

# 科学家激辩表观遗传及其在细胞命运决定中的作用

2016年11月30日,一场题为“表观遗传及其在细胞命运决定中的作用”的学术辩论在北京大学上演。而引发这场辩论的是发表在《纽约客》上的一篇关于表观遗传学的报道文章。文章发表后,一些科学家指出其过度强调“组蛋白修饰和DNA甲基化的表观调控”,而忽视了更为主要的调控因素“转录因子”。表观因子相对于转录因子究竟有多重要,科学家论剑争锋,相持不下。

## 饶毅、朱冰公开辩论表观因子和转录因子是否同样重要

2016年11月30日下午1:00,北京大学的一间教室热闹非凡。北京大学生命科学学院教授**饶毅**和中国科学院生物物理研究所研究员**朱冰**就表观遗传在细胞命运决定中的重要性展开公开辩论。饶毅认为,细胞命运调控中,转录因子比表观修饰重要。朱冰则不认同,他表示,对细胞命运来说,转录因子虽然重要,但是表观修饰是不可缺少的帮手,因此二者同样重要。饶毅还提及,表观遗传学领域的经典教材《表观遗传学》(Epigenetics)本身具有很大的问题,这可能是很多表观遗传学家认识错误的“一个根源”。据悉,该书的作者之一,**Danny Reinberg**即为朱冰的博士后导师。

饶毅进一步指出,转录因子对于细胞命运起着必要、充分和特异作用,例如MyoD可以使很多细胞变成肌肉细胞,Achete-Scute可以使非神经细胞变成神经细胞,而表观遗传因子可能是非常重要的助手或者打工仔。他说,“表观遗传在细胞命运里面,虽然是有作用,有些时候可能还有重要作用,常常其实作用不是那么大,是被研究表观遗传学的一些人高估了。”

而朱冰则认为,转录因子在任何一个条件下,都不是充分必要条件,而只是必要条件。他将表观因子称为“转录通行证的颁发者”,进一步举例说明:如果用染色质做模板,有转录因子结合的地方,并不能做任何事情,因为染色质天然就是转录的阻碍者。同时,“转录的激活需要大量的转录共激活因子,没有它们,靶

向转录不能发生。”因而,朱冰坚持认为,“转录因子永远都是重要的,它和表观因子一样重要,不要小看它,但如果走到另一个极端,小看了表观因子也是错的。”

针对辩论中提到的观点,中国台湾“中央研究院”分子生物研究所助理研究员**陈俊安**评论说,朱冰没有很好地回答成百上千的表观遗传调控因子如何识别整个基因组,以及停靠在特定的表观遗传标志上。但毫无疑问的是,此时,这依然是个谜。清华大学医学院教授**李海涛**认为,饶毅讨论很深入,观点也很经典。“但是对于转录因子的识别过于简化了,现在对于表观遗传修饰、表观遗传学调控有一些新的分子机制正在被研究出来。在细胞命运决定这个过程中表观遗传调控特异性的角色和作用还有很多研究的空间,到那个时候我们会有更多证据证明表观遗传调控是如何参与基因的转录以及细胞命运决定的。”

在哈佛大学医学院教授**石雨江**看来,重要的不是辩论的输赢。表观遗传学将解释很多经典遗传学及发育生物学所不能解释的遗传发育现象及机理。“当今的表观遗传学说是研究现代生物进化论急待发展所需的一个重要工具,必然后亮点和应时而生的新事物。5~10年后,随着表观遗传学说的不断发展完善,它的重要性毫无疑问将显现。”

中国科学院生物物理研究所研究员**李国红**在谈到2种因子的重要性时指出,“其实转录因子和表观因子没有谁比谁更重要这一点,细胞转分化也好,细胞重编程也好,都是在特定的环境和条件下才能实现,目前有200多种细胞,但只有少数几种能实现转分化,是否是因为在一定的表观的环境下才能够实现转录因子对细胞命运的转变呢?”

## 表观遗传修饰与基因调控的机理有待研究

引发上述辩论的“导火索”正是哥伦比亚大学医学院助理教授**Siddhartha Mukherjee**的一篇题为《Same but different—How epigenetics can blur the line between nature and nurture》的文章。文章

中阐述了染色质和DNA上的修饰如何在不改变基因序列的前提下改变基因活性。

此文发表后,引发多位科学家的质疑,他们中的大多数认为**Mukherjee**忽视了调控过程中序列特性的调控原件。福瑞德·哈金森肿瘤研究中心教授**Steve Henikoff**提到,转录因子在表观遗传领域应该处于首要位置,组蛋白修饰在整个过程中最多充当了齿轮。也有部分人担心这篇发表在通俗杂志上的文章,有可能会误导没有专业背景知识的人。**Steve Henikoff**认为文章中科学性的错误有可能会让大众对这个很有前景的领域产生误解。随后,尽管**Mukherjee**对质疑进行了回应,但是应该如何界定转录因子和表观因子在细胞命运决定中的作用,科学界仍在热议。

表观遗传源于科学界对于生物个体发生和形态建成基本原理的思考。1942年,英国生物学家**Conrad Hal Waddington**首次提出了表观遗传的概念,用来描述基因型向表型转化过程中的影响因素。饶毅认为表观遗传可以定义为:在生物体中不是因为DNA序列的改变,而造成的可以遗传的变化。得益于基因编辑技术的发展,半个多世纪的时间里,表观遗传学研究取得了突破性的进步。根据发表在《Nature》的一篇综述:研究人员“发现揭示了染色质,这一组蛋白-DNA-RNA复合物,在基因表达调控中的重要作用。染色质修饰在不同发育阶段、不同组织类型以及不同疾病的细胞中具有区别显著的特征,而通过对表观遗传谱进行分析,我们不断发现染色质特征与基因功能乃至细胞状态、发育、衰老、疾病等存在重要的关联。”但是,从表观遗传学修饰到基因调控和其他生物学过程,这一过程的具体机制仍然没有得到完整的揭示。

辩论或许并不能够解决疑惑,但是一定可以引发思考。或许正如德国癌症研究中心终身研究员**刘海坤**所说,此次的辩论不应该被认为是表观遗传学重要性的疑虑或否定,而是对重要生物学问题来龙去脉的梳理和思辩。

文/王微