



组蛋白修饰调控衰老过程的机制研究进展

贾梅^{1,2}, 浦敏铁^{1,2*}

1. 云南大学省部共建云南生物资源保护与利用国家重点实验室, 昆明 650091;

2. 云南大学生命科学学院, 生命科学研究中心, 昆明 650500

* 联系人, E-mail: mtpu37@ynu.edu.cn

收稿日期: 2019-04-01; 接受日期: 2019-05-06; 网络版发表日期: 2019-07-10

摘要 组蛋白(histone)是真核生物染色质的主要蛋白质组分, 具有类型多样的翻译后共价修饰, 包括乙酰化、甲基化、泛素化、SUMO化、磷酸化等. 组蛋白修饰是表观遗传调控网络的重要组成部分, 参与调控基因转录、DNA复制和损伤修复等基因组DNA相关的生物学过程. 物种的寿命由物种基因组和基因组与环境的相互作用决定. 最近的研究表明, 组蛋白修饰在多种模式生物衰老过程中呈现动态变化, 且特定组蛋白修饰的改变可以延长模式生物的寿命, 从而有望为延缓衰老、预防和治疗衰老相关疾病的研究带来新思路. 本文总结了近年来组蛋白修饰调控衰老过程的研究进展.

关键词 组蛋白翻译后修饰, 表观遗传, 衰老

衰老是生物体在完成生长发育后随着时间推移发生的生物体结构与功能的系统性衰退过程. 人类的衰老过程伴随着衰老相关疾病, 如心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病、癌症等发生率的升高. 40多年前在模式生物秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中的研究显示, 衰老是受多基因调控的生物学过程. 至今, 多种模式生物已被用于衰老生物学研究, 包括单细胞生物酵母(芽殖酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)和裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*))、多细胞无脊椎动物线虫、果蝇(*Drosophila melanogaster*)等, 脊椎动物模式生物包括小鼠(*Mus musculus*)、裸鼯鼠(*Heterocephalus glaber*)、非洲鳉鱼(*Nothobranchius furzeri*)和猕猴(*Macaca mulatta*)等. 最近的研究总结出一系列生物体衰老的特征: (i) 遗传物质的改变, 包括基因组不稳定性增加、端粒缩短、表观遗传谱的变

化; (ii) 细胞功能的改变, 包括细胞衰老、细胞间通讯改变、干细胞功能衰退; (iii) 细胞器功能和代谢的改变, 包括线粒体功能、营养物质代谢和蛋白质稳态的衰老^[1]. 其中, 表观遗传修饰参与其他衰老相关生物学过程的调控, 且表观遗传修饰的改变具有被逆转的可能, 是研究衰老干预方案的候选机制.

表观遗传指不涉及DNA序列变化的可继承的性状, 可以通过有丝分裂过程传递, 也可以通过减数分裂从亲代个体传递到子代个体. 真核生物的基因组DNA被包装在染色质中. 核小体是染色质的基本结构单元. 核小体组成包括核心组蛋白H2A, H2B, H3, H4组成的八聚体和八聚体外缠绕的约147 bp长的基因组DNA. 染色质的结构和组成是表观遗传调控的物质基础. 表观遗传信息可以通过基因组DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA以及染色质高级结构等传递. 迄今为

引用格式: 贾梅, 浦敏铁. 组蛋白修饰调控衰老过程的机制研究进展. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 806–813

Jia M, Pu M. Histone modifications in aging: Research progress (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 806–813, doi: 10.1360/SSV-2019-0106

止已发现组蛋白存在400种以上的共价修饰^[2]. 核心组蛋白H2A, H2B, H3和H4是等电点在10或者11左右的碱性蛋白质, 其中精氨酸和赖氨酸的含量接近或超过各组蛋白氨基酸总数的20%. 赖氨酸和精氨酸残基的 ϵ -氨基可以被甲基化、乙酰化、SUMO化和泛素化修饰, 这些修饰是丰富多样的组蛋白共价修饰的主要形式. 此外, 丝氨酸和苏氨酸残基可以被磷酸化修饰. 谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、酪氨酸等氨基酸残基也能发生类型多样的共价修饰. 一般认为组蛋白的共价修饰由相应的修饰酶和去修饰酶催化完成. 已知组蛋白修饰参与DNA和染色质复制、修复和基因转录等诸多生物学过程, 与生物个体的发育和疾病发生过程息息相关. 近年来的研究表明, 在多种模式生物中, 改变特定组蛋白修饰相关酶类的表达水平可以显著延长寿命, 显示组蛋白修饰与衰老过程密切相关. 包括组蛋白修饰在内的表观遗传修饰与衰老过程的联系近年被深入研究^[3-6]. 以下总结了近年来关于衰老过程中组蛋白修饰的变化和调控作用的研究进展.

1 组蛋白修饰水平在衰老过程中呈动态变化

早期的研究结果显示, 与基因表达调控相关的组蛋白甲基化修饰和乙酰化修饰的总体水平在衰老过程中发生变化. 一个有趣的现象是, 同一种组蛋白修饰在不同物种或同一物种不同细胞类型的衰老过程中, 其修饰水平可以呈现不同的变化趋势, 提示组蛋白修饰在衰老过程中的动态变化具有物种特异性和细胞类型特异性.

组蛋白H3第4位赖氨酸三甲基化(H3K4me3)是近转录起始区富集程度最高的组蛋白修饰, 与基因活跃转录相关^[7]. H3K4me3可与H3K27me3组合形成bivalent domains, 调控细胞分化和发育过程中的基因表达^[8]. 在不同物种衰老过程中, H3K4me3总体修饰水平的变化存在多样性. 在线虫体细胞衰老过程中, H3K4me3总体修饰水平不发生显著变化^[9]; 在果蝇头部组织的衰老过程中H3K4me3修饰水平降低^[10]; 而在人类细胞衰老过程中H3K4me3水平升高. H3K9me3是组成型异染色质(constitutive heterochromatin)的标记组蛋白修饰^[11]. 异染色质是紧密包装且缺乏转录活动的染色质区域. 衰老过程中异染色质结构丢失的现象

在线虫、果蝇和人类中都有发现^[12-16]. 在线虫和人类衰老过程中, H3K9me3的修饰水平降低^[9]; 在果蝇头部衰老过程中, H3K9me3的修饰总体水平升高, 且H3K9me3在常染色质、异染色质区域相对分布变化^[10]. H3K27me3是兼性异染色质(facultative heterochromatin)标记. H3K27me3分布谱式比H3K9me3更具有细胞类型特异性. 在线虫衰老过程中, H3K27me3的总体修饰水平下降^[9,17]; 在小鼠成体干细胞和人类造血祖细胞衰老过程中, H3K27me3的总体修饰水平升高^[18-20].

2 组蛋白修饰谱在衰老过程中发生动态变化

组蛋白修饰在基因组染色质上是非随机分布的, 组蛋白修饰在基因组的定位与其功能密切相关^[21]. 例如, 组蛋白H3赖氨酸第27位乙酰化修饰(H3K27ac)和H3赖氨酸第4位单甲基化修饰(H3K4me1)富集在增强子(enhancer)区域; H3K4me3与基因活跃转录相关, 主要富集在启动子区域, 也分布在基因编码区域; H3K9me3, H3K27me3与基因沉默相关, 富集在异染色质区域. 在模式生物酵母、线虫、果蝇、小鼠、猕猴以及人类组织中, 部分组蛋白修饰在衰老过程中的分布谱式已通过使用ChIP-chip, ChIP-seq的方法检测, 其中包括与基因活跃转录相关的组蛋白修饰H3K4me2, H3K4me3, H3K36me3, H3K27ac, H4K16ac和与基因沉默相关的组蛋白修饰H3K27me3.

2.1 H3K4me2

H3K4me2富集在基因转录起始区域(transcription start site, TSS)和增强子(enhancer)区域. H3K4me2的修饰水平与下游基因的表达水平正相关^[22]. 在猕猴(*Macaca mulatta*)衰老过程中, 大脑前额叶皮质区组织的H3K4me2在转录起始区和增强子类似区域修饰水平总体升高, 其中转录起始区H3K4me2的增强尤为显著^[23]. H3K4me2增强区域富集了与DNA损伤修复和炎症反应相关的基因. H3K4me2转录起始区的修饰水平升高与衰老过程中基因表达量上升正相关, 提示H3K4me2可能参与了与DNA损伤和炎症反应相关的表观遗传记忆的形成, 记录了染色质修饰在衰老过程

中应对细胞代谢或环境因素诱导的DNA损伤和炎症反应的过程^[23]。

2.2 H3K4me3

在芽殖酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、线虫、果蝇、小鼠组织及成体干细胞的衰老过程中, H3K4me3基因组分布谱式的发生类型多样的变化。研究发现在芽殖酵母衰老过程中, 启动子区域H3K4me3水平升高, 并且启动子区H3K4me3修饰扩张延伸入基因编码区^[24]。在线虫体细胞衰老过程中, 随年龄发生变化的H3K4me3主要集中在成年动物特有且位于基因编码区的H3K4me3修饰, 在衰老过程中H3K4me3水平呈现升高或降低, 且H3K4me3修饰水平变化与相关基因的表达水平变化正相关^[25]。在果蝇衰老过程中, 果蝇头部组织H3K4me3总体修饰水平在出现下降趋势^[10]。小鼠晶状体的衰老过程中, 与晶状体生长发育和衰老相关基因的启动子区域的H3K4me3水平发生变化^[26]; 小鼠成体骨骼肌干细胞衰老过程中, H3K4me3谱式基本保持不变^[20]; 小鼠造血干细胞衰老过程中, H3K4me3富集区数量增加、宽H3K4me3富集区扩展, 其中与造血干细胞的细胞类型特异相关的宽H3K4me3富集区扩张尤其显著^[19]。在小鼠脑、肝脏组织的衰老过程中, H3K4me3宽富集区的修饰水平和宽度发生变化, 且与基因转录调控相关^[27]。

2.3 H3K36me3

H3K36me3是与基因活跃转录相关的组蛋白修饰, 主要分布在基因编码区, 其功能包括协助RNA聚合酶II的转录延伸和抑制非启动子区域起始的基因内转录(cryptic transcription)^[28,29]。H3K36me3谱式和修饰水平在芽殖酵母世代衰老过程中没有发生显著变化^[30]。在线虫体细胞和果蝇头部组织的衰老过程中也未发生显著的谱式变化^[31]。H3K36me3在基因编码区的修饰水平与衰老过程中基因表达的稳定性正相关^[31]。在酵母和线虫中都发现H3K36me3通过抑制衰老过程中基因编码区的基因内起始转录, 维持衰老过程中基因表达的稳定性从而维持寿命^[30]。

2.4 H3K27ac

H3K27ac是与转录激活相关的组蛋白修饰, 在增强子区域和转录起始区域富集^[21]。在人类大脑前额叶

皮质组织中, H3K27ac整体修饰水平在衰老过程中降低^[22]。在衰老过程中表达水平升高的基因除了在启动子区域具有H3K27ac修饰, 在基因编码区也具有宽范围的H3K27ac。这些宽范围H3K27ac在衰老过程中乙酰化水平逐渐降低, 伴随基因表达水平的升高, 由此推测位于基因编码区的宽范围H3K27ac具有抑制基因转录的功能^[32]。在小鼠脑、肝脏组织衰老过程中, 增强子区域的H3K27ac水平变化与衰老过程中的基因转录调控正相关^[27]。

2.5 H4K16ac

H4K16ac参与调控染色质的包装、基因的表达调节、DNA损伤修复等过程, 在细胞应激反应中发挥功能^[33-36]。在芽殖酵母衰老过程中, H4K16ac的总量随着衰老过程增加, 在特定的近端粒异染色质区域显著升高^[37,38]。在人类大脑侧颞叶组织中, H4K16ac富集区域的数量、H4K16ac的修饰水平总体都随着衰老过程增加; 个别H4K16ac富集区呈现随衰老发生的修饰水平的上升或者下降; 转录起始区附近的H4K16ac的变化与基因转录水平的变化正相关^[39]。

2.6 H3K27me3

H3K27me3是与基因转录抑制相关的组蛋白修饰, 标记兼性异染色质。在小鼠骨骼肌干细胞和造血干细胞中, H3K27me3修饰水平随衰老过程升高并且发生谱式变化。在小鼠骨骼肌干细胞衰老过程中, 基因间区出现大量H3K27me3区域, 基因转录起始区出现H3K27me3的显著上升^[20]。在衰老过程中获得H3K27me3标记的基因富集了与染色质组装和核小体相关因子的编码基因, 其中包括一系列组蛋白编码基因, 且其基因表达量在衰老过程中显著下降^[20]。在小鼠造血干细胞衰老过程中, H3K27me3修饰区域扩展, 也出现转录起始区H3K27me3修饰水平升高^[19]。

3 组蛋白修饰酶的表达水平变化延长实验动物的寿命

组蛋白的修饰总量和分布谱式随着衰老过程发生动态变化。这些动态变化可能是伴随衰老过程发生的被动事件, 也可能对于衰老过程具有调控作用。在模

式生物中进行的一系列遗传学实验揭示, 特定组蛋白修饰对寿命具有调控作用。

3.1 H4K16ac

芽殖酵母用于研究世代寿命(replicative lifespan)和时序寿命(chronological lifespan)的调控机制。芽殖酵母中去乙酰化酶Sir2和乙酰化酶Sas调控近端粒区域H4K16的乙酰化水平^[40-42]。Sir2是依赖NAD⁺的去乙酰化酶, 是Sirtuin家族的一员。已知在线虫、果蝇、小鼠中过表达Sirtuin家族成员能延长实验动物的寿命。在芽殖酵母中, Sir2缺失显著缩短世代寿命, 而过表达Sir2可以延长世代寿命。芽殖酵母衰老过程中Sir2的表达量下降, 伴随H4K16ac的修饰水平在衰老过程中上升和部分近端粒异染色质区基因抑制的解除^[37]。过量表达Sir2或者去除Sas都能显著延长酵母的世代寿命, 而两者叠加对寿命的延长没有协同作用; 过表达H4K16突变体H4K16Q和H4K16R能消除Sir2过表达产生的寿命延长效应; H4K16突变体酵母中, Sir2的缺失不会导致寿命缩短。以上结果说明, Sir2去乙酰化H4K16ac是其调控寿命机制之一^[37]。

在早衰小鼠模型的体外培养Zmpste24缺失突变的MEF细胞中, H4K16乙酰化酶MOF定位变化导致的H4K16低乙酰化能引起DNA损伤修复缺陷^[43]。在野生型小鼠MEF细胞中敲低mof的表达引起H4K16ac水平的降低而导致细胞衰老^[43]。给Zmpste24缺失突变的小鼠喂食组蛋白去乙酰化酶的抑制剂可以导致寿命延长^[43]。这些在小鼠细胞和个体中的实验结果说明, H4K16ac水平降低与早衰症候群中的加速衰老表型相关^[43]。

3.2 H3K4me3

在线虫的研究中发现, H3K4me3甲基转移酶的活性降低导致寿命延长。H3K4me3甲基转移酶复合物组分ASH-2, WDR-5和组蛋白甲基转移酶SET-2的活性下降都能显著降低H3K4me3甲基化水平并延长线虫的寿命^[44]。与此对应, 在线虫和果蝇中降低H3K4me3去甲基化酶的活性能导致H3K4me3甲基化水平升高, 并缩短其寿命^[44-47]。已知在线虫中H3K4me3调控寿命的机制是通过降低线虫生殖细胞系中rsk-1的表达量, 进而提高消化道中fat-7的表达量从而影响脂肪酸代谢, 促进单不饱和脂肪酸的形成^[48]。

H3K4me3甲基化水平与衰老过程的相关性在不同物种间存在差异。在芽殖酵母中, H3K4me3甲基转移酶突变导致的H3K4me3甲基化水平降低, 引起衰老过程中基因表达变化和世代寿命的缩短^[24]。最近的研究发现, H3K4me3通过限制转录抑制因子在组蛋白基因启动子区域的扩张分布维持组蛋白基因在衰老过程中的活跃转录, 从而维持芽殖酵母的时序寿命^[49]。

3.3 H3K36me2和H3K36me3

在酵母中, H3K36被甲基转移酶Set2甲基化^[50]。K36双甲基化(H3K36me2)和三甲基化(H3K36me3)通过招募去乙酰化酶复合物Rpd3S移除H3/H4 N端尾巴的乙酰化修饰, 从而抑制基因编码区起始的转录(intragenic cryptic transcription)^[51]。H3K36me3能与染色质变构因子Iswl和Chd1相互作用, 并抑制组蛋白伴侣Asf1a的染色质结合, 从而维持基因编码区染色质组蛋白的稳定性^[29,52]。Rph1是H3K36me2和H3K36me3的去甲基化酶^[53-55], 缺失Rph1可导致H3K36me3甲基化水平升高并能显著延长酵母的寿命, 而在H3K36突变体中, Rph1缺失无此寿命延长表型; 在酵母衰老过程中, H3K36me3修饰水平降低的位点发生cryptic transcription, 而Rph1缺失可以抑制cryptic transcription的产生, 从而维持衰老过程中基因表达的稳定性。这些研究结果显示, Rph1突变的寿命延长是通过升高H3K36me3甲基化水平介导的^[30]。

H3K36me2是与转录抑制相关的组蛋白修饰^[56,57]。在线虫中, SET-18催化H3K36双甲基化^[58]。set-18在线虫的咽和体腔肌细胞中特异表达。在衰老过程中set-18表达量升高, 伴随着H3K36me2修饰水平的上升, 从而抑制了daf-16a的转录。set-18的缺失则能引起daf-16a转录起始区H3K36me2甲基化水平降低和daf-16a的表达水平的升高, 导致线虫寿命延长和抗氧化应激能力的增强^[59]。

3.4 H3K27me3

线虫基因utx-1是哺乳动物H3K27me3去甲基化酶UTX编码基因的同源基因之一^[59]。在线虫中降低utx-1的表达量能使H3K27me3修饰水平升高, 并显著延长寿命, 其机制是通过调控Insulin/IGF-1 signaling(IIS)通路的基因表达^[17,60]。在线虫衰老过程中, utx-1的表达水平上升, 随后daf-2的H3K27me3修饰水平下降且伴随

*daf-2*的表达量升高^[60]。降低*utx-1*的表达水平导致*daf-2*及其下游基因的表达量下降, 从而引起核内DAF-16增加^[60]。在*daf-2*突变体中, *utx-1*表达水平的下降不能延长寿命, 说明*utx-1*通过IIS通路调控寿命^[17,60]。在正常衰老过程中, *utx-1/UTX*的表达水平在线虫和人类脑组织中都增加^[60]。人类中*IGF1R*的启动子区域具有H3K27me3修饰, 提示通过*utx-1/H3K27me3*对Insulin/IGF-1通路的抑制作用在物种间是保守的^[60]。

与线虫中的研究发现不同的是, 在果蝇中降低H3K27me3水平能延长动物寿命^[61]。H3K27me3由PRC2(polycomb repressive complex-2)催化产生。PRC2的组分包括甲基转移酶EZH1(enhancer of zeste homolog 1)或EZH2(enhancer of zeste homolog 2)。在果蝇中突变EZH1/2的同源基因E(Z)或者其结合蛋白ESC都导致H3K27me3修饰水平的下降和寿命的延长^[61]。Trithorax突变能回复PRC2突变导致的H3K27me3修饰水平降低。PRC2突变体的长寿表型在Trithorax突变体中消失, 说明Polycomb复合物通过H3K27me3的修饰水平调控寿命^[61]。在果蝇肌肉组织衰老过程中, H3K27me3修饰水平随年龄增加上升^[62]。在具有长寿表型的PRC2突变体中, H3K27me3甲基化酶活性的降低消除了衰老过程中的甲基化水平上升趋势, 从而抑制了在衰老过程中糖酵解相关基因的表达下降和糖酵解代谢途径的功能退化^[62]。在野生型果蝇中过表达糖酵解代谢通路基因*Tpi*和*Pgi*能延长果蝇寿命^[62], 从而

说明PRC2突变延长寿命的机制之一是通过调控糖酵解代谢途径。

4 总结与展望

近年来在模式生物中的研究揭示, 组蛋白修饰在衰老过程和寿命决定中发挥作用。不同模式生物和细胞类型来源的数据显示, 在衰老过程中组蛋白修饰的变化, 以及组蛋白修饰对衰老过程调控功能具有细胞类型特异性和物种特异性。目前用于衰老生物学研究的组蛋白修饰大多与基因表达调控相关, 而基因表达调控本身具有物种和细胞类型特异性。其次, 组蛋白的修饰水平受到细胞内外环境的影响。已知饮食限制、体育锻炼、细胞内能量代谢水平、细胞应激反应, 以及信息素等都与组蛋白修饰和寿命调控相关^[63-69], 而各物种的生存方式、不同细胞类型的物质和能量的代谢方式以及与环境相互作用等都存在显著差异。进一步通过挖掘更多样类型的组蛋白修饰与衰老的相关性, 以及结合基因转录组、代谢组学数据, 可能会揭示组蛋白修饰调控衰老过程的普遍机制。另一方面, 天然寿命具有显著差异的不同物种也为衰老生物学研究提供了丰富的研究资源。通过分析物种间组蛋白修饰的分布、动态谱式和功能的差异, 及其与物种寿命的相关性, 也可能为研究衰老的表观遗传调控机制提供新思路。

参考文献

- 1 López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194–1217
- 2 Zhao Y, Garcia B A. Comprehensive catalog of currently documented histone modifications. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a025064
- 3 Benayoun B A, Pollina E A, Brunet A. Epigenetic regulation of ageing: Linking environmental inputs to genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16: 593–610
- 4 Sen P, Shah P P, Nativio R, et al. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*, 2016, 166: 822–839
- 5 Booth L N, Brunet A. The aging epigenome. *Mol Cell*, 2016, 62: 728–744
- 6 Pal S, Tyler J K. Epigenetics and aging. *Sci Adv*, 2016, 2: e1600584
- 7 Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell*, 2007, 129: 823–837
- 8 Bernstein B E, Mikkelsen T S, Xie X, et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell*, 2006, 125: 315–326
- 9 Ni Z, Ebata A, Alipanahramandi E, et al. Two SET domain containing genes link epigenetic changes and aging in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2012, 11: 315–325
- 10 Wood J G, Hillenmeyer S, Lawrence C, et al. Chromatin remodeling in the aging genome of *Drosophila*. *Aging Cell*, 2010, 9: 971–978
- 11 Saksouk N, Simboeck E, Déjardin J. Constitutive heterochromatin formation and transcription in mammals. *Epigenetics Chromatin*, 2015, 8: 3

- 12 Tsurumi A, Li W X. Global heterochromatin loss. [Epigenetics](#), 2012, 7: 680–688
- 13 Villeponteau B. The heterochromatin loss model of aging. [Exp Gerontol](#), 1997, 32: 383–394
- 14 Haithcock E, Dayani Y, Neufeld E, et al. Age-related changes of nuclear architecture in *Caenorhabditis elegans*. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2005, 102: 16690–16695
- 15 Larson K, Yan S J, Tsurumi A, et al. Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis. [PLoS Genet](#), 2012, 8: e1002473
- 16 Zhang W, Li J, Suzuki K, et al. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. [Science](#), 2015, 348: 1160–1163
- 17 Maures T J, Greer E L, Hauswirth A G, et al. The H3K27 demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* lifespan in a germline-independent, insulin-dependent manner. [Aging Cell](#), 2011, 10: 980–990
- 18 Graffmann N, Brands J, Görgens A, et al. Age-related increase of *EED* expression in early hematopoietic progenitor cells is associated with global increase of the histone modification H3K27me3. [Stem Cells Dev](#), 2015, 24: 2018–2031
- 19 Sun D, Luo M, Jeong M, et al. Epigenomic profiling of young and aged HSCs reveals concerted changes during aging that reinforce self-renewal. [Cell Stem Cell](#), 2014, 14: 673–688
- 20 Liu L, Cheung T H, Charville G W, et al. Chromatin modifications as determinants of muscle stem cell quiescence and chronological aging. [Cell Rep](#), 2013, 4: 189–204
- 21 Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. [Cell](#), 2007, 128: 693–705
- 22 He H H, Meyer C A, Shin H, et al. Nucleosome dynamics define transcriptional enhancers. [Nat Genet](#), 2010, 42: 343–347
- 23 Han Y, Han D, Yan Z, et al. Stress-associated H3K4 methylation accumulates during postnatal development and aging of rhesus macaque brain. [Aging Cell](#), 2012, 11: 1055–1064
- 24 Cruz C, Della Rosa M, Krueger C, et al. Tri-methylation of histone H3 lysine 4 facilitates gene expression in ageing cells. *elife*, 2018, 7, doi: 10.7554/eLife.34081.001
- 25 Pu M, Wang M, Wang W, et al. Unique patterns of trimethylation of histone H3 lysine 4 are prone to changes during aging in *Caenorhabditis elegans* somatic cells. [PLoS Genet](#), 2018, 14: e1007466
- 26 Zheng X, Yue S, Chen H, et al. Low-cell-number epigenome profiling aids the study of lens aging and hematopoiesis. [Cell Rep](#), 2015, 13: 1505–1518
- 27 Benayoun B A, Pollina E A, Singh P P, et al. Remodeling of epigenome and transcriptome landscapes with aging in mice reveals widespread induction of inflammatory responses. [Genome Res](#), 2019, 29: 697–709
- 28 Carrozza M J, Li B, Florens L, et al. Histone H3 methylation by Set2 directs deacetylation of coding regions by Rpd3S to suppress spurious intragenic transcription. [Cell](#), 2005, 123: 581–592
- 29 Venkatesh S, Smolle M, Li H, et al. Set2 methylation of histone H3 lysine 36 suppresses histone exchange on transcribed genes. [Nature](#), 2012, 489: 452–455
- 30 Sen P, Dang W, Donahue G, et al. H3K36 methylation promotes longevity by enhancing transcriptional fidelity. [Genes Dev](#), 2015, 29: 1362–1376
- 31 Pu M, Ni Z, Wang M, et al. Trimethylation of Lys36 on H3 restricts gene expression change during aging and impacts life span. [Genes Dev](#), 2015, 29: 718–731
- 32 Cheng H, Xuan H, Green C D, et al. Repression of human and mouse brain inflammaging transcriptome by broad gene-body histone hyperacetylation. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2018, 115: 7611–7616
- 33 Shogren-Knaak M, Ishii H, Sun J M, et al. Histone H4-K16 acetylation controls chromatin structure and protein interactions. [Science](#), 2006, 311: 844–847
- 34 Akhtar A, Becker P B. Activation of transcription through histone H4 acetylation by MOF, an acetyltransferase essential for dosage compensation in *Drosophila*. [Mol Cell](#), 2000, 5: 367–375
- 35 Sammons M A, Zhu J, Drake A M, et al. TP53 engagement with the genome occurs in distinct local chromatin environments via pioneer factor activity. [Genome Res](#), 2015, 25: 179–188
- 36 Sharma G G, So S, Gupta A, et al. MOF and histone H4 acetylation at lysine 16 are critical for DNA damage response and double-strand break repair. [Mol Cell Biol](#), 2010, 30: 3582–3595
- 37 Dang W, Steffen K K, Perry R, et al. Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. [Nature](#), 2009, 459: 802–807

- 38 Kozak M L, Chavez A, Dang W, et al. Inactivation of the Sas2 histone acetyltransferase delays senescence driven by telomere dysfunction. [EMBO J](#), 2010, 29: 158–170
- 39 Nativio R, Donahue G, Berson A, et al. Dysregulation of the epigenetic landscape of normal aging in Alzheimer's disease. [Nat Neurosci](#), 2018, 21: 497–505
- 40 Imai S, Armstrong C M, Kaerberlein M, et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. [Nature](#), 2000, 403: 795–800
- 41 Kimura A, Umehara T, Horikoshi M. Chromosomal gradient of histone acetylation established by Sas2p and Sir2p functions as a shield against gene silencing. [Nat Genet](#), 2002, 32: 370–377
- 42 Suka N, Luo K, Grunstein M. Sir2p and Sas2p opposingly regulate acetylation of yeast histone H4 lysine16 and spreading of heterochromatin. [Nat Genet](#), 2002, 32: 378–383
- 43 Krishnan V, Chow M Z Y, Wang Z, et al. Histone H4 lysine 16 hypoacetylation is associated with defective DNA repair and premature senescence in Zmpste24-deficient mice. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2011, 108: 12325–12330
- 44 Greer E L, Maures T J, Hauswirth A G, et al. Members of the H3K4 trimethylation complex regulate lifespan in a germline-dependent manner in *C. elegans*. [Nature](#), 2010, 466: 383–387
- 45 Alvares S M, Mayberry G A, Joyner E Y, et al. H3K4 demethylase activities repress proliferative and postmitotic aging. [Aging Cell](#), 2014, 13: 245–253
- 46 McColl G, Killilea D W, Hubbard A E, et al. Pharmacogenetic analysis of lithium-induced delayed aging in *Caenorhabditis elegans*. [J Biol Chem](#), 2008, 283: 350–357
- 47 Li L, Greer C, Eisenman R N, et al. Essential functions of the histone demethylase lid. [PLoS Genet](#), 2010, 6: e1001221
- 48 Han S, Schroeder E A, Silva-Garcia C G, et al. Mono-unsaturated fatty acids link H3K4me3 modifiers to *C. elegans* lifespan. [Nature](#), 2017, 544: 185–190
- 49 Mei Q Y, Xu C, Gogol M, et al. Set1-catalyzed H3K4 trimethylation antagonizes the HIR/Asf1/Rtt106 repressor complex to promote histone gene expression and chronological life span. [Nucleic Acids Res](#), 2019, 47: 3434–3449
- 50 Strahl B D, Grant P A, Briggs S D, et al. Set2 is a nucleosomal histone H3-selective methyltransferase that mediates transcriptional repression. [Mol Cell Biol](#), 2002, 22: 1298–1306
- 51 Smolle M, Workman J L. Transcription-associated histone modifications and cryptic transcription. [Biochim Biophys Acta \(BBA\)](#), 2013, 1829: 84–97
- 52 Smolle M, Venkatesh S, Gogol M M, et al. Chromatin remodelers Isw1 and Chd1 maintain chromatin structure during transcription by preventing histone exchange. [Nat Struct Mol Biol](#), 2012, 19: 884–892
- 53 Kim T S, Buratowski S. Two *Saccharomyces cerevisiae* JmjC domain proteins demethylate histone H3 Lys³⁶ in transcribed regions to promote elongation. [J Biol Chem](#), 2007, 282: 20827–20835
- 54 Klose R J, Gardner K E, Liang G, et al. Demethylation of histone H3K36 and H3K9 by Rph1: A vestige of an H3K9 methylation system in *Saccharomyces cerevisiae*? [Mol Cell Biol](#), 2007, 27: 3951–3961
- 55 Kwon D W, Ahn S H. Role of yeast JmjC-domain containing histone demethylases in actively transcribed regions. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2011, 410: 614–619
- 56 Brown M A, Sims R J, Gottlieb P D, et al. Identification and characterization of Smyd2: A split SET/MYND domain-containing histone H3 lysine 36-specific methyltransferase that interacts with the Sin3 histone deacetylase complex. [Mol Cancer](#), 2006, 5: 26
- 57 Wagner E J, Carpenter P B. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3. [Nat Rev Mol Cell Biol](#), 2012, 13: 115–126
- 58 Su L, Li H, Huang C, et al. Muscle-specific histone H3K36 dimethyltransferase SET-18 shortens lifespan of *Caenorhabditis elegans* by repressing *daf-16a* expression. [Cell Rep](#), 2018, 22: 2716–2729
- 59 Swigut T, Wysocka J. H3K27 demethylases, at long last. [Cell](#), 2007, 131: 29–32
- 60 Jin C, Li J, Green C D, et al. Histone demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* life span by targeting the insulin/IGF-1 signaling pathway. [Cell Metab](#), 2011, 14: 161–172
- 61 Siebold A P, Banerjee R, Tie F, et al. Polycomb repressive complex 2 and trithorax modulate *Drosophila* longevity and stress resistance. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2010, 107: 169–174
- 62 Ma Z J, Wang H, Cai Y, et al. Epigenetic drift of H3K27me3 in aging links glycolysis to healthy longevity in *Drosophila*. [eLife](#), 2018, 7: e35368

- 63 Vaquero A, Reinberg D. Calorie restriction and the exercise of chromatin. *Genes Dev*, 2009, 23: 1849–1869
- 64 Koltai E, Szabo Z, Atalay M, et al. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131: 21–28
- 65 McGee S L, Fairlie E, Garnham A P, et al. Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2009, 587: 5951–5958
- 66 Merkwirth C, Jovaisaite V, Durieux J, et al. Two conserved histone demethylases regulate mitochondrial stress-induced longevity. *Cell*, 2016, 165: 1209–1223
- 67 Tian Y, Garcia G, Bian Q, et al. Mitochondrial stress induces chromatin reorganization to promote longevity and UPR mt. *Cell*, 2016, 165: 1197–1208
- 68 Maures T J, Booth L N, Benayoun B A, et al. Males shorten the life span of *C. elegans* hermaphrodites via secreted compounds. *Science*, 2014, 343: 541–544
- 69 Ludewig A H, Izrayelit Y, Park D, et al. Pheromone sensing regulates *Caenorhabditis elegans* lifespan and stress resistance via the deacetylase SIR-2.1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 5522–5527

Histone modifications in aging: Research progress

JIA Mei^{1,2} & PU MinTie^{1,2}

1 State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-Resources in Yunnan, Yunnan University, Kunming 650091, China;

2 Center for Life Sciences, School of Life Sciences, Yunnan University, Kunming 650500, China

Histones are the major protein components of chromatin. Histones undergo abundant post-translational modifications. Histone modifications are critical to the genomic functions in eukaryotic cells, including gene expression and DNA replication and repair. The lifespan of an organism is determined by the genome and the interaction between the genome and environment. Moreover, emerging evidence has bolstered a causative role of epigenetic regulation in longevity determination in model organisms; however, the mechanisms remain largely unknown. In this review, we summarize the recent findings of the manner in which histone modification patterns change with age and the possible mechanism of lifespan regulation through histone modification.

histone modification, epigenetics, aging

doi: [10.1360/SSV-2019-0106](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0106)