

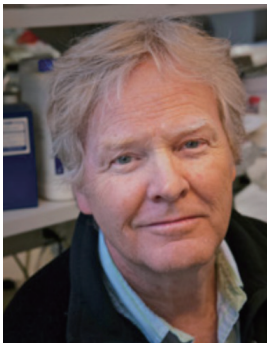
DOI: 10.13376/j.cblls/2017161

文章编号: 1004-0374(2017)12-1210-04



Jeffrey C. Hall, 1945 年生于美国纽约。1971 年, 获得华盛顿大学博士学位; 1971—1973 年, 于加州理工大学从事博士后研究工作; 1974 年, 成为布兰迪斯大学教员; 2002 年, 进入缅因大学。

Michael Rosbash, 1944 年生于美国堪萨斯。1970 年, 获得麻省理工学院博士学位; 1970—1973 年, 于爱丁堡大学从事博士后研究工作; 1974 年起, 成为布兰迪斯大学教员。



Michael W. Young, 1949 年出生于美国迈阿密。1975 年, 获得德克萨斯大学博士学位; 1975—1977 年, 于斯坦福大学从事博士后研究工作; 1978 年起, 成为洛克菲勒大学教员。

2017年度诺贝尔生理学或医学奖

摘要: 2017 年 10 月 2 日, 瑞典卡罗琳斯卡研究所的诺贝尔委员会决定将 2017 年度诺贝尔生理学或医学奖授予杰弗理·霍尔 (Jeffrey C. Hall)、迈克尔·罗斯巴希 (Michael Rosbash)、迈克尔·杨 (Michael W. Young), 以表彰他们在生物节律分子机制方面的发现。

地球上生存的生物需要适应地球的自转, 而包括人在内的所有生物可以通过内源性的生物钟来预测和适应昼夜变化。但是, 生物钟是如何工作的呢? 2017 年度诺贝尔生理学或医学奖获得者杰弗理·霍尔 (Jeffrey C. Hall)、迈克尔·罗斯巴希 (Michael Rosbash)、迈克尔·杨 (Michael W. Young) 的研究工

作揭示了植物、动物以及人类是如何调整生物节律来适应环境变化的。

以果蝇为模式生物, 今年的诺奖获得者分离到了一个调控生物钟的基因。研究表明, 细胞中该基因编码的蛋白夜间累积, 白天降解。通过鉴定其他相关蛋白组分, 揭示了果蝇生物钟的调控机制。而

包括人类在内的其他多细胞生物体内的生物钟通过同样的调控机制发挥作用。

生物体内源性的生物钟可以精确地调控行为模式、激素水平、睡眠、体温和代谢等生理机能，从而使得机体可以适应一天中的不同时段。外在环境和内源性的生物钟不匹配会影响生物体的健康状况，例如乘坐飞机跨越几个时区会造成时差反应，而生活方式长期与内源性生物钟存在偏差会增加患病风险。

1 生物钟

绝大多数生物都可以预测并适应日常环境的变化。早在18世纪，天文学家 Jean Jacques d'Ortous de Mairan 就发现，含羞草的叶片白天张开，黄昏时闭合。然而，当含羞草处于持续黑暗中时，其叶片仍会维持正常的昼夜节律（图1）。该研究表明植物具有内源性的生物节律。

随后，陆续有其他研究人员发现，动物和人体内同样存在类似的生物钟，使得机体能够提前为日间活动做好准备。这种规律性的适应被称作昼夜节律（circadian rhythm），源自拉丁文词汇“circa”（意为“环绕”）和“dies”（意为“一天”）。然而，这种内源性昼夜节律的机制仍然不清楚。

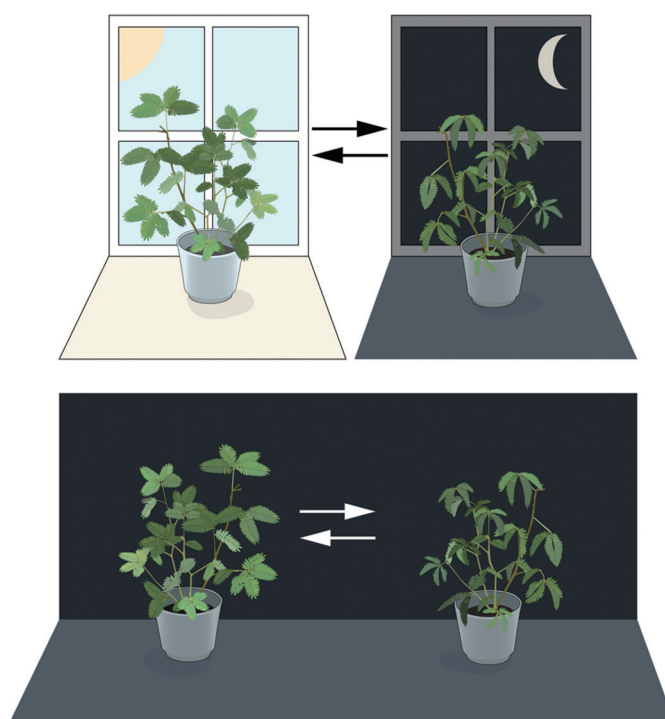
2 第一个生物钟基因

20世纪70年代，Seymour Benzer 和他的学生 Ronald Konopka 首次在果蝇中发现了第一个控制昼夜节律的基因，并通过实验证明其突变可以干扰果蝇的生物钟。该基因被命名为“*period*”。但是，该基因如何控制昼夜节律呢？

今年的诺奖获得者同样以果蝇为研究材料，揭示了生物钟的工作机理。1984年，在波士顿布兰迪斯大学 (Brandeis University) 展开密切合作的 Jeffrey Hall 和 Michael Rosbash，以及纽约洛克菲勒大学 (Rockefeller University) 的 Michael Young，成功克隆了 *period* 基因。然后，Jeffrey Hall 和 Michael Rosbash 研究发现，*period* 基因的编码蛋白 PER 夜间积累，白天降解，其蛋白水平的24 h周期性波动与昼夜节律同步。

3 生物钟自我调控机制

那么，PER 蛋白的昼夜周期性波动是如何产生和维持的呢？Jeffrey Hall 和 Michael Rosbash 推测，PER 蛋白可能通过负反馈机制，抑制 *period* 基因活性，减少自身蛋白的合成，从而维持周期性的波动（图2）。

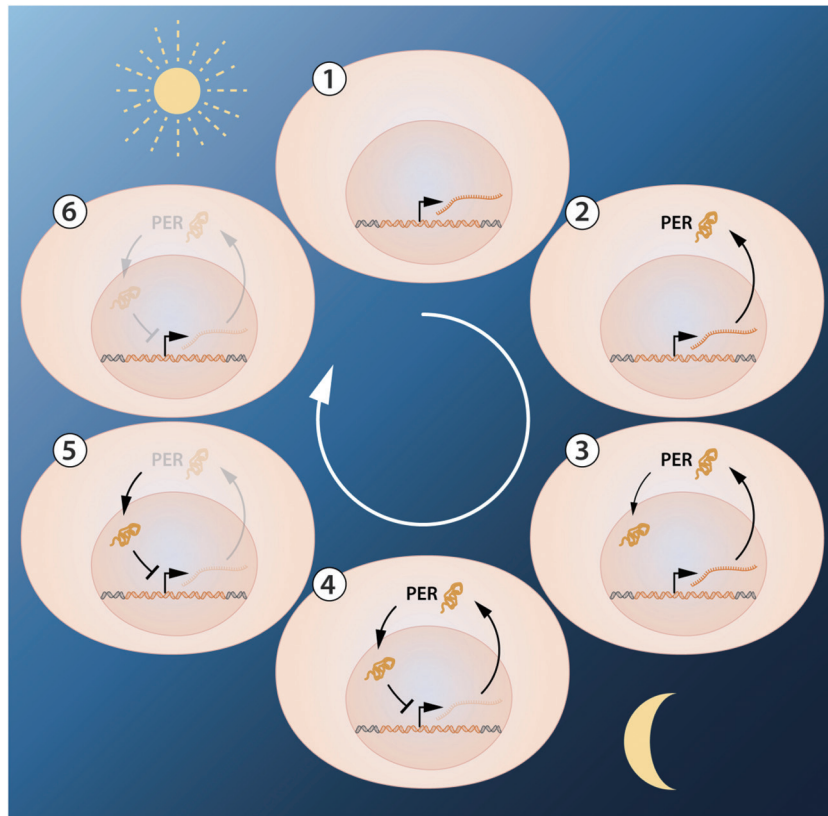


含羞草的叶片白天张开，黄昏闭合。Jean Jacques d'Ortous de Mairan 研究发现，持续黑暗条件下时，含羞草叶片的开合仍然维持了正常的昼夜节律。

图1 内源性生物钟

上述负反馈调控模型非常有说服力，但是仍有重要中间环节缺失。PER 蛋白是在细胞质中合成的，

其要抑制 *period* 基因活性，必须首先从细胞质进入细胞核。Jeffrey Hall 和 Michael Rosbash 证实了 PER



此图展示了24 h周期震荡下依次发生的事件。*period*基因处于激活状态时，转录生成mRNA，mRNA被转运至细胞质翻译成PER蛋白。PER蛋白在细胞核中的积累可以抑制*period*基因的转录，导致PER蛋白合成的减少。而PER蛋白的减少可解除其对*period*基因的抑制。由此，形成负反馈调控机制下的昼夜节律。

图2 *period*基因负反馈调控环路

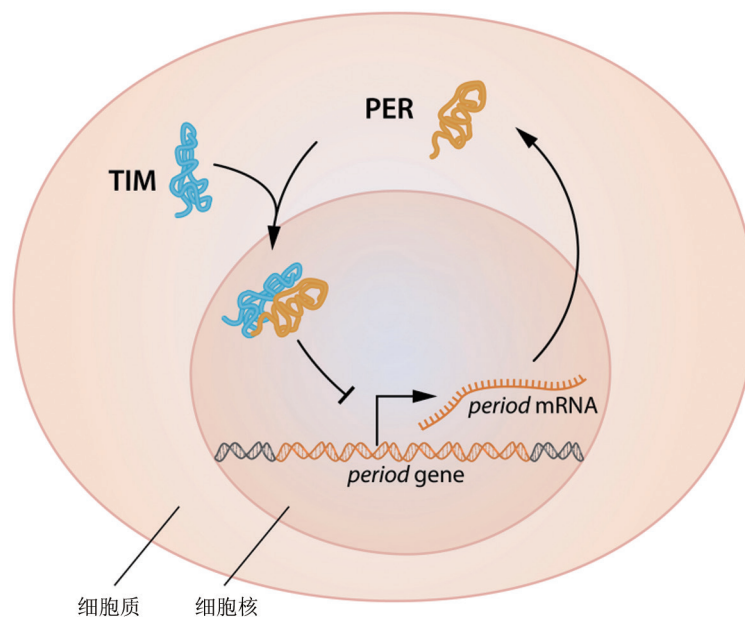


图3 参与生物钟调控的重要分子

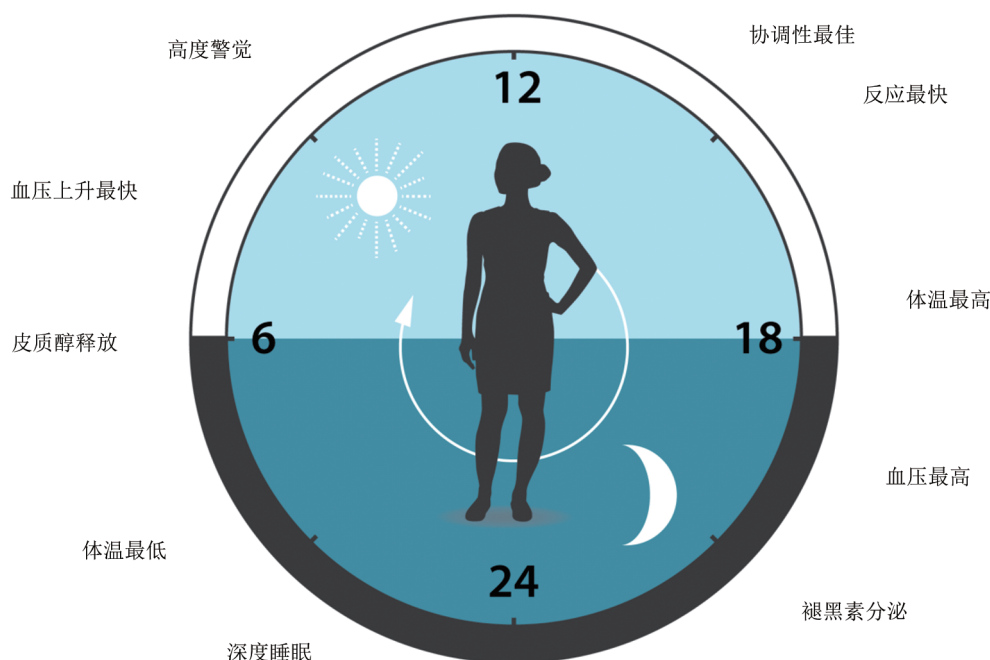
蛋白可于夜间在细胞核中积累，但并没有揭示其如何进入细胞核。1994年，Michael Young发现了第二个生物钟基因 *timeless*，该基因编码的蛋白TIM对于正常的昼夜节律是必需的。通过在线虫中的研究工作，Michael Young发现，TIM蛋白可以与PER蛋白结合，携带后者进入细胞核，通过抑制 *period* 基因活性来完成负反馈调控（图3）。

上述负反馈调控很好地解释了细胞内蛋白质水平的波动，但是，波动的频率是如何控制的呢？Michael Young又鉴定了另外一个基因 *doubletime*，其编码的蛋白DBT可以延缓PER蛋白的积累，使后者的震荡频率基本吻合24h周期。

由此，诺奖获得者确立了生物钟的关键调控机制。后来，参与维持生物钟稳定和功能的其他相关分子陆续被发现，例如，激活 *period* 基因必需的蛋白以及调控生物钟与光照同步的蛋白。

4 生物钟和人体健康

生物钟会影响人体生理功能的方方面面。所有的多细胞生物，包括人类在内，采用相似的机制调控昼夜节律。人类大部分基因的表达受生物钟调控，从而精确地调整人体生理机能，使其能够适应每天不同的时段（图4）。在三位诺奖获得者开拓性的研究工作之后，生物钟生物学成为具有广阔发展前景的研究领域，指导着人们的健康生活。



生物钟有助于调节睡眠模式、摄食行为、激素释放、血压和体温等。

图4 生物钟通过预测和调节生理机能使之适应每天不同的时段

[参 考 文 献]

- [1] Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, et al. P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell*, 1984, 39: 369-76
- [2] Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*, 1984, 312: 752-4
- [3] Siwicki KK, Eastman C, Petersen G, et al. Antibodies to the *period* gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. *Neuron*, 1988, 1: 141-50
- [4] Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, 1990, 343: 536-40
- [5] Liu X, Zwiebel LJ, Hinton D, et al. The *period* gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*. *J Neurosci*, 1992, 12: 2735-44
- [6] Vosshall LB, Price JL, Sehgal A, et al. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, *timeless*. *Science*, 1994, 263: 1606-9
- [7] Price JL, Blau J, Rothenfluh A, et al. *double-time* is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*, 1998, 94: 83-95

(宋婷摘译自https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/)