



姓名：薛一蘋

學歷：

國立陽明大學微生物及免疫學研究所博士 (1995)

現職及經歷：

中研院分生所副研究員 (2005/03- 迄今)

哈佛醫學院及麻州總醫院博士後研究員 (1996-2000)

中研院分生所助研究員 (2000-2005/02)



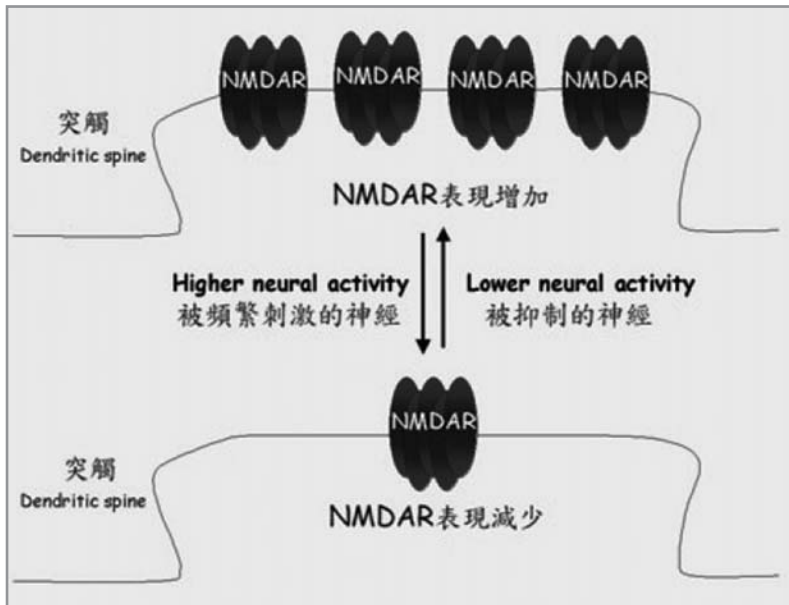
著作名稱：

Wang, G.-S., Hong, C.-J., Yen, T.-Y., Huang, H.-Y., Ou, Y., Huang, T.-N., Jung, W.-G., Kuo, T.-Y., Sheng, M., Wang, T.-F., and Hsueh, Y.-P. (April 8, 2004) Transcriptional Modification by a CASK interacting nucleosome assembly protein. *Neuron* 42: 113-128.

中文簡介：

探討腦部學習與記憶的形成一直是最具挑戰性、也是讓神經科學家最著迷的課題之一。疊積眾多前人的研究成果，已知

NMDAR 在學習與記憶的過程中非常重要。NMDAR 乃一離子通道，控制鈣離子進入細胞。它是由數種不同之次單元組成，其中 NR2B 最引人注目。在小鼠體內大量表現 NR2B 時，小鼠的學習與探索能力增強，換而言之，這些基因轉殖小鼠變的比較聰明。科學家們也發現 NR2B 的表現量會隨著發育過程和神經細胞活性而改變。年幼動物的 NR2B 表現量較高，成年後 NR2B 的表現量降低（難怪小朋友們學習新事物比較快）。另一方面，若持續刺激在體外培養的神經細胞，NR2B 的表現量也會下降（圖一），猜測原因是為了保護神經細胞，避免過度刺激而死亡。雖然 NR2B 的表現影響學習與記憶甚鉅，然而，科學家們一直不了解調控 NR2B



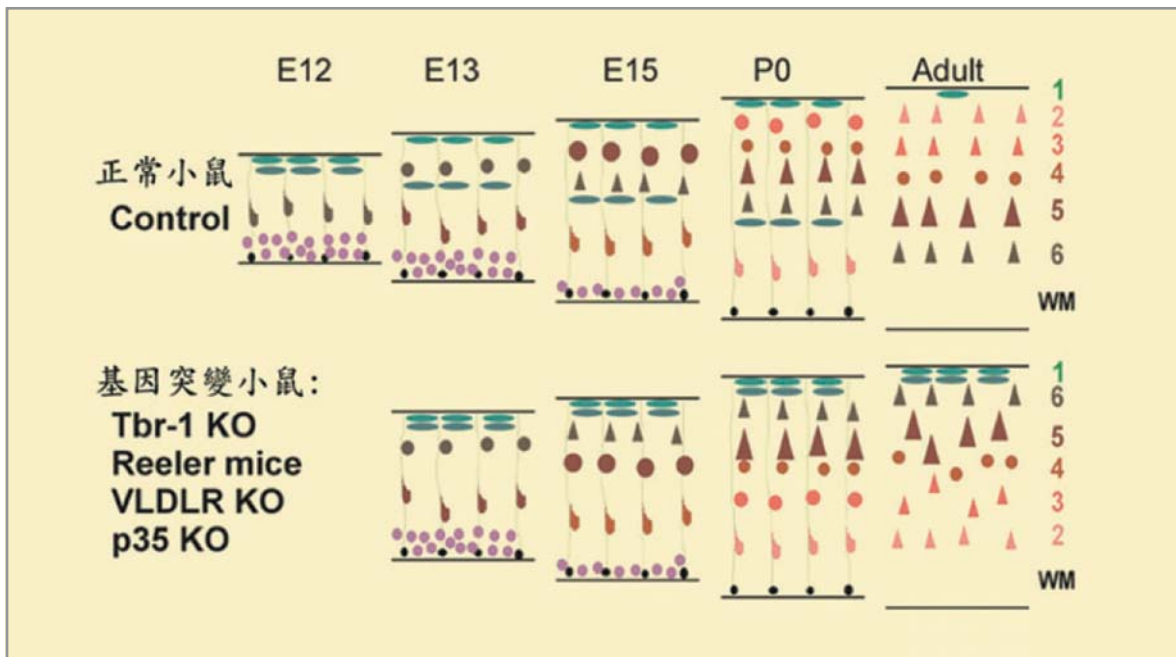
圖一：NMDAR的表現量會受到神經細胞刺激頻率的影響。持續刺激會降低NMDAR表現量；相反的，阻斷神經訊息刺激可增加NMDAR的表現。

表現的分子機制。本實驗室於去年(2004年)揭祕其部分機制(簡介於下)。因其重要性，這些成果發表在國際間SCI神經科學專業期刊中排名第二的“神經細胞”期刊(42期，

113-128頁)。

在胚胎發育過程中，許多轉錄因子(transcription factor)常扮演關鍵性角色。腦的發育也不例外。轉錄因子Tbr-1對大腦皮質的發育有決定性的影響。缺少Tbr-1時，正常大腦所應有的六層神經元的分層結構即受到破壞(圖二)。如此的基因剔除小鼠是無法存活的。在以前的研究中，我們已發現Tbr-1可以和細胞內另一蛋白質分子CASK結合，Tbr-1的轉錄能力可因此而大幅提高。因Tbr-1在胚胎時期表現量較高，且影響大腦皮質分層，推測Tbr-1應可調控神經細胞遷移，以及樹突、軸

胞內另一蛋白質分子CASK結合，Tbr-1的轉錄能力可因此而大幅提高。因Tbr-1在胚胎時期表現量較高，且影響大腦皮質分層，推測Tbr-1應可調控神經細胞遷移，以及樹突、軸

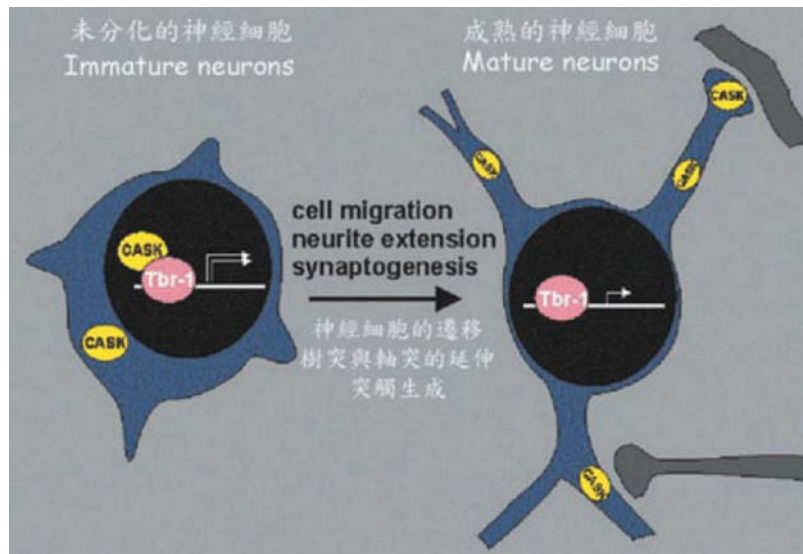


圖二：大腦皮質分層的發育過程。正常小鼠的大腦皮質可依細胞種類與形態而分為六層。在發育過程中，先產生的神經細胞位於較深層的位置，後產生的細胞位於表層。在某些突變小鼠腦內(Tbr-1剔除小鼠即為其中之一)，如此的分層結構受到破壞，正常腦部各區將無法正常的連結。

突之延伸(圖三)。為了進一步研究 Tbr-1 和 CASK 在神經細胞內詳細的功能，我們利用電腦基因庫分析，發現數十個 Tbr-1 可能的標的基因，其中 NR2B 特別引起我們的注意，因為除了與記憶學習有關，NR2B 也被認為和神經細胞發育有關。利用一系列的生化實驗，我們確認 Tbr-1 可辨識 NR2B 的啟動子，並活化其表現。我們也利用 Tbr-1 基因剔除小鼠來檢

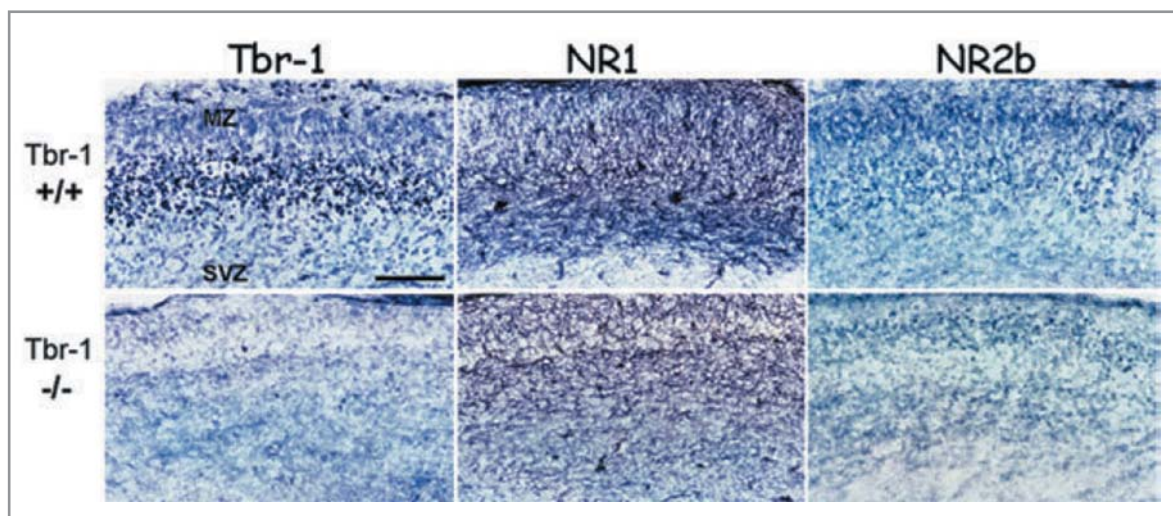
視 NR2B 的表現，確實發現 NR2B 在 Tbr-1 基因剔除小鼠的表現量較低(圖四)。推測 Tbr-1 可以藉由控制 NR2B 的表現而影響神經細胞的發育與突觸反應(這些結果另發表在“神經化學期刊”)。

Tbr-1 除了和 CASK 結合，也可以藉由



圖三：CASK 與 Tbr-1 結合並強化 Tbr-1 的轉錄功能。在未分化完成的神經細胞內，CASK 進入細胞核，與 Tbr-1 結合，促進某些和神經細胞分化生長有關的基因表現。在成熟的神經細胞內，CASK 主要分布在細胞質內，與突觸的功能有關。

CASK 而與另一細胞核蛋白 CINAP 結合。CINAP 乃一核蛋白組合蛋白分子，它可以影響染色體的結構，因而影響基因表現或是染色體複製。更有趣的是 CINAP 的蛋白質表現量會直接受到突觸活性(synaptic activity)的控制。酰胺酸是哺乳類動物大腦內最重要的

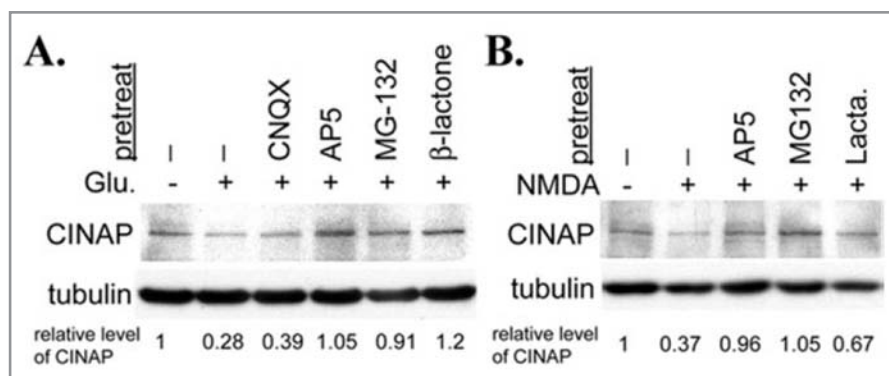


圖四：在 Tbr-1 基因剔除小鼠體內，NMDAR 的表現量下降。免疫染色法顯示在 Tbr-1 缺少的情形下，兩種 NMDAR 次單元 NR2B 和 NR1 的表現量均有下降之趨勢。

神經傳導物質之一。我們可以利用酰胺酸或其類似物 NMDA 刺激體外培養的神經細胞，以此模擬神經突觸活化。不論是用酰胺酸或 NMDA 刺激神經細胞，CINAP 的蛋白質表

現均快速下降，然而抑制蛋白水解的藥物（如 MG132、 β -lactone、lactacystein）可以有效消除酰胺酸和 NMDA 的作用，可確知酰胺酸和 NMDA 直接作用在 CINAP 的蛋白質層次（圖五）。

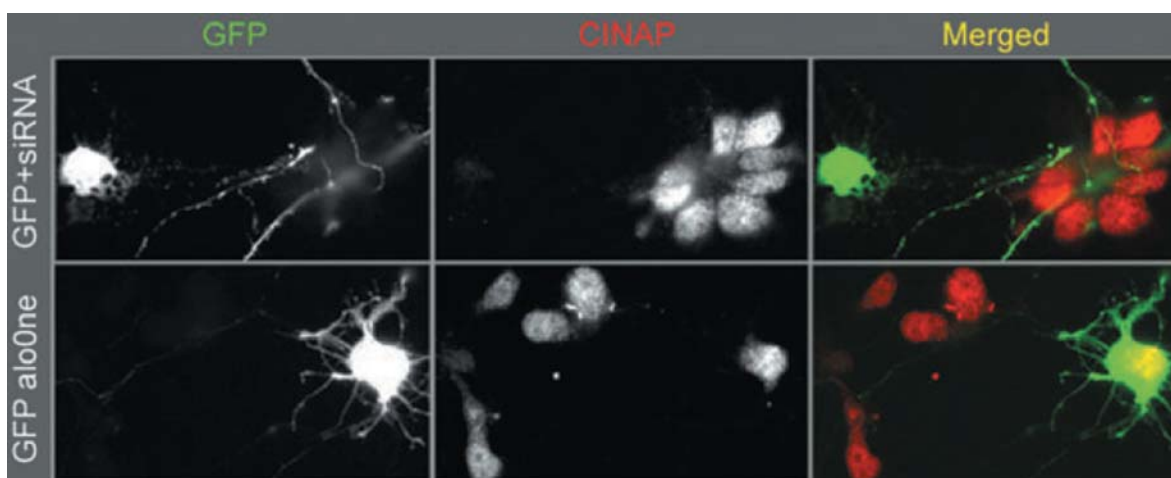
為了更進一步探討 CINAP 的功能，我們引用最先進的核糖核酸干擾技術(RNAi，全名 RNA interference)及難度極高的染色質沈澱法(chromatin immunoprecipitation，簡稱 ChIP)。利用 RNAi 技術，我們可以專一地將神經細胞內的 CINAP 表現量降低（圖六），藉此了解 CINAP 之功能。當降低



圖五：CINAP 蛋白質表現量受到突觸刺激的調控。以酰胺酸或其類似物 NMDA 刺激體外培養的海馬迴神經細胞可降低 CINAP 表現量。以 AP5 阻斷 NMDAR 活性或抑制蛋白質降解(MG132, β -lactone, lactacystein)均可阻止 CINAP 表現量的降低。

CINAP 之表現量，NR2b 的表現也明顯下降（圖七 A），表示 CINAP 對 NR2B 的表現是必要的。CINAP 對 NR2B 的影響是作用在其啓動子。利用染色質沈澱法，我們證明不但 Tbr-1 及 CASK 結合在 NR2B 啓動子上，CINAP 也是如此（圖七 B）。

綜合上述的研究成果，我們證實 Tbr-1, CASK 和 CINAP 可以形成一蛋白質複合體，並調控 NR2b 表現。更有趣的是此複合體會受到神經突觸活性的調控，突觸傳入之訊息可以引發 CINAP 蛋白質水解（圖八）。這些研究首次揭發 NR2B 的表現是如何受到

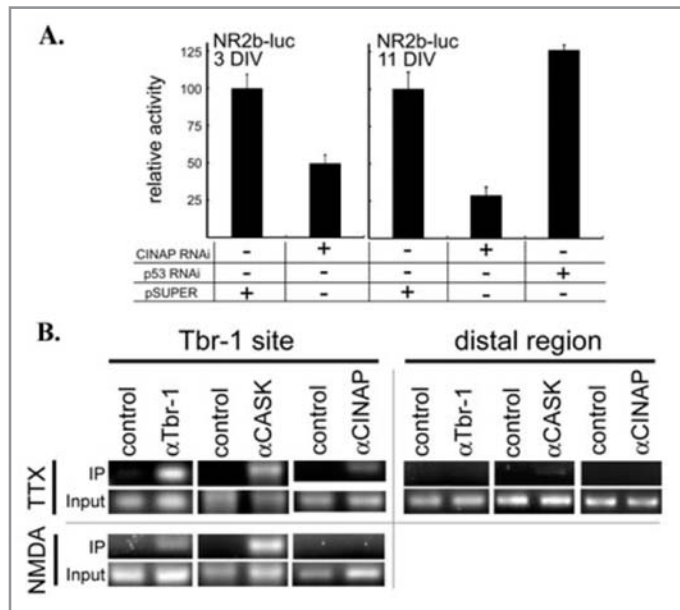


圖六：利用核糖核酸干擾技術可以降低內生性 CINAP 的表現量。綠螢光蛋白質(GFP)用以標示轉染之神經細胞。神經細胞若表現 CINAP 專一的小干擾核糖核酸(siRNA)，CINAP 的螢光染色訊息即大幅降低。

神經突觸活性之影響。此外，上述的發現也讓我們認為 CINAP 在神經細胞的反應與學習記憶的過程應有極大關聯，相關實驗正在規劃進行中。

評審簡評：

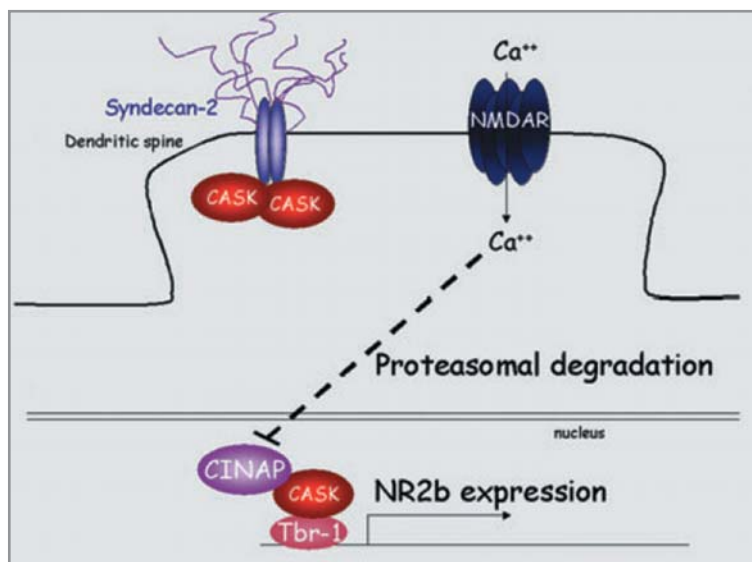
薛一蘋助研究員在陽明大學微免所獲得博士學位，於1996-2000年在哈佛大學 M. Sheng 教授的研究室擔任博士後研究，開始探討神經科學有關學習與記憶的分子機制。薛博士在 2000 年返國任職之後也繼續其在 Sheng 教授實驗室的有關 CASK 在大腦功能所扮演的角色。這次申請所提出之代表作是薛博士返國之後最主要的一篇研究論文，研究 NMDA 受體之 sub-unit NR2B 如何受到 Tbr-1/CASK/CINAP



圖七：CINAP、Tbr-1、和 CASK 結合在 NR2B 的啓動子上並活化其表現。(A) CINAP 專一的小干擾核糖核酸(siRNA)抑制 NR2B 啓動子的活性。(B) 染色質沈澱法證明 CINAP、Tbr-1、和 CASK 均作用在 NR2B 啓動子。

轉錄複合體的調控機制，得知 NMDAR 接受突觸前之刺激打開之後，鈣離子大量流入，繼而活化蛋白質降解之機制，CINAP 蛋白質因而減少，進一步使得 CASK/Tbr-1 複合體的轉錄活化性降低，NR2B 基因表現因而受到抑制。這個論文內容釐清在神經細胞 NR2B 基因表現的分子調控機制，對解釋神經可塑性的分子機制有所助益。

本代表作發表在 Neuron 上，本期刊是神經科學領域的頂尖期刊，由此可看出本論文內容受到這一領域專家學者的重視，對薛助研究員是一個很好的肯定。



圖八：CINAP、Tbr-1、和 CASK 在神經細胞內之功能。CASK 不但在突觸擔任鷹架蛋白分子之角色，也可進入細胞核，結合 Tbr-1 和 CINAP，進而調控 NR2B 表現。在 Tbr-1/CASK/CINAP 蛋白質複合體中，CINAP 的表現量直接受到 NMDAR 活性的影響。藉此，NMDAR 可調控自身的表現量。