

DOI: 10.13376/j.cblls/2017140

文章编号: 1004-0374(2017)10-1052-14



韩敬东, 中国科学院上海生命科学研究院计算生物学所所长, 研究员。长期致力于以计算生物学为基础, 理论和生物相结合的生命科学前沿研究。具体包括: (1) 研究生物网络的结构、动态及其功能; (2) 通过表观组学、功能基因组学及整合网络分析, 寻找衰老及干细胞分化相关的关键基因, 并进一步研究分子及功能作用机制; (3) 探求遗传基因网络中内在的安全稳定机制。先后主持参与国家自然科学基金委、科技部、中科院、上海市等各级科研项目 18 项, 发表研究论文 80 余篇, 参编著作 4 部, 取得发明专利 2 项。2005 年入选中科院“百人计划”; 2006 年获国家自然科学基金委员会“杰出青年”; 2009 年“百人计划”终期评估优秀, 2011 年被评为“上海市学术带头人”; 2014 年入选国家百千万人才工程, 并获得国家“有突出贡献中青年专家”荣誉称号; 2015 年荣获上海市领军人才称号, 并入选中国科学院特聘研究员。

## 衰老过程中的表观遗传调控

豆晓阳<sup>1,2#</sup>, 玄鸿文<sup>1,2#</sup>, 穆永林<sup>1,2</sup>, 韩敬东<sup>1\*</sup>

(1 中国科学院-马普学会计算生物学伙伴研究所, 遗传与发育协同创新中心, 分子细胞卓越创新中心, 计算生物学重点实验室, 上海 200031; 2 中国科学院大学, 北京 100049)

**摘要:** 生物体衰老表现为性成熟后生理功能的逐渐衰退, 最终引发疾病和死亡。表观遗传调控的紊乱作为衰老的一个重要特征, 暗示可以通过干预表观遗传调控来延缓衰老并治疗衰老相关疾病。现就衰老过程中的表观遗传调控的最新进展作一综述。

**关键词:** 衰老; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑; 非编码 RNA

**中图分类号:** Q34; R339.38 **文献标志码:** A

## Epigenetic regulation in aging process

DOU Xiao-Yang<sup>1,2#</sup>, XUAN Hong-Wen<sup>1,2#</sup>, MU Yong-Lin<sup>1,2</sup>, HAN Jing-Dong<sup>1\*</sup>

(1 Key Laboratory of Computational Biology, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Collaborative Innovation Center for Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences-Max Planck Partner Institute for Computational Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** Aging is a process with gradual loss of function and ultimately results in disease and death after sexual maturity. Disorder of epigenetic regulation has become an important feature of aging, which implies that we can delay aging and treat aging-related disease through epigenetic perturbations. Here we summarize the recent study on epigenetic regulation during aging.

**Key words:** aging; DNA methylation; histone modification; chromatin remodeling; non-coding RNA

收稿日期: 2017-09-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(31210103916, 91329302, 91519330); 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2015CB964803, 2016YFE0108700)

\*通信作者: E-mail: jdhan@picb.ac.cn

#共同第一作者

衰老是绝大多数生物体都需经历的一种过程, 与个体发育相反, 衰老表现为从有序到无序的过程; 在多细胞生物体内, 衰老表现为细胞和组织的结构与功能的逐渐崩溃和衰退<sup>[1]</sup>。衰老是疾病和死亡的最大风险因素, 如何老而不衰成为当今预防医学的热议话题<sup>[2]</sup>。表观遗传调控的紊乱是衰老的一个重要特征<sup>[3]</sup>, 相对于DNA序列所代表的遗传调控, 绝大部分表观遗传修饰都是可逆的, 因此, 通过对衰老过程中表观遗传变化的研究可以更好地了解如何通过外界手段延缓衰老。

现主要从DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA等方面来阐述衰老过程中的表观遗传学调控机制。

## 1 衰老过程中的表观遗传学

### 1.1 DNA甲基化

DNA甲基化是一种共价化学修饰, 通常发生在CpG 5'位的胞嘧啶上(5mC)。DNA甲基化(5mC)普遍位于CpG含量低的基因间和内含子区域, 以及重复序列的CpG位点上, 其中大部分的重复序列衍生自转座子, 而甲基化阻止了其在基因组中的插入和扩增。相反地, 未甲基化的CpG则位于富集CpG的区域, 即CpG岛(CGI)上, 而这些CpG岛主要位于管家基因和组织特异性基因的启动子区域。近来, 在CpG之外的非对称位点上的DNA甲

基化(非CpG甲基化)也陆续被报道。

目前, 在哺乳动物中共鉴定出4个DNA甲基转移酶, 包括DNMT1、DNMT3A、DNMT3B和DNMT3C; 1个辅因子DNMT3L; 以及3个DNA去甲基化酶, 即 $\alpha$ -酮戊二酸和 $Fe^{2+}$ 依赖的双加氧酶TET1、TET2和TET3。其中DNMT1主要用于维持DNA甲基化; DNMT3A和DNMT3B主要用于DNA甲基化的从头合成, DNMT3C则集中在雄性生殖腺中抑制转座子的活性<sup>[4-5]</sup>; DNMT3L本身不具有催化活性, 但可通过与DNMT3A/B<sup>[6]</sup>或组蛋白去乙酰化酶<sup>[7-8]</sup>结合发挥作用; 而TETs则依次将5-甲基胞嘧啶(5mC)氧化成5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、5-甲酰胞嘧啶(5fC)和5-羧基胞嘧啶(5caC)<sup>[9]</sup>, 最后再通过碱基切除修复(base excision repair, BER)途径用胸腺嘧啶核苷糖苷酶(TDG)切割修饰的残基并用胞嘧啶代替<sup>[10-11]</sup>, 从而介导DNA的主动去甲基化(图1)。

DNA甲基化在基因表达调控、X染色体失活、基因组印迹、维持染色质结构和抑制重复序列方面发挥着重要功能。同时, 越来越多的研究也开始关注DNA甲基化在衰老过程中的变化及调控。

#### 1.1.1 DNA甲基化在衰老过程中的变化

由于部分模式动物中缺少(如酵母<sup>[12]</sup>)或只有有限的(如线虫<sup>[13]</sup>和果蝇<sup>[12]</sup>)DNA甲基化修饰, 因此, 对衰老过程中DNA甲基化变化情况及调控

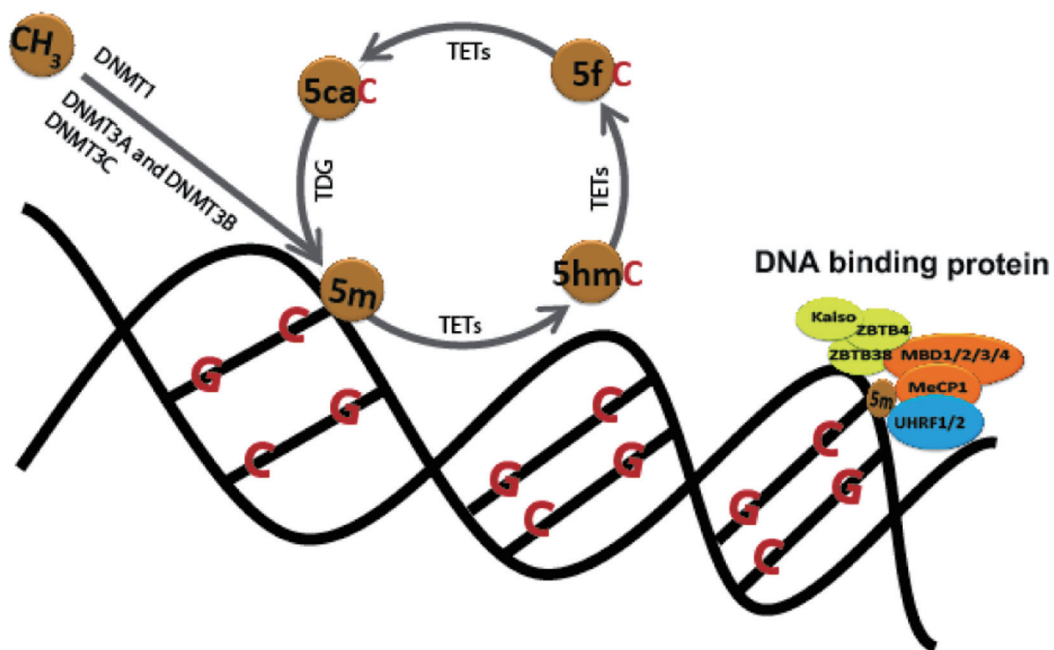


图1 DNA甲基转移酶、DNA去甲基化酶以及DNA甲基化结合蛋白

机制的研究多集中在哺乳动物中。

早期在对单基因甲基化的研究中发现,小鼠 *c-Myc* 基因在脾脏中表现出与衰老相关的低甲基化,但是在肝脏却出现与衰老相关的高甲基化<sup>[14]</sup>。在人类衰老的过程中, *IGF2* 的 P2-4 启动子上的 DNA 甲基化从被沉默的母本等位基因上延伸到了原本未甲基化的等位基因上<sup>[15]</sup>。 *LFA-1 (CD11a/CD8)* 基因的低甲基化会引起其 mRNA 的表达量增加,进而导致由 T 淋巴细胞引起的自身免疫;类似地,年龄依赖的 *LFA-1 (CD11a/CD8)* 上的去甲基化导致其 mRNA 随着年龄增加,可能与衰老过程中的免疫异常有一定的关系<sup>[16]</sup>。

在整个基因组水平上,5mC 在小鼠肝脏中随着年龄逐步降低<sup>[17-18]</sup>。在 CD4<sup>+</sup> T 细胞中,相比于新生儿,百岁老人出现全基因组整体水平的低甲基化,并且这种低甲基化主要发生在 CpG 稀少的基因和组织特异性基因启动子的 CpG 位点上,有 CpG 岛的启动子中 DNA 甲基化水平反而升高了<sup>[19]</sup>。通过分析 283 个人血液、脑、肾和骨骼肌组织中的常染色体上的 26 486 个 CpG 位点上的甲基化状态发现,持家基因启动子上的 CpG 经常出现高甲基化,而组织特异性基因启动子之外的 CpG 位点却呈现出年龄依赖的去甲基化<sup>[20]</sup>。

在肝脏、胸腺和心脏等组织中,重复 DNA 序列呈现年龄依赖的去甲基化。据报道,内源性逆转录病毒的序列通常被广泛的甲基化抑制转座活性,因此,年龄依赖的重复序列或转座区域 DNA 的去甲基化可能导致它们在衰老过程中被活化,从而导致染色质的不稳定。

除了 DNA 胞嘧啶甲基化外,5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)也可以作为稳定的表观遗传标记,而不仅仅是 DNA 去甲基化的中间体,如 DNA 损伤与 TET 介导的 DNA 去甲基化和稳定的 5hmC 产生有关<sup>[21-23]</sup>。小鼠小脑和海马中的 5hmC 呈现出随着年龄增加而增加的趋势,并且随着衰老,被激活的基因上的 5hmC 水平上升,如在已知随着年龄基因表达上升的 *5-Lox* 基因上观察到了随着年龄上升的 5hmC<sup>[24-26]</sup>。然而,这种新的表观修饰的明确功能及作用仍是难以捉摸,需要更多的工作去进一步揭示其与衰老的关系<sup>[27]</sup>。

同时,最近还发现了 DNA 上的其他位点的甲基化修饰,如线虫以及果蝇在腺嘌呤 N6 上的甲基化(6mA)。6mA 呈现出标记和抑制转座子转座的功能<sup>[28-29]</sup>。鉴于转座子在衰老的哺乳动物细胞中会被

激活<sup>[30]</sup>,研究这些新的高等生物表观遗传修饰在衰老过程中的作用将非常有意义。

### 1.1.2 DNA 甲基化相关蛋白在衰老过程中的变化和 功能

虽然果蝇中的 5mC 水平有限<sup>[12]</sup>,但是过表达 *Dnmt2* (果蝇中非冗余的 DNA 甲基转移酶)可以延长果蝇寿命,而 *Dnmt2* 的突变体则表现为寿命缩短<sup>[31]</sup>。

1992 年, Bird<sup>[32]</sup> 发现, *DNMT1* 敲除的老年小鼠表现出与野生型年轻小鼠相似的甲基化模式。2001 年, Yung 等<sup>[33]</sup> 也发现, *Dnmt1* 敲除缓解了小鼠衰老相关的自身免疫现象,这可能是由于 *Dnmt1* 敲除之后导致了甲基胞嘧啶结合蛋白 *Mecp2* 的表达异常,而 *Mecp2* 参与了基因抑制和染色质的失活。在作为长寿模型的侏儒小鼠中, *Dnmt1* 的蛋白水平远低于野生型对照<sup>[34]</sup>。

在老化和永生化 WI-38 细胞中观测到 *DNMT1* 降低和 *DNMT3B* 升高<sup>[35-36]</sup>。 *DNMT1* 和 *DNMT3A* 在人淋巴细胞中高表达,且 *DNMT1* 在中年时下降,随后稳定,而 *DNMT3A* 在衰老过程中稳定下降,但是低表达的 *DNMT3B* 不随年龄而变化<sup>[16]</sup>。小鼠心脏中的 *Dnmt3a* 表达随年龄下降,而脑区的 *Dnmt1* 和 *Dnmt3a* 不仅 mRNA 含量较心脏低,且 *Dnmt3a* 的表达也不随年龄而下降<sup>[37]</sup>。在小鼠海马体中, *Dnmt3a* 的两个转录本 *Dnmt3a1* 和 *Dnmt3a2* 的表达量随着年龄都下降,并且通过上调 *Dnmt3a2* 可以恢复年老小鼠的认知能力,而敲除 *Dnmt3a2* 则损坏了年轻小鼠的记忆形成<sup>[38-39]</sup>。小鼠卵细胞在衰老过程中 *Dnmt1*、*Dnmt3a* 和 *Dnmt3b* 的表达均有下降,这可能与老年雌鼠生育能力的下降相关<sup>[40]</sup>。在一项招募了 8 个欧洲国家的 2 000 多名不同年龄段的男性和女性(35~75 岁)的研究中,从受试者的外周血单核细胞中观察到, *DNMT1* 的表达在年老时开始下降;相比之下,随着年龄的增长, *DNMT3B* 的表达呈线性降低,并且在女性中与年龄的相关性尤为明显<sup>[41]</sup>。这些研究表明,在衰老细胞中甲基转移酶的转录受到抑制,导致了基因组整体上的低甲基化。

*DNMT1* 和 *DNMT3A* 在突触可塑性方面有重要功能<sup>[42]</sup>,在 *Dnmt1*<sup>+/-</sup> 小鼠模型中, DNA 甲基化水平降低,其学习和记忆能力也不如正常小鼠,表明中枢神经系统的认知功能受 *Dnmt1* 活性和基因组甲基化调控<sup>[43]</sup>。 *Dnmt3a* 在小鼠神经系统中的缺失可直接引起寿命缩短<sup>[44]</sup>,并且 *Dnmt3a2* 敲除损坏了年轻小鼠的记忆形成<sup>[38]</sup>。同时, DNA 甲基化的



扰动对人类疾病也有一定的影响, 如 *DNMT3B* 的突变导致 ICF 综合征。*DNMT3A* 是白血病 (AML) 中最常发生突变的基因之一<sup>[45]</sup>, *TET2* 突变则与许多骨髓恶性肿瘤有关<sup>[46-47]</sup>。

虽然 DNA 甲基化酶和甲基化转移酶在调控衰老过程中的 DNA 甲基化方面有着非常重要的作用, 但是它们作用于衰老的方式是通过由其引起的甲基化扰动, 还是与甲基化无关的其他功能, 目前尚不完全清楚。比如 *TET3* 可以作为甲状腺激素受体 (TRs) 相互作用的蛋白, 从而增加细胞对 T3 (thyroid hormone) 的敏感性, 而这种相互作用与 *TET3* 催化活性无关<sup>[48]</sup>。

DNA 甲基化通过招募参与基因抑制的蛋白质或抑制转录因子与 DNA 结合来调节基因表达<sup>[49]</sup>。因此, 除了 DNA 甲基化酶和甲基转移酶对衰老过程中 DNA 甲基化的影响外, DNA 甲基化结合蛋白 (图 1) 在衰老过程中也可能起着至关重要的作用, 如甲基 CpG 结合蛋白 (MeCP) 在 1989 年被鉴定<sup>[50]</sup>, 其突变可导致 Rett 综合征<sup>[51]</sup>。

### 1.1.3 DNA 甲基化作为衰老的生物标志物

尽管到目前为止, 通过精确调控某些 DNA 位点上的甲基化来延长寿命仍然是不可行的, 但是最近的一些对大规模数据的研究与分析发现, 某些位点的 DNA 甲基化可以作为涉及人类疾病, 衰老或与衰老相关疾病的生物标志物, 其特点在于可以通过基因的甲基化状态预测疾病状态或对治疗的反应, 而不考虑其两者是否为因果关系。

通过对大量样本不同组织和细胞类型的 21 369 个 CpG 的甲基化分析发现, 353 个 CpG 可作为时钟 CpG 预测年龄<sup>[52-53]</sup>。另一项研究利用称为弹性网络的惩罚性多变量回归方法, 对多达 45 万个 CpG 标记进行测量, 最后有 71 个甲基化标记在考虑了性别和 BMI 影响后可较为准确地预测年龄, 并且该模型中几乎所有的标记物都位于与老龄化相关的已知功能的基因内或附近, 其中包括阿尔茨海默病、癌症、组织降解、DNA 损伤、氧化应激、肥胖和代谢等。由于这项研究基于血液, 以及作为衰老生物标记的 CpGs 数量较少, 从而增加了本研究的诊断价值<sup>[54]</sup>。

尽管已经确定了 71 个甲基化可以作为衰老的生物标记, 但是尚不清楚这些变化是由不同类型细胞的组成比例变化引起的, 还是由全体细胞中修饰的同步改变引起的, 人们正在模式生物体, 如小鼠中去探索这些时钟 CpG 甲基化。

## 1.2 组蛋白修饰及其在衰老过程中的变化

真核细胞染色质的基本组成单元核小体是由核心组蛋白 (H2A、H2B、H3 和 H4 各 2 个) 和缠绕其上的长 147 bp 的 DNA 组成, 并由 H1 保护, 不同核小体之间由接头 DNA (linker DNA) 所连接。组蛋白修饰主要存在于核心组蛋白上, 这些修饰提供了在 DNA 序列本身外的另一层调控。在生物体衰老过程中, 核心组蛋白的水平逐渐下降<sup>[55]</sup>, 其上的不同修饰也展现出各异的变化。

### 1.2.1 组蛋白乙酰化修饰

早在 1964 年, 组蛋白修饰功能研究的先驱 Vincent Allfrey 与同事提出了组蛋白赖氨酸乙酰化可能具有激活基因表达的功能<sup>[56]</sup>。随着组蛋白乙酰基转移酶、去乙酰化酶和乙酰基结合蛋白的发现及其功能的揭示, 组蛋白乙酰化不仅可以作为激活状态的启动子和增强子的标记, 还广泛参与 DNA 复制<sup>[57]</sup>、修复<sup>[58]</sup>与记忆形成<sup>[59]</sup>等过程。由于组蛋白乙酰化种类繁多, 在多种组蛋白乙酰基转移酶和去乙酰化酶的相互作用下, 不同组织及不同位点的乙酰化修饰在衰老过程中虽多数表现出下降的趋势<sup>[60-66]</sup>, 但也有例外<sup>[61]</sup>。*Sirtuin* 家族蛋白是研究较早的一类去乙酰化酶, 通过对酿酒酵母、秀丽隐杆线虫和果蝇中去乙酰化酶 *Sir2* 及其同源基因的研究发现, 过表达此蛋白可以延长生物体的寿命<sup>[61,67-69]</sup>。在小鼠中的研究也证明了在 7 个 *sirtuin* 蛋白中, 激活或过表达 *Sirt1/6* 能够延缓衰老, 使小鼠长寿<sup>[70-71]</sup>。但值得注意的是, 以上多数研究中并未直接指出组蛋白乙酰化变化在其中的作用。另一方面, 通过小分子化合物抑制特定家族的去乙酰化酶反而可以延长模式动物的寿命<sup>[72-73]</sup>。

伴随着对组蛋白修饰研究的深入, 大量非经典组蛋白赖氨酸乙酰化修饰及其相应功能陆续被揭示, 如丙酰化<sup>[74]</sup>、丁酰化<sup>[74]</sup>、巴豆酰化<sup>[75]</sup>、二羟基异丁酰化<sup>[76]</sup>、 $\beta$ -羟丁酰化<sup>[77]</sup>、琥珀酰化<sup>[78]</sup>以及戊二酰化<sup>[79]</sup>。目前还未有相关工作系统研究这些修饰在衰老过程中所扮演的角色, 期待之后的进展能够加深人们对衰老过程中组蛋白修饰变化的理解。

### 1.2.2 组蛋白甲基化修饰

不同于乙酰化, 组蛋白甲基化对于基因的激活与抑制取决于其修饰位点<sup>[80-81]</sup>。组蛋白 H3 上 4 位的 3 甲基化 (H3K4me3) 在果蝇脑中呈现随衰老下降的趋势<sup>[82]</sup>, 而在人脑中则表现为位点特异的上升或下降<sup>[83]</sup>。线虫中 H3K4me3 并未随衰老发生明显变化<sup>[84]</sup>, 但其甲基转移酶复合体 COMPASS 的缺失

或下调通过影响单不饱和脂肪酸代谢直接导致线虫寿命的延长<sup>[85-86]</sup>。同样地, H3K4me3 去甲基化酶 *rbr-2* 的缺失会缩短寿命, 将其过表达可以延长寿命<sup>[85]</sup>。果蝇 *rbr-2* 同源基因 *lid* 的雄性突变系有较短的寿命<sup>[87]</sup>, 同样作为 H3K4me3 去甲基化酶的 *trx* 的突变则不会影响雄性果蝇的寿命<sup>[88]</sup>, 暗示了不同去甲基化酶的靶点差异。

H3K4me2 作为启动子与增强子的共同标记修饰, 其水平在恒河猴大脑衰老过程中呈现上升趋势<sup>[89]</sup>, 而通过锂离子或 RNA 干扰降低线虫中的 H3K4me1/2 去甲基化酶 *LSD-1* 活性, 可使其寿命延长<sup>[90-91]</sup>。敲除线虫中另一个 H3K4me1/2 去甲基化酶 *spr-5* 不会在当代引发表型, 但其后代寿命则会逐渐延长, 并显示出与 H3K9me3 和 DNA 6mA 修饰之间的互作<sup>[92]</sup>。

标记整个转录区间的 H3K36me3 与转录延伸相关, 其在线虫和果蝇衰老过程中水平略微下降<sup>[82,84,93]</sup>。在 RAS 诱导的衰老细胞中, H3K36me2/3 显著下降的同时, H3K36me1 大幅上升<sup>[65]</sup>。而在酿酒酵母中, 除了神秘转录本 (cryptic transcription) 上的修饰会随衰老略微下降外, 其整体水平基本不变<sup>[94]</sup>。线虫 H3K36me3 甲基转移酶 *met-1* 的突变系拥有较短的寿命, 对 *met-1* 进行 RNA 干扰也能看到相似的现象<sup>[93]</sup>。酿酒酵母中 H3K36me3 甲基转移酶 *set2* 突变会缩短复制寿命, 相应地, 突变其去甲基化酶 *rph1* 可以延长复制寿命<sup>[94]</sup>。由此可推测, 在老年生物中保持 H3K36me3 在较高水平可通过稳定基因表达和抑制神秘转录本来保持细胞健康<sup>[93-94]</sup>。

H3K9me3 标记了基因组大量的异染色质区间, 其丰度在老年人原代细胞<sup>[95]</sup>、复制衰老的体外培养细胞<sup>[96]</sup>、Werner 综合征早老细胞模型<sup>[97]</sup>、Hutchinson-Gilford 早老综合征 (HGPS) 患者的细胞<sup>[98]</sup> 和老年线虫体细胞<sup>[84]</sup> 中明显下降, 仅在果蝇脑中观察到随衰老上升的趋势<sup>[82]</sup>。敲除 H3K9 甲基转移酶 *Suv39h1* 可以下调三甲基化水平, 并延长 Hutchinson-Gilford 早老小鼠的寿命<sup>[99]</sup>。

同样作为转录抑制标记的 H3K9me2 也表现出和三甲基化相似的特征, 即在人成纤维细胞复制衰老过程中下降, 而 H3K9me1 水平明显上升<sup>[96]</sup>。H3K9me2 在雄果蝇衰老过程中也显著下降, 其速度大大高于 H3 本身丢失速度<sup>[100]</sup>。线虫中 H3K9me1/2 甲基转移酶 *met-2* 的缺失导致 H3K9 甲基化接近消失<sup>[101]</sup>, 并缩短线虫寿命<sup>[102]</sup>。

H3K27me3 主要分布在常染色质上抑制基因表

达, 在线虫<sup>[84,91]</sup> 和人源细胞<sup>[97-98,103]</sup> 中可观测到其随衰老下降, 而在 RAS 诱导的人衰老细胞<sup>[65]</sup>、小鼠造血干细胞<sup>[104]</sup>、肌肉干细胞<sup>[105]</sup> 和弗氏假鳃脑<sup>[106]</sup> 中上升。敲除或敲低线虫 H3K27me3 去甲基化酶 *utx-1* 可通过抑制胰岛素 / 胰岛素样生长因子 (IGF) 受体 *daf-2* 的表达而延缓衰老, RNAi 另外两个去甲基化酶 *jmjd-3.2* 和 *jmjd-3.3* 也可延长线虫寿命, 但 RNAi *jmjd-3.1* 则缩短寿命<sup>[107]</sup>, 过表达 *jmjd-3.1* 能够保持成年后热休克蛋白正常表达, 从而延长寿命<sup>[108]</sup>。敲低线虫 H3K27me3 甲基转移酶 *mes-2* 可在正常线虫和生殖腺缺失线虫中略微延长寿命, 但其机制尚未被揭示<sup>[84]</sup>。

H4K20 甲基化与维持基因组稳定相关, 大鼠肝脏中 H4K20me3 随衰老逐渐增加<sup>[109]</sup>, 在 HGPS 患者细胞中也富集了大量的 H4K20me3 修饰<sup>[98]</sup>, 然而, 在复制衰老的体外培养细胞中 H4K20 三甲基化减少而二甲基化上升。通过 RNAi 线虫 H4K20me1 甲基转移酶 *set-1* 和 H4K20me2/3 甲基转移酶 *set-4* 可延长线虫寿命<sup>[85]</sup>。

### 1.2.3 其他组蛋白修饰

除了酰基化和甲基化, 组蛋白上还有其他修饰。组蛋白磷酸化参与了 DNA 损伤修复、转录调控及染色质高级结构构建等过程<sup>[110]</sup>, 如组蛋白 H1 变体 H1.4 和 H1.5 的磷酸化水平在人外周血白细胞中随年龄逐渐下降<sup>[111]</sup>, 但目前的研究对其在衰老过程中的功能知之甚少, 由于这些功能与细胞健康息息相关, 有理由相信组蛋白磷酸化在衰老中发挥了重要作用。

不同于多聚泛素化, 单泛素化作为蛋白质翻译后修饰广泛存在于组蛋白上<sup>[112]</sup>。DNA 损伤位点的组蛋白 H2A 常被单泛素化, 并在招募损伤相关蛋白的过程中起作用, 而 H2B 泛素化则与转录起始延伸和沉默相关, 并影响 H3K4 和 H3K79 的甲基化<sup>[113]</sup>。酿酒酵母衰老过程中, 端粒附近 H2B 的 123 位泛素化 (H2BK123ub) 比例上升, 同时, H3K4me3、H3K36me3 和 H3K79me3 也同样上升<sup>[114]</sup>。酵母中 H2B 去泛素化酶 *Rad6* 和 *Bre1* 以及相关蛋白 *Lge1* 的缺失导致端粒附近 H3K4me3 和 H3K79me3 水平的下降, 并通过减弱对 *Sir2* 的招募, 从而缩短酵母寿命<sup>[114]</sup>。

SUMO 化的组蛋白 H2A、H2B 和 H4 与转录调控相关<sup>[115-117]</sup>。虽然目前没有组蛋白 SUMO 化对寿命影响的研究, 作为类泛素化修饰, 其在衰老过程中的变化值得进一步的研究。



组蛋白的生物素化与细胞增殖、基因沉默和DNA损伤等过程相关<sup>[118]</sup>。用无生物素的食物喂食果蝇12代后再给予正常食物2代,可观测到其寿命延长,并对DNA损伤和热激有较强的抵抗<sup>[119]</sup>。同时,其组蛋白生物素化保持极低水平,并未随着给予正常食物而恢复,暗示组蛋白生物素化可能参与此过程<sup>[119]</sup>。全羧化酶合成酶可使H3K9和H3K18生物素化<sup>[120]</sup>,果蝇中敲低此酶会降低H3K9和H3K18生物素化水平,影响大量热激响应基因的表达,并导致寿命缩短和热激耐受下降<sup>[121]</sup>。

组蛋白 $\beta$ 乙酰乙酰葡糖胺化(O-GlcNAc)修饰响应热激,过表达其糖基转移酶可影响染色质结构<sup>[122]</sup>。H2BS112的GlcNAc修饰可帮助富集DNA双链断裂修复复合体中的NBN到损伤位点<sup>[123]</sup>,暗示此修饰可能影响细胞应激能力进而影响生物体健康。

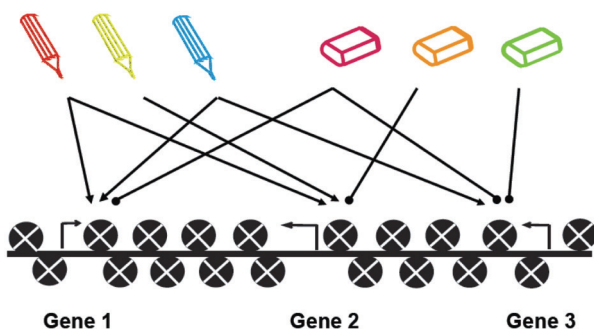
#### 1.2.4 位点特异的组蛋白修饰调控

如前文所述,由于多种组蛋白修饰酶和去修饰酶的相互作用,衰老过程中同一种组蛋白修饰在不同位点会发生不同的变化,而干预不同修饰酶或去修饰酶对寿命的影响也会不一致。为了更加深入地研究衰老中表观遗传变化的机制,以及寻找更高效的表观干预手段来延缓衰老,精细组蛋白调控地图(图2)的重要性随之显现,这就要求了无批次效应的高质量组蛋白修饰酶和去修饰酶的染色质结合数据,以及组蛋白修饰酶和去修饰酶过表达和缺失后的修饰变化数据。随着大量新技术的出现,构建这类精细组蛋白调控地图将会愈发容易。

### 1.3 核小体与组蛋白变体在衰老过程中的变化

#### 1.3.1 核小体相位

核小体重塑复合体和脱乙酰酶(NuRD)染色质



基因上的组蛋白修饰水平同时受到多个修饰酶与去修饰酶的影响,且不同基因群上的修饰酶和去修饰酶组合各异,使得在同一细胞内的基因拥有不同水平的修饰。

图2 组蛋白修饰调控图

重塑复合物与哺乳动物细胞中的衰老有关。多个NuRD组分在HGPS患者和正常人老年细胞中丢失,表明NuRD复合物的完整性受到损害,即NuRD的缺失与生理性衰老正相关<sup>[124]</sup>。过表达组蛋白可以延长菌株的寿命<sup>[125]</sup>。在复制衰老期间,整个基因组的核小体占有率下降了50%<sup>[126]</sup>。尽管它们在大规模染色质组装中具有功能,然而重塑蛋白在细胞老化和衰老中的作用的研究有限,并且由于这些酶在体内的功能复杂性和冗余性,对它们的作用的理解可能有所不足,如在酵母中敲除*Isw2*可以有效地延长复制的寿命,而在线虫中降低*Isw2*复合体的直系同源基因表达也可以延长寿命<sup>[127]</sup>。

#### 1.3.2 组蛋白变体

大小约为经典H2A的3倍的macroH2A,其主要功能为抑制RNA聚合酶II的转录<sup>[128]</sup>。在人肺成纤维细胞复制衰老和RAS诱导衰老的过程中,均观测到macroH2A蛋白水平逐渐上升<sup>[129]</sup>,并可促进衰老相关异染色质位点的形成<sup>[130]</sup>。

H2A.Z主要分布在启动子、增强子和边界元件,以类似可变电阻的方式调节基因表达<sup>[131]</sup>。在正常人肺成纤维细胞的*p21*启动子区域富集了高水平的H2A.Z,随着细胞复制衰老,H2A.Z逐渐从启动子区消失并伴随*p21*转录水平上升,提示H2A.Z可能通过调节*p21*影响衰老<sup>[132]</sup>。

组蛋白H2A另一变体H2A.X的139位点磷酸化( $\gamma$ -H2A.X)响应DNA双链断裂<sup>[133]</sup>,并参与其修复过程<sup>[134]</sup>。H2A.X敲除小鼠表现出发育迟缓、免疫缺陷和雄性不育等表型,并且对辐射损伤极其敏感<sup>[135]</sup>。目前尚无关于H2A.X在衰老过程中变化的相关研究,由于H2A.X缺失小鼠表现出部分衰老相关的表型,引发了以下问题:衰老过程中的一些生理功能下降是否由于其水平下降引发,以及增加其水平可否延缓衰老。

染色质上的转录激活区域中含有大量的H3.3变体<sup>[136]</sup>。不同于其他组蛋白,H3.3表达随线虫衰老逐渐上升<sup>[137]</sup>。在部分长寿突变系中,H3.3的缺失可影响相关基因的表达并缩短其寿命,表明其在线虫长寿相关通路中发挥积极作用<sup>[137]</sup>。

#### 1.4 非编码RNA在衰老过程中的变化

大多数真核基因组可以转录非编码RNA(ncRNA),其中包括核糖体RNA(rRNA)、转移RNA(tRNA)、小核RNA(snRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、微小RNA(miRNA)、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小干扰RNA(siRNA)、长非编码RNA(lncRNA)、启

动子相关 RNA<sup>[138]</sup> 和增强子 RNA (eRNA) 等。这些 RNAs 被报道可以参与不同的细胞内功能和部分表观遗传调控。

#### 1.4.1 miRNA

miRNA 可以通过与靶 mRNA 结合而抑制靶 mRNA 的翻译或诱导其降解, 从而成为一种重要的表观遗传调控机制<sup>[139]</sup>。通过对基因表达图谱的分析发现, 许多 miRNA 在不同的物种, 如线虫、果蝇、小鼠和人类, 以及不同组织包括脑、肝脏、骨骼肌和血清的衰老过程中被不同程度地调控<sup>[140-144]</sup>。而且, Dicer 功能缺失导致 miRNA 生物合成丧失, 从而诱导原代成纤维细胞的过早衰老, 表明 miRNA 通常在这些细胞中具有保护功能<sup>[145]</sup>。然而, 也有一些 miRNA 可以促进衰老, 如 miR-34a 的过度表达诱导内皮细胞衰老并抑制细胞增殖<sup>[146]</sup>。此外, 过表达细胞衰老时期上调的几种 miRNA 可以导致与细胞衰老相关的特征的形成<sup>[147]</sup>。

鉴于基因组含有数百种 miRNA, 且每种具有调节数百个靶标的的能力, 因此, miRNA 有可能作为衰老相关途径的调节器而发挥着重要的作用。通过对线虫和果蝇中的 miRNA 突变体的分析已经证实了这些联系<sup>[148]</sup>。同时, 相比于正常小鼠, 拥有长寿命的侏儒小鼠肝脏中的 miR-27a, 以及脑中的 miR-470、miR-669b 和 miR-681 的水平有所升高<sup>[149]</sup>, 这些 miRNA 通过胰岛素/IGF 信号途径发挥作用<sup>[150]</sup>。早衰的 HGPS 小鼠模型则显示出在多个组织中含有较高水平的 miR-1, 其也是通过胰岛素/IGF 途径起作用<sup>[151]</sup>, 并且多种 miRNA 被证实参与调节细胞衰老过程中的 p53 和视网膜母细胞瘤途径<sup>[152-154]</sup>。

由于 miRNA 被外泌体所包裹从而防止其被 RNA 降解, 使其可以在循环血浆和血清中稳定存在并被检测到, 因此, 循环系统中的 miRNA 可作为衰老或者与衰老有关疾病的一个生物标记物<sup>[155]</sup>。

#### 1.4.2 piRNA

piRNA 作为不同于 miRNA 的另一类小 RNA, 在隔代遗传中发挥了重要的作用<sup>[156-158]</sup>。线虫发育早期的食物剥夺可导致其后代寿命延长, piRNA 已被证实参与此过程<sup>[159]</sup>。同时, piRNA 也是维持生物体正常寿命所必需的, 在果蝇体细胞中 piRNA 通路蛋白的缺失引发转座子的解抑制, 直接导致本代寿命缩短<sup>[160]</sup>。

#### 1.4.3 tsRNA

小鼠成熟精子中长度约 30 nt 的 tsRNA 被认为来源于 tRNA 的 5' 部分<sup>[161]</sup>。高脂饮食的肥胖小鼠

的精子中携带的 tsRNA 可通过结合基因启动子而干扰早期胚胎发育基因的表达调控, 导致其子代继承类似的代谢相关表型<sup>[162]</sup>, 低蛋白饮食引发的 tsRNA 变化则通过抑制 MERVL 调控的基因而影响发育<sup>[163]</sup>。

#### 1.4.4 lncRNAs

许多 lncRNA 可以通过与染色质、组蛋白修饰复合物以及各种酶和转录因子的相互作用来调节和维持染色质的转录状态。在某种程度上, 调节涉及细胞过程, 如细胞分裂、细胞增殖和凋亡的各种基因的表达, 而这些过程在细胞衰老和衰老过程中高度失调。因此, 研究染色质相关的 lncRNA 有助于更好地理解以及阐明衰老过程中染色质的调控以及它们与它们在衰老相关疾病中的改变之间的关系<sup>[164]</sup>。同时, 系统性地阐明这些 lncRNA 相互作用的因子, 如蛋白质、DNA 序列、mRNAs、microRNAs 和其他与 lncRNA 形成复合物的非编码 RNA, 以及在衰老过程中的调控功能也是至关重要的<sup>[165]</sup>。

#### 1.5 表观遗传修饰之间的互作

DNMT3A 不仅可以通过甲基化启动子区域而抑制基因表达, 也可以通过启动子远端的甲基化来拮抗 Polycomb 的抑制作用, 从而促进靶向基因的转录。同时, H3K27me3 去甲基酶 (如 Jmjd3) 也可以通过招募 H3K4 甲基转移酶 M11 来拮抗 Polycomb 抑制的作用, 从而促进基因表达<sup>[166]</sup>。DNMT3A 和 DNMT3B 的 PWWP 结构域可以识别与 DNA 甲基化和转录延伸相关的 H3K36me3<sup>[167]</sup>。DNMT3B 依赖性的基因内的 DNA 甲基化可以保护基因免受非正常 RNA 聚合酶 II 进入和转录起始, 而 DNMT3B 是通过 H3K36me3 募集到基因体内的<sup>[168]</sup>, 这可以解释基因内的 DNA 甲基化在高表达基因中的功能。DNMT3A/DNMT3A 的 ATRX-DNMT3A-DNMT3L 结构域阻止它们与 H3 末端的 K4 上二或三甲基结合<sup>[54]</sup>。UHRF1 的 PHD 结构域可以识别未修饰的组蛋白 H3 的 N 末端, 但是这种相互作用可以被 H3R2 上的甲基化所抑制, 而 UHRF1 的 TTD 结构域可以识别 H3K9me3<sup>[169]</sup>。MeCP2 的一个区域可以与含有转录阻遏物 mSin3A 和组蛋白脱乙酰酶的 TRD 相关联, 也就是 MeCP2 可以将 DNA 甲基化和组蛋白脱乙酰化联系起来<sup>[170]</sup>。同时, 越来越多的研究发现, DNA 甲基化可以调节 miRNA, miRNA 可以调节组蛋白修饰和 DNMT 的表达, 从而影响 DNA 甲基化。因此, miRNA 和组蛋白修饰/DNA 甲基化呈双向影响。不同的表观修饰之间的互作表



明了在衰老过程中表观遗传调控的复杂性, 因此, 在研究衰老过程中的表观修饰调控时需要考虑各个因素之间的相互影响。

## 2 环境因素对衰老过程中表观遗传的调控

外部因素包括饮食、运动、性刺激和昼夜节律等。而对于人类来说, 外部因素主要是指生活方式, 其中包括营养、身体活动、压力、吸烟和酒精饮用等。虽然, 观察性研究表观遗传学变化与不同生活方式之间存在相关性, 但是这些外部因素是否通过表观调控而影响衰老和寿命尚不清楚。

能量限制已经被证明在多个物种中具有延长寿命以及延缓衰老迹象的功能。在酵母中, 能量限制可以导致核糖体的位置偏移, 并且这种改变与 *Isw2* 染色体重塑酶失活所引起的改变相似<sup>[127]</sup>; 在果蝇中, 能量限制可以延缓与衰老相关的被 *Sirt2* 所影响的基因沉默的缺失<sup>[171]</sup>; 能量限制可以改变小鼠海马体中 DNA 甲基化酶 *Dnmt3a* 的水平, 同时预防与年龄相关 5mC 和 5hmC 水平的变化<sup>[25]</sup>, 防止人类肝脏中 DNA 甲基化的异常化<sup>[172]</sup> 以及小鼠肝脏中的 miRNA 表达的异常<sup>[173]</sup>。

某些饮食组分通过一碳代谢为甲基化提供甲基的关键营养因子叶酸和维生素 B12, 以及其他的一些营养因子, 如绿茶中的多酚和黄酮类化合物、植物雌激素及番茄红素等都可以改变基因组层次和基因特异的 DNA 甲基化水平。食物中的多种化合物均可影响组蛋白乙酰转移酶和去乙酰化酶的活性, 并广泛影响各类生理过程<sup>[174]</sup>。高脂饮食的雄性小鼠后代精子和肝脏的 H3K4me1 在启动子和增强子均有下降, 且下降最明显的启动子和增强子相关基因的功能与其发育与代谢失调相关<sup>[175]</sup>。

同时, 适量的运动也可以保持哺乳动物的健康。研究表明, 急性和慢性运动均可以通过高度组织和基因特异的方式影响 DNA 甲基化<sup>[176]</sup>。运动也可导致人骨骼肌细胞中的 HDAC4/5 出核, 并引发 H3K36ac 水平上升<sup>[177]</sup>。而在低强度锻炼后, 小鼠肌卫星细胞 *Myf5* 和 *MyoD* 基因上的 H3K4me2 和 H3ac 修饰上升, 而抑制性修饰 H3K9me2 下降, 从而激活其相关功能<sup>[178]</sup>。

除了膳食和体育锻炼外, 其他外部因素, 如酒精饮用、烟草烟雾、金属元素(如锌、硒或砷)、空气污染、芳烃和其他有机化合物, 以及心理压力、轮班工作和缺少紫外线等都可以改变 DNA 的甲基化水平, 这种改变有一部分是通过调节 DNA 甲基

化相关基因的表达来实现的。越来越多的文献报道也表明, 在早期发育阶段, 营养和其他环境条件很可能会通过改变 DNA 甲基化模式对代谢产生长期的影响<sup>[179]</sup>。此外, 不良生活习惯和环境污染也会通过干预组蛋白修饰影响机体健康。吸烟可导致大鼠肺组织 *Mapk14* 激活, 从而使 H3S10 磷酸化上升, 通过下调 HDAC2 使 H4 乙酰化上升, 并增加 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 的 DNA 结合<sup>[180]</sup>。HDAC1-3 特异性抑制剂 MS-275 可增加组蛋白乙酰化水平, 从而缓解烟草暴露小鼠的免疫反应<sup>[181]</sup>。同样地, 在小鼠和大鼠中的大量研究表明, 出生前的酒精暴露会导致 H3K9ac、H3K9me2 和 H3K27me2/3 的水平在不同组织中的上升<sup>[182]</sup>。空气污染是已知的多种呼吸系统疾病的风险因素, 大鼠外周血单核细胞和肺组织中的 H3K9ac 修饰在经历一周的 PM2.5 及 PM10 暴露后明显上升, 且其上升程度与污染水平正相关<sup>[183]</sup>。对不同工作环境人群的研究发现, 高 PM10 的环境会引起白细胞中 H3K27me3 和 H3K36me3 下降<sup>[184]</sup>。

由于所有表观遗传修饰都是可逆的, 而衰老通常伴随着表观修饰的异常(如基因组整体低甲基化和区域高甲基化, 组蛋白本身水平的下降及组蛋白修饰调控的紊乱), 因此, DNMT 抑制剂(DNMTi)这样的药物有可能成为恢复正常甲基化图谱和细胞功能的强大工具。阿扎胞苷(5-azacytidine)和地西他滨(5-aza-2'-deoxycytidine)这两种广泛使用的 DNMT 抑制剂已被 FDA 批准用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)。最近, Zebularine 被鉴定为一种在水溶液中稳定且低毒性的 DNA 甲基化抑制剂; RG108 被鉴定为一种新型的非核苷小分子 DNMTi, 它可以阻断 DNMT 的活性位点并且具有低细胞和遗传毒性。然而, 到目前为止, DNMTi 主要还是用于癌症治疗, 但是由于 DNA 甲基化在各种生物环境中都发挥着重要性, DNMTi 在其他疾病, 如神经退行性和心血管疾病, 以及衰老或长寿中的研究也必将越来越多。如前文所述, 敲除或抑制多种组蛋白修饰酶和去修饰酶可以延长模式生物的寿命, 因此, 高特异性小分子抑制剂将是未来研究或延缓衰老的强力工具。目前已有多种作用于组蛋白修饰的抑制剂用于癌症治疗<sup>[185-186]</sup>, 如何减少其副作用并扩展其使用范围值得深入去研究。

## 3 展望

在人类衰老的过程中, DNA 甲基化表现为基因组水平去甲基化以及局部高甲基化(图 3), 并且



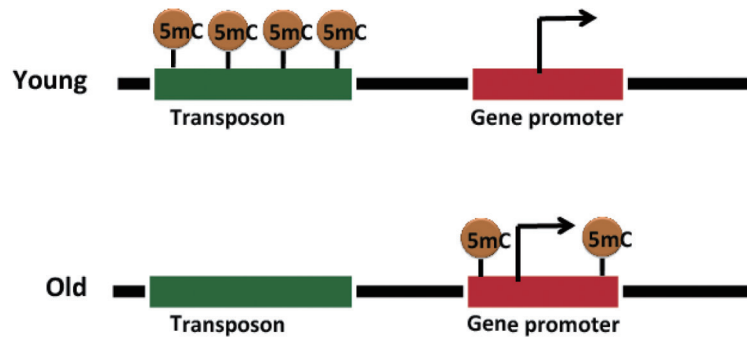


图3 DNA甲基化在衰老过程中的变化

血液中 71 个 CpG 位点的甲基化可以作为衰老的生物学标记物。两种 DNMT 抑制剂阿扎胞苷和地西他滨已经被 FDA 批准用于癌症治疗，但是由于其降低了整个基因组水平的甲基化，因而不可避免地对细胞造成一定的伤害。随着 CRISPR-Cas9 技术的发展以及对衰老过程中的表观遗传学调控机制的深入研究，将可能实现对衰老过程中的 DNA 甲基化进行位点或者区域特异性的调控。同时，不同的内外界因素均可以对 DNA 甲基化形成扰动，因此，通过对环境因素的干预，比如能量限制以及适当运动也可以起到延缓衰老的作用。与 DNA 甲基化相比，组蛋白修饰展现出更多的可能性以及更复杂的互作。这类表观遗传信息并不要求分毫不差的遗传，且其中的多种修饰有着极短的替换周期，这些特质共同加强了细胞对外界环境影响的应答能力。随着年龄的增长，大量内源和外源的因素影响着组蛋白调控网络的稳定性，导致细胞损伤和衰老。同样地，组蛋白修饰的柔性也便于人们通过改变生活习惯，或者摄入特定食物和药物来恢复衰老个体的组蛋白修饰状态。由于 RNA 类药物的发展，作用于染色质和转录后调控层面的非编码 RNA 也逐渐成为了药物靶点，因此也可通过对这些非编码 RNA 水平的微调来延缓衰老。

#### [参 考 文 献]

- [1] Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75: 685-705
- [2] Kaerberlein M, Rabinovitch PS, Martin GM. Healthy aging: the ultimate preventative medicine. *Science*, 2015, 350: 1191-3
- [3] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194-217
- [4] Barau J, Teissandier A, Zamudio N, et al. The DNA methyltransferase DNMT3C protects male germ cells from transposon activity. *Science*, 2016, 354: 909-12
- [5] Jain D, Meydan C, Lange J, et al. *rahu* is a mutant allele of *Dnmt3c*, encoding a DNA methyltransferase homolog required for meiosis and transposon repression in the mouse male germline. *PLoS Genet*, 2017, 13: e1006964
- [6] Hata K, Okano M, Lei H, et al. Dnmt3L cooperates with the Dnmt3 family of *de novo* DNA methyltransferases to establish maternal imprints in mice. *Development*, 2002, 129: 1983-93
- [7] Aapola U, Liiv I, Peterson P. Imprinting regulator DNMT3L is a transcriptional repressor associated with histone deacetylase activity. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30: 3602-8
- [8] Deplus R, Brenner C, Burgers WA, et al. Dnmt3L is a transcriptional repressor that recruits histone deacetylase. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30: 3831-8
- [9] Guo JU, Su Y, Zhong C, et al. Emerging roles of TET proteins and 5-hydroxymethylcytosines in active DNA demethylation and beyond. *Cell Cycle*, 2011, 10: 2662-8
- [10] Cortellino S, Xu J, Sannai M, et al. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair. *Cell*, 2011, 146: 67-79
- [11] He YF, Li BZ, Li Z, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science*, 2011, 333: 1303-7
- [12] Capuano F, Muller M, Kok R, et al. Cytosine DNA methylation is found in *Drosophila melanogaster* but absent in *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, and other yeast species. *Anal Chem*, 2014, 86: 3697-702
- [13] Wenzel D, Palladino F, Jedrusik-Bode M. Epigenetics in *C. elegans*: facts and challenges. *Genesis*, 2011, 49: 647-61
- [14] Ono T, Takahashi N, Okada S. Age-associated changes in DNA methylation and mRNA level of the *c-myc* gene in spleen and liver of mice. *Mutat Res*, 1989, 219: 39-50
- [15] Issa JP, Vertino PM, Boehm CD, et al. Switch from monoallelic to biallelic human *IGF2* promoter methylation during aging and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 11757-62
- [16] Zhang Z, Deng C, Lu Q, et al. Age-dependent DNA

- methylation changes in the *ITGAL* (CD11a) promoter. *Mech Ageing Dev*, 2002, 123: 1257-68
- [17] Singhal RP, Mays-Hoopers LL, Eichhorn GL. DNA methylation in aging of mice. *Mech Ageing Dev*, 1987, 41: 199-210
- [18] Ono T, Uehara Y, Kurishita A, et al. Biological significance of DNA methylation in the ageing process. *Age Ageing*, 1993, 22: S34-43
- [19] Heyn H, Li N, Ferreira HJ, et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 10522-7
- [20] Day K, Waite LL, Thalacker-Mercer A, et al. Differential DNA methylation with age displays both common and dynamic features across human tissues that are influenced by CpG landscape. *Genome Biol*, 2013, 14: R102
- [21] Jiang D, Zhang Y, Hart RP, et al. Alteration in 5-hydroxymethylcytosine-mediated epigenetic regulation leads to Purkinje cell vulnerability in ATM deficiency. *Brain*, 2015, 138: 3520-36
- [22] Jiang D, Wei S, Chen F, et al. TET3-mediated DNA oxidation promotes ATR-dependent DNA damage response. *EMBO Rep*, 2017, 18: 781-96
- [23] Kafer GR, Li X, Horii T, et al. 5-Hydroxymethylcytosine marks sites of DNA damage and promotes genome stability. *Cell Rep*, 2016, 14: 1283-92
- [24] Chen H, Dzitoyeva S, Manev H. Effect of aging on 5-hydroxymethylcytosine in the mouse hippocampus. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30: 237-45
- [25] Chouliaras L, van den Hove DL, Kenis G, et al. Age-related increase in levels of 5-hydroxymethylcytosine in mouse hippocampus is prevented by caloric restriction. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9: 536-44
- [26] Szulwach KE, Li X, Li Y, et al. 5-hmC-mediated epigenetic dynamics during postnatal neurodevelopment and aging. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 1607-16
- [27] Kantidze OL, Razin SV. 5-hydroxymethylcytosine in DNA repair: a new player or a red herring? *Cell Cycle*, 2017: 1-3
- [28] Greer EL, Blanco MA, Gu L, et al. DNA methylation on N6-adenine in *C. elegans*. *Cell*, 2015, 161: 868-78
- [29] Zhang G, Huang H, Liu D, et al. N6-methyladenine DNA modification in *Drosophila*. *Cell*, 2015, 161: 893-906
- [30] De Cecco M, Criscione SW, Peterson AL, et al. Transposable elements become active and mobile in the genomes of aging mammalian somatic tissues. *Aging: Albany NY*, 2013, 5: 867-83
- [31] Lin MJ, Tang LY, Reddy MN, et al. DNA methyltransferase gene *dDnmt2* and longevity of *Drosophila*. *J Biol Chem*, 2005, 280: 861-4
- [32] Bird A. The essentials of DNA methylation. *Cell*, 1992, 70: 5-8
- [33] Yung R, Ray D, Eisenbraun JK, et al. Unexpected effects of a heterozygous *dNmt1* null mutation on age-dependent DNA hypomethylation and autoimmunity. *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci*, 2001, 56: B268-76
- [34] Armstrong VL, Rakoczy S, Rojanathammanee L, et al. Expression of DNA methyltransferases is influenced by growth hormone in the long-living Ames dwarf mouse *in vivo* and *in vitro*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69: 923-33
- [35] Lopatina N, Haskell JF, Andrews LG, et al. Differential maintenance and *de novo* methylating activity by three DNA methyltransferases in aging and immortalized fibroblasts. *J Cell Biochem*, 2002, 84: 324-34
- [36] Casillas MA Jr, Lopatina N, Andrews LG, et al. Transcriptional control of the DNA methyltransferases is altered in aging and neoplastically-transformed human fibroblasts. *Mol Cell Biochem*, 2003, 252: 33-43
- [37] Dzitoyeva S, Imbesi M, Ng LW, et al. 5-Lipoxygenase DNA methylation and mRNA content in the brain and heart of young and old mice. *Neural Plast*, 2009, 2009: 209596
- [38] Su SC, Tsai LH. DNA methylation in cognition comes of age. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1061-2
- [39] Oliveira AM, Hemstedt TJ, Bading H. Rescue of aging-associated decline in Dnmt3a2 expression restores cognitive abilities. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1111-3
- [40] Yue MX, Fu XW, Zhou GB, et al. Abnormal DNA methylation in oocytes could be associated with a decrease in reproductive potential in old mice. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29: 643-50
- [41] Ciccarone F, Malavolta M, Calabrese R, et al. Age-dependent expression of DNMT1 and DNMT3B in PBMCs from a large European population enrolled in the MARK-AGE study. *Aging Cell*, 2016, 15: 755-65
- [42] Feng J, Zhou Y, Campbell SL, et al. Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 423-30
- [43] Liu L, van Groen T, Kadish I, et al. Insufficient DNA methylation affects healthy aging and promotes age-related health problems. *Clin Epigenetics*, 2011, 2: 349-60
- [44] Nguyen S, Meletis K, Fu D, et al. Ablation of *de novo* DNA methyltransferase Dnmt3a in the nervous system leads to neuromuscular defects and shortened lifespan. *Dev Dyn*, 2007, 236: 1663-76
- [45] Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2424-33
- [46] Ko M, Huang Y, Jankowska AM, et al. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature*, 2010, 468: 839-43
- [47] Ono R, Taki T, Taketani T, et al. LCX, leukemia-associated protein with a CXXC domain, is fused to MLL in acute myeloid leukemia with trilineage dysplasia having t(10;11)(q22;q23). *Cancer Res*, 2002, 62: 4075-80
- [48] Guan W, Guyot R, Samarut J, et al. Methylcytosine dioxygenase TET3 interacts with thyroid hormone nuclear receptors and stabilizes their association to chromatin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 8229-34
- [49] Schubeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature*, 2015, 517: 321-6
- [50] Meehan RR, Lewis JD, McKay S, et al. Identification of a

- mammalian protein that binds specifically to DNA containing methylated CpGs. *Cell*, 1989, 58: 499-507
- [51] Bienvenu T, Carrie A, de Roux N, et al. *MECP2* mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Mol Genet*, 2000, 9: 1377-84
- [52] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, 2013, 14: R115
- [53] Horvath S. Erratum to: DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, 2015, 16: 96
- [54] Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*, 2013, 49: 359-67
- [55] Ivanov A, Pawlikowski J, Manoharan I, et al. Lysosome-mediated processing of chromatin in senescence. *J Cell Biol*, 2013, 202: 129-43
- [56] Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1964, 51: 786-94
- [57] Parthun MR, Widom J, Gottschling DE. The major cytoplasmic histone acetyltransferase in yeast: links to chromatin replication and histone metabolism. *Cell*, 1996, 87: 85-94
- [58] Tjeertes JV, Miller KM, Jackson SP. Screen for DNA-damage-responsive histone modifications identifies H3K9Ac and H3K56Ac in human cells. *EMBO J*, 2009, 28: 1878-89
- [59] Barrett RM, Malvaez M, Kramar E, et al. Hippocampal focal knockout of CBP affects specific histone modifications, long-term potentiation, and long-term memory. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36: 1545-56
- [60] Pina B, Martinez P, Suau P. Differential acetylation of core histones in rat cerebral cortex neurons during development and aging. *Eur J Biochem*, 1988, 174: 311-5
- [61] Dang W, Steffen KK, Perry R, et al. Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. *Nature*, 2009, 459: 802-7
- [62] Kawakami K, Nakamura A, Ishigami A, et al. Age-related difference of site-specific histone modifications in rat liver. *Biogerontology*, 2009, 10: 415-21
- [63] Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*, 2010, 328: 1634-753
- [64] Krishnan V, Chow MZY, Wang ZM, et al. Histone H4 lysine 16 hypoacetylation is associated with defective DNA repair and premature senescence in *Zmpste24*-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 12325-30
- [65] Li M, Durbin KR, Sweet SM, et al. Oncogene-induced cellular senescence elicits an anti-Warburg effect. *Proteomics*, 2013, 13: 2585-96
- [66] Gong H, Qian H, Ertl R, et al. Histone modifications change with age, dietary restriction and rapamycin treatment in mouse brain. *Oncotarget*, 2015, 6: 15882-90
- [67] Kaerberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev*, 1999, 13: 2570-80
- [68] Tissenbaum HA, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2001, 410: 227-30
- [69] Rogina B, Helfand SL. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15998-6003
- [70] Mitchell SJ, Martin-Montalvo A, Mercken EM, et al. The SIRT1 activator SRT1720 extends lifespan and improves health of mice fed a standard diet. *Cell Rep*, 2014, 6: 836-43
- [71] Kanfi Y, Naiman S, Amir G, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 2012, 483: 218-21
- [72] Edwards C, Canfield J, Copes N, et al. D- $\beta$ -hydroxybutyrate extends lifespan in *C. elegans*. *Aging: Albany NY*, 2014, 6: 621-44
- [73] Zhao Y, Sun H, Lu J, et al. Lifespan extension and elevated hsp gene expression in *Drosophila* caused by histone deacetylase inhibitors. *J Exp Biol*, 2005, 208: 697-705
- [74] Chen Y, Sprung R, Tang Y, et al. Lysine propionylation and butyrylation are novel post-translational modifications in histones. *Mol Cell Proteomics*, 2007, 6: 812-9
- [75] Tan MJ, Luo H, Lee S, et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell*, 2011, 146: 1015-27
- [76] Dai LZ, Peng C, Montellier E, et al. Lysine 2-hydroxyisobutyrylation is a widely distributed active histone mark. *Nat Chem Biol*, 2014, 10: 365-70
- [77] Xie ZY, Zhang D, Chung DJ, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lysine  $\beta$ -hydroxybutyrylation. *Mol Cell*, 2016, 62: 194-206
- [78] Xie Z, Dai J, Dai L, et al. Lysine succinylation and lysine malonylation in histones. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11: 100-7
- [79] Tan MJ, Peng C, Anderson KA, et al. Lysine glutarylation is a protein posttranslational modification regulated by SIRT5. *Cell Metabolism*, 2014, 19: 605-17
- [80] Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell*, 2007, 129: 823-37
- [81] Heintzman ND, Stuart RK, Hon G, et al. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat Genet*, 2007, 39: 311-8
- [82] Wood JG, Hillenmeyer S, Lawrence C, et al. Chromatin remodeling in the aging genome of *Drosophila*. *Aging Cell*, 2010, 9: 971-8
- [83] Cheung I, Shulha HP, Jiang Y, et al. Developmental regulation and individual differences of neuronal H3K4me3 epigenomes in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 8824-9
- [84] Ni ZY, Ebata A, Alipanahramandi E, et al. Two SET domain containing genes link epigenetic changes and aging in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2012, 11: 315-25



- [85] Greer EL, Maures TJ, Hauswirth AG, et al. Members of the H3K4 trimethylation complex regulate lifespan in a germline-dependent manner in *C. elegans*. *Nature*, 2010, 466: 383-7
- [86] Han S, Schroeder EA, Silva-Garcia CG, et al. Mono-unsaturated fatty acids link H3K4me3 modifiers to *C. elegans* lifespan. *Nature*, 2017, 544: 185-90
- [87] Li L, Greer C, Eisenman RN, et al. Essential functions of the histone demethylase lid. *PLoS Genet*, 2010, 6: e1001221
- [88] Siebold AP, Banerjee R, Tie F, et al. Polycomb repressive complex 2 and trithorax modulate *Drosophila* longevity and stress resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 169-74
- [89] Han Y, Han D, Yan Z, et al. Stress-associated H3K4 methylation accumulates during postnatal development and aging of rhesus macaque brain. *Aging Cell*, 2012, 11: 1055-64
- [90] McColl G, Killilea DW, Hubbard AE, et al. Pharmacogenetic analysis of lithium-induced delayed aging in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*, 2008, 283: 350-7
- [91] Maures TJ, Greer EL, Hauswirth AG, et al. The H3K27 demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* lifespan in a germline-independent, insulin-dependent manner. *Aging Cell*, 2011, 10: 980-90
- [92] Greer EL, Becker B, Latza C, et al. Mutation of *C. elegans* demethylase *spr-5* extends transgenerational longevity. *Cell Res*, 2016, 26: 229-38
- [93] Pu M, Ni Z, Wang M, et al. Trimethylation of Lys36 on H3 restricts gene expression change during aging and impacts life span. *Genes Dev*, 2015, 29: 718-31
- [94] Sen P, Dang W, Donahue G, et al. H3K36 methylation promotes longevity by enhancing transcriptional fidelity. *Genes Dev*, 2015, 29: 1362-76
- [95] Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*, 2006, 312: 1059-63
- [96] O'Sullivan RJ, Kubicek S, Schreiber SL, et al. Reduced histone biosynthesis and chromatin changes arising from a damage signal at telomeres. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17: 1218-25
- [97] Zhang WQ, Li JY, Suzuki K, et al. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. *Science*, 2015, 348: 1160-8
- [98] Shumaker DK, Dechat T, Kohlmaier A, et al. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 8703-8
- [99] Liu B, Wang Z, Zhang L, et al. Depleting the methyltransferase Suv39h1 improves DNA repair and extends lifespan in a progeria mouse model. *Nat Commun*, 2013, 4: 1868
- [100] Larson K, Yan SJ, Tsurumi A, et al. Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002473
- [101] Towbin BD, Gonzalez-Aguilera C, Sack R, et al. Step-wise methylation of histone H3K9 positions heterochromatin at the nuclear periphery. *Cell*, 2012, 150: 934-47
- [102] Tian Y, Garcia G, Bian Q, et al. Mitochondrial stress induces chromatin reorganization to promote longevity and UPR<sup>m</sup>. *Cell*, 2016, 165: 1197-208
- [103] McCord RP, Nazario-Toole A, Zhang HY, et al. Correlated alterations in genome organization, histone methylation, and DNA-Iamin A/C interactions in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Genome Res*, 2013, 23: 260-9
- [104] Sun DQ, Luo M, Jeong M, et al. Epigenomic profiling of young and aged HSCs reveals concerted changes during aging that reinforce self-renewal. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 673-88
- [105] Liu L, Cheung TH, Charville GW, et al. Chromatin modifications as determinants of muscle stem cell quiescence and chronological aging. *Cell Rep*, 2013, 4: 189-204
- [106] Baumgart M, Groth M, Priebe S, et al. RNA-seq of the aging brain in the short-lived fish *N. furzeri* - conserved pathways and novel genes associated with neurogenesis. *Aging Cell*, 2014, 13: 965-74
- [107] Jin C, Li J, Green CD, et al. Histone demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* life span by targeting the insulin/IGF-1 signaling pathway. *Cell Metab*, 2011, 14: 161-72
- [108] Labbadia J, Morimoto RI. Repression of the heat shock response is a programmed event at the onset of reproduction. *Mol Cell*, 2015, 59: 639-50
- [109] Sarg B, Koutzamani E, Helliger W, et al. Postsynthetic trimethylation of histone H4 at lysine 20 in mammalian tissues is associated with aging. *J Biol Chem*, 2002, 277: 39195-201
- [110] Rossetto D, Avvakumov N, Cote J. Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. *Epigenetics*, 2012, 7: 1098-108
- [111] Happel N, Doenecke D, Sekeri-Pataryas KE, et al. H1 histone subtype constitution and phosphorylation state of the ageing cell system of human peripheral blood lymphocytes. *Exp Gerontol*, 2008, 43: 184-99
- [112] Osley MA. Regulation of histone H2A and H2B ubiquitylation. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2006, 5: 179-89
- [113] Weake VM, Workman JL. Histone ubiquitination: triggering gene activity. *Mol Cell*, 2008, 29: 653-63
- [114] Rhie BH, Song YH, Ryu HY, et al. Cellular aging is associated with increased ubiquitylation of histone H2B in yeast telomeric heterochromatin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439: 570-5
- [115] Shilo Y, Eisenman RN. Histone sumoylation is associated with transcriptional repression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 13225-30
- [116] Nathan D, Ingvarsdottir K, Sterner DE, et al. Histone sumoylation is a negative regulator in *Saccharomyces cerevisiae* and shows dynamic interplay with positive-acting histone modifications. *Genes Dev*, 2006, 20: 966-76
- [117] Liu HW, Zhang J, Heine GF, et al. Chromatin modification by SUMO-1 stimulates the promoters of translation machinery genes. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 10172-86
- [118] Kothapalli N, Camporeale G, Kueh A, et al. Biological

- functions of biotinylated histones. *J Nutr Biochem*, 2005, 16: 446-8
- [119] Smith EM, Hoi JT, Eissenberg JC, et al. Feeding *Drosophila* a biotin-deficient diet for multiple generations increases stress resistance and lifespan and alters gene expression and histone biotinylation patterns. *J Nutr*, 2007, 137: 2006-12
- [120] Bao BL, Pestinger V, Hassan YI, et al. Holocarboxylase synthetase is a chromatin protein and interacts directly with histone H3 to mediate biotinylation of K9 and K18. *J Nutr Biochem*, 2011, 22: 470-5
- [121] Camporeale G, Giordano E, Rendina R, et al. *Drosophila melanogaster* holocarboxylase synthetase is a chromosomal protein required for normal histone biotinylation, gene transcription patterns, lifespan, and heat tolerance. *J Nutr*, 2006, 136: 2735-42
- [122] Sakabe K, Wang ZH, Hart GW.  $\beta$ -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) is part of the histone code. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 19915-20
- [123] Wang P, Peng C, Liu X, et al. OGT mediated histone H2B S112 GlcNAcylation regulates DNA damage response. *J Genet Genomics*, 2015, 42: 467-75
- [124] Pegoraro G, Kubben N, Wickert U, et al. Ageing-related chromatin defects through loss of the NURD complex. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 1261-7
- [125] Feser J, Truong D, Das C, et al. Elevated histone expression promotes life span extension. *Mol Cell*, 2010, 39: 724-35
- [126] Hu Z, Chen K, Xia Z, et al. Nucleosome loss leads to global transcriptional up-regulation and genomic instability during yeast aging. *Genes Dev*, 2014, 28: 396-408
- [127] Dang W, Sutphin GL, Dorsey JA, et al. Inactivation of yeast Isw2 chromatin remodeling enzyme mimics longevity effect of calorie restriction via induction of genotoxic stress response. *Cell Metab*, 2014, 19: 952-66
- [128] Doyen CM, An W, Angelov D, et al. Mechanism of polymerase II transcription repression by the histone variant macroH2A. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 1156-64
- [129] Maehara K, Takahashi K, Saitoh S. CENP-A reduction induces a p53-dependent cellular senescence response to protect cells from executing defective mitoses. *Mol Cell Biol*, 2010, 30: 2090-104
- [130] Zhang R, Poustovoitov MV, Ye X, et al. Formation of MacroH2A-containing senescence-associated heterochromatin foci and senescence driven by ASF1a and HIRA. *Dev Cell*, 2005, 8: 19-30
- [131] Subramanian V, Fields PA, Boyer LA. H2A.Z: a molecular rheostat for transcriptional control. *F1000Prime Rep*, 2015, 7: 01
- [132] Lee K, Lau ZZ, Meredith C, et al. Decrease of p400 ATPase complex and loss of H2A.Z within the p21 promoter occur in senescent IMR-90 human fibroblasts. *Mechanisms Ageing Dev*, 2012, 133: 686-94
- [133] Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH, et al. DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *J Biol Chem*, 1998, 273: 5858-68
- [134] Paull TT, Rogakou EP, Yamazaki V, et al. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr Biol*, 2000, 10: 886-95
- [135] Celeste A, Petersen S, Romanienko PJ, et al. Genomic instability in mice lacking histone H2AX. *Science*, 2002, 296: 922-7
- [136] Henikoff S. Labile H3.3+H2A.Z nucleosomes mark 'nucleosome-free regions'. *Nat Genet*, 2009, 41: 865-6
- [137] Piazzesi A, Papic D, Bertan F, et al. Replication-independent histone variant H3.3 controls animal lifespan through the regulation of pro-longevity transcriptional programs. *Cell Rep*, 2016, 17: 987-96
- [138] Parsaeimehr A, Sun Z, Dou X, et al. Simultaneous improvement in production of microalgal biodiesel and high-value  $\alpha$ -linolenic acid by a single regulator acetylcholine. *Biotechnol Biofuels*, 2015, 8: 11
- [139] Berezikov E. Evolution of microRNA diversity and regulation in animals. *Nat Rev Genet*, 2011, 12: 846-60
- [140] de Lencastre A, Pincus Z, Zhou K, et al. MicroRNAs both promote and antagonize longevity in *C. elegans*. *Curr Biol*, 2010, 20: 2159-68
- [141] Ibanez-Ventoso C, Yang M, Guo S, et al. Modulated microRNA expression during adult lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2006, 5: 235-46
- [142] Inukai S, de Lencastre A, Turner M, et al. Novel microRNAs differentially expressed during aging in the mouse brain. *PLoS One*, 2012, 7: e40028
- [143] Liu N, Landreh M, Cao K, et al. The microRNA miR-34 modulates ageing and neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*, 2012, 482: 519-23
- [144] Mercken EM, Majounie E, Ding J, et al. Age-associated miRNA alterations in skeletal muscle from rhesus monkeys reversed by caloric restriction. *Aging: Albany NY*, 2013, 5: 692-703
- [145] Mudhasani R, Zhu Z, Hutvagner G, et al. Loss of miRNA biogenesis induces p19Arf-p53 signaling and senescence in primary cells. *J Cell Biol*, 2008, 181: 1055-63
- [146] Ito T, Yagi S, Yamakuchi M. MicroRNA-34a regulation of endothelial senescence. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398: 735-40
- [147] Faraonio R, Salerno P, Passaro F, et al. A set of miRNAs participates in the cellular senescence program in human diploid fibroblasts. *Cell Death Differ*, 2012, 19: 713-21
- [148] Smith-Vikos T, Slack FJ. MicroRNAs and their roles in aging. *J Cell Sci*, 2012, 125: 7-17
- [149] Bates DJ, Li N, Liang R, et al. MicroRNA regulation in Ames dwarf mouse liver may contribute to delayed aging. *Aging Cell*, 2010, 9: 1-18
- [150] Liang R, Khanna A, Muthusamy S, et al. Post-transcriptional regulation of IGF1R by key microRNAs in long-lived mutant mice. *Aging Cell*, 2011, 10: 1080-8
- [151] Marino G, Ugalde AP, Fernandez AF, et al. Insulin-like growth factor 1 treatment extends longevity in a mouse model of human premature aging by restoring somatotroph axis function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 16268-73

- [152] Martinez I, Cazalla D, Almstead LL, et al. miR-29 and miR-30 regulate B-Myb expression during cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 522-7
- [153] Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1. *Circulation*, 2009, 120: 1524-32
- [154] Yamakuchi M, Lowenstein CJ. MiR-34, SIRT1 and p53: the feedback loop. *Cell Cycle*, 2009, 8: 712-5
- [155] Noren Hooten N, Fitzpatrick M, Wood WH 3rd, et al. Age-related changes in microRNA levels in serum. *Aging: Albany NY*, 2013, 5: 725-40
- [156] Shirayama M, Seth M, Lee HC, et al. piRNAs initiate an epigenetic memory of nonself RNA in the *C. elegans* germline. *Cell*, 2012, 150: 65-77
- [157] Ashe A, Sapetschnig A, Weick EM, et al. piRNAs can trigger a multigenerational epigenetic memory in the germline of *C. elegans*. *Cell*, 2012, 150: 88-99
- [158] Lee HC, Gu W, Shirayama M, et al. *C. elegans* piRNAs mediate the genome-wide surveillance of germline transcripts. *Cell*, 2012, 150: 78-87
- [159] Rechavi O, Houriz-Ze'evi L, Anava S, et al. Starvation-induced transgenerational inheritance of small RNAs in *C. elegans*. *Cell*, 2014, 158: 277-87
- [160] Jones BC, Wood JG, Chang C, et al. A somatic piRNA pathway in the *Drosophila* fat body ensures metabolic homeostasis and normal lifespan. *Nat Commun*, 2016, 7: 13856
- [161] Peng H, Shi J, Zhang Y, et al. A novel class of tRNA-derived small RNAs extremely enriched in mature mouse sperm. *Cell Res*, 2012, 22: 1609-12
- [162] Chen Q, Yan M, Cao Z, et al. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science*, 2016, 351: 397-400
- [163] Sharma U, Conine CC, Shea JM, et al. Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science*, 2016, 351: 391-6
- [164] Kour S, Rath PC. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 2016, 26: 1-21
- [165] Kim J, Kim KM, Noh JH, et al. Long noncoding RNAs in diseases of aging. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859: 209-21
- [166] Wu H, Coskun V, Tao J, et al. Dnmt3a-dependent nonpromoter DNA methylation facilitates transcription of neurogenic genes. *Science*, 2010, 329: 444-8
- [167] Rondelet G, Dal Maso T, Willems L, et al. Structural basis for recognition of histone H3K36me3 nucleosome by human de novo DNA methyltransferases 3A and 3B. *J Struct Biol*, 2016, 194: 357-67
- [168] Neri F, Rapelli S, Krepelova A, et al. Intragenic DNA methylation prevents spurious transcription initiation. *Nature*, 2017, 543: 72-7
- [169] Xie S, Jakoncic J, Qian C. UHRF1 double tudor domain and the adjacent PHD finger act together to recognize K9me3-containing histone H3 tail. *J Mol Biol*, 2012, 415: 318-28
- [170] Nan X, Ng HH, Johnson CA, et al. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature*, 1998, 393: 386-9
- [171] Jiang N, Du G, Tobias E, et al. Dietary and genetic effects on age-related loss of gene silencing reveal epigenetic plasticity of chromatin repression during aging. *Aging: Albany NY*, 2013, 5: 813-24
- [172] Horvath S, Erhart W, Brosch M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 15538-43
- [173] Green CD, Huang Y, Dou X, et al. Impact of dietary interventions on noncoding RNA networks and mRNAs encoding chromatin-related factors. *Cell Rep*, 2017, 18: 2957-68
- [174] Pham TX, Lee J. Dietary regulation of histone acetylases and deacetylases for the prevention of metabolic diseases. *Nutrients*, 2012, 4: 1868-86
- [175] Terashima M, Barbour S, Ren J, et al. Effect of high fat diet on paternal sperm histone distribution and male offspring liver gene expression. *Epigenetics*, 2015, 10: 861-71
- [176] Voisin S, Eynon N, Yan X, et al. Exercise training and DNA methylation in humans. *Acta Physiol: Oxf*, 2015, 213: 39-59
- [177] McGee SL, Fairlie E, Garnham AP, et al. Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2009, 587: 5951-8
- [178] Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, et al. Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *J Biol Chem*, 2014, 289: 7399-412
- [179] Lim U, Song MA. Dietary and lifestyle factors of DNA methylation. *Methods Mol Biol*, 2012, 863: 359-76
- [180] Marwick JA, Kirkham PA, Stevenson CS, et al. Cigarette smoke alters chromatin remodeling and induces proinflammatory genes in rat lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 31: 633-42
- [181] Leus NG, van den Bosch T, van der Wouden PE, et al. HDAC1-3 inhibitor MS-275 enhances IL10 expression in RAW264.7 macrophages and reduces cigarette smoke-induced airway inflammation in mice. *Sci Rep*, 2017, 7: 45047
- [182] Chater-Diehl EJ, Laufer BI, Singh SM. Changes to histone modifications following prenatal alcohol exposure: sn emerging picture. *Alcohol*, 2017, 60: 41-52
- [183] Ding R, Jin Y, Liu X, et al. H3K9 acetylation change patterns in rats after exposure to traffic-related air pollution. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 42: 170-5
- [184] Zheng Y, Sanchez-Guerra M, Zhang Z, et al. Traffic-derived particulate matter exposure and histone H3 modification: A repeated measures study. *Environ Res*, 2017, 153: 112-9
- [185] Lakshmaiah KC, Jacob LA, Aparna S, et al. Epigenetic therapy of cancer with histone deacetylase inhibitors. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10: 469-78
- [186] McGrath J, Trojer P. Targeting histone lysine methylation in cancer. *Pharmacol Ther*, 2015, 150: 1-22