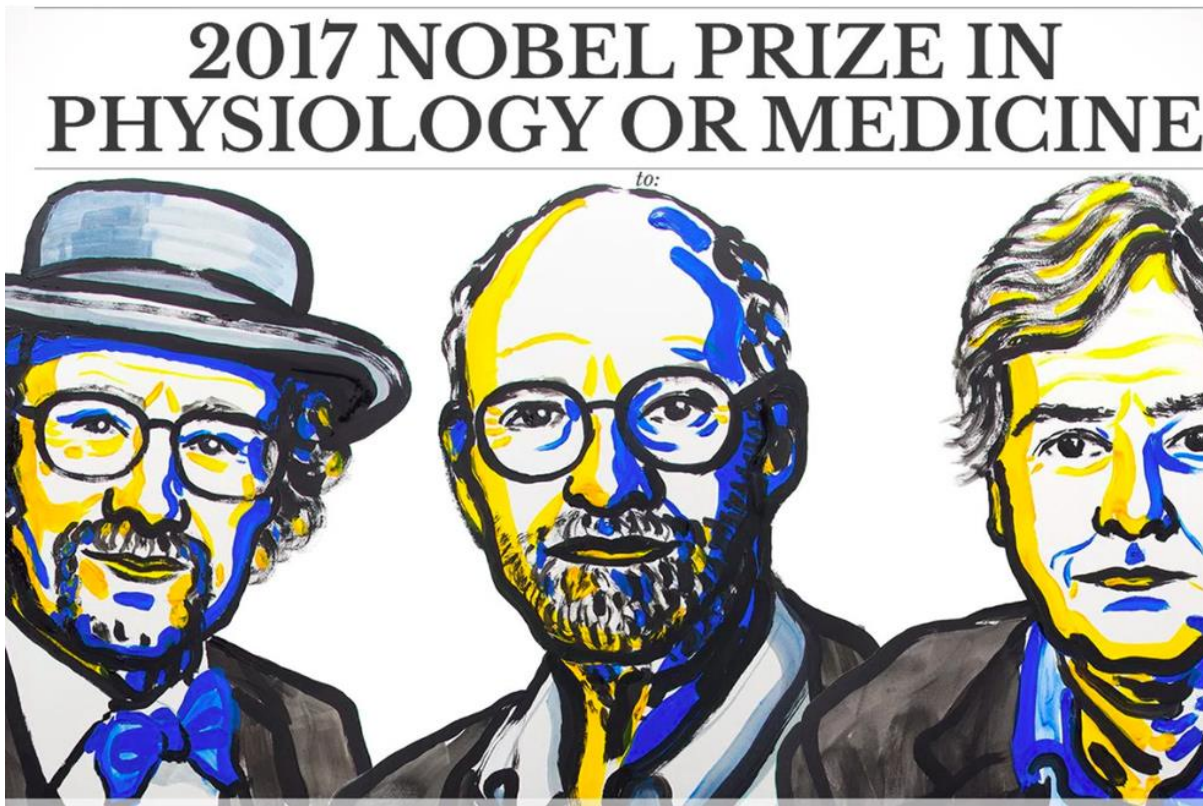


【2017 諾貝爾生醫獎】解密生理時鐘機制

2017 年 10 月 05 日 CASE PRESS 生理時鐘, 諾貝爾獎, 諾貝爾生醫獎



■今年諾貝爾獎生醫獎，由美國科學家 Michael Rosbash、Jeffrey Hall、Michael Young，因為對生理時鐘研究的貢獻，一同獲得！

撰文 | 駱宛琳

每年十月的第一個禮拜，因為諾貝爾獎的關係，每天都像等著看健達出奇蛋裡面又掉出什麼新玩具。今年的諾貝爾醫學獎在開獎前，有人押寶這幾年的當紅炸子雞 CRISPR，有人看好鋒頭如日中天的癌症免疫療法。星期一大獎一開，獎落三位美國科學家，以肯定他們對生理時鐘相關研究的貢獻。而且這三位科學家從事的研究對象，是觀察小小的果蠅飛飛飛的基礎研究。雖出乎眾人所料，得獎的這三位桂冠科學家 Michael Rosbash、Jeffrey Hall、Michael Young 和果蠅研究，絕對是既實至名歸、又眾望所歸。

雖然自 2013 年開始，這三位諾貝爾獎新得主就在各大獎上榜上有名，但美好的星期一早上那通諾貝爾委員會電話，還是沒在算盤內。Rosbash 博士接到電話的時候，才清晨五點，說他當時睡得像豬一樣，還以為家裡有誰過世了。現職紐約洛克斐勒大學的 Young 博士更可愛，說他驚訝的連鞋子都不會穿了；然後想了想，穿鞋子前要先穿襪子；然後又想了想，發現，阿不對，穿襪前還得先穿褲子才可以啊。

Rosbash、Hall、與 Young 三人，在年輕的時候，搶著想先把調控生理時鐘機轉的基因給找到。而在比他們更早、更早前，科學家就發現一件很有趣的事。如果讓老鼠、倉鼠這類夜行動物，在永遠的黑暗裡自在倘佯著生活，完全不給這些實驗動物光照，老鼠、倉鼠的作息還是大抵以 24 小時為週期，誤差可能在正負一到兩分鐘間。這很神奇吧？像是動物體內自有一個小小的時鐘，滴答滴答地跟著地球自轉週期一起搖搖擺擺旋轉似的。於是，動物體內所內建的晝夜節律自此有了名字：拉丁文裡的繞著轉 (circa) 和天 (dies)，兩相拼成了「circadian」這個字，也就是大家常常聽到的生理時鐘 (circadian clock)。

在 1970 年代的時候，動物行為 (例如累了睡、睡飽了清醒這件事) 能否被基因左右，還是個讓科學家吵翻天的事。但普遍的共識倒也同意，調控生理時鐘的關鍵不在環境所給予的刺激裡，而就在動物個體裡。當時，美國加州理工學院 Seymour Benzer 實驗室的學生 Ron Konopka，利用致突變物誘發果蠅的基因體產生基因突變，然後再篩選哪些果蠅突變株的週期因此發生改變。Konopka 當時篩選出三種果蠅品系，一種品系的週期變長 (變成 28 小時)，一種週期變短 (變成 19 小時)，另一種的週期則完全全被打亂。但這三種突變株果蠅的基因突變，後來都被發現座落在同一處基因區塊。Benzer、Konopka 和其他科學家，把這個管著週期的基因叫做 *period*。

1984 年時，Hall 和 Rosbash 聯手一起成功把 *period* 基因定序，當年十月將結果發表在《Cell》期刊。兩個月後，Young 博士實驗室的結果，也刊載於《Nature》上。有趣的是，*period* 基因所表現出來的蛋白質 PER，大部分都在細胞核內。Hall 和 Rosbash 仔細觀察 PER 蛋白質和 mRNA 的表現量，發現其有起有落，週期大概也是 24 小時。後來，能跟 PER 蛋白一起合作、調控生理週期的其他基因、與蛋白質也相繼被找到，陸續拼湊出了一個比較完整的機制。

簡單來說，主要的關鍵角色除了 PER，還有 TIM 蛋白（由基因 *timeless* 而來）。PER 蛋白跟 TIM 蛋白在白天的時候，會在細胞質內被合成，隨著兩個蛋白質一直被生成，所形成的 PER-TIM 蛋白複合體濃度在細胞質內逐漸增加，最後會進到細胞核內。當 PER-TIM 蛋白複合體登堂入室到細胞核內之後，會把負責活化它們基因的轉錄因子 CLK 和 CYC 蛋白從 DNA 上踢掉。CLK 和 CYC 蛋白分別由 *clock* 和 *cycle* 基因所編碼，也負責起始 PER 跟 TIM 兩組 RNA 的轉錄。因此，當 PER 把 CLK-CYC 複合體從 DNA 上踢掉，也同時關掉了 PER 和 TIM 自身 RNA 的合成，於是，隨著轉錄為 RNA 的量下降，PER 和 TIM 蛋白半衰期時間一到，也是是自有命數地被降解，細胞質內的 PER 和 TIM 蛋白濃度也就又回歸到基礎線了。當 PER 和 TIM 蛋白濃度下降，CLK-CYC 蛋白複合體又可以生龍活虎的重操舊業，開始努力唧唧復唧唧，轉錄著 PER 和 TIM 的 RNA，於是，細胞質內的 PER 蛋白和 TIM 蛋白濃度，自然又上升拉！於是，許多蛋白彼此之間互相調控，也就週而復始的讓生理時鐘自有晝夜週期了。

生理時鐘重要嗎？這個大哉問如今已是毫無置疑。生理時鐘不但調控著作息，生理代謝，更對免疫系統、神經系統，生物行為與精神心情狀態，甚至是腸道內菌叢，都扮演著至關重大的角色。Rosbash、Hall，與 Young 三人的獲獎，不僅同時肯定了已過世的 Benzer 與 Konopka 對這領域的貢獻，更讓這基礎研究裡無數科學家一起努力的成果，一起被看見！下次長途飛行而受時差之苦，或是熬夜使生理

時鐘混亂而暈頭轉向時，或許也能想起，2017 年獲獎的這三位諾貝爾桂冠學者窮畢生之力所一手奠基的這領域吧！

參考資料：

最先定序 *period* 的兩篇論文：

1. Hall 與 Rosbash 實驗室：Reddy P, Zehring WA, Wheeler DA, Pirrotta V, Hadfield C, Hall JC, Rosbash M. Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell*. 1984 Oct;38(3):701-10.
2. Young 實驗室：Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*. 1984 Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):752-4.

最先發現果蠅週期發生改變而將基因定位到同一個基因座的 Benzer 實驗室：

Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Sep;68(9):2112-6.

其他資料：

1. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature*. 2002 May 16;417(6886):329-35. Review. PMID: 12015613
2. Ledord H, Callway E. Circadian clocks scoop Nobel prize. *Nature*. 2017 (550):18.
3. Turek FW. Circadian clocks: Not your grandfather's clock. *Science*. 2016 Nov 25;354(6315):992-993. Review. PMID: 27885003

4. Kolata G. 2017 Nobel Prize in Medicine goes to 3 Americans for body clock studies.

The New York Times. <https://nyti.ms/2fJw8tL>

--

作者：駱宛琳 美國聖路易華盛頓大學 (Washington University in St. Louis) 免疫學博士，從事 T 細

胞發育與活化相關的訊息傳導研究。