



## 謝佳龍

中央研究院原子與分子科學研究所助研究員

### 得獎著作：

- 📖 Yi-Fan Huang, Guan-Yu Zhuo, Chun-Yu Chou, Cheng-Hao Lin, Wen Chang, **Chia-Lung Hsieh\***, 2017, "Coherent Brightfield Microscopy Provides the Spatiotemporal Resolution to Study Early Stage Viral Infection in Live Cells", *ACS NANO*, 11(3), 2575-2585.
- 📖 Yi-Fan Huang, Guan-Yu Zhuo, Chun-Yu Chou, Cheng-Hao Lin, **Chia-Lung Hsieh\***, 2017, "Label-Free, Ultrahigh-Speed, 3D Observation of Bidirectional and Correlated Intracellular Cargo Transport by Coherent Brightfield Microscopy", *NANOSCALE*, 9(19), 6567-6574.
- 📖 Ching-Ya Cheng, **Chia-Lung Hsieh\***, 2017, "Background Estimation and Correction for High-Precision Localization Microscopy", *ACS PHOTONICS*, 4(7), 1730-1739.

### 得獎簡評：

謝佳龍博士申請該獎所提的三篇論文中，完整描述了超高速和高解析度的“同調明場 (CORBI) 顯微術”的開發與成果。近年來，超高解析光學顯微術的發展推升了生物方面的研究，2014 年也頒發給這領域的先驅者諾貝爾獎。然而，超高解析光學顯微術在顯像速度上，有先天的限制。謝博士研發的干涉顯微鏡平台，是基於前向散射光和參考光波的干涉，利用數位影像的後處理，將有意義的信息從背景中取出。在保有高解析度 ( $<3\text{ nm}$ ) 下，將顯像速度提升到超過 100,000 fps，已可直接觀察細胞等級的動態，做了相

當的突破，也可預見將持續對細胞生物力學帶來新的發現。

### 得獎人簡歷：

謝博士專精於發展新穎光學顯微影像技術，結合生物化學以及分子生物學方法，從物理和化學的角度探究生物現象，主要研究領域包含光學顯微鏡、生物物理、單分子量測和奈米粒子技術。他近期的研究重點是利用超高速干涉式雷射顯微鏡解析細胞內的動態現象，透過影像處理和資料分析，重建細胞中分子層級的動態行為。

謝博士於 2011 年在 Demetri Psaltis 教授的指導下獲得加州理工學院博士學位，博士修業期間，他研究奈米粒子的非線性光學現象，以及發展該現象在生物影像之應用。2007 年至 2011 年間，他在瑞士洛桑聯邦理工學院（EPFL）從事研究。博士畢業後，他前往德國馬克斯·普朗克光學科學研究所，於 Vahid Sandoghdar 教授實驗室進行博士後研究。2012 年，謝博士加入中研院原分所，並成立奈米生物光學實驗室。

### 得獎著作簡介：

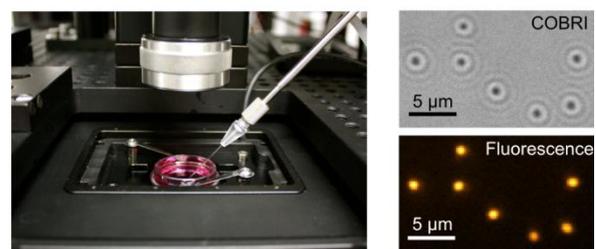
生物系統中有許多現象，例如細胞的訊息傳遞以及病毒感染，都是透過傳送內部包含有訊息分子的微小粒子（數十至數百奈米）來達成。因為體積微小，這些粒子在細胞環境的熱擾動下，不斷地在空間中移動和碰撞。利用生物化學以及分子生物學的方法，科學家已經找到許多在生物現象中扮演重要角色

的分子以及訊息傳遞的路徑，但是對於生命現象如何能夠透過隨機的碰撞來完成，我們的了解仍然非常有限，研究的困難之一，是在生物系統中精確量測微小粒子的運動，技術上相當困難。因此，科學家雖然知道許多生物現象「會發生」，但是卻不了解該現象「為什麼會發生」以及「如何發生」。

我們研究團隊開發了一個光學顯微鏡技術-同調式明場顯微鏡 (Coherent brightfield microscopy, 簡稱 COBRI), 它讓我們能夠在超高速下 (每秒數十萬張影像), 直接觀測活細胞環境中的生物奈米粒子運動, 無須對樣品做任何光學標記。技術的特別之處, 在於使用雷射作為顯微鏡光源, 並且使用干涉的方法偵測奈米粒子的線性散射訊號。透過干涉, 我們不但能夠從顯微鏡二維影像中取得粒子三度空間位置資訊, 也同時將影像靈敏度提升至散粒雜訊之極限。除了光學技術的開發, 我們也發展影像處理的演算法, 在超高速影像數據中消除散射背景雜訊, 藉此成功重建微小奈米粒子的運動, 空間準確度高達幾個奈米。

利用 COBRI 顯微鏡以及影像分析技術, 我們成功解析牛痘病毒感染細胞的早期過程中, 與細胞膜的精緻交互作用, 這是科學家第一次在不對病毒做光學標記的情形下,

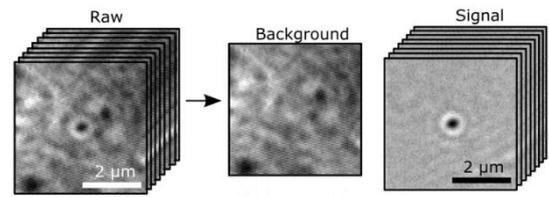
於活細胞環境中觀察病毒的行為。我們發現, 當病毒剛接觸到細胞表面時, 它的運動馬上被侷限在數百奈米的範圍內, 令人驚訝的是, 病毒在這範圍內可以在細胞表面高速地橫向探索, 並且在數十奈米的微小區域做極短暫 (萬分之一秒) 的停留, 這可能是病毒與細胞膜受體交互作用後的結果。我們也利用 COBRI 的超高時間空間解析度, 研究細胞內部主動運輸的現象。透過追蹤細胞內生的囊泡, 我們不但能夠觀察到動力蛋白在細胞骨架上逐步地帶著囊泡前進, 也同時檢視囊泡是如何改變運送方向, 以及囊泡與囊泡間分子尺度的交互作用。



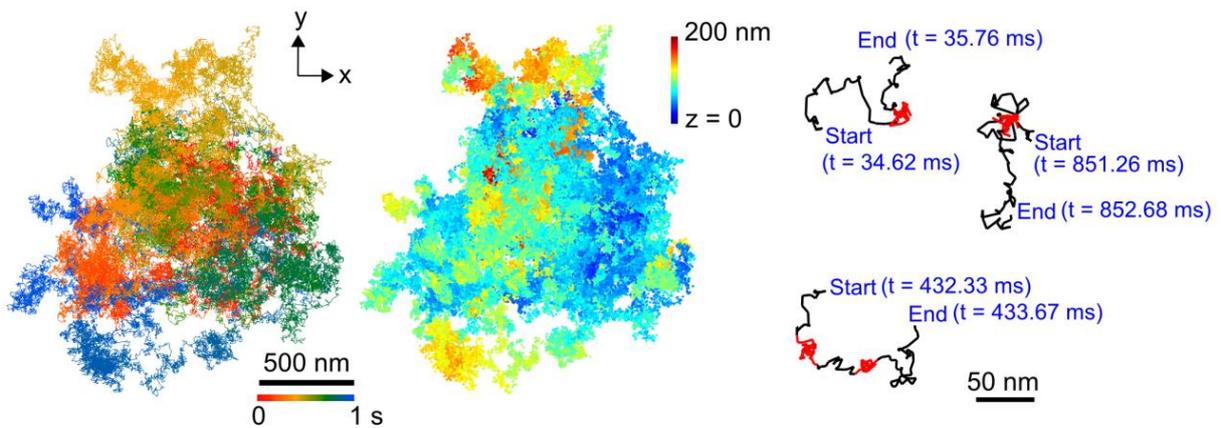
同調式明場光學顯微影像技術 (COBRI) 在超高速下觀測並追蹤單一牛痘病毒

當前生物光學顯微鏡技術多數仰賴螢光標記, 儘管螢光提供了諸多好處, 科學家對於生物系統的

解卻無奈受限於螢光標記的光學特性。我們這一系列的研究展示出另一種顯微影像原理（及利用干涉的方法偵測線性散射訊號）的龐大潛力。在許多應用中，COBRI 所提供的超高靈敏度以及時間空間解析度，更適合研究分子尺度下的生物動態現象。



影像處理技術能夠將背景與訊號分離，大幅提升影像品質與量測準確度



牛痘病毒在活體細胞膜上的運動軌跡(於每秒十萬張影下拍攝)。在超高時間空間解析度的觀察下，發現病毒在細胞膜上快速的擴散運動，並偵測到病毒在細胞膜上奈米區域萬分之一秒的短暫停留

## 得獎感言：

謝謝評審肯定我們的研究成果，獲得這個獎給我很大的鼓勵。我希望一起努力的實驗室夥伴，也能因為這個獎，對自己的成就感到驕傲，然後昂首闊步地繼續精進，享受研究所帶來的樂趣。我要謝謝中研院，一直以來對年輕學者提供的豐富資源和完善制度。謝謝原分所的同事，在各方面給予的建議和指教。謝謝家人和朋友，你們永遠是我堅實的後盾和快樂的泉源，特別感謝也在台灣學術界努力的親愛的老婆，能與妳一同分享研究的喜怒哀樂是最幸福的事。