

# 承续的魅力

■本报记者 吴昊

孩子维特式的多愁善感,可能缠绕他今后的一生;瘾君子吸毒之后生出的婴儿,长大后也有步父母后尘的可能;甚至不经意的一些习惯,都会影响后代……

这听起来有些可怕。不过,经典遗传学家斩钉截铁的“不”字会给你些许安慰。传统知识告诉我们,后天的行为方式不会在短时期内遗传,需要漫长世代的自我选择;而所谓的“获得性遗传”,更是一度被当做反例“批判”。

进化论泰斗达尔文曾经希望他的物种演化理论能让十岁的孩子也看得懂,然而大自然不会给人类这样的机会。人类发现,自身获得的知识越多,越不感叹生命的精妙和复杂。

近来,一门被称作“表观遗传”的学科引起科学家极大的兴奋。短短数年,它已成为生命科学界最热门的领域之一。

## 花相似 人不同

7岁的奥利维亚和伊莎贝拉来自英国,她们是一对同卵双胞胎,拥有近乎一致的遗传信息。不过,两个女孩的命运却迥然相异。

2005年6月,1岁的奥利维亚忽然高烧不退。血液化验的结果让大家大吃一惊:奥利维亚患上了急性白血病。因为同卵双胞胎,医生连忙对伊莎贝拉也进行了检查,结果让人松了一口气:一切正常。

在医生们的帮助下,小奥利维亚最终恢复健康,但医学专家们却遇到了一个困惑多年的难题:既然是同卵双胞胎,为何奥利维亚不断生病,而伊莎贝拉却非常健康呢?

随着研究越来越深入,困扰医生的答案也将渐渐浮出水面。这些经典遗传学无法解释的现象,表观遗传学有望部分揭示。

2009年,西班牙和美国的科学家在全基因组水平分析了一对同卵双胞胎的基因组:他们一方正常,一方患有红斑狼疮。

研究人员发现,虽为同卵双胞胎,但双方个体对遗传信息的“表观修饰”存在大量差异——DNA甲基化水平不同。

事实上,很多例子证明了“表观修饰”的存在。

同样是2009年,来自拉什大学医学中心和塔夫茨大学医学院的科学家对一些小鼠的遗传基因进行人为突变,使其智力出现缺陷。当这些

小鼠被置于丰富环境中进行刺激,并频繁与各物体接触两周后,它们原有的记忆力缺陷得到了恢复。

数月后,小鼠们受孕。虽然它们的后代也出现了和母亲同样的基因缺陷,但没有接触复杂丰富的环境并受刺激的新生小鼠丝毫没有记忆力缺陷的迹象。

在这篇发表在《神经科学》的文章中,拉里·费格博士谈到,发生在小鼠身上,把对环境的感应遗传下去的现象,在理论上被称为“表观遗传学”。

“表观遗传学是指在基因组序列不变的情况下,可以决定基因表达与否,并可稳定遗传下去的调控密码。”清华大学医学院表观遗传学与癌症研究所教授孙方霖曾向《中国科学报》如此介绍。

也就是说,人类不仅有作为遗传物质的基因组信息,还有一套管理、调控、修饰基因组的密码指令系统。不同的个体,指令系统也不同。另外,这套密码指令还能在特定环境下发生改变。

更神奇的是,改变后的指令很可能会遗传下去。然而,这套系统是如何发生改变并遗传,在相当长一段时间内并不为人知。

## 神奇的开关

事情慢慢有了转机。科学家们发现了一种甲基分子(-CH<sub>3</sub>),它就像一个帽子:带上它,基因关闭;摘掉它,基因表达——被分别称为甲基化和去甲基化。

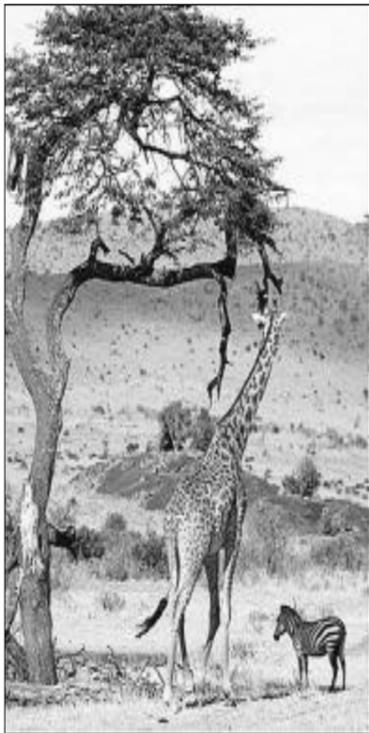
这些数以百万计的甲基有些直接附着在DNA上面,有些则附着在某些和DNA纠缠在一起的组蛋白上。当机体不希望某些基因信息被读取时,基因的“启动子”DNA就被戴上很多甲基帽,使得基因无法从那里读取,启动功能。

因此,即使携带遗传信息完全一样的两个个体,由于表达修饰上的差异,也可能表现出完全不同的性状。

2001年,科学家们做了这样一个实验。研究者采用遗传背景完全相同的小鼠作为实验对象,来观察其皮毛的颜色。结果发现,小鼠们皮毛的颜色各种各样,从黄色到各种杂色都有。让人意外的是,皮毛颜色的不同竟取决于它们从母鼠中继承的“agouti”基因甲基化程度高低。

2003年,美国杜克大学教授安迪·朱特和罗伯特·沃特兰博士终于掀开了DNA甲基化的神秘面纱。

人们此前认为,在形成精子和胚胎前的植入阶段,细胞中的DNA甲基化几乎会完全重新洗



吃叶子让长颈鹿脖子变长?

以DNA为载体的中心法则仍是传递遗传信息的主要方式;而表观遗传可作为它重要的有益补充,而非你死我活的针锋相对。

牌,也就是说“基因修饰”没有遗传下去的可能。近些年来,越来越多的研究证明,某些甲基化是可以遗传的。

2007年,日本科学家在小鼠中发现,一种称为stella的蛋白质能够有效保护卵子中某些基因的甲基化修饰,并传给下一代。研究人员还得出结论,基因的甲基化或者去甲基化,和环境的改变息息相关。也就是说,虽然遗传信息没有改变,但环境的改变、丰富的经历,甚至不良的习惯,都有可能遗传给后代。

然而,这些对基因的表观修饰是通过怎样的方式进行,它们又是靠怎样的机制遗传下去的呢?这一切曾经是个谜。不过近年来,科学家们已经获得了一些信息。

2011年6月,马萨诸塞大学医学院的科学家们发现,当果蝇处于胁迫条件下,它们会因适应环境而发生改变:原本紧密结合在“异染色质”

“表观遗传”使获得性遗传再次引起科学家的兴奋,短短数年,它已成为生命科学界最热门领域之一

DNA缠绕区的一种转录因子被释放出来,这些缠绕区域得以解开并进行复制。

表观遗传并非只是DNA甲基化这么简单。科学家们发现,对基因组的表观遗传修饰还包括组蛋白(可供DNA缠绕)的修饰、染色质的重塑、微小RNA的调节等诸多内容。

## 上帝的礼物

1939年,生物学家Waddington率先创造了“表观遗传学”这一术语;1942年,他认为生物体从基因到基因型之间存在一种控制,这种控制机制就是“表观遗传学”。

算起来“表观遗传学”已经走过70多个年头了。不过,得以真正绽放异彩,其实也就仅仅10余年。

科普作家戴维·申克在作品《我们都是天才,是什么误导了我们》中写到,“人‘先天与后天之争’,因为表观遗传而显得苍白无力。表观遗传学可能是自发现基因后另一项最重要的发现。”甚至有人戏称,这是上帝送给人类的礼物。

之所以称为礼物,是因为在肿瘤生成和治疗、干细胞分化等诸多领域,表观遗传学扮演了重要角色。

有研究人员发现,一部分DNA甲基化在肿瘤形成的早期发生了变化。并且,它不但对肿瘤早期转化起作用,甚至也能影响肿瘤的转移。

2004年,美国食品及药品管理局首次批准了一种DNA甲基化抑制剂的新药——氮杂胞苷,用于治疗骨髓增生异常综合征。该药能通过去甲基化作用,提高“正面”基因的主导地位。据药品开发商Celgene公司介绍,重症病人服用氮杂胞苷后,寿命能延长约两年;而采用传统疗法的患者,存活期只有15个月。

正因如此,不少技术人员对利用表观遗传学开发药物表现出极大兴趣。

例如,目前尚无好方法治疗药物成瘾。科学家发现,成瘾药物会导致脑区的基因调控水平的改变。即使戒药后,这些基因表达的变化仍可存月余,甚至导致病人终生心理成瘾。而表观遗传让饱受困扰的病人看到了曙光。

正因为这份礼物非常厚重,所以关于它的研究持续升温,进行得如火如荼。孙方霖认为,类似人类重大疾病、干细胞、体细胞重编程、衰老、神经科学研究等科学问题,其分子机制都离不开表观遗传调控。

而基因组学的科学家们,正尝试着找出某一特定群体之间表观遗传的差异,更好地诠释生命

奥秘。

## 拉马克主义归来?

19世纪初,法国人拉马克提出了“获得性性状”可以遗传的假说,该假说被称为“拉马克主义”。

比达尔文大84岁的拉马克,认为进化有可能在较短世代间发生:受环境选择,生物努力向优等方面进化,而达尔文却认为优胜劣汰是自然界的长久主题,进化存在于相当漫长的时间内。

一只长颈鹿可以很好地诠释他们之间的分歧:拉马克认为,长颈鹿的祖先生活在缺乏青草的环境里,不得不经常努力地伸长脖子去吃树上的叶子,由于经常使用,颈和前肢逐渐变得越来越长,并且这些“获得的性状”能够遗传给后代;达尔文则认为,在某些个体偶然产生变异,脖子变长后,由于更适应自然,经过逐代积累,“长脖子”占据优势,完成缓慢进化。

在孟德尔经典遗传学——中心法则被确立为正统地位后,拉马克主义更是彻底被当时的人们所抛弃。

然而,表观遗传学的发现,却对经典遗传学构成极大挑战,使人们不得不重新审视拉马克主义。

这是因为,表观遗传在某些方面表现出了“获得性遗传”。首先,可以从后天环境中“获得”性状;其次,这种性状可以“遗传”给后代。

那么,拉马克主义是否成功归来了?事实可远没有这么简单。

毕竟,表观遗传还未被证明在任何外界压力下都会产生性状改变,不能够像DNA遗传那样,“一是一,二是二”,另外,一些缺失的环节仍然有待发现。例如有实验表明,表观遗传的印记在没有环境压力的世代之后,可能会渐渐丢失。

事实上,以DNA为载体的中心法则仍是传递遗传信息的主要方式;而表观遗传可作为它重要的有益补充,而非你死我活的针锋相对。

无论如何,获得性遗传现象的发现,足够令人深省。当人类获知生命奥秘的半径越大,基因调控这个大圆周也就越长,圆面积也就越大。要知道,生命机制可远比人类预期要复杂得多。

科学,就是在构建——推翻——再构建中曲折前行。我们需要保持对自然的足够敬畏,或许哪怕一丁点儿的傲慢就将让我们与真理失之交臂。

即使拉马克主义不能归来,也到该为他正名的时候了。

■本报记者 吴昊

看到旁边的图片,千万别以为是哪个抽象主义艺术家的后现代之作。完成这些的,全是正儿八经的科学家。

这些“艺术画”是不能用肉眼“看到”的,只能借助特殊的手段“捕捉”,因为它们实在太小了,是用“纳米”作为计量单位的。

1纳米,仅相当于10个氢原子排列的长度。如果将一个典型纳米颗粒放在地球上,就好比将一个足球放在地球上。

如此微境之下的艺术,不能不令人叹为观止。

“这是一种使用纳米科技手段或方法,创作纳米尺度作品的艺术形式。”同济大学教授沈海军如此形容它。

## 科学变奏曲

这些精美绝伦的“艺术画”,多数是在制造纳米材料或纳米结构时意外获得的。而创作它的艺术家,正是纳米材料学家、纳米化学家或纳米物理学家。

2007年9月,国际顶尖杂志《自然》上刊登了两位化学家Alessandro Scali和Robin Goode的艺术作品——《看不见的大陆》。这张非洲地图与普通地图完全不同:它的实际尺寸实在太“微不足道”了。

这是纳米艺术首次被介绍给公众。

原来,在物理化学实验中,原子和分子体系总是趋于能量最小化。它们之间的相互作用,最终会让其“栖息”在一个能量较低的位置,从而

## 趣林

# 纳米艺术:微境之美

“生长”出一定的结构来。当然刻意为之者也绝不在少数。

美国密歇根州大学教授约翰·哈特就是其中一个。他先将画家费尔雷绘制的奥巴马素描头像缩小,打印在一块玻璃板上,再投影到一张硅薄片上。之后,他在这张硅薄片的图像上人为布置了催化剂,采用高温催化化学反应来生成碳纳米管,并使用电子显微镜对硅薄片拍照。

“他最终得到了这张仅有0.5毫米的‘纳米奥巴马’。”沈海军介绍。

## 巧夺天工之术

要想得到这些令人叫绝的超微艺术作品,没有一定的金刚钻可不行,得科学、艺术两手都得硬。

例如科学家常常利用分子/原子自组装技术来“创作”。它是指分子、原子等基本结构单元,在非共价键的相互作用下,自发形成有序结构的

一种技术。通过这种“生长”自组装,往往能得到规律性的艺术图案。

另外一种生长也很有趣,称为气相沉积法。纳米艺术家将一种或几种气态原料装到一个密闭室内,让它们之间发生化学反应,或者不反应直接冷却沉积,最终在基底表面形成一种新纳米材料与结构,或许能生出艺术图案来。

除了生长,科学家还能用高能粒子束技术“雕刻”出纳米艺术作品。这种光刻技术,能使“艺术家们”在半导体材料表面“雕刻”出纳米尺度的复杂图案。德国科学家就曾用这种技术制作了一个精美的“纳米维纳斯像”。

“该纳米维纳斯约为三倍红血球大小,高30微米左右,腰围40微米。”沈海军说。

更令人难以置信的是,纳米艺术家们利用扫描探针显微镜,搬动一个个原子、分子,并拼成各种各样的图形。来自IBM公司的Eigler博士就曾用这项技术搬动35了个氩原子,绘制成



自组装“生长”的碳化纳米花

## “IBM”字样

当然,这些设备不是每个人都有机会“亲密接触”,于是,科学家们又想出了其他办法。他们利用计算机辅助技术开发出在虚拟环境下构建、设计和模拟分子器件的软件。

沈海军曾小试牛刀,用纳米器件设计软件NanoExplorer制造出了可以发射C<sub>60</sub>球状分子“子弹”的“纳米枪”。

## 眼不见也为实

“纳米艺术的特殊之处,还在于欣赏方式的特别。”沈海军说。

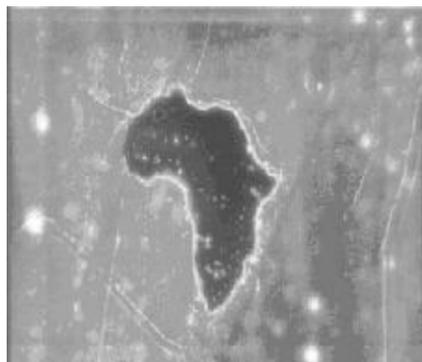
原来,我们要想直接“看”到纳米艺术品不太现实。受光学显微镜可见光波长与分辨率的限制,人们只能看到微米级别的尺度。要想一睹纳米艺术品的风采,只能借助电子显微镜和扫描探针显微镜来实现。

纳米艺术家们用这两种显微镜对纳米艺术品成像后,将处理后的图像装在相框里,才可能被普通观众所欣赏。

纳米艺术品对于我们意味着什么?沈海军有独到的看法:“纳米艺术‘有没有’用,关键要看如何‘用’。这种艺术形式既让人们了解了科学,也带来了心灵上的震撼。”

2010年11月,苏州迎来了美国、德国、英国等国诸多知名科学家、艺术家以及设计师。在这场国际纳米艺术展上,100余幅科研图片、20余件套特邀艺术家创作的艺术作品、25件套科普艺术作品免费向公众展出。

虽然不能够在电镜下亲眼观瞧,但目睹如此高科技的艺术形式,还是让很多观众为之惊叹。



纳米非洲地图



纳米奥巴马



纳米维纳斯像

## 钩沉

# 达·芬奇手稿中的空泡动力学

■英国华威大学工程系 张宇宁

达·芬奇不仅是一个绘画大师,在力学方面也有相当大的贡献。这里讲一段近年来报道的达·芬奇与空泡动力学有关的例子。

现在我们知道,气泡从水中浮升时,由于大小的不同会产生两种不同的模式:气泡较小时,浮升的轨迹为直线;气泡较大的时候,则为“之”字形或者螺旋形。

呈“之”字形的主要原因是气泡变大的时候会发生变形,呈现扁扁球面,从而造成尾流的不稳定。

最近研究人员发现,列奥纳多·达·芬奇(Leonardo da Vinci)是有记载的第一个观察到这类现象的学者。达·芬奇的两份手稿曾清晰地描述了气泡上浮时的螺旋形轨迹。对这个现象的思考,在他的很多手稿中都有所体现。

鉴于达·芬奇的贡献,研究人员提出采用达·芬奇的名字命名该现象,即列奥纳多悖论(Leonardo's paradox)。之所以称为悖论,是它与达·芬奇时代流行的理论(主要源自亚里士多德)相矛盾。

穿越长达500年后,重新翻阅达·芬奇的手稿,品味他对这个现象的详细记录和思考,不禁令人唏嘘。