

DOI: 10.13376/j.cbls/2017122

文章编号: 1004-0374(2017)10-0917-02

序 言

朱 冰¹, 徐国良², 裴 钢³

(1 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101; 2 中国科学院上海生命科学研究院
生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031; 3 同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092)

表观遗传学的经典定义是“研究不依赖于 DNA 序列变化的可继承的性状变化的学科”。表观遗传学研究的一个重要目标是揭示多细胞生物如何将同一个基因组在不同细胞类型中产生多种多样的表现形式, 其本质是基因表达的选择性; 表观遗传学研究的另一个重要目标是揭示细胞对生物体内外环境因素的响应及记忆机制, 其本质是基因表达的诱导与记忆。

表观遗传现象最早于 1930 年在果蝇中被观察到。自 20 世纪 70 年代起, 一系列表观遗传修饰被发现。随后, 大量的表观遗传调控因子得到鉴定, 其生物学意义也逐渐明朗。随着多个经典表观遗传现象的生物学机制得到解析, 表观遗传学研究的对象也逐渐演化聚焦为染色质对基因表达的调控作用。到 21 世纪初, 科学界认识到表观遗传因子与转录因子共同参与了基因的时空特异性表达的决定, 而后者正是细胞编程与重编程的核心事件。2006 年, 日本科学家山中伸弥利用转录因子实现了体外的细胞重编程。我国科学家迅速意识到表观遗传机制在细胞编程与重编程过程中的重要意义, 在裴钢、朱作言、陈润生、尚永丰、曹晓风、孙方霖、席真等科学家的倡导下, 国家自然科学基金委生命科学部、化学科学部和信息科学部于 2008 年共同支持了一项重大研究计划“细胞编程与重编程的表观遗传机制”(以下简称“本重大研究计划”), 首批项目于 2009 年正式启动, 最后一批项目于 2016 年结题。

本重大研究计划在八年里累计资助科研项目 150 项, 其中包括培育项目、重点项目和后期的集成项目。本重大研究计划围绕核心科学问题, 鼓励前瞻性、原创性和系统性的探索, 有力地支持了一批在相关领域从事基础研究的优秀科学家, 取得了一系列受到国际瞩目的重大科研成果, 如成功建立

单倍体胚胎干细胞及半克隆技术, 获得“人造精子”; 提出细胞重编程的“跷跷板模型”, 并大幅优化了化学小分子诱导体细胞重编程体系; 在国际上率先解析 30 纳米染色质结构, 并提出四核小体为染色质重要的结构和调控单元; 在国际上首先实现从成纤维细胞到肝细胞样细胞的转分化, 并逐步走向人工肝应用; 在表观基因组研究中取得一系列突破, 在国际上首次实现哺乳动物早期胚胎的 DNA 甲基化谱测定、组蛋白甲基化谱测定; 首创采用极体基因组移植技术预防遗传性线粒体疾病; 解析 DNA 甲基化、去甲基化等多个重要表观遗传修饰酶的活性调控机制等。相关成果已荣获多项重要奖项, 其中包括国家自然科学奖二等奖两项、国家科技进步奖一等奖一项、国家科技进步奖二等奖四项, 并有多项研究成果入选中国科学十大进展。相关成果除了发表于 *Nature*、*Science* 和 *Cell* 等国际权威期刊, 还多次被主流媒体, 如《人民日报》、新华社、中央电视台等报道。30 纳米染色质结构成果已入选最新版的国际主流教科书《Lehninger Principles of Biochemistry》和《Fundamentals of Biochemistry》。本重大研究计划的成功实施提高了我国表观遗传和细胞命运决定研究的水平, 实现了从“跟踪并行”到“全面跻身世界先进水平”的跨越式发展。

本重大研究计划以基础研究为导向。和转化研究一样, 优秀的基础研究也是国家的重大需求, 因为今天的基础研究很可能是将来应用的起点。受到本重大研究计划支持的多个基础研究项目已经在前沿突破的基础上, 逐步走向将来的应用。例如, 惠利健课题组在国际上首先实现从成纤维细胞到肝细胞样细胞的转分化, 这是重要的基础研究成果, 目前, 他们在这一方向上持续努力, 已逐步走向人工肝应用; 朱剑虹课题组首创采用极体基因组移植技术预防遗传性线粒体疾病, 这是重要的基础研究成

果，由于这一技术路线比英国目前已经立法批准的预防遗传性线粒体疾病的“三亲婴儿”技术路线具有独特的优点，相信将来也可能具有广阔的应用前景。

在本重大研究计划的支持下，我国在表观遗传和细胞命运决定研究领域涌现出了一批国际水准的优秀科学家，既支持了在国际上具有重要影响力的领军人才，也扶持了国际一流水准的中坚人才和暂露头角的新秀，更培养了大量后备人才。在本重大研究计划实施期间，专家指导委员会成员或项目承担人中有4人当选中国科学院院士。项目承担人中有15人获得基金委“国家杰出青年科学基金”，有16人在承担项目期间获得基金委“优秀青年科学基金”。项目承担人在承担项目期间累计261人次受邀在国际会议上做特邀报告。

本重大研究计划执行期前半阶段培育项目和重点项目并举，在既定的科学问题范畴内，既支持国际一流的重点项目，也资助刚有苗头，但创新性突出的培育项目；后半阶段则在进一步凝练方向的基础上进行集成，在加大支持力度的同时，对优秀的重点项目和培育项目进行滚动支持。充分遵循了基金委“有限目标、稳定支持、集成升华、跨越发展”的总体思路。此外，鉴于我国现阶段大量引进优秀青年人才的特点，从实际出发，在集成阶段并不将

资助对象严格局限于在本重大研究计划前半阶段获得过资助的项目承担人，而是以支持围绕集成目标的优秀项目为原则。

本重大研究计划执行期间，专家指导小组和项目工作组积极配合，各尽其责。专家指导小组在重大研究计划的研究方向凝练、指南编写、项目进展情况调研和集成方向选择方面做出了大量的努力，并配合基金委进行项目评审；项目工作组则在组织年度会议、发布指南、组织项目评审、组织项目进展评估和重大研究计划成果交流会方面认真负责。这些充分保障了本重大研究计划的实施，出色地完成了任务，做到了“出成果、出人才、具有国际影响力”。

本重大研究计划已经顺利完成，然而表观遗传学在细胞命运决定中的研究探索正方兴未艾。一方面，以染色质形式存储的遗传信息的解码机制作为经典的表观遗传研究方向仍有许多未解之谜亟待揭示；另一方面，新兴的表观转录组研究、表观基因组编辑、单细胞转录组及表观基因组研究、四维基因组研究以及跨代表观遗传机制研究更是异军突起、蓬勃发展。本重大研究计划的结题验收只是我国表观遗传学研究新的起点。活跃在该领域的我国研究人员将继续在国家的支持下，为把我国建成创新型国家、世界科技强国做出不懈的努力。