

组蛋白甲基化研究进展

田筱青 房静远*

(上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所, 上海 200001)

摘要 组蛋白甲基化是表观遗传修饰方式中的一种, 参与异染色质形成、基因印记、X 染色体失活和基因转录调控。组蛋白甲基化过程的异常参与多种肿瘤的发生。既往认为组蛋白甲基化是稳定的表观遗传标记, 而组蛋白去甲基化酶的发现对这一观点提出了挑战, 也为进一步深入研究组蛋白修饰提供新的途径。

关键词 组蛋白甲基化, 组蛋白甲基转移酶, 组蛋白去甲基化酶, 基因表达调控

学科分类号 Q291

DNA 和组蛋白(H2A、H2B、H3、H4、H1)以及一些其他蛋白质组合在一起, 反复折叠缠绕, 形成了浓集的染色体。表观遗传修饰通常包括 DNA 甲基化和组蛋白修饰及 RNA 修饰, 而组蛋白修饰有组蛋白乙酰化、磷酸化、甲基化和泛素化, 修饰部位大多位于组蛋白 N 端。这些修饰可影响组蛋白与 DNA 的亲合性而改变染色质的状态, 也可以影响转录因子与 DNA 序列的结合, 对基因表达调控具有类似 DNA 遗传密码的作用, 故被称作“组蛋白密码”。以往针对组蛋白乙酰化研究较多, 认为它是基因保持活化状态的前提。近几年, 由于组蛋白甲基化抗体的发现, 针对组蛋白甲基化的研究日益增多。

组蛋白甲基化是指发生在 H3 和 H4 组蛋白 N 端精氨酸或者赖氨酸残基上的甲基化, 由组蛋白甲基转移酶介导催化。组蛋白甲基化的功能主要体现在异染色质形成、基因印记、X 染色体失活和转录调控方面。目前发现 24 个组蛋白甲基化位点, 其中 17 个位于赖氨酸, 其他 7 个位于精氨酸。赖氨酸可以是单甲基化、双甲基化和三甲基化, 精氨酸也可以是单甲基化或者双甲基化。如果把这 3 种甲基化状态都考虑在内, 应该一共有 3×10^{11} 种组蛋白甲基化组合状态, 复杂的组合为组蛋白甲基化发挥功能调控作用提供更大的潜能。以往认为组蛋白甲基化是稳定的表观遗传标志, 但组蛋白去甲基化酶的发现, 使这一观点面临巨大挑战。下面对近年来针对组蛋白甲基化的研究内容作一综述。

1 组蛋白甲基转移酶和组蛋白去甲基化酶

Su(var)3-9 蛋白是在果蝇中发现的第一个组蛋白赖氨酸甲基转移酶, 具有保守 SET 结构域, 该结构域包含约 110 个氨基酸, 是植物核酮糖二磷酸羧化酶 - 加氧酶中大亚基甲基转移酶(LSM1s)的一部分。在哺乳动物中与 Su(var)3-9 类似的酶是 SUV39H1 和 SUV39H2, 在酵母中与 Su(var)3-9 类似的是 Clr4。以上这 4 种酶只催化 H3K9 甲基化, 而哺乳动物中另一种甲基转移酶 G9a 不仅可以催化 H3K9 甲基化, 还可以催化 H3K27 甲基化。为了发现更多的甲基转移酶, 利用结构分析的方法, 对目前已知的蛋白质结构进行比对, 发现 SET 结构域相关的蛋白质可以分为四个家族: SET1、SET2、SUV39、RIZ。这些家族中有不少都具有组蛋白甲基转移酶的功能, 其中不同的酶催化不同赖氨酸位点的甲基化反应^[1]。目前为止, 已发现了数十种赖氨酸甲基转移酶和两大类蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT)。第一类 PRMT 催化形成单甲基精氨酸和非对称的双甲基精氨酸; 第二类 PRMT 催化形成单甲基精氨酸和对称的双甲基精氨酸。PRMT 家族包括 PRMT1、PRMT3、RMT1/HMT1、PRMT4/CAMR1、PRMT5。其中只有 PRMT5 属于第二类, 其余都属

* 通讯联系人。Tel: 021-63200874, E-mail: jingyuanfang@yahoo.com

收稿日期: 2005-11-23, 接受日期: 2005-12-29

于第一类。

除了存在组蛋白甲基转移酶以外, Shi 等^[2]首次发现了去甲基化酶。先前人们认为组蛋白的甲基化作用是稳定而不可逆的, 但这种去甲基化酶的发现使组蛋白甲基化过程更具动态性。赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1)是特异性作用于 H3K4 位点的去甲基化酶。它只能作用于单甲基化或者双甲基化, 对于三甲基化无能为力。该去甲基化酶是一种单胺氧化酶, 通过氨基氧化作用生成甲醛和去甲基化的精氨酸残基达到去除甲基的目的。但奇怪的是 LSD1 并不是一个大家族中的一员, 也没有明显的类似物, 而且它只针对 H3K4 位点甲基化发生作用, 那么到底该酶是否还存在其他功能还有待进一步研究。哺乳动物中组蛋白精氨酸的去甲基过程比较特殊, 主要是利用 peptidylarginine deiminase 4 (PAD4)酶催化精氨酸转变为瓜氨酸, 使 PRMT 等精氨酸甲基转移酶失去作用位点而达到抑制甲基化反应的目的。同样, PAD4 也只催化单甲基化的精氨酸, 对双甲基化无效。某些疾病, 特别是白血病和结肠癌, 初步被认为与错误的甲基化有关, 因此组蛋白的脱甲基能够为科学家提供一个诱人的药物治疗靶。

2 组蛋白甲基化与异染色质形成

suv39hl 和 suv39h2 两种基因编码的甲基转移酶对异染色质的形成起重要作用, 若将这两个基因同时突变, 细胞中 H3K9 的甲基化会减少一半, 这样出生的小鼠有丝分裂中染色体的分离有缺陷。在裂殖酵母中 H3K9 位点的甲基化可以将常染色质和异染色质在特定区域分开。在形成异染色质的过程中, Su(var)3-9 与异染色质蛋白 1(HP1)之间相互作用控制对方蛋白质的定位。有学者曾针对异染色质的形成提出过一个模型: 首先组蛋白脱乙酰酶使 H3 中的 K9、K14 脱乙酰化, 然后 SUV39H1 对 H3K9 进行甲基化。H3K9 的甲基化再影响 DNA 的甲基化, 随后甲基化的 H3K9 做为一个结合位点招募 HP1 蛋白的定位, 最后 HP1 定位在间期核的异染色质区, 参与染色体高级结构的形成, 最终形成异染色质的多聚体^[3]。

3 组蛋白甲基化与基因印记

基因印记是指一对等位基因中, 一条来自父方, 一条来自母方, 其中任何一方基因表达处于抑制状态, 就称为基因印记。组蛋白甲基转移酶在基

因印记中发挥重要作用。缺少组蛋白甲基转移酶会导致基因印记丢失。最近, 有两项在大鼠 7 号染色体中的研究都发现, 组蛋白甲基化可能是除了 DNA 甲基化以外维持基因印记的另一种重要途径。例如, H3K9 位点甲基化参与鼠类胚胎 Kcnq1ot1 基因的印记^[4]。

4 组蛋白甲基化与 X 染色体失活

雌性哺乳动物的剂量补偿是由 X 染色体失活和 Xist 非编码 RNA(ncRNA)决定的。在胚胎干细胞分化过程中, Xist 表达就和 H3K27me3、H4K20me1、DNA 甲基化有关^[5]。胚胎组织随机 X 染色体失活是由 DNA 甲基化控制的, 而胚外组织对于已经印记的 X 染色体失活的维持是依赖于 Eed 的功能和 Xist 的表达, 与 DNA 甲基化无关。由此可见, X 染色体失活和基因组印记可能由同样的机制引起, 这些机制中就包括组蛋白甲基化和 ncRNA^[6,7]。

5 组蛋白甲基化与转录调控

组蛋白甲基化发生在赖氨酸和精氨酸残基上。研究发现组蛋白赖氨酸甲基化在染色质形成和基因表达过程中起重要作用。最近发现, 转录过程中, PAF 转录延长复合体可以募集 Set1 和 Set2 两种组蛋白甲基转移酶到达 mRNA 编码区调控基因转录。在这一过程中 RNA 聚合酶 II 呈现末端磷酸化状态, 因此这种磷酸化的 RNA 聚合酶是组蛋白甲基化和基因转录的联系纽带^[8]。

5.1 精氨酸甲基化

精氨酸甲基化发生在组蛋白 H3(R2、R17、R26)和 H4(R3)上, 可以是单甲基化或者是双甲基化, 后者可以呈现对称双甲基化或者不对称双甲基化。精氨酸甲基化对基因表达起激活作用。组蛋白精氨酸甲基转移酶作为协同激活因子被募集到目标基因的启动子区。这种酶属于组蛋白甲基转移酶中的 CARM1 和 PRMT1 家族, 这两个家族中的酶分别对 H3 和 H4 组蛋白起转甲基作用^[9]。

5.2 赖氨酸甲基化

5.2.1 激活转录功能。

H3K4 和 H3K36 位点发生的甲基化可以激活基因的转录。H3K4 的甲基化必须在 H2B 的 123 位赖氨酸呈现泛素化的状态下, 但是 H3K36 甲基化不受这种限制^[10]。这主要是因为 H2BK123 位泛素化后可以募集 H3K4 甲基转移酶 Set1, 而 Set1 又可

以募集 PAF1 延长复合体, 当 RNA 聚合酶 II 的 C 端结构域中 5 位丝氨酸呈现磷酸化状态时, 就可以与这种延长复合体一起开启基因转录. 甲基转移酶 Dot1 也可以被募集到该复合体中, 从而开启转录. 研究还发现, Ubp8 作为 SAGA 复合体中的一个成分, 发挥去除泛素化作用, 使得 H3K4 甲基化后出现去泛素化状态, 这样就可以募集 H3K36 甲基转移酶 Set2, 当 H3K36 甲基化与 RNA 聚合酶 II CTD 区 2 位丝氨酸磷酸化同时发生时, 就可以激活基因转录^[1]. 由此推测 H3K4 甲基化可能是转录发生的早期事件. 上述是在酿酒酵母中做的研究, 虽然多细胞动物中也有类似关于 H3K4 甲基化的报道, 但是这种修饰在多细胞动物中是异常复杂的, 具体的功能还需要进一步研究.

另一项研究报道 Set1p 作为 H3K4 的甲基化转移酶, 可以调控酵母中许多基因的表达. Isw1p 是一种 ATP 酶, 它可以识别 H3K4 双甲基化和三甲基化的染色体. 两者相互联系共同调节特定基因的 5' 端, 使 RNA 聚合酶 II 分布正常, 从而促进基因的正常转录^[12].

5.2.2 抑制转录功能.

H3K9、H3K27、H3K79、H4K20 位点的甲基化发挥转录抑制作用. H3K9 甲基化介导基因转录抑制的机制研究较清楚. Suv39 是 H3K9 甲基转移酶, H3K9 甲基化后和募集来的 HP1 蛋白结合^[13]. RB 蛋白募集 Suv39/HP1 复合体共同控制 cyclinE 启动子, 从而实现转录抑制功能^[14]. 研究发现, 缺失 RB 时, H3K9 是不甲基化的, 而且 HP1 和 cyclinE 启动子也是不相关的. 所以认为必须要有 RB 蛋白才能发挥 H3K9 甲基化的转录抑制功能. 值得注意的是, RB 蛋白调控的赖氨酸甲基化都发生在该位点去乙酰化后, 现在还不清楚是不是 RB 蛋白本身在募集去乙酰化酶和甲基转移酶过程中本身就具有顺序性.

至于 HP1 是如何介导转录抑制的还不清楚. 一种假设认为, HP1 蛋白作用于基因启动子区带来多种酶活性, 从而介导转录静默^[15]. 研究发现, HP1 可能有 ATP 酶和去乙酰化酶活性就是这种假设的证据. 另外, HP1 可以保护 H3K9 位的甲基化不受去甲基化酶的攻击, 也是维持转录抑制的保证^[16].

除了 RB 蛋白介导组蛋白甲基化的转录抑制作用以外, KAP1 和 IKAROS 两种蛋白质也可能介导目标基因的转录抑制^[17,18].

以上不同位置的甲基化并不是独立存在的, 乙

酰化和甲基化也不是没有关系的. 学者们认为, 存在一种酶学复合体, 它同时包括去乙酰化酶和 H3K9 甲基转移酶. 这种多酶体系可以保证乙酰化的激活作用和甲基化的抑制作用, 这冲突的两种修饰方式不会同时出现.

组蛋白甲基化除了以上三种主要功能之外, 还参与 DNA 的损伤修复过程. H3K79 和 H4K20 甲基化过程如果受阻, 就会出现 DNA 损伤部位周围 P53BP1 和 Crb2 的错误定位, 从而影响修复过程^[19,20]. 表 1 列出了组蛋白各位点的甲基化转移酶和去甲基化酶及其甲基化位点功能.

6 组蛋白甲基化与 DNA 甲基化

Tamaru 和 Selker^[21]在链孢霉属中的研究发现, H3K9 甲基转移酶 dim5 被抑制后, DNA 的甲基化程度也下调. 他们还将脉孢菌株系中 H3K9 用其他不能发生甲基化的氨基酸代替, 发现 H3 组蛋白甲基化状态改变后 hph 基因也没有被甲基化, 由此而推测组蛋白甲基化可能是 DNA 甲基化发生的前提. 还有研究发现, DNA 甲基化起始阶段存在 DNA 甲基转移酶 3(DNMT3)向组蛋白甲基化结合蛋白 HP1 募集的现象, 这同样提示两种甲基化过程可能存在重叠^[22]. 另外, DNA 发生甲基化后会募集甲基结合蛋白, 这类蛋白质利用其 MBD 结构域识别甲基化 DNA, 从而发挥抑制转录的作用. 近来研究发现一种 H3K9 甲基转移酶结构中也存在 MBD 结构域. 如果此酶的 MBD 能与甲基化的 DNA 结合, 那么就可以把组蛋白甲基化和 DNA 甲基化联系起来^[1].

7 组蛋白甲基化与疾病

SET 结构域存在于许多与肿瘤发生相关的人类基因之中. 过去 10 年的研究发现, 具有此结构域的基因多数都发挥肿瘤抑制的功能. 最近发现组蛋白甲基转移酶也具有 SET 结构域, 那么很自然地推测组蛋白甲基转移酶是否也具有肿瘤抑制的功能?

RIZ1(PRDM2)具有 H3K9 位甲基转移酶活性. 研究发现, 在某些肿瘤中, 例如: 乳腺癌、肝癌、结肠癌、神经母细胞瘤、脊髓瘤、肺癌和骨肿瘤中, 该基因发生突变而失去活性, 而其失活又引起 G2-M 期的细胞周期延长, 凋亡抑制, 因此推测 H3K9 位组蛋白甲基转移酶可能具有肿瘤抑制功能, 它的功能缺失可能参与癌症的发生过程^[23]. Suv39hl/2 剔除的鼠基因不稳定, 染色体错误分离, 导致 B 细胞淋巴瘤. 人的 Suv39h1/2 与视网膜胶质

Table 1 Characterized enzymes responsible for methylating and demethylating histones**表 1 组蛋白甲基化和去甲基化的特异性酶**

组蛋白位点	组蛋白甲基转移酶	组蛋白去甲基化酶	甲基化位点的功能
H3R2	CARM1(Mm,Hs)	—	
	—	PAD4(Hs)	
H3K4	ySET1(Sc)	—	Activator/euchromatin
	SET7/Set9(Hs)	—	Activator
	MLL(Hs)	—	Activator
	Ash1(Dm)	—	Activator
	Smyd3(Hs)	—	Activator
	—	LSD1(Hs)	Repressor
H3R8	PRMT5	—	Repressor
	—	PAD4	
H3K9	SUV39h1/SUV39H1(Mm,Hs)	—	DNA methylation/repressor/heterochromatin
	SUV39h2(Hs)	—	DNA methylation/heterochromatin
	Clr4(Sp)	—	Repressor/heterochromatin
	Dim5(Nc)	—	DNA methylation
	Kryptonite(At)	—	DNA methylation
	G9a(Mm,Hs)	—	Imprinting/repressor
	Eu-HMTase1(Hs)	—	Repressor
	ESET/SETDB1(Mm,Hs)	—	Repressor/DNA methylation
	E(z)/EZH2(Dm,Hs)	—	Repressor
	Ash1(Dm)	—	Activator
	—	LSD1(Hs)	Activator
H3R17	CARM1(Mm,Hs)		Activator
	—		
H3R26	CARM1(Mm,Hs)	—	
	—	PAD4(Hs)	
H3K27	E(z)/EZH2 (Dm, Hs)	—	Repressor
	Ezh2(Mm)	—	X-chromosome inactivation/heterochromatin
H3K36	Set2(Sc)	—	Activator
	NSD1(Mm)	—	
H3K79	Dot/DOTIL(Sc,Hs)	—	Repressor/DNA damage
H4R3	PRMT1	—	Activator
	—	PAD4(Hs)	
H4K20	SET9(Sp)	—	DNA damage
	Pr-SET7/Set8(Hs,Dm)	—	Repressor
	SUV4-20(Hs)	—	Heterochromatin
	Ash1(Dm)	—	Activator
	NSD1(Mm)	—	
H1K26	EZH2(Hs)	—	

Mm:鼠类; Hs: 人类; Sc: 酿酒酵母; Dm: 果蝇; Sp: 裂殖酵母; Nc: 粗糙链孢霉; At: 拟南芥.

瘤蛋白(Rb)共同调节周期蛋白 E (cycline E)的基因表达, Suv39h1/2 的功能下调可能导致增殖失控而发生癌变, 如非何杰金氏淋巴瘤. 另外, H4R3 位的甲基化影响白血病细胞的分化^[24]. MLL1 甲基转移酶突变与多种类型白血病有关^[2]. 结直肠癌和肝癌细胞中 SMYD3 甲基转移酶过表达^[25], 前列腺癌、淋巴瘤和乳腺癌中 EZH2 甲基转移酶高表达,

这说明组蛋白甲基转移酶异常可能参与实体肿瘤发生^[26,27]. 最近, 美国一项临床研究发现, 组蛋白甲基化在前列腺癌患者标本中比例很高, 估计其他肿瘤中也可能有相似发现^[28]. 另外, 还有报道缺乏甲基的饮食会导致组蛋白甲基化程度低, 这类人群发生肿瘤的比例较正常人群高. 这也提示组蛋白甲基化可能与肿瘤发生有关.

8 展 望

组蛋白甲基化研究尚处于起步阶段, 不同甲基化位点的具体功能还没有明确. 组蛋白甲基化与其他表观遗传学修饰方式的关系尚未涉及. 异常甲基化与肿瘤和其他疾病的关系也未阐明. 缺乏甲基的饮食导致肿瘤的具体机制依然不清楚. 另外, LSD1 这种组蛋白去甲基化酶的具体功能和作用机理仍需进一步探讨, 其他新的去甲基化酶也亟待发现. 随着组蛋白甲基化研究的深入, 必将为分子生物学、遗传学和肿瘤学的发展提供新的思路.

参 考 文 献

- 1 Tony K. Histone methylation in transcriptional control. *Curr Opin Genet Devel*, 2002, **12** (3): 198~209
- 2 Shi Y J, Lan F, Matson C, *et al.* Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004, **119** (7): 941~953
- 3 Bird A. Methylation talk between histone and DNA. *Science*, 2001, **294** (5549): 2113~2115
- 4 Umlauf D, Goto Y, Cao R, *et al.* Imprinting along the Kcnql domain on mouse chromosome 7 involves repressive histone methylation and recruitment of Polycomb group complexes. *Nat Genet*, 2004, **36** (12): 1296~1300
- 5 Kohlmaier A, Savarese F, Lachner M, *et al.* A chromosomal memory triggered by Xist regulates histone methylation in X inactivation. *PloS Biol*, 2004, **2** (7): E171
- 6 Lewis A, Mitsuya K, Umlauf D, *et al.* Imprinting on distal chromosome 7 in the placenta involves repressive histone methylation independent of DNA methylation. *Nat Genet*, 2004, **36** (12): 1291~1295
- 7 Umlauf D, Goto Y, Cao R, *et al.* Imprinting along the Kcnq1 domain on mouse chromosome 7 involves repressive histone methylation and recruitment of polycomb group complexes. *Nat Genet*, 2004, **36** (12): 1296~1300
- 8 Krogan N J, Kim M, Tong A, *et al.* Methylation of histone H3 by Set2 in *Saccharomyces cerevisiae* is linked to transcriptional elongation by RNA polymerase II. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(12): 4207~4218
- 9 Wang H, An W, Cao R, *et al.* mAM facilitates conversion by ESET of dimethyl to trimethyl lysine 9 of histone H3 to cause transcriptional repression. *Molecular Cell*, 2003, **12** (2): 476~487
- 10 Briggs S D, Xiao T, Sun Z W, *et al.* Gene silencing: trans-histone regulatory pathway in chromatin. *Nature*, 2002, **418** (6897): 498
- 11 Henry K W, Wyce A, Lo W S, *et al.* Transcriptional activation via sequential histone H2B ubiquitylation and deubiquitylation, mediated by SAGA-associated Ubp8. *Genes Dev*, 2003, **17** (21): 2648~2663
- 12 Santos-Rosa H, Schnelder R, Bradley E, *et al.* Methylation of histone H3K4 mediates association of the Isw1p ATPase with chromatin. *Molecular Cell*, 2003, **12** (5): 1325~1332
- 13 Lachner M, O'Carroll D, Rea S, *et al.* Methylation of histone H3 lysine 9 creates a binding site for HP1 proteins. *Nature*, 2001, **410** (6824): 116~120
- 14 Czermin B, Schotta G, Hülsmann B B, *et al.* Physical and functional association of SU (VAR)3-9 and HDAC1 in *Drosophila*. *EMBO Reports*, 2001, **2** (10): 915~919
- 15 Jones D O, Cowell I G, Singh P B. Mammalian chromodomain proteins: their role in genome organisation and expression. *Bioessays*, 2000, **22** (2): 124~137
- 16 enuwein T, Allis C D. Translating the histone code. *Science*, 2001, **293** (5532): 1074~1080
- 17 Ryan R F, Schultz D C, Ayyanathan K, *et al.* KAP-1 corepressor protein interacts and co-localises with heterochromatic and euchromatic HP1 proteins: a potential role for Krüppel-associated box-zinc finger proteins in heterochromatin-mediated gene silencing. *Mol Cell Biol*, 1999, **19**(6): 4366~4378
- 18 Brown K E, Guest S S, Smale S T, *et al.* Association of transcriptionally silent genes with Ikaros complexes at centromeric heterochromatin. *Cell*, 1997, **91** (6): 845~854
- 19 Huyen Y, Zgheib O, Ditullio R A Jr, *et al.* Methylated lysine 79 of histone H3 targets 53BP1 to DNA double-strand breaks. *Nature*, 2004, **432** (7015): 406~411
- 20 Sanders S L, Portoso M, Mata J, *et al.* Methylation of histone H4 lysine 20 controls recruitment of Crb2 to sites of DNA damage. *Cell*, 2004, **119** (5): 603~614
- 21 Tamaru H, Selker E U. A histone H3 methyltransferase controls DNA methylation in *Neurospora crassa*. *Nature*, 2001, **414**(6861): 277~283
- 22 Bachman K E, Rountree M R, Baylin S B. Dnmt3a and Dnmt3b are transcriptional repressors that exhibit unique localization properties to heterochromatin. *J Biol Chem*, 2001, **276** (34): 32282~32287
- 23 Kim K C, Geng L, Huang S. Inactivation of a histone methyltransferase by mutations in human cancers. *Cancer Research*, 2003, **63** (22): 7619~7623
- 24 Balint B L, Gabor P, Nagy L. Genome-wide localization of histone 4 arginine 3 methylation in a differentiation primed myeloid leukemia cell line. *Immunobiology*, 2005, **210** (2~4): 141~152
- 25 Hamamoto R, Furukawa Y, Morita M, *et al.* SMYD3 encodes a histone methyltransferase involved in the proliferation of cancer cell. *Nat Cell Biol*, 2004, **6** (8): 731~740
- 26 Varambally S, Dhanasekaran S M, Zhou M, *et al.* The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature*, 2002, **419** (6907): 624~629
- 27 Kleer C G, Cao Q, Varambally S, *et al.* EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(20): 11606~11611
- 28 Seligson D B, Horvath S, Shi T. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence. *Nature*, 2005, **435** (7046): 1262~1266

Advance in The Studies on Histone Methylation

TIAN Xiao-Qing, FANG Jing-Yuan*

(Shanghai Institute of Digestive Diseases, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China)

Abstract Histone methylation is one of the epigenetic modifications. Histone methylation influences constitutive heterochromatin, genomic imprinting, inactivation of X-chromosome and gene transcription regulation. Abnormality of histone methylation is associated with several carcinomas. The discovery of enzymes that reverse histone methylation challenges the current understanding that histone methylation is a stable epigenetic marker and provides a novel way to study histone modifications.

Key words histone methylation, histone methyltransferase, histone demethylase, gene expression regulation

*Corresponding author . Tel: 86-21-63200874, E-mail: jingyuanfang@yahoo.com

Received: November 23, 2005 Accepted: December 29, 2005