

文章编号: 1004-0374(2009)01-0001-03

· 基金 ·

国家自然科学基金委员会启动 “细胞编程和重编程的表观遗传机制”重大研究计划

江虎军¹, 杜生明¹, 沈岩²

(1 国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085;

2 国家自然科学基金委员会, 北京 100085)

“细胞编程(programming)和重编程(reprogramming)的表观遗传机制”是生命科学部“十一五”期间继“植物激素作用的分子机理”之后启动的第二个重大研究计划。该重大研究计划总投入1.5亿元人民币,分4—5次年度招标。该重大研究计划所确定的主要研究方向将主要以重点项目和培育项目的形式资助申请者,在2008年已进行了第一次招标申请,今后将通过国家自然科学基金委员会的网站公布每年的年度招标指南。希望通过相对稳定和较高强度的支持,促进学科交叉,培养创新人才,实现在表观遗传学研究领域的跨越发展,提升我国生命科学基础研究的创新能力,为解决人口健康和农业生产中的相关问题提供科学支撑。

1 设立“细胞编程和重编程的表观遗传机制”重大研究计划的理由

1.1 表观遗传学研究是当今生命科学的一个重要的前沿和热点领域,具有重大和深远的科学意义。表观遗传学研究的重要性已越来越得到生命科学界的广泛认同,其相关研究已成为生命科学的前沿领域。表观遗传学的理念和技术正呈迅速发展的态势,预计未来十几年内,随着研究力度的不断加强,在理论创新上将取得一些关键性的突破,带动生命科学的下一轮重大发展,更新人们对生命个体以及生命个体与环境间互动关系的认识。

表观遗传调控机制是生命现象中的一种普遍存在的调控方式,涉及生命现象的方方面面。表观遗传是调控生长与发育的重要机制。这一机制在干细胞维持和自我更新与分化,个体的衰老和发育异常,如肿瘤、糖尿病、精神病及神经系统疾病等复杂疾病的发生发展中起着决定性的作用,而且生命个体对环境因素(包括营养、物理化学因素、甚

至心理因素等)发生有序应答在很大程度上依赖于表观遗传调控网络的有效运行。在环境因素作用下,通过特定基因表达谱式的形成,细胞发生相应的结构和功能变化(表型),从而对外界环境因素作出响应。不利环境因素可以导致表观遗传网络的紊乱,使细胞产生异常的基因表达谱式,直至导致疾病的发生。表观遗传调控还在植物发育、植物抗性、植物杂种优势的形成等方面也起着重要的作用。

综观上述,阐明表观遗传调控的机理与作用,对解析生命个体发育及诱导细胞分化和去分化,理解诱导性多功能干细胞产生的分子机制,认识重大疾病发生、发展的分子机制及其预防和治疗,对提高作物抗性和产量等都具有十分重要的意义,而且那些无法通过传统遗传学解释的生命科学领域中的许多重要科学问题,可能会从表观遗传调控的角度得到诠释。

1.2 表观遗传学研究是我国生命科学基础研究发展布局中的一项重要内容。表观遗传学研究的新突破对生命科学众多学科的发展将起到带动作用,它的带动作用犹如当初人类基因组计划给整个生命科学所产生的推动作用一样重要,甚至更重要。

对细胞编程和重编程的研究,将有助于我们正确认识细胞分化与去分化、胚胎发育为生命个体、成熟体细胞诱导成多功能干细胞奥秘等重要基础理论问题。有望从根本上解决体细胞克隆效率低的技术问题,对探索组织修复、器官重建以及发展个体化的再生医学有深远的影响。

开展与疾病相关的表观遗传学研究将帮助我们认识大量尚未探明的人类疾病的发病机制,对寻找治疗这些疾病的新药物并发展具有我国自主知识产权的医药产业意义重大。

对表观遗传信息的研究,将帮助我们认识环境因素在表型决定中的作用,这对揭示易受环境影响的生物学性状形成具有重要的理论意义。

对植物发育、抗性产生和杂种优势的表观遗传学研究,将可能打开多年来这些领域研究进展缓慢的困惑局面,为促进农业生产打下新的理论基础。

1.3 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 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,如组织器官的发育与再生、干细胞增殖和定向分化、体细胞克隆与重编程等。

受精卵发育成生命个体的过程中,控制基因表达谱式建立和维持的过程就是细胞编程,相关研究便构成了表观遗传学研究的主要内容,即表观遗传主要研究细胞在增殖、分化、发育过程中的基因表达谱式建立及其维持的机制,进而阐明基因表达谱式如何决定和维持细胞的表型(身份)。

生物机体内的每一种组织、细胞都是由具有全能性的胚胎干细胞分化而来,这些具有特殊功能的细胞能够自我更新,并在适当的条件下分化形成不同种类的细胞。已分化的细胞也可在一定的条件下发生去分化而成为多潜能的细胞,如将某些动物肢体切除后,切口附近的软骨细胞、表皮细胞等可以去分化成为多潜能的间质细胞,后者负责再生肢体的形成。在此过程中,体细胞的遗传信息发生了重编程。最新的研究表明,在体外培养的哺乳动物体细胞,可以通过改变表观遗传的调控机制而重新编程,重新变成具有分化潜能的干细胞,即诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS)。克隆动物就是通过利用去核卵中的物质诱导被移植进去的体细胞核进行重编程而实现的。可以预见,体细胞的重编程会成为未来前沿研究中热点的热点。

1.4 研究现状与机遇 表观遗传学是20世纪80年代后期逐渐兴起的一门新学科。尽管表观遗传学研究已有一段历史,但真正受到广泛重视并取得进展是近几年的事,特别是在2000年以后,表观遗传学研究已成为当今生命科学研究的前沿和热点。2007年,美国和日本的科学家报道,利用Oct3/4、Sox2、c-Myc和Klf4四种转录因子将来自胚胎小鼠或者成年小鼠的不同的纤维原细胞转化为具有多能性的胚胎干细胞,使得体细胞重编程的研究又进入一个新的发展阶段。表观遗传研究已取得重大进展,但许多关键问题依然没有解决。这些问题包括:

DNA 甲基化修饰:虽然已识别并克隆了DNA

甲基转移酶,但仍然还不清楚它们究竟如何选择性地作用于靶基因。而且,DNA去甲基酶的克隆和鉴定目前仍是一个悬而未决的问题。

组蛋白修饰:组蛋白乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等修饰与基因转录表达与失活的关系已初步建立,但组蛋白究竟有多少种不同的修饰?“组蛋白密码”由哪些成分组成?“组蛋白密码”是怎样被识别,由谁来识别?这些问题还远未解决。

非编码RNA:包括microRNA在内的非编码RNA如何在染色质水平上调节基因的转录?这些小分子RNA究竟在全基因组是怎样的分布?它们又如何与蛋白调控因子协调作用?非编码RNA作为表观遗传调控因子究竟有什么样的特点和优势?它们又受制于谁的调控?这些问题的探讨才刚刚开始。

染色质高级结构的调控:已知直径11nm的核小体是DNA甲基化和组蛋白修饰的基本单元,那么又是什么因子调控染色质的更高级($\geq 30\text{nm}$)的结构?这些超级结构与表观遗传调控功能的关系又是什么?

调控表观遗传信息可塑性与细胞重编程的分子机制仍然不十分清楚;环境对不同物种的表观遗传修饰和个体表型的影响等也都有待研究。

对表观遗传信息在疾病发病过程中的认识还知之甚少;表观遗传调控与衰老/寿命的确切关系研究尚处于起步阶段。

表观遗传调控网络究竟由那些分子和机制参与组成?表观遗传调控网络是怎样起源的?又有什么进化的特点?

现在,科学家对表观遗传机制的了解依然是冰山一角,在相当长的时间内表观遗传研究将是生命科学领域的重要热点问题,我国科学家和国际同行之间研究水平的差距并不大,对于我国科学家而言,在该研究领域的机遇多于挑战。

我国科学家在该领域取得了重要的具有国际影响的成果,在Cell、Nature、PNAS、EMBO J等一流国际期刊上发表了多篇科学论文,相关科学家被邀在国际学术会议上作大会报告。在过去几年中,一批从事表观遗传学研究的青年科学家相继回国,将更加促进我国表观遗传研究的蓬勃发展。

2 “细胞编程和重编程的表观遗传机制”重大研究计划的主要研究方向

“细胞编程和重编程的表观遗传机制”重大研究计划将紧紧围绕细胞遗传信息的编程和重编程的

分子机制这一主轴, 通过对不同生命现象的表观遗传机制的研究, 在分子水平上认识表观遗传信息形成、维持和作用的重要机制, 揭示表观遗传网络的组成、进化和运行的规律, 阐明表观遗传调控在个体生长、发育和环境适应等方面的作用机理, 为进一步认识干细胞的定向分化、体细胞的重编程和重大疾病发生发展提供科学依据。

该重大研究计划共设置六个方面的研究方向:

- (1) 表观遗传信息建立和维持的分子机制;
- (2) 干细胞定向分化过程中的表观遗传机制;
- (3) 体细胞重编程的表观遗传机制;
- (4) 组织器官发育与再生过程中的表观遗传机制;
- (5) 表观遗传信息网络的起源与进化;
- (6) 表观遗传学研究的新技术与新方法。

3 预期目标

通过 5 - 8 年的连续支持, 期望在如下四个方面取得显著进展: (1) 分离、鉴定新的表观遗传调控因子和染色质重塑因子, 并揭示其生物学功能和作用机制; (2) 从全基因组的层次上认识表观遗传网

络形成和运行的机制, 为表观遗传学的理论增添新的内容; (3) 在干细胞自我更新、分化、体细胞重编程及诱导性多能干细胞形成的分子机制方面取得创新性成果; (4) 在揭示表观遗传调控个体发育及疾病发生、发展等的分子机制方面取得突破。

当然, 我们的总体目标是通过紧紧围绕细胞编程和重编程这一科学问题, 在分子机制研究上有重大科学突破, 在表观遗传学前沿领域取得一批具有国际影响的重要研究成果, 在表观遗传学前沿领域吸引和培养一支有国际竞争力的研究队伍, 为我国人口与健康问题, 乃至农业中的瓶颈问题的解决提供一些理论基础和实践手段。

ÖÂÐ»£, ÐÐ»Í-¼Ã´óÑŞÁá, ÖÖ°Ê, ç±±¼©´óÑŞÉÐÓÀ-á¼½
ÊÚ;çÇâ»«óÑŞËr¼ÁØ¼½ÊÚ;çÖÐ'ú, ÆÑŞÔ°É'ÆÉúÄü, ÆÑŞ
ÑÐ¾¼, Ö°Éúî»- ÑŞÓë, °úÉúîÑŞÑÐ¾¼, ÊùÐí'ú¼ÑÐ¾¼, Ö±£-
ÒÔ¼°; ç¼, °ú±±à³'ÖØ±±à³µÄ±¹'ÛÒÀ´«»úÖÆ;±ÖØ´óÑÐ¾¼,
¼Æ»R«¼ÖÖ, µ¼xé³ÉÔ±á³öµÄ±¹óÒâ¼ü'½"Òé;£