

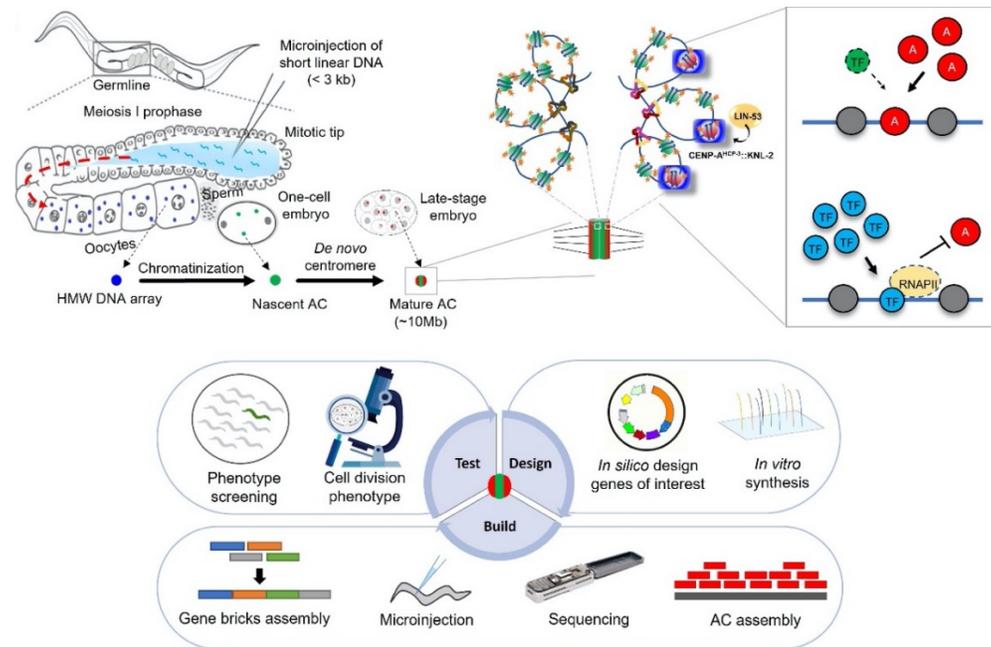
新聞稿

即時發放

港大生物學家建構 10 兆鹼基染色體：

深入發掘線蟲人工染色體的潛能以改進基因治療

2021 年 10 月 12 日



上圖：通過顯微注射在線蟲體內構建人工染色體的形成過程及彌散着絲粒從頭形成的細胞途徑（當前發現）。下圖：線蟲人工染色體設計、構建、測序和分析的迭代（Iteration）流程以應用於未來表型篩選與其他應用（如基因治療）。圖片提供：上圖：《核酸研究》，下圖：林仲暘。

由香港大學（港大）生物科學學院副教授阮永怡博士所率領的研究小組，最近揭示了人工染色體在模式生物秀丽隱桿線蟲胚胎中形成的基本機制。阮永怡博士和博士後研究員林仲

揚鑑定出線蟲體內將外來 DNA 組裝成人工染色體所需的細胞蛋白質，並揭示了外源 DNA 在線蟲體內組裝成超過 10 兆鹼基人工染色體的機制。

研究結果最近於著名科學期刊《核酸研究》(*Nucleic Acids Research*)上發表。這項研究闡明了新著絲粒 (new centromeres) 形成的分子基礎，有助改進人工染色體的合成效率，為未來基因治療廣開門路。

甚麼是人工染色體？為甚麼它們是未來醫學的關鍵？

從本質上講，我們的 DNA 由蛋白質精心包裝以構成染色質。如果 DNA 像一根線，那麼這些蛋白質就是 DNA 線纏繞的線軸，以在微小的細胞內保持自身的組織性和井然有序的排列。然而，當沒有線軸的外來裸 DNA 線被引入細胞內時會發生甚麼狀況呢？原來奇妙的細胞會自製線軸來為這條新線提供線軸，使這種裸露的 DNA 線能夠穩定地在細胞環境中維護，作為細胞新功能的一部分。這個過程就是人工染色體 (Artificial Chromosomes) 的形成過程。

人工染色體的應用很大機會可發展成有用的基因治療。例如，致命的慢性肺病囊性纖維化 (CF) 是由 CFTR 基因突變引起的，目前是一種不治之症。科學家們一直在研究使用細菌和酵母人工染色體 (BAC 和 YAC) 作為表達正常、功能性 CFTR 基因並克服患者細胞中 CFTR 表達缺陷的載體。就像在日常生活中，要改進某種設備的性能，我們必須先了解它。同樣地，為了設計人工染色體，我們必須首先了解它們在細胞內是如何形成及維護。

新染色體的形成和維護，以及著絲粒的重要性

在普通人體內，每天有近兩萬億個細胞分裂。這意味着兩萬億個細胞每次都必須製作一個完美的自我副本。細胞無法完美分裂可能導致癌症產生。癌症是人類健康迄今為止最大的敵人，而染色體不穩定性則在癌細胞中普遍存在。著絲粒的角色正是確保染色體在細胞分裂過程中精確地遺傳。

著絲粒是每條染色體上的一個專門區域，它將染色體連接到紡錘絲微管，以協調每次細胞分裂過程中的染色體分離。在一些癌細胞中，著絲粒可能會因染色體重排而失活或丟失，並通過在隨機的異位區域上形成新的著絲粒來避免染色體丟失。到目前為止，儘管新著絲粒（neocentromere）的形成與染色體的不穩定性和腫瘤發生的驅動因素有關，但我們對它形成的過程卻不甚了解。這是因為新著絲粒的建立過程幾乎是無法被直接觀察得到，原因是它們只有在發育障礙或癌症出現後，進行基因組核型分析時才能被鑒定出來。換句話說，新的著絲粒通常在它們形成和穩定後很久才有可能被發現。

為了研究著絲粒形成的過程，阮永怡博士的團隊採用了一種直接的方法：通過顯微注射將外源 DNA 導入線蟲的性腺。在其他物種（例如人類）中，外來 DNA 會被宿主免疫系統識別並清除，因此不會遺傳給後代。但令人驚訝的是，秀麗隱桿線蟲罕見地允許外源 DNA 序列融合成一個大的、百萬鹼基大小的人工染色體並形成著絲粒，而且不需要倚仗線蟲基因組序列的參與。然而，在其他物種細胞中，如人類細胞（HAC），則需要該物種自身的 DNA 序列才能構建和繁衍人工染色體。

為了進一步研究這種獨特性，團隊開發了一種體內熒光系統來實時追蹤人工染色體的形成與分離。阮博士的實驗室使用人工染色體的分離試驗作為新著絲粒形成的功能讀數，以研究影響從頭著絲粒建立的因素；林仲暘博士則闡明了組蛋白伴侶 LIN-53 和乙酰轉移酶 HAT-1 在人工染色體著絲粒形成中的重要作用。秀麗隱桿線蟲作為一個強大的模型，由於其透明的胚胎有利於成像，而且其罕見的性質可以有效地誘導著絲粒從頭形成，並在胚胎的幾個細胞週期內忠實地分離新的人工染色體。

這項人工染色體研究，為著絲粒的形成和維持染色體穩定遺傳提供了新的見解。阮永怡博士的研究揭示了外源 DNA 成為穩定遺傳的人工染色體所必需的生物學過程，並揭示了外源 DNA 組裝著絲粒的步驟。為了進一步剖析線蟲在採用外源 DNA 序列方面的獨特特徵，阮永怡團隊還通過調整 DNA 序列的組成、複雜性和長度，以觀察線蟲中構建人工染色體

形成的偏好。通過這些方法，如今我們可以有系統地比較著絲粒建立的過程，並與內源染色體著絲粒的遺傳過程相比較，以幫助我們理解如何避免新著絲粒形成。

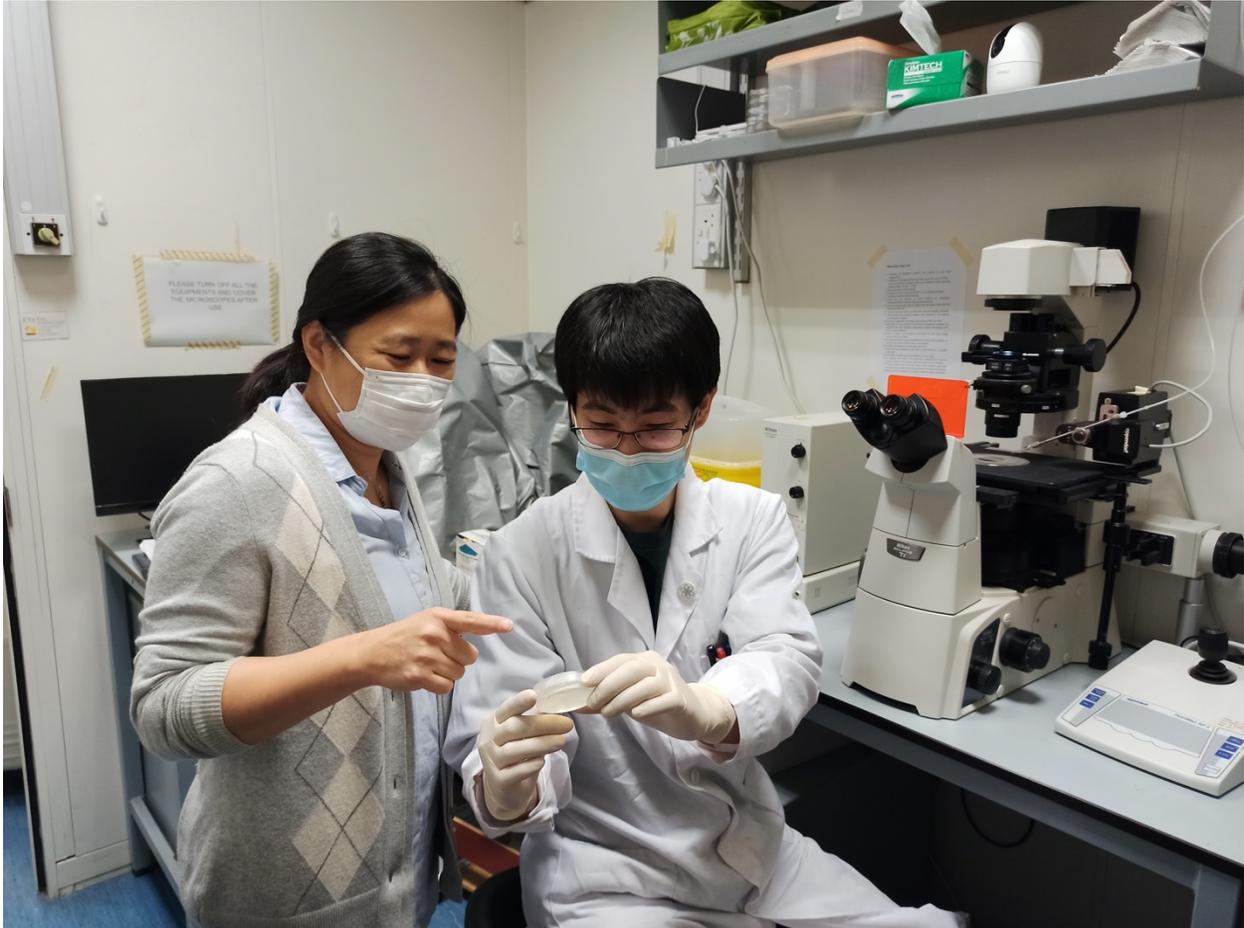
線蟲中的人工染色體能否應用到基因治療？線蟲與人類有甚麼聯繫？

雖然基因在染色體上的排列順序在不同的密切相關物種中可能是一致的，但著絲粒重新定位在整個進化過程中也時有發生。因此，新著絲粒的形成過程可能是疾病的驅動因素，也可能是物種進化的標誌。此外，線蟲人工染色體研究的結果有助於推進合成生物學領域優化人工染色體的設計和建立，從而促進人工染色體的應用。例如通過提高人工染色體的準確分離和著絲粒從頭形成的效率，使人工染色體在應用於基因複製和進行基因治療時，可成為搭載高容量遺傳信息的可靠載體。

如欲進一步了解最新研究結果，請瀏覽以下網址：<https://doi.org/10.1093/nar/gkab690>

可於這裏參看另一篇相關論文：<https://doi.org/10.1093/nar/gkab217>

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺（電話：3917 4948；電郵：caseyto@hku.hk）或助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286；電郵：cindycst@hku.hk）。



圖中為港大生物科學學院副教授阮永怡博士（左）及博士後研究員林仲暘。

圖片下載：<https://www.scifac.hku.hk/press>