

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.024

综述

染色质重塑:在疾病机制与治疗中的新视角

陈卉综述 王季石审校

基金项目:国家自然科学基金(81960032、82170168、82370168);国家血液系统疾病临床医学研究中心转化研究课题(2021WWB01);北京白求恩公益基金会(国家级)(B19153DT);贵州省卫健委科学技术基金项目(Gzwjkj2019-2-011);贵州医科大学附属医院 NSFC 面上基金培育计划项目(Gyfynsf-2021-3)

作者单位:550001 贵阳,贵州医科大学;550004 贵阳,贵州医科大学附属医院血液科;550005 贵阳,贵州省造血干细胞移植中心实验室

通信作者:王季石,E-mail:wangjishi9646@163.com



【摘要】染色质重塑是调节基因表达和维持基因组稳定性的关键机制。近年来,随着表观遗传学研究的深入,染色质重塑在疾病的发生、发展及其治疗中的作用受到了广泛关注。特别是在癌症、神经系统疾病和代谢疾病等疾病中,染色质重塑因子的异常活动已被证明与疾病的机制密切相关。文章对其研究进展进行综述。

【关键词】染色质重塑;疾病;机制;治疗

【中图分类号】R363.2 【文献标识码】A

Chromatin remodeling: new perspectives in disease mechanisms and therapy Chen Hui*, Wang Jishi. *Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81960032, 82170168, 82370168), National Key Clinical Medical Research Center for Blood Diseases Transformation Research Project (2021WWB01), Beijing Bethune Charitable Foundation Commission (National Level) (B19153DT), Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (Gzwjkj2019-2-011), Affiliated Hospital of Guizhou Medical University NSFC General Project Cultivation Plan Project (Gyfynsf-2021-3)

Corresponding author: Wang Jishi, E-mail: wangjishi9646@163.com

【Abstract】Chromatin remodeling is a critical mechanism for regulating gene expression and maintaining genomic stability. In recent years, with the advancement of epigenetics research, the role of chromatin remodeling in the pathogenesis, progression, and treatment of diseases has garnered widespread attention. Particularly in diseases such as cancer, neurodegenerative disorders, and developmental abnormalities, the aberrant activity of chromatin remodeling factors has been demonstrated to be closely associated with disease mechanisms.

【Key words】Chromatin remodeling; Disease; Mechanisms; Treatment

在现代医学研究中,染色质重塑是理解细胞功能及其在疾病中作用的核心。染色质重塑调节基因的访问性和表达能力,影响细胞命运、分化及对环境变化的响应能力^[1]。染色质重塑在维持细胞内环境稳定中至关重要,其异常与多种疾病有关,包括癌症、神经系统疾病和代谢疾病等。因此,深入了解染色质重塑的分子机制对于揭示疾病机制和开发新疗法具有重要意义。

1 染色质重塑的基本机制

1.1 组蛋白修饰 组蛋白修饰是染色质重塑和基因表达调控中的一个核心机制,涉及一系列的化学变化,这些变化发生在组蛋白的氨基酸残基上,可以改变染色质的物理状态和功能。组蛋白修饰影响 DNA 和蛋白质之间的相互作用,进而调控基因的表达,这些修饰包括但不限于乙酰化、甲基化、磷酸化、泛

素化和小分子泛素样修饰物 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 化等^[2]。组蛋白乙酰化主要发生在组蛋白 H3 和 H4 的赖氨酸残基上,由组蛋白乙酰转移酶 (HATs) 催化,而去乙酰化则由组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 催化。乙酰化通常导致染色质结构变得松散,使得转录因子等调控蛋白更容易访问 DNA,从而促进基因的表达^[3]。组蛋白甲基化通常发生在赖氨酸和精氨酸残基上,由组蛋白甲基转移酶催化。根据甲基化的位点和程度 (单甲基、双甲基或三甲基),它可以促进或抑制基因表达^[4]。如组蛋白 H3 的第 4 位赖氨酸三甲基化 (H3K4me3) 与基因启动区的活性标志相关,而组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化 (H3K27me3) 则与沉默基因相关^[5]。组蛋白磷酸化发生在赖氨酸、精氨酸或酪氨酸残基上,由组蛋白激酶 (如 Aurora B 激酶) 催化^[6]。磷酸化的增加通常与染色质凝聚、细胞周期事件

(如染色体凝聚和分离)及 DNA 损伤响应有关,它可以改变染色质的结构,从而影响基因表达^[7]。泛素化和 SUMO 化涉及在组蛋白上添加泛素或 SUMO。这些修饰通常涉及蛋白质的降解、定位或功能的调节,对于细胞应对环境变化、保持基因表达的正确模式至关重要。泛素化通常与蛋白质的降解相关,而 SUMO 化则影响蛋白质的稳定性和功能^[8]。这些组蛋白修饰形成了一种复杂的“密码”,称为组蛋白代码,通过这种方式,细胞能够精细调控基因表达,响应内外环境的变化。这些修饰不是孤立存在的,它们之间相互作用和协调,共同影响染色质的状态和功能,是细胞功能和命运决定中不可或缺的一部分。

1.2 染色质重塑复合体

1.2.1 染色质重塑复合体家族:染色质重塑复合体大致可以分为 4 个主要家族,每个家族根据它们特有的结构特征和功能被区分开来。(1)SWI/SNF 家族:该家族的复合体通过滑动或者重塑核小体来增加特定基因区域的可访问性,从而促进转录因子的结合和基因的表达。SWI/SNF 复合体在细胞的分化和发育中发挥着重要作用^[9]。(2)ISWI 家族:ISWI 复合体通过滑动核小体来调整 DNA 在核小体之间的空间,影响染色质的高级结构和功能。ISWI 复合体通常与转录抑制和基因沉默有关^[10]。(3)CHD 家族:CHD 复合体含有色素结构域和螺旋酶结构域,它们可以移动核小体,影响染色质的紧密程度。CHD 复合体在 DNA 损伤修复和基因表达调控中起着关键作用^[11]。(4)INO80 家族:INO80 复合体参与核小体重塑和重新定位,对维持基因组稳定性和调节基因表达至关重要^[12]。它们在 DNA 修复、转录调控和细胞周期控制中发挥作用。

1.2.2 染色质重塑复合体的作用机制:(1)核小体重定位。复合体可以将核小体沿 DNA 移动,改变核小体之间的距离,从而调节基因的表达^[13]。研究发现,染色质重塑复合体,通过 ATP 依赖的方式改变核小体的位置和组成,从而调控基因表达。这些复合体的活动涉及核小体的移动、组蛋白的替换及转录因子的访问,这些都是基因表达调控的关键环节^[14]。(2)核小体重塑。复合体能够改变核小体的结构,使得某些 DNA 区域变得更加易于或者难以被转录机器访问^[15]。(3)组蛋白替换。某些复合体能够促进特定变异形式的组蛋白替换标准组蛋白,从而影响基因表达^[16]。对染色质重塑过程中关键蛋白的深入了解为开发新的治疗方法提供了可能。如针对特定染色质重塑因子的小分子抑制剂或激活剂可能成为治疗某些癌症类型的有效手段^[17]。(4)与转录因子协作。重塑复合体可以与特定的转录因子协作,共同调节特定基因的表达^[18]。染色质重塑复合体通过这些机制,能够在不改变 DNA 序列的情况下,调节基因的活性,影响细胞的行为和命运。这一过程是生物体对环境变化做出快速响应的关键机制之一,也是细胞保持其特性和功能的重要方式。

1.3 DNA 甲基化

1.3.1 DNA 甲基化的功能:(1)基因沉默。DNA 甲基化通常与基因的沉默相关联。当转录启动区的 CpG 岛发生甲基化时,可以阻碍转录因子的结合,从而抑制基因表达^[19]。这是一种常见的基因调控机制,用于控制细胞分化和维持组织特异性的基

因表达模式。(2)X 染色体失活。在哺乳动物中,雌性个体具有 2 条 X 染色体,而雄性只有 1 条。为了剂量补偿,其中 1 条 X 染色体在雌性细胞中会通过 DNA 甲基化被失活,保证 X 染色体上基因表达的水平与雄性相似^[20]。(3)基因印记。基因印记是一种父源或母源特异性的基因表达模式,这种模式依赖于特定基因区域的 DNA 甲基化状态。基因印记的甲基化模式在配子形成期间被建立,并在生命早期维持稳定,调控着基因印记的表达^[21]。(4)发育与疾病。DNA 甲基化在细胞分化和器官发育过程中起到了关键作用^[22]。

1.3.2 DNA 甲基化的机制:(1)招募共抑制复合体。甲基化 DNA 可以招募含有甲基化 DNA 结合域的蛋白质,这些蛋白质进一步招募组蛋白去乙酰化酶和其他抑制因子,导致染色质结构紧凑,抑制基因表达^[23]。(2)改变 DNA 构象。甲基化还可以直接改变 DNA 的物理构象,影响转录因子等蛋白质的结合能力^[24]。(3)影响组蛋白修饰。DNA 甲基化状态可以影响相邻组蛋白的修饰模式,如通过甲基化介导的沉默复合体的招募,进一步加强基因沉默^[25]。DNA 甲基化是表观遗传学中的一个核心概念,它通过多种机制调节基因表达和染色质的状态,对维持正常的生理功能和发展以及疾病的形成和进展有深远的影响。

1.4 RNA 介导的染色质重塑 RNA 介导的染色质重塑是一种复杂且细微的机制,涉及各种 RNA 分子(如 siRNA、miRNA、lncRNA 等)在基因表达调控和染色质结构调整中的作用^[26]。这种机制使得 RNA 不仅是编码蛋白质的信息传递者,还是调控基因表达和染色质状态的重要因素。siRNA 和 miRNA 主要通过 RNA 干扰途径调控基因表达。这些短小的 RNA 分子能够与特定的 mRNA 序列互补配对,通过促进 mRNA 的降解或阻止其被翻译来降低特定基因的表达水平。此外,siRNA 还可以直接作用于染色质,引导染色质修饰酶复合体到特定基因区域,导致该区域的组蛋白被甲基化或去乙酰化,从而抑制基因表达^[27]。lncRNA 的作用机制更为多样和复杂。一些 lncRNA 可以作为染色质修饰的引导分子,将染色质修饰酶(如组蛋白甲基转移酶、去乙酰化酶等)定位到特定的基因区域,影响该区域的表观遗传状态和基因表达。如一些 lncRNA 通过与 PRC2 相互作用,引导其到特定的基因靶点,促进该区域的 H3K27 甲基化,导致基因沉默^[28]。除此之外,lncRNA 还可以通过形成 RNA-DNA 三链结构直接影响染色质结构,或作为分子海绵吸收 miRNA,阻断 miRNA 对其靶标 mRNA 的抑制作用,间接影响基因表达^[29]。lncRNA 也参与染色质的三维结构重塑,通过与染色质结构保持蛋白的相互作用,影响染色质环的形成和维持,进而调控基因表达^[30]。

1.5 三维染色质结构的变化

1.5.1 三维染色质结构的层级:DNA 绕着核心组蛋白形成核小体,是染色质结构的基本单元;核小体进一步组织成更为紧密的结构,形成 30 nm 染色质纤维;染色质在更高层次上被组织成拓扑相关结构域(topologically associating domains, TADs),这些是内部相互作用较强但与相邻区域相互作用较少的区域。TADs 通过维持基因和其调控元件的空间距离来促进或限制基

因表达^[31]。染色体领域是染色体在细胞核中进一步组织成相互分隔的领域,如 A/B 染色体领域,其中 A 领域通常与基因活性较高相关,而 B 领域则与基因沉默相关^[32]。

1.5.2 染色质结构的动态变化:染色质结构并非是静态的,而是根据细胞的需求发生动态变化。如在基因表达、DNA 复制和修复过程中,染色质结构会发生调整,以便必要的蛋白质可以访问 DNA。在细胞分化和发育过程中,长期的基因表达变化通常伴随着染色质结构的重组,从而锁定特定的细胞状态^[33]。

1.5.3 调控机制:三维染色质结构的调控涉及多种机制,包括 CTCF 蛋白、组蛋白修饰、染色质重塑复合体和 RNA 分子。CTCF 是一种广泛研究的染色质结构保持蛋白,它可以结合到 DNA 上,帮助维持 TADs 的边界^[32]。组蛋白修饰可以影响染色质的物理状态和三维结构,进而调节基因的可访问性和表达^[34]。染色质重塑复合体可以重新排列核小体,改变染色质的高级结构^[35]。如前所述,lncRNA 等 RNA 分子也参与染色质结构的调控,通过各种机制影响染色质的空间组织^[36]。这些机制不是孤立工作的,它们之间相互作用,共同参与调控染色质的结构和功能,进而控制基因的表达和决定细胞命运。

2 染色质重塑与疾病的联系

2.1 癌症 染色质重塑与多种类型的癌症密切相关,因为它涉及到基因表达的调控,特别是控制细胞增殖、死亡、分化和 DNA 修复机制的基因。在胃癌中,染色质重塑因子如 SWI/SNF 复合体在未分化/去分化胃癌中的表达与肿瘤的预后有关^[37]。染色质重塑因子,特别是染色质修饰酶,如组蛋白去乙酰化酶,其异常活性与前列腺癌的发展相关^[38]。包括急性髓细胞白血病和慢性髓性白血病在内的某些白血病类型,与染色质重塑相关基因的突变有关^[39]。染色质重塑相关的基因突变,如 ARID1A(与上皮性卵巢癌高度相关)的突变,已在卵巢癌中被识别^[40]。这些癌症类型中的染色质重塑异常通常涉及组蛋白的化学修饰(如甲基化和乙酰化)、染色质重塑因子的表达水平变化,以及染色质结构的改变。这些变化可以导致基因表达程序的重编,促进肿瘤的形成和进展。

2.2 神经系统疾病 染色质重塑在神经系统的发育和功能中扮演着核心角色。异常的染色质重塑与多种神经系统疾病有关,包括如阿尔茨海默病和亨廷顿病等神经退行性疾病^[14,41],也与染色质重塑异常有关,异常的染色质重塑可能导致神经元中基因表达的失调,从而影响神经细胞的功能和存活。精神分裂症和双相情感障碍的确切原因尚不完全清楚,但研究显示,与染色质重塑相关基因的异常表达或功能失调可能与这些疾病的发展有关^[42]。这些基因参与调节基因表达,通过改变染色质的状态来影响神经元的功能和可塑性。雷特综合征(Rett syndrome, Rett 综合征)是一种神经发育障碍疾病,主要影响女性,它是由 MECP2 基因突变引起的,该基因编码一个参与 DNA 甲基化和染色质重塑的蛋白^[43]。这些疾病展示了染色质重塑在神经系统正常运作中的重要性,以及当这一过程出现异常时,可能导致一系列严重的神经退行性和神经发育疾病。

2.3 代谢疾病 染色质重塑对于维持细胞的代谢状态和适应性至关重要。在代谢疾病的背景下,染色质重塑异常可能导致

基因表达模式的改变,影响细胞和器官的正常代谢功能。2 型糖尿病与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能下降有关。研究表明,染色质重塑在调节胰岛素靶基因的表达中发挥作用。如组蛋白去乙酰化酶和甲基转移酶的异常活动可能导致胰岛素敏感性基因的表达改变,从而与 2 型糖尿病的发病机制相关^[44]。肥胖症是全球性的健康问题,与多种代谢疾病的风险增加有关,包括心血管疾病和 2 型糖尿病。染色质重塑在调控脂肪细胞分化和能量平衡中起着关键作用。某些转录因子和染色质重塑复合体,参与调控脂肪生成基因的表达,其异常可能导致能量储存和消耗的失衡^[45-46]。非酒精性脂肪肝是一种与代谢综合征紧密相关的疾病,可进展为更严重的肝脏疾病。染色质重塑在调节肝脏代谢基因的表达中发挥作用。如染色质重塑异常可能导致肝脏中脂质代谢相关基因的表达失调,从而促进脂肪沉积和肝损伤^[47]。上述代谢疾病的研究说明染色质重塑在维持细胞和组织代谢平衡中的重要性。通过研究染色质重塑与代谢疾病之间的关系,可以揭示疾病的分子机制,并可能为开发新的治疗方法提供靶点。

3 小结与展望

染色质重塑是遗传和表观遗传学的关键研究领域,涉及 DNA 在细胞核中的组织调整,对基因表达和细胞功能具有重要影响。随着科技进步,未来研究将聚焦于三个主要方向。

3.1 技术创新方面 如 Hi-C 及其衍生技术,使研究者能在全基因组水平探索染色质空间组织^[48]。期望未来技术能提供更高分辨率和通量,深入理解染色质结构变化如何影响基因表达。如 CRISPR/Cas9 系统被用于实现染色质的定点修饰和编辑,进而实现对基因组结构和功能的精准操控^[49]。通过结合高通量测序技术和生物信息学方法,实现了对染色质三维结构的高分辨率测序,揭示了基因组内部的空间结构和染色质重塑的原理^[50]。ChIP 技术通过改进实验步骤和生物信息学分析,提高了对染色质蛋白质定位和相互作用的分辨率和准确性,为染色质重塑的研究提供了重要的工具^[51]。单细胞染色质组学技术通过结合单细胞分离和高通量测序技术,实现了对单个细胞染色质结构和基因组互作的分析,揭示了细胞间染色质重塑的动态变化^[52]。

3.2 潜在治疗方法 针对特定染色质修饰酶的抑制剂,如 HDAC 抑制剂和 DNA 甲基转移酶抑制剂,已用于治疗某些癌症类型^[53]。CRISPR/Cas9 系统可以用来针对染色质重塑相关基因进行精确的编辑,从而修复异常的染色质结构或调节基因表达水平^[54]。使用药物干预来调节染色质修饰酶的活性,从而改变染色质结构和基因表达^[55]。使用 RNA 干扰技术来沉默染色质重塑相关基因的表达,从而影响染色质结构和功能^[56]。开发针对染色质重塑相关抗原的免疫疗法,如 CAR-T 细胞疗法,以加强机体对肿瘤细胞的免疫应答^[57]。未来的研究将探索更多靶向染色质状态调控因子的药物,以治疗更多疾病。

3.3 未解决的科学问题 尽管染色质状态变化与基因表达变化的相关性已被发现,但这种关系的因果性仍然模糊。未来研究需深入探讨这种机制。同时,研究将关注在不同条件下表观遗传标志的变异如何影响染色质状态和基因表达,及其对疾病

发展的贡献。

总之,染色质重塑研究的进步不仅能够提高对疾病机制的理解,还有助于开发新的诊断工具 and 治疗方法。这些研究有潜力改变对多种疾病的治疗方式,特别是目前缺乏有效治疗方法的疾病。此外,通过揭示基因表达调控的新层面,染色质重塑的研究可为未来医学研究和临床实践提供新的视角和策略,推动精准医疗和个体化治疗的发展。

参考文献

[1] Klemm SL, Shipony Z, Greenleaf WJ. Chromatin accessibility and the regulatory epigenome [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20 (4): 207-220. DOI: 10.1038/s41576-018-0089-8.

[2] Kim HM, Zheng X, Lee E. Experimental insights into the interplay between histone modifiers and p53 in regulating gene expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (13): 11032. DOI: 10.3390/ijms241311032.

[3] Wu D, Qiu Y, Jiao Y, et al. Small molecules targeting hats, hdacs, and brds in cancer therapy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 560487. DOI: 10.3389/fonc.2020.560487.

[4] Yang C, Zhang J, Ma Y, et al. Histone methyltransferase and drug resistance in cancers [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39 (1): 173. DOI: 10.1186/s13046-020-01682-z.

[5] Di Nisio E, Lupo G, Licursi V, et al. The Role of histone lysine methylation in the response of mammalian cells to ionizing radiation [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 639602. DOI: 10.3389/fgene.2021.639602.

[6] Krenn V, Musacchio A. The aurora B kinase in chromosome Bi-Orientation and spindle checkpoint signaling [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 225. DOI: 10.3389/fonc.2015.00225.

[7] Jeffery NN, Davidson C, Peslak SA, et al. Histone H2A. X phosphorylation and caspase-initiated chromatin condensation in late-stage erythropoiesis [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2021, 14 (1): 37. DOI: 10.1186/s13072-021-00408-5.

[8] Huang CH, Yang TT, Lin KL. Mechanisms and functions of SUMOylation in health and disease: A review focusing on immune cells [J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31 (1): 16. DOI: 10.1186/s12929-024-01003-y.

[9] Alfert A, Moreno N, Kerl K. The BAF complex in development and disease [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2019, 12 (1): 19. DOI: 10.1186/s13072-019-0264-y.

[10] Yan L, Wu H, Li X, et al. Structures of the ISWI-nucleosome complex reveal a conserved mechanism of chromatin remodeling [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26 (4): 258-266. DOI: 10.1038/s41594-019-0199-9.

[11] Xiong X, Lai X, Li A, et al. Diversity roles of CHD1L in normal cell function and tumorigenesis [J]. *Biomark Res*, 2021, 9 (1): 16. DOI: 10.1186/s40364-021-00269-w.

[12] Beckwith SL, Schwartz EK, García-Nieto PE, et al. The INO80 chromatin remodeler sustains metabolic stability by promoting TOR signaling and regulating histone acetylation [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14 (2): e1007216. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007216.

[13] Pardal AJ, Piquerez SJM, Dominguez-Ferreras A, et al. Immunity onset alters plant chromatin and utilizes EDA16 to regulate oxidative homeostasis [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17 (5): e1009572. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009572.

[14] Clapier CR, Iwasa J, Cairns BR, et al. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18 (7): 407-422. DOI: 10.1038/nrm.2017.26.

[15] Brahma S, Henikoff S. RNA Polymerase II, the BAF remodeler and transcription factors synergize to evict nucleosomes [J]. *bioRxiv*, 2023. DOI: 10.1101/2023.01.22.525083.

[16] Martire S, Banaszynski LA. The roles of histone variants in fine-tuning chromatin organization and function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (9): 522-541. DOI: 10.1038/s41580-020-0262-8.

[17] Moorman HR, Reategui Y, Poschel DB, et al. IRF8: Mechanism of action and health implications [J]. *Cells*, 2022, 11 (17). DOI: 10.3390/cells11172630.

[18] Leszczynski P, Smiech M, Parvanov E, et al. Emerging roles of PRDM factors in stem cells and neuronal system: Cofactor dependent regulation of PRDM3/16 and FOG1/2 (Novel PRDM Factors) [J]. *Cells*, 2020, 9 (12): 2603. DOI: 10.3390/cells9122603.

[19] Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13 (7): 484-492. DOI: 10.1038/nrg3230.

[20] Kawashima S, Hattori A, Suzuki E, et al. Methylation status of genes escaping from X-chromosome inactivation in patients with X-chromosome rearrangements [J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13 (1): 134. DOI: 10.1186/s13148-021-01121-6.

[21] Bartolomei MS, Oakey RJ, Wutz A. Genomic imprinting: An epigenetic regulatory system [J]. *PLoS Genet*, 2020, 16 (8): e1008970. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008970.

[22] Sliker RC, Roost MS, van Iperen L, et al. DNA methylation landscapes of human fetal development [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11 (10): e1005583. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005583.

[23] Guarrera S, Fiorito G, Onland-Moret NC, et al. Gene-specific DNA methylation profiles and LINE-1 hypomethylation are associated with myocardial infarction risk [J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7: 133. DOI: 10.1186/s13148-015-0164-3.

[24] Zhang J, Sheng H, Hu C, et al. Effects of DNA methylation on gene expression and phenotypic traits in cattle: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (15): 11882. DOI: 10.3390/ijms241511882.

[25] Zhao L, Zhou Q, He L, et al. DNA methylation underpins the epigenomic landscape regulating genome transcription in Arabidopsis [J]. *Genome Biol*, 2022, 23 (1): 197. DOI: 10.1186/s13059-022-02768-x.

[26] Tang Y, Wang J, Lian Y, et al. Linking long non-coding RNAs and SWI/SNF complexes to chromatin remodeling in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16 (1): 42. DOI: 10.1186/s12943-017-0612-0.

[27] Fu Y, Chen J, Huang Z. Recent progress in microRNA-based delivery systems for the treatment of human disease [J]. *ExRNA*, 2019, 1 (1): 24. DOI: 10.1186/s41544-019-0024-y.

[28] Gao N, Li Y, Li J, et al. Long Non-Coding RNAs: The regulatory mechanisms, research strategies, and future directions in cancers [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 598817. DOI: 10.3389/fonc.2020.598817.

[29] Pranjali K, Nikita B. lncRNAs: Role in regulation of gene expression [M]//Fumiaki U. *Gene Expression*. Rijeka; IntechOpen. 2022; Ch. 4.

- [30] Luo H, Zhu G, Fung TK, et al. Hottip Incrna reinforces ctcf defined chromatin boundaries and drives wnt target gene expression in aml leukemogenesis [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1): 277. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127323>.
- [31] Razin SV, Ulianov SV. Gene functioning and storage within a folded genome [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2017, 22:18. DOI:10.1186/s11658-017-0050-4.
- [32] Ling X, Liu X, Jiang S, et al. The dynamics of three-dimensional chromatin organization and phase separation in cell fate transitions and diseases [J]. *Cell Regen*, 2022, 11 (1): 42. DOI: 10.1186/s13619-022-00145-4.
- [33] Chang W, Zhao Y, Rayêe D, et al. Dynamic changes in whole genome DNA methylation, chromatin and gene expression during mouse lens differentiation [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2023, 16 (1): 4. DOI: 10.1186/s13072-023-00478-7.
- [34] de Bruijn S. Global organization starts locally; Chromatin remodelers regulate genome architecture [J]. *Plant Cell*, 2022, 34 (7): 2576-2577. DOI:10.1093/plcell/koac128.
- [35] Guofei C, Qing D, Kexin G, et al. Chromatin dynamics; Chromatin remodeler, epigenetic modification and diseases [M]// Tao H. *Epigenetics*. Rijeka; IntechOpen. 2022; Ch. 1.
- [36] Mangiavacchi A, Morelli G, Orlando V. Behind the scenes; How RNA orchestrates the epigenetic regulation of gene expression [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1123975. DOI: 10.3389/fcell.2023.1123975.
- [37] Zhang Z, Li Q, Sun S, et al. Clinicopathological and prognostic significance of SWI/SNF complex subunits in undifferentiated gastric carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20 (1): 383. DOI: 10.1186/s12957-022-02847-0.
- [38] Crea F, Sun L, Mai A, et al. The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer [J]. *Mol Cancer*, 2012, 11: 52. DOI: 10.1186/1476-4598-11-52.
- [39] Yu J, Li Y, Zhang D, et al. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9: 4. DOI:10.1186/s40164-020-00161-7.
- [40] Xu S, Tang C. The role of ARID1A in tumors; Tumor initiation or tumor suppression? [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 745187. DOI: 10.3389/fonc.2021.745187.
- [41] Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15005. DOI: 10.1038/nrdp.2015.5.
- [42] Schroeder FA, Lewis MC, Fass DM, et al. A selective HDAC 1/2 inhibitor modulates chromatin and gene expression in brain and alters mouse behavior in two mood-related tests [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e71323. DOI:10.1371/journal.pone.0071323.
- [43] Shah RR, Bird AP. MeCP2 mutations; Progress towards understanding and treating Rett syndrome [J]. *Genome Med*, 2017, 9 (1): 17. DOI: 10.1186/s13073-017-0411-7.
- [44] Yang Y, Luan Y, Feng Q, et al. Epigenetics and beyond; Targeting histone methylation to treat type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 807413. DOI:10.3389/fphar.2021.807413.
- [45] Dreier MR, Walia J, de la Serna IL. Targeting SWI/SNF complexes in cancer; Pharmacological approaches and implications [J]. *Epigenomes*, 2024, 8 (1): 7. DOI:10.3390/epigenomes8010007.
- [46] Pant R, Firmal P, Shah VK, et al. Epigenetic regulation of adipogenesis in development of metabolic syndrome [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 619888. DOI:10.3389/fcell.2020.619888.
- [47] Rodríguez-Sanabria JS, Escutia-Gutiérrez R, Rosas-Campos R, et al. An update in epigenetics in metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 770504. DOI: 10.3389/fmed.2021.770504.
- [48] Lafontaine DL, Yang L, Dekker J, et al. Hi-C 3.0; Improved protocol for genome-wide chromosome conformation capture [J]. *Curr Protoc*, 2021, 1 (7): e198. DOI:10.1002/cpz1.198.
- [49] Qin P, Parlak M, Kuscu C, et al. Live cell imaging of low- and non-repetitive chromosome loci using CRISPR-Cas9 [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14725. DOI:10.1038/ncomms14725.
- [50] Contessoto VG, Cheng RR, Onuchic JN. Uncovering the statistical physics of 3D chromosomal organization using data-driven modeling [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2022, 75: 102418. DOI:10.1016/j.sbi.2022.102418.
- [51] Amatori S, Fanelli M. The current state of chromatin immunoprecipitation (ChIP) from FFPE tissues [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1103. DOI:10.3390/ijms23031103.
- [52] Stuart T, Srivastava A, Madad S, et al. Single-cell chromatin state analysis with Signac [J]. *Nat Methods*, 2021, 18 (11): 1333-1341. DOI:10.1038/s41592-021-01282-5.
- [53] Hu C, Liu X, Zeng Y, et al. DNA methyltransferase inhibitors combination therapy for the treatment of solid tumor; Mechanism and clinical application [J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13 (1): 166. DOI: 10.1186/s13148-021-01154-x.
- [54] van Tol N, van der Zaal BJ. Artificial transcription factor-mediated regulation of gene expression [J]. *Plant Sci*, 2014, 225: 58-67. DOI: 10.1016/j.plantsci.2014.05.015.
- [55] Huang Y, Yu SH, Zhen WX, et al. Tanshinone I, a new EZH2 inhibitor restricts normal and malignant hematopoiesis through upregulation of MMP9 and ABCC2 [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (14): 6891-6904. DOI:10.7150/thno.53170.
- [56] Napoli S. Targeting promoter-associated RNAs by siRNAs [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1543: 209-219. DOI:10.1007/978-1-4939-6716-2_11.
- [57] Chohan KL, Siegler EL, Kenderian SS. CAR-T cell therapy; The efficacy and toxicity balance [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2023, 18 (2): 9-18. DOI:10.1007/s11899-023-00687-7.

(收稿日期: 2024-02-27)