



2015年诺贝尔奖化学奖得主: 托马斯·林达尔

杨运桂*, 刘扬

中国科学院北京基因组研究所

* 联系人, E-mail: ygyang@big.ac.cn

1994年的 *Science* 将 DNA 修复蛋白分子列为 Molecular of The Year^[1]. 20年后的2015年, 北京时间10月7日下午, 诺贝尔化学奖授予了那些发现并研究这一修复机制的人们——瑞典的托马斯·林达尔(Tomas Lindahl)、美国的保罗·莫德里(Paul Modrich)以及土耳其的阿齐兹·桑贾尔(Aziz Sancar), 以表彰他们对于 DNA 修复的机制研究. 他们系统性的研究工作对人们理解细胞运作做出了杰出的贡献, 并为进一步了解一系列遗传病的分子成因、癌症和衰老的发生发展机制提供了重要的理论基础^[2].

自 DNA 双螺旋结构被发现后, 人们一度认为 DNA 是固定不变的结构. 但在二十世纪七八十年代, 托马斯发现, DNA 并不像人们想象中的那样稳定^[3,4], 在紫外线、自由基及其他外部条件影响下也会发生损伤. 托马斯的贡献就在于作为早期观察到了 DNA 降解和损伤的科学家之一, 打破了科学界一直认为 DNA 双螺旋结构极其稳定的认知, 并在此基础上创新性地发现了 DNA 存在修复的机制, 被誉为“DNA 损伤修复之父”^[5].

得知托马斯·林达尔获得诺奖的消息, 我的心情异常激动, 因为托马斯是我师从三年的导师. 我在下文重点介绍我们眼中的导师托马斯·林达尔和他取得的杰出科学成就.

1 我眼中的托马斯·林达尔

2005年9月, 我获得了前往托马斯实验室面试的宝贵机会. 克莱尔实验室位于被田园包围的伦敦郊区, 寂静无比. 第一次见到托马斯, 他就给我留下了深刻的印象. 他热心地安排我和课题组成员以及多名教授交流, 带我参观实验室, 让我感受到一种追求创新和合作的一流学术氛围. 面试后我很快收到了托马斯的电子邮件, 他热忱地欢迎我成为他的博士后.

2005年11月, 我正式成为了托马斯的学生. 而那时, 托马斯已经68岁了, 马上要从研究所所长岗位退居二线. 退居二线后的托马斯将大部分时间花在了实验室, 而我对他的真正了解也正是从这段时光开始的.

与托马斯相处的时光, 我们讨论最多的是科学研究, 让我时刻感受到一个老科学家对自己所热爱的科学那份执着的情怀和不知疲倦、孜孜以求的精神, 也分享了他当初发现 DNA 损伤现象及修复机制后的兴奋之情. 他的同事



2007年11月30日于伦敦, 作者和托马斯、贝弗莉参加110周年英国皇家学会年会

蒂姆·亨特(Tim Hunt, 获2001年诺贝尔生理和医学奖)评价他对科学的热爱和激情是永无止境的. 我对此极为认同.

托马斯是一位名符其实的学术好导师, 经常安排学生参加重要的学术交流活动, 注重培养学生的原创性科学思维和抓住新事物的敏锐力, 对学生们的科研生涯影响深刻, 他的大部分弟子都成为了富有成就的科学家. 由于在他的研究团队, 很多课题方向都是原创性的, 没有现成答案和线索, 因此做科研经常会碰到困惑和难题, 有时会感到沮丧. 托马斯会鼓励我们: “如果一个问题你查遍所有科学文献, 也没发现目前有效的解决方法, 那么在你自己的深度思考以及与领域其他专家充分交流的基础上, 可能会形成一个好的科学问题, 而这正是你值得去尝试的地方——如果问题很容易得到解决, 别人早就解决了, 也无需你去解决.” 而当学生取得成就时, 他又会告诉我们: “任何成果, 要继承性发展, 不要总是回头看, 多想想下一步!” 托马斯为人严谨, 不仅体现在对科学实验和科学数据的严谨, 他对自己的权威和能力审视更加严谨. 他经常对我们说: “讨论问题的时候, 你们不要完全相信我说的话, 一定要去求证——我毕竟年纪大了, 接收新鲜事物的能力下降了”.

托马斯还是一位杰出的科学管理者. 他领导的克莱尔实验室25年间就成为了核酸生物学研究领域的顶级实验室, 产生了两位诺奖获得者(蒂姆和托马斯). 蒂姆评价托马斯的成就时曾总结说: 托马斯的科学成就除了他在 DNA 修复机制的杰出科学发现, 还包括那些在他领导和指导下的优秀学生和同事取得的杰出成绩, 也是托马斯成功的一部分.

2 托马斯·林达尔与DNA修复途径之碱基切除修复机制(BER)

1953 年,詹姆斯·沃森和弗朗西斯·克里克构建出了著名的 DNA 分子双螺旋结构模型,显示出 DNA 分子有遗传属性并在细胞分裂时能够自我复制,从而保持了物种的延续^[6,7]. 从那时起,科学家都相信 DNA 分子是极其稳定的. 同时人们也已经知道,作为一种与 DNA 相近的分子, RNA 的降解要比 DNA 快许多,尤其在受热时,更会被迅速的毁灭,“所以 DNA 真的就能长久保持稳定吗?”当时在普林斯顿大学做博士后研究的托马斯就发出了这样的疑问. 后来在斯德哥尔摩的卡罗林斯卡学院,托马斯通过开创性的实验证明, DNA 经历着缓慢但却可见的衰老. 他认为,基因组每天都会遭遇上万次的潜在突变和细胞毒性变化,而这些伤害,如果没有体内的 DNA 损伤修复的机制的存在,生物将无法在地球上繁衍生息. 自此,托马斯·林达尔打开了通向 DNA 损伤修复研究领域的大门^[5]. 最初,他从细菌 DNA 中寻找修复蛋白. 胞嘧啶(C)是 DNA 四种碱基中的一种,在 DNA 的双螺旋结构中,胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)在三个氢键的作用下配对出现. 但是,研究发现胞嘧啶很容易失去环外氨基,而脱去氨基的胞嘧啶便与腺嘌呤(A)在两个氢键的作用下配对,从而导致了基因信息的改变.



被田园包围的克莱尔实验室

这种缺陷的持续将会对 DNA 复制带来变异. 而他发现的一种可以移除受损的胞嘧啶的细菌酶就是一类可以抵消突变产生的蛋白分子. 自此, 40 余年的 DNA 损伤修复的科研之路就此开始. 他发现并检测了细胞中多种用来进行 DNA 修复的蛋白, 并绘制出了“碱基切除修复”机制的全景图^[8,9]. 使我们认识了糖基化酶(glycosylases)^[8], 正是^[7]碱基切除修复过程中的第一步. 碱基切除修复不仅在细菌中存在^[8], 也发生在人类身上, 1996 年, 托马斯成功地在生物体外实验中重现了体内的 BER 修复过程^[10].

3 应用前景的展望

基因修复系统的缺陷会引发癌症. 常见先天性皮肤着色性干皮(xeroderma pigmentosum)病, 就是由于缺失核苷酸切除修复基因而导致的. 受这种疾病折磨的人会对紫外线极为敏感, 易患皮肤癌. DNA 错配修复如果有缺陷, 会增加患遗传性结肠癌的风险. 家族遗传性的乳腺癌等疾病也与 DNA 损伤修复的缺失有关. DNA 损伤修复也是一把双刃剑. 当上述一个或若干个修复体系失灵, 会使得癌细胞的 DNA 不能复制, 细胞也会死亡, 从而增加了化疗的疗效. 研究者也由此通过抑制残留的修复体系, 减缓或者抑制癌症的生长. 如, 奥拉帕尼(olaparib)就是一种可以抑制修复体系的抗癌药物.

“It's generally believed today cancer is a disease of genome instability, DNA damage.”—TOMAS LINDAHL, speaking at a conference at the National University of Ireland in Galway earlier this year. “The more we know about how DNA is damaged and how it's repaired, the more effective we can be in devising methods to eradicate cancer cells, specifically without harming normal cells.”托马斯·林达尔、保罗·莫德里奇和阿齐兹·桑贾尔发现的这个“修复 DNA 错误的工具箱”对理解细胞的工作机制做出了决定性贡献, 而且有助于我们通过对 DNA 损伤修复的了解, 研发出更好的药物, 用以拯救生命.

本文由托马斯·林达尔的学生杨运桂研究员撰写, 刘扬博士在整理成文过程中提供了帮助.

参考文献

- 1 Culotta E, Koshland D E, yang Y G. DNA Repair Works Its Way to the Top. Science, 1994, 266: 1926–1929
- 2 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/popular.html
- 3 Lindahl T, Nyberg B. Rate of depurination of native deoxyribonucleic acid. Biochemistry, 1972, 211, 3610–3618
- 4 Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. Nature, 1993, 362: 709–715
- 5 Lindahl T. My Journey to DNA Repair. GPB, 2013, 11: 2–7
- 6 Watson J, Crick F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. Nature, 1953, 171: 737–738
- 7 Watson J, Crick F. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature, 1953, 171: 964–967
- 8 Lindahl, T. An N-glycosidase from Escherichia coli that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues. Proc Nat Acad Sci, 1974, 71: 3649–3653
- 9 Lindahl T. New class of enzymes acting on damaged DNA. Nature, 1976, 259: 64–66
- 10 Lindahl T. (1996) Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase β and the XRCC1 protein. EMBOJ, 1996, 15: 6662–6670