



中央研究院 週報

中央研究院 發行 73 年 11 月 01 日創刊 95 年 1 月 26 日出版 院內刊物 / 非賣品

第 1056 期

本院要聞

本院院長遴選將不舉行候選人座談

本遴選委員會為了解院內同仁對新任院長之想法，於 2005 年 11 月 23 日、11 月 30 日、12 月 9 日分數理、人文、生命三組展開全院座談。在座談會時，有若干同仁提到「請院長候選人於評議會投票前，與本院同仁當面或書面溝通」之期望。本委員會於充分討論後，基於下列兩點原因，一致決議不宜舉辦此類座談或溝通。

一、依本院組織法及院長遴選辦法，新院長係由評議會選舉三人，提報總統擇一任命。本委員會由評議會依法組成，任務為提名若干位候選人至評議會以為選舉之參考。為尊重評議會之職權，本委員會不宜在提報名單至評議會之前，先將候選人名單對外公佈。

二、本院第 21 次與 25 次院士會議曾兩度以全體院士名義，呼籲各大學以遴選方式產生學術主管；本院院長之產生方式顯不應與前述決議相悖。遴選制度之精神，乃希望在過程中盡量讓候選人處於被動，而由遴選委員會主動蒐集資訊、進行訪談、彙整意見，一則以保障候選人之隱私，二則亦對候選人給予最大之尊重。本委員會認為，任何具實質意義之到院座談或溝通，不僅有使候選人曝光之風險，其過程亦欠缺對候選人之尊重。候選人若現居要職或聲譽卓著而有所顧慮，則將因而卻步。本委員會若以此程序而阻卻優秀候選人之參與，顯然不利於本院院長之遴選。

本院若干同仁基於關心院務之考量，希望與院長

編輯委員：李旭東 詹治安 鄭明修 羅久蓉 羅紀琮

編輯兼排版：藍書晏 黃淑娥

<http://www.sinica.edu.tw/as/weekly/index.html>

E-mail: wknews@gate.sinica.edu.tw

地址：台北市 11529 南港區研究院路 2 段 128 號

電話：2789-9488；傳真：2782-1551

《週報》為同仁溝通橋樑，如有意見或文章，敬請不吝賜稿。本報於每週四出刊，前一週的週三下午 5:00 為投稿截止時間，逾期稿件由本刊視版面彈性處理。投稿請儘可能使用 E-mail，或送總辦事處秘書組公關科 3111 室。

候選人有所互動，立意良善。然任何制度設計皆有不同面向之利弊取捨；候選人座談既有前述問題，本委員會當以面談、訪視等不同方法，盡量反映公聽會中同仁所表達之意見，俾能尋得符合本院同仁期望之候選人。

中央研究院院長遴選委員會 敬啟

人事動態

基因體研究中心特聘研究員翁啟惠先生奉核定兼任該中心化學生物學專題中心執行長、蔡明道先生兼任功能基因體學專題中心執行長、陳鈴津女士兼任細胞與分子醫學專題中心執行長、陳仲瑄先生兼任關鍵技術發展專題中心執行長、梁啟銘先生兼任交流合作與技轉專題中心執行長、李文雄先生兼代生物資訊學專題中心執行長，聘期均自 95 年 1 月 1 日至 96 年 12 月 31 日。

環境變遷研究中心張志忠，奉核定為助研究員，聘期自 95 年 1 月 11 日起。

分子生物研究所副研究員張雯，奉核定為研究員，聘期自 95 年 1 月 12 日起。

統計科學研究所助研究員鄭少為，奉核定為副研究員，聘期自 95 年 1 月 12 日起。

統計科學研究所助研究員蔡恆修，奉核定為副研究員，聘期自 95 年 1 月 13 日起。

政治學研究所籌備處吳重禮，奉核定為副研究員，聘期自 95 年 1 月 20 日起。

本期要目

- | | |
|--------|--------|
| 1 本院要聞 | 2 學術活動 |
| 2 公布欄 | 3 知識天地 |

學術活動

學術交流

細胞與個體生物學研究所特聘研究員兼所長游正博，於 1 月 21 日至 2 月 5 日赴美。出國期間，所務由副所長黃鵬鵬代理。

小啟

為配合春節假期，《週報》2 月 2 日及 9 日援例停刊兩週，2 月 16 日恢復出刊。祝大家新春如意！

錢思亮院長講座

時間：2 月 11 日（週六）下午 2 時

地點：本院學術活動中心 2 樓第 1 會議室

講題：學術自由的理論基礎及其實際涵義（根據博蘭尼（Michael Polanyi）與海耶克（Friedrich A. Hayek）理論，進行深入淺出的分析與說明。）

主講人：林毓生院士

主持人：李遠哲院長

報名方式：請於 2 月 9 日前以網址：<http://www.sinica.edu.tw/pr.html> 報名，以利彙整參加人數。

備註：凡參加本活動可獲得公務人員終身學習認證時數 2 小時。現場提供禮品致贈提問來賓，會後並備有茶點。歡迎院內外人士及高中以上同學踴躍報名參加。

學術演講

單位	時間	地點	講員	講題
生化	2/9(四) 15:30	本所 1 樓 114 教室	吳永昌教授 (高雄醫學大學)	Recent Progress in the Discovery and Development of Anticancer Agent- Annonaceous Acetogenins

公布欄

本院 94 年公務人員升等考試錄取名單

近史所編審沈懷玉（簡任）、地球所技士張鳳霞（薦任）、物理所技士吳喜成（薦任）、民族所組員陳玉雲（薦任）、史語所辦事員張志明（薦任）等 5 位，通過 94 年公務人員升官等考試。

2 月份藝文活動：第 3 屆台灣國際民族誌影展精華篇

時間：95 年 2 月 17 日（星期五）晚上 6 時（5 時 40 分入場）

地點：本院學術活動中心 1 樓大禮堂（免費觀賞，無需索票）

放映場次：	時間	片名	說明
	18:00	62 年與 6500 哩之間	張文馨 / 48 分鐘 / 16 厘米 / 台灣 / 2005
	18:53	喀拉哈里家族：道路盡頭	約翰·馬歇爾 / 60 分鐘 / 16 厘米 / 美國 / 1978
	19:58	永遠為你	莫妮卡·桑格 / 56 分鐘 / Digibeta / 挪威 / 2005

學術活動中心附設中、西餐廳及咖啡廳春節營業時間如下：

- （1）中餐廳：1 月 28 日（除夕）僅供簡餐，營業至下午 13:30，晚上暫停營業；1 月 29 日（初一）至 1 月 31 日（初三）僅供簡餐，早餐（07:00 至 09:00），午餐（11:30 至 13:30），晚餐（17:30 至 19:30）；2 月 1 日（初四）恢復正常營業。
- （2）西餐廳：1 月 28 日（除夕）起至 2 月 1 日（初四）暫停營業；2 月 2 日（初五）起正常營業。
- （3）咖啡廳：1 月 28 日（除夕）起至 1 月 31 日（初三）暫停營業；2 月 1 日（初四）起正常營業。

知識天地

揭示 SUMO 蛋白質修飾化 (sumoylation) 抑制轉錄因子活性的分子機制

施修明 (生醫所副研究員)

近 20 年來，科學家投注了許多心力研究細胞如何調控基因的表現。細胞內基因的正確表現與生物體的健康息息相關；許多疾病的發生，都是因為基因表現異常所致。隨著外在環境的改變，細胞藉由各式各樣的轉錄因子與輔因子來調控基因的表現。而這些因子活化或抑制基因表現的能力常常會受到其本身的蛋白質修飾所影響。因此本實驗室致力於研究新穎的輔因子以及蛋白質修飾對於某些轉錄因子與輔因子調節基因表現能力的影響。

Small ubiquitin-like modifier (SUMO) 是近年來被發現數種與 ubiquitin 相類似的蛋白質之一。它可經由類似 ubiquitination 的過程而與目標蛋白質上特定的 lysine 支鏈形成共價鍵，而修飾目標蛋白質，這個過程稱為 SUMOylation。多種基因轉錄因子、訊息傳遞分子及病毒蛋白已被證實會被 SUMO 修飾；與 ubiquitination 不同的是，SUMOylation 不會促進其目標蛋白質的降解。已知 SUMOylation 的功能包括：1. 影響蛋白質間的交互作用。2. 改變蛋白質於細胞內座落的位置。3. 增加蛋白質的穩定性。在哺乳動物的系統中，有許多參與基因表現的蛋白質 (包括 transcriptional activators、repressors、coactivators 與 corepressors) 被報導會被 SUMO 修飾；SUMO 修飾上述蛋白質後，大多會抑制基因的轉錄。至於 SUMO 修飾究竟如何去抑制基因的轉錄，仍有待進一步的研究與釐清。

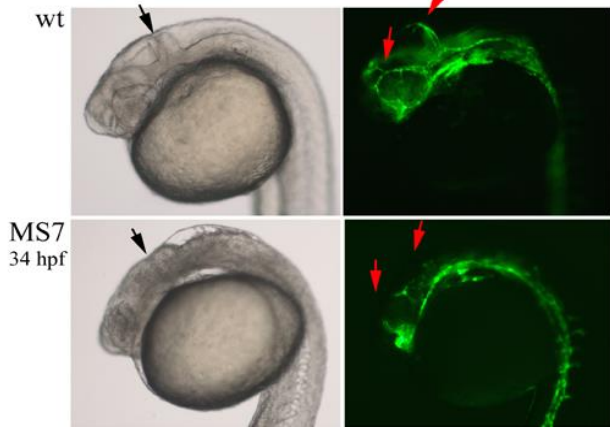
本實驗室近幾年專注於研究 Daxx 這個新穎的輔因子。它最初被認為是一個參與細胞凋亡的訊息傳遞分子，後來又被發現具有抑制基因表現的能力，是一個基因轉錄輔因子。本實驗室最近發現 Daxx 會與被 SUMO 修飾後的 androgen receptor、Smad4 與 CBP 相結合，並且參與 SUMO 修飾所造成的抑制現象。這些研究，對於 SUMO 修飾如何抑制基因轉錄提供了一些解釋，以下將詳細說明 Smad4 及 CBP 兩項研究的內容。

Daxx 參與 SUMO 修飾 Smad4 調控 TGF- β 訊息傳導的分子機制

TGF- β (Transforming growth factor- β) 可以調控細胞增生、細胞分化、細胞移動及細胞凋零等功能。Smad 蛋白家族之角色是細胞內負責將 TGF- β 刺激所產生的訊息傳遞至細胞核的訊息傳遞者，當細胞膜上的 TGF- β 接受器在接收刺激後，將 Smad 蛋白加以磷酸化，而磷酸化後的 Smad 蛋白便將 TGF- β 之訊息從細胞膜傳遞入細胞核內，進而引發下游基因之運作。Smad 蛋白家族中共有八個成員，每一成員在傳遞 TGF- β 所發出之訊息中各自擔負其特有的角色；其中，Smad4 因為可以和其他的 Smad 蛋白形成複合體，有效地達成傳遞任務，而居關鍵性地位。在人類的癌症研究中發現，若 Smad4 基因發生突變，將伴隨著癌症的發生，因此 Smad4 被視為抑癌基因，大約 49% 的胰臟癌、22% 的大腸直腸癌和 13% 的肺癌顯示，其與 Smad4 的突變有關。因此，若調節 Smad4 蛋白在細胞中的功能，便可以進一步抑制癌症的生成。

我們由細胞內或細胞外的實驗中證明了 Smad4 蛋白的 Lys¹⁵⁹ 與 Lys¹¹³ 位置可以被 SUMO 蛋白修飾，而如果 SUMO 蛋白修飾在 Lys¹⁵⁹ 上，將抑制 TGF- β 訊息傳導所調控基因的表達，因此可以清楚地知道在 TGF- β 訊息傳導中，Smad4 蛋白的 SUMOylation 扮演了抑制的角色。由螢光染色分析中發現，Smad4 蛋白的 SUMOylation 所造成對 TGF- β 訊息傳導之抑制，並非導因於 Smad4 蛋白無法進入細胞核執行功能，而是因為 Daxx 蛋白藉由其 C 端與 Smad4 蛋白作用，並造成對 TGF- β 訊息傳導的抑制。由各種實驗的分析讓我們了解到，Smad4 蛋白的 Lys¹⁵⁹ 位置是否被 SUMO 蛋白修飾，是決定 Smad4 蛋白能否與 Daxx 蛋白作用的重要因子；因此，當我們將 Lys¹⁵⁹ 置換成 Arg 時，因為 SUMO 蛋白無法在此位置進行修飾，進而造成 Daxx 蛋白無法與 Smad4 蛋白相結合，使得 Daxx 蛋白對 TGF- β 訊息傳導無法產生抑制效果，我們更進一步地藉由核染色質免疫沉澱分析 (ChIP assay) 及 RNA 干擾技術 (RNA interfering) 降低 Daxx 蛋白的表現，證實 Daxx 蛋白是藉由與被 SUMO 蛋白修飾的 Smad4 蛋白作用，進而達到抑制 TGF- β 訊息傳導的功能。

綜合言之，我們的發現提供了一個經由調節 Smad4 蛋白的 SUMO 蛋白修飾作用，來達成調控 TGF- β 訊息傳導的分子機制。



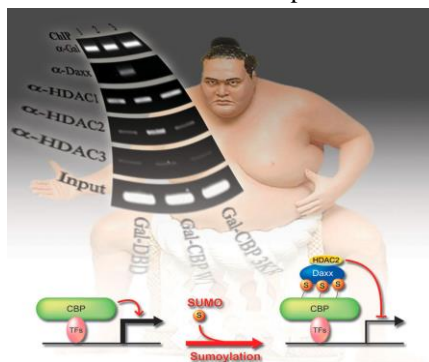
抑制現象

有多重功能的 transcriptional coactivator。最初 CBP 被發現是 CREB 的磷酸化後，CBP 與 CREB 的結合力會變強，因而被 CREB 徵召到 promoter 後來，陸陸續續發現 CBP 還是許多重要的轉錄因子，如 p53、STAT1、甲基所修飾，而且這兩種蛋白質修飾都會影響 CBP 活化基因表現的能力。蛋白質修飾的機制，因此我們很好奇，CBP 是否也會被 SUMO 修飾。

首先，我們觀察到由細胞萃取液中純化得到的 CBP 在試管中會被純化的 SUMOylation machinery 所修飾；這項實驗結果顯示，CBP 確實具有被 SUMO 修飾的能力。我們進一步利用可專一性辨認 SUMO-1 的抗體，在 Western 的實驗中證實，由細胞萃取液中純化得到的 CBP 有一部分的 CBP 蛋白是被 SUMO-1 所修飾的；這顯示細胞中的 CBP 確實是會被 SUMO-1 所修飾的。接著，我們運用點突變的策略，嘗試尋找 CBP 上的哪些 lysine residues 會被 SUMO-1 修飾。我們發現 Lys⁹⁹⁹、Lys¹⁰³⁴、Lys¹⁰⁵⁷ 是 CBP 主要的 SUMOylation 位置。得到了這些 CBP 的 SUMOylation mutants 後，我們於報導基因 (Reporter gene assay) 及 quantitative RT-PCR 的實驗中證實 SUMOylation 會抑制 CBP 本身活化基因表現的能力，也會抑制 CBP 去 coactivate 其他轉錄因子 (如 STAT1) 活化基因的能力。

由於我們實驗室之前的研究顯示，Daxx 具有與 SUMO 或被 SUMO 所修飾的蛋白質相結合的能力，因此我們很想瞭解 Daxx 是否會與被 SUMO 所修飾的 CBP 相結合，並且在 SUMOylation 所造成的抑制現象中扮演角色。我們運用數種實驗方法，包括 yeast two-hybrid assay、mammalian two-hybrid assay、in vitro pull-down assay 以及 ChIP assay，結果都顯示 Daxx 只有在 CBP 被 SUMO 修飾後，才會與 CBP 相結合。由於已知 Daxx 具有抑制某些轉錄因子的能力，我們也想瞭解 Daxx 是否會抑制 CBP 的活性。報導基因 (Reporter gene assay) 的實驗結果證實，Daxx 確實會抑制 CBP 的活性，而 CBP 的 SUMOylation mutant 則不會被 Daxx 所抑制。這顯示 Daxx 在 SUMOylation 抑制 CBP 活性的過程中扮演了重要的角色。

細胞核中的 DNA 藉由纏繞於組蛋白上，得以形成較為緻密與有組織的結構。由於 DNA 與組蛋白這種密切的關係，組蛋白上的蛋白質修飾在基因表現的調控上也扮演重要的角色。一般而言，若 promoter 附近的組蛋白乙酰化的程度較高，則該部位的結構較為鬆散，有利於基因的表現。換言之，若 promoter 附近的組蛋白乙酰化的程度較低，則該部位的結構較為緻密，不利於基因的表現。有許多蛋白質具有對組蛋白進行去乙酰化的能力，如 HDAC1、HDAC2 與 HDAC3，他們具有降低組蛋白乙酰化程度的能力，因此被認為是 transcription corepressor。Daxx 透過何種機制抑制 CBP 的活性呢？我們以 ChIP assay 的方法來探討這個問題，看看 Daxx 是否可能徵召某些 HDAC 蛋白到 CBP 附近的 promoter。在我們觀察的三種 HDAC 蛋白中，只有 HDAC2 被徵召到 CBP 附近的 promoter 是與 Daxx 有關的，而其他兩種 HDAC 蛋白則不受 Daxx 的影響。綜合上述的實驗結果，我們認為 SUMO 修飾 CBP 被後，可藉由 Daxx 徵召 HDAC2 到 promoter 附近而抑制其活性 (圖一)。



圖一、CBP 本身不具有 DNA binding domain，但是它會被許多不同的轉錄因子 (TFs) 徵召而來 promoter 附近，並協助基因表現的活化。CBP 被 SUMO 修飾後會與 Daxx 相結合，透過 HDAC2 的作用活化基因表現的能力因而降低。

Publication:

1. Chang, CC, Lin, DY, Fang, HI, Chen, RH, and Shih, H.-M. "Daxx mediates the SUMO-dependent transcriptional repression of Smad4", 2005, J. Biol. Chem. 280: 10164-10173.
2. Kuo, HY, Chang, CC, Jeng, JC, Hu, HM, Lin, DY, Maul, GG, Kwok, RPS, and Shih, H.-M. "SUMO modification negatively modulates the transcriptional activity of CREB-Binding Protein via the recruitment of Daxx", 2005, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102: 16973-16978.