

中大揭蛋白間的拮抗作用在遺傳性共濟失調神經退化疾病中的功能
為干預小腦萎縮症三型治療提供新方向
2021年2月28日

在世界各地人口中，包括中國內地和香港，小腦萎縮症三型（又稱馬查多約瑟夫病）是帶顯性基因遺傳的小腦性共濟失調疾病中最常見的一種。患者會出現步態失調、失去平衡感、視力模糊及口齒不清等症狀，並隨著病情惡化而加劇，直至最後終日臥床不能自理。這疾病至今仍未有治療方法。

香港中文大學(中大)生命科學學院**陳浩然教授**及其研究團隊，最近與英國牛津大學合作，發現 pre-mRNA-processing factor 19 (Prpf19) 蛋白與 exocyst complex component 7 (Exoc7) 蛋白之間產生的拮抗作用可調控遺傳性共濟失調病的疾病蛋白降解與神經退化，有望為研究神經退行性疾病治療帶來新方向。研究結果已發表於著名分子生物學期刊 *Cell Death & Disease*。

蛋白質錯誤折疊引發小腦萎縮症三型

- 蛋白質在人體細胞中擔當重要角色，包括發展及維持神經元細胞的功能。不同研究證實，錯誤摺疊和聚集的蛋白質與多種人類疾病息息相關。蛋白質在細胞中必須經過正確摺疊達到的功能性結構才能正常運作，一旦發生錯誤摺疊，即使極為輕微，也可能令細胞功能出現異常，形成帶毒性及無法溶解的蛋白聚合物，從而引發疾病。在小腦萎縮症三型與其他多聚谷氨酰胺（polyQ）等神經系統疾病中，錯誤摺疊的蛋白及聚合物會聚集於退化的神經元中，影響其他蛋白的正常功能。

Prpf19 有助降解帶毒性的小腦萎縮症三型蛋白

- 陳浩然教授、博士後研究員陳哲凡博士及其研究團隊發現小腦萎縮症三型疾病蛋白的水平與細胞核內定位的 Prpf19 蛋白有密切的關係，當 Prpf19 功能增強時，小腦萎縮症三型疾病蛋白會通過「泛素-蛋白酶體系統」受到降解，減低小腦萎縮症三型的細胞毒性，而神經退化情況在動物模型中也得到改善。

Prpf19 與 Exoc7 間的拮抗作用調控小腦萎縮症三型的神經退化

- Exoc7 蛋白負責控制細胞內蛋白質的運輸，與 Prpf19 蛋白在執行多種細胞功能時起交互作用，而 Exoc7 蛋白的捲曲螺旋型蛋白結構是抑制 Prpf19 功能的關鍵部分。研究團隊更發現，Exoc7 會遊走到細胞核，減低 Prpf19 對疾病蛋白的分解，並干擾 pre-mRNA 蛋白質剪接，導致 Prpf19 失去對小腦萎縮症三型模型神經退化的保護功能。
- 陳教授表示：「是次研究揭示了 Prpf19 與 Exoc7 之間複雜的蛋白拮抗作用，進一步研究蛋白質網絡控制蛋白聚集的作用機制，將有助我們開發針對 Prpf19 的潛在分子或激活劑，希望能為小腦萎縮症三型及其他神經退行性疾病提供新的治療方案。2月28日為2021世界罕見病日(<https://www.rarediseaseday.org/>)，小腦萎縮症三型屬罕見疾病的一種，盼望我們的研究成果能推動罕見疾病的轉化醫學研究。」

- 這項研究獲中大醫學院蔡永業腦神經科學中心、香港研究資助局優配研究金及卓越學科領域計劃的資助。論文全文請參閱：<https://www.nature.com/articles/s41419-021-03444-x>.

陳浩然教授簡歷

陳浩然教授現為中大生命科學學院教授。他於中大完成生物化學學士學位課程後，負笈英國劍橋大學修讀遺傳學哲學博士課程，之後赴美國賓夕法尼亞大學接受生物醫學博士後訓練。自 1999 年，陳浩然教授致力於罕見神經和神經肌肉疾病的研究。2014 年，陳教授建立了關於肌萎縮性脊髓側索硬化症/額顳葉認知障礙症、亨廷頓舞蹈症、肌肉強直症和脊髓小腦共濟失調症的研究協作網絡。陳教授積極參與社會公益服務，現為香港小腦萎縮症協會的顧問及該會科學及醫學諮詢委員會主席，亦為罕見神經退化性疾病科研聯盟的創辦人。他是香港青年科學院的創始成員及執行委員會成員。

陳哲凡博士簡歷

陳哲凡博士於中大生命科學學院完成生物化學哲學博士課程後，現為中大與牛津大學（那菲爾德臨床神經科學系與彭布羅克學院）合作舉辦的臨床神經科學項目的博士後研究員。陳博士在牛津大學期間師從 Kevin Talbot 教授。Kevin Talbot 教授現為牛津大學運動神經生物學教授及那菲爾德臨床神經科學系主任。

(原文請參閱香港中文大學「傳訊及公共關係處」新聞中心網頁

<https://www.cpr.cuhk.edu.hk/tc/press/cuhk-unveils-the-balance-between-two-protein-counteracting-forces-in-the-neurodegeneration-of-hereditary-ataxia/>)