

## Dr. Aziz Sancar 在 DNA 修復機制的研究與發現

生物化學暨分子生物學科 林敬哲主任

2015 年諾貝爾化學獎頒發給因研究 DNA 修復機制的三位大師 Thomas Lindahl、Paul Modrich、與 Aziz Sancar。其中 Dr. Sancar 為筆者的博士班指導教授，除了恭喜他拿到這個學術最高的研究獎之外，也很高興自己能參與到 DNA 修復機制的研究。藉此文章介紹 Dr. Sancar 的個人與其在這研究領域的貢獻及其研究風格。

### 成長與研究背景

Dr. Sancar 出生於土耳其，他的父母並不富有，但仍支持他念書。他也夠認真，考上 Istanbul Medical School 醫科並在畢業後當了醫生。在 1971 年時，Dr. Sancar 拿到 NATO Fellow 到美國 Johns Hopkins University 的生化所訪問一年，之後又回到土耳其繼續行醫一年。他在 1974 年申請到美國 University of Texas at Dallas 的分子生物研究所深造，進入發現 Photoreactivity (光修復) 的 Dr. Rupert 實驗室，開始踏入 DNA 修復機制的研究。Dr. Sancar 在 1975 與 1977 年分別取得碩士及博士學位，之後他申請到 Yale University 跟 Dr. Rupp 做博士後研究。在 Yale University 時期，Dr. Sancar 發現了一個嶄新的 DNA 修復方式 Nucleotide Excision Repair (核苷酸切除修復)。在接下來超過三十年的時間，Dr. Sancar 在 University of North Carolina at Chapel Hill (UNC) 全心致力於光修復與核苷酸切除修復這二個 DNA 修復機制的研究，解開了受損 DNA 如何被修復的方式。

### 放棄臨床醫療投入基礎研究的原因

對 Dr. Sancar 而言，開始對基礎研究有興趣是在大學的時候。大二的生化課開始讓他認識了 DNA 這個攜帶遺傳訊息的神奇分子，他發現這麼重要的生命分子結構竟是這麼簡單漂亮，深深為之著迷。雖然他在當時並沒有投入研究，但是想探究 DNA 的研究種子已灑下，一旦有機會到美國進修時，便一頭栽入 DNA 相關的基礎研究領域，不再回頭。對於一般的醫學系學生而言，生化課不過是

將來國考基礎學科考科之一，要記的東西太多太雜，很難會對這門學科有太大興趣，我想 Dr. Sancar 一定是遇到了一位好老師，能對他有這麼大的啟發。筆者現在負責醫學院大學部生化課程，除了努力研究之外，也期許自己能啟發下一代的研究人員。

## 生活點滴

Dr. Sancar 平日生活十分規律，在吃的方面也相對簡單，中餐經常是幾根紅蘿蔔和蘋果就解決。他對研究十分嚴謹，但與人相處卻很和善。對實驗室的成員甚至成員的家人都相處得很好。雖然平常除了走路之外，很少看到他做其他運動，但是和大部分的土耳其年輕人一樣，Dr. Sancar 熱愛足球也踢得很好，在十八歲時曾受邀到國家青年代表隊培訓，後來自己認為身材不夠高大，最終放棄足球。但他仍支持土耳其足球隊，在台灣訪問期間，常常可看到他穿著紅色的國家隊球衣散步。在 UNC 任教的時候，由於學校的籃球隊十分厲害，是 NCAA 的常勝軍，因此 Dr. Sancar 也開始迷上籃球。對球隊的球員與比賽戰績也十分注意，但是由於對勝負看的重，反而緊張到不敢到現場看球賽，連收音機播報都不敢聽。有趣的是，過去二十多年間，UNC 籃球隊贏得二次男子與一次女子全國冠軍，我所有的冠軍紀念 T-shirt 都是 Dr. Sancar 送的。

## 主要研究成果

Dr. Sancar 在 UNC 早期的研究包含了兩個方向：光修復與核苷酸切除修復機制的研究。以下針對這兩個方向的主要研究成果分別介紹：

### Photoreactivity (光修復)機制

當 DNA 受到紫外光照射後，DNA 上相鄰近的 T 鹼基會形成複合體，阻礙 DNA 複製及 RNA 合成，因而造成細胞死亡。有趣的是，有一些包括大腸桿菌的微生物，當照射完紫外光後再暴露於可見光下，細胞死亡的程度會大幅減弱，換句話說，細胞可利用可見光來修復紫外光所造成的傷害。Dr. Rupert 發現了這個現象，並稱之為 Photoreactivity (光修復)。Dr. Sancar 在當博士生時找到了負責光修復的 Photolyase 基因，並在他有了自己的實驗室後，將細菌如何利用 Photolyase (光解酵素)來直接修復 DNA 的分子機制清楚了解。我們學過生物學的人大概都知道光合作用是植物利用一連串的光反應，將光能轉換來產生化學能量，這個直接修復 DNA 的機制是繼光合作用後，第二個生物將光能用來維持

細胞功能的例子。

光修復的機制已在數種微生物中偵測到，從原核細胞到真核細胞都有多個例子。這個獨特的修復機制衍伸出一個的有趣問題是：人類有沒有這種 DNA 修復機制？倘若有的話，那就太好了，我們可以在大太陽下盡情的享受陽光浴，將皮膚曬成健康的古銅色，當太陽西下時，再出去散散步，利用黃昏的光線來修復受損的 DNA，不用擔心皮膚的病變。於是，科學家們積極的找尋人類光分解酵素存在的證據，早期有科學家宣稱在人類血球細胞中可測得光修復活性，然而也有科學家得到完全不同的結果，這個爭議始終沒有一個確切定論。在 1993 年，當時在 Dr. Sancar 實驗室的第一位台灣博士生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。人類基因體解碼後，發現有二個與光解酵素序列相似的基因，Dr. Sancar 進一步證實此二基因並不具有修復活性，解決了這個爭議了近三十年的議題，終於落幕。有趣的是，後續的研究發現此二基因竟然參與生理時鐘對二十四小時光暗週期的調控，Dr. Sancar 從光修復開始延伸到生理時鐘調控，又開拓了一條新的研究領域。

### **Nucleotide Excision Repair (核苷酸切除修復)機制**

相對於光修復或其他的 DNA 修復機制，只能針對某一種特定的 DNA 損傷進行修復，核苷酸切除修復機制能夠修復的對象較為廣泛。這些 DNA 損傷包括了各式各樣化合物在 DNA 上的修飾、氧化損傷，甚至是非共價修飾的 DNA 嵌合物(例如：咖啡因)等，是個具有多方面修復功能的機制。核苷酸切除修復機制可將帶有損傷的整個 DNA 片段挖除，再重新補上新的 DNA。Dr. Sancar 在 Dr. Rupp 實驗室發現了這個獨特的修復方式，在接下來的近四十年間從基因選殖、純化每一個蛋白質、到在試管裡重建整個修復系統，完整的了解由大腸桿菌到人類的整個修復機制。筆者在 1989 年加入 Dr. Sancar 的研究團隊，與另外兩個博士生一起完成了整個在大腸桿菌系統的核苷酸切除修復機制。這個系統的作用方式為：UvrA 雙體先帶著 UvrB 在 DNA 上搜尋損傷，一旦發現了 DNA 損傷，UvrA 雙體會離開 DNA，形成 UvrB 與 DNA 的複合體。此時 UvrC 能夠辨識這個複合體，與 UvrB 在受損 DNA 的上游及下游分別切割，在 UvrD 解旋作用下，移除整個帶有損傷約 12-13 個核苷酸長度的片段會從 DNA，接著 DNA 聚合酵素補上新的 DNA，最後由 DNA 黏合酵素(ligase)將缺口補上，完成整個修復動作。

雖然核苷酸切除修復機制能夠廣效性的修復多種 DNA 損傷，但是由於修復的步驟複雜，因此一般認為修復損傷的效率並不高。史丹佛大學的 Dr. Hanawalt 在 1985 年發現正在進行轉錄作用的基因的 DNA 損傷修復效率高於沒有轉錄的基因，他更在 1987 年進一步發現作為模板的那股 DNA 的損傷修復效率高於非模板的那股 DNA。這結果表示 DNA 修復機制能夠針對重要的染色體部位先行修復，其他較不重要部位的損傷則暫時不修復。這個有趣的現象一直到 1993 年被 Dr. Sancar 實驗室的 Dr. Selby 利用純化的生化系統，發現細胞裡有種蛋白分子可辨識轉錄停滯的 RNA 聚合酵素，並將核苷酸切除修復機制的 UvrABC 帶到損傷部位來修復。在人類，這種優先修復機制的缺損會造成一種早熟性老化的遺傳病柯凱因氏症候群(Cockayne syndrome)。

在大腸桿菌發現的機制，在人類系統也發現相同機制，差別只在修復的蛋白分子更多更複雜。相較於大腸桿菌只需三個蛋白分子(UvrABC)，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除步驟。Dr. Sancar 的研究團隊在 1996 年分別純化了這些人類蛋白分子，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。

## 研究風格與其他

Dr. Sancar 是個標準的生化學者，利用純化的系統，一點一滴的在試管裡剖析 DNA 修復機制。這樣的研究方式雖不容易，但對於機制的探討是必要的，只有靠這樣的分析才能真正了解執行修復蛋白如何完成 DNA 修復。這樣的研究方式，並不容易將成果發表在如 Nature 及 Science 這些多領域類型的期刊。雖然 Dr. Sancar 也有研究成果發表在這些期刊，但他的研究成果絕大部分都發表在生化專業領域期刊例如 Journal of Biological Chemistry。他認為在完善的實驗設計與規劃下，加上嚴謹的執行實驗，能得到一般科學學者接受的成果，固然值得高興，但他也認為，只要能在專業領域學者間得到認同，就是好的研究成果。也因為這樣的理念，Dr. Sancar 不會吝於論文寫作，只要是實驗結果可以支持論述的研究成果，他都會很快的與學生討論並寫成論文發表，不會執著於一定要是甚麼等級的期刊。雖然如此，筆者於此得強調，Dr. Sancar 的眼光一向不低，發表論文的質與量皆高。

對於實驗的結果，Dr. Sancar 是個實事求是的人。他不會對實驗結果過度解讀，也不會猜測結果，一切以實驗資料來判定。他也是個十分認真的科學家，

認為研究要有成果一定得付出時間與代價，經常一週待在實驗室工作超過六天。也由於此性格，許多不太認真，只靠嘴巴說的研究生不太敢加入他的實驗團隊。反倒是一些像筆者一樣的研究生喜歡他的作風，因為剛到美國英文不太行，不太能夠表達自己的想法與意見，在 Dr. Sancar 的團隊裡，只要努力認真，用實驗成果證明自己的能力，一定可以得到他的認同和支持。

由於 Dr. Sancar 本身也是外國留學生，他的實驗團隊除了像筆者一樣的台灣人之外，也有不少外國人。他對這些外國學生一視同仁，相處也都很融洽。有許多畢業生到現在都仍與他有聯絡，有的甚至連下一代小孩子都送到他實驗室學習，很像一個大家庭。筆者大女兒的名字是他幫忙取的，當他知道筆者太太懷孕，就手寫了一張土耳其男生及女生的名字，我們挑了幾個念起來還不錯的，再問他字面意義為何，就決定了。筆者在多年前曾全家到美國拜訪他，他十分熱情的帶我們逛校園，一路講說過去校園的變化及當年在實驗室一起工作夥伴們的近況。帶我們到 UNC 紀念品店，幫我們付所有的購物費用。他又興致很高的帶我們參觀一家中東地毯店，仔細為我們講解地毯的種種相關事情。他還很高興的告訴我們 Chapel Hill 新開了一家中東餐廳，請我們到那家店用餐，這也是我第一次嚐到中東食物，我兒子點了漢堡，裡面的肉竟然是羊肉，是個羊肉漢堡，吃得我們哈哈大笑。

研究過程不順利時，Dr. Sancar 也會沮喪，曾聽到他感慨：若他沒有轉行，繼續當醫生，可以救活很多命，比起待在實驗室做研究，對人類社會貢獻也許更大些。筆者認為許多基礎科學研究的成果，雖然在當下也許看不出實際用途，但最終也有機會可用來造福人類。也還好 Dr. Sancar 能堅持於他所喜歡的研究工作，使他能夠完成解析 DNA 修復的機制，對人類知識的提升有極大的貢獻。Dr. Sancar 曾說過：許多治療癌症的藥物會造成 DNA 損傷，癌細胞能否有效修復這些 DNA 損傷將會影響該用什麼藥物來治療癌症。對於這個 DNA 修復機制瞭解的知識，已經可以應用到臨床治療。