

№19 2002 год НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ 2001 ГОДА ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ ПРИСУЖДЕНА ЗА УСПЕХИ В ИЗУЧЕНИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Лауреатами премии «Ключевые регуляторы клеточного цикла» стали Л.Хартвелл (Leland Hartwell), США, Т.Хант (Timothy Hunt), Англия и П.Нерс (Paul Nurse), Англия. Клеточный цикл представляет собой чередование фаз: G1 (каждая из гомологичных хромосом представлена одной копией); S (синтез сестринских хромосом); G2 (синтез сестринских хромосом закончен) и M (митоз — формирование веретена и расхождение хромосомных наборов). Л.Хартвеллом у дрожжей *S. cerevisiae* был открыт класс генов, продукты которых участвуют в контроле перехода G1-S, называемом также «Старт» (1). Последующее молекулярное изучение одного из таких генов — *cdc28* — показало, что его продукт — это протеинкиназа, активность которой регулируется циклинами. Позднее этим же автором было найдено обобщение свойств точки «Старт», которое касалось уже не только перехода G1-S, но также и перехода G2-M — концепция «check-points» (точек контроля) (2). Существо явления заключается в обнаружении класса условных мутаций, проявляющихся на фоне действия мутагена и приводящих к летальному митозу в этих условиях. Такие мутации отличаются от мутаций по процессу репарации тем, что их нормальные аллели вызывают задержку клеточного цикла на «точках контроля» при наличии мутагена, в то время как условные мутации по репарации такой задержки не вызывают. Таким образом, «точки контроля» клеточного цикла представляют собой механизм, который предохраняет делящиеся клетки от летального митоза, останавливая деление и давая время системе репарации для восстановления поврежденных ДНК.

П.Нерсом, работавшим на другом виде дрожжей (*S. pombe*), были найдены мутации *wee1*, *cdc25* и *cdc2*, изменяющие критический размер клеток, при достижении которого происходит переход G2-M (3). Соответствующие гены кодируют протеинкиназу, фосфатазу и протеинкиназного партнера циклина В. Ген *cdc2* по первичной структуре гомологичен (63%) гену *cdc28* *S. cerevisiae* и может быть функционально замещен последним. При детальном изучении оказалось, что *cdc2* также вовлечен и в контроль G1-S-перехода. У млекопитающих, согласно новой номенклатуре, гомолог гена *cdc2* обозначается как *cdk1*, а продукт — p34.

Другая линия исследований регуляции клеточного цикла представлена Т.Хантом. Из экспериментов по микроинъекционному переносу цитоплазмы между ооцитами лягушки, находящимися на различных стадиях клеточного цикла, а также из экспериментов по слиянию клеток млекопитающих, находящихся на разных стадиях клеточного цикла, стало ясно, что существует цитоплазматический фактор, вызывающий переход клеток к митозу, названный MPF (maturation promoting factor) — название отражает его способность вызывать мейоз в ооцитах лягушки в отсутствие гормона прогестерона. Как оказалось, MPF состоит из двух субъединиц — каталитической субъединицы, гомологичной *Cdc2*, и периодически синтезируемой и распадающейся субъединицы, названной циклином В.

Заслуга Т.Ханта состоит в том, что он показал периодический распад циклина В в клеточном цикле (4), первым клонировал ген циклина В у морского ежа *Arbacia* (5) и нашел гомологичные гены у других организмов.

В целом успех этого направления был основан на удобстве генетического объекта (у дрожжей имеются гаплоидные штаммы, в которых индуцированные мутации проявляются без дополнительных скрещиваний, что позволяет осуществлять отбор среди индивидуумов порядка 10^6 (для других эукариот этот параметр существенно ниже — 10^4). Отсутствие хорошей цитологии у этих объектов не помешало исследованиям, так как оказалось возможным охарактеризовать стадию клеточного цикла, на которой сказывается эффект мутации, простым размером клеток (размер почки у *S. cerevisiae* и размер дочерней клетки у *S. pombe*). Это позволило создать коллекции *cdc* (cell division cycle) мутантов, насчитывающие сотни мутаций, и затем выбрать среди них наиболее интересные (6, 7).

Более подробная информация об устройстве клеточного осциллятора (циклин В/*cdc2*-комплекс и белки, взаимодействующие с этим комплексом), функциях MPF, контроле G1-S-перехода размещена на [сайте молодых ученых ИЦиГ СО РАН](#)

Литература

1. Hartwell L., Culotti J., Pringle J.R., Reid B.J. Genetic control of the cell division cycle in yeast // *Science*. 1974. V. 183. P. 46-51.
2. Hartwell L., Weinert T. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events // *Science*. 1989. V. 246. P. 629-634.
3. Russell P., Nurse P. Negative regulation of mitosis by *wee1+*, a gene encoding a protein kinase homolog // *Cell*. 1987. V. 49. P. 559-567.
4. Evans T., Rosental E.T., Youngblom J. et al. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division // *Cell*. 1983. V. 33, № 2. P. 389-396.
5. Pines J., Hunt T. Molecular cloning and characterization of the mRNA for cyclin from sea urchin eggs // *EMBO J*. 1987. V. 6. P. 2987-2995.
6. Hartwell L., Mortimer R., Culotti J., Culotti M. Genetic control of the cell division cycle in yeast: Genetic analysis of *cdc* mutant // *Genetics*. 1973. V. 74, № 2. P. 267-286.
7. Nurse P., Thuriaux P., Nasmyth K. Genetic control of the cell division cycle in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* // *Mol. Gen. Genet*. 1976. V. 146, № 2. P. 167-178.

