

# Biologia molekularna genu

---

Replikacja i stabilność genomu

# Lektura

---

- Allison, rozdziały 2 i 6
- Brown, rozdział 15

# Funkcje informacji genetycznej

---

- **Replikacja**

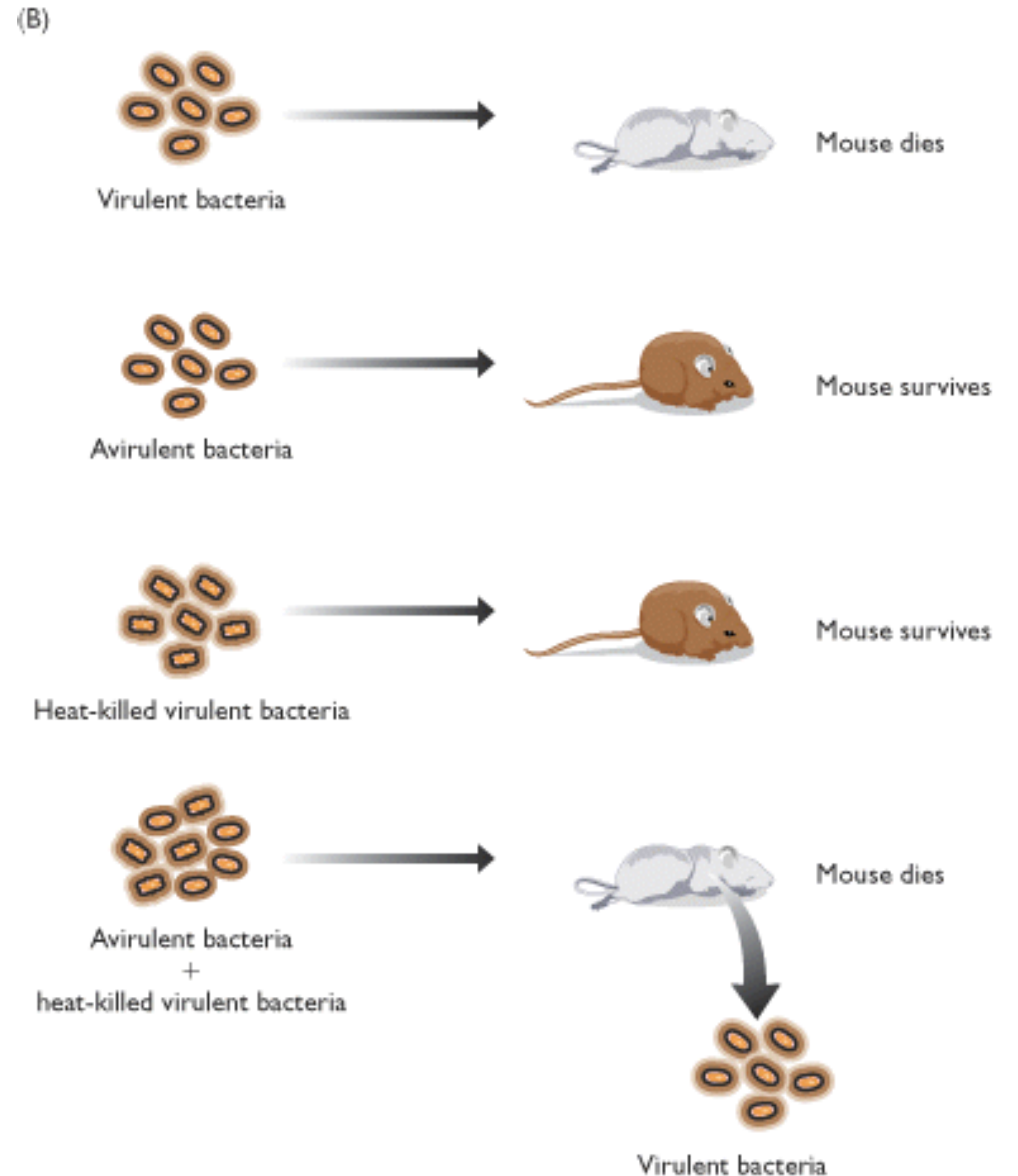
- powielanie genomu, utrzymywanie stabilności genomu

- **Ekspresja**

- Odczytywanie informacji, niezbędne do funkcjonowania komórki
- Regulowana

# Materiał genetyczny

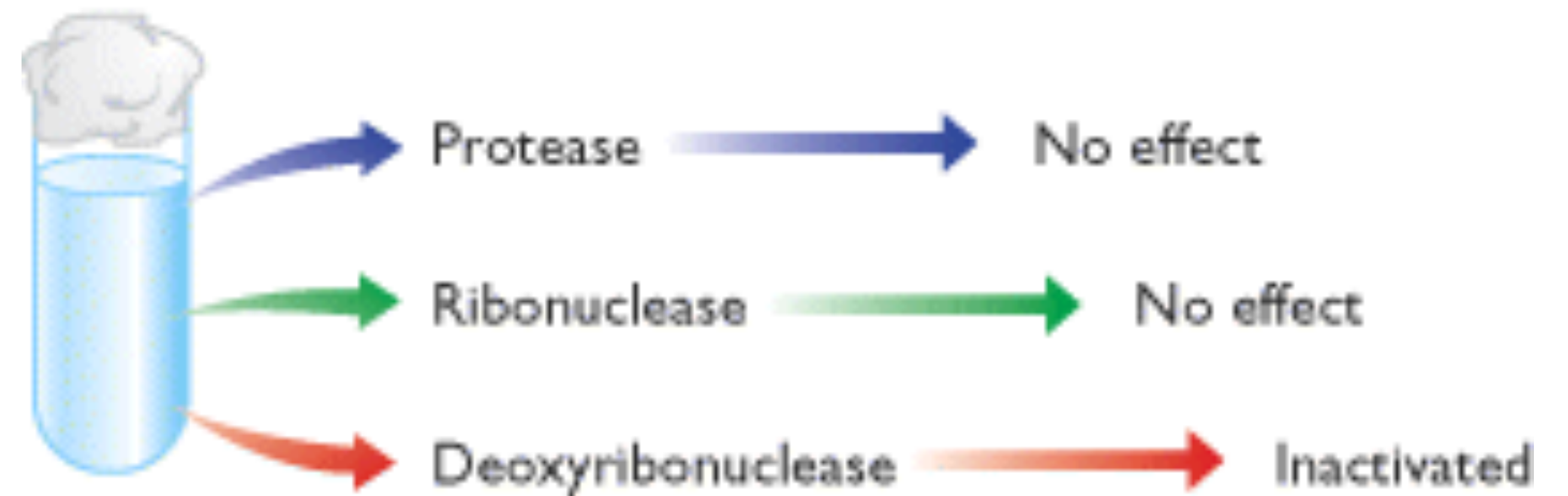
- Eksperyment Griffitha (1928)
- Bakterie zawierają „czynnik transformujący, zdolny do przekazania informacji z martwych bakterii do żywych



# Natura materiału genetycznego

---

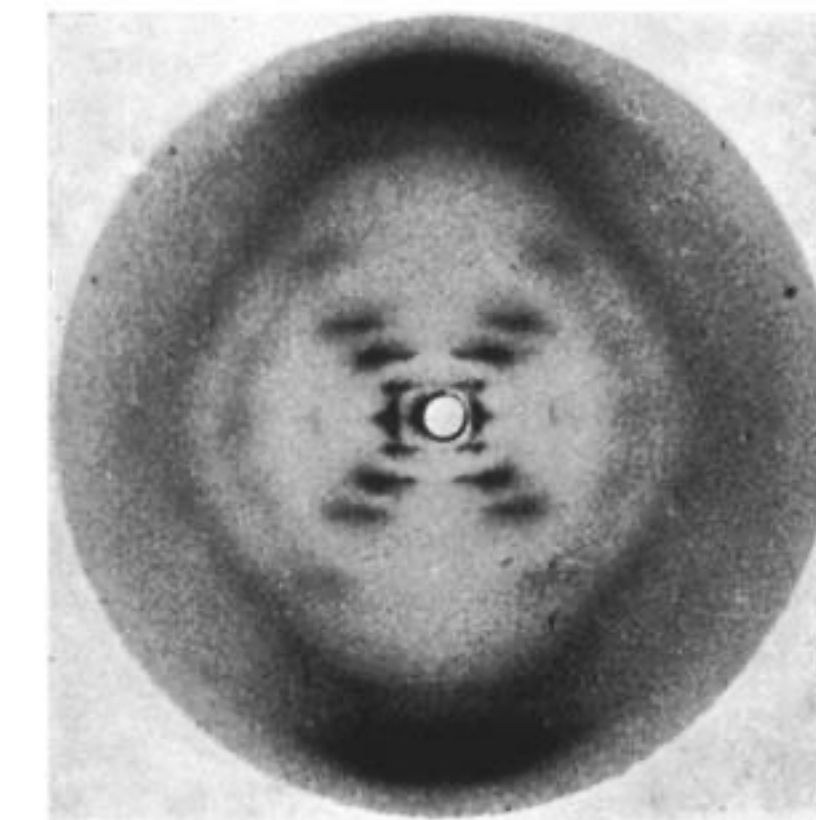
- Avery, MacLeod, McCarty (1943)
- Czynnikiem transformującym jest DNA



# Materiał genetyczny

---

- Materiałem genetycznym są kwasy nukleinowe
- Materiałem genetycznym organizmów komórkowych jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA)
- Struktura DNA: Franklin, Watson, Crick, 1953



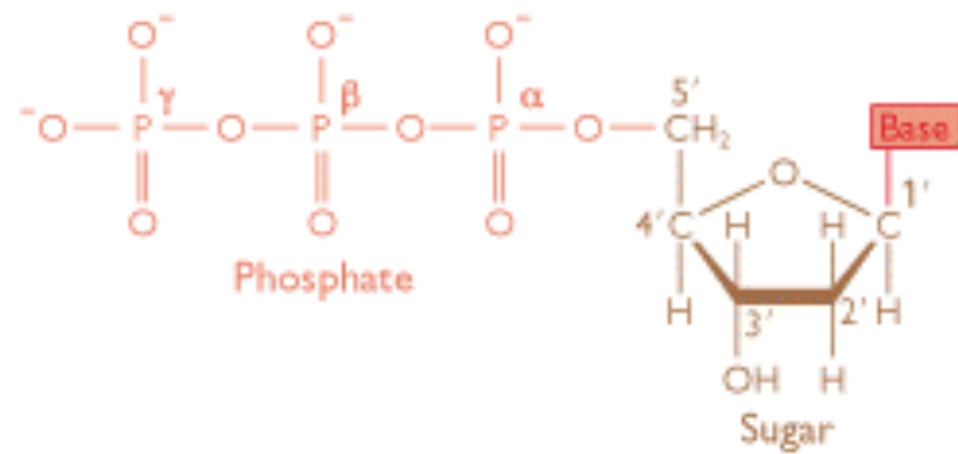
zdjęcie nr 51, 1952  
Gosling & Franklin



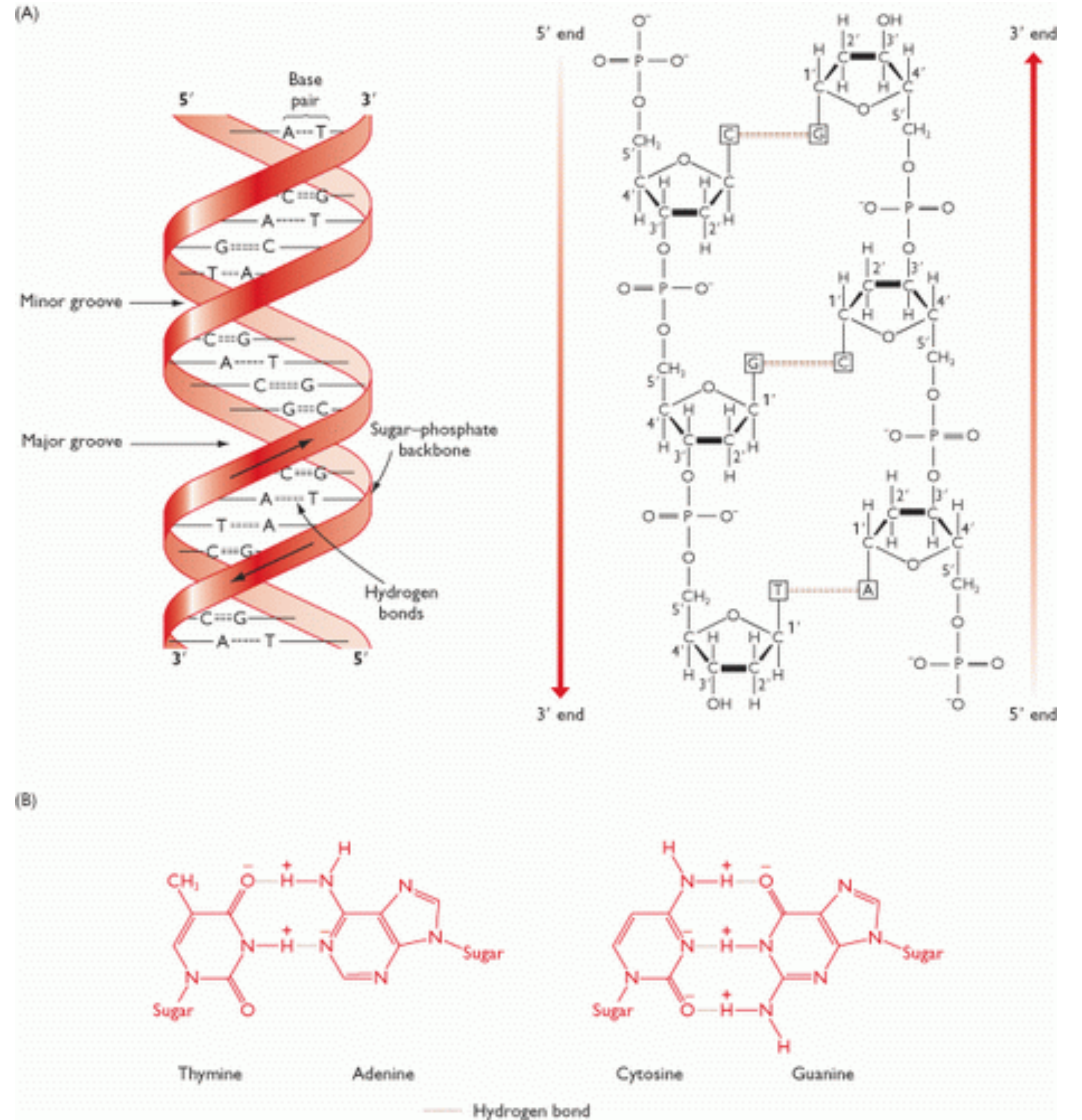
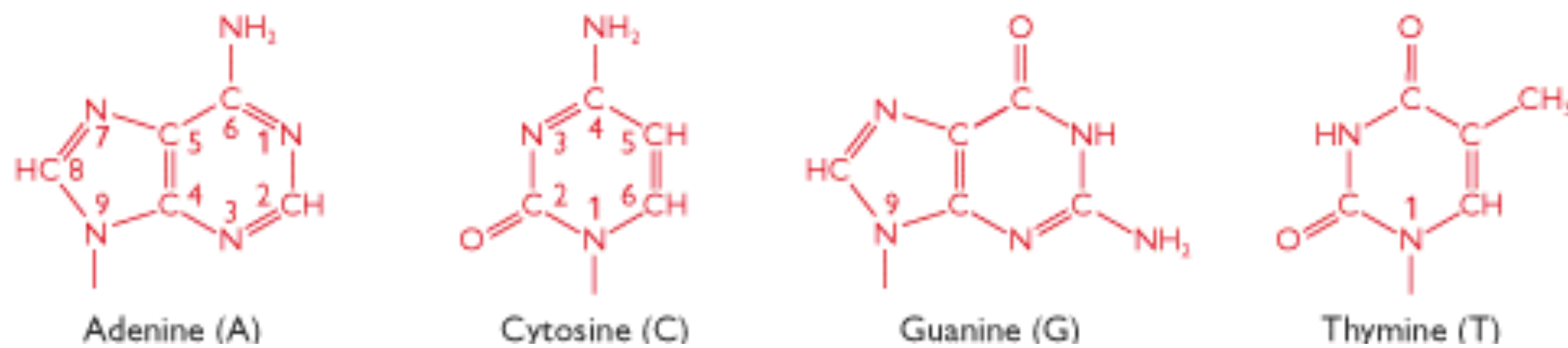
# Budowa DNA

- DNA zbudowany jest z nukleotydów
- Łańcuchy mają kierunek 5'-3'
- W cząsteczkach dwuniciowych łańcuchy są przeciwbieżne

(A) A nucleotide



(B) The four bases in DNA



# Zasada komplementarności

---

Na podstawie sekwencji jednej nici  
można jednoznacznie odtworzyć  
sekwencję nici komplementarnej

**A zawsze z T**

**G zawsze z C**

**5' GATGTA CTGATGACATA 3'**

**3' CTACATGACTACTGTAT 5'**

**5' GATGTA CTGATGACATA 3'**

**3' CTACATGACTACTGTAT 5'**



# Istota replikacji

---

- Potomna kopia jest pełnoprawną matrycą umożliwiającą odtworzenie całości informacji

# Replikacja a ewolucja

---

- Replikacja jest warunkiem koniecznym zachodzenia ewolucji biologicznej
- Replikacja nieuchronnie wprowadza zmienność
  - Osiągnięcie zerowej częstości błędu jest nierealistyczne (wymaga nieskończonej energii)
- Zmienność + zróżnicowane dostosowanie = ewolucja
- Powstanie replikacji to powstanie życia i początek ewolucji

# Replikacja

- Model semikonserwatywny:
- w każdej cząsteczce potomnej jedna nić rodzicielska i jedna nowa
- doświadczenie Meselsona i Stahla (Brown, r. 15)

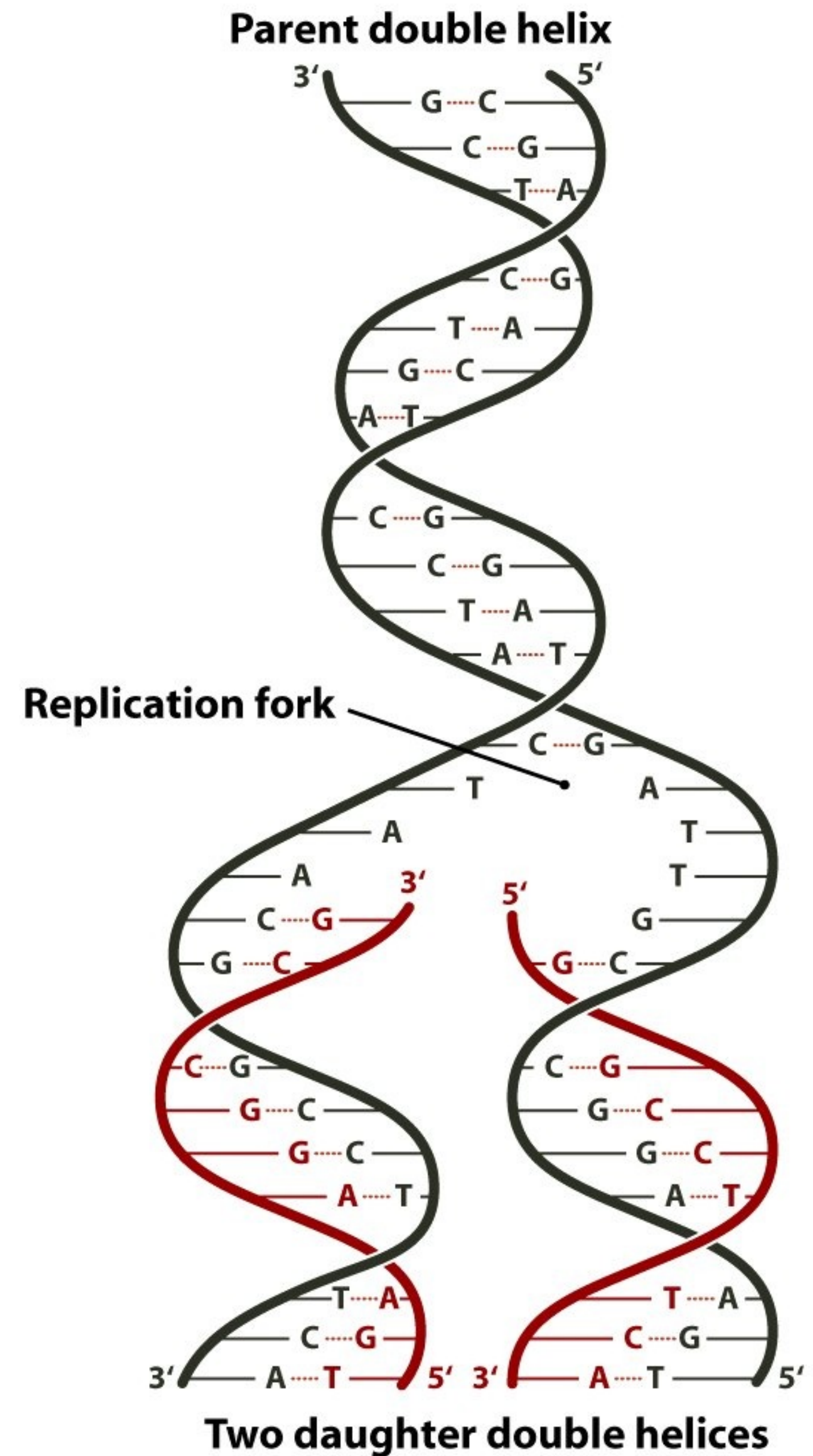


Figure 15-1 Genomes 3 (© Garland Science 2007)

# Synteza DNA - polimeraza

- Synteza DNA (i RNA też) zawsze zachodzi przez dołączanie nowych nukleotydów do grupy  $-OH$  **na końcu 3'** syntetyzowanej cząsteczki
  - zawsze w jednym kierunku!
- Substratem są trójfosforany nukleotydów, enzymem polimeraza (zależna od DNA polimeraza DNA)
- Polimeraza DNA potrafi dobudowywać nukleotydy do istniejącego łańcucha, nie potrafi rozpocząć syntezy



# Etapy replikacji

---

- Inicjacja - kiedy, gdzie i jak rozpocząć
- Elongacja
- Terminacja - gdzie i jak zakończyć

# Inicjacja u bakterii

- Replikacja rozpoczyna się w miejscu ori
- Wiązanie białka DnaA
- Rozplecenie (topnienie) podwójnej helisy DNA

## The structure of *oriC*

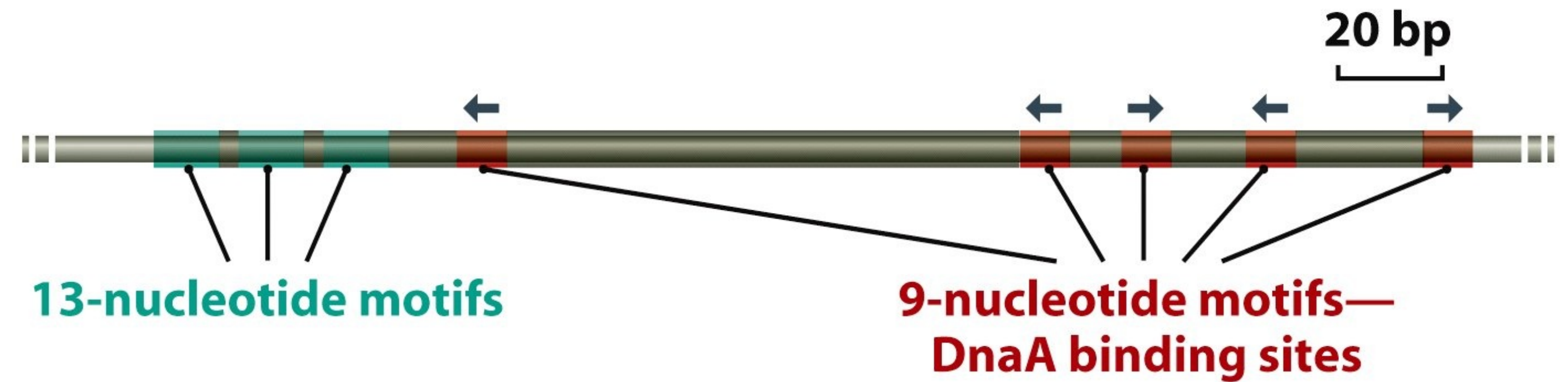


Figure 15-9a Genomes 3 (© Garland Science 2007)

## Melting of the helix

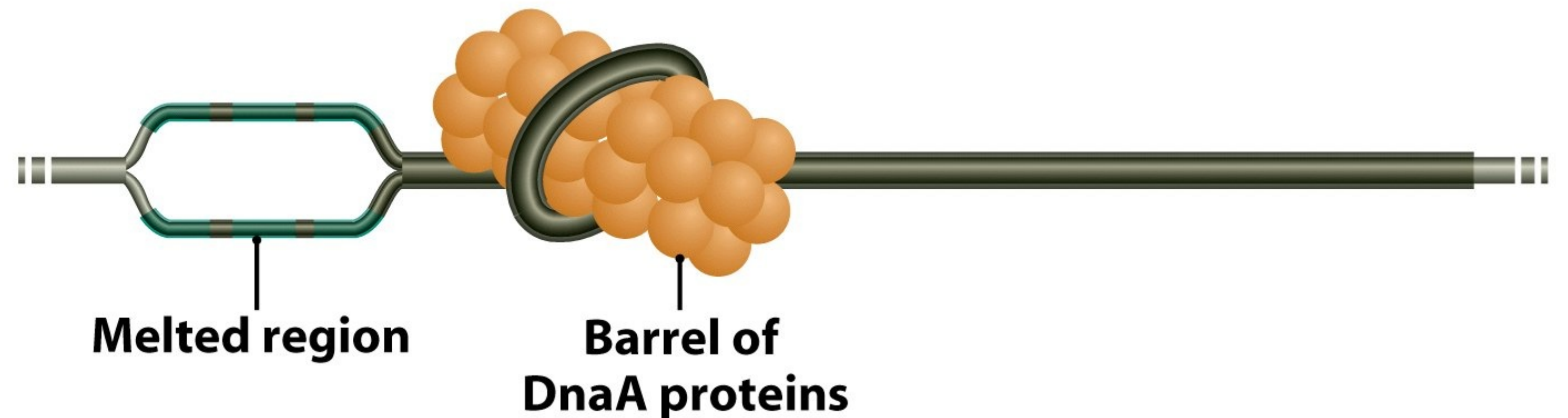
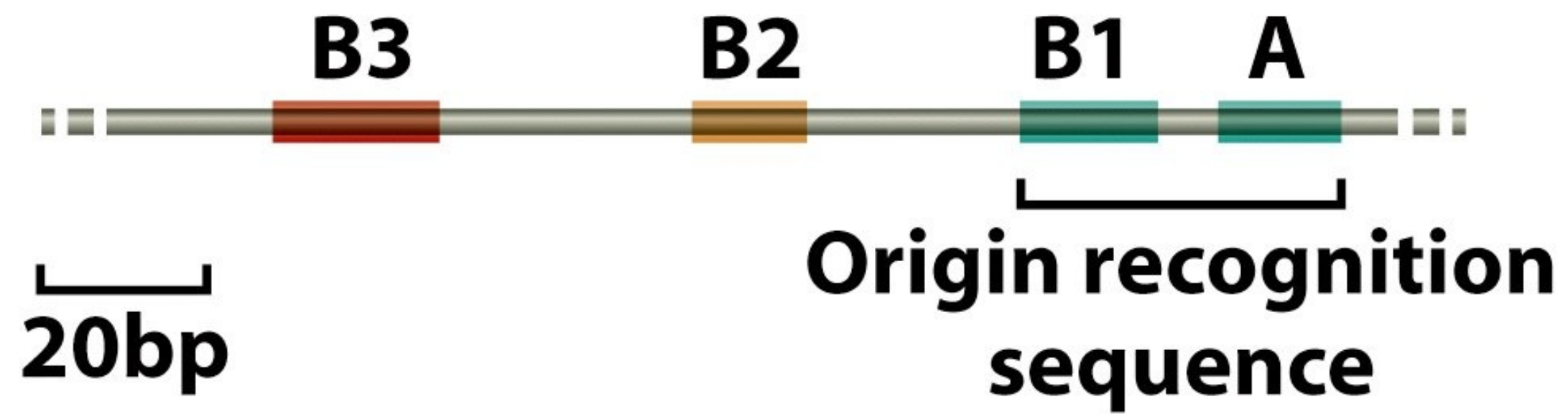


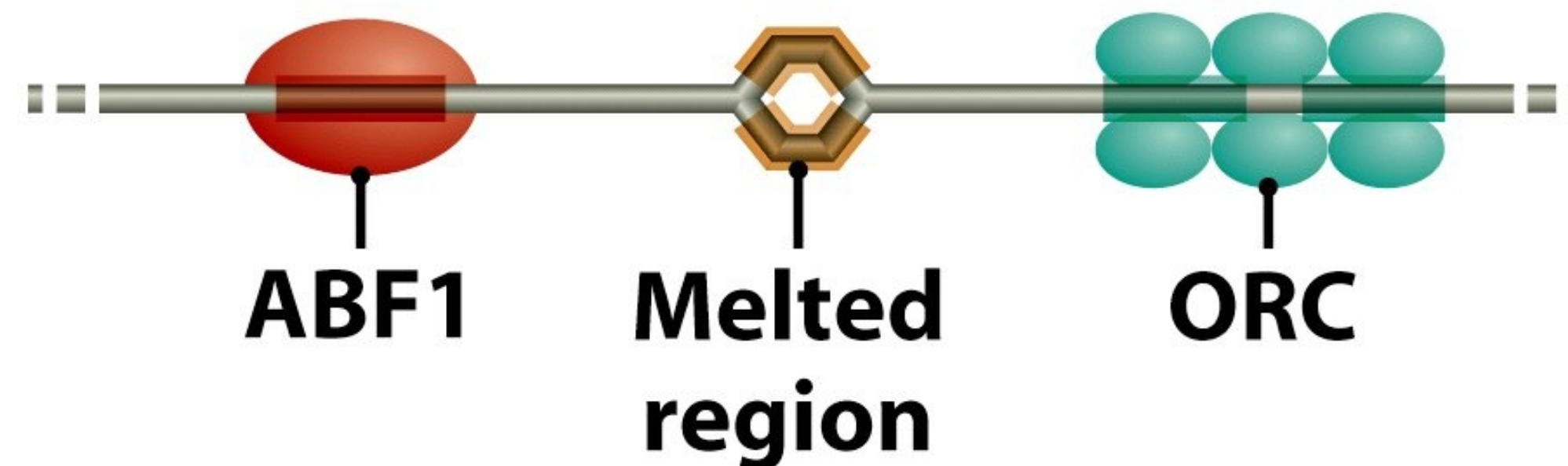
Figure 15-9b Genomes 3 (© Garland Science 2007)

# Inicjacja u Eukaryota

## (A) Structure of a yeast origin of replication



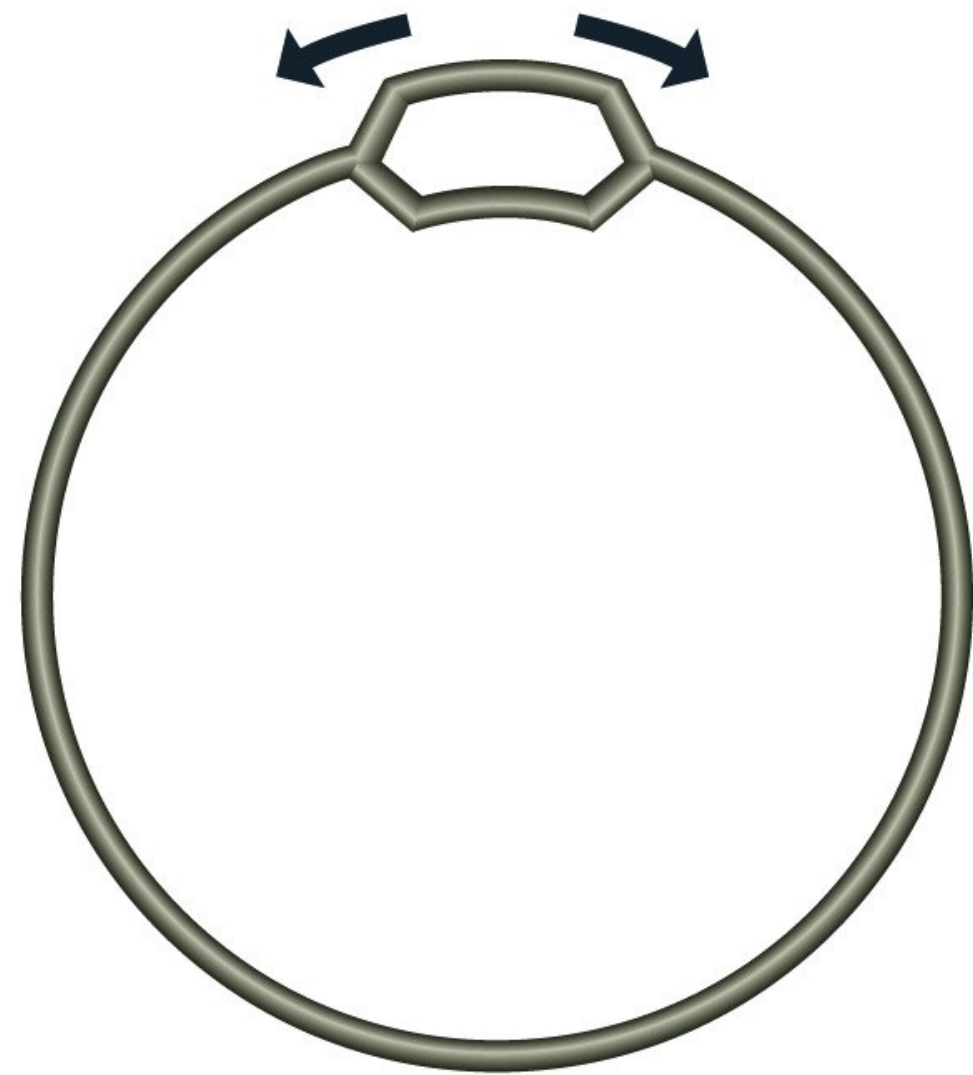
## (B) Melting of the helix



# Elongacja

---

## Replication of a circular bacterial chromosome



← Direction of replication →

Figure 15-8a Genomes 3 (© Garland Science 2007)

## Replication of a linear eukaryotic chromosome

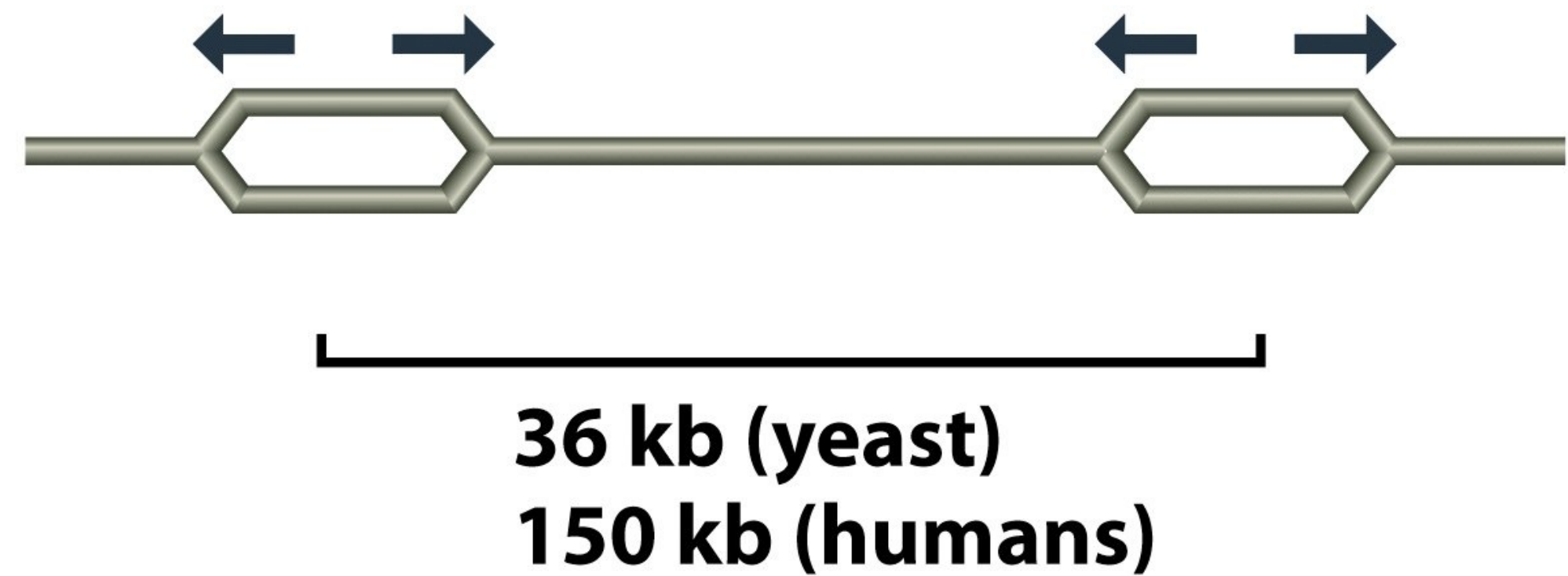
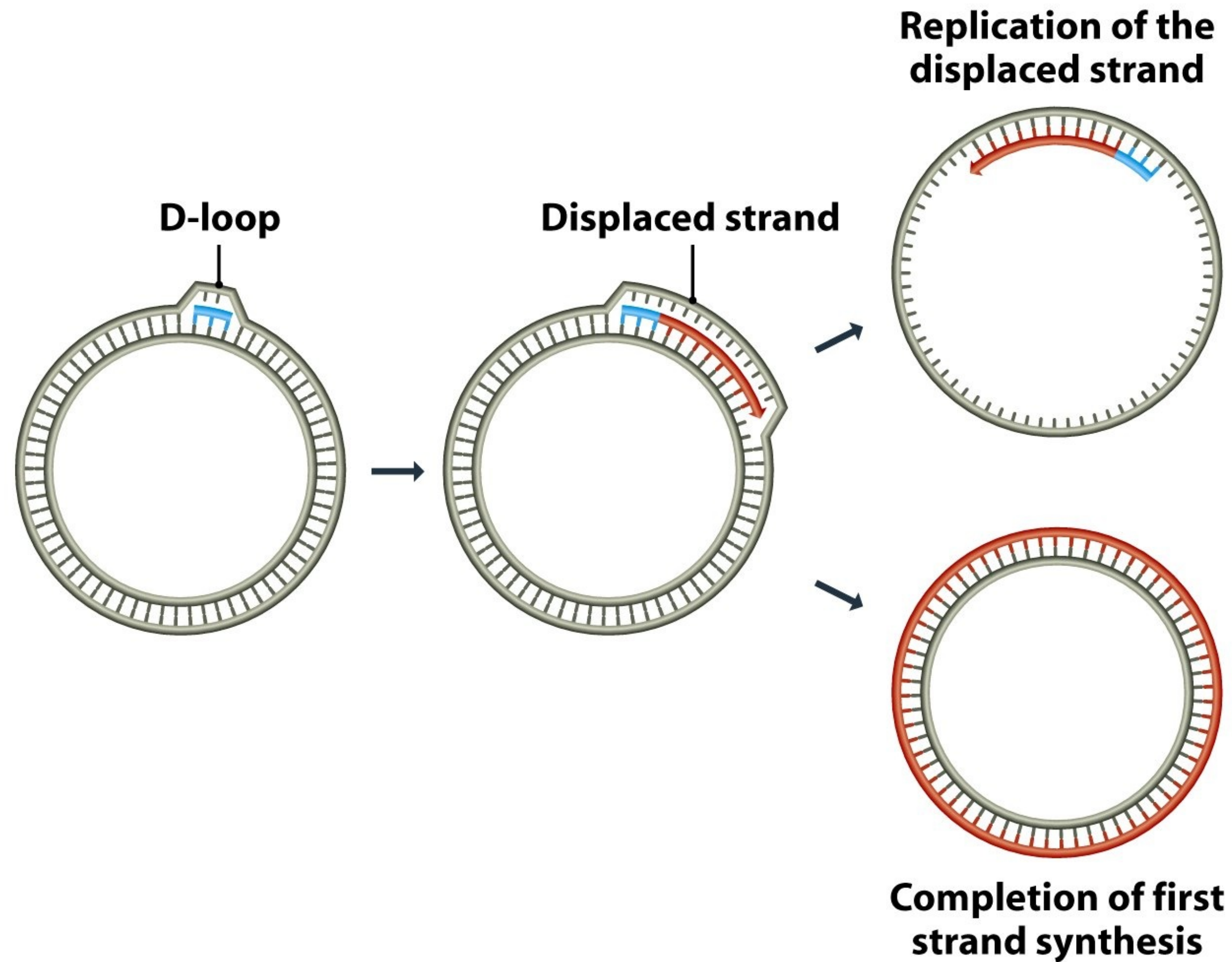


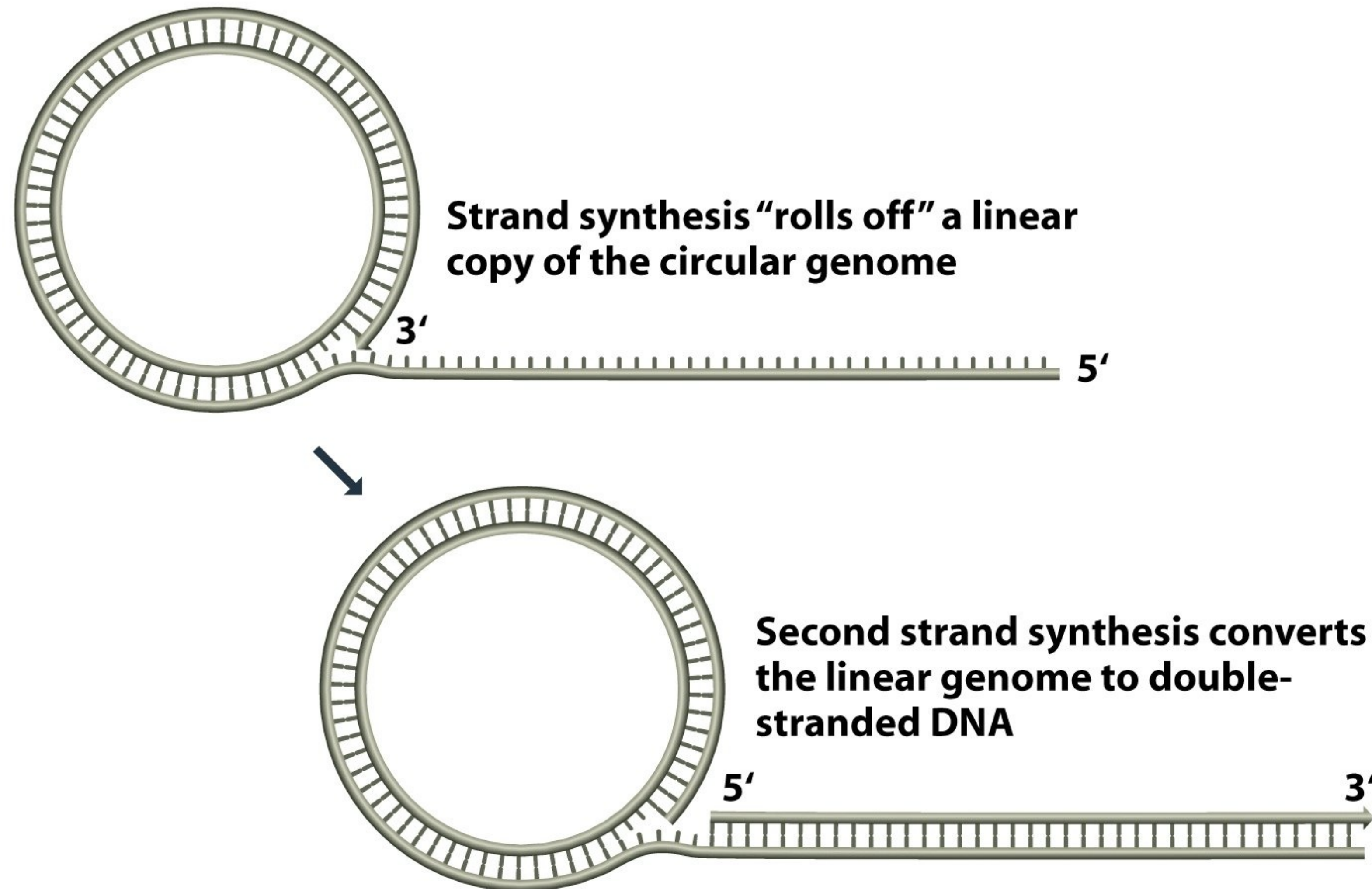
Figure 15-8b Genomes 3 (© Garland Science 2007)



# Replikacja małego genomu kolistego – pętla D



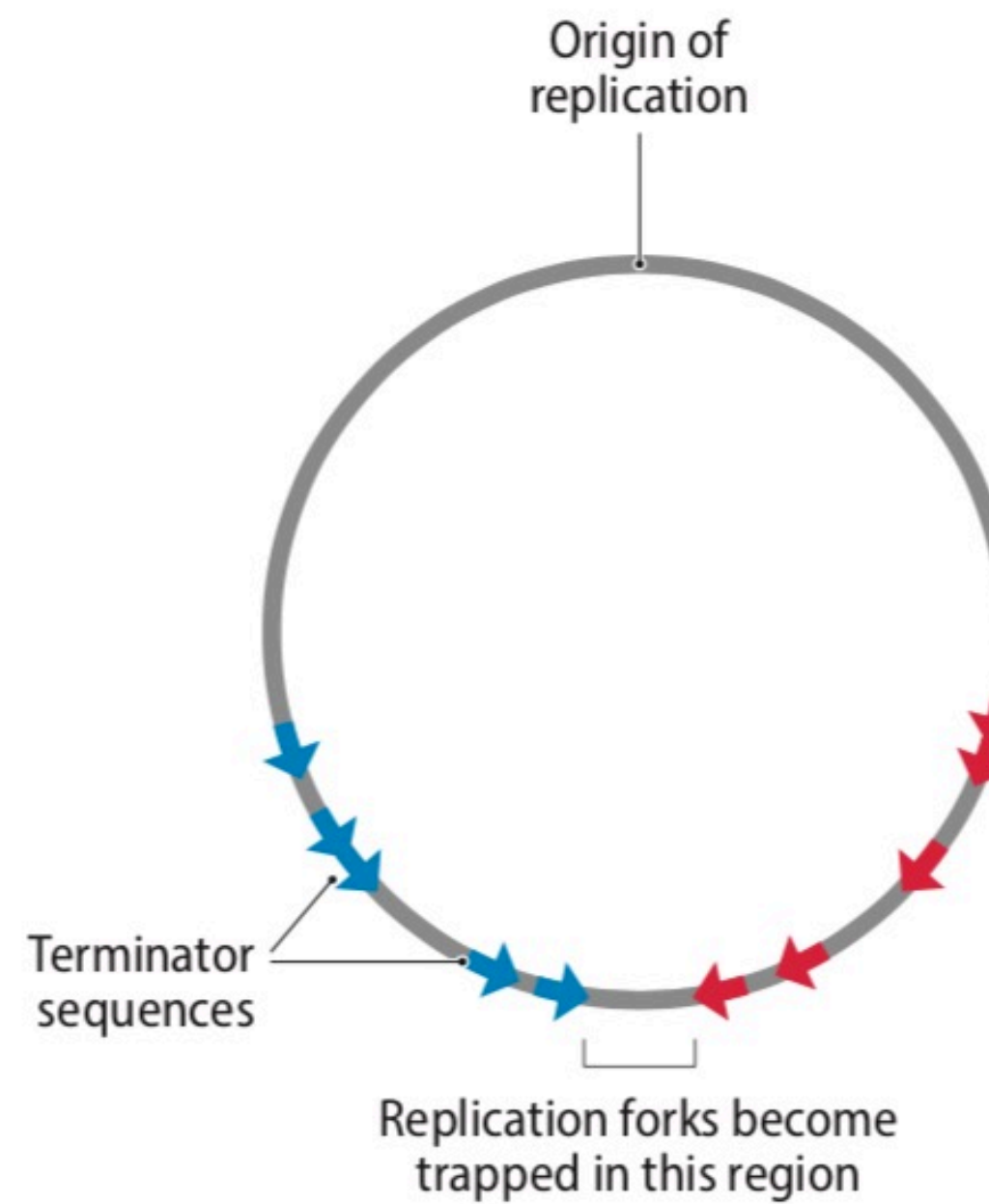
# Replikacja małego genomu kolistego – rolling circle



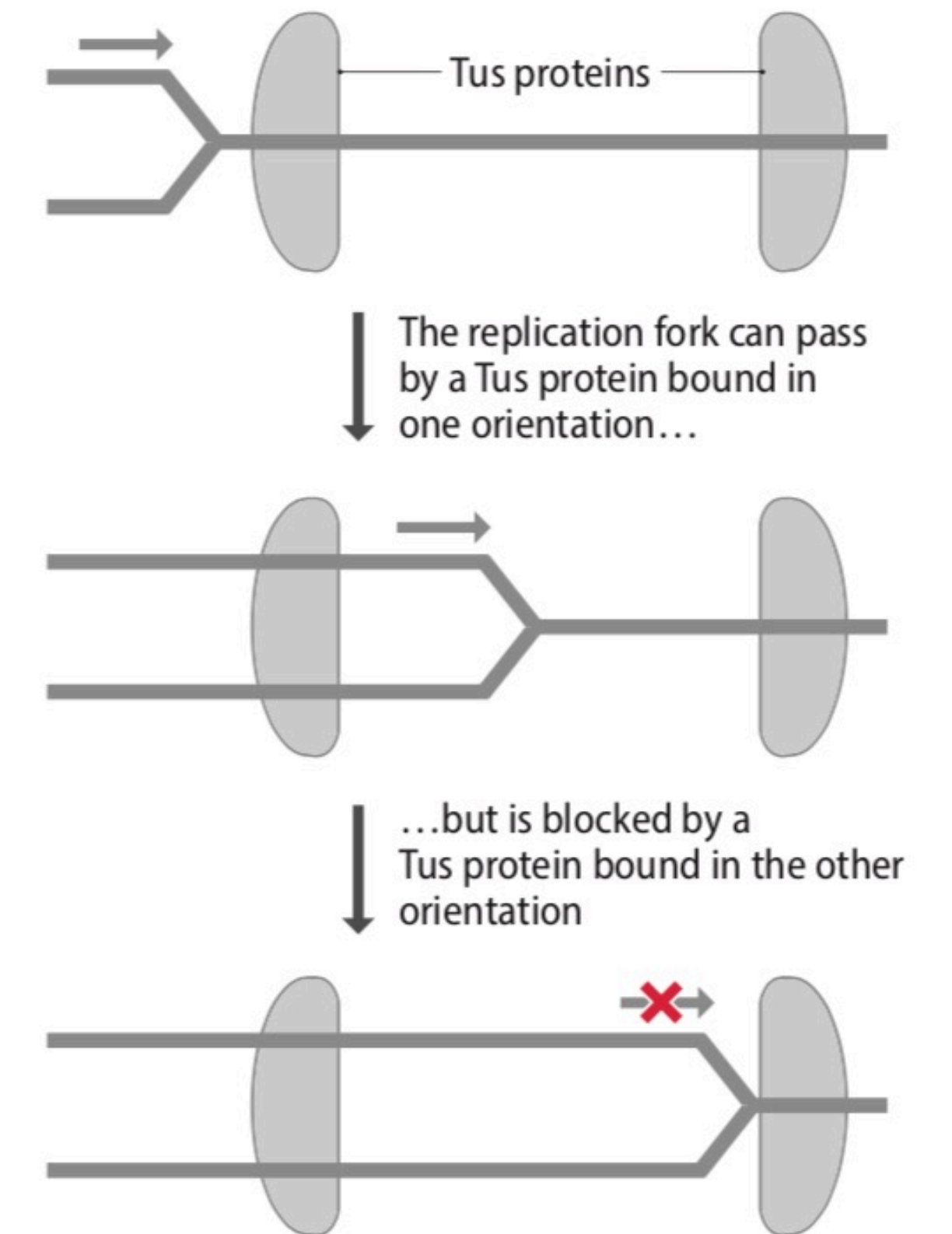
# Terminacja transkrypcji genomu kolistego bakterii

- Pojedyncze widełki replikacyjne nie przekraczają połowy genomu (unikanie kolizji)
- Mechanizm zależny od białek Tus

(A) Terminator sequences in the *E.coli* genome

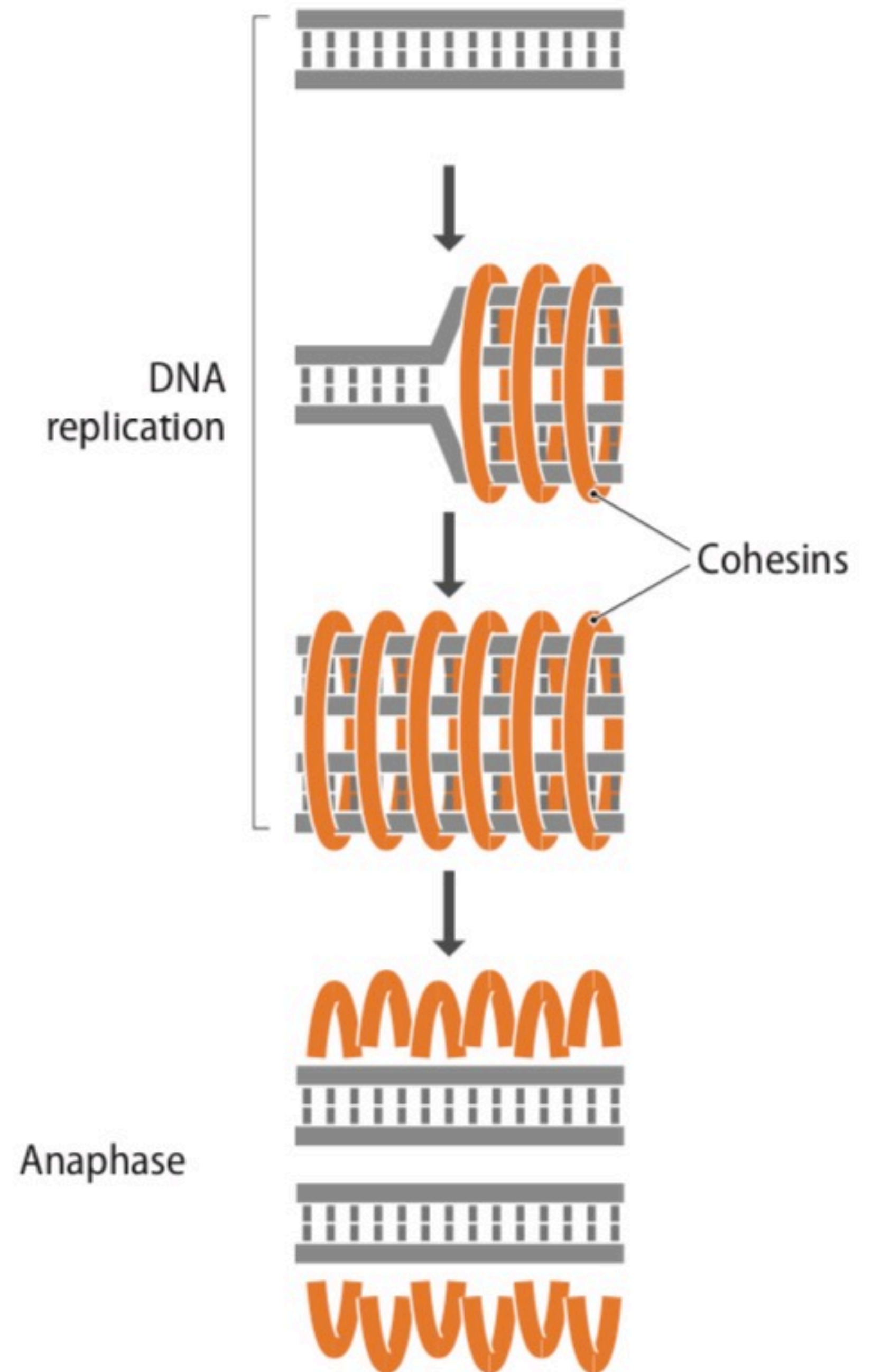


(B) The role of Tus



# U Eukaryota

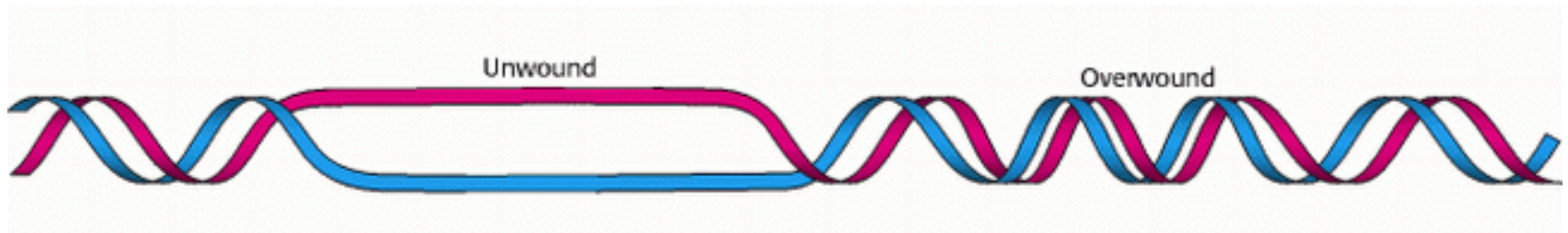
- Podczas replikacji chromosomy utrzymywane są razem przez białka: kohezyny aż do rozłączenia w anafazie



# Problem topologiczny replikacji

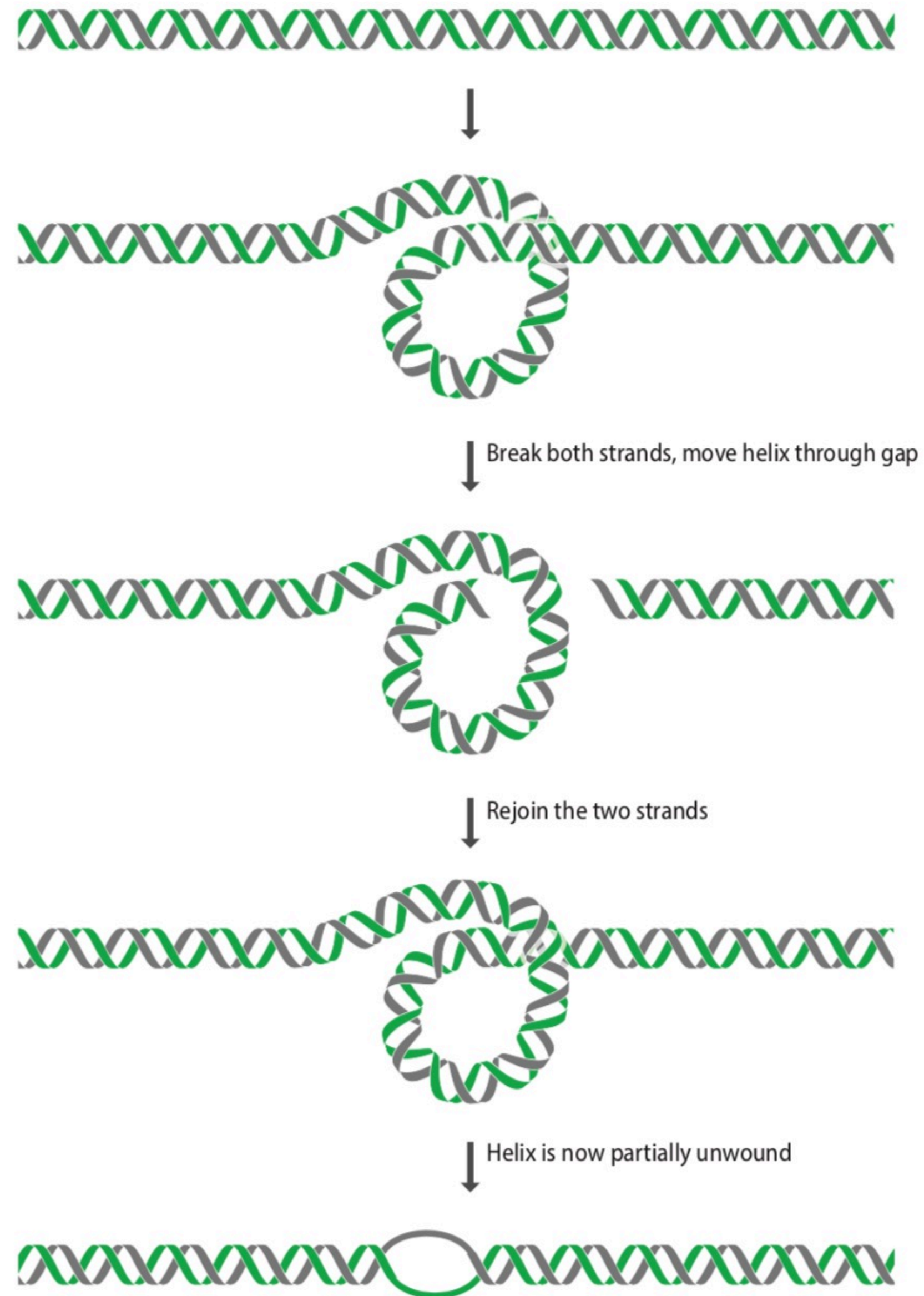
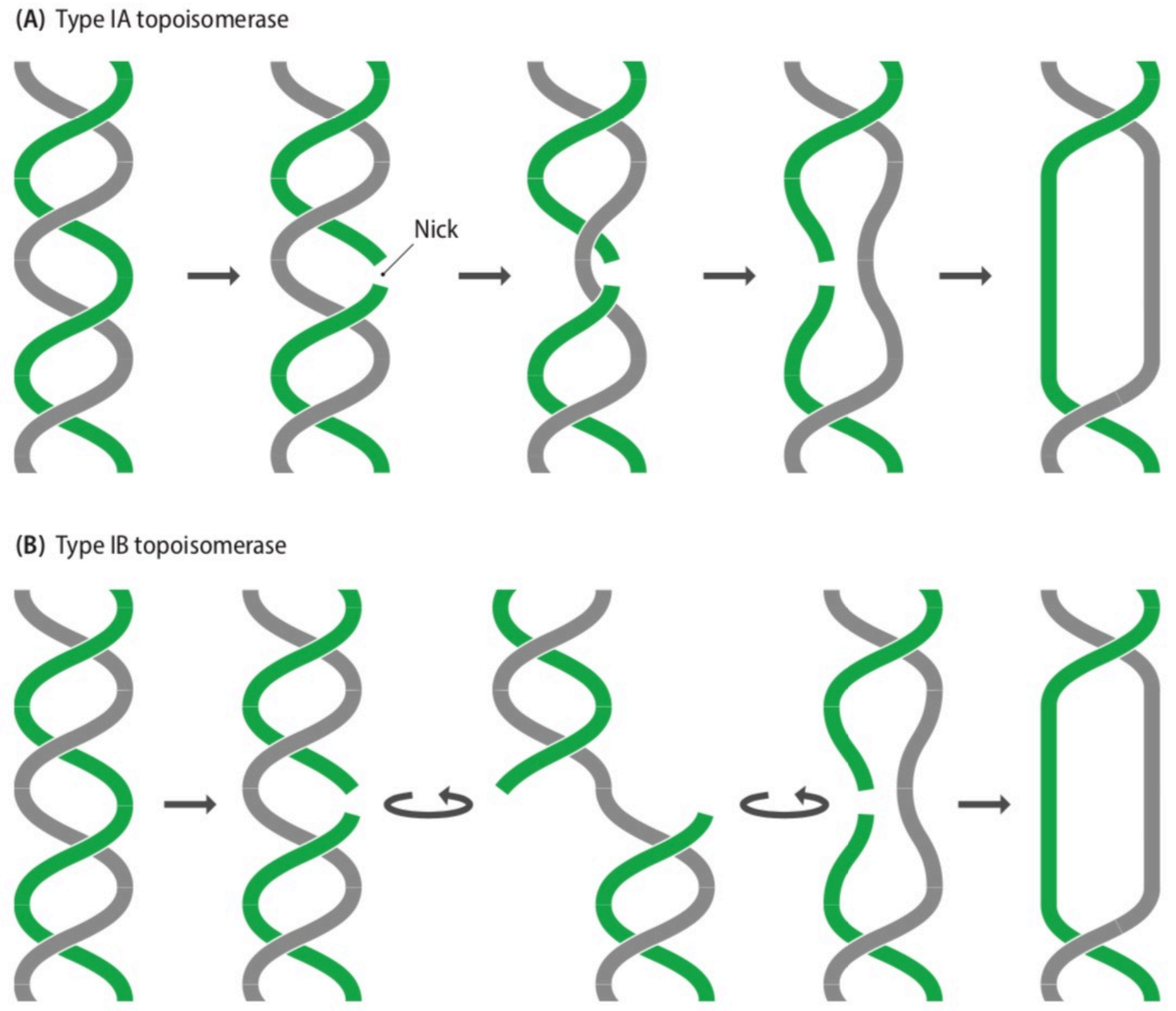
---

- Replikacja DNA postępując będzie generować naprężenia (superskręty)
- W DNA liniowym praktycznie nierozwiązywalne ze względu na upakowanie w komórce
- W DNA kolistym absolutnie nierozwiązywalne ze względu na brak wolnych końców



# Problem topologiczny - topoizomerazy

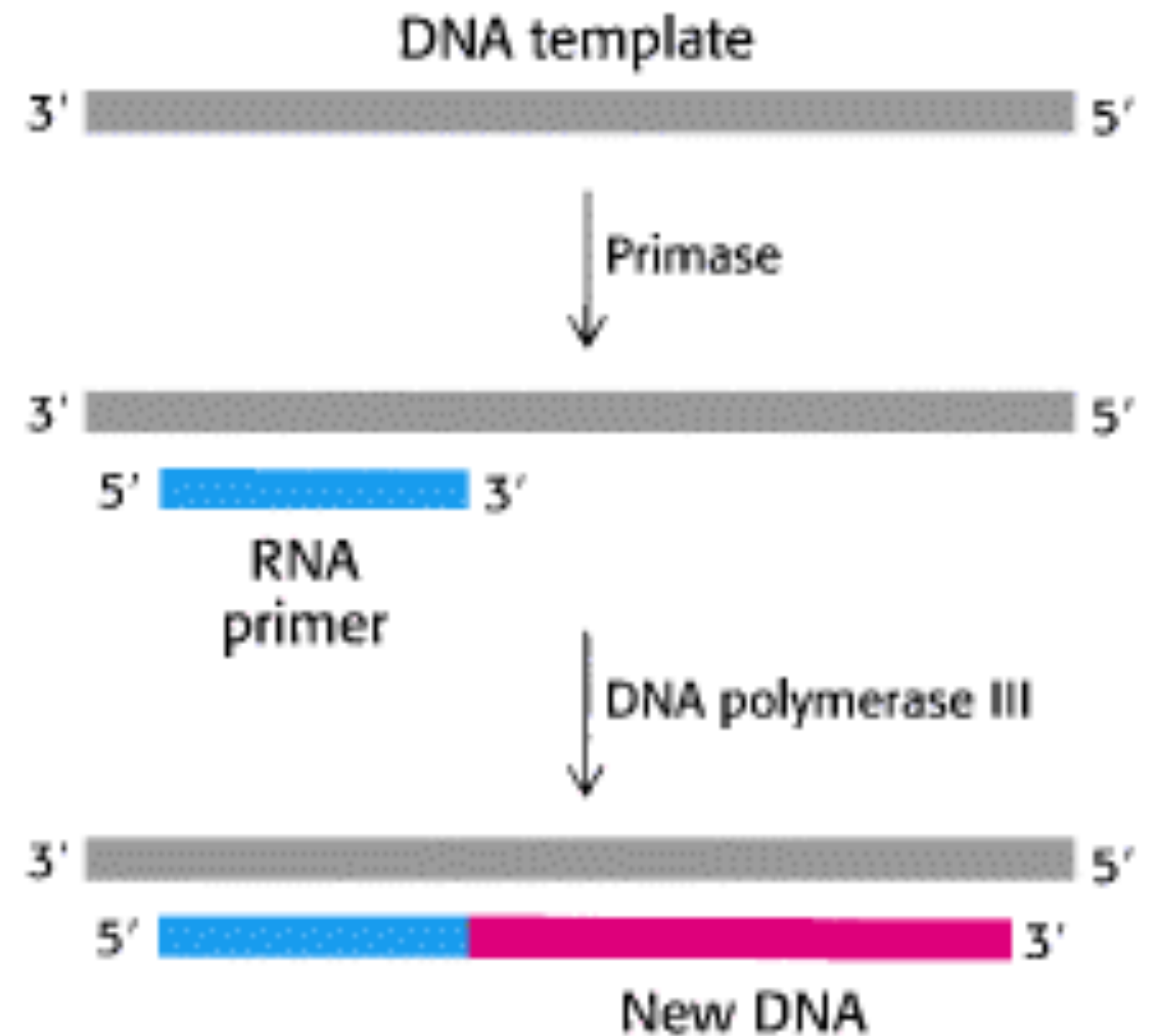
- Topoizomeraza typu I wprowadza nacięcie w jednej z nici, przesuwa drugą nić przez przerwę i łączy końce
- Topoizomerazy typu II nacinają obie nici



# Startery

---

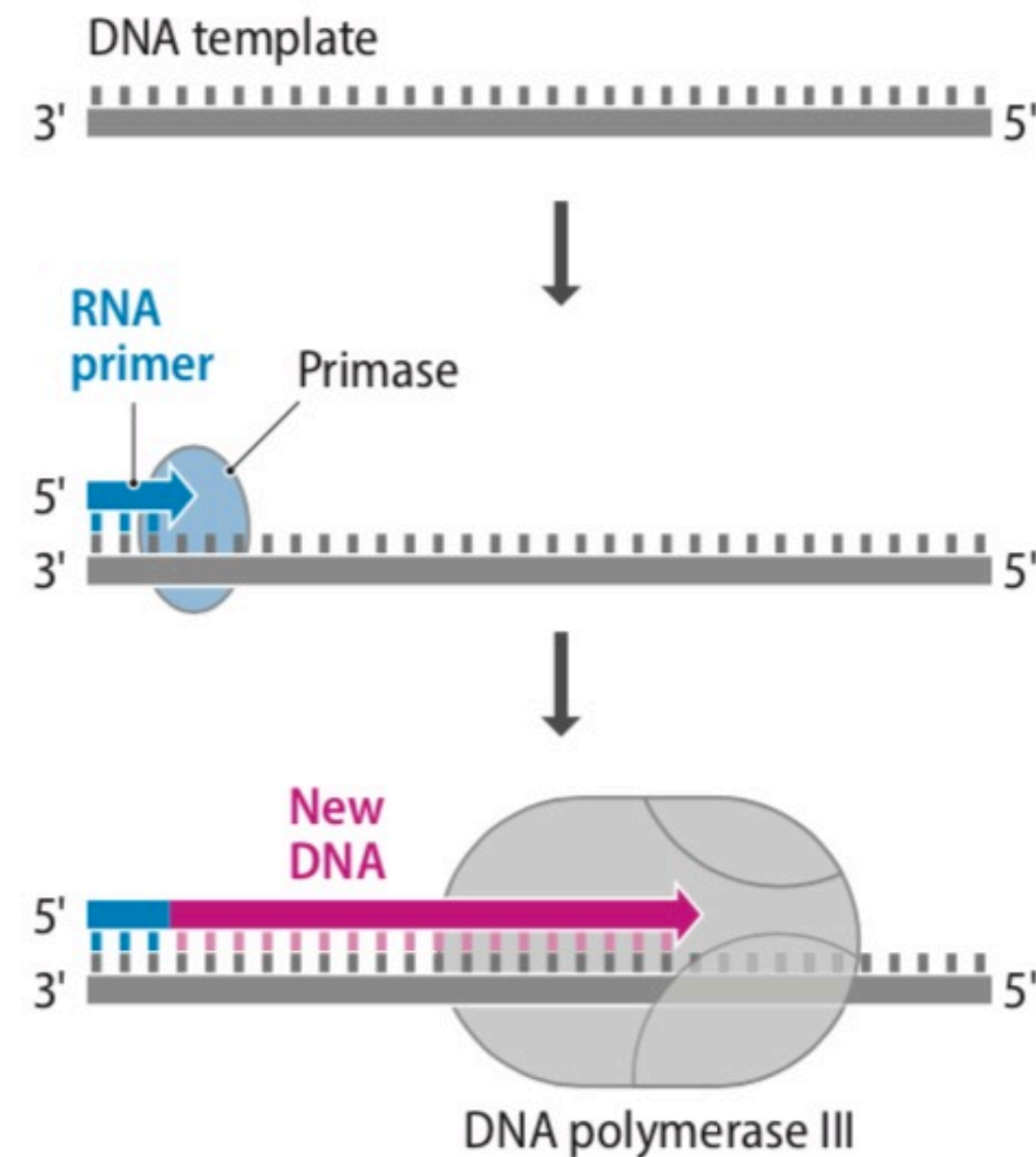
- Startery do replikacji zbudowane są z RNA
- Za ich syntezę odpowiada aktywność **prymazy**
- Prymaza (polimeraza RNA zależna od DNA) syntetyzuje starter (RNA) dla polimerazy DNA, która go wydłuża



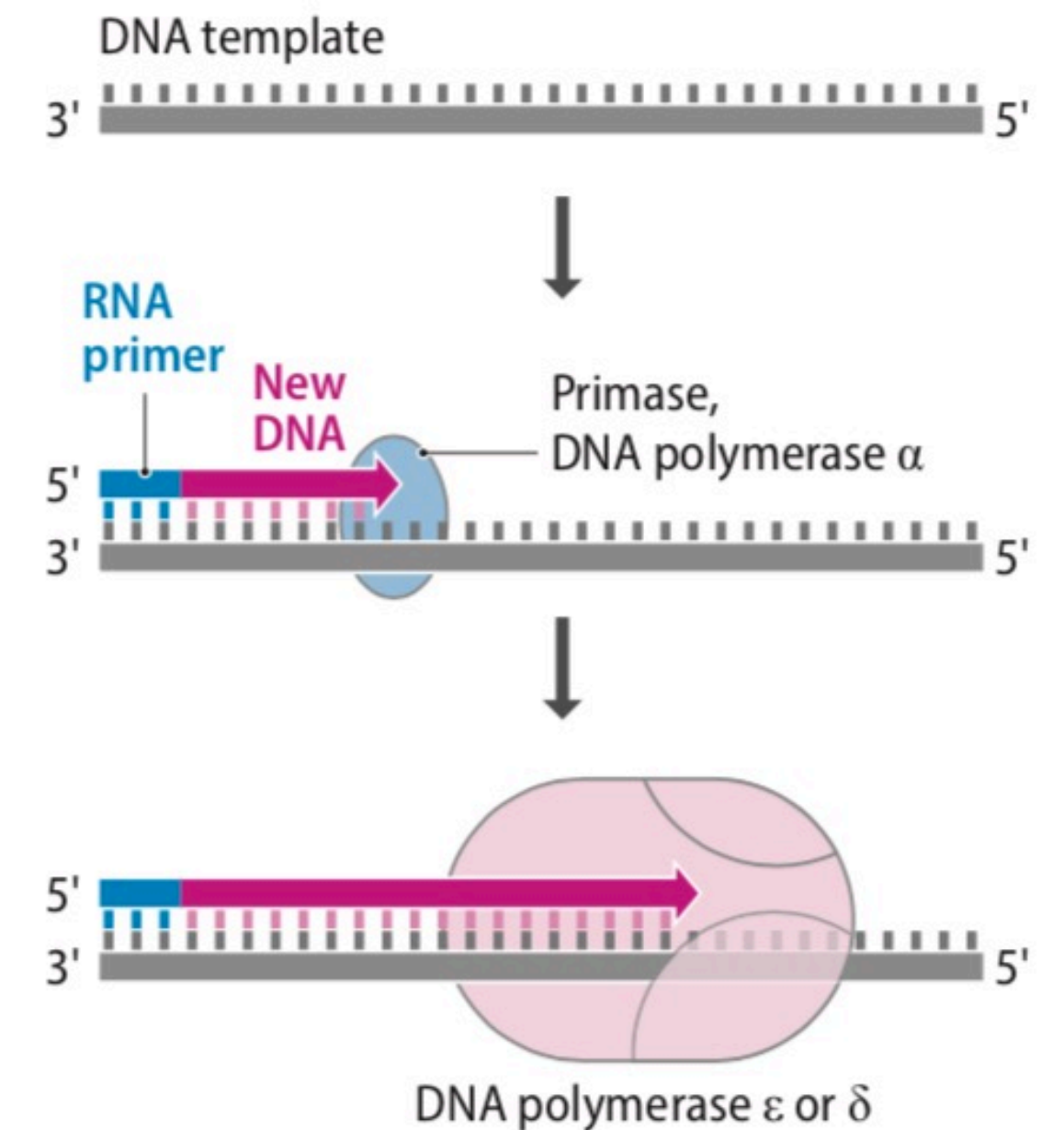
# Prymaza

- U bakterii prymaza to odrębny enzym, syntezę DNA po niej przejmuje polimeraza DNA III
- U Eukaryota kompleks polimerazy  $\alpha$  ma aktywność prymazy i polimerazy DNA - tworzy starter RNA i zapoczątkowuje syntezę DNA, po nim syntezę przejmują inne polimerazy (np. pol  $\delta$ )

(A) Priming of DNA synthesis in bacteria



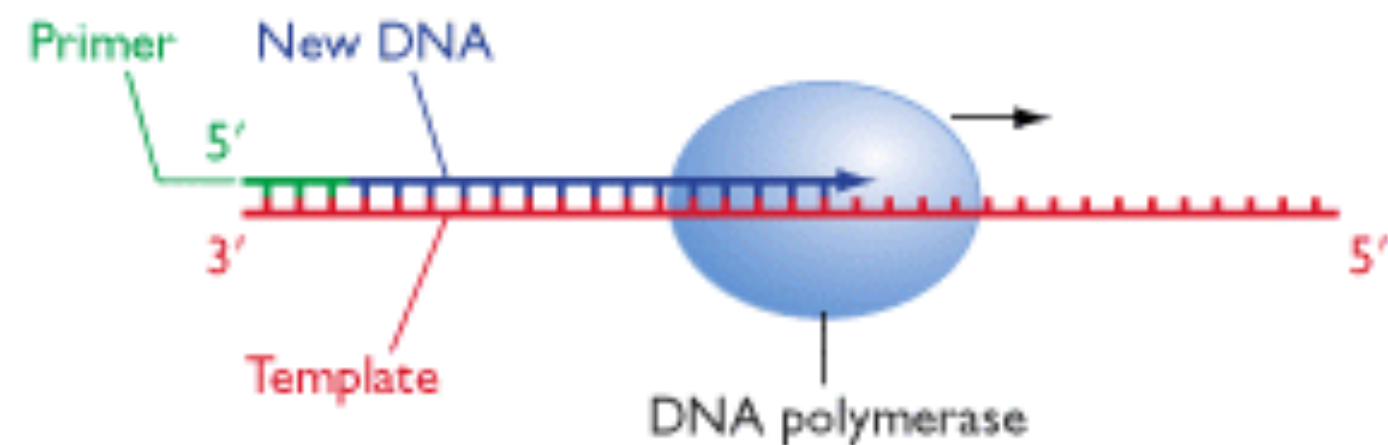
(B) Priming of DNA synthesis in eukaryotes





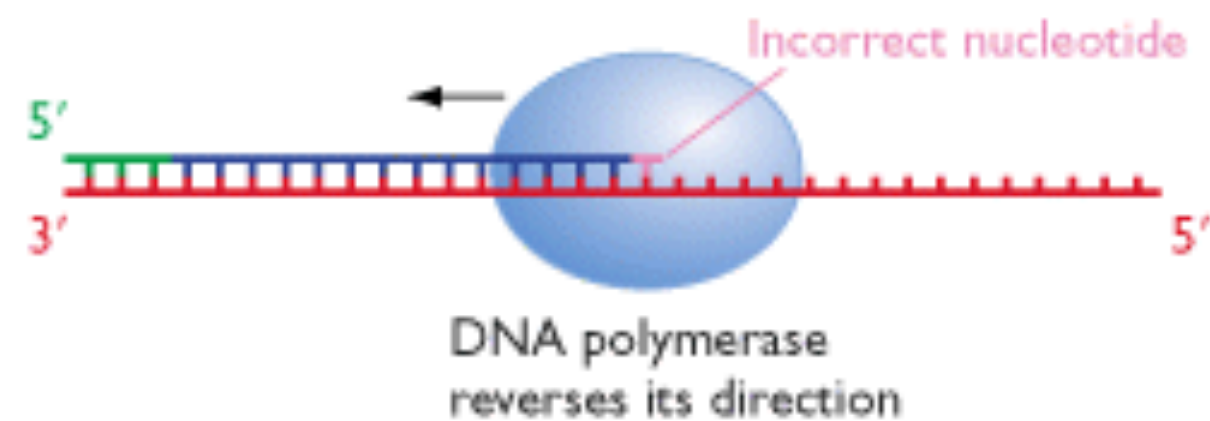
# Aktywności polimeraz DNA

(A) 5'→3' DNA synthesis



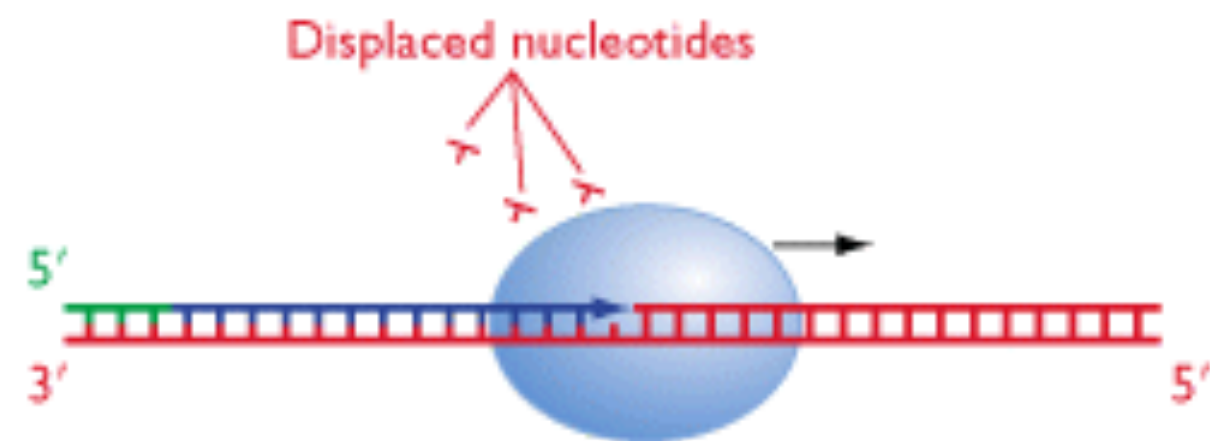
Synteza DNA – wszystkie polimerazy (z definicji).

(B) 3'→5' exonuclease activity



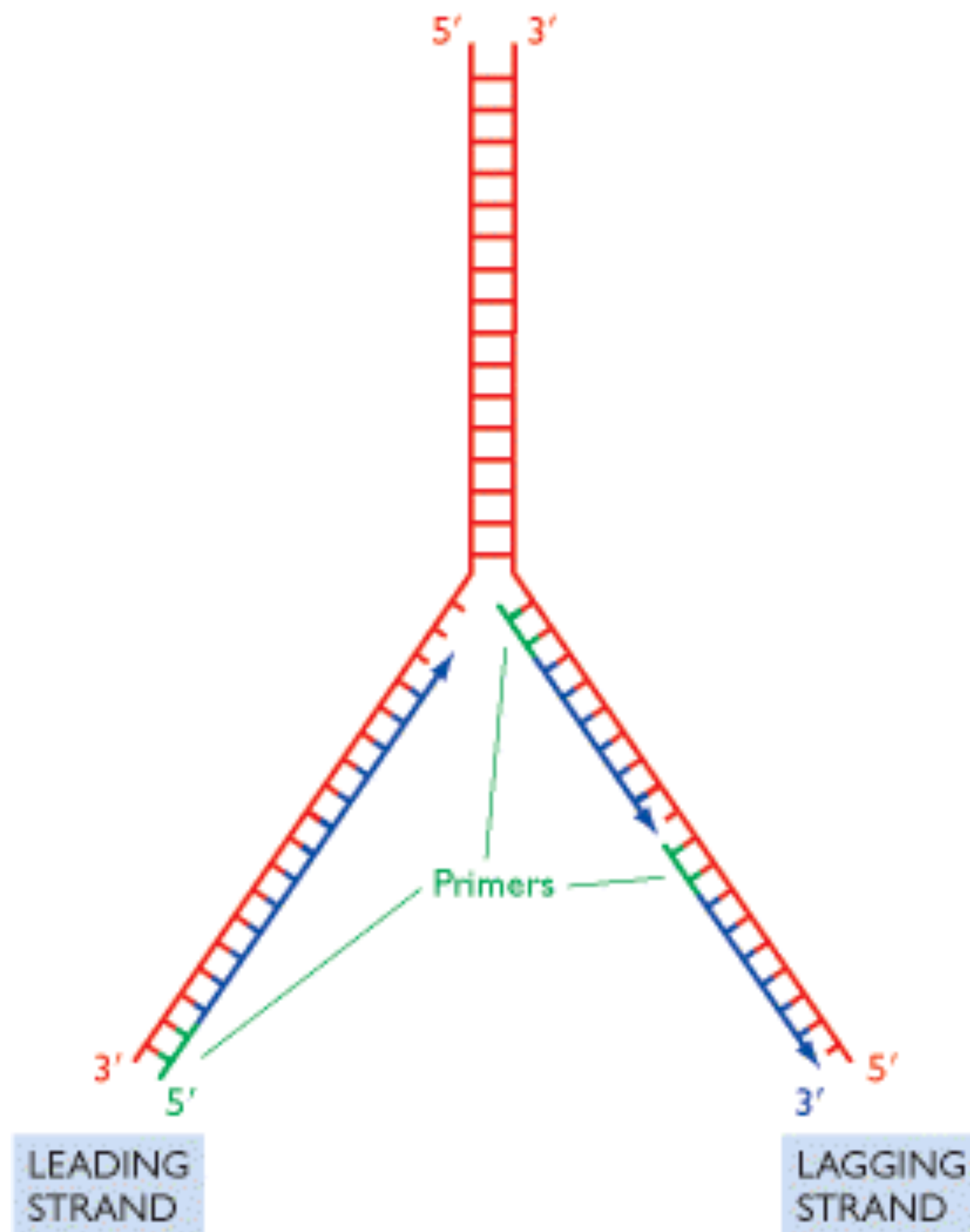
Egzonukleaza 3'-5' –  
korekcja błędów (większość polimeraz  
replikacyjnych, ale nie wszystkie).

(C) 5'→3' exonuclease activity

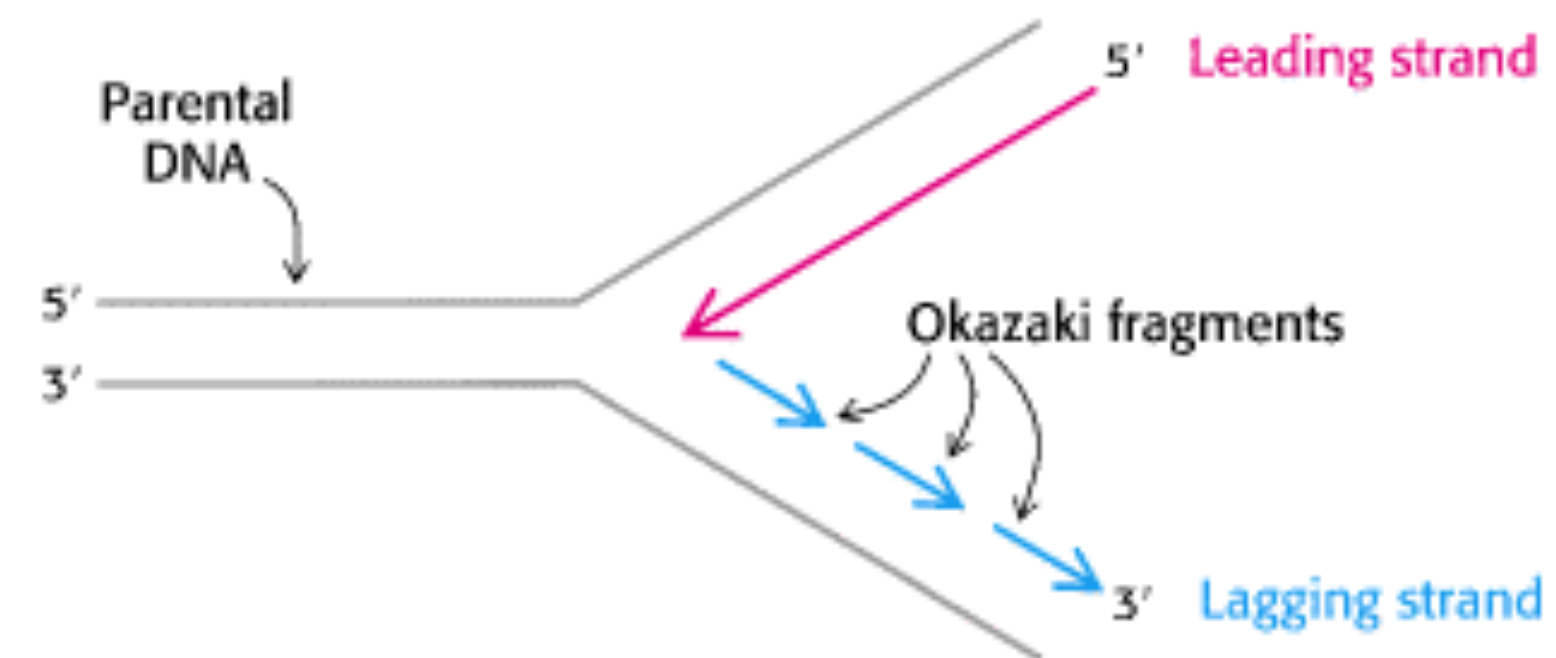


Egzonukleaza 5'-3' –  
naprawa uszkodzeń, usuwanie starterów.  
Niektóre polimerazy bakteryjne, u Eukaryota jest  
to osobny enzym.

# Problem nici nieciągłej

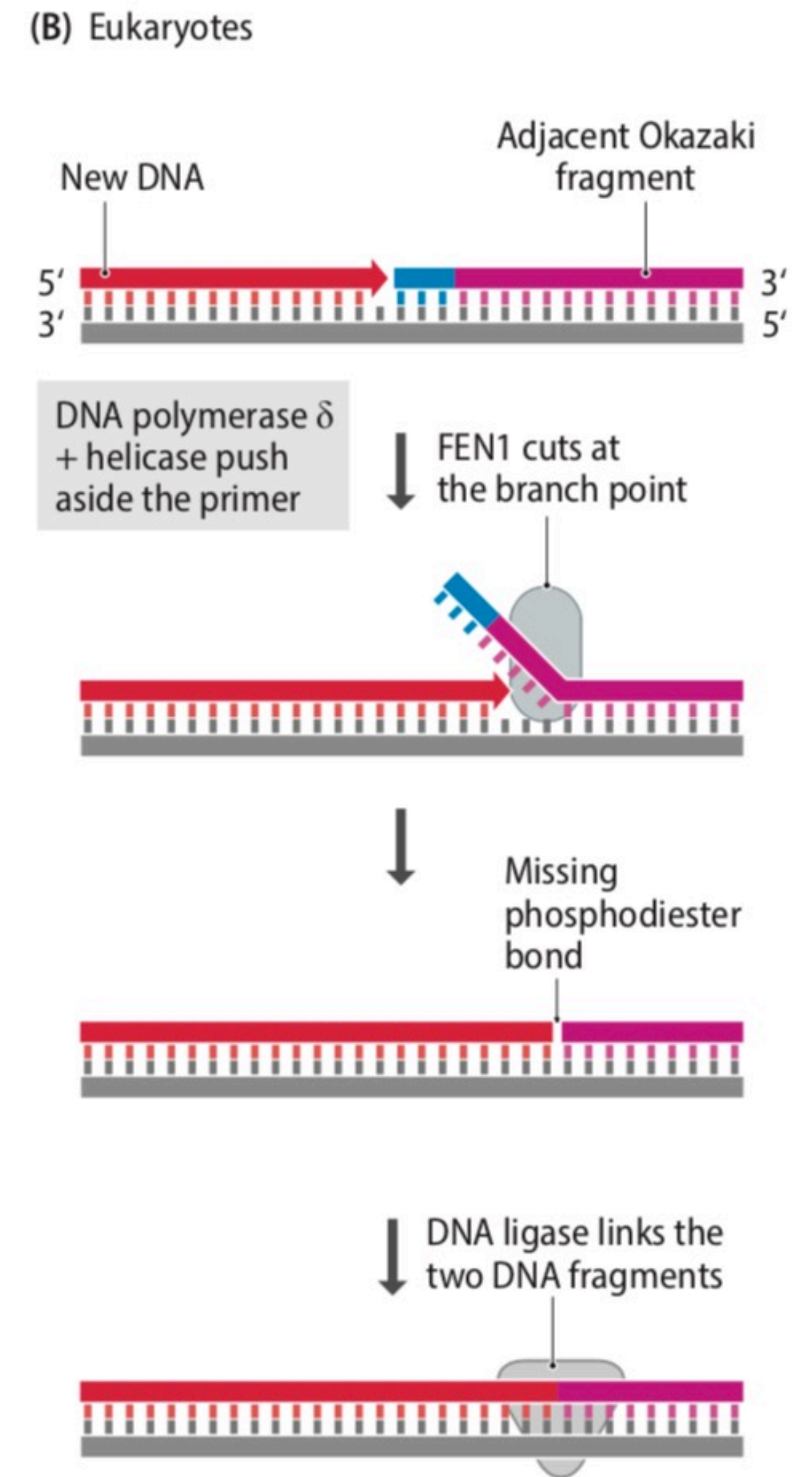
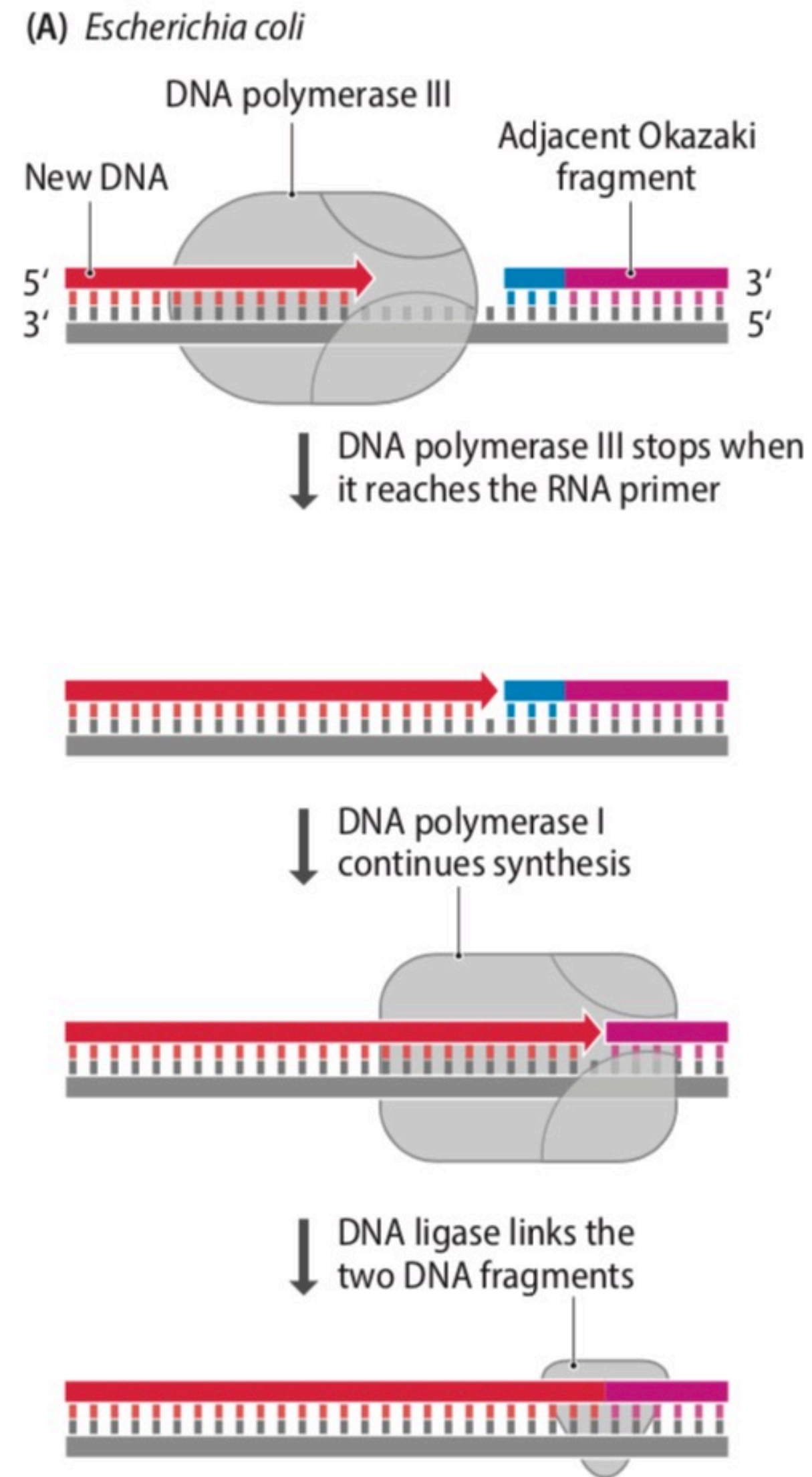


Na nici nieciągłej trzeba co pewien odcinek ponawiać syntezę startera – fragmenty Okazaki

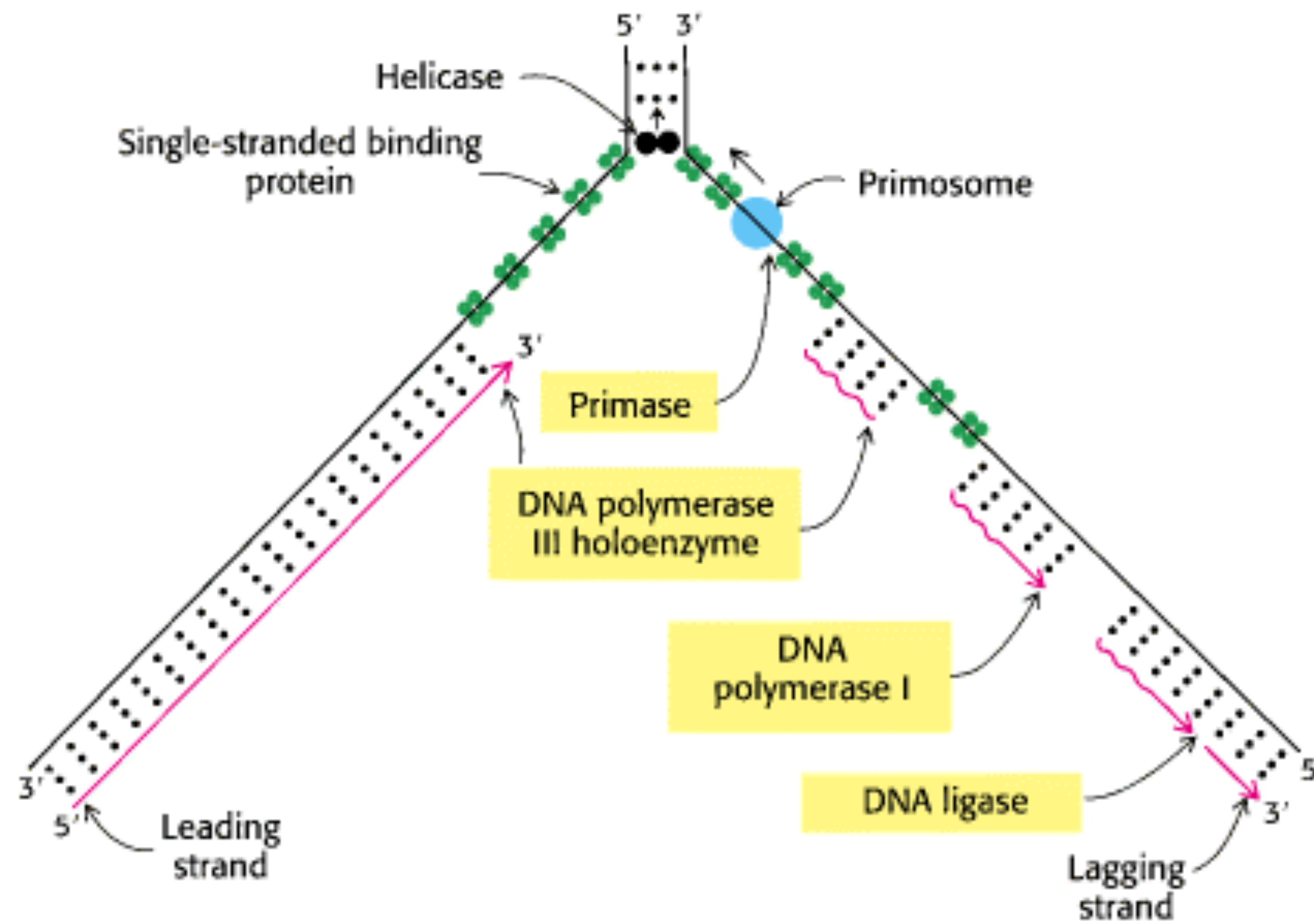


# Łączenie fragmentów Okazaki

- U bakterii: aktywność egzonukleazowa 5' → 3' pol i ligaza
- U Eukaryota: polimeraza  $\delta$  nie ma aktywności 5' → 3' egzo, razem z helikazą odsuwa starter, odcięcie przez endonukleazę FEN1 (flap endonuclease)

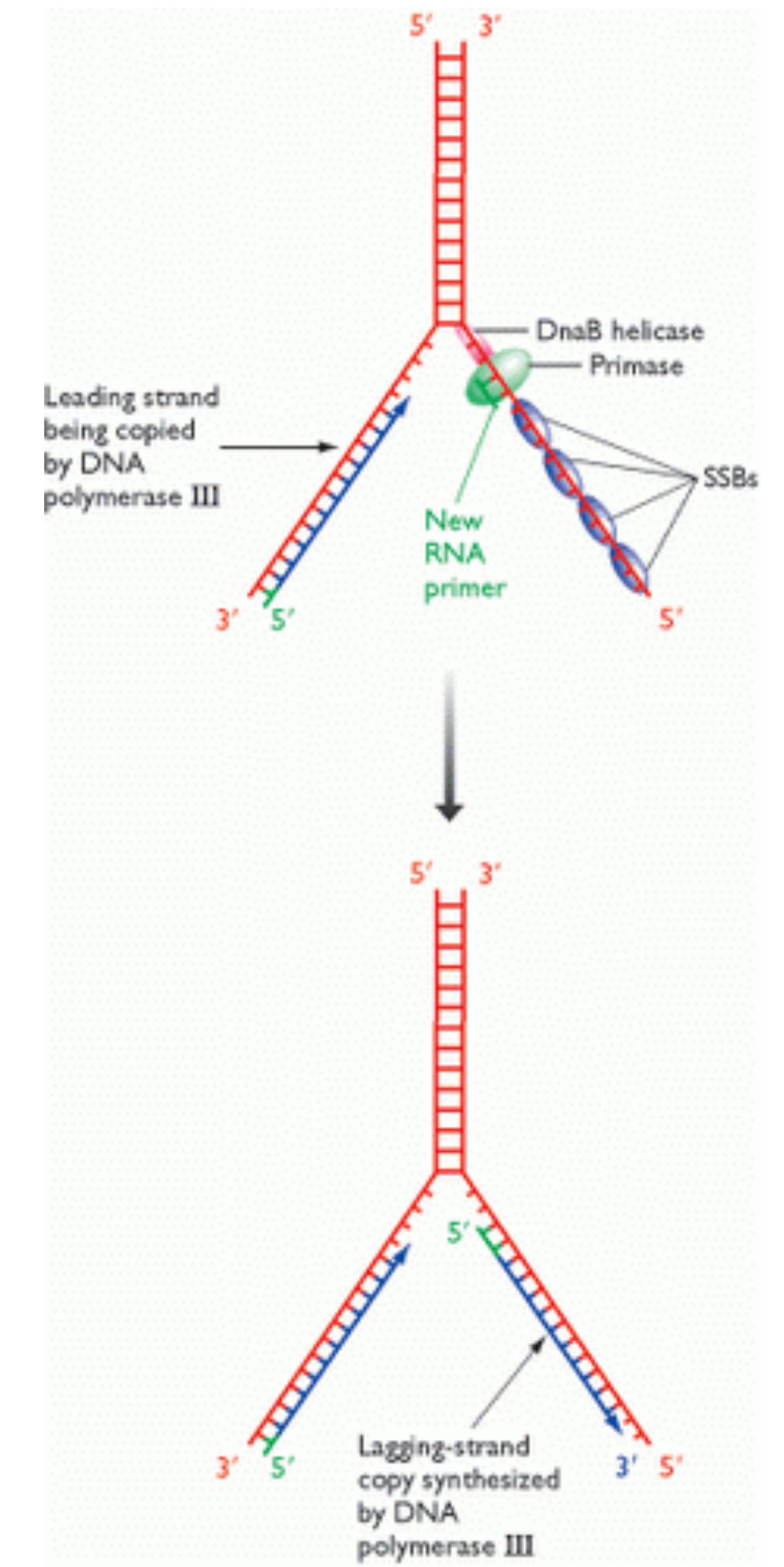
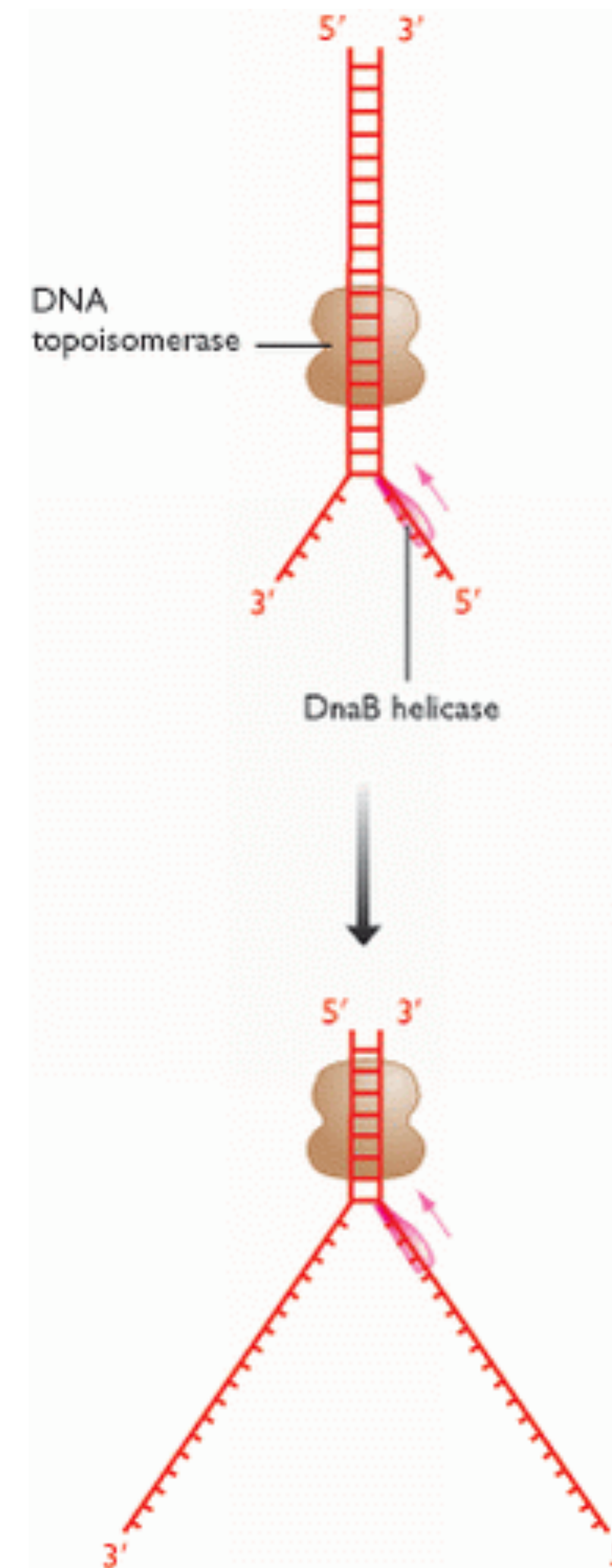


# Maszynaria replikacyjna

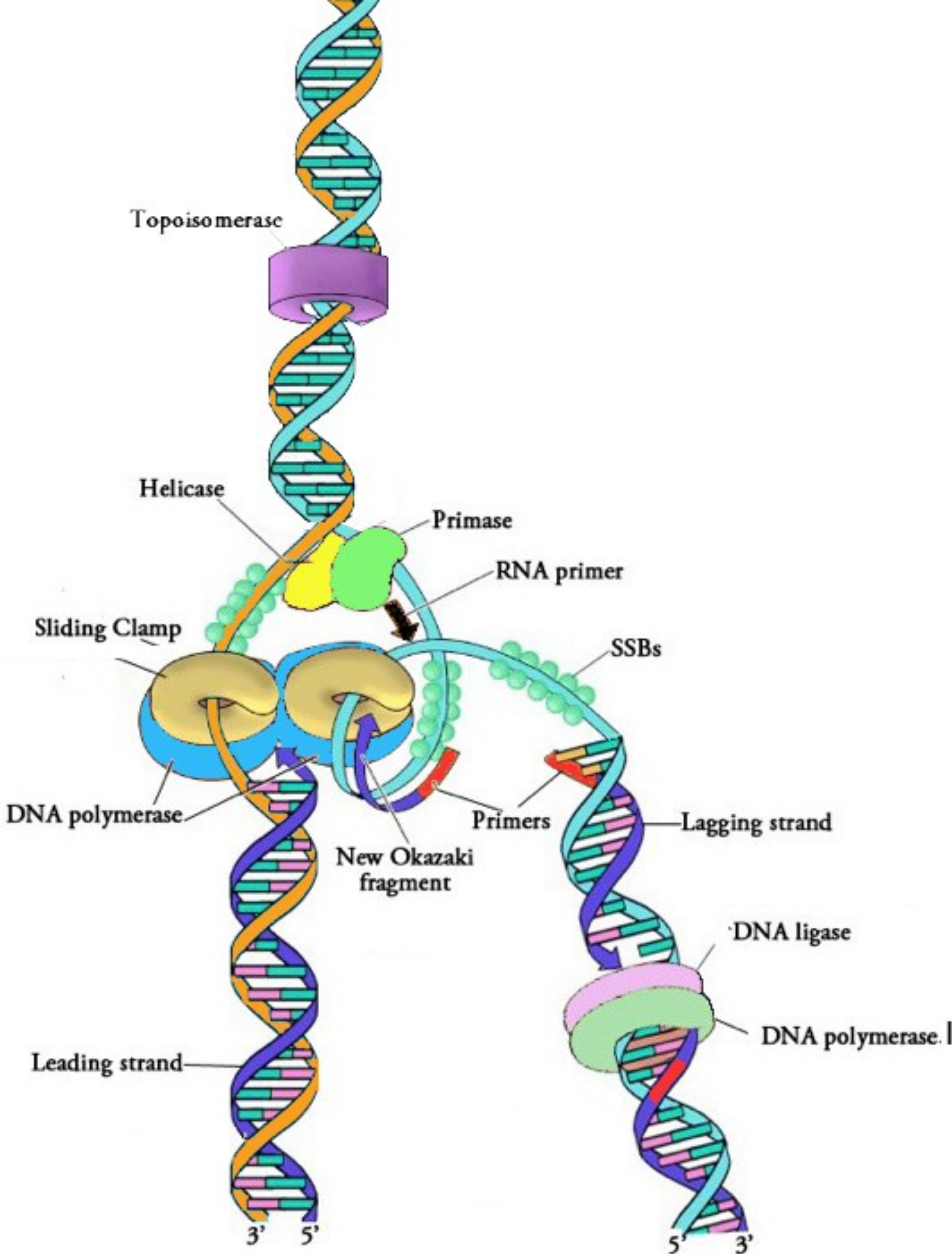
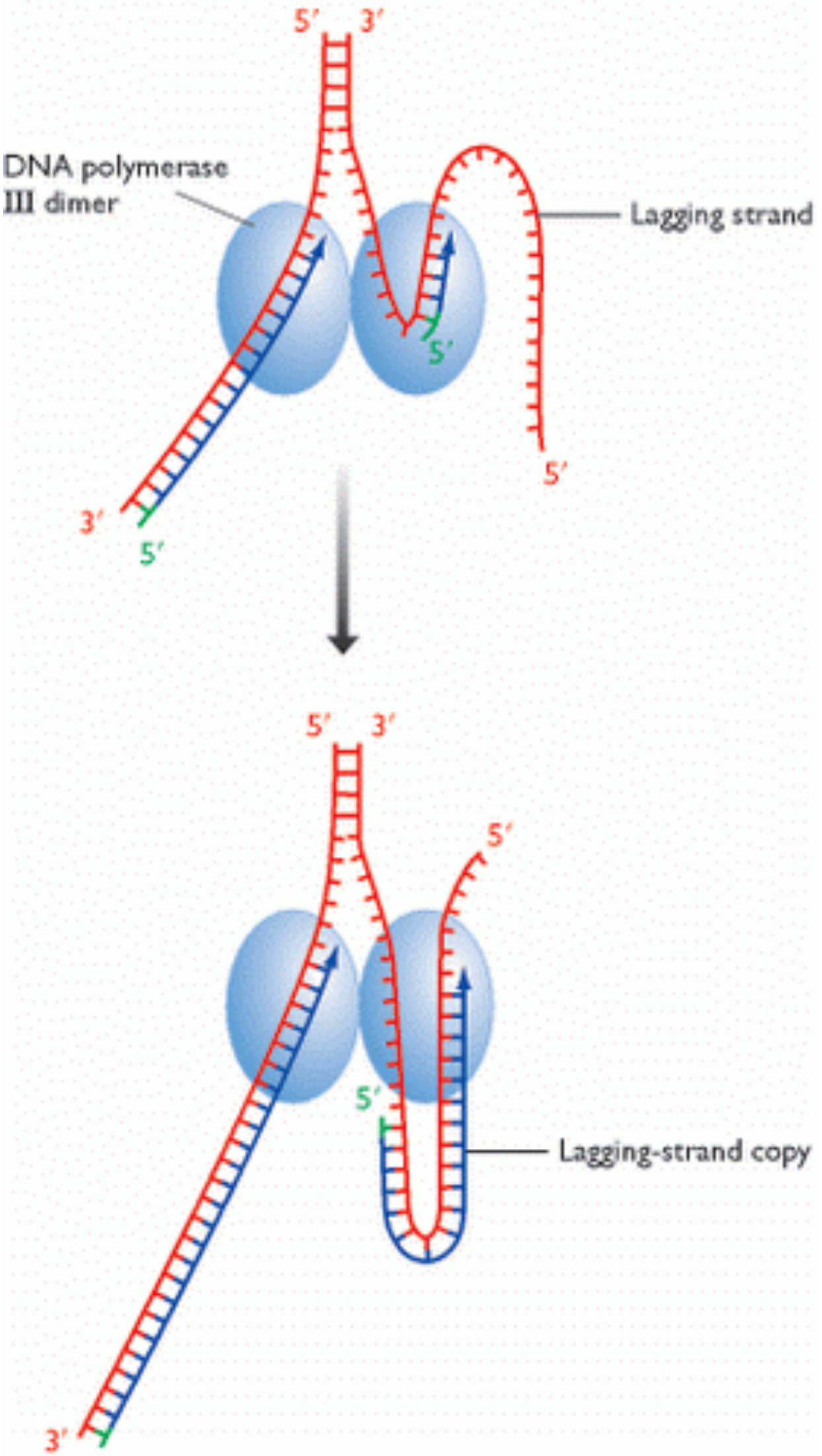


# Maszyneria replikacyjna

- Topoizomeraza - usuwa naprężenia
- Helikaza (DnaB) - rozdziela nici
- SSB – stabilizuje jednoniciowy DNA
- Prymaza – syntetyzuje startery
- Polimeraza (-y)
- Ligaza – skleja fragmenty



# Widelki replikacyjne - topologia



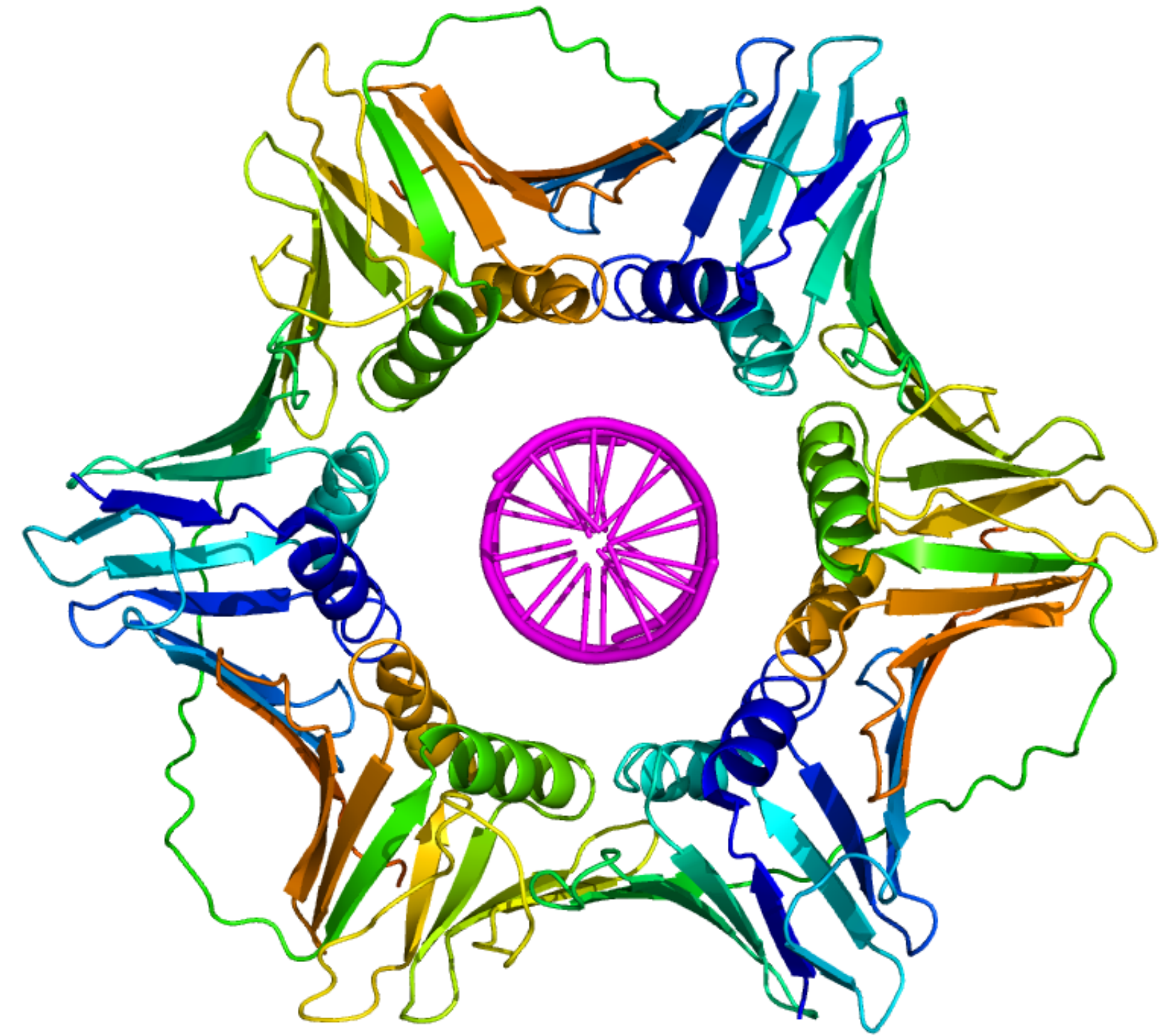


[www.dnalc.org](http://www.dnalc.org)

# Dodatkowe czynniki

---

- Kompleksy białkowe o strukturze przesuwającego się pierścienia (*sliding clamp*)
- Zapewniają procesywność
- Regulacja i koordynacja replikacji

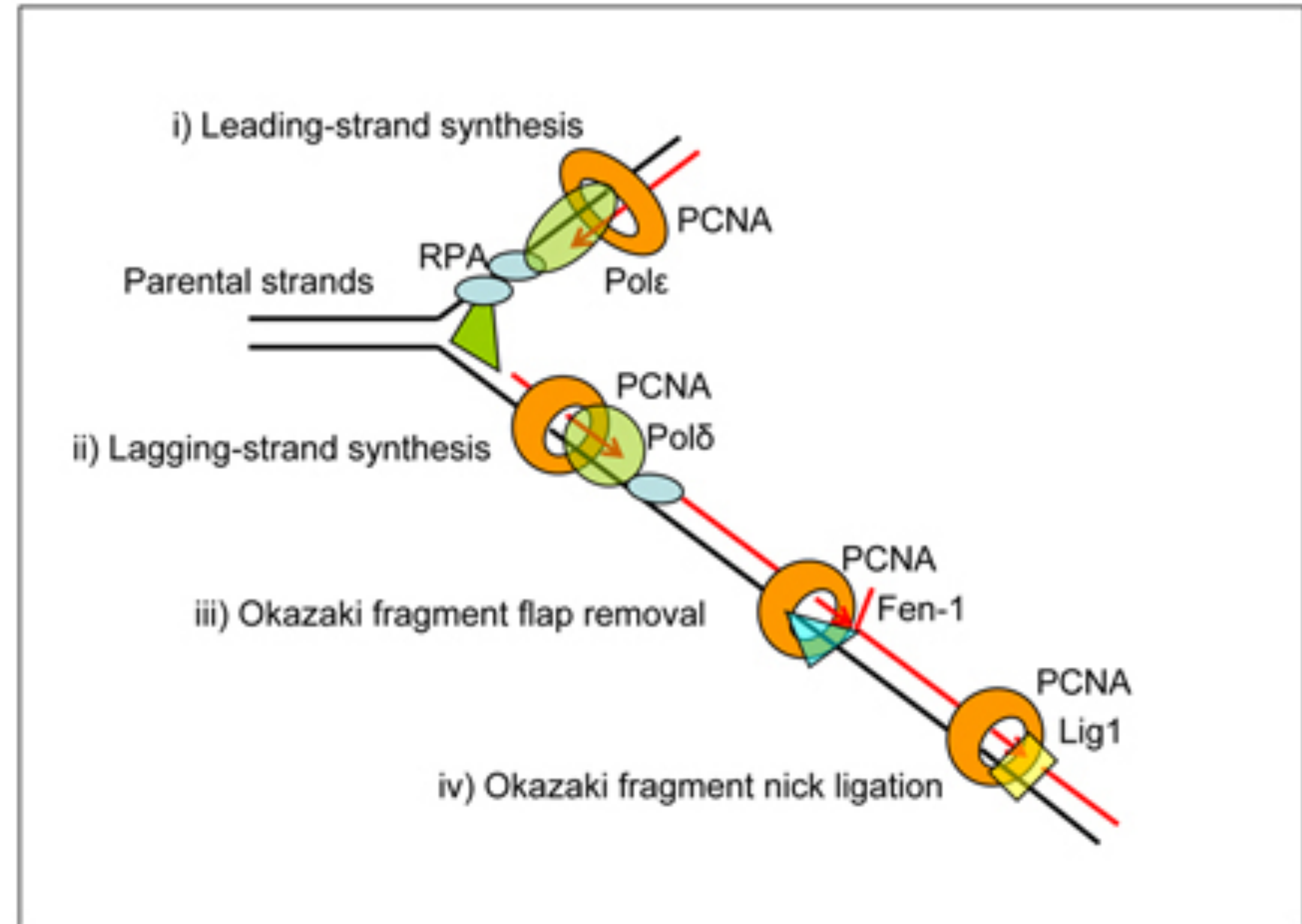


Bakterie	podjednostka $\beta$ polIII
Archaea	PCNA typu archaea
Eukarionty	PCNA



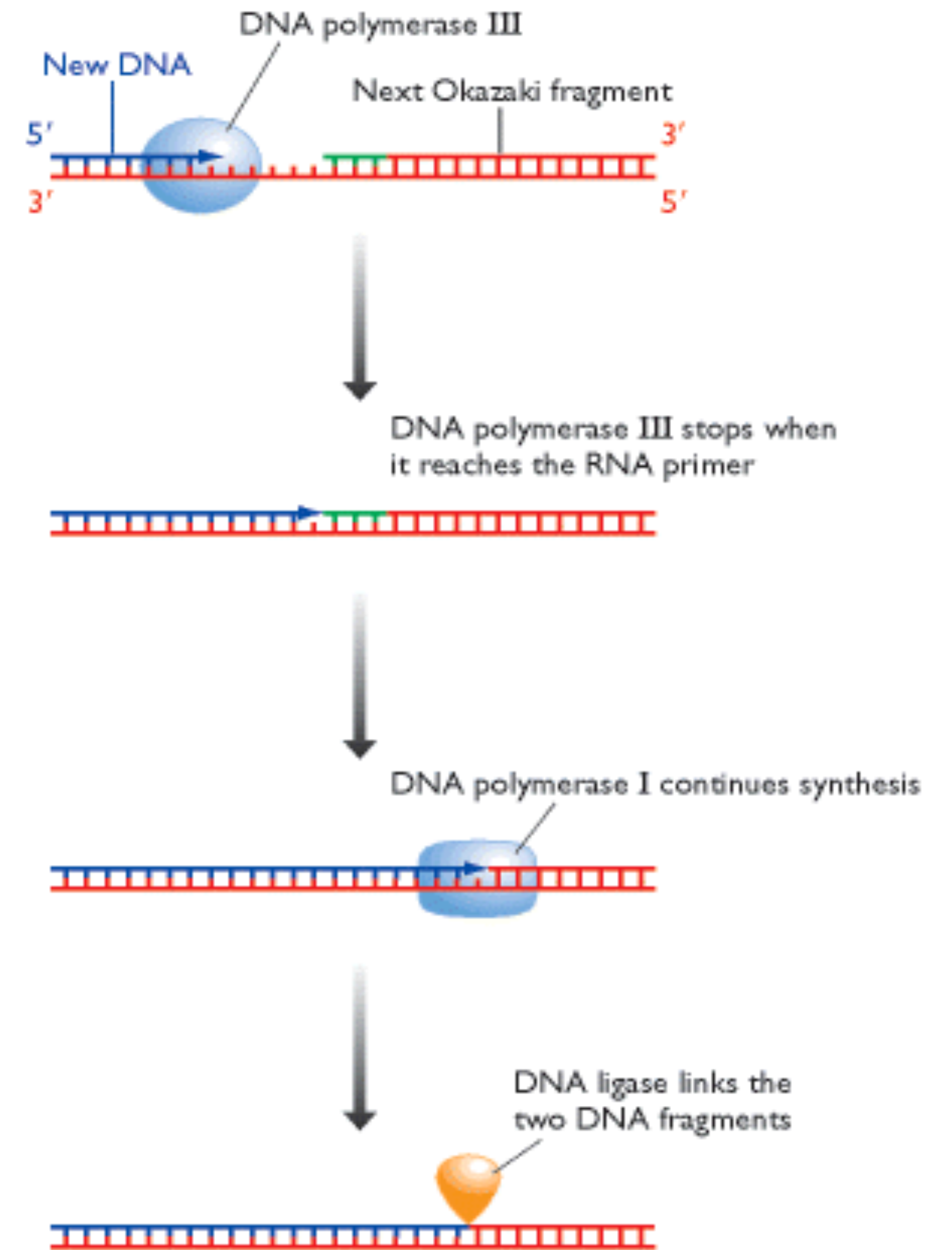
# PCNA

- Proliferating Cell Nuclear Antigen
- Kompleks białkowy w formie pierścienia przesuwającego się po nici DNA w czasie replikacji
- Koordynuje różne etapy replikacji i syntezy DNA



# Polimerazy bakteryjne

- PolIII (*PolC*) – główny enzym replikacyjny, ma aktywność Exo 3'-5' (korekta błędów), synteza do 1000 nt/s
- PolIII nie ma aktywności Exo 5'-3'
- PolI (*PolA*) – ma dodatkowo aktywność Exo 5'-3', usuwa startery i dokończy syntezę, do 20 nt/s



Ligaza łączy zsyntetyzowane fragmenty (nie jest polimerazą)

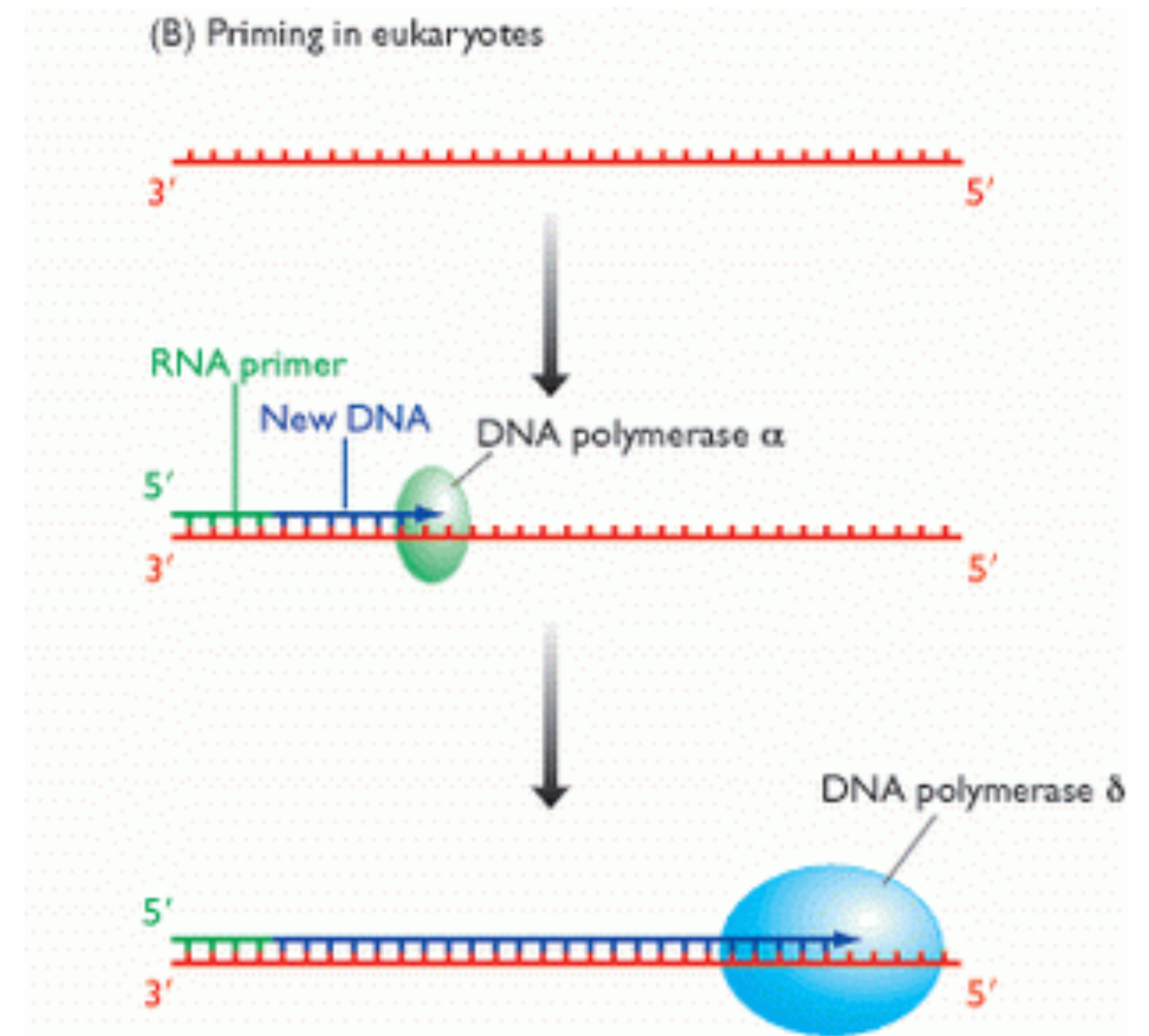
## Polimerazy bakteryjne c.d.

---

- PolIII (*PolB*) – naprawa uszkodzonego DNA w fazie stacjonarnej
- PolIV i polV – synteza DNA w fazie stacjonarnej (polIV) i przy znacznych uszkodzeniach genomu (polV)

# Polimerazy Eukaryota

- Pol  $\alpha$  – prymaza, wydłuża startery
- Pol  $\beta$  – naprawa DNA
- Pol  $\delta$  – główny enzym replikacyjny
- Pol  $\epsilon$  – replikacja, kontrola cyklu kom., naprawa DNA
- Pol  $\gamma$  – replikacja DNA w mitochondriach



Polimerazy eukariotyczne nie mają aktywności Exo 5'-3', startery RNA usuwają nukleazy FEN1, RnazaH i inne białka

# Dwie klasy polimeraz

---

- O dużej wierności – mało błędów, ale wrażliwe na uszkodzenia w matrycy
  - zatrzymują się w miejscu uszkodzenia
  - standardowe enzymy replikacyjne
- O niskiej wierności – więcej błędów, ale mniej wrażliwe na uszkodzenia matrycy
  - są w stanie kontynuować syntezę mimo uszkodzeń matrycy – **TLS (trans-lesion synthesis)**
  - mechanizm umożliwiający dokończenie replikacji uszkodzonego DNA (zapobiega rearanżacjom genomu)

# Uszkodzenia DNA i replikacja

---

- Obecność uszkodzeń w DNA hamuje inicjację replikacji
- Jeżeli w trakcie replikacji napotykanne są uszkodzenia w DNA to uruchamiane są polimerazy TLS
  - replikacja z błędami jest mniej ryzykowna, niż replikacja niedokończona
- Przy dużych uszkodzeniach DNA, przekraczających możliwości naprawy
  - u bakterii - uruchomienie systemu SOS (replikacja za wszelką cenę)
  - u wielokomórkowych Eukaryota - zatrzymanie cyklu (G0), apoptoza

# System SOS u bakterii

- Przy rozegłych uszkodzeniach matrycy (miejsca AP, fotoprodukty, uszkodzone zasady)
- Białko RecA pokrywa matrycę
- Polimeraza V z RecA tworzy mutasom
- Replikacja zachodzi, ale generuje wiele błędów

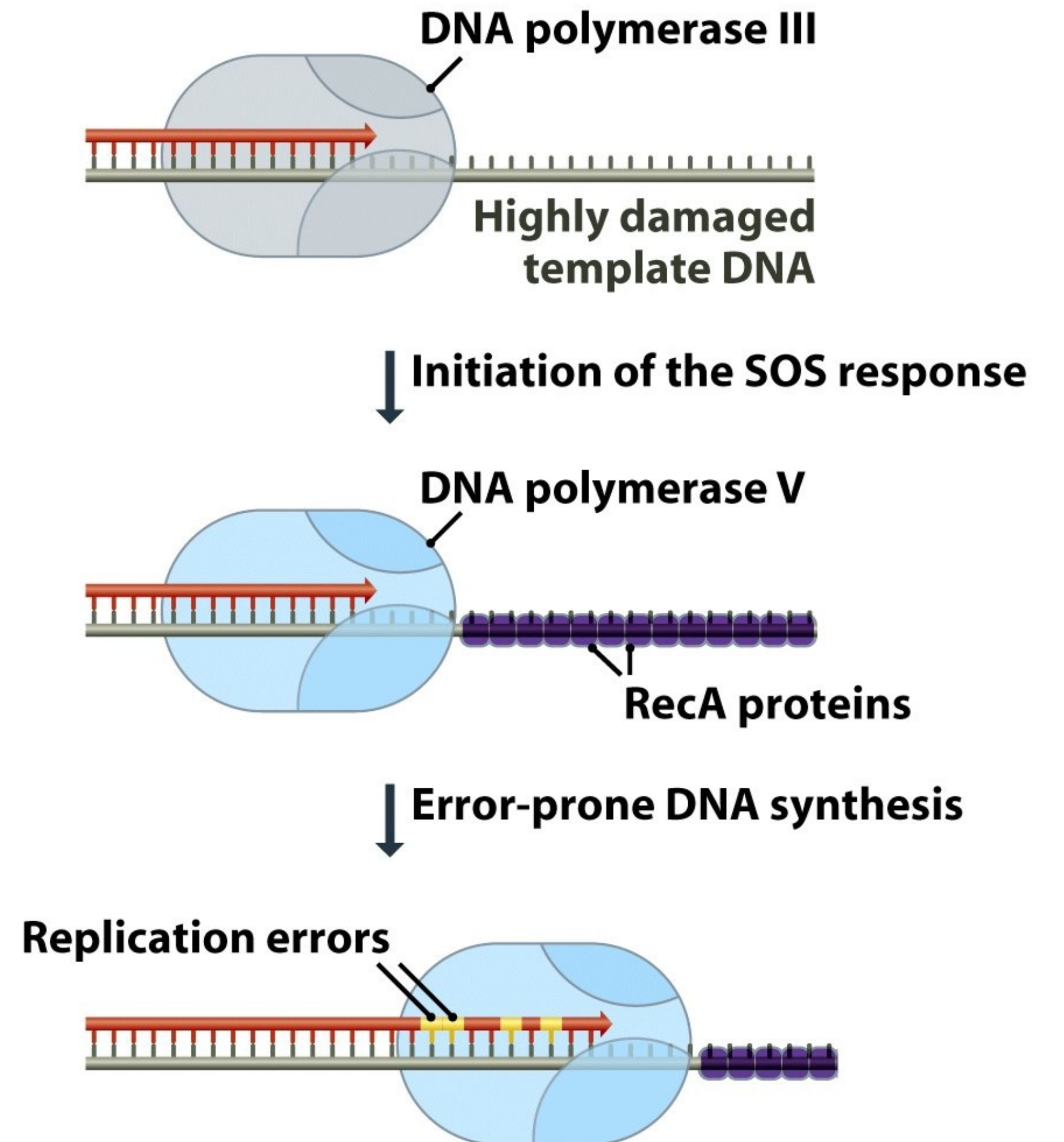
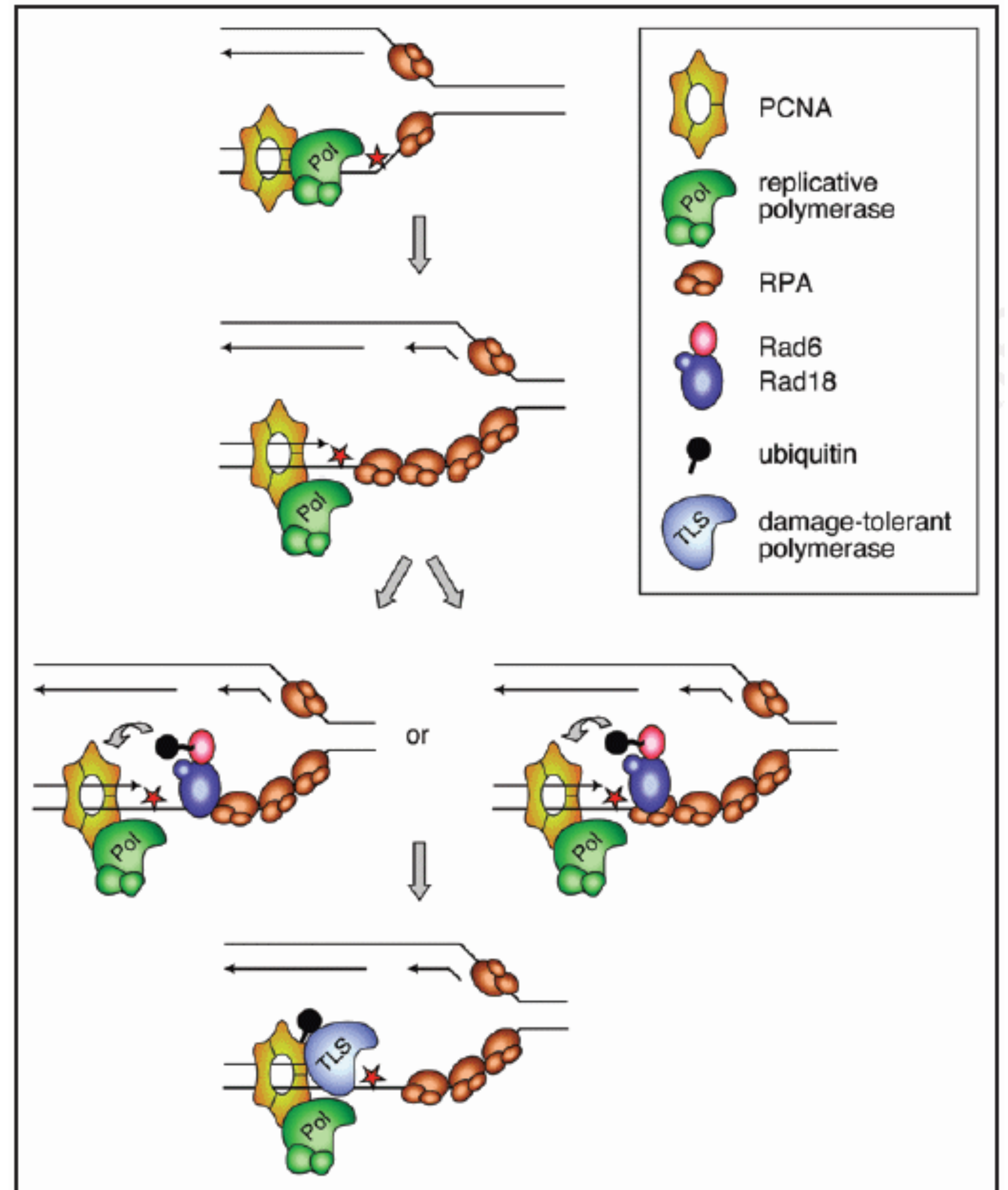


Figure 16-29 Genomes 3 (© Garland Science 2007)

# Rola PCNA

- Ubikwitynacja i deubikwitynacja PCNA przełącza między replikacją TLS i wierną





# Synteza DNA rozpoczyna się zawsze od startera RNA?

---

- Odkryty w 2013 enzym PrimPol, aktywny w mitochondriach ssaków
- Jest polimerazą DNA typu TLS
- Jest w stanie zainicjować syntezę DNA od startera z DNA!!

## **PrimPol, an Archaic Primase/Polymerase Operating in Human Cells**

Sara García-Gómez,<sup>1</sup> Aurelio Reyes,<sup>2</sup> María I. Martínez-Jiménez,<sup>1</sup> E. Sandra Chocrón,<sup>1</sup> Silvana Mourón,<sup>3</sup> Gloria Terrados,<sup>1,7</sup> Christopher Powell,<sup>2</sup> Eduardo Salido,<sup>5</sup> Juan Méndez,<sup>3,6</sup> Ian J. Holt,<sup>4,6</sup> and Luis Blanco<sup>1,6,\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM, 28049 Madrid, Spain

<sup>2</sup>MRC Mitochondrial Biology Unit, Wellcome Trust/MRC Building, Cambridge CB2 0XY, UK

<sup>3</sup>Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), 28029 Madrid, Spain

<sup>4</sup>MRC National Institute for Medical Research, Mill Hill, London NW71AA, UK

<sup>5</sup>Hospital Universitario de Canarias, Universidad de la Laguna, 38320 Tenerife, Spain

<sup>6</sup>These authors are co-senior authors

<sup>7</sup>Present address: Institute of Molecular Biology and Tumor Research (IMT), Philipps-Universität Marburg, 35032 Marburg, Germany

\*Correspondence: [lblanco@cbm.uam.es](mailto:lblanco@cbm.uam.es)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2013.09.025>

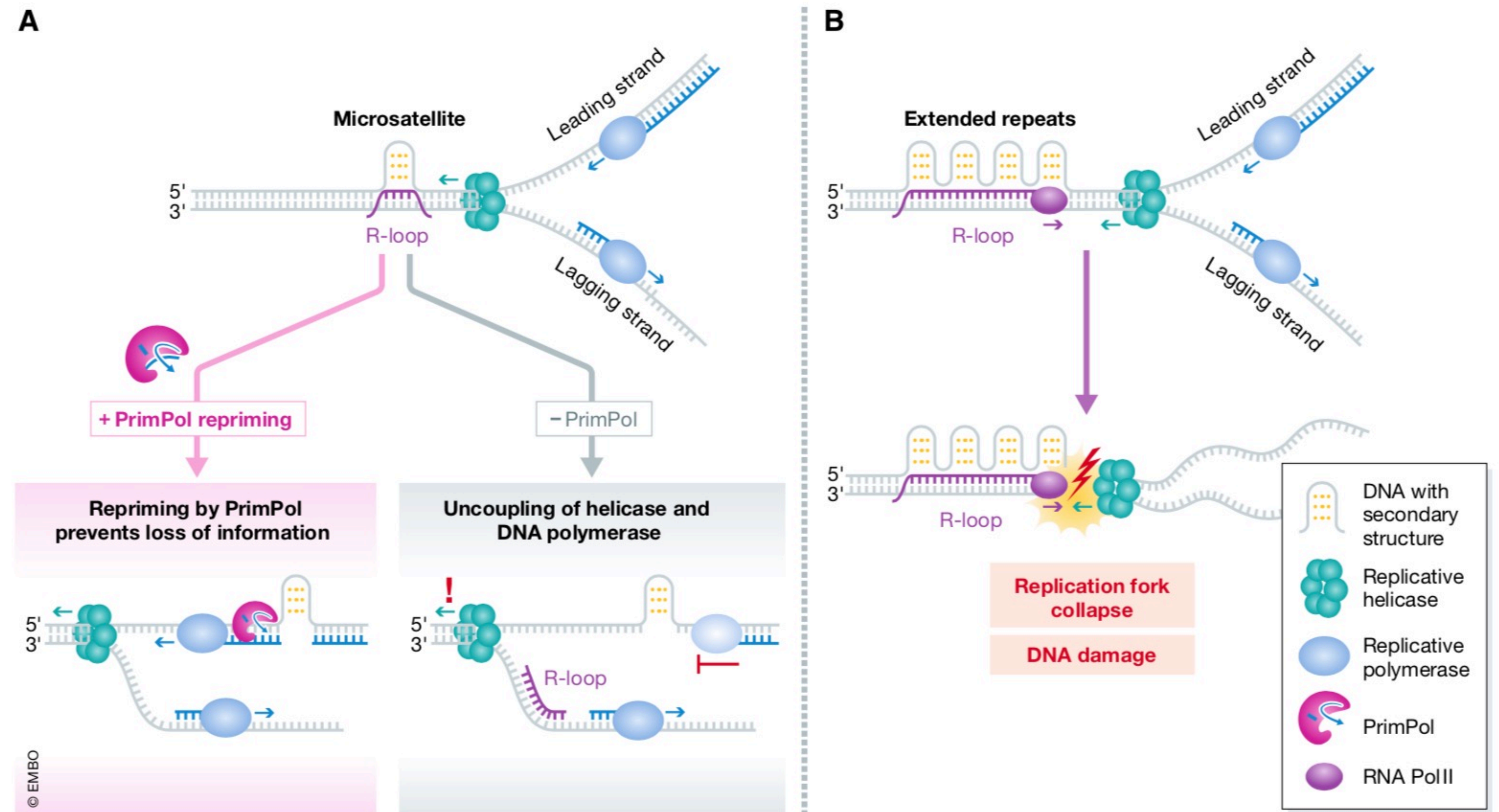
# PrimPol

- Przedstawiciel rodziny obecnej też u Archaea
- Ponawia przerwana replikację w mitochondriach i w jądrze
- M. in. w obszarach repetytywnych, gdzie replikacja blokowana przez zatrzymaną transkrypcję (pętle R)

## Revealing the Superpowers of PrimPol: rescuing replicating microsatellites

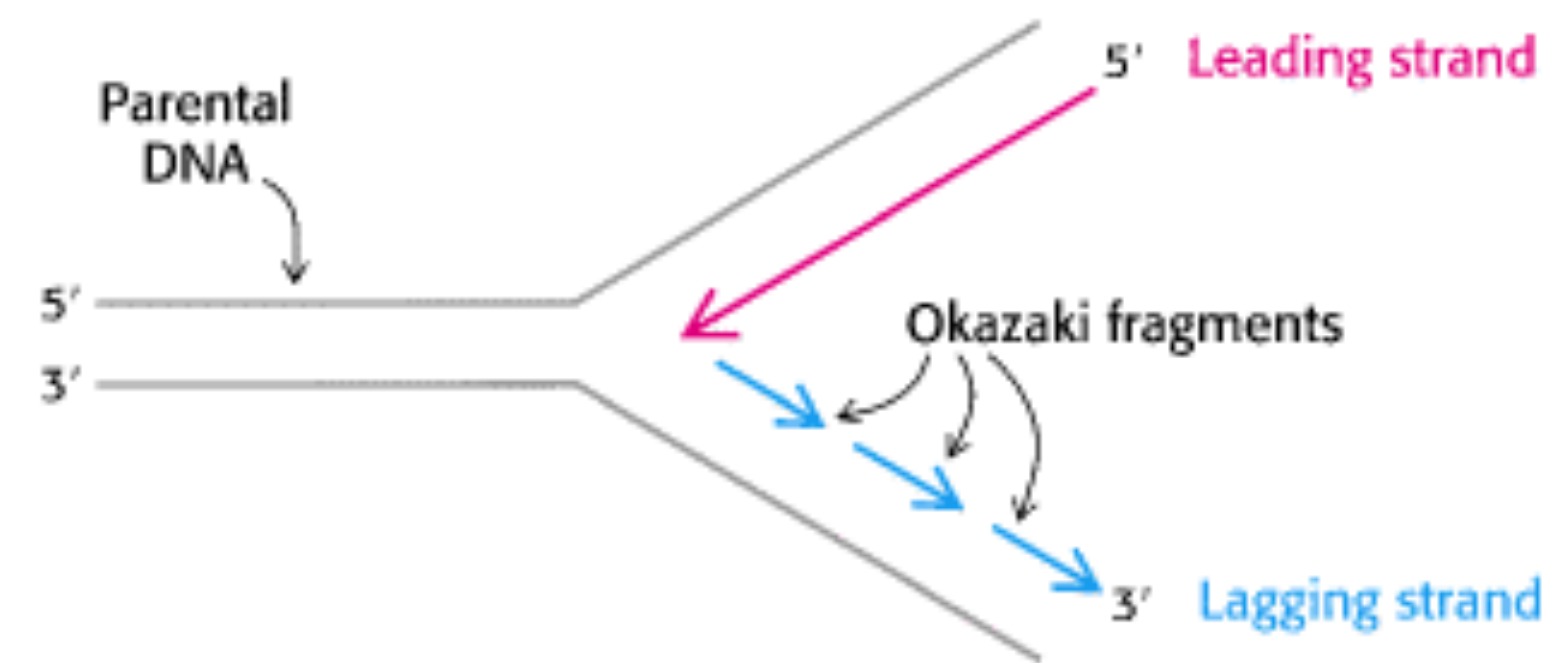
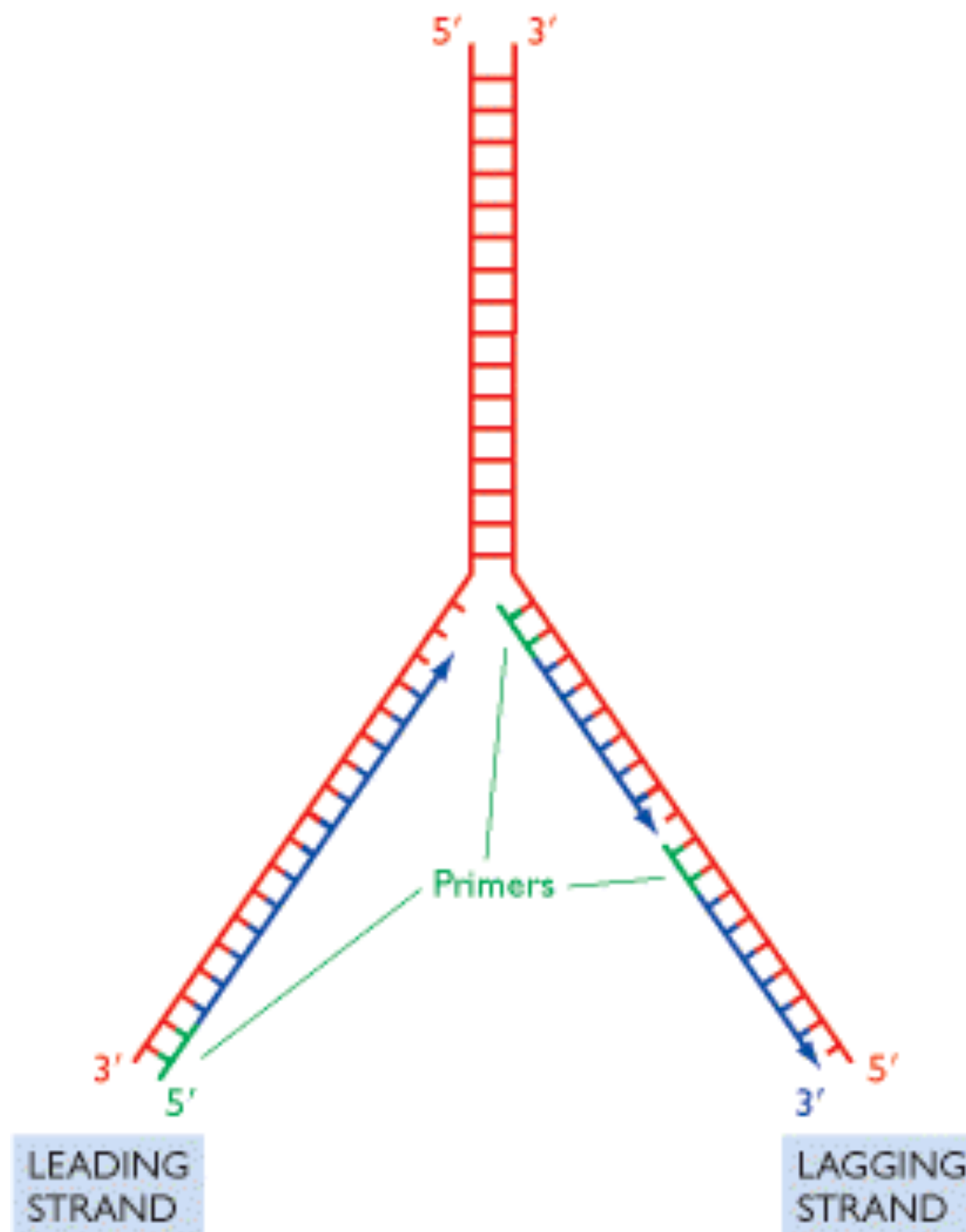
Jane EA Reid & Tamás Fischer

The EMBO Journal (2019) e101298



# Problem nici nieciągłej

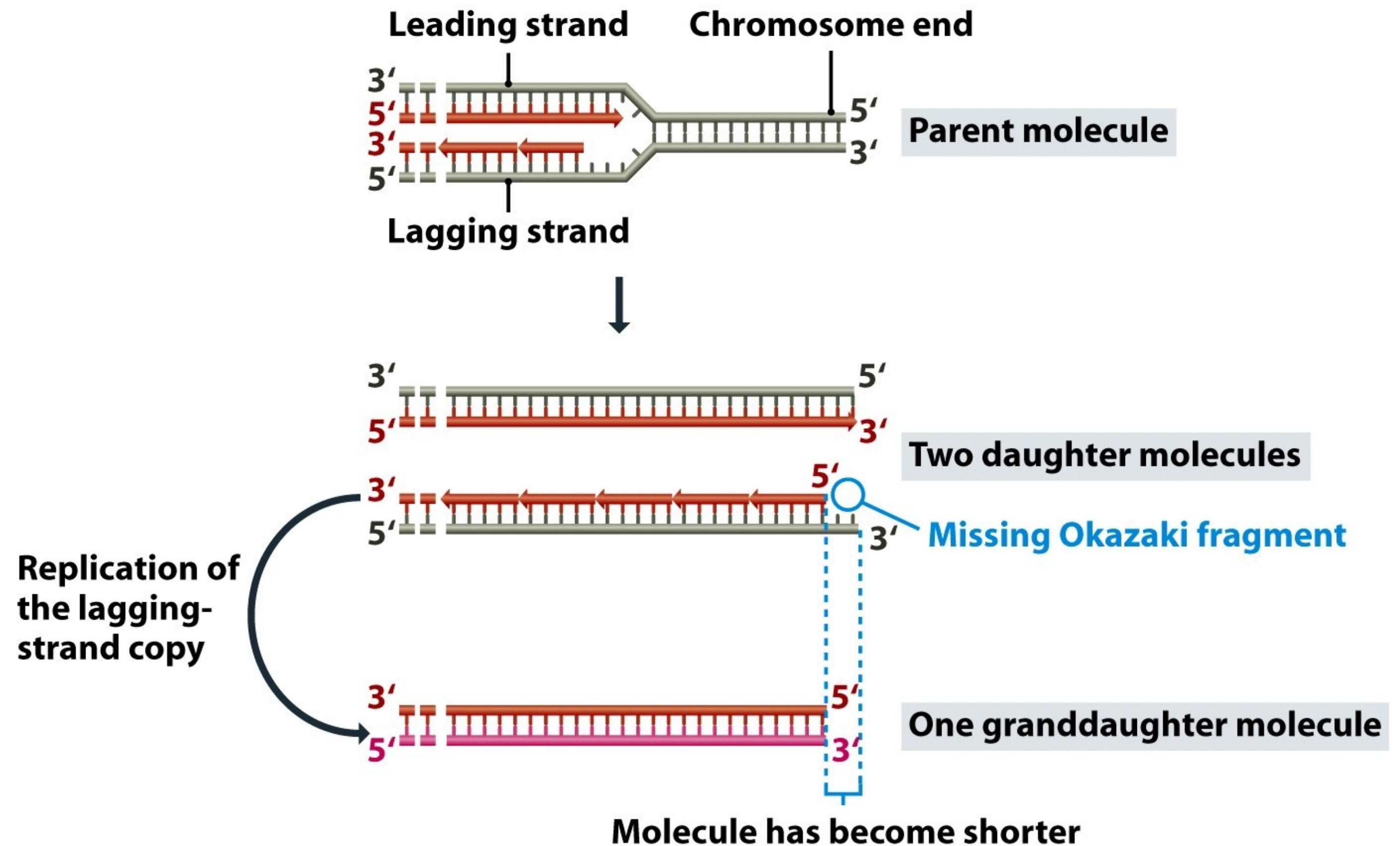
Na nici nieciągłej trzeba co pewien odcinek ponawiać syntezę startera – fragmenty Okazaki



# Problem zakończenia replikacji DNA liniowego

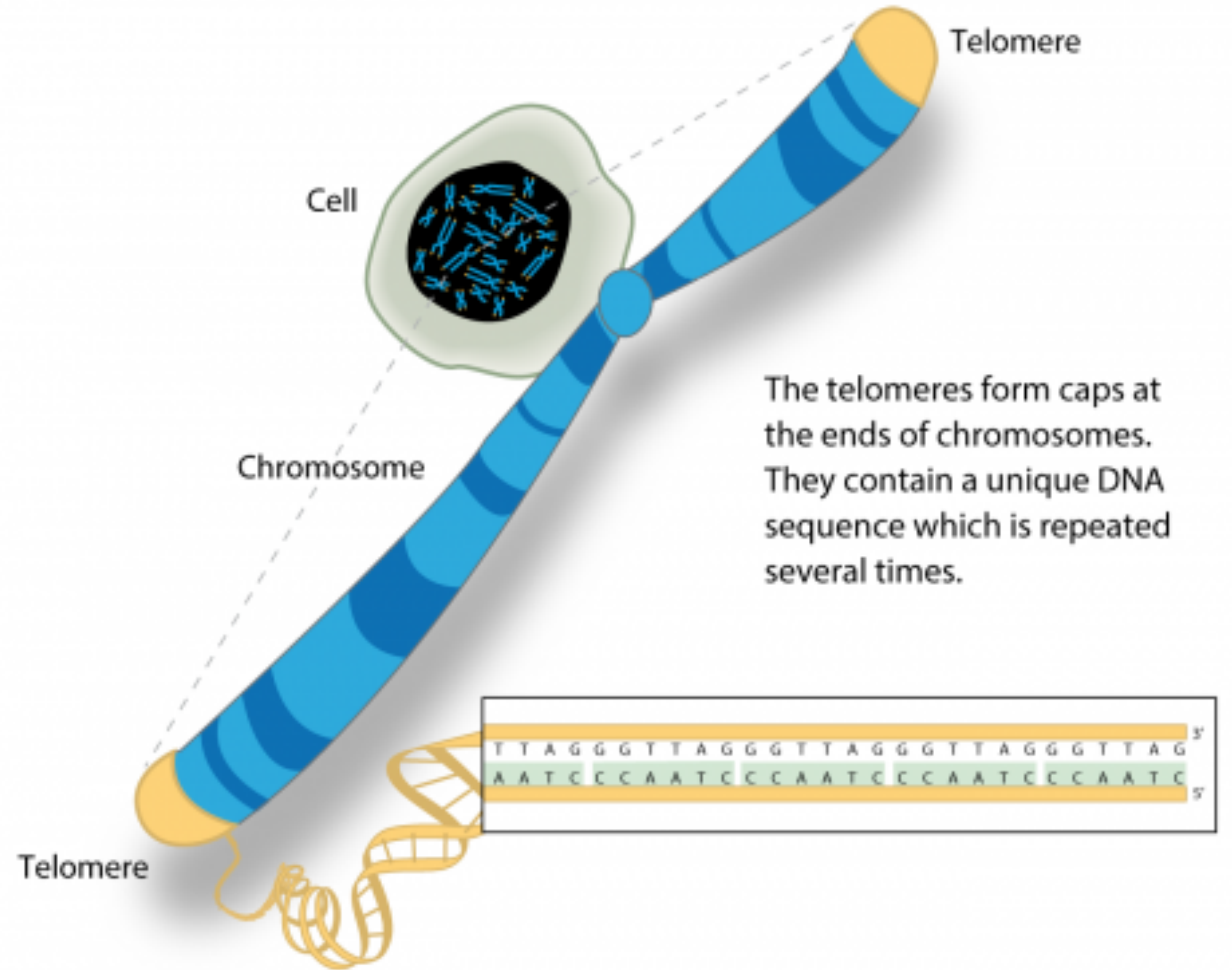
- Na końcu cząsteczki nie ma skąd zacząć nowego fragmentu Okazaki na nici opóźnionej
- Cząsteczka potomna będzie skrócona

## The final Okazaki fragment cannot be primed



# Telomery

- Końce chromosomów (gr. *telos*)
- Sekwencje powtórzone (u człowieka TTAGGG)
  - u człowieka ok. 2500 powtórzeń
- Skracają się przy każdym podziale komórki
  - u człowieka od ~11 kb do ~4 kb
- W niektórych komórkach mogą jednak być odtwarzane dzięki aktywności **telomerazy**



© The Nobel Committee for Physiology or Medicine 2009

Illustration: Annika Röhl

# Telomeraza

- Telomeraza może wydłużać telomery wykorzystując fragment RNA
- Skracanie telomerów ogranicza liczbę podziałów niektórych komórek
- Aktywacja telomerazy związana jest z unieśmiertelnianiem komórek nowotworowych
- Istnieją też alternatywne sposoby wydłużania telomerów (oparte na rekombinacji)

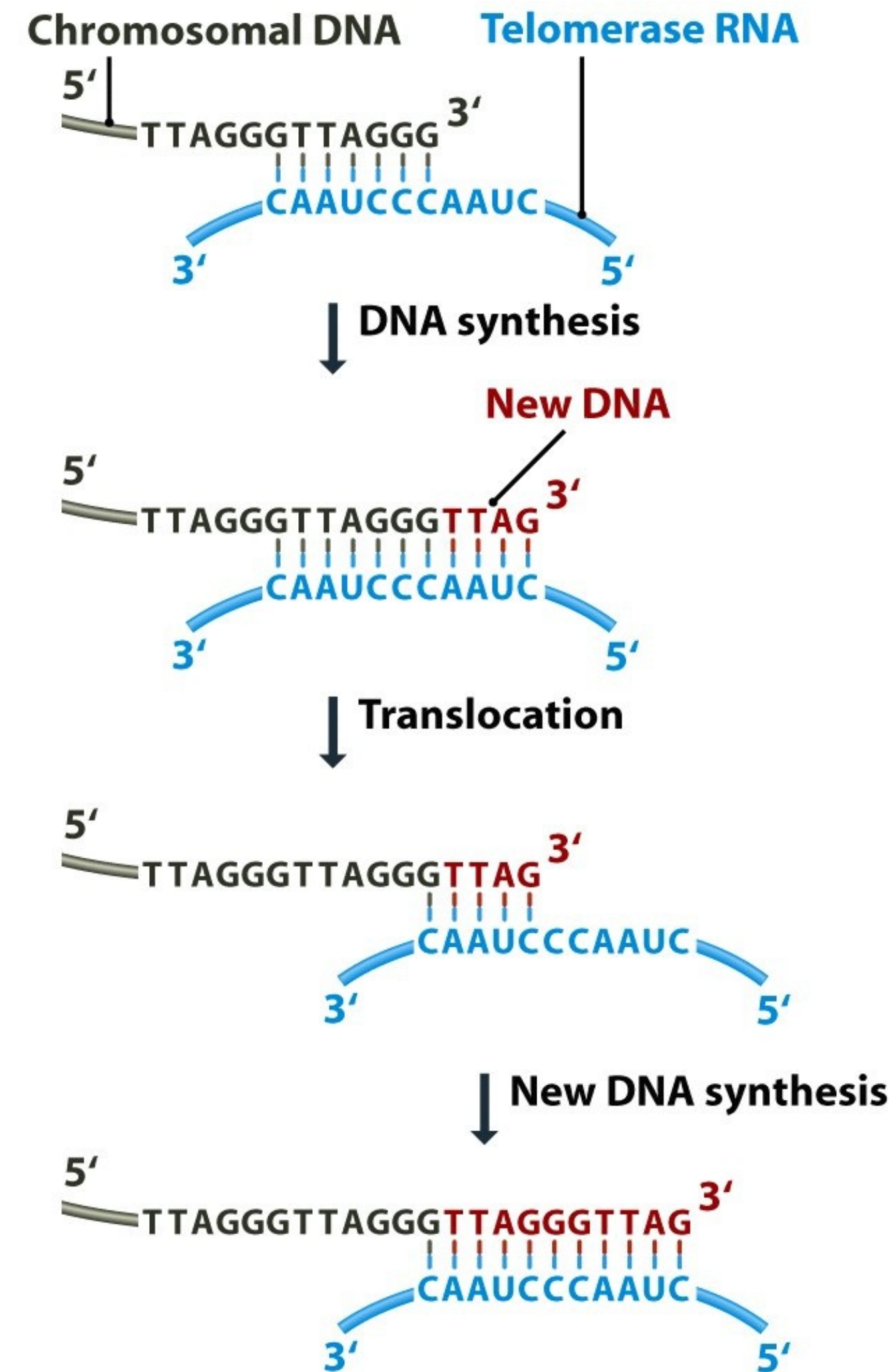


Figure 15-25 Genomes 3 (© Garland Science 2007)

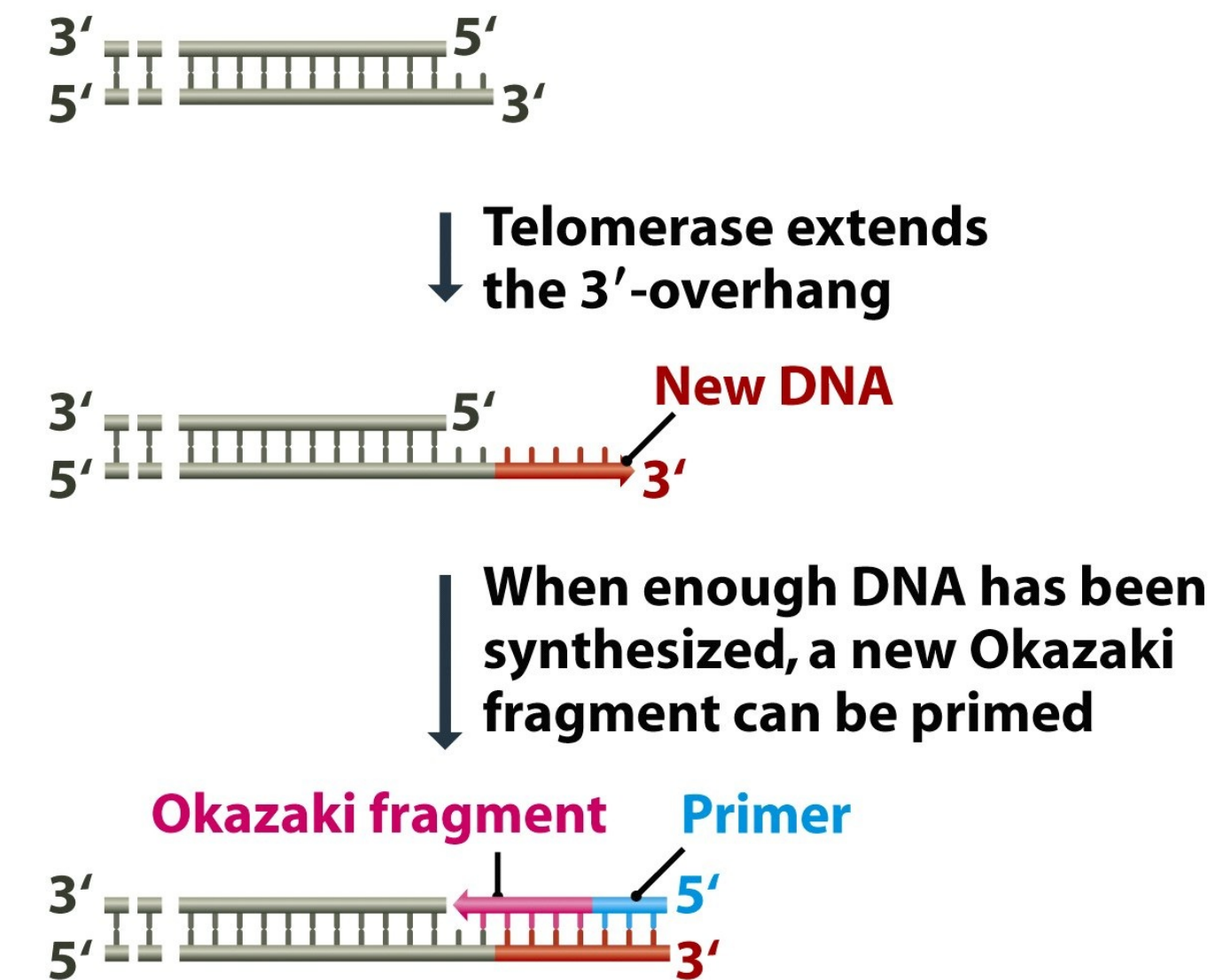
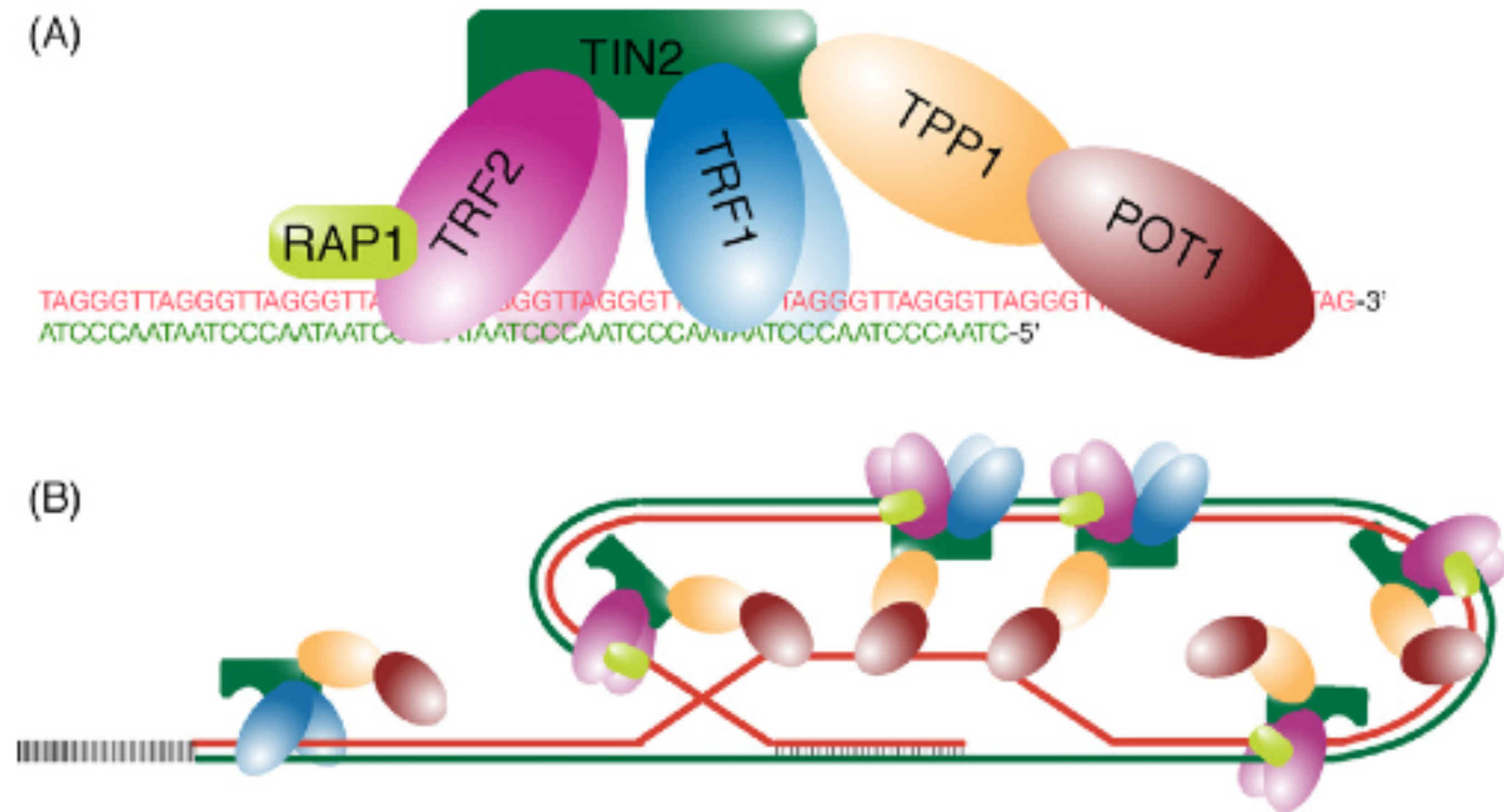


Figure 15-26 Genomes 3 (© Garland Science 2007)

# Kompleks chroniący końce chromosomów

- Shelterin (ang. shelter = schronienie)
- Pozbawienie telomerów białek indukuje odpowiedź naprawy uszkodzeń DNA
  - chromosom bez telomeru nieodróżnialny od chromosomu pękniętego
- Druga podstawowa funkcja telomerów - ochrona końców chromosomów przed działaniem systemów naprawy pęknięć dwuniciowych



# Telomery a starzenie

---

- Komórki somatyczne mają ograniczoną liczbę możliwych podziałów – granica Hayflicka
- Komórki linii płciowej (i macierzyste) dzielą się bez ograniczeń
- Granica Hayflicka związana jest ze skracaniem się telomerów
  - Aktywacja telomerazy wystarcza do unieśmiertelnienia i umożliwienia nieograniczonych podziałów



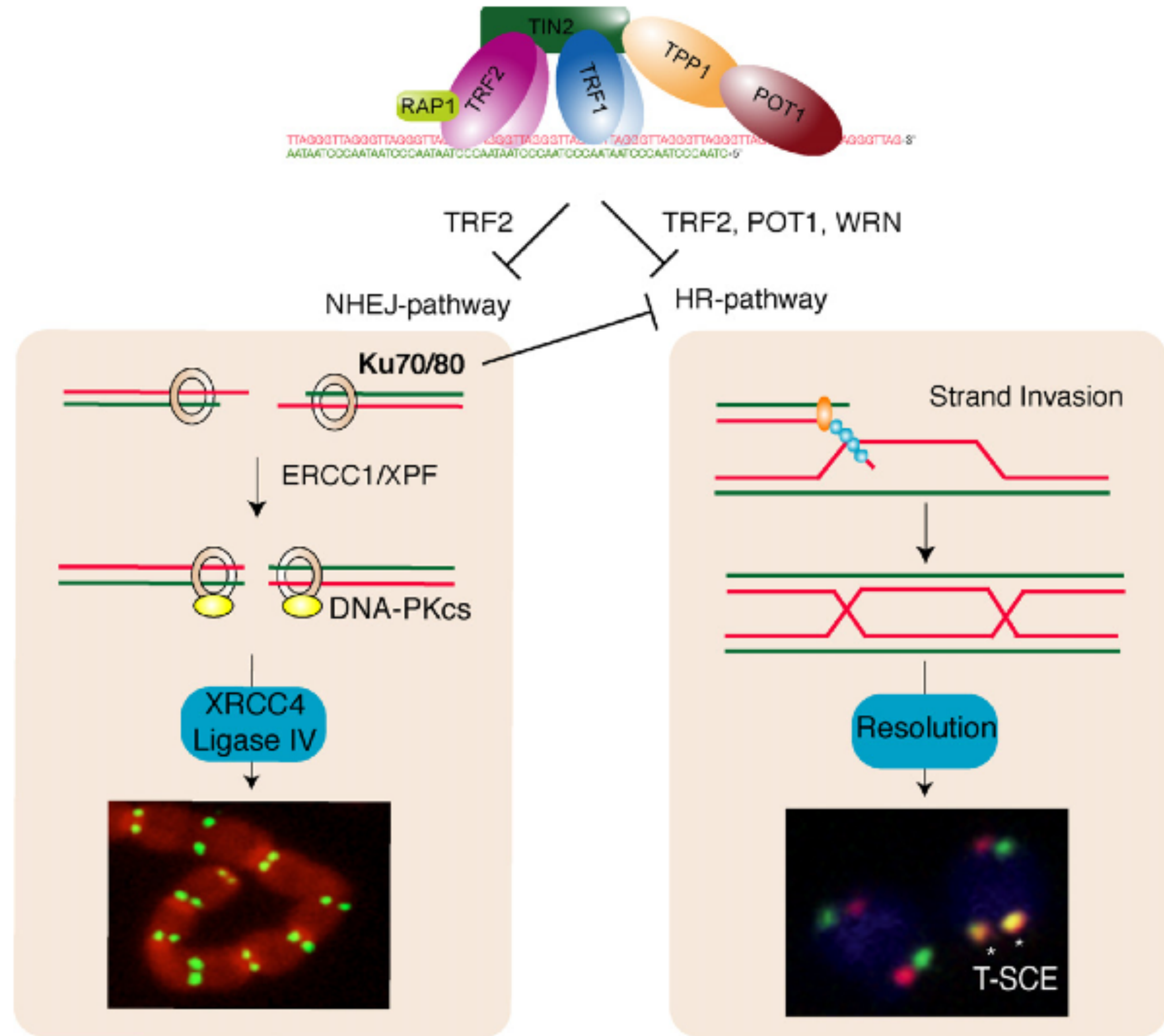
# Los komórki, która utraciła telomery

---

- Aktywacja szlaków odpowiedzi na uszkodzenia DNA
- Sygnał uszkodzeń genomowych – zastopowanie cyklu komórkowego (tzw. kryzys replikacyjny)
- Ograniczenie zdolności podziałowej jest ważnym mechanizmem ochronnym
  - Zapobieganie nowotworom
  - Utrzymywanie zróżnicowania klonalnego populacji komórek macierzystych

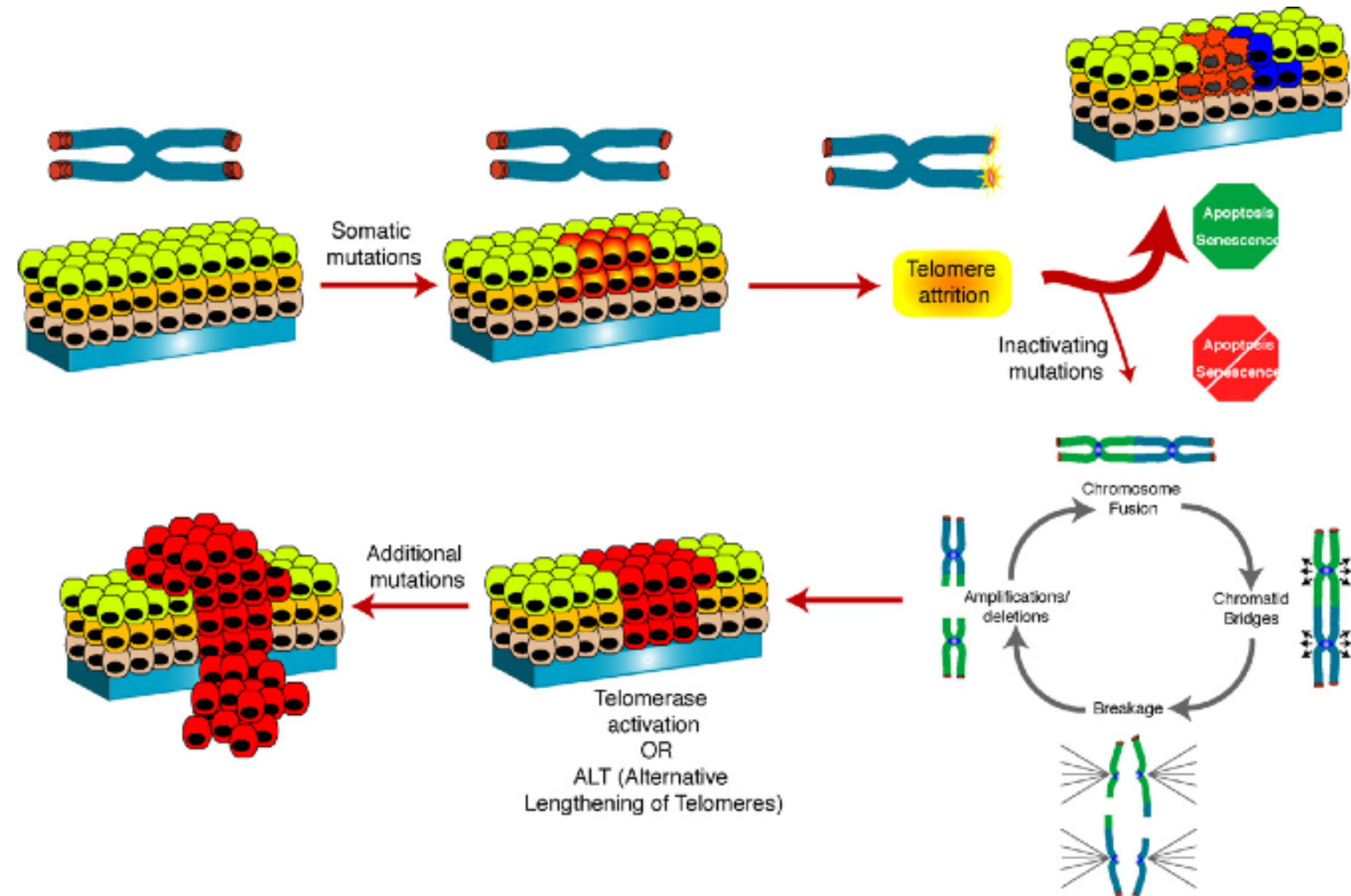
# Telomery a odpowiedź na uszkodzenia DNA

- Kompleks shelterin hamuje odpowiedź na pęknięcia DNA
- Chromosomy bez telomerów stają się substratami dla szlaków naprawy pęknięć dwuniciowych (DSBR)
- Prowadzi to do rearanżacji genomu



# Telomery a nowotwory

- W komórkach z defektywnym szlakiem odpowiedzi na uszkodzenia DNA (np. defekty p53) komórki ze skróconymi (lub uszkodzonymi) telomerami wciąż się dzielą
- Efektem są rearanżacje chromosomów (fuzje, translokacje)
- W komórkach nowotworowych ponowna aktywacja telomerazy



# Telomery a starzenie

- U drożdży defekt telomerazy – ustanie podziałów po kilku pokoleniach
- U roślin, bezkręgowców i myszy – podobnie (defekt po kilku pokoleniach)
- U człowieka – nawet częściowa utrata telomerazy (heterozygota) powoduje poważne defekty:
  - niedokrwistość
  - defekty układu odpornościowego
  - zwłóknienie płuc

## Telomerase complex

### hTERT mutations:

AD DC:	BMF:
P721R	G202A
K902N	C412T
R979W	G682D
F1127L	G694A

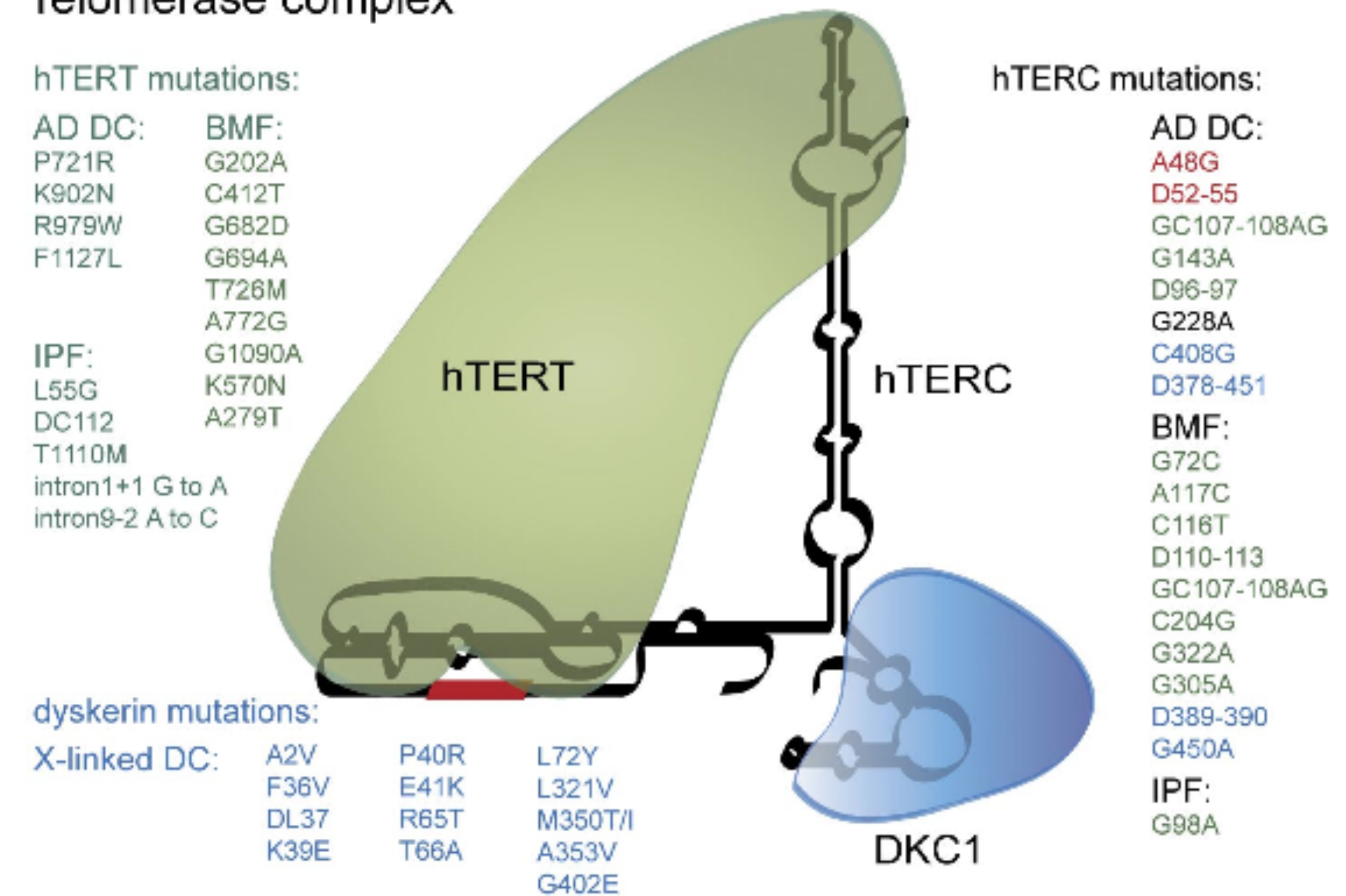
IPF:	G1090A
L55G	K570N
DC112	A279T
T1110M	
intron1+1 G to A	
intron9-2 A to C	

### dyskerin mutations:

X-linked DC:	A2V	P40R	L72Y
	F36V	E41K	L321V
	DL37	R65T	M350T/I
	K39E	T66A	A353V
			G402E

### hTERC mutations:

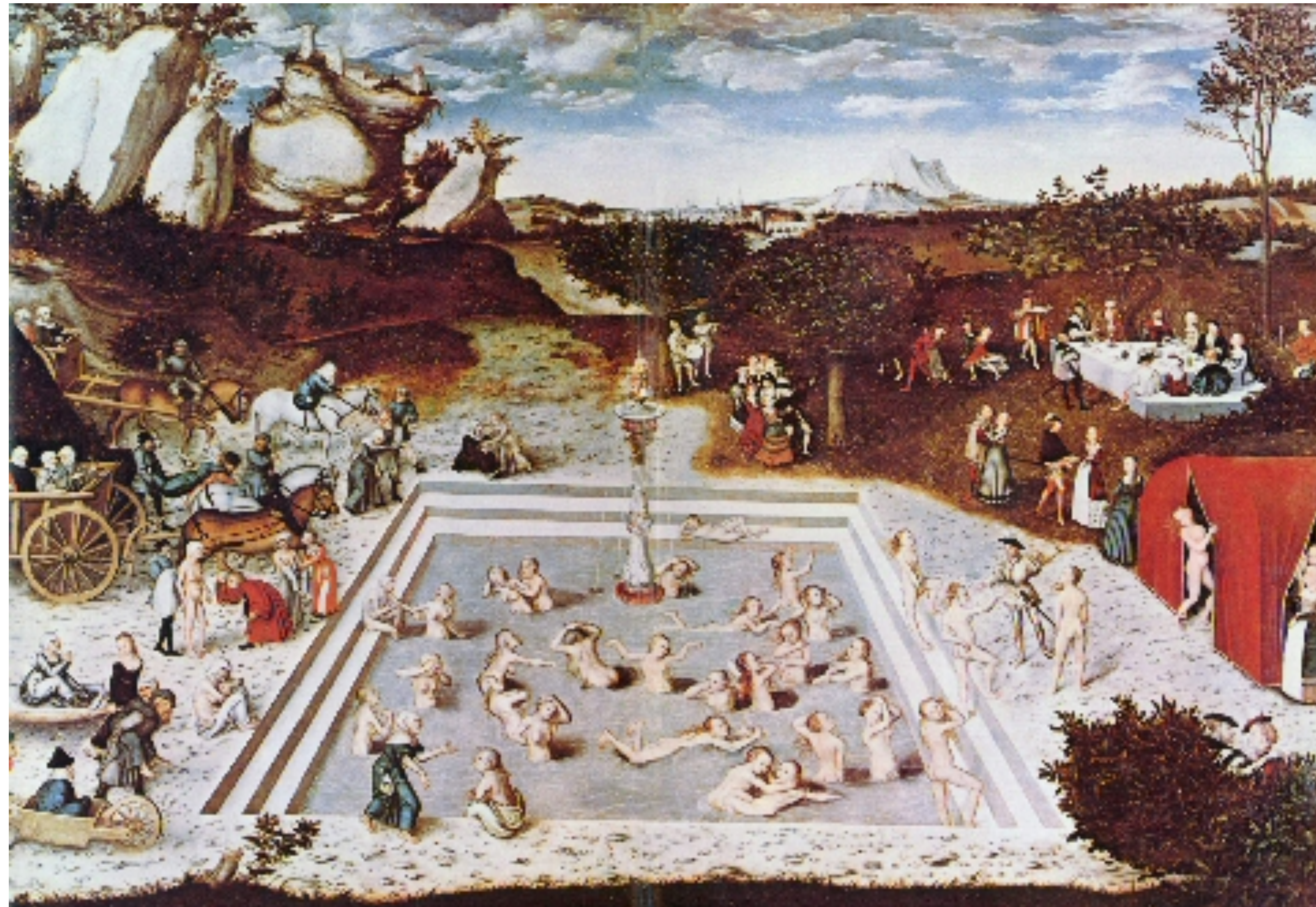
AD DC:
A48G
D52-55
GC107-108AG
G143A
D96-97
G228A
C408G
D378-451
BMF:
G72C
A117C
C116T
D110-113
GC107-108AG
C204G
G322A
G305A
D389-390
G450A
IPF:
G98A



# Co nam może dać telomeraza

---

- Wieczna młodość??
- Leki przeciwnowotworowe?



# Wieczna młodość?

---

- Starzenie się komórek somatycznych, nie dzielących się (np. układ nerwowy) – nie zależy od telomerów
- Telomery odgrywają rolę w starzeniu się komórek macierzystych i komórek układu odpornościowego
- Skracanie telomerów jest ważnym mechanizmem przeciwnowotworowym
- Systemy podtrzymujące stabilność DNA komórek somatycznych nie są lepsze, niż jest to absolutnie niezbędne (teoria “*disposable soma*”)

# “Magiczna” telomeraza



So now you know why RENEUE™ is such a paradigm-shifting product. It delivers the exact enzymes that degrade past your 25th birthday. It's just like bringing a dying plant back to life with just some water and fertilizer. **RENEUE™ is the "water and fertilizer that your cells need to flourish."**

## "But is it easy to use?"

**Yes! RENEUE™ is available as a 30-milliliter (30cc), single-dose liquid.** This single vial of RENEUE™ represents a **"full-body cellular reset" for a full-grown adult.** RENEUE™ is taken orally every 6 months. You can drink the product right from the bottle, or mix it into your favorite beverage. **It doesn't get easier than that!**

(RENEUE™ is sold as a dietary supplement only, and is not sold to treat, prevent, diagnose, or cure any diseases or illnesses. Please consult a physician before taking this or any dietary supplement. If you are pregnant or nursing you should be aware that RENEUE™ contains grain alcohol to extend shelf life--equivalent to drinking 1 shot of 80-proof alcohol. )

JAN  
MARINI  
SKIN RESEARCH®

[Where To Buy](#) : [About Jan Marini](#) : [Skin Care Management System](#) : [Products](#) : [News](#) : [Testimonials](#) : [Contact Us](#)

AGE INTERVENTION®  
Regeneration Booster  
Reset Your Cells' Aging Clock!

- Overview •
- Face Cream •
- Face Serum •
- Hands •
- Eye Cream •
- Regeneration Booster •

The Science of Topical Telomerase Enzyme Therapy

A clock that regulates aging.

Your appearance follows that same genetic lifespan as determined by your telomeres. Telomeres deplete

RéVive.  
RESEARCH. RENEWAL. RESULTS.™

## PEAU MAGNIFIQUE

**Peau Magnifique Resets Your Skin's Aging Clock...**

Peau Magnifique. Big words for even bigger results in bio-engineered skincare. RéVive continues to push the envelope further from the scalpel to the test tube. Peau Magnifique resets your skin's "aging clock" by a minimum of five years. Telomerase converts resting adult stem cells to newly minted skin cells, i.e. recruits youth. The results are incredible and life changing.

What you will immediately notice is; Increased glow with a more robust appearance. A smoother, more even skin tone. Will reduce redness and inflammation.

Long-term you will have: Stimulated generation of new skin cells. Firmer skin with a 45% reduction in wrinkles. Increased long-term skin clarity.

**The Peau Magnifique will be presented in our limited edition luxury gift box.**

**Complimentary Revive Deluxe Travel Set with your order**

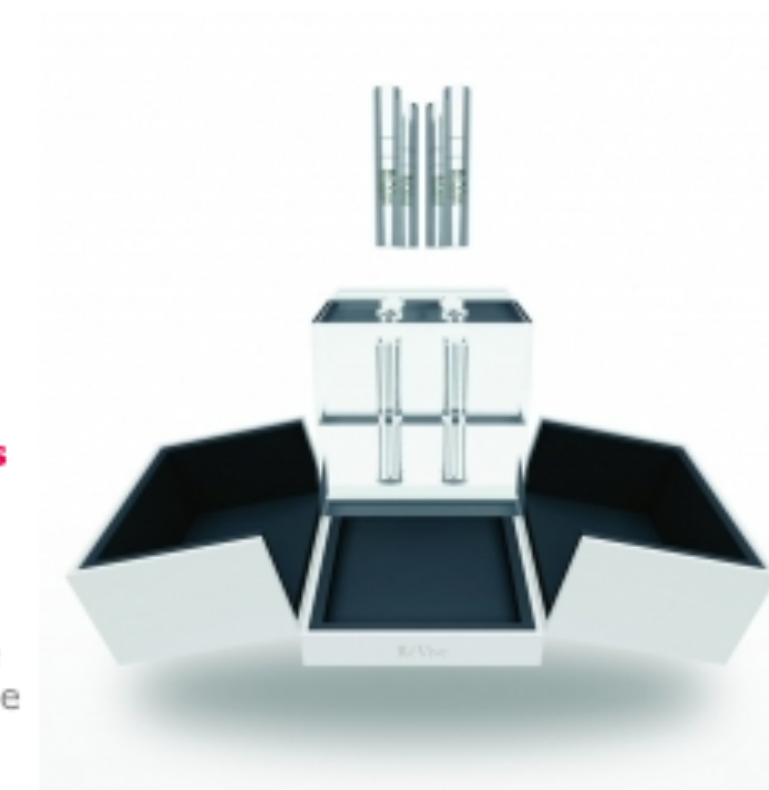
**9 Bonus Awards**

**Reference: RV-401-PM**

**£875.00**

**Exportable Info**

Select Currency:



# “Magiczna moc telomerazy” c.d.

STRONA GŁÓWNA > KOSMETYKI > PRZECIWMARSZCZKOWA KURACJA Z TELOMERAMI W TLE

## Przeciwmarszczkowa kuracja z telomerami w tle

09-03-2010



zmien rozmiar tekstu **A<sup>+</sup>** **A<sup>-</sup>**

**Dr Irena Eris wprowadza na rynek nową linię kosmetyków dla dojrzałych kobiet. Seria Telomeric wykorzystuje mechanizmy działania telomerów w procesie redukcji zmarszczek i widocznego odmładzania skóry.**

Telomery - z greckiego telos „koniec” + meros „część” - to specyficzne czapeczki znajdujące się na końcach chromosomów, które chronią DNA przed uszkodzeniami. Bez nich chromosomy ulegałyby skracaniu przy każdym kolejnym podziale komórki. Wraz z każdym podziałem telomery ulegają skróceniu - są więc swoistym zegarem molekularnym odmierzającym, ile razy komórka może się podzielić. Gdy telomery ulegają skróceniu, komórki się starzeją.

Odkrycie mechanizmu działania telomerów zostało uhonorowane Nagrodą Nobla 2009 w dziedzinie fizjologii i medycyny. Badania nad telomerami przyczyniły się do bliższego poznania mechanizmów starzenia się organizmu, nowotworzenia, niektórych chorób dziedzicznych. Teraz odkrycie to znalazło także swoje zastosowanie w kosmetyce. Aktywny składnik kosmetyków z nowej linii - Telomeric, ma utrzymywać telomery w dobrym stanie, a przez to opóźnić wejście w fazę starzenia fibroblastów.



Seria TELOMERIC polecana jest kobietom po 60 roku życia. Według producenta kosmetyki zapewnią sprężyste, wyraziste kontury twarzy oraz jednolity kolor skóry, bez bruzd, rumienia, rozszerzonych porów i przebarwień.

OPRAC.: SENIOR.PL

Zastrzeżenia odpowiedzialności

POWIADOM ZNAJOMEGO DODAJ LINK WERSJA DO DRUKU KANAŁ RSS



# Terapie przeciwnowotworowe

---

- Telomeraza jest aktywna w >90% nowotworów
- Inhibitory telomerazy



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

"for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase"



Photo: Gerbil, Licensed by Attribution Share Alike 3.0

**Elizabeth H. Blackburn**

🕒 1/3 of the prize

USA

University of California  
San Francisco, CA, USA



Photo: Gerbil, Licensed by Attribution Share Alike 3.0

**Carol W. Greider**

🕒 1/3 of the prize

USA

Johns Hopkins University  
School of Medicine  
Baltimore, MD, USA



Photo: Jussi Pulkkonen

**Jack W. Szostak**

🕒 1/3 of the prize

USA

Harvard Medical School;  
Massachusetts General  
Hospital  
Boston, MA, USA;  
Howard Hughes Medical  
Institute