

清華解開細胞核增大之謎

調控蛋白失能是關鍵



國立清華大學
NATIONAL TSING HUA UNIVERSITY

2021 首頁故事

清華解開細胞核增大之謎 調控蛋白失能是關鍵

許多不正常增生的癌細胞為何會有比較大的細胞核？清華大學研究團隊透過研究果蠅細胞發現，細胞核內的 DNA 受損修復機制失效是關鍵。一旦調控蛋白失能，導致標記蛋白累積，這時候修復蛋白就無法去修補受損 DNA，會造成細胞核異常增大，這也是臨床上最常觀察到的癌細胞病理現象。這是科學界首次發現調控蛋白失能會造成細胞核增大，未來可望應用在癌症及其他退化性疾病的臨床研究上。

這項突破性的發現由清華大學生物科技研究所桑自剛教授指導研究團隊完成，近日發表在國際頂尖期刊「自然通訊」(Nature Communications)。

過去的研究已證實，細胞核與細胞質必須維持一定比率，才能維持正常的生理運作。癌細胞則有細胞核異常增大、形態改變的現象，一些退化疾病如早衰症也是如此。因此，桑自剛教授團隊一直想找出是什麼因素導致細胞核異常增大？

推測是調控蛋白惹的禍，研究團隊決定試著把調控蛋白「關掉」，看看會發生什麼事。由於果蠅體內的調控蛋白 TER94 與人體內的調控蛋白 VCP 同源，兩者十分相近，研究團隊選擇果蠅的眼睛細胞來做實驗。

正常情況下，只要 DNA 發生破損斷裂，標記蛋白 MDC1 就會被召喚到 DNA 斷裂處，指引後續的修復蛋白前往修補，保持細胞如常運作。但桑自剛教授團隊發現，若調控蛋白 VCP 因遺傳或基因突變，無法發揮它調控的功能，標記蛋白 MDC1 就會不斷累積在 DNA 斷裂處，使得修復蛋白無法直達損傷處進行修補，最終導致細胞核異常增大。

桑自剛教授表示，這項研究由科技部計劃資助，研究團隊成員包括博士生張雅筑及碩士生彭昱翔、余柏樺、梁珮欣、黃亭苙、施朝傑，分別負責果蠅的遺傳篩選、監測細胞核細胞大小、篩選 DNA 受損機制等實驗。此次投稿期刊的第一作者張雅筑博士研究細胞核形態調控機制多年，目前在美國加州大學舊金山分校進行博士後研究，專攻神經科學領域。

張雅筑博士說，團隊在實驗過程中會先解剖果蠅，取得眼睛細胞，把抗體染色後，就能以顯微鏡觀察細胞核的型態，「不只是調控蛋白，人體內的標記蛋白和抑癌蛋白都跟果蠅基因序列非常相似。」

桑自剛教授指出，美國已針對抑制 VCP 蛋白的小分子藥物進行臨床研究中，如

將研究團隊發現的機制投入新型藥物的開發，就有機會讓減緩癌症轉移及治療退化性疾病露出曙光。

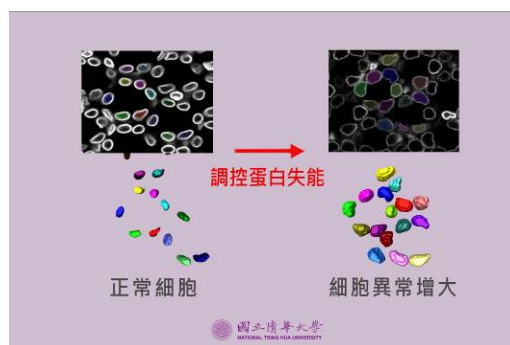
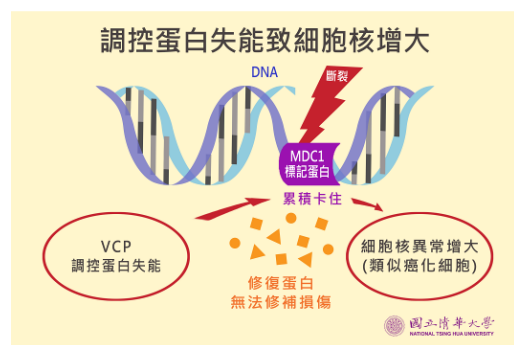
本篇研究連結：<https://www.nature.com/articles/s41467-021-24556-0>



清華生技所桑自剛教授（中）指導實驗團隊解開細胞核大小調控機制之謎



清華生技所張雅筑博士在實驗室研究細胞核內蛋白質的交互作用



清華生技所桑自剛教授（中）正在指導研究生進行果蠅生物模式實驗



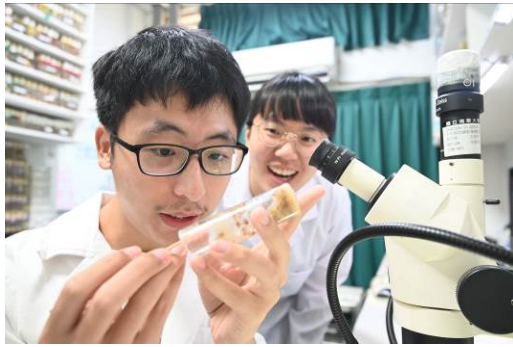
清華生技所桑自剛教授進行果蠅生物模式實驗



清華生技所桑自剛教授解開細胞核大小調控機制之謎



桑自剛教授(右二)研究團隊透過果蠅研究解開細胞核大小調控機制之謎



桑自剛教授研究團隊成員進行果蠅實驗



桑自剛教授研究團隊成員以顯微鏡觀察果蠅形態