



財團法人食品工業發展研究所

第 62 期

# 生物資源保存及研究簡訊

第18卷第2期

中華民國94年7月發行

補助單位：經濟部技術處 / 執行單位：財團法人食品工業發展研究所

## 本期內容

### 中心新聞 1

◎2005年海峽兩岸生物技術知識保護研討會暨參訪北京和武漢專利微生物寄存機構

### 研發專欄 2

◎抗氧化物質之開發與應用

### 知識專欄 6

◎高抗氧化物質  
Coenzyme Q<sub>10</sub>

### 科技報導 10

◎安全或不安全？奈米微粒的潛在危機  
◎高通量蛋白質表現系統  
生體外轉錄/轉譯系統

### 專利微生物 12

◎審定公告之專利寄存生物材料



▲ 2005年海峽兩岸生物技術知識產權保護研討會於4月1日至4月3日於中國大陸武漢大學舉辦。與會人士包括兩岸生物技術智慧財產權相關之專家學者、專利事務所代理人、律師、專利寄存機構專家。  
(圖：生資中心呂文鈴提供)

## 2005年海峽兩岸生物技術知識保護研討會暨參訪北京和武漢專利微生物寄存機構

第一屆海峽兩岸生物技術知識產權保護研討會(以下簡稱研討會)於2005年4月1日至4月3日於中國大陸武漢大學舉辦，其主要針對兩岸有關生物技術智慧財產權保護之措施與現況，及對於專利微生物寄存與分讓之管理等議題進行討論。此次研討會與會人士包括兩岸生物技術智慧財產權相關之專家學者、專利事務所代理人、律師、專利寄存機構專家，以及大陸知識產權局專利審查負責人員等，共計約八十餘人參加。我國係由本所廖啓成副所長、陳玉芬管理師、呂文鈴副研究員，以及理律法律事務所方環玉資深顧問等代表參加。

此次研討會係由武漢大學主辦，由大陸國家知識產權局張清奎部長及國家科技部農社司曹一化司長，分別針對大陸當局對生物技術知識產權之保護和國家自然科技知識平台建設進行簡介；北京中科院微生物研究所周宇光研究員簡介中國普通微生物菌種保藏管理中心；武漢大學中國典型培養物保藏中心屈三甫工程師係探討有關生物材料寄存與發放之相關議題；武漢大學中國典型培養物保藏中心前主任陶天申教授淺談有關專利菌株和細菌名稱。本所廖啓成副所長和理律法律事務所方環玉資深顧問應邀在此研討會分別針對我國專利生物材料之寄存與分讓，以及我國生物技術專利保護議題進行報告。研討會中也邀請美國標準菌種保存中心(ATCC)鍾順昌博士演講有關微生物資源智慧財產權之發展與管理，及Dr. Robert Hay演講有關細胞株之操作管理。日本東京大學IAM菌種中心Dr. Akira Yokota則簡介有關日本菌種收集保存之概況。

此外，本所代表同仁也專程參訪了目前中國大陸境內簽署布達佩斯條約之二個國際認可之專利微生物寄存機構(International Depositary Authorities, IDA)，即武漢大學之中國典型培養物保藏中心，以及北京中科院之中國普通微生物菌種保藏管理中心。

(文：生資中心呂文鈴)



## 抗氧化物質之開發與應用

Overview of Antioxidant about its Development and Application

生資中心 / 研究員  
賴進此

圖：GSH與-GC試製樣品，  
生資中心賴進此提供

根據醫學報導，許許多多的中老年人慢性疾病與自由基的產生有密切關係；自由基可能在人體任何部位發生，特別是細胞產生能量的部位-粒腺體，由於進行氧化作用，自然伴隨著自由基的生成。其他體內代謝產生自由基的促進因子，如細菌、黴菌、病毒或異物等侵入體內後，體內的防禦系統也會產生含氧自由基，以保護身體的正常機能。另一方面外解環境如UV照射、空氣污染、抽煙或嚼檳榔，甚至心理壓力也會誘發自由基的產生。為了對抗體內過多的自由基，人體內也會有其防禦系統；如輔酶CoQ<sub>10</sub>、麩胱甘肽(glutathione)或抗氧化酵素超氧歧化酶(superoxidase, SOD)、過氧化氫酶(catalase)、麩胱甘肽過氧化酶(glutathione peroxidase)等，其作用可直接清除自由基或抑制活性物質之過氧化，以維持體內自由基的平衡。然隨著年齡的增長，使得體內自我調節的機能逐漸退化，體內自行清除自由基的能力也會下降，造成許多慢性疾病的產生。例如體內的發炎反應(inflammation)基本上是體內的第一道保護機制，倘若發炎現象失去控制，則容易導致心血管疾病、結腸

癌(colon cancer)、類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)以及其他慢性疾病。為避免這些現象的發生，這時就需要藉由體外補充抗氧化物質(antioxidants)，藉以維持人體之正常生理功能。

在本專輯中主要介紹食品工業發展研究所目前以微生物發酵方式開發抗氧化活性物質的技術成果，包括麩胱甘肽、輔酶CoQ<sub>10</sub>、蝦紅素以及樟芝等產品與讀者分享，若需要進一步的技術資料歡迎與本所聯絡洽詢。

### 1. $\gamma$ -麩胺醯半胱胺酸

麩胱甘肽(glutathione，簡稱GSH)，結構由麩胺酸(L-

glutamate)、半胱胺酸(L-cysteine)與甘胺酸(glycine)等三種胺基酸所構成(圖1) (Maarten et al., 1999)。GSH廣泛地存在於動、植物與微生物細胞之中，為細胞內最豐富之小分子硫化物，同時也是生物體中的主要非酵素類抗氧化物質，具有清除自由基之功能外，也參與多種氧化還原與解毒等重要代謝過程(Sen, 1997; Wu et al., 2003; Barry and John, 1999)。

-麩胺醯半胱胺酸( $\gamma$ -glutamylcysteine，簡稱-GC)，為合成GSH之前驅物，為麩胺酸(L-glutamate)與半胱胺酸(L-cysteine)所組成；以-GC作為反應受質，可以增加胞內GSH的含量，由於在GSH合成反應中，-GC的生成反應為速率決定步驟，因此跳過此步驟直接以-GC為反應受質，可以縮短GSH的合成速率，促進胞內GSH的生成。此外，就細胞吸收的效率來看，-GC可以被細胞直接吸收利用，具有較佳的細胞吸收效率，GSH則須先被胞外酵素分解後才能吸收。根據研究指出-GC在人體中吸收效率較佳，在人體中可迅速被吸收並轉換為GSH。

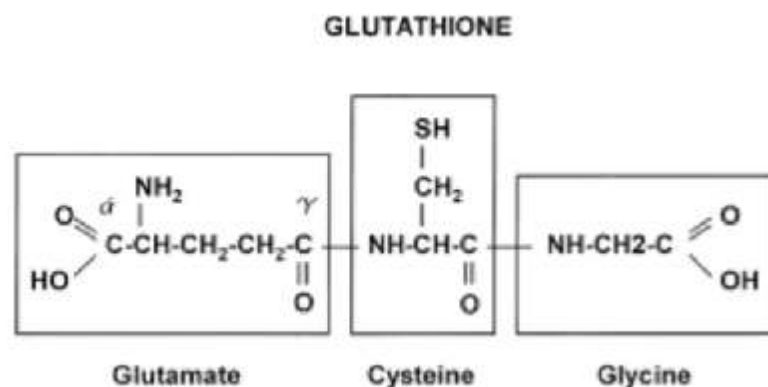


圖1、GSH的結構

(Maarten et al., 1999)



酵母菌體中含有豐富的麩胱甘肽，較其他的基因工程菌株(如大腸桿菌)有較高的安全食用性。本所利用麵包酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)進行傳統突變改良，所篩選出之菌株不僅具有GSH高產特性(李等, 1999)，同時也可生產大量-GC。在發酵過程中產程放大至250L級發酵槽，應用廉價碳氮源提供菌體生長，發酵完畢菌體乾重，GSH及-GC產量亦分別可達產業利用之水準。

此外，已建立之純化製程，可分離GSH、-GC等相關物質(黃等, 2004)，根據純化後實驗結果顯示純化後所得之-GC，純度可達20%以上，回收率在50%以上。配合產業不同的應用需求，除了可以應用於保健食品之開發外，其具有高抗氧化活性的特性亦可作為美容保養品的添加，極具產業利用性。

## II. 光合菌的培養與CoQ<sub>10</sub>之開發

光合細菌具有多種生理功能的微生物，菌體富含蛋白質，包括人體和動物所需要的必須胺基酸、維生素、天然色素和生理活性物質。在不同的自然環境下，具有固氮、脫氮、固碳和硫化物氧化等功能，與自然界中的氮、磷和硫循環有著密切的關係。光合細菌可將氨(ammonia)、亞硝酸(nitrite)、硫化氫(hydrogen sulfide)，轉化為生長過程中所需之養分；亦可利用氧化電位比水還低之基質，如硫化氫或簡單的有機化合物，將還原物質轉化，增加氧化還原電位，淨化污水之水

質。光合細菌於生技產業上的應用範圍很廣，如水產養殖上的應用，可改善養殖池環境、降低病害提高產量及做為魚貝類的飼料添加劑；光合細菌亦可生產多種酵素，如：amylase、cellulase等(Sasikala and Ramana, 1995)。

近年來，光合細菌之代謝產物如CoQ<sub>10</sub>更可以應用於心臟、血管疾病及延緩老化之醫療用品上，尤其是化妝美容市場上對具有抗氧化功能的CoQ<sub>10</sub>更是有相當大的期待(Imhoff, 1984)。

本研究使用自行篩選的光合細菌進行實驗，針對光合細菌之培養參數，於搖瓶培養中進行探討，包括：接菌量、照光方式、照光強度、通氣與厭氧方式、pH值等，並預期藉此培養參數的取得，作為進一步大規模培養和提高抗氧化物質CoQ<sub>10</sub>產量的主要參考依據。經由一系列實驗測試，實驗結果顯示光合細菌之菌體濃度已可在3~5天培養時間內達到10<sup>9</sup>

cfu/ml的產量；而CoQ<sub>10</sub>產量亦具有經濟生產的開發潛力。光合菌之試製菌粉樣品如圖2所示。

## III. 蝦紅素

蝦紅素(Astaxanthin)屬於β-胡蘿蔔素的一種，具有40個碳的長鏈。其化學名稱為3,3'-二羥基-β,β'-胡蘿蔔素-4,4'-二酮(3,3'-dihydroxy-β,β'-carotene-4,4'-dione)，分子式C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>。在生物界中分佈廣泛，存在於動、植物、藻類與酵母菌中，呈橙紅色。蝦紅素具有非常強的抗腫瘤及抗氧化能力(Martin, G. et al., 2003)；當生物過氧化受到抑制後，誘變癌細胞的過程也同時被抑制。它能抑制血液中不飽和脂肪酸的氧化，減少血管壁上的沉積物，抑制了動脈粥狀硬化，防治神經科疾病，如早老性痴呆症、帕金森氏症等，在食品和醫藥方面有廣泛的應用前景(Jyonouchi, H. et al., 2000)。

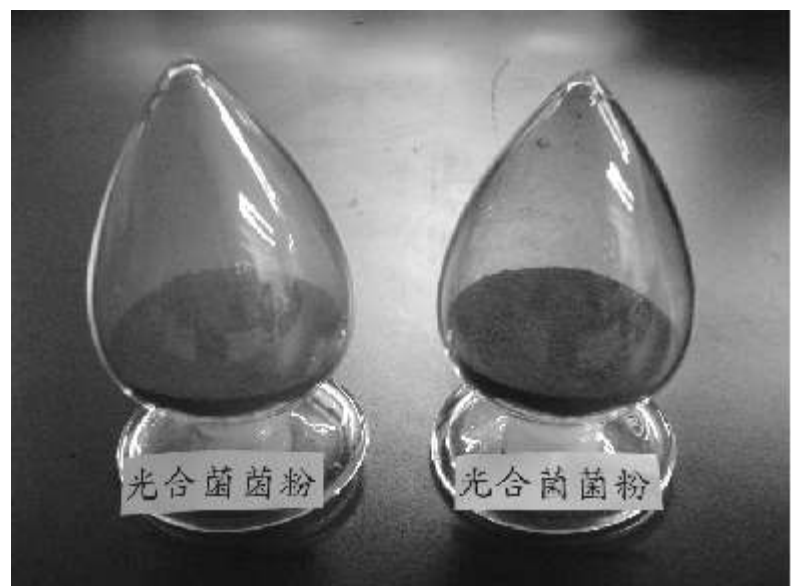


圖2、光合菌之試製菌粉

本研究利用雨生紅球藻(*Haematococcus pluvialis*)生產蝦紅素(Astaxanthin)，克服藻株不能耐受高溫的缺點，能夠增加蝦紅素含量(圖3)。

### III.牛樟芝

牛樟芝(*Antrodia cinnamomea*)在台灣民間流傳甚有口碑，尤其對治療肝癌和子宮頸癌似乎特別有效，而一般性的應用則可用以治療急性腹痛，且據說有強效的解酒效力(吳, 1997)。

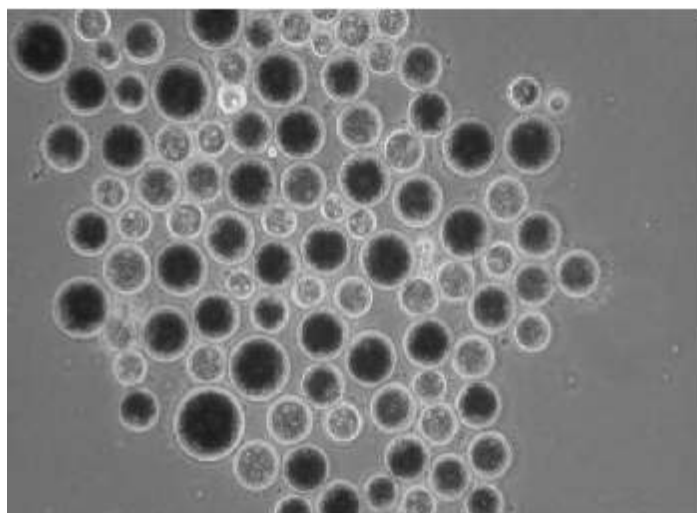
本所利用液態培養方式進行牛樟芝菌種的發酵培養，除了希望對於發酵液的生理功效有所確認，因此開始著手於牛樟芝發酵液功能性成分純化與鑑定的工作。牛樟芝發酵液樣品以有機溶劑進行萃取後，經由管柱色層分析與薄層液相色層分析的純化步驟，待樣品純化

為單一成分後再經由光譜分析，目前鑑定出多種成分。其中部分化合物經抑癌評估(MTT assay)有較明顯的細胞毒殺作用。

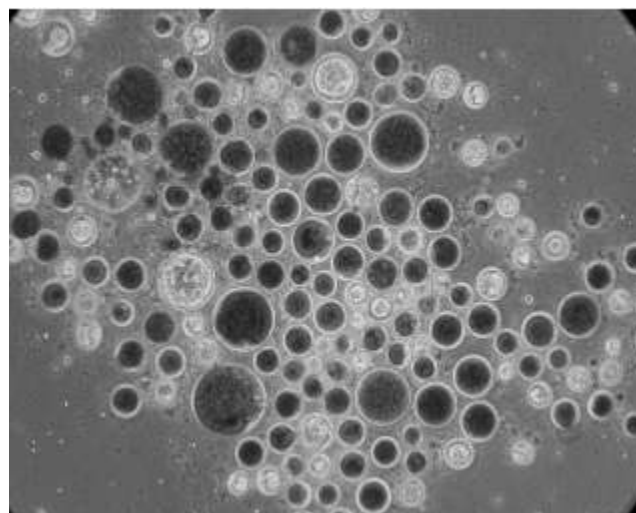
### 參考文獻

- 1.吳聲華。1997。台灣最昂貴的野生真菌牛樟芝。
- 2.李士瑛、謝俊傑、林美杏、賴進此、黃進發、廖啓成 1999，麩胱甘肽發酵生產之探討。食品工業發展研究所研究報告第88-1448號。
- 3.黃喬盈、孫潤伯、賴進此、袁國芳、廖啓成 2004， $\gamma$ -麩胺醯半胱胺酸的發酵及製程開發(II)。食品工業發展研究所研究報告第93-2842號。
- 4.Barry, H. and John, M.C. 1999. Free radicals in biology and medicine. OXFORD SCIENC.
- 5.Imhoff, J. F. 1984. Quinones of phototrophic purple bacteria. FEMS Microbiol. Lett. 25, p85-89.
- 6.Jyonouchi, H. et al. (2000) Antitumor activity of astaxanthin and its mode of action. Nutr. Cancer 36 : 59-65.

- 7.Maarten, F.C.M., Petra, L.M., Wilbert, H.M. and Eric, A.P. 1999. Glutathione and glutathione-related enzymes in reproduction : a review. European Journal of Obs Gynecol Reprod Biol 82:171184.
- 8.Martin, G. et al. (2003) *Haematococcus astaxanthin* : applications for human health and nutrition. Trends Biotechnol. 21(5) : 210-216.
- 9.Sasikala, C. and Ramana, C. V. 1995. Biotechnological potentials of anoxygenic phototrophic bacteria. . Production of single-cell protein, vitamins, ubiquinones, hormones, and enzymes and use in waste treatment. Adv. Appl. Microbiol. 41, p.174-226.
- 10.Sen, C. K. 1997. Nutritional biochemistry of cellular glutathione. Nutr Biochem. 8:660-672
- 11.Wu, G., Fang, Y.Z., Yang, S., Lupton, J.R. and Turner, N.D. 2003. Glutathione metabolism and its implications for health. Nutr Sci.18: 489-492



(a)



(b)

圖3、(a)雨生紅球藻營養細胞型態；(b)雨生紅球藻形成胞囊產生蝦紅素(400X)。



## 高抗氧化物質 Coenzyme Q<sub>10</sub>

生資中心／副研究員  
郭秋媚

圖：http://palmoilis.mpob.gov.my/publications/  
TOT/TT-232.pdf

活率(Kito *et al.*, 1982)。目前在日本，CoQ<sub>10</sub>已批准用於治療充血性心臟衰竭。心臟病和中風產生突發的自由基，可能導致廣泛的組織損害，而具有CoQ<sub>10</sub>高含量的患者較少受這些病症之損害，因此若能補充CoQ<sub>10</sub>，則中風的機會可以降到最低。

### 2.降低高血壓

印度藥學醫院的營養及研究中心，利用59位患有高血壓的病患隨機地給予120 mg/day CoQ<sub>10</sub>及安慰劑組，實驗結果發現，服用CoQ<sub>10</sub>之病患其收縮及舒張壓相較於無服用者分別下降16及9 mmHg；亦有相同研究利用46位男性及37位女性高血壓病患，以口服方式每兩天服用60 mg CoQ<sub>10</sub>，經過12個星期後，結果發現有服用CoQ<sub>10</sub>之病患的收縮壓相較於無服用者下降17.87.3 mmHg(Burke *et al.*, 2001)。日本的研究亦證實CoQ<sub>10</sub>於治療高血壓方面是有益的。

### 3.改善帕金森氏症

在帕金森氏症國家研究小組臨床試驗中，有80名受試者參與隨機分配每日服用300、600和1200 mg的CoQ<sub>10</sub>組或安慰組，每天服用4次，且試驗期間還服用維生素E，試驗結果在治療的第一個月，CoQ<sub>10</sub>雖無明顯療效，但之後則逐漸呈現穩定的療效。該現象說明CoQ<sub>10</sub>也許能減緩疾病的潛在進展，而非僅僅地改善症狀(Sharma *et al.*, 2004)。

### 4.對抗癌症

於丹麥進行的一些研究證據已顯示，利用CoQ<sub>10</sub>治療某些癌症是有效的。於32位乳癌患者的試驗中，用高劑量維生素、礦物質、必需脂肪酸和CoQ<sub>10</sub> (90 mg/day)加到常規的治療飲食中，顯示出補充較高劑量CoQ<sub>10</sub>確具有益的作用。試驗過程中腫瘤未退化的兩位患者，將其CoQ<sub>10</sub>劑量增加至390 mg/day，結果其腫瘤於三個月內完全消失(Lockwood *et al.*, 1995)。

## I.前言

由於先前侵襲全台的疾病SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)喚起人們對於保健身體之意識，更帶動了保健食品市場，加上社會環境污染日益嚴重，加速人們皮膚的老化，使得抗氧化系列的食物紛紛湧出市面。抗氧化食品之功能乃在於有效地清除身體內的自由基，進一步防止細胞老化；因此，亦有利利用將抗氧化物質開發成化妝品之原料，以活化肌膚細胞。以Coenzyme Q<sub>10</sub>為例，其最早被人們所著重之角色，在於心肌中能量的形成，漸漸地其抗氧化能力之重要性已被公認。

Coenzyme Q<sub>10</sub>(輔酶Q<sub>10</sub>)簡稱CoQ<sub>10</sub>，最早於1957年由美國威斯康辛州的Frederick Crane博士於牛的心臟中分離出來(Crane *et al.*, 1957)。同年英格蘭的Morton教授於老鼠的肝臟中找到相同物質，並以其化學結構命名為Ubiquinone (泛醌) (圖1, CoQ homology)(Morton *et al.*, 1957)。1958年默克藥廠Folkers研究團隊

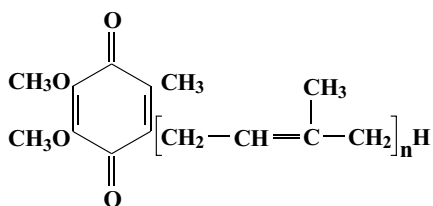


圖1、Ubiquinone之化學結構  
(n=10為CoQ<sub>10</sub>)

確定出CoQ<sub>10</sub>的化學式為2,3-dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl benzoquinone (n=10)，並且於實驗室成功合成此成分。

CoQ<sub>10</sub>存在於動物體內的每個細胞中，為生物體內可自行合成之天然物質，以心臟、肝臟、腎臟含量最多，為一脂溶性物質，於細胞內有三大功能：

- 1.細胞內的發電廠－為粒腺體內電子輸送鏈中黃素蛋白(flavoprotein)和細胞色素(cytochrome)之間的高效率電子載體。
- 2.輔助催化粒腺體中ATP的磷酸還原作用，促進細胞的能量供應系統能夠快速恢復活化，亦可中和由能量製造過程中所產生的自由基。
- 3.幫助保持粒腺體膜的完整性。

由此可知CoQ<sub>10</sub>為產生細胞能量的酵素合成步驟中不可或缺之重要物質。

## II. Coenzyme Q<sub>10</sub>之功效

將CoQ<sub>10</sub>大量生產之目的，乃因其極佳之抗氧化能力。僅列舉幾項如下：

### 1.強化心臟

1965年，Yamamum教授首次採用口服CoQ<sub>10</sub>治療心臟病。自1982年以後，日本即廣泛地使用CoQ<sub>10</sub>於新血管疾病的治療上，結果發現其可增加心臟病患者之存



## 5. 防止皮膚老化

醫學界研究證實，CoQ<sub>10</sub>是一種強力抗氧化劑，可消滅自由基，維持細胞的完整與穩定，並能夠減少細胞內過氧化物的形成，和由氧化壓力所引起細胞內的 phosphotyrosine 之含量，例如：產生細胞活化能量(ATP)，使老化細胞得以重新活化。因此於醫學美容應用方面，建議民眾可選擇適合自己膚質的CoQ<sub>10</sub>，它不但可以改善一般皮膚不易吸收的問題之外，更可將快速吸收且長效性的優點發揮至極限。

綜合各項研究結果不難發現，CoQ<sub>10</sub>於特定疾病的預防及治療上具有其功效，見表1(胡, 1994)。

### III. 製備Coenzyme Q<sub>10</sub>之方式

生產CoQ<sub>10</sub>的方式有：直接由動物器官或植物油萃取、以植物為原料進行化學合成，及利用微生物進行細胞合成產於胞內，方法如下：

## 1. 由動物器官或植物油萃取

## (1). 醇鹼皂化製備法

將豬心殘渣以 pyrogallol、ethanol及NaOH進行皂化反應，再利用石油醚萃取之，萃取液再進行減壓濃縮，接著以乙醚及石油醚將濃縮液進行吸附及洗脫，再將洗脫液以無水乙醇進行結

晶，得到最終產品 Coenzyme Q<sub>10</sub>。

## (2). 丙醇(propanol) / 己烷(hexane) 混合萃取法

將老鼠的肝臟或大腦的組織破碎完全，將其置於室溫下，與 propanol 及 hexane 混合後，高速離心並蒐集 hexane、propanol 及 CoQ<sub>10</sub> 的上清液，利用氫氣去除水分至乾燥，再復溶於 ethanol 中，並添加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 之後，以 HPLC 分析其含量(Graves *et al.*, 1998)。

## (3). 植物油萃取法

棕櫚油中含有許多對於身體有益且高經濟價值的化合物(phytonutrients)，包括 cartents (500~700 ppm)、tocols (600~1000 ppm)、sterols (250~620 ppm)、squalene (200~600 ppm)、ubiquinones (250~300 ppm) 及 phospholipids (20~80 ppm)(Goh *et al.* 1985)，其中 coenzyme Q<sub>10</sub> 於天然棕櫚油中含量約為 10~80 ppm，生產流程如圖2所示，最終可得回收率高於 70% 的高純度 (>80%) coenzyme Q<sub>10</sub>。

## 2. 化學合成

菸草葉片之主要成分有 sterols、steryl esters、neophytadiene、hydrocarbon waxes 及 solanesol，其中 solanesol (C<sub>45</sub> 不飽和酸) 為合成 ubiquinone 最

主要之原料。

Step 1：利用 hexane 萃取菸草粉末取得 solanesol，將其置於低溫下，加入無水 hexane、ether、pyridine 及 PB<sub>3</sub> 攪拌反應數小時，以 ether 萃取，乾燥蒸發後可得 solanesol bromide，再與 ethyl acetoacetate 於低溫下反應，接著加熱至 80°C 之後，添加 NaOH 反應之，再倒入冰水並以 ether 萃取，乾燥蒸發後可得 solanesylacetone。取 Mg 於無水 THF(tetrahydrofuran) 中，加入結晶碘及 CH<sub>3</sub>I，逐步添加 vinyl bromide 於 THF 中，於高溫下攪拌，使反應完全生成 vinyl-magnesium bromide。接著冷卻至 0~5°C，再加入 solanesylacetone 於 THF 中，添加 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液，以 ether 萃取，乾燥蒸發後可得無色、蠟狀的 isodecaprenol (圖3)。

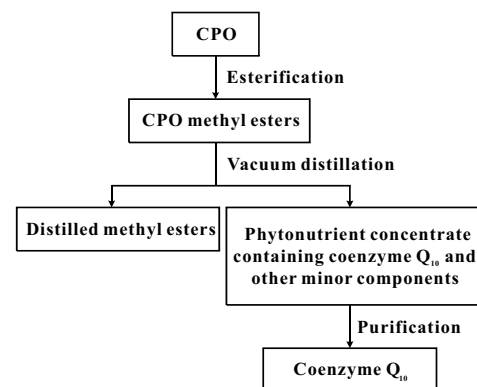


圖2、天然的棕櫚油(CPO)生產 Coenzyme Q<sub>10</sub> 之流程

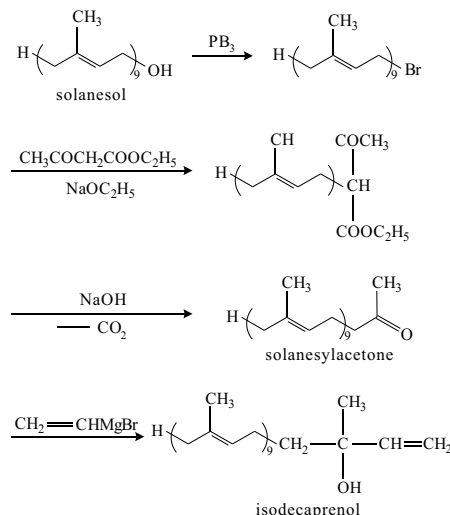


圖3、合成 isodecaprenol

表1、Coenzyme Q<sub>10</sub>於人類疾病上之應用

Cardiovascular disease	Arrhythmia Congestive heart failure Heart valve disease Ischemia
Adverse effects of drugs	Chemotherapy (especially adriamycin) Psychiatric therapy (e.g. tricyclic antidepressants) Beta-blockers
Immunologic disorders (phagocytosis and humoral immune response)	Age-related decline in immunity Infection - bacterial, viral (AIDS), parasite
Other diseases and pathologic conditions	Diabetes High blood pressure Muscular dystrophy Obesity Oxidative stress due to exercise Periodontal (gum) disease Stroke

Step 2: 取 p-cresol 溶於氯仿中，於室溫下加入鐵粉及溴反應數小時後，將濾液蒸發所得之殘餘結晶物為 2,3,6-tribromo-4-methylphenol。添加 Na 於甲醇中，再加入 DME(dimethyl ether)及 dimethyl carbonate，其中甲醇經由蒸餾而移除，之後添加 copper cyanide(CuCN)，並維持 80°C 攪拌反應數小時後，將其冷卻至 50°C，再添加 dimethyl sulfate，於室溫下攪拌並濃縮之，接著添加 NH<sub>4</sub>OH 溶液，以 CH<sub>2</sub>Cl 萃取後進行乾燥蒸發，可獲得 2,3,4,5-tetramethoxytoluene。於 0°C 下將 pyridine-2,6-dicarboxylate 添加於含有 2,3,4,5-tetramethoxytoluene 溶液中，再慢慢添加 ceric ammonium nitrate 攪拌反應之後，置於室溫下將反應後的混合物倒入水中，並以 CH<sub>2</sub>Cl 萃取之，經乾燥蒸發後，以 silica gel 進行層析，可得紅色結晶 2,3-dimethoxy-5-methylhydroquinone (圖4)。

Step 3: 取 isodecaprenol 及 2,3-dimethoxy-5-methylhydroquinone 溶於 hexane 中，再添加 sodium bisulfite 分離 hexane 層，乾燥後濃縮，以 silica gel 進行層析，最終可得黃色固體的 ubiquinone (圖5) (West, 2004)。

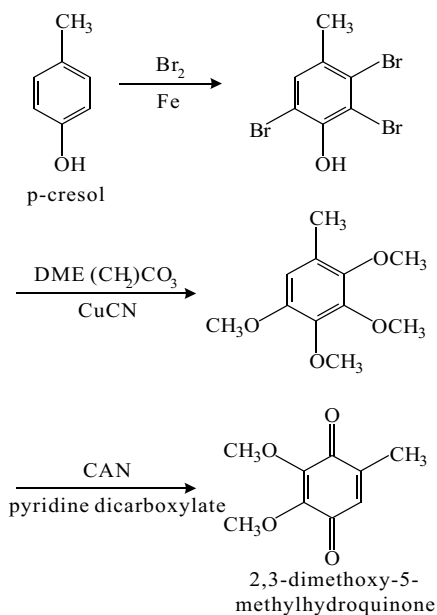


圖4、合成2,3-dimethoxy-5-methylhydroquinone

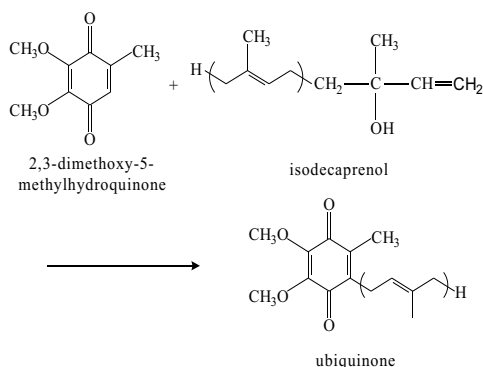


圖5、合成ubiquinone(n=10)

### 3.微生物發酵生產

微生物細胞生產方式，主要是將存在於胞內的 CoQ<sub>10</sub>，利用萃取的方式加以製備，其中胞內的 CoQ<sub>10</sub> 則是藉由多步驟的細胞合成 (圖6) 而產生 (Szkopińska, 2000)。

自然界許多微生物中又以光合菌為 CoQ<sub>10</sub> 含量最多之微生物，由表2的利用厭氧性光合菌與其他微生物於生產 ubiquinone 化合物之產量比較上，可看出光合菌的 ubiquinone 產量明顯高於其他微生物 (Sasikala and Ramana, 1995)。

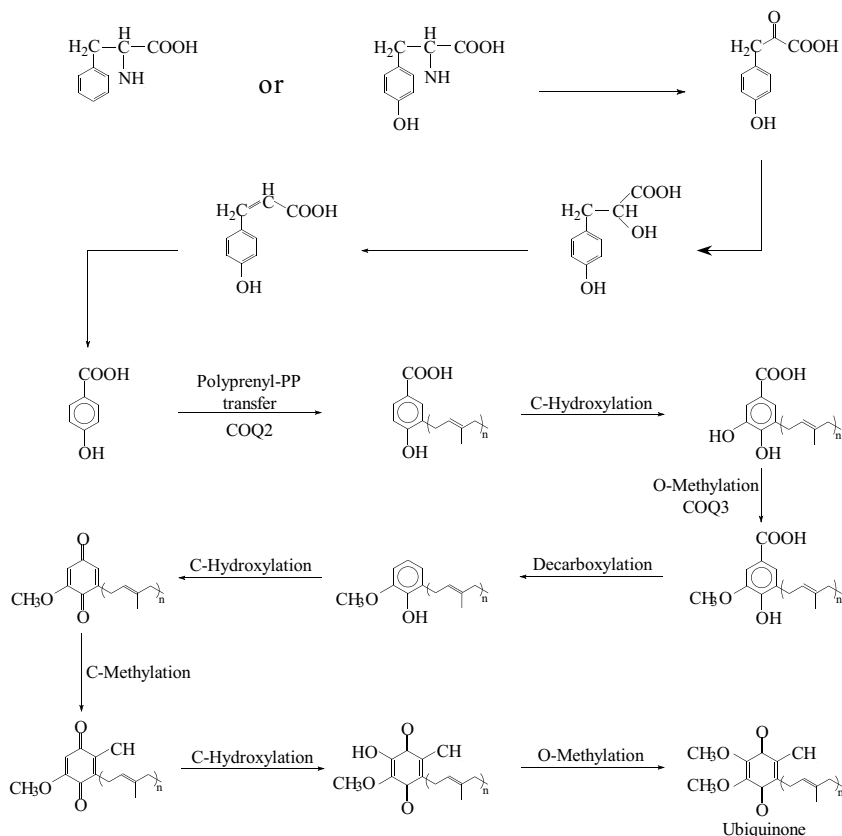


圖6、Ubiquinone之細胞合成步驟

而在工業生產上常用來開發 CoQ<sub>10</sub> 的光合菌有：*Rhodobacter sphaeroides*、*Rhodocyclus gelatinosus*、*Rhodobacter capsulatus* 以及 *Rhodospirillum rubrum*。

亦有針對非光合菌生產 CoQ<sub>10</sub> 之研究，所使用的菌種有 *Paracoccus denitrificans*、*Agrobacterium species* 及 *Pseudomonas N842*，後者是利用 NTG 突變的研究，結果由表3可得知 *Pseudomonas D1* 所生產的 CoQ<sub>10</sub> 產量增加約 6 倍為最高 (Natori and Nagasaki, 1981)。

為了更加提升 CoQ<sub>10</sub> 的產量，有許多研究利用外在調控因子包括：pH、溫度、攪拌、溶氧、金屬離子及照光與否等。亦有利用補充不同營養源於培養基中，以增加 CoQ<sub>10</sub> 的產量：例如添加 molasses、corn steep liquor alcohols、teradecane、starch 或 sewage 等，皆有助於 *Rhodobacter capsulatus* 和 *Rhodobacter sphaeroides* 生產 CoQ<sub>10</sub>。

而培養 *Rhodobacter sphaeroides* 時，若添加金屬離子(如： $Mn^{2+}$ 、 $Fe^{2+}$ 或 $Mg^{2+}$ )及添加醇類或胺基酸(如：isopentenyl alcohol、dimethylauryl alcohol或proline)，亦能增加  $CoQ_{10}$  之產率。

#### IV. Coenzyme $Q_{10}$ 之分析方法

許多對於 Coenzyme  $Q_{10}$  的相關研究中，分別採取各種不同之  $CoQ_{10}$  濃度分析方法。

表2、具有生產 Ubiquinone 潛力的微生物種類

Organisms	Growth condition	Ubiquinone produced (mol/g DCW)
<b>Anoxygenic phototrophic bacteria</b>		
<i>Rb. capsulatus</i>	Aerobic dark	2.68
	Anaerobic light	5.3
<i>Rb. sphaeroides</i>	Aerobic dark	1.51
	Anaerobic light	5.3
<i>Rb. sulfidophilus</i>	Anaerobic light	4.2
	Aerobic dark	0.20
<i>Rps. palustris</i>	Anaerobic light	4.5
<i>Rps. viridis</i>	Anaerobic light	3.0
<i>R. rubrum</i>	Aerobic dark	1.31
	Anaerobic light	6.3
<i>R. fulvum</i>	Anaerobic light	3.8
<i>R. molishianum</i>	Anaerobic light	2.7
	Aerobic dark	0.0
<i>Rm. vannielli</i>	Anaerobic light	3.0
	Aerobic dark	1.71
<i>Rc. gelatinosus</i>	Anaerobic light	2.78
<i>Chromatium sp</i>	Anaerobic light	2.7
<i>Heliobacterium chlorum</i>	Anaerobic light	0.35
<b>Nonphotosynthetic bacteria</b>		
<b>Gram-positive bacteria</b>		
<i>Bacillus subtilis</i>	Aerobic	< 0.001
<i>B. megaterium</i>	Aerobic	< 0.001
<i>Lactobacillus casei</i>	Aerobic	< 0.001
<i>Clostridium sporogenes</i>	Anaerobic	< 0.001
<i>Corynebacterium diphtheria</i>	Aerobic	< 0.001
<b>Gram-negative bacteria</b>		
<i>Azotobacter chroococcum</i>	Aerobic	0.48
<i>Escherichia coli</i>	Aerobic	0.41
<i>Proteus vulgaris</i>	Aerobic	0.67
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aerobic	1.59
<i>P. denitrificans</i>	Aerobic	
<i>Aerobacter aerogenes</i>	Aerobic	0.72
<i>Pasteurella pseudotuberculosis</i>	Aerobic	0.12
<i>Chromobacter prodigiosum</i>	Aerobic	0.35
<i>Neisseria catarrhalis</i>	Aerobic	2.05
<i>Achromobacter hartlebii</i>	Aerobic	0.45
<b>Protozoa</b>		
<i>Euglena gracilis</i>	Aerobic	0.21

表3、*Pseudomonas* N842及其突變菌株生產  $CoQ$  homologs 之產量

Strain	Cell (g/L)	Total $CoQ$	$CoQ_{10}$ (mg/g DCW)	$CoQ_{11}$
<i>Pseudomonas</i> N842	4.58	1.63	1.63	trace
<b>Mutants</b>				
<i>Pseudomonas</i> M157	4.93	3.5	3.17	0.33
<i>Pseudomonas</i> B3	4.73	8	6.5	1.5
<i>Pseudomonas</i> C45	4.65	9.76	7.58	2.18
<i>Pseudomonas</i> D1	6.46	10.6	9.61	0.99

取 20-200 mL sample，添加 10 mL  $Na_2EDTA$  (10%，w/v) 及 750 mL 的正己烷和乙醇之混合液(5：2，v/v)，經過劇烈攪拌約 1 分鐘後，置於離心機中，以 4000  $g$  條件下操作 3 分鐘，取 400 mL 正己烷層的溶液以氮氣吹乾，再溶於 100 mL 乙醇中 (Takada *et al.*, 1984)。

經此前處理製備的乙醇溶液，可利用 HPLC 來定量，分別取 5、10、15 及 20 mL 的樣品溶液，利用 C18 HPLC 逆相層析管柱 (5 mm，25.0 cm 0.46 cm)，所使用的移動相溶液為 ethanol：methanol：70 %  $HClO_4$  (900：100：1，v/v/v) 之混合溶液，再添加  $NaClO_4$  使其濃度為 0.7%，流速則設定為 1.2 mL/min (Katayama *et al.*, 1980)。

溶離液的信號偵測，可利用電化學偵測器，入口電壓設定為 200 mV，分析室為 175 mV，調整室則設為 -550 mV。 $Q_9$  和  $Q_{10}$  的濃度即可藉由其信號面積與標準品的比較而算得 (Kwong *et al.*, 2002)。

亦有取定量樣品溶於 300 mL 的 ethanol：water 混合溶液 (1:2，v/v) 中，另外添加 100 mL 經甲基化的  $Q_{10}$  (0.5 g/L 溶於乙醇中) 作為標準溶液。含  $Q_{10}$  的樣品經充分混合後，加入 500 mL 的正己烷萃取 Coenzyme  $Q$ ，所得的萃取液以氮氣吹乾，隨後加入 200 mL 甲醇與乙醇的混合溶液 (4：1，v/v)，再利用 C-18 管柱層析分離之，移動相溶液為甲醇與乙醇的混合溶液，流速為 0.5 mL/min，其樣品信號利用 UV 偵測，波長選用 275 nm (Lonnrot *et al.*, 1999)。

另有一種檢測血漿中 Coenzyme  $Q_{10}$  含量的高效液相色譜法。血漿經甲醇脫脂蛋白後，以正己烷萃取之，萃取液依次經矽膠管柱淨化、C18 管柱固相萃取，再進行高效液相色譜分析。色譜管柱為 Hypersil ODS2 (5 m，150 mm 4.6 mm i.d.)，以 isopropanol 與 methanol (9：11，v/v) 溶



液作為流動相，Coenzyme Q<sub>10</sub>作內標，檢測波長為275nm(江，2003)。

於分析Coenzyme Q<sub>10</sub>含量的許多研究中，最常使用的方法即是利用HPLC分析法；另有相關研究(劉，2001)則是利用簡便的分光光度計分析Coenzyme Q<sub>10</sub>之濃度，其方法首先取出適量的菌液，以17000 rpm離心3分鐘，對下層菌體加入氯仿：甲醇(2：1, v/v)混合液萃取2.5小時，再將其以12000 rpm離心3分鐘後，取出上層液測量其波長275 nm下之吸光值，再利用所測得之吸光值，以檢量線換算出Coenzyme Q<sub>10</sub>的濃度。此方法相較於HPLC的分析方法，可大大縮減分析所需花費之時間，但所分析出的數據不如HPLC儀器來的精準。

## V. Coenzyme Q<sub>10</sub>之熱銷

日本最早開發出CoQ<sub>10</sub>，為世界上產量最大的國家，據統計全球有90%的產品來自日本，產量最高的兩家公司為日清製粉株式會社和協和發酵株式會社，其產品在日本已成為上市藥品。由於近幾年美國國內吹起天然保健品熱，含CoQ<sub>10</sub>的營養保健品與其它天然保健品一樣，可於超市、食品連鎖店和藥店裏自由出售，無需醫生處方，使CoQ<sub>10</sub>的年銷量達到30噸以上，且市場年增長率為15~20%。1997年CoQ<sub>10</sub>的全球銷售額為3.2億美元，美國即約占其中的一半。2001年消耗CoQ<sub>10</sub>最多的國家分別為美國、日本、西歐與澳大利亞。

日本Asahi(朝日)公司率先推出以“CoQ<sub>10</sub>”為訴求的“Vitamin Q Water”，主要圍繞在成年人的生活習慣病，並以能抑制血糖、膽固醇、血壓等疾病誘發源，而從另一個角度看，“健康”題材仍是飲料開發上的必要因素，這可從近年在日本或是台灣飲料流行方向明顯看出。

除此之外，目前炙手可熱的機

能性化妝品(也稱為醫藥化妝品)，在不同功用的皮膚保養上，以抗老化(anti-aging)的皮膚保養產品的市場佔有率39%最高。若是進一步分析添加在醫藥化妝品中的各類機能性化學成分的市場趨勢，以具有抗氧化功能的成分市場值最大，達到2.6億美元。目前常添加的機能性化妝品成分有Alpha hydroxy acids(AHAs)、Vitamins A、C and E、Retin A、膠原蛋白、酵素等，因此未來具高抗氧化能力之CoQ<sub>10</sub>亦有相當之發展空間(巢，2002)。

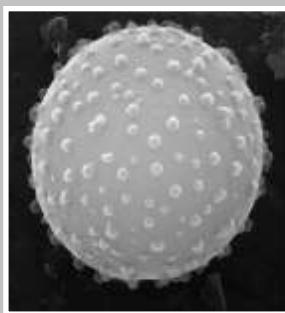
現今在歐美、日本等已開發國家，已把人體內CoQ<sub>10</sub>含量的高低，作為衡量身體健康與否的重要指標。其中CoQ<sub>10</sub>被列為健康食品行列中最珍貴的心臟保健產品，雖然這是一個完全來自天然的保健成分，但在許多國家(包括台灣)，CoQ<sub>10</sub>卻被列為藥品而非食品，如Ubidecarenone為心臟血管系統用藥的強心劑；Hawthorn berry則具有利尿和強化心肌功能。

而CoQ<sub>10</sub>除了被當作心臟口服藥之外，現今醫學界發現它可以對抗自由基，且具有抗老除皺的功效，抗氧化效果較維生素E高出40倍，再加上根據工研院最新資料指出，2002年國內化粧品市場規模為新台幣565億元，遠高於國內250億元的健康食品市場及30億元的檢驗試劑市場。由於商機龐大，經濟部工業局日前正式把化妝保養品產業列入「挑戰2008：國家發展重點計劃」重點推動產業之一。

利用微生物生產CoQ<sub>10</sub>已有商業型之量化生產，且發酵製程的下游回收純化，也有學者和業界投入心力探討中。預期主要開發技術已趨成熟，再委託代工最終產品、包裝及針對產品之其他功能的驗證與配合行銷作業，則可進行量產上市試銷，初期可先以食品級之相關產品作試銷，同時配合保健申請作業，提高產品價值。由以上種種足見開發CoQ<sub>10</sub>之商業潛力及經濟價值。

## 六、參考文獻

- 1.江平、辛劍、鄭育芳、吳美慧、許國旺，2003，國家高技術研究發展計劃和知識創新工程領域前沿課程，1000-8713(2003)06-0590-03。
- 2.胡淼琳，1994，自由基生物學與醫學，2：46-53。
- 3.劉昌峰，2001，中央大學化工所碩士論文，p. 32-33。
- 4.巢佳莉，2002，工研院經資中心生醫組一生效產業評析。
- 5.Burke, BE., Neuenschwander, R. and Olson, RD. 2001. South Med. J. 94：1112-1117.
- 6.Crane, F. L., Hatefi, Y., Lester, R. L. and Widmer, C. 1957. Preliminary Notes. 25：220-221.
- 7.Goh, S. H., Choo, Y. M. and Ong, A. S. H. 1985. J. Amer. Oil Chem. Soc. 62：237-240.
- 8.Graves, S., Sikorska, M., Borowy-Borowski, H., Ho, R. J. H., Bui, T. and Woodhouse, C. 1998. Methods Mol. Biol. 108：353-365.
- 9.Katayama, K., Takada, M., Yuzuriha, T., Abe, K. and Ikenoya, S. 1980. Biochem. Biophys. Res. Commun. 95：91-97.
- 10.Kito, Y., Ohara, K., Kosakai, Y., Kawazoe, K., Hayashi, K., Ego, Y., Fujii, N., Takano, H., Naito, Y., Fujita, T. and Manabe, H. 1982. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi. 30：1491-1495.
- 11.Kwong, L. K., Kamzalov, S., Rebrin, I., Bayne, A. C. V., Jana, C. K., Morris, P., Forster, M. J. and Sohal, R. S. 2002. Free Radical Biology & Medicine. 33：627-638.
- 12.Lockwood, K., Moesgaard, S., Yamamoto, T. and Folkers, K. 1995. Biochem. Biophys. Res. Commun. 212：172-177.
- 13.Lonnrot, K., Tolvanen, J-P., Porsti, I., Ahola, T., Hervonen, A. and Alho, H. 1999. Life Sci. 64：315-323.
- 14.Morton, R. A., Wilson, G. M., Lowe, J. S. and Leat, W. M. F. 1957. Chemical Industry. p. 1649.
- 15.Natori, Y. and Nagasaki, T. 1981. Agric. Biol. Chem. 45：2175-2182.
- 16.Sasikala, C. and Ramana, C.V. 1995. Adv. Appl. Microbiol. 41：173-226.
- 17.Sharma, S., Kheradpezhrou, M., Shavali, S., El Refaey, H., Eken, J., Hagen, C. and Ebadi, M. 2004. Methods Enzymol. 382：488-509.
- 18.Szkopinska, A. 2000. Acta. Biochim. Polonica. 47：469-480.
- 19.Takada, M., Ikenoya, S., Yuzuriha, T. and Katayama, K. 1984. Methods Enzymol. 105：147-155.
- 20.West, D. D. 2004. United States Patent No. 6,686,485.



## 安全或不安全？ 奈米微粒的潛在危機

生資中心/副研究員  
梁克明

圖：<http://www.itg.uiuc.edu/exhibits/iotw/>  
2004-02-03/

目前奈米科技快速發展，改善人類的生活品質，但享受此新科技帶來的益處之際，也必須正視可能產生的潛在危機，歐洲 Action Group on Erosion, Technology and Concentration (ETC) 團體在2004年公布了十大相關奈米微粒毒性警訊，內容包括了奈米微粒可以累積在動物器官中，可以進入循環系統，通過生物體的血腦屏障及胎盤，同時會危害實驗動物正常生理機能，造成如肺炎、肺肉芽腫、血栓形成、腦損傷等問題，甚至這些奈米物質可以進入食物鏈的累積，而轉殖至其它的生物種。

一般而言奈米微粒進入生物體的途徑有肺部吸入、腸胃道吸收、及皮膚接觸；其中研究最多肺部吸入途徑，當奈米微粒被吸入，超過肺清除的能力而產生沈積，會誘發產生一連串化學物

質，使得肺發生肺炎、肺癌、肺肉芽腫，沈積在肺部的奈米微粒會轉移到腦部，提高腦部氧化壓力進而造成腦損傷，也有可能轉移至循環系統，直接或間接破壞體內的恆定性，產生血栓、或是促使心肌發炎。奈米微粒經腸胃道吸收途徑進入，可能會促使發生免疫反應。在皮膚接觸途徑則是研究最少，奈米微粒可能促使產生活性氧，造成DNA的損傷，不過歐盟 SCCNFP 宣稱對於防曬乳液之奈米級  $\text{TiO}_2$  (20~100 nm) 的使用上是相當安全。但就整體而言，奈米微粒以各種途徑進入生物體對生物體所造成的影響相關研究還是不足夠，導致這些奈米物質進入生物體後，如何對生物體造成的毒害機制尚未瞭解透測，因此需要投入更多的人力研究，確立奈米物質是否真的對生物體健康造成負面影響，以及瞭

解可能發生毒害機制來加以防範。

2004年7月英國皇家協會與皇家工程師學院發布與奈米科技相關的報導，其中的內容包括了：

1. 目前缺乏證據人造的奈米微粒及碳管對人體產生危險，造成了不確定性，因此需要跨領域來研究奈米微粒及碳管的毒性、流行病學、生物累積作用及暴露途徑，此外需要能研發同時監控這些物質在環境含量的方法與儀器。
2. 奈米微粒及碳管應用於商品之前應由獨立的科學委員會給予合可。若無法由專業期刊得到完整的毒理數據時，業者需進行詳盡的奈米物質安全測試，且公諸於世。
3. 同一原料經過奈米化應視為新的物質，在未了解對於環境影響之前，應避免將這些物質釋放於環境中，同時檢討工作環境中暴露於奈米微粒的規範，對於接觸人造奈米微粒之工作人員，應考慮制訂較低的暴露等級。

除了上述的內容之外，同時公布一些有關奈米物質毒害研究的部分成果，也提供建言希望有關的政府單位能夠正視奈米科技帶來的潛在風險，以利能減少或是防範奈米科技對人類健康甚至是自然環境所造成的衝擊。

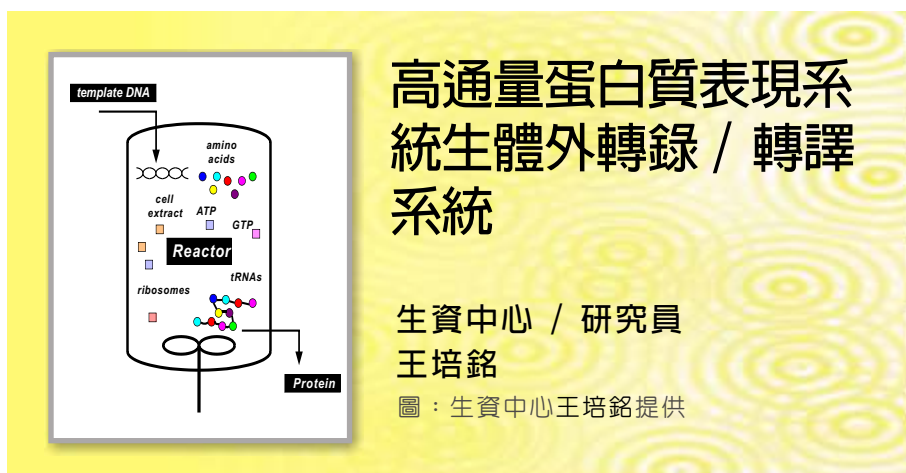
## 生資中心公告

本所 BCRC 35396, 35398, 35716, 36401  
更名為 *Antrodia cinnamomea*

BCRC 35396, 35398, 35716, 36401 俗稱牛樟芝或牛樟菇，是台灣特有之菇菌，只生長在台灣特有樹種牛樟木 (*Cinnamomum kanehirai* Hay.)。查英文 camphor 係指樟腦油，香樟樹(木)(英文 Camphor Tree)之主要芳香物係 camphor，故其學名為 *Cinnamomum camphora* (L.) Presl.。但牛樟木(學名 *Cinnamomum kanehirai* Hay.)之主要芳香物為

terpenoids 而非 camphor。日據時代，日人大量砍伐香樟樹生產樟腦油，但不砍牛樟木。故原先牛樟芝學名 *Antrodia camphora* 並不恰當。本所依據張東柱及周文能在2004年發表於中央研究院植物所彙刊 (Chang, T.T. and W.N. Chou. 2004. *Antrodia cinnamomea* reconsidered and *A. salmonea* sp. nov. on *Cunninghamia konishii* in Taiwan. Bot. Bull. Acad. Sin. 45:347-352.)之論文中，將其正式更名為 *Antrodia cinnamomea* T. T. Chang & W. N. Chou。故本所現有牛樟芝菌種 BCRC 35396, 35398, 35716, 36401自即日起均更名為 *Antrodia cinnamomea* T. T. Chang & W. N. Chou。





目前，在所謂後基因體時代，高速、大量且自動化的基因定序設備已十分成熟，除了人類基因體解碼計畫完成之外，不少的模式生物與微生物的基因體計畫也陸續啟動與完成，緊接而來的工作將是基因功能的確定，而蛋白質是基因表現後的產物，因此，如何進行高速、大量的基因表現，研究對應產出的蛋白質以了解基因功能，已經成為重要的課題。

傳統上，蛋白質表現的研究多採用*in vivo*方式，將所選殖之基因轉入宿主微生物中，經由大量培養基因轉殖微生物，誘導基因表現以產出大量的蛋白質，這樣的方式往往費工耗時，其中一些步驟不可避免地需要人為操作，較不易達到高速、大量且自動化的目標。另外，對於表現一些對

宿主微生物生理有毒害作用的蛋白質時，更是不容易成功，於是便有建構生體外(*in vitro*)轉錄/轉譯系統的構想。此一方式不需在生體內進行，只要在試管中提供適當的環境與細胞萃出液，包含核糖體、tRNA、RNA polymerase、ATP、氨基酸等蛋白質合成過程所需要的分子，再加入標的之DNA模板，也可以使用PCR(聚合酶鏈鎖反應)的DNA產物，便可在生體外進行轉錄/轉譯等程序而正確地產出蛋白質，不需進行cloning等菌體培養程序。目前較常使用的細胞萃出液有大腸桿菌(*E. coli*)、兔子紅血球(rabbit reticulocytes)與小麥胚芽(wheat germ)等之萃出液。使用這樣的系統，蛋白質的產量在一小時內可達100~500  $\mu$ g/ml，另外也

可以使用非天然或化學修飾過的氨基酸，可以合成出多式樣、新種類的蛋白質。

雖然生體外轉錄/轉譯系統有效率較差、產率較低與細胞萃出液製備程序繁瑣等問題，但隨著不段地改進與克服困難，目前已被應用於需要高速、大量基因表現之蛋白質體與蛋白質間交互作用等研究之中。Murthy等人(2004年)以生體外轉錄/轉譯系統，採用大腸桿菌(*E. coli*)萃出液，探討來自於*Pseudomonas aeruginosa*菌株的63個蛋白質之表現情形，其大小在18-159kDa之間，結果發現有51個蛋白質可以被成功地表現出來，利用一個親和性純化步驟，在50  $\mu$ l的反應溶液中蛋白質的產率可達500ng。另外，進行這63個蛋白質之表現、純化與SDS-PAGE分析，僅需1個人4小時的工作時間，可說是一個效率頗高的方法。

#### 參考文獻

T.V.S. Murthy et al., Bacterial cell-free system for high-throughput protein expression and a comparative analysis of *Escherichia coli* cell-free and whole cell expression systems, *Protein Expression and Purification* 36 (2004) 217225.

## 生資中心公告

### 本所提供新生物資源人類全長cDNA基因庫及初代細胞

本所引進人類全長cDNA基因庫(MGC Human Verified Full-length cDNA Collection (IRAT&IRAU))，總計17,641個選殖株，並進入生資中心的保存體系，現已提供分讓供研究用途使用，相關資訊請查詢生資中心網頁([www.bcrc.firdi.org.tw](http://www.bcrc.firdi.org.tw))點選微生物背景資料。進入網頁後可直接下關鍵字，或建議使用勾選CLONE再下關鍵字。

動物細胞為研究生命科學重要的生物資源和研究材料，本所自民國83年1月起開始進行動物細胞株之收集與保存工作，並於民國85年7月起接受

國家衛生研究院委託設立細胞庫核心設施，積極發展動物細胞庫工作，目前正積極開發初代細胞的新業務，提供穩定及高品質的初代細胞來源，以滿足國內研究人員之需要。目前已提供分讓為：

Human Umbilical Vein Endothelial Cells(HUVEC)，BCRC No.: H-UV001，其細胞品質特性如下：(1) 凍後存活率>90%。(2) 細胞數：>10<sup>6</sup>/管。(3) passage No.: 2。(4) CD31(+) cell>95%。

Mouse(ICR) Embryonic Fibroblasts (MEF)，BCRC No.: M-EF001，該細胞用途為embryonic stem cells培養時所用的feeder layer，其細胞品質特性如下：(1) 凍後存活率>90%。(2) 細胞數：>10<sup>6</sup>/管。(3) passage No.: 2。



## 審定公告之專利寄存生物材料

資料範圍自94年4月至94年6月

專利名稱關鍵字/公告號	寄存生物材料名稱	BCRC編號	專利申請人
左旋阿拉伯糖誘導方式控制T7表達系統/I230734	<i>Escherichia coli</i> BL21(BAD)	910192	懷德生技化學股份有限公司
熱誘導方式控制T7表達系統/I230735	<i>Escherichia coli</i> BL21(G2)	910193	懷德生技化學股份有限公司
新穎酵素製備及用途及包含混合物及組合物/I224621	<i>Penicillium funiculosum</i> PF 8/403	930030	艾迪賓歐法國公司(法國)
檢測微生物用抗體/I231299	鼠-鼠融合瘤AMSP-2	960104	旭化成股份有限公司(日本)
編碼Rep蛋白質可於棒狀桿菌中自行複製之質體/I231313	<i>Corynebacterium thermoaminogenes</i> AJ12308	910153	味之素股份有限公司(日本)
	<i>Corynebacterium thermoaminogenes</i> AJ12309	910154	
	<i>Corynebacterium thermoaminogenes</i> AJ12310	910155	
	<i>Corynebacterium thermoaminogenes</i> AJ12340	910156	
新穎酵母變異株及含哺乳類型糖鏈的糖蛋白質製造方法/I232238	釀酒酵母菌TIY19	920023	麒麟麥酒股份有限公司(日本)
	釀酒酵母菌YS134-4A	920024	
	釀酒酵母菌TIY19pYOMG4	920025	
	釀酒酵母菌MSY3	920026	

說明：1.上述生物材料為申請專利而依有關專利申請之生物材料寄存辦法寄存於食品所，相關專利已審定公告，其專利名稱之關鍵字、專利公告號及專利申請人資料如上表。

2.任何人可依有關專利申請之生物材料寄存辦法第十七條向食品所申請提供上述微生物，作為研究及實驗用。

3.洽詢專線：(03)5223191轉233或513。

## 生物資源保存及研究簡訊 第62期

發行者：財團法人食品工業發展研究所

發行人：劉廷英所長

主編：陳倩琪

編輯：鄭銘仁、傅惠美、邱雪惠

陳智偉、許名宜、廖麗娟

本著作權依補助契約歸屬財團法人食品工業發展研究所

地址：新竹市食品路331號

電話：(03)522-3191-6

傳真：(03)5224171-2

承印：彥光打字印刷商行

電話：(03)530-1116

ISSN:1021-7932

GPN:2009001214

