

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 24520141153480

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

**BET 抑制剂 JQ1 和 I-BET726 调控炎症应答
及抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎的作用研究**

**The Roles of BET Inhibitors JQ1 and I-BET726 in
Regulating Inflammation and Attenuating Experimental
Autoimmune Encephalomyelitis**

张迪

指导教师姓名: 李 晴 副教授

专业名称: 微 生 物 学

论文提交日期: 2017 年 4 月

论文答辩时间: 2017 年 5 月

学位授予时间: 2017 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2017 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

- () 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。
- () 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

缩略词表

缩略语	英文全名	中文全名
AID	Autoimmune Disease	自身免疫性疾病
APC	Antigen Presenting Cell	抗原提呈细胞
APS	Ammonium Peroxodisulphate	过硫酸铵
BET	Bromodomain and Extral-Terminal	溴化结构域和超末端 结构域
BM-DCs	Bone Marrow-Derived Dendritic Cells	骨髓来源树突状细胞
BRDs	Bromodomains	溴结构域
BRD4	Bromodomain-Containing Protein 4	溴区包含蛋白 4
BSA	Bovine Serum Albumin	牛血清白蛋白
CFA	Complete Freund's Adjuvant	完全弗氏佐剂
CNS	Central Nervous System	中枢神经系统
CTLs	Cytotoxic T Lymphocytes	细胞毒性 T 淋巴细胞
DEPC	Diethyl Pyrocarbonate	焦碳酸二乙酯
DMSO	Dmethyl Sulfoxide	二甲基亚砷
EAE	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	实验性自身免疫性 脑脊髓炎
EB	Ethidium Bromide	溴化乙锭
ELISPOT	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	酶联免疫斑点试验
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorter	流式细胞术
FBS	Fetal Bovine Serum	胎牛血清
FITC	Fluorescein Isothiocyanate	异硫氰酸荧光素
HATs	Histone Acetylases	组蛋白乙酰基转移酶
HDACs	Histone Deacetylases	组蛋白去乙酰基酶
HDACIs	Histone Deacetylases Inhibitors	组蛋白去乙酰化酶抑制剂
HE	Hematoxylin and Eosin	苏木素-伊红染色

缩略词表

IL-4	Interleukin-4	白细胞介素-4
IL-6	Interleukin-6	白细胞介素-6
IL-12	Interleukin-12	白细胞介素-12
imDCs	Immature Dendritic Cells	未成熟树突状细胞
i.p.	Intraperitoneal	腹腔注射
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
LPS	Lipopolysaccharide	脂多糖
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase	丝裂原活化蛋白激酶
MHC	Major Histocompatibility Complex	主要组织相容性复合体
M ϕ	Macrophages	巨噬细胞
MOG	Myelin Oligo-dendrocyte Glycoprotein	髓鞘少树突胶质细胞糖蛋白
OVA	Ovalbumin	鸡卵白蛋白
p-Akt	Phosphorylation-Serine threonine kinase	磷酸化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern	病原体相关模式分子
PBS	Phosphate Buffered Saline	磷酸盐缓冲液
p-ERK1/2	Phosphorylation-Extracellular signal-Regulated Kinase 1/2	磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶 1/2
p-PI3K	Phosphorylation-Phosphoinositide 3-Kinase	磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶
PFA	Paraformaldehyde	多聚甲醛
PTX	Pertussis Toxin	百日咳毒素
p-TEFb	Positive Transcription Elongation Factor b	正性转录延长因子 b
PVDF	Polyvinylidene Fluoride	聚偏二氟乙烯
qPCR	Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction	实时荧光定量多聚核苷酸链式反应

缩略词表

RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction	反转录聚合酶链式反应
SDS	Sodium Dodecyl Sulfate	十二烷基磺酸钠
STAT5	Signal Transducers and Activatrators of Transduction-5	信号转导和转录激活因子-5
TAE	Tris Acetate-EDTA Buffer	Tris-乙酸缓冲液
TEMED	N,N,N,N'-Tetramethylethylenediamine	四甲基乙二胺
Th	Helper T Cells	辅助性 T 细胞
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α	肿瘤坏死因- α
Treg	Regulatory T cell	调节性 T 细胞
Tris	Trihydroxymethy Aminomethane	三羟甲基氨基甲烷
s.c.	Subcutaneous	皮下注射

摘要

机体正常的免疫应答，是免疫细胞识别、淋巴细胞激活、免疫分子产生及免疫效应的一系列生理过程，而异常的免疫应答则造成组织病理性损伤。BET 蛋白，一种特异性识别乙酰化组蛋白的表观遗传标记蛋白，在炎症应答中发挥的作用和机制的研究，尚不深入和明确。本研究中，以 qPCR、Western blot、流式细胞术等手段，我们不仅检测了 BET 抑制剂 JQ1、I-BET726 对树突状细胞发育成熟、介导 T 细胞活化及分化的关键分子及关键因子的影响，而且对适应性免疫应答效应细胞—巨噬细胞介导炎症的能力进行检测；在成功建立实验性自身免疫性脑脊髓炎（EAE）小鼠模型后，我们还对 JQ1、I-BET726 经调控免疫应答而抑制 EAE 发展的可能性进行研究；最后，我们对 JQ1、I-BET726 介导免疫调控的机制进行探讨。

结果发现：BET 抑制剂 JQ1、I-BET726 显著下调 LPS 触发的 BM-DCs 成熟相关的表面共刺激分子和粘附分子 CD40、CD80 等的表达，抑制 LPS 触发的 DCs 介导 Th1 及 Th17 细胞分化的关键因子 TNF- α 、IL-12、IL-6 等的表达；在另一种巨噬细胞 Raw264.7 中的结果同样证实，两种 BET 抑制剂均显著抑制促炎因子 TNF- α 、IL-6 的表达；体内 ELISPOT 实验进一步证实 BET 抑制剂可以抑制抗原特异性的 T 淋巴细胞反应；而在 EAE 小鼠模型中也发现，JQ1、I-BET726 可以有效地改善 EAE 小鼠临床神经评分和运动功能障碍，减轻中枢神经系统脊髓的炎性细胞的浸润程度、脱髓鞘和空泡样现象，下调脊髓中炎症因子的表达；而我们 Western blot 结果显示，JQ1 和 I-BET726 可以抑制 LPS 触发的 TLR 信号下游的 PI3K-Akt、p38 MAPK 通路相关蛋白的磷酸化水平。

结论：BET 抑制剂 JQ1、I-BET726 对 DCs 发育成熟、介导 T 细胞活化、分化的关键分子及关键因子具有显著影响，而且对巨噬细胞介导炎症的能力也有调节作用；在体内 JQ1、I-BET726 能够抑制 T 细胞应答并有效地改善 CD4⁺T 细胞介导的 EAE 小鼠发病情况和组织病理损伤程度；BET 抑制剂阻断 LPS 触发的 PI3K-Akt、p38 MAPK 通路蛋白的磷酸化激活，初步证实其为参与 BET 抑制剂调控炎症应答的机制。本课题探讨了 BET 抑制剂在免疫应答中的调控作用及机制，为自身免疫性疾病 MS 的治疗提供潜在的靶标和依据。

关键词：BET 抑制剂；免疫细胞；炎症因子；EAE

Abstract

The immune response is a series of physiological processes during which the immune cells recognize antigens, activate lymphocytes, generate molecules and perform certain immune functions. However, if the immune response is abnormal, there will cause severely histopathological damage. BET proteins are a group of epigenetic markers controlling transcription through reading acetylated histone tails and recruiting transcription complexes, but their regulative functions and detailed mechanisms in inflammatory response remain to be fully understood. In this study, we firstly investigated the impact of the BET bromodomain inhibition on LPS-induced maturation of BM-DCs. The expression of cell surface molecules was detected by flow cytometry. Furthmore, to determine whether BET proteins exert a direct effect on inflammatory response, cytokines in the BM-DCs and macrophages were analyzed using RT-PCR and quantitative real-time PCR. Subsequently, we use the MOG₃₅₋₅₅-induced EAE mice, a model of MS, to evaluate the role of BET proteins in the development of inflammatory disease. Histopathologic examination of the spinal cords of EAE mice was carried out by HE and luxol fast blue (LFB) stain. Cytokine levels in the spinal cord were analyzed by quantitative real-time PCR. Finally, we explore the mechanisms of BET inhibitors in regulating inflammation and attenuating the development of EAE.

The results showed that the increased expression of surface molecules CD40, CD54, CD80 and CD86 that occur in mature DCs stimulated by LPS were strongly attenuated by JQ1 and I-BET726. Moreover, JQ1 and I-BET726 lead to a suppressed generation of cytokines TNF- α , IL-12 and IL-6. Similarly, JQ1- and I-BET726-treated Raw264.7 macrophages exhibit markedly reduced production of proinflammatory cytokines in response to LPS. Furthermore, the BET inhibitors reduce antigen-specific T lymphocyte response in vivo. And then, we determined the BET inhibitors effectively attenuate the severity of neurological damage and reduce the clinical score

of the EAE mice in vivo. Also, the JQ1 and I-BET726-treatments reduce the infiltration of inflammatory cells and mitigate the demyelination and myelin vacuolation in the spinal cords during the onset of EAE. We observed a reduction of inflammatory cytokines in the spinal cords of EAE/JQ1 and EAE/I-BET726 group mice. Finally, we found that the phosphorylation of PI3K-Akt and p38 MAPK pathways could be blocked by BET inhibitors in Raw264.7 cells.

In conclusion, our articles showed that the BET inhibitors JQ1 and I-BET726 could profoundly affect initiation of immune response by reducing the production of costimulatory molecules and inflammatory cytokines in dendritic cells. Besides, JQ1 and I-BET726 could also restrain inflammatory response of macrophages. In vivo experiments, administration of JQ1 and I-BET726 in the EAE model delayed onset of the disease and attenuated the inflammatory severity. Finally, our research primarily confirmed that the blocked PI3K-Akt and p38 MAPK pathways by BET inhibitors may be the underlying mechanisms. Nevertheless, these results demonstrate a potential therapeutic advantage of using BET inhibitors in inflammatory diseases.

Key words: BET inhibitors; immune cells; inflammatory cytokines; EAE

目录

缩略词表.....	I
摘要.....	IV
Abstract.....	VI
前言.....	1
材料与amp;方法.....	11
2.1 实验材料.....	11
2.2 实验方法.....	21
实验结果.....	38
3.1 BET 抑制剂对树突状细胞发育、介导 T 细胞活化、T 细胞亚群分化的关键分子及关键因子的影响.....	38
3.1.1 JQ1 和 I-BET726 下调树突状细胞表面共刺激分子的表达.....	38
3.1.2 JQ1 和 I-BET726 影响 DCs 介导 T 细胞活化及分化关键因子表达.....	40
3.2 BET 抑制剂对巨噬细胞介导炎症能力的影响.....	42
3.3 BET 抑制剂抑制抗原特异性的 T 淋巴细胞反应.....	43
3.4 BET 抑制剂抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎发展的作用研究.....	45
3.4.1 JQ1 和 I-BET726 改善 EAE 神经功能评分及运动功能障碍.....	45
3.4.2 JQ1 和 I-BET726 减轻 EAE 脊髓的炎性细胞的浸润程度.....	47
3.4.3 JQ1 和 I-BET726 减少 EAE 脊髓的脱髓鞘和空泡样现象.....	48
3.4.4 JQ1 和 I-BET726 下调 EAE 脊髓中炎症细胞因子的表达.....	49
3.5 BET 抑制剂调控炎症反应及抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎发生的机制探讨.....	50
讨论.....	52
结论.....	56
参考文献.....	57
致谢.....	62

Table of Contents

Abbreviations	I
Abstract in Chinese	IV
Abstract	VI
Introduction	1
Materials and Methods	11
2.1 Materials	11
2.2 Methods.....	21
Results	38
3.1 The effect of BET inhibitors on the expression of key molecules and cytokines related to maturation of dendritic cells, T-cell activation and differentiation	38
3.1.1 JQ1 and I-BET726 decrease the expression of costimulatory molecules in dendritic cells.....	38
3.1.2 JQ1 and I-BET726 affect the production of key cytokines related to T cell differentiation in dendritic cells	40
3.2 The effect of BET inhibitors on the inflammatory response of macrophages	42
3.3 The BET inhibitors reduce antigen-specific T lymphocyte response in vivo	43
3.4 The effect of BET inhibitors in attenuating experimental autoimmune encephalomyelitis	45
3.4.1 JQ1 and I-BET726 reduce the clinical score and attenuate the motor dysfunction of EAE	45
3.4.2 JQ1 and I-BET726 reduce the infiltration of inflammatory cells in the spinal cord of EAE.....	47
3.4.3 JQ1 and I-BET726 mitigate the demyelination and myelin vacuolation in the spinal cords of EAE.....	48
3.4.4 JQ1 and I-BET726 reduce the production of inflammatory cytokines in the spinal cords of EAE.....	49
3.5 The mechanisms of the BET inhibitors in regulating inflammatory response and attenuating experimental autoimmune encephalomyelitis	50
Discussion	52
Conclusion	56
References	57
Acknowledgements	62

前言

免疫应答 (Immune response), 是机体识别和抵御外来病原微生物入侵以及清除自身衰老、畸变细胞并维持内环境生理平衡和稳态的过程, 包括抗原识别和提呈、免疫细胞增殖活化以及免疫效应等几个阶段。在体内精确而又复杂的调控网络中, 存在着正向与负向调控之间的动态平衡, 这种平衡状态一旦被打破, 就会导致异常的炎症应答甚至自身免疫性疾病的发生^[1,2]。目前, 诱发自身免疫性疾病产生的确切机制尚未完全阐明, 而针对特定免疫细胞群体, 从细胞分化与功能角度开展的关于临床免疫性疾病的致病机制这一科学问题的研究报道, 也并不够深入。因此, 进一步加深对免疫性疾病发病机制的认识, 探寻出临床治疗有效的靶点, 已成为当务之急。表观遗传学, 作为独立于基因组序列本身, 针对染色质状态和特定基因转录表达进行调控的一门新兴的免疫学交叉学科, 在免疫细胞发育分化、免疫应答启动与调控及免疫性疾病发生发展中的作用逐渐被重视。我们的课题研究主要从表观遗传学这一视角, 将表观遗传修饰、炎症应答及自身免疫性疾病三个方面联系起来, 初步探讨以表观遗传标记蛋白为代表的表观遗传修饰在炎症反应和免疫调控中发挥的作用及机制, 深入理解机体抗感染免疫和炎症反应过程, 完善细胞因子与免疫应答之间的调控网络, 找出负向调控过度炎症应答的有效靶标, 为临床自身免疫性疾病的治疗提供有价值的新思路。

1. 表观遗传学概述

表观遗传学 (Epigenetics), 由表型 (Epigenesis) 和遗传学 (Genetics) 两个单词缩合而成, 是一种在基因组的核苷酸序列不发生改变的情况下, 仅基因的表达水平和功能发生可遗传性变化的遗传现象。最早时期的 Waddington 在研究基因型与表型的关系时, 提出了表观遗传学与遗传学的本质差别, 即是否是基于基因序列改变而引起的基因表达水平的差异。近年来, 越来越多的研究报道了表观遗传学在大多数机体生物学功能和活动中起着重要的调节作用, 如机体生长发育、细胞增殖分化、免疫应答及肿瘤发生发展等^[3,4]。

1.1 组蛋白乙酰化是表观遗传修饰的主要方式之一

随着表观遗传学的研究不断深入, 内容涉及到 DNA 甲基化、组蛋白修饰、

染色体重塑及非编码 RNA 调控等几个方面。其中，组蛋白修饰（Histone modification）被认为是表观遗传修饰的主要方式之一，也是最常见的基因转录调控机制，被称作“组蛋白密码（Histone code）”^[5]。我们知道，组蛋白是真核生物染色质核小体的蛋白八聚体中除 DNA 之外的基本组成单位^[6]，其 N 端的氨基酸残基能发生多种共价修饰，不仅影响到组蛋白与 DNA 链的亲合性以及染色质疏松或聚缩程度^[7,8]，也可以招募多种蛋白并与之形成复合体，进而影响下游多种蛋白的转录和表达，参与细胞增殖、免疫应答及炎症反应等过程。组蛋白上可以进行修饰的氨基酸残基被称为修饰位点，这些位点主要分布于四种核心组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 的游离的氨基酸“尾部”（又称为组蛋白尾巴），常见的组蛋白修饰类型包括组蛋白乙酰化、甲基化、泛素化及磷酸化等^[9]。其中，乙酰化是被最早发现的、与基因转录调控密切相关的组蛋白修饰方式之一，主要是通过相互拮抗的组蛋白乙酰基转移酶（Histone acetylases, HATs）和组蛋白去乙酰基酶（Histone deacetylases, HDACs）共同的催化作用调节，这两种酶之间的动态平衡影响着染色质结构的稳定和特定基因的转录表达^[10,11,12]。

1.2 溴结构域是与组蛋白乙酰化赖氨酸结合的特殊结构域

前面的介绍可知，“组蛋白密码”是一种能被特定蛋白“识读”的重要的表观遗传标记或语言，主要通过多种组蛋白翻译后修饰方式对不同基因转录进行调控，而蛋白复合物的识别过程是依赖特殊的结构域实现的。这一特殊结构域是指蛋白质空间结构上相邻或相近氨基酸残基形成的、能通过疏水或静电作用与共价键修饰的组蛋白相结合的一类结构域。在组蛋白参与表观遗传调控的过程中，组蛋白乙酰化赖氨酸（Acetylated lysine, Kac）的识别是最关键的一步，溴结构域（Bromodomains, BRDs）就是能够特异性识别 Kac 的一类在进化上高度保守的结构域^[13,14,15]。BRDs 由 60~110 个氨基酸残基组成，而主要的保守特征体现在它具有四个反向平行的 α -螺旋丛（即 αZ 、 αA 、 αB 、 αC ）和连接 4 个螺旋之间的疏水环状结构（ZA loop 和 BC loop），并在螺旋区的一端形成了一个疏水口袋，这个疏水口袋就是 Kac 识别和结合的位点^[16,17]。具有这种特殊识别结构域的蛋白被称为表观遗传解读（Readers）或标记（Marks）蛋白。BRDs 存在于多种与染色质相关的表观遗传标记蛋白中，目前的研究已发现有 60 余种含 BRDs 的蛋白。这些蛋白根据其行使不同的功能而被分为八大家族，包括 Bromodomain and

Extral-Terminal (BET) 家族类、组蛋白乙酰化酶类、甲基转移酶类、转录共激活因子类等。在 BRDs 庞大的蛋白家族中，作为第二大类的 BET 蛋白，其进化序列上具有高度保守的特殊结构域，在有丝分裂过程中发挥着招募特定调控因子到染色质区域并协同基因转录调控等重要的作用^[18]，逐渐成为研究 BRDs 在基因转录调控、抗炎抗感染和临床多种疾病中的作用的理想手段和潜在靶标。

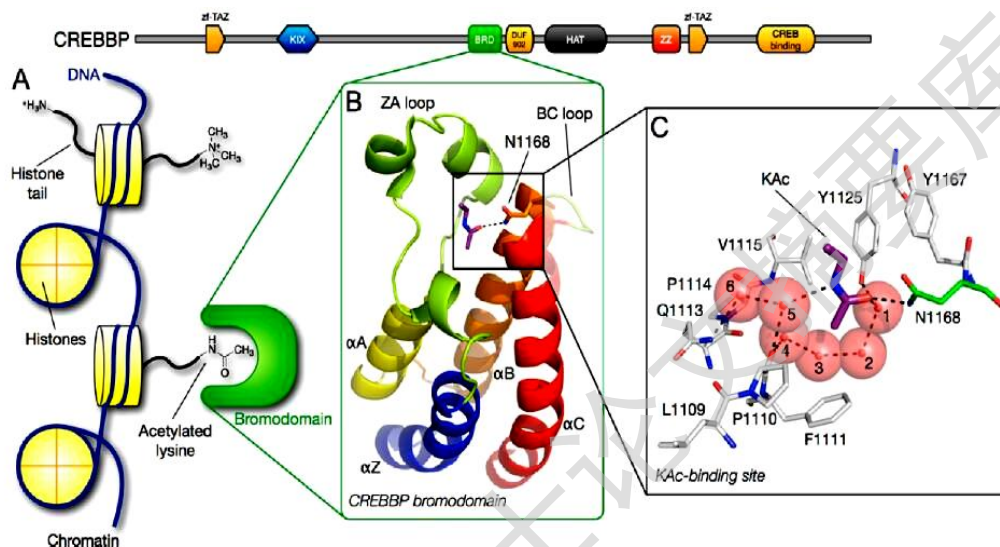


图 1 BRDs 蛋白结构及其与乙酰化赖氨酸识别的示意图^[19]

1.3 BET 家族及其小分子抑制剂

溴化结构域和超末端结构域 (Bromodomain and Extral-Terminal, BET) 家族是一类重要的表观遗传标记蛋白，其 N 端有两个 Bromodomain 结构域 (BD1 和 BD2)，能够特异性的识别并结合乙酰化组蛋白，在基因转录、细胞周期调控及肿瘤发生等过程中发挥着至关重要的作用^[16]。BET 蛋白家族在哺乳动物中包括溴区包含蛋白 2 (Bromodomain-containing protein 2, BRD2)、溴区包含蛋白 3 (Bromodomain-Containing protein 3, BRD3)、溴区包含蛋白 4 (Bromodomain-containing protein 4, BRD4) 和溴区包含蛋白 T (Bromodomain-containing protein T, BRDT) 几种亚型。其中，BRD4 在机体组织内广泛且大量表达，它能够招募正性转录延长因子 b (Positive transcription elongation factor b, p-TEFb)，形成转录复合物，调控下游一系列靶基因的转录过程^[20,21]。由于在整个有丝分裂期 BRD4 都锚定在染色体上，保持表观遗传记忆并调节基因的复制转录过程，被广泛认为是染色质的适配器^[22,23]。

BRDs 特异性的识别组蛋白赖氨酸乙酰化物，这在调控染色质转录因子到特

定区域以及基因的转录表达过程中是非常关键的一步^[14]，那么，有效的阻断 BRDs 与赖氨酸乙酰化物的结合，控制 BET 蛋白参与基因转录的过程，对于临床肿瘤及炎症性疾病的治疗很有意义^[19]。目前，数种针对性靶向于 BET 蛋白与 Kac 结合的小分子化合物被研发出来。根据小分子抑制剂与 Kac 位点的结合特点，分为噻烯杂卓类、3,5-二甲基异噁唑类和喹唑啉酮类三大类。其中前两类中研究较为普遍的代表是 JQ1 和 I-BET 类化合物^[24,25,26]。

作为首先被研发出来的一种特异性针对 BET 蛋白（尤其是 BRD4）与染色体 H3/H4 N 端乙酰化赖氨酸残基结合的小分子化合物，JQ1 具有乙酰化赖氨酸的结合位点，能够竞争性的识别并结合 BRD4 的 BRDs，阻断 BRD4 的 N 端两个 BDs 与 Acetyl-310 RelA 的结合，进而影响下游多种基因的转录表达^[27]。另一种小分子抑制剂 I-BET726（GSK1324726A）属于 I-BET 类的化合物，作为一种新型的对 BET 家族蛋白的高选择性抑制剂，对于 BRD2、BRD3 和 BRD4 均具有一定的效果，能够特异性地且广泛地结合到 BET 家族的溴结构域上^[28,29]。BET 小分子抑制剂在抗炎和抗肿瘤方面显示出的巨大的潜在价值，提示 BET 蛋白可能是参与调控机体免疫应答的重要靶标之一。我们的课题研究借助 JQ1 和 I-BET726 这两种小分子抑制剂，展开了以表观遗传标记蛋白（BET 家族）为代表的表观遗传修饰在炎症反应和免疫调控中发挥的作用及机制的初步研究。

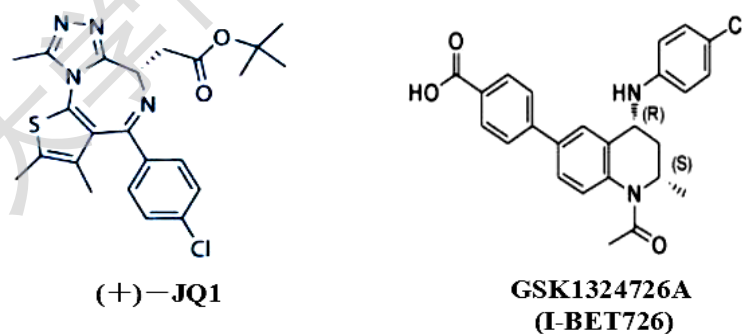


图 2 两种 BET 小分子抑制剂的化学结构式^[24,29]

2. 表观遗传修饰与免疫应答

2.1 表观遗传修饰参与免疫性疾病的致病过程

目前大量的研究也发现，免疫细胞在有效保护机体的同时，也存在着免疫应答过激和失常现象，体内过度的炎症风暴会导致一系列局部或全身性免疫疾病的发生和发展。炎症受到环境和遗传两方面的影响，表观遗传修饰影响基因与环境

之间的相互作用^[30,31]，那么，表观遗传修饰在免疫细胞分化与发育、炎症因子表达及免疫应答中发挥了什么样的调控作用呢？

越来越多的研究报道，组蛋白修饰异常与多种人类恶性肿瘤及炎症性疾病的致病机制密切相关^[32,33,34]。表观遗传平衡状态的打破，逐渐成为了解释肿瘤发生发展及免疫性疾病等致病机理的潜在原因。Alenghat T^[35]等在小鼠结肠炎模型中敲除去乙酰化酶 3（Histone deacetylase 3, HDAC3），结直肠出现明显缩短和炎症损害^[35]。这表明位于炎症基因上的组蛋白修饰，是影响基因表达的关键因素，甚至决定了炎症的发展方向。表观遗传修饰对染色质疏松和聚缩状态的调节，使得它在多种免疫细胞（如树突状细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞）的基因表达、分化与成熟及固有免疫和适应性免疫调节方面发挥着重要的作用^[36,37,38,39]。

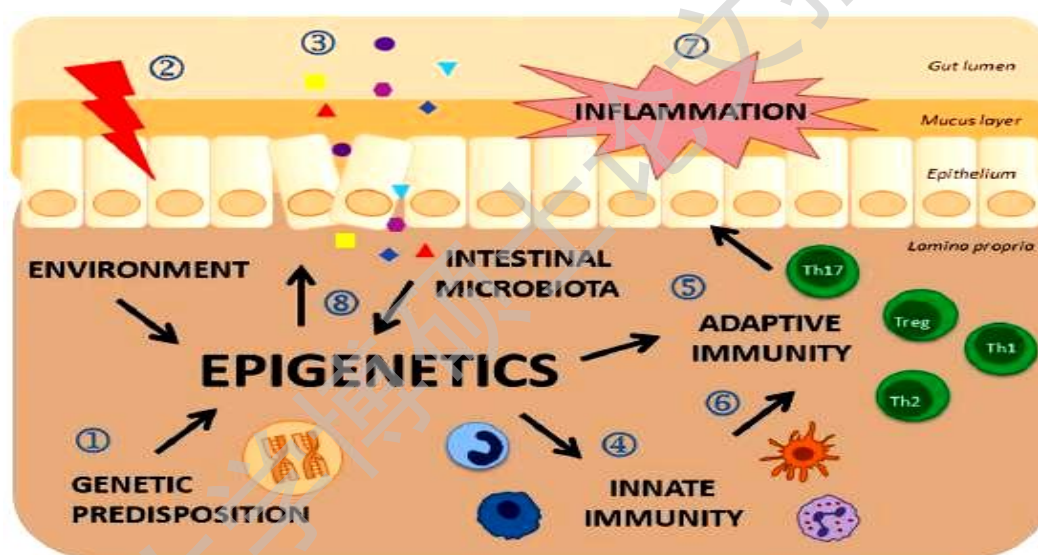


图 3 表观遗传修饰与免疫应答^[40]

2.2 树突状细胞和巨噬细胞启动和参与免疫应答过程

免疫应答，是机体通过免疫细胞识别和提呈抗原、淋巴细胞激活、免疫分子产生及免疫效应的一系列生理过程，是机体自我保护系统对外来抗原刺激所产生的以排除抗原为目的的反应过程，分为固有免疫和适应性免疫两种类型。

固有免疫应答，是机体内天然存在的、具有广谱抗病原微生物感染的功能的第一道有效防线，由固有免疫细胞（如树突状细胞、单核/巨噬细胞等）介导的病原体识别和加工、抗原提呈及免疫分子效应，是激活和启动后续适应性免疫应答的重要前提和基础。其中，免疫细胞对入侵病原微生物的识别，主要依赖于其表面具有的模式识别受体（Pattern recognition receptors, PRR），如 Toll 样受体

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库