

文章專區

2025-08-15

一週掌握蛋白質全貌 科研日常更高效 中央研究院整合型蛋白質結構與功能分析核心設施

524 期

Author 作者

林郁熹 / 本刊編輯

ASPC

蛋白質設計

蛋白質分析

臺灣蛋白質計畫

＊本篇文章為中央研究院委託廣告企劃＊

- 文章分類 -

封面故事 +

News Focus +

專訪 +

專欄 +

評論 +

精選文章 +

活動訊息 +

永續科學 +

基金會

科技報導

訂閱
電子報



▲ 中央研究院生物化學研究所研究員兼整合型蛋白質結構與功能分析核心設施主持人徐尚德（中央研究院提供）

「我們可以在一週內分析重組蛋白質的熱穩定性、結構折疊構型、轉譯後修飾或聚集狀態等蛋白質物理化學表徵資訊。這些是需要一位碩士生花上一整個學期才能學會的流程。」中央研究院生物化學研究所研究員兼整合型蛋白質結構與功能分析核心設施（Academia Sinica



Protein Clinic, ASPC) 主持人徐尚德自豪地說。

中研院生化所四樓的一隅，徐尚德指著一排儀器說：「這裡就是我們的實驗室。」一組組生物物理分析儀規律運作，小房間內兩旁是高速離心機，另一間實驗室則安裝著用來分析蛋白質質量與粒徑的多角度靜態光散射儀。空間中瀰漫著機器的低鳴，以及研究人員的專注氣息。這裡，是無數蛋白質研究的起點。從抗體到酵素，合成、純化並分析各種不同的蛋白質，都在此發生，為新藥開發與疾病研究奠定基礎。

然而，解析蛋白質分子結構絕非易事。每種蛋白質的性質皆異——有的分子龐大、結構脆弱，有的容易沉澱聚集。而了解這些差異，正是ASPC存在的價值與專業所在。

ASPC成立起源

ASPC致力於提供蛋白質物理化學表徵品管與結構分析的專業服務，協助國內外學術界與產業界取得高品質的蛋白質相關資訊。這對於想從事蛋白質研究或開發應用，卻缺乏高階儀器與專業技術的人才團隊來說，無疑是一項重要的資源支持。ASPC的設立初衷，正是希望彌補此一資源落差，讓研究者能順利推進實驗進程，獲得更全面的研究數據。

「我個人的實驗室是做結構生物學研究，所以要先確保純化出來的蛋白質純度夠高、結構穩定，如此才能接著進行蛋白質的晶體繞射 (crystallography) 分析，或是利用低溫電子顯微鏡 (cryo-electron microscopy, cryo-EM) 或核磁共振 (nuclear magnetic resonance,



NMR) 光譜等儀器分析。」徐尚德回憶起當初實驗室是如何一步一步建構出現有流程及知識。

然而，影響蛋白質結構穩定性的因素，不僅僅是純度，更與蛋白質所處的環境條件密切相關——例如酸鹼度、溶液中鹽分的濃度與種類，甚至實驗設計與研究目的本身，都可能對蛋白質產生深遠影響。正因為蛋白質的特性錯綜複雜，要全面取得結構與功能資訊，始終是一項巨大的挑戰。

為了克服這些挑戰，徐尚德帶領實驗室成員逐步建構一套能整合多元分析資訊的技術平臺，不僅學會了如何針對蛋白質的各種特性進行檢測與解析，還能綜合不同面向的數據，勾勒出蛋白質的整體輪廓。隨著技術成熟，來自外部的合作邀約也愈來愈多。

「但我們的實驗室還有自己的研究主軸，無法接下每一個合作案。」徐尚德坦言，這樣的資源分配限制，促使他開始思考是否可將這套技術架構獨立出來，成立一個服務性質的單位。

「既然這些技術已經成熟，而且社會有需求，那是不是可以成立一個核心設施，專門支援需要蛋白質物理化學及分子結構資訊的研究人員或企業？」

2021 年，大型國家型計畫「臺灣蛋白質計畫」(Taiwan Protein Project, TPP) 進入尾聲，徐尚德回憶，當時不少研究人員心中都浮現一個擔憂：「這些精密的蛋白質分析儀器，若計畫結束後無人接手，實在太可惜了。」剛好此時又逢實驗室合作邀約漸漸增多，於是ASPC



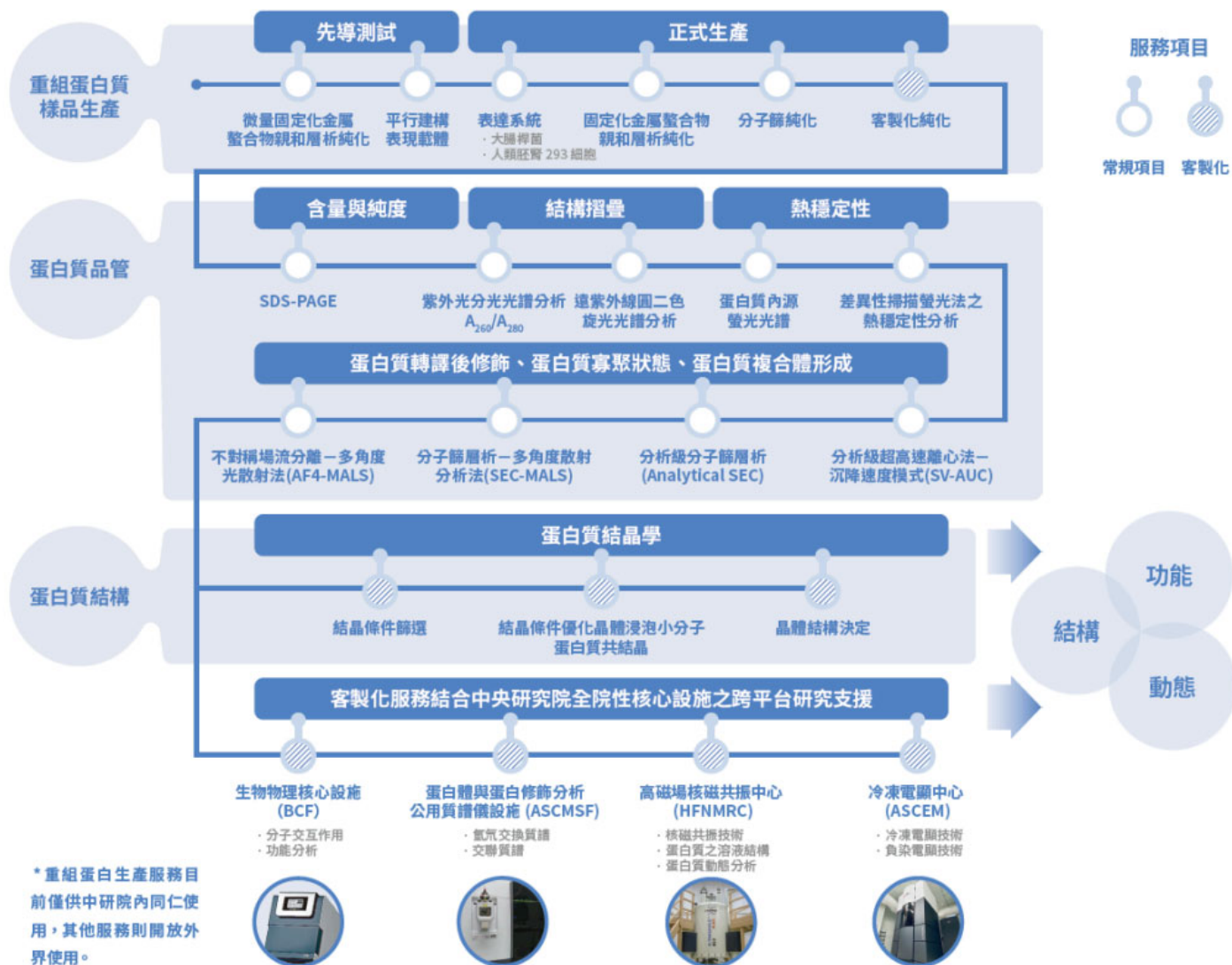
便逐步成形。

「ASPC與其他研究核心設施最大的不同，在於我們所累積的know-how（知識與技能），即前面提到的整合性技術與專業知識，能幫助研究人員全面掌握蛋白質的分子結構狀態與物理化學特性。」

一站式蛋白質分析：從純化到結構解析

ASPC提供一站式的蛋白質分析服務（圖一），從蛋白質的純化、純度與分子大小確認、折疊狀態判斷、熱穩定性評估，一路延伸到更進一步的資訊分析，包括轉譯後修飾，以及蛋白質聚集狀態（是否為單體、多聚體或高分子量聚合狀態）。這一系列屬於蛋白質的品質控管（品管）服務，可協助研究者快速掌握樣品的基礎性質與潛在應用價值。

訂閱
電子報



圖一 | (資料來源：中央研究院提供)

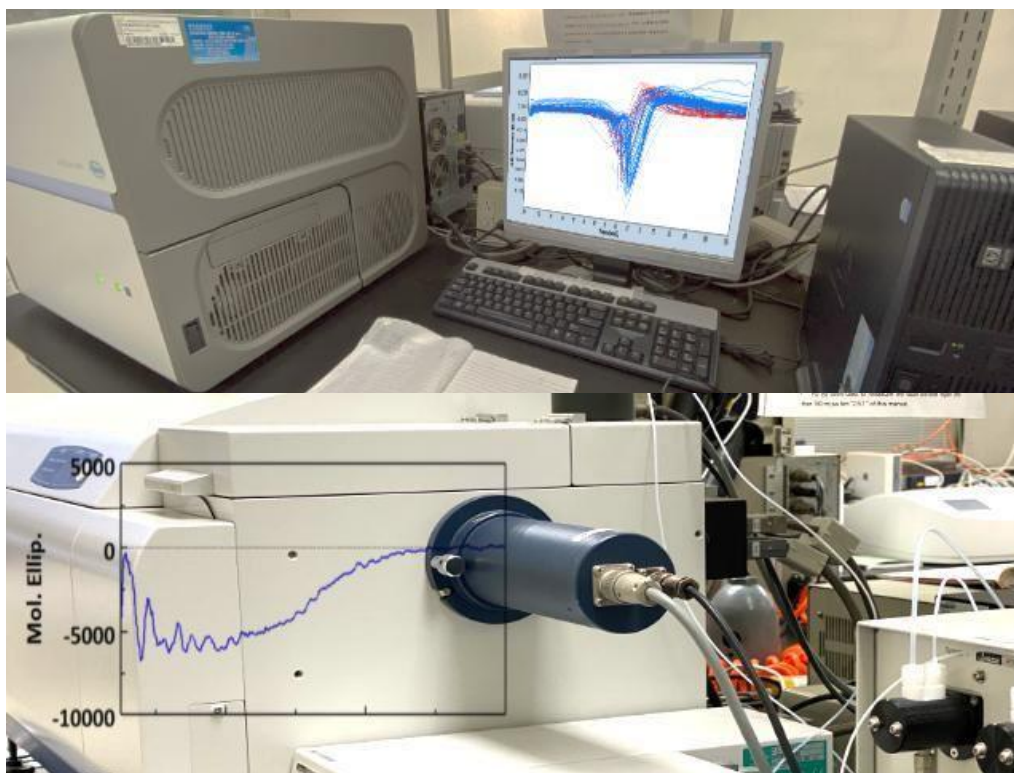
若需進一步解析蛋白質結構，ASPC 也提供養結晶、晶體最佳化與結構分析等後續服務，協助研究者從樣品準備到結構解析，一步到位。另外也有基本型與豪華型套裝品管服務。

ASPC套裝及單項服務可參考官網資訊

訂閱
電子報

● 基本型服務：

涵蓋蛋白質的大小、純度、二級結構折疊與熱穩定性等資訊。



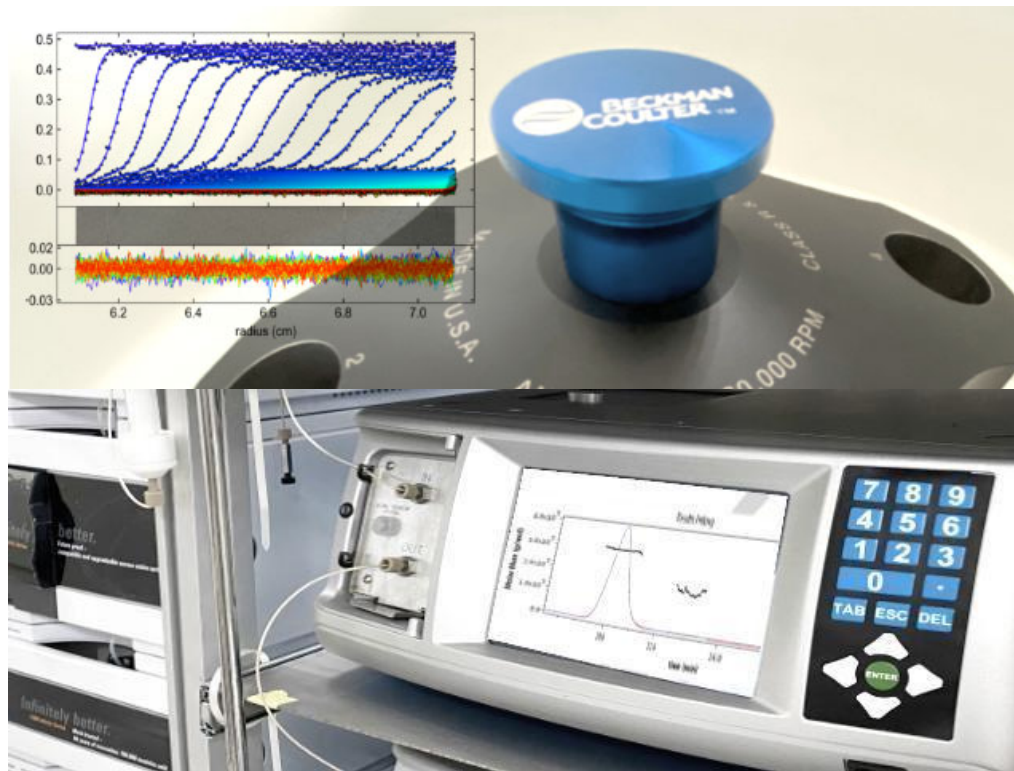
▲ 以熱穩定性為例，可透過 96 孔微量樣品盤進行變溫螢光偵測，協助預測標的蛋白質在不同緩衝液的酸鹼值與鹽濃度等條件下的熱穩定性，以及形成單晶的可能性。此類服務可協助研究者最佳化蛋白質保存條件，增加長時間儲存穩定性、單晶培養或其他生物物理化學實驗和結構分析。另外可透過圓二色旋光 (far-UV circular dichroism, CD) 光譜分析蛋白質二級結構確認折疊狀態。(中央研究院提供)

● 豪華型服務：

透過進一步的超高速離心 (analytical ultracentrifugation, AUC) 及分子篩管柱層析結合多

訂閱
電子報

角度靜態光散射 (size-exclusion chromatography-coupled multiangle light scattering, SEC-MALS)，量化分析標的蛋白質在水溶液中的聚合狀態。SEC-MALS也可分析蛋白質轉譯後修飾（例如醣化修飾）、蛋白質核酸錯合物組裝比例，以及膜蛋白、介面活性劑或脂質分子組裝比例等高精度分析或為藥物開發做準備的研究。



▲ 除包含基礎型所有項目外，豪華型服務能更進一步提供絕對分子量、聚集狀態與轉譯後修飾等關鍵資訊。這些資料可透過多種分析方法獲得，例如分析型超高速離心 (SV-AUC)、分子篩結合多角靜態光散射 (SEC-MALS)，或非對稱場流結合多角靜態光散射 (AF4-MALS)。這些技術可互補應用，根據樣品特性與研究目的選擇最合適的方法。(中央研究院提供)

訂閱
電子報

徐尚德補充，蛋白質若產生聚集，不僅可能降低藥物的有效性，有時甚至會誘發免疫反應，導致不良副作用，而危害到人類生命。因此，這類聚集資訊在蛋白藥物開發與品質審查中極為關鍵及嚴格，目前美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）也明確要求藥品申請需提供相關數據。

除了這兩種標準化套裝服務，ASPC也提供彈性的客製化服務。如果研究人員不確定實驗方向或需求為何，團隊也會根據過往經驗提供建議，量身打造檢測流程；若僅需特定項目，也可單項選擇，靈活配置分析內容。

徐尚德強調，這樣的平臺不只是填補實驗室在儀器上的缺口，更是一種知識與經驗的共享：「我們不只提供數據，更幫助研究者判讀這些分析數據，進而了解蛋白質的全貌。」ASPC目前提供免費的首次諮詢服務，了解潛在使用者需求同時提供服務選項、技術建議與評估。使用者可依照需求送件或進一步討論合作選項。

從基礎研究到應用的全方位支持

提到與業界的合作，ASPC 提供多種蛋白質品管服務選項。當藥廠完成一系列蛋白藥物的測試後，進入生產階段，可與 ASPC 合作，以獲取關鍵的品管數據，確保藥品品質與製程穩定。至於蛋白質結晶相關分析，則涉及智慧財產權與隱私保護條款，雙方需簽訂相關協議，保障各自的技術與專業知識後以委託合作專案進行。



ASPC的服務對象也包括學界的研究團隊，徐尚德笑說，就連他自己也是使用者。他透露，當研究需講究速度，或實驗室人手不足時，可透過ASPC即時獲得高品質的重組蛋白樣品、生物物理分析或養晶篩選資訊。ASPC團隊為了確保速度上的品質，曾花費很長時間重整流程、建立標準操作規範，只為達到一個目標——在一週內提供豪華型分析的完整報告。這項挑戰如今已實現，讓亟需結果的研究者能即時掌握蛋白質的深度資訊，加速實驗進度與決策效率。

ASPC團隊曾與中研院某研究團隊合作，當時該團隊發現某蛋白質的突變可能影響模式生物的訊號傳遞，因而希望進一步了解蛋白質的功能與結構。然而他們長期以來都主力在做生理機制，缺乏研究蛋白質結構的專業知識，因此希望與ASPC合作分析標的蛋白質結構。「我們在半年內完成蛋白質的基因合成、重組蛋白生產到蛋白質晶體結構建立。這個成果順利協助合作實驗室推進跨領域研究，由蛋白質結構所取得的分子資訊設計實驗進行生物功能的驗證。」徐尚德表示，若沒有ASPC的支援，該研究團隊可能難在如此短的時間內完成這項關鍵工作。

徐尚德也分享了另一個合作案例，中研院環境變遷中心研究員何東垣團隊曾在海洋中發現一個可能與環境變遷有關的蛋白質，推測這個蛋白質或許能作為環境中的一種生物性指標（biomarker）。然而，該實驗室並不具備蛋白質純化與分析的儀器與人力，因此便向ASPC尋求協助。「當時我們直接從基因合成出蛋白質，並純化，作為他們進行西方墨點法（Western blot）分析的標準品。有了標準品，他們就能定量海洋樣本中的蛋白質含量，進



而分析微量金屬海洋生物地球化學表徵。」徐尚德說明。「針對這類與研究人員原本專業領域不同、但仍有意願深入探究的研究，我們也能提供相關服務，協助他們展開研究。」

談及與使用者合作時面臨過的挑戰，徐尚德坦言，有時使用者的預期與ASPC 最終提供的結果會有落差。ASPC的服務均依照嚴謹的標準作業程序（standard operating procedure, SOP）執行，當所得結果與使用者預想有所不同，團隊便會主動與客戶充分溝通說明。

利用AI，發展一套可大量生產蛋白質的方式

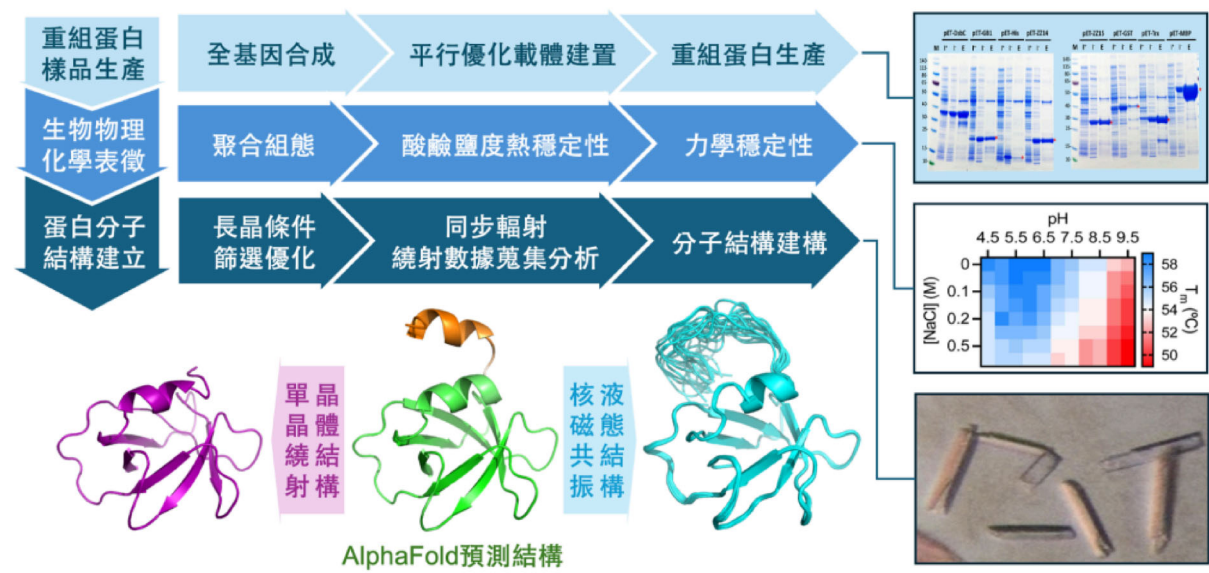
「ASPC 除了靠實驗解結構，也會透過生物資訊工具來輔助團隊分析。」徐尚德表示，一般而言，蛋白質序列往往相當冗長，若研究者只關心某一特定區域的結構，過往必須仰賴經驗豐富的研究人員或輔助軟體預測，決定要切除哪些片段，才能聚焦於目標區域。

此外，當使用者希望了解蛋白質之間的交互作用或複合體結構時，往往因缺乏研究方法而無從著手。如今隨著 AlphaFold 與 AlphaFold-Multimer 等人工智慧（artificial intelligence, AI）蛋白質結構預測工具的發展，這些原本難以處理的問題，也逐漸有了解方。「AI 設計出來的序列，還是得透過實驗來驗證。」徐尚德以自己的實驗室為例說明，目前團隊會先設計數千筆蛋白質序列，再根據不同預測指標和經驗判斷，縮減到幾十筆蛋白質序列進行實驗驗證。

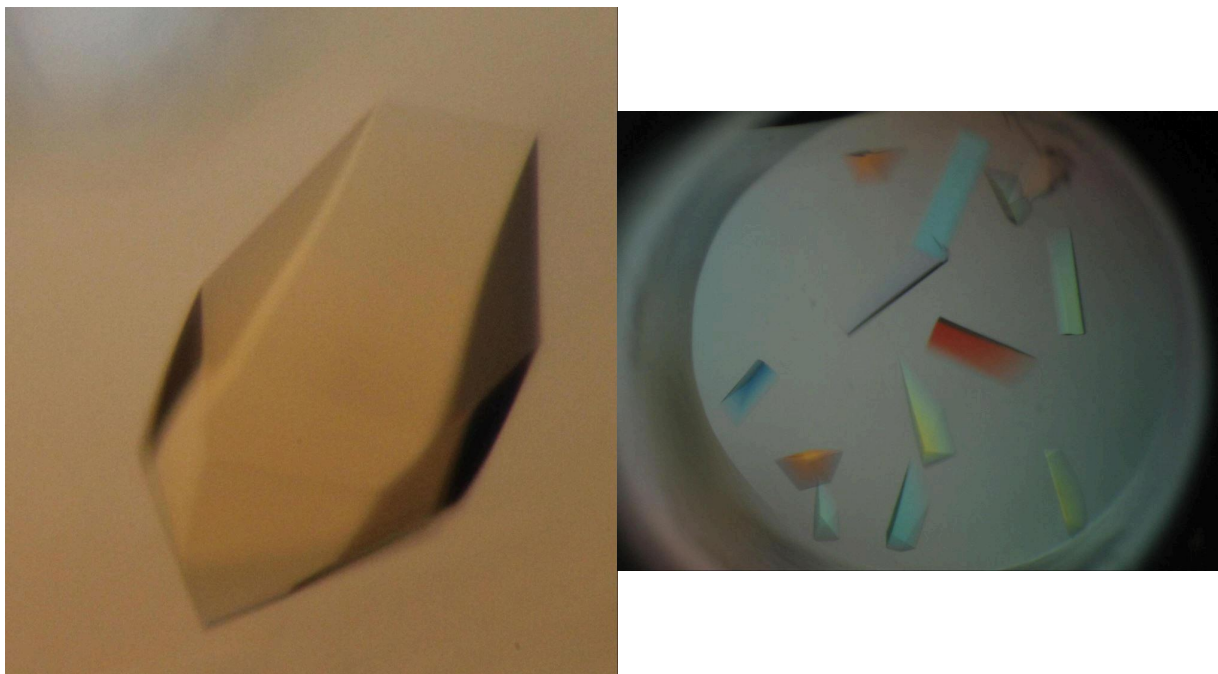
「過去純化蛋白要花很多時間，現在我們可以透過小量親和力層析法，平行純化12個不同標



的蛋白質，大幅提升實驗時效。」徐尚德說，「而且我們也有一些方法，能幫忙提高蛋白質溶解度及穩定性，以提升後續結構功能分析的可行性。」以ASPC與徐尚德在去（2024）年初共同發表的成果為例，由決定研究AlphaFold預測蛋白質結構標的開始，進行全基因合成，到樣品取得和晶體建立，僅花了六個月的時間；同一時間，徐尚德實驗室還利用中研院高磁場核磁共振研究中心，蒐集液態核磁共振光譜，結合AI數據分析方法，自動化完成光譜分析與標的蛋白質液態結構鑒定（圖四、圖五）。



圖四 | （徐尚德提供）



圖五 | ▲ ASPC 協助使用者篩選蛋白質養晶條件、恆溫培養，以及透過可見光、偏光或紫外線光源在顯微鏡下觀察晶體形成與最佳化。（施惠玲提供）

未來展望：為跨領域科研提供更深層支持

談到ASPC未來的發展方向，徐尚德沉思片刻後說道：「我想，是要幫助使用者產出更多具高影響力的研究成果。」他指出，現今學術期刊對發表內容的要求愈來愈高，已不僅限於單一技術的突破，而是強調跨領域、多工具整合的能力。因此，ASPC未來的重要任務之一，就是協助來自不同背景的研究人員，將結構生物學、生物資訊、蛋白質工程等多種方法融合起來，產出更全面、更深入的研究成果。

在AI時代，ASPC正逐步成為蛋白質設計與結構驗證的重要支援平臺。從序列設計到結構預



測，從高通量純化、蛋白質儲存條件最佳化直到分子立體結構鑑定，ASPC提供一站式的服務，協助整合中研院內相關生物物理與結構生物學核心設施資源，不僅提供高階器材，也與研究人員共享長年累月的知識和技能，幫助驗證，加速科學研究的進程。





訂閱
電子報



(林郁熹拍攝)



(林郁熹拍攝)

本站使用第三方服務進行分析，以確保使用者獲得更好的體驗。了解本站 [隱私權政策](#)

TOP

