

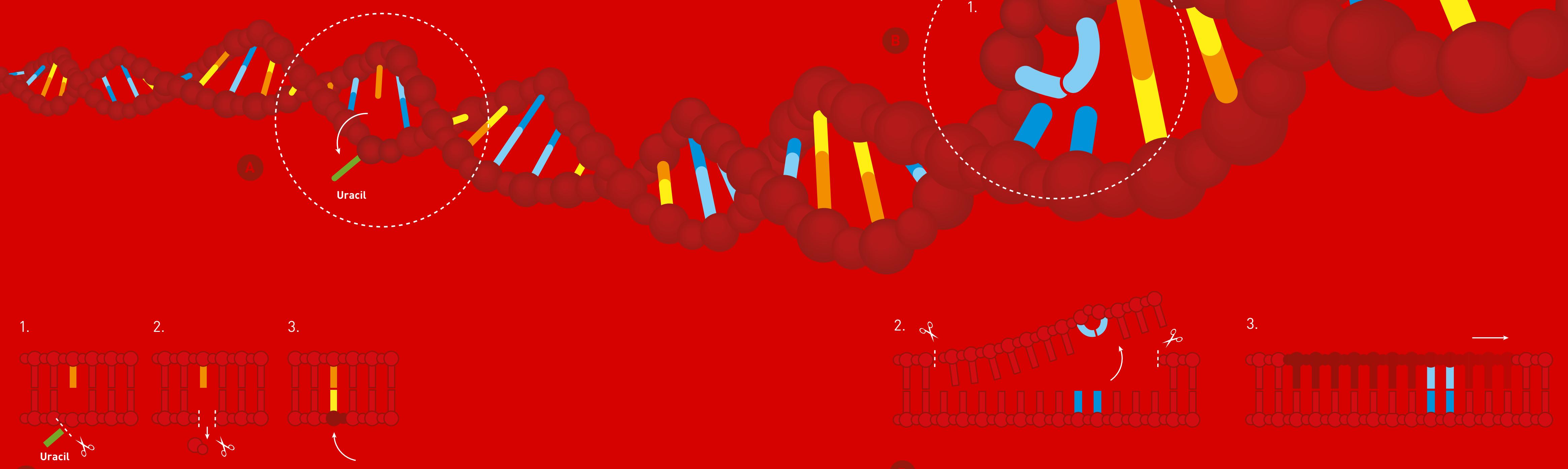


# Cellens verktygslåda för DNA-reparation

Från cell till cell, från generation till generation. Den genetiska informationen för hur en människa ska se ut har flödat genom våra kroppar under hundratusentals år. Den utsätts ständigt för angrepp från omgivningen, ändå håller den sig förvånansvärt intakt. Tomas Lindahl, Paul Modrich och Aziz Sancar belönas med 2015 års Nobelpris i kemi för att de har kartlagt hur cellen felsäkrar den genetiska informationen och reparerar sitt DNA.

Varje dag skadas vårt DNA av UV-strålning, syreradikaler och cancerogena ämnen, men även utan dessa ytterligare angrepp är DNA-molekylen instabil. I en cells arvsmassa uppstår dagligen tusentals spontana förändringar. Dessutom tillkommer felaktigheter varje gång DNA kopieras när celler delar sig, vilket i mänskокroppen sker miljontals gånger per dygn.

Att vår arvsmassa inte förfaller i ett kemiskt kaos beror på att en rad molekylärer system kontinuerligt övervakar och reparerar DNA. 2015 års Nobelpris i kemi belönar tre pionjärer som har kartlagt hur flera av dessa reparationssystem fungerar på molekylär detaljnivå. Detta har gett kunskap om vad som orsakar flera ärlitliga sjukdomar; om mekanismerna bakom åldrande och cancer och om hur nya cancerbehandlingar kan utformas.



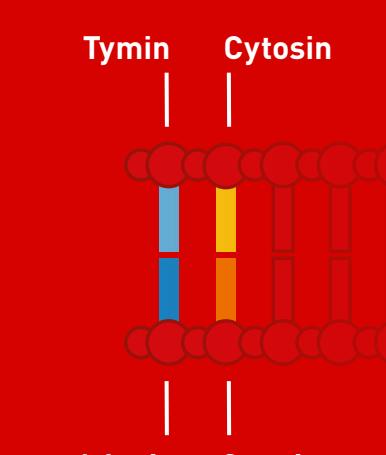
**Lindahl upptäcker att DNA är instabilt**  
I början av 1970-talet trodde forskare att DNA var en extremt stabil molekyl, men Tomas Lindahl visade att DNA sönderfaller i en takt som borde ha omöjliggjort livets utveckling på jorden. Den insikten ledde honom till upptäckten av ett molekylärt maskineri, *base excision repair*, som kontinuerligt motverkar DNA:s kollaps.

**1. Lindahl upptäcker att DNA är instabilt**  
En kemisk svaghets hos DNA är att basen cytosin lätt tappar en aminogrupp och bildar uracil, som inte kan baspara med guanin. Ett enzym, glykosylas, känner av felaktigheten och klyver bort uracil.

**2. Sancar visar hur cellen lagar UV-skador**  
När Aziz Sancar mot slutet av 1970-talet började utforska hur cellen lagar UV-skador, upptäckte han mekanismen för *nucleotide excision repair*. Människor som föds med mutationer i detta reparationssystem drabbas av hudcancer om de vistas i solen. *Nucleotide excision repair* används även för att laga defekter orsakade av skadliga ämnen, exempelvis de som finns i cigarettrök.

## Gigantiska molekyler bygger vår avsmassa

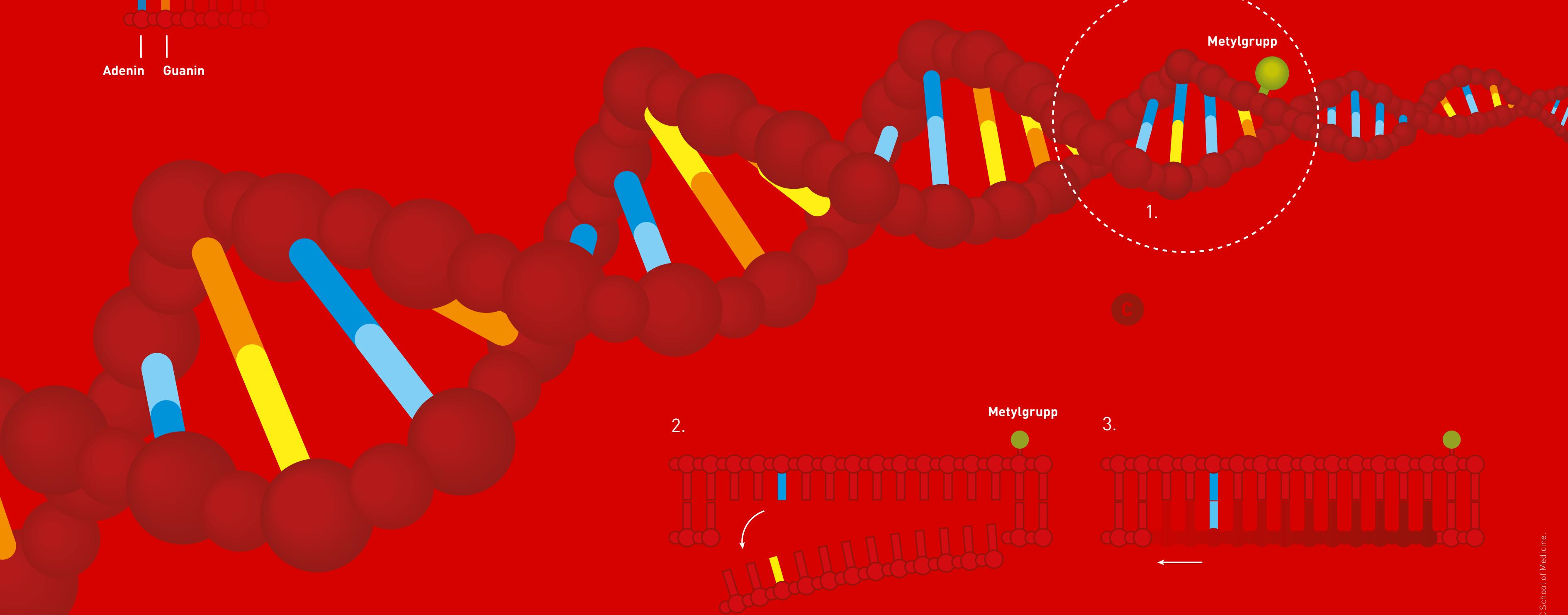
Vår arvsmassa består av dubbelsträngat DNA, som byggs av nukleotider med fyra olika baser. Adenin parar alltid med tymin, och guanin med cytosin. De bildar tillsammans baspar. Om vi sträcker ut allt DNA som finns i kroppens celler räcker det till solen 250 gånger, fram och tillbaka, ungefär.



**Modrich mäter bilden av mismatch repair**  
Paul Modrich har visat hur cellen korrigrar felaktigheter som har uppstått när DNA kopieras under celldelningen. Mekanismen, *mismatch repair*, minskar DNA-kopieringens feelfrekvens ungefär tusen gånger. Medfödda fel i *mismatch repair* orsakar bland annat en ärlig form av tarmcancer.

1. Det molekylära kopieringsmaskineriet har satt in en cytosin där det borde ha varit en tymin. Felet upptäcks av två enzymer, MutS och

2. En bit DNA innehållande felaktigheten avlägsnas.
3. DNA-polymeras fyller igen hålet och DNA-ligas klistrar ihop DNA-strängen.



**Tomas Lindahl**  
Svensk medborgare. Född 1938 i Stockholm, Sverige. Emeritus group leader vid Francis Crick Institute och Emeritus director of Cancer Research UK vid Clare Hall Laboratory, Hertfordshire, Storbritannien.

**Paul Modrich**  
Amerikansk medborgare. Född 1946 i Raton, NM, USA. Investigator vid Howard Hughes Medical Institute och James B. Duke Professor of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA.

**Aziz Sancar**  
Turkisk och amerikansk medborgare. Född 1946 i Sivas, Turkiet. Sarah Graham Kenan Professor of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA.



## LÄS MER

Mer information om Nobelpriset i kemi 2015: <http://kva.se/nobelkemi2015> och <http://nobelprize.org> POPULÄRVETENSKAPLIGA ARTIKLAR: • Howard Hughes Medical Institute, Biografi Paul Modrich, [www.hhmi.org/scientists/paul-l-modrich](http://www.hhmi.org/scientists/paul-l-modrich) • Weston, K. [2014] Country Life: Repair and Replication, i *Blue Skies and Bench Space: Adventures in Cancer Research*. Long Island, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press. • Zagorski, N. [2005] Profile of Aziz Sancar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(45), 16125–16127. VIDEO: • Howard Hughes Medical Institute, [2003] Mismatch repair, [www.hhmi.org/bioInteractive/mismatch-repair](http://www.hhmi.org/bioInteractive/mismatch-repair) • Intervju med T. Lindahl [2015] Cancer Research UK, [www.youtube.com/watch?v=FHIinqEQigQ&index=16&list=PL\\_bJU7356q0sCsICQ\\_eh2o\\_z7ztU-QkE](http://www.youtube.com/watch?v=FHIinqEQigQ&index=16&list=PL_bJU7356q0sCsICQ_eh2o_z7ztU-QkE)

VETENSKAPLIGA ARTIKLAR: • Lahue, R. S., Au, K. G. och Modrich, P. [1989] DNA Mismatch Correction in a Defined System, *Science*, 245(4914), 160–164. • Lindahl, T. [1974] An N-Glycosidase from Escherichia coli That Releases Free Uracil from DNA Containing Deminated Cytosine Residues, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71(9), 3649–3653. • Sancar, A. och Rupp, W. D. [1983] A Novel Repair

Enzym: UVRABC Excision Nuclease of Escherichia coli Cuts a DNA Strand on Both Sides of the Damaged Region, *Cell*, 33(1), 249–260. • Fler referenser finns i dokumentet Scientific Background: <http://kva.se/nobelkemi2015>

Redaktion: Claes Gustafsson och Sara Snogerup Linse, Nobelkommittén för kemi, Kungl. Vetenskapsakademien; Ann Fernholm/Katalys Media, vetenskapsjournalist; Carl-Victor Heindl, redaktör, och Laura Alexis, Nobelassistent, Kungl. Vetenskapsakademien. Grafisk design: Ritator Illustrationer: Johan Jarnestad/Infographics.se Tryck: Åtta45

Tryck och distribution har möjliggjorts av  
AFSICHER. Känna beställs kostnadsfritt  
på <http://kva.se/nobelafsicher>

VOLVO



KUNGL.  
VETENSKAPS-  
AKADEMIEN  
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

The Royal Swedish Academy of Sciences has decided to award the Nobel Prize in Chemistry 2015 to **Tomas Lindahl**, **Paul Modrich** and **Aziz Sancar** "for mechanistic studies of DNA repair".

# The Nobel Prize 2015 in Chemistry



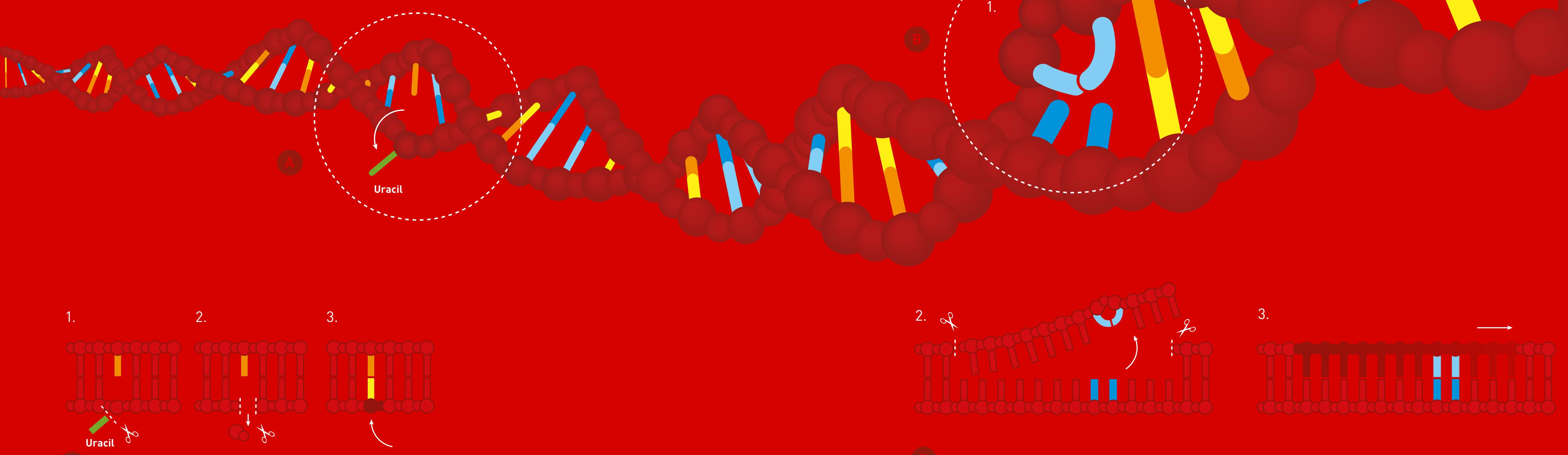
Nobel Prize is the Nobel Prize® and  
nobelprize.org are registered trademarks of  
the Nobel Foundation.

# The cell's toolbox for DNA repair

From one cell to another, from one generation to the next. The genetic information that governs how human beings are shaped has flowed through our bodies for hundreds of thousands of years. It is constantly subjected to assaults from the environment, yet it remains surprisingly intact. Tomas Lindahl, Paul Modrich and Aziz Sancar are awarded the Nobel Prize in Chemistry 2015 for having mapped and explained how cells repair DNA and safeguard genetic information.

Every day, our DNA is damaged by UV radiation, oxygen radicals and carcinogenic substances, but the DNA molecule is unstable even without these external attacks. Thousands of spontaneous changes happen in a cell's genetic material every day. In addition, errors occur each time DNA is copied during cell division, which takes place millions of times a day in the human body.

A number of molecular systems ensure that our genetic material does not degrade into chemical chaos by continuously monitoring and repairing DNA. 2015's Nobel Prize in Chemistry honours three pioneers who have mapped the detailed molecular events underlying a number of these repair systems. Their work has provided knowledge about the causes of several inherited diseases, about mechanisms behind ageing and cancer, and given clues to the design of new cancer treatments.



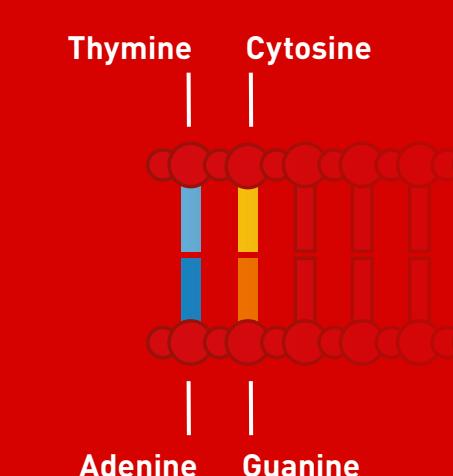
## Lindahl discovers that DNA is unstable

In the early 1970s, researchers believed that DNA was an extremely stable molecule, but Tomas Lindahl demonstrated that DNA decays at a rate that should have made life on Earth impossible. This insight led him to the discovery of a molecular machinery, *base excision repair*, which continuously counteracts DNA's collapse.

1. A chemical weakness in DNA is the cytosine base, which may lose an amino group and form uracil that cannot base pair with guanine. An enzyme, glycosylase, detects the error and excises the uracil. 2. Once the base has been removed, other enzymes remove the rest of the nucleotide from the DNA chain. 3. The gap is filled by DNA polymerase and the chain is sealed together by DNA ligase.

## Gigantic molecules form our genetic material

Our genetic material consists of double-stranded DNA, which is built from nucleotides with four different bases. Adenine always pairs with thymine, and guanine with cytosine. Together, they form base pairs. If we were to stretch out all the DNA in the cells of one human body, it would reach to the sun and back about 250 times.



## Modrich illustrates mismatch repair

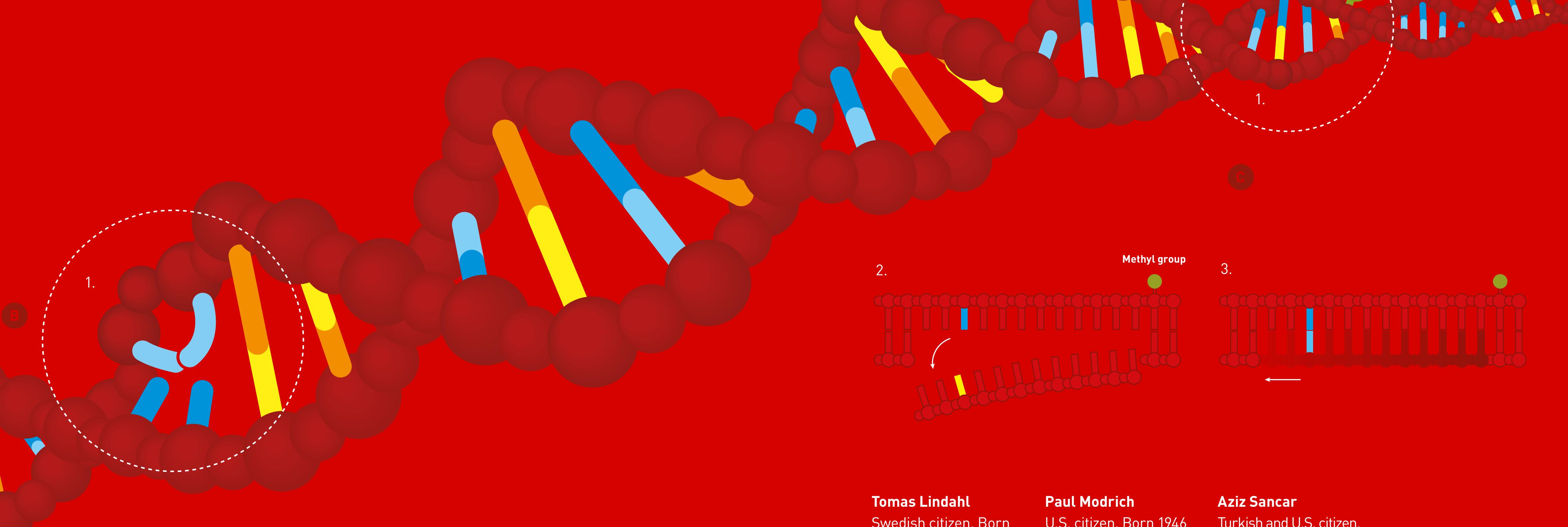
Paul Modrich has shown how the cells correct errors that occur when DNA is copied during cell division. This mechanism, *mismatch repair*, reduces the error frequency in DNA replication by about a thousand-fold. Congenital defects in mismatch repair cause an inherited form of colon cancer, among other things.

1. The DNA replication machinery has inserted a cytosine where there should be a thymine. The error is discovered by two enzymes, MutS

and MutL. Another enzyme, MutH, detects methyl groups on one of the DNA strands. This is the older strand that served as the original during the copying process. This strand, the correct one, is retained, and the new faulty copy is cut.

2. A piece of DNA containing the error is removed.

3. DNA polymerase fills in the gap and DNA ligase seals the DNA strand.



**Tomas Lindahl**

Swedish citizen. Born 1938 in Stockholm, Sweden. Emeritus group leader at Francis Crick Institute and Emeritus director of Cancer Research UK at Clare Hall Laboratory, Hertfordshire, UK.

**Paul Modrich**

U.S. citizen. Born 1946 in Savur, Turkey. Sarah Graham Kenan Professor of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA.

**Aziz Sancar**

Turkish and U.S. citizen. Born 1946 in Savur, Turkey. Sarah Graham Kenan Professor of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA.

