

Illustration: Ola Lundström

Två Nobelpris med biologisk koppling



Text: Lisa Reimegård

I början av oktober 2015 stod det klart att årets Nobelpris i fysiologi eller medicin lyfter fram upptäckter som resulterat i nya läkemedel mot parasit-orsakade sjukdomar, som drabbar hundratal miljoner människor årligen. Samma vecka tillkännagavs även Nobelpriset i kemi, som uppmärksammar forskning som visat hur DNA-reparation fungerar. Tusentals DNA-skador uppstår dagligen i kroppen och även mindre brister i reparationssystemen ökar risken för cancer.

DNA-förändringar uppkommer till följd av naturliga processer i cellen, när celler utsätts för strålning eller mutagena ämnen och när DNA kopieras vid celledelning. Nobelpriset i kemi 2015 gick till forskarna Tomas Lindahl, Aziz Sancar och Paul Modrich, som mellan åren 1974 och 1989 kartlade några av de många reparations-system som celler använder för att rätta till felen.

Fyra olika mekanismer

DNA byggs av två kedjor med nukleotider och varje nukleotid innehåller en av fyra kvävebaser (se illustrationen ovan). Sverigefödda Tomas Lindahl, verksam i Storbritannien, har beskrivit reparationsmekanismen *base excision repair*. Denna utnyttjar bland annat enzymer kallade glykosylaser för att laga DNA när enskilda baser skadats, i samband med exempelvis oxidering orsakad av biprodukter vid celledning.

Aziz Sancar, född i Turkiet men verksam i USA, har skildrat två mekanismer som används för att laga skador orsakade av UV-strålning; *fotoreaktivering*, som är ljusberoende och utnyttjar enzymet fotolyas, och *nucleotide excision re-*

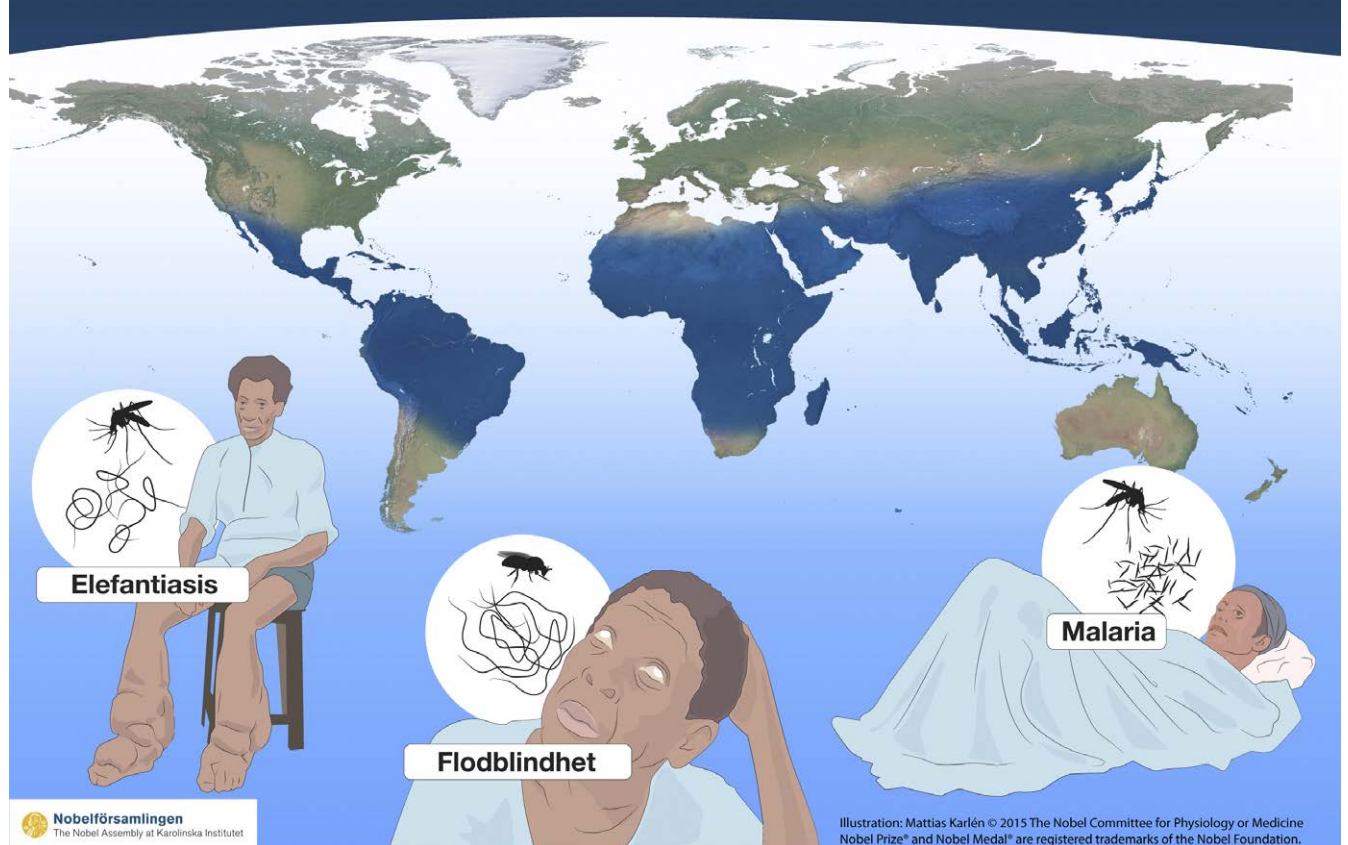
pair, då en skadad DNA-bit bestående av flera nukleotider tas bort och ersätts med en ny.

Paul Modrich, född och verksam i USA, har kartlagt hur avsaknad av metylgrupper signalerar vilken DNA-sträng som är nysyntetiserad vid DNA-replikation samt hur felaktigheter i denna korrigeras med hjälp av en mekanism kallad *mismatch repair*.

Reparationsmekanismerna studerades inledningsvis i bakterier men alla utom fotoreaktivering har även hittats i människa. Vissa skillnader finns dock. Exempelvis används något annat än DNA-metylering – vad är ännu okänt – för att visa vilken DNA-sträng som är den ursprungliga hos människa vid *mismatch repair*.

Ämne från jordbakterie

Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2015 tilldelades till hälften den japanske forskaren Satoshi Ōmura och forskaren William C Campbell, född på Irland men verksam i USA, för upptäckter som lett fram till en ny klass av läkemedel för behandling av parasit-orsakade sjukdomar, bland annat elephantiasis och flodblindhet. Den andra



Elefantiasis och flodblindhet orsakas av maskar som sprids via myggor respektive knott och malaria av encelliga organsimer som sprids via myggor. Sjukdomarna förekommer främst i Afrika söder om Sahara, södra Asien samt Mellan- och Sydamerika (blå färg på kartan).

halvan av Nobelpriset gick till den kinesiska forskaren Youyou Tu, vars forskning gett upphov till en ny typ av läkemedel mot malaria.

På 1970-talet isolerade Satoshi Ōmura en mängd stammar av den svårödlade jordbakterien *Streptomyces*, i jakt på nya antimikrobiella substanser. William C Campbell testade några av ämnenas förmåga att döda parasiter, vilket resulterade i upptäckten av avermectin. En modifierad form av avermectin, ivermectin, används idag för behandling av många parasitorsakade sjukdomar och är så effektiv att WHO tror att flodblindhet och elefantiasis kan komma att utrotas helt.

Gamla recept mot feber

Youyou Tu fann, i samband med studier av mycket gamla örtmedicinrecept som använts för att framställa preparat mot feber, att växten *Artemisia annua*, sommarmalört, hade potential att behandla malaria. Med hjälp av ytterligare receptstudier utvecklade hon på 1980-talet en metod för att rena fram den aktiva substansen, som visade sig vara mycket effektiv mot malaria. Ämnet fick namnet artemisinin. En kombinationsbehandling där artemisinin ingår har, tillsammans med impregnering av myggnät samt tak och väggar inomhus med insektsdödande medel, minskat dödligheten i malaria med 47 procent världen över, mellan åren 2000 och 2013.

Läs mer om Nobelprisen på www.nobelprize.org.

Artikeln har granskats av Jan-Erling Bäckvall, professor i organisk kemi vid Stockholms universitet och ledamot i Nobelkommittén för kemi.

Parasitsjukdomarna

- Elefantiasis, lymfatisk filariosis, orsakas av maskar av familjen Filarioidea, som sprids via mygg. De vuxna individerna lever i större lymfkärl hos människa medan deras larver rör sig i blodkärlen och infekterar angripande myggor. I takt med att antalet maskar ökar i kroppen kan lymfkärlen blockeras och inflammeras, vilket kan orsaka vävnadsvullnad med hudsprickor och så småningom förtjockning av hud och vävnader som följd.
- Flodblindhet, eller onchocerciasis, orsakas av rundmasken *Onchocerca volvulus*. Dess larver sprids från människa till människa via knott. Maskhonorna är 33–50 cm långa och kan frisätta upp till tusen larver per dag. De vuxna maskarna lever hos människor under huden i främst skuldror och höfter men larverna kan nå exempelvis ögonen. En av de komplikationer som parasiten kan leda till är blindhet.
- Malaria orsakas av encelliga organismer av släktet *Plasmodium* och sprids via mygg. När en människa smittas invaderar parasiterna först celler i levern och därefter de röda blodkropparna. Återkommande feber är ett vanligt symptom vid malaria men även medvetslöshet, svåra diarréer och död kan orsakas av *Plasmodium falciparum*.

Ivermectin dödar maskarna som orsakar elefantiasis och flodblindhet i deras larvstadium och artemisinin dödar parasiten som orsakar malaria i en tidig fas i dess utvecklingscykel.



Mikroskopisk bild av en nematod som i verkligheten är cirka 1 mm lång.

Övningar i anslutning till årets Nobelpris

Årets Nobelpris i fysiologi eller medicin och i kemi stämmer väl in på Alfred Nobels testamente som säger att det ska utdelas "åt dem som under det förlupna året hafva gjort menskligheten den största nytta". Detta gör det extra intressant att ta upp den Nobelprisbelönade forskningen i skolan och kanske också göra någon praktisk uppgift med anknytning till forskningen. Läs mer om Nobelprisen på föregående sidor.



Text: Britt-Marie Lidesten

Material kring malaria

Carl von Linné var en av de första malarieforskarna. Även om han inte förstod att malaria orsakas av en parasit som sprids med malariamyggor, kom han en bit på vägen mot förståelsen av sjukdomen i sin doktorsavhandling. Malaria var en folksjukdom i Sverige långt in på 1800-talet. I häftet Linnélektioner finns ett kapitel som tar sin utgångspunkt i Linnés tid och som bland annat tar upp årets Nobelprisbelönade malarimedicin artemisinin. Läs mer i Linnélektioner, kapitlet Läkaren (www.bioresurs.uu.se/skolprojektlinne/pdf/lakaren.pdf).

Årets Nobelpris är det fjärde som berör malaria (1902, 1907, 1948 och 2015). 1948 fick Paul H. Müller Nobelpriset i fysiologi eller medicin för upptäckten av DDT som insektsgift. I Bilagan nr 2 2014, januariuppslaget, finns en illustrerad berättelse om hur DDT kan påverka den ekologiska balansen. Materialet finns som kopieringsunderlag på www.bioresurs.uu.se. Klipp ut bilderna och blanda om. Låt eleverna klura ut ordningen på bilderna och sedan återberätta historien med relevanta biologiska begrepp.

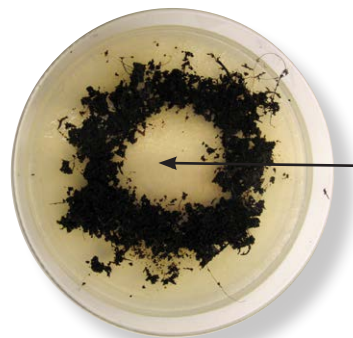
Fler tips: Se Mosquito Game och Parasite Game på www.nobelprize.org/educational/medicine/malaria

Uppgift: Studier av nematoder

Ett effektivt läkemedel mot parasitmaskar har utvecklats av årets Nobelpristagare. Vi kan inte jobba i skolan med parasitmaskar som är farliga för människan, men det är endast ett fåtal arter som är parasiter hos människor och djur. Ofarliga arter från skogens botten- och markskikt kan studeras i skolan. Se Bi-lagan nr 2 2011, novemberuppslaget, där en våttratt används för att koncentrera nematoder och andra mikroskopiska djur. Ett enklare sätt är att lägga lite mossa eller förna i en burk och hälla i ett par centimeter vatten. Skaka om, låt stå en stund och titta sedan i stereolupp och mikroskop efter mikroskopiska djur.

I nr 1 2012 av Bi-lagan (sidan 20 ff) beskrivs hur man kan få nematoder att krypa fram från

lite jord om man lockar med den förföriska doften av *E.coli*-bakterier. I artikeln beskrivs ett specialmedium, men sannolikt går det också bra med ett standardmedium för bakterieodling, till exempel Nutrient Agar.



I mitten av plattan görs ett utstryk av bakterier som lockar nematoder att krypa ut från omgivande jord. Se text ovan.

Den verksamma substansen som kan döda parasitmaskar togs fram av årets Nobelpristagare Satoshi Ōmura från bakterier som lever i jord, släktet *Streptomyces*. Prova att odla fram bakterier av detta släkte med hjälp av beskrivningen som tagits fram inom ramen för Nobelmuseets projekt Forskarhjälp, där elever samlade in jordprover i sin närmiljö och analyserade dessa i samarbete med forskare i jakten på bakteriedödande substanser. Beskrivningen finns på Bioresurs webbsida i anslutning till detta nummer.

Uppgift: Reparation av DNA

Årets Nobelpris i kemi kunde nog lika gärna varit ett Nobelpris i fysiologi eller medicin. Det handlar om reparationsmekanismer hos DNA som får konsekvenser när det gäller till exempel cancer. Kan man studera reparationsmekanismer i skolan? Ja, om man utsätter bakterier för stark UV-strålning från ett UV-ljusbord i ett mörklagt rum och därefter exponerar dem för synligt ljus, så kommer bakterier vars DNA skadats att kunna reparera skadorna med hjälp av ett ljusberoende enzym, fotolyas (se även sidan 14). Bakterier som enbart bestrålats med UV-ljus kan inte reparera DNA-skador i samma utsträckning. En beskrivning av laborationen finns på Bioresurs webbsida i anslutning till detta nummer.



Våttratt för att driva ut mikroskopiska djur från mark. Läs mer om hur den används i Bi-lagan nr 2 2011, novemberuppslaget.