

# DNA甲基化修饰与干细胞分化

孙红梅 刘琳玲 丛波 李春义\*

(中国农业科学院特产研究所特种经济动物分子生物学国家重点实验室, 吉林 132109)

**摘要** 干细胞自我更新及分化潜能一方面是内源性转录因子相互协调控制的结果, 另一方面表观遗传修饰也起着重要的作用。该文综述了DNA甲基化修饰的机理、哺乳动物DNA甲基化的特点以及干细胞分化的DNA甲基化修饰。

**关键词** 干细胞分化; 表观遗传; DNA甲基化

干细胞是生命体中一类具有高度自我更新能力和多向分化潜能的细胞群体。干细胞可分为胚胎干细胞和成体干细胞。其中, 胚胎干细胞具有分化全能性, 可以分化成机体任意组织的细胞, 具有获得无限自我更新的能力, 它的主要功能是参与机体发育; 成体干细胞的分化潜能则相对有限, 其功能主要是维持组织器官的新陈代谢。如骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是中胚层来源的干细胞, 具有自我更新和增殖能力, 经过诱导后可以分化为软骨细胞、成骨细胞、神经细胞、脂肪细胞、肌细胞以及心肌细胞等<sup>[1-4]</sup>。干细胞为什么具有维持其多潜能性和自我更新的能力呢? 一方面干细胞内源性转录调节因子网络中的各组分相互协调, 是干细胞维持多潜能性和自我更新能力的主要调节机制。很多干细胞特异性的转录因子, 包括多潜能性转录因子Oct4、Nanog和Sox2等, 组成复杂的复合物来调节与干细胞多潜能性和自我更新相关的分子的表达, 同时能够抑制其分化<sup>[5]</sup>; 另一方面, 表观遗传(epigenetics)修饰, 如组蛋白和DNA甲基化等, 可以协同转录调节因子来共同维持胚胎干细胞状态基因的表达。在维持干细胞自我更新和定向分化功能中起着重要作用。本文综述了DNA甲基化修饰的机制及其在干细胞分化中的调节作用。

## 1 DNA甲基化

DNA甲基化是一种DNA的天然修饰方式。在真核生物中, 甲基化只发生在胞嘧啶第五位的碳原子上, 是由DNA甲基转移酶所催化, 以S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体, 将甲基转移到胞嘧啶上, 生成5-甲基胞嘧啶的一种反应<sup>[6]</sup>。在哺乳动物中, DNA甲基

化主要发生在CpG双核苷酸序列的胞嘧啶上。它不仅可以影响细胞基因的表达, 而且这种影响还可随细胞分裂而遗传<sup>[7]</sup>。DNA甲基化在维持正常细胞功能、胚胎发育、遗传印记、细胞分化、X染色体失活以及肿瘤发生等生命活动过程中起着重要的调节作用<sup>[8]</sup>, 是目前新的研究热点之一。

### 1.1 DNA甲基化的形成机制

DNA甲基化是DNA甲基转移酶将S-腺苷甲硫氨酸的甲基转移给胞嘧啶的过程, 其反应包括: 识别目标胞嘧啶, 并将其移入催化袋内, 酶的催化结构域中的半胱氨酸残基与胞嘧啶环上的第六位碳原子(C6)形成共价中间体, 破坏整个碱基的芳香环构型, 从而使第五位的碳原子(C5)活化, 在酶的催化下, 把S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)的甲基转移到胞嘧啶的C5上, 随后胞嘧啶C5的质子被释放, C6的共价键断裂, 同时SAM转变成成为S-腺苷高半胱氨酸(s-adenosylhomocysteine, SAH)<sup>[6]</sup>。根据作用方式和参与反应的酶的不同, 甲基化反应可分为两种: 维持甲基化(maintenance methylation)和从头甲基化(*de novo* methylation)<sup>[9-10]</sup>。前者与DNA的复制相关联, 当被甲基化的双链DNA复制后, 在生成的两条新的DNA链中, 只有亲代链是甲基化的, 而新合成的子代链是非甲基化的。DNA甲基转移酶1(DNA methylation transferase 1, DNMT1)以非对称甲基化DNA为底物, 识别新生成的DNA双链中亲代单链上已经甲基化的CpG位点, 然后催化互补单链相应位置的胞嘧啶(C)发生甲基化, 以维持甲基

收稿日期: 2011-10-11 接受日期: 2011-11-16

国家自然科学基金(No.31070878)资助项目

\*通讯作者。Tel: 0432-6513017, E-mail: sunhongmei123@yahoo.com.cn

化。从头甲基化则是对DNA上甲基状态的重新构建,它不依赖DNA复制,在完全去甲基化的位点上引入甲基,是建立甲基化的机制。一般认为,维持甲基化主要参与的分子是DNMT1,而从头甲基化则依赖于DNMT3a和DNMT3b的活性<sup>[10]</sup>。但最近研究表明, DNMT3a和DNMT3b也参与了维持甲基化的过程,可以增强DNMT1所介导的甲基复制的保真度。而DNMT1在体外也可以参与从头甲基化,只是活性较低,但在体内研究中还没有明确的结论。同时,这三种甲基转移酶对个体发育也都是不可缺少的, *DNMT1*<sup>-/-</sup>和*DNMT3b*<sup>-/-</sup>同源缺失的小鼠胚胎往往在出生前死去,而*DNMT3a*<sup>-/-</sup>的个体在出生后4周内死亡。这也证实了DNA甲基化在正常细胞生长发育中有着极其重要的作用<sup>[11]</sup>。

### 1.2 哺乳动物DNA甲基化的特点

哺乳动物DNA甲基化主要有4个特点:(1)基因组内甲基化多数在与鸟嘌呤相连的胞嘧啶上形成mCpG。基因组中有3%的胞嘧啶是甲基化的,而CpG中70%的胞嘧啶是甲基化的;(2)G+C丰富区域的CpG(即CpG岛)是非甲基化的<sup>[12]</sup>;看家基因的启动子都含CpG岛,且保持非甲基化状态,而组织特异基因则缺乏这样的岛;(3)哺乳动物有2种启动子,即CpG丰富且保持非甲基化状态的启动子和CpG相对较少且在大多数组织中甲基化的启动子,后一种总是出现在组织特异性表达的基因内。启动子区的CpG被甲基化时转录受到抑制,基因下游即非岛区的CpG甲基化不抑制基因的转录;(4)启动子区CpG甲基化的密度与转录的抑制程度有关,弱的启动子能被密度较低的甲基化完全抑制,当启动子被增强子增强时,恢复转录功能;如果甲基化的密度进一步增加,转录也进一步被完全抑制。

### 1.3 影响DNA甲基化的因素

DNA甲基化是由DNMT催化完成的, DNMT的活性在DNA甲基化中起重要作用。除此之外,组蛋白甲基化、非编码RNA以及饮食等环境因素对甲基化也有影响。

组蛋白的甲基化对指导DNA的甲基化有一定意义,有人用脉孢菌(*Neurospora crassa*)进行研究发现,当破坏编码组蛋白H3尾部的第9位赖氨酸(H3K9)甲基转移酶的基因*dim-5*时,组蛋白H3K9不能发生甲基化,导致基因组胞嘧啶甲基化的丢失,由此推断该菌中组蛋白H3K9的甲基化可以指导DNA甲基

化<sup>[13]</sup>。Fuks等<sup>[14]</sup>发现,在哺乳动物细胞中,甲基化的CpG结合蛋白MeCP2不仅能促进组蛋白去乙酰化、抑制基因沉寂,同时它还是DNA甲基化和组蛋白甲基化的桥梁。如甲基化的DNA可通过甲基结合蛋白MeCP2招募组蛋白甲基转移酶SET,引起H3K9甲基化,抑制基因转录<sup>[15]</sup>;催化H3K27甲基化的复合物EZH2可与DNA甲基转移酶结合,引起相应位点DNA的甲基化,即组蛋白甲基化引起DNA甲基化。同样,甲基化的CpG还可通过MeCP2招募组蛋白去乙酰化酶HDAC,引起组蛋白去乙酰化,恢复核心组蛋白与DNA的紧密结合,并招募异染色质蛋白HP1、染色质重塑复合物SWI/SNF等,介导异染色质的形成,阻碍基本转录单位蛋白质复合物进入启动子结合位点,导致基因沉默<sup>[9,16-17]</sup>。

随着研究的不断深入,人们发现,非编码RNA作为表观遗传的重要方面,参与了对DNA甲基化的调控。Bao等<sup>[18]</sup>最初在植物中发现,基因启动子区域CpG岛的甲基化过程需要miRNA的参与;Ting等<sup>[19]</sup>研究缺乏Dicer的结肠癌细胞系发现miRNA参与了抗分泌型卷曲相关蛋白-4(secreted frizzled-related protein-4, SFRP-4)编码基因CpG岛的甲基化作用。DNA甲基化转移酶(DNMT)在甲基化过程中发挥关键作用,非编码RNA可以通过调节DNMT的表达进而调节DNA的甲基化。Ng等<sup>[20]</sup>观察miRNA与DNA甲基化转移酶以及细胞甲基化的关系时发现miR-143将DNMT3a作为直接作用靶点,而抑制DNMT3a的表达。还有研究表明,miRNA可以通过其他靶点而间接作用于DNMT,从而调节DNA的甲基化。Benetti等<sup>[21]</sup>研究Dicer缺陷小鼠胚胎干细胞的甲基化调节时发现, Dicer的缺乏导致的miR-290表达下调,可以引起其下游靶点*Rbl2*的表达上调,后者作为甲基化转移酶DNMT3a和DNMT3b的抑制因子,抑制了这两种酶的表达,进而导致细胞基因组甲基化水平降低,并引起端粒的异常重构和延长。miRNA还可作用于组蛋白修饰过程中的甲基化转移酶而调节组蛋白氨基酸基团的甲基化,影响基因的表达。Varambally等<sup>[22]</sup>发现, miR-101的下调导致组蛋白甲基转移酶EZH2的表达增加,后者介导靶基因启动子组蛋白H3的赖氨酸27(H3K27)的甲基化。除了对甲基化转移酶的作用,miRNA还可以通过其他机制调节DNA的甲基化。Bao等<sup>[18]</sup>在研究拟南芥时发现,胞质中成熟的miRNA可进入细胞核与转录的mRNA配

对,并结合其他因子而形成非特异性染色质重构复合物(unspecified chromatin remodeling complex),诱导基因启动子的甲基化。Ting等<sup>[19]</sup>发现,在结肠癌细胞系HCT116中,突变的Dicer可以引起一些基因启动子区域的去甲基化改变,而在此过程中, DNMTs的活性并未受到影响,提示了miRNA或是其他类型的非编码RNA分子通过调节DNMTs以外的途径参与了细胞DNA的甲基化调节<sup>[23]</sup>。

近年研究发现,表观遗传与饮食、药物等外界环境因素直接相关。这些环境因素作用于人体,能通过表观遗传改变使染色质构型重塑,而且这种改变是可逆的。当环境因素产生不利于机体的表观遗传变化时,会促进肿瘤等疾病的发生。Waterland等<sup>[24]</sup>发现断奶后的饮食影响IGF2基因的甲基化状态,当饮食中缺乏叶酸、维生素B12等甲基供体时可导致成年后IGF2的印记丢失。有人认为,当叶酸摄入不足时直接影响SAM的生成,导致DNA低甲基化<sup>[25]</sup>。荷兰的一项研究表明,叶酸摄入过低可导致甲基化状态紊乱,这种变化可因过量饮酒而加剧。

## 2 DNA甲基化与干细胞分化

干细胞在相对静息的状态下也受到环境因素的影响,环境的改变往往会引起表观遗传的变化,细胞的状态也会随之改变。表观遗传学是环境与遗传之间的桥梁。近年来,表观遗传调控的干细胞分化机制,已成为研究热点和前沿领域<sup>[26-28]</sup>。DNA甲基化是表观遗传研究的重要内容,其在细胞分化中扮演了重要的角色。细胞分化方向由组织特异性基因的特异表达决定,而DNA甲基化参与基因的特异表达调控,使细胞向特定的方向分化,形成不同的组织器官,促进个体的生长发育。研究表明胚胎干细胞的甲基化图谱与正常体细胞存在很大差异,胚胎干细胞的甲基化通常伴随DNA甲基化的改变,部分基因由非甲基化变为甲基化,部分基因由甲基化转变为非甲基化,证明了DNA甲基化参与了干细胞分化的调控<sup>[29]</sup>。

干细胞分化受到外源性信号和内源性因素的严密调控。在干细胞分化进程中,与自我更新有关的基因下调表达,与细胞系特化有关的基因激活表达。在干细胞中, DNMT3a和DNMT3b密切地相互作用,在分化中的胚胎癌性细胞或ES细胞中,这两种酶协同作用使*Oct4*和*Nanog*基因的启动子区甲基

化,如果去除DNMT3a和DNMT3b会引起甲基化不足,*Oct4*和*Nanog*的表达会失调<sup>[30]</sup>。*DNMT1*<sup>-/-</sup>、*DNMT3a*<sup>-/-</sup>和*DNMT3b*<sup>-/-</sup>双突变的小鼠胚胎干细胞(ESC)能够增殖分裂且保持未分化状态,表明基因组低甲基化与维持ESC的自我更新能力有关。然而,突变的ESC不能进行终端分化,因为DNMT1缺陷导致细胞在分化中凋亡,或者DNMT3a和DNMT3b缺陷不能抑制多潜能基因如*Oct4*和*Nanog*<sup>[10]</sup>。基因组水平的DNA甲基化图谱分析显示DNA CpG岛的甲基化是一种动态的表观遗传学标记,这种标记在未分化的干细胞和分化的细胞中其CpG岛的甲基化区域是不同的。DNA甲基化和大约87%的ES细胞抑制性基因有关<sup>[31]</sup>。DNA甲基化对于这类在ES细胞中处于沉默状态的基因是一种潜在的抑制性机制。当ES细胞向分化方向发展时, DNA甲基化也可以使关键性的多潜能性转录因子基因沉默。最近的研究也指出,在非多能性的细胞中,*Oct4*、*Sox2*和*Nanog*基因的启动子是甲基化的<sup>[32]</sup>。

对于成体干细胞,张晓蕾(浙江大学硕士研究生毕业论文,2010)以MSCs成骨分化为模型,探讨了DNA甲基化对MSCs成骨分化的作用。利用DNA低甲基化试剂5-氮杂胞苷(5-Azacitidine, 5-Aza)处理MSCs,然后再对其进行成骨诱导分化,从成骨特异基因的表达、ALP活性、钙结节形成等几个方面进行了成骨分化鉴定,对MSCs的DNA进行了甲基化分析。结果证明5-Aza可降低基因组水平DNA的甲基化程度,同时促进MSCs向成骨细胞分化,表明DNA甲基化状态的改变会影响成体干细胞的分化。并对5-Aza的作用机制提出了如下假设:(1)5-Aza预处理使骨髓间充质干细胞染色质松弛,基因处于准备转录状态,在成骨细胞诱导液的诱导下,调控成骨细胞分化的基因开始转录表达,促进成骨细胞分化;(2)5-Aza预处理使DNA处于低甲基化状态,导致成骨细胞分化的特异性基因结合位点暴露,相关调控转录因子得以与成骨细胞特异性基因结合,从而启动了成骨细胞的分化。

DNA甲基化在调控神经细胞系有序分化的过程中也至关重要。Shen等<sup>[33]</sup>的研究表明,在胚胎干细胞向神经干、祖细胞分化的过程中,大约有1.4%的CpG岛发生了显著的重新甲基化过程。胚胎干细胞多潜能的神经前体细胞首先经历神经元分化阶段,在这个过程中早期神经元特化基因激活,而

与神经胶质细胞命运有关的基因被关闭。当神经前体细胞进入神经胶质细胞发生阶段时,受外源性信号或前体细胞内在特性变化的影响,神经胶质细胞系特化基因的转录抑制解除。通过比较野生型、*DNMT3a*<sup>-/-</sup>和*DNMT3b*<sup>-/-</sup>双突变型的神经元细胞和神经胶质细胞中启动子的甲基化模式,发现构建性甲基化酶与神经胶质细胞基因的启动子有关,与早期神经元基因启动子以及由ESC衍生的神经前体细胞无关<sup>[34]</sup>。这项研究表明,神经胶质细胞基因高甲基化与形成非活性染色质结构有关,而早期神经元基因保持低甲基化有利于ESC向神经细胞系分化前及分化过程中的基因转录。这种染色质水平的变化是ESC向神经系细胞分化所必需的,并且决定了神经元的发生先于神经胶质细胞的发生。

此外,对人工诱导的多潜能干细胞(iPS)产生机制的研究表明,DNA的甲基化在体细胞到iPS细胞的重编程过程中起着重要的作用。在成纤维细胞和体细胞中,很多多能性相关基因的启动子区域是高度甲基化的。而在胚胎干细胞和iPS细胞中,这一区域则是低甲基化的。因此,在重编程过程中应当伴随着这些区域的DNA去甲基化。因为这4个基因不存在内在性的DNA去甲基化活性,因此这一过程有可能是细胞分裂引起的次级反应。这也许是iPS细胞产生速度慢和效率低的原因之一。Mikkelsen等<sup>[35]</sup>发现利用去甲基化促进因子如5-Aza能够提高iPS细胞的产生效率也支持这一观点。

综上所述,干细胞分化总是伴随着一系列基因的表达及抑制。DNA甲基化被认为是表观遗传调控这些基因表达的重要方式,参与了分化过程中相关基因的表达调控。因此,阐述干细胞分化过程中DNA甲基化的模式与基因表达调控之间的关系及其调控机制,可更好地揭示干细胞分化的机制,也为干细胞治疗的临床应用奠定了理论基础。

### 参考文献 (References)

- 1 Chen Y, Dong XJ, Zhang GR, Shao JZ, Xiang LX. *In vitro* differentiation of mouse bone marrow stromal stem cells into hepatocytes induced by conditioned culture medium of hepatocytes. *J Cell Biochem* 2007; 102(1): 52-63.
- 2 Koç ON, Lazarus HM. Mesenchymal stem cells: Heading into the clinic. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(3): 235-9.
- 3 Antonitsis P, Ioannidou-Papagiannaki E, Kaidoglou A, PaPakonstantinou C. *In vitro* cardiomyogenic differentiation of adult human bone marrow mesenchymal stem cells: The role of 5-azacytidine. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(5): 593-7.
- 4 Chen Y, Dong XJ, Zhang GR, Shao JZ, Xiang LX. Transdifferentiation of mouse BM cells into hepatocyte-like cells. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 381-9.
- 5 Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, Segawa K, Murakami M, Takahashi K, *et al.* The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell* 2003; 113(5): 631-42.
- 6 Sulewska A, Niklinska W, Kozlowski M, Minarowski L, Nauninik W, Nikiński J, *et al.* DNA methylation in states of cell physiology and pathology *folia histochemical cytobiologica/polish academy of sciences. Folia Histochem Cytobiol* 2007; 45(3): 149-58.
- 7 Feng YQ, Desprat R, Fu H, Olivier E, Lin CM, Lobell A, *et al.* DNA methylation supports intrinsic epigenetic memory in mammalian cells. *PLoS Genet* 2006; 2(4): 65.
- 8 Tost J. DNA methylation: An introduction to the biology and the disease associated changes of a promising biomarker. *Methods Mol Biol* 2009; 507: 3-20.
- 9 Kim JK, Samaranyake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(4): 596-612.
- 10 Wang ZG, Wu JX. DNA methyltransferases: Classification, functions and research progress. *Yi Chuan* 2009; 31(9): 903-12.
- 11 Meilinger D, Fellingner K, Bultmann S, Rothbauer U, BonaPace IM, Klinkert WE, *et al.* Np95 interacts with de novo DNA methyltransferases, Dnmt3a and Dnmt3b, and mediates epigenetic silencing of the viral CMV promoter in embryonic stem cells. *EMBO Rep* 2009; 10(11): 1259-64.
- 12 Rush LJ, Plass C. Restriction landmark genomic scanning for DNA methylation in cancer: Past, present, and future applications. *Anal Biochem* 2002; 307(2): 191-201.
- 13 Tamaru H, Selker EV. A histone H3 methyltransferase controls DNA methylation in *Neurospora crassa*. *Nature* 2001; 414(6861): 277-83.
- 14 Fuks F, Hurd PJ, Wolf D, Nan X, Bird AP, Kouzarides T. Themethyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem* 2003; 278(6): 4035-40.
- 15 Kondo Y. Epigenetic cross-talk between DNA methylation and histone modifications in human cancers. *Yonsei Med J* 2009; 50(4): 455-63.
- 16 Rakyan VK, Preis J, Morgan HD, Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetics in mammals. *Biochem J* 2001; 356(Pt 1): 1-10.
- 17 Nan XS, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, *et al.* Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 1998; 393(6683): 386-9.
- 18 Bao N, Lye KW, Barton MK. MicroRNA binding sites in Arabidopsis class III HD-ZIP mRNAs are required for methylation of the template chromosome. *Dev Cell* 2004; 7(5): 653-62.

- 19 Ting AH, Suzuki H, Cope L, Schuebel KE, Lee BH, Toyota M, *et al.* A requirement for DICER to maintain full promoter CpG island hypermethylation in human cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68(8): 2570-5.
- 20 Ng EK, Tsang WP, Ng SS, Jin HC, Yu J, Li JJ, *et al.* MicroRNA-143 targets DNA methyltransferases 3A in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(4): 699-706.
- 21 Benetti R, Gonzalo S, Jaco I, Muñoz P, Gonzalez S, Schoeftner S, *et al.* A mammalian microRNA cluster controls DNA methylation and telomere recombination via Rbl2-dependent regulation of DNA methyltransferases. *Nat Struct Mol Biol* 2008; 15: 268-79.
- 22 Varambally S, Cao Q, Mani RS, Shankar S, Wang X, Ateeq B, *et al.* Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer. *Science* 2008; 322(5908): 1695-9.
- 23 Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: Tying it all together. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(1): 87-95.
- 24 Waterland RA, Lin JR, Smith CA, Jirtle RL. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Hum Mol Genet* 2006; 15(5): 705-16.
- 25 Li GM, Presnell SR, Gu LY. Folate deficiency, mismatch repair-dependent apoptosis, and human disease. *J Nutr Biochem* 2003; 14(10): 565-75.
- 26 Bibikova M, Laurent LC, Ren B, Loring JF, Fan JB. Unraveling epigenetic regulation in embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 2(2): 123-34.
- 27 Thomas D, Kansara M. Epigenetic modifications in osteogenic differentiation and transformation. *J Cell Biochem* 2006; 98(4): 757-69.
- 28 Bemstein BE, Meissner A, Lander E. The mammalian epigenome. *Cell* 2007; 128(4): 669-81.
- 29 Tsuji-Takayama K, Inoue T, Ijiri Y, Otani T, Motoda R, Nakamura S, *et al.* Demethylating agent 5-azaeytidine reverses differentiation of embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323(1): 86-90.
- 30 Li JY, Pu MT, Hirasawa R, Li BZ, Huang YN, Zeng R, *et al.* Synergistic function of DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b in the methylation of Oct4 and Nanog. *Mol Cell Biol* 2007; 27(24): 8748-59.
- 31 Farthing CR, Ficiz G, Ng RK, Chan CF, Andrews S, Dean W, *et al.* Global mapping of DNA methylation in mouse promoters reveals epigenetic reprogramming of pluripotency genes. *PLoS Genet* 2008; 4(6): 100-16.
- 32 Barrand S, Collas P. Chromatin states of core pluripotency-associated genes in pluripotent, multipotent and differentiated cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391(1): 762-7.
- 33 Shen Y, Chow J, Wang ZD, Fan G. Abnormal CpG island methylation occurs during *in vitro* differentiation of human embryonic stem cells. *Hum Mol Genet* 2006; 15(17): 2623-35.
- 34 Wu H, Sun YE. Epigenetic regulation of stem celldifferentiation. *Pediatr Res* 2006; 59: 21-5.
- 35 Mikkelsen TS, Hanna J, Zhang X, Ku M, Wernig M, Schorderet P, *et al.* Dissecting direct reprogramming through integrative genomic analysis. *Nature* 2008; 454(7200): 49-55.

## DNA Methylation Modification and Stem Cells Differentiation

Sun Hongmei, Liu Linling, Cong Bo, Li Chunyi\*

(Institute of Special Wild Economic Animal and Plant Science Chinese Academy Agricultural Sciences,  
State Key Laboratory for Molecular Biology of Special Economic Animals, Jilin 132019, China)

**Abstract** Stem cells have the ability to self-renew and to differentiate into multiple different cell lineages. On one hand, it is because of the inter coordinations of endogenous transcription factors; on the other hand, epigenetics modification plays an important role. This paper reviewed the mechanism of DNA methylation, the feature of DNA methylation in mammalian stem cells and the DNA methylation modification during stem cell differentiation.

**Key words** stem cell differentiation; epigenetics; DNA methylation

Received: October 11, 2011 Accepted: November 16, 2011

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.31070878)

\*Corresponding author. Tel: 86-432-6513017, E-mail: sunhongmei123@yahoo.com.cn