

Number 26, 2013.02.01.

臺灣大學「發育生物學與再生醫學研究中心」電子報

Research Center for Developmental Biology and
Regenerative Medicine Newsletter

中心網頁： <http://homepage.ntu.edu.tw/~ntucdbrm622/>

Facebook: [NTU Research Center for Developmental Biology & Regenerative Medicine.](#)

中心主任：楊偉勛 教授
榮譽主任：鍾正明 院士

總編輯：謝豐舟教授
副總編輯：吳益群教授
編輯顧問：孫以瀚研究員、邱英明教授

編輯幹事：陳敏慧教授、徐善慧教授、黃敏銓教授、丁照棣教授、陳思源教授、李士傑副教授、曹伯年副教授、王弘毅副教授、林頌然副教授、楊宗霖副教授、劉逸軒助理教授、陳佑宗助理教授、林泰元助理教授、陳沛隆助理教授

美編製作：劉麗芳



NTU
C.D.B.R.M

新年快樂

感謝2012年的支持與參與，希望2013年能更凝聚發育再生的群聚，在此敬祝佳節愉快!!



台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心 敬賀

本次主題

1. 活動預告

(1) 專題演講-2013.02.20

李中偉醫師

Pathology Department, Brigham and Women's

Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA/Postdoctoral Research Fellow

發炎反應與腫瘤幹細胞 (cancer stem cells)

(2) 專題演講-2013.02.27

吳金洌 特聘研究員

中央研究院細胞與個體生物學研究所

2. 【人物專訪】以蟲為師——吳益群老師

3. 以蟲為師(特稿)——吳益群老師

撰文|郭冠廷

4. Developmental study of subplate neurons in the somatosensory cortex

李立仁副教授/解剖學暨細胞生物學研究所

5. Bioinformatics approaches in studying the yeast regulatory mechanisms

酵母菌調控機制之生物資訊研究

蔡懷寬 副研究員/中央研究院資訊科學研究所

活動預告:



演講人：李中偉醫師

**Pathology Department, Brigham and Women's
Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA
Postdoctoral Research Fellow**

主 題：

發炎反應與腫瘤幹細胞 (cancer stem cells)

時 間：2013年02月20日 星期三

10:30AM~12:00PM

地 點：台大醫學院 202教室

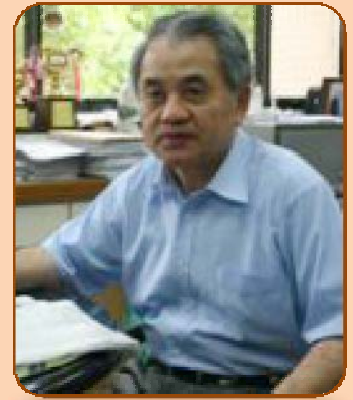
Project focus: Characterization and development of signaling pathway-specific therapies against melanoma stem cells

Characterization of stem cells in human melanoma.

Therapeutic approach targeting cancer stem cells *in vitro*.

To develop the antitumor therapies using graft-versus-host immune responses.

活動預告：



演講人：吳金洌 特聘研究員
中央研究院細胞與個體生物學研究所

主 題：Tissue-Specific Expression System of Zebrafish for Biomedical Research

時 間：2013年02月27日 星期三
10:30AM~12:00PM

地 點：台大醫學院 202教室

相關網頁：

http://icob.sinica.edu.tw/ch/staff_info.aspx?memberID=4

【人物專訪】以蟲為師 ——吳益群老師

「我們以線蟲為師，以研究線蟲的科學家為師。」——吳益群老師

採訪・撰文 | 郭冠廷
攝影 | 徐伊亭

轉摘於 <http://case.ntu.edu.tw/blog/?p=12008> 科學教育中心



每種生物都有其獨到的特色，也都有其值得研究的地方

秀麗隱桿線蟲

說到「蟲」第一個浮現在大家腦中的是什麼呢？從分類學上來說的「蟲」，多指動物界節肢動物門下的「昆蟲綱、蛛形綱、多足類」；但是也泛稱長條狀軟體無脊椎動物的「蠕蟲」，它們可能是動物界下，環節動物門、扁形動物門、線蟲動物門、棘頭動物門中的一些動物。而「線蟲」就屬於線蟲動物門（*Nematoda*），而當中，最著名的就是此門旗下的「秀麗隱桿線蟲（*Caenorhabditis elegans*）」。

為什麼這隻秀麗隱桿線蟲會這麼迷人呢？益群老師簡單地說：「雖然線蟲微小，只有959個體細胞，而且全身透明，可以在顯微鏡下直接觀察，追蹤所有細胞的分裂。也因為透明，讓我們得以在活體中目睹到細胞的死亡。」1974年Sydney Brenner在他的論文中提到：「因為線蟲適合做基因研究，並且其神經系統可以被精確確定。」此後，因為線蟲的奉獻，陸續讓六位科學家獲得諾貝爾獎的殊榮。生理醫學獎的部分，2002年Sydney Brenner、H. Robert Horvitz、Sir John E. Sulston共同「發現器官發育和細胞程序性死亡的遺傳調控機理」，2006年Craig C. Mello、Andrew Z. Fire「發現了RNA干擾——雙鏈RNA引發的沉默現象」；而2008年Martin Chalfie也同樣用這隻優雅線蟲，「發現和改造了綠色熒光蛋白（GFP）」，成為化學獎得主。

掌握生物的特色

益群老師1987年從清華大學畢業，進入臺灣大學生物化學所攻讀碩士。取得學位之後，開始嘗試申請國外生物相關的研究所。美國哥倫比亞大學生物學系所時，卻也從此開了眼界。線蟲、果蠅、蟾蜍、牛蛙、水蛭等等。令老師大為驚嘆：「原來有這麼多生物可以研究，而不單單只有小白鼠、大鼠和細胞培養。」

每種生物都有其獨到的特色，也都有其值得研究的地方。但是，當我們要研究特定細胞的行為時，能否找合適的生物就很重要了。像是發育生物學的研究，「因為要在顯微鏡下觀察發育過程，所以科學家們選擇胚胎透明，而且容易進行體外受精的生物，這樣比較容易人工處理操作。例如：蟾蜍、斑馬魚等。」

「用線蟲來做疾病相關的研究，怎麼會有這樣的聯結存在？」讓老師對生物的無限可能感到驚奇。於是開始進入線蟲研究室，「當時實驗室剛開始發現一些細胞死亡的現象，我對細胞死亡很有興趣，而且細胞死亡的領域也正開始起飛，不久其他研究室發現不當的細胞死亡與癌症息息相關，不只是細胞莫名其妙的增生會造成癌症；其實細胞如果不死，也會造成癌症。」

時間管理上的取捨

百忙中如何經營家庭生活呢？「你關心、在乎就會放時間下去。」老師充滿感激地說：「很慶幸有婆婆幫忙分擔。」畢竟，「研究這一塊是很花時間的。女性科學家，要走這一塊，自己一定要能吃苦。不能吃苦不能長久。」老師也笑笑的補充：「然後要很樂觀。」

老師心中有一座天平，來分配她的時間、風險評估（**risk assessment**）。「你要衡量事情的重要性與嚴重性，」去想像這件事情，如果失敗會怎麼樣。老師正色說道：「懂得忙的人其實是最有時間的人。」像是當時在趕進度，刊登在國際知名期刊《**Science**》的時候，「你要知道輕重，你會因為輕重知道要放下、捨去什麼。」不單單是老師，「那一段時間，對同學來講也一樣要放棄很多東西。包括暫時和家人或女朋友的相處。」雖然辛苦，但最後得到結果的同時，就會變成值得回味的經驗。老師說：這也許是每個人「成長的必經過程」吧。

雖然如此，老師也並非一味要求學生信守「堅持下去，終將否極泰來」，要學生做超出自己能夠負荷的事情；「如果覺得負荷過多，你要和你的研究夥伴或老師反應，不能一味的承受。我們可以再多配置人力、或是尋求合作，很多事情都是很有彈性，不是一個死胡同。」因此，在認清事情的輕重同時，也要掂掂自己的斤兩，與可以突破的範圍。人絕對有可能性，但是不必要求一步登天。

科學興趣的培養

「有人對家長說：孩子的興趣最好不要讓你知道，因為知道以後你能夠承擔嗎？這表示孩子的喜好和家長的期望之間常有落差。」幸好孩子對科學的興趣，我們社會的接受度大，也有管道可以栽培。但對於尚未發掘興趣的同學，或對孩子興趣未定擔憂的家長，「就先做好手中的事。然後培養好學習態度、做事的態度，之後再來慢慢發掘興趣。」

本以為老師這麼優秀的研究學者，在高中就已大放異彩。「我以前從沒做過科展，其實也不知道當時有沒有科展。」老師謙虛地帶過「其實我在國高中的時候，並沒有對哪一個方向特別有興趣，我是那種到後來才發現興趣的。大學時我認為化學實驗很有趣，但是後來修細胞生物學的時候，覺得細胞的功能好神奇，可以讓生命運作起來，於是就開始往（生物）這個領域走。」

但老師肯定「科展是滿有趣地，先發現問題，再根據問題來找方法解決。」也因為國高中以問題為導向，可以培養研究精神與對科學的興趣。大學則轉以吸收大量專業知識為主；大學之後，反而因為專業度的提升，研究上開始會受限於指導教授的專業與資源。而進入研究所階段，則運用先前所學，開始進行原創性的研究。問老師帶領研究生的方針，「我是讓他們學習怎麼樣獨立想問題。怎麼樣去深入解決問題。我希望他們做學問可以獨立。」

對科學興趣的培養。實驗外，講臺上的風采也同樣重要。李家維教授[1]是益群老師在清華大學時相當重要的啟蒙者，「他講課一氣呵成，教細胞生物學。講得真好，讓我有興趣對生物發展，是我很重要的啟蒙老師。上課的啟發性真的很重要。」吳老師細細回憶當時下課後到老師辦公室求知的場面，「他那時候非常年輕。辦公室放了獨木舟很多樹，辦公室怎麼那麼好。不只是說他會講。他的生活的態度或生活的情趣，真的是很不錯。我就想說，或許有可能，我也可以做生物方面的研究，做一個學者。往這個方向走。」

如果小孩或學生對科學明顯有興趣呢？老師推薦可以看看一些雜誌，像是小學的《親親自然》、《小牛頓雜誌》或《少年牛頓》，大一點的可閱讀《牛頓雜誌》、《科學月刊》或《科學人》等。

跨領域的接力賽

老師目前的研究方向是「細胞遷移」。「一些細胞出生後，會離開他的出生地，遷移到別處。」因此，器官的形成，是集結來自不同地方的細胞。而「哪些細胞要遷移？細胞遷移的路徑怎麼樣？什麼時後要動？什麼時後停？」這些「時空調控機制」的研究，都在活體「線蟲」當中進行。

[1] 美國加州大學聖地牙哥分校海洋生物博士，現任國立清華大學特聘教授，專長生物礦化、生物演化。

「有一點像是在跑接力賽跑，這棒跑完給下一棒。整個生物現象的進行，需要很多基因一起共同合作，他們的合作關係，通常不只是線性關係，而是網路關係。」因為網路的關係複雜，「人腦沒辦法處理。一下子幾十、幾百個基因，他們的活性隨著時間變化上上下下，這時候就需要藉由電腦程式運算，來瞭解這些基因的動態關係。」生物領域愈來愈需要跨領域的人才。老師鼓勵擅長物理、化學、數學、統計、工程、計算（**computation**）的同學，投入這一塊領域當中。「生物的研究要從定性描述進入到定量描述的層次，結合數學模型或演算方法，可以用來預測我們未知的基因作用，也可進一步探究基因相互調節的邏輯。這些資訊很重要，了解基因運作的邏輯，可以運用在生技產業，改造糧食作物等。」

跨領域院所間的合作很重要。「政策面，要提供一個平台，讓老師們能夠跨領域橫向發展。」而學生很多時候，更是驅使老師之間跨領域的動力；因此，我們要「讓學生知道有無限的可能，不讓他們畫地自限。」台灣大學與中央研究院合作規劃設立了跨領域學程「基因體與系統生物學學位學程」，鼓勵學生進行生物方向的跨領域學習。

益群老師和藹地說道：「我們以線蟲為師，以研究線蟲的科學家為師。」**2012/11/10** 星期六下午二點，於臺大應用力學研究所的國際會議廳，為我們帶來「以蟲為師」的精彩演講。與各位一同探索科學的奧秘。

以蟲為師

本文整理自：101/11/10下午由吳益群教授在臺大應力所國際演講廳所主講之「以蟲為師」的演講內容

撰文 | 郭冠廷

「線蟲是大自然送給科學界的禮物。」——Sydney Brenner^[1]

模式生物

「重大發現所取用的材料其實都非常簡單，簡單到平常我們都不以為然的生物。」在1952年的Hershey-Chase實驗，以噬菌體為材料，利用蛋白質和DNA化學成分組成的差異，發現DNA才是用來儲存「遺傳訊息」的物質，使後代得以獲得親代特徵的「遺傳物質」。時至今日，科學家不斷尋找新的研究對象，利用「模式生物（Model Organisms）」來進行研究，以簡馭繁，卻又不至於過「簡」，來幫助我們瞭解更複雜的生物。常見的有脊椎動物的小鼠（*Mus musculus*）、斑馬魚（*Danio rerio*）；無脊椎動物的果蠅（*Drosophila melanogaster*）、線蟲（*Caenorhabditis elegans*）；植物界的阿拉伯芥（*Arabidopsis thaliana*）等。

模式生物有幾個主要的特點：生命週期短、個體不能太大、基因組小、可進行遺傳分析。受限於人類的壽命，我們希望研究在短時間內能大量繁衍、世代交替迅速的對象。「沒人會想用大象吧！」普遍實驗室的大小有限，研究對象不宜過大。同時，遺傳會牽涉到數學，「很多時候我們會要看性狀在群體當中呈現的比例。」個體小、數量多，有便於我們對性狀的觀察。也因為個體小，細胞不會太多，所以我們每個細胞都有辦法去掌握。此外，我們最好對它的所有細胞也都能有基本瞭解，使我們得以對其進行遺傳分析。例如，發育生物學，為了研究受精卵一路分裂分化，我們就會觀察只有千個細胞的線蟲，對每個細胞做逐一的追蹤。

^[1] 〈NATURE'S GIFT TO SCIENCE〉 Nobel Lecture, December 8, 2002 by Sydney Brenner

「一個領域的興起發展，靠的是一群人，而不是單一個體。」在1952年由Alfred Hershey（44歲）和Martha Chase（25歲）的實驗，得知DNA是噬菌體中遺傳物質；1953年James Watson（25歲）和Francis Crick（37歲）提出DNA雙股螺旋結構圖。此二者背景下，我們進一步想要瞭解，DNA和蛋白質是如何形成的？這些物質可以提供什麼樣的功能？並且，進一步探討，細胞之所以不同，是來自基因或蛋白質怎麼樣的工作？三十餘歲的Sydney Brenner「想瞭解個體的行為如何受到基因的控制」，於是在經過十年的研究後。1974年（47歲）發表〈The genetics of *Caenorhabditis elegans*〉建立誘發線蟲突變，以觀察個體行為表現變異的方法。而這也是首篇以線蟲為模式生物研究的文章。

細胞淵源圖

John Sulston在1963年（21歲）自劍橋大學畢業，六年後加入Brenner的研究團隊，之後耗費十餘年的光景，於1983年（41歲）建立線蟲從胚胎經幼蟲，到擁有959個體細胞成蟲的「細胞淵源圖（cell lineage）」。他利用線蟲全身透明的特點，在顯微鏡下耐心觀察胚胎發育，每次分裂為一橫排，隨時間縱向繪製，記錄每一個細胞的分裂狀況。



線蟲全身透明，可以在顯微鏡下直接觀察。攝影 | 蔣沅祥

計畫性細胞死亡

而令人驚訝的是，在追蹤發育的過程當中，卻也發現在顯微鏡下，有些細胞分裂到最後就「凸」起來，成為鈕扣狀的細胞屍體。並且在事情發生後42分鐘，就會消失得無影無蹤。他趕緊又看看其他線蟲，發現所有線蟲，在發育的過程中，都會發生這個現象，好像一切都早已計畫好。這就叫做「計畫性細胞死亡（又稱：細胞凋亡，Programmed Cell Death or apoptosis）」。

1968年Robert Horvitz自麻省理工學院數學和經濟學系畢業，而後1974年取得哈佛大學博士學位。1986年（39歲）在知名期刊《Cell》發表〈Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*.〉找到細胞的「殺手基因（cell-death genes）」*ced-3*及*ced-4*。也發現「保鏢基因」*ced-9*用來避免細胞死亡。他先假定保鏢基因發生突變會造成過多的細胞屍體；利用突變劑，在某些基因上面動手腳，假若這些基因是保鏢基因，那就沒辦法保護細胞免於一死，將會造成過多的細胞屍體。如此反覆嘗試下，他試驗出倘若某基因突變將會產生大量的細胞屍體，宛若保鏢一般，而這就是*ced-9*。同樣地，當殺手基因的發生突變時，線蟲身上的130個細胞就存活了下來。所以他的研究就發現，倘若要細胞活下來，不能沒有保鏢基因；如果要細胞死掉，殺手基因的活性就要被開啟。

殺手基因和保鏢基因抗衡，決定細胞的生死。因此，這相互間的調控機制就顯得格外重要。並發現「粒線體」在計劃性細胞死亡中就扮演相當重要的角色。粒線體又稱為「能量工廠」，它是個雙層胞器，在我們細胞中能夠產生ATP(Adenosine Triphosphate)；而它的內膜與外膜當中，存放有很多的蛋白質，「細胞色素C（cytochrome C）」平常就被存放在這裡。當細胞要死亡的時候，就會扣板機，細胞色素C就會從細胞中的粒線體中的內外膜當中釋放出來，而一但它被釋放出來，就會引爆細胞內的「凋亡蛋白酶（caspase）」，然後，細胞死亡，就會被隔壁負責收屍的「吞噬細胞（phagocyte）」所吞噬。

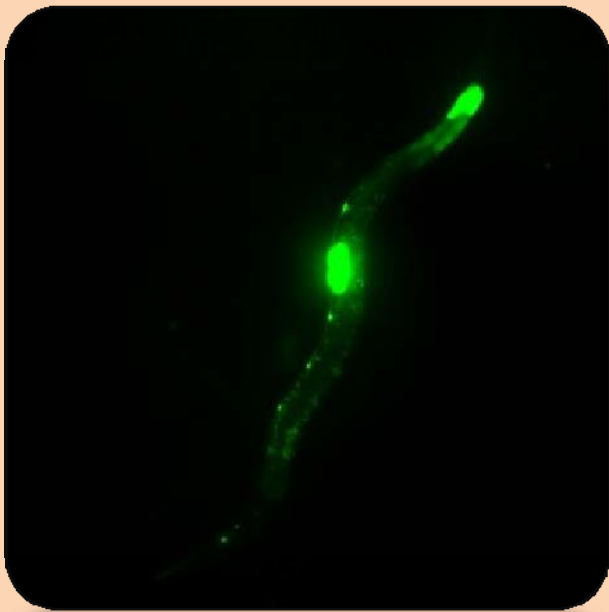
更令人驚奇的發現是，這些基因是人類基因體中的同源基因。而計畫性細胞死亡，在人體中也存在著。人體當中，每天也有上千萬的細胞在進行細胞凋亡。例如：小腸道的絨毛細胞，只有一層厚度的表皮細胞，我們可以想像在小腸的環境當中，有很多的細菌在裡面，因此小腸細胞要不斷地更新，才會對我們造成傷害；而我們身體內的紅血球也是，約每三個月會全部更新一次。

上天既讓某細胞降生，為何又要耗費心機的賜死它呢？計畫性細胞死亡的重要性大致有三：其一，細胞凋亡在生物發育的過程中，也扮演著雕刻家的角色。蝌蚪、青蛙消失的尾巴，人類胚胎發育過程當中的手指、腳趾間的「蹼」，以及人體腸道的中空管道，都和計畫性細胞死亡有著密切的關係。其二，在免疫系統形成的過程當中，得以除去有害的細胞，只留下能對抗外來抗原（**antigen**）的細胞，會傷害自身的細胞，則進行細胞死亡。其三，維持個體細胞數的恆定，細胞過少固然是壞事，如細胞凋亡過於嚴重，就是「阿茲海默症（**Alzheimer's disease**）」；但是細胞繁殖過多，就是「癌症」，比如小球淋巴癌（**small lymphocytic lymphoma**）中就是有些保鏢基因過度活化，造成某些應該要死去的細胞存活下來。

細胞凋亡之後的死細胞，怎麼被清除的呢？死細胞必須要和活細胞長得不一樣，比如說有特別分子存在細胞表面，告訴吞噬細胞說：我是垃圾細胞！但是為什麼這重要呢？研究也發現，如果沒有把死細胞及時清除，在細胞內遺傳物質被完全碎屍之前，細胞有可能會起死回生。例如，若我們把吞噬細胞的活性降低，造成許多應該領死的細胞未能如願，身體中存有表面上有所差異的死細胞，此時，如果碰到能夠辨識這些不正常死細胞的分子，恐怕會引發自體免疫疾病。

螢光蛋白

那如果我們想要觀察線蟲細胞的成長或移動路線呢？這就和2008年諾貝爾獎「發現和改造了綠色螢光蛋白（GFP）」有關係了。」1960年Osamu Shimomura（32歲）開始研究水母，想要瞭解為什麼水母會散發漂亮的光芒，而後他成功分離出讓水母產生綠色螢光物質的GFP（green fluorescent protein）。1988年（47歲）的Martin Chalfie得知了這個研究成果，就把得以產生GFP的基因連接在他想要研究的基因後面，注入到線蟲體內，來指引他想要研究的蛋白質產生的時間跟位置。而後Roger Y. Tsien更進一步利用基因工程的技術，改造出能產生螢光效果更強更穩定的EGFP（enhanced GFP）和不同顏色變種GFP的基因，讓我們得以研究兩種以上蛋白質在生物體中的變化與彼此之間的交互關係。



線蟲在GFP下的神經表現。
攝影 | 蔣沅祥

青春之泉

「甩開印象，睜開雙眼。一探視野底下線蟲的樣貌。它是非常微不足道的生物。可是它可以提供我們生物醫學上的研究。」在**1992年**，**Cynthia Kenyon**（**37歲**）發現，在正常情況下，線蟲約可存活**14天**，可是缺乏「類胰島素受器體基因（**daf-2**）」的線蟲可以活**30天**。也就是，當我們去除某隻線蟲的「類胰島素受器體基因」之後，這隻線蟲就會活得比較久。也許，生物老化的時鐘，就裝在自身的基因序列裡面。

也許**daf-2**基因就像生命列車的「煞車」。有它的存在，壽命就會受到侷限。神奇的是，我們也發現另一個基因**daf-16**，它就像「油門」一般，當一隻線蟲被同時拿掉**daf-2**（煞車）和**daf-16**（油門）之後，線蟲的壽命就從**30天**又回復到**14天**。我們進一步去探討，為什麼除去**daf-2**會延長壽命，而活化**daf-16**則可能會延長壽命。

如果線蟲的身體就像一棟公寓，**daf-16**也可以形容是「大廈的管理員」。這管理員在正常的線蟲當中，非常的懶散，每天過著混水摸魚的日子。而活化**daf-16**就相當於告訴這位管理員：「颱風要來了！」管理員四處奔走，一下子修補窗戶，一下又清掃樓梯間雜物，並且叮嚀住戶要備妥乾糧，還去主動替換掉過期的滅火器，並登高梯修補即將脫落的磚牆。這些事情加在一起，房子自然就會變得舒適宜人。線蟲是大自然給科學界的禮物。線蟲帶給我們非常多的驚奇。也許不久的將來，我們會驚訝，眼前一對貌似大學剛畢業的俊美男女，實際上卻已屆耄耋之年。

推薦閱讀：

- (1) 黃才芳、吳益群：〈2002年諾貝爾生醫獎特別報導——翻開閻羅王的生死簿〉，《科學月刊》，396期，頁1042—1047。
- (2) 黃才芳、吳益群：〈2006年諾貝爾生醫獎特別報導——生物體內的訊息攔截站〉，《科學月刊》，444期，頁916—921。
- (3) 蔣沆祥、吳益群：〈2008年諾貝爾化學獎特別報導——繽紛奪目的螢光蛋白〉，《科學月刊》，468期，頁918—923。
- (4) 吳瑞菁、吳益群：〈細數線蟲〉，[《科學人》，127期，頁84—89](#)

Developmental study of subplate neurons in the somatosensory cortex



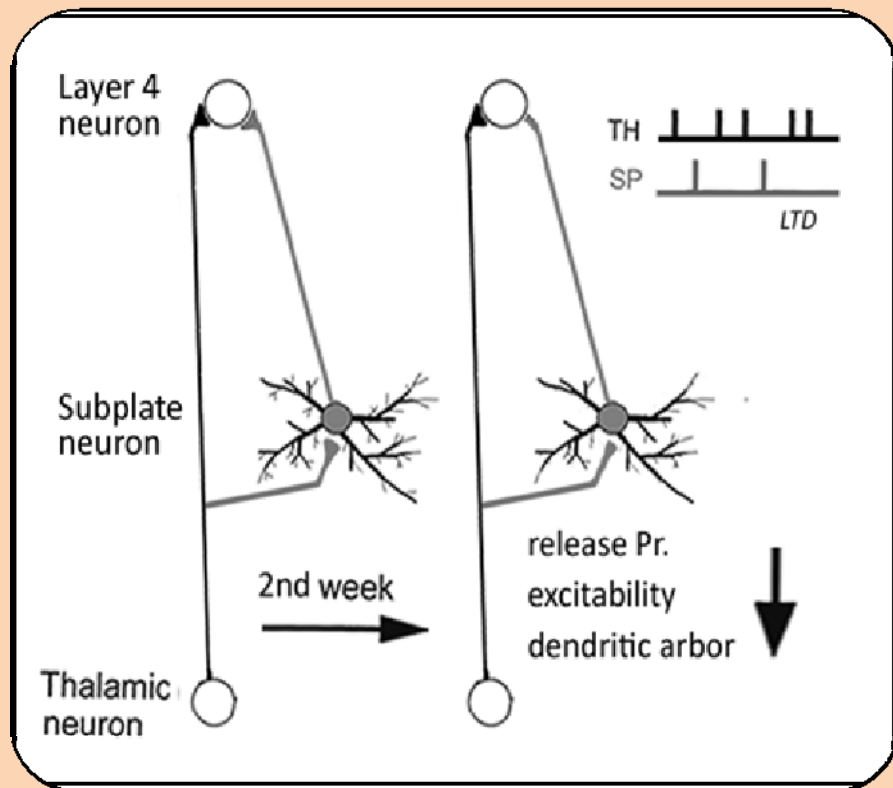
李立仁 副教授
解剖學暨細胞生物學研究所

拜發育生物學進展之賜，神經解剖學家在胚胎時期的大腦皮質中，鑑定出一個稱之為底板層(subplate)的過渡性的結構。底板層位於大腦皮質的最底部，其中包含著大腦皮質發育過程中，最早形成的神經細胞。大部份的皮質神經細胞(cortical neurons)，在遷移的過程中，也都會穿越底板層而進入皮質。

一般相信，底板層神經細胞，在大腦皮質的成熟過程中，扮演重要的角色。以老鼠的體感覺皮質(somatosensory cortex)為例，在老鼠出生後的頭幾天，丘腦-皮質神經纖維束(thalamocortical afferents)剛進入大腦皮質時，會先與底板層細胞產生突觸，而底板層細胞再發出軸突，投射到皮質的第四層，也就是皮質中接受丘腦傳入的部位。然而，到了出生後第二週時，這種間接的路徑會逐漸被丘腦-第四層的直接路徑所取代。我們希望透過分析底板層神經細胞的電生理與形態變化，來了解底板層神經細胞，在體感覺皮質發育過程中所扮演的角色。



楊偉勛教授提出李老師研究主題和精神科很有關聯性



我們發現，隨著底板層神經細胞的逐漸成熟，這些細胞的可興奮性(**excitability**)是逐漸下降的，而丘腦-皮質神經纖維束與底板層神經細胞所形成之突觸的傳遞效能(**efficacy**)，也是逐漸下降的。這些結果顯示，在底板層神經細胞幫助丘腦-第四層路徑穩固的工作完成之後，這間接的路徑就要功成身退(如上圖灰色路徑所示; **Liao and Lee, 2012**)。我們也發現血清張力素(**serotonin**)，會抑制來自丘腦的神經纖維與底板層神經細胞之間的突觸傳遞 (**Liao and Lee, 2013**)。

這意味著，改變發育中大腦皮質之血清張力素的衡定，極可能會影響底板層細胞，以及後續大腦皮質細胞與神經迴路的建構，而影響大腦的正常功能。我們給予初生的老鼠抑制血清張力素回收的抗憂鬱藥物，結果在體感覺皮質底部的底板層細胞，在形態與生理特性上都受到改變(Liao and Lee, 2011)。而丘腦投射到大腦皮質第四層的神經纖維，亦有結構上的變化。在這些接受藥物處理的老鼠身上，體感覺的功能，像是觸覺與痛覺，則都有問題(Lee, 2009)。這些結果都顯示，底板層在大腦皮質的發育過程中，扮演了重要的角色。未來我們的研究重心，會擺在這些功成身退的底板層細胞，是否在成體動物的大腦皮質中依然存在？如果存在，有什麼功能？如果應該不存在，那麼要是有殘存的底板層細胞，對正常大腦的功能有什麼影響？盼望藉著研究底板層的神經細胞，讓我們對大腦皮質的正常發育與病理性徵，有更深入的了解。

References

- Lee, L.J. (2009) Neonatal fluoxetine exposure affects the neuronal structure in the somatosensory cortex and somatosensory-related behaviors in adolescent rats. *Neurotox. Res.* 15, 212-223.
- Liao, C.C. and Lee, L.J. (2011) Neonatal fluoxetine exposure affects the action potential properties and dendritic development in cortical subplate neurons of rats. *Toxicol. Lett.* 207, 314-321.
- Liao, C.C. and Lee, L.J. (2012) Evidence for structural and functional changes of subplate neurons in developing rat barrel cortex. *Brain Struct. Funct.* 217, 275-292.
- Liao, C.C. and Lee, L.J. (2013) Presynaptic 5-HT_{1B} receptor-mediated synaptic suppression to the subplate neurons in the somatosensory cortex of neonatal rats. (in revision)



2012.12.14 李立仁老師 醫學院演講

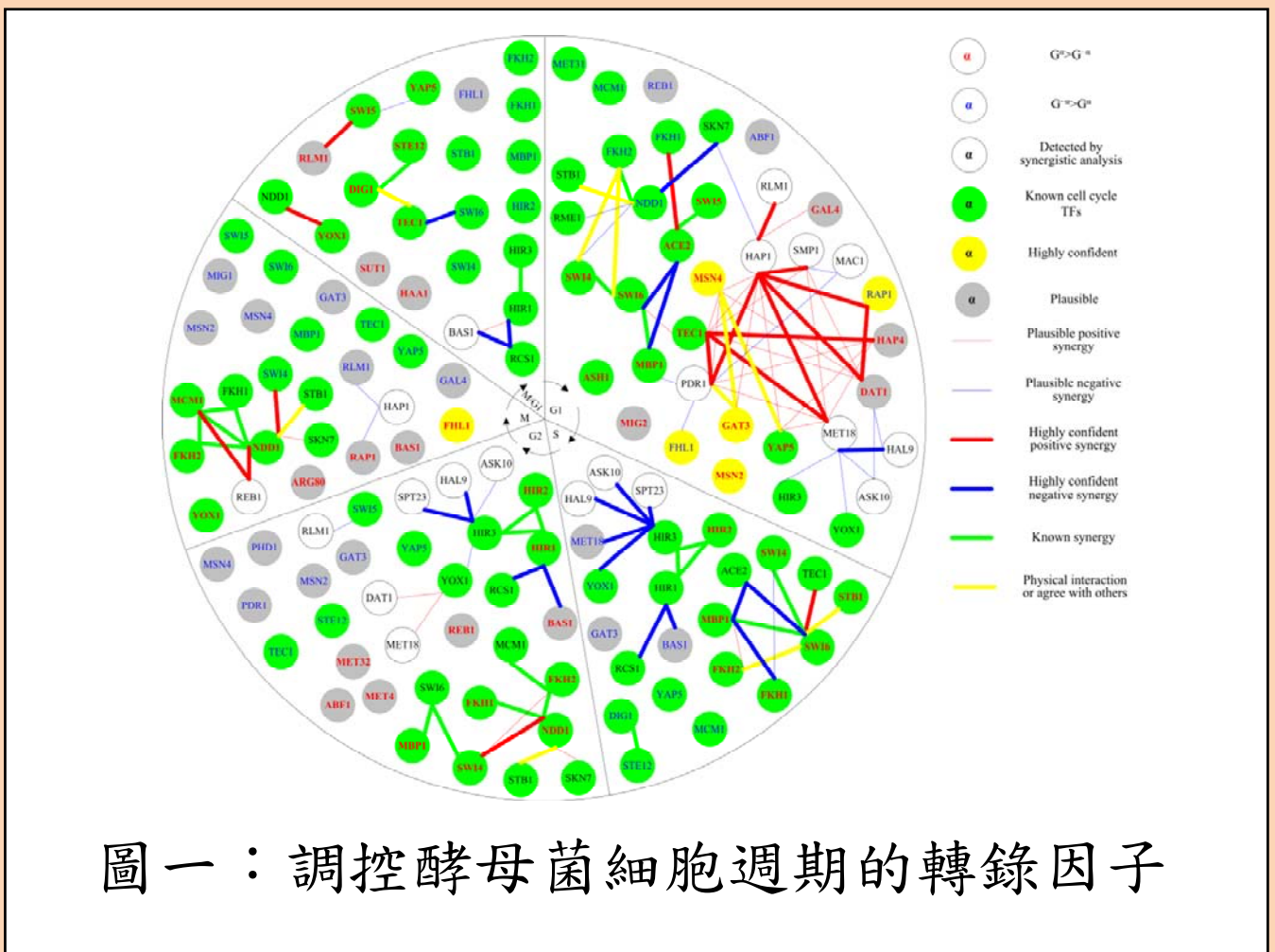
Bioinformatics approaches in studying the yeast regulatory mechanisms 酵母菌調控機制之生物資訊研究



蔡懷寬 副研究員
中央研究院資訊科學研究所

基因表現係由轉錄因子、染色質與具調控功能之RNA交互調控。其中轉錄因子扮演至為重要之角色，分析其功能與對應的結合位置將有助於瞭解基因轉錄的機制。我們利用染色質免疫沈澱分析晶片資料、生物晶片資料以及酵母菌相近物種之DNA序列，以生物資訊方式，發表多項基因調控的相關研究與應用軟體。

由同一轉錄因子所調控之基因表現通常與不同轉錄因子調控之基因表現有所差異，我們以此為基礎，找出和酵母菌細胞週期相關之轉錄因子(圖一)，進而發展了一套辨識轉錄因子之結合位置的軟體TFBSfinder。TFBSfinder能根據生物晶片資料分析而得轉錄因子之調控基因，並尋找在其啟動子中出現頻率極高、且在相近物種間也高度保留的DNA片段，即為轉錄因子偏好結合之特徵序列。根據群聚分析，我們發現轉錄因子之結合位置經常存在核苷酸的差異，亦即其特徵序列容許部分不完美的位點，即為退化位置。



因此，我們利用序列特徵探勘技術以及位置的同現性來加強辨識位置的可信度，並進一步尋找具非連續序列特徵之結合位置。此方法不僅對非連續序列之結合位置具有高正確率，且對一般結合位置亦有良好之辨識能力、有相當高的可信度與效度。轉錄因子常和不同的轉錄因子有交互作用，因此，我們利用轉錄因子結合位置的資訊，發展了新的轉錄因子交互作用預測演算法 **simTFBS**，其能顯著提高預測之準確度。此外，我們也建立了方便使用者查詢的資料庫平台 **MYBS**，提供轉錄因子結合位置的動態資訊。使用者可設定不同的染色質免疫沈澱分析晶片資料以及演化足跡資訊，以觀察特定基因之轉錄因子結合位置。利用 **MYBS**，我們深入探討轉錄因子結合位置的序列組成與其調控基因表現情形之間的關聯性。我們發現在酵母菌已知的可信轉錄因子結合位置上，有超過三分之一的退化位置與約五分之一的退化位置對具有「功能性」。這表示退化位置的出現確實與基因表現有顯著的關聯性，且有些退化位置需要搭配另一個退化位置，形成退化位置對，才具有調控之作用。

進一步分析這些退化位置序列的特性，我們發現這些具有「功能性」的退化位置相對於其他退化位置，在演化過程中顯著地被保留。因此，我們證實了轉錄因子結合序列中有部份退化位置對基因調控確實具備影響力。另外，我們加入核小體資料，以探討在較老直系同源基因和最近演化而成的基因中，其核小體佔據區間和核小體空乏區間內的轉錄因子結合位置的差異。我們發現核小體佔據區間的轉錄因子結合位置，相較於核小體空乏區間，有著更高比例的變異。

最後，我們系統性地檢驗背離式轉錄基因對共同啟動子中的轉錄因子結合位置。利用轉錄因子剔除實驗，我們進行全面性的軟體模擬分析，結果顯示背離基因對在大多數情況下沒有被共同調控，但在同一種環境條件下傾向被共同調控。我們多方探討並解析轉錄因子及其結合位置的特性與功能，期能開創轉錄調控研究之新頁。



2012.12.19
蔡懷寬老師醫學院演講

