

How can genome changes other than mutations be inherited?

表观遗传学修饰的遗传模式及其研究进展

沈双, 路则明, 金景姬, 蔡勇*

吉林大学生命科学学院, 长春 130012

* 联系人, E-mail: caiyong62@jlu.edu.cn

2016-09-01 收稿, 2016-09-29 修回, 2016-09-29 接受, 2016-11-30 网络版发表

国家自然科学基金(31371311, 31571316)和中国科学院广州医药与健康研究所开放课题(KLRB201303, KLRB201504)资助

摘要 表观遗传学是指在DNA序列不发生改变的情况下基因表达发生的稳定、可遗传的变化, 主要研究DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA修饰、X染色体失活、基因印记、染色质重塑等修饰对基因表达的调控作用。此外, 这些修饰还受到环境因素的影响, 并与之共同对细胞和个体的表型产生影响。大量研究表明, 表观遗传学修饰在很多疾病包括癌症中都存在异常。然而, 这些可遗传的修饰如何向子代传递的机制还不是很明了。本文汇总和总结了近年来本领域的研究进展, 为今后在分子水平和个体水平的表观遗传机制的研究及应用提供一定的理论基础。

关键词 表观遗传学, 表观遗传学的调控机制, 表观遗传重编程, 环境效应, 疾病

表观遗传学是指染色质在DNA序列不发生改变的情况下发生的变化, 而且这种变化是稳定的、可以遗传的。1942年, 英国生物学家Waddington提出了表观遗传的概念, 后来, 表观遗传学概念描述成基因调控如何影响和作用于发育^[1]。而当代的表观遗传学概念则是20世纪90年代形成的, 于2008年冷泉港会议中规范总结成了现在这个被广泛接受的概念^[2]。

表观遗传学的研究内容主要包含DNA甲基化(DNA methylation)、组蛋白修饰(histone modification)、非编码RNA(non-coding RNA)、X染色体失活(X chromatin inactivation)、基因组印记(genomic imprinting)、染色质重塑(chromatin remodeling)等多种修饰方式。这些表观遗传学修饰通过不同的组合共同调节基因的可接近性, 从而达到调控基因表达、甚至改变其个体性状。随着近代分子生物学和计算生物学的迅速崛起, 表观遗传学的研究手段也越加丰富, 如单细胞甲基化组(single-cell methylome)、氧化亚硫酸盐测序(oxidative bisulfite sequencing, OxBS-

seq)等新技术的应用也使得越来越多的表观遗传学分子机制得到阐明和新的解释^[3]。鉴于表观遗传学修饰的可逆性, 随着研究的不断深入, 科学家发现环境因素也会影响表观遗传学的调控效果, 同时也将表观遗传学调控机制应用到疾病的研究及其临床治疗上^[4~6]。

既然表观遗传学修饰能够影响到细胞甚至是个体的基因表达和性状, 那么它是如何在分子水平和个体水平遗传的呢? 本文将从这个角度对近年的研究进展进行简要汇总和概述。

1 表观遗传学修饰及其遗传机制

1.1 DNA甲基化

DNA甲基化是一个将甲基加到DNA上的修饰过程。在此过程中, 腺嘌呤(A)或胞嘧啶(C)碱基在甲基转移酶的催化下与甲基发生共价结合, 并且可以通过细胞分裂和生殖传递给子代。在通常的情况下,

引用格式: 沈双, 路则明, 金景姬, 等. 表观遗传学修饰的遗传模式及其研究进展. 科学通报, 2016, 61: 3878-3886

Shen S, Lu Z M, Jin J J, et al. Genetic modes of epigenetic modification and its research progress (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 3878-3886, doi: 10.1360/N972016-00972

DNA甲基化发生在基因的启动子区域,对基因的表达起到抑制的作用;同时也对生物个体的一些生长发育过程起到举足轻重的作用,如基因印记、X染色体异染色质化、衰老和肿瘤发生等。

DNA甲基化是最早被研究和发现的表观遗传学修饰。早期研究表明,DNA甲基化是由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化完成的;在原核生物以及一些低等真核生物(如线虫、果蝇等)中,DNA甲基化主要是6-甲基腺嘌呤(6-mA)^[7],而在高等真核生物中则是5-甲基胞嘧啶(5-mC)^[8]。近年来,越来越多的研究深入到DNA甲基化调控的分子机制、遗传机制以及基因组水平甚至种群水平。研究发现在脊椎动物中,DNA甲基化修饰是建立在整个基因组水平上的,其中可遗传的甲基化只发生在胞嘧啶-鸟嘌呤(G)二核苷酸(CpG)位点上;然而在非脊椎动物中则发生在特定的基因组元件上^[9]。

5-mC的甲基化形成大致可分为两种途径,其一是在DNA新的位点发生甲基化,称为从头甲基化(*de novo* methylation),另一种则是在DNA复制后依据DNA母链对合成的新链进行甲基化,称为维持甲基化(maintenance methylation)。在这个过程中DNMT起到了重要的作用。DNMT酶家族包括4个成员:DNMT1, DNMT3A, DNMT3B和DNMT3L^[10]。前者反应由DNMT3A, DNMT3B以及不具备酶活性的DNMT3L共同完成,后者反应则是由DNMT1负责完成,它使得DNA甲基化在细胞分裂后不会丢失,这也正是DNA甲基化在分子水平遗传的主要方式^[3]。哺乳动物的DNMT1蛋白具有一个N端调节结构域和一个C端催化结构域,两个结构域通过变构直接结合使其具有相应酶活性^[11,12]。与此同时, DNMT1也是DNA在细胞周期S期DNA复制机器的一个组成部分,这也是其发挥功能的主要时期^[13]。在DNA分子复制的过程中,相比母链,新合成的DNA不具有相应的甲基化修饰,而DNMT1可以特异性识别CpG并且通过识别已修饰的甲基基团迅速将对称位置的胞嘧啶转换为5-mC,从而达到维持子代DNA分子与母代分子具有相同甲基化修饰的效果^[14~16]。

作为典型的表观遗传学调控,甲基化能够被逆转,即去甲基化。去甲基化也分为被动去甲基化和主动去甲基化。被动去甲基化是复制依赖性的,例如细菌中通过抑制DNMT1活性来被动地去除DNA分子上的甲基化;主动去甲基化则是非复制依赖性的^[17]。

早期关于DNA去甲基化酶的研究很多都受到了质疑或者被证明是不成功的^[18,19],但是近年来的研究发现,TET1 (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1)可以使5-mC氧化成5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC),而DNMT1并不能识别5-hmC,使甲基化在DNA复制时丢失,从而可能发挥主动去甲基化的作用^[20,21]。而后续也有研究认为存在另外通过碱基切除修复介导(base excision repair-mediated, BER)的主动去甲基化,核苷酸剪切修复(nucleotide excision repair, NER)引发的去甲基化等多种机制^[22,23](图1,在哺乳动物细胞中,DNA双链首先由DNMT3A和DNMT3B共同催化进行甲基化标记,称为从头甲基化。在DNA复制的过程中,与前者同家族的DNMT1发挥作用,通过识别CpG和甲基已修饰的甲基基团将对称位置甲基化从而完成DNA甲基化标记从母链到子链的传递,称为维持甲基化。而当DNMT1缺失或者被抑制的时候,母链DNA分子的甲基化标记便不能传递下去,这种去甲基化的方式称为被动去甲基化,它是DNA复制依赖的。相对应地,DNA主动去甲基化有多种方式,包括TET家族介导的羟甲基化,酶移除的去甲基化,碱基切除修复介导的去甲基化,5-甲基胞嘧啶脱氨基等多种方式。其中,TET蛋白家族介导的羟甲基化去甲基化过程中,TET蛋白将5-mC氧化成5-hmC,而5-hmC在复制过程中不能够被DNMT1识别,使得原有的甲基化标记在复制过程中丢失,达到去甲基化的目的)。

同样地,为了维持母代与子代之间的遗传连续性,配子与早期合子也存在相应的甲基化和去甲基化机制,近年来代系之间甲基化遗传的研究越来越多。与成体细胞中特定位点的主动去甲基化不同的是,早期配子和合子中的主动去甲基化是全基因组范围的^[23]。有报道表明,TET1和TET2参与小鼠早期生殖细胞分裂过程中的去甲基化过程^[24,25]。在斑马鱼配子和早期胚胎中的研究表明相对于精子而言,卵子的甲基化程度更低。而在斑马鱼的早期胚胎发育过程中,父系的DNA甲基化一直能够得到维持,而母系的则只维持到16细胞阶段。此后卵子的甲基化组在分裂过程中丢失并且逐渐重新甲基化到与精子的甲基化组相同^[26]。随后的研究又证明在单细胞小鼠胚胎中,第一次有丝分裂前,父系和母系的基因组都会经历主动和被动的去甲基化过程,这其中的主动去甲基化是TET3依赖的,却不需要胸腺嘧啶

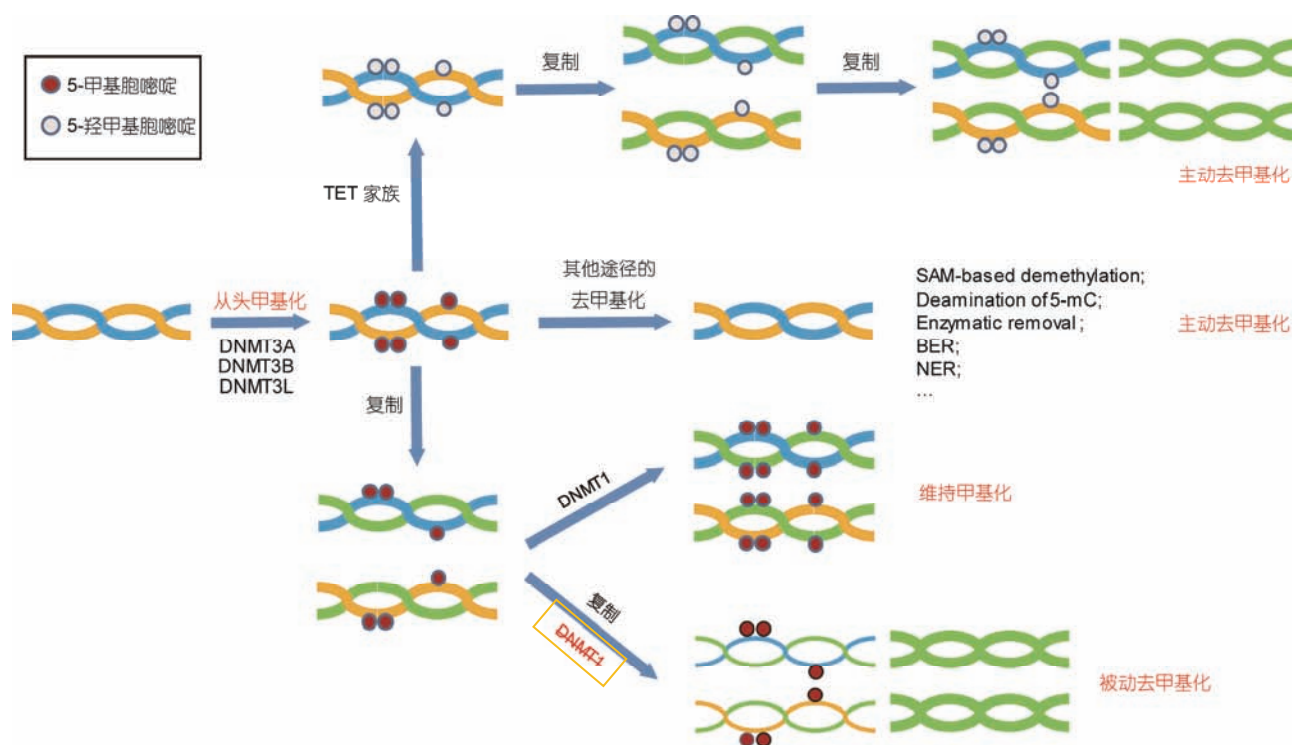


图1 DNA的甲基化与去甲基化

Figure 1 DNA methylation and demethylation

DNA糖苷酶^[27]。

由此不难看出，无论是在分子水平还是个体水平，DNA的甲基化和去甲基化都是由多种酶家族和分子参与完成的，例如DNMT酶家族和TET蛋白家族，在它们共同的作用下，母代的表观遗传学密码得以传给子代。当然，以主动去甲基化为例，目前还没有研究发现能够行使直接主动去甲基化功能的蛋白，但是也有研究结果提示在TET3蛋白下游可能存在其他的主动去甲基化蛋白^[20,21,27]。因此，在DNA甲基化方面仍存在许多疑问。

1.2 组蛋白修饰

组蛋白(histone)是构成染色质的基本结构蛋白。组蛋白以八聚体的形式与DNA结合形成核小体(nucleosome)，其N端尾部的15~38个氨基酸残基是翻译后修饰的主要位点^[28]。组蛋白修饰包括甲基化、乙酰基化、磷酸化和泛素化等，这些修饰可以影响染色质的结构以及染色质与生物分子的亲和性，从而参与基因转录调控、DNA复制与损伤修复等生物过程。不同的组蛋白修饰共同构成了“组蛋白密码”^[29]，并作为遗传信息的一部分而传递给后代。

有研究报道在植物细胞中，异染色质(Heterochromatin)区的组蛋白H3被组蛋白变体(histone variant)H3.1代替，由此可被特异的甲基化转移酶ATXR5/6识别并修饰形成H3K27me1，帮助维持异染色质区的深度抑制状态。而常染色质(euchromatin)区富含的组蛋白变体H3.3可以屏蔽H3K27me1修饰从而维持常染色质疏松的状态^[30]。在细胞有丝分裂过程中，组蛋白变体的掺入和相关组蛋白修饰酶的作用可将这种异染色质结构从母代细胞传递到子代细胞中(图2，表观遗传学修饰的建立与传递受到多种生物分子(如ncRNA、TE、组蛋白变体、非组蛋白等)的共同调控，这种修饰状态可以影响染色质的结构并且调控基因的表达。同时，这些过程还受到环境因素以及其他因素的影响)。

另有研究表明，在小鼠中雄配子和雌配子的组蛋白修饰在多种修饰酶的动态调控下，各自维持着不同的修饰状态，包括H3/H4ac，H3K27me3，H3K9me2等^[31]；在受精(fertilization)开始后，雌、雄配子融合形成合子(zygote)，然后合子的基因组开始进行第一轮表观遗传重编程(epigenetic reprogramming)，即整个基因组现有的修饰状态(包括DNA甲

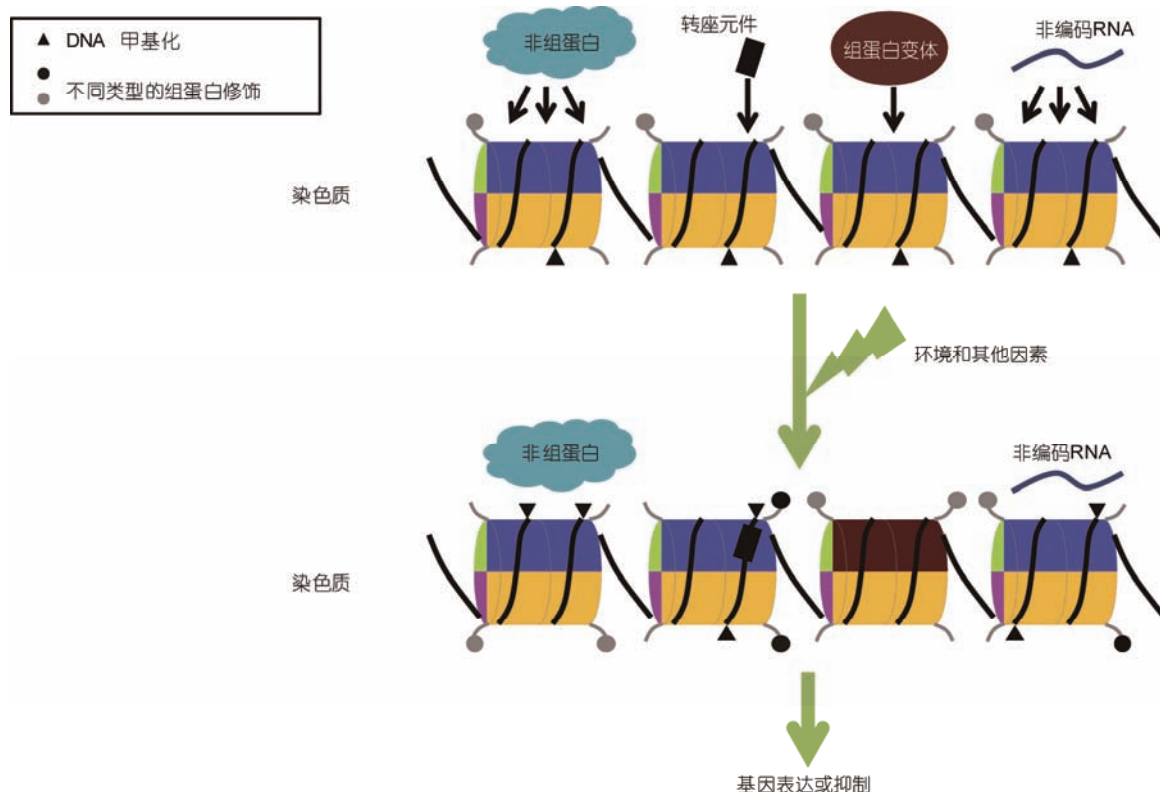


图2 (网络版彩色)表观遗传学修饰的建立和传递
Figure 2 (Color online) Establishment and passage of epigenetic modification

基化、组蛋白变体及组蛋白修饰等)被清除并重新建立,在随后的胚胎发育过程的生殖细胞(germline)中进行第二轮表观遗传重编程^[31]。通过这两轮表观遗传重编程可以保证基本的表观遗传修饰被准确无误地传递到子代中,同时排除了一些潜在不良因素被传递的可能。然而由环境或是自身因素引起的表观遗传修饰的改变又是通过什么机制传递的还有待研究。

1.3 非编码RNA

非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA)是指不能翻译形成蛋白质的RNA,主要包括管家非编码(house-keeping ncRNA, 包括rRNA, tRNA, snRNA等),和调控非编码RNA (regulatory ncRNA)。其中具有调控功能的ncRNA按分子量大小主要分为两类:(1)长非编码RNA (lncRNA); (2)短非编码RNA (sncRNA), 包括siRNA, miRNA, piRNA。

lncRNA可在整个基因组水平发挥顺式调节作用,并且能与具有特定功能的蛋白质或RNA结合而发挥调控作用;sncRNA可以通过介导mRNA的降解和诱

导染色质结构改变从而调控基因表达。有研究发现,动物 siRNA 和 piRNA 可以帮助沉默转座元件(transposable element, TE)。小鼠生殖细胞中的piRNA通过靶向作用参与了DNA甲基化和基因印记的建立^[32];酵母siRNA通过剪切新生RNA (nascent RNA)帮助H3K9甲基化转移酶Clr4募集到第22号染色体上,从而促进异染色质的形成^[33];此外, ncRNA还具有决定细胞分化命运的功能^[34,35](图2)。

在个体水平研究表明,有多种ncRNA存在于小鼠的精子和卵子中,并通过受精汇入合子中;在合子进行第一次分裂之前,整个基因组处于转录迟缓状态,此时这些ncRNA在维持细胞正常生理活动的过程中具有重要的作用^[32]。这些来自母代的ncRNA还可能参与将表观遗传信息传递到子代的过程。有研究发现在植物和线虫中, ncRNA分子可以穿梭于细胞之间(包括体细胞和生殖细胞)^[32,36], 这为表观遗传学修饰在母带和子代之间传递提供了证据。

上述研究表明, ncRNA参与了表观遗传修饰的建立,并且提示ncRNA在细胞水平和个体水平的表观

遗传信息的传递中可能起着重要的作用。

1.4 基因组印记

基因组印记(genomic imprinting)是指来自双亲的等位基因在传递给子代的过程中发生了不同的表观遗传修饰,导致子代只表达了父方或者母方的某种等位基因。印记基因遍布整个基因组,其内含子比较小,并且能在组织中特异性表达。目前研究发现基因组印记的建立受到印记控制区(imprinting control regions, ICRs)的调控;母本和父本基因组的ICRs存在不同程度的DNA甲基化修饰和组蛋白修饰,而且这些修饰还受到一些蛋白因子、ncRNA以及附近的DNA元件的调控^[37,38]。基因组印记对发育具有重要的调控作用,印记基因的异常不仅影响胚胎发育,还可导致胎儿出生后发育的异常,甚至引起癌症的发生^[38]。

在小鼠中,基因组印记在第一轮表观遗传重编程(发生在受精开始到受精卵着床前)过程中保留下来;已有研究发现一些特异的蛋白因子(如Dppa3)可以通过结合印记区的H3K9me2从而抑制Tet3的活性,以维持ICRs的甲基化修饰;还有一些DNA结合因子Zfp57以及Trim28也在该轮重编程过程中帮助维持印记区的DNA甲基化修饰^[31]。然而基因组印记会在第二轮表观遗传重编程(发生在胚胎发育过程的生殖细胞内)中被移除并且重建,该过程包括印记区的DNA去甲基化、从头甲基化以及相关组蛋白修饰的重建^[37]。

有研究指出亲本的印记会受环境影响,并且可在世代中传递^[38]。虽然大部分表观遗传修饰在第二轮表观遗传重编程过程中会被移除,但是仍然会有一些位点的DNA甲基化会被保留下来,其中大部分为含有重复序列的TE(如IAPTR1)^[31]。然而这些保留下来的DNA甲基化是否能够成基因组印记还不是很明了。

1.5 其他表观遗传效应

X染色体失活(X chromosome inactivation, XCI)是哺乳动物雌性个体中实现X染色体的剂量补偿效应(dosage compensation)的一种方式,由X失活中心(X-inactivation center, Xic)调控。在Xic中,X染色体失活特异转录本(X-inactive specific transcript, Xist)的表达能引发X染色体失活,同时也有研究表明多种

ncRNA、非组蛋白等分子也共同参与了XCI的维持和建立^[37,39,40]。

转基因沉默(transgene silencing)是指生物对异己的DNA进行甲基化从而抑制其基因表达的现象(图2)。据报道在植物和动物中,转座子不仅能影响附近区域的DNA甲基化水平,还能抵抗表观遗传重编程,进而可以影响基因表达同时还能将这种效应传递给后代^[31]。

副突变(paramutation)是指一个等位基因可以使其同源基因的转录产生稳定的可遗传的变化(通常指转录沉默)。在植物和动物中的研究还发现RNA干扰和DNA甲基化对副突变的产生具有一定影响,同时转座子、重复序列及染色质重塑酶也参与其中^[31],这预示着副突变形成及传递过程中可能存在的原理。

2 表观遗传修饰与环境与疾病

与很多其他的生化反应相似,表观遗传学修饰大多也是可逆的,例如DNA甲基化和去甲基化。这些表观遗传学修饰除了受自身机制调控之外,还会受到环境的影响。研究表明,二甲亚砜、还原型维生素C会在不同水平影响细胞的去甲基化过程;食物中的叶酸会在一定程度上破坏基因印记^[38,41,42]。而不同来源地的拟南芥其甲基化的情况也与当地的气候和其反式激活变体有很大的相关性,同时这些甲基化情况也会影响拟南芥的表现型^[4]。在个体发育过程中,发育早期的环境因素也会对生物体后期甚至是后代都产生一些表型的影响^[43]。

正如上文中提到的,表观遗传学的修饰受着严密的机制调控,从而保持细胞、机体的正常运作和种系内性状的遗传,但是当表观遗传学修饰发生异常时也能够引发疾病。例如,T细胞中TNFSF7的甲基化异常会影响T细胞的功能,从而引起自身免疫性疾病^[44]。DNMT1的突变会引起可遗传的痴呆和听力丧失等神经感知疾病^[5]。同时,在多种癌细胞中(如肺癌和乳腺癌等)都被检测出有不同程度的抑癌基因CpG岛的甲基化。还有研究显示人组蛋白乙酰基转移酶hMOF及其介导的H4K16ac在多种癌细胞(如胃癌细胞)中呈现低水平状态^[45~47]。此外,特定miRNA的表达水平也会对肿瘤的发生和发展起到一定的影响^[48]。鉴于这些表观遗传修饰在一定程度上是可逆的,有研究者将表观遗传调控剂与临床应用相结合:利用丙戊酸——一种组蛋白去乙酰基转移酶抑制剂

重复激活肿瘤抑制基因, 探讨其对肿瘤的治疗作用 (表1) [5,6,44,45~47,49~52].

3 总结与展望

除了DNA序列外的基因组的改变是如何传递给后代的? 随着研究的不断深入, 人们逐渐认识到表观遗传学修饰的机制及其在生物生长、发育、繁衍和适应环境方面的作用. 在母代和子代之间, 不同生物通过特定的遗传机制, 依赖多种生物分子共同参与表观遗传学修饰的传递; 但同时也发现很多问题, 比如表观遗传重编程是通过何种机制进行的? 由其他因素引起的表观遗传信息的改变又是如何抵抗重编程作用而传递给后代的? 有研究发现部分位点的DNA甲基化在经过表观遗传重编程之后依然能保留下来^[31]; 还有研究显示在人和小鼠的胚胎中, 部分组蛋白修饰(如H3K4甲基化)会在第一个细胞周期的父本基因组中形成^[53], 并可能在胚胎发育的过程中传递给子代细胞. 因此是否存在一些表观遗传修饰在被移除后能够留下可识别的“痕迹”; 然后它们通过

相关表观遗传修饰酶、ncRNA等分子的协同作用后, 在整个基因组范围内重新建立相当规模的表观遗传修饰, 并且在胚胎的发育过程中通过有丝分裂传递给后代细胞从而影响整个胚胎的发育过程. 想要完全解答这个问题还需广大科研工作者们进一步的努力.

近年来, 科学技术发展十分迅速, 新的DNA编辑技术(如CRISPR/Cas9系统)作为一项热点而被广泛的开发和应用, 使得转基因和基因修饰动物模型的建立更加便捷和高效; 这些动物模型的建立可以帮助我们揭示表观遗传调控的分子机制, 研究参与该过程生物分子的作用原理, 发现新的调控机制, 以及它们在生物遗传和进化中的作用. 此外, 迅速崛起的生物信息学和新一代测序技术为更大范围和更深层次的分析 and 研究提供了手段. 近年来不断涌现出高通量、高精度、低成本的测序技术, 例如单细胞基因组测序, 氧化亚硫酸盐测序, 它们使得全基因组和大批量数据的分析和处理成为可能, 极大地推动了基础和临床研究, 并且能够为将来的疾病治疗提供基础和临床依据, 具有广泛的应用前景.

表 1 表观遗传学修饰与疾病

Table 1 Epigenetic modifications and related diseases

疾病	异常修饰	异常基因/酶	参考文献
肾癌	H4K16ac降低	hMOF	[45~47]
胃癌			
直/结肠癌			
前列腺癌	H3K27me3升高	甲基转移酶Ezh2表达升高	[49]
乳腺癌			
系统性红斑狼疮	T细胞HPK1启动子H3K27me3升高	去甲基化酶JMJD3表达降低	[50]
进行性系统性硬化病/ 硬皮病	FLII DNA甲基化异常	FLII基因	[44]
牛皮癣	启动子甲基化异常, 组蛋白乙酰化异常	组蛋白乙酰化酶、DNMT1异常, SHP-1(或PTPN6)基因沉默	[44]
糖尿病	GLUT4乙酰化水平降低	组蛋白去乙酰化酶HDAC5异常	[51,52]
	NFκB-P65 H3K4me1升高	甲基转移酶Set7, SuV39h1异常	
	P65 H3K9me2, H3K9me3降低	去甲基化酶LSD1异常	
	PPARGC1A启动子区DNA甲基化升高	尚不明确	
遗传性痴呆	基因组范围低甲基化	DNMT1突变c.A1484G (p.Tyr495Cys)	[5]
听力丧失等神经感知 疾病	特定位点高甲基化		

参考文献

- 1 Goldberg A D, Allis C D, Bernstein E. Epigenetics: A landscape takes shape. *Cell*, 2007, 128: 635–638
- 2 Moore D S. *The Developing Genome: An Introduction to Behavioral Epigenetics*. Oxford: Oxford University Press, 2015
- 3 Yong W S, Hsu F M, Chen P Y. Profiling genome-wide DNA methylation. *Epigenet Chromatin*, 2016, 9: 26
- 4 Kawakatsu T, Huang S S, Jupe F, et al. Epigenomic diversity in a global collection of arabidopsis thaliana accessions. *Cell*, 2016, 166: 492–505
- 5 Klein C J, Botuyan M V, Wu Y, et al. Mutations in DNMT1 cause hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss. *Nat Genet*, 2011, 43: 595–600
- 6 LeBaron M J, Rasoulpour R J, Klapacz J, et al. Epigenetics and chemical safety assessment. *Mutat Res*, 2010, 705: 83–95
- 7 Sun Q M, Huang S J, Wang X N, et al. N6-methyladenine functions as a potential epigenetic mark in eukaryotes. *Bioessays*, 2015, 37: 1155–1162
- 8 Santi D V, Garrett C E, Barr P J. On the mechanism of inhibition of DNA-cytosine methyltransferases by cytosine analogs. *Cell*, 1983, 33: 9–10
- 9 Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature*, 2015, 517: 321–326
- 10 Nelissen E C, van Montfoort A P, Dumoulin J C, et al. Epigenetics and the placenta. *Hum Reprod Update*, 2011, 17: 397–417
- 11 Fatemi M, Hermann A, Pradhan S, et al. The activity of the murine DNA methyltransferase Dnmt1 is controlled by interaction of the catalytic domain with the N-terminal part of the enzyme leading to an allosteric activation of the enzyme after binding to methylated DNA. *J Mol Biol*, 2001, 309: 1189–1199
- 12 Margot J B, Aguirre-Arteta A M, Di Giacco B V, et al. Structure and function of the mouse DNA methyltransferase gene: *Dnmt1* shows a tripartite structure. *J Mol Biol*, 2000, 297: 293–300
- 13 Leonhardt H, Page A W, Weier H U, et al. A targeting sequence directs DNA methyltransferase to sites of DNA replication in mammalian nuclei. *Cell*, 1992, 71: 865–873
- 14 Bolden A H, Nalin C M, Ward C A, et al. Primary DNA sequence determines sites of maintenance and de novo methylation by mammalian DNA methyltransferases. *Mol Cell Biol*, 1986, 6: 1135–1140
- 15 Smith S S, Kan J L, Baker D J, et al. Recognition of unusual DNA structures by human DNA (cytosine-5) methyltransferase. *J Mol Biol*, 1991, 217: 39–51
- 16 Smith S S, Kaplan B E, Sowers L C, et al. Mechanism of human methyl-directed DNA methyltransferase and the fidelity of cytosine methylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 4744–4748
- 17 Ooi S K, Bestor T H. The colorful history of active DNA demethylation. *Cell*, 2008, 133: 1145–1148
- 18 Weiss A, Keshet I, Razin A, et al. DNA demethylation *in vitro*: Involvement of RNA. *Cell*, 1996, 86: 709–718
- 19 Swisher J F, Rand E, Cedar H, et al. Analysis of putative RNase sensitivity and protease insensitivity of demethylation activity in extracts from rat myoblasts. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26: 5573–5580
- 20 Kriaucionis S, Heintz N. The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science*, 2009, 324: 929–930
- 21 Tahiliani M, Koh K P, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, 2009, 324: 930–935
- 22 Wu S C, Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11: 607–620
- 23 Cortellino S, Xu J, Sannai M, et al. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair. *Cell*, 2011, 146: 67–79
- 24 Hackett J A, Sengupta R, Zyllicz J J, et al. Germline DNA demethylation dynamics and imprint erasure through 5-hydroxymethylcytosine. *Science*, 2013, 339: 448–452
- 25 Jiang L, Zhang J, Wang J J, et al. Sperm, but not oocyte, DNA methylome is inherited by zebrafish early embryos. *Cell*, 2013, 153: 773–784
- 26 Potok M E, Nix D A, Parnell T J, et al. Reprogramming the maternal zebrafish genome after fertilization to match the paternal methylation pattern. *Cell*, 2013, 153: 759–772
- 27 Guo F, Li X, Liang D, et al. Active and passive demethylation of male and female pronuclear DNA in the Mammalian Zygote. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 447–458
- 28 Peterson C L, Laniel M A. Histones and histone modifications. *Curr Biol*, 2004, 14: R546–R551
- 29 Furumatsu T, Ozaki T. Epigenetic regulation in chondrogenesis. *Acta Med Okayama*, 2010, 64: 155–161

- 30 Jacob Y, Bergamin E, Donoghue M T, et al. Selective methylation of histone H3 variant H3.1 regulates heterochromatin replication. *Science*, 2014, 343: 1249–1253
- 31 Heard E, Martienssen R A. Transgenerational epigenetic inheritance: Myths and mechanisms. *Cell*, 2014, 157: 95–109
- 32 Daxinger L, Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet*, 2012, 13: 153–162
- 33 Slotkin R K, Martienssen R. Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nat Rev Genet*, 2007, 8: 272–285
- 34 Mattick J S, Makunin I V. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: R17–R29
- 35 Amaral P P, Mattick J S. Noncoding RNA in development. *Mamm Genome*, 2008, 19: 454–492
- 36 Jablonka E, Raz G. Transgenerational epigenetic inheritance prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol*, 2009, 84: 131–176
- 37 Massah S, Beischlag T V, Prefontaine G G. Epigenetic events regulating monoallelic gene expression. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2015, 50: 337–358
- 38 Delaval K, Feil R. Epigenetic regulation of mammalian genomic imprinting. *Curr Opin Genet Dev*, 2004, 14: 188–195
- 39 Heard E. Recent advances in X-chromosome inactivation. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16: 247–255
- 40 Csankovszki G, Nagy A, Jaenisch R. Synergism of Xist RNA, DNA methylation, and histone hypoacetylation in maintaining X chromosome inactivation. *J Cell Biol*, 2001, 153: 773–784
- 41 Thaler R, Spitzer S, Karlic H, et al. DMSO is a strong inducer of DNA hydroxymethylation in pre-osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Epigenetics*, 2012, 7: 635–651
- 42 Blaschke K, Ebata K T, Karimi M M, et al. Vitamin C induces Tet-dependent DNA demethylation and a blastocyst-like state in ES cells. *Nature*, 2013, 500: 222–226
- 43 Calle A, Fernandez-Gonzalez R, Ramos-Ibeas P, et al. Long-term and transgenerational effects of *in vitro* culture on mouse embryos. *Theriogenology*, 2012, 77: 785–793
- 44 Strickland F M, Richardson B C. Epigenetics in human autoimmunity (Epigenetics in autoimmunity-DNA methylation in systemic lupus erythematosus and beyond). *Autoimmunity*, 2008, 41: 278–286
- 45 Cao L, Zhu L, Yang J, et al. Correlation of low expression of hMOF with clinicopathological features of colorectal carcinoma, gastric cancer and renal cell carcinoma. *Int J Oncol*, 2014, 44: 1207–1214
- 46 Zhu L, Yang J, Zhao L, et al. Expression of hMOF, but not HDAC4, is responsible for the global histone H4K16 acetylation in gastric carcinoma. *Int J Oncol*, 2015, 46: 2535–2545
- 47 Wang Y, Zhang R, Wu D, et al. Epigenetic change in kidney tumor: Downregulation of histone acetyltransferase MYST1 in human renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 8
- 48 Lattanzio L, Nigro C L. Epigenetics and DNA methylation in cancer. *World J Transl Med*, 2015, 4: 11–24
- 49 Simon J A, Lange C A. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res*, 2008, 647: 21–29
- 50 Zhang Q, Long H, Liao J, et al. Inhibited expression of hematopoietic progenitor kinase 1 associated with loss of jumonji domain containing 3 promoter binding contributes to autoimmunity in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 2011, 37: 180–189
- 51 Fernández-Morera J L, Rodríguez-Rodero S, Menéndez-Torre E, et al. The possible role of epigenetics in gestational diabetes: Cause, consequence, or both. *Obstet Gynecol Int*, 2010, 2010: 605163
- 52 Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes*, 2009, 58: 1229–1236
- 53 Brykczynska U, Hisano M, Erkek S, et al. Repressive and active histone methylation mark distinct promoters in human and mouse spermatozoa. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17: 679–687



蔡勇

1985年毕业于白求恩医科大学医学系, 1991年在中国医科大学血液内科获得医学硕士学位, 1998年在日本九州大学医学部获理学博士学位。1998~2000年间, 在日本东京医科齿科大学难治疾病研究所做博士后工作。从2001到2009年, 在美国 Stowers Institute for Medical Research (Joan 和 Ron Conaway 研究室)从事表观遗传学和基因转录调控的研究。2009年8月开始在吉林大学生命科学学院任教授及博士生导师, 主要研究领域为表观遗传学, 着重研究肿瘤发生相关基因的转录调控机制, 人成体干细胞的诱导分化及其临床应用。

Genetic modes of epigenetic modification and its research progress

SHEN Shuang, LU ZeMing, JIN JingJi & CAI Yong

School of Life Sciences, Jilin University, Changchun 130012, China

It is known that genomic information is not only contained in the DNA sequence, but also in varieties of genetic effects, namely epigenetics. Epigenetics is defined as stable inheritance without changes in DNA sequence, which mainly focuses on the modification regulations, including DNA methylation, histone modification, non-coding RNA, X chromatin inactivation, gene imprinting, chromatin remodeling and so on. In the past few decades, epigenetics has made a dramatic advance, and quantities of mechanisms underlie the epigenetic phenomena have been discovered. Among these, DNA methylation and histone modifications are two most important aspects in epigenetic phenomena. The major DNA methylation and demethylation happen on cytosines of the CpG dinucleotide in mammals. In this process, DNA methyltransferase (DNMT) family proteins and ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase (TET) family proteins cooperate and achieve the both methylation and demethylation progress. Several covalent modifications of histones can alter the nucleosome conformation by changing the electrostatic charge of it, which include histone methylation, acetylation, phosphorylation and ubiquitination. In histone modification procedure, a set of enzymes are involved, Polycomb group (PcG) and Trithorax group (TrxG) functioning in histone methylation, for instance. These modifications fit together and lead to distinct state of chromatin accessibility, resulting in either gene expression or repression. Long-range chromatin interactions organize chromatin into transcriptionally permissive or prohibitive, thereby regulating gene expression. Non-coding RNAs also play critical roles in gene expression process through interacts directly with DNA, RNA, proteins. The epigenetic mechanisms mentioned above work cooperatively in gene expression regulation, which is essential for normal development and survival. Moreover, the epigenetic information can be inherited from parents to offsprings. Previous studies have shed light on the mechanisms underlying the epigenetic inheritance, but many questions remain unanswered. For example, DNA methylation and histone modifications can be passed through a series of enzymatic reactions with the join of other biological molecules. However, in what way does the machinery conduct the epigenetic information passage between generations is not well understood. In addition, the environment can certainly influence gene expression in an epigenetic manner. Particular environmental factor may interact with the regulators in epigenetic modification and consequently change the phenotype. Recent studies showed abnormal epigenetic states commonly exist in diseases, which imply a correlation between epigenetic modifications and diseases. Furthermore, mutations in epigenetic regulators always cause dysregulation of epigenetic modifications and then diseases. Thus, those epigenetic regulators can be potential targets in treatment of diseases. In this review, we focused on the mechanisms of epigenetic inheritance reported in recent years. Meanwhile, we proposed some questions that researchers met during their work and drew a blueprint for the study in the future.

epigenetics, epigenetic modification inheritance, epigenetic reprogramming, environmental effects, diseases

doi: 10.1360/N972016-00972