



財團法人食品工業發展研究所

第 68 期

生物資源保存及研究簡訊

第19卷第4期

中華民國95年12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

- ◎ 立法院院長及立委多人蒞臨本所訪視食品與生技研發成果
- ◎ 經濟部智慧財產局局長蒞臨本所生物資源保存與研究中心訪察專利生物材料寄存相關工作

研發專欄 2

- ◎ BCRC 在台灣本土微生物發酵庫之執行策略與提供

知識專欄 5

- ◎ 微生物發酵樣品庫的建立與應用

科技報導 8

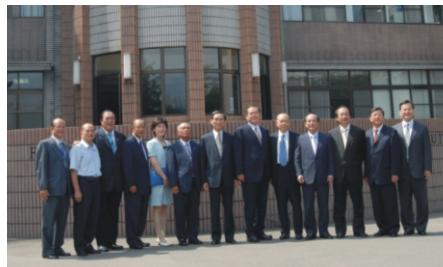
- ◎ 量子點螢光探針於生物醫學檢測之應用
- ◎ 微生物燃料電池的應用

專利微生物 12

- ◎ 審定公告之專利寄存生物材料

中心公告 12

立法院院長及立委多人蒞臨本所訪視食品與生技研發成果



▲ 立法院院長偕同多位立法委員訪視本所食品與生技研發成果。左圖為參訪委員們、經濟部長官、本所董事長與所長之合影。右圖為本所廖啓成副所長為立法委員們介紹生物資源保存庫房之相關設備。

(圖：企劃室羅瑞娟)

立法院王金平院長與立法委員柯建銘委員、曾永權委員、林爲洲委員、柯俊雄委員、葉芳雄委員及邱鏡淳委員等人，在經濟部施顏祥次長及技術處長官陪同下於今年8月31日蒞臨本所，訪視本所在食品與生物技術之研發成果。本所生物資源保存研究中心就所執行經濟部科專計畫，包括推動傳統發酵食品製程現代化、推動紅麴菌之創新商業應用、促成酵母菌生技產業技術升級及造血幹細胞之增殖培養技術等生技成功案例及生物資源中心在生物資源收集保存之持續性工作進行說明及展示研發成果。

(文：生資中心陳倩琪)

經濟部智慧財產局局長蒞臨本所生物資源保存與研究中心 訪察專利生物材料寄存相關工作



▲ 經濟部智慧財產局蔡練生局長參訪本所視察專利寄存工作。左圖為智慧局長官與本所劉廷英所長及同仁之合影。右圖為本所廖啓成副所長為智慧局蔡練生局長說明生物材料如何進行長期保存。

(圖：生資中心田桂娥)

經濟部智慧財產局(簡稱智慧局)蔡練生局長協同賴振東組長及張睿哲科長於今年11月28日至本所訪察該局委託進行之專利生物材料寄存相關工作。蔡局長等從專利庫房的安全管制、專利生物材料的長期保存、寄存流程的標準化、制度化及保密性等逐一進行了解，並予以肯定與期許。本所生物資源中心多年來在專利生物材料寄存業務投注專業技術與永續經營的理念，以確保專利寄存者的權利，同時於專利公開後協助專利生物材料的資訊公開與分讓工作，讓國內生技產業的研發在智慧財產的保護傘下，獲得更精進的技術，促進我國在生物材料專利的逐步開放下，提昇產業的技術水準。

(文：生資中心陳倩琪)

BCRC在台灣本土微生物發酵庫之執行策略與提供

生資中心／研究員
陳慶源

I. 前言

依據美國Ernst& Young 公司的統計資料顯示，2001年的全球製藥產業的市場為3,920億美元，2002年則達到4,180億美元。根據統計，目前全球的抗癌藥物中，有25%是來自微生物及植物的天然化合物，而另有25%則是來自微生物及植物化合物的衍生物。由此可知，微生物在全球製藥產業的確扮演？舉足輕重角色。此外，由於微生物的多樣性，提供了許多不可預期的分子結構化合物與特殊的活性功能，這正是化學合成所無法取代的，因此，開發微生物資源已經成為現代生技和醫藥產業的一個重要領域，而發酵庫的建立將是開創微生物產業的第一步。生物資源保存及研究中心(BCRC)一直致力於開發具產業利用性的生物資源的收集保存與開發，面對國際上生物資源的重視與保護下，開發本土菌種並衍生成為發酵庫是目前本中心在生物資源的開發利用下的一個策略與方法，因此文中將陳述本中心「微生物生技與發酵工程」單元執行本土發酵庫之研究，說明其策略、提供之服務及對產業發展的重要性，期盼能促進我國在相關研發領域的發

展，並提高我國在此領域的競爭力。

II. 發酵庫是微生物資源 加值利用的手段

什麼是發酵庫？在2006年5月的Nature期刊中，默克藥廠的科學家發表一篇學術論文指出，研究人員利用8萬3千多株的微生物，以3種不同的培養條件，製備了25萬個天然萃取樣品後進行篩選，結果從一株由南非土壤中分離的菌株*Streptomyces platensis*之代謝物裡，篩選到一種新型抗生素platensimycin，

這便是一種典型的發酵庫概念。當然該25萬個樣品不會只進行一種篩選評估，而是進行一系列不同標的之篩選，以達到資源的充份利用。上述的微生物保存便是菌種庫，而從發酵液中萃取的樣品便稱為發酵樣品庫，簡稱為發酵庫。因此，在同一個發酵庫中，結合不同的篩選平台，可能產出許多具不同活性功能的潛力菌株或化合物。因此，發酵庫的建立必須具有三種基本要素：(1)多樣化的微生物資源、(2)特殊的發酵技術及後處理技術(如樣品萃取、保存)、(3)特殊的篩選平台。

III. 建立本土菌種庫和發 酵庫是未來的趨勢

依據「生物多樣性公約」之精神，各國對其本國的自然資源是擁有主權和開發權利，因此，對於本土資源的維護、收集與利用便日趨重要。雖然台灣的面積只佔全球的0.03%，但是由於特

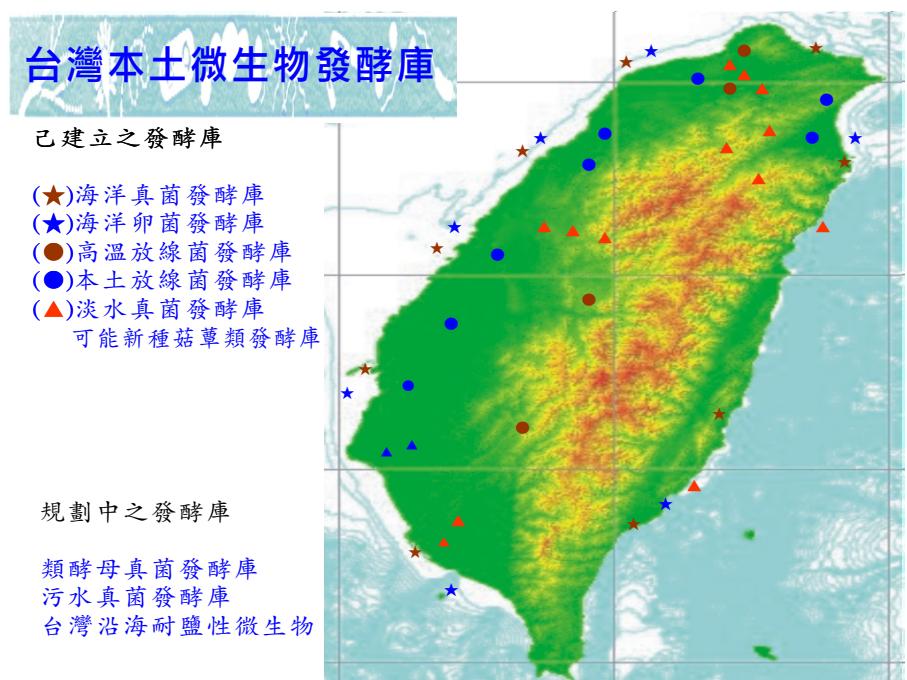


圖1、BCRC建立多樣性本土特殊環境微生物之菌種庫和發酵庫

殊的地理位置與多元化的生態環境，而且擁有多樣性的棲地與生態系，在各種環境裡都可發現大量的微生物物種，目前台灣本土的微生物原生物種約佔全球的8.3%，可說是全球生物資源的一大重鎮。由此可知，台灣的微生物資源非常豐富，我們對台灣本身的微生物資源應努力加以保存，並積極從中開發具有商業價值的微生物，這將為台灣的生技產品奠定良好而穩固的基礎，並作為生技產業的後盾。

V. 許多國家開始積極擴大其生物多樣性的規模

在歐美許多先進國家，早已積極進行微生物資源的開發與應用，而且許多國外大藥廠多已建立特殊的篩選平台，從中篩選而獲得有效的先導性藥物，並開發為臨床用藥。隨著專業分工概念的興起，目前許多大藥廠因成本及專業性的考慮，大多把微生物資源之收集與保存工作，以委託或合作方式交由其他專業生技公司執行，因此，便出現一些小型生技公司專門執行及協助藥廠進行新藥開發相關業務。例如美國的Mycosynthetix Inc.，該公司的口號為：

“ur BIODIVERSITY = your CHEMICAL and PHARMACOLOGICAL DIVERSITY”
(我們的生物多樣性 = 您的化學和藥物多樣性)。

該公司在其網站中宣稱，擁有6萬多株的真菌菌種庫，是由全球55個國家中分離出來的，可協助其他生技公司加速醫藥品和農業用化學品的開發。尤其該公司在真菌收集的工作已累積多年經驗，並建立多項技術，包括：(1) 分離自然界中的真菌；(2) 培養及製備萃取物；(3) 篩選具特

殊生物活性的物質；(4) 建立先導性化合物最適化的生產製程；(5) 進行先導性化合物的生物轉換；(6) 提供天然物開發的諮詢服務。

在亞洲的國家中，日本的態度是最積極的，他們不但提供東南亞國家(如印尼)或其他開發中國家(如外蒙古)在財務上的支援，而且在設備的提供和人員的訓練上都不遺餘力，甚至派遣許多日本專家親自到當地領導研究工作。由此可知，日本政府或企業對開發微生物資源的重視。當然，眾所週知，其背後的驅動力必然是將來無限的商機。以印尼為例，日本從雙方的合作計畫中獲取豐富的微生物資源，所分離的菌株將同時保存在印尼和日本，可作為兩國後續應用開發之菌種庫。

泰國亦日漸重視該國的本土微生物資源，主動邀請國外知名的微生物專家，帶領該國的研究人員從事微生物的分離與保存等工作，積極擴大其菌種庫的規模，並利用多種發酵條件而建立龐大的發酵庫，以便日後結合該國其他的研究單位進行後續的評估與應用。

中國大陸的中國普通微生物菌種保藏管理中心(CGMCC)則利用其豐富的微生物菌種資源，開始建立所謂代謝產物樣品庫的工作，中期目標是建立一個保存10~15萬個樣品的微生物代謝產物庫，將來再結合其他具高通量篩選平台的單位或企業，希望能加速其微生物資源的開發利用。

V. BCRC發酵庫建立之策略

雖然我國許多生技公司、研

發單位或學校已擁有特殊的篩選平台，但過去一直缺乏豐富且多樣化的微生物來源之篩選材料。BCRC為了滿足產學研各界的需求，近年來已針對台灣本土微生物的資源進行收集、分離與保存的研究工作，已保存了許多本土特殊環境中的微生物，包括台灣海域(如海洋真菌)、極端環境(如高溫放線菌)或台灣特有環境(如淡水溪真菌)的微生物(圖1)，從這些少為人研究的環境中發掘新穎性的微生物，以擴增本土菌株的數量與多樣性，並成立特別收藏庫(special collection)管理系統。目前收集的數目不斷增加中，可作為建立發酵庫的重要菌種來源。

由於人力物力的限制，BCRC採取[多樣、特殊但高效率]的策略，並不以菌株或樣品的數量為唯一訴求，而以特殊環境菌種與稀有菌種為主要發展方向。在菌種的挑選上，我們密切和微生物分類鑑定的專家們合作，由相關專家負責挑選較特殊但具潛力的菌株，以減少相似菌株的重覆性，如此一來可大大提高篩選的成功機率，並降低研發的成本。此外，由於是本土特殊菌株，因此具有獨性與差異性。這一策略非常重要，若能在短時間內有所突破，那麼在某些研發領域上將具有國際領先地位。

在發酵技術上，由於不同菌屬間之生長特性差異非常大，BCRC每年挑選一類具有開發潛力之台灣本土菌屬進行深入研究，透過多次發酵的經驗以瞭解其特性，並建立不同類型發酵方式及樣品處理技術平台，以增加發酵庫的規模及多樣性。若發現具有開發潛力的菌株，將繼續建立更多樣化培養條件之發酵樣品庫，因為在不同培養條件下微生

物的代謝產物會有明顯的差異(圖2)，以便深入瞭解其菌性特性，並提高其活性的強度，為日後進行有效成份之分子結構鑑定預作準備。

有人把篩選平台稱為「eyes for discovery」(發現的眼睛)，我們一方面利用本身已建立的篩選平台進行活性評估，另外，亦極積和外界進行合作，以擴大發酵庫的充份利用，期望可以從中篩選出新型的、獨特的生物活性物質。以抑制癌細胞生長的活性而言，目前在同一菌屬的發酵庫中，可同時篩選到不同特性的抑癌化合物，某些潛力菌株所產生的抑癌物質具有廣效性，但有些卻具有選擇性(圖3)。

BCRC目前已建立的發酵庫有：(1)海洋真菌發酵庫、(2)海洋卵菌發酵庫、(3)高溫放線菌發酵庫、(4)本土放線菌發酵庫、(5)淡水溪真菌發酵庫、(6)可能新種菇蕈類發酵庫等，另亦可配合個別業界的需求而建立多個發酵庫樣品，供特別的篩選平台作為篩選的材料。BCRC未來將繼續規劃台灣本土類酵母真菌、本土污水真菌、台灣沿海耐鹽性微生物等特殊環境微生物進行收集和分離，並建立其發酵庫。

VI. BCRC可以提供發酵庫的服務

目前許多產業界或研發單位已擁有特殊的篩選平台或藥效評估系統，而BCRC可以委託研或產學合作的方式提供發酵庫樣品，且能依菌株種類與樣品形式特別設計，以符合業界和學者對篩選平台之特殊需求，以大大提高篩選的成功機率。因此，業者不需要自行分離或購買大量微生物，

也不必聘請專人培養、保存及發酵這些微生物，即可獲得大量具有開發潛力的發酵庫樣品，供自身的篩選平台進行新生物活性物質的篩選，可以大量減少耗費的人力、時間和金錢。事實上，我們已完成數個計畫案，提供近千個發酵庫樣品予業者，並獲得多株潛力菌株。

針對上述具有開發潛力的菌株，BCRC可利用現有的高通量系統、菌種改良技術、發酵調控及放大技術等，提供業界完整的後續加值服務，以便加速研發成果的產品化。

VII. 結語

微生物可以產出種類豐富、結構多樣的代謝產物，這些具有生理活性的物質，一直是人類醫藥品、農業生物製劑及其他生技產業的重要來源。在可預見的未來，開發微生物代謝產物仍然是現代生物科技不可或缺的研究主題之一。若能吸引更多廠商或研發單位利用本土微生物的發酵庫，將可擴大本土資源的應用價值，增加篩選的成功機率，對我國的整體微生物產業的發展必有莫大的助益。

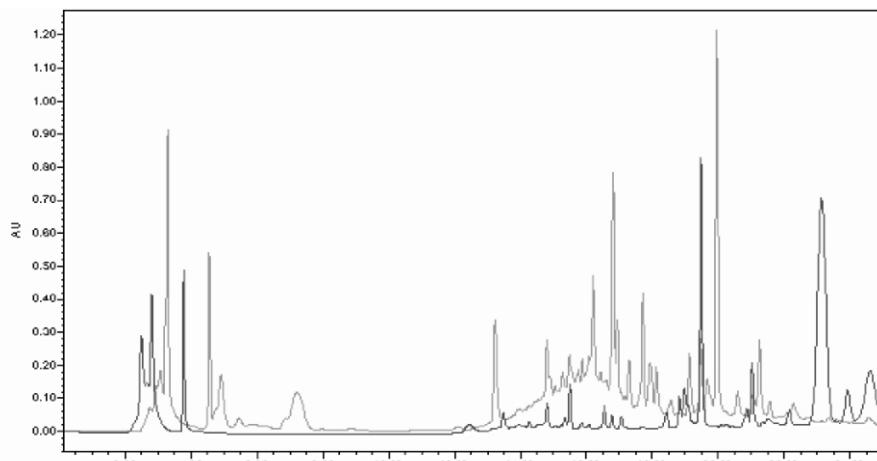


圖2、同一菌株在不同培養條件下，其代謝產物的HPLC圖譜呈現很大的差異性。(紅線和綠線分別代表不同的培養條件。)

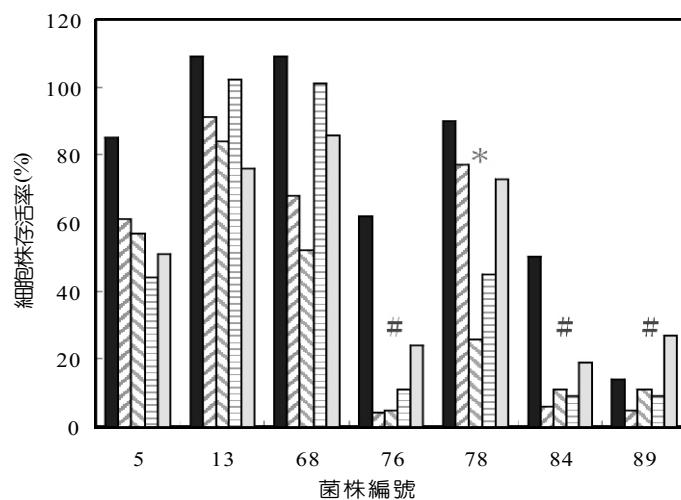


圖3、不同菌株代謝產物呈現不同的抑癌活性。(不同顏色代表不同的細胞株)
#：具廣效性的抑癌效果 *：具選擇性的抑癌效果

微生物發酵樣品庫的建立與應用

生資中心／研究員
王培銘

I. 前言

在開發生物活性物質或新藥的計畫初期，是否能從眾多的化合物樣品庫中篩選出有效的活性成份或先導化合物，常常是最重要的步驟。隨著快速、高通量之篩選設備的不斷進步，目前新藥開發的瓶頸並不在篩選速度的快慢，反而是在供應篩選用化合物樣品庫其資源是否充足，其中化合物之種類、結構是否豐富，換言之，來源愈多元與結構愈多樣的化合物樣品庫將愈有機會從中篩選出有效的先導化合物。

傳統上，化合物樣品庫的來源有從植物萃取的天然物、人工合成的化合物，或是微生物發酵產生的代謝產物，不同來源的化合物樣品庫各有其優缺點。從植物萃取的天然物，往往受限於植物的資源，數量上較不夠龐大。在人工合成的化合物樣品庫方面，目前使用組合式化學合成法的做法已極為成熟，但是化合物主體結構較不具多樣化是其缺點，另外也有一些反應構想是化學合成法難以進行的，如立體結構選擇上的特性等。由於微生物與植物相較之下，有生物體的結構簡單、營養要求低、易培養、

生理類型多樣、生長繁殖速度快、容易積累中間代謝產物、容易進行人工變異等優點，使它們成為生技產業應用的良好材料。對於微生物來源的代謝產物而言，其化合物之多樣化其實也必須倚靠微生物資源之多樣化，由於大眾逐漸了解微生物多樣性的概念，普遍認為還有著極大部分的微生物是人類目前尚無法培養或尚未發現的，例如特殊環境或是極端環境之稀有或新穎之微生物資源，因此多樣性微生物代謝產物之利用便引起極大的關注。

所謂微生物發酵樣品庫便是指藉由培養微生物，分析、收集其發酵之樣品，經過系統化地整理與保存，而形成一種可以利用的資料庫與資源。本文將對微生物發酵樣品庫的構建與增加微生物發酵樣品庫化學多樣性的方法作一介紹。

II. 微生物發酵樣品庫之構建

一般而言，利用微生物資源進行生物活性物質或新藥開發時，都必須經過以下步驟，包括(1)菌株分離、收集、保存，(2)菌株活化、培養，(3)發酵液處理，(4)標的活性篩選，從中篩選出對所設定之標的合適、有效的活性成份或先導化合

物，如圖1(a)所示。我們可以發現，整個開發工作的進行，需要有豐富的微生物資源，充分的試驗材料，技巧熟練、經驗豐富的操作人員，完善的菌株保存、培養等硬體設備。因此，對於一般業者而言，自行建構一個完整的作業流程與系統往往是所費不貲的。隨著生技產業的多元化發展，產業間更精細的分工已成為不可避免的趨勢，委外研究或委外代工生產的概念已逐漸興起與施行，我們可以發現，這些菌株收集、保存，構建多樣化化合物樣品庫與標的活性篩選等工作，已不必然集中於大藥廠內施行。

由建構一個完善的菌種庫，累積保存豐富多樣微生物的資源與相關資訊，提供品質穩定且保存良好的菌株，可以省去菌株分離、收集、保存，甚至分類、鑑定的步驟，如圖1(b)所示，因此相關產學研單位可以直接分讓取得已知分類地位與生長特性的菌株，先行進行試驗。建構發酵樣品庫的服務，如圖1(c)所示，經由發酵樣品庫之樣品可能是發酵濾液、發酵液萃取物或菌體萃取物，或經過冷凍乾燥等方法之濃縮物，這一類的樣品極適合做初步篩選之用。發酵樣品可以保存於小玻璃管，或配合目前的快速、高量篩選等自動化設備之使用，存放於多孔微孔盤內。在品質管制的方法上，對每一個樣品，都以HPLC搭配photo diode array檢測器，建立其圖譜資料。對於發酵樣品庫而言，最重要的是可以不斷地提供品質穩定且保存良好的樣品，甚

至於必要時可以提供更大量的樣品，直接進行標的活性篩選的工作。

III. 增加微生物發酵樣品庫化學多樣性的方法

對於微生物發酵樣品庫之建構，如何增加其中樣品的化學多樣性是最重要的事情。從生物學之中心法則我們知道，生物的基因藉由轉錄(transcription)、轉譯(translation)來表現，基因表現的產物就是蛋白質或酵素，而酵素則調控著代謝網路的運行，調節代謝產物的產出。因此，要增加微生物代謝

產物的多樣性，改變代謝產物的種類與數量，可以分別從基因、蛋白質(或酵素)、代謝網路這幾個階層著手。一般而言，有以下四類方法可以施行(如圖2所示)：

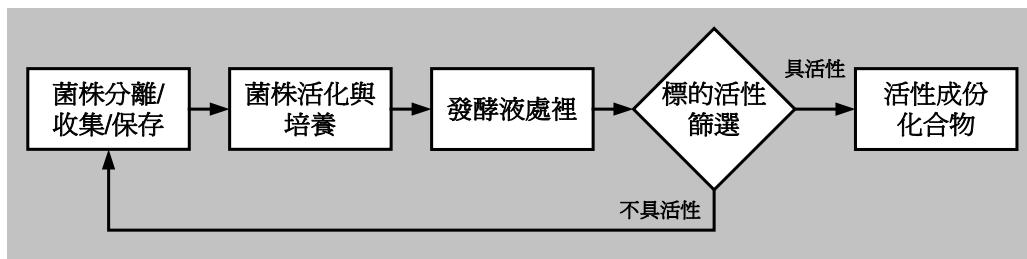
- (1)增加微生物基因資源的多樣性。
- (2)使用發酵工程技術，以多樣的培養基與培養條件進行培養，從而創造出更多樣的代謝產物。
- (3)使用生物技術改造微生物，例如使用傳統突變技術、遺傳工程技術、酵素工程技術、代謝工程技術等。

(4)直接對微生物產出之代謝產物進行化學結構修飾，如使用化學合成技術或使用生物轉換技術。

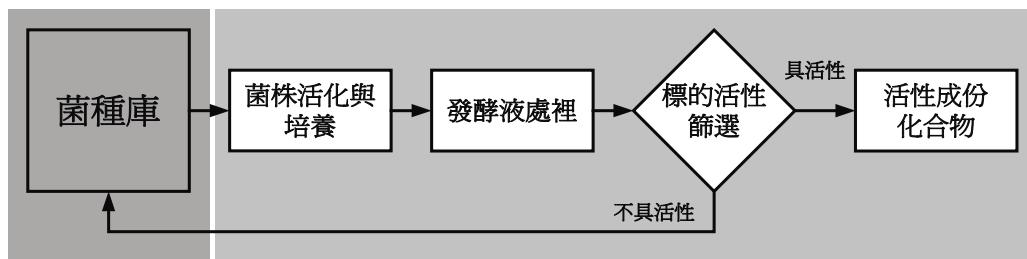
在微生物發酵樣品庫建構之實務上，以前面兩種方法最為可行。

在增加微生物基因資源的多樣性方面，我們已經了解微生物多樣性最重要的一個價值，即是其多樣性的基因資源，而這正直接影響其代謝產物的多樣性。據估計地球上可能有150萬種真菌，而目前大約只有5%的真菌被發現與記載。在細菌方面，可能有30~100萬種，

(a) 自行進行菌株分離、收集、保存與培養



(b) 由菌種庫提供菌株



(c) 由發酵樣品庫提供篩選樣品

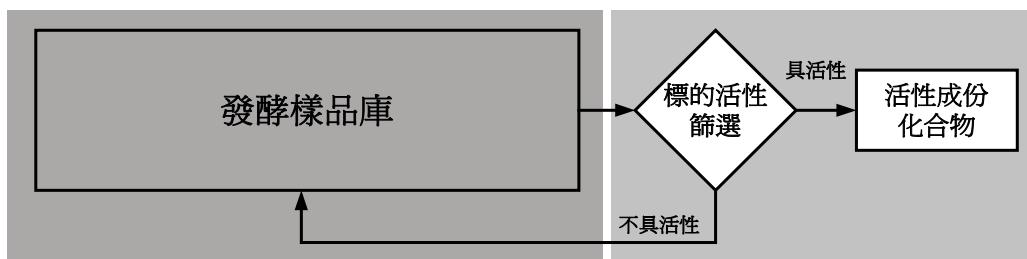


圖1、利用微生物資源進行生物活性物質或新藥開發之步驟

而目前大約只有5000種細菌被發現與記載。另外，也有學者估計平均1克的土壤之中可能含有10億株細菌，而目前人類技術可以養活的微生物約只佔其中的1%，其它大部分的微生物仍然無法使用目前的方法進行培養，從這樣的結果看來，地球上應該還有著極大部分的微生物，是人類尚未發現而尙待發掘、探索的。因此致力於特殊環境微生物的收集與保存，甚至於利用遺傳工程技術，將無法培養之微生物由收集其遺傳物質，進行基因表現來展現基因資源的多樣性，創造多樣化的代謝產物。

在使用發酵工程技術方面，以多種培養基與培養條件進行培養，這些培養條件之組合或許是在自然環境中未曾存在的，或該微生物不會經歷過的，但藉由發酵調控技術的施行，都可能進而影響微生物基因層次之轉錄、轉譯等作用，並且可能激發某些在平常培養環境下潛隱不表現的基因，或影響代謝路徑中酵素活性之活化及抑制，從而可以創造出更多樣的代謝產物。也就是說，藉由發酵調控技術之手段，可激發出菌株未曾被開發過的潛力，使得一株菌株可以產出多樣化的代謝產物。

III. 結語

傳統上，醫藥產業界對於其產業用菌種的收集與應用，大多仍鍾情、侷限於放線菌等幾類的微生物，主要是因為以往被發現具生物活性的物質大部分來自這幾類微生物。然而，隨著對微生物多樣性的認知逐漸深入之後，一般已普遍認為從新種微生物篩選出新型生物活性物質的可能性應該更大。因此，擴大微生物資源的探索，分離新種微生物，創造新的培養方法，提昇微生物資源的應用，將是生技產業發展的重要課題。

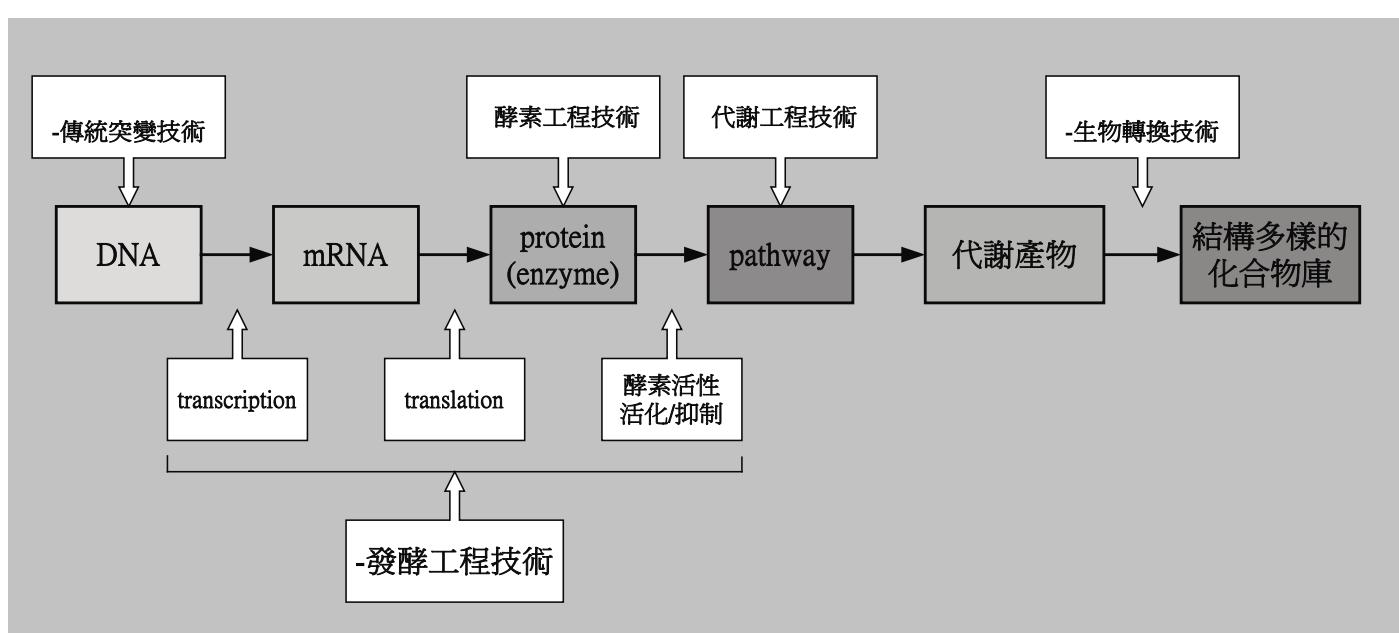


圖2、增加微生物發酵樣品庫化學多樣性的方法

量子點螢光探針於生物醫學檢測之應用

生資中心／副研究員
孫潤伯

I. 量子點簡介

量子點(quantum dots)是一種外觀近似球形，直徑大小約在2~10nm，由200~10000個原子所構成的半導體奈米材料。相較於傳統化學螢光劑，量子點可以被單一光源激發後釋放出螢光，如圖1. 釋出的螢光顏色隨量子點的尺寸大小而變，且釋出的螢光彼此間重疊干擾少，利用這項特點可在相同的激發光波長下，同時追蹤數個蛋白質或細胞，減少染色的次數與避免不同染劑彼此的干擾。除此之外量子點的螢光強度為化學螢光劑的20倍，反複激發後的穩定性則為化學螢光劑的

100~1000倍，因此更適合用於長時間追蹤標的物的動態變化。

由於量子點的性質取決於粒子的大小，因此在合成的關鍵在於如何控制粒子的分布與尺寸。如圖2，目前生物醫學上所使用的量子點主要包含4個部份，其製程主要是根據1993年Bawendi等人所發表的技術，考量實際應用時的需求，可分為(1)量子點核心的合成：將量子點前驅物二甲基鋁(dimethylcadmium)或是元素硒(selementium)等，溶於高溫有機溶劑，如：氧化三辛基膦(trioctylphosphine oxide, TOPO)或十八烯(octadecene)，經由成核反應(nucleation)形成量子點；(2)無機保護層的包覆：增加

螢光強度，保護量子點免於降解或氧化，常用的材質為硫化鋅(ZnS)；(3)表面性質修飾：將量子點表面修飾為親水性，常用修飾劑為雙活性配體(heterobifunctional ligand)或親水性高分子，如 mercaptoacetic acid、(3-mercaptopropyl) trimethoxysilane及 octylamine-modified poly(acrylic acid)等；(4)生物分子的連結：如圖3，由於經過表面修飾之量子點表面通常帶有負電的羧酸基(COO⁻)，因此帶正電與胺基之生物分子可經由靜電吸引或共價鍵固定於表面，其它類生物分子則可藉由接上硫醇基(SH)或 streptavidin-Biotin間的親和作用力鍵結於量子點表面。

II. 量子點螢光探針之應用

量子點螢光探針具有高亮度、半衰期長及可被單光源激發的優點，主要應用於細胞、蛋白質及DNA檢測，利用鍵結在量子點上的抗體或是DNA片段與標的物結

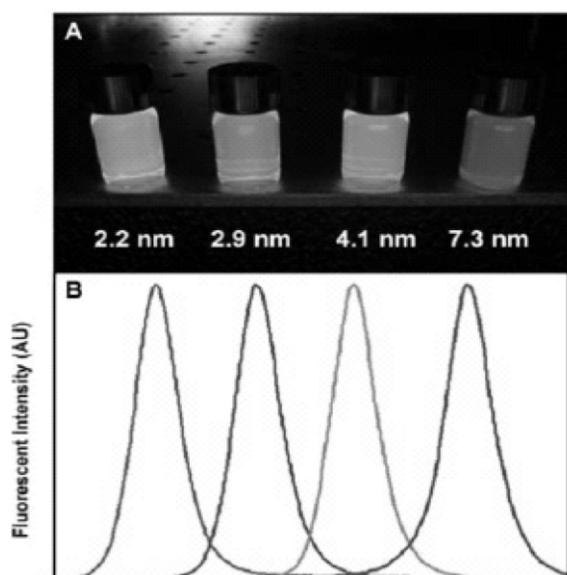


圖1、不同大小量子於光源激發後所顯示的(A)螢光顏色與(B)螢光光譜圖形。

(Smith et al. 2006)

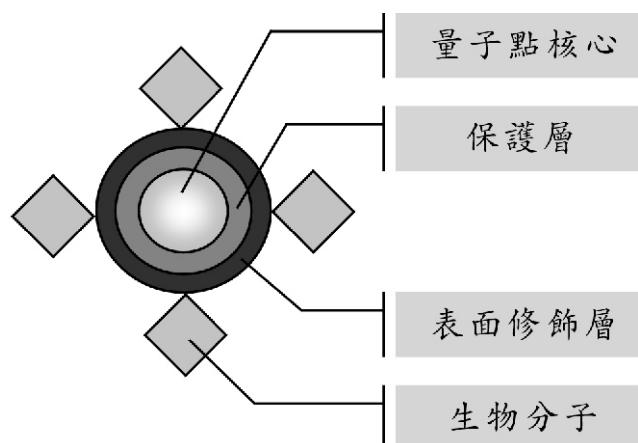


圖2、生物醫學用量子點結構示意圖，量子點核心：硒化鋯(CdSe)或碲化鋯(CdTe)；保護層：硫化鋅(ZnS)；表面修飾層：雙活性配體(heterobifunctional ligand)或親水性高分子；生物分子：抗體、DNA或酵素

合，在光源的激發下可以同時檢測數種不同的細胞或生物分子，了解細胞生長過程中的蛋白質或DNA的代謝變化，診斷與檢測細胞是否突變癌化。如圖4. Yang等人以量子點Qdot 525及Qdot 705分別接上不同的抗體，以光源激發後可在螢光顯微鏡下，觀察到綠紅兩種不同顏色的螢光分別代表了*E. coli*及*Salmonella*，並藉由螢光強度的分析進行菌數的定量，除此之外評估光譜上兩波峰的間距，也顯示了兩種以上的病原菌同步檢測的可行性(Yang and Li. 2006)。而Jaiswal等人將表面包覆親水性高分子(dihydroxylipic acid, DHLA)的量子點，進行連續14小時的激發之後，顯示螢光強度無明顯衰減，且經過兩週人類細胞與黏菌的培養檢測，不會影響標的細胞的生長與複製，顯示量子點亦可作為追蹤細胞生長分化過程的工具(Jaiswal et al. 2003)。

體內試驗部分，Gao等人將量子點螢光探針進行表面修飾後注射進大鼠尾部(圖5)，探討表面性質對體內前列腺癌細胞檢測效果的影響，結果顯示表面含羧酸基的量子點(QD-COOH)，於注射後被循環系統排出，無法累積於癌細胞中。而以聚乙二醇(QD-PEG)及前列腺癌表面抗體(QD-PSMA)修飾的量子點，則可累積

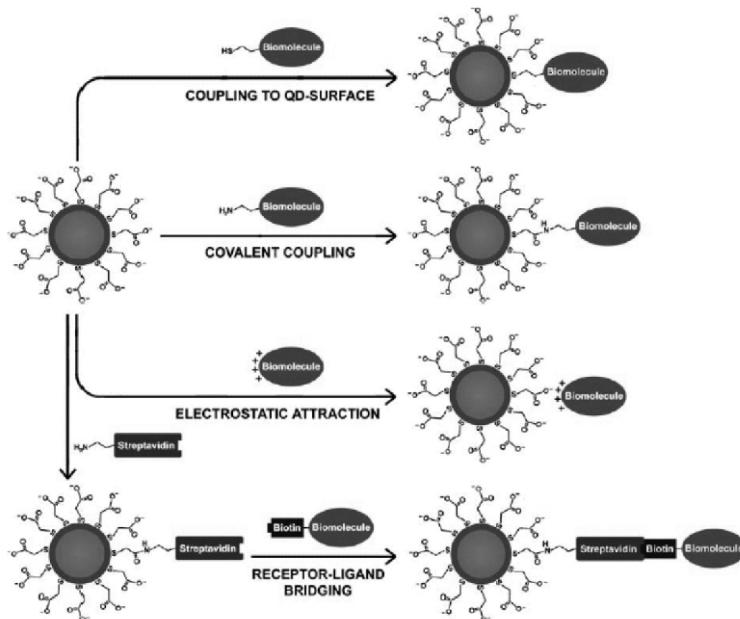


圖3、量子點與生物分子連結示意圖。(Smith et al. 2006)

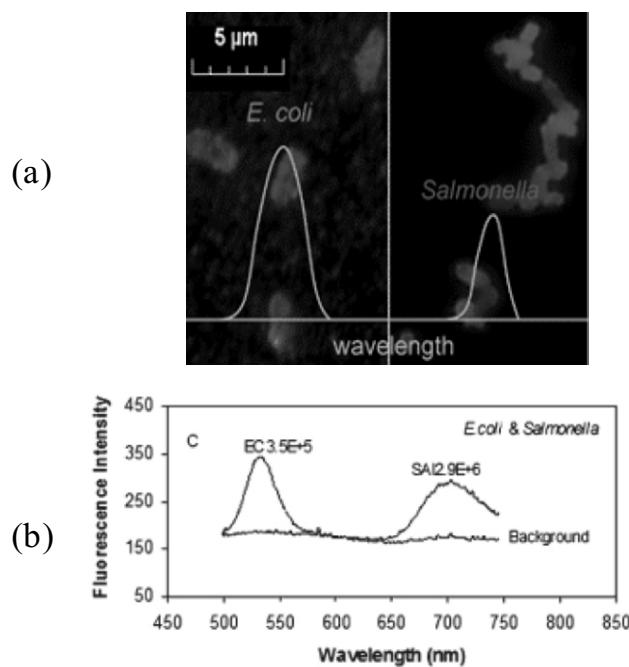


圖4、以量子點Qdot 525及Qdot 705同步檢測*Escherichia coli* O157:H7 與 *Salmonella* *Typhimurium*，(a)螢光顯微鏡圖；(b)螢光光譜圖。

(Yang and Li. 2006)

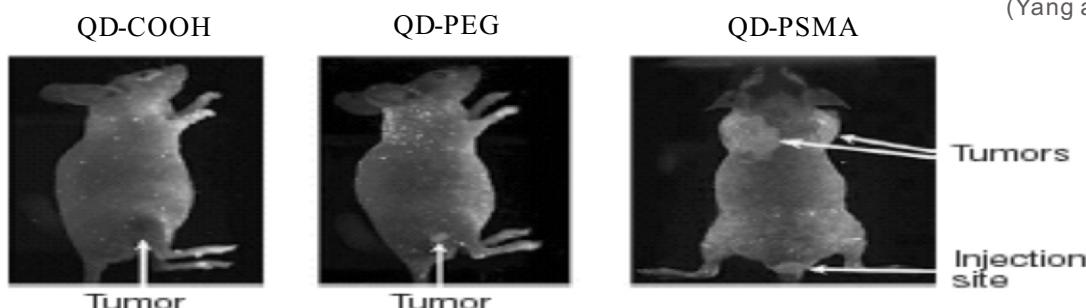


圖5、量子點表面修飾對檢測大鼠體內前列腺癌細胞效果的影響，羧酸基修飾(QD-COOH)；聚乙二醇修飾(QD-PEG)；前列腺癌抗體修飾(QD-PSMA)

於癌細胞處並在光源激發之後呈現紅色螢光(Gao *et al.* 2004)。由於量子點螢光探針在生物體內以外來光源激發時，常會產生需要以電腦運算扣除背景螢光干擾(Levenson. 2004)。因此So等人利用生物發光共振能量轉移(Bioluminescence Resonance Energy Transfer)的原理，創造出不需外來光源激發的量子點螢光探針。如圖6，將來自 *Renilla reniformis* 的蛋白質luciferase鍵結於量子點的表面，luciferase在與受質coelenterazine反應後產生波長480nm的藍光，藍光能量被量子點吸收之後，即可激發量子點產生665nm紅色螢光(So *et al.* 2006)。

III. 未來發展

量子點螢光探針目前被廣泛應用於體內與體外的螢光檢測，但這部份的研究未來若要落實於實際的醫療檢測，仍有許多的困難有待克服。首先是量子點的生產製程由於所使用的溶劑(TOPT、octadecene)價格昂貴，使得量子點價格也居高不下，為改善這個缺點Asokan等人嘗試找出替代溶劑，結果發現一種便宜的熱轉移流體(heat-transfer fluid)：陶氏熱媒A(Dowtherm A)，可減少80%的量子點製造成本，並推導數學模型預測量子點的生長，和溶劑黏稠度、硒化鎬溶解度，以及表面自由能有關(Asokan *et al.* 2005)。克服了製造成本的問題之後，再來要考慮的便是量子點的細胞毒性，雖然部分研究顯示量子點對細胞的生長並無明顯的影響，但是由於構成量子點的鎬與硒本身有毒性，因此應用於體內檢測時仍有產生細胞毒性的風險，而解

決的關鍵在於表面包覆物質，包覆物質必須在量子點於體內循環的過程中，有效隔絕量子點與環境的交互作用，並且減少非專一性的吸附，目前來說親水性的高分子是較佳的包覆物選擇。而在應用的層面部份目前量子點主要是作為螢光探針，部分研究也指出量子點的其他可能應用，例如：電子顯微鏡的顯影劑(Nisman *et al.* 2004)、光化學動力療法(photodynamic therapy)的感光物質(Bakalova *et al.* 2004)，或是與其他奈米粒子結合創造出具有複合功能的新材料。

參考文獻

1. Asokan S, Krueger K.M., Alkhawaldeh A, Carreon A.R., Mu Z, Colvin V.L, Mantzaris N.V, Wong M.S. The use of heat transfer fluids in the synthesis of high-quality CdSe quantum dots, core/shell quantum dots, and quantum rods. *Nanotechnology*. 2005; 16: 2000-2011
2. Bakalova R, Ohba H, Zhelev Z, Ishikawa M, Baba Y. Quantum dots as photosensitizers? *Nat Biotechnol.* 2004;22(11):1360-1.
3. Gao X, Cui Y, Levenson RM, Chung LW, Nie S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nature*
4. Biotechnology. 2004 ; 22(8): 969-76.
5. Jaiswal J.K, Mattossi H, Mauro J.M, Simon1 S.M. Long-term multiple color imaging of live cells using quantum dot bioconjugates. *Nature Biotechnology*. 2003; 21: 47-51
6. Levenson R.M. Spectral imaging and pathology: seeing more. *Lab. Med.* 2004; 35: 244251
7. Nisman R, Dellaire G, Ren Y, Li R, Bazett-Jones DP. Application of quantum dots as probes for correlative fluorescence, conventional, and energy-filtered transmission electron microscopy. *J Histochem Cytochem.* 2004;52(1):13-8.
8. Smith A. M, Matthew G. R, Rhyner N, Nie S. Engineering Luminescent Quantum Dots for In Vivo Molecular and Cellular Imaging. *Annals of Biomedical Engineering*, 2006; 34(1): 314
9. So M.K, Xu C, Loening A.M, Gambhir S.S, Rao J. Self-illuminating quantum dot conjugates for in vivo imaging. *Nat Biotechnol.* 2006 Mar;24(3):339-43
10. Yang L and Li Y. Simultaneous detection of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella Typhimurium* using quantum dots as fluorescence labels. *The Analyst*.

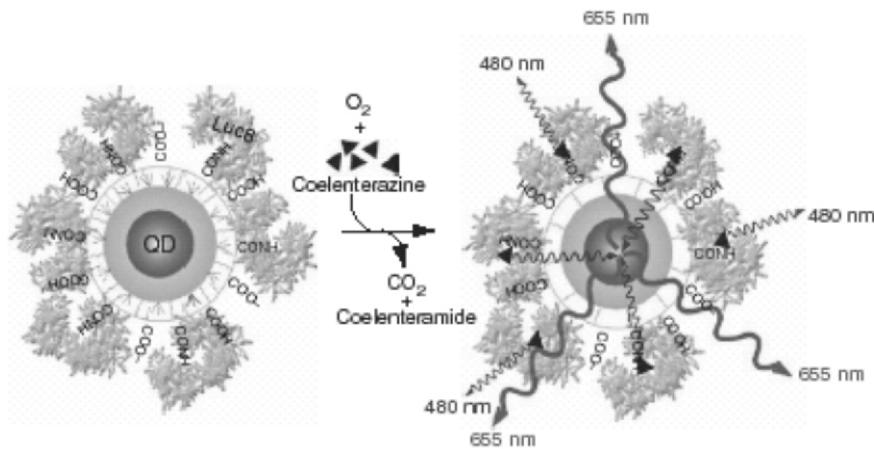


圖6、自身發光量子點螢光探針的設計，中心部份為量子點核心，外層藍色部份為酵素luciferase，與受質coelenterazine反應後產生480nm的藍光，量子點吸收藍光後受激發產生665nm紅色螢光。(So *et al.* 2006)

微生物燃料電池的應用： Application of BUG (benthic unattended generator)

生資中心／副研究員
陳盈貝

眾所皆知的，微生物可被利用來產生酒精、甲烷或氫氣等人類所需的燃料；相較之下，利用微生物來產生電能就較不被人注意了。生物燃料電池(Microbial Fuel Cells, MFC)，是以微生物或其酵素來取代傳統燃料電池中的催化劑，藉著微生物代謝有機物質的過程中會釋放電子與質子，並使產生的質子透過質子交換膜移動至負極，由此產生電位差而成爲電池。事實上，微生物燃料電池(Microbiological Fuel Cell, MFC)並非新開發的技術，早在1910年，英國植物學家首先發現微生物的培養液能夠產生電流，於是他以鉑作電極，放進微生物培養液裡，成功製造出世界第一個微生物電池。

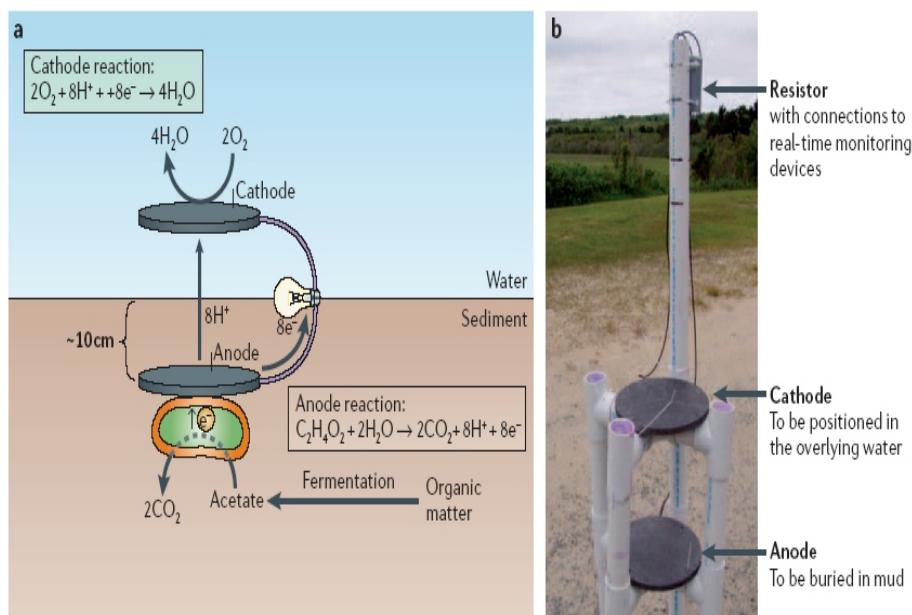
目前MFC依其中電子傳遞模式可分為三類：1. Indirect MFC，即最傳統模式的MFC，主要是由微生物所生的產物，與電極作用而有電子傳遞的作用發生；2. Mediator MFC，此類電池中，微生物無法直接傳遞電子給電極，而需藉助一些中間物質，此中間物質可以是人爲添加或由微生物本身自己產生；3. Direct MFC，即電子會由微生物直接傳遞給電極接收而有電位差的形成。

1991年MFC開始被應用在廢水處理上，只是此種形式電池的輸出電力微弱，所以並未有特別的實際應用出現。美國海軍研究實驗室最近發展出一套利用微生物氧化海底底泥中的有機物質來發電的微生物電池，被稱爲Benthic Unattended Generators或是BUGs。BUGs的裝置如附圖所示，電池陽極埋在水底底泥中，陰極則位於底泥上方的水體中，兩電極間以導線連接來傳導電流。BUGs主要利用河流中對鐵化合物具有放電性的細菌*Geobacteraceae*來發電。底泥中的有機物質首先被水中複合菌群水解成脂

肪酸、Acetata或芳香族物質等，*Geobacteraceae*則接著代謝利用這些物質，代謝產生的電子會通過細胞膜上一連串c-type cytochromes物質，將電子送至細胞外的pili上，微生物因此藉著pili將電子傳到環境中的三價鐵氧化物上，同時也將電流準確地傳送到電極上。這個發現引發重要的應用價值聯想。以前科學家們認爲細菌只有靠著電極才可以發電，而這些長在細菌細胞外的細絲卻說明細菌可以遠距離發電。這樣，成千上萬個細菌就可以同時向一個電極發電，產生十倍甚至更大於原來設想的電量。目前計畫將BUGs應用在河流或海底的監控儀器等相關設備的供電上，對於海洋研究等領域更是一大福音，因爲細菌電池能解決在荒涼偏僻區域供電不足的問題。

參考文獻

- Nature Reviews Microbiology (2006) 4: 497-508.
- Curr Opin Biotechnol (2006) 17:327-332.



審定公告之專利寄存生物材料

資料範圍自95年10月至95年12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
以耐高溫脂解菌處理高油脂廚餘製作生物肥料 / I264428	<i>Brevibacillus borstelensis</i> SH168	910279	楊盛行
切斷聚氧乙基醇之醚鍵的方法 / I265173	<i>Pseudomonas nitroreducens</i> TX1	910228	國立中央大學
脫水劑及使用其脫水含水物之方法、及所得脫水物品 / I265790	<i>Bacillus globisporus</i> C9 <i>Bacillus globisporus</i> C11	910171 910172	林原生物化學研究所股份有限公司 (日本)

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生物材料，作為研究及實驗用。
 3.洽詢專線：(03)5223191 轉 233 或 513。



●本所生物資源中心開始提供人類胚胎幹細胞 TW1

人類胚胎幹細胞為國內研究人員極需之新興研究材料，即日起本所生資中心開始提供國內第一株本土人類胚胎幹細胞TW1，此細胞材料係由工研院生醫所建立，訂購者需填寫工研院之「生物材料移轉使用承諾書」，於審核同意後再由本所提供之，每株費用為新台幣參萬元。相關資訊請參考中心網站www.brcrc.firdi.org.tw

●本所生物資源中心提供代購服務新增國外細胞株中心及藻種中心

1.新增可代購之國外細胞株中心

(1)Japanese Collection of Research Bioresources (JCRB)
 參考網址<http://cellbank.nibio.go.jp/>

(2)European Collection of Cell Cultures (ECACC)
 參考網址<http://www.ecacc.org.uk/>

2.新增可代購之國外藻種中心

(1)The Culture Collection of Algae at the University of Texas at Austin (UTEX)
 參考網址<http://www.bio.utexas.edu/research/utex/>

(2)Culture Collection of Algae and Protozoa (CCAP)

參考網址<http://www.ccap.ac.uk/>

請至參考網站檢索所需生物材料，在本中心網站之對外服務項目點選委託代購，下載「國外菌株委託代購單」，填寫菌株名稱及菌株編號傳真至本所申請。

●本所開辦『造血幹細胞分離、鑑定與培養』研習班

造血幹細胞存在於骨髓與週邊血液中，臨床上用於癌症術後的移植，至1998年第一例臍帶血移植成功後，掀起了造血幹細胞的研究熱潮，造血幹細胞具有分化為各種血液細胞的能力，提供了臨床上多種治療與應用的可能，本訓練課程藉由演講與實驗的結合，進行人類造血幹細胞之分離、鑑定、培養與保存等親自操作之訓練，提供實驗室日後相關實驗之基礎。

1.上課時間：95年12月12日至13日

2.上課地點：財團法人 食品工業發展研究所(新竹市食品路331號)

3.課程內容：(1)造血幹細胞的簡介(2)造血幹細胞的應用(3)造血幹細胞的分離實驗(4)造血幹細胞的鑑定實驗(5)造血幹細胞的培養保存實驗等

4.詳細資料請參考本所網站www.firdi.org.tw，點選活動訊息

生物資源保存及研究簡訊 第68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：王俐婷、高宜廷、王富亞

詹馥菱、郭秋媚

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

