

A large, semi-transparent DNA double helix structure is centered in the background, spanning across the top half of the cover. The helix is rendered in a light, glowing color against the dark background.

表观遗传学

——原理、技术与实践

EPIGENETICS:
PRINCIPLES, PROTOCOLS AND PRACTICES

主 编
薛京伦

副主编
汪 旭 吴超群 姚纪花 陈金中

上海科学技术出版社

表观遗传学

——原理、技术与实践

主 编

薛京伦

副主编

汪 旭 / 吴超群 / 姚纪花 / 陈金中

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

表观遗传学:原理、技术与实践/薛京伦主编. —上海:上海科学技术出版社,2006.12

ISBN 7-5323-8674-0

I. 表... II. 薛... III. 发育遗传学—研究
IV. Q344

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 121031 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 26.25 插页 4

字数 680 000

2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 次印刷

定价 65.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

内容提要

本书主要阐述了表观遗传学的基本概念、发展历史、表观遗传现象及其分子机制,并对表观遗传学在生物医学中的运用及从事表观遗传研究常用的技术作了广泛而系统的介绍。

全书共分 22 章,主要包括染色质的结构与功能、真核细胞的基因表达调控、表观遗传现象、DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、染色质区室化和隔离子与基因簇调控、siRNA 和 miRNA 介导的调控、细胞核基质分子对基因表达的调控、疾病形成过程中表观遗传调节、癌症的表观遗传学、免疫系统中的表观遗传学调控、个体发生过程中的表观遗传学、表观遗传学与进化、表观遗传学与衰老、细胞分化的表观遗传学、表观遗传学与干细胞、表观遗传学与环境、表观遗传治疗和基因治疗、植物表观遗传学、表观遗传学研究技术等。

本书可供从事生命科学研究的同志作为研究表观遗传学的入门参考书,也可作为高等院校遗传学的研究生教材。

编写人员

- George Rédei** Professor Emeritus
University of Missouri, USA
- Jim Birchler** Ph. D. , Professor
University of Missouri, USA
- Katoku Kurachi** Ph. D. , Professor Emeritus
Medical School of Michigan University, USA
Age Dimension Research Center, AIST, Japan
- Michael Roberts** Ph. D. , Professor
Member, NAS
University of Missouri, USA
- 方 明** 博士、副教授
东南大学遗传研究中心
- 乔守怡** 教授
复旦大学生命科学学院
- 孙庆华** Ph. D. & M. D., Assistant Professor
Ohio State University, USA
- 吴超群** 博士、教授
复旦大学遗传工程国家重点实验室
- 应 康** 博士、副教授
复旦大学遗传工程国家重点实验室

- 汪旭** 博士、教授
云南师范大学生命科学学院
- 陈浩明** 博士、副教授
复旦大学生命科学学院
- 陈金中** 博士、副教授
复旦大学遗传学研究所
- 张克忠** Ph. D. , Research Investigator
Medical School of Michigan University, USA
- 周光炎** 教授
上海交通大学医学院免疫学教研室, 上海市免疫学研究所
- 姚纪花** 博士、副教授
复旦大学遗传学研究所
- 贾韦国** Ph. D. , Professor
University of British Columbia, Canada
Fudan University, China
- 赖立辉** 博士、教授
华东师范大学分子和化学生物学研究所
- 薛京伦** 教授
复旦大学遗传工程国家重点实验室, 遗传学研究所

序

表观遗传学(epigenetics)这个词出现在遗传学(genetics)之前。亚里士多德(公元前384~322)就已经用了它的词根,并在与当时哲学家的讨论中赞同这一说法(Rubin, 2001)。1651年,英国伦敦皇家医学院的解剖学家威廉姆·哈维(William Harvey)在一本关于动物出生的书上,就提出了渐成说(epigenesis),而基因这个词直至1909年才首次在丹麦遗传学家约翰森(Wilhelm Johannsen)的著作中出现。17世纪,表观遗传学掀起了激烈的争论:荷兰医学大家格拉夫(Régnier de Graaf)提出动物的雏形存在于卵子中,而他的同胞列文虎克(Antony Leeuwenhoek)主张精原论,即生物所有的性状都由精液中“蠕虫状”的结构发育而来。这种先成论(preformationist)的思想,无论是精原论还是卵原论,都遭到18世纪的德国生理学家沃尔弗(Caspar Friedrich Wolff)的反对,他发现未受精的卵内没有预成的生物的缩影,并坚信生殖细胞编码了分化与发育。

到了20世纪,随着实验遗传学的出现,先成论和后成论的争论得到了解决,可是,沃丁顿(Conrad H. Waddington)在40年代提出表观遗传学后,该领域却遭主流遗传学家的忽视。表观遗传学在1965年斯特蒂文特(Sturtevant AH)和邓恩(Dunn LC)的遗传学史中并没有出现。而1958年,“伪科学家”戈尔德·施米特(Richard B. Goldschmidt)在他的《理论遗传学》中谈到了沃丁顿的表观遗传学潮流,并指出:“如果没有这个过程,我们将很难理解基因对发育的调控。”

我在2006年2月22日的医学数据库(Medline)里找到1 480 063条关于遗传学的摘要,其中,只有431条关于表观遗传学,这当中,1990年之前的仅有6条,绝大部分是近些年才出现的。

1959年,莱德伯格(Joshua Lederberg)指出双螺旋DNA和RNA为核酸中心论奠定了基础之后,40年代出现的生化遗传学和50年代接踵而至的分子遗传学都未能在其他领域有所作为。事实上,20世纪“基因”的概念包含了先成论的成分。虽然,沃尔特里克(Woltereck)在1909年指出基因或基因组只提供表型出现的可能,基因的表达受内外环境的共同作用,在核酸序列未发生突变的情况下,代表了代代相传的种系。

在沃丁顿主义者的心中,表观遗传是在不改变核酸序列的情况下,改变基因表达的机制。虽然在某些情况下,表观遗传的性状能通过减数分裂遗传,但这些性状终将渐渐丢失(Frevel MA等,1999)。近年来,人们发现表观遗传学并非遗传学中一片遥远而晦涩的领域。表观遗传是基因表达和调节的基本方式,通过 DNA、组蛋白的甲基化和去甲基化机制实现。塔里克(Tariq)等在 2003 年指出,虽然基因组中的甲基化不计其数,但组蛋白和 DNA 的甲基化并不是随机的。当然,很多问题还有待解决,如甲基化活性非常低的生物中出现的表观遗传现象。

随着网络中多基因功能研究的深入,RNA 干扰、转座因子以及可遗传的蛋白质构象改变如朊病毒的发现,表观遗传调节中出现了全新的领域(Rédei 等,2006)。

这些生物学中飞速发展的全新领域并非只有基础研究的意义。癌症的发展和转移,药物遗传和神经生物学对于健康、疾病甚至包括记忆、行为、发育和生物节律等的研究都非常实用,对社会经济发展十分重要。

这本书像一场及时雨,整合了许多专业领域,介绍了针对同一目标的各种工作,并诠释了这些工作的结果,对于想从事更深度研究的各界人士都会很有帮助。就我所知,无论是何种语言,都没有这样一本综合介绍这些领域的书。

我很高兴能祝贺所有参与薛京伦教授这本书组织、编写的人员和机构,他们为这个全球都感兴趣的领域作出了贡献。

George Rédei
2006年2月23日
(阮喆超 译)

(原文及参考文献见附录 1)

前 言

随着后基因组时代的到来和成果的产出,人们越来越深入地认识到,生物体除了具有编码的遗传信息外,还存在大量隐藏在 DNA 序列之中或之外的遗传信息,这些高层次基因组信息如非编码 RNA、DNA 甲基化和组蛋白共价修饰系统构成的组蛋白密码等,统称为表观遗传学信息。表观遗传学探讨在不发生 DNA 序列改变的情形下,由 DNA 甲基化、染色质结构状态等因素改变,使基因功能发生可遗传的变化并最终导致表型变异的遗传现象及本质。编码遗传信息提供了生命必需的蛋白质模板,表观遗传学信息提供了何时、何地、以何种方式去应用遗传信息的指令。因此,有关表观遗传修饰和调控的研究已成为生命科学的研究热点和发展前沿。现今,通过小分子药物或基因疗法等手段有目的地改变基因的表达状态是一项很有吸引力的研究工作,极具应用前景。但是,至今国内外尚未见一本表观遗传学的专著。

我们编写这本专著《表观遗传学——原理、技术与实践》,旨在介绍近年来表观遗传学研究的现状和发展趋势,从而为推动生命科学各领域表观遗传学研究的发展贡献微薄之力。全书共包括 22 章,系统地介绍了表观遗传学基本概念、发展历史、表观遗传现象及其分子机制,同时描述了表观遗传学与生物进化、个体发育、干细胞、人类疾病及其治疗、肿瘤发生与发展、免疫、环境等领域的关系,还介绍了该领域的主要研究方法与应用技术。2005 年 7 月本书立项之际,我们对国内外同类书籍进行了搜索,仅找到一本以介绍表观遗传学实验方法为内容的《Epigenetics Protocols》,该书由 Trygve O. Tollefsbol 主编,2004 年由 Humana Press 出版,上海科学技术出版社随后购得版权,由我们负责翻译成中文,命名为《表观遗传学实验手册》以作为本书的“姊妹篇”,也将于 2007 年初推出。我们深信这两本书的出版,将更好地为我国生物学、医学领域中系统开展表观遗传学研究提供有用的参考书。

本书作者均系在这一领域中教学科研卓有成就的国内外专家,我衷心地感谢他们的支持和奉献。应该说,本书比较系统、广泛地反映了该领域的研究热点与成就。我们热切地期望,这本书能为本领域的科研工作者、医学工作者、遗传学科教师和学生提供有价值的新知识体系

和参考信息,这将是给我们的最大安慰。由于这一领域的发展极为迅速,本书肯定存在诸多不足之处,敬请读者批评指正。同时,我们将以更高的热情投入该学科的研究并跟踪学科进展,为读者提供新的信息。

薛京伦

2006年3月27日

目 录

第一章 绪论	1
第一节 人类基因组计划完成带来的挑战.....	1
第二节 表观遗传学的发展历史.....	5
第三节 表观遗传学的研究内容.....	6
第四节 表观遗传学与遗传学	11
第五节 表观遗传学对医学的影响	13
第六节 国际人类表观基因组计划	17
第二章 染色质的结构与功能	20
第一节 细胞核的结构与功能	20
第二节 核小体	26
第三节 染色质的结构与重塑	31
第四节 染色体	36
第五节 核仁动力学	39
第三章 真核细胞的基因表达调控	44
第一节 基因的结构	45
第二节 转录调控	48
第三节 转录后 RNA 的加工	53
第四节 翻译起始及翻译后的调控	57

第四章	表观遗传现象	60
第一节	DNA 甲基化.....	61
第二节	遗传印记	64
第三节	X 染色体失活	66
第四节	RNA 调控.....	69
第五节	转座元件作为表观遗传信号	72
第六节	其他表观遗传现象	73
第五章	DNA 甲基化	77
第一节	DNA 的甲基化.....	77
第二节	真核生物的 DNA 甲基转移酶	79
第三节	DNA 去甲基化.....	81
第四节	DNA 甲基转移酶抑制剂.....	84
第五节	DNA 甲基化与其他表观遗传修饰的关系.....	86
第六章	组蛋白修饰	89
第一节	组蛋白的乙酰化和去乙酰化	89
第二节	组蛋白的甲基化修饰	91
第三节	组蛋白的磷酸化	92
第四节	组蛋白的泛素化	93
第五节	组蛋白的 SUMO 化.....	94
第六节	组蛋白密码	94

第七章	染色质重塑	97
第一节	核小体的定位	97
第二节	染色质重塑的假设步骤	101
第三节	染色质重塑复合物的种类与功能	103
第四节	染色质重塑的几种模式	106
第五节	细胞周期中的染色质重塑	107
第八章	染色质区室化和隔离子与基因簇调控	111
第一节	什么是染色质区室化	111
第二节	隔离子的基本特性	113
第三节	隔离子的作用机制	116
第九章	siRNA 和 miRNA 介导的调控	120
第一节	RNA 干扰概述	120
第二节	siRNA 的作用机制及功能研究进展	121
第三节	miRNA 的作用机制及研究进展	131
第十章	细胞核基质分子对基因表达的调控	153
第一节	细胞核基质的组成	153
第二节	核骨架的功能	154
第三节	细胞核纤层对基因表达的调控	155

第十一章	疾病形成过程中表观遗传调节	160
	第一节 表观遗传学和人类疾病.....	160
	第二节 表观遗传学与心血管疾病.....	161
	第三节 表观遗传学与代谢综合征.....	162
第十二章	癌症的表观遗传学	169
	第一节 人类基因组中与癌症相关的低甲基化.....	169
	第二节 与癌症相关的肿瘤抑制基因的过甲基化.....	173
	第三节 癌症相关的组蛋白修饰.....	175
	第四节 癌症表观遗传学的临床意义.....	179
第十三章	免疫系统中的表观遗传学调控	185
	第一节 表观遗传学对免疫细胞分化和功能表达的调节.....	185
	第二节 T 细胞亚群的分化和相应细胞因子基因转录的调控.....	193
	第三节 染色质重塑与免疫基因表达调节.....	203
	第四节 辅助激活因子与 MHC 表达的表观遗传学调控.....	205
第十四章	个体发生过程中的表观遗传学	214
	第一节 减数分裂中的 DNA 甲基化	214
	第二节 基因组印记的起源.....	218
	第三节 发育过程中基因组印记的形成和维护.....	221
	第四节 异常基因组印记对个体发生造成的影响.....	225

第十五章	表观遗传学与进化	230
	第一节 表观遗传系统.....	231
	第二节 表观遗传标记的细胞记忆.....	237
	第三节 表观遗传学进化作用观点的争论.....	238
第十六章	表观遗传学与衰老	242
	第一节 年龄与生理反应.....	242
	第二节 年龄相关指标调节的分子机制.....	245
	第三节 年龄相关稳态性的表观遗传学.....	248
	第四节 年龄相关生物学指标的研究技术.....	250
第十七章	细胞分化的表观遗传学	252
	第一节 细胞的分化.....	252
	第二节 细胞的分化潜能.....	254
	第三节 细胞分化的表观遗传学.....	257
	第四节 细胞分化的表观遗传调控机制.....	265
第十八章	表观遗传学与胚胎干细胞	273
	第一节 简介.....	273
	第二节 组蛋白修饰及干细胞多能性.....	275
	第三节 X染色体失活.....	277
	第四节 RNAi 和干细胞分化	279
	第五节 胚胎干细胞中的基因组印记状态.....	280

第十九章 表观遗传学与环境	282
第一节 表观遗传学改变与环境效应.....	282
第二节 镍的表观遗传学效应.....	285
第三节 砷暴露与表观遗传改变和对基因表达的影响.....	287
第四节 环境雌激素的表观遗传学效应.....	289
第五节 影响 DNA 甲基化的主要微营养素和代谢因素	292
第二十章 表观遗传治疗	305
第一节 表观遗传治疗概述.....	305
第二节 表观遗传治疗的药物靶标及药物.....	307
第三节 表观遗传治疗的特点及展望.....	314
第二十一章 植物表观遗传学	321
第一节 基因沉默.....	321
第二节 表观调控的主要方式.....	323
第三节 植物中转座元件的表观遗传调节.....	325
第四节 转座元件的表观调控基因表达对基因表达的控制.....	329
第二十二章 表观遗传学研究技术	331
附录 1 Foreword	339
附录 2 Age Dimension Homeostasis: Significance and Mechanisms	342