

## 本院要聞

### 解密關鍵基因蛋白 中研院沈哲鯤團隊發現胚胎發育新線索

中央研究院分子生物研究所特聘研究員沈哲鯤院士研究團隊，與美國國家衛生研究院Todd Macfarlan博士實驗室共同研究發現，哺乳類頭圍调控基因蛋白 ( ZFP568 ) 不只能控制頭圍大小，也可透過抑制印記基因 ( Igf2 ) 的失調，調節胚胎發育，為未來分析ZFP568如何调控神經幹細胞中基因表現機制進而解開腦部發育謎團奠定基礎。此研究成果於5月19日發表於《科學》( Science ) 期刊。

ZFP568是一種基因蛋白(KRAB-ZFP)，在胎盤哺乳類動物演化中具有高度保留性，幾乎所有哺乳類都有。特別的是，ZFP568在人類基因譜系裡快速演化，發展出一個帶有7個氨基酸的對偶基因，是黑猩猩等其他哺乳類的同源基因所沒有的。沈哲鯤院士表示，解開這個基因蛋白，是了解人類與黑猩猩如何在演化史中走上不同道路，與基因如何控制頭腦發育研究的重要線索之一。

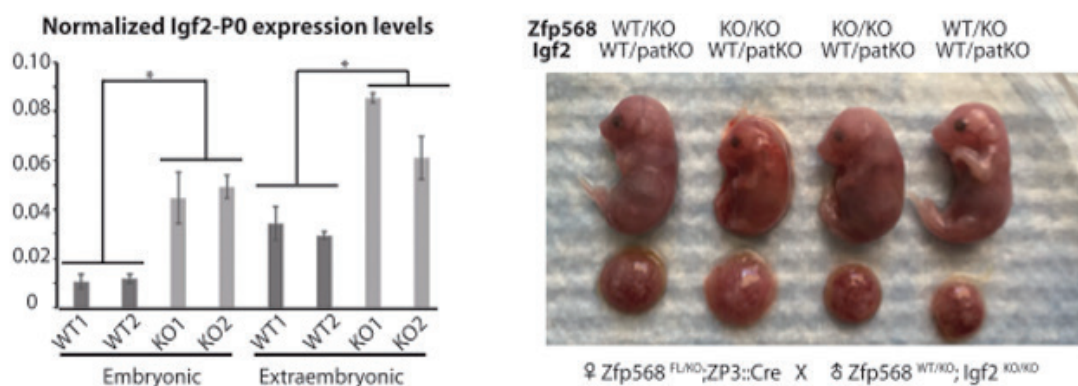
2012年，沈哲鯤團隊協同臺大醫院小兒部謝武勳教授所發表的研究發現，ZFP568具有調控頭圍的功能，實驗中剔除此基因蛋白的老鼠，其頭部大小會受到影響；而在人類嬰兒的統計數字中，頭部大小與是否有帶有7個氨基酸的對偶基因也相關。「因為ZFP568是演化很快的頭部、腦部調控基因蛋白，除了頭圍外，我們更想找出ZFP568影響的其他基因表現，解開頭腦發育的謎團。」沈院士表示。

沈哲鯤研究團隊進一步與美國國家衛生研究院團隊合作，發現ZFP568亦可以藉由與胎盤特異性啟動子 ( Igf2-PO ) 的特定位點結合，來抑制胎盤和胚胎幹細胞 ( ESC ) 內印記基因Igf2 ( 類胰島素生長因子2 ) 的轉錄，進而達到調節小鼠胚胎發育的功能。沈哲鯤院士解釋，「我們把老鼠的ZFP568基因蛋白剔除，觀察胚胎幹細胞的表現，發現這會造成Igf2在胚胎與胚胎外部組織飆高。」目前已知Igf2對人類胚胎發育極為重要，在胚胎時期若Igf2表現失調，便會導致胚胎變異或發育問題，如羅素-西弗氏症(Russell-Silver Syndrome)、貝克威思-威德曼氏症(Beckwith-Wiedemann syndrome)等罕見疾病。

對於本研究成果後續將進一步分析ZFP568調控神經幹細胞中基因表現的機制，沈哲鯤院士期待地說，「神經幹細胞在腦中負責產生神經細胞，研究的下一步就是找出在腦部發育時期，ZFP568蛋白如何影響神經幹細胞中的基因表現。找出更多基因如何控制頭腦發育研究的線索，也許有一天可以知道，到底頭腦越大，會不會越聰明。」

沈哲鯤實驗室的研究是由本院深耕計畫與科技部尖端科學計畫的經費所支持。

論文網址：<http://science.sciencemag.org/content/356/6339/757.full>



左圖：沒有ZFP568基因蛋白(KO)的老鼠比起有ZFP568的(WT)，Igf2數值在胚胎(Embryonic)與胚胎外部組織(Extraembryonic)明顯飆高。

右圖：沒有ZFP568基因蛋白使Igf2飆高，影響胚胎發育，為確認Igf2的失調是因為缺乏ZFP568基因蛋白，該研究透過各種對照與控制實驗反推得證ZFP568基因蛋白有抑制Igf2失調的功能，控制胚胎的發育。(左一鼠：有ZFP568基因蛋白的鼠胚胎，發育正常。左二鼠：無ZFP568基因蛋白的鼠胚胎，發育失調。右一右二為剔除Igf2影響的有ZFP568基因蛋白鼠與無ZFP568基因蛋白鼠，兩隻皆比左二鼠發育正常，反推確認ZFP568基因蛋白是抑制Igf2失調的基因蛋白。)