

基因轉錄「有眼睇」



邵逸夫獎

去氧核糖核酸 (DNA) 如何發展成為生命是一個神秘且奇妙的過程，德國馬克斯普朗克多學科科學研究所分子生物學系主任帕特里克·克拉瑪，以及美國加州大學伯克萊分校分子與細胞生物學系傑出教授伊娃·諾加利斯，經過長期工作

使負責基因轉錄的蛋白質機制能夠於單個原子尺度上視覺化，揭示基因轉錄機制的每一個步驟，讓科學界了解正常的基因轉錄如何促進健康，以及機能失調如何導致疾病。兩人憑此獲頒發 2023 年度邵逸夫生命科學與醫學獎，以表彰他們開創性的結構生物學研究。

兩人日前接受香港文匯報等媒體訪問時表示，在原子尺度上，視覺化生物學需要確定進行催化生命過程的蛋白質機器結構，這些結構既微小而又異常複雜，他們利用 X 射線晶體學和冷凍電子顯微鏡技術，把基因轉錄過程的啟動、暫停/啟動子清除、延伸、終止這四個步驟一一揭示。

諾加利斯介紹，她的工作重點是在轉錄前起始複合體 (PIC) 上，利用冷凍電子顯微鏡技術捕捉啟動基因轉錄過程所必需的，由 14 種蛋白質和 DNA 組成的微型複合體核心的結構，並揭示複合體中主要的參與者，一種稱為 RNA 聚合酶 II 的蛋白質，如何接合 DNA，如何打開 DNA 雙螺旋結構以暴露所需的 PIC 複合體結合位置，一旦結合 PIC 複合體如何固定在 DNA 上，以及如何於不同狀態的 PIC 之間實現耦合以允許轉錄啟動。

科學界：是首部基因轉錄「電影」

克拉瑪則指出，他使用 X 射線晶體學和冷凍電子顯微鏡技術，捕捉基因轉錄的連續步驟，所發現的一系列結構包括完整的 PIC，是一個擁有 46 個蛋白質的複合體，當中包括被稱為介質和轉錄因子 IIIH (TFIIH) 的關鍵參與者。

學者揭示致病機理



◆左起：伊娃·諾加利斯、帕特里克·克拉瑪

香港文匯報記者金文博攝

此外，他還揭示了在 RNA 聚合酶 II 啟動一個 mRNA 信使合成後的結構，包括暫停的延伸複合物，動態中的延伸複合物，與核小體一起的延伸複合物，與核小體和重塑因子一起的延伸複合物，以及帶有 mRNA 前體剪接複合物的延伸複合物。科學界普遍稱，克拉瑪的發現為人類帶來世界上第一部基因轉錄的「電影」。

兩人表示，完整地將基因轉錄過程可視化展示，有助理解其如何啟動和進行，以及如何調節轉錄令細胞分化，從而使生物體能夠正常發育和發揮作用。諾加利斯強調，只有清楚理解在正常情況下的基因轉錄，才能區別出異常突變，從而為基因疾病的治療奠基；克拉瑪亦指出，研究可讓醫學界更好地了解不同疾病是怎樣形成及其治療方法，例如透過理解癌症的轉錄機制，有助從中作出干預防止癌細胞生長及擴散，以達至更佳治療效果。

◆香港文匯報記者 金文博