

表观遗传学及其与疾病相关性

李文¹ 边育红^{1*} 褚晓倩²(¹天津中医药大学, 天津 300193; ²天津国际生物医药联合研究院, 天津 300457)

摘要 表观遗传学(Epigenetics)是指基因的DNA序列不发生改变的情况下, 基因的表达水平与功能发生改变, 并产生可遗传表型的遗传现象。主要内容包括DNA甲基化, 组蛋白共价修饰, 染色质重塑, 非编码RNA 4个调控机制。这些表观遗传学变化与多种疾病的发生发展有关, 该文就表观遗传学及其与疾病相关性作一综述。

关键词 表观遗传; DNA甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑; 非编码RNA

Epigenetics and Its Correlation with Disease

Li Wen, Bian Yuhong, Chu Xiaoqian*

(¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjing 300193, China; ²Tianjin International Joint Academy of Biotechnology & Medicine, Tianjing 300457, China)

Abstract Epigenetics involves in the changes of gene expression and function and generateion of heritable phenotype without alteration of DNA sequences. The regulation mechanisms of epigenetics include DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling, non-coding RNA. These epigenetics changes are bound up with many kinds of diseases. This paper reviews on the correlation between epigenetics and diseases.

Key words Epigenetics; DNA methylation; histone modification; chromatin remodeling; non-coding RNA

表观遗传学是研究不涉及DNA序列改变的基因表达和调控的可遗传修饰, 即探索从基因演绎为表型的过程和机制的一门新兴学科。表观遗传学信息提供了何时、何地、以何种方式去执行DNA遗传信息的指令^[1], 它通过有丝分裂和减数分裂将遗传信息从上一代传递给下一代^[2], 不仅对基因表达、调控、遗传有重要作用, 而且在肿瘤、心血管、神经系统许多疾病的发生和防治中亦有十分重要的作用。

1 表观遗传学

表观遗传学的研究内容分为基因转录过程中的调控和基因转录后的调控两部分。主要包括DNA

甲基化, 组蛋白修饰, 染色质重塑, 非编码RNA等。另外, 组蛋白变体目前也被认为是表观遗传学的另一重要的调节因素^[3]。

1.1 DNA甲基化

DNA甲基化就是在甲基转移酶Dnmt的作用下将S-腺苷甲硫氨酸提供的甲基共价结合到胞嘧啶的第5位碳原子上, 生成5-甲基胞嘧啶的过程, 是最常见的基因组DNA的后天修饰方式。甲基转移作用通常发生在5'-胞嘧啶位置上, 具有调节基因表达和保护DNA该位点不受特定限制酶降解的作用。催化甲基转移的酶包括Dnmt1、Dnmt2、Dnmt3a和Dnmt3b。不同甲基转移酶的功能是不一样的, Dnmt1主要负责确保母代甲基传递给子代, 保持甲基化状态; Dnmt2是tRNA的甲基转移酶, Dnmt3a和Dnmt3b负责CpG岛新的甲基化的形成^[4]。并不是所有的物种都存在Dnmts但存在与他们同源的甲基转移酶, 这些酶潜在的影响基因的表达^[5]。最近研究还发现, 5'-胞嘧啶的甲基化修饰是一个动态可逆的过程, 该位

收稿日期: 2012-08-30 接受日期: 2012-11-15

国家自然科学基金(批准号: 81072741)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-59596197, E-mail: yan.bian515@gmail.com

Received: August 30, 2012 Accepted: November 15, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81072741)

*Corresponding author. Tel: +86-22-59596197, E-mail: yan.bian515@gmail.com

点还存在去甲基化过程, DNA去甲基化酶对基因的表达也发挥重要作用^[6]。在基因印迹, X染色体失活以及启动子区域甲基化修饰的可复性中, DNA甲基化的正常发展起着至关重要的作用^[7]。DNA甲基化对基因表达的调节主要通过两种途径完成, 一种是通过CpG二核苷酸甲基化来影响DNA结构, 同时甲基化能直接阻碍转录因子与靶基因的结合; 另一种是甲基化CpG结合区域(methyl-CpG-binding domain, MBD)蛋白家族与基因中甲基化的CpG二核苷酸相结合, 诱导染色体状态的改变, 从而抑制基因的转录, 这种影响更为普遍^[8]。

1.2 组蛋白共价修饰

在哺乳动物基因组中, 现有5种类型的组蛋白, 一种是组蛋白连接器H1, 另外4种核心组蛋白H2A、H2B、H3、H4, 它们的结构相似, 其结构的稳定性有利于细胞正常的复制和转录进程^[9]。组蛋白可以有很多修饰形式, 包括组蛋白末端的乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、ADP核糖基化等等, 这些修饰都会影响基因的转录活性。目前研究较多的是组蛋白甲基化和乙酰化。乙酰化主要受组蛋白乙酰基转移酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的共同调控, 这两种酶能够调控基因的转录, 乙酰化促进转录, 而去乙酰化则抑制转录。甲基化由组蛋白甲基转移酶(HMTs)和组蛋白去甲基转移酶调控, 主要发生在组蛋白H3和H4残基上, 组蛋白的甲基化有单甲基化、双甲基化和三甲基化三种不同形式^[10], 甲基化位点不同所呈现的生物学效应也会不同。组蛋白的修饰可通过影响组蛋白与DNA双链的亲水性, 从而改变染色质的疏松或凝集状态, 或通过影响其它转录因子与结构基因启动子的亲水性来发挥基因调控作用。组蛋白修饰对基因表达的调控有类似DNA遗传密码的调控作用^[11]。特定的组蛋白修饰负责不同区域的基因组, 例如H3K9三甲基化修饰负责异染色质的沉默, H3K4三甲基化修饰负责常染色质的激活^[12]。

1.3 染色质重塑

DNA复制、转录、修复、重组在染色质水平发生, 这些过程中, 染色质重塑可导致核小体位置和结构的变化, 从而染色质结构发生改变。ATP依赖的染色质重塑因子可重新定位核小体, 改变核小体结构^[13]。重塑包括多种变化, 一般指染色质特定区域对核酶稳定性的变化。染色质重组过程中, 核小体滑动可能是一种重要机制, 它不改变核小体结构, 但改变核

小体与DNA的结合位置^[14]。染色质重塑是利用转录因子来激活酵母染色体复制从而共同激活多重核反应的多样化进程^[15]。

1.4 非编码RNA

非编码RNA(ncRNA), 是指没有编码蛋白质的RNA, 这些RNA虽然没有编码蛋白质, 但是它们仍然含有遗传信息并具备相应的功能^[16], 参与蛋白质翻译过程。最近研究表明, 真核生物中大约有450 000个非编码RNA。在已完成测序的90%的人类基因组中仅有1.5% RNA编码蛋白质, 其余88.5%都是ncRNA^[17], 非编码RNA占大部分。非编码RNA按照其功能的不同可以分为基础结构性的RNA和调控性的RNA, 基础结构性的RNA包括核糖体RNA(rRNA)、小型核RNA、小核仁RNA; 调控性的RNA包括miRNA、piRNA、siRNA、lncRNA。ncRNA大多通过转录及转录后等多层面上调控基因的表达^[18]。由于非编码RNA分子的不断涌现, 引起了研究者的广泛关注。

2 表观遗传学与疾病

表观遗传学所包含内容的任何一方面发生改变都将影响染色质结构和基因表达, 导致复杂综合征、多因素疾病以及癌症。遗传改变与表观遗传改变区别之处在于, 表观遗传修饰是可逆的。这种可逆性修饰为疾病的治疗和预防提供了一个广阔的前景^[19]。

2.1 表观遗传学与肿瘤

表观遗传学涉及到人类许多疾病, 包括癌症。传统意义上的癌症曾被视为一种遗传性疾病, 但现在我们发现癌症是遗传和表观遗传修饰的共同表现, 癌症发生之前即存在表观遗传学的变化。虽然癌症的发生和发展, 主要是由后天基因突变所致, 但微环境的改变导致的表观遗传学调节异常, 在肿瘤的发展中也发挥着重要作用^[20]。Yagi等^[21]在149例大肠癌组织中通过基因甲基化定量分析发现, DNA甲基化的状态并不完全一致, 存在有高, 中和低三种状态, 高甲基化出现在MSI-high及BRAF-mutation(+)患者中, 而中等程度的甲基化状态与KRAS-mutation呈正相关。说明基因的甲基化状态在肿瘤细胞中存在差异, 而且这些基因的甲基化状态与结肠癌患者的预后显著相关。Vaissiere等^[22]通过应用DNA甲基化定量剖析的方法对五个肺癌相关基因进行分析, 结果表明在209例肺癌患者体内CDKN2A、MTHFR和RASSF1A基因甲基化频率分别为91%、

39%和36%, *CDHI* 基因和*GSTP1* 基因未出现甲基化, 而且在99%肺癌患者体内这5个基因中至少有一个基因会发生甲基化, 同时还发现吸烟, 年龄和饮酒对基因甲基化状态有很大影响。Marsit等^[23]通过大规模外周血DNA甲基化的检测发CpG岛高甲基化组与低甲基化组相比, 膀胱癌的患病率增加5倍。表明血液系统DNA甲基化形态与膀胱癌病理发展进程相关。因此外周血DNA甲基化状态, 可以作为检验膀胱癌危险性的生物学指标。Teodoridis等^[24]对24个基因甲基化分析发现, 不同的肿瘤发展阶段其相关基因的甲基化水平是不一样的, 例如*OPCML* 基因在卵巢肿瘤早期甲基化水平比晚期水平要高, *BRCA1* 基因则相反, 肿瘤晚期甲基化水平高于肿瘤早期甲基化水平。

组蛋白修饰通过调控基因的表达在肿瘤发展中也扮演着非常重要的角色。Yamada等^[25]在胰腺癌、乳腺癌和结肠腺癌中选择8个基因进行MSP和MassARRAY技术分析发现, *MUC1* (一种横跨膜粘蛋白) 在胰腺癌和乳腺癌细胞中表达, 而在结肠腺癌细胞中不表达; 进一步研究表明, 结肠癌中*MUC1* 启动子区存在CpG岛高甲基化状态及组蛋白H3-K9的去乙酰化现象, 这些因素导致了*MUC1* 基因的表达下调, 通过运用DNA脱甲基化药物(5-Azadc), 组蛋白去乙酰化酶抑制剂和曲古菌素A可以恢复*MUC1* mRNA的表达水平。因此, *MUC1* 基因的表达受DNA甲基化和组蛋白H3-K9修饰的调控。Barlési等^[26]用递归分级分析方法发现, 表观遗传改变对不同肿瘤发展阶段的影响不同, 组蛋白H3K4双甲基化, H2K5和H3K9乙酰化影响了早期非小细胞肺癌患者的整体情况和无病生存率。组蛋白H3K4双甲基化和H3K9乙酰化致特定基因在癌症早期表达增多, 患者肿瘤切除后复发率低, 预后好。肿瘤晚期阶段组蛋白修饰作用的明显降低, 晚期病人的预后差, 生存率也低, 因此, 组蛋白H3的甲基化和乙酰化可以作为定义非小细胞肺癌第一阶段预后的更好的方法。Majid等^[27]发现一种可以促进抑癌基因*BTG3* 表达增加的药物——染料木素, 这种药物与5-Aza-c作用相似, 它主要通过抑制甲基转移酶DMNT活性, 诱导*BTG3* 启动子区低甲基化; 增强组蛋白乙酰转移酶的活性, 激活组蛋白修饰作用, 促进*BTG3* mRNA的表达。另外, 膳食异黄酮可以通过以上机制诱导细胞周期停滞, 有效的阻止肾癌细胞的生长。

如前所述, 染色质重塑是表观遗传修饰模式中

的又一种重要机制, 其异常会影响基因的正常表达, 引发复杂疾病。如抑癌基因或调节细胞周期蛋白出现异常, 则可能会导致癌症的发生和发展。Ye等^[28]发现通过抑制*SNF2L* 基因的表达, 能使高度恶化的肿瘤细胞DNA选择性的受损, 同时促进*p53* 基因的表达及其磷酸化水平增加, 伴随着*SNF2L* 的表达受抑, 肿瘤细胞G₂/M期出现一定程度生长抑制。因此, 通过抑制*SNF2L* 基因, 可以有效地抑制肿瘤细胞的生长。Beltran等^[29]发明了一种人工转录因子ATF, 在乳腺癌细胞MDA-MB-231中可以增强染色质重塑药物的药效而重新激活肿瘤抑制基因*maspin* (丝氨酸蛋白酶抑制剂)。将ATF与甲基转移酶抑制剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷和组蛋白去乙酰酶抑制剂异羟肟酸SAHA联合应用可以增强疗效, 促进*maspin* 基因的表达。

非编码RNA既可作为癌基因, 也可作为抑癌基因, 对肿瘤的发生、发展产生极大影响。Wang等^[30]认为, 肝癌细胞中*IncRNA HULC* 高度上调原因可能是cAMP反应元件结合蛋白(CREB)与miR-372相互作用的结果。研究表明, CREB结合位点位于*HULC* 近端启动子区域内, 可以通过PKA通路特异性的结合CREB磷酸转录因子, 激活CREB磷酸化, 维护*HULC* 染色质结构的稳定性。同时, 如果该结合位点的突变或缺失可以降低其活性。*HULC* RNA能够抑制miR-372的活性, miR-372活性的降低又能增加靶基因*pkacb* 的表达, 从而诱导CREB的磷酸化。如此循环导致*HULC* 的高度上调。这为肝癌治疗指明了一个新的研究方向。Zhou等^[31]总结出*MEG3* 基因是一个非编码RNA的抑癌基因。通过大量体内和体外实验证明*MEG3* 在肿瘤细胞中表达缺失, 该基因的重新表达能够抑制肿瘤细胞的生长。另外, 通过对其RNA长度及结构分析表明, 其属于非编码RNA。由此, 非编码RNA的发现以及它们功能和机制的研究为肿瘤的治疗方案提供了新的研究领域。

2.2 表观遗传与心血管疾病

近年来, 包括高血压、动脉粥样硬化、心力衰竭等心血管疾病都与表观遗传学异常相关, 通过对心血管疾病表观遗传机制的深入研究, 有利于制定心血管疾病的有效防御策略。Pons等^[32]发现了一个新的治疗心血管疾病表观遗传靶向。动脉粥样硬化发生的病理生理学机制大都是由于各种原因导致血管损伤出现炎症反应, 血管平滑肌细胞增生, 最终导致血管重塑。而组蛋白乙酰转移酶(HATs)和

组蛋白去乙酰化酶(HDACs)能够调控血管促炎因子NF- κ B、血清反应因子SRF(导致血管平滑肌细胞增生)、基质金属蛋白酶MMP等促血管发生病变的基因,因此通过运用HATs和HDACs抑制剂特异性的作用于靶基因能够有效控制动脉粥样硬化疾病的发展以及术后再狭窄的发生。Ohtani等^[33]总结了表观遗传修饰(包括组蛋白乙酰化和甲基化作用、ATP依赖的染色质重塑等)在血管分化和心肌分化中的作用。如组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以降低内皮性一氧化氮合酶eNOS的表达,促进血管内皮细胞分化;H3K36三甲基转移酶促进特定基因WHSC1转录;BAF复合物修饰染色质的结构和DNA核小体的相互作用,它对维持胚胎干细胞的多能性,促进心肌分化起着重要作用等等这些都说明表观遗传学调控的重要性。Vallaster等^[34]认为,先天性心脏病的发生与表观遗传调控有关,Nkx2.5一个关键的转录因子,调控心肌前体细胞的发展。Nkx2.5与组蛋白脱甲基酶或组蛋白甲基转移酶共同协调心脏基因的表达,如果Nkx2.5发生突变,就有可能导致先天性心脏病的发生。Turunen等^[35]发现,血管内皮生长因子A(VEGF-A)是一个调控心血管功能和形态学改变的主要因子,shRNA能够靶向性的作用于VEGF-A基因启动子区,诱导VEGF-A基因的表达,下调shRNA能产生H3K4me2去甲基化和H3K9ac去乙酰化作用。通过小鼠活体内实验发现,上调shRNA能够增加缺血部位血流供应以及下肢的血流量,说明靶向性的调控shRNA能够起到治疗的作用。Han等^[36]总结出ATP依赖的染色质重塑和修饰对胚胎心脏的发展以及成人心脏疾病发病机理的影响。例如,染色质重塑因子Brg1能抑制心内膜金属蛋白酶Adamts1,防止心胶质过早老化,Baf180与维甲酸相互作用调控心脏心室的形成;染色质修饰酶HDAC1能够抑制Cdk抑制剂p21和p27促进细胞增殖,HDAC1和HDAC2与REST相互作用抑制胎儿心肌收缩功能相关基因的表达。

从以上各个方面我们不难看出,表观遗传学从心肌的发育、生长、增殖等多方面调控着心血管系统的发展进程。

2.3 表观遗传与神经系统疾病

DNA甲基化的改变、组蛋白修饰、非编码RNA的表达都与神经干细胞的稳定性相关,这些表观遗传学的改变可以协调神经干细胞分化过程中各

个基因的表达情况^[37]。Jiang等^[38]发现,在神经退行性疾病包括亨廷顿病和帕金森病治疗中,去乙酰化酶抑制剂可以促进特定基因的转录,起到神经保护,防止和延缓神经功能失调的作用。Zibetti等^[39]发现,一种组蛋白脱甲基酶LSD1(又称KDM1)其作用机制主要是通过特异性的作用于H3K4产生脱甲基作用。LSD1参与神经元的发育进程,它能与CoREST形成复合物,使核小体底物去甲基化,抑制基因转录。宋玫香等^[40]发现,HDAC2通过调节突触的可塑性以及记忆的形成,能够参与染色质的修饰过程。一种HDACi通过靶向性的作用于HDAC2能够改善小鼠记忆功能,具有神经保护、神经营养以及消炎的作用。Meza-Sosa等^[41]认为,miRNA不仅对神经系统正常发展起着重要作用而且对于神经病理学改变也同等重要。miRNA通过靶基因的调控,能够对神经细胞生长和分化起到上调和下调的作用,例如miR-7、miR-122、miR-124促进神经元细胞的生长,而miR-9却抑制神经前体细胞的增殖。miRNA涉及到从维持胚胎干细胞的多能性到建立神经系统的表型等中枢神经系统发展的每一个环节,因此,通调控miRNA的表达能够促进神经系统的发展。

3 结语

从以上表观遗传作用机制方面来看,表观遗传修饰的功能可以抑制特定基因的表达和防止肿瘤细胞的分化,维持细胞的稳定性,一旦修饰出现异常就会导致细胞性状的转变和疾病的发生^[42]。此外,人们对表观遗传学在自身免疫性疾病、肝纤维化和肺纤维化中的调控作用也进行了大量的研究并取得了较好的研究成果。虽然,表观遗传学已经取得一定研究进展,但更多详细内容和机制还有待于深入研究。相信通过对表观遗传学进行系统而深入的研究,将为揭示各种生命现象的本质、为遗传学研究开辟一个新的思路,也将在疾病的预防、诊断和治疗方面发挥不可估量的作用。

参考文献(References)

- 1 蔡旭,易斌,张浩.表观遗传学与临床肾病.医学综述(Cai Xu, Yi Bin, Zhang Hao. Epigenetic and clinical renal disease. Medical Recapitulate) 2011; 17(17): 2591-4.
- 2 孙永健,陈小强,孙宁,张磊.表观遗传学的分子机制及研究进展.安徽农业科学(Sun Yongjian, Chen Xiaoqiang, Sun Ning, Zhang Lei. Molecular mechanisms of epigenetic and its advances. Journal of Anhui Agricultural Sciences) 2008; 36(33):

- 14450-2.
- 3 李微微, 郭东林. 组蛋白变体及组蛋白分子伴侣的研究进展. 中国农学通报(LiWeiwei, GuoDongLin. Development on the histon variants and histon chaperones. Chinese Agricultural Science Bulletin) 2010; 26(1): 56-61.
- 4 Jin B, Li Y, Robertson KD. DNA methylation superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? *Genes Cancer* 2011; 2(6): 607-17.
- 5 Flores GB, Amdam GV. Deciphering a methylome: What can we read into patterns of DNA methylation? *J Exp Biol* 2011; 214(Pt 19): 3155-63.
- 6 郭晓强, 王越甲, 郭振清, 常彦忠, 段相林. TET蛋白: 一个新的DNA修饰酶家族. 中国生物化学与分子生物学报(Guo Xiaoqiang, Wang Yuejia, Guo Zhenqing, Chang Yanzhong, Duan Xianglin. TET proteins: A new family of DNA modifying enzymes. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology) 2011; 27(12): 1101-6.
- 7 McCabe MT, Brandes JC, Vertin PM. Cancer DNA methylation: Molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2009; 15(12): 3927-37.
- 8 王 虹, 王小琦, 包金凤. 神经干细胞分化的表观遗传学调节. 神经解剖学杂志(Wang Hong, Wang Xiaoqi, Bao Jinfeng. Chinese Journal of Neuroanatomy) 2011; 27(6): 701-6.
- 9 Hadnagy A, Beaulieu R, Balicki D. Histone tail modifications and noncanonical functions of histones: Perspectives in cancer epigenetics. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(4): 740-8.
- 10 Gonzalo S. Epigenetic alterations in aging. *J Appl Physiol* 2010; 109(2): 586-97.
- 11 赵文娟. 肿瘤发生的表观遗传学研究. 中国现代医药杂志(Zhao Wenjuan. Modern Medicine Journal of China) 2009; 11(11): 122-4.
- 12 Bartova E, Krejci J, Harnicarova A, Galiova G, Kozubek S. Histone modifications and nuclear architecture: A review. *J Histochem Cytochem* 2008; 56(8): 711-21.
- 13 Wu JI. Diverse functions of ATP-dependent chromatin remodeling complexes in development and cancer. *Acta Biochim Biophys Sin* 2012; 44(1): 54-69.
- 14 Han P, Hang CT, Yang J, Chang CP. Chromatin remodeling in cardiovascular development and physiology. *Circ Res* 2011; 108(3): 378-96.
- 15 Hu YF, Hao ZL, Li R. Chromatin remodeling and activation of chromosomal DNA replication by an acidic transcriptional activation domain from BRCA1. *Genes Dev* 1999; 13(6): 637-42.
- 16 Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet* 2006; 15(1): R17-29.
- 17 Skreka K, Schaffner S, Nat IR, Zywicki M, Salti A, Apostolova G, *et al.* Identification of differentially expressed non-coding RNAs in embryonic stem cell neural differentiation. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(13): 6001-15.
- 18 Kaikkonen MU, Lam MT, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res* 2011; 90(3): 430-40.
- 19 Stein RA. Epigenetics and environmental exposures. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66(1): 8-13.
- 20 Kanwal R, Gupta S. Epigenetic and cancer. *J Appl Physiol* 2010; 109(2): 598-605.
- 21 Yagi K, Akagi K, Hayashi H, Nagae G, Tsuji S, Isagawa T, *et al.* Three DNA methylation epigenotypes in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(1): 21-33.
- 22 Vaissiere T, Hung RJ, Zaridze D, Moukheria A, Cuenin C, Fasolo V, *et al.* Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. *Cancer Res* 2009; 69(1): 243-52.
- 23 Marsit CJ, Koestler DC, Christensen BC, Karagas MR, Houseman EA, Kelsey KT. DNA methylation array analysis identifies profiles of blood-derived DNA methylation associated with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1133-9.
- 24 Teodoridis JM, Hall J, Marsh S, Kannall HD, Smyth C, Curto J, *et al.* CpG island methylation of DNA damage response genes in advanced ovarian cancer. *Cancer Res* 2005; 65(19): 8961-7.
- 25 Yamada N, Nishida Y, Tsutsumida H, Hamada T, Goto M, Higashi M, *et al.* MUC1 expression is regulated by DNA methylation and histone H3 lysine 9 modification in cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68(8): 2708-16.
- 26 Barlési F, Giaccone G, Gallegos-Ruiz MI, Loundou A, Span SW, Lefevre P, *et al.* Global histone modifications predict prognosis of resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4358-64.
- 27 Majid S, Dar AA, Ahmad AE, Hirata H, Kawakami K, Shahrari V, *et al.* BTG3 tumor or suppressor gene promoter demethylation, histone modification and cell cycle arrest by genistein in renal cancer. *Carcinogenesis* 2009; 30(4): 662-70.
- 28 Ye Y, Xiao Y, Wang W, Wang Q, Yearsley K, Wani AA, *et al.* Inhibition of expression of the chromatin remodeling gene, SNF2L, selectively leads to DNA damage, growth inhibition, and cancer cell death. *Mol Cancer Res* 2009; 7(12): 1984-99.
- 29 Beltran AS, Sun X, Lizardi PM, Blancafort P. Reprogramming epigenetic silencing: Artificial transcription factors synergize with chromatin remodeling drugs to reactivate the tumor suppressor mammary serine protease inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(5): 1080-90.
- 30 Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, *et al.* CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucl Acids Res* 2010; 38(16): 5366-83.
- 31 Zhou Y, Zhang X, Klubanski A. MEG3 noncoding RNA: A tumor suppressor. *J Mol Endocrinol* 2012; 48: R45-53.
- 32 Pons D, de Vries FR, van den Elsen PJ, Heijmans BT, Quax PH, Jukema JW. Epigenetic histone acetylation modifiers in vascular remodelling: New targets for therapy in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2009; 30(3): 266-77.
- 33 Ohtani K, Dimmeler S. Epigenetic regulation of cardiovascular differentiation. *Cardiovasc Res* 2011; 90(3): 404-12.
- 34 Vallaster M, Vallaster CD, Wu SM. Epigenetic mechanisms in cardiac development and disease. *Acta Biochim Biophys Sin* 2012; 44(1): 92-102.
- 35 Turunen MP, Herttua SY. Epigenetic regulation of key vascular genes and growth factors. *Cardiovasc Res* 2011; 90(3): 441-6.
- 36 Han P, Hang CT, Yang J, Chang CP. Chromatin remodeling in cardiovascular development and physiology. *Circ Res* 2011; 108(3): 378-96.
- 37 Namihira M, Kohyama J, Abematsu M, Nakashima K. Epigenetic mechanisms regulating fate specification of neural stem cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363(1500): 2099-109.
- 38 Jiang Y, Langley B, Lubin FD, Renthal W, Wood MA, Yasui DH, *et al.* Epigenetics in the nervous system. *J Neuroscience* 2008; 28(46): 11753-9.
- 39 Zibetti C, Adamo A, Binda C, Forneris F, Toffolo E, Verpelli C, *et al.* Alternative splicing of the histone demethylase LSD1/KDM1 contributes to the modulation of neurite morphogenesis in the mammalian nervous system. *J Neurosci* 2010; 30(7): 2521-32.
- 40 宋玖香, 王小琦, 包金凤. 组蛋白乙酰化修饰与神经发生. 兰州大学学报(Song Meixiang, Wang Xiaoqi, Bao Jinfeng. Histone acetylation and neurogenesis. Journal of Lanzhou University) 2012; 38(2): 67-72.
- 41 Meza-Sosa KF, Valle-García D, Pedraza-Alva I, Pérez-Martínez L. Role of microRNAs in central nervous system development and pathology. *Neurosci Res* 2012; 90(1): 1-12.
- 42 Leeb M, Wutz A. Establishment of epigenetic patterns in development. *Chromosoma* 2012; 121(3): 251-62.