

## DNA 甲基化及其生物学功能概要

### 一、表观遗传学

真核生物基因表达受多种机制、多层面的综合调控。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，并可遗传现象，称为表观遗传现象。表观遗传学是调控机体基因表达的最重要途径之一。

表观遗传学的调节机制主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 作用等多种形式，其中，DNA 甲基化是目前研究的最多、最清楚的表观遗传修饰方式。

### 二、甲基化的概念及甲基转移酶

DNA 甲基化是指在甲基转移酶的催化下，DNA 的 CG 二核苷酸中的胞嘧啶被选择性的添加甲基，形成 5-甲基胞嘧啶，常见于基因的 5'-CG-3'序列。

DNA 甲基化的位置主要集中在基因 5'端的非编码区，DNA 高度甲基化首先会影响 DNA 结构，进而阻遏基因转录，引起基因沉默。

人体内，DNA 甲基转移酶主要有四种：DNMT1、DNMT3A、DNMT3B 和 DNMT3L。在 DNA 复制完成后，DNMT1 是催化甲基转移至新合成的 DNA 链上，这一现象称为维持甲基化；DNMT3A 和 DNMT3B 负责催化核酸链上新的甲基化位点发生反应，成为形成甲基化；DNMT3L 不具有甲基转移酶活性，其主要作用是调节其他甲基转移酶的活性。

真核细胞内甲基化状态有 3 种：持续的低甲基化状态（如持家基因的甲基化）、诱导的去甲基化状态（如一些发育阶段特异性基因的修饰）和高度甲基化状态（如人类女性细胞内缢缩-失活的 X 染色体的甲基化）。

### 三、CpG 岛的概念、特征及功能

某些区域 CpG 序列的密度比平均密度高 10~20 倍，GC 含量大于 50%，长度大于 200bp 的区域，称为 CpG 岛。

正常细胞中，CpG 二核苷酸在人类基因组中占 10%，包括散 CpG 和 CpG 岛。其中，70-90% 的散在 CpG 呈高甲基化状态，而大部分 CpG 岛中的 CpG 呈低甲基化状态。CpG 岛主要位于结构基因的启动子和第一外显子区域，约有 60% 以上基因的启动子含有 CpG 岛。

人类基因组序列草图分析结果表明，人类基因组 CpG 岛约为 28890 个，大部分染色体每 1Mb 就有 5-15 个 CpG 岛，平均值为每 Mb 含 10.5 个 CpG 岛，CpG 岛的数目与基因密度有良好的对应关系。

CpG 岛通过甲基化与去甲基化，从而调控下游基因的表达。

### 四、DNA 甲基化的生物学功能

#### 1. DNA 甲基化与遗传物质的稳定性

研究证明，细菌 DNA 复制起始与 DNA 甲基化及 DNA 与细菌质膜的相互作用有关，DNA 甲基化作为一种标签决定了复制起始点，控制了复制起始，使得 DNA 复制与细胞分裂保持一致；

DNA 错配修复是细胞增殖过程中纠正 DNA 复制错误的重要手段。复制后双链 DNA 在短期内（数分钟）保持半甲基化状态，错配修复系统从而能够区分旧链与新链，为新链中掺入的

错误碱基提供了分子标记。

## 2. DNA 甲基化与基因表达调控

DNA 甲基化为非编码区（如内含子等）的长期沉默提供了一种有效的抑制机制。基因启动区域内 CpG 位点的甲基化通过三种方式影响基因转录活性：DNA 序列甲基化直接阻碍转录因子的结合；甲基 CpG 结合蛋白结合到甲基化 CpG 位点与其他转录抑制因子相互作用；染色质结构的凝集阻碍了转录因子与其调控序列的结合。

## 3. DNA 甲基化与胚胎发育

在胚胎发育的过程中，基因组范围内的 DNA 甲基化水平会发生剧烈的改变，其中，改变最为剧烈的是配子形成期与早期胚胎发育阶段。错误甲基化模式的建立可能会引起人类疾病，如脆性 X 染色体综合征。

## 4. DNA 甲基化与肿瘤发生

肿瘤中普遍存在 DNA 甲基化状态的改变，其特点是总体甲基化水平的降低与局部甲基化水平的升高。在肿瘤细胞中，癌基因处于低甲基化状态而被激活，抑癌基因处于高甲基化状态而被抑制。

来源：基准医疗