



中央研究院 週報

中央研究院 發行 73 年 11 月 01 日創刊 95 年 8 月 17 日出版 院內刊物 / 非賣品

第 1083 期

本院要聞

應用兩溶性蛋白質 1 於抗香蕉萎凋病之授權簽約儀式記者會

本院與非洲農業科技基金會 (Africa Agriculture Technology Foundation, 簡稱 AATF) 授權簽約儀式記者會業於 95 年 8 月 11 日 (週五) 上午 9 時 40 至 10 時 40 分於本院行政大樓 2 樓會議室完竣。該授權合約是本院秉持著人道精神, 將本院已發展之「兩溶性蛋白質-1」技術授權予非洲農業科技基金會(AATF), 協助非洲的農民解決糧食生產問題。

AATF 是一跨國非營利慈善國際組織, 2003 年成立於英國, 專藉由授權合約, 將技術移轉給非洲農民, 以改善非洲食品安全及農民窮困情形。香蕉是非洲的主食, 但香蕉的萎凋病卻嚴重影響其產量, 為了解決此問題, AATF 特取得「兩溶性蛋白質-1」技術授權, 以提升植物對細菌性與真菌病原的抗病力, 希望藉由基因轉殖, 使非洲的香蕉品種具有抗病的能力。此次本院與 AATF 的授權合作, 不但使非洲農民香蕉生產量提高, 進而協助解決非洲糧食問題。



人事動態

數學研究所程舜仁先生奉核定為研究員, 聘期自 95 年 8 月 1 日起。

物理研究所何侗民先生奉核定為兼任研究員, 聘期自 95 年 8 月 1 日起。

物理研究所黃榮鑑先生奉核定為兼任研究員, 聘期自 95 年 8 月 1 日起。

人文社會科學研究中心研究員施俊吉, 奉核定自 95 年 7 月 1 日至 99 年 6 月 30 日借調擔任行政院金融監督管理委員會委員。

學術活動

夏日漫談

目的: 院長與全院研究及行政同仁之一般性事務面對面溝通討論。

時間: 95 年 8 月 25 日 (星期五) 下午 3 時 30 分

地點: 本院學術活動中心 1 樓咖啡廳

主持人: 李遠哲院長

邀請對象: 全院研究及行政同仁 (助理除外)。

報名方式: 請各單位承辦人彙整出席名單後, 於 8 月 21 日前, e-mail 至總辦事處秘書組公關科 pr@gate.sinica.edu.tw, 洽詢電話: 2789-9872。

本期要目

- | | |
|--------|--------|
| 1 本院要聞 | 1 學術活動 |
| 3 公布欄 | 6 知識天地 |
| 8 學術演講 | |

編輯委員: 李旭東 扈治安 鄭明修 羅久蓉 羅紀璋

編輯: 黃淑娥 排版: 中克電腦排版企業有限公司

<http://www.sinica.edu.tw/as/weekly/index.html>

E-mail: wknews@gate.sinica.edu.tw

地址: 台北市 11529 南港區研究院路 2 段 128 號

電話: 2789-9408; 傳真: 2782-1551

《週報》為同仁溝通橋樑, 如有意見或文章, 歡迎賜稿。本報於每週四出刊, 前一週的週三下午 5:00 為投稿截止時間, 逾期稿件由本刊視版面彈性處理, 投稿請儘可能使用 E-mail, 或送總辦事處秘書組公關科 3111 室。

8 月份知識饗宴

走進時光隧道：GIS 與時空資訊的整合

主 講 人：范毅軍研究員（歷史語言研究所）

主 持 人：李遠哲院長

時 間：95 年 8 月 30 日（星期三）晚上 6 時起

地 點：中央研究院學術活動中心

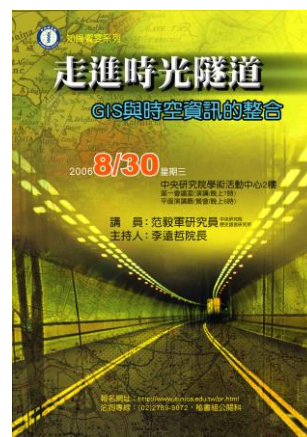
餐 會：2 樓平面演講廳（18：00 至 19：00）

演 講：2 樓第 1 會議室（19：00 至 21：00）

請於 8 月 28 日前，以下列方式報名：

- 一、第 1 次參加者，請至網址：<http://www.sinica.edu.tw/pr.html> 報名。
- 二、曾以網路報名本活動者，於接獲本院邀請函後，請按步驟進入網頁點選「確認」即可。
- 三、參加餐會者，請於當日報到時繳付新台幣 100 元，現場不受理臨時報名。

備註：凡參加本活動可獲得公務人員終身學習認證時數 2 小時。洽詢專線：2789-9872，總辦事處秘書組公關科。

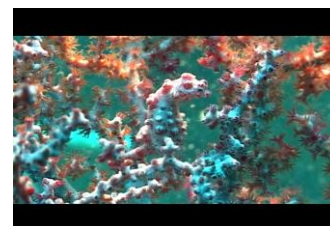


知識的饗宴—遇見科學

8/23（三）晚間十點播出「永續經營的藍色寶盒：墾丁珊瑚礁生態」

台灣四面環海，整座島嶼可利用的海洋區域，要比國土面積大上好幾倍，其中豐富的生態資源，成為本島人民得天獨厚的財富。但長久以來受到只有海鮮文化而沒有海洋文化的影響，我國海洋生態遭受到空前的浩劫，不只在地人的生活與經濟命脈受到影響，長遠來說，也可能造成大自然的反撲。我們該怎樣和海洋共處，推動海洋再生？如何守護美麗的海洋，變成永續經營的藍色寶盒？

歡迎您於 8 月 23 日(星期三)晚間 10 時，在公視 13 頻道準時收看「知識的饗宴 - 遇見科學」第 21 集，本集節目將透過墾丁珊瑚礁海域的專輯影片介紹及專家學者座談討論，讓大家都能更尊重及珍惜海洋資源。重播時段：8 月 24 日上午 10 時。



豆丁海馬

「音樂、戲劇與臺灣」工作坊

時 間：95 年 8 月 25 日（星期五）

地 點：本院歷史語言研究所研究大樓 704 會議室

主辦單位：本院台史所文化史研究群夏季工作坊

參考網址：<http://140.109.185.220/>

| 議 程 | 主持人 | 講 題 / 發 表 人 | 評論人 |
|----------------------------------|-----|--|--------------------------|
| 10:00-12:20 壹、日治時期的音樂與 戲劇 | 周婉窈 | 休閒作為一種價值(Value):日治時期土庶音樂生活的多重思考 / 高雅俐 庶民觀點：日治時期的臺灣戲曲發展與常民生活 / 徐亞湘 戲劇面向的殖民地治理性問題：以 1927 年臺灣總督府文教局的全島 戲劇調查為中心 / 石婉舜 | 呂紹理 范揚坤 劉麟玉 吳叡人 |
| 14:00-15:30 貳、歌謠、歌謠史與唱 片工業 | 呂紹理 | 歌謠中的女性生命史—以臺灣為場域 / 楊麗祝 跨越界線—唱片、廣播及 30 年代臺灣音樂的變遷 / 王櫻芬 | 張隆志 宋錦秀 樊慰慈 賴美鈴 |
| 15:50-17:20 參、傳統素材與當代音 樂創作 | 樊慰慈 | 《風中的微笑》與臺灣本土音樂素材的運用 / 連憲升 三峽祖師廟的石獅與我的創作理念 / 劉學軒 | 高雅俐 樊慰慈 |

17:20-18:10 王櫻芬 周婉窈、王櫻芬、張隆志、吳叡人
肆、綜合討論

第十屆海洋史國際學術研討會

時間：95 年 8 月 25 日 (星期五) 至 26 日 (星期六)

地點：本院人文社會科學研究中心第一會議室

主辦單位：本院人文社會科學研究中心「海洋史研究專題中心」

| 時間 | 主持人 | 講題 / 發表人 | 評論人 |
|-------------|-----|--|-----|
| 08:40-09:10 | | 報到 | |
| 09:10-09:30 | | 開幕式、致辭 | |
| 09:30-10:20 | | 主題演講 The South China Sea Is Not A Mediterranean: Implications for the History of Chinese Foreign Relations / John Wills | |
| 10:40-12:30 | 曹永和 | Hainan and Its International Trade: Ports, Merchants, Commodities (Song to Mid-Ming) / Roderich Ptak | 何漢威 |
| | | 略論晚明月港的開禁問題：兼論通商舶、徵商稅與福建軍情轉變之關係 / 陳宗仁 | 李金明 |
| | | 近代上海口岸貿易與周邊地區交通郵電業的架構 / 戴鞍鋼 | 張寧 |
| 13:30-14:50 | 劉石吉 | 荷蘭東印度公司時代的華人商業勢力發展 / 張彬村 | 陳國棟 |
| | | 從蕃客到華商：中國遠程海商研究 / 鄭永常 | 黎志剛 |
| 15:10-16:30 | 王汎森 | 明中葉漳州月港的興起與福建的海外移民 / 李金明 | 陳宗仁 |
| | | 華族海外移民及其政經活動 / 古鴻廷、曹淑瑤 | 陳鴻瑜 |
| 16:40-18:00 | 陳永發 | 「華夷變態」的世界：清初東亞海域海上交通史研究 / 劉序楓 | 鄭瑞明 |
| | | 中國、臺灣與菲律賓之間的絲綢貿易 (1657-1686) / 方真真 | 李毓中 |
| 8 月 26 日 | | | |
| 09:00-10:20 | 李東華 | 宋朝對交趾和占城的政策——以朝貢貿易為中心 / 黃純豔 | 李東華 |
| | | 日明關係中的「勘合」問題：以「勘合」的形狀為中心 / 伍躍 | 于志嘉 |
| 10:40-12:30 | 徐泓 | 談東洋針路與西洋針路——以婆羅洲汶萊為中心 / 陳國棟 | 邱煜炫 |
| | | 元初海運與膠萊運河——世界最早海洋運河工程的開鑿與運營 (1280-1294) / 曲金良 | 邱仲麟 |
| | | 台灣筏的技術創新與特性 / 陳政宏 | 廖世平 |
| 13:30-15:20 | 許雪姬 | 閩粵沿海民與清朝：以鴉片戰爭前的鴉片貿易為中心 / 村上衛 | 未定 |
| | | 海盜與官兵的相生相剋：論蔡牽、玉德和李長庚 / 李若文 | 許雪姬 |
| | | 禮與法之間：晚清中國救助外籍海難船方法的變革 / 湯熙勇 | 林呈蓉 |
| 15:40-17:30 | 賴澤涵 | 早期環馬來半島港市國家及其文明之源起 / 陳鴻瑜 | 鄭永常 |
| | | 海外雄飛：日本花柳業在臺海兩岸拓展市場的個案研究 (1895-1945) / 辛德蘭 | 鍾淑敏 |
| | | 中國雜字書的日本流傳 / 吳蕙芳 | 徐興慶 |

公布欄

2007 年「中央研究院年輕學者研究著作獎」即日起受理申請

一、「中央研究院年輕學者研究著作獎」係依據本院第 21 次院士會議決議設置，其宗旨為鼓勵年輕研究人員注重研究「深度」，避免因升等或定期申請研究經費，而只做輕薄簡易之題目，忽略學術研究「追求真理，造福人群」之本然目的。期藉此獎項，鼓勵年輕學者勇於嘗試具原創性、突破性之研究題目，進而拓展整體視野，提昇研究成果。

二、申請人可經由服務機關、研究同仁推薦或自行提出申請，並檢附申請書及申請著作一式四份，於本 (95) 年 10 月 2 日前送本院總辦事處學術事務組辦理。

三、本申請案因作業關係，審查結束後相關資料恕不寄還，若需寄還者，請於申請表上註明。相關事宜請至網址：
<http://www.sinica.edu.tw/~affairwb/ra/>查詢，或電洽本院學術事務組夏嘉蕙小姐 2789-9377。

「96 年度第 1 梯次獎勵國內學人短期來院訪問研究」即日起受理申請

本院為加強與國內大專院校及學術研究機構之學術交流，協助國內產業基礎科技之研發，特訂定「中央研究院獎勵國內學人短期來院訪問研究作業要點」，獎勵國內學人來院從事短期訪問或參與研究。

申請者請備齊相關申請書表（含個人資料、申請書、計畫書、擬參與之本院相關所（處）、研究中心研究室，或計畫主持人同意書及學術著作代表作）乙式三份，於 95 年 10 月 25 日前，由申請人服務機關備函，逕向本院相關所（處）、研究中心提出申請，合約書俟核定通過後再行補送。本梯次受理申請來院訪問期間為：（一）96 年 1 月至 6 月；（二）96 年 7 月至 12 月。

相關申請作業要點及表格請至 <http://www.sinica.edu.tw/~affairwb/ra/>查閱或下載，或電洽本院學術事務組夏嘉蕙小姐 2789-9377。

「96 年度第 1 梯次博士後研究人員」即日起受理申請

本院「96 年度第 1 梯次博士後研究人員」即日起接受申請，申請者請參閱本院「延聘博士後研究人員作業要點」之規定並備齊各項申請資料各乙式 4 份（其中 1 份將由院方歸檔），於 95 年 9 月 11 日前函送本院總辦事處學術事務組彙辦，逾期則列入下一梯次申請案辦理。本梯次博士後研究人員聘期自 96 年 1 月 1 日起聘。

受經費限制，每位計畫（研究室）主持人於同一梯次同時提出 2 件以上申請案時，最多僅能獲 1 位員額之補助（但申請「中央研究院博士後研究學者」不在此限）。申請人若尚未取得畢業證書，在申請截止日前必須檢具指導教授證明信函，敘明論文已完成且已通過口試。非數理組所（處）、研究中心之申請計畫若為數理科學相關領域，亦可申請參與該組評比。

人文及社會科學組之申請案，除需繳交申請者本人擬進行之研究計畫書外，亦請加附研究計畫主持人說明申請者擬參與之研究內容，作為審核參考。申請者本人之研究計畫書請具體詳述計畫內容（含計畫目的與價值、文獻評述與方法，以 5、6 千字左右為原則），若過於簡略，將影響評審結果。

相關事宜請洽本院總辦事處學術事務組莊素芬，電話：2789-8065；網址 <http://www.sinica.edu.tw/~affairwb/ra/>。

中央研究院 95 年 1 月主題研究先導計畫核定名單

| 組別 | 申請人 | 單位 | 計畫名稱 |
|----|-----|------------|---|
| 數理 | 李尚凡 | 物理研究所 | 探尋新穎自旋系統中之相變化 |
| 數理 | 甘魯生 | 化學研究所 | 磁性金屬硫蛋白物性與結構分析 |
| 生命 | 謝蕙蓮 | 生物多樣性研究中心 | 台灣生態系硫循環先導研究：應用穩定硫同位素訊號檢視熱酸泉及有機污染河口硫的生物利用 |
| 人文 | 李隆安 | 人文社會科學研究中心 | 學術調查研究資料的插補與權數之研究 |

附註：先導研究計畫之申請：主持人得於每年 1 月、5 月及 9 月底前，檢具研究計畫申請書乙式 3 份，經由所屬單位函送總辦事處學術事務組彙辦。

捐血活動

一、時間：8 月 29 日（星期二）9：30 至 16：30

二、地點：本院學術活動中心前廣場

三、主辦單位：台北捐血中心

歡迎同仁攜帶具有身分證字號和相片之證件，響應此公益活動！

人社中心 (調研) 資料開放

(一) 「台灣教育長期追蹤資料庫」現場使用版釋出

「台灣教育長期追蹤資料庫」(Taiwan Education Panel Survey, TEPS) 係由本院、教育部和國科會共同規劃之全國性、長期調查計畫，以問卷調查方式向國中、高中、高職及五專學生收集資料，再以這些學生為核心，擴及瞭解影響學生學習經驗的幾個最主要因素：如學生家長、老師等。

現場使用版分為虛擬版、試用版與完整版等三個版本，日前三種版本資料均已釋出。虛擬版模擬第一、二波的國中資料，以供使用者瞭解現場使用版的檔案架構與變項內容，無申請資格限制，可從網站上載。另外，試用版與正式版需申請帳號後，於線上預約現場使用時段。相關申請資格與預約說明，請上 <http://srda.sinica.edu.tw/TEPS/index.aspx> 網站查詢，或利用學術調查研究資料庫網頁 <http://srda.sinica.edu.tw> 【大型學術調查】→【台灣教育長期追蹤資料庫】進入該網頁。

(二) 國科會計畫資料開放

| 計畫名稱 | 計畫主持人 / 計畫執行單位 | 資料簡介* |
|------------------------------|-------------------|--|
| 台灣地區社會變遷基本調查計畫第 4 期第 5 次 | 章英華 / 中央研究院社會學研究所 | 臺灣社會變遷基本調查是由行政院國家科學委員會人文社會科學發展處在 1983 年推動，由社會科學界研究人員規劃執行。調查的主要目的在經由抽樣調查研究收集資料提供學術界進行有關社會變遷之研究分析。在基本調查研究的設計上，是以間隔 5 年為原則，從事貫時性之調查，以集得可做兩個時間點以上之比較分析，達到探究社會變遷為重要目標。到目前為止，已完成 16 次 33 份問卷的全台地區抽樣問卷調查。這個基本調查計畫的基本精神和重要價值在於集得可供研究分析的臺灣社會變遷資料。因此，這項調查的持續執行是必須的。基於此，乃提出第四期調查之規劃。第四期社會變遷基本調查係將以 5 年為期，93 年度執行 4 期 5 次的調查計畫，分成兩個主題：「宗教與文化」組係該主題的第 3 次調查，經刪減修訂過去兩次的宗教組問卷，並加上文化組有關慈善態度與行為和價值取向的題組，再增補一些適當的題組，完成「宗教與文化」問卷。另外「公民權」組則配合國際社會調查計畫 (International Social Survey Program) 有關公民權的題組，並參考變遷計畫在政治參與或政治文化中的相關題組，以及台灣目前重要的公民權議題，設計出一份公民權的專題問卷。 |
| 住宅自我意識與鄰近性對通勤運具選擇的影響：以台北捷運為例 | 蔡育新 / 逢甲大學都市計畫學系 | 在永續發展之大眾運輸導向的土地發展政策 (Transit-Oriented Development) 背景下，本研究探討二居住區位變數對選擇捷運為通勤運具之影響：住宅區位選擇的自我意識 (Residential Self-Selection) (在此定義為搬遷於捷運車站地區的意願)，與住宅與車站鄰近性 (Proximity) (如住宅至捷運車站的距離)。研究假設有二：一、自我意識與鄰近性二居住變數皆對通勤運具選擇具有影響性；二、此二居住變數皆對選擇捷運為通勤運具有正面影響；因此，二變數同時存在時，其影響性最大，反之亦然。本研究以台北都會區捷運系統乘客為研究對象，抽樣方法採多段結叢抽樣 (Multistage Cluster Sampling)，調查於 2004 年九月完成，樣本數 558 份。分析方法含羅吉特模式 (Binomial Logit Model)，判別分析 (Discriminating Analysis)，及空間分析 (Spatial Analysis)。預期成果除研究假設驗證外，另為敘述性資訊，包含捷運旅次特性 (目的、起訖與轉運工具等)、住宅與工作區位空間分析，及台北捷運地區住宅供給是否滿足現有捷運乘客的需求。研究成果或許可為未來台北捷運旁土地政策 (如大眾運輸導向發展) 與捷運交通政策的訂定或修正參考依據。 |

*資料簡介節選自研究報告書中之摘要。開放項目包括：問卷、資料檔、過錄編碼簿、次數分配表、研究報告書、欄位定義程式，若欲更進一步瞭解釋出資料的相關訊息或申請辦法，請洽邱亦秀小姐。電話：2788-4188 # 209 E-mail：srda@gate.sinica.edu.tw · 網址：http://srda.sinica.edu.tw/。

知識天地

人類麩酸氨環化酶之高解析度 X-光晶體結構

黃開發、王惠鈞 (生物化學研究所研究助理、特聘研究員兼所長)

生物體正常生理機能及新陳代謝的維持，絕大部分是仰賴蛋白質的運作；因此，當某些蛋白質功能異常時，往往會導致生理機能失衡，最終導致疾病。經由三度空間立體分子結構，分析蛋白質的運作機制、彼此間交互作用、如何被調控... 等等，是瞭解人類疾病形成原因的利器之一，也是設計或篩選有效對抗疾病藥物的重要途徑。然而，在後基因時代的今天，人類染色體 DNA 定序已完成，我們仍無法由 DNA 序列精確預測蛋白質的三度及四度之空間結構。現今，欲精確得知蛋白質乃至其他生物大分子的立體結構，X-光繞射結晶學 (X-ray crystallography) 是目前最普遍也是最有效的方法。有鑑於此，許多先進國家，如美、日、德等，皆相繼投入大量財力及人力，試圖以此方法大量解析功能性蛋白質的三度空間立體結構。

本研究主要是以 X-光繞射結晶學，研究一個與老年癡呆症及骨質疏鬆症有關的酵素；相關成果發表在《美國國家科學院》院刊 [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 13117-13122(2005)] 及《蛋白質表達及純化》期刊 [*Protein Expr. Purif.* **43**, 65-72 (2005)]。人體內有許多重要的多胜肽 (polypeptides)，如由下視丘釋放至腦下腺的一些賀爾蒙及周邊血液內由白血球合成的化學趨化蛋白 (chemotactic proteins)，常會在其胜肽鏈的氮端形成焦麩氨酸 (pyroglutamate, pGlu)。如此，方能使這些胜肽正常行使其生理功能，並防止被體內的胜肽水解酶 (aminopeptidases) 所分解。有趣地，導致如阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 等的樣澱粉病變 (amyloidotic diseases) 之樣澱粉胜肽 (amyloid- β peptides) 也常在其氮端加上 pGlu，如此，一般認為會加劇樣澱粉胜肽的聚集，進而加速樣澱粉斑 (amyloid plaque) 的形成，而使疾病惡化。這種在胜肽鏈的氮端加上 pGlu 的反應已知是由一種叫麩酸胺環化酶 (glutaminyl cyclase, QC) 所催化；而且，目前為止，這種酵素已經在包括人類在內的許多哺乳動物之腦部及白血球發現。根據日本一項骨科相關的研究，發現成年婦女麩酸胺環化酶之基因 (*QPCT*) 差異與是否罹患骨質疏鬆症 (osteoporosis) 有顯著的關聯性。這個研究團隊報告至少有 13 個 SNPs (single-nucleotide polymorphisms) 存在於高危險的骨質疏鬆症患者；其中又以造成 QC 編碼區域將 Arg-54 轉變成 Trp-54 的 SNP 為統計上最顯著。他們認為因 *QPCT* 突變導致 QC 活性降低，而使親性腺激素釋放因子 (gonadotropin-releasing hormone) 無法成熟 (因無法在氮端形成 pGlu)，使周邊組織親性腺激素濃度太低，最終影響下游的骨質沉積作用。此外，QC 在周邊血液白血球內的濃度，被發現也與成人是否罹患風溼性關節炎 (rheumatoid arthritis) 息息相關。同時，根據一篇最新的報告，體內 QC 濃度的增加，也與黑色素瘤 (melanoma) 的形成有關。因此，一些科學家乃至於一些藥廠，認為此酵素可能是減緩樣澱粉病變的藥物標的 (drug target) 蛋白質，同時也可能是黑色素瘤、風溼性關節炎和成年婦女骨質疏鬆症的生物標識 (bio-marker) 蛋白質。

於 2005 年，我們首先發表自人類骨髓組織之互補去氧核糖核酸庫 (cDNA library) 中找出編碼 QC 的互補去氧核糖核酸 (cDNA)；然後，經過至少 15 種以上不同表現載體 (expression vectors) 的測試，終於將人類 QC cDNA 在大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 細胞內表達出具生物活性的酵素。接著，藉由 X-光蛋白質結晶學核心設施之高速晶體篩選平台，篩選超過 1,200 種以上養晶條件，順利得到人類 QC 高品質的蛋白質晶體。之後，利用這種蛋白質晶體，以多波長異常繞射 (multiwavelength anomalous diffraction) 方式，我們成功解出世上第一個人類 QC 的高解析度 (1.66 Å) X-光晶體結構；同時，也解出此酵素與受質 (substrate) 及一些抑制劑之複合體的晶體結構。這些人類 QC 之抑制劑，被德國 Probiobrug 藥廠認為是改良成為對抗樣澱粉病變的起始化合物。

人類 QC 是一個球狀的， α -helix 及 β -sheet 混合摺疊的蛋白質 (圖一, A)。其形狀就像一個三明治；餡的部分由 6 條 β -strands 所組成，上下層麵包則分別由 2 個及 6 個 α -helices 所組成，另外有 42% 的氨基酸參與 loops 或 turns 的部分，連結以上這些二級結構。有一半的 loops 或 turns 的部分 (綠色)，組成了人類 QC 催化部位的結構 (圖一, B)。與現有已發表的蛋白質結構比較，我們發現人類 QC 與雙鋅離子的外切多胜肽水解酶 (double-zinc exopeptidases) 分享一個演化上高度保留的架構。然而，比起這些水解酶，人類 QC 的結構含有許多插入及刪除的氨基酸序列，特別是在負責催化的部位，而使得人類 QC 活性部位之結構相對上較封閉。

與骨質疏鬆症有關的人類 QC 突變種 (mutant) R54W，我們發現它還保留 70% 左右的酵素活性。然而，R54W 的晶體結構卻顯示 Trp-54 與催化部位約有 34 Å 之遙 (可參考圖一, A)。我們認為，R54W 突變種的活性降低可能

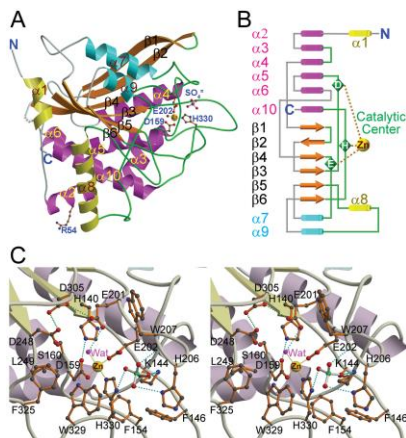
起因於其疏水性 (hydrophobicity) 增加，而使得酵素穩定性下降。此外，也可能人類 QC 之 Arg-54 附近，為和某些未知且重要的蛋白質交互作用的位置。

人類 QC 的活性部位 (active site) 主要是由 6 條 loops 所組成 (圖一, B)，並由一些疏水性的氨基酸圍成一個大小約 $13 \times 11 \times 7 \text{ \AA}^3$ 的袋狀結構。其催化中心靠近中央 β -strands 的羧基端，與周圍的溶液保持一個通道。我們首先利用原子吸收光譜儀 (atomic absorption spectrophotometer)，證實一個分子的人類 QC 含有一分子的鋅離子。由結構得知這個鋅離子正是位在催化中心，與三個演化上高度保留的氨基酸 (分別為 Asp-159、Glu-202 及 His-330) 及一個水分子形成配位鍵 (圖一, C)。另外，有一些高度保留的氨基酸圍繞著這個以鋅離子為中心的催化中心；經過一系列定點突變 (site-directed mutagenesis) 的實驗，我們發現這些氨基酸皆與酵素活性息息相關。由晶體結構，我們也發現人類 QC 的活性部位具有兩種構形 (conformations)，其最大不同是位在 Leu-205、His-206 及 Trp-207 等氨基酸處，尤其是 Trp-207，其側基 indole 環幾乎是相反的方向。

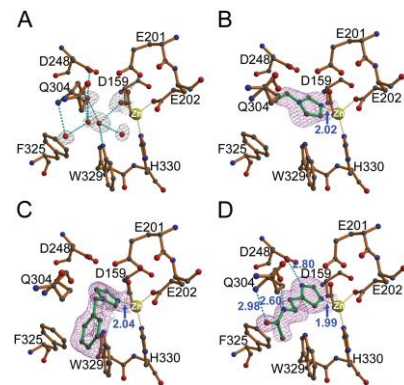
為要分析人類 QC 與受質 (glutamine *t*-butyl ester) 複合體的結構，我們試圖用一個幾乎沒活性的突變種，E201Q，來和受質進行共結晶實驗 (避免受質轉化成產物)。我們發現人類 QC 活性部位因有兩種構形，以致於可觀察到兩種受質結合的模式。由受質結合的模式，我們推測活性部位的兩種構形可能是人類 QC 催化過程所必需的，一個構形是為結合受質，另一個則方便容納環化後的產物。

至於人類 QC 與抑制劑複合體的結構，我們採用了三個 imidazole 的衍生物，分別為 1-vinylimidazole、1-benzylimidazole 及 *N*- ω -acetylhistamine，它們皆被德國 Probiodrugs 藥廠證實是很好的人類 QC 抑制劑。由結構得知，人類 QC 活性部位正常存在 6 個水分子 (圖二, A)。當抑制劑結合上活性部位時，會將這些水趕走，包括與鋅離子配位的水分子，將被抑制劑 imidazole 的一個氮原子所取代 (圖二, B、C 及 D)。我們發現，這三個抑制劑因為 imidazole 上的取代基不同，而有不同的結合模式；其中，1-benzylimidazole 及 *N*- ω -acetylhistamine 分別主要以疏水性作用 (hydrophobic interaction) 及氫鍵和活性部位作結合 (圖二, C 及 D)。然而，我們注意到活性部位仍有一些空間未被抑制劑佔滿，這將是未來改善抑制劑效能值得注意的地方。

最後，根據一系列突變種的活性及結構分析，我們提出一個合理的人類 QC 之催化反應的化學機制。同時，我們也首次以高壓液相層析 (HPLC) 法證實人類 QC 可以催化 amyloid- β peptides 氮端 pGlu 的形成。並且，我們也建立了快速篩選人類 QC 抑制劑的標準步驟。這些研究成果，將有助於瞭解因人類 QC 基因 (QPCT) 差異所導致之骨質疏鬆症的結構基礎；同時，也提供了第一個三度空間的結構平台，用於日後合理的設計 (rational design) 及篩選有效抑制人類 QC 的抑制劑，以便作為治療或減緩與此酵素有關的人類疾病，諸如阿茲海默症及風溼性關節炎。



圖一：人類羧胺環化酶之三度空間立體結構。(A) 整體酵素結構。參與活性部位鋅離子配位的氨基酸殘基 (Asp-159、Glu-202 及 His-330) 及一個常易突變導致成年婦女罹患骨質疏鬆症的氨基酸殘基 (Arg-54) 被特別標示出。(B) 酵素結構拓撲示意圖 (topology diagram)。由所用的顏色可與 A 作比較。(C) 酵素活性部位結構立體示意圖 (stereoview)。



圖二：人類羧胺環化酶 (A) 以及其與抑制劑 1-vinylimidazole (B)、1-benzylimidazole (C) 及 *N*- ω -acetylhistamine (D) 結合的活性部位結構。當抑制劑結合上酵素之活性部位，會以一個氮原子將結合在鋅離子上的水分子取代。水分子 (灰色) 及抑制劑 (紫色) 的電子雲密度 ($2F_o - F_c$ electron density map, contoured at 1.0σ)，則特別被顯示出。

學術演講

| 單位 | 時間 | 地點 | 講員 | 講題 |
|------------|------------------|--------------------|---|---|
| 化學 | 8/23(三) 10:30 | 本所 A108 會議室 | Prof. Anthony J. Arduengo (The Univ. of Alabama, USA) | New Carbene Architectures Containing the Imidazol(in)ylidene Moiety |
| 統計 | 8/21(一) 10:30 | 本所 2 樓交誼廳 | 陳珍信研究員 (本所) | Non-Susceptibility and Heteroscedasticity in Event History Regression Models |
| 天文 | 8/21(一) 12:00 | 本處會議室 (台大凝態科學與 | 金升光博士後研究人員 (本處) | Looking for TNO Occultation Signal in X-ray Data |
| | 8/23(三) 12:00 | 物理學館 716 室) | Dr. Phan, Bao Ngoc (Univ. of Central Florida, USA) | Discovery of a Radio Very Low Mass Binary |
| 環變 | 8/23(三) 14:00 | 本中心演講廳 | 陳韓翹博士後研究 (本中心) | Optical Properties of Asian Dust Observed by RCEC/ASNTU Lidar |
| | 8/25(五) 10:00 | (人文館南棟 11 樓) | Dr. Ian Lowe (Emeritus Professor, Griffith Univ., Australia) | Shaping Sustainable Futures |
| 細生 | 8/21(一) 14:30 | 本所 2 樓會議室 | 楊淑美研究員 (生農所籌備處) | Study of Signaling Pathways Activated by Microbes via Integrins and Toll-Like Receptors |
| 生化 | 8/21(一) 10:30 | 本所 114 室 | Prof. Tao-shih Hsieh (Duke Univ., USA) | Probing the Mechanism of Topoisomerases with Novel DNA Substrates. |
| 生醫 | 8/21(一) 16:00 | 本所地下室 B1B 演講廳 | Prof. Chou-Zen Giam (Uniformed Services Univ. of the Health Science, USA) | Activation of I-kB Kinase and Anaphase Promoting Complex by HTLV-1 Tax: A New Look at How HTLV-1 Causes Adult T Cell Leukemia |
| 生農 | 8/21(一) 16:00 | 化學所 A207 會議室 | 張芳榮教授 (國立高雄醫學大學) | 基因轉殖植物在醫藥開發之應用 |
| 基因體 | 8/21(一) 10:30 | 本中心 1 樓 | Prof. Chiaho Shih (Univ. of Texas Medical Branch, USA) | The Mystery of Naturally Occurring Hepatitis B Virus Variants |
| | 8/23(三) 14:30 | 演講廳 | 周家復研究員 (物理所) | What Micro/Nanofluidic Devices Can Do for Molecular Analysis and Diagnostics? -A Few Examples |
| 生多 | 8/22(二) 15:00 | 本中心 1 樓演講廳 | 李奇峰助理教授 (國立成功大學) | Phylogeny of Water Penny Beetles (Insecta: Coleoptera: Psephenidae) |
| 經濟 | 8/22(二) 15:00 | 本所 B 棟 110 室 | 楊淑瑤教授 (Joint Committee on Taxation, U. S. Congress) | Distributional Analysis of Debt-Financed Capital Income Tax Cuts |
| 文哲 | 8/21(一) 10:00 | 本所 2 樓會議室 | 楊晉龍副所長 (本所) | 從理想層面論兩種兒童讀經法的功能 |
| 台史 | 8/22(二) 14:00 | 近史所檔案館 1 樓中型會議室 | 劉麟玉教授 (日本四國學院大學) | 「純真與愛國·青春與烽火」—初探殖民地台灣戰爭期之教育音樂的重層性 |
| 人社 (調研) | 8/24(四) 14:00 | 蔡元培館 1 樓會議室 | 杜素豪副研究員 (本中心) | The Presence of Others and Survey Response: Evidence from Questions with Sensitivity and Social Desirability |