

PRESSMEDDELANDE 2009-10-05

Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet har idag beslutat att

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2009

gemensamt tilldelas

Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider och Jack W. Szostak

för upptäckten av

”hur kromosomerna skyddas av telomerer och enzymet telomeras”

SAMMANFATTNING

Årets Nobelpris går till tre forskare som har löst en av biologins stora gåtor: hur kromosomerna som innehåller vår arvs massa kan kopieras på ett fullständigt sätt vid celledelning och hur de skyddas mot nedbrytning. Nobelpristagarna har visat att förklaringen finns i kromosomernas ändar – telomererna – och i ett enzym som bildar dem – telomeras.

De långa trådlika DNA-molekyler som bär våra gener finns i kromosomerna, och telomererna utgör ett slags hättor på kromosomernas ändar. Elizabeth Blackburn och Jack Szostak upptäckte att den unika DNA-sekvens som finns i telomererna hindrar kromosomerna från att brytas ned. Carol Greider och Elizabeth Blackburn identifierade därefter det enzym, telomeras, som tillverkar telomer-DNA. Dessa upptäckter förklarade hur kromosomernas ändar skyddas av telomererna och hur de byggs av telomeras.

Om telomererna förkortas åldras cellerna, och om telomeras-aktiviteten är hög skjuts cellernas åldrande upp. Det senare har visat sig vara fallet i cancerceller, som i viss mening kan sägas ha evigt liv. Vissa ärftliga sjukdomar kännetecknas däremot av brist på telomeras i kroppens stamceller med störd celledelning som följd. Upptäckterna som belönas med årets Nobelpris har avslöjat ett grundläggande maskineri i cellen och kan leda till nya behandlingar inom medicinen.

Den gåtfulla telomeren

Kromosomerna i cellens kärna innehåller arvs massan som utgörs av DNA-molekyler (Fig 1). Redan på 1930-talet observerade Hermann Muller (Nobelpris 1946) och Barbara McClintock (Nobelpris 1983) att strukturerna i kromosomernas ändar, de så kallade telomererna, verkade förhindra att

kromosomerna fäster i varandra och arvsmassan skadas. De misstänkte därför att telomererna har en skyddande funktion, men på vilket sätt förblev en gåta.

När man på 1950-talet började förstå hur generna kopieras, dök en annan fråga upp. Inför celledelningen kopieras DNA-molekylerna, som innehåller de fyra baser som bildar den genetiska koden, av enzymer som kallas DNA-polymeraser. Kopieringen sker bas för bas men startar en liten bit in på DNA-tråden. Därför borde kromosomerna bli kortare vid varje celledelning – men det blir de inte (Fig 1).

Båda dessa gåtor löstes när årets Nobelpristagare upptäckte hur telomeren fungerar och hittade det enzym som kopierar den.

Telomer-DNA skyddar kromosomerna

Elizabeth Blackburn kartlade i början av sin forskarkarriär DNA-sekvenser och studerade bland annat kromosomer i *Tetrahymena*, ett encelligt flimmerdjur. I kromosomernas ändar, telomererna, hittade hon en DNA-sekvens, CCCCA, som upprepades flera gånger. Dess funktion var dock oklar. Samtidigt hade Jack Szostak gjort iakttagelsen att linjära DNA-molekyler, ett slags minikromosomer, är instabila och snabbt bryts ner när de förs in i jästceller.

Blackburn presenterade sina resultat på en konferens 1980. De fångade Jack Szostaks intresse och tillsammans genomförde de ett artöverskridande experiment (Fig 2). Från flimmerdjurets DNA renade Blackburn fram CCCCA-sekvensen. Szostak kopplade ihop denna med linjära DNA-molekyler från jäst som han sedan förde tillbaka in i jästceller. Resultaten, som publicerades 1982, var slående – telomer-DNA-sekvensen skyddade jästkromosomerna. Eftersom telomer-DNA från en organism, *Tetrahymena*, kan skydda DNA i en helt annan organism, jäst, måste det röra sig om en fundamental mekanism som är gemensam för vitt skilda arter. Senare har det visat sig att telomer-DNA med sin karakteristiska sekvens finns hos de flesta växter och djur, från amöba till människa.

Ett telomerbyggande enzym

Doktoranden Carol Greider, började nu att tillsammans med sin handledare Blackburn undersöka om ett okänt enzym kunde förklara bildningen av telomer-DNA. Juldagen 1984 upptäckte Greider tecken på enzymaktivitet i ett cellextrakt. Greider och Blackburn gav enzymet namnet telomeras, renade fram det, och visade att det bestod av både RNA och protein (Fig 3). RNA-komponenten visade sig innehålla CCCCA-sekvensen. Den är mall när telomeren ska byggas, medan proteinkomponenten krävs för byggnadsarbetet, det vill säga enzymaktiviteten. De kunde nu förstå hur cellen bär sig åt för att föra vidare oförkortade kromosomer till dottercellerna vid celledelningen. Telomeras förlänger telomeren, och telomerens DNA erbjuder en plattform som gör det möjligt för DNA-polymeras att kopiera kromosomen i hela dess längd.

Telomeren bromsar cellens åldrande

Forskarna började nu undersöka vilken roll telomeren kunde spela i cellens liv. Szostaks grupp identifierade jästceller med mutationer som gjorde att telomererna gradvis blev kortare. Dessa celler växte sämre och slutade så småningom att dela sig. Blackburn och hennes medarbetare förde in mutationer i telomerasets RNA och fann liknande effekter i *Tetrahymena*. I båda fallen ledde detta till att cellen åldrades i förtid – senescens. En fungerande telomer skyddar däremot kromosomen mot skador och skjuter upp cellens åldrande. Greiders grupp kunde senare visa att även mänskliga cellers åldrande kan bromsas av telomeras. Den fortsatta forskningen har varit intensiv. Man vet idag att DNA-sekvensen i telomererna attraherar proteiner som bildar en skyddande hätta runt DNA-strängens ömtåliga ändar.

En viktig pusselbit – människans åldrande, cancer och stamceller

Upptäckterna fick ett stort genomslag i forskarsamhället. Många forskare spekulerade att förkortningen av telomererna skulle kunna vara orsaken till åldrandet, inte bara i cellen utan även i organismen som helhet. Men åldrandet har visat sig vara mer komplicerat än så, och man anser idag att det styrs av flera olika faktorer, varav telomeren är en. Forskningen på området är mycket intensiv.

De flesta normala celler delar sig sällan. Deras kromosomer riskerar därför inte att bli för korta, och de behöver inte någon hög telomerasaktivitet. Cancerceller har däremot förmåga att dela sig i all oändlighet. Men hur kan de bevara sina telomerer och undgå cellåldrande? Man har funnit att många cancerceller har förhöjd telomerasaktivitet, och detta har väckt förhoppningen att man skulle kunna behandla cancer genom att slå ut telomeraset. Idag pågår sådana studier, och även kliniska prövningar där man testar vacciner som riktar sig mot celler med förhöjd telomerasaktivitet.

Vissa ärftliga sjukdomar har visat sig bero på telomerasdefekter, bland annat vissa former av ärftlig aplastisk anemi, där otillräcklig celldelningsaktivitet i benmärgens stamceller orsakar svår blodbrist. Andra exempel är vissa ärftliga hudsjukdomar och lungsjukdomar.

Sammanfattningsvis har upptäckterna inte bara gett en ny bild av cellens maskineri utan även belyst viktiga medicinska problem och stimulerat till utveckling av nya behandlingsmöjligheter.

Elizabeth H. Blackburn är australiensisk och amerikansk medborgare. Hon är född 1948 i Hobart, Tasmanien, Australien, studerade vid University of Melbourne, disputerade 1975 vid University of Cambridge, England, och forskade sedan vid Yale University, New Haven, USA. Under 1980-talet var hon forskare vid University of California, Berkeley, och sedan 1990 är hon professor i biologi och fysiologi vid University of California, San Francisco.

Carol W. Greider är amerikansk medborgare. Hon är född 1961 i San Diego, Kalifornien, USA, och fick sin utbildning vid University of California, i Santa Barbara och i Berkeley, där hon disputerade 1987 med Blackburn som handledare. Efter forskningsarbete vid Cold Spring Harbor Laboratory i New York blev hon 1997 professor vid institutionen för molekylärbiologi och genetik, Johns Hopkins University School of Medicine i Baltimore.

Jack W. Szostak är amerikansk medborgare. Han föddes 1952 i London, England, och växte upp i Kanada. Han är utbildad vid McGill University i Montreal och disputerade vid Cornell University i Ithaca, New York 1977. Sedan 1979 är han verksam vid Harvard Medical School, där han numera är professor i genetik vid Massachusetts General Hospital i Boston. Han är även knuten till Howard Hughes Medical Institute.

Referenser:

Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell* 1982; 29:245-255.

Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 1985; 43:405-13.

Greider CW, Blackburn EH. A telomeric sequence in the RNA of *Tetrahymena* telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature* 1989; 337:331-7.

Nobelförsamlingen, som består av 50 professorer vid Karolinska Institutet, utser Nobelpristagare i fysiologi eller medicin. Utredningsarbetet genomförs av dess Nobelkommitté. Nobelpriset har sedan 1901 belönat de forskare som gjort de viktigaste upptäckterna till mänsklighetens nytta.

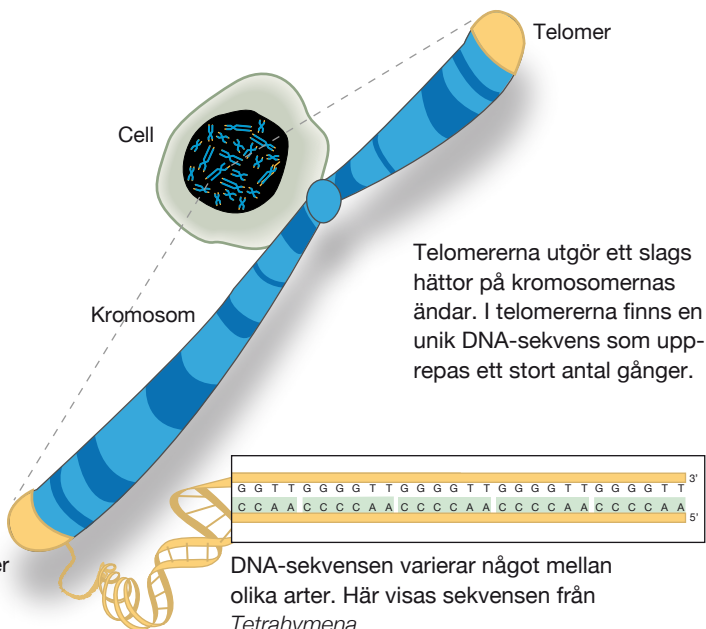
Telomerer

- funktion och syntes

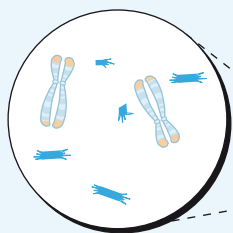
1. Den mystiska telomeren

Telomererna verkade skydda kromosomens ändrar från att skadas, men hur?

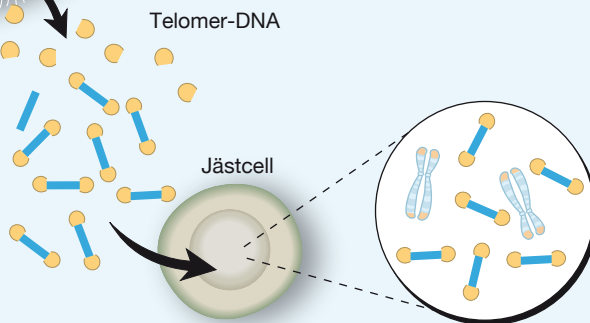
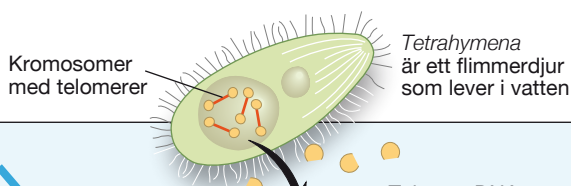
Telomer = grek. *telos* "slut" och *meros* "del"



2. Telomerens funktion upptäcks: Telomer-DNA skyddar kromosomerna



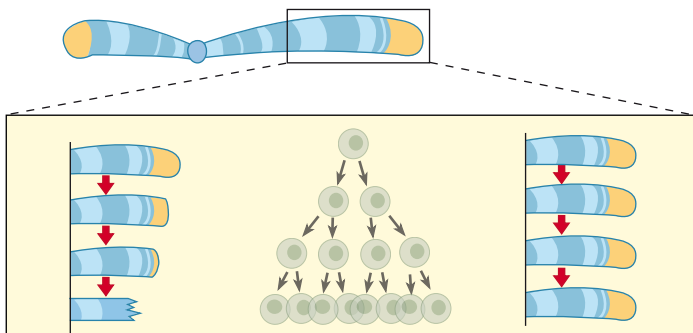
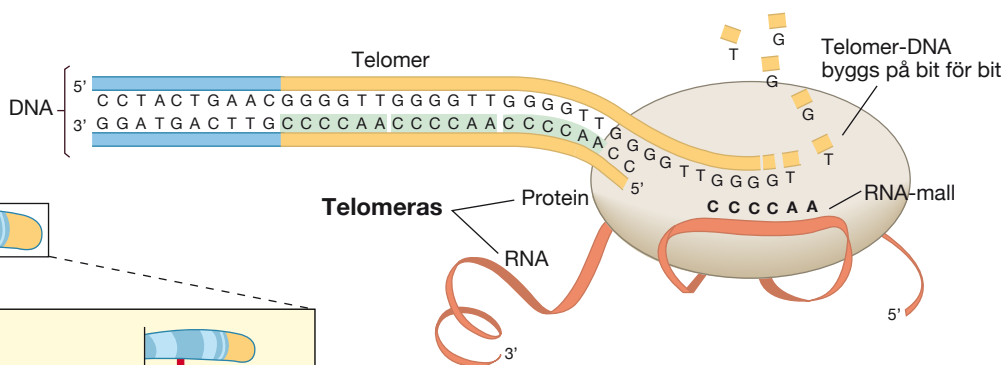
Minikromosomer utan telomerer fördes in i jästceller. Då förkortades minikromosomerna och bröts ned.



Telomersekvenser från *Tetrahymena* renades fram, kopplades ihop med minikromosomer och fördes in i jästceller. Minikromosomerna bevarades intakta.

3. Telomerens syntes klargörs: Telomeras bygger telomer-DNA

Telomeras bygger telomer-DNA



Utan telomeras förkortas kromosomen varje gång cellen delar sig. Slutligen bryts den ned.

Telomeras förlänger telomeren och säkerställer därmed att kromosomen inte blir kortare när cellen delar sig.

Telomeras arbetar i kromosomens ände. Det är ett enzym som består av ett protein och en RNA-sekvens. RNA-delen är mall när telomer-DNA bildas i änden på kromosomen.