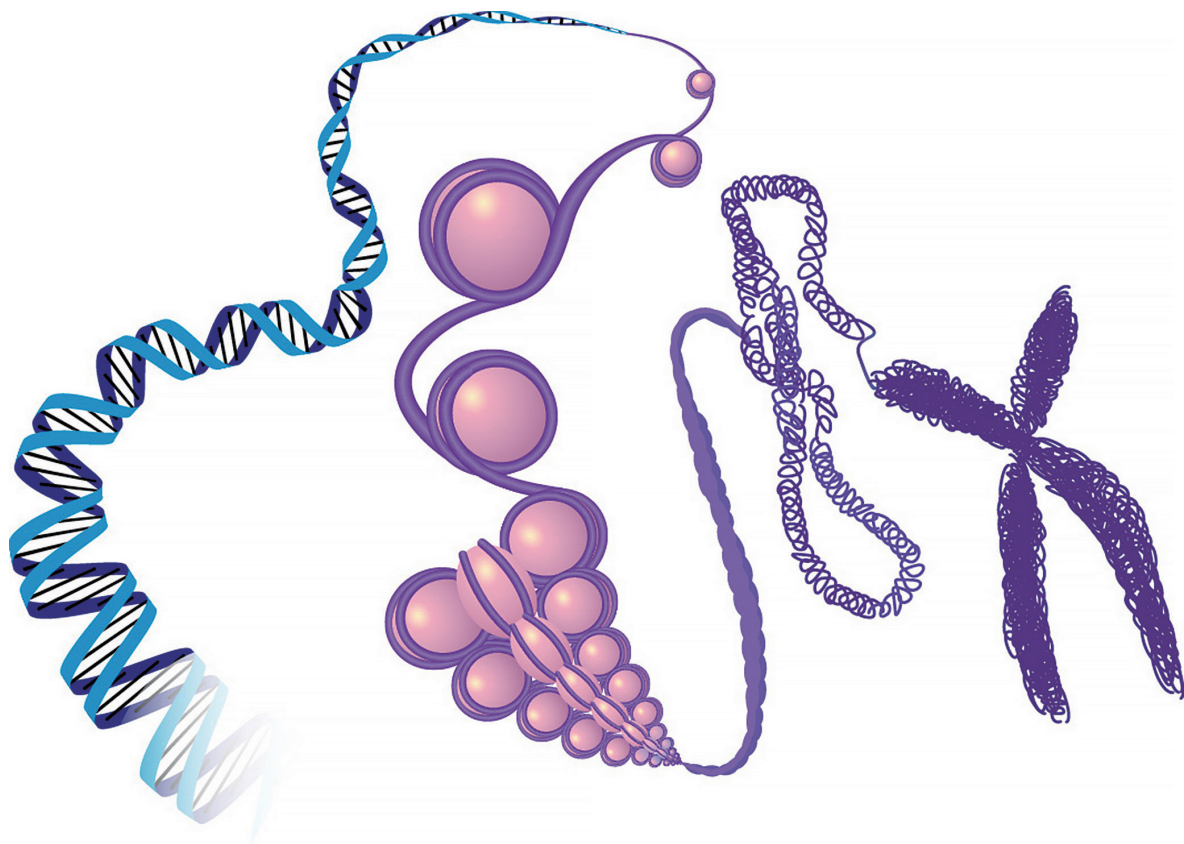


为什么橘生淮南则为橘， 生于淮北则为枳？ ——漫谈表观遗传学

撰文·供图 卜中元 沈文辉

“橘生淮南则为橘，生于淮北则为枳”，用现代生物学的话来说，橘和枳的基因相同，果实的性状却出现如此巨大的差异，单单用“水土异也”来解释，显然不能令我们满意。在现代生命科学研究过程中，在越来越多的跳出孟德尔遗传模式的现象基础上，科学家们发现，除了核酸以外，一些非 DNA 序列的变化也会导致遗传性状的改变，这就是表观遗传学 (epigenetics) 的研究内容。

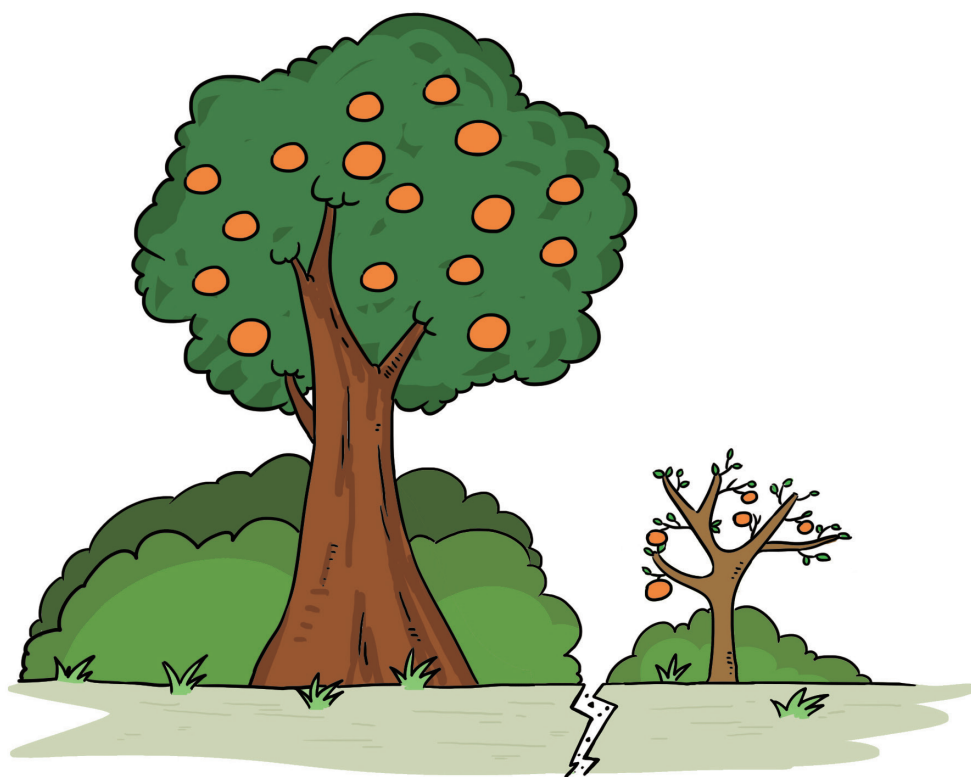


20世纪初期直至中叶，正如同日后的冷战一样，在生物学界，围绕遗传的本质，美国和苏联的科学家展开了一场旷日持久的论战。美国生物学家摩尔根在孟德尔的基础上使用果蝇作为研究材料揭示了遗传学第三定律，奠定了现代遗传学的基础。而俄国园艺学家米丘林在大量观察和实践的基础上指出外界环境对于生物的重要影响。他曾说过，杂交的后代，依靠两亲本不过十分之一，依靠环境者却占十分之九。这显然与孟德尔豌豆实验的结果背道而驰。

1943年，苏联农业科学家李森科出版了《遗传学及其变异性》一书，在米丘林学说和更早的拉马克学说的基础上系统论证了遗传学的基本原理，正式提出所谓“获得性遗传”学说。很长的一段时间里，这一学说在苏联、东欧和中国占统治地位。

1928年弗雷德里克·格里菲斯的肺炎双球菌体内转化实验、1944年奥斯瓦尔德·西奥多·埃弗里的肺炎双球菌体外转化实验以及1952年阿尔弗莱德·德·赫尔希的噬菌体侵染实验无可辩驳地证明了核酸是承载遗传信息的物质，可以在亲本和后代之间传递，也为摩尔根和李森科长达数十年的学术论战画上了句号。

回首米丘林和李森科的学说，虽然片面的论证导致了片面的理论，但他们所观察到的一些现象确实是经典遗传学所无法解释的。例如春化（即种子萌发前的低温处理）能够提高作物产量，北方的树木比南方更加耐寒等。而遗传基因完全相同的同卵双胞胎在长大后，人们依然可以通过外形、性格等多方面的差异来区分他们。因此，除了核酸以外，一些非DNA序列的变化也会导



橘生淮南则为橘，生于淮北则为枳 绘图 / 小四

致遗传性状的变化，这也就是表观遗传学 (epigenetics) 的研究内容。

有趣的表观遗传现象

古籍《晏子春秋》中就有记载：“橘生淮南则为橘，生于淮北则为枳，叶徒相似，其实味不同。所以然者何？”用现代生物学的话来说，橘和枳的基因相同，为什么果实的性状会出现巨大差异呢？晏子的回答是“水土异也”，显然不能令我们满意。

在现代生命科学的研究过程中，科学家们基于观察提出了许多类似的问题，并最终促进了表观遗传学的发展，其中的两个问题是具有里程碑意义的。

基因组印记

简单地讲，基因组印记指子代某个基因是否表达取决于该基因位于父（雄）源染色体还是母（雌）源染色体，印记基因的存在导致两个等位基因（即分别来源于父母的两个功能相同的基因）中的一个表

达而另一个不表达。大多数情况下两个等位基因的DNA序列相同，因此基因组印记是典型的表观遗传现象。

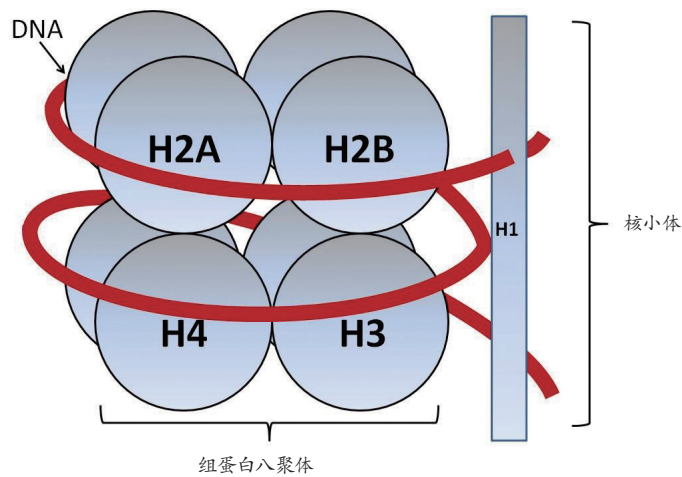
印记基因所占比例虽然不高（在人类中仅约5%），但在子代胚胎的生长发育中起重要作用。目前的研究表明，印记缺失是肿瘤发生的常见遗传因素之一。

X染色体剂量补偿

动物的性别由特殊的性染色体决定的，以人类为例，男性的性染色体为一条X染色体和一条Y染色体，女性为两条X染色体。因此，对于X染色体上的基因，男性只有一个拷贝而女性有两个拷贝，需要一种特殊的机制来调节这些基因的表达水平，即X染色体剂量补偿效应（Y染色体上的基因很少不存在这一问题）。由于序列相同，表观遗传机制在调节男女X染色体基因的表达中起主要作用。

表观遗传学的机制

上述现象的发现让科学家们意识到一些



DNA通过类似绕线圈的方式缠绕在组蛋白八聚体上

遗传问题难以用经典遗传学的模型解释，这些未知的科学难题也像磁铁般吸引他们去探索除DNA以外能够控制基因表达的机制。DNA甲基化是被发现的第一类表观遗传机制（尽管当时还没有这一名称），随后的组蛋白修饰、染色质重塑则大大丰富了我们对于表观遗传学的认识。下文将分别叙述这些表观遗传机制的研究进展。

DNA甲基化

作为遗传信息的主要载体，DNA是一种长链聚合物，由四种脱氧核苷酸构成，即腺嘌呤脱氧核苷酸（dAMP，简写为A）、胸腺嘧啶脱氧核苷酸（dTMP，简写为T）、胞嘧啶脱氧核苷酸（dCMP，简写为C）和鸟嘌呤脱氧核苷酸（dGMP，简写为G）。

一般DNA分子以双链形式存在，不同脱氧核苷酸之间严格的配对（A与T配对、C与G配对）稳定了DNA的双链结构，并最终形成著名的双螺旋空间构象。DNA分子中会间断性地出现-CG-这样的组合，根据上文所述的配对规则，另一条链相应位置的

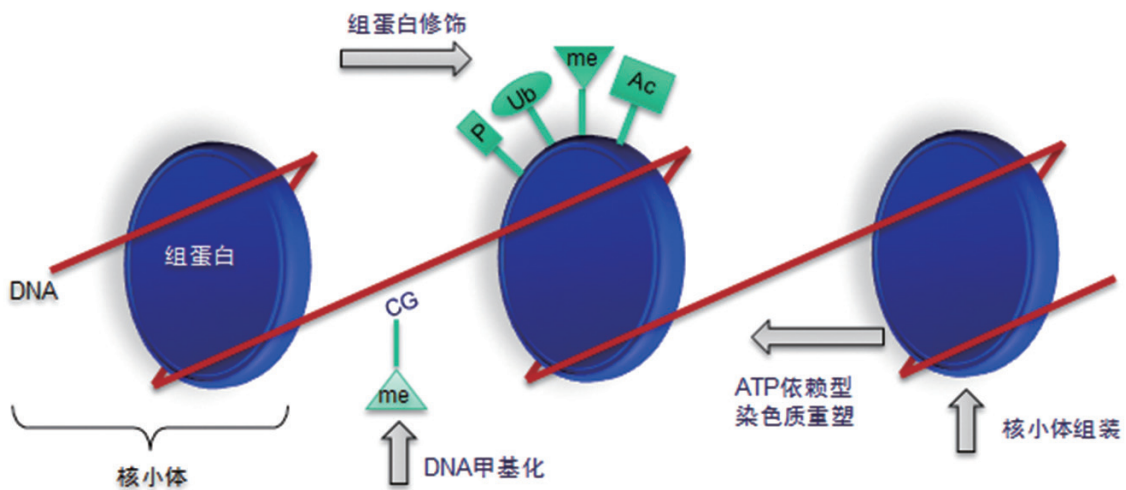
DNA序列是-GC-，如果将长链的DNA分子比作一条河流的话，这一结构单元被形象地称为CpG岛。

研究表明，CpG岛上的胞嘧啶C可以被甲基化形成5-甲基胞嘧啶（5-mC），即DNA甲基化，一般沉默的基因上富含DNA甲基化修饰。后续的研究发现，DNA甲基化还存在于CHH和CHG（H = A、T或C）结构单元，此外腺嘌呤和鸟嘌呤也可被甲基化。

组蛋白修饰

天然的DNA往往很长，如果将一个人人类细胞中所含的DNA展开，其长度可达到两米，随即产生的问题是：如何将这么长的DNA分子塞进只有在显微镜下才能看到的细胞中？

高等的真核生物在进化过程中形成了一种被称为组蛋白的物质，核心组蛋白是一个接近球形的八聚体，由各两分子的组蛋白H2A、H2B、H3和H4构成。DNA能够通过类似绕线圈的方式缠绕在组蛋白八聚体上，大大缩短了长度，而这种DNA和组蛋



表观遗传调控方式模型图：DNA甲基化、组蛋白修饰和ATP依赖型染色质重塑

白的复合体再经过多次折叠形成显微镜下可见的致密结构——染色体。

一般每个组蛋白八聚体上缠绕长度约为146bp的DNA，这一组蛋白-DNA复合体即染色体的结构单元——核小体(nucleosome)。DNA分子带负电荷，而组蛋白富含带正电荷的氨基酸，这种正负电荷间的相互作用进一步稳定了核小体的结构。

研究发现，组蛋白上的一些修饰会影响其所缠绕DNA的转录水平，这些修饰主要包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等。

ATP依赖的染色质重塑

核小体是染色质的基本结构单元，核小体继续折叠最终形成了致密的染色质。我们常见的X形染色体是处于细胞分裂时期的染色质，此时细胞的主要功能是进行分裂以完成繁衍，染色质的结构高度紧密使得绝大部分基因处于关闭状态。而在一些功能性细胞（如表皮细胞、心肌细胞等）中，染色质的某些位置结构疏松，有利于

相应基因的转录起始。这种从致密到疏松的染色质结构变化即染色质重塑过程。

在这一过程中，染色质重塑因子起了至关重要的作用，这些复合物都含有ATP酶活性，能够以ATP作为能量完成核小体的滑动和重排。

表观遗传学的应用

癌症治疗

癌症是世界上对人类影响最深远的疾病之一，由遗传或非遗传原因导致的关键基因点突变被认为是癌症的主要诱因。通过基因治疗直接改变突变位点的DNA序列从而达到从根本上治愈癌症的前景固然诱人，但受限于一些重大难点问题（例如体内转染的靶向性、目的基因在体内的维持时间等），目前的基因治疗无法达到预期效果。

研究发现，癌症患者的基因组虽然只存在很少的突变，但由于这些突变基因非常关键，会导致下游数千个基因的表达水平发生变化，最终导致细胞的癌变。这些下游基因的序列并不发生变化，表达水平的改变是表



转座子造成了玉米果实中的彩色斑点

观遗传修饰所引起的。在“治本”的基因治疗研究陷入困境之时，科学家们试图通过改变下游基因上的表观遗传修饰，在基因突变仍存在的情况下通过“治标”的方法使癌细胞恢复正常。

目前一些针对DNA甲基化和组蛋白乙酰化的药物正在研究中。

器官移植

器官移植是治疗许多器官衰退性疾病的有效方法。然而，由于异体移植的配型困难以及移植后产生的排异反应，接受移植者在付出高昂手术费用和后期排异药物费用的同时，难以达到预期的治疗结果。

各类器官细胞都是由全能干细胞分化而来，在基因组水平上彼此相同，基因表达水平的差异最终导致了细胞功能的分化，这一过程中表观遗传发挥了重要作用。因此，科学家们设想通过对表观遗传因素的精密调控将体细胞（如表皮细胞）诱导为全能干细胞，随后将全能干细胞诱导为特定组织细胞。

第一阶段的工作已经完成，一种被称为“细胞重编程”的研究成功将成年体细胞诱导回了早期干细胞状态，英国科学家约翰·戈登和日本科学家山中伸弥因此获得了2012年诺贝尔生理学或医学奖。第二阶段的工作有待科学家们的进一步探索。

转座子研究

转座子被形象地称为“跳跃基因”，能够从基因组中复制或断裂下来，插入基因组的另一位置。美国科学家麦克林托克在玉米中首次发现（正是转座子造成了玉米果实中常见的彩色斑点），随后的研究表明转座子广泛存在于各个物种中。

值得一提的是，在麦克林托克刚发表转座子研究时，几乎整个科学界都反对存在这么一种匪夷所思的“跳跃基因”，而

这位倔强的女科学家坚信自己的理论，甚至在很长一段时间内采用拒绝发表研究成果的极端手段。她的坚毅最终得到了事实的支持，并因此获得了1983年诺贝尔生理学或医学奖。

目前的研究表明，表观遗传因素（如DNA甲基化和组蛋白甲基化）在调控转座子功能中发挥重要作用。我国最重要的粮食作物水稻中富含大量的转座子，表观遗传研究有助于人们更好地利用这些转座子，创造出更为优良的水稻品种，对于中国乃至全世界愈演愈烈的粮食危机而言，这不失为一种有效的解决手段。

结语

从孟德尔到摩尔根再到DNA双螺旋结构的发现者沃森和克里克，DNA及其所承载的遗传信息成功揭示了人类和世间万物所赖以繁衍的科学基础。在此之外，表观遗传研究的兴起填补了经典遗传学所不能解释的诸多空白，生命体内部的调控网络因此愈加复杂和神奇。

正如分子生物学先驱沃森所言，“你可以继承DNA序列之外的一些东西，这正是现在遗传学中让我们激动的地方”，我们从祖先体内所继承的远不止一张光盘就能包括的DNA序列信息。对于表观遗传学的研究不仅能够让我们更好地了解自己，也必将造福子孙后代。

作者简介

卜中元，复旦大学生命科学学院博士研究生，研究方向为植物表观遗传调控。

沈文辉，复旦大学生命科学学院教授，研究方向为植物表观遗传调控。

（责编 桑新华）