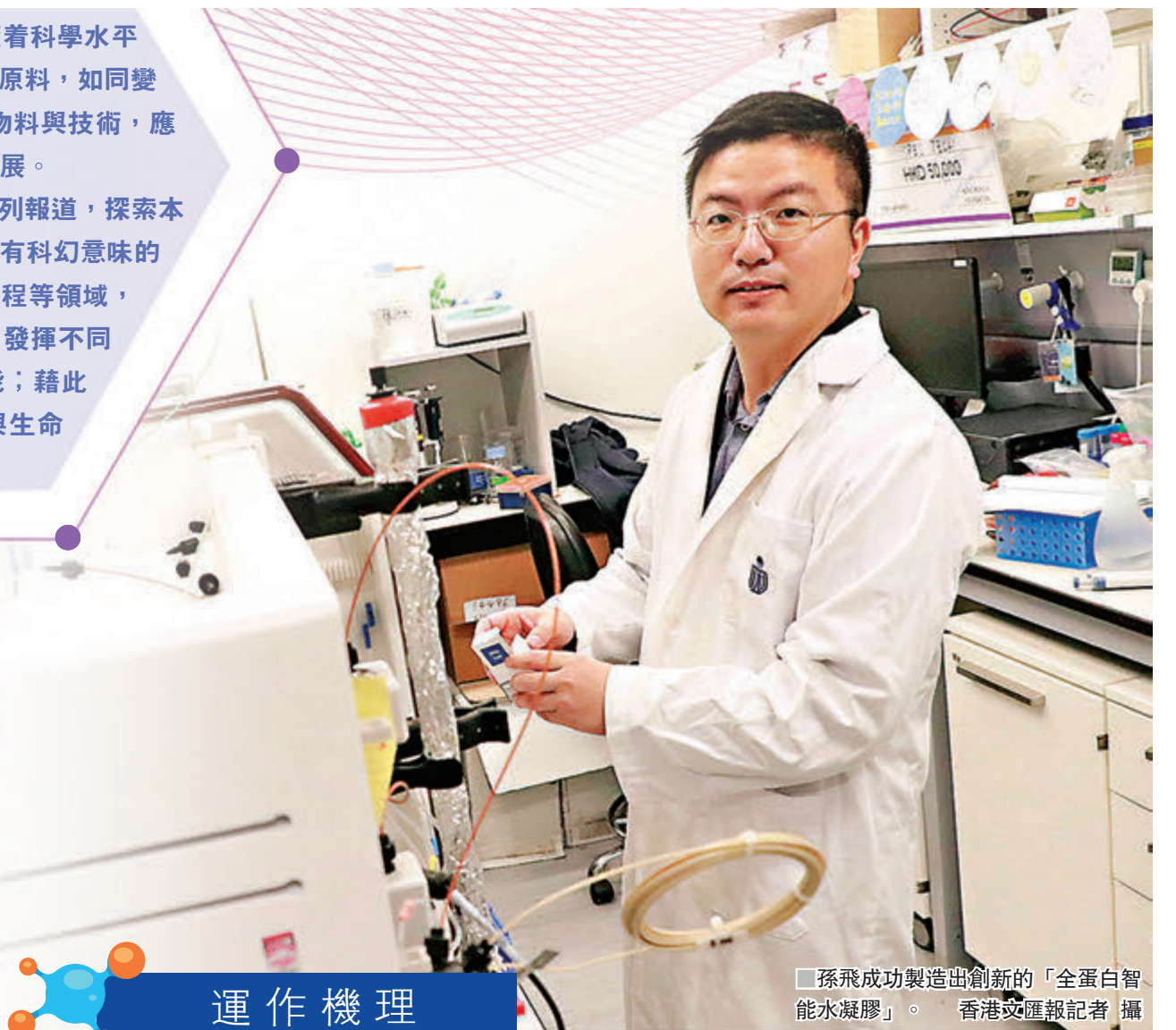
「這學科有點受到電子工程和計算機工程理念的啟發」，人類不僅可以將基因組變成「積木」，更可以將積木儲存到共享資源數據庫，「別人可以拿過來，直接用起來。」

至於這些積木該怎麼用呢？就是將細胞

按照積木所設計的進行基因改造，「變成工廠一般」，製造出所需要的特定材料。以其全蛋白智能水凝膠為例，大腸桿菌就是改造後的「工廠」，所生產的就是「四臂星狀蛋白」分子。

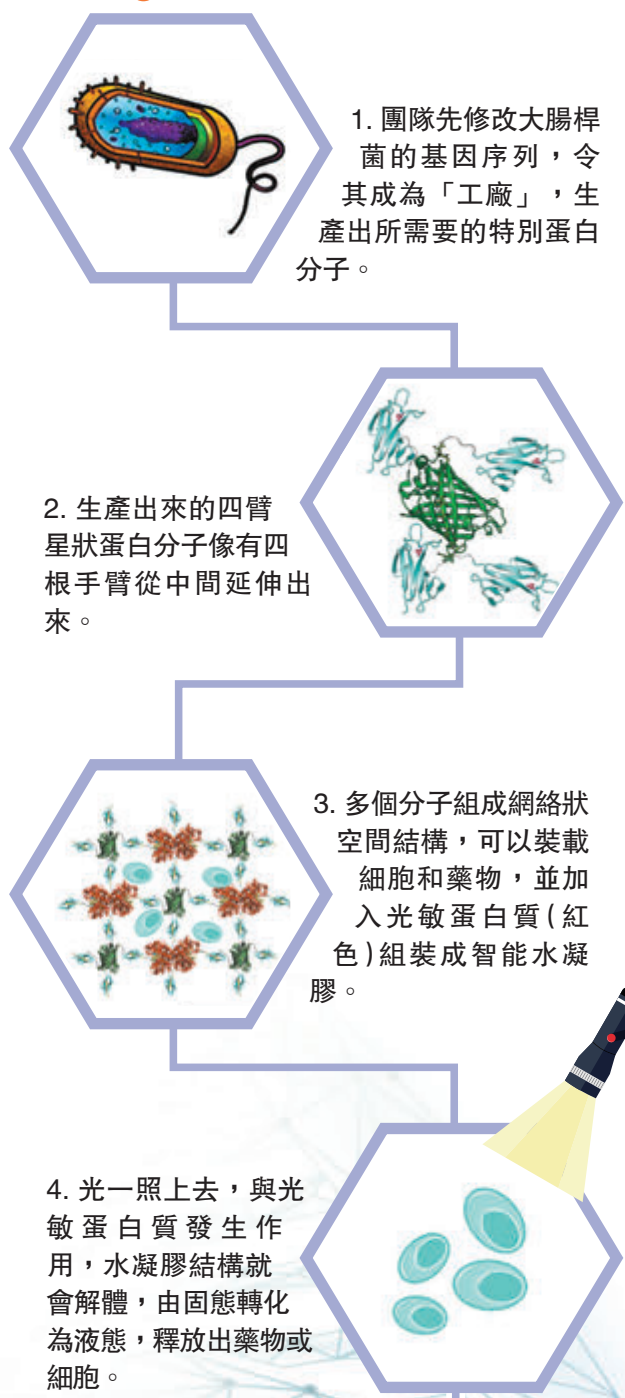
值得注意的是，若將來能以3D打印人體細胞，「該技術是用原生的、沒有改造過的細胞進行打印，這不能叫合成生物學」，孫飛指，「大家有個共識，必須在基因層面，對體系進行設計、改造，才能稱之為『合成生物學』。」

■香港文匯報記者 詹漢基



■孫飛成功製造出創新的「全蛋白智能水凝膠」。香港文匯報記者 攝

## 運作機理



■蛋白分子組成的水凝膠。受訪者供圖

## 想造「合成獸」仍遙遙無期

合成生物學 (synthetic biology) 有個激發想像力的名字，令人聯想到希臘神話中獅頭羊身蛇尾的怪物奇美拉 (Chimera)，或是動漫《鋼之煉金術師》，將不同生物合為「半人半獸」般的生命體。

合成生物科技會否暴走、失控？未來會出現人首獸身的怪物嗎？

這些可能是不少人對合成生物學的疑問，孫飛亦坦言，「說起 synthetic biology，有人會聯想到 synthetic life (人造生命)，部分人對此感到反感，所以有人提倡改名為 engineering biology (工程生物學)」，他補充說，「但目前來看，『合成生物學』還是主流的叫法。」

### 申研究項目 先認證倫理

孫飛認為，有關疑問和顧慮都是可以理解的，「其實生物倫理亦是合成生物學關注的領域之一，我們申請相關研究項目都有『合成倫理』這一塊，需要有專門的安全委員會認證，保證研究遵守倫理規則。」

而針對現時實質的「合成倫理」操作，他指經過基因修飾後的細胞，都會規定只能留在實驗室，依專門的安全監控機制操作，防止洩露到自然環境，「特別是具有抗藥、耐藥基因的細胞，一般都是經過加熱、殺死，才能排放到環境；但絕大部分細菌都不會對環境造成直接影響，因為實驗室內的菌在自然界都難以存活。」

至於人造的生命是否有可能存在？「Synthetic life，一直都有人在說，但很多時候只屬於概念性的論證」，孫飛解釋，以現有的技術，能合成單細胞的東西如大腸桿菌、酵母等，「目前常用的酵母合成，已經耗費了人類很多的人力和時間；要合成多細胞的體系，如人類的基因組，至少在我看來，還是遙遙無期的。」

■香港文匯報記者 詹漢基

## 有人才缺錢財 雖落後仍可追

除了科大的教研崗位，孫飛也是中國合成生物學專業委員會的創會委員。他表示，內地一直有合成生物學的重點研發專項，如天津即將建立合成生物學研究中心，深圳則每年都投入數十億元人民幣在合成生物學，招攬全球頂尖研究人員；相對來說香港科研投入偏保守，尤其是對於新興學科及交叉學科，令人感慨。

今年8月，科大獲捐5億元成立李嘉誠合成生物學研究院，孫飛指，那反映民間及學術界對合成生物學已有較

高關注度，認為政府亦應更加敏銳，在撥款上能確立新興學科的潛力及重要性。他強調，香港有很好的研究土壤，對不同地方的優秀學生具吸引力，「而且現有學者的實力也非常強，所以『人』是我們的優勢。」

孫飛又指，其任教的大學生物技術課程，每年都吸引來自化學、商業、計算機等不同學科的學生修讀，可見年輕一代對有關領域未來發展興趣甚濃，「合成生物學只出現了約20年，我們現在加緊去追，也不算遲。」

■香港文匯報記者 詹漢基