

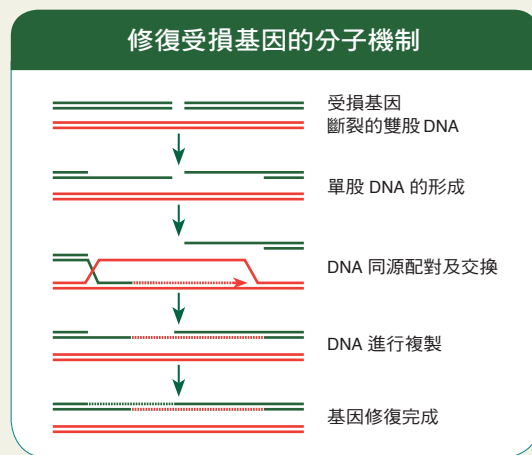
# 基因修得好 同源重組不可少

■ 郭朝禎

遺傳物質 DNA 記錄著成千上萬個基因的訊息，不僅是生物生長發育的指導手冊，更是代謝運作不可或缺的操作規範。可以想見，這本指導手冊若破損或缺頁，甚至累積過多塗改造成的錯誤而沒有立即更正或修復時，生命的運行將無法受到正確的調控，各式各樣的疾病與癌症也極易在身體內肆虐。

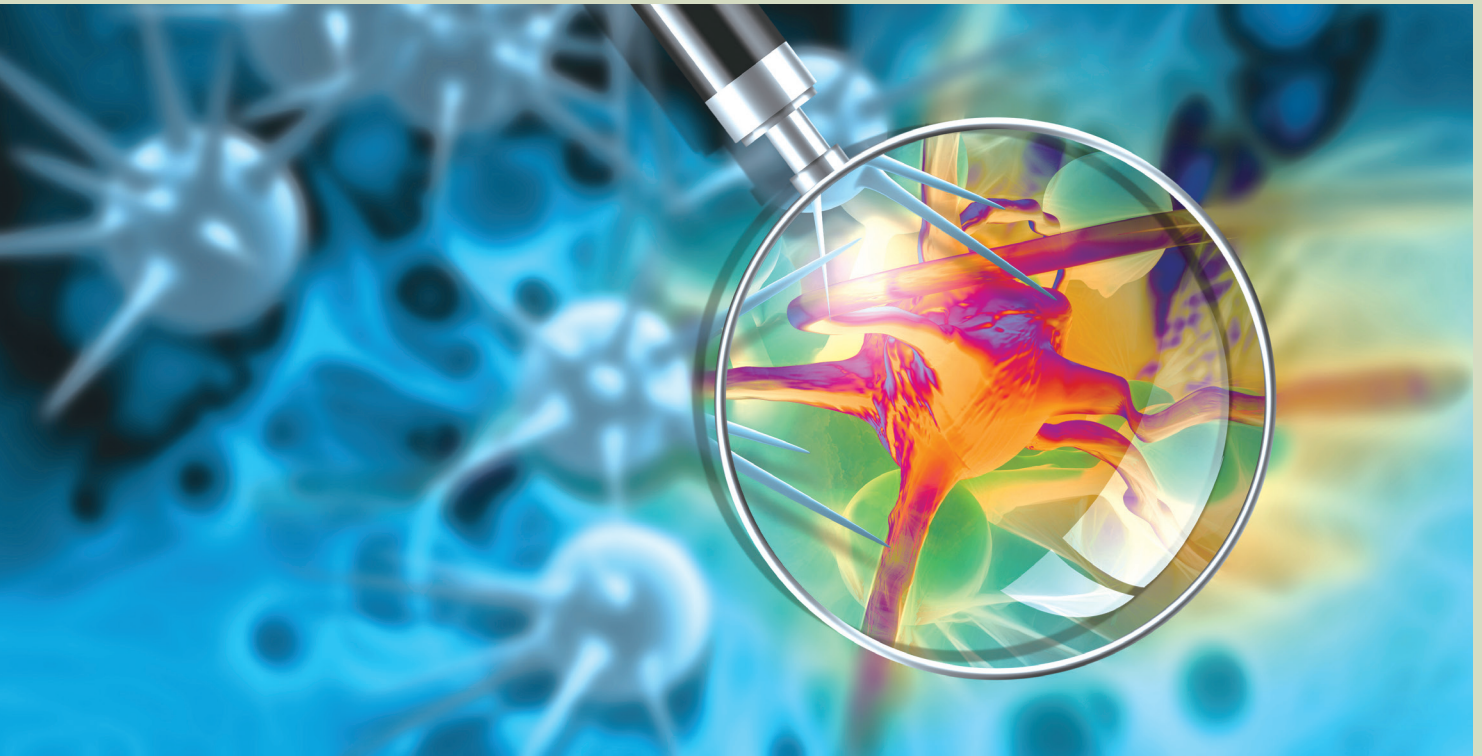
細胞核內，雙股螺旋 DNA 以本身所帶的負電荷與帶正電荷的組蛋白結合，並纏繞組蛋白堆疊成染色體，以這種樣式存在於細胞核中的 DNA 不但能穩定自身的結構，也較不易受到外界有害物質的攻擊。然而，當暴露在紫外線或 X 光等高能輻射的環境中，或從食品中攝取過多的過氧化物及細胞代謝時，產生的自由基會造成 DNA 的損傷。即使無上述危險因子存在，細胞分裂的過程也會造成 DNA 的損傷及斷裂，且每分裂一次就會在 23 對染色體的 DNA 上隨機性地產生至少 50 個斷裂點。那麼處在如此險惡環境中的 DNA 是否還能有效率且正確無誤地修復這些損傷呢？

臺灣大學生化科學研究所冀宏源教授指出，細胞中不同型式的 DNA 損傷必須由專屬的酵素系統進行損傷鑑定與執行修補



的工作，以確保基因的完整性。雙股 DNA 的結構若只有一股斷裂，細胞會採用鹼基移除方式修補，但若二股都斷裂時，就得仰賴同源重組系統承擔維修的責任了。

為探討同源重組系統修補 DNA 的機制，冀教授以生物化學的策略首次發現，在哺乳類動物細胞中，蛋白質複合體 SWI5-SFR1 是同源重組系統啟動維修工作時不可或缺的因素。這個複合體扮演著主要把關的角色，幫助重組蛋白質 RAD51 在受損傷的一股形成纖維狀聚合物，以利找到正確的模板並進行 DNA 的複製修補。

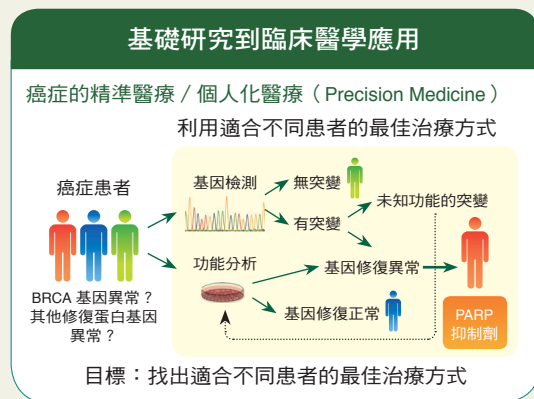


當 DNA 累積過多塗改造成的錯誤而沒有立即更正或修復，就容易形成疾病與癌症。（圖片來源：種子發）

若以分子生物學的技術把這個複合體的基因從細胞中剔除，整個修補系統會如電力中斷般呈現停擺。冀教授指出，同源重組修復系統是由多個蛋白體及多個酵素依序合作的多步驟作業系統，任何一個步驟受到阻礙或酵素活性下降，都會導致基因體的異常或不穩定，罹患癌症的機率也會大幅提高。

他以美國影星安潔莉娜裘莉為例，她因檢測出帶有家族遺傳性 BRCA1 基因的突變，隨即接受預防性的乳房切除手術以預防乳癌的發生。這個處置主要的依據就在於：BRCA1 基因所產生的 BRCA1 蛋白質也是同源重組系統中參與修復受損基因的重要蛋白之一。

因此深入探討細胞修復受損基因的分子機制，不僅可讓檢驗醫學從表型診斷轉向基因型診斷，更具有癌症預防及治療的可行性。而在冀教授研究成果的應用性上，基於 SWI5-SFR1 以及早期國外研究團隊發



現的 BRCA1 / BRCA2 所扮演的修復角色，一旦發現在癌細胞中基因修復功能有缺失時，將可利用這樣的特性做為精準用藥的判斷以強化治療效果，並降低副作用以減輕對其他組織或器官的傷害，達到個體癌症診斷及個人化醫療的目的。

郭朝禎  
本刊特約文字編輯