



生物科技研究所 神經生物暨退化疾病研究室

桑自剛 老師

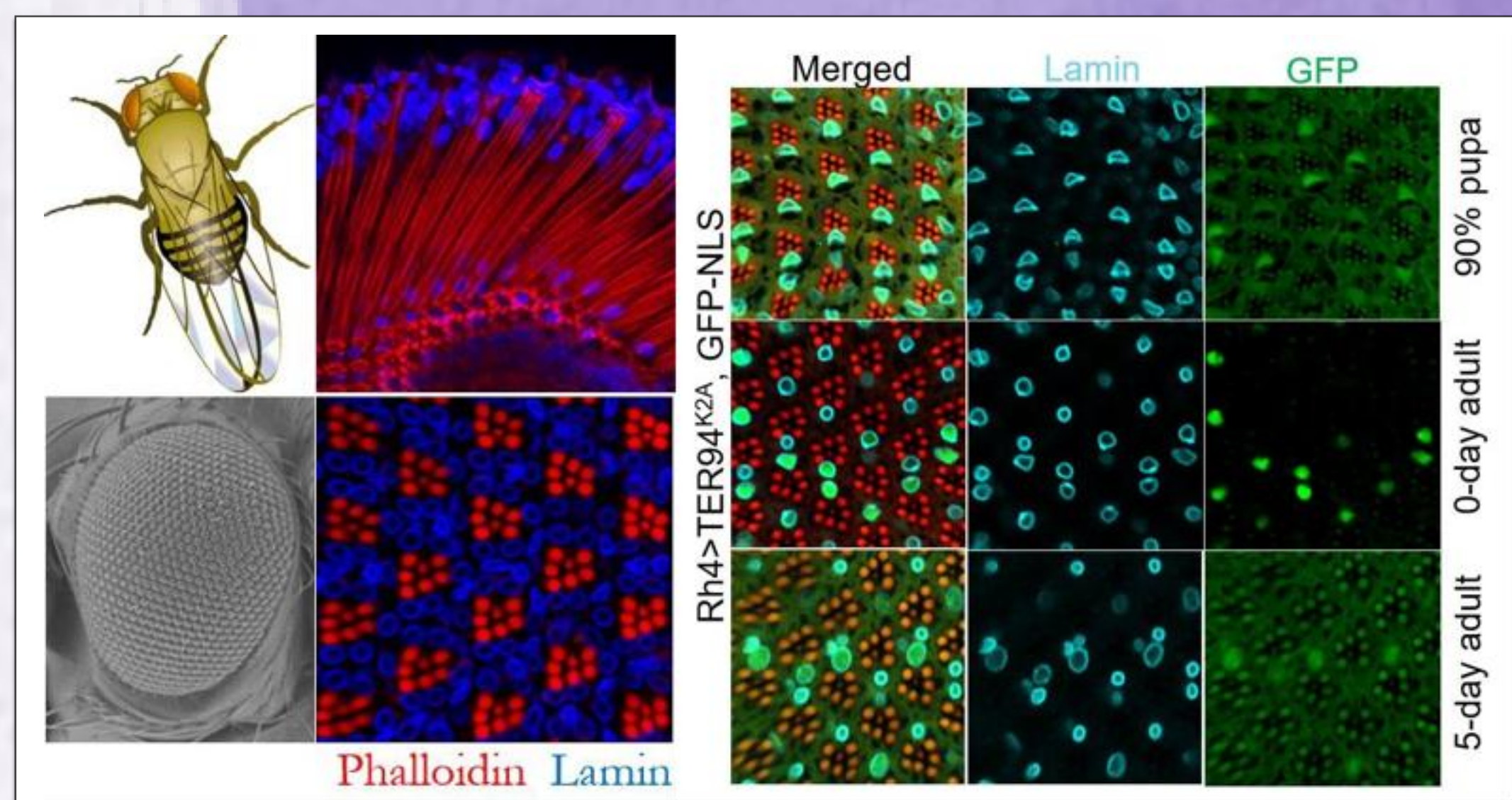
tksang@life.nthu.edu.tw

細胞恆常調控及疾病致病機制



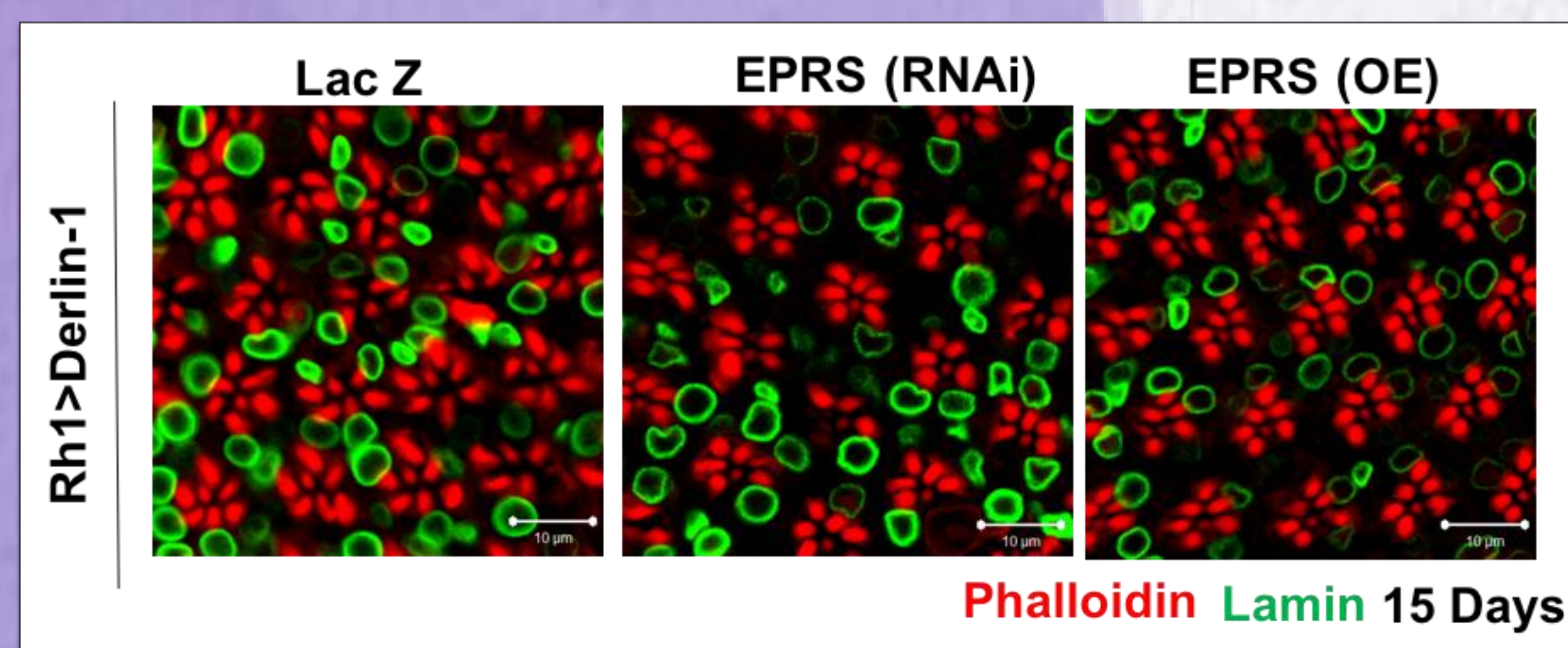
探討VCP調控細胞核大小及恆常與疾病相關機制

- ▶ VCP是一種ATP水解蛋白，藉由消耗ATP來參與某些蛋白泛素化(ubiquitinated)的分解或訊息調控。VCP突變可使水解酶過度活化，導致神經、肌肉、骨骼的退化，造成名為IBMPFD的顯性遺傳疾病。
- ▶ 我們發現VCP功能缺失可造成細胞核異常變大，並影響核內DNA的恆常。
- ▶ 由於細胞核異常變大為是癌化的病理指標，而VCP抑制劑也已經進入臨床實驗的階段，我們正藉由這項研究了解VCP缺失造成細胞核恆常失調的分子機制。



探討內質網壓力誘發Derlin-1所引起的細胞反應機制

- ▶ Derlin-1是一種內質網的膜蛋白，參與內質網壓力反應，Derlin-1和VCP合作，幫助將內質網中錯誤折疊蛋白輸送至細胞質中進行降解。
- ▶ 內質網壓力無法舒緩時，誘發之Derlin-1過度表現可以導致細胞凋亡，這與過度表現Derlin-1時引起細胞毒性的結果一致。然而其下游分子調控機制仍待調查。
- ▶ 藉由免疫沉澱和蛋白質譜分析，我們發現一種氨醯tRNA合成酶(tRNA synthetase)可能直接和Derlin-1結合，並參與其誘發細胞凋亡的調控。我們正利用分子遺傳學來探討內質網恆常下游的訊息傳遞如何決定細胞的命運。

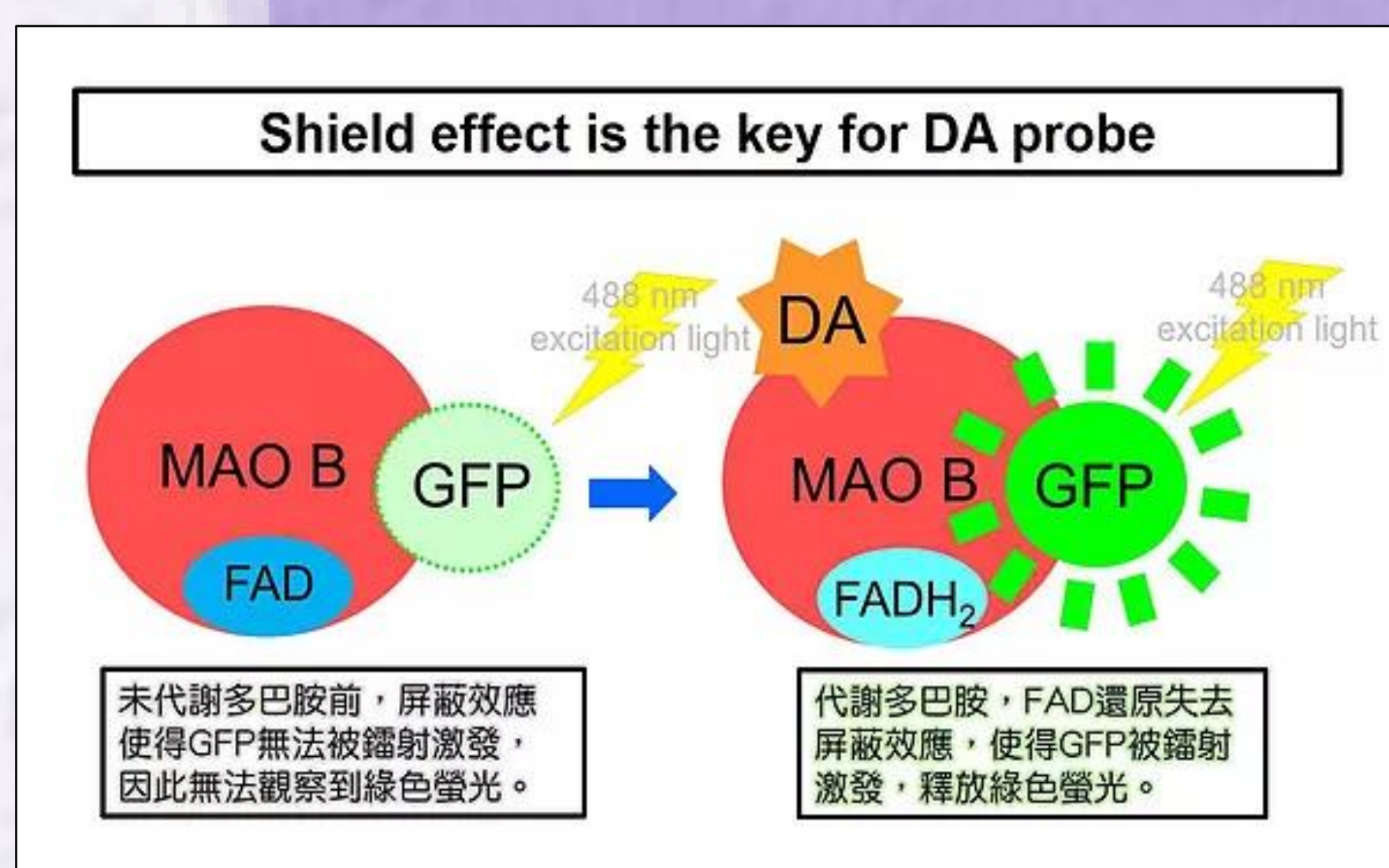


分子螢光探針開發與應用



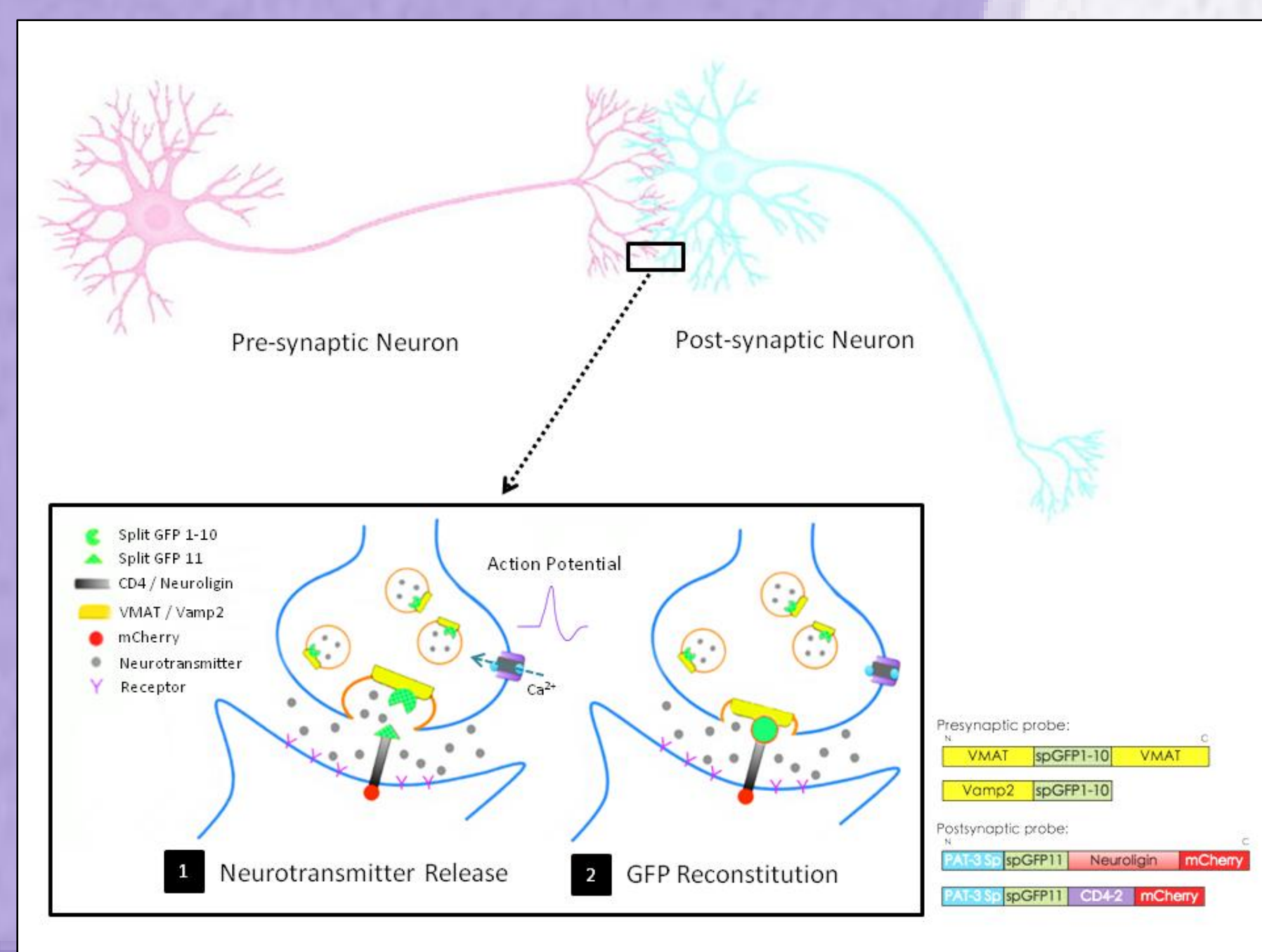
多巴胺螢光探針建立及應用研究

- ▶ 多巴胺是控制神經系統功能的重要神經傳導物質。目前已知許多神經疾病和多巴胺之代謝與調控缺失有密切的關連。然而目前我們尚無法直接分析多巴胺變化與疾病發生的關連。
- ▶ 我們突破過去對多巴胺量測的瓶頸，發展出以MAO為本體，結合GFP螢光蛋白的多巴胺探針。此多巴胺分子探針正在轉殖果蠅的大腦中進行測試。此項應用性研究將有助於我們了解為何多巴胺神經細胞特別容易在帕金森氏症中受損的分子機制。甚可進一步研發成多巴胺活體偵測試劑，提供帕金森氏症診斷之工具。



跨突觸分子探針之研發與大腦神經網路之研究

- ▶ 當神經細胞接收到刺激產生電位改變後，會透過化學分子將訊息傳遞到下游的細胞，經過一連串的訊息整合與處理，產生相對應的行為或反應。
- ▶ 我們利用此一訊息傳遞機制，利用綠色螢光蛋白剪切片段重組的特性開發設計跨突觸分子探針(adGRASP)。這種分子探針能標示有功能的神經連結，可應用於建構功能性的大腦神經網路。



退化性神經疾病之致病機轉



Tauopathy之分子機制及致病機轉研究

- ▶ Tauopathy的致病機轉與一種名為Tau的蛋白異常聚集有關，此類疾病包含阿茲海默症及類帕金森氏症。正常情況下，Tau蛋白會與微管蛋白結合並穩定其結構，然而在異常狀態下，它會經過不同的蛋白後修飾作用使得它從微管上脫落並形成聚集，進而導致神經功能失調。我們利用果蠅表現不同亞型的人類Tau蛋白以模仿不同的後修飾作用，來探究哪些蛋白修飾會對Tau的細胞毒性有顯著影響。透過Tau蛋白後修飾之病理機制，希望未來可提供針對Tauopathy治療之藥物開發的基礎。

竭誠歡迎對本實驗室研究主題有興趣的
同學加入我們的研究團隊！

~Welcome to join TKS Lab~

