

奈米**生**物**科**技簡介

—— 跨領域經驗分享 ——

龍蝦團隊

徐琅

黃光榮

劉承賢

游萃蓉

張晃猷

彭慧玲

交通大學 電子物理系

明道大學 光電工程研究所

清華大學 動力機械工程系

清華大學 材料科技系

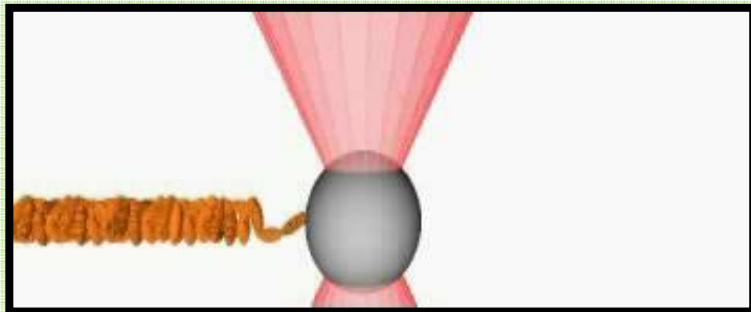
清華大學 生命科學系

交通大學 生物科技系

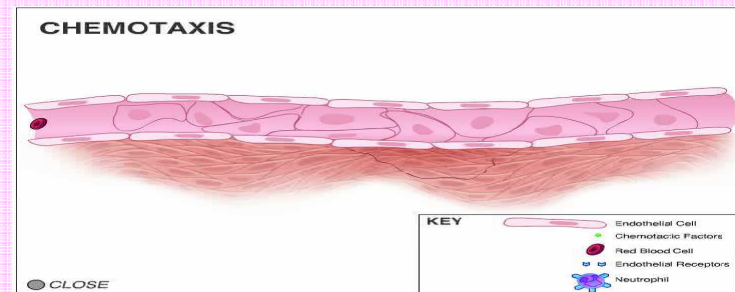
內容綱要

- 科技發展的趨勢 (物理結合生命科學)
- 3 種 奈米技術
 - 雷射鑷夾：顯微鏡中的手
 - 介電泳：千手觀音
 - 原子力顯微鏡：顯微鏡中的眼
- 2 個 生物應用 & 國家型奈米計畫

線毛在細菌感染中的角色



減緩發炎反應過程



學科命生合結理物學顯紀世21

擇選的好很是合整際科家國進先越超想家國後落學科向方新出帶域領研究外國

【特派記者李彥甫／美國亞特蘭大十九日專電】廿世紀物理學的發明不斷地改變世界；愛因斯坦在一九〇五年提出質能關係轉換公式，導致核武器出現可能摧毀世界，也有機會造成核融合，成為人類下一世紀的能源希望；物理學家在四〇至五〇年代發展微波、雷射時，也不會預測後來會出現衛星、微波爐與雷射唱片。

巴爾定等物理學家四十多年前做出半導體轉機時，他們知道這是有用的，卻未料到它對電腦、家電、太空計劃有革命性的影響；一九五〇年代根據原子自旋特性發展的「核磁共振技術」，後來更在醫學上拯救無數人性命。

廿世紀是物理學主導科學發展的世紀，物理的進展帶動人類文明向前奔馳。但是，面臨即將邁入的廿一世紀，許多研究與教學都顯示，生命科學成為物理學的一條新路。

在美國亞特蘭大市，全美華人物理協會與國科會十八日舉辦的一九九七年物理的回顧與展望研討會中，不少物理學者都提到了物理科學與生物技術結合的應用；同一個城市裡，美國物理學會已展開百週年紀念的慶身活動，許多介紹物理新趨勢的演講都將以生物科學為題。

朱棟文：想用光學鑷子控制染色體

華裔科學家朱棟文以「雷射射線與捕捉原子技術」得到一九九七年諾貝爾物理獎，他的研究團隊以此物理技術為基礎，正試圖發展生物科技的重要工具——「光學鑷子」。朱棟文表示，他們正努力嘗試用光學鑷子控制細胞核內的染色體，或殺死細菌而不殺死它，目前還沒有很好的方法可操控染色體或細胞。

朱棟文說，生物學家不見得懂得數學，唯一的辦法是物理學者去研究生物現象，最後物理學者很容易變成生物學家。這種例子正不斷出現。

以高溫超導研究聞名的中研院院士、德州大學超導研究中心主任朱經武也在會議中介紹超導物理的新趨勢。他說，超導量子干涉儀在美國已進入臨床試驗，以後測量心臟病不必在胸口貼上多條電線，只要拿儀器距離胸口一定距離掃描，而且靈敏度更高。

來自北京的高能物理學者郝柏林是國際上研究混沌理論的領先者之一，在華人物理會議中也提到如何利用混沌理論計算基礎，研究基因序列四個離基無限大的排列組合。

朱經武：許多科學都得為醫學服務

許多科學家都相信，廿世紀是生物技術的世紀，朱經武笑著說：「現在許多科學都得為醫學服務。」如此一來，物理學在廿世紀的主流地位，將逐漸消失了嗎？

多數的物理學者都不如此想。國家理論科學中心副主任李定國專長為固態物理理論，最近一、兩年也開始以數學選擇的知識及對統計物理的理解，從事蛋白質結構的研究。他在台灣推廣推廣物理領域的「生物物理」研究。他表示，生物科學發展至今，更需運用物理的方法做更精確的計算，不是誰取代誰的問題，而是「互補」。

中研院院士、清華大學物理系教授吳茂昆表示，未來會有更多跨領域的合作，以超導量子干涉儀為例，即使用在醫學上，它量出的結果目前仍沒有完整的解釋，還是需要物理與醫學研究者共同努力。

「物理學幾個世紀的發展下來，找出愈來愈小的粒子，企圖顯化對世界的了解。」美國史丹佛大學直線加速器中心教授陳丕榮指出，生物科學在這一方向與物理學一致。他並強調，科學背後國家想超越先進國家，「科學整合」是很好的路，生命科學加上物理學就是很好的例子。物理結合生命科學的趨勢，不僅表現在研究領域上，在大學課程上意願就更明顯。

陳丕榮：生物物理系可考慮籌設

去年赴在英國劍橋進修一年的吳茂昆表示，英國的許多錄取醫學系的學生時，最注重學生的物理、數學與化學能力，反而不為學生選擇基礎生物、寧願多學點物理；觀台灣的大學，醫學系的考試反而最重視生物。

陳丕榮指出，美國柏克萊加州大學等名校已設立「生物物理」學系，而且相當搶手，他相信台灣對此也不會太遠。生命科學與物理結合是顯而易見的趨勢。吳茂昆建議，國內大學物理系可以開始考慮試點結合一些生命科學的課程，對學生應該有幫助。

一九九七年

諾貝爾物理獎得主

朱棟文：

想用光學鑷子控制染色體

高溫超導大師

朱經武：

許多科學都得為醫學服務

美國史丹佛大學

陳丕榮：

生物物理系可考慮籌設

2005 ~ 2007 國家型奈米計畫 (3-3)

Using Nanotechniques to Explore Bacteria-Host Cell Interaction

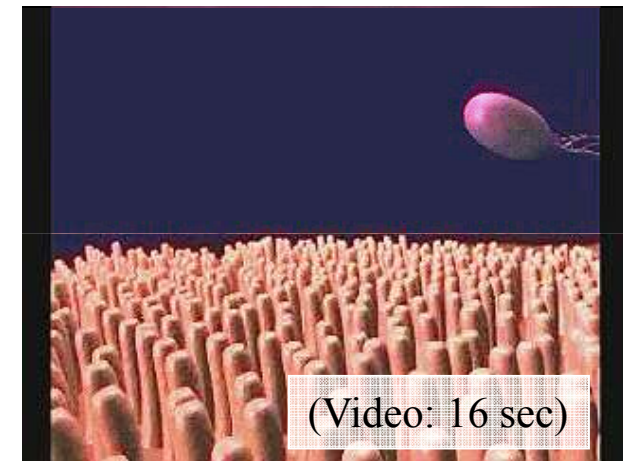
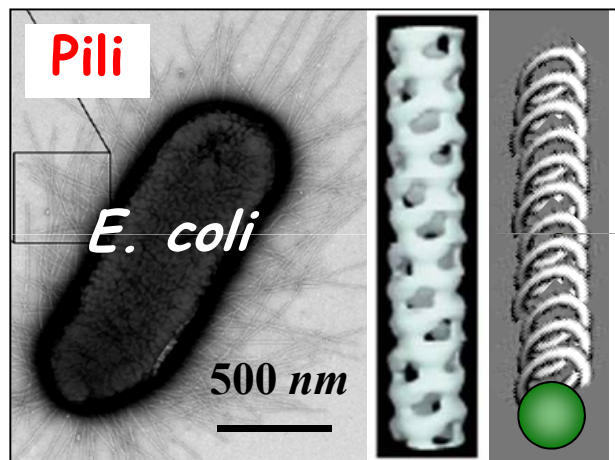
利用奈米技術 探討 細菌與寄主細胞 之交互作用

第三年成果報告

線毛的奧密

陳豐榮 (博三)

徐 琅



龍蝦團隊 Lobster Team

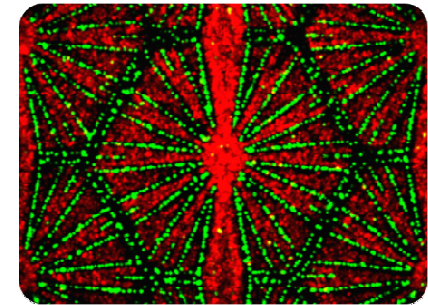
<u>徐 琅</u>	<u>HSU, L.</u>	Electrophysics	NCTU
劉承賢	LIU, C. H.	Power Mechanical Engineering	NTHU
游萃蓉	YEW, T. R.	Material Sciences & Engineering	NTHU
張晃猷	CHANG, H. Y.	Life Sciences	NTHU
彭慧玲	PENG, H. L.	Biological Science & Technology	NCTU

2008 ~ 2010 國家型奈米計畫 (3-3)

**Novel Bottom-up Liver-mimetic Tissue Engineering &
Capturing the Complex Liver Tissue Functions in Vitro**

仿肝組織重建之肝臟實驗室晶片及晶片上/體內肝組織生理病變之研究

第二年進度報告



劉承賢 (PI)

清華大學 動力機械系

徐琅

交通大學 電子物理系 & 奈米所

游萃蓉

清華大學 材料系

邵耀華

臺灣大學 應力所 & 工研院 醫材中心主任

張晃猷

清華大學 分子醫學所

彭慧玲

交通大學 生物科技系

李宣書

臺灣大學 生物科技所 & 台大醫院醫師

張秀鳳

工研院 生醫所藥理研究室主任

科技的發展趨勢

- **生物**科技

- 1996/7/5

- 第一隻複製羊

- 『桃莉』小姐誕生

- 複製羊的意義：

- 無性生殖

- 複製羊的震撼：

- 挑戰上帝

- 2003/2/14 (六歲半)

- 病逝 (肺病 & 關節炎)

⇒ **基因**工程



桃莉羊 與 魏爾邁博士

基因工程

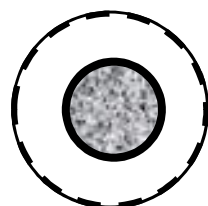
——從複製羊『桃莉』談起——

- **基因重組工程**：複製桃莉羊的概念

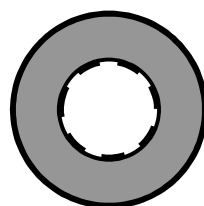


白面羊甲
乳腺細胞

白面羊乙
卵細胞



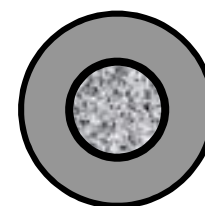
細胞核
(基因組)



細胞質



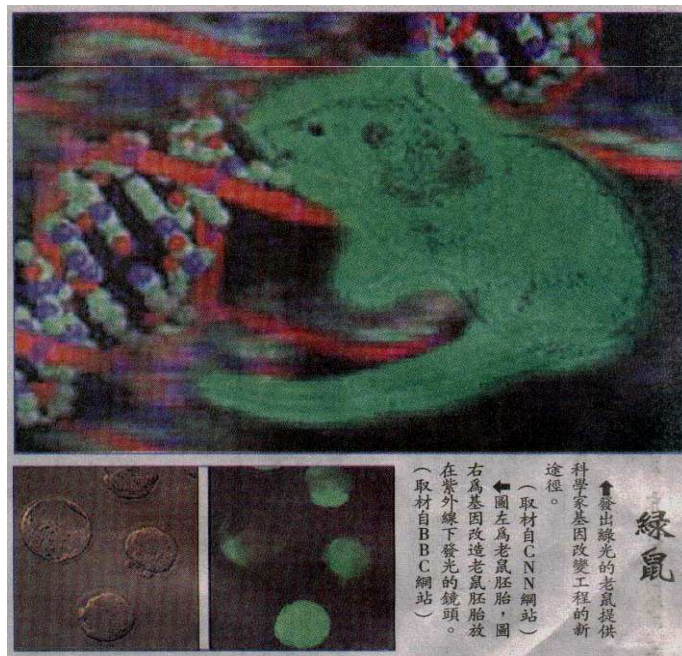
黑面羊丙
子宮



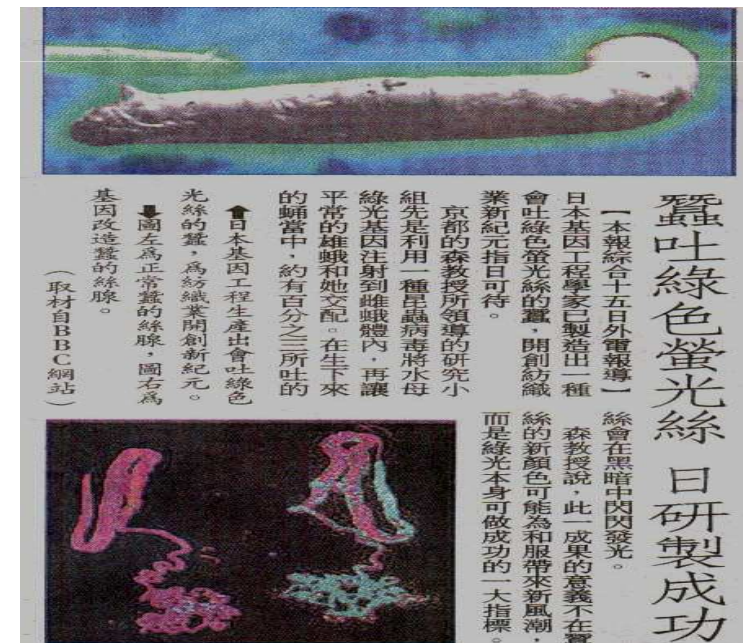
基因重組工程

—— 綠鼠&蠶 ——

- 發綠色螢光的老鼠
—— 提供科學家基因改變工程的新途徑



- 吐綠色螢光絲的蠶
—— 為紡織業開新紀元



基因重組工程

—— 四腳雞 ——

- 肯德『雞』笑呵呵

—— 科學家利用
遺傳工程技術
將雞翅變成雞腿

- 基因重組工程

— 修改DNA片斷中的部分密碼
⇒ 綠鼠、四腳雞
吐綠色螢光絲的蠶
基因療法、... ..



技程工傳遺用利家學科的院學醫佛哈頓士波國美
。腿雞成變翅雞將，術
(站網司公播廣國英自材取)

基因重組工程

—— 台灣的『複製羊』 & 『複製牛: 如意』 ——



• 2002/7/5 耳朵細胞

• 2003/2/27 卵丘細胞



農委會畜產試驗所

農委會主委李金龍

基因重組工程

—— 台灣的綠色『螢光豬』 ——

● 2006/1/11 誕生



- 水母的綠色螢光基因轉殖於豬的受精卵中
- 幹細胞、組織工程及再生醫學的標示物



台大生殖科技研究團隊

基因

—— 微觀世界 ——

基因是什麼？

——DNA 中一段能控制生理功能的片斷

- DNA的特質

- 雙股螺旋結構

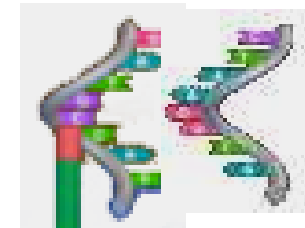
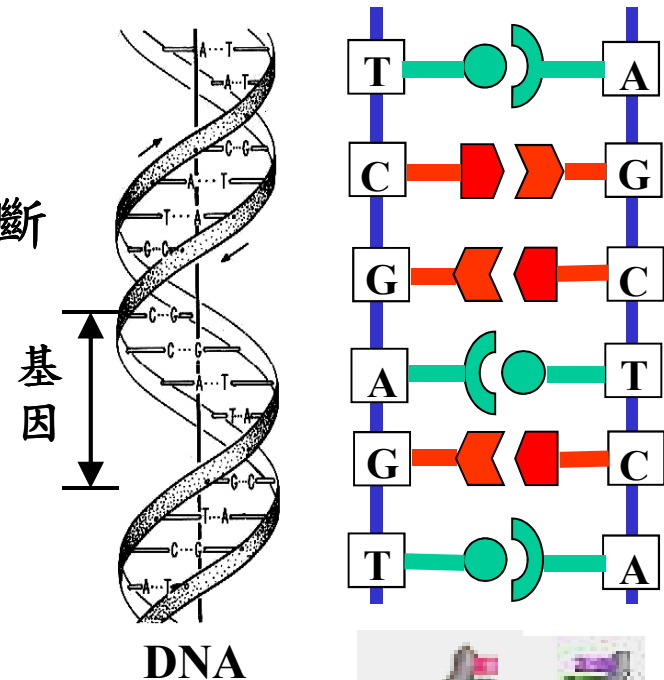
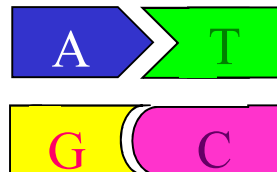
- 四種核苷酸：

四個元素(鹼基) A、T、G、C

- 互補特性：

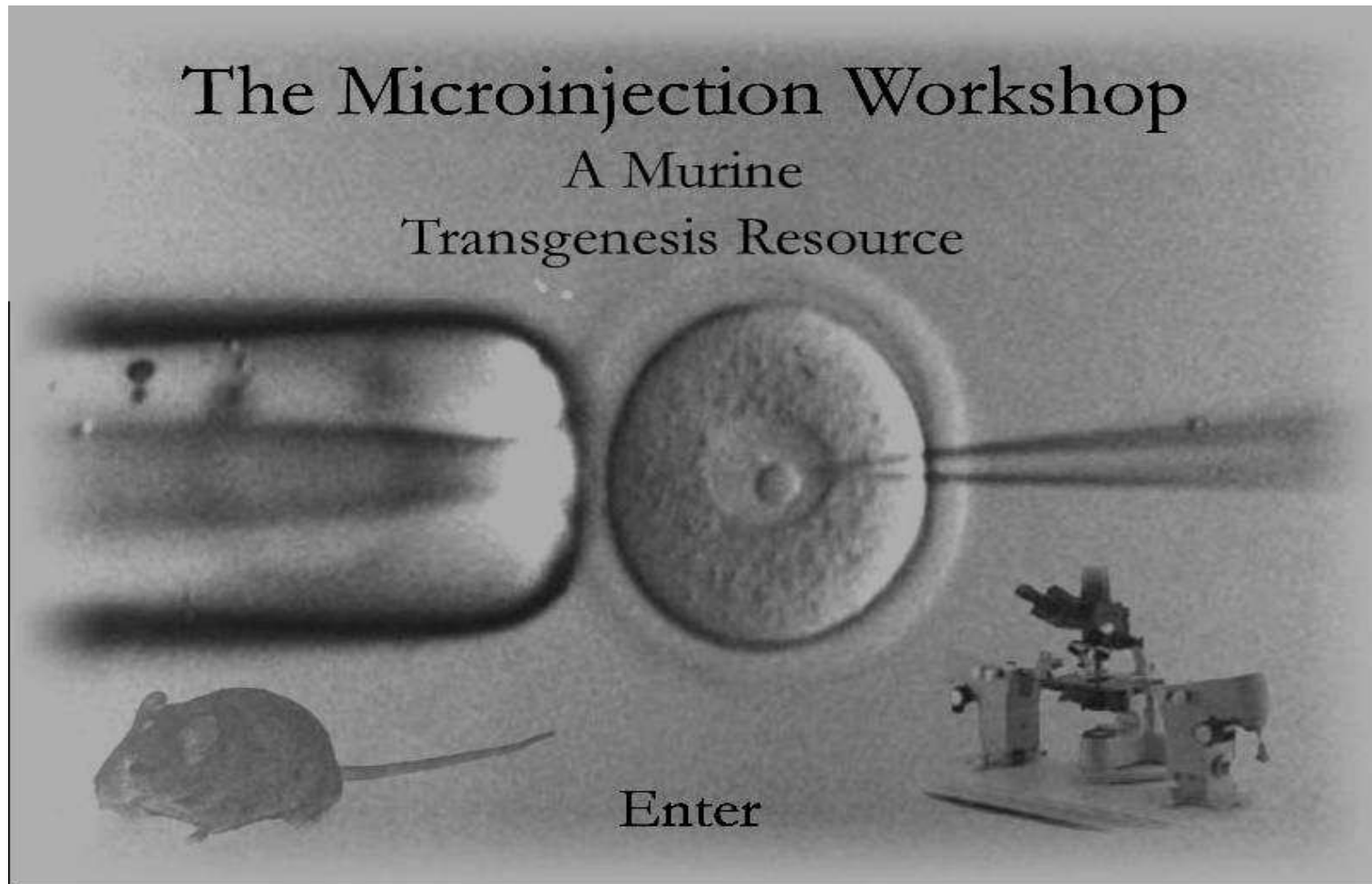
A = T

G = C



微觀世界

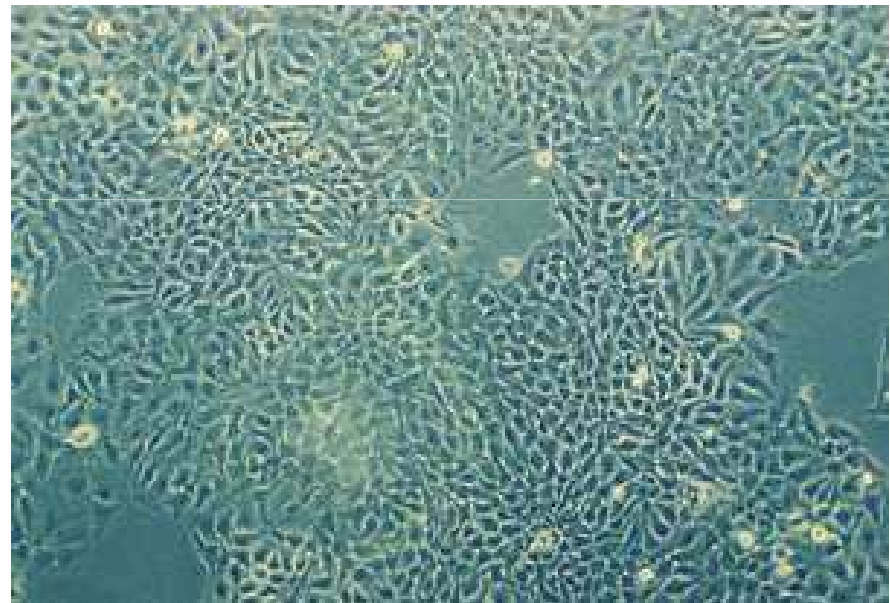
—— 單細胞 顯微注射 ——



傳統**生**物**科**技(宏觀)

—— 缺點：失去個別細胞的資訊 ——

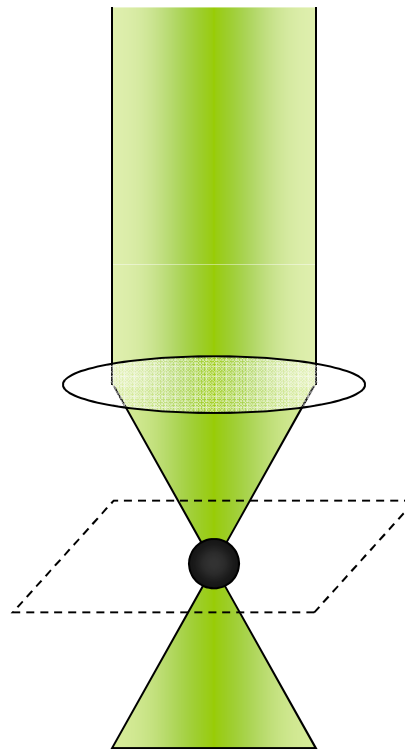
- 宏觀結果：一群細胞的統計平均效果



⇒ 動機：希望顯微鏡中有一隻手 → 操控單一細胞或生物分子

1. Optical Tweezers (雷射鐷夾)

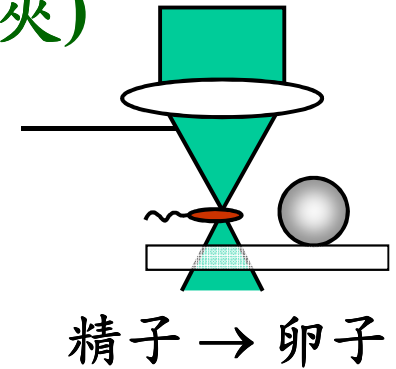
—— 功能：顯微鏡中的一隻手【徐琅】 ——



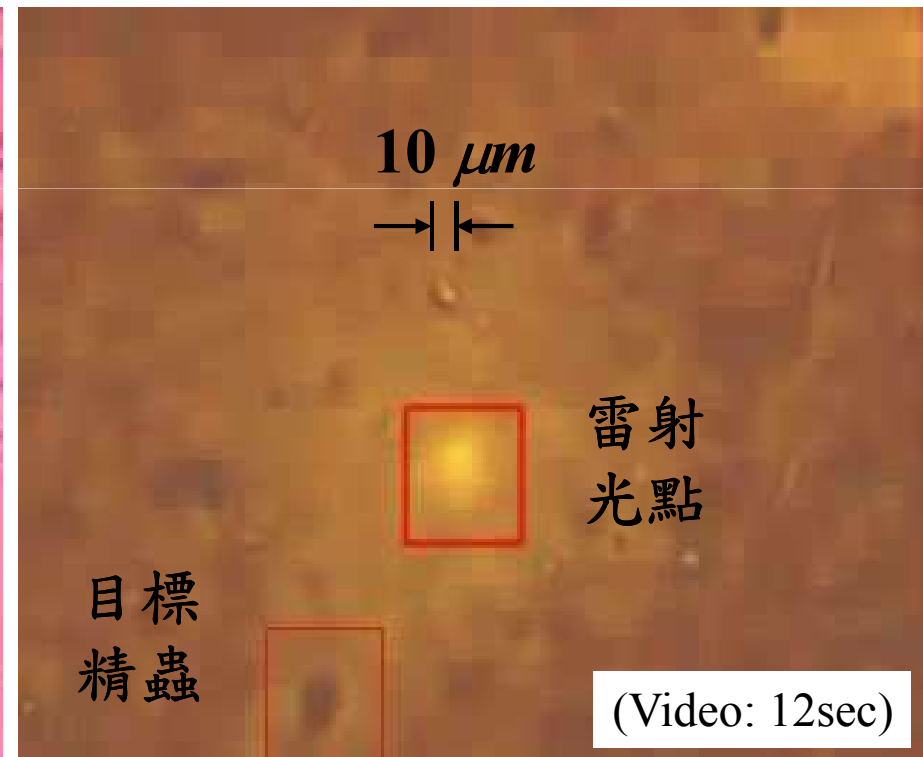
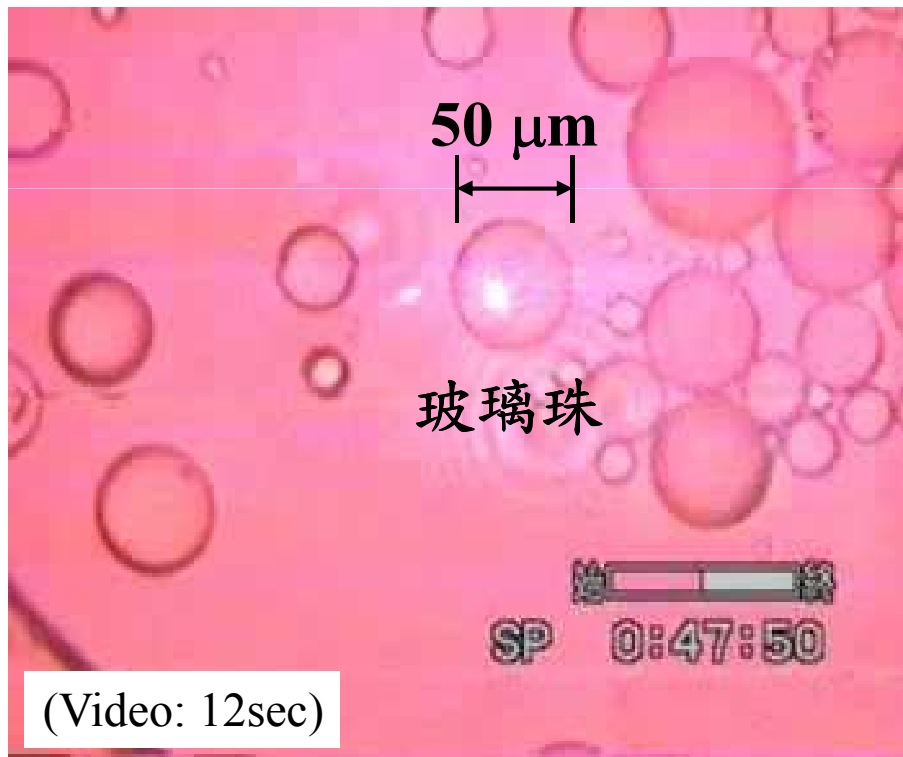
Single Trap

1. Optical Tweezers (雷射鐷夾)

—— 功能：顯微鏡中的一隻手【徐琅】



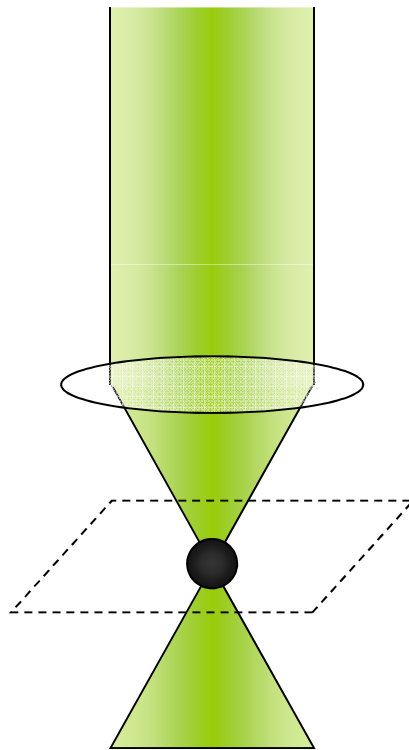
- 捕捉並操控單一細胞



1. Holographic Optical Tweezers (HOT)

—— 全像式多捕捉點雷射鑷夾 ——

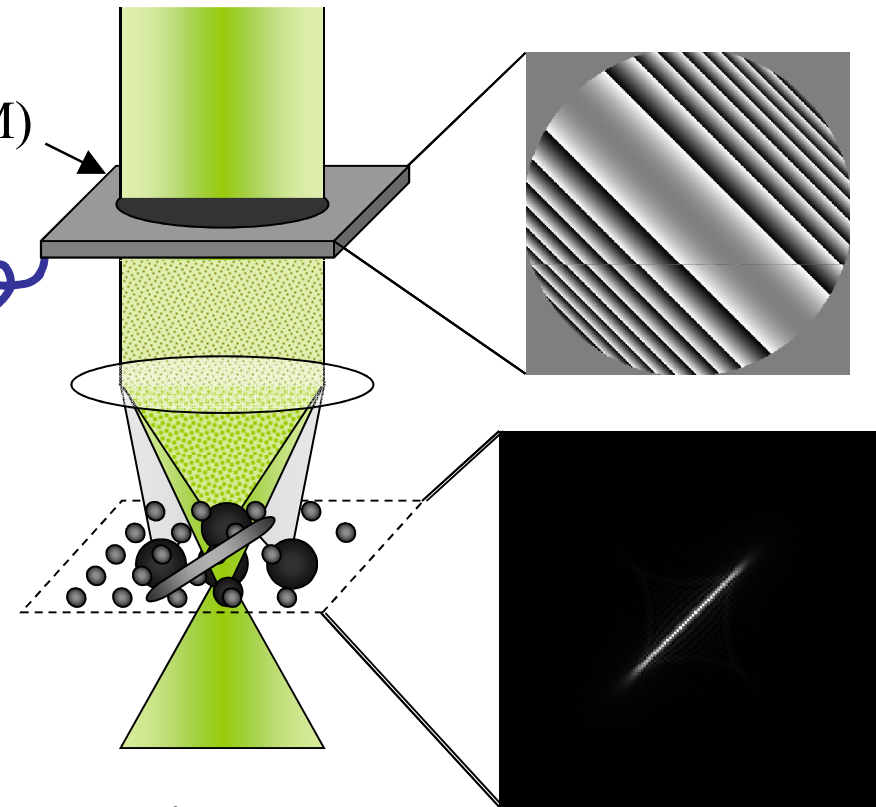
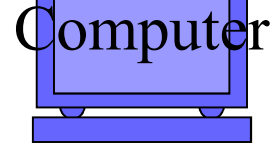
Traditional OT



Single Trap

Holographic OT

Spatial Light Modulator (SLM)



Multiple Trap

全像式多捕捉點雷射鑷夾 (HOT)

—— 基本功能：陣列 & 旋轉 & 平移 & 分離 & 漩渦 ——

Holographic
Optical
Tweezers

(Video:20sec)

全像式多捕捉點雷射鑷夾 (HOT)

—— Local Concentration Control (局部濃度控制) ——

Holographic
Optical
Tweezers

(Video:26sec)

全像式多捕捉點雷射鑷夾 (HOT)

—— Cell Patterning (細胞佈植) ——

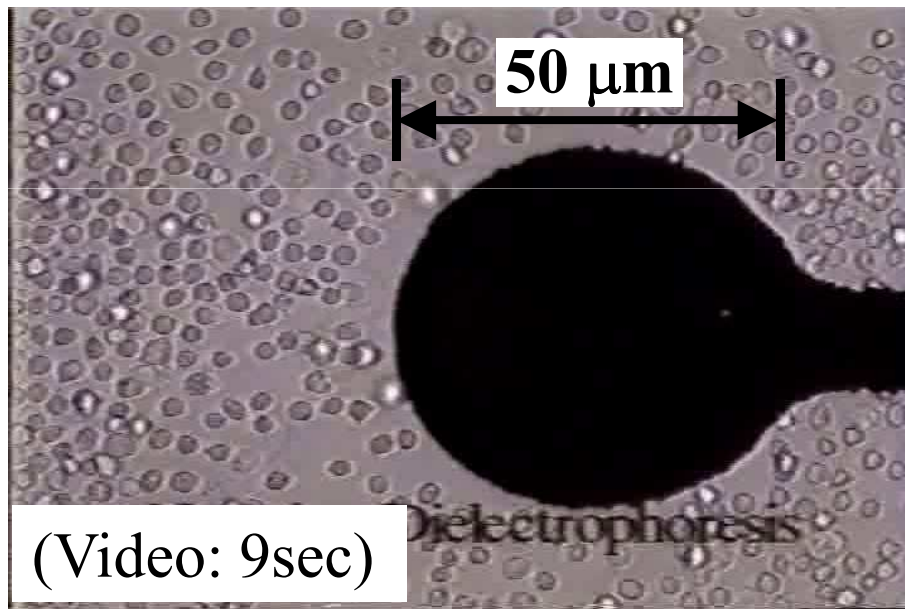
Holographic
Optical
Tweezers

(Video:28sec)

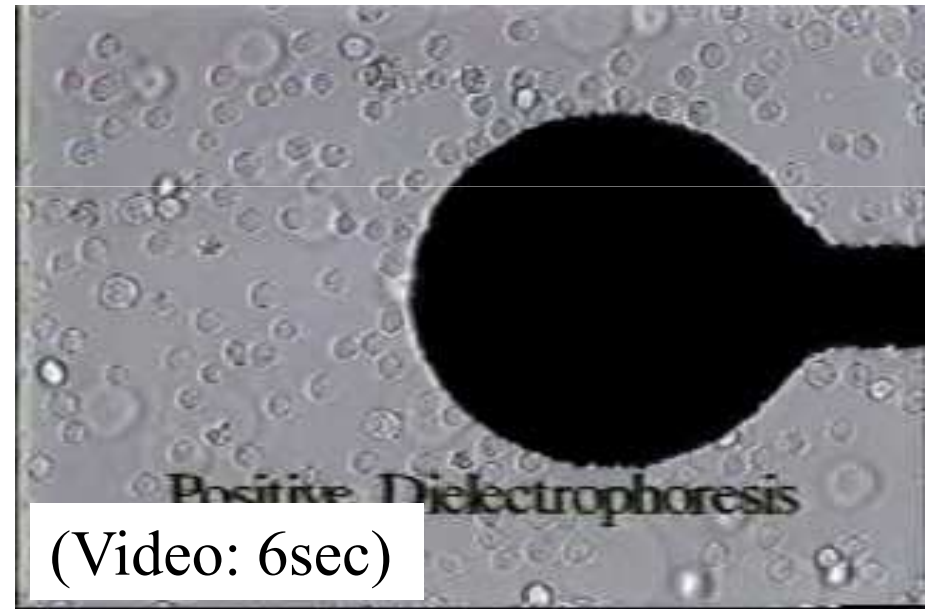
2. Dielectrophoresis (DEP 介電泳)

—— 功能：顯微鏡中的 千手觀音【劉承賢】 ——

- Manipulation of a group of 3- μm -in-diameter beads



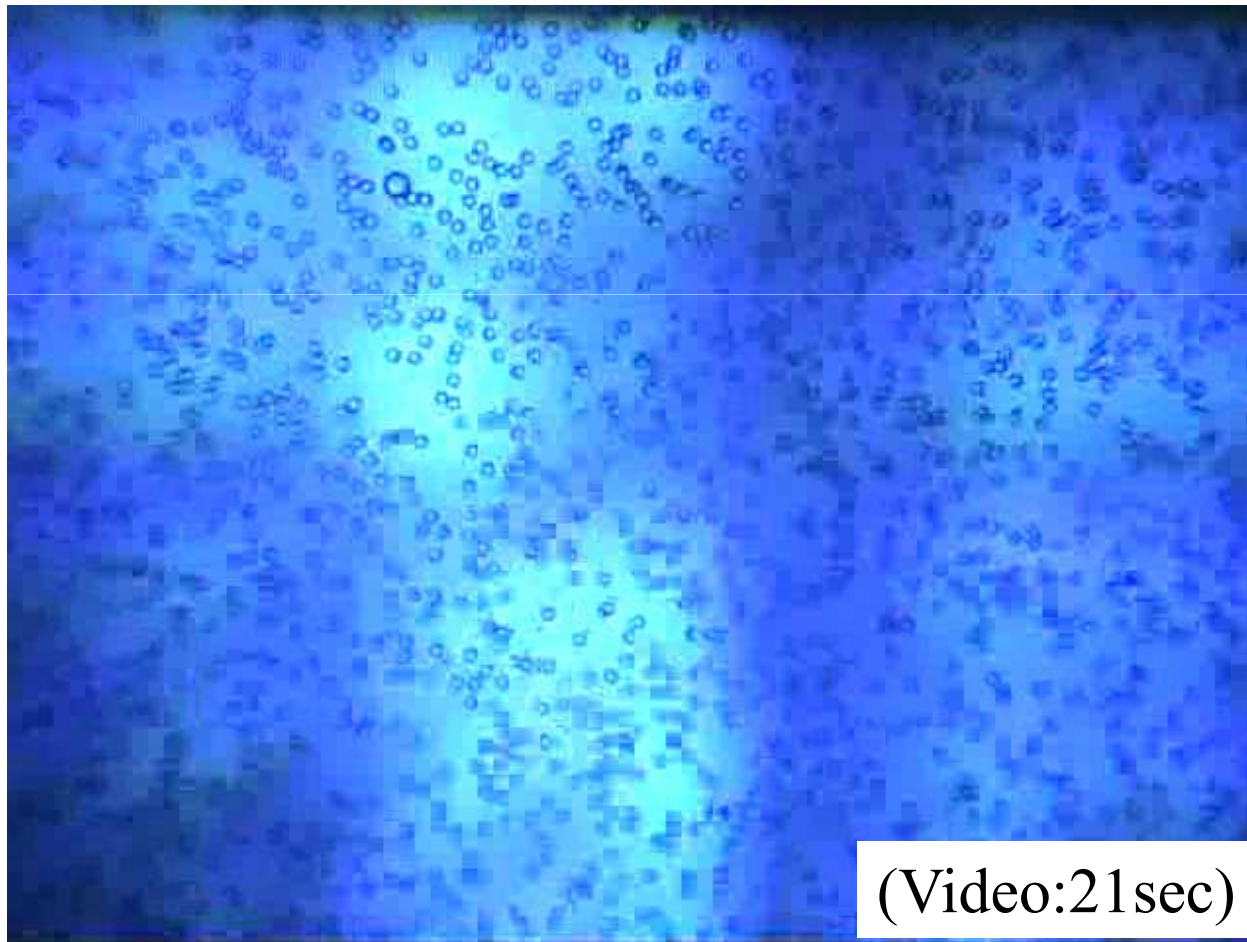
Negative
Dielectrophoresis



Positive
Dielectrophoresis

2. Optoelectronic Tweezers (OET)

—— 功能：大面積 捕捉 操控【劉承賢】 ——

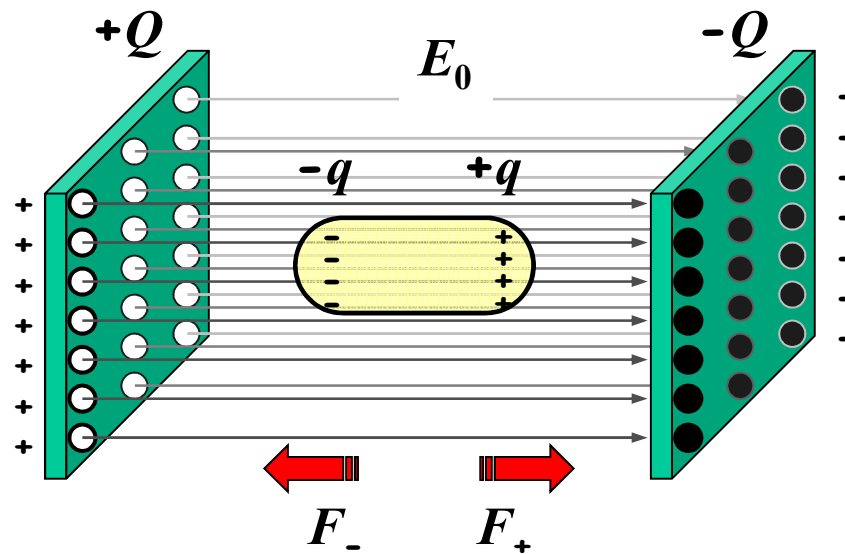


(Video:21sec)

Optical Tweezers (雷射鑷夾) & DEP (介電泳)

—— Electromagnetics Model ——

• Uniform E_0 field

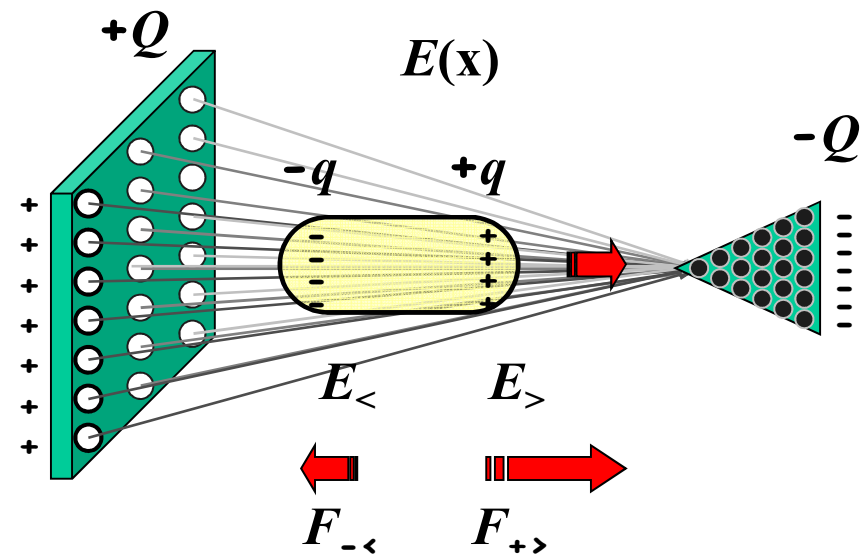


$$F_- = -q E_0 \quad F_+ = +q E_0$$

$$\rightarrow F_{\text{Net}} = F_- + F_+ = 0$$

$\Rightarrow$ **No motion**

• Non-uniform E field



$$F_{-<} = -q E_{<} \quad F_{+>} = +q E_{>}$$

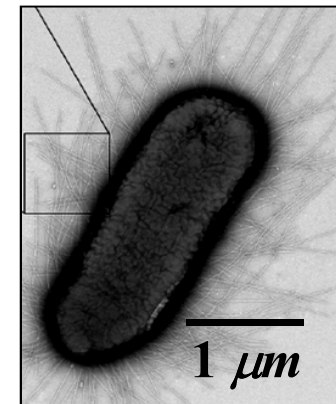
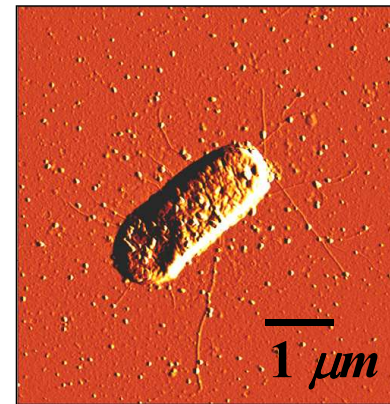
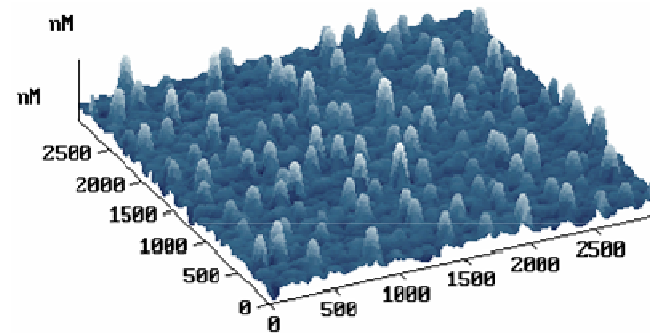
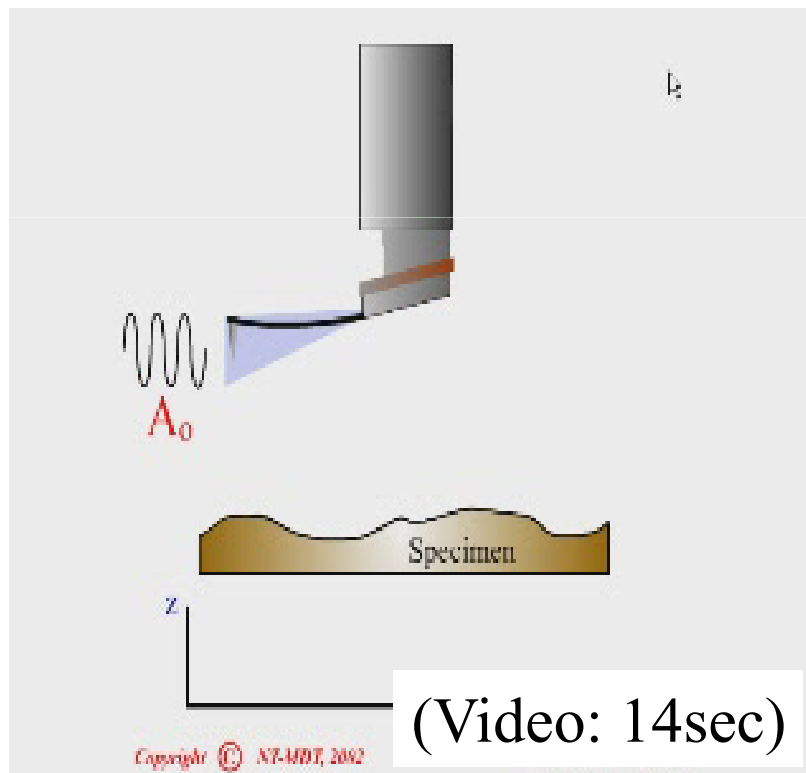
$$\rightarrow F_{\text{Net}} = F_{-<} + F_{+>} > 0$$

$\Rightarrow$ **Move toward the Focus**

3. 原子力顯微鏡 (AFM)

—— 功能：顯微鏡中的眼【游萃蓉 & 彭慧玲】 ——

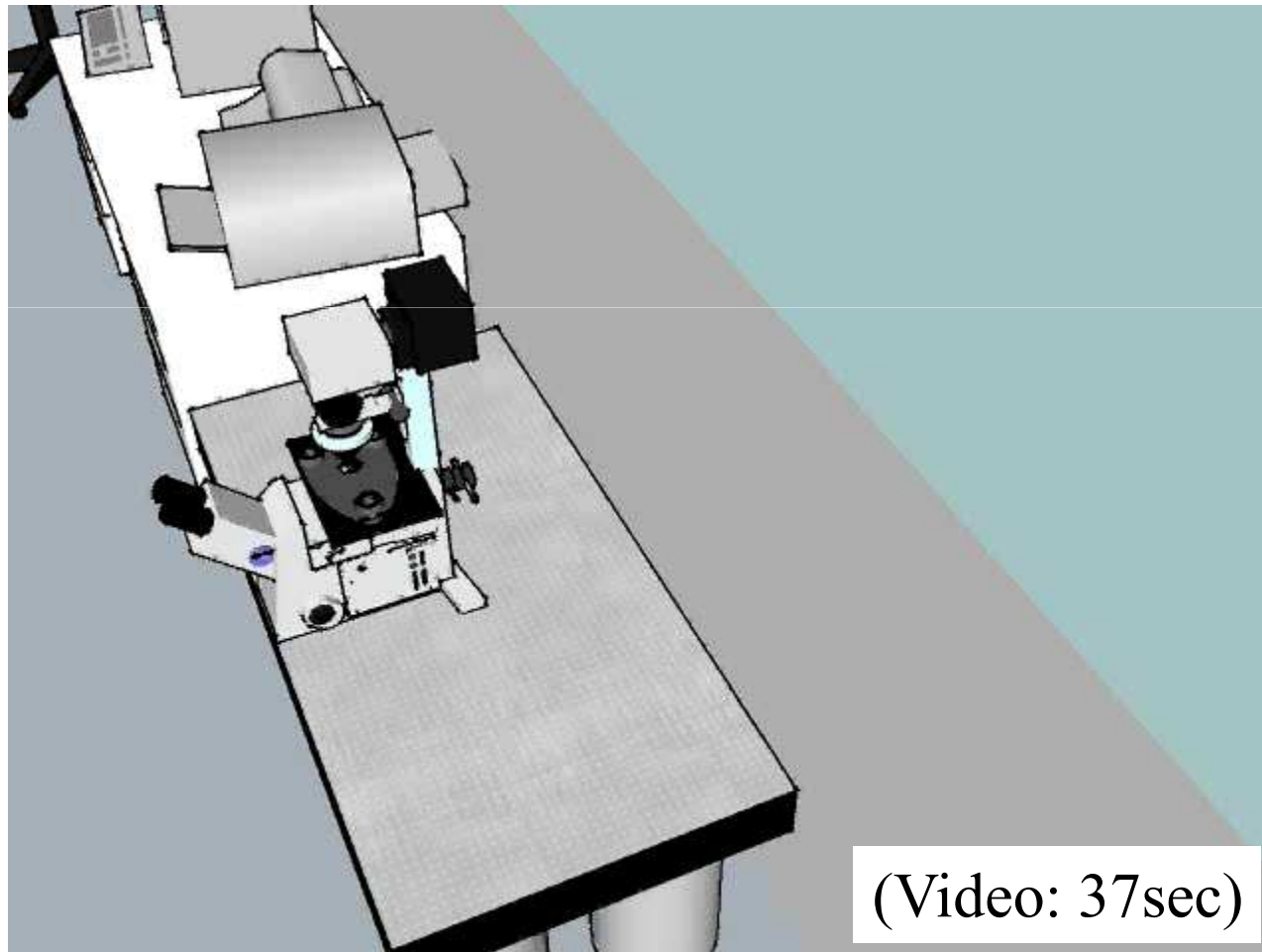
- 表面形貌掃描



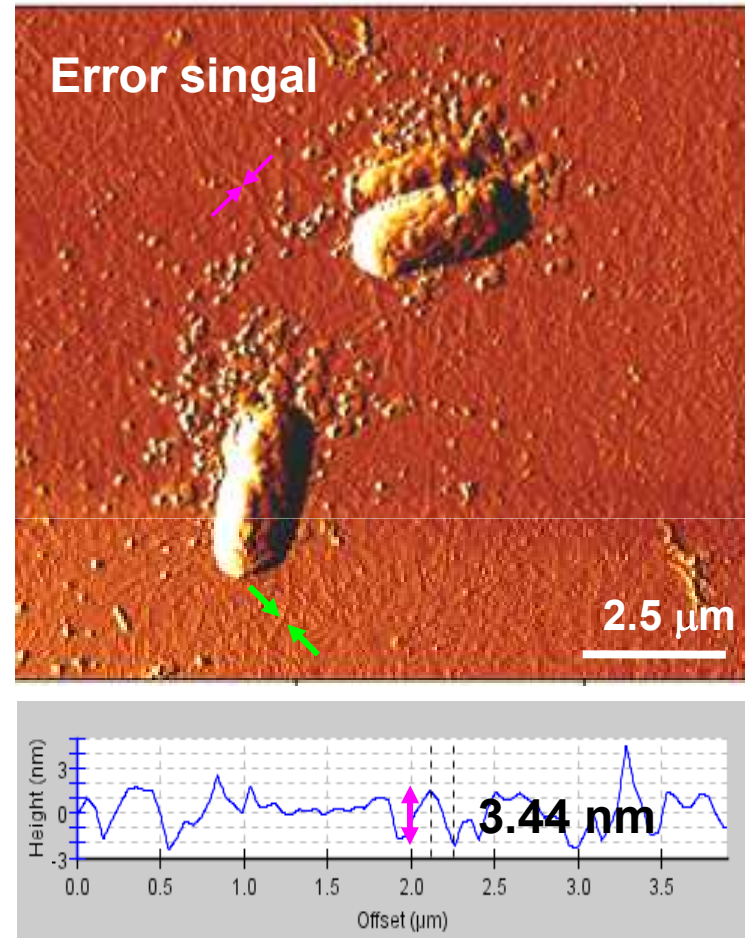
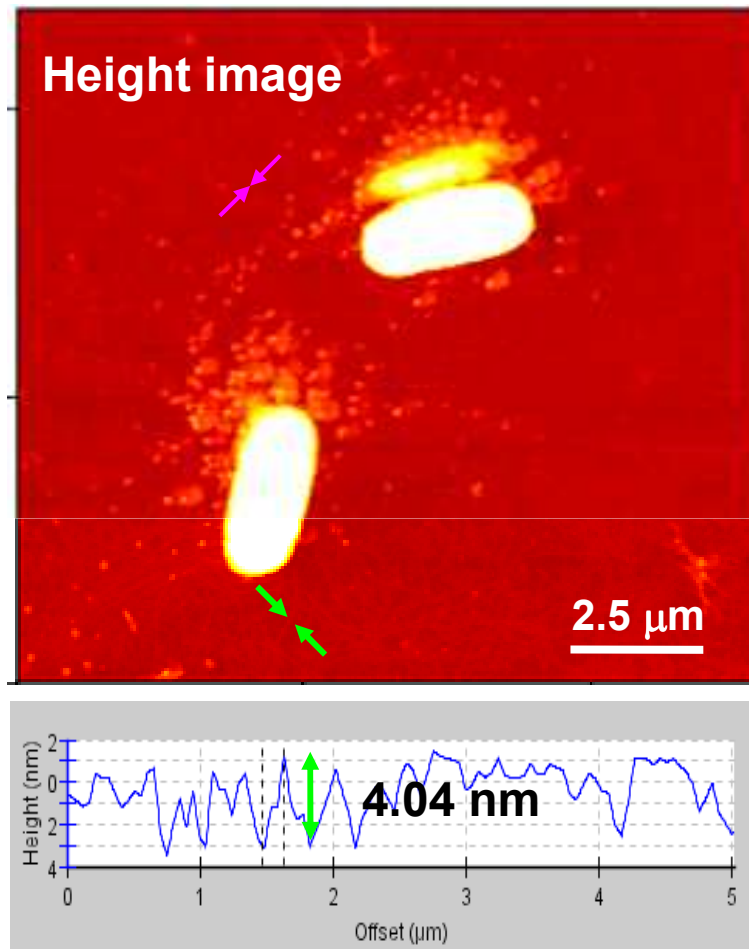
E. Coli (大腸桿菌) 24

原子力顯微鏡 (AFM)

—— 原理【徐琅】 ——



AFM Images of Type 3 Pilus (v1)



- Average diameter of pilus (v1): 3.7 nm
- Average density of pilus (v1): 15 per *E. coli*
- Average length of pilus (v1): ~ 12 μm

利用奈米技術探討生物物理

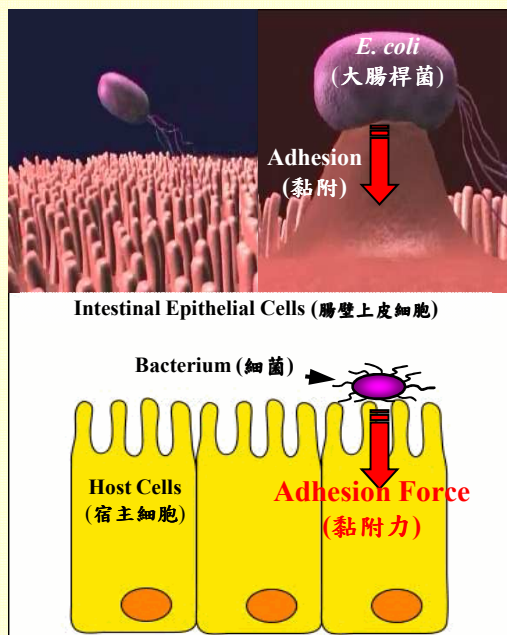
—— 感染、發炎、組織工程 ——

龍蝦團隊： 徐琅， 彭慧玲， (清大：張晃猷， 劉承賢， 游萃蓉)

Significance

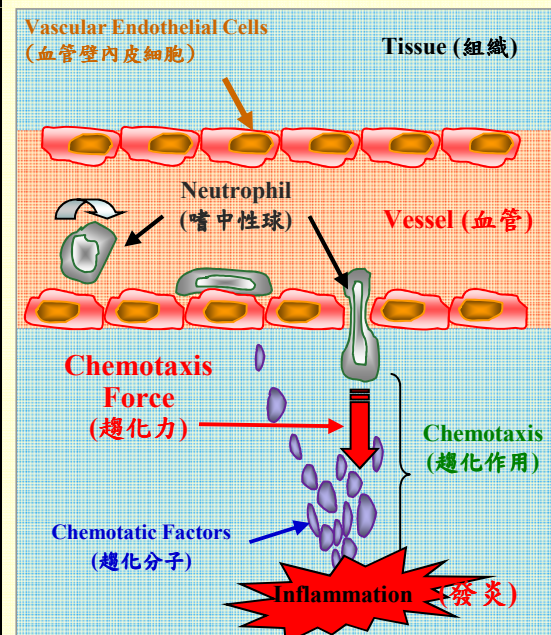
Infection (感染)

Adhesion Force (黏附力)



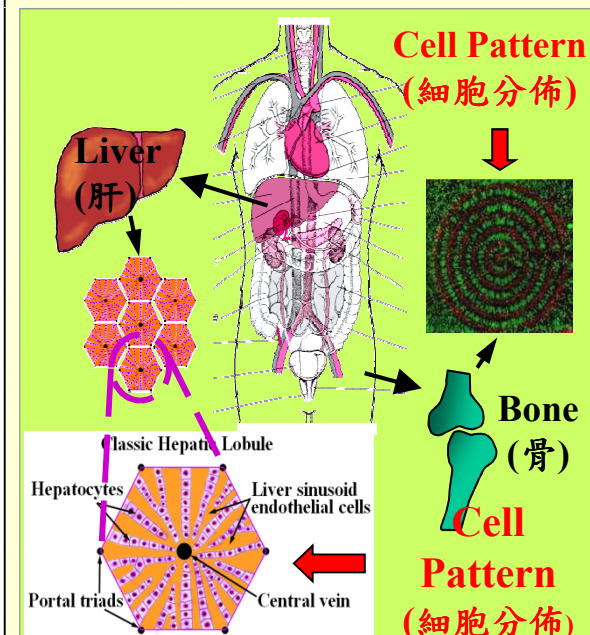
Inflammation (發炎)

Chemotaxis Force (趨化力)



Tissue Eng. (組織工程)

Cell Patterning (細胞佈植)



2005 ~ 2007 國家型奈米計畫 (3-3)

Using **Nanotechniques** to Explore **Bacteria-Host Cell Interaction**

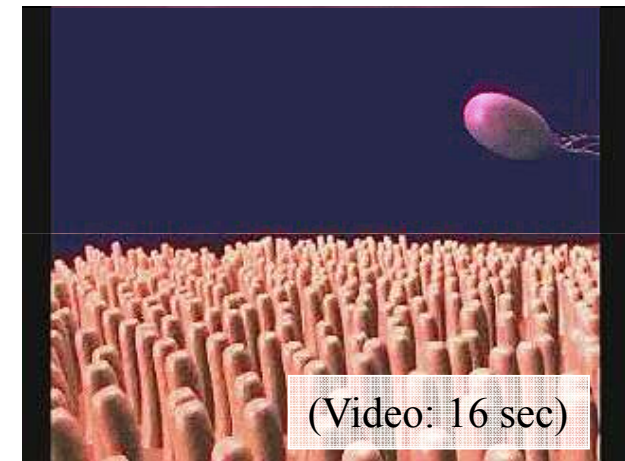
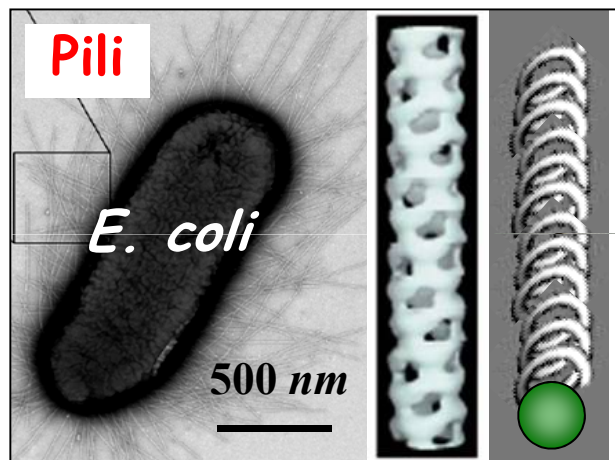
利用奈米技術 探討 細菌與寄主細胞 之交互作用

第三年成果報告

線毛的奧密

陳豐榮 (博三)

徐 琅



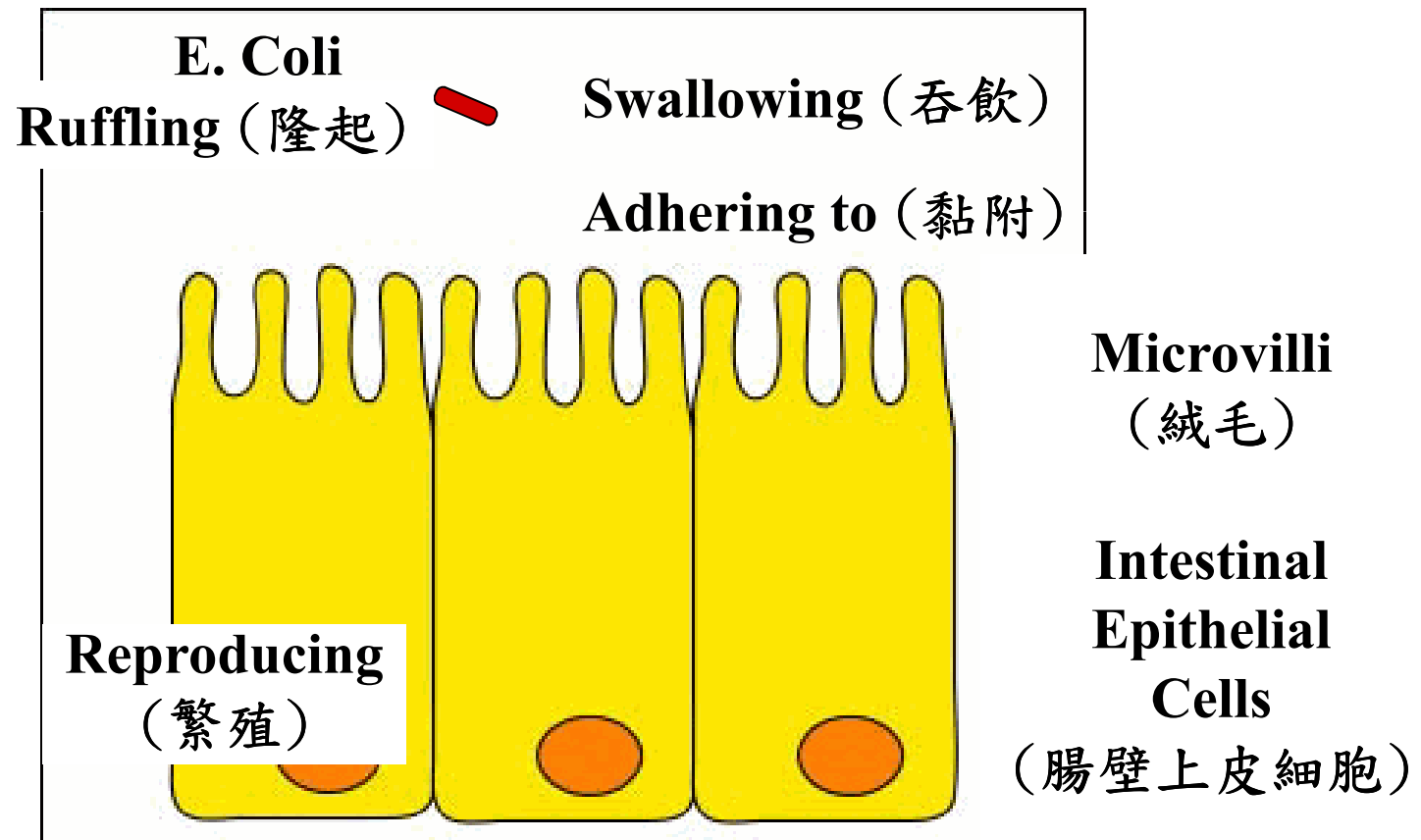
龍蝦團隊 Lobster Team

<u>徐 琅</u>	<u>HSU, L.</u>	Electrophysics	NCTU
劉承賢	LIU, C. H.	Power Mechanical Engineering	NTHU
游萃蓉	YEW, T. R.	Material Sciences & Engineering	NTHU
張晃猷	CHANG, H. Y.	Life Sciences	NTHU
彭慧玲	PENG, H. L.	Biological Science & Technology	NCTU

拉肚子的微觀過程

—— 病菌感染宿主 ——

- 大腸桿菌(*E. coli*) 黏附到腸壁細胞(Intestine)



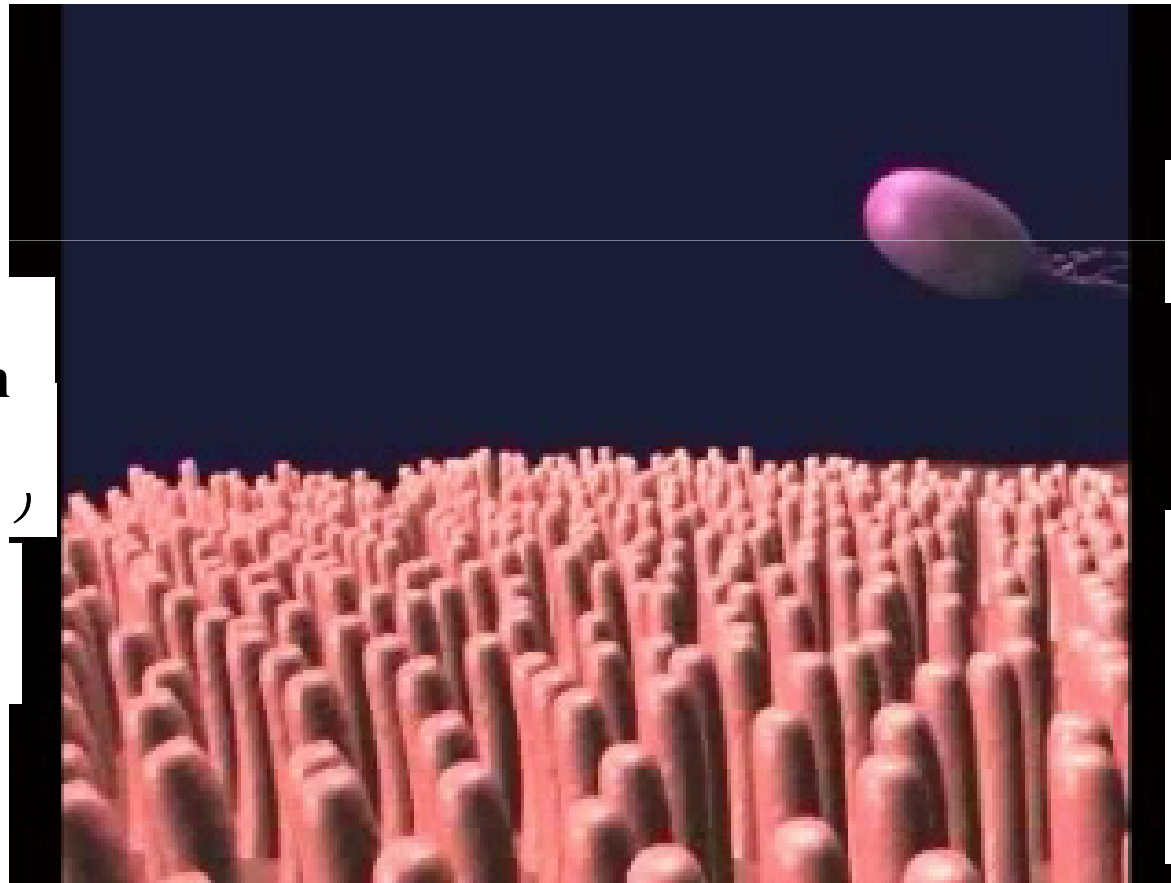
病菌感染宿主(拉肚子)的第一步

—— 黏附 ——

- *E. coli* (大腸桿菌: bacterium) Invades into **Intestine** (腸: host cell)

Ruffling
(收口)
Building
Cytoskeleton
(細胞骨架)
(定位膜蛋白質)

Adhering to
(黏附)



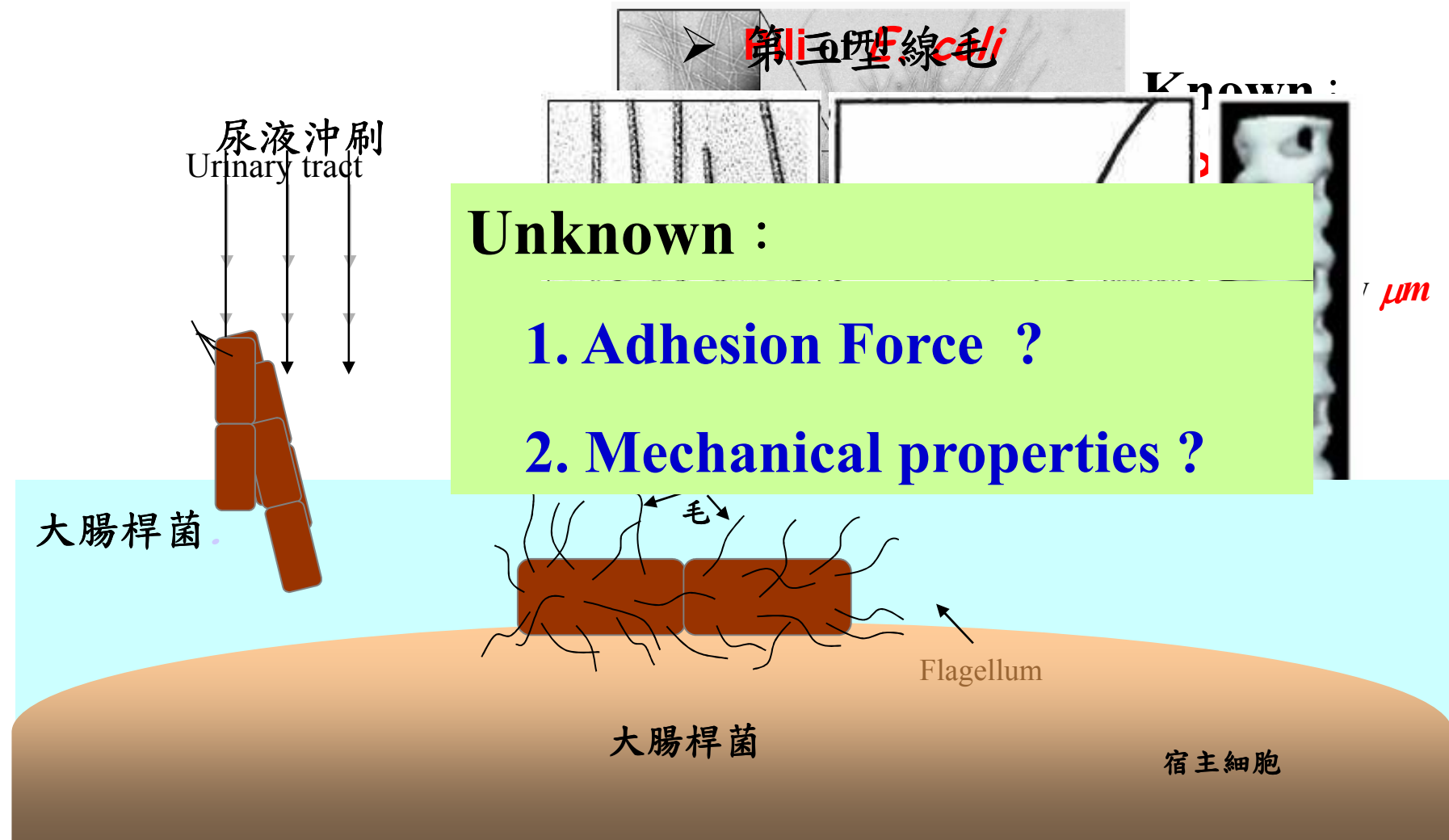
E. Coli
(大腸桿菌)
System
(分泌系統)
(強化黏附)

Microvilli of
(絨毛)
Intestinal
Epithelial
Cells
(腸壁上皮細胞)

Scientific Direction: B. Brett Finlay, Ph.D.; Animation: Eric Keller & Stoshi Amagai, Ph.D.

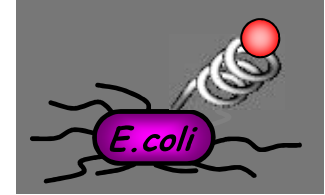
線毛：病菌黏附宿主的媒介

—— 機械特性 vs. 生理機制 ——

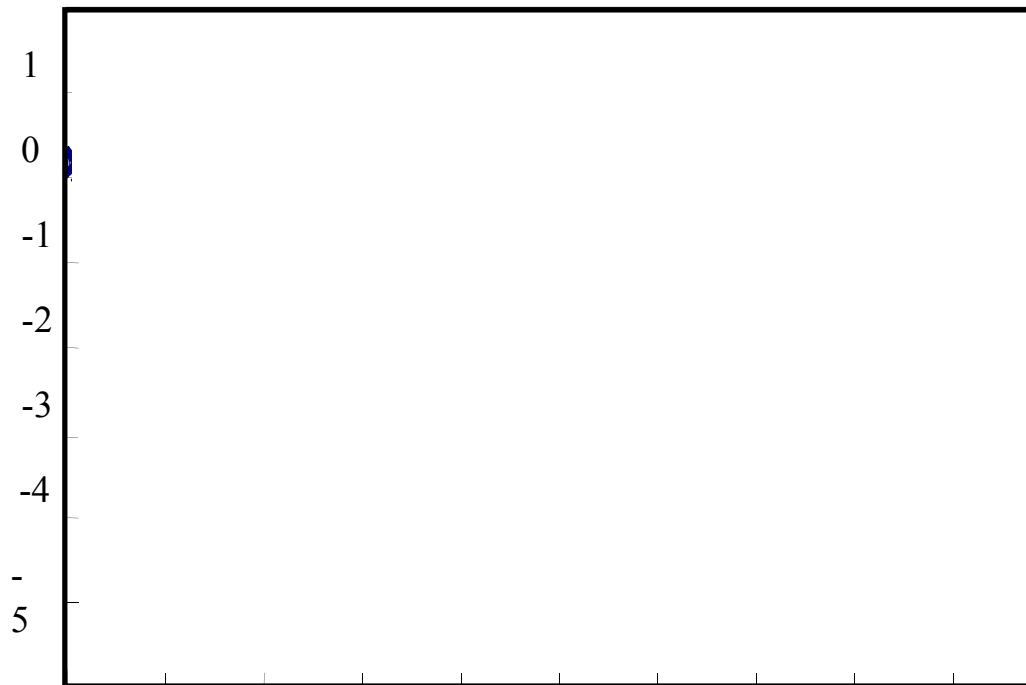


1 (a). Adhesion Force Measurement

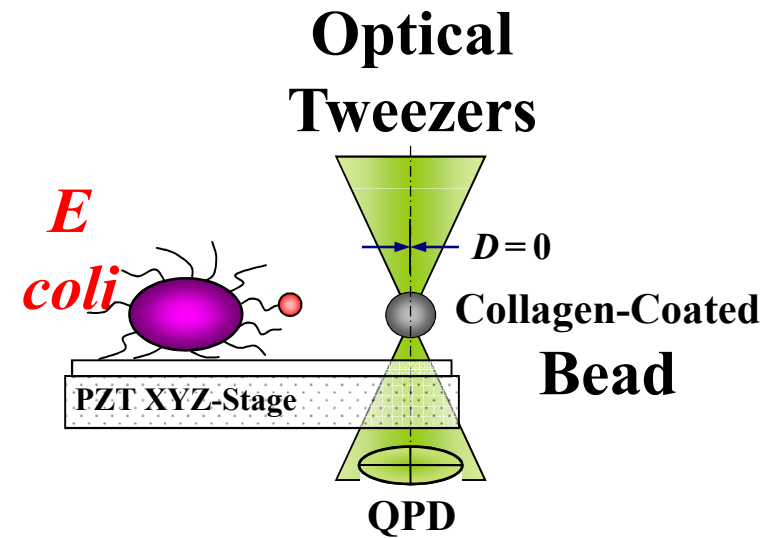
—— For an Adhesin of Type 3 Pilus ——



Force (a.u.)

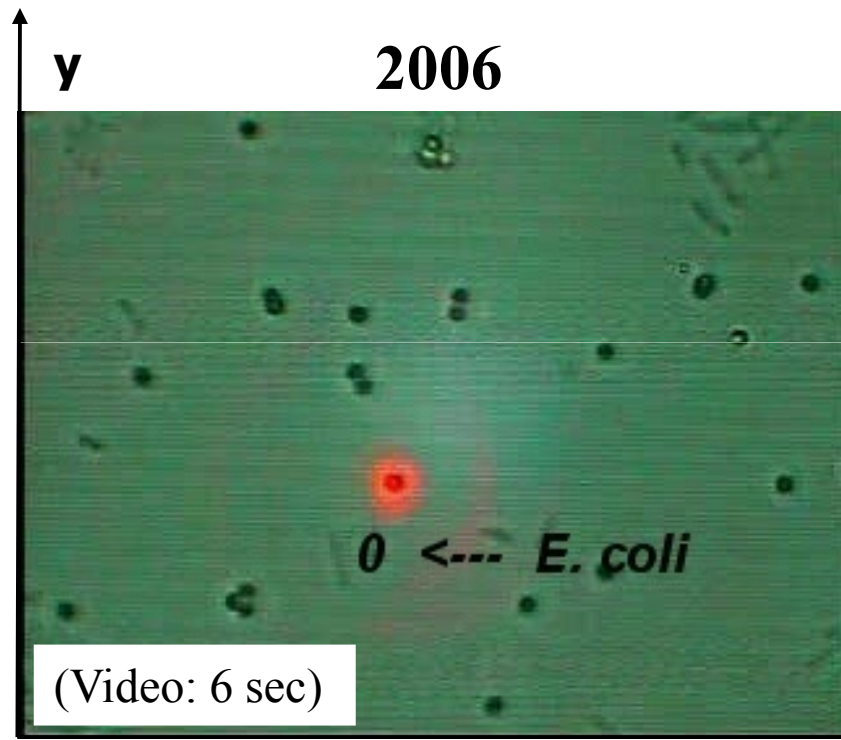


Elongation D (a.u.)

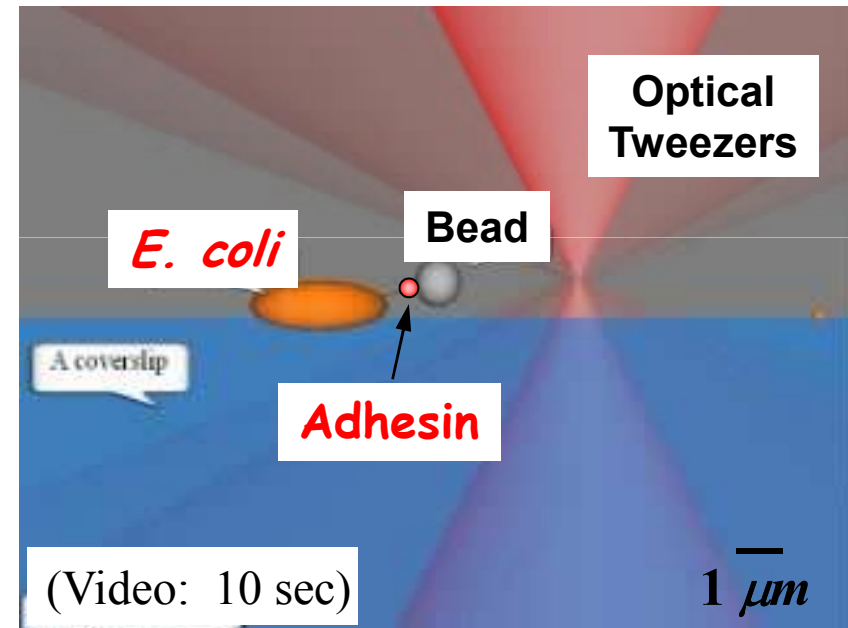


2006 Results : Mechanical Properties of Type 3 Pili

—— **Pilus** : 3-phase Elongation Force 【彭慧玲 & 張晃猷 & 徐琅】 ——



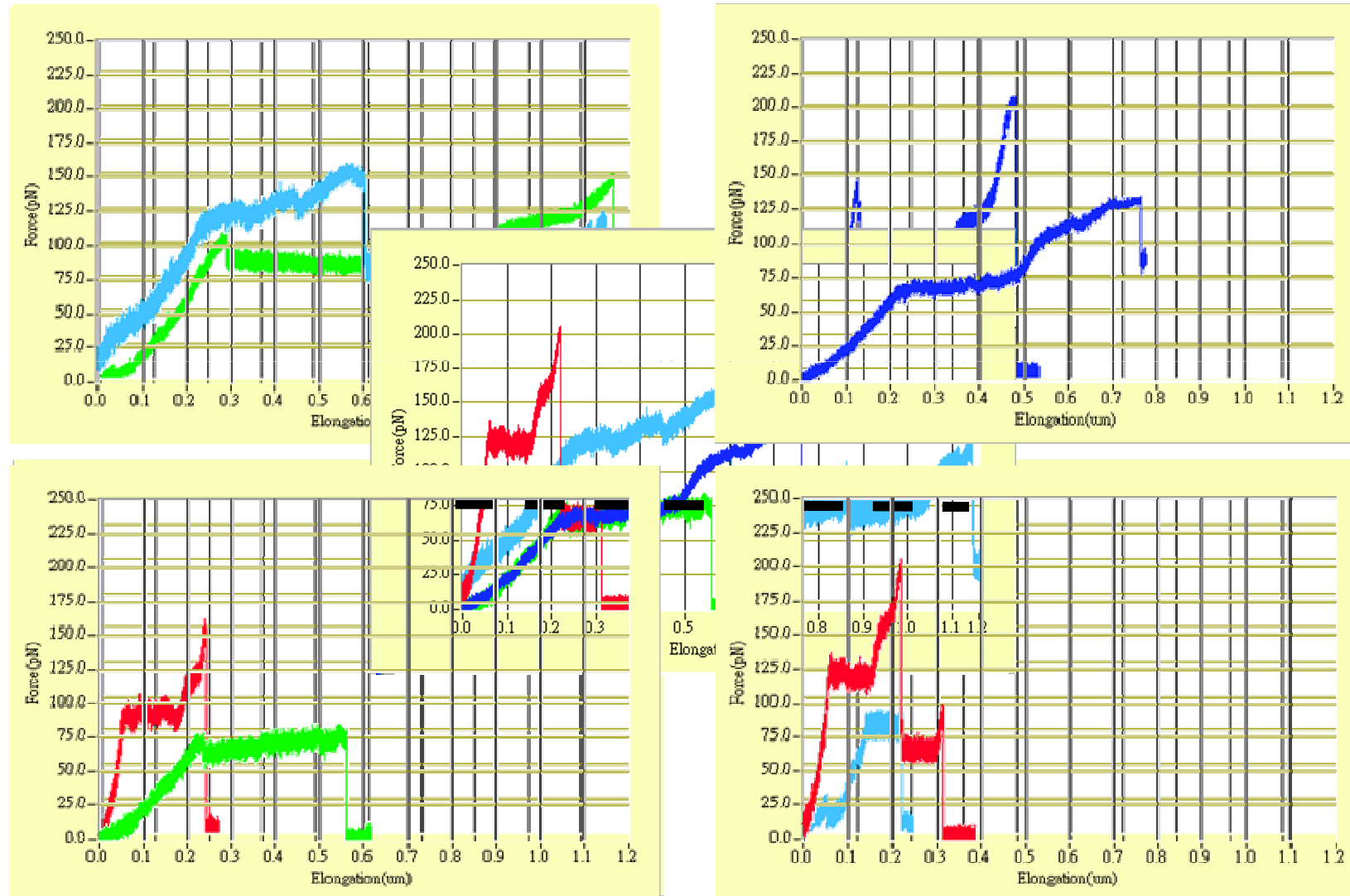
實驗操作



動畫模擬 (虛擬實境)

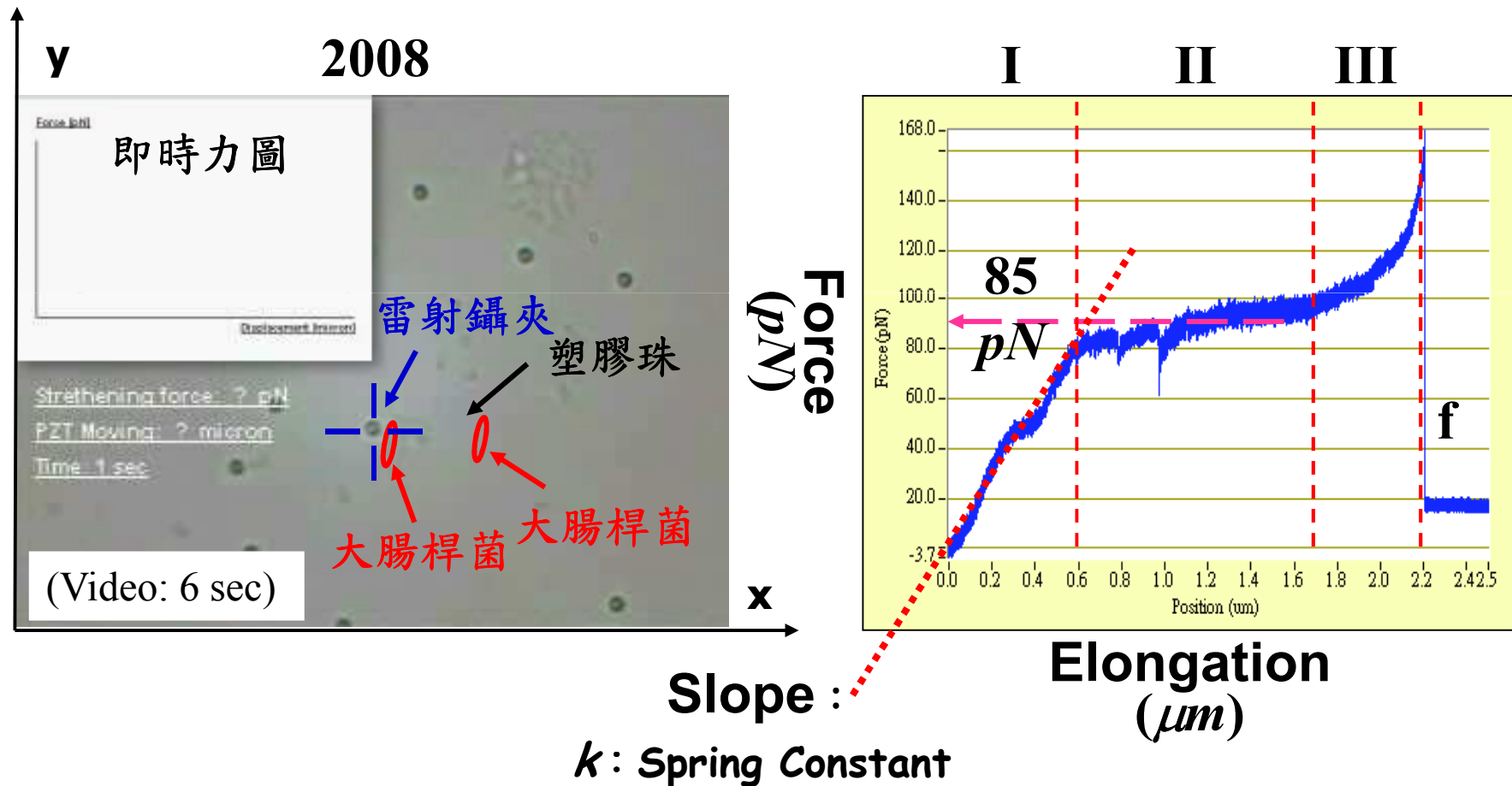
2007 Results (1) : Mechanical Properties of Type 3 Pili

- **Future** : Consistence between experiments 【彭慧玲 & 張晃猷 & 游萃蓉 & 徐琅】 -



2008 Results : Mechanical Properties of Type 3 Pili

—— **Pilus** : 3-phase Elongation Force 【彭慧玲 & 張晃猷 & 徐琅】 ——



Results : Mechanical Properties of Type 3 Pili

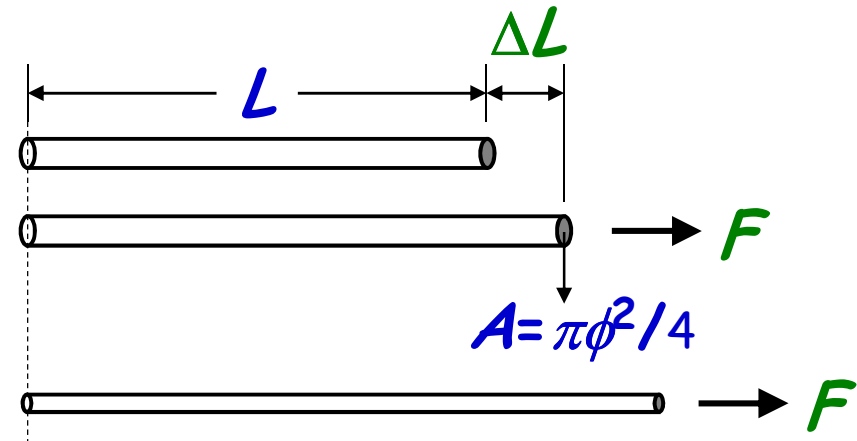
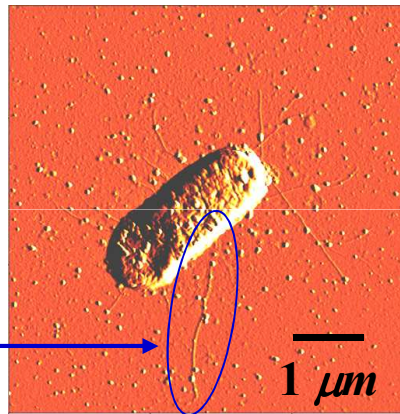
—— *Young's Modulus* : Similar to Rubber ——

- Spring constant: $k \equiv F / \Delta L$

AFM:

$L : \sim 3 \mu m$

$\phi : 3 \sim 4 nm$



⇒ *Young's modulus*: $E \equiv \frac{F/A}{\Delta L/L}$

- Ref.:

Young's modulus	Steel	Glass	Rubber	Pilus
($pN/\mu m^2$)	2×10^{11}	7×10^{10}	1×10^7	$\sim 10^7$

克雷白氏肺炎桿菌第三型線毛的機械特性與結構

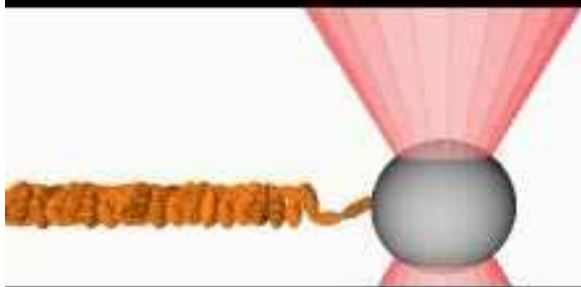
——線毛在細菌感染中的角色【博士生：陳豐榮】——

P Type Pili : 3D helical structure



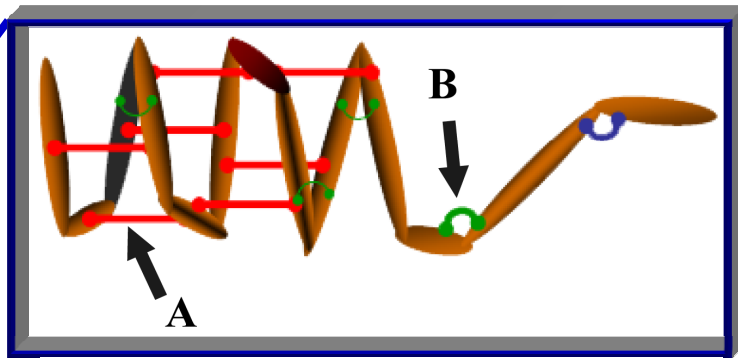
Esther Bullitt *et al.*, 1995, *Nature*

陳豐榮



(Video: 13 sec)

Type 3 pili



A: Layer-to-layer bond
B: Head-to-tail bond

利用奈米技術探討生物物理

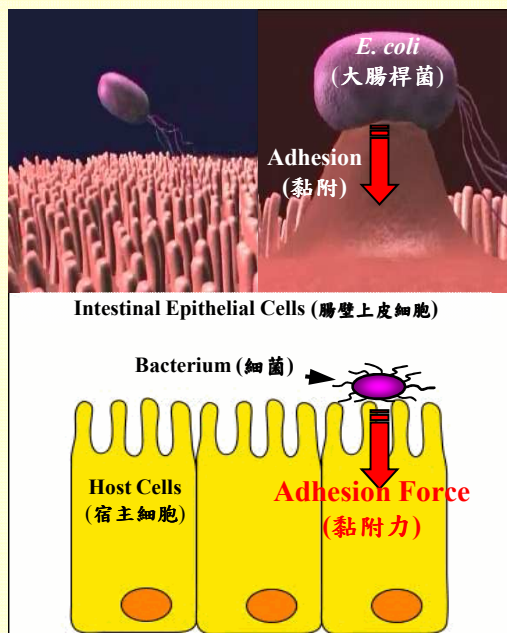
—— 感染、發炎、組織工程 ——

龍蝦團隊： 徐琅， 彭慧玲， (清大：張晃猷， 劉承賢， 游萃蓉)

Significance

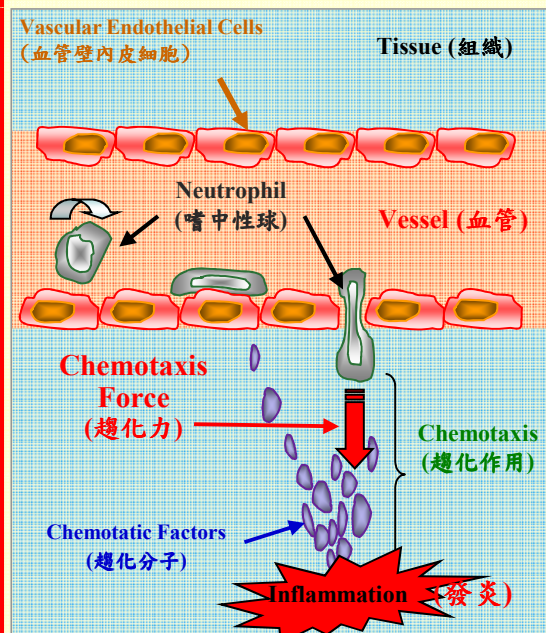
Infection (感染)

Adhesion Force (黏附力)



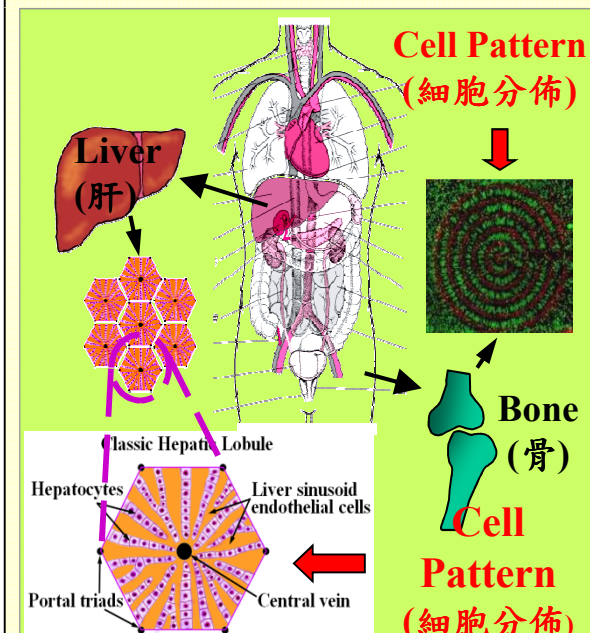
Inflammation (發炎)

Chemotaxis Force (趨化力)



Tissue Eng. (組織工程)

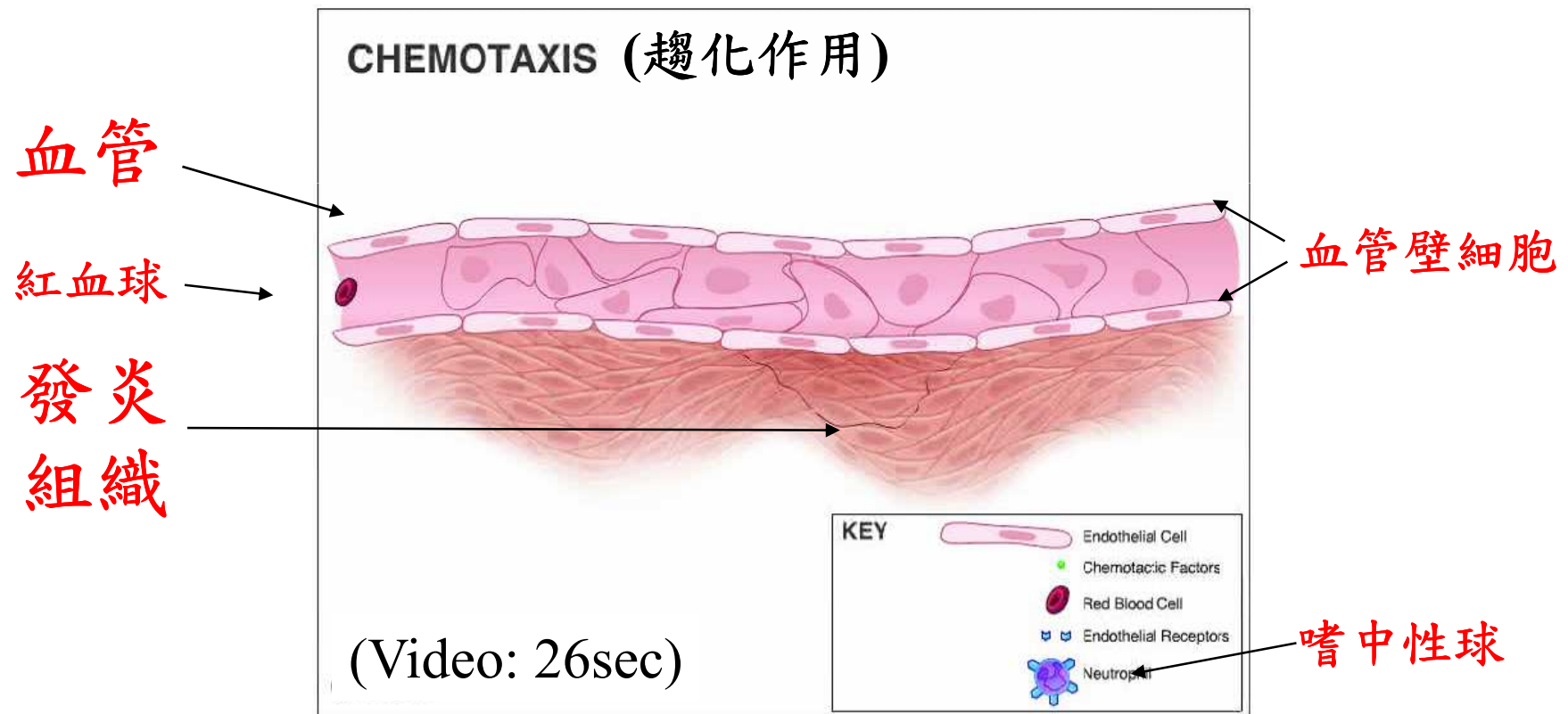
Cell Patterning (細胞佈植)



發炎反應 (Inflammation)

趨化作用 (Chemotaxis)

- 嗜中性球 (Neutrophil) 受趨化因子吸引前來修復發炎組織的過程



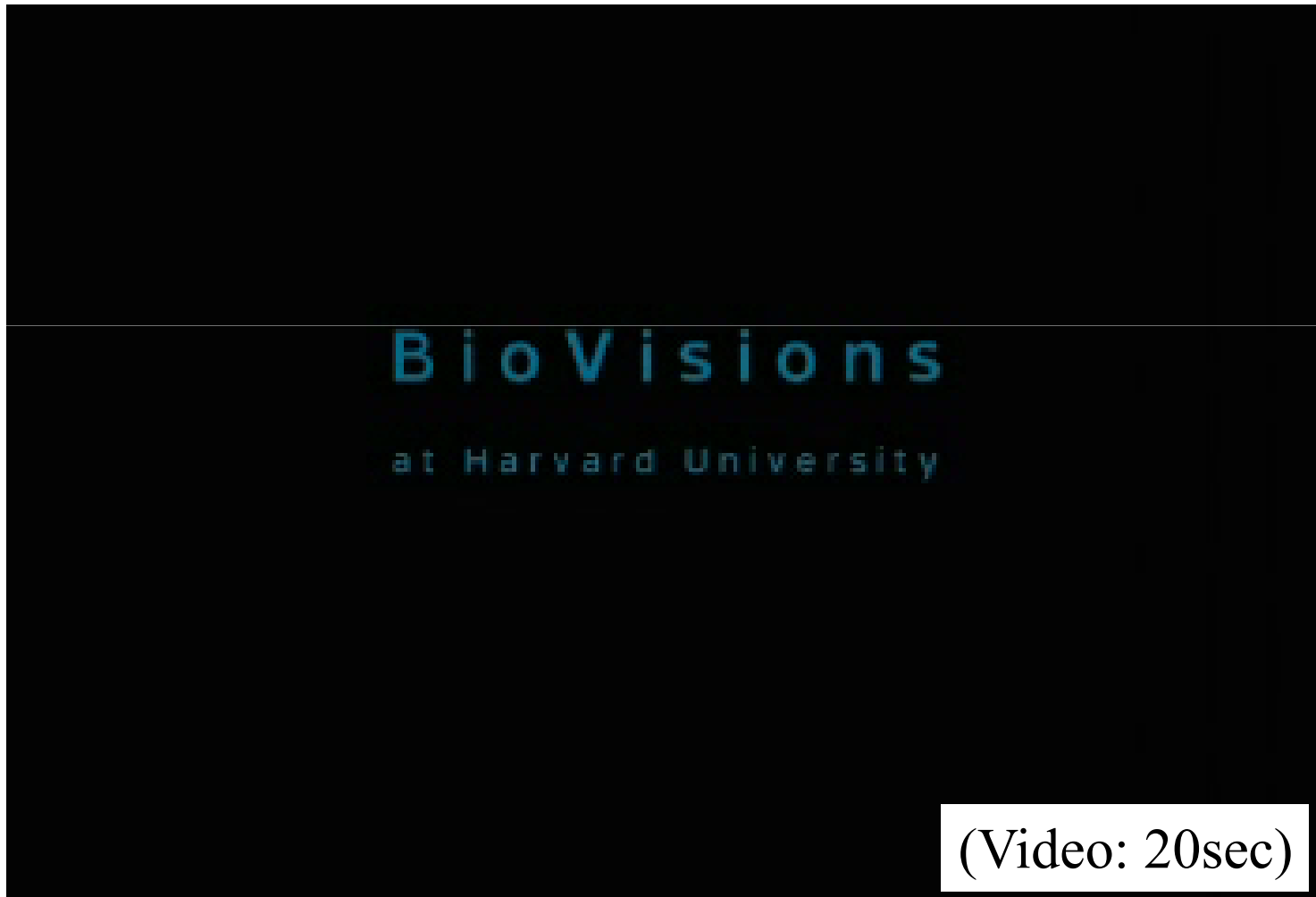
發炎反應 (Inflammation)

—— 嗜中性球：變形 & 遷移 ——



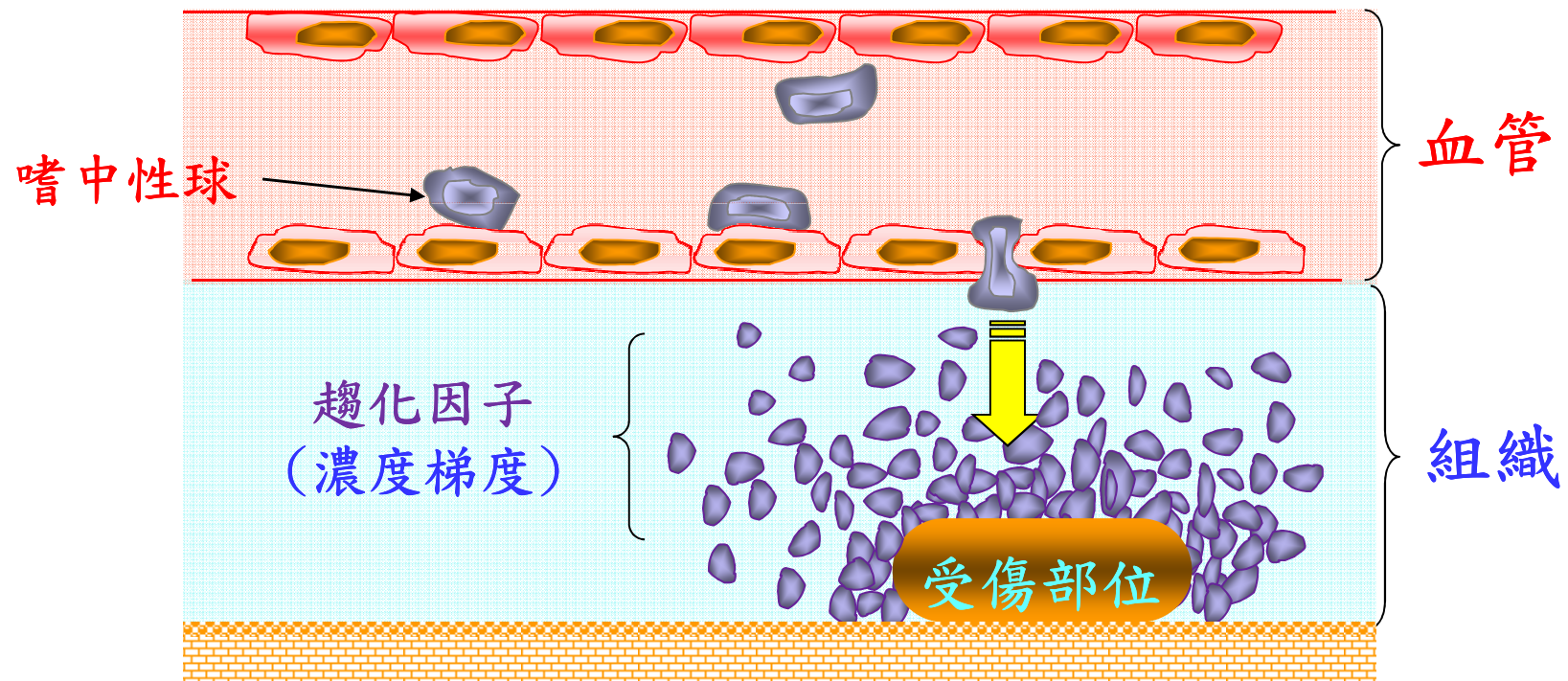
發炎反應 (Inflammation)

—— 變形 & 遷移 $\Leftrightarrow$ 細胞骨架拆解 & 組裝？ ——



發炎反應 (Inflammation)

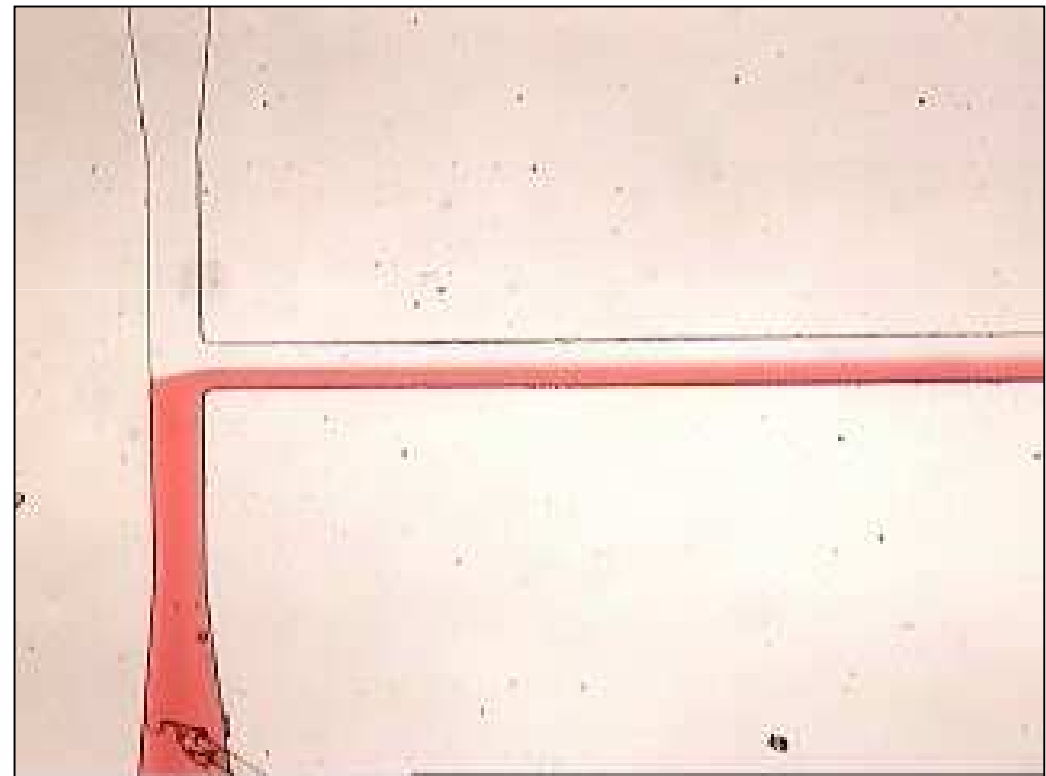
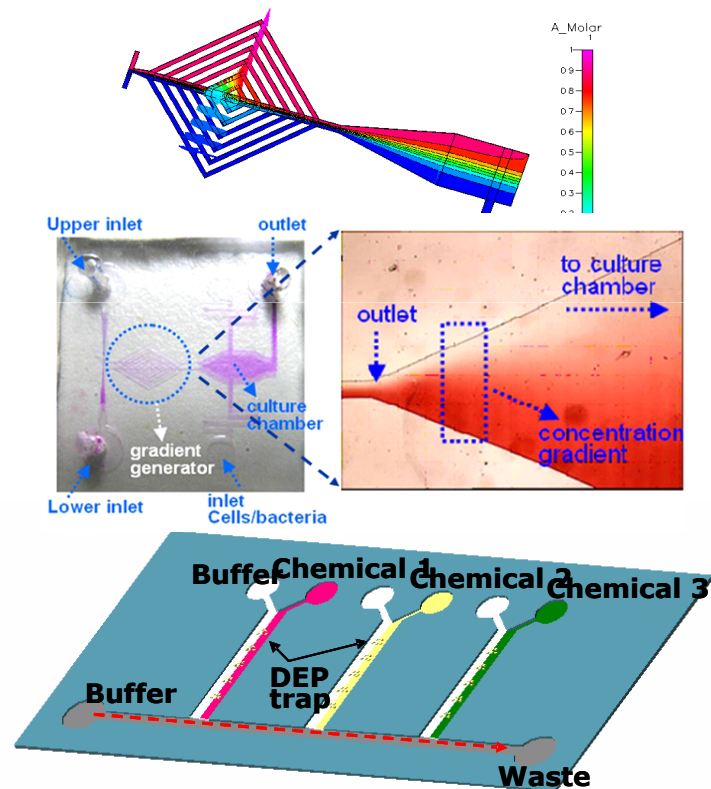
—— 趨化因子：濃度梯度 ——



發炎 → 敗血症 → 50% 死亡率

梯度生物晶片

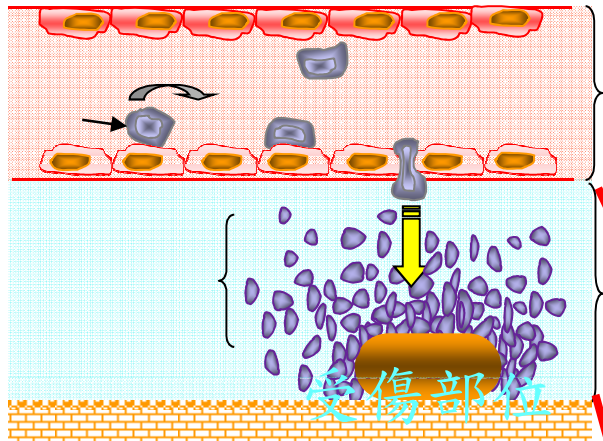
—— 微流管道【劉承賢 & 張晃猷】 ——



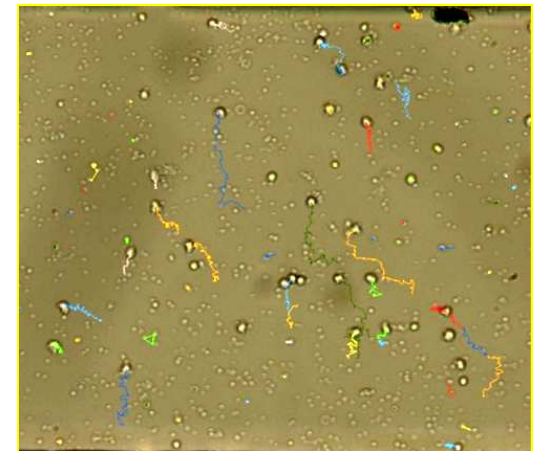
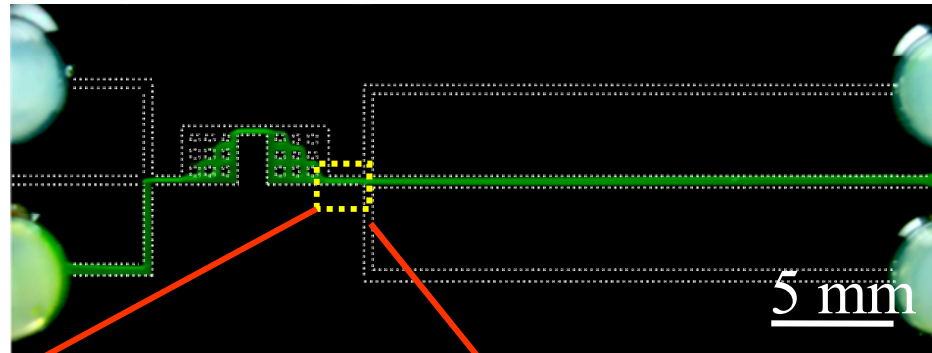
⇒ Gradient Bio Chip: temperature, PH, chemical concentration, ...

實驗方法

—微流道梯度晶片：穩定的濃度梯度變化環境—



趨化因子
(濃度梯度變化)

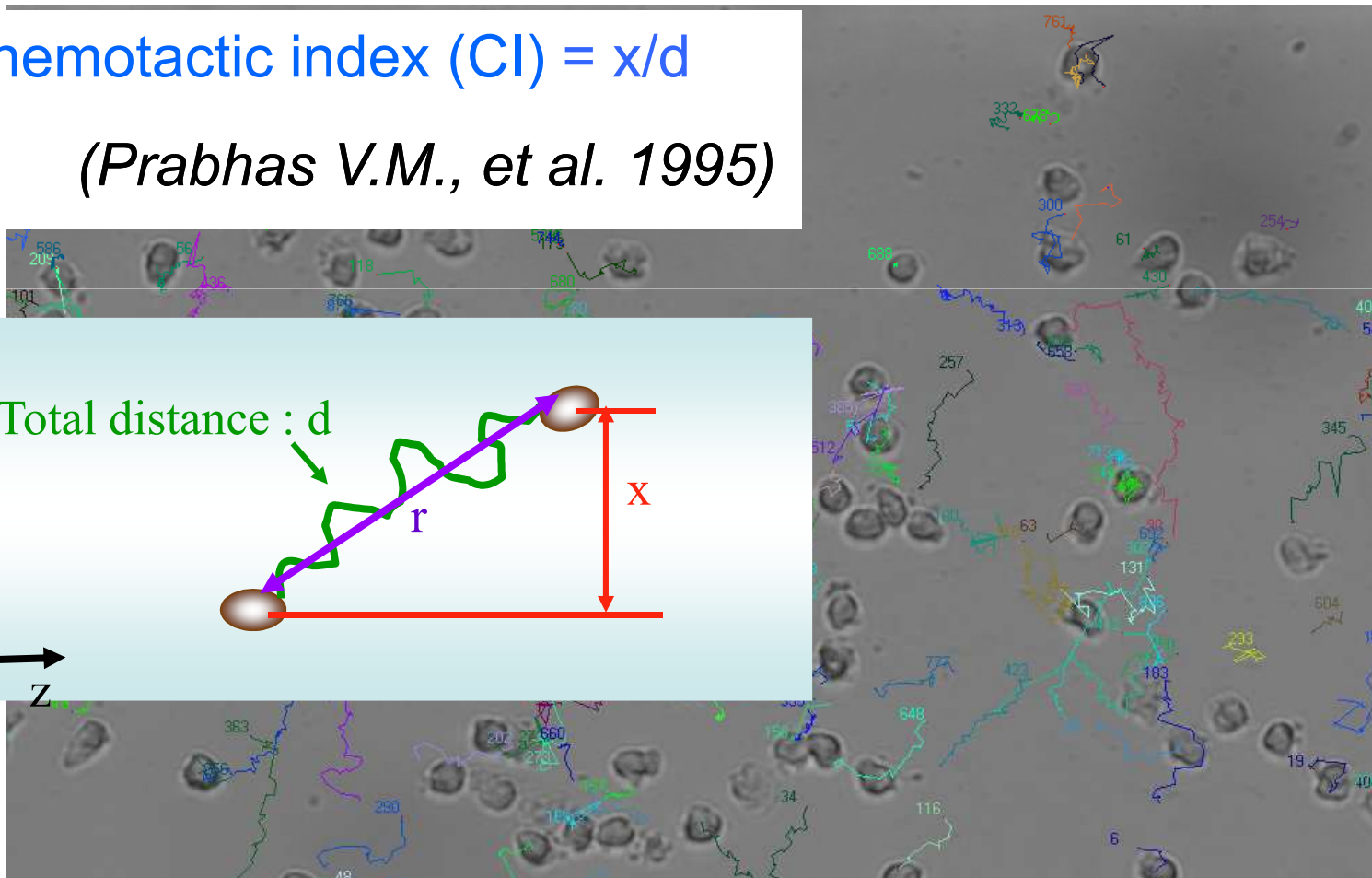
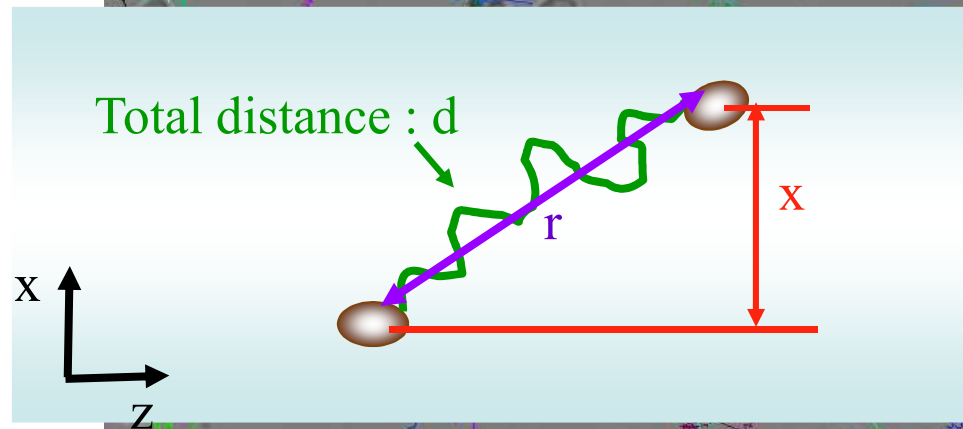


實驗方法

— Characterizing the locomotion of neutrophil —

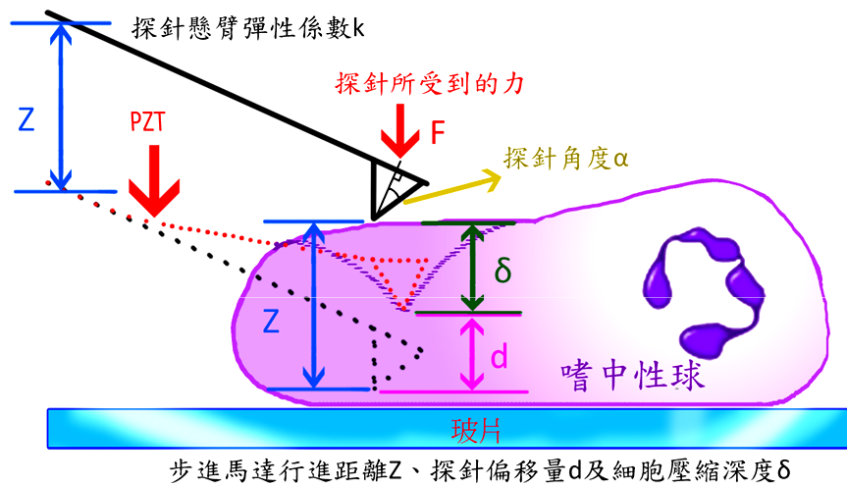
Chemotactic index (CI) = x/d

(Prabhas V.M., et al. 1995)



原子力顯微鏡 (AFM)

—— 量測楊氏係數 【彭慧玲 & 徐琅】 ——



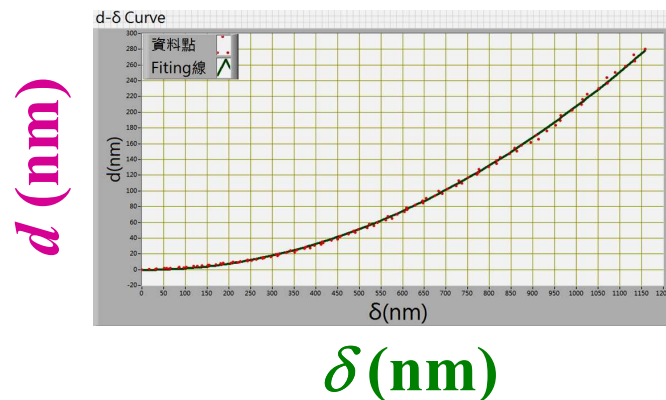
• Hertz Model :

$$d = \frac{E \times \tan \alpha}{k} \delta^2 ; \delta = z - d$$

• Spring Constant : $k = F / d$

• Young's Modulus (楊氏係數)

$$E \equiv \frac{F/A}{\delta/L}$$



Ref.: Rosenbluth, etl., Biophys. J., 2006.

利用奈米技術探討生物物理

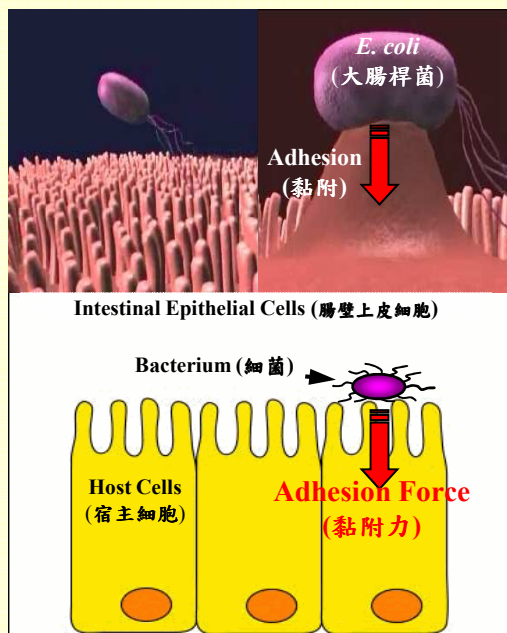
—— 感染、發炎、組織工程 ——

龍蝦團隊： 徐琅， 彭慧玲， (清大：張晃猷， 劉承賢， 游萃蓉)

Significance

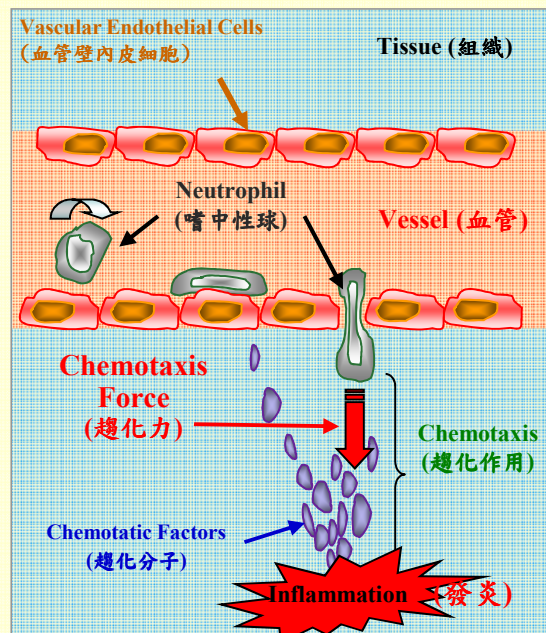
Infection (感染)

Adhesion Force (黏附力)



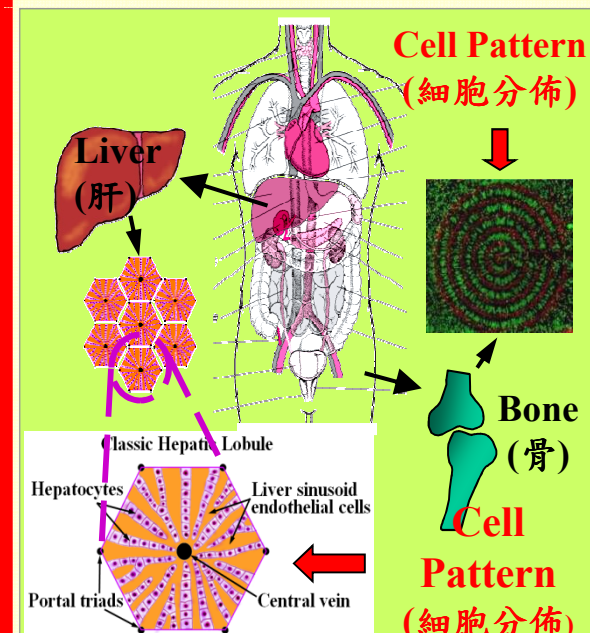
Inflammation (發炎)

Chemotaxis Force (趨化力)



Tissue Eng. (組織工程)

Cell Patterning (細胞佈植)

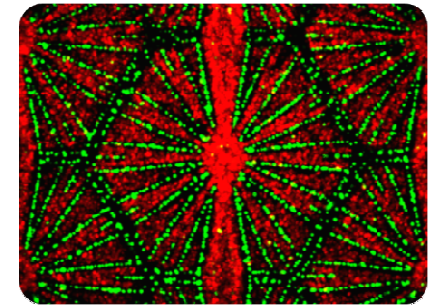


2008 ~ 2010 國家型奈米計畫 (3-3)

**Novel Bottom-up Liver-mimetic Tissue Engineering &
Capturing the Complex Liver Tissue Functions in Vitro**

仿肝組織重建之肝臟實驗室晶片及晶片上/體內肝組織生理病變之研究

第二年進度報告



劉承賢 (PI)

清華大學 動力機械系

徐琅

交通大學 電子物理系 & 奈米所

游萃蓉

清華大學 材料系

邵耀華

臺灣大學 應力所 & 工研院 醫材中心主任

張晃猷

清華大學 分子醫學所

彭慧玲

交通大學 生物科技系

李宣書

臺灣大學 生物科技所 & 台大醫院醫師

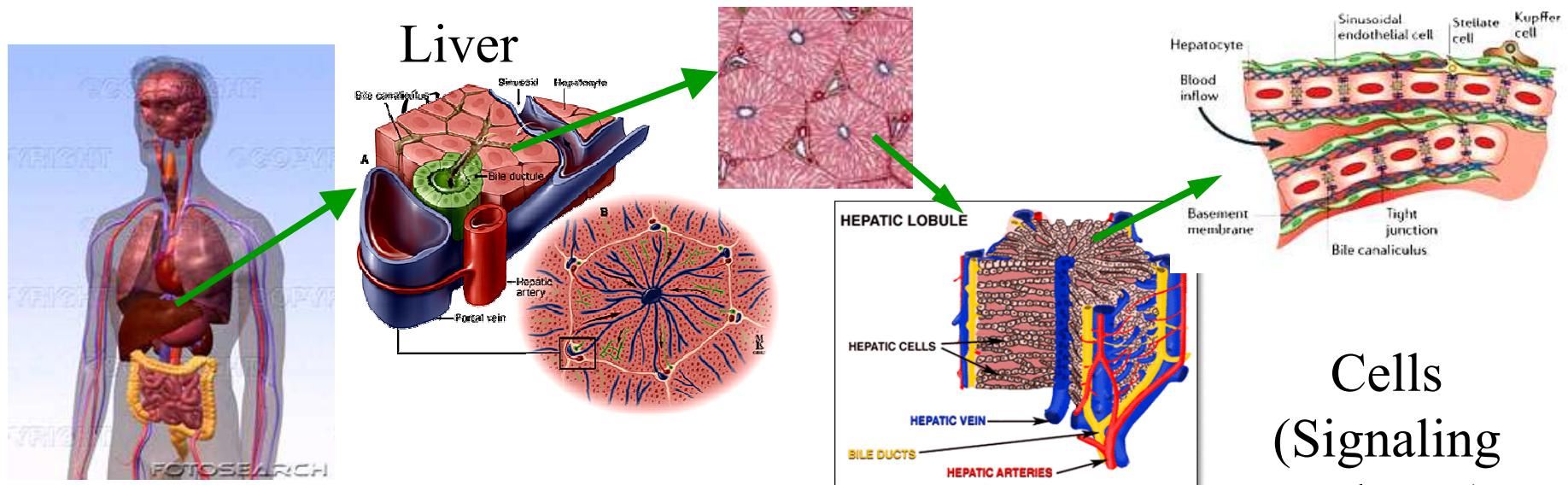
張秀鳳

工研院 生醫所藥理研究室主任

Proposal Recap- Lack of In-vitro Models that can capture complex Liver Functions

“...a liver cell could remain a liver cell only when it stayed in the liver ... without constant signals from their normal place in the organ, liver cells lost a crucial molecular component [RNA]... that helps give them their identity.”

J. Darnell Lasker Award Citation



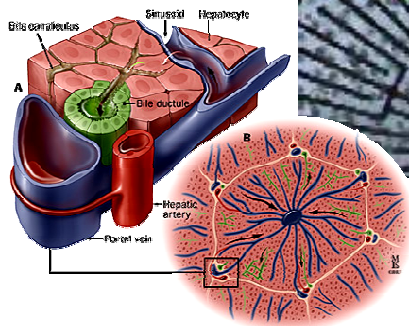
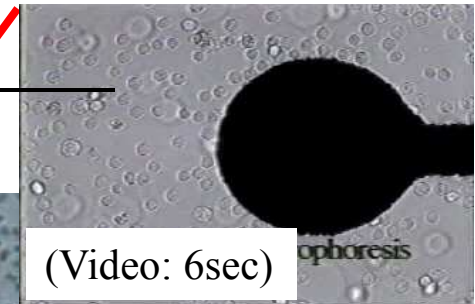
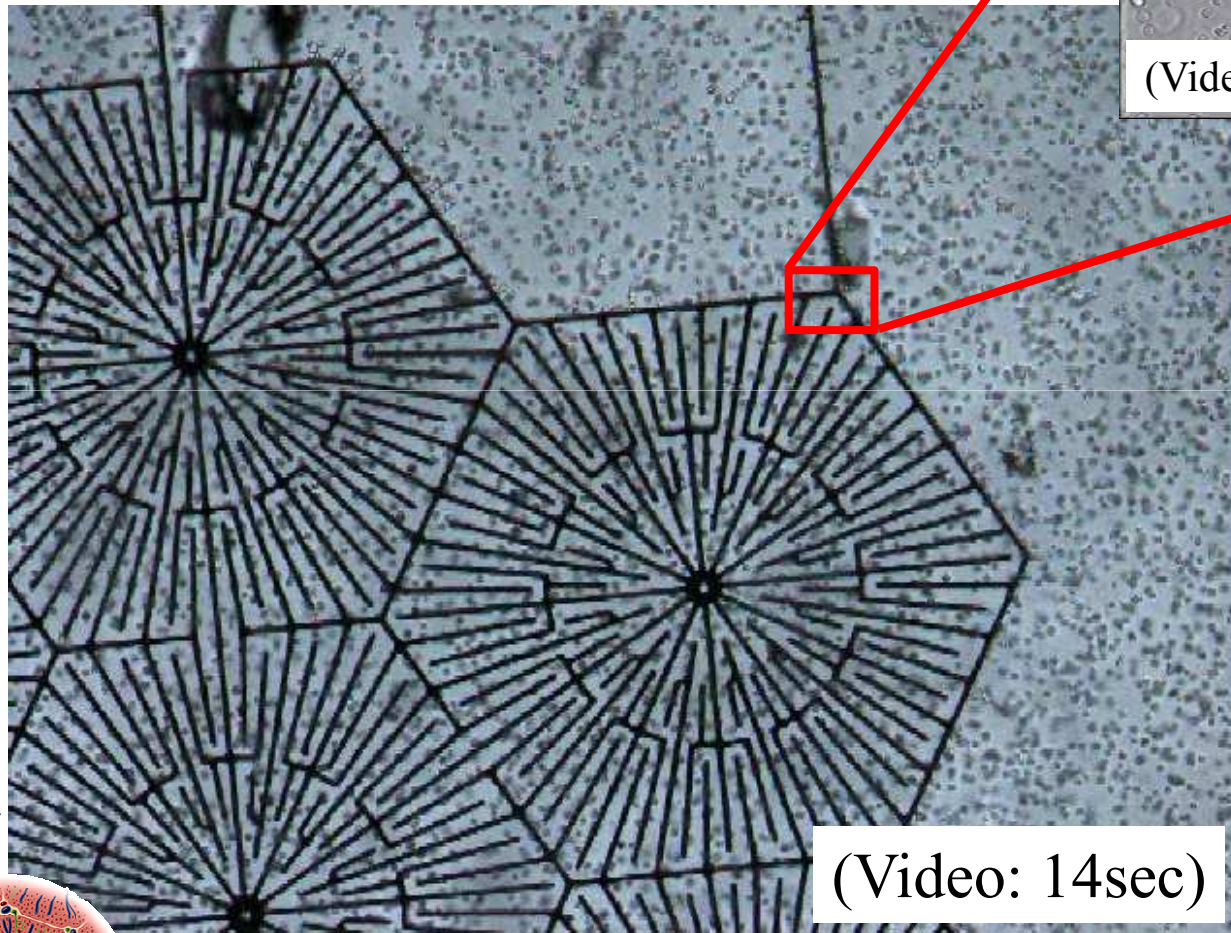
Cells
(Signaling
Pathway)

Ref: 1. www.livercancer.com; 2. <http://hopkins-gi.nts.jhu.edu>
3. Griffith et al., Nature Reviews Mol. Cell Biol., 2006



Bottom-up Liver Organoids Reconstruction

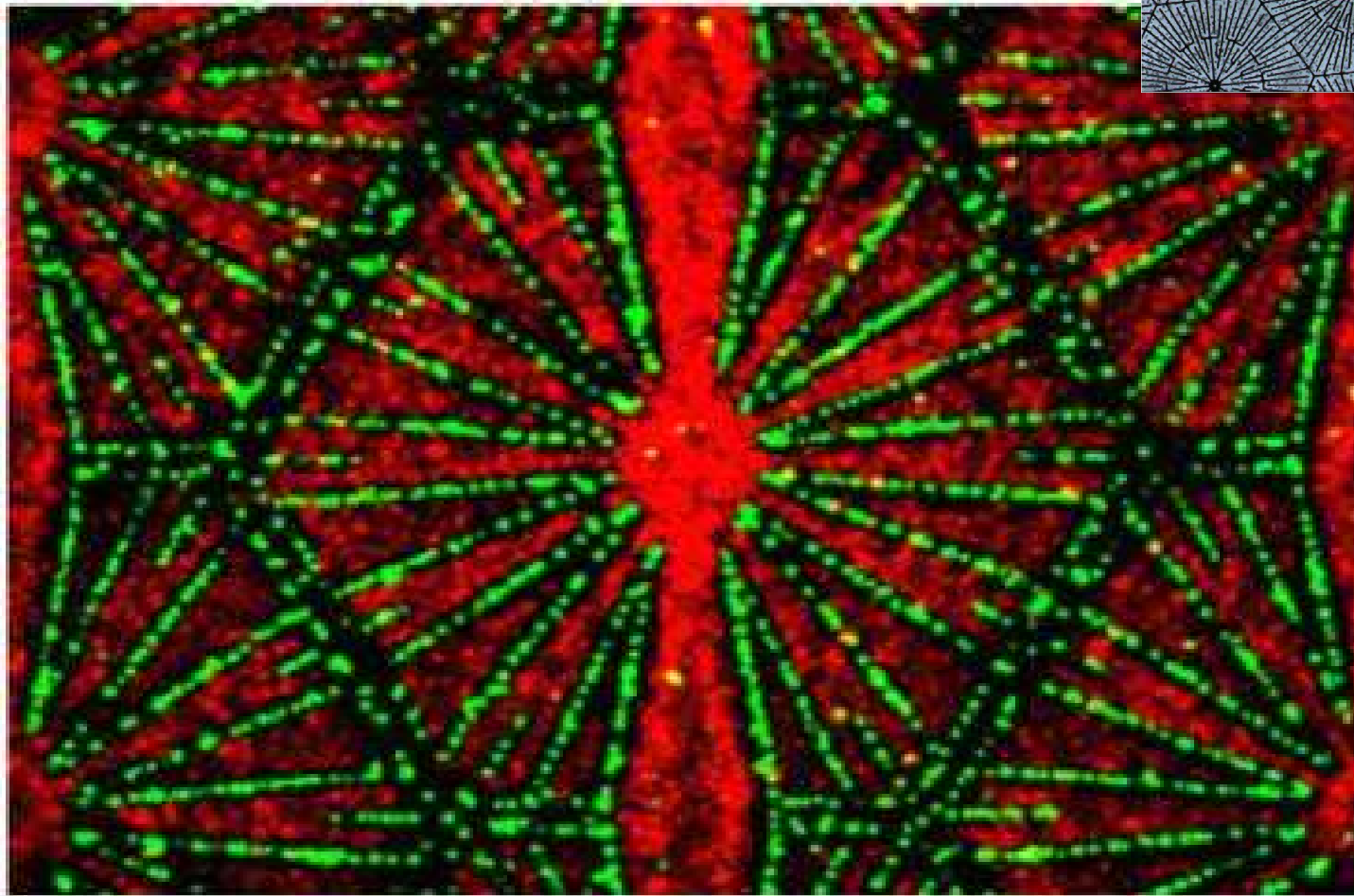
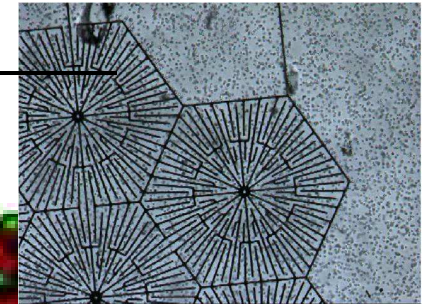
—— 微流管道【劉承賢 & 張晃猷】





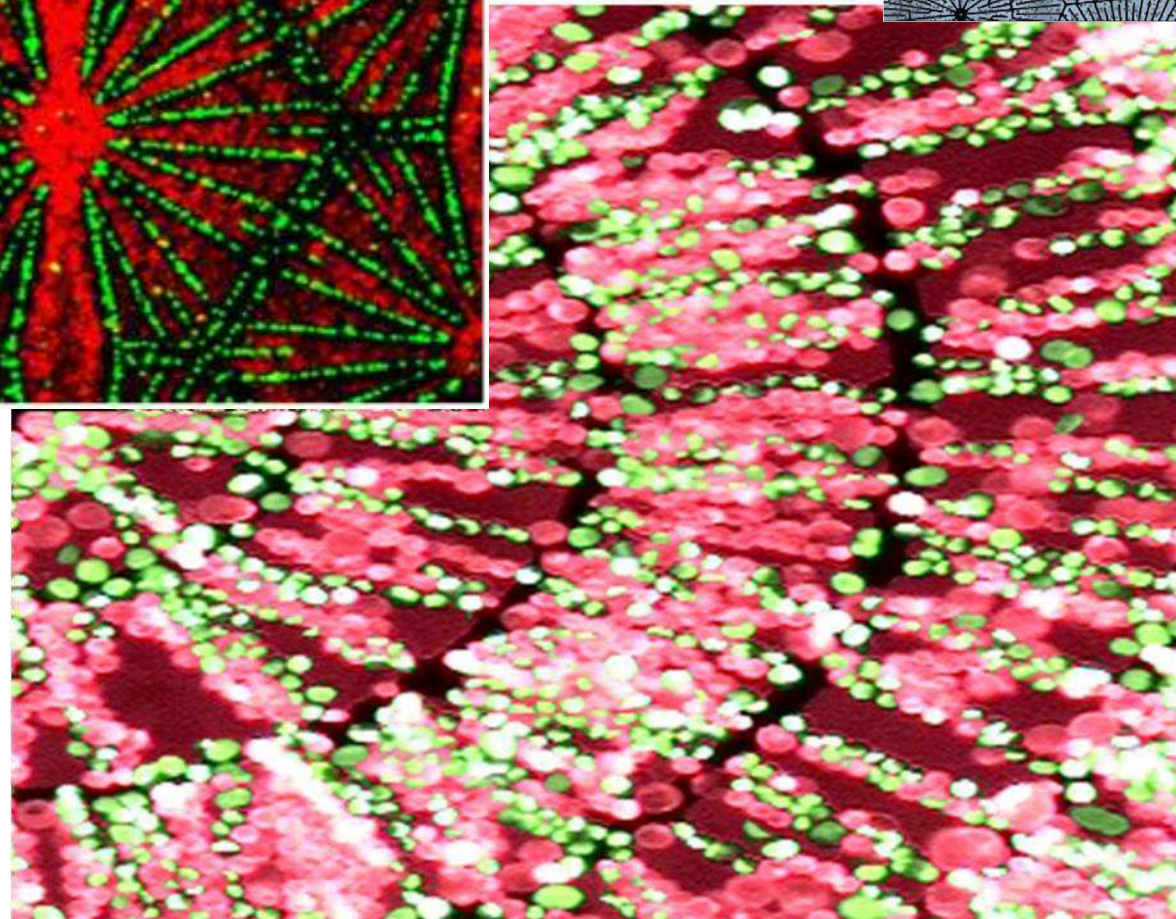
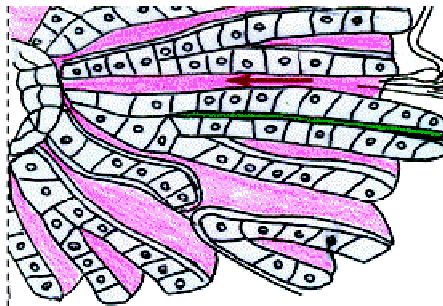
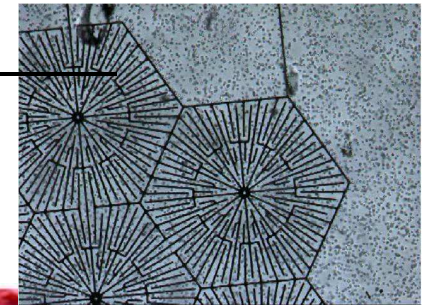
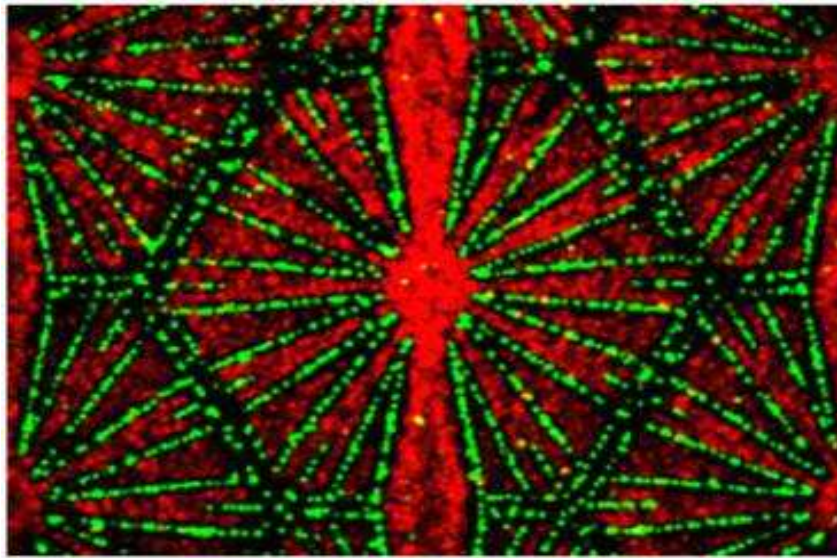
Bottom-up Liver Organoids Reconstruction

—— 微流管道【劉承賢 & 張晃猷】 ——



Bottom-up Liver Organoids Reconstruction

—— 微流管道【劉承賢 & 張晃猷】 ——



Liver on Lab Chip

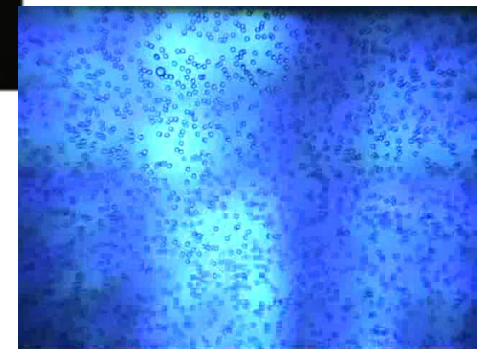
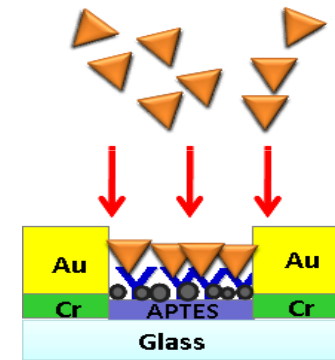
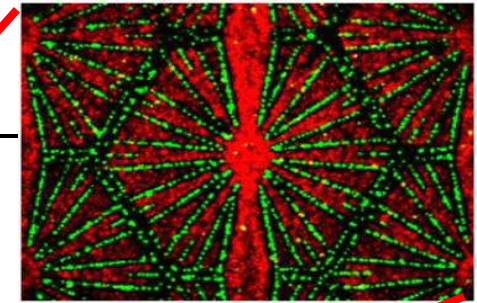
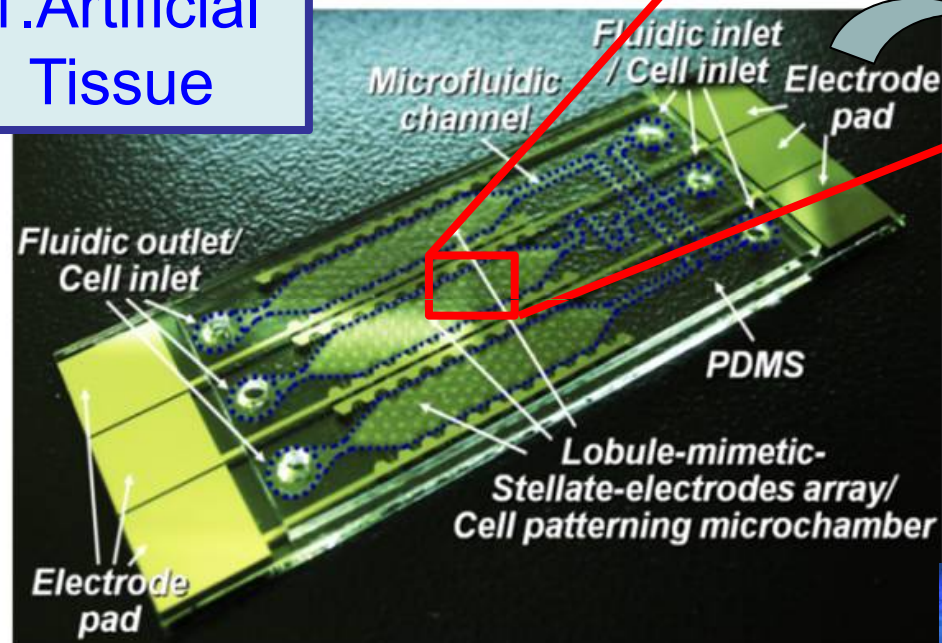
微流管道【劉承

3. Cell Source

1. Artificial Tissue

2. Function Assay

4. Technology Development



學科命生合結理物學顯紀世21

擇選的好很是合整際科家國進先越超想家國後落學科向古新出帶域領研究外國

陳丕榮：生物物理系可考慮籌設

去年赴台訪問的陳丕榮教授表示，英國的大學錄取醫學系的學生時，最注重學生的物理、數學與化學能力，反而不希望學生提早接觸生物，寧願多學點物理。觀台灣的大學，醫學系的考試反而最重視生物。陳丕榮指出，美國柏克萊加州大學等名校已設立「生物物理」學系，而且相當搶手，他相信台灣對此也不會太遲。生命科學與物理結合是顯然的趨勢，陳教授建議，國內大學物理系可以開始考慮試圖結合一些生命科學的課程，對學生應有幫助。

吳茂昆

國科會主任委員

國的大學錄取醫學系的學生時，最注重學生的物理、學、與化學能力，而不希望學生提早接觸生物，願多學點物理；觀台灣的大學，醫學系考試反而最重視生物。議國內大學物理系可以始考慮試圖結合一些生命科學課程，對學生應有幫助。

【特派記者李彥甫／美國亞特蘭大十九日專電】廿世紀物理、物理的發明不斷地改變世界；愛因斯坦在一九〇五年提出質能關係轉換公式，導致核武器出現可能摧毀世界，也有機會造成核融合，成為人類下一世紀的能源希望；物理學者在四〇至五〇年代發展微波、雷射時，也不會預測後來會出現雷達、微波爐與雷射唱片。巴爾定等物理學者四十多年前做出半導體轉換器時，他們知道這是有用的，卻未料到它對電腦、家電、太空船都有革命性的影響；一九五〇年代根據原子自旋特性發展的「核磁共振技術」，後來更在醫學上拯救無數人性命。廿世紀是物理學主導科學發展的世紀，物理的進展帶動人類文明向前奔馳。但是，面臨即將邁入的廿一世紀，許多研究與教學都顯示，生命科學成為物理學的「後新路」。在美國亞特蘭大市，全美華人物理協會與國科會十八日

貝爾物理獎得主

棟文：

用光學鐳子控制色體

高溫超導大師

不經武：

多科學都得為學服務

國史丹佛大學

陳丕榮：

生物物理系可考慮籌設

結論

- 奈米世界
 - 全新的領域
 - 需要新的入門工具：跨領域科技整合
- 奈米生物科技
 - 單一細胞操控與分析
- 3 奈米技術：雷射鑷夾、介電泳、原子力顯微鏡
 - 入門工具
- 科技的發展趨勢
 - 21世紀是奈米生物科技的世紀