

Nobelförsamlingen har idag beslutat att
Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2017
skall delas lika mellan

Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash och Michael W. Young

för deras upptäckter av molekylära mekanismer som styr cirkadisk rytm

SAMMANFATTNING

Livet på jorden är anpassat efter vår planets rotation. Att levande organismer har en biologisk klocka som kan förutsäga och anpassa deras biologi till dygnets regelbundna växlingar har sedan länge varit känt, men hur fungerar ett sådant urverk? Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash och Michael W. Young lyckades lyfta på locket till cellernas inre klocka och kunde visa hur den fungerade. Deras upptäckter förklarar hur växter, djur och människor optimerar sin fysiologi så att den är väl förberedd inför dygnets olika faser.

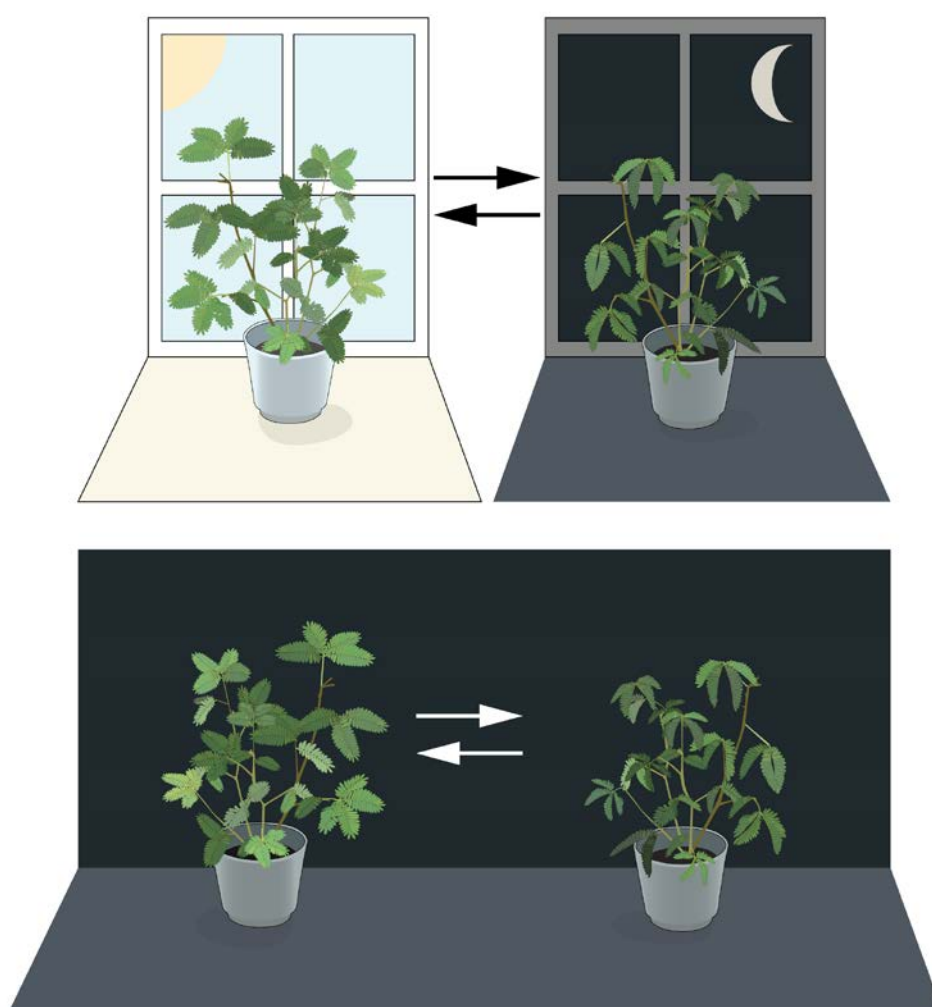
Årets Nobelpristagare började med att studera en gen som krävdes för bananflugans normala dygnsrytm. De visade att genen kodade för ett protein som anrikades under natten men bröts ned till låga nivåer under dagen. De identifierade ytterligare proteiner och kunde beskriva ett självreglerande urverk i våra celler. Klockan har sedan visat sig fungera enligt samma princip i andra flercelliga organismer, inklusive i människa.

En självgående inre klocka behövs för att anpassa och förbereda vår fysiologi till dygnets olika faser. Klockan styr viktiga funktioner som sömn, hormonnivåer, kroppstemperatur och metabolism. Vårt välbefinnande påverkas till exempel då kroppen under flera dagar behåller sin rytm från en annan tidzon vid jetlag. Forskning har även visat samband som tyder på att en välfungerande dygnsrytm är viktig för vår hälsa.

Vår inre klocka

Sedan urminnes tider har man känt till att levande organismer behöver anpassa sin biologi efter dygnets växlingar. Astronomen Jean Jacques d'Ortous de Mairan studerade under 1700-talet mimosaplantan, vars blad öppnas mot solen under dagen och slokar under natten. Han undrade vad som skulle hända om mimosaplantan placerades i ständigt mörker och fann att plantans blad – helt oberoende av solens ljus – fortsatte att följa sin normala dygnsrytm (**Figur 1**). Växter har alltså en egen biologisk klocka.

Andra forskare visade att inte bara växter, utan även djur och människor förbereder och anpassar sin fysiologi efter dygnets ljusa och mörka timmar. Denna regelbundna anpassning brukar kallas *cirkadisk* rytm, ett begrepp som härstammar från latinets *cirka* som betyder "omkring" och *dies* som betyder "dag". Hur tidtagningsmekanismen fungerade förblev dock okänt.



Figur 1. Vår inre klocka. Mimosaplantans blad öppnas mot solen under dagen och slokar under natten (övre bild). Jean Jacques d'Ortous de Mairan placerade plantan i ständigt mörker (nedre bild) och fann att bladen följde sin normala dygnsrytm även utan ljusets växlingar.

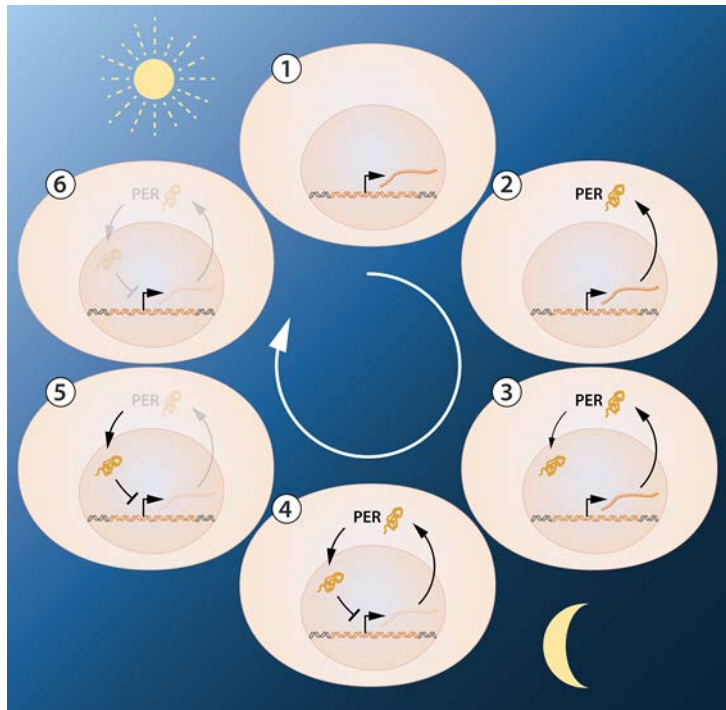
En gen för den biologiska klockan identifieras

Under 1970-talet frågade sig Seymour Benzer och hans doktorand Ronald Konopka om det vore möjligt att hitta arvsanlag som styr bananflugans dygnsrytm. De kunde visa att förändringar i en okänd gen rubbade flygornas cirkadiska klocka. Genen fick namnet *period*. Men hur kunde genen styra den cirkadiska rytmen?

Årets pristagare, som också studerade bananflugor, ville ta reda på hur urverket fungerade. Jeffrey Hall och Michael Rosbash var båda knutna till Brandeis University i Boston där de bedrev ett nära samarbete. Michael Young forskade vid Rockefeller University i New York. Båda forskarlagen lyckades 1984 isolera *period*-genen. Jeffrey Hall och Michael Rosbash visade att PER, det protein som kodas av *period*-genen, anrikades under natten och bröts ner under dygnets ljusa timmar. Nivåerna av PER-proteinet uppvisade alltså en 24-timmarscykel.

Ett självreglerande urverk

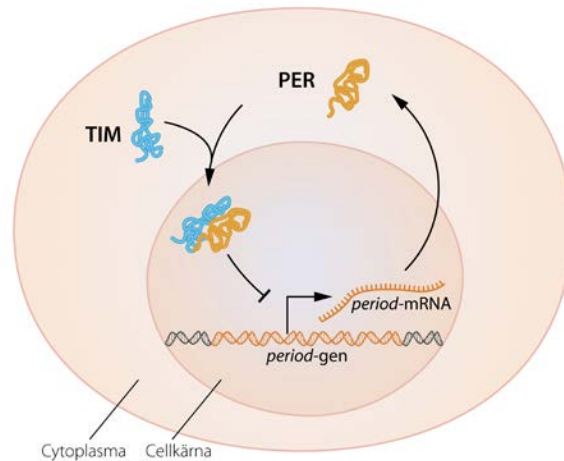
Nu ville forskarna förstå vad som låg bakom 24-timmarscykeln. Jeffrey Hall och Michael Rosbash visade att *period*-genens aktivitet också följde en 24-timmarscykel och föreslog att PER-proteinet hämmade *period*-genens aktivitet. I så fall oscillerade aktiviteten genom att PER – i ett återkommande, cykliskt förlopp – blockerade sin egen tillverkning (**Figur 2A**).



Figur 2A. Figuren visar den cirkadiska regleringen under en 24-timmarscykel. En enkel illustration som visar återkopplingsmekanismen som ger upphov till en cirkadisk rytm. Då period-genen är aktiv bildas period-mRNA. Från mRNA bildas PER-protein i cellens cytoplasma. PER-proteinet ansamlas i kärnan där period-genen hämmas. Tack vare denna återkopplingsmekanism kan en cirkadisk rytm uppstå.

Modellen med en återkopplingsmekanism var intressant men några pusselbitar återstod. För att blockera *period*-genens aktivitet måste PER ta sig in i cellkärnan där arvsmassan finns. Jeffrey Hall och Michael Rosbash visade att PER-proteinet finns i cellkärnan under natten, men hur kom det dit? Frågeställningen löstes av Michael Young som 1994 upptäckte ännu en gen, *timeless*, som kodar för proteinet TIM och var nödvändig för en normal cirkadisk rytm. Han visade att PER behöver binda till TIM för att de tillsammans ska kunna förflyttas till cellkärnan och därmed upprätthålla återkopplingsmekanismen (**Figur 2B**).

Figur 2B. En förenklad illustration som visar den cirkadiska klockans olika komponenter.

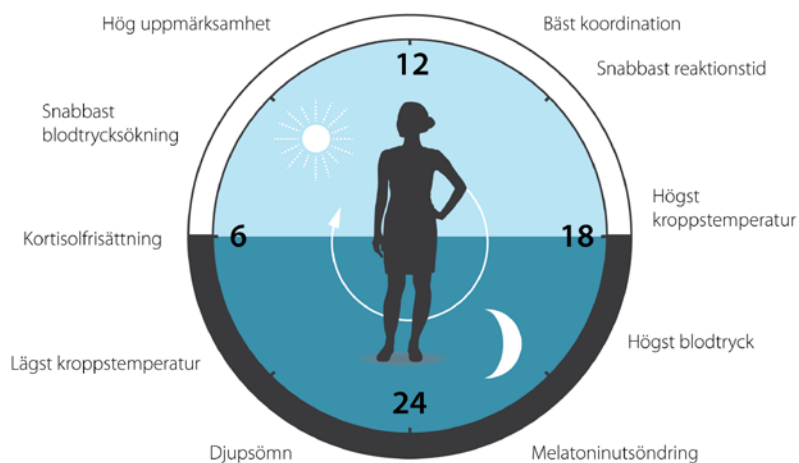


En sådan återkopplingsmekanism förklarade hur en biologisk rytm kunde uppstå, men man insåg att också pendlingens hastighet behövde anpassas efter dygnets växlingar. Michael Young identifierade ytterligare en gen, *doubletime*, som kodar för proteinet DBT. Han visade att DBT fördröjer PER-proteinets anrikning. Nu hade Nobelpristagarnas upptäckter visat principerna för hur ett självgående biologiskt urverk kan upprätthålla en cirkadisk rytm.

Under de följande åren identifierades allt fler detaljer som förklarar klockans stabilitet och dess funktion. Bland annat upptäckte årets Nobelpristagare ytterligare proteiner som är nödvändiga för *period*-genens aktivering och för hur ljus kan synkronisera klockan.

Vår fysiologi håller tiden

Vi vet nu att det biologiska urverket fungerar enligt samma princip i alla flercelliga organismer, inklusive i människa. En stor andel av våra gener styrs av den biologiska klockan. En väl kalibrerad cirkadisk rytm anpassar vår biologi till dygnets olika faser och reglerar bland annat sömn, födointag, hormonnivåer, blodtryck och kroppstemperatur (**Figur 3**). Forskning tyder på att en dåligt koordinerad inre tidtagning ökar risken för sjukdom, till exempel vid långvarigt skiftarbete. Sedan Nobelpristagarnas banbrytande upptäckter har cirkadisk biologi utvecklats till ett dynamiskt och snabbt växande forskningsfält, med stor betydelse för vår hälsa.



Figur 3. Den cirkadiska klockan förutser och anpassar vår fysiologi till dygnets olika faser och reglerar bland annat sömn, födointag, hormonnivåer, blodtryck och kroppstemperatur.

Nyckelpublikationer

Zehring, W.A., Wheeler, D.A., Reddy, P., Konopka, R.J., Kyriacou, C.P., Rosbash, M., and Hall, J.C. (1984). P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell* 39, 369–376.

Bargiello, T.A., Jackson, F.R., and Young, M.W. (1984). Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* 312, 752–754.

Siwicki, K.K., Eastman, C., Petersen, G., Rosbash, M., and Hall, J.C. (1988). Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. *Neuron* 1, 141–150.

Hardin, P.E., Hall, J.C., and Rosbash, M. (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* 343, 536–540.

Liu, X., Zwiebel, L.J., Hinton, D., Benzer, S., Hall, J.C., and Rosbash, M. (1992). The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*. *J Neurosci* 12, 2735–2744.

Vosshall, L.B., Price, J.L., Sehgal, A., Saez, L., and Young, M.W. (1994). Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. *Science* 263, 1606–1609.

Price, J.L., Blau, J., Rothenfluh, A., Abodeely, M., Kloss, B., and Young, M.W. (1998). Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell* 94, 83–95.



Jeffrey C. Hall föddes 1945 i New York, USA. Han doktorerade 1971 vid University of Washington i Seattle och var 1971-1973 postdoktorforskare vid California Institute of Technology i Pasadena. Han var från 1974 verksam vid Brandeis University i Waltham och har sedan 2002 varit knuten till University of Maine.



Michael Rosbash föddes 1944 i Kansas City, USA. Han doktorerade 1970 vid Massachusetts Institute of Technology i Cambridge, USA och tillbringade därefter tre år som postdoktorforskare vid University of Edinburgh i Scotland. Han har sedan 1974 varit verksam vid Brandeis University i Waltham, USA.



Michael W. Young föddes 1949 i Miami, USA. Han doktorerade 1975 vid University of Texas i Austin och var 1975-1977 postdoktorforskare vid Stanford University i Palo Alto. Han har sedan 1978 varit verksam vid Rockefeller University i New York.

Nobelförsamlingen, som består av 50 professorer vid Karolinska Institutet, utser Nobelpristagare i fysiologi eller medicin. Utredningsarbetet genomförs av dess Nobelkommitté. Nobelpriset har sedan 1901 belönat de forskare som gjort de viktigaste upptäckterna till mänsklighetens nytta. Nobelpriset® är Nobelstiftelsens registrerade varumärke