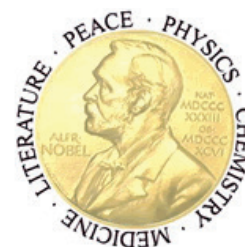


# Nobelova nagrada za kemiju za 2015. godinu – razotkrivanje mehanizama popravljanja gena



|| N. Raos\*

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada  
Ksaverska c. 2, pp. 291  
10 001 Zagreb

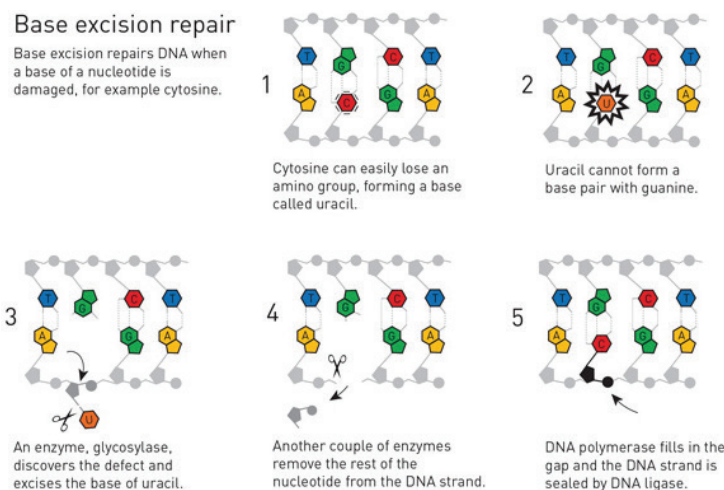
Ono što me je iznenadilo kada sam saznao za što je ove godine dodijeljena Nobelova nagrada za kemiju jest što ona nije dodijeljena za “nešto novo” nego za “nešto poznato”, nešto što bi – usudujem se reći – čak pripadalo povijesti prirodnih znanosti. Da postoje stanični mehanizmi za popravljavanje gena, znam možda već dvadeset godina (na fakultetu, 70-tih godina o tome ipak nisam ništa čuo), a očito ni drugima oni nisu nepoznanica. Prema jednoj internetskoj anketi čak 75 % ispitanika već je prije čulo za temu ovogodišnje nagrade (“mechanistic studies of DNA repair”),<sup>1</sup> pa bez obzira što rezultat svake ankete ovisi o izboru ispitanika, tih 75 % je u svakom slučaju respektabilan broj.

Drugo što me je iznenadilo bila je činjenica da je nagrada “za istraživanja mehanizama popravljanja DNA” dodijeljena za kemiju, a ne za medicinu i fiziologiju. Područje istraživanja, kao i osnovna orijentacija ovogodišnjih dobitnika je biokemija i molekularna biologija, a dvojica su novih nobelovaca (Thomas Lindahl i Aziz Sancar) po osnovnom obrazovanju liječnici (Sancar čak kaže kako se morao mučiti da bi tek u Americi svladao osnovne biokemijske tehnike).<sup>2</sup> Sjetimo se kako je Nobelova nagrada za rješavanje kristalne strukture DNA dodijeljena upravo u području medicine i fiziologije (Crick, Watson i Wilkins, 1962.), a ne na

području kemije (što bismo prije očekivali). No nešto se očito mijenja u znanosti, pa i u Nobelovom odboru Švedske akademije znanosti.

Da budemo načisto i u skladu s onime što sam rekao na početku ovoga priloga: mehanizmi popravljanja gena vrlo su složeni i da se sve to istraži, trebalo je potrošiti čitav radni vijek trojice nagrađenih znanstvenika, njihovih suradnika i još mnogih znanstvenika diljem svijeta.<sup>3</sup> Prvi, najjednostavniji mehanizam, popravak gena djelovanjem svjetlosti nakon oštećena ultraljubičastim zračenjem, naslućen je još sredinom prošloga stoljeća.<sup>4</sup> Jedan od trojice ovogodišnjih dobitnika Nobelove nagrade Aziz Sancar počeo se tim problemom baviti 1982. godine kada je došao na Sveučilište Sjeverne Caroline, no mehanizam je uspio do kraja razjasniti tek 2005. godine.<sup>5</sup> O čemu se tu radi?

Riječ je o tome da ultraljubičasto zračenje izaziva reakciju ciklo-adicije između dvije susjedne timinske baze u polinukleotidnom lancu. Tu pogrešku ispravlja, uz pomoć kofaktora FADH, enzim fotolijaza. Taj proces (fotoreaktivacija) ne postoji u stanicama sisavaca, no ipak je na neki način očuvan, jer se na njemu temelje biološki procesi reakcije na dnevno svjetlo (regulacija cirkumdijalnog ritma).



Slika 1 – Shema jednog od triju mehanizama za popravljavanje oštećene DNA, base excision repair (BER), za odgonetavanje kojeg je najzaslužniji najstariji ovogodišnji nobelovac, Tomas Lindahl: 1.) citozin gubi jednu amino skupinu i prelazi u uracil, 2.) uracil ne može ostvariti sparivanje baza s gvaninom, 3.) enzim glikozilaza cijepa glikozidnu vezu i odvaja uracil, 4.) drugi enzimi uklanjaju defektni nukleotid iz polinukleotidnog lanca, 5.) DNA-polimeraza umeće ispravni nukleotid, a DNA-ligaza zakrpava lom.

\* Dr. sc. Nenad Raos  
e-pošta: raos@imi.hr

Drugi proces reaktivacije gena znatno je složeniji. Proces se zove popravak izrezivanjem nukleotida (*nucleotide excision repair*, NER), a za njegovo razotkrivanje najzaslužniji je također Sancar.<sup>6</sup> U procesu sudjeluju četiri proteina, UvrA, UvrB, UvrC i UvrD. Prva dva proteina tvore trimer UvrA<sub>2</sub>B, koji sjeda na oštećeno mjesto polinukleotidnog lanca. Nakon toga dimer UvrA<sub>2</sub> biva zamijenjen proteinom UvrC, koji izrezuje oštećeno mjesto polinukleotidnog lanca u dužini 12–13 polimerne jedinice. Četvrti protein UvrD odstranjuje oštećeni segment, da bi se potom nedostajuća sekvencija sintetizirala prema komplementu drugoga lanca uobičajenim staničnim procesom.

Za treći proces popravljivanja oštećene DNA najzaslužniji je najstariji dobitnik, Švedanin Tomas Lindahl.<sup>7</sup> Riječ je o procesu poznatom pod kraticom BER (*base excision repair*). Taj proces uklanja krivo sparivanje, naime U-G umjesto C-G. (Uridin se inače ne pojavljuje u DNA, nego samo u RNA i to na mjestu timina). Enzim uracil-DNA-glikozilaza izrezuje bazu, a zatim drugi enzimi uklanjaju defektni nukleotid (bez nukleobaze!) te krpaju lom na polinukleotidnom lancu ispravnim nukleozidom (citidinom).

No još nam je ostao treći ovogodišnji dobitnik Paul L. Modrich. On je najzaslužniji za odgonetanje mehanizma korekcije pogrešaka prilikom transkripcije DNA (računa se da je frekvencija pogreške DNA-polimeraza oko  $5 \cdot 10^{-5}$ ). U ključnom radu, objavljenom 1989. godine, uspio je *in vivo* rekonstruirati proces korekcije transkripcije DNA.<sup>8</sup>

I što na kraju reći? Vidimo da su ovogodišnji dobitnici Nobelove nagrade nagrađeni za otkrića koja su učinili prije deset, pa i dvadeset godina. To nije neobično (sjetimo se da je Nobelova nagrada za strukturu DNA, riješena 1953., dodijeljena 1962., a Einsteinu za tumačenje fotoelektričnog efekta, 1905., istom 1921. godine), no neobično je da se jednom Nobelovom nagradom pokriva tako široko područje istraživanja. Mogli bismo reći da je ovogodišnja Nobelova nagrada za kemiju zapravo kolektivna nagrada za životno djelo trojici najzaslužnijih.

## BIOGRAFIJE NAGRAĐENIKA



**TOMAS ROBERT LINDAHL**, rođen 1938. u Stockholmu, najstariji je od trojice znanstvenika koji su ove godine dobili Nobelovu nagradu za kemiju. Zanimljivo je da Lindahl po osnovnom obrazovanju nije kemičar nego liječnik; diplomirao je naime medicinu 1970. godine iako je prije toga (1967.) stekao doktorat prirodnih znanosti na problemu stabilnosti otopina nukleinskih kiselina.

Njegova se znanstvena karijera kretala oko medicinske kemije, istraživanja raka i na kraju – za što je i dobio Nobelovu nagradu – istraživanja mehanizama popravljivanja molekule DNA, dakle molekularne genetike. Od 1978. do 1982. bio je profesor medicinske kemije na Sveučilištu u Gothenburgu, a potom odlazi u Veliku Britaniju, gdje od 1986. do 2005. obavlja u Herdfordshireu dužnost ravnatelja institucije Cancer Research UK's Clare Hall Laboratories. I prije Nobelove nagrade njegov je rad bio, razumljivo se, cijenjen i priznat. Najvažnije mu je priznanje bila Medalja Kraljevskog društva za 2007. godinu, koja mu je dodijeljena za "fundamentalni prilog našem poznavanju popravljivanja DNA".

## Literatura

1. "The Nobel Prize in Chemistry 2015", URL: [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org) (15. 10. 2015.).
2. N. Zagorski, Profile of Azis Sancar, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102** (2005) 16125–16127, doi: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0507558102>.
3. C. M. Gustafsson, Mechanistic studies of DNA repair compiled by the Class for Chemistry of the Royal Swedish Academy of Sciences, Scientific background on the Nobel Prize in Chemistry 2015, The Royal Swedish Academy of Sciences, 7 October 2015, 1–15.
4. A. Kelner, Effect of visible light on the recovery of *Streptomyces griseus* conidia from ultra-violet irradiation injury, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **35**(2) (1949) 73–79, doi: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.35.2.73>.
5. Y.-T. Kao, C. Saxena, L. Wang, A. Sancar, D. Zhong, Direct observation of thymine dimer repair in DNA by photolyase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102** (2005) 16128–16132, doi: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0506586102>.
6. C. Petit, A. Sancar, Nucleotide excision repair: from *E. coli* to man, Biochimie **81** (1999) 15–25, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9084\(99\)80034-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9084(99)80034-0).
7. T. Lindahl, Instability and decay of the primary structure of DNA, Nature **362** (1993) 709–715, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/362709a0>.
8. R. S. Lahue, K. G. Au, P. Modrich, DNA mismatch correction in a defined system, Science **245** (1989) 160–164, doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.2665076>.



**PAUL LAWRENCE MODRICH**, drugi dobitnik ovogodišnje Nobelove nagrade za kemiju rođen je 1946. u New Mexico, kao unuk hrvatskog doseljenika i crnogorske doseljenice. Diplomirao je 1968. na Massachusetts Institute for Technology (MIT), a doktorirao 1973. na Sveučilištu Stanford pod vodstvom profesora Lehmana. Profesor je biokemije na Medicinskom odjelu Sveučilišta Duke. Dobio je nekoliko nagrada i priznanja za doprinos istraživanju raka.



**AZIZ SANCAR**, rođen 1946. u Savuru (Turska) kao sin siromašnih i neobrazovanih roditelja, uspio je iznimnom upornošću diplomirati medicinu na Sveučilištu u Istanbulu (1969.), a zatim i doktorirati u Americi, na Teksaskom sveučilištu u Dallasu (1977.). Tema doktorata je bila fotoreaktivacijski enzim bakterije *E. coli.*, dakle tema za koju mu je i dodijeljena Nobelova nagrada. Radi na Medicinskom fakultetu UNC i Yale kao profesor biokemije. Sa suprugom je suosnivač fundacije za pomoć turskim studentima u Sjedinjenim Državama (Aziz and Gwen Sancar Foundation). Treba reći i to da je Aziz Sancar drugi dobitnik Nobelove nagrade iz Turske (prvu je dobio Orhan Pamuk, za književnost).