

# 4 基金 FOUNDATION

## 编者按

DNA 上核苷酸序列承载了生命的遗传信息,遗传物质能够遵循孟德尔遗传法则代代相传。遗传信息从 DNA 传递给 RNA,再从 RNA 传递给蛋白质,完成遗传信息的转录和翻译过程。

随着时间推移,科学家们逐渐认识到,即使从上一代那里复制获得的 DNA 序列不发生变化,基因表达也会发生能够继承的变化。上世纪 80 年代起,表观遗传学应运而生。

今天,科学家认为表观遗传调控机制是生命现象中一种普遍存在的基因表达调控方式。而细胞编程与重编程几乎囊括了表观遗传学的基本科学问题,成为全世界表观遗传学家高度关注的问题。

2008 年,为促进我国这一领域的基础研究,国家自然科学基金委员会(以下简称基金委)启动了“细胞编程和重编程的表观遗传机制”重大研究计划。至 2016 年底结束时,该计划全部完成了预定的各项科学目标,取得了丰硕的成果。

2018 年初,29 位专家参与了该重大研究计划的最后评估,全部给予“优秀”评价。他们一致认为,耗时 8 年、投入 1.9 亿元经费,该计划的实施极大提高了我国在表观遗传和细胞命运决定领域的研究水平,实现了从跟踪并行到跻身世界先进行列的跨越式发展。

本期基金版将总结该重大研究计划取得的经验,介绍三项最具代表性的科研成果,展示该计划取得的成绩。

## 揭开胚胎发育之谜

■本报见习记者 程唯伽



刘江(中)团队合影

DNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰。以高等动物为例,个体从受精卵发育成成体的过程中,DNA 甲基化图谱都是动态变化的,会调控不同的细胞往不同的方向分化。因此,建立 DNA 甲基化图谱对理解生殖细胞形成和胚胎发育至关重要。

在基金委“细胞编程和重编程的表观遗传机制”重大研究计划中,中国科学院北京基因组研究所刘江课题组以斑马鱼为模型,发现了子代选择性继承父本而抛弃母本的 DNA 甲基化图谱,从而揭开从受精卵到个体发育之谜。

传统观点中,人们认为早期胚胎发育主要由卵子决定,精子只提供一套 DNA 序列,不提供其他信息。为确切了解表观遗传信息的传递,刘江团队选取了与人类基因类似度高达 85% 的斑马鱼为实验对象,共测量斑马鱼卵子、精子、6 个早期胚胎和精囊共 9 个时期的全基因组 DNA 甲基化序列,并利用品系间的单核苷酸多态性(SNPs)来区分 DNA 来源于父源还是母源。

研究发现,斑马鱼受精后,子代继承父源 DNA 的甲基化图谱,而母源 DNA 的甲基化图谱被抛弃,并重新编程变成精子的甲基化图谱。进一步功能分析发现,斑马鱼子代胚胎继承父代的甲基化图谱可以调控基因的时序表达,从而指导胚胎的早期发育。

该研究首次证明除 DNA 序列外,DNA 甲基化图谱也可以被完整地遗传到子代中,这意味着在调控动物发育、表型甚至疾病等方面,表观遗传信息的变异可能和遗传信息的变异一样起重要作用。而哺乳动物受精后,早期胚

胎需要来自父本与母本的表观遗传信息进行全基因组重编程才能完成早期发育,进而发育成整个个体。受精后,需要父源 DNA 和母源 DNA 具有一样的甲基化图谱,但哺乳动物使用了与斑马鱼完全不同的机制。

2014 年,刘江课题组与南京大学模式动物研究所黄行许课题组合作,发现在哺乳动物早期发育过程中,作为表观遗传新标志物的 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)在父源与母源基因组中均存在。并且,基因组的 DNA 去甲基化并不是由 5-甲基胞嘧啶(5mC)氧化产物介导的被动稀释而实现的,因此无论父源还是母源 DNA 都存在主动去甲基化的方式。

此项发现改写了关于哺乳动物早期胚胎发育过程中,5mC 的氧化产物只存在于父源基因组中,且母源基因组通过被动稀释去甲基化的认识。

通过对哺乳动物和鱼类的进化比较,刘江等人推测哺乳动物全基因组特异的去甲基化过程为印记基因的产生提供了可能,从而使胎盘类生殖方式的哺乳动物得以进化出来。换言之,表观遗传重新编程方式的进化,可能是产生胎盘生殖方式哺乳动物的重要一环。

研究人员认为,这些发现丰富了我们对表观遗传信息网络起源与进化的认识,使我国在早期胚胎发育表观遗传修饰重编程研究中处于国际领先水平。

## “逆转”细胞命运

■本报见习记者 程唯伽



邓宏魁(左)研究小组在讨论科学问题

自古以来,人类就有关于再生与复活的梦想。从克隆羊到克隆猴的诞生,科学证明体细胞重编程得到的“多潜能干细胞”将具有和“胚胎干细胞”同样的分化发育的能力。

在业内专家看来,中国科学家发明的新方法摆脱了以往技术手段对于卵母细胞和外源基因的依赖,避免重编程技术进一步应用面临的风险,为未来细胞治疗及人造器官提供了理想的细胞来源。

同时,研究人员还建立了“跷跷板模型”,从理论上重新认识了细胞分化与多能性之间的关系。传统观点认为,分化因子与干性因子相互抑制。干性基因在胚胎干细胞中高表达,抑制分化因子;分化因子在胚胎干细胞中不表达或低表达,过表达这些分化因子将抑制干性因子,破坏胚胎干细胞多能性的状态,导致其分化。

研究人员通过大规模筛选发现,细胞重编程中至关重要的干性因子 OCT4 能够被调控内胚层发育和分化的因子代替,而 SOX2 能够被调控外胚层发育和分化的因子代替。邓宏魁和汤超研究团队根据这一发现创新性地建立了“跷跷板模型”。随后,研究人员首次用实验证明了这一模型。

细胞命运决定的理论就此更新。在“跷跷板模型”的框架下,“多潜能性”应被视为各种不同的分化谱系之间达到平衡所形成的细胞状态,通过不同细胞谱系之间的平衡诱导重编程的发生可能是普遍的原理。

该成果被认为是 iPS 细胞领域 10 年来重要研究进展,意味着我国在体细胞重编程机制研究方面处于国际领先的行列。

# “细胞编程和重编程的表观遗传机制”重大研究计划八年做到了! 表观遗传实现跨越式发展

■本报记者 甘晓 见习记者 程唯伽

## 起点 没有错过的机遇

早在 1740 年,瑞典植物学家卡尔·林耐首次观察到一种不同寻常的遗传现象。他在一次野外调查中获得一株具有全瓣径向对称的“柳穿鱼花”——这种花明明是呈双侧对称的!

直到上世纪 90 年代,英国植物学家恩里科·科恩等人在《自然》杂志上发表文章,揭开了这一长达两百年的疑问。柳穿鱼花基因组中的甲基化基因抑制了一种叫“Lcy1”的基因表达,这种基因正好和花瓣对称性有关。科恩的课题组还发现,这些甲基化修饰物能够遗传给下一代。

“这是表观遗传学的一个经典案例。”2018 年 1 月 2 日,中科院院士、同济大学生命科学与技术学院教授裴钢在基金委重大研究计划“细胞编程和重编程的表观遗传机制”总结评估会上的报告中追溯表观遗传学的兴起。

这也是该重大研究计划在科学上的起点。上世纪 80 年代后期,以解释与经典的孟德尔遗传法则不相符的生命现象为目标的表观遗传学逐渐兴起,成为一门新学科。

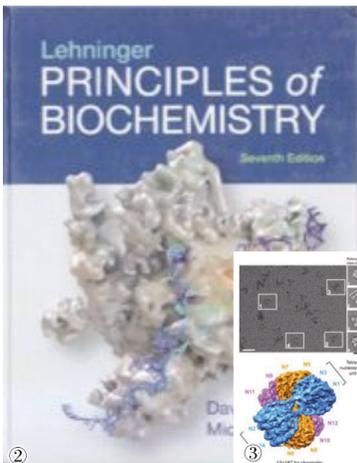
2000 年以后,国际范围的表观遗传研究已取得重大进展,中国的系统研究才刚刚起步。

“1990 年至 2008 年间,表观遗传学领域的论文近半数在美国发表,我国发表的文章仅占不到 5%,国际排名第七。我国在表观遗传领域的研究起步较晚,团队体量较小。”裴钢说。

当时,中国科学家清醒地认识到,要在国际生命科学领域占领一席之地,必须在表观遗传学领域有所建树,细胞编程与重编程正是最佳的切入点。细胞编程与重编程研究囊括了表观遗传学的基本科学问题。2006 年,日本、美国科学家报道了诱导性多能干细胞(iPS 细胞)的建立,意味着体细胞重编程研究进入崭新阶段。

所幸,中国科学家没有错过这个机遇。2008 年,在世界生命科学发展的窗口期,基金委及时启动了重大研究计划“细胞编程和重编程的表观遗传机制”。

8 年中,在该重大研究计划的支持下,中国科学家实现了从跟踪并行到跻身世界先进行列的跨越式发展。“计划实施中,我们取得了多项颠覆性的原始创新,若干个领域当之无愧‘引领’世界科学前沿。”该重大研究计划科学家、同济大学生命科学与技术学院院长高绍荣告诉《中国科学报》记者。



- ① 斑马鱼早期胚胎完全继承精子甲基化图谱在《细胞》杂志封面发表。
- ② 多部国际知名生物学教科书录入 30 纳米染色质结构。
- ③ 30 纳米染色质的精细结构图。

## 成果 引领世界的创新

围绕这一领域悬而未决的科学问题,指导专家组把握国际前沿,依据国内研究现状和优势方向,适时调整研究布局,不断聚焦,从实施开始的支持 6 个研究方向,到 2010 年调整为 5 个,再到 2012 年调整为 3 个,为加强优势和实现跨越式发展创造良好支撑条件。

多个堪称“世界第一”的成果便在如此精准的战略眼光指导下取得。例如,困扰国际生命科学界 30 年之久的 30 纳米染色质纤维左手双螺旋结构被解析,提出颠覆传统理论的细胞命运转变“跷跷板模型”,建立单倍体胚胎干细胞及半克隆技术获得“人造精子”,构建

斑马鱼配子和早期胚胎单碱基分辨率全基因组图谱引对进化的新思考。

“这些成果不仅让我们认识了表观遗传信息形成、维持、作用的规律,也阐明了表观遗传调控在细胞生长、发育和环境适应等方面的作用机理,揭示了表观遗传网络组成、进化和运行的机制。”裴钢评价说。

科学家认为,上述成果的取得离不开学科交叉。据介绍,该重大研究计划通过年度项目指南积极引导交叉学科的科学家进入研究队伍,先后有数学、信息、化学和医学学科共计 306 个交叉学科项目申请,共资助了 58 个项目,尤其是资助了

10 个与数学和信息学科交叉开展表观遗传信息网络起源和进化研究项目,资助了 4 个与物理和化学学科交叉开展染色质结构和三维成像技术研究项目。

对此,该重大研究计划科学家、中科院生物物理所研究员李国红告诉《中国科学报》记者,在 30 纳米染色质结构解析工作中,他带领的研究小组做染色质样品制备,同事朱平研究组做冷冻电镜相关工作,而中科院物理所李明研究组致力于单分子磁镊技术。“三个研究小组刚好能把各自的优势结合起来,缺一不可,都对成果产出发挥了决定性作用。”他说。

## 队伍 培养科技领军人才

我国表观遗传学学术实力增强,离不开人才培养。该重大研究计划注重对中青年学术骨干的培养,在长达 8 年的科研实践中,形成了我国表观遗传学强有力的科研队伍。

该重大研究计划中,项目负责人及指导专家组专家共 4 人当选中科院院士,15 人获得基金委“国家杰出青年科学基金”,16 人获得基金委“优秀青年科学基金”,9 人获基金委“创新研究群体”资助。

在高绍荣看来,计划吸引了许多过去没有从事该领域研究的科学家参

与进来。“这是该计划在人才培养方面的最大收获,尤其是把很多有能力的年轻学者吸引进来,也很好实现了学科交叉。”

中科院北京基因组所研究员刘江便是其中之一。2009 年,该重大研究计划刚刚启动,刘江就作为中科院“百人计划”引进人才进入北京基因组所工作。当时,有关肿瘤机制问题是他的主要研究方向。“正是参与这个重大研究计划鼓励我进入表观遗传学领域。”刘江告诉《中国科学报》记者。

2013 年,刘江回国 4 年后发表了一篇论文,首次证明除 DNA 序列外,DNA 甲基化图谱也可以被完整地遗传到子代中,改变了长期以来认为精子只提供一套 DNA 序列而不提供其他信息的传统观念。这是一项被誉为“修改教科书的成果”,也成为该重大研究计划最具代表性的成果之一。2014 年,刘江获得基金委“国家杰出青年科学基金”。

他说:“这个重大研究计划为我打开了新世界的大门,从零开始发展到今天,就像是创业一样。”

# 30 纳米染色质高级结构成功解析

■本报记者 甘晓

DNA 如何包装成染色体,是科学家们一直努力破解的重要科学问题。近 30 年来,由于缺乏系统、合适的研究手段,作为染色质包装过程中承上启下的关键部分,30 纳米染色质高级结构研究一直是现代分子生物学领域面临的重大挑战之一。

科学家已经发现,染色质包装分 4 步完成,对应了染色质的四级结构:第一级结构是核小体;第二级结构是核小体螺旋化形成 30 纳米染色质纤维;第三级结构是 30 纳米染色质纤维进一步折叠成更为复杂的染色质高级结构,即超螺旋体;第四级结构是超螺旋体进一步折叠形成在光学显微镜下可以看到的染色体。

为解析 30 纳米染色质的高精度三维冷冻电镜结构,中科院生物物理所研究员李国红课题组及其合作者(朱平课题组和许瑞明课题组)在基金委重大研究计划“细胞编程与重编程的表观遗传学机制”支持下,自主建立了染色质体外组装和冷冻电镜技术(11 埃)。利用这一

技术,研究人员在国际上首次发现 30 纳米染色质纤维是以 4 个核小体为结构单元形成的左手双螺旋结构。同时,连接组蛋白 H1 在单个核小体内部及核小体单元之间的不对称分布及相互作用促成 30 纳米高级结构的形成,从而明确了 H1 在 30 纳米染色质纤维形成过程中的重要作用。

2014 年 4 月 25 日,在 DNA 双螺旋结构发现 61 周年的纪念日,《科学》杂志以 Double Helix, Doubled(《双螺旋,无独有偶》)为题介绍了这项重要成果,并同期刊登英国剑桥大学教授 Andrew Travers 撰写的题为 The 30-nm Fiber Redux(《30 纳米纤维的归来》)的评论。该评论指出:(本文)结果明确地界定了染色质纤维中 DNA 的走向,解决了染色质到底是单股纤维还是双股纤维这个根本性的问题。本来似乎已经陷入困境的 30 纳米染色质纤维结构研究,又会重新成为生物学家们继续关注的焦点。该成果发表后受到国内外学术界的广泛关

注,被多部世界知名最新版教科书收录(《生物化学》《结构生物学》等)。

据李国红介绍,在 30 纳米染色质纤维结构解析的基础上,他们通过与中科院物理所李明课题组合作,利用单分子磁镊技术对 30 纳米染色质纤维建立和维持的动力学过程进行了深入的探讨。在后续研究中,研究人员正在建立和完善描绘全基因组染色质结构的 MNase-seq 技术——gMNase-seq(细胞核内染色质结构分析方法),通过蛋白质融合或不同大小的金颗粒修饰和改造 MNase,提高 MNase-seq 的空间分辨率,进一步描绘了细胞核内染色质纤维三维结构的动态调控及其分子机制。

“30 纳米染色质纤维结构”先后入选“十八大以来中国科学院重大创新成果”和“中国科学院‘十二五’标志性重大



李国红(中)在工作中

进展核心成果”。该研究成果表明我国科学家在攻克 30 纳米染色质纤维高级结构这一 30 多年悬而未决的重大科学问题上取得了重要突破,这使我国在染色质结构研究领域达到国际领先水平。同时,也为预测体内染色质结构建立的分子基础以及各种表观遗传因素对染色质结构调控的可能机理提供了结构基础。