

新聞稿

即時發放

港大生物學家和國際研究夥伴發現神經發育中調節蛋白穩態新機制 有助了解神經發育和退行性疾病產生成因

2020年6月10日

香港大學生物科學學院鄭超固博士領導的研究團隊與哥倫比亞大學生物系 Martin Chalfie 教授（2008年諾貝爾化學獎得主）的團隊合作，揭示了熱休克蛋白（也稱為分子伴侶）在神經發育過程中的重要功能。研究成果最近於發育生物學領域的頂尖國際學術期刊《發育》（*Development*）中發表。

神經發育指神經元發展出最終形態和功能的過程。熱休克蛋白普遍被認為能在細胞遇到各種外界壓力刺激時起保護作用，這些刺激包括極端溫度、毒素或機械損傷；這些保護作用一般被認為能幫助細胞和組織生長發育。然而，團隊的研究發現，熱休克蛋白同樣也可以對神經發育起到抑制作用，並通過減低神經元細胞骨架的穩定性抑制神經元的生長。

蛋白質質量控制對人體細胞的正常發育至關重要，其失控會導致一系列的神經發育疾病。在細胞內，熱休克蛋白可促進蛋白質折疊和穩定性，而泛素化和蛋白酶體系統則能促進蛋白質降解，熱休克蛋白和蛋白降解系統常常合作清除無法修復的蛋白。然而，這兩個系統在神經發育中的相互作用卻一直鮮為人知。

利用秀麗隱桿線蟲的神經元為模型，研究團隊發現當蛋白降解系統的核心組分缺失時，作為細胞骨架重要成分的微管結構穩定性會大幅下降，導致軸突生長出現嚴重缺陷（軸突是神經細胞用於傳遞電信號的細胞突起）。通過遺傳篩選，研究團隊驚訝地發現，在蛋白降解系統突變的情況下，將熱休克蛋白敲除可以全面拯救各項神經發育的缺陷，顯示熱休克蛋白和蛋白降解系統是起著相互抗衡的作用。

研究人員進一步發現，一個叫 DLK-1 的蛋白激酶，會被熱休克蛋白調控以增強穩定性，同時也被蛋白降解系統靶向降解。DLK-1 的過度累積會導致微管穩定性下降，神經細胞生長出現缺陷。因此，通過調解同一個靶蛋白，熱休克蛋白和蛋白降解系統可以精準的調控關鍵信號分子的蛋白量，在蛋白穩定和降解之間形成一個被嚴格調控的平衡。這一調控機制的發現有助於理解神經發育疾病和神經退行性疾病，例如小腦症、智能障礙、腦皮質發育不全症、胼胝體發育不全症、阿爾茨海默症等的產生，以及神經再生的分子基礎。

「這研究發現了熱休克蛋白在神經發育中不為人知的功能，並指出熱休克蛋白在保護作用以外，也可能對細胞形態和功能產生損害。」鄭博士說。

今次的研究結果非常重要，為生物學開闢了一個新的研究方向，促使科學家更關注分子伴侶系統和蛋白降解系統之間的相互對抗作用，及其於蛋白穩態調解中所發揮的重要功能。談及未來發展，鄭博士指研究將更集中在發現這兩個系統共同的靶標分子上，因這些分子很可能是神經發育調控的重要節點。對這些分子的研究，以及對分子伴侶系統和蛋白降解系統相互關係的研究將有助發現更多神經疾病的藥物靶點。

有關研究論文：

研究論文剛於學術期刊《發育》(*Development*) 發表，原文連結如下：

“Opposing effects of an F-box protein and the HSP90 chaperone network on microtubule stability and neurite growth in *Caenorhabditis elegans*”

連結: <https://dev.biologists.org/content/early/2020/05/24/dev.189886>

此項研究工作獲香港大學、香港研究資助局，以及美國國立衛生研究院所資助。

傳媒查詢請聯絡港大理學院助理傳訊總監陳詩迪（電話: 3917 5286; 電郵: cindycst@hku.hk）。

圖片下載：

<https://www.scifac.hku.hk/press>

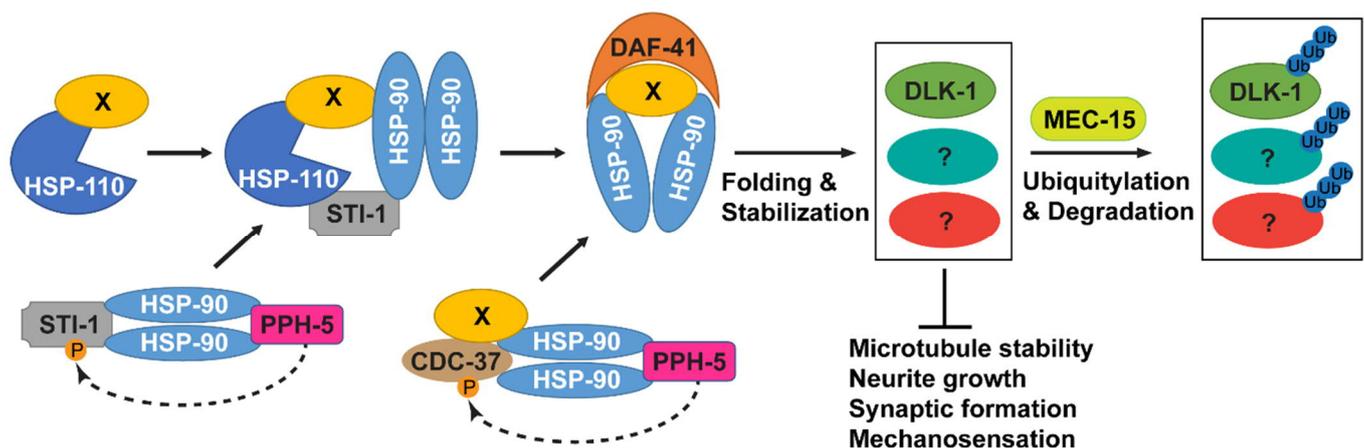


圖 1. 熱休克蛋白和蛋白降解系統之間的抗衡作用模型。

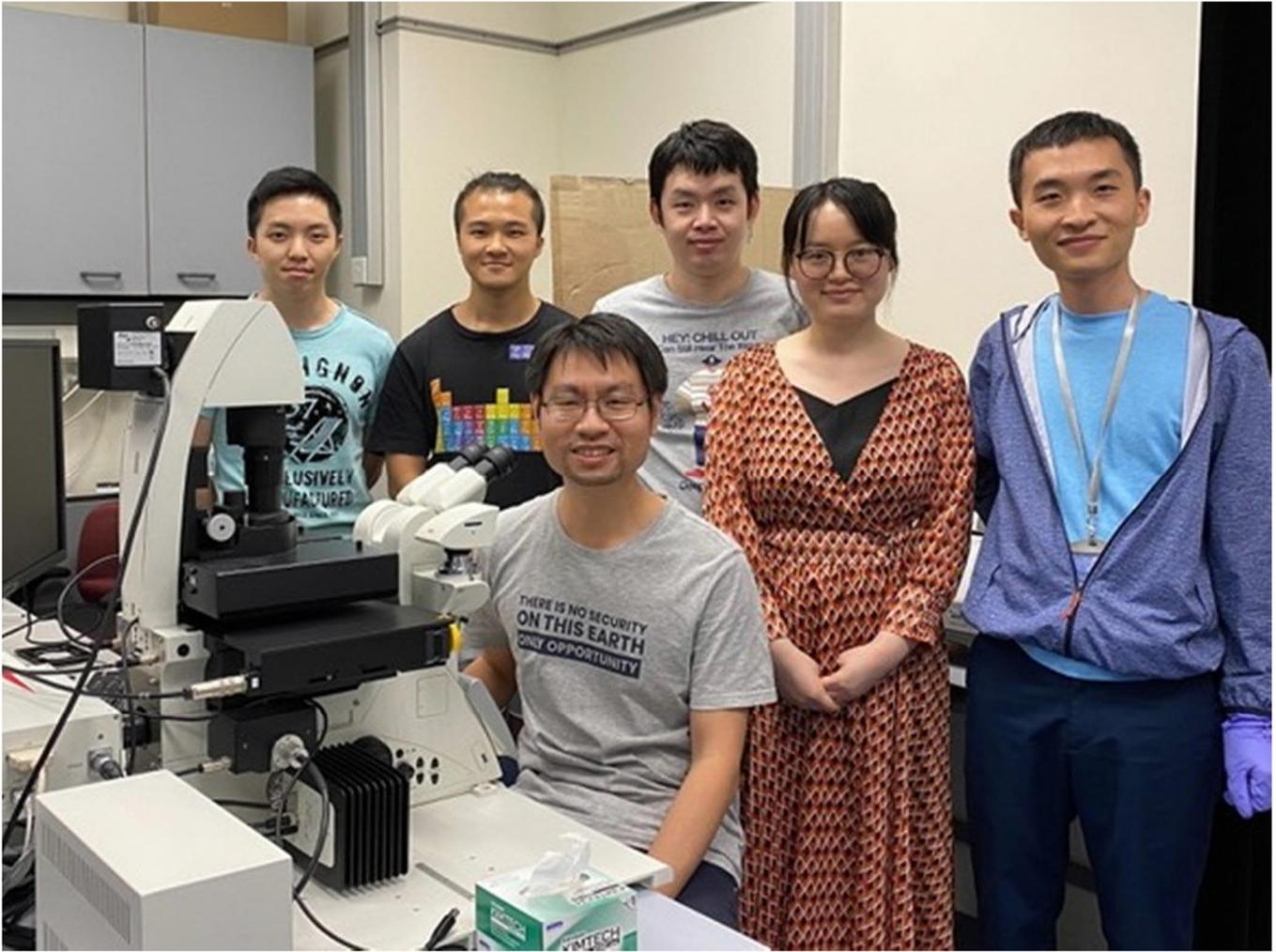


圖 2. 香港大學生物科學學院鄭超固博士研究團隊。