

# 表观遗传学涉及的几种机制

钟志平

(南京农业大学生命科技学院, 江苏南京 210095)

**摘要** 表观遗传学是指以研究没有DNA序列变化,但是可以遗传的生命现象为主要内容的学科。它通过DNA的甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA调控4种方式来控制表观遗传的沉默。从表观遗传学所涉及的这四种机制进行描述。

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

**中图分类号** Q75 **文献标识码** A **文章编号** 1673-9671-(2010)081-0096-01

随着生命科学的发展,几十年来,人们一直认为基因决定着生命过程中所需要的各种蛋白质,决定着生命体的表型。但随着研究的深入,越来越多无法解释的生命现象——出现:具有完全相同的基因组的同卵双生,即使在同样的环境中长大,他们的性格、健康等方面也会有较大的差异;有些特征只是由一个亲本的基因来决定,而源自另一亲本的基因却保持“沉默”;马、驴正反交的后代差别较大等。人们无法用经典的遗传学理论解释这些现象。现在,遗传学中的一个前沿领域:表观遗传学(Epigenetics),为人们提供了解答这类问题的新思路。表观遗传学(Epigenetics)是1957年由Waddington CH提出的,是研究表观遗传变异的遗传学分支学科。表观遗传变异(Epigenetic variation)是指在基因组的DNA序列没有发生改变的情况下,基因功能发生了可遗传的变化,并最终导致了表型的变化。它是不符合孟德尔遗传规律的核内遗传,由此可以认为,基因组含有2类遗传信息,一类是传统意义上的遗传信息,即DNA序列所提供的遗传信息,另一类是表观遗传学信息,它提供了何时、何地、以何种方式去应用遗传信息的指令。本文就表观遗传改变涉及DNA的甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码RNA调控等机制进行论述。

## 1 DNA甲基化

DNA甲基化是基因组DNA表观遗传修饰的一种主要形式,是调节基因组功能的重要手段。它是由DNA甲基转移酶催化S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体,将胞嘧啶转变为5-甲基胞嘧啶(mC)的反应。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。在哺乳动物细胞的基因组DNA中,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,这提示CpG的甲基化与否在基因的表达中起重要作用。

体内甲基化状态有3种:持续的低甲基化状态,如持家基因;诱导的去甲基化状态,如发育阶段中的一些基因;高度甲基化状态,如女性的一条浓缩的X染色体。DNA甲基化影响到基因的表达,与肿瘤的发生密切相关。把癌基因与表观遗传学的研究结合起来,是癌症研究的发展趋势。人类的一些癌症常出现整个基因组DNA的低甲基化,但人们并不清楚这种表观遗传变化是肿瘤产生的诱因还是结果。研究者构建了携带低表达水平Dnmt1基因的小鼠,对它的研究结果显示,DNA低甲基化可能通过提高染色体的不稳定性来促进肿瘤的形成。

## 2 组蛋白修饰

组蛋白修饰主要有组蛋白甲基化、组蛋白的乙酰化与去乙酰化以及其中种类的修饰。蛋白质的甲基化主要发生在H3和H4的赖氨酸和精氨酸残基上,由精氨酸介导的组蛋白甲基转移酶能选择性地甲基化H2和H3的精氨酸尾位点,并协同诱导转录活性。而赖氨酸残基上的甲基化存在单甲基、双甲基和三甲基3种状态,其中H3Lys3处发生的双甲基化是处于有活性的染色质区域。染色质免疫沉淀分析证明,H3Lys9的甲基化与失活基因的启动子有关,而Lys4的甲基化则与X染色体的活性基因有关。

(上接第87页)

础内、防潮层处、底层楼盖和屋面檐口处或每层均设置钢筋混凝土圈梁。门窗洞口采用钢筋混凝土框或过梁加强,纵横墙交接处用钢筋拉接。

4)其它措施。预制钢筋混凝土梁和板支承在砖墙(或砖柱)上的长度,分别不小于240毫米和100毫米。在湿陷性黄土地基的设计中,上述各种措施的选用,应根据建筑物类别、场地湿陷类型、结合当地的建筑经验、施工与管理等条件综合确定,应参照《黄土地区建筑规范》选

这表明H3氨基基端不同位点的甲基化分别与基因的失活与激活相关。这也可能是确立和维持特异性染色质的“组蛋白密码”的部分分子机制。染色质中组蛋白乙酰化时,其呈疏松状态,有利于基因的表达。研究表明,核小体中的组蛋白不必完全乙酰化,仅40%乙酰化就足以防止染色质折叠,促进RNA聚合酶III催化转录。组蛋白的乙酰化和去乙酰化分别由乙酰基转移酶(HAT)和去乙酰基转移酶(HDAC)催化完成。除上述两种修饰外,组蛋白还存在其它种类的修饰,如泛素化、磷酸化和ADP核糖基化等。其中泛素的主要作用是以多聚泛素链的形式与需降解的底物蛋白结合,从而标记底物蛋白,以便通过泛素-蛋白酶体途径对蛋白质进行降解。这种降解有着重要的生理功能,如在细胞周期的调控、抗原提呈、转录调控和细胞周期调亡等方面发挥重要作用。研究组蛋白的泛素化将有助于对机体各种生理功能和疾病的认识。

## 3 染色质重塑

染色质位置及结构的变化称为染色质重塑(Remodeling)。核小体连接处密集的染色质丝发生松懈时,染色质解压缩,与基因转录有关的启动子区中的顺式作用元件被暴露,这种状态有利于转录因子与之结合。研究表明,主要由两类结构介导染色体重塑:一类是ATP依赖型核小体重塑复合体,它通过水解作用改变核小体构型;另一类是组蛋白修饰复合体它主要通过针对核心组蛋白N端尾部的共价修饰进行催化。

## 4 非编码RNA的调控

核酸中编码部分对基因表达发挥重要的作用,功能性非编码RNA也在基因表达中发挥重要的作用。根据大小有长链非编码RNA和短链非编码RNA之分。长链非编码RNA在基因簇以至于整个染色体水平发挥顺式调节作用,短链RNA在基因组水平对基因表达进行调控,其可介导mRNA的降解,诱导染色质结构的改变,决定着细胞的分化命运,还对外源的核酸序列有降解作用以保护本身的基因组。常见的短链RNA为小干扰RNA(short interferingRNA, siRNA)和微小RNA(microRNA, miRNA)。RNA无论以反义转录本存在的、非编码的RNAs,或RNAi均能导致异染色质形成,并且在有丝分裂中可以遗传的转录沉默。

## 5 结语

DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA调控是决定表观遗传学过程的主要因素,这四个水平之间是相互作用的,但是其相互关系以及它们如何共同来调节染色质结构还有待进一步研究。表观遗传学研究表明,有时不用改变基因本身的结构,而只需改变基因转录的微环境条件就可以左右基因的活性。有些疾病因各种因子突变而导致,因而对其原理进行研究将有助我们了解表观遗传机制,进而指导疾病的治疗,并为新药物的研发提供宝贵的理论依据。

## 参考文献

- [1]WADDINGTON C H.The strategy of the genes[M].London:Allen&Unwin,1957.
- [2]张春燕,邹平.表观遗传学及其研究进展.四川生理科学杂志,2006(02):72-74.
- [3]张永彪,褚嘉佑.表观遗传学与人类疾病研究进展[J].遗传,2005,27(3):466-472.

择措施时,应从实际出发,做到目的明确,有所侧重,互相补充、配合使用,才能取得合理经济的效果。

## 参考文献

- [1]钱鸿缙,王继唐.湿陷性黄土地基[M].北京:中国建筑工业出版社,1985.
- [2]GBJG25-90.湿陷性黄土地区建筑规范.