Chalon snur celledelingen

Canadian Medical Association Journal:
Innsendt for publikasjon: 15.06.78
Refusert: 27.07.78

Nature;
Innsendt for publikasjon 10.08.78
Refusert: 6.09.78

New England Journal of Medicine;
Innsendt for publikasjon: 18.09.78
Refusert: 26.09.78

Cell and Tissue Kinetics: Ikke innsendt

The Journal of Irreproducible Results;
Innsendt for publikasjon: 15.10.78
Akseptert: 15.12.78

I kroppen foregår det til en hver tid en meget aktiv celledeling. Det skyldes at de forskjellige organene taper en rekke celler hver dag, og dette må oppveies ved at andre celler deler seg. Det består i at når en celle føler seg ensom og trist, begynner den å produsere arvestoff for å få nok til to datterceller. Det skjer i den såkalte S-fasen, hvor cellen lager det som trengs av nytt genetisk materiale (arvestoffet; desoxyribonucleinsyre; DNA). Deretter produserer den litt protein og et annet stoff som heter ribonucleinsyre i noen

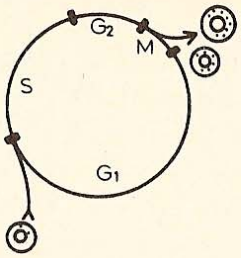

Fig. 1. Den såkalte cellesyklus hvor celler undergår en sekvens av forskjellige faser med syntesepresesser, DNA-syntese (d.v.s. produksjon av nytt arvestoff), G2 og mitose, som ender med at to nye celler etter en viss latensperiode (G1) kan begynne en ny DNA-syntese.

timer inntil den deler seg i to datterceller, den såkalte «mitosen». Hvis de to nye dattercellene fortsatt føler seg ensomme, kan de etter en viss tid begynne å lage nytt arvestoff for enda en deling slik at det oppstår fire celler (fig. 1).

Fordi dette er en prosess som gjentar seg, har man kalt det for cellesyklus. I alle år har man tatt det for gitt at celledeling bare kan gå i én retning, nemlig at én celle lager to datterceller. Denne totale feiloppfatning skyldes vesentlig det begrensede antall metoder man har til å studere de forskjellige fasene av celledelingen. En viktig feilkilde er den vanlig brukte metoden hvor man måler opptak av radioaktivt thymidin i celler som produserer nytt arvestoff (S-fase). Metoden forutsetter nemlig at prosessen bare går i en retning. Thymidin er en av de fire byggesteiner som er nødvendig for å danne nytt arvestoff. Når radioaktivt thymidin blir gitt til et vev, vil de cellene som produserer arvestoff som forberedelse til deling bli radioaktivt merket. Hvis den motsatte prosess skjer, derimot, vil radioaktivt thymidin ikke bli tatt opp. Dette får den uvitende forsker til å tro at det ikke skjer noe inne i cellen. Hadde han bare

giddet å se etter, ville han funnet at thymidin nå ble utskilt fra cellen i stedet for å bli tatt opp.

Regulering av celledeling

I mange år har prateglade og sjølbevisste vitenskapsmenn hevdet at celledeling blir regulert av en såkalt positiv feedback mekanisme. Det er ikke noe annet enn et litt snobbet uttrykk for at cellene sjøl utskiller en substans som stimulerer dem til deling. Denne teorien har etterhvert blitt svært populær trass i at et hvert fornuftig menneske vet at ingen kan løfte seg sjøl etter håret.

Den neste teorien dreide seg om en såkalt negativ feedback mekanisme. Da utskiller celler en substans som bremser deres egen deling. Når det er nok celler i vevet, blir det derfor utskilt så mye av dette stoffet at videre celledeling blir bremset eller stoppet. Når så celler etterhvert blir forbrukt og dør, blir det færre av dem, og mengden av stoffet blir tilsvarende lav. Hemningen opphører og cellene starter å dele seg igjen. Noen år seinere klarte man å påvise slike hemmende stoffer i forskjellige organer. Det viste seg å være enkle eggehvitestoffer som ble kalt chaloner, og i små doser kunne de fullstendig undertrykke celledelingen i et organ. Imidlertid var oppfatningen fortsatt dominert av at den såkalte cellesyklus bare skulle foregå i én retning og føre til mitose, hvor en celle kløyver seg i to nye celler.

Hvordan jeg gjorde denne epokegjørende oppdagelse

I 1973 da jeg undersøkte effekter av chaloner på celledeling, ble jeg kjent med noen blodceller fra mus som kunne vokse svært raskt i cellekultur. Når man tilsatte et ekstrakt av chalon fra hvite blodlegemer (granulocytt-chalon), fant jeg at dette ga en opphopning av celler i de forskjellige delingsfasene (se fig. 1). Samtidig ble antall celler i kultur-

en gradvis redusert, sjøl om det ikke skjedde noen celledød. Det ble heller ikke påvist noen mitoser. Etter et par dager var alle cellene vekk. Jeg tenke ikke noe nærmere over dette og gikk i stedet heim for å spille på tubaen min (jeg liker best å spille menuetter og utvalgte deler av kjente fiolinkonserter for solo tuba. Da føler jeg meg virkelig vel; se fig. 5.)

Mens disse data lå og ulmet på bunnen av tankene oppe i hodet, skjedde det noe. Vinteren 1978 gjorde jeg samme observasjon på normale beinmargceller. De vokste i en spesiell type kultur hvor cellene samler seg i kolonier. Hvis chalon ble tilsatt sammen med celler i kulturene (dette er den form for eksperiment som folk flest pleier å gjøre), ble celledelingen bremset. Så langt var alt i orden. Men så kom jeg på å prøve det motsatte eksperiment. Jeg tilførte chalon etter at cellene hadde vokset i sju dager og dannet nydelige store cellekolonier. Da begynte plutselig hele prosessen å gå baklengs, og etter ytterligere sju dager endte jeg opp med nøyaktig de samme få cellene som jeg hadde puttet opp i kulturene 2 uker tidligere. Cellene så riktig sunne og friske ut og virket mye lykkeligere nå enn da de var pakket sammen i disse enorme koloniene.

Dette fikk meg til å anta at store doser av chalon rett og slett hadde snudd hele cellesyklusen. Jeg kunne også vise at cellene skilte ut nukleotider, inklusiv thymidin, som besatte. Og hvorfor i all verden skulle de ikke det?

Begrepet «revers cellesyklus»

Når to celler som er resultat av samme mitose slår seg sammen igjen, forårsaker dette en kaskade av prosesser før de går igjennom det jeg vil kalle «demitose». Da skjer de forskjellige fasene av mitoseprosessen i motsatt retning. Det starter med det som ble kalt for sein delingsfase og dernest går cellene baklengs inn i G_2-fasen. Cellene, som nå har smeltet sammen til *en* morcelle med dobbelt mengde

arvestoff, går deretter inn i det vi kan kalle DNA-desyntesefasen i den reverse cellesyklus (fig. 2). DNA ligger normalt oppkveilet som et stort nøste, men nå rekkes nøstet opp og de doble strengene i DNA løsner fra hverandre. En av de doble strengene løses opp og nukleotidene ramler ned som murstein fra en bombet bygning. Til slutt kommer cellene tilbake til G_1-fasen som ellers er første del av cellesyklus. Personlig tror jeg at enzymene som er involvert i «revers» cellesyklus er bakvendte kopier av dem som deltar i den vanlige forlengs cellesyklus. På denne måten forskyves likevekten i prosessen til motsatt side (fig. 2).

Oppdagelsen av revers cellesyklus kan få store økonomiske konsekvenser. Cellekinetikere har studert alle former for cellesyklus i over 25 år, og det er nesten ikke en eneste celledeling tilbake som ikke har vært undersøkt. I stedet for å bli lempet ut og ende som arbeidsløse, kan disse folkene nå ha arbeide i minst 25 år framover bare med å studere den motsatte prosessen.

Hvorfor i all verden har ikke dette blitt oppdaget før? Årsaken er svært enkel. Folk har tatt det for sjølsagt at

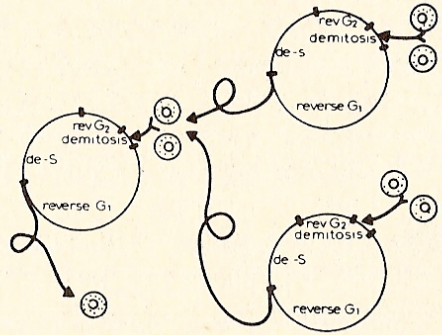

Fig. 2. Revers cellesyklus, hvor to og to datterceller smelter sammen og gjennomgår de forskjellige fasene i motsatt rekkefølge: demitose, revers G_2, DNA-desyntese og revers G_1, også kalt ıƆ .

observering av en mitose alltid må resultere i celledeling. Istedet for å vente og undersøke om det virkelig er slik, har forskerne gjerne pleid å gå og drikke kaffe og koseprate med assistenter om vær og politikk. Ettersom en «demitose» ser nøyaktig ut som en vanlig mitose, har denne viktige biologiske mekanismen passert tusener av øyne uten at noen har oppdaget den. Det kan også skyldes såkalte biologiske rytmer, ettersom «demitose» pleier å være mest alminnelig om natten. Og hvorfor i all verden skulle noen være oppe hele natten for å kikke på noen skarve celler i stedet for å sove og snorke behagelig i en lun seng?

Biologisk betydning

Oppdagelsen av revers cellesyklus forklarer hvorfor mange organer som man finner hos mer primitive skapninger forsvinner i løpet av fosterlivet hos de høyere organismer, f.eks. hale og andre organanlegg. Tilbakedanning av organer kunne teoretisk sett skyldes overdreven celledesyklus. Kontroll av denne mekanismen kan bli et viktig hjelpemiddel for klinikere som ønsker å behandle tilfelle av kjempevekst og unormal størrelse på forskjellige organer.

I mange år har det blitt tatt som en lov at aldring i en organisme skyldes at celledelingen ikke lenger klarer å holde tritt med tapet av gamle og trøtte celler. Dette er fullstendig feilaktig. Aldring skjer fordi cellene blir utslitt av å dele seg for mye. Hvis man kunne snu cellesyklusen ville det bringe vevet tilbake til sin ungdoms glans og gi oss celler som vi hadde for mange år siden (fig. 3). *Hemmeligheten ved aldersprosessene er herved oppdaget* og store doser chalon som snur cellesyklus kan få en masse gamle utslitte celler til å slå seg sammen og danne noen *få* og sunne celler. Siden de gamle cellene ellers ville dødd i løpet av kort tid, blir netto – utbyttet av celledesyklus i gammelt vev at vi faktisk får flere celler fordi vi taper færre. På den

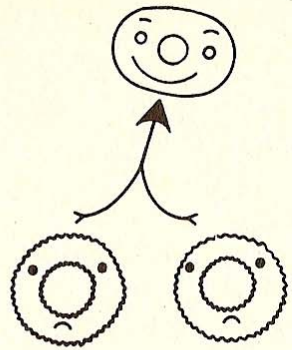

Fig. 3. Hovedprinsippet om at to gamle og utslitte datterceller smelter sammen og lager en ung og frisk morcelle.

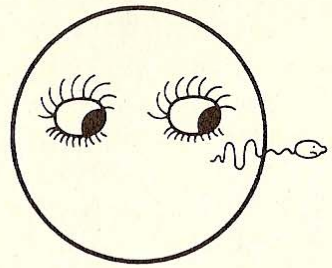

Fig. 4. Det spekulative endestadiet i celle-desyklus: Sædcellen forlater egget igjen.

annen side vil reversering av cellesyklus og kunne medføre farer. Personlig tror jeg at eksessiv revers cellesyklus kan være årsaken til at en rekke mennesker hvert eneste år rett og slett forsvinner og aldri blir funnet mer. Endestadiet av decellesyklus er imidlertid ikke undersøkt tilstrekkelig. Er det slik at sædcellen forlater egget igjen gjennom bakdøra og bare etterlater spredte minner om den opprinnelige orgasmen? (Se fig. 4).

Konklusjon

Chaloner er hemmere av celledeling bare i små doser. I høyere doser snur de cellesyklus og dette kan bringe cellen tilbake til et tidligere stadium. Sjøl om det er et sjeldent fenomen under normale forhold, kan det i visse tilfelle oppveie celledelingen og på den måten gjenopprette likevekt i vevet. For mannen i gaten ville jeg foreslå følgende resept:

En teskje chalon på fastende hjerte
fjerner aldringens framgang og smerte.

Fig. 5. I stedet gikk jeg heim for å spille tuba. Det er det kjekkeste jeg vet.