

十一、研究計畫中英文摘要：請就本計畫要點作一概述，並依本計畫性質自訂關鍵詞。

(一) 計畫中文摘要。(五百字以內)

Pax3 是一個在正常生長發育上扮演重要角色的轉錄因子。Pax3 蛋白共有兩個 DNA 結合區域：在 N 端的是 paired domain (簡稱 PD)，在 C 端的是 paired-type homeodomain (簡稱 HD)。目前已知 Pax3 的變異會造成瓦登博革氏症候群與橫紋肌肉瘤。在瓦登博革氏症候群中常見 Pax3 的點變異，而這些點變異常發生在 PD 或 HD 的部位。在肺泡型橫紋肌肉瘤中 Pax3 則和 FKHR 因染色體轉位而形成新的融合蛋白。我們的實驗發現 Pax3 利用 PD 和 HD 與其他結合在染色體上或調控染色體功能的蛋白相結合。Pax3 也能與異染色質以及有絲分裂染色體結合。此外，我們還發現一個瓦登博革氏症候群病患特有的突變 Pax3 不會與異染色質或有絲分裂染色體結合。近來文獻顯示與異染色質或有絲分裂染色體結合的蛋白能參與染色體之間的交互作用。因此，我們提出以下的假說：Pax3 能與異染色質以及有絲分裂染色體結合，造成特定的染色體之間交互作用，而這些交互作用在瓦登博革氏症候群與橫紋肌肉瘤中被破壞。下列三項實驗目標將用來驗證這個假說：

目標一：利用功能區劃定、蛋白之間交互作用分析以及染色體分散分析來決定 Pax3 如何與異染色質以及有絲分裂染色體結合

目標二：利用共軛焦顯微鏡法、蛋白之間交互作用分析以及染色體分散分析來確定瓦登博革氏症候群與橫紋肌肉瘤患者所帶有的突變 Pax3 是否還能與異染色質以及有絲分裂染色體結合

目標三：利用染色體構型捕捉與染色質免疫沉澱法探討 Pax3 是否具有染色體之間交互作用的功能

本計劃將闡明 Pax3 與異染色質及有絲分裂染色體結合的機制以及 Pax3 在染色體之間交互作用中的意義。本計劃的完成不僅能讓我們了解 Pax3 正常的生理功能，更將幫助我們解釋瓦登博革氏症候群與橫紋肌肉瘤的成因，並且為將來研發治療的方法鋪路。

關鍵詞：Pax3, 瓦登博革氏症候群, 橫紋肌肉瘤, KAP1, HP1, 亞核定位(subnuclear localization), 染色體之間交互作用 (interchromosomal interaction), 染色體分散分析 (chromosome spreading), 染色體構型捕捉 (3C), 染色質免疫沉澱法 (ChIP)