

瑞美土三科學家共享化學諾獎

揭秘DNA修復 開啟治癌大門

從內在的細胞運作到外在的身體特徵，生命一切活動都與遺傳基因密不可分，但承載這些遺傳資料的脫氧核糖核酸(DNA)無時無刻都受到衝擊，全賴細胞有一套保護機制，不斷監察和修復受損DNA，才能維持生命正常運作。瑞典科學家林達爾、美國科學家莫德里奇及土耳其科學家桑賈爾透過不懈努力，各自解構出不同DNA修復方法，為人們揭開生命神秘一頁，並為研發遺傳病及癌症新療法打開大門，他們共同獲頒本年度諾貝爾化學獎。

諾貝爾化學獎



瑞典皇家科學院昨日宣佈，林達爾、莫德里奇及桑賈爾因為「研究DNA修復機制」而獲獎，三人將平分800萬瑞典克朗(約747萬港元)獎金。諾貝爾委員會指出，三人分別從分子層面解構細胞如何修復受損DNA及保護遺傳資訊，讓人類從根本上認識生物細胞運作。

早在發現DNA前，科學家已認定生物體內存在遺傳因子，負責主導生命活動及把遺傳資料傳給後代。數千年來人類基因一代傳一代，未有出現翻天覆地的變化，使科學家相信這種遺傳因子必然非常穩定，不會輕易因為內在或外來衝擊而改變，才能長期維持同一狀態，但事後研究證明這並非事實。

DNA不穩定 緩慢衰變

1960年代末期，林達爾在美國普林斯頓大學研究DNA時，發現它並不如想像般穩定，而是會出現緩慢但明顯的衰變，加上細胞每天會進行無數次重複的DNA複製程序，大幅增加出錯機會。林達爾認為背後存在一個保護機制，才能維持DNA

整體穩定。他憑這一信念，展開35年的漫長科研工作，辨認出多款協助細胞監察和修復受損DNA的酶(蛋白質的一種)，以及它們修復的機制，為解開這謎團提供重要線索。

紫外線傷害後自行修復

紫外光等外來因素同樣可對DNA造成嚴重傷害，桑賈爾發現部分細菌經致命劑量的紫外線照射後，在藍光下能夠自我修復。他研究後發現，細菌在有光 and 無光下存在兩套不同修復機制，並在1983年公佈研究結果。桑賈爾亦發現，雖然人類DNA修復機制較細菌複雜得多，但從化學角度看，所有生物的修復機制都是大同小異。至於莫德里奇則在接觸到一款能把DNA甲基化的「Dam甲基化酶」時，深感興趣，他發現細胞只會對沒甲基化的DNA進行修復，反映細胞把甲基化視為「正確DNA」的標示，從而揭開另一款修復機制。

■諾貝爾獎網站/法新社

港大學者：助研新療法 消滅癌細胞

香港文匯報訊(記者 余家昌)香港大學李嘉誠醫學院生物醫學學院助理教授錢程民表示，今屆化學獎得主的研究對癌症治療非常有貢獻，讓科學家能尋找方法破壞癌細胞的DNA修復功能，從而殺死癌細胞。他指出，3名得主的研究屬於DNA修復研究的早期基礎，相信他們是因此獲獎，又指近年學界對這範疇的研究更深入和廣泛，未來還有機會產生更多諾貝爾獎得主。

鋪路混合化療與基因藥物

錢程民表示，普通人受紫外線照射或其他因素影響，會導致細胞核內的DNA受

損，而3位得主針對不同種類的損害，發現各自修復機制。當DNA因某些原因無法修復時，便會導致基因突變，有些屬於無影響的隱性突變，但嚴重的可以致病，包括癌症。基於對DNA修復功能的研究，近年科學家開始尋找相關治癌方法，包括混合化療與基因藥物治療，一方面破壞癌細胞，同時破壞癌細胞的DNA修復功能，使癌細胞無法自行修復而消滅。

同樣研究DNA修復的美國著名學者埃利奇和威特金，上月獲頒僅次於諾貝爾獎的醫學界殊榮拉斯克獎，足見DNA修復研究這個領域人才輩出。

發現者:林達爾

「鹼基切除修復」(Base Excision Repair)

處理DNA核糖核酸鹼基受損的情況，例如「胞嘧啶」

1 胞嘧啶會因脫氮作用而形成「尿嘧啶」

2 尿嘧啶無法與DNA另一組成部分「鳥嘌呤」配對

3 當前述情況出現時，鹼基糖苷酶(糖基)切斷尿嘧啶的鹼基

4 其他酶再切除有問題的核糖核苷酸

5 DNA聚合酶填補被切除的部分，並透過連接酶重建成完整的DNA結構

圖片來源：瑞典皇家科學院

發現者:桑賈爾

「核苷酸切除修復」(Nucleotide Excision Repair)

主要適用於因紫外線或香煙等致癌物引致的DNA破壞

1 紫外線可令兩個相鄰的「胸腺嘧啶」錯誤配對，而非與腺嘌呤配對

2 核酸切割酶發現問題後，會把有問題的一段DNA鏈切除，牽涉12個核苷酸左右

3 DNA聚合酶填補被移除的部分

4 連接酶重新連接DNA鏈後，完成修復

發現者:莫德里奇

「錯配修復」(Mismatch Repair)

DNA會在細胞分裂時複製，但新DNA的核苷酸有時會錯配

擁有甲基的原有DNA鏈

1 核苷酸中的鹼基錯配

2 複製而成的DNA鏈

3 mutS及mutL兩種酶可偵測鹼基錯配

4 另一種酶mutH憑着甲基，認出該部分是沒問題的原有DNA鏈

5 切除出錯的複製部分

6 錯配部分被移除

7 由聚合酶及連接酶完成修補DNA

鹼基排列次序 構成不同基因

1953年，英國科學家克里克及美國科學家沃森發現DNA雙螺旋結構，讓人們首次窺探這個被譽為「生命之源」的遺傳物質全貌。DNA一大特徵在於兩條「骨架」上的鹼基配對，腺嘌呤(A)配胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)則配鳥嘌呤(G)，這配對方式造就了DNA獨特的雙螺旋結構，而鹼基的排列次序則構成各種不同的基因。

然而DNA經常受到內外因素衝擊，例如胞嘧啶有時會自發性經歷脫胺化變成尿嘧啶(U)，又或是DNA複製時配對錯誤，會造成基因變異。若這些錯誤沒被糾正，日積月累之下，整個基因圖譜便可能改頭換面，使生物或其誕下的後代出現翻天覆地的變化。

今次3名得獎者林達爾、莫德里奇和桑賈爾，就分別解構了「鹼基切除修復」(Base Excision Repair)、「錯配修復」(Mismatch Repair)和「核苷酸切除修復」(Nucleotide Excision Repair)等三款細胞修復受損DNA的不同機制。

■綜合報道

「非為追求長生不老」

77歲的林達爾在英國弗朗西斯克里克研究所工作，身在倫敦的他對得獎感到驚訝。林達爾昨日透過電話向記者表示，科學家須先理解DNA修復機制，才能挑選出有效療法。他強調自己不相信永恆生命，研究亦非為追求長生不老，只是DNA受損可引致很多癌症或嚴重疾病，因此理解DNA的修復機制尤其重要。

林達爾1938年在斯德哥爾摩出生，1967年及1970年先後在卡羅琳學院獲得博士學位及醫生資格，之後前往美國普林斯頓大學及洛克菲勒大學從事研究，1981年以研究員身份加入英國癌症研究協會。

■諾貝爾獎網站/美聯社/路透社

莫德里奇 父親一番話造就一生事業

69歲的莫德里奇在美國霍華德休斯醫學研究所及杜克大學醫學院任職，他正與妻子在新罕布什州的森林度假，昨日在諾貝爾委員會宣佈得獎者足足兩小時後，才得知自己獲獎。他對獲獎表示「震驚、驚喜和興奮」，並稱DNA修復機制多年來未獲應有重視，希望今次得獎可喚起各界更多關注。

莫德里奇1946年在美国新墨西哥州北部一個小鎮出生，1963年讀中學時，任職生物教師的父親寄語他「應學習有關DNA的東西」，鼓勵了莫德里奇走上DNA研究之路。他其後就讀麻省理工學院，1973年在史丹福大學修畢博士學位。

■諾貝爾獎網站/路透社/霍華德休斯醫學研究所

棄職業足球轉投科研

69歲的桑賈爾擁有美國土耳其雙重國籍，目前是美國北卡羅來納州大學生物化學教授。他昨日向諾貝爾委員會坦言對得獎感到震驚，「我妻子接了電話然後叫醒我。我完全沒預期得獎，真的非常驚喜」。

桑賈爾1946年在土耳其小鎮薩武爾出生，有7名兄弟姊妹。他年幼時足球技術相當出色，連土耳其國家青年隊也向他招手，但桑賈爾選擇了學業，未有走上職業足球員之路。桑賈爾1969年從伊斯坦布爾大學畢業後回鄉當醫生，27歲時轉攻生物化學，並前往美國得州大學進修，1977年取得博士學位。桑賈爾是土耳其歷來第2位諾貝爾獎得主，亦是首位土耳其出生的科學類諾獎得主。

■諾貝爾獎網站/法新社

僅三人獲獎「欠代表性」

DNA修復機制研究有近半世紀歷史，參與其中而又有重大貢獻的科學家，實不止今次獲獎的3位。有評論批評諾貝爾委員會死守過時的「不多於3人同時獲獎」慣例，令一個領域內同具卓越成就的學者無法獲獎，有損得獎名單的代表性。

The Wire網站列舉了多名理應一同獲獎的DNA修復學者，包括當年與莫德里奇聯手發現「錯配修復」機制的美國科學家梅塞爾森、本年度拉斯克獎得主埃利奇及威特金，還有1970年代研究DNA對紫外線反應的克羅地亞科學家拉德曼。網站認為，僅是得獎名單的3人不足代表整個DNA修復研究範疇，亦有忽略女性科學家之嫌。

■The Wire網站

■諾貝爾委員會昨天在公佈得獎者時，揭開一個DNA結構模型。 法新社

