

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.015

· 临床研究 ·

人食管鳞状细胞癌组织中 GRP78 的表达及其与肿瘤生物学行为的关系

许 鹏, 王丹云, 王宗明*, 张志平, 沈令广, 杨长征*(山东大学附属济南市中心医院 胸外科, 山东 济南 250013)

[摘要] 目的: 探讨葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated proteins 78, GRP78) 在食管鳞状细胞癌组织及正常鳞状上皮组织中的表达情况, 并分析其与临床病理特征的关系。方法: 取自 2007 年 10 月至 2008 年 11 月在山东大学附属济南中心医院胸外科手术切除的新鲜食管鳞状细胞癌标本 59 例及距癌组织 5 cm 以上的手术远端切缘的正常食管鳞状上皮组织 20 例, RT-PCR 检测 GRP78 mRNA 的表达, 应用 Western blotting 检测 GRP78 蛋白的表达, 并从 mRNA 和蛋白水平分析 GRP78 的表达与患者性别、肿瘤长度、浸润深度、分化程度、病理分期及淋巴转移等临床病理特征之间的关系。结果: 食管鳞状细胞癌组织中 GRP78 的表达在 mRNA 和蛋白水平均明显高于食管正常鳞状上皮组织(均 $P < 0.01$)。GRP78 在食管鳞状细胞癌组织中的高表达与食管鳞状细胞癌的浸润深度 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、分化程度 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、病理分期 (pTMN, $P < 0.01$) 及淋巴转移密切相关 ($P < 0.01$), 而与患者性别及肿瘤长径无关 ($P > 0.05$)。结论: GRP78 参与了人类食管鳞状细胞癌的发生、发展, 表达水平随着食管鳞状细胞癌组织恶性程度的增高而增高, 其可作为衡量食管鳞状细胞癌恶性程度的一种有潜在价值的分子标志物。

[关键词] 葡萄糖调节蛋白 78; 食管肿瘤; 鳞状细胞癌; 生物分子标志物

[中图分类号] R735.1; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)05-0498-05

Glucose-regulated protein 78 expression in human esophageal squamous cell carcinoma and its correlation with tumor biological behavior

XU Peng, WANG Dan-yun, WANG Zong-ming, ZHANG Zhi-ping, SHEN Ling-guang, YANG Chang-zheng* (Department of Thoracic Surgery, Affiliated Ji'nan Central Hospital of Shandong University, Ji'nan 250013, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of glucose-regulated protein 78 in human esophageal squamous cell carcinoma and normal esophageal tissues, and to evaluate its correlation with clinical pathological characteristics of esophageal squamous cell carcinoma. **Methods:** Fifty-nine specimens of human esophageal squamous cell carcinoma and twenty adjacent normal specimens were collected from the patients who received operation for esophageal squamous cell carcinomas in our Hospital between Oct. 2007 and Nov. 2008. GRP78 mRNA and GRP78 protein expressions were examined by RT-PCR assay and Western blotting, respectively. The relationship between GRP78 expression with clinical parameters of patients, such as gender, length of tumor, tumor infiltration depth, tumor differentiation grade stage, and lymphatic metastasis, was analyzed. **Results:** GRP78 mRNA and GRP78 protein expression levels in human esophageal squamous cell carcinoma were significantly higher than those in the normal esophageal tissues (all $P < 0.01$). GRP78 expression in esophageal squamous cell carcinoma tissues was correlated with the infiltration depth, grade of differentiation ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), stage of tumors ($P < 0.01$), and lymphatic metastasis (all $P < 0.01$), but not with gender or the length of tumor ($P > 0.05$). **Conclusion:** GRP78 participates in the development, progress of esophageal squamous cell carcinomas, and its expression is positively associated with the malignancy of carcinoma. GRP78 may be taken as a potential biomarker in evaluating the malignancy of esophageal squamous cell carcinoma.

[Key words] glucose-regulated proteins 78 (GRP 78); esophageal neoplasms; squamous cell carcinoma; biological marker

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(5): 498-502]

[作者简介] 许 鹏(1981-),男,山东省德州市人,硕士研究生,主要从事胸部肿瘤方面的研究。E-mail: jinfeng2991@yahoo.com.cn

*通信作者(Corresponding author)。E-mail: ycz53@yahoo.com.cn

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其中病理类型以鳞状细胞癌为主,占 90% 以上。食管癌的发病率呈逐年上升的趋势,并且其早期诊断率低,预后差,严重地影响着人类的生命健康。

食管癌的发生、发展与多种因素有关,是一个多因素综合作用的结果。葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78) 也称免疫球蛋白重链结合蛋白(immunoglobulin heavy chain binding protein, BiP), 与热休克蛋白 70(HSP70) 有 60% 的同源性^[1], 是目前研究较多的葡萄糖调节蛋白之一。Shiu 等^[2] 在无葡萄糖的介质中培养鸡胚成纤维细胞的实验中诱导产生了两种相对分子质量分别为 78 000 和 94 000 的蛋白, 于是命名为 GRP78 和 GRP94。GRP78 作为分子伴侣可参与蛋白质的折叠与转运, 它也是内质网上的一种应激蛋白, 在低糖、缺氧等应激条件下大量表达。近来研究^[3] 表明, GRP78 在某些肿瘤细胞中表达明显增高, 并且在肿瘤细胞的化疗药物中起着重要作用。虽然近几年国内外对 GRP78 在人类肿瘤中的研究较多, 但有关 GRP78 在人类食管癌中的研究甚少。

本研究选取食管鳞状细胞癌组织标本 59 例及正常食管鳞状上皮组织 20 例, 分别应用 RT-PCR 和 Western blotting 检测 GRP78 mRNA 及蛋白水平的表达, 分析 GRP78 的表达与临床病理特征的关系, 探讨它与人类食管鳞状细胞癌发生、发展的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2007 年 10 月至 2008 年 11 月在山东大学附属济南中心医院胸外科手术切除的新鲜食管鳞状细胞癌标本 59 例, 以及距癌组织 5 cm 以上的手术远端切缘的正常食管鳞状细胞组织标本 20 例。所有患者术前均未接受放、化疗, 且术后全部病理切片均经 2 位以上病理专家证实。将所取标本迅速置液氮内冷冻, -196 °C 低温贮存, 以备检测。59 例患者中, 男性 40 例, 女性 19 例, 平均年龄(60.35 ± 4.10) 岁。经术后病理检查确诊, 其中分化程度 I 级(高分化) 6 例, II 级(中分化) 39 例, III 级(低分化) 14 例; 浸润深度: 侵及黏膜层 9 例, 侵及肌层 17 例, 侵及纤维膜 33 例; 食管癌分期标准采用国际抗癌联盟(UICC) 1997 年制定的 TNM 分期: I 期 7 例, II 期 40 例, III 期 12 例; 有淋巴结转移 17 例, 无淋巴结转移 32 例。

1.2 RT-PCR 检测 GRP78 mRNA 的表达

采取 TRIzol 试剂(GIBCO 公司) 提取总 RNA,

经紫外分光光度计检测 D_{260} 、 D_{280} , 纯 RNA 样本 D_{260}/D_{280} 比值为 1.8 ~ 2.0, 低于此值表示存在蛋白质污染; 1% 琼脂糖凝胶电泳示 5 S、18 S 和 28 S 清晰 RNA 荧光条带, 说明 RNA 完整无降解。GRP78 引物设计参考文献, 并经过 GeneBank 检索验证。GRP78 引物序列为: 上游引物序列: 5'-TGGGTCGACTCGAATTCCAAAG-3', 下游引物序列: 5'-GTCAGCGGATTCTGGTCATTGG-3', 预扩增片段为 513 bp; β -actin 引物序列为: 上游引物序列: 5'-GTTTGAGACCTTCAACACCCC-3', 下游引物序列: 5'-GTGGCCATCTCTCTTGCTCGAAGTC-3', 预扩增片断为 320 bp。经过 94 °C 变性 1 min, 56 °C 退火 40 s, 72 °C 延伸 30 s, 30 个循环后, 72 °C 再延伸 10 min。RT-PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳, 照像保存。Kodak 1D 电泳成像系统进行扫描分析, 计算 GRP78 mRNA 的相对表达水平。GRP78 mRNA 相对表达水平 = 样品 GRP78 条带灰度值/ β -actin 条带灰度值。

1.3 Western blotting 检测 GRP78 蛋白的表达

取液氮保存组织, 匀浆器研碎, 加入裂解液, 离心吸取上清液, 测定蛋白质浓度采用 Bradford 法。各标本取等量蛋白质 50 μ g, 上样, SDS-PAGE 分离样品, 转膜, 封闭液室温封闭后加入一抗和二抗, 其中一抗为羊-抗人 GRP78(武汉博士德生物工程有限公司, 1:250), 二抗为鼠抗羊 IgG(武汉博士德生物工程有限公司, 1:10 000), 加入 ECL 试剂, 暗室曝光, 显影, 定影。以 β -actin 为内参照, Kodak 1D 电泳成像系统进行定量扫描分析, 结果用 β -actin 校正。

1.4 统计学处理

所有实验数据的处理均经 SPSS17.0 统计软件完成, GRP78 表达水平结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组之间均数的比较采用 t 检验, 两组以上均数的比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管鳞状细胞癌组织中 GRP78 mRNA 的表达

RT-PCR 结果显示, 59 例食管鳞状细胞癌组织标本及 20 例正常食管组织标本中均可检测到 GRP78 mRNA(图 1), 食管鳞状细胞癌组织 GRP78 mRNA 的相对表达水平(1.18 ± 0.16) 明显高于食管正常鳞状上皮组织(0.31 ± 0.08) ($P < 0.01$, 表 1)。

2.2 食管鳞状细胞癌组织中 GRP78 蛋白的表达

Western blots 结果显示, 59 例食管鳞状细胞癌组织标本及 20 例正常食管组织标本中均可检测到

GRP78 蛋白(图 2),食管鳞状细胞癌组织为 1.09 ± 0.34 ,食管正常鳞状上皮组织为 0.15 ± 0.19 ,食管鳞状细胞癌组织 GRP78 蛋白质表达明显高于食管正常鳞状上皮组织($P < 0.01$,表 1)。

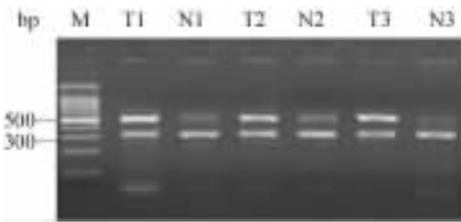


图 1 食管鳞状细胞癌组织中 GRP78 mRNA 的表达
Fig.1 Expression of GRP78 mRNA in esophageal squamous cell carcinoma tissues

M: Marker; T: Esophageal squamous cell carcinoma tissues; N: Normal esophageal tissues

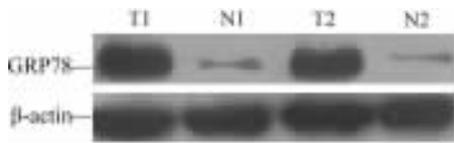


图 2 食管鳞状细胞癌组织中 GRP78 蛋白的表达
Fig.2 Expression of GRP78 protein in esophageal squamous cell carcinoma tissues

M: Marker; T: Esophageal squamous cell carcinoma tissues; N: Normal esophageal tissues

2.3 GRP78 的表达与食管鳞状细胞癌患者临床病理特征的关系

RT-PCR 与 Western blotting 结果均显示食管鳞状细胞癌组织中的 GRP78 mRNA 及蛋白表达水平, 侵及纤维膜组的水平明显高于侵及肌层和黏膜层组 ($P < 0.05$); 侵及肌层组的水平明显高于侵及黏膜层组 ($P < 0.05$); 低分化组的水平明显高于中、高分化组 ($P < 0.05$), 中分化组的水平明显高于高分化组 ($P < 0.05$); 临床分期为 III 期的水平明显高于 I 期、II 期 ($P < 0.01$), II 期的水平明显高于 I 期 ($P < 0.01$); 有淋巴转移的水平明显高于无淋巴转移 ($P < 0.01$), 但 GRP78 mRNA 及蛋白的表达水平与患者性别和肿瘤长径无关(表 1)。

3 讨论

自从 1977 年 Shiu 等^[2]在实验中诱导产生了 GRP78 以来,从酵母到人类的体内均发现有 GRP78 存在。目前越来越多的研究表明 GRP78 的高表达

与人类肿瘤有关。1999 年 Gazit 等^[4]发现 GRP78 在乳腺癌细胞株中表达的水平明显增高; 同年 Koomägi 等^[5]报道了 GRP78 在人类非小细胞肺癌中表达上调; 2000 年 Fernandez 等^[6]报道了 GRP78 在人类乳腺癌标本中的表达水平显著高于正常乳腺组织, 随后 GRP78 在肝癌^[7]、成神经细胞瘤^[8]、结直肠癌^[9]、前列腺癌^[10]中的高表达相继有文献报道。但有关 GRP78 在食管癌中研究的报道至今仅有 1 篇: Rupert 等^[11]近期报道了 GRP78 在食管腺癌中的高表达。

本研究中选取了 59 例国人食管鳞状细胞癌手术标本及 20 例国人正常食管鳞状上皮组织为研究对象, 用 RT-PCR 方法检测了 GRP78 在以上两种组织 mRNA 水平的表达, 结果发现 GRP78 在食管鳞状细胞癌中表达上调, 明显高于在正常食管鳞状上皮组织中的表达。与 GRP78 在人类其他恶性肿瘤中研究结果一致^[4-11]。随后又通过 Western blotting 在蛋白水平进一步进行了验证。Western blotting 结果与 RT-PCR 结果基本一致, 均证实 GRP78 在食管鳞状细胞癌组织中高表达, 无论在 mRNA 水平还是在蛋白质水平, 食管鳞状细胞癌组织中 GRP78 的表达均明显高于食管正常鳞状上皮组织。研究中发现 GRP78 的高表达与食管鳞状细胞癌的浸润深度、分化程度、病理分期及淋巴转移密切相关, 而与患者性别及肿瘤长度无关。GRP78 的表达程度随着浸润深度的增加而增高; 随着分化程度的降低而增高; 病理分期晚的表达高于病理分期早的; 有淋巴转移的明显高于无淋巴转移的。以上结果均显示 GRP78 参与了食管鳞状细胞癌的发生、发展, 表达水平随着食管鳞状细胞癌组织恶性程度的增高而增高, GRP78 对食管鳞状细胞癌的生长、进展、侵袭、转移起着重要的作用, 可作为衡量食管鳞状细胞癌恶性程度的一种有潜在价值的分子标志物。

GRP78 还可以通过影响凋亡效应器的作用来阻断化学药物引起的细胞死亡, 降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[12]。王利菊等^[13]在研究中发现非小细胞肺癌组织中 GRP78 的高表达与肿瘤细胞对多种化疗药物的耐药相关。目前在乳腺癌^[14]和前列腺癌^[15]的研究中也有了相关报道, 抑制 GRP78 的表达有可能抑制肿瘤的生长, 并且增加肿瘤对化疗药物的敏感性。Pyrko 等^[16]已经在研究中发现利用 SiRNA 抑制 GRP78 的表达可以提高恶性神经胶质瘤细胞对化疗药物的敏感性。然而抑制 GRP78 对治疗食管癌的影响尚有待进一步的研究。

表 1 食管鳞状细胞癌组织中 GRP78 mRNA 和蛋白的表达与临床病理特征的关系
 Tab. 1 Correlation of GRP78 mRNA and protein expressions with clinicopathological characteristics of esophageal squamous cell carcinoma

Clinicopathological characteristic	N	GRP78 protein		GRP78 mRNA	
		Level ($\bar{x} \pm s$)	P value	Level ($\bar{x} \pm s$)	P value
Tissue			$P < 0.01$		$P < 0.01$
Squamous cell carcinoma	59	1.09 ± 0.34		1.18 ± 0.16	
Normal esophageal	20	0.15 ± 0.19		0.31 ± 0.08	
Gender			$P > 0.05$		$P > 0.05$
Male	40	1.08 ± 0.28		1.17 ± 0.22	
Female	19	1.10 ± 0.21		1.20 ± 0.18	
Length of neoplasm			$P > 0.05$		$P > 0.05$
≥5 cm	34	1.05 ± 0.19		1.16 ± 0.20	
<5 cm	25	1.12 ± 0.28		1.22 ± 0.26	
Infiltration depth			$P < 0.05$		$P < 0.01$
Mucosa layer	9	0.87 ± 0.23		0.98 ± 0.17	
Muscular layer	17	1.03 ± 0.13	$\Delta P < 0.05$	1.13 ± 0.13	$\Delta P < 0.01$
Fibrous membrane	33	1.18 ± 0.29	$\blacktriangle P < 0.05$	1.27 ± 0.25	$\blacktriangle P < 0.01$
Grade of differentiation			$P < 0.05$		$P < 0.01$
Poor differentiation	14	1.20 ± 0.17		1.34 ± 0.12	
Moderate differentiation	39	1.09 ± 0.27	$\Delta P < 0.05$	1.16 ± 0.24	$\Delta P < 0.01$
High differentiation	6	0.90 ± 0.22	$\blacktriangle P < 0.05$	0.96 ± 0.12	$\blacktriangle P < 0.01$
Stage			$P < 0.01$		$P < 0.01$
I stage	7	0.80 ± 0.16		0.92 ± 0.10	
II stage	40	1.07 ± 0.23	$\Delta P < 0.01$	1.16 ± 0.24	$\Delta P < 0.01$
III stage	12	1.33 ± 0.17	$\blacktriangle P < 0.01$	1.38 ± 0.87	$\blacktriangle P < 0.01$
Lymphatic metastasis			$P < 0.01$		$P < 0.01$
Yes	17	1.26 ± 0.21		1.31 ± 0.14	
No	42	1.02 ± 0.24		1.12 ± 0.23	

Δ : Compared with the first group; \blacktriangle : Compared with the first or the second group

[参 考 文 献]

- [1] Munro S, Pelham HR. An Hsp70-like protein in the ER: identity with the 78 kd glucose-regulated protein and immunoglobulin heavy chain binding protein [J]. Cell, 1986, 46(2): 291-300.
- [2] Shiu RP, Pastan IH. Properties and purification of a glucose-regulated protein from chick embryo fibroblasts [J]. Biochim Biophys Acta, 1979, 576(1): 141-150.
- [3] Lee AS. The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications [J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26(8): 504-510.
- [4] Gazit G, Lu J, Lee AS. De-regulation of GRP stress protein expression in human breast cancer cell lines [J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 54(1): 135-146.
- [5] Koomägi R, Mattern J, Volm M. Glucose-related protein (GRP78) and its relationship to the drug-resistance proteins P170, GST-pi, LRP56 and angiogenesis in non-small cell lung carcinomas [J]. Anticancer Res, 1999, 19(5B): 4333-4336.
- [6] Fernandez PM, Tabbara SO, Jacobs LK, et al. Overexpression of the glucose-regulated stress gene GRP78 in malignant but not benign human breast lesions [J]. Breast Cancer Res Treat, 2000, 59(1): 15-26.
- [7] Lim SO, Park SG, Yoo JH, et al. Expression of heat shock proteins (HSP27, HSP60, HSP70, HSP90, GRP78, GRP94) in

- hepatitis B virus-related hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(14): 2072-2079.
- [8] Hsu WM, Hsieh FJ, Jeng YM, *et al.* GRP78 expression correlates with histologic differentiation and favorable prognosis in neuroblastomas [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(6): 920-927.
- [9] Xing X, Lai M, Wang Y, *et al.* Overexpression of glucose-regulated protein 78 in colon cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 364(1-2): 308-315.
- [10] Daneshmand S, Quek ML, Lin E, *et al.* Glucose-regulated protein GRP78 is up-regulated in prostate cancer and correlates with recurrence and survival [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(10): 1547-1552.
- [11] Langer R, Feith M, Siewert JR, *et al.* Expression and clinical significance of glucose regulated proteins GRP78 (BiP) and GRP94 (GP96) in human adenocarcinomas of the esophagus [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8(10): 70.
- [12] Dong D, Ko B, Baumeister P, *et al.* Vascular targeting and anti-angiogenesis agents induce drug resistance effector GRP78 within the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(13): 5785-5791.
- [13] 王利菊, 王 琪, 王镇山, 等. 非小细胞肺癌体外化疗药物敏感性与其 GRP78 表达的相关性 [J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(6): 483-487.
- [14] Lee E, Nichols P, Spicer D, *et al.* GRP78 as a novel predictor of responsiveness to chemotherapy in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 7849-7853.
- [15] Pootrakul L, Datar RH, Shi SR, *et al.* Expression of stress response protein Grp78 is associated with the development of castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20 Pt 1): 5987-5993.
- [16] Pyrko P, Schönthal AH, Hofman FM, *et al.* The unfolded protein response regulator GRP78/BiP as a novel target for increasing chemosensitivity in malignant gliomas [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 9809-9816.
- [收稿日期] 2009-06-18 [修回日期] 2009-08-30
[本文编辑] 韩 丹

· 科技动态 ·

TLR 诱导的染色质修饰介导炎症反应的基因特异性调控

感染能够引起机体产生复杂的炎症反应,从而导致相关分子的大量表达,其中包括炎症介质和抗菌效应分子。炎症介质能够激活免疫细胞与内皮细胞,以及促进凝血。长时间和过度的炎症介质的释放,会导致机体进入病理状态,包括感染性休克、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化以及代谢综合征。而抗菌效应分子主要识别和介导清除病原体。所以,机体需要对炎症介质的产生进行严格的负调控,而需要抗菌效应分子的大量表达来清除病原体。模式识别受体,特别是 Toll 样受体(TLR),在天然免疫系统中通过识别病原体的细胞成分(如细菌胞膜脂多糖 LPS)传递信号,从而启动炎症反应,诱导免疫细胞分泌大量的炎症介质和抗菌效应分子。关于 TLR 信号的负调控的研究主要集中在信号转导水平,当 TLR 激活以后,诱导产生很多负调控分子,在信号传递的每个环节进行中精确的负调控,从而引起经典的“LPS 耐受”。但对于炎症介质和抗菌效应分子的不同调控要求,机体是通过什么机制来进行的呢? 相同的受体、相同的信号转导途径,但需要不同的调控要求,这意味着信号转导水平的调控似乎并不能满足两者不同的调控要求,论文作者以这些问题为线索展开了研究。

该研究以 LPS 耐受为模型,首先发现炎症介质和抗菌分子在第 1 次 LPS 刺激时都能大量产生,而当 LPS 再次刺激耐受细胞时,大部分炎症介质不能被再次诱导,而抗菌分子的表达却更高更快。作者发现,这两类不同反应的分子都受相同的信号调控,同时也并不存在其他的反馈调节来介导两者的不同反应性,所以认为这两类分子在染色质水平受到了表观遗传的调控。作者通过 ChIP 和 REA-LM PCR 实验发现,在 LPS 耐受细胞中炎症介质和抗菌分子的组蛋白修饰以及染色体重塑状态发生了不同的改变,在第 1 次 LPS 刺激时,两者启动子区与活化相关的组蛋白修饰 AcH4 和 H3K4me3 都大幅升高,而在细胞进入耐受状态以后,炎症介质启动子区的 AcH4 修饰降低到原始水平,抗菌分子启动子区的 AcH4 修饰保持了较高的水平,而两者启动子区的 H3K4me3 修饰都保持了较高的水平,同时抗菌分子的启动子区在耐受细胞中通过染色质重塑维持了开放和易接近的染色质状态。在第 2 次 LPS 刺激时,炎症分子启动子区的 H3K4me3 修饰丢失,同时 AcH4 修饰不能被再次诱导;与之相反,抗菌分子启动子区的 AcH4 和 H3K4me3 修饰都再次大幅升高。究竟又是什么引起了这些不同的表观遗传学修饰的改变呢? 该研究进一步发现,这些调控因子是在 LPS 初次刺激时诱导产生的,并通过组蛋白去乙酰化酶(HDAC)和组蛋白去甲基化酶(LSD1)的作用介导了炎症介质和抗菌分子不同的表观遗传修饰,但这些调控分子是什么、是如何特异性起作用还有待进一步的研究。

综上所述,该研究发现在感染介导的炎症反应中,机体在染色体水平对炎症介质和抗菌分子这两类存在着不同负调控要求的分子进行着基因特异性的精确调控,更重要的是这种表观遗传学的调控独立于对信号转导的调控:一种能够精确地定位和区分不同调控要求的特异性基因调控。研究的结论提出了一个全新的概念。

[张 迁 摘译, 苏小平 审阅. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. *Nature*, 2009, 447(7147): 972-978]