

Fisiologia e Medicina: le molecole chiave del ciclo cellulare

Il premio Nobel per la fisiologia e la medicina è stato assegnato a un ricercatore americano (Leland H. Hartwell) e a due inglesi (R. Timothy Hunt e Paul M. Nurse) per le loro scoperte sui «regolatori chiave del ciclo cellulare». Un altro passo verso la comprensione di uno dei problemi di frontiera della biologia: i meccanismi che controllano la produzione delle cellule negli organismi eucarioti.

I processi di accrescimento di una cellula, la duplicazione dei suoi cromosomi, la loro separazione e distribuzione nelle cellule figlie sono coordinati nel ciclo cellulare. Una mancanza di controllo nel ciclo cellulare può portare a alterazioni nei cromosomi dello stesso tipo di quelle viste nelle cellule cancerose. Perciò si spera che, a lungo termine, questo possa aprire nuove possibilità per il trattamento del cancro.

Già alla fine degli anni Sessanta, Leland Hartwell aveva capito che si poteva studiare il ciclo cellulare con metodi genetici. In una serie di esperimenti condotti negli anni 1970-71, aveva isolato cellule del lievito *Saccharomyces cerevisiae* in cui erano alterati i geni che controllano il ciclo cellulare. In seguito identificò più di cento geni specificamente implicati nel controllo del ciclo cellulare, chiamati geni CDC (*cell division cycle genes*). Uno di questi geni, chiamato CDC28, controlla il



R. Timothy Hunt (1943-)
Inglese, lavora a Londra
presso l'Imperial Cancer
research Fund.

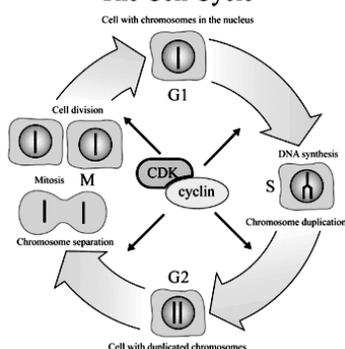
primo passo nella progressione attraverso la fase G1 e fu perciò chiamato *start*. Hartwell ha anche introdotto il concetto di *checkpoint*: una serie di controlli che intervengono arrestando il ciclo quando il DNA è danneggiato, per dargli il tempo di ripararsi prima che inizi la fase successiva del ciclo, e garantiscono anche un ordine corretto tra le fasi del ciclo cellulare.

Paul Nurse ha seguito l'approccio genetico di Hartwell, studiando però *Schizosaccharomyces pombe* e scoprendo, a metà degli anni Settanta, il gene CDC2 e la sua funzione chiave nella transizione dalla fase G¹ alla mitosi M. CDC2 aveva anche una funzione più generale: era identico al gene *start* che controllava la transizione da G1 a S e regolava diverse fasi del ciclo cellulare. Nel 1987 isolò il gene corrispondente nell'uomo, chiamato più tardi CDK1 (kinasi ciclino dipendenti). Nurse mostrò anche che l'attivazione della CDK dipende dalla presenza o meno di gruppi fosfato nelle proteine (fosforilazione reversibile) e che questa famiglia di molecole è presente nell'uomo.

All'inizio degli anni Ottanta Timothy Hunt ha scoperto le cicline, proteine formate e degradate durante ogni ciclo cellulare, così chiamate perché il loro livello varia periodicamente durante il ciclo. Le cicline si legano alle molecole CDK perciò ne regolano l'attività e scelgono le proteine che devono essere fosforilate. La scoperta della ciclina, che fu compiuta usando come sistema modello il riccio di mare *Arbacia*, fu il risultato delle scoperte di Hunt che questa proteina era degradata periodicamente nel ciclo cellulare. La periodica degradazione della proteina è un importante meccanismo di controllo generale del ciclo cellulare. Più tardi Hunt scoprì le cicline in altre specie; circa 10 diverse cicline sono state trovate nell'uomo.

La quantità di molecole CDK è costante durante il ciclo cellulare, ma la loro attività varia a causa della funzione di regolazione svolta dalle cicline. In estrema sintesi, si può dire che l'azione combinata di CDK e cicline guida la cellula da una fase del ciclo a quella successiva: le molecole CDK possono essere paragonate a un motore e le cicline al dispositivo che controlla il suo funzionamento.

The Cell Cycle



Il ciclo cellulare consiste di parecchie fasi. Nella fase G1 la cellula cresce. Quando ha raggiunto una certa dimensione entra nella fase S, in cui avviene la sintesi del DNA (relicazione). Nella fase G2 la cellula controlla che la replicazione del DNA sia completata e si prepara per la divisione cellulare. I cromosomi si separano (M, mitosi) e la cellula si divide. Dopo la divisione la cellula è di nuovo in G1 e il ciclo è completato.



photo: Ralf Petterson
Leland H. Hartwell (1939-)
Statunitense, lavora presso
il Fred Hutchinson Cancer
Research Center, a Seattle
(Washington).



photo: Ralf Petterson
Paul M. Nurse (1949-)
Inglese, lavora a Londra
presso l'Imperial Cancer
research Fund.

Maria Cristina Speciani