



Precision
Medicine

精准医学出版工程

精准医学基础系列

总主编 詹启敏

“十三五”国家重点图书出版规划项目

表观遗传学与精准医学

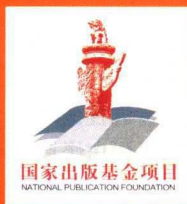
Epigenetics and
Precision Medicine

朱景德 等

著



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS



Precision
Medicine

精准医学出版工程

精准医学基础系列

总主编 詹启敏

“十三五”国家重点图书出版规划项目

表观遗传学与精准医学

Epigenetics and Precision Medicine

朱景德 等
著



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

本书汇聚了数十位活跃在第一线的国内外表观遗传学领域顶尖专家,包括2位中国科学院院士、7位国家杰出青年基金获得者及多位国家“优青”、“千人计划”专家等,全面、系统阐述了表观遗传学与精准医学研究的最新成果。本书作者结合自身的研究成果和体会,阐述了表观遗传调控的理念、机制和新技术及其在重大疾病的精准诊治方面巨大的应用前景,覆盖了DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质高级结构、非编码RNA、RNA修饰、干细胞生物学和中医药的表观遗传学等重要分支基础和转化研究成果。

本书可为从事表观遗传学基础和临床研究,有意征服重大疾病的科学工作者和临床医生提供重要参考。

图书在版编目(CIP)数据

表观遗传学与精准医学/朱景德等著. —上海:上海交通大学出版社,2017

精准医学出版工程

ISBN 978-7-313-18411-5

I. ①表… II. ①朱… III. ①表观遗传学—应用—医学 IV. ①Q3②R

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第279881号

表观遗传学与精准医学

著 者:朱景德等

出版发行:上海交通大学出版社

邮政编码:200030

出 版 人:谈 毅

印 制:苏州市越洋印刷有限公司

开 本:787mm×1092mm 1/16

字 数:515千字

版 次:2017年12月第1版

书 号:ISBN 978-7-313-18411-5/Q

定 价:318.00元

地 址:上海市番禺路951号

电 话:021-64071208

经 销:全国新华书店

印 张:30.5

印 次:2017年12月第1次印刷

版权所有 侵权必究

告读者:如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话:0512-68180638

编 委 会

总主编

詹启敏(北京大学副校长、医学部主任,中国工程院院士)

编 委

(按姓氏拼音排序)

陈 超(西北大学副校长、国家微检测系统工程技术研究中心主任,教授)

方向东(中国科学院基因组科学与信息重点实验室副主任、中国科学院北京基因组研究所“百人计划”研究员,中国科学院大学教授)

郜恒骏(生物芯片上海国家工程研究中心主任,同济大学医学院教授、消化疾病研究所所长)

贾 伟(美国夏威夷大学癌症研究中心副主任,教授)

钱小红(军事科学院军事医学研究院生命组学研究所研究员)

石乐明(复旦大学生命科学学院、复旦大学附属肿瘤医院教授)

王晓民(首都医科大学副校长,北京脑重大疾病研究院院长,教授)

于 军(中国科学院基因组科学与信息重点实验室、中国科学院北京基因组研究所研究员,中国科学院大学教授)

赵立平(上海交大学生命科学技术学院特聘教授,美国罗格斯大学环境与生物科学学院冠名讲席教授)

朱景德(安徽省肿瘤医院肿瘤表观遗传学实验室教授)

学术秘书

张 华(中国医学科学院、北京协和医学院科技管理处副处长)

《表观遗传学与精准医学》

编委会

主 编

朱景德(安徽省肿瘤医院肿瘤表观遗传学实验室教授)

编 委

(按姓氏拼音排序)

陈玲玲(中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所研究员)

陈 萍(中国科学院生物物理研究所研究员)

邓宏魁(北京大学生命科学学院教授)

杜雅蕊(中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所副研究员)

范国平(同济大学生命科学与技术学院教授)

方亚平(华中农业大学信息学院副教授)

高绍荣(同济大学生命科学与技术学院教授)

古 槿(清华大学信息科学与技术国家实验室生物信息学研究部副教授)

何 川(芝加哥大学、北京大学教授)

何祥火(复旦大学附属肿瘤医院研究员)

黄 健(上海交通大学生命科学院教授)

黄胜林(复旦大学附属肿瘤医院研究员)

贾桂芳(北京大学化学与分子工程学院副研究员)

蒋 卫(武汉大学医学研究院教授)

李国红(中国科学院生物物理研究所研究员)

李国亮(华中农业大学信息学院教授)

- 李海涛(清华大学医学院教授)
- 李 梢(清华大学信息科学与技术国家实验室生物信息学研究部教授)
- 李元元(清华大学医学院助理研究员)
- 梁琳慧(复旦大学附属肿瘤医院副研究员)
- 彭 城(华中农业大学信息学院副教授)
- 阮一骏(华中农业大学信息学院教授)
- 单 革(中国科技大学生命科学院教授)
- 沈晓骅(清华大学医学院教授)
- 孙宝发(中国科学院北京基因组研究所副研究员)
- 汪阳明(北京大学分子医学研究所教授)
- 王 栋(清华大学医学院研究员)
- 谢 兰(清华大学医学院讲师)
- 徐国良(中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所研究员,中国科学院院士)
- 杨 莹(中国科学院北京基因组研究所助理研究员)
- 杨运桂(中国科学院北京基因组研究所研究员)
- 伊成器(北京大学化学与分子工程学院研究员)
- 张 博(天津国际生物医药联合研究院副研究员)
- 张冬卉(湖北大学生命科学学院教授)
- 赵克浩(烟台大学药学院教授)
- 周 琪(中国科学院动物研究所研究员,中国科学院院士)

主编简介



朱景德，男，1950年5月出生。安徽省肿瘤医院肿瘤表观遗传学实验室，教授。主要研究方向为肿瘤与表观遗传学。1978年考入中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所攻读硕士学位，师从姚鑫教授；1980—1984年在英国格拉斯哥大学攻读细胞生物学博士学位，师从 Beatson 癌症研究所的 John Paul 教授，从事真核细胞转录调控和染色质生物学的研究。

1985—1990年担任中国科学院上海细胞生物学研究所染色质生物学课题组负责人；1990—2001年在英国三个科研单位和一个生物医药公司任高级研究人员和课题负责人，从事真核细胞基因转录调控和抗肿瘤基因治疗的研究。2001—2014年在上海市肿瘤研究所任肿瘤表观遗传学和基因治疗组负责人，从DNA甲基化的角度进行肿瘤生物学与临床以及肿瘤基因治疗方面的研究。2012年创建安徽省肿瘤医院表观遗传学实验室，开展DNA甲基化诊断和化疗耐受预期的临床技术研究。目前着重原创性的DNA甲基化诊断和融瘤腺病毒技术的转化研究。承担国家自然科学基金委、“863”、“973”、上海市科委以及国际合作和欧盟第六框架项目等科研项目。获得国家科技成果二等奖、中国科学院自然科学一等奖等多项奖励和荣誉。此外，在中国的基因组与国内和区域性乃至全球性表观基因组研究中做出重要的贡献。翻译出版了美国国家科学研究委员会编著的 *Mapping and Sequencing the Human Genome* (《人类基因组的作图与测序》，1990年，上海科学技术出版社) 等专著。任

美国癌症研究联合会(AACR)表观基因组专业委员会委员(2006—2012年)和亚洲表观遗传组学联盟的共同创建人(2006年至今)。在 *Cell*、*Nature Biotechnology*、*PLoS Biology*、*Cancer Research* 等国际学术期刊发表论文 70 余篇,获得美国专利多项。

“精准”是医学发展的客观追求和最终目标，也是公众对健康的必然需求。“精准医学”是生物技术、信息技术和多种前沿技术在医学临床实践的交汇融合应用，是医学科技发展的前沿方向，实施精准医学已经成为推动全民健康的国家发展战略。因此，发展精准医学，系统加强精准医学研究布局，对于我国重大疾病防控和促进全民健康，对于我国占据未来医学制高点及相关产业发展主导权，对于推动我国生命健康产业发展具有重要意义。

2015年初，我国开始制定“精准医学”发展战略规划，并安排中央财政经费给予专项支持，这为我国加入全球医学发展浪潮、增强我国在医学前沿领域的研究实力、提升国家竞争力提供了巨大的驱动力。国家科技部在国家“十三五”规划期间启动了“精准医学研究”重点研发专项，以我国常见高发、危害重大的疾病及若干流行率相对较高的罕见病为切入点，将建立多层次精准医学知识库体系和生物医学大数据共享平台，形成重大疾病的风险评估、预测预警、早期筛查、分型分类、个体化治疗、疗效和安全性预测及监控等精准防诊治方案和临床决策系统，建设中国人群典型疾病精准医学临床方案的示范、应用和推广体系等。目前，精准医学已呈现快速和健康发展态势，极大地推动了我国卫生健康事业的发展。

精准医学几乎覆盖了所有医学门类，是一个复杂和综合的科技创新系统。为了迎接新形势下医学理论、技术和临床等方面的需求和挑战，迫切需要及时总结精准医学前沿研究成果，编著一套以“精准医学”为主题的丛书，从而助力我国精准医学的进程，带动医学科学整体发展，并能加快相关学科紧缺人才的培养和健康大产业的发展。

2015年6月，上海交通大学出版社以此为契机，启动了“精准医学出版工程”系列图

书项目。这套丛书紧扣国家健康事业发展战略,配合精准医学快速发展的态势,拟出版一系列精准医学前沿领域的学术专著,这是一项非常适合国家精准医学发展时宜的事业。我本人作为精准医学国家规划制定的参与者,见证了我国精准医学的规划和发展,欣然接受上海交通大学出版社的邀请担任该丛书的总主编,希望为我国的精准医学发展及医学发展出一份力。出版社同时也邀请了刘彤华院士、贺福初院士、刘昌效院士、周宏灏院士、赵国屏院士、王红阳院士、曹雪涛院士、陈志南院士、陈润生院士、陈香美院士、金力院士、周琪院士、徐国良院士、董家鸿院士、卞修武院士、陆林院士、乔杰院士、黄荷凤院士等医学领域专家撰写专著、承担审校等工作,邀请的编委和撰写专家均为活跃在精准医学研究最前沿的、在各自领域有突出贡献的科学家、临床专家、生物信息学家,以确保这套“精准医学出版工程”丛书具有高品质和重大的社会价值,为我国的精准医学发展提供参考和智力支持。

编著这套丛书,一是总结整理国内外精准医学的重要成果及宝贵经验;二是更新医学知识体系,为精准医学科研与临床人员培养提供一套系统、全面的参考书,满足人才培养对教材的迫切需求;三是为精准医学实施提供有力的理论和技术支撑;四是将许多专家、教授、学者广博的学识见解和丰富的实践经验总结传承下来,旨在从系统性、完整性和实用性角度出发,把丰富的实践经验和实验室研究进一步理论化、科学化,形成具有我国特色的精准医学理论与实践相结合的知识体系。

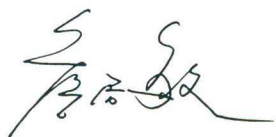
“精准医学出版工程”丛书是国内外第一套系统总结精准医学前沿性研究成果的系列专著,内容包括“精准医学基础”“精准预防”“精准诊断”“精准治疗”“精准医学药物研发”以及“精准医学的疾病诊疗共识、标准与指南”等多个系列,旨在服务于全生命周期、全人群、健康全过程的国家大健康战略。

预计这套丛书的总规模会达到60种以上。随着学科的发展,数量还会有所增加。这套丛书首先包括“精准医学基础系列”的11种图书,其中1种为总论。从精准医学覆盖的医学全过程链条考虑,这套丛书还将包括和预防医学、临床诊断(如分子诊断、分子影像、分子病理等)及治疗相关(如细胞治疗、生物治疗、靶向治疗、机器人、手术导航、内镜等)的内容,以及一些通过精准医学现代手段对传统治疗优化后的精准治疗。此外,这套丛书还包括药物研发,临床诊疗路径、标准、规范、指南等内容。“精准医学出版工程”将紧密结合国家“十三五”重大战略规划,聚焦“精准医学”目标,贯穿“十三五”始终,力求打造一个总体量超过60本的学术著作群,从而形成一个医学学术出版的高峰。

本套丛书得到国家出版基金资助,并入选了“十三五”国家重点图书出版规划项目,体现了国家对“精准医学”项目以及“精准医学出版工程”这套丛书的高度重视。这套丛书承担着记载与弘扬科技成就、积累和传播科技知识的使命,凝结了国内外精准医学领域专业人士的智慧和成果,具有较强的系统性、完整性、实用性和前瞻性,既可作为实际工作的指导用书,也可作为相关专业人员的学习参考用书。期望这套丛书能够有益于精准医学领域人才的培养,有益于精准医学的发展,有益于医学的发展。

此次集束出版的“精准医学基础系列”系统总结了我国精准医学基础研究各领域取得的前沿成果和突破,内容涵盖精准医学总论、生物样本库、基因组学、转录组学、蛋白质组学、表观遗传学、微生物组学、代谢组学、生物大数据、新技术等新兴领域和新兴学科,旨在为我国精准医学的发展和实施提供理论和科学依据,为培养和建设我国高水平的具有精准医学专业知识和先进理念的基础和临床人才队伍提供理论支撑。

希望这套丛书能在国家医学发展史上留下浓重的一笔!



北京大学副校长
北京大学医学部主任
中国工程院院士
2017年11月16日

前言

以细胞周期间期染色质或中期染色体形式存在的高等生物基因组是由遗传结构信息(遗传)的载体——DNA 序列和遗传调控/功能性信息(表观遗传)的载体——DNA 和组蛋白的共价修饰/非编码 RNA/染色质高级结构等所组成。与 DNA 序列变化无关的基因组的表观遗传信息层面活动,决定着基因转录/表型记忆的细胞世代之间高保真传递和展示谱式。表观遗传学正是研究和诠释这些信息形式及规律的学科(<https://en.wikipedia.org/wiki/Epigenetics>)。从生化本质来看,基因组转录与可遗传的表观遗传调控极度雷同,故在从转录过程及其调控的视角增进我们对生理和病理状态下生物学活动的表观遗传学机制理解的同时,需考虑到表观遗传调控的这一关键属性——“可遗传性”^[1]。

耗资 30 亿美元,历时 13 年完成人类基因组全序列测定的人类基因组计划是近代科学史中最伟大的事件之一。通过组学研究理念和技术平台,这一发现驱动性大项目使先前对以 DNA 序列为载体的传统遗传学机制在生物活动中的地位持有相悖看法的遗传学家和发育生物学家首次能在同一理论框架和语境下一起探讨“发育和疾病状态下生命活动的遗传学基础”一类的重大生物学议题。令人心生敬意的是,早在人类基因组计划启动时(20 世纪 80 年代末),计划的发起者詹姆斯·沃森(James Watson)不仅强调计划完成后对一维 DNA 序列所携带的遗传结构性信息的功能属性诠释任务的必要性和艰巨性,还认定其主要承担者将主要是习惯于小作坊式假设驱动性研究模式的实验生物学家^[2]。表观遗传现象、作用及其规律显然是此后人类基因组时代努力的核心内容。21 世纪初,人们为人类基因组计划的成功雀跃,确信通过发展和使用以 DNA 序列为基础的更为有效的诊治手段在 10 年之内能基本克服包括肿瘤在内的重大疾病威

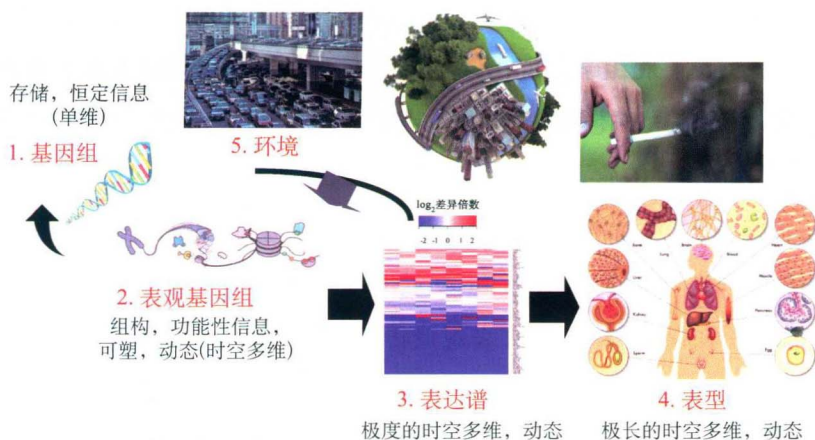
肺^[3]。再一次,詹姆斯·沃森以“后人类基因组时代”遗传学研究的热点是染色质(chromatin,基因组表观遗传信息界面的载体)的短句警醒大家^①，“生命远远不止 DNA 序列”(We are much more than DNA sequence)。

在 10 余年“后基因组时代”生命科学研究的快速发展期中,人们不仅拥有了不断在通量、精度水平上以指数量级速率继续完善的数据获取、分析、整合的技术平台,以及海量健康和疾病状态下的细胞多重基因组学数据,还成功地使用针对肿瘤驱动性 DNA 序列改变(突变、拷贝数异常和基因融合等)的诊断和治疗手段,使部分肿瘤患者明显受益。应该指出的是,这些成就并没有表明人类基因组计划领导者在人类基因组全序列测序完成时所给出的在 10 年内大幅改善重大疾病诊治方面的承诺^[4]得以兑现^[5]。在对基因组学研究理念和实践的临床价值充分肯定的前提下,美国于 2015 年率先启动^[6],中国、欧盟等多个国家和地区随后启动了以肿瘤为主要目标疾病的精准医疗计划^[7]。此计划将通过对百万健康人群和大规模肿瘤患者人群进行基因组测序为主的组学分析,更全面描述导致肿瘤等重大疾病发生的遗传异常,继而开展针对这些驱动性遗传结构性改变的诊治和预防手段的发现、复核和临床应用。值得一提的是,业内对这一“所有疾病都是 DNA 序列异常的遗传病”理念的局限性也有不少质疑^[8, 9]。肿瘤遗传学家 Vogelstein 团队从涉及数千例同卵双生子的 DNA 序列和疾病状态(24 种)的相关性研究中得出结论: DNA 序列水平上的差异对表型效应(phenotypic impact)的影响极为有限^[10]。10 多年的全基因组关联分析(GWAS)所发现的单核苷酸多态性仅能极小部分地解释疾病发病倾向(missing heritability)^[11],这一现状已驱使人们开始重视疾病的 DNA 甲基化组学变异层面的根源(表观基因组关联分析,EWAS)^[10, 12]。

高等生物的基因组是由以一维 DNA 序列形式存在的遗传结构性信息和由时空多维的 DNA 和组蛋白修饰、核小体结构、染色质高级结构等综合构成的遗传功能性信息共同组成的高度复杂的实体。个体发生是从一个受精卵增殖、分化成由约 10^{13} 个 200 余种功能迥异的细胞组成群体的成体过程。在这一过程中,同一套 DNA 序列编码遗传的结构信息在不同类型的细胞谱系呈现基因差异表达,功能化展示,继而行使生理功能

① 在 2003 年纪念 DNA 双螺旋结构发现 50 周年庆典上,詹姆斯·沃森面对《科学美国人》记者关于人类基因组计划完成后遗传学的兴奋点问题,明确地说:“The major problem, I think, is chromatin (the dynamic complex of DNA and histone proteins that makes up chromosomes). What determines whether a given piece of DNA along the chromosome is functioning, since it's covered with the histones? You can inherit something beyond the DNA sequence. That's where the real excitement of genetics is now.”^[4]。

(表型),表观遗传机制在其中起着至关重要的作用(见下图)。由 DNA 和组蛋白的共价修饰、核小体及其高级结构以及与染色质紧密结合的非组蛋白和 RNA 所组成的表观遗传信息界面不仅赋予 DNA 排序所携带的“结构性,存储性”遗传信息以功能属性,还大幅拓宽了调控基因表达/表型调控的维度、精度和可塑性。虽然,有关组蛋白修饰和非编码 RNA 所携带的有关基因表达调控信息如何从母细胞传递到子细胞^[13]的机制尚不明确,基因组的 DNA 甲基化(CpG 甲基化)状态是以半保留合成的方式确保该信息高保真地在细胞世代间传递的结论已是业内的共识。基因组表观遗传信息界面是生命体对环境因素应答的主要场所,其结构状态改变常是生命活动关键机制——基因表达/表型变化的起始事件^[14]。支持这一看法的重要证据之一是:98%以上以诱导大鼠成瘤效率为指标所确定的化学致癌物并无 DNA/RNA 致畸效应,而多对包括 DNA 甲基化在内的基因组表观遗传信息界面的组成施加直接或间接的影响(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>)。表观遗传调控机制失控也是包括肿瘤在内的疾病发生、发展的重要机制之一。因而,为了更全面、深入地认识,继而克服疾病,在传统遗传机制研究的基础上,加大表观遗传调控层面对正常和疾病状态下生命活动探讨的力度是极为必要的。



基因组、表观基因组、表达谱、表型和环境间的关系

图中描述了基因组、表观基因组、表达谱、表型和环境之间的关系。其中,基因组的表观遗传信息界面动态结构状态(表观基因组,2)维系并指导着存储在 DNA 序列中一维的遗传结构性信息(基因组,1)在时空无限多维的环境(5)下,以基因表达谱(3)/表型(4)的方式做出的反应。在此过程中,基因组结构信息也可能发生变化

随着对表观遗传机制在生命活动中重要性认知的加强,在人类基因组计划接近尾声的 20 世纪末,德国、英国和法国的 3 个学术和企业机构率先启动以绘制多个组织的 DNA 甲基化谱式为目标的人类表观基因组计划(www.epigenome.org)。之后,多个区域性的表观基因组绘制计划得以实施:美国启动的 DNA 元件百科全书计划(<https://www.encodeproject.org/>),美国国立卫生研究院发起的表观组学路线图计划(<http://www.roadmapepigenomics.org/>)以及欧洲的基因组表观遗传塑性计划(<http://www.epigenome-noe.net/>)。这些以基因组功能调控信息的载体——表观遗传信息界面的组学分析为核心内容的大项目的全面展开已大幅提高了人们认识健康和疾病状态下人类自身和模式生物基因组的表观遗传信息界面结构、活动规律及其功能内涵的能力。2010 年启动的全球国际表观遗传组学联盟(<http://ihec-epigenomes.net/>)(<http://www.cell.com/consortium/IHEC>)以 41 篇 *Cell* 及其子刊上发表的论文形式和共用数据库的方式更新了人类正常和疾病状态下的表观基因组学图谱(<http://www.cell.com/consortium/IHEC>)。在这些卓有成效的努力基础上,以绘制多个人和小鼠细胞系的时空四维染色质高级构象图谱(4D nucleosome)的项目(<http://www.4dnucleome.org>, <https://commonfund.nih.gov/publications?pid=38>)得以启动^[15]。

相对于遗传、转录和翻译水平上的研究,表观遗传学研究正处于飞速发展期。全面展开的以机制探讨和临床转化为终极目标的系统研究正在,并将会有效地推进针对疑难重症的“精准诊疗”。将组学发现、机制阐明和临床研究的整合理念在肿瘤表观遗传学研究领域中成功实施的范例包括:①结直肠癌和肺癌的 DNA 甲基化诊断方法在欧洲国家使用多年之后,获得美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)批准;②使用 FDA 批准的 DNA 甲基化抑制剂和组蛋白去乙酰化抑制剂开展的多种血液肿瘤临床研究(<http://www.fda.gov/>)。

借助“精准医学基础系列”中的《表观遗传学与精准医学》分册这一平台,我们组织了数十位活跃在表观遗传学领域的第一线专家,通过结合专家自身的研究工作和体会,向广大领域内的科研人员介绍最新的表观遗传学理念、技术和思路及其在增进人类克服疾病威胁的能力方面巨大的应用前景,以期对推动表观遗传学的发展及其在精准医学中的应用有所助益。

本书共分为 14 章,覆盖了 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质高级结构、非编码 RNA、RNA 修饰、干细胞生物学和中医药的表观遗传学等重要分支基础和转化研究成

果。具体包括：正常和疾病状态下的表观基因组学系统研究，DNA 甲基化调控与哺乳动物的发育，DNA 甲基化的化学与生物学基础，DNA 甲基化与肿瘤的精准诊疗，组蛋白修饰的化学与生物学基础，表观遗传药物与疾病的精准治疗，染色质的高级结构(一)——核小体与 30 nm 染色质纤维，染色质的高级结构(二)——三维基因组学与精准医学，基因组的暗物质——长非编码 RNA，非编码 RNA 与恶性肿瘤的精准诊疗，RNA 修饰与疾病的精准诊疗，表观遗传介导的细胞命运改变和再生医学，表观遗传重编程与疾病的精准治疗，中医药理论与实践的表观遗传学基础。

本书由笔者主持撰著，著者由中国科学院北京基因组研究所、中国科学院动物研究所、中国科学院生物化学与细胞生物学研究所、中国科学院生物物理研究所、北京大学、复旦大学、湖北大学、华中农业大学、清华大学、上海交通大学、同济大学、武汉大学、烟台大学、芝加哥大学、中国科学技术大学、天津国际生物医药联合研究院、诺华生物的研究人员组成。其中前言由朱景德执笔，第 1 章由谢兰、滕帅帅、李莎莎、王海燕、王栋执笔，第 2 章由范国平、高绍荣执笔，第 3 章由韩斌斌、李彤、李滨忠、顾天鹏、杜雅蕊、代海强、毛石清、崔庆岩、范强强、徐国良执笔，第 4 章由朱景德、黄健执笔，第 5 章由李海涛、赵帅、李元元执笔，第 6 章由赵克浩、罗霄、李海涛执笔，第 7 章由陈萍、李国红执笔，第 8 章由方亚平、彭城、阮一骏、李国亮执笔，第 9 章由陈玲玲、胡世斌、沈晓骅、罗赛、单革、陈亮、汪阳明、赵雨亭、顾凯丽执笔，第 10 章由黄胜林、梁琳慧、何祥火执笔，第 11 章由杨莹、贾桂芳、伊成器、孙宝发、何川、杨运桂执笔，第 12 章由蒋卫、邓宏魁、蔡雨生、张冬卉执笔，第 13 章由袁雪薇、毛俊杰、李玉欢、毛伊幻、李宇飞、李静、王晨鑫、吴骏、张映、周琪执笔，第 14 章由张博、谭艾迪、古瑾、李梢执笔。

书中如有疏漏、错谬或值得商榷之处，恳请读者批评指正。

朱景德

2017 年 12 月

参考文献

- [1] Berger S L, Kouzarides T, Shiekhattar R, et al. An operational definition of epigenetics [J]. *Genes Dev*, 2009,23(7): 781-783.
- [2] 美国国家科学研究委员会. 人类基因组的作图与测序[M]. 朱景德,周郑,张爱兰,译. 上海: 上海科学技术出版社,1990.

- [3] Collins F S, Green E D, Guttmacher A E, et al. A vision for the future of genomics research [J]. *Nature*, 2003,422(6934): 835-847.
- [4] Watson J D. Celebrating the genetic jubilee; a conversation with James D. Watson. Interviewed by John Rennie [J]. *Sci Am*, 2003,288(4): 66-69.
- [5] Collins F S. Genome-sequencing anniversary. Faces of the genome [J]. *Science*, 2011, 331 (6017): 546.
- [6] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015,372 (9): 793-795.
- [7] Aronson S J, Rehm H L. Building the foundation for genomics in precision medicine [J]. *Nature*, 2015,526(7573): 336-342.
- [8] Tannock I F, Hickman J A. Limits to personalized cancer medicine [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(13): 1289-1294.
- [9] Prasad V. Perspective: The precision-oncology illusion [J]. *Nature*, 2016,537(7619): S63.
- [10] Zoghbi H Y, Beaudet A L. Epigenetics and human disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016,8(2): a019497.
- [11] Eichler E E, Flint J, Gibson G, et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2010,11(6): 446-450.
- [12] Zheng S C, Widschwendter M, Teschendorff A E. Epigenetic drift, epigenetic clocks and cancer risk [J]. *Epigenomics*, 2016,8(5): 705-719.
- [13] Almouzni G, Cedar H. Maintenance of epigenetic information [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016,8(5). doi: 10.1101/cshperspect.a019372.
- [14] Feil R, Fraga M F. Epigenetics and the environment; emerging patterns and implications [J]. *Nat Rev Genet*, 2012,13(2): 97-109.
- [15] Dekker J, Belmont A S, Guttman M, et al. The 4D nucleome project [J]. *Nature*, 2017,549 (7671): 219-226.