

The Epigenetics Revolution

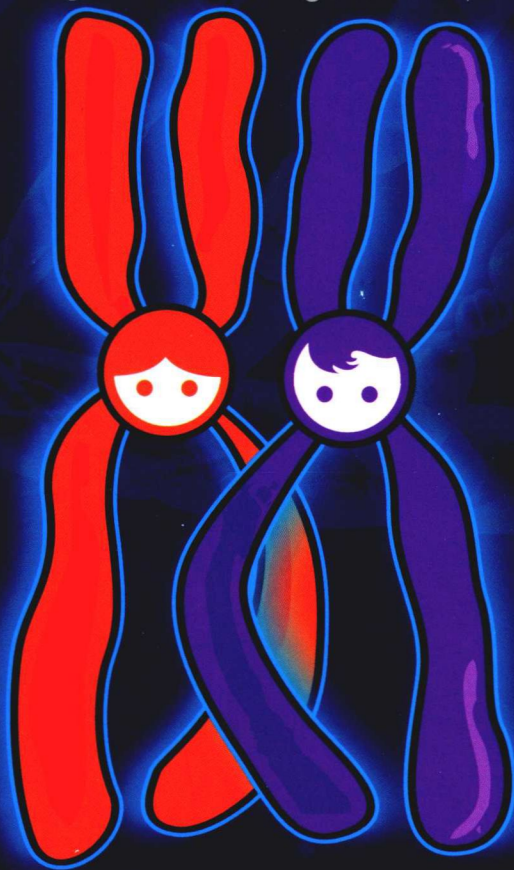
遗传的革命

[英] 内莎·凯里
(Nessa Carey)
贾乙 王亚菲

重庆出版集团 重庆出版社
果壳文化传播公司

表观遗传学将改变我们对生命的理解

HOW Modern Biology is Rewriting Our Understanding of Genetics,
Disease and Inheritance



科学可以这样看丛书

生命的《时间简史》

表观遗传学——探究非基因遗传的奥秘
非凡的、门外汉都能读懂的世界科学名著

本书用文学的形式展现了教材般严谨的内容，引发了对遗传学、人类健康和疾病领域理解的革命。

——原版封面语

科学可以这样看丛书

The Epigenetics Revolution

遗传的革命

表观遗传学将改变我们对生命的理解



[英]内莎·凯里(Nessa Carey) 著

贾 乙 王亚菲 译

表观遗传学时代

生物学皇冠上最璀璨的明珠

生命的《时间简史》，以非基因视角解读生命

重庆出版集团  重庆出版社
 果壳文化传播公司

THE EPIGENETICS REVOLUTION (ISBN: 978-0231161176) By NESSA CAREY

Copyright: © 2011 BY NESSA CAREY, 2013 BY NESSA CAREY

This edition arranged with ANDREW LOWNIE LITERARY AGENT

through BIG APPLE AGENCY, INC., LABUAN, MALAYSIA.

Simplified Chinese edition copyright: © 2015 by Chongqing Nutshell Cultural

Communication Co., Ltd.

All rights reserved.

版贸核渝字(2014)第 99 号

图书在版编目(CIP)数据

遗传的革命 / (英) 凯里著; 贾乙, 王亚菲译. —重庆: 重庆出版社, 2016.1

(科学可以这样看丛书 / 冯建华主编)

书名原文: The Epigenetics Revolution

ISBN 978-7-229-10427-6

I. 遗… II. ①凯… ②贾… ③王… III. ①遗传学
IV. ①P159

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 217039 号

遗传的革命

The Epigenetics Revolution

[英]内莎·凯里(Nessa Carey) 著 贾乙 王亚菲 译

出版人: 罗小卫

责任编辑: 连果

责任校对: 何建云

封面设计: 何华成



重庆出版集团
重庆出版社

出版



果壳文化传播公司 出品

重庆市南岸区南滨路 162 号 1 幢 邮政编码: 400061 <http://www.cqph.com>

重庆出版集团艺术设计有限公司制版

重庆市国丰印务有限责任公司印刷

重庆出版集团图书发行有限公司发行

E-MAIL: fxchu@cqph.com 邮购电话: 023-61520646

全国新华书店经销

开本: 710mm×1 000mm 1/16 印张: 16.25 字数: 234 千

2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-229-10427-6

定价: 39.80 元

如有印装质量问题, 请向本集团图书发行有限公司调换: 023-61520678

版权所有 侵权必究

Advance Praise for The Epigenetics Revolution

《遗传的革命》一书的发行评语

“任何一位对我们是谁以及如何运作真正感兴趣的人都应该读读这本书。”

——彼得·福布斯(Peter Forbes)

《卫报》(*The Guardian*)

“内莎·凯里将我们带上了一段关于表观遗传机制及其与衰老和肿瘤之间关系的生动而最新的知识之旅。”

——劳伦斯·赫斯特(Laurence Hurst)

《巴斯大学杂志》(*University of Bath Focus Magazine*)

“内莎·凯里的书结合了教材般的严谨和轻松的风格……这是一个将表观遗传学展现给大众的大胆尝试。”

——乔纳森·韦茨曼(Jonathan Weitzman)

《自然》(*Nature*)

“凯里关于快速发展的表观遗传学研究的报告，可以帮助到公共政策、投资和卫生保健决策领域里的大众。”

——《书目杂志》(*Booklist*)

“该书对一个令人兴奋的新领域进行了令人振奋的探索，是生物学专业学生在职业选择时的好礼物。”

——《柯克斯书评》(*Kirkus Reviews*)

“本书对科学家在过去十年间在表观遗传学领域所取得的成就进行了颇有深意的介绍。”

——卡尔·齐默(Carl Zimmer)

《华尔街日报》(*The Wall Street Journal*)

“该书对一个迷人的新领域进行了完美的展示，该领域可能会彻底改变我们对人类健康和疾病的认识。强烈推荐。”

——《图书馆期刊》(*Library Journal*)

“对每一位想要知道现代科学有何进展的聪明人来说，这是一本必读的好书。”

——格雷厄姆·斯托尔斯 (Graham Storrs)

《纽约书籍杂志》(*New York Journal of Books*)

“她对现代生物学中一个迷人且快速发展的领域进行了极好的，而且近乎精确的描述。”

——乔纳森·霍奇金 (Jonathan Hodgkin)

《泰晤士报文学副刊》(*Times Literary Supplement*)

“通过使用日常比喻来阐述复杂概念和严格定义的图表这种引人入胜的写作方式，笔者以其机智和专业知识著就了一本优秀的图书。”

——丽塔·霍茨 (Rita Hoots)

《美国国家科学教师协会推荐》(*NSTA Recommends*)

Reader Praise for The Epigenetics Revolution

《遗传的革命》一书的读者评语

“我认为这是一本值得花时间阅读的好书。虽然,不是所有人都能轻松地从书中找到乐趣,但如果你对科学、生物学、DNA和遗传中神秘的事情感兴趣,那么这绝对是必读的图书。引人入胜、极具教育性和令人陶醉。这本书绝对是你聪明的选择。”

——莎拉(Sarah),原版读者语

我具有生物信息学硕士学位,并对表观遗传学非常感兴趣,我可以自信地说,这是我所遇到的一本最清晰的表观遗传学入门介绍。这本书的目标读者定位在大学本科层次,但它并不简单,学者们也会从本书中得到极大受益。它描述了所有的表观遗传学的高点并整合了该科学领域中的最新研究成果。任何有基本遗传学常识的人,阅读本书都不会有障碍。

——阿尼·伯格(Arnie Berg),原版读者语

这是一本令人耳目一新的博学而丰富的书!它具有深度,同时又易于理解,尤其是对没有生物学背景的人群来说。作者用精妙的文笔解释了表观遗传学和遗传学这些学科中非常复杂的内容。我强烈推荐这本书。

——德博拉·德普雷(Deborah DePreta),原版读者语

这本书介绍了一个全新且吸引人的领域……这本书介绍了表观遗传学领域的发现……该书描述了在DNA基因蓝图上为维持复杂而重要生命功能而进行的表观遗传学修饰,而且在一些例子中还有获得性遗传的情况出现……这是一本介绍推动生物学领域革命的进展的图书,那些对生命如何运作有兴趣的人一定要看看这本书。

——加文·斯科特(Gavin Scott),原版读者语

为什么人身上细胞的遗传物质完全一样，功能却千差万别？

为什么同卵双胞胎具有完全一样的基因组却表现不同？

我们能否将后天获得的能力遗传给后代吗？

是否有一双超然于基因编码规则上的调控之手？

本书用文学的形式展现了教材般严谨的内容，回答了上述问题，引发了对遗传学、人类健康和疾病领域理解的革命。不想去看枯燥的生物学和遗传学教材，而又对此感兴趣的人都应该读读这本书。

——原版封面语

表观遗传学的观点有助于解释为什么生物的遗传密码尚不足以决定其发育或行为，同时展示了环境如何与自然携手产生出生物学上的多样化。内莎·凯里在对过去20年该领域关键科学发现和突破进行梳理后，为对科学和医学领域感兴趣的读者描绘了一幅充满惊喜和希望的闪耀着智慧光芒的图画。

——原版封底语

*For Abi Reynolds, who reprogrammed my life
And in memory of Sean Carey, 1925 to 2011*

献给

改变了我生命轨迹的阿比·雷诺兹

并纪念

肖恩·凯里(1925—2011)

“作者以自己在表观遗传学方面的多年研究为基础，用平易近人的语言和形象生动的图表对生命科学中一个全新的且不断快速发展着的领域进行了介绍。本书不仅是一本极好的科普读物，而且适合于初阶生物学、医学等专业人士扩展视野。”

——韦亚东(美国耶鲁大学医学院副研究员)

“本书深入浅出地对表观遗传学基本定义和研究进展进行了阐述。其写作风格轻松自然，科学描述精准严格，翻译准确达意。只要你对生命科学感兴趣，不论有无生物学基础，这本书都很适合你阅读。”

——孙明宽(美国约翰霍普金斯大学医学院博士后)

荐 序

自孟德尔遗传定律被重新发现，诞生了经典遗传学。之后的一个世纪，围绕着基因的本质，基因如何决定表型的核心问题，产生了以中心法则为主线的分子生物学和基因组学。但生命世界充满了奥秘，基因并不决定一切，许多现象不能用基因决定表型的遗传学理论来解释。生物体从基因型到表型之间存在着复杂和精细的调控机制，这就是表观遗传学（Epigenetics）的研究范畴。如果说，基因组 DNA 序列包含了编码生灵万物的遗传密码，那么，表观遗传就决定了在个体发育及与环境生存互动过程中，如何使用遗传密码，产生不同的基因表达谱和表现型，以更好地适应环境变化。

《遗传的革命》是英国作家内莎·凯里撰写的一本有关表观遗传学的科普著作，由贾乙和王亚菲翻译，推荐给中国读者。书中对表观遗传学的孕育、建立、发展的叙述，没有采用板着脸，严肃说教的方式，而是探索人们熟知的生物现象背后的科学问题，进行生动有趣的剖析。读者不但从中获得了新知识，也体验了阅读的乐趣，体会到科学研究的魅力。

一本好的科学读物，给予读者的不是一堆机械、生涩的科学概念，而是来自对生命世界问题的科学思考和探索，是一个承载历史而又面向未来的、能动的科学学科体系。在这方面，《遗传的革命》能帮助读者在更深的层次和更广阔的背景上理解表观遗传学。本书对从事生命科学的同志和医学学生有极大帮助。为此，我希望与大家分享这本好书。

——白云，教授，博士生导师，
中国人民解放军第三军医大学遗传学教研室主任

细品《遗传的革命》

致 谢

在过去的几年里，我有幸与一些了不起的科学家共同工作。有太多的名字需要列出，但我必须要特别致谢米歇尔·巴顿（Michelle Barton）、史蒂芬·贝克（Stephan Beck）、马克·贝德福德（Mark Bedford）、雪莱·伯杰（Shelley Berger）、阿德里安·伯德（Adrian Bird）、克里斯·博肖夫（Chris Boshoff）、莎伦·登特（Sharon Dent）、迪迪埃·德维斯（Didier Devys）、卢西亚诺·迪克罗齐（Luciano Di Croce）、安妮·弗格森史密斯（Anne Ferguson-Smith）、让-皮埃尔·伊萨（Jean-Pierre Issa）、彼得·琼斯（Peter Jones）、鲍勃·金士顿（Bob Kingston）、托尼·库扎莱德（Tony Kouzarides）、彼得·莱尔德（Peter Laird）、珍妮·李（Jeannie Lee）、莫阿塞德·达内施（moazed Danesh）、史提夫·麦克马洪（Steve McMahon）、沃尔夫·赖克（Wolf Reik）、拉曼·施克哈塔（Ramin Shiekhatter）、伊琳娜·斯坦切娃（Irina Stancheva）、阿奇姆·苏拉尼（Azim Surani）、拉斯洛·托拉（Laszlo Tora）、布莱恩·特纳（Bryan Turner）和帕特里克·薇兹瓦尔加（Patrick Varga-Weisz）。

同样要感谢我在细胞中心的前任同事们——乔纳森·贝斯特（Jonathan Best）、迪万南德·克里斯（Devanand Crease）、提姆·费尔（Tim Fell）、戴维·诺尔斯（David Knowles）、尼尔·佩格（Neil Pegg）、西娅·斯坦韦（Thea Stanway）和威尔·韦斯特（Will West）。

作为本书的第一作者，我要感谢我的经纪人，安德烈·劳尼（Andrew Lownie），他承担了我与这本书的风险。

我还要感谢 ICON 出版社可爱的成员们，尤其是西蒙·弗林（Simon Flynn）、纳吉玛·芬利（Najma Finlay）、安德烈·弗洛（Andrew Furlow）、尼克·哈礼德（Nick Halliday）和哈利·斯科布（Harry Scoble）。他们对我在出版方面的无知表现出的无穷耐心非常具有英雄气概。

The Epigenetics Revolution

我得到了家人和朋友的大力支持，我希望他们会原谅我没有提及他们所有人的名字。但为了我得到的放松和休闲、我要感谢埃利诺·弗劳尔第（Eleanor Flowerday）、威廉·弗劳尔第（Willem Flowerday）、亚历克斯·吉布斯（Alex Gibbs）、埃拉·吉布斯（Ella Gibbs）、杰西卡·夏尔·奥图尔（Jessica Shayle O’ Toole）、莉莉·萨顿（Lili Sutton）和卢克·萨顿（Luke Sutton）。

为了我总是抗拒诱惑而面对她的眼睛所说的“我不能见朋友、不能洗碗、不能外出度周末，我正在写我的书呢”这些话，我得感谢我亲爱的伙伴阿比·雷诺兹（Abi Reynolds）。我保证现在会去参加交谊舞课程了。

前言

革命
遗产

DNA

有时候，当我们阅读生物学书籍时，会不由自主地认为“生物学”这三个字能够解释一切。例如，当2000年6月26日研究者宣布人类基因组测序全部完成时，人们做出的反应如下。

“我们今天正在学习上帝创造生命所用的语言。”

——美国总统，比尔·克林顿（Bill Clinton）

“我们如今有希望达成医学方面任何曾有过的期望。”

——英国科学部长，塞恩斯伯里勋爵（Lord Sainsbury）

“我认为成功绘制人类基因组图谱甚至比实现人类登月更伟大。这不仅是我们这个时代的杰出成就，更是人类历史上浓墨重彩的一笔。”

——迈克尔·德克斯特（Michael Dexter），
威康信托基金会（The Wellcome Trust）

听着以上和其他类似的话语，你会有一种感觉，那就是在2000年6月以后，研究者应该可以放松一下了，因为关系到人类健康和疾病的大部分问题应该都可以简单地从基因图谱中得到答案。毕竟，我们已经掌握了人类的蓝图。我们现在所需要做的就是好好地理解这本说明书，然后再加上一些细节而已。

The Epigenetics Revolution

不幸的是，这些语句的论断都为时过早了。事实远没有那么简单。

我们一般把 DNA（脱氧核糖核酸）作为一套模板进行理解，就像是工厂里生产汽车部件的模具一样。在工厂里，金属或塑料被上千次注入同一个模具里，于是，只要没有故障发生，会产出上千个一模一样的汽车部件。

但 DNA 并不是这样的。与其说它是模具，倒不如说像一个剧本。举个例子，想想《罗密欧与朱丽叶》（*Romeo and Juliet*）吧，1936 年乔治·丘克（George Cukor）导演了莱斯利·霍华德（Leslie Howard）和诺玛·希勒（Norma Shearer）主演的该剧的电影版。60 年后，巴兹·鲁曼（Baz Luhrmann）则拍摄了由莱昂纳多·迪卡普里奥（Leonardo DiCaprio）和克莱尔·丹尼斯（Claire Danes）主演的另一部电影。这两版电影都是采用的莎士比亚（Shakespeare）的剧本，但两者看起来截然不同。相同的起点，不同的结果。

而这正是细胞阅读 DNA 中基因编码时所发生的事情。完全相同的剧本产出了不同的产物。这个事实对人类健康有着广泛的影响，如同我们稍后看到的案例研究一样。在这些案例中，请牢牢记住一点，这些人的 DNA 蓝图没有发生任何变化。他们的 DNA 并没有变化（突变），他们生命历程的改变是源于环境的影响。

奥黛丽·赫本是 20 世纪最伟大的电影明星之一。时尚、优雅并拥有一副可爱的精致到几乎脆弱的骨架，她在《蒂凡尼的早餐》（*Breakfast at Tiffany's*）中塑造的霍莉·戈莱特丽（Holly Golightly）的形象让她深入人心，甚至那些从来没有看过这部电影的人都有所耳闻。可令人吃惊的是，这个完美的美女却是由一个可怕的困境创造出来的。奥黛丽·赫本是第二次世界大战中荷兰饥饿冬天（Dutch Hunger Winter）事件的幸存者。该事件在她十六岁的时候结束，但其后遗症，包括身体的不健康状态，在她的余生一直困扰着她。

荷兰饥饿冬天，从 1944 年 11 月一直持续到 1945 年春天。这段时间西欧出现了严寒，使经过 4 年战争摧残的人民更加难以生活。而处于西方的荷兰因为正处于德国控制下而处境更糟。德国实行的粮食封锁导致荷兰人民口粮的严重不足。人们每天摄入的热量仅能达到每日正常需求量的 30%。人们靠吃草和郁金香球茎充饥，并烧掉了能找到的每样家具来取暖，在绝望中苦苦求生。截至 1945 年 5 月恢复食品供应时，已有超过

20 000人丧生。

而这段可怕的匮乏时期也创造了一个了不起的科学研究案例。荷兰幸存者的定义很明确，就是群体内所有人都在完全相同的时间里遭遇过一段时期营养不良的人群。因为荷兰拥有优秀的医疗基础设施和医疗记录保存能力，流行病学家得以据此对饥荒造成的长期影响进行跟踪调查。而他们的研究结果是完全出乎意料的。

其中他们研究的第一个问题就是那个可怕的饥荒对当时已经在子宫内发育的儿童出生体重的影响。结果显示，如果母亲在孕期一直营养良好，而仅仅在最后的几个月营养不良的话，她的孩子在出生时很可能体重偏低。而另一方面，如果母亲只在怀孕的头三个月营养不良（因为胎儿刚好出现在这个恐怖事件快结束时），但随后孕妇被精心喂养，那么她的宝宝很可能拥有一个正常体重。胎儿“追赶上”了正常的体重。

这一切似乎理所应当，并没什么稀奇，因为我们都知道胎儿大部分的体重是在怀孕最后几个月获得的。当流行病学家跟踪研究了这些群体的婴儿几十年后，他们有了令人惊讶的发现。那些出生就瘦小的婴儿一直保持着他们的瘦弱，其群体的肥胖率比一般人群显著降低。经过了40年或者更多的岁月后，这些人已经能够随意获取食物，但他们的身体却从没有跨越过原来营养不良的范畴。为什么会这样？这些早期的生活经历是如何持续影响这些人达几十年的？为什么即使生活环境恢复正常，这些人仍不能够回归正常呢？

还有更令人吃惊的，那些母亲在怀孕早期经历饥荒后出生的孩子的肥胖率居然高于正常人群。而最近的报告还表明，这些孩子的其他健康问题发生率也较高，包括某些心理方面。尽管这些人出生时看起来似乎是完全健康的，但在母亲的子宫中肯定发生过什么，而这，影响了他们以后几十年的生活。而且值得注意的并不是这个影响存在的事实，而是这个影响发生的时间。试想一下，一件发生在胎儿发育头三个月的事情（而当时的胎儿还非常小），居然会影响一个人的余生，这真是不可想象。

更离谱的是，其中一些效应似乎延续到了这个群体的子代，也就是那些母亲在怀孕期前三个月遭遇营养不良后生出的女儿的下一代。所以，那件怀孕中发生的事情甚至影响了他们孩子的孩子。这就提出了一个让人百思不得其解的问题，这些影响是如何传递给后代的呢？

让我们先听听另一故事。精神分裂症是一种可怕的心理疾病，如果不

The Epigenetics Revolution

及时治疗，可以完全摧毁罹患的人。患者会出现一系列症状，包括妄想、幻觉和难以集中精神。患有精神分裂症的人可能会变得无法区分“现实世界”和自己的幻觉构建的妄想世界。他们会失去正常的认知、情感和社会反应。很多人认为患有精神分裂症的人可能是暴力和危险的，但这绝对是可怕的误解。其实对于大多数患者来说事实并不是人们认为的那样，因为患这种疾病的人最容易伤害的其实是他们自己。患有精神分裂症的人自杀的概率比正常人要高 50 倍。

可悲的是，精神分裂症并不罕见。它在大多数国家和文化中的发病率一般在 0.5% 到 1% 之间，也就是说，目前可能有超过 5 000 万的人正在经受这种疾病的摧残。科学家们很早就知道这种病有很强的遗传倾向。我们知道这一点是因为如果一对同卵双胞胎中的一个患有精神分裂症，那么他们的双胞胎有 50% 的可能性也患该病。这个比例可比一般人群中的 1% 的风险高多了。

同卵双胞胎有着完全一致的基因组。而且他们还共享一样的子宫，通常情况下成长的环境也相似。所以我们对于同卵双胞胎中的一个得了精神分裂症而另外一个患病概率也非常高的事实并不惊讶。事实上，我们反而想知道为什么另一个的患病概率不是 100% 呢？为什么看起来完全相同的人居然会变得如此不同？一个人得了毁灭性的精神疾病，但他的同卵双胞胎是否也患病呢？掷个硬币吧——正面得病，背面不得病。环境的改变似乎不是决定因素，即使它是，这些环境因素又如何将两个具有完全一样的基因组的人变得如此不同呢？

下面是第三个案例。一个不到 3 岁的小孩经常被父母忽视和虐待。于是国家进行了干预并将其带离亲生父母，安置给寄养或领养父母。这些新的监护人非常地爱 and 珍惜这个孩子，并尽一切所能给他创造一个安全而充满感情的家。这孩子跟新的父母一起度过了整个童年和青春期，并长大成人。

也许这个人随后的发展都很顺利。他长大后成为一个快乐的、稳定的、跟那些在童年时期没受过虐待的正常同龄人没有区别的人。但现实往往是残酷的。事实上，那些早年遭受虐待或忽视的儿童长大成年后的精神健康问题比一般人群要高很多。这些孩子长大后经常会出现抑郁、自残、吸毒和自杀行为。

再一次，我们不得不问我们自己为什么。为什么要抹去幼儿时期受到