

111 年特種考試地方政府公務人員考試試題

等 別：四等考試

類 科：衛生技術

科 目：生物技術學概要

阮籍老師編寫

一、不同實驗室的科學家大約於 1928~1950 年代之間，分別經由一系列相關的研究方法，證實去氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid; DNA) 是生物的遺傳物質。請詳細說明這些實驗的理論基礎與結果。(25 分)

解題關鍵：

1. 《考題難易》：★★★★
2. 《解題關鍵》：純粹基礎分子生物的考題，很少人會在生物技術概要中去看的問題，如何證明 DNA 是遺傳物質，而且是要在 1928-1950 年代的實驗證據。

【擬答】

1928~1950 年代，去氧核糖核酸(DNA)是遺傳物質的直接證據有以下三點。

1. 1928 年 Frederick Griffith 利用肺炎雙球菌研究基因轉形 (genetic transformation) 。是指活的細菌可以藉由已死細菌的遺傳物質而獲得遺傳性質的作用。肺炎雙球菌有兩種。一種是可以引致肺炎，具有莢膜及菌落外貌平滑，另一種不能引致肺炎，沒有莢膜菌落外貌粗糙。1928 年，Griffith 把已煮死了有致病力的莢膜肺炎雙球菌和活的沒有致病力沒有莢膜的肺炎雙球菌混合，再注射到活老鼠體內。幾天後，老鼠死於肺炎。隨後 Griffith 在死老鼠體內找到有莢膜的肺炎雙球菌。Griffith 總結認為這實驗證明了一種可轉化的因素從已煮死的帶莢膜細菌轉移到沒有莢膜的細菌，使這原本沒有莢膜的細菌產生莢膜，最終導致老鼠感染肺炎致死。
2. 1944 年 Oswald Avery, C.M. Macleod & M.M. Carty 直接證明 Griffith 使肺炎雙球菌轉形的物質是 DNA。他們分別萃取肺炎雙球菌的各別組成份包括核酸 DNA、蛋白質、糖類、脂肪等，分別加入無毒的沒有莢膜的 R-型肺炎雙球菌，發現只有 DNA，會使沒有莢膜的細菌產生莢膜，最終導致老鼠感染肺炎致死。
3. 1952 年 Alfred Hershey & Martha Chase，使用 T₂ 噬菌體(bacteriophage)作研究。在實驗中使用兩種 T₂ 噬菌體，一種由 ³⁵S 使得其蛋白質外殼帶放射性，另一種則由 ³²P 使其核酸帶有放射性。噬菌體是一種專門感染細菌的小型病毒，擁有以蛋白質組成的外殼，這些外殼將遺傳物質包覆其中。當噬菌體感染細菌時，會將其遺傳物質導入並遺留在細菌體內，而外殼則維持不變，並脫離細菌。一項實驗中，Hershey & Chase 將 T₂ 噬菌體培養在含有 ³²P (磷的放射性同位素) 的培養基中，使這些噬菌體體內的 DNA 含有放射性元素 (磷存在於 DNA 中)。接著將噬菌體用來感染細菌，再將細菌與噬菌體外殼利用離心機分離。最後發現放射性元素存在於受感染的細菌體內。另一項實驗中，研究者將噬菌體培養在含有 ³⁵S (硫的放射性同位素) 的培養基中，使這些噬菌體體內的蛋白質含有放射性元素 (硫存在於蛋白質中) 接著將噬菌體用來感染細菌，再將細菌與噬菌體利用離心機分離。最後發現放射性元素存在於噬菌體外殼中。其他的間接證明，如遺傳物質是必須可以傳遞到下一代。

公職王歷屆試題 (111 地方特考)

二、有很多原因會造成細胞過度生長發生癌化的現象，例如：暴露於長時間 UV 光的吸收、從食物中攝取並累積過多的毒素、感染到特定的病毒等因素。目前臨床上已經有特定疫苗可以預防一種主要經由性行為傳染的病毒，而進一步降低日後罹患癌症的機率。請詳細敘述這一種病毒顆粒的分子結構、基因體特性以及主要感染部位，並說明這種疫苗的特(屬)性以及其製備的原理。(25 分)

解題關鍵：

1. 《考題難易》：★★★
2. 《解題關鍵》：此題是人類乳突病毒 HPV 的考題，屬於醫學生物技術產業與病毒學疫苗考題。

【擬答】

HPV (Human Papillomavirus) 中文名稱為人類乳頭狀瘤病毒，屬於乳頭瘤病毒科，是一種小分子無被膜包被的環狀雙鏈 DNA 病毒，基因組長約 8,000 bp，病毒是最常見的病毒之一，任何曾有性生活的男性或女性均有機會感染，大多數患者感染後並沒有任何症狀。HPV 一組超過一百種不同基因型的病毒，而當中的四十多種會入侵人類的生殖器官而令其受感染，導致不同的健康問題。HPV 除了是引致子宮頸癌的主因外，亦有機會引起其他生殖器官的癌症。任何曾有性經驗的人士都有機會受 HPV 病毒感染，但大多數人受感染後並沒有任何症狀，甚至不藥而癒，因此容易被忽視。

常見 HPV 病毒包括 HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及 58 型，當中又可分為「低危型」及「高危型」(致癌)：

- (一)低危型 HPV：如 HPV 第 6 型及第 11 型，可導致生殖器官濕疣(俗稱椰菜花)或細胞低度病變，但有導致子宮頸癌的機會較低。
- (二)高危型 HPV：包括 HPV 第 16 型及第 18 型，是導致子宮頸癌的「元凶」，超過 7 成的子宮頸癌是由這類型的病毒導致，一般來說，此類病毒可被身體的免疫系統消滅，然而感染後，若未能及時受控，長久會破壞子宮頸細胞，病變的細胞再變成癌細胞，最終會演變成子宮頸癌。

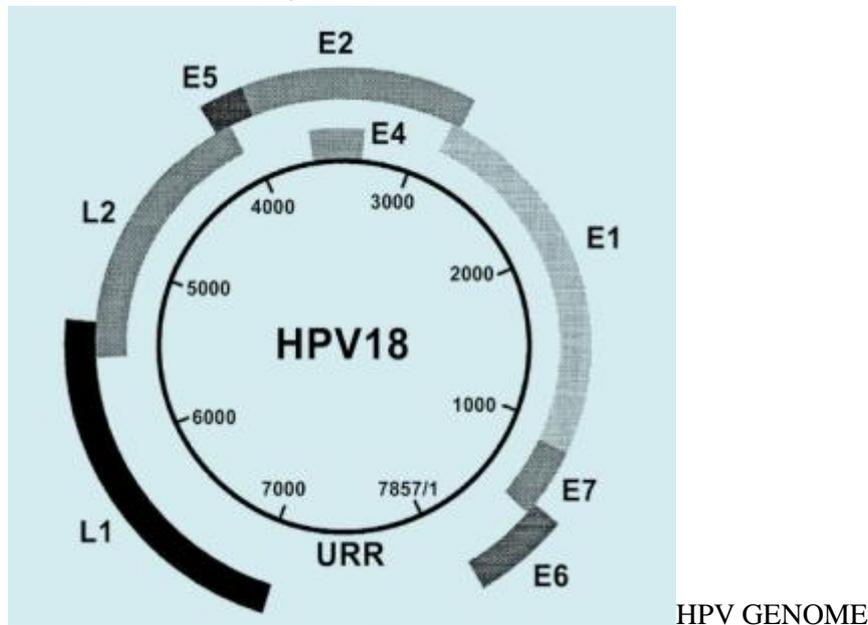
1. HPV 病毒顆粒的分子結構.

HPV 外殼蛋白質是由 360 個 L1 蛋白，以及約 12 個 L2 蛋白所構成，加上包覆在其內的環狀雙股病毒 DNA，就形成一個結構完整，具感染力，直徑約 55 奈米的病毒顆粒。HPV 不具包膜，因此不像水痘、帶狀疱疹、麻疹病毒等會因包膜受損而失去活性，反而對外在環境有極高的抗性。

2. HPV 病毒基因體特性

HPV18 基因約有 8,000 個鹼基對。早發性蛋白由 6 個已知功能的基因片段 (E1、E2、E4、E5、E6 及 E7) 所組成，負責調控病毒的複製、轉錄及細胞的癌化過程。晚發性蛋白包含 L1 及 L2，是 HPV 外殼的主要成分。

HPV 基因組分為 3 個功能區，即早期轉錄區 (E 區)、晚期轉錄區 (L 區) 和非轉錄區 (URR 或長控制區 LCR)。



3. 主要感染部位:

HPV 病毒主要傳染途徑是透過性交感染，少數是經由非性接觸或間接經物件，如門柄或扶手柄等而傳染。另外，如皮膚或生殖器官接觸附有 HPV 病毒的物件，亦有可能受感染。

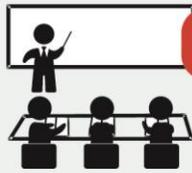
- (1)性接觸如性交、肛交和口交。
- (2)孕婦有機會在分娩期間把 HPV 病毒傳染給嬰兒。
- (3)透過接觸皮膚傷口、黏膜或體液而感染。
- (4)外部生殖器官接觸 HPV 附著的公共設施例如溫泉、泳池等。

4. 疫苗特性及製備:

施打 HPV 疫苗是預防 HPV 最有效且積極的方式，但施打疫苗後，有性行為的女性仍需定期接受子宮頸抹片檢查。子宮頸癌疫苗，即是人類乳突病毒的預防型疫苗，主要以「類病毒顆粒」(Virus-Like Particle) 組成，「類病毒顆粒」是由病毒外鞘膜(virus capsule)所組成的無感染性小顆粒。由於此疫苗沒有完整的病毒顆粒，接種此子宮頸癌疫苗是不會感染人類乳突瘤病毒。

- (1)二價 HPV 疫苗：16, 18 型。
- (2)四價 HPV 疫苗：16, 18, 6, 11 型。四價人類乳突病毒類病毒顆粒疫苗(Human Papillomavirus Virus-Like Particle vaccine; HPV VLP vaccine) 是一種無菌的液態懸液劑，是將第 6、11、16 及第 18 型人類乳突病毒之主要外鞘蛋白(L1)所形成的類病毒微粒 (Virus-Like Particles; VLPs)予以高度純化後製備而得。L1 蛋白是分別以基因重組酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (菌株 1895) 發酵產生，並且自行組裝成 VLPs。再將純化後的 VLPs 吸附於含鋁佐劑(非晶形羥基磷酸鋁硫酸鹽)上。此四價 HPV VLP 疫苗乃是一種由已吸附佐劑的各型 HPV VLPs、含鋁佐劑配方及緩衝溶液製備而成。
- (3)九價 HPV 疫苗: 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, 58 型。
HPV 疫苗預期可降低 65-70% 罹患子宮頸癌的風險，及預防罹患外陰癌與陰道癌。預期可降低 90% 俗稱菜花的生殖器疣。預期可降低 97% 的 HPV-16、18 感染。

五大學習方式 上課超便利



現場面授

名師現場面對面
即時互動解答疑惑



直播教學

即時登入直播跟課
掌握進度免等待



視訊課程

手機APP預約上課
輔導期間 無限重覆看課



WIFI看課

專屬WIFI教室
讓你學習時間更彈性



在家學習

使用在家補課點數
即可在家複習上課
(以老師授權科目為主)

持地方特考准考證享專案優惠(詳細請洽全國各班門市)

三、不管發展各種不同形式的檢測試劑或是抗體藥物，都需要具有高專一性結合能力的抗體分子。請列舉並說明 2021 年銷售金額最大而且已經普遍使用於臨床病人身上的二種主要抗體藥物、它們被用來治療的疾病以及可能有效的原因（作用機制）。（25 分）

解題關鍵：

1. 《考題難易》：★★★★
2. 《解題關鍵》：2021 年最新的抗體藥物來治療癌症及各種免疫疾病，主要寫出藥物名稱及組成，就能得分，滿分較難。

【擬答】

2021 年全球銷售最好的是輝瑞與 BioNTech 聯合開發的 mRNA 新冠疫苗 Comirnaty，2021 年銷售額 367.81 億美元，不是抗體藥物。

因此，2021 年銷售金額最大而且已經普遍使用於臨床病人身上的二種主要抗體藥物為(1) Humira (adalimumab) 207 億美元及(2) Keytruda 177 億美元。

(一) 2021 全球銷售超過 207 億美元的藥王「Humira」（復邁注射劑／單株抗體，anti-TNF mAb）。Humira 是一種基因重組之人類免疫球蛋白 (IgG1) 單株抗體，只含有人類胜肽序列。Adalimumab 是以噬菌體呈現技術 (phage display technology) 得到人類重鏈和輕鏈差異區序列，具有對人類腫瘤壞死因子(TNF)和人類 IgG1 重鏈和 κ 輕鏈序列的專一性。Humira 藉由哺乳動物細胞表現系統的基因重組技術而製造，含有 1330 個胺基酸，分子量約為 148 kD。Humira 是以無菌、不含防腐劑的非經腸胃道的注射溶液供應。Humira 的溶液清澈、無色，其 pH 值為 5.2。每一單一劑量預充填式注射器中，含有 40 mg 的 Humira 於 0.8 mL 溶液 (50 mg/mL)。Humira 適用於患有中度至重度類風濕性關節炎。

(二) 銷售超過 177 億美元的抗癌藥物「Keytruda, anti-PD1 mAb」。

帕博利珠單抗 (Pembrolizumab, 商品名 Keytruda) 是用於癌症免疫療法的人源化 PD-1 單株抗體。FDA 批准該藥用於治療黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、三陰性乳癌、霍奇金淋巴瘤和胃癌，給藥方式為靜脈注射。它是 IgG4 同種型抗體，通過抑制淋巴細胞的 PD-1 受體來阻斷癌細胞的免疫逃避機制，因而允許免疫系統破壞它們。該藥在美國被 FDA 批准其用於任何不可切除或轉移性實體瘤如轉移性非小細胞肺癌。

公職王歷屆試題 (111 地方特考)

四、假設身為某家生物科技研究發展部門主管的你，公司希望你的團隊可以製備專利即將到期的胰島素產品。請詳細說明你預計利用那一些可能的傳統生物化學方法以及分子生物學方法來順利完成公司交付給你的任務。(25 分)

解題關鍵：

1. 《考題難易》：★★

2. 《解題關鍵》：專利到期的學名藥人類基因工程胰島素的製備，一直是生技產業與醫藥產業的重點。

【擬答】

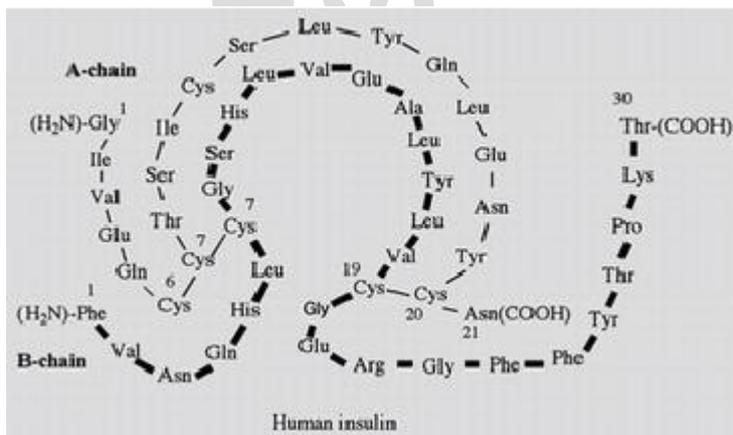
當原廠藥專利期一過，其他廠商也可以依照當初研發藥廠申請專利時提出的配方，發行有同樣療效的藥。這時候，這款由原廠商製作、但專利過期的藥就被稱為「原廠藥」(Brand drug)。而由其他合格藥廠以同樣成份與製程生產的藥品，就被稱為「學名藥」(Generic Drug)。學名藥不像新藥，需要經過漫長的臨床試驗，它只需要通過 2 項測驗—藥物生體可用率(BA)及生體相等性(BE)，以此來證明自己具備跟原廠藥一樣的效果。

因此，利用原胰島素基因工程製備產品，可以順利完成公司交付給你的任務。

人類胰島素的生產

胰島素 (Insulin) 能促進細胞攝取葡萄糖及控制血液中葡萄糖的含量。糖尿病(DM)每年都奪去不少人的性命，患者的體內不能自己製造胰島素 (type I DM)。

1922 年 Leonard Thompson 接受胰島素注射，成為歷史上第一個以此方法來治療糖尿病的人，亦開創了胰島素注射的使用。



人類胰島素有 A chain (21 aa) 及 B chain (30 aa)，共有 3 -S-S-鍵。

基因工程的胰島素生產：

1. 從胰臟抽取出人類胰島素，並將生產胰島素的基因 (Insulin-producing gene) 分離出來。或者從人類胰臟細胞的 cDNA 基因庫去分離純化胰島素的基因。也可以從已經接上胰島素的基因 A & B 鏈的質體 DNA，切出 A & B 鏈。
2. 以特定限制性內切酶(RE)將細菌體內的 DNA 質粒切割，形成質粒狀媒介 vector。
3. 將生產人類胰島素的基因插入細菌的質粒狀 vector，形成重組的人類胰島素基因。
4. 將這個重組基因利用轉形導入細菌體內，形成重組細菌 (Recombinant bacterium)。
5. 重組細菌在發酵器 (Fermentation Tank) 內大量繁殖，並製造人類胰島素 A & B 鏈。
6. 製造出來的胰島素會經過提煉和純化 (Purification) 後，讓人類胰島素 A & B 鏈自然形成雙硫鍵，可隨時供糖尿病病患者作注射治療。

胰岛素的合成

