来自2017年诺贝尔生理学或医学奖的信息

许丽红, 徐璿*

苏州大学剑桥-苏大基因组资源中心, 苏州 215123

* 联系人, E-mail: yingxu@suda.edu.cn

收稿日期: 2017-12-05; 接受日期: 2017-12-10; 网络版发表日期: 2017-12-26

一年一度的诺贝尔奖总是被人期盼的。生物钟领域也不例外。作为一个被认为是小众的又是基础的生物钟领域的研究者, 一直是将期盼掩埋在心里, 因为它标志着诺贝尔奖评选委员会对这个研究领域的认可。令人惊喜的是2017年度诺贝尔生理学或医学奖被颁发给了生物钟领域的三位科学家, 分别是杰弗里·康纳·霍尔(Jeffrey C. Hall)、迈克尔·莫里斯·罗斯巴什(Michael Rosbash)和迈克尔·沃伦·扬(Michael W. Young), 以奖励他们对于“控制昼夜节律分子机制”的发现。

昼夜节律的研究有着一个漫长的历史, 如果从1729年让·雅克·德迈朗的法国植物学家向法国皇家科学院报告“含羞草的律动是一种植物内生的节律”开始算起, 已经有了将近三百年的研究历史。但是昼夜节律作为一门学科研究, 应该是从1960年的冷泉港学术研讨会开始, 皮登·卓伊和与会的其他研究昼夜节律的科学家已经意识到一个内生的振荡器是昼夜节律时钟的核心部件, 因而主张生物钟研究不应该仅对昼夜节律现象的简单观察和具体描绘, 而应该是寻找普遍原理。不过, 当时人们发现DNA结构不久, 分子生物学还处于摇篮之中。齿轮、摆锤、链条这些生物钟部件在分子水平上对应着什么, 他们一无所知, 对输入、输出如何联系机制也是一片茫然。

现代科学的进展是由许多重大发现推动的, 而这

些发现的动力都是其可解决性。到20世纪60年代后期, 西摩·本泽和他的学生罗纳德·科诺普卡, 想了解的是某种特定的行为是否由不同的单基因决定。在1971年, 他们发现了两种突变体, 一种短周期和另外一种长周期的果蝇(*Drosophila melanogaster*), 因此命名为“周期基因”(per)^[1], 第一次将行为与基因联系起来, 在昼夜节律的分子机制研究方面走出了最为重要的第一步。

基因的一切功能就是给蛋白质编码。而蛋白质则完成有机体的绝大部分功能, 如果per真的存在的话, 那么就一定有一种相应的蛋白质PER, 那么这种蛋白质是什么呢? 它在哪里? 它的功能又是什么? 随着分子生物学技术进展, 在80年代由美国布兰迪斯大学(Brandeis University)的分子生物学教授罗斯巴什(Michael Rosbash)研究组, 遗传学教授霍尔(Jeff Hall)组和洛克菲勒大学的杨迈克(Michael Young)研究组克隆这个基因和发现这个蛋白的功能(图1A)^[2-5]。并且发现果蝇脑内周期基因的核糖核酸(mRNA)和蛋白水平呈昼夜节律性变动, 它们在早晨浓度较低, 而夜晚浓度升高, 与昼夜节律的变动吻合。从此开启了寻找各种种系内的核心生物钟配件之旅, 如发现哺乳动物的Clock基因^[6], 拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)生物钟基因^[7], 从而完善各种生物体生物钟的配件(1997年, 1998年Breakthrough of the year, Science)(图1B)。

引用格式: 许丽红, 徐璿. 来自2017年诺贝尔生理学或医学奖的信息. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 108-110, doi: [10.1360/N052017-00258](https://doi.org/10.1360/N052017-00258)

英文版见: Xu L H, Xu Y. The interpretation of Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. Sci China Life Sci, 2018, in press, doi: [10.1007/s11427-017-9216-0](https://doi.org/10.1007/s11427-017-9216-0)

在此基础上, 科学家们理解自我持续振荡产生的机理^[5], 并且找到了光线导引昼夜节律的神经通路^[8], 将生物钟的链条逐渐拼接起来。

在21世纪初, 将昼夜节律基因与人类疾病建立了因果关系^[9-11]。最近的研究已经指出昼夜节律紊乱对健康产生深远的影响, 轮替班工种导致消化性溃疡病、

冠心病、妊娠终止、肿瘤风险、免疫受损、代谢紊乱及退行性疾病相关等各个方面。特别是近年来, 发现生物钟基因控制10%~40%基因表达^[12], 生物钟转录因子铺陈在基因组上的几千个位点^[13], 通过昼夜节律系统的输入、震荡器到输出系统, 影响到各个生理过程和行为(图2)。用最简单的一句话来说, 从西摩·本泽和

图1 果蝇昼夜节律作用机制和不同种系生物钟采用了趋同进化图(网络版彩图)

A: 果蝇昼夜节律作用机制: 三位诺贝尔奖得主在1984年克隆出的周期基因*per*转录翻译出蛋白周期蛋白, 与杨迈克实验室1995年发现的TIM蛋白相互作用, 一起进入细胞核抑制周期基因的转录。由于果蝇脑内周期基因的核糖核酸(mRNA)和蛋白水平呈昼夜节律性变动, 它们在早晨浓度较低, 而夜晚浓度升高。同时*tim*的突变也会影响周期基因的RNA昼夜变化, 因此这两个蛋白的相互作用构成了负反馈机制, 产生了节律; B: 不同种系生物钟采用了趋同进化。虽然生物钟的配件不同, 但是都是通过正原件与负原件的相互作用, 构成负反馈机制产生节律。正反馈元件作用于时钟基因, 再将信息传递到负反馈作用元件, 负反馈作用元件加上磷酸基团后会降解。当时钟基因过表达时, 负反馈作用元件会抑制正反馈元件, 从而抑制时钟基因表达。在环境输入下, 不同基因作为正负调控元件影响了不同种系的不同功能和表达——蓝藻生物荧光的周期性表达, 红面包霉菌发育水平的周期性变化、黑腹果蝇的周期性羽化、哺乳动物的昼夜节律活动、鸟类褪黑素的节律性表达, 不同生物体的生物钟调控原件逐一被发现

图2 人的生理过程和行为呈现了24 h的昼夜节律变化(网络版彩图)

他的学生罗纳德·科诺普卡开始到罗斯巴什(Michael Rosbash)、霍尔(Jeff Hall)和杨迈克(Michael Young)克隆到这些关键基因, 帮助理解和解释了图2中列举的人类生理过程及活动为什么随着昼夜更替而呈现周期性变化。

随着科技发展, 当代社会已经进入时空变换非常迅速的阶段, 并由此产生越来越多的新的社会病症。而通过昼夜节律对各种生理过程和行为的调控, 有可能使得人们能够更好地去适应时空的这种快速变换, 这就是昼夜节律研究的现代意义。

参考文献

- 1 Konopka R J, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971, 68: 2112–2116
- 2 Zehring W A, Wheeler D A, Reddy P, et al. P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell*, 1984, 39: 369–376
- 3 Bargiello T A, Jackson F R, Young M W. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*, 1984, 312: 752–754
- 4 Siwicki K K, 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: 141–150
- 5 Hardin P E, Hall J C, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, 1990, 343: 536–540
- 6 Vitaterna M, King D, Chang A, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, *Clock*, essential for circadian behavior. *Science*, 1994, 264: 719–725
- 7 Millar A J, Carre I A, Strayer C A, et al. Circadian clock mutants in *Arabidopsis* identified by luciferase imaging. *Science*, 1995, 267: 1161–1163
- 8 Hattar S, Lucas R J, Mrosovsky N, et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 2003, 424: 75–81
- 9 Toh K L, Jones C R, He Y, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 2001, 291: 1040–1043
- 10 Xu Y, Padiath Q S, Shapiro R E, et al. Functional consequences of a CK1 δ mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*, 2005, 434: 640–644
- 11 Patke A, Murphy P J, Onat O E, et al. Mutation of the human circadian clock gene *CRY1* in familial delayed sleep phase disorder. *Cell*, 2017, 169: 203–215.e13
- 12 Zhang R, Lahens N F, Ballance H I, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 16219–16224
- 13 Koike N, Yoo S H, Huang H C, et al. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science*, 2012, 338: 349–354