

優秀論文分享 I

劉光耀 老師 / 醫學院 生免所

題目: Critical Factors in Human Antizymes that Determine the Differential Binding, Inhibition, and Degradation of Human Ornithine Decarboxylase

作者群: Ju-Yi Hsieh, Yen-Chin Liu, I-Ting Cheng, Chu-Ju Lee, Yu-Hsuan Wang, Yi-Shiuan Fang, Yi-Liang Liu, Guang-Yaw Liu and Hui-Chih Hung

文章出處: Biomolecules. 2019 Dec; 9(12): 864. 2019 Dec 12. doi: 10.3390/biom912086

摘要

中山醫學大學 醫學院 生化微生物免疫研究所「癌症免疫實驗室」研究主題，主要探討重要蛋白對細胞生長、細胞活化、細胞凋亡（Apoptosis）及細胞分化影響，和其在癌症及自體免疫疾病中扮演基礎角色。細胞死亡可分為計畫性細胞死亡（Programmed cell death）及非計畫性細胞死亡（Non-programmed cell death），前者計畫性細胞死亡又可區分細胞凋亡（Apoptosis）、細胞自我吞蝕（Autophagy）、無家可歸的“失巢凋亡”（Anoikis）、壞疽後引發細胞凋亡（Necrapoptosis）、細胞凋亡後壞疽（Aponecrosis）、細胞裁剪死亡（Autoschizis）、粒線體凋亡（Mitochondrial suicide: mitoptosis）及細胞發炎性凋亡（Pyroptosis）等。細胞凋亡在胚胎發育（Embryogenesis）、感染病毒細胞、癌細胞之清除及自體免疫淋巴細胞剔除上具有重要功能。生物體中最小單元細胞內具備重要的生理生化調控，細胞除了細胞生長所需的正常功能，細胞死亡，細胞分化機制也是科學家極欲解開的謎。2004年諾貝爾化學獎桂冠由Ciechanover, Hershko和Rose共同分享，他們發現APF-1（ATP-dependant proteolytic factor 1: ubiquitin）會利用ATP共價修飾蛋白質，在被修飾蛋白上“烙印一個死亡記號”來調控蛋白質降解。Antizyme抗酶（AZ）是類似ubiquitin泛素的抗癌蛋白，以非共價結合方式，降解鳥胺酸去羧化酶（Ornithine decarboxylase；ODC：EC 4.1.1.17）及調節cyclin D1細胞生理功能。Antizyme在Translation時有兩個開啟密碼（AUG）及兩個結束密碼（UGA、UAG），啟動核醣核酸讀碼框的滑動（Frameshifting）機制，可調節具功能之Antizyme抗酶（AZ）蛋白生成及抑癌功能。

抗酶（AZ）是非泛素依賴重要另類降解蛋白質，亦是一種抑癌勝肽，對助癌基因產物鳥胺酸去羧化酶（ODC）產生負調節抑制作用。AZ通過與ODC結合來產生AZ-ODC異質體，消滅ODC酶的活性，並針對ODC進行非ubiquitin泛素依賴的26S蛋白酶體降解，從而達成抑制癌細胞生長作用。在這項最新重要研究中，我們發現AZ（AZ95-228）的C-終端區域和ODC之間的生物相互作用重要分子，並分別確立各項AZ重要功能元素，這些功能元素對「結合、抑制和降解」ODC分別扮演至關重要功能；我們還確定了各類AZ1和AZ3等蛋白中重要關鍵因素，能有效調控與ODC酵素結合和抑制的各項不同能力。ODC在細胞生長、發育、分化及死亡上佔有重要角色，藉由在細胞生理生化中AZ/ODC調節的基礎研究，瞭解其在細胞內不正常之調節功能與作用機制，期待未來更進一步釐清此等重要功能蛋白在B細胞、T細胞、各種免疫細胞及癌細胞中扮演之決定性角色，及期發展可能之醫學基礎與臨床應用。