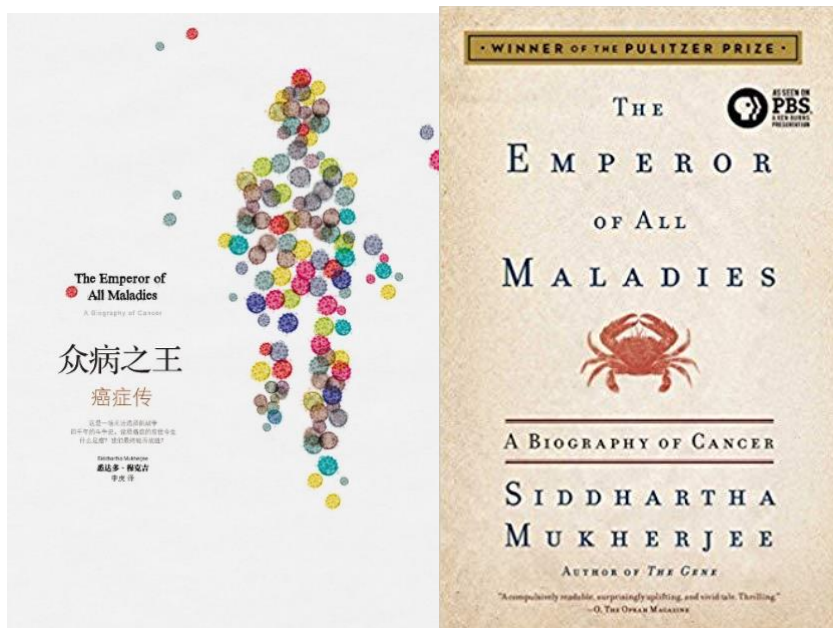


基因表达调控中，是 epigenetics 重要，还是 transcription factors 重要，或是两者都重要？

May 15, 2019

事情的起因

时间倒退到 2016 年 5 月 2 日，著名的美国东海岸的左派知识分子（国内喜欢称“白左”）杂志“纽约客”（New Yorker）发表了一篇科普文章“相同但是不一样”，该文试图科普一下 epigenetics。作者是哥伦比亚大学的医生兼科学家 Siddhartha Mukherjee，斯坦福本科，毕业后获 Rhodes scholar, 前往牛津，获哲学博士(Ph.D)，后又获哈佛的医学博士(MD)。不过其学术成果一般，倒是成为了畅销书作者，他是著名畅销书“[The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer](#)”的作者，该书 2010 年一经出版，就成为纽约时报非小说类畅销书，并获得了大名鼎鼎的“普利策奖”（Pulitzer Prize for General Non-Fiction, 2011 年）（在美国人心目中普利策奖等同于诺贝尔奖）。



该书的中文版和英文版，它实际上是关于人类征服癌症的历史，值得一读



畅销书作者 Siddhartha Mukherjee

在“纽约客”的文章中，Siddhartha Mukherjee 用 DNA 序列和 epigenetics 解释了他的妈妈与他的姨妈（她们是同卵双胞胎）相同（指 DNA 序列），但又不一样（用了 epigenetics 说明同卵双胞胎为什么不一样）。

Siddhartha Mukherjee 的文章一出，立即受到了一些分子生物学界大牛的严厉批评。Nature 杂志立即发表文章跟进讨论。

有兴趣的可以去相关网站查看 Nature 原文：

<https://www.nature.com/news/researcher-under-fire-for-new-yorker-epigenetics-article-1.19874>

此文一出首先立即引起了芝加哥大学进化生物学家 Jery Coyne 强烈不满，他还号召组织了大批知名的科学家对这篇文章进行驳斥和炮轰，许多科学家表示这篇文章严重忽视了转录因子 transcription factors 在其中所起的重要作用。

这些学界大牛严重指出，用 epigenetics 解释同卵双胞胎的不一样完全缺乏实验证据。原来学界内有一些人对近几年 epigenetics 越演越烈的状况看不

贯的怒气终于爆发了。这些学者不相信 **epigenetics** 在基因调控中有那么大的作用（他们只认为 **epigenetics**，可能有一点小作用）。

由此引发了一个讨论：**epigenetics** 或 **transcription factors**，在基因调控中，谁更重要？

这些学者认为 **transcription factors** 是基因调控的最重要的玩家，**epigenetics** 只起一点小作用。

例如，

哈佛的诺奖得主 **Wally Gilbert** 说，The New Yorker article is so wildly wrong that it defies rational analysis. Too much of the “epigenetic” discussion is wishful thinking seeking Lamarckian effects, and ignoring the role of sequence specific regulatory proteins and genes. (as well as sequence specific RNA molecules).

耶鲁的诺奖得主 **Sidney Altman** 说，I am not aware that there is such a thing as an epigenetic code. It is unfortunate to inflict this article, without proper scientific review, on the audience of The New Yorker.

Sidney Altman 的批评更严厉：不存在所谓 **epigenetics** 密码。

Steve Henikoff（Hutchinson Cancer Research Center 的 HHMI 的 PI 研究员）说，**In no case** that I recall is there an example of a change in gene expression that can be attributed to **histone hyperacetylation** to the exclusion of non-histone substrates, of which many have been identified.

注意，**Steve Henikoff** 指出，**没有任何一个证据表明**，基因表达的改变归结于组蛋白的 hyperacetylation，他原文中的 **non-histone substrates** 就是指的 **transcription factors**。

Steve Henikoff 还指出，**DNA methylation** might be doing some interesting things, but despite decades of effort there is still no hard evidence that implicates DNA methylation in the kinds of processes that underlie differences between Mukherjee's mother and aunt.

Cell 子刊，著名的 **Current Biology** 的主编 **Geoffrey North** 说，在 1980 年代，有关转录调控研究分为两个阵营：一方面的代表是一批生物化学家/遗传学家，他们延续着 Jacob 和 Monod 早期描绘的转录因子激活和抑制基因表达的模式，想弄清楚原核生物和真核生物在这方面的基础分子机理；另一方主要是一批受 Gary Felsenfeld（Linus Pauling 的学生）这样的结构生物学家/化学家所影响，着眼于染色质结构鉴定一些与基因表达相关的特征例如超敏感位点。我总是觉得前者更倾向于寻找保守的基本生物学机制，而后者希望表现出由于染色质所引起的一些（真核和原核生物）差异。当然，DNA 甲基化在那个时候已经被科学家所知晓了，但是有关生物系统进化中的分布总是令人十分费解，尽管过去许多年科学家也做了很多努力。”

“关于组蛋白修饰的发现和“表观遗传学”作为流行词的出现使得基因转录调控领域的“复仇”再次来临，这一点似乎是唤醒人们不要遗忘过去有关基因表达转录调控的一段历史”。

感兴趣的可以查看这个网站：

<https://whyevolutionistrue.wordpress.com/2016/05/05/the-new-yorker-screws-up-big-time-with-science-researchers-criticize-the-mukherjee-piece-on-epigenetics/>

后来，Siddhartha Mukherjee 又致信“纽约客”，更正了用 epigenetics 解释同卵双胞胎不一样是不准确的，因为并没有证据。因为就算同卵双胞胎

的 epigenetics 不一样，你也不能说这是同卵双胞胎不一样的**因果关系**（**关系**）。这一更正是对的，学界对他的批评也是对的。

这一说法其实最早来自 Rockefeller 大学的 Charles David Allis，如果将来 epigenetics 得诺奖的，Charles David Allis 一定应该名列其中。因为他是第一个（不是之一）发现了 histone acetyltransferase 酶，因而开创了 epigenetics 的研究。他还第一个提出 "Histone Code" or "Epigenetic Code" 的概念。

在他的最近写的 epigenetics 教科书中，也是用 epigenetics 来解释同卵双胞胎的不一样，看来大牛也有获错的时候。有意思的是，Charles David Allis 至今仍没有对“纽约客”所引起的对 epigenetics 讨论发表任何意见，好像此次讨论与他无关。



最有力的诺奖候选人，Rockefeller 大学的 Charles David Allis 教授。

还推荐一篇文章，此文是 **Developmental Biology** 杂志采访 Eric Davidson。发表于 2016 年。是 2015 年过逝的 1970 年代至 1980 年代发育生物学大牛。此文是他过世前的最后谈。在访谈中，Eric Davidson 不相信 epigenetics 在基因调控中（例如，DNA methylation 中），有这么大的功能，因为无证据，他信 **transcription factors**。

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160616000166>

我的看法是在基因调控中，**transcription factors** 不是一般重要，而是非常重要。仅仅从这个事实就可认定 **transcription factors** 更重要：在人的细胞中，至少在 2000 个以上，并且有组织特异性；而与 相关的蛋白（酶）全加起来，仅数十个，且没有任何组织特异性。

因此，现在写文章，都会把 epigenetics 修饰写成什么什么 marker 或 biomarker。例如，m6A RNA biomarker，这样说就对了。