进展

线粒体 DNA 甲基化研究进展

李彩霞, 胡亚冲, 龙建纲*, 刘健康

西安交通大学生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室线粒体生物医学研究所, 西安 710049

* 联系人, E-mail: jglong@126.com

收稿日期: 2016-02-04; 接受日期: 2016-04-08

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2015CB856302)资助

摘要 DNA 甲基化是表观遗传修饰的重要方式之一. 线粒体是真核细胞内的关键细胞器, 线粒体 DNA(mtDNA)编码部分线粒体基因, 其 mtDNA 的甲基化修饰可能引起所编码基因的异常表达, 从而参与调节生理和病理过程. 本文就目前 mtDNA 甲基化及其在疾病中的研究进展进行总结.

关键词 线粒体 DNA, 甲基化, 表观遗传修饰

DNA 甲基化是调节基因表达的重要方式之一, 是指生物体在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下, 以 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)为甲基供体, 将甲基转移到特定碱基的过程. DNA 甲基转移酶有以下几种: DNMT1 是维持性甲基化酶, 可根据亲本链上特异的甲基化位点, 在 DNA 新生链上的相应位置进行甲基化修饰; DNMT3A 和 DNMT3B 可使去甲基化的 CpG 位点重新甲基化. 也有研究表明, DNMT2(也称为 tRNA 甲基转移酶 1)负责将甲基基团转移到 RNA 而不是 DNA^[1,2]; 而 DNMT3L 是 DNMT3A 的一个必不可少的辅因子^[3].

线粒体通过生物氧化为细胞提供能量, 也是真核细胞内自由基生成及调控细胞凋亡的关键细胞器. 大量实验证据提示, 线粒体的结构与功能改变、动态变化等与神经退行性病变及代谢型疾病等关系非常

密切. 线粒体是一种具有半自主性的细胞器, 有自身独特的 DNA(mtDNA). 1971 年, Vanyushin 等人^[4]研究表明, 动物(泥鳅(*Misgurnus anguillicaudatus*)胚胎)线粒体包含 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)形成所必需的 DNMT, 推测 mtDNA 很可能发生了甲基化; 随后证明了牛心肌线粒体中 5mC 的存在^[5]. 除了证明 mtDNA 中 5mC 的存在, 一些相关报道还认为线粒体 DNMT 与核 DNMT 存在诸多不同. 例如, mtDNMT 对巯基乙醇的抑制作用更为敏感^[6], mtDNMT 与核 DNMT 表现出了不同的 PH 依赖性^[7], mtDNMT 与核 DNMT 识别不同的 DNA 序列^[7,8]. 因此, 自 20 世纪 70 年代中期以来, 已经确认哺乳动物线粒体能够发生甲基化. 然而, 直到 2011 年, 核编码的 DNMT1 的一个线粒体同种型(mt-DNMT1)的发现, 以及 mtDNMT1 在形成 5mC 中作用的确认, mtDNA 甲基化研究才逐渐引起学者的关注^[9]. 本文主要讨论 mtDNA

引用格式: 李彩霞, 胡亚冲, 龙建纲, 等. 线粒体 DNA 甲基化研究进展. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 880–885

Li C X, Hu Y C, Long J G, et al. Research progress of mitochondrial DNA methylation. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 880–885, doi: 10.1360/N052016-00094

甲基化与疾病之间的联系.

1 mtDNA 的结构和特点

mtDNA 分子是由重链(H 链)和轻链(L 链)构成的环状双链 DNA 分子. 基因排列非常紧凑, 除与 mtDNA 复制及转录有关的一小段区域外(D-loop 区), 无内含子序列. 每个线粒体含数个 mtDNA, 动物 mtDNA 约 16~20 kb, H 链编码 2 个 rRNA, 14 个 tRNA 和 12 条多肽链, L 链则编码另外 8 个 tRNA 和一条多肽链. mtDNA 由编码区和非编码区(包括 D-loop 区)组成, 编码区编码参与氧化磷酸化和生成 ATP 所必需的多肽, 而非编码区包含了重链的复制起点、重链和轻链的转录启动子, 是 mtDNA 分子复制和转录的调控中心, 其突变可以引起许多线粒体疾病^[10].

2 mtDNA 的甲基化修饰

线粒体表观遗传学(mitoeptigenetics), 包括线粒体基因组和核基因组之间的所有相互作用^[11], 主要体现在: 核基因表观遗传学影响线粒体, 主要通过调节核编码线粒体基因表达来实现^[12]; mtDNA 拷贝数和线粒体功能影响核基因表观遗传学^[13]; mtDNA 变异影响核基因表观遗传学^[14]; 此外, mtDNA 与核基因相似, 受表观遗传修饰, 主要涉及 mtDNA 甲基化和羟甲基化.

线粒体基因组的 D-loop 区, 控制 mtDNA 的复制、转录以及 mtDNA 的包装. 研究表明, 肥胖和胰岛素抵抗个体线粒体基因组的 D-loop 区, 甲基化水平显著增加^[15]; 老年人或患有胰岛素抵抗以及二型糖尿病的个体, 线粒体 COX7A1 和 NDUFB6 的特异性表达, 可能与启动子区域 DNA 甲基化相关^[16,17].

mtDNA 甲基化的表观遗传机制依赖于 mtDNMT1^[11]. 有研究表明, 高糖增加 mtDNA 在 D-loop 区的甲基化水平, 且 mtDNMT1 在 D-loop 区的积累及其结合位点也显著增加. 用 siRNA 或药理抑制剂来抑制 DNMT 的活性, 可改善由高糖诱导的 5mC 含量的增加以及细胞凋亡^[18]. DNMT1 是 3 个已知催化活性的 DNMT 中唯一一个线粒体靶向的甲基化酶. 2011 年 Shock 等人^[9]创建了一个 TAP-标记的 HCT116 细胞株, 其 DNMT1 的一个内源性等位基因携带一个 C 末端 TAP 尾巴. 随后发现, TAP 标记的

DNMT1 由线粒体靶向序列(mitochondrial targeting sequence, MTS)驱动, 转移到线粒体中. 进入线粒体后, mtDNMT1 蛋白结合到 mtDNA 的 D-loop 区^[19]. 此外, 已有证据显示线粒体中可能也存在 DNMT3A 和 DNMT3B, 通过调节胞嘧啶的空间位置, 与 mtDNMT1 共同参与 mtDNA 中 5mC 修饰^[11].

mtDNMT1 表达的调节, 可能是影响 mtDNA 甲基化的重要途径(图 1). 生理条件下, PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α)/NRF1(nuclear respiratory factor 1)通过激活线粒体转录因子 TFAM(mitochondrial transcription factor A), 促进线粒体生物合成, 维持线粒体稳态和功能. Shock 等人^[9]瞬时转染细胞发现, PGC1 α /NRF1 进入线粒体, 与 mtDNMT1 相互作用并结合至 mtDNA, 可激活 mtDNA 甲基化途径. NRF1 和 PGC1 α 以及 P53 的缺失可上调 mtDNMT1 的表达. 而改变 mtDNMT1 的表达, 可不对称地影响 mtDNA 重链和轻链的转录表达. 在哺乳动物体外实验中, mtDNMT1 的增加抑制了 ND6 的表达; 同时, mtDNMT1 的增加刺激了 ND1 的表达^[9].

除了 mtDNMT1 之外, 线粒体中还发现了另外几种参与表观遗传过程的分子, 如 DNMT3A、DNMT3B、组蛋白^[20]以及 TET 酶^[21,22]. TET 蛋白属于酮戊二酸和 Fe²⁺依赖的双加氧酶, 能催化 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)转化为 5-羟甲基胞嘧啶

图 1 线粒体 DNA 甲基化机制的推测

(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC). 5hmC 在神经元细胞核尤为丰富, 受大脑发育^[23,24]和衰老的影响. 哺乳动物 mtDNA 中已证实 5hmC 的存在, 且 mtDNA 中 5hmC 存在的比例显著高于核 DNA^[25].

3 生理和病理条件下 mtDNA 的甲基化修饰

衰老以及某些疾病进程中, mtDNA 会发生甲基化修饰. 根据已有的一些报道, 推测 mtDNA 甲基化可能改变线粒体组分表达, 引起线粒体功能障碍、ROS 增多, 导致线粒体相关疾病的发生与发展, 后者可能进一步激活 mtDNA 甲基化, 形成恶性循环(图 1).

3.1 衰老与 mtDNA 甲基化

早在 20 世纪 80 年代就有研究表明, 青年人(11~36 岁)和老年人(67~76 岁)的成纤维细胞在体外进行培养后, 仅在青年人的成纤维细胞中发现了 mtDNA 甲基化的减少^[18,26]. 2012 年, Dzitoyeva 等人^[21]分析了年轻小鼠(*Mus musculus*)(4 个月)和衰老小鼠(24 个月)不同大脑区域 mtDNA 甲基化和羟甲基化水平, 发现在额叶皮层中, 衰老小鼠 mtDNA 中 5hmC 的含量降低; mtDNMT1, TET 的表达在衰老过程中也发生改变. 一些研究报告也证实了与年龄相关的人 mtDNA 甲基化的改变和可能的羟甲基化^[27], 在人血液 mtDNA 中, 线粒体 12S rRNA 基因的甲基化状态在衰老过程中有所下降.

3.2 相关疾病与 mtDNA 甲基化

2012 年, Pirola 等人^[28]在人类肝活检样本的 D-loop 区、ND6 区和 CO1 区进行了 mtDNA 甲基化研究, 发现 mtDNA 的 ND6 区甲基化/非甲基化比率与受试者的运动强度呈负相关. 与单纯性脂肪病变患者相比, 非酒精性脂肪肝炎患者的肝脏中 ND6 的甲基化水平较高; 且 ND6 甲基化水平升高的样本中, ND6 转录和蛋白质水平有所降低.

在肿瘤组织和相应的结直肠癌患者手术切除的非癌变组织中, mtDNA D-loop 区的甲基化状态与线粒体 ND2 基因的表达相关^[29]. 研究发现, 大多数非癌变组织与肿瘤组织相比, mtDNA D-loop 区存在更明显的甲基化. D-loop 区的去甲基化可能与 ND2 的表达增加有关, 而 ND2 的表达可能反过来又参与结肠

癌、直肠癌的发生与发展.

在糖尿病性视网膜病变中, 线粒体基因组聚合酶 γ 1(polymerase gamma 1, POLG1)结合位点的甲基化, 可能参与代谢记忆的调节^[30]. 对于糖尿病患者, mtDNA 甲基化可影响其转录, 从而导致线粒体功能失调、加速微血管细胞凋亡. 调节 mtDNA 甲基化有可能恢复线粒体体内平衡, 抑制或延缓糖尿病并发的视网膜病变^[18].

最近一项研究表明, 在过度肥胖的受试个体中, mtDNA 拷贝数的减少与胰岛素抵抗密切相关, 这很可能是由 D-loop 区甲基化的增加引起的^[15]. SIRT1 介导的 DNMT1 的去乙酰化, 可能调控 DNMT1 活性, 从而调节相关基因表达^[31-33]. 胰岛素抵抗可以影响 SIRT1 活性^[34], 由此可能调节 DNMT1 活性和 DNA 甲基化.

在肌萎缩性脊髓侧索硬化症患者(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的神经元线粒体中, DNMT1 和 DNMT3A 的表达量均有增加^[35]. DNMT 在 ALS 运动神经元线粒体中表达的上调、活性的增加以及 DNA 中 5mC 含量的升高, 可能是 ALS 病理学的重要特征, 并可能作为药物开发的目标.

此外, 有研究表明, mtDNA 甲基化可能参与唐氏综合征的发生与发展^[36]. Strong 等人^[37]认为, 胎盘 mtDNA 的甲基化可以作为生长发育受限的一种潜在的生物标志物. 最近 Baccarelli 和 Byun^[38]的研究表明, 血小板 mtDNA 甲基化可以作为心血管疾病的一个潜在的标志.

4 体内外环境与 mtDNA 甲基化

膳食与环境因素的作用, 可能影响 mtDNA 的甲基化修饰.

4.1 膳食中的功能分子与 mtDNA 甲基化

mtDNA 的甲基化修饰易受某些功能分子调节作用的影响. 这些功能分子可能选择性地穿过线粒体膜, 调节 mtDNMT1 和 DNMT3A 的活性, 从而导致 mtDNA 甲基化水平的变化. 例如有研究表明, 酒精并不影响核基因编码的氧化磷酸化组成部分的表达^[39], 但在 HTC116 细胞的体外研究中发现, 乙醇诱导氧化应激, 并使 mtDNMT1 蛋白水平增加, 随后还

检测到 mtDNA 中 5hmC 和 5mC 含量的增加^[40]. Yamazaki 等人^[41]在一项关于富含果糖饮食的研究中发现, 果糖的摄入不仅刺激了肝脏 mtDNA 编码基因的表达, 还引起了 mtDNA 中 5mC 和 5hmC 水平的下降, 这表明 mtDNA 甲基化对果糖的摄入高度敏感.

红茶和咖啡中的某些多酚成分可以通过抑制 DNMT3A 的活性, 降低核 DNA 的甲基化水平, 进而减少骨丢失的发生^[42,43]. 此外, 维甲酸、白藜芦醇、姜黄素、莱菔硫烷以及茶多酚等天然产物或功能分子也可以调控表观遗传学的变化, 其机制可能是通过改变 S-腺苷甲硫氨酸和 S-腺苷的水平, 或者通过直接作用于催化 DNA 甲基化或组蛋白修饰的相关酶来实现对表观遗传学水平的调控^[44]. 近期, Liao 等人^[45]在一项研究中表明, 饮食橄榄 (*Canarium album* (Lour.) Raeusch.) 和苏子油可通过 mtDNA 甲基化影响线粒体功能, 这个发现为膳食脂质通过 mtDNA 甲基化影响线粒体功能提供了有力证据.

本课题组前期研究中, 将一类能够有效提升细胞内活性线粒体数目和功能的天然活性产物, 如 L-肉毒碱/乙酰-L-肉毒碱、 α -硫辛酸/二氢硫辛酸、辅酶 Q10、羟基酪醇、茶多酚等定义为“线粒体营养素”(mitochondria nutrients)^[46]. 本课题组对 db/db 小鼠肝脏 mtDNA 甲基化的研究表明(未发表), 羟基酪醇可以纠正 db/db 小鼠肝脏线粒体中 DNMT3A, DNMT3B 水平的异常改变, 这提示羟基酪醇等线粒体营养素可能调控 mtDNA 甲基化水平, 从而调节线粒体功能(图 1).

4.2 空气污染物与 mtDNA 甲基化

一项关于空气污染物对 mtDNA 甲基化影响的研究表明, 暴露在富含金属颗粒的环境中(钢铁工人), 可导致 12S rRNA 区 mtDNA 甲基化的增加^[47]. 深圳疾病预防控制中心 Yang 等人^[48]发现, 镀铬工人与没有特殊铬酸接触史的健康人群相比, 线粒体 MT-TF 和 MT-RNR1 的甲基化水平显著降低. 多溴联苯醚 (polybrominated diphenyl ethers, PBDEs) 是一组工业化学物, 广泛应用于各种行业, 如电子产品、汽车零件、家具以及塑料阻燃剂等. Byun 等人^[49]研究指出, 实验鼠暴露于多溴联苯醚环境中, 其线粒体 MT-CO2 基因的 5mC 水平显著降低. 近期, Byun 等人^[50]在一项对血液 mtDNA 甲基化水平与空气污染和心率变异 (heart rate variability, HRV) 的研究中发现, mtDNA 甲基化水平较高的 HRV 患者, 更容易受到 PM_{2.5} 的影响.

5 问题与展望

目前, mtDNA 的甲基化研究尚处于初期阶段, mtDNA 甲基化发生机制及与疾病关系等重要问题缺乏深入探索. 此外, 除了 mtDNA 甲基化和羟甲基化的酶途径之外, 线粒体内自由基和氧化应激是否也参与 5mC 和 5hmC 的形成? 膳食结构是否影响线粒体的表观遗传机制? 线粒体营养素如何通过调节 mtDNA 甲基化影响线粒体功能? 上述问题的进一步探索不仅是线粒体研究领域的重要科学问题, 在线粒体相关疾病的防治方面也具有十分重要的意义.

参考文献

- Schaefer M, Lyko F. Solving the Dnmt2 enigma. *Chromosoma*, 2010, 119: 35–40
- Motorin Y, Helm M. RNA nucleotide methylation. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2011, 2: 611–631
- Jia D, Jurkowska R Z, Zhang X, et al. Structure of Dnmt3a bound to Dnmt3L suggests a model for *de novo* DNA methylation. *Nature*, 2007, 449: 248–251
- Vanyushin B F, Kiryanov G I, Kudryashova I B, et al. DNA-methylase in loach embryos (*Misgurnus fossilis*). *FEBS Lett*, 1971, 15: 313–316
- Vanyushin B F, Kirnos M D. The nucleotide composition and pyrimidine clusters in DNA from beef heart mitochondria. *FEBS Lett*, 1974, 39: 195–199
- Nass M M. Differential methylation of mitochondrial and nuclear DNA in cultured mouse, hamster and virus-transformed hamster cells. *In vivo and in vitro* methylation. *J Mol Biol*, 1973, 80: 155–175
- Kudryashova I B, Kirnos M D, Vanyushin B F. DNA-methylase activities from animal mitochondria and nuclei: different specificity of DNA methylation. *Biokhimiia*, 1976, 41: 1968–1977
- Vanyushin B F, Kirnos M D. Structure of animal mitochondrial DNA (base composition, pyrimidine clusters, character of methylation).

- Biochim Biophys Acta, 1977, 475: 323–336
- 9 Shock L S, Thakkar P V, Peterson E J, et al. DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 3630–3635
- 10 刘健康, 王学敏, 龙建纲, 等. 线粒体医学与健康. 北京: 科学出版社, 2012
- 11 Manev H, Dzitoyeva S. Progress in mitochondrial epigenetics. *Biomol Concepts*, 2013, 4: 381–389
- 12 Kelly R D, Mahmud A, McKenzie M, et al. Mitochondrial DNA copy number is regulated in a tissue specific manner by DNA methylation of the nuclear-encoded DNA polymerase gamma A. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 10124–10138
- 13 Smiraglia D J, Kulawiec M, Bistulfi G L, et al. A novel role for mitochondria in regulating epigenetic modification in the nucleus. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7: 1182–1190
- 14 Bellizzi D, D'Aquila P, Giordano M, et al. Global DNA methylation levels are modulated by mitochondrial DNA variants. *Epigenomics*, 2012, 4: 17–27
- 15 Zheng L D, Linarelli L E, Liu L, et al. Insulin resistance is associated with epigenetic and genetic regulation of mitochondrial DNA in obese humans. *Clin Epigenetics*, 2015, 7: 60
- 16 Ronn T, Poulsen P, Hansson O, et al. Age influences DNA methylation and gene expression of *COX7A1* in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 2008, 51: 1159–1168
- 17 Ling C, Poulsen P, Simonsson S, et al. Genetic and epigenetic factors are associated with expression of respiratory chain component NDUFB6 in human skeletal muscle. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3427–3435
- 18 Mishra M, Kowluru R A. Epigenetic modification of mitochondrial DNA in the development of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56: 5133–5142
- 19 Manev H, Dzitoyeva S, Chen H. Mitochondrial DNA: a blind spot in neuroepigenetics. *Biomol Concepts*, 2012, 3: 107–115
- 20 Choi Y S, Hoon Jeong J, Min H K, et al. Shot-gun proteomic analysis of mitochondrial D-loop DNA binding proteins: identification of mitochondrial histones. *Mol Biosyst*, 2011, 7: 1523–1536
- 21 Dzitoyeva S, Chen H, Manev H. Effect of aging on 5-hydroxymethylcytosine in brain mitochondria. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 2881–2891
- 22 Chen H, Dzitoyeva S, Manev H. Effect of valproic acid on mitochondrial epigenetics. *Eur J Pharmacol*, 2012, 690: 51–59
- 23 Munzel M, Globisch D, Bruckl T, et al. Quantification of the sixth DNA base hydroxymethylcytosine in the brain. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49: 5375–5377
- 24 Song C X, Szulwach K E, Fu Y, et al. Selective chemical labeling reveals the genome-wide distribution of 5-hydroxymethylcytosine. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 68–72
- 25 Sun Z, Terragni J, Borgaro J G, et al. High-resolution enzymatic mapping of genomic 5-hydroxymethylcytosine in mouse embryonic stem cells. *Cell Rep*, 2013, 3: 567–576
- 26 Shmookler Reis R J, Goldstein S. Mitochondrial DNA in mortal and immortal human cells. Genome number, integrity, and methylation. *J Biol Chem*, 1983, 258: 9078–9085
- 27 D'Aquila P, Giordano M, Montesanto A, et al. Age- and gender-related pattern of methylation in the *MT-RNR1* gene. *Epigenomics*, 2015, 7: 707–716
- 28 Pirola C J, Gianotti T F, Burgueno A L, et al. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2013, 62: 1356–1363
- 29 Feng S, Xiong L, Ji Z, et al. Correlation between increased *ND2* expression and demethylated displacement loop of mtDNA in colorectal cancer. *Mol Med Rep*, 2012, 6: 125–130
- 30 Tewari S, Zhong Q, Santos J M, et al. Mitochondria DNA replication and DNA methylation in the metabolic memory associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53: 4881–4888
- 31 O'Hagan Heather M, Wang W, Sen S, et al. Oxidative damage targets complexes containing DNA methyltransferases, SIRT1, and polycomb members to promoter CpG islands. *Cancer Cell*, 2011, 20: 606–619
- 32 Peng L, Yuan Z, Ling H, et al. SIRT1 deacetylates the DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein and alters its activities. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 4720–4734
- 33 O'Hagan H M, Mohammad H P, Baylin S B. Double strand breaks can initiate gene silencing and SIRT1-dependent onset of DNA methylation in an exogenous promoter CpG island. *PLoS Genet*, 2008, 4: e1000155
- 34 Cheng Z, Guo S, Copps K, et al. Foxo1 integrates insulin signaling with mitochondrial function in the liver. *Nat Med*, 2009, 15: 1307–1311

- 35 Chestnut B A, Chang Q, Price A, et al. Epigenetic regulation of motor neuron cell death through DNA methylation. *J Neurosci*, 2011, 31: 16619–16636
- 36 Infantino V, Castegna A, Iacobazzi F, et al. Impairment of methyl cycle affects mitochondrial methyl availability and glutathione level in Down's syndrome. *Mol Genet Metab*, 2011, 102: 378–382
- 37 Strong N, Lambertini L, Ma Y, et al. Differential mitochondrial DNA methylation in growth restricted placentas. *Am J Obstetr Gynecol*, 2013, 208: S192
- 38 Baccarelli A A, Byun H M. Platelet mitochondrial DNA methylation: a potential new marker of cardiovascular disease. *Clin Epigenetics*, 2015, 7: 44
- 39 Zhou Z, Yuan Q, Mash D C, et al. Substance-specific and shared transcription and epigenetic changes in the human hippocampus chronically exposed to cocaine and alcohol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 6626–6631
- 40 Ponsuksili S, Murani E, Schwerin M, et al. Gene expression and DNA-methylation of bovine pretransfer endometrium depending on its receptivity after *in vitro*-produced embryo transfer. *PLoS One*, 2012, 7: e42402
- 41 Yamazaki M, Munetsuna E, Yamada H, et al. Fructose consumption induces hypomethylation of hepatic mitochondrial DNA in rats. *Life Sci*, 2016, 149: 146–152
- 42 Nishikawa K, Iwamoto Y, Kobayashi Y, et al. DNA methyltransferase 3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosylmethionine-producing metabolic pathway. *Nat Med*, 2015, 21: 281–287
- 43 Rajavelu A, Tulyasheva Z, Jaiswal R, et al. The inhibition of the mammalian DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) by dietary black tea and coffee polyphenols. *BMC Biochem*, 2011, 12: 16
- 44 Park L K, Friso S, Choi S W. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease. *Proc Nutr Soc*, 2012, 71: 75–83
- 45 Liao K, Yan J, Mai K, et al. Dietary olive and perilla oils affect liver mitochondrial DNA methylation in large yellow croakers. *J Nutr*, 2015, 145: 2479–2485
- 46 Liu J, Shen W, Zhao B, et al. Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: hope from natural mitochondrial nutrients. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61: 1343–1352
- 47 Byun H M, Panni T, Motta V, et al. Effects of airborne pollutants on mitochondrial DNA methylation. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10: 18
- 48 Yang L Q, Xia B, Yang X Q, et al. Mitochondrial DNA hypomethylation in chrome plating workers. *Toxicol Lett*, 2016, 243: 1–6
- 49 Byun H M, Benachour N, Zalko D, et al. Epigenetic effects of low perinatal doses of flame retardant BDE-47 on mitochondrial and nuclear genes in rat offspring. *Toxicology*, 2015, 328: 152–159
- 50 Byun H M, Colicino E, Trevisi L, et al. Effects of air pollution and blood mitochondrial DNA methylation on markers of heart rate variability. *J Am Heart Assoc*, 2016, doi: 10.1161/JAHA.116.003218

Research progress of mitochondrial DNA methylation

LI CaiXia, HU YaChong, LONG JianGang & LIU JianKang

Center of Mitochondrial Biology and Medicine, Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

DNA methylation is one major type of epigenetic modifications. Mitochondrial DNA (mtDNA) encodes some essential mitochondrial genes. Its methylation may regulate the expression of genes encoded by mtDNA, and result in mitochondrial dysfunction involved in physiological and pathological process. Here we review the current research progress of mtDNA methylation.

mitochondrial DNA (mtDNA), methylation, epigenetic modification

doi: 10.1360/N052016-00094