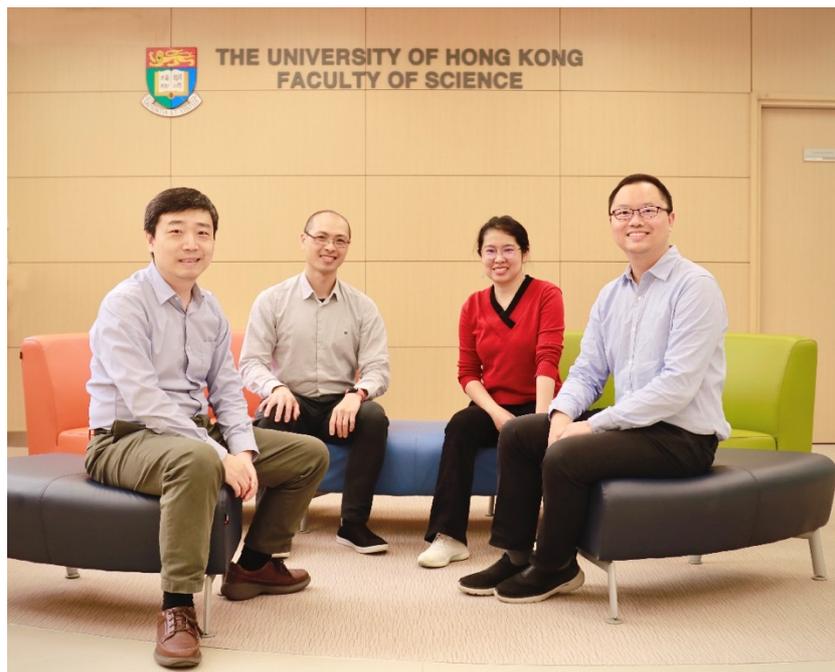


新聞稿

即時發放

## 港大化學生物學家拆解一類「組蛋白修飾」 為開發相關抗癌新藥帶來曙光

2022年2月17日



圖一、港大化學生物學家拆解一類「組蛋白修飾」，為開發相關抗癌新藥帶來曙光。左起：港大生物科學學院翟元樑博士、港大生物醫學學院黃永瀚博士和鮑秀叢博士及港大化學系李祥教授。

由香港大學（港大）化學系李祥教授率領的研究團隊（圖一），與港大生物科學學院翟元樑博士及港大生物醫學學院黃永瀚博士和鮑秀叢博士合作，拆解了DNA中遺傳信息被「讀取」的其中一個過程，從而理解在錯誤「讀取」下會如何導致發育缺陷及多種癌症，在生物學領域上取得了重大的突破。研究結果已於近日在科學期刊《Science》上發表。

人體中幾乎每種類型的細胞都具有完全相同的DNA序列（即基因）。因此，當製造特定類型的細胞（如幹細胞、神經元細胞）時，每個細胞須仔細「選擇」要表達的基因，而這一個過程受到多種「組蛋白修飾（Histone Modification）」的調控。組蛋白是用於將DNA纏繞成染色質的「線軸」，這些組蛋白上的修飾就像染色質上的標籤，可以標識基因表達的「開」和「關」，在適當的時候決定以何種程度「啟動」或「停止」基因的表達；而在這過程中出錯會導致癌症等嚴重疾病。

不同類型的組蛋白修飾可以發射不同的信號，以控制基因表達、DNA 複製及修復。科學界的挑戰之一，是研究各種組蛋白修飾如何實現它們的生物學功能。為此，必先找出能識別這些組蛋白修飾的「閱讀器」。「閱讀器」是一類能識別特定組蛋白修飾、從而通過上調或下調對應基因的表達，來「解析」組蛋白修飾的蛋白。

不幸的是，目前許多組蛋白修飾的「閱讀器」仍然未被確認，因而限制了我們對各種組蛋白修飾的理解。李祥教授的研究團隊一直致力於開發新的化學方法以找出各種組蛋白修飾的「閱讀器」。其中一種方法是使用含有組蛋白修飾的多肽（即組蛋白的一小段）作為「魚餌」來「垂釣」這些「閱讀器」。「成功的關鍵不僅在於『魚餌』，還在於一個特別設計的『釣鈎』，它配備了光激活的化學基團，可以在照射紫外線後捕捉『閱讀器』。」李祥教授說道。

在這項研究中，李祥團隊專注於研究組蛋白——H3 離氨酸 79 的甲基化修飾（H3K79me<sub>2</sub>）。在人類細胞中，這種修飾存在於表達較活躍的基因中。哺乳動物胚胎中 H3K79me<sub>2</sub> 的缺失可導致多種發育異常，包括生長障礙、心臟擴張，甚至死亡。科學家還發現，在兒童白血病等多種癌症中，其 H3K79me<sub>2</sub> 會大大高於正常水平，甚至出現在不該出現的位置（如促癌基因）。儘管 H3K79me<sub>2</sub> 在基因調控中具有相當重要的生物學意義，該組蛋白修飾如何被「解析」卻尚不清楚，主要因為自 20 年前發現該組蛋白修飾以來，一直未有發現能識別它的「閱讀器」。

「即使使用我們之前開發的新型化學方法，尋找 H3K79me<sub>2</sub> 的『閱讀器』也是一個巨大的挑戰。」李祥教授說。事實上，在過去的 20 年間，研究人員嘗試以多種方法來尋找這個重要的組蛋白修飾「閱讀器」，但都沒有成功。識別其閱讀器的過程中，主要遇上兩個難題。首先，「讀取」這個修飾可能不僅涉及修飾本身，還涉及整個組蛋白，甚至是核小體（即組蛋白-DNA 複合體）。換句話說，「閱讀器」對 H3K79me<sub>2</sub> 的識別可能須要用到天然的核小體或染色質。其次，「閱讀器」和 H3K79me<sub>2</sub> 之間的交互可能很弱，甚至是短暫的，因此很容易在「垂釣」的過程中丟失。

「因此，要抓住 H3K79me<sub>2</sub> 的『閱讀器』，我們必須改良『魚餌』和『釣鈎』。」李祥教授說。李教授的團隊花了五年多的時間來開發他們的新工具，他們這次使用的不是組蛋白的一小段，而是以化學合成出一個帶有 H3K79me<sub>2</sub> 修飾的完整核小體作為「魚餌」，並改良了一個有三重功能的「釣鈎」，將之安裝到合成的核小體上（請參看圖二）。利用這項新技術，李祥團隊成功將一種叫做 menin 的蛋白質鑒別為 H3K79me<sub>2</sub> 的「閱讀器」。

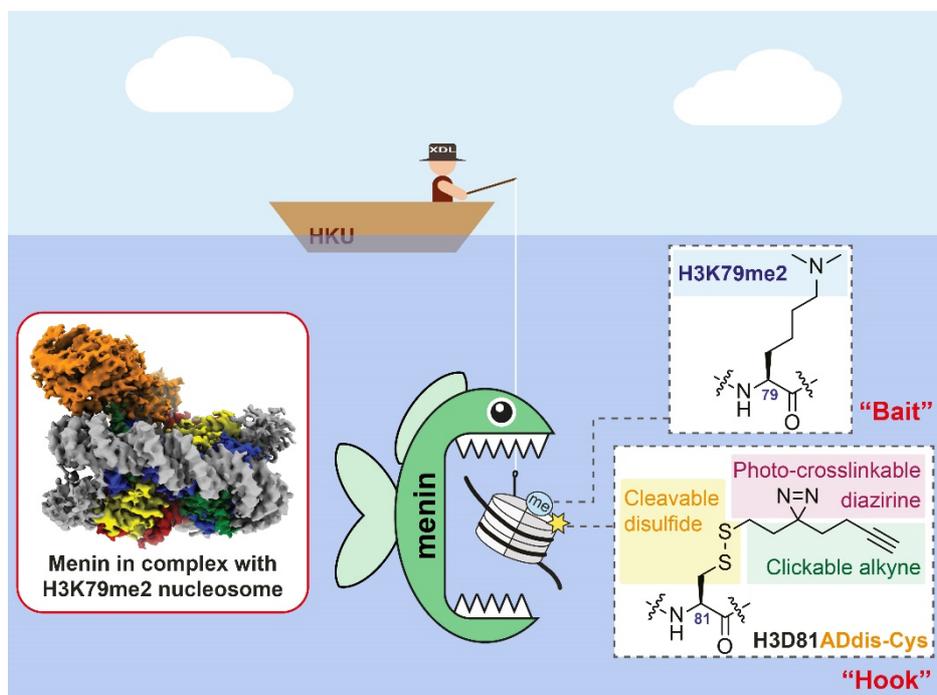
為了解 menin 如何「讀取」H3K79me<sub>2</sub> 標記，該團隊採用了一種尖端技術——冷凍電子顯微鏡，來

呈現出它們相互作用的分子細節，這些細節比人眼的分辨率極限還要小數百萬倍。李祥教授表示，「揭示 menin 如何結合 H3K79me2 的細節是開發相關抗癌新藥的關鍵因素。」

研究結果促進了人類對基本生物學過程中有關基因調控的理解，並為開發新型藥物開闢了新方向。

詳情請參看研究論文：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adc9318>

如欲了解李祥教授及其研究團隊更多詳情，請瀏覽其研究團隊網站：<https://xianglilab.com>



圖二、研究團隊以化學合成出一個帶有 H3K79me2 修飾的完整核小體作為「魚餌」，並改良了一個有三重功能的「釣鈎」，成功將一種叫做 menin 的蛋白質鑒別為 H3K79me2 的「閱讀器」。  
圖片提供：李祥教授的研究團隊。

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](mailto:caseyto@hku.hk) / 助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286；電郵：[cindycst@hku.hk](mailto:cindycst@hku.hk)）。

相片下載及說明：<https://www.scifac.hku.hk/press>