

## 胚胎(胎儿)发育编程中的表观遗传修饰现象

黄偲璇, 徐丹, 汪晖

(武汉大学基础医学院药理学系, 武汉 430071)

**[摘要]** 胚胎(胎儿)发育是遗传信息和环境因素相互作用的编程过程。表观遗传是指由非 DNA 序列改变引起的、可遗传的基因表达水平的改变,它主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、RNA 调控和染色质重塑等现象。表观遗传通过调控基因表达参与发育编程,如早期发育重编程、基因组印记、X 染色体失活和组织分化等事件。当胚胎(胎儿)发育编程受到了饮食或环境因素的影响,表观遗传修饰可发生改变,从而影响其表型,甚至增加成年疾病的易感性。

**[关键词]** 发育编程; 表观遗传修饰; 饮食因素; 环境因素; 成年疾病

**[中图分类号]** Q75 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2008)04-0291-06

## Epigenetic modifications during developmental programming of embryo and fetus

HUANG Cai-xuan, XU Dan, WANG Hui

(Department of Pharmacology, Basic Medical School of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

**[Abstract]** The development of embryo and fetus is a programmed process by which one's genotype interacts with the environment to produce its phenotype. Epigenetics refers to the heritable changes in gene expression without any alteration in DNA sequence. The main epigenetic mediators including DNA methylation, histone modification, non-coding RNAs, chromatin remodeling and so on. By controlling of gene expression, epigenetic modifications play an important role in development programming, such as reprogramming of early development, genomic imprinting, X chromosome inactivation and tissue differentiation. Once the developmental programming of embryo and fetus is disturbed by diet or environmental factors, epigenetic modifications can be changed, the phenotype of the offspring will be then altered. Even worse, the susceptibility of adult diseases in one's later life can be increased.

**[Key words]** developmental programming; epigenetic modification; dietary factors; environmental factors; adult disease

[Int J Pathol Clin Med, 2008,28(4):0291-06]

表观遗传(epigenetics)是指由非 DNA 序列改变引起的、可遗传的基因表达水平的改变<sup>[1]</sup>,是遗传学信息的补充和外延。最近,科学家们选取多种转录因子(如 Oct4, Sox2, c-Myc, Nanog)构建出基因四联体,通过病毒载体导入鼠胚、人胚的成纤维细胞中,

诱导基因组表观遗传重编程,使这些单能细胞改造成为与胚胎干细胞相似的诱导性多能干细胞<sup>[2-3]</sup>,这是干细胞领域具有跨时代意义的研究成果。表观遗传还能参与个体表型的建立,如同卵双生子的基因组序列完全相同,但长大后往往在性格、健康和疾病

收稿日期:2008-03-10 修回日期:2008-04-15

作者简介:黄偲璇(1986-),女,湖北武汉人,临床医学八年制学生,主要从事发育毒性研究。

通讯作者:汪晖,E-mail: clbwhcbd-yl@163.com

基金项目:国家自然科学基金(30672566) This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (30672566).

易感性方面存在很大差异,很大程度上要归结于表观遗传对不同基因表达的调控。胚胎(胎儿)发育是遗传信息和环境因素相互作用而产生特异表型的编程过程,具有很强的可塑性。研究胚胎(胎儿)发育编程中表观遗传修饰现象,对于阐明影响出生缺陷发生的遗传和环境因素及其发生机制有着重要意义。

## 1 表观遗传修饰机制

真核细胞内存在着一个由 DNA 甲基化、组蛋白修饰、RNA 调控和染色质重塑等表观遗传修饰组成的网络系统,它影响着转录稳定性、DNA 折叠、核小体定位、染色质凝聚乃至核的构建,对基因在组织和细胞中的特异性表达起着重要的调控作用。

**1.1 DNA 甲基化** DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转移酶(DNA methylation transferases, DNMTs)的催化作用下,将 S-腺苷甲硫氨酸上的甲基转移到胞嘧啶第 5 位碳原子上,形成 5-甲基胞嘧啶。DNA 甲基化主要发生在 CpG 岛,CpG 岛是人类基因组 CpG 二核苷酸富含序列,大小 100 ~ 1 000 bp,它与 56% 的编码基因相关。一般 DNA 甲基化会通过干扰转录因子与识别位点结合和招募组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)形成辅助阻遏复合物,使基因沉默而抑制其表达,而去甲基化则使沉默的基因重新激活。DNA 甲基化是目前研究最多的表观遗传修饰现象。

**1.2 组蛋白修饰** 核小体是真核细胞染色质的基本组成单位,其具有的四组蛋白(H2A, H2B, H3 和 H4)形成了八聚体核心,组蛋白尾部可发生乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化等多种共价修饰,这些修饰信息组成了能控制基因转录的组蛋白密码。组蛋白乙酰化状态取决于 HATs 和 HDACs 的动态协调,HATs 使组蛋白赖氨酸发生乙酰化,局部 DNA 与组蛋白八聚体解开缠绕,各种转录因子与 DNA 序列特异性结合,促进转录;相反,HDACs 可降低组蛋白乙酰化水平,使染色质紧缩,限制了转录因子与 DNA 结合,从而抑制转录。组蛋白甲基化作用多发生于组蛋白 H3 和 H4 的赖氨酸和精氨酸上,既可以与基因转录抑制有关,也可以与基因转录激活相关。

**1.3 RNA 调控和染色质重塑** 在真核生物中,除 mRNA 以外的所有 RNA 均称为非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)。它们种类繁多,功能各异。

长链 ncRNA(大于 10 000 bp)如 Xist RNA 启动了早期胚胎 X 染色体的失活;端粒酶 RNA 参与端粒酶的组成,是细胞分裂时期染色体末端合成的模板,与细胞衰老进程密切相关。而 22 ~ 25 bp 的微小 RNA(micro RNA, miRNA)和小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)是真核细胞基因表达的主要调控因子,都能参与 RNA 介导的沉默复合物(RNA induced silence complex, RISC)形成,该复合物会结合到靶 mRNA,使其序列降解或翻译抑制,是生物体内诱导基因沉默的必要条件。染色质重塑是指在能量驱动下核小体发生置换或重新排列,它改变了染色质在该区域的紧密程度,影响转录因子接近及与 DNA 的结合,从而调控基因的转录过程。

## 2 发育编程中的表观遗传事件

**2.1 早期发育重编程(early developmental reprogramming)** 哺乳动物发育过程中,表观遗传学标记维持着稳定的基因表达。然而,基因组会发生表观遗传学重编程。正常人体在发育早期会发生两次表观遗传学重编程,主要以 DNA 甲基化改变为主。这对激活细胞的全能性有重大意义<sup>[4]</sup>。具体过程如下:父母双方在胚胎发育时其配子(精子或卵子)发生首次表观遗传学重编程,原生殖细胞从胚外中胚层向生殖嵴迁移时(胚胎第 11.5 ~ 12.5 天)基因组广泛地去甲基化,清除父母的基因组印记(genomic imprinting)。此后,又重新建立表观遗传标记和印记,这个过程在男性要持续到前精原细胞期(胚胎第 18 天),在女性要持续到成熟卵子排出前才结束;第二轮重编程开始于受精卵植入前期,在受精后的早期细胞周期里,父母来源的基因组分别发生主动和被动的去甲基化,但都不影响重新建立的印记。到了囊胚期,分化出的内细胞群(体细胞)和滋养层(胚外组织)开始了不同程度的重新甲基化,移除已有的表观遗传标记,分别建立胚胎和胎盘的 DNA 甲基化模式<sup>[5]</sup>。

**2.2 基因组印记** 基因组印记又称遗传印记,是指亲代来源染色体上的等位基因差异表达,即两个亲本等位基因中一方表达,另一方沉默的现象。因为来自双亲的同源染色体或等位基因在功能上存在差异,不同性别的亲本传给子代时可引起不同的表型。在哺乳动物中,印记建立于配子形成期,并持续到出生后。但在后代自身配子发生时,上代的印记会被清除,重新形成自身的印记标记,其中任何一个

环节出现错误都可能导致胚胎发育异常<sup>[6]</sup>。分布于染色体不同部位的印记控制区(imprinting control region, ICR)调控着印记的形成,不同印记区的调控方式各不相同:在某些区域,ICR 组装成绝缘子,干扰启动子和增强子的相互作用;而在另一些区域,则涉及到 RNA 调控机制。DNA 甲基化、组蛋白修饰等对印记形成十分重要。哺乳动物中的一些印记基因(如 IGF2 和 H19)与胚胎、胎盘的发育有关,这些基因对于胎儿的大小及存活率有着重要的影响<sup>[7]</sup>。父母印记基因矛盾假说(parent conflict hypothesis)认为,父系表达基因能促进胚胎发育,加速子代生长;而母系表达基因则限制胚胎发育,减缓后代生长速度。父母系基因在后代发育中相互拮抗,以维持发育的平衡<sup>[8]</sup>。

**2.3 X 染色体失活** 哺乳动物雌雄性个体中 X 染色体的数目不同,需要以一种方式来解决 X 染色体数量上的差异。在雌性哺乳动物中,两条 X 染色体有一条是失活的,称为 X 染色体失活。X 染色体失活的选择和起始发生在胚胎早期(人胚第 16 天),由 X 失活中心(X-inactivation center, Xic)控制,属于一种反义转录调控模式。Xic 存在着 X 染色体失活特异性转录基因,当失活的命令下达时,该基因就会产生一个 17 kb 的 ncRNA(Xist RNA),与 X 染色体结合而引发失活。X 染色体失活既是随机也是恒定的,失活一经建立,所有子细胞均失活于相同来源的 X 染色体。大量证据显示,X 染色体失活状态的维持具有多种机制,如 DNA 甲基化、组蛋白去乙酰化等,但各机制对沉默的贡献以及彼此间的相互作用还有待进一步研究。

**2.4 组织分化中的表观遗传调节** 胚胎要从具有无限分化潜能的全能干细胞逐渐成为各种高度分化的细胞,以构成各司其职的组织和器官,维持机体的完整功能。但所有体细胞拥有同一套基因组,它们是如何完成复杂的分化过程的呢?表观遗传修饰能调节转录,它在组织分化过程中发挥了重要作用。Hox 基因编码对胚胎发育有重要作用的转录因子。近来研究发现,组蛋白去甲基化酶(histone demethylases)可移除 Hox 启动子区的组蛋白赖氨酸甲基化抑制标记(H3K27me3/me2)<sup>[9]</sup>,这是 Hox 在全能胚胎干细胞中沉默而在胚胎形成时却快速活化的原因之一。而 DNA 甲基化则使特殊序列如多能性相关基因和转座子出现持久、稳定地沉默。不仅如此,近

年大量的研究表明,miRNA 在细胞分化、组织发生过程中的作用也不可小视。

### 3 影响表观遗传修饰的因素

目前发现在胚胎(胎儿)发育编程中,影响表观遗传修饰的主要因素有饮食和环境两大方面。膳食中的甲基供体及辅助因子(如叶酸、胆碱和维生素 B12)参与了机体 S-腺苷甲硫氨酸底物的甲基化,可通过影响 DNA 甲基化而改变基因表达,在母鼠产前和产后的饮食中加入甲基供体均会增加子代亚稳态等位基因 A<sup>VY</sup>/a 的甲基化,改变小鼠毛色<sup>[10]</sup>。宫内暴露于高脂饮食的 Sprague-Dawley 子代大鼠乳腺中雌激素受体  $\alpha$ (estrogen receptor, ER)启动子区低甲基化,使 ER 过表达,从而增加肿瘤发病率<sup>[11]</sup>。母亲膳食中植物雌激素也可影响子代,如大鼠发育早期暴露于牛尿酚和拟雌内酯可使胰腺 c-H-ras 基因启动子超甲基化<sup>[12]</sup>;母鼠饮食中补充 5',4'-三羟基异黄酮同样也能修饰胚胎基因组,改变子代 A<sup>VY</sup>小鼠的毛色,并降低肥胖的发生<sup>[13]</sup>。妊娠期低蛋白饮食大鼠子代的肝内糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和过氧化物酶体增殖物活化受体  $\alpha$ (peroxisomal proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )的启动子甲基化程度降低,其表达量均增加<sup>[14-15]</sup>,其中 PPAR $\alpha$  与脂肪代谢关系密切,可能与成年发生高血压和脂质代谢紊乱相关。

环境因素主要包括金属、药物及环境污染物。锌参与甲基化化合物的生成与调节,也参与 DNMT 和 HDAC 等修饰酶的构成。重金属如三价铬的暴露,使父系基因组表观遗传修饰改变,增加子代癌症发生<sup>[16]</sup>。母亲在孕期服用长效雌激素己烯雌酚干扰了子代生殖管道的分化,增加阴道癌发病率。小鼠产前暴露于乙烯雌酚,导致了其肝脏重量增加和核糖体基因高甲基化<sup>[17]</sup>。新生儿暴露于乙烯雌酚的雌性小鼠,子宫中乳铁蛋白基因启动子 CpG 位点及 c-fos 基因 4 号外显子发生去甲基化。此外,在胚胎期或新生儿经乙烯雌酚处理雄性小鼠的附睾中发现多个位点发生不同程度的基因组 DNA 甲基化改变<sup>[18]</sup>。已经研究发现,乙烯雌酚的不利影响能跨越世代传递,但具体过程仍有待进一步研究。环境污染物抑制胚胎发育也存在异常表观遗传修饰。植入前的小鼠胚胎若暴露于 2,3,7,8-四氯苯二恶英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD),胎儿生长将会受到抑制,这与印记基因 IGF2 和 H19 的甲基化

改变有关<sup>[19]</sup>。TCDD还诱导人体正常乳腺上皮细胞的组蛋白修饰改变<sup>[20]</sup>。其他环境污染物如邻苯二甲酸酯和多氯联苯,也可能通过改变DNA甲基化,干扰生殖系统发育或诱发肿瘤。

#### 4 发育编程改变的表观遗传学解释

出生体质量是衡量胚胎(胎儿)发育的基础指标,能反映其所受营养供应的情况。Barker通过总结大量低出生体重儿的流行病学调查结果,提出了成年疾病的发育起源(developmental origins of adult disease),认为胚胎和儿童时期的发育不良会导致成年后心血管疾病的发病率增高<sup>[21]</sup>。“节俭表型(thrifty phenotype)”假说解释了这个现象:即在胚胎(胎儿)发育时期个体的表型可塑性很强,若缺乏营养或代谢异常,胎儿会对其代谢方式进行改造,产生适应于低营养等恶劣环境的“节俭表型”<sup>[22]</sup>,成年后若面对营养富足的环境,这种表型则会扰乱代谢,导致疾病的发生<sup>[4]</sup>。表观遗传修饰在这种适应表型的建立过程中起到了关键作用。

研究者们对结扎孕鼠双侧子宫动脉导致宫内发育迟缓的子代大鼠进行检测,发现多处器官出现了表观遗传修饰的改变。例如在肝脏,由于叶酸-甲硫氨酸代谢受到影响,肝脏基因组DNA甲基化持续降低,组蛋白乙酰化水平大幅提高<sup>[23]</sup>。其中H3K9的乙酰化变化影响了它与过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma$ 协同刺激因子-1(PPAR- $\gamma$  coactivator, PGC-1)及肉碱棕榈酰转移酶I(carnitine-palmitoyl-transferase I, CPTI)基因启动子的结合,导致后两者表达量的改变。而PGC-1和CPTI分别在肝葡萄糖产生和脂肪酸 $\beta$ 氧化中起重要作用<sup>[24]</sup>;在肾脏,p53启动子甲基化程度明显降低,使p53基因表达量增加,解释了肾凋亡和肾小球数量的减少<sup>[25]</sup>;在胰岛, $\beta$ 细胞中甲基化CpG结合蛋白2(methyl CpG binding protein 2, MeCP2)与Pdx-1基因的启动子区结合,诱发表观遗传学级联反应,抑制了Pdx-1的表达,使胰腺发育不全,增加了2型糖尿病的易感性<sup>[26]</sup>;在脑内,发现DNMT1, MeCP2和HDAC1的表达量均发生变化,而且海马内的H3K14以及室周白质内的H3K9乙酰化水平有性别特异性改变,推测海马的异常可能诱发神经内分泌重编程,使个体表型异常<sup>[27]</sup>。

母亲围产期行为对新生儿神经系统发育的影响也与表观遗传修饰密切相关。研究已证实,大鼠产

后1周内对子代的呵护行为(如舔弄、理毛与弓背照抚)可增加海马GR的去甲基化,使子代的海马GR高表达、不易产生恐惧,同时下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴应激反应适度<sup>[28-29]</sup>。近年来,科学家针对经常舔弄、理毛与弓背照抚母鼠的子代海马GR做了进一步研究发现,GR启动子外显子1<sub>7</sub>序列的甲基化显著降低,染色质被活化,H3K9乙酰化水平随之提高,神经生长因子诱导蛋白A(nerve growth factor inducible clone A, NGFI-A)与GR的结合量增多。海马GR这种甲基化状态的改变发生于出生后第1周,一直维持到成年。进一步将习惯呵护子代的母鼠和极少呵护子代的母鼠所生产的小鼠进行交叉喂养,母亲行为带来的表观遗传修饰改变则会逆转。提示了GR甲基化状态、GR表达和母亲行为对子代应激反应的影响三者之间存在着因果联系<sup>[30]</sup>。

#### 5 发育编程中的表观遗传相关疾病

调控表观遗传修饰的基因若发生突变可导致发育异常,如DNMT3b基因突变可引起免疫缺陷、着丝粒不稳定及面部异常(immunodeficiency, centromeric region instability and facial anomalies, ICF)综合征,患者表现为免疫系统缺陷和发育畸形;MeCP2基因的突变使甲基化DNA识别异常,引发Rett综合征,此类患者儿童时期即可出现神经系统发育的损伤。一些基因受到异常表观遗传修饰时,也会导致个体患病。目前已经发现基因组印记异常与多种人类遗传综合征有关,如Prader-Willi综合征和Angelman综合征,它们都是由于基因印记失活导致的神经发育迟缓性疾病。

由于遗传的不稳定性,由遗传决定的表观遗传机制对于营养和环境是非常敏感的。一些常见的成年疾病如代谢综合征,被认为在发育编程早期曾受到异常表观遗传修饰的影响,且由于错误修饰随年龄增加在体内不断累积,受累程度也会逐渐加重。研究证实,在糖尿病和肥胖等代谢综合征患者中经常出现基因组印记变化,并且DNA甲基化错误的不断积累,会使调节葡萄糖水平的多种因子反应性降低,从而恶化2型糖尿病<sup>[31]</sup>。孕期限制蛋白摄入或外源物暴露引起子代代谢综合征发生风险的增高存在着隔代遗传效应<sup>[32-33]</sup>。

#### 6 前景展望

研究胚胎(胎儿)发育编程中的表观遗传修饰

现象,可以提高动物克隆及胚胎体外培养效率,促进克隆、核移植及胚胎移植技术的发展,也可全面认识饮食和环境因素改变所致发育毒性和遗传毒性,更好的理解成年疾病的发育起源,对表观遗传相关疾病的产前诊断、预防和治疗产生重要意义。2003年欧洲的人类表观基因组协会正式宣布开始实施人类表观基因组计划(human epigenome project, HEP),它涉及到各个组织不同时期的基因组甲基化分布位点,HEP的实施标志着人类发育表观遗传学和表观遗传基因组的研究又跨上了一个新的台阶。

### 参 考 文 献

- [1] Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression [J]. *Science*, 1999, 86(5439): 481-486.
- [2] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676.
- [3] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells [J]. *Science*, 2007, 318(5858): 1917-1920.
- [4] Morgan HD, Santos F, Green K, et al. Epigenetic reprogramming in mammals[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(1): R47-R58.
- [5] Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development[J]. *Science*, 2001, 293(5532): 1089-1093.
- [6] Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome[J]. *Nat Rev Genet*, 2001, 2(1): 21-32.
- [7] Smith FM, Garfield AS, Ward A. Regulation of growth and metabolism by imprinted genes[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 113(1-4): 279-291.
- [8] Constância M, Hemberger M, Hughes J, et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth[J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 945-948.
- [9] Soshnikova N, Duboule D. Epigenetic regulation of Hox gene activation: the waltz of methyls [J]. *Bioessays*, 2008, 30(3): 199-202.
- [10] Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(15): 5293-5300.
- [11] Yenbutr P, Hilakivi-Clarke L, Passaniti A. Hypomethylation of an exon I estrogen receptor CpG island in spontaneous and carcinogen-induced mammary tumorigenesis in the rat [J]. *Mech Ageing Dev*, 1998, 106(1-2): 93-102.
- [12] Lyn-Cook BD, Blann E, Payne PW, et al. Methylation profile and amplification of proto-oncogenes in rat pancreas induced with phytoestrogens [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, 208(1): 116-119.
- [13] Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, et al. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(4): 567-572.
- [14] Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring [J]. *J Nutr*, 2005, 135(6): 1382-1386.
- [15] Rees WD, McNeil CJ, Maloney CA. The roles of PPARs in the fetal origins of metabolic health and disease [J]. *PPAR Res*, 2008, 2008: 459030.
- [16] Cheng RY, Hockman T, Crawford E, et al. Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis [J]. *Mol Carcinog*, 2004, 40(1): 1-11.
- [17] Alworth LC, Howdeshell KL, Ruhlen RL, et al. Uterine responsiveness to estradiol and DNA methylation are altered by fetal exposure to diethylstilbestrol and methoxychlor in CD-1 mice: effects of low versus high doses [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, 183(1): 10-22.
- [18] Sato K, Fukata H, Kogo Y, et al. Neonatal exposure to diethylstilbestrol alters the expression of DNA methyltransferases and methylation of genomic DNA in the epididymis of mice [J]. *Endocr J*, 2006, 53(3): 331-337.
- [19] Wu Q, Ohsako S, Ishimura R, et al. Exposure of mouse preimplantation embryos to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters the methylation status of imprinted genes H19 and Igf2 [J]. *Biol Reprod*, 2004, 70(6): 1790-1797.
- [20] Bradley C, van der Meer R, Roodi N, et al. Carcinogen-induced histone alteration in normal human mammary epithelial cells [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(10): 2184-2192.
- [21] Barker DJ. The developmental origins of adult disease [J]. *Eur J Epidemiol*, 2003, 18(8): 733-736.
- [22] Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis [J]. *Br Med Bull*, 2001, 60: 5-20.
- [23] MacLennan NK, James SJ, Melnyk S, et al. Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats [J]. *Physiol Genomics*, 2004, 18(1): 43-50.
- [24] Fu Q, McKnight RA, Yu X, et al. Uteroplacental insufficiency induces site-specific changes in histone H3 covalent modifications and affects DNA-histone H3 positioning in day 0 IUGR rat liver [J]. *Physiol Genomics*, 2004, 20(1): 108-116.
- [25] Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, et al. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285(5): R962-970.
- [26] Simmons RA. Role of metabolic programming in the pathogenesis of beta-cell failure in postnatal life [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(2): 95-104.
- [27] Ke X, Lei Q, James SJ, et al. Uteroplacental insufficiency affects epigenetic determinants of chromatin structure in brains of neonatal and juvenile IUGR rats [J]. *Physiol Genomics*, 2006, 25(1): 16-28.

- [28] Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress[J]. *Science*, 1997, 277(5332): 1659-1662.
- [29] Francis D, Diorio J, Liu D, et al. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat [J]. *Science*, 1999, 286(5442): 1155-1158.
- [30] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(8): 847-854.
- [31] Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease[J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(5pt2): R5-R10.
- [32] Liang H, Xiong W, Zhang Z. Effect of maternal food restriction during gestation on early development of F1 and F2 offspring in the rat-like hamster (*Cricetulus triton*) [J]. *Zoology (Jena)*, 2007, 110(2): 118-126.
- [33] Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2008, 49(1): 4-8.

## 《中南大学学报(医学版)》

### 征 稿 启 事

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》,创刊于1958年,为教育部主管、中南大学主办的高级医药卫生类综合性学术期刊。该刊为中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊;多次被国家和省部级新闻和出版部门评为优秀科技期刊;已被美国医学文献分析和联机检索系统(MEDLINE)及其《医学索引》(IM),荷兰《医学文摘》(EM),美国《化学文摘》(CA),俄罗斯《文摘杂志》(AJ, VINITI),中国科学引文数据库(核心库)(CSCD)等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录。

从2008年1月起,该刊已由双月刊改为月刊,辟有述评、论著、综述、病例报告、科研快报等栏目。现面向全国高等医药院校、医药卫生系统和海外相关研究机构的作者征集优秀的中、英文稿件,尤其欢迎国家攻关项目、重点科研项目及重大基金资助课题的有关研究论文,并已开设相关研究报道专栏,为优质稿件开设“绿色通道”。稿约见网站:[Http://xbyx.xysm.net](http://xbyx.xysm.net)。

地址:湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院75号信箱

邮编:410078

电话:0731-4805495;0731-4805496

传真:0731-4804351

E-mail: [xyxb2005@vip.163.com](mailto:xyxb2005@vip.163.com); [xyxb2005@126.com](mailto:xyxb2005@126.com)

**投稿网址: [Http://xbyx.xysm.net](http://xbyx.xysm.net)**

《中南大学学报(医学版)》编辑部