

結合的方式，仍然所知不多。根據免疫蛋白的結構與一些初步的分析結果，所提出的調控機制，亦需要進一步的確定。所以革命尚未成功，這個研究課題有一個好的開始，但以後的路是否能走的好、走的遠，尚待同志努力。

最後要謝謝在分生所一起工作的同仁，以及陽明生化所翟建富教授和其實驗室成員。由於翟教授在桿菌素這個研究課題上，已經投入多年的心力，我們的結構測定，一開始才能很快的進入狀況。免疫蛋白的結構，配合翟教授實驗室詳細的生化以及基因層次上的分析結果，互相的激發才有相乘的效果。以不同的角度觀點來探討一個問題，我想是這個合作的計畫，能夠有一點小小成果的最大因素。



袁小玲

學經歷：

東海大學化學系學士  
(1983)

美國南加州大學化學

博士(1988)

美國洛杉磯加州大學分子生物研究所博士後研究  
(1988-1992)

本院分子生物研究所副研究員 (1992-迄今)

## 由激情而冷漠

### —A<sub>2A</sub>腺苷酸受體的脫敏作用

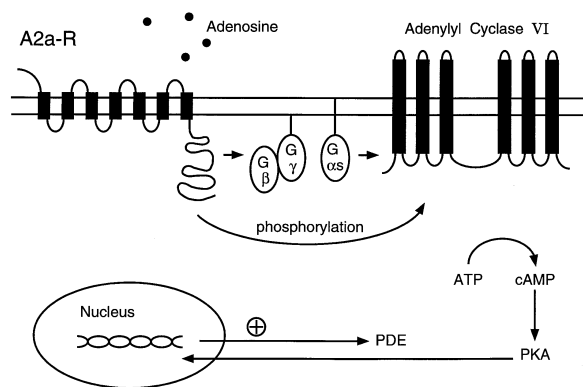
陳儀莊

生物醫學研究所副研究員

「入芝蘭之室，久而不聞其香」，第一次的經驗總是令人印象最為深刻，但習以為常之後，便漸漸由激情轉為冷漠，這種現象稱為「脫敏作用」。人體為了因應各種外界刺激，避免興奮過度，便產生了許多不同型式的脫敏作用。我們研究室所探討的便是一個神經傳導物質—腺苷酸(Adenosine)的脫敏作用。

腺苷酸是我們體內一個相當重要的小分子，可以調控多種生理功能，包括心跳、血壓、睡眠及痛覺等等。咖啡及其他含咖啡因的飲料之所以能產生提神的作用，便是由於咖啡因能干擾腺苷酸在體內的作用。為了充分利用腺苷酸，人體製造了四種稱為腺苷酸受體的蛋白質，分別為A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>以及A<sub>3</sub>。這些蛋白質負責結合腺苷酸，傳遞腺苷酸的訊號至細胞內，藉以控制身體的功能。我們在1992年自大白鼠的基因庫中，釣出A<sub>2A</sub>腺苷酸受體的基因，並進一步探討這個蛋白質的生理調控。

我們以一個類神經細胞株—PC12細胞，做為研究模型。這株細胞具有一些神經細胞的特性，並表現大量的A<sub>2A</sub>腺苷酸受體。刺激A<sub>2A</sub>腺苷酸受體會在PC12細胞中提高一個二級訊號物質(cAMP)的含量。但若是過度刺激這個受體，它所傳遞的cAMP訊號卻會愈來愈小，而造成脫敏作用。我們發現脫敏作用發生之後，cAMP訊號的傳遞活力雖然只有原來的十分之一，但在細胞表面的受體數目，以及對腺苷酸的親和力，卻沒有明顯地改變。有趣地



圖一 A<sub>2A</sub>脫敏作用的分子機轉

是，負責接收A<sub>2A</sub>腺苷酸受體的刺激訊號，而合成cAMP的酵素活性（Adenylyl Cyclase，簡稱AC）明顯降低了；而負責分解cAMP的另一個酵素(phosphodiesterase)的蛋白質含量卻大幅提高。因此，雖然細胞在反覆受到腺苷酸的刺激時，仍可以如常地收到來自A<sub>2A</sub>腺苷酸受體的訊號，但所合成的cAMP的量變少了，再加上cAMP被分解的速度變快了，如此雪上加霜之下，細胞內的cAMP濃度便只有第一次刺激時的十分之一了。

細胞是如何在A<sub>2A</sub>腺苷酸受體受到過度刺激時，將負責合成cAMP的酵素(AC)活性調低呢？蛋白質磷酸化是一個十分可能的機轉。細胞內有許多蛋白質便是利用磷酸化(phosphorylation)來改變蛋白質的結構，進一步調整該蛋白質的活力，而增加蛋白質磷酸化的酵素通稱為蛋白質激酶(Kinase)。另一類蛋白質酵素，則是將蛋白質去磷酸化，具有這種功能的酵素稱為去磷酸化酶(phosphatase)。Kinase及phosphatase的活性平衡之下，會決定細胞內各個蛋白質的磷酸化程度及活性，因此如何調控及平衡kinase及phosphatase的活性，是訊號傳導的重要課題。

我們發現，若以phosphatase的抑制劑來降低phosphatase的活性，使得細胞內蛋白質的磷酸化程度變高，負責合成cAMP的酵素(AC)的活性便會降低，可見AC的磷酸化程度可能跟其活性有關。在PC12細胞中，主要的AC活性是來自第六亞型的AC，簡稱AC6。若將純化的phosphatase和AC6直接反應，直接降低AC6的磷酸程度，則發現AC6的活性上升。我們更進一步將AC6及phosphatase的基因同時放入細胞中，同樣地，證明AC6的磷酸化程度在被phosphatase降低之後，產生cAMP的能力加強。以上實驗結果均指出：AC6的活性很可能和其蛋白質的磷酸化程度有關。

為了直接證明以上假說，我們將AC6的蛋白質片斷在大腸桿菌中大量表現，並加以純化，注射至兔子體內產生抗體蛋白。這些抗體蛋白對AC6的專一性很高，因此可以用來純化AC6蛋白質，為了得到足夠的AC6蛋白質來進行生化測試，我們也將AC6的基因表現在昆蟲細胞中，表現量的確高於其他細胞。利用這些工具，我們方能進行以下的生化測試。

在PC12細胞中，由於反覆刺激A<sub>2A</sub>腺苷酸受體所導致對於AC6的脫敏作用，可以利用蛋白質激酶C (protein kinase C)的抑制劑來加以解除。我們測試了三種不同的蛋白質激酶C抑制劑都有相同效果。蛋白質激酶C很可能在A<sub>2A</sub>脫敏作用中負責將AC6磷酸化，並抑制其活性。我們首先證明，刺激A<sub>2A</sub>腺苷酸受體的確會活化蛋白質激酶C的活性，因此蛋白質激酶C很可能在A<sub>2A</sub>受體的訊號調控上扮演重要角色。若以純化的蛋白質激酶C直接和AC6反應，不僅AC6的活性被抑制，同時也以放射性標的的方法，發現AC6蛋白質磷酸化的程度有明顯地增加。更有趣的是，若以基因工程的方

法，在PC12細胞中大量表現蛋白質激酶C， $A_{2A}$ 腺苷酸受體刺激cAMP的能力會變低。這個現象很可能是由於蛋白質激酶C活性較高，使得AC6蛋白質磷酸化的程度變高所致。此時若反覆刺激 $A_{2A}$ 腺苷酸受體，再活化蛋白質激酶C，由於AC6無法再進一步被磷酸化，便不再受更進一步的抑制。

總結以上研究證據（圖一），我們發現在PC12細胞中，過度刺激 $A_{2A}$ 腺苷酸受體，會導致蛋白質激酶C活化，將AC6蛋白質磷酸化並抑制其活性，因而生成cAMP的能力下降。另一個重要機制，則是活化蛋白質激酶A，造成水解cAMP的phosphodiesterase 的蛋白質量變多，因此分解cAMP的能力大增。綜合以上兩大結果，造成 $A_{2A}$ 腺苷酸受體在PC12細胞中的脫敏作用。



陳儀莊

學經歷：

國立台灣大學農化系學士  
(1984)

美國麻省州立大學分子細

胞學博士(1988)

美國哈佛大學醫學院博士後研究(1988-90)

本院生物醫學研究所助研究員(1991-96)、副研究員  
(1996-迄今)

## 明清傳奇藝術造境之美學分析

王瓊玲

中國文哲研究所籌備處助研究員

近代有關藝術形式中所寓含的美學特質之確認，主要係透過不同形式之藝術表現的對比所歸納。就文學領域而言，詩與劇之對比，為許多基本觀念建立之基礎。黑格爾(Hegel)之劇論在此方面之深刻的哲學分析有著極深遠的影響，他在《美學》一書中曾說道：「戲劇無論在內容上還是形式上都要成為最完美的整體，所以應該看作詩，乃至一般藝術的最高層。」在此一段話中，「戲劇」是他所討論的藝術形式，而其所說應將戲劇當作「詩」來看待之所謂「詩」，是他經過將「劇」與「詩」對比後所歸納而出之一種美學特質。此種美學特質雖經「詩」的形式凸顯而為人所觀察，卻並不必然為「詩」的形式所專有，故可以作為普遍性的藝術特質予以概念化，成為美學批評的語言。故就此段話所展現的「戲劇是詩」的命題來看，「戲劇」一詞指的是文學的特殊形式，而「詩」一詞則是指的一種普遍的美學特質。而經由黑格爾此項美學批評概念之提出，後起學者在面對詩與劇的美學研究課題時有了新的可以運用之工具。例如艾略特(T.S.Eliot)在有關於希臘悲劇及莎士比亞戲劇的評論中提出他個人有關創作詩的主張時，即使用了「劇詩」(dramatic poetry, or dramatic verse)一詞。所謂「劇詩」即是具有經由戲劇形式所凸顯的「劇」的美學特質之詩。在具體表現上，他提出了「無我之詩」(impersonal theory of poetry)的主張，即作者應刻意地將有關作者本人的傳記成分自詩的語言中抽離，尤其不當明顯地將作者內在的情感直接投入詩中，而應藉