

發炎體 NLRP3 會促進細胞同源重組來維持基因體穩定性

藥理所碩士班二年級 簡浩宇同學

過去已知發炎體 NLRP3 是一種 pattern recognition receptor (PRR)，當它偵測到 pathogen associated molecular patterns (PAMPs) 或 damage-associated molecular patterns (DAMPs) 的時候會活化並促進發炎體複合物的形成，進而誘導促發炎細胞激素 IL-1 β 和 IL-18 的成熟還有細胞焦亡。以上是過去已知 NLRP3 在細胞質的功能。而今年六月刊登在 <Nucleic Acids Research> 的一篇文章說明了 NLRP3 在細胞核也有功能—NLRP3 會促進細胞同源重組來維持基因體穩定性。這篇文章的研究團隊是怎麼發現這樣的現象呢？

這項研究的起點源於團隊過去的一個有趣發現：NLRP3 並非僅存在於細胞質，有一部分比例會進入細胞核。當時他們觀察到核內的 NLRP3 能與重要的損傷感測蛋白 ATM 互動，增強其活化。由於 ATM 是 DNA 損傷反應 (DDR) 的最高指揮官之一，負責磷酸化許多受質來啟動後續的修復機制，研究團隊不禁好奇：NLRP3 是否更深入地調控了 DNA 修復路徑的選擇？

為了回答這個問題，團隊首先誘導細胞產生 DNA 雙股斷裂 (DSB)。在細胞修復 DSB 的兩大主要途徑中，「非同源末端連接」

（NHEJ）雖然快速但容易出錯；而「同源重組」（HR）則是以姊妹染色分體為模板，進行精確修復。實驗結果顯示，在缺乏 NLRP3 的細胞中，進行同源重組修復的細胞比例明顯下降；相反地，若給予細胞外源性的 NLRP3，則能顯著提升細胞進行同源重組修復的比例。這證實了 NLRP3 在細胞核內扮演著正向調控同源重組的角色。

而要了解 NLRP3 如何促進同源重組，就必須觀察修復一開始的關鍵步驟——「DNA 末端切除」。在 HR 路徑啟動時，細胞必須將 DNA 斷裂端切除一段長度，產生單股 overhang，這可以說是啟動精確修復的門票。然而，細胞內存在一個名為 Shieldin 的複合體，它的任務是結合在斷裂處以「抑制」切除，強迫細胞走向 NHEJ 路徑。

研究團隊透過更進一步的實驗發現 NLRP3 能與 Shieldin 複合體的核心蛋白 REV7 直接結合。機制上，NLRP3 在損傷發生時會與 REV7 互動，阻止 Shieldin 複合體過度聚集到 DNA 損傷處。在正常細胞中，NLRP3 的存在確保了末端切除能順利進行；但在缺乏 NLRP3 的細胞中，Shieldin 複合體會大量聚集在斷裂點，導致 DNA 末端切除效率受阻，最終使得 HR 修復停擺。

研究最後分析了乳癌患者的數據，發現 NLRP3 表現量較低的腫瘤，其「同源重組缺陷評分」（HRD score）顯著較高。這項數據有力地支持了實驗室的發現，也就是 NLRP3 的表現缺失確實與腫瘤細胞的修復缺陷密切相關。

總結來說，這篇研究發現了 NLRP3 作為先天免疫受體之外的全新身份：它是一個位於細胞核內、負責微調 DNA 修復路徑選擇的關鍵因子。藉由與 REV7 的直接互動，NLRP3 能夠解除 shieldin 複合體對 DNA 末端切除的抑制，從而確保細胞能利用同源重組維持基因體的完整性。這項研究不僅拓寬了我們對發炎蛋白核內功能的理解，更為癌症精準治療提供了潛在的新標靶。未來若能進一步釐清 NLRP3 如何感受 DNA 損傷訊號並精確調控與 REV7 的結合，將有助於開發更有效的抗癌合併療法。



參考資料：Nucleic Acids Res. 2025 Jun 20;53(12):gkaf554. doi: 10.1093/nar/gkaf554.