

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.044

## TET 蛋白去甲基化作用的相关研究进展\*

李惠晨<sup>1,2</sup> 叶明翔<sup>1</sup> 侯 贇<sup>2</sup> 赖晓凤<sup>1</sup> 马勇政<sup>1</sup> 韦伊芳<sup>1</sup> 张 健<sup>1,Δ</sup>

(1 第四军医大学基础部生物化学与分子生物学教研室 陕西 西安 710032; 2 第四军医大学学员旅 陕西 西安 710032)

**摘要:** TET (ten-eleven translocation) 蛋白属于酮戊二酸和 Fe<sup>2+</sup> 依赖的双加氧酶, 能够产生催化氧化作用。在 TET 蛋白家族的催化氧化作用下 5- 甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, 5mC) 可转化为 5- 羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5hmC), 并可进一步转化为 5- 甲酰胞嘧啶 (5-formylcytosine, 5fC) 和 5- 羧基胞嘧啶 (5-carboxylcytosine, 5caC)。TET 蛋白在 DNA 胞嘧啶的去甲基化、胚胎发育和基因重新编码等过程都存在重要作用, 其中 TET 蛋白参与 DNA 胞嘧啶的去甲基化过程的作用机制一直是研究热点, 另外, 有研究发现 TET 与肿瘤的发生也存在联系, 可能成为新的肿瘤分子标志。

**关键词:** TET 蛋白; DNA 去甲基化; 肿瘤

**中图分类号:** Q291 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)27-5361-04

## The Research Progress of TET Proteins on DNA De-methylation\*

LI Hui-chen<sup>1,2</sup>, YE Ming-xiang<sup>1</sup>, HOU Yur<sup>2</sup>, LAI Xiao-feng<sup>1</sup>, MA Yong-zheng<sup>1</sup>, WEI Yi-fang<sup>1</sup>, ZHANG Jian<sup>1,Δ</sup>

(1 The Department of Biochemistry and Molecular Biology, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Cadet Brigade of the Fourth Military Medical University, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

**ABSTRACT:** TET (ten-eleven translocation) proteins belong to alpha-ketoglutaric acid (KG) and Fe<sup>2+</sup>-dependent dioxygenases which can catalyze an oxidative process. The 5-methylcytosine (5mC) can be converted to 5-hydroxy-methylcytosine (5hmC) by TET proteins family, and can successively be oxidized to 5-formylcytosine (5fC) and 5-carboxylcytosine (5caC) in DNA. The TET proteins have an important role in DNA de-methylation, embryonic development and reprogramming. The role of TET proteins in DNA de-methylation has been a hot research. Further, studies have found that TET proteins also have an important role in cancer and TET proteins may become a new molecular marker of tumor.

**Key words:** TET proteins; DNA de-methylation; Tumor

**Chinese Library Classification (CLC):** Q291 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)27-5361-04

DNA 的胞嘧啶 (C) 在特定位点发生甲基化作用从而生成 5- 甲基胞嘧啶 (5mC), 而 5mC 被称为人类 DNA 的第 5 种碱基。研究表明, 人类基因组 CpG 岛 (基因组中富含 CpG 双核苷酸的区段) 的 5mC 能够通过影响染色质的结构与功能影响相关基因的表达水平, 在多方面均发挥重要的调节作用, 其中包括基因表达调节、X 染色体失活、发育调节和基因组印记等<sup>[1]</sup>。研究发现, 5mC 可被氧化修饰为 5- 羟甲基胞嘧啶 (5hmC), 并且进一步能够被修饰转化为 5- 甲酰胞嘧啶 (5fC) 和 5- 羧基胞嘧啶 (5caC)<sup>[2-4]</sup>, 而这一过程是在 TET (ten-eleven translocation) 蛋白家族的催化作用下实现的<sup>[5]</sup>。TET 蛋白家族在 DNA 胞嘧啶的去甲基化、胚胎发育和基因重新编码等过程都存在重要作用, 此外, 发现 TET 与肿瘤发生也存在联系。TET 蛋白家族对于胞嘧啶的甲基化修饰动态可逆过程发生机制的研究具有重要意义, 也可能为肿瘤的诊断提供新的分子标记。

### 1 TET 蛋白家族成员及结构特征

人 TET 蛋白家族共有 TET1、TET2 和 TET3 三个成员。Ono R 等<sup>[5]</sup>在研究 1 例罕见的急性白血病患者时, 鉴定到 TET1 的存在, 该白血病患者存在 t(10; 11)(q22; q23) 的异位, 因此命名为 TET (ten-eleven translocation) 蛋白。随后, 2009 年 Tahiliani 课题组在哺乳动物中发现了 TET 蛋白家族的存在, 而后通过体外细胞培养最早鉴定出 TET1 能够催化 5mC 发生羟甲基化作用<sup>[2]</sup>。随后又有研究证明, TET2 和 TET3 蛋白均能够催化 5mC 发生羟甲基化作用转化为 5hmC<sup>[3,6]</sup>。

多数的 TET 蛋白都在羧基端有一个富含半胱氨酸的结构域 (Cysteine-rich domain, CD) 以及在氨基端存在 CXXC 结构域 (蛋白序列存在的一段保守的 Cys、Xaa、Xaa、Cys 氨基酸序列, 大约 60 个氨基酸), 另外还含有多条 β 链, 这些 β 链构成了一个双链 β 螺旋结构 (Double-stranded b-helix, DSBH), 这个结构具有 2OG-Fe<sup>2+</sup> 依赖性氧化酶特征, 并且与 CD 结构域一起构成了蛋白的催化结构域。TET 蛋白通过在 DSBH 其 N 端区域的 CD 与其他 JBP 蛋白成员区分。

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81372390)

作者简介: 李惠晨 (1991-), 男, 本科, 主要研究抗肿瘤方向, E-mail: lihuichen1991@163.com

Δ 通讯作者: 张健, 副教授, E-mail: biozhangj@hotmail.com

(收稿日期: 2014-03-14 接受日期: 2014-04-13)

除了上述结构域外, TET1 还包括了具有 DNA 结合能力的 3 个核定位信号 (Nuclear localization signals, NLS)<sup>[7]</sup>, 然而 TET2 和 TET3 并不存在 NLS 区<sup>[8]</sup>, 从而显示了 TET1 发挥生理作用的位置主要在核内。

## 2 TET 蛋白与 DNA 胞嘧啶的去甲基化

### 2.1 DNA 胞嘧啶甲基化的产生

许多分子进程控制着基因的表达, 其中, DNA 的甲基化能够导致长时间基因的表达抑制<sup>[9]</sup>。如同组蛋白修饰一样, DNA 的甲基化并不影响基因组的 DNA 序列, 但是能够在 CG 二核苷酸的胞嘧啶(C)上加一个甲基集团(methyl, CH<sub>3</sub>), 这个反应是在 DNA 甲基化酶家族的催化作用下完成的, 家族成员包括 DNMT1、DNMT3a 和 DNMT3b。DNA 的甲基化修饰影响基因的表达主要通过两种途径, 一条途径是 DNA 甲基化直接干扰转录因子的结合, 转录因子对甲基化的 CpG 岛非常敏感, 另一条途径是, 甲基化的胞嘧啶能够被甲基结合区域(the methyl binding domain, MBD)蛋白家族识别, 而 MBD 蛋白家族能够募集染色体重建酶, 如组蛋白去乙酰化酶, 促进染色质的凝集从而导致基因沉默<sup>[9]</sup>。

### 2.2 TET 蛋白介导的 DNA 胞嘧啶去甲基化作用机制

关于 TET 蛋白的研究, 其在 DNA 去甲基化的几条途径中所扮演的角色, 越来越成为热点。TET 蛋白具有加氧酶(dioxygenase)结构域, 在铁离子(Fe<sup>2+</sup>)与 - 酮戊二酸(2-oxoglutarate, 2OG)存在的条件下, 能够将 5mC 催化氧化为 5hmC, 最终能够完成 DNA 胞嘧啶去甲基化过程, TET 蛋白介导的去甲基化作用的机制现认为主要有以下四种。

#### 2.2.1 TET 蛋白介导的易化被动的 DNA 胞嘧啶去甲基化过程

由于 CG 点是回文序列, 在大多数情况下, 甲基化作用是对称发生的<sup>[10]</sup>, DNA 复制能够产生两条含有半甲基化 CG 点的 DNA 链。DNA 甲基化模式的维持需要 DNA 甲基转移酶 DNMT1 和 UHRF1(泛素样蛋白, 含有 PHD 和 RING 结构域)的共同作用下完成, UHRF1 通过它的 SAD/ SRA 结构域连接到半甲基化 CG 点, 然后使得 DNMT1 增加。然后, DNMT1 作用于初始 DNA 链上的 CG 点, 使其发生甲基化, 从而能够在细胞分裂过程中自始至终维持 DNA 甲基化模式<sup>[11,12]</sup>。体外研究发现, UHRF1 与半 -5- 羟甲基胞嘧啶 (hemi-5hmC) 的结合能力比 UHRF1 与半 -5- 甲基胞嘧啶(hemi-5mC)要减弱 10 倍。此外, 在半 -5- 羟甲基胞嘧啶部 DNMT1 的酶活性也下降 50 倍<sup>[13]</sup>。以上研究表明, 在体内, 甲基化的 CG 点在 TET 蛋白催化氧化作用下产生羟甲基化作用, 能够在细胞分裂过程中阻碍 DNA 甲基化模式的维持, 并且能够通过复制依赖的方式被动消除 5mC。然而, Kubosaki A<sup>[14]</sup>等将羟甲基化的质粒稳定转入人类细胞中, 发现其在细胞周期质粒复制分裂过程中对于甲基化的维持效果与稳定转入甲基化质粒相同, 显示 5hmC 并不能够完全阻碍细胞中甲基化的维持。

#### 2.2.2 TET 蛋白介导的 DNA 修复中的主动去甲基化作用

有两种非 DNA 复制依赖的主动 DNA 去甲基化机制被报道, 其与 TET 蛋白对 5mC 的氧化活性和碱基切除修复(BER)作用密切相关。第一种机制涉及到 5fC、5caC 和胸腺嘧啶 -DNA 糖基化酶( thymine-DNA glycosylase, TDG), 已经被多家实验室证实

<sup>[15,16]</sup>。在该机制中, TET 蛋白能够进一步催化氧化 5hmC 转化为 5fC 和 5caC, 5fC 和 5caC 又能够在 TDG 的作用下被消除<sup>[15]</sup>, 从而被 C 取代, 完成 DNA 的去甲基化。在胚胎干细胞中, TDG 的消除作用能够使得 5fC 和 5caC 的水平提高 2-10 倍<sup>[17,18]</sup>, 表明这些碱基是短暂存在的去甲基化过程中的中间产物, 能够最终被 TDG 消除。然而, 即使在 TDG 缺陷的细胞中, 与 5mC 相比 5fC 的含量依然很少, 只占有类型甲基化胞嘧啶的 0.2-0.3%<sup>[17,18]</sup>, 而 5caC 的含量更少<sup>[14,18]</sup>, 显示这种途径在胚胎干细胞的去甲基化过程中产生的作用有限。

第二种机制仍然存在着争议, Guo, J. 等<sup>[19]</sup>在病毒转染的人体细胞和小鼠大脑中发现了这种主动 DNA 去甲基化机制, 该机制是以 DNA 的修复为基础, 涉及到脱氨基酶 AID(activation-induced de-aminase) 和脂蛋白 mRNA 编辑酶催化多肽 (apolipo protein B mRNA-editing enzyme-catalytic polypeptide-like, APOBEC)<sup>[19,20]</sup>。他们认为在 AID 和 APOBEC 家族酶的作用下, 5hmC 发生脱氨基作用形成 5 甲基尿嘧啶(5-hydroxymethyluracil, 5hmU), 然后被单链选择性单官能尿嘧啶 DNA 糖基化酶 (Single-strand selective mono-functional uracil DNA glycosylase 1, SMUG1) 或 TDG 糖基化酶消除, 最终被 C 取代, 完成 DNA 的去甲基化。这种对于 5hmC 连续的脱氨基和消除作用与对 5mC 的脱氨基作用相似, 并在 TDG 的作用下导致了碱基 T:G 错配, 这种错配机制在石斑鱼、人肿瘤细胞、原始生殖细胞和正在进行重新编码的融合细胞中被发现<sup>[21-24]</sup>。然而, 对于这种脱氨基作用下的去甲基化机制仍然存在很大的争议。有些研究支持这一机制, 例如, TDG 在体外能够消除 T:G 错配和 5hmU:G 错配<sup>[20,25]</sup>, 并且来源于 AID 缺陷小鼠的原生殖细胞和来源于 TDG 缺陷小鼠的鼠胚胎纤维母细胞在一些 CpG 岛启动子区甲基化的水平有所提高<sup>[25,26]</sup>。也有不支持这一机制的相关研究, AID 的最初作用是针对单链 DNA 的, 并且 AID 和 APOBEC 对于未改变的胞嘧啶作用最强, 对于 5mC 的作用有所减弱, 而对 5hmC 没有可检测到的作用<sup>[20,27]</sup>。上述研究均提示, AID 和 APOBEC 很可能在 5hmC 依赖的去甲基化途径中并没有重要作用。

#### 2.2.3 TET 蛋白介导的 5caC 的脱羧基作用

Schiesser S 等<sup>[28]</sup>通过研究发现, 5caC 可能在某些蛋白的作用下产生脱氨基作用, 这些蛋白存在于胚胎干细胞的溶解产物中。含有 5caC 的寡核苷酸在胚胎干细胞的溶解产物的作用下进行合成和修复, 其中 5caC 的嘧啶环被 15N 标记。在寡核苷酸的修复和分解中, 检测到了少量[15N2]- 脱氧胞嘧啶, 显示在 BER 不存在的情况 5caC 能够直接产生脱羧基作用转化为 C。但是, 在此过程中的作用因子还没有被鉴定出来, 仍需要进一步的研究。

#### 2.2.4 TET 蛋白介导的 DNMT 作用下的去羟甲基化

Liutkeviciute Z 课题组和 CHEN C C 课题组研究发现, 在体外, DNMT 能够消除 5hmC 的羟甲基基团, 直接将 5hmC 转变为 C<sup>[29,30]</sup>。在还原条件下, 有利于 DNMT3A 甲基转移作用的发生, 而在氧化条件下, 有利于 DNMT 作用下的去羟甲基化的发生<sup>[30]</sup>。然而, 这种反应在细胞内是否存在还未有相关报道。有两篇文章报道了在雌激素存在的条件下有几个雌激素响应基因 DNA 甲基化状态发生的周期性变化<sup>[31,32]</sup>, 并且 Metivier R 等发现三种 DN-

MT 酶 (DNMT1、DNMT3A、DNMT3B) 都发生周期性的增长<sup>[31]</sup>。在这个系统中 TET 蛋白和 DNMT 是否存在相互作用很值得回顾研究。

### 3 TET 蛋白与肿瘤

随着研究的深入, TET 蛋白与肿瘤的关系也日渐成为研究热点。Langemeijer SM 等<sup>[32]</sup>研究发现, 造血系统恶性肿瘤与 TET 蛋白基因突变或结构异常密切相关, 另外, Lorsbach RB 等<sup>[33]</sup>在急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者中鉴定出存在 TET1 与组蛋白甲基转移酶 MLL 基因融合的现象。在一项针对 427 名细胞遗传学正常的急性粒细胞白血病患者<sup>[34]</sup>的研究中, 通过聚合酶链式反应 (PCR) 和直接测序的方法检测 TET2 的突变, 发现其中 23% 的患者存在 TET2 的突变<sup>[35]</sup>。骨髓的恶性肿瘤与 TET2 的变异也有重要的联系, Ko M 等通过对 TET2 发生变异的骨髓样本与正常骨髓样本做比较, 发现变异骨髓样本基因组 DNA 的 5hmC 水平较低, 进而说明 TET2 蛋白对骨髓细胞的正常发育有重要作用, 而其酶活性的变异有利于骨髓肿瘤的发生<sup>[6]</sup>。在骨髓恶性肿瘤患者中, 存在周期性的体细胞突变, 其中包括 TET2 的变异, 其在表观遗传学的调节中扮演重要角色, 很可能成为骨髓恶性肿瘤的诊断和治疗预后的分子标志<sup>[36]</sup>。在人的乳腺肿瘤、肝肿瘤、肺肿瘤、胰腺肿瘤和前列腺肿瘤中与周围正常组织相比 5hmC 的水平有明显的降低, 而且在 5hmC 的水平降低的同时, 三种 TET (TET1、TET2、TET3) 蛋白 mRNA 水平也有降低, 显示 TET 蛋白在肿瘤细胞 5hmC 的水平降低机制中存在作用<sup>[37]</sup>。定量检测方法发现睾丸原位癌患者发生微分裂的 DNA 存在着低水平的 5hmC, 而 5hmC 是在 TET 蛋白的催化作用下产生的; 通过免疫组化和免疫荧光的技术检测睾丸原位癌患者 TET1、TET2 表达, 发现 TET 蛋白的表达的缺失<sup>[38]</sup>。另外, 仍有关于成熟睾丸细胞和生殖细胞肿瘤的研究, 研究发现随着精子细胞发育的成熟, 主动的 DNA 去甲基化作用下调, 生殖细胞原位肿瘤和大多数精原细胞瘤与非瘤变的生殖细胞相比存在高甲基化和高羟甲基化作用, 而 5fC 和 5caC 虽然能够被检测到, 但水平较低。生殖细胞肿瘤的 TET1 和 TDG 糖基化酶存在高水平的表达, 显示生殖细胞肿瘤可能在 TET 蛋白作用下, 利用催化氧化的方式完成 DNA 的去甲基化<sup>[39]</sup>。以上研究均显示, 在肿瘤发生过程中, TET 蛋白表达发生了变化, 显示 TET 蛋白很可能成为行的肿瘤分子标志。

### 4 小结与展望

DNA 的甲基化修饰是表观遗传学研究的一个重要方面, 而 TET 蛋白在 DNA 胞嘧啶的去甲基化过程中发挥着重要的作用。TET 蛋白的发现为研究 DNA 修饰对基因表达的影响提供了新研究方向, TET 蛋白介导的去甲基化机制也随着研究的深入取得了一定成果, 研究发现了四种可能的 TET 蛋白介导的 DNA 去甲基化机制, 对一些重要生命问题和相关疾病机制提供新的解释。另外, TET 蛋白与肿瘤发生的关系也取得了一定进展, 研究显示, 在某些肿瘤发生过程中, TET 蛋白表达发生了明显的变化。然而, 研究过程中存在的很多问题需更深入的研究和探讨, 如 TET 蛋白介导下 DNA 修复中的主动去甲基化

作用的第二种机制仍然存在着争议; TET 蛋白介导下 5caC 的脱羧基作用过程中的作用因子还没有被鉴定出来, 仍需要进一步的研究; DNMT 作用下的去羟甲基化过程中 TET 蛋白和 DNMT 是否存在相互作用仍然值得深入研究。此外, TET 蛋白与肿瘤发生的相关研究更多的是关于血液系统肿瘤, 其他部位肿瘤的研究还有待深入。但是, 随着对 TET 蛋白的进一步研究, 将有利于对去甲基化过程产生更加深刻的认识, 极大拓展对 DNA 甲基化可逆修饰的理解, 可能找到更新的去甲基化机制。另外, 对于 TET 蛋白与肿瘤发生的相关研究, 表明 TET 蛋白的表达水平在某些肿瘤细胞中会发生改变, 从而可能会成为肿瘤早期诊断的分子标志, 并可能指导预后。由于现在对于 TET 蛋白与肿瘤发生的研究仅局限于几种癌细胞, 因此可以尝试对不同组织的癌细胞进行研究 (如乳腺癌、结肠癌等)。总之, 针对 TET 蛋白的研究将会取得更多成果, 为表观遗传学和肿瘤的研究提供更广阔的思路。

#### 参考文献 (References)

- [1] Dahl C, Gronbaek K, Guldborg P. Advances in DNA methylation: 5-hydroxymethylcytosine revisited [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412 (11-12): 831-836
- [2] Tahiliani M, Koh K P, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1[J]. Science, 2009, 324(5929): 930-935
- [3] Ito S, D'Alessio A C, Taranova O V, 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
- [4] He Y F, Li B Z, Li Z, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA[J]. Science, 2011, 333(6047): 1303-1307
- [5] Ono R, Taki T, Taketani T, et al. LCX, leukemia-associated protein with a CXXC domain, is fused to MLL in acute myeloid leukemia with trilineage dysplasia having t (10;11)(q22;q23)[J]. Cancer Res, 2002, 62(14): 4075-4080
- [6] Ko M, Huang Y, Jankowska A M, et al. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2 [J]. Nature, 2010, 468(7325): 839-843
- [7] Zhang H, Zhang X, Clark E, et al. TET1 is a DNA-binding protein that modulates DNA methylation and gene transcription via hydroxylation of 5-methylcytosine[J]. Cell Res, 2010, 20(12): 1390-1393
- [8] Cokol M, Nair R, Rost B. Finding nuclear localization signals [J]. EMBO Rep, 2000, 1(5): 411-415
- [9] Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory [J]. Genes Dev, 2002, 16(1): 6-21
- [10] Bird A. The dinucleotide CG as a genomic signalling module [J]. J Mol Biol, 2011, 409(1): 47-53
- [11] Bostick M, Kim J K, Esteve P O, et al. UHRF1 plays a role in maintaining DNA methylation in mammalian cells[J]. Science, 2007, 317(5845): 1760-1764
- [12] Sharif J, Muto M, Takebayashi S, et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA[J]. Nature, 2007, 450(7171): 908-912
- [13] Hashimoto H, Liu Y, Upadhyay A K, et al. Recognition and potential mechanisms for replication and erasure of cytosine hydroxymeth-

- ylation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(11): 4841-4849
- [14] Kubosaki A, Tomaru Y, Furuhashi E, et al. CpG site-specific alteration of hydroxymethylcytosine to methylcytosine beyond DNA replication [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426(1): 141-147
- [15] Maiti A, Drohat A C. Thymine DNA glycosylase can rapidly excise 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine: potential implications for active demethylation of CpG sites [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(41): 35334-35338
- [16] Zhang L, Lu X, Lu J, et al. Thymine DNA glycosylase specifically recognizes 5-carboxylcytosine-modified DNA [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(4): 328-330
- [17] Song C X, Szulwach K E, Dai Q, et al. Genome-wide profiling of 5-formylcytosine reveals its roles in epigenetic priming[J]. *Cell*, 2013, 153(3): 678-691
- [18] Shen L, Wu H, Diep D, et al. Genome-wide analysis reveals TET- and TDG-dependent 5-methylcytosine oxidation dynamics [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 692-706
- [19] Guo J U, Su Y, Zhong C, et al. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain[J]. *Cell*, 2011, 145(3): 423-434
- [20] Nabel C S, Jia H, Ye Y, et al. AID/APOBEC deaminases disfavor modified cytosines implicated in DNA demethylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(9): 751-758
- [21] Rai K, Sarkar S, Broadbent T J, et al. DNA demethylase activity maintains intestinal cells in an undifferentiated state following loss of APC[J]. *Cell*, 2010, 142(6): 930-942
- [22] Rai K, Huggins I J, James S R, et al. DNA demethylation in zebrafish involves the coupling of a deaminase, a glycosylase, and gadd45[J]. *Cell*, 2008, 135(7): 1201-1212
- [23] Popp C, Dean W, Feng S, et al. Genome-wide erasure of DNA methylation in mouse primordial germ cells is affected by AID deficiency[J]. *Nature*, 2010, 463(7284): 1101-1105
- [24] Bhutani N, Brady J J, Damian M, et al. Reprogramming towards pluripotency requires AID-dependent DNA demethylation[J]. *Nature*, 2010, 463(7284): 1042-1047
- [25] Cortellino S, Xu J, Sannai M, et al. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair[J]. *Cell*, 2011, 146(1): 67-79
- [26] Cortazar D, Kunz C, Selfridge J, et al. Embryonic lethal phenotype reveals a function of TDG in maintaining epigenetic stability [J]. *Nature*, 2011, 470(7334): 419-423
- [27] Rangam G, Schmitz K M, Cobb A J, et al. AID enzymatic activity is inversely proportional to the size of cytosine C5 orbital cloud [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43279
- [28] Schiesser S, Hackner B, Pfaffeneder T, et al. Mechanism and stem-cell activity of 5-carboxycytosine decarboxylation determined by isotope tracing [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51 (26): 6516-6520
- [29] Liutkeviciute Z, Lukinavicius G, Masevicius V, et al. Cytosine-5-methyltransferases add aldehydes to DNA[J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5 (6): 400-402
- [30] Chen C C, Wang K Y, Shen C K. The mammalian de novo DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B are also DNA 5-hydroxymethylcytosine dehydroxymethylases [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(40): 33116-33121
- [31] Metivier R, Gallais R, Tiffocche C, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter[J]. *Nature*, 2008, 452(7183): 45-50
- [32] Kangaspeka S, Stride B, Metivier R, et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA[J]. *Nature*, 2008, 452(7183): 112-115
- [33] Langemeijer S M, Aslanyan M G, Jansen J H. TET proteins in malignant hematopoiesis[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(24): 4044-4048
- [34] Lorsbach R B, Moore J, Mathew S, et al. TET1, a member of a novel protein family, is fused to MLL in acute myeloid leukemia containing the t(10;11)(q22;q23)[J]. *Leukemia*, 2003, 17(3): 637-641
- [35] Metzeler K H, Maharry K, Radmacher M D, et al. TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 1373-1381
- [36] Li L, Sun X. Research on molecular markers for epigenetic changes in myeloid malignancies[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2013, 30(6): 687-692
- [37] Yang H, Liu Y, Bai F, et al. Tumor development is associated with decrease of TET gene expression and 5-methylcytosine hydroxylation [J]. *Oncogene*, 2013, 32(5): 663-669
- [38] Kristensen D G, Nielsen J E, Jorgensen A, et al. Evidence that active demethylation mechanisms maintain the genome of carcinoma in situ cells hypomethylated in the adult testis[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 668-678
- [39] Nettersheim D, Heukamp L C, Fronhoffs F, et al. Analysis of TET expression/activity and 5mC oxidation during normal and malignant germ cell development[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82881

(上接第 5390 页)

- [27] Sharma SM, Choi D, Planck SR, et al. Insights in to the pathogenesis of axial spondyloarthritis based on gene expression profiles [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11:168
- [28] Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, et al. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60:1615-1623
- [29] Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, et al. Pretreatment Serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with Non-small cell lung cancer. and correlations with clinico pathological features anti prognosis. M-CSF an independent prognostic factor [J]. *Oncology*, 2006, 70: 115-125
- [30] Chao-Chi Ho, Wei-Yu Liao, Cheng-Yi Wang, et al. TREM-1 Expression in Tumor-associated Macrophages and Clinical Outcome in Lung Cancer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 763-770
- [31] Juan Wu, Jiaqi Li. The Proinflammatory Myeloid Cell Receptor TREM-1 Controls Kupffer Cell Activation and Development of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cancer Research*, 2012, 72 (16): 3977-3986