

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.017

DNA 甲基化调控在免疫学研究中的进展

Regulatory roles of DNA methylation in immune response

赵锴¹综述;曹雪涛^{1,2}审阅(1. 中国医学科学院基础医学研究所,北京协和医学院基础学院 免疫学系,北京 100005; 2. 第二军医大学 免疫学研究所 医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

[摘要] 表观遗传学是研究基因序列不发生改变的情况下,基因表达发生了可以遗传的改变的一门学科。DNA 甲基化是表观遗传学中进化上比较保守、相对比较稳定的一种表观修饰。DNA 甲基化,特别是 CpG 岛的高甲基化,通常能够介导基因表达的稳定沉默。研究表明,DNA 甲基化参与调控免疫系统的分化发育,DNA 甲基化的异常也是包括肿瘤在内的众多免疫相关疾病发生、发展的关键致病因素。表观遗传学与免疫学的碰撞也为理解免疫学现象的分子调控机制提供了崭新的视角。本文将对近年来 DNA 甲基化调控在免疫学中的进展作一综述。

[关键词] DNA 甲基化;固有免疫应答;适应性;免疫应答;肿瘤免疫

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)06-0729-06

免疫学是研究机体如何识别“自我”与“非我”,从而达到清除“非我”或适应“自我”,维持自身稳态的一门学科^[1]。根据免疫应答的效应机制,通常又将其分为固有免疫和适应性免疫,前者可非特异性地识别和杀伤入侵的病原微生物,后者则高度特异性地针对某一特定病原微生物。近几年一系列工作揭示了免疫应答过程中,尤其是当外界刺激(如病毒、细菌感染)作用于机体时,各种刺激信号诱导了免疫应答关键基因的开启与关闭,形成了免疫细胞核内的转录调控网络^[2,3]。这些研究掀起了深入染色质水平、揭示表观遗传因子建立特异性免疫应答功能状态的新热潮^[2]。

表观遗传学是研究基因序列不发生改变的情况下,基因表达发生了可以遗传的改变的一门学科^[4]。从它诞生起,就用来解释体内拥有相同基因组的细胞却可以发挥不同的功能,以及这种功能是如何传递给子代细胞的。经历了一百多年的发展,表观遗传学也日趋成熟,形成了以 DNA 甲基化、组蛋白修饰、能量依赖的染色质重塑、核小体的动态重组以及非编码 RNA 研究为核心的生命科学主流学科^[4]。

表观遗传学调控是如何在免疫应答中发挥作用的呢?一些研究给出了参考。在 DNA 甲基化调控与免疫应答的研究中,研究者建立了 T 细胞与 B 细胞分化发育过程中动态的 DNA 甲基化图谱^[5,6],在表观遗传学方面揭示了这两种免疫细胞来源于同一祖细胞却表现出不同功能的原因。对于组蛋白修饰在免疫应答中的报道较多,涉及到了免疫学的各个方面,比如有 H3K27me3 影响脂多糖(lipopolysac-

charide, LPS)诱导的巨噬细胞的基因表达^[7], H3K4me3 和 H3K27me3 调控 CD4⁺T 细胞分化过程中关键转录因子的表达^[8],H2B 泛素化参与 I 型干扰素诱导基因的活化^[9],组蛋白去乙酰化参与 TLR 信号通路的调节等^[10],为免疫学现象背后的分子调控机制提供了新的视角。在染色体重塑对免疫应答的调控方面,Smale 及其同事^[11]报道了 LPS 诱导的依赖于染色体重塑的第二时向的免疫应答,Christine^[12]报道了染色体重塑因子 Mi-2 β 参与 CD4⁺T 细胞分化,证明 Mi-2 β 对 CD4 基因的表达有至关重要的作用。在非编码 RNA 对免疫应答的调控中,关于 miRNA 调控的报道较多^[13],其中笔者实验室也报道了 miR-146a 调控维甲酸诱导基因 RIG-I(retinoic acid-inducible gene I)信号通路^[14]和 miR-29 调控 IFN- γ ^[15]的文章。对于长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在免疫应答中的研究才刚刚起步,最近有文章报道了 NeST,一种 lncRNA 在感染中调控了 IFN- γ 的产生^[16],这也为探讨长链非编码 RNA 在免疫转录调控过程中的作用提供了一些新的线索。在以上这些众多的表观遗传学调控中, DNA 甲基化在进化上比较保守,也是相对比较稳定

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81230074)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81230074)

[作者简介] 赵锴(1988 -),男,陕西省汉中市人,硕士,主要从事表观遗传对天然免疫的调控作用研究。E-mail: zhaokai16@163.com

[通信作者] 曹雪涛(Cao Xuetao, corresponding author), E-mail: caoxt@immunol.org

的一种表观修饰,在哺乳动物中一旦发生 DNA 甲基化缺陷,将会是胚胎致死性的^[17]。同时许多研究^[18-19]也提示, DNA 甲基化的异常是包括肿瘤在内的众多免疫相关疾病发生、发展的关键致病因素。鉴于此,本综述也将对其在免疫学中的调控作用研究做一介绍。

1 DNA 甲基化及其分析方法

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶的作用下,将 S-腺苷甲硫氨酸提供的甲基基团共价结合到胞嘧啶 5 碳位上的过程。在成体哺乳动物中, DNA 甲基化绝大部分发生在对称的 CG 二核苷酸序列上^[17]。DNA 甲基化,特别是 CpG 富集区域,即 CpG 岛的高甲基化,通常能够介导基因表达的稳定沉默^[17]。现在一般认为 DNA 甲基化介导的基因沉默可能存在两种机制,一是 DNA 甲基化修饰后可以通过空间位阻的方式阻止转录激活因子在相应位点的结合;二是招募 DNA 甲基化结合蛋白,从而抑制转录^[20]。哺乳动物中存在两种类型的 DNA 甲基化转移酶。一种是从头甲基化转移酶,包括 DNMT3a (DNA methyltransferase 3a)和 DNMT3b (DNA methyltransferase 3b),主要行使复制非依赖的 DNA 甲基化修饰功能;另一种是 DNA 甲基化维持酶, DNA 甲基化酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 主要使甲基化的 DNA 在复制产生新链时,使新链保持与母链相同的甲基化状态,即复制依赖^[21]。关于哺乳动物中的 DNA 去甲基化过程,目前发现存在一种 TET (ten-eleven translocation protein) 酶,其可以将 5-甲基胞嘧啶氧化为 5-羟甲基胞嘧啶,再经过后续转化可以脱掉甲基,从而实现 DNA 的去甲基化^[21]。

关于 DNA 甲基化的分析方法,目前主要通过下面三种技术手段^[22]:一是基于对 DNA 甲基化敏感的限制性内切酶;二是基于 DNA 甲基化结合蛋白;三是基于亚硫酸氢盐转换。在第一种方式中,采用识别甲基化 CpG 的限制性内切酶 *Sma*I 和 *Hpa*II 等处理样品,再通过凝胶电泳或者 Southern Blot 检测样品的甲基化区域。在这种检测方式中比较著名的是限制性标记基因组扫描 (restriction landmark genomic scanning, RLGS),是最早建立并已广泛使用的基因组甲基化检测手段,后续还发展有联合探针或者芯片检测等方法。在第二种方式中,利用 DNA 甲基化结合蛋白,如 MECP2、MBD2 等将甲基化的 DNA 富集,再采用直接测序或者 CpG 探针杂交等方式检测 DNA 甲基化水平,如甲基化免疫共沉淀测序技术 (methylated DNA immunoprecipitation sequencing,

MeDIP)。现在,随着第二代测序技术的发展,通过 DNA 甲基化结合蛋白富集后的 DNA 主要通过测序进行分析。在第三种方式中,通过亚硫酸氢盐处理样品,可以使得非甲基化的胞嘧啶脱氨基变成胸腺嘧啶,而甲基化的胞嘧啶则不受影响,处理后的样品可通过直接测序检测 DNA 甲基化水平。比如亚硫酸氢盐修饰结合直接测序法 (bisulfite sequencing)。结合第二代测序技术,如今可以实现高通量检测全基因组 DNA 甲基化水平。从特异位点的 DNA 甲基化检测发展到全基因组范围内 DNA 甲基化检测,获得的数据量也更加庞大和精确,为研究者展开深入研究提供了更好的技术平台。

2 DNA 甲基化与固有免疫应答

固有免疫应答是机体抵抗外界病原体入侵的第一道防线,在防御病原感染过程中发挥着重要的作用。已知有多种细胞参与了固有免疫应答。如树突状细胞 (dendritic cells, DC)、巨噬细胞 (macrophages, MΦ)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞以及中性粒细胞 (neutrophils) 等。另外炎症反应也参与了机体的固有免疫应答。

2.1 DNA 甲基化与 DC

DC 是体内功能最强大的专职抗原提呈细胞,其起源于骨髓中的多能造血干细胞。对于 DC 中 DNA 甲基化调控的研究多集中在 DC 分化发育过程中的 DNA 甲基化水平的改变。近期研究^[23]发现,人的单核细胞在分化为 DC 的过程中发生了广泛的 DNA 去甲基化,尽管这种去甲基化在多数情况下并不参与基因表达的调控。笔者实验室的工作也探讨了人 DC 分化成熟过程中的 DNA 甲基化变化,发现从单核细胞分化为非成熟 DC 时,DC 功能相关通路的基因启动子区发生了 DNA 去甲基化,而非成熟 DC 转变到成熟 DC 时, DNA 甲基化整体水平较为稳定;通过寻找非成熟和成熟 DC 的差异甲基化区域,发现转录因子 FLT1、HSF4、和 EGR1 在 DC 成熟时表现出 DNA 甲基化水平的升高,它们的表达呈显著降低 (结果未发表)。也有报道^[24],从单核细胞分化到 DC 的过程中, CD209 启动子区的 CpG 发生了显著的去甲基化过程。另外,当用 DNA 甲基化酶抑制剂处理人 PBMC 来源的 DC 后,发现 CD40、CD86 等共刺激分子表达增加,而 DC 分泌的 IL-10、IL-27 则减少,说明 DNA 甲基化也参与了 DC 的功能调控^[25]。

2.2 DNA 甲基化与巨噬细胞

巨噬细胞是机体第一道防线中最重要的清除吞噬异物的细胞,在全身各组织均有分布。甲基化调

控在单核巨噬细胞中的研究才刚刚展开,2010年 Nature 的一篇论文^[25]系统地报道了多能祖细胞(multipotent progenitors, MPPs)、淋巴干细胞(common lymphoid progenitors, CLPs)、髓系干细胞(common myeloid progenitors, CMPs)、粒/单祖细胞(granulocyte/macrophage progenitors, GMPs)和胸腺细胞祖细胞(thymocyte progenitors)的460万个CpG区的甲基化水平,发现髓系细胞的全基因组甲基化水平少于淋巴系细胞,而且在使用了DNMT抑制剂后,前体细胞更趋向于向髓系细胞分化,而不是向淋巴系细胞分化,这项工作也是第一次直接证明DNA甲基化调控在造血干细胞向髓系和淋巴系分化过程中发挥了重要的调控作用^[26]。最近又有研究比较了孕子宫蜕膜处的巨噬细胞和胎儿胎盘处的巨噬细胞,以及两种细胞的前体单核细胞的甲基化组,发现这些不同组织的同种细胞存在着显著的DNA甲基化差异,并且典型的巨噬细胞激活的标志,如TLR9、IL1B和IL12RB2,随着单核细胞向巨噬细胞分化的过程中是高甲基化的,而非典型激活的标志如CCL13, CCL14和IL10却是低甲基化的,说明女性子宫蜕膜处的巨噬细胞的活化是与DNA甲基化调控相关联的。同时发现女性子宫蜕膜处的巨噬细胞甲基转移酶DNMT1、DNMT3a和DNMT3b的mRNA表达相比于胎盘处的巨噬细胞是降低的^[27]。这些结果说明了即使是同种细胞,在不同组织中的DNA甲基化水平也是不一致的,也许正是这种不一致决定了细胞的不同功能。

2.3 DNA 甲基化与NK细胞和中性粒细胞

NK细胞在免疫监视和清除病毒感染中发挥重要的作用。关于它的发育分化过程中的DNA甲基化水平尚未报道,它的前体细胞淋系祖细胞的分化中DNA甲基化改变在前文已介绍。在NK细胞中,杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell Ig-like receptor, KIR)的多态性与DNA甲基化研究较多。KIR可以结合MHC I,从而使NK细胞识别机体非正常细胞(如病毒感染的细胞或肿瘤细胞);KIR基因的多态性对于NK的识别极其重要,而这个多态性的维持依赖于DNA甲基化调控,发现在NK细胞中KIR基因的启动子区的CpG甲基化会抑制转录^[28-29],当这个区域低甲基化时,KIR的多个等位基因则会表达,从而表现出多态性^[30]。

中性粒细胞富含溶酶体酶等杀菌物质,可随血液迅速动员至感染部位,在机体抗感染中发挥重要作用。有研究探讨了中性粒细胞中的PRV-1(一种锚定蛋白,表达该蛋白的中性粒细胞在妊娠和败血

症中会增多)的启动子区受到DNA甲基化调控影响,发现在真性红细胞增多症和原发性血小板增多症的患者中性粒细胞中,PRV-1启动子区呈现低甲基化,这也与该蛋白表达增加相一致^[31]。还有研究比较了来自男性和女性的中性粒细胞的X染色体里的DNA甲基化情况,发现无论男性或女性,其X染色体有一半基因的启动子区既有高甲基化也有低甲基化,而失活的X染色体的沉默基因的启动子区却是低甲基化的。这也说明除了DNA甲基化之外还有其他因素影响基因的表达^[32]。

2.4 DNA 甲基化与炎症反应

炎症反应是机体维持自身稳态的一个生理病理过程,涉及了机体宿主防御、组织损伤修复和代谢调节等过程,对于具有血管组织的机体而言有着极其重要的意义^[33]。下面着重从常见的呼吸道炎症反应和胃肠道炎症反应展开讨论。

在呼吸道炎症反应中,一项研究^[34]探讨了家庭尘螨所引起的气道高反应性,作者采用了甲基化敏感的限制性指纹技术,筛查了尘螨暴露组小鼠的一些基因的DNA甲基化改变情况,发现cAMP、AKT信号通路,以及脂肪酸代谢的一些基因存在异常甲基化状况,导致相应基因表达发生异常,从而影响了气道高反应性。在另外一项由鸡卵白蛋白(OVA, ovalbumin)致敏的小鼠呼吸道炎症模型反应中,研究者采用DNA甲基化转移酶抑制剂5-氮杂胞苷(5-azacytidine)治疗该疾病,发现小鼠的气道高反应性减弱,肺部嗜酸性粒细胞增多的表征减轻,血浆中IgE、IgG1减少,同时,CD25⁺FOXP3⁺细胞占CD4⁺细胞的比例则升高^[35]。研究者在小鼠的哮喘模型中还发现DNA甲基化转移酶DNMT3a调控了Th2型细胞因子IL-13的表达,在DNMT3a条件敲除小鼠,其IL-13启动子区甲基化降低,IL-13表达增加,肺部炎症加剧^[36]。

在胃肠道炎症反应里,研究者比较了炎症性肠炎(inflammatory bowel diseases, IBD)患者和健康人群的基因组甲基化水平,发现了IBD患者中存在甲基化异常的基因,包括THRAP2、FANCC、GBGT1、DOK2、TNFSF4、TNFSF12和FUT7,为后续研究提供了重要线索^[37]。2012年Science^[38]上还有一篇更有意思的报道,发现无菌环境下成长的小鼠比无特殊病原体环境下成长的小鼠更容易患上IBD,原因是这种小鼠有更多的NKT细胞存在于结肠固有层,同时该细胞趋化因子配体CXCL16表达增加,而CXCL16的增加是受其启动子区DNA甲基化调控的,这项研究也同时为卫生假说提供了实验证据。此外,在胃炎的研究中发

现幽门螺旋杆菌可以引起胃黏膜异常的 DNA 甲基化改变^[39],但其机制目前并不十分清楚。此外, DNA 甲基化调控也参与了关节炎^[40-41]、HBV 肝炎^[42-43]以及肿瘤^[18-19]的发生和发展。

3 DNA 甲基化与适应性免疫应答

适应性免疫应答在机体抵御外界病原体感染过程中发挥关键的作用,它能针对特异病原体发挥特异性的免疫应答,从而清除病原感染并产生免疫记忆,主要包括细胞免疫和体液免疫两大类。细胞免疫主要由 T 细胞承担,当 T 细胞经由抗原提呈细胞提呈抗原活化后,分化增殖为特异性的 T 细胞,发挥特异性清除病原感染的细胞免疫应答及免疫调节等作用。体液免疫主要由 B 细胞承担,在机体遇到病原感染时, B 细胞在 T 辅助细胞协同下,分化增殖为浆细胞,分泌特异性抗体进而清除病原感染。

3.1 DNA 甲基化与 T 细胞

在 T 细胞的研究中,研究者检测了人 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的第 6、20、22 号染色体的共 2524 个与 873 个基因相关区域的 DNA 甲基化状态,建立了首个高分辨率人 T 细胞的部分甲基化谱^[5]。在小鼠中,研究者也在全基因组水平动态监测了小鼠 CD4⁺T 细胞在激活、分化和老化的过程中 DNA 甲基化改变,发现 T 细胞在用 PMA/I 刺激后 DNA 很快发生去甲基化变化,并且在不同的极化条件下检测 T 细胞亚群,发现 Th1、Th2、Th17、Treg 在全基因组甲基化水平上明显低于未分化的 T 细胞。有趣的是研究者从老年小鼠分离的 CD4⁺T 细胞,其 DNA 甲基化水平较低,作者认为这可能与老年小鼠中记忆性 T 细胞比例升高有关^[44]。在探讨 DNA 甲基化对小鼠 Th 细胞亚群影响的研究中,发现 Th2 型细胞相关因子 IL-4 的启动子区在 naiveCD4⁺T 细胞中是高度甲基化的,而当 naiveCD4⁺T 细胞向 Th2 极化时,该区域发生了去甲基化^[45-46]。而 Th1 型细胞因子 IFN- γ 的基因启动子区在 Th1 型细胞中呈现低甲基化状态,在 Th2 型细胞中呈现高甲基化状态^[47]。在 Th17 的分化中,IL-17a 启动子区的甲基化会影响 STAT3 与它的结合,发生甲基化后,STAT3 则不能与之结合,不能发挥转录调控功能,从而影响 Th17 的分化^[48]。还有研究着眼于 DNA 甲基转移酶来探讨 DNA 甲基化对 T 细胞的影响。Lee 等^[49]报道在条件性敲除了 DNMT1 的小鼠中, T 淋巴细胞双阳性阶段 TCR $\alpha\beta$ 的 T 细胞的存活受限。ThomasR 等^[50]报道在 CD4⁺T 细胞中特异性敲除了 DNMT3a 后, IFN- γ 启动子区的甲基化降低,从而表达更多的 IFN- γ ,使得 Th2、Th17 和 iTreg 等平

时较少表达 IFN- γ 的细胞在 IL-12 的刺激下,表达出更多的 IFN- γ 。另一项研究中在使用了 DNA 甲基转移酶抑制剂或是干扰了 DNMT1 后,可以增加 Foxp3 的表达,从而促进调节性 T 细胞的分化^[51]。同时还有观察到 DNA 甲基转移酶抑制剂处理 T 细胞后, T 细胞中 STAT4(Th1 细胞的关键转录因子)表达增加^[52]。在最近的一项关于记忆性 CD4⁺T 细胞的研究中^[53],研究者采用了全基因组 DNA 甲基化扫描结合转录组测序,旨在发现记忆性 CD4⁺T 细胞的特异性表达谱,在 T 细胞分化的过程中作者共找到了 1144 个差异性甲基化区域,这些区域包含了一些如 CXCR6、Tbox21、Chsy1 和 Cish 等与细胞因子产生、淋巴细胞归巢等功能相联系的基因,另外也有大部分的区域座落在内含子区。同时作者还提出记忆性 CD4⁺T 细胞在再次抗原应答时,免疫相关基因的 DNA 甲基化调控多发生在增强子区而不是在启动子区。

3.2 DNA 甲基化与 B 细胞

在 B 细胞的研究中,研究者动态观测了人骨髓来源的多能祖细胞(multipotent progenitors, MPPs)、B 淋巴细胞前体 I(pre-B-I)、B 淋巴细胞前体 II(pre-B-II)以及非成熟 B 淋巴细胞的甲基化水平变化,发现从 MPP 发育到 pre-B 的过程中 DNA 去甲基化频率改变高的地方并非集中在 CpG 岛,而多发生在 gene body 区以及距离启动子更远的上游区域。同时还发现在完成多能祖细胞向 B 细胞前体分化后, DNA 甲基化的改变对 B 细胞发育的影响很小^[54]。还有研究比较了生发中心 B 细胞同初始 B 细胞的 DNA 甲基化差异区域,找到了 235 个有显著差异的基因,这些基因表达的改变影响了 NF- κ B 和 MAPK 信号通路。同时也发现生发中心 B 细胞 DNMT1 表达升高,而使用了 DNA 甲基转移酶抑制剂后,当免疫刺激发生时,并不能形成有效的生发中心,且生发中心的 B 细胞会出现更多的 DNA 损伤^[55]。还有研究表明 DNA 甲基化也参与了 B 细胞前体免疫球蛋白 κ 链的重排^[56]。

4 展 望

综上所述,本文对 DNA 甲基化调控在免疫学中的研究进展作了介绍,主要阐述了各种免疫细胞在分化发育成熟过程中的 DNA 甲基化水平改变,以及这种改变本身在转录调控层面对细胞功能的影响,同时也介绍了 DNA 甲基转移酶在其中的作用。可以看到, DNA 的甲基化调控确实对免疫细胞的功能发挥着巨大的调节作用,同时也应注意到尚有更多

的免疫学现象以及这些现象背后的 DNA 甲基化调控还未探究,比如其他免疫细胞如肥大细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞的分化成熟过程中 DNA 甲基化水平的改变,免疫应答中一些基因的 DNA 甲基化是否也像组蛋白修饰那样可以在应答中被诱导改变,记忆性 B 细胞的记忆性维持与 DNA 甲基化的关系,机体正常菌群对免疫细胞 DNA 甲基化的影响,肿瘤细胞中 DNA 甲基化改变对免疫细胞的影响等等。在一些甲基化组学的研究中,也能看出 DNA 的甲基化调控对于基因来说是广泛的,并非局限于单一的基因或基因簇,这也对研究者提出了更高的要求。另外,除了 DNA 甲基化调控,DNA 的 5-羟甲基化研究也得到了更多的关注^[57-58],它在免疫学中的作用也是今后亟需探讨的问题。从表观遗传调控的角度探讨免疫学现象时,能发现今后免疫学的发展会更加重视同其他学科的交叉,与其他学科之间的碰撞也将会使研究者更加深刻地理解免疫学现象的本质。

致谢:感谢本实验室张迁博士后对本文修改所提供的宝贵意见!

【参考文献】

- [1] 曹雪涛. 免疫学研究的发展趋势及我国免疫学研究的现状与展望 [J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(1): 10-23.
- [2] Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(10): 692-703.
- [3] Kaech SM, Cui W. Transcriptional control of effector and memory CD8⁺ T cell differentiation [J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(11): 749-761.
- [4] Haig D. The (dual) origin of epigenetics [C] // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004, 69: 67-70.
- [5] Eckhardt F, Lewin J, Cortese R, et al. DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22 [J]. Nat Genet, 2006, 38(12): 1378-1385.
- [6] Rauch TA, Wu X, Zhong X, et al. A human B cell methylome at 100? base pair resolution [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(3): 671-678.
- [7] De Santa F, Totaro MG, Prosperini E, et al. The histone H3 lysine-27 demethylase Jmjd3 links inflammation to inhibition of polycomb-mediated gene silencing [J]. Cell, 2007, 130(6): 1083-1094.
- [8] Wei G, Wei L, Zhu J, et al. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4⁺ T cells [J]. Immunity, 2009, 30(1): 155-167.
- [9] Fonseca GJ, Thillainadesan G, Yousef AF, et al. Adenovirus evasion of interferon-mediated innate immunity by direct antagonism of a cellular histone posttranslational modification [J]. Cell Host Microbe, 2012, 11(6): 597-606.
- [10] Shakespear MR, Halili MA, Irvine KM, et al. Histone deacetylases as regulators of inflammation and immunity [J]. Trends Immunol, 2011, 32(7): 335-343.
- [11] Ramirez-Carrozzi VR, Nazarian AA, Li CC, et al. Selective and antagonistic functions of SWI/SNF and Mi-2beta nucleosome remodeling complexes during an inflammatory response [J]. Genes Dev, 2006, 20(3): 282-296.
- [12] Williams CJ, Naito T, Arco PG, et al. The chromatin remodeler Mi-2 β is required for CD4 expression and T cell development [J]. Immunity, 2004, 20(6): 719-733.
- [13] Taganov KD, Boldin MP, Baltimore D. MicroRNAs and immunity: Tiny players in a big field [J]. Immunity, 2007, 26(2): 133-137.
- [14] Hou J, Wang P, Lin L, et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent Type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2 [J]. J Immunol, 2009, 183(3): 2150-2158.
- [15] Ma F, Xu S, Liu X, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon- γ [J]. Nat Immunol, 2011, 12(9): 861-869.
- [16] Gomez JA, Wapinski OL, Yang YW, et al. The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon- γ locus [J]. Cell, 2013, 152(4): 743-754.
- [17] Law JA, Jacobsen SE. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals [J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(3): 204-220.
- [18] Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1775(1): 138-162.
- [19] Laird PW. The power and the promise of DNA methylation makers [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(4): 253-266.
- [20] Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: The mark and its mediators [J]. Trends Biochem Sci, 2006, 31(2): 89-97.
- [21] Bhutani N, Burns DM, Blau HM. DNA demethylation dynamics [J]. Cell, 2011, 146(6): 866-872.
- [22] Laird PW. Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analysis [J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(3): 191-203.
- [23] Klug M, Heinz S, Gebhard C, et al. Active DNA demethylation in human postmitotic cells correlates with activating histone modifications, but not transcription levels [J]. Genome Biol, 2010, 11(6): R63.
- [24] Bullwinkel J, Lüdemann A, Debarry J, et al. Epigenotype switching at the CD14 and CD209 genes during differentiation of human monocytes to dendritic cells [J]. Epigenetics, 2011, 6(1): 45-51.
- [25] J Frikeche J, Clavert A, Delaunay J, et al. Impact of the hypomethylating agent 5-azacytidine on dendritic cells function [J]. Exp Hematol, 2011, 39(11): 1056-1063.
- [26] Ji H, Ehrlich LI, Seita J, et al. Comprehensive methylome map of lineage commitment from haematopoietic progenitors [J]. Nature, 2010, 467(7313): 338-342.
- [27] Kim SY, Romero R, Tarca AL, et al. Methylome of fetal and maternal monocytes and macrophages at the fetomaternal interface

- [J]. *AM J Reprod Immunol*, 2012, 68(1): 8-27.
- [28] Chan HW, Miller JS, Moore MB, et al. Epigenetic control of highly homologous killer Ig-like receptor gene alleles [J]. *J Immunol*, 2005, 175(9): 5966-5974.
- [29] Santourlidis S, Trompeter HI, Weinhold S, et al. Crucial role of DNA methylation in determination of clonally distributed killer cell Ig-like receptor expression patterns in NK cells [J]. *J Immunol*, 2002, 169(8): 4253-4261.
- [30] Chan HW, Kurago ZB, Stewart CA, et al. DNA methylation maintains allele-specific KIR gene expression in human natural killer cells [J]. *J Exp Med*, 2003, 197(2): 245-255.
- [31] Jelinek J, Li J, Mnjoyan Z, et al. Epigenetic control of PRV-1 expression on neutrophils [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(11): 1677.e1-1677.e8.
- [32] Yasukochi Y, Maruyama O, Mahajan MC, et al. X chromosome-wide analyses of genomic DNA methylation states and gene expression in male and female neutrophils [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(8): 3704-3709.
- [33] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428-435.
- [34] Shang Y, Das S, Rabold R, et al. Epigenetic alterations by DNA methylation in house-dust-mite induced airway hyperresponsiveness [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2): 279-287.
- [35] Wu CJ, Yang CY, Chen YH, et al. The DNA methylation inhibitor 5-azacytidine increases regulatory T cells and alleviates airway inflammation in ovalbumin-sensitized mice [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 160(4): 356-364.
- [36] Yu Q, Zhou B, Zhang Y, et al. DNA methyltransferase 3a limits the expression of interleukin-13 in T helper 2 cells and allergic airway inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(2): 541-546.
- [37] Cooke J, Zhang H, Greger L, et al. Mucosal genome-wide methylation changes in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(11): 2128-2137.
- [38] Olszak T, An D, Zeissig S, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function [J]. *Science*, 2012, 336(6080): 489-493.
- [39] Hur K, Niwa T, Toyoda T, et al. Insufficient role of cell proliferation in aberrant DNA methylation induction and involvement of specific types of inflammation [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(1): 35-41.
- [40] Whitaker JW, Shoemaker R, Boyle DL, et al. An imprinted rheumatoid arthritis methylome signature reflects pathogenic phenotype [J]. *Genome Med*, 2013, 5(4): 1-12.
- [41] Nakano K, Boyle DL, Firestein GS. Regulation of DNAmethylation in rheumatoid arthritis synovioocytes [J]. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1297-1303.
- [42] Zhao Q, Fan YC, Zhao J, et al. DNA methylation patterns of peroxisome proliferator - activated receptor gamma gene associated with liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(6): 430-437.
- [43] Yan J, Lu Q, Dong J, et al. Hepatitis B virus X protein suppresses caveolin-1 expression in hepatocellular carcinoma by regulating DNA methylation [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 353.
- [44] Li Y, Chen G, Ma L, et al. Plasticity of DNA methylation in mouse T cell activation and differentiation [J]. *BMC Mol Biol*, 2012, 13(1): 16.
- [45] Makar KW, Pérez-Melgosa M, Shnyreva M, et al. Active recruitment of DNA methyltransferases regulates interleukin 4 in thymocytes and T cells [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(12): 1183-1190.
- [46] Lee DU, Agarwal S, Rao A. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene [J]. *Immunity*, 2002, 16(5): 649-660.
- [47] Yano S, Ghosh P, Kusaba H, et al. Effect of promoter methylation on the regulation of IFN- γ gene during in vitro differentiation of human peripheral blood T cells into a Th2 population [J]. *J Immunol*, 2003, 171(5): 2510-2516.
- [48] Thomas RM, Sai H, Wells AD. Conserved intergenic elements and DNA methylation cooperate to regulate transcription at the il17 locus [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(30): 25049-25059.
- [49] Lee PP, Fitzpatrick DR, Beard C, et al. A critical role for Dnmt1 and DNA methylation in T cell development, function, and survival [J]. *Immunity*, 2001, 15(5): 763-774.
- [50] Thomas RM, Gamper CJ, Ladle BH, et al. De novo DNA methylation is required to restrict T helper lineage plasticity [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(27): 22900-22909.
- [51] Kim HP, Leonard WJ. CREB/ATF-dependent T cell receptor-induced FoxP3 gene expression: A role for DNA methylation [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(7): 1543-1551.
- [52] Shin HJ, Park HY, Jeong SJ, et al. STAT4 expression in human T cells is regulated by DNA methylation but not by promoter polymorphism [J]. *J Immunol*, 2005, 175(11): 7143-7150.
- [53] Hashimoto S, Ogoshi K, Sasaki A, et al. Coordinated changes in DNA methylation in antigen-specific memory CD4 T cells [J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 4076-4091.
- [54] Lee ST, Xiao Y, Muench MO, et al. A global DNA methylation and gene expression analysis of early human B-cell development reveals a demethylation signature and transcription factor network [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(22): 11339-11351.
- [55] Shaknovich R, Cerchietti L, Tsikitas L, et al. DNA methyltransferase 1 and DNA methylation patterning contribute to germinal center B-cell differentiation [J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3559-3569.
- [56] Goldmit M, Ji Y, Skok J, et al. Epigenetic ontogeny of the I μ g locus during B cell development [J]. *Nat Immunol*, 2004, 6(2): 198-203.
- [57] Ito S, D' Alessio AC, Taranova OV, et al. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification [J]. *Nature*, 2010, 466(7310): 1129-1133.
- [58] Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine [J]. *Science*, 2011, 333(6047): 1300-1303.

[收稿日期] 2013 -03 -26

[修回日期] 2013 -05 -25

[本文编辑] 黄静怡