

教育部補助大專校院延攬國際頂尖人才  
年度績效報告

學校名稱及聘任系所： 國立清華大學生物資訊與結構生物研究所	學門領域：生命科學及農學
學者姓名：林珮君	<input type="checkbox"/> 玉山學者 <input checked="" type="checkbox"/> 玉山青年學者
報告年度：110 年 (第 1 年)	

## 二、質化績效說明（執行成果得累計呈現，如：第2年之年度績效報告，可包含第1年及第2年之成果）

審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
一、玉山（青年）學者之研究工作主要內容及全程經過概述。	<p>利用冷凍電顯技術，解析蛋白質-核糖核酸複合體的高解析度結構。</p> <p>(一)學術重要貢獻與重要研究成果</p> <p>林博士是一位在傳統 X 光結晶學、和最先進的冷凍電子顯微鏡學上，都擁有豐富的經驗結構生物學家。她的研究主要是利用結構生物學的技術，來闡明前信使核糖核酸剪接反應 (pre-mRNA splicing) 的分子機制。前信使核糖核酸剪接反應是真核生物基因表現過程中極為重要的一環，也是增加蛋白質多樣性的主要機制。前信使核糖核酸剪接反應是在剪接體上進行。剪接體是一個巨大而複雜的蛋白質-核糖核酸複合體，主要由五個，U1、U2、U4、U5 和 U6 小核核糖核蛋白質體 (snRNP) 和許多蛋白質因子依序組合而成。在前信使核糖核酸剪接反應的初期，U1 小核核糖核蛋白質體會辨識介入子 (intron) 的 5'端剪接位點，U2 小核核糖核蛋白質體則辨識介入子內的分支位點。這個步驟會形成 A 型剪接體，並定位即將被切除的介入子。緊接著，U4/U6.U5 三連體 (tri-snRNP) 與 A 型剪接體結合後，形成 B 型剪接體。B 型剪接體在經由一連催化反應之後，即可轉化為具有活性的剪接體。</p> <p>林博士長期以來，致力於研究蛋白質-核糖核酸複合體的結構與其生理功能。在博士班研究期間，林博士成功利用 X 光繞射，解析出了酵母菌 SF3a 複合物的晶體結構。SF3a 複合物是 U2 小核核糖核蛋白質體的組成份子之一。透過以結構為基礎來設計的生化實驗，林博士發現 SF3a 複合物將 U2 小核核糖核酸 (U2 snRNA) 鎖定在特定的構型中，以防止 U2 小核核糖核蛋白質體過早啟動。這是確保前信使核</p>	<p>在計畫執行第一年間，已建構用來表達目標蛋白質-核糖核酸複合體的質體。目前正在優化大量表達及純化步驟。</p> <p>在協助清華大學發展冷凍電顯技術方面，新冷凍電顯輔助中心已在到職一年之內設立，超前預期目標。下一階段將依據各實驗室生物樣品的不同特性，提供數據收取和分析的專業協助，以幫助各實驗室開啟冷凍電顯實驗計畫。</p>	

審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
	<p>糖核酸剪接反應準確性的關鍵步驟之一。</p> <p>為了更深入研究前信使核糖核酸剪接反應的分子機制，林博士加入了世界知名的 Kiyoshi Nagai 博士的團隊（MRC-Laboratory of Molecular Biology, MRC-LMB）。雖然因為剪接體本身隨時維持在高度的動態狀態，也十分的不穩定，林博士依然成功地分離到了酵母菌的 B 型剪接體。經由冷凍電顯的分析，林博士揭示了 B 型剪接體是如何經由構型改變，一步步的轉化為具有活性的剪接體。B 型剪接體的結構發表在 2017 年的 <i>Nature</i> 期刊上，並因其重要性，獲選為 2017 年冷泉港實驗室 Eukaryotic mRNA processing 會議摘要書本封面。</p> <p>林博士隨後晉升為 MRC 的研究科學家，並著手探討酵母菌的剪接體如何從前信使核糖核酸分子中，正確而有效率的辨認出應該被剪除的介入子。酵母菌 A 型剪接體的冷凍電顯結構顯示，U1 和 U2 小核核糖核蛋白質體先透過鹼基配對辨識內含子，並在空間上將 5'端剪接位點移到接近分支位點附近，以利接下來的反應快速進行。這項研究提出了在前信使核糖核酸剪接反應發生前，剪接位點定位的重要見解，並且發表在 2018 年的 <i>Nature</i> 期刊。</p> <p>在林博士的研究發表之前，雖然有部分的剪接體結構已經被解出，但這些都著重於前信使核糖核酸剪接反應的中後期。相較之下，由於缺乏高解析度結構，科學界對於剪接體在反應前期的作用機制並不清楚，而林博士的關鍵研究正好彌補了這部分的空缺。林博士的研究成果在短短兩三年間，連續發表兩篇於國際頂尖期刊 <i>Nature</i>，被引用超過 150 次，並且連續兩年在核糖核酸學界中最重要的國際會議，CSHL Eukaryotic mRNA processing 會議，及</p>		

審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
	<p>RNA society 年度會議中演講，說明了林博士卓越的研究成果。</p> <p>(二)曾獲得的學術獎勵 2014 Career development fellowship MRC-LMB</p> <p>(三)執行重大研究計劃的經驗 在 MRC-LMB 工作期間，林博士參與了 10 億歐元的 ERC 研究計畫(ID:693087)，並發表了上述兩篇研究論文和兩篇文獻回顧文章。</p>		
<p>二、玉山（青年）學者未來研究主題與校務發展（包括高等教育深耕計畫）之連結及預期效益：</p> <p>(1) 學者研究規劃及目標。</p> <p>(2) 學者研究主題內容及其與學校校務發展關聯性。</p> <p>(3) 具體工作績效或成果，內容請包括專題研究計畫期中進度報告。</p> <p>(4) 預期成效（預計可達到量化或質化之具體成果）</p> <p>※如有量化績效者，請另再填寫附件 1</p>	<p>(1) 學者研究規劃及目標。</p> <p>自 2013 年，冷凍電顯技術有了革命性的突破以來，許多重要生物巨分子複合體的 3D 結構已經被解析出來。這個新技術不需要晶體，對樣品純度的要求也不像傳統 X 光繞射法和核磁共振法那樣高，再加上樣品可以保存在更為接近生理狀態的環境中，所以非常適合用來開發藥物和解析不易長出結晶的蛋白質。例如，膜蛋白、由多個蛋白質形成的巨分子複合體、以及具高度動態變化的複合物等等。隨著影像處理演算法的發日新月異，我們現在甚至可以更精確的區分出樣品的不同構型，或追蹤樣品的動態變化。這種種的優勢導致近年來，利用冷凍電顯解析出的結構，在數量呈現爆炸性的成長。為了能更有效的利用現有資源，來探索冷凍電顯在基礎科學和藥物開發方面的潛力，歐美的學術界和製藥界正積極展開合作。全球目前的趨勢是建立國家級的聯合機構，如 Cambridge Pharma EM Consortia，它是由五家製藥公司（Astex、AstraZeneca、Heptares、GlaxoSmithKline 和 UCB）以及兩個學術單位（MRC-LMB 和劍橋大學）所組成。此外，一些知名生技公司，包括 Pfizer、Novartis 和 Genentech，也建立了最先進的冷凍電顯中心來進行他們內部的研</p>	<p>(1) 學者研究規劃及目標。</p> <p>a. 協助清華大學發展冷凍電顯技術：超前預期目標，將往下一階段推進。</p> <p>b. 實驗室的研究主題：</p> <p>計畫 I. 小核核糖核蛋白質體的生成機制： 細節略</p> <p>計畫 II. 選擇性剪接的調控機制：尚未進行。</p>	

審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
	<p>究。</p> <p>在這場針對冷凍電顯的全球競賽中，臺灣目前遠遠落後。2017 年諾貝爾獎得主 Richard Henderson 曾預測，到 2024 年時，由冷凍電顯所解出的結構，在數量上將會超過 X 光繞射法。從學術發表的現況來看，想要在國際頂尖期刊上發表結構論文，冷凍電顯已經是不可或缺的標準要求。此外，冷凍電顯的解析度雖然已相當接近 X 光繞射法的解析度，但冷凍電顯尚未達到它的理論極限。估計在不久的將來，一旦硬體方面的問題得到解決，冷凍電顯將不僅僅是結構生物學領域中，可以選擇的技術之一，而是可以應用在多個面向的主流技術。基於以上因素，現在正是臺灣從海外招募專家、投資冷凍電顯設備、並迎頭趕上歐美的最好時機。考慮到林博士在冷凍電顯方面的專業知識在國際上得到高度認可，以及目前全世界都在極力爭取冷凍電顯的專業人才，國立清華大學生命科學院決定聘用林博士，並提名她爭取玉山青年學者。</p> <p>回到台灣之後，林博士將全力協助清華大學發展冷凍電顯技術，並訓練台灣下一代熟稔冷凍電顯的人才。同時，林博士會將冷凍電顯的技術，應用在她自己的兩個主要研究主題上。</p> <p>計畫 1: 小核核糖核蛋白質體的生成機制</p> <p>計畫 2: 選擇性剪接的調控機制</p> <p><b>(2)學者研究主題內容及其與學校校務發展關聯性</b></p> <p>1.研究主題內容：林博士的研究將包含兩個方向</p>		

審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
	<p>(1)計畫 1: 小核核糖核蛋白質體的生成機制</p> <p>林博士的第一個計畫是利用冷凍電顯，研究小核核糖核蛋白質體在細胞質生成過程中的關鍵步驟。</p> <p>以下略。</p> <p>(2)計畫 2: 選擇性剪接的調控機制</p> <p>在高等真核生物中，除了內含子兩端剪接位點序列和分支位點序列都發生退化外，外顯子和內含子的長度往往有巨大的差異。內含子的長度可達數千到數萬個核苷酸，但外顯子的平均長度僅為 200 個核苷酸。為了更有效率的辨認出正確的剪接點，高等真核生物演化出了選擇性剪接。</p> <p>除了原有的兩個剪接位點和分支位點外，選擇性剪接還受到許多順式核糖核酸元件（<i>cis</i>-RNA element）和反式蛋白質因子（<i>trans</i>-protein factor）的調控。最近的研究更進一步揭示了除了順式核糖核酸元件的相對位置會影響剪接結果之外，反式蛋白質因子之間也具有協同或拮抗的作用，顯示其調控機制遠比我們想像的更為複雜。為了對選擇性剪接的調控機制有更深入的理解，林博士的第二個主題將致力於研究選擇性剪接。</p> <p>以下略。</p> <p>2. 與校務發展的關聯性</p>	<p>(2) 學者研究主題內容及其與學校校務發展關聯性。</p> <p><u>研究主題與學校校務發展關聯性</u></p> <p>a. 建立冷凍電顯輔助中心：  <b>冷凍電顯輔助中心已在生命科學院建立</b>，製備冷凍樣本所需儀器如 Vitrobot 和 glow discharger 皆安裝完成。            第一年內，已訓練 13 名博士班學生及研究助理（廣泛分佈於 11 個實驗室）獨立操作儀器和製備樣品。</p> <p>b. 加強與國內和國際間的合作關係：            將與國家衛生研究院（NHRI）許恩旗博士合作，利用冷凍電顯技術分析癌細胞表面蛋白質的結構。</p>	

審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
	<p>(1) 建立冷凍電顯輔助中心（協助使用者製備和優化冷凍電顯樣品。中心不提供Titan Krios 冷凍電子顯微鏡）</p> <p>清華大學生命科學院多年來在台灣的结构生物學上處於領先地位。隨著冷凍電顯技術興起，清華大學也計畫引進冷凍電顯技術。林博士多年來在冷凍電顯技術的發源地，MRC-LMB 接受最先進的訓練。她會將第一手的知識和多年的經驗帶回清華大學，以協助生命科學院的同仁使用冷凍電顯，並培養下一代的人才。林博士提出兩項計畫需要使用中央研究院購置的 Titan Krios 冷凍電子顯微鏡。但是，與其完全仰賴中央研究院執行所有的步驟，林博士回到台灣要做的第一件事就是在清華大學建立一個技術輔助中心。它將提供人員訓練，以及除最高階電子顯微鏡以外的其他輔助儀器，讓使用者能在校製備冷凍樣本、優化樣本條件和最後的數據處理。使用者只需帶最好的樣本去中央研究院收集數據，其它的皆可在清華大學完成。由於樣本優化是解析冷凍電顯結構的瓶頸，冷凍電顯技術中心的建立將可以大大的降低成本、提高效率並增加數據收取的成功率。</p> <p>(2)加強與國內和國際間的合作關係</p> <p>清華大學一直以來，為台灣培養了許多傑出的生技人才。其優良的先天條件，為清華大學提供了絕佳的機會可以在結構生物學領域達到國際一流的水準：包括（1）擁有多位X光晶體學和核磁共振專家所組成的蛋白質體中心（2）院內擁有自己的核磁共振儀，與鄰近的同步輻射研究中心（NSRRC）也僅僅</p>		

審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
	<p>舉步之遙(3)與國家衛生研究院(NHRI)、以及冷泉港實驗室，在各領域都有長期的合作。</p> <p>林博士未來將與這些校外機構組成冷凍電顯團隊，透過設備共享、人才培訓，以及實驗計畫的合作，將清華大學在結構生物學上的長項，多面向的推廣到基礎科學以及醫學臨床上的研發，並藉此提升國際競爭力。一旦得到高影響力的成果，加上在國際知名期刊發表更多的論文，將提高清華大學和NSRRC合作籌資購買Titan Krios冷凍電子顯微鏡的機會。如此，亦可顯著的提升清華大學的國際知名度。</p> <p><b>(3)研究工作之具體做法</b> 略</p> <p><b>(4)預期成效(預計可達到量化或質化之具體成果)</b> 1.林博士將在未來五年內在同儕審核的國際期刊上發表兩到三篇論文。 2.每年在生命科學院開辦一次冷凍電顯課程，提供講座和實地操作。預計每年可以培訓五到十個熟練的使用者。</p>		



審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
	<p>3.林博士將與包括國家衛生研究院和國家同步輻射研究中心在內的實驗室協調，建立一個共享設備和專業知識的冷凍電顯合作系統。</p>	<p><b>(3) 具體工作績效或成果，內容請包括專題研究計畫期中進度報告。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 小核糖核蛋白質體的生成機制。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 發展新的酵母菌快速表達系統（由實驗室第一位碩士生負責）。</li> <li>● 其餘：略</li> </ul> </li> <li>b. 選擇性剪接的調控機制。 因人手不足，尚未進行。</li> </ul> <p><b>(4) 實際成效。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. <b>暑期舉辦冷凍電顯課程，提供講座和實地操作。</b>第一年度培訓 13 位使用者，協助 11 個實驗室開始應用冷凍電顯技術。第二年期，希望除生命科學院外，也能培訓其他學院的使用者。</li> <li>b. 已自校方申請到數千萬台幣經費，未來將以 partnership 形式，參與國家同步輻射研究中心建置台灣第二座冷凍電顯中心。</li> <li>c. 第一年尚無論文發表。</li> </ul>	

審查重點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料												
三、 <u>學校申請計畫原定目標暨支持成效</u> 。(請敘明學校協助學者進行教學研究所提供之各項配合措施或經費，如研究設備及經費、研究助理人事費、住宿搬遷、子女教育協助事項等)	<p>(一)學校整體之配套措施</p> <p>1. 新聘教師學術專案補助費(start up 起始費) 由校及院以對等比例補助研究相關之經費共新台幣 300 萬元。</p> <p>2. 宿舍及房租津貼補助 新聘教師原則優先配住「學人宿舍」，並有房租津貼補助，每月補助新台幣 10,000 元，自到職日起至多 3 年。</p> <p>3. 子女入學 國立清華大學附設實驗小學及幼兒園優先入學。</p> <p>4. 福利事項 享有生日禮券、健康檢查補助、優惠團體保險、優惠存款、體育場館。</p> <p>5. 教學資源與輔助 提供「新進教師研習營」、「教師研習工作坊」、設置「教師社群」、提供「教師教學精進錄影」服務、支援「個別教學發展計畫」。</p> <p>(二)擬聘單位(系所/院)之配套措施 生命科學學院為每個新招募的教師提供兩個辦公室（一間為教師辦公室，另一間提供給學生）和一個實驗室。初期實驗室設置，學院將會提供██████████資金。之後，根據學院的經費情況，每年將提供██████████。</p> <p>(三)學校(系所/院/校)自籌經費(相關配套措施)之項目及金額表</p> <table><tr><td>研究經費</td><td>██████████</td></tr><tr><td>住宿費</td><td>██████████</td></tr><tr><td>其他</td><td>██████████</td></tr></table>	研究經費	██████████	住宿費	██████████	其他	██████████	<p>(一)學校整體之配套措施</p> <p>1. 新聘教師學術專案補助費(start up 起始費) 學校研發處及生科院共補助新台幣██████████。</p> <p>2. 宿舍及房租津貼補助 入住「學人宿舍」，██████████的房租津貼補助。</p> <p>3. 子女入學 無子女，不適用。</p> <p>4. 福利事項 未使用。</p> <p>5. 教學資源與輔助 參加「新進教師研習營」。</p> <p>(二)擬聘單位(系所/院)之配套措施 獲得兩個辦公室和一個實驗室。自生命科學院獲得██████████做為初期實驗室設置資金。獲聘第一年中時獲得院經費██████████。</p> <p>(三)學校(系所/院/校)自籌經費(相關配套措施)之項目及金額表</p> <table><tr><td>研究經費</td><td>██████████</td></tr><tr><td>住宿費</td><td>██████████</td></tr><tr><td>其他</td><td>██████████</td></tr></table>	研究經費	██████████	住宿費	██████████	其他	██████████	
研究經費	██████████														
住宿費	██████████														
其他	██████████														
研究經費	██████████														
住宿費	██████████														
其他	██████████														

審 查 重 點	預期達成目標	執行績效及目標達成情形說明	檢附資料
四、 <u>玉山學者</u> 團隊合作情形(請敘明團隊成員及合作方式)(玉山青年學者免填)	免填	免填	
五、 <u>玉山</u> (青年)學者國際化合作，鏈結接軌國外學術資源合作交流，與學校發展相結合；學者亦應善用其國際學術網絡資源，協助任職學校國際化，推動國際交流合作(包括國際師生交換、跨國合作研究、雙聯學制)	無	無	

## 量化績效說明

項目		成果及具體工作績效	說明
1. 人才培育		碩博班課程 3 堂 學士班課程 2 堂 博士生 0 人 碩士生 1 人 學士生 0 人 其他_____	生科研究導讀（大學部課程） 專題討論 上下（博碩班課程，英語） 物理生物化學（博碩班課程） 書報討論（大學部課程）  單分子冷凍電顯樣品製備 （暑期課程）
2. 論文著作	國內	期刊論文 0 篇 專書及專書論文 0 本 研討會論文 1 篇 技術報告 0 篇 其他____	
	國外	期刊論文 0 篇 專書及專書論文 0 本 研討會論文 0 篇 技術報告 0 篇 其他____	
3. 專題演講		1 場次	2022 生物夏令營 受邀講者
4. 專利 （含申請中）	國內	0 件	
	國外	0 件	
	<input type="checkbox"/> 不適用		
5. 產學合作		產學合作企業 0 家	
		產學合作計畫 0 案	
6. 技術移轉		技轉授權____項	
		技術移轉授權金合計（金額）____元	
		<input type="checkbox"/> 不適用	
7. 其他		科技部計畫 1 件（2022-2024）	