

科技部新聞稿

發現染色體末端複製之分子機制- 促進了解癌症及老化之原因

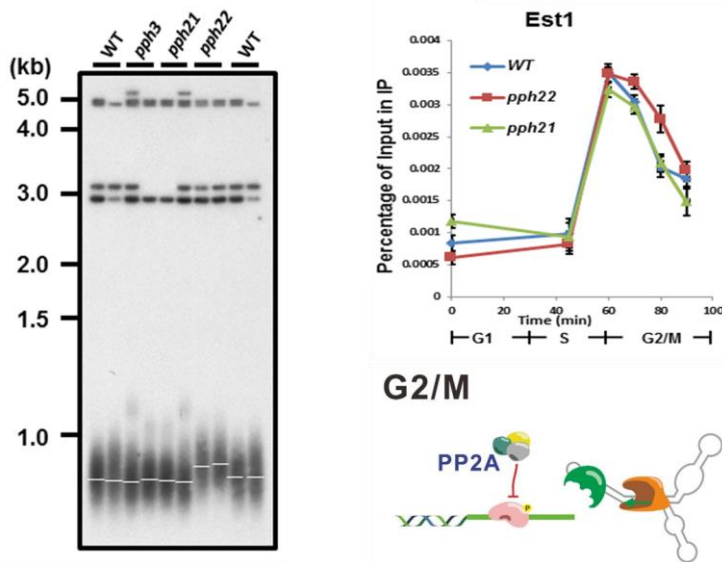
104.08.05

端粒 (telomere)為染色體之末端，維持真核生物染色體之結構，近來有許多研究發現，其與癌症及老化有很大之關聯性。由台大醫學院微生物研究所鄧述諄教授所領導的研究團隊，其研究主題之一是探究染色體末端去氧核糖核酸複製的機制，在過去團隊發表的文章中，以酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)作為模式生物系統，探討在細胞週期S phase時期，染色體末端複製是經由端粒結合蛋白Cdc13被磷酸激酶Tel1/Mec1/Cdk1磷酸化修飾後，來促使端粒酶(telomerase)與之結合，進而使端粒酶接近端粒以啟動端粒複製。

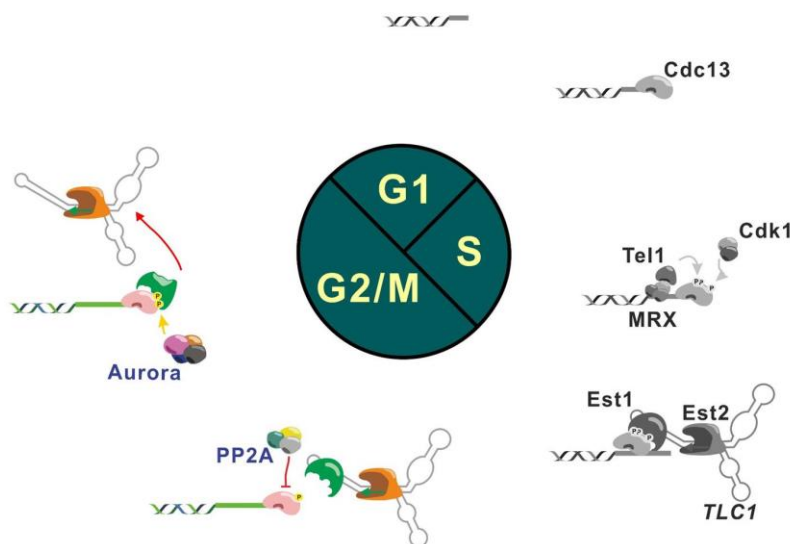
在科技部經費支持下，研究團隊將成果發表在2014年11月的自然通訊期刊 (Nature Communications)中，此篇內容主要為其博士班學生沈子傑發現在細胞週期的M phase時，要終止染色體末端的複製需要去磷酸化酶PP2A將Cdc13上的磷酸根移除，而使得端粒酶和Cdc13蛋白之間的結合力變弱，並且離開端粒 (圖一)。在本篇研究中更指出，磷酸激酶Aurora在細胞週期的M phase對Cdc13蛋白作另一位置的磷酸化，此磷酸化的修飾可更促使端粒酶離開而終止端粒去氧核糖核酸的複製 (圖二)。

綜合這些研究成果，Cdc13 蛋白上的磷酸化修飾機制可以讓我們更加了解端粒去氧核糖核酸複製的起始與結束。端粒在每次複製時會縮短一些，隨著人體細胞衰老，染色體末端的端粒也逐漸縮短，一般體細胞不太繼續複製，故較沒有端粒過短的問題，但癌細胞必須不斷的複製，故端粒複製對癌細胞很重要，因此抑制端粒酶是癌症的治療方法之一。由於 Cdc13 的磷酸化修飾能夠影響和端粒酶之間的結合

力，因此在新藥開發上利用小分子藥物破壞端粒酶和端粒蛋白之間的結合，可以進而抑制癌細胞端粒的複製。此外，由於端粒複製與老化有密不可分的關連性，了解端粒酶延長染色體末端的機制有助於我們了解老化的原因。



(圖一) 失敗的去磷酸導致端粒酶不愛休息。



(圖二) 染色體末端複製的開始與結束。