

西北高原所等揭示高原鼠兔昼夜节律衰竭的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19663.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

生物钟是生命有机体随昼夜或四季作周期性变化的生理学现象，对生物适应环境具有重要意义。然而，在极昼、极夜或低氧环境条件下，生物节律可能出现弱化或衰竭现象。已有研究发现，在北极地区驯鹿的生物钟基因调控明显变弱；但在青藏高原，特有动物的生物节律如何变化，仍缺乏系统研究。

近日，中国科学院西北高原生物研究所小哺乳动物适应性进化与管理学科组、北京生命科学研究所、清华大学生物医学交叉研究院合作，在Cell Reports上，发表了题为A Highland-adaptation Mutation of the Epas1 Protein Increases Its Stability and Disrupts the Circadian Clock in the Plateau Pika

的研究论文，揭示了低氧诱导因子Epas1影响高原鼠兔昼夜节律的分子机制，为生物钟与低氧信号互作以及其在生物演化上的意义提供了一种可信的解释。

高原鼠兔（*Ochotona curzoniae*

）是青藏高原特有的植食性小哺乳动物，对低温和低氧有极好的适应。研究监测高原鼠兔体温与昼夜活动节律发现，该动物的体温与昼夜活动节律极弱甚至完全衰竭；细胞和分子层面的生物钟具有振幅低、节律紊乱等特征（图1A-C）。荧光素酶报告基因实验显示，高原鼠兔的Clock、Bmal1、Cry1/Cry2具有正常的转录激活/抑制功能，且向小鼠Per2-/-成纤维细胞回补高原鼠兔的Per2可以重建稳定的生物节律（图1D-E），说明高原鼠兔核心生物钟基因的自身功能并无异常。

通过与平原哺乳动物缺氧诱导因子（HIF）家族蛋白编码基因序列的比较，研究发现高原鼠兔Epas1基因（编码Epas1蛋白，又称HIF-2 α ）第14个内含子5'端存在一个特异的G>A的点突变。RT-PCR结果表明，该突变可改变Epas1 mRNA的剪接方式，增加了72个碱基的转录本以及24个氨基酸蛋白（下称L-Epas1，未突变的蛋白称为S-Epas1）。这一突变在弱节律的高原鼠兔中以杂合形式存在，而在节律完全衰竭的个体则以纯合形式存在。全局蛋白质稳定性（Global protein stability，GPS）分析表明，与S-Epas1相比，L-Epas1蛋白在缺氧条件下稳定性更高。此外，研究向家兔、大鼠、小鼠的Epas1蛋白中插入相同的24个氨基酸片段也会提高蛋白质的稳定性（图2A-B）。

研究使用CRISPR/Cas9构建了敲入高原鼠兔L-Epas1基因的C57小鼠。对敲入高原鼠兔L-Epas1基因的小鼠的视交叉上核进行体外培养，研究发现敲入高原鼠兔L-Epas1基因使SCN生物节律对缺氧胁迫更加敏感。通过注射AAV病毒使小鼠在SCN特异性表达高原鼠兔L-Epas1可使小鼠在低氧环境下体温节律的稳定性下降（图3A），证明Epas1稳定性增加导致生物节律的衰竭。

敲入高原鼠兔L-Epas1的C57小鼠在低氧环境中饲养一个月后，其体重下降减少、血液中血红素含量水平较低，且无明显的心室肥大（图3B-C）。结果说明，尽管突变的Epas1蛋白可导致生物节律的衰竭，但也能够减小心脏的损伤程度，从而解释了L-Epas1在演化过程中被保留的原因。

研究工作得到第二次青藏高原科学综合考察研究和中科院“西部之光”人才培养计划联合学者项目等的支持。

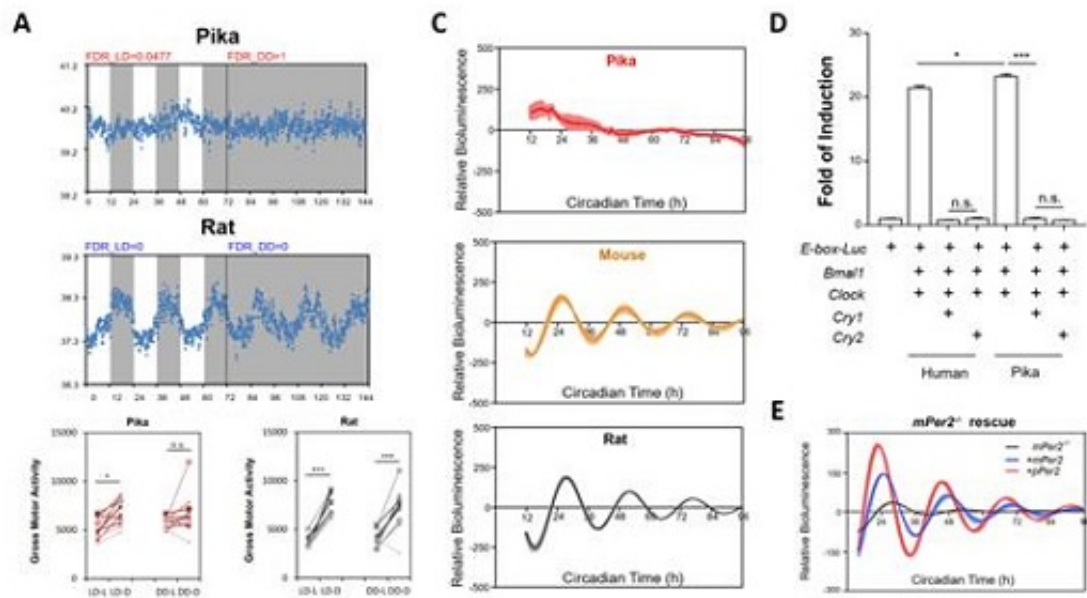


图1.高原鼠兔的体温、活动和离体细胞均无明显节律，但其核心生物钟基因功能正常

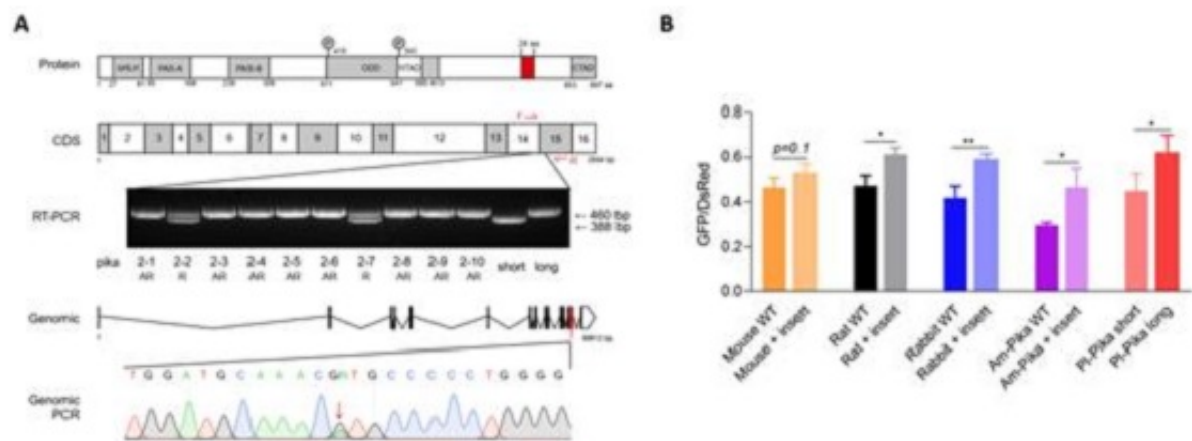


图2.A、高原鼠兔Epas1基因多态性，B、24aa的插入导致Epas1蛋白稳定性增加

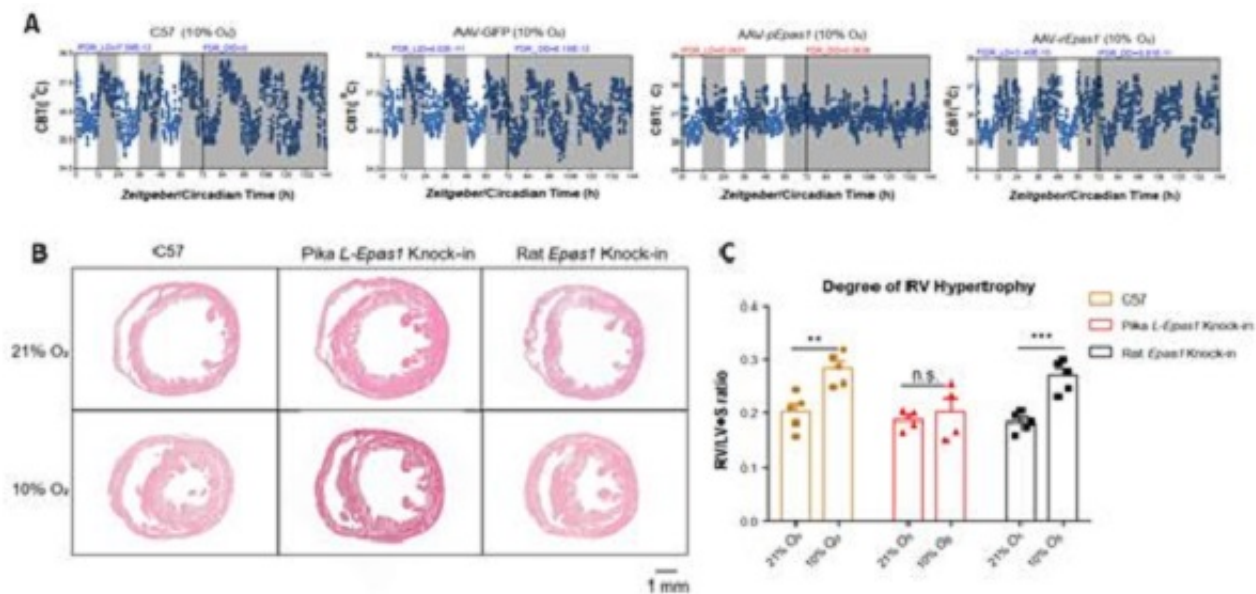


图3.A、SCN过表达高原鼠兔*Epas1*的小鼠体温节律性变差，B-
C、高原鼠兔的*Epas1*可降低低氧环境对心脏的损伤

研究团队单位：西北高原生物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发