

—優等獎

• 學生：胡婉詩 指導教授：孔繁璐 助理教授

Analysis of FKBP12 gene expression profile and protein interaction in AD's pathogenic pathway

中文摘要

A β 胜肽的沉積現象為阿茲海默症的一種病理特徵。A β 胜肽是由其前驅蛋白 amyloid precursor protein (APP) 經由酵素切割而形成的蛋白分解產物。已知免疫抑制劑FK506會與一些FKBPs (FK506 binding proteins- FK506接合蛋白)家族的蛋白質形成複合物，而降低A β 的神經毒性。這些蛋白質中包括了一個分子量為12 kDa的蛋白- FKBP12。到目前為止，大家對FKBP12的生理功能仍不十分清楚。為了對FKBP12在阿茲海默症的致病過程所扮演的角色有進一步的認識，我們希望能先觀察在ER stress的狀態下FKBP12的基因表現是否有所變化。我們發現在加入衣黴素(tunicamycin)四小時之後，利用RT-PCR或Western blotting所測得之FKBP12基因表現均有減少的現象。我們另外發現FKBP12可能與位於APP C端的 intercellular domain (AICD)間有交互作用。接下來我們將發展監測A β 產生的分析系統，進而判斷FKBP12是否參與調控APP的蛋白分解過程。

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the presence of amyloid beta (A β) peptide, a proteolytic product of amyloid precursor protein (APP) processing. An immunosuppressant agent FK506, which forms complex with various FK506 binding proteins (FKBPs), including a 12 kDa protein FKBP12, can attenuate A β neurotoxicity. The exact functions of FKBP12 still remain unknown. To identify the role of FKBP12 in the pathogenic progress of AD, we study its gene expression level under ER stress. Using RT-PCR, reduction of gene expression level was observed in the early 4 hours of tunicamycin treatment. Protein expression levels by western blotting analysis further suggested the differences. Our preliminary results suggest that FKBP12 may be associated with the c-terminal APP intercellular domain (AICD). The next step is to develop an assay system for monitoring the production of A β to determine whether FKBP12 participates in the proteolytic processing of APP.

註：研究期間：94年7月1日至 95 年2月底止，計8個月

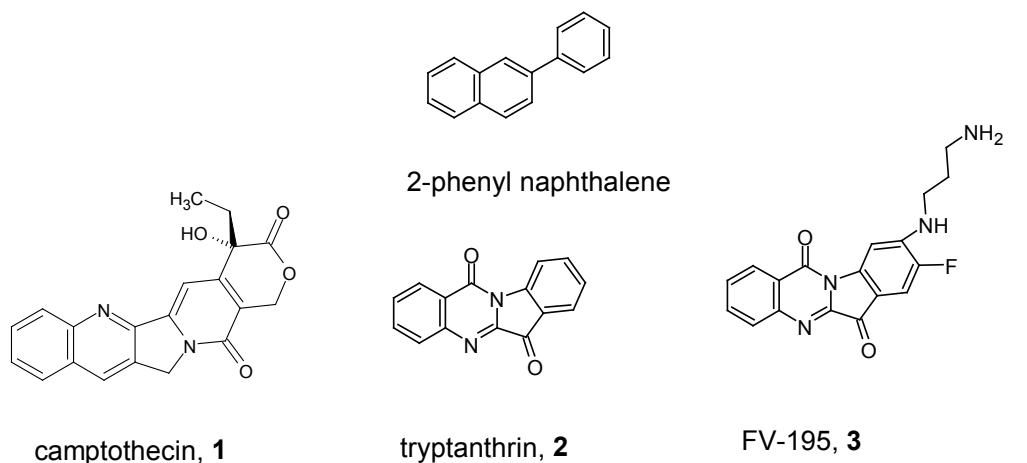
一佳作獎

• 學生：王筱君 指導教授：陳基旺 教授

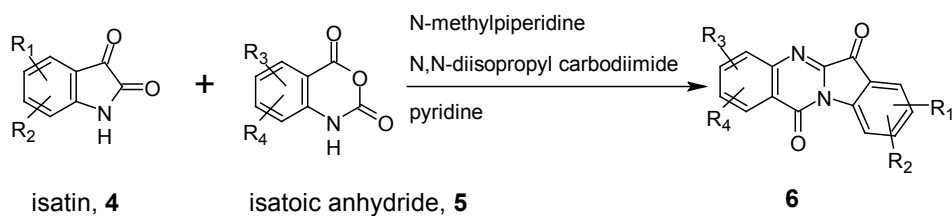
Tryptanthrin衍生物之合成與生物活性之評估

中文摘要

根據鄭家駿教授所提出之假設，「若苯基接在萘環二號碳上，或其他雜環具有類似分子構形者，此類化合物廣泛地具有生物或藥理活性。」如天然物喜樹鹼(1)、板藍根萃取物中重要成份色胺酮(2)等，皆具此有平面結構，而喜樹鹼已證實可抗癌。本實驗室曾優化色胺酮結構，如FV-195(3)(圖一)，平面結構部份可和DNA鹼基堆疊，側鏈取代可穩定寡核苷酸和三股DNA結構；而色胺酮結構可由isatin(4)合成。本研究著手合成具不同取代基之isatin，可作為未來相關研究之起始物；並以(4)為起始物，和isatoic anhydride (5) 進行耦合反應，合成具平面結構之FV-195類似物(6)(方程式一)，期望其具有抗癌活性。



圖一、具2-phenylnaphthalene-type構形之化合物



方程式一、以isatin(4)合成FV-195(3)類似物

—佳作獎—

• 學生：張瑋凌 指導教授：顧記華副教授

PN-3-MQ在人類前列腺癌細胞的抗癌作用探討

中文摘要

首先，我們對三種化合物PQ-6-MO、PN-3-MQ與Doxa做抗癌活性篩選，以sulforhodamine B (SRB) assay測定其對PC-3細胞之生長活性的抑制效果。研究發現化合物PQ-6-MO與PN-3-MQ有不錯的抗癌活性，以PN-3-MQ抑制作用最強，其50%抑制濃度 (IC₅₀)為0.04 $\mu\text{g/mL}$ 。利用流式細胞儀來觀察PQ-6-MO、PN-3-MQ與Doxa對細胞週期造成的變化，結果發現化合物PQ-6-MO與PN-3-MQ能使腫瘤細胞週期停止在G2/M期。我們挑選PN-3-MQ做更進一步的研究，選用Taxol及vincristine和PN-3-MQ比較其對細胞週期的影響。在細胞給予taxol、vincristine和PN-3-MQ 6小時後，發現停留在G2/M phase之細胞所佔比例皆逐漸上升，且隨著作用時間越長而更為明顯，在48小時後hypodiploid phase有明顯增加。在顯微鏡下觀察細胞給予PN-3-MQ後的變化，發現處理6小時後，開始有部份細胞為變成圓形，細胞膜完整沒有破裂，與正常細胞明顯不同。隨著時間增加變成圓形的細胞數量逐漸增多，於18~24小時達到最多，36小時以後，許多細胞死亡而失去附著能力。接著，我們利用西方墨點法探討各種與細胞凋亡相關的蛋白經PN-3-MQ作用後之表現。在caspase方面，由實驗結果可以看出PC-3細胞經PN-3-MQ作用6小時後caspase-3與caspase-8即有活化情形出現，但caspase-6與caspase-7則無明顯變化，caspase-9則是在36小時後，pro-form才有減少的現象，而XIAP雖有增加的現象，但對caspase並沒有造成顯著的抑制效果。在death receptor方面，Fas的變化不明顯，而細胞中的Fas-L也沒有增加的現象。至於Bcl家族蛋白方面，Bcl-2與Bcl-XL有磷酸化的現象，18小時後，磷酸化最為明顯，t-Bid則沒有明顯變化。綜合以上結果，PN-3-MQ所造成的細胞凋亡可能涉及caspase cascade的參與，並藉由使細胞停留在G2/M時期而達成抑制細胞生長的效果。