

· 学科进展与展望 ·

组学时代的表观遗传学研究的机遇和挑战

朱景德

(上海交通大学, 上海市肿瘤研究所,

癌基因及相关基因国家重点实验室肿瘤表观遗传和基因治疗课题组, 上海 200032)

[摘要] 表观遗传学(epigenetics)是诠释可遗传的基因表达记忆的建立和细胞代间传递的、而非由DNA排序决定的机制的一门学科。从有着深刻内涵的生物学过程:生殖,发育,老年化和重大疾病着手,解读这一位于基因型和表型之间乃至基因型和环境关联之间信息界面的组构和运营规律是今天生命科学研究的核心内容。以高信息量技术为依托,以发现(discovery)而非假设(hypothesis)驱动的组学时代的研究模式已赋予传统表观遗传学研究以新的活力。美国已启动的1.9亿美元/5年的表观遗传组学NIH路标图计划和全球筹化中的正常与疾病表观遗传组学计划必将推动表观遗传信号、机制和生物学效应进程的诠释,继而对生物医学和现代化农业的发展给予有力的推动,同时赋予小科学研究的组学化特征。可以预期,系统全面的表观遗传研究会为个性化医学、干细胞技术为基础的再生医学、环境医学和优良性状、高产经济物种的培育等关键生物学问题提供解决方案。我们应充分发挥优势,抓住表观遗传(-组)学中核心的生物学问题,开展有原始创新并能对国计民生发生巨大影响的科学研究。

[关键词] 表观遗传(-组)学,染色质,发育,疾病,干细胞,DNA甲基化,组蛋白修饰,非编码RNA,染色质重塑,核内三维结构

1 概述

发育生物学家们早已确认传统的遗传学(以DNA排序为基础的)机制绝对不是决定由一个受精卵发育成含有多种结构和功能迥异细胞群体(组织)的高等生物个体的过程中生物学活动的唯一(或最为重要的)机制。著名的英国发育生物学家Wellington于1942年将表观遗传学定义为研究基因型产生表型(现象和机制)的学科,首次提出了在基因型与表型,环境与生命体间存有一个新的不由DNA排序决定的遗传信息界面。表观遗传学(epigenetics, the inheritable beyond genetics)是研究与DNA排序无关但能够稳定传递(不会在细胞有丝或减数分裂过程中丢失)的基因表达谱式/细胞表型(身份)的现象、信息形式及其机制。该信息界面的健康运营是高等生物发育过程中细胞分化所依据的基因表达记忆的建立和传递之必须。该信息模式还

可稳定地通过减数分裂传递给子代(甚至孙代:隔代遗传(transgenerational inheritance)),并决定其生物学行为(如子代的生物学行为取决于相关基因是来自于母亲还是父亲的遗传印记(genetic imprinting)的现象)。发育的实质是基因组的表观遗传信息界面的活动,后者的异常会导致包括亚健康状态在内的疾病状态。

一个世纪以来的生命科学应以1953年DNA双螺旋结构发现和上世纪80年代末期启动和于2003年宣布完成的人类基因组全测序为最为重要的里程碑式的事件。后者为诠释生命之谜提供了必须的人类基因组的参照图式和高通量的平台技术,但不可避免地改变了生命科学研究的理念和布局,将从生物学角度探讨遗传现象和机制的观点和努力推到次要的地位。

在2003年庆祝DNA双螺旋结构发现50周年纪念日时,直接参与上述两个事件的科学泰斗,James

本文于2009年5月22日收到。

Watson, 以下这段话回答《科学美国人》杂志记者的有关遗传学研究前景的问题：“The major problem, I think, is chromatin... you can inherit something beyond the DNA sequence. That’s where the real excitement of genetics now” (Watson, 2003)。[我认为，关键是染色质……。你可以遗传与 DNA 排序无关的机制所决定的性状。这是现今遗传学研究最令人振奋之所在]。借助于人类基因组计划所提供的组学研究的技术能力(高信息量数据收集和生物信息分析等),从重大的生物学问题着手,开展深入表观遗传学研究已成为现今生命科学研究的主流。

表观遗传信号(signal)是遗传编码(genetic code)的扩展和丰富,尤其所构成的信息界面位于基因型(DNA 序列)和表型(基因表达谱式所制约的)之间,是较 DNA 编码的遗传信息更为敏感地对环境(如营养乃至社会学等类)因素做出反应(为基因表达状态(即表型)改变形式的应答)(图 1)。就其化学本质,表观遗传调控主要涉及到 DNA 甲基化和组蛋白修饰(甲基化,乙酰化,磷酸化和泛素化等)。在更高的结构和功能的层次上,它还囊括着涉及到非编码 RNA、核小体的动态结构、染色质重塑和细胞核内三维结构等现象和机制(见图 2)。

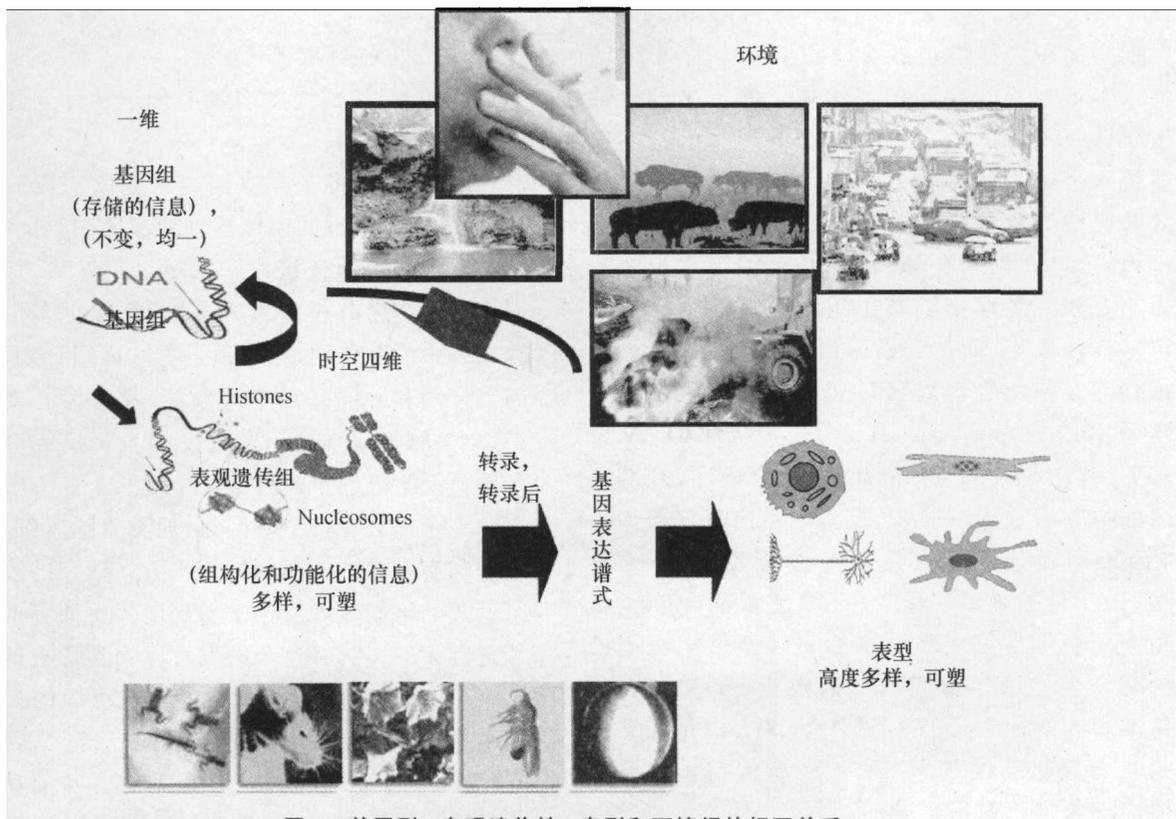


图 1 基因型, 表观遗传性, 表型和环境间的相互关系

这些表观遗传学事件间的互动, 以及其上游调节的信号通路群间的多层次协同性互动决定细胞对外界环境(如激素、营养、应激、损伤)作出应答的过程中特有的基因表达谱式。表观遗传学机制在正常

生理过程中起着至关重要的作用, 该机制的失常必然导致疾病状态的发生。表观遗传信息形式远较 DNA 序列的可塑性要高, 其对环境因素的应答性变化是疾病发生与否最原始事件(见表 1)。

表 1 遗传与表观遗传机制间的异同

	遗传	表观遗传
可遗传性(细胞代间传递性)	是	是
DNA 排序为基础	是	否
信息形式	AGCT	DNA 甲基化, 组蛋白修饰, 非编码 RNAs, 染色质重塑, 细胞核装配和结构等

表观遗传信息是以 DNA 排序为基础的遗传信息形式的扩展和丰富化。

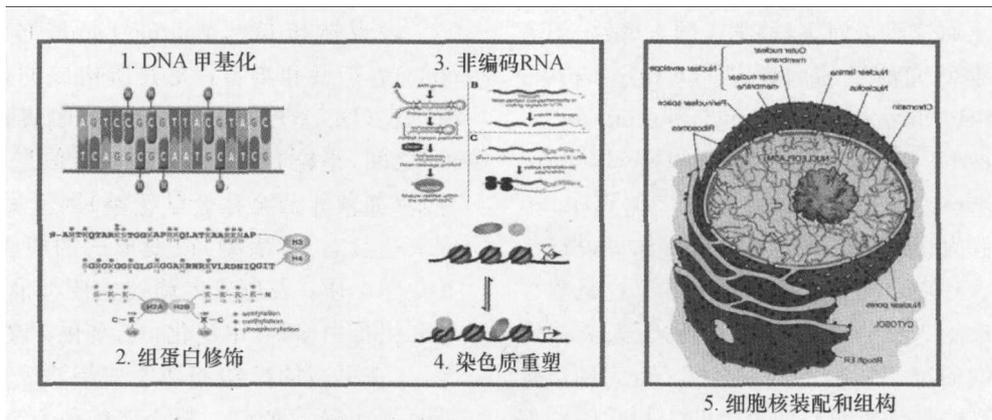


图2 主要的表观遗传学机制

因此,对疾病过程初期的表观遗传学变化的把握,不仅可解释有关疾病发生的重要机理,还为对疾病的预防提供必要的检测指标。强调DNA排序水平上差异的疾病病理学地位所提出的个性化医学(the personalized medicine)的理念已接纳表观遗传水平的个体差异的内涵。阐明表观遗传机制异常已成为肿瘤生物学的基础和应用研究中的关键内容,已开始对预防、诊断乃至治疗水平的提高做出贡献。肿瘤细胞基因组表观遗传信息界面是可被药物改变,而达到临床治疗的效果。新近由美国食品及药物管理局(FDA)批准的包括组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)和DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)抑制剂在内的抗肿瘤临床试验,已充分展示出表观遗传治疗肿瘤良好的应用前景。另外,探讨糖尿病、心肺疾病、Rett综合症、神经疾病、印迹紊乱、衰老、自身免疫疾病等常见人类顽疾的表观遗传学机制已成为现今生物医学研究的一大热点。最后,表观遗传学研究的成果不仅对现代农、林、牧业优良品系的培育提供新的理念,对传统遗传学无法解释的遗传现象也将做出正确的解释。

综上所述,解读表观遗传学信息界面、结构和运行规律不仅是揭示生命之谜之必须,亦是从根本上解决包括克服重大疾病的威胁在内的全面提高人民生活质量的国计民生大计之关键。一个探讨与DNA排序无关的表观遗传学现象和机制、真正地在时、空四维的生命系统中理解基因组信息的内涵及规律的时代已经到来。

2 国际表观遗传学研究趋势^[1-4]

(1) 表观遗传组学研究

美国NIH路线图表观遗传组学计划和欧盟的表观遗传学计划。

历时13年的人类基因组计划的完成提供了以DNA排序为基础的遗传信息的参照图谱同时,还带来了巨大的组学分析技术的革命。显然,加速推进以大规模测序分析技术为基础,绘制更多生物和生物系统中的遗传图谱(极地生物基因组计划,千人基因组计划和肿瘤基因组计划等)是极为必要的。但是,不失时机地推动组学水平的表观遗传学研究已是生命科学界的主流思维。

一个人只有一个基因组,但有着随着细胞类型、生理和病理状态的不同的近乎天文数字的表观遗传组谱式。绘制表观遗传学参照谱式所面临的挑战显然是巨大的。有着悠久的发育生物学历史的欧洲科学家于1998年启动了绘制多个人组织的人类基因启动子区域DNA甲基化谱式的“表观基因组学计划(Epigenome Project)”,并于2003年启动了以阐明基因的表观遗传谱式建立和维持机制为目标的“基因组的表观遗传可塑性(The Epigenetic Plasticity of Genome)”研究计划。这些计划的完成,为现今进行之中的为时5年、预算为1.9亿美金的美国NIH表观遗传组学路线图计划奠定了基础。该计划将绘制胚胎干细胞,乳腺细胞,CD34+/CD24+阳性血液细胞和肝细胞*的表观遗传组图谱作为该计划的主要目标(<http://nihroadmap.nih.gov/epigenomics/>)。参照图谱包括1. DNA甲基化和2. 10种功能明确和稳定性高的组蛋白修饰谱式。

* 由专家委员会(<http://www.aacr.org/home/scientists/working-groups-task-forces/task-forces/human-epigenome-task-force.aspx>)的中国委员提出而得到了全体专家的支持,肝细胞(hepatocyte)替代了皮肤细胞作为了全球的表观遗传组学计划的四种模式细胞之一。

可以预期,表观遗传组学计划的实施可提供数个细胞系统的表观遗传学参照谱式和高效技术平台来推动生物医学研究,并推进假设驱动性的表观遗传学研究的组学化、系统化和高通量化。最近,由美国癌症研究联合会(AACR)表观遗传组学专家委员会和欧盟表观遗传组学计划专家委员会联盟成立的AHEAD(Alliance of Human Epigenetics in Health and Disease)的国际表观遗传组学计划专家委员已在努力推动全球性表观遗传组学研究合作。该委员会新近提出将研究的重大疾病类型扩展至衰老、自身免疫性、代谢性乃至精神性疾病等。

亚洲地区的表观遗传学研究的合作起始于2006年底,在首尔由中国、日本、韩国和新加坡的AHEAD组织成员召开第一次亚洲表观遗传组学联盟(Asian Epigenome Alliance)年会。现已分别在日本和中国召开了第二和三届年会。2008年7月在上海召开的第三届年会上,有4位新成员(澳大利亚、印度、台湾和香港)的代表加入。第四届年会将于2009年8月在新加坡召开。这一区域性组织将为亚洲地区的表观遗传学的发展提供必要的交流与合作平台。

(2) 表观遗传学机制的分子生物学本质

从化学和分子生物学角度研究表观遗传学的信号形式,其上游调控通路和下游生物效应的研究近年来有了飞速的进展。除了对DNA甲基化修饰过程和关键参与者有了很为明确的认识以外,新近发现了多种组蛋白修饰(乙酰化,甲基化,磷酸化,泛素化等)等的正和负性修饰酶,并获得了其在正常和疾病状态下的功能和调控机制的有关信息。在非蛋白编码RNAs(microRNAs,内源性siRNAs和piwiRNAs等)领域中,一些新的RNAs及其作用机制得以阐明,人们开始对DNA甲基化,组蛋白修饰和非编码RRNA三者之间(甚至包括转录因子)的互动,继而对调变染色质结构的过程和细节有了新的理解。随着高分辨率分子间相互作用的活体成像技术和研究染色质区域的长距离相互作用的技术的完善,我们对在细胞核三维空间中同条及异条染色体的不同区域间的相互作用的调控的机制与功能内涵已有了较为深入的了解。

(3) 可诱导性多能干细胞(iPS)系统和干细胞为中心的发育生物学的基础和应用研究

高等生物的发育是表观遗传学研究的传统领域。随着通过SOX2、c-MYC、KLF4、OCT3/4等4个转录因子(通过逆转录病毒载体携带)强行表达来使终末分化的体细胞(成体纤维母细胞等)重编程而转化为

有多种分化潜能的胚胎干细胞的发现,以干细胞生物为中心的发育过程中的表观遗传(-组)学研究已成为目前的研究热点。人们对终末细胞的表观遗传信息界面的高度可塑性的惊讶的同时,已开始深究这一表观遗传信息界面组构的重编程的机制。

(4) 重大疾病表观遗传学研究

众多的跨国制药和生物技术公司纷纷设立表观遗传学的专门研究机构或重大研究计划,旨在探讨复杂生物系统的表观遗传学机制的同时,评估表观遗传学理念在重大疾病(肿瘤,自身免疫性疾病,代谢性疾病,精神性疾病和衰老等)的预防、诊断和治疗(尤其是个性化治疗)方面的应用前景。日益趋同的认识诠释表观遗传学信息形式(如DNA甲基化)的个体化差异是最终实现个性化医学的目标之必须。作为疾病(以肿瘤为显著)的生物标志物,DNA甲基化在肿瘤的早期诊断、分期和分型等方面的重要地位已得到学术界和生物医药学界的重视。多个DNA甲基转移酶或组蛋白乙酰化抑制剂在抗肿瘤临床治疗方案获得FDA的批准,不仅展示了表观遗传学领域研究成果在疾病治疗上令人鼓舞的应用前景,还大力推动了以参与表观遗传调控过程的蛋白作为靶点的药物开发。

(5) 环境表观遗传学的基础和应用研究

业已公认,环境对生命体影响的实质是对表观遗传信息界面的作用。早期胚胎发育阶段,环境对胚胎的表观遗传组学层面的作用,可决定该个体成年后的生理乃至病理状态,乃至下一代的生物学行为。从而,以环境因素(化学,生物分子,物理和精神因素等)对生命体的生物学行为影响及其机制的研究已是表观遗传学的主要研究内容之一。这类研究与预防医学以及个性化医学实践有着密切的关系,并应对国家的环境科学政策提供有指导性的信息。令人瞩目的相关的重大生物学研究(虽有争议)涉及到有关隔代遗传、获得性遗传等生物学行为中的表观遗传学方面的诠释。值得强调的是,现今的研究都有着理论(基础)和应用(转化)研究,假设驱动性(小科学)和发现驱动性(大科学)研究的结合。重视多学科、多领域的跨国界的合作也是表观遗传学研究的时代特征。组学时代的疾病表观遗传学研究已成为组学研究的不可缺少的部分。

3 国家重大需求分析和中国生命科学界的使命

以阐明维系基因型和表型以及生命体和环境间

的表观遗传信息界面的信号形式、运行规律和生物学效应的表观遗传学研究是当代基础和应用生命科学中的重要部分。在单个基因乃至全基因组水平上描述表观遗传学的动态细节的基础上建立起来的系统的综合知识体系是我们全面诠释生命过程的必要环节。这类研究不仅可对众多的重大生命科学问题机制提供新的解释,还对重大疾病的预防、诊断和治疗实践提供新的应对思路。此外,对动植物的表观遗传学研究还会为现代农、林、牧、渔业的关键——高品质品种的定向培育方面提供重要的指导。赋予组学研究特征的表观遗传学基础和应用研究,以及研究技术上的飞速发展正在孕育着新的理论和技术上的革命,必将带来相应的生物医药和农、林、牧、渔新兴产业飞跃发展。表观遗传学研究是事关国计民生大计,应该得到国家重点支持的科学研究活动。在我国的生命科学研究的总体布局上,开展具有国际前沿研究的科学理念,有着原始创新,面上和重点有效配合的表观遗传(-组)学研究是必要的。

我国对表观遗传学的重点支持可追溯到国家自然科学基金委员会(以下简称基金委)和上海市科委支持的第一届上海发育和疾病的表观遗传学国家讨论会。继而基金委于2004年以3项重点项目的形式资助了表观遗传学研究。2008年基金委又启动了为期8年总预算为1.5亿元的题为“细胞编程和重编程的表观遗传机制”的重大项目。同时还以面上项目的形式资助了很多偏向于应用基础,尤其是疾病方面的表观遗传学研究。国家科技部于2005年支持了题为“肿瘤和神经系统疾病的表观遗传机制”的“973”项目以后,又于2009年设立了题为“染色质解码的基础及医学应用基础研究”的“973”项目。这些项目集中了国内主要的表观遗传学研究领域中研究力量,对国际同行们所关注的一些热点问题的研究给予了必要推动。

此外,表观遗传学研究的内容也在其他国家和地方性重大项目中得到资助。例如,肿瘤研究领域和干细胞领域的“973”,“863”和国家重大专项中都有其显著的地位。这些项目的资助对中国的表观遗传学的发展提供了必要的推动,使中国的表观遗传学研究,尤其是在应用基础(肿瘤临床研究方面)研究的方面至少与国际同行处在一个相近的起跑线上。

目前,我国在表观遗传学领域研究的覆盖面包括:(1) DNA的甲基化修饰与功能;(2) 组蛋白的修饰及生物学意义;(3) 染色质重塑的调控与功能;

(4) 非编码RNA的鉴定和功能;(5) 干细胞定向分化和体细胞重编程;(6) 癌症、神经和精神疾病的表观遗传调控机制;(7) 表观遗传调控在动植物生长发育中的作用等。

总而言之,我国在表观遗传学领域已形成一定的研究规模并逐步显示出参与国际竞争的能力。因此,在本着突出优势(如丰富的临床资源对重大疾病的表观遗传学研究和丰富的经济作物资源为农、林、牧和渔业的发展),积极参与国际表观遗传学的大计划,开展具有前瞻性的表观遗传学研究,将不仅做出有国际影响的理论研究成果,还将对中国的生物医药产业,农、林、牧和渔业的发展给予有力的推动。我们应综合生命科学中各个学科(尤其是遗传学,发育生物学和疾病病因及病理学),化学、物理、工程和信息科学的理念,融入组学水平,微尺度分辨和活体动态成像研究等先进技术,从正常生理和重大疾病的角度,围绕重大的生物学问题,开展有新意的表观遗传学研究。在项目和研究方向上,应该充分考虑国家的重大需求,学科发展的布局,国际学科发展的相应趋势乃至我国的优势方面。

重大研究内容有:(1) 表观遗传信息建立和维持的机制,及其间的相互作用;其上游的调控信号,网络以及下游的分子效应和机制;(2) 干细胞(胚胎,成体和生殖干细胞)维持自我更新的同时,保持分化潜能的表观遗传学编程机制;(3) 重大疾病(肿瘤,衰老,自身免疫性疾病,代谢性疾病乃至精神性疾病)发病的表观遗传学机制等;(4) 积极参与国际表观遗传组学计划,绘制肝细胞的表观遗传参照图谱;(5) 表观遗传机制在生物进化(隔代遗传)过程中的重要作用和信息传递形式和过程等。

具体而言:

(1) 表观遗传信息建立和维持的分子机制

深入探讨已知的表观遗传信号(DNA甲基化,组蛋白变构体和修饰形式,非编码RNAs,核小体动态结构,细胞核内三维空间结构)的信息形式和功能内涵,表观遗传调控因子(包括转录调控蛋白、DNA和组蛋白的修饰酶以及非编码RNA分子)的生物学功能和作用机制;发现、鉴定新的表观遗传调控因子,继而对其结构与功能开展研究;加强对核内三维空间基因组的区域化的功能内涵乃至研究染色质结构的可塑性与基因表达调控及细胞表型之间的关系;阐明表观遗传调控与信号转导机制的作用方式及作用机制;强调各种表观遗传机制之间及其与传统DNA排序为基础的遗传

机制的互作关系。

(2) 干细胞表观遗传学的基础和应用研究

发育的实质是干细胞生物学。重点开展干细胞(胚胎,成体和生殖干细胞)自我更新和定向分化过程中DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、印迹基因表达的动态变化;研究与干细胞定向分化密切相关的关键因子的作用机制和调控方式;研究干细胞分化过程中细胞信息的编程/重编程和基因表达的谱式与细胞表型和细胞周期之间的关系;探讨干细胞定向分化的新机制;在肿瘤干细胞(cancer stem cells)假设指导下开展与转移、复发和耐药的临床行为相关的肿瘤细胞亚群的分辨和生物学行为的研究。

研究体细胞基因表达谱式建立和维持的表观遗传机制,包括表观遗传记忆(epigenetic memory)的作用方式和作用机制;进一步探讨体细胞重编程的关键因子的作用机制;揭示诱导性多能干细胞(iPS)的遗传信息重编程的过程及其机理以及不同体细胞重编程的机制上的普遍性和特异性;鉴定体细胞重编程的新因子并分析其功能特性。通过研究原始生殖细胞(premordial germ cells)、生殖细胞和受精卵中遗传信息的编程以及基因表达谱式的特点,探讨个体发育过程中细胞命运决定、细胞行为和组织器官形成所涉及的表观遗传修饰的动态变化及规律,并鉴定在其中发挥重要作用的新的表观调控因子;研究组织器官损伤和再生过程中细胞编程、重编程的分子机理;揭示发育异常与肿瘤、神经系统疾病和其他疾病发生、发展间的关系,以及因环境改变所导致疾病的表观遗传信息变化规律。

(3) 重大疾病(肿瘤,衰老,自身免疫性疾病,代谢性疾病乃至精神性疾病)发病的表观遗传学机制等

充分利用我国丰富的临床资源深入开展关系国计民生的重大疾病表观遗传组学研究。其研究重点包括环境因素在疾病发病过程中与DNA排序的传统遗传学机制间的互作的描述等,这些研究必将对重大疾病的有效预防、诊断和治疗上提供新的思路 and 手段。除了加强对肿瘤的研究,应不失时机地开展对自身免疫性、代谢性疾病(肥胖症,糖尿病等)、精神性疾病和衰老的基础和应用研究。

(4) 表观遗传信息参照图谱的绘制

密切与国际表观遗传组学计划实施者合作,开展肝细胞的DNA甲基化和组蛋白修饰参照图谱的绘制。借助迅速发展起来的高通量测序技术,开展正常和疾病状态(肝硬化,肝癌等)下肝细胞系统的

表观遗传参照谱式的绘制。发展与国际研究系统(生物学样品,研究手段和资源数据共享)完全接轨的研究体系。确立中国表观遗传学研究在区域性和全球性表观遗传(-组)学研究中的研究地位,为中国和世界上的表观遗传组学研究做出重大贡献;根据技术发展的情况和国际同行(国内)的研究进展情况,不失时机地开展对其他细胞类型以及对小鼠、猪等模式生物的同类研究。

(5) 表观遗传机制在生物进化过程中的重要作用和信息传递形式和过程等研究

除了在生物进化研究理念和技术指导下研究生物进化中的表观遗传学问题,我们还应不失时机地利用我国丰富的通过人工选择获得的多种植物和经济物种,作为实验模型研究其表观遗传信息界面(如DNA甲基化)布局的构建,同时应重视国际上对环境与表观遗传信息界面的作用、所产生隔代遗传的生物学行为的机制研究,择时开展对这类有重大理论意义的生物学问题的研究。

政策建议:

(1) 确定好理论研究和发展的平衡关系

人类基因组计划的完成的重要贡献之一是大大推动了高信息量平台技术的发展。以测序技术为例,三种商业化的第二代测序平台(Illumina的Solera, Roche的454和ABI的Solid)已使测序的通量有数个数量级水平的增加,而费用和用时上有同等的降低。可以预期,这种发展趋势在今后几年中仍继续。从而使建立肝细胞表观遗传学参照谱式这类与国际接轨项目的难度和费用将随着技术上的革命而大幅度降低。另外,活体成像技术(包括可逆性生物大分子的示踪标记在内的配套)在分辨率、对多维信息的动态摄取方面有着长足的进步。这为开展活体内包括表观遗传学内容在内的基础和生物研究提供了前所未有的机遇。可以预期这类技术的发展会以同样的速率向前发展,将有效地推动该类研究的进步。

(2) 确定好基础研究和应用性研究的平衡关系

正像任何一个热点领域一样,实验室中的新的发现到其成为能够改善像重大疾病的预防、诊断和治疗的临床实践需要特别关注。表观遗传学理念和技术在肿瘤临床(诊断,分期分型和治疗)应用的前景已得到了国际上同道的重视,已成为预防医学和个性化医学领域新的理论支柱。为了推进表观遗传学研究在环境科学、优生和优生以及再生医学等领域的应用,必须在管理政策上和成果转化上予以倾斜。

参 考 文 献

- [1] The American Association for Cancer Research Human Epigenome Task Force and the European Union and S. A. B. Network of Excellence, *Moving AHEAD with an international human epigenome project*. *Nature*, 2008; 454(7205): 711-715.
- [2] “表观基因组学计划 (Epigenome Project) (www.epigenome.org)”
- [3] “基因组的表观遗传可塑性计划 (The Epigenetic Plasticity of Genome) (http://www.epigenome-noe.net)”
- [4] 美国 NIH 路标图表观遗传组学计划: (http://nihroadmap.nih.gov/epigenomics/)

EPIGENETIC(-OMIC) PERSPECTIVES OF LIFE SCIENCES: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

Zhu Jingde

(The Cancer Epigenetics and Gene Therapy Program, The State Key Laboratory for Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Institute, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200032)

Abstract Epigenetics concerns both establishment and transmission of the transcription memory through cell division (mitosis) and generation (meiosis) without involvement of changes in DNA sequence. It has been the mainstay in today's research in life science, to decipher the mechanistic details at the epigenetic interface that sits between the genotype and phenotype on one hand and between the genotype and environments on another in the biological processes during the production, development, aging and disease states of living organisms. Both the high-informative platform technologies and the discovery driven (rather than hypothesis driven) philosophy that are formed in the genome era is vitalizing the epigenetic studies today. Both recent launch of the US NIH epigenome Roadmap program with a budget tag 190 million USD and the efforts for the worldwide collective program to cataloguing and interpreting epigenetic aspects of genome, cell and whole organisms are expected to ultimately improve the well beings of human society. It is our obligation to carry out the epigenetic (-omic) innovative researches with novelty from both fundamental and translational perspectives to meet the needs of our society.

Key words epigenetics (-omics), chromatin, development, disease, stem cells, DNA methylation, histone modification, non-coding RNAs, chromatin remodeling, nuclear architecture (intra-nuclear three dimensional organization).

· 资料 · 信息 ·

“大型水利工程对长江流域重要生物资源的长期生态效应” 重大项目取得重要成果

国家自然科学基金重大项目“大型水利工程对长江流域重要生物资源的长期生态效应 (NFSC30490230)”顺利结题验收并总体评价为优秀。4年来,项目完成了原计划研究内容,取得了如下研究进展和成果:(1)建立了包括水文、水动力学、水温、溶解气体、生态能量通道等14个数学模型,形成了生态水文评价指标体系和生物完整性评价体系;(2)揭示了三峡蓄水期间,下游沿程水温、溶解气体,水文过程的变化规律,发现了三峡蓄水导致的滞温现象可能是引起中华鲟繁殖滞后的主要原

因;(3)描述了库区及坝下江段生源要素的分布、沿程补充及收支情况,阐明了三峡蓄水期间,库区、长江口及邻近水域水生生物群落的演替关系及其与水力学环境的关系,获得了三峡库区上游江段、坝下江段及汉江中下游干流“四大家鱼”等产漂流性卵鱼类的繁殖规模观测资料;(4)项目组建立了一个基于WEB的项目信息共享与管理平台,实现了项目数据共享、信息交流和过程管理的网络化。

(陈越 李人卫 胡景杰 李万红 杜生明 供稿)