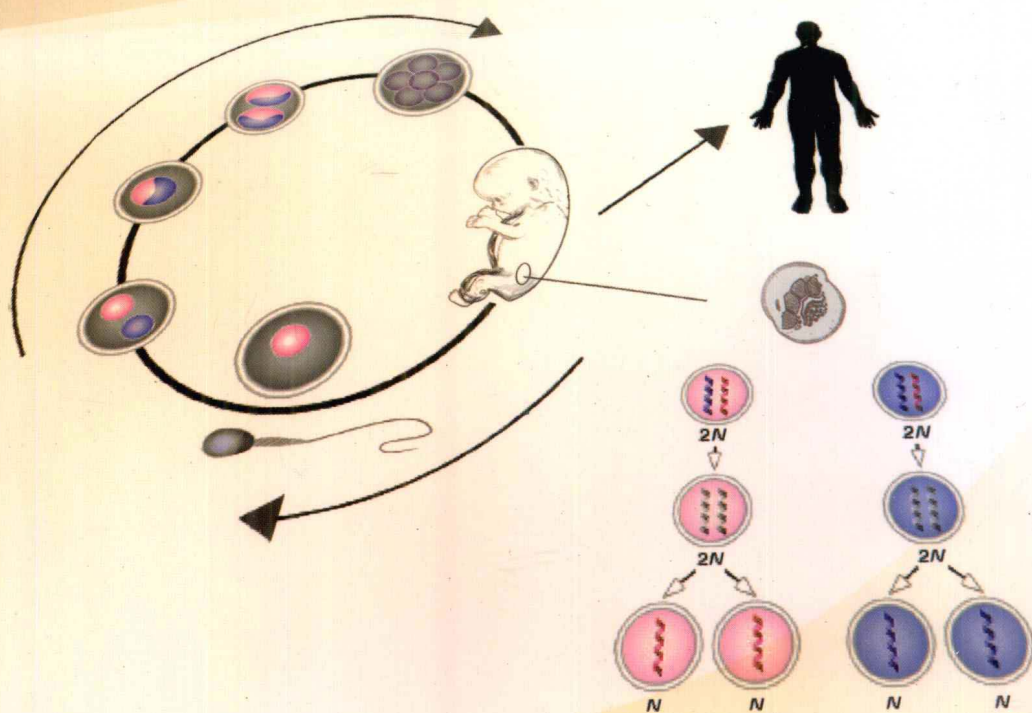


疾病与生命科学前沿研究丛书

主编 薛开先 / 副主编 房静远 陆祖宏 谢维

肿瘤表遗传学

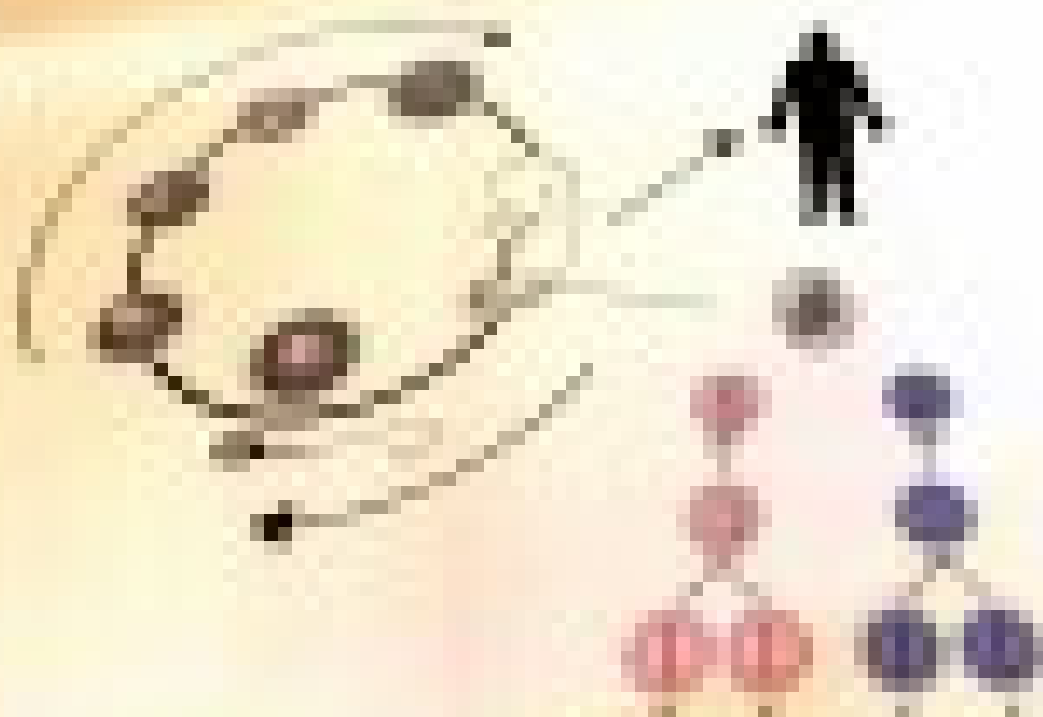


科学出版社

中国医学科学院肿瘤医院

主编 王明伟 副主编 王明伟 王明伟 王明伟 王明伟 王明伟

肿瘤表遗传学



中国医学科学院肿瘤医院

疾病与生命科学前沿研究丛书

肿瘤表遗传学

主 编 薛开先

副主编 房静远 陆祖宏 谢 维

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是2004年出版的《肿瘤遗传学》的姊妹篇,是国内首部肿瘤表遗传学(表观遗传学)专著。编著者多为这一领域的资深学者和活跃在研究一线的中青年专家。本书较为系统、及时地反映了该学科的研究成果,并具有较强的实用性和可读性,理论与实践并重。

在第一章中阐述表遗传学发展简史,其后各章分别介绍表遗传学机制——DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和小RNA,以及基因组印记、表基因组学等;还分别介绍了肿瘤细胞分子生物学基础,以及表遗传学与医学、肿瘤免疫表遗传学调节等的研究进展;较详细地介绍了国人常见恶性肿瘤如肺癌、乳腺癌、大肠癌、肝癌、胃癌和白血病等的表遗传学改变及其在肿瘤预防和诊疗研究中的应用,以及致癌剂分类和致癌机制的表遗传学新观点;并在作者研究经验基础上介绍了常用表遗传学实验技术,有很强的可操作性。

本书可供医药卫生、遗传学、分子生物学和环境科学等专业的教师、研究生、本科生以及相关学科的科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤表遗传学/薛开先主编. —北京:科学出版社,2011

(疾病与生命科学前沿研究丛书)

ISBN 978-7-03-030318-9

I. ① 肿… II. ① 薛… III. ① 肿瘤学:医学遗传学—研究
IV. ① R730.231

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第024412号

责任编辑:莫结胜 刘 晶/责任校对:何艳萍

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

骏主印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011年3月第一次印刷 印张:31.3/4

印数:1—1 800 字数:750 000

定价:98.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《肿瘤表遗传学》编委会

主 编 薛开先

副主编 房静远 陆祖宏 谢 维

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

陈子兴 房静远 陆祖宏

孙开来 谢 维 薛京伦

薛开先 周光炎

秘 书 陈森清

《肿瘤表遗传学》编写人员名录

(以姓氏汉语拼音为序)

陈森清	江苏省肿瘤防治研究所	南京	210009
陈紫昶	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
陈朝飞	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
陈子兴	苏州大学附属第一医院, 江苏省血液研究所	苏州	215006
丁雯瑾	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
杜婉	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
樊红	东南大学发育与疾病相关基因教育部重点实验室	南京	210009
房静远	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
韩泽广	国家人类基因组南方研究中心	上海	201203
黄健	国家人类基因组南方研究中心	上海	201203
李文英	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
李忠佑	江苏省肿瘤防治研究所	南京	210009
梁戈玉	东南大学公共卫生学院	南京	210009
陆嵘	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
陆祖宏	东南大学生物科学与医学工程系吴健雄实验室	南京	210009
孙丹凤	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
孙开来	中国医科大学医学遗传学教研室	沈阳	110001
孙秀菊	中国医科大学医学遗传学教研室	沈阳	110001
苏文雨	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
唐洁婷	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
唐金海	江苏省肿瘤医院	南京	210009
田筱青	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
王萍	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
王霞	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
王颖超	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
翁玉蓉	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
吴超群	复旦大学生命科学学院遗传学研究所	上海	200433
谢维	东南大学发育与疾病相关基因教育部重点实验室	南京	210009
薛京伦	复旦大学生命科学学院遗传学研究所	上海	200433

薛开先	江苏省肿瘤防治研究所	南京	210009
尹立红	东南大学公共卫生学院	南京	210009
张燕捷	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
赵树靛	上海交通大学医学院附属仁济医院消化疾病研究所	上海	200001
郑志红	中国医科大学动物部	沈阳	110001
周光炎	上海交通大学医学院，上海市免疫学研究所	上海	200025
周晓荣	南通大学医学院微生物免疫教研室	南通	226001

前 言

在传统遗传学发展的 100 多年间,人们阐明了性状在世代间的遗传规律,证明遗传信息储存于 DNA 序列之中,还成功地操作 DNA 及进行了大量的基因组测序等研究。然而,所谓遗传规律实质上只是说明了基因在配子形成中的行为规律;在实现性状的遗传过程中,是什么样的分子机制使同一基因型的受精卵逐步分化形成不同结构和功能的器官、组织、细胞,而且它们的特征能在谱系内细胞间遗传?对如此重要的性状遗传机制,传统遗传学鲜有说明,随着研究的深入,人们发现遗传信息不仅储存于线性的 DNA 序列中,故编码 DNA 的序列不能说明生物界的复杂性。人们还发现许多遗传现象不能用经典的遗传学解释。例如:在印记基因遗传中,表现的性状取决于亲本来源;核移植所形成的克隆胚胎,虽具有完整的基因组,但在发育中出现各种异常,多数在出生前夭亡;同卵双生子具有完全相同的基因组,但在青春期后部分同卵双生子出现多方面的差异;一些肿瘤抑制基因的灭活,增加了对癌症的易感性,然而在一些易感性增加的肿瘤患者中,未发现相关基因的任何遗传学改变;等等。传统遗传学存在的这些问题和不足,意味着其本身需要修正和发展。

科学的发展孕育着突破。表遗传学(epigenetics,或译为表观遗传学)研究没有 DNA 序列变化的、可遗传的表达改变,是近 10 多年来迅速发展起来的遗传学分支。表遗传学研究弥补了传统遗传学之不足,提供了理解遗传和进化等生物学特性和过程的新观点。表遗传学研究揭示,人类基因组含有两类遗传信息,传统遗传学信息提供了合成生命所必需蛋白质的模板,而表遗传学信息提供了何时、何地 and 怎样地应用遗传学信息的指令;遗传学和表遗传学机制协同参与机体性状的遗传,以及各种生命活动的调节。这些大大拓展和完整了遗传学研究的范畴,上述遗传学未解之谜也在破译之中。正如摩尔根 80 多年前所预示的那样,“明了基因对发育中个体如何发生影响,毫无疑问地将使我们对于遗传的观点进一步扩大,对于目前还不了解的许多现象也多半会有所阐明”。

表遗传学研究不仅推动着遗传学的发展,而且还对医学和农业等应用学科有重要的实践意义。目前表遗传学正在成为医学的中心学科之一,它把个体遗传背景、环境、衰老与疾病联系起来。肿瘤是严重危害人类健康的主要疾病,肿瘤表遗传学是表遗传学应用研究中最活跃、取得成果最多的分支,迫切需要进行系统总结,就作者所知,目前国内尚缺乏介绍肿瘤表遗传学的专著。

鉴于国内的实际情况,本书内容理论与实践并重。在第一章中阐述表遗传学发展简史,说明该学科的产生是遗传学发展之必然;在其后各章中分别详细介绍了表遗传学机制——DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和微 RNA,以及表基因组学、基因组印记等;为便于理解肿瘤表遗传学,在相关章节中分别介绍了肿瘤细胞分子生物学基础、表遗传学基本概念,以及表遗传学与医学、肿瘤免疫表遗传学调节等的研究进展;在肿瘤表遗传学的相关章节中,较详细地介绍了国人常见恶性肿瘤的表遗传学改变及其在肿瘤预防和诊疗研究中的应用,以及致癌剂分类和致癌机制的表遗传学新观点;为有助于

表遗传学研究在国内的开展，作者在自身研究经验的基础上介绍了常用表遗传学实验技术，特别着重介绍 DNA 芯片技术。总之，我们期望通过本书能对肿瘤表遗传学基础和新近研究进展有一个较全面的了解，尤其希望对新入门者能有更多的帮助。

本书获得科学出版社立项支持，科学出版社莫结胜编辑为本书出版做了大量的工作，她的认真负责、诚恳与理解，给我留下了深刻的印象；在成书过程中还得到曾溢滔院士、薛京伦教授和萧树东教授的宝贵帮助，还有全体编著同仁的大力支持，所有这一切使本书得以顺利出版，在此一并致以诚挚的谢意。

薛开先

2011 年 3 月于南京

目 录

前言

第一章 概论	1
第一节 表遗传学的发展	1
第二节 表遗传学定义、基本概念和中译名问题	5
第三节 表遗传学促进遗传学的发展	12
第四节 表遗传学调控的分子机制	16
第五节 肿瘤表遗传学研究概要	22
参考文献	30
第二章 肿瘤遗传学和分子细胞学基础	36
第一节 概述	36
第二节 细胞周期与肿瘤	40
第三节 细胞凋亡与肿瘤	44
第四节 肿瘤相关基因	47
参考文献	53
第三章 DNA 甲基化	58
第一节 DNA 甲基化作用的自然性和生物学意义	58
第二节 DNA 甲基化作用	60
第三节 DNA 甲基化在肿瘤表遗传调控中的作用	64
第四节 肿瘤中 DNA 异常甲基化	67
第五节 DNA 甲基化作用与肿瘤的诊断与治疗	72
参考文献	73
第四章 组蛋白修饰	78
第一节 组蛋白乙酰化	78
第二节 组蛋白甲基化	88
第三节 组蛋白磷酸化	93
第四节 组蛋白泛素化	97
参考文献	98
第五章 染色质重塑	102
第一节 概述	102
第二节 染色质重塑与转录调控	108
第三节 ATP 依赖的染色质重塑复合物	111
第四节 染色质重塑的生理功能	113
第五节 染色质重塑与肿瘤	120
第六节 染色质重塑研究的展望	124

参考文献	127
第六章 微 RNA (miRNA) 和 RNA 干扰 (RNAi)	131
第一节 引言	131
第二节 RNAi 和 miRNA 的发现及进展	132
第三节 RNAi 的作用机制	134
第四节 miRNA 的产生及其基本功能	140
第五节 miRNA 与 siRNA 的异同	146
第六节 miRNA 与 RNAi 的应用前景及存在的问题	147
参考文献	150
第七章 表基因组学	156
第一节 基因表达调控的表遗传机制	156
第二节 表基因组学概念	157
第三节 DNA 甲基化组学	158
第四节 组蛋白修饰组学	160
参考文献	164
第八章 基因组印记	167
第一节 基因组印记	167
第二节 基因组印记的分子机制及其研究方法	171
第三节 基因组印记的发育和辅助生殖技术 (ART)	175
第四节 基因组印记异常与肿瘤	177
第五节 基因组印记在肿瘤诊疗中的应用前景	183
参考文献	183
第九章 表遗传学与人类疾病	189
第一节 概述	189
第二节 人类疾病发育起源与表遗传学调控	191
第三节 人类疾病易感性和疾病发生的表遗传学机制	195
第四节 几种主要表遗传性疾病	198
第五节 表基因组异常与现代临床医学	204
参考文献	206
第十章 肿瘤免疫调节与表遗传学	211
第一节 免疫应答的表遗传学调控	211
第二节 免疫系统与肿瘤的相互作用及其抗肿瘤效应	216
第三节 肿瘤逃脱免疫监视的表遗传学机制	223
第四节 表遗传学相关的肿瘤免疫治疗	228
参考文献	230
第十一章 癌变机制与致癌剂分类新观点	233
第一节 癌变是复杂的多阶段过程	233
第二节 体细胞突变理论的产生与发展	239
第三节 癌体细胞突变理论的存在问题与挑战	243

第四节	致癌因子的分类及其作用的表遗传学机制·····	247
参考文献	·····	250
第十二章	表遗传学标志与肿瘤临床早期诊断、分子分期和预后·····	256
第一节	肿瘤的表遗传学标志·····	256
第二节	表遗传学标志在肿瘤早期诊断中的应用研究·····	260
第三节	表遗传学标志在肿瘤分子分期中的应用研究·····	266
第四节	表遗传学标志在肿瘤预后中的应用研究·····	268
第五节	问题与展望·····	270
参考文献	·····	272
第十三章	表遗传学与肿瘤的预防和治疗·····	275
第一节	表遗传学与癌前疾病·····	275
第二节	表遗传学与肿瘤预防·····	279
第三节	表遗传与肿瘤治疗·····	280
第四节	存在问题与展望·····	290
参考文献	·····	290
第十四章	肺癌表遗传学·····	296
第一节	肺癌的流行病学、病因学与病理学·····	296
第二节	肺癌遗传学研究进展·····	301
第三节	肺癌的表遗传学·····	307
第四节	表遗传学在肺癌临床应用中的研究·····	311
第五节	肺癌表遗传学研究中存在的问题与展望·····	315
参考文献	·····	316
第十五章	乳腺癌表遗传学·····	319
第一节	乳腺癌的流行病学与病理特征·····	319
第二节	乳腺癌遗传学·····	322
第三节	乳腺癌表遗传学·····	326
第四节	肿瘤表遗传学研究在乳腺癌等肿瘤中的应用前景·····	336
参考文献	·····	337
第十六章	大肠癌表遗传学·····	345
第一节	大肠癌的流行病学、病因学和病理学·····	345
第二节	DNA 甲基化与大肠癌·····	348
第三节	信号通路与 DNA 甲基化·····	350
第四节	组蛋白乙酰化·····	353
第五节	展望·····	358
参考文献	·····	359
第十七章	肝癌表遗传学研究·····	363
第一节	DNA 甲基化与肝癌·····	363
第二节	染色质重塑与肝癌·····	370
第三节	microRNA 与肝癌的关系研究·····	373

第四节 结语和展望·····	375
参考文献·····	376
第十八章 胃癌表遗传学·····	382
第一节 胃癌的流行病学与病理分型·····	382
第二节 胃癌遗传学研究的重要进展·····	384
第三节 胃癌的表遗传学·····	385
第四节 胃癌表遗传学研究中存在的问题与展望·····	396
参考文献·····	397
第十九章 正常造血的表遗传学调控和恶性血液病的表遗传学异常·····	402
第一节 正常造血系统的细胞生物学特性·····	402
第二节 正常造血系统发育分化中的表遗传学调控·····	405
第三节 白血病等恶性血液病细胞中的表遗传学异常·····	415
第四节 表遗传学标记在恶性血液病临床中的应用·····	418
参考文献·····	422
第二十章 表遗传学常用检测技术·····	425
第一节 DNA 甲基化检测 ·····	425
第二节 组蛋白修饰的检测·····	435
第三节 染色质免疫沉淀技术·····	444
第四节 微 RNA (microRNA) 的研究方法 ·····	448
第五节 RNA 干扰的研究方法 ·····	451
参考文献·····	454
第二十一章 DNA 高通量检测技术及其在表遗传研究中的应用 ·····	459
第一节 DNA 芯片技术 ·····	459
第二节 用于表遗传研究的 DNA 芯片 ·····	466
第三节 新一代 DNA 测序技术 ·····	471
第四节 新一代 DNA 测序技术在表遗传学中的应用 ·····	475
参考文献·····	479
索引·····	483

第一章 概 论

明了基因对发育中个体如何发生影响，毫无疑问地将使我们对于遗传的观点进一步扩大，对于目前还不了解的许多现象也多半会有所阐明。

——摩尔根《基因论》

从1900年孟德尔揭示遗传规律论文的重新发现，至2000年人类基因组计划的基本完成，20世纪的遗传学经历了传奇、曲折和富有成果的发展；同时也积累了许多传统遗传学不能解释的遗传现象，提示需要新的理论突破。随着20世纪90年代表遗传学(epigenetics)研究取得的一系列重大进展和近年来的深入研究，这一新的遗传学分支日益受到关注，目前已成为主流生物学的重要研究领域^[1~5]。

人类基因组测序工作基本完成，进入功能基因学时代后，深入研究在各种生命过程中基因表达的调控及其在疾病发生中的异常，已成为这一领域的关键课题之一。正是在这一背景下，近十多年来表遗传学异军突起，已成为许多研究领域的前沿，包括基因转录调控、染色质结构、基因组完整性、分化与发育、肿瘤发生与防治及生殖技术安全性等，还在农业实践中有重要的意义^[1~7]。不同于传统遗传学，以DNA甲基化、组蛋白修饰为复合码的表遗传学系统已初现端倪，同时引发了对以基因为中心的一些基本理论如基因的概念、转录调节、发育和进化等的讨论。鉴于表遗传学研究在这些研究领域的重大意义，欧美诸国和日本近几年来纷纷成立相应的研究机构和研究协会，出版专业学术期刊，且学术会议不断，使其成为生命科学中的研究热点之一；同时近年来表基因组学(epigenomics)的研究亦取得了重大进展^[1,3~8]。

肿瘤是21世纪严重危害人类健康的主要疾病之一，近年来的研究表明，肿瘤是遗传病，同样也是表遗传病，癌变过程中的表遗传学改变和遗传学改变一样，可引起原癌基因的活化和肿瘤抑制基因的灭活，对肿瘤的发生、演进和转移具有重要作用；表遗传学改变可作为肿瘤早期诊断、分子分类和预后的生物学标志，在表遗传学改变过程中的关键调控分子已成为肿瘤靶向治疗的新靶的，为肿瘤防治研究的突破提供了新的契机^[5,8~12]。本章将概述和讨论表遗传学的历史渊源、发展和中译名问题，以及表遗传学基本分子机制及其在肿瘤研究中的应用和尚待解决的问题。

第一节 表遗传学的发展

一、传统遗传学的发展和存在的问题

20世纪遗传学取得了一系列重大成果，首先发现并证实了分离、自由组合和连锁与互换三大遗传规律，证明基因在染色体上呈线形排列；20世纪中叶发现DNA双螺旋结构，并通过实验证明DNA是遗传信息的载体且可进行遗传操作；20世纪末至21世纪初人类基因组计划及后续计划的实施和相继完成意义重大，一方面，大大地促进了遗

传学和整个生命科学的发展,为医学和农业等实践应用提供了新的发展空间;另一方面,新的发展未能解决传统遗传学已存在的一些重大问题,且又提出了新问题,它们结合起来对基因中心论提出挑战,提示传统遗传学理论需要修正与突破。在这一背景下,半个多世纪来表遗传学不断发展、提升,成为研究没有 DNA 序列变化的、可遗传表达改变的一门新兴遗传学分支,阐明包括“基因对发育中个体如何发生影响”等广泛的问题,补充了传统遗传学研究的不足^[1,2,4,10~12]。

长期以来,传统遗传学积累的许多不能解释的遗传现象,部分在表遗传学研究后得到阐明,成为表遗传学发展的助力。例如,基因论认为,来自双亲的所有等位基因对遗传贡献是平等的,共同决定了遗传性状的形成。而在印记基因决定性状的遗传中,不符合孟德尔规律,表现的性状取决于亲本的来源。例如,在小鼠胰岛素生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, Igf2) 基因只表达父源等位基因,而母源等位基因被印记不予表达;相反,胰岛素生长因子 2 受体 (insulin-like growth factor 2 receptor, Igf2r) 基因只表达母源而不表达父源的等位基因。另一个熟知的例子是在驴马交配中,母马与公驴生成马骡,而母驴与公马生成驴骡,两者在毛色、体形和劳动能力等方面都有明显差异,虽可有不同解释,但一般认为主要还是驴、马两性间全基因组印记不同的结果^[2,13]。

应用成体组织细胞核移植所形成的克隆胚胎具有全套基因,根据基因论应能正常发育,但实际上在胚胎发育过程中常会出现各种异常,多数在出生前天亡,少数生存的个体也可有多方面的改变。如克隆羊的体型可比正常羊大得多,还有诸多健康问题。表遗传学研究表明,这是由于未经配子发生、受精和重编程等正常生物学过程,克隆胚胎存在基因组印记等一系列表遗传学异常的结果^[2,14]。

虽然正常的基因印记丢失并没有 DNA 序列的变化,但也会引起遗传性状的改变。例如,小鼠失去 *Mest* 基因印记后,母小鼠就失去了对新生小鼠抱窝、照顾的能力。目前已明确,基因组印记性状的遗传不遵循孟德尔规律,是特定亲本等位基因差异甲基化区 (differential methylation region, DMR) 高甲基化后不表达的结果^[2,14]。

同卵双生子具有完全相同的基因组,根据基因论应发育成完全相似的两个个体,然而其约 1/3 的同卵双生子 20 岁后可出现个性和疾病易感性等的差异,并且年龄、医疗和环境因素会影响这些差异。表遗传学研究表明,这些有差异的同卵双生子,他们之间的基因组甲基化类型存在不同,测序发现 52% 的差别发生在重复区域,余下的多发生在基因启动子区,提示甲基化会对基因的表达有影响。进一步的芯片分析还表明,3 岁的双生子间基因表达的特征基本保持一致,但在 50 岁的双生子间差别已很显著。看来同卵双生子之间的差异,是在生长发育和生活过程中,随体内外环境的不同,表遗传学修饰差异积累的结果^[15,16]。

研究表明,一些肿瘤抑制基因被灭活,会增加对某些遗传性肿瘤的易感性,但在部分这类肿瘤中不能发现相关基因的任何遗传学改变,这一现象根据癌变的体细胞突变理论很难解释。表遗传学研究表明,这一部分肿瘤的肿瘤抑制基因启动子区因高甲基化而被灭活;进一步研究还表明,通常原癌基因启动子区高甲基化时基因无活性,如在体内外一些因素影响下发生脱甲基化则成为活化的癌基因。这样看来,表遗传学改变与基因突变和染色体畸变一样,可引发原癌基因的活化和肿瘤抑制基因的灭活,而这是癌变的

中心生物学过程,故有研究者认为,癌症是遗传学疾病,也是表遗传学疾病^[11,17]。

多细胞生物由各种组织类型的细胞组成,它们具有相同的基因组,每种类型的细胞仅有数千个基因有功能,它们活动所产生的特殊细胞类型的特征能在体细胞间遗传,对此传统遗传学不能提供令人信服的说明。而近年来阐明的表遗传学机制,能根据细胞所处的特定时、空条件,选择一组基因获能、另一组基因失能,来参与细胞分化的调控;同时,表遗传学机制产生的细胞记忆,保证了分化细胞特征的体细胞遗传,此时,表遗传学机制成为基因活性调控过程的关键,没有活性的基因只是一段 DNA 序列而已。因此,有人把表遗传学调控机制与受控基因的关系比喻成牵线人与木偶的关系,看来基因并不都处在中心支配地位,这对基因中心论提出了挑战^[2,4]。

人类对客观世界的认识是无穷尽的,包括对人类自身的认识。根据人类基因组计划的最新资料^[18],在人类基因组含有的约 30 亿碱基对中,仅 1% 序列编码了 20 000~25 000 个基因,人们自然会有疑问。①原估计人类基因组有 10 万个基因,实际只测出不足 25 000 个,约是果蝇的两倍,很难想象这样一小部分 DNA 序列含有充分的遗传信息,能调控人类这样复杂有机体的生长发育和生命的全过程。②人与猿的基因型编码基因仅差 1%,同样难以想象仅是如此少量编码 DNA 的差异,决定了人猿之间许多精巧和本质的差异。染色质是基因组活动的平台,因此构成染色质的、占基因组绝大部分的非编码 DNA,以及组成染色质的 RNA 和蛋白质在基因组功能中的作用应进行深入研究,而这些正是表遗传学研究的重要内容,现已取得突破性进展。③人类基因组约有 300 万单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphism, SNP),曾有学者寄希望于通过 SNP 的研究,确定一些常见病的个体易感性,迄今虽取得一些成果,但总体上没有预期那样好的关联性^[1,2,4,7,18]。

到目前为止一直被大部分学者所忽视一个重要问题,就是生物界种属以上差异性状的遗传基础是什么?例如,牛耳不同于马耳,这种性状差异的遗传是客观存在的,但目前传统遗传学的杂交和分子生物学技术都无法对其进行研究,然而这一问题的阐明,无疑会使对基因组的结构、功能及其调控的认识有很大的提升,可能涉及更高层次的表遗传学系统等问题。

综上所述,传统遗传学发展积累了许多问题,表遗传学发展在解决其中一些问题中起了很重要的作用。虽然表遗传学的发展尚处于初期,但随着研究的深入,必将促进整个遗传学科乃至生物学的发展。

二、表遗传学的发展

1. 表遗传学的历史渊源

遗传学的历史与发育和进化的探讨相关,尤其与胚胎发育研究的关系更为密切,这在历史上可追溯到 2000 多年前古希腊的伟大哲学(包括自然科学)家亚里士多德(Aristotle,公元前 384~前 322 年)对生物学许多深刻的观察与见解,他在《论动物的发生》(*On the Generation of Animal*)一书中提出 epigenesis 一词来表达他对发育的观点,后人相对于先成论(preformation),将 epigenesis 译为“后成论”,认为机体发育起源于未分化的块团,成体的各种组织结构是逐渐形成的。这就是后来构成表遗传学(epigenetics)根词之一 epigenesis 的最初来源,两者关于发育的基本思想是一脉相承

的；而先成论则认为，在卵或精子内有与成体完全一样的雏形，发育仅是简单放大^[4,19,20]。

长期以来在学术界存在对这两种发育见解的争论，即使在 17~18 世纪科学之风已兴起的西欧，由于宗教神创论思想的长期影响，学术界主流仍持先成论的观点。直到 19 世纪发现生物（包括胚胎）都是由细胞组成后，绝大多数胚胎学家才开始接受后成论的观点。

20 世纪基因中心论传统遗传学迅速发展，但近些年来一些研究者对此提出异议，认为传统遗传学忽视了对基因在复杂的细胞分化和形态发生中所起作用的研究，基因除非发生突变，实际上是世代相传不变的种系，因此认为传统遗传学与先成论相似，或是 20 世纪新形式、较精确的先决论（predeterminism）^[20~22]。有研究者在研究人类精神疾病时进一步从基因与疾病（性状）相关的特异性、强度等 5 个方面，分析研究了特定基因与复杂精神病间的关系，结果认为个别基因对精神疾病的影响是小而非特异性的，进而认为，“基因决定性状”这一先成论的概念对精神疾病并不适合^[23]。看来传统遗传学与先成论间的关系，已成为讨论的话题。

2. 表遗传学发展简史

19 世纪主流生物学家认为遗传与发育是同一个问题，1865 年孟德尔（Mendel）发

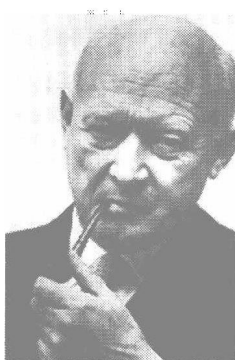


图 1-1 Conrad Hal Waddington
(1905~1975)

著名的发育生物学家、遗传学家、古生物学家和哲学家，奠定了系统生物学的基础。他的兴趣广泛，还爱好诗歌和绘画。他的大量著作保存在英国爱丁堡大学图书馆

现了遗传规律，还表明遗传和发育可分开研究，这一超前的工作因不能被同时代的科学家所理解而被忽视；20 世纪上半叶，遗传学和胚胎学分开发展，很少考虑和应用对方的成果和方法；至 20 世纪中叶，一些生物学家认识到，遗传学和发育生物学的确相关，应彼此结合起来进行研究，其中卓有成就的、通晓发育生物学和遗传学的是 Waddington（图 1-1）他于 1939 年，首先在《现代遗传学导论》一书中提出“发育是表遗传学的（epigenetic）过程”。1942 年他在一篇论文中引入 epigenetics 这一术语，认为表遗传学是生物学的一个分支，是研究基因及其产物形成表型的方式或途径（the study of the way genes and their products bring the phenotype into being）。当时另一些胚胎学家认为，在发育中细胞分化、器官形成是不需要基因丢失的结果；而 Waddington 主张分化过程是整套基因保持不变而不同组合的基因被开关即表达调控的结果，换言之，只有打开/关闭基因种类和数量上的差异^[2,4,24]。

Holliday 是一位很执着的科学家，从 1975 年直至退休后的 2006 年，不断对表遗传学进行研究、探讨。早期他认为高等生物基因的本质可从两个方面进行研究，一是基因在生物世代间的传递机制，这方面的研究已相当多；二是在从受精卵至成体发育过程中基因的作用方式，这方面研究尚少。他还首先提出，表遗传不仅在发育过程中，而且应在成体阶段研究可遗传的基因表达改变，这些信息能经有丝分裂和减数分裂在细胞和个体世代间传递，而不借助 DNA 序列的改变，也就是说表遗传是非 DNA 序列差异的核遗传^[2,4]。