

化學生物簡介

**Molecular and Developmental
Biology Laboratory**

陳曜鴻 (Yau-Hung Chen)

化學生物學的定義

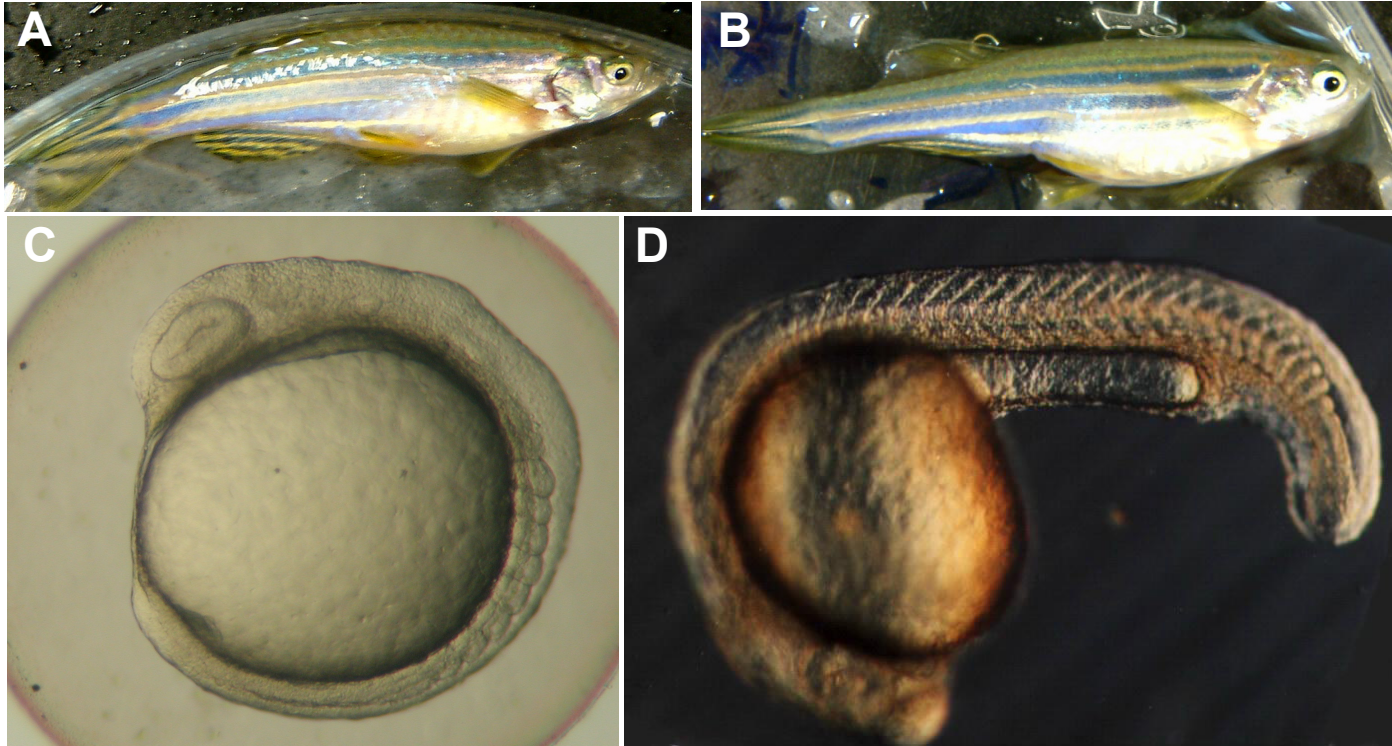
- 化學生物學（**Chemical biology**）是哈佛大學的 **Stuart Schreiber** 等人所提倡，利用分子生物學的手法，搭配有機化學的方式，探討細胞內核酸或是蛋白質等生物體內分子的功能或是反應。其中，又以探討DNA或是RNA等為對象的，又稱為化學遺傳學。
- 在傳統的生物學或是遺傳學中，通常是利用基因本身的手法，將基因表現後，探討生物體分子內本的交互作用，以及調控機制等解析。而化學生物學則是利用有機化學的方式，進行分子的合成，進而探討這些分子對於生物內反應本身的作用等。

化學生物學的研究範圍

- 醣蛋白化學
- 蛋白質體學
- 毒物測試
- 藥物開發

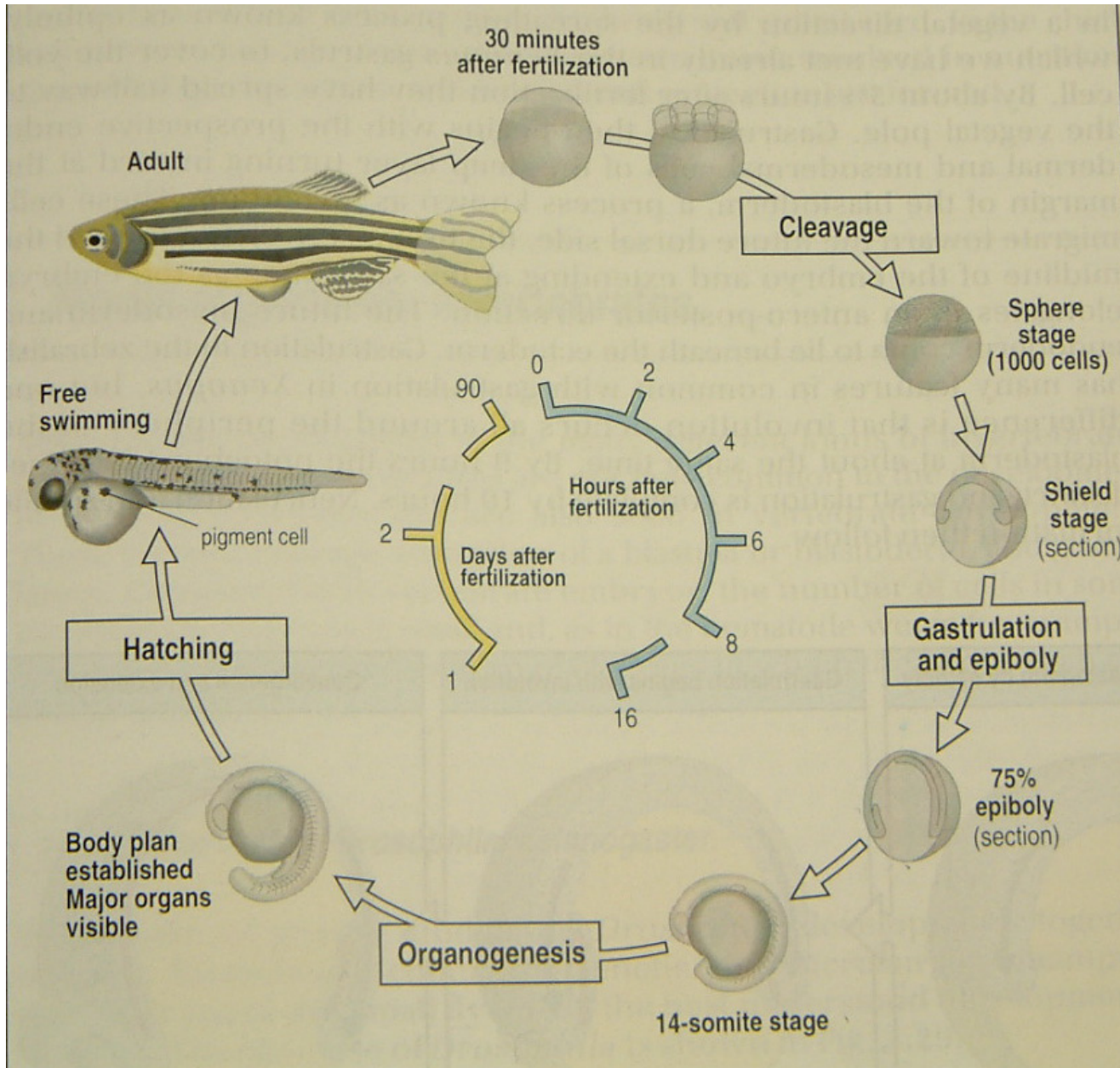
演講內容

- 斑馬魚在化學生物研究上的優勢
- 環境毒物測試與藥物篩選
- 食品與藥物安全測試
- 開發生物螢光染料



斑馬魚的外型：斑馬魚是一種淡水熱帶魚，公魚體表略呈橘黃色(A)，母魚的腹部則較為飽滿(B)。授精後的胚胎為透明狀，可直接透過顯微鏡觀察。(C)授精後約16小時；(D)授精後約25小時。

斑馬魚生命週期

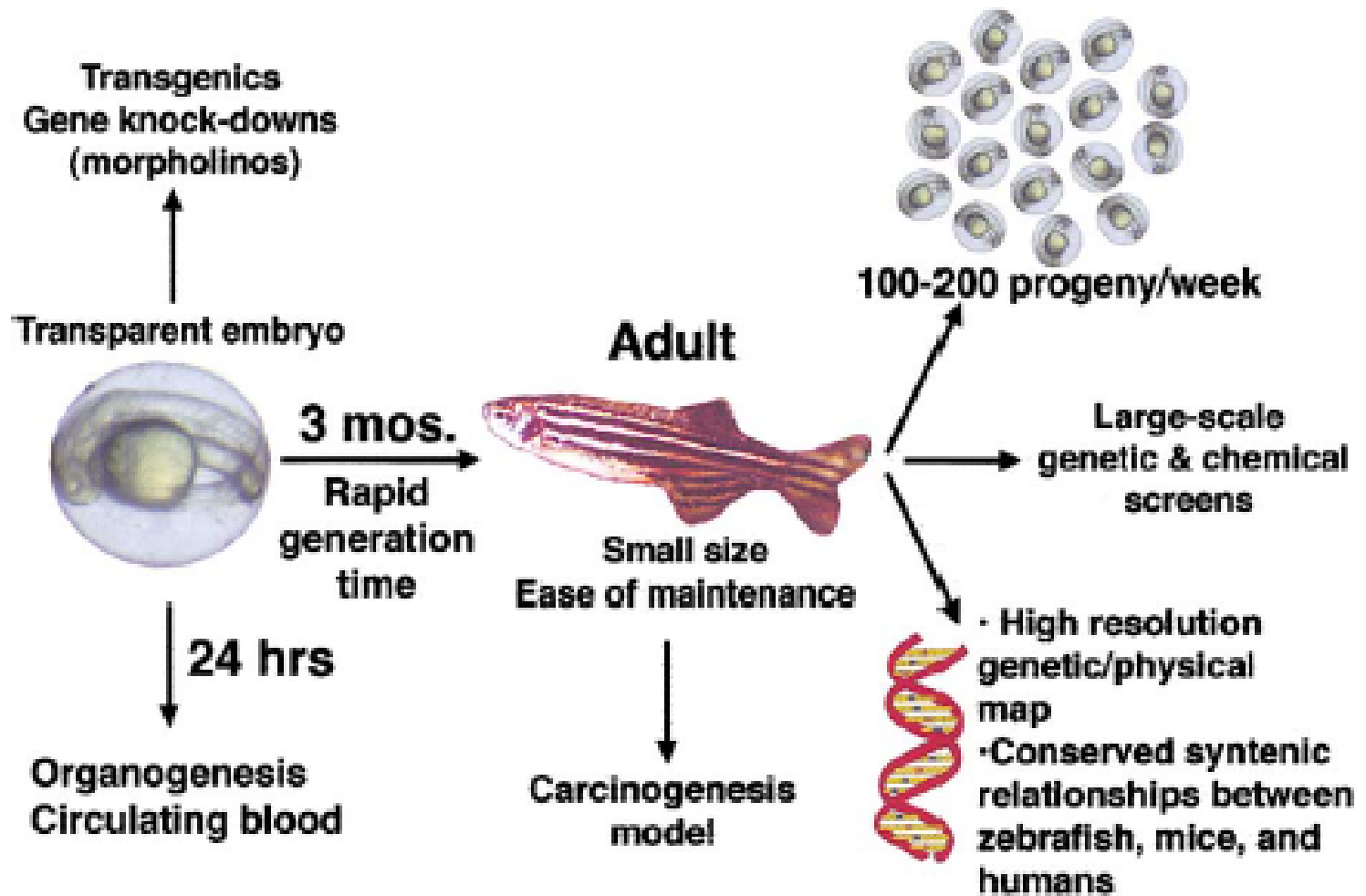


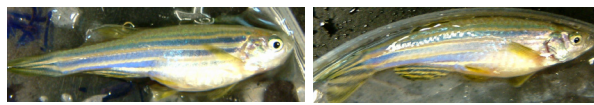


斑馬魚做為研究模式物種的優勢

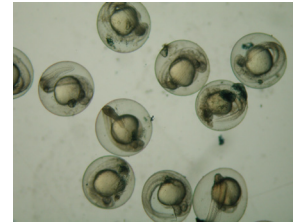
- 生命週期短，全年皆可快速繁衍大量子代
- 可用光週期控制產卵時間
- 胚胎透明便於活體觀察內臟器官發育
- 胚胎發育迅速，24小時內body plan建立，大部分內臟器官例如：心、肝、腸、腎都在96小時內發育完成
- 基因體大小約為人類的一半，且已完成解碼，目前已有多種臟器發螢光之基因轉殖魚可供利用

斑馬魚做為研究模式物種的優勢





交配產卵

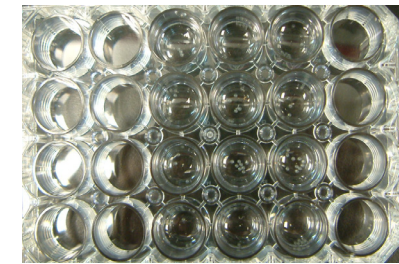
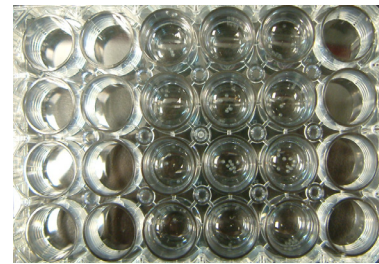
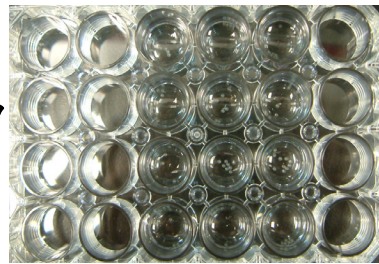


加入測試品A

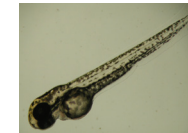
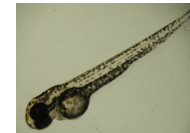
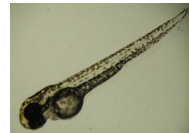
加入測試品B

加入測試品C

養在24孔培養槽中



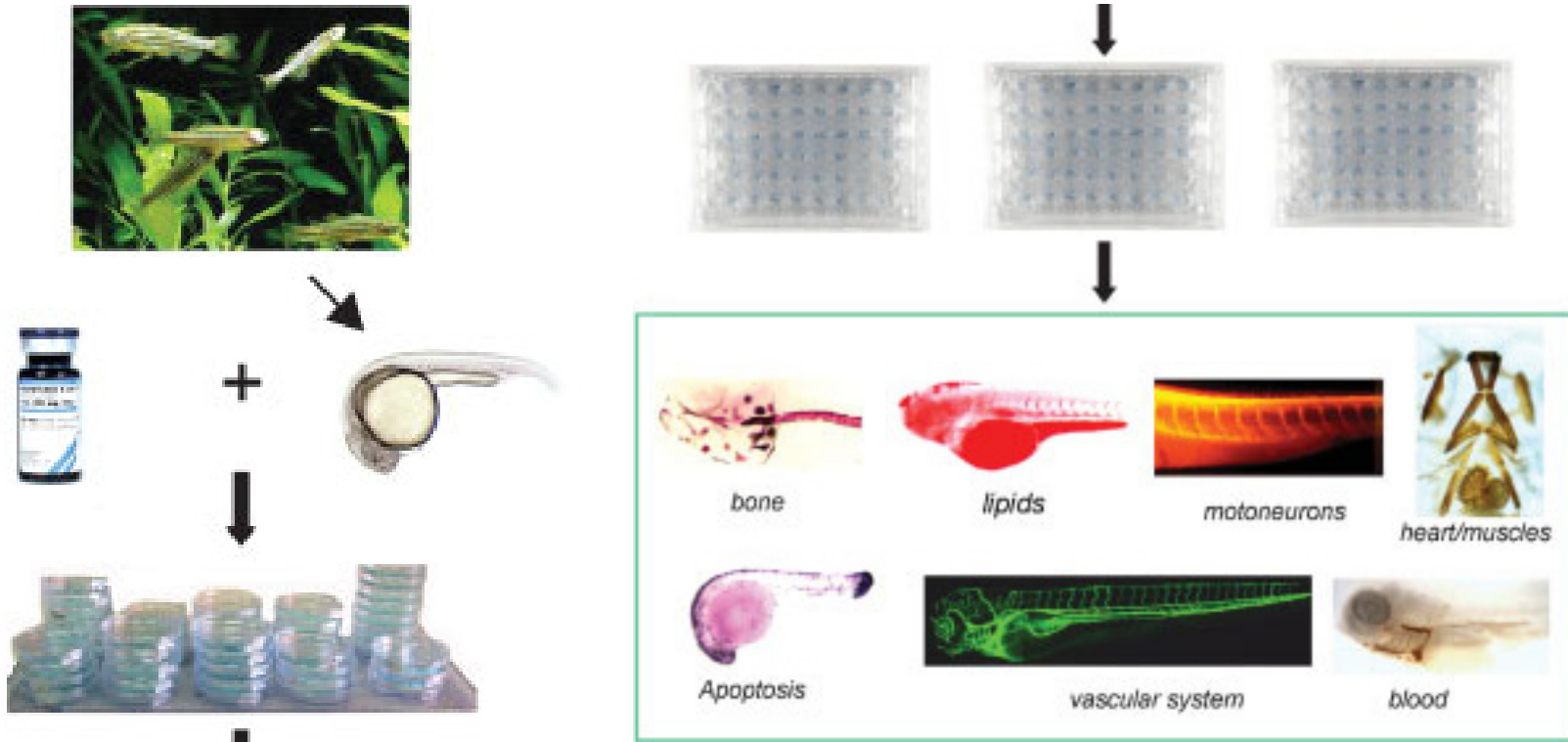
觀察胚胎發育過程
是否被干擾或破壞



測試品A可能有毒

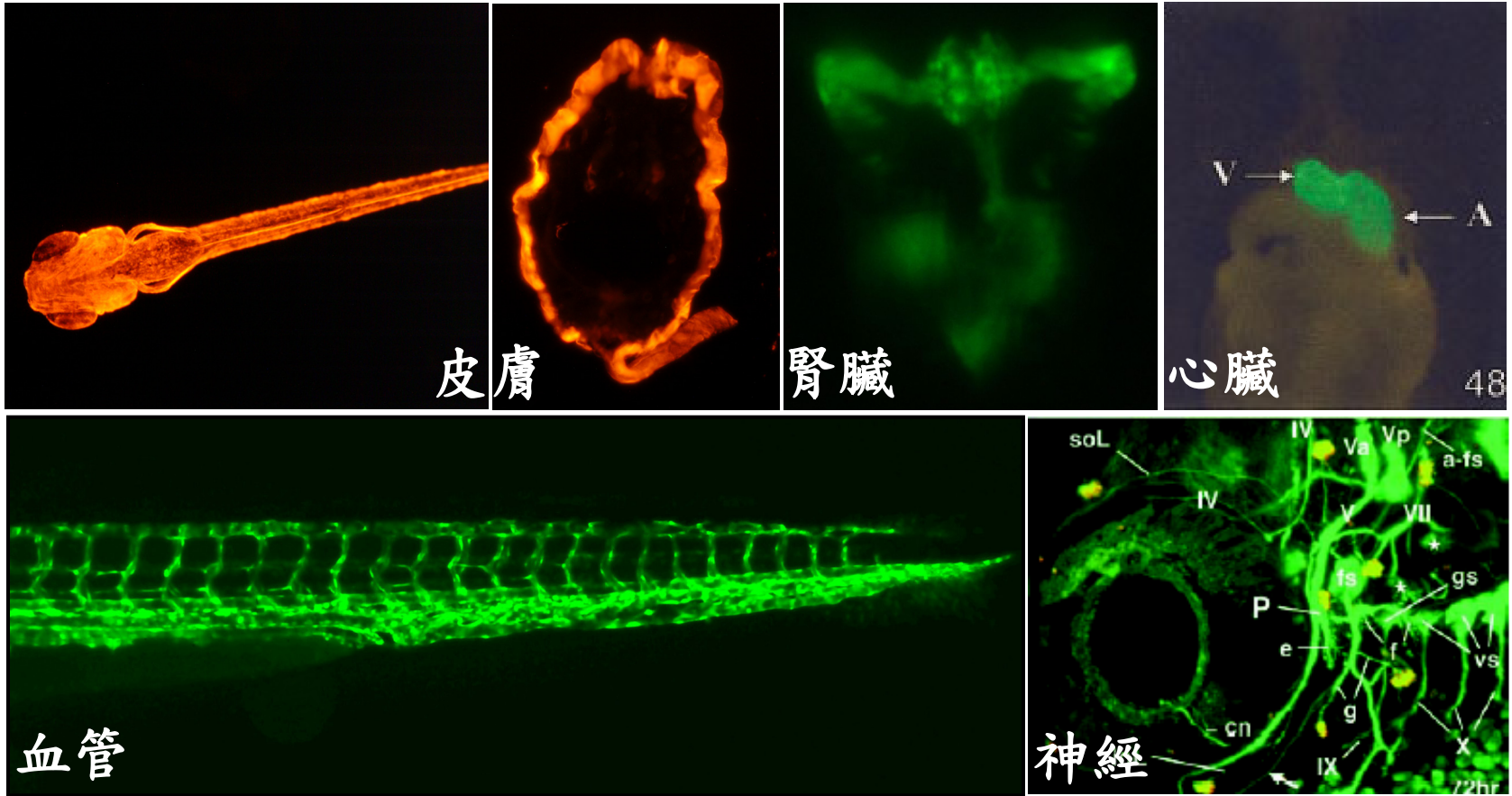
利用斑馬魚來進行毒性測驗：先讓成魚自然交配產卵，再將授精後的胚胎數個一組，養在24孔培養槽中，最後加入欲測試的測試品ABC，如果測試品A會影響胚胎發育的過程，則可能有潛在的生物毒性。

斑馬魚在化學生物研究上的優勢

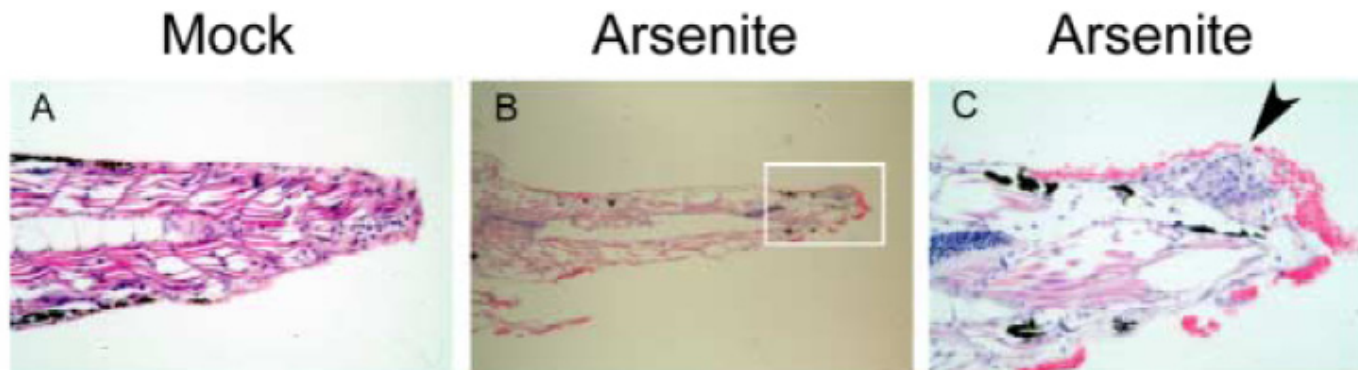
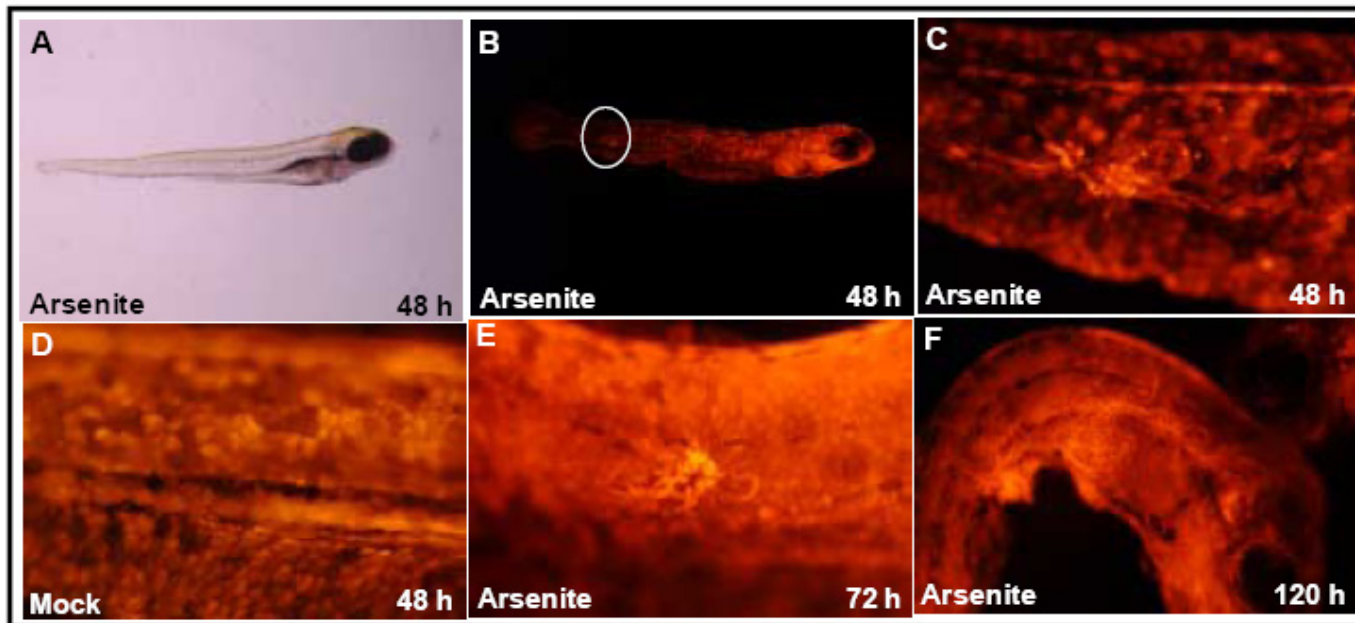


Langheinrich 2003

各種不同部位發螢光之基因轉殖魚

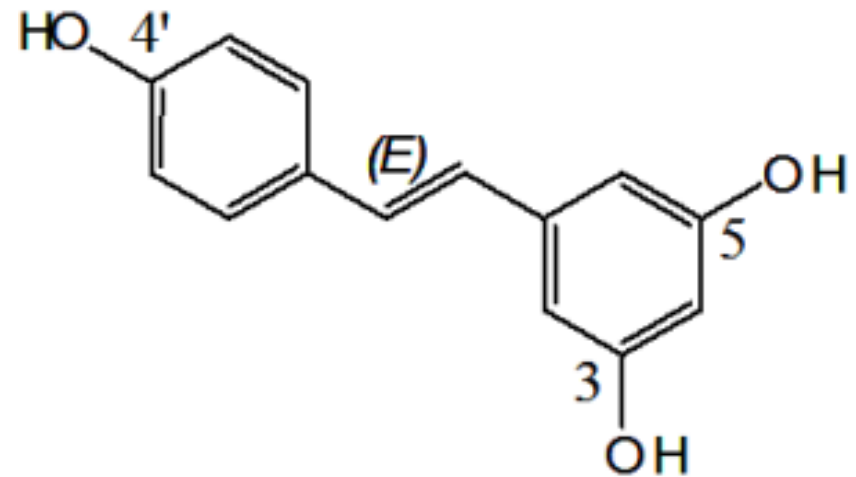


利用皮膚紅螢光基因轉殖魚來測試砷的毒性



Resveratrol

Anti-oxidant



Available online at www.sciencedirect.com



Food and Chemical Toxicology 44 (2006) 898–902



www.elsevier.com/locate/foodchemtox

Brief Communication

Apoptotic effect of red wine polyphenols on human colon cancer SNU-C4 cells

M.-J. Kim ^a, Y.-J. Kim ^b, H.-J. Park ^c, J.-H. Chung ^c, K.-H. Leem ^d, H.-K. Kim ^{e,*}

^a Department of Obesity Management, Graduate School of Obesity Science, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, South Korea

^b Department of Nursing, College of Nursing Science, Kyung Hee University, Seoul 130-170, South Korea

^c Kohwang Medical Research Institute, Kyung Hee University, Seoul 130-170, South Korea

^d College of Korean Medicine, Semyung University, Jaechon 370-711, South Korea

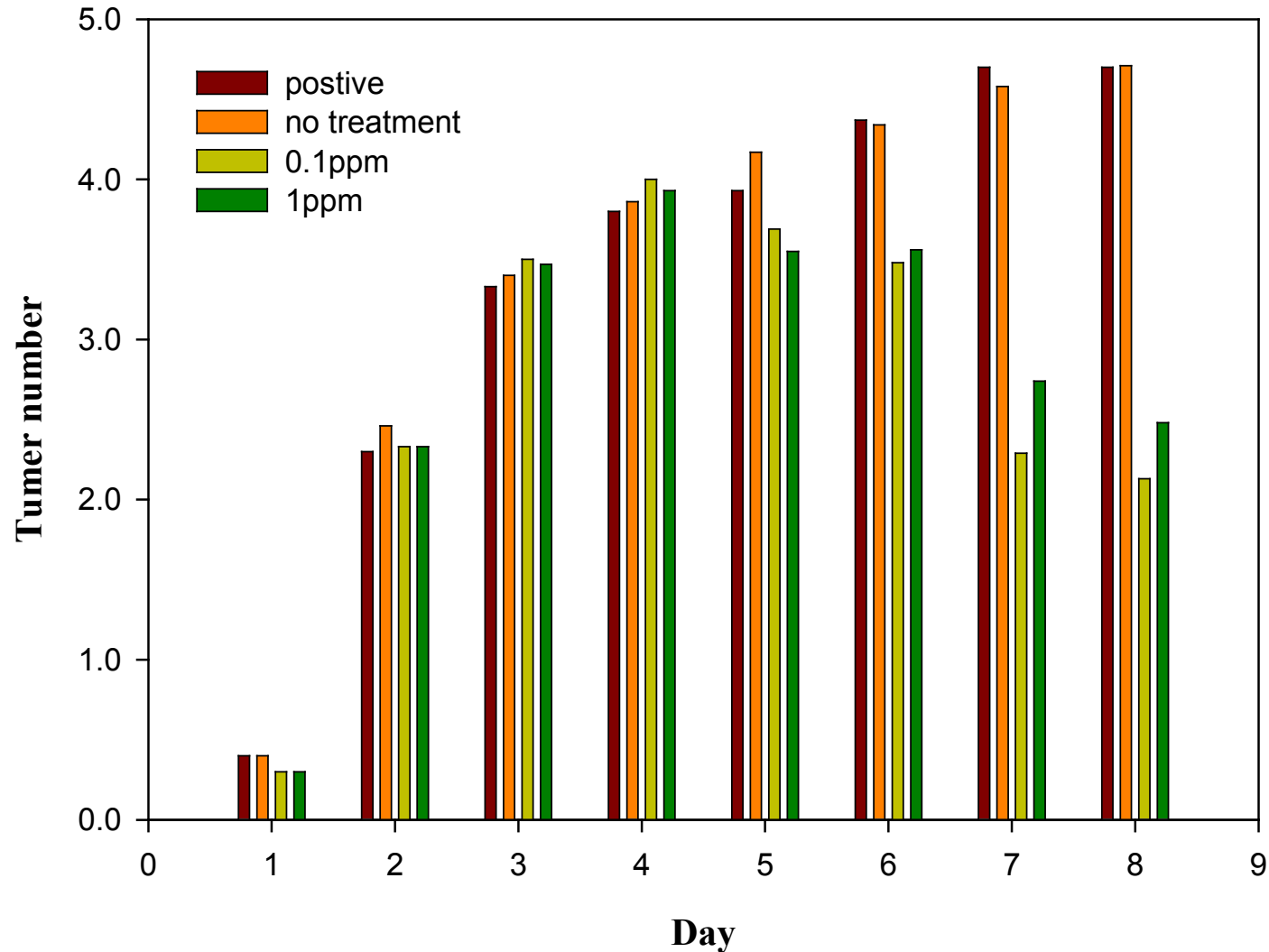
^e Department of Food and Biotechnology, Hanseo University, Seosan 356-705, Korea

Received 25 May 2005; accepted 29 August 2005

Resveratrol

- Resveratrol被廣泛地於覆盆子、紅酒、紅葡萄(主要於果皮上)、花生、桑樹、青梅、松樹(蘇格蘭的松樹和東方的白松)中發現。
- 於1997年，美國伊利諾大學研究人員Jang等人 **Science** 期刊發表他們對於resveratrol的研究顯示 resveratrol可以通過抑制COX (cyclooxygenase) 及過氧化氫酵素而有效抑制皮膚癌腫瘤的發生。

Resveratrol可以治療由砷所引起之細胞增生

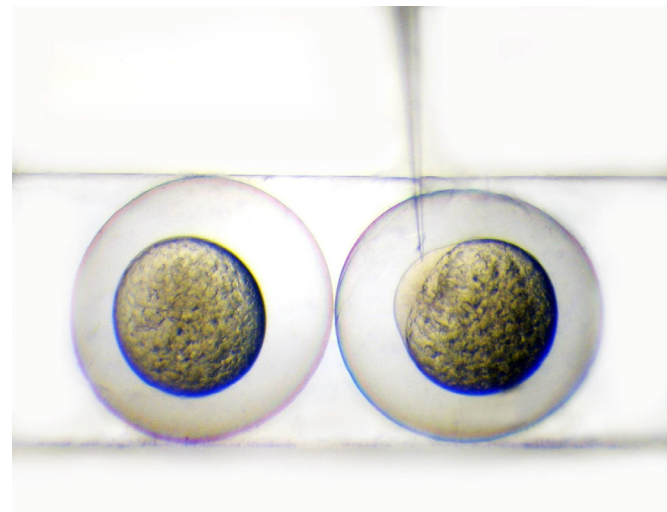
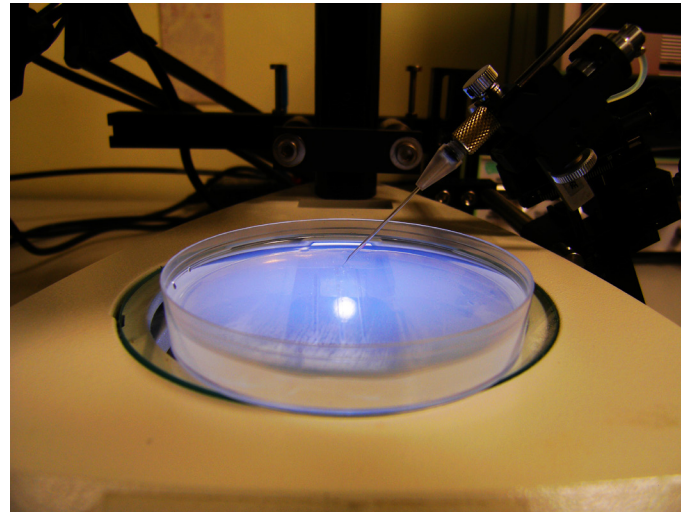


導致皮膚癌的基因與顯微注射設備

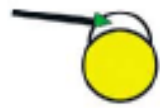
keratin 18 promoter

shh

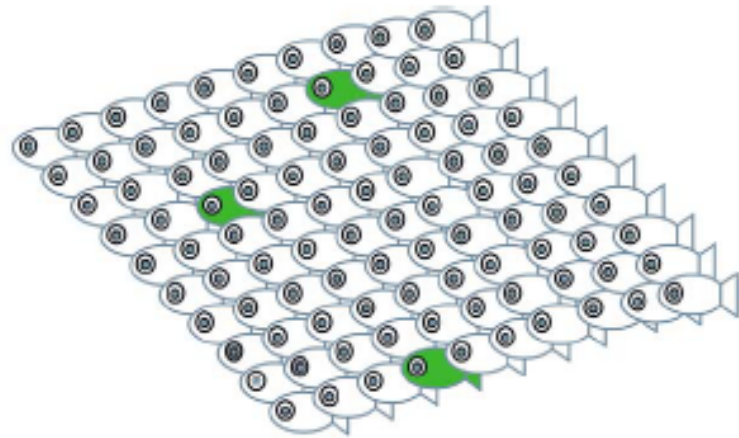
RFP



A.



F0

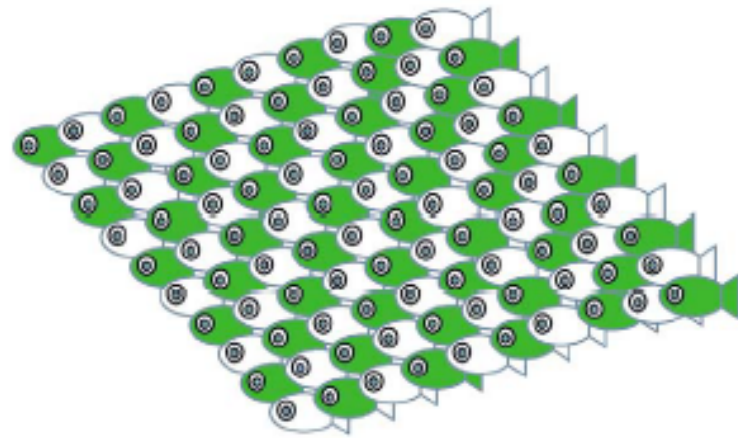


F1

B.



F1



F2

皮膚癌紅螢光基因轉殖魚

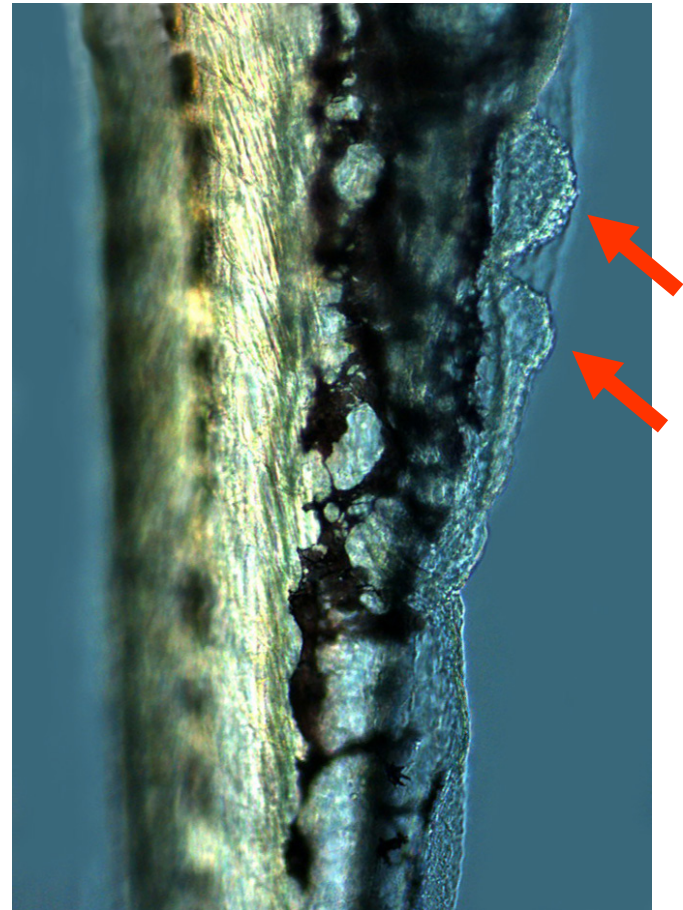
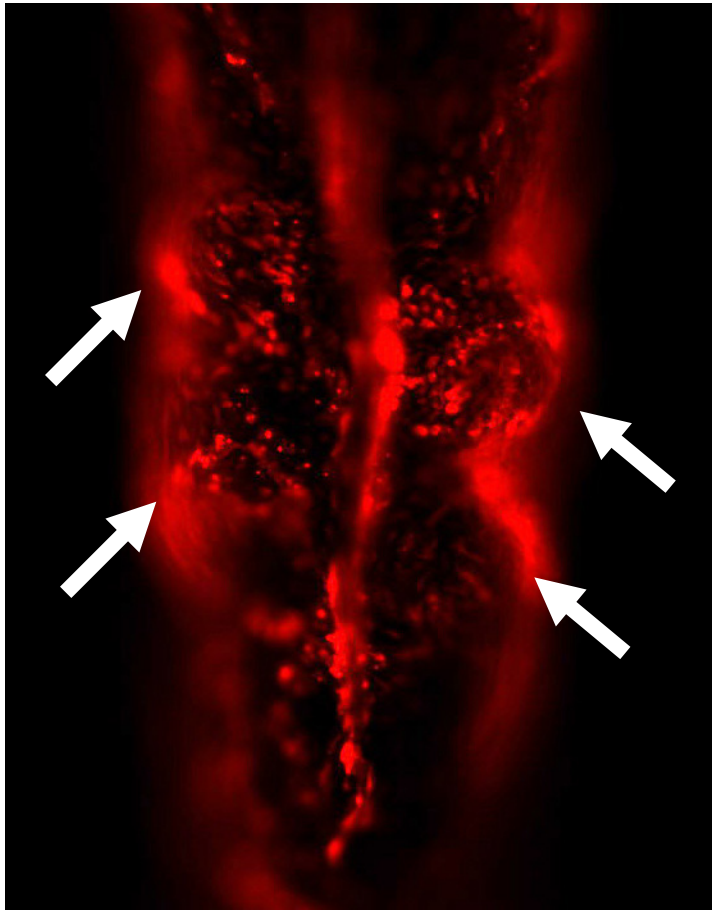
正常魚



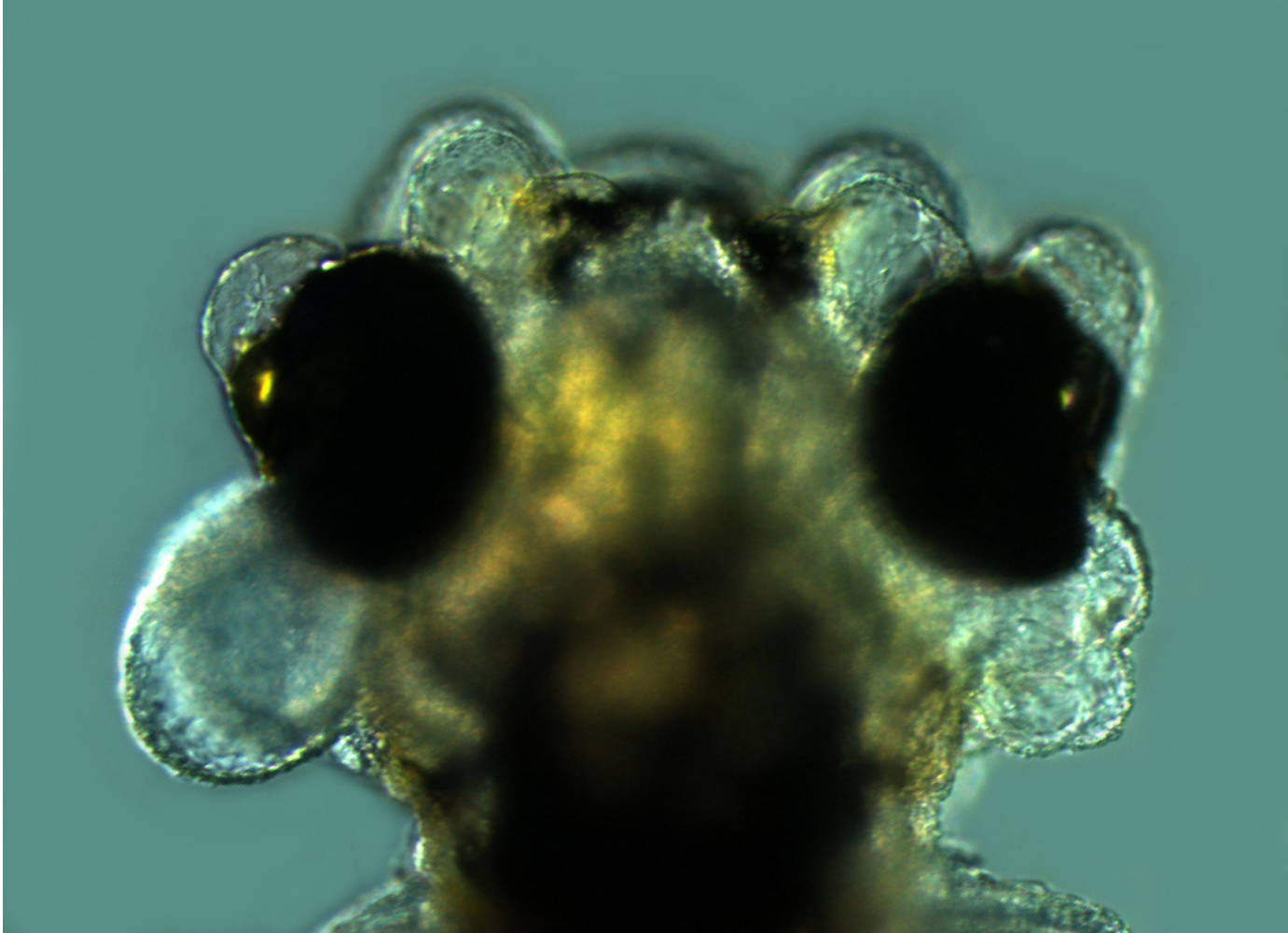
皮膚癌魚



皮膚癌紅螢光基因轉殖魚

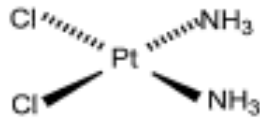


皮膚癌紅螢光基因轉殖魚

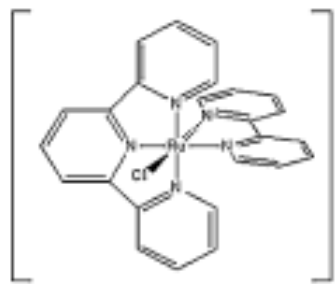


鉑金屬與鈦金屬化合物

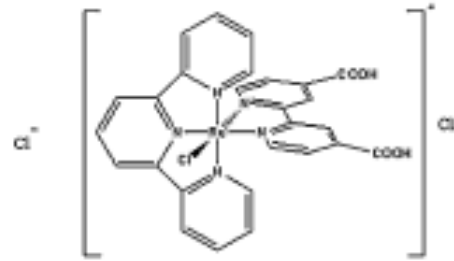
cisplatin



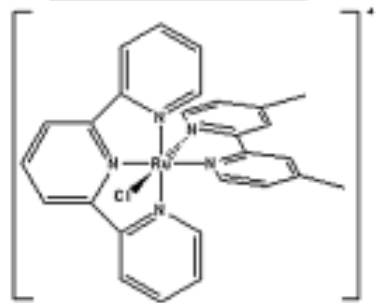
Ru-a



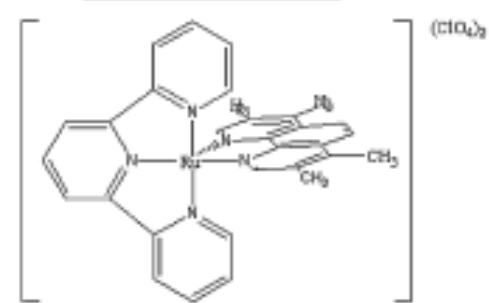
Ru-a1



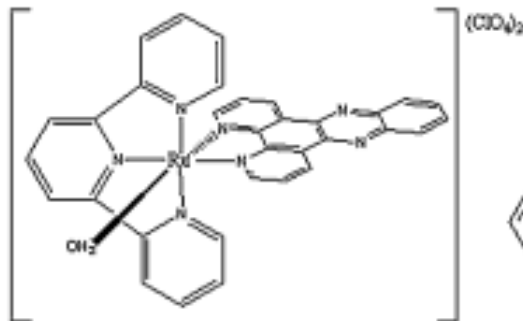
Ru-a2



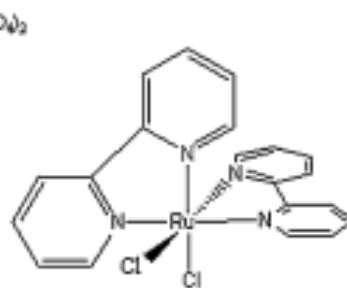
Ru-b



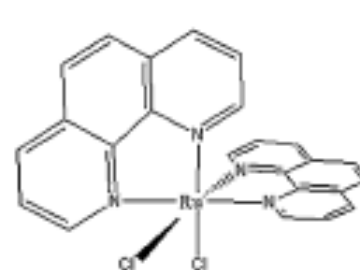
Ru-c



Ru-d



Ru-e



Structure-activity relationship (SAR)

Table 1
Chemical compounds used in this study.

Compound	Symbol	Formula	Molecular weight (g/mole)	LD ₅₀ ppm (μM)	Fin-reduction	Minimum effective concentration (MEC) ppm (μM)	Relative folds (LD ₅₀ /MEC)
Cisplatin	Cis-pt	H ₂ Cl ₂ N ₂ Pt	300.05	0.4–0.6 (1.33–2.00)	Yes	>0.4	<1
[Ru(terpy)(bpy)Cl]Cl	Ru-a	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ Ru	561.43	150–200 (267.2–356.2)	Yes	15–30 (2.6–5.2)	5–13.33
[Ru(terpy)(dcbpyH ₂)Cl]Cl	Ru-a1	C ₂₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₄ Ru	649.45	40–50 (61.6–77.0)	No	ND	ND
[Ru(terpy)(dmbpy)Cl]Cl	Ru-a2	C ₂₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ Ru	589.48	50–100 (84.8–169.6)	Yes	10–20 (17–34)	2.5–10
[Ru(terpy)(Me ₄ Phen)(OH ₂)](ClO ₄) ₂	Ru-b	C ₃₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₈ Ru	769.55	ND	No	ND	ND
[Ru(terpy)(dppz)(OH ₂)](ClO ₄) ₂	Ru-c	C ₃₀ H ₂₃ Cl ₂ N ₇ O ₈ Ru	833.55	41.7–83.4 (50–100)	No	ND	ND
Ru(bpy) ₂ Cl ₂	Ru-d	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ Ru	484.34	>3000 (>6190)	No	ND	ND
Ru(Phen) ₂ Cl ₂	Ru-e	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ Ru	532.39	>3000 (>5680)	No	ND	ND

ND: not determined.

Safety window: lethal dose/ effective dose



陳曜鴻 利用斑馬魚篩選抗癌藥物

〔記者黃其豪／淡水報導〕台北縣淡江大學助理教授陳曜鴻（見上圖，記者黃其豪攝），在生命科學開發中心設有專門為篩選抗癌藥物的特殊魚種「斑馬魚」，藉由透明魚體特性，將癌症基因轉殖到斑馬魚體內，以化合物和天然物進行毒性測試，以簡單快速、低成本方式，期能進一步從事癌症生物學，研究出抗皮膚癌或神經母細胞的藥物。

實驗室以「魚」為模式魚種，實驗分為兩大部分，陳曜鴻說，先將螢光基因注入斑馬魚的魚卵，使得斑馬魚在發育過程中皮膚發光，利

用皮膚發螢光的斑馬魚，測試水中無毒物存在。

陳曜鴻說，利用基因改造方式，將癌症基因直接送入魚體，做成基因改造魚，使斑馬魚在一出生時便會得到癌症，實驗過程中應用這些已得皮膚癌的魚種，進行各式各樣的藥劑測試，看能否消除其癌細胞，尋求抗癌藥物。

陳曜鴻說，患有皮膚癌的斑馬魚，試驗過程只需利用微量藥劑，便可測試藥物有無消除癌細胞效果，若換成老鼠試驗，則藥劑用量得相對增加才能測驗出結果。

95/03/22

自由時報

演講內容

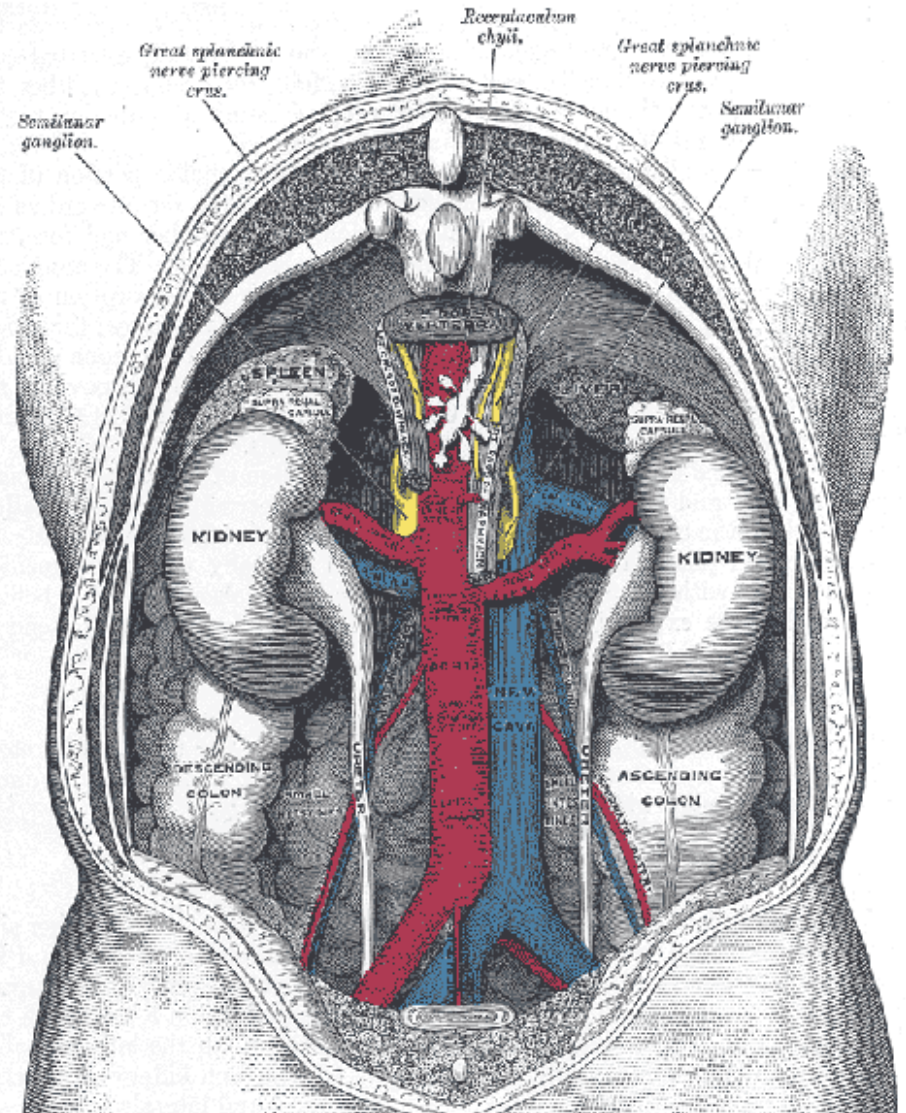
- 斑馬魚在化學生物研究上的優勢
- 環境毒物測試與藥物篩選
- 食品與藥物安全測試
- 開發生物螢光染料

吃藥當吃補當心重複用藥交互作用 反傷身

- 不少人對於吃藥、抱持有病治病，沒病強身的觀念，藥師大嘆國人不愛吃藥、買藥，藥物濫用跟洗腎率居高不下，有車上遊覽團不遊覽車連出的國戰常見一些「行動藥局」，販售來路不明的藥物，就連這些難得的戰利品分送親友。
- 開業藥師柯表示，他就曾看到不少的歐巴桑、歐里桑突然臉腫，一問才知道是吃了來路不明的酸痛藥品、黑藥丸，還有些民眾服用不明藥因此爆瘦臉色蒼白，甚至因此洗腎的健康食負有案例，藥師提醒，來路不明藥品、沒有經過認證的健體成分令人憂心，重複用藥、交互作用也會增加身體負擔，特別是有三高、慢性病患者更要當心用藥問題。
(<http://tw.news.yahoo.com/article/url/d/a/100209/1/20ahb.html>)

腎臟重要性

腎是脊椎動物的一種器官，屬於泌尿系統的一部分，負責過濾血液中的雜質、維持體液和電解質的平衡，最後產生尿液經由後續管道排出體外，同時也具備內分泌的功能以調節血壓。正常成人具備兩枚腎臟，位於腰部兩側後方，因此又稱為**腰子**，狀似拳頭大小的扁豆，儘管尺寸不大，通過腎臟的血流卻佔有總血量的四分之一。在生理上，腎臟主要可影響血流量、血液組成、血壓調節、骨骼發育，並帶有部分重要的代謝功能，因此若有相關病變可引起發育異常、水腫或脫水、免疫系統的破壞，甚至可導致死亡。



腎臟構造

由外而內：腎筋膜、脂肪囊、腎囊

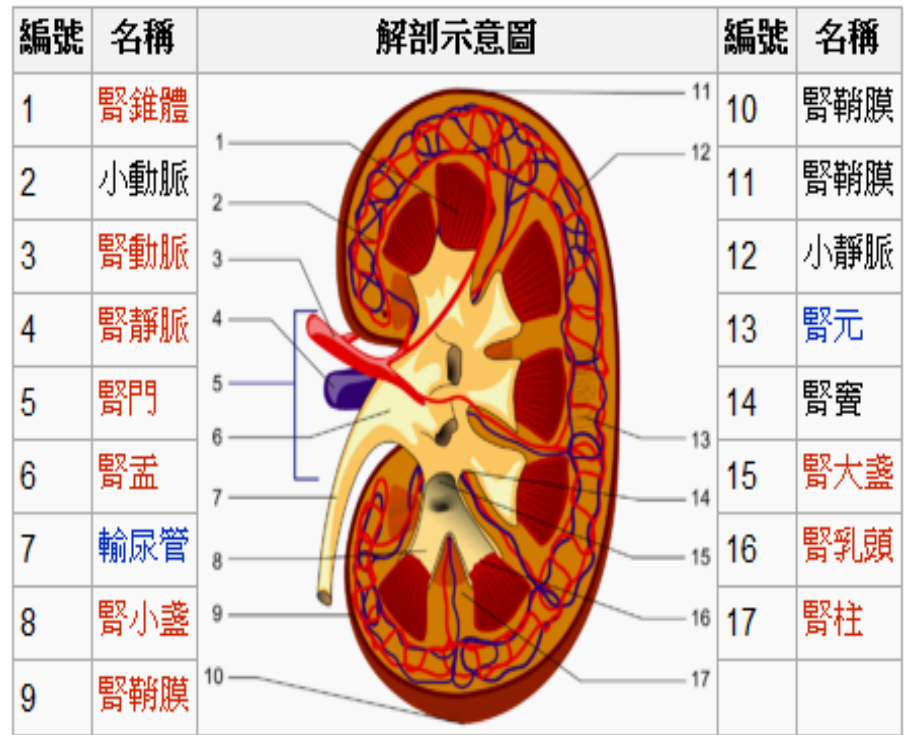
(切開後)

腎皮質：腎柱 (renal column)、
皮質迷路

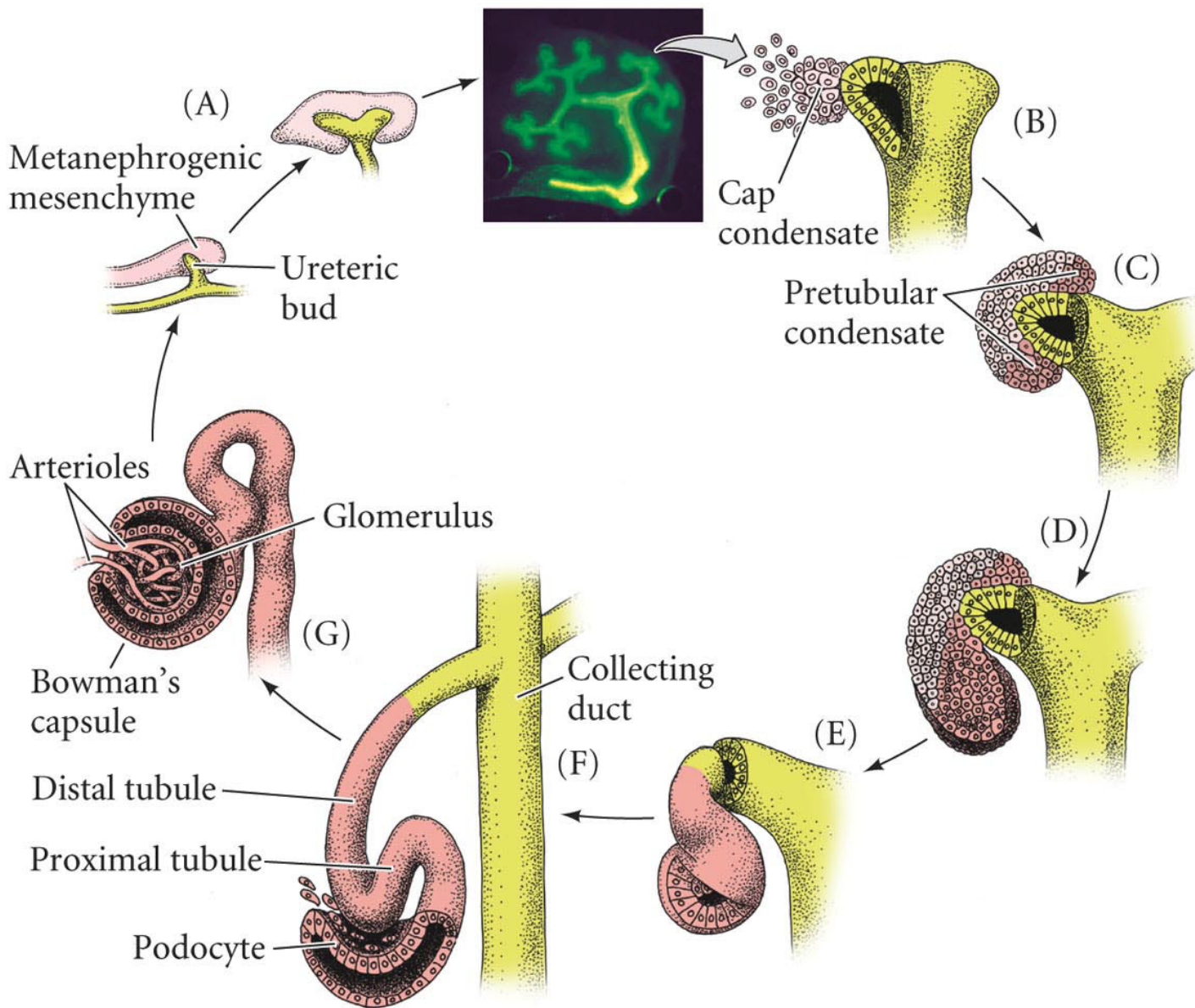
腎髓質：腎錐體、腎小盞
(calyx)、腎大盞、集尿管、髓
質放射部

腎門：腎盂

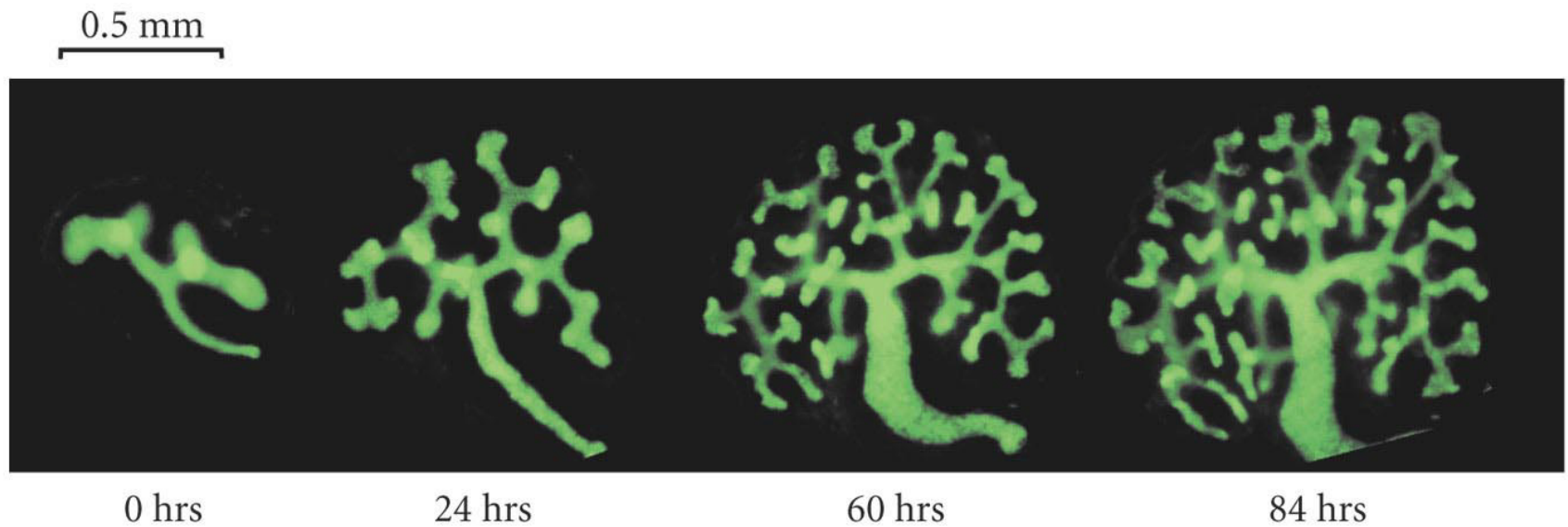
腎元：腎小球 (鮑氏囊、腎絲球)、
腎小管 (近曲小管、亨利氏環、遠
曲小管)



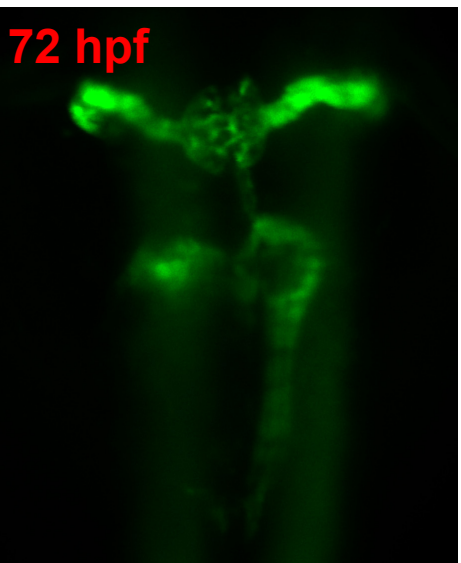
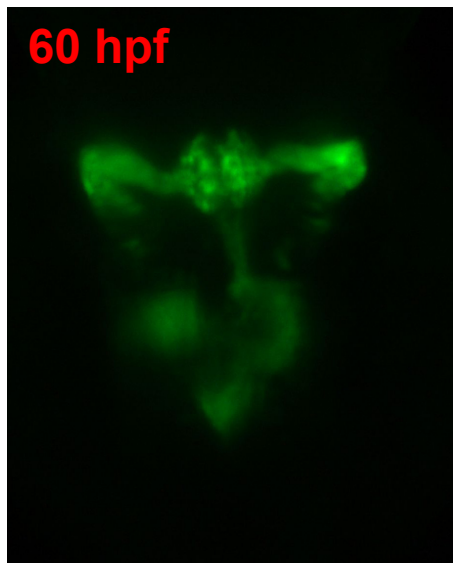
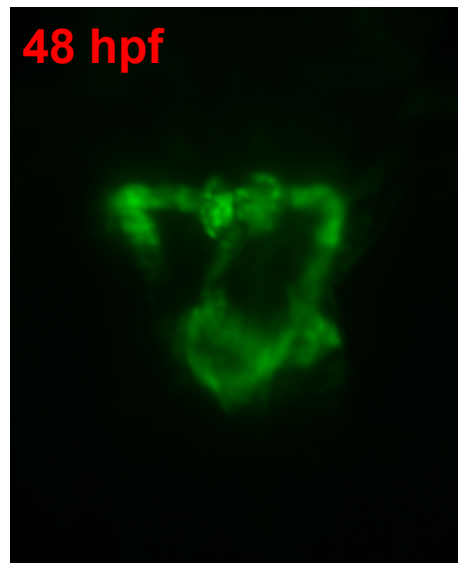
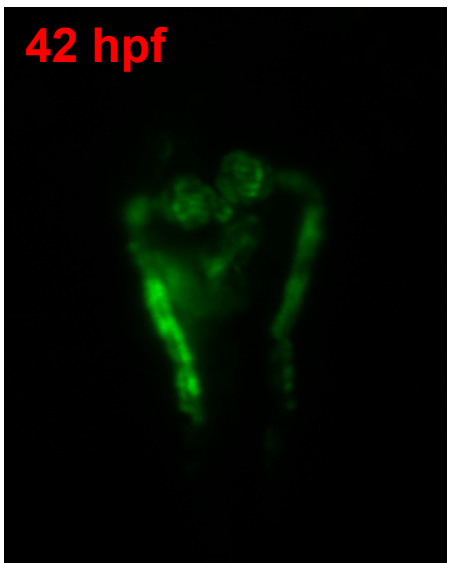
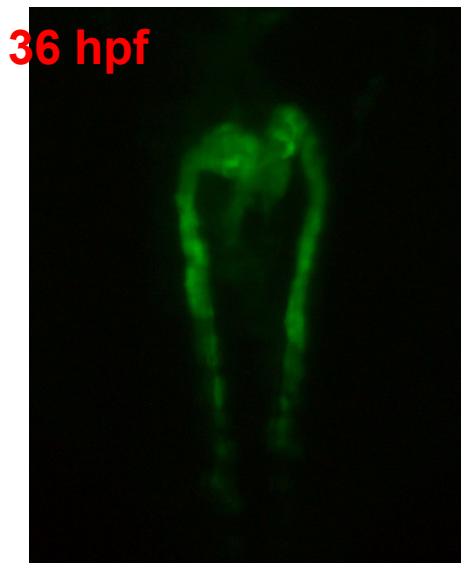
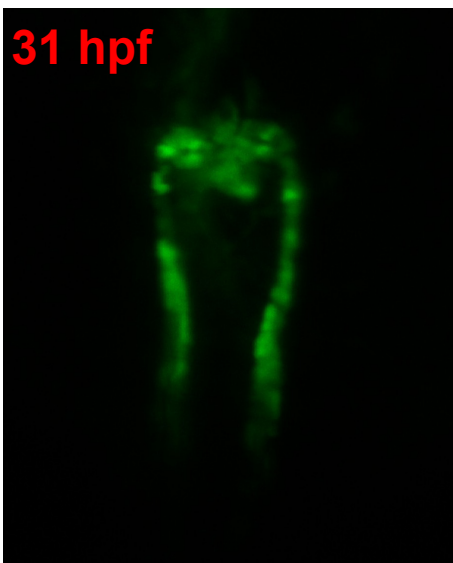
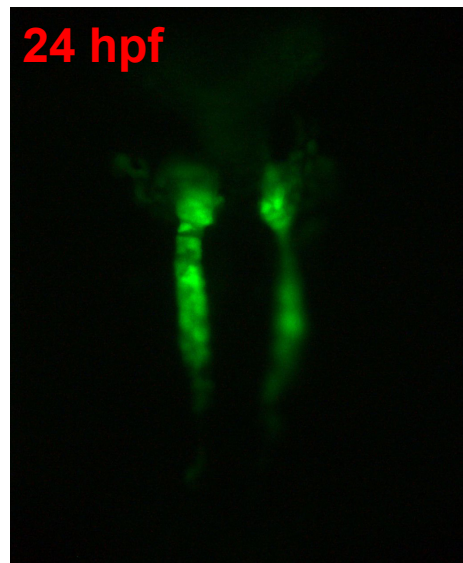
腎元形成過程



腎元逐漸發育成腎臟



斑馬魚腎臟發育時期比較圖



斑馬魚和小鼠腎臟發育過程比較圖

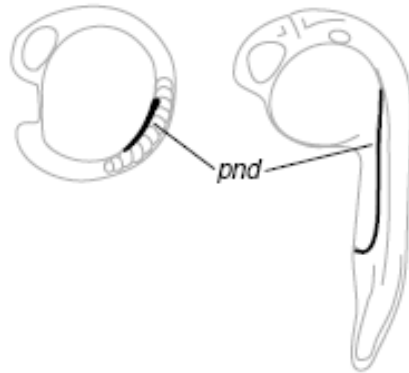
(a)

Zebrafish

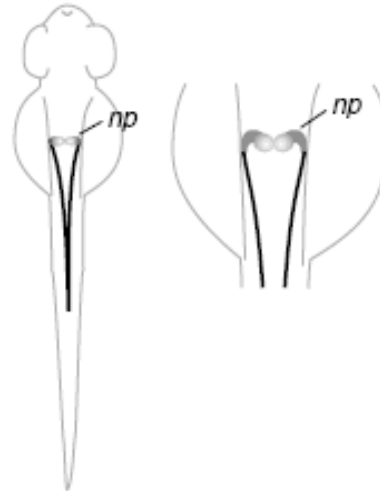
1
Specification
12 hpf



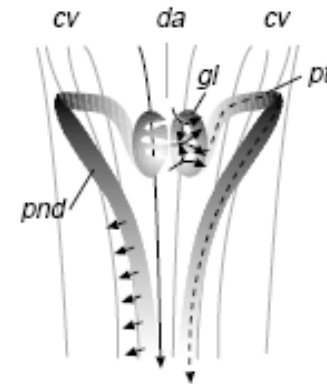
2
Epithelialization of the duct
16–24 hpf



3
Nephron patterning
30–40 hpf



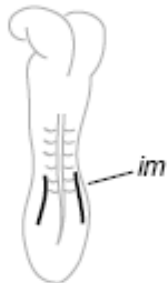
4
Angiogenesis
40–48 hpf



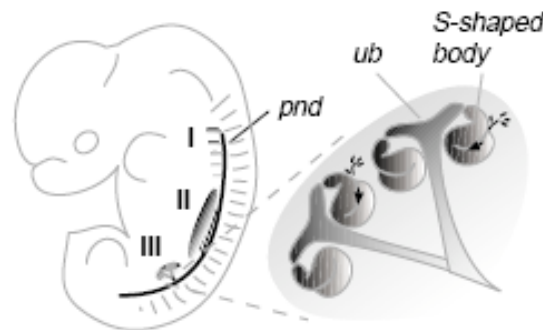
(b)

Mouse

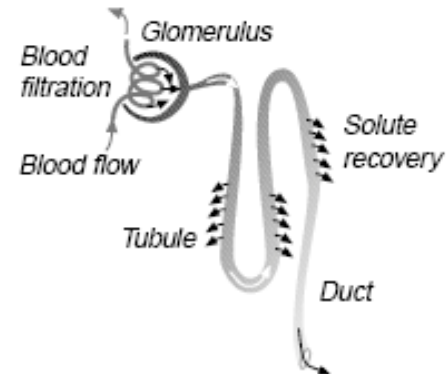
7 somites:
Intermediate mesoderm



Midgestation:
Kidney organogenesis



Metanephric nephron



普拿疼簡介

- 主要用途：止痛 退燒
- 與阿司匹靈(aspirin)比較
 - 不具抗風濕或少部分消炎作用
 - 不會抑制血小板凝集
 - 不影響凝血酵素原反應
 - 不會引起腸胃潰瘍
 - 為非類固醇藥物

IUPAC中文名稱	
N-(4-羥基苯基)乙醯胺	
INN通用名	Paracetamol
CADN通用名	對乙醯氨基苯酚
分子式	$C_8H_9NO_2$
分子量	151.17 g/mol
CAS號	[103-90-2]
ATC代碼	N02BE01
半衰期	1至4 小時
適應症	發熱、疼痛
代謝途徑	肝臟
排泄途徑	腎臟

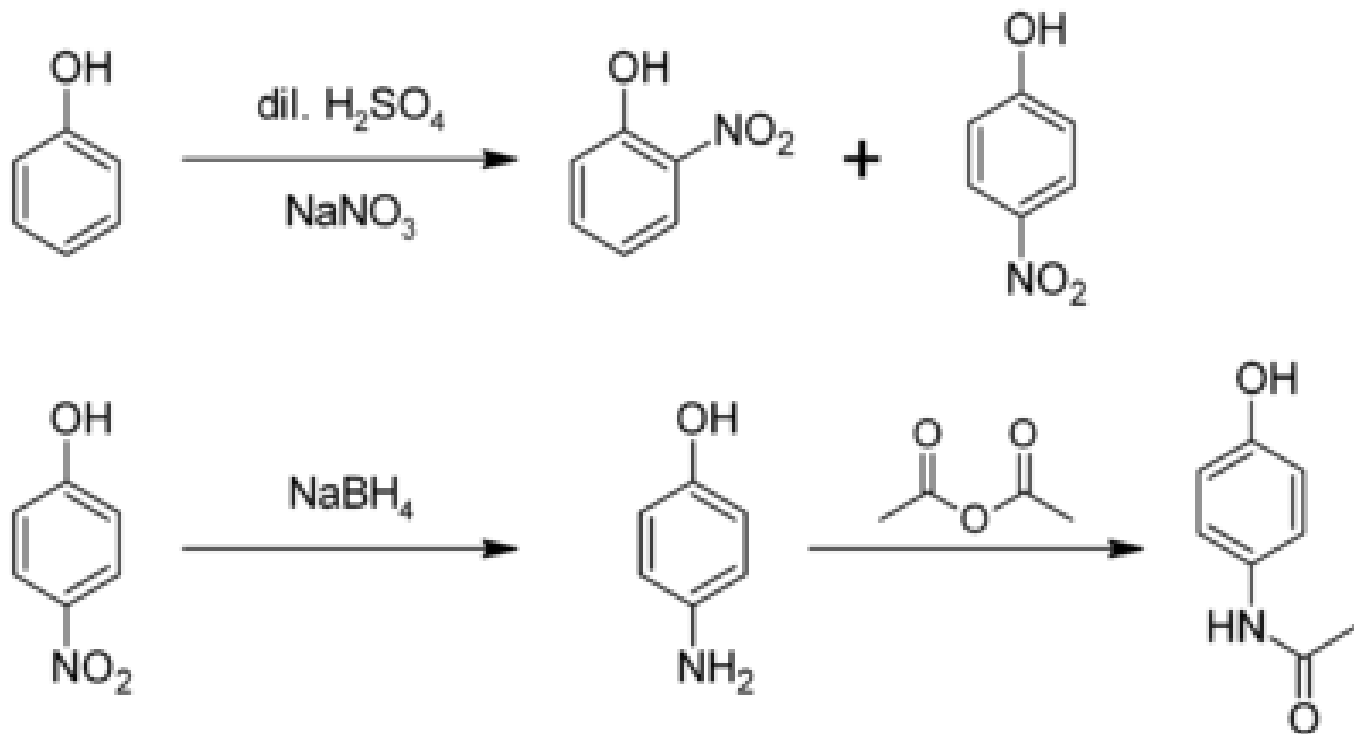
- Over-the-counter (OTC)非處方籤用藥，在安全治療劑量使用下被認定是安全的

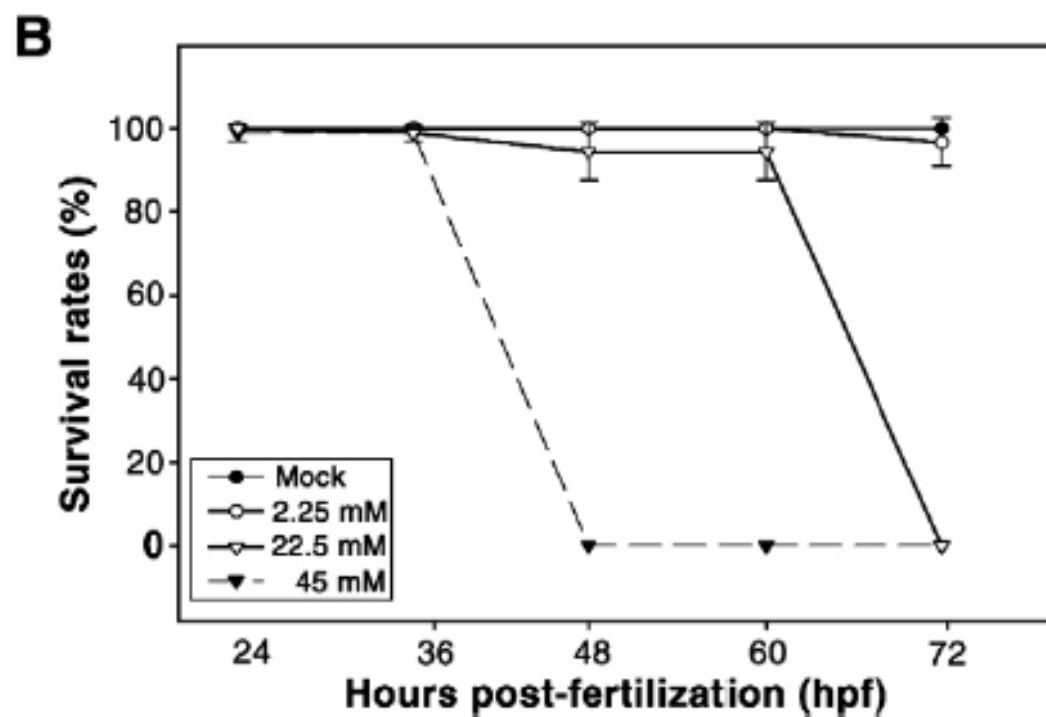
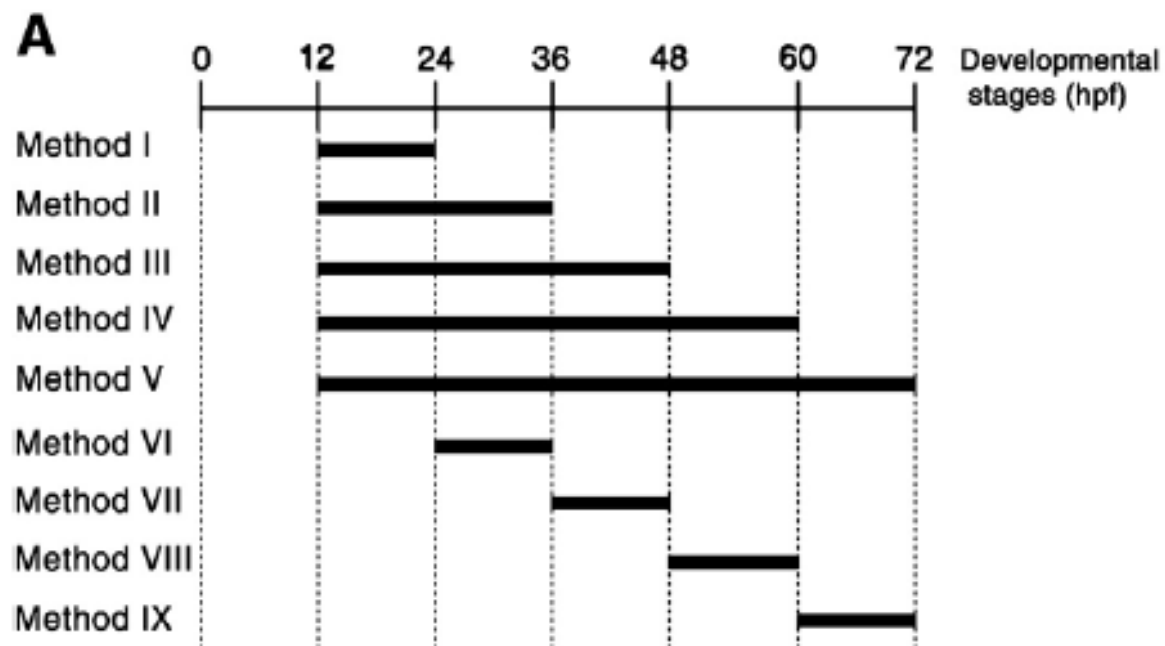
普拿疼簡介

主要作用在腦部的中樞神經，可以阻斷疼痛傳導，它能緩解各種原因如骨骼肌扭傷疼痛，頭痛，齒痛，經痛，感冒引起的疼痛發燒，也能降低感冒與其他細菌和病毒感染引起的體溫上升。優點是較少全身性副作用，孩童、孕婦使用都較安全。

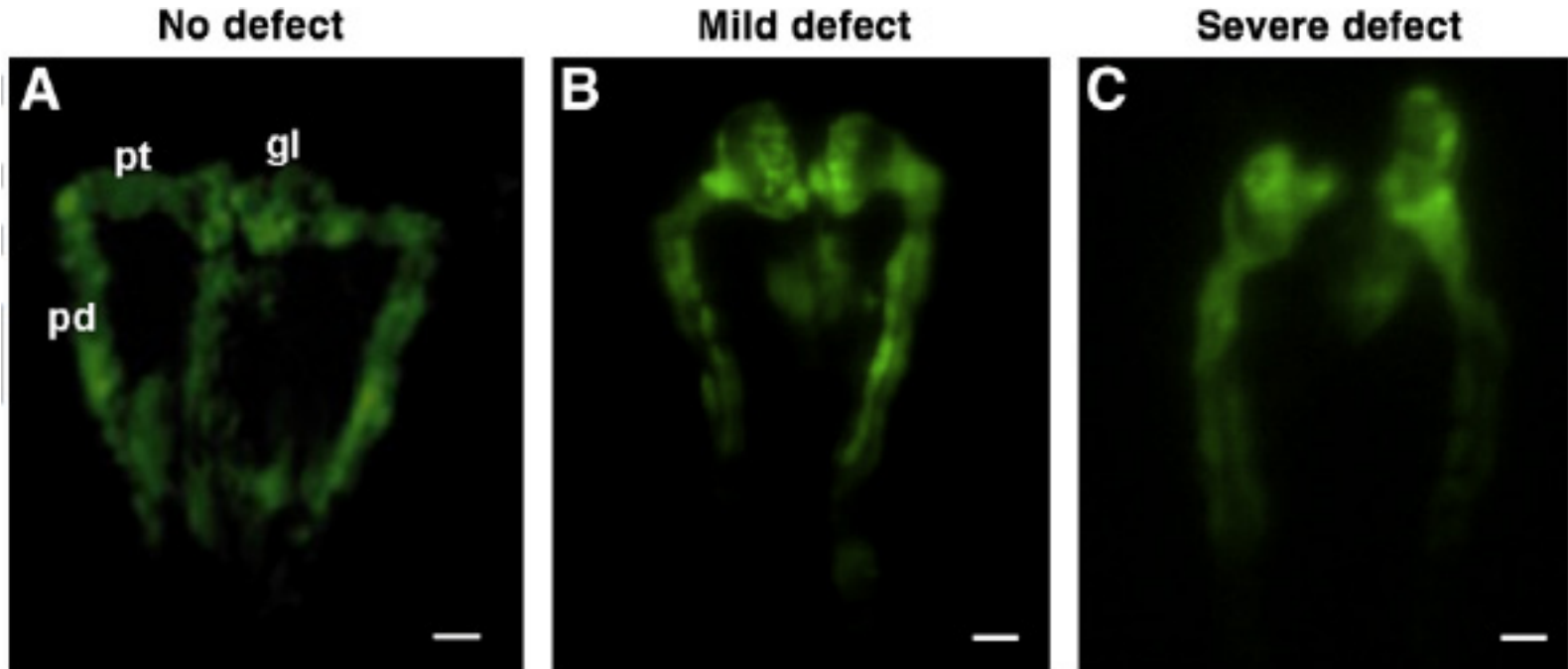
但是嚴重的藥物過量會導致永久性肝衰竭，或是腎臟功能損傷。在少數例子中，即使是正劑量也會導致相同的嚴重結果。特別是這種危險會隨飲用含酒精的飲料而升高。在許多西方國家，此種藥物中毒是導致嚴重肝衰竭的主要原因，特別是美國、英國、澳洲、紐西蘭，多數藥物過量都是為此。

合成過程

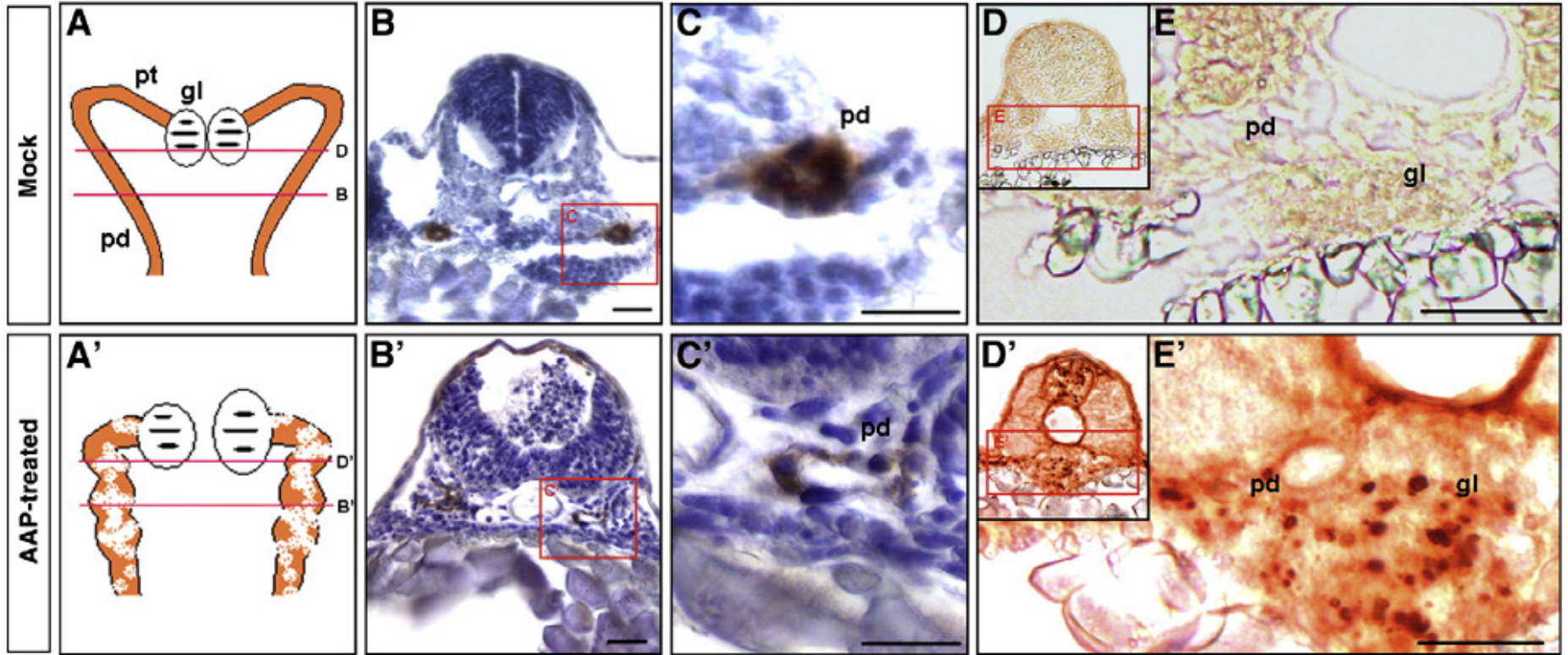




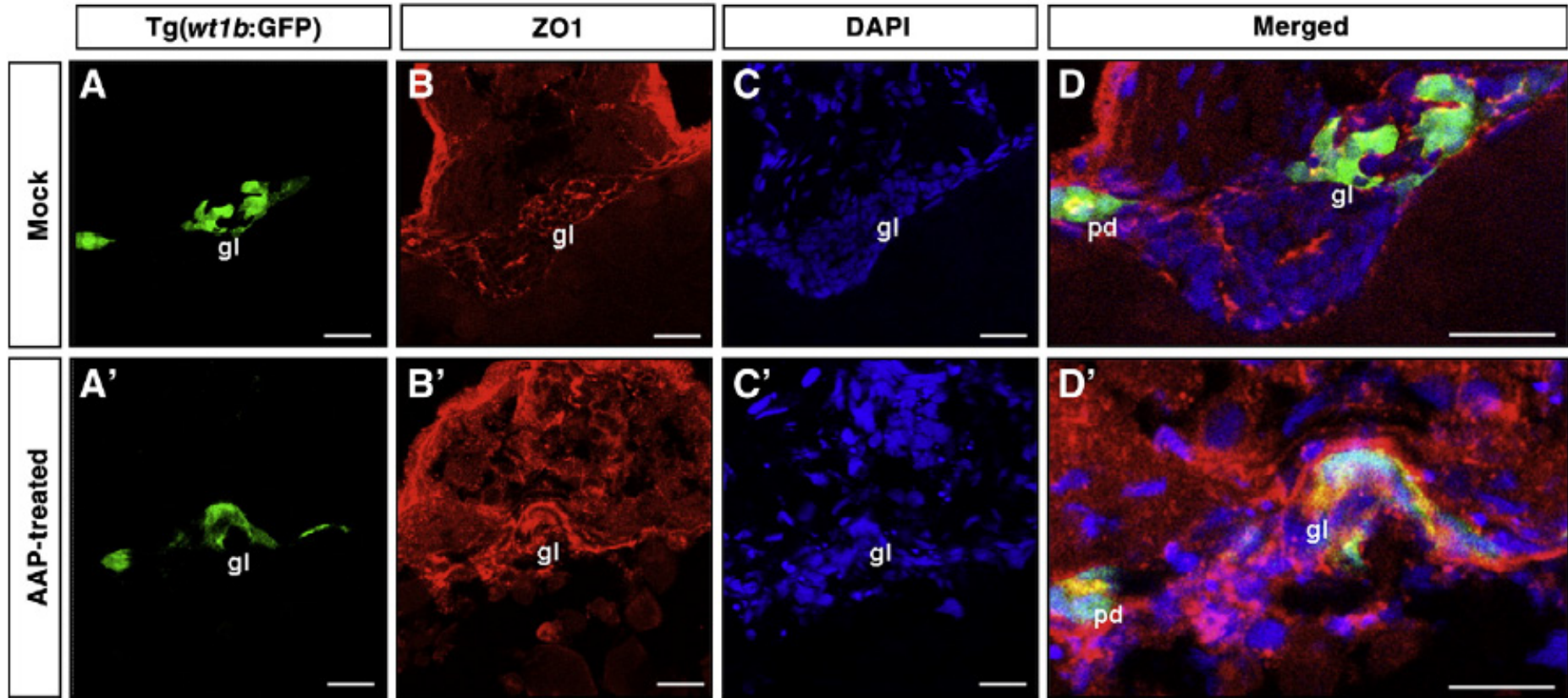
普拿疼造成腎損傷



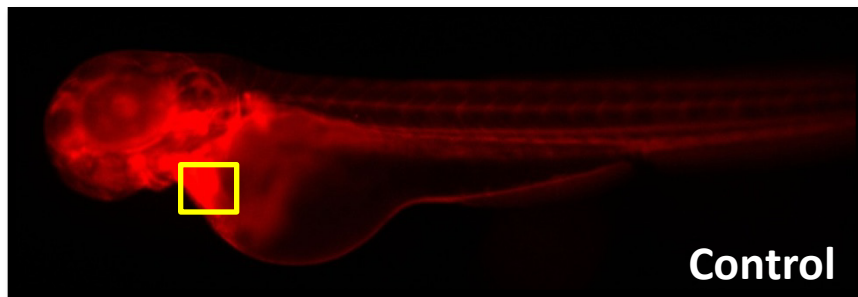
普拿疼造成腎細胞破裂並死亡



普拿疼造成腎細胞破裂



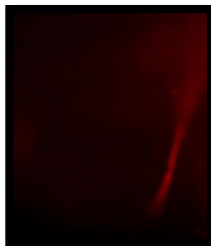
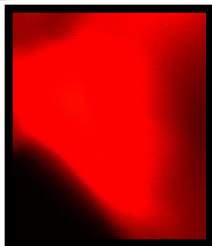
馬兜鈴酸造成急性腎衰竭



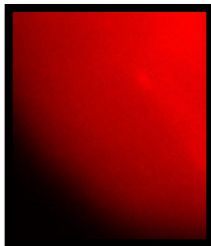
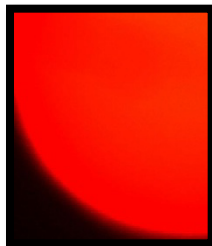
After 1 hr

After 24 hr

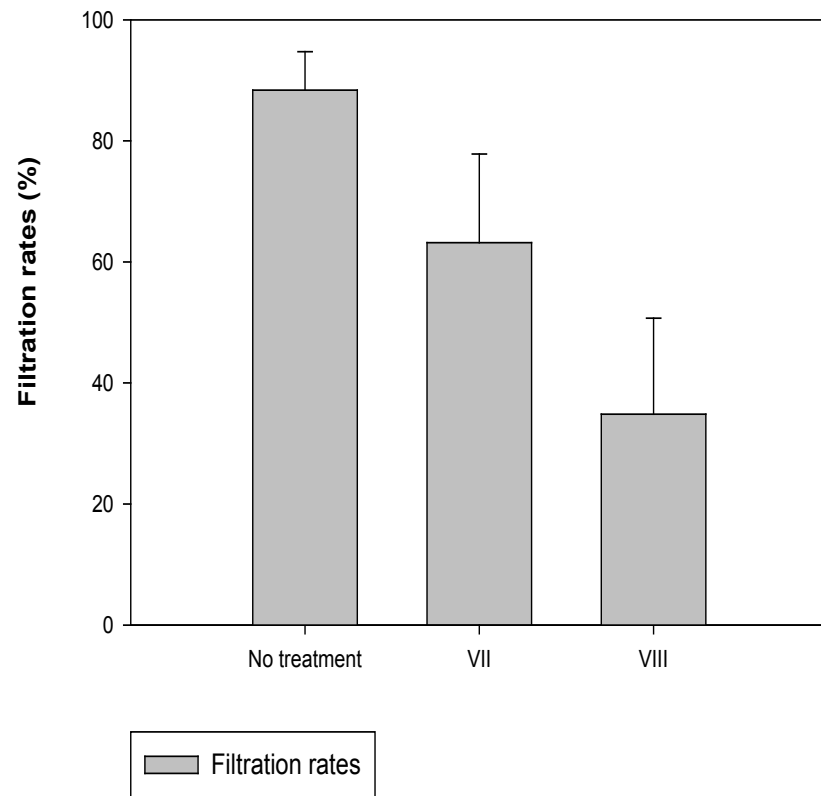
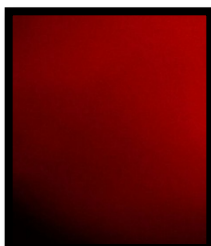
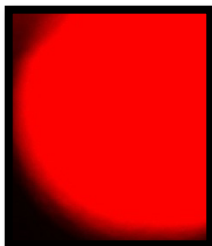
No treatment



Method VII



Method VIII



治療：血液透析(洗腎)

原因

- 急性腎衰竭：如血中鉀離子過高、嚴重水腫、尿毒症症狀出現時（如BUN高到100mg%以上、尿少）
- 慢性腎衰竭
- 頑固性水腫
- 急性藥物中毒
- 體內代謝異常：如血中尿酸過高，血鈣過高等。



效果

- 移除蛋白質代謝的產物：如血尿毒痰(BUN)、肌酸肝(Creatine)、尿酸
- 維持血中電解質在一安全濃度內
- 移除代謝過程中所產生的酸
- 移除堆積在體內過多的水分

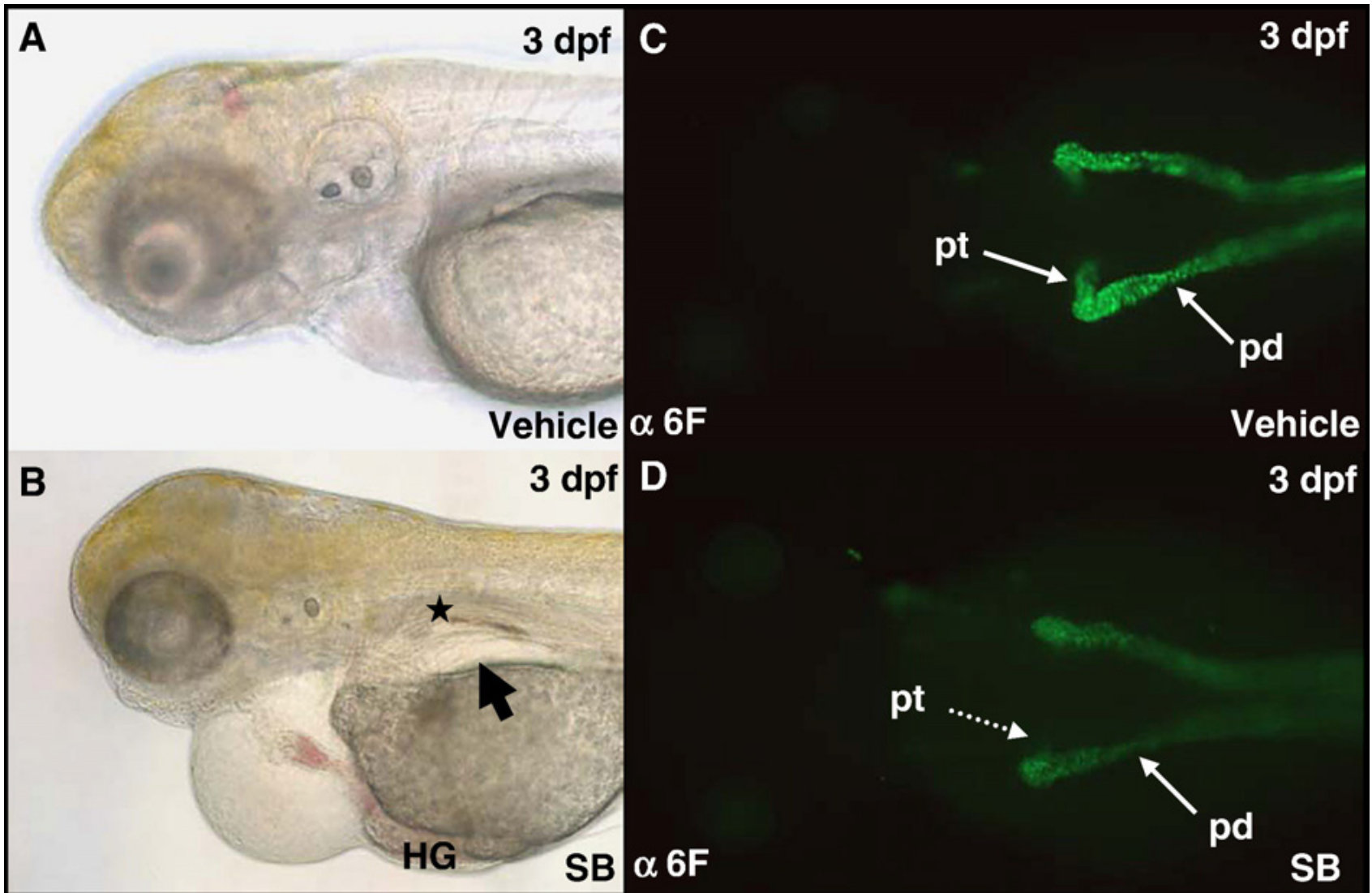
士林夜市糯米腸違法加防腐劑

- 經常大排長龍的「ㄉㄤ好吃」鹽水雞，糯米腸被驗出己二烯酸，每公斤0.585克，含防腐劑；士林超大大雞排賣的糯米腸，則被驗出另一種防腐劑苯甲酸，每公斤1.31克，和士林原味大香腸使用的是同一種糯米腸。
- 把防腐劑吃下肚這還得了，台北市衛生局馬上要求攤商停賣。北市衛生局簡任技正姜郁美：「糯米腸在食品衛生管理法的規定，它是不可以添加防腐劑的，會依據行政程序來做調查。」
- 很多人把糯米腸當飯吃，填飽肚子，誰知道現作現賣，竟然含有苯甲酸，而且還是士林夜市知名老店「防腐劑糯米腸」，已經不知道被多少人吃進肚子裡。
(<http://tw.news.yahoo.com/article/url/d/a/100305/8/21j1u.html>)

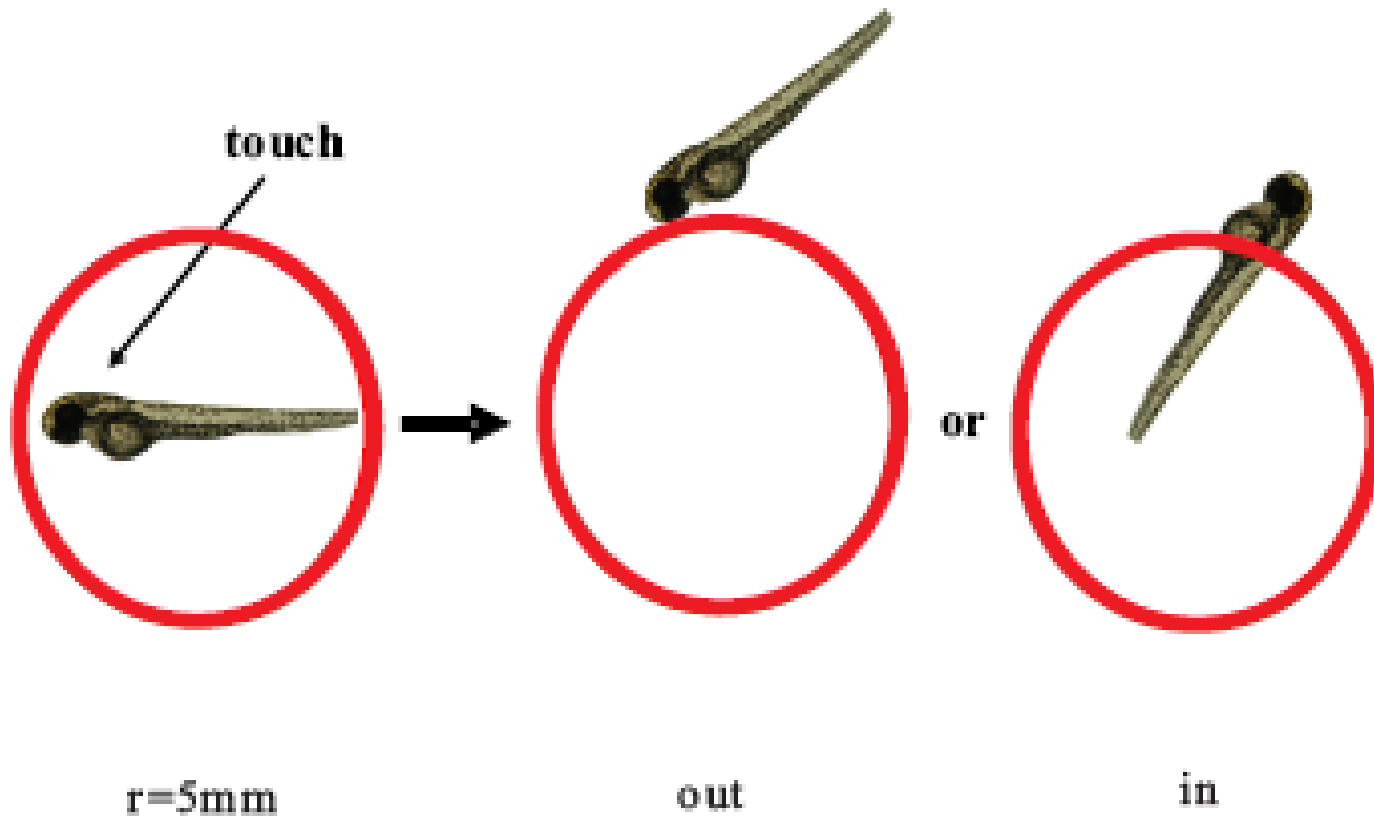
苯甲酸鈉

- 是一種常見的食物防腐劑，可以抑制微生物的生長
- 也可以用來治療某些腦部疾病
- 正常劑量下對成人無毒，但是對於小孩與孕婦的影響未知

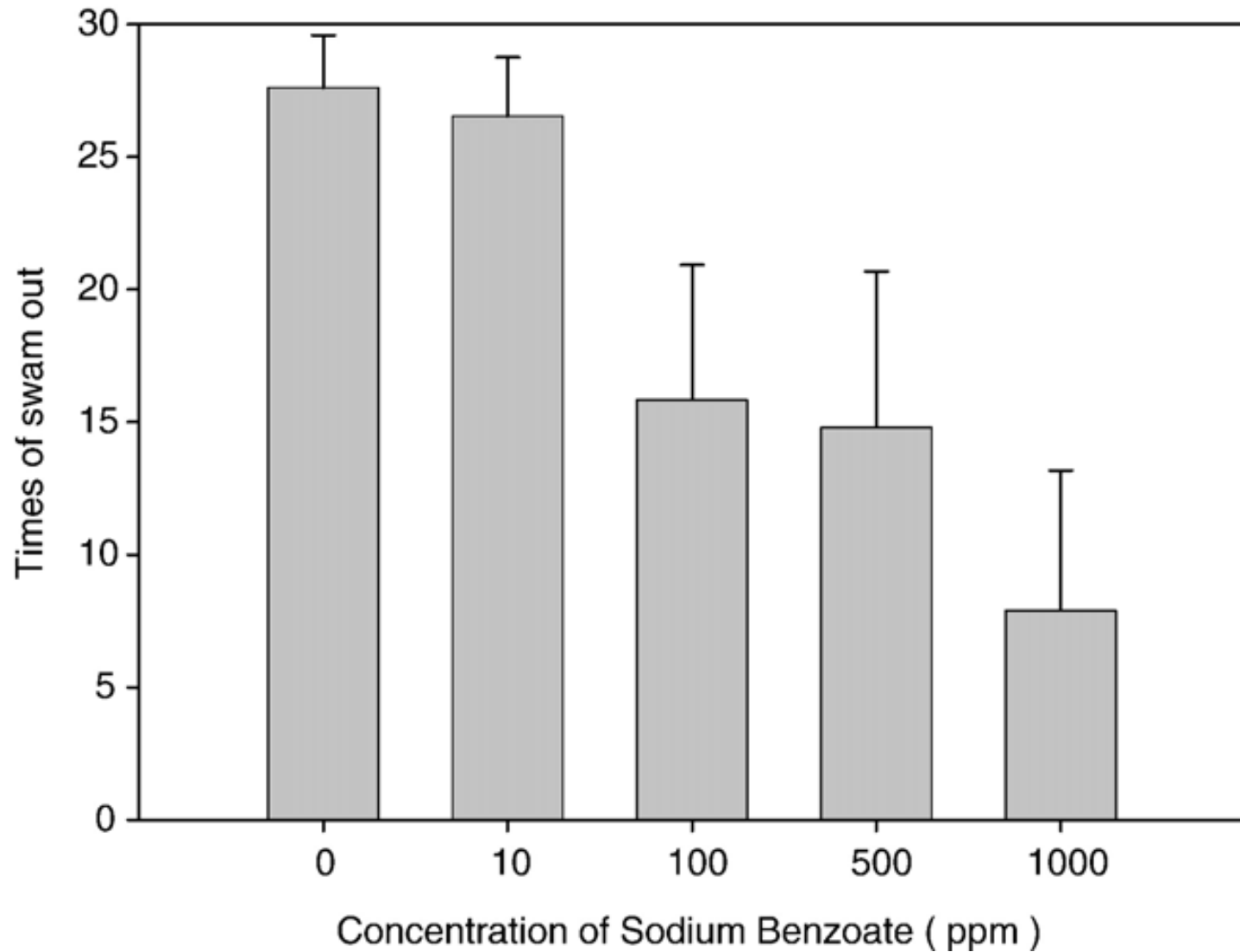
苯甲酸鈉造成腎空泡與心水腫



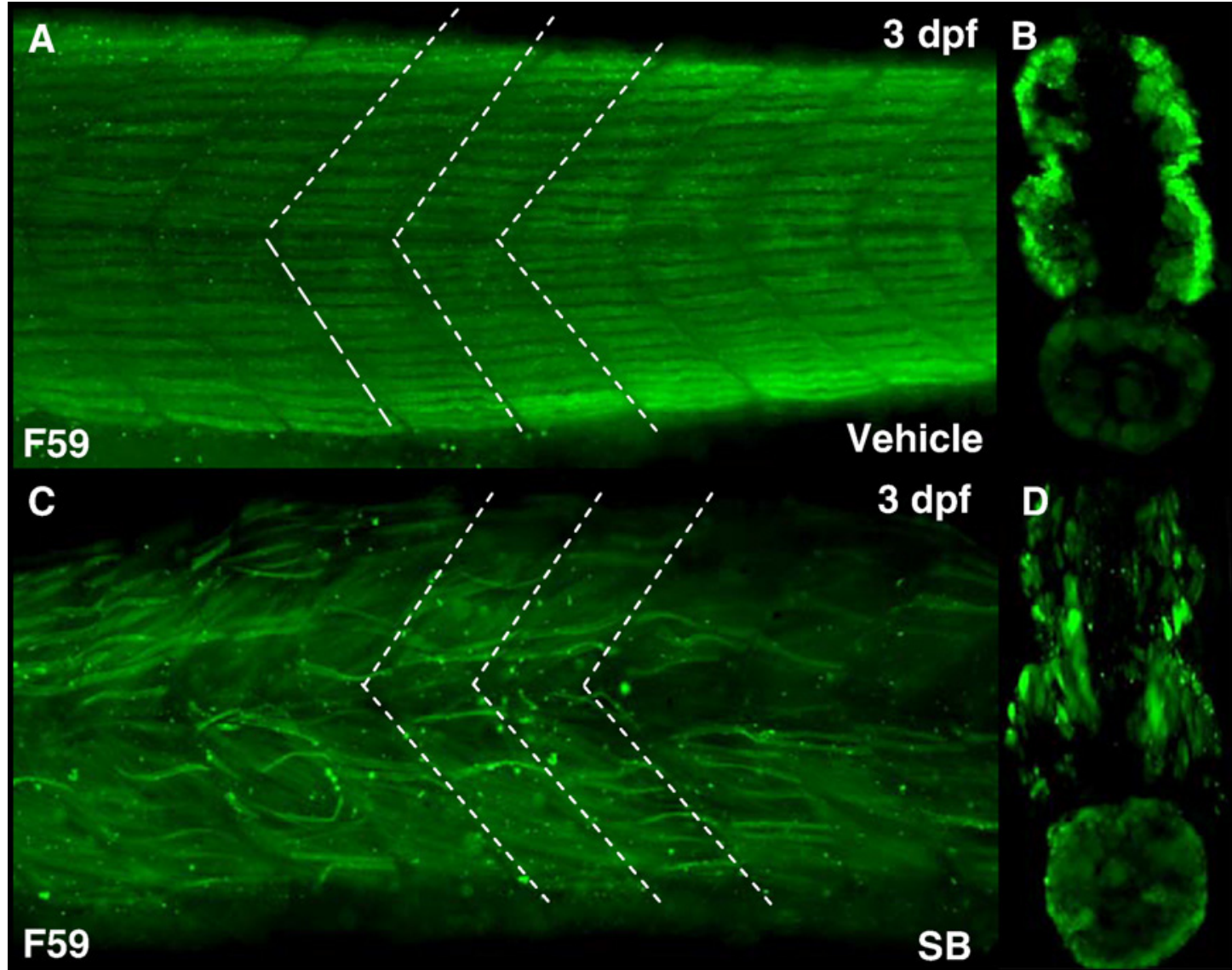
運動能力測試實驗



苯甲酸鈉造成運動能力下降



苯甲酸鈉造成肌纖維排列紊亂

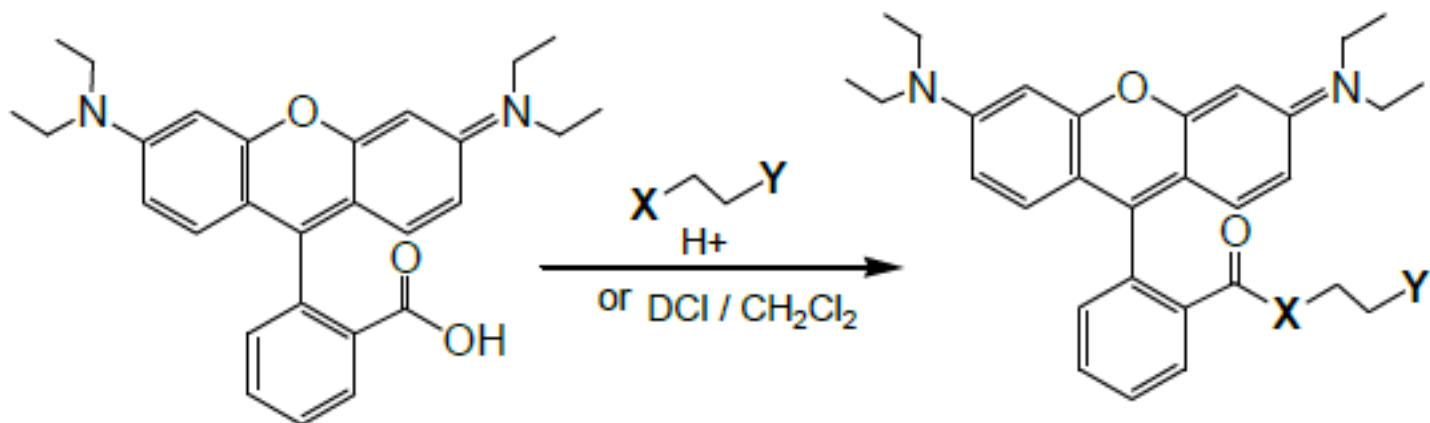


- 兒童若食用過多苯甲酸鈉，可能會造成腎損傷，並且四肢無力
- 孕婦若食用過多苯甲酸鈉，可能會造成水腫與高血壓

演講內容

- 斑馬魚在化學生物研究上的優勢
- 環境毒物測試與藥物篩選
- 食品與藥物安全測試
- 開發生物螢光染料

生物螢光染劑的合成



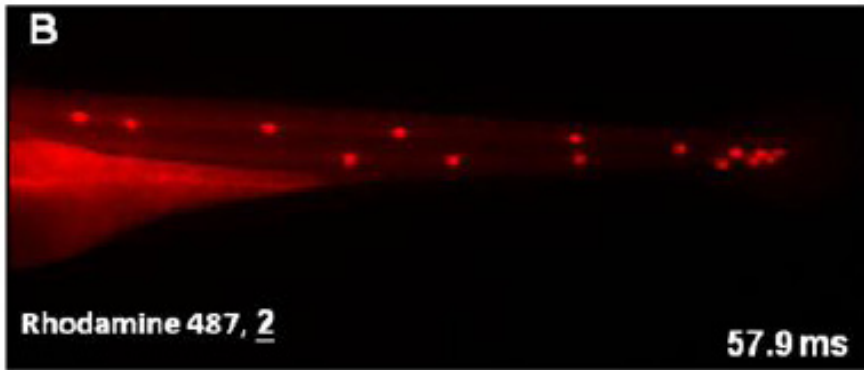
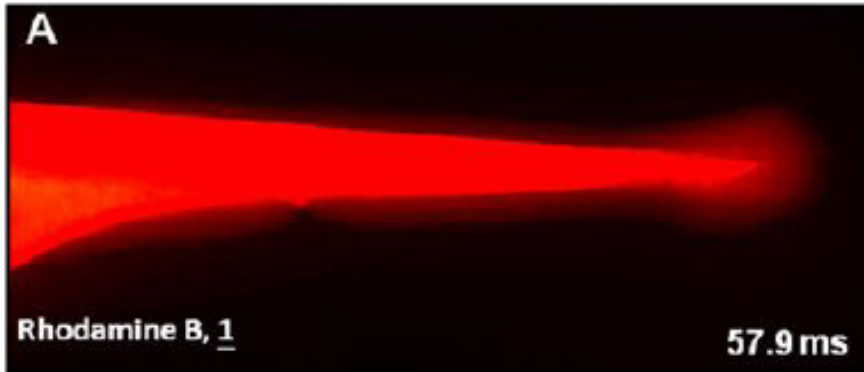
Rhodamine B, 1

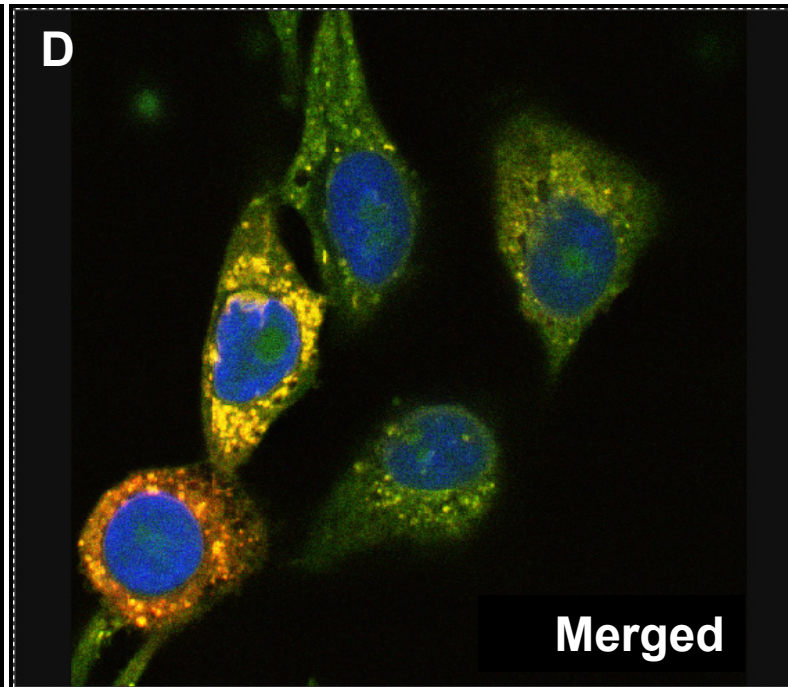
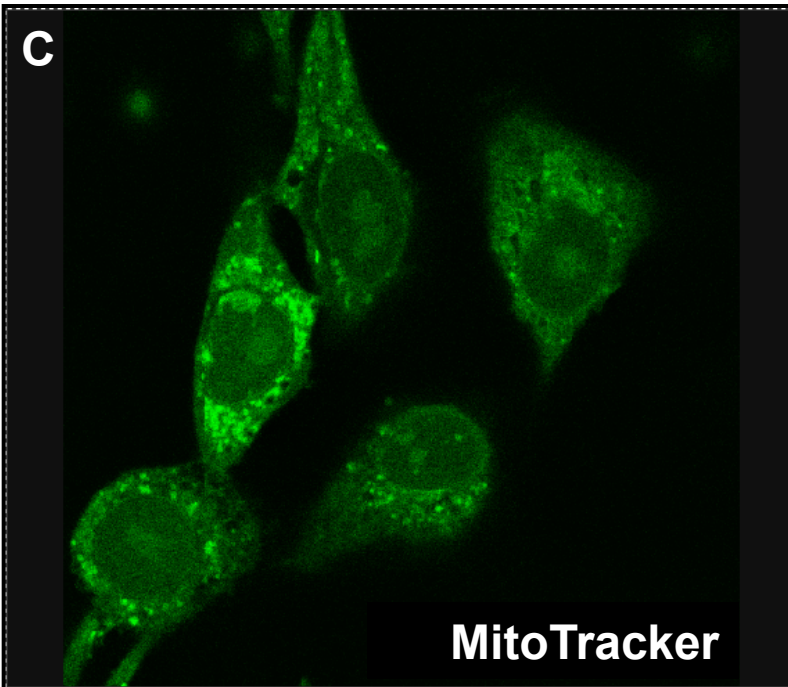
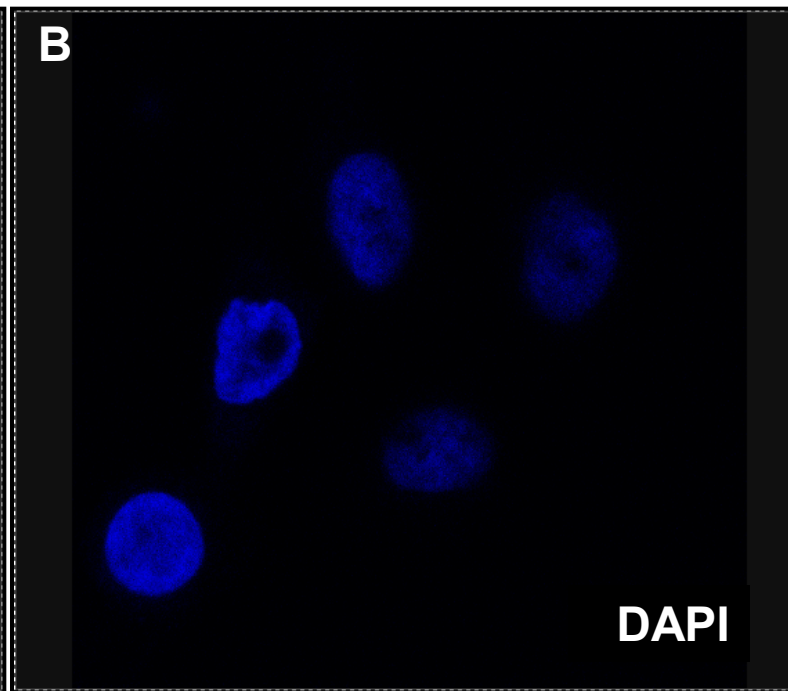
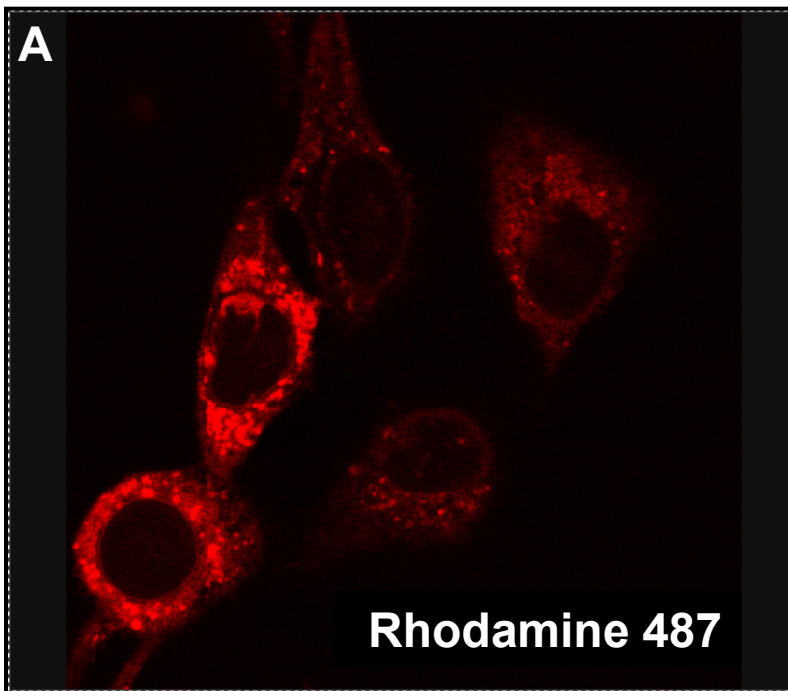
X = -O-, Y = -OH, (RHE-487), 2

X = -O-, Y = -OCH₃, 3

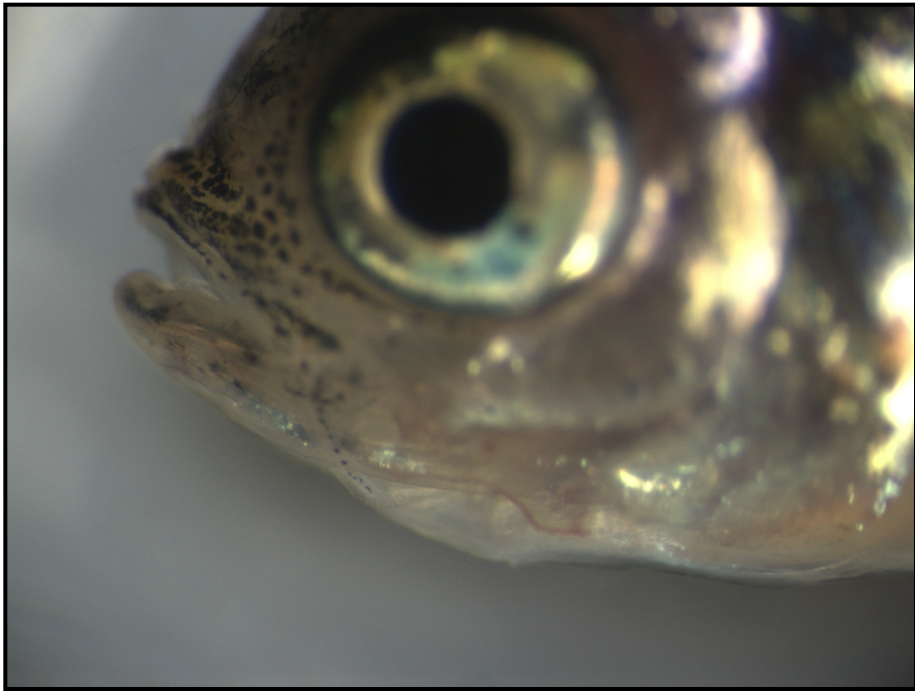
X = -NH-, Y = -NH₂, 4

Rhodamine 487可以將感覺神經細胞染成紅色

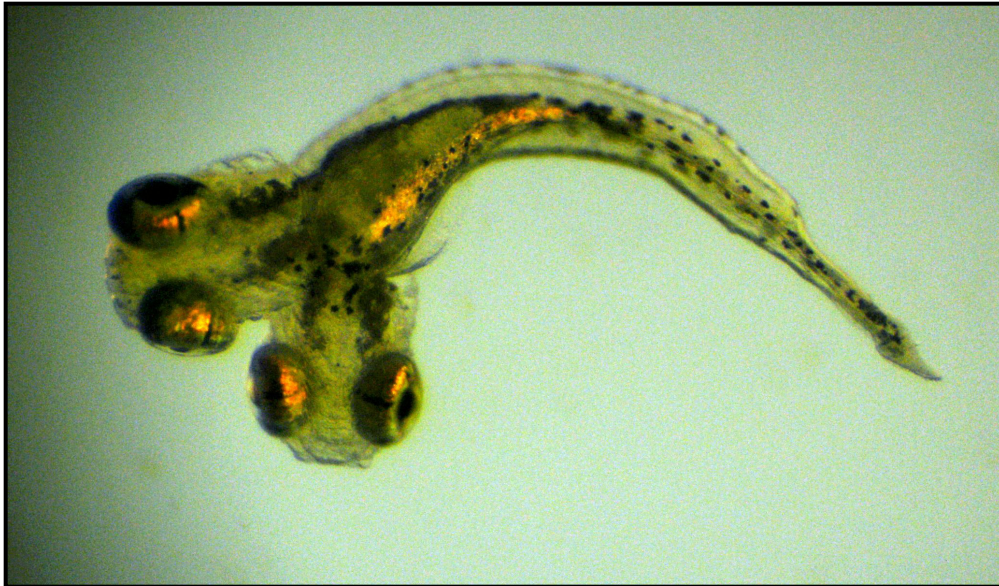
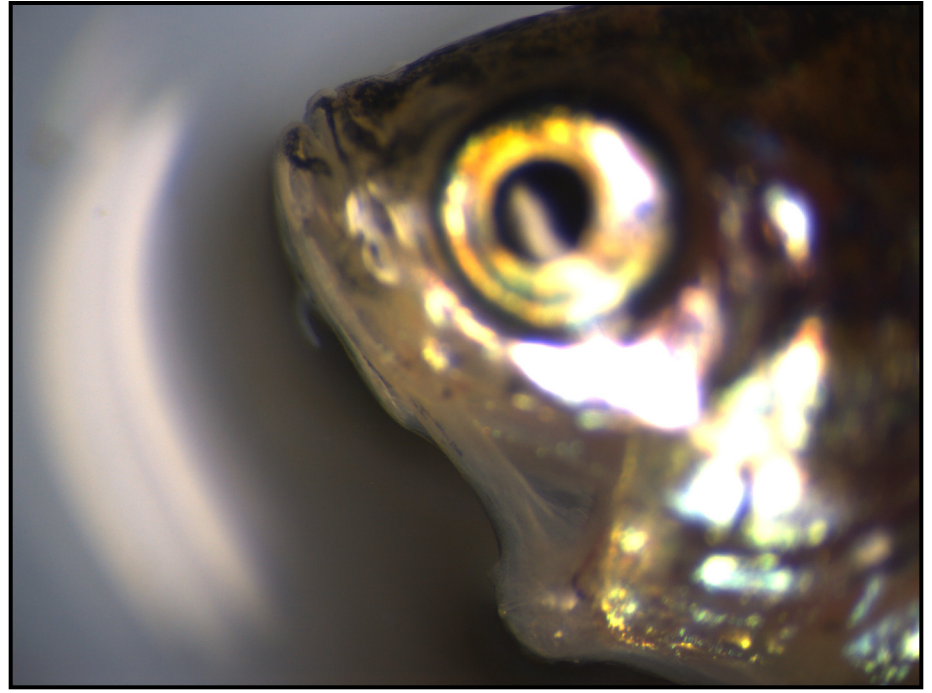




正常魚



下顎缺失魚



連體雙頭魚

總結

— 欲學好化學生物……

- 化學知識與技術要強化
- 要有良好的生物模式
- 淡大化學系具備以上兩大優勢，歡迎報考

感謝實驗室同仁與合作夥伴們的貢獻



