apophasis / April 26, 2011 08:54AM
[生醫][分子生物] 中研院研究團隊跨界合作 解析磷酸化調控Daxx與SUMO蛋白之結合及其參與細胞凋亡的機制
[生醫][分子生物] 中研院研究團隊跨界合作
解析磷酸化調控Daxx與SUMO蛋白之結合及其參與細胞凋亡的機制（英文版）

《中研院新聞稿》（2011/04/21）由中研院生物醫學科學研究所施修明博士領導的分子細胞研究團隊與黃太煌博士指導的結構解析團隊，近年來合作發現，Daxx蛋白SUMO-interacting motif (SIM) (能辨識SUMO的模組) 的磷酸化可增進Daxx蛋白與SUMO蛋白的結合作用，此一現象同時決定了Daxx蛋白參與並促進細胞凋亡的能力。這是在SUMO領域中第一篇報告，由結構角度深入瞭解分子如何與SUMO蛋白作用，並探討Daxx蛋白磷酸化後如何增進其本身被SUMO-1修飾化、促進與其它SUMO-1修飾化蛋白質之結合，及其增進細胞凋亡的能力。此研究結果，提供科學研究進一步瞭解細胞是如何透過訊息傳遞調控蛋白質SUMO修飾化，及與SUMO蛋白結合後所引起之基因調控。論文已於2011年4月8日發表在國際重要期刊《分子細胞（Molecular Cell）》，並由SUMO領域的權威學者Michael Matunis在當期期刊撰寫專文導讀，此篇論文亦被Faculty of 1000推薦為必讀的文章。

Daxx 蛋白是一個參與細胞凋亡的訊息傳遞分子，且是一個具有抑制基因表現能力的基因轉錄輔因子。施修明博士所領導的實驗室多年來專注於Daxx蛋白的功能研究，先前的研究證明Daxx蛋白具有SIM，其SIM功能不僅會影響Daxx蛋白本身的SUMO修飾化，且Daxx蛋白也透過此SIM與其他被SUMO修飾化轉錄因子相結合，進而抑制基因的表現。另外Daxx蛋白的SIM也扮演其座落POD (PML oncogenic domain)的角色。這些實驗結果已揭開當今SUMO修飾如何調控基因轉錄的作用機轉。但是Daxx蛋白是如何透過訊息傳遞調控其SUMO修飾化，及對不同SUMO分子的辨識並進而參與細胞凋亡，此一重要課題尚未釐清。

本研究由中研院生物醫學科學研究所、生物化學研究所及基因體研究中心的研究團隊，利用核磁共振技術 (NMR) 解析Daxx蛋白的SIM與SUMO-1蛋白之間的結合作用，同時藉由質譜分析，發現在細胞中Daxx蛋白的SIM會有磷酸化的現象。研究團隊經過一系列的實驗分析證明，Casein kinase II是造成其磷酸化的主要酵素，磷酸化後的Daxx蛋白在細胞內趨向與SUMO-1蛋白結合，而非SUMO-2/3蛋白。研究團隊發現，如果細胞表現了無法磷酸化的Daxx蛋白，則細胞的凋亡現象將會減緩，造成損壞的細胞比較無法死亡。由於Daxx蛋白的功能主要是扮演基因轉錄輔因子的角色。在進一步的分子機轉研究指出，Daxx蛋白會在磷酸化後，藉由調控抑制細胞凋亡基因c-FLIP與Bcl-2，減少其表現量，進而達到促進細胞凋亡的現象。由於Daxx蛋白的功能與人類癌症息息相關，此研究結果將有助於開發調控Daxx活性的藥物，以減緩癌症之發生。

此次研究經費由行政院國家科學委員會\國家衛生研究院和本院共同贊助完成。論文標題為：〈Structural and functional roles of Daxx SIM phosphorylation in SUMO paralog-selective binding and apoptosis modulation〉。全文請參閱期刊網站：http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765(11)00163-8

聯絡人：

施修明博士，中央研究院生物醫學科學研究所研究員
hmshih@ibms.sinica.edu.tw (Tel) 886-2-2652-3520 (Fax) 886-2-2782-7654
黃太煌博士，中央研究院生物醫學科學研究所特聘研究員
bmthh@ibms.sinica.edu.tw (Tel) 886-2-2652-3036 (Fax) 886-2-2788-7641

資訊來源：
中研院新聞稿 2011/04/21

National Science Council International Cooperation Sci-Tech Newsbrief
---