



蕭育源 教授

分子醫學與生物工程所
 電話：03-5712121 轉 (O) 56999 (Lab) 56903
 E-mail：mike0617@nycu.edu.tw
 實驗室：結構生物學實驗室
 實驗室網頁：<https://yyh.lab.nycu.edu.tw/>
 實驗室YouTube頻道：
https://www.youtube.com/channel/UCtswTLouBtyRsLVR_9U_cfA



研究興趣

本實驗室為結構生物學實驗室，利用數種結構生物學的方法搭配細胞外生化分析實驗來探討蛋白質結構及其生理功能的關聯性，如X-ray Crystallography (X-ray晶體學)、Cryo-EM (冷凍電子顯微鏡)、NMR (核磁共振光譜) 與SAXS (小角度散射)。除了蛋白質分子層級作用機制的研究外，我們也利用結構基礎藥物設計 (Structure-based drug design) 來開發特定蛋白質的抑制劑，並促使其發展成為抗癌症或抗病毒藥物。

實驗室目前的研究標的為AGS nucleases (TREX1、RNase H2與SAMHD1)，這三個蛋白質與核酸所媒介的先天型免疫反應(nucleic acid-mediated innate immunity) 調控有關，若其基因產生突變則會導致許多的自體免疫性疾病，例如阿爾卡迪症候群 (Aicardi-Goutières syndrome)和系統性紅斑狼瘡 (Systemic Lupus Erythematosus)等。我們實驗室致力於探討這些蛋白質在免疫調節上的作用機制，並釐清相關自體免疫疾病的成因。其中TREX1作為免疫反應的負調節者，若阻斷其活性則可提高自身的免疫能力，也因此其抑制劑具有應用於癌症免疫治療的潛力，我們實驗室正積極開發TREX1的抑制劑，來對抗難以解決的癌症問題。

TREX1也為細胞質內質網上的SET complex (TREX1、HMGB2、APE1、NM23H1、pp32與SET) 的一員，與HMGB2偕同調控免疫反應；當細胞受到基因毒性刺激 (genotoxic stress) 時，TREX1、HMGB2、APE1會轉移到細胞核中與polymerase β (Pol β) 及PARP-1一起修復受損DNA，故SET complex也與基因組穩定性的維持有關 (Maintenance of Genome Integrity)。有趣的是，另兩個AGS nucleases：RNase H2與SAMHD1，也具穩定染色體DNA的功能，所以探討SET complex的成員及AGS nucleases在基因毒性刺激時所扮演的角色，亦為我們實驗室的重要研究目標。而APE1與RNase H2為癌細胞生長及癌症抗藥性所必須，其抑制劑具有成為抗癌藥物的潛力，故我們也研發這兩個蛋白質的藥用相關抑制劑。

值得注意的是，部分病毒感染和複製所必須的核酸水解外切酶，包括新冠病毒 (SARS Co-V 2) 的Nsp14、拉薩熱病毒 (Lassa fever virus) 的NP exonuclease，皆為TREX1的同源蛋白，具與TREX1類似的催化特性。因此，我們也想將TREX1抑制劑的開發經驗應用於這些病毒蛋白質的研究上，發展其抑制劑並應用於抗病毒治療。

