

實 驗 室 巡 禮

# 勇於自我挑戰的學者—— 陳玉如專訪

范賢娟

勇於嘗試非專長領域，即使一年半毫無成果，即使一開始落後國外十年，陳玉如博士團隊依然穩紮穩打，堅持問有價值的問題，幾年下來，研究成果不但受到矚目與肯定，他們也準備好迎接更多未知的挑戰。

中央研究院化學所陳玉如博士以化學的專長，跨足生命科學，從蛋白質分子的層次，闡釋臨床醫學的巨觀現象，進而突破現今蛋白質體學的技術瓶頸，開發出嶄新的奈米質譜法，短短數年即有豐富的成果，令人讚歎！受訪時，陳博士一方面不斷強調，卓越的研究來自不懈地努力及廣泛學習的興趣，另一方面她也很體諒筆者非專業背景想要深入採訪的困難，因此十分親切地給予許多幫忙。這真的是一位嚴以律己、寬以待人的學者。現在我們就從她高中階段開始了解。

## 扎實的基礎

### 有努力才有收穫

在就讀私立延平中學期間，

陳博士受到嚴謹的科學訓練，眾多學科中，她特別喜愛能親自動手做實驗的化學，因此報考大學時即以此為第一志願。可是進入大學窄門後，卻在台大過於自由的學風下，她沉醉在多采多姿的社團生活及文藝活動，因此在學業上渾渾噩噩地過了兩年；直到大三，陳博士才驚覺不該空度歲月，於是進入中研院原分所曾文碧教授的實驗室，學習研究氣態分子的光化學。

在這兩年專題生的見習生涯中，受到啟蒙導師曾教授的循循善誘及啟發，陳博士發現自己很喜歡動手裝配元件；到美國唸物理化學博士時，在Cheuk Ng教授實驗室中，她學習到如何設計機械及光學元件，去組裝成一個分析儀器——質譜儀，進而利用此

分析工具，研究大氣化學中氣體分子解離的機制。這些儀器設計的扎實訓練，也奠定了她日後跨領域研究的基礎。

畢業後，陳博士曾到清華大學李遠鵬教授的實驗室做博士後研究，轉向研究大氣分子的光化學。雖然研究領域的轉換讓她吃足了苦頭，但李教授堅持及追求學術完美的態度，讓她學到了人生重要的一課——永不妥協、努力不懈。之後，由於陳博士對於質譜儀非常專精，中研院化學所期望借重她這方面的長才，提升質譜測量技術，並協助鑑定小分子的結構，因而延攬她加入中研院化學所的研究團隊。

## 核心技術在質譜

質譜技術在 20 世紀初即已問世，由於具有高準確性、高靈敏度與快速分析等特質，在環境分析和基礎物理化學等各領域皆有廣泛應用。簡單而言，質譜儀可視為一種能夠量測分子尺度的「磅秤」，由於不同的原子與分子各有其獨特質量，藉由高準確度的質譜儀進行量測，科學家可以分離、辨認出不同的分析物。基本上，質譜儀的硬體構造可以區分為五大部分：

- (一) 樣品進樣區：待分析樣品由此處進入儀器中進行偵測。
- (二) 樣品游離源：藉由不同

的游離方法，例如電噴灑游離法 (electrospray ionization, ESI) 與基質輔助雷射脫附游離質譜法 (matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI)，使待測樣品在此區轉換成氣相帶電離子。

(三) 質量分析器：帶電的樣品離子進入質量分析器之後，在電場、磁場等物理力量的作用下彼此分離。

(四) 偵測器：通過質量分析器的帶電樣品，將由偵測器測得不同離子的質荷比 (mass-to-charge ratio)。

(五) 資料處理系統：藉由所

測得的質荷比，即可推算出分析物的原始質量大小。

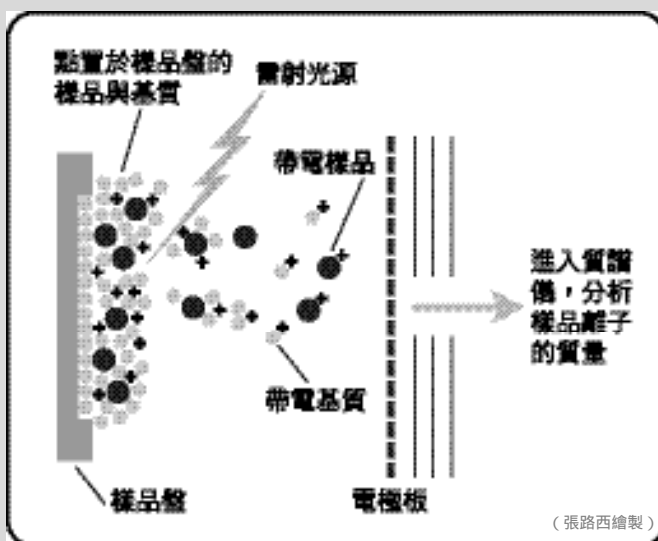
近年來，源於新興樣品游離法的開拓，以及質譜儀器不斷地改良研發，再加上基因體及蛋白質體學的蓬勃發展，質譜技術被大量應用於分析生物分子。以質譜儀為主的技術平台，是近年生命科學研究的主力工具之一。

進入中研院後，陳博士發現所內的環境非常適合研究生命科學，當時的所長陳長謙院士很鼓勵研究人員嘗試新領域，所以陳博士也受到鼓舞，希望接觸自己專長以外的其他領域。要跨足到

## 分析蛋白質結構的質譜技術

質譜儀是一種偵測帶電離子的儀器，在 1980 年之前，因為一些高極性分子在利用加熱法轉換成氣相離子的過程中，常會產生熱裂解現象，所以質譜儀很少用來分析生化分子。為了克服高溫的限制，科學家不斷尋求新的離子化方法，快速原子撞擊法 (FAB) 與電漿脫離法 (PD) 也因此誕生，但兩者仍有分子量的限制。直到 1988 年，日本田中耕一教授的基質輔助雷射脫附法 (matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI)，以及美國費恩教授的電噴灑游離法 (electrospray ionization, ESI) 提出後，質譜儀在蛋白質的應用才有突破性的發展，而兩人也因為在蛋白質結構分析上的貢獻，獲得 2002 年諾貝爾化學獎。

右圖為近年來廣受應用的基質輔助雷射脫附游離質譜法。首先，將待測樣品跟質譜儀基質均勻混合，接著點置於樣品盤上使其乾燥結晶，再利用雷射光束激發，使其基質與樣品形成氣相帶電離子，藉由外加高電壓，這些離子會因電場作用進入質量分析器。因為基質與樣品離子的質量不同，所以會有不同的飛行時間，我們便可依照飛行時間來推算樣品離子的質量。



(張路西繪製)

生命科學領域，對於大學四年從未修過相關課程的陳博士來說，是件非常不容易、極具挑戰的事；但她單憑著一股勇氣與扎實的研究態度，再加上搞不清楚眼前新領域的複雜與困難的傻勁，就這麼一頭栽進了生命科學的世界。

## 運用本身長處 切入正確議題

實驗室剛成立的時候，陳博士善用自己質譜技術的專長，與所內其他 DNA 結構的專家合作，嘗試以質譜學方法探討某些特異 DNA 結構的變化，獲得相當不錯的成果。在研究 DNA 結構的同時，陳玉如博士也逐漸接觸到生命科學領域中，另一個有趣的新興領域——蛋白質體學 (proteomics)。

人類基因體序列解碼之後，生命科學探討的方向，已經從單一基因或單一蛋白質的功能，逐漸轉移到以巨觀角度看細胞內基因或蛋白質之間的交互作用。近年來，常被熱烈探討的基因體學 (genomics) 與蛋白質體學，便屬於這類研究範疇。

相對於基因體學研究技術的成熟 (例如大家耳熟能詳的 DNA



(陳玉如提供)

憑著勇氣與扎實的態度，陳博士帶領團隊走過草創期，幾年內已有不少豐碩成果。

微陣列)，蛋白質體學仍然是一塊亟需開發的處女地。由於細胞內蛋白質的組成、種類與數量，會隨著基因的轉錄後修飾 (例如基因拼接) 與轉譯後修飾 (例如蛋白質磷酸化) 而有相當大的變異；同時，組成蛋白質的胺基酸種類比基因的核苷酸數目多了 4 倍 (20 種胺基酸與 4 種核苷酸，這些都使得蛋白質體學的研究相對複雜許多。

陳博士表示，在生物體成長或生病的過程，基因組成往往未曾改變，但是蛋白質卻會產生很大變化，例如毛毛蟲蛻變為蝴蝶時，基因維持不變，整個變態過程是因為蛋白質產生極大變化才發生的。如果能針對各種病程的蛋白質變化加以分析，將有助加速疾病的篩選，也能用以探討疾病的機制與用藥的方式。

針對生命科學所展現出來的豐富題材，質譜技術在蛋白質體研究中，開始扮演舉足輕重的角色。也因為如此，陳博士更感到既有方法的不足，並考量自己在質譜技術開發的心得，她認為這個有機會與國外並駕齊驅的蛋白質體研究值得投入。

## 努力自學 廣泛合作

談到一開始進入這個全新的蛋白質體學領域，陳博士以「萬事起頭難」來形容前三年的艱辛。數年前，在台灣研究蛋白質體學的人非常少，因此陳博士一開始先遵循國外論文的方法，並向中研院生化所陳水田教授請益，決定採取較容易上手的二維凝膠電泳技術 (two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis,

2DE )，作為實驗室投入蛋白質體學的切入點。

二維凝膠電泳是一個擁有超過25年歷史的技術，利用蛋白質的帶電程度和蛋白質分子大小的不同進行分離。經過分離的蛋白質可以從膠體上切出，並以胰蛋白酶分解後，利用質譜儀分析，進行蛋白質鑑定。在全球受到SARS 風暴影響之下，陳博士也把握機會，利用前述的二維凝膠電泳技術，比較正常人與病人之間的差異，找出發生變化的蛋白質，如此一來，就能了解生病時

有哪些蛋白質會受到影響，進而推敲出疾病的發生機制。

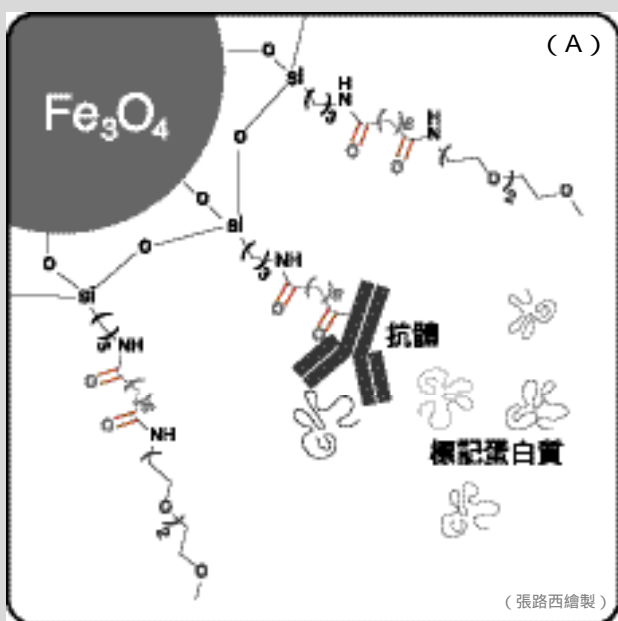
在草創階段，陳博士研究團隊曾經長達一年半的時間，毫無研究成果，即使如此，他們仍然很細心地檢驗哪裡出了問題，慢慢尋找蛛絲馬跡修正；同時比對自己與他人的研究成果，學會在這個領域需要問什麼樣的問題，還要評估自身實驗室的資源能做到什麼樣的程度，然後再去尋找新的研究方向。這樣的學習大約有三年的時間，陳博士同時也藉由與他人的合作，增加自己對這

個領域的廣度與深度。

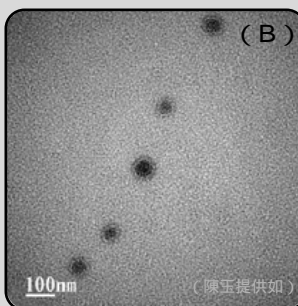
在以二維凝膠電泳技術研究蛋白質體學時，陳博士發現這個方法的靈敏度還不夠高，畢竟許多微量的蛋白質，往往是疾病或生理變化的重要指標。為了改善速率與提高檢測效果，陳博士採取兩個策略：第一是採用技術門檻較為困難的多維液相層析分離技術 ( multi-dimensional liquid chromatography, MDLC )，取代二維凝膠電泳技術；第二個策略則是開發奈米分子技術，好用來專一地分離微量蛋白質。前者需

## 金屬奈米粒子在生醫領域的應用

金屬奈米材料的應用領域廣泛，包括光學、電磁、生化感測與疾病治療等。生醫上的金屬奈米粒子，若以物理性質區分，可分成三類：(一) 螢光奈米粒子，這是很好的有機螢光染劑取代物；(二) 磁性奈米粒子，以氧化鐵為材料的奈米球，可用於生醫材料的分離與核磁照顯影劑，但此類成果還在動物實驗階段，尚未運用到人體；(三) 其他種類的金屬奈米粒子，如金奈米粒子，最早用於組織切片的染劑，後來還用於懷孕檢驗棒的染劑。



陳玉如博士和林俊成博士合作，利用以四氧化三鐵為材質的奈米粒子作為載體，再將與標記蛋白質配對的抗體裝配於載體外圍。當此種具備親和性作用力的奈米粒子與樣品溶液 (例如血液) 混合後，載體上具有高專一性的抗體，會將樣品溶液中的標記蛋白質吸附過來，進而達到分離純化微量標記蛋白質的目標，最後再利用質譜分析技術，可進一步完成標記蛋白質



定性與定量的工作。圖 A 是奈米粒子的結構示意圖，圖 B 是奈米粒子的電顯圖，從比例尺中可以看出，此金屬粒子的大小約 4~50 奈米。

要有扎實的分析化學專業背景，後者則需要有機合成的能力。陳博士說，實驗室的研究團隊適時加入具分析化學背景的生力軍，同時與有機合成專家——清華大學林俊成教授合作，使得實驗室的研究在幾年內獲得長足進步。

## 專業研究的洋洋大觀

經過幾年的探索，實驗室逐漸在蛋白質體的研究領域站穩腳步。首先是歸功於實驗室成功地導入多維液相層析分離技術，陳博士非常感謝先前在實驗室服務的陳逸然博士（現任職海洋大學生技所）以及實驗室同仁的投入。但是結合多維液相層析分離技術，以及串聯式質譜技術進行蛋白質體研究時，實驗數據也相對愈增龐大，這時就需要與生物資訊學結合，以進行資料處理及判讀。在此，陳博士也與中研院資訊所合作，建立實驗資料庫和分析平台。

以生物資訊分析平台為基礎，再加上相關技術的改進及開發，他們已經可以研究傳統上較難分析的蛋白質體：細胞膜蛋白與磷酸化蛋白。近一兩年來，實驗室更從較為基礎的定性蛋白質體分析（對於某一特定疾病或生



除了解質譜儀的原理和操作之外，陳博士也十分鼓勵學生能親自組裝元件、修理儀器，藉此活用書本上的知識，讓質譜儀不再只是「神奇的黑盒子」。（陳玉如提供）

理反應的蛋白質組成進行蛋白質種類鑑定），逐漸拓展至質譜學中具有挑戰性的定量蛋白質體分析（研究某特定疾病或生理反應的蛋白質組成及數量變化），期望能找出疾病的機制。

受訪時，陳博士驕傲地說，目前實驗室的蛋白質體研究能力，已經從落後國外十年的距離，逐漸縮短到難分軒輊的程度。舉例來說，實驗室開發的免標定定量方式，將蛋白質磷酸化程度精確定量的概念，在2006年的人類蛋白體組織（Human Proteome Organization, HUPO）會議中獲得極大迴響，並奪得論文海報比賽第三名的佳績。

除了定性與定量蛋白質體技

術的進展，陳博士亦跨足奈米科技領域。她發現，磁性奈米粒子技術如果能搭配質譜儀的分析方法，將可大幅降低其他非指標蛋白質（例如血清蛋白）的干擾，提高數值的精確度與靈敏度，不僅能夠針對指標蛋白質進行定性研究，更可以進一步達成定量測量的研究目標。

因此，陳博士與林俊成博士合作，利用特定生物分子間的親和性作用力，選用適當的抗體作為釣餌，裝配在奈米粒子的表面上，篩選出指標蛋白質，再以高靈敏度的質譜儀進行樣品偵測。這項嶄新技術的優點在於，因為奈米粒子擁有良好的水溶性，所以很容易在溶劑的立體空間中反



應；此外，整個檢測流程可以在1小時內完成，所需要的樣品血量也很少，只要蚊子一次叮咬血量的1/400就足夠。

證實了奈米粒子能與質譜儀成功搭配之後，陳博士再比較正常人與胃癌病人血液中的C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP)含量。在正常人血液中C-反應蛋白含量並不高，但在胃癌病人身上卻大量增加，這項明顯的差異顯示，C-反應蛋白或許可作為胃癌初步篩選的標記蛋白質。

然而，疾病的生成多半導因於複雜的外在與內在因素，只靠單一蛋白質的檢驗來進行疾病的篩檢和預測，不見得能夠提供足夠的專一性和可信度，因此需要發展出多重檢測方法，希望藉著同時分析數個蛋白質，以提高檢測的準確度。陳博士在這樣想法的驅使下，繼續和林博士合作，在奈米粒子表面上裝配不同的抗體，並成功同時偵測到三種不同性質的蛋白質。

除了上述蛋白質純化與分離的技術，陳博士還把磁性奈米粒子的技術應用在致病原檢測、抗原決定區的定位，未來還希望將此發展成為高通量藥物的篩檢。陳博士對初步的結果雖然很有信心，但也期望未來能夠更努力去測試大量樣本，確認定量的精確

性與誤差範圍，這樣才算是達到臨床應用的成熟技術。

## 目標遠大 穩紮穩打

蛋白質體學研究細胞內所有蛋白質動態的變化，因此必須以相當巨觀的角度來探討其中的問題。陳博士表示，實驗室研究的目標通常是以較為寬廣的角度切入，在遠大的挑戰目標下，往往可以開拓出許多新的研究途徑。目標確立後，在尋找解答的過程中，她也不輕易滿足於某個能找出答案的方法就好，而會努力不懈地尋求更好的方法；因此，常可見到陳博士比較不同方法的優劣，這也常刺激她產生新的想法與要求，慢慢醞釀出更新更好的研究。陳博士不覺得人生充分的規畫是保證成功的必要因素，在尋求解答一個有趣問題的過程中，踏實地走穩每一步，才有機會獲得突破。

提到給學生的建議，陳博士希望學生努力不懈，做事要有企圖心，不要讓自己被眼前的成果侷限，認為自己已經夠努力、一切都很好了；相反的，自己應該要不斷地反問：還有什麼地方可以改進？如何才能做到最好？她很歡迎有創意、肯努力的學生一起來做專題，共同探索蛋白質體學

的世界。陳博士對於成果的分享毫不吝嗇，對每位學生或合作的學者、醫生，總是心存感謝，因此她會在演講的最後，稱名道謝每個人的具體貢獻。

## 打開眼睛 放開心胸

訪談中，陳博士也屢屢強調跨領域合作對尖端研究的重要性，她認為在合作的過程中，雙方可以像海綿一樣地吸收各式各樣的訊息。她也叮嚀跨領域學習是很好的態度，只是很可惜的，目前國內學術界有其僵化的界線難以跨越，大部分的人都只懂自己主修的學門。儘管如此，現在的學術發展還需要很多知識界的合作來共同努力，陳博士期勉學生，在求學階段不妨多多接觸其他領域的演講和書籍，以加強自己跨領域合作的能力。

最後，陳博士提到台灣社會對於女性的期望比較低，很多女性在面臨家庭和事業的選擇，往往會以家庭為重；不過，已經有兩個小孩的她，仍然可以兼顧家庭和工作。陳博士期望女生要多加油，在學業或事業上放手勇敢地往前衝，一定可以在自己的專業領域擁有美麗的一片天。

范賢娟：任教台北教育大學