

2017 年諾貝爾生理或醫學獎—— 晝夜節律的分子控制機轉

白明奇

當你搭長程飛機、飛越高加索高原抵達歐陸時，發現明明是白天，卻很想睡覺。好不容易忍到天黑就寢，卻在凌晨兩點醒來，這是怎麼一回事？你可能聽過生物時鐘，但這究竟是什麼？

2017 年諾貝爾生理或醫學獎得主在當年 10 月 2 日揭曉，由 3 位美國遺傳學家霍爾 (Jeffrey C. Hall)、羅斯巴敘 (Michael Rosbash) 和麥可·揚 (Michael W. Young) 共同獲得這項殊榮。3 位傑出的遺傳學家以果蠅做為研究模型，發現在果蠅腦內有一種基因可以控制蛋白質呈現晝夜節律的變動，這個發現也可以適用在人體上，這為生物時鐘的基本機轉打開了大門。



左：美國遺傳學家霍爾於 1971 年獲得華盛頓大學遺傳學博士學位，然後在布蘭迪斯大學 (Brandeis University) 任教，現已退休。中：羅斯巴敘同是布蘭迪斯大學教授，目前是霍華德休斯醫學研究所 (Howard Hughes Medical Institute) 研究員。右：麥可·揚是美國國家科學院院士，任教於洛克菲勒大學 (Rockefeller University)。(圖片來源：Nobelforsamlingen 網站，中文由筆者翻譯)

生物的內在時鐘

所有的生物活體都能預測與適應環境中的日夜變化。

18 世紀法國地球物理及天文學家吉恩 (Jean Jacques d'Ortous de Mairan, 1678-1771) 研究含羞草 (mimosa plant)，發現葉子在白天張開，到了夜晚就閉合。當時吉恩自忖，如果把植物一直擺在黑暗當中會怎樣？吉恩發現，不論有沒有日光，葉子依舊照著原來的日夜波動張

3 位學者發現在果蠅腦內有一種基因可以控制蛋白質呈現晝夜節律的變動，這為生物時鐘的基本機轉打開了大門，因而獲頒 2017 年諾貝爾生理或醫學獎。

開及閉合，植物似乎有著它們自己的生物時鐘（biological clock）。

後來，其他的研究者也發現，不僅是植物，連動物甚至人類都有一個生物時鐘，讓身體的生理狀態能適應一天之內的起伏，這個規則的調適稱作晝夜節律（circadian rhythm）。當拆解 circadian 這個字的由來時，可以知道 circa 在拉丁文中意思是「大約」，dies 是一天的意思，但是這個內在的、大約一天的生物時鐘如何運作，仍是個謎。

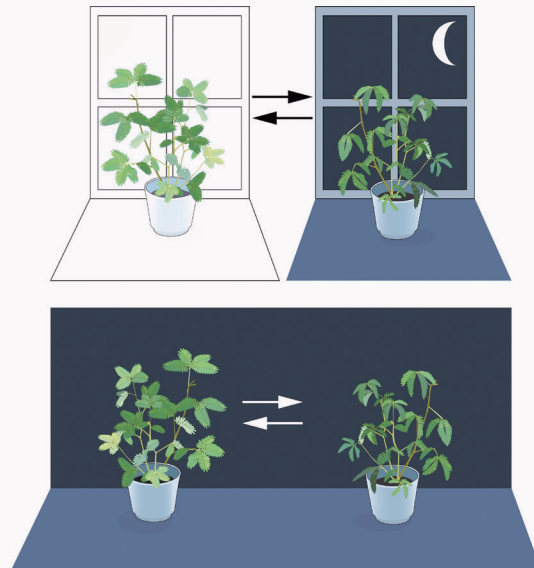
發現時鐘基因

早在 1970 年代，西摩·本澤（Seymour Benzer）和他的學生羅納德·科諾普卡（Ronald Konopka）就很想知道，有沒有可能解開控制果蠅晝夜節律的基因之謎。後來，他們發現有一種基因突變的果蠅品種，牠們的晝夜節律時鐘大亂，這個基因稱作 period，然而，這個基因又是如何影響晝夜節律呢？

2017 年的諾貝爾獎桂冠們同樣以果蠅為研究對象，試圖了解這個內在時鐘如何運作。1984 年，霍爾及羅斯巴敘在美國波士頓的布蘭迪斯大學協力合作，以及麥可·揚在紐約的洛克菲勒大學成功地分離出 period 基因；緊接著，霍爾及羅斯巴敘發現受 period 基因碼譯的 PER 蛋白質在夜間累積，在白天則瓦解，因此，PER 蛋白的濃度隨 24 小時的周期波動，藉以和晝夜節律同步。

一個自我調節的時鐘運作機轉

下一步就要知道，這個周期波動如何產生以及維持呢？霍爾及羅斯巴敘提出一

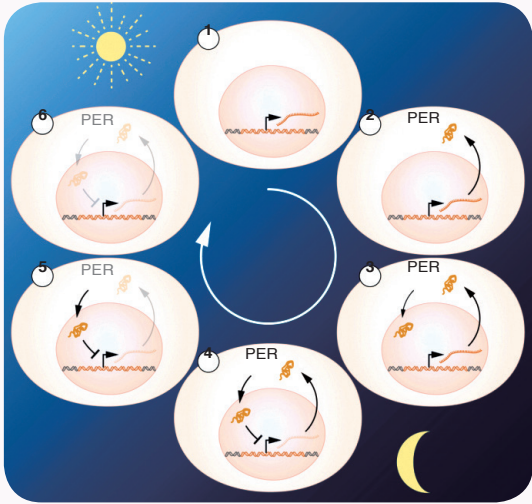


上：在白天，含羞草的葉子朝著日光張開，到了黃昏，葉子就閉起來；下：吉恩把含羞草一直擺在黑暗中，發現即使沒有光線的變化，葉子依舊照著原來的晝夜節律張開閉闔。（圖片來源：Nobelförsamlingen 網站）

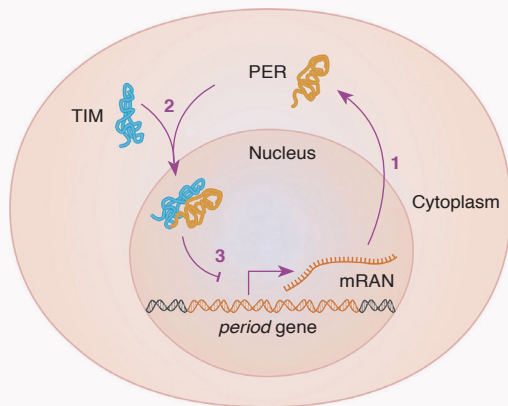
個假說，那就是 PER 蛋白可以阻斷 period 基因的活性。這個想法是基於抑制回饋的機制，經由這個機制，PER 蛋白可以阻止自己的合成，進而調節在一個連續周期性節律裡的數量。

這個模型極具說服力，但是這個完美的拼圖仍缺了幾塊。例如：為了抑制 period 基因的活性，位在細胞質中的 PER 蛋白必須進入細胞核中才能完成任務，因為基因物質是位在細胞核中；以及如前所述，霍爾及羅斯巴敘已經證實 PER 蛋白在夜間開始堆積，但是，這又是如何辦到的呢？

植物、動物甚至人類都有一個生物時鐘，讓身體的生理狀態能適應一天之內的起伏，這個規則的調適稱作晝夜節律。



有一個稱為 *period* 的基因在日夜節律扮演十分重要的角色，這個基因可以產生 PER 蛋白。有趣的是，這個 PER 蛋白質晚上時會累積，到了白天便會瓦解。（圖片來源：Nobelforsamlingen 網站，中文由筆者翻譯）



PER 在細胞質 (cytoplasm) 中產生，隨後與一個由 *timeless* 的基因產生的 TIM 蛋白結合，因而得以進入細胞核。在細胞核內，PER 阻斷 *period* 基因的活性，並停止 PER 本身的製造。（圖片來源：Nobelforsamlingen 網站，中文由作者翻譯）

1994 年，麥可·揚發現了第二個時鐘基因 *timeless*，這個基因碼譯製造了 TIM 蛋白。當 TIM 與 PER 結合時，這兩個蛋白就可以同時進入細胞核，進而抑制 *period* 基因的

活性，如此，這個抑制性的回饋迴路的拼圖就完成了。這個發現 *timeless* 基因與 TIM 蛋白的實驗，被後人用十分優雅的字眼來形容。

雖然規律性的回饋機轉解釋了這個位於細胞內的蛋白質濃度起伏的問題，然而，疑問依然存在，因為科學家仍然不知道是什麼控制這個起伏的頻率？麥可·揚後來發現了一個稱為 *doubletime* 的基因，這個基因碼譯製造 DBT 蛋白，DBT 蛋白能夠延緩 PER 蛋白的堆積，這樣就可以解釋這種起伏如何能逐漸地讓生物時鐘調整到接近 24 小時的周期。

這個劃時代的大發現建立了生物時鐘關鍵性機轉的原則，隨後的幾年與生物時鐘有關的分子陸續被發現與發表，這可以解釋其穩定性與功能。例如這 3 位桂冠得主另外發現了幾個與活化 *period* 基因有關的蛋白質，以及光線如何與生物時鐘同步的機轉。

天人合一

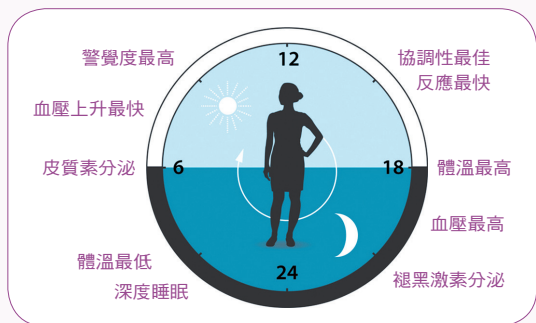
在人類複雜的生理中，生物時鐘的角色真是舉足輕重。

現在，我們已經知道，多細胞生物（當然也包括人類）都是利用類似的機轉控制晝夜節律。我們大部分的基因都深深受生物時鐘的規範，因此，為了好好地適應一天中每一個不一樣的時段，得好好地微調晝夜節律。

自從 3 位桂冠得主經典的研究發現之後，晝夜生物學已經發展到一個十分巨大且動態的研究領域，這對我們的身心健康有著很大的意義。

讀完以上的文章，你或許已經了解凡是生物都有一個內在的生物時鐘，通常也稱為晝夜節律，藉以讓生理適應一天裡的不同時段。

人們的生活作息型態如果長期與內在生物時鐘不一致，就有可能對正常生理產生不良作用，或提高罹患疾病的機會。



為了適應一天中不同時段，我們得好好地微調晝夜節律。生物時鐘幫忙使我們的睡眠型態、飲食行為、荷爾蒙分泌、血壓及體溫得以規律運行。(圖片來源：Nobelforsamlingen 網站，中文由筆者翻譯)

晝夜節律與疾病

你昨晚睡得好嗎？你經常失眠嗎？你以為晚上不睡覺就是失眠嗎？

在大腦核心部位有個地方叫視交叉上核，接受外界光線、身體活動以及進食訊息，進而協同自律神經系統、支配褪黑激素與腎皮質類固醇的分泌，這兩個荷爾蒙就是眾所周知內在節律的標記。視交叉上核可經由中樞神經系統控制與影響醒睡周期以及認知表現，也可以透過周邊管道影響心臟、肝臟、肌肉及腎臟。

我們體內的生物時鐘與許多身體功能有關，不同時段的行為、體溫、荷爾蒙、睡眠、代謝都深深地受到這個節律的影響。人們的生活作息型態如果長期與內在生物時鐘不一致，就有可能對正常生理產生不良作用，或提高罹患疾病的機會。

此外，醒睡周期不規律的時候，也可能是阿茲海默氏症等退化性大腦疾病的開始。晝夜節律的失調更是常見於阿茲海默氏症、巴金森氏症、路易體疾病、杭丁頓氏症等神經退化性疾病的病程當中，這些病人經常晚上不睡覺，白天則叫不醒，讓家人以為是失眠了。此外，醒睡周期不規律的發生，可能造成病情惡化與帶來照顧者巨大的壓力與負荷。

經由探討生物時鐘的作用及機轉，可以讓我們更清楚它當機時究竟會發生什麼事。同時，可以藉它來了解神經退化性疾病和其他疾病的風險及其治療。

這篇報導是一個科學家勤問問題、窮追不捨追求答案的真實歷程，目的除了了解自然科學真相之外，得到的結果也為人類健康貢獻不少，更為人類疾病的背後原因提供不少解答及未來努力的方向。

白明奇

成功大學醫學院神經學科 / 老年學研究所