

TET 蛋白、TDG 介导的 DNA 主动去甲基化的研究进展

石佳 匡野 宋杰

【摘要】 DNA 甲基化在基因组的稳定性、转录和翻译过程中都有深远的影响。近年来,学者们对 TET (ten-eleven translocation) 蛋白家族的研究突破大大提高了人们对 DNA 去甲基化的理解。5-甲基胞嘧啶 (5mC) 是 DNA 去甲基化过程中的关键中间体,它能通过与复制相关的 DNA 被动去甲基化途径或经过氧化、还原及胸腺嘧啶 DNA 糖苷酶 (TDG) 介导的碱基切除修复的 DNA 主动去甲基化途径,最终将 5mC 还原为胞嘧啶。许多证据表明 DNA 主动去甲基化过程具有重要的生物学意义。该文综述了近年来 DNA 主动去甲基化的研究进展,重点阐述了 TET 蛋白、TDG 介导的 DNA 主动去甲基化途径的新进展,为进一步的深入研究提供理论支持。

【关键词】 DNA 主动去甲基化; TET 蛋白; 胸腺嘧啶 DNA 糖苷酶

Research progress of TET enzyme- and TDG-mediated DNA active demethylation Shi Jia, Kuang Ye, Song Jie. Department of Obstetrics and Gynaecology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author, Kuang Ye

【Abstract】 DNA methylation exerts a profound effect upon the genome stability, transcription and translation processes. In recent years, breakthrough studies of ten-eleven translocation (TET) enzyme family significantly deepen our understanding of DNA demethylation. 5-Hydroxymethylcytosine (5mC), as a key intermediate of DNA demethylation, can eventually reduce 5mC to cytosine either through replication-related passive DNA demethylation pathway or DNA active demethylation pathway of base excision repair (BER) mediated by oxidation, reduction and thymine-DNA glycosylase (TDG). Accumulated evidence has demonstrated that DNA active demethylation is of pivotal biological significance. This article summarized the research progress of DNA active demethylation in recent years, especially the research progress of TET and TDG-mediated DNA active demethylation, providing theoretical reference for further investigations.

【Key words】 DNA active demethylation; Ten-eleven translocation enzyme; Thymine-DNA glycosylase

DNA 甲基化在基因组的稳定性、转录和翻译过程中有深远影响^[1]。DNA 甲基化主要为胞嘧啶甲基化,即形成 5-甲基胞嘧啶 (5mC)。5mC 转换为胞嘧啶即为 DNA 去甲基化。DNA 去甲基化是一种相对稳定且可遗传的表观遗传标记,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^[2]。DNA 甲基化/去甲基化处于一种动态平衡,以调节基因表达,并受到严格调控,与个体生长发育与生理活动调节密切相

关。DNA 去甲基化在不同的生物环境中均可发生,可有主动方式和被动方式^[3]。虽然 DNA 被动去甲基化已经得到普遍理解和接受,但是 DNA 主动去甲基化的发生机制仍备受争议^[4]。近年医学界的一系列发现大大提高了我们对 DNA 主动去甲基化的理解程度,笔者回顾了这些重大发现及其生物学意义,重点阐述了 TET (ten-eleven translocation) 蛋白、胸腺嘧啶 DNA 糖苷酶 (TDG) 介导的 DNA 主动去甲基化途径的新进展,为进一步探索相关领

域提供理论支持。

一、DNA 去甲基化及其可能机制

1. DNA 去甲基化简介

DNA 去甲基化是指 5mC 被胞嘧啶代替的过程。DNA 被动去甲基化即与复制相关的 DNA 去甲基化,是指在 DNA 的复制过程中因 DNA 甲基化转移酶 (DNMT) 活性受抑制导致新合成链上 5mC 连续丢失,使 DNA 甲基化程度随着 DNA 复制逐渐降低^[5]。DNA 主动去甲基化的机制不涉及 DNA 复制,是指利用酶的直接去除或修饰等机制作用使 5mC 转化为胞嘧啶。在 DNA 主动去甲基化过程中,一方面可由酶催化直接去除 5mC 甲基基团;另一方面是细胞利用碱基或核苷酸切除等 DNA 损伤修复机制,将 5mC 或经化学基团修饰后的 5mC 转化为胞嘧啶^[4]。

2. DNA 主动去甲基化

许多研究显示,在很多生物环境中均可发生 DNA 主动去甲基化^[4,6]。在哺乳动物胚胎发育的几个阶段,均有 DNA 甲基化途径的建立与编码,两者具有相关性。首先,在精子穿透卵子,父系和母系基因组融合发生前,父系基因组经过复杂的重构过程,包括组蛋白 H3.3 沉积和 DNA 甲基化的重塑^[7]。在父系基因组,而不是母系基因组,发生了 5mC 的快速丢失,此亦是 DNA 主动去甲基化过程^[8]。在胚胎植入及发育的早期,外胚层的细胞可以发育成为原始生殖细胞,原始生殖细胞可以通过全基因组的 DNA 去甲基化或是通过生殖细胞特有的方式,例如减数分裂,来完成复杂的表观遗传编程过程^[9]。DNA 的主动去甲基化除了在受精卵和原始生殖细胞中发生,在快速应对环境刺激及有丝分裂后的细胞的特定位点基因中也会出现,这些均支持 DNA 主动去甲基化途径与 DNA 复制具有相关性的观点^[10-11]。有研究表明,FOXP3 基因启动子甲基化水平升高后,FOXP3 基因蛋白表达水平下调,引起免疫耐受异常,可能引发复发性自然流产^[12]。这些均提示 DNA 甲基化途径在早期胚胎植入及发育起到重要的作用。

3. DNA 去甲基化可能机制

很多学者提出,某些已知的 DNA 修饰酶参与 DNA 去甲基化途径,并起重要的作用^[13-14]。最近的研究显示,激活诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶 (AID) 能够指出基因组的错配,TDG 能够切除修复基因组,其他的修复因子,甚至是 DNA 甲基化转移酶均被认为参与 DNA 的去甲基化,尽管这些

酶的作用得到了证实,但仍然只是针对单个途径的研究。DNA 去甲基化涉及到多条调节途径,目前对于哪条途径起到相对重要作用仍未达成一致^[13-14]。目前,3 种可能参与 DNA 主动去甲基化的途径被提出:①DNA 氧化基团被动稀释;②5mC 甲基基团的直接去除;③碱基或核苷酸切除等 DNA 损伤修复机制。对于 DNA 氧化基团的被动稀释被归于 DNA 主动去甲基化或是 DNA 被动去甲基化,仍存在争议,目前大部分学者认为将其归于 DNA 主动去甲基化更为合理,因为 DNA 氧化基团在被动稀释之前,需要被主动修饰,即 5mC 氧化生成 5-羟甲基胞嘧啶 (5hmC) 的修饰过程,之后通过 TET 蛋白、TDG 介导转化为胞嘧啶^[15]。

二、TET 蛋白介导的 5mC 氧化

TET 蛋白家族是一个新的 DNA 修饰酶家族,包括 TET1、TET2、TET3,均属于 α -酮戊二酸 (α -KG) 和二价铁离子依赖的双加氧酶,其催化涉及氧化过程^[16]。TET 蛋白家族能够将 5mC 氧化为 5hmC^[17]。5hmC 是 DNA 去甲基化途径的重要中间体,研究显示,5hmC 在大多数类型细胞中均有积累,被称为“第六碱基”,5hmC 在基因组中可能有独特的表观遗传作用^[18]。TET 蛋白能将 5hmC 进一步氧化为 5-胞嘧啶甲酰 (5fC) 和 5-羧基胞嘧啶 (5caC)^[17,19]。5hmC、5fC 和 5caC 是胞嘧啶的不同化学修饰形式,可以被不同的 DNA 蛋白特异性识别,也具有不同的空间排列和电子性质,三者的 N-糖苷键均不稳定,从而促进 5hmC、5fC 和 5caC 的相互转化^[20-21]。5hmC、5fC、5caC 均是 DNA 去甲基化过程中的中间体。有研究表明,TET1 与 TDG 可以通过 TET1 的 N-C 端和 C-C 端相互作用形成复合物,从而完成 DNA 主动去甲基化过程^[22]。TET1 和 TET3 还含有与染色质相关的锌指结构域 (CXXC),能够与已知的 CpG 序列结合,而 TET2 缺失 CXXC 结构,TET2 的 CXXC 结构进化为一个独立的基因 IDAX, IDAX 可以直接与 TET2 的催化结构域相互作用,从而使 TET2 的表达下降^[23]。

三、TDG 介导的修复循环

TDG 属于单功能尿嘧啶 DNA 糖苷酶超级家族中的分支。TDG 被认为可能是参与切除胞嘧啶的修饰基因,并与碱基切除修复途径密切相关^[24],因此近年来被广泛研究。TDG 主要存在于 CpG 位点,其能识别并修复 DNA 中的 T:G 错配^[25]。此外,TDG 有特殊的结构特点,其含有一个结合口

袋,在激活诱导的 AID 和载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽 (APOBEC) 家族的协助作用下,能特异性容纳胞嘧啶的修饰基团,介导识别 5fC 和 5caC 等^[26]。此外,5fC、5caC 与 5mC、5hmC 相比,因 5fC 和 5caC 具有相对不稳定的糖苷键,因此 5fC 和 5caC 更易通过碱基切除修复途径被转化为胞嘧啶,从而实现 DNA 去甲基化^[27]。植物能利用此机制直接切除 5mC,有研究发现,在哺乳动物中,甲基化 CpG 结合结构域蛋白 4 和 TDG 有类似的生物活性作用^[28]。TDG 已被证明与许多转录因子、染色质修饰酶、DNA 甲基化转移酶相互作用,为 TDG 在 DNA 去甲基化的生物作用增添了证据^[29]。继 TET 蛋白家族被发现后,TDG 被发现是 DNA 去甲基化的另一个重要里程碑。与其他的 DNA 糖基酶不同,TDG 在胚胎发育中具有必要作用,而其他 DNA 糖基酶不具有此作用^[30-31]。

四、重新审视 DNA 主动去甲基化

近年来的研究进展需要我们对经典的被动和主动 DNA 去甲基化的定义重新进行审视。正如我们已经指出的,DNA 被动去甲基化似乎是对 DNA 复制依赖型 5mC 连续丢失最适合的描述,因为这种 5mC 丢失不涉及主动修饰,即 5mC 氧化生成 5hmC 的修饰过程,只是自身结构的改变。鉴于我们目前的理解,TET 蛋白、TDG 介导的 DNA 主动去甲基化可以被看作 2 个均涉及主动修饰的途径:一种途径是,氧化生成的 5hmC 可通过在 DNA 复制过程中的被动稀释进一步还原为胞嘧啶;另一种途径是,通过酶的作用进行主动修复完成 DNA 主动去甲基化^[32]。目前,我们把 5hmC 在 DNA 复制过程中被动稀释进一步还原为胞嘧啶也归为主动去甲基化,似乎更利于对 DNA 主动去甲基化的理解^[15]。

五、DNA 去甲基化途径的调控

DNA 甲基化/去甲基化处于一种动态平衡,胞嘧啶及其氧化基团组成循环通路,是什么在此循环中调控中间体对其进行调控? 5hmC 在通路中的平衡可以通过调节 TET 蛋白对 5hmC 的氧化,通过翻译后修饰或与蛋白质相互作用来实现^[15]。目前的研究显示,相较于 5fC 和 5caC,5hmC 在 DNA 去甲基化途径中具有更重要的作用^[33]。通过改变酶的动力学调节可以平衡 5hmC 的生化水平。但 TET 蛋白对 5hmC、5mC、5fC 三者氧化能力高低的影响尚未明确。TET 蛋白的催化结构域也许是解密调控机制的关键。5fC 和 5caC 是去甲基化过程中的类似

标志物,均由氧化生成,也均可被 TDG 识别切除,但它们可以扮演不同角色。TDG 对 5fC 显示出较高的亲和力,利用不同的机制实现对 5fC 和 5caC 的切除^[21,34]。由于 5fC 和 5caC 的表达量少,尚未清楚这些胞嘧啶氧化基团是仅仅作为主动去甲基化途径中的中间体,还是也与功能基因组有显著的相互作用^[35]。

六、重新审视 DNA 去甲基化的生物作用

随着我们对 TET 蛋白、TDG 介导的 DNA 去甲基化途径研究的不断进展,我们也将从新的视角对 DNA 去甲基化的生物作用进行重新理解。异常 DNA 甲基化是肿瘤细胞的突出特点,这提示 DNA 去甲基化途径可能有助于癌症的发生与发展^[36-37]。可以初步确定 TET1 在急性髓系白血病患者中起到融合混合细胞系白血病基因 MLL 的作用^[38]。灭活的 TET2 突变基因也已经被证明是髓系恶性肿瘤中的常见病变^[39]。TET1 及 TET2 突变基因被证明有抑制 DNA 甲基化途径的作用^[40]。另有动物模型研究显示 TET2 是造血干细胞的自我更新和分化的关键调节器^[41]。虽然大多数的研究都集中在 TET 蛋白在血液系统恶性肿瘤中的异常表达,但是研究者发现在乳腺癌、肝癌、肺癌、胰腺癌和前列腺癌患者中 TET 蛋白表达量下调^[42]。研究显示,TET 基因突变与 5hmC 表达量降低密切相关^[42]。TDG 与癌症的发生发展也具有密切的联系,但 TDG 与癌症的联系到底是由于 TDG 本身的修复错配作用,还是由于其在 DNA 主动去甲基化途径中所起的作用引起的,尚需进一步探究^[29]。

七、结 语

目前,DNA 被动去甲基化的机制已经基本达成共识,但关于 DNA 主动去甲基化的具体机制尚未清楚。随着相关研究的逐渐深入,越来越多的与 DNA 去甲基化相关的蛋白被相继发现,提示 DNA 主动去甲基化有多种途径,而 TET 蛋白、TDG 介导的 DNA 主动去甲基化途径占有重要地位。DNA 去甲基化的候选酶有着相似的活性,从而增加了研究的复杂性与不确定性。因此,只有从全局考虑,综合探索 DNA 主动去甲基化的模式和评价去甲基化相关蛋白的作用,才能更全面地阐明 DNA 主动去甲基化的调控机制及其与临床疾病的关系,这也是未来研究的主要方向。

参 考 文 献

- [1] Schübeler D. Function and information content of DNA methyla-

- tion. *Nature*, 2015, 517 (7534): 321-326.
- [2] Dahl C, Grønbaek K, Guldberg P. Advances in DNA methylation: 5-hydroxymethylcytosine revisited. *Clin Chim Acta*, 2011, 412 (11-12): 831-836.
- [3] Dawlaty MM, Breiling A, Le T, Barrasa MI, Raddatz G, Gao Q, Powell BE, Cheng AW, Faull KF, Lyko F, Jaenisch R. Loss of tet enzymes compromises proper differentiation of embryonic stem cells. *Dev Cell*, 2014, 29 (1): 102-111.
- [4] Wu SC, Zhang Y. Active DNA demethylation: many roads lead to Rome. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11 (9): 607-620.
- [5] Law JA, Jacobsen SE. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. *Nat Rev Genet*, 2010, 11 (3): 204-220.
- [6] Surani MA, Hajkova P. Epigenetic reprogramming of mouse germ cells toward totipotency. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2010, 75: 211-218.
- [7] Jenkins TG, Carrell DT. Dynamic alterations in the paternal epigenetic landscape following fertilization. *Front Genet*, 2012, 3: 143.
- [8] Mayer W, Niveleau A, Walter J, Fundele R, Haaf T. Demethylation of the zygotic paternal genome. *Nature*, 2000, 403 (6769): 501-502.
- [9] Hackett JA, Zyllicz JJ, Surani MA. Parallel mechanisms of epigenetic reprogramming in the germline. *Trends Genet*, 2012, 28 (4): 164-174.
- [10] Guo H, Zhu P, Yan L, Li R, Hu B, Lian Y, Yan J, Ren X, Lin S, Li J, Jin X, Shi X, Liu P, Wang X, Wang W, Wei Y, Li X, Guo F, Wu X, Fan X, Yong J, Wen L, Xie SX, Tang F, Qiao J. The DNA methylation landscape of human early embryos. *Nature*, 2014, 511 (7511): 606-610.
- [11] Thillainadesan G, Chitilian JM, Isovich M, Ablack JN, Mymryk JS, Tini M, Torchia J. TGF- β -dependent active demethylation and expression of the p15^{ink4b} tumor suppressor are impaired by the ZNF217/CoREST complex. *Mol Cell*, 2012, 46 (5): 636-649.
- [12] 侯文汇, 李银广, 李珠玉, 李婕, 方利元, 李小青, 游泽山. 不明原因复发性自然流产患者 FOXP3 基因蛋白表达与启动子甲基化水平之间关系的研究. *新医学*, 2015, 46 (9): 580-583.
- [13] Bhutani N, Burns DM, Blau HM. DNA demethylation dynamics. *Cell*, 2011, 146 (6): 866-872.
- [14] Nabel CS, Manning SA, Kohli RM. The curious chemical biology of cytosine: deamination, methylation, and oxidation as modulators of genomic potential. *ACS Chem Biol*, 2012, 7 (1): 20-30.
- [15] Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*, 2013, 502 (7472): 472-479.
- [16] Loenarz C, Schofield CJ. Physiological and biochemical aspects of hydroxylations and demethylations catalyzed by human 2-oxoglutarate oxygenases. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36 (1): 7-18.
- [17] Huang Y, Chavez L, Chang X, Wang X, Pastor WA, Kang J, Zepeda-Martínez JA, Pape UJ, Jacobsen SE, Peters B, Rao A. Distinct roles of the methylcytosine oxidases Tet1 and Tet2 in mouse embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (4): 1361-1366.
- [18] Song CX, Szulwach KE, Fu Y, Dai Q, Yi C, Li X, Li Y, Chen CH, Zhang W, Jian X, Wang J, Zhang L, Looney TJ, Zhang B, Godley LA, Hicks LM, Lahn BT, Jin P, He C. Selective chemical labeling reveals the genome-wide distribution of 5-hydroxymethylcytosine. *Nat Biotechnol*, 2011, 29 (1): 68-72.
- [19] Ito S, Shen L, Dai Q, Wu SC, Collins LB, Swenberg JA, He C, Zhang Y. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*, 2011, 333 (6047): 1300-1303.
- [20] Williams RT, Wang Y. A density functional theory study on the kinetics and thermodynamics of N-glycosidic bond cleavage in 5-substituted 2'-deoxycytidines. *Biochemistry*, 2012, 51 (32): 6458-6462.
- [21] Hashimoto H, Zhang X, Cheng X. Selective excision of 5-carboxylcytosine by a thymine DNA glycosylase mutant. *J Mol Biol*, 2013, 425 (6): 971-976.
- [22] Weber AR, Krawczyk C, Robertson AB, Kuśnierczyk A, Vågbø CB, Schuermann D, Klungland A, Schär P. Biochemical reconstitution of TET1-TDG-BER-dependent active DNA demethylation reveals a highly coordinated mechanism. *Nat Commun*, 2016, 7: 10806.
- [23] Ko M, An J, Bandukwala HS, Chavez L, Aijō T, Pastor WA, Segal MF, Li H, Koh KP, Lähdesmäki H, Hogan PG, Aravind L, Rao A. Modulation of TET2 expression and 5-methylcytosine oxidation by the CXXC domain protein IDAX. *Nature*, 2013, 497 (7447): 122-126.
- [24] Müller U, Bauer C, Siegl M, Rottach A, Leonhardt H. TET-mediated oxidation of methylcytosine causes TDG or NEIL glycosylase dependent gene reactivation. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (13): 8592-604.
- [25] Guo JU, Su Y, Zhong C, Ming GL, Song H. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. *Cell*, 2011, 145 (3): 423-434.
- [26] Kumar R, DiMenna L, Schrodde N, Liu TC, Franck P, Muñoz-Descalzo S, Hadjantonakis AK, Zarrin AA, Chaudhuri J, Elemento O, Evans T. AID stabilizes stem-cell phenotype by removing epigenetic memory of pluripotency genes. *Nature*, 2013, 500 (7460): 89-92.
- [27] Li Z, Gu TP, Weber AR, Shen JZ, Li BZ, Xie ZG, Yin R, Guo F, Liu X, Tang F, Wang H, Schär P, Xu GL. Gadd45a promotes DNA demethylation through TDG. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (8): 3986-3997.
- [28] Zhu JK. Active DNA demethylation mediated by DNA glycosylases. *Annu Rev Genet*, 2009, 43: 143-166.
- [29] Dalton SR, Bellacosa A. DNA demethylation by TDG. *Epigenomics*, 2012, 4 (4): 459-467.
- [30] Cortázar D, Kunz C, Selfridge J, Lettieri T, Saito Y, MacDougall E, Wirz A, Schuermann D, Jacobs AL, Siegrist F, Stein-

- acher R, Jiricny J, Bird A, Schär P. Embryonic lethal phenotype reveals a function of TDG in maintaining epigenetic stability. *Nature*, 2011, 470 (7334): 419-423.
- [31] Cortellino S, Xu J, Sannai M, Moore R, Caretti E, Cigliano A, Le Coz M, Devarajan K, Wessels A, Soprano D, Abramowitz LK, Bartolomei MS, Rambow F, Bassi MR, Bruno T, Fanciulli M, Renner C, Klein-Szanto AJ, Matsumoto Y, Kobi D, Davidson I, Alberti C, Larue L, Bellacosa A. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair. *Cell*, 2011, 146 (1): 67-79.
- [32] Dianov GL, Hübscher U. Mammalian base excision repair: the forgotten archangel. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41 (6): 3483-3490.
- [33] Song CX, Yi C, He C. Mapping recently identified nucleotide variants in the genome and transcriptome. *Nat Biotechnol*, 2012, 30 (11): 1107-1116.
- [34] Maiti A, Drohat AC. Thymine DNA glycosylase can rapidly excise 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine; potential implications for active demethylation of CpG sites. *J Biol Chem*, 2011, 286 (41): 35334-35338.
- [35] Spruijt CG, Gnerlich F, Smits AH, Pfaffeneder T, Jansen PW, Bauer C, Münzel M, Wagner M, Müller M, Khan F, Eberl HC, Mensinga A, Brinkman AB, Lephikov K, Müller U, Walter J, Boelens R, van Ingen H, Leonhardt H, Carell T, Vermeulen M. Dynamic readers for 5-(hydroxy)methylcytosine and its oxidized derivatives. *Cell*, 2013, 152 (5): 1146-1159.
- [36] Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome-biological and translational implications. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11 (10): 726-734.
- [37] Cimmino L, Abdel-Wahab O, Levine RL, Aifantis I. TET family proteins and their role in stem cell differentiation and transformation. *Cell Stem Cell*, 2011, 9 (3): 193-204.
- [38] Ono R, Taki T, Taketani T, Taniwaki M, Kobayashi H, Hayashi Y. 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). *Cancer Res*, 2002, 62 (14): 4075-4080.
- [39] Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Massé A, Kosmider O, Le Couedic JP, Robert F, Alberdi A, Lécluse Y, Plo I, Dreyfus FJ, Marzac C, Casadevall N, Lacombe C, Romana SP, Dessen P, Soulier J, Vigué F, Fontenay M, Vainchenker W, Bernard OA. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*, 2009, 360 (22): 2289-2301.
- [40] Quintás-Cardama A, Santos FP, Garcia-Manero G. Therapy with azanucleosides for myelodysplastic syndromes. *Nature Rev Clin Oncol*, 2010, 7 (8): 433-444.
- [41] Ko M, Bandukwala HS, An J, Lamperti ED, Thompson EC, Hastie R, Tsangaratou A, Rajewsky K, Korolov SB, Rao A. Ten-eleven-translocation 2 (TET2) negatively regulates homeostasis and differentiation of hematopoietic stem cells in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (35): 14566-14571.
- [42] Yang H, Liu Y, Bai F, Zhang JY, Ma SH, Liu J, Xu ZD, Zhu HG, Ling ZQ, Ye D, Guan KL, Xiong Y. Tumor development is associated with decrease of TET gene expression and 5-methylcytosine hydroxylation. *Oncogene*, 2013, 32 (5): 663-669.

(收稿日期: 2016-05-21)

(本文编辑: 洪悦民)