

Number 11, 2011.10.01



**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/>

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、謝武勳副教授、  
黃彥華副教授、李士傑副教授、黃敏銓副教授、  
丁照棣副教授、陳信孚副教授、曹伯年助理教授、  
王弘毅助理教授、劉逸軒助理教授、陳佑宗助理教授、  
林頌然助理教授、林泰元助理教授、楊宗霖助理教授、  
鄭乃禎醫師、鄭暉騰醫師、陳沛隆醫師、顏伶汝副研究員

美編製作：劉麗芳  
發行日期：2011年 10月 01 日

# 本次主題

## 1. 活動預告

(1) . 國際學者演講/2011.10.04

**Professor Williams (David F.Williams)**

國際組織工程與再生醫學學會會長

簡介/楊宗霖助理教授/發育再生中心副執行長

(2) . 2011.10.12

林恩仲助理教授/台大動物科學技術學系

以生物資訊學方法研究台灣土雞之新穎性單一核甘酸變異

(3) . 2011.11.05

*International Symposium on Developmental Biology and Cancer*

## 2. 活動花絮

(1) . 2011 .08.12-13

2011 發育生物學研討會\_2011 Developmental Biology Retreat

(2) . 2011.09.03

**Patterns: A platform to integrate multiple-discipline researches**

## 3. On Growth, Pattern Formation and Forms

謝豐舟教授

## 4. 2011.08.08

與細胞活動力及密度相隨之週期性序列圖案之產生

香港大學 黃建東副教授

# 活動預告：

演講時間：2011年10月4日

演講地點：台大醫學院103教室

主 題：

**Biomaterials and Biocompatibility: Specification and Objectives for the Future of the Regenerative Medicine**

簡介：**Professor Williams (David F. Williams)**

楊宗霖助理教授/發育再生中心副執行長

**Professor Williams (David F. Williams)** 是一位世界知名的組織工程與再生醫學專家，為英國皇家工程院院士，發表過近400篇期刊文章，撰寫過35本著作，為下任國際組織工程與再生醫學學會會長 (**President of Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society**)。

**Williams**教授在1968年便在利物浦大學成立了歐洲第一間生物材料實驗室，致力於開發、篩選與評估可臨床應用的生物材料，並將其與醫療裝置和再生醫學做結合。他最著名的研究為可移植材料的生物相容性，對此他發表過300多篇期刊文章。另外還專長於生物材料的開發與篩選、材料衰退、醫療裝置的設計與性能。近年他更著重於材料在醫學應用上的生物相容性研究，與將組織工程技術轉譯為再生醫學所用。在英國利物浦大學，**Williams**教授進行醫療設備、生物材料與組織工程的研究長達40年，並任教於醫學院20年，並主導由歐盟執行委員會出資的大型跨國研究計畫，並獲頒美國生物材料協會的傑出獎。

# 活動預告:

**Williams**教授為利物浦大學榮譽教授，現為美國Wake Forest Institute of Regenerative Medicine, Director of international affairs, 幫助建立國際間大學、醫學中心、與再生醫學研究團隊之間的合作。同時也是南非Christiaan Barnard Department of Cardiothoracic Surgery、澳洲新南威爾斯大學、及中國清華大學客座教授。此外，**Williams**教授是生醫材料領域最高期刊Biomaterials的總編輯、曼徹斯特與利物浦的英國組織工程研究中心的主任。

相關網址: <http://www.wakehealth.edu/Research/WFIRM/Williams-David-F.htm>



**Professor Williams (David F. Williams)**

# 活動預告:

**演講人：林恩仲助理教授**  
**台大動物科學技術學系**

## 主 題：

以生物資訊學方法研究台灣土雞之新穎性單一核甘酸變異

**The investigation of novel SNPs in Taiwan Country  
Chicken using bioinformatics tools**

**時 間： 2011年10月12日，星期三，**  
**12:30-1:30pm**

**地 點： 台大醫學院**

## 研究專長:

**生物資訊學、生物統計學、數量遺傳學、動物  
育種學、基因體學、豬隻生產系統**

## 實驗室與相關網頁:

<http://www.ansc.ntu.edu.tw/app-op/lab.php?Sn=5>

[http://www.ansc.ntu.edu.tw/people/bio.php?PID=27#personal\\_writing](http://www.ansc.ntu.edu.tw/people/bio.php?PID=27#personal_writing)

活動預告:

2011/Nov/05



*International Symposium on  
Developmental Biology and Cancer*

Speaker

Prof. Akira Nakagawara ( Chiba Cancer Center, Japan)  
Prof. Kenji Kadomatsu ( Nagoya University, Japan)  
Prof. David Kaplan (University of Toronto, Canada)

Dr. Pei-Hsin Huang 黃佩欣

(Department of Pathology and Graduate Institute of Pathology, NTUH)

Dr. B. Linju Yen 顏伶汝

( Institute of Cellular and Systems Medicine, NHRI)

Dr. Tao-shih Hsieh 謝道時

(Institute of Cellular and Organismic Biology Academia Sinica )

Dr. Shau-Ping Lin 林劭品

(Institute of Biotechnology, NTU)

Dr. Chung-Der Hsiao 蕭崇德

(Department of Bioscience Technology Chung Yuan Christian Univ.)

報名網頁:

<http://www.myregie.tw/registration!page.htm?id=2488>

**地點: 台大兒童醫院 B1 會議室**

**主辦單位: 臺灣大學發育生物學與再生醫學研究中心**

**協辦單位: 中央研究院細胞與個體生物學研究所**

**中華民國兒童癌症基金會**



# 活動花絮：

2011 發育生物學研討會\_ 2011 Developmental Biology Retreat

2011年 08月 12日至 2011年 08月 13日

## 主辦單位：

東海大學生命科學系、中央研究院分子生物學研究所、國立台灣大學生命科學院、**國立台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心**

舉辦地點：東海大學求真廳

參加人數：共計 183 人



## 活動花絮:

本次研討會由東海大學生命科學系主辦。大會邀請了Ching-Hwa Sung（宋青華）博士，宋教授目前任教於康乃爾大學的分子細胞研究所，Sung博士是國際知名的視神經之發育與退化的學者。返台期間共舉辦三場演講，第一場在台灣大學醫學院，講題為**Retinal microenvironment clinical relevance for RP and AMD**，第二場於東海大學生命科學系，講題為**The cell biology of vision and retinal degenerative diseases**，第三場與本研討會中發表演講，講題為**Cilium, signaling, and cortical development**。

此外，本研討會亦邀請目前任職於美國國家衛生研究院(NIH)的Chi-Hon Lee博士，李博士在大會中之講題為**Assemble fly visual circuit step by step**。同時我們亦邀請國內傑出發育生物學者包括台大分子醫學研究所潘俊良博士、中研院生化所陳光超博士、清華大學桑自剛博士及東海大學生命科學系趙偉廷博士與會演講。研討會的重點是國內年輕學生的報告，本次大會遴選12位同學發表口頭報告，同時有41篇壁報展示，過程討論熱烈，本研討會提供國內、國外學者在發育生物領域交流之管道，並可尋求國內外合作機會，有助於提升國內發育生物學之發展。隨著我們對於胚胎發育之瞭解，許多畸型胎之基因遺傳缺陷機制也被解析，甚至有關個體生長老化過程之基因表現調節也逐漸被瞭解。總之，本研討會之舉辦對國內整體發育生物學之進展及國內年輕學子之教育具有莫大之助益。



## 活動花絮：

國內長期以來在各項有關生命科學的研究，如生物化學、生物醫學、分子生物等投入相當大的心力，其發展亦極其蓬勃，研究成果卓著。而近年來隨著基因體計畫的逐步完成，基因的研究也由單分子層次推向組織器官的多分子層級，甚至達到個體之層次。此等發展將發育生物學之研究推上了頂峰，因為從分子、細胞、組織、器官至個體，原本就都是發育生物學研究的範疇，另外遺傳及分子生物學的快速進步，也使得國內、外發育生物學有了更進一步的突破與發展。透過本次研討會的舉行，使國內發育生物學研究學者能與國外傑出學者交流分享最新的研究成果，此外本研討會亦凝聚國內發育生物學研究學者的力量，大家一起討論研究成果，並籌畫國內未來發育生物學之研究方向。難能可貴的事，參與的學生眾多，透過校際間的交流，可以增進彼此的情誼，進而一起討論科學之發展，並且有機會與國內外在發育生物領域有所專長的學者及研究人員面對面、直接的分享討論彼此的研究成果及心得。



主辦單位

# 活動照片:



2011.08.12 當天研討會的狀況



大會籌辦人:范聖興老師



Chairperson:鍾邦柱研究員

# 活動照片:



左:陳光超老師  
右:宋青華老師



左:Dr. Chi-Hon Lee  
右:潘俊良老師



左:趙偉廷老師  
右:桑自剛老師



# 活動照片:

口頭報告得獎者：林佳玟、翁瑞霞、吳瑞菁、王思捷

頒獎人:Dr. Chi-Hon Lee





# 活動照片:

海報得獎者: 駱乙君、邱志豪、張晃銘、張雅筑、鐘文絹

頒獎人: 鍾邦柱研究員





# Patterns: A platform to integrate multiple-discipline researches

范邁儀/林頌然助理教授  
楊宗霖助理教授

本次發育再生中心於**2011**年九月三日舉辦了一場名為**“Patterns: A platform to integrate multiple-discipline researches”**的研究討論會議。在會前簡介中提及此次會議集結了系統生物、發育再生、數學、物理等各領域，並利用數學模式討論，讓我感到十分有興趣，以往我們參加的研討會議幾乎都是純生物的演講，在生物的領域中沒想過還可以搭配數學的模式來分析，所以對我來說是新奇的。雖然對於數學以及物理有一種極盡害怕的敬畏但仍帶著一顆學習的心去參加了此次的會議。會議分為兩個部分，分別為**Fundamentals of patterns**以及**Biological pattern formation**。在第一段的會議中，由謝豐舟教授主持並邀請了鍾正明院士；林太家老師與丁詩同老師分別為我們對於**Pattern formation and Morphogenesis; Mathematical modeling of electrolytes with applications to ion channels&Systems biology and the search of patterns in “omics”**進行演講；而第二部分的會議則是由楊偉勛主任主持並且邀請了賴勇志老師；阮文滔老師；曹伯年老師以及楊宗霖老師為我們介紹**Dots and stripes in pigment pattern formation; Functional forms: Architectural principles in designing feather rachis; Branching patterning in lung&branching patterning in salivary gland**。在這場會議之前**pattern formation**在我的認知中就是生物體在發育的過程中所必經的調控，類似在毛囊發育的次序以及各種器官的發育的對稱性等，並藉以幫助生物體發育至可適應環境的狀態。

在鍾正明院士的開場演講中將**pattern formation**延伸推廣到更多的地方，就如同他所呈現的許多照片，雪地裡、季節的變化、花瓣等等的圖片，裡面都有所謂**pattern formation**，讓我覺得生活中皆存在許多規則性等著我們去探索。在會議中我們也同時了解到現階段**pattern formation**的研究現況，如利用物理模式探討羽毛結構對於鳥類飛行時的耐受度；白頭翁、烏頭翁與雜頭翁的外觀差異中去尋找演化的起源；藉由生物材料與相關生長因子的應用，進而克服在器官組織在體外培養的限制，重現組織特有的結構和型態。也正如會前簡介所提到的再生醫學的應用需要全面性的了解，由生物型態發育的過程，可為組織結構再生的藍圖。在本次研討會中各個不同領域的教授們讓我學習到完整的系統生物學研究方式。會議中各教授均對彼此研究成果有相當熱烈的討論，往往欲罷不能，其間之交流與互動對於在座身為學生的我們同樣獲益良多，期望往後能有更多的機會能各位老師們學習。



2011年9月3日-集合了台大校總區各系老師以及醫學院的醫師們的學術討論

**時間:2011年9月3日，地點:台大生技中心1F會議室**

**Patterns: A platform to integrate multiple-discipline researches**

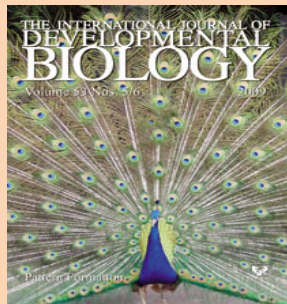
*Pattern formation is originally a physical process. Later in evolution, organisms adopt these principles to generate diverse functional forms that help them adapt to the environment. In order to engineer tissues properly in stem cell biology, we need to learn these morphogenetic principles from developmental biology. Successful regenerative medicine application will require such a holistic understanding based on systems biology approach. This type of multiple-discipline collaboration will help us to achieve a higher level of understanding in life process.*

**Section 1. Fundamentals of patterns. 謝豐舟教授主持.**

- 9-9:25 AM 鍾正明 院士: Pattern formation and Morphogenesis  
9:25-9:50 林太家 教授: Mathematical modeling of electrolytes with applications to ion channels  
9:50- 10:15 丁詩同教授 /林恩仲 /林劭品: Systems biology and the search of patterns in “omics”  
10:15- 10:30 Discussion

**Section 2. Biological pattern formation. 楊偉勛 主任主持.**

- 10: 30-10:55 賴勇志 博士 /于宏燦教授/林頌然老師/鍾正明院士: Dots and stripes in pigment pattern formation  
10: 55-11:20 阮文滔 博士/Functional forms: Architectural principles in designing feather rachis  
11:20-11:45 曹伯年 醫師/ Branching patterning in lung  
11:45-12:10 楊宗霖 醫師/ branching patterning in salivary gland  
12 : 10-12:25 Discussion  
12 : 30- 2:00 Lunch



IJDB: Pattern Formation Vol 53. Chuong and Richardson edit, 2009

**A Forum by Research Center for Developmental Biology and Regenerative Medicine, NTU.**

# 活動照片:



Section 1: Fundamentals of patterns.  
謝豐舟教授主持



鍾正明院士述說鳳梨雞





# 活動照片:



數學系-林太家教授



生技中心主任-丁詩同教授



動物科學技術系-林恩仲老師



生物科技研究所-林劭品老師



# 活動照片:



Section 2: Biological pattern formation.  
發育再生中心-楊偉勛 主任主持.



中研院物理研究所  
阮文滔博士



賴勇志博士

# 活動照片：



台大耳鼻喉科醫師  
楊宗霖助理教授



台大新生兒科醫師  
曹伯年助理教授

# On Growth, Pattern Formation and Forms

謝豐舟教授

## 生長與生物形式(Growth and Forms)

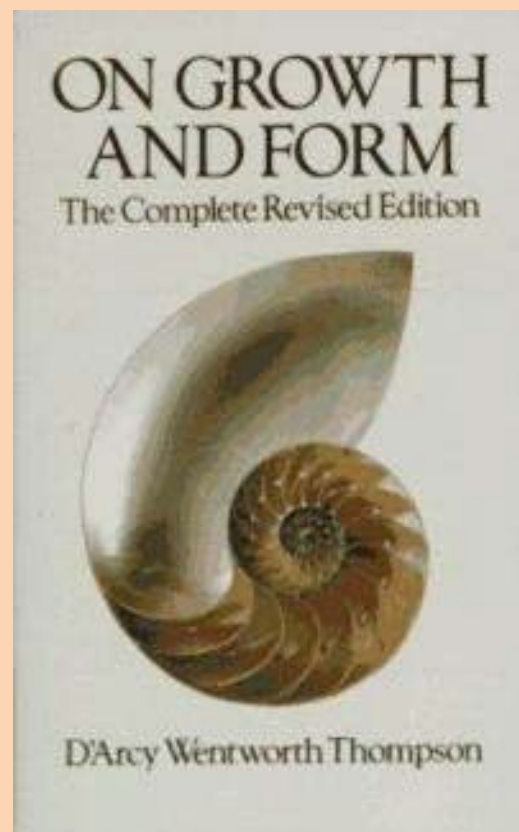
近年來全世界掀起一股幹細胞的熱潮。一般人的想法是只要把幹細胞送入人體，它們就會自己去到該去的地方發揮作用，例如修補受損組織，或產生某些人體需要的物質。

事實上，除了血液細胞之外，細胞要發揮作用一定要先形成組織或器官，也就是它們要形成某種結構。這些結構具有形狀（**shape**）或是形式（**form**），這個過程就是形態生成（**morphogenesis**），例如在小腸壁中上皮細胞要形成絨毛，在肺臟中要形成肺泡，並藉由分支（**branching**）形成肺小葉。這個**morphogenesis**的過程是最複雜深奧的，它就是冷門的發育生物學探討的領域。傳統上，我們認為**morphogenesis**是由基因在主導，然而我們却忽略了生物物理力量（**biophysical force**）所扮演的角色。若要讓幹細胞發揮其作用，我們必須要了解**morphogenesis**的過程，也就是了解細胞如何形成構造（**structure**）否則幹細胞研究將如三、四十年前非常熱門的基因治療一樣曇花一現。從前的基因治療只是盲目地把基因送入細胞，去向何處不能控制；進入細胞之後，其表現也不能調控，因此三、四十年後的今天基因治療尚未能在臨床使用上佔一席之地。

幾年前，有人用**matrix**做成耳朵的形狀種植在老鼠背上，長成一個有細胞包覆的耳朵而造成轟動。不過，沒有報導的是，一陣子之後**matrix**被吸收，耳朵也不見了，因此歸根究底還是要透過**morphogenesis**讓細胞自己形成構造才是正途。

2010年7月10日台灣大學正式成立校級的發育生物學與再生醫學研究中心，這中心的主軸就是“morphogenesis”希望結合生物化學及生物物理的學者來探討morphogenesis的奧妙，再進而用於幹細胞研究的發展。

在20世紀初英國生物學家D'Arcy Thompson就指出器官形式必須透過“生長”來研究，他其實講的就是morphogenesis實在是真知灼見，他說：數字準確度是科學的靈魂所在，達到數字準確度是檢驗學說真實性與實驗正確性的最佳，也許是惟一的指標(*Numerical precision is the very soul of science, and its attainment affords the best, perhaps the only criterion of the truth and theories and the correctness of experiments*)





今年恰是D'Arcy Thompson誕生150年，他深為生物的外觀與構造而迷惑，在他影響深遠的鉅著“*On Growth and Form*”一書中，他描述及解釋形態生成（**morphogenesis**）的原則，他認為形態生成就是生物生長以及達成其形式（**form**）的方式。利用許多例子，從蜂窩到蝸牛殼的螺旋，他強調形式必須以生長的角度來研究而要解釋形狀必須先了解其機轉（*Form should be studied in the context of growth and to explain shape it was essential to understand the underlying mechanisms*）。由此衍生出此書的中心論述：生物形式是機械性與物理性過程的結果，而這些過程的描述必須具有數學的準確性（*Biological forms are the result of mechanical and physical processes that should be described with mathematical precision*）。

雖然發育過程中的形式生成（**pattern formation**）與細胞分化（**cellular differentiation**）之分子基礎已廣受注目，但我們對生長與器官形狀的調控却所知有限。一方面這是因為對器官形狀與細胞行為準確的高解析度3D測量與這些資料的定量分析在技術上難度甚高，因此3D的器官經常是使用比較簡單的2D表現方式來研究，不過近年來在技術與運算能力的大幅進步已經漸漸可以克服這些限制。



總體而言，發育中的組織是藉由非均等生長（**anisotropic growth**）來達到形態生成（**morphogenesis**）也就是組織在不同方向的擴張並非一致，才能達成器官的最終形狀。要達到 **anisotropic growth** 的方式有二種，第一種方式是藉由外來的機械力形塑器官的最終形狀（**External mechanical forces mould the final organ form**）。細胞被外力重塑形狀或重新組合，例如，生長基質（**growth substrate**）對培養細胞施予表面張力而血流對內皮細胞施予剪力（**shear force**）；第二種方式是形狀的形成是器官與生俱來的能力，它是構成器官的個別細胞之集體行為（*Shape formation can be inherent to the collective behavior of the individual cells comprising the organ*）（圖1）。

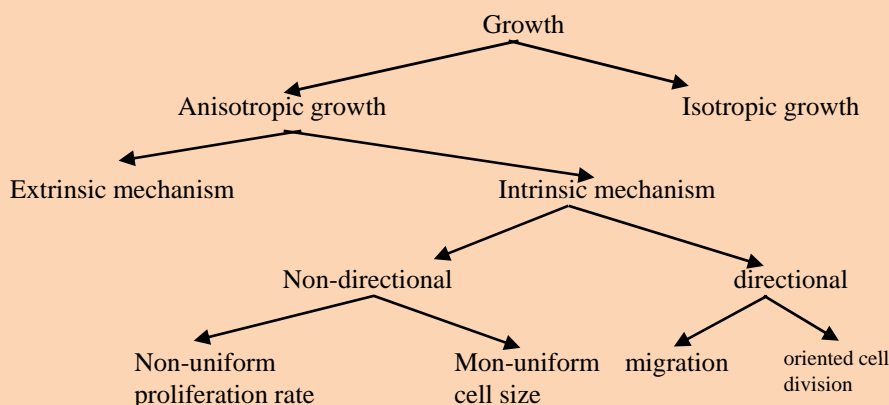


圖1：細胞生長可分均等（**isotropic**）（在各方向的生長均相等）及非均等（**anisotropic**）（在某些特定方向的生長較多）。**anisotropic growth**又分外來機制（**extrinsic mechanism**）及內在機制（**internal mechanism**）；前者是因外力而改變形狀，後者則源自非方向性（**non-directional**）及方向性**directional**兩種機制。非方向性機制是因組織內不同部分的**proliferation rate**不同或因組織內各種細胞大小的不同所致；方向性機制則因為細胞有方向性的遷移（**migration**）或分裂（**division**）所致。

要了解釐清morphogenesis機制的困難何在，最好的例子就是肢體的發育。從兩棲類到哺乳類等四足動物的肢體都是由小小的隆起也就是（limb bud）生成。起初這些limb bud是由鬆散的間質細胞組成，外包一層外胚層細胞。在limb bud的遠端，外胚層增厚成AER（apical ectoderm ridge），它會分泌細胞外訊號，特別是FGF（Fibroblast Growth Factor）家族的成員，來造成肢體的生長與定型（Patterning）。在肢體生長開始之後，骨骼形成之前肢體組織主要是往遠端生長，遠離軀幹；也就是肢體長度在遠—近方向的增加大於在前—後或是腹—背方向的增加，因此肢體就成為研究非均等生長（anisotropic growth）一個最好的例子。

由於AER是增殖訊號的來源，因此產生了“growth-based morphogenesis”的假說，也就是沿著肢體的遠—近軸有一個增殖速率的梯度（a gradient of proliferation rate）。這是一種無方向性的機制（non-directional）。實際上肢體遠端細胞的增殖速率確實較快40年來已有各種不同的運算模式用來測試增殖速率的不同是否可以解釋肢體的生長，不過這些模式通常只限於一維或二維。他們的結論是growth-based morphogenesis可以解釋肢體的生長，但其他機制也不能排除。某些運算模式甚至也加入了方向性的機制或是外力的影響來使之更符合於實際觀察所見。

最近在PLOS Biology的一篇論文中Boehm等人以最新的影像與運算技來檢驗**growth-based morphogenesis**。他們秉承著D’Arcy Thompson的精神，使用下列三種做法提供了前所未有的精密觀測。

- 1.使用最新的OPT（**Optical Projection Tomography**）技術來產生生長中白鼠肢體的高解析度3D影像，由此產生一個**in silico**的**limb bud**，可以用來測試任何肢體**morphogenesis**的模式。
- 2.進行系統性的收集增殖速率及細胞密度不像以前必須依賴在細胞周期長度的某些假設。綜合起來，可以得到**limb bud 3D**的增殖速率。
- 3.建立一個3D的**computer model**未模擬在測得的增殖速率下，由OPT得來的肢體複製體如何生長。

在Boehm所建構的模式裡，它將肢體分成約**27,000**個相連的四方體小塊，稱之為“**finite element**”。藉由增加每個**finite element**的體積來模擬生長的效率是符合於該位置的細胞增殖速率。他們也將整個肢體視為一個不能壓縮的黏稠液體（**incompressible viscid fluid**）如此可以利用流體力學的原則，依所測得的細胞增殖速率來預測每個元素的膨脹及軌跡（**trajectory**），然後藉由與真實肢體的比較來測試此一模式的正確性。

Boehm等人得到以下的結論：

1. 試驗結果排除“**growth-based morphogenesis**”是**morphogenesis**的主要驅動力，雖然他們發現肢體遠端的細胞增殖率確是近端的兩倍，但此差異不足以解解肢體的最終形狀。
2. 經由系統性地探索不同的細胞增殖速率，Boehm發現：理論上，非方向性機制（**non-directional mechanism**）可以產生肢體的形狀，不過有些區域的細胞周期必須小於2小時—至少為觀測值的五倍，而在其他區域約有**10%**的細胞必須縮小或死亡，同時要有相當數量（約**20%**）的細胞，由鄰近的間質組織進入**limb bud**，也就是新進入的細胞將原來的細胞推向遠端。

不過，Boehm等人並不接受這個非方向性的機制，相反地他們在**limb bud**的間質組織中發現**filopodia extension**以及細胞分裂都有具方向性的偏差。這顯示某種主動性的方向性非均等細胞行為（**directional-anisotropic-cell behavior**）是造成肢體形狀的最可能解釋。

此一研究使學者的注意力重新聚焦在**morphogenesis**的主動方向性機制（**active directional mechanism**）。在2D組織如**epithelial sheet**也有類似的結論。更值得注意的是：細胞分裂的方向性在果蠅的**wing disc**及開花植物花瓣形狀的形成也有其角色。這些發現顯示此一機轉在發育中是被經常利用的，將來的研究必須說明方向性的細胞行為如何解辦肢體的生長，Boehm等人的資料顯示：這可能涉及一種**convergence-extension-like**過程而非直接了當的向遠端移動。要釐清這個問題必須能追蹤個別細胞的移動路徑，當然這也需要進一步開發觀察及分析技術。



假若 **morphogenesis** 是藉由某種方向性機制，那麼到底引發方向性機制訊息 (**cue**) 從何而來？在 **limb bud** 有好幾個分泌性的訊息 (**secreted signals**) 會形成梯度 (**gradient**) 來調控生長與形狀。這些訊息分子曾被認為會給予細胞某些極性 (**polarity**)。不過這些 **morphogen** 在 **anisotropic cell behavior** 的作用，例如方向性的細胞分裂或遷移，直到最近才受到注意。在肢體內，研究顯示：異位的 **FGF4** 來源會吸引間質細胞的之移動，因此從 **AER** 產生的 **FGF4** 可能會賦予細胞方向性的行為，這與在原腸胚形成 (**gastrulation**) 時 **FGF** 會導引細胞遷移的觀察是相符，缺乏 **FGF** 的 **Talpid 3 mutant** 雞胚胎，其外觀看起來就像 **Boehm** 對缺少方向性細胞活動的預測模式。**Talpid 3 mutant** 也缺乏與肢體前後軸生長有關的 **Sonic Hedgehog (Shh)** 訊息，因此 **Shh** 訊息可能也與細胞的方向性行為有關。

另外，細胞可能也需要 **planar cell polarity (PCP) pathway** 的訊息來獲得方向感。**PCP** 訊息與 **reorganizing epithelial packing geometry** (例如果蠅翅膀的發育) 與 **convergent extension movement** 皆有相關。研究顯示 **PCP** 會透過控制細胞行為的方向性差異諸如 **cell prolongation, junction remodelling** 或細胞分裂之軸向。這些 **anisotropic** 過程會使細胞對其鄰居施加的機械力發生改變，此訊息可能是經由 **juncional** 或 **cytoskeleton component** 傳遞。**PCP** 在哺乳類肢體生長的角色未明，但缺少 **PCP** 調控者如 **Wnt5a** 的變種確實有縮短的肢體，因此細胞的方向感到底是經由局部的機械力或組織起初的不均等特性或仰賴全面的外來訊息則尚待釐清。

總而言之，方向性的細胞活動例如有方向性的分裂或遷移看來應在器官的 **morphogenesis** 扮演關鍵的角色。不過它如何賦予細胞方向訊息及力量以達到 **anisotropic cell behavior** 則尚不得而知。

由反應擴散模式了解生物學空間形式  
(Understanding biological spatial patterns through  
Reaction-Diffusion Model)



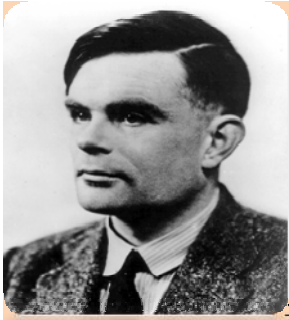
由左至右：

後排：李心予老師、曹伯年老師、王弘毅老師

前排：謝豐舟老師、**Prof. Shigeru Kondo**、楊偉勳老師

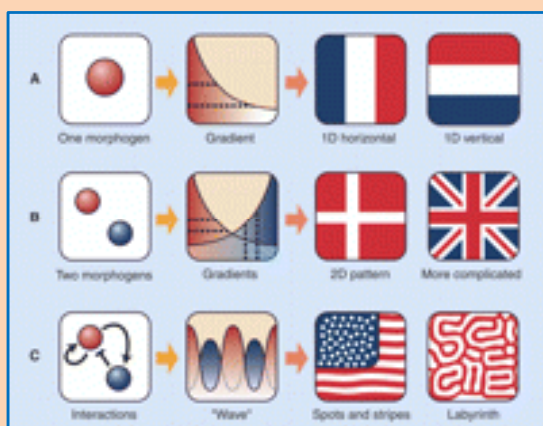
二十一世紀初當gene expression microarray問世的時候，生物醫學研究者莫不以為從此我們可以從deduction跨入system，了解生物醫學的種種network，因為生物醫學的各種現象，不論是正常或病態，都是由細胞或分子交互作用形成的complex network。然而儘管gene expression microarray技術的成熟，產生了許多大規模的database也找到了許出生物印記(bio-signature)，但我們還是很難從其中看出network與system的真面目。gene expression micro array之後又有更多的高throughput工具，如proteomics, microRNA, metabolome陸續出現，也都跟microarray相去不遠，只是找到一些candidate gene或biosignature這些signature往往在自己的cohort有其預測效果，但換了cohort就另當別論了。有次升等演講，有位PI報告了他發現的肺癌預後micro RNA signature，我請教他這個signature裡，各種micro RNA表現度的上上下下到底從何而來，代表什麼樣的生理意義，他抓抓頭皮說“不知道”。2011年3月我們邀請大阪大學的Prof. Shigeru Kondo 就此課題做了“由反應擴散模式了解生物學空間形式的演講”，以下是演講內容：

科學家了解network及system方面早已嚐試用數學模式來探究。基本上有二種方式，第一種是運算（computational approach）：將各種相關元素加以定量，然後用運算（computation）尋找可以模擬觀察所見的運算模式，第二種則是以尋找簡單的模式（simple modeling）省略細節，以之來代表生理現象。



這二種數學模式，前者似乎較為周詳而後者似乎太過簡化，然而實務上前者只能用於簡單的場合，例如單一細胞中的代謝網路，反而是後者省略細節求其精粹，比較可以捕捉複雜體系的本質。在這方面1950年Alan Turing發表的Reaction-- diffusion model (RD)最受矚目，因為它可以用來模擬與解釋空間形式（spatial pattern）如何自動地生成。

在RD model中Turing以一個包含兩種滲透性物質，彼此互相作用的簡單體系來表示胚胎中的形式形成(pattern formation)機轉，並且發現此一體系可以自動地產生空間形式。RD model中最具革命性的是它引入了反應（reaction）的概念，反應可以產生ligand（亦即morphogen）。若無“反應”的參與則僅有擴散（diffusion）在作用，此時則有賴於局部的prepatterning來提供位置資訊（positional information）。不過有了“反應”的參與，則此一體系具有不需prepattern就能產生不同pattern的能力。Turing在發表RD model不久過世，不過後續的模擬實驗證實此一體系確實可以複製多數的生物學空間形式（biological spatial patterns）。隨後又有許多數學預測模式出現，但都離不開Turing的基本觀念也就是“*The mutual interactions of elements results in spontaneous pattern formation*”，目前RD model被公認為生物學模式形成數學模式的標準。



with permission from  
Dr. Shigeru Kondo



不過，實驗生物學者界對Turing的RD model還是難以接受，原因在於學者們對簡單的數學模式能否模擬一真實世界中的複雜現象大大地存疑。不過形式形成的邏輯是可以用簡單模式來了解的，藉由套用此一邏輯到複雜的生物學現象，我們較易擷取其運作機制的基本原理。目前基因體資訊及新的分析技術已經將生物醫學研究目標從辨識相關的分子轉移到了了解複雜網路的行為，這一趨勢使RD model成為更形重要的理論分析工具。

本文希望藉由描述RD model及其實驗上的利用方法，回答生物學家常有的疑問，希望更多的生物學家能體會此一美妙的數學模式並在實驗工作中加以運用。

### Turing model之原貌

Turing在他的原始論文一開始就提到他的目的是要顯示組合已知的物理性元素可以解釋生物學上的模式形成（**pattern formation**）。Turing使用一對理論上的分子，他們可以彼此互相作用，並且在一個連續的場域中擴散（*a theoretical pair of interacting molecules diffused in a continuous field*）。經過數學分析Turing發現此一體系視其反應條件（**reaction term**）與模式的波長（**wavelength of the pattern**）會產生六種可能的穩定狀態

第一狀態：體系達成一個穩定而均一的狀態

第二狀態：體系內morphogen濃度形成單一相位的振動（**uniform-phase oscillation**），此狀態可見於日夜節律（**circadian rhythm**）以及心臟肌肉細胞的收縮。

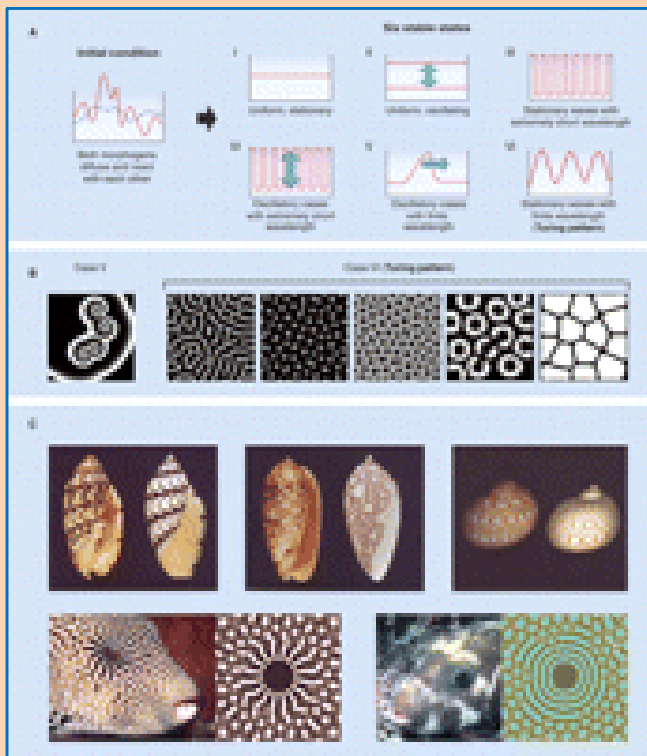
第三狀態：體系形成胡椒與鹽（**salt-and-pepper**）形式，例如已分化細胞抑制鄰近細胞的分化，在果蠅胚胎上皮的 $\beta$ 分化神經前驅細胞也可見此一狀態。

第四狀態：第三狀態呈現振動狀態，此一狀態在自然界尚未發現實例。

第五狀態：體系生成一個前進的波（**a traveling wave**），實例為在黏菌聚合時形成的螺旋狀形式，以及Xenopus laevis的卵細胞在精子進入後鈣離子的波。

第六狀態：體系造成穩定的波狀形式。此種波形為Turing最主要的成就，故亦稱之為Turing Pattern。它是一種非線性的波形，由系統的動態平衡來維持（**nonlinear wave that is maintained by the dynamic equilibrium of the system**），波長由分子之間的互動與其擴散的速度來決定。此一波形係自動發生，與既存的位置資訊無關，此一性質使Turing model足以解釋在受精卵中位置資訊極少的狀況下，形式（**pattern**）是如何準確地發生。Turning pattern甚至在經過實驗引起的干擾後也可以自動再生。在解釋發育過程的自主性方面十分重要而有用。此外，因此經由調控參數及邊界情況（**boundary condition**），此一系統可以產生幾乎無限的各種空間形式。

不論是海螺的精緻螺紋，羽毛的精緻形式以及脊椎動物各種令人瞠目結舌的皮膚形式都可以用Turing Model為根本加以模擬。真實物體與模擬結果之間的高度相似性顯示Turing model可能就是生物學形式形成的機制。



With permission from  
Dr. Shigeru Kondo

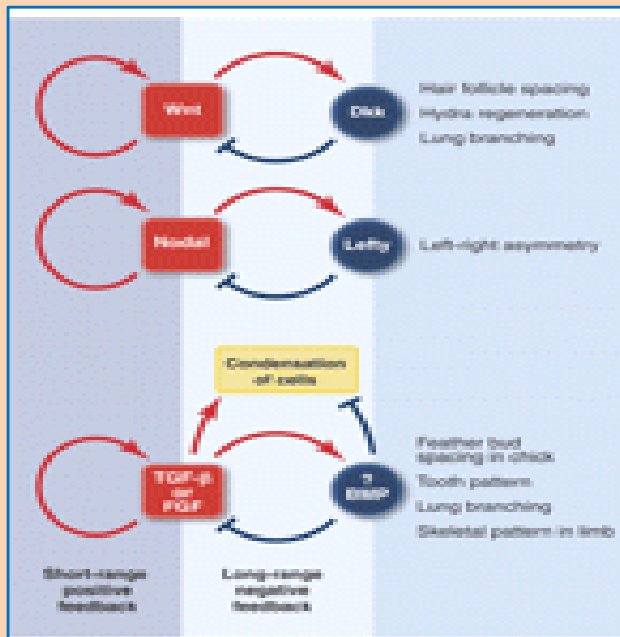
## RD model與Gradient Model

生物學者對梯度（**gradient**）應不陌生。梯度模式就是在一特定位置有一個**morphogen**的源頭，由此向外擴散，濃度漸減形成一個梯度，從**morphogen**的濃度就可提供位置資訊。**RD model**與**gradient model**看似互不相容，不過**gradient model**可以視同把**RD model**中“**reaction**”的條件拿掉，也就是把它視為“**boundary condition**”。在許多模擬實驗中，此種**boundary condition**可以用來使形式（**pattern**）變得更接近實物。近來的實驗也顯示梯度的準確與穩定有賴於分子元素的互動。“反應”與“**boundary condition**”在了解複雜體系上都很重要，而**RD model**也確實可以用來模擬“梯度”的情況。

### 應用簡單RD model於複雜的現實

**RD model**假設分子可以控制自己與其伙伴的合成，他們可以迅速地擴散過細胞膜所分隔的空間，這種假設顯然很難適用於真實的複雜情境，不過近來的研究却顯示它的應用愈來愈廣。

**Gierer與Meinhart**指出：一個體系只要能具有近距正回饋與遠距負回饋（**short range positive feedback and long range negative feedback**）的網路就可以產生**Turing Pattern**。這個修正使反應因子的形式與數目不被限制，反應因子也不再限定於分子或具體的物質，細胞訊號迴路也可以視為反應因子，而傳遞途徑也不限於擴散，其他方式亦可適用包括**cell-to-cell signals**的接力傳遞、**chemotactic cell migration**、**mechanochemical activity**以及**neuronal interaction**。都可以形成類似**Turing pattern**的形式，只要能符合於**short range positive feedback long range negative feedback**的原則即可。



With permission from  
Dr. Shigeru Kondo

從諸多實驗中顯示各式各樣以**Turing model**為基礎的數學模擬都可以產生類似的結果，這讓學者可以任意選擇實驗假說。在胚胎形成的過程，從全無周期性結構的環境中會產生許多周期性的結構，這顯示類似**Turing model**的機制在許多發育過程扮演著重要的角色。以目前的技術進展要發現相關的分子並不困難，但要釐清真正的網路仍待努力。

**Turing**出生於1912年，1952年出版其**RD model**，不久後辭世。他沒有親眼目睹他的假說在當代生物學上的影響，我們相信假以時日**RD model**終將證實它在**biological pattern formation**的重要性。



# 與細胞活動力及密度相隨之週 期性序列圖案之產生



香港大學黃建東副教授參訪  
台大發育生物學與再生醫學研究中心紀實

臨床基因醫學研究所陳佑宗助理教授

週期性序列圖案在生物界隨處可見，舉凡老虎身上的斑紋，河豚身上的黑點，都是週期性序列圖案。生物學家對於週期性序列圖案的形成已提出許多假說，試圖透過幾個簡單的參數，以數學式對觀察到的生物圖案進行描述。

今年 8 月 8 日，在鍾正明院士的推薦下，趁香港大學生化系黃建東教授應高雄醫學院邀請訪台參與會議之餘，本中心及臨床基因醫學研究所聯合邀請黃教授來台大醫學院發表演講，於醫學院 202 講堂分享其以細菌模式進行與細胞活動力及密度相隨之週期性序列圖案產生之相關研究心得。

黃教授的演講題目為“**Generation of sequential and periodic pattern by coupling cell motility with density**”，以下是黃建東教授提供的演講摘要。

生物信號和細胞體的相互作用，會引起原核生物和真核生物形成的錯綜複雜的時空排列圖形。然而由於生物系統的複雜性，這些生物圖形的起源和形成機制往往很難澄清。我們在探索生物圖形的形成過程中，通過編碼細胞的自我組織與協調運動，讓遺傳同質的細胞群自發產生特定的生物圖形。一個最簡單的，可以用來協調細胞行為的信號是細胞群體的密度。因此，我們人工合成了一個基因迴路，通過使用一個群體密度感應系統，在高細胞密度時抑制細胞運動。當我們把此迴路引入大腸桿菌，這個簡單的基因迴路會控制細胞群體的分佈，從而產生多個重複條紋。理論和實驗分析表明，在由人工基因迴路控制的細胞群的不斷生長擴散過程中，細胞群會周期性的產生的聚合-分岔現象，從而產生重複性的生物結構。與傳統的圖靈圖形的形成不同，這個自發圖形的形成是由細部群的運動前沿決定的。重複性的生物結構如動物的脊椎，在生物體內廣泛存在。而且生物的重複結構在不同物種的重複次數可以很不同。這促使我們進一步研究了控制產生生物結構重複數量的可能性。通過物理模型的預測和可定量調控基因迴路的建立，我們證明不同的重複數量可以通過定量地調整細胞的運動產生。我們的研究證明，人工合成的遺傳系統可以有效的應用於生物圖形形成機理的研究。



2011年8月8日，  
黃建東副教授演講

恭喜  
**Congratulations!!**

香港大學 黃建東副教授  
研究上了 **Nature**