



Benedek György

# Orvosi Nobel-díj a cirkadián ritmust meghatározó molekuláris mechanizmusok felfedezéséért

**A** Karolinska Intézet Nobel-bizottsága a 2017. évi orvosi vagy élettani Nobel-díjat Jeffrey C. Hallnak, Michael Rosbashnak és Michael W. Youngnak ítélte „a cirkadián ritmust meghatározó molekuláris mechanizmusok felfedezéséért”.

Mind a három új Nobel-díjas az Egyesült Államokban dolgozik. Hall most 72 éves, már nyugdíjban van, de munkássága a Brandeis Egyetemhez (Waltham, Massachusetts) kötődik, ahol a 73 éves Rosbash még mindig az egyetem aktív munkatársa. Young, aki 68 éves, a Rockefeller Egyetemen dolgozik, New Yorkban.



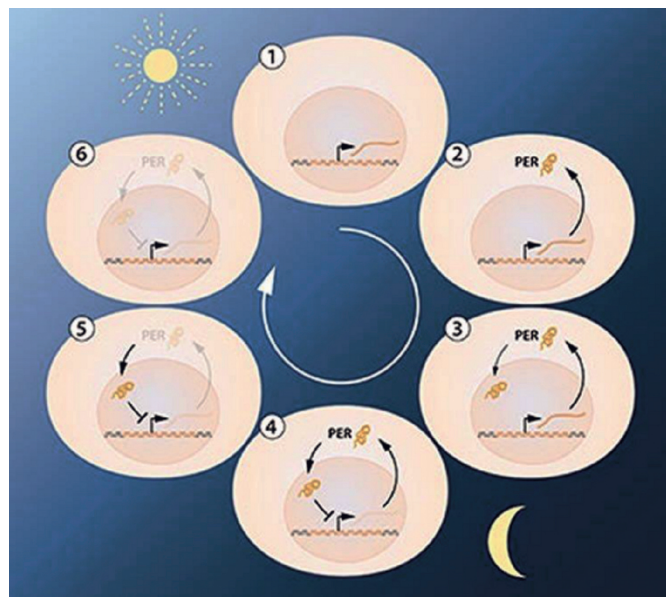
Michael Rosbash, Michael W. Young és Jeffrey C. Hall

A nemzetközi utazás és az azzal kapcsolatos „jet-lag”, a váltott műszakos munka problémái, az alvás keletkezésére és az alvástól való megóvásra irányuló intenzív kutatás időszakában időszerű volt a Nobel-díj odaítélése a test órája vagy más néven a cirkadián ritmusok kutatásáért. Ezen ritmusok molekuláris alapjainak kutatása az 1980-as évek elején kezdődött. A következő 30 évben a kutatók az ecetmuslicára, a *Drosophila melanogaster*re koncentráltak. Ennek az állatnak összesen 14 000 génje van, ami nagymértékben megkönnyítette a kutatást. A kérdés megoldásán dolgozó tudósok korábban azt találták, hogy a *Drosophila* fejében kb. 400–500 olyan gén van – a fejben levő összes gén körülbelül 6–7 százaléka –, amely a cirkadián ritmus szerint expresszálódik.

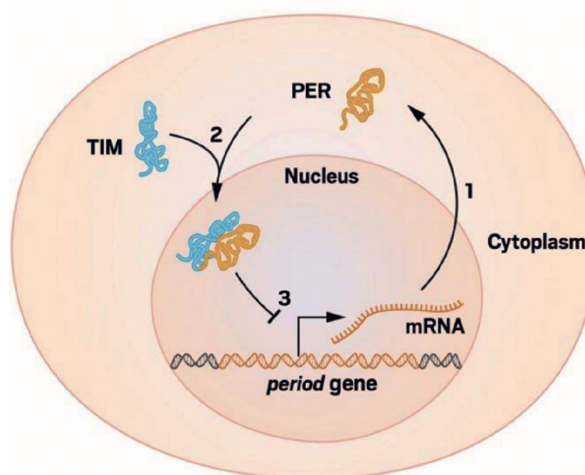
Míg Hall és Rosbash kollaborált, Young tőlük függetlenül dolgozott. Igazi verseny alakult ki a két csoport között, hogy melyikük talál először kulcsfontosságú gént/molekulát. Mindkét csoport 1984-ben közölte először, hogy sikerült a „periódus”-nak nevezett gént megtalálni. Ez a gén olyan fehérjét kódol, amely egy nap alatt felépül és lebomlik. A három kutató ezt a „periódus” gént tanulmányozta, és a fehérjét, amit PER-nek neveztek el. Ez azt jelenti, hogy a PER szintje a 24 órás napi ciklusnak az úgynevezett cirkadián ritmusnak megfelelően változik. A kérdés ezek után az volt, hogy mi okozza a PER óraműszerű termelődését, majd fogyását. Arra gondoltak, hogy a PER szintjének növekedése önmagában gátolja a fehérje további szintézisét.

Hall és Rosbash kimutatta, hogy a „periódus” gén által kódolt fehérje a nap folyamán negatív visszacsatolással gyarapszik és csökken. Young egy másik gént is felfedezett, amelyet „timeless”-nek, időtlennek nevezett el, és amelyet jelenléte alapvető fontosságú a folyamatban. A „periódus” gén által kódolt PER fehérje

csak akkor jut be a sejtmagba és állítja le a „periódus” gén további aktivitását, ha a citoplazmában előzetesen a „timeless” gén fehérjéjével (TIM) kombinálódik.



A PER visszacsatolós szabályozásának egyszerűsített ábrája ([https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2017/press.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html))



A cirkadián óra molekuláris komponenseinek egyszerűsített ábrája ([https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2017/press.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html))

Young laboratóriumában felfedezték a „doubletime” gént és az általa kódolt DBT fehérjét (kazein kináz 1) is, ami tovább szabályozza ezt a 24 órás molekuláris órát különösen azzal, hogy eltávolítja a PER fehérjét, ha a TIM nincs jelen.



Újabban a Young-laboratórium munkatársai olyan géneket azonosítottak, amelyek a *Drosophila* alvásának homeosztatisz szabályozásában játszanak szerepet. Ez a kutatás olyan specifikus neuronokat fedezett fel, amelyek előmozdítják az alvást. Ugyanakkor elkezdtek az emberi alvás és a cirkadián ritmusok genetikai és molekuláris szintű vizsgálatát. Kimutatták, hogy bizonyos örökletes emberi alvászavarokért a DBT és a PER közötti hibás interakció a felelős. Valóban, a legtöbb gén, amelyik a *Drosophila* óráját alkotja, a körforgásos intracelluláris mechanizmusokat vezérli, megőrződik az állatvilág fejlődése során. A kollaboratív vizsgálatok a magatartási és fiziológiai ritmusokkal kapcsolatban csatlakoznak a Young-laboratóriumban folyó kutatáshoz, amennyiben ritmikus gén- és fehérjeműködést figyeltek meg bizonyos alvási és depressziós rendellenességben szenvedő betegekből származó sejt kultúrákban. Young laboratóriumának eredményei előrevetítik, hogy az alvás és a hangulatzavarok hátterében a látás, a járás, az anyagcsere, a tanulás és a memóriát szabályozó gének időzítése áll.

Az ecetmuslicában kimutattott óramechanizmusok valamennyi soksejtes szervezetben – beleértve az embert is – működnek. Ez a belső óra ma a földi élet alapjellegzetessége: olyan mechanizmus, amely az evolúció milliói éve alatt beprogramozta a Föld forgását sejtjeink millióiba.

A testi óra szépsége abban áll, hogy előre jelzi a napkeltét és napnyugtát ahelyett, hogy egyszerűen követné azt. Nincs olyan óra a testünkben, amely óránként jelet adna. Helyette molekuláris sejtmechanizmusok mozognak idő szerint, így adnak ritmust az alvási mintáknak, a testhőmérsékletnek, a vérnyomásnak, az anyagcserének és a hormonok kiválasztásának.

Nehezen találunk olyan növényt vagy állatot, amelyik nem változtatja meg magatartását attól függően, hogy nappal vagy éjszaka van.

A francia csillagász, Jean-Jacques d'Ortois de Mairan folytatja le először a kísérletet, amely a belső óra működésére mutatott. 1729-ben kimutatta, hogy a mimóza napközben kinyitja leveleit és éjszaka bezárja, még akkor is, ha teljes sötétségben tartják. Ez a megfigyelés arra utalt, hogy a növények nemcsak reagálnak a fényre, hanem valahogyan napi-éjszakai ritmusra állnak rá.

Kétszáz évvel d'Ortois de Mairan halála után a tudósok megtették a belső óra megértéséhez vezető első lépéseket. 1971-ben Seymour Benzer és tanítványa, Ronald Konopka észrevette, hogy mutációt mutató ecetmuslicák belső órája hibásnak tűnik. Kimutatták, hogy a hibás óraműködést egy gén mutációja okozta. Ez volt az a gén, amelyet később „periódus”-nak neveztek el. Amikor a cirkadián órát adó gének mutálódnak, ez az időszakos gé-nexpresszió eltűnik, még ha a környezeti ciklusok fenn is ma-

radnak, arra utalva, hogy az időbeli programot lényegében a molekuláris oszcilláció hozza létre.

A legkülönbözőbb élőlények – baktériumok, növények, gombák, állatok – mutatják a genetikai alapokon álló, közel 24 órás cirkadián ritmust. Bár úgy tűnik, hogy valamennyi ilyen óra hasonló típusú genetikai visszacsatolási körön nyugszik, a specifikus gének egymástól függetlenül alakultak ki úgy a növényi, mint az állatvilágban. Az emlős állatokban – és az emberben – a magatartás és az élettani működések nagyon sok aspektusa mutat cirkadián ritmitást, beleértve az alvást, a fizikai aktivitást, az éberséget, a hormonális szinteket, a testhőmérsékletet, az immunfolyamatokat és a tápcsatorna működését. A folyamatot a hipotalamuszban található suprachiasmatikus mag hangolja össze, és a ritmitás megszűnik, ha a mag sérül. A suprachiasmatikus mag összesen kb. 20 ezer neuront tartalmaz. Az alvás például a suprachiasmatikus mag roncsolása után megmarad, csak az alvási epizódok hossza és időzítése veszt el szabályos ritmikus jellegét. A suprachiasmatikus mag úgy tartja fenn a test feletti kontrollját, hogy a test szöveteiben lévő, alárendelt oszcillátorokat szinkronizálja. Ezeknek, például a májszövet sejtjeinek, a „központ”-tól független saját 24 órás ritmusuk van.

Az emberi szervezet kutatói azt is kimutatták, hogy a cirkadián ritmus megzavarása, a váltott műszakos munka fokozhatja a rák fellépésének valószínűségét. Nem teljesen világos, hogy a váltott műszakban végzett munka hogyan fejt ki az emberi szervezetre ilyen hatást. Egy hipotézis szerint például az éjszakai fényhatás elnyomhatja a melatonin szintézisét, amely a szabad oxigénradikálokat gátolhatja sejtkárosító hatásukban. Az emberi halálozásban is megfigyelhető a cirkadián ritmus. A halálozás hajnalban 5 óra körül éri el a statisztika szerint a csúcspontját, estefelé csökkenés tapasztalható. Érdekes történet, hogy Rosbach hajnali 5-kor kapta meg a Nobel-bizottság hívását. Azt mondta, nagyon örül, hogy a hívás az ecetmuslicákról szól, mert egyébként ilyen időpontban csak akkor telefonálnak, ha valaki meghalt.

Meg kell jegyezni, hogy a cirkadián ritmus elnevezése – ahogyan a kronobiológiának nevezett tudomány számos más megállapítása is – Franz Halberg (1919–2013) nevéhez fűződik, aki a Naszód megyei Besztercén látta meg a napvilágot, és magyar kötődését élete végéig fenntartotta. ●●●

#### IRODALOM

- [1] Zehring, W.A., Wheeler, D.A., Reddy, P., Konopka, R.J., Kyriacou, C.P., Rosbash, M., Hall, J.C., P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*, *Cell* (1984) 39, 369–376.
- [2] Bargiello, T.A., Jackson, F.R., Young, M.W., Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*, *Nature* (1984) 312, 752–754.
- [3] Siwicki, K.K., Eastman, C., Petersen, G., Rosbash, M., Hall, J.C., Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system, *Neuron* (1988) 1, 141–150.
- [4] Hardin, P.E., Hall, J.C., Rosbash, M., Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels, *Nature* (1990) 343, 536–540.
- [5] Liu, X., Zwiebel, L.J., Hinton, D., Benzer, S., Hall, J.C., Rosbash, M., The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*, *J Neurosci* (1992) 12, 2735–2744.
- [6] Voshall, L.B., Price, J.L., Sehgal, A., Saez, L., Young, M.W., Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, *timeless*, *Science* (1994) 263, 1606–1609.
- [7] Price, J.L., Blau, J., Rothenfluh, A., Abodeely, M., Kloss, B., Young, M.W., Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation, *Cell* (1998) 94, 83–95.

#### MAGYAR NYELVŰ IRODALOM

- [1] Braunitzer, G., Benedek, G.: Életünk ritmusai. *Orvostovábbképző Szemle* (2010) 18, 13–19.

#### Az ember cirkadián ritmusai (Syp, Wikipédia)

