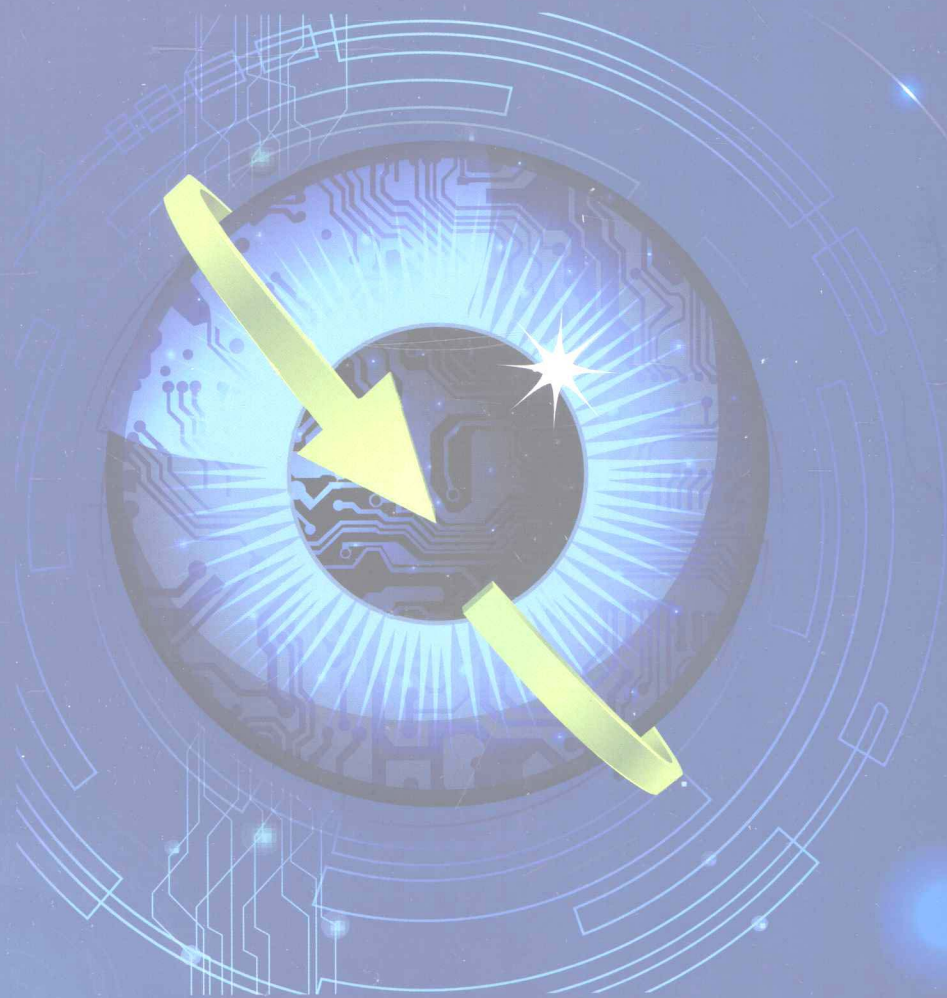


眼科表观遗传学

主编 何世坤 郭海科



 人民卫生出版社

眼科表观遗传学

主 编 何世坤 郭海科

副 主 编 尹卫靖

编者名单 (按姓氏拼音排序)

Samuel	Shaomin	Zhang	曹景泰	陈有信	窦国睿
郭海科	郭晓红	何世坤	侯 旭	侯慧媛	胡 晓
胡诞宁	胡运韬	贾红艳	李晓华	李筱荣	李逸丰
刘建平	刘姝林	马志中	瞿 佳	邵 彦	苏睿虹
苏玉庄	王海燕	王明武	王宁利	王雨生	王卓实
魏 来	魏文斌	武 丽	徐晓健	闫东升	杨丽萍
杨培增	姚 克	尹卫靖	于红松	张慧明	赵福新
周 鹏	周灵丽	周庆军	周翔天	朱亚楠	

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

眼科表观遗传学 / 何世坤, 郭海科主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20614-3

I. ①眼… II. ①何… ②郭… III. ①眼科学 - 遗传学 - 研究 IV. ①R77

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 121841 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

眼科表观遗传学

主 编: 何世坤 郭海科

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 22 插页: 4

字 数: 535 千字

版 次: 2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20614-3/R · 20615

定 价: 98.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



主编简介



何世坤教授早年师从河南省眼科研究所创始人、所长马镇西教授及美国 DOHENY 眼科研究所所长、国际著名眼底病专家 Steven Ryan 教授,现任职于美国南加州大学病理系及南加州大学眼科研究所,现任海外华人眼科及视觉研究联合会主席,是该组织的主要创始人之一,为美国表观遗传研究学组会员,曾任 *International Journal of Biomedical Science* 副主编、《眼科研究》(现《中华实验眼科杂志》)副主编及《中华眼科杂志》编委,现任《中华实验眼科杂志》、《中华眼外伤职业眼病杂志》、《中华眼视光学与视觉科学杂志》、*Austin Journal of Clinical Pathology*、*Journal of Biomolecular Research & Therapeutic* 等杂志编委;是《视网膜色素上皮的基础与临床》主编之一,参与《角膜免疫学》《眼科遗传学》《眼底病学》的编写,也是 Steven Ryan 主编的 *Retina* 一书中表观遗传学一章的主要编写者及其第一卷中文翻译版的译者之一。何世坤教授曾任中华眼科学会表观遗传学组长,参与 2012 眼科再教育材料的编写。迄今为止,何世坤教授共发表了同行评议的科研文章数十篇,也是 17 种英文期刊的审稿人及长江学者评审人,被聘为中国 5 所大学眼科名誉教授。他主要的研究成果有:结缔组织生长因子(CTGF)与 PVR 及 CNV 形成关联;可溶性的 EphB4 抑制激光诱导的脉络膜新生血管;内质网应激反应在视网膜色素上皮细胞氧化应激反应中的作用;alphaB 晶状蛋白调节 VEGF 生成机制;表观遗传因子 -MeCP2 与视网膜纤维化的关联。

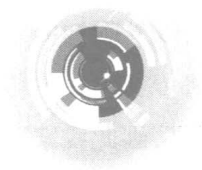
二十多年来,何世坤教授曾帮助数十位眼科医生和团体赴美参观学习和进修,参与创建了海外华人眼科及视觉研究联合会,首先发起并连续十年在美国 ARVO 会议期间与中华眼科学会联合举办的中美眼科学术研讨会——中美眼科学高峰论坛,得到了 ARVO 会议官方的大力支持,也受到了中美眼科工作者的欢迎,现已成为每年 ARVO 会议的常规议程,为中国眼科工作者展示自己的科研成果和中美眼科合作与交流提供了一个平台,起到了中美眼科研究的桥梁作用。鉴于何世坤教授在眼科研究领域取得的成绩及在推动中外眼科交流和合作方面的杰出贡献,中华医学会眼科学会于 2008 年授予何世坤教授“海外华人眼科杰出成就奖”。

郭海科,博士,主任医师、教授,博士研究生导师,现任中南大学爱尔眼科学院副院长、爱尔眼科医院集团白内障事务部总监、河南爱尔眼科医院总院长及 CEO、河南省医学会眼科专业委员会主任委员、中华医学会眼科学分会专家会员、中华医学会眼科学分会白内障学组委

员、中国医师协会眼科医师分会委员、美国宾夕法尼亚州立大学特聘客座教授,并担任卫生部防盲办专家指导组成员、美国白内障学会会员、世界青光眼学会会员、河南省特聘学科带头人、河南省高级职称评审委员会评审专家、《中华实验眼科杂志》和《中华临床眼科杂志》副主编及《中华眼视光学与视觉科学杂志》《中华眼外伤与职业眼病杂志》《眼科新进展》等杂志的编委,曾于2000年主编《白内障超声乳化与人工晶体植入术》一书。

在国内率先开展白内障超声乳化手术、准分子激光手术、有晶状体眼人工晶状体植入和屈光性人工晶状体手术等,是国内人工晶状体眼视光学研究的发起人之一,开发了国内第一个人工晶状体计算软件,并在 *Journal of Cataract Refractive Surgery* 发表了人工晶状体屈光力计算的标准公式,是我国乃至世界实施白内障手术最多的眼科医生,多次在国内及国际大型眼科学术会议上做手术演示及特约演讲,也是目前中国唯一在 AAO 会议上做现场手术演示的中国医生。

承担或完成国家自然科学基金、国家“十二五”科技攻关项目子课题以及省、市(厅)级科研课题 20 余项,在国内外核心专业刊物发表论文 60 余篇,其中在 SCI 收录期刊发表论文 10 余篇。已培养博士、硕士研究生 30 余人,研究课题涉及视光学基础理论、流行病学、分子遗传学、分子生物学、免疫学等多个领域。主要科研成果包括(mTOR)信号通路促进晶状体上皮细胞间质样转化引起后发性白内障的作用机制研究以及黏着斑激酶(FAK)对晶状体上皮细胞凋亡、纤维化和细胞迁移的调控机制研究,为后发性白内障的发生及治疗提供了理论基础和实验依据。



序



我有缘认识何世坤教授已经许多年。就在二十多年前,他到我当年曾经做过访问学者的美国排名前 10 名的南加州大学的 Doheny 眼科研究所,从事玻璃体、视网膜脉络膜疾病的基础研究工作,打出了一片天下,并把研究做得风生水起,成就良多。在钦佩感慨之余,我也懂得他的务实、艰辛与付出。我先是读到他的一些关于 RPE 的研究论文,因为我也侍弄过这类细胞;后来他关注到“表观遗传学”,开始施展他的才华,而这个我就没有直接碰过。他也是在国内宣传表观遗传学的起始人之一,先在几个眼科中心做过演讲,并在 2011、2012 年举行的全国眼科大会上做了专题演讲,当时听得我们耳目一新,后来他还在第四军医大学西京医院做过一次演讲,加深了我的印象。我后来关于这个领域的知识都是通过参加研究项目评审、杂志审稿或研究生答辩等留心学来的,而且多是关于微小 RNA 研究。因此我觉得为本书作序不算那么够格,不过好歹也知道一些大概和基本的规则。

地球上生命的起源和进化经历了数十亿年的漫长岁月,无生命的物质是经过怎样的历练才能变成活的生物,能把外物转变为自体,并保持内外环境的统一? 这些进化的自体如何出现了有意识、能反身认识自己和环境的物质——人脑? 迄今很多基本的问题我们还不知道。达尔文的进化论是 19 世纪的三大发现之一,物竞天择,适者生存,能从群体的宏观水平解释物种的进化和变异。基因是 20 世纪的重大发现之一,可从分子水平阐释生命现象。物种繁衍生息,不变中有变,直到灭亡,其中保持物种不变的原因是遗传物质的存在,而内外环境的因素却可引起变异,这些因素影响到遗传物质,进而变得可以遗传,如此循环螺旋式发展。我学医不久,就知道了孟德尔定律、摩尔根理论,还有米丘林学说。可是在 20 世纪 50 年代,前两种学说受到莫名的批判与打压,这是很可笑的。从哲学的观点看,生命的进化运动一定也是辩证统一的。“唯物辩证法认为,外因是变化的条件,内因是变化的根据,外因通过内因而起作用”(毛泽东《矛盾论》)。“表观遗传学”,从分子生物学的水平为环境因素(外因)通过影响遗传物质(内因)而起作用(可以遗传或表现)这一哲学思想提供了证据和范例。

我们时常不得不感叹西方同类的智慧,除了比孔子晚些时候的希波克拉底之外,还有现代的一些学者和他们造的词,比如“epigenetics”。他们使用拼音的字母,在“genetics”的前面加上希腊文的前缀“epi-”。我们使用表形表意的方块字,如何起个对应恰当的中文词汇来沟通,许多时候也考验我们的智慧,关键是把握好该词的本意。比如我们把“epiretinal membrane”译为视网膜前膜,也有人写成“视网膜上膜”,那个比较简单,但这次难些。按照奠

基人之一的 Waddington 的说法, epigenetics 是基因型与表现型、外部环境与生物个体之间存在一种不由 DNA 序列决定的遗传信息调控机制, 这里的本意是指 DNA 序列以外附加的东西, 换言之, 是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下, 基因表达的可遗传变化的遗传学分支学科。现在用的“表观”二字, 尤其“观”字, 不太合乎中文的习惯和字义, 因此我宁愿叫它“外遗传学”。还可以戏称遗传学的“外史”或“外传”。不过, 最后中文叫什么, 既要含义准确, 又要广为接受。还是专家们仔细斟酌了罢。

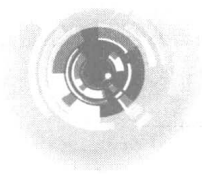
鉴于“表观遗传学”的研究对象是关系到基因表达可遗传的变化, 因此具有重大的理论和实践意义, 在实际上已经成为人类基因和生物医学研究的重大热点。何世坤教授等同道的此书正是应运而编。在本书的前四章, 简述了“表观遗传学”的基本理论及常用的研究技术, 接着在第五章概述了其与人体生理病理的关系, 而第六章则包括了眼科常见及难治性疾病, 如青光眼、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑病变 (AMD) 和糖尿病视网膜病变等的相关研究。本书的作者都是国内外直接从事此方面研究的专家, 反映了国内外近年相关研究的现状与进展。

用书之智, 不在书中, 而在书外。读者和医学工作者除了直接从书中学习这一重大的生物学和医学领域的新知识、新技术以及了解相关研究现状之外, 更重要的是要掩卷思考, 相关理论的提出和研究发现, 带给我们什么启示? 如何深入认识生命和疾病现象? 在自己的工作领域, 如何开展创新性的研究等。我们期待此书早日出版, 相信此书将对推动国内眼科甚至是有交叉学科的相关研究发挥很大的作用。

第四军医大学西京医院

惠延年

2014 年 11 月于西安



前 言



20世纪50年代,著名的生物学家Wasson与Criek提出的DNA双螺旋结构模型极大地推动了生物医学的快速发展,而过去十年中人类基因组测序工程的建立和完成更是奠定了分子生物医学研究的新的里程碑。这些新知识的问世加深了我们对于DNA序列改变相关疾病的认识,并为这些疾病的靶向治疗提供了新的方法和途径。然而一些常见的对人类健康危害较大的疾病,例如心脏病、肿瘤、衰老、变性性疾病及新生血管性疾病的发生并不能完全用DNA结构的改变来解释,其治疗也遇到了很大的挑战。大量的证据表明,这些疾病的发生可能与生活环境的改变有关,如空气、水和食物的污染,外界环境中化学、物理成分的改变,来自社会的和个体的精神压力及应激反应等,但是这些外界环境及体内微环境的改变如何影响基因的表达及表型的改变,这种基因异常表达如何导致疾病的发生,目前都仍然是传统遗传学无法回答的问题。近年来研究表明,人体细胞从遗传得到的信息不仅仅是DNA序列,基因组在DNA序列不变的情况下,它的表达可能发生可遗传的改变,这些改变了的基因与表型能稳定地进行遗传,这就是表观遗传学。表观遗传学的概念说明环境的改变能通过表观遗传因素来改变基因的活性,能使基因活化或者沉默,所以人类摄入的食物、药物、水及空气、个人的生活习惯等无一不在通过表观遗传因素影响个人的健康。目前,表观遗传学已经成为人类基因测序和生物医学研究的重大热点项目之一。除全身性疾病外,一些常见而又难治的眼病,例如单纯疱疹病毒潜伏感染、青光眼、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和糖尿病视网膜病变,无一不与环境因素密切相关,因而这些疾病的发生很可能与表观遗传因素有关。

正是基于以上原因,我们组织了从事眼科表观遗传研究的眼科学者撰写了本书,以介绍表观遗传学的基本概念,讨论表观遗传学与眼科疾病的关系,阐述基于表观遗传学的眼科相关疾病诊断和治疗的新方法。为了保证表观遗传基本理论与眼科实践更好地结合,本书采取循序渐进的论述方式,第一章至第四章简述了表观遗传学的基本概念和目前常见的表观遗传学研究技术,第五章概述了表观遗传学与人体生理及病理之间的关联,第六章第十四节中囊括了表观遗传学在眼科临床中的应用,包括从眼前节到眼后节各种眼组织的大部分常见眼科疾病与表观遗传学关联的研究现状。

本书是顺应医学科学、分子生物学、眼科学研究快速发展的产物,因此书中体现了很多相关研究领域的最新概念和知识。目前,表观遗传学的研究工作如火如荼,方兴未艾,国内

外政府和研究者都投入了很大精力和财力。在本书的撰写过程中,参与的研究人员都表现出极大的热情,大家本着科学求真、务实敬业、传承创新的理念,力求使本书内容具有前沿性、前瞻性、科学性和实用性。我们希望本书的出版能为从事眼科表观遗传研究工作的同道提供通俗易懂的参考知识,以促进表观遗传研究与眼科临床实践的结合。因为表观遗传学强调的是不同个体的不同生活环境对健康的不同影响,随着表观遗传学研究的进展,个体化眼病的治疗将不再是一个概念,而将真正进入临床应用。

本书的编辑出版过程中,承蒙有关眼科专家和眼科同道的大力支持和帮助,著名眼科专家惠延年教授热情为本书作序,许多领导、同事、朋友提供了支持和鼓励。本书的作者为了提供高质量的文稿以飨读者,相互配合,相互帮助,为本书的付梓付出了大量心血,值本书即将出版之际,谨致诚挚的谢意,同时,在此也一并衷心感谢我们的家人给予的理解与支持。

表观遗传学仍是一门发展中的科学,其与眼科学的关系也正处于研究阶段,尽管本书的撰写过程中我们力求精、新、实、准,但限于知识的不断更新,不足之处在所难免,诚望眼科专家同道多提宝贵意见。

何世坤 郭海科

2015年4月10日



目 录

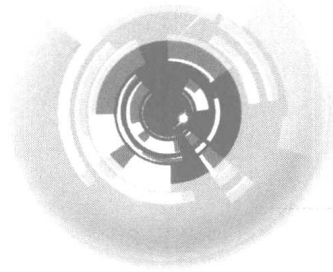
第一章 概述	1
第一节 表观遗传学概念	1
第二节 表观遗传学与传统遗传学的关系	3
第三节 目前国际与中国表观遗传学研究的组织与计划	4
第四节 表观基因组的研究意义	4
第五节 表观遗传与人体疾病	5
一、表观遗传学与眼部干细胞	5
二、表观遗传与炎症	6
三、表观遗传与衰老	7
四、表观遗传与神经变性疾病	7
五、表观遗传与肿瘤	8
六、表观遗传与新生血管性疾病	9
第六节 表观遗传学通路的概念	11
第七节 移位 DNA	13
一、移位 DNA 的概念	13
二、移位 DNA 的发现	13
三、移位 DNA 的种类与特点	14
四、移位 DNA 的生物效应	14
第二章 染色体的结构与功能	19
第一节 染色体研究的历史	19
第二节 染色体的结构与功能	20
一、染色体的化学结构	20
二、染色体的结构序列	21
三、染色体的超微结构	21
第三节 染色质的重塑	22
第三章 表观遗传学调节的分子学机制	25
第一节 DNA 甲基化	25
第二节 组蛋白修饰	37
一、组蛋白	37

二、组蛋白修饰	38
第三节 miRNA 的修饰	50
第四章 表观遗传学的研究技术	73
第一节 DNA 甲基化的测定	73
一、基因特异性 DNA 甲基化的测定	73
二、全基因组 DNA 甲基化的测定	76
第二节 组蛋白乙酰化与去乙酰化的检测	78
一、组蛋白乙酰化	78
二、组蛋白乙酰化的研究方法	79
第三节 组蛋白甲基化的测定	88
一、组蛋白甲基化	88
二、组蛋白甲基化检测	89
三、组蛋白甲基化酶和去甲基化酶的检测	89
第四节 甲醛交联染色质免疫沉淀技术	90
一、概论	90
二、实验操作	91
三、注意事项	93
第五节 miRNA 检测方法	96
一、Northern blot 方法	96
二、微阵列检测方法	96
三、生物发光法	97
四、实时定量 PCR 方法	97
五、高通量筛选法	97
第五章 表观遗传学与人体生理及病理的关联	99
第一节 表观遗传学与眼干细胞及眼发育	99
一、眼干细胞及眼发育	99
二、DNA 甲基化	101
三、组蛋白修饰	103
四、染色质重塑	106
第二节 表观遗传学与记忆	111
一、概述	111
二、大脑对环境的可塑性	112
三、学习和记忆形成的表观遗传学机制	113
四、表观遗传学和认知障碍	117
五、结语及展望	119
第三节 表观遗传学与衰老	125
一、概述	125

二、组蛋白修饰与衰老	127
三、DNA 甲基化与衰老	128
四、染色体重塑与衰老	130
五、miRNAs 与衰老	131
六、利用表观遗传延缓衰老	132
七、小结	134
第四节 环境因素与表观遗传学	137
一、表观基因组的可塑性和特征	139
二、引起表观遗传学改变的环境因素及其作用机制	141
三、表观遗传学作用机制和通路的研究进展	146
第五节 感染性炎症与表观遗传学	150
一、概述	150
二、炎症发生和发展的病理变化	150
三、表观遗传学对炎症反应的调控	151
四、表观遗传学在不同病原体感染中的研究现状	154
五、展望	157
第六节 免疫与表观遗传学	160
一、免疫遗传学	160
二、利用免疫系统研究表观遗传学	160
三、先天性免疫反应的表观遗传调节	161
四、适应性免疫反应的表观遗传调节	164
第七节 药物与表观遗传学	171
一、DNA 甲基化及有关药物	171
二、靶向 DNA 甲基化的表观遗传药物	171
三、组蛋白修饰及有关药物	172
四、非编码 RNA 及有关药物	174
五、表观药物治疗的展望	175
第八节 表观遗传流行病学	181
一、表观遗传学与流行病学的关系	182
二、表观遗传流行病学概念的提出	182
三、表观遗传学流行病学的研究方法	183
四、表观遗传学流行病学的临床应用	184
五、表观遗传学流行病学面临的挑战及发展前景	184
第六章 表观遗传与眼病	187
第一节 表观遗传与干眼	187
一、干眼、炎症及表观遗传学	187
二、表观遗传学与自身免疫性疾病伴发的干眼	188
三、总结	191

第二节	表观遗传与角膜创伤愈合反应	191
一、	角膜创伤愈合反应	192
二、	表观遗传调控与组织创伤愈合	194
三、	表观遗传与角膜创伤愈合反应	196
第三节	表观遗传与角膜炎	200
一、	概述	200
二、	真菌性角膜炎与表观遗传学	201
三、	细菌性角膜炎与表观遗传学	203
四、	病毒性角膜炎与表观遗传学	203
五、	展望	206
第四节	表观遗传与葡萄膜炎	209
一、	表观遗传因素与葡萄膜炎	210
二、	遗传易感基因与葡萄膜炎	212
三、	结语与展望	214
第五节	表观遗传与青光眼	218
一、	概述	218
二、	青光眼遗传学研究进展	218
三、	青光眼的表观遗传学调节机制	219
第六节	表观遗传与白内障	227
一、	表观遗传与年龄相关性白内障	227
二、	后发性白内障与表观遗传学	235
第七节	表观遗传学与近视	249
一、	近视	249
二、	近视遗传学	249
三、	近视表观遗传学	250
四、	近视研究动物模型	253
第八节	表观遗传与增生性玻璃体视网膜病变	255
一、	RPE 细胞的作用	256
二、	上皮细胞转分化	258
三、	上皮细胞转分化的信号通路	260
四、	表观遗传学因素与 EMT	262
第九节	表观遗传与糖尿病视网膜病变	266
一、	表观遗传学基本概念	266
二、	糖尿病视网膜病变患者线粒体功能异常与表观遗传改变	270
三、	糖尿病视网膜病变患者 miRNA 调控	271
四、	糖尿病视网膜病变患者基因多态性与表观遗传学	272
五、	糖尿病视网膜病变基于表观遗传修饰的治疗措施	272
第十节	表观遗传与年龄相关性黄斑变性	278
一、	CNV 的危险因素	278

二、CNV 的发病机制	281
三、CNV 与 DNA 甲基化	282
四、CNV 与组蛋白修饰	284
五、非编码 RNA 与 CNV	285
六、不同表观遗传学修饰之间的相互调控	287
第十一节 表观遗传与干性年龄相关性黄斑变性	292
一、绪论	292
二、干性 AMD 发病的表观遗传机制	294
三、表观遗传学在治疗干性 AMD 中的应用	296
四、AMD 研究中的表观遗传学研究方法	296
第十二节 表观遗传与眼科肿瘤	298
一、表观遗传与肿瘤	298
二、表观遗传与眼科肿瘤	299
三、展望	307
第十三节 表观遗传与视网膜色素变性	312
第十四节 表观遗传学治疗	319



第一章 概述

第一节 表观遗传学概念

表观遗传学是传统遗传学的一个分支,表观遗传学的研究已成为当代生物医学研究的重大方向之一。表观遗传学英文词为 epigenetics,是希腊语与英语的合成,epi 是希腊语的前缀,意为“表面,在……上”的意思,也有人认为 epi 是“除此之外”的意思,在 genetics 前加上“除此之外”就是表示除了传统分子水平的遗传信息之外的其他遗传学机制。Epigenetics 可译为“表观遗传”,但亦有人译为“表现遗传”,甚至有人称为“实验遗传学”。

近代较为成熟的表观遗传学概念是英国生物学家 Waddington C.H. 于 1954 年在他所著《遗传学导论》一书中提出的,Waddington 认为基因型与表现型、外部环境与生物个体之间存在一种不由 DNA 序列决定的遗传信息调控机制,这就是表观遗传学。因为在表观遗传学领域的杰出贡献,Waddington 被称为表观遗传学研究的奠基人之一。

表观遗传学的概念及内涵随着时间的推移也在不断得到充实与完善。1975 年澳大利亚科学家 Holliday 对表观遗传学与遗传学的关系作了更进一步的阐述,Holliday 认为高等动物的遗传信息由两种不同的机制调控,一是 DNA 序列的世代传递,二是发育及生活过程中基因活性变化模式的传递。通过多年实验观察,Holliday 于 1994 年又进一步提出,表观遗传是不以 DNA 序列改变为基础的细胞核遗传现象。而现在被人们公认且普遍接受的表观遗传概念是 Wolffe 1999 年提出的,他认为表观遗传是研究没有 DNA 序列变化,但可遗传的基因表达的科学。

表观遗传学是对经典遗传学的补充与进一步发展,表观遗传学因素通过 DNA 甲基化、组蛋白的修饰以及 miRNA 来调节基因的表达及控制细胞的表型(图 1-1)。所有这些表观遗传学因素都是维持体内环境所必需的,也有助于正常生理功能的发挥,表观遗传学异常可导致多种疾病的发生。表观遗传学的问世,使我们认识到基因组包括两类遗传信息,即 DNA 序列遗传信息及表观遗传学信息,而 DNA 序列仅仅是遗传信息的载体,人体及细胞正常功能的维持是这两种信息互相作用保持平衡的结果。这两种因素的任何一种表达失衡,都可以导致疾病的发生。因此,表观遗传学研究是生命科学一个普遍而极其重要的新研究领域。它不仅对基因的遗传、表达、调控有重要作用,而且在生命发育、肿瘤发生、疾病、免疫、血管新生、衰老再生医学、干细胞及变性性疾病的发生与防治中起着极其重要的作用(图 1-2)。表观遗传学是近年来生命科学研究中进展迅速、具有广泛临床应用价值的科学,正如 DNA 双螺旋结构的发现者——诺贝尔奖获得者 Watson 所说:“你可以遗传 DNA 序列以外的一些东西,这正是现代遗传学让我们激动之处”。

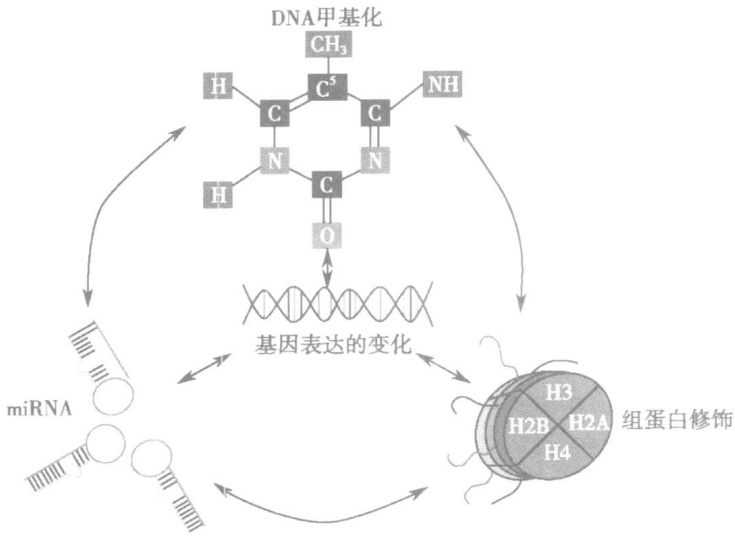


图 1-1 表观遗传因素对基因表达的影响

基因的表达主要受三种表观遗传因素——DNA 甲基化、组蛋白修饰及 miRNA 的调节。这三种因素也可互为调节因子。基因受一种或多种表观遗传因素调节后可表现为基因的上调或下调,反过来基因表达改变后又可能对表观遗传因素发生影响

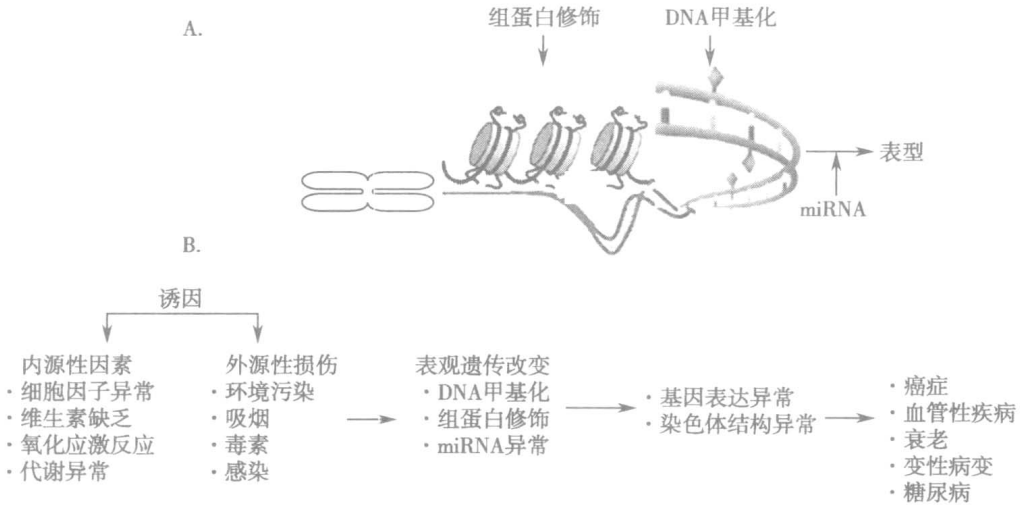


图 1-2 表观遗传因素与人类疾病的关联

各种内外环境因素的变化可引起表观遗传因素的改变,由此而造成染色体结构及基因表达的异常,可导致疾病的发生

A. 表观遗传学调控示意图;B. 引起表观遗传学异常的诱因

第二节 表观遗传学与传统遗传学的关系

传统遗传学与表观遗传学既有区别,又彼此影响、相辅相成,共同维持细胞与机体正常功能的发挥(表 1-1)。DNA 相当于遗传信息硬件,表观遗传信息相当于遗传信息的软件。这两者的主要区别有:①传统遗传学认为,遗传信息存于 DNA 序列,而 DNA 序列的变化,即 DNA 质的变化是基因表达变化的基础。表观遗传学则认为遗传信息以 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等方式来表达及遗传,它主要体现在量的变化。传统遗传变异是指基因突变或染色体结构变异,而表观遗传变异是一个渐变的过程。②传统遗传学变异是不可逆的,而表观遗传变异是可逆的。

表 1-1 传统遗传学与表观遗传学的差异

	传统遗传学	表观遗传学
可遗传性	是	是
可塑性	否	是
基因序列的变化	是	否
遗传方式	DNA 序列	表观修饰因子

DNA 的序列是这两种遗传学的物质基础,但表观遗传学涉及何时、何地、以何种方式去表达应用遗传学信息及表观遗传学信息。传统遗传学认为生物的功能与表型完全取决于 DNA 序列,但这种理论不能回答同卵双胞胎出生后的个体差异性以及对疾病易感性的差别。环境的作用能否改变个体的遗传特性并传给下一代?例如两个孪生子在同样的环境下成长,从逻辑上说,俩人的气质和体质应该非常相似,但研究者发现,一些孪生子的情况并不符合预期的理论。往往在长大成人后出现性格、健康方面的很大差异。瑞典一个科学家小组曾在 2002 年 11 月发表了一项研究结果,他们的统计分析表明,对于生于 1890—1920 年的瑞典男人的孙辈而言,如果其祖父在青少年期间吃得很好,那么孙辈因糖尿病而死亡的几率就很高;如果其祖父是在饥饿中长大的,那么孙辈死于心脏病的机会就很少,祖父辈的饮食状态对于孙辈的健康状态的影响是通过表观遗传而发挥作用的。另外 Lam 等通过对 92 人白细胞中的甲基化测定发现,人们童年生活的不同经历可造成表观遗传因素,特别是甲基化的改变,这就意味着一个人早年的生活环境可在其 DNA 上留下可检测出的分子标记,这些现象可以用表观遗传学理论来解释。各种非遗传因素如药物、化学试剂、病原体感染等可使基因发生表观修饰,从而影响基因功能。某些活化的基因被甲基化后可能失活,而某些沉默的基因去甲基化后可能被激活。此外,大肠埃希菌(*E. coli*)不同的致病性与甲基化有关,不同菌株基因的甲基化形式与其他菌株甲基化不同决定了菌株的生长繁殖、运动能力和致病性的不同。重要的是这些甲基化或去甲基化状态能稳定地遗传下去,这就是表观遗传现象。

人类常见的难治性疾病,如心血管病、糖尿病、肿瘤、衰老、变性等也不能全靠传统遗传学理论来解释,此外眼科一些复杂的疾病,如单胞病毒潜伏感染、青光眼、年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎均不能用传统遗传学理论解释。表观遗传学的问世为我们诠释了有深刻生物内涵的生物学现象,诸如:发育、炎症、衰老、再生、免疫、新生血管及肿瘤的产生,并为这些生