



台灣生物技術與生化工程學會

(Biotechnology and Biochemical Engineering Society of Taiwan)

BEST季訊 (BEST Quarterly)

中華民國 109 年 12 月發行

本期內容

◎ 資深典範教授講堂_胡育誠	1
◎ 資深典範教授講堂_黃介辰	5
◎ 年輕學者講堂_蘭宜錚	9
◎ 年輕學者講堂_許哲奇	14
◎ 產業平台_全瑩生技	20
◎ 產業平台_生合生技	24
◎ 「生化工程獎章」得獎者_蔡少偉	27
◎ 「生化工程學術服務獎」得獎者_魏毓宏	29
◎ 編後語_吳意珣	31

發行資訊

發行者：
台灣生物技術與生化工程學會

發行人：張嘉修理事長

副發行人：張煜光副理事長

主編：陳博彥

責任編輯：
姚少凌、李思禹、吳意珣、
蔡伸隆、林一蘋

胡育誠教授實驗室介紹-

從合成生物學發展基因載體、組織工程及生質能生產



胡育誠教授

國立清華大學 化學工程系

yuchen@che.nthu.edu.tw

TEL: +886- 03-5718245

關鍵詞: 合成生物學、桿狀病毒、基因載體、疫苗開發、組織工程

感謝張嘉修理事長的邀請，將我個人與團隊在清華大學化工系「基因與組織工程實驗室」這些年來的研究成果過程、經驗和各位先進同好分享，內容概述我們在如何將合成生物學一步步推展到基因治療、組織工程、再生醫學、癌症的治療及生質能的生產，也用了一些篇幅分享舉辦TERMIS及ACB國際研討會的心得。從中描述怎麼開啟我們的研究、遇到的阻礙、突破的過程以及我們所累積的研究成果與經驗。這一路，除了自己堅持的一些理念與理想，當然我也非常感謝一些前輩的提攜以及埋首於實驗一起勇於追夢、勇於接受挑戰的學生。希望這篇文章能夠鼓勵一些年輕的學者及帶給學生一些些的影響，在合成生物學領域能夠激發或創造更多的亮點。

1. 成長與啟蒙

我生長於一公務員家庭，父親自鐵路局退休，母親則為家管，雖無富裕物質環境，但父母正直不阿、一介不取的生活信念及無私的關懷，卻是支持我求學路程的重要的關鍵。在大學階段我其實對生物毫無興趣，以為生物都是死背動物、植物的分類而已，直到赴美攻讀碩士第一年選修生物技術概論，才發現生物科技範圍如此之廣，基因技術能如此有趣，因而一頭栽入生物研究。在馬里蘭大學化工系攻讀博士時，耳濡目染指導教授Dr. Bentley的學者風範，體會到研究應有的態度，也確立了未來投入教學與研究行列的志向。

2. 合成生物學研究

■ 以桿狀病毒發展疫苗及基因治療載體

我在博士時的研究是利用桿狀病毒/昆蟲細胞表現系統進行畜用疫苗的生產，因此對生物技術在醫藥發展上產生了濃厚的興趣。博士畢業後即在美國國家衛生院擔任博士後研究員，利用基因重組痘病毒表現愛滋病毒的膜蛋白gp120研究做為疫苗的可行性，這些過程也奠定了我以桿狀病毒發展疫苗及不同基因載體的研究。

自2000年回到清華大學擔任助理教授，正好遇到腸病毒疫情，以自然界為師，模擬腸病毒的複製過程，首創應用基因工程製造類腸病毒71型病毒顆粒 (Virus-like

particle, VLP) · 並且證實其作為疫苗的潛力。這是全世界首次應用基因工程製備的腸病毒71型疫苗，對兒童健康有重大幫助，也成為各國學者及研究機構在發展腸病毒VLP疫苗時的標準方法。另外，我們也將禽流感病毒的抗原展現在桿狀病毒表面，使改造後的桿狀病毒可在動物體內誘發抗體的產生，卻又不會致病，因此可作為安全的禽流感疫苗平台。此項技術目前已申請台灣與美國專利。疫苗開發的成功，讓我對研究產生更多的信心與興趣。

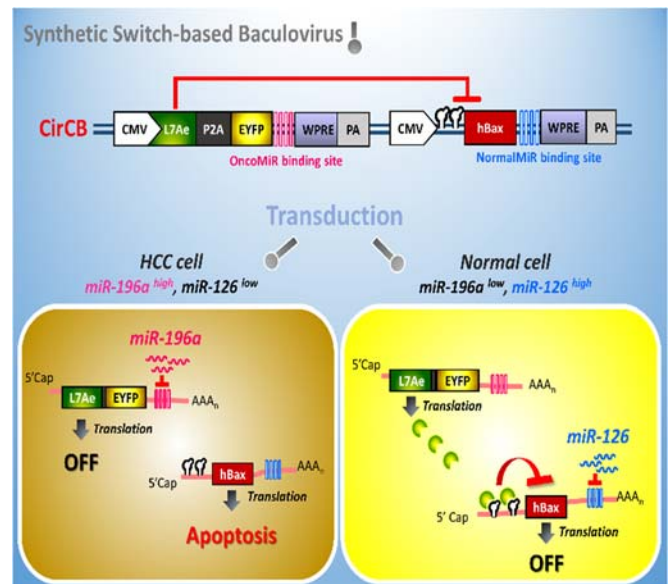
以此為基礎，我也開始發展桿狀病毒作為基因治療載體，雖非此領域的開創者，但我們卻是最早以生物工程觀點切入，探討桿狀病毒的基因傳遞最適化條件，研發桿狀病毒之定量、生產、純化方法，應用桿狀病毒載體傳遞不同基因到各類哺乳動物細胞。將所發展的新世代桿狀病毒基因治療載體應用於幹細胞改質、促成軟硬骨再生應用於組織工程、以及癌症治療，我們在生醫領域頂尖影響指數超過10 的期刊共發表了31篇論文，並應邀將這些經驗寫至 *Nature Protocols*。

■ 開發CRISPR與合成生物學工具

CRISPR為2012年所發展的基因編輯技術，透過Cas9蛋白及guide RNA設計，切割並編輯DNA，成為當今最重要的基因編輯工具，也獲得今年諾貝爾獎。但是Cas9的持續表現會造成嚴重的脫靶效應(off-target effects)及副作用。我們建構以合成迴路 (synthetic switch)發展負回饋系統調控Cas9蛋白的表現，在Cas9蛋白完成On-target切割後，透過迴路裝置能有效抑制Cas9的轉錄與轉譯，降低Off-target切割，減少基因編輯時所產生脫靶效應。此結果已刊登於 *Nucleic Acids Research*。

此外，我們發現在年輕肝癌病患之細胞內會過度表現微小RNA-196a (miR-196a)，利用桿狀病毒基因載體調控 miR-196a 的表現，證實了miR-196a與肝癌細胞的轉移及致癌能力有關。我們進一步應用合成生物學概念，以L7Ae/K-turn 抑制模組及 miRNA結合位建構迴路控制反應匣，並安裝至桿狀病毒載體中。當此病毒進入細胞後能夠感應癌細胞及正常內所表達微小 RNA 的差異性，進而調控外來基因的開關，促使細胞凋亡因子 (hBax)只會

在肝癌細胞表現並產生毒殺力，但不會對正常細胞產生傷害。因此，此系統可大幅增加桿狀病毒用於癌症治療的安全性。此研究成果已發表於 *Nucleic Acids Research*。

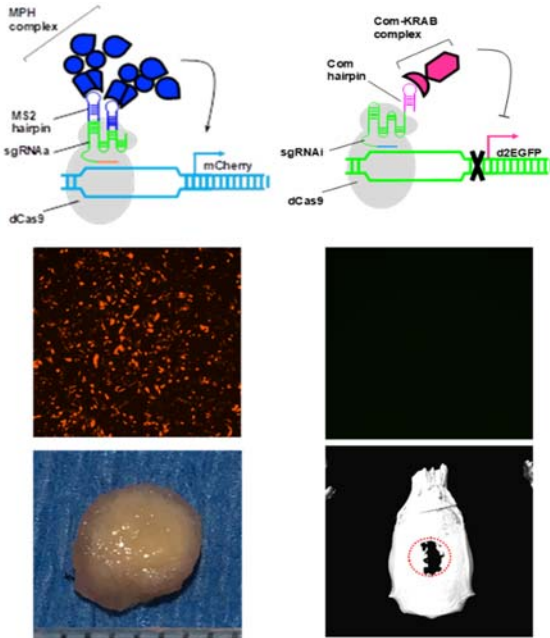


合成迴路調控細胞凋亡。以 L7Ae/K-turn 抑制模組及 miRNA結合位建構迴路控制反應匣，並安裝至桿狀病毒載體中。當此病毒進入細胞後能夠感應癌細胞及正常內所表達微小 RNA 的差異性，進而調控外來基因的開關，促使細胞凋亡因子只會在肝癌細胞表現並產生毒殺力，但不會對正常細胞產生傷害。 *Nucleic Acids Research*. 2018. 46: e93.

CRISPRa (CRISPR activation)則是由CRISPR衍生出的新穎基因活化系統。我們開發CRISPRa工具，活化多基因以刺激脂肪幹細胞往神經細胞分化；或活化脂肪幹細胞內調控硬骨分化路徑基因，使幹細胞往硬骨分化，促進頭蓋骨修護再生。另外，CRISPRi (CRISPR inhibition)是嶄新抑制基因表現的工具。我們利用CRISPRi抑制特定基因表現，藉以促進細胞往硬骨分化，並用於促進頭蓋骨再生，論文也刊登於 *Biomaterials*。

雖然CRISPRa與CRISPRi可分別活化與抑制基因表現，但仍難以同時雙向調控基因表現。我們開發出CRISPR-AI系統，可在幹細胞中同時達成活化與軟骨生成有關Sox9

基因及抑制往脂肪分化PPAR- γ 基因。提升幹細胞往軟骨分化的效率，進而提升頭蓋骨組織缺陷的修補效率，此研究領先全世界，首創CRISPR-AI雙向基因調控系統並用於組織再生，成果已發表於*Nucleic Acids Research*。



CRISPR-AI雙向基因調控系統。我們利用突變後的Cas9蛋白(dCas9)，並設計兩種導引RNA (sgRNA) 骨架。第一種sgRNA骨架(sgRNAa)，可與dCas9及促進基因表現的轉錄因子結合，並標定到促進幹細胞往軟骨細胞分化的基因Sox9。第二種sgRNA骨架(sgRNAi) 可與dCas9及轉錄抑制因子(用於抑制基因表現)結合，並標定到促進脂肪分化的基因PPAR- γ 。此CRISPR-AI系統可以提升幹細胞分化成軟骨細胞的效率，並大幅提升頭蓋骨的修復效率。*Nucleic Acids Research*. 2019. 47: e74.

■ 基因編輯、合成生物學與微生物代謝工程

在與長春石化集團合作的大聯盟計畫支持下，我們應用CRISPR技術進行微生物的基因編輯以調控微生物的代謝路徑，並生產生質化學品。我們首先證實應用CRISPR/Cas9可在大腸桿菌染色體的特定位置造成DNA雙股斷裂，進而提升將外源基因嵌入染色體的效率，並成功將7 kb的大片段DNA嵌入染色體，克服了傳統方法只

能嵌入小片段基因的限制。我們也將CRISPR技術應用於可利用CO₂為碳源的藍綠菌，成功改造藍綠菌的代謝路徑，成果已發表於代謝工程領域最好的期刊*Metabolic Engineering*，另外，我們更進一步以CRISPRi抑制藍綠菌TCA cycle內的基因，用於重佈 (rewire)藍綠菌的代謝路徑，以增加琥珀酸產量。近期，我們也應用CRISPRi及Cas13進行CHO細胞株的改造，進而提升基因重組蛋白質的產量。

3. 舉辦TERMIS及ACB國際研討會的心得

在2010至2014我經常受邀國際演講，看到了韓國在辦會上積極的態度，讓我想為台灣做一些事，因而爭取籌備2016 TERMIS。從提出經費申請、觀摩其他研討會的舉辦模式、同理與會人的期待、從大方向小細節逐一去規劃，往前的方向是時間軸，展開的項目便是規劃活動的形式架構、執行情形是否到位和階段性反省修改。

感謝AFOB 李文乾理事長的肯定，很榮幸與他及嘉年生技林景寬董事長擔任2019 ACB共同主席，並在大會秘書長何明樺教授和參與此次工作的學者協助下讓這次大會能順利圓滿，除了提升國內相關學術研究，也讓國際學者有機會瞭解台灣在此一領域的努力和成果。

由於我的身體並不是很好，所以我都會事前充分準備以預防突發狀況，這種態度或習慣其實在每次受邀演講就已建立。為了做好，我可能會不自覺的嚴肅，因為我覺得不論是辦會及與會都是一種把台灣國際名聲、形象建立的重要管道，我想和我一起辦會的人，不管是會議公司或同僚，多少能感受到我那股壓力還有要求，我本身也常因為辦會而夜不成眠或夢裡常出現辦會的細節。但機會來了，我們要做得就是好好把握，盡全力梭哈，讓別人感受到在會議裡我們用心籌備還有每場演講背後紮實的研究實力。

4. 結語

教學也是本人投入許多的領域，我很重視學生獨立思考及邏輯表達能力，教導學生寫mini-proposal是我訓練他們規劃實驗、訓練邏輯思考以及學習呈現研究結果的主要方法。在研究的初期，我比較有多的時間和學生討論，

希望能激發學生學習的熱情。我們實驗室研究文化風氣在清大可能是有名的辛苦的，因此會進來的學生對自己有一定的期許，我帶學生秉持『帶人要帶心、己所不欲、勿施於人』，要求他們時，我也會做到相同的努力，讓他們覺得我們是同一戰線。這些年的研究成果，其實都要謝謝我的學生如此努力、願意挑戰一些創新研究主題，無論失敗或成功，都認真地釐清問題核心及建立重要研究方法，往下傳承。

學，然後知不足。這是個人在20年研究生涯的重要領悟。從早期的細胞培養到基因治療到近期的基因編輯，總是有學不完的新知跟做不完的題目，在研究過程當中才知道自己的不足與渺小，以及學海的浩瀚。但也是在學習跟探索的痛苦中，才能領略研究有所突破的快樂。我也期許自己，能保持這股對研究的熱情，繼續做出對社會有貢獻的研究。

謝謝家人的支持與許多前輩先進的提攜，才有這許多努力及付出的機會，並證明只要肯努力，每個人都有無限的可能。特別感謝清大化工系同仁，創造了良好的研究環境與風氣，也提供許多支持與協助，例如陳信文副校長與宋信文教授，都一路給予我許多鼓勵與協助。我也要感謝吳肇卿教授、陳培哲院士、吳文騰教授、閻紫宸醫師、錢煦院士、長春集團陳顯章總經理，他們都是我研究生涯裡重要的典範，讓我能秉持初心執著做好研究。



圖一、2015實驗室沖繩之旅。



圖二、2020年實驗室在清華大學化工館前合影。

黃介辰教授實驗室介紹- 從環境工程到環保生技與合成生物學



黃介辰教授

國立中興大學

生命科學系 特聘教授兼副院長

E-mail: ccchuang@dragon.nchu.edu.tw

TEL: (04)-22840416 ext. 405

關鍵字 :環保生技、植物內生菌、植生復育、合成生物學

感謝成功大學化工系吳意珣老師的邀稿，由於從環工跨界至生命科學領域的學術界的人較少，因此將我個人的學習及研究經歷跟大家分享，期能拋磚引玉鼓勵對原本有工程背景但對生命科學感興趣的辛辛學子能投身於此領域，並透過此文的敘述謹對改變我人生的貴人們至上的謝意。

1. 從環工界的逃兵到成立環保生技實驗室成

在大學時唸的是環工系，當初成功大學環工系剛從土木系分出，在課程上學習很多關於土木相關的基礎學科，例如：工程數學、土壤力學、流體力學、材料力學等，或是製圖學、鋼筋混凝土等，都是屬於環工系課程中跟土木硬體結構相關的部分，但攸關在硬體結構內降解污染物的微生物，只有一門課為環境微生物學，由時任環工系系主任的生物系教授陳是瑩所開設，修了那門課後，才赫然發現微生物的有趣性，老實說這門課是當時大學四年下來唯一感興趣的。後來因家父在成大外文系教授日文的關係，我小時候曾跟去日本唸過小學而具日語基礎，所以決定去日本留學，並幸運地順利取得日本政府的公費-交流協會獎學金赴日留學。在成大化學系田憲儒教授的引薦下進入日本東京工業大學正田誠教授實驗室，當時遺傳工程剛在起飛階段，該實驗室在聘用具遺傳工程背景的助理教授加入後從原本環境工程實驗室轉為微生物遺傳工程，所以我

就隨著整個實驗室踏入遺傳工程的領域。在大學時期完全沒學過遺傳學的課程，所以基本上一切從零開始，但慶幸的是，和美國不同，日本的制度不會有很多課程或資格考卡在前面，所有的時間只要真正做好自己的研究就好。九零年代初期正是PCR、基因體定序等生技突飛猛進的一個時代，自己覺得還滿幸運走到這裡。但也是撞牆期，在一個完全搞不清楚狀況的情況下，自己摸索學習，複雜的菌種名及各種專有名詞，實驗技術等常令我頭痛，但當時就是只想著勇往直前，花了滿長的一段時間去從實作中學習，但從零開始的一個好處是不會有任何的成見，人家講甚麼就聽，不懂的就去查paper。那時我的研究主題是想要將一種能抗植物病原菌的抗生素iturin A之生合成基因群自植物益生菌選殖出來然後大量表現在枯草桿菌宿主 *Bacillus subtilis* 168中以大量生產。雖然最後無法完整地這個題目，但這題目帶領我在六年的碩博士訓練過程中把分子生物學的研究相關的技術與知識走了一遍，且在當時所使用能選殖大片段DNA的質體及相關技術也成

了日後從事所謂“合成生物學”研究時的利器。在這碩博士的求學過程時期可以說完全把環境工程拋諸腦後成了環工界的逃兵。在找博後工作時因在碩博士時期的主題為能抗植物病原菌的植物益生菌，但對植物病原菌及植物本身較無涉獵，因此去了東大農學院的植物病理難波成任實驗室，在那裡研究一種很特殊的植物病原菌Phytoplasma。這是一種經蟲媒感染植物後能將花轉化為葉子的植物病原菌，無法自植物純化培養但我們的任務是要做其基因體定序，因此除了要建構一些直接從植物組織萃取出其DNA的手法外，也因此開始接觸在尚啟蒙期的基因體生物資訊研究手法。在此時間點主題離環工更遠，而致迷失在與植物病研究具極大差異的背景知識上。後來透過當時在東北大學當博後研究員的學弟賴俊吉（目前是高科大環安系主任）的介紹去到東北學院大學的遠藤銀朗教授那裡，在日本是少數從環工直接受專業訓練跨足生物技術的教授，於是他成了我的road map，帶領我看到環保生物技術的大藍海。在他的實驗室那時正參與執行日本國家級的大型氫能源計畫，探討如何去除生質物之重金屬污染以利後續發酵產氫。受惠於此時的經驗後來在執行台灣的生質能源計畫時有莫大的助益。旅日十年後於2000年返國服務，成立環保生物技術實驗室於中興大學生命科學系，為當時中興大學生命科學院中唯一具工程背景之師資，致力於運用分生技術解決環境問題，有幸在這興新學術領域上開疆闢土，成為國內此領域的開拓者，而目前國內環工學門對分子生物學已不再陌生，屢屢見到很好的研究主題與突破性發展實感欣慰。

2. 實驗室研究主題

■ 植物內生菌於植生復育與抗環境逆境之研究

在碩博士研究時主要以能在植物根圈作用之根圈微生物為主，後來發現在土壤這麼複雜的環境下要讓根圈微生物發揮作用求得實驗的再現性是種奢求。此外，對於具降解污染物的基因之轉殖植物用於開放性的環境仍具爭議性，因而導入以結合功能性植物內生菌於植生復育系統中之策略，以強化植生復育（phytoremediation）效能。透過

植物的吸收及在植物體內能降解污染物的功能性植物內生菌，在phenolic污染物的去除上已獲得重大成果^{1,2}，期能用於國內大型土壤的整治場址上。由於內生菌的功能及種類極廣，本實驗室從各式植物及特定環境中篩選大量篩選內生菌並以其功能加以分門別類測試效能，其中發現具能有效防治香蕉黃葉病並促進香蕉生長之菌株³，最近更發現防治香蕉黃葉病之內生菌竟能分解戴奧辛⁶，未來具有潛力應用於POPs污染防治。此外已將內生菌技術應用至讓宿主植物能耐乾旱或耐鹽等非生物性逆境，並藉由其產生之代謝物開發成生物刺激素產品，相關成果已獲得專利⁴。在內生菌面向之研究榮獲得科技部2019年未來科技突破獎及2020的國家新創獎的鼓勵。

■ 微生物組(microbiome)之研究

透過次世代定序技術的發展，現代人類終於意識到微生物才是地球的主宰，任何的生物種都是浸泡在微生物的大醬缸內，假設將人身上的微生物都移除的話，人就無法發揮人的功能，因此對於物種的定義現在就是完全改觀，以往只看到「人」這個個體，認為這是一個物種，而現在則是看「人跟微生物」共生的生態系，每個物種都是跟一些微生物聚在一起變成一個生態系統後才展現出來的特質，因此看生物種的功能要把和它在一起的微生物互動一併觀察考量進去，才可以更全面的看到整體，也才能從中發展新知或創新技術。本實驗室在此面向有以下幾項成果 (1) 發展仿生式生質能源生產程序：篩選出自然界微生物族群中主要功能性微生物後再重新建立更高效及能穩定控制之功能性微生物族群。從牛的四個胃中最大的「瘤胃」中分析微生物族群並篩選出兩株分別能分解牧草及產生氫氣的菌種，模擬牛「瘤胃」的仿生環境，將牧草轉換為醣類，再經過產氫菌作用產生氫氣與乙、丁醇等生質能源。(2) 解析黑翅土白蟻之腸道共生菌群及真菌團之微生物族群，並解析出最重要的幾株菌種重新組出模擬從腸胃道到真菌團的木質纖維素分解資化狀況^{1,2,3}。(3) 與台中榮總合作解析在慢性阻塞性肺病病人中不同呼吸器脫離狀況下人體肺部的微生物組的變化，進而解析出對無法脫離呼吸器病人之關鍵風險菌種⁴。

■ 發展合成生物學技術平台

合成生物學暨代謝工程技術已成為本世紀初以來最熱門的生物技術之一，合成生物學能讓傳統生物技術只能表現單一或數個基因的層次進展到能人工合成整個基因體並表現出生命本質的層次。未來甚至可搭配AI技術不斷推出新地合成新的代謝路徑，生產出新的代謝物。前一陣子最有名的例子是把鴉片的成分用酵母菌來生產，以前還要種罌粟花，但現在只要有菌就可以去生產藥用麻藥了。中藥的概念也是如此，只要知道是哪一個活性成分，透過怎麼樣的代謝路徑出來的，那就可以把整條代謝路徑搬進適合培養的菌株裡去大量生產，而不再需要像古時候的上山採藥，以後連種植中草藥都不需要。本實驗室一開始是為了國家生質能源計畫中要糖化木質纖維素因此用以前在東工大實驗室所發展的 OGAB (Ordered Gene Assemble in *Bacillus subtilis*) 技術，組出包括支架蛋白組成Clostridium的cellulosome水解酶複合體系於枯草桿菌，以追求高效率的糖化技術。後來為了發展能同時執行糖化與發酵合一之consolidated bioprocessing (CBP) 菌種，就透過博班畢業生張瑞仁博士與中研院李文雄院士共同發展建構出以酵母菌為宿主之合成生物學技術平台PGASO (promoter-based gene assembly and simultaneous overexpression)，此創新開發合成生物學技術平台使台灣進入可設計生命之合成生物學時代，最近仍持續進行相關研究已建構需多基因才能進行目標產物合成之細胞工廠生產技術，如Astaxanthin的合成等。

■ 發展固碳生技平台

在生產目標產物的過程中，常需要將細胞裡面的碳流匯集在一起，也就是說在一個細胞裡，如果要能產生某一代謝產物量較多時，也需要將其他的部分碳流砍掉，就是所謂的代謝工程。除了knockout基因以匯集碳流之外，一般而言1 mole的葡萄糖能產生多少mole的酒精，以最終產物為酒精來說，是一個固定的化學反應式，可是一般人都略一件事情，在這式子裡最後會產生CO₂出來被拋棄掉，想要突破這個式子，最好的辦法就是將CO₂回收變成

葡萄糖，增加碳流突破化學反應式的限制，而如何將CO₂再導回來？這是另一個本實驗室正在研究的方向。在代謝路徑中有很多可以固定下CO₂的路徑，尤其是為人熟知的CBB cycle，而我們實驗室則選擇了reverse TCA cycle。最近已經有學者透過用formate當能量來源，建構CBB cycle於大腸桿菌，讓異營性的大腸桿菌變成只吃CO₂及即可存活。也許還可以衍生成更勁爆的：有沒有辦法直接用氫氣當電子供應者，透過reverse TCA cycle將CO₂和氫氣轉成我們要的代謝產物是目前主要課題。

3. 結語

從大學到現在已超過三十年的歲月中，吸引我從頭至尾一以貫之的是微生物，微生物多彩的功能，與人生活的密切連結，還有無窮的應用潛力都是致命的吸引力，若可以比較詼諧的方式命名實驗室，我會將實驗室命名為「微生物好好玩實驗室」。希望未來有更多學生願意投入微生物相關的研究。

- 1) Ho, Y. -N. et al. 2012 Selection and application of endophytic bacterium *Achromobacter xylosoxidans* strain F3B for improving phytoremediation of phenolic pollutants. *J. Hazardous Materials* Vol.219-220, 43-49
- 2) Mathew, G. M. et al. 2012. Microbial community analysis in the termite gut and fungus comb of *Odontotermes formosanus*: the implication of *Bacillus* as mutualists. *FEMS Microbial. Ecol.* Vol. 79, 504-517
- 3) Chang, J. -J. et al. 2012 PGASO: A Synthetic Biology Tool for Engineering a Cellulolytic Yeast. *Biotechnology for Biofuels. Biotechnology for Biofuels.* 5:53
- 4) Ho, Y. -N. et al. 2013 Construction of a plant-microbe phytoremediation system: combination of vetiver grass with a functional endophytic bacterium, *Achromobacter xylosoxidans* F3B, for aromatic pollutants removal. *Bioresour. technol.* Vol. 145, 43-47

- 5) Ho, Y. -N. et al. 2015 In planta biocontrol of soilborne Fusarium wilt of banana through a plant endophytic bacterium, *Burkholderia cenocepacia* 869T2. *Plant and Soil* Vol. 387, 295-306
- 6) Chang, J. -J. et al. 2015 Integrating an algal β -carotene hydroxylase gene into a designed carotenoid-biosynthesis pathway increases carotenoid production in yeast. *Bioresour. technol.* Vol. 184, 2-8
- 7) Chang, J.-J. et al. 2018 Biomimetic strategy for constructing *Clostridium thermocellum* cellulosomal operons in *Bacillus subtilis*. *Biotechnology for Biofuels* 11(1): 157.
- 8) Huang, W. C. et al. 2020 Dynamics of the lung microbiome in intensive care patients with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia. *Scientific Reports* 10(1).
- 9) Nguyen, B.-A. et al. 2020 Biodegradation of dioxins by *Burkholderia cenocepacia* strain 869T2: Role of 2-haloacid dehalogenase. *Journal of Hazardous Materials* 401: 123347.



蘭宜錚教授實驗室介紹 – 透過代謝工程與合成生物學高值化生物資源



蘭宜錚副教授
國立交通大學
生物科技學系

E-mail: ethanilan@nctu.edu.tw

關鍵字 : 合成生物學、代謝工程、藍綠菌、Coenzyme A、二氧化碳

本實驗室為代謝工程與合成生物學實驗室，研究目標主要為開發新穎功能微生物，進而達成次世代資源再利用的循環經濟目標。本團隊利用基因工程技術編輯多種微生物代謝途徑，包括：大腸桿菌(*Escherichia coli*)、藍綠菌(Cyanobacteria)、鉤蟲貪銅菌(*Cupriavidus necator*)、扭脫甲基桿菌(*Methylobacterium extorquens*)、甲醇芽孢桿菌(*Bacillus methanolicus*).....等，使其利用廣泛的碳源如：葡萄糖、木糖、甲醇、二氧化碳，生產藥物、塑膠單體、生質燃料與香料等生質化合物。目前實驗室研究主軸包括 (1)輔酶A代謝途徑衍伸化學品合成 (2)開發藍綠菌二氧化碳再利用平台 (3)單碳資源高值化。

1. 輔酶A代謝途徑衍伸化學品合成

丁醇可作為理想的生質汽油，且被大量用於溶劑，其年產量超過300萬噸，輔酶A代謝途徑作為天然的丙酮-丁醇-乙醇發酵途徑(Acetone-butanol-ethanol fermentation, ABE fermentation；圖一)，因可被用以生產生質丁醇被大量研究，基於對此反應途徑的充足了解，可改良此途徑用來生產多種高價值生質化學品。其中，丁醛可被用來合成多種4碳至8碳的化學品而具有龐大市場，然而，目前丁醛生產主要來源為石化產業利用丙烯氫甲醯化反應(Hydroformylation)產出。雖然丁醛為ABE發酵途徑產物丁醇之前驅物，但在天然反應途徑中因酵素同時具有兩步驟反應活性(醛脫氫酶與醇脫氫酶)而不會產出，有鑑於此限制，本團隊利用大腸桿菌篩選單功能醛脫氫酶合成丁醛

[1]，並剔除大量大腸桿菌內源醇脫氫酶，以減少因內源酵素非專一性產出之丁醇，建立之菌株能以葡萄糖生產丁醛，並提升丁醛對丁醇之產出比例從0.4至超過12，減少副產物對丁醛合成之影響。另外，我們團隊也成功利用輔酶A代謝途徑達成碳鍊延長，生產非天然產物例如2-戊酮 [2] 與1-己醇3等化合物 [3]。

2 藍綠菌二氧化碳再利用平台開發

藍綠菌為原核光合自營生物一種，可被用以將二氧化碳回收再利用合成多種生質化學品，因而近年來受國際產學界重視，發展了許多基因工程工具。基於本團隊研究目標之一為單碳資源高值化，利用代謝工程技術改良藍綠菌合成丁酸、3-羥基丁酸、琥珀酸、丁醇.....等具有高應用

價值的化學品是實驗室發展主軸之一(圖二)。

丁酸是重要的化學品，可被用於食品添加、製藥、香氬.....等工業，目前主要生產方式來自丁醛轉換。考慮丁酸前驅物丁醯輔酶A是丙酮丁醇梭桿菌 (*Clostridium acetobutylicum*) 天然丙酮-丁醇-乙醇發酵途徑 (Acetone-butanol-ethanol fermentation, ABE fermentation) 中間產物，我們嘗試將其反應途徑(圖一)引入藍綠菌中 [4]，使其得以轉換二氧化碳合成丁醯輔酶A，再篩選輔酶A脫去步驟酵素而產出丁酸，然而在藍綠菌中因其反應途徑前驅物乙醯輔酶A (acetyl-CoA)於藍綠菌中濃度較低而受限於丁酸合成途徑本身之熱力學特性難以高效率合成出丁酸，藉由引入代謝工程領域的重要概念ATP驅動力，丁酸產量能被顯著提升，提供以二氧化碳進行丁酸生產的生物反應平台作為石化合成的替代途徑。

3-羥基丁酸作為羥基酸是良好塑膠單體，可被用以合成生物可分解塑膠，相較於部分合成方式為直接合成3-羥基丁酸聚合物，須經由破菌純化獲得產物而重複使用菌體連續合成，且產量受限於菌體體積，因此我們設計菌株直接合成單體3-羥基丁酸 [5]。為了達到高3-羥基丁酸合成效率，我們在進行代謝工程改造的過程中首先引入ATP驅動力以強化產物合成效率(圖一)，然而，過高的驅動力造成中間產物累積造成細胞毒性抑制生長，雖然在代謝途徑改良中遇到生長抑制是代謝工程領域中常見的典型問題，但隨使用代謝途徑不同，解決方法因而不盡相同，為解決此問題，我們提出了一新穎的解決方案，設計了一個平衡ATP驅動力模組(圖一)使我們建立的菌株能同時達到以ATP驅動力強化產物合成之熱力學特性，並避免中間產物累積造成細胞毒性，最終建立出能連續轉換二氧化碳為3-羥基丁酸之藍綠菌株。

琥珀酸廣泛用於食品工業、藥物賦形劑、以及塑膠合成，並可進一步衍生成其他重要工業用四碳化合物例如：1,4-丁二醇、丁二烯、順丁烯二酸酐(Maleic anhydride)、四氫呋喃(Tetrahydrofuran)等化學原料。總和琥珀酸以及其衍生物年產量超於百萬噸，而台灣傳產化工年產量即已60萬噸，但現行的生質琥珀酸生產技術主要為利用醱類進行發酵，而糖主要來自植物多醣體例如澱粉，將澱粉

進行糖化令其降解成單糖，再利用微生物進行琥珀酸發酵，此多步驟製程雖間接利用二氧化碳，但降低整體二氧化碳至琥珀酸的轉換效率，而在藍綠菌株雖有少數文獻發表琥珀酸生產，但產量較低，且皆須於黑暗、缺氧、或氮磷養分缺乏情況下才能合成，因而限制其連續合成之效率。本團隊基於現有文獻之困難，利用代謝工程改良藍綠菌株，於藍綠菌中表現其天然缺乏的反應步驟酵素 α -酮戊二酸脫羧酶(α -ketoglutarate decarboxylase) 與琥珀酸半醛脫氫酶(succinate semialdehyde dehydrogenase)，並強化上游酵素活性，使其能直接利用二氧化碳合成琥珀酸並分泌至胞外，減少多步驟製程中之碳損失。經過多步驟代謝工程改良菌株，最終建立之菌株可在持續光照的環境下，利用二氧化碳有效合成琥珀酸 [6]，經過進一步菌株改良並進行連續培養目前可達到超過8 g/L的產量，達到有效的二氧化碳高值化再利用，本技術並已通過台灣專利申請。

藍綠菌在轉換二氧化碳為生質化學品的發展方向上相較其他固碳生物有其優勢，透過代謝工程技術持續優化菌株並結合下游生物反應器放大與培養條件優化，可提供二氧化碳減量與再利用的良好方案，因此本實驗室除了上述成果外仍將持續開發新穎與高轉換效率之藍綠菌株作為重要研究方向之一，除上述成果亦已可合成丙醇、苯乙醇、粘康酸.....等多種化學品。

3 單碳資源高值化

目前廣泛將甲烷、甲醇、甲酸和二氧化碳等化合物稱為單碳資源，除了上述利用藍綠菌進行回收二氧化碳再利用以合成多種生質化學品外，因近年來頁岩氣開採技術提升，使天然氣(甲烷)產量提升，可期的是我們將邁入天然氣(甲烷)導向的工業基礎，然而甲烷雖是常見的石化資源，但不同於石油可廣泛地合成化學品，甲烷大部分作為燃料使用，且更重要的是甲烷和二氧化碳一樣為熟知的溫室氣體，所以在其運輸和製造過程中所造成洩漏將加劇溫室效應，因此若維持現有工業發展基礎下，繼續人為燃燒甲烷，也會造成二氧化碳排放量提升以加重溫室效應，所以進行此類溫室氣體再利用平台開發是必要的。為提供具潛力的再利用平台，根據已知化學催化技術：可將甲烷

轉換成甲醇，以及催化二氧化碳合成甲醇或甲酸，所以甲醇和甲酸可被視為上述兩種溫室氣體的衍生資源。

因此本實驗室除了於2018年度申請愛因斯坦計畫：致力於大腸桿菌開發固二氧化碳系統，建構非自然合成代謝途徑以代謝二氧化碳外，近期也著重於甲醇和甲酸這兩類單碳資源再利用生物性平台開發，目標透過代謝工程改造特定菌株以利用甲醇或甲酸生產高價值化學品（圖三）。

首先，為利用甲醇生產高價值化學品，選用一天然嗜甲醇營養菌株 (*Methylobacterium extorquens*) 做為主要載體，其可利用甲醇為主要碳源生長（圖三），以絲氨酸循環來代謝甲醇，且擁有較完整的質體基因表達工具，以暨可利用此種菌株產出標的化合物（如：短碳鏈有機酸等），以進行批次發酵提及後續工業級生產試驗。此外，為利用甲酸生產化學品，我們選用一天然嗜甲酸營養菌株 (*Ralstonia eutropha*) 做為標的菌株，其可天然地利用甲酸作為碳源以及電子源生長（圖三），以卡爾文循環代謝甲酸脫氫酶所催化而成的二氧化碳，於此菌株應用基因同源重組技術表達標的化合物的生合成途徑，可達到甲酸轉換成不同的有機醇。

上述系統，皆希望改造天然利用單碳資源的菌株，表達外源的基因以暨更改其代謝途徑，使得部分碳通量驅往標的化合物，然而除此之外我們認為將模型生物：大腸桿菌改造成可利用單碳資源（二氧化碳和甲酸）生長（圖三）亦是具發展潛力的，因大腸桿菌於代謝工程領域已有多種化學品的合成實例，且具備更廣泛的基因表達及調節工具，所以於菌株優化上具備競爭力，因此設計利用單碳資源的合成代謝途徑並表達相關基因，嘗試讓大腸桿菌代謝二氧化碳或甲酸做為輔助碳源生長，並透過進一步的定向演化或菌株突變技術以暨獲得一高效率代謝單碳資源之大腸桿菌，最終希望達到高效率之單碳資源高值化生產平台。

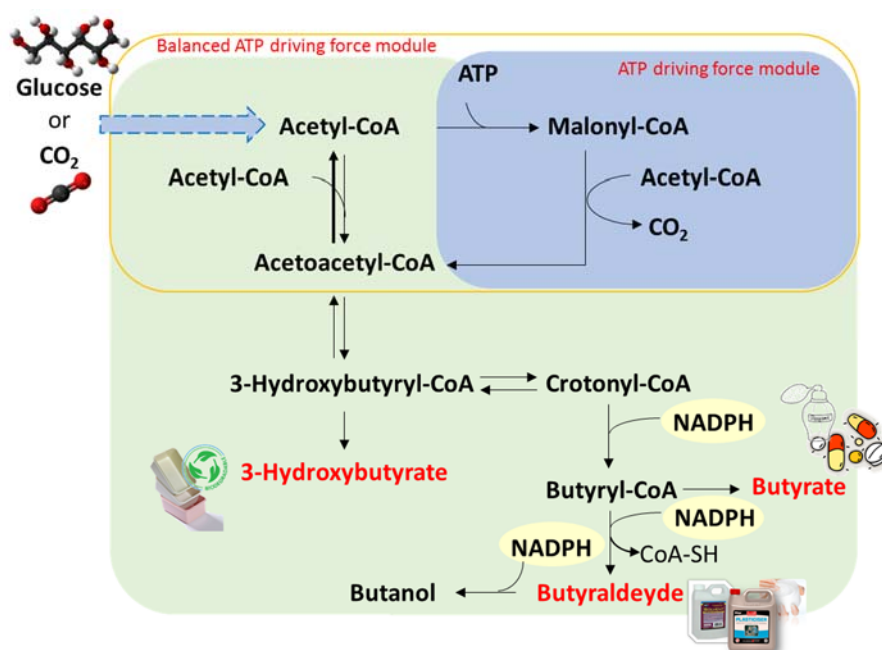
4 結語與展望

我們致力於發展代謝工程於不同模式微生物，利用改造菌株以生產具高價值之化學品，如：以轉殖輔酶A代謝途徑之大腸桿菌生產丁醛，和以藍綠菌生產丁酸、3-羥基丁酸以及琥珀酸來展示回收二氧化碳生產生質化學品之發展潛力，近期，除了繼續開發於大腸桿菌建構非自然二氧

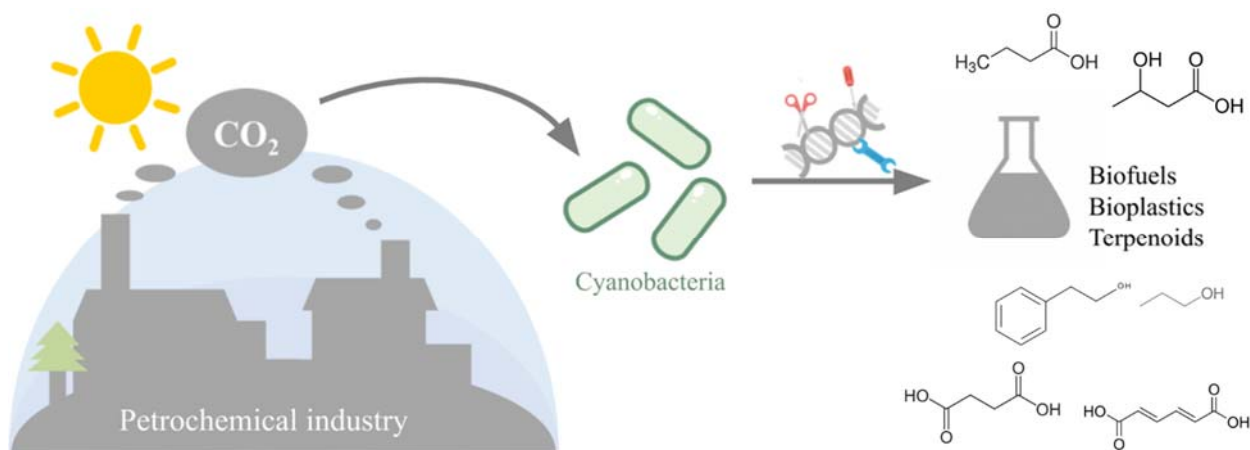
化碳合成代謝途徑外，也將部分研究重心專注於單碳資源（甲醇和甲酸）高值化生合成平台開發，以暨拓展甲烷和二氧化碳之未來應用和減緩溫室效應。這些發展方向皆屬於實驗室階段之菌株開發，過程中需克服設計合成代謝途徑來創造源生菌株利用非天然之碳源外，還需執行代謝途徑上的優化或是解決菌株穩定性等問題，更需一定程度上搭配各種篩選策略以得到目標菌株，所以這些成功的化學品生產平台是可貴的，但仍需進一步搭配發酵工程和純化技術以達到工業級生產，簡單來說，代謝工程可以提供額外選項以生物催化各種受質來生產高價值化學品，對於傳統化工產業來說是相輔相成的，希望搭配之下增進化工產業中廢棄物的循環利用以及增加台灣化工產業於世界上之競爭力。

1. Ku, J.T., Simanjuntak, W. & Lan, E.I. Renewable synthesis of n-butyraldehyde from glucose by engineered *Escherichia coli*. *Biotechnology for Biofuels* **10**, 291 (2017).
2. Lan, E.I., Dekishima, Y., Chuang, D.S. & Liao, J.C. Metabolic engineering of 2-pentanone synthesis in *Escherichia coli*. *AIChE J* **59**, 3167-3175 (2013).
3. Dekishima, Y., Lan, E.I., Shen, C.R., Cho, K.M. & Liao, J.C. Extending carbon chain length of 1-butanol pathway for 1-hexanol synthesis from glucose by engineered *Escherichia coli*. *J Am Chem Soc* **133**, 11399-11401 (2011).
4. Lai, M.J. & Lan, E.I. Photoautotrophic synthesis of butyrate by metabolically engineered cyanobacteria. *Biotechnology and Bioengineering* **116**, 893-903 (2019).
5. Ku, J.T. & Lan, E.I. A balanced ATP driving force module for enhancing photosynthetic biosynthesis of 3-hydroxybutyrate from CO₂. *Metabolic Engineering* **46**, 35-42 (2018).
6. Lan, E.I. & Wei, C.T. Metabolic engineering of cyanobacteria for the photosynthetic production

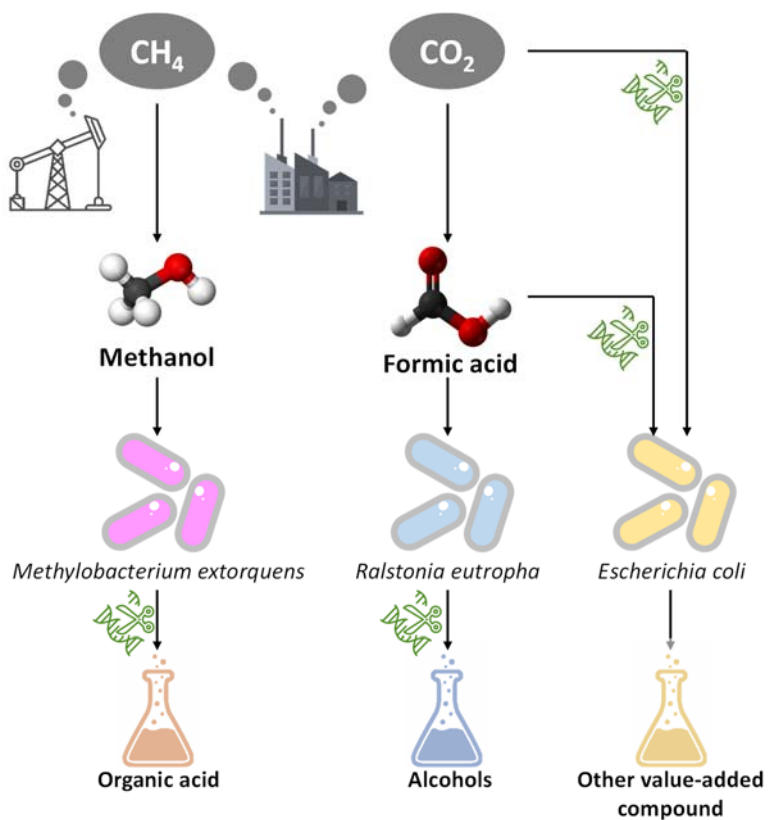
of succinate. *Metabolic Engineering* **38**, 483-493 (2016)



圖一、丙酮-丁醇-乙醇發酵途徑與其被用以合成之化學品

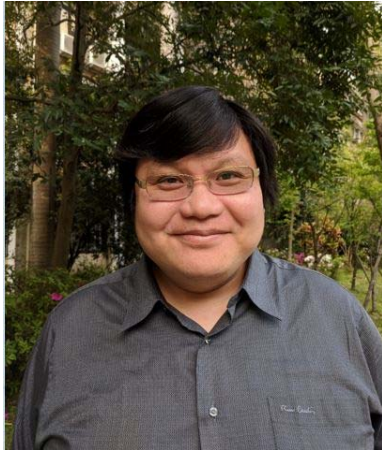


圖二、以藍綠菌轉換二氧化碳為生質化學品



圖三、單碳資源高值化模式之菌株開發示意圖

許哲奇教授實驗室介紹- 探討操控細胞內隨機行為之機制與雙穩態基因調控之應用 To Explore the Motifs Controlling Intracellular Stochasticity and the Applications to Bistable Systems



許哲奇副教授
國立臺北科技大學
化學工程與生物科技系
E-mail: cshu@ntut.edu.tw
TEL: (02) 2771-2171 ext 2527

關鍵字 :數學模型、隨機模擬演算法、隨機微分方程式、雙峰分布

生物細胞中雙穩態性在基因調控中扮演著重要的角色且其廣泛的存在於自然界的各類系統中，由於細胞行為受到隨機行為的影響，群體中同時存在著兩群截然不同的細胞，這就是雙峰分布。此時細胞群體雖在完全相同的環境下，一部分細胞擁有較多的物質而剩下的細胞卻只擁有少量的物質。我們的研究是利用改變系統的隨機性影響細胞轉換穩態的時間、從而控制雙峰分布、將細胞聚集在特定的穩態。然而目前科學界可以操縱隨機性的方法尚未完善，故此我們也提出一些新的發現，譬如說細胞可以利用轉錄延遲來控制下游蛋白質的隨機性、或是利用蛋白質的二聚反應來抵銷其他反應的隨機性。藉由改變隨機性的方式，即使在不改變調控物的情況下，也可以影響雙峰分布，使群體中的細胞集中呈現我們希望的穩態。此外我們更發現抑制物可以影響雙峰分布其實不如傳統上認為的那樣簡單，抑制物不僅止改變了調控物的數量，更是造成了隨機性的改變，從而才能有效控制雙峰分布。

1. 背景介紹

1.1 細胞內隨機行為的重要性

近一、二十幾年來、關於隨機程序(stochastic process)的研究大量的出現，其研究範圍包含原核生物 (prokaryotes) 與真核生物 (eukaryotes)。細胞內各個物質的隨機震盪(stochastic fluctuations)對細胞正常的功能有著重大影響，譬如說癌症的表現¹，細菌因休眠的耐藥性，亦或是因基因傳遞獲得抗藥性²，又或者是細胞被病毒感染後的反應，還有幹細胞(stem cells)的分化³，以

及細胞養分的攝取、代謝⁴等等。這些行為的決定都跟隨機程序息息相關。其中最後一項更是直接影響到工業生產，細胞很容易因為雜訊而導致低產量的發生，這是因為人造的系統通常不具有抑制隨機震盪的方法。

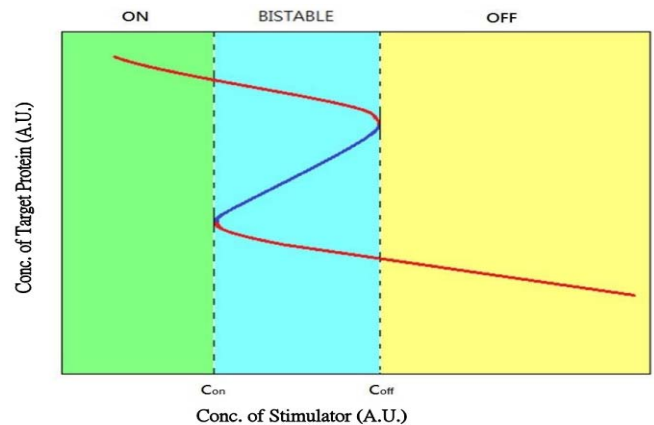
此領域研究的蓬勃發展使我們更加了解隨機程序與個體差異，也深刻意識到對於DNA編碼完全一樣的個體、即使外在環境完全相同的情況下，表型(phenotype)可以截然不同。甚至在同一個細胞裡面的兩段相同DNA、使用完全一樣的啟動子 (promoter)，其基因表現也將有所差異^{5,6}。噪聲強度(noise intensity)的強弱會反映在蛋

白質的分布上，當噪聲強度高的時候，蛋白質分布就會比較廣，因此也有比較大的標準差、又或著可以說系統受到比較強的隨機程序影響，反之、噪聲強度較低的系統、蛋白質分布就比較窄、標準差也較小、系統受到隨機程序的影響也較低。

細胞的行為表現會因為隨機性而每個體有所不同，以細菌休眠的耐藥性為例，如果大腸桿菌若因為隨機性而累積過多的ppGpp 則會導致休眠並產生耐藥性。又以抗藥性的傳遞為例，腸球菌接合作用 (conjugation) 的主導基因prgQ會因為隨機性而產生零星的抗藥性傳遞，從而族群中總是擁有抗藥性的菌種。如果能夠有效的控制隨機性，我們可以更多控制細胞的行為，文獻指出自然界中細胞內的雜訊其實已經被適當的控制了，而這些機制正等著我們去探索!

1.2 基因調控中的雙穩態系統

生物系統的多重穩態 (multiple steady states) 在基因調控(gene regulation)中扮演著極為重要的角色且廣泛的存在於自然界與基因改造的各類系統中，其中最常見也是最簡易的就是雙穩態性 (bistability)，此時系統有兩個穩定穩態(stable steady state)和一個不穩定穩態(unstable steady state)所構成，當系統呈現雙穩態性，因為兩個穩定穩態的表現量可以相差甚遠，即使細胞雖處於完全一樣的環境下卻可能有兩個截然不同的表現。在圖一中以紅色標明穩定穩態、而藍色則為不穩定穩態，在真實世界中要維持系統在不穩定穩態幾乎是不可能的事情，因此在實驗上只有穩定穩態是可以觀察的，如果刺激物(s stimulator)是抑制物(inhibitor)，會有類似圖一的細胞行為，當其濃度在 C_{ON} 和 C_{OFF} 之間則系統在雙穩態區域之中、會呈現雙穩態性(bistability)，但當濃度低於 C_{ON} 的時候、蛋白質表現量只存在ON的狀態、也就是蛋白表現量較高的穩態，相反的、若刺激物濃度高於 C_{OFF} ，蛋白質表現量則只會呈現OFF的狀態、也就是蛋白表現量較低的穩態。



圖一 雙穩態性示意圖

在一般的化學反應中，如果出現雙穩態系統，穩態的決定是可以藉由起始條件來控制，當系統起始於高產量的穩定穩態且最終濃度介於 C_{ON} 和 C_{OFF} 之間，依舊會導致高產量，反之若起始於低產量的穩定穩態，則將導致低產量。以上是雙穩態著名的遲滯現象 (Hysteresis)。然而對於生物系統、因為基因表現有隨機性，即使起始條件與細胞外的環境都被完美控制，當終刺激物濃度介於 C_{ON} 和 C_{OFF} 之間、細胞受到隨機性影響，將導致同一群體中一部分細胞在低表現穩態，而另一部分在高表現穩態，因此就有了常見的雙峰分布。

1.3 隨機行為對細胞的影響

基因表現的隨機性源於細胞內部參與反應的分子數目極低或是反應發生的時間間隔太長。化學反應起於隨機碰撞、即使是擁有大量反應物數量的化學反應，對於微觀的每一個反應、發生的確切時間依舊為不可預測，但因為同一時間內有很多反應發生、所以平均的反應速率變得可以預測，也因此擁有大量反應物數量的反應可以假設沒有隨機程序，為了方便區別，通稱此類反應方程式為確定性方程(deterministic equations)、描述的是平均行為。反觀生物系統，因為細胞的尺寸通常很小，若反應物的濃度不高、參與反應的分子數目可以低至個位數，此時、即便是反應的平均值亦將呈現隨機性。隨機性所造成的影響並非是傳統反應工程所使用的決定論方程式所能準確預測，因此必須使用隨機模型(stochastic model)。

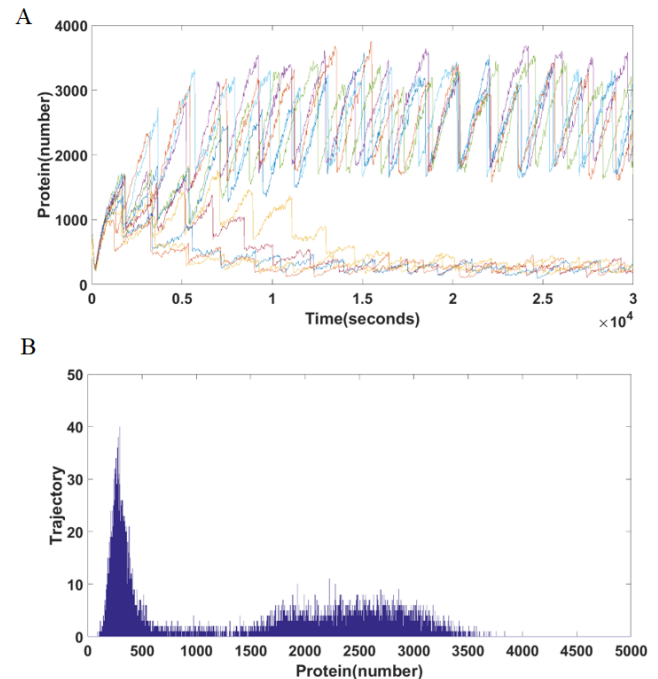
細胞內各種物質的隨機性可用機率密度函數描述，當系統探討的是細胞群體、則細胞之間蛋白質的數量差異越大、蛋白質的機率密度函數分布就越廣、其標準差也越大；反之、若細胞之間的差異小，機率密度函數的分布則比較窄、標準差亦小。若任取兩個細胞，機率密度函數分布較廣的群體有較大的機率取到兩個差異很大的細胞，反之、機率密度函數分布愈窄的群體則愈容易取出兩個差異不大的細胞。當群體由單一親代繁衍而得，細胞間的表型差異起因於隨機程序，而表型的差異主要源於細胞內轉錄、轉譯和基因調控(gene regulation)等過程的隨機性。

此處要特別分清楚個體的隨機行為與群體的機率分布，雖然細胞內的每一次反應皆是隨機發生、細胞內物質也無法準確預測；但是如果統計細胞群體中美個細胞內此物質的含量、卻是可以機率密度函數描述。由此可知：單一反應的隨機性雖是無可避免的，然而機率密度函數的分布則是有可能被操縱的。這就像擲骰子、每一次的結果無法預測，但期望期卻是知道的。另外注意此處的機率密度函數其實是單一細胞重複很多次的結果，只有在細胞間沒有交互作用時才可以被視為是細胞群體的行為。

當雙穩態系統伴隨著基因表現的隨機性，在整個雙穩態區域（即刺激物濃度介於 C_{ON} 與 C_{OFF} 之間）都可能發生穩態改變。換言之，對於任一個細胞而言，在任一時刻都是有可能在ON、或在OFF。當然這跟隨機性的強弱有關係，有些系統如圖二、細胞一但到達穩態後並不太會有穩態的改變，不過即使是這樣的系統，都可以清楚看到系統在還沒有穩定的時候依舊深受隨機行為的影響，無法預測最後會到達哪一個穩態。我們的研究就是要利用改變系統的隨機性影響穩態轉換的時間、從而影響雙峰分布、將細胞聚集在特定的穩態。

2. 操縱隨機性

目前科學界已知可以操縱隨機性的方法，與編碼有關的研究是使用不同的RBS(ribosome binding site)⁷或使用不同的啟動子⁸；與反應網絡有關的則有負回饋控制和不同調(incoherent)前饋控制。然而細胞卻可以精準的控制隨機行為，在不容出錯的必要基因表現上盡量將隨



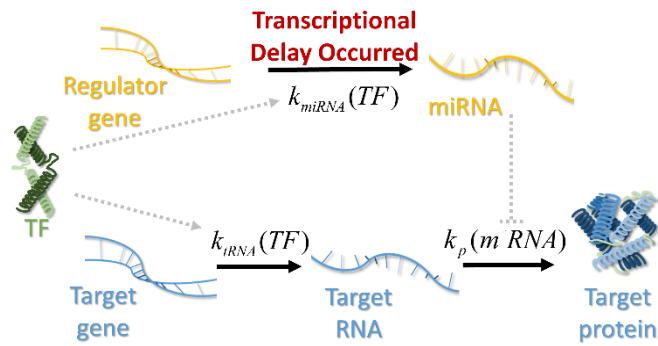
圖二 隨機模擬的軌跡與分布

(A) 每次的隨機模擬都會得到一條軌跡，每條軌跡的值都不盡相同。(B) 累積眾多軌跡後便可以畫出分布，圖中的分布就是取最後一個時間點的所有軌跡數值、經統計畫出。此為一個雙穩態系統，因此呈現雙峰分布。

機性降低，像是大多數持家基因(housekeeping gene)；相反、細胞對於許多回應環境訊號的基因，則希望這些對外界反應的基因上保有極高的隨機性，如此才能有各種不同的應對，並確保群體中至少有些存活下來的個體。由此看來、肯定還有很多在自然界控制細胞內隨機性的方法尚未被發現，而我們的研究就是去發現這些反應網絡。

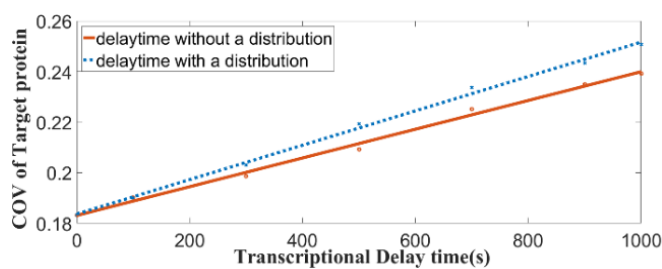
2.1 細胞可以利用轉錄延遲來控制蛋白質的隨機性

我們藉由隨機模型發現、只要系統中存在一個簡單的不同調前饋控制(如圖三)，細胞就可以利用轉錄延遲來控制下游蛋白質的分布。



圖三 不同調前饋控制

不同調前饋控制利用基因網絡中有兩個物質，其雜訊的軌跡相似，且這兩物質中有一方會抑制另一方、進而抵銷其隨機性。這是因為原來miRNA和mRNA受到相同上游轉錄因子的雜訊影響，因此有相同的外部雜訊，當miRNA以前饋控制的方式抑制mRNA的轉譯、就可有效的降低下游蛋白質的雜訊；然而系統遠超過大家想像的那樣簡單，因為轉錄延遲、miRNA和mRNA產出的時間通常不會完全一致，由於兩者產出時間的不同步，miRNA不一定會降低蛋白質的雜訊，有時反而會引入更多雜訊，如圖四⁹紅色線所示，蛋白質的變異係數跟轉錄延遲幾乎呈現直線關係，細胞可以利用改變轉譯延遲時間進而控制下游蛋白的隨機行為。當然轉錄延遲應該也會有隨機性，如果進一步將這個因素考慮進數學模型中，我們會得到圖四藍色虛線，此時細胞可調整蛋白質變異係數的範圍變得更大。



圖四 轉錄延遲對蛋白質隨機性的影響

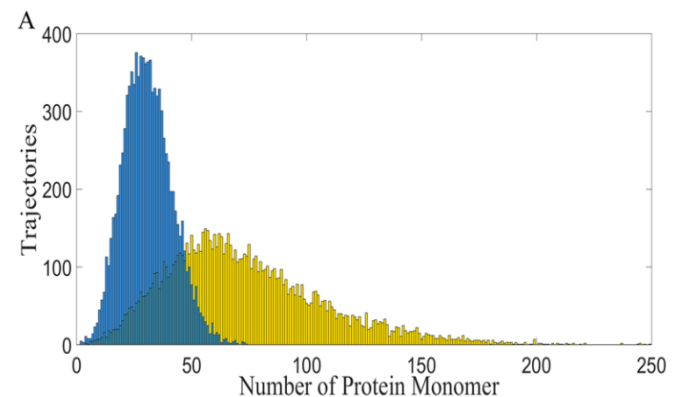
2.2 細胞可以利用蛋白質二聚化反應來改變隨機性

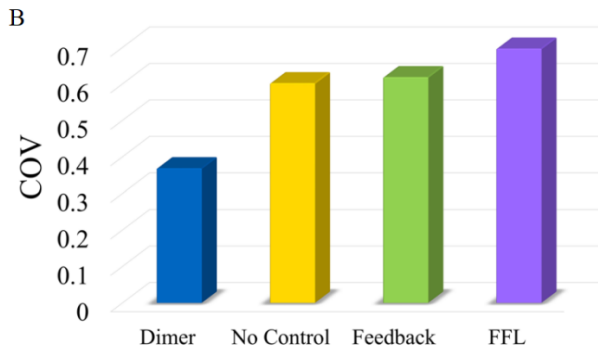
儘管蛋白質二聚體(dimer)十分常見，但在很多系統中、蛋白質單體卻已經擔負了基因調控的功能，此時二聚

體的作用似乎並不明顯，如著名的G protein-coupled receptors (GPCRs)其中的CCR3就是如此，當然還有很多其他系統、像glucocorticoid receptor (GR α)也是如此。

為了瞭解二聚反應的其他功能，我們利用隨機模型觀察一個簡單的基因表現，以檢測蛋白質二聚反應對蛋白質單體的影響，如圖五¹⁰所示，在沒有二聚反應的情況下，蛋白質單體的顆粒數在各個細胞中的分布很廣(圖五A 黃色)，此時不同細胞有著不同數目的蛋白質單體，也就是各個細胞雖然在外界完全相同的情況下，表現卻不一樣。若我們在此時引入二聚化反應，蛋白質單體的分布情況瞬間縮小(圖五A 藍色)，因此細胞每次的表現就很接近，對於需要精準控制的基因網絡，即使二聚體沒有其他實質作用，二聚反應本身就幫助細胞更準確地表現基因!

二聚反應不僅可以有效幫助細胞更準確地表現基因，讓細胞每次的表現都很接近。更可以降低細胞內其他反應對蛋白質單體分布的影響，這是目前已知的前饋和回饋控制所無法輕易達到的，因為前饋控制無法對未知的來源進行控制，而基因表現的回饋控制通常有著較長的路徑，因此無法即時做出反應，從圖五B可以清楚看到，前饋迴路(FFL)和回饋控制在這個情況下不但沒有降低蛋白質單體的雜訊，反而還造成更多雜訊，但二聚反應卻可以有效的降低細胞內其他反應對蛋白質單體分布的影響。



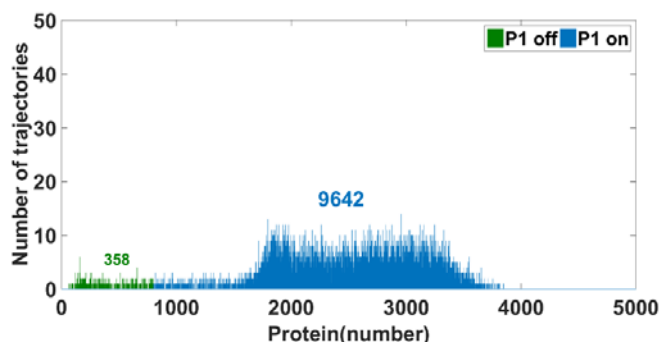


圖五 蛋白質二聚化反應可控制單體的隨機性
(A) 二聚化反應對蛋白質單體隨機性的影響
(B) 二聚化反應可降低其他反應造成的隨機性

3. 控制雙峰分布

3.1 細胞內隨機性可以用以控制雙峰分布

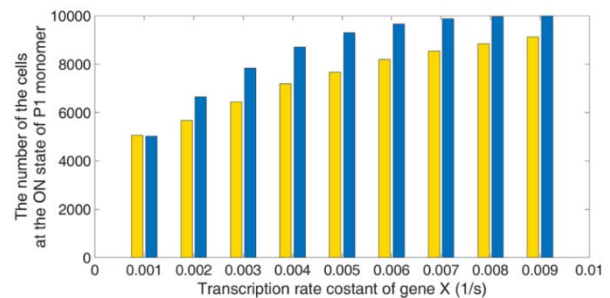
基因表現的隨機程序所引起的雙峰分布會導致細胞群體的異質性，傳統上普遍認為由雙穩態性造成的雙峰分布只能藉由調整刺激物(stimulator)的濃度、對各峰的消長進行控制，但是我們覺得雙峰分布既然是由隨機性所造成，就應該可以利用改變隨機性的方式達到控制各峰的消長。原本均勻分布在兩個穩態、每邊各有50%的細胞、使用改變隨機性的方法可以成功引導超過96%的細胞達到特定的穩定穩態（如圖六）¹¹，比較值得注意的是這個方法並不會改變決定論(deterministic)的表現，也就是從傳統的動力學模型看來，系統中蛋白質的表現並沒有任何改變，無論是穩態或是動態，這是因為我們同時改變了轉錄和轉譯，對蛋白質的產量沒有改量，而改變的只有蛋白質的隨機性。相較於傳統改變刺激物濃度的方式，這個新方法提供了更多的選擇。



圖六 利用隨機性控制雙峰分布

3.2 隨機性改變對雙峰分布的影響比濃度改變更大

對於雙峰分布，雖然濃度的改變確實會影響雙峰分布中兩峰的消長，但隨機性的改變影響更大。圖七¹²中長條表示被成功引導至特定穩態的細胞比例，藍色是濃度改變加上隨機性改變的影響，黃色是只有隨機性改變，如此看來隨機性的改變其實才是主導雙峰分布中兩峰消長的主因阿！



圖七 利用隨機性控制雙峰分布

3. 未來研究方向

我們的研究發現了細胞內的許多反應是可以有效的改變隨機行為，總結來說、蛋白質的二聚反應有著最佳的噪訊控制能力，然而對細胞而言、這樣的降噪機制並非最理想，因為期消耗大量已經產出的蛋白質，在資源有限的情況下並非良策。而利用RNA相互作用以達到降噪的方式雖不需要消耗蛋白質，但成效較差、且RNA的產出依舊需要不少資源。我們相信細胞內必定存在更節能的調控機制，未來我們計畫研究更上游的雜訊控制，亦即細胞內的DNA如何利用它的型態來控制雜訊，DNA的型態切換非常有趣，如果數學上將可轉譯的DNA型態看為1，而無法轉譯的型態看為0，在基因表現中、DNA將不停在0與1之間切換，對於一個系統只有0與1，由自由度分析可以發現只要平均值被確定後、標準差也被唯一確定了，如此情況下DNA又是如何承襲上游轉錄因子的雜訊並傳遞於下游呢！這個謎團的背後應該也正好隱藏著最經濟有效的噪訊控制原理，等著我們去揭開。

1 Li, Q. *et al.* Dynamics inside the cancer cell attractor reveal cell heterogeneity, limits of stability, and escape. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **113**, 2672-2677 (2016).

- 2 Breuer, R. J. *et al.* Stochasticity in the enterococcal sex pheromone response revealed by quantitative analysis of transcription in single cells. *PLoS Genetics* **13**, e1006878 (2017).
- 3 Grange, C. *et al.* Biodistribution of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in a model of acute kidney injury monitored by optical imaging. *International Journal of Molecular Medicine* **33**, 1055-1063 (2014).
- 4 Nikolic, N., Barner, T. & Ackermann, M. Analysis of fluorescent reporters indicates heterogeneity in glucose uptake and utilization in clonal bacterial populations. *BMC Microbiology* **13**, 258 (2013).
- 5 Raser, J. M. & O'Shea, E. K. Control of stochasticity in eukaryotic gene expression. *Science* **304**, 1811-1814 (2004).
- 6 Elowitz, M. B., Levine, A. J., Siggia, E. D. & Swain, P. S. Stochastic gene expression in a single cell. *Science* **297**, 1183-1186 (2002).
- 7 Ozbudak, E. M., Thattai, M., Kurtser, I., Grossman, A. D. & Van Oudenaarden, A. Regulation of noise in the expression of a single gene. *Nature genetics* **31**, 69-73 (2002).
- 8 Murphy, K. F., Balázsi, G. & Collins, J. J. Combinatorial promoter design for engineering noisy gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**, 12726-12731 (2007).
- 9 Lo, S.-C., You, C.-X. & Shu, C.-C. A Practicable Method of Tuning the Noise Intensity at Protein Level. *Journal of Computational Biology* (2020).
- 10 Liu, F.-Y., Lo, S.-C. & Shu, C.-C. the Reaction of Dimerization by Itself Reduces the Noise Intensity of the protein Monomer. *Scientific Reports* **9**, 1-7 (2019).
- 11 Shu, C.-C., Yeh, C.-C., Jhang, W.-S. & Lo, S.-C. Driving Cells to the Desired State in a Bimodal Distribution through Manipulation of Internal Noise with Biologically Practicable Approaches. *PloS one* **11**, e0167563 (2016).
- 12 Jhang, W.-S., Lo, S.-C., Yeh, C.-C. & Shu, C.-C. Inhibitors Alter the Stochasticity of Regulatory Proteins to Force Cells to Switch to the Other State in the Bistable System. *Scientific Reports* **7**, 4413 (2017).

全營生技介紹-



AI Cell智慧細胞打造人類重建世界的「方舟細胞工廠 Cell Ark」

Lance Chang¹

全營生技股份有限公司/ 共同創辦人



2008年取得國立中興大學生命科學系博士，博士後服務於中研院基因體中心，參與生質能源開發與合成生物學研究，期間獲邀至日本慶應大學、美國芝加哥大學與美國能源部作為訪問學者，整合基因編輯相關技術，於2012年成功開發PGASO細胞編輯技術，用於生質能源領域以及天然藥物合成應用。2016年創辦全營生技，為台灣第一家合成生物學公司。

曾獲 第十一屆國家新創獎、科技部創新創業計畫FITI「創業傑出獎」、獲選芬蘭新創大賽 SLUSH Demo Day 冠軍、獲選台北市亮點企業 - 評審團獎與研發卓越獎、獲邀美國休士頓太空總署NASA發表成果

全營生技: www.twbioscience.com

E-mail: lance@twbio.com.tw

何政育 Petter²

全營生技股份有限公司/ 營運長



2012年取得國立中興大學生命科學系博士，為PGASO細胞編輯技術共同發明者。曾任職於台灣纖碧爾酒業股份有限公司，從事精釀啤酒釀造與業務拓展工作。2014年任職於大江生醫股份有限公司，參與建立明日實驗室，開發多種大江生醫原料的勝利方程式及功能性原料為核心的應用產品，並成為明日實驗室及人類微生物共生實驗室主管。

曾主導開發功能性原料77支，生物纖維布膜8種，維護自主原料超過170支，原料發明獎16個，申請及已取得專利數量22個。2020年接任全營生技股份有限公司營運長。

關鍵字：細胞精煉、合成生物學、蝦紅素、PGASO

科學家創業的使命，We Have A Dream!

我們有一個夢想，一個建造以細胞為本的方舟計劃 - Cell Ark，任務是保存重要的生物代謝路徑與未來人類適應新環境的必須元素，主要針對「永續營養」、「抗生素替代」、「淨化環境」、「資訊儲存」以及「生物製藥」。若有機會重建世界時，人類將可以建造比過去文明更永續、更健康的社會。2020年，在眾人的神助下（也許是按照祂的計畫），我們在蘭陽美地蓋了一座「方舟細胞工廠」，邀請所有與全營合作的重要研究團隊一起參與，並且務實地為每一個獨特的細胞，設定成功的商業模式，在可預見的未來，掌控細胞原料等同擁有世界經濟的話語權。

創新是基於重塑這個世界的渴望！

聯合國自然生態評估報告，人類正在加速破壞賴以維生的地球，氣候變遷將導致百萬種動植物面臨滅絕，目前全球經證實已有近 600 種植物徹底滅絕，更有許多物種將在數十年內絕種，而屆時人類也無法獨立生存。「合成生物學」於全球資源供應鏈應用，就是希望能在當前環境浩劫下，透過生物科技創造永續天然原料來源的新選擇。共同創辦人張瑞仁博士與營運長何政育博士，曾參與中央研究院與國立中興大學研究打造出合成生物學(synthetic biology)技術平台，讓益生菌生產本來無法製造的產物。團隊在獲科技部 FITI 創業契機獎後創辦全瑩生技 (Trade Wind Biotech Co., Ltd., TWBIO)。TWBIO 企業使命是透過先進益生菌編輯科技，快速複製擴增珍稀天然物，並以此科技達成：1.保留自然生態；2.維護人類健康；3.增強經濟效益。全瑩團隊更率先提出細胞方舟 Cell Ark 計劃構想，2020 年全瑩生技在短短的 2 年成功打造一座食品級的生技工廠基地，「Cell Ark」啟航目標之一，為協助國內外研究學者真實完成可商業運轉的原料生產模式，由試管生產到噸級量產，依循著全瑩蝦紅素的商轉路徑，打造後續接力的明星高價值原料。特別感謝張嘉修理事長與張煜光副理事長一路以來的指導，並率領台灣生物技術與生化工程學會 30 多位志同道合的教授與專家結盟支持。全瑩生技目前專注開發永續營養、抗生素替代、生物製藥等相關議題產品，以獨步業界的生物科技技術，達成地球與人類永續生機的企業核心價值。

嶄新永續天然原料工藝：以生物合成天然蝦紅素為例

合成生物學轉殖平台-PGASO (Promoter-based Gene Assembly and Simultaneous Overexpression) 細胞編輯技術，是一種可對生物基因體進行設計建構或對天然生物系統重新設計的嶄新生物技術。細胞可視為生技產業的微型工廠，透過細胞編輯技術，能將其內部的基因迴路配合所需隨心所欲的設計組合，此發明榮獲第十一屆國家新創獎肯定。全瑩生技以益生菌編輯技術出發，將生物資訊的人工智慧安裝在細胞中，並指定細胞生產特定天然物，發展核心技術智慧細胞 AI Cell 與其細胞方舟計畫 Cell Ark。技轉中央研究院團隊關鍵技術，透過選定珍稀高價值的超級抗氧化蝦紅素 (Astaxanthin)，建構第一個「細胞工廠」，命名為 ASTA-S 儲存至 Cell Ark，可作為永續天然原料商業運

轉案例，希望可以同時解決市場供應不足、自然生態破壞、物種滅絕、食品安全問題，為人類建構新的永續珍稀天然物供應的新選擇。

過去人類為了取得天然的蝦紅素，包含以大面積海洋牧場及水資源養殖藻類，面臨海水污染與優養化風險；另一天然來源為過度捕撈磷蝦，但造成海洋生態食物鏈出現嚴重斷層，企鵝、海豹及鯨魚等物種缺乏最底層的食物，因此兩種主要天然原料來源都會破壞生態永續。益生菌的細胞工廠只需要低價的糖就能轉化出高價的天然原料，利用益生菌能夠快速複製的特性且無病原疑慮，以獨家的永續發酵科技，量產出更具經濟價值的天然蝦紅素，可彌補目前商化來源的天然蝦紅素供應量不足，預估市場需求高達 5 億美元。全瑩的技術團隊更率先開發出在一次發酵製程中，同步生產多樣產品的細胞精煉製程(Cell Refinery)，也就是在精鍊過程中，除了製造天然蝦紅素外，還可同步製造出多種不同其他產業需要的高價原料。此關鍵技術的目標將是建立零排放的綠色生物工業。更重要的是，透過台灣原創的循環經濟永續製程工藝，使得生物生產天然物的成本競爭力，直接威脅化學合成產業，目標要減少人類對石化產品的依賴，預估市場需求高達 30 億美元。全瑩憑藉此成果榮獲 2019 年台北市亮點企業研發卓越獎與評審團大獎雙料肯定，開創新世代天然蝦紅素細胞工廠，足見其被視為新產業革命的潛力！借助「研發力」與「設計力」打造可有效改善消費者生活的高效產品，廣招認同全瑩企業精神及理念的夥伴，加入我們「NAFU 計畫，用自然的力量 Nature power 來打造未來生活 Future life」，以永續來源的天然蝦紅素原料為核心，協同加入的品牌與廠商合作，共同開發符合各個市場需求的系列產品，快速拓展台灣生技原料與產品開發能力到全世界，進而鏈結大型品牌商與投資者企業結盟，讓台灣技術真正被看到。





立足台灣，放眼國際！

Trade Wind「信風」其實是很著名的氣候現象，信風年年穩定出現猶如潮汐有信，因此稱為「信風」。西方的古代商人藉助信風吹送往來於海上進行貿易，因此「Trade Wind」又被譯成「貿易風」。台灣曾是貿易大國，台灣人一卡皮箱打天下的基因在一群初生之犢的血液中重現，但這次不同，首次由台灣掌控天然原料供應的話語權！

我們欲藉由掌控原料搶進持續成長的國際鮭魚的大市場，在國立海洋大學冉繁華教授的幫助下，於高雄永安冷水魚示範廠用鑽石水養殖的大西洋鮭魚進行試驗，以投餵添加全瑩天然蝦紅素取代傳統化學合成的添加物，未來將可在台灣生產全球唯一飼料不添加化學色素的健康養殖鮭魚，希冀能以此關鍵技術打入歐洲鮭魚飼養商集團供應鏈。為了開拓國際市場，全瑩在 iCAN 計畫的輔導下積極參與國外的競賽與展覽爭取國際曝光機會，在 Gcamp 與芬蘭 SLUSH 新創大賽以「以蝦紅素益生菌：改變高污染傳統鮭魚養殖產業的關鍵技術」一題，一舉拿下「We Rock Finland」冠軍獎項，更獲得台荷加速器 TAIGER 推薦於荷蘭 TNW 大會展覽，亦藉此機會獲得國際大廠關注，目前已成功與北歐的鮭魚產業鏈建立初步研發合作。為了佈局世界供應鏈聯盟，全瑩在經濟部與北市府產發局的新南向政策的協助下，已精準鏈結國際製糖大型企業與台灣發酵企業並進行量產測試計畫合作，更與泰國的蝦研究產業、新加坡的未來食品新創產業、中國大陸的大閘蟹養殖產業、

馬來西亞知名大學 UCSI 及 UPM 水產抗病科技，進行不同程度的科技與產業合作。我們的天然蝦紅素鮭魚與水產真的在國際飼養了！



要持續開發新的多樣產品，同時對細胞工廠基因體大規模的進行編輯，需要更經濟且更有效率的 DNA 合成科技。全瑩生技 TWBIO 獲得經濟部 TIEC 計畫支持前往美國矽谷與波士頓鏈結，成功與美國 TWIST Bioscience 結盟並成為台灣 DNA 合成業務獨家代理商，可以提供台灣科學產業超優惠的技術服務也加速團隊新產品開發。為了用行動支持 Cell ARK 計畫，全瑩提出「You Design! We Build It!」的科學產業化活動，希望把過去在矽谷學到的合作經驗，分享給台灣其他團隊，進而創造出「台灣生物小矽谷」的雛形。此外，全瑩團隊的 AI Cell & Cell ARK 概念，在合作者國立成功大學吳意珣教授與美國陸軍科學家的推薦下，於 2019 獲美國休士頓太空總署 NASA 邀請演講。更獲得經濟部 BPIPO 與合作者中國醫藥大學吳永昌老師的推薦下，與武田藥廠為首的日本藥商團 JPMA 進行藥用天然物合作鏈結。全瑩「方舟細胞工廠」概念在台灣駐布拉格科技組組長顏宏偉教授的指導下畫出了藍圖，在發酵金童羅文鑫博士的輔導下，成功落實了一座食品級的生產工廠，將來可以協助國內外研究學者依循著全瑩的商轉路徑與國際夥伴接力未來的明星高價值原料，也讓全球夥伴有延續不中斷的高效原料。將生物科技透過這樣的商業模式與世界接軌化身生物經濟，這也是全瑩生技股份有限公司取名 Trade Wind Biotech (TWBIO) 的原因。

全瑩的成長有太多人的幫忙無法一一感謝，最實際的回饋就是貢獻出「方舟細胞工廠」，用團隊經驗「科技力」來幫助登船研究者縮短研發與量產製程的摸索時間，貢獻鏈結「商業力」降低登船合作者尋找商機與貴人的機會成本。台灣四面環海主要靠貿易風行世界，全瑩想要靠著「TWBIO 台灣的細胞方舟國家隊」做全世界的貿易，我們有信心，這股讓所有合作者「全贏」的貿易風將會席捲全球！



全瑩生技
TRADE WIND BIOTECH



科學
SCIENCE



細胞編輯
CELL EDIT



永續
SUSTAINABLE



生合生物科技-

啟動健康因子 從益生菌開始



林金生

生合生物科技股份有限公司 菌種研究所 所長

生合生技: www.synbiotech.com

E-mail: jslin@synbiotech.com.tw

關鍵字：乳酸菌、益生菌、微生物體 (microbiome)

生合生物科技股份有限公司成立於2000年，為一家專精於乳酸菌研發、生產製造與銷售一條龍的國際級生技公司。從維護人體健康、創造優質生活為出發點，並希望對「永續綠色產業」及「環境保護」盡一份心，以「啟動健康因子，從益生菌開始」為理念，秉持著「責任、品質、效率、服務」的政策，打造「關愛人類、關懷地球、關心未來」的願景，藉由開發乳酸菌的新功能與應用，改善人類、動植物與生態的健康發展。經過廿年的努力與發展，產品包括功能性人體保健益生菌、發酵乳飲品開發、植物保鮮、畜牧與水產無抗生素替代方案，已將乳酸菌應用擴及國內外市場與各產業鏈。

菌種資料庫平台 - 優質菌株篩選與管理

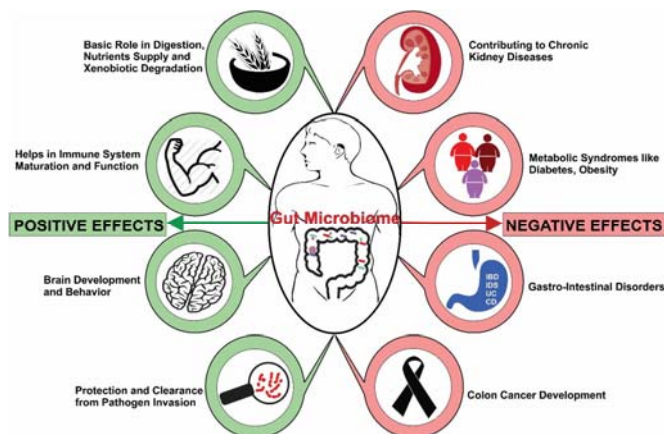
生合累積至今有超過 2000 株菌貯放在菌種庫中，從自然界素材或特殊環境篩選乳酸菌株時，以商業用培養基先將優勢乳酸菌挑出，以菌種鑑定方式去除雜菌汙染以及菌種的純化，並經過耐酸性、耐鹽性、耐膽鹽與培養基等分析，再以腸道細胞平台、抗氧化分析、免疫調節能力等平台確認其特性，將數據集中在菌種研究所的 E 化平台，依照開發所需與設定條件，可快速篩選適合菌株，再進行醱酵條件的分析與控制菌種品質。

微生物體與乳酸菌應用研發中心

從 2007 年美國國家衛生研究院(National Institutes of Health)展開人類微生物體計畫(Human Microbiome Project)，我們開始認識與了解與我們共存的微生物，也慢慢解開這些微生物如何影響我們正常的生理功能與疾病的傾向。

人體大約有 3×10^{13} 個細胞，但卻同時有相同數量的微

生物棲息在我們身上，這些微生物散佈於人體的皮膚、眼睛、鼻腔(呼吸道)、口腔(消化道)及生殖泌尿道。這些數量的微生物重量介於 0.9-2.7 公斤，與大腦相仿，所以有人把身體的這些微生物稱為「被遺忘的器官」。而這一「被遺忘的器官」帶有超過人類百倍以上的基因數。這十幾年的研究發現，這些微生物與所攜帶的基因深深影響我們的健康甚至行為 (圖一)。



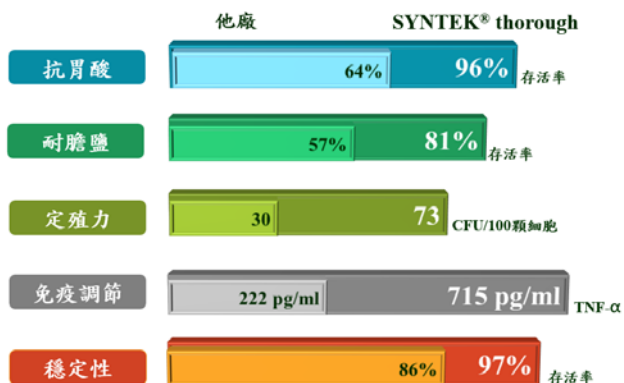
圖一、微生物體對宿主健康的影響 [1]

為了深入了解人類微生物體對健康的影響，生合於 2017 年申請了經濟部 A+企業創新研發淬鍊計畫 - 鼓勵國內企業在臺設立研發中心計畫，成立了「微生物體與乳酸菌應用研發中心」，增聘碩、博士級高階研究人員，投入先進研究設備，探討微生物體與運動表現、肥胖、免疫疾病甚至老化的相關性，並開發相關應用的乳酸菌產品。另一方面，在禽畜水產的應用上，我們也發現了以乳酸菌為主的益生菌產品可以透過改變經濟動物(雞、鴨、豬、魚、蝦)的腸道菌相，提升生長性能，抵抗疾病，甚至改變屠肉品質。

核心技術 - SYNTEK® thorough 菌種優化製程系統

建立好的品質，要建立好的技術作為基準，生合菌種研究所與各大學術單位合作優質菌株以及結合大數據的系統統計乳酸菌發酵、凍乾與生產的配方累積，設計出核心技術 - SYNTEK®thorough 菌種優化製程系統，從研究技術、生產技術、品質控管等環節，整合發揮出產品最佳的

SYNTEK® thorough 提升菌株各項能力



效能，整體提升乳酸菌種商業化應用的價值。

圖二、生合公司產品與國內其他公司產品品質特性比較

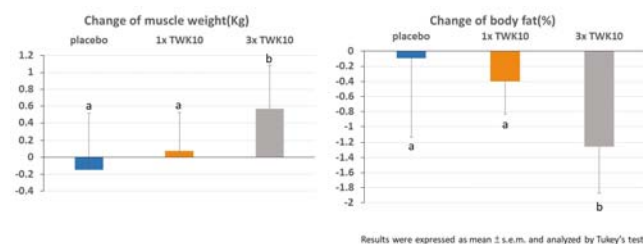
創新產品-運動益生菌 TWK10®

植物乳桿菌 TWK10® (*Lactobacillus plantarum* TWK10®) 是從台灣泡菜篩選而來。根據國立體育大學與輔仁大學的研究發現，小鼠餵食 TWK10®一段時間後，在沒有任何運動訓練的情況下可以增加其運動表現，包括提升前肢抓力、負重游泳等，同時可以降低運動過程所產生的代謝產物乳酸與氨。該研究還發現餵食 TWK10®後小鼠的肌肉量增加，脂肪量減少，具有改變體組成的功效 [2]。進一步進行人體試驗，以跑步機來測試運動表現，發現每天攝食兩顆含有 TWK10®的膠囊，持續六週，在沒有任何運動訓練的情況下可以明顯提升運動耐力(圖三) [3]，同時也可以改變體組成，提高肌肉比例，降低脂肪含量(圖四)，與動物試驗的結果一致。攝食益生菌可以在沒有運動訓練的其況下提升運動表現，並增加肌肉量，是前所未有的新發現。

這樣的研究成果吸引了全球領先的 CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) 集團之一的龍沙集團(Lonza Group Limited)的注意。經過一年多的交涉談判，雙方簽署獨家合作協議。龍沙將在美加、歐洲和巴西市場獨家銷售 TWK10®，同時雙方將共同致力於進一步開發和優化 TWK10®，並開拓新的市場和應用。



圖三、TWK10 提升運動表現



圖四、TWK10 改變身體肌肉與脂肪的比例

創新產品-芯來旺®健美菌

促生長抗生素大量添加於禽畜飼料雖然可以讓禽畜長得快，不易生病，容易管理，但是也造成了抗藥性基因的擴散，危及人類的健康，也引起了消費者的恐慌，紛紛要求能限制或是減少使用。在各種替代方案中，益生菌是最受矚目的一種。除了可以提升飼效，促進生長之外，生合公司也積極研發能替客戶創造差異化與額外的價值的產品。複合乳酸菌“芯來旺®健美菌”，除了可以提升飼效促進生長之外，還可以降低豬隻屠體的皮下脂肪，增加肌間脂肪(表一)，提高肉品的品評接受度(表二)，符合現代人「吃得健康」，但也「吃得美味」的需求。

表一、芯來旺®健美菌影響脂肪及瘦肉率分布

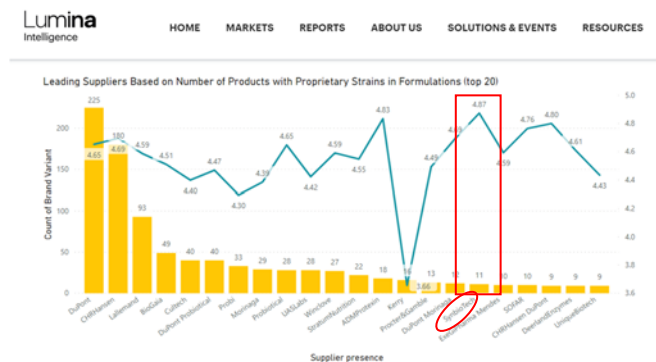
	芯來旺®健美菌 vs. 對照組	芯來旺®健美菌 vs. 抗生素
皮下脂肪	-20 %	-19 %
肌間脂肪	+17 %	+54%
腰眼面積	+46 %	+34 %
里肌肉重	+28 %	+30 %

表二、芯來旺®健美菌提升肉的感官品評表現

	對照組	抗生素組	芯來旺®健美菌
風味	4.18 ±1.15	4.00 ±1.25	4.05 ±0.91
多汁性	3.55 ±1.38 ^{ab}	3.18 ±1.11 ^b	3.91 ±1.00 ^a
嫩度	3.50 ±1.16	3.36 ±0.82	3.89 ±1.20
總接受性	4.45 ±1.01	4.14 ±1.17	4.59 ±1.01

顧客滿意

根據國際市調公司針對國際上前 20 大益生菌公司及其客戶所進行的調查報告顯示，生合公司雖然在整體的產品數量上比不上國際大廠，如 DuPont 或是 Chr. Hansen，但是在整體的客戶滿意度上，是所有調查公司中最高的，顯示生合公司產品的品質已獲得客戶普遍的讚賞(圖五)。



圖五、最受客戶滿意之益生菌產品供應商

結語

隨著對微生物組的研究與了解，微生物組對人類或是動物健康的影響將被一一解開。益生菌產品的應用將不再侷限於傳統的腸道健康與免疫功能；益生菌也不再侷限於乳酸菌。從人體微生物組挖掘影響人類健康的關鍵微生物，將成為「次世代益生菌」研究的主軸。

生合公司將持續投入研發資源，研發能提升人類生活品質的創新性益生菌產品，同時亦將持續精進生產技術，提供穩定性佳的高品質產品。

- [1] Dekaboruah, Elakshi et al., 2020, *Archives of Microbiology*.
- [2] Chen, Yi-Ming et al., 2016, *Nutrients*.
- [3] Huang, Wen-Ching et al., 2018, *Chinese Journal of Physiology*.

「生化工程獎章」得獎者_蔡少偉教授



蔡少偉教授

長庚大學化材系 退休教授

國立成功大學 化學工程系 退休教授

tsai@mail.cgu.edu.tw

關鍵詞: 生化工程、酵素工程、介質工程、基質工程

非常感激「生物技術與生化工程獎章委員會」的推薦並通過頒給本人2020年度「生化工程獎章」。本人除歡欣接受此殊榮外，更對推薦理由「長久以來在生物技術與生化工程領域的付出及貢獻，以及研究成果卓越」敬表謝意。

1982年本人有機會進入學術界後，先從「分離程序及輸送現象」進行學術研究，1987年於美國從事博士後研究時得以有機會接觸「逆微胞及酵素催化」領域。1988年回國後在考慮未來研究成果的工業可應用性後，決定轉入「酵素催化及發酵」的研究，並聚焦於不須輔因子參與並於逆微胞相、油相、或水-油兩相介質中「脂肪分解酶與酯解酶」之催化與模擬。1990年因緣際會再將研究主題聚焦於「鏡像異構酸之酵素製程開發」。30年以來不棄不離而樂於悠遊其中，且研究內涵不外乎在產品導向(鏡像異構藥物或其前驅物)驅使下，嘗試從「酵素工程」、「介質工程」、「基質工程」三個面向探討酵素製程之最佳化。同時為了與具化學專長之研究成果區別，實驗的設計與數據皆會應用「化工動力學及反應熱力學」原理進行分析與說明。雖然迄今所開發的酵素製程尚無工業應用實例，但相信研究成果所建議的研究策略與分析方法，尤其是以N-醯基唑類(azolides)為基質的構想，應可提供後學進行後續研究之參考。

再感謝一路合作的實驗室研究夥伴，以及科技部長期研究經費的支持。

Education:

D. Eng., 1985, Department of Chemical Engineering, National Cheng Kung University, R.O.C.

MS, 1979, Department of Chemical Engineering, National Cheng Kung University, R.O.C.

BS, 1977, Department of Industrial Chemistry, National Tsing-Hua University, R.O.C.

Professional experience:

Professor, Department of Chemical and Material Engineering, Chang Gung University, 08/01/2018-07/31/2020

Professor, Institute of Biochemical and Biomedical Engineering, Chang Gung University, 08/01/2005-07/31/2018

Director, Institute of Biochemical and Biomedical Engineering, Chang Gung University, 08/01/2006-07/31/2013

Visiting Professor, Institute of Thermodynamics and Thermal Process Engineering, University of Stuttgart, Stuttgart, Germany, 08/01/2004-10/31/2004.

Associate Dean, College of Engineering, National Cheng Kung University, 09/01/2002-07/31/2004

Professor, Department of Chemical Engineering, National Cheng Kung University, 07/01/1989-07/31/2005

Professor and Chairman, Department of Chemical Engineering, National Cheng Kung University, 08/01/1996-07/31/1999

Visiting Professor, Department of Chemical and Biochemical Engineering, University of Iowa, Iowa, USA, 02/01/1994-01/31/1995

Director, Division of Academic Service, Office of Academic Affairs, National Cheng Kung University, 08/01/1990-07/31/1993

Associate Professor, Department of Chemical Engineering, National Cheng Kung University, 07/09/1985-06/30/1989

Visiting Scientist, Department of Chemical Engineering, MIT, Massachusetts, USA, 09/01/1987-06/30/1988

Instructor, Department of Chemical Engineering, National Cheng Kung University, 08/01/1982-07/08/1985

Publications:

Referred papers (English): 134

International conference presentations: 47

Others: patents: 6; book chapters: 3; journal papers in Chinese: 6

「生化工程獎學術服務獎」得獎者_魏毓宏教授



魏毓宏教授

元智大學 生技所教授

yhwei@saturn.yzu.edu.tw

關鍵詞: 生化工程、化妝品、生技醫藥、生物高分子材料、生質燃料

服務是一種態度，一種行為，一種履行任務與績效達成的手段。我想服務的初衷與本質，絕對不是為了獲獎。然而能榮獲台灣生物技術與生化工程學術服務獎，對我而言，絕對是一種驚喜，一種鼓舞，亦是一種肯定。

回首來時路，踏進學術圈，已逾二十餘載。期間感恩與感謝的人太多。但，想藉此獲獎機會感謝兩位教育我、提攜我的貴人—清大化工系朱一民教授與成大化工系張嘉修教授。其中，朱一民教授不僅是我博士論文指導教授，更是帶領我進入生物技術與生化工程領域的啟蒙老師，他孜孜不倦的為學態度，寬和待人的處事精神，一直是我臨摹學習的榜樣。進入學術圈後，張嘉修教授不僅是我第一個研究夥伴，更是在研究方面，提攜我與資助我最多的學術前輩。他追求卓越的研究態度，提攜後進的無私精神，與著作等身的研究成果，雖知望塵莫及，但仍是我努力追求的目標與崇拜的偶像。

進入元智大學後，一直秉持與人為善與積極服務的處事原則。因此，任職元智大學二十餘年，期間無論以主辦或協辦的身分，承辦生物技術與生化工程領域幾項重大學術研討會。包含：第二屆海峽兩岸生物聚酯研討會(2007)、第十三屆生化工程研討會(2008)、生物技術研討會-藥用真菌生技保健產業之產學經驗交流(2009)、第十六屆亞太青年生化工程研討會(YABEC, 2010)、海峽兩岸生質能源研討會(2010)、第六屆國際生質高分子研討會(2017)、第十屆桃園四校生命科技學術研討會(2017)等。籌辦過程，雖然辛苦，但每每點閱歷史照片，心中仍有莫名的激動與驕傲。

家庭永遠是學術工作者最大的精神支柱，沒有家庭的支持，學術工作者誰能日以繼夜，無私無怨的奉獻他的寶貴時間在研究及服務工作上？得獎之餘，衷心感謝我的內人與孩子們，感謝他們默默的支持與鼓勵。

經歷：

元智大學 生技所 教授 (2011/08~迄今)

元智大學 生技所 所長 (2006/08~2017/07)

元智大學 生技所 教授 (2011/08~迄今)

元智大學 生技所 副教授 (2006/08~2011/07)

元智大學 生技所 助理教授 (2003/08~2006/07)

信東生技 三廠 廠長 (2002/08 ~ 2003/07)

信東生技 三廠 副廠長 (2000/07 ~ 2002/07)

信東生技 研發部 研究員 (1998/06 ~ 2000/06)

魏毓宏教授研究專長涵蓋：生技特化品、生技化妝品、生技醫藥品、生物高分子材料、生質燃料及生物復育等領域。魏毓宏教授發表SCI學術期刊論文已超過90餘篇，同時，擔任多個 SCI 學術期刊論文審查委員及編輯委員，學術成果豐碩。學術榮譽包含榮獲2010年日本生技學會頒發之Young Asian Biotechnologist Prize、有庠傑出教授獎、元智大學研究傑出獎等。

曾執行科技部、經濟部、農委會、核能所等各項政府研究計畫，並多次榮獲科技部優秀研究人才獎勵。曾任職信東生技公司新竹科學園區三廠廠長，具多項產學合作計畫主持經驗，產業實務經驗豐富。

任職元智大學生物科技與工程研究所長任內，籌辦多場國際研討會，如第二屆海峽兩岸生物聚酯研討會(2007)、第十三屆生化工程研討會(2008)、生物技術研討會-藥用真菌生技保健產業之產學經驗交流(2009)、第十六屆亞太青年生化工程研討會(YABEC，2010)、2010年海峽兩岸生質能源研討會(2010)、第六屆國際生質高分子研討會(2017)、第十屆桃園四校生命科技學術研討會(2017)等。

擔任台灣生物技術與生化工程學會第六屆監事、第七屆常務理事。

編後語



吳意珣副教授

BEST 季刊責任編輯

國立成功大學化學工程學系

yswu@mail.ncku.edu.tw

TEL: +886-6-2757575 Ext. 62648

2020 年即將進入尾聲，感謝各屆先進的協助及撰稿，BEST 季訊第三期將承先繼後介紹合成生物學、代謝工程、生物技術等領域的典範學者及優秀年輕學者。國內生化工程的發展，實在需要更多傳承，產生世代間共同的故事。另外業界的脈動，更可以看見新創的力量。謝謝主編陳博彥教授，責任編輯姚少凌教授、李思禹教授、蔡仲隆教授及林一蘋博士，大家努力串起這麼多人物報導。

回顧過去這一年，COVID19 的全球大流行，不止是一堂活生生的公共衛生課題，疫苗的研發製造及生物科技的前沿發展，更是厚植人心。生物技術與生化工程學會秉持培養人才，落實產學合作，透過 BEST 季訊的報導，讓薪火相傳的力量，吸引更多新生代人才加入在台灣的生物技術發展行列。

吳意珣 庚子年於成大化工

2020.12.30