

# 2017 诺贝尔生理学或医学奖教会了我们 什么？

北京时间 10 月 2 日下午 5 点 30 分，2017 年诺贝尔生理学或医学奖揭晓，3 位美国科学家 Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash 和 Michael W. Young 获奖，以表彰他们“发现了生物体昼夜节律的分子机制”。3 人将均分约 110 万美元奖金。



Jeffrey C. Hall



Michael Rosbash



Michael W. Young

嗯，110 万美元奖金跟咱是没什么关系了。但这个所谓的“生物体昼夜节律的分子机制”，你难道不好奇知道它在说什么嘛？

含羞草叶子在黑暗中仍按昼夜规律开闭（图 1），向日葵在太阳尚未升起时已经朝向东方，人在亮如白昼的办公室里待到半夜照样犯困——生物的自然节律并不依赖于外界条件刺激，而是由某种内在机制掌控。从蓝绿藻到真菌、从植物到动物，地球生命普遍拥有一套内置的时钟，以 24 小时为周期调节生理活动，以适应我们这颗行星的自转和昼夜变化。

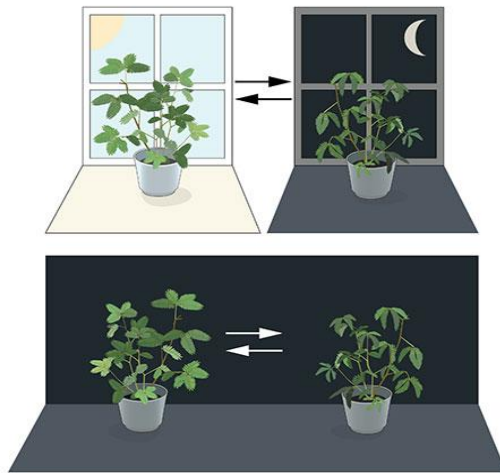


图 1. 含羞草的叶子白天向着太阳打开，到黄昏时闭合（图上半部分）。Jean Jacques d’Ortous de Mairan 将含羞草放在黑暗环境中（图下半部分）并发现：就算没有阳光的照射，叶子仍然保持其正常的规律性变化。

人们很早就发现生物节律特征可以遗传，随着分子生物学发展，科学界逐渐提出“生物钟基因”的设想。但限于技术发展水平，人们当时无法弄清这个基因的代码序列，因为克隆果蝇 DNA 的技术于 70 年代晚期才出现。

直到 20 世纪 70 年代，美国加州理工学院的 Seymour Benzer 及其学生 Ronald Konopka 用果蝇做实验，通过筛选相关的基因突变，定位到了生物钟基因，命名为“周期”基因。但是，又有个新问题出现：周期基因又是怎么影响果蝇的昼夜节律的呢？

1984 年，Jeffrey Hall、Michael Rosbash 和 Michael Young 三人成功克隆出了“周期”基因，并把它编码的蛋白质命名为 PER。他们发现，果蝇体内的 PER 蛋白质浓度昼夜有规律地变动，振荡周期正是 24 小时。

下一步研究的关键是，这样的节律变化是如何产生并维持的呢？Jeffrey Hall 和 Michael Rosbash 猜想，PER 蛋白通过一种抑制反馈回路阻止了自身的合成，因而持续而周期性地调节了自身的水平（图 2A）。

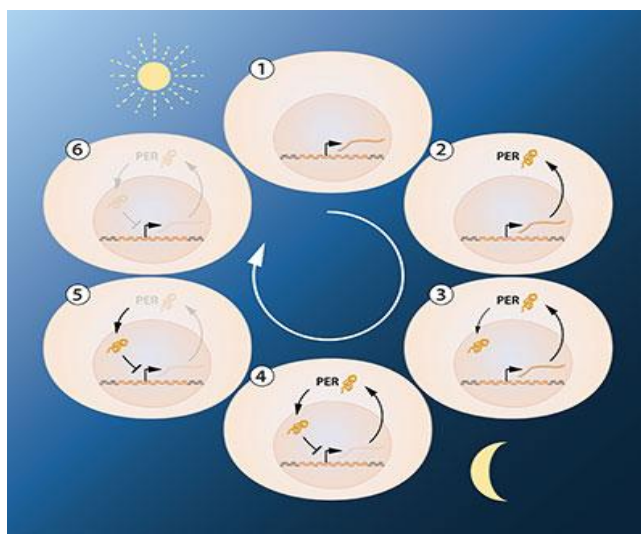


图 2A：周期基因反馈调节的简单图示。当周期基因激活时，mRNA 就生成了。mRNA 被转运到细胞质中，作为 PER 蛋白产生的模板。PER 在细胞核中聚集，而周期基因的活性此时被阻断。

这一猜想很“诱人”，等等，似乎缺少了某个片段。为了阻断周期基因的活性，PER 蛋白需要接触到细胞核。Jeffrey Hall 和 Michael Rosbash 已经证实，PER 蛋白是在夜间聚集到细胞核的，问题是如何到那儿的？1994 年，Michael Young 发现了第二种发条基因 *timeless*，它编码昼夜节律所需的 TIM 蛋白。他证实，当 TIM 蛋白绑定到 PER 蛋白时，两种蛋白就能进入细胞核，从而阻断周期基因活性，关闭阻断反馈回路（图 2B）。而此后发现的其他几个相关基因，涉及到 PER 蛋白质的降解、“周期”基因的启动等，与前两种基因共同构成“转录翻译反馈回路”，这就是果蝇生物钟的核心振荡机制。

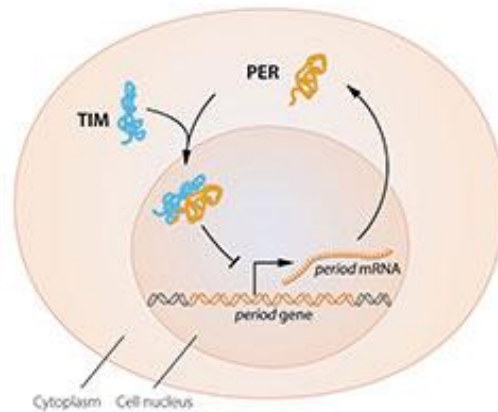


图 2B: 节律钟的分子成分的简单图示。

三位诺奖得主的发现是颠覆传统的，建立了生物钟的关键机制。随后一些年，节律钟机制的其他分子组分陆续被阐明，进一步阐释了它的稳定性和功能。比如，今年得主们还鉴定出一些额外蛋白，是激活周期基因所需，此外，光能同步节律钟的机制也少不了它们。

要是说你没看明白，我也是会信的。说到底，科学家们负责解答“是什么”、“为什么”以及“怎么办”，而大多数和我们一样的普通人其实只关心“有什么用”和“怎么用”。

所以，专家奋斗了这么久，对我们的启示是什么呢？

划重点：生物钟让我们的身体适应了每一天的各种变化：它负责调节身体各种重要机能比如行为举止、荷尔蒙水平、睡眠、体温以及新陈代谢。生物钟紊乱与多动症、抑郁症等精神疾病紧密相关，同时会导致肥胖、糖尿病、高血压、高血脂等内分泌代谢疾病。生物钟一旦紊乱了想恢复，大脑需要 1 周、肝脏肠胃则需要两周。

再简洁点儿，用我一个朋友的说法正合适——人为什么变丑和变笨？2017 年诺贝尔生理学 and 医学奖颁布了原因：熬夜。

据专家说，生物钟研究有望给失眠患者提供更精准的治疗方案。看到这里你是不是想说，这下我们终于可以安心地继续熬夜了。总想着治疗，为啥不想想防患于未然呢？