

综述

RNA表观遗传修饰与免疫细胞功能调控

雷婷, 李云晖, 周烨, 郑凯威, 侯晋*

(海军军医大学免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)

摘要: RNA的表观遗传修饰是一种发生在RNA分子的化学修饰, 在不改变DNA序列的情况下, 它能够导致基因表达发生可遗传的改变。在天然免疫应答和适应性免疫应答中, RNA的表观遗传修饰通过影响RNA的稳定性、剪接、折叠、输出、运输和蛋白质翻译效率进而调控基因的表达, 最终在免疫细胞的分化、成熟、应答反应方面发挥重要作用。本文就几种常见的RNA表观遗传修饰类型的生物学调控过程及其在多种免疫细胞中的功能和机制的研究进展作一综述。

关键词: 表观遗传修饰; RNA; 基因表达; 免疫细胞功能

RNA epigenetic modification and regulation
of immune cells function

LEI Ting, LI Yunhui, ZHOU Ye, JIA Kaiwei, HOU Jin*

(National Key Laboratory of Immunity and Inflammation, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: RNA epigenetic modification is a type of chemical modification that always occurs on RNA molecules, and it can lead to inheritable changes in gene expression without altering the DNA sequence. In both the innate and adaptive immune responses, RNA epigenetic modification regulates gene expression by affecting RNA stability, splicing, folding, export, transport, and protein translation efficiency, which ultimately plays a critical role in immune cell differentiation, maturation, and response. This paper provides a comprehensive review of the biological regulatory processes of several common types of RNA epigenetic modification, as well as the research progress on their functions and mechanisms in various immune cells.

Key Words: epigenetic modification; RNA; gene expression; immune cell function

RNA表观遗传修饰是一种发生在RNA分子层面的化学修饰, 参与基因的转录及转录后的调控过程。RNA表观遗传修饰能够影响RNA的化学性质, 包括RNA的二级结构、碱基互补配对及其与蛋白质的相互作用, 最终调控基因的表达并发挥相应的生物学作用。目前已经发现了多达170种表观遗传修饰存在于机体的编码RNA或非编码RNA中, 常见的修饰包括N6甲基腺苷(m6A)、N1-甲基

腺苷(m1A)、5-甲基胞苷(m5C)、N7-甲基鸟苷(m7G)、腺苷-肌苷(A-I)、假尿苷(Ψ)等。RNA表观遗传修饰通过调节免疫细胞的生物学过程进而维持机体的正常功能。研究表明, 异常的RNA表观遗传修饰参与肝癌、阿尔兹海默病、系统性红斑狼疮等多种疾病的发生发展。因此, 深入了解RNA表观遗传修饰的生物学过程及其在免疫细胞中的作用机制, 对我们研究免疫细胞相关疾病的

收稿日期: 2024-01-26

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划重点支持项目(92269204)

第一作者: E-mail: 18534152559@163.com

*通信作者: E-mail: houjinsmmu@126.com

发生发展有重要的临床价值。免疫细胞是指参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞, 包括执行固有免疫的树突状细胞、单核/巨噬细胞、自然杀伤细胞等, 以及执行适应性免疫的T淋巴细胞和B淋巴细胞。免疫细胞在炎症反应、自身免疫疾病以及抗肿瘤中发挥十分重要的作用, 其通过免疫受体如模式识别受体、细胞因子受体、免疫球蛋白Fc受体等来感知细胞外或细胞内的各种刺激信号, 进而激活不同的信号转导通路并调节目标蛋白分子的基因表达和翻译后修饰, 最终导致免疫细胞的激活、增殖、分化, 从而产生非特异性或者特异性免疫应答及免疫学效应来识别并且消灭病原体、清除死亡或受损细胞、调节免疫反应强度以维持机体内部的稳态, 从而确保机体正常的生理功能和生命活动。然而, 由于RNA表观遗传修饰的复杂性和免疫细胞的多样性, RNA表观遗传修饰与免疫细胞之间的相互作用在很大程度上仍不清楚, 需要进一步完善。因此, 根据目前的研究现状, 本文对RNA表观遗传修饰在免疫细胞生物学过程中的作用作一综述。

1 RNA的表观遗传修饰类型及其生物学过程

RNA表观遗传修饰包括可逆修饰和不可逆修饰。RNA编辑、剪接、加帽等被认为是单向不可逆的, 在这些过程中RNA会发生A-I编辑、Ψ修饰; 而m6A、m5C等RNA甲基化修饰过程是可逆的, 基本不改变碱基的转录组型。

1.1 可逆的RNA表观遗传修饰

1.1.1 m6A修饰的生物学过程

m6A是一种RNA甲基化修饰, 因其只存在于RNA腺嘌呤上的第6个氮原子的腺苷而命名。m6A甲基化修饰在20世纪70年代被发现, 广泛分布于哺乳动物mRNA中。高通量测序表明, m6A主要富集在RNA的外显子、终止密码子和3'UTRs上, 其最常修饰的基序是RRACH, 其中R为鸟嘌呤或腺嘌呤, H为尿嘧啶、腺嘌呤或胞嘧啶^[1]。m6A甲基化是一个动态、可逆的生物过程, 主要受甲基转移酶“writer”和去甲基化酶“eraser”的调控, 随后带有m6A甲基化修饰的RNA能够被特定的结合蛋白“reader”识别并结合, 最终发挥相应的生物学作用, 包括RNA的加工、翻译和稳定性。

编辑m6A修饰的“writer”主要由甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like protein 3, METTL3)、甲基转移酶样蛋白14(methyltransferase-like protein 14, METTL14)和肾母细胞瘤1-相关蛋白(Wilms tumor 1 associated protein, WTAP)组成, 三者构成复合体。尽管METTL3和METTL14都含有甲基转移酶结构域, 但是由于METTL14的催化位点缺乏SAM结合基元, 其主要功能是促进METTL3与RNA底物结合。WTAP本身无甲基转移酶结构, 其主要负责维持METTL3-METTL4复合物的稳定性, 进而促进RNA的m6A修饰^[2]。除此之外, 研究发现了许多新的m6A的“writer”, 包括病毒样m6A相关的甲基转移酶(virus-like m6A methyltransferase associated, VIRMA)、RNA结合蛋白15(RNA binding motif protein 15, RBM15)、甲基转移样蛋白16(methyltransferase like protein 16, METTL16)、包含CCHC结构域的四号锌指蛋白(zinc finger CCHC domain containing 4, ZCCHC4)、锌指含CCCH结构域蛋白13(zinc finger CCCH domain containing protein 13, ZC3H13)、CBL原癌基因样蛋白1(CBL proto-oncogene like protein 1, CBLL1)等(表1)^[3]。

然而, 已有文献证明m6A是真核细胞中首个被发现的可逆RNA修饰, 它可以被m6A相关“eraser”蛋白清除, 包括FTO和ALKBH5^[3]。FTO通过将RNA中的m6A氧化成N6-羟甲基腺苷和N6-甲酰基腺苷, 进一步将其中间产物水解成腺嘌呤来发挥去甲基化作用。相反, ALKBH5能够直接去除m6A修饰的腺苷而不产生中间产物(表1)^[4]。

m6A修饰介导的生物学功能在很大程度上依赖于结合蛋白“reader”的识别, 其“reader”主要包括含YTH功能结构域的蛋白、核内不均一核糖核蛋白hnRNPs和胰岛素样生长因子2-mRNA结合蛋白家族IGF2BPs^[3]。YTH域家族蛋白包括YTHDF1-3和YTHDC1-2。YTHDF1通过招募真核翻译起始因子3(eukaryotic initiation factor 3, eIF3)到mRNA上的m6A位点, 进而促进mRNA的翻译^[5]。相反, YTHDF2能够促进带有m6A修饰的RNA发生降解, 包括两种不同的机制: 一是YTHDF2通过招募脱腺苷化复合物CCR4-NOT, 使带有m6A修饰的RNA脱去腺苷酸化进而发生降

表 1 m6A修饰主要的调控因子及其生物学功能

类型	调节因子	作用	参考文献
Writer	METTL3	催化m6A形成	[2]
	METTL14	与METTL3形成异源二聚体，协同促进m6A修饰	[2]
	WTAP	稳定METTL3-METTL4复合物	[2]
	VIRMA	介导甲基转移酶到特定RNA位点	[3]
	RBM15	结合并招募m6A复合物到特定RNA位点	[3]
	ZC3H13	将WTAP与mRNA结合因子Nito桥接，促进m6A修饰	[3]
	METTL16	催化U6核内小RNA的m6A形成	[3]
	ZCCHC4、CBL1	促进m6A修饰	[3]
Eraser	FTO	通过氧化m6A发挥去甲基化作用	[4]
	ALKBH5	直接去除m6A修饰的腺苷发挥去甲基化作用	[4]
Reader	YTHDF1	促进mRNA的翻译	[5]
	YTHDF2	促进mRNA的降解	[6]
	YTHDF3	协同YTHDF1或YTHDF2发挥作用	[7]
	YTHDC1	促进RNA剪接	[8]
	YTHDC2	促进靶RNA翻译	[3]
	hnRNPs	介导RNA剪切	[3]
	IGF2BPs	增强mRNA的稳定性	[3]

FTO: 脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-related protein); ALKBH5: AlkB同源蛋白5(AlkB homolog 5); YTHDF1: YT521B同源结构域家族蛋白1(YT521B homology domain family 1); YTHDF2: YT521B同源结构域家族蛋白2(YT521B homology domain family 2); YTHDF3: YT521B同源结构域家族蛋白3(YT521B homology domain family 3); YTHDC1: YTH结构域包含蛋白1(YTH domain containing 1); YTHDC2: YTH结构域包含蛋白2(YTH domain containing 2); hnRNPs: 核内不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleopro-

解；二是YTHDF2通过促进热反应蛋白12(heat-reponsive protein 12, HRSP12)介导的RNA内切核糖核酸酶途径进而对RNA进行裂解，YTHDF2通过何种机制降解mRNA取决于带有m6A修饰的RNA是否具有HRSP12结合位点。但是尚不清楚这两种途径能否发生协同作用进而调节mRNA的降解^[6]。相较于YTHDF1和YTHDF2蛋白，YTHDF3主要发挥辅助作用，它能够协同促进YTHDF1或YTHDF2的功能进而导致mRNA的翻译或降解^[7]。此外，仍有一些其它的m6A的“reader”，如目前发现的唯一存在于细胞核的“reader”——YTHDC1，它主要通过结合丝氨酸/精氨酸剪接因子3(serine/arginine-rich splicing factor 3, SRSF3)进而促进mRNA的剪接^[8]。尽管目前发现的m6A“reader”蛋白种类十分繁杂，但是这些蛋白质发挥作用都是通过促进带有m6A修饰的RNA翻译、降解和可变剪切，最终调节机体内功能蛋白的表达，以维持机体生理状态的稳定(表1)。

1.1.2 m1A修饰的生物学过程

与m6A修饰类似，RNA腺嘌呤第1个氮原子发

生的甲基化修饰被称为m1A修饰。m1A在转运RNA(tRNA)和核糖体RNA(rRNA)中表达丰度最高，且常在tRNA的第58位腺苷酸发生修饰^[9]。在生理条件下，m1A带正电荷，从而对RNA自身的结构或与蛋白质之间的相互作用进行调控。此外，m1A修饰可以阻断RNA中A-T或A-U的正常碱基配对，进而形成Hoogsteen碱基对，最终改变RNA自身的二级结构^[10]。m1A几乎参与了RNA全部生物学过程，包括RNA的稳定性、剪接、折叠、输出、运输和蛋白质翻译效率，其发挥作用也是由“writer”“eraser”和“reader”介导(表2)。m1A修饰的“writer”主要是tRNA甲基转移酶(tRNA methyltransferase, TRMT)，机制研究发现在TRMT6/61A介导的m1A修饰过程中，具有甲基转移酶活性的TRMT61A从细胞浆转移到细胞核并与TRMT6结合，从而对TRMT6招募的tRNA进行甲基修饰，最终二者协同发挥作用^[11]。m1A修饰的“eraser”主要由ALKBH1、ALKBH3、ALKBH7、FTO等去甲基化酶组成，它们发挥作用的机制不同，ALKBH家族分子能够直接去除RNA

表 2 m1A修饰主要的调控因子及其生物学功能

类型	调节因子	作用	参考文献
Writer	TRMT61A	协同TRMT61A发挥作用	[11]
	TRMT6	催化m5C形成	[11]
Eraser	FTO	通过氧化m6A来发挥去甲基化作用	[12]
	ALKBH1、ALKBH3、ALKBH7	直接去除m6A修饰发挥去甲基化作用	[12]
Reader	YTHDF1	促进mRNA的翻译	[13]
	YTHDF2	促进mRNA的降解	[13]
	YTHDF3	协同YTHDF1或YTHDF2发挥作用	[13]
	YTHDC1	促进RNA剪接	[13]

上的甲基基团, 而FTO通过氧化反应抑制甲基转移酶的活性进而发挥作用^[12]。m1A修饰与m6A修饰具有十分相似的特征, m1A在碱性环境中可以转变为m6A, 且二者能够被一些相同的“reader”蛋白所识别进而发挥功能, 如YTHDF家族蛋白和YTHDC1^[13]。

1.1.3 m5C修饰的生物学过程

m5C因只存在于RNA胞嘧啶上的第5个碳原子而命名。m5C修饰主要存在于tRNA和rRNA上, 少量存在于mRNA和非编码RNA(ncRNA)中。mRNA的m5C甲基化可以增加其稳定性进而促进其表达丰度^[14]。负责m5C修饰的蛋白质包括带有NOL1/NOP2/SUN结构域的NSUN家族蛋白和tRNA天冬氨酸甲基转移酶1(tRNA aspartic acid methyltransferase 1, RDMT1)。mRNA的m5C修饰主要由NSUN2催化产生; 而NSUN3和NSUN4主要位于线粒体内, 分别对线粒体中的tRNA和rRNA进行m5C修饰^[15]。m5C的“eraser”主要为ALKBH1和TET家族蛋白。ALKBH1通过直接去除RNA上甲基基团的功能发挥m5C清除作用。而TET家族主要是将m5C氧化为5-羟甲基胞苷来发挥去甲基化作用^[16]。介导m5C识别的蛋白质主要为Aly/REF输出因子(Aly/REF export factor, ALYREF)和Y盒结合蛋白1(Y-

box binding protein 1, YBX1)。细胞核中带有m5C修饰的mRNA在ALYREF和NSUN2酶的介导下出核进入细胞质, 进而招募YBX1来增强其mRNA的稳定性(表3)^[17]。

1.2 不可逆的RNA表观遗传修饰的生物学过程

RNA不可逆修饰主要包括腺苷-肌苷(adenosine-to-inosine, A-I)转换和假尿苷(pseudouridine, PU)修饰。

1.2.1 A-I转换的生物学过程

A-I转换常见于tRNA, 在A-I转换过程中tRNA上C6位置的腺苷会转变为肌苷, 机制研究表明, RNA腺苷脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA, ADAR)能够结合RNA分子的双链区域, 进而将腺苷脱氨成肌苷, 最终肌苷在翻译时会被识别为鸟苷, 导致遗传信息发生腺嘌呤到鸟嘌呤的改变^[18]。在哺乳动物中, ADAR蛋白家族有3个成员, 它们结构相似, 包括N端与双链RNA结合的结构域和C端脱氨酶结构域。亦有文献表明, ADAR3(adenosine deaminase acting on RNA 3)对A-I转换有抑制作用^[19]。

1.2.2 Ψ修饰的生物学过程

假尿苷又称Ψ, 指RNA中尿嘧啶的C-N糖苷键被异构化为惰性更强的C-C键, 所以Ψ修饰也被认

表 3 m5C修饰主要的调控因子及其生物学功能

类型	调节因子	作用	参考文献
Writer	NSUN2	催化mRNA的m5C形成	[15]
	NSUN3	催化线粒体tRNA的m5C的形成	[15]
	NSUN4	催化线粒体rRNA的m5C的形成	[15]
Eraser	TET	通过氧化m5C发挥去甲基化作用	[16]
	ALKBH1	直接去除m5C修饰发挥去甲基化作用	[16]
Reader	ALYREF	促进mRNA出核	[17]
	YBX1	稳定mRNA	[17]

为是不可逆的RNA修饰。 Ψ 修饰主要存在于非编码RNA中,如小核RNA(snRNA)、rRNA和tRNA。发生在snRNA的 Ψ 修饰可以促进snRNA的剪切,而存在于rRNA的 Ψ 修饰通过促进rRNA的折叠进而导致核糖体翻译效率降低^[20,21]。介导RNA的 Ψ 修饰有两种机制:RNA依赖机制和非RNA依赖机制。RNA依赖机制由复合物BOX H/ACA RNP催化,该复合物包括一个非编码的BOX H/ACA RNA和四个共同的核心蛋白。BOX H/ACA RNA折叠形成典型的发夹-铰链-发夹-尾二级结构,每个发夹都包含由未配对的单链RNA形成的环,也称为“pseudouridine pocket”,进而与底物RNA互补配对,最终决定了假尿苷修饰的特异性。四个共同的核心蛋白分别是着丝粒结合因子5(centromere-binding factor 5, CBF5)、富含甘氨酸精氨酸的蛋白1(glycine-arginine-rich protein 1, GAR1)、非组蛋白2(nonhistone protein 2, NHP2)和核仁蛋白10(nucleolar protein 10, NOP10),它们协同促进RNA的假尿苷修饰。非RNA依赖机制由假尿苷合酶家族(pseudouridine synthase, PUS)催化并主要发生在原核生物中;真核生物中RNA依赖机制和非RNA依赖机制协同发挥作用^[22,23]。

2 不同种类RNA表观遗传修饰在免疫细胞中的作用

RNA表观修饰参与免疫细胞的分化、发育、活化、迁移、极化等多种生物学过程,尤其在维持免疫细胞稳态和功能中发挥重要作用(表4)。

2.1 RNA表观遗传修饰在巨噬细胞中的作用

巨噬细胞具有包括清除受损或死亡的细胞和在免疫应答中向适应性免疫细胞呈递抗原在内的多种功能。M1型巨噬细胞主要产生干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等炎症因子来介导炎症发生,而M2型巨噬细胞主要通过产生白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)、IL-10等炎症抑制因子来发挥抗炎活性。巨噬细胞中RNA的m6A修饰能够激活巨噬细胞、调节巨噬细胞的极化和启动促炎反应。有文献报道,甲基转移酶METTL3通过对STAT1、MALAT1、IRAK-M、NOD1以及RIPK2的mRNA进行m6A修饰,进而促

使M1型的巨噬细胞激活并发挥促炎活性。机制研究表明,STAT1 mRNA的m6A修饰水平增加促进了其mRNA的稳定性,促使STAT1蛋白翻译增加,进而使得巨噬细胞向M1型转变,发挥促炎活性^[24]。另一方面,MALAT1 mRNA的m6A修饰水平增加亦可增强其mRNA的稳定性,随后MALAT1与多聚嘧啶区结合蛋白1(polypyrimidine tract binding protein 1, PTBP1)相互作用促进泛素特异性蛋白酶8(ubiquitin-specific petidase 8, USP8)的降解,USP8负责转化生长因子- β 激活激酶1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)的降解,MALAT1 mRNA的m6A修饰最终通过促进TAK1的表达从而促进M1型巨噬细胞活化^[25]。此外,IRAKM mRNA的m6A修饰亦能通过介导其mRNA降解进而正向促进Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR4)信号通路和M1型巨噬细胞激活^[26]。除了METTL3以外,去甲基化酶FTO介导的去m6A修饰过程亦在巨噬细胞激活方面发挥十分重要的作用。FTO介导的去m6A修饰通过抑制YTHDF2介导的mRNA的降解,增加STAT1和PPAR的表达并促进核转录因子 κ B(nuclear factor κ gene binding, NF- κ B)信号通路的活化,最终促使M1型和M2型巨噬细胞共同激活^[27]。亦有文献表明,其他RNA表观遗传修饰能够促进M2型巨噬细胞的活化,如腺苷转移酶ADAR1(adenosine deaminase acting on RNA 1, ADAR1)通过对miR-21的前体序列(pre-miR-21)进行A-I修饰从而减少成熟miR-21的产生,最终上调IL-10的表达并促进M2型巨噬细胞的活化^[30]。RNA表观遗传修饰通过影响免疫细胞对抗病毒关键因子的表达从而在抗病毒天然免疫反应中发挥重要作用,如在巨噬细胞中,m6A表观遗传修饰通过调控cGAS、STING、IFI16、FOXO3等抗病毒分子的表达来抑制病毒复制^[28,29]。

2.2 RNA表观遗传修饰在树突状细胞中的作用

树突状细胞是一类负责摄取、加工和提呈抗原的免疫细胞^[45]。未成熟的树突状细胞具有较强的迁移能力,在摄取抗原后转化为成熟的树突状细胞。成熟的树突状细胞可刺激活化T细胞,促进适应性免疫应答反应。m6A修饰参与树突状细胞的活化和抗原交叉递呈过程:一方面树突状细胞中的CD40、CD80和TIRAP等mRNA带有m6A修饰,

表 4 RNA表观遗传修饰在免疫细胞中的作用

免疫细胞	修饰类型	调控因子	调控RNA	作用	参考文献
巨噬细胞	m6A	METTL3	STAT1、MALAT1、IRAK-M、NOD1、RIPK2	促使M1巨噬细胞激活	[24-26]
		FTO、YTHDF2	STAT1、PPAR	促使M1型和M2型巨噬细胞激活	[27]
		hnRNPA2B、YTHDF3	cGAS、STING、IFI116、FOXO3	促使巨噬细胞抗病毒	[28,29]
	A-I	ADAR1	IL-10	促使M2型巨噬细胞活化	[30]
树突状细胞	m6A	METTL3	CD40、CD80、TIRAP	增强树突状细胞介导的CD4 ⁺ T细胞的活化	[31]
		YTHDF1	LAPTM5、CTSS	抑制树突状细胞介导的CD8 ⁺ T细胞的激活	[32]
		YTHDF2	Lnc-Dpf3	促进树突状细胞的迁移	[33]
自然杀伤细胞	m6A	METTL3	SHP2	维持自然杀伤细胞的成熟与稳态	[34]
		YTHDF2	TDP-43	促进自然杀伤细胞的增殖与分裂	[35]
T淋巴细胞	m6A	METTL3	SOCS	诱导初始T细胞向Th17细胞分化和增殖	[36]
		METTL3	SOCS	维持调节性T细胞(Treg)的抑制功能	[37]
	A-I	ADAR1	ISG	促使胸腺T淋巴细胞的成熟	[38]
	m5C	NSUN2	IL-17A	促使T淋巴细胞的活化	[39]
	m1A	/	/	与CD8 ⁺ T细胞的增殖能力成负相关	[40]
	m1A	TRMT61A/TRMT6	MYC	促使T淋巴细胞激活	[9]
	m6A	METTL14	IL-7	促使祖B细胞向大前B细胞转变	[41]
B淋巴细胞	m6A	YTHDF2	LAX1、TIPE2	促使B淋巴细胞的生发中心的形成	[42,43]
	ADAR	A-I	IL-7	促使前B细胞向未成熟B细胞的分化	[44]

STAT1: 信号转导和转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1); MALAT1: 转移相关肺腺癌转录本1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1); IRAK-M: 白细胞介素受体-1相关激酶-M(interleukin receptor-1 associated kinase-M); NOD1: 天然免疫受体核苷酸结合寡聚结构域1(nucleotide-binding oligomerization domain 1); RIPK2: 受体相互作用丝/苏氨酸蛋白激酶2(receptor-interacting protein kinase 2); PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor gamma); cGAS: 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase); STING: 干扰素刺激蛋白(stimulator of interferon genes); IFI116: 干扰素诱导蛋白16(interferon-inducible protein16); FOXO3: 叉头蛋白3(forkhead box O3); IL-10: 白细胞介素10(interleukin-10); TIRAP: 含Toll-IL1受体结构域接头蛋白(TIR domain containing adaptorprotein); LAPTM5: 溶酶体相关跨膜蛋白5(lysosomal protein transmembrane 5); CTSS: 组织蛋白酶S(cathepsin S); Lnc-Dpf3: 长链非编码RNA(lncRNA); SHP2: Src同源2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶2(Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase 2); TDP-43: TAR DNA结合蛋白(TAR DNA bindingprotein 43); SOCS: 细胞因子信号传导抑制因子(suppressor of cytokine signaling); ISG: 干扰素刺激基因(interferon-stimulated gene); IL-17A: 白细胞介素17A(interleukin-17A); IL-7: 白细胞介素7(interleukin-7); LAX1: 淋巴细胞跨膜接头1(lymphocyte transmembrane adaptor 1); TIPE2: 肿瘤坏死因子诱导蛋白8样蛋白2

可以被YTHDF1识别并促进其翻译, 最终增强了树突状细胞介导的T细胞活化, 并促进了TLR4/NF- κ B信号通路介导的炎性细胞因子的表达^[31]; 另一方面, YTHDF1通过结合LAPTM5、CTSS mRNA的m6A修饰位点并促进其翻译, 促使加工后的抗原被降解, 进而抑制了CD8⁺T细胞的激活并导致免疫识别缺陷^[32]。此外, 有研究表明, lncRNA的m6A修饰在树突状细胞的迁移中发挥重要作用^[33]。在静息状态下, 带有m6A修饰的Lnc-Dpf3 RNA被YTHDF2识别后发生降解。而在炎症状态下, CCR7诱导Lnc-Dpf3 RNA的m6A修饰减少, 进而增加了Lnc-Dpf3的表达并激活了Lnc-Dpf3介导的树突状细胞迁移, 最终防止过度炎症反应的发生以维持免疫平衡^[33]。

2.3 RNA表观遗传修饰在自然杀伤细胞中的作用

自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)能够通过分泌细胞因子来实现杀伤功能, 在免疫调节中发挥十分重要的作用。m6A修饰在NK细胞的增殖、生存和效应生物学过程中至关重要。在白细胞介素15(interleukin-15, IL-15)介导的NK细胞成熟过程中, METTL3介导的m6A修饰通过促进SHP2的表达进而激活蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extra cellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路以维持NK细胞的成熟和稳态^[34]。此外, YTHDF2受IL-15的下游转

录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)的调控,从而降低*TDP-43*的mRNA稳定性来调控NK细胞的增殖与分裂,并通过调控NK细胞分泌穿孔素、颗粒酶、干扰素- γ 来调节免疫应答^[35]。

2.4 RNA表观遗传修饰在T淋巴细胞中的作用

T淋巴细胞主要参与适应性免疫应答,不同的RNA表观遗传修饰在调节T细胞介导的免疫应答中发挥多样的作用。m6A修饰能够调控T细胞的稳态和分化,机制研究表明METTL3介导的m6A修饰通过诱导SOCS家族的*SOCS1*、*SOCS2*、*SOCS3*和*CISH* mRNA发生降解,进而减弱其对IL-7/酪氨酸激酶(Janus kinase, JAKs)信号通路和白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)/STAT5信号通路的抑制作用,最终诱导初始T细胞向Th17细胞分化和增殖并且维持了调节性T细胞(Treg)的抑制功能^[36,37]。此外, RNA表观遗传修饰能够调控胸腺T淋巴细胞的成熟,如A-I修饰的“writer”ADAR1在胸腺T淋巴细胞成熟过程中表达上调,其介导的A-I修饰异常会导致ISG过度表达,从而导致T细胞受体(T cell receptor, TCR)信号转导受损,影响胸腺T淋巴细胞阴性选择以及胸腺T淋巴细胞的成熟^[38]。研究发现,其他的RNA修饰在T细胞的增殖分化过程中亦发挥着重要的作用,如在早期CD4⁺ T细胞激活阶段,TRMT61A/TRMT6介导的tRNA的m1A修饰通过促进MYC蛋白表达使得T细胞激活并扩增,促使机体在短时间内做出免疫反应^[9];又如在高同型半胱氨酸血症中,NSUN2介导的*IL-17A* mRNA的m5C修饰增强了IL-17A的翻译,进而促进了T淋巴细胞的活化并发挥免疫活性^[46]。异常的RNA表观遗传修饰会影响T淋巴细胞的功能,进而促进疾病的发生发展。如在T细胞转移性结肠炎中,去甲基化酶ALKBH5的缺乏增加了对INF- γ 和CXC趋化因子配体12(C-X-C chemokine ligand 12, CXCL12) mRNA的m6A修饰,从而降低其稳定性和蛋白质的表达,并最终导致机体CD4⁺ T细胞的免疫应答减弱^[39]。此外,系统性红斑狼疮患者的CD4⁺ T细胞中NSUN2介导的m5C修饰水平显著降低,从而影响T淋巴细胞的增殖和分化,并导致免疫系统的功能紊乱^[47]。亦有文献表明,结肠癌患者中CD8⁺ T细胞的增殖与其m1A总体修饰水平呈负相关^[40]。

2.5 RNA表观遗传修饰在B淋巴细胞中的作用

B淋巴细胞主要通过介导体液免疫进而在适应性免疫中发挥重要作用。m6A修饰可以调控B淋巴细胞的早期发育。带有m6A修饰的细胞周期相关mRNA通过与YTHDF2结合并发生降解,进而促进IL-7介导的祖B细胞向大前B细胞转变^[41]。此外,ADAR1介导的A-I修饰是骨髓中B淋巴细胞分化和发育所必需的,ADAR1缺乏抑制了IL-7介导的骨髓来源的前体B细胞向未成熟B细胞的分化^[44]。B细胞生发中心是机体生成抗体的重要场所。研究表明,m6A修饰在B细胞生发中心形成过程中发挥关键作用。机制研究表明,YTHDF2降解带有m6A修饰的LAX1和TIPE2,进而抑制了MAPK和NF- κ B信号通路,最终促进了生发中心的形成^[42,43]。B淋巴细胞中异常的RNA表观遗传修饰也会促进疾病的发生发展。研究表明,去甲基化酶FTO表达增加减少了热休克转录因子1(heat shock transcription factor 1, HSF1)的甲基化修饰水平,进而导致HSF1的稳定性增加并促进了多发性骨髓瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[48]。

3 总结与展望

RNA表观修饰是指RNA在转录后通过一系列酶的介导发生的化学改变,进而影响RNA的结构和功能来调节蛋白质的表达及其介导的细胞活动。RNA表观遗传修饰亦在免疫细胞功能调控中扮演重要角色,其通过调控RNA的生物学过程,包括提高RNA翻译效率、降低或增强转录本的稳定性、调控mRNA的剪接和核外运输,从而参与免疫细胞的分化、活化、迁移、极化等多种生物学过程并调节免疫应答,最终参与免疫相关疾病的发生发展。目前,对于RNA表观遗传修饰通过调控蛋白的表达从而在免疫细胞中发挥多元功能已有诸多的研究进展,然而,在相同的免疫细胞中不同类型的RNA表观遗传修饰是否通过RNA表观调控进而发挥协同或者拮抗作用,以及其他类型的RNA,如tRNA、rRNA、lncRNA和miRNA的表观遗传修饰在免疫细胞调控中的作用仍然所知甚少。并且,靶向RNA表观遗传修饰作为免疫相关疾病的治疗目前仍在探索阶段,还没有临床应用。因此,全面深入地研究RNA表观遗传修饰及

其生物学过程与免疫细胞之间的相互作用关系, 有助于为临床免疫治疗提供新的思路 and 依据。

参考文献

- [1] Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near Stop Codons. *Cell*, 2012, 149(7): 1635-1646
- [2] Wang J, Zhao G, Zhao Y, et al. N⁶-methylation in the development, diagnosis, and treatment of gastric cancer. *J Transl Int Med*, 2024, 12(1): 5-21
- [3] Chen Y, Zhao Y, Chen J, et al. ALKBH5 suppresses malignancy of hepatocellular carcinoma via m⁶A-guided epigenetic inhibition of LYPD1. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 123
- [4] Wang D, Wang X, Jin P, et al. Distinct doorway states lead to triplet excited state generation in epigenetic RNA nucleosides. *Phys Chem Chem Phys*, 2023. doi: 10.1039/d3cp00772c
- [5] Zaccara S, Jaffrey SR. Understanding the redundant functions of the m⁶A-binding YTHDF proteins. *RNA*, 2024, 30(5): 468-481
- [6] Park OH, Ha H, Lee Y, et al. Endoribonucleolytic cleavage of m⁶A-containing RNAs by RNase P/MRP complex. *Mol Cell*, 2019, 74(3): 494-507.e8
- [7] Shi H, Wang X, Lu Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res*, 2017, 27(3): 315-328
- [8] Xiao W, Adhikari S, Dahal U, et al. Nuclear m(6)A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing. *Mol Cell*, 2016, 61(4): 507-519
- [9] Liu Y, Zhou J, Li X, et al. tRNA-m¹A modification promotes T cell expansion via efficient MYC protein synthesis. *Nat Immunol*, 2022, 23(10): 1433-1444
- [10] Zhou H, Kimsey IJ, Nikolova EN, et al. m¹A and m¹G disrupt A-RNA structure through the intrinsic instability of Hoogsteen base pairs. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(9): 803-810
- [11] Shi Q, Xue C, Yuan X, et al. Gene signatures and prognostic values of m¹A-related regulatory genes in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15083
- [12] Liu F, Clark W, Luo G, et al. ALKBH1-mediated tRNA demethylation regulates translation. *Cell*, 2016, 167(3): 816-828.e16
- [13] Dai X, Wang T, Gonzalez G, et al. Identification of YTH domain-containing proteins as the readers for N¹-methyladenosine in RNA. *Anal Chem*, 2018, 90(11): 6380-6384
- [14] Liu Y, Zhao Y, Wu R, et al. mRNA m⁵C controls adipogenesis by promoting CDKN1A mRNA export and translation. *RNA Biol*, 2021, 18(S2): 711-721
- [15] Shinoda S, Kitagawa S, Nakagawa S, et al. Mammalian NSUN2 introduces 5-methylcytidines into mitochondrial tRNAs. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(16): 8734-8745
- [16] Singh BN, Tran H, Kramer J, et al. Tet-dependent 5-hydroxymethyl-cytosine modification of mRNA regulates axon guidance genes in *Drosophila*. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0293894
- [17] Ding S, Liu H, Liu L, et al. Epigenetic addition of m⁵C to HBV transcripts promotes viral replication and evasion of innate antiviral responses. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 39
- [18] Keegan LP, Hajji K, O'Connell MA. Adenosine deaminase acting on RNA (ADAR) enzymes: a journey from weird to wondrous. *Acc Chem Res*, 2023, 56(22): 3165-3174
- [19] Tan MH, Li Q, Shanmugam R, et al. Dynamic landscape and regulation of RNA editing in mammals. *Nature*, 2017, 550(7675): 249-254
- [20] Zhang LS, Dai Q, He C. Base-resolution sequencing methods for whole-transcriptome quantification of mRNA modifications. *Acc Chem Res*, 2024, 57(1): 47-58
- [21] Wu G, Radwan MK, Xiao M, et al. The TOR signaling pathway regulates starvation-induced pseudouridylation of yeast U2 snRNA. *RNA*, 2016, 22(8): 1146-1152
- [22] Grünberg S, Doyle LA, Wolf EJ, et al. The structural basis of mRNA recognition and binding by yeast pseudouridine synthase PUS1. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0291267
- [23] Caton EA, Kelly EK, Kamalampeta R, et al. Efficient RNA pseudouridylation by eukaryotic H/ACA ribonucleoproteins requires high affinity binding and correct positioning of guide RNA. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(2): 905-916
- [24] Liu Y, Liu Z, Tang H, et al. The N⁶-methyladenosine (m⁶A)-forming enzyme METTL3 facilitates M1 macrophage polarization through the methylation of STAT1 mRNA. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(4): C762-C775
- [25] Shu B, Zhou YX, Li H, et al. The METTL3/MALAT1/PTBP1/USP8/TAK1 axis promotes pyroptosis and M1 polarization of macrophages and contributes to liver fibrosis. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 368
- [26] Tong J, Wang X, Liu Y, et al. Pooled CRISPR screening identifies m⁶A as a positive regulator of macrophage activation. *Sci Adv*, 2021, 7(18): eabd4742
- [27] Gu X, Zhang Y, Li D, et al. N⁶-methyladenosine demethylase FTO promotes M1 and M2 macrophage activation. *Cell Signal*, 2020, 69: 109553
- [28] Zhang Y, Wang X, Zhang X, et al. RNA-binding protein YTHDF3 suppresses interferon-dependent antiviral responses by promoting FOXO3 translation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(3): 976-981
- [29] Wang L, Wen M, Cao X. Nuclear hnRNPA2B1 initiates

- and amplifies the innate immune response to DNA viruses. *Science*, 2019, 365(6454): eaav0758
- [30] Li J, Xie J, Liu S, et al. ADAR1 attenuates allogeneic graft rejection by suppressing miR-21 biogenesis in macrophages and promoting M2 polarization. *FASEB J*, 2018, 32(9): 5162-5173
- [31] Wang H, Hu X, Huang M, et al. Mettl3-mediated mRNA m⁶A methylation promotes dendritic cell activation. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1898
- [32] Han D, Liu J, Chen C, et al. Anti-tumour immunity controlled through mRNA m⁶A methylation and YTHDF1 in dendritic cells. *Nature*, 2019, 566(7743): 270-274
- [33] Liu J, Zhang X, Chen K, et al. CCR7 chemokine receptor-inducible Inc-Dpf3 restrains dendritic cell migration by inhibiting HIF-1 α -mediated glycolysis. *Immunity*, 2019, 50(3): 600-615.e15
- [34] Song H, Song J, Cheng M, et al. METTL3-mediated m⁶A RNA methylation promotes the anti-tumour immunity of natural killer cells. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5522
- [35] Ma S, Yan J, Barr T, et al. The RNA m⁶A reader YTHDF2 controls NK cell antitumor and antiviral immunity. *J Exp Med*, 2021, 218(8): e20210279
- [36] Li HB, Tong J, Zhu S, et al. m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways. *Nature*, 2017, 548(7667): 338-342
- [37] Tong J, Cao G, Zhang T, et al. m⁶A mRNA methylation sustains Treg suppressive functions. *Cell Res*, 2018, 28(2): 253-256
- [38] Nakahama T, Kato Y, Kim JI, et al. ADAR 1-mediated RNA editing is required for thymic self-tolerance and inhibition of autoimmunity. *EMBO Rep*, 2018, 19(12): e46303
- [39] Zhou J, Zhang X, Hu J, et al. m⁶A demethylase ALKBH5 controls CD4⁺ T cell pathogenicity and promotes autoimmunity. *Sci Adv*, 2021, 7(25): eabg0470
- [40] Gao Y, Wang H, Li H, et al. Integrated analyses of m¹A regulator-mediated modification patterns in tumor microenvironment-infiltrating immune cells in colon cancer. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1936758
- [41] Zheng Z, Zhang L, Cui XL, et al. Control of early B cell development by the RNA N⁶-methyladenosine methylation. *Cell Rep*, 2020, 31(13): 107819
- [42] Huang H, Zhang G, Ruan GX, et al. Mettl14-mediated m⁶A modification is essential for germinal center B cell response. *J Immunol*, 2022, 208(8): 1924-1936
- [43] Grenov AC, Moss L, Edelheit S, et al. The germinal center reaction depends on RNA methylation and divergent functions of specific methyl readers. *J Exp Med*, 2021, 218(10): e20210360
- [44] Marcu-Malina V, Goldberg S, Vax E, et al. ADAR1 is vital for B cell lineage development in the mouse bone marrow. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54370-54379
- [45] Tölken LA, Paulikat AD, Jachmann LH, et al. Reduced interleukin-18 secretion by human monocytic cells in response to infections with hyper-virulent *Streptococcus pyogenes*. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 26
- [46] Wang N, Tang H, Wang X, et al. Homocysteine upregulates interleukin-17A expression via NSun2-mediated RNA methylation in T lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 94-99
- [47] Guo G, Wang H, Shi X, et al. Disease activity-associated alteration of mRNA m⁵C methylation in CD4⁺ T cells of systemic lupus erythematosus. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 430
- [48] Xu A, Zhang J, Zuo L, et al. FTO promotes multiple myeloma progression by posttranscriptional activation of HSF1 in an m⁶A-YTHDF2-dependent manner. *Mol Ther*, 2022, 30(3): 1104-1118