

甲基化入门知识手册（二）

一、甲基化的类别

1.DNA 甲基化

DNA 甲基化主要形成 5-甲基胞嘧啶（5-mC）和少量的 N6-甲基腺嘌呤（N6-mA）及 7-甲基鸟嘌呤（7-mG）。在真核生物中，5-甲基胞嘧啶主要出现在 CpG 序列、CpXpG、CCA/TGG 和 GATC 中。脊椎动物的 DNA 甲基化一般发生在 CpG 位点。经 DNA 甲基转移酶催化胞嘧啶转化为 5-甲基胞嘧啶。人类基因中约 80%-90% 的 CpG 位点已被甲基化，但是在某些特定区域，如富含胞嘧啶和鸟嘌呤的 CpG 岛则未被甲基化。这与包含所有广泛表达基因在内的 56% 的哺乳动物基因中的启动子有关。1%-2% 的人类基因组是 CpG 群，并且 CpG 甲基化与转录活性成反比。

2. 蛋白质甲基化

蛋白质甲基化一般指精氨酸或赖氨酸在蛋白质序列中的甲基化。精氨酸可以被甲基化一次（称为一甲基精氨酸）或两次（精氨酸甲基转移酶（PRMTs）将两个甲基同时转移到精氨酸多肽末端的同一个氮原子上成为非对称性甲基精氨酸，或者在每个氮端各加一个甲基成为对称性二甲基精氨酸）赖氨酸经赖氨酸转移酶的催化可以甲基化一次、两次或三次。在组蛋白中，蛋白质甲基化是被研究最多的一类。在组蛋白转移酶的催化下，S-腺苷甲硫氨酸的甲基转移到组蛋白。某些组蛋白残基通过甲基化可以抑制或激活基因表达，从而形成为表观遗传。蛋白质甲基化是翻译后修饰的一种形式。

二、甲基化在胚胎发育过程的变化

（1）在受精之前，精子和卵细胞中的 DNA 甲基化程度都很高；而在受精之后，父母的表观遗传记忆都被大规模擦除，到植入前的囊胚阶段，胚胎的 DNA 甲基化水平降到最低点。但是在这一全基因组范围的 DNA 去甲基化过程中，标记着印记基因的 DNA 甲基化得以精确维持和保留。

（2）在受精之前，精子基因组 DNA 甲基化程度显著高于卵细胞，而在受精之后来自精子的父源 DNA 去甲基化的速度快于来自卵细胞的母源 DNA。到受精卵晚期，父源 DNA 甲基化程度已经低于母源 DNA 的甲基化程度。

（3）受精卵基因组 DNA 去甲基化过程呈现强烈的异质性，在相同发育阶段的不同受精卵中，基因组 DNA 的甲基化程度有显著差异。

（4）在人类早期胚胎 DNA 甲基化组的大规模去甲基化过程中，相比于进化上更年轻、更活跃的转座子，进化上更古老的转座子重复序列上的 DNA 去甲基化程度更彻底，说明人类早期胚胎在植入前的发育过程中巧妙地在擦去表观遗传记忆和抑制转座子重复序列的转座活性之间取得了平衡。

（5）在人类卵母细胞中的非 CpG 位点上存在相对较高的 DNA 甲基化修饰，基因区的非 CpG 位点的甲基化程度跟相应基因的表达成正相关关系，说明非 CpG 位点的甲基化可能参与调控基因转录。

三、甲基化在衰老过程的变化

对于多数脊椎动物的组织，其基因组中总甲基胞嘧啶的含量随衰老而倾向于减少，从而引起基因组中低甲基化。主要由于：

1.DNA 甲基化外源性调节与衰老

外源性因素，如与衰老相关的营养因素参与了 DNA 低甲基化。食物甲基化供体摄入的不足有可能导致某些基因启动子发生去甲基化，而这些标记的改变可能会导致病理情况的发生和

发展,如肥胖、2 型糖尿病、癌症、心血管系统疾病、神经退行性疾病和免疫性疾病等一系列老年性疾病。此外,食物中微量元素的不足也会影响 DNA 的甲基化。在老年人中,微量元素锌、硒等的缺乏会导致一碳代谢的改变,从而也会引起基因组 DNA 的低甲基化。

2.DNA 甲基化内源性调节与衰老

DNA 甲基化的内源性调节因素主要指机体内 DNA 甲基转移酶和去甲基化酶的活性水平和体内其他因素对 DNA 甲基化水平的调节。

(1)DNA 甲基化酶活性改变

随着年龄的增加,对于保持异染色质 DNA 超甲基化状态起重要作用的 Dnmt1 活性逐渐降低,引起被动去甲基化,进而引起在衰老过程中,基因组的 DNA 甲基化被逐渐消耗。从出生到衰老的过程中,Dnmt1 的表达量显著减少,并且 Dnmt1 的活性降低可能导致在有丝分裂过程中甲基化模式复制减少。

(2)叶酸代谢的障碍

随着年龄的增加,作为甲基供体之一的叶酸的摄入及其可利用率降低,叶酸也逐渐减少。衰老时由叶酸调节一碳代谢通路中的高半胱氨酸含量增加。而一碳代谢中甲基转移的紊乱是引起血液中高同型半胱氨酸增加的一个主要原因,这也同时增加细胞的 S-腺苷高半胱氨酸,进而抑制 DNA 甲基转移酶活性,导致基因组低 DNA 甲基化状态。

(3)激素水平的改变

随着年龄的增大,动物机体内的激素水平也相应地发生一系列的变化。这些激素对于基因组的 DNA 甲基化状态也产生了一定的影响。随着年龄的增加,性激素的减少可能会引起低 DNA 甲基化。

四、甲基化与 X 染色体失活

哺乳动物中 GpC 岛胞嘧啶的甲基化与 X 染色体失活密切相关,若 GpC 岛甲基化缺失,X 染色体失活状态将不稳定。

哺乳动物中,雌性体细胞内存在两条 X 染色体,而在雄性体细胞内只存在一条 X 染色体,这就要求必须对不同数量的 X 染色体进行剂量补偿,使雌性个体中的一条 X 染色体失活。X 染色体失活一旦建立则保持稳定,其所有的子细胞均失活同一条 X 染色体。

当一个卵子与精子形成一个雌性胚胎时,X 特异性失活转录本(Xinactive-specific transcript,xist)可以通过甲基化使来自于父方的那条染色体失活。xist 基因 5' 端在活性的 X 染色体中是完全甲基化的,而在失活的 X 染色体上则是非甲基化的,也就是说 xist 基因是在失活 X 染色体上转录而在活性 X 染色体上不转录的唯一基因,即 xist 基因的甲基化是相应染色体保持活性的保证。

来源:通达生信