

·成果简介·

国家自然科学基金“十五”重大项目“基因表达的调控网络研究”通过验收

江虎军

(国家自然科学基金委员会生命科学部, 100083)

[关键词] 重大项目, 基因表达, 调控网络

1 基因表达的调控网络研究”重大项目的立项过程

该重大项目的立项是在2002年年初。尽管基因表达调控的研究很重要,但多年没有显著的进展,多数研究围绕着转录因子和顺式作用元件两方面的鉴定展开,而关于表观遗传学方面的研究则刚刚开始。科学家们已意识到在该领域的研究必将受到重视,至于会产生哪些具体的重要成果尚不得而知。在该重大项目立项时,基本思路是从网络的角度和表观遗传的角度去研究基因表达调控,因为之前研究基因表达调控主要针对一个基因,去鉴定该基因的顺式作用元件和反式作用因子(即转录因子)。从网络的角度考虑是为了区别以前的研究思路,同时也是为了提升项目的研究难度;而从表观遗传的角度考虑是因为意识到这是一个新的研究领域,犹如基因表达研究领域中突然飘来的一片乌云,其中应有很多值得研究的地方。至于如何从网络的角度与表观遗传的角度去研究,尚没有一个具体的思路。因此在立项时听取了几位年轻的博士和博士后的意见,因为他们看的文献多且比较前沿,后来还召开了专门的研讨会,请了几位专家讨论该领域的立项,包括名称和主要研究内容,专家的意见主要是关于该项目是研究“网络调控”还是研究“调控网络”,因为无论选择哪一个都是很难的研究内容(到验收时体会更深刻),由于没有一个一致的意见,最终还是采用开始时确定的项目名称。至于在表观遗传学方面的内容,专家们感觉很重要,应列入其中,并提了许多宝贵的建议。最后决定,项目的主要研究内容从遗传调控和表观遗传调控去研究基因表达的调控网络。遗传调控依然以鉴定转录因子和顺式作用元件为主,而表观遗传调控则主要集中在染色质重塑和

组蛋白密码。在具体的招标过程中,加入了关于基因甲基化方面的研究内容。

项目立项之后,受理了联合申请3项,子课题申请6项,经同行评议和论证,最终资助了4个子课题,第1和第2子课题属于联合申请,而第3和第4子课题则是单个受理的课题申请。

2 项目取得的重要成果

“基因表达的调控网络研究”是国家自然科学基金委员会“十五”期间启动的第一批重大项目之一,项目负责人是中国医学科学院基础医学研究所刘德培院士。项目共设4个子课题:(1) α 与 β 珠蛋白基因簇表达的时空调控网络研究,负责人是刘德培院士;(2) 胆固醇代谢平衡相关基因表达的调控网络,负责人是中国科学院上海生命科学研究院的李伯良研究员;(3) 核受体对基因表达的调控及其在肿瘤发生与发展中的作用,负责人是北京大学医学部尚永丰教授;(4) 拟南芥根表皮细胞分化模式形成过程中基因表达网络调控,负责人是北京大学白书农教授。项目的总研究经费为600.00万元,项目执行期限是2003年6月至2007年5月。在项目负责人的领导下,各子课题负责人相互配合,按照原定的研究方案,全面完成所规定的研究内容。发表并标注受该重大项目资助的SCI论文46篇,其中包括在国际一流的科学期刊上发表的文章,如:*Nature*, *Cell*, *Nature Review Cancer*, *Genes & Development*, *EMBO Journal*, *Molecular and Cellular Biology*, *Trends in Genetics*, *PNAS*, *Journal of Biological Chemistry*, *Nucleic Acids Research*等;申请专利16项,获准6项;共培养博士生57人(已毕业27人,在读30人),硕士生6人(在读),课题组成员受邀在国际会议上7次作分组口头报告。该重大项

目4年间取得如下主要研究进展:

(1) 分析两类珠蛋白基因簇近远端调控元件功能及蛋白结合状况, 提出人 γ 珠蛋白基因成年期沉默涉及 GATA1、OCT1 蛋白复合物, 证明人脐血中存在能特异活化 γ 基因的因子, 并初步鉴定一个 ϵ 、 γ 珠蛋白表达相关新基因。表观遗传方面, 考察珠蛋白基因开关中组蛋白动态修饰模式, 提出保守的渐进染色质开放模型, 并揭示 Apicidin 开放 HBF 的机制。珠蛋白染色质高级构象研究发现 α 簇红系特异活性染色质中心位于相邻基因组成的转录工厂中, NFE2 参与 β 簇成环构象形成。建立 QACT 技术, 实现对目的元件所处染色质环境快速扫描, 发现新远距离元件 475A8, 初步鉴定其参与红系终末分化中 $\alpha 1$ 珠蛋白开放。研究细胞周期各时相基因表达记忆, 发现 NFE2 及几种活性染色质标志 H3Ac、H3K4me2、K79me2 与红系细胞周期记忆有关, 另外, 初步研究证明基因相对核基质的定位与其表达密切相关。研究为红系血液病诊疗和预防提供了理论基础。

(2) 围绕转录因子(如 Cdx2、HNF1a、NF- κ B 及核受体 NR5A2/LRH-1、GR)调控 ACAT 基因等表达系统, 主要探索人 ACAT 基因的表达及其调控与功能, LRH-1 及其辅因子调控胆固醇代谢平衡关键基因的表达调控机制与功能, 相关 DNA 甲基化及组蛋白甲基化修饰的分子机制与表观遗传调控的功能。研究发现 ACAT 基因表达在染色质和启动子相关的转录及剪接、翻译水平都有调控, 并揭示相应的分子机制及其功能作用; 阐明人 LRH-1 与辅因子的相互作用, 揭示辅因子 Prox1 作用的分子机制; 还揭示引起疾病的组蛋白甲基化错乱及 DNA 甲基化酶异常的分子机制, 并研究起始性 DNA 甲基化机制; 研究表明, 细胞内惟一催化游离胆固醇和脂肪酸形成胆固醇酯酶 ACAT 的基因表达调控, 是探讨真核基因遗传与表观遗传调控网络的较为理想模型。这些研究进展, 为深入探索胆固醇代谢平衡关键基因表达的遗传与表观遗传调控网络的相互作用及其分子机制等奠定了基础。

(3) 围绕肿瘤发生发展过程中核受体对肿瘤细胞基因的表达调控开展了系列研究, PAX2 启动子的低甲基化对子宫内膜的细胞增殖及肿瘤发生起重要作用; 研究了 p160 家族协同激活因子 SRC-1、GRIP1 和 AIB1 三种成员在基因调控中的组织特异性和基因特异性模式; 找到了类固醇激素受体的辅助激活因子(SRC)作用蛋白 LMP2, 且 LMP2 参与

雌激素受体介导的基因转录激活和雌激素刺激的细胞周期进展; 证明 SIP 与 SRC 相互作用后将 SRC 滞留在胞浆中, 平衡这些协同因子的可用性, 从而为转录调节因子的调控提供一种新的机制; 证明 STAT3 信号转导是 Leptin 诱导乳腺癌细胞增殖的主要途径, 在此途径中, SRC-1 发挥了极其重要的作用; 证明 EZH2 转录激活雌激素和 Wnt-catenin 信号通路的共同下游靶基因, 从而在乳腺癌中发挥着转录激活的作用; 证明 DLP 是一个新的参与 pre-mRNA 剪接和细胞周期调控的蛋白因子, 同时 DLP 可能参与体内多个细胞生物学过程; 雌激素治疗是通过对 AIB1 的磷酸化和 SUMO 化这两种修饰方式共同调节 AIB1 的转录活性。

(4) 通过分析 TSA 处理所引起的与根毛发生有关的基因表达调控网络的变化, 揭示根毛发生这一生命现象中组蛋白修饰与基因转录之间复杂调控网络的调控机制, 并探讨在植物中从组蛋白修饰入手研究基因表达网络调控机制的有效途径。通过本课题的研究, 利用拟南芥根表皮细胞分化的模式形成现象, 在已知的以 CPC、GL2、WER 等三个基因为核心的调控网络与推测的“位置信号”之间, 发现了一个组蛋白修饰的调控层面。提出了位置信号通过改变不同位置表皮细胞内组蛋白乙酰化程度来改变模式基因的表达, 从而达到调控模式形成效果的假设。

3 该重大项目立项和所取得的成果的重要科学意义

该项目立项后, 得到了不少专家的认可, 体现了国家自然科学基金资助项目在基础研究方面的引领作用。该项目立项之后, 有关部门才有类似项目的立项。通过4年的研究, 该项目已经结题。从其研究所取得的研究成果看, 表观遗传方面的研究取得的成果占整个成果的主要部分, 这是当初所没有预料到的。而且项目组中的两个实验室现在已经在表观遗传学研究领域取得了长足的进展, 成为国内表观遗传研究领域的重要实验室。中国科学院上海生命科学研究院徐国良研究员在表观遗传研究领域已经取得重要成果, 近四年来, 在 *Human Molecular Genetics*, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *Cell* 等国际一流刊物上发表多篇论文, 2007年又获得国家自然科学基金重点项目的连续资助, 实验室已初步形成以胚胎发育、疾病发生的表观遗传调控为主的研究方向; 北京大学医学部尚永

丰教授在子宫内膜癌的发病机制的表观遗传学方面作出了突出的成果,文章以 Article 形式发表在 *Nature* 上,后来还被 *Nature Cancer Review* 邀请写专题综述。参与该重大项目的几位主要成员 2005 年又顺利获得国家“973”计划项目的资助,继续开展表观遗传与疾病方面的研究。

现在表观遗传学已成为生命科学研究中的重要领域,广泛受到关注,该重大项目应是国内最早资助从事该方面研究的经费相对较高的资助项目,在人才培养、队伍壮大、成果取得、研究方向的引领等方面都发挥了重要的作用。

**MORE ACHIEVEMENTS ARE MADE AFTER THE COMPLETION OF THE
MAJOR GRANT “THE STUDY ON GLOBAL REGULATION OF GENE EXPRESSION”
SUPPORTED BY NSFC**

Jiang Hujun

(Department of Life Sciences, NSFC, Beijing 100083)

Key words major grant, gene expression, global regulation

·资料·信息·

2007 年度创新研究群体实施情况考核评估工作结束

2007 年度创新研究群体实施情况考核评估会议于 11 月 21—23 日在北京召开。本次会议的主要任务是对实施 3 年和实施 6 年的创新研究群体进行考核评估,根据考核评估结果及实际需求,确定延续资助群体。经专家组评审考核评估,实施 3 年的 20 个群体及实施 6 年的 4 个群体获得延续资助。

参加本次考核评估的群体共有 37 个,其中 2004 年度批准资助的已经实施 3 年的群体 20 个,2001 年度批准资助的已经实施 6 年的群体 17 个。共有 36 个群体申请延续资助。

创新群体实施情况的考核评估以“科学目标引导,增强协作创新,发挥团队力量,冲击国际前沿”为指导思想,以造就结构合理、素质优良、导向目标明确、能够冲击世界科技前沿的学术团队和中坚力量为资助目标。

考核评估工作严格按照规定的程序进行,采取书面评议和专家会议评审相结合、国内和国际评议相结合的方式。首先组织对各群体实施情况工作报告进行同行专家通讯评议;然后组织专家评审会,各创新群体学术带头人到会汇报、答辩,由专家进行评审;最终由国家自然科学基金委员会委务会议审批延续资助的群体。

实施 3 年后获得延续资助的 20 个群体,9 个来自中国科学院所属研究单位,9 个来自教育部所属高校,1 个来自解放军隶属单位,1 个来自中国医学科学院。20 个创新群体分布在 10 个地区的 19 个单位;学术带头人中 15 人为国家杰出青年科学基金资助者。

实施 6 年后获得延续资助的 4 个群体分别是北京师范大学以陈木法为学术带头人的“粒子系统、马氏过程与谱理论”群体、中国人民解放军第二军医大学以曹雪涛为学术带头人的“树突状细胞的功能调控及其来源的新分子的发现与功能研究”群体、中国科学院古脊椎动物与古人类研究所周忠和为学术带头人的“热河生物群研究”群体及中国科学技术大学以侯建国为学术带头人的“纳米结构的制备、组装与表征”群体。

到 2007 年为止,已经完成了 5 批实施 3 年的 96 个创新群体的考核评估工作,共有 95 个群体获得延续资助;完成了 2 批实施 6 年的 32 个创新群体的考核评估工作,共有 9 个群体获得延续资助。

(计划局刘容光 王岩 董尔丹供稿)