

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00650

组蛋白赖氨酸甲基化修饰与先天性心脏病研究进展

盛伟^{1,2}, 马端¹

1. 复旦大学上海医学院分子医学教育部重点实验室, 复旦大学出生缺陷研究中心, 上海 200053;
2. 安徽科技学院生命科学院, 凤阳 200032

摘要: 组蛋白修饰是表观遗传调控的一个重要组成部分, 它通过改变染色质的结构以及与其他调控蛋白相互作用, 调节真核基因的表达。组蛋白修饰异常可能导致多种疾病的发生, 同时, 组蛋白修饰的可逆性为疾病的治疗提供了新的思路。文章主要对组蛋白赖氨酸甲基化修饰与先天性心脏病发生的有关机制进行了综述, 以期能够为从事该领域研究的科研人员提供有价值的参考。

关键词: 表观遗传调控; 组蛋白甲基化; 先天性心脏病

Research progress in modification of histone lysine methylation and congenital heart defect

SHENG Wei^{1,2}, MA Duan¹

1. Key Laboratory of Molecular Medicine, Ministry of Education, Shanghai Medical College, Fudan University, Birth Defects Research Center, Fudan University, Shanghai 200053, China;
2. College of Life Science, Anhui Science and Technology University, Fengyang 200032, China

Abstract: Histone modification is an important component of epigenetic regulation, which can regulate eukaryotic gene expression by changing the structure of chromatin and interacting with other regulatory proteins. Abnormal histone modifications may lead to a variety of diseases, while the reversibility of histone modification provides a new way of thinking for treatment of these diseases. In this paper, we discussed the mechanism of histone lysine methylation related to congenital heart defect in order to provide a useful reference for researchers working in this area.

Keywords: epigenetic regulation; histone methylation; congenital heart defect

表观遗传(Epigenetics)是指 DNA 序列不发生变化, 但基因表达却发生了可遗传的改变。这种改变是细胞内除了遗传信息以外的其他可遗传物质发生的改变, 且这种改变在发育和细胞增殖过程中能稳定遗传, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 调控等几个方面。其中组蛋白修饰是表观遗传调控的重要组成部分, 包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、SUMO 化和 ADP 核

糖基化等, 这类修饰可以通过改变染色质的结构以及与其他调控蛋白相互作用, 调节真核基因的表达。在组蛋白修饰中, 研究较早和较详细的是组蛋白乙酰化。近年来, 对组蛋白甲基化修饰的研究也获得了较快进展。多年研究已经证实, 先天性心脏病是由遗传因素和环境因素相互作用而引起的多基因异常的疾病, 其中遗传因素是主要因素, 从表观遗传方面研究先天性心脏病的发生机制, 为先天性

收稿日期: 2009-10-28; 修回日期: 2010-01-12

基金项目: 国家重点基础研究发展规划(973 计划)项目(编号: 2009CB941704)资助

作者简介: 盛伟(1974-), 男, 讲师, 在读博士研究生, 研究方向: 表观遗传学。E-mail: sheng4616@hotmail.com.

通讯作者: 马端(1963-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子遗传和表观遗传。Tel: 021-54237631; E-mail: duanma@shmu.edu.cn

心脏病的预防和治疗提供了一种新科学依据。本文将介绍组蛋白赖氨酸甲基化修饰与先天性心脏病发生机制的最新研究进展。

1 组蛋白修饰的分子基础

组蛋白有5种类型,包括H1、H2A、H2B、H3和H4,与双螺旋DNA组成真核细胞染色质的基本结构单位——核小体,其中各两分子H2A、H2B、H3和H4组成核小体的核心八聚体,H1组蛋白存在于两个相邻核小体间的连接区^[1]。核心组蛋白的C端富含疏水性氨基酸残基,而N末端富含碱性氨基酸残基并伸出核心组蛋白八聚体的表面,与邻近的核小体相互作用。组蛋白的共价修饰通常发生于组蛋白的N端尾部,在基因的转录调控中发挥着重要作用。一方面它们能够改变染色质的结构状态而影响转录;另一方面,它们也可作为某些转录因子的识别位点和结合平台,从而募集基因转录的调控因子^[2]。组蛋白不仅可以和双螺旋DNA组装成核小体,其末端的各种共价修饰还构成了独特的组蛋白密码。多种组蛋白修饰协同作用调节基因表达,构成了细胞基因特异性表达的重要基础。

2 组蛋白赖氨酸甲基化修饰

2.1 组蛋白赖氨酸甲基化修饰位点

组蛋白赖氨酸甲基化主要发生在组蛋白H3和H4上。目前研究较多的有6个位点,其中有5个存在于H3组蛋白,它们分别位于N末端(H3K4、H3K9、H3K27和H3K36)和球状区域中(H3K79),另一个位于H4组蛋白赖氨酸N末端的K20。这些位点的甲基化修饰由不同的特异性组蛋白赖氨酸甲基转移酶(Histone lysine methyltransferases, HKMTs)催化完成。即使是同一位点,发生甲基化的状态也可能不同,如赖氨酸的氨基侧链可能发生单甲基化、二甲基化和三甲基化。不同甲基化组蛋白修饰位点的不同修饰状态,对基因的表达调控产生的调节效果不同并相互影响,如H3K4、H3K36和H3K79激活转录,而H3K9、H3K27和H4K20抑制转录^[3]。

2.2 组蛋白赖氨酸甲基化修饰相关的酶类

组蛋白赖氨酸甲基化修饰是由组蛋白赖氨酸甲

基转移酶和组蛋白去甲基化酶(Histone demethylases)两大酶类所催化。组蛋白赖氨酸甲基转移酶(HKMTs)能够特异地使组蛋白赖氨酸发生甲基化修饰,并可能使修饰位点出现不同的甲基化状态,如单甲基化(me1)、双甲基化(me2)和三甲基化(me3)。SUV39蛋白是第一个被发现的组蛋白甲基转移酶,其催化部位是一个高度保守的SET结构域,同时在该区域的两侧还富含确保酶催化活性的半胱氨酸序列(PRE-SET和POST-SET)^[4]。根据与人SET结构域的相似性以及酵母SET结构域的关系,可将HKMTs分为以下几个大类: SUV39家族、SET1家族、SET2家族、RIZ家族和DOT1家族。SUV39家族包括4个成员: SUV39H1、SUV39H2、G9A和ESET,它们都可以特异性地使H3K9甲基化。G9A除了可以甲基化H3K9,还可以甲基化H3K27。SET1家族的甲基化位点是H3K4,SET2只能够甲基化组蛋白H3,其结构特征是在SET结构域之后通常跟着一个POST-SET结构域,前面往往还有一个AWS结构域。RIZ家族在C端带有很多锌指结构,通常能够使H3K9发生甲基化。DOT1家族没有SET结构域,它甲基化的对象不是N端尾巴上的赖氨酸,而是H3组蛋白核心结构里的K79^[5]。

组蛋白去甲基化酶能够催化组蛋白赖氨酸发生去甲基化反应。目前发现的组蛋白去甲基化酶有两类: LSD1和JHDM^[6]。首先发现的组蛋白去甲基化酶是赖氨酸特异性去甲基酶1(Lysine-specific demethylase 1, LSD1),它是一种氨基酸氧化酶,能够移去H3K4上的甲基,抑制基因表达。LSD1的去甲基功能有一定的选择性,它能够移去H3K4me2和H3K4me1上的甲基,但不能移去H3-K4me3上的甲基^[7]。JHDM是另外一类含JmjC结构域的组蛋白去甲基化酶,它能够特异性地移去组蛋白上的甲基。JHDM蛋白现有3个亚家族: JHDM1、JHDM2和JHDM3。JHDM1能去除H3K36me2和H3K36me1上的甲基; JHDM2能特异性地去除组蛋白H3K9me2和H3K9me1上的甲基; JHDM3(也称为JMJD2)能够移去H3K9me3、H3K9me2、H3K36me3和H3K36me2上的甲基。现在又发现JARID能够清除H3K4me3和H3K4me2上的甲基, JMJD3和UTX能够特异性地去除H3K27上的甲基^[8]。

3 组蛋白赖氨酸甲基化修饰与先天性心脏病

先天性心脏病(Congenital heart disease, CHD)是新生儿先天缺陷中最为常见的疾病之一, 它是由于心脏、血管在胚胎发育过程中发生障碍并导致心脏、血管在形态、结构、功能和代谢上出现了异常。据统计显示, 先天性心脏病已经成为出生缺陷发生的第一位原因, 并成为围产儿死亡和儿童死亡的主要原因。先天性心脏病的病因目前还不能完全被阐明, 但多数学者认为, 除了少数先天性心脏病是单基因突变和染色体畸变引起的, 大多数先天性心脏病属于多基因遗传病, 是由遗传因素和环境因素相互作用引起的。研究表明, 组蛋白赖氨酸甲基化修饰作为表观遗传调控的组成部分, 参与了心脏和血管的发育, 但其修饰异常也是先天性心脏病的病因之一。

3.1 H3K4 甲基化修饰与先天性心脏病

H3K4 甲基化修饰与基因激活有关。H3K4 甲基化能够特异地减弱 H3K9 的甲基化, 从而阻止异染色质的形成。不同的甲基化修饰状态具有不同的生物学效应: 二甲基化的 H3K4 可能作为一种转录许可信号, 而三甲基化的 H3K4 与转录激活有关, 完全激活的启动子富含三甲基化的 H3K4, 基础转录的只有二甲基化 H3K4^[9]。

SmyD1: SmyD1 蛋白^[10]是一种组蛋白甲基转移酶, 它包括 SmyD1a 和 SmyD1b 两种, 是由同一个基因 *SmyD1* 编码, 该蛋白含有 SET 结构域, 能够使 H3K4 发生甲基化, 在心肌细胞的分化、发育和功能的发挥中起重要的作用; 该蛋白发生异常, 将会导致胚胎心肌细胞发育失调, 严重时会导致胚胎死亡。

T-box: *Tbx1*^[11]是 *T-box* 基因家族成员, 在胚胎心脏发育过程中起重要调控作用。它通过 T-box 盒与 H3K4 甲基转移酶和 H3K27 去甲基转移酶相互作用, 通过表观遗传模式调控相关基因的表达。*Tbx1* 基因的突变能够导致 DiGeorge 综合征的发生, 使患者出现先天性心脏病, 如 B 型主动脉弓中断、总动脉干和伴有肺动脉瓣缺失的法洛四联症等。此外, 在 *T-box* 基因家族中, *Tbx5*^[12]是另外一种通过与 H3K4 甲基转移酶和 H3K27 去甲基转移酶相互作用来调控

基因表达的转录因子, 该基因的突变往往也导致先天性心脏病的发生。

DPF3^[13]: DPF3 是一种进化上高度保守的 d4 蛋白家族成员, 其 C 端有两个 PHD 锌指结构域, 在人和鼠细胞中有两种剪接变体, DPF3a 和 DPF3b。在胚胎发育过程中, DPF3 在心脏和体节细胞中均有表达, 是一种非常重要的表观调控因子, 它能通过其 PHD 锌指结构域与 H3K4me1/2 相互作用, 使染色质结构发生重塑而达到调控基因的目的。*DPF3* 突变或缺失会导致心脏发育失衡, 出现室间隔缺损 (VSD) 等心脏疾患。

ET-1: ET-1 基因(*edn1*)^[14]作为一种新的依赖于醛固酮诱导的基因, 编码的蛋白 ET-1 (Endothelin-1) 是内皮素, 在肾脏钠离子转运和心脑血管生理功能中起重要的调控作用。经醛固酮诱导处理后, *edn1* 启动子区的 H3K4 发生二甲基化修饰, 并通过募集盐皮质激素受体(MR) 和糖皮质激素受体(GR)共同调控 *edn1* 基因的表达。*edn1* 突变或缺失可导致心血管发育畸形, 出现室间隔缺损(VSD)等心脏疾病。

BCOR: Fan 等^[15]研究发现, BCOR(BCL-6 co-repressor)通过与 BCL-6 相互作用抑制基因的转录, BCOR 突变能够使 *Ap-2a* 基因异常激活, 而该基因是影响骨髓间充质干细胞分化的关键因子。他们还指出, BCOR 是通过募集去甲基化酶 JHDM1B, 使染色质上的 H3K4me3 和 H3K36me2 发生去甲基化反应, 使基因的转录受到抑制; BCOR 的突变则不能募集去甲基化酶 JHDM1B 到染色质上发挥作用, 从而引起 H3K4 和 H3K36 甲基化水平升高。组蛋白甲基化异常能够阻止了 BCL-6 结合到 *Ap-2a* 基因的启动子区, 使基因发生异常激活, 导致 OFCD(oculo-facio-cardio-dental)综合征的发生, 使患者发生具有先天性心脏病、极长根犬齿、先天性白内障和、颅面畸形和先天性心脏病等疾病症状。

3.2 H3K9 甲基化修饰与先天性心脏病

H3K9 甲基化修饰与基因的失活相关。H3K9 的单甲基化和二甲基化特异地存在于沉默的常染色质区域内, 而三甲基化的 H3K9 则富集于着丝粒周围的异染色质区。G9A 负责所有的 H3K9 二甲基化和沉默常染色质区一定量的单甲基化, SUV39H1 和 SUV39H2 则可以特异地使着丝粒周围的异染色质

区的 H3K9 发生三甲基化^[16]。

EHMT1^[17]: 常染色质组蛋白 N 甲基转移酶 1 (EHMT1)是位于人 9 号染色体上的基因, 其编码的蛋白 Eu-HMTase1 是一种存在于常染色质区域内甲基转移酶, 能够特异地使 H3K9 发生甲基化修饰, 从而抑制相关基因的活性。EHMT1 基因突变或缺失是导致 9qSTDS 综合征的主要原因, 患者出现房间隔缺损(ASD)和室间隔缺损(VSD)^[18]。

Blimp-1/PRDM^[19]: Blimp-1/PRDM 是一种与转录抑制有关的调控蛋白, N 末端含 PR/SET 结构域, C 末端具有 5 个 C2H2 锌指结构, 能够调控 DNA 结合、核输入和募集组蛋白修饰酶, 在胚胎的发育和分化中起着重要的作用。Blimp-1/PRDM 募集的组蛋白修饰酶能够使 H3K4 发生二甲基化, 使 H3K27 三甲基化水平升高, 结果导致相关基因发生沉默, 从而调控胚胎的发育。Blimp-1/PRDM1 缺失的胚胎在发育中会出现明显的心脏缺陷, 包括室间隔缺损(VSD)和永存动脉干(PTA)。

Jarid2: Jarid2 基因编码的蛋白 JARID2 又称为 JMJ, 它属于 JARID1 蛋白家族, 具有 Arid/Bright 结构域和 JmjC/N 结构域, 能够同时催化 H3K9 和 H3K36 的去甲基化反应, 调控基因的表达。Lee 等^[20]研究表明, Jarid2 基因在胚胎发育过程中起重要的调控作用, Jarid2 基因缺失小鼠因为心脏发育异常, 如室间隔缺损、心室致密化不全、右心室双出口和扩张型心肌病而死亡。Cloos 等^[21]研究发现, 在分子水平上, JARID2 能够抑制心肌细胞增殖, 同时通过与转录因子 Nkx2.5 和 GATA4 相互作用抑制心钠素 (ANF)的表达。Jarid2 基因突变或缺失可使 H3K9 和 H3K36 甲基化水平升高, 导致胚胎发育中相关基因表达失控, 从而引起房间隔缺损(ASD)或室间隔缺损(VSD)等心脏缺陷的发生。

3.3 H3K27 甲基化修饰与先天性心脏病

PcG 蛋白(Polycomb group proteins, PcG)在早期胚胎发育过程中发挥重要作用。PcG 蛋白通常组成 Polycomb 抑制型复合物(Polycomb repressive-complex, PRC), 如 PRC1 和 PRC2。PRC1 主要由 BMI1、Ring1A 和 Ring1B 组成, PRC2 则包括 Eed、Suz2 和 Ezh2。PRC2 能催化 H3K27 发生三甲基化, 并且 PRC2 介导的转录抑制依赖于该酶活性。PRC1

则通过结合甲基化的 H3K27, 导致染色质形成紧密结构来阻止转录的发生。PRC1 和 PRC2 通常协同抑制靶基因, 但它们的靶基因又不尽相同。PcG 蛋白突变可引起基因沉默调控失控, 从而影响胚胎心脑血管发育, 引发房间隔缺损(ASD)或室间隔缺损(VSD)等病症^[22]。Weston 等^[23]指出, PRC1 的核心组分是 Rae28 蛋白, PRC1 则通过 Rae28 结合 H3K27me3, 使染色质形成紧密结构来阻止转录的发生。Rae28 基因突变或缺失的小鼠往往具有胸骨缺损、骨骼发育异常和心脏发育不全等特征。

Jepsen 等^[24]研究发现, SMRT (核受体辅助抑制因子)在胚胎心脏发育和巨噬细胞分化过程中起重要的调控作用。SMRT 和 FOXP1 蛋白能够被募集到 p21 启动子区, 两者通过相互作用抑制心肌发育过程中的关键基因 p21 表达。SMR 蛋白抑制该基因表达的机制是通过抑制去甲基化酶 JMJD3 的表达, 使 p21 启动子区的 H3K27 处于三甲基化状态。SMRT 编码基因的突变或缺失将引起基因调控紊乱, 引起心脏发育异常, 使患者出现心室发育不良和室间隔缺损^[25]。

3.4 H3K36 甲基化修饰与先天性心脏病

H3K36 甲基化的功能与基因激活有关。H3K36 不同的甲基化形式在生物体内具有不同的空间分布。已有研究证实, H3K36 的二甲基化和三甲基化主要分布于活性转录基因的 3'端。作为活性基因的重要标志, H3K36 的二甲基化和三甲基化在转录终止阶段扮演了重要角色^[26]。Krogan 等^[27]指出, 在 *S. cerevisiae* 中, Set2 催化 H3K36 的甲基化, Set2 和 Set1 相似, 都与延伸阶段的 RNA 多聚酶 相关, 但与 Set1 区别在于前者与 RNA 多聚酶 相互作用贯穿于转录基因的主要部分。Nimura 等^[28]发现, 人染色体 4p16.3 的缺失能够引起 WHS 综合征, 患有该综合征的病人往往具有先天性心脏缺陷, 包括 ASD 和 VSD。

WHSC1 (Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1) 是一种由 WHS 综合征相关区域基因编码的蛋白, 该蛋白含有 AWS-SET-PostSET 结构域, 与酵母 H3K36 特异的甲基转移酶 Set2 同源, 具有甲基转移酶的活性, 能够使 H3K36 发生单、双和三甲基化。该酶能够特异性的使 H3K36 发生三甲基化, 通过与其他转录因子(如 Nkx2.5)相互作用调控相关基因的

表达。这种蛋白在所有的 WHS 综合征中都表现为缺失状态。

3.5 H3K79 甲基化修饰与先天性心脏病

H3K79 的甲基化修饰与基因激活和 DNA 修复有关。Dot1 是一种进化上高度保守的组蛋白甲基转移酶, 这种酶不含 SET 结构域, 能够特异地使 H3K79 发生不同程度的甲基化。与其他组蛋白赖氨酸的甲基化相比, H3K79 不同程度的甲基化功能尚不清楚。Frederiks 等^[29]认为, H3K79 甲基化的不同状态可以通过泛素化的 H2B 与 Dot1 相互作用来调节。Barry 等^[30]发现, 在 *Dot1* 缺失的胚胎干细胞中, H3K79 几乎没有发生甲基化, 同时 H3K9me2 和 H4K20me3 水平降低, 但是细胞的增殖生长并没有受到影响。只有当细胞发生分化后, *Dot1* 缺失才影响胚胎的生长发育, 导致多种发育异常, 包括心脏发育畸形。

Illi 等^[31]研究了血流剪切应力(LSS)对小鼠胚胎心血管发育的影响, 发现 H3K79 甲基化在 60 分钟内水平达到最高, 表明 H3K79 甲基化修饰是血流剪切应力(LSS)影响心血管发育的分子基础之一。

3.6 H4K20 甲基化修饰与先天性心脏病

H4K20 能够被单甲基化、双甲基化和三甲基化。PR-Set7 只能够使 H4K20 发生单甲基化, 该位点的双甲基化或三甲基化则是由另外两种甲基转移酶 SUV4-20h1 和 SUV4-20h2 所催化。研究表明, H4K20 的甲基化虽然与基因的转录沉默有关, 但是 H4K20me3 并不直接调控基因的表达, 而是在 DNA 损伤的调控中起着至关重要的作用^[32]。Brow 等^[33]发现, NSD1 是一种含有 SET 结构域的蛋白, 具有特异的 H4K20 和 H3K36 甲基转移酶活性。NSD1 的突变或缺失是引起 Sotos 综合征的主要因素。在 Sotos 综合征中, 先天性心脏病的发生率为 24%, 通常为房间隔缺损(ASD)、室间隔缺损(VSD)和动脉导管未闭(PDA)^[34]。

4 展望

组蛋白修饰是表观遗传调控的重要内容, 它不仅表现为直接调控基因的表达, 而且由于与 DNA 的密切接触, 通过对 DNA 的修饰而影响相关基因的活动性。但是, 单一组蛋白的修饰往往不能独立地发挥

作用, 而是通过多种组蛋白修饰的协同作用来共同决定基因组中基因是否表达; 然而, 迄今为止, 关于组蛋白修饰的机制, 特别是组蛋白修饰间调节的具体的机制还不太清楚, 因此, 组蛋白赖氨酸甲基化修饰异常虽然与先天性心脏病的有关, 但要从分子水平来阐明两者之间的关系尚需进一步的研究。同时, 先天性心脏病的病因除了遗传因素外, 还有外界环境因素的影响, 这样就更增加了疾病诊断和治疗的复杂性, 组蛋白赖氨酸甲基化修饰, 为探索先天性心脏病的发病机制和针对性预防提供了新的思路。

参考文献(References):

- [1] Kaminsky ZA, Tang T, Wang S-C, Ptak C, Oh GHT, Wong AHC, Feldcamp LA, Virtanen C, Halfvarson J, Tysk C, McRae AF, Visscher PM, Montgomery GW, Gottesman II, Martin NG, Petronis A. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*, 2009, 41(2): 240–245.
- [2] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007, 128(4): 693–705.
- [3] Sims III RJ, Nishioka K, Reinberg D. Histone lysine methylation: a signature for chromatin function. *Trends Genet*, 2003, 19(11): 629–638.
- [4] Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, Strahl BD, Sun ZW, Schmid M, Opravil S, Mechtler K, Ponting CP, Allis CD, Jenuwein T. Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature*, 2000, 406(6796): 593–599.
- [5] Van Leeuwen F, Gafken PR, Gottschling DE. Dot1p modulates silencing in yeast by methylation of the nucleosome core. *Cell*, 2002, 109(6): 745–756.
- [6] Shi Y, Whetstone JR. Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases. *Mol Cell*, 2007, 25(1): 1–14.
- [7] Klose RJ, Zhang Y. Regulation of histone methylation by demethylimination and demethylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(4): 307–318.
- [8] Swigut T, Wysocka J. H3K27 demethylases, at long last. *Cell*, 2007, 131(1): 29–32.
- [9] Larabee RN, Krogan NJ, Xiao T, Shibata Y, Hughes TR, Greenblatt JF, Strahl BD. BUR kinase selectively regulates H3-K4 trimethylation and H2B ubiquitylation through recruitment of the PAF elongation complex. *Curr Biol*, 2005, 15(16): 1487–1493.
- [10] Tan XG, Rotllan J, Li HQ, DeDeyne P, Du SJ. SmyD1, a histone methyltransferase, is required for myofibril organization and muscle contraction in zebrafish embryos.

- Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 8(103): 2713–2718.
- [11] Fulcoli FG, Huynh T, Scambler PJ, Baldini A. Tbx1 regulates the BMP-Smad1 pathway in a transcription independent manner. *PLoS ONE*, 2009, 4(6): 1371–1384.
- [12] Miller SA, Huang AC, Miazgowicz MM, Brassil MM, Weinmann AS. Coordinated but physically separable interaction with H3K27-demethylase and H3K4-methyltransferase activities are required for T-box protein-mediated activation of developmental gene expression. *Genes Dev*, 2008, 22(21): 2980–2993.
- [13] Lange M, Kaynak B, Forster UB, Tönjes M, Fischer JJ, Grimm C, Schlesinger J, Just S, Dunkel I, Krueger T, Mebus S, Lehrach H, Lurz R, Gobom J, Rottbauer W, Abdelilah-Seyfried S, Sperling S. Regulation of muscle development by DPF3, a novel histone acetylation and methylation reader of the BAFchromatin remodeling complex. *Genes Dev*, 2008, 22(17): 2370–2384.
- [14] Stow LR, Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, Rudin A, Cain BD, Wingo CS. Aldosterone modulates steroid receptor binding to the endothelin-1 gene (Edn 1). *J Biol Chem*, 2009, 284(44): 1–20.
- [15] Fan ZP, Yamaza T, Lee JS. BCOR regulates mesenchymal stem cell function by epigenetic mechanisms. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(8): 1002–1010.
- [16] Nakayama J, Rice JC, Strahl BD, Allis CD, Grewal SI. Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science*, 2001, 292(5514): 110–113.
- [17] Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet Part C (Seminars Med Genet)*, 2007, 145(4): 383–392.
- [18] Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J. Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Human Genet*, 2006, 79(2): 370–378.
- [19] Bikoff EK, Morgan MA, Robertson EJ. An expanding job description for Blimp-1/PRDM1. *Genet Dev*, 2009, 19(4): 1–7.
- [20] Lee Y, Song AJ, Baker R, Micales B, Jumonji, a nuclear protein that is necessary for normal heart development. *Circ Res*, 2000, 86(9): 932–938.
- [21] Cloos PA, Christensen J, Agger K, Helin K. Erasing the methyl mark: histone demethylases at the center of cellular differentiation and disease. *Genes Dev*, 2008, 22(9): 1115–1140.
- [22] Bracken AP, Dietrich N, Pasini D, Hansen KH, Helin K. Genome-wide mapping of Polycomb target genes unravels their roles in cell fate transitions. *Genes Dev*, 2006, 20(9): 1123–1136.
- [23] Weston AD, Ozolins TRS, Brown NA. Thoracic skeletal defects and cardiac malformations: A common epigenetic link? *Birth Defects Res (Part C)*, 2006, 78(4): 354–370.
- [24] Jepsen K, Gleiberman AS, Shi C, Simon DI, Rosenfeld MG. Cooperative regulation in development by SMRT and FOXPI. *Genes Dev*, 2008, 22(6): 740–745.
- [25] Jepsen K, Solum D, Zhou TY, McEvelly RJ, Kim H-J, Glass CK, Hermanson O, Rosenfeld MG. SMRT-mediated repression of an H3K27 demethylase in progression from neural stem cell to neuron. *Nature*, 2007, 450(期): 415–420.
- [26] Bannister AJ, Schneider R, Myers FA, Thorne AW, Crane-Robinson C, Kouzarides T. Spatial distribution of di- and tri-methyl lysine 36 of histone H3 at active genes. *J Biol Chem*, 2005, 280(18): 17732–17736.
- [27] Krogan NJ, Kim M, Tong A, Golshani A, Cagney G, Canadien V, Richards DP, Beattie BK, Emili A, Boone C, Shilatifard A, Buratowski S, Greenblatt J. 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.
- [28] Nimura K, Ura K, Shiratori H, Ikawa M, Okabe M, Schwartz RJ, Kaneda Y. A histone H3 lysine 36 trimethyltransferase links Nkx2-5 to Wolf-Hirschhorn syndrome. *Nature*, 2009, 460(7252): 287–292.
- [29] Frederiks F, Tzouros M, Oudgenoeg G. Nonprocessive methylation by Dot1 leads to functional redundancy of histone H3K79 methylation states. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(6): 550–557.
- [30] Barry ER, Krueger W, Jakuba CM. ES Cell cycle progression and differentiation require the action of the histone methyltransferase Dot1L. *Stem Cell*, 2009, 27(7): 1538–1547.
- [31] Illi B, Scopece A, Nanni S, Farsetti S, Morgante L, Biglioli P, Capogrossi MC, Gaetano C. Epigenetic histone modification and cardiovascular lineage programming in mouse embryonic stem cells exposed to laminar shear stress. *Circ Res*, 2005, 3(18): 501–508.
- [32] Lennartsson A, Ekwall K. Histone modification patterns and epigenetic codes. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(9): 863–868.
- [33] Tatton-Brown K, Rahman N. Clinical features of NSD1-positive soto syndrome. *Clin Dysmorphol*, 2004, 13(4): 199–204.
- [34] Rayasam GV, Wendling Q, Angrand PO, Mark M, Niederreither K, Song LY, Lerouge T, Hager GL, Chambon P, Losson R. NSD1 is essential for early post-implantation development and has a catalytically active SET domain. *EMBO J*, 2003, 22(12): 3153–3163.