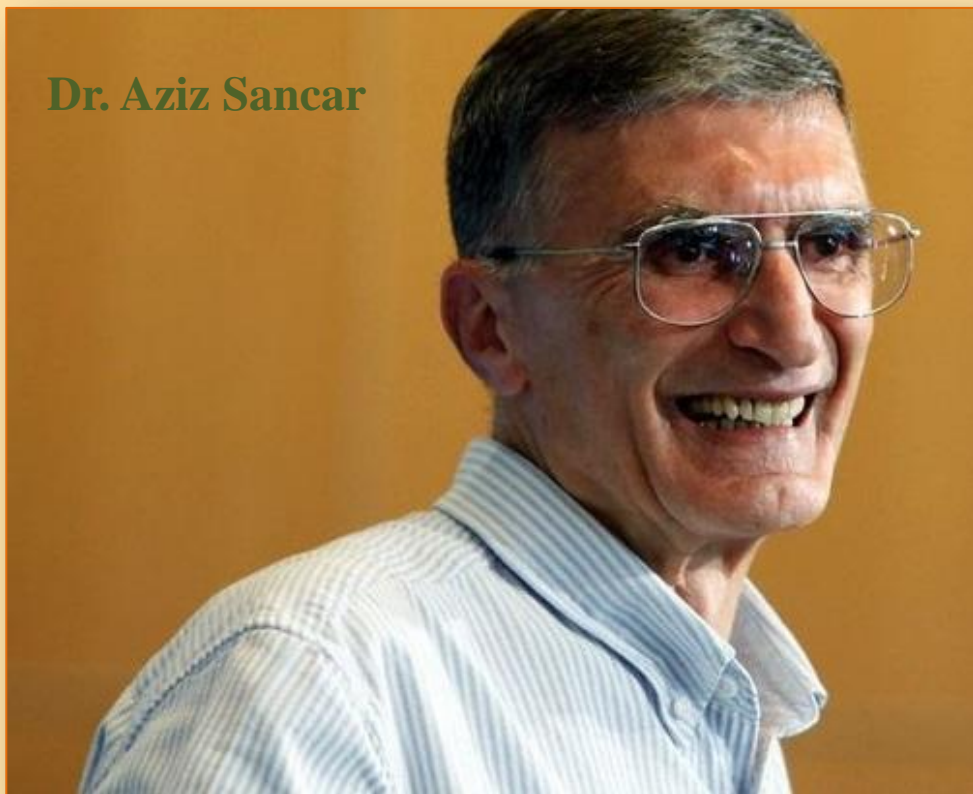


臺灣人在Dr. Aziz Sancar研究DNA修復機制研究的參與與貢獻

林敬哲教授

臺大醫學院生物化學暨分子生物學研究所



Dr. Aziz Sancar

2014年初，Dr. Aziz Sancar應中研院細胞與個體生物學研究所謝道時所長邀請，到台灣作三個月的訪問研究，除了在中研院演講外，也在台灣多個大學演講，在演講時Dr. Sancar多次提到並感謝在他實驗室的台灣學生及博士後研究員對他研究室的貢獻。時隔一年，Dr. Sancar以他在DNA修復機制研究的成就獲頒諾貝爾化學獎。Dr. Sancar在University of North Carolina at Chapel Hill (UNC)的研究主要是在photoreactivity (光修復)與Nucleotide Excision Repair (核苷酸切除修復)這二個DNA修復的機制上。Dr. Sancar為筆者的博士班指導教授，很高興自己能參與到諾貝爾獎等級的研究。除了恭喜他拿到這個研究獎之外，也藉此文章介紹幾個早期在Dr. Sancar實驗室的台灣學生及博士後研究員他們在這研究領域的貢獻。

光修復機制

光修復機制是指細胞是利用可見光來修復紫外光所造成傷害的方式。這個獨特的修復機制是經由一個光解酵素(Photolyase)來完成。受到紫外光照射後，DNA上相鄰近的T鹼基會環化形成複合體，阻礙DNA複製及RNA合成，造成細胞死亡。光解酵素具有結合到環化T鹼基複合體的能力，並利用可見光的能量將環化T鹼基復元。當時在Dr. Sancar實驗室的^{第一位}台灣博士研究生，李元鳳博士仔細分析了光解酵素與環化T鹼基複合體結合的方式，並參與了解析這個酵素作用機制的工作，探討此酵素如何接收可見光的能量並將這些能量用來還原T鹼基。這個研究成果後來被生化課本*Lehninger Principles of Biochemistry*採用，是繼植物光合作用之後，第二個生物利用光能來維持細胞功能的例子。

光修復機制是個修復紫外光照射後DNA損傷的有效機制，雖然這個機制可以在一些原核細胞或甚至酵母菌的真核細胞被發現，但是人類到底有沒有這種光修復機制，卻是一個科學界爭議多年的問題。在1993年，李元鳳博士利用了非常靈敏的分析方法，卻依然無法測到人類的光修復活性，因此認定即使人類細胞有此活性，也不足以產生太大作用。有趣的是，當人類基因體解碼後，發現有二個和光解酵素序列相似的基因，Dr. Sancar實驗室的另一位台灣學生David Hsu進一步證實，此二基因並不具有光修復活性，終於解決了這個爭議了近三十年的議題。David Hsu從高中就進入Dr. Sancar實驗室學習，之後進入醫師科學家的訓練學程，在Dr. Sancar指導下完成博士學位，現在是UNC的醫師，他們到現在還有合作計劃在進行。

核苷酸切除修復機制

Dr. Sancar在耶魯大學Dr. Rupp實驗室當博士後研究員時，發現了一種可將帶有損傷的DNA片段整個挖除，再重新補上新的DNA的修復機制，他將之命名為核苷酸切除修復機制。大腸桿菌的核苷酸切除修復主要是靠三個蛋白分子UvrABC執行。

Dr. Sancar在UNC實驗室的一位研究生已發現UvrA雙體會先帶著UvrB在DNA上搜尋損傷，有趣的是，另一位研究生則發現，一旦UvrA雙體與UvrB發現了DNA損傷，UvrA雙體會離開DNA，留下UvrB與DNA的複合體。筆者在1988年加入Dr. Sancar的研究團隊後，發現在這個過程中，UvrC會接著辨識這個UvrB與DNA的複合體，與UvrB一起在受損的DNA上游及下游分別切割，完整的瞭解整個在大腸桿菌系統核苷酸切除修復的反應機制。筆者在畢業時和Dr. Sancar將這個完整機制寫了一篇統整論文，也畫了一張示意圖，這張圖後來加上彩色後被*Molecular Cell Biology*教科書採用。

在大腸桿菌發現的核苷酸切除修復機制，在1992年也確定在人類系統有相似機制。一位來自台灣的博士後研究員Dr. J.-C. Huang經過了許多次嘗試，終於在1992年建立了一個偵測核苷酸切除修復活性的分析方法，並在人類細胞萃出物中測到核苷酸切除修復活性，發現人類核苷酸切除修復方式與大腸桿菌十分類似。Dr. Sancar認為這是一個十分難得的發現，有一次在UNC舉行慶祝Dr. Sancar在DNA修復成就的研討會，Dr. Sancar甚至花錢請Dr. Huang從加州飛回UNC一起參加。這個研究成果與當年Dr. Sancar在大腸桿菌中的發現，一起並列在許多教科書中，當然也包含了生化課本*Lehninger Principles of Biochemistry*。相較於大腸桿菌的單純，人類系統需要十四到十六個蛋白分子參與才能完成核苷酸切割步驟。Dr. Sancar的研究團隊裡來自台灣的博士後研究員Dr. David Mu及研究生David Hsu聯手在1996年一個一個的純化了這些人類蛋白分子，並且成功的在試管裡，重建核苷酸切除修復的活性，也了解這些蛋白分子的功能。Dr. Huang與Dr. Mu現在都留在美國，在生技公司繼續他們的研究。

由於過去台灣學者的努力，Dr. Sancar對台灣的印象十分好，幾次交談中提及台灣學生的特質，他認為台灣學生的專業訓練都很好，工作的態度也很好，他很願意再有機會指導到台灣的學生或博士後研究員。但他也提到台灣學生一般的企圖心都不是很強，表達力也較弱，也許可以提供給台灣學生們一個努力的方向。