



中研院訊

Academia Sinica Newsletter



第1764期 | 2022年05月05日發行



Humanities and
Social Sciences

Mathematics and
Physical Sciences

Life Sciences

本期目錄

當期焦點

- 01 顛覆過去發現！中研院團隊首揭細胞「無合成分裂」登上《Nature》期刊
- 04 挺臺灣生技生醫新創、深化鏈結國際！國家生技研究園區舉辦招商暨人才與技術媒合會
- 07 臺灣人體生物資料庫駐點中研院 推生醫發展、精準健康
- 09 本院張灝院士辭世
- 10 藝文活動〉廖院長偕主管訪「光——臺灣文化的啟蒙與自覺」特展

學術活動

- 13 第65屆教育部學術獎本院共2位研究人員獲獎
- 14 本院物理所通俗演講：When a virologist met COVID-19
- 15 期刊出版〉《數學傳播季刊》第46卷1期（181號）已出刊
- 16 活動延期〉111年知識饗宴—錢思亮院長科普講座「從防癌到長壽：解鎖共同機制」

漫步科研

- 17 【專欄】大腦也喝「蠻牛」，讓運作不停歇！

生活中研

- 23 人事動態
- 24 本院附設幼兒園111學年度招生公告

編輯委員

湯雅雯、林于鈴、吳岱娜
賴俊儒、陳玉潔、吳志航
林千翔、陳禹仲、曾國祥

編輯

陳竹君、黃詩雯、陳昶宏

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。

顛覆過去發現！中研院團隊首揭細胞「無合成分裂」登上《Nature》期刊



▲本院細胞與個體生物學研究所陳振輝助研究員

德國植物學家馮莫爾（Hugo von Mohl）在1835年首次觀察到細胞分裂後，過去180年來，大家只知道兩種細胞分裂方式——有絲分裂、減數分裂，透過製造新的細胞，讓生物體的發育、生長與繁殖成為可能。本院細胞與個體生物學研究所助研究員陳振輝團隊在研究斑馬魚發育時，意外發現另一種獨特的細胞分裂方式，其分裂過程不需要進行遺傳物質（DNA）複製，因此命名為「無合成分裂」，於今（2022）年4月登上知名國際期刊《自然》（*Nature*），並獲專文推薦。

本院細生所李奇鴻所長表示，此研究顛覆過去百年來的細胞分裂發現，有助於後續對其他生物體進行深入探究，進一步了解其詳細的細胞生理調控機制。

細胞分裂的發生是所有生命的基礎，長久以來，科學家認為細胞分裂方式有兩種：第一，體細胞（如皮膚細胞、肌肉細胞、幹細胞等）要進行「有絲分裂」，1個母細胞分裂為2個具有相同染色體數量的子細胞，讓個體發育生長。第二，生殖細胞則透過「減數分裂」，將母細胞分裂成4個具有一半染色體數量的子細胞（如精子和卵子細胞），有性繁殖才有可能發生。

首度發現體細胞進行「無合成分裂」：僅增生、無DNA複製

陳振輝以斑馬魚為研究對象，長期深入探索生物再生過程的細胞和分子機制，研發多顏色活細胞標誌工具（Palmskin），用上百種不同顏色來標誌不同的表皮細胞，並能即時、高解析度追蹤斑馬魚體表所有皮膚細胞的動態行為。團隊意外發現，當斑馬魚在個體發育的特定階段，最表層的皮膚細胞——原被認為是不會分裂增生的體細胞，其單一母細胞竟然可以分裂2次，共產生4個子細胞，且這些子細胞皆不具有完整的母細胞DNA。

然而，陳振輝一開始也百思不得其解，為什麼斑馬魚的皮膚細胞需要這樣分裂？而且分裂後的子細胞形狀變小也變扁？多年來與斑馬魚為伍的他，認為答案可能與個體發育成長所遇到的特殊挑戰有關。

細胞由1增4：有效增加斑馬魚體表覆蓋面積

研究團隊利用一個數學幾何模型作為基礎，與本院化學研究所研究員許昭萍、顏清哲博士跨領域合作，進行細胞體積變化的定量分析，他們發現斑馬魚單一表皮細胞經過兩次「無合成分裂」之後，整體的表面積可增加6成。

陳振輝表示，由於斑馬魚幼魚在特定的發育階段長得很快，體表面積需要快速增加。為了維持一個穩定的皮膚雙層結構，下層的表皮幹細胞以正常的「有絲分裂」來增生，但是上層已分化的表皮細胞恐已失去此選項，轉而進行「無合成分裂」。這種分裂方式能讓表皮細胞在資源有限的情況下，能有彈性的快速延展，使生物個體有效率地增加體表局部面積，以維持表皮細胞穩定的覆蓋率。此為斑馬魚幼魚在特定發育階段所利用的應急策略。

研究團隊表示，目前對「無合成分裂」的了解尚在初步階段。由於斑馬魚是脊椎動物，也是科學家研究個體發育、再生反應及人類疾病常用的模式生物，他們預測此一新型的細胞分裂方式，或許不只限於斑馬魚體表的表皮細胞，仍有待更多研究探索。

投稿過程艱辛 屢屢重複多次實驗

陳振輝回憶，此篇論文的投稿時間已經是2020年底的事，由於顛覆大家過去對於細胞分裂的認識，初期就收到很多審查意見，「但不只審稿人有意見，我們自己也想知道是否還有其它可能的解釋。」

一開始，陳振輝團隊原本只想觀察表皮細胞如何移動或脫落，沒想到卻看到此獨特現象，還以為會不會是研究工具出了錯，「怎麼跟教科書教的完全不同！」重複做了多次對照實驗。

本論文第一作者陳潔盈，現為本院國際研究生學程的博士生，也在其中付出許多心力。面對長度僅約0.5公分的斑馬魚幼魚，為了反覆觀察其表皮細胞的分裂過程，她必須每12小時麻醉幼魚一次，小心翼翼地置於高倍顯微鏡下拍照，並且確定它在鏡頭下的姿勢每次都相同，結束後還得把麻醉後的幼魚喚醒，以持續進行活體實驗。像這樣的過程整整連續十天，重複循環多次。

即使投稿歷程艱辛，團隊成員們興致勃勃，畢竟不是常有這樣的機會可以跟大家分享，「嘿，我想告訴你還有另一種細胞分裂方式的可能。」陳振輝笑說，原來在太陽底下真的能發現新鮮事！

本論文第一作者為陳潔盈，研究團隊包括顏清哲、阮筱戎、許紹君、曾子倫、蕭崇德、許昭萍、陳振輝，經費由本院及科技部支持。

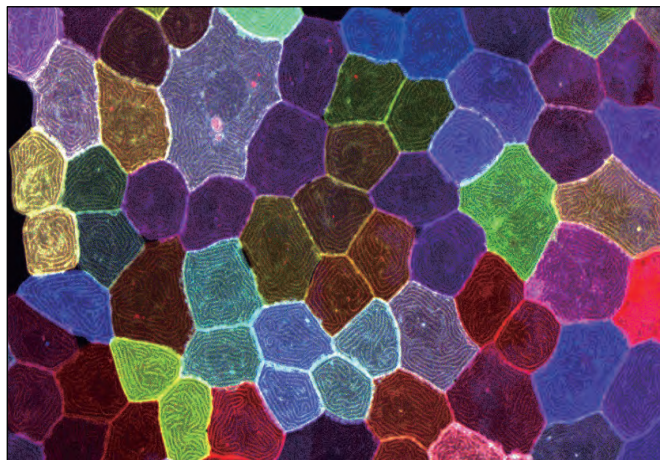
論文標題：Skin cells undergo asynthetic fission to expand body surfaces in zebrafish

論文連結：<https://www.nature.com/articles/s41586-022-04641-0>

期刊專文介紹：<https://www.nature.com/articles/d41586-022-00790-4>

影片介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=fi3pGplAxy0>

Nature Podcast介紹：<https://www.nature.com/articles/d41586-022-01197-x>（約10:35開始）



▲透過多顏色活細胞標誌（Palmskin），產生上百種不同顏色來標誌不同的表皮細胞，即時、高解析度追蹤斑馬魚體表所有皮膚細胞的動態行為。

挺臺灣生技生醫新創、深化鏈結國際！ 國家生技研究園區舉辦招商暨人才與技術媒合會



▲前排左起：宏碁集團施振榮創辦人、前副總統陳建仁院士、本院廖俊智院長、生醫轉譯研究中心吳漢忠主任、財團法人生物技術開發中心涂醒哲董事長；後排左起：羅氏大藥廠Girish Mulye總經理、默克醫療保健事業體台灣暨香港澳門余文慧總經理、行政院科技會報辦公室劉祖惠主任、臺灣安進李宜真總經理、臺灣阿斯特捷利康Claudio Longo總裁

進駐率超過9成的國家生技研究園區，於本（2022）年4月28日舉辦「招商暨人才與技術媒合會（DEMO DAY）」，活動於實體及線上同步登場，由本院院長廖俊智、前副總統陳建仁院士、宏碁集團創辦人施振榮、財團法人生物技術開發中心涂醒哲董事長等人共同揭開序幕。本次活動集結超過40間生技生醫新創公司及團隊參與，展示其尖端研發成果，吸引逾200位海內外企業、投資者、創投、加速器及天使投資人共襄盛舉，並促成超過30隊以上的國際媒合會談。

廖俊智院長表示，DEMO DAY活動不僅向外界展現國家生技研究園區的發展量能，提供進駐廠商及團隊展演舞台；也能藉此進一步與國內外藥廠及加速器進行技術交流及合作鏈結，助臺灣生技生醫新創團隊躍上國際。

本屆DEMO DAY亮點主軸：全球生技醫藥產業發展之趨勢分享、1對1國際媒合

為期二日的DEMO DAY由本院生醫轉譯研究中心（以下簡稱轉譯中心）主辦，以七大主軸貫穿兩日活動，分別涵蓋：趨勢論壇、投資媒合擂台、NBRP路演秀、1對1國際媒合、職涯論壇、人才媒合及生醫新創海報展。

轉譯中心主任吳漢忠說明，本屆DEMO DAY活動有兩大亮點，第一，連二日的趨勢論壇邀集旅美生技製藥專家楊育民、藥華醫藥執行長林國鐘、知名國際藥廠之領袖代表，包括安進（Amgen）、阿斯特捷利康（AstraZeneca）、默克（Merck）、羅氏（Roche）等，從臺灣及全球角度分享生技醫藥產業發展趨勢。臺灣ICT大廠宏碁集團已於今年2月正式進駐園區，本次活動也特別邀請創辦人施振榮主講「臺灣智慧醫療全球化的契機及挑戰」。

另一個亮點是1對1國際媒合，由本院團隊、園區進駐單位財團法人生物技術開發中心（以下簡稱生技中心）及園區新創廠商共同展現臺灣研發實力，邀請國際藥廠/加速器：安進（Amgen）、阿斯特捷利康（AstraZeneca）、必治妥施貴寶（BMS）、默克（Merck）、諾華（Novartis）、羅氏（Roche）、武田（Takeda）及臺荷加速器（Tiger Accelerator）參加媒合，提升雙方合作與投資的機會。

進駐率超過9成 園區育成廠商達多項里程碑

吳主任指出，國家生技研究園區自2018年底營運至今，雖在2020年底碰上新冠疫情，園區輔以8大核心設施、生醫新創加速基地的服務能量，整體進駐率持續成長，現已超過9成，多達40家聚焦於新藥開發、精準及智慧醫療公司進駐，許多新創在研發及募資上皆有突破性成長。園區也持續規劃育成空間，期盼在後疫情時代能穩健發展、持續茁壯。

此外，園區創服育成中心進駐廠商的研發成果亮眼，達多項重要里程碑，如：免疫功坊完成新臺幣6.7億元A輪募資；矽基分子電測研發新冠病毒快速檢測晶片，3分鐘精準驗出新冠病毒；新析生技以AI技術精準捕捉蛋白質，完成Pre-A輪1.3億元募資；臺灣ICT大廠宏碁正式進駐，將研發客製化癌症疫苗，提供病患最適化治療。

生技中心涂醒哲董事長進一步表示，為協助對抗疫情，生技中心與安進攜手開發次世代雙特異性抗體藥物，更與日本CMIC集團進行生物藥生產技術合作與商務推廣，未來可協助臺灣生技公司鏈結日本與國際。

15組團隊角逐「技術創新」與「投資人青睞」兩獎 百項職缺釋出快速媒合生技人才

本屆投資媒合擂台競賽，共15組生技醫藥公司/團隊參加，輪流登台進行簡報，爭取創投、加速器及投資者的支持。參與團隊包括：先知生技、免疫功坊、矽基分子電測、路明思、藥祇生醫等上述園區育成廠商，與來自園區外的上頂醫學等，共同角逐「技術創新」與「投資人青睞」兩獎項。此活動由創投、企業、財會等業界專家擔任評審，於29日DEMO DAY閉幕時頒獎。

園區創服育成中心代理執行長沈家寧表示，創服育成中心致力於輔導新創，除技術支援進駐團隊研發、媒合創業資源外，也提供展演舞台讓新創向外界展現發展量能；此外，人才更是生技產業發展重要關鍵。本屆DEMO DAY除匯集由藥廠及生技公司所提供百項職缺，也特別結合園區學苑開發的生技人才媒合資料庫，期能幫助網羅創新研發領域人才，快速進行職缺媒合。未來園區也將持續透過鏈結跨部會資源、輔以生醫新創加速基地合作夥伴服務量能，加速團隊發展商業模式，並透過每年舉辦DEMO DAY，讓世界看見臺灣生技的實力與潛能。

DEMO DAY活動官網：<https://www.2022nbrpdemoday.com/>

臺灣人體生物資料庫駐點中研院 推生醫發展、精準健康



▲由左至右：本院生醫所研究員林宜玲、副所長楊瑞彬、臺灣人體生物資料庫代表人李德章、本院秘書長彭信坤、副院長劉扶東、生醫所所長郭沛恩、特聘研究員周玉山、副研究員李永凌

從個人化「精準醫療」邁向重視預防及保健的「精準健康」，已是全球趨勢。本院於今（2022）年4月27日宣布，接受政府委託建置的「臺灣人體生物資料庫」（Taiwan Biobank），將在院內生物醫學科學研究所成立一駐點站，致力向臺北市東邊和基隆縣市募集參與者。本院劉扶東副院長表示，高品質淬鍊而成的健康數據不但是研究者的礦山，利用各種龐大的檢體與健康相關資訊，透過演算分析，更是疾病及健康趨勢的重要觀測指數。

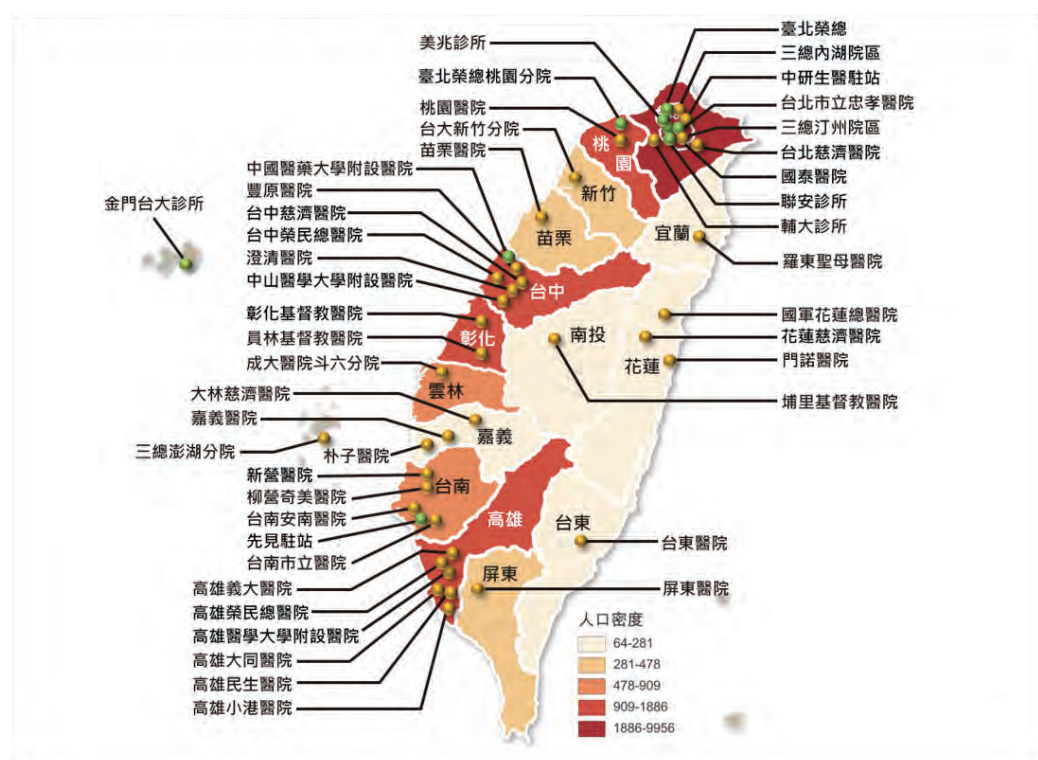
本院自2012年受政府委託建置的臺灣人體生物資料庫，是國內首先獲得數據保護管理和個人資訊管理雙重認證的生物庫。臺灣人體生物資料庫駐站遍布全臺，包含離島已有逾40個駐站，深入各地推廣、蒐集資訊及生物檢體。資料庫代表人李德章表示，希望透過「第46站—中研生醫駐

站」的成立，持續提供便利化的地區參與，加速邁向20萬人參與的目標，為精準健康提供強而有力的支援後盾。

截至目前為止，臺灣人體生物資料庫已募集超過16萬人參與，並釋出超過1億8,000萬人次的資料供研究使用，至今學者以資料庫之資料已發表逾350篇國際研究報告。如臺北榮民總醫院運用資料庫於2020年發表研究，推估臺灣約近百分之一的人，即近20萬人帶有NOTCH3基因上的R544C突變，可能造成遺傳性的腦部小動脈血管病變、增加發生腦部小血管阻塞性中風的機會。近年來，亦有研究人員透過資料庫的大量比對，可望破解與痛風相關的遺傳因素。

除了持續收案，臺灣人體生物資料庫亦已建立長期的追蹤制度，收集參與者不同時間多次的資料，強化資料庫時序性深度，將有助了解健康疾病狀況的因果關係。李德章也強調，臺灣土地面積雖小，但族群相當多元。此資料庫可做為華人族群的代表，等於覆蓋全球22%的人口，為全球最具價值的生物資料庫之一。

成立迄今已逾10年，臺灣人體生物資料庫由近百位第一線收案同仁以逾17萬小時，一步一腳印落實收案及問卷標準化作業，致力於建置既廣且深的高品質健康大數據。其中包含檢體與其環境、生活型態等資訊，佐以基因變異因子訊息，大符提升智慧醫療數據全景，期望達到解開國人長期慢性疾病之謎。



▲臺灣人體生物資料庫全臺各駐站列表

本院張灝院士辭世



本院 張灝院士辭世

本院張灝院士於今（2022）年4月20日於美國辭世，享壽85歲。

張灝院士為國際知名漢學及思想史研究學家，專長為中國近代思想史及政治思想史。張院士師承知名學者如殷海光、楊聯陞院士及史華慈等，1966年取得哈佛大學博士學位，於1968年起任教美國俄亥俄州大學30餘年，並於1998年出任香港科技大學教授。

張院士學術成就卓越，其著作《烈士精神與批判意識》、《幽暗意識與民主傳統》等，比較及反思西方自由主義與中國儒家思想，對國際漢學界與思想史研究皆影響深遠。張院士於今年2月慷慨捐贈其畢生豐富藏書及手稿筆記予國家圖書館，對歷史研究而言甚為珍貴。

張院士曾榮獲美國國家人文基金會研究獎學金、美國學術團體聯合會研究獎金；香港中文大學之新亞書院錢穆文史講座及余英時講座；東海大學中西文化比較講座等，於1992年當選為本院第19屆院士。

藝文活動〉廖院長偕主管訪 「光——臺灣文化的啟蒙與自覺」特展



▲訪團與《甘露水》合影。由左至右為本院政風室楊遵仁主任、學術處陳建璋處長、國際處孟子青處長、廖俊智院長、學諮會張典顯副執秘、林曼麗名譽教授、秘書處曾國祥處長、智財處邱文聰處長、統計所楊欣洲研究員、法制處劉秉鑫處長。

著眼於社會運動與藝術作品的時代脈絡，北師美術館的特展「光——臺灣文化的啟蒙與自覺」自2021年底開展，即廣受大眾關注。在繁忙的學術行政工作之餘，本院廖俊智院長特別於展覽即將結束前，與院內數位主管於本（2022）年4月初應邀前往觀賞，親近百年前知識份子建構臺灣文化面貌的過程。本次參訪由特展總策畫——林曼麗名譽教授現場導覽，短短一個多小時的解說，眾人直呼意猶未盡，紛表示要趁展覽結束前再來一次。廖院長邊翻閱著展覽畫冊，直說「以後要多舉辦這種活動！」

此展覽共展出91件作品，200件文獻，其中不乏首次展出或是搶救出來的作品，本院臺灣史研究所檔案館亦出借文獻參展。林曼麗教授從展覽為何命名為「光」講起、不願人云亦云的熱血畫家陳植棋，如何透過畫作展現的精神抵抗，到當年的臺灣之光黃土水入選兩次日本帝展的殊榮，最後則娓娓道來《甘露水》的身世，及如何從塵封半世紀的工廠深處重返眾人面前……在場每個人聚精會神聆聽，也對林曼麗為藝術鏗而不捨的毅力感動不已。

本次參訪別具意義的是，廖院長特地邀請本院統計科學研究所楊欣洲研究員同行，因為展覽的其中一位畫家劉啟祥，正是楊欣洲的外公！楊欣洲表示，外公是臺灣最早前往法國巴黎學畫的留學生之一，與楊三郎同船赴法，當年先抵法的顏水龍則至馬賽港迎接他們；回憶起外公，「印象中他就是一位很紳士的長輩，很重視美術教育及推廣」楊說。

楊欣洲也談起本展覽中外公首度對外展出的作品—《鄉野風光》及《戴紅帽子的法蘭西女子》的曲折來歷。二戰後，劉啟祥自日本歸國，因無法攜回所有家當，便將部分畫作寄放在日本鄰居家。沒想到，這一放就是六十幾年，鄰居後人心繫著要將暫存的畫作物歸原主，但卻苦無聯繫管道。幾經輾轉，終將畫作歸還給亦為畫家的舅舅劉耿一，使家族後代能夠保存，並有了此次的展出。楊欣洲說，他也是第一次看到外公這兩幅作品，內心相當感動。

「光——臺灣文化的啟蒙與自覺」展覽自2021年12月8日至2022年4月24日，於國立臺北教育大學內MoNTUE北師美術館展出，更多資訊：

<https://montue.ntue.edu.tw/lumiere-the-enlightenment-and-self-awakening-of-taiwanese-culture/>



▲林曼麗名譽教授為廖院長及本院主管解說



▲林曼麗名譽教授、廖俊智院長、楊欣洲研究員與劉啟祥《戴紅帽子的法蘭西女子》合影

第65屆教育部學術獎本院共2位研究人員獲獎

第65屆教育部學術獎本院共2位研究人員獲獎，人文社會科學研究中心蕭高彥特聘研究員榮獲「社會科學類」、分子生物研究所薛一蘋特聘研究員則榮獲「生物及醫農科學類」獎項。

教育部學術獎頒贈對象為於國內積極從事學術研究，有重要貢獻或傑出成就並獲得學術界肯定者，每年舉辦一次。

本院物理所通俗演講： When a virologist met COVID-19

時間：2022年5月10日（星期二）15時至17時

地點：本院物理研究所1樓演講廳

講者：林宜玲研究員（本院生物醫學科學研究所）

主持人：章文箴副所長（本院物理研究所）

活動網址：https://www.phys.sinica.edu.tw/lecture_detail.php?id=2592&eng=T

聯絡人：鍾艾庭小姐，（02）2789-8365，aiting@gate.sinica.edu.tw

活動內容：

2020年初當大家準備過年時，武漢市突然宣布封鎖這一座1,100萬人口的大城市，這在公共衛生史上堪稱「前所未有」；但事情並未因此結束，這只是個開始，兩年多來世界徹底改變了。人類新型冠狀病毒（新冠病毒 SARS-CoV-2）陸續在全球各地爆發，造成嚴重特殊傳染性肺炎（COVID-19）世界性大流行。各種COVID疫苗以破紀錄的速度研發出來，並經緊急授權使用在全球大量施打，成功的喜悅讓某些地區解封開放，但接續而來的變異株與突破性感染，再次延續了人類與病毒的戰場，接下來會如何呢？我將分享實驗室開發各項病毒檢測分析方法的經驗，並討論變異株、突破性感染、追加劑等議題對於未來疫情發展可能的影響。



The poster is for a colloquium titled "When a virologist met COVID-19" held at the Institute of Physics, Academia Sinica. It features a portrait of Dr. Yi-Ling Lin, a virologist from the Institute of Biomedical Sciences. The event is scheduled for May 10, 2022, at 15:00. The poster includes a QR code for registration and contact information for the host, Deputy Director Wen-Chen Chang, and the contact person, Ms. Ai-Ting Chung.

2022 COLLOQUIUM
物理研究所1F演講廳 iF Auditorium, Institute of Physics

When a virologist met COVID-19

May 10 Tue. 15:00

Dr. Yi-Ling Lin
林宜玲博士
中央研究院生物醫學科學研究所
研究員

2020年初當大家準備過年時，武漢市突然宣布封鎖這一座1100萬人口的大城市，這在公共衛生史上堪稱「前所未有」；但事情並未因此結束，這只是個開始，兩年多來世界徹底改變了。人類新型冠狀病毒(新冠病毒 SARS-CoV-2)陸續在全球各地爆發，造成嚴重特殊傳染性肺炎(COVID-19)世界性大流行。各種COVID疫苗以破紀錄的速度研發出來，並經緊急授權使用在全球大量施打，成功的喜悅讓某些地區解封開放，但接續而來的變異株與突破性感染，再次延續了人類與病毒的戰場，接下來會如何呢？我將分享實驗室開發各項病毒檢測分析方法的經驗，並討論變異株、突破性感染、追加劑等議題對於未來疫情發展可能的影響。

[演講語言：中文 / Language: Chinese]

Host: 章文箴副所長 Deputy Director Wen-Chen Chang
Contact: Ms. Ai-Ting Chung 鍾艾庭 02-2789-8365

期刊出版〉《數學傳播季刊》第46卷1期 (181號) 已出刊

本院數學研究所編印之《數學傳播季刊》第46卷1期已出刊。本期收錄9篇數學相關文章，作者及文章標題如下：

1. 康明昌，〈Felix Klein (1849~1925)〉
2. 張鎮華，〈Alon的組合零點定理〉
3. 廖信傑、薛昭雄，〈一元三次方程式的再探〉
4. 余家富、洪梵雲，〈高斯虧格理論〉
5. 陳博彥，〈以數學模型來詮釋「利他主義」的真諦〉
6. 楊玉星，〈圓內接正多邊形的奇偶弦長冪次定和〉
7. 鍾文體，〈等角差線實為雙曲線〉
8. 李發勇，〈揭示趣題背後的數學規律〉
9. 朱小扣，〈數學核心素養視角下的解題探究〉

自2018年7月起，《數學傳播季刊》已於官網上開放即期全文，歡迎至本刊網站瀏覽
<http://web.math.sinica.edu.tw/mathmedia/>

有興趣者，亦可利用劃撥訂購紙本期刊。
 訂閱費用：1年4期（3、6、9、12月出刊），
 國內訂戶新臺幣300元，國外訂戶美金20元
 （郵資內含）。劃撥帳號：0100434-8，帳戶
 名稱：中央研究院數學研究所



活動延期〉111年知識饗宴— 錢思亮院長科普講座「從防癌到長壽： 解鎖共同機制」

本院原訂於4月26日（星期二）舉行之「知識饗宴—錢思亮院長科普演講」，活動另擇期辦理。造成不便，敬請見諒。

洽詢專線：本院秘書處吳小姐，（02）2789-9726。



【專欄】大腦也喝「蠻牛」，讓運作不停歇！

作者：姚季光副研究員（本院生物化學研究所）

你是否曾經問過大腦「你累了嗎？」為何大腦總能不停的發出快速卻精準的指令呢？大家都略知你我的大腦是由許多不同的神經細胞所組成，但真實數量是多少？答案是上千億個！很難以想像吧？

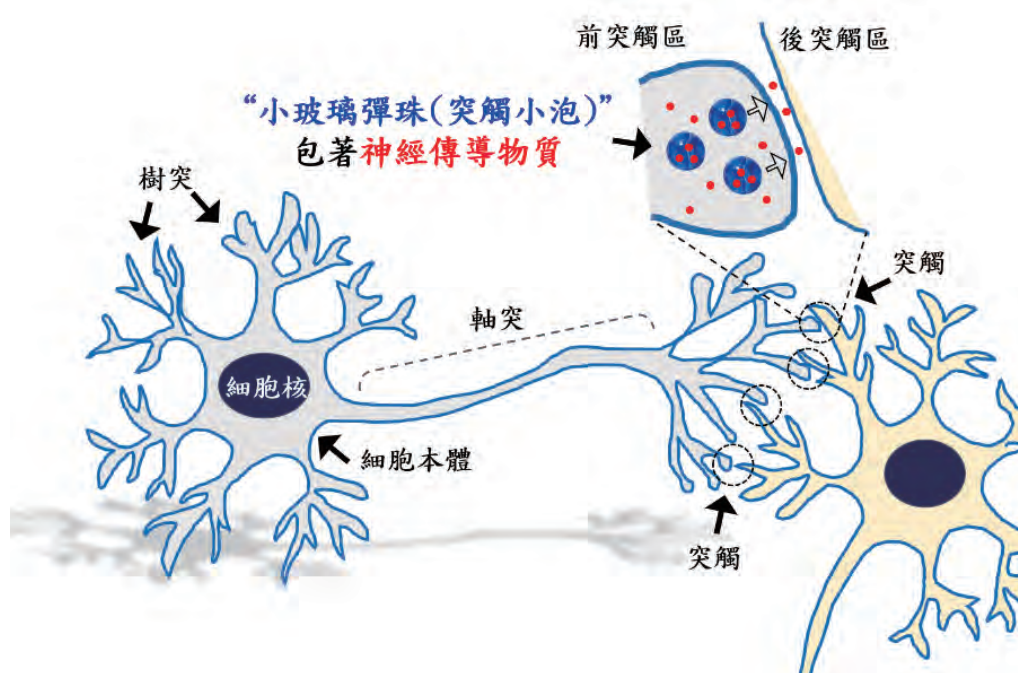
每一個神經細胞都有著非常與眾不同的外表，它長得就像一棵樹，會利用樹枝的末端把各個神經細胞串聯成眾多彼此不同的腦迴路，透過這些迴路之間的交互傳達訊息或是傳送神經傳導物質，支配我們日常中各種行為。所以如何能持續不停地把訊號從一個神經細胞傳到另一個神經細胞，是大腦運作的重要關鍵。

現在你一定迫不及待想知道這些樹枝之間到底隱藏著什麼樣的秘密？研究驚奇的發現，這神秘面紗背後居然是由一群猶如「小玻璃彈珠」的物質包著神經傳導物質，它們能把神經傳導物質丟出神經細胞外，接著就能把訊息傳給另一個神經細胞。更意想不到的，大腦好像喝了提神飲料一樣，能夠將用過的彈珠一直回收再重複利用，如此一來大腦在釋放神經傳導物質上就不虞匱乏了。今天就讓我們打開這罐「蠻牛」，看看它為什麼那麼「牛」！

「小玻璃彈珠的物質」其實是神經特化出的「突觸小泡」

如果我們往細部觀察（圖一），在大腦中，串聯在一起的神經細胞大部分非直接相連，樹枝狀的神經結構通稱之為「軸突」與「樹突」，而軸突的末端能與來自於另一個神經細胞的樹突一同形成幾個微米大小的特化結構，我們稱之為「突觸（Synapse）」。軸突與樹突末端分別形成「前突觸區」與「後突觸區」，這之間有著大約20到50奈米極短的距離。

前突觸區儲存著許多直徑介於30到50奈米大小脂質構成的「突觸小泡」（Synaptic vesicle），它就是我上述提到「小玻璃彈珠的物質」的真實身分，神經傳導物質會被包進突觸小泡內。神經細胞與其他細胞一樣，細胞表面是由脂質膜狀物質所構成，神經刺激會促進突觸小泡與神經細胞表面脂質膜融合，進而釋放所包含的神經傳導物質，隨後另一個神經細胞就會接收傳來的訊息。



▲圖一：神經細胞透過突觸傳送訊息
“突觸小泡”讓大腦釋放神經傳導物質變的隨心所欲了

一個很直覺的問題是，為何需要大費周章把神經傳導物質先包進突觸小泡內再做釋放呢？神經傳導物質以胺基酸、多肽與嘌呤所組成，皆在神經細胞質中生成，已知它們分子的特性導致無法直接穿透細胞表面脂質膜而被釋放出細胞外，這也造就「突觸小泡」特化而生了！

突觸小泡製造於神經細胞本體，接著一路順著如高速公路一般的軸突，被運送到前突觸區暫存，它們能透過一個自我酸化的過程來啟動神經傳導物質灌入，猶如填滿彈藥一般的突觸小泡接著被一步一步引導到特定釋放的地點，稱之為「激活區」。那誰來當專業的導遊呢？自1986年以來，Thomas C. Südhof博士為主的科學家一同努力的研究發現，突觸小泡自

己會攜帶一些蛋白質，例如Rab與SNARE等蛋白質，透過Rab與細胞微管運輸系統的交互作用，把突觸小泡帶到激活區附近，接著利用位於突觸小泡上的SNARE蛋白與座落在激活區上的SNARE蛋白結合形成蛋白複合體，突觸小泡就能在激活區待命著。

在激活區上，神經刺激導致鈣離子通道打開，鈣離子就順利的從神經細胞外快速流入細胞內，這時高濃度的鈣離子做了一件很重要的事，它會與突觸小泡上的Synaptotagmin蛋白結合而改變此蛋白的構形，如變形金剛般的Synaptotagmin蛋白可大大增強SNARE蛋白複合體內的結合力道，進而驅使突觸小泡與細胞表面脂質膜進行融合，整個過程也稱之為「突觸小泡胞吐作用」。

因此透過突觸小泡，就可讓神經傳導物質的釋放緊緊被神經刺激控制著。另一方面，突觸小泡具有非常固定的大小，可讓包進每一顆突觸小泡的神經傳導物質在數量上也很一致，所以隨著神經刺激的強度越強，等比量的神經傳導物質就能被釋放出去了。有突觸小泡在，大腦在釋放神經傳導物質上，真的能隨「神經刺激」所欲了，簡直是造物者的精心傑作！Thomas C. Südhof博士與其他兩位科學家在2013年一同獲頒諾貝爾生理學和醫學獎，此殊榮用於感謝他們在闡明細胞內膜運輸系統的運行機制在人類生理維持上有極大貢獻。

「突觸小泡胞吞作用」又是什麼？為何它能讓胞吐作用盡情的發揮？

突觸小泡從神經細胞本體製造出後，會以大概平均每秒3微米的運輸速度被運到前突觸區，大腦神經軸突約莫幾毫米長，推算需十分鐘才能到達目的地，那如像一公尺長的坐骨神經軸突，就要花上4天。另一方面，大腦神經往往會接收到介於每秒幾十到幾百下的刺激，預估在短短幾秒連續的刺激後，存放在前突觸區的突觸小泡將會全部進行胞吐作用，但事實上，大腦總能一直運作著，這也代表突觸小泡不會被用完，這背後神奇的機制為何呢？

在1970年代，研究學家利用電子顯微鏡觀察位於青蛙神經與肌肉連接處所生成的前突觸區，首次發現融合後的突觸小泡看似能在激活區周圍被回收再形成，之後這過程被稱為「突觸小泡胞吞作用」，它就是能讓突觸小泡一直被循環利用的神秘力量！從此以後，隨著各式

顯微鏡技術的快速演進與各種模式生物系統（包含果蠅、線蟲、老鼠等）接著投入研究行列。直到目前，已發現有四種模式的突觸小泡胞吞作用，它們是依據不同的發生地點、不同的發生時間、不同的能引發它發生的神經刺激強度所分類（圖二）。

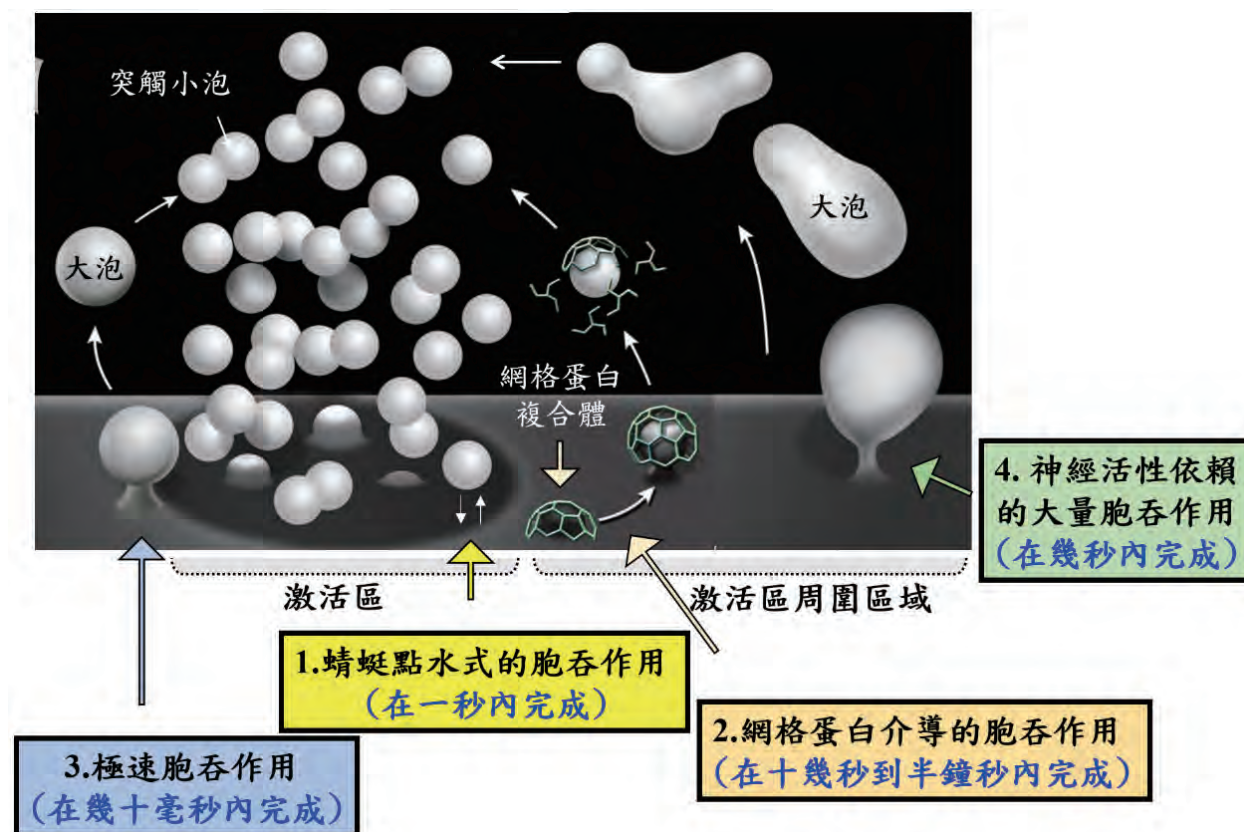
第一種模式：突觸小泡胞吐後，在還沒有完全融合的狀況下就與細胞脂質膜分離被回收，回收過程約一秒鐘內完成，顧名思義被命名為「蜻蜓點水式的胞吞作用」。

第二種模式：突觸小泡胞吐後，會完全與細胞脂質膜融合，突觸小泡回收發生只在激活區周邊區域，過程中網格蛋白複合體會協助單一突觸小泡生成，已知回收過程耗時十幾秒到半分鐘完成，這模式稱之為「網格蛋白介導的胞吞作用」。

第三種模式：是近年來將快速冷凍顯微技術結合光遺傳學技術下意外發現的新模式，它只需幾十個毫秒就可在激活區邊緣形成一個約一百微米大小的水泡，接著透過網格蛋白介導的胞吞作用生成單一突觸小泡，因此被命名為「極速胞吞作用」。

第四種模式：只會受強神經刺激誘發，發生於激活區周邊區域，在幾秒內一次的回收多數個突觸小泡，形成一個幾百微米大小的水泡，接著也透過網格蛋白介導的胞吞作用生成單一突觸小泡活性，被稱為「神經活性依賴的大量胞吞作用」。

目前推測多種模式共存可讓不同性質的大腦神經細胞用來應付各自的特殊需求。



▲圖二：突觸小泡胞吐模式。附圖是從文獻（Wu *et al.*, *eLife*, 2014）改編

突觸小泡胞吞作用還有其他重要任務

突觸小泡表面不像光溜溜的玻璃彈珠表面，每一個突觸小泡上其實是被各式各樣的蛋白所占滿，大部分的蛋白是用來協助突觸小泡來執行它的功能，但問題是，突觸小泡胞吐後也會將這些蛋白撒在激活區上，影響激活區的功能。最新的研究也發現，參與在突觸小泡胞吞作用的蛋白也能額外協助清除堆積的突觸小泡蛋白，進而讓新一波的突觸小泡胞吞作用能順利完成。這也再次顯示突觸小泡胞吞作用對大腦而言是不可或缺的。

突觸小泡胞吞作用發生總是緊緊跟在胞吐作用後

從前面突觸小泡胞吞作用發生時間的介紹中，你應該和大部分的科學家都觀察到一個很有趣的現象了吧！就是不管任何模式的胞吞作用總能在胞吐作用發生後被即時啟動，只是不同模式所需的時間長短不一樣，但你可以想像，有了胞吞作用無縫接軌般的串聯，突觸小泡就可即時的被回收，以及新一波的突觸小泡胞吐作用能維持在高效率，但參與在這重要過程的分子機制尚未明朗。接下來就介紹我實驗室過去在這方面所做的研究與有趣的發現。

「花」離子通道蛋白幫助突觸小泡胞吐與胞吞作用「攬牢牢」

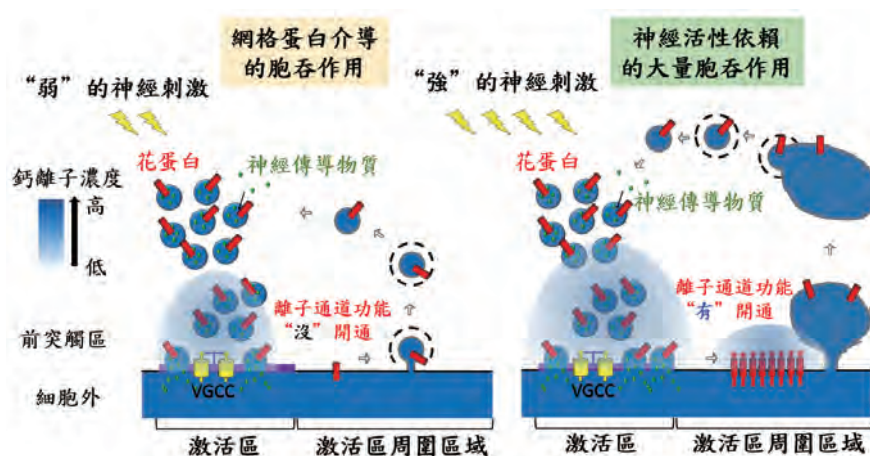
2006到2011年間，當筆者還在美國休士頓貝勒醫學院從事博士後研究時，當時借重果蠅（*Drosophila melanogaster*）模式生物在科學研究上的幾大優勢：果蠅與人類大部分的基因功能類似、好飼養、生殖週期短、個體小可在一定固定空間飼養大量蟲體，更重要的是，與老鼠、斑馬魚相較之下，果蠅具最完備的遺傳學與神經生物學相關的技術。接著我們進行了一個針對幾萬隻果蠅的大規模基因突變篩選實驗，我們給果蠅餵食基因突變劑，接下來量測這些突變果蠅眼睛對光的反應，進而篩選出一群「釋放神經傳導物質有問題的突變果蠅株」。

果蠅跟人類很像，周邊運動神經會與肌肉發育成近似大鈕扣狀的前突觸區，有趣的是，其中幾株突變果蠅的前突觸區會發育成很不一樣的型態，很像綻放中的花朵，當我們找到發生突變的基因後，給了這基因一個好記卻又典雅的名字——花（Flower）。

綜合當時到現在我自己的實驗室裡所做的研究結果，我們發現當神經細胞還沒受任何刺

激前，花蛋白看似悠悠哉哉座落在突觸小泡上（圖三）。有趣的是，隨著神經受到刺激，突觸小泡與細胞脂質膜融合的同時，花蛋白也因此被「轉移」到激活區，甚至到其周邊區域，那正是發生胞吞作用的熱點。此時此地的花蛋白可將網格蛋白介導的胞吞作用誘發了起來。更神奇的是，在激活區周邊區域的花蛋白居然還能控制另一模式的胞吞作用，但這只有當神經細胞受強刺激後才會發生。

我們證實花蛋白也具有離子通道的功能，可讓鈣離子通透，花蛋白對弱的神經刺激一點都不為所動，可是強的神經刺激卻能活化它的離子通道功能，此時「心花怒放」的花蛋白，會迅速提升前突觸區內的鈣離子濃度，接著促進神經活性依賴的大量胞吞作用的發生。當突觸小泡胞吞作用啟動後，胞吞作用會把花蛋白回收到新生成的突觸小泡上，就像順手關掉開關一樣，終止這一波的胞吞作用。我們推測突觸小泡可以假「花離子通道蛋白」之手，將突觸小泡胞吐與胞吞作用「攬牢牢」，隨後也控制突觸小泡自己的回收再利用，造就了一個非常精緻的串聯機制。



▲圖三：花鈣離子通道蛋白控制突觸小泡胞吐與胞吞作用串聯與誘發突觸小泡胞吞作用。VGCC為控制突觸小泡胞吐作用的鈣離子通道蛋白。

神秘的面紗只掀到了一半！

至此還存在許多疑惑等待我們去揭曉答案。首先，令人百思不解的問題是，突觸小泡胞吐作用後，每個突觸小泡會把它自身攜帶各式各樣不同種類的蛋白散落在激活區，此時如何在極短的時間將它們精準地回收到新生的突觸小泡上呢？

接著是，不同模式的突觸小泡胞吞作用不僅在形成時間上有很大的不同外，而且能發生在不同的前突觸區域，分子機制又是為何呢？已知人體中有著各式各樣不同特性的神經細胞，它們在神經傳導物質釋放的特性上也很不一樣，是否這特異性是由於不同突觸小泡胞吞作用模式在使用程度上不一樣所導致的呢？

在人類疾病上，神經細胞一旦在幼兒時期到青少年期間發育完成後，就會伴隨著我們一生，近年來許多證據已指出效率變差的突觸小泡胞吞作用與神經疾病的發生有著密不可分的關聯性，但為何這些疾病會引發突觸小泡胞吞作用失能？另一方面，突觸小泡胞吞作用失能如何引起神經退化的呢？

期望未來能破解上述問題，得到的答案應可促使我們對人腦錯綜複雜的運作能更加瞭解，以及對於現存許多棘手的神經疾病治療上，提供更好的良方。

延伸閱讀

1. Li TN, Chen YJ, Wang YT, Lin HC, Lu TY, (Yao CK)* (2020-12) *Elife* 9, e60125 "A positive feedback loop between Flower and PI(4, 5)P₂ at periaxial zones controls bulk endocytosis in *Drosophila*."
2. Yao CK, Liu YT, Lee IC, Wang YT, Wu PY (2017-04) *PLoS biology* 15(4), e2000931 "A Ca²⁺ channel differentially regulates Clathrin-mediated and activity-dependent bulk endocytosis."
3. Yao CK, Lin YQ, Ly CV, Ohyama T, Haueter CM, Moiseenkova-Bell VY, Wensel TG, Bellen HJ (2009) *Cell* 138(5), 947-960 "A synaptic vesicle-associated Ca²⁺ channel promotes endocytosis and couples exocytosis to endocytosis."

人事動態

1. 李梅君女士奉核定為民族學研究所助研究員，聘期自111年5月1日起至116年7月31日止。
2. 吳朝榮先生奉核定為環境變遷研究中心研究員，聘期自111年5月1日起至115年4月30日止。
3. 駱乙君先生奉核定為生物多樣性研究中心助研究員，聘期自111年6月1日起至116年7月31日止。

本院附設幼兒園111學年度招生公告

本院附設幼兒園於111年5月4日至111年5月16日止，每日上午9時30分至12時在本院附設幼兒園辦理新生報名事宜，詳情請至中研附幼網站查詢，或電洽幼兒園園長：張桂蘭小姐，（02）2787-1451、（02）2787-1452。

幼兒園網址<https://kindergarten.sinica.edu.tw/>