

DNA 甲基化和组蛋白甲基化修饰的表观遗传调控作用研究进展

张淼^{1, 2} 杨露露^{1, 2} 贾岩龙^{1, 2} 王天云^{2, 3}

(1. 新乡医学院药学院, 新乡 453003; 2. 新乡医学院重组药物蛋白表达系统国际联合实验室, 新乡 453003; 3. 新乡医学院基础医学院, 新乡 453003)

摘要: 在真核生物中, 作为表观遗传调控的常见机制, DNA 甲基化和组蛋白甲基化主要影响染色质结构和基因的转录表达, 特别是在哺乳动物细胞基因表达调控、维持基因组稳定性等方面起着重要的作用。本文综述了 DNA 甲基化修饰及其基因表达调控作用; 组蛋白甲基化修饰的基因表达调控方式、功能及其研究进展; 以及 DNA 甲基化和组蛋白甲基化在表观遗传调控方面的相互作用。

关键词: 基因表达; 表观遗传调控; DNA 甲基化; 组蛋白甲基化

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2021-1054

Research Progress in the Roles of DNA and Histone Methylations in Epigenetic Regulation

ZHANG Miao^{1, 2} YANG Lu-lu^{1, 2} JIA Yan-long^{1, 2} WANG Tian-yun^{2, 3}

(1. School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003; 2. International Joint Research Laboratory for Recombinant Pharmaceutical Protein Expression System of Henan, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003; 3. School of Basic Medicine, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003)

Abstract: In eukaryotes, as a common mechanism of epigenetic regulation, DNA and histone methylations mainly affect chromatin structure and gene transcription expression, especially in gene expression regulation of mammalian cells and maintaining genome stability. This paper reviews DNA methylation modification and its role in gene expression regulation, gene expression regulation mode, function and research progress of histone methylation modification, as well as the interaction between DNA and histone methylations in epigenetic regulation.

Key words: gene expression; epigenetic regulation; DNA methylation; histone methylation

表观遗传基因调控作用在 DNA 和组蛋白 N 末端, 对基因表达稳定性起着关键性作用。染色质是由真核生物细胞核内的 DNA 和蛋白质组成, 根据致密程度的不同可分为常染色质 (euchromatin) 和异染色质 (heterochromatin)^[1]。基因组表观修饰的主要机制可分为 DNA 中的甲基化和染色质中组蛋白的转录后修饰, DNA 的 CpG 二核苷酸和组蛋白 H3 赖氨酸 9 (H3-K9) 中胞嘧啶的甲基化是其中两种重要的表观遗传修饰, 其高水平状态是转录沉默基因启

动子和组成型异染色质的特征^[2]。

DNA 甲基化 (DNA methylation) 是核苷酸胞嘧啶上甲基 (CH₃) 基团的共价修饰, 在真核细胞中, 基因沉默、DNA 甲基化和染色质的结构三者之间相互依存相互影响^[3]。例如, CpG 甲基化的高水平表达与异染色质区域的形成相关, 相比之下, 基因组中富含非甲基化 CpG 的区域, 称为 CpG 岛, 与基因启动子和其他调节功能相关联, 在此区域内它们似乎更有助于转录^[4]。由于与基因沉默有关, 这些

收稿日期: 2021-08-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32071468), 河南省重点研发与推广专项 (科技攻关) (192102310149)

作者简介: 张淼, 女, 硕士研究生, 研究方向: 药理学; E-mail: 475814252@qq.com

通讯作者: 王天云, 男, 博士, 教授, 研究方向: 基因工程; E-mail: wty@xxmu.edu.cn

CpG 岛的甲基化区域在癌症沉默基因中也普遍存在。在染色质的背景下, DNA 甲基化与组蛋白修饰都不是独立存在的, 两者之间存在复杂且紧密的联系, 其中包括组蛋白甲基化、乙酰化和泛素化。已有研究表明, 染色质中组蛋白的甲基化状态会随着 DNA 的修饰方式不同和序列的改变而改变, 而染色质中组蛋白赖氨酸的甲基化状态又可能影响 DNA 自身的修饰^[5]。

1 DNA 甲基化及其调控

1.1 DNA 甲基化修饰及其功能

DNA 甲基化是一种在原核和真核生物基因组中常见的复制后表现遗传修饰, 也是哺乳动物中基因表达的重要调控方式, 在基因转录抑制方面起关键作用^[6]。

DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, Dnmt) 具有催化和维持的作用, 其主要分为两种类型, 一种是 DNA 的两条链都未发生甲基化, 而在 DNA 甲基转移酶的催化下都发生甲基化, 称为新生甲基化。另一种是 DNA 的其中一条链已甲基化, 而另一条未甲基化的 DNA 链被甲基化, 这种类型称为保留甲基化。这两类甲基化过程都需要 C5 胞嘧啶甲基转移酶的参与, 即是指在 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM) 作为甲基供体的前提下, 胞嘧啶的第 5 位碳原子被甲基化^[7]。哺乳动物细胞中 DNA 甲基转移酶主要分为 dnmt1、dnmt2、dnmt3a、dnmt3b 和 dnmt3l, 但只有 dnmt1、dnmt3a 和 dnmt3b 三种酶具有甲基转移活性。Dnmt1 为持续性甲基转移酶, 它主要是参与 DNA 复制新合成链的完全甲基化, dnmt3a 和 dnmt3b 主要参与从头甲基化, 其中 dnmt3a 主要以自抑制的方式存在^[8]。在肿瘤细胞中, 抑癌基因的甲基化程度影响其表达从而影响细胞周期, 很多癌变组织中 *dnmt* 的表达也随之发生改变, 大部分呈上升趋势^[9]。DNA 从头甲基化和 DNA 甲基化的维持与不同的组织细胞、不同基因的表达有关^[10]。作为一种遗传信息, DNA 甲基化既可以传给后代, 又可以表达 DNA 的亚序列水平。细胞周期调控机制失调的主要原因是由于甲基化漂移, 基因沉默或过表达从而影响衰老组织的基因表达^[11]。

1.2 DNA 甲基化与基因表达调控

DNA 甲基化基本上是在胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG) 和非 CpG 二核苷酸位点的胞嘧啶残基的碳原子上增加一个甲基 (5mC), 其功能主要是抑制启动子区和转录起始位点的甲基化, 因此在基因表达调控、转座子的沉默和异染色质的维持方面起着重要作用。相比之下, 基因组中富含非甲基化 CpG 的区域, 称为 CpG 岛, 与基因启动子和其他调控特征相关, 它们似乎更有助于转录, 其特点是此区域的甲基化与基因沉默有关, 常在癌症中存在^[12]。有研究表明 DNA 甲基化启动基因序列将会导致基因沉默、基因点突变以及影响基因错配修复^[13]。启动子甲基化与 RNA 聚合酶有关, 若该区域发生甲基化, RNA 聚合酶则无法与启动子结合, 从而使目的基因的转录受到抑制, 表达也受到影响。此外在一些癌变及肿瘤发生过程中, DNA 甲基化水平会发生变化并影响基因的表达^[14]。增强子是控制基因表达中不含 CpG 岛的关键因子, 一般认为增强子的 DNA 甲基化状态与其活性之间成反比关系^[15]。基因上游是通过 CpG 的甲基化差异区通过招募蛋白使目的基因沉默, 基因的下游被 DNA 甲基化的印记控制区 (imprinting control region, ICR) 调控, 使基因转录受到抑制, 该区域被称为沉默子^[16]。总体而言, DNA 甲基化造成基因沉默的原因大多都是由于转录受到抑制从而影响了目的基因的表达, 可分为以下 3 个方面: (1) 启动子区域发生甲基化; (2) 基因序列中某位点发生甲基化抑制蛋白的表达; (3) 染色体结构由于受到 DNA 序列的变化从而变得紧密。

dnmt3a 和 *dnmt3b* 主要作用是合成甲基化酶, 而 *dnmt1* 则是维持甲基化酶的稳定。研究表明 S-腺苷甲硫氨酸 SAM 和 DNA 链与结构域的结合是通过 *dnmt3a* 的催化, 其 N 末端调节结构域主要参与核酸定位和蛋白质的相互作用^[17], 其 C 末端主要催化其活性, 调节结构域将核蛋白进行招募并进行染色质重塑。组蛋白修饰及其基因转录等研究^[18]表明 *dnmt3a* 与肿瘤、肝癌、大肠癌等疾病有着密不可分的作用。大多数基因组 DNA 的低甲基化与癌症初始阶段有关, 并且可能有助于癌症形成。DNA 甲基化状态发生异常可能是由于 *dnmt3a* 的蛋白表达发生

变化,进而使抑癌基因变为高甲基化状态,而在敲除相关的 *dnmt* 之后,癌细胞的甲基化状态又会恢复正常,即在肿瘤中 DNA 甲基转移酶改变的方式主要由突变、缺失及过表达组成^[19]。而癌症的调节剂 miRNA 则是通过靶向 *dnmt3a* 抑制癌细胞的进展^[20]。利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术敲除 *dnmt3a* 酶后,影响蛋白水平并增加了表达稳定性,而其生长特性并未受到影响。有研究表明,通过建立 DNA 甲基转移酶 *dnmt3a* 缺陷的 CHO 细胞系观察到缺陷型细胞对稳定转染的 CHO 细胞重组蛋白表达的维持有积极影响^[21]。也有研究表明敲除 *dnmt3a* 对 CHO 和 HEK293T 细胞起积极作用,会降低其甲基化水平,但是对表达外源基因并无积极作用^[22]。在 CHO 细胞中,*dnmt3a* 基因的敲除对细胞的生长无明显影响,但会影响外源基因的表达;而对于 HEK293T 细胞来说,*dnmt3a* 基因可能对这两方面都起着重要作用,该基因的敲除会导致细胞生长延缓以及外源基因的表达水平降低。

2 组蛋白甲基化

2.1 组蛋白甲基化修饰及其功能

在真核细胞中,DNA 存在于细胞核的染色质中,核小体是染色质的结构和功能的基本单位,由 146–147 个碱基对的 DNA 和一个组蛋白八聚体组成,带有一个 H2A-H2B 四聚体和两个 H3-H4 二聚体^[23]。组蛋白的 N 末端和 C 末端被翻译后修饰,可分为乙酰化、磷酸化、甲基化、糖基化和泛素化^[24]。这些转录后修饰可以通过影响与 DNA 结合的组蛋白末端的电荷和结构,从而改变染色质状态和基因表达。组蛋白甲基化是主要的转录后修饰之一,由组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMTs)催化将甲基转移到组蛋白的 H3 和 H4 的赖氨酸残基上。作为基因表达的活性或抑制标记,组蛋白的赖氨酸残基分别可以进行单甲基化、二甲基化和三甲基化(分别为 me1、me2 和 me3)^[25]。

2.2 组蛋白甲基化与基因表达调控

组蛋白甲基化在基因表达调控、维持基因组稳定性等方面起着重要的作用。一般来说,甲基化发生在不同的氨基酸残基上,其中赖氨酸和精氨酸的甲基化的研究较为广泛,主要催化组蛋白的位点

和特异性赖氨酸甲基化^[26]。到目前为止,组蛋白 H3 和 H4 的 N 末端尾部(H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 和 H4K20)的 5 个残基的甲基化,以及组蛋白 H3 的球状结构域(H3K64 和 H3K79)的两个残基的甲基化已经被功能性表征^[27](表 1)。H3K4、H3K36 和 H3K79 被认为是活跃标记,它们占据染色质中活跃转录的基因区域,H3K9、H3K27 和 H4K20 被称为抑制标记,通常与沉默的基因表达和浓缩的染色质有关^[28]。H3K4 甲基化在增强子区、启动子区和转录起始位点(TSSs)高度富集,在卵母细胞中,H3K4me3 调控癌基因和抑癌基因的结构域为非典型排列方式^[29]。H3K9 甲基化通常与基因阻遏和异染色质形成有关,H3K27 甲基化通常被认为是基因抑制的标志,通过启动子和增强子的富集,H3K27me3 对相关基因的抑制起重要作用^[30]。H3K36 甲基化通常被认为是基因间和基因内区域富集的活性标记。在人类细胞中,通过 H3K9 甲基化和转录延伸的相互作用保持基因转录后被抑制的染色质状态。在基因间区,H3K36me2 还可以招募 *dnmt3a* 来调控 DNA 甲基化的建立和维持,H3K79 甲基化在编码区富集,并与活性转录相关,H4K20 甲基化是组蛋白修饰的抑制标志^[31],H4K20me1 标记了低转录基因的编码区,并在细胞分裂过程中积累在亲代核小体中。多种证据表明 H4K20 甲基化与基因组稳定性、DNA 损伤反应、染色质压缩、DNA 复制和核小体翻转有关^[32]。总的来说,组蛋白赖氨酸甲基化对细胞的发育和增殖起着关键性作用。

精氨酸甲基化由蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMTs)的酶家族催化,所有成员都能够将精氨酸单甲基化。但根据二甲基化的类型,它们被分为两类:I 型(PRMT1、3、4、6、8)不对称二甲基精氨酸和 II 型(PRMT5、7、9)对称二甲基精氨酸^[33]。H3R2、H3R8、H3R17、H3R26、H4R3 和 H2AR3 是已知的体内 PRMT 靶标,相同精氨酸的对称或非对称甲基化可以标记不同的染色质区域,精氨酸甲基化在染色质结构和转录中的功能作用至今仍未被充分研究。此外,精氨酸甲基化的一般水平似乎低于赖氨酸甲基化,这表明基因调控的功能更受限制,而不是染色质形成的一般结构作用^[34]。当被 PRMT1 不对称甲基化时,

H4R3me2 作为几个 ER 调节基因的转录激活标记, 并且在体内对于由 H3 和 H4 乙酰化标记的开放染色质结构域的建立和维持是必需的^[35]。然而, 当被 PRMT5 对称二甲基化时, H4R3me2 反而参与转录沉默^[36]。H3R8me2 和 H4R3me2 已被证明以 DNA 甲基化依赖的方式调节 DNA 启动子活性^[37]。

表 1 组蛋白甲基转移酶及其在组蛋白上赖氨酸的靶向位点

Table 1 Targeting sites of histone methyltransferase and its lysine on histone

Lysine	H3 tail	H4 tail
K4	Set1, TRX, SET1A, SET1B, MLL1, MLL2, MLL3, MLL4, SMYD1, SMYD2, SMYD3, SET7/9, PRDM9	-
K9	Clr4, SU (VAR) 3-9, G9a, SETDB1, ASH1, SUV39H1, SUV39H2, G9a, GLP, PRDM3, PRDM16	-
K27	EZH1, EZH2, G9A	-
K36	SET2, MES-4, SETD2, NSD1, NSD2, NSD3, SETD3, SMYD2, ASH1L, SETMAR, PRDM9	-
K79	DOT1L	-
K20	-	Set7, SET8, SET9, SUV4-20H1, SUV-20H2, SET9

2.3 H3K9甲基化与基因表达调控

H3K9 甲基化对基因转录起抑制作用, 常与异染色质的形成、X 染色体失活及 Rb 介导的基因抑制等有关^[38]。H3K9 甲基化, 特别是二甲基化 H3K9me2 和三甲基化 H3K9me3, 通常与基因抑制和异染色质形成相关^[39], H3K9me1 也在与活性基因相关的 TSSs 周围被检测到^[40]。H3K9me1 和 H3K9me2 同时存在于细胞质和细胞核中, 而 H3K9me3 仅存在于细胞核中^[41]。在哺乳动物细胞中, 几种 H3K9 甲基转移酶 -SUV39H1/KMT1A、SUV39H2/KMT1B、SETDB1/KMT1E、二聚体 G9a/KMT1C-GLP (G9a-like protein) /KMT1D 和 PRDM 家族具有不同的催化活性和靶基因, 在不同的细胞中发挥作用^[42]。Suv39 (suppressor of variegation 3-9) 为组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸的甲基化酶杂色抑制因子 3-9 被发现是第一个能催化组蛋白赖氨酸甲基化的酶^[43]。在哺乳细胞中, suv39 在哺乳动物中可分为 *swu39h1* 和 *swu39h2*, 可使 H3K9 二甲基化、三甲基化, 被催化形成三甲基化的 H3K9 是异染色质蛋白 1 (Heterochromatin Protein 1, HP1) 停泊位点^[44], *swu39h1/2* 也含有一个染色质域, 它们可以被 *hp1α/β* 或自身进一步招募, *hp1α/β*、*swu39h1/2* 和 H3K9me3 之间的多重相互作用确保了 H3K9me3 在异染色质区域的扩散^[45]。*Suv39h1* 被认为参与细胞分化的方式, 是调节细胞

周期的转录因子^[46]。*Setdb1* 主要在常染色质区域发挥作用, 是唯一能催化 H3-K9 三甲基化的常染色体 HMT, 这被认为是中心周围异染色质的标志, 表明 *Setdb1* 在连接基因表达的转录沉默和局部异染色质形成中的作用^[47], 与 *HP1* 及其共抑制子 KAPI 在异染色质的结合, 促进 H3K9me3 生成^[48], 同时参与核糖体 DNA 转录和核仁染色质重塑, 调控基因的转录形成^[49]。作用于常染色区的 SUV 蛋白为 G9a, 又称常染色质组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶 2 (Euchromatic histone lysine N-methylase 2, EHMT2), 既能够催化组蛋白 H3K9 一甲基化和二甲基化, 也可催化组蛋白 H3K27 的甲基化修饰^[50]。*G9a-GLP* 主要产生基因表达的抑制作用, 通过与不同的 DNA 结合蛋白直接相互作用来招募靶基因启动子^[51], 调节 H3K9 的单甲基化和二甲基化。

组蛋白赖氨酸甲基化也与癌症密切相关。组蛋白甲基转移酶在肿瘤细胞中, 通过甲基化组蛋白发挥重要作用。因此, 对组蛋白甲基化转移的研究具有重要的理论和临床价值。在胃癌细胞中, 小干扰 RNA 敲低 *Suv39h2*, H3K9me3 的富集程度显著降低, 阻断了转录的抑制作用; 敲低 *Setdb2*, 胃癌细胞中抑癌基因表达增强, 胃癌细胞系的增殖、迁移和侵袭显著降低^[52]。有研究结果表明在细胞水平上抑制 *Suv39h1* 基因可以促进外源转基因的表达^[53],

可能在各种人类疾病中起作用如致癌基因的急性激活和肿瘤的形成,使用 *suw39h1* 和 HDAC 抑制剂的联合治疗在白血病和癌症的治疗中具有潜在的价值^[54]。*Setdb1* 与内源性 DNA 甲基转移酶活性相关,与 *dnmt3a* 的共表达对于抑制基因的表达至关重要。已经证明 *mbd1* 与 *setdb1* 相互作用,从而以依赖于 DNA 甲基化的方式建立了复制偶联的 H3-K9 三甲基化模式^[55]。也有一些研究报道了组蛋白修饰状态、甲基化以及去甲基化酶在信号通路途径中的作用,在非典型的 Wnt 通路中, *setdb1* 发生磷酸化并产生抑制作用,从而导致 H3K9 甲基化进而抑制了 PPAR γ 对其目的基因的激活,这都是由于 Wnt5a 激活 NLK (Nemo-like kinase)^[56]。在肺癌结肠癌等一些癌症患者中发现,高表达 *setdb1* 后病人恢复较差,这可能是由于 *setdb1* 能够促进癌细胞的生长,然而癌细胞的侵袭能力、增殖能力、转移能力也会随着下调 *setdb1* 后显著降低^[57]。*G9a* 在癌细胞中主要以过表达的形式存在,下调 *G9a* 则可抑制癌细胞的生长,上调则加快乳腺癌细胞和肺癌细胞的转移^[58]。

3 DNA 甲基化与组蛋白甲基化协同作用

从真菌到人类的真核生物中,组蛋白甲基化和 DNA 甲基化都与基因沉默有关,尤其是组蛋白 H3K4me 的缺失和 H3K9 甲基化。H3K9 甲基化的发生可能是 DNA 甲基化的前提^[59]。有研究表明 DNA 甲基化可能在赖氨酸甲基化过程中起积极作用,甲基化的 CpG 连接蛋白 (methyl-CpG binding domain, MBD) 使组蛋白去乙酰化酶的复合物聚集,染色体上组蛋白被高度乙酰化,甲基化的组蛋白末端可募集 DNMTs,使基因转录受到抑制^[60]。在研究甲基 CpG 结合蛋白的同时发现,除了与甲基化 CpG 二核苷酸特异性结合之外,这些蛋白还与多种不同的染色质修饰酶结合,包括组蛋白去乙酰化酶和组蛋白赖氨酸甲基转移酶,像 DNA 甲基化一样, H3K9me 通常与转录抑制的基因调控元件和基因组的异染色质区有关^[30]。*Suw39h1/2* 是通过它们的酶定位 H3K9me3 在着丝粒周围异染色质上建立 DNA 甲基化所必需的, *Dnmt3a/3b* 通过与 *HP1* 直接相互作用而被招募到 H3K9 甲基化的异染色质中,这二者的关系主要归因于 MBD1 蛋白和 *setdb1* 甲基转移酶,

这种相互作用为确保复制偶联染色质组装期间 H3K9 甲基化的正确位置,被认为在 DNA 复制过程中在异染色质 H3K9 甲基化的正确维持中起着重要作用^[61]。*Dnmt3a/3b* 通过与 *HP1* 直接相互作用而被招募到 H3K9 甲基化的异染色质中, *HP1* 通过其染色域与 H3K9me3 结合^[62]。*Dnmt3a* 也可能通过色域蛋白 MPP8 与常染色质相关的 H3K9 甲基转移酶 *G9a/GLP* 相互作用^[63](图 1)。

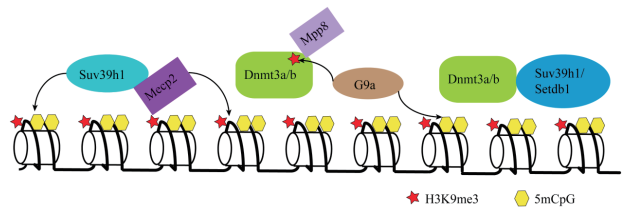


图 1 DNA 与 H3K9 甲基化之间的相互作用

Fig.1 Interaction between DNA and H3K9 methylation

4 总结与展望

近年来,许多研究发现 DNA 甲基化和组蛋白修饰之间的密切联系,我们开始逐渐解开 CpG 甲基化是如何建立的这个长期以来的谜团。DNA 甲基化与组蛋白甲基化尤其是 H3K9 甲基化相结合,促进了长期转录抑制。然而,对这些表观遗传修饰之间相互作用的理解还不全面,接下来主要的挑战是需要更深入了解表观遗传调控在特定情况下沉默特定基因组区域所需的共价组蛋白和 DNA 修饰的不同状态, DNA 甲基化是否与其他组蛋白修饰之间的联系。

参考文献

- [1] Borek PC, Guo LW, Plutzky J. BET epigenetic reader proteins in cardiovascular transcriptional programs [J]. Circ Res, 2020, 126 (9): 1190-1208.
- [2] 陈香嵩. 组蛋白甲基化与 DNA 甲基化的相互作用及其表观遗传机制的研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2012.
Chen XS. Study on interaction and epigenetic inheritance of histone and DNA methylation [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2012.
- [3] Morgan AE, Davies TJ, Mc Auley MT. The role of DNA methylation in ageing and cancer [J]. Proc Nutr Soc, 2018, 77 (4): 412-422.
- [4] Deaton AM, Bird A. CpG Islands and the regulation of

- transcription [J]. *Genes Dev*, 2011, 25 (10): 1010-1022.
- [5] Chen TP. Mechanistic and functional links between histone methylation and DNA methylation [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011, 101 : 335-348.
- [6] Luo CY, Hajkova P, Ecker JR. Dynamic DNA methylation : In the right place at the right time [J]. *Science*, 2018, 361 (6409): 1336-1340.
- [7] 马雪山. 小鼠合子中 DNA 甲基化和 H3K9me2 修饰的变化及调控机制研究 [D]. 南京 : 南京农业大学, 2011.
- Ma XS. The dynamic and regulation mechanism of DNA methylation and H3K9me2 in mouse zygotes [D]. Nanjing : Nanjing Agricultural University, 2011.
- [8] Li HW, Rauch T, Chen ZX, et al. The histone methyltransferase SETDB1 and the DNA methyltransferase DNMT3A interact directly and localize to promoters silenced in cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (28): 19489-19500.
- [9] Desjober C, El Maï M, Gérard-Hirne T, et al. Combined analysis of DNA methylation and cell cycle in cancer cells [J]. *Epigenetics*, 2015, 10 (1): 82-91.
- [10] Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (10): 590-607.
- [11] Miller CA, Sweatt JD. Covalent modification of DNA regulates memory formation [J]. *Neuron*, 2007, 53 (6): 857-869.
- [12] Rose NR, Klose RJ. Understanding the relationship between DNA methylation and histone lysine methylation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839 (12): 1362-1372.
- [13] 钟焱, 徐慧, 彭凤兰. DNA 甲基化在基因表达调控中的意义及研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16 (14): 33-36.
- Zhong Y, Xu H, Peng FL. Significance and research progress of DNA methylation in gene expression regulation [J]. *China Med Her*, 2019, 16 (14): 33-36.
- [14] Suzuki T, Yamashita S, Ushijima T, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation changes induced by gestational arsenic exposure in liver tumors [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104 (12): 1575-1585.
- [15] Aran D, Sabato S, Hellman A. DNA methylation of distal regulatory sites characterizes dysregulation of cancer genes [J]. *Genome Biol*, 2013, 14 (3): R21.
- [16] Arney KL, Bae E, Olsen C, et al. The human and mouse H19 imprinting control regions harbor an evolutionarily conserved silencer element that functions on transgenes in *Drosophila* [J]. *Dev Genes Evol*, 2006, 216 (12): 811-819.
- [17] Soda K. Polyamine metabolism and gene methylation in conjunction with one-carbon metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (10): 3106.
- [18] Du JM, Johnson LM, Jacobsen SE, et al. DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16 (9): 519-532.
- [19] 霍中军, 陈芳, 罗自勉. DNA 甲基转移酶 3A 基因与肿瘤发生的分子调控机制研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26 (20): 3325-3329.
- Huo ZJ, Chen F, Luo ZM. Molecular mechanism of DNA methyltransferase 3A and tumorigenesis [J]. *J Mod Oncol*, 2018, 26 (20): 3325-3329.
- [20] Wang YZ, Xie YT, Li XF, et al. MiR-876-5p Acts as an inhibitor in hepatocellular carcinoma progression by targeting DNMT3A [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214 (7): 1024-1030.
- [21] Jia YL, Guo X, Lu JT, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene knockout for DNA methyltransferase Dnmt3a in CHO cells displays enhanced transgenic expression and long-term stability [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (9): 4106-4116.
- [22] 王佳贤. 利用 crispr/cas9 技术在 CHO 细胞和 HEK293T 细胞中敲除 DNMT3a 基因及在 CHO 细胞中定点整合 CTLA4Ig 基因 [D]. 上海 : 上海交通大学, 2016.
- Wang JX. Knockout of DNMT3a gene in both CHO and HEK293T cells as well as targeted integration of CTLA4Ig gene in CHO cells via crispr/Cas9 technology [D]. Shanghai : Shanghai Jiaotong University, 2016.
- [23] Bhattacharyya S, Mattioli F, Luger K. Archaeal DNA on the histone merry-go-round [J]. *FEBS J*, 2018, 285 (17): 3168-3174.
- [24] Fu WK, Gao L, Huang CF, et al. Mechanisms and importance of histone modification enzymes in targeted therapy for hepatobiliary cancers [J]. *Discov Med*, 2019, 28 (151): 17-28.
- [25] Zhang YJ, Sun ZX, Jia JQ, et al. Overview of histone modification [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1283 : 1-16.
- [26] Nwasike C, Ewert S, Jovanovic S, et al. SET domain-mediated lysine methylation in lower organisms regulates growth and transcription in hosts [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1376 (1): 18-28.
- [27] Hublitz P, Albert M, Peters AHFM. Mechanisms of transcriptional

- repression by histone lysine methylation [J] . *Int J Dev Biol*, 2009, 53 (2/3) : 335-354.
- [28] Black JC, Van Rechem C, Whetstone JR. Histone lysine methylation dynamics : establishment, regulation, and biological impact [J] . *Mol Cell*, 2012, 48 (4) : 491-507.
- [29] Hanna CW, Taudt A, Huang J, et al. MLL2 conveys transcription-independent H3K4 trimethylation in oocytes [J] . *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25 (1) : 73-82.
- [30] Sasidharan Nair V, El Salhat H, Taha RZ, et al. DNA methylation and repressive H3K9 and H3K27 trimethylation in the promoter regions of PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, TIGIT, and PD-L1 genes in human primary breast cancer [J] . *Clin Epigenetics*, 2018, 10 : 78.
- [31] Weinberg DN, Papillon-Cavanagh S, Chen H, et al. The histone mark H3K36me2 recruits DNMT3A and shapes the intergenic DNA methylation landscape [J] . *Nature*, 2019, 573 (7773) : 281-286.
- [32] Yang HN, Kwon CS, Choi Y, et al. Both H4K20 mono-methylation and H3K56 acetylation mark transcription-dependent histone turnover in fission yeast [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476 (4) : 515-521.
- [33] Shailesh H, Zakaria ZZ, Baiocchi R, et al. Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) dysregulation in cancer [J] . *Oncotarget*, 2018, 9 (94) : 36705-36718.
- [34] Izzo A, Schneider R. Chatting histone modifications in mammals [J] . *Brief Funct Genomics*, 2010, 9 (5/6) : 429-443.
- [35] Beacon TH, Xu W, Davie JR. Genomic landscape of transcriptionally active histone arginine methylation marks, H3R2me2s and H4R3me2a, relative to nucleosome depleted regions [J] . *Gene*, 2020, 742 : 144593.
- [36] Qi H, Shi X, Yu M, et al. Sirtuin 7-mediated deacetylation of WD repeat domain 77 (WDR77) suppresses cancer cell growth by reducing WDR77/PRMT5 transmethylation complex activity [J] . *J Biol Chem*, 2018, 293 (46) : 17769-17779.
- [37] Majumder S, Alinari L, Roy S, et al. Methylation of histone H3 and H4 by PRMT5 regulates ribosomal RNA gene transcription [J] . *J Cell Biochem*, 2010, 109 (3) : 553-563.
- [38] 孙瑞, 樊红. 组蛋白赖氨酸甲基化修饰与胃癌发病机制相关性的研究进展 [J] . *东南大学学报 : 医学版*, 2019, 38 (3) : 536-540.
- Sun R, Fan H. Research progress on the correlation between histone lysine methylation and the pathogenesis of gastric cancer [J] . *J Southeast Univ : Med Sci Ed*, 2019, 38 (3) : 536-540.
- [39] Jih G, Iglesias N, Currie MA, et al. Unique roles for histone H3K9me states in RNAi and heritable silencing of transcription [J] . *Nature*, 2017, 547 (7664) : 463-467.
- [40] Vavouri T, Lehner B. Human genes with CpG island promoters have a distinct transcription-associated chromatin organization [J] . *Genome Biol*, 2012, 13 (11) : R110.
- [41] Towbin BD, González-Aguilera C, Sack R, et al. Step-wise methylation of histone H3K9 positions heterochromatin at the nuclear periphery [J] . *Cell*, 2012, 150 (5) : 934-947.
- [42] Brower-Toland B, Riddle NC, Jiang H, et al. Multiple SET methyltransferases are required to maintain normal heterochromatin domains in the genome of *Drosophila melanogaster* [J] . *Genetics*, 2009, 181 (4) : 1303-1319.
- [43] Hyun K, Jeon J, Park K, et al. Writing, erasing and reading histone lysine methylations [J] . *Exp Mol Med*, 2017, 49 (4) : e324.
- [44] Shuai WD, Wu JX, Chen S, et al. SUV39H2 promotes colorectal cancer proliferation and metastasis via tri-methylation of the SLIT1 promoter [J] . *Cancer Lett*, 2018, 422 : 56-69.
- [45] Muramatsu D, Singh PB, Kimura H, et al. Pericentric heterochromatin generated by HP1 protein interaction-defective histone methyltransferase Suv39h1 [J] . *J Biol Chem*, 2013, 288 (35) : 25285-25296.
- [46] van Wijnen AJ, Bagheri L, Badreldin AA, et al. Biological functions of chromobox (CBX) proteins in stem cell self-renewal, lineage-commitment, cancer and development [J] . *Bone*, 2021, 143 : 115659.
- [47] Maksimov DA, Koryakov DE. Binding of SU (VAR) ₃₋₉ partially depends on SETDB1 in the chromosomes of *Drosophila melanogaster* [J] . *Cells*, 2019, 8 (9) : 1030.
- [48] Crawford NT, McIntyre AJ, McCormick A, et al. TBX2 interacts with heterochromatin protein 1 to recruit a novel repression complex to EGR1-targeted promoters to drive the proliferation of breast cancer cells [J] . *Oncogene*, 2019, 38 (31) : 5971-5986.
- [49] Hwang YJ, Han D, Kim KY, et al. ESET methylates UBF at K232/254 and regulates nucleolar heterochromatin plasticity and rDNA transcription [J] . *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (3) : 1628-1643.

- [50] Casciello F, Al-Ejeh F, Kelly G, et al. G9a drives hypoxia-mediated gene repression for breast cancer cell survival and tumorigenesis [J]. *PNAS*, 2017, 114 (27): 7077-7082.
- [51] Ferry L, Fournier A, Tsusaka T, et al. Methylation of DNA ligase 1 by G9a/GLP recruits UHRF₁ to replicating DNA and regulates DNA methylation [J]. *Mol Cell*, 2017, 67 (4): 550-565. e5.
- [52] 刘婉莹, 陈佳琪, 杨帆, 等. 组蛋白 H3 赖氨酸位点甲基化修饰对骨骼肌细胞分化的调控作用[J]. *医学信息*, 2020, 33(7): 24-28.
- Liu WY, Chen JQ, Yang F, et al. Regulation effect of methylation modification of histone H3 lysine on skeletal muscle cell differentiation [J]. *Med Inf*, 2020, 33 (7): 24-28.
- [53] Xie LL, Lin L, Huang SH, et al. Inhibition of Suv39H1 enhances transgenic IFN α -2b gene expression in Bcap-37 cells [J]. *Anim Biotechnol*, 2019, 30 (4): 358-365.
- [54] Blagitko-Dorfs N, Schlosser P, Greve G, et al. Combination treatment of acute myeloid leukemia cells with DNMT and HDAC inhibitors : predominant synergistic gene downregulation associated with gene body demethylation [J]. *Leukemia*, 2019, 33 (4): 945-956.
- [55] Sarraf SA, Stancheva I. Methyl-CpG binding protein MBD1 couples histone H3 methylation at lysine 9 by SETDB1 to DNA replication and chromatin assembly [J]. *Mol Cell*, 2004, 15 (4): 595-605.
- [56] Takada I, Mihara M, Suzawa M, et al. A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR- γ transactivation [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9 (11): 1273-1285.
- [57] Dong CF, Wu YD, Yao J, et al. G9a interacts with Snail and is critical for Snail-mediated E-cadherin repression in human breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (4): 1469-1486.
- [58] Chen MW, Hua KT, Kao HJ, et al. H3K9 histone methyltransferase G9a promotes lung cancer invasion and metastasis by silencing the cell adhesion molecule Ep-CAM [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (20): 7830-7840.
- [59] Hashimoto H, Vertino PM, Cheng X. Molecular coupling of DNA methylation and histone methylation[J]. *Epigenomics*, 2010, 2(5): 657-669.
- [60] 沈松菲. 急性白血病症蛋白甲基化和 DNA 甲基化的相互作用及对 Wnt 信号通路的调控研究 [D]. 福州 : 福建医科大学, 2011.
- Shen SF. Research on the interactions between histone and DNA methylation in acute leukemia and the regulation of wnt signal pathway [D]. Fuzhou : Fujian Medical University, 2011.
- [61] Minkovsky A, Sahakyan A, Rankin-Gee E, et al. The Mbd1-Atf7ip-Setdb1 pathway contributes to the maintenance of X chromosome inactivation [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2014, 7 : 12.
- [62] Gessaman JD, Selker EU. Induction of H3K9me3 and DNA methylation by tethered heterochromatin factors in *Neurospora crassa* [J]. *PNAS*, 2017, 114 (45): E9598-E9607.
- [63] Chang YQ, Sun LD, Kokura K, et al. MPP₈ mediates the interactions between DNA methyltransferase Dnmt3a and H3K9 methyltransferase GLP/G9a [J]. *Nat Commun*, 2011, 2 : 533.

(责任编辑 张婷婷)