

# 表观遗传学及其相关研究进展

白丽荣, 时丽冉 (衡水学院生命科学系, 河北衡水 053000)

**摘要** 表观遗传学是研究没有 DNA 序列变化的可遗传的基因表达的改变。遗传学和表观遗传学系统既相区别、彼此影响, 又相辅相成, 共同确保细胞的正常功能。表观遗传学信息的改变, 可导致基因转录抑制、基因组印记、细胞凋亡、染色体灭活以及肿瘤发生等。

**关键词** 表观遗传学; 甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑; 非编码 RNA 调控; 副突变

中图分类号 Q78 文献标识码 A 文章编号 0517-6611 (2007) 20-06056-02

表观遗传学 (epigenetics) 是研究没有 DNA 序列变化的可遗传的基因表达的改变<sup>[1]</sup>。它最早是在 1939 年由 Waddington 在《现代遗传学导论》一书中提出, 当时认为表观遗传学是研究基因型产生表型的过程。1996 年, 国内学术界开始介绍 epigenetics 研究, 其中译名有表遗传学、表观遗传学、表型遗传修饰等 10 余种, 其中, 表观遗传学、表遗传学在科技文献中出现的频率较高。

## 1 表观遗传学调控的分子机制

基因表达正确与否, 既受控于 DNA 序列, 又受制于表观遗传学信息。表观遗传学主要通过 DNA 的甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 调控等方式控制基因表达。近年发现, 副突变也包含有表观遗传性质的变化<sup>[2]</sup>。

### 1.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是由酶介导的一种化学修饰, 即将甲基选择性地添加到蛋白质、DNA 或 RNA 上, 虽未改变核苷酸顺序及组成, 但基因表达却受影响。其修饰有多种方式, 即被修饰位点的碱基可以是腺嘌呤 N-6 位、胞嘧啶的 N-4 位、鸟嘌呤的 N-7 位和胞嘧啶的 C-5 位, 分别由不同的 DNA 甲基化酶催化。在真核生物 DNA 中, 5-甲基胞嘧啶是唯一存在的化学性修饰碱基, CG 二核苷酸是最主要的甲基化位点。DNA 甲基化时, 胞嘧啶从 DNA 双螺旋突出, 进入能与酶结合的裂隙中, 在胞嘧啶甲基转移酶催化下, 有活性的甲基从 S-腺苷甲硫氨酸转移至胞嘧啶 5' 位上, 形成 5-甲基胞嘧啶 (5mC)<sup>[3]</sup>。DNA 甲基化不仅可影响细胞基因的表达, 而且这种影响还可随细胞分裂而遗传并持续下去。因此, 它是一类高于基因水平的基因调控机制, 是将基因型与表型联系起来的一条纽带。在哺乳动物细胞的基因组 DNA 中, 约有 3%~5% 的胞嘧啶是以 5-甲基胞嘧啶形式存在的, 同时 70% 的 5-甲基胞嘧啶参与了 CpG 序列的形成, 而非甲基化的 CpG 序列则与管家基因以及组织特异性表达基因有关。因而 CpG 的甲基化与否在基因的表达中起重要作用。高度甲基化的基因, 如女性两条 X 染色体中的一条处于失活状态, 而为细胞存活所需一直处于活性转录状态的持家基因则始终处于低水平的甲基化。在生物发育的某一阶段或细胞分化的某种状态下, 原先处于甲基化状态的基因, 也可以被诱导去除甲基化, 而出现转录活性。

哺乳动物有 2 类 DNA 甲基化酶: 一是 DNMT3A 和 DNMT3B, 负责无甲基化 DNA 双链上进行甲基化和发育需要的重新 DNA 甲基化, 同时还参与异常甲基化的形成; 二是 DNMT1, 主要参与复制后的半甲基化, 即 DNA 分子中未甲基化的一

条子链甲基化, 以保持子链与亲链有完全相同的甲基化形式, 这就构成了表观遗传学信息在细胞和个体间世代传递的机制。DNA 去甲基化是在去甲基化酶的催化下利用碱基切除和连接等步骤进行的核酸替代过程, 受 RNA 分子调节。哺乳动物一生中 DNA 甲基化水平经历了 2 次显著变化: ①在受精卵最初几次卵裂中, 去甲基化酶清除了 DNA 分子上几乎所有从亲代遗传来的甲基化标志; ②在胚胎植入子宫时, 一种新的甲基化遍布整个基因组, 构建性甲基化酶使 DNA 重新建立一个新的甲基化模式。细胞内新的甲基化模式一旦建成, 即可通过甲基化以“甲基化维持”的形式将新的 DNA 甲基化传递给所有子细胞 DNA 分子。如: 有袋类 X 染色体通常是来自父亲的那一条失活, 但当女儿将父亲遗传给她的那一条失活的 X 染色体传递给她的儿子时, 这条染色体又被重新激活; 亨廷顿病是一种常染色体显性遗传病, 有近乎完全的外显率, 患者发病年龄与致病基因 HD 来自父亲还是母亲有关。等位基因来自父亲则发病早; 来自母亲则发病迟。当一位男性患者的 HD 基因来自母亲时, 他是迟发病, 可是他如果把 HD 遗传给他的子女, 则其子女是早发病<sup>[4]</sup>。这就解释了基因印记不是一种突变, 印记是可逆的, 它只维持于个体的一生中, 在下一代个体的配子形成时, 旧的基因印记被清除, 新的基因印记又发生。因此, 遗传印记与 DNA 甲基化有关, 印记失活的基因通常是高度甲基化, 表达的等位基因则是低甲基化。

### 1.2 组蛋白修饰

组蛋白是真核生物染色体的基本结构蛋白, 是一类小分子碱性蛋白质。组蛋白有两个活性末端: 羧基端和氨基端。羧基端与组蛋白分子间的相互作用和 DNA 缠绕有关, 而氨基端则与其他调节蛋白和 DNA 作用有关, 且富含赖氨酸, 具有极度精细的变化区, 这类变化由乙酰化、磷酸化、甲基化等共价修饰引起。这些修饰可作为一种标记或语言, 是“组蛋白密码”的基本组成元素。这种组蛋白密码可被一系列特定的蛋白质所识别, 并将其转译成一种特定的染色质状态以实现特定基因的调节, 这显著地扩大了遗传密码的信息储存量。

### 1.3 染色质重塑

真核生物染色质是一切遗传学过程的物质基础, 染色质构型局部和整体的动态改变, 是基因功能调控的关键因素。染色体重塑是指染色质位置和结构的变化, 主要涉及在能量驱动下核小体的置换或重新排列, 它改变了核小体在基因启动子区的排列, 增加了基因转录装置和启动子的可接近性。染色质重塑的发生和组蛋白 N 端尾巴修饰密切相关, 尤其是对组蛋白 H3 和 H4 的修饰。修饰直接影响核小体的结构, 并为其他蛋白提供了和 DNA 作用的结合位点。染色质重塑主要包括 2 种类型: 一类是含有组蛋白

作者简介 白丽荣 (1963-), 女, 河北武邑人, 教授, 从事遗传学教学及研究。

收稿日期 2007-03-31

乙酰转移酶和脱乙酰酶的化学修饰;另一类是依赖 ATP 的物理修饰,利用 ATP 水解释放的能量解开组蛋白和 DNA 的结合,使转录得以进行。

通常, DNA 甲基化与染色体的压缩状态、DNA 的不可接近性以及与基因处于抑制和沉默状态相关;而 DNA 去甲基化、组蛋白的乙酰化和染色质去压缩状态,则与转录的启动、基因活化和行使功能有关。这意味着,不改变基因本身的结构,而改变基因转录的微环境条件就可以左右基因的活性,或令其沉默,或使其激活。

**1.4 非编码 RNA 调控** 有多种功能性非编码 RNA 可对基因表达水平进行干扰。各种生物中双链 RNA ( dsRNA) 可通过不同途径被分割成小的干涉 RNA ( siRNA) 或 RNAi。RNA 干涉 ( RNAi) 属于转录后基因沉默,它可使转录后的同源 mRNA 降解,使同系的 DNA 序列发生修饰性变化(甲基化),使 rRNA 甲基化,从而使目的基因表达沉默。

**1.5 副突变** 副突变是指一个等位基因可以使其同源基因的转录产生稳定可遗传变化,即一个等位基因被另外一个等位基因在转录水平上被沉默且这种能力可遗传。这种现象是 1956 年 R.A.Brink 在研究玉米的 R 基因座位时发现的。此后在其他植物、真菌甚至小鼠中发现。

美国图森市亚利桑那大学的分子生物学家 Vicki Chandler 领导的一个研究小组研究发现<sup>[9]</sup>:玉米中,基因 B-I 能够生成一种紫色素,但是如果 B-I 的复制伴侣携带 B', B-I 便会受到抑制,结果只产生很少量的紫色素,最终使玉米秆大部分呈现绿色。这一结果是可以遗传的——即使 B' 并不存在, B-I 在下一代也会受到抑制,尽管其 DNA 并没有改变。这种表现是不可逆转的,它会一直延续下去。这种副突变效应的产生还需要另一种基因——RNA 依赖型 RNA 聚合酶基因 mop1。mop1 基因与一种在水稻和十字花科植物中发现的基因非常类似。在这些植物中,此类基因能够编码一种酶——RDRP,后者能够对 RNA 分子进行转录。拥有正常的 mop1 基因、B-I 等位基因和 B' 等位基因的植物大多数呈现绿色,然而拥有 mop1 基因的 B-I/B' 的植物会呈现紫色。这表明 B' 等位基因在令 B-I 隐性的过程中, mop1 基因是必不可少的。这种由副突变所产生的基因沉默属于转录水平上的基因沉默。

## 2 遗传学和表观遗传学的关系

传统遗传学认为遗传信息储存于 DNA 的序列中,它主要研究基因序列改变所致的基因表达水平的变化,是基因质的变化;表观遗传学则认为遗传信息是 DNA 甲基化形式和组蛋白密码、RNA 干涉等,它实际上是以基因表达水平为主的量变遗传学。表观遗传变异也能遗传,并具有重要的表型效应,但其不同于基因突变。首先,表观遗传学是渐变的遗传过程而非突变的过程,而且表观遗传突变及其回复突变的频

率也高于基因突变及其回复突变;第二,表观遗传变异常常是可逆的;第三,表观遗传改变多发生在启动子区,而遗传突变多发生在编码区等。遗传学和表观遗传学也有共同的理论基础,即它们都主张遗传连续性和体质的不连续性。在整个生命过程中,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着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 and 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 序列的情况下作出反应。因此,只有二者彼此协同,生命过程才能按序正常进行,否则就会出现异常。由此可见,遗传学和表观遗传学系统既相区别、彼此影响,又相辅相成,共同确保细胞的正常功能。

## 3 表观遗传学研究的应用前景

表观遗传学补充了“中心法则”忽略的两个问题,即哪些因素决定了基因的正常转录和翻译以及核酸并不是存储遗传信息的唯一载体;在分子水平上,表观遗传学解释了 DNA 序列所不能解释的诸多奇怪的现象。如:同一等位基因可因亲源性别不同而产生不同的基因印记疾病,疾病严重程度也可因亲源性别而异。表观遗传学信息还可直接与药物、饮食、生活习惯和环境因素等联系起来,营养状态能够通过改变表观遗传学导致癌症发生,尤其是维生素和必需氨基酸。

此外,表观遗传学信息的改变,对包括人体在内的哺乳动物基因组有广泛而重要的效应,如转录抑制、基因组印记、细胞凋亡、染色体灭活等。DNA 甲基化模式的改变,尤其是某些抑癌基因局部甲基化水平的异常增加,在肿瘤的发生和发展过程中起到了不容忽视的作用。研究发现,肿瘤细胞 DNA 存在广泛的低甲基化和局部区域的高甲基化共存现象,以及总的甲基化能力增高,这 3 个特征各以不同的机制共同参与甲基化在肿瘤发生、发展中的作用<sup>[6]</sup>。如胃癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌等众多恶性肿瘤都不同程度地存在一个或多个肿瘤抑制基因 CpG 岛甲基化。而表观遗传学改变在本质上的可逆性,又为肿瘤的防治提供了新的策略。所以,随着表观遗传学研究的深入,肯定会对人类生长发育、肿瘤发生以及遗传病的发病机制及其防治做出新的贡献,也必将在其他领域中展示其不可估量的作用和广阔的前景。

- 参考文献
- [1] 薛开先.肿瘤表观遗传学研究进展[J].国外医学遗传学分册,2003(26): 1-5.
  - [2] 郭宏兴,刘亮明,张吉翔.副突变——一种打破常规的遗传模式[J].生命的化学,2006,26(6): 562-564.
  - [3] 吕斌斌,彭剑雄.DNA 甲基化与基因沉默及肿瘤[J].国际检验医学杂志,2006,27(1): 52-54.
  - [4] 赵寿元,乔守怡.现代遗传学[M].北京:高等教育出版社,2001.
  - [5] 群芳.美科学家发现 RNA 引发副突变[N].科学时报,2006-07-24(A2).
  - [6] 彭恩兰,涂洪谊,陈卫民.表观遗传学与肿瘤[J].生命科学研究,2006,10(2): 52-55.