

# Nobelpreis 2009 für Medizin und Physiologie

## Telomere und Telomerase

Edwin Scheiber und Brigitte Koliander

Die identische Verdoppelung der DNA (Replikation) ist ein notwendiger Schritt bei der Teilung von Zellen und Voraussetzung für die Weitergabe der genetischen Information an neugebildete Zelle. Der Vorgang kann vereinfacht folgendermaßen beschrieben werden: Die DNA besteht aus zwei komplementären Strängen, in der Abbildung ein kurzer Ausschnitt daraus. Folgende Basen stehen einander dabei immer in Paaren gegenüber: A-T und G-C. Die DNA-Stränge haben zwei unterschiedliche Enden: ein 3'-Ende und ein 5'-Ende.

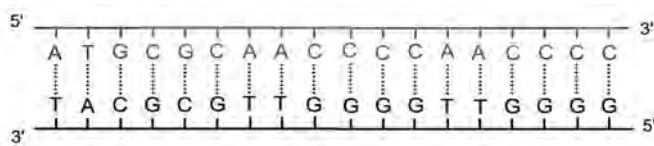


Abb. 1: Ausschnitt aus einem DNA-Doppelstrang

Bei der Replikation wird dieser Doppelstrang in zwei Einzelstränge aufgetrennt und diese werden durch einen neuen komplementären Strang ergänzt. Genaueres über die Replikation finden Sie z. B. unter <http://de.wikipedia.org/wiki/Replikation>.

Das Enzym, das die neue DNA bildet, heißt DNA-Polymerase. Sie kann nur in eine Richtung arbeiten. Und sie benötigt einen „Primer“, ein Startstück aus doppelsträngiger DNA (oder DNA-RNA), an dem sie die Synthese beginnen kann. Dieser Primer wird von einem Enzym erstellt, das nur RNA bilden kann. Dadurch entsteht am Beginn jeder DNA zuerst ein DNA-RNA-Doppelstrang, bevor die DNA-Synthese beginnen kann.

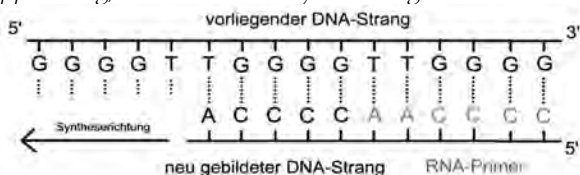


Abb. 2: Beginn der Synthese eines neuen komplementären Stranges am 3'-Ende der vorliegenden DNA

Die Synthese läuft daher am Beginn eines Stranges immer folgendermaßen ab: Ein kurzer RNA-DNA-Doppelstrang wird hergestellt, daran folgend kann erst der Aufbau der DNA beginnen. Die RNA wird wieder entfernt, das Ende der DNA bleibt damit einsträngig und unvollständig. Die neu gebildete DNA hat also ein unvollständiges 5'-Ende, wodurch die DNA bei jeder Replikationsrunde kürzer wird.

Hier setzen die Forschungen an, die zum diesjährigen Nobelpreis geführt haben<sup>1)</sup>. (Erklärungen nach Toftgård, 2009.)

Mag. Dr. Edwin Scheiber und DI Mag. Brigitte Koliander. Österreichisches Kompetenzzentrum für Didaktik der Chemie). Der Beitrag wurde auf Grundlage der Pressemitteilung der Nobelstiftung erstellt.

Oft führen verschlungene Wege und scheinbare Zufälle zu wissenschaftlichen Entdeckungen. Es gibt jedoch einige Zutaten, die wichtig sind, damit diese Zufälle überhaupt passieren können: Gespräche über die Grenzen des eigenen Forschungsschwerpunkts hinaus mit anderen Forscher/innen; Achtsamkeit, wenn ungewöhnliche Beobachtungen gemacht werden; Mut zu neuen und ungewöhnlichen Wegen und verrückten Experimenten.

Im Fall der Entdeckung der Telomerase haben alle diese Punkte eine Rolle gespielt (Blackburn, Greider, Szostak, 2006).

Schon vor der Aufklärung der DNA-Struktur durch Watson und Crick im Jahre 1953 war bekannt, dass die Enden der Chromosomen in Eucaryotenzellen besonders geschützt sein müssen, da sie – anders als die Enden zerbrochener DNA-Moleküle – stabil bleiben. Den Namen Telomere für diese Enden gibt es seit 1938 (Muller, 1938).

Aber erst nach der Aufklärung der DNA-Struktur und genaueren Einblicken in den Ablauf der Replikation der DNA (siehe Kasten) wurde es möglich, den Aufbau der Telomere, ihre Bedeutung und ihre Bildung genauer zu untersuchen.



Elizabeth Helen Blackburn  
University of California,  
San Francisco, CA, USA



Jack Szostak  
Harvard Medical School;  
Massachusetts General Hospital  
Boston, MA, USA



Carol W. Greider  
Johns Hopkins University School  
of Medicine, Baltimore, MD, USA

## Der lange Weg des Forschens

Elizabeth Blackburn, Carol W. Greider und Jack Szostak führten die bahnbrechenden Untersuchungen in den 1970 und 1980er Jahren durch. Blackburn klärte mit damals noch sehr aufwändigen Untersuchungen die Basensequenz der Telomere des Einzellers „*Tetrahymena thermophila*“ auf. Dieser Eucaryot enthält in jeder Zelle eine große Anzahl an fast identischen Minichromosomen. Deren Telomere bestehen aus einfachen, sich vielfach wiederholenden Sequenzen von T und G (20 - 60 mal TTGGGG in der untersuchten *Tetrahymena*).

Zur gleichen Zeit führte Szostak Versuche mit Hefen durch. Er hatte versucht, in die Hefezellen kleine einsträngige DNA-Moleküle einzuschleusen. Diese Moleküle erwiesen sich als sehr instabil, in Übereinstimmung mit den alten Untersuchungen von Muller über zerbrochene Chromosomen.

Szostak und Blackburn trafen sich im Jahr 1980 auf einer Veranstaltung und planten miteinander ein völlig verrücktes Experiment: Szostak hängte die Telomere der *Tetrahymena* als „Schutzkappen“ an seine DNA-Moleküle an, bevor er diese in die Hefezellen einschleuste. Und siehe da! Die DNA war stabil geworden, der Schutzmechanismus funktionierte, obwohl Spender und Empfänger völlig unterschiedliche Organismen waren!

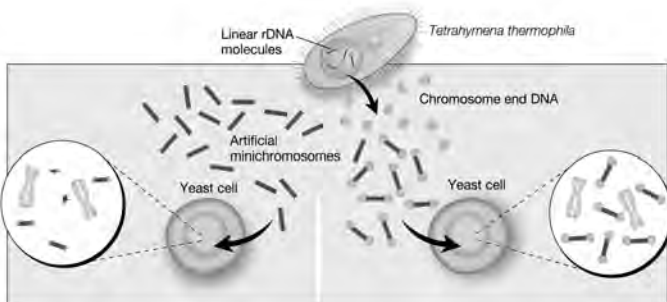


Abb. 3 Experiment zum Nachweis der Schutzwirkung der Telomere (in der Abbildung als Kappen dargestellt). Aus: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2009/adv.pdf](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/adv.pdf)

Die Bedeutung der Telomere als universelle Schutzkappen, die sogar in sehr verschiedenen Lebewesen ähnlich aufgebaut sind, war nach diesem Experiment bestätigt. Die genaue Wirkungsweise dieser Schutzkappen ist bis heute nicht ganz geklärt. Es dürfte sich eine Art „Knoten“ in der doppelsträngigen DNA bilden, der das Ende vor Angriffen schützt.

Die Forscher/innen entdeckten in ihren weiteren Arbeiten einen seltsamen Effekt. Sie untersuchten die eingebrachten Telomere nach einer gewissen Aufenthaltszeit in der Hefezelle. Sie stellten überrascht fest, dass sie länger geworden waren. Blackburn und Greider sagten daraufhin die Existenz einer „Telomerase“ voraus, eines Enzyms, das die Telomere verlängern kann. Wenn es diese wirklich gäbe, wäre auch das Problem um die Kürzung der Chromosomen bei jeder Teilung gelöst: Die Telomerase würde dafür sorgen, dass die Telomere eine gewisse Länge behalten.

Bereits als Blackburn's Studentin arbeitete Greider sich auf diesem Gebiet ein und begann die Suche nach dem vorhergesagten Enzym. Sie untersuchte, wie markierte Nukleotidsequenzen (z. B. TTGGG) an Telomere angehängt wurden und konnte schließlich mit großer Sicherheit sagen, dass die Telomerase tatsächlich existiert und ganz spezifisch TTGGGG-Einheiten an die Telomere anhängt. In jahrelanger Arbeit wurde das neue Enzym gereinigt und genauer untersucht. Es stellte sich heraus, dass jede Telomerase auch eine RNA-Kette enthält, die die Modellsequenz für die Verlängerung der Telomere enthält (Bei *Tetrahymena* ist dies die Sequenz CAACCCAA).

Eine spannende Erkenntnis nach weiteren Forschungen von Szostak an genetisch veränderten Hefezellen war diese:

Das Verkürzen der Telomere bei jeder Zellteilung scheint eine Rolle dabei zu spielen, wie viele Zellteilungen in einer vorliegenden Zelllinie möglich sind. Sind die Telomere zu stark verkürzt, so teilen sie sich nicht mehr, die Zellen altern und sterben.

## Anwendungen

Altern und altersbedingte Erkrankungen: Wenn die Telomeraseaktivität geringer wird und die Telomere kürzer werden, altern Zellen und können sich nicht mehr teilen. Es könnte sein, dass der Alterungsprozess ausgehend von diesem Wissen einmal gestoppt oder verlangsamt werden kann. Heute ist jedoch klar, dass Altern ein komplexer Prozess ist und die Kürzung der Telomere nur ein Aspekt davon ist.

Neue Untersuchungen zeigen allerdings auch (Blackburn, 2008), dass möglicherweise äußere Lebensumstände die Telomeraseaktivität beeinflussen: Menschen, die unter negativem Stress leiden (untersucht wurden Menschen, die über viele Jahre im Familienkreis schwer kranke Personen betreut haben) besitzen eine signifikant niedrigere Telomeraseaktivität als vergleichbare Personen ohne diese Belastung. Ähnlich ist es bei Rauchern. Es gibt zwar auch einige Nichtraucher mit sehr niedriger Telomeraseaktivität, aber alle untersuchten Raucher befinden sich im untersten Bereich.

Krebsforschung: Da sich Krebszellen besonders oft teilen, sollten ihre Telomere nach einiger Zeit zu kurz sein. Damit würden die Zellen altern und sich nicht mehr teilen. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass die Konzentration der Telomerase in vielen Krebszellen besonders hoch ist. Somit können diese Zellen ihre Telomere immer wieder verlängern und besitzen eine unheimliche Art von „Unsterblichkeit“. Aber die Hoffnung ist groß, dass man mit dem Wissen über Telomere und Telomerase neue Medikamente gegen Krebs entwickeln kann.

## Literatur

Muller, H. J. (1938). The remaking of chromosomes. *Collecting Net* 13, 181–198. Woods Hole: Massachusetts

Blackburn, E. H., Greider, C. W., Szostak, J. W. (2006). Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med.* 12(10), 1133-8. NPG: London, New York, Tokio.  
[http://genetics.mgh.harvard.edu/szostakweb/publications/Szostak\\_pdfs/Blackburn\\_et\\_al\\_2006\\_NatMed.pdf](http://genetics.mgh.harvard.edu/szostakweb/publications/Szostak_pdfs/Blackburn_et_al_2006_NatMed.pdf) [2009-10-27]

## Biographien

**Elizabeth Helen „Liz“ Blackburn** ist eine australisch-amerikanische Molekularbiologin, die besonders für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Telomer- und Telomerase-Forschung bekannt wurde. Geboren 1948 in Hobart, Tasmanien, studierte sie Biologie an der Universität von Melbourne. Nach ihrem „Ph.D.“ 1975 an der Universität Cambridge in England arbeitete sie als Postdoc an der Yale-Universität (1975-1977). 1978 erhielt sie einen Ruf der Universität von Kalifornien in Berkeley und wurde dort Professorin am Department of Molecular Biology. Seit 1990 ist sie am Department of Microbiology and Immunology der UCSF in San Francisco tätig, wo sie die Morris-Herzstein-Proessur für Biologie und Physiologie innehat. Elizabeth Blackburn hat die Telomerase 1984 zusammen mit ihrer damaligen Doktorandin Carol W. Greider in einzelligen Wimpertierchen der Gattung Tetrahymena entdeckt und 1985 erstmals beschrieben.



Das Ehepaar Blackburn

In den folgenden Jahren hat sie die Telomerase in verschiedenen Spezies genetisch und biochemisch charakterisiert. Sie veröffentlichte seitdem zahlreiche wichtige Arbeiten über Telomerase, das Enzym, das zur Erneuerung der Telomeren essentiell ist. Sie ist verheiratet mit John W. Sedat. Deren 22-jähriger Sohn hat ein Informatik-Diplom des renommierten Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge bei Boston. Auf das Enzym Telomerase waren Blackburn und die zwölf Jahre jüngere Carol Greider, die bei ihr promovierte, an dem Einzeller Tetrahymena gestoßen. Der winzige Organismus lebt in Teichen und hat „nur sehr kurze Chromosomen, an denen die Struktur der Telomere leichter zu erkennen war“. Inzwischen konzentriert sich die Forscherin auf eine „weitaus faszinierendere Spezies“, den Menschen.

Toftgård, R. (2009). Maintenance of chromosomes by telomeres and the enzyme telomerase. Karolinska Institutet: Stockholm. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2009/adv.pdf](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/adv.pdf) [2009-10-27]

Blackburn, E. H. (2008). Chromosome Ends and Diseases of Aging. Youtube-Video. <http://www.youtube.com/watch?v=b70Hh6Hk4gc> [2009-10-27]



Carol Greider mit ihren beiden Kindern

**Carol Greider** 1961 in San Diego, Kalifornien, USA geboren, ist Molekularbiologin, die durch ihre Arbeiten über das Enzym Telomerase bekannt wurde. Sie studierte Biologie in Santa Barbara. Ihre 1987 vorgelegte Doktorarbeit über die Funktion von Telomeren fertigte Carol Greider im Labor von Elizabeth Blackburn an der Universität von Kalifornien in Berkeley an, wo beide gemeinsam ihre bahnbrechenden Entdeckungen zum Enzym Telomerase machten, das eine entscheidende Rolle bei der Zellteilung sowie Zellalterung spielt. In den folgenden Jahren beschäftigte sie sich insbesondere mit den Konsequenzen einer Fehlfunktion von Telomeren und Telomerase für die Erbsubstanz, die genomische Stabilität der Zelle und den Organismus. Seit 1993 ist sie Inhaberin der Daniel-Nathans-Proessur und Direktorin der Abteilung für Molekularbiologie und Genetik der Johns Hopkins Universität in Baltimore.



Das Ehepaar Szostak

**Jack William Szostak**, 1952 in London geboren, ist ein US-amerikanischer Molekularbiologe, der durch seine Arbeiten über das Enzym Telomerase bekannt wurde. Nach dem Bachelor of Science an der McGill University in Montreal, Kanada im Bereich Zellbiologie erhielt er 1977 den Ph.D. für Biochemie an der Cornell University in Ithaca, New York und war dort Research Associate.