

# 中原大學水生生物毒理與藥理研究中心 (第四期季刊\_20221120)

## ❖ 研究中心舉辦之活動

### 微距攝影景深合成工作坊 —2022.09.30

本攝影工作坊是由「中原大學奈米中心 — 水生生物毒理與藥理服務平台」所舉辦之教學與技術推廣講座。在實作課程中,蕭崇德教授將教授與分享純手動與全自動景深合成(focus extension)儀器組裝與操作,堆疊出高解析度與大景深的微距影像,歡迎有興趣的人員報名參加。

\* 蕭教授微距攝影相關成果可參見：  
<https://rb.gy/3q791d>

\* 講員：蕭崇德教授  
(水生生物毒理與藥理研究中心主任)

\* 日期：2022/09/30 (周五)

\* 地點：中原大學生科館 201

\* 時間：10:00-15:00

\* 時程表：

10:00-12:00 手動景深合成儀器組裝與操作

12:00-13:00 午餐時間

13:00-14:30 全自動景深合成儀器組裝與操作

14:30-15:00 綜合討論與經驗交流

\* 費用：免費 (中餐可以代訂,但須自己付餐費 100 元)

本工作坊是由「中原大學奈米中心 — 水生生物毒理與藥理服務平台」所舉辦之教學與技術推廣講座。在本次昆蟲超微距顯微攝影技術工作坊,邀請研究中心蕭崇德主任分享自身過去的超微距攝影經驗,與自行組裝的超微距攝影裝備。此活動能給更多研究相關人員帶來研究上的便利!活動對象國內各大專院校以及有興趣人士約 20 人。活動內容包含超微距攝影原理解說、自動與手動景深合成裝置、Helicon remote/focus 與大圖拼接軟體操作與昆蟲標本清洗與光亮回復、自製高光度柔光罩與一些實用心得分享等,參加學員表示相當

滿意能夠親自動手進行實作,對本中心舉辦之活動表示高度認同感。

中原大學 函

機關地址：320314桃園市中壢區中北路20  
0號  
聯絡人：張登  
聯絡電話：03-2653003  
傳真：03-2653019

受文者：如行文單位

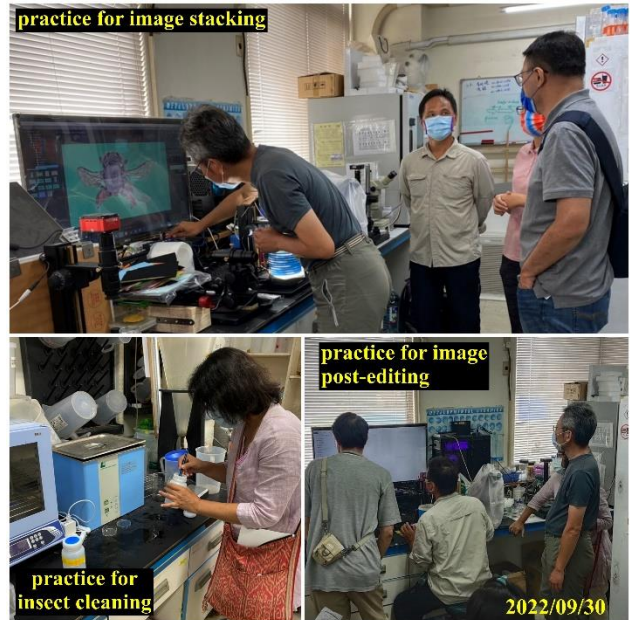
發文日期：中華民國111年8月2日  
發文字號：原理字第1110002689號  
類別：普通件  
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：函知本校辦理「微距攝影景深合成工作坊」相關資訊,邀請貴校師生報名參加,請查照並惠予公告周知。

說明：

- 一、旨揭工作坊授課老師蕭崇德教授將傳授與分享純手動與全自動景深合成(focus extension)儀器組裝與操作,堆疊出高解析度與大景深的微距影像,歡迎有興趣者報名參加。
  - 二、微距攝影相關成果可參見網頁：<https://rb.gy/3q791d>。
- 活動相關資訊如下：
- (一)主辦單位：本校奈米科技中心(水生生物毒理與藥理服務平台)。
  - (二)時間：111年9月23日(星期五) 10時至15時。
  - (三)地點：本校生物科技館201室。
  - (四)對象：各大專院校師生。
  - (五)費用：免費。
  - (六)報名表單：<https://forms.gle/eBL5mdNDyHNXYrQk8>。

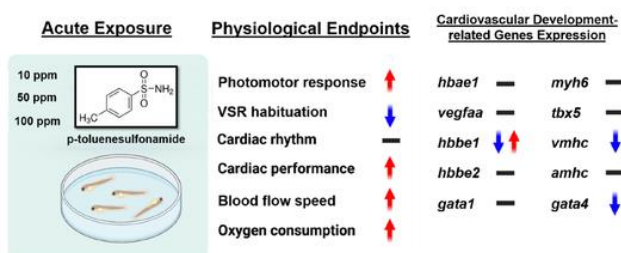


## 研究中心近期發表

本研究中心主要研究發表於《Current Protocols in Toxicology》、《Cardiovascular Toxicology》、《Oxidative Medicine and Cellular Longevity》、《Drug and Chemical Toxicology》、《International Journal of Molecular Sciences》、《Molecules》、《Environmental Pollution》、《Biology》、《Antioxidants》、《Cells》等知名期刊。

<https://www.researchgate.net/profile/Chung-Der-Hsiao/research>

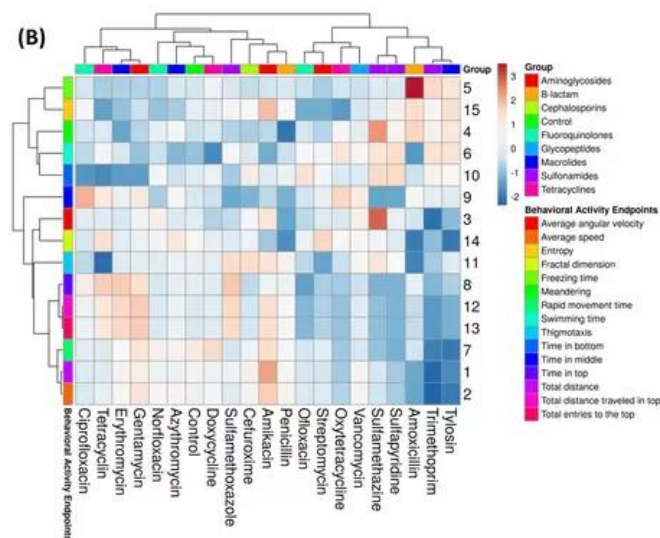
## 對甲苯磺胺抗癌藥的心血管與運動活力之潛在毒性評價



對甲苯磺胺 (p-TSA) 是一種具有抗腫瘤活性的小分子藥物，因其抗癌藥理活性而受到研究人員的廣泛關注。由中原大學生科系蕭崇德教授領導的研究團隊與義守大學化學工程學系洪志勳教授及博士生楊友華醫師，通過使用斑馬魚作為活體動物模型，探索了亞致死濃度下 p-TSA 的潛在心血管和神經毒性。與結構本體甲苯(Toluene)相比之下，急性毒性試驗發現 p-TSA 對斑馬魚幼魚的總體毒性相對較低 (96 小時 LC50 大於 200 ppm)。在心臟毒性試驗方面，研究發現 p-TSA 對斑馬魚心臟毒性較小，因為 p-TSA 的暴露並不會誘發心臟生理與分子標誌表現參數的顯著變化。急性 p-TSA 暴露可以顯著增加光運動測試期間的幼魚運動活動，但長時間暴露會降低斑馬魚胚胎的運動驚嚇反射活動。在急性 p-TSA 處理組中，也觀察到更高的生物耗氧量和血流速度提升等現象。最後，通過分子對接，研究團隊發現 p-TSA 對骨骼肌肌球蛋白 II 亞片段 1 (S1)、ATP 酶活性、肌動蛋白和 Ca<sup>2+</sup> 刺激的肌球蛋白 S1 ATP 酶和 V 型質子 ATP 酶等可能的靶向蛋白具有較高的親和力，推論 p-TSA 可能透過干擾肌肉中的標的蛋白進而造成運動活性的改變。p-TSA 和這些靶向蛋白質間的相互作用，可以替 p-TSA 對斑馬魚相對生理上的

變化，提供可能作用機轉的創新見解。本研究已於近日發表於生物化學領域的 [Biomolecules](#) 期刊。

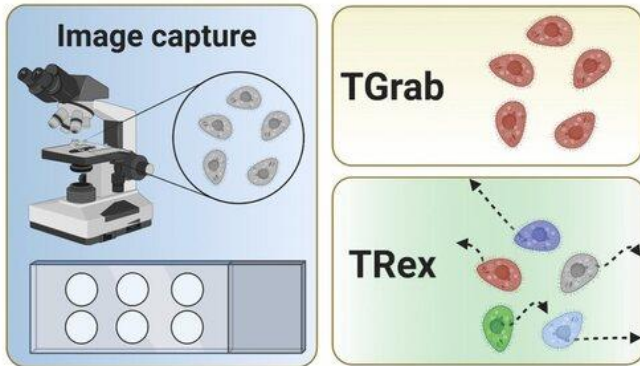
## 以碎形維數和熵評估斑馬魚暴露於抗生素後的運動複雜性



抗生素廣泛用於水產養殖，以防止細菌感染和疾病傳播。一些抗生素在水中的半衰期相對較長，可能會對標的魚類產生一些不利影響。中原大學醫學工程系葛宗融教授與生物科技系蕭崇德教授合作，透過行為表型分析了 20 種常見的抗生素對斑馬魚的潛在影響。在急性暴露於低濃度 (100 ppb) 的抗生素約 10 天后，研究團隊對成年斑馬魚進行了三維運動追蹤，並利用碎形維數和熵分析魚類的運動複雜性。結合行為學參數與數學降維分析，研究團隊發現阿莫西林(amoxicillin)、三甲氧苄啶(trimethoprim)和泰樂菌素(tylosin)對斑馬魚空間運動具有較顯著的影響。在後續研究中，以更低的劑量 (1 和 10 ppb) 進行暴露，還是能觀察到對空間運動造成的顯著變化，如總距離活動、平均速度、快速運動時間、角速度、頂部/底部持續時間和蜿蜒運動等，而這些行為與神經運動、焦慮水平和壓力反應有著高度相關性。本研究提供了活體動物的實驗證據，支持應謹慎處理抗生素在水生生物上的使用，因為它們會引起魚類行為改變的顯著影響。本研究已於近日發表於生物學領域 Q1 排名的 [Antibiotics](#) 期刊。



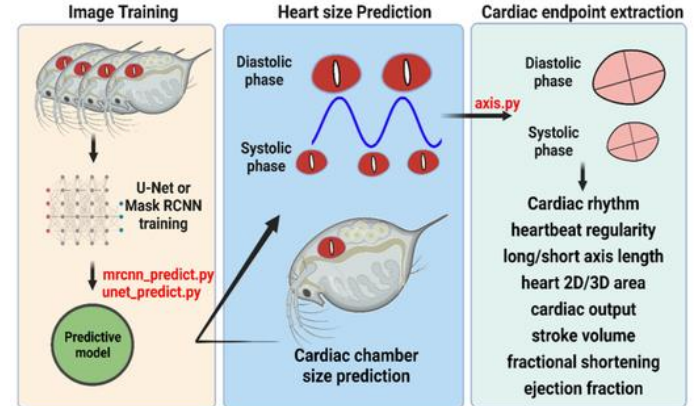
## 建立四膜蟲之高通量且可多參數評估的運動追蹤分析法



包含纖毛蟲等在內的異營性原生生物，是真核單細胞微生物，具有體積小、生長迅速、易於實驗室內高密度培養等特性，適用於生態毒性評估與細胞生理相關的研究。過去在原生生物中進行毒理評估主要借助量測細胞生長的抑制狀況，但實驗時間較長且可供觀測的參數有限；若進行運動追蹤，則主要採用特殊商業軟體或 ImageJ 公用軟體，卻具有成本高或操作通量低的缺點，所測量的運動參數也受限於軟體提供的設定。臺南大學曹哲嘉助理教授與中原大學蕭崇德教授合作，使用基於人工智慧機器學習的 TRex 公用軟體，結合 VBA 巨集指令，建立了可供高通量測量纖毛蟲四膜蟲運動的記錄分析與作業流程，可量測包含總距離、速度、爆發運動、角速度、蜿蜒和旋轉運動等多種參數。為了驗證效用，研究團隊量測了纖毛動力蛋白 DYH7 基因剔除品系，與處於貧養飢餓狀態的四膜蟲運動活性，都可以檢測到運動速度顯著減少和行為改變；進一步檢測暴露於不同濃度銅離子狀態下的細胞運動行為，也成功量測出硫酸銅暴露後造成運動顯著減少的 EC50，發現與傳統毒理測試的生長抑制之測定值相比，利用本研究建立的實驗方法，確實可在短暫處理後內即能獲得相似有效的毒性評估結果。最後，針對不同處理下所量測得到的多重運動參數，研究團隊利用數學工具進行降維分析，顯示可有效地對不同的處理下所造成四膜蟲運動改變進行分群，可論證此一多參數評估分析法的有效性。綜合本研究的成果，顯示此一創新工具可為四膜蟲的運動追蹤，提供了強大的分析方法，日後可用以此進行高通量、快速分析潛在環境毒物對生物的影響，且此方法亦具有擴充潛力，可望應用運動行

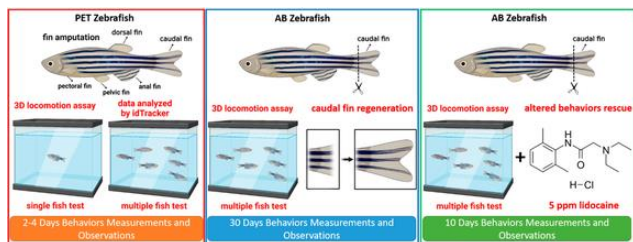
為分析於其他相關生物學領域上。本研究已於近日發表於細胞生物學領域的 [Cells](#) 期刊。

## 利用深度學習進行水蚤心臟生理與毒理的自動化量測



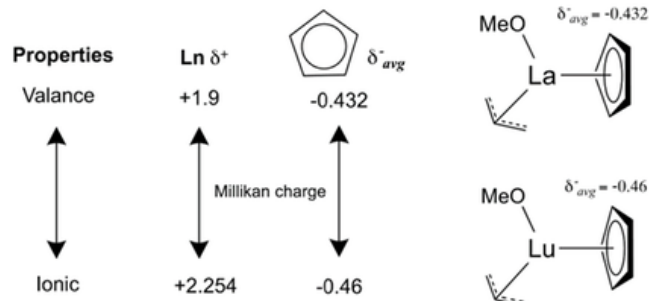
水蚤是一種重要的無脊椎動物模型，可以用於生態毒性研究。與哺乳動物相比，水蚤的心臟結構相對簡單（只有一個腔室），體積相對較大，並且具有快速跳動的特性，水蚤的心律可以用來有效評價環境化學物質的潛在心臟毒性。過去以前的測量水蚤心腔容積方法主要是基於 ImageJ 軟體，在收縮期和舒張期利用手動計數，具有效率低、操作繁瑣等缺點。中原大學生物科技系蕭崇德教授與屏東大學資訊科學系林義凱教授與應用化學系黃鐘慶教授研究團隊透過深度學習法，為水蚤心腔大小估計提供了一個嶄新且自動化的方案。使用 U-Net 和 Mask RCNN 兩種卷積網絡對三種不同的水蚤進行圖像分割與訓練，結果表明，Mask RCNN 在水蚤心腔分割的表現優於 U-Net。使用 OpenCV 可以分析 Mask RCNN 生成的預測心臟長短軸，進一步可以評價用除草劑對水蚤心臟生理的影響。在除草劑嘉磷塞暴露後觀察到水蚤的每搏輸出量、心輸出量和縮短分率顯著增加。總體而言，本研究團隊建立的預測 Mask RCNN 深度學習模型，首次為水蚤的心腔大小和心臟生理測量，提供了一種方便且穩健的方法。這種創新工具可以協助更多科學家，以自動化分析的高效率，利用水蚤進行化合物對心臟生理與毒理相關的研究。本研究已於近日發表於生物學領域 Q1 排名的 [Animals](#) 期刊。

## 以數學模式分析斑馬魚運動行為顯示尾鰭截肢影響行為模式的主因為疼痛



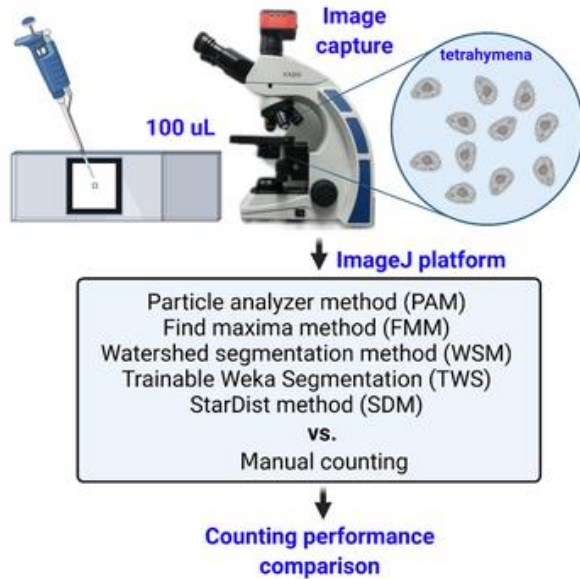
鰭在許多成年魚（包括斑馬魚）的游泳中發揮著重要作用。斑馬魚鰭由成對的胸鰭和腹鰭與不成對的背鰭、臀鰭和尾鰭組成，在魚類運動中具有特定的功能。鰭截肢是各種實驗的常見程序，尤其是在斑馬魚中。然而，過去較少研究全面比較每個鰭截除對其行為的急性和慢性影響。由中原大學物理系楊仲準教授、生物科技系蕭崇德教授與屏東大學應用化學系黃鐘慶教授領導的研究團隊，利用碎形維度和熵兩種數學指標分析魚鰭截除後斑馬魚在空間運動的行為變化，結果顯示尾鰭截除將導致明顯的運動複雜性降低。此外，研究團隊還發現運動複雜性降低的主因不是由於尾鰭長度縮短的機械變化，而是來自魚鰭截除後引起的疼痛所造成，因它們的行為在尾鰭完全再生之前已完全恢復。且若在魚鰭截肢同時添加止痛劑利多卡因（lidocaine），可以明顯改善魚鰭截除後的運動複雜性降低。本研究的重要性在於發現斑馬魚鰭截除後的确會誘發疼痛，且疼痛程度足以改變其運動行為模式，以及建議術後鎮痛劑使用對於行為觀察研究的重要性。本研究已於近日發表於生物學領域 Q1 排名的 [Biology](#) 期刊。

## 稀土鑰系元素的原子數影響其對斑馬魚胚胎的毒性



隨著稀土元素被廣泛應用在工業領域，不當排放的稀土元素會如何影響生物成為了重要的議題。先前對稀土元素的毒性討論侷限在其中幾種元素，如今需要一個更全面的研究來探討稀土元素的生物毒性以及致毒機轉。由屏東大學應用物理系李建興教授、中原大學生物科技系蕭崇德教授、醫學工程系葛宗融教授與高雄醫學大學生物科技系林盈廷教授領導的研究團隊，從量子化學的角度探討鑰系元素對斑馬魚胚胎毒性的影響。結果顯示鑰系元素的原子數和毒性有顯著關聯，且鑰系元素的電荷 (Milliken charge, aromatic Cavg charge) 也被發現和毒性有關，這暗示著鑰系元素可能是經由和蛋白中的芳香環的氨基酸螯合產生毒性，而增強鑰系元素的離子特性可以降低其生物毒性。本研究的重要發現是首次提出鑰系元素的生物毒性和原子數具有關聯性。本研究已於近日發表於毒理學領域 [Toxics](#) 期刊。

## 原生動物數量精準定量方法的建立



四膜蟲屬於纖毛蟲原生生物，體積小且易培養，是適合利用定量細胞的生長作為評估水域環境污染的指標生物。以往測量原生生物數量的方法主要依靠血球計數器手動計數，存在變異大、效率低的問題。儘管可以使用先進的細胞計數設備，但是由於價錢昂貴的緣故無法成為實驗室中常規的定量方法。在這項研究中，台南大學曹哲嘉教授與中原大學蕭崇德教授團隊利用 ImageJ 免費開源軟體，使用粒子分析法（PAM）、尋找最大值法（FMM）、可訓練的 WEKA 分割法（TWS）、分水嶺分割法（WSM）和 StarDist 法（SDM）等五種不同方法進行四膜蟲數量測量，並與手動計數相互比較。在測試的五種方法中，五種方法都可以得到不錯的細胞計數結果，但基於深度學習的 SDM 法，在四膜蟲計數精準度表現上最為突出。本研究成果為科學家提供了一種方便的工具，擴充了進行四膜蟲生態毒性評估細胞計數的優化方法。本研究已於近日發表於生物學領域 Q1 排名的 [國際分子科學](#) 雜誌期刊。