

生物分子結構的光譜研究

- 「分子生物技術專題」引言

張大釗

自然界真奇妙！四個小小的鹼基分子（A：腺嘌呤、T：胸腺嘧啶、G：鳥糞嘌呤、C：胞嘧啶）之不同組合，就能建立一個多彩多姿又莫測高深的 DNA 世界。DNA 可以被複製而傳承生命，也可以經由轉錄得到 RNA，再轉譯得到蛋白質，構築世界的各種生命。這亂中有序的遺傳分子世界以 DNA 為藍圖，經由 RNA 加工合成蛋白質，而蛋白質卻掌控著各樣的生理機制，負責生命活動。因此 DNA 序列一旦有改變，就可能造成蛋白質表現的變化。為了一窺自然界的奧秘，對於生命、生態、病變、醫藥等能有更多的認識，基因定序的工程就成為 90 年代科學家的重責大任。今年（2001）人體基因定序的草圖公開發表，不但提供了「後基因體學」研究的起點，再次的點燃了「生命科學」的研究熱潮，同時也開創了「生物科技」新的里程碑。

不同遺傳分子的序列、結構、功能、動力，創造了無數生命的契機。定序只是探討「生命科學」的第一章，接著便是結構的分辨與鑑定。即使是相同的 DNA 序列都可以有不同的結構，更何況由二十種氨基酸分子所組成蛋白質的複雜結構。而生物

張大釗先生為美國愛荷華州立大學博士，現任中央研究院原子與分子科學研究所研究員。

分子的功能不但與其結構有密切的關係，更有賴生物分子間彼此的交互作用。要探討 DNA、RNA、蛋白質的結構與他們彼此間複雜的作用機制，結合各種科技與資源是其重要的關鍵。在本期的專題報導中，我們邀請在臺灣從事相關研究的專家學者，根據其個人的研究，介紹系列的實驗方法，包括 DNA 微陣、毛細管電泳暨雷射誘導螢光、共軛焦顯微鏡、液態核磁共振儀、脈衝式電子自旋共振光譜儀與衛星燒孔光譜等方法。

DNA 微陣（晶片）是 90 年代的重要生物科技之產物。其原理是利用基因分子的 A-T 與 G-C 之特殊配對性，使樣品與晶片上的互補序列進行雜化，進而檢測樣品中的基因表現與基因型別。由於 DNA 微陣列具有微小體積的特性（每平方公分可含有數千個不同序列的 DNA 片段），因次在一次的實驗中，就可得到數以萬計的基因序列資料，因而受到各界的重視。這方法是非常有利於基因疾病的檢測、藥物的開發、生物科技的研發。要進行此實驗，首要工作就是製作 DNA 晶片。我們邀請中研院的白果能教授與鄭鄧言博士介紹 DNA 晶片的不同製作方法與其在基因檢測之應用。

由臺灣大學的張煥宗教授研究群介紹毛細管電泳暨雷射誘導螢光技術。毛細管電泳是帶電粒子在

電場作用下，沿著毛細管以不同速度遷移而達到液相分離的技術，具有速度快與所需樣品少的優點。再配上雷射誘導螢光技術，就兼具了高靈敏度、高解析度、具選擇性的有效分析方法。此方法除可應用於生物分子之分析與其活性功能之檢測，並可用來偵測初期細胞的病變與藥物的篩選；在分析鑑定的技術發展中扮演重要的角色。

由清華大學的江安世教授介紹共軛焦雷射掃描顯微鏡技術，以雷射為光源、結合顯微鏡及電腦影像分析技術，可將連續光學截面的影像資料，重組為三度空間的立體影像。此技術可用於觀察組織內細胞的結構與功能。對於初學者，文中提供許多實驗中應注意的事項與技巧。

有別於 90 年代發展的 DNA 晶片與共軛焦顯微鏡技術，核磁共振 (NMR) 是傳統用來探討生物結構的重要方法。由清華大學的余靖教授與謝惠珠小姐介紹液態 NMR 結合分子動態模擬鑑定生物分子的三維結構，藉由量測化學位移的變化研究蛋白質與配位基間的交互作用、根據弛緩的速率推算分子動態的情形、及利用氫氘交換探討蛋白質的摺疊與開放，都有精彩的介紹。

接著由東華大學的柯學初教授與中研院的陳長謙教授介紹自製脈衝式 ESR 儀器設計的流程與基

本的理論。進而藉由維生素 B₁₂ 輔酵素相依酵素的催化反應，說明脈衝式 ESR 可用來量測順磁電子與其附近原子核間之微弱交互作用，經由提供電子雲分布、分子鍵距、氧化數及其配位體等結構數據，研究金屬蛋白催化的反應機制。

中研院的張大釗教授介紹衛星燒孔光譜方法，經由染料分子之變化研究 DNA 與蛋白質的認知機制。衛星燒孔可以提供分子激發態的振動光譜，由於其具有高解析度與選位能力，可以用來辨識結構的差異與鑑定分子認知的機制。鍵接在 DNA 序列五端的染料分子，可以改變 DNA 分子的結構。而在核酸藥物的研究中，發現特定的 DNA 結構是蛋白質認知的重要因素。

大自然自有其運行的法則，人們可以結合不同的科學方法，尋求大自然一切生機的奧妙，在生態平衡的發展中，使得世界更美麗。本專題報導只是開始提供國內在相關研究方法的介紹。有一些其他重要的研究方法未及在此次文中討論，例如：X 光晶格繞射、質譜技術、單分子光譜等。我們希望國內能有更多人的投入參與，或許也能整合相關研究，針對特定的問題，如癌症、老化、免疫、醫藥、農技等，能有更具體的貢獻。