

生物钟基因研究的 开创者 ——迈克尔·罗斯巴什

撰文·供图
奇云（淮南联合大学）



美国科学院院士、布兰迪斯大学 (Brandeis University) 生物学教授暨霍华德休斯医学研究所研究员迈克尔·罗斯巴什 (Michael Rosbash) 与另外两位美国科学家杰弗里·霍尔 (Jeffrey C.Hall) 和迈克尔·杨 (Michael W.Young), 因发现了决定生物钟行为的基因和这些基因产物的工作原理, 荣获2017年诺贝尔

生理学或医学奖。本文和大家聊聊罗斯巴什教授与众不同的成长经历和他获诺奖背后的故事。

探根源, 教授本是犹太后裔 师生恋, 导师爱上漂亮女生

罗斯巴什的生物钟, 在凌晨五点零九分被一阵急促的电话铃声打乱了! “一般来说, 固定电话在那个时候响起, 多半是因为有人死了”, 罗斯巴什告诉美联社记者。在睡梦中惊醒, 得知自己荣获诺奖后, 他先是沉默了一阵子, 然后说: “你是在开玩笑吗?” 等他终于反应过来时, 他说: “我特别高兴, 为这个领域感到高兴, 为果蝇感到高兴。对学校来说这也是很棒的事情。我站在巨人的肩膀上。”

罗斯巴什1944年3月7日出生于美国密苏里州堪萨斯市。他的父亲为犹太人, 1938年携家人从纳粹德国逃至美国, 并担任马萨诸塞州布鲁克莱恩市一座改革派犹太会堂的诵经人, 42岁因心脏病去世。罗斯巴什2013年曾获邵逸夫奖, 彼时在其自传中便提到了父母移民之事, 他写道: “我的父母从纳粹德国逃离出来, 并在美国开始了新的生活。经过多年的困难和大量辛苦劳动后, 我的父母让自己和两个孩子过上了即便不算富贵、却也令人满意的生活。”

罗斯巴什在大学时是橄榄球队的成员, 工



迈克尔·罗斯巴什听到自己获奖时的表情

作后也把对运动的兴趣传递给学生，经常游说学生们在读书之余参加学校的运动队。这位“能文能武”的教授，在学校一直深受学生欢迎。当然，最喜欢这位教授的学生，还是在实验室与他朝夕相处的研究生纳贾·艾波维奇。1974年，他与艾波维奇正式确定恋爱关系。最终，“师生恋”开花结果，两人结为夫妻。他有两个女儿（其中一个为继女），一家四口都喜欢运动。

罗斯巴什1970年于麻省理工学院取得生物物理学博士学位，1972年至1974年于英国爱丁堡大学动物遗传研究所从事博士后研究工作。罗斯巴什于1974年来到布兰迪斯大学，并在犹太人创办的非宗教学校中担任神经科学与生物学教师。1974年至1980年为助理教授，1980年至1986年为副教授，1986年起为教授，2012年荣获彼得·格鲁伯神经科学讲座教席，现为美国科学院院士、美国布兰迪斯大学生物学教授暨霍华德休斯医学研究所研究员。

傍大牛，学习科研一帆风顺 获诺奖，小庙菩萨再度现身

上中学时，罗斯巴什对数学很感兴趣，但在17岁那一年，他考入了加州理工学院化学系，1965年获得化学学士学位。他选择加州理工的原因，不只是由于这所学院声名在外，而是因为它足够远——加州理工学院离罗斯巴什的家有近5000千米的距离。罗斯巴什说，在一个远离家乡的好地方开始新生活是很重要的。

在加州理工学院，他加入诺曼戴维森实验室和罗伯特实验室研究核酸。雷格·凯利(Reg Kelly)是他当时在罗伯特实验室的导师。雷格·凯利后来去了加州大学旧金山分校，成了一名著名的细胞生物学和神经生物学家。与导师凯利分手后，罗斯巴什随后去了巴黎，在玛丽安·格伦伯格-马纳戈(Marianne Grunberg-Manago)实验室研究蛋白合成。马纳戈是大牛，莫纳戈做博士后时期的导师塞韦罗·奥乔亚(Severo Ochoa)教授更是大牛，奥乔亚1959年因RNA和DNA的生物合成的研究获诺贝尔



塞韦罗·奥乔亚

生理学或医学奖。罗斯巴什当时的导师是卡尔·麦克劳林(Cal McLaughlin)，后来与乔恩·华纳(Jon Warner)和李·哈特维尔(Lee Hartwell)在蛋白生物合成研究中做出了重要的贡献。在科学研究的道路上砥砺前行，能站在巨人的肩膀上，无疑能给罗斯巴什更为广阔的视野和更有深度的思考。

后来罗斯巴什回到麻省理工学院读生物物理博士学位，师从转向细胞生理学的前物理学家谢尔顿·彭曼(Sheldon Penman)。1970年，他在麻省理工学院获得生物物理学博士学位。在麻省理工学院，罗斯巴什的研究方向是组织细胞培养和病毒中膜结合蛋白的合成，课题是核糖体是如何结合到内质网上并参与分泌蛋白的合成。麻省理工学院汇聚了很多聪明的学生和大牛教授。

随后，罗斯巴什去爱丁堡大学约翰·毕晓普(John Bishop)实验室做了3年博士后。罗斯巴什的导师毕晓普是研究表观遗传学的大牛，不只是对基因表达感兴趣，而且对开发研究核酸的方法也很感兴趣。那时，名声显赫的毕晓普还在亲自做实验。爱丁堡大学充满了有趣的人和



罗斯巴什在实验室

科学研究，他们中的大部分对罗斯巴什随后的职业生涯都有积极的影响。

1974年秋天，罗斯巴什去了布兰迪斯大学任助理教授。当时罗斯巴什已经30岁了，也从加州理工毕业9年了。这是那个年代研究人员的标准轨迹，并且几乎没有人离开这个直接而单一的路线：上大学—读研究生—做博士后—一任教职。布兰迪斯大学是文理学院类型的学校，大家的印象中都是以文科、商科见长的。这次布兰迪斯大学一次出了罗斯巴什和霍尔两位诺奖获得者，真是窗口吹喇叭——名声在外，让人惊叹小庙里也有大菩萨。其实，美国的大牛们并不都只在名校执教为荣，他们活得更加自我，哪里舒服、自由去哪里。比如物理学界的重量级人物格拉肖，哈佛给了他头衔，他自己却更愿意到波士顿大学工作。小庙里出大菩萨，而且一次冒出两尊大菩萨，反映出的是布兰迪斯大学的科研和人文厚度，这是需要百年以上的学术积淀的。就像我国东北的原始森林一样，一年年落叶的铺垫、分解，才能沉积出肥沃的黑土。有了肥沃的土壤，才有顶尖人才的蓬勃生长。培育土壤，远远比培养个别优秀人才更加重要。当然，根本原因是个人努力。罗斯巴什是一个非常严格、细致的学者。从对实验室的管理到对学生的教育，都会考虑到方方面面的细节。与此同时，他在科学上的投入程度也令人

印象深刻。有一次，他在实验室里突然心脏病发作，医护人员前来急救之际，他还不忘叮嘱团队成员再等他一下，因为他还有些事情没有做完。

好哥们，携手探索生物节律 新基因，顺利克隆成果惊人

罗斯巴什在布兰迪斯大学的最初计划是继续自己博士后期间的研究，即：研究非洲爪蟾卵子发生和早期胚胎发育阶段基因表达的变化。这个工作开始与隔壁马克斯·伯恩斯特尔（Max Birnstiel）实验室的博士后彼得·福特（Peter Ford）合作。罗斯巴什博士后期间的导师约翰·毕晓普是一个特别开放的人，可以让罗斯巴什选择任何感兴趣的方向和选择任意的合作方式。罗斯巴什1974年10月一到布兰迪斯大学，就开始了这个课题的研究，而且在离开英国前就提交了这个课题的基金申请。在罗斯巴什到达布兰迪斯大学时，基金也同步到位。这也从另一个角度说明，40多年前的科学生活是多么地直接简单。罗斯巴什的第一个学生和博士后都在这个方向取得了很不错的结果。尽管如此，罗斯巴什自己的不安分和两个外部因素促使罗斯巴什拓展新的研究领域——生物钟的分子机制研究。

第一个因素是DNA重组技术的诞生。DNA重组技术最开始发表于罗斯巴什读博士后期间，几年内几乎无争议的就从概念理论发展为很多研究团队和药厂必须的技术。第二个因素是罗斯巴什被遗传学的魅力所诱惑。在1974年秋天，到达布兰迪斯大学后不久，罗斯巴什正式转向遗传学，这主要得益于他与好哥们儿霍尔（也是2017年的诺奖得主）的友谊。霍尔比罗斯巴什早6个月成为布兰迪斯大学的助理教授，也可以说，罗斯巴什是被友谊的小船带向生物钟基因研究领域的。

刚开始，罗斯巴什对霍尔在布兰迪斯大学的实验室研究的果蝇求偶行为和神经科学没有兴趣，因此他们的友谊仅局限在对运动、音乐、

左翼政治和常识性科学问题以及八卦的探讨上。而且，他们在来布兰迪斯大学之前的研究背景有些重叠，罗斯巴什也认识很多霍尔所在实验室的朋友，因为经常听霍尔提起生物钟的故事，这激发了罗斯巴什对生物钟研究的兴趣。但因为缺乏共同的背景，罗斯巴什跟霍尔的实验室并没有展开合作，后来发生的几件事或多或少地改变了这个局面。

首先，霍尔实验室在果蝇的求偶行为和生物钟之间建立了联系，发现了雄性扇动翅膀向雌性演奏的求偶歌会受到*per*基因突变体的影响。这一发现，提高了罗斯巴什对这个问题的兴趣。其次，重组DNA技术取得了重大发展，使得克隆果蝇的*per*基因成为可能，而基因的鉴定可以通过学术界刚刚发表的遗传互补实验来实现。虽然罗斯巴什的实验室并没有从事这些研究，但他们熟悉其他DNA重组技术，它们技术之间的差别并不是太大。因此，1982年春天的一次篮球赛后，罗斯巴什建议霍尔一起合作。先定个“小目标”：克隆和测序可能有助于了解*per*的功能，进而了解生物钟的调控。读到这里，千万别以为罗斯巴什只是在抱霍尔的大腿，相反，他是第一个克隆出*per*基因，并鉴定了果蝇中的*cry*、*clock*和*cycle*基因的人。当然，这是后话。

然而万事俱备，还差东风，需要一个新人来

开始这个课题。

1982年夏，罗斯巴什遭遇了严重的健康危机，这迫使罗斯巴什加快了重大决策的过程。维维安·恩斯特(Vivian Ernst)是布兰迪斯大学出色的年轻助理教授，于1982年9月悲剧地死于乳腺癌。她的追悼会是罗斯巴什在家养病6个月后返回工作的第一天进行的。罗斯巴什参加完恩斯特的追悼会后缓慢悲伤地返回实验室，发现已故恩斯特带教的二年级研究生在他的实验室等候。这位眼泪还在眼中打转的小女孩问罗斯巴什，可否在罗斯巴什实验室继续论文。罗斯巴什把*per*基因的克隆工作交给了她，于是，罗斯巴什跟霍尔的合作在1982年秋天开始了。

在开始的几年里，布兰迪斯大学的罗斯巴什、霍尔跟洛克菲勒大学的迈克尔·杨实验室陷入了激烈的竞争中，*per*的克隆实验在两个地方同时独立开展。竞争虽然让人讨厌，但也促进了这个领域快节奏的发展。1984年罗斯巴什和霍尔的研究小组克隆了果蝇的*per*基因，1990年提出了生物钟的转录翻译负反馈回路的概念。

(责编 桑新华)



罗斯巴什实验室成员合影