



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 110 年 03 月發行

本期內容

- | | |
|------------------------|----|
| ◎ 資深典範教授講堂_段國仁 | 1 |
| ◎ 資深典範教授講堂_劉宣良 | 5 |
| ◎ 年輕學者講堂_簡秀紋 | 10 |
| ◎ 年輕學者講堂_陳亦君 | 13 |
| ◎ 產業平台_嘉年生化產品有限公司 | 16 |
| ◎ 產業平台_金穎生物科技 | 20 |
| ◎ 編後語_蔡仲隆 | 23 |
| ◎ 第26屆台灣生物技術暨生物工程國際研討會 | 24 |

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、吳意珣、蔡仲隆、
李思禹、林一蘋

遊走於學術跟產界之間



段國仁

大同大學化學工程與生物科技學系
104台北市中山區中山北路3段40號

E-mail: duan@gm.ttu.edu.tw

電話：02-25929436

關鍵字：機能性寡糖、發酵技術、啤酒釀造、植物保護、生乳加工

回顧在大同大學的教學研究生涯可以說充滿感恩與喜樂。大同 30 多年的期間感念大同公司創辦人林尚志老先生與大同大學校長林挺生博士在美麗的台北市中山北路創辦這所大學。當初剛到大同報到時，學校說有化學工程系跟生物工程系讓我選，我毫無懸念的選擇生物工程系，因為在密蘇里大學同一實驗室的學長是從 Monsanto 來的，他說 Monsanto 已經將重心完全放在生物科技領域，也就是後來出現的基改黃豆、玉米、棉花等種子的發展。

生物工程系當時是全國唯一的系，民國 75 年第一屆學生招進來，在課程規劃就有請教過台大黃世佑教授、成大黃定加教授。初期的研究有賴黃世佑教授與清華大學吳文騰教授的提攜與他們兩位的人脈而認識國內與日本早期從事生化工程方面研究的學者。後來吳文騰教授倡議籌組台灣生化工程學會，開始每年 6 月舉辦的研討會，或不定期籌組團隊到國外參加 AFOB 的前身，亞太生化工程研討會 (APBioChE)，定期遇到這領域的好朋友，留下許多珍貴的照片，留下滿滿的回憶。

1. 大同大學初期

民國74年在大同大學第一年，那時候還沒有生物工程系的學生，但原先在化學工程系的生物科技實驗室就已經有一座1噸級的發酵槽，以及一座生產環狀糊精的實驗工廠。原來大同大學化工系在民國70年開始就籌設生技實驗室，聘請黃世佑老師來籌組一間能做生物科技領域研究的實驗室，黃教授達成初步任務之後引薦一位日籍顧問野本正雄博士，他推薦大同公司可以發展環狀糊精的生產技

術。我在大同初期就在進行工業化生產環狀糊精的開發，以及在相關領域的應用及銷售，當時聘請一位業務去做市場開發。後來因為市場不符合預期，經過幾年的努力之後，就放棄這項產品。初期在環狀糊精方面的經驗，讓自己體會到一家公司不能單靠一項產品來維持公司的營運，光就聘請的業務來說，業務出去拜訪客戶只能端出一項產品，這是完全不合成本，還有規劃一套生產線最好能生產許多產品以提高設備的稼動率，聘請的現場操作員工才不會時常閒置在那裏。

2. 機能性寡糖

在一偶然的機緣，透過目前在加拿大 Sachachewan 大學服務的林延漢教授的介紹認識在桃園環泰企業股份有限公司的蔡長龍副總，他提到日本開始發展一些機能性寡糖類能資化人體腸道的比菲德氏菌的功效，具有相當的發展潛力。這些寡糖類以果寡糖 (Fructooligosaccharides, FOS) 與半乳糖寡糖 (Galactooligosaccharides, GOS) 因為能利用酵素法合成，且資化比菲德氏菌的效果最顯著，最具有商業潛力。後來幸運篩選到一株日本麴菌 (*Aspergillus japonicus*) 所分泌的 β -呋喃果糖苷酶 (β -fructofuranosidase) 以高濃度的蔗糖(>30 %)為原料進行果糖轉移反應，能生成55%(乾基)以上純度的果寡糖，這與當時日本一株專利黑麴菌(*Aspergillus niger*)的表現差不多，具有極高的工業化潛力，後來這株日本麴菌生產果寡糖的技術技術移轉給蔡長龍先生在大陸創辦的公司。在研究機能性寡糖的技術也進行一些酵素純化、酵素特性、

酵素反應動力學、固定化酵素等方面的研究，機能性寡糖的研究可說在我早期研究生涯提供源源不絕的題材。除了果寡糖之外，我還研究半乳寡糖、異麥芽寡糖的合成等領域。看到現在國內逐漸能接受藉由攝食益生菌與益生源來保養腸道的健康頗感欣慰。目前乳酸菌除了人用之外，也因為大家對於無抗生素養殖的重視，畜牧業對於益生菌、益生源的需求越來越高，但益生菌成本畢竟還是比益生源高得多，所以機能性寡糖類在畜牧業的應用還會繼續的成長，畢竟畜牧業對於益生菌與益生源的需求比人用還多很多。

3. 發酵技術

在 1990 年代使用遺傳工程 *E.coli* 生產異源性蛋白質是一個很熱門的研究題材，如何進行高細胞密度的培養是一關鍵的技術。饋料發酵是提高細胞密度的唯一方法，本實驗室比較包括 pH-stat, glucose-stat, CER (carbon dioxide evolution rate) 三種饋料發酵的策略，結果發現 pH-stat 是一種最簡單也不需要投資額外設備的發酵策略，因為用 glucose-stat 饋料發酵需要一台能自動取樣的 glucose sensor，這設備並不便宜，以 30 年前來買，要價 50 萬台幣以上，但即使將發酵液的葡萄糖控制在 0.1% 的範圍內，仍然會產生抑制細胞生長的醋酸。利用 pH-stat 的饋料發酵只需要利用一般發酵槽配備的加酸加鹼的控制器就可以，因為發酵液內的葡萄糖碳源被代謝完之後，細菌會轉而代謝原先分泌出來的醋酸，而使發酵液的 pH 值上升，搭配溶氧電極的觀察，譬如當發現溶氧上升到 80% 以上的飽和度，表示細胞已經快要休止的狀態，這時候就可以利用饋料的蠕動馬達饋入新鮮的饋料培養液，所以利用酸鹼控制器就能簡單的達成 pH-stat 饋料的目的。至於 CER 的饋料方式雖然可能讓細胞的比生長速率較 pH-stat 的饋料高，但由於維護線上偵測 CO₂ 的儀器比較麻煩，所以我之後並不採用這種控制策略。

利用氧化還原電極(ORP)做為厭氧發酵或要控制微量好氧狀態的發酵是很好的工具。譬如發酵比菲德氏菌需要絕對厭氧的環境，如何知道發酵結束可以收槽，這時候如果在發酵系統有放入 ORP 電極，便能夠觀察 ORP 變化，在發酵進行中，ORP 值是一路降低的，當降到最低點表示發酵差不多結束了，可以收槽，這種發酵現象也可以用在乳酸菌的發酵。

利用氧化還原電極用於發酵酵母菌生產其代謝產物也是一非常好用的控制工具，譬如利用 *Candida tropicalis* (ATCC 9968) 將木糖(xylose)進行生物轉換成木糖醇(xylitol)的發酵程序，除了放入木糖之外還需放入葡萄糖以提供細胞生長所需要的碳源，在許瑛棋教授與我所發表的論文中，將發酵分成兩階段，第一階段通入較多的氧氣以提供細胞生長的環境，第二階段則進入微量好氧的狀態，利用 ORP 電極控制通氣，將 ORP 控制在 -120, -180, -240 mV 的設定值，結果發現木糖轉換成木糖醇的比例最高可以達 95% (1)。

利用氧化還原電極於濃醪酒精發酵也能促進酒精的生產，在林延漢教授與我合作發表的論文指出，當葡萄糖濃度達到 250 g/L, 300 g/L 的酒精發酵中，利用微量曝氣，控制 ORP 在 -150mV 能提高酒精的比生產速率，以及最後的酒濃度，這是因為在濃醪環境酒精的累積對於酵母產生毒害，藉由微量曝氣不但能兼顧酵母菌的增殖也能促進酒精的生產(2)。

Table 1. Fermentation of D-xylose into xylitol by *C. tropicalis* ATCC 9968 with glucose-feeding controlled by ORP-stat under different conditions. The results were obtained from duplicated experiments.

Aeration rate (l min ⁻¹)	ORP (-mV)	D-xylose (final) (g l ⁻¹)	Xylitol (final) (g l ⁻¹)	D-xylose (consumption) (%)	Xylitol (conversion) (%)	Xylitol (productivity) ^a (g l ⁻¹ h ⁻¹)	Dry cell wt (g l ⁻¹)
0.4	120	6	36.5	94	39	1.73	19.8
0.2	120	36	46.3	64	72	2.23	18.4
0.2	180	0.56	95.3	100	95	4.68	22.8
0.2	240	4.4	77.2	95.6	81	3.78	20.9

^aXylitol productivity in the second stage of fermentation.

4. 啤酒釀造技術

大約在 1995 年左右，大同大學的校長林挺生在學校會議時指示我去研究啤酒是如何做的？在那個沒有網路的年代，一些資料只能從大學圖書館或當時的台灣省菸酒公賣局的圖書館搜尋，找到資料沒有大麥芽這種原料也是沒能把啤酒做出來，後來找到專供公賣局麥芽的原來是一家民營企業，叫台灣麥芽股份有限公司位於新北市深坑，這家是前省議會議長許金德創辦的企業，那時藉口研究大麥芽的酵素才買到幾公斤的大麥芽，可見當時要研究手釀啤酒的艱深歷程。

為了規劃啤酒廠的籌設，找到台灣麒麟工程股份有限公司的幫忙規劃啤酒建廠事宜，麒麟工程是 100% 日本麒麟啤酒投資的公司，在台灣許多食品飲料廠的建廠規畫都由麒麟工程完成如金車葛瑪蘭威士忌的第一條產線。當時除了規劃啤酒廠之外，也出國去考察許多啤酒廠，如美國 Miller 在威斯康辛州 Milwaukee 的總部，韓國 OB (Oriental Brewery) 在首爾的工廠，也藉由開學術研討會的機會去日本京都拜訪日本黃鶯(Kizakura)酒造，這家公司在京都伏見區的釀造清酒大廠，因為日本政府開放“地啤酒”的設立而在他們的工廠園區畫出一塊區域，建造一座微型啤酒廠與餐廳。這家精釀啤酒廠在 20 年之後，我帶太太重新造訪此地時已經變成更大規模的啤酒廠，更名為京都啤酒。

2002 年台灣加入 WTO(世界貿易組織)，台灣菸酒公賣正式走入歷史，大同公司最後並沒有投資啤酒廠，我則將過去幾年在啤酒領域的知識化成在大同大學開授啤酒釀造的課程，後來也與清華大學的財團法人自強工業科學基金會合作對社會人士開設短期的啤酒釀造知識與實作的訓練課程。在 2003 年與兩位來參加過我啤酒釀造課程的學員創辦北台灣釀酒有限公司，實際參與精釀啤酒的市場。

過去的 10 年是台灣精釀啤酒遍地開花的年代，許多事業有成的實業家或企業家的第二代、三代紛紛投入精釀啤

酒的市場，如台虎精釀、掌門精釀、吉姆老爹啤酒工場，也有我學生畢業後創辦的啤酒頭釀造，推出台灣茶系列的 24 節氣啤酒，最後的大咖金車集團也跨入啤酒事業，這些精釀啤酒的新力軍使台灣的餐飲市場豐富多元，而我的學生畢業後也有一些在這些精釀啤酒公司任職。



圖一、北台灣麥酒公司精釀啤酒系列

5. 植物防護技術

個人最近 15 年來的研究比較多涉獵在利用微生物在植物防護與促進植物生長的領域，會從事這領域的研究是在聽過行政院農委會藥物毒物試驗所謝奉家博士的啟發，謝博士的演講提到有關他開發液化澱粉芽孢桿菌的經驗，發現原來生化工程領域也能踏入植物保護這一塊。這包括對抗植物病原菌的菌類的篩選，植物保護相關微生物的發酵，以及其有效代謝產物的分離純化或優化發酵技術的開發。

開始實際上投入這領域則是從陽田生物科技生產的堆肥中，篩選出具有多功能性的 *B. subtilis* YT，在液態發酵具有分泌高濃度 iturin A 的能力。認識陽田生物科技公司的總經理周嘉崇先生是透過過去研究室的專任助理介紹的，周先生原先在光武工專化工科任教，本要來跟我念博士班，後來家族的堆肥事業需要他全力投入而辭掉教職。這株 *B. subtilis* YT 使用 2%蔗糖、1%大豆蛋白作為液態發酵的培養基，能得到 353 mg/L 的 iturin A。在平板培養基證明具有對抗立枯絲核菌 (*Rhizoctonia solani*)、尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum*)、以及導致芒果炭疽病的 (*Colletotrichum gloeosporioides*) 等植物病原菌的能力，已經通過行政院農業委員會公告為具有溶解無機磷功能的微生物，適合做為土壤改良之用，也可以噴在作物葉面上防護病原菌的感染。這株菌也由陽田生技應用在畜牧業與漁業養殖方面。

後來又從陽田生技的堆肥中篩選到一株鏈黴菌，具有強力對抗植物病原真菌的放線菌，並鑑定為 (*Streptomyces lydicus*)。 *S. lydicus* 具有對抗廣泛種類的微生物的能力，此鏈黴菌能夠分泌 Natamycin 對包括真菌類與細菌類都能發揮對抗的效果，而且對哺乳動物細胞並無太大毒性。在平板培養基的對抗試驗發現 *S. lydicus* 對抗 檸檬炭疽病 *Colletotrichum gloeosporioides* 的情形，以及對抗立枯病 *Rhizoctonia*

solani (BCRC31626)，瓜類萎凋病 *Fusarium oxysporum* (BCRC31611) 皆具有成效。 *S. lydicus* 的液態培養液提供給農友種苗股份有限公司進行西瓜的田間試驗，以稀釋 500 倍的液態培養液，每 10 天澆灌於植株的根部，從種苗開始總共進行 3 個月的試驗，結果鏈黴菌防護組的瓜類黑點根腐病罹病率 6.4 %，相對於對照組罹病率 20.4%， *S. lydicus* 具有良好的防治效果。

3 年前執行大同公司產學合作計畫“篩選具有對抗香蕉黃葉病原菌之放線菌”，從 16 株鏈黴菌中篩選出 2 株具有強力對抗香蕉黃葉病菌 (*Fusarium oxysporum f.sp. cubense*) 的菌株，其中一株是從商業公司的堆肥中篩選出來 *Streptomyces sp. W* 生長的區域，另外一株則是 *S. padanus* (BCRC12168)。黃葉病是由尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum f.sp. cubense*) 引起，病菌會透過土壤進入樹的中心，破壞香蕉樹的輸水機制導致香蕉枯萎死亡。其外觀病徵是發病蕉株的下方老葉葉緣首先黃化，並逐漸擴大至中肋，葉柄軟化，彎曲下垂，最後枯萎。病原菌自感染到出現外部病徵達半年，因此造成農民辛苦一場無法收割的慘狀。此菌可在土壤存活三十年以上，且有極高的傳播力，能透過任何沾上受染土的水、機具、容器，甚至是鞋子傳播。目前肆虐於全球各地，全世界幾乎產蕉地區無一倖免。香蕉黃葉病 (Panama disease) 於 1968 年首次出現在屏東縣佳冬鄉，目前已經擴及整個台灣的產區，財團法人香蕉研究所選育抗黃葉病品種如寶島蕉，或台蕉五號，台蕉七號，推廣到全國各地，甚至銷往海外。目前正在執行一科技部產學計畫與財團法人香蕉研究所合作，利用這兩株鏈黴菌於含有香蕉黃葉病的病田中進行田間試驗。

6. 鮮乳加工技術

受邀參與台大動物科學技術學系蘇和平教授主持的農委會乳品加工技術相關的群體計畫而認識四方乳品工業股份有限公司的老闆蔡南先生，四方乳品工業位於苗栗頭份，是一家自產自銷的獨立乳品公司，有自己的牧場，由於品質優異，成為台灣主婦聯盟生活消費合作社的主要鮮乳的供應商，蔡老闆有一機緣接受國內一家公司休業後的乳酪加工的設備，投入生產莫扎瑞拉 (Mozzarella) 鮮乳酪以及高達 (Gouda) 乳酪。作為獨立乳品公司必須想辦法消化掉冬天因為乳牛泌乳旺盛，但民眾消費不力導致冬天鮮乳過剩的問題。每一公斤鮮乳加工只能產生 100 公克的乳酪，其餘的 900 公克的乳清必須想辦法處理掉，在畜牧大國，乳清能夠提煉乳糖與乳清蛋白成為乳酪工廠的副產品，但對每批量只能加工 1 公噸鮮乳的乳酪加工廠，900 公斤的乳清成為棘手的問題，我個人思考乳清的優質蛋白與約有 4% 的乳糖如何來利用，最後想出運用啤酒二次發酵的概念，將乳清做成氣泡飲料，沒想到這款飲料竟成四方乳品的熱賣產品，其產值竟然超越原來的乳酪產品，這可以說是垃圾變黃金的案例，獲得農委會的推薦公開分享相關的業者。

跟四方乳品的合作後來又參與由工研院主導的計畫，製作康門貝爾起司(Camembert)，這種起司源自於法國諾曼第，是一種利用黴菌發酵過的軟起司，這種起司國人的接受度頗高，日本也有乳酪大廠製作這種起司。這計畫交給一位碩士班的研究生完成，其關鍵點是如何控制發酵的溫度來調整其成熟度，因為太成熟會有濃烈的 ammonia 味道出來，不太熟則沒有這種起司特有的味道與口感，這位研究生後來也加入四方乳品工業，今年應該會推出國產的康門貝爾起司。



圖二、四方乳品工業公司的乳清飲料

7. 感謝多年合作的產業界朋友

我的研究工作跟產業界有比較多的連結，從產業界衍生出許多的創意，藉這機會感謝多年來一起合作過的企業夥伴，這包括台灣金甌利多董事長蔡長龍先生、陽田生物科技股份有限公司周嘉崇先生、四方乳品工業股份有限公司蔡南先生、北台灣麥酒有限公司負責人溫立國先生、感謝葡萄王生技陳勁初總經理與陳炎鍊主任，因為合作企業有量產需求第一想到的就是找葡萄王。

8. 參考資料

- [1] Sheu, D.C., Duan, K.J., Jou, S.R., Chen, Y.C., Chen, C.W., Production of xylitol from *Candida tropicalis* by using an oxidation-reduction potential-stat controlled fermentation. *Biotechnology Letters* 25: 2065–2069, 2003.
- [2] Lin, Y.H., Chien, W.S., Duan, K.J., Correlations between reduction–oxidation potential profiles and growth patterns of *Saccharomyces cerevisiae* during very-high-gravity fermentation. *Process Biochemistry* 45: 765–770, 2010.

電腦輔助藥物開發的簡介



劉宣良

國立台北科技大學化學工程與生物科技系

10608 台北市忠孝東路三段1號

E-mail: f10894@ntut.edu.tw

電話：02-2771-2171 ext. 2542

關鍵字：電腦輔助藥物搜尋、分子模擬、虛擬篩選、分子嵌合、藥效基團模型

1. 前言

本人於 1991 年自台灣大學化工系畢業，在服完兩年兵役後，於 1993 年赴美國愛荷華州立大學化工系就讀博士學位。就學期間在 Prof. Peter Reilly 的指導下，學習基因與蛋白質工程的相關技術，並接觸了一些蛋白質結構模擬的相關知識。於 1998 年取得博士學位返台後，很快地於 1999 年 2 月至台北科技大學化工系任教。由於當時北科大剛從技術學院改制為科技大學，我也是改制後第一位聘任的助理教授，系上給了我很好的資源與經費設立實驗室。有鑑於台灣在電腦科技的領先地位，且電腦模擬技術也越來越廣泛地應用於生物科技領域，於是我將實驗室定位為「生物分子模擬」，並在近十年來將前十年所累積的研究經驗應用於「電腦輔助藥物開發」的研究上，且成功地開發了治療乳癌、阿茲海默症、B 型肝炎、糖尿病、肥胖症等相關疾病的先導藥物。除將成果刊登於國際知名期刊外，也申請相關專利，期能將研究成果充分分享與授權，提升台灣在新藥開發的能見度。

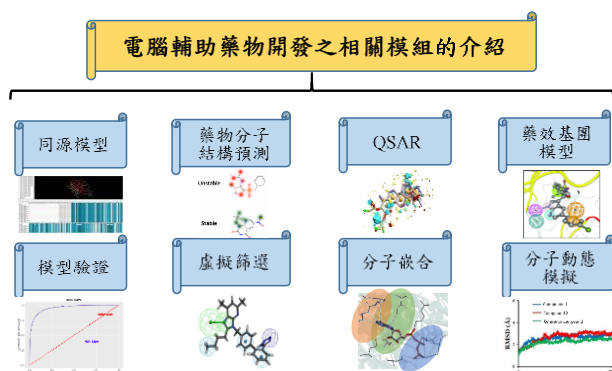
傳統藥物開發是一個漫長且昂貴的過程，隨機篩選的方式更大幅降低了成功率。為了嚴格管控候選藥物的功效和降低其不良反應，臨床前和各階段的臨床開發通常需要十年以上且數億美元的開發經費進行廣泛的測試。與傳統藥物開發相較，透過電腦輔助進行藥物開發可以在短時間內分析許多可能的藥物分子，甚至在藥物分子合成之前就可以先行預測出其與受體之間的藥理作用 (Maia et al.,

2020)。電腦輔助藥物開發也能在藥物分子進行體內外活性或毒性測試之前就預測出其可能的結果，進而規劃出更精準的藥物修飾方向；這也意味著需要更少的體外和體內實驗，故可大幅減少藥物開發的時間和成本。此外，電腦輔助藥物開發最重要的優勢是可以將過去所有化合物資訊儲存在大型虛擬資料庫中。目前已可透過大量數據的運算來預測不同藥物分子的組合，進而建立預測模型。過去十多年來，已有諸多藥物是利用電腦輔助藥物開發的方式被成功開發出來，且正在進行或通過臨床測試，例如：抗癌藥物 (Crizotinib、Axitinib) (Cui et al., 2011; Meadows et al., 2012)、結核病藥物 (SPR720) (Grillot et al., 2014)、肝癌藥物 (DBPR807) (Wu et al., 2012) 等。由於電腦模擬技術能夠提供實際實驗外更多的補充資訊，因此已成為現代藥物開發的重要工具；而隨著電腦計算能力不斷的提升，其重要性也與日俱增。

2. 電腦輔助藥物開發模組的介紹

電腦輔助藥物開發是一種藉由預測藥物與受體的結合位置與強度，進而從廣大的分子資料庫中搜尋合適的藥物，更可進一步修飾藥物分子，改良藥物分子活性的技術。電腦輔助藥物開發結合同源模型 (homology model)、定量構效關係 (QSAR)、藥效基團模型 (pharmacophore model)、虛擬篩選 (virtual screening)、分子嵌合 (molecular docking)、分子動態模擬 (molecular

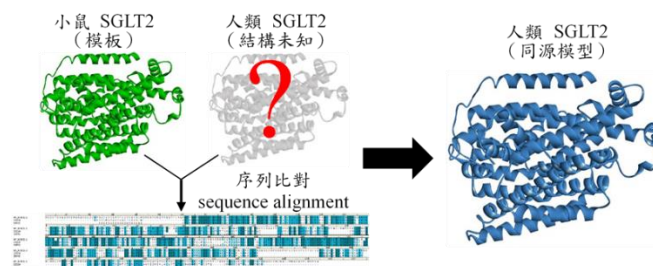
dynamics simulation) 等電腦演算模組 (圖一), 並以藥物動力學模組進行預測篩選, 從已知的各種化學分子資料庫、癌症藥物分子資料庫、中草藥分子資料庫或天然物分子資料庫中篩選出具有潛力的新型藥物。這些模組可依照使用者的需求以及開發的目的而形成不同的組合, 以增加模擬搜尋結果的準確度, 大致上可分為以結構 (structure-base) 或以配體 (ligand-base) 為基礎的兩種模式。以結構為基礎的藥物開發是藉由分析配體在受體上的結合位點以產生藥效基團模型, 並用於虛擬篩選。然而, 當受體結構為未知時, 以配體為基礎的藥物開發模式則為替代的解決方式, 其成功與否取決於配體與受體結合的各種藥物訊息。這些獨特的藥物訊息可利用定量構效關係推導符合藥物的最低特異性, 因此, 開發出的藥物分子必須具有相同特徵才能作用於受體。這兩種模式所開發出的藥物分子可藉由分子嵌合和分子動態模擬推測藥物分子與受體結合的最佳模式以及藥物分子在特定環境下與受體結合的穩定性。以下將分別介紹各種電腦輔助藥物開發模組的原理以及其應用。



圖一、電腦輔助藥物開發模組的介紹。電腦輔助藥物開發模組包含同源模型、藥物結構預測、QSAR、藥效基團模型、模型驗證、虛擬篩選、分子嵌合以及分子動態模擬, 使用者可依其實際需求選取相關之模組以進行藥物開發。

2.1. 同源模型

同源模型的基本假設是特定的胺基酸序列會形成特定的蛋白質結構。主要是利用現存已知由核磁共振或是 X-ray 繞射所解析得到的結構為模板, 比較未知結構蛋白質與相似蛋白質的胺基酸序列, 模擬未知結構蛋白質的三維結構 (圖二)。一般來說, 當所預測的蛋白質胺基酸序列和模板蛋白質之間的胺基酸序列相似度高時, 所模擬出來的三維結構則越正確, 可信度也越高。當胺基酸序列相似度大於50%時, 很容易將兩序列對齊比較; 反之, 當胺基酸序列相似程度低於50%時, 則需其他相似蛋白質的結構資訊才能得到可靠的對齊序列。此方法常用於蛋白質突變研究、活性位置研究與藥物設計等。



圖二、本實驗室過去研究所建立的SGLT2同源模型。以小鼠SGLT2之結晶結構為模板, 透過胺基酸序列相似度的比對後, 利用同源模型模組來建構人類SGLT2之三維結構模型。

2.2. 藥物分子結構預測

藥物分子的三維結構於空間中具有多重的構型, 這些構型將直接影響其與受體結合時的特異性。利用三維結構預測可廣泛且準確地計算出這些分子的構型空間 (conformational space), 其方法主要是透過改變分子內鍵結的旋轉角度 (torsion angle), 並且限制在特定的能量範圍內產生出許多不同的構型, 這個演算法會進一步將任何新產生的構型與已經存在的構型相互比較, 如果太過接近則會擇一刪除, 以確保能夠獲得具有代表性的藥物分子結構。

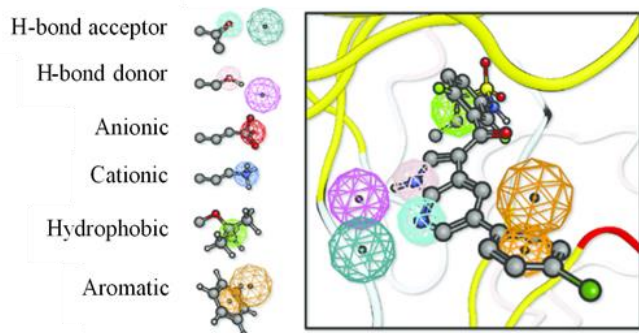
2.3. 定量構效關係

定量構效關係 (quantitative structure-activity relationships; 簡稱 QSAR) 廣泛運用於藥物搜尋。QSAR 是以統計的方式, 建構分子的結構與物理化學特性的對應關係, 其作法為將一批類似化合物的化學結構以方程式形式表示其定量相關性。在建構分子資料庫後, 可透過 QSAR 方式快速進行分子特性的預測。藥物開發過程需蒐集一些已知特性的藥物分子結構, QSAR 會分析其結構特徵, 並作為是否有藥物相關性的依據, 並將每一個分子標記是否有療效, 接著隨機分成訓練組以及測試組; 用機器學習 (machine learning) 的方法, 利用訓練組分子訓練出一個模型, 並透過測試組分子驗證其準確度。最終通過測試的模型則可用來預測其他藥物資料庫中的分子, 判斷其是否具有更佳的療效。

2.4. 藥效基團模型

早期藥物化學家將藥效基團定義為能使分子表現其活性之最基本的官能基團, 在一系列或是擁有相同生物活性的分子中, 通常可以找出共通的結構特徵, 利用這些結構特徵去定義其化學特性; 例如: 氫鍵接合部位、親脂性部位、正負電荷部位等, 推論出只要作用於相同活性部位的其他分子也將具有相同的化學特性。實驗方式為利用已知藥物或是受體結構產生多組藥效基團模型假說 (pharmacophore hypotheses) (圖三), 在這些假說中包含了一組最佳的藥效基團模型。主要方式為通過分

析有活性的分子構型產生假說，再使用無活性分子移除無效假說，利用這樣的方式去限制搜尋空間，最後得到可能的藥效基團模型，並進行藥效基團模型的最佳化。



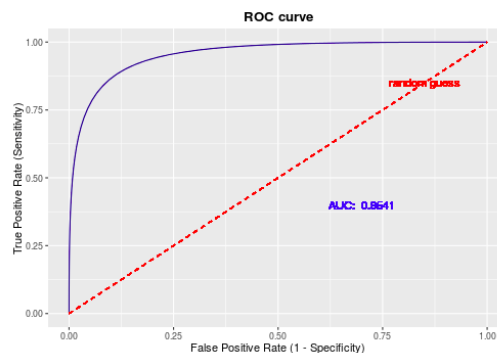
圖三、受體與藥物之間的多種作用力特徵可用於建立藥效基團模型 (Qing et al., 2020)。例如：氫鍵給體及受體 (hydrogen bond donor and acceptor)、疏水性作用力 (hydrophobic)、正負電荷 (anionic and cationic) 以及空間阻礙等。

2.5. 模型驗證

在利用藥效基團模型進行虛擬篩選之前，必須確認此模型具有一定的篩選能力。一般來說，可藉由以下三種方法來驗證模型的準確性，包含：(1) 測試組預測：當訓練組所產生的藥效基團模型，利用其他已知活性的藥物作為測試組來預測其活性，觀察所產生的藥效基團模型預測活性的能力，並以預測活性值與實際活性值進行迴歸，並以迴歸係數值來判定此模型的預測能力；(2) 費雪隨機試驗：這個驗證方法為電腦會把原本的结构與活性關係全部進行隨機重排處理，使得藥物結構與正確的活性無法一致，然後再以相同的參數來計算，這個測試最主要的目的是要確定所使用的訓練組分子結構與活性有很好的相關性；(3) 接收者操作特徵曲線法：這個方法可以針對模型的靈敏度進行描述，即真陽性率 (true positive rate; 簡稱 TPR) 與假陽性率 (false positive rate; 簡稱 FPR)。真陽性率為在所有陽性樣本中能正確區分出陽性分子的能力，而假陽性率則為在所有陰性樣本中有多少假陽性分子會被篩選出來，最後分別以假陽性率為 X 軸、真陽性率為 Y 軸得到接收者操作特徵曲線，用來評估此模型的預測能力 (圖四)。

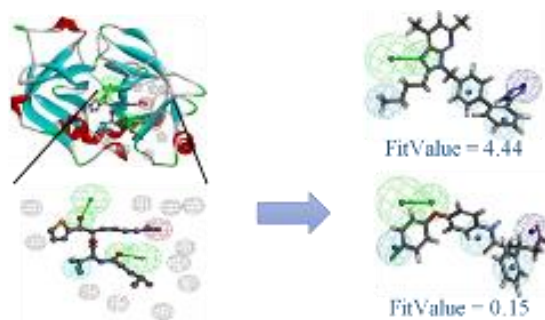
2.6. 電腦虛擬篩選

電腦虛擬篩選是將藥物篩選的過程在電腦上進行模擬，對化合物分子可能的活性與構型進行預測，進而對有可能成為藥物的化合物分子進行有目標性的篩選 (圖五)，可大幅降低藥物開發的成本。根據計算原理，電腦虛擬篩選分為基於小分子結構的篩選和基於藥物作用機轉的篩選兩類。前者透過對已知具有相同作用機理的化合物進行定量構效關係研究，繪製出藥物的藥效基團模型，依照模型對



圖四、接收者操作特徵曲線法描繪真陽性率 (Y 軸) 及假陽性率 (X 軸)，用來評估藥效基團模型的預測能力 (IT READ01, 2020)，當曲線越接近左上角表示模型的預測能力越準確。

化合物資料庫進行搜尋，這種篩選技術本質上是一種資料庫搜尋技術。而後者主要是應用分子嵌合計算，利用這種篩選需要獲知藥物作用的受體結構，透過分子模擬手段，計算化合物分子資料庫中的分子與受體結合的能力，預測候選化合物分子的活性，準確測定或預測標靶蛋白質的分子結構。電腦虛擬篩選的關鍵在於精確和快速地計算候選化合物與受體相互作用的自由能變化，與耗時且昂貴的傳統藥物開發相比，其快速廉價的特點使其迅速發展為重要的藥物篩選技術之一。



圖五、分析受體與配體之間的作用力以建構最佳的藥效基團模型，並利用藥效基團模型在分子資料庫中進行電腦虛擬篩選。根據小分子藥物與藥效基團模型的疊合程度可計算出擬合值 (FitValue)，擬合值越高表示配體與受體形成重要作用力的機率越高。

2.7. 分子嵌合計算及評分函數 (scoring function) 分析

為了預測親和性以及分子的活性，分子嵌合計算常被用來預測小分子藥物與其受體的結合位向。因此分子嵌合計算於藥物設計上扮演著非常重要的角色。將透過電腦虛擬篩選所得到的化合物群進行精確的分子嵌合計算後，可得到真正可以結合於受體的化合物群。分子嵌合的主要目

電腦輔助藥物開發已被廣泛地運用於當今各大藥廠藥物開發的流程。過去新藥的開發通常是透過對化合物在已知疾病中作用的實證觀察來進行，不但曠日廢時，也花費可觀之經費成本。電腦輔助藥物開發在評估和分析分子的藥物特性以及鑑定其受體方面能提供大量且可靠的資訊，

並減少新藥開發的時間和成本。特別是在難以預期的疫情爆發時，透過電腦輔助藥物開發能夠將藥物或疫苗開發的多個程序同步進行，例如：蛋白質的研究、藥物的搜尋以及藥物吸收預測等，因此可以加速藥物或疫苗開發的流程。電腦輔助藥物開發模組的成功與否往往需要有各種專業知識訓練的從業人員來執行相關的步驟，例如選擇受體與藥物、分析結果以及具有計算、化學和生物學的廣泛知識。在台灣鮮少有運用電腦輔助藥物開發的研究團隊，然而，本實驗室在過去十年中已不斷的運用電腦輔助藥物開發模組研究了多種蛋白質受體與藥物分子的作用機制，並執行了多項科技部計畫且獲得了豐碩的成果，也成功地發表諸多國際知名期刊論文以及獲得相關的專利，透過本實驗室在電腦輔助藥物開發所累積的專業能力，必能對藥物科學相關領域提供更多實質的貢獻。

5. 參考資料

- [1] Maia, E., Assis, L. C., de Oliveira, T. A., da Silva, A. M., & Taranto, A. G. (2020). Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence. *Frontiers in chemistry*, 8, 343.
- [2] Cui, J. J., Tran-Dubé, M., Shen, H., Nambu, M., Kung, P. P. et al. (2011). Structure Based Drug Design of Crizotinib (PF-02341066), a Potent and Selective Dual Inhibitor of Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (c-MET) Kinase and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). *J. Med. Chem.* 54, 6342–6363.
- [3] Meadows, K. L. and Hurwitz, H. I. (2012). Anti-VEGF therapies in the clinic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(10), a006577
- [4] Grillot, A. L., Tiran, A. L., Shannon, D., Krueger, E., Liao, Y., et al. (2014). Second-Generation Antibacterial Benzimidazole Ureas: Discovery of a Preclinical Candidate with Reduced Metabolic Liability. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 8792-8816,
- [5] Wu, C. H., Chang, C. P., Song, J. S., Jan, J. J., Chou, M. C., et al. (2012). Discovery of Novel Stem Cell Mobilizers That Target the CXCR4 Receptor. *ChemMedChem*, 7, 209-212.
- [6] Qing X., Lee X. Y., De Raeymaecker J., Tame J., Zhang K., De Maeyer M., Voet A. Pharmacophore modeling: advances, limitations, and current utility in drug discovery. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*. 7, 81-92.
- [7] ITREAD01.(2019) 機器學習模型評估混淆矩陣、ROC 曲線和 AUC 以及 PR 曲線，取自：
<https://www.itread01.com/content/1549027650.html>

預防有害微生物貼附及生物膜生成之策略



簡秀紋

國立高雄科技大學化學工程與材料工程系

807高雄市三民區建工路415號

E-mail: Hsiu-wen.chien@nkust.edu.tw

電話：07-3814526 #15124

關鍵字：表面改質、抗沾黏材料、生醫材料、高分子凝膠、生物膜

細菌幾乎能夠在所有種類的材料表面定居，並發展成生物膜。生物膜的生成在某些情況下是有害的，例如，在食品工業中，致病細菌能夠在加工設施內形成生物膜，從而導致食品變質並危害消費者的健康。在醫院環境中，生物膜會在醫療器械表面和患者組織上存在，從而導致感染。在飲水系統中，生物膜在輸水管道內附著，引起生物腐蝕，從而影響顏色、味道、濁度和氣味，並降低熱量交換效率。在海洋環境中，細菌的定殖引起藻類、貽貝和藤壺等大型生物的附著，造成船體結垢，而增加船舶的流動阻力及油耗。一般認為，生物膜的生成始於細菌附著在表面上，接著生成細胞外聚合物，再進而發展成為有組織的菌落群。鑒於生物膜對人類健康和多方面的嚴重影響，預防及控制有害細菌的貼附及生物膜的生成，是本實驗室主要的研究方向。

1. 鹵胺 (N-halamine) 表面

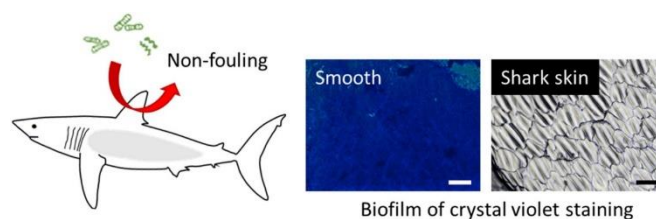
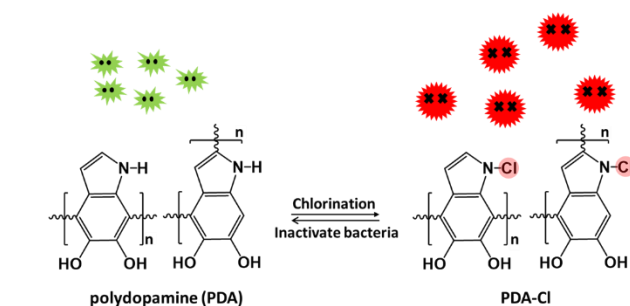
N-鹵胺化合物可定義為含有一個或多個氮-鹵素 (N-X) 共價鍵的化合物，可通過醯亞胺 (Imine)、醯胺 (Amide) 或胺基 (Amine) 形成。當接觸細胞時，氧化態鹵化物會破壞細胞膜進入微生物體內，與微生物體內的蛋白質受體作用，以干擾細胞酶的活性和代謝過程，使得細胞失去活性，因此，對病原體展現出強大的抗菌活性。和傳統的氯氣和無機氧化態鹵素消毒劑（如次氯酸鈉）相比，N-鹵胺化合物毒性較低且穩定性較佳，也比較能維

持較長的殺菌效果。最特別的是，當氧化性的鹵素被消耗掉，N-鹵胺可以很容易地通過暴露在家用漂白水進行充電，因此，N-鹵胺具有一種可再生的抗菌特性和活性。

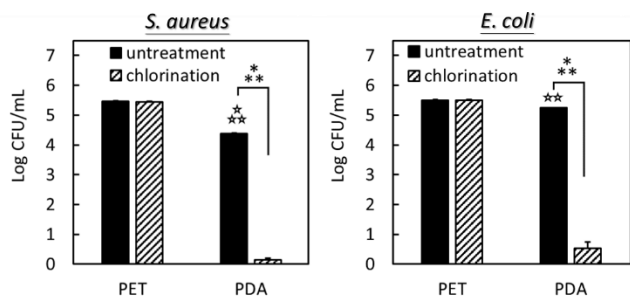
本研究利用仿生貽貝聚多巴胺 (Polydopamine) 作為黏著劑，在弱鹼性的環境下固定於聚酯纖維表面，形成一種具有高密度胺基群的高分子膜層。假設高分子膜層中的胺基藉由次氯酸鈉浸泡，可使胺基轉換成鹵胺，以製備一種可重複利用的抗菌纖維（圖一）。這些氯化後的高分子膜層可在短時間內對金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) 和大腸桿菌 (*E. coli*) 展現出傑出的抗菌活性。此外，經過10次的反覆淬滅後，仍有高的殺菌能力。相對於先前的研究多以複雜且有毒的溶劑進行合成反應，本研究所設計之抗菌材料是以環境友善的條件來製備抗菌纖維，不僅製程簡單、快速，且具有高效的抗菌效果及再利用性，因此具有極大的潛力作為生化/環境保護的材料。本研究刊登於 *European Polymer Journal* (2020)。

2. 鯊魚皮表面的盾鱗結構

在大自然的環境中，不同於其他海洋生物，鯊魚表面沒有微生物、海藻及藤壺的沾黏，可視為一種具有自潔、低黏附的防污 (Non-fouling) 表面。鯊魚表面自潔及低沾黏的特性可歸納三個因素：一、鯊魚表皮具有特殊的菱形盾鱗 (Placoid scales) 結構，每個盾鱗表面具有順向的微壕溝 (Riblets)，使得鯊魚在海中游動時，表面減



圖二、經含有鯊魚皮微圖樣的PDMS所複製之鯊魚皮表面，可抑制生物膜的生成。刊登於國際材料期刊Colloids & Surfaces B: Biointerfaces (2020)



圖一、塗佈聚多巴胺的聚酯纖維，經浸泡於漂白水後可形成滷胺化合物，可快速消滅細菌。刊登於國際材料期刊European Polymer Journal (2020)

少渦流的形成，並產生一層水膜，可降低水中阻力、增加流動速度，因此減少微生物沾黏。二、微米級的盾鱗結構使表面地形崎嶇不平，導致微生物不易貼附。三、鯊魚皮的表皮細胞會分泌黏膜，如抗菌肽 (Antimicrobial peptides, AMPs)、溶菌酶 (Lysozymes)、凝集素 (Proteases) 等，使其表面具有抗菌活性。因此，綜合上述因素可得知，鯊魚皮自身上的地形與黏膜，是直接或間接影響微生物、海藻及藤壺沾黏的主要兩大因素。

在本實驗室的研究中，可以藉由分析鯊魚皮各部位的盾鱗微觀結構，並檢視這些微觀結構與粗糙度和潤濕性的關係，以進一步評估表面性質對早期細菌貼附和生物膜生成的影響。經掃描電子顯微鏡和共軛焦顯微鏡得知，腹部的盾鱗長寬較鰭部位來的大，並且有較高的隆起和較密集重疊的盾鱗。因此，將聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 通過聚二甲基矽氧烷 (PDMS) 轉移複製成的鯊魚皮結構，會有較粗糙及較疏水的性質 (圖二)。這些粗糙的微結構會促進早期細菌的附著，但可以阻止細菌形成生物膜。此外，為了降低早期細菌的附著，本實驗室將光催化性的二氧化鈦 (TiO₂) 奈米顆粒引入 PMMA 中，並複製成鯊魚皮結構。當 TiO₂ 奈米顆粒受到光催化，可抑制細菌的生長，並阻止生物膜發展。這些研究提供有關鯊魚皮表面形貌對防污機理的影響，有助於應用在水下設施或水處理的發展。本研究刊登於 Colloids & Surfaces B: Biointerfaces (2020) 及 Materials Letters (2020)。

3. 咖啡渣的再利用

咖啡渣 (Spent coffee grounds, SCGs) 是咖啡經過沖提所剩的廢棄物，主要由大分子纖維素和木質纖維素所組成，可用於農業的堆肥、園藝或蘑菇生長。這些纖維素經處理後具有多孔性，使得高表面積的咖啡渣具有強大的吸附能力。除了纖維的成分，咖啡渣還含有許多的有機化合物，如胺基酸、脂質、礦物質、黑色素及多酚。其中的多酚結構，具有排除自由基及調節金屬整合的反應能力，可維持健康的代謝功能，在抗癌及預防心血管疾病有一定的效用。近年來，多酚與金屬離子的作用之研究越來越受到注目，多酚中的鄰苯二酚 (Catechol) 可與高價位的金屬離子，如 Cr⁶⁺、Fe³⁺ 產生配位反應，形成穩定的錯合物；此外，鄰苯二酚也可與金屬離子進行氧化還原反應，將高價位態的金屬離子還原成低價位態，進而製備金屬奈米顆粒 (Metal nanoparticles)、或發展無電電鍍 (Electroless plating) 技術。

由於 SCGs 內含有多酚結構，不僅可作為生物分子載體也可作為還原劑，因此，在本實驗室的研究中，透過將 SCGs 直接浸泡在 AgNO₃ 溶液中，可與金屬離子進行氧化還原反應生成 AgNPs，並錨定在 SCGs 的表面 (圖三)。藉由比較三種不同 pH 條件下所製備的 AgNPs@SCGs 複合材料，從掃描電子顯微鏡和 X 射線衍射儀證實銀離子確實可還原成 AgNPs，並在 pH 4.5 的條件下，觀察到 SCGs 表面上的 AgNPs 是均勻且無雜質的。藉由傅立葉變換紅外光譜、能量散射 X 射線譜和熱重分析發現，在 AgNPs 的還原過程相當溫和，可以保留 SCGs 的原始性質。最後要的是，與 SCGs 相比，AgNPs@SCGs 複合材料對金黃色葡萄球菌和大腸桿菌具有極好的抗菌能力。這些結果顯示，通過簡易且環保的改質技術，可提高 SCGs 的抗菌能力，進而提升 SCGs 的再利用性，對於資源的永續發展以及生質材料的高價值化有相當的貢獻。本研究刊登於 International Journal of Biological Macromolecules (2020)。



圖三、咖啡渣可直接進行表面改質長出銀奈米顆粒，而產生抗菌性。刊登於國際材料期刊 International Journal of Biological Macromolecules (2020)

4. 參考文獻

- [1] Hsiu-Wen Chien*, Ting-Hsiang Chiu. "Stable N-halamine on polydopamine coating for high antimicrobial efficiency". European Polymer Journal, 2020, 130:109654.
- [2] Hsiu-Wen Chien*, Xiang-Yu Chen, Wen-Pei Tsai, Mengshan Lee. "Inhibition of biofilm formation by rough shark skin-patterned surfaces". Colloids & Surfaces B: Biointerfaces, 2020, 186:110738.
- [3] Hsiu-Wen Chien*, Chia-Jung Kuo, Li-Heng Kao, Guan-You Lin, Pei-Yi Chen. "Polysaccharidic spent coffee grounds for silver nanoparticle immobilization as a green and highly efficient biocide". International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 140:168-176.
- [4] Hsiu-Wen Chien*, Xiang-Yu Chen, Wen-Pei Tsai. "Poly(methyl methacrylate)/titanium dioxide (PMMA/TiO₂) nanocomposite with shark-skin structure for preventing biofilm formation". Materials Letters, 2021, 285:129098.

陳奕君副教授實驗室介紹-森林裡的尋寶研究室



陳奕君

國立中興大學森林學系

402臺中市南區興大路145號

E-mail: chenyc@nchu.edu.tw

電話：(04)-22840345 ext. 148

關鍵字：森林、生質材料、高分子、聚胺基甲酸酯樹脂、酚醛樹脂、水膠

感謝蔡伸隆老師邀請介紹森林尋寶研究室，希望本文讓更多讀者發現森林研究多樣性，生質高分子研究室目標以再生性生質資源為可取代化石產品高潛力的原料，美國農業部正式定案生效生物基優先標章規則，生質材料未來發展具有重要性，目標創造新型生質基材料和產品，研究室主要發展生質材料應用於環境友善型高分子產品的研發，旨在資源永續發展及創造生質材料高值化，歡迎各位研究先進交流合作。

1. 森林裡的尋寶家

就讀中興大學森林學系發現自己學習的真愛，立下研究和教育結合的職涯目標，森林學系有兩組為木材科學組和林學組，木材科學組分為木材化學和物理組，教學包含木材性質、造紙、膠合劑、塗料、防腐、改質、複合材料等，對於森林產物的應用非常有興趣，大學專題研究為木材萃取溶劑的專題研究，碩士班開始學習高分子合成，研究將木材和竹材以溶劑液化的方式轉化為化學品，即由高分子量物質分解至較低分子量後，可溶解於不同溶劑，以縮合聚合反應製造各式三次元網狀樹脂，碩士班研究為應用液化孟宗竹製備酚醛樹脂，樹脂可應用於膠合劑、成型物和活性碳。期許自己有更多合成技術，至清華大學化學工程學系就讀博士班，以單體開始進行合成，可以自由基和陽離子聚合反應製備雙團聯和接枝狀共聚物，並應用於藥物控制釋放，以細胞與動物試驗證明其對於腫瘤的治療效果。希望增加外國經驗和實務應用上希望更進一步，至東京大學和醫療器材公司擔任研究員，於 2012 年回到森林學系任教，希望將自身所學貢獻教育，培養一起發掘森林寶藏的夥伴，導入生質材料技術與綠色循環經濟觀念的教育和研究。



圖一、生質高分子研究室成員

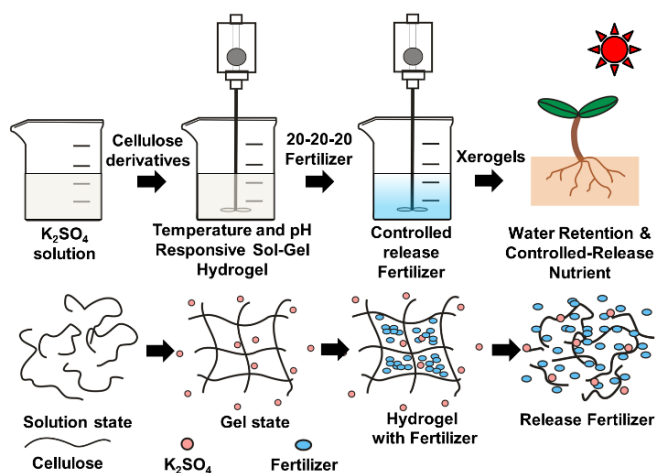
2. 找到夥伴一起尋寶—生質高分子研究室

基於希望善加應用森林的產物，木質材料由三種主要成分纖維素、半纖維素、木質素與少量的灰分、油脂、樹脂、色素及單寧等副成分組成，專注於開發前述生質材料應用於高分子合成，建立生質基高分子和功能性奈米粒子技術平台，開發出具有高附加價值及應用潛力之功能性高分子材料，目前團隊有六位碩士生在學，五位大學部專學生，畢業碩士生六位，有夥伴們的努力和幫忙，目前已於學術期刊上發表 36 篇論文、研討會會議論文 68 篇，獲得第七屆國家新創獎、國立中興大學農學院優良導師/優聘教師及臺灣綜合大學系統 107 年度年輕學者創新成果選拔

佳作獎肯定，目前擔任 Polymers 特刊(Special Issue)生質高分子於工業之應用(Bio-Based Polymers for Industrial Applications)客座主編，徵稿至 2021 年 8 月，邀請各位研究先進投稿。

3. 生質基水膠在農業上之應用

植物保水劑為應用土壤中之網狀交聯有機高分子，在土壤中能將雨水或灌溉用水儲存吸收，具有吸水、儲水、保水的功能，減少水分流失量，緩釋至土壤中。申請人利用可再生性材料纖維素衍生物材料甲基纖維素及羥丙甲基纖維素，利用其具有溫度升高由溶液(Solution)轉變為凝膠(Gel)型態，示意圖如圖二，利用甲基纖維素水膠之保水性高於對照組市售保水劑，包覆水溶性肥料進行控制釋放試驗，發現其具有溫度及酸鹼應答性，添加硫酸鉀之甲基纖維素在溫度 35°C 及中性/酸性環境中呈現釋放動力學結果符合 Korsmeyer-Peppas model，顯示肥料釋放包含 Fickian diffusion 和膨潤控制釋放，為 non-Fickian transport，顯示其為膨潤及擴散控制釋放型態。膠另應用於森林或農業土壤保水、肥料和藥物控制釋放之應用，具有應用園藝、農業和醫學產業之潛力。

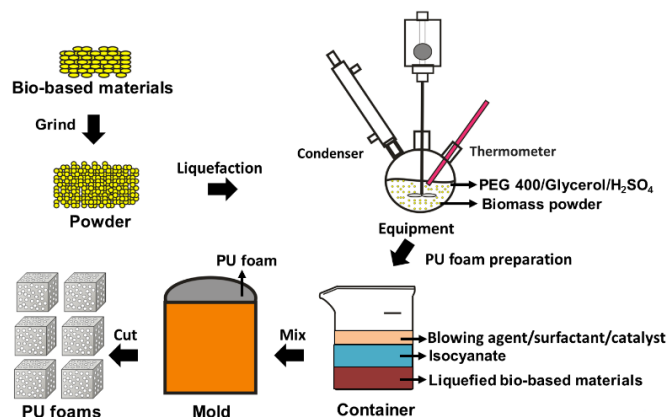


圖二、添加硫酸鉀改質纖維素水膠應用於可溶性肥料控制釋放示意圖。

4. 液化生質物合成高分子

自2003年始發展生質基原料做為化學品之研究，以再生性資源應用於高分子樹脂材料之製備，利用生質物的導入減少對於石油產品的依賴，有鑑於目前對於生質基材料與綠色材料發展之重要性，以下敘述申請人近年來生質基高分子發展之研究，目前液化處理為生質物轉化為化學品，其中以溶劑進行液化為方法之一，目前以多元醇和酚為兩大系統，以酚(Phenol)為溶劑，強酸為催化劑對竹材/木材進行液化處理，並分析其成分並最佳化液化生質物條件，

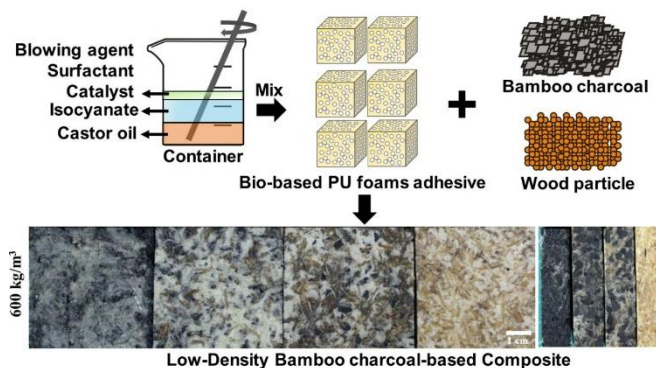
液化之生質物與甲醛反應合成 Resol 型和 Novolak 型酚醛樹脂，並可製備成型物並探討其碳化性質。另建立多元醇液化系統，將木材及稻殼以多元醇為溶劑，強酸為催化劑進行液化處理，亦應用多元醇(Polyol)液化生質物為原料製備聚胺基甲酸酯樹脂(Polyurethane; PU)，製備流程圖如圖三，亦以液化木材以不同調配條件製作低密度粒片板，並使用液化木質素製備水性 PU 樹脂。



圖三、液化生質物製備 PU 發泡體流程圖

5. 非食用油合成高分子及其複合材料

將植物油轉化為工業應用生質化學品重要方向之一，森林中有蓖麻油或其他非食用油可作為生質化學品，目前室內裝潢或家具除實木外，常用的木質板材多應用含有甲醛的膠合劑，甲醛釋出影響健康，蓖麻油具有反應性官能基，可直接做為多元醇使用，成功製造 PU 樹脂膠合竹炭粒片板，製備流程圖如圖三，申請人另松香為改質劑，主要由松脂酸組成，可增加材料性質，然其傳統使用法成本高且須複雜的製備過程。另以使用一種簡單且環境友善的方法，不使用溶劑，且於常溫常壓下生產高性能 PU 發泡體。



圖四、蓖麻油基質製造 PU 樹脂膠合竹炭粒片板。

5. 未來展望

有目前小小研究成果感謝恩師本校森林學系李文昭教授和清華大學化學工程學系薛敬和牽成與幫忙，和一路幫忙的長官、研究先進和同學們，目前有幸與本校化學系李進發主任、環境工程學系林坤儀特聘教授和園藝學系潘怡君副教授進行跨領域合作，期許未來研究導向解決環境問題和開發綠色生質材料產品，期待更多先進、夥伴和同學一同加入開發森林寶藏行列，歡迎大家來到中興大學、惠蓀林場和新化林場交流和遊憩。

6. 參考資料

<https://goo.gl/kMfuvk>

- [1] Yi-Chun Chen*, Yi-Hua Chen, 2019, Thermo and pH-responsive methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose hydrogels containing K₂SO₄ for water retention and a controlled-release water-soluble fertilizer, *Science of The Total Environment*; 655: 958-967.
- [2] Yi-Chun Chen*, Wei Tai, 2018, Castor oil-based Polyurethane Resin for Low-density Composites with Bamboo Charcoal, *Polymers*, 10(10), 1100.
- [3] Wen-Jau Lee, Chao-Yun Yu, Yi-Chun Chen*, 2018, Preparation and characteristics of bio-based polyurethane made with polyhydric alcohol-liquefied rice husk, *Journal of Applied Polymer Science*, 2018;135(8):45910.

嘉年生化-

鳳梨酵素之前世、今生與來世



林一蘋¹、林一帆²

¹嘉年生化產品有限公司 研發長

²嘉年生化產品有限公司 執行副總

嘉年生化: www.ChallengeBio.com

E-mail: cbc@challengebio.com

關鍵字：鳳梨酵素、保健應用、植物新藥、清創



鳳梨酵素 (Bromelain) 是一種萃取自鳳梨的酵素混合物，其主要活性成分為蛋白質水解酵素，隸屬於半胱氨酸蛋白酶家族 (cysteine protease)。雖然從鳳梨果實和鳳梨莖都可得到含有蛋白質水解活性的酵素混合物，但是鳳梨莖的蛋白質水解活性比鳳梨果實要來得高許多，所以目前商業化的鳳梨酵素來源，大多是來自鳳梨的地上莖，經過萃取、過濾、純化、分離、乾燥所產出。在過去一百多年中，許多生化學家致力於研究鳳梨酵素的生理活性、化性、藥理及應用研究，至今在實際應用已臻成熟且多元，可被廣泛應用在保健食品、食品加工、醫藥應用以及動物保健。

1. 鳳梨酵素的前世

鳳梨酵素的起點是在一個世紀以前，西元 1891 年，委內瑞拉的化學家 Vincente Marcano 意外發現鳳梨果實有水解蛋白質的活性，不過當時科學界對酵素的定義尚未成熟，特性也不了解。後來陸續有其他團隊研究鳳梨植株各部位的蛋白質水解酵素活性，才開始使用 Bromelain，也就是「鳳梨酵素」來統稱萃取自鳳梨科植物的蛋白質水解酵素混合物。隨著越來越多深入的生化研究發表，才開始分所謂的鳳梨莖酵素 (Stem Bromelain) 和 鳳梨果實酵素 (Fruit Bromelain)，也得知和鳳梨果實相比，來自鳳梨莖的鳳梨

酵素，不僅含有比較高的蛋白質水解酵素活性，酵素種類也比較多。根據文獻發表，目前已可從來自鳳梨莖的鳳梨酵素分離出 8 種不同的蛋白質水解酵素，甚至還發現了副酵素活性 (side activity)，像是葡萄糖苷水解酶、磷酸酶、過氧化酵素、纖維水解酵素、幾丁質分解酵素...等，所以後來商業化的鳳梨酵素大多來自鳳梨莖的萃取物。

2. 鳳梨酵素的今生

雖然在 1981 年就發現鳳梨果實含有蛋白質水解酵素活性，但是真正有系統性的研究與開發，是從 1951 年開始，

由美國夏威夷州鳳梨研究所(Pineapple Research Institute of Hawaii)的 Ralph Heinicke 教授與知名蔬果跨國企業- Dole 公司一起投入。他們不僅收集和測試許多不同種類的鳳梨科植物，還將鳳梨植株分不同部位分析與研究，最後發現鳳梨莖的蛋白質水解酵素活性最高，並使用了不同種類的蛋白質做為基質，研究鳳梨酵素的化性與物性，最後於 1957 年將成果發表在 *Economic Botany* 期刊 [1]。隨著 Dole 公司與 Heinicke 教授合作，開發鳳梨酵素的製程，將其商業化，鳳梨酵素在各領域的應用越來越蓬勃發展，像是肉質嫩化、啤酒澄清化、乳酪的凝乳、幫助消化，都可看到鳳梨酵素表現其蛋白質水解之能力。

人體鳳梨酵素有另一個廣為人知的獨特生理活性，那就是- 消炎。Dole 公司不但和學術單位合作，也自行成立了研究團隊，專門深入研究鳳梨酵素的生理活性，當時的研究計畫由 Steven Taussig 博士帶領，花了將近 20 年的時間，發現鳳梨酵素可做為天然的消炎藥。其作用機制是抑制 COX-2，進而降低發炎前列腺素 (pro-inflammatory prostaglandins) 的生成，提升抗癌前列腺素 (anti-inflammatory prostaglandins) 的生成，最終達到平衡發炎反應，舒緩發炎帶來的不適。這個成果於 1980 年發表在 *Medical Hypotheses* 期刊 [2]，接著許多研究團隊試著將鳳梨酵素使用在各種因發炎引起的疾病，希望能達到預防發炎，或是舒緩發炎的作用，舉凡骨關節炎、類風溼性關節炎、心血管疾病、胃潰瘍、肌腱炎、呼吸道過敏、拔牙手術後疼痛、分娩後疼痛與傷口癒合...等，都可見到相關的動物或人體試驗發表證實其消炎作用。也因為這樣，鳳梨酵素已被開發為消炎止痛的藥物，經常使用在外傷、痔瘡、手術後或是呼吸道感染後的消炎消腫 (目前台灣健保用藥品有 15 支藥品含有鳳梨酵素，相關資訊可上衛生福利部中央健康保險署的網站查詢)。

鳳梨酵素在保健食品的應用與發展也是很活躍，它不僅能和其他種類的消化酵素或是益生菌搭配成為可幫助消化、促進腸胃健康的複方產品，也能和各種有助抗氧化的植化素搭配，幫助預防發炎、減緩老化，是很好的保健素材。這樣的生理作用，運用到經濟動物也有很好的表現。

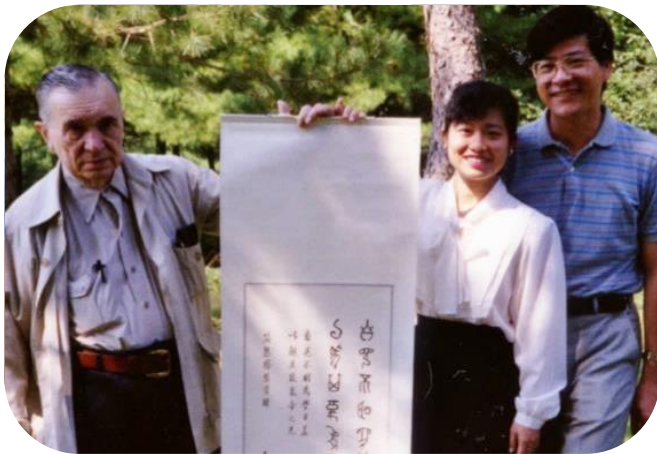
許多經濟動物在飼養過程，可能因為飼料品質管控不良、飼養環境不佳，造成動物感到緊迫，就容易生病，飼養主因此就可能選擇使用藥物來預防或治療動物。隨著消費者和各國主管機關對動物產品的品質與藥殘要求的提升，降低藥物的使用，或是目標無抗生素之養殖，成為非常重要的課題。嘉年生化將鳳梨酵素做為天然飼料添加，推廣到經濟動物飼養之應用已將近 20 年，這期間透過許多田間試驗發現，鳳梨酵素可以藉由促進蛋白質的消化與吸收，來提升動物的飼料換肉率，更能解除飼養過程引發的緊迫或發炎反應，進而調節免疫力，減少藥物的使用，促進經濟動物的健康，使動物的育成率提升或是提高肉品、乳品和蛋品的品質。鳳梨酵素的多元應用不僅如此，就連三度燒燙傷的清創手術，也能透過來自鳳梨酵素裡的清創酵素 (Debridase) 做精準清創呢！

3. 跨世紀的新藥開發- 來自土鳳梨的清創酵素

這個故事要從一位美籍德裔的外科醫師 Gerold K.V. Klein 講起，他曾為二戰時期軍醫，因此深知三度燒燙傷患者得承受的痛苦與治療的困境。執行燒燙傷清創手術時，醫師必須以肉眼判斷燒燙傷深度，再以手術刀刮除壞死組織。肉眼不容易精準判定燒燙傷的深度，因此容易造成傷口刮太淺留下壞死組織，或是刮太深而傷害健康組織的狀況。Klein 醫師從 1956 年開始投入研究，目標找出能更精準且有效清創的酵素。他當時選用來自夏威夷的鳳梨酵素，並於 1964 年的小豬試驗證實，鳳梨酵素能快速分解焦痂組織！這讓當時已將鳳梨酵素用於幫助消化以及消炎的 Rorer 公司很感興趣，申請了新藥臨床試驗 (IND)。不過當時酵素品質不穩定，造成試驗效果不一致，首次臨床以失敗收場。

Klein 醫師沒有放棄，持續以動物試驗證實鳳梨酵素的精準清創作用，也多次於國際研討會發表成果。當時仍有許多醫師不相信鳳梨酵素的神奇作用，Klein 醫師甚至不惜以自己的大腿做燙傷/清創試驗，作為證明！爾後 Klein 醫師與美國國家兒童醫學中心的生化教授 John C. Houck 合作，終於找到鳳梨酵素品質與清創活性的關鍵。

但到了 1975 年，夏威夷的鳳梨酵素產業幾乎已被台灣鳳梨酵素產業給打敗。為求穩定來源，Houck 教授的台灣籍研究人員藉著返鄉探親尋找合作夥伴。當時台灣業界大多「忙著賺錢」，對新藥開發這種「大錢坑」興趣缺缺。唯獨當時任教於東海大學化工系的林景寬老師，也就是嘉年生化的創辦人，願意嘗試，於 1984 年加入團隊（圖一），並於十年後成功開發從台灣鳳梨莖量產清創酵素的技術。



圖一、Klein醫師與林景寬夫婦的合照

時間來到 1996 年，清創酵素的臨床試驗已累計超過 200 人，以色列的化學大廠因此有意主導新藥開發，但是美、台、以三國的文化差異及產業隔閡讓合約破局。然而當時參與的生技創投與外科名醫並未放棄，終於在 2001 年另行成立 MediWound 新藥生技公司，從嘉年生化技轉新藥製造技術並簽訂獨家供應合約，鎖定台灣鳳梨莖來源，以期建立長期合作關係。

歷經 56 年的新藥開發，清創酵素(Debridase, NexoBrid)終於在 2012 年獲得歐盟新藥核准，成為全世界第一個用於清創的蛋白質混合物新藥，並取得歐盟及美國的孤兒藥資格（圖二）。同時美國的生物醫學先進研究與開發局 (BARDA, Biomedical Advanced Research and Development Authority)已經與 MediWound 簽署了美國 FDA 緊急採購

項目，因為使用清創酵素執行燒燙傷之清創只需要護理師，且四小時即可取代漫長痛苦的清創手術，不僅在醫療成本上大幅降低，亦有縮短住院天數、降低感染率、提高存活率及減少疤痕等優點。這對於發生重大災害或戰爭時幫助極大，因此說美方將此藥視為「戰備物資」也不為過！



圖二、來自土鳳梨的去痂酵素（清創酵素）

4. 鳳梨酵素的來世

鳳梨酵素的應用與開發尚未止步，究竟它在未來的世紀裡，還會有什麼更令人驚奇的表現呢？來自澳洲的 David Morris 教授想試試鳳梨酵素用於癌症外科治療，於是多年前與嘉年生化接觸（圖三），開啟了新的鳳梨酵素生醫應用之篇章。



圖三、Morris 教授團隊與嘉年生化團隊合照

Morris 教授是澳洲非常有名的癌症外科醫師，除了在 University of New South Wales 的醫學院任教與做醫學研究，同時服務於 St. George Hospital，專攻肝癌和腹膜癌的外科手術治療，拯救了無數癌症病患。Morris 教授發現鳳梨酵素和乙醯半胱氨酸是執行切除腹膜腫瘤手術的好幫手，能協助移除腫瘤細胞所分泌的黏膜組織，進而提高腫瘤的切除準確率，降低腹膜癌的復發率和轉移率，並且在使用得當的狀態下，可先行注射鳳梨酵素和乙醯半胱氨酸至患部，讓腫瘤黏膜組織先液化，再透過擠壓使液化的腫瘤黏膜從比較小的切口移除，降低大切口手術的必要性，大幅提升手術的成功率 [3]！更令人驚奇的是，Morris 教授的團隊近期發現鳳梨酵素能藉由破壞新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 表面的棘狀蛋白，阻止新冠病毒與人類細胞表面的 ACE2 受體結合，進而降低感染率 [4]。現在他們正積極地繼續相關研究、試驗與新藥開發，有機會未來將鳳梨酵素開發為手術用藥和鼻噴劑，用於癌症手術與新冠肺炎的治療。

5. 結語

鳳梨是台灣很重要又有特色的農產作物之一，它曾經為台灣帶來很輝煌的鳳梨罐頭與鳳梨酵素產業，可惜隨著時代變遷，農民栽種的鳳梨品種因應市場需求而異動，大多轉向栽種適合鮮食用的品種，因此鳳梨罐頭與鳳梨酵素產業隨之外移而凋落。

隨著近幾年鳳梨酥產業的崛起，陸續有農民回頭栽種土鳳梨，有的則是嘗試栽種其他有獨特風味的鳳梨品種，這對於鳳梨農業的多元和穩定發展很有幫助。同時嘉年生化努力不懈地跨界合作，不僅繼續開發鳳梨酵素在各個領域之應用，也期許鳳梨果實、鳳梨葉能有機會透過生物科技來轉化加值，像是利用純天然鳳梨果實萃取物將保健食品變得健康又好吃、鳳梨葉纖維作為新興環保生物材料...等。嘉年生化非常期待有更多有志一同的夥伴加入台灣鳳梨的生技產業鏈，一起努力將台灣鳳梨高值化。

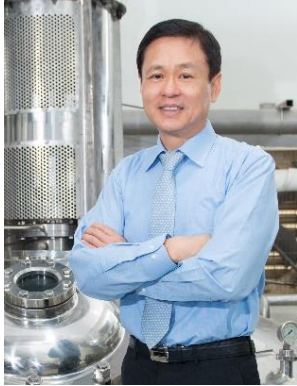
6. 參考資料：

- [1] Heinicke, R. M., and W. A. Gortner. "Stem bromelain—a new protease preparation from pineapple plants." *Economic Botany* 11.3 (1957): 225-234.
- [2] Taussig, Steven J. "The mechanism of the physiological action of bromelain." *Medical hypotheses* 6.1 (1980): 99-104.
- [3] Valle, S. J., et al. "A novel treatment of bromelain and acetylcysteine (BromAc) in patients with peritoneal mucinous tumours: A phase I first in man study." *European Journal of Surgical Oncology* 47.1 (2021): 115-122
- [4] Akhter, Javed, et al. "The combination of Bromelain and Acetylcysteine (BromAc) synergistically inactivates SARS-CoV-2." *Viruses* 13.3 (2021): 425.

Let us make "Taiwan Pineapple" great again!

金穎生物科技-

國際級微生物發酵量產專家



金晉德

金穎生物科技股份有限公司 總經理

GeneFerm Biotechnology Co., Ltd.

www.geneferm.com

E-mail : geneferm@geneferm.com ; TEL : 06-5109001

關鍵字：微生物，發酵，納豆激酶，維生素K2



金穎生物科技股份有限公司成立於1999年，主要從事微生物發酵研發量產，擁有世界級發酵設備及完善分離純化製程。獨樹一幟的競爭力在於一貫化量產，從實驗室測試、小規模試量產到商業化放大量產，專業提供微生物發酵創新研發及OEM/ODM全方位服務，並產製自行研發兼具品質及競爭力的保健食品原料素材。公司英文名取為GeneFerm，Gene意指基因，生命的密碼，蘊含建構生命的遺傳訊息；Ferm意指發酵，微生物的生命活動。微生物發酵是充滿驚奇與未來性的產業，從一株菌開始，金穎自我期許，以微生物發酵專業研發和量產，致力於開創全人健康生活，提供值得信賴的健康承諾。

1. 解讀生命密碼，展現微生物的無限可能

金穎成立之初，即以「降血脂劑中間體 Compactin 生產技術創新計畫」，榮獲經濟部 SBIR 科專補助，且以高產能技術取得國外客戶肯定。從觀察人口高齡化的趨勢，預見預防醫學將是未來人們追求健康的主流，其中保健食品更占有舉足輕重的生活需求地位。因此承襲製藥的研發專業和經驗，於 2000 年跨足保健食品，矢志守護人類的健康。

透過微生物科技發酵槽培養的食品原料，不需大面積的土地資源、不受極端氣候的影響，僅需要適切的培養基、水及空氣，可以持續 365 天 24 小時全天候生產，且廢水排放量相對低，進一步更可利用智慧型之微生物，將環境污染物降解去除，大幅減少污泥量，甚至可將已產生的污

泥消弭於無形，是目前解決世界污染問題的良策。近年來，永續環保逐漸成為消費潮流，而微生物培養發酵技術不僅具有可持續性，也更環保，儼然成為「綠色食品」的重要生產模式。

2. 研發及量產的軟實力，從一株菌開始

金穎團隊在微生物發酵領域鑽研超過三十年，核心競爭力在於研發及量產一貫化。從實驗室的一株菌開始，透過發酵測試、小規模試量產、分離純化到商業化放大量產，客戶無須建置發酵及純化設備，即能透過金穎精準技術承接及全方位服務，達成發酵產品商品化的目標。以優化菌株篩選培養(Strain Screening)、發酵量產製程(Fermentation Scale-up Production)及分離純化製程(Downstream Process)，建立上下游一貫化的垂直整合生產作業，包含乳酸菌、細

菌、酵母菌、菇蕈類以至藻類等等，均為金穎擅長執行發酵量產的微生物，我們更持續創新挑戰新菌株的發酵量產開發工作。

同時，金穎實驗室設置完整的微生物實驗儀器：HPLC、PCR、全自動盤式螢光分析儀、顯微鏡、水活性檢測儀等，並配置提供小批次測試量產條件的設備，協助開發、修正與確認發酵及萃取純化製程參數設定，包含細胞破碎機、落地型低溫高速離心機、超過濾膜分離、層析管柱分離、50L 旋轉減壓濃縮機、小型冷凍乾燥機及噴霧乾燥機等。承接發酵量產服務時，客戶僅需提供實驗室數據資訊，我們便能精準快速地設計發酵、萃取、分離純化等放大量產製程，提供高效益、低成本一貫化的專業發酵服務。



圖一、研發及試量產之發酵、分離純化相關儀器設備。

3. 國際級量產設備，完善發酵及純化製程

金穎生技已建構高規格科技化之量產設備廠房，現有 28 座不同規格之發酵相關槽體，50,000 公升以上的發酵槽即有 4 座以上；完善的萃取純化產線(如表一)，配置 50,000 公升萃取槽 4 座、噸級以上的萃取純化槽數十座，另有碟式高速離心機 5 台、大型板框隔膜式壓濾機 2 台、2 噸大型凍乾爐 2 座等，用以承接處理各類型的大量發酵產物。目前合作客戶包括美國、日本、新加坡、德國、泰國及台灣等國際知名藥廠、生技公司、食品廠等。

不僅如此，金穎為滿足並拓展不同發酵菌株、產品的產能與特殊製程需求，正進行國際級產線的擴建。規畫建置 2 座 66,000 公升發酵槽及相關槽體，萃取純化產線則新增多座萃取純化槽及大型層析管柱，並增設多座大型碟式

離心機、乾燥設備則有大型凍乾爐及高蒸發量的噴霧乾燥塔等；成為更具競爭力之國際級微生物發酵量產重要生技廠。



圖二、50噸發酵槽，連結全自動線上品質監控系統。



圖三、分離純化量產設備(左：連續真空帶式乾燥機；中：自動清洗隔膜式板框壓濾機；右：噸級冷凍乾燥設備)

4. 供應高性價比發酵原料，打造保健食品的首選

金穎擁有保健食品專業研發、量產及行銷規劃團隊，可提供客戶一貫化且完整的服務與諮詢，堪稱微生物發酵原料的幕後英雄。

其一、優質研發團隊執行引領市場的各項產品開發，透過專業微生物發酵及萃取純化核心技術，提供榮獲專利與國際發明獎肯定的高性價比原料，包括：專利高活性納豆激酶、專利雙效多醣體及 NattoMena® 專利高安定性維生素 K2 等，因兼具高活性、高純度、高效能及專利技術獨創性等優勢，一直是國內外許多藥廠、生技公司、食品大廠、知名直銷體系指定的保健食品原料供應商。

其二、製劑設備符合台灣食品良好衛生規範準則 (GHP)，並通過食品第二級品管驗證，取得食品藥物管理

署保健營養食品 GMP 認證，能根據客戶需求，迅速執行保健食品開發計畫。包括高效能原料供應、配方研發、劑型設計及包裝材質、設計等完整規劃，縮短客戶產品開發、生產等時程，並協助客戶設計專屬教育訓練、培訓銷售人員，以利產品迅速上市。



圖四、通過保健營養食品GMP認證之充填包裝產線，具備獨立中央潔淨空調系統；可執行膠囊、粉劑及液體之充填、包裝等一站式服務。

5. 產學合璧，凝聚創新力

產學合作一向是金穎精益求精的動能來源之一。我們相信，整合產學的研發能量與資源，將能有效縮短研發時程，透過功能驗證平台，以精準策略聯盟方式共同開發符合市場需求商品。

多年來，金穎已擁有發酵量產的軟、硬體實力，結合學研單位的創新開發及功效性實驗驗證能力，已成功開發多項機能性保健原料。例如：37Labtico®(益生菌發酵代謝產物)、LaLaBling® (66 種果蔬酵解酵素)、專利包覆 LABCOT®益生菌及 GSH12X®雙源胜肽，榮獲 IIC 國際創新發明獎、日本東京天才發明獎、韓國 WiC 世界創新發明獎等國際各大發明展獎項肯定。近年來，以益生菌代謝物成功開發系列性的原料與產品，例如：美白益生菌、高胜肽型益生菌，這項成果與多所大專院校合作，共同完成多項功效性驗證，包含：具抑制黑色素生成、提高保濕度、抗氧化修護、抑制病原菌及高胜肽營養價值等，經過多樣性功效性的實驗證明，更能符合消費者對產品效益的期待。

我們期許，往後有更多機會結合學界研發技術和動能，讓實驗室菌株不再孤獨，進而能步入量產；讓學界的優異

研發成果加速商品化，參與人類新生活。大家一起為台灣生技產業努力，提供值得信賴的健康承諾，並攜手邁向國際市場。

表一 萃取純化量產主要設備一覽表

固液分離設備
碟式高速離心機
立式刮刀卸料連續式離心機
自動清洗隔膜式板框壓濾機(Filtration area 100 m ²)
陶瓷膜過濾機組(Filtration area 18 m ²)
萃取濃縮設備
萃取槽 / 萃取濃縮槽(200L~50,000L)
連續式真空濃縮槽(薄膜式，蒸發1噸/小時)
純化設備
細胞高壓破碎機(100Mpa，2噸/小時)
超過濾設備(捲式膜)(Filtration area 95 m ²)
低壓層析管柱(300公升 / 1200公升 / 1500 公升)
乾燥設備
中型冷凍乾燥設備 (450公斤/批次)
大型冷凍乾燥設備 (2 噸/批次)
連續真空帶式乾燥機(乾燥效率 50公斤/小時)
噴霧乾燥塔(120公升/小時)
流動床乾燥及造粒機
雙錐迴轉式真空乾燥機(1000 公升)
熱風乾燥箱

編後語



蔡伸隆

BEST季刊責任編輯

國立台灣科技大學化學工程學系

stsai@mail.ntust.edu.tw

TEL: +886-2-27376628

獨木難成舟，BEST季訊第四期順利出刊，首先要感謝大同大學段國仁教授與台北科技大學劉宣良教授兩位鴻才大略的資深先進們，願意賜稿分享了他們的研究歷程給我輩作為典範，以及高雄科技大學簡秀紋教授與中興大學陳奕君教授等一時之選的后起新秀，願意無私的介紹他們實驗室的最新研究技術與成果。此外，更要感謝林一蘋博士與金晉德博士在百忙之中願意抽空負責產業界的撰稿，介紹生技產業的故事與最新動態。

第四期了，意味著BEST季訊即將滿一周年了，感謝學會張嘉修理事長、張煜光副理事長、季訊主編陳博彥教授，以及前三季的所有責任編輯姚少凌教授、李思禹教授與吳意珣教授的共同努力，使季訊得以誕生、成長、茁壯，讓國內生技專長的學者以及業界有一個舞台來展現他們成果與產品，提供雙方探索彼此間合作可能的機會。由開刊至今的文章中可以發現前輩們艱辛一步一腳印走過迄今，台灣生物技術暨生物工程學會的壯大，無疑是累積前人的汗水，一點一滴地成長而來的，感動之餘，除了感謝，還是感謝！

最後，於閱讀BEST季訊的同時，誠摯邀請各位先進參加台灣生物技術與生化工程學會於今年6月25(五)、26(六)兩天在國立中興大學進行的第26屆台灣生物技術暨生物工程國際研討會，會議及報名資訊請見次頁宣傳海報，祝各位身體健康，闔家平安。

2021.03.31 蔡伸隆於台灣科技大學

2021

第26屆台灣生物技術暨 生物工程國際研討會 & 第3屆生技產業論壇

徵稿

► 5/5 前

► 註冊及投稿



► 與會者報名方式

標準NTD3,000，含6/25晚宴。
學生含晚宴NTD1,500，不含晚宴NTD1,000

► 與會者獨享

台灣化工會誌 (Journal of the Taiwan Institute of
Chemical Engineers, IF=4.794, ranking top 18%)
邀請與會者投稿台灣化工會誌特刊

承辦單位：國立中興大學化學工程學系
時間：2021年6月25-26日

地點：國立中興大學化材大樓B1國際會議廳
網址：<http://nchu.cc/BEST2021>



2021

第26屆台灣生物技術暨 生物工程國際研討會 & 第3屆生技產業論壇

► 6/26 星期六下午2點到5點

地點：中興大學化材大樓B1國際會議廳

2:00-4:00

產學論壇

4:00-5:00

產學交流與茶會

► 生技產業論壇收費方式

每家廠商NTD 5,000，含A0展示海報張貼區及一張入場卷，
加購入場卷一張NTD3000。
如有任何問題，歡迎到官方網頁來信詢問。



承辦單位：國立中興大學化學工程學系
時間：2021年6月25-26日

地點：國立中興大學化材大樓B1國際會議廳
網址：<http://nchu.cc/BEST2021>

