

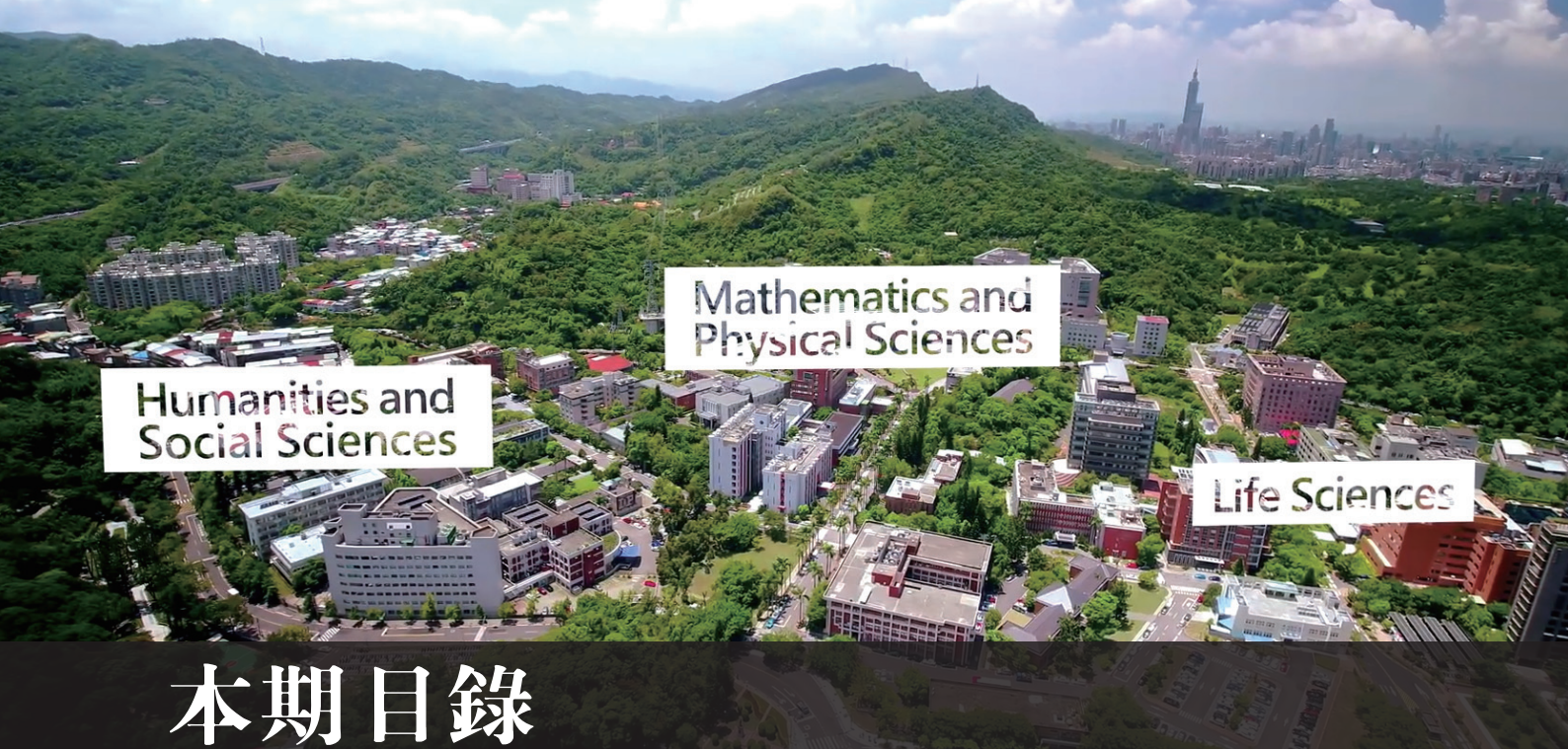


# 中研院訊

Academia Sinica Newsletter



第 1796 期 | 2023 年 08 月 24 日發行



Humanities and  
Social Sciences

Mathematics and  
Physical Sciences

Life Sciences

# 本期目錄

## 當期焦點

01 院長致同仁信：本院博士生獎助金提升方案

## 學術活動

03 活動報名〉2023 年知識饗宴—吳大猷院長科普講座「免疫世界的探索：從捍衛戰士到青春回復」

04 活動報名〉人文社會科學研究中心演講：「不可見的手」新詮——Adam Smith, Hayek, Heidegger

05 活動報名〉人文社會科學研究中心演講：臺灣的地緣政治時刻——《尋租中國》之後

06 活動報名〉跨界與流動系列講座：Taking Territory Seriously in a Fluid, Topologically Varied World: Reflections in the wake of the populist turn and the COVID-19 pandemic

07 期刊出版〉《亞太研究論壇》第 72 期

## 漫步科研

08 【專欄】淺談蛋白質的設計

13 【專欄】解鎖生命機器的奧秘：探索和醣體及更遠的未來——Venki Ramakrishnan 演講紀實

## 生活中研

16 新進人員介紹——生物醫學科學研究所陳弘昕助研究員

18 人事動態

### 編輯委員

林千翔、吳志航、吳岱娜  
陳玉潔、陳禹仲、詹楊皓  
蔡宗翰、賴俊儒、曾國祥

### 編輯

陳竹君、陳昶宏、林彤

### 電話

02-2789-9488

### 傳真

02-2785-3847

### 信箱

wknews@gate.sinica.edu.tw

### 地址

11529 臺北市南港區研究院路二段 128 號

本院電子報為同仁溝通橋樑，隔週四發行，投稿截止時間為前一週星期四下午 5:00，若逢連續假期則提前一天截稿，歡迎同仁踴躍賜稿。

# 院長致同仁信：本院博士生獎助金提升方案

各位同仁：

隨著疫情趨緩，2023 年國際交流逐漸重啟並開展新局。國際間科研人才的競爭也日益激烈。綜觀歐美與鄰近亞洲各國的科研機構，提供高額且穩定的博士生獎助金已是主流政策。本院作為國家級的研究機構，實有責任領銜突破現狀，提升學生就讀博士班的意願，以避免高教人才斷層危機。

本院前於今年 3 月在立法院建議調高高教研究人員待遇，並增加博士生獎助金。前者已獲行政院正面回應，並於本年 6 月 1 日宣布，大學教授學術研究加給及本院研究人員專業加給提高 15%。至於後者，教育部、國科會已積極規劃提高博士生獎助金，並研擬相關方案。本院則決定自今（2023）年 9 月起，提高博士生的獎助金。

據統計，臺灣博士班研究生所獲的獎助金差異甚大，平均每月低於 3 萬元（少數特例可獲得較高金額）。本院博士生支領之獎助金亦依學程及各別團隊而有不同，但每月平均約 3 萬 4,000 元。為提高本院平均獎助學金，本院規劃除現有獎助外，博一、博二學生每月額外補助新台幣 6,000 元；通過資格考的博三到博五學生，每月則額外補助 1 萬 6,000 元為原則<sup>[1]</sup>。預期將使博士生平均獎助金提升至 4 萬元（博一、二）及 5 萬元（博三至五）。此項措施，將適用於在本院支薪的博士班學生（詳見國際事務處網頁）。

本方案將由院方籌措經費長期支應，在執行面亦將與學生所屬大學及系所一起合力以創造雙贏的局面。此外，由於人文及社會科學組博士班就讀樣態，與數理科學組、生命科學組不盡相同，院方正與該學組所長、主任討論，將進一步提出適合之方案。連同教育部及國科會的相關計畫，盼帶動國內整體博士班就讀意願，吸引更多優秀有志青年投入高等研究，產出更傑出的成果，吸引更多博士生，形成正向循環。

人才是本院至為重要的資產，而人才流動是全球性的競爭課題，惟有建置良好的軟硬體環境，才能吸引人才，專注於學術研究，共同努力達成本院三大目標「成就全球頂尖研究」、「善盡社會關鍵責任」以及「延攬培育卓越人才」。期望透過突破性的科學思維，解決關鍵問題，為臺灣的未來開創新格局。

院長

廖俊智

2023年8月22日

## 相關檔案

[本院博士生獎助金提升方案](#)

---

[1] 已依「本院獎助醫學士、牙醫學士進修博士實施要點」支領獎助學金之醫學士、牙醫學士除外；其餘詳見國際事務處網頁。

# 活動報名〉2023 年知識饗宴—吳大猷院長科普講座「免疫世界的探索：從捍衛戰士到青春回復」

主講人：司徒惠康院士（國家衛生研究院院長）

主持人：唐堂副院長

時間：2023 年 9 月 19 日（星期二）晚上 7 時至 8 時 30 分

地點：本院學術活動中心 2 樓第 1 會議室

報名網址：<https://conference.iis.sinica.edu.tw/Activity/list.jsp>

1. 歡迎於 2023 年 9 月 17 日前報名參加現場演講，注意事項如下：

- (1) 本次活動採線上報名，無現場直播，演講影片將於活動後上傳本院 [YouTube](#)。
- (2) 現場開放 30 位當日報名名額，活動當日晚上 6 時於會場接待處開始登記，額滿為止。
- (3) 若因故無法出席，請於 9 月 17 日前自行於線上取消報名，以免影響日後報名權益。

2. 參加現場演講者將提供：

- (1) 現場報到即贈送科普出版品；學生憑證領取《科學人》雜誌過刊每人 1 本，數量有限送完為止。
- (2) 活動期間免收停車費（請出示報名參加信）。
- (3) 公務人員參與可獲得終身學習認證及研習時數 1 小時，教師 1.5 小時。

洽詢專線：院本部秘書處（02）2789-9726

中央研究院  
「2023 年知識饗宴—吳大猷院長科普講座」

IMMUNE SYSTEM, HEALTH, BIOLOGICAL, ADAPTIVE, NEUTRALIZE, BACTERIA, MEDICAL, CUTICLE, ORGANISMS, AMONG, AGENT, CANCER, BROAD, AVOID, COMMON, AGENTS, ANCIENT, COMBINED, CONTRAST, CONSISTS, ADAPTS, COMPLETELY, CONCENTRATED, CELL, AIDS, BARRIERS, IMMUNITY, AUTOIMMUNITY, ACT, CONSIDER, ACQUIRED, CONSUMPTION, BACTERIOPHAGE, COUGHING, ALLOWS, BOOSTING, ABILITY, ACTION, ANTIBODY, ANTIGEN, CALLED, CLASSIFIED, ALCOHOL, BEYOND, CHALLENGES, AUTOIMMUNE, BECOME, COMPLEX, BASIS, ASIAN, CERTAIN, COMPONENTS, CONTAINS, BREAST, ACID, ATTACKS, AMERICAN, CORTISOL, CELLS, BROAD, AVOID, COMMON, AGENTS, ANCIENT, COMBINED, CONTRAST, CONSISTS, ADAPTS, COMPLETELY, CONCENTRATED, CELL, AIDS, BARRIERS, IMMUNITY, AUTOIMMUNITY, ACT, CONSIDER, ACQUIRED, CONSUMPTION, BACTERIOPHAGE, COUGHING, ALLOWS, BOOSTING, ABILITY, ACTION, ANTIBODY, ANTIGEN, CALLED, CLASSIFIED, ALCOHOL, BEYOND, CHALLENGES, AUTOIMMUNE, BECOME, COMPLEX, BASIS, ASIAN, CERTAIN, COMPONENTS, CONTAINS, BREAST, ACID, ATTACKS, AMERICAN, CORTISOL, CELLS

## 免疫世界的探索

從捍衛戰士到青春回復  
Exploration of Immune System  
From Defending Warrior to Rejuvenation

主講人 | 司徒惠康院士 國家衛生研究院 院長

主持人 | 唐 堂 副院長

2023/9/19 本院學術活動中心2樓第1會議室  
星期二 | 晚上 7:00-8:30 臺北市南港區研究院路二段128號 洽詢專線：院本部秘書處 (02)2789-9726

# 活動報名〉人文社會科學研究中心演講： 「不可見的手」新詮——Adam Smith, Hayek, Heidegger

時間：2023年8月28日（星期一）14時30分至17時

地點：本院人文社會科學研究中心第一會議室

主講人：陳榮灼客座研究員（加拿大 Brock University 哲學系榮譽教授、本院人社中心客座研究員）

主持人：曾國祥研究員（本院人文社會科學研究中心）

與談人：陳正國研究員（本院歷史語言研究所）

活動網址：<https://www.rchss.sinica.edu.tw/politics/posts/11538>

主辦單位：本院人文社會科學研究中心政治思想研究專題中心

聯絡人：陳小姐，（02）27898136，[politics@ssp.sinica.edu.tw](mailto:politics@ssp.sinica.edu.tw)

【當代華人思想座談】

時間  
2023年8月28日 週一  
14:30~17:30

「不可見的手」新詮—  
Adam Smith, Hayek, Heidegger

主講人 陳榮灼 Brock University 哲學系榮譽教授、中央研究院人社中心客座研究員

主持人 曾國祥 中央研究院人社中心研究員

與談人 陳正國 中央研究院歷史語言研究所研究員

地點 中央研究院人社中心第一會議室

主辦單位 中央研究院人社中心政治思想研究專題中心

# 活動報名〉人文社會科學研究中心演講： 臺灣的地緣政治時刻——《尋租中國》之後

時間：2023年9月13日（星期三）14時至17時

地點：本院人文社會科學研究中心第一會議室

主講人：吳介民研究員（本院社會學研究所）

與談人：鄭力軒副教授（國立政治大學社會學系）

活動網址：<https://www.rchss.sinica.edu.tw/politics/posts/11539>

主辦單位：本院人文社會科學研究中心政治思想研究專題中心

聯絡人：陳小姐，（02）27898136，[politics@ssp.sinica.edu.tw](mailto:politics@ssp.sinica.edu.tw)



# 活動報名〉跨界與流動系列講座：Taking Territory Seriously in a Fluid, Topologically Varied World: Reflections in the wake of the populist turn and the COVID-19 pandemic

時間：2023年9月15日（星期五）13時50分至18時20分

地點：本院民族學研究所第一會議室

講者：Dr. Alexander Murphy（美國奧勒岡大學地理系教授、歐洲科學院院士）

與談人：徐進鈺特聘教授（國立臺灣大學地理環境資源系）、盧倩儀研究員（本院歐美研究所）

主持人：朱凌毅助理教授（國立彰化師範大學地理系）、王冠棋副研究員（本院人文社會科學研究中心亞太區域研究專題中心）

報名網址：<https://reurl.cc/jDzX2D>

報名截止日：2023年9月6日（星期三）17時。歡迎相關領域之學生、學者及各界人士報名參加。

主辦單位：本院人文社會科學研究中心亞太區域研究專題中心

活動網址：<https://www.rchss.sinica.edu.tw/capas/posts/11546>

聯絡人：江祐宗，（02）26516862，[gh10292006@gate.sinica.edu.tw](mailto:gh10292006@gate.sinica.edu.tw)

注意事項：

1. 本講座全程以英文進行
2. 主辦單位保留更改活動及審查報名資格權利，兩次以上無故缺席者，將取消報名資格。
3. 送出報名表單並不代表成功錄取，錄取通知信將於報名截止後以 email 寄出。
4. 本活動參與人數上限 60 人，請務必預先報名。

**Trans-boundary Crossing and Circulation**

## Taking Territory Seriously in a Fluid, Topologically Varied World: Reflection in the wake of the populist turn and the COVID-19 pandemic

**Speaker**  
**Alexander Murphy**  
Professor Emeritus  
College of Arts and Sciences, University of Oregon  
Member, Academia Europaea

**Discussant**  
**Hsu Jinn-Yuh**  
Distinguished Prof.  
Dep. Geography, NTU

**Discussant**  
**Lu Chien-Yi**  
Research Fellow  
Institute of Europe  
and America Studies, AS

**Moderators**  
**Chu Ling-I**  
Assistant Prof.  
Dep. Geography, NCU

**Wang Kuan-Chi**  
Associate Research Fellow  
CAPAS, AS

**Sep. 15 2023 13:50**  
**Conf. Rm. 1, Institute of Ethnology,  
Academia Sinica**

Registration Deadline | 2023.09.06  
Contact | Edgard Chiang 江祐宗  
Phone | 02-2651-6862  
Email | [gh10292006@gate.sinica.edu.tw](mailto:gh10292006@gate.sinica.edu.tw)

Image made by Corona Virus Resource Center, Johns Hopkins University, USA



# 期刊出版〉《亞太研究論壇》第 72 期

本院人文社會科學研究中心亞太區域研究專題中心編印之《亞太研究論壇》第 72 期業已出版，本期收入內容如下：

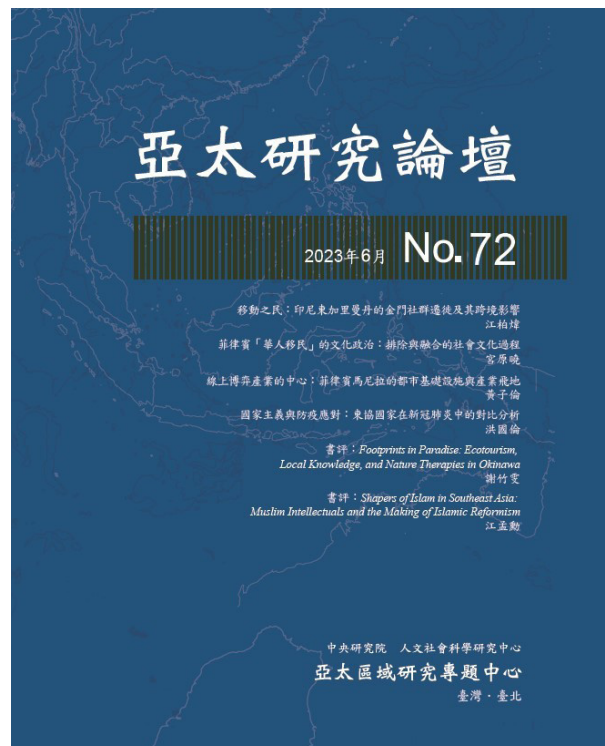
## 【研究論文】

- 江柏煒，〈移動之民：印尼東加里曼丹的金門社群遷徙及其跨境影響〉  
 宮原曉，〈菲律賓「華人移民」的文化政治：排除與融合的社會文化過程〉  
 黃子倫，〈線上博弈產業的中心：菲律賓馬尼拉的都市基礎設施與產業飛地〉  
 洪國倫，〈國家主義與防疫應對：東協國家在新冠肺炎中的對比分析〉

## 【書評】

- 謝竹雯，〈書評：Footprints in Paradise: Ecotourism, Local Knowledge, and Nature Therapies in Okinawa〉  
 江孟勳，〈書評：Shapers of Islam in Southeast Asia: Muslim Intellectuals and the Making of Islamic Reformism〉

歡迎線上瀏覽：<http://www.rchss.sinica.edu.tw/aprf/posts/11527>



## 【專欄】淺談蛋白質的設計



作者：吳昆峯助研究員  
(本院生物化學研究所)

作者為美國 Rutgers 大學化學與化學生物系博士。整天與蛋白質為伍，以了解蛋白質的功能、設計／修改蛋白質抗禦疾病為研究方向。在蛋白質化學專業外，是業餘賞鳥攝影愛好者，重度棒球愛好者。

### 蛋白質是怎麼來的呢？

蛋白質是什麼？能吃嗎？蛋白質，是一種生物巨分子。蛋白質是生物賴以維生的重要物質，其英文「protein」是 19 世紀瑞典化學家 Jöns Jacob Berzelius 所發明的<sup>1</sup>。Berzelius 根據荷蘭科學家 Gerardus Johannes Mulder 分析蛋白質的組成是由碳、氫、氧、氮、硫與磷的共同組合，並以希臘字「πρωτεϊος (proteios)」為字源，意即主要(primary)，定義為「protein」。

而蛋白質的中文命名，顧名思義是跟雞蛋中的「蛋白」有關，一顆雞蛋的蛋白是由 9 成的水分與 1 成的蛋白質組成，可見蛋白質在生理上的重要性。蛋白質與核酸都是生物體內重要的成分。分子生物學的中心理論提出遺傳密

碼會從 DNA 轉譯到 RNA，再從 RNA 轉錄到蛋白質。人類基因組定序於千禧年初完成後，估計人的染色體含有 2 萬多種基因，意即人類的蛋白質約有 2 萬餘種。這 2 萬餘種蛋白質是不同的，但具有相同的組合成分：胺基酸。絕大部分的蛋白質都是由 20 種必須胺基酸依照不同的序列與組成比例搭建。

### 蛋白質的結構與摺疊

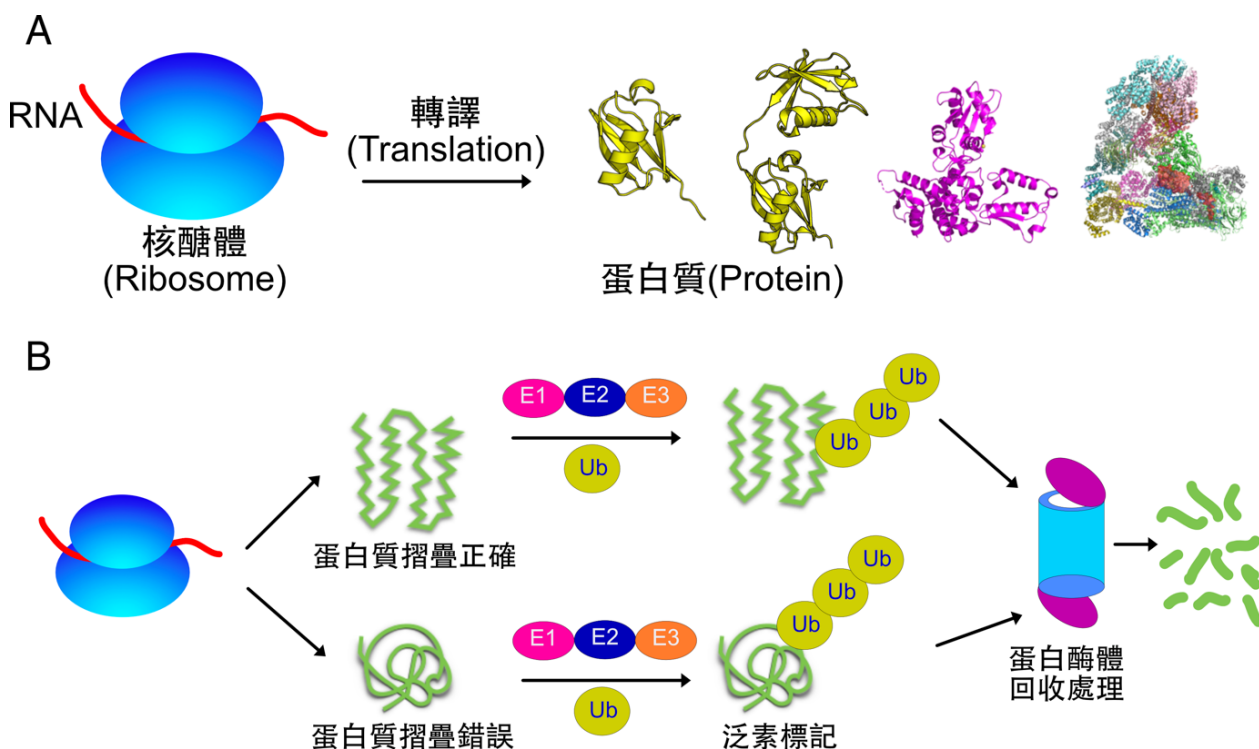
蛋白質的序列長度不一，短的如「泛素」(76 顆胺基酸)，長則如「脂肪酸合成酶」(2511 顆胺基酸)，但它們都由共同的胺基酸單元組合而成。胺基酸的序列組成會影響蛋白質三維摺疊外型，也跟功能有關。這些由「胺基酸序列」引導摺疊的蛋白質在細胞內、血管中、皮

<sup>1</sup>Berzelius 提出「催化 catalysis」，「聚合物 polymer」，「異構物 isomer」等重要化學術語，他也被尊為瑞典化學之父。

膚等處都有著特殊的功能。負責蛋白質摺疊的地方也很重要！蛋白質的胺基酸序列在一種稱為「核糖體 (Ribosome)」的巨型生物合成酶中即時從 RNA 轉錄，並同時進行摺疊 (圖一)。

維持一個細胞的生存需要很多不同的酵素製造、催化以及分解胞內的種種化學反應。因此很多蛋白質都是生物酶，負責執行不同的功能，諸如新生胺基酸合成、核酸單元的合成、蛋白質降解、細胞內代謝小分子的合成與水解等，都跟蛋白質酶有關。蛋白質的三維造型有千千百百種不同。除擔任生物酶的功能外，有部分的蛋白質是生物骨架，負責搭架起細胞的 3 度立體空間。有些蛋白質是負責與上下游的蛋白質溝通，擔任訊號傳遞分子。有些蛋白質坐落在細胞膜內，擔任傳送化學或生物分子的向外傳送或向內運補的角色。

蛋白質被製造後，並非永久存在細胞內。細胞有一個回收廠稱為蛋白酶體 (Proteasome)，專門處理「用不到」、「摺疊錯誤」的蛋白質，把蛋白質拆解成一個個的胺基酸，回收胺基酸再利用。那蛋白酶體怎麼知道哪些蛋白質是要被「處理」的呢？細胞內蛋白質會被一個稱為「泛素 (ubiquitin)」的小蛋白質所標記，如同急難救助現場多檢傷分類，目前已知有多種泛素的記號，不同的泛素記號影響著細胞內的生理功能。比方說有負責訊號傳遞的 K63 鍵結，DNA 修復的 K11 或 K29 鍵結。而 K48 鍵結版本的泛素鏈則跟蛋白酶體高度相關。待回收或摺疊錯誤的蛋白質經過 K48 鍵結的泛素鏈標記後，會被帶往蛋白酶體進行一系列的降解程序 (圖一)。



▲圖一：(A) 蛋白質是從核糖體合成，並經過一系列的摺疊過程而組成一個蛋白質的立體構型。蛋白質有大有小，有些也會聚合形成一個複合體。(B) 摺疊正確或是錯誤的蛋白質最終都會經過泛素的標記，送往蛋白酶體分解。

## 蛋白質設計在抗疾病的應用——以泛素為例

既然生物系統設計了泛素當作一種特殊標記符號。「標記」泛素的是很複雜的三層次連鎖酵素反應，首先由 E1 酵素啟動反應，E2 酵素轉移泛素，E3 酵素把泛素標記到目標蛋白質上。人類基因組共有超過 700 種 E1、E2、E3 酵素。當標記的功效結束後呢？生物系統也設計有「移除」泛素標記（deubiquitylation）功能的去泛素化酶。把附加的標籤（泛素）拿掉，恢復蛋白質本身的功能。這種動態的胞內泛素平衡深深的影響細胞的正常功能。

多年來科學家們嘗試使用泛素序列與構型當作骨架，製造出變種版本的泛素 X，用以競爭胞內泛素相連的連鎖酵素反應，達到改變細胞的命運的作法<sup>2</sup>。以去泛素化酶為例，泛素鏈被去泛素化酶抓住並切除，釋放一個一個泛素回到細胞內。當修改版的泛素 X 跟去泛素化酶的親和力優化上千倍後，去泛素化酶只會被泛素 X 緊密著黏住，無法正常執行本身的功能，細胞內大部分的泛素標記的蛋白質被接續地送到蛋白酶體進行降解，可能加速癌症細胞的凋零。

這種泛素的定向演化（Directed Evolution）往往需要繁複的實驗篩選，相當耗時。試想若針對泛素的 10 個位點（胺基酸）進行定向演化，需要從  $20^{10}$  種組合中篩選到適合 X 變種，需要進行大規模的實驗，成本與人力是泛素之

定向演化的應用限制。近年來的結構生物學技術推展，讓科學家們可以使用先進的物理儀器，如核磁共振儀、同步輻射加速器以及冷凍電子顯微鏡量測計算出蛋白質的三維造型，再佐以生化學家對蛋白質的功能解析，了解一個蛋白質在摺疊完成後到底做了什麼事，執行了何種功能。

結構生物學家提出利用觀測到的「去泛素化酶 - 泛素」分子間的互動網絡，循環性的修改泛素，以最少的修改達到最好的泛素 X（圖二）。以此概念，我們選定了中東嚴重呼吸冠狀病毒（MERS）中的去泛素酶 PLpro 作為技術開發與概念驗證平台<sup>3</sup>。過往使用噬菌體篩選法找到的泛素 X 需突變 10-20 個固定位點，經由反覆篩選找出俱高親和力的泛素變種，此泛素 X 可有效抑制 MERS 病毒的複製活性。不同於傳統的篩選法，我們首先鑑定 MERS PLpro 與泛素之間的分子互動網絡，選定關鍵的互動位點，進行泛素序列修改與使用電腦計算模擬互動網絡的變化。最終只需修改 5 個位點，就可以把泛素轉換為泛素 X（文章內稱為 UbV5），此 UbV5 的親和力是泛素的 2 萬 7,500 倍，比起早先用噬菌體篩選的版本優化更多。當 UbV5 與 MERS 的 PLpro 反應後，阻止 PLpro 切除細胞內的抗病毒抵禦機制，PLpro 的活性趨近於零，病毒複製也會停止。此 UbV5 有潛力作為抗 MERS 病毒的先驅藥物。同樣的設計方法也可應用到新冠病毒與多種病毒系統（圖二A）。

<sup>2</sup>Ernst, A.; et al., A strategy for modulation of enzymes in the ubiquitin system. *Science* 2013, 339 (6119), 590-5. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1230161>

<sup>3</sup>Hung TI, Hsieh Y-J, Lu W-L, Wu K-P, Chang CA, "What Strengthens Protein-Protein Interactions: Analysis and Applications of Residue Correlation Networks." *BioRxiv* preprint. <https://doi.org/10.1101/2023.03.15.532709>

## 無中生有的泛素 X

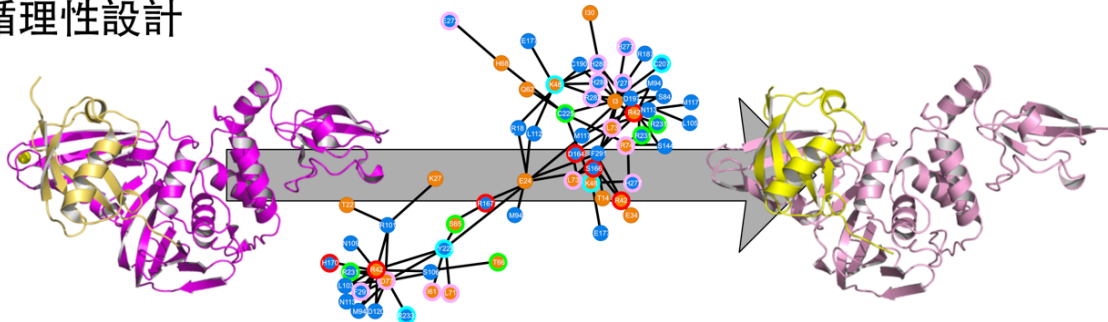
蛋白質的三維結構是根據胺基酸序列摺疊出來的，表示有機會從胺基酸序列的組成預測未知蛋白質的三維結構。多年來科學家努力在預測與驗證中探索蛋白質三維結構，然而這個預測的複雜度是個天文數字。以泛素舉例，開頭的甲硫胺酸（Methionine）維持不變，後續的 75 顆位點皆有 20 種變化（因為有 20 種胺基酸），總共有  $20^{75}$  種排列組合。當隨機變換多個位點的胺基酸後，蛋白質是否維持一樣的三維結構在過去難以準確預測。近年來的人工智慧與深度學習軟體的優化，DeepMind 公司提供的 AlphaFold 軟體大幅度的提高預測的

準確度，並把人類以及其他物種的蛋白質結構都預測一番，目前累積 48 個物種的蛋白質資料庫共 2 億個結構免費開放<sup>4</sup>。結合西雅圖華盛頓大學的 Baker 實驗室發表的 ProteinMPNN 蛋白質序列優化軟體<sup>5</sup>，此時蛋白質的設計與驗證可全部使用電腦模擬的方式預先篩選，當計算資源不是限制的因素時，篩選的組合可比噬菌體篩選增加數百萬倍。

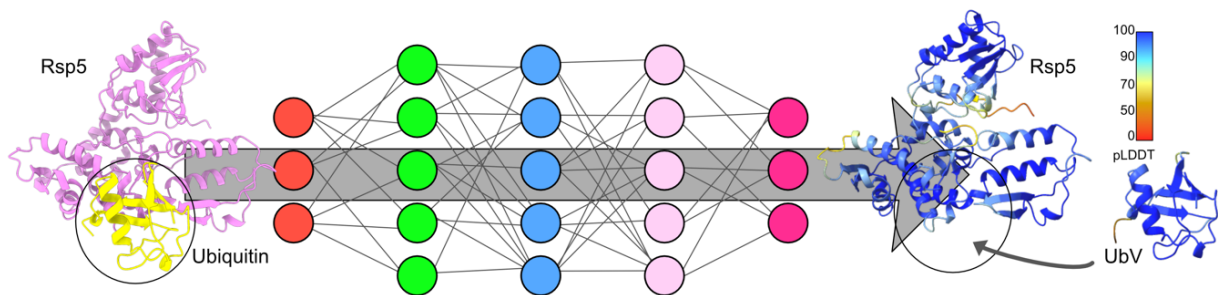
依此概念，我們提出一簡易的設計流程：應用 ProteinMPNN 修改泛素與 Rsp5 E3 酶之間的互動位點，用 AlphaFold 驗證 Rsp5 與泛素 X 的結合，再挑選最合理的 20 種泛素 X 序列進行實驗驗證，找出高效的泛素 X<sup>6</sup>（圖二 B）。以維

## 定向演化(Directed Evolution)案例

### A. 循環性設計



### B. 人工智慧軟體設計



▲圖二：兩種蛋白質設計案例介紹。(A) 採用循環性設計法，鑑定兩種蛋白質之間的互動網絡，優化胺基酸種類，產生新的序列。(B) 使用人工智慧軟體自動分析與生成新的蛋白質序列。

<sup>4</sup><https://alphafold.ebi.ac.uk>

<sup>5</sup>Dauparas, J; et al., Robust deep learning-based protein sequence design using ProteinMPNN. Science 2022, 378 (6615), 49-56. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.add2187> Source code: <https://github.com/dauparas/ProteinMPNN>

<sup>6</sup>Kao H-W; et. al. Robust design of effective allosteric activators for Rsp5 E3 ligase using the machine-learning tool ProteinMPNN ACS synthetic biology 2023, online pub first, <https://doi.org/10.1021/acssynbio.3c00042>

持泛素三維構型為前提，ProteinMPNN 大幅度的修改泛素的序列組成，不同於設計 PLpro 專屬的泛素 X 策略（精準突變），修改過半的序列位點是稀鬆平常的數據。我們檢驗泛素 X 與 Rsp5 的互動親和力變化，與泛素 X 是否可改變 Rsp5 E3 酶的催化能力。在這 20 個實驗的版本中，有 5 個親和力提高、催化 Rsp5 活性也增加。其中編號 R4 的泛素 X 可提升親和力約 25 倍，強化 Rsp5 E3 酶的活性 6 倍以上。R4 的蛋白質晶體結構也與泛素毫無差異，這是很令人激奮的成果。20 個實證中有 5 個泛素 X 對 Rsp5 有影響力，25% 的成功率看似不高，實則效率奇高。無需人力分析、無需建構篩選平台、電腦模擬運算速率日漸加速等優勢，約略 5-10 天可完成初步篩選。

這種新穎的蛋白質設計法，將逐步取代的隨機突變定向演化法，序列修改過的蛋白質，在生技、醫藥領域的應用更是潛力無窮。

# 【專欄】解鎖生命機器的奧秘：探索和醣體及更遠的未來——Venki Ramakrishnan 演講紀實

作者：吳旻昊博士後研究人員、蔡洧璽研究助理（本院生物化學研究所）



「中央研究院講座」於本（2023）年 8 月邀請英國劍橋分子生物學實驗室（The Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology）的文卡·拉馬克里希南（Venki Ramakrishnan）博士至本院演講。拉馬克里希南博士於印度的巴羅達大學（The Maharaja Sayajirao University of Baroda）學習物理學，後來在美國俄亥俄大學（Ohio University）取得物理學博士學位。隨後轉向生物學領域，於耶魯大學（Yale University）和英國劍橋分子生物學實驗室等知名機構進行研究，以其在核

糖體結構領域之工作而聞名，並於 2009 年榮獲諾貝爾化學獎。

拉馬克里希南博士於演講中分享他轉換到生物學領域進行研究的心路歷程。在他完成博士學位時，當時的生物學領域正處於蓬勃發展的階段，時常有振奮人心的重大發現，加之已有不少物理學家如：弗朗西斯·克里克（Francis Crick）和馬克斯·佩魯茨（Max Perutz）等人，轉身投入到生物學進行研究並取得改變世界觀點的豐碩成果，促使拉馬克里

希南博士在剖析自我研究興趣與對未來的想像後，毅然決然地投入生物學的研究。而拉馬克里希南博士對神秘的核糖體世界的探索之旅始於閱讀到一篇刊登在《科學人》（*Scientific American*）雜誌的文章——〈核糖體的中子散射研究（Neutron-scattering Studies of the Ribosome）〉，這樣的偶然也凸顯了科學探索中的不可預測性。

當時解析核糖體結構的主要方法有賴於 X 射線結晶學（X-ray crystallography）。龐大的核糖體先被拆分成較小的蛋白次單元（subunit），將之純化並培養出蛋白晶體後，利用同步加速器（synchrotron）產生的 X 射線對蛋白晶體進行繞射實驗。拉馬克里希南博士的團隊使用異常散射（anomalous scattering）實驗獲取建構三維蛋白結構所需的相位（phase）資訊，進而首度成功解析出嗜熱菌（*Thermus thermophilus*）的 30S 次單元的分子結構，而後更解析出完整的核糖體結構。拉馬克里希南博士不吝於使用新的技術去探索研究的議題，也提點不同的技術演進如何促進生物學的發展，像是早期同步加速器的建構、計算機計算能力的提升與相關軟體的開發，都有助於其解開核糖體運作的奧秘。在 2013 年左右，冷凍電子顯微鏡（cryogenic electron microscopy）領域發生了「解析度革命（resolution revolution）」，生物巨分子能以冷凍電子顯微鏡的技術重建出達到原子級解析度的結構。拉馬克里希南博士也擁抱新的革新技術，將主要的研究方法由 X 射線結晶學移轉至冷凍電子顯微鏡，以研究更為複雜的真核生物與粒線體內的轉譯作用。

拉馬克里希南博士於演講過程中也向聽眾介紹了馬克斯·佩魯茨曾提及的「四個 G」——在科學世界中成長茁壯的秘訣。其中，「Geld（金錢）」代表支持研究的資金，「Geschick（技能）」則是透過特殊培訓獲得的專業知識，「Geduld（耐心）」是不要過早放棄的心態，而「Glück（運氣）」則是冥冥之中推動我們前進的催化劑。正如他巧妙地形容，這四個支柱構成了一個成功科學事業的基石。

拉馬克里希南博士對於選擇研究主題的洞見也令初出茅廬的科學家們產生共鳴。他建議致力於有趣且具影響力的問題，而非一味追求「流行」的題目。因為有趣而能持續點燃對研究的熱忱；因為具備影響力而能驅動自己認真面對工作的每一天。他也指出這個問題本質上並無正解，然而只要依據「趣味性」與「影響力」這兩大特性來尋找研究主題，就有機會度過精彩的科學生涯。

最後，廖俊智院長透過提問引出人工智能（artificial intelligence, AI）與生物學的交匯。拉馬克里希南博士認為 AI 有望重新塑造生物學研究的格局，從提升數據分析效率到協助科學影像分析，AI 與生物學的整合將另闢蹊徑，大幅加速我們對於生物複雜系統的掌握。

拉馬克里希南博士的演講捨棄艱澀的科學術語，深入淺出的介紹了核糖體的奧秘，並在過程中展現一位卓越的科學家對研究的獨到見解與熱情，同時仍保有樂於嘗試新科技的赤子之心以及對未來科學發展的憧憬。在這趟非凡



的研究之旅中，我們看見科學與靈感美好的邂逅，也體會到能夠生而為人，叩問構築生命的機轉並窺探自然的匠心獨運，本身即是一種難能可貴的收穫。

---

### 參考資料

1. 「我的核糖體冒險經歷」，Dr. Venki Ramakrishnan，2023 年中央研究院講座
2. The Story of Deciphering the Ribosome - with Venki Ramakrishnan (YouTube, The Royal Institution)  
<https://youtu.be/RYVdDJ1cFrM>
3. “Ribosome reader to Royal Society leader: a biologist's road to the Nobel” , *Nature* 561, 32 (2018)

# 新進人員介紹——生物醫學科學研究所 陳弘昕助研究員



生物醫學科學研究所助研究員

## 陳弘昕

新進人員介紹  
X  
快問快答

陳弘昕博士於美國范德堡大學（Vanderbilt University）取得流行病學博士，並於范德堡大學醫學中心（Vanderbilt University Medical Center）完成博士後訓練，於 2023 年 5 月加入本院生物醫學科學研究所擔任助研究員。

陳博士的研究方向為利用大型人體生物資料庫中的關聯資料，包含遺傳上的親屬關係及時序上的縱向關係，探討人類心血管及代謝疾病的遺傳機制。此外，其與研究團隊也利用持續追蹤的轉錄體、蛋白質體、及代謝體等多體學資料探討人類遺傳疾病的發病機轉。

x 快問快答 x

Q. 用一句話形容自己的研究？

A. 在巨量且繁雜的人類資料庫中，化繁為簡、去蕪存菁找出關於遺傳疾病的線索。

Q. 您覺得「做研究」最難的部分是？

A. 不論結果好壞，都以平常心面對、理性地檢視一切可能性。

Q. 除了做研究以外的興趣？

A. 旅遊。探索不同國家、地區的市場都賣些什麼；在巷弄間亂轉，找當地人才會去的咖啡廳。

# 人事動態

1. 施明哲院士奉核定為農業生物科技研究中心通信研究員，聘期自 112 年 9 月 1 日起至 116 年 7 月 31 日止。
2. 李宇平女士奉核定為近代史研究所兼任研究員，聘期自 112 年 8 月 1 日起至 113 年 7 月 31 日止。
3. 陳柏旭先生奉核定為近代史研究所助研究員，聘期自 112 年 9 月 1 日起至 118 年 7 月 31 日止。
4. 林宣佑先生奉核定為政治學研究所助研究員，聘期自 112 年 9 月 1 日起至 118 年 7 月 31 日止。