

發育、演化與核酸修復

方偉宏副教授 / 臺大醫學院醫技系

生物體的遺傳物質DNA，確實是時時刻刻面臨各種外源性的傷害或是內源性的錯誤，需要進行核酸修復才能恢復正常以維持遺傳的恒定性。基於這種生命現象的重要性，2015年諾貝爾化學獎分別頒給三位研究核酸修復的大師。核酸修復活性可以分成幾個大類，其中兩位大師 Lindahl 及 Sancar 專門研究修復外源性的化學反應或紫外線所造成的傷害。而另一位大師 Modrich，也是我博士論文的指導教授，則是專門研究因應內源性的錯誤，所演化出來的核酸配對錯誤修復(DNA Mismatch Repair)，本文專就配對錯誤修復與發育、演化的關聯進行討論。

一個生物體是怎樣發育長成的以一個人為例子，一切從一個來自精子的23條染色體與卵子的23條染色體結合的受精卵開始，這23對染色體的DNA形成體內最原始版本的基因體，也就是遺傳物質。所有需要用來創造完整人類個體的遺傳資訊都存在其中，如果將所有DNA分子從這個受精卵中抽出，將它們排列起來會有兩公尺之長。

當受精卵進行細胞分裂之前，所有的DNA分子會被複製一次，分裂出來的子細胞會分到一組完整的染色體，接著細胞再度分裂，由二變四，四變八，在一個星期之後這個胚囊擁有128個細胞，每個細胞都擁有全套遺傳物質，這些基因體DNA總長接近300公尺了。

隨著胚胎的成長到嬰兒出生，經過兒童期，青春期末至成人，經過上萬代的核酸複製，以及數以億計次的細胞分裂之後，身體中的DNA可伸展到太陽再繞回來250圈，雖然DNA被複製了那麼多次，然而在最近一次的DNA複本仍然與受精卵時期的原始版本幾乎完全相同。這是生命分子所展示出偉大之處，從化學的角度來看，那應該是不可能的。所有的化學程序都會產生隨機錯誤，而且身體中的DNA每天都受到輻射線以及高活性化學分子的攻擊。早在發育成胚胎之前，DNA就應該是一團混亂了。

核酸配對錯誤何以會產生？

正常的雙股核酸遵循華生-克里克提出的模型，腺嘌呤配胸腺嘧啶(A:T)，鳥糞嘌呤配胞嘧啶(G:C)。然而在核酸複製的過程中，核酸聚合酶的失誤會造成G-T, 或是G-A鹼基配對錯誤的情形，雖然聚合酶常附有校正外切酶協助修正錯誤，但仍會有漏網之魚，根據估計，每合成十萬到百萬個單元可能會出現一個錯誤。依照這個數字推算，每經過一次複製，細胞中的DNA就會增加上千個錯誤，也就是有上千個潛在的突變。想一想，如果依照前述發育成長的過程來看，經過上萬代的細胞分裂後，所會累積出來的突變數是多麼的龐大可怕！然而在真實的生命體中，核酸每經一次複製，整個細胞核酸出現錯誤的次數不到1次，因此可以推論出，核酸配對錯誤修復系統，在細胞中可以降低突變率至千分之一。

除了DNA複製時可能出錯，另外在基因重組的重要中間步驟，其引介兩條雙股核酸進行核酸鏈的交換時會形成雜雙股核酸，如果交換中的核酸不全然相同，則鹼基配對錯誤就可能形成於雜雙股中。這些代謝過程所發育的錯誤，都需要被正確的修復，才能維持遺傳的恒常性。也才能讓生命體從一個受精卵，在不斷的分裂後仍保持原有的遺傳資訊，才能進一步的依照遺傳資訊進行發育成胚胎至胎兒，以至於從出生成嬰兒。

最早被研究透徹的配對錯誤修復系統，是在大腸菌甲基指引配對錯誤修復 (**Methyl-directed mismatch repair**)，這個系統是典型的核酸複製後的除錯修復機制，其修復過程首先以修復蛋白MutS識別配對錯誤的位置，再加上MutL蛋白共同活化內切酶MutH，這些蛋白的共同作用下可以在尚未甲基化的新生核酸(GATC)序列上，在需要修復的新生股上產生一個股裂(nick)，接下來用螺旋酶將雙股分開，以單股結合蛋白穩定單股DNA再由外切核酸酶將含有錯誤配對的核酸水解，最後再由複製用核酸聚合酶合成正確的核酸以完成修復的工作。

早期生化學的研究顯示，原核及真核生物中核酸配對錯誤修復系統在功能上的相似性，例如範圍寬廣的受質識別能力：細菌可修復C-C以外的七種鹼基配對錯誤及1到4個的核酸插入或刪除，相對應的人類系統可以修復所有的配對錯誤及小段插入刪除，另外在試管中修復反應的需求及反應機制也極為相似處。

在分子遺傳學方面的研究，也發現可以在各種不同的生物中找到核酸配對錯誤修復蛋白MutS及MutL的類似物，包括原核生物的大腸菌及鏈球菌，在真核生物的酵母菌，昆蟲細胞，兩生類，乃至於哺乳動物及人類細胞中。這表示負責核酸配對錯誤修復的基因在演化上很保守，MutS同質體(MSH1 to 6)幾乎在被研究過的物種中都可以找到，證明這種蛋白質在演化上十分的保守。

細菌的MutS及MutL蛋白是以同雙體形式作用，而且在真核細胞中MSH,MLH都是以異雙體 (**heterodimer**) 的狀態進行其功能，這一點可以看出演化上在適應性的變化。細菌MutS同雙體可識別C-C以外的七種鹼基配對錯誤及1到4個的核酸插入或刪除，而真核生物則用不同的異雙體進行分工，以識別各式各樣的核酸配對錯誤：MSH2-MSH6會與所有八種鹼基配對錯誤結合，而MSH2-MSH3則好與插入或刪除型錯配結合。MutL同質體 (MLH1, MLH2, MLH3, and PMS1) 則被在酵母菌*Saccharomyces cerevisiae*及其它物種中被找到過。而這些參與修復的蛋白質同樣也會形成異雙合體：在酵母中形成MLH1-PMS1而在人類細胞中形成MLH1-PMS2雙合體。根據配對錯誤修復蛋白的核酸序列同質分析，真核細胞間像是人類和小鼠的同質蛋白質的相似性，要超過人類和原核細胞如大腸菌的相似性。有同源基因做為對照，足以加速真核細胞核酸修復的研究。

配對錯誤修復蛋白的同源性，和生物體的其它核酸修復系統有很大的不同，例如核酸切除修復系統(NER)，在細菌中的UvrA, UvrB, 及UvrC 在真核生物中，從酵母菌到人類，都找不到同源的基因產物，因此在無法依靠基因比對的情形下，研究的過程就更為辛苦。

我們在前面提到，生命體中核酸每經一次複製，整個細胞核酸出現錯誤的次數不到1次，這就是核酸配對錯誤修復系統負責把關的，這一種出錯機率對於要求完美者而言是不夠好的，如果完全零錯誤，生命是否能夠更為完美？

我想答案是否定的，現存的生物，是被地球的環境打造出最適合目前環境的形式，然而地球的環境就地理年代而言並不是一成不變，舉例而言，就空氣組成、宇宙輻射強度、平均溫度等，史前與現代必然有差異，到了未來想必也會有所變化。那麼最適於現在環境的生物，未必能適應古代的環境；同樣的，最適於現代的環境，在未來環境產生變化時，未必能佔到優勢。

我們知道演化需要突變及環境兩項要素進行天擇，或許核酸配對錯誤修復所遺留下來讓每個細胞每一輪核酸複製少於一次的錯誤，也正好用來因應未來世界環境變化所做的伏筆呢。

