

表观遗传学：科学的改变

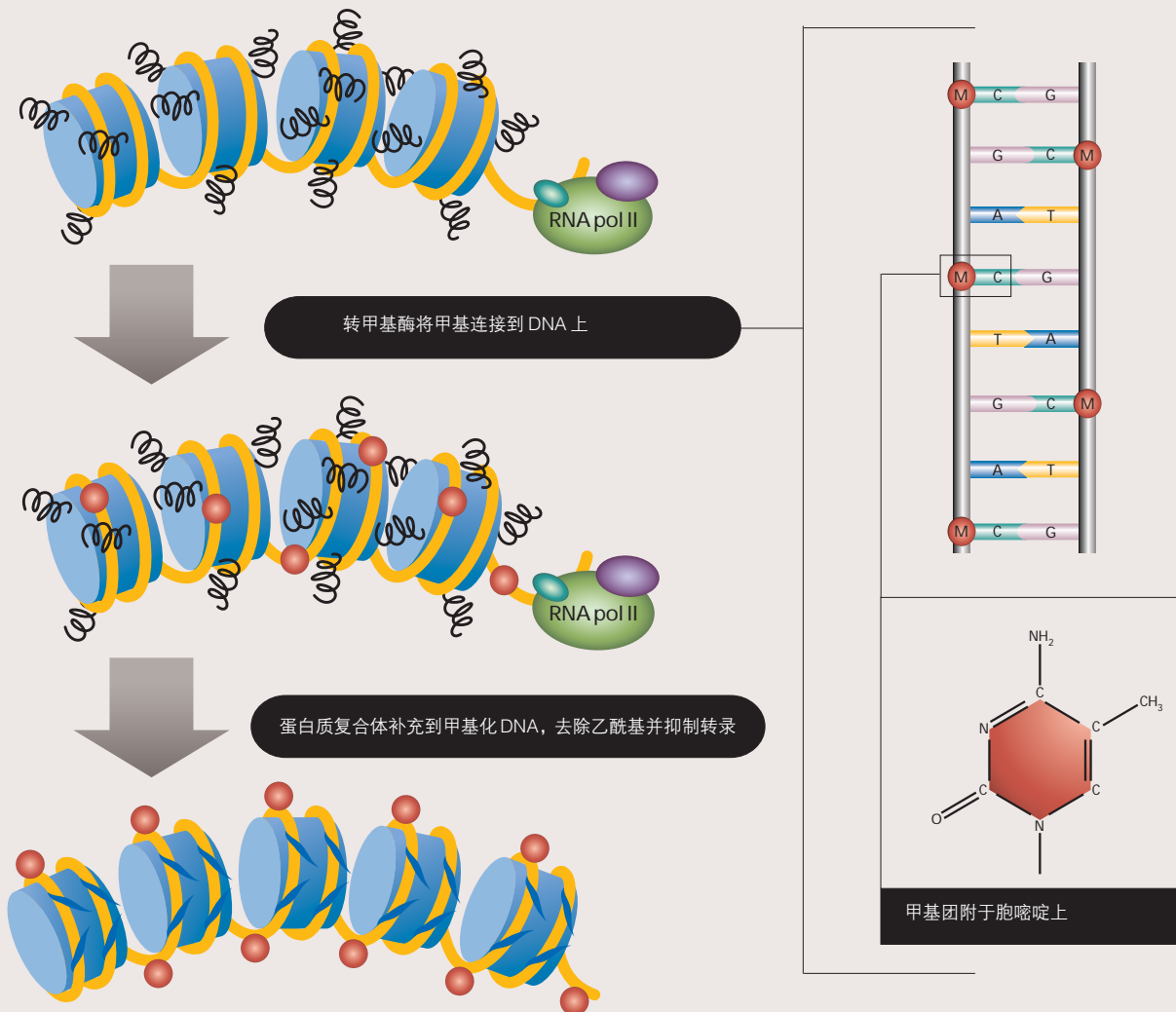
自从“表观遗传学”术语首次出现在书刊上的近一个世纪里，科研人员、医生和其他人员一直在基因的黑暗缝隙中四处寻觅，力图找到表明基因功能的改变不只受序列变化影响的线索。今天，已经有相当多的证据表明许多疾病、行为及其他健康指征与表观遗传学机制有关，其中包括几乎所有种类的癌症、认知功能障碍和呼吸、心血管、生殖、自体免疫和神经行为疾病。表观遗传学过程背后的已知或可疑驱动因素包括许多物质，例如重金属、杀虫剂、内燃机废气、烟草烟雾、多环芳香烃化合物、激素、放射能、病毒、细菌和基本营养素。




过去五年，尤其近一二年里，表观遗传学成为好几项开创性研究的新的关注焦点。人们研究兴趣的提高，是因为清楚地认识到在要求对遗传学有全面充分了解的许多其它课题，如干细胞、克隆、衰老、合成生物学、物种保存、进化和农业的相关工作中，了解表观遗传学和外基因组学（表观遗传学改变在基因组上的分布）是不可避免的。

多重机制

单词“表观遗传学”的字面含义是“除遗传序列改变外的”。这一术语已演变为包括任何不改变DNA序列而改变基因活性，并产

一种抑制转录的表观遗传学机制



-  去乙酰化组蛋白尾
-  甲基化 CpG 对
-  乙酰化组蛋白尾

转录（遗传信息从 DNA 转移到 RNA）抑制 – 是表观遗传学机制对健康产生不利影响的一种途径。

生可遗传到子细胞的修饰作用(尽管实验表明有些表观遗传学改变是可逆的)的过程。对于这一术语的确切含意及其范畴，可能仍有争论。

已经明确的表观遗传学过程有许多种，它们包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、泛素样修饰。随着研究工作的发展，可能还会出现其他的表观遗传学机制和思路。表观遗传学过程是个自

然过程，对许多机体功能至关重要，但如果它们发生错误，就会对健康和行为产生重大不良影响。

最著名的表观遗传学过程也许要算DNA甲基化了，部分原因是因为利用现有技术，最容易对其进行研究。甲基化主要是在连续出现胞嘧啶的部位，添加或去除甲基基团（CH₃）。1983年首次在人类癌症中证实有DNA甲基化发生，

此后在许多其他疾病和健康情况下均观察到甲基化。

另一个重要表观遗传学过程是染色质修饰。染色质是蛋白质（组蛋白）和DNA的复合体，染色质紧密缠绕在一起，位于细胞核中。这一复合体可被有些物质，如乙酰基团、酶和某些类型的RNA，如小RNA（micro-RNAs）和小干扰RNA

所修饰(其过程称为乙酰化)。这种修饰使染色质结构改变,影响基因表达。一般说,紧密折叠的染色质倾向于功能关闭,或不表达,而较开放的染色质则是功能性的,或者说是表达的。

这类过程的作用之一是印记。在遗传学中,印记是一对典型基因对中的两个等位基因之一,由于表观遗传学过程,如甲基化或乙酰化作用而停止表达。如果表达的等位基因受到破坏,或含有使机体对微生物、毒物或其他有害物质的易感性提高的变异,就会产生问题。印记于1910年在玉米中首先确认,1991年首次在哺乳动物中证实。

研究人员已确认的可印记人类基因大约有80个,但由于证据强弱不一,对这一数目还有争论。一个包括新西兰Otago大学癌症遗传学实验室高级研究员Ian Morison在内的研究小组,在2005年8月的《遗传学趋势》(*Trends in Genetics*)中撰文认为,这一大致数目在今后几年里不太可能有很大增加。该领域的其他研究者不同意这一观点。Duke大学医学中心放射肿瘤学教授Randy Jirtle及其同事,在2005年六月的基因组研究中估计,小鼠大约有600个印记基因;Jirtle在2005年十月的采访中说他估计人类也有数目相似的印记基因,尽管小鼠和人类的已知印记基因只有大约35%是重叠的。

与疾病的联系

在迄今为止进行的表观遗传学研究中,癌症是研究得最广泛的疾病,南加利福尼亚大学Norris综合癌症中心主任Peter Jones说,将表观遗传学过程和癌症联系起来的证据正在变得“极其引人注目”。在地球的另一端,Toshikazu Ushijima也持有相同的观点。这位日本国立中央癌症研究所致癌室主任说,表观遗传学机制是癌症领域内考虑的五个最重要因素之一,它们占已知遗传学改变的三分之一到二分之一。

许多其他健康问题也引起了人们的重视。根据发表于2005年12月号的《蛋白质组研究杂志》(*Journal of Proteome Research*)上的Wake Forest大学医学院风湿病学助理教授Nilamadhab Mishra及其同事的研究,免疫系统受表观遗传的影响,但可以逆转。这个研究小组说,首次确定在异常组蛋白修饰作用与小鼠狼疮样症状的潜在机制间存在特殊联系,他们还证实一种尚处于研究阶段的药物,曲古柳菌素A能逆转这种修饰作用。该药物似乎通过对两个组蛋白位点低乙酰化的纠正,校准异常组蛋白修饰作用。

狼疮也一直是Ann Arbor Veterans Affairs医学中心风湿病学分部主任,密西根大学医学院教授Bruce Richardson研究的重点。在发表于2004年5月~8月的《国际免疫学评论》(*International Reviews of Immunology*)和2003年10月的《临床免疫学》(*Clinical Immunology*)的研究中,他指出某些药物,如心脏病药普鲁卡因酰胺和抗高血压药肼苯哒嗪引起部分人狼疮,并证明与人相似,暴露于这些药物的小鼠狼疮样疾患与DNA甲基化改变和信号路径中断有关。

实质性改变

据信大多数表观遗传学修饰,不论机制如何,在配子形成时和受精后,在每一新代中都会消除。然而,在2005年发表的令人吃惊的报告之一,对这一看法提出了挑战,提出表观遗传学改变可至少在机体的以后四代中持续存在。

华盛顿州立大学生殖生物学中心主任、分子生物科学教授Michael Skinner及其研究小组,在2005年6月3日号的《科学》(*Science*)杂志中叙述了他们如何将怀孕大鼠短期暴露于相对高水平的单个杀虫剂甲氧氯和杀真菌剂乙烯菌核利,记录其影响,如雄性幼崽精子生成减少和雄性不育增加。通过资料分析,他们发现两个基因的DNA甲基化发生改变。当他们继续进行实验时,他们发现在他们追踪的不再有杀虫剂暴露的

以后所有四代中,有90%的雄性大鼠持续存在这种不良影响。

不知以上结果是否重复过。不过,如果他们的结果是可重复的,可能“为以前从未评价过的疾病病因学和毒理学与进化的基本机制提供了新范例”,Skinner说。他与他的同事正在进行追踪研究,对许多其他基因进行评估,研究其他方面的影响,例如乳房和皮肤癌,肾功能减退和血液疾病。

其他的研究发现,表观遗传学作用不只发生在子宫中,而且发生于人类生命的整个过程中。西班牙马德里国立癌症中心癌症表观遗传学实验室主任Manel Esteller及其同事,评估了40对同卵双胞胎,年龄从3岁~74岁,发现了令人吃惊的趋势,2005年7月26日出版的《美国国家科学院院刊》(*Proceedings of the National Academy of Sciences*)对此进行了报道。年纪较轻以及生活方式类似且多年生活在一起的双胞胎,DNA甲基化和组蛋白乙酰化类型非常相似。但年龄较大的双胞胎,尤其是那些生活方式不同,一起生活年数较短的双胞胎,在许多不同组织中,如淋巴细胞、口腔上皮细胞、腹内脂肪和有些肌肉中有着较大的类型差异。

举个例子,研究者发现一对50岁双胞胎间的差异表达基因数是一对3岁双胞胎间的四倍,具



不同颜色的幼崽: 在母鼠饮食中补充染料木黄酮和其他化合物诱发DNA甲基化改变,表现为后代皮毛颜色的变化。

有较多DNA低甲基化和组蛋白高乙酰化(表观遗传学改变通常与转录活性有关)的50岁双胞胎,有较多数目的过度表达基因。从而表观遗传学改变的程度与遗传功能改变的程度间有直接联系。

表观遗传学机制的影响有时表现在体色上。根据Jirtle和Robert Waterland发表于2003年8月号(第15期)《分子和细胞生物学》(*Molecular and Cellular Biology*)上的研究,小鼠幼崽皮毛颜色的变化从黄色到棕色,与怀孕母鼠食物中补充维生素B₁₂、叶酸、胆碱、甜菜碱直接有关。颜色的改变直接与DNA甲基化改变有关。在2006年4月号EHP上的一项研究中,Jirtle及其同事还通过让母鼠摄入量相当于人类从高大豆饮食中可能得到的染料木黄酮—大豆中的重要植物雌激素—诱导出了这些变化。甲基化改变似乎进一步保护小鼠后代成年后患肥胖症,但有迹象表明,在与其他物质,如叶酸相互作用的情况下,通过对DNA甲基化的附加或协同作用,染料木黄酮也可能引起健康问题。

其他驱动因素的改变

物质并非表观遗传学改变的唯一根源。母大鼠舔幼崽,梳理幼崽毛发和哺乳的方法可以影响其后代的远期行为,这些结果可能与幼崽海马体中糖皮质激素受体基因启动子的DNA甲基化和组蛋白乙酰化的改变有关。这一发现发表于2004年8月号的《自然神经科学》(*Nature Neuroscience*),作者是McGill大学药理学和治疗学部教授Moshe Szyf及其同事。在同一研究中,研究者发现这些作用并不是一成不变的;给较年长的幼崽服用药物曲古柳菌素A,可有助于逆转它们年幼时受到的母亲不良照料的影响。在2003年6月6日的《生物化学杂志》(*Journal of Biological Chemistry*)和2005年11月23日的《神经科学杂志》(*Journal of Neuroscience*)上,Szyf及其许多同事还证明给年长幼崽饲以氨基酸—蛋氨酸能抵消它们幼年时受到的母亲精心照料的有益影响。

多伦多戒毒和精神健康中心Krembil家庭发育遗传学实验室主任Arturas Petronis说,精神健康也与行为一样,可受表观遗传学改变的影响。他的实验室是世界上第一批,且是研究表观遗传学和精神病学间联系的仅有少数几个实验室之一。他与他的同事正在进行精神分裂症和异常甲基化间关系的大规模研究,他说了解表观遗传学

机制是人类疾病生物学研究中的最重要课题之一。“我们确实需要对传统遗传学研究项目的重要原则作一些根本的修改,”他说,“表观遗传学对老问题提出了新见解,带来了有助于检验表观遗传学理论的新的分析工具。”他指出,有必要强调对诸如精神分裂症、哮喘、多发性硬化症和糖尿病这些疾病的非孟德尔过程的研究。

德克萨斯大学MD Anderson癌症中心医学教授Jean-Pierre Issa说,过去十年在建立异常DNA甲基化和衰老间的密切联系方面也成果卓著。在2005年11月北卡罗来纳州Durham举行的、由NIEHS部分资助的题为“环境外基因组学、印记和疾病易感性”会议上,他报告了衰老与表观遗传学作用的资料。一些有十年之久的最有力的证据表明,在老龄结肠组织中DNA甲基化进行性增加,以及高甲基化与动脉硬化症有联系的最新证据。在胃、食道、肝脏、肾脏和膀胱组织,以及Esteller研究的各种组织类型中也发现年龄相关甲基化。Issa当前的许多研究工作的重点是表观遗传学过程与衰老、环境和癌症的关系,以及通过治疗逆转与癌症有关甲基化的可能方法。

目前与今后的难题

越来越多的证据表明许多基因、疾病和环境物质参与表观遗传学的构成。然而,要构成哪些物质和哪些靶基因最易于介导环境对疾病的不良影响的理论基础,这些证据还远远不够,Tulane大学医学院和Tulane癌症中心生物化学教授Melanie Ehrlich说道,她已经从事这一课题研究二十多年。

这种认识上的不确定性,总体上使表观遗传学无法发挥指导作用。“目前,其实际应用尚为时过早。”EPA的国家卫生和环境作用研究实验室负责卫生的代理副主任Julian Preston说。但Preston说,EPA已更相信他们对包括表观遗传学在内的许多机理过程的了解在深入,EPA内部采取具体行动不仅在机构内,而且和与EPA合作的其它单位一起扩展基因组学的研究。

在FDA,科学家们正在研究许多通过表观遗传机制起作用的药物(尽管如女发言人Christine Parker所指出的,FDA是依据临床试验的结果批准药物,而不考虑药物的作用机理)。这类药物中的一种阿扎胞苷,已被批准在美国用于治疗骨髓增生异常综合征,一种可发展为白血病的血液疾病。该药能打开被甲基化关闭的基因。然而,该药的表观遗传学功能并未使它成为“灵丹妙药”。

试验表明,它只对15%的使用者有效,而且发生严重副作用的比率很高,包括恶心(71%)、贫血症(70%)、呕吐(54%)和发烧(52%)。

Ehrlich指出阿扎胞苷在分子水平上也有作用,如抑制DNA复制和细胞凋亡—这可能是它的疗效的一部分。John Hopkins大学人类常见疾病表观遗传学中心主任Andrew Feinberg及其同事发表于2004年10月号《癌细胞》(*Cancer Cell*)上的一项研究,一定程度上可解释此药的混合作用。他们发现测试的两种药物,曲古柳菌素A和5-氮杂-2'-脱氧胞苷(与阿扎胞苷有关),都能打开成百的基因,同时也能关闭成百的基因。如果这一结果也出现在其他研究中,这就说明一个重要的原因,为什么发明一种不产生副作用的药物是如此困难。

公立与私人机构

尽管表观遗传学在人类疾病中有着潜在巨大作用,然而与传统遗传学研究的投资相比,该领域研究的投资仍很少。正在作多方面努力改变这一状况。

在欧洲,2003年Wellcome Trust Sanger研究所,外基因组学AG和国立de Genotypage中心正式启动人类外基因组计划。该机构的研究重点是与染色体6,13,20和22有关的DNA甲基化研究。Sanger的高级研究员Stephan Beck说,德国和印度的组织很快也会加入到这方面研究中来,那儿的科学家打算分别对21号染色体和X染色体进行研究。

但是全面研究与众多疾病和健康问题相关的所有表观遗传和外基因组因素需要做大量的工作。“一个全面的人类外基因组计划比起人类基因组计划要复杂得多,”Jones说,“基因组只有一个,但每种组织中的外基因组都各不相同。”人类基因组计划是一项历时十多年,耗资数十亿美元才完成的世界范围的工作。

Jones和Robert Martienssen在2005年12月15日出版的《癌症研究》(*Cancer Research*)中指出了这项全面、世界性的人类外基因组计划的复杂性。在2005年6月美国癌症研究协会召开的研讨会上的报告中,他们总结说,尽管面临种种困难,这样一项计划仍是必要的,技术的先进程度足以开始这一计划。

“我认为其发展情况将比我仅在一年前想象的要快得多。”Jirtle说。一群研究者已经开始联系工作,以启动与欧洲人类外基因组计划互补的

美国外基因组计划。

其他方面的工作也在进展中。另一欧洲组织，卓越外基因组网络 (Epigenome Network of Excellence)，于2004年6月启动。这一信息交流网络包括遍布西欧十国的公立和私人机构成员。他们的宗旨是协调研究，提供研究顾问，并鼓励通过他们的网站进行对话。在亚洲，2005年11月7~10日于东京举行的“2005基因组-范围表观遗传学”主要致力于促进协调日本甚至可能整个亚洲表观遗传学研究，大会组织者之一Ushijima说。

在美国，国立癌症研究所和国立人类基因组研究所于2005年12月13日正式启动，包括外基因组学研究在内的一项重大工程。癌症基因组图 (The Cancer Genome Atlas) 试验计划，从这两个研究所分别得到5000万美元的资助，计划为全面研究人类癌症有关的基因组因素奠定基础。预计开始三年重点只研究现已知道的200多种癌症中的两至三种，但如果建立研究方法和技术成功，可能扩大研究的癌症种类。如最终对众多的癌基因仔细研究一遍，其工作量相当于几千个人类基因组计划。

为帮助进一步推进前沿研究，NIEHS和国立癌症研究所拨款总金额375万美元资助研究范围广泛的表观遗传学课题研究，例如高危人群识别、饮食对癌症影响，以及具体研究将表观遗传学机制的环境因子和导致的疾病联系起来的一些特殊机理。十几名获资助者预计将于2006年秋季

启动研究计划。

过去五六年，NIEHS也开始把表观遗传学计划纳入其研究项目中。“这是一个十分重要的新领域。”NIEHS外部研究和培训部项目管理员Frederick Tyson如是说。而根据NIEHS所长David Schwartz的说法，表观遗传学可能作为NIEHS继续开展其环境基因组计划中要考虑的最重要的五、六个内容之一。

过去十年来，作为专业组织的DNA甲基化学会，一直在缓慢而稳定地发展，其创始人和现任副会长Ehrlich说。作为其工作的一部分，学会在2006年1月创办了《表观遗传学》(Epigenetics)杂志，其目标涵盖表观遗传学的全部研究领域，包括各种生物的医学、营养学、心理学、行为学。Jirtle说，这类机构是该领域宝贵的集会地点。他本人从原来重点研究癌症慢慢转变为表观遗传学，他的经历是许多人的代表。他说：“如果你研究表观遗传学，你没有一个‘家’，因为我们来自各个不同的领域。”

私有部门对该领域研究的兴趣也在提高。例如，总部设在柏林和西雅图的表观遗传学AG，正在开展早期检测和诊断癌症与子宫内膜异位(有关其表观遗传学因素的证据很少)的研究，以及开发预测这些疾病的药物治疗效果的产品。该公司创建于1998年，目前约有150名员工，重点致力于甲基化机制研究，正与诸如Abbott实验室、Johnson & Johnson、Philip Morris、罗氏诊断试剂、

辉瑞、阿斯特拉捷利康等公司合作。首席执行官Oliver Schacht说，人们对该领域兴趣的日益高涨，充分体现在美国癌症研究协会年会的差别上，2004年年会上有关表观遗传学的演讲和现场展示的研究报告仅有五、六个，而在2005年年会上，增至大约200个。

欲善其事、先利其器

许多观察家说，表观遗传学工作如要继续取得新的突破，就需要技术的不断进步。Jones和Martienssen在他们的论文中指出，必须进一步完善高通量技术、分析技术、计算能力、机制研究和生物信息学策略。他们还说，诸如标准化试剂和持续提供测试用抗体这些是必须的基本条件。

Preston对以上许多观点表示赞同，他说，有必要建立细胞中所有蛋白质的全面记录，和得到更完善的蛋白质修饰信息。他说，大学认识到研究表观遗传学问题对人才的需求，正在从各个方面，尤其在研究生课程上，加大力度涵盖这方面的课题研究。

其他机构也在尽自己的能力，为推进该领域研究准备工具。迄今所确认的所有印记基因均由Morison和Jirtle研究组以及英国医学研究委员会哺乳动物遗传学室在合作跟踪。DNA甲基化数据库的欧洲管理人员汇编了一份已知DNA甲基化一览表，尽管尚不全面，但为研究者研究大约22000个人类基因，提供了有用工具。

东京大学细胞生物化学教授和2005年11月东京会议合作组织者之一的Kunio Shiota说，表观遗传学的发展一定程度上有赖于正慢慢为更多研究者所熟悉的一系列新技术-如大规模平行信号测序系统(MPSS)、染色质免疫共沉淀微阵列分析(ChIP-chip)、DNA腺嘌呤甲基转移酶鉴定(Dam-ID)、蛋白质结合微阵列(PBM)、DNA免疫共沉淀微阵列分析(DIP-chip)等。他说，总有一天，这些术语将变得象MRI和EKG一样为人们所熟悉。

根据Jirtle的观点，表观遗传学在其首次出现后一个世纪迅速地被人们接受，是个巨大进步。“事实上，我们迄今还做得很少，”他说，“我(这么说)可能不准确，不过基因组学和单核苷酸多态性只是冰山一角。表观遗传学才是冰山的底部。”

-Bob Weinhold

译自 EHP 114:A160-A167 (2006)

参考资料

专业组织和计划

* DNA 甲基化学会 (国际性)

<http://www.dnamethsoc.com/main.htm>

* 卓越外基因组网络 (欧洲)

<http://www.epigenome-noe.net>

* 人类外基因组计划 (欧洲)

<http://www.epigenome.org>

杂志

表观遗传学

<http://www.landesbioscience.com/journals/epigenetics/>

DNA 甲基化数据库

<http://www.methdb.de/front.thml>

印记基因数据库

* <http://igc.otago.ac.nz/home.html>

* <http://www.geneimprint.com/database/?c=clist>

* <http://mgu.har.mrc.ac.uk/research/imprinting/>