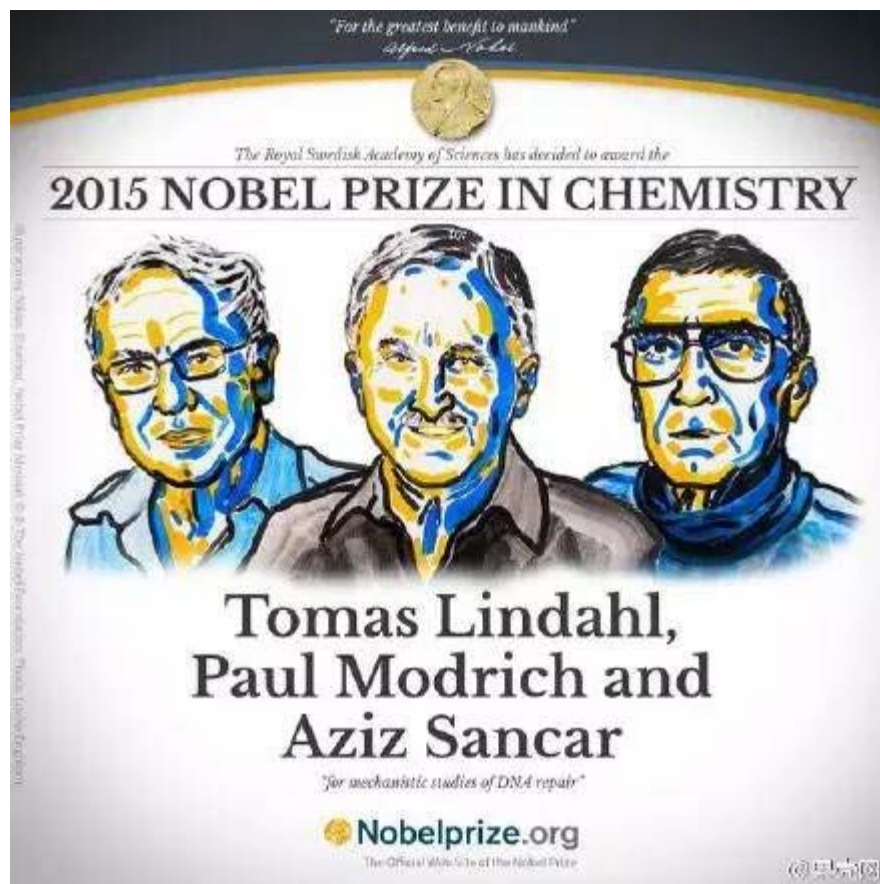




## 新科诺奖：人类偷看到了细胞君用来修复DNA的工具箱

2015-10-07 果壳编译 果壳网

2015年诺贝尔化学奖颁给了阿齐兹·桑贾尔 (Aziz Sancar)、托马斯·林达尔 (Tomas Lindahl) 和保罗·莫德里奇 (Paul Modrich)，表彰他们发现了细胞如何修复自身DNA的机制。



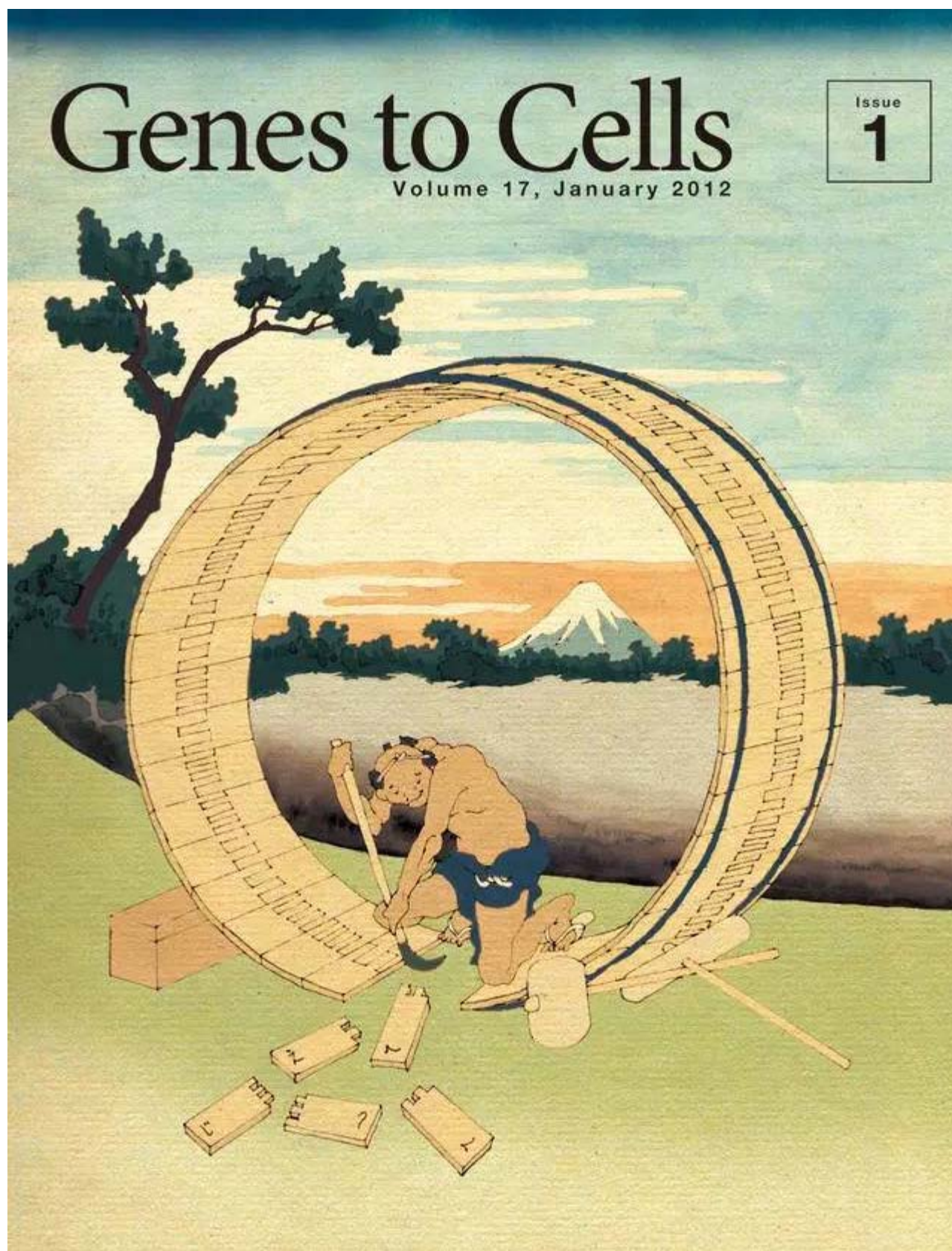
复制DNA不出bug吗？

人的几乎每个细胞里都有DNA，它们编码了人全部的遗传信息。一个细胞里的DNA全长超过2米，但人体有数十亿细胞，所有的DNA加起来可以往返地球和太阳之间250次。这么多DNA，全都是从一开始受精卵里那两米长的DNA复制来的。



所有化学进程都是**不精确**的，这几十亿次的复制之后早就应该**错得没边儿**了，何况你的细胞还在每天承受**活性分子和辐射带来的损伤**。但是我们大部分人都活得还挺好，基因并没有变成一堆乱码。这一神奇的成就是怎么实现的呢？

答案是，**我们体内有一群蛋白质专门负责看管DNA**。它们持续不断地校对基因组，发现损伤就立刻着手修复。2015年的诺贝尔化学奖，表彰的就是发现这一修复机制的人。

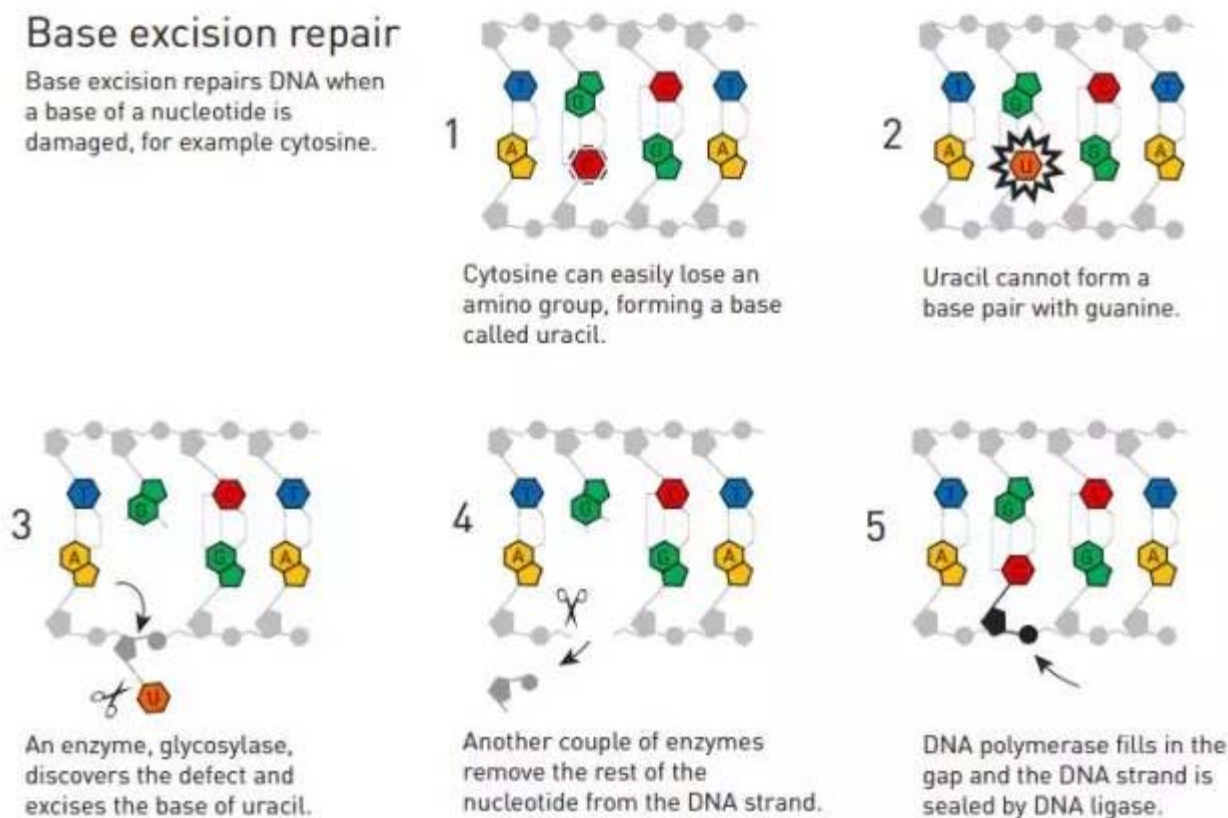


匠人修理木桶，看地面上木板的拼合规律，是否想起碱基互补配对？G与C间形成三个氢键，A与T间形成两个氢键？除去破损木板再换上新的，恰与恢复碱基对间的氢键有所相似。日本生物学学术期刊 Genes to Cells 惯用浮世绘风格的封面来比喻细胞生物学模型。

## DNA修复三板斧

故事从20世纪60年代开始。当时人们已经知道DNA是生命的基础，想来这个基础肯定要十分结实，不然生命无法诞生。但是托马斯·林达尔在工作中对此产生了怀疑。他把DNA单独提取出来，发现它自己其实没有那么稳定。就凭DNA本身的化学属性，人的基因组每天都应该遭受成千上万的严重损伤，根本活不下去。这意味着，一定有什么别的机制阻挡了DNA的衰败。

接下来的几十年里，林达尔找到了“**碱基切除修复**”：细胞里有一种蛋白质专门寻找一种特定的碱基错误，然后把它从DNA链上切掉，从而修复它。

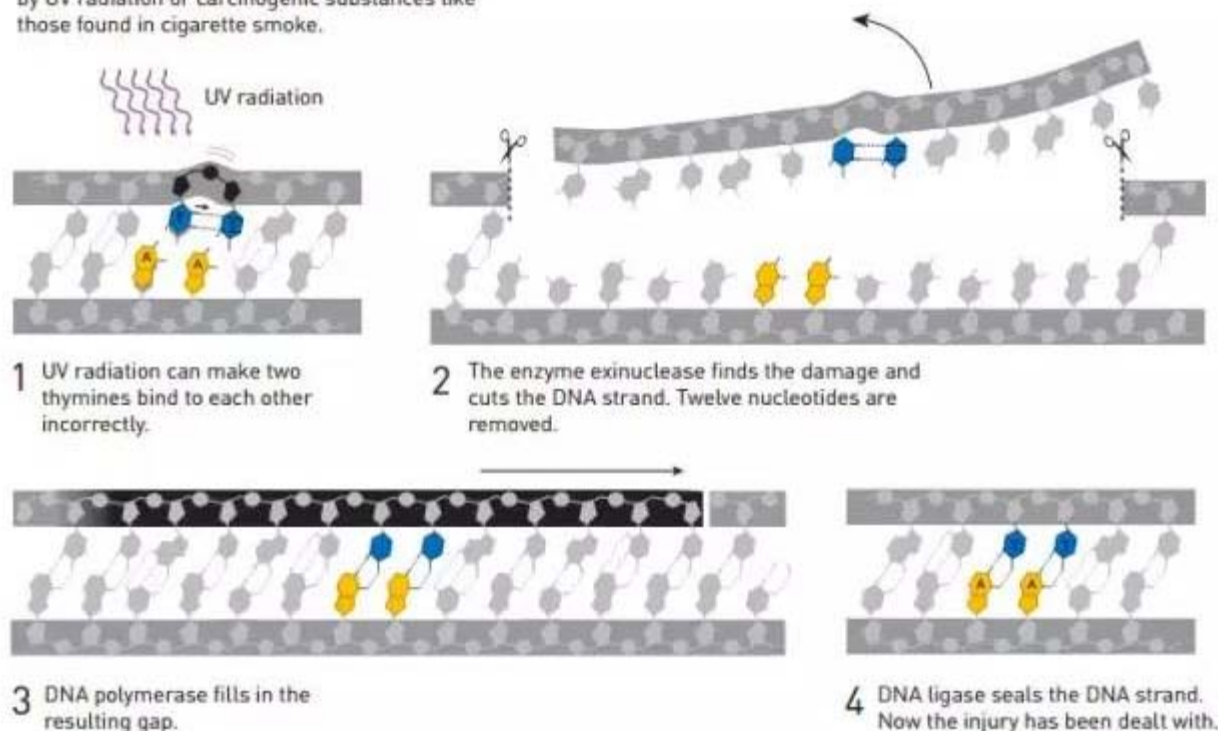


碱基切除修复示意图。

与此同时，阿齐兹·桑贾尔发现了另一种修复现象：细菌遭受大剂量紫外线照射之后本来应该很快死掉，但是接下来用**蓝光照射**却能让它们“死里逃生”。后续的研究让他发现了“**核苷酸切除修复**”：不是剪掉单个的碱基，而是把一小段被紫外线损伤的核苷酸都切掉。

## Nucleotide excision repair

Nucleotide excision repairs DNA-injuries caused by UV radiation or carcinogenic substances like those found in cigarette smoke.



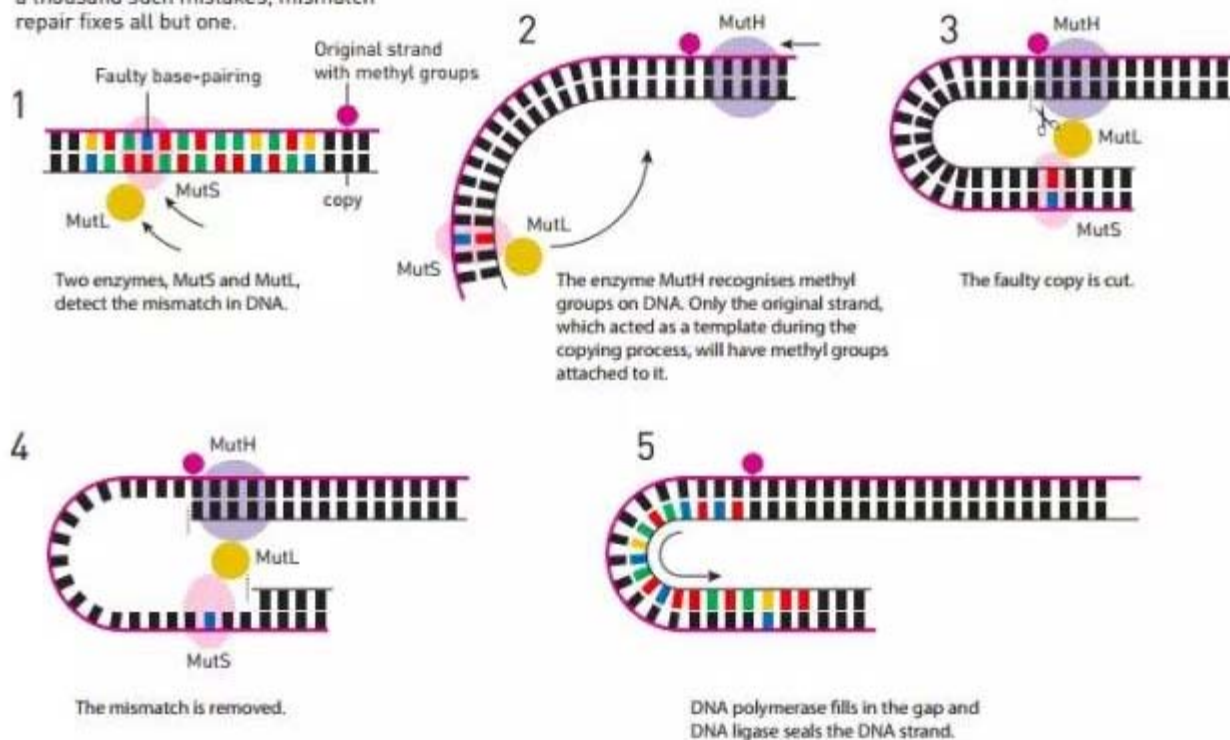
核苷酸切除修复示意图。

保罗·莫德里奇发现了第三种修复机制。DNA本来是双链，但在复制的过程中会拆成两条，各自作为模板形成新链。问题是，复制的时候可能会出错，让两边的碱基对不上号，那蛋白质要怎么知道哪条是旧的、哪条是新的，应该把谁改正成谁呢？

莫德里奇和同事发现，细胞会对DNA的链进行标记。正常DNA上通常会有修饰基团，但刚刚完成复制的DNA新链还没有这些修饰，蛋白质可以凭此判断哪条是旧有的、哪条是新加上的，从而知道该去修谁。此即“DNA错配修复”。

## Mismatch repair

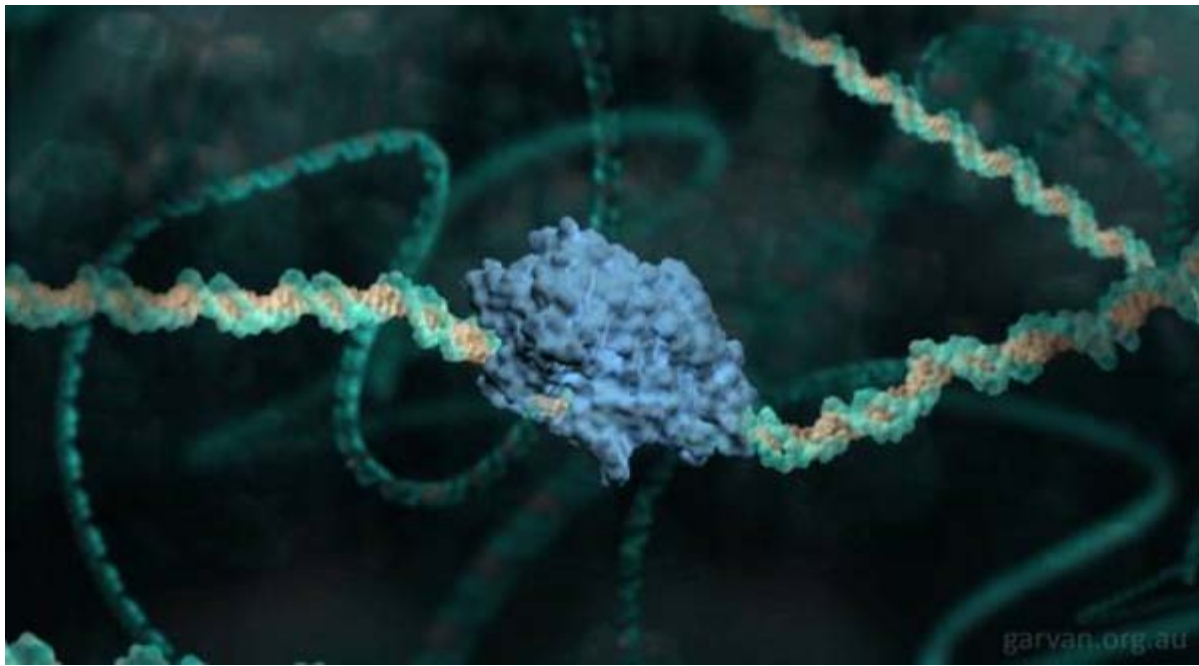
When DNA is copied during cell division, mismatching nucleotides are sometimes incorporated into the new strand. Out of a thousand such mistakes, mismatch repair fixes all but one.



### DNA错配修复。

修复事不小，出错不得了

除了这三种机制之外还有许多其他修复机制，它们每天纠正成千上万的错误，让我们能活下去。一旦一个机制出了问题，错误就会快速堆积，大大增加癌症的风险。



当你瘫在床上无所事事的时候，要记得，还有无数DNA层面的小家伙在辛苦奔波，只为了延续你的生命……

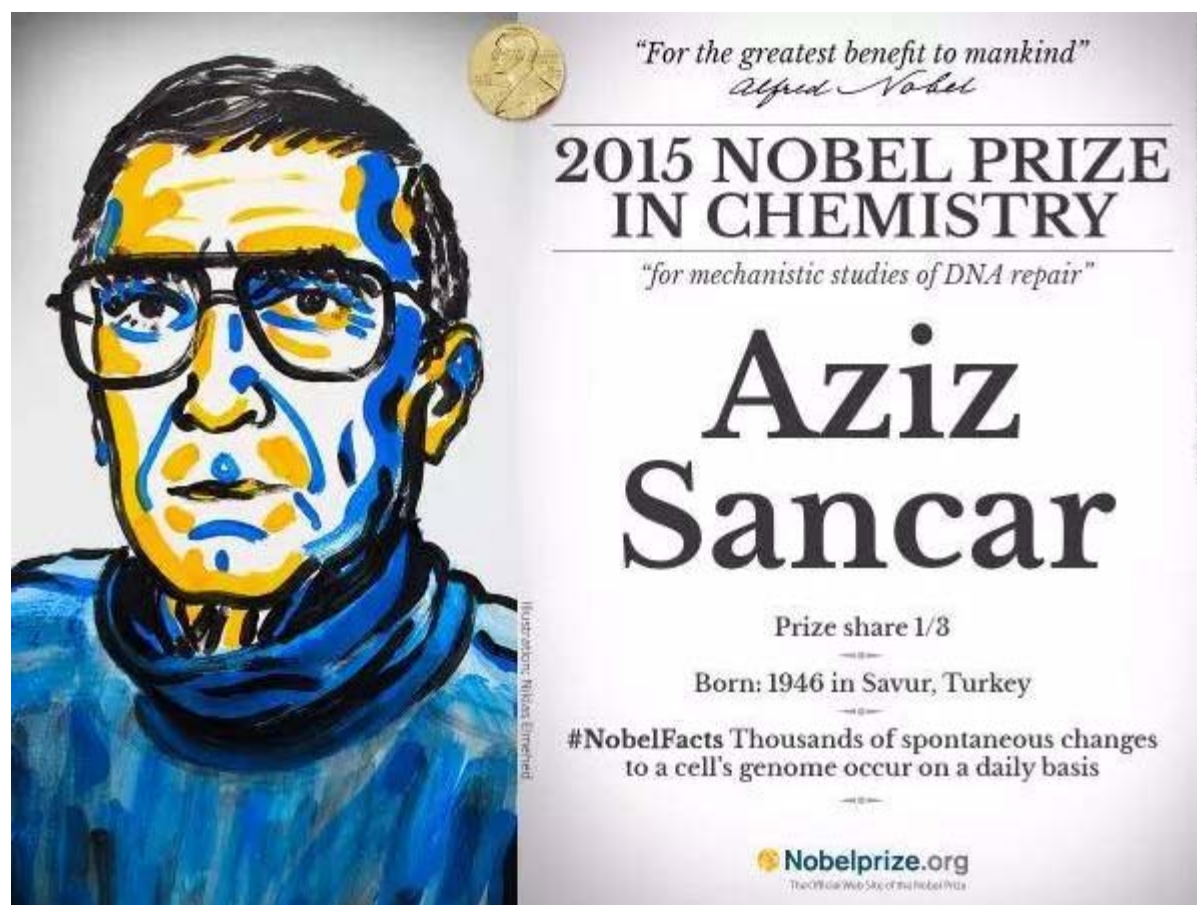
（起来干活啦你个懒蛋！）

事实上，许多类型的癌症就依赖于这些机制的失灵——但得是部分失灵。全部机制都完好的话，新的错误就很难产生，癌症就不容易发展；但如果所有机制都坏了，细胞就承受不了错误，会很快死掉。许多癌症药物都是以破坏癌细胞残存修复机制为目标的。

因此，2015年诺贝尔化学奖不但增进了我们对细胞的了解，还可能成为许多拯救生命药物的来源。

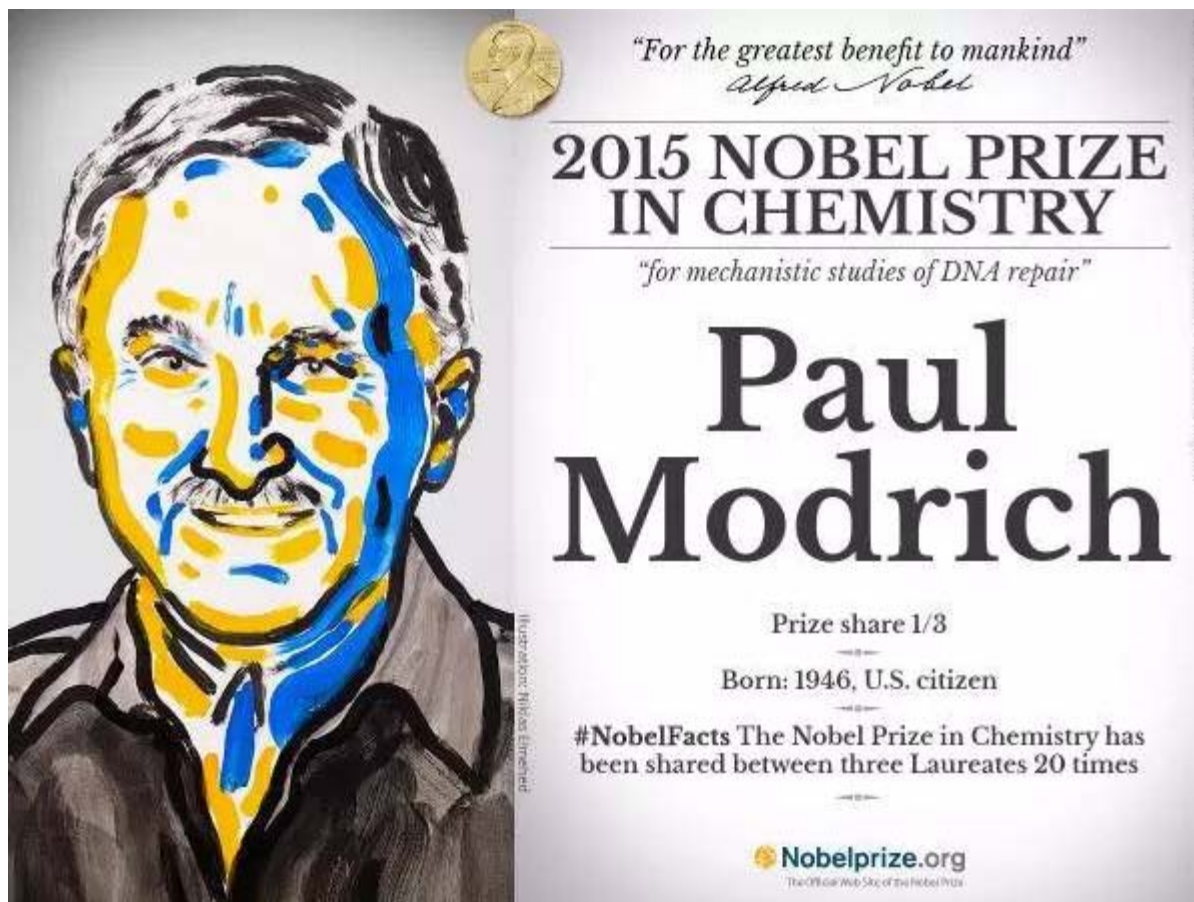
让我们记住这三个名字

**阿齐兹·桑贾尔 (Aziz Sancar)** 1946年出生于土耳其萨武尔，1977年获伊斯坦布尔大学博士学位，2005年入选美国国家科学院。他是美国北卡罗来纳大学教堂山分校萨拉·格雷厄姆·基南生物化学教授。

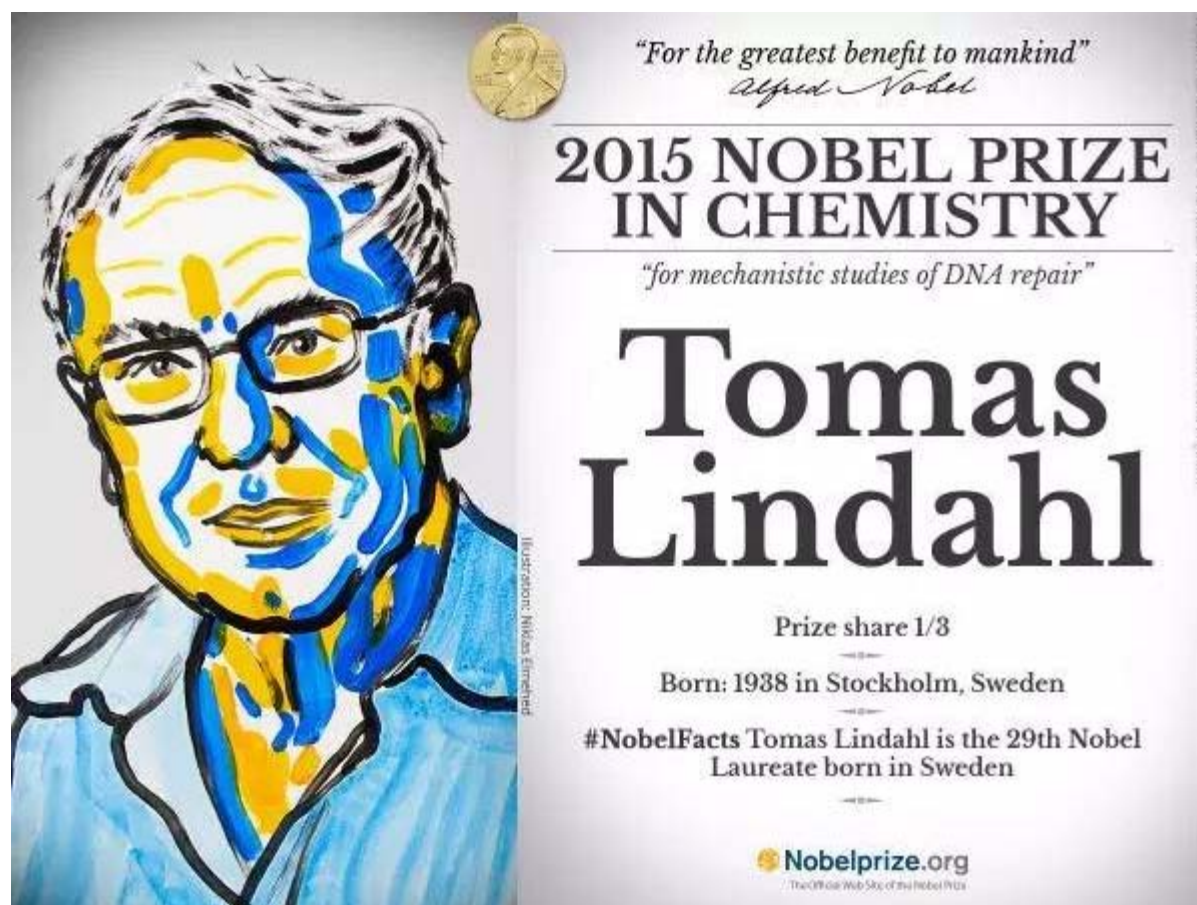


**保罗·莫德里奇 ( Paul Modrich )** 1946年出生，1973年获斯坦福大学博士学位。他是美国杜克大学詹姆斯·B·杜克生物化学教授，霍华德·休斯医学研究所研究员。





**托马斯·林达尔 (Tomas Lindahl)** 1938年出生于瑞典斯德哥尔摩，1967年获瑞典卡罗琳学院博士学位，他是挪威科学和文学研究院成员，1986年至2005年任英国弗朗西斯·克里克研究所克莱尔霍实验室主管。



让我们记住这三个名字，和他们所做的贡献。

果壳网 ID : Guokr42 立即关注果壳网！第一时间获取“说人话”的诺贝尔奖解读~

本文来自诺贝尔奖官方解读，果壳翻译学习班翻译  
谢绝转载，如有需要请联系 [sns@guokr.com](mailto:sns@guokr.com)  
题图来源：马克斯·英格伦