

Forskning på enkle modellorganismer har gitt dramatiske gjennombrudd i forståelsen av vekstregulering i normale celler og i kreftceller

Nobelprisen i fysiologi eller medisin 2001

Årets nobelpris i fysiologi eller medisin er tildelt Leland Hartwell, Tim Hunt og Paul Nurse for deres oppdagelser av sentrale regulatorer av cellesyklus.

Leland Hartwell (f. 1939) (Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle) fikk prisen for identifisering av gener som har sentrale roller ved påbegynnelsen av en cellesyklus og i tillegg for oppdagelsen av mekanismer som bestemmer rekkefølgen av de forskjellige fasene i cellesyklus.

Tim Hunt (f. 1943) (Imperial Cancer Research Fund, London) fikk prisen for sin banebrytende oppdagelse og karakterisering av sykliner, som er proteiner som regulerer cellesyklus.

Paul Nurse (f. 1949) (Imperial Cancer Research Fund, London) fikk prisen for oppdagelser av sentrale regulatormolekyler for cellesyklus, særlig en syklinavhengig kinase som driver cellen gjennom cellesyklus.

Prisvinnere har det felles at de gjorde sine nå berømte oppdagelser i enkle modellorganismer, men deres arbeid har hatt vidtrekkende betydning for vår forståelse av høyerestående cellers vekstkontroll. Lee Hartwell var først ute av de tre da han karakteriserte hvordan enkelte gener i vanlig bagegjær (*Saccharomyces cerevisiae*) dramatisk påvirket cellenes vekstmønster (1). Det var da allerede godt kjent at for å vokse og dele seg, måtte cellene gå gjennom et fast program som bestod av DNA-replikasjon (S-fase) etterfulgt av kjernedeling (mitose) og påfølgende celledeling (cytokinese). Etter mitose, men før S-fase, var det en periode som ble kalt G1, mens perioden mellom S og mitose ble kalt G2. Alle celler, fra bakterier til humane celler, går gjennom syklusen G1-S-G2-M-G1-etc. for å kunne dele seg og bli til to celler. Hartwell oppdaget at det finnes et punkt i G1 der det avgjøres hvorvidt cellen skal gå gjennom en ny syklus eller ikke. Han kalte dette punktet START og karakteriserte gener som deltok i denne avgjørelsen. Det viktigste av disse var CDC28 (Cell Division Cycle mutant nr. 28).

Kort tid etter startet Paul Nurse tilsvarende arbeid med en annen gjærtype, fisjonsgjæren *Schizosaccharomyces pombe*, og han oppdaget og karakteriserte en rekke proteiner som regulerte vekst og cellesyklus. Det viktigste av dem var en proteinkinase som virket gjennom å fosforilere andre regulatorproteiner. Det aktuelle genet, kalt *cdc2* av Nurse (2), viste seg å tilsvare Hartwells CDC28 i bagegjær.

Tim Hunt var opptatt av syntese og degradering av proteiner med en funksjon i celle-

syklus. Han arbeidet med mange forskjellige modellsystemer, fra humane celler til gjær. Men det var i celler fra kråkebolle han oppdaget et kompleks av proteiner som hadde avgjørende betydning for regulering av cellesyklus. Ett av proteinene i dette komplekset ble syntetisert i visse faser av cellesyklus og brutt ned i mitose, før cellen igjen gikk løs på en ny syklus. Fordi konsentrasjonen av proteinet varierte gjennom cellesyklus, ble det kalt for syklin (3). Senere undersøkelser viste at proteinene oppdaget i gjærceller av Hartwell (CDC28) og Nurse (*cdc2*) finnes nettopp i slike komplekser, der de binder seg til syklin for i det hele tatt å være aktive. I dag vet vi at alle eukaryote celler regulerer sin vekst ved hjelp av *cdc2*-liknende kinaser, kalt «cyclin dependent kinases» (cdk). Nurse viste at CDC2-genet fra humane celler kan erstatte *cdc2*-genet i en gjær-celle og demonstrerte dermed at *cdc2*-kinasen er involvert i reguleringsmekanismer som er bevart gjennom millioner av år med utvikling.

Under visse forhold er det ønskelig at cellen stopper i cellesyklus, for eksempel når kromosommaterialet DNA er skadet. Det finnes en rekke mekanismer som midlertidig stopper cellesyklus når noe går galt underveis. Slike mekanismer ble gitt navnet «checkpoints» av Leland Hartwell og han beskrev hvordan mekanismene måtte virke (4). I dag er det identifisert en rekke forskjellige checkpoint-mekanismer som sørger for at sekvensen S-mitose-S-mitose-etc. stopper opp dersom noe går galt underveis. For eksempel er det ønskelig at mitosen stoppes dersom cellen ikke har gjennomgått en vellykket S-fase med duplisering av kromosomene. Bortfall av et slikt «checkpoint» gjør at de to dattercellene ikke får et komplett sett med kromosomer, noe som kan lede til celledød og til kreft.

De opprinnelige oppdagelsene fra 20–30 år tilbake i tiden kan i dag virke primitive og enkle, men den gang representerte de dramatiske gjennombrudd i vår forståelse og pekte også ut den veien som er fulgt siden med å anvende enkle modellorganismer til å løse komplekse problemer. Vi vet nå at vekst av humane celler er styrt av en rekke forskjellige cdk-proteiner som kombineres med et enda større sett med sykliner. Prisvinnerens arbeid har vært en nødvendighet for dagens forståelse av hvordan celler regulerer sin vekst og hvordan unormal vekst kan lede til sykdom. Et kjennetegn ved nesten alle kreftformer er at de har en defekt kontroll av cellesyklus, og det dreier seg ofte om feilregu-

lering av syklinaktivitet eller bortfall av checkpoints. Det er spesielt interessant å merke seg at de første studiene av gjærmutanter for 30 år siden ledet til store gjennombrudd i forståelsen av kreft, noe Paul Nurse, som nåværende direktør av Imperial Cancer Research Fund, tidlig var klar over (5). Denne innsikt gir oss viktig lærdom om langsiktigheten av epokegjørende forskning og om hvilke forskningsprosjekter vi i dag bør satse på, dersom vi har som ambisjon å gjøre viktige og originale oppdagelser.

Erik Boye

Beáta Grallert

Avdeling for cellebiologi
Institutt for Kreftforskning
Det norske Radiumhospitalet
Montebello
0310 Oslo

Erik Boye (f. 1947), siv.ing. i fysikk, dr.philos. i strålingsbiologi, er forsknings sjef ved Radiumhospitalet og har arbeidet med regulering av cellesyklus i gjærceller og i bakterier i 20 år.

Beáta Grallert (f. 1966), PhD i genetikk, er forsker ved Radiumhospitalet, finansiert av Den Norske Kreftforening, og har arbeidet med cellesyklus i gjærceller i ti år. Begge har arbeidet i laboratoriet til Paul Nurse, Grallert i fire år.

Litteratur

1. Hartwell LH, Culotti J, Pringle JR, Reid BJ. Genetic control of the cell division cycle in yeast. *Science* 1974; 183: 46–51.
2. Nurse P, Bisset Y. Gene required in G1 for commitment to cell cycle and in G2 for control of mitosis in fission yeast. *Nature* 1981; 292: 558–60.
3. Evans T, Rosenthal ET, Youngblom J, Distel D, Hunt T. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell* 1983; 33: 389–96.
4. Hartwell LH, Weinert TA. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science* 1989; 246: 629–34.
5. Nurse P. Yeast aids cancer research. *Nature* 1985; 313: 631–2.