

知识分子

● 科学 ● 文明 ● 智慧

北京市科学技术协会
科普创作出版资金资助

超越双螺旋

神奇的表现遗传密码

于文强◎主编



科学出版社

超越双螺旋

神奇的表现遗传密码

于文强◎主编

图书在版编目(CIP)数据

超越双螺旋：神奇的表现遗传密码 / 于文强主编.

—北京：科学出版社，2019.3

ISBN 978-7-03-059282-8

I. ①超… II. ①于… III. ①遗传密码—研究

IV. ①Q755

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2018）第 250736 号

责任编辑：王亚萍 / 责任校对：杨 然
责任印制：师艳茹 / 内文设计：北京八度出版服务机构

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>

天津市新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 3 月第 一 版 开本：880×1230 1/32

2019 年 3 月第一次印刷 印张：6 1/8

字数：200 000

定价：68.00 元

（如有印装质量问题，我社负责调换）

于文强

复旦大学生物医学研究院研究员、博士生导师，教育部“长江学者”特聘教授，国家“973”项目首席科学家。1989~2001年先后在第四军医大学（现为中国人民解放军空军军医大学）获得医学学士、医学硕士和医学博士学位；2001~2007年在瑞典乌普萨拉大学、美国约翰·霍普金斯大学从事博士后研究工作。目前，主要从事细胞核内miRNA的激活功能研究及全基因组DNA甲基化的精准检测，并致力于DNA甲基化在肿瘤早期诊断和预后判断中的应用；提出了NamiRNA（Nuclear activating miRNA）的全新概念和NamiRNA-增强子-基因激活新模型，构建了独特的全基因组DNA甲基化检测平台（Guide Positioning Sequencing, GPS），发现DNA甲基化调控基因表达新模式。研究成果先后发表在*Nature*、*Nature Genetics*、*JAMA*、*Genome Research*等期刊。

责任编辑：王亚萍

策划编辑：叶水送

责任印制：师艳茹

封面设计： 零创意文化
1876844894@qq.com

试读结束：需要全本请在线购买：www.ertongbook.com

序

2018年9月，美国拉斯克医学奖中的一个重要奖项授予来自洛克菲勒大学的戴维·艾利斯（David Allis）和加利福尼亚大学洛杉矶分校的迈克尔·格伦斯坦（Michael Grunstein），以表彰他们发现并阐释了影响基因表达的组蛋白修饰。近年来，表观遗传学领域应该获得诺贝尔生理学或医学奖的呼声也很高，对于希望通过某种途径来快速了解这一领域的人来说，本书是一个不错的选择。

自遗传学诞生以来，遗传突变很快就成为科学关注的焦点。1944年，美籍加拿大裔医生奥斯瓦尔德·艾弗里（Oswald Avery）等人提出DNA（脱氧核糖核酸）是遗传物质。1953年，詹姆斯·沃森（James Watson）和弗朗西斯·克里克（Francis Crick）提出DNA的双螺旋模型，让人们更关心DNA序列的变化与遗传突变的关系。

表观遗传学一词，早在DNA结构得到解析之前就被提出来了，但那时的含义与现在不同。早期时，“Epigenesis”是发育“后成论”的意思，与“Preformation（预成论）”相对立。到了20世纪40年代，英国发育生物学家康拉

德·沃丁顿 (Conrad Waddington) 提出 “Epigenetics” 一词，是指发育的全过程。如今，“Epigenetics” 一词演变为表观遗传学，是指 DNA 中核苷酸线性排列序列之外的影响遗传的变化，包括 DNA 的化学修饰、组蛋白修饰等。这一概念的含义，恐怕随着研究的深入还可能出现变化，这也是科学发展的自然过程。

2016 年 11 月 30 日，我与中国科学院生物物理所朱冰研究员（我们也曾是北京生命科学研究所的同事），在北京大学进行了一场辩论，主题是“表观遗传及其在细胞命运决定中的作用”。当天辩论有几百人到场，另有上万人在线“观战”，说明可能很多人对这一生物学问题确实感兴趣，或者是对辩论本身感兴趣。

表观遗传学中很多有趣的科学问题，可从这本书起步学习。本书先从一个新生命的诞生开始讲起，阐述其发展过程中，除了基因组信息外，还有哪些信息推动着生命的有序变化，表观遗传信息在这个过程中发挥了重要作用。其他篇章还揭示了与表观遗传相关的重要生命过程，如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、miRNA 调控、基因组印记、染色体失活等。

除此之外，在生命发展过程中，受表观遗传调控的有趣的生命现象在本书中也有所涉及，如“三色猫”背后的生物学机制等。本书还谈及表观遗传调控与疾病的关系，如与自闭症、肿瘤，甚至不孕不育症等的发生、发展密切相关。另

外，针对表观遗传药物的研发历程在本书中也有涉及，不少小分子药物可以通过靶向表观遗传修饰的蛋白来治疗疾病。可以说，这本书大体上涵盖了公众对表观遗传学关注的热点话题。

这本书的创作由复旦大学生物医学研究院于文强教授牵头策划，“知识分子”编辑部共同组织作者队伍。部分文章在“知识分子”公众号上率先发表，获得读者的认可。此次有机会同科学出版社合作，将其内容进一步完善，编撰成书，希望本书的出版可以填补我国目前针对表观遗传科学普及不足的现状。我能与各位作者一道参与其中，也是一件幸事。

饶毅

北京大学生命科学学院教授

北京脑科学与类脑研究中心主任

“知识分子”主编

Contents

目 录

序

第一篇 生命之初“新”在哪里：我们为何生而不同？

表观遗传推动着生命的有序变化 // 4

生命之初，表观遗传就已闪亮登场 // 7

新生命不同凡响的“新”意义 // 8

甲基化一降一升，彰显生命更替 // 10

新生命，新起点，探索永远在路上 // 13

第二篇 父母基因间的博弈——基因组印记

博弈胜出者——印记基因 // 19

印记基因如何博弈并在博弈中获胜？ // 21

同一印记基因缺陷，罹患两种不同疾病 // 23

印记基因是个多面手 // 25

爸爸妈妈，一个都不能少 // 28

第三篇 三色猫背后的生物学机制：X染色体失活

什么是X染色体失活？ // 37

怎样保证有且只有一条X染色体失活？ // 39

X染色体异常与哪些疾病有关？ // 42

X染色体数量异常会导致发育异常吗？ // 44

失活X染色体上的漏网之鱼 // 45

第四篇 “人小鬼大”的miRNA如何改变细胞命运?

miRNA：从抵抗衰老开始说起 // 51

“人小鬼大”的miRNA，简单与复杂的统一体 // 52

miRNA研究中的选择性无视现象 // 56

一身二任：除了抑制，还能激活 // 59

第五篇 揭开人体内“组蛋白密码”的神秘面纱

“组蛋白密码”的发现 // 67

“组蛋白密码”假说意义非凡 // 70

“组蛋白密码”解读的利器 // 72

揭开“组蛋白密码”的神秘面纱 // 76

“组蛋白密码”争论和前瞻 // 79

组蛋白修饰和DNA甲基化相辅相成 // 81

“组蛋白密码”与环境表观遗传学 // 82

第六篇 DNA与RNA：生命的信息流到底谁说了算?

RNA修饰的“面具”效应 // 89

从肥胖研究到 N^6 -甲基腺嘌呤 // 91

说没就没了的干细胞 // 92

m^6A 是病毒的“伴侣”吗? // 94

m^6A 对性别的影响 // 96

第七篇 表观遗传信息跨代遗传的“信物”：精子RNA

精子RNA的身世之谜 // 104

精子RNA与男性不育 // 106

表观遗传信息的跨代遗传 // 107

“人造”精子，精彩岂能错过？ // 109

“人造”精子的应用是否触及伦理底线？ // 110

精子RNA研究的启示 // 112

第八篇 表观遗传是如何决定细胞“身份”的？

食物改变命运 // 117

人体内功能各异的细胞是如何形成的？ // 119

细胞的“身份”丢失后会发生什么？ // 123

第九篇 “高不成低不就”的肿瘤DNA甲基化

“戴高帽”的DNA甲基化 // 130

DNA低甲基化与基因组不稳定 // 131

DNA高甲基化与抑癌基因的沉默 // 133

DNA甲基化助力癌症诊断和治疗 // 135

第十篇 人类克隆自己还有什么困难？

克隆技术是如何发展起来的？ // 146

克隆技术遇到了什么瓶颈？ // 149

自然状态下，细胞为何不可逆生长？ // 150

克隆技术的应用潜力 // 153

人类是否能克隆自己？ // 155

第十一篇 当牛顿患上自闭症，自闭症还可怕吗：自闭症研究中的表观遗传因素

闭症究竟是什么病？ // 162

自闭症病因依然成谜 // 162

表观遗传异常与自闭症 // 164

当猴子患上自闭症，离治愈还会远么？ // 165

每个人都有自闭症基因 // 167

第十二篇 表型逆转的操盘手：从男性避孕药到表观遗传药物

从一粒男性避孕药说起 // 173

表观遗传药物靶点 // 175

表观遗传药物研发进行时 // 178

表观遗传药物研发渐入佳境 // 180

后记

第一篇

生命之初「新」在哪里：我们为何生而不同？

生命既不会返老还童，也不会永葆青春，而是以一定的规律在有序地变化着。父母的遗传物质让我们获得新生，而表观遗传不仅让我们变得与众不同，同时也让生命过程精彩异常。到底新生命“新”在哪里，为什么是“新”的，以及如何完成“新的征程”，这一切都可以从生命之初的表观遗传变化中找到答案。

一个婴儿孕于母体，发育生长，最后出生，这是生命的奇迹（图 1-1），有无穷无尽的奥秘蕴藏在这一过程当中。俗话说说的“生容易、活容易、生活不容易”，那是因为有些人对生命诞生的本质不了解，其实“生”也是非常不容易的事，可谓“九死一生”。

在新生命尚未开始之前，千军万马的精子通常只有一个“幸运儿”能够与卵子成功结合，其他的精子则“出师未捷身先死”。但我们也不要羡慕那个“幸运儿”，因为这次胜利只不过是“万里长征”的第一步，受精后的一系列生命事

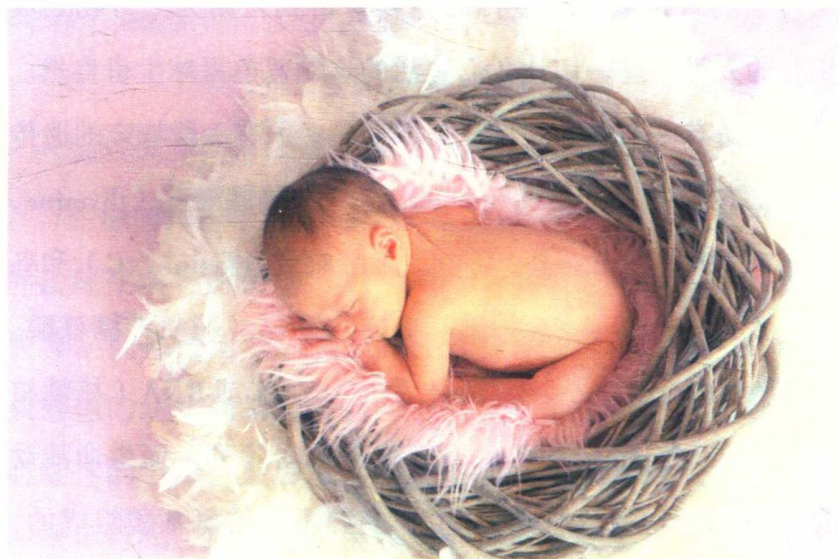


图 1-1 新生儿

件必须毫无差错地序贯发生，新生命才能得以最终形成（图 1-1）。生命的诞生是一场不容有任何差错的接力赛，稍有差池，必将“万劫不复”。

表观遗传推动着生命的有序变化

生命如此神奇，古今中外，许多人都致力于探寻生命的真谛。有多少人一遍又一遍地大声疾呼，生命究竟是什么？这看似简单，但从不同的角度又有诸多解释的问题，我们很难给出一个标准答案。然而，生命现象又无时无刻不出现在我们的周围，让我们的生活多姿多彩。从低等生物到高等生物，从肉眼看不见的细菌到郁郁葱葱的大树，从讨厌的蚊蝇到惹人爱怜的宠物，再到自诩为“万物之灵长”的人类，这一切让我们生活的这颗蓝色星球生机盎然。

生命有一个共同的特征，那就是必须有一段特定的遗传序列。它们是由腺嘌呤（adenine, A）、胸腺嘧啶（thymine, T）[或尿嘧啶（uracil, U）]、胞嘧啶（cytosine, C）和鸟嘌呤（guanine, G）4种碱基组成的DNA（脱氧核糖核酸，英文为deoxyribonucleic acid,简称DNA）或RNA（核糖核酸，英文为ribonucleic acid,简称RNA）序列。而生命活动的体现者——蛋白质，是由20多种不同的氨基酸组成的，它们构成了生命的形态。如果说遗传序列就是生命，这并

不准确，如恐龙、猛犸象等诸多生命早已灭绝，尽管人们仍在努力通过基因扩增技术尝试获得它们的DNA序列，但至今未获成功。同样，当一个生命个体死亡后，其DNA序列由于自身的稳定性，还会存在很长一段时间，这只能说明序列具有存续性，但并不代表生命现象的持续存在（图1-2）。

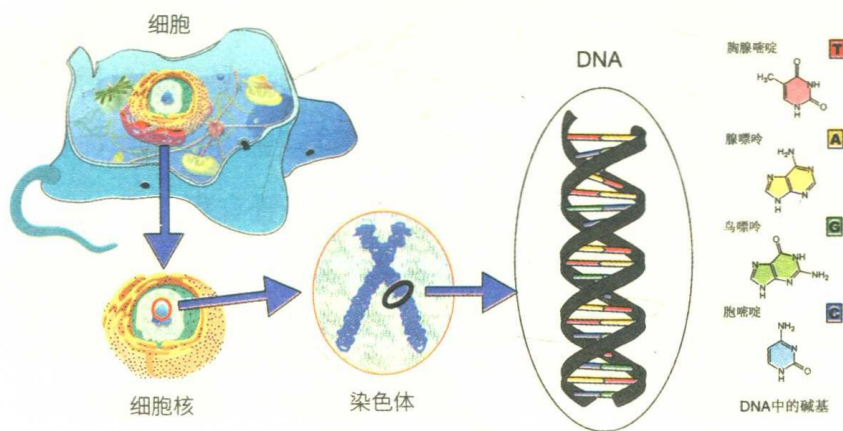


图1-2 生命的遗传物质

如果说序列不代表生命，那生命又是什么？

生命的另一个特征是有序的变化，如经历春夏秋冬，树叶由绿变黄，所谓的“一叶知秋”就是对生命变化的最好诠释。同样的道理，人从出生那天起，就要慢慢地长大，从懵懂的幼儿到朝气蓬勃的少年，从踌躇满志的青年到内心豁达的中年，最后步入白发婆婆的老年阶段。人生就是一条单行线，所谓的长生不老，只不过是美好的愿望和梦想，而返老还童或逆生长，只有在科幻电影或童话故事