



姓名：謝小燕

學歷：

博士，Baylor College of Medicine

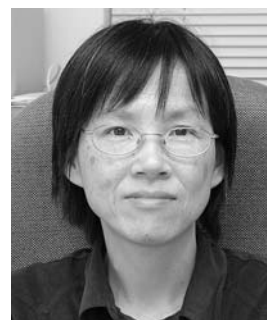
現職及經歷：

Assistant Research Fellow, Academia Sinica
(1999/08- 迄今)

Research Associate, Columbia University
(1998/09-1999/08)

博士後研究，Columbia University
(1994/11-1998/08)

博士後研究，Baylor College of Medicine
(1993/09-1994/09)



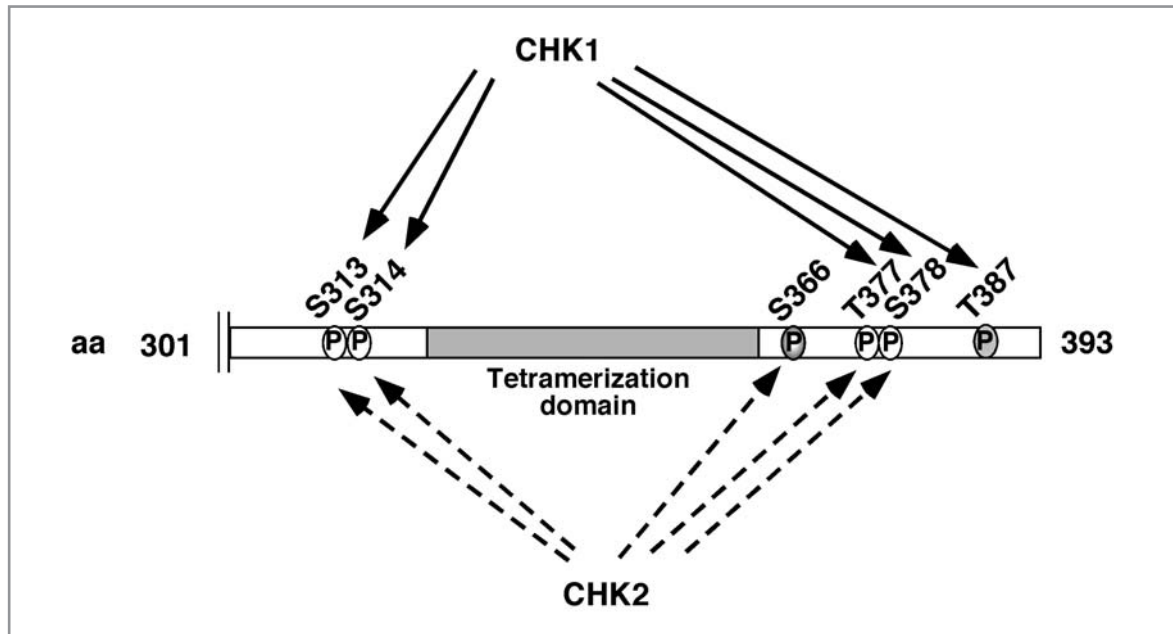
著作名稱：

1. Ou, Y.-H., Chung, P.-H., Sun, T.-P., and Shieh, S.-Y. (2005) p53 C-terminal phosphorylation by CHK1 and CHK2 participates in the regulation of DNA damage-induced C-terminal acetylation. *Mol. Biol. Cell*, 16:1684-1695.
2. Wei, J.-H., Chou, Y.-F., Ou, Y.-H., Yeh, Y.-H., Tyan, S.-W., Sun, T.-P., Shen, C.-Y., and Shieh, S.-Y. (2005) TTK/hMps1 participates in the regulation of DNA dam-

age checkpoint response by phosphorylating CHK2 on Thr68. *J. Biol. Chem.* 280: 7748-7757.

中文簡介：

一個細胞從一分为二，不僅是生物體從單細胞走向多細胞、從胚胎至成體的起源，更是生命繁衍的不二法門。一個細胞在DNA複製與細胞分裂間週而復始的行進，這種規律且單向性的活動，簡稱為細胞週期。細胞何時該分裂或何時不該分裂，或是細胞與環境因子的互動如何轉化為調節細胞的律動，

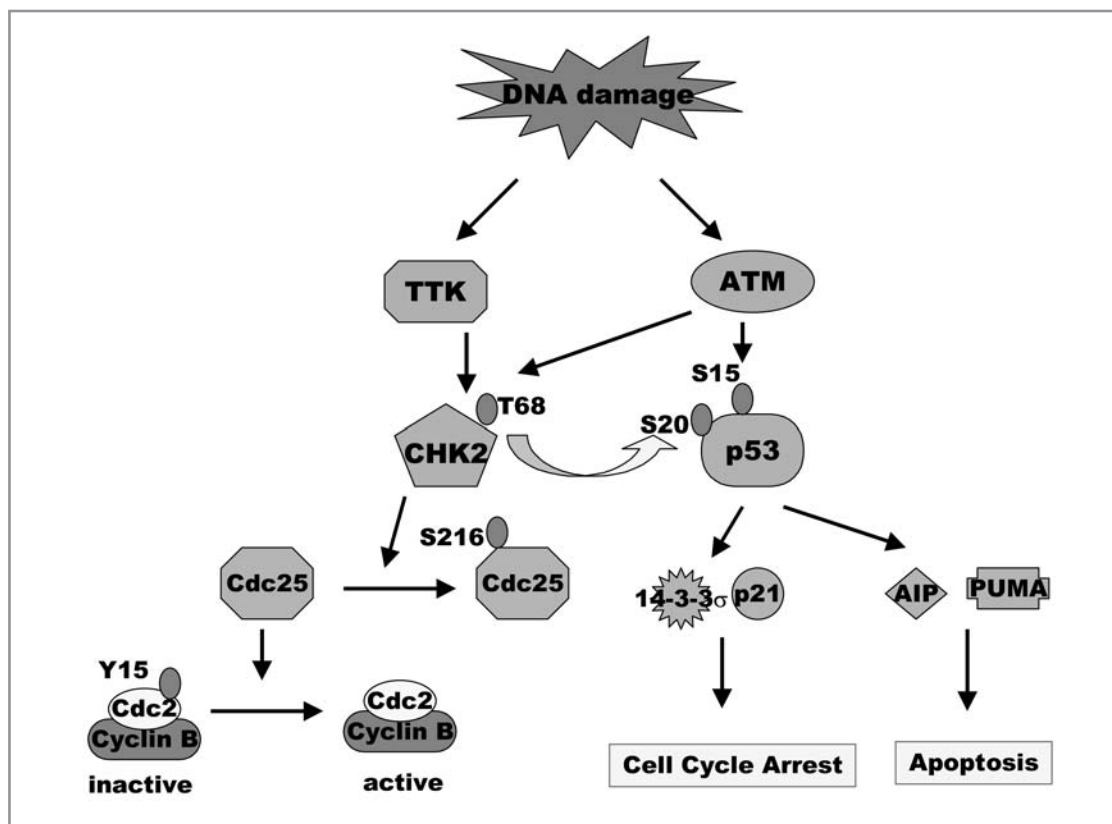


圖一：CHK1、CHK2於p53 C端的磷酸化位置。被CHK1磷酸化的胺基酸為Ser313，Ser314，Thr377，Ser378和 Thr387；而CHK2的磷酸化位置除Ser313，Ser314，Thr377，Ser378外，還有Ser366。受到影響的乙酰化位置則為Lys382。

這些都是維持細胞“生生不息”的重要課題。其間任何的脫序或失控都有可能造成嚴重的後果。最直接的例子莫過於腫瘤或癌症的產生。癌細胞就如同一群脫序的細胞，用走了樣的週期性律動威脅生命體的延續。

因此，我們不難理解，細胞週期由DNA複製到細胞分裂的每一階段及過程都必須受到嚴密的監控與調節。細胞經由這種或稱為檢查點(Checkpoints)的調控機制來確保基因體在傳承過程中之完整性及準確性。這些檢查點由一系列的蛋白組成，有些能直接與受損或異常的DNA結合，有些則為激酶(kinase)，扮演訊息傳遞的功能。上游的激酶(如ATM，ATR)透過蛋白質的磷酸化修飾將訊息傳遞給下游的激酶(如CHK1，CHK2)，最終的細胞反應則藉由一些磷酸化的功能性蛋白(如p53)來執行。

在提出的首篇著作(Ou *et al.*)中，我們深入探討檢查點激酶CHK1、CHK2調控抑癌蛋白p53的分子機轉。p53具有抑制細胞生長及維持基因體穩定性的功能。事實上，半數以上的癌細胞內都有p53的突變，可見其在細胞生長控制上扮演了重要的角色。當細胞受到游離輻射，或當細胞缺氧、缺養時，p53被活化，同時它的穩定性提高。這種p53的活化與累積常導致兩種可能的結果：一是細胞週期的暫時停滯；另一是細胞凋亡(apoptosis)；細胞由此得以修補損壞(前者)，或過度受損的細胞得以從人體除去(後者)。雖然環境因子可影響p53的活性及穩定性，但其間的分子機轉仍有待釐清。在這篇著作中我們主要的貢獻有三：(一)利用定點突變及磷酸化胜肽圖譜定位的方式，我們定出了p53 C端被CHK1、CHK2磷酸化修飾的位置；(二)從這些修飾位置中我們不僅看到



圖二：hMps1/TTK 活化CHK2的模式圖。藉由磷酸化CHK2，hMps1/TTK調控細胞週期激酶Cdk的活性，進而造成細胞週期的停滯。

了CHK1、CHK2前所未有的專一性差異，這些修飾位置的釐定使我們得以更清楚的界定，CHK1、CHK2透過p53 C端的修飾所影響的主要在於細胞凋亡的功能；(三)透過磷酸化p53的C端，CHK1、CHK2間接調節p53蛋白的另一轉譯後修飾—乙基化，並與之共同調控p53的活性。這些結果顯示CHK1與CHK2可藉由直接的磷酸化或間接影響p53乙基化的方法，將細胞受損的訊息傳遞給p53。

訊息傳遞的網路交錯，常超出預期。多重分支或多重匯集的訊息傳遞方式使得細胞得以因應瞬息萬變的環境。例如CHK1，

CHK2的上游激酶，除了上面所提及的ATM、ATR外，是否還另有其他蛋白可執行相似的活化功能？在第二篇著作(Wei *et al.*)裏，我們證實了這種可能性的存在。在一次酵母菌雜交實驗中，我們發現hMps1/TTK具有擔任CHK2活化激酶的活性。hMps1/TTK原本是一個調控細胞分裂及紡垂體生成的激酶，在此篇著作中，我們首度發現：(一)hMps1/TTK能磷酸化CHK2蛋白上一個相當重要的胺基酸Thr68，進而促使CHK2的活化；(二)不論是利用siRNA的技術使內生性hMps1/TTK的量減少或是利用顯性定點突變去反制細胞內的hMps1/TTK，均會使細胞週期的檢查功能產生缺

陷。因此，hMps1/TTK 具備了與 ATM，ATR 不相上下的影響力，使細胞週期的檢查反應在細胞內的 DNA 受損時能順利啟動。這種雙重匯集的傳遞方式，使 CHK2 的調控增加了多樣性。

細胞週期的失控，最嚴重的後果之一莫過於細胞的癌化。透過我們對調控 p53 或 CHK2 的研究，使我們對細胞受損的訊息傳遞有了更進一步的了解。對兩個已知的抑癌蛋白 p53、CHK2 而言，無異也提供了癌症診斷或治療的潛在標的。

評審簡評：

本代表作針對細胞週期調控的訊息傳遞，探討下游的激酶 CHK1 及 CHK2 如何被活化及其如何活化下游 p53 蛋白的機制。發現 hMps1/TTK 具有擔任 CHK2 活化激酶的活性，且定位出 p53 之 C 端被 CHK1、CHK2 磷酸化修飾的位置，藉由這一磷酸化修飾來調控 p53 蛋白影響細胞凋亡的角色。本代表作藉由對調控 p53 或 CHK2 的研究，使我們對細胞受損的訊息傳遞有了更進一步的了解，對這二個已知的抑癌蛋白 p53 及 CHK2 而言，提供了癌症診斷或治療的潛在標的。