



生科饶毅实验室发现肠上皮产生特殊氨基酸调控睡眠

最新

2019/05/08 信息来源：生命科学学院
编辑：麦洛 | 责编：凌薇

2019年5月7日，国际学术刊物《自然·通讯》在线发表北京大学生命科学学院、北大麦戈文脑科学研究所、北京脑科学与类脑研究中心饶毅实验室博士后戴熙慧敏、周恩兴等的研究论文“[D-Serine made by serine racemase in *Drosophila* intestine plays a physiological role in sleep](#)（果蝇肠道产生的D型丝氨酸在睡眠中的生理作用）”。研究团队发现了特别分子——D型氨基酸调节睡眠这一重要生理学过程。



ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09544-9> OPEN

D-Serine made by serine racemase in *Drosophila* intestine plays a physiological role in sleep

Xihuimin Dai^{1,5}, Enxing Zhou^{2,5}, Wei Yang¹, Xiaohui Zhang³, Wenxia Zhang¹ & Yi Rao^{1,4}

网页截图

这项研究有三点新颖的发现。

一是D型氨基酸的作用。一般认为生物体内都是L型氨基酸，约20年前，科学研究发现体内有D型氨基酸，但很不理解其生理作用。研究团队用遗传学和分子生物学方法发现D型丝氨酸在生理上发挥着调控睡眠的作用。

二是肠道的奇特作用。一般认为脑内神经细胞调控睡眠。他们发现，虽然合成D型丝氨酸的酶（SR）在神经细胞和肠道上皮细胞都存在，但合成酶的基因缺失后，会导致睡眠减少，只要把合成酶放回肠道表皮细胞就可以解决睡眠问题。

三是所谓兴奋性受体NMDA却参与促进睡眠。已知NMDA受体是兴奋性神经递质谷氨酸的受体，而D型丝氨酸辅助谷氨酸激活NMDA受体。研究团队发现D型丝氨酸通过NMDA受体而促进睡眠。一种想当然的看法是兴奋神经元应该导致觉醒，而抑制神经元应该导致睡眠。他们的研究表明，睡眠的分子和细胞机理与一般想法显然不同。

戴熙慧敏、周恩兴为共同第一作者，参与者还有研究生杨威、副教授张文霞、化学研究生张晓辉；饶毅为通讯作者。技术员杨光和实验员严萍萍为实验进行提供了帮助。这项研究得到北京市科委、北大-清华生命科学联合中心、北京脑科学中心和国家自然科学基金会资助。

延伸阅读：

[关于果蝇睡眠的研究](#)

对动物来说，睡眠的意义毋庸置疑。但是睡眠的机理一直不清楚，睡眠异常患者所需药物的效果也一直不能令人满意。以前用于研究睡眠的主要动物是小鼠。20年前，美国科学家率先用果蝇研究睡眠，利用其遗传学的便利发现了一些参与调节果蝇睡眠的基因。

01

2019.12

【主题教育】法台调研考察

01

2019.12

北京大学、湘潭大学信息技术创新研究

01

2019.12

【主题教育】做E程部组织观看影片

01

2019.12

【主题教育】现代校史系列展览

01

2019.12

马伯强主讲才斋讲——从粒子到宇

专题



“不忘初心、牢记使命”



2017年，生物钟的诺贝尔奖颁给三位研究果蝇生物钟的美国科学家，而非研究小鼠和人的生物钟的科学家，原因是果蝇的研究为先驱，小鼠和人的研究虽然重要，但落后于果蝇的研究。

在睡眠研究方面果蝇能否同样领先？目前还没有得到证明。什么是睡眠？果蝇的静息是睡眠吗？就算是睡眠，果蝇的睡眠机理一定和高等动物类似吗？这些问题都还悬而未决。

睡眠是饶毅实验室研究的生物学问题之一。近年该实验室开始研究果蝇和小鼠的睡眠。2017年，饶毅的研究生钱永军在*elife*发表论文，证明果蝇的五羟色胺调节睡眠，而且在细胞层面可以发现两个细胞表达特定的五羟色胺受体而调节睡眠；2018年，其博士后张娴和研究生闫洪铭在《分子药理学》发表论文，证明小鼠的五羟色胺参与调节睡眠，纠正了近年国外科学家的两篇论文中提出的“五羟色胺不直接调节睡眠”的错误，重新确定了多年来人们认为五羟色胺参与哺乳类睡眠的结论。这两篇论文也确定了从昆虫到哺乳类、神经递质五羟色胺都能调节睡眠。2019年3月6日，饶毅实验室邓博文等发表的“化学连接组（CCT）”论文，其中部分实验用睡眠做模型，发现了41个影响果蝇睡眠的基因。

新发现：内源D型丝氨酸的功能

氨基酸有D和L两种构型。长期以来，教科书认为生物体内只有L型氨基酸，没有D型氨基酸。近20年发现动物体内有部分氨基酸的D型。但它们不参与蛋白质合成。那么它们起什么功能呢？至今仍是一个谜。如果给动物喂D型氨基酸呢？我们只能看到外源、非生理性来源的D型氨基酸的作用，未能揭示内源、生理来源的D型氨基酸的作用。

研究团队通过遗传筛选发现，D型丝氨酸的合成酶（丝氨酸异构酶，SR）参与睡眠，如果SR基因缺失，睡眠就会减少。在这一发现的基础上，他们进一步研究了五个基因和两种药物——两个合成D型丝氨酸的酶、两个降解D型丝氨酸的酶、一个编码D型丝氨酸受体基因。具体来讲，任何一个合成D型丝氨酸的酶被基因突变而缺失后，睡眠都会减少；而降解D型丝氨酸的酶缺乏后，睡眠却会增加；D型丝氨酸受体的基因缺乏后，睡眠也会减少。通过给予不同的化学分子作为药物，他们发现只有D型丝氨酸可以挽救D型丝氨酸合成酶突变的睡眠表型。

实验结果确定D型丝氨酸可以调节睡眠，因为遗传突变改变的是内源的D型丝氨酸，证明了内源D型丝氨酸的生理作用，而非外源D型丝氨酸的非生理性作用。

SR表达在肠道的上皮细胞

研究团队发现，合成D型丝氨酸的关键酶SR在果蝇神经系统里面表达于四个神经元中，这与哺乳类不同。哺乳类动物中存在“SR存在于神经细胞还是神经胶质细胞”的争议。迄今为止没有在果蝇的神经胶质细胞中检测到SR。他们发现SR居然表达在肠道的上皮细胞。团队进一步发现，在果蝇全身缺乏SR而睡眠减少时，通过转基因把SR重新引入肠道特定的上皮细胞，就能挽救睡眠减少的表型，让果蝇恢复正常睡眠。

这一结果与近年热门的肠道细菌研究不同，发现的是肠道表皮细胞的作用，而非肠道内所含细菌的作用。

转载本网文章请注明出处