



Eiríkur Steingrímsson

sameindalífraeðingur
Lífefna- og sameindalífraeðistofu,
Lífvísindasetri,
læknadeild Háskóla Íslandseirkurs@hi.is

RITSTJÓRNARGREIN

Dægurklukkan og Nóbelsverðlaunin í lífeðlis- og læknisfræði 2017

Í ár voru Nóbelsverðlaunin í lífeðlis- og læknisfræði veitt þremur Bandaríkjamönnum, þeim Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash og Michael W. Young, fyrir rannsóknir þeirra á erfða- og sameindalíf-fræði dægurklukkunnar. Jeffrey Hall og Michael Rosbash eru báðir prófessorar við Brandeis-háskólann í Massachusetts en Michael Young er prófessor við Rockefeller-háskólann í New York. Allir notuðu þeir ávaxtafluguna *Drosophila melanogaster* til rannsókna sinna.

Flestar lífverur hafa innri 24-tíma klukku sem stjórnar svefni og vöku en einnig annarri starfsemi líkamans svo sem blóðþrýstingi, efnaskiptum og tjáningu gena. Vegna klukkunnar eru lífverur undirbúnar fyrir birtubreytingar þær sem fylgja snúningi jarðar. Fyrstu sannfærandi tilraunirnar sem bentu til að lífklukkan væri raunveruleg voru gerðar af frönskum stjarnfræðingi sem sýndi árið 1729 að mímósúr, sem opna laufin á daginn og loka þeim aftur á nóttunni, héldu þeim takti þótt þær væru hafðar í myrkri. Það var þó ekki fyrr en rúmlega 200 árum síðar, eða 1971, sem fyrstu vísbendingar fundust um að þetta fyrirbæri væri skráð í erfðamengið þegar þeir Ronald Konopka og Seymour Benzer fundu stökkbreytingar í einu og sama geninu í ávaxtaflugum sem hafði áhrif á lífklukkuna og voru annaðhvort með enga, styttri eða lengri dægursveiflu.¹ Genið nefndu þeir *period*.

Jeff Hall og Michael Rosbash eru jafnaldrar og voru báðir ráðnir til Brandeis-háskóla árið 1974 og urðu fljótt vinir og samstarfsfélagar. Hall hafði verið nýdoktor hjá Seymour Benzer og vildi skilja hvernig dægurklukkan virkaði. Hann hafði mikla reynslu í erfðafræði ávaxtaflugunnar en vissi lítið um sameindalíf-fræði enda var hún rétt að verða til á þessum tíma. Rosbash, sem kunnir aðferðir sameindalíf-fræðinnar, stakk upp á því eftir körfuboltaleik eitt kvöldið að þeir mundu vinna saman að því að einangra *period*-genið. Þeir gerðu það og birtu grein um niðurstöður rannsókna sinna í tímaritinu *Cell* árið 1984.²

Þriðji Nóbelsverðlaunahafinn, Michael Young, var nýdoktor á rannsóknastofu David Hogness við Stanford-háskóla um það leyti sem DNA-klónun var að koma fram. Hann hafði lengi haft áhuga á vinnu Seymour Benzers með *period*-genið, og skömmu eftir að hann hóf störf við Rockefeller-háskólann tókst honum einnig að einangra genið og birti niðurstöður sínar í tímaritinu *Nature*,³ sama ár og Hall og Rosbash birtu sína grein. Næstu ár fóru í að greina tjáningu, hlutverk og starfsemi gensins. Árið 1990 birtu Hall og Rosbash mikilvæga grein þar sem þeir lýstu því hvernig tjáning *period* mRNA-sameindarinnar sveiflast með 24 tíma reglu þar sem aðeins sést einn toppur í tjáningu á sólarhring.⁴ Stökkbreytingarnar sem Benzer hafði lýst annaðhvort stytta eða lengdu

tímabilið milli þeirra. Þeir settu því fram líkan sem gerir ráð fyrir neikvæðri endurgjöf (*negative feedback*) þar sem aukin tjáning á *Period*-próteininu veldur því að tjáningin á geninu lækkar aftur. Nú, tæplega 30 árum síðar hefur þetta líkan í stórum dráttum reynst rétt. Þeir Hall, Rosbash og Young hafa leitt rannsóknir á dægurklukkunni og lagt mest til hennar. *Period*-próteinið reyndist vera stjórnprótein sem binst DNA-inu og hefur áhrif á tjáningu gena. Neikvæða endurgjöfin felst í því að *Period*, ásamt öðru próteini sem nefnist *Timeless*, mynda tvennd sem binst stjórnsvæði *period*- og *timeless*-genanna og hindrar tjáningu þeirra. Þar sem stöðugleika þessara próteina er líka stjórnað, meðal annars með tilhlutan ljóss, verða til þessar 24 tíma sveiflur í magni *period* og *timeless* afurðanna. Þeir sem vilja kynna sér nánar hvernig klukkan virkar í ávaxtaflugunni geta skoðað myndband á vefsíðunni hhmi.org/biointeractive/drosophila-molecular-clock-model þar sem Michael Rosbash útskýrir hvernig þetta virkar. Svipað kerfi stjórnar klukkunni í mönnum þar sem sömu gen og prótein koma við sögu. Við verðum kannski mest vör við líkamleg og andleg áhrif dægurklukkunnar þegar við ferðumst milli tímabelta og vaktavinnufólks, til dæmis læknar, þekkjja áhrif hennar mæta vel. Klukkan hefur áhrif á svefn og getur þannig haft áhrif á heilsu manna.

Það er áhugavert að Nóbelsverðlaunin í ár eru veitt fyrir áratuga rannsóknir á dægurklukkunni í ávaxtaflugunni, þar sem fyrstu niðurstöðurnar eru yfir 30 ára gamlar. Jerome Groopman sem skrifar í *The New Yorker* (newyorker.com/tech/elements/the-real-message-of-the-2017-nobel-prize-in-physiology-medicine) telur að þetta sé ekki tilviljun heldur sé Nóbelsnefndin að senda skilaboð um að grunnrannsóknir séu ennþá mikilvægar. Hann bendir á að verðlaunin í fyrra voru veitt fyrir grunnrannsóknir á sjálfsáti⁵ og skilaboðin séu því þau að það sé enn mikilvægt að styðja við rannsóknir þar sem takmarkið er einfaldlega skilningur á lífinu og áhrifum umhverfisins á það. Þessi skilaboð eru áhugaverð á tímum þegar mikilvægi þekkingar og vísinda er víða dregið í efa.

Heimildir

1. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2112-6.
2. Reddy P, Zehring WA, Wheeler DA, Pirrotta V, Hadfield J, Hall HC, et al. Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell* 1984; 36: 701-10.
3. Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* 1984; 312: 752-4.
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. Ögmundsdóttir MH. Nóbelsverðlaunin í læknisvísindum í ár endurspeglar mikilvægi sörphirðu og endurvinnslu. *Læknablaðið* 2016; 102: 481.