表观遗传修饰在结核病发生发展中的作用

朱传智^{1,2}, 张宗德², 陈心春^{1*}

1. 深圳大学医学部基础医学院病原生物学系, 深圳 518060;

2. 首都医科大学附属北京胸科医院分子生物学实验室, 北京 101149

* 联系人, E-mail: chenxinchun@szu.edu.cn

收稿日期: 2017-09-30; 接受日期: 2017-10-20; 网络版发表日期: 2018-01-12

摘要 表观遗传学作为生命科学领域的研究热点之一, 已有大量的研究证实表观遗传机制在肿瘤、自身免疫疾病等疾病中起着关键作用. 表观遗传修饰在结核病中的研究刚刚起步, 但已发现表观遗传修饰在结核分枝杆菌、宿主, 以及结核分枝杆菌与宿主相互作用中均起着重要作用. 表观遗传修饰能通过调控结核分枝杆菌基因表达或调控宿主表观基因组转录和免疫应答来影响结核分枝杆菌的生长和复制, 进而影响结核病发生发展和转归. 本文将对表观遗传修饰在结核分枝杆菌生长复制以及结核病发生发展中的作用进行综述, 为寻找新的药物靶点、研发新型治疗策略提供科学依据.

关键词 结核分枝杆菌, 结核病, 表观遗传修饰, DNA甲基化, 组蛋白修饰

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染引起的慢性传染病. 表观遗传修饰如DNA甲基化和组蛋白修饰是调节基因表达的重要机制, 在肿瘤/干细胞发育/自身免疫疾病中已有大量的研究证实表观遗传机制的关键作用. 临床上通过干预表观遗传修饰作用, 如靶向干预参与组蛋白修饰的组蛋白去乙酰酶(histone deacetylase, HDAC). 目前, FDA批准用于抗肿瘤治疗的HDAC抑制剂(vorinostat, SAHA和romidepsin, FK228)主要靶向HDAC1, HDAC2和HDAC3, 在抗淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病和非小细胞肺癌等肿瘤治疗中取得肯定的效果. 虽然有关表观遗传修饰包括DNA甲基化修饰和组蛋白修饰在结核病中的研究刚刚起步, 但已有的少量文章提示表观遗传机制在结核病的发生中也起着重要作用. 从病原体的角度, 表观遗传修饰不仅直接影响MTB的生长

和复制, 而且还通过影响宿主基因表达调控宿主抗结核免疫来影响感染MTB的生长与复制. 从宿主的角度, 不仅宿主自身的表观遗传修饰酶通过调控基因表达, 影响细胞的代谢、生存、发育, 感染MTB的炎症应答反应和免疫反应; MTB来源的表观遗传修饰酶也可以作用于宿主细胞基因, 调控巨噬细胞、树突状细胞、T淋巴细胞等免疫细胞的生物学功能. 因此, 表观遗传修饰在病原体(MTB)、宿主, 以及MTB与宿主相互作用中均起着重要作用, 从而影响结核病发生发展和转归, 深入阐明表观遗传修饰机制在结核病发生中的作用, 将为研发新型治疗策略提供科学依据.

1 表观遗传修饰机制

表观遗传学是研究除DNA序列变化外的其他机

引用格式: 朱传智, 张宗德, 陈心春. 表观遗传修饰在结核病发生发展中的作用. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 40–46
Zhu C Z, Zhang Z D, Chen X C. The role of epigenetical modifications in tuberculosis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 40–46, doi: [10.1360/N052017-00226](https://doi.org/10.1360/N052017-00226)

制引起的细胞表型和基因表达的可遗传的改变,主要通过DNA甲基化修饰、组蛋白修饰和RNA甲基化修饰等在转录水平调控基因表达^[1]. 全面了解表观遗传机制及其在疾病中的作用和变化,有利于阐明疾病的发病机制,提供有效的诊断和治疗方法^[2].

DNA甲基化修饰是最广泛的表观遗传修饰,几乎全部发生在CpG二核苷酸胞嘧啶位置,并通过招募与甲基化CpG结合的结构域蛋白Kaiso, MeCP2和MBD家族成员共同作用影响基因组的稳定性和基因表达;其中,启动子区域CpG位点甲基化可诱导基因沉默^[3-5]. 在病毒或细菌感染期间,如EB病毒、流感病毒和大肠杆菌感染期间,DNA甲基化可调控宿主基因表达^[6-8].

组蛋白是表观遗传修饰的关键参与者,在核心组蛋白N末端可进行多种特异的翻译后修饰,包括赖氨酸和精氨酸甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、SUMO化和ADP-核糖基化等^[9]. 组蛋白甲基化对基因的表达、异染色质的形成、X-染色体失活、DNA修复和细胞行为等具有重要作用^[10]. 组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶可分别催化核心组蛋白末端赖氨酸残基乙酰化或乙酰基的去除,逆转乙酰化过程,进而通过调节染色质紧密度,使基因转录更易于进行或诱导基因转录沉默^[11,12].

RNA甲基化修饰作为重要的表观遗传调节机制,很多RNA修饰的功能被不断揭示出来^[13]. m⁶A通过调控mRNA的剪切、定位、转运、稳定性和翻译功能,参与真核基因转录后表达调控^[14]. 5-甲基胞嘧啶(m⁵C)在RNA中稳定并高丰度存在并且与人类疾病相关^[15,16]. 细菌感染期间,miRNA可调节多种与宿主免疫应答相关细胞因子的表达^[17].

总之,病原体-宿主相互作用导致DNA甲基化修饰、组蛋白修饰和RNA甲基化修饰等. 表观遗传修饰的变化通过调节宿主炎症相关基因表达,进而改变感染性疾病的易感性,对宿主基因转录后调控及疾病诊断和治疗具有重要意义^[18-20].

2 表观遗传修饰对MTB生长和复制的影响

MTB作为典型的胞内寄生菌,在感染宿主期间,为克服宿主产生的杀伤机制,常常进入非复制性状态并持续存活,表现为生长遏止、代谢活性抑制以及对抗分枝杆菌药物表型耐受. 在长期适应性生长过程中,

MTB需不断调控基因表达模式以适应宿主微环境,如缺氧、营养缺乏、低pH等微环境压力. 然而环境因素(营养物质、毒素、感染、缺氧等)可影响MTB表观遗传特征,调控其基因表达.

在体外和体内,氧气水平与分枝杆菌生长速度密切相关,低氧压力可抑制细菌生长^[21,22]. 缺氧环境下,mamA缺失导致MTB存活降低,表明MTB存活需腺嘌呤甲基转移酶MamA参与;不同家族的MTB MamA腺嘌呤甲基转移酶活性具有显著特异性,表明MamA通过共同的而非专一的基因座调节基因表达^[23]. 陈菲和黄海荣研究组^[24]首次利用PacBio单分子实时测序技术解析了12株不同谱系的MTB复合群的全基因组甲基化图谱,共鉴定到3种特有的m⁶A甲基化基序及相对应的甲基转移酶基因mamA (Rv3263), hsdM (Rv2756c)和腺嘌呤甲基化转移酶B (mamB, Rv3264c),并发现MamB在全基因组水平具有高水平甲基化活性. 精确了解MTB全基因组的甲基化表征,可增强对DNA甲基化转移酶功能的理解.

在MTB感染巨噬细胞中,c-Jun蛋白被招募至HDAC1启动子区域导致HDAC1表达上调;在HDAC1敲低的细胞中,胞内MTB的存活显著降低,表明HDAC1介导的乙酰化修饰可诱导活的、有毒力的MTB破坏宿主免疫系统,以保障其在宿主中存活和复制^[25]. Ariefin等人^[26]发现,组蛋白去乙酰酶抑制因子能促进人巨噬细胞线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和细菌的清除,选择性组蛋白去乙酰化抑制剂TSA可通过HDAC6促进人巨噬细胞中细菌清除,有利于急性细菌感染的治疗. 这些研究都表明组蛋白乙酰化修饰在细菌生长或清除中起关键作用.

磷酸化修饰不仅有利于MTB的持续存活,还可调控MTB潜伏期和再激活相关的复制转录^[27]. MTB Ser/Thr蛋白激酶参与细菌长期调节过程,Ser/Thr蛋白激酶B (PknB)可作为氧依赖性复制开关参与氧依赖性复制的局部调节^[28]. 有氧环境下,PknB蛋白表达水平上调;缺氧条件下,PknB蛋白表达下调;而常见的细菌生长抑制因素(如NO、低pH、营养缺失)引起的pknB过表达对MTB的生长和存活不产生影响^[28]. 另外,PknB可在MTB生长周期的任何时期(包括活动性期、潜伏期和再激活)发生磷酸化修饰^[27]. 因此PknB被认为是一种高度有效的药物靶标. 此外,MTB入侵宿主后,STPKs通过调节细胞生长,细胞壁重塑和激活

特异性压力反应提高了MTB逃避宿主免疫反应的能力;然而,尚无数据表明MTB STPKs与宿主效应蛋白的分泌和直接结合有关^[29]。

3 表观遗传修饰机制对MTB感染宿主应答反应的调控作用

3.1 MTB感染诱导的宿主表观遗传修饰的调控作用

2012年, Netea研究组^[30]首次发现MTB疫苗(卡介苗, BCG)免疫可以通过NOD2依赖的机制对单核细胞进行组蛋白修饰, 上调单核细胞细胞因子和*TLR4*基因表达, 增强宿主单核细胞依赖的非特异性免疫保护作用, 后者也称为经训练后先天免疫(*trained innate immunity*), 提示MTB感染可以通过表观遗传机制调控宿主免疫。2015年, Pacis报道, MTB感染导致树突状细胞基因CpG岛甲基化水平发生显著变化;但与既往报道甲基化主要位于启动子的结果不同, 他们发现的甲基化区域大多位于启动子之外;MTB感染对上述区域的去甲基化可上调宿主基因的表达^[31]。与MTB潜伏感染者相比, 活动性结核患者单核细胞一些免疫相关基因如*HLA-DQB1*, *TLR2*的甲基化水平显著增高, 对应的基因表达水平显著降低^[32,33]。显然, 这些基因表达的下降, 将直接影响抗原递呈和免疫激活, 削弱机体的抗结核免疫, 从而有利于MTB的生长, 提示通过对宿主DNA甲基化修饰调控是结核菌抑制宿主抗结核免疫的重要机制。

研究发现, 具有特异性免疫功能的细胞, 如不同类型的淋巴细胞、单核细胞和粒细胞, 其特异性的免疫相关基因DNA甲基化修饰也不同^[32,34];同样地, 细胞在不同发育阶段或分化不同时期, 特定基因座DNA甲基化修饰可调节细胞发育、分化相关基因的表达^[35];MTB感染的人树突细胞, 其增强子富含5-羟甲基胞嘧啶区域的主动DNA甲基化修饰可调节针对感染的转录反应^[31]。MTB感染的THP1巨噬细胞, 全基因组DNA甲基化可诱导参与免疫应答和染色质重组的基因产生非常规变化, 并诱导*IL-6R*, *IL-4R*和*IL-17R*基因高水平甲基化^[36,37]。提示MTB可通过诱导DNA甲基化修饰来调控细胞分化和细胞因子表达影响细胞活化和免疫功能。

此外, MTB也可通过调控宿主组蛋白的修饰进而

抑制宿主抗结核免疫。MTB感染宿主后, 招募Krüppel样转录因子4 (KLF4)至II类反式激活因子(class II transactivator, CII TA)启动子区域, 通过抑制性组蛋白甲基转移酶(*enhancer of zeste homolog 2*, EZH2)和miR-150, 诱导CII TA启动子区域发生H3K27Me3修饰下调CII TA表达, 进而下调抗原递呈^[38-41]。同样地, 在感染后, 转录阻遏因子CCAAT-增强子结合蛋白(CCAAT-enhancer-binding protein, C/EBP)或哺乳动物SIN3同源物A (mammalian SIN3 homolog A, mSin3A)被招募, 其通过HDAC抑制CII TA或MHC-II基因启动子区域的乙酰化修饰, 抑制转录, 下调CII TA或MHC-II表达, 进而下调抗原递呈, 影响细胞活化和免疫效应功能^[42-45]。

MTB感染不仅诱导细胞水平的表观遗传修饰, 也诱导宿主炎症分子的甲基化修饰和组蛋白修饰。MTB感染时, 宿主TLR2启动子区域不同CpG位点的甲基化可调控单核细胞或NK细胞内TLR2表达以及TNF- α 和IFN- γ 分泌, 影响活动性结核病表型、抗TB治疗及TB药物耐药性^[33]。DNA甲基化还可调控NLRP3炎症小体的活化, 在DNA甲基转移酶抑制剂DAC存在时, NLRP3表达上调;机体感染MTB H37Rv后, 可导致NLRP3基因启动子区域去甲基化^[46]。MTB感染诱导的细胞因子IL-6, 也被证实具有影响宿主基因甲基化的作用^[47]。此外, HDAC抑制剂有减轻炎症和提高宿主防御潜力, 可作为治疗呼吸道炎症性疾病的新疗法^[26], 提示MTB诱导的组蛋白修饰也可能作为新的结核病治疗靶点。

3.2 MTB来源的表观遗传修饰酶对宿主应答调控作用

目前, 已知MTB可编码多种表观遗传修饰酶, 如甲基化转移酶和乙酰化转移酶。MTB感染宿主后, 这些表观遗传修饰酶可参与诱导宿主基因组转录和免疫应答调控, 调节宿主免疫功能(表1)^[56]。

MTB抗原Rv2966c编码5-甲基胞嘧啶特异性DNA甲基化转移酶, 可与DNA特定序列结合, 也可与组蛋白相互作用; Rv2966c可被多种MTB激酶磷酸化, 其DNA结合和甲基化活性取决于其磷酸化状态^[50]。在分枝杆菌感染宿主后, Rv2966c在宿主细胞中进行胞嘧啶甲基化修饰, 通过非CpG甲基化和组蛋白H3/H4结合介导与宿主染色质的相互作用^[50]。Rv1988编码一种定位于宿主细胞核与染色质相互作用的功能性甲基化转

表 1 MTB抗原诱导的表观遗传修饰对宿主反应的调节

抗原	编码蛋白	修饰/作用方式	靶点	结果	参考文献
Rv3763	19 kD脂蛋白抗原前体	组蛋白H3和H4乙酰化	C II TA启动子IV	抑制转录、MHC-II表达和抗原提呈	[48]
Rv2966c	5-甲基胞嘧啶甲基转移酶	DNA甲基化; 甲基转移酶活性	免疫基因启动子	下调基因表达和调节免疫反应	[49]
Rv1988	23S rRNA甲基转移酶	组蛋白甲基化	H3R42me ₂	抑制对MTB感染产生免疫反应的基因表达	[50]
Rv2416c	GCN5相关N-乙酰转移酶	游离组蛋白乙酰化	DUSP16/MKP-7	抑制ERK1/2, JAK通路抑制宿主对MTB的免疫反应	[51,52]
Rv2234	磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶	泛素化	泛素连接酶TRIM27	促进JNK/p38 MAPK通路激活和细胞凋亡; 抑制固有免疫	[53,54]
Rv3875	早期分泌型抗原靶标6 kDa	连接, 诱导miR-155	BACH1, SHIP1	抑制翻译, 活化分枝杆菌休眠调节因子	[55]

移酶, 在H3R42位点甲基化修饰组蛋白H3, 抑制对分枝杆菌感染产生免疫反应的基因表达^[51]. 表明MTB的蛋白质可改变宿主特定DNA位点甲基化修饰进而调节宿主基因的表达.

MTB基因eis (Rv2416c)编码增强胞内存活蛋白Eis是一种高效的N^ε-乙酰转移酶, 修饰独立于核小体复合物的游离组蛋白; 通过乙酰化修饰DUSP16/MKP-7抑制ERK1/2, JAK通路并负向抑制抗MTB的宿主免疫应答, 进而影响耻垢分枝杆菌在感染巨噬细胞内存活^[52,53]. MTB感染的巨噬细胞中, MTB及其19 kD脂蛋白均抑制IFN-γ依赖的组蛋白C II TA pIV位点的乙酰化修饰. 然而, 在TLR2^{-/-}巨噬细胞中, 19 kD脂蛋白不抑制组蛋白C II TA pIV位点乙酰化修饰; MAPKs p38或ERK抑制剂处理的巨噬细胞中, 19-kD脂蛋白也不抑制C II TA表达或IFN-γ依赖的组蛋白C II TA pIV乙酰化^[49]. 因此, TLR2诱导的MAPK信号是通过组蛋白C II TA pIV低乙酰化和抑制C II TA转录, 进而抑制C II TA表达. 所以上调感染的巨噬细胞中C II TA的表达, 有助于阻止MTB的免疫逃逸.

此外, 在MTB感染期间, MTB磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶PtpA (Rv2234)可通过利用宿主泛素化修饰抑制依赖

JNK/p38激酶和转录因子NF-κB途径的先天免疫^[54], 达到调控宿主免疫的目的; 深入研究发现PtpA竞争性结合宿主泛素连接酶TRIM27的RING结构域, 拮抗TRIM27促进的JNK/p38 MAPK通路的激活和细胞凋亡^[55], 揭示MTB通过宿主泛素化的融合机制抑制先天免疫, 提示靶向泛素-PtpA可作为潜在的结核病治疗靶点.

4 小结与展望

综上所述, 表观遗传修饰不仅可调节MTB基因表达、长期生存和感染; MTB感染宿主后, 还可调控宿主基因组转录和免疫应答. 在MTB感染致病时, 结核病患者体内分子、细胞的表观遗传修饰, 通过影响宿主的免疫反应对MTB的生长、存活和清除造成影响. 因此, 在MTB与宿主相互作用过程中, 表观遗传修饰起到了重要作用. 本研究期望通过全面了解MTB感染导致宿主表观遗传修饰的改变方式和结果, 探讨表观遗传药物对MTB及宿主免疫反应的影响, 寻找新的抗结核病治疗靶点和新的治疗策略, 为进一步研究解析结核病表观遗传修饰以及结核病诊断、治疗药物和疫苗的研究提供更加完善的理论依据.

参考文献

1 丁勇, 许超, 吴季辉. 表观遗传学研究进展. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 3-15
2 Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. Nat Biotechnol, 2010, 28: 1057-1068

- 3 Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell*, 2014, 156: 45–68
- 4 Baylin S B. DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat Clin Pract Oncol*, 2005, Suppl 1: S4–S11
- 5 McCabe M T, Brandes J C, Vertino P M. Cancer DNA methylation: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 3927–3937
- 6 Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, et al. Classification of epstein-barr virus-positive gastric cancers by definition of DNA methylation epigenotypes. *Cancer Res*, 2011, 71: 7187–7197
- 7 Li W, Sun W, Liu L, et al. IL-32: a host proinflammatory factor against influenza viral replication is upregulated by aberrant epigenetic modifications during influenza A virus infection. *J Immunol*, 2010, 185: 5056–5065
- 8 Bierre H, Hamon M, Cossart P. Epigenetics and bacterial infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2: a010272–a010272
- 9 Fuchs J, Demidov D, Houben A, et al. Chromosomal histone modification patterns—from conservation to diversity. *Trends Plant Sci*, 2006, 11: 199–208
- 10 Greer E L, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet*, 2012, 13: 343–357
- 11 Choudhary C, Kumar C, Gnad F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*, 2009, 325: 834–840
- 12 Shakespear M R, Halili M A, Irvine K M, et al. Histone deacetylases as regulators of inflammation and immunity. *Trends Immunol*, 2011, 32: 335–343
- 13 Machnicka M A, Milanowska K, Osman Oglou O, et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways—2013 update. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41: D262–D267
- 14 Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, et al. Gene expression regulation mediated through reversible m6A RNA methylation. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 293–306
- 15 Blanco S, Frye M. Role of RNA methyltransferases in tissue renewal and pathology. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, 31: 1–7
- 16 Edelheit S, Schwartz S, Mumbach M R, et al. Transcriptome-wide mapping of 5-methylcytidine RNA modifications in bacteria, archaea, and yeast reveals m5C within archaeal mRNAs. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003602
- 17 Eulalio A, Schulte L, Vogel J. The mammalian microRNA response to bacterial infections. *RNA Biol*, 2012, 9: 742–750
- 18 Casadesús J, Low D. Epigenetic gene regulation in the bacterial world. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2006, 70: 830–856
- 19 Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003, 33: 245–254
- 20 Berger S L. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 2007, 447: 407–412
- 21 Rich A R, Follis R H Jr. The effect of low oxygen tension upon the development of experimental tuberculosis. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1942, 71: 345–363
- 22 Rustad T R, Sherrid A M, Minch K J, et al. Hypoxia: a window into *Mycobacterium tuberculosis* latency. *Cell Microbiol*, 2009, 11: 1151–1159
- 23 Shell S S, Prestwich E G, Baek S H, et al. DNA methylation impacts gene expression and ensures hypoxic survival of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003419
- 24 Zhu L, Zhong J, Jia X, et al. Precision methylome characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) using PacBio single-molecule real-time (SMRT) technology. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44: 730–743
- 25 Chandran A, Antony C, Jose L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection induces HDAC1-mediated suppression of IL-12B gene expression in macrophages. *Front Cell Infect Microbiol*, 2015, 5: 90
- 26 Ariffin J K, das Gupta K, Kapetanovic R, et al. Histone deacetylase inhibitors promote mitochondrial reactive oxygen species production and bacterial clearance by human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60: 1521–1529
- 27 Greenstein A E, Grundner C, Echols N, et al. Structure/function studies of Ser/Thr and Tyr protein phosphorylation in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2005, 9: 167–181
- 28 Ortega C, Liao R, Anderson L N, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Ser/Thr protein kinase B mediates an oxygen-dependent replication switch. *PLoS Biol*, 2014, 12: e1001746
- 29 Richard-Greenblatt M, Av-Gay Y. Epigenetic phosphorylation control of *Mycobacterium tuberculosis* infection and persistence. *Microbiol Spectr*, 2017, 5: 1–23
- 30 Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 17537–17542
- 31 Pacis A, Tailleur L, Morin A M, et al. Bacterial infection remodels the DNA methylation landscape of human dendritic cells. *Genome Res*, 2015, 25: 1801–1811

- 32 Esterhuysen M M, Weiner 3rd J, Caron E, et al. Epigenetics and proteomics join transcriptomics in the quest for tuberculosis biomarkers. *mBio*, 2015, 6: e01187-15-15
- 33 Chen Y C, Hsiao C C, Chen C J, et al. Aberrant Toll-like receptor 2 promoter methylation in blood cells from patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect*, 2014, 69: 546-557
- 34 Reinius L E, Acevedo N, Joerink M, et al. Differential DNA methylation in purified human blood cells: implications for cell lineage and studies on disease susceptibility. *PLoS ONE*, 2012, 7: e41361
- 35 Ji H, Ehrlich L I R, Seita J, et al. Comprehensive methylome map of lineage commitment from haematopoietic progenitors. *Nature*, 2010, 467: 338-342
- 36 Sharma G, Sowpati D T, Singh P, et al. Genome-wide non-CpG methylation of the host genome during *M. tuberculosis* infection. *Sci Rep*, 2016, 6: 25006
- 37 Zheng L, Leung E T Y, Wong H K, et al. Unraveling methylation changes of host macrophages in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis*, 2016, 98: 139-148
- 38 Ghorpade D S, Holla S, Sinha A Y, et al. Nitric oxide and KLF4 protein epigenetically modify class II transactivator to repress major histocompatibility complex II expression during *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin infection. *J Biol Chem*, 2013, 288: 20592-20606
- 39 Manna S, Kim J K, Baugé C, et al. Histone H3 Lysine 27 demethylases Jmjd3 and Utx are required for T-cell differentiation. *Nat Commun*, 2015, 6: 8152
- 40 Van der Meulen J, Speleman F, Van Vlierberghe P. The H3K27me3 demethylase UTX in normal development and disease. *Epigenetics*, 2014, 9: 658-668
- 41 Bosselut R. Pleiotropic functions of H3K27Me3 demethylases in immune cell differentiation. *Trends Immunol*, 2016, 37: 102-113
- 42 Di-Poi N, Desvergne B, Michalik L, et al. Transcriptional repression of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ in murine keratinocytes by CCAAT/enhancer-binding proteins. *J Biol Chem*, 2005, 280: 38700-38710
- 43 Zika E, Greer S F, Zhu X S, et al. Histone deacetylase 1/mSin3A disrupts gamma interferon-induced CIITA function and major histocompatibility complex class II enhanceosome formation. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 3091-3102
- 44 Wang Y, Curry H M, Zwilling B S, et al. Mycobacteria inhibition of IFN- γ induced HLA-DR gene expression by up-regulating histone deacetylation at the promoter region in human THP-1 monocytic cells. *J Immunol*, 2005, 174: 5687-5694
- 45 Holla S, Balaji K N. Epigenetics and miRNA during bacteria-induced host immune responses. *Epigenomics*, 2015, 7: 1197-1212
- 46 Wei M, Wang L, Wu T, et al. NLRP3 activation was regulated by DNA methylation modification during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1-10
- 47 Yang Q, Cai Y, Zhao W, et al. IP-10 and MIG are compartmentalized at the site of disease during pleural and meningeal tuberculosis and are decreased after antituberculosis treatment. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, 21: 1635-1644
- 48 Pennini M E, Pai R K, Schultz D C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* 19-kDa lipoprotein inhibits IFN-gamma-induced chromatin remodeling of MHC2TA by TLR2 and MAPK signaling. *J Immunol*, 2006, 176: 4323-4330
- 49 Sharma G, Upadhyay S, Srilalitha M, et al. The interaction of mycobacterial protein Rv2966c with host chromatin is mediated through non-CpG methylation and histone H3/H4 binding. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: 3922-3937
- 50 Yaseen I, Kaur P, Nandicoori V K, et al. Mycobacteria modulate host epigenetic machinery by Rv1988 methylation of a non-tail arginine of histone H3. *Nat Commun*, 2015, 6: 8922
- 51 Kim K H, An D R, Song J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Eis protein initiates suppression of host immune responses by acetylation of DUSP16/MKP-7. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 7729-7734
- 52 Lella R K, Sharma C. Eis (enhanced intracellular survival) protein of *Mycobacterium tuberculosis* disturbs the cross regulation of T-cells. *J Biol Chem*, 2007, 282: 18671-18675
- 53 Wang J, Li B X, Ge P P, et al. *Mycobacterium tuberculosis* suppresses innate immunity by coopting the host ubiquitin system. *Nat Immunol*, 2015, 16: 237-245
- 54 Wang J, Teng J L L, Zhao D, et al. The ubiquitin ligase TRIM27 functions as a host restriction factor antagonized by *Mycobacterium tuberculosis* PtpA during mycobacterial infection. *Sci Rep*, 2016, 6: 34827
- 55 Kumar R, Halder P, Sahu S K, et al. Identification of a novel role of ESAT-6-dependent miR-155 induction during infection of macrophages with *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Microbiol*, 2012, 14: 1620-1631
- 56 Kathirvel M, Mahadevan S. The role of epigenetics in tuberculosis infection. *Epigenomics*, 2016, 8: 537-549

The role of epigenetical modifications in tuberculosis

ZHU ChuanZhi^{1,2}, ZHANG ZongDe² & CHEN XinChun¹

¹ Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Sciences, Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;

² Laboratory of Molecular Biology, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China

It has been proven that epigenetic mechanisms play a key role in diseases such as cancer and autoimmune diseases. However, the study of epigenetic mechanisms in tuberculosis has just begun. Accumulating evidence has been shown that epigenetic modification plays an important role in *M. tuberculosis*, host, and the interactions between *M. tuberculosis* and host. Epigenetic modification was pivotal in regulating *M. tuberculosis* gene expression. Epigenetic alterations can not only alter the host epigenome to modulate the transcriptional machinery, but also play a major role in immunomodulation of the host immune response during *M. tuberculosis* infection. This article reviewed recent advances of the principles of epigenetics and the role of epigenetics in tuberculosis development, progress and prognosis, providing a scientific basis for finding new drug targets and developing new therapeutic strategies of tuberculosis.

***Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, epigenetics, DNA methylation, histone modifications**

doi: [10.1360/N052017-00226](https://doi.org/10.1360/N052017-00226)