

· 成果简介 ·

我国科学家在表观遗传研究领域取得重要进展

陈祥龙 王家平 江 舸

(中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

[关键词] 表观遗传, DNA 甲基化, 去甲基化, Tet 加氧酶

为什么同一个受精卵能够发育出成体的各种组织、器官, 其中的细胞形态各异, 功能千差万别? 为什么同卵双胞胎也会有各种形态行为的差别? 表观遗传学机制在其中发挥着重要的作用。

表观遗传是指在没有细胞核 DNA 序列改变的情况下, 基因功能的可逆的、可遗传的改变。表观遗传现象主要包括 DNA 甲基化、RNA 干扰、组蛋白修饰等, 表观遗传学主要研究“表观遗传现象”的建立和维持的机制。表观遗传学是生命科学最前沿的研究领域之一。大量研究发现, 表观遗传学机制参与个体发育、成体的许多生物学进程中基因表达的调节, 这一过程的异常可导致人类癌症和其他疾病的发生。

DNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰, 一般发生在胞嘧啶碱基, 形成 5 甲基胞嘧啶。DNA 甲基化直接参与基因转录表达水平的调控, 在诸多生理活动中(如基因印迹、X 染色体失活、组织特异性基因的表达调控等)发挥重要的功能。不同细胞具有不同的甲基化谱式, 甲基化谱式的紊乱则与多种重大疾病相关。起始性 DNA 甲基化如何建立? DNA 甲基化是怎样被擦除的? 为什么要去甲基化? 这是

当前表观遗传学领域的重大科学问题。

生物化学与细胞生物学研究所徐国良研究组长期从事 DNA 甲基化研究, 近期连续在《科学》、《自然》和《细胞研究》等学术期刊上发表研究论文, 阐明 DNA 去甲基化的分子机制和生物功能。具体研究成果如下:

1 揭示 DNA 去甲基化的分子机制

5 甲基胞嘧啶(5mC)怎样去甲基化成为胞嘧啶是表观遗传研究的热点问题。科研人员证明 Tet 加氧酶可以在体外或细胞内把 DNA 上的 5 甲基胞嘧啶氧化成为 5 羧基胞嘧啶(5caC)——这也是人们发现的基因组 DNA 上的第 7 种碱基。5 羧基胞嘧啶随后被胸腺嘧啶糖苷酶(TDG)切除, 随后通过碱基切除修复途径再加上一个没有甲基化的胞嘧啶。这样就初步阐明了一条 DNA 主动去甲基化的途径(5mC→5hmC→5caC→C; 如图 1 所示)。相关研究结果 9 月 2 日发表在《科学》杂志(Tet-mediated formation of 5-carboxyleytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science*. 2011; 333(6047):1303—7)。

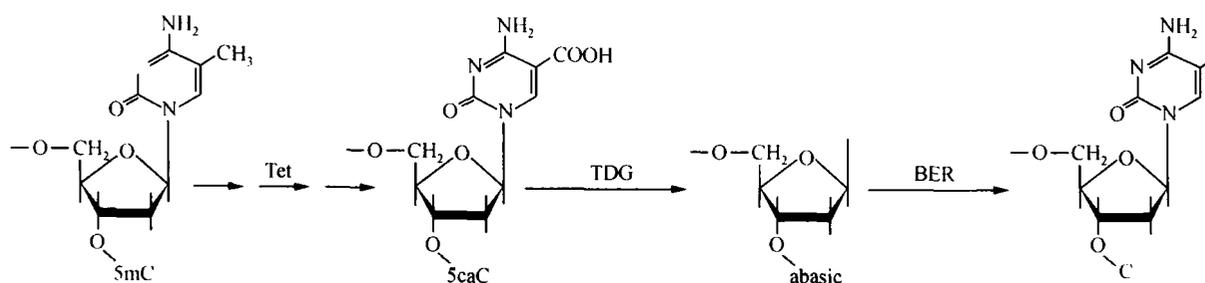


图 1 揭示 DNA 去甲基化的分子机制

本文于 2011 年 9 月 26 日收到。

这项工作主要由徐国良研究组完成,生物化学与细胞生物学研究所李林研究组、丁建平研究组以及中科院药物所、芝加哥大学等多个研究组参与了这项研究。

本工作得到科技部、国家自然科学基金和中国科学院的大力支持。

2 发现 Tet3 在卵细胞重编程中的重要作用

在受精卵中,来自父本或母本的甲基化模式都会被大规模擦除,并建立子代新的甲基化模式。徐国良研究组与李劲松研究组合作发现卵细胞来源的加氧酶 Tet3 参与了受精过程中雄原核的主动去甲基化和克隆过程中体细胞核的主动去甲基化,相关研究 9 月 4 日在线发表于《自然》(The role of Tet3 DNA dioxygenase in epigenetic reprogramming by oocytes. *Nature*. 2011. doi: 10.1038/nature10443)。

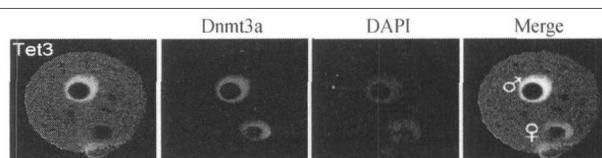
研究发现卵胞质中的 Tet3 蛋白在受精后特异性地集中到雄原核中,同时雄原核中 5mC 被氧化为 5hmC(如图 2 所示)。Tet3 基因条件性敲除的母鼠受精卵观察不到 5mC 被氧化为 5hmC,一些全能性基因如 Nanog、Oct4 等也不能被激活。同时,母鼠生育力显著下降,其大部分胚胎在着床后发生退化,被母体吸收。在体细胞克隆过程中也观察到类似的现象,提示动物克隆和自然受精过程很可能采用了同样的重编程机制。

该研究成果使人们对早期胚胎发育中的重编程过程有了更清晰的认识,也为提高动物克隆效率带来了新的理论依据,有可能在分子机制上为不孕不育症提供新的诠释。

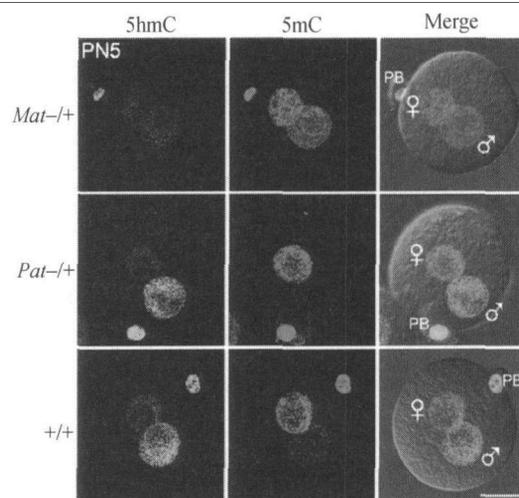
本工作得到科技部、国家自然科学基金和中国科学院的大力支持。

3 揭示调控起始性 DNA 甲基化发生的新机制

哺乳动物起始性 DNA 甲基化是怎么建立的是表观遗传研究领域一个重要科学问题。徐国良研究组发现组蛋白修饰在调控起始性 DNA 甲基化发生过程中发挥的重要作用,相关研究作为封面文章发表于近期的《细胞研究》(Histone tails regulate DNA methylation by allosterically activating de novo methyltransferase. *Cell Res*. 2011. 21:1172—1181)。



卵胞质中的 Tet3 蛋白在受精后特异性地集中到雄原核中



将母源因子 Tet3 蛋白敲除后,雄原核 5mC 氧化成 5hmC 不再发生

图 2 母源因子 Tet3 蛋白质参与受精和体细胞克隆的重编程

研究发现起始性 DNA 甲基转移酶 Dnmt3a 可以特异性地识别并结合组蛋白 H3,并且这种结合可以调节 Dnmt3a 甲基化 DNA 的活性。无甲基化的组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸(H3K4)可以与 Dnmt3a 的 PHD 结构域,并刺激 Dnmt3a 的体外酶活力。而 H3K4 3 甲基化后,Dnmt3a 不能与之结合。破坏 PHD 结构域与催化结构域间的异构调节导致 Dnmt3a 不能响应 H3 多肽介导的酶活刺激,同时也导致 ES 体外分化过程中 Dnmt3a 甲基化 Oct4 等基因启动子能力的丧失。

这些结果提示在起始性 DNA 甲基化发生过程中 Dnmt3a 在募集至靶位点后,通过其 PHD 结构域探测其结合的染色质区域的组蛋白 H3K4 的甲基化状态。当 H3K4 处于不甲基化状态时,启动 DNA 甲基化的发生;当 H3K4 处于 3 甲基化状态时,DNA 甲基化则不能发生(如图 3 所示)。这一发现在分子层面上将 DNA 修饰与组蛋白修饰这两种表观遗传修饰联系在一起,同时也为针对 DNA 甲基化紊乱的癌症治疗提供了新的思路。

本工作得到科技部、国家自然科学基金和上海市科委的大力支持。

(下转 350 页)

度。“放”要放开放够,充分调动研究人员积极性,能起到激发研究探索的灵感,提高工作效率,启发研究人员的自觉性的作用。

善于正确把握收放时机和尺度是做好科学基金管理工作的关键。收放要有尺度,“放”要放得开,“收”要收得拢。“收”要适时,要不失时机地调整策略,使研究计划健康稳步进行。“放”要适度,以免过宽过滥。放得过松,就会出现管理的混乱,收得过紧,必然会使科技人员的积极性受到挫伤,影响科研工作的正常进行。“放”不是放任自流,而是形散神聚,围绕做好科学基金项目这一终极目标,充分发挥研究人员主观能动性的手段。只有做好调查研究,

掌握第一手资料,才能使收与放始终处于平衡状态。要尊重科学发展的规律,只有按照科学发展的规律进行管理,才能提高成功率。不按规定办事,所做工作再多,只会是浪费人力物力,难以收到任何成效。

参 考 文 献

- [1] 刘广河,李国栋.谈科研管理工作中的放与收问题.开封医学报,1995,14(4):222-225.
- [2] 刘艳妮,王会斌,张严锋等.科学基金研究中的新问题及其管理对策研究.中国高等教育学会科研管理研究分会2005年度学术年会论文集.

FUND MANAGEMENT: HOW TO STRIKE A BALANCE BETWEEN EMPOWERMENT AND CENTRALIZATION?

Gao Xiang Shi Rong

(Department of Science and Technology, Nanjing University, Nanjing 210093)

(上接 336 页)

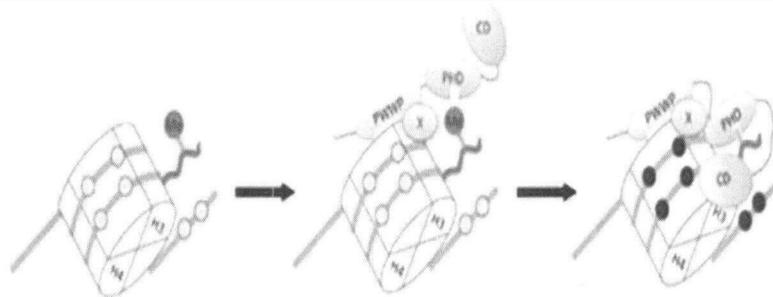


图3 DNA 起始性甲基化示意图

起始性甲基化酶 Dnmt3a 通过 PHD 结构域识别组蛋白 H3K4 的甲基化状态,起始 DNA 甲基化。

CHINESE SCIENTISTS MAKE MAJOR PROGRESS IN EPIGENETIC RESEARCH

Chen Xianglong Wang Jiaping Jiang Ge

(Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

Key words Epigenetics, DNA methylation, Demethylation, Tet dioxygenase