

# 生物钟基因研究的 开创者 ——迈克尔·杨

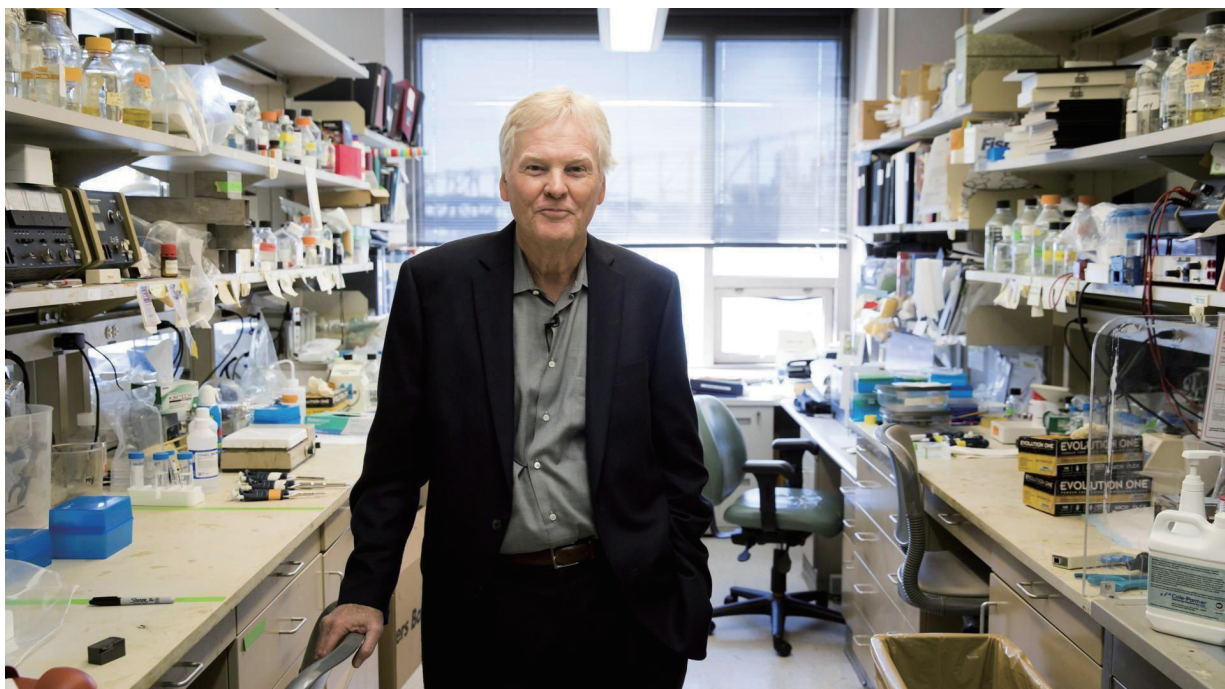
撰文·供图  
奇云（淮南联合大学）



2017年的诺贝尔生理学或医学奖授予杰弗里·霍尔 (Jeffrey C.Hall)、迈克尔·罗斯巴什 (Michael Rosbash) 和迈克尔·杨 (Michael W.Young), 以表彰他们发现了控制昼夜节律的分子机制。本文的主人公是美国洛克菲勒大学 (Rockefeller University) 的遗传学家、副校长迈克尔·杨。

闻喜讯, 诺奖得主顿失神态  
爱生物, 聪慧少年情有独钟

迈克尔·杨家里的座机放在厨房, 获奖电话打来的时候, 睡梦中的他根本就没有听到电话铃响, 是后来学校打他的手机才接通电话。事后他告诉



迈克尔·杨在实验室

记者,说自己挂掉电话之后双手抖个不停,穿鞋子发现袜子还没穿,穿好鞋袜之后又发现忘了穿裤子。看了这条消息,让人有点忍俊不禁,感觉这位仁兄有点像我们的老前辈范进中举后的状态。你别说,Michael W. Young翻译成中文迈克尔·杨,容易让人误以为是中国的杨姓。难怪有人在网络上傻傻地发帖提问:新诺奖得主迈克尔·杨有中国血统吗?他的祖先是杨家人吗?哈哈!这里统一作答:迈克尔·杨不是中国血统,此“Yang”非彼“杨”,与我国宗谱八竿子打不着,更不是“杨门男将”!

迈克尔·杨1949年3月28日出生于美国佛罗里达州迈阿密。他父亲是奥林·马西森化学公司的铝锭销售员,母亲在一家律师事务所当秘书。迈克尔·杨的父母出生于美国田纳西州东部的诺克斯维尔,1946年他们驱车前往迈阿密度蜜月。与诺克斯维尔的冬季不同,迈阿密的冬季温暖宜人,短短的几天他们便爱上了那里,并选择在那里定居。迈克尔·杨在三年后出生。尽管他的家族中从没有人从事过医学或者科研相关工作,父母也没有接受过大学教育,但是他们却非常热衷于培养孩子对科学的兴趣。他们给迈克尔·杨买了显微镜和望远镜,而且即使迈克尔·杨做化学实验弄脏了家里的地板,他们也完全不在乎。

迈克尔·杨年少时爱好广泛,对生物、化学和机械等都很感兴趣。他将报废的除草机上的马达拆下来,用它把旧单车改装成卡丁车。在他十二、三岁的时候,父母给他买了一本讲达尔文进化论的书。书中就有关于生物钟如何控制花儿开放和鸟儿、昆虫迁徙的描述,并提到这一机制还是个谜。也许是这本书使迈克尔·杨爱上了生物,他经常在野外捕捉蜥蜴和蛇等动物,采集各种花草草。迈克尔·杨在获得2013年邵逸夫生命科学及医学奖时回忆道:让他感兴趣的是他家的后院。那里有各种各样的动物,还有一株白天闭合、晚上绽放的花卉,更让他决心探索其中的奥秘——这也许为他研究生物钟埋下了伏笔。

迈克尔·杨在德克萨斯大学奥斯汀分校(University of Texas at Austin)攻读本科和研究生。在这里,他认识了本科生劳雷尔·埃克哈特(Laurel Eckhardt),并与她坠入爱河。1971年,他



德克萨斯大学奥斯汀分校

获得生物学学士学位。1975年,获得遗传学博士学位。1975年到1977年,他在斯坦福大学(Stanford University)做博士后,女友埃克哈特也随他去了那里读博。从1978年起,他一直任职于美国洛克菲勒大学,当年被任命为洛克菲勒助理教授,1984年被任命为副教授,1987年至1996年在霍华德休斯医学研究所担任调查员,1988年被任命为教授,2004年起担任该校负责学术事务的副校长。

### 倒时差,果蝇两地来回奔波 揭奥秘,生物时钟精准滴答

40多年前,并没有很多人对果蝇的昼夜节律感兴趣,很多人也不相信果蝇真的可以分辨昼夜。还有更多的人感觉,即便在果蝇里真的有生物钟基因,在哺乳动物中也未必适用。当时,竞争克隆与调节生物节律有关的*per*基因只有两个团队,一个是罗斯巴什、霍尔合作的团队,另一个就是迈克尔·杨的团队。

在克隆*per*基因的最后阶段,迈克尔·杨和他的同事住进了实验室,不分昼夜地观察果蝇的活动。迈克尔·杨回忆,他曾经每天都要和同事们安排一批果蝇模拟体验从纽约到旧金山的时差。他的实验室中有两台冰箱大小的培养箱,一台贴着“纽约”字样,另一台贴着“旧金山”。培养箱里的灯早上六点开,模拟日出;晚上六点



上：果蝇 下：试管里的果蝇

关，模拟日落。这些需要“倒时差”的果蝇，帮助他们揭示人体生物钟的秘密。

果蝇在小玻璃管内进行模拟旅行，而玻璃管放在用一窄束红外光监测果蝇活动的特殊装置盘内。果蝇一飞进光束内，它就在装置盘上的光电晶体管上产生一个投影，而光电晶体管则连接到用于记录果蝇活动情况的计算机上。从“纽约时间”变到“旧金山”时间，并不意味着果蝇做了5小时旅行——他们仅仅是把放有果蝇的装置盘从一个恒温箱中拿出来，然后放入另一个恒温箱中并连接好。

迈克尔·杨看到的第一批结果之一就是，不论何时将果蝇从黑暗的恒温箱搬到明亮（模拟日光）的恒温箱，果蝇脑中的TIM蛋白质都会在几分钟内消失。更为有趣的是，他们注意到，果蝇“旅行”的方向影响着TIM蛋白质的水平。如

果在“纽约”时间下午8点（已是黑夜）将果蝇从“纽约”移至“旧金山”，此时“旧金山”时间是下午5点，依然阳光普照，果蝇的TIM水平急剧下降。但是1小时后，当“旧金山”的阳光消逝的时候，TIM开始重新积累起来。显而易见，起初，果蝇的分子钟因转移而停息下来，但停留一阵时间之后，它们又以新时区的方式重新滴答滴答地走起来了。与此对照，果蝇从“旧金山”时间上午4点移到“纽约”时，“纽约”时间就是上午7点了，它们其间经历了一段太阳初升的时光。这次旅行也导致TIM水平下降，但这一次蛋白质不再重新形成，因为分子钟因时区转换而提前了。

### 屡出错，基因克隆一波三折 搞竞争，探索路上柳暗花明

霍尔是本泽的博士后，懂果蝇，到布兰迪斯大学后与分子生物学专长的同事罗斯巴什合作。迈克尔·杨是研究果蝇出身，博士后时的老师为克隆果蝇DNA的先驱大卫·霍格尼斯（David Hogness）。

1984年，在两个团队竞争克隆果蝇*per*基因的过程中，霍尔—罗斯巴什团队最初出现了错误——错认了*per*基因。后来，迈克尔·杨团队发现竞争对手的错误并予以指正，这是竞争对科学界的好处。但是，拿到基因不一定就能够立即知道机理。研究者并不知道*per*基因所编码产生的蛋白质的功能，也不能推导出生物钟的机理。1986年，两个团队都发表文章，称PER蛋白质是蛋白多糖。出乎预料的是，这次两个研究团队都错了！竞争的团队错成一样，真是咄咄怪事。更奇怪的是，从1984至1987的几年间，在激烈竞争的过程中，两个团队都错了两次：各自分别错了一次，同时错了一次。同一项研究有两次出错的比较少，出一样的错更是前所未闻。

1990年，霍尔—罗斯巴什团队提出了生物钟的转录翻译负反馈回路的概念：PER蛋白能够通过反馈抑制阻止自身的合成，从而周期性地调节自己的浓度水平。但问题来了，PER蛋白是存在于细胞质中的，它要怎么样，才可以跑到细胞核里去，并抑制*per*基因的表达呢？这个问题，迈

克尔·杨找到了答案。1994年, 迈克尔·杨发现了第二个节律基因, 并将它命名为“timeless” (简称tim), *tim*基因负责编码TIM蛋白。TIM蛋白能够结合PER蛋白, 并像小推车一样, 将后者送进细胞核里, 在那里阻断了*per*基因的活性, 让这个抑制反馈回路得以闭合成环。这个发现完美地解决了霍尔他们的困惑。紧接着, 迈克尔·杨还发现了另一个调控基因, 并将它命名为“doubletime”, 它所编码的蛋白就叫“DBT蛋白”。DBT蛋白可以延缓PER蛋白浓度的积累, 从而精确地将生物钟控制在24小时左右。

### 喜弹唱, 好好先生人生精彩 爱果蝇, 夫人女儿颇有微词

迈克尔·杨和同时获奖的迈克尔·罗斯巴什有许多相似之处, 一样叫迈克尔, 一样研究果蝇, 一样有一名科学家妻子, 也一样有两个可爱的女儿, 他的人生也和罗斯巴什一样精彩。

迈克尔·杨的夫人在纽约的亨特学院 (Hunter College) 任职, 从事免疫方面的研究。每天基本都是迈克尔·杨开车带两人从新泽西来纽约工作, 晚上再一起回去。迈克尔·杨夫妇还在新墨西哥州买了一块地, 建了一座房子, 每年寒暑假大多会过去度假。

迈克尔·杨被同事称为“科学界的文艺青年”, 吹拉弹唱样样精通。在大学时, 他是校乐队的个吉他手, 也曾担任过乐队主唱。他的两个女儿, 一位在医学院学习, 另一位则在攻读社会学博士。也算与中国有缘, 迈克尔·杨的两个女儿之一曾经在清华求学, 并在北京当过外教。

讲一点当年的八卦: 迈克尔·杨刚刚筛选到timeless突变体的时候, 研究果蝇的实验室还远远不像今天这么多, 各大果蝇库都不存在, 果蝇品系的保存基本上属于谁发现谁维护的状况。为了预防发生重大自然灾害导致实验室毁掉, 迈克尔·杨曾经把timeless果蝇带回家饲养, 让它们在家繁衍生存。还在户外专门开辟了空间, 放置废弃的果蝇食物。为此, 爱清洁的夫人和两个女儿都颇有微词。

迈克尔·杨待人非常温和。在记者招待会



迈克尔·杨出席为诺贝尔奖举行的晚宴

上, 洛克菲勒大学校长, 同时也是迈克尔·杨以前在斯坦福的同事理查德·P·里夫顿 (Richard P.Lifton) 说: “这可能是诺贝尔委员会有史以来发给的最和善的人了。”据一同获诺奖的霍尔回忆, 那时霍尔实验室里的一名女研究员希望向迈克尔·杨借用TIM蛋白的抗体, 由于是竞争关系, 担心迈克尔·杨会拒绝。结果出乎预料, 迈克尔·杨第二天就将抗体送到了霍尔的实验室。在收到抗体时, 女研究员非常惊讶: “啊! 这才第二天啊, 这是怎么回事? 老对手对我们这么好?” 霍尔回答: “更好的时代已经来了! 迈克尔·杨用行动表明, 科学家们独占研究材料、为竞争而保密的愚昧时代已经过去。”

迈克尔·杨虽然没有和霍尔、罗斯巴什他们真正合作过, 但从2009年来, 他们常常一同出现在颁奖台上, 把科学界各大奖项都扫了个遍。这次获诺贝尔奖, 也是实至名归。除了诺贝尔奖, 迈克尔·杨在他的职业生涯中还获得了许多其他重大奖项, 包括: 格鲁伯基金会神经科学奖 (2009年)、路易莎·毛霍维茨奖 (2011年)、格鲁伯神经科学奖 (2009年)、路易莎·格罗斯·霍维茨奖 (2011年)、马苏里奖 (2012年)、加拿大盖尔德纳国际奖 (2012年)、肖生命科学与医学奖 (2013年)、威利生物医学奖 (2013年)、邵逸夫生命科学及医学奖 (2013年)。需要说明的是, 上述2009年以后获得的各大奖项, 都是与霍尔和罗斯巴什共同分享的。

(责编 桑新华)