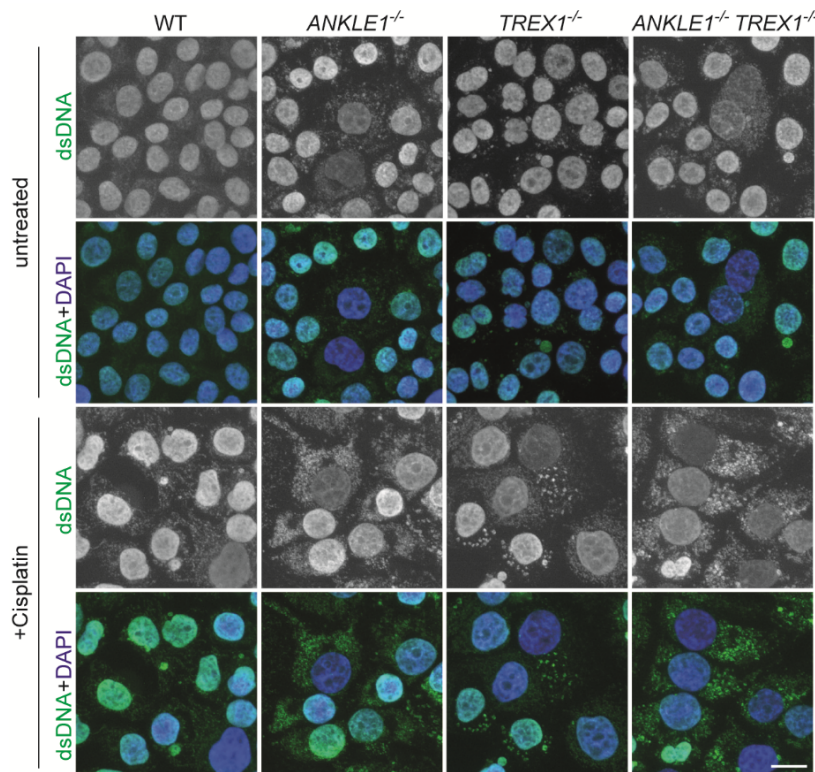


新聞稿

即時發放

港大生物學家發現「分子剪刀」可防止 DNA 斷裂和自身免疫反應

2023 年 4 月 18 日



ANKLE1 的缺失導致大量 DNA 碎片釋放到細胞質中，引發免疫反應。

圖片提供：陳英偉博士及蔣華東博士

在細胞分裂的過程中，染色體之間還存在連接的部分會導致染色體未能正確分離，這種連接會形成「染色質橋」。染色質橋有可能干擾細胞正常分裂，導致免疫系統失調，甚至促進癌細胞的形成。

香港大學（港大）生物科學學院陳英偉博士領導的研究團隊，近日揭示了一種名為 ANKLE1 的酶的獨有功能。ANKLE1 能通過切割這些染色質橋阻止遺傳物質的斷裂，從而避免免疫系統錯誤地攻擊自身的細胞。理解染色質橋在細胞分裂過程中被切割的機制，對發展能防治癌症和自身免疫等疾病的醫療策略至關重要。這項研究目前已經在科學期刊先進科學 (*Advanced Science*) 上發表。

背景

在正常的細胞分裂過程中，必須確保遺傳物質 DNA 被平均地分配到兩個子細胞中；然而，在這個過程中，錯誤時常發生，導致一部分 DNA 不能分離，從而形成了稱為染色質橋的結構。染色質橋是由 DNA 形成的絲狀物，連接着新細胞中兩個正在分離的染色體團。然而，這些染色質橋最終會在細胞分裂的中期被夾在中間，從而導致細胞無法正常分裂。

當染色質橋被「卡着」，它們會被一種由微絲肌動蛋白複合物產生的力量扯斷，這可能會導致 DNA 斷裂並形成「微核」，進而導致基因組不穩定。基因組不穩定正是實體腫瘤的一個主要特徵，同時可啟動先天免疫反應，造成自體免疫炎症。

為了探索細胞解離染色質的保障機制，我們的研究團隊最近發現一種獨有的核酸內切酶（Endonuclease）ANKLE1 能通過切割染色質橋來避免 DNA 災難性斷裂的發生，它在中間體上解離染色質橋的過程中扮演重要角色。這個機制可以確保 DNA 能夠有效分離，並保證其穩定性，對於防止癌症和自身免疫疾病具有重要意義。

ANKLE1 在防止 DNA 斷裂和自身免疫中的作用

科學家早在一種生物研究中常用的微小環蟲「秀丽隱桿線蟲 (*Caenorhabditis elegans*)」中鑑定出一個稱為 LEM-3 的核酸內切酶，並證實 LEM-3 具有在中間體（連接兩個子細胞的結構）分離染色質橋的作用，從而使兩個子細胞完全分離。

ANKLE1 作為 LEM-3 的同源蛋白，研究其細胞學上的功能自然有助了解染色質橋的解離機制。

於是，我們的研究團隊使用 CRISPR/Cas9 基因組編輯技術在體外培育的人類細胞中刪除了 ANKLE1 基因，發現 ANKLE1 缺失造成更多細長染色質橋的形成，表明 ANKLE1 可以防止染色質橋的拉展，而染色質橋最終會在肌動蛋白收縮力的作用下斷裂，產生大量的 DNA 碎片，而部分 DNA 碎片會形成微核，另一些則可以被釋放到細胞質中，兩者都可以導致免疫反應而造成發炎。

然而最值得關注的是，ANKLE1 的缺失不僅會導致 DNA 斷裂和基因組不穩定性，同時也會啟動 cGAS-STING 介導的先天免疫反應。cGAS-STING 信號通路是一個先天免疫系統，主要通過識別細胞質中的 DNA 從而抵禦病原體入侵。當 ANKLE1 缺失時，在染色質橋斷裂過程中產生的胞質 DNA 會被錯誤地當成病原性的 DNA，進而觸發細胞的內在免疫反應。這些結果表明 ANKLE1 在維持基因組穩定和防止自身免疫反應中發揮着雙重作用。

研究意義

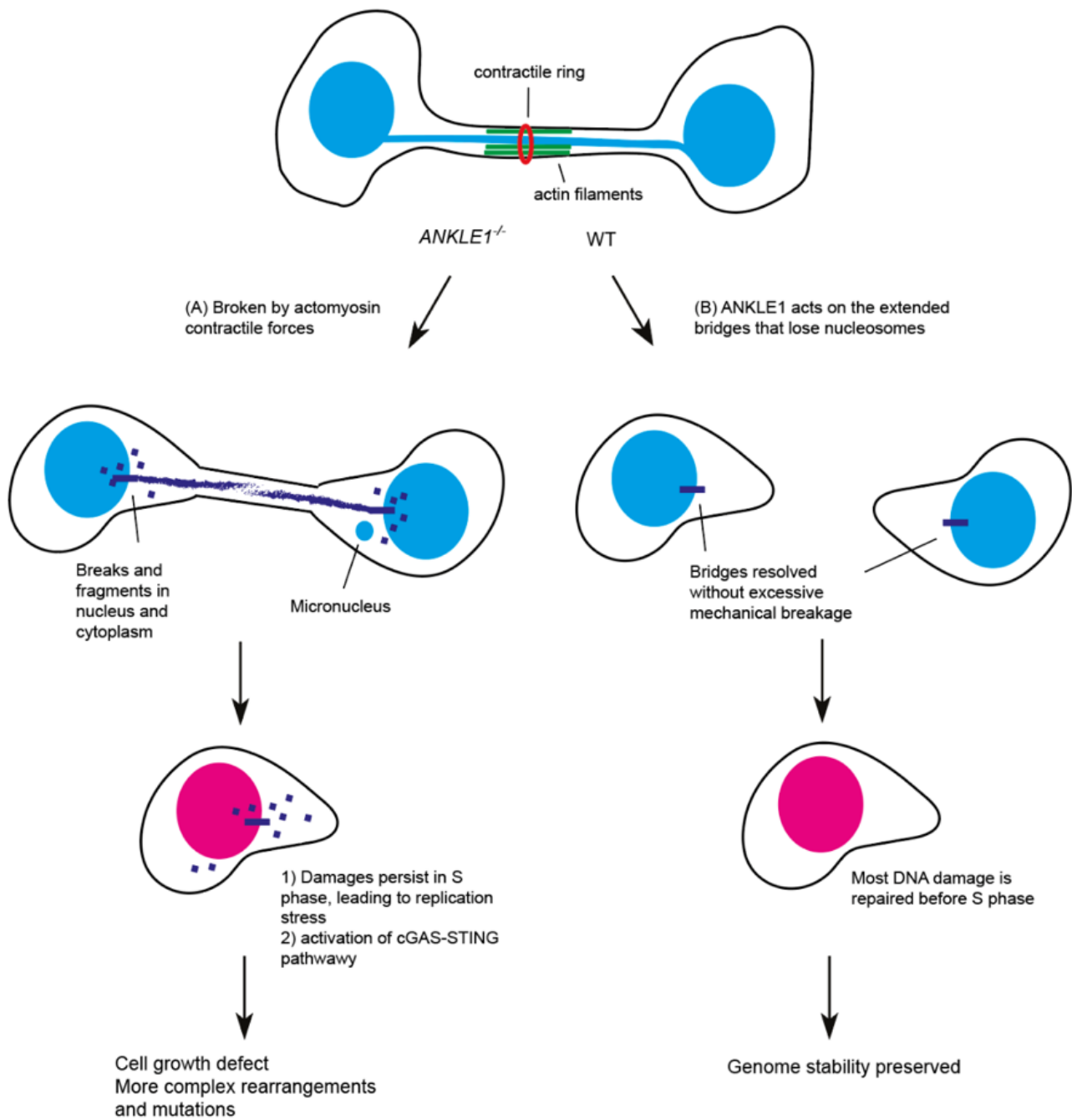
本研究不僅發現了細胞利用中間體上的核酸內切酶 ANKLE1 像剪刀一樣切割染色質橋以防基因組不穩定性的機制，同時也增進了我們對於染色質橋和先天免疫之間的關聯。陳英偉博士表示：「越來越多的研究數據表明，免疫反應在許多傳統抗癌藥物的臨床治療效果中扮演重要角色。例如，利用抗細胞分裂的藥物是治療實體腫瘤的常見策略。然而，這些抗癌藥所誘導的染色質橋引起的免疫反應是否是其抗癌效果的部分原因仍不清楚。染色體不穩定性和先天免疫之間的聯繫將會是腫瘤研究領域的一個極具突破性前景的領域。」

相關論文：Human Endonuclease ANKLE1 Localizes at The Midbody and Processes Chromatin Bridges to Prevent DNA Damage and cGAS-STING Activation

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202204388>

有關陳英偉博士的研究工作：<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）。



ANKLE1 在維持基因組穩定性和防止自身免疫中發揮重要的作用。圖片提供：陳英偉博士

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