



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201610411 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：103130417

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 03 日

(51)Int. Cl.：

G01N1/44 (2006.01)

B01D9/02 (2006.01)

B01J19/08 (2006.01)

C07K1/00 (2006.01)

(71)申請人：國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：岡野和宣 OKANO, KAZUNORI (JP)；增原宏 MASUHARA, HIROSHI (JP)；三浦

篤志 MIURA, ATSUSHI (JP)；明石滿 AKASHI, MITSURU (JP)；樋上友亮

HINOUE, TOMOAKI (JP)

(74)代理人：葉璟宗；詹東穎；劉亞君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：5 共 21 頁

(54)名稱

蛋白質結晶形成及結晶成長的方法以及裝置

METHOD AND APPARATUS FOR PROTEIN CRYSTALLIZATION AND CRYSTAL GROWTH

(57)摘要

蛋白質結晶裝置，包括半開放式的樣品槽、飛秒脈衝雷射產生器、光學儀器、噴墨型噴射器、飛秒脈衝雷射及噴墨型噴射器的控制器。在半開放式的樣品腔中製備蛋白質液滴。接著，將聚焦的飛秒雷射聚焦於滴入之蛋白質液滴與空氣之間的介面，並且使用噴墨式噴射器持續的加入蛋白質溶液以用於獲得蛋白質結晶。將飛秒雷射聚焦於滴入之蛋白質液滴及空氣之間的介面用於誘發蛋白質結晶的形成。溶液小滴連續噴入到蛋白質液滴，以控制蛋白質濃度及攪動蛋白質液滴，使得加速蛋白質晶體的成長。

A protein crystallography apparatus which comprises semi-opened chamber, femtosecond laser pulse generator, optics, inkjet-type injector, and a controller of the laser pulse generator and the injector, and a method for obtaining protein crystal which comprises preparation of a protein liquid drop in the semi-opened chamber followed by irradiation of the focused femtosecond laser to air-liquid interface of the protein liquid drop and continuous addition of liquid solution to the protein liquid drop by inkjet-type injector. The femtosecond laser pulse is focused to the interface between the protein liquid drop and the air to initiate protein crystallization. Liquid droplets are continuously injected to the protein liquid drop to control the protein concentration and agitate the protein liquid drop, which allows to accelerate crystal growth.

指定代表圖：

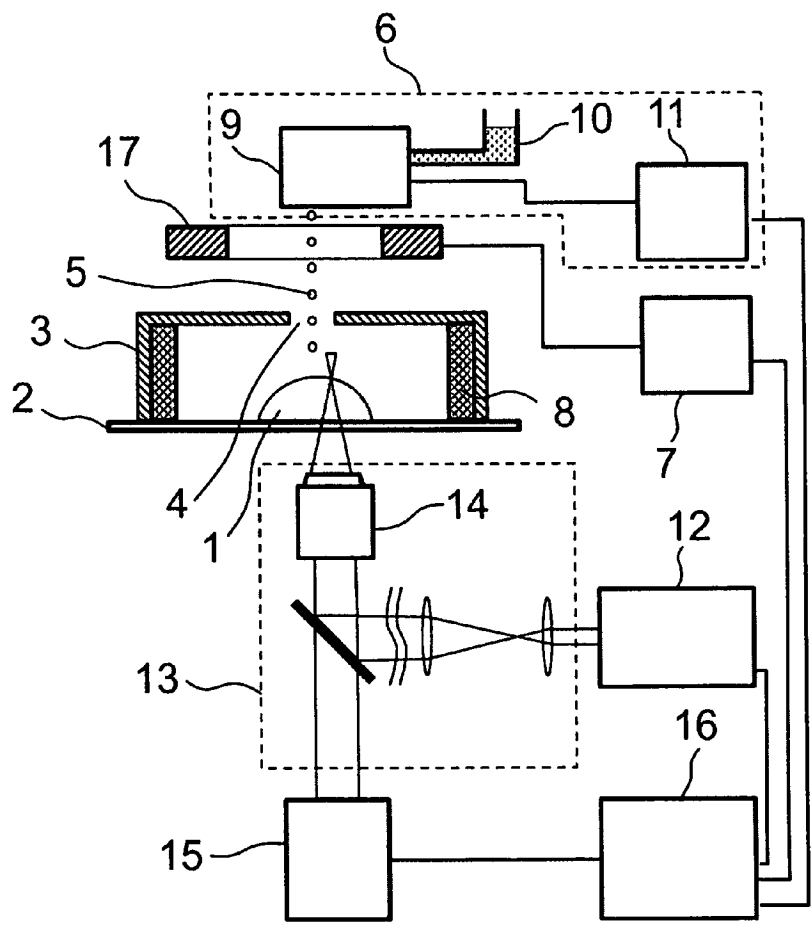


圖 1

符號簡單說明：

- 1 . . . 蛋白質液滴
- 2 . . . 基材
- 3 . . . 樣品腔
- 4 . . . 窗口
- 5 . . . 溶液小滴
- 6 . . . 噴墨式噴射器
- 7 . . . 溫度控制器
- 8 . . . 多孔材料
- 9 . . . 壓電溶液小滴產生器
- 10 . . . 液體容器
- 11 . . . 脈衝產生器
- 12 . . . 飛秒雷射
- 13 . . . 光學單元
- 14 . . . 物鏡
- 15 . . . 照相機
- 16 . . . 電腦
- 17 . . . 環形光源

發明摘要

※ 申請案號： 103130417

※ 申請日： 103. 9. 03

※IPC 分類：

G01N 1/44 (2006.01)

B01D 9/02 (2006.01)

B01J 19/08 (2006.01)

G07K 1/00 (2006.01)

【發明名稱】

蛋白質結晶形成及結晶成長的方法以及裝置

METHOD AND APPARATUS FOR PROTEIN CRYSTALLIZATION AND CRYSTAL GROWTH

【中文】

蛋白質結晶裝置，包括半開放式的樣品槽、飛秒脈衝雷射產生器、光學儀器、噴墨型噴射器、飛秒脈衝雷射及噴墨型噴射器的控制器。在半開放式的樣品腔中製備蛋白質液滴。接著，將聚焦的飛秒雷射聚焦於滴入之蛋白質液滴與空氣之間的介面，並且使用噴墨式噴射器持續的加入蛋白質溶液以用於獲得蛋白質結晶。將飛秒雷射聚焦於滴入之蛋白質液滴及空氣之間的介面用於誘發蛋白質結晶的形成。溶液小滴連續噴入到蛋白質液滴，以控制蛋白質濃度及攪動蛋白質液滴，使得加速蛋白質晶體的成長。

【英文】

A protein crystallography apparatus which comprises semi-opened chamber, femtosecond laser pulse generator, optics, inkjet-type injector, and a controller of the laser pulse generator and the injector, and a method for obtaining protein crystal which comprises preparation of a protein liquid drop in the semi-opened chamber followed by irradiation of the focused femtosecond laser to air-liquid interface of the protein liquid drop and continuous addition of liquid solution to

the protein liquid drop by inkjet-type injector. The femtosecond laser pulse is focused to the interface between the protein liquid drop and the air to initiate protein crystallization. Liquid droplets are continuously injected to the protein liquid drop to control the protein concentration and agitate the protein liquid drop, which allows to accelerate crystal growth.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 1。

【本代表圖之符號簡單說明】：

- 1：蛋白質液滴
- 2：基材
- 3：樣品腔
- 4：窗口
- 5：溶液小滴
- 6：噴墨式噴射器
- 7：溫度控制器
- 8：多孔材料
- 9：壓電溶液小滴產生器
- 10：液體容器
- 11：脈衝產生器
- 12：飛秒雷射
- 13：光學單元
- 14：物鏡
- 15：照相機
- 16：電腦
- 17：環形光源

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

蛋白質結晶形成及結晶成長的方法以及裝置

METHOD AND APPARATUS FOR PROTEIN CRYSTALLIZATION AND
CRYSTAL GROWTH

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於蛋白質結晶形成及結晶成長的技術以及裝置，以能在較短時間得到足夠大的晶體，能用於 X-射線晶體分析 (X-ray crystallography)。

【先前技術】

【0002】 蛋白質的結晶形成 (crystallization) 已經是普遍被進行，藉由 X-射線晶體分析以了解其生物功能。一般有兩種主要的結晶形成技術，即是懸滴 (hang drop) 及坐滴 (sitting drop)。這兩者都是以溶劑的氣體擴散為基礎。因為液滴很小，在封閉或是半開放的腔室中，液滴的條件會隨反萃溶劑 (counter solvent) 的環境而動態變化。結晶得形成是根據晶核生成以及結晶成長，其中晶核隨即形成，且從溶液中抓取蛋白質分子而成長 (參見 *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 621-629)。一般而言，蛋白質的結晶形成是在靜止條件下進行以避免任何微擾，因而產生大量的小晶體或是不規則聚集，如此其將需要很長時間，至少從天到月的程度。雖然近來有研發高產能的技術以調查多種結晶條件 (*Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 157-163)，但是提升單晶蛋白

質的可能性以及加速結晶形成等的技術仍繼續在研發中。

【0003】 蛋白質晶核涉及兩種過程，即是蛋白質分子的群集(cluster)以及在群集中的蛋白質分子的重整 (*Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 621-629; *J. Am. Chm. Soc.* **1998**, 120, 5539-5548; *J. Am. Chm. Soc.* **1999**, 121, 1627-1635.; *J. Cryst Growth.* **1999**, 197, 257-262)。一種有展望能增加晶核的方式是利用外部的刺激，例如電力、超生波、光場，而施加到蛋白質超飽和溶液。這些刺激的作用是變動在溶液中蛋白質分子的密度以形成群集，且/或轉動群集的分以形成晶格結構。當在超短 (ultra-short)間內於精確位置利用這晶核觸發機制，以避免過度干擾(perturbation)，可以有效得到細小的單晶。以下的內容例如是採用超短雷射脈衝，在不同的功率條件來進行結晶形成。溶菌酵素(lysozyme)及葡萄糖異構酶(glucose isomerase)在脈衝能量條件(1.95 nJ/脈衝)下，以飛秒雷射脈衝觸發晶核，但是產生單晶的機率低。又，也有用同樣的飛秒雷射在高能量條件下，施加於蛋白質結晶形成。此條件產生可見的空穴泡，其是由於蛋白質溶液的光剝離作用 (photo-ablation)。

【0004】 在晶核後的加速晶體成長的技術，也是被高度需求，以能高效率得到大的晶體，而用於研究蛋白質結構。晶體成長的限制是由於蛋白質分子擴散到晶體。又對於小液滴，其蛋白質分子也會被限制為小量。

【發明內容】

【0005】 本發明提供蛋白質結晶形成及結晶成長的技術以及裝置，能在較短時間得到足夠大的晶體，能用於 X-射線晶體分析。

【0006】 本發明一實施例的一種取得蛋白質晶體的裝置，包括:飛

秒雷射光學系統，對蛋白質液滴產生一蛋白質晶體；以及噴墨式噴射器，作用於該蛋白質液滴，使該蛋白質晶體加速結晶成長。

【0007】 本發明一實施例的一種取得蛋白質晶體的裝置，包括基材、樣品腔、飛秒雷射光學系統、光學單元以及噴墨式噴射器。基材是透光且上面有一蛋白質液滴。樣品腔在該基材上覆蓋該蛋白質液滴，其中該樣品腔的頂部有一窗口。飛秒雷射光學系統，發出單個或是多個飛秒雷射脈衝。光學單元，將該飛秒雷射脈衝聚焦於該蛋白質液滴的空氣與液體介面。噴墨式噴射器，產生多個溶液小滴，注入該蛋白質晶體。

【0008】 本發明一實施例的一種取得蛋白質晶體的方法，包括：使用飛秒雷射脈衝，對蛋白質液滴照射；以及對該蛋白質晶體注入多個溶液小滴。

【0009】 本發明一實施例的一種取得蛋白質晶體的方法，包括：提供蛋白質液滴；以聚焦的飛秒雷射的脈衝，照射該蛋白質液滴的空氣與液體介面，以形成蛋白質晶核；以及提供多個溶液小滴給該蛋白質液滴，以刺激該蛋白質液滴及控制在該蛋白質液滴中的蛋白質濃度，而加速蛋白質晶體的成長。

【0010】 本發明一實施例的一種取得蛋白質晶體的方法，包括：製備蛋白質液滴在透明基板上；以聚焦的飛秒雷射脈衝，照射該蛋白質液滴；以及利用噴墨式噴射器提供多個溶液小滴給該蛋白質液滴。

【0011】 為讓本發明的上述特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式作詳細說明如下。

【圖式簡單說明】**【0012】**

圖 1 是依照本發明一實施例，一種取得蛋白質晶體的裝置的架構示意圖。

圖 2 是依照本發明一實施例，一種取得蛋白質結晶(晶核)及晶體成長的方法的流程示意圖。

圖 3 是依照本發明一實施例，取得蛋白質晶體的機制示意圖。

圖 4 是依照本發明一實施例，實際的蛋白質晶體成長過程示意圖。

圖 5 是依照本發明一實施例，在蛋白質晶體成長過程中，晶體尺寸隨時間的關係示意圖。

【實施方式】

【0013】 本發明利用飛秒雷射產生蛋白質單晶核。接著連續提供蛋白質以加速晶體的成長，其例如可以利用噴墨式噴射器來達成連續提供蛋白質溶液。如此本發明可以實際得到一些或是單個蛋白質晶體，且能夠控制晶體成長，因而能加速蛋白質的晶體成長速率。

【0014】 以下提供一些實施例來說明，但是本發明不僅限於所舉的實施方式。

【0015】 圖 1 是依照本發明一實施例，一種取得蛋白質晶體的裝置的架構示意圖。參與圖 1，蛋白質液滴 1，其例如是 500 nl，坐

在一基材 2 上。基材 2 是透光材質，例如是耐熱玻璃(borosilicate glass)，其厚度例如是 0.17 mm。樣品腔 3，例如是塑膠材質，設製在基材 2 上，以該覆蓋蛋白質液滴 1，以維持適當的濕度以防止蛋白質液滴 1 的快速蒸發。樣品腔 3 的結構是由側壁與頂蓋組合。側壁的一端設置在基材 2 上，如此樣品腔 3 覆蓋在基材 2 上的蛋白質液滴 1。樣品腔 3 的頂蓋有一窗口 4，例如大約 4 mm 直徑，以能夠經過窗口 4 而對蛋白質液滴 1 加入多個溶液小滴 5。多個溶液小滴 5 例如是滴狀的噴射流，例如可以由噴墨式噴射器 6 產生。在樣品腔 3 周圍環境的條件被溫度控制器 7 及濕的多孔材料 8 所控制。噴墨式噴射器 6 例如是壓電驅動(piezoelectric-driving) 式的噴射器，其產生小液滴而構成溶液小滴 5。小液滴是約在皮升(picolitter)的程度。噴墨式噴射器 6 包括壓電溶液小滴產生器 9、液體容器 10 及脈衝產生器 11 以驅動壓電溶液小滴產生器 9。產生溶液小滴 5 的液體是由液體容器 10 提供。線性偏極的飛秒雷射 12 提供的單脈衝，例如波長為 800 nm，脈衝寬為 130 fs，量測的能量為 2 nJ/脈衝。此單脈衝被光學的光學單元 13 聚焦於蛋白質液滴 1。光學單元 13 例如包括物鏡 (10X, NA. 0.4) 14。光學單元 13 可以一般性視為聚焦單元以將雷射脈衝聚焦。雷射聚焦的位置、蛋白質液滴 1 以及產生的蛋白質晶體都被 CCD 的照相機 15 監視。照相機 15 的資料被記錄於電腦 16。電腦 16 控制脈衝產生器 11，溫度控制器 7，以及飛秒雷射 12。溶液小滴 5 的液滴大小在整過程中都被環形光源 17 照射而被監視。

【0016】 噴墨式噴射器 6 的驅動頻率，一般是 10Hz。溶液小滴 5 的液滴大小一般例如是 10 pl。溶液小滴 5 經過樣品腔 3 的頂部的窗口 4 被加

入。此樣品腔 3 的設計可以有效防止蛋白質液滴 1 的快速蒸發。具有鹽飽和水的多孔材料 8 附加在樣品腔 3 以控制濕度。另外，噴墨式噴射器 6 經過樣品腔 3 的頂部的窗口 4 一直加入液體，如此蛋白質液滴 1 的大小可以被控制成大約維持相同，其是因為液滴蒸發與液體加入達到平衡。在一般的情形，溶液小滴 5 包含的成份及比例是與該蛋白質液滴 1 相同，也就是相同的蛋白質液體。然而，基於需要，其成份的比例可以有適當的調整而不同。於另一實施例，溶液小滴 5 的所含物質是與蛋白質液滴 1 相同，但是濃度可以相同或是不同。如此，例如對於比 500 nl 小的如此液滴，可以維持一段長的時間。

【0017】 當玻璃的基材 2 被馬達平台移動時，本裝置可以被容易修改而達到多個蛋白質液滴 1。如此，如果樣品腔 3 的頂蓋相對是固定的情形，窗口 4 可以修改為條縫狀，或是多個窗口 4。然而，如果樣品腔 3 的頂蓋是可以移動，則一個窗口 4 就足夠，而作對應的移動即可。

【0018】 上述的裝置適用於蛋白質結晶的形成，而以單脈衝雷射產生實質上單晶。又、裝置也使蛋白質液滴 1 一直混合，其利用噴墨式噴射器 6 使在液滴中的蛋白質濃度可以大約維持一定值。

【0019】 於另一實施例，圖 2 是依照本發明一實施例，一種取得蛋白質結晶(晶核)以及晶體成長的方法的流程示意圖。在步驟 S21，其製備蛋白質液滴 1 在基材 2 上。此基材 2 例如是透光玻璃片。在步驟 S22，在基材 2 上的蛋白質液滴 1 被樣品腔 3 覆蓋。

【0020】 在步驟 S23，由飛秒雷射 12 提供的單脈衝，聚焦於蛋白質液

滴 1 的表面。這也就是說，將雷射聚焦於空氣與液體間的介面，以產生蛋白質晶體。爲了確保雷射能聚焦於空氣與液體間的介面，雷射可以被施加在液滴的邊緣，其如圖 3 所示，其中雷射束 31 可以容易地聚焦於空氣-液體-基材的邊界 32。此聚焦條件使得結晶形成能夠有高的機率。於此期間，晶體的出現仍不能確定，這是因爲其超過監視蛋白質晶核的物鏡的解析度。又，晶核的位置是無法預測，且晶核的出現位置一般是遠離雷射聚焦點。

【0021】 於步驟 S24，其是蛋白質晶體的成長。在需要的期間，多個溶液小滴 5 被加入蛋白質液滴 1。不僅是水，鹽與/或蛋白質飽和水也用於蛋白質液滴 1，以控制蛋白質液滴 1 的條件，而加速蛋白質晶體的成長。

【0022】 蛋白質結晶形成的驗證是以使用溶菌酵素來說明。圖 3 是依照本發明一實施例，取得蛋白質晶體的機制示意圖。參閱圖 3，溶菌酵素的蛋白質液滴 1 被滴玻璃的基材 2 上。蛋白質液滴 1 的成份例如是 500 nl，50mg/ml 溶解於 0.5 M NaCl，50 mM 醋酸鈉，pH 4.5。基材 2 被樣品腔 3 覆蓋。飛秒雷射的多個脈衝具有 2-200 nJ/脈衝的能量，被聚焦於前述的空氣-液體-基材間的邊界 32。多個溶液小滴 5 液滴是以 25 mg/ml 的溶菌酵素水溶液(水爲溶劑)以 10 Hz 連續加入。

【0023】 圖 4 是依照本發明一實施例，實際的蛋白質晶體成長過程示意圖。參閱圖 4，從一系列的顯微鏡影像 41、42、43 可以看出分別在三個條件下，從溶菌酵素的蛋白質液滴 1 所得到的晶體，其條件是在雷射照射以及加入蛋白質溶液小滴的條件下、僅在雷射照射

而沒有加入蛋白質溶液小滴的條件下、及沒有雷射照射以及加入蛋白質溶液小滴等兩者的條件下。至於左邊、中間以及右邊的顯微鏡影像，是分別施加 5、30、60 分鐘的雷射照射的條件。在顯微鏡影像 41、42，當單雷射脈衝聚焦於液滴的液體-空氣邊界表面，經過 5 分鐘後，四角形的晶體 44、45、46、47、48、49 在經過 5 分鐘雷射照射後，開始出現於溶菌酵素的液滴。當單雷射脈衝聚焦於液態(資料未示)，則沒有形成可見的晶體。晶體成長率在加入溶菌酵素溶液小滴的條件下，比沒有加入溶菌酵素溶液小滴的條件為快，其如在顯微鏡影像 41 的晶體 44、45、46 相對於在顯微鏡影像 42 的晶體 47、48、49。

【0024】 在一個脈衝下，雖然產生多個晶體的機率是 $1/6$ 及沒有晶體產生的機率是 $1/6$ ，但是產生一個晶體的準確度是 $4/6$ 。相對地，在相同條件但是沒有雷射下，沒有晶體形成，其如顯微鏡影像 43 所示。

【0025】 如顯微鏡影像 41 的實驗結果，25 mg/ml 的溶菌酵素溶解於水中，而用噴墨持續注入到液滴，大約體積是 10 pL/小滴，頻率為 10 Hz，如此可大約維持坐滴的初始體積。

【0026】 在 60 分鐘中，噴墨加入 360 nL 的溶菌酵素溶液到完整的液滴。液滴的大小幾乎維持相同，其表示注入的溶劑大致上都被蒸發掉，如顯微鏡影像 43。

【0027】 圖 5 是依照本發明一實施例，在蛋白質晶體成長過程中，晶體尺寸隨時間的關係示意圖。如圖 5 所示，其如圓點的晶體尺寸線 51 所示結果，單四角溶菌酵素晶體以大約是 45 nm/s 的快速成長，在 60 分鐘後成為 0.185 mm (在 $\{110\}$ 面之間)。另一方面，在沒有加入溶

菌酵素溶液的靜態條件下，其晶體成長速率是 7.4 nm/s ，且在 60 分鐘的培養(incubation)後為 0.027 mm ，其如三角點的晶體尺寸線 52 所示。以噴墨連續注入蛋白質會加速溶菌酵素晶體的成長，大約是 6 倍。又，如果沒有雷射的照射，且沒有連續注入溶菌酵素，則如方框點的晶體尺寸線 53 所示，其晶體成長速率是 0 nm/s 。

【0028】 以噴墨連續加入溶菌酵素分子坐滴以維持蛋白質濃度。完整的液滴 (500 nl) 包含 0.025 mg 的溶菌酵素。以 10Hz 的頻率，於 60 分鐘連續注入 10 pl 的小滴， 360 nl 的溶菌酵素溶液 (25 mg/ml) 被注入完整為 500 nl 的溶液，其也就是說 0.009 mg 的溶菌酵素被加入。另一方面，大約的晶體尺寸是 $0.185 \times 0.185 \times 0.250 \text{ mm}$ ，如此在晶體成長上，溶菌酵素的消耗量估計為 0.009 mg 。這是與注入的溶菌酵素的量相同。因為液滴的溶劑的蒸發與注入平衡，即使蛋白質溶質在晶體成長時被消耗，蛋白質濃度幾乎是定值，例如 50 mg/ml 。因此，即使初始溶菌酵素的 $1/3$ 在晶體成長中被消耗掉，晶體尺寸增加與培養時間成正比如晶體尺寸線 51 所示。曲線的變化可能是由於溶劑的蒸發與注入平衡是在半封閉樣品腔或是噴墨混合效應所產生。實際上，晶體載成過程中是緩慢旋轉與移動，其是被噴墨所驅動。相反的，這種混合效果是不會在靜止條件下得到，其如晶體尺寸線 52 所示。在靜止條件下，晶體成長的溶菌酵素於 60 分鐘培養期間的量，估計為 0.00003 mg 。如此，超過 99% 的溶菌酵素維持水溶狀態，而濃度在 60 分鐘中幾乎維持一定 (50 mg/ml)。這數值與有注入蛋白質的條件下是相同。從這結果可以看出，連續注入蛋白質會對液滴的蛋白質溶液產生溫和刺激，其確實是快速晶體成長的驅動

力量。

【0029】 本發明提出新的蛋白質結晶技術，其基於雷射引發晶核以及噴墨輔助的晶體成長。這種結晶技術也因為能達到高產能，而有助於對於蛋白質結構的研究。雷射引發晶核以及噴墨輔助的晶體成長二者，可以應用於大數量的坐滴。

【0030】 雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明的精神和範圍內，當可作些許的更動與潤飾，故本發明的保護範圍當視後附的申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0031】

- 1：蛋白質液滴
- 2：基材
- 3：樣品腔
- 4：窗口
- 5：溶液小滴
- 6：噴墨式噴射器
- 7：溫度控制器
- 8：多孔材料
- 9：壓電溶液小滴產生器
- 10：液體容器
- 11：脈衝產生器
- 12：飛秒雷射
- 13：光學單元
- 14：物鏡

15：照相機

16：電腦

17：環形光源

31：雷射束

32：蛋白質液滴

41、42、43：顯微鏡影像

44~49：晶體

51~53：晶體尺寸線

S21~S24：步驟

申請專利範圍

1. 一種取得蛋白質晶體的裝置，包括：
飛秒雷射系統，對蛋白質液滴產生一蛋白質晶體；以及
噴墨式噴射器，作用於該蛋白質液滴，使該蛋白質晶體加速結晶成長。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的取得蛋白質晶體的裝置，其中該噴墨式噴射器，對蛋白質晶體注入多個溶液小滴。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的取得蛋白質晶體的裝置，其中注入的該多個溶液小滴刺激該蛋白質液滴。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的取得蛋白質晶體的裝置，其中該多個溶液小滴控制該蛋白質液滴的蛋白質濃度。
5. 一種取得蛋白質晶體的裝置，包括：
基材，該基材是透光且在上面有一蛋白質液滴；
樣品腔，在該基材上覆蓋該蛋白質液滴，其中該樣品腔的頂部有一窗口；
飛秒雷射系統，發出單個或是多個飛秒雷射脈衝；
聚焦單元，將該飛秒雷射脈衝聚焦於該蛋白質液滴的空氣與液體介面；以及
噴墨式噴射器，產生多個溶液小滴，注入該蛋白質晶體。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述的取得蛋白質晶體的裝置，其中該多個溶液小滴，平衡該蛋白質液滴的蒸發。
7. 如申請專利範圍第 5 項所述的取得蛋白質晶體的裝置，其中該多個溶液小滴包含的物質與該蛋白質液滴相同，但是濃度是相同或不同。

8. 一種取得蛋白質晶體的方法，包括：
使用飛秒雷射脈衝，對蛋白質液滴照射；以及
對該蛋白質液滴注入多個溶液小滴。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述的取得蛋白質晶體的方法，其中對該蛋白質晶體注入該多個溶液小滴的該步驟，包括使用噴墨式噴射器。
10. 如申請專利範圍第 8 項所述的取得蛋白質晶體的方法，其中該多個溶液小滴，平衡該蛋白質液滴的蒸發。
11. 一種取得蛋白質晶體的方法，包括：
提供蛋白質液滴；
以聚焦的飛秒雷射脈衝，照射該蛋白質液滴的空氣與液體介面，以形成蛋白質晶核；以及
提供多個溶液小滴給該蛋白質液滴，以刺激該蛋白質液滴及控制該蛋白質液滴的蛋白質濃度，而加速蛋白質晶體的成長。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述的取得蛋白質晶體的方法，其中該飛秒雷射脈衝是單脈衝。
13. 如申請專利範圍第 11 項所述的取得蛋白質晶體的方法，其中該多個溶液小滴包含的成份與該蛋白質液滴相同，但是成份的比例是相同或不同。
14. 如申請專利範圍第 11 項所述的取得蛋白質晶體的方法，其中該多個溶液小滴，平衡該蛋白質液滴的蒸發。
15. 一種取得蛋白質晶體的方法，包括：
製備蛋白質液滴在一透光基材上；
以聚焦的飛秒雷射脈衝，照射該蛋白質液滴；

使用噴墨式噴射器，以注入多個溶液小滴給該蛋白質液滴。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述的取得蛋白質晶體的方法，其中該多個溶液小滴包含的成份與該蛋白質液滴相同，但是成份的比例是相同或不同。

17. 如申請專利範圍第 15 項所述的取得蛋白質晶體的方法，其中該多個溶液小滴，平衡該蛋白質液滴的蒸發。

圖式

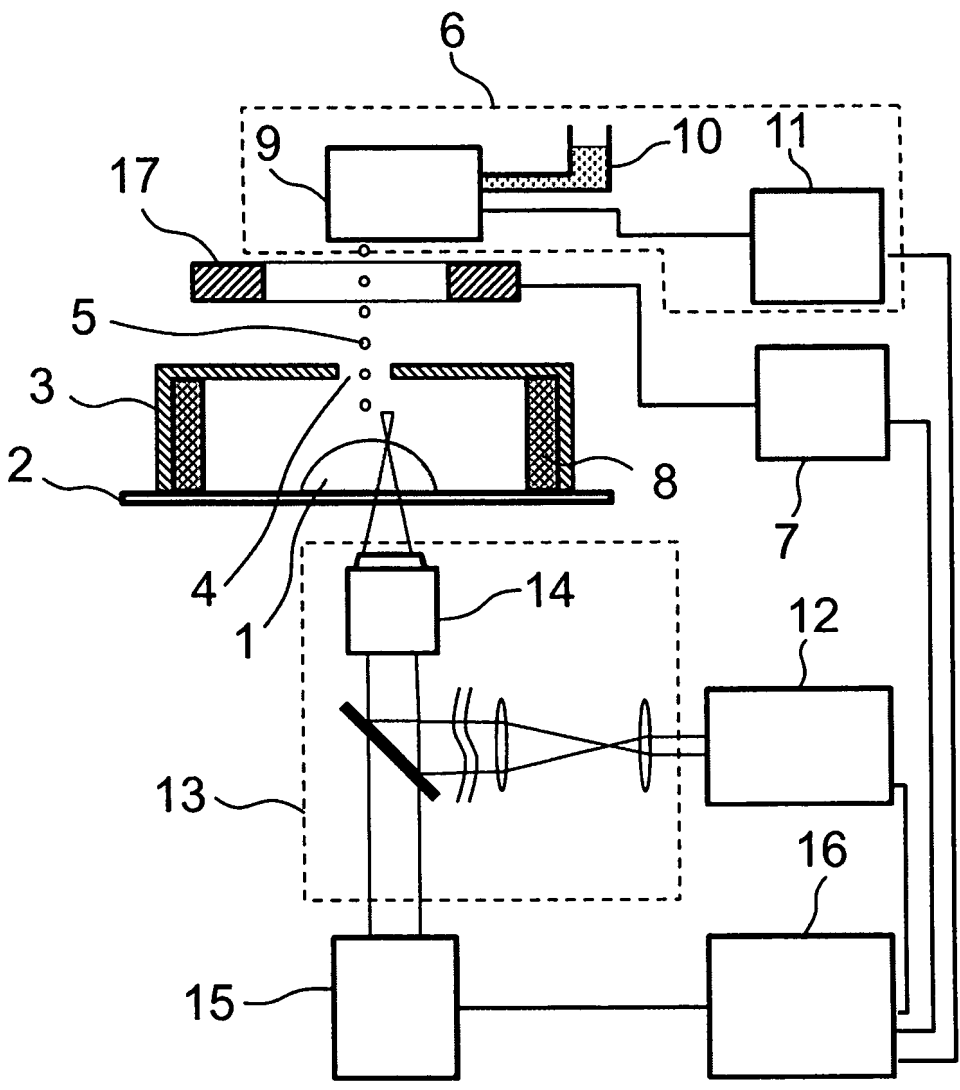


圖 1

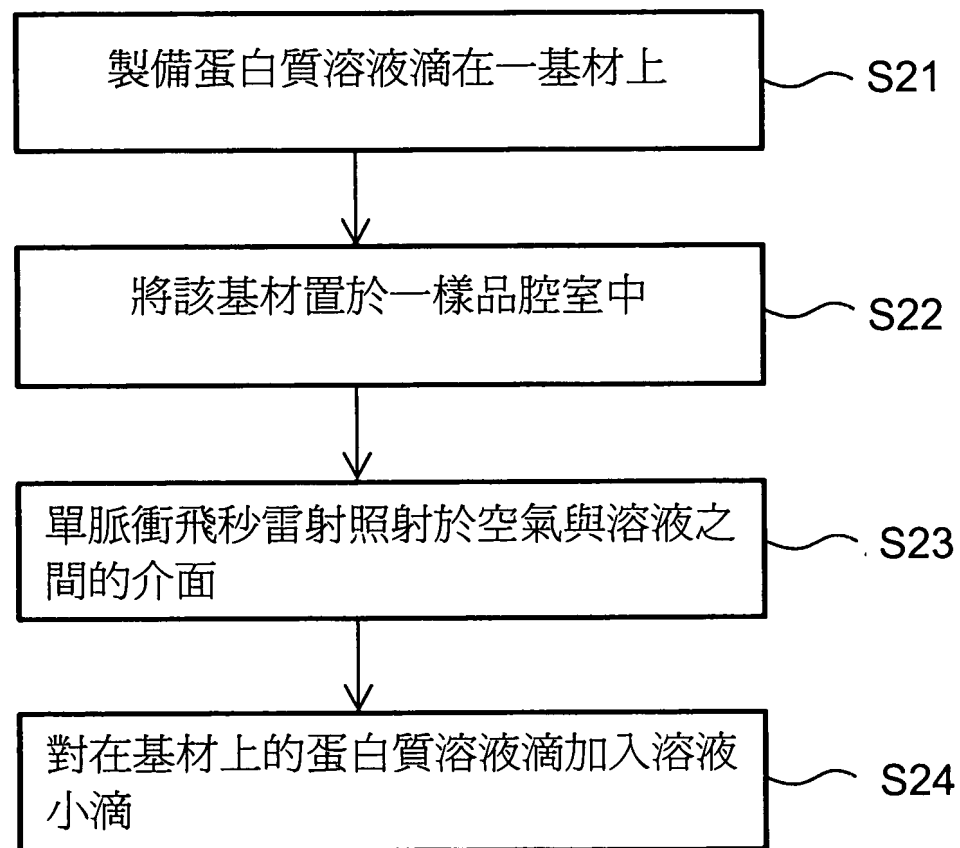


圖 2

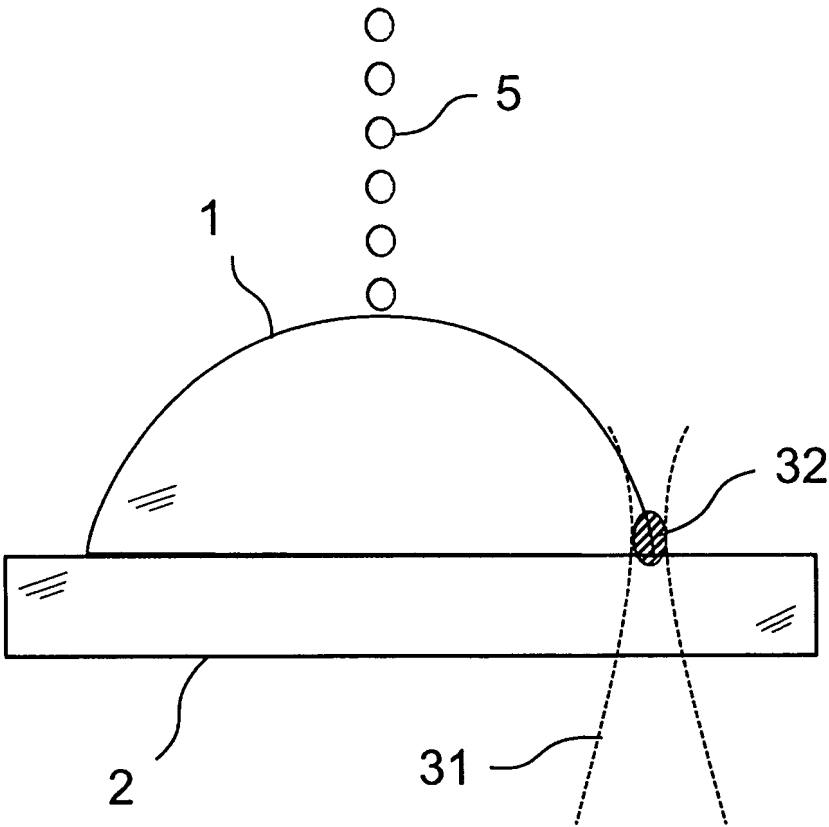


圖 3

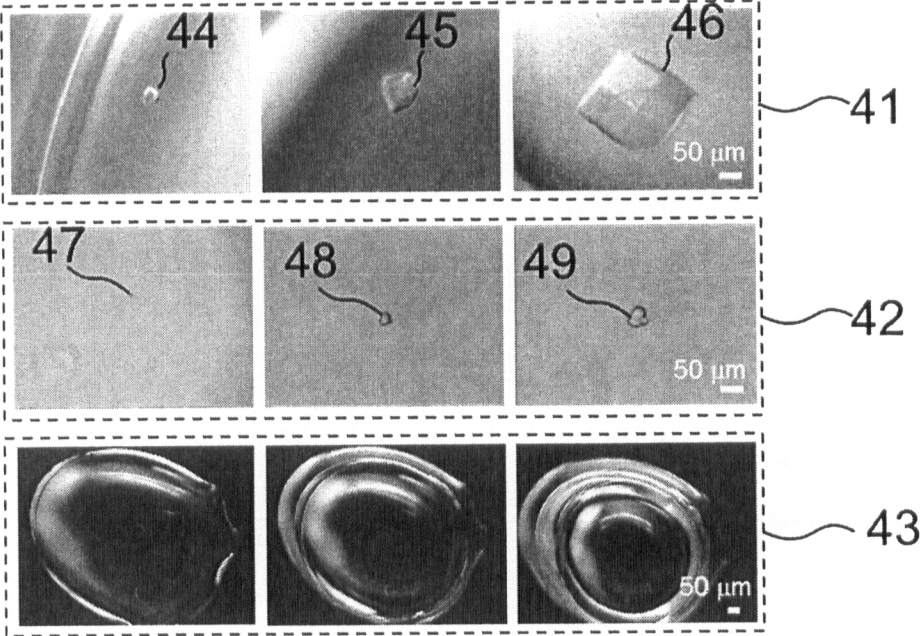


圖 4

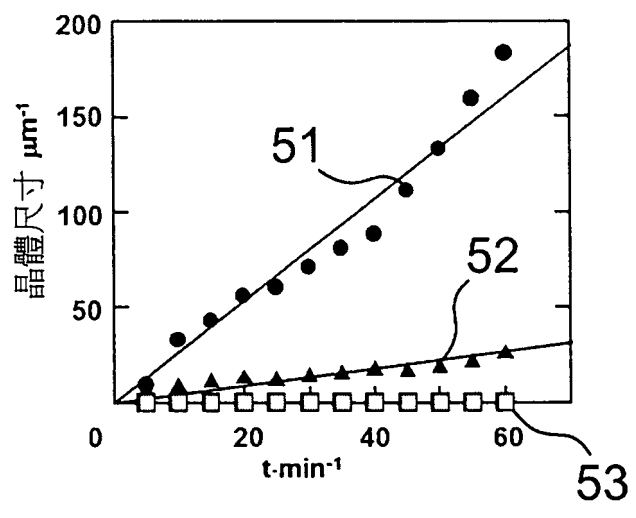


圖 5