



表观遗传与消化道肿瘤

邢同京◎主编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

表观遗传与消化道肿瘤

邢同京 主编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

北京

图书在版编目 (CIP) 数据

表观遗传与消化道肿瘤 / 邢同京主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2018. 6
ISBN 978-7-5189-3546-8

I. ①表… II. ①邢… III. ①消化系肿瘤—表观遗传学—研究 IV. ①R735.02

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 268756 号

表观遗传与消化道肿瘤

策划编辑: 李蕊 责任编辑: 李晴 责任校对: 张叫咪 责任出版: 张志平

出版者 科学技术文献出版社
地址 北京市复兴路15号 邮编 100038
编务部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发行部 (010) 58882868, 58882870 (传真)
邮购部 (010) 58882873
官方网址 www.stdp.com.cn
发行者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印刷者 北京虎彩文化传播有限公司
版次 2018年6月第1版 2018年6月第1次印刷
开本 787×1092 1/16
字数 309千
印张 17.25
印数 1~630册
书号 ISBN 978-7-5189-3546-8
定价 78.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

《表观遗传与消化道肿瘤》编委会

- | | | |
|-----|-----|-----------------|
| 主 编 | 邢同京 | 浙江省台州医院 |
| 副主编 | 朱克卿 | 上海兰卫医学检验所股份有限公司 |
| | 王梁华 | 海军军医大学基础医学院 |
| | 朱坚胜 | 浙江省台州医院 |
| | 林茂松 | 江苏省泰州市人民医院 |
| | 陈华忠 | 浙江省台州医院 |
| 编 委 | 王 磊 | 江苏省无锡市人民医院 |
| | 肖 丽 | 江苏省泰州市人民医院 |
| | 何一然 | 江苏省省级机关医院 |
| | 张立新 | 江苏省泰州市人民医院 |
| | 孙铭娟 | 海军军医大学基础医学院 |
| | 杨生生 | 海军军医大学基础医学院 |
| | 张小曦 | 海军军医大学长海医院 |
| | 姚真真 | 海军军医大学基础医学院 |
| | 胡 月 | 上海兰卫医学检验所股份有限公司 |
| | 油红敏 | 上海兰卫医学检验所股份有限公司 |
| | 李 莎 | 上海兰卫医学检验所股份有限公司 |
| | 孟丽娟 | 江苏省省级机关医院 |

前 言

随着人类基因组研究的不断深入，发现在基因组中，除了 DNA 和 RNA 序列以外，还有许多调控基因的信息。它们本身虽然不改变基因的序列，但是可以通过基因修饰、蛋白质与蛋白质、DNA 和其他分子的相互作用，而影响和调节遗传基因的功能和特性，并且通过细胞分裂和增殖周期影响遗传，这就是表观遗传学（Epigenetics），又称为后遗传学、实验遗传学等。表观遗传学是 21 世纪的新兴学科，具有蓬勃的生命力与广阔的发展前景，它不仅对基因表达、调控、遗传有重要作用，而且在肿瘤、免疫等许多疾病的发生和防治中具有十分重要的意义。

肿瘤的病因及发病机制复杂，在过去的十几年中，有关癌症的成因与致病机制已经转变为着眼于分子层级的探讨，“分子靶标疗法”已经使一些肿瘤患者的生存率明显提高。但目前对表观遗传修饰与肿瘤的关系及表观遗传修饰调控基因机制的认识尚处于起步阶段，因此，对表观遗传中各种因子的突变与肿瘤发生、发展相关性的研究将有助于我们了解表观遗传机制，进而指导肿瘤的治疗和新药的研制。利用表观遗传学技术，以不改变基因密码本身而影响 DNA 的辅助分子和调控机制的方式，来关闭肿瘤细胞中高度活化的异常基因，将为肿瘤的诊治提供新的方法和手段。

当前，有关肿瘤研究的表观遗传学进展日新月异，有关新知识、新技术和新方法不断涌现，对于肿瘤的防治研究和临床应用提出了新的要求。鉴于此，我们邀请了在消化道肿瘤研究和临床一线的部分专家学者就表观遗传与消化道肿瘤相关研究的基础理论、实验方法及其临床应用等进行了系统总结，力求全面阐述近年来消化道肿瘤表观遗传方面的研究成果。全书共分为 14 章，首先阐述表观遗

传学的主要研究内容,之后就表观遗传在常见消化道肿瘤中的研究进展进行总结,最后介绍表观遗传研究的常用方法和技术。希望本书能为从事消化道肿瘤相关基础和临床研究的广大工作者提供指导,推动表观遗传成果在肿瘤领域的转化和应用。

本书得到了科学技术文献出版社的大力支持和帮助,同时参考了大量的国内外文献,在此一并向他们表示衷心的感谢!由于编者水平有限,敬请广大读者批评指正,以便再版时修订。

目 录

第一章 表观遗传概述	1
第一节 表观遗传学及其发展史	1
一、表观遗传学的基本概念	1
二、表观遗传学的发展简史	2
三、表观基因组学	3
第二节 表观遗传调控的主要机制	6
一、DNA 甲基化	6
二、组蛋白修饰	8
三、染色质重塑	8
四、非编码 RNA	9
五、遗传印记	10
六、染色体失活	11
第三节 表观遗传的研究方法	11
一、DNA 甲基化研究技术	12
二、组蛋白修饰研究技术	13
第四节 表观遗传研究的应用	16
一、重大疾病发生发展中的表观遗传修饰	16
二、基于表观遗传机制的生物技术和药物研究	20
第二章 DNA 甲基化	23
第一节 DNA 甲基化	23

第二节 DNA 甲基化的机制	23
第三节 DNA 甲基化与疾病的关系	25
一、DNA 甲基化与肿瘤的关系	25
二、DNA 甲基化与其他疾病的关系	28
第三章 组蛋白修饰	32
第一节 组蛋白修饰概述	32
第二节 组蛋白修饰的分子机制	33
一、脯氨酸的异构化	33
二、SUMO 化修饰	33
三、泛素化	34
四、ADP-核糖基化	35
五、磷酸化	36
六、甲基化	38
七、乙酰化作用	41
八、HATs 的分类	42
九、GNAT 超家族	42
十、MYST 家族	42
十一、P300/CBP	43
十二、HAT 复合物	44
十三、组蛋白的去乙酰化	45
第三节 组蛋白修饰的生物学效能	47
一、组蛋白乙酰化与肿瘤	47
二、组蛋白甲基化与肿瘤	48
三、组蛋白泛素化与肿瘤	48
四、组蛋白磷酸化与肿瘤	49
五、组蛋白 ADP-核糖基化与肿瘤	49
六、总结和展望	50

第四章 染色质重塑	57
第一节 染色质重塑概述	57
一、组蛋白修饰	57
二、依赖 ATP 的染色质重塑	60
第二节 染色质重塑的生物学意义	65
一、染色质重塑与生长发育	65
二、染色质重塑与疾病	66
第五章 非编码 RNA	70
第一节 非编码 RNA 概述	70
第二节 微小 RNA 与相关临床研究	72
一、miRNA 的生物学形成过程及其作用机制	73
二、miRNA 与病毒感染	73
三、miRNA 与肿瘤	75
第三节 长链非编码 RNA	76
一、长链非编码 RNA 的功能及作用机制	76
二、lncRNA 与临床疾病	78
三、展望	80
第六章 肿瘤发生的表观遗传	82
第一节 表观遗传与肿瘤的发生机制	82
一、DNA 甲基化与肿瘤	83
二、组蛋白修饰与肿瘤	84
三、染色质重塑与肿瘤	86
四、miRNA 与肿瘤的发生	87
五、表观遗传致癌的可能机制	88
第二节 炎症诱导细胞恶性转化的表观遗传机制	88
一、肝癌：炎症和表观遗传学的重要性	89

二、肝癌发生过程中炎症反应的失调	89
三、肝癌发生过程中的表观遗传机制失调	91
四、表观遗传机制与炎症反应途径的相互作用	94
第七章 表观遗传与肿瘤的个体化诊疗	98
第一节 表观遗传与肿瘤的诊断	98
一、DNA 甲基化异常与肿瘤的诊断	99
二、组蛋白修饰异常与肿瘤的诊断	101
三、miRNA 肿瘤标志物	103
第二节 表观遗传与肿瘤的治疗	105
一、DNMTi	105
二、HDACi	107
第三节 表观遗传与肿瘤治疗效果和预后的评价	108
一、甲基化异常与肿瘤预后和疗效评价	108
二、组蛋白修饰异常与肿瘤预后和疗效评价	109
三、miRNA 与肿瘤预后和疗效评价	109
第八章 表观遗传与肝癌	113
第一节 DNA 甲基化与肝癌	113
一、DNA 低甲基化与肝癌	113
二、DNA 高甲基化与肝癌	114
三、DNA 甲基化与乙型肝炎病毒感染相关肝癌	116
四、DNA 甲基化与肝癌早期诊断	116
五、DNA 甲基化与肝癌的治疗	117
六、DNA 甲基化与肝癌预后	118
第二节 非编码 RNA 与肝癌	119
一、microRNA 与肝癌的发生发展	119
二、microRNA 与原发性肝癌的诊断	121
三、microRNA 与原发性肝癌的治疗	122

四、microRNA 与原发性肝癌的预后	123
五、microRNA 与 DNA 甲基化在原发性肝癌中的相互作用	124
第三节 组蛋白修饰及染色质重塑与肝癌	125
一、组蛋白修饰与肝癌	125
二、组蛋白乙酰化和甲基化修饰酶与肝癌	126
三、组蛋白去乙酰化酶抑制剂与肝癌	127
四、组蛋白修饰与乙型肝炎病毒感染相关肝癌	128
五、染色质重塑与肝癌	129
第九章 表观遗传与胃癌	133
第一节 DNA 甲基化与胃癌	133
一、DNA 高甲基化与胃癌	134
二、DNA 低甲基化与胃癌	140
三、DNA 异常甲基化在胃癌中的临床意义	141
第二节 非编码 RNA 与胃癌	143
一、微小 RNA 与胃癌	143
二、长链非编码 RNA 与胃癌	149
第三节 组蛋白修饰及染色质重塑与胃癌	155
一、组蛋白甲基化与胃癌	155
二、组蛋白乙酰化与胃癌	157
三、组蛋白修饰在胃癌中的应用	159
第十章 表观遗传与肠癌	163
第一节 DNA 甲基化与结直肠癌	163
一、整体基因组低甲基化	164
二、特定基因低甲基化	165
三、区域性高甲基化与结直肠癌	165
四、DNA 甲基化在结直肠癌诊治中的应用	171

第二节 非编码 RNA 与结直肠癌	173
一、miRNA 与结直肠癌	173
二、lncRNA 与结直肠癌	179
第三节 组蛋白修饰及染色质重塑与结直肠癌	184
一、组蛋白乙酰化	184
二、组蛋白甲基化	188
三、组蛋白修饰在结直肠癌治疗中的应用	190
四、总结	191
第十一章 表观遗传与食管癌	194
第一节 DNA 甲基化与食管癌	195
第二节 非编码 RNA 与食管癌	196
一、miRNA 与食管癌	197
二、lncRNA 与食管癌	198
第三节 组蛋白修饰及染色质重塑与食管癌	199
第十二章 表观遗传常用研究技术	202
第一节 DNA 甲基化研究方法	202
一、扩增法	203
二、测序法	204
三、芯片法	205
四、直接检测法	205
五、其他方法	206
第二节 非编码 RNA 研究方法	206
一、小分子 RNA 的检测方法	207
二、RNA 干扰的研究方法	209
第三节 组蛋白修饰研究方法	210
一、组蛋白的甲基化	210
二、组蛋白的乙酰化	211

三、组蛋白的磷酸化	211
四、组蛋白的泛素化	211
五、组蛋白修饰研究的基本方法	212
第十三章 DNA 高通量检测技术与表观遗传	214
第一节 DNA 芯片	214
一、简介	214
二、DNA 芯片技术原理	214
三、DNA 芯片的制备	215
四、基因芯片技术的应用	216
第二节 高通量测序技术	217
一、一代测序	217
二、高通量测序(二代测序, 下一代测序)	217
三、高通量测序仪测序的基本步骤	218
四、Illumina 公司的 Solexa 测序系统	219
五、Life Technologies 公司的 Ion Torrent 测序系统	219
第三节 DNA 芯片及高通量测序在表观遗传研究中的应用	220
一、在基因 DNA 甲基化方面的技术应用	220
二、在组蛋白修饰方面的技术应用	222
三、在小 RNA 方面的技术应用	223
第十四章 生物信息学分析方法	226
第一节 生物信息学简述	226
一、核酸序列库及基本序列分析	226
二、蛋白质序列库及基本序列分析	227
三、基因组学数据库及基本分析	228
四、核酸的常用分析方法	229
五、蛋白质的常用分析方法	229
六、常用医学相关二级数据库及分析工具	229

第二节 计算表观遗传学	230
一、DNA 甲基化的预测	230
二、组蛋白修饰的高通量分析	236
三、核小体定位的研究	237
四、印记基因的预测	239
五、表观遗传学常用软件	240
第三节 生物信息学技术与肿瘤	240
一、高通量组学大数据的特点	241
二、大数据研究中的主要工具	241
三、肿瘤大数据的数据库有助于新分子靶点的发现	242
四、寻找分子靶点的应用与挑战	243
五、大数据在肿瘤诊疗行为中的作用	243
六、利用生物信息学解决肿瘤学问题	244
七、问题与展望	257

表观遗传概述

第一节 表观遗传学及其发展史

经典遗传学认为遗传的分子基础是核酸,生命的遗传信息储存在核酸的碱基序列上,碱基序列的改变会引起生物体表现型的改变,而这种改变可以从上一代传递到下一代。然而近年来的研究表明,现代生物(包括人类在内)从祖先基因组中所获得的生长、发育和进化信息并不仅仅是基因序列。在基因的 DNA 序列不发生变化的条件下,基因表达发生的改变也是可以遗传的,从而导致可遗传的表现型变化。这种表现型变化因为没有直接涉及基因的序列信息,因而是“表观”的(Apparent),称为表观遗传变异(Epigenetic Variation),又叫表观遗传修饰(Epigenetic Modification)。由此遗传学的研究又开辟了一个新的领域——表观遗传学(Epigenetics)。

一、表观遗传学的基本概念

生物遗传信息储存于 DNA 序列之中,传统遗传学研究基于 DNA 序列改变所致基因表达水平的变化,如基因突变、基因杂合丢失和微卫星不稳定等。但是,在基因组中除了 DNA 和 RNA 序列以外,还存在许多调控基因的信息。虽然这些信息不改变基因序列,却可以通过基因修饰、蛋白质与蛋白质、DNA 与其他分子的相互作用,去影响和调节遗传基因的功能和特性,并且能够通过发育和细胞增殖过程稳定传递,这就是表观遗传。表观遗传学是指在基因的 DNA 序列不发生改变的情况下,基因的表达水平与功能发生改变,并产生可遗传表型的遗传学分支学科。表观遗传的 3 个主要特征:①可遗传性;②可逆性;③ DNA 不变。表观遗传的主要观点是,生命有机体的大部分性状是由 DNA 序列中编码蛋白质的基因传递的,但是 DNA 序列以外的化学标记编码的表观遗传密码,对于生命有机体的健康及其表型特征,同样也有深刻的影响。从根本上讲,表观遗传是

环境因素与细胞内的遗传物质之间发生交互作用的结果。

对于生物个体而言，遗传学信息提供了合成包括表观遗传学修饰在内的各种蛋白质的蓝图，而表观遗传学信息调控适当的一组表达基因及其表达的程度，即表观遗传学信息提供何时、何地和怎样地应用遗传学信息的指令。在整个生命过程中，表观遗传学机制能对激素、生长因子等调节分子传递的环境信息在不改变DNA序列的情况下做出反应。因此，遗传学和表观遗传学既相互区别，又相辅相成，共同确保生命过程的正常功能。

二、表观遗传学的发展简史

生物界存在着许多遗传学难以阐明的现象，如人体内每个细胞携带着相同的基因组，但不同的组织器官却表现不同的生物功能。又如单卵孪生子分享相同的遗传基因组，却能够显示表型上的差异或对疾病具有不同的易感性。再如肿瘤研究中发现某些基因不表达可以导致或加速肿瘤发生，有些基因不表达属于基因突变的结果，但一些基因没改变却莫名其妙地不表达了。此外，环境、饮食等外在因素可以改变人体或其他生物的外在表型，甚至可以遗传。这些反常现象长期困扰着遗传学家，提示需要新的理论突破和创新。人类基因组计划的完成，并没有能很好地解答这些困惑，相反，却又提出了新的问题。例如，为什么人与猿的编码基因仅差1%，而两者的表型差异如此之大？人类基因组中含有的30亿个碱基对仅有1%序列编码25000个左右的基因，其余碱基对就是无用的“垃圾”吗？等等，这些问题都是在后基因组时代迫切需要解决的问题。

1939年，生物学家Waddington首先在现代遗传学导论中提出了Epigenetics这一术语。1941年，Hermann发现第一种表观遗传学现象——位置效应多样性（Position Effect Variegation），即由于基因周边基因组环境的改变，引发基因可逆的灭活，通常是由于处在有转录活性常染色质区的基因，移近至无转录活性异染色质区的结果。这样因基因位置改变引发的基因失活，在相同遗传背景的细胞群体中产生不同的表型，状如花斑。1942年，Waddington提出现代Epigenetics的概念，认为基因型通过一些“偶然的、不确定的机制”决定了不同的表型。1987年，Holliday指出可在两个层面上研究高等生物的基因属性：第一个层面是基因的世代间传递的规律，这是遗传学；第二个层面是生物从受精卵到成体的发育过程中基因活性变化的模式，这是表观遗传学。1994年，Holliday又指出，基因表达活性的变化不仅发生在发育过程中，而且也发生在生物体已分化的细胞中；基因表达的某种变化可通过有丝分裂的细胞遗传下去。他进一步指出表观遗传学研究的是“上代向下代传递的信息，而不是DNA序列本身”，是一种“不以DNA序列的改变

为基础的细胞核遗传”。1999年，Wollfe把表观遗传学定义为研究没有DNA序列变化的、可遗传的基因表达的改变。2007年，Allis等在其所著的《Epigenetics》一书中，对表观遗传提出了两种定义：一种定义是表观遗传是与DNA突变无关的可遗传的表型变化；另一种定义是染色质调节的基因转录水平的变化，这种变化不涉及DNA序列的改变。2008年，冷泉港会议达成了关于表观遗传学的共识，即“染色体的改变所引起的稳定的可遗传的表现型，而非DNA序列的改变”。2013年，美国国立卫生研究院（NIH）根据表观遗传学研究方面的外延，认为表观遗传学既包括细胞或个体基因活动和表达的遗传变化，也包括在细胞转录潜在水平上稳定、长期且没有遗传的变化。

三、表观基因组学

人类基因组学计划完成之后，科学家面临十分棘手的问题是由于种内和种间基因组序列太相似以至于无法解释生命的多样性，而表观遗传DNA及其相关蛋白的化学修饰引起基因表达的那些变化，能清楚地解释更多关于这些类似的遗传密码是如何在不同细胞、不同环境条件及不同时期中独特表达的。表观基因组学是在全基因组水平上研究表观遗传学标志及其与基因表达的相互关系，即研究非DNA序列改变所导致的基因表达水平变化，如DNA甲基化修饰和组蛋白修饰与基因表达的关系等，是后基因组时代的一个重要研究领域。1999年，英国、德国和法国科学家成立了欧洲人类表观基因组协会（Human Epigenome Consortium, HEC）。2003年10月，HEC开始实施人类表观基因组计划（Human Epigenome Project, HEP）。DNA甲基化与人类发育和肿瘤疾病的密切关系，是表观遗传学研究的重要内容，HEP确定的目标是利用5年时间绘制人类基因组甲基化可变位点（Methylation Variable Positions, MVP）图谱。所谓MVP图谱是指在不同组织类型或疾病状态下，甲基化胞嘧啶在基因组DNA序列中的分布和发生频率，它是在表观基因组水平上对DNA甲基化进行精确定量分析的表观遗传学标记，对于提高人类对疾病的了解和诊断水平具有重要的实用价值。HEP的提出和实施，标志着与人类发育和肿瘤疾病密切相关的表观遗传学和表观基因组研究跨上了一个新的台阶。但是从表观基因组学（涉及基因组学与表观遗传学）的研究内容来看，除了DNA甲基化，还有很多内容，如组蛋白修饰（如乙酰化）、染色质重塑、非编码小RNA等的研究。因此，该计划并不能代表表观基因组研究的全部内容。一些国家包括美国、日本、加拿大等相继提出了各自相关的研究计划。

几乎在欧洲人类表观基因组协会提出HEP计划的同时，2003年9月，美国国立卫生研究院（NIH）下属的人类基因组研究所率先启动了“DNA元件百科全书”（Encyclopedia