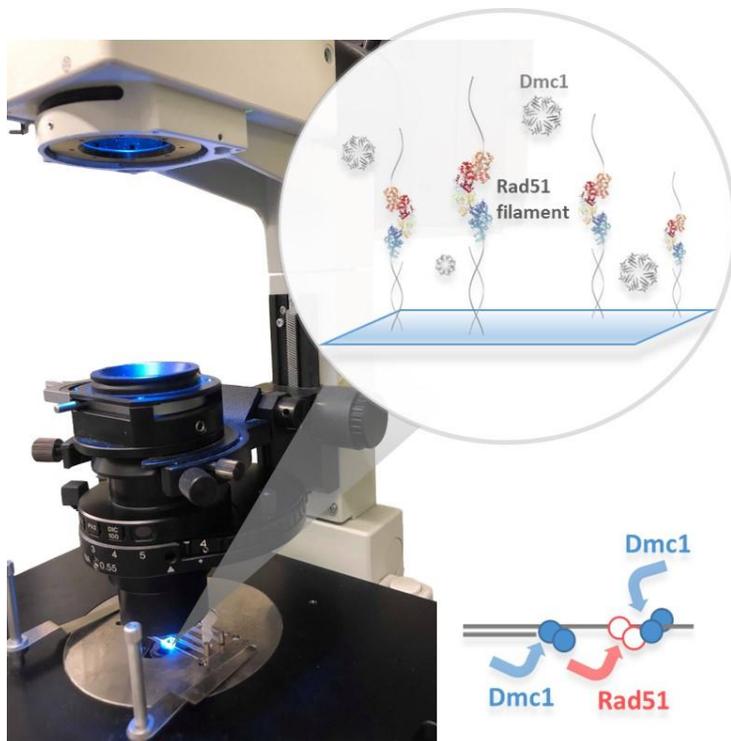


化學系李弘文及生化所冀宏源研究團隊成果刊登於 PNAS

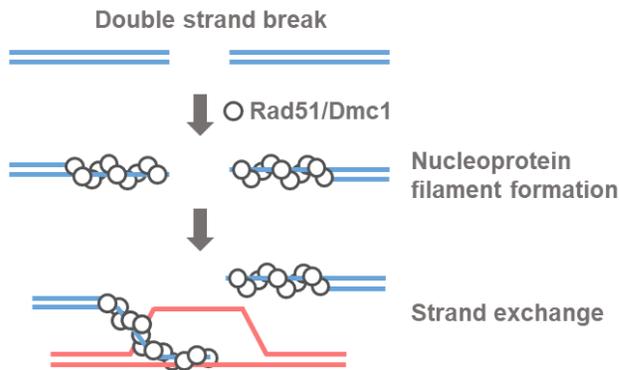
-- 減數分裂中 DNA 同源重組機制的重要突破

DNA 同源重組 (Homologous recombination) 是修復 DNA 雙股斷裂損壞的主要過程，也負責在減數分裂中增加基因的多樣性。同源重組過程的參與酵素，若發生突變，會導致癌症。台大化學系李弘文老師及生化所冀宏源老師的跨領域研究團隊，結合單分子光學影像及生化技術，深入研究同源重組的分子機轉。他們的最新研究成果，闡明了減數分裂中為何同時需要兩個同源重組酵素的協力工作，為這個領域中困擾已久的觀察現象，提供了有力的分子模型，這個重要的研究結果，最近刊登於「美國國家科學院院刊」(PNAS)。



在減數分裂過程中，透過 DNA 同源重組，可使兩股具相似序列的 DNA 發生重排，交換遺傳訊息。DNA 同源重組需要許多酵素的調控，若發生不正常的同源重組可能導致染色體相關疾病。在同源重組過程中，DNA 經由酵素催化發生雙股斷裂 (DNA double strand break)，隨著外切酵素作用使 DNA 裸露出單股 DNA，此時重組酵素結合到單股 DNA 上，形成核蛋白絲 (nucleoprotein filament)，尋找同源染色體進行股交換反應 (strand exchange)。大多數真核生物中存在兩種同源重組酵素 Dmc1 及 Rad51，兩者無論是序列、結構及功能都具有高度相似性，但在減數分裂中，若有其中一個重組酵素的缺失，同源重組就無法進

行。是否兩者在同源重組過程有分工或是交互調節的作用？這是減數分裂領域中，一個困擾已久的問題。



在生化實驗的結果中，我們觀察到 Dmc1 的核蛋白絲與 Rad51 相比較不穩定，為了回答原因為何，我們設計單分子實驗，利用重組酵素結合至 DNA 形成核蛋白絲造成 DNA 延伸的特性，在 DNA 上標記聚苯乙烯小球，以顯微鏡觀察小球的布朗運動，即時監控單一核蛋白絲的形成動力學。在研究中：(1) 我們發現 Dmc1 的成核速率顯著地低於 Rad51，原因可能源於較低的 DNA 親和力。(2) ~~進一步~~我們意外找到 Dmc1 對於單雙股 DNA 交界的成核偏好性，並進一步觀察到這是一個從酵母菌到老鼠演化上都保留的特性，反應出其重要性。(3) 更重要的是我們發現結合在 DNA 上的 Rad51 可以刺激 Dmc1 成核至 DNA。這些研究結果為 Dmc1 及 Rad51 兩個重組酵素為何同時出現在減數分裂中，提供了重要的分子層級證據。

一般生化實驗觀察到樣品的平均行為，但是樣品中的分布及反應過程中的細節，也會被平均的量測所掩蓋。單分子實驗，可以直接與即時觀測單一分子的反應過程，了解生化實驗所觀察到的巨觀現象中分子層級的行為，進一步解析其背後隱含的機制。結合生化實驗與單分子光學技術，跨領域的合作能夠更有利於回答生化反應是如何發生。在這個研究中，就是利用單分子所具有的靈敏度與解析度，配合生化實驗觀察到結果，才得以抽絲剝繭，找到研究的突破點。

本篇的兩位共同第一作者藍偉瑄及林聖堯，是化學系的碩士班畢業生。其他的作者包含：化學系碩士班畢業生張文軒、生化科學所冀宏源教授團隊的高誌遠碩士、葉欣怡博士及張皓衍博士。這份研究工作是由科技部計畫、台大及中央研究院支持下進行。

PNAS 論文全文: <https://doi.org/10.1073/pnas.1920368117>

生化科學所冀宏源教授 <http://ibs.ntu.edu.tw/about/staffDetail/49>

化學系李弘文教授 <https://www.ch.ntu.edu.tw/member/faculty/hwli/>

PNAS_press_fig1_tif 利用單分子栓球實驗即時量測重組酵素核蛋白絲的形成機制

PNAS_press_fig2_tif DNA 同源重組過程的反應模型