

美國康乃爾大學分子醫學系博士後研究(1996)
國立中興大學生命科學院動物學系副教授(1996-2001)
國立中興大學生命科學院動物學系教授 (2001-迄今)
國立中興大學生命科學院生物醫學研究所所長
(2001-迄今)

Etk，一個Btk家族的酪胺酸磷酸激酶，參與了Src致癌基因引起的細胞轉型以及Src造成STAT3的活化

陳瑞華

台大醫學院分醫所副教授

酪胺酸磷酸激酶(Tyrosine kinase)在細胞內藉由參與許多的訊息傳遞途徑而引發許多重要的生物功能，例如細胞生長，分化，死亡...等。由於此類蛋白質中有一部分具有促進細胞生長的功能，其活性的過度增加在細胞癌化成為癌細胞的過程中扮演重要角色。而許多酪胺酸磷酸激酶的基因已經被發現為致癌基因。Src是第一個酪胺酸磷酸激酶被報導為致癌基因的，其活性失控導致細胞的轉型（Transformation；為細胞癌化的一個重要特徵）。雖然Src在70年代便已被發現為致癌及轉型基因，其引發細胞轉型的機制及所經由的訊息傳遞途徑長期以來並不很清楚，直到1998年Darnell的實驗室發現Src造成細胞轉型需要STAT3的活化，而在此之前，Jove的實驗室首先發現Src可造成STAT3的活化。雖然如此，Src如何活化STAT3仍然並不清楚。本論文主要是研究一個酪胺酸磷酸激酶- Etk的訊息傳遞及其

生物功能。Etk是Btk家族的一員，和其它Btk家族成員不同的是，除了在血球細胞中表現外，Etk也廣泛的表現在一些上皮及內皮細胞中。在本論文中我們發現了Etk可以被Src活化，而此活化的機制是由於Src在Etk的566的位置上進行磷酸化，而此磷酸化造成了Etk的結構改變以及其Autophosphorylation的增加，進而導致Etk的完全活化。接下來我們也探討了Src造成Etk活化在Src的細胞轉型及STAT3活化上扮演的角色。我們利用了一個不具轉型能力的大鼠肝細胞株WB來進行此研究，因為其具有Etk的表現。我們發現在此細胞中若用Etk的Dominant-negative mutant來抑制Etk的活性，可以有效抑制Src造成的細胞轉型及Src造成STAT3的活化。另外，在NIH3T3細胞中Etk雖不能自己造成細胞轉型，但和一個部分活化的Src mutant (c-Src378G)共同表現時，可以增加此Src mutant的轉型能力以及其活化STAT3的能力，因此提供了Etk參與Src造成細胞轉型的Gain-of-function的證據。最後我們也證明了Etk所參與的細胞轉型需要其活化STAT3的能力，我們在Hep 3B肝癌細胞株中發現STAT3的Dominant negative mutant可以抑制Etk造成的轉型能力增加。總而言之，本篇論文發現一個新的訊息傳遞途徑Src-Etk-STAT3，而此途徑在細胞轉型上扮演重要角色。



陳瑞華

學經歷：

國立台灣大學農化系學士(1983)

國立台灣大學生化科學

研究所碩士(1985)

美國密西根州立大學生化博士(1991)

美國舊金山加州大學博士後研究 (1992-1996)

台大醫學院分子學研究所副教授 (1996-迄今)

SR Protein傳奇

譚婉玉

本院生醫所助研究員

細胞以複製其遺傳組成來產生子嗣，並將其遺傳物質經由RNA轉譯成蛋白質以維持細胞的結構與功能，這即是我們所熟知的中心法則(central dogma)。這條法則在原核細胞（例如細菌）內執行起來一氣呵成，暢通無礙，但是當細胞演化出了複雜的基因體(genome)及細胞核膜這層屏障時，不僅對細胞在基因表現的過程中多了一項挑戰，對於要瞭解生命現象的科學家亦多了許多龐大繁雜的工作。

真核細胞基因中的intron被發現至今已逾20年，其間投入了無數的人員在研究intron是如何從RNA的先驅分子上被正確地移除，以及高等真核細胞是如何在複雜的序列中找出適當的剪接位置以便進行另類剪接(alternative splicing)。傳訊RNA的intron剪接雖極有可能是self-splicing的結果，但仍少不了細胞核內的蛋白質分子和小核糖體(snRNP)來幫助它形成催化反應中心。我過去的訓練便是在研究這類分子的功能，在諸多我曾研究過的剪接分子中我最情有獨鍾的便是一類稱作SR protein的分子。這群蛋白質分子帶有一個由serine-arginine (SR)雙胜肽重複數次至數十次的domain（至於為什麼選擇帶正電的arginine和可被磷

酸化的serine來構築這樣一個特殊的domain，仍有待分子結構學家的關注），SR protein的功能是在RNA剪接反應中促進剪接體(spliceosome)的形成，更重要的是它幾乎擁有另類剪接的指揮權。

我在生醫所內仍繼續有關SR protein的研究，但期望能走出研究另類剪接的窠臼。To our surprise！在基因資料庫中竟然存在一個具有SR domain的病毒轉錄活化分子，於是在實驗室建立的最初兩年，我們全力研究人類乳突瘤狀病毒第五型之E2 protein，我們發現此病毒蛋白會和細胞內之RNA剪接分子有交互作用，且和這些分子同時分佈在細胞核之特定區域(speckles)。當然最重要的是我們利用自己建立的系統證明E2 protein在參與基因表現方面不僅可以活化轉錄，而且可幫助由E2活化產生的mRNA先驅分子進行剪接反應，以達到transactivation之加成效果(synergistic effect)。這項結果除證明特殊的轉錄分子可參與基因表達的不同層次反應外，也回應了細胞內轉錄反應協調RNA processing進行之假說，最後，這些結果亦將引導我們再深入思考病毒基因表現之調節機制。

同時我們在研究中觀察到SR protein在細胞內的分佈會受SR protein Kinases之影響，於是我們對於SR protein進出細胞核的機制想要有進一步的瞭解。藉由尋找與SR protein有交互作用之分子，我們發現一個importion (家族的核質運輸接受體（後來稱為TRN-SR2）。我們利用不同的方法均證明TRN-SR2只和經過磷酸化的SR protein有交互作用，且此種交互作用受到一種GTP結合蛋白Ran之影響，顯示此運輸接受體應與攜帶SR protein進入核內有關。為證明此假設，我們利