

[文章编号] 1671-587X(2024)05-1457-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240533

组蛋白乙酰化修饰对牙周炎发生发展影响的研究进展

谢艺, 刘阳, 李红艳, 徐晓薇
(吉林大学口腔医院牙周科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 牙周炎是由菌斑生物膜引起的慢性炎症性疾病, 牙周微环境稳态对于牙周健康至关重要。表观遗传学探讨环境等非遗传因素如何在DNA核苷酸序列不发生改变的前提下调控基因的表达, 从而影响疾病的发生发展。组蛋白乙酰化修饰是常见的表观遗传修饰之一, 主要受组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶的调节, 调节失衡可引起基因调控紊乱, 导致慢性炎症、自身免疫性疾病和癌症等疾病。组蛋白乙酰化修饰与牙周炎发生发展有明确的相关性。现分别从发生牙周炎时牙龈上皮细胞、免疫细胞和牙周膜干细胞中组蛋白乙酰化修饰的变化, 阐明组蛋白乙酰化修饰在牙周炎发生发展过程中的作用及其分子机制, 为牙周炎的表观治疗提供依据。

[关键词] 表观遗传学; 组蛋白乙酰化修饰; 基因转录; 牙周炎; 表观遗传疗法

[中图分类号] R781.4 **[文献标志码]** A

Research progress in effect of histone acetylation modifications on occurrence and development of periodontitis

XIE Yi, LIU Yang, LI Hongyan, XU Xiaowei

(Department of Periodontics, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Periodontitis is a chronic inflammatory disease caused by plaque biofilm, and the homeostasis of the periodontal microenvironment is crucial for periodontal health. The epigenetics explores how the environmental and other non-genetic factors regulate the gene expression without changing the DNA nucleotide sequence, thereby affecting the occurrence and development of this disease. The histone acetylation modification is one of the common epigenetic modifications, primarily regulated by the histone acetyltransferases and histone deacetylases. Imbalance in this regulation can lead to the gene regulatory disorders, causing the chronic inflammation, autoimmune diseases and cancer. Recent studies have shown there is a clear correlation between histone acetylation modifications and the development of periodontitis. This paper discusses the changes in histone acetylation modifications in the gingival epithelial cells, immune cells, and periodontal ligament stem cells during periodontitis, elucidating the role and molecular mechanisms of histone acetylation modifications in the development of periodontitis and providing the basis for the epigenetic treatment of periodontitis.

KEYWORDS Epigenetics; Histone acetylation modification; Gene transcription; Periodontitis; Epigenetic therapy

[收稿日期] 2023-04-17

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970946); 吉林省教育厅科研项目(JJKH20231234KJ); 吉林大学白求恩计划项目(2020B43); 吉林大学学科交叉融合创新项目(JLUXKJC2021QZ09)

[作者简介] 谢艺(1999-), 女, 山东省菏泽市人, 在读硕士研究生, 主要从事牙周组织再生方面的研究。

[通信作者] 李红艳, 主治医师(E-mail: lihongy99@jlu.edu.cn);

徐晓薇, 教授, 副主任医师, 博士研究生导师(E-mail: xiaoweixu@jlu.edu.cn)

牙周炎是一种发生在牙齿支持组织的慢性炎症性破坏性疾病,是牙菌斑微生物与宿主相互作用的结果,最终导致牙周组织破坏和牙齿松动脱落,严重影响患者的生活质量和全身健康^[1]。研究^[2]显示:牙周致病菌、炎症细胞因子、年龄增长和不良生活习惯等均可影响细胞的表观遗传。表观遗传指环境因素在不改变基因核苷酸序列的情况下,即可产生基因表达的变化与功能改变,进而出现稳定可遗传且可逆的表型改变^[3]。表观遗传的调控方式包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA修饰3种类型^[4]。其中,组蛋白是真核生物体细胞染色质中核小体的基本结构蛋白,能够被多种方式共价修饰,如组蛋白甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)-核糖基化等,组蛋白氨基末端的不同种类修饰通过协同或拮抗等作用使染色质在表达转录活性或转录沉默状态之间进行动态转换^[5]。

目前,牙周炎相关的表观遗传学研究^[2, 6-7]主要集中于DNA甲基化过程中,关于组蛋白乙酰化的研究相对较少,也较为表浅。牙龈上皮细胞是抵御牙周致病菌的第一道防线,免疫细胞是调节宿主炎症反应和免疫应答的主要参与者,牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)是实现牙周组织再生的重要细胞来源,现就牙龈上皮细胞、免疫细胞和PDLSCs中的组蛋白乙酰化修饰在牙周炎发生发展过程中的作用及其机制进行综述,以期对牙周炎的表观治疗研究提供新的思路。

1 组蛋白乙酰化过程

组蛋白翻译后共价修饰是表观遗传学调控的重要形式之一,其引起的染色质结构重塑在真核生物基因表达调控中发挥重要作用。组蛋白乙酰化作为组蛋白翻译后修饰的一种类型,通常发生在组蛋白H3和组蛋白H4氨基末端相对保守的赖氨酸基团上,该过程主要受组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)的调控^[2]。

HATs是将乙酰辅酶A(acetoacetyl coenzyme A, Acetyl-CoA)的乙酰基转移至组蛋白氨基末端尾部赖氨酸残基上的一组酶。根据催化中心的结构和功能特性分为Gcn5相关N-乙酰转移酶(Gcn5-related N-acetyltransferase, GNAT)、一般控制非抑制因子5/P300/CBP相关因子(general control nonderepressible 5/P300/CBP-associated factor,

Gcn5/PCAF)、MOZ-YBF2/SAS3-SAS2-TIP60蛋白家族(MOZ-YBF2/SAS3-SAS2-TIP60, MYST)、CREB结合蛋白(CREB-binding protein, p300/CBP)和调节转录109(regulation of transcription 109, Rtt109)等5个亚族,通过催化组蛋白氨基末端的赖氨酸残基乙酰化,中和赖氨酸NH₃⁺基团上的正电荷,减弱组蛋白与DNA中带负电荷的磷酸基之间的静电相互作用,使染色质结构变松散,转录因子更容易与DNA结合,利于基因转录^[2]。此外,溴结构域(bromodomain, BRD)是一类进化高度保守、能够识别并结合组蛋白乙酰化赖氨酸残基的蛋白结构域^[8],通过限制特定位点的HATs活性,调节组蛋白乙酰化,进而参与染色质的形态和结构变化及转录调控。根据结构或序列的相似性,BRD蛋白包括8个家族,其中BRD和超末端结构域(bromodomain and extra-terminal domain, BET)蛋白家族的研究最为深入和广泛^[9-10]。许多HATs属于BET蛋白,即许多HATs在催化组蛋白发生乙酰化后,能够识别乙酰化组蛋白,并定位于目的基因的启动子或增强子区域,募集相关的转录因子,启动并维持相关基因的表达^[10]。

与上述乙酰化过程相反的去乙酰化过程则是在HDACs的作用下发生。HDACs可催化组蛋白脱去乙酰基,促使带正电的组蛋白与带负电的DNA紧密结合,染色质呈致密结构,不利于转录因子的结合,可抑制基因转录^[2]。目前,在高等哺乳动物中共发现18种HDACs,分为4类蛋白家族:Ⅰ类包括HDAC1、2、3和8;Ⅱ类分为2个亚型Ⅱa和Ⅱb,Ⅱa类包括HDAC4、5、7、9,Ⅱb类包括HDAC6和10;Ⅲ类包括Sirt1、2、3、4、5、6和7;Ⅳ类为HDAC11。除Ⅲ类HDACs是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖型酶外,Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ类HDACs均为锌离子依赖型酶,具有相似的去乙酰基结构域^[11-12]。

组蛋白乙酰化修饰对基因表达的调控通常并非单独发挥作用,而是以不同的组蛋白修饰组合模式产生综合效应,不同的组蛋白修饰组合称为“组蛋白密码”^[13-14]。因此,关于组蛋白各种共价修饰之间以及组蛋白乙酰化修饰与其他表观修饰之间如何密切相关,调控基因表达,影响牙周炎的发生发展是一个错综复杂的过程,有待深入研究。

2 组蛋白乙酰化修饰与牙周炎

HATs和HDACs之间的动态平衡控制着染色质结构和基因表达,组蛋白乙酰化状态的失衡与肿瘤和炎症等发生发展有密切关联^[15]。近年来研究^[16]显示:HATs和HDACs的改变与牙周炎密切相关。

研究^[17]显示:慢性牙周炎患者牙龈组织中HDAC1、HDAC5、HDAC8和HDAC9 mRNA水平升高。应用HDAC抑制剂(HDAC inhibitor, HDACi)能够降低牙周炎小鼠模型的骨丧失,缓解牙周炎症^[18]。口腔病原体分泌的高浓度丁酸可通过抑制HDACs进而破坏骨保护素/核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)受体活化因子配体的平衡,引起牙周骨组织破坏并损害骨修复能力^[19],提示组蛋白乙酰化修饰与牙周炎的发生发展有明确的相关性。

2.1 牙龈上皮细胞中的组蛋白乙酰化修饰

牙龈上皮是牙周组织抵御病原体的第一道防线^[20]。人牙龈上皮是特异性复层鳞状上皮,可以进一步分为口腔上皮、龈沟上皮和结合上皮。上皮覆盖的小生态区无论是正常还是疾病状态下均常受到微生物的侵扰。在宿主免疫防御过程中,牙龈上皮对微生物不仅具有物理屏障作用,而且通过表达多种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别微生物相关分子模式(microbiota-associated molecular patterns, MAMPs),并通过分泌多种细胞因子和化学因子如白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)和抗菌肽与MAMPs反应,在宿主免疫识别和启动方面发挥着主动生物屏障作用,积极参与宿主的先天性免疫反应和获得性免疫反应^[21]。因此,针对牙周炎时牙龈上皮细胞中组蛋白乙酰化修饰的研究具有重要意义。

2.1.1 涉及HATs的相关研究 根据催化中心的结构、功能和特性,HATs分为5大类,哺乳动物主要有3个HATs家族:p300/CBP、MYST和GNAT家族。目前,在牙龈上皮细胞中HATs的相关研究主要集中在p300/CBP,牙龈卟啉单胞菌和大肠杆菌等口腔常见病原体产生的细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可通过激活细胞膜表面Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)1/2、TLR4和胞浆内核苷酸结合寡聚化结构域1(nucleotide-binding oligomerization domain 1, NOD1)等PRRs,引起口腔上皮细胞中p300/CBP活性增

强,使染色质结构变疏松,有利于p300/CBP的靶基因NF- κ B的转录,促进牙周炎发生发展^[22]。

光生物调节疗法(photo-biomodulation therapy, PBMT)在促进伤口再上皮化过程中也表现出对上皮细胞中p300/CBP及NF- κ B表达的影响。研究^[23]显示:在小鼠舌背部创伤性溃疡愈合过程中,伤口再上皮化愈合的早期阶段(第3天),PBMT组小鼠H3K9乙酰化和NF- κ B表达水平较对照组升高,角质形成细胞迁移加速;在伤口再上皮化愈合的最后阶段(第10天),H3K9乙酰化和NF- κ B表达水平较对照组低,刺激角质形成细胞最终分化,促进伤口愈合。研究^[24]显示:PBMT可以引起角质形成细胞中p300/CBP表达增多,H3K9乙酰化增加,从而上调pS6表达,激活与再上皮化相关的磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,促进再上皮化修复。

此外,还有研究^[25]显示:BET抑制剂I-BET151和JQ1可阻断BRD对乙酰化赖氨酸的识别,阻断其下游通路,抑制牙龈上皮细胞和牙龈成纤维细胞中炎性细胞因子和趋化因子的表达,改善小鼠牙周炎的牙龈炎症和牙槽骨破坏。

2.1.2 涉及HDACs的相关研究 牙龈上皮细胞暴露于不同的细菌会对下游先天性免疫标记物产生不同的诱导作用,引起上皮细胞不同的先天性免疫反应。研究^[26]显示:感染牙龈卟啉单胞菌的牙龈上皮细胞中,HDAC1、2和DNA甲基转移酶1减少,抑制下游先天免疫标记物抗菌肽人 β 防御素2(human β -defensin-2, HBD-2)和CC趋化因子配体20(CC chemokine ligand 20, CCL20)基因的表达。采用HDACi治疗后,hBD2和CCL20基因表达恢复正常,表明增加组蛋白乙酰化水平将有助于提高牙龈上皮细胞的抗菌活性和先天性免疫应答能力。

上述研究提示:HDACi在增强牙龈上皮细胞先天性免疫应答方面的应用前景广泛;该研究结论也扩大了对牙周炎相关分子信号机制的认识,提供了新的治疗牙周炎的药理靶点,如PRRs和BET蛋白等。目前临床应用中,靶向抑制PRRs已用于铜绿假单胞菌所致的肺部和泌尿系统感染以及脓毒症等疾病^[27],靶向抑制BET蛋白能够改善类风湿关节炎、多发性硬化、内毒素休克和脓毒症等炎症性

疾病过程^[28-30]。因此, HDACi、PRRs抑制剂和BET蛋白抑制剂均有望应用于牙周炎的临床治疗。

2.2 免疫细胞中的组蛋白乙酰化修饰

维持牙周免疫稳态对于防治牙周炎至关重要。牙周致病菌突破上皮屏障后, 被免疫细胞识别捕获, 通过调控宿主保护性或破坏性免疫反应影响牙周病的发生发展。发生牙周炎时, 免疫细胞中组蛋白乙酰化水平发生变化并且能够影响炎症进展, 为表观遗传药物靶向免疫疗法应用于牙周炎临床治疗提供了理论支撑。

2.2.1 免疫细胞中HATs的相关研究 巨噬细胞作为固有免疫细胞, 是宿主防御系统的重要组成部分, 在动员宿主的防御机制中发挥抗细菌感染的关键作用, 维持宿主-微生物之间的平衡。一旦与外来细菌接触, 巨噬细胞的杀菌能力增加, 分泌许多细胞因子, 刺激其他细胞的抗菌反应, 直接和间接参与宿主对牙周病原体的抵御^[31]。巨噬细胞具有高度可塑性, 在不同环境刺激下可极化为M1促炎表型或M2抗炎表型, 巨噬细胞M1/M2动态平衡与牙周炎的发生发展有密切关联。

发生牙周炎时, 牙周膜和血清中的巨噬细胞向M1表型转变, 且M1/M2比例与牙周炎严重程度呈正相关关系^[32]。TAKEUCH等^[33]发现: 组蛋白乙酰化可以促进TLR对巨噬细胞的刺激, 并参与NF- κ B等多种促炎基因的表达。BET蛋白家族中的BRD4可识别NF- κ B基因启动子区乙酰化赖氨酸, 募集正转录延伸因子b (positive transcription elongation factor b, P-TEFb), 促进NF- κ B基因转录, 使其向M1型巨噬细胞转化; 而靶向BRD4的小分子抑制剂I-BET可竞争性结合BRD4, 干扰其对乙酰化赖氨酸的识别结合进而抑制基因转录。由此可见, BET蛋白抑制剂能够在牙周炎等炎症性疾病的治疗中发挥积极作用, 提示通过促炎基因启动子区的组蛋白乙酰化修饰可以调控炎症反应。

2.2.2 免疫细胞中HDACs的相关研究 研究^[34]显示: 口腔病原体代谢物如丁酸等短链脂肪酸可减少中性粒细胞对细菌的吞噬且具有与HDACi类似的作用, 即通过抑制HDACs的表达, 促进组蛋白乙酰化, 抑制中性粒细胞产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和IL-10, 影响中性粒细胞的免疫应答能力。此外, 革兰阴性菌细胞壁中的LPS也能够发挥HDACi的功能。LPS可以使B细胞中IL-10基因启动子区域周围的

组蛋白H3和H4乙酰化增加, 促进IL-10 mRNA表达, 而IL-10分泌增加能够抑制促炎细胞因子发挥抗炎作用, 调控炎症免疫微环境^[35]。

通过改变组蛋白乙酰化修饰来调控巨噬细胞从M1型向M2型转变以及免疫细胞中炎症相关基因的表达是调控牙周炎症微环境的有效方式, 有助于宿主达到一种理想化的免疫状态, 既能有效防止病原体传播, 又不会导致周围组织损伤。

2.3 PDLSCs中的组蛋白乙酰化修饰

牙槽骨是人体骨骼系统中代谢和改建最活跃的部分, 是高度可塑性组织。在生理情况下, 牙槽骨处于骨吸收和骨形成的动态平衡。当牙周炎症持续存在, 大量炎症介质释放, 骨稳态失衡, 最终导致牙槽骨吸收, 甚至牙齿松动脱落。因此, 防止牙槽骨吸收和促进牙槽骨再生一直是口腔学研究的重点。

PDLSCs是一类存在于牙周韧带中的间充质干细胞, 具有自我更新和多向分化潜能, 可以分化为成骨细胞、成脂肪细胞和成软骨细胞等, 作为牙周组织再生的细胞来源^[36]。近年来PDLSCs的表观遗传调控已成为研究热点, 有学者^[37-38]研究组蛋白乙酰化修饰对PDLSCs成骨分化潜能的影响, 以期使PDLSCs更好地应用于牙周骨再生修复。

2.3.1 PDLSCs中HATs的相关研究 发生牙周炎时, PDLSCs中的HAT2A、HAT3B、HAT6A和HAT6B表达水平降低^[39]。作为p300/CBP相关因子同源物, HAT2A表达下调会抑制Wnt通路抑制因子Dickkopf相关蛋白1 (dickkopf-related protein 1, DKK1)表达, 激活经典Wnt通路, 导致PDLSCs成骨分化能力降低。进一步研究^[40]显示: HAT2A调控DKK-1的表达, 通过靶向结合DKK-1基因启动子区, 使其H3K9和H3K14乙酰化而实现。此外, 阿司匹林能够上调HAT2A的表达, 改善大鼠牙周炎症状^[40]。上述结果提示: HAT2A可以使DKK-1基因启动子区组蛋白乙酰化, 上调DKK-1表达的药物和靶向HAT2A的药物可以逆转慢性炎症引起的表观遗传修饰, 因此上调DKK-1表达的药物和靶向HAT2A的药物有望成为治疗牙周炎的新型药物, 以实现牙槽骨再生的目的。

HAT6A属于MYST家族, 可调节核转录相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor, Nrf2)/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路并抑制老年人骨髓源性

间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs) 中活性氧的积累, 促进 BMSCs 的增殖分化^[41]。

HAT6B 在内质网应激方面发挥重要作用^[39]。炎症状态下, PDLSCs 中 HAT6B 表达水平降低, 引起 PERK 表达水平上调, 激活内质网应激, 造成未折叠蛋白累积, 最终导致 PDLSCs 成骨分化不良^[39]。中草药蛇麻素可上调 HAT6B 表达水平, 使 H3K9 和 H3K14 的乙酰化程度增加, 从而改善上述过程^[42]。

2.3.2 PDLSCs 中 HDACs 的相关研究 在 PDLSCs 成骨分化领域, HUYNH 等^[43] 在体外实验中发现: 炎症微环境下人 PDLSCs 中高表达 I 类 (HDAC1、2 和 3) 和 II 类 (HDAC4 和 6) HDACs, 而在 PDLSCs 成骨分化过程中, HDAC3 表达逐渐减少, 组蛋白 H3 乙酰化水平升高。采用 HDACi 曲古柳菌素 A (trichostatin A, TSA) 处理可降低 HDAC3 等的表达水平, PDLSCs 不仅骨矿化能力增强, 而且衍生的细胞外囊泡富含促成骨的微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 和转录调节蛋白, 提高了骨再生能力。体内实验^[44] 显示: 在颅骨缺损小鼠模型中, 联合应用聚己内酯/聚乙二醇成骨材料支架和 TSA 处理后人 PDLSCs 的成骨效果优于仅应用成骨材料支架和人 PDLSCs, 该结果为 TSA 应用于人牙周骨缺损的临床再生性修复提供了可靠的实验依据。

此外, 研究者^[45-47] 发现: HDACs 在影响 PDLSCs 成骨分化的过程中与 miRNAs 存在一定的相关性。HDAC9 与 miR-17 形成的负反馈抑制环可影响 PDLSCs 在体内体外的成骨分化^[45]。miR-17 能够抑制 HDAC9, 诱导 PDLSCs 成骨; 在炎症条件下, HDAC9 可靶向结合至 miR-17 的启动子区以抑制该基因表达, 从而抑制 PDLSCs 成骨分化, 而 HDAC9 的抑制剂丁酸钠 (sodium butyrate, NaB) 能够明显改善该过程^[45]。除 miR-17 以外, miR-383-5p 能够发挥对 HDAC9 的抑制作用^[46], miR-22 可以通过抑制 HDAC6 表达来促进 PDLSCs 的成骨分化^[47]。

总之, PDLSCs 作为与牙周骨组织再生相关的重要干细胞, 研究组蛋白乙酰化修饰对其成骨分化能力的影响十分必要。上述研究表明: 牙周炎患者的 PDLSCs 中部分 HATs 基因表达水平降低, 部分 HDACs 基因表达水平升高, 进而通过影响内质网

应激、经典 Wnt 通路或 miRNAs 等机制引起 PDLSCs 成骨分化缺陷, 而未折叠蛋白响应 (unfolded protein response, UPR) 的抑制剂、DKK-1 诱导剂、HDACi (如 TSA 和 NaB 等) 以及 miR-17、miR-22 和 miR-383-5p 等 miRNAs 的靶向诱导剂在该过程中显示出对骨再生的正向调控作用。上述研究为靶向治疗和多种靶向治疗的联合应用提供了理论依据。HDACi 作为一种抗癌药物已被广泛研究, 在诱导细胞周期阻滞和癌细胞死亡方面的作用备受关注^[48-50]。但是, 肿瘤患者的临床试验证据^[48] 表明: 广谱 HDACi 具有多种剂量限制性毒性, 包括血小板减少症、中性粒细胞减少症、疲劳和腹泻等, 因此关于 HDACi 在治疗人牙周炎方面的研究也需要考虑药物带来的不良反应。

3 小结

牙周炎是一种以菌斑生物膜为始动因子, 以牙齿支持组织破坏为特征的慢性炎症性疾病, 可导致牙槽骨吸收、牙齿松动甚至脱落, 是成年人失牙的首要原因。牙周致病菌和炎症刺激因子等生物因素和年龄增加及不良生活习惯等生理因素均会对细胞的表现遗传产生一定的影响, 从而增加牙周炎易感性, 促进牙周炎的发展。

组蛋白乙酰化修饰作为影响表现遗传的方式之一, 在牙周炎发生发展中发挥重要的作用。组蛋白乙酰化水平对于牙周组织中口腔上皮细胞、免疫细胞和 PDLSCs 的功能均有重要影响。通过探索相关细胞中基因的动态表达, 能更好地阐明危险因素与牙周炎之间的关系。表现遗传药物 HDACi 和 BET 蛋白抑制剂等在调节异常的组蛋白乙酰化修饰, 促进牙周软硬组织再生方面也显示出了广阔的应用前景, 有望成为牙周炎常规治疗的辅助治疗手段。

然而, 目前组蛋白乙酰化修饰在牙周炎病程中机制的研究并不深入, 不同研究甚至存在矛盾之处。造成该现象的原因可能与 HATs 和 HDACs 基因表达存在动态变化、“组蛋白密码”发挥综合效应以及组蛋白共价修饰与其他表现修饰方式间存在相互影响等有关。未来的研究可进一步探讨组蛋白乙酰化的靶标位点, 以对其进行量化比较, 寻找更多的靶基因和表现遗传药物作用靶点, 为表现遗传药物的研发和通过影响组蛋白乙酰化修饰水平来修复牙周组织缺损研究提供更加可靠的理论依据。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

谢艺参与文献整理和论文撰写, 刘阳参与论文修改, 李红艳和徐晓薇参与选题设计、论文修改及审阅。

[参考文献]

- [1] HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(7): 426-440.
- [2] JURDZIŃSKI K T, POTEPA J, GRABIEC A M. Epigenetic regulation of inflammation in periodontitis: cellular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 186.
- [3] CASADO-PELAEZ M, BUENO-COSTA A, ESTELLER M. Single cell cancer epigenetics [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(10): 820-838.
- [4] SINGH S, SINGH A, SINGH A, et al. Role of chromatin modification and remodeling in stem cell regulation and meristem maintenance in Arabidopsis [J]. *J Exp Bot*, 2020, 71(3): 778-792.
- [5] BURE I V, NEMTSOVA M V, KUZNETSOVA E B. Histone modifications and non-coding RNAs: mutual epigenetic regulation and role in pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5801.
- [6] BENAKANAKERE M R, FINOTIL, PALIOTO D B, et al. Epigenetics, inflammation, and periodontal disease [J]. *Curr Oral Health Rep*, 2019, 6(1): 37-46.
- [7] CÁRDENAS A M, ARDILA L J, VERNAL R, et al. Biomarkers of periodontitis and its differential DNA methylation and gene expression in immune cells: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 12042.
- [8] MA Z H, BOLINGER A A, ZHOU J, et al. Bromodomain-containing protein 4 (BRD4): a key player in inflammatory bowel disease and potential to inspire epigenetic therapeutics [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(1): 1-7.
- [9] SCHWALM M P, KNAPP S. BET bromodomain inhibitors [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2022, 68: 102148.
- [10] SHI X Y, WANG Y, ZHANG L H, et al. Targeting bromodomain and extra-terminal proteins to inhibit neuroblastoma tumorigenesis through regulating MYCN [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1021820.
- [11] LEITE J A, GHIROTTI B, TARGHETTA V P, et al. Sirtuins as pharmacological targets in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(8): 1496-1511.
- [12] GOMEZ-SANCHEZ J A, PATEL N, MARTIRENA F, et al. Emerging role of HDACs in regeneration and ageing in the peripheral nervous system: repair schwann cells as pivotal targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 2996.
- [13] GALLE E, WONG C W, GHOSH A, et al. H3K18 lactylation marks tissue-specific active enhancers [J]. *Genome Biol*, 2022, 23(1): 207.
- [14] LU T, ANG C E, ZHUANG X. Spatially resolved epigenomic profiling of single cells in complex tissues [J]. *Cell*, 2023, 186(10): 2275-2279.
- [15] FETAHU I S, TASCHNER-MANDL S. Neuroblastoma and the epigenome [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(1): 173-189.
- [16] SHEN F C, ZHUANG S G. Histone acetylation and modifiers in renal fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 760308.
- [17] CANTLEY M D, DHARMAPATNI A A, ALGATE K, et al. Class I and II histone deacetylase expression in human chronic periodontitis gingival tissue [J]. *J Periodontol Res*, 2016, 51(2): 143-151.
- [18] LAWLOR L, YANG X B. Harnessing the HDAC-histone deacetylase enzymes, inhibitors and how these can be utilised in tissue engineering [J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(2): 20.
- [19] CHANG M C, CHEN Y J, LIAN Y C, et al. Butyrate stimulates histone H3 acetylation, 8-isoprostane production, RANKL expression, and regulated osteoprotegerin expression/secretion in MG-63 osteoblastic cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 4071.
- [20] INDRELID S H, DONGRE H N, NUNES I P, et al. Human gingival epithelial cells stimulate proliferation, migration, and tube formation of lymphatic endothelial cells *in vitro* [J]. *J Periodontol Res*, 2023, 58(3): 596-606.
- [21] BUENO M R, ISHIKAWA K H, ALMEIDA-SANTOS G, et al. Lactobacilli attenuate the effect of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in gingival epithelial cells [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 846192.
- [22] MARTINS M D, JIAO Y, LARSSON L, et al. Epigenetic modifications of histones in periodontal disease [J]. *J Dent Res*, 2016, 95(2): 215-222.
- [23] DE FARIAS GABRIEL A, WAGNER V P, CORREA C, et al. Photobiomodulation therapy modulates epigenetic events and NF- κ B expression in oral epithelial wound healing [J]. *Lasers Med Sci*, 2019,

- 34(7): 1465-1472.
- [24] MARTINS M D, SILVEIRA F M, MARTINS M A T, et al. Photobiomodulation therapy drives massive epigenetic histone modifications, stem cells mobilization and accelerated epithelial healing [J]. *J Biophotonics*, 2021, 14(2): e202000274.
- [25] MAKSYLEWICZ A, BYSIEK A, LAGOSZ K B, et al. BET bromodomain inhibitors suppress inflammatory activation of gingival fibroblasts and epithelial cells from periodontitis patients [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 933.
- [26] YIN L, CHUNG W O. Epigenetic regulation of human β -defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria [J]. *Mucosal Immunol*, 2011, 4(4): 409-419.
- [27] ZHU F M, XIONG F, HE J C, et al. Brd4 inhibition ameliorates Pyocyanin-mediated macrophage dysfunction via transcriptional repression of reactive oxygen and nitrogen free radical pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 459.
- [28] GILAN O, RIOJA I, KNEZEVIC K, et al. Selective targeting of BD1 and BD2 of the BET proteins in cancer and immunoinflammation[J]. *Science*, 2020, 368(6489): 387-394.
- [29] WANG N, WU R L, COMISH P B, et al. Pharmacological modulation of BET family in sepsis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 642294.
- [30] CHEN X T, MENG F Y, ZHANG J T, et al. Discovery of 2-((2-methylbenzyl)thio)-6-oxo-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,6-dihydropyrimidine-5-carbonitrile as a novel and effective bromodomain and extra-terminal (BET) inhibitor for the treatment of sepsis [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 238: 114423.
- [31] SUN X Y, GAO J K, MENG X, et al. Polarized macrophages in periodontitis: characteristics, function, and molecular signaling [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 763334.
- [32] ZHANG B, YANG Y, YI J R, et al. Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization via reactive oxygen species overproduction in ligature-induced periodontitis [J]. *J Periodontal Res*, 2021, 56(5): 991-1005.
- [33] TAKEUCHI O, AKIRA S. Epigenetic control of macrophage polarization [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(9): 2490-2493.
- [34] CORRÊA R O, VIEIRA A, SERNAGLIA E M, et al. Bacterial short-chain fatty acid metabolites modulate the inflammatory response against infectious bacteria [J]. *Cell Microbiol*, 2017, 19(7): e12720.
- [35] LARSSON L, THORBERT-MROS S, RYMO L, et al. Influence of epigenetic modifications of the interleukin-10 promoter on *IL10* gene expression [J]. *Eur J Oral Sci*, 2012, 120(1): 14-20.
- [36] LU W, ZHANG L, JI K, et al. Regulatory mechanisms of GCN5 in osteogenic differentiation of MSCs in periodontitis [J]. *Clin Exp Dent Res*, 2023, 9(3): 464-471.
- [37] CAO J W, ZHANG Q, YANG Q Y, et al. Epigenetic regulation of osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in periodontitis [J]. *Oral Dis*, 2023, 29(7): 2529-2537.
- [38] MI J, WANG S S, LIU P P, et al. CUL4B upregulates RUNX2 to promote the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by epigenetically repressing the expression of miR-320c and miR-372/373-3p [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 921663.
- [39] XUE P, LI B, AN Y, et al. Decreased MORF leads to prolonged endoplasmic reticulum stress in periodontitis-associated chronic inflammation [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(11): 1862-1872.
- [40] LI B, SUN J, DONG Z W, et al. GCN5 modulates osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through DKK1 acetylation in inflammatory microenvironment [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26542.
- [41] FEI D D, WANG Y Z, ZHAI Q M, et al. KAT6A regulates stemness of aging bone marrow-derived mesenchymal stem cells through Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 104.
- [42] SUN J, DONG Z W, ZHANG Y, et al. Osthol improves function of periodontitis periodontal ligament stem cells via epigenetic modification in cell sheets engineering [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5254.
- [43] HUYNH N C, EVERTS V, PAVASANT P, et al. Inhibition of histone deacetylases enhances the osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(6): 1384-1395.
- [44] HUYNH N C, EVERTS V, NIFUJI A, et al. Histone deacetylase inhibition enhances *in vivo* bone regeneration induced by human periodontal ligament cells [J]. *Bone*, 2017, 95: 76-84.
- [45] LI L Y, LIU W J, WANG H, et al. Mutual inhibition between HDAC9 and miR-17 regulates osteogenesis of human periodontal ligament stem cells in inflammatory conditions [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 480.
- [46] MA L, WU D. MicroRNA-383-5p regulates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells

- by targeting histone deacetylase 9[J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 129: 105166.
- [47] YAN G Q, WANG X, YANG F, et al. MicroRNA-22 promoted osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by targeting HDAC6 [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(7): 1653-1658.
- [48] RAMAIAH M J, TANGUTUR A D, MANYAM R R. Epigenetic modulation and understanding of HDAC inhibitors in cancer therapy [J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119504.
- [49] WANG X G, WASCHKE B C, WOOLAVER R A, et al. HDAC inhibitors overcome immunotherapy resistance in B-cell lymphoma [J]. *Protein Cell*, 2020, 11(7): 472-482.
- [50] SUN Y C, HONG J H, NING Z Q, et al. Therapeutic potential of tucidinostat, a subtype-selective HDAC inhibitor, in cancer treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 932914.