

◎ 刁其玉 主编

营养遗传学 在幼畜培育中的应用

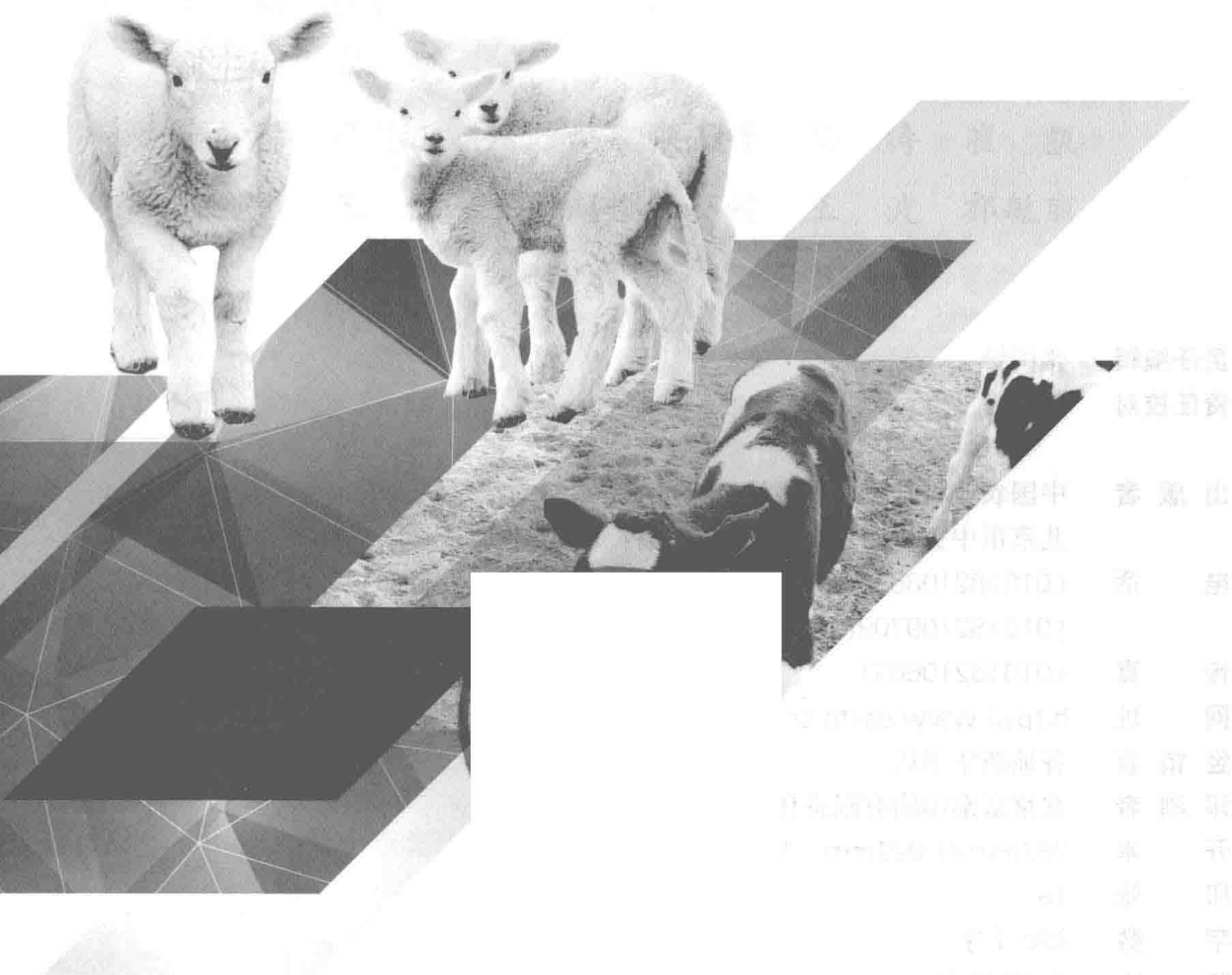


中国农业科学技术出版社

第1版 (2012) 第1次印刷

◎ 刁其玉 主编

营养遗传学 在幼畜培育中的应用



中国农业科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

营养遗传学在幼畜培育中的应用 / 刁其玉主编. —北京: 中国农业科学技术出版社, 2017. 12

ISBN 978-7-5116-3331-6

I. ①营… II. ①刁… III. ①家畜营养学-应用-幼畜-饲养管理②畜禽-动物遗传学-应用-幼畜-饲养管理 IV. ①S815.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 258250 号

责任编辑 张国锋

责任校对 贾海霞

出版者 中国农业科学技术出版社

北京市中关村南大街 12 号 邮编: 100081

电话 (010)82106636(编辑室) (010)82109702(发行部)

(010)82109709(读者服务部)

传真 (010)82106631

网址 <http://www.castp.cn>

经销者 各地新华书店

印刷者 北京富泰印刷有限责任公司

开本 787mm×1 092mm 1/16

印张 19

字数 498 千字

版次 2017 年 12 月第 1 版 2017 年 12 月第 1 次印刷

定价 80.00 元

— 版权所有 · 翻印必究 —

《营养遗传学在幼畜培育中的应用》

编写人员名单

主 编 刁其玉

副主编 崔 凯

编 者 刁其玉 屠 焰 张乃锋 马 涛 崔 凯

王 杰 王海超 张 帆 王 波 祁敏丽

前言

是什么决定动物的外貌特征、经济性状与生产性能？在历史上曾有两种解释，即“基因”和“环境”，前者被称为“孟德尔或摩尔根学派”，基因决定动物的特征性状；后者被称为“米丘林学派”，强调环境因素可以改变动物的经济性状。研究结果表明，基因在环境的作用下发挥遗传潜能，环境因素可以在动物特定的生理阶段改变遗传物质基因的表达，两者相辅相成。生物体在生长发育过程中，遗传物质不断地进行着具有时间和组织特异性的基因表达或抑制，这些过程最终引起特定蛋白的合成，发挥生物学功能。遗传选择是基于动物的基因表达决定其某一特定生产性能（如产奶量或生长速度）这一原理进行的。近年来的研究证实，基因的表达不仅受到遗传物质的控制，而且还受到外界环境因子的影响，其中一个主要来源就是日粮中的营养素。随着分子生物学技术的不断发展，越来越多与营养代谢有关的基因被克隆和鉴定，人们从分子水平上认识到营养素与动物的基因表达之间存在密切的相互作用关系，因而出现了诸如营养基因组学、营养遗传学和表观遗传学等交叉学科。

我国是世界养羊大国，绵羊、山羊饲养量位居世界首位。幼畜的培育是畜牧业产业链的关键启程点，直接关系到成年畜的生产性能和畜产品安全。幼畜的生长发育起始于精卵结合以及之后的胎儿发育期，胎儿的发育与母畜的营养状况存在直接的联系。胚胎期及出生早期是表观基因组重编程的关键时期，易受营养物质等环境因子的影响。中国农业科学院“反刍动物饲料营养”创新团队旨在研究日粮营养素对幼畜表现型调控机理的研究。在国家支撑计划、农业部行业专项的资助下，本团队已经进行了近5年的实验研究，完成了营养素、母体因素及日粮限制对羔羊表现型调控机制的初步探索，取得了理论研究和实用技术的进步。

营养遗传学在幼畜培育中的应用研究工作主要由本团队的科技人员、博士后和研究生完成，取得了一系列的研究成果。本书汇集了近几年发表的有关营养遗传学在幼畜培育中的应用研究相关的综述及研究性论文，作为一个阶段性总结，为从事营养遗传学研究的同行提供参考。

感谢为本研究做出贡献的团队成員。由于时间紧，编者水平有限，尽管我们做出很大努力，书中缺点和不足之处在所难免，敬请广大读者批评指正。

中国农业科学院饲料研究所
反刍动物饲料创新团队

首席科学家

刁其玉

2017.9.12

目 录

综 述

非孟德尔遗传模式：表观遗传学及其应用研究进展	王 杰，刁其玉，张乃锋 (3)
营养素对动物表观遗传的影响及其机制	王海超，张乐颖，刁其玉 (14)
营养素对早期断奶羔羊健康生长的调控作用	王 杰，刁其玉，张乃锋 (22)
营养素对早期断奶羔羊生长发育和生理机能的调控作用	王 杰，刁其玉，张乃锋 (30)
能量对妊娠后期母羊健康及其羔羊的影响	张 帆，刁其玉 (37)
妊娠期母体的营养调控与后代健康	张 帆，刁其玉 (46)
DNA 甲基化及营养素对其调控作用研究进展	王 波，刁其玉 (56)
微量营养素与脂肪对动物基因表达的调控作用	王 杰，刁其玉，张乃锋 (68)
丁酸和植物提取物对动物组蛋白乙酰化的影响研究	马 涛，刁其玉 (77)
维生素 A 对动物生产性能及主效基因表达调控的影响	张 帆，刁其玉 (84)
反刍动物性状表现源于遗传物质和环境营养素的调控	刁其玉，张 蓉，屠 焰 (93)
幼龄反刍动物健康培育体系构建及其科学问题	张乃锋，屠 焰，刁其玉 (103)

营 养 素

培育方式对湖羊羔羊生长发育、营养物质利用率和血清学指标的影响	王海超，张乃锋，柴建民，刁其玉 (117)
--------------------------------	-----------------------

培育方式对双胞胎湖羊羔羊肝脏基因表达的影响

..... 王海超, 张乃锋, 柴建民, 王 波, 刁其玉 (132)

蛋白水平对湖羊双胞胎公羔生长发育及肉品质的影响

..... 王 波, 柴建民, 王海超, 祁敏丽, 张乃锋, 刁其玉 (149)

蛋白水平对早期断奶双胞胎湖羊公羔营养物质消化与血清指标的影响

..... 王 波, 柴建民, 王海超, 崔 凯, 祁敏丽, 张乃锋, 屠 焰, 刁其玉 (166)

蛋氨酸水平对羔羊体况发育、消化道组织形态及血清抗氧化指标的影响

..... 王 杰, 崔 凯, 王世琴, 刁其玉, 张乃锋 (179)

饲料中蛋氨酸水平对湖羊公羔营养物质消化、胃肠道 pH 及血清学指标的影响

..... 王 杰, 崔 凯, 王世琴, 刁其玉, 张乃锋 (193)

母体因素

妊娠后期饲料营养水平对母羊和胚胎发育的影响

..... 张 帆, 崔 凯, 王 杰, 刁其玉 (209)

妊娠后期母羊饲料精料比例对羔羊初生重、生长、消化性能及血清抗氧化指标的影响

..... 张 帆, 崔 凯, 毕研亮, 刁其玉 (220)

妊娠后期母羊饲料营养水平对产后羔羊生长性能、器官发育和血清抗氧化指标的影响

..... 张 帆, 崔 凯, 王 杰, 刁其玉 (233)

日粮限制

饲料营养限制对早期断奶湖羊羔羊生长性能以及内脏器官发育的影响

..... 祁敏丽, 柴建民, 王 波, 孟春花, 陶晓菁, 张 蓉, 刁其玉, 张乃锋 (247)

饲料营养限制对羔羊肠道组织形态以及血清胰岛素样生长因子-1 和胰高血糖

素样-2 浓度的影响

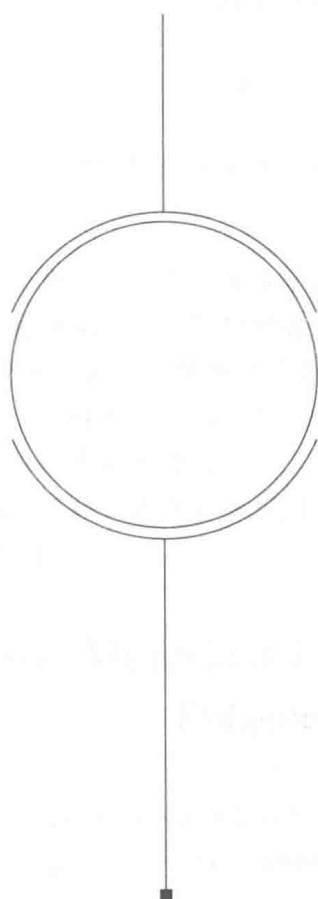
..... 祁敏丽, 刁其玉, 马铁伟, 柴建民, 王 波, 崔 凯, 王 杰, 张乃锋 (261)

饲料营养限制对断奶湖羊羔羊生长、屠宰性能以及器官发育的影响

..... 祁敏丽, 马铁伟, 刁其玉, 崔 凯, 王 波, 柴建民, 王子玉, 张乃锋 (274)

蛋氨酸限制与补偿对羔羊生长性能及内脏器官发育的影响

..... 王 杰, 崔 凯, 毕研亮, 柴建民, 祁敏丽, 张 帆, 王世琴, 刁其玉, 张乃锋 (286)



综 述

非孟德尔遗传模式：表观遗传学 及其应用研究进展

王 杰，刁其玉，张乃锋*

(中国农业科学院饲料研究所，农业部饲料生物技术重点开放实验室，北京 100081)

摘 要：为了阐明表观遗传学在人类疾病发生发展过程中的应用，首先阐释表观遗传学主要研究内容，然后对肿瘤、阿尔兹海默病、动脉粥样硬化及糖尿病等疾病过程中 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑以及非编码 RNA 等表观遗传修饰的分子机制进行了总结概括。该研究有助于进一步理解相关疾病的发病机理及其分子调控机制有重要意义。

关键词：孟德尔遗传；表观遗传学；DNA 甲基化；组蛋白修饰；染色质重塑；非编码 RNA

Non-Mendelian Inheritance Patterns: Advances in Epigenetics and Its Application

Wang Jie, Diao Qiyu, Zhang Naifeng

(Feed Research Institute of Chinese Academy of Agricultural Sciences,
Key Laboratory of Feed Biotechnology, Ministry of Agriculture, Beijing 100081)

Abstract: To clarify the application of epigenetics in the process of human disease development, research content of epigenetics was reviewed, Then the molecular regulation mechanism of DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling and non-coding RNA in the process of related diseases the human disease including cancer, alzheimer's disease, atherosclerosis, and diabetes and other diseases were reviewed. The results will help to further understand the pathogenesis of related diseases and its molecular regulation mechanism.

Key words: Mendelian inheritance; Epigenetics; DNA methylation; Histone modification; Chromatin remodeling; Non-coding RNA

基金项目：公益性行业（农业）科研专项“南方地区幼龄草食畜禽饲养技术研究（201303143）”

第一作者简介：王杰，男，1989 年出生，山东临沂人，在读硕士，研究方向为动物营养与饲料科学。通信地址：100081 北京市海淀区中关村南大街 12 号 中国农业科学院饲料研究所，E-mail: nkywangjie@163.com

* 通信作者：张乃锋，男，1974 年出生，山东济南人，副研究员，博士，研究方向为动物营养与饲料科学。通信地址：100081 北京市海淀区中关村南大街 12 号 中国农业科学院饲料研究所，E-mail: zhangnaifeng@caas.cn

引言

核酸作为生命大分子物质,其中的碱基序列贮存着大量的遗传信息。碱基序列的改变将会导致生物体表型性状的变化。随着生物技术的深入研究,研究者们还发现基因能否表达还可以通过 DNA、组蛋白或染色体水平的修饰进行调控,最终导致生物体表型性状的改变,并且这种改变可遗传到下一代。这种非 DNA 序列所贮存的遗传信息能通过有丝分裂及减数分裂由亲代传递给下一代的现象称为表观遗传,而表观遗传修饰主要通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑以及非编码 RNA 这 4 种方式来调控基因表达^[1]。同一生物个体中不同类型细胞的基因型是相同的,而它们的表型性状差异却很大,这种差异可能由外界环境的变化引起表观遗传修饰的不同造成。目前学者们一般只是通过传统指标(体重、消化率等)对表观遗传学有所认识,其确切的分子机制有待进一步的揭示。研究发现,各种表观遗传学中某一修饰水平被打乱就可能导致基因的表达异常或沉寂,从而导致机体的功能障碍或疾病的发生。在环境因素相关的疾病(癌症、炎症、代谢性疾病和神经疾病等)中表观遗传机制发挥重要作用并参与了疾病的发生及进展程度^[2]。现代研究表明,许多疾病的发生多与表观遗传修饰有关,同时表观遗传修饰下的基因表达调控也成为阐述恶性肿瘤疾病发生与病理的一个基本途径^[3-4]。对于表观遗传修饰如何借助环境因素变化来引起疾病的发生进行研究,将有助于推动表观遗传学的发展^[5]。因此,笔者就表观遗传学主要研究的内容及其在相关疾病中的应用进行了综合介绍并予以展望,旨在从分子水平上揭示表观遗传学修饰在生物体的生长发育及人类相关疾病等许多生命现象中的分子调控机制。

1 表观遗传学主要研究内容

生物体的表型性状是由基因型和环境共同决定的。因此,环境因素的改变将会影响到后代性状的改变。环境因素的改变借助 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑以及非编码 RNA 等 4 种方式进行表观遗传修饰的调控,最终达到生物体表型性状的改变。

1.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)的作用下,催化 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)作为甲基供体,将 CpG 二核苷酸中的胞嘧啶(C)选择性添加甲基后转化为 5-甲基胞嘧啶(5-mC)的一种反应^[6-7]。这种反应虽未改变核苷酸序列的构成,但通过引起 DNA 构象、DNA 稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变,最终调控生物体的特定基因的表达。在脊椎动物中,甲基基团的变化只会发生在 CpG 岛区域,此区域的胞嘧啶(C)与鸟苷酸含量丰富^[8]。在 DNA 双链中 5'-CpG-3'及其互补链中的 3'-CpG-5'中的 C 是基因组中维持甲基化的位点。而催化该反应的 DNMTs 主要有 4 种:DNMT1、DNMT3A、DNMT3B 和 DNMT3L。DNMT1 是维持甲基化酶,维持 DNA 的持续甲基化状态,可使半甲基化的双链 DNA 变成完全甲基化的双链 DNA。DNMT3 是重新甲基化酶,通过识别特异序列来识别 DNA、DNMT3A 和 DNMT3B 具有协同重新甲基化的作用,即催化非甲基化的 DNA 成为甲基化 DNA。DNMT3L 虽属于 DNA 甲基转移酶中的一种调节酶,但它并不具有甲基转移酶的活性,其主要作用是调节其他甲基转移酶的活性^[9]。持续的低甲基

化状态、诱导的去甲基化状态和高度甲基化状态为真核细胞内 3 种甲基化状态。低甲基化状态可致使染色体发生重组, 进而引起基因组的不稳定现象, 如肿瘤的发生就是通过基因组不稳定现象(基因缺失、易位等)引起的。肿瘤组织中 DNA 持续的低甲基化状态加速了癌变进程^[10-11]。表观遗传调控异常情况的出现首次是通过结肠癌患者的 DNA 总体水平处于低甲基化状态时发现的^[12]。原癌基因(c-Jun、c-Myc 及 c-Ha-Ras)的激活作用同样也可决定 DNA 甲基化状态^[13]。DNA 去甲基化分为依赖复制的被动去甲基化和不依赖复制的主动去甲基化 2 种方式^[14], 而两者的作用机制不尽相同。此外, 高度甲基化发生于特定的某一基因。细胞 CpG 岛通常处于非甲基化或者低甲基化状态, 若发生高甲基化则会抑制某一基因的表达^[14], 随后导致蛋白表达的异常。而肿瘤抑癌基因发生高度甲基化时可导致基因表达沉默, 最终使等位基因缺失或突变^[15]。

1.2 组蛋白修饰

组蛋白不仅作为真核生物染色质的基本结构蛋白, 还能作为基因表达调控的主要枢纽^[16]。目前, 组蛋白特定位点的甲基化/去甲基化、乙酰化/去乙酰化修饰属于研究最多的组蛋白翻译后表观遗传修饰类型^[17]。如组蛋白 N 端无序结构域中赖氨酸部位的乙酰基化、甲基化、泛素化和小分子泛素蛋白修饰、精氨酸残基部位的甲基化和去氨基修饰、脯氨酸的异构化和谷氨酸-聚-ADP 的核糖基化修饰以及丝氨酸和苏氨酸残基上的磷酸化修饰均为组蛋白翻译后化学修饰。不同的组蛋白氨基端修饰的组合方式构成了“组蛋白密码”^[18-19], 极大扩增了遗传密码的信息量。组蛋白折叠基序常位于 C 端, 而组蛋白尾常位于 N 端(但在组蛋白 H2A 则处于 C 端)并且约占全长的 25%^[20], 它还能与 DNA、调节蛋白和酶等相互作用, 这个结构域的第 15~38 个氨基酸残基可以发生大部分的组蛋白翻译后修饰^[21-22]。此外, 组蛋白尾在染色质组装及凝聚成高度有序结构的过程中发挥着重要作用, 而 DNA 复制、重组和转录与染色质的凝集程度有关^[23]。

组蛋白修饰最直接的作用是调控基因表达, 最终导致生物体表型性状的改变。如组蛋白甲基化多导致基因沉默, 去甲基化则相反; 乙酰化一般能激活转录, 去乙酰化则相反。除此之外, 在组蛋白的甲基化与乙酰化之间可产生复杂的生物学效应。如组蛋白去乙酰化酶 HDAC 对免疫系统可产生影响^[24]; H3K4me3、H3K9me2 对调控记忆的形成具有重要作用^[25], 并且 X 染色体失活、基因组印记及异染色质的形成与 H3K 甲基化有关; H3 乙酰化除了参与炎症反应外, 还能对依赖 ATP 的染色质重塑通过多种机制调控进行调控^[26]。H2A、H2B 泛素化对 DNA 损害有直接关联性^[27]; 而 H3S28 磷酸化与 H3K27 乙酰化不仅能激活转录, 还能拮抗聚梳基因 *polycomb* 沉默^[28]。此外, 磷酸化作为信号转导通路中重要的部分, 能与表观修饰互相作用, 共同参与细胞分裂乃至影响到细胞周期^[29]。

1.3 染色质重塑

导致染色质的结构和位置在整个细胞分裂周期中发生改变的过程, 即染色质重塑^[30]。染色质重塑与部分依赖能量供给的组蛋白修饰相关联, 导致许多蛋白-蛋白及蛋白-DNA 之间的关联受到破坏。染色质重塑在发生时, 在核小体连接处染色质丝由密集状态到染色质疏松状态, 能使启动子区中的顺式作用元件得以暴露, 为转录因子与顺式作用元件结合提供了尽可能接触的空间。2 种蛋白复合体(ATP 依赖型核小体重构复合体和组蛋白修饰复合体)介

导染色质重塑过程,前者可以通过水解作用对核小体的构型产生影响^[31],后者可以催化核心组蛋白 N 端尾部的共价修饰(赖氨酸和精氨酸的甲基化、赖氨酸的乙酰化及泛素化、谷氨酸的多聚 ADP 核糖基化等)^[32]。染色质重塑的发生还可以通过组蛋白修饰酶的作用破坏核小体之间以及组蛋白尾部与基因组 DNA 之间的相互作用而引起^[33-34];另外,经过修饰的组蛋白作为染色质特异位点的标志,为高级染色质结构的组织者及与基因表达相关的蛋白提供识别位点^[35-36]。所有 ATP 依赖型核小体重构复合体都含有 ATPase 亚基,根据亚基的同源性可分为:SWI/SNF、ISWI、CHD、INO80、Rad54 亚家族^[37]。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中发现的酵母交换型转换/蔗糖不发酵复合物(Yeast mating-type switching/sucrose non-fermenting, SWI/SNF)是第一个被确认的 ATP 依赖的重塑复合体^[38]。

1.4 非编码 RNA

非编码 RNA(noncodingRNA, ncRNA)定义为不能翻译为蛋白质的功能性 RNA 分子,有看家 ncRNA 和调控 ncRNA 之分。其中具有调控作用的 ncRNA 又可分为:短链 ncRNA 和长链 ncRNA^[39-40]。研究发现基因在表达时输出的转录本中,蛋白的编码 RNA 数量不足 1.5%,剩下的是 ncRNA^[41]。可以看出,ncRNA 在调控基因表达过程中发挥很大作用。miRNA 是长 21~25 核苷酸的单链 RNA,其中 50%定位于易发生结构改变的染色体区域^[42]。其生物合成过程中经历了 3 种形式的变化:pri-miRNA(长转录物)、pre-miRNA(约 70 nt)、成熟的 miRNA,最终变为成熟 miRNA 而发挥功能^[43-44]。miRNA 可能通过 2 种方式抑制 mRNA 翻译成蛋白质:一种是 miRNA 作为 mRNA 的直接补充序列,两者结合后通过 RISC 复合体将其降解;另一种是 miRNA 与 mRNA 序列不相匹配,miRNA 通过部分结合于 mRNA 的 3' 末端来抑制翻译不能进行^[45]。另外,miRNAs 与肿瘤的表现遗传学进程密切相关,肿瘤细胞中 miRNAs 表达水平的异常变化可能直接影响肿瘤细胞的增殖与凋亡^[46]。siRNA 来源于长的双链 RNA 分子,经 Dicer 酶剪切为 21~25 核苷酸的双链 RNA 片段,装载至 AGO 蛋白而发挥作用^[47-48]。近年来研究表明,在哺乳动物细胞中 siRNA 能介导 DNA 甲基化和组蛋白修饰,进而导致转录基因沉默^[49-50]。

2 表观遗传学与相关疾病

生物个体的表现型不仅取决于基因本身,还取决于外界环境改变条件下的表观遗传修饰。而表观修饰过程中基因错误地表达,会引起生物体代谢功能异常和各种疾病的发生,如癌症、阿尔兹海默病、动脉粥样硬化、糖尿病等。因此,适当的对表观遗传修饰进行调节将对于不同疾病的及时诊断和治疗提供重要的理论支撑。随着表观遗传学研究不断深入,正确认识各种疾病与外界环境变化所引起的表观修饰之间的联系具有深远影响。

2.1 表观遗传学与肿瘤

研究发现,由原癌基因的活化和抑癌基因的灭活所引起的细胞恶性的改变是肿瘤发生的核心生物学过程^[51]。其中,DNA 甲基化异常、组蛋白修饰、非编码 RNAs、染色质重塑均与肿瘤的发生有关^[52]。DNA 甲基化时导致的基因转录沉默会使抑癌基因、DNA 修复基因等功能丧失,最终导致生长的细胞正常分化失调以及 DNA 损伤不能修复改善,这在肿瘤的发

生和发展过程中起到了不容忽视的作用^[53],如众多恶性肿瘤(胃癌、结肠癌、乳腺癌和肺癌等)都不同程度地至少存在一个肿瘤抑制基因 CpG 岛发生甲基化。当然,也不排除 DNA 甲基化在一些特殊的启动子里能获得。在正常生物体中,甲基化的缺失或者获得,均不同程度上影响到基因功能的丧失,最终导致细胞生长过程中功能的失调和失衡^[16,54-55]。Schulz 等^[56]发现转移性前列腺癌与基因组低甲基化有关,并且染色体的不稳定性也与基因组低甲基化相关。肿瘤的发生发展与组蛋白修饰的异常也密切相关。目前,组蛋白 H3、H4 的乙酰化和甲基化修饰研究的较为集中。Lee 等^[57]报道称,在胃癌中抑癌基因 Runx 相关的转录因子 3 基因的表达抑制是由组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸残基高甲基化和组蛋白 H3 的低乙酰化导致的。林刚等^[58]报道提高组蛋白 H3 第 3 位精氨酸残基甲基化水平可抑制抑癌基因表达,进而导致肺癌的发生。Widschwendter 等^[59]报道 DNA 甲基化对恶性肿瘤的转移和预后监测影响较大。因此,深入研究肿瘤形成过程中发生的表观修饰变化,将对肿瘤的发生及早期诊断意义重大。同时肿瘤发生前期可表现 DNA 的高度甲基化,利用先进的甲基化状态检测技术对肿瘤的早期诊断颇有意义。

2.2 表观遗传学与阿尔兹海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,以神经元减少、老年斑形成及神经原纤维缠结等为特征,是老年痴呆症的最常见原因。遗传和环境等因素的相互作用会改变基因的表达以及上调多种信号传递过程中的变化,如 β 淀粉样肽(β -amyloid peptide, A β)的沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、炎症、氧化应激^[60-61]、血管因素及细胞凋亡周期异常等^[62-63],均是导致 AD 病因和发病机制复杂多变的因素。现代研究表明,基因与环境之间的相互作用在引起 AD 发生及病理变化中起到了关键性作用^[64-66]。营养物质改变、毒素产生、周围环境变化及人类的生活行为^[67],均可以在不改变基因组序列的前提下使基因表达发生改变,即表观遗传修饰水平的改变导致生物体表型性状的变化。

DNA 甲基化在阿尔兹海默病的发病中扮演重要的角色。叶酸作为重要的甲基供体,对表观遗传中 DNA 甲基化修饰具有重要作用。叶酸的缺乏将会降低生物体基因组中 DNA 甲基化水平,而叶酸的适当添加则会提高部分 DNA 甲基化水平^[68]。研究发现, β 淀粉样蛋白前体(APP)基因、 β -分泌酶(BACE)基因和早老素 1(PS1)基因均存在可以调控的 CpG 甲基化位点,这将对 AD 疾病的发生发展有影响。活体试验表明,在 APP 过表达的转基因小鼠饮食中缺乏叶酸,会使 BACE 及 PS1 基因表达上调,同时 A β 沉淀增加,最终导致认知性缺陷^[69]。在 AD 病理过程中,A β 可以介导组蛋白乙酰化。神经元细胞经 A β 处理后,H3 乙酰化水平增加明显^[70]。

2.3 表观遗传学与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是因体内脂质代谢异常所引发的心血管疾病^[71]。研究表明,DNA 甲基化修饰、组蛋白翻译后修饰和非编码 RNA 的行为都会影响 AS 的病程^[72]。DNA 低甲基化不仅能促进血管平滑肌细胞增殖及纤维沉积,还能使参加免疫和炎症反应的外周血细胞快速增殖,最终导致了 AS 的发生^[73]。在 AS 发生过程除导致整体基因组的甲基化水平降低外,异常的高甲基化可存在于部分特定基因启动子区 CpG 岛。如血管内物质(超氧化物歧化酶、雌激素受体 α 和内皮一氧化氮合成酶)的基因启动子区能出现高

度甲基化状态,这些“好”基因的启动子附近的 CpG 高度甲基化与相应基因编码产物表达水平降低有关^[74-77]。Leader 等^[78]研究表明,重度 AS 患者 *ERA* 基因甲基化程度较健康对照组明显升高,进而使血管平滑肌细胞的异常增殖及 *ERA* 蛋白表达降低,最终形成动脉硬化。组蛋白修饰酶的抑制性物质存在于部分天然食物中,如在花椰菜中的萝卜硫素起到组蛋白去乙酰化转移酶抑制剂的作用^[79]。另外,萝卜硫素能作为抗氧化剂对 Nrf2 途径间接进行表观遗传修饰的调控,类似的还有姜黄素及原儿茶醛。其中,给予小鼠 0.4% 的姜黄素,经 4 个月后发现,姜黄素不仅能减少动脉粥样硬化的损伤,还能诱导细胞黏附、内皮细胞转移等有关基因的表达调控^[80]。

2.4 表观遗传学与糖尿病

糖尿病是由遗传和环境因素相互作用而引起的以高血糖为特征的糖代谢性紊乱性疾病。临床上,常见 I 型糖尿病和 II 型糖尿病 (type II diabetes mellitus, T2DM)^[81],前者患者需要定期注射胰岛素来降低体内血糖水平^[82];后者特点是有更明显的遗传基础,成年人发病率较高、发病机制主要表现为胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷^[83]。研究发现 T2DM 的组织细胞中胰岛细胞的分化发育、胰岛细胞程序化死亡的减缓以及胰岛素基因表达的调控等诸多方面均与表观遗传修饰改变有关^[84-85]。生物体 DNA 甲基化的发生易受食物中甲基供体(蛋氨酸、叶酸及胆碱等)的影响;甲基供体的缺乏可能诱导生物体内肝脏脂肪沉积及胰岛素抵抗的发生^[86]。Ling 等^[87]报道,在 T2DM 患者胰岛中 *PPARGC1A* 基因启动子的 DNA 高甲基化将会导致 *PPARGC1A* 基因 mRNA 表达量降低及胰岛素分泌减少,说明表观遗传修饰因素在胰岛中 *PPARGC1A* 基因的表达调控中发挥作用。同样,组蛋白修饰在胰岛分泌过程中也参与调控作用。Chakrabarti 等^[84]研究发现组蛋白修饰能参与胰岛素基因表达的调控。Francis 等^[88]曾报道称胰腺-十二指肠同源盒因子 1 (pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1) 可以对胰岛素基因启动子区的 H3、H4 乙酰化和 H3K4 甲基化水平具有维持作用。

3 总结与展望

综上所述,表观遗传学不仅丰富了“中心法则”,还成为联系基因和表型之间的一个纽带。目前,表观遗传修饰水平的改变主要通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑以及非编码 RNA 等 4 种方式来调控生物体的基因表达,最终影响到表型性状的变化。虽然对这 4 种主要因素将如何影响表观遗传修饰有了一定的认识,但它们之间是否是独立影响还是互作影响研究的还不深入,还需要更进一步的研究。

此外,当外界环境发生改变时将会对表观遗传修饰水平发生改变,进而引起疾病的发生发展。表观遗传学的研究对复杂疾病发生虽有一定认识,但疾病的发生是综合作用的过程,表观遗传修饰作用与其他致病因素协同作用仍需进一步研究,其具体作用机理也有待于深入研究。因此,表观遗传对于生物表型整体的影响是不可忽视的,系统和深入地研究表观遗传学有利于揭示生物的生长、发育和人类疾病等许多生命现象的本质。

参 考 文 献

- [1] Boissonnas CC, Jouannet P, Jammes H. Epigenetic disorders and male subfertility [J]. Fertil Steril,

- 2013, 99 (3): 6 246-6 231.
- [2] Bird A. Perceptions of epigenetics [J]. *Nature*, 2007, 447 (7143): 396-398.
- [3] Gastelo-Branco G, Bannister A J. The epigenetics of cancer: from noncoding RNAs to chromatin and beyond [J]. *Brief Funct Genomics*, 2013, 12 (3): 161-163.
- [4] Toriello H V. What is new in the field of genetics [J]. *Adolesc Med State Art Rev*, 2013, 24 (1): 43-56.
- [5] Brasset E, Chambeyron S. Epigenetics and transgenerational inheritance [J]. *Genome Biol*, 2013, 14 (5): 306.
- [6] Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory [J]. *Genes Dev*, 2002, 16 (1): 6-21.
- [7] Goll M G, Bestor T H. Eukaryotic cytosine methyltransferases [J]. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74: 481-514.
- [8] Long H K, Blackledge N P, Klose R J. ZF-CxxC domain-containing proteins, CpG islands and the chromatin connection [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41 (3): 727-740.
- [9] Nelissen E C, van Montfoot A P, Dumoulin J C, et al. Epigenetics and the placenta [J]. *Human Reproduction Update*, 2011, 17 (3): 397-417.
- [10] Gokul G, Khosla S. DNA methylation and cancer [J]. *Subcell Biochem*, 2012, 61 (3): 597-625.
- [11] Lee H S, Kim B H, Cho N Y, et al. Prognostic implications of and relationship between CpG island hypermethylation and repetitive DNA hypomethylation in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 812-820.
- [12] Kamiyama H, Suzuki K, Maeda T, et al. DNA demethylation in normal colon tissue predicts predisposition to multiple cancers [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (48): 5 029-5 037.
- [13] Shao C, Sun W, Tan M, et al. Integrated, genome-wide screening for hypomethylated oncogenes in salivary gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (13): 4 320-4 330.
- [14] Ooi S K T, Bestor T H. The colorful history of active DNA demethylation [J]. *Cell*, 2008, 133 (7): 1 145-1 148.
- [15] De Faveri L E, Hurst C D, Platt F M, et al. Putative tumour suppressor gene neclin is hypermethylated and mutated in human cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108 (6): 1 368-1 377.
- [16] Waldmann T, Schneider R. Targeting histone modifications-epigenetics in cancer [J]. *Cell Biology*, 2013, 25 (2): 184-189.
- [17] Mar B G, Bullinger L, Basu E, et al. Sequencing histone-modifying enzymes identifies UTX mutations in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (8): 1 881-1 883.
- [18] Strahl B D, Allis C D. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature*, 2000, 403 (6765): 41-45.
- [19] Jenuwein T, Allis C D. Translating the histone code [J]. *Science*, 2001, 293 (5532): 1 074-1 080.
- [20] Theisen J W, Gucwa J S, Yusufzai T, et al. Biochemical analysis of histone deacetylase-independent transcriptional repression by MeCP2 [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288 (10): 7 096-7 104.
- [21] Furumatsu T, Ozaki T. Epigenetic regulation in chondrogenesis [J]. *Acta Medica Okayama*, 2010, 64 (3): 155-161.
- [22] 蒋智文, 刘新光, 周中军. 组蛋白修饰调节机制的研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009 (10): 1 252-1 259.

- [23] Wolffe A P, Hayes J J. Chromatin disruption and modification [J]. *Nucleic Acids Research*, 1999, 27 (3): 711-720.
- [24] David P F, Matthew J S. HDACs and their inhibitors in immunology: teaching anticancer drugs new tricks [J]. *Immunology and cell biology*, 2012, 90 (1): 3-5.
- [25] Gupta S, Kim S Y, Artis S, et al. Histone methylation regulates memory formation [J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30 (10): 3 589-3 599.
- [26] Nilanjana C, Divya S, Mekonnen LD, et al. Histone H3 tail acetylation modulates ATP-dependent remodeling through multiple mechanisms [J]. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39 (19): 8 378-8 391.
- [27] Jiaxue Wu, Michael S Y. Huen, Lin-Yu Lu, et al. Histone ubiquitination associates with BRCA1-dependent DNA damage response [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2009, 29 (3): 849-860.
- [28] Priscilla N, Peter C. Histone code pathway involving H3S28 phosphorylation and K27 acetylation activates transcription and antagonizes polycomb silencing [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (7): 2 801-2 806.
- [29] Banerjee T, Chakravarti D. A peek into the complex realm of histone phosphorylation [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2011, 31 (24): 4 858-4 873.
- [30] Riddihough G, Pennisi E. The evolution of epigenetics [J]. *Science*, 2001, 293 (5532): 1063.
- [31] Racki L R, Narlikar G J. ATP-dependent chromatin remodeling enzymes: two heads are not better, just different [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18 (2): 137-144.
- [32] Wang GG, Allis CD, Chi P. Chromatin remodeling and cancer, part I: covalent histone modifications [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13 (9): 363-372.
- [33] Barrett RM, Wood MA. Beyond transcription factors: The role of chromatin modifying enzymes in regulating transcription required for memory [J]. *Learn Mem*, 2008, 15 (7): 460-467.
- [34] Taverna S D, Li H, Ruthenburg A J, et al. How chromatin-binding modules interpret histone modifications: Lessons from professional pocket pickers [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14 (11): 1 025-1 040.
- [35] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. *Cell*, 2007, 128 (4): 693-705.
- [36] Li B, Carey M, Workman J L. The role of chromatin during transcription [J]. *Cell*, 2007, 128 (4): 707-719.
- [37] Gangaraju V K, Bartholomew B. Mechanisms of ATP dependent chromatin remodeling [J]. *Mutat Res*, 2007, 618 (1-2): 3-17.
- [38] Peterson C L, Herskowitz I. Characterization of the yeast SWI1, SWI2 and SWI3 genes, which encode a global activator of transcription [J]. *Cell*, 1992, 68 (3): 573-583.
- [39] Ponting C P, Oliver P L, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136 (4): 629-641.
- [40] Zaratiegui M, Irvine D V, Martienssen R A. Noncoding RNAs and gene silencing [J]. *Cell*, 2007, 128 (4): 763-776.
- [41] Mohammad F, Mondal T, Kanduri C. Epigenetics of imprinted long noncoding RNAs [J]. *Epigenetics*, 2009, 4 (5): 277-286.
- [42] Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world [J]. *Science*, 2001, 294 (5543): 797-799.
- [43] Ichimura A, Ruike Y, Terasawa K, et al. MicroRNAs and regulation of cell signaling [J]. *Febs J*, 2011, 278: 1 610-1 618.