

生 命 組



姓名：王健家

學歷：

美國杜蘭大學博士(Tulane University, USA)

現職及經歷：

中央大學生科系副教授 (2005/8-present)

中央大學生科系助理教授 (2000/05-2005/07)

The Scripps Research Inst. 博士後
(1997/08-2000/04)

Massachusetts Inst. of Technology 博士後
(1997/02-1997/07)



著作名稱：

1. Chang, K. J. and Wang, C. C. (2004) Translation initiation from a naturally occurring non-AUG codon in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 279: 13778-13785.
2. Tang, H. L., Yeh, L. S., Chen, N. K., Ripmaster, T., Schimmel, P., and Wang, C. C. (2004) Translation of a yeast mitochondrial tRNA synthetase initiated at redundant non-AUG codons. *J. Biol. Chem.* 279: 49656-49663.

中文簡介：

基因表達的調控機制是一個既複雜又有趣的生理現象，舉凡細胞的生長、代謝、分化、及死亡都與基因的表達有關，而這些基因的表達又受到許多環境及細胞因子所調控。因此深刻認識基因表達的調控機制有助於我們進一步了解生命的現象。基因的表達通常包含二個基本的步驟：轉錄及轉譯。轉錄是指以 DNA 為模板做出相對應的 mRNA；轉譯則是指以 mRNA 為模板做出有功能的蛋白質。為了讓細胞內的生化代謝機制能運作順暢，並隨時應付環境的改變，這

些基因必須適時、適量地表現。不同的基因之間發生調控的步驟及機制差異頗大，有的發生在 DNA 轉錄成 mRNA 的步驟，有的則發生在 mRNA 轉譯成的蛋白質的過程。但是，無論是轉錄或轉譯通常速率決定步驟都是在起始反應。以蛋白質合成為例，mRNA 在細胞核內經過轉錄、剪接、及修飾作用後會迅速被送到細胞質，接著在細胞質內小核糖體次單元會辨識並鍵結到此 mRNA 最 5' 端的一個“cap”結構，然後漸次地往 mRNA 的 3' 端的方向移動及搜尋，直到找到第一個 AUG 密碼才停下來，此時大核糖體次單元會迅速地靠攏過來與小核糖體次單元共組成一個完整且有轉譯功能的核糖體，蛋白質合成於是焉開始進行。因此在真核細胞內 mRNA 上的第一個 AUG 密碼通常就是蛋白質合成的起始點，而這個 AUG 起始密碼被核糖體辨認的效率就決定了此蛋白質合成的效率。

最近的研究也發現：少數高等真核細胞的基因可以使用一些獨特的非 AUG 密碼（泛指與 AUG 只差一個核苷酸的密碼，如 ACG、UUG、CUG 等）作為轉譯的起始點，做出一些具有調節功能的蛋白質或某些次要的蛋白質異構型。值得注意的是：類似的機制從來沒有在低等真核細胞如酵母菌內發現過，一般推測可能是由於酵母菌的小核糖體次單元所辨識的 mRNA 序列和結構不同於高等真核細胞，因此無法有效率地使用 AUG 以外的密碼作為轉譯起始點；另一種可能性是使用非 AUG 密碼當轉譯起始點的基因的確存在酵母菌內，只是尚未被發現。針對這個可能性我們著手對酵母菌的基因體進行了一系列的生物資訊分析與研究，希望能初

步篩選出可能的標的基因，然後再進行實驗測試，最後我們選擇了一個細胞核基因 GRS1 為測試標的。由過去的研究結果我們已經知道：酵母菌細胞核內有二個相近的 Glycyl-tRNA synthetase 基因（GRS1 及 GRS2），其中 GRS2 是不具功能的，而 GRS1 則可以同時提供細胞質及粒線體所需的生化活性。這是一個非常有趣的現象，因為細胞質及粒線體之間有明顯的空間區隔，因此通常內容物是不可以隨意流通的，尤其是像 Glycyl-tRNA synthetase 這種蛋白質巨分子，究竟 GRS1 如何同時作用於這二個不同的胞器呢？這是本篇論文研究的主題。我們的實驗結果顯示：GRS1 基因只會轉錄出一條 mRNA，但是它可以利用選擇性轉譯的方式同時合成二個大小不同的蛋白質異構型，其中較小的異構型作用於細胞質，較大的異構型則作用於粒線體，這二個異構型雖然功能相同，但是在細胞內卻是不可以互相取代。進一步的實驗結果顯示：細胞質異構型的轉譯作用起始於 mRNA 上的第一個 AUG 密碼，但是令人驚訝的是：粒線體異構型並不是以傳統的 AUG 當作轉譯起始密碼，而是以同一條 mRNA 上的一個 UUG 當作轉譯起始點（位於 AUG 起始密碼上游 69 個核苷酸處），這在整個低等真核細胞的領域是破天荒的大發現。這項新發現不但證明低等真核細胞亦可使用非 AUG 密碼當轉譯起始點，同時也能銜接原核及高等真核細胞轉譯起始機制的演化斷層。對於酵母菌基因解碼的機制也提供了另一個嶄新的思考方向。

除此之外，我們的研究團隊也發現：酵母菌的 ALA1 基因（解碼 Alanyl-tRNA

synthetase)亦可使用類似的機制表現其蛋白質，其中作用於細胞質的蛋白質是以傳統的AUG密碼當作轉譯起始點，作用於粒線體的蛋白質則是以AUG起始密碼上游的ACG密碼當作轉譯起始點。序列上，這二個蛋白質異構型有幾乎完全相同的胺基酸序列（除了在粒線體蛋白質的胺基端多了一段標的訊號外）；但是功能上，這二個異構型無法相互取代，只能作用在各自所屬的胞器內。尤其引人注意的是：不同於以往發現的任何例子，這個基因使用的非AUG密碼是兩個前後排列的ACG密碼，定量測試的結果顯示兩個重複的ACG密碼比單一個ACG密碼更有效率，能做出更多的蛋白質，或許酵母菌可以利用這種精巧且獨特的機制來增加非AUG密碼的效率，進一步微調其蛋白質的合成量。綜合以上的結果：我們的研究證據在在顯示酵母菌也能有效率地使用非AUG密碼當作轉譯的起始點。基於此，我們相信在低等真核細胞內一定有更多尚未被發現的例子，而這

些以非AUG當轉譯起始點的基因可能在某些生化活性上也扮演重要的功能。

評審簡評：

王健家博士於2000年由美返國，就職中央大學從事於轉譯的起始點的研究，有些原核及少數真核細胞除了AUG密碼當起點外，也使用ACG、CUG及UUG密碼。王博士發現mitochondrial及cytoplasm之glycyl-tRNA synthetase有isoforms之形式，其原因是由於alternative translation之initiation。Mitochondrial form比cytoplasmic form較長，其原因為酵母菌由alternative initiation mechanism所引起，此為王博士所首次發現，並發表二篇論文於J. Biol. Chem.，故王博士對轉譯之闡明有很大貢獻。上述之研究成果為王博士於國內所主持獨立完成，顯示王博士之研究能力極佳。