



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.017

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/201904449.pdf>

TET酶及其中间产物5hmC研究进展

吴静妮, 方小玲, 夏晓梦, 章蒙蒙

(中南大学湘雅二医院妇产科, 长沙 410011)

[摘要] DNA甲基化是一种重要的表观遗传学修饰, 在胚胎重编程、干细胞分化和肿瘤的发生中发挥调控作用。TET(ten-eleven translocation)酶为关键的去甲基化酶, 可连续将 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)氧化为 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)、5-甲酰胞嘧啶(5-formylcytosine, 5fC)和 5-羧基胞嘧啶(5-carboxylcytosine, 5caC), 这些碱基代表DNA的表观遗传修饰状态, 同时调控DNA去甲基化的进程。研究TET蛋白如何调控DNA甲基化修饰和基因的表达有助于我们深入了解正常的生长发育和人类疾病的表观调控。

[关键词] 表观遗传学; TET酶; 5hmC; DNA去甲基化

Research advances in TET enzyme and its intermediate product 5hmC

WU Jingni, FANG Xiaoling, XIA Xiaomeng, ZHANG Mengmeng

(Department of Obstetrics and Gynecology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

DNA methylation is a significant epigenetic modification mode, which plays an important role in embryo reprogramming, stem cell differentiation and tumor occurrence. The ten-eleven translocation (TET) enzyme is a crucial demethylation enzyme, which can catalyze 5-methylcytosine(5mC) to 5-hydroxymethylcytosine(5hmC), 5-formylcytosine (5fC), and 5-carboxylcytosine(5caC). These bases represent the epigenetic modifications of DNA and regulate the process of DNA methylation. Understanding the role of TET enzyme in regulating the DNA methylation modification and gene expression can help us to gain the knowledge for the normal growth development and epigenetic regulation in human diseases.

KEY WORDS

epigenetic; TET enzyme; 5-hydroxymethylcytosine; DNA demethylation

收稿日期(Date of reception): 2018-05-18

第一作者(First author): 吴静妮, Email: jingni1991@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-2781-8622

通信作者(Corresponding author): 方小玲, Email: fxlxl0510@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0001-6005-9598

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81671437, 81771558); 湖南省科技研发重点项目(2016JC2049)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81671437, 81771558) and Natural Science Foundation of Hunan Province (2016JC2049), China.

表观遗传学是指在DNA序列不发生改变的情况下, 生物的表现型或基因表达发生稳定的可遗传变化, 如DNA胞嘧啶甲基化、组蛋白修饰、microRNA等。DNA甲基化是重要的表观遗传修饰形式, 主要指胞嘧啶(cytosine, C)在特定位点5位碳原子上甲基化生成5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC), 在基因表达调节、X染色体失活、基因组印记和癌症发生等方面均发挥重要的调节作用。

细胞DNA甲基化/去甲基化处于一种动态平衡, 以调节基因表达。目前认为DNA的去甲基化主要包括两条途径: 1) 被动去甲基化, 由于DNA甲基化转移酶的突变或者缺失导致甲基化途径被抑制, 5mC合成减少, 从而达到DNA被动去甲基化; 2) 主动去甲基化, 主要包括去甲基酶介导的去甲基化途径和AID介导的脱氨基及碱基切除修复途径^[1], 而其中研究较广泛的是去甲基化酶介导的去甲基化途径。

2009年《科学》杂志报道人类的TET1(ten-eleven translocation 1)基因作为髓细胞性白血病MLL基因易位的融合配体, 通过氧化5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)产生5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)^[2], 且首次证明人脑中富含5hmC^[3], TET酶的去甲基化机制才被发现, 并作为关键的去甲基化酶逐渐成为研究热点。TET酶和5hmC广泛存在于人体内和动植物中, 且与肿瘤发生、细胞分化密切相关, 研究TET酶和5hmC将会为相关疾病的发生机制的揭示及靶向治疗提供极大的帮助。

1 TET蛋白家族的结构和分布

TET蛋白家族属于双加氧酶类, 包括3个同源蛋白: TET1, TET2和TET3。三者结构不完全相同, 决定催化活性的C端结构域基本相同, 是Fe²⁺/α-酮戊二酸(α-OG)依赖的CD结构域; 而结合目的基因的N端结构域主要分为CXXC类型的锌指结构域和被独立基因IDAX编码的CXXC4结构域和CXXC5结构域, 它们均能调控TET2蛋白以自我凋亡的方式降解^[4], 该结构域的差异可能引起各TET酶对底物亲和性不同。TET蛋白通过N端结构域结合目的基因, 再通过C端的CD结构域催化目的基因中的5mC转变为5hmC, 还可继续催化5hmC生成5-甲酰胞嘧啶(5-formylcytosine, 5fC)和5-羧基胞嘧啶(5-carboxylcytosine, 5caC)^[5], 5fC/5caC在腺嘧啶DNA糖基化酶(thymine DNA glycosylase, TDG)和BER(base excision repair)通路的作用下产生未修饰的胞嘧啶, 从而实现DNA主动去甲基化^[6]。

TET1在肿瘤组织、神经细胞、胚胎干细胞等

组织和细胞中含量较高, 在乳腺癌等实体肿瘤组织中TET1含量降低, 通过去甲基化机制促进肿瘤侵袭基因的活跃表达, 从而促进肿瘤细胞入侵及广泛转移^[7], TET1含量降低与肿瘤低分化、预后不良有着密切的关联。TET2和TET3分布相对较广, TET2常表达于造血系统^[8], TET2缺失可导致血液系统疾病的产生^[9], 如白血病、骨髓增生异常综合征等。TET3则在神经细胞、肌肉、肾上腺、外周血淋巴细胞等组织中有较高表达, 敲低神经祖细胞中的TET3可以导致神经祖细胞分化不良, 引起相关神经系统疾病^[10]; 同时TET3在分化程度高的卵母细胞和精原细胞中有着较高表达, 而随着分化程度降低逐渐减少, TET1和TET2在卵母细胞和精原细胞中未见表达, 故TET3的高表达与胚胎发育中基因的重新编排有关^[11]。

5hmC常常分布在哺乳动物常染色体区域, 特别是在启动子、外显子区域、远端顺式作用元件, 这些区域与基因转录活性有重要联系^[12]。Shen等^[6]发现TDG敲除后小鼠胚胎干细胞中5fC/5caC聚集于基因的调控元件, 与5hmC存在相似的分布区域^[6]。5hmC分布具有组织特异性, 在中枢神经系统中的含量极高, 其次为肝、肾和大肠等, 在乳腺和胎盘组织中含量较低, 提示5hmC含量与细胞分化有关^[13]。5hmC在肿瘤组织中表达明显减少, 且含量随肿瘤分化程度变化, 分化越差, 含量越低, 故5hmC可能作为一个肿瘤的表观遗传学标志, 并有助于判断疾病预后。

2 DNA甲基化/去甲基化的调控机制

DNA甲基化/去甲基化失衡可以促进肿瘤的发生发展及生物的异常分化发育。5mC是DNA甲基化的重要修饰, 主要负责基因的表达沉默, 通过甲基化的遗传学途径参与细胞衰老、生物的生长发育、肿瘤的发生发展及各种遗传性疾病的发生等。而去甲基化酶TET酶能催化5mC羟甲基化生成5hmC, 5hmC因其重要的生物学作用而被称为基因组的第6碱基, 但这种碱基的分布和调控机制目前尚不清楚。研究^[14]表明去甲基化产物的中间产物5hmC可稳定存在于机体而不易被TET酶继续氧化, 考虑该现象跟TET酶有底物偏好性相关, 故5hmC被认为是一个稳定的表观遗传修饰。

TET蛋白介导的氧化去甲基化机制, 是目前表观遗传研究领域的热点。多种因素可以调控TET蛋白的表达。1) TET2基因缺失或突变导致TET蛋白表达量降低, 引起造血系统恶性肿瘤的发生已经被研究^[15]证实, 而其与实体恶性肿瘤的关系仍

有待进一步研究。2)miRNA可以靶向作用于TET基因,如miRNA22可以通过抑制TET2基因表达促进恶性肿瘤发生,目前已发现前10名的负向靶向调控TET2酶活性的miRNAs分别是miR-26a-1, miR-26a-2, miR-29b-1, miR-520d, miR-26b, miR-7-3, miR-125b-1, miR-7-1, miR-125a及miR-30d^[16]。3)异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变降低TET酶的表达, IDH主要有IDH1和IDH2两个成员,可催化产生TET酶所依赖的 α -OG;三羧酸循环中的酶琥珀酸脱氢酶和延胡索酸酯酶的突变也可以降低TET酶的活性,从而将机体代谢和酶的调控进行有机的联系。4)生理含量的维生素C可能作为辅助因子提高TET酶的活性,促进5mC向5hmC转化^[17]。5)Wnt信号通路在肿瘤发生过程中异常活化^[18];而TET的CXXC4结构域蛋白IDAx是Wnt信号通路抑制剂。提示表观遗传调节在肿瘤的发生发展中起重要作用^[4]。

3 TET酶及5hmC的生物学作用

目前普遍认为DNA甲基化可以导致基因沉默, DNA羟甲基化则可通过去甲基化作用促进基因表达;同时TET蛋白、5hmC本身具有基因转录调控作用。对TET和5hmC进行全基因组水平的定位发现它们主要位于启动子、外显子、转录起始区域等位置,且在二价基因启动子区(bivalent gene promoter)聚集,含有激活标记(H3K4me3)与抑制标记(H3K27me3)双重标记的启动子的区域即为二价基因启动子区;标志着TET与5hmC具有双重调控功能,可以同时参与基因的转录抑制与激活。最近研究^[19]发现TET酶和5hmC在低氧的情况下可以作为转录共激活剂,激活低氧诱导因子继而促进上皮-间质转化。

3.1 TET蛋白和5hmC的生理学作用

3.1.1 TET蛋白调控受精卵发育

雌雄配子受精后形成受精卵的过程存在基因的重编程,即出现父本来源和母本来源基因的整体去甲基化,其中包括父源基因组DNA的主动去甲基化和被动去甲基化,而母源基因则主要发生被动去甲基化。在TET3调节下受精卵雄原核5mC含量明显减少而5hmC/5fC/5caC含量迅速增多^[20],同时免疫组织化学结果显示存在着DNA复制产生的5mC的稀释^[21]。将母源基因TDG敲除后发现并没有引起5fC/5caC的蓄积,提示其存在非TET-TDG依赖的去甲基化途径^[22]。雌性小鼠被敲除TET3后其生育能力降低,卵母细胞在敲除TET3后对移植的体细胞核重编程能力降低,提示TET3调控的去甲基化不仅参与受精卵发育,可能也参与动物体细胞的克隆重编程^[23]。

3.1.2 TET蛋白调控原始生殖细胞重编程

小鼠和人类原始生殖细胞同样存在2个阶段的重编程DNA的去甲基化。小鼠在胚胎发育第7.25天到9.5天,原始生殖细胞(primordial germ cell, PGCs)出现增殖和迁移,出现了第一阶段的DNA被动去甲基化,而第9.5天至第13.5天出现TET介导的主动去甲基化和被动去甲基化^[24]。虽然存在整体去甲基化,但部分基因区域如印记基因控制区、有丝分裂启动子区等仍然保留甲基化状态。对于雌性小鼠如敲除TET1可抑制PGCs的有丝分裂,提示TET基因可能调控特定位点基因(如有丝分裂基因)的去甲基化表达^[25]。但小鼠TET1/2/3基因被敲除后,PGCs能够形成正常的精子或卵母细胞。因而TET参与PGCs表观重编程,但没有显著影响PGCs的发育及配子的形成。

3.1.3 TET蛋白和5hmC调控胚胎干细胞的分化和多能性

TET3和5hmC在小鼠的卵母细胞和早期移植胚胎中高表达,但二者在卵裂阶段以后随着细胞继续分化开始急剧下降,而TET1和TET2的表达却逐渐增加。这些结果说明TET蛋白通过动态调节5hmC来参与维持干细胞的自我更新^[26],TET3可能与基因的重编程有关,重编程过程通过消除体细胞表观遗传特征,如多功能性位点上的DNA甲基化或组蛋白修饰,建立胚胎干细胞的选择性表观遗传标志,从而获得多能性。同时敲除TET1, TET2, TET3可减少胚胎干细胞的5hmC含量,虽然细胞形态大致正常,但分化和发育潜能受到抑制,导致原肠胚形成缺陷^[27]。

3.1.4 TET调控造血干细胞的分化

敲除了TET2或者TET3的造血干细胞无法继续分化形成正常骨髓^[28],而且造血干细胞对TET酶活性改变非常敏感,对应的酶改变无法被其他家族蛋白所弥补。

3.1.5 TET蛋白和5hmC与神经系统发育、衰老相关神经系统退化以及认知能力和记忆形成有关

研究^[3, 29-30]显示TET蛋白和5hmC在小鼠脑神经元中含量较高,这暗示TET蛋白在脑发育及成熟过程中有重要作用。小鼠大脑皮质中神经前体细胞在敲除TET2和TET3后神经元分化受到抑制^[31]。在可卡因成瘾患者中TET酶活性降低的同时伴随学习记忆能力下降^[32]。绝大多数神经干细胞需要阻止分裂来保持全能性,而TET酶和5hmC与维持神经干细胞功能有关,因而在神经退行性疾病,如阿尔茨海默病患者中可以发现TET酶和5hmC水平偏低^[33]。

3.1.6 TET蛋白与免疫应答

TET2与固有免疫和T细胞免疫应答有关^[34],TET2缺乏的CD2⁺T细胞无法正常分泌细胞因子,而且促进多发性硬化老鼠模型的自身免疫的过程^[35]。

3.2 TET蛋白与血液系统恶性肿瘤

TET2蛋白在造血过程中的作用包括造血干细胞的自我更新和定向分化^[36-37]。TET基因是在急性髓细胞性白血病的融合基因中首次被发现。TET2为抑癌基因, TET2突变以及IDH1/2突变可以出现在多种血液系统疾病中, 如骨髓增生异常综合征、白血病和淋巴瘤等, 而且这类患者骨髓中羟甲基化水平也明显降低; 但是破坏老鼠模型中TET2基因却很少发现有恶性血液疾病的转化^[9, 38]。这些现象表明血液系统的肿瘤与TET2和5hmC密切相关, 即正常组织中启动子区高甲基化与去甲基化是维持动态平衡的, 当去甲基化酶的活性降低时可导致启动子区高度甲基化。该机制引起抑癌基因沉默只是血液系统恶性肿瘤发生的原因之一, 血液系统恶性肿瘤同时存在其他致癌机制。

TET2的突变在血液系统恶性肿瘤中高发, 但是很少发现TET1和TET3的突变。尽管这样, 最近发现TET1和TET2在促进血液系统恶性肿瘤中仍然有着一定作用。如共同敲除TET1和TET2的老鼠容易诱发B细胞淋巴瘤。

3.3 TET和5hmC的含量与实体恶性肿瘤

TET2突变不但广泛存在于血液系统恶性肿瘤中, 也存在于实体恶性肿瘤中, 如肝癌、乳腺癌等恶性实体肿瘤中TET2蛋白的含量明显下降, 同时其去甲基化产物5hmC含量也明显减少, 但TET2与实体恶性肿瘤之间的联系尚不是很明确。TET1在结肠癌、乳腺癌等组织中表达下降。TET1可能通过调节关键基因的甲基化作用如抑癌基因的表达来促进肿瘤发生及侵袭。TET3在肿瘤中的作用研究暂时不多, 仅在淋巴瘤中发现该基因的突变。

5hmC作为DNA主动去甲基化的中间产物, 促进基因的表达, 但目前其具体生物学功能仍不完全清楚。研究^[39]发现5hmC含量在多种恶性肿瘤中显著减少, 如在胃癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、乳腺癌和黑色素瘤中均发现TET蛋白和5hmC表达减少, 提示5hmC可能是一种重要的恶性肿瘤生物学标志, 5hmC含量高低与部分肿瘤分化程度有关, 与肿瘤的预后密切相关^[16], 如大脑组织中5hmC含量越低神经性肿瘤分化程度越差, 预示着不良的预后^[40]。

目前考虑5hmC的调控因素主要有如下4点。

1) 调控TET蛋白的表达及活性: ①miRNAs可抑制TET蛋白的表达。Song等^[41]的研究提示TET2是miRNA-22的靶向调控物, 70%的过表达miRNA-22的小鼠模型出现多发性骨髓瘤。在乳腺癌中miRNA-22能直接抑制TET1和TET3活性^[41]; miRNA-22还可以通过抑制miRNA-200启动子的去甲基化协同抑制

TET酶的活性, 导致抗转移基因miRNA-200家族的沉默。miRNA-200是上皮向间质转化的重要负向调控因子, 该机制最终引起了乳腺癌的转移和不良预后。②CXXX4/5蛋白通过激活凋亡途径降低TET蛋白酶的表达。③IDH1/2突变、琥珀酸脱氢酶/延胡索酸水合酶突变(succinate dehydrogenase/fumarate Hydratase, SDH/FH)^[26, 42]通过代谢途径减少TET酶生成所依赖的 α KG, 同时产生抑制TET酶活性的产物2-HG来共同负调控TET2的活性。④TET基因突变可降低TET酶的活性^[43]。

2) 5hmC的结合蛋白调控5hmC的含量, 如MECP2, WDR76, UHRF1及UHRF2^[44]。但目前尚未发现特异性的5hmC结合蛋白。

3) 低氧可能直接减少5hmC含量, 促进DNA的高度甲基化, 或者通过降低TET的活性间接减少5hmC含量, 提示5hmC可能与氧敏感和缺氧调节过程有关。在肿瘤中亦可以观察到该现象, 这种调控机制可以为肿瘤的治疗提供新的思路^[45]。

4) 肿瘤细胞的繁殖速度。随着增殖速度增加, 引起底物的被动去甲基化增多, 使得5hmC被消耗稀释。

综上所述, 调控TET蛋白的表达与活性、TET基因突变、氧浓度和肿瘤细胞增殖速度均可影响5hmC的含量变化; 但5hmC含量和TET活性改变所引起的肿瘤发生、转移和进展的具体机制尚不明确。

4 结语

TET蛋白和5hmC在生物进化和疾病发生中的作用目前仍未完全阐释清楚, 是表观遗传学研究的热点。细胞DNA甲基化/去甲基化处于一种动态平衡, 普遍认为甲基化促进基因的沉默, 去甲基化促进基因的表达, 此两种机制共同调控基因的表达。目前对于去甲基过程及机制的了解较少, 而TET蛋白、5hmC在DNA胞嘧啶的去甲基化过程中发挥着重要的作用, 与基因重编程、细胞的分化、神经系统的发育和肿瘤的那个、发展等有着密切联系, 揭示这些作用和关系可对一些重要的生命科学问题和相关疾病, 如肿瘤的发生、发展机制, 提供新的解释; 同时参与去甲基化过程的酶, 如TET酶可以作为特定的药物靶点。能较稳定存在的5hmC, 与肿瘤的发生、预后有一定关系, 可作为独立的表观遗传学标志物, 为肿瘤的早发现、早诊断及治疗提供新的思路。

目前仍有许多亟待解决的问题, 如TET酶具体作用的基因目前尚不明确, TET酶如何被招募到相关DNA中发挥去甲基化作用等都需进行更加深入的探

究。由于基因敲除模型的建立和5hmC测定方法的提高,使得关于TET酶和5hmC的相关研究日趋完善,这将有助于阐明重要生命过程和相关疾病发生的分子机制,有利于与疾病相关的新的诊断标志物和治疗靶点的研发。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Wu SC, Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(9): 607-620.
- [2] Tahiliani M, Koh KP, 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] Kriaucionis S, Heintz N. The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain[J]. *Science*, 2009, 324(5929): 929-930.
- [4] Ko M, An J, Bandukwala HS, et al. Modulation of TET2 expression and 5-methylcytosine oxidation by the CXXC domain protein IDAX[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 122-126.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Lin LL, Wang W, Hu Z, et al. Erratum to: Negative feedback of miR-29 family TET1 involves in hepatocellular cancer[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(3): 39.
- [8] Chiba S. Dysregulation of TET2 in hematologic malignancies[J]. *Int J Hematol*, 2016, 105(1): 17-22.
- [9] Yan H, Wang Y, Qu X, et al. Distinct roles for TET family proteins in regulating human erythropoiesis[J]. *Blood*, 2017, 129(14): 2002-2012.
- [10] Li T, Yang D, Li J, et al. Critical role of Tet3 in neural progenitor cell maintenance and terminal differentiation[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(1): 142-154.
- [11] Elhamamsy AR. Role of DNA methylation in imprinting disorders: an updated review[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 34(5): 549-562.
- [12] Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 45-68.
- [13] Véron N, Peters AH. Epigenetics: Tet proteins in the limelight[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 293-294.
- [14] Hahn MA, Szabó PE, Pfeifer GP. 5-Hydroxymethylcytosine: a stable or transient DNA modification?[J]. *Genomics*, 2014, 104(5): 314-323.
- [15] Ko M, An J, Pastor WA, et al. TET proteins and 5-methylcytosine oxidation in hematological cancers[J]. *Immunol Rev*, 2015, 263(1): 6-21.
- [16] Kroeze LI, Van Der Reijden BA, Jansen JH. 5-Hydroxymethylcytosine: An epigenetic mark frequently deregulated in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(2): 144-154.
- [17] Blaschke K, Ebata KT, Karimi MM, et al. Vitamin C induces Tet-dependent DNA demethylation and a blastocyst-like state in ES cells[J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 222-226.
- [18] Neri F, Dettori D, Incarnato D, et al. TET1 is a tumour suppressor that inhibits colon cancer growth by derepressing inhibitors of the WNT pathway[J]. *Oncogene*, 2015, 34(32): 4168-4176.
- [19] Hf C, KJ W. Epigenetics, TET proteins, and hypoxia in epithelial-mesenchymal transition and tumorigenesis[J]. *Biomedicine*, 2016, 6(1): 1.
- [20] Wossidlo M, Nakamura T, Lepikhov K, et al. 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming[J]. *Nat Commun*, 2011, 2: 241.
- [21] Inoue A, Zhang Y. Replication-dependent loss of 5-hydroxymethylcytosine in mouse preimplantation embryos[J]. *Science*, 2011, 334(6053): 194.
- [22] Guo F, Li X, Liang D, et al. Active and passive demethylation of male and female pronuclear DNA in the mammalian zygote[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(4): 447-459.
- [23] Gu TP, Guo F, Yang H, et al. The role of Tet3 DNA dioxygenase in epigenetic reprogramming by oocytes[J]. *Nature*, 2011, 477(7366): 606-610.
- [24] Gkoutela S, Zhang KX, Shafiq TA, et al. DNA demethylation dynamics in the human prenatal germline[J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1425-1436.
- [25] Yamaguchi S, Hong K, Liu R, et al. Tet1 controls meiosis by regulating meiotic gene expression[J]. *Nature*, 2012, 492(7429): 443-447.
- [26] Sciacovelli M, Goncalves E, Johnson TI, et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal[J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 544-547.
- [27] Dai HQ, Wang BA, Yang L, et al. TET-mediated DNA demethylation controls gastrulation by regulating lefty-nodal signalling[J]. *Nature*, 2016, 538(7626): 528-532.
- [28] Li C, Lan Y, Schwartz-Orbach L, et al. Overlapping requirements for Tet2 and Tet3 in Normal development and hematopoietic stem cell emergence[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(7):1133-1143.
- [29] Miao Z, Xin N, Wei B, et al. 5-hydroxymethylcytosine is detected in RNA from mouse brain tissues[J]. *Brain Research*, 2016, 1642: 546-552.
- [30] Sun W, Zang L, Shu Q, et al. From development to diseases: The role

- of 5hmC in brain[J]. *Genomics*, 2014, 104(5): 347-351.
- [31] Santiago M, Antunes C, Guedes M, et al. TET enzymes and DNA hydroxymethylation in neural development and function - how critical are they?[J]. *Genomics*, 2014, 104(5): 334-340.
- [32] Alagband Y, Bredy TW, Wood MA. The role of active DNA demethylation and Tet enzyme function in memory formation and cocaine action[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 625: 40-46.
- [33] Al-Mahdawi S, Virmouni SA, Pook MA. The emerging role of 5-hydroxymethylcytosine in neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 397.
- [34] Tsagaratou A, Lio C J, Yue X, et al. TET Methylcytosine Oxidases in T Cell and B Cell Development and Function[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 220.
- [35] Rasmussen KD, Helin K. Role of TET enzymes in DNA methylation, development, and cancer[J]. *Gene Dev*, 2016, 733: 30.
- [36] Bowman RL, Levine RL. TET2 in normal and malignant hematopoiesis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7(8): pii: a026518.
- [37] Cimmino L, Abdel-Wahab O, Levine RL, et al. TET family proteins and their role in stem cell differentiation and transformation[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(3): 193-204.
- [38] Meldi KM, Figueroa ME. Cytosine modifications in myeloid malignancies[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152: 42-53.
- [39] Ficz G, Gribben JG. Loss of 5-hydroxymethylcytosine in cancer: Cause or consequence?[J]. *Genomics*, 2014, 104(5): 352-357.
- [40] Orr BA, Haffner MC, Nelson WG, et al. Decreased 5-hydroxymethylcytosine is associated with neural progenitor phenotype in normal brain and shorter survival in malignant glioma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41036.
- [41] Song SJ, Poliseno L, Song MS, et al. MicroRNA-antagonism regulates breast cancer stemness and metastasis via TET-family-dependent chromatin remodeling[J]. *Cell*, 2013, 154(2): 311-324.
- [42] Tan L, Shi YG. Tet family proteins and 5-hydroxymethylcytosine in development and disease[J]. *Development*, 2012, 139(11): 1895-1902.
- [43] Wang J, Tang J, Lai M, et al. 5-Hydroxymethylcytosine and disease[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2014, 762: 167-175.
- [44] Spruijt Cornelia G, Gnerlich F, Smits Arne H, et al. Dynamic Readers for 5-(hydroxy) methylcytosine and its oxidized derivatives[J]. *Cell*, 2013, 152(5): 1146-1159.
- [45] Thienpont B, Steinbacher J, Zhao H, et al. Tumour hypoxia causes DNA hypermethylation by reducing TET activity[J]. *Nature*, 2016, 537(7618): 63-68.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 吴静妮, 方小玲, 夏晓梦, 章蒙蒙. TET酶及中间产物5hmC研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(4): 449-454.

DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.017

Cite this article as: WU Jingni, FANG Xiaoling, XIA Xiaomeng, ZHANG Mengmeng. Research advances in TET enzyme and its intermediate product 5hmC[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(4): 449-454. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.017