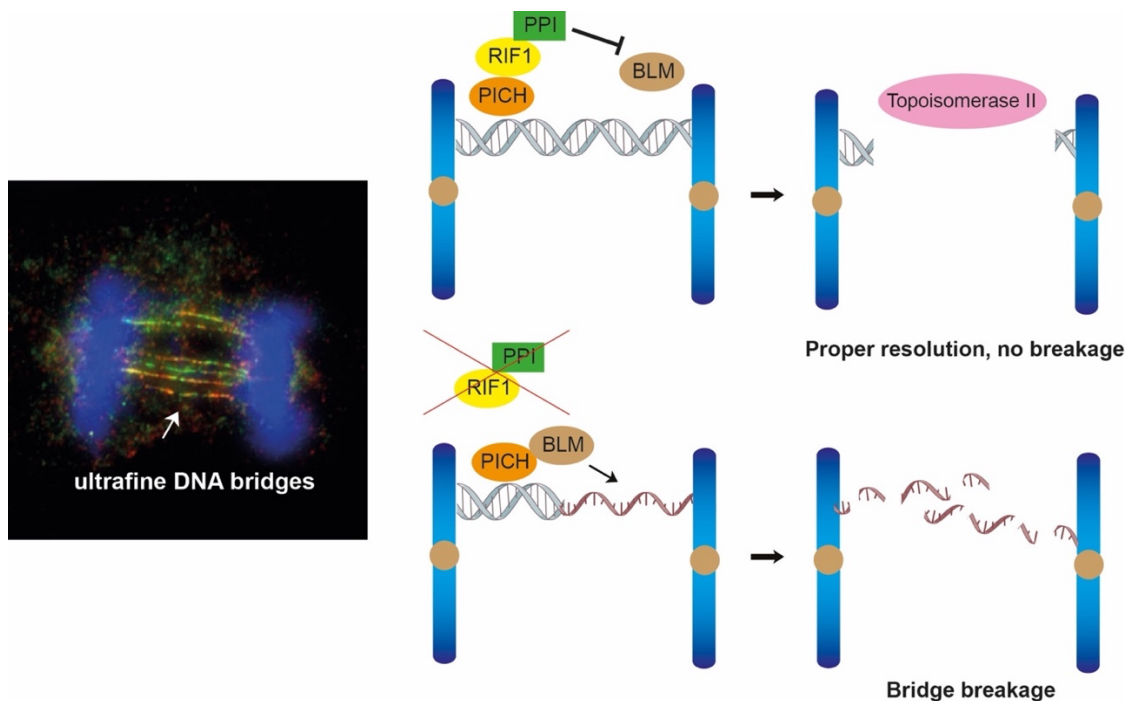


新聞稿

即時發放

港大生物學家揭示防止 DNA 受損機制 加深對癌症形成的理解

2023 年 3 月 2 日



該研究小組發現 RIF1-PP1 抑制 BLM 解離 DNA 超細纖維橋。

圖片來源：陳英偉博士

不當的細胞分裂有可能導致癌症的發生，因此科學家一直在尋找維持細胞分裂穩定的機制。最近，香港大學（港大）生物科學學院陳英偉博士領導的研究團隊，發現了一種在細胞分裂時維持 DNA 分離穩定的新機制，讓我們更深入地了解細胞分裂的過程，有望為開發抗癌藥物帶來新思路。

該研究主要探討兩種蛋白質 RIF1 和蛋白磷酸酶 1 (PP1) 在解離 DNA 超細纖維橋中的作用。這些 DNA 橋是在有絲分裂期間連接姐妹染色單體的 DNA 分子，需要在分裂結束前完全解離；假如未能

解離或解離不完全，最終會導致 DNA 橋斷裂並對子細胞中的 DNA 造成損傷，從而導致癌細胞的形成。研究結果已於科學期刊《細胞報導 (*Cell Reports*)》上發表。

有絲分裂中的重要任務

人類的生命始於一個單獨的細胞 — 受精卵，這個單細胞經過不斷複製和分裂的過程，方能構成人體約 37 萬億個細胞。過程中，細胞將其 DNA 複製，然後平均分配到兩個相同的子細胞；此過程稱為有絲分裂，為細胞生長和更換受損細胞的一個重要過程。然而，DNA 的平均分配是有絲分裂過程中最具挑戰性的任務之一。

人體中每個細胞均攜帶 23 對染色體，而每條染色體在 DNA 複製過程中都會形成兩條姐妹染色單體，這些姐妹染色單體最終在有絲分裂過程中被分離並形成兩個相同的子細胞，以完成遺傳信息的精確傳遞。在分裂過程中，如姐妹染色單體的 DNA 出現分子連接，並在分離中受到拉力牽引，會形成連接姐妹染色單體的 DNA 細長線，稱為 DNA 超細纖維橋。如果在過程中未能解離或解離不完全，便會令這些 DNA 橋斷裂，最終導致子細胞中的 DNA 受損。在最壞的情況下，這種 DNA 損傷有可能導致癌症的發生。

為了深入了解細胞解離 DNA 橋的詳細機制，由陳英偉博士帶領的研究團隊近日揭示了兩種蛋白質 RIF1 和蛋白磷酸酶 1 (PP1) 在調節超細 DNA 橋解離中的作用。

RIF1 和 PP1 在解離 DNA 超細纖維橋中的作用

2007 年，由 Erich NIGG 教授和 Ian HICKSON 教授領導的兩個研究小組，因鑑定得到兩個 DNA 橋的結合蛋白 PICH 和 BLM，而首次發現超細 DNA 纖維橋的存在。隨後，RIF1 也被確定為一種 DNA 橋結合蛋白。已知 PICH 是第一個可識別超細 DNA 橋的蛋白，隨後其招募 BLM 和 RIF1 蛋白並定位到超細 DNA 纖維橋上發揮作用。然而，科學界對這些 DNA 橋結合蛋白在參與解離 DNA 橋上的確切機制仍不清楚。

RIF1 是一種多功能的蛋白，在細胞分裂的不同時期中，例如 DNA 複製和胞質分離過程等，發揮着重要的作用。為了研究 RIF1 在解離超細 DNA 橋中的特定功能，該研究小組採用了一種革命性的基因組編輯技術 — CRISPR/Cas9，構建一種可以實現快速降解 RIF1 蛋白的細胞模型。團隊利用這種細胞模型進行深入研究後，結果表明 RIF1 在抑制雙鏈 DNA 橋轉化為單鏈 DNA 橋方面發揮着關鍵作用，因為單鏈 DNA 橋較雙鏈 DNA 橋更容易發生隨機斷裂，意味着 RIF1 可以保護細胞免受 DNA 損傷的侵害。因此，假若 RIF1 出現缺失，便會導致 DNA 纖維橋斷裂，從而促進子細胞中 DNA 損傷和微核的形成。

研究團隊亦發現 RIF1 通過募集蛋白磷酸酶 PP1 蛋白來實現此作用。PP1 通過降低了 BLM 和 PICH 之間的相互作用，從而減少了超細 DNA 橋上 BLM 蛋白的數量；團隊發現 BLM 負責將 DNA 橋樑拆開為單鏈 DNA，即讓 DNA 橋更容易發生斷裂，因此，減少 BLM 的數量可防止因 DNA 纖維橋的斷裂所造成的細胞損傷。這些由 RIF1-PP1 保護的雙鏈 DNA 橋最終會由拓撲異構酶 TOPO II α 介導「安全解離（非斷裂）」，以保證細胞在分裂過程中進行正常的 DNA 分離。

這項研究不僅揭示了 RIF1-PP1 促進 DNA 橋解離的新型調節機制，而且闡明了超細 DNA 橋在沒有正確解離下會如何導致細胞 DNA 受損並促使基因組不穩定。由於 DNA 橋的斷裂被認為是導致基因組不穩定從而驅使腫瘤形成的原因，因此研究結果表明，DNA 橋結合蛋白可以作為開發抗癌藥物的潛在治療靶標。

「RIF1 募集 PP1 定位到 DNA 橋上的發現是了解超細 DNA 橋的解離如何受蛋白質磷酸化/去磷酸化調節的第一步。」陳英偉博士續說：「下一步是確定 RIF1-PP1 複合物的目標質體（substrate），這將進一步加深我們對各種 DNA 橋結合蛋白的相互作用的理解，從而開發新的癌症治療靶標。」

詳情請參看研究論文：[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(23\)00043-8](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(23)00043-8)

有關陳英偉博士及其研究團隊：<https://sites.google.com/site/garychanlab/home>

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



DEAN
Professor Qiang ZHOU

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