

自然杀伤细胞受体及其配体表达的转录和表观遗传调控*

周志侠¹⁾ 张 彩^{1,2)**}

(¹⁾山东省医学科学院基础医学研究所, 济南 250062; ²⁾山东大学药学院免疫药理与免疫治疗研究所, 济南 250012)

摘要 自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞受体及其配体在 NK 细胞发挥抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用中起重要作用。NK 细胞功能的发挥取决于 NK 细胞受体及其配体的表达水平和其所传递信号的综合。病毒、肿瘤和热休克等刺激可以通过激活相应的转录调节因子, 提高启动子活性而上调 NKG2 家族受体及其配体的表达, 而启动子区 DNA 的甲基化状态、组蛋白的乙酰化和甲基化等表观遗传调控, 在 NK 细胞受体及其配体的表达方面亦起重要作用, 并决定 NK 细胞受体的克隆性分布。深入探讨 NK 细胞受体及其配体的表达调控机制, 将为提高 NK 细胞抗肿瘤和抗感染疗效提供新的策略。

关键词 自然杀伤细胞, 启动子, 转录因子, 表观遗传调控, 甲基化, 组蛋白

学科分类号 R392.2, Q78

在生物个体生命过程中, 成功的宿主防御有赖于自身天然免疫和获得性免疫系统的协调作用^[1]。自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞作为天然免疫系统中必不可少的一部分, 通过表面受体与靶细胞表面配体的特异性结合来调控自身活化, 或直接杀伤病毒感染和肿瘤浸润的细胞, 或分泌细胞因子诱导炎症反应和调控其他免疫细胞^[1,2]。NK 细胞效应功能的发挥, 取决于其细胞表面活化受体和抑制性受体识别靶细胞上相应的配体后活化信号和抑制性信号的综合。根据分子结构的不同可将 NK 细胞受体分为 C 型凝集素超家族(C-type lectin superfamily, CL-SF)和免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, Ig-SF)两大类。CL-SF 家族成员有 NKG2、CD94、NKR-P1 和 LY49 等, 其配体为 MHC I 类分子相关蛋白、UL16 结合蛋白、MHC I 类分子和糖类等; Ig-SF 成员主要有人杀伤细胞抑制性受体(killer inhibitory receptors, KIR)和自然杀伤细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptors, NCR)两大家族, 其中 KIR 识别 MHC I 类分子, 而 NCR 识别配体尚不明确。近年来, 众多研究人员致力于 NK 细胞在肿瘤、移植和自身免疫性疾病中的生物学功能和分子机制的研究, 而 NK 细胞受体及其配体的多样性和分布的不均衡性给研究带来了很大挑战。同时, 不断有研究报道, 特异性转录调控因子、DNA 甲基转移酶抑制剂和组蛋白脱乙

酰基酶抑制剂等可以调控 NK 细胞受体或配体的表达。因此, 研究 NK 细胞受体及其配体表达调控机制有着重要的临床意义。本文就与 NK 细胞受体(尤其是 NKG2 家族和 KIR 家族)及其配体表达相关的转录调控和表观遗传调控等研究进展作一综述。

1 启动子和转录调节因子调控

在真核生物基因调控中, 启动子和转录调节因子调控是一种重要的转录水平的调控机制。启动子作为基因的一部分, 就像“开关”一样决定基因的活化, 控制着基因转录的起始时间。而与特异性转录调节因子的结合又起到调控转录效率的作用, 二者共同决定了基因的转录表达水平。近几年, 关于 NK 细胞受体及其配体启动子和转录调节因子调控的研究越来越广泛和深入。

1.1 NKG2 家族及其配体

NKG2 家族属于 NK 细胞凝集素样受体。目前

* 国家重点基础研究发展计划项目(973)(2007CB815800), 国家自然科学基金资助项目(90713033, 30371302, 30471572), 中国博士后科学基金资助项目(20060390309)和山东省博士后科研项目择优资助项目(200603071)。

** 通讯联系人。

Tel: 0531-88383782, E-mail: caizhangsd@yahoo.com.cn

收稿日期: 2007-06-22, 接受日期: 2007-08-08

报道其家族成员有 7 种, 分别是 NKG2A、B、C、D、E、F 和 H, 其中 A/B 和 E/H 是同源异构体^[3]. 除了 NKG2D 外, 其他成员之间的基因是紧密连锁的, 而且存在着多处共同点: 具有相同的转录方向; 均与 CD94 分子结合形成异源二聚体; 启动子序列同源性较高, 尤其是 NKG2C/E/F 基因之间高达 75%~98%; 享有序列保守的转录起始位点以及 TCF-1 和 GATA-1 等多个转录调节因子的结合位点. 尽管如此, 因为 NKG2 家族每个成员都具有独特的重复序列 Alu, 而 Alu 能够与 AP-1、AP-3 和 Sp-1 等多种转录调节因子特异性结合而介导不同的反应, 所以 NKG2 家族成员之间各具有相对独立的转录调控机制^[3,4].

1.1.1 NKG2 和 CD94.

NKG2A 是 NKG2 家族中一类较为重要的抑制性受体. 人类 NKG2A 基因含有 7 个外显子, 其中外显子 1 不具翻译活性, 在外显子 1 和 2 之间存在着多个转录起始位点^[3,5]. 进一步鉴定出启动子调节区, 此区域含有一些潜在性的调控元件, 包括 GATA 转录因子结合位点 I、II, 其中位点 II 能与 GATA-3 因子特异性结合并上调 NKG2A 的表达水平. 小鼠 NKG2A 基因与人 NKG2A 基因在 5'端有较高的序列同源性(>75%), 但上述 GATA 结合位点并不保守. 提示 GATA3 是否也是鼠 NKG2A 基因的重要的转录调节因子尚有待研究^[6].

NKG2D 是 NKG2 家族中一类特殊的活化性受体, 在基因序列上与其他成员的同源性只有 21%, 也是 NKG2 基因中首先被表达的基因. 虽然 NKG2D 是 NKG2 家族中唯一不和 CD94 结合分子, 但在 NK 基因复合体上其基因定位是距离 CD94 基因最近的一个, 约 40~50 kb^[7]. 目前, 关于 NKG2D 启动子活性区域的研究尚未见报道. Santanu 等^[8]发现, IL-2 可上调 NKG2D 的表达, 而肿瘤表面过度表达的 TGF- β 1 对 NKG2D 的表达起下调作用. 本实验室研究发现, IFN- α 能够上调 NKG2D 的表达和下调 NKG2A 的表达, 而 IFN- γ 的作用与 IFN- α 相反, 即下调 NKG2D 的表达和上调 NKG2A 表达^[9]. 这些细胞因子调控 NKG2 表达的机制尚需进一步探讨. NKG2 家族其他成员在基因结构上已有所报告, 但各自的表达调控机制尚有待深入研究.

CD94 基因与 NKG2A 基因相似, 外显子 1 也不具有翻译活性, 但转录方向与 NKG2 家族相反, 表明 CD94 基因的调控方式可能较为独特^[7,10]. 研

究表明, 人类 CD94 基因的表达受双启动子调控, 即靠近翻译起始点(ATG)的近端启动子和远离 ATG 的远端启动子, 分别转录生成 CD94mRNA 和 CD94CmRNA. 两种产物含有相同的翻译起始位点, 提示翻译产物 CD94 分子是完全相同的. 在初始 NK 细胞中, 远端启动子是没有活性的, 当受到 IL-2 或 IL-15 刺激时可以转录生成 CD94CmRNA, 继而上调 CD94 的表达. 而 CD94mRNA 存在于所有的 NK 细胞, 说明近端启动子始终具有转录活性, 而且还发现近端启动子不受 IL-2 或 IL-15 的影响. 两种启动子都含有 GAS/EBS 元件, 近端启动子还含有一个未知的 site A 元件^[7]. 但三种元件的具体调控作用尚未知. 小鼠 CD94 也具有双启动子和高度保守的 GAS/EBS 和 site A 元件, 表明 CD94 双启动子转录调控方式的重要性^[7,11]. Sheu 等^[12]研究发现, 人宫颈癌通过癌细胞表面过度表达的 IL-15 和 TGF- β , 能够上调 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞表面 NKG2A 和 CD94 的表达. 推测可能与 CD94 的双启动子调控方式有关.

1.1.2 NKG2D 配体 MICA/B 和 ULBP.

MHC I 类分子相关蛋白 A/B (major histocompatibility complex class I chain-related protein, MICA/B)是最早被发现与 NKG2D 结合的配体, 一般情况下其表达被限制在肠黏膜, 但可在恶性肿瘤和微生物感染等条件下诱导表达^[13,14]. MICA、MICB 基因序列同源性为 90%, 在 ATG 上游只有少数序列存在差异, 其核心启动子序列都含有非经典的 TATA 盒以及 HSE、SP1、ICE 和 AP1 等调控元件. 其中 HSE、SP1 和 AP1 能够正向调节 MICA/B 基因表达, 以 HSE 调控作用最为显著, 热休克、缺氧和人巨细胞病毒(HCMV)都可通过 HSF1 与 HSE 的结合诱导 MICA/B 基因的转录, 从而上调细胞表面 MIC 蛋白的水平. 而 ICE 在两种基因中的调控作用相反^[15]. 有研究表明, 核转录因子 NF- κ B 能够与 MICA 基因内含子 1 的特异性序列结合, 而上调活化 T 细胞和宫颈癌 HeLa 细胞表面 MICA 的表达^[15]. 本实验室研究发现, IFN- α 能够促进肿瘤细胞 MICA 的表达^[16], 并进一步发现增强 MICA 启动子的活性为其可能的调节机制(资料待发表).

UL16 结合蛋白(UL16-binding protein, ULBP)家族是 NKG2D 的另一类重要的配体, 已经发现 5 种成员(ULBP1~5)^[17]. 其中, ULBP1 蛋白调控机制的研究已经有所报道. ULBP1 启动子区域具有

经典的 TATA 盒, 还含有 2 个重要调控元件 CRE(1)和 GC(4)/AP-2. 其中只有当 CRE(1)与 Sp1/Sp3 转录因子结合时, 才能启动启动子的活化和 ULBP 蛋白的表达. 尤其 SP3 的水平和结构形式直接影响着 ULBP1 蛋白的表达水平. 而转录调节因子 AP-2 α 可以结合 GC(4)/AP-2 α 位点而干扰 Sp1/Sp3 与 CRE(1)的结合, 对 ULBP1 的表达起下调作用^[17].其他 ULBP 成员的表达调控机制是否与 ULBP1 类似尚需进一步探讨. Kim 等^[18,19]发现, 热休克和离子辐射所造成的肿瘤细胞 DNA 损伤状态和 HCMV 感染可上调 ULBP 的表达. 此现象是否通过上述 ULBP 启动子和转录因子调控机制而实现, 有待证实.

1.2 KIR

与 Ly49 家族受体是鼠类 NK 细胞特异性标志受体一样, KIR 是人类 NK 细胞高度进化过程中所特有的标志^[20]. KIR 与其配体 MHC 相类似, 在基因容量和等位基因的数量上表现出广泛的多态性^[21]. KIR 具有独特的转录表达模式, 除了稳定地表达于所有 NK 细胞表面的 KIR2DL4 和几乎不在外周血 NK 细胞中表达的 KIR3DL3, 其他成员都随机表达于每个 NK 细胞. 尽管在启动子序列上 KIR2DL4 与 KIR3DL1 的同源性为 67%, 但它们在转录调控上相差甚远, 含有不同的转录起始位点和不同的转录调控因子结合位点, 并且 KIR2DL4 启动子只在 NK 细胞中有活性且水平较高^[22,23]. KIR3DL1 的启动子含有 Ets、CRE 和 Runx 等多个激活性调控元件和一些抑制性调控元件, Ets、SP1、CREB 和 STAT5 等因子与相应的激活性元件结合能上调基因的表达, 而与抑制性调控元件相结合的因子还没有被鉴定出来^[24]. 另外, KIR2DL3、KIR2DL4 和 KIR3DL3 三种启动子区域都含有 AML 结合位点, AML-2 因子与此位点结合能下调基因的表达. 由此表明, 即使是恒定表达于所有 NK 细胞的 KIR2DL4, 在启动子区域也含有抑制性调控元件. 同样, 在外周血 NK 细胞中几乎检测不到的 KIR3DL3 的启动子与其他 KIR 相比, 在基因结构和功能上都相似, 并且还含有一个激活性调控元件. 提示 KIR 基因的表达受多种激活性和抑制性转录调控因子的共同调控^[21].

2 表观遗传调控

表观遗传是指 DNA 序列不发生变化但基因表达却发生了可遗传的改变. 表观遗传调控(或称后

遗传调控)是继“基因决定论”后另一种重要的影响基因表达的调控机制, 主要包括 DNA 的甲基化模式和组蛋白的翻译后修饰两种调控方式. 其中 DNA 甲基化与 DNA 的不可接近性以及基因处于抑制和静息状态相关, 而组蛋白的乙酰化则与基因的活化和转录的启动有关^[25]. 近年来, NK 细胞受体表观遗传调控的研究受到越来越多的关注, 其中关于 KIR 和 NKG2 家族受体的研究较多.

2.1 DNA 甲基化模式

甲基化是基因组 DNA 的一种主要表观遗传修饰形式, 是调节基因组功能的重要手段. DNA 甲基化时, 胞嘧啶从 DNA 双螺旋突出, 进入能与酶结合的裂隙中, 在 DNA 甲基转移酶催化下, 利用 S-腺苷甲硫氨酸提供的甲基, 将胞嘧啶的第 5 位碳原子甲基化, 从而使胞嘧啶转化为 5-甲基胞嘧啶(5mC). CpG 岛为 DNA 分子中一段富含 GC 的序列, 是 DNA 甲基化的靶位点, 主要位于基因启动子和 5'端非翻译区. 启动子区的 CpG 岛通常处于非甲基化状态, 基因能正常表达, 当其发生甲基化时, 一方面, 5mC 伸进 DNA 双螺旋的主沟, 干扰转录因子与启动子的结合, 另一方面, 甲基-CpG 结合区(MBD)蛋白可选择性地与甲基化启动子结合形成复合物, 阻断转录因子结合部位. 从而影响基因转录调控, 使基因表达发生沉寂. 因此, DNA 的甲基化通过影响特定基因的特异序列与转录调节因子的结合而下调基因的表达, 相反, DNA 的脱甲基化或低甲基化为基因的表达奠定了一个良好的染色质环境而上调基因的表达^[25].

最近的研究表明, 在 KIR 家族中, 除了 KIR2DL4 外, 在所有基因的上游区域, 尤其是转录起始位点处均存在着一组保守的 CpG 位点, 此序列与一般意义上的 CpG 岛相吻合, 正是 DNA 甲基化的靶位点^[26]. 在 KIR2DL3⁺ NK 细胞中, 甲基化的 CpG 岛小于 70%, 而在 KIR2DL3⁻的 NK 细胞中却高达 70%~100%, 其他 KIR 也呈现出类似现象^[20]. 在 KIR 等位基因特异性表达机制的研究中亦得到了与此相吻合的结果, 即除了 KIR2DL4 等少数 KIR 外, 单倍体 KIR 所表达的单基因具有低甲基化或未甲基化的启动子和 5'端非翻译区, 而与之对应的等位基因呈现出超甲基化状态^[20,25]. 这些结果证实, 在 KIR 启动子和 5'端非翻译区, CpG 的甲基化能够抑制 KIR 启动子的转录^[25], 并且这些 CpG 位点在基因位置上与重复序列 Alu 极为接近, 而有报道称 Alu 有推动相邻 DNA 甲基化的作用^[20],

进一步表明了 KIR 基因的不同甲基化状态与特定 KIR 基因或等位基因的特异性表达相关^[20,25]。比较有说服性的验证是 DNA 甲基转移酶抑制剂 5- 氮胞苷(5azaC)的应用, 当把 5azaC 与 NK 细胞共培养后, 除了 KIR2DL4, 其他 KIR 基因均表现出广泛的诱导性转录表达现象, 即先前并不表达或仅表达某种 KIR 的细胞被检测出多种 KIR(包括抑制性受体和活化性受体)mRNA 和蛋白质, 且表达出的蛋白质具有生物学活性, 但这种诱导性表达具有组织特异性^[20,25~28]。以上研究表明, DNA 甲基化状态决定了 NK 细胞表面 KIR 受体的克隆性分布。

与人 KIR 基因的 DNA 甲基化模式一样, 小鼠 NKG2A 基因 CpG 位点的甲基化水平与 NKG2A 是否表达及哪种等位基因表达亦存在相关性。在 NK 细胞由造血干细胞(HSC)发育到 NK 前体细胞(NKP)阶段的(包括 NKP)过程中, NKG2A 处于 DNA 甲基化的闭合染色质状态, 从而封闭了 NKG2A 的转录和表达。当 NK 细胞继续发育到未成熟 NK 细胞阶段时, NKG2A 处于 DNA 脱甲基化的开放染色质状态, 此时 NKG2A 呈阳性表达。不同的是鼠类 NKG2A 基因上类似 CpG 岛的 CpG 位点位于转录起始位点下游而非上游启动子区域, 而且应用 5azaC 后, 没有检测到诱导性 NKG2A 的转录和表达^[26]。其他人和鼠的 NKG2 家族成员甲基化状态与表达的关系尚未见报道。

2.2 组蛋白的翻译后修饰

组蛋白是与染色质相结合的最基本的蛋白质, 组蛋白修饰是细胞内基因转录调控的关键信息平台, 它通过整合上游分子通路, 产生转录激活或转录抑制信号而调节基因的表达。组蛋白修饰主要包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、糖基化等, 其中组蛋白的乙酰化和甲基化研究最多。这些修饰可作为一种标记或语言组成“组蛋白密码”, 被一系列特定的蛋白质所识别, 并将其转译成一种特定的染色质状态以实现特定基因的调节。组蛋白的乙酰化和去乙酰化分别由乙酰基转移酶(HAT)和去乙酰基转移酶(HDAC)催化完成。组蛋白乙酰化时, 染色质呈疏松状态, 有利于基因的表达。乙酰化修饰大多在组蛋白 H3 的 Lys9、14、18、23 和 H4 的 Lys5、8、12、16 等位点, 甲基化修饰主要在组蛋白 H3 和 H4 的赖氨酸和精氨酸两类残基上。组蛋白的乙酰化和 H3 组蛋白中的第 4 位 Lys(H3K4)的甲基化与转录活化有关, 而 H3 组蛋白第 9 位 Lys(H3K9)的甲基化能抑制基因转录。

在 KIR 研究中, 与不表达 KIR3DL1 的 NK 细胞相比, 表达 KIR3DL1 的 NK 细胞含有更高水平的乙酰化组蛋白 H3、H4 和甲基化 H3K4。深入研究 KIR3DL1 等位基因的特异性表达发现, 乙酰化的组蛋白 H3 和甲基化的 H3K4 能够与特异性表达的 KIR3DL1 单基因优先结合。由此推测, 组蛋白的乙酰化状态和甲基化状态与 KIR 基因或等位基因的特异性表达相关。但应用组蛋白脱乙酰基转移酶抑制剂曲古抑菌素 A(TSA)后, 却没有检测到 KIR 表达的上调^[20,25]。

小鼠 NKG2A 的表达与组蛋白的乙酰化相关性更为密切, 乙酰化组蛋白的水平与 NKG2A 的表达成正相关。乙酰化的 H3、H4 能够与 NKG2A 基因的 CpG 位点特异性结合, 且与 NKG2A⁺ NK 细胞的结合水平明显高于 NKG2A⁻的 NK 细胞。不难理解, TSA 的应用能够显著诱导 NKG2A 的表达^[26]。NKG2D 的表达与组蛋白乙酰化的关系是否与 NKG2A 一样尚待探讨, 但 Sorin 等^[29,30]发现, 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂丙戊酸钠(VPA)、FR901228 和 SAHA 等能够上调肝癌细胞中 NKG2D 配体 MICA/B 的转录和表达。提示 NKG2D 配体的表达亦存在组蛋白的乙酰化调控方式。

2.3 DNA 甲基化模式与组蛋白的翻译后修饰之间的关系

正是由于 DNA 的低甲基化、脱甲基化和(或)组蛋白乙酰化(甲基化)使启动子和(或)毗邻基因得以释放, 才获得了处于转录开放状态的染色质, 从而诱导生物基因的转录表达。那么, 两种调控方式之间是否有关联或有怎样的关联呢? 一般认为, 在脊椎动物进化过程中, DNA 甲基化修饰是一个晚期事件, 即 DNA 甲基化功能的出现加强了已经存在的组蛋白修饰等其他表观遗传调控机制的基因沉默效果。但在对人 KIR 基因的研究中发现, 与单用 5azaC 相比, 联合应用 5azaC 和 TSA 并没有诱导出更高水平的 KIR。提示 DNA 甲基化模式在 KIR 基因表达调控过程中起着更为重要的作用, 即认为 DNA 甲基化发挥初始转录调控作用, 组蛋白修饰为随后的事件, DNA 的甲基化指导组蛋白的乙酰化作用^[20,25,26]。而在鼠 NKG2A 的表达调控研究中发现, 单独应用 5azaC 对 NKG2A 并没有转录诱导作用, 但当 5azaC 与 TSA 联合后, NKG2A 表现出比单用 TSA 更高水平的表达。提示 DNA 低甲基化或脱甲基化不能单独诱导 NKG2A 的转录和表达, 而能与组蛋白的乙酰化协同发挥作用而提高

NKG2A 基因的转录效率^[26]。DNA 甲基化与组蛋白修饰协同发挥基因表达调控的确切机制尚不明确, 有人认为, 启动子区甲基化的 CpG 与甲基 -CpG 结合区(MBD)蛋白特异性结合, 后者再与去乙酰基转移酶结合形成复合物, 结果使核心组蛋白尾部去乙酰化, 形成更加紧密的 DNA 包装, 减少了转录因子到达它们结合部位的通道, 从而达到更有效地控制基因表达的效果。与人 KIR 具有类似功能的鼠 Ly-49 基因的表达调控机制与鼠 NKG2A 的表观遗传调控一致, 即 DNA 的甲基化和组蛋白修饰均起重要作用。而人 NKG2A 基因由于不同于鼠 NKG2A 的序列, 含有 2 个编码 5'UTR 的外显子, 即含有 2 个转录起始位点, 其表观遗传调控机制尚不清楚。不同基因的表观遗传调控机制的不同可能与基因的序列结构、CpG 岛的位置和数量等因素有关。

3 结 语

NK 细胞受体及其配体不仅参与天然免疫应答, 还可作为协同刺激分子为获得性免疫应答传递信号。虽然目前有关 NK 细胞受体和配体表达调控机制的研究已经获得重要进展, 但还处于初级阶段。尚有一些重要受体和配体的调控研究存在许多空白, 如 KIR 受体 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化表达调控作用的时间性和选择性机制, 丝裂霉素 C 等化疗药物能够影响 NKG2D 配体 MICA 的表达是否与上述调控机制相关, 以及未知的与启动子特异结合的转录调控因子的鉴定等。或即使有研究, 却报告出相互矛盾的观点。因此, 还需要做更深入的探讨, 这将对 NK 细胞受体及其配体的表达调控机制研究提供新的思路, 并为提高 NK 细胞抗肿瘤和抗感染疗效提供新的策略。

参 考 文 献

- McQueen K L, Peter P. Variable receptors controlling activation and inhibition of NK cells. *Cur Opin Immunol*, 2002, **14**(5): 615~621
- Moretta L, Bottino C, Pende D, *et al.* Surface NK receptors and their ligands on tumor cells. *Semin Immunol*, 2006, **18**(3): 151~158
- Brostjan C, Sobanov Y, Glienke J, *et al.* The NKG2 natural killer cell receptor family: comparative analysis of promoter sequences. *Genes Immun*, 2000, **1**(8): 504~508
- Glienke J, Sobanov Y, Brostjan C, *et al.* The genomic organization of NKG2C, E, F, and D receptor genes in the human natural killer gene complex. *Immunogenetics*, 1998, **48**(3): 163~173
- Plougastel B, Jones T, Trowsdale J. Genomic structure, chromosome location, and alternative splicing of the human NKG2A gene. *Immunogenetics*, 1996, **44** (4): 286~91
- Marusina A I, Kim D, Lieto L D, *et al.* GATA-3 is an important transcription factor for regulating human NKG2A gene expression. *J Immunol*, 2005, **174**(4): 2152~2159
- Sobanov Y, Glienke J, Brostjan C, *et al.* Linkage of the NKG2 and CD94 receptor genes to D12S77 in the human natural killer gene complex. *Immunogenetics*, 1999, **49**(2): 99~05
- Santanu D, Harya-Chatterjee M B, O'Malley B W, *et al.* Inhibition of NK cell activity through TGF- β 1 by down-regulation of NKG2D in a murine model of head and neck cancer. *J Immunol*, 2005, **175**(8): 5541~5550
- Zhang C, Zhang J, Sun R, *et al.* Opposing effect of IFN γ and IFN α on expression of NKG2 receptors: Negative regulation of IFN γ on NK cells. *Int Immunopharmacol*, 2005, **5**(6): 1057~1067
- Lieto L D, Borrego F, You C, *et al.* Human CD94 gene expression: dual promoters differing in responsiveness to IL-2 or IL-15. *J Immunol*, 2003, **171**(10): 5277~5286
- Wilhelm B T, Landry J R, Takei F, *et al.* Transcriptional control of murine CD94 gene: differential usage of dual promoters by lymphoid cell types. *J Immunol*, 2003, **171**(8): 4219~4226
- Sheu B C, Chiou S H, Lin H H, *et al.* Up-regulation of inhibitory natural killer receptors CD94/NKG2A with suppressed intracellular perforin expression of tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes in human cervical carcinoma. *Cancer Res*, 2005, **65** (7): 2921~2929
- Venkataraman G M, Suciu D, Groh V, *et al.* Promoter region architecture and transcriptional regulation of the genes for the MHC class I-related chain A and B ligands of NKG2D. *J Immunol*, 2007, **178**(2): 961~969
- 牛家峰, 张 彩. MHC I 类链相关蛋白 A 的表达调控与抗肿瘤免疫. *现代免疫学*, 2006, **26**(4): 343~345
- Niu J F, Zhang C. *Current Immunology*, 2006, **26**(4): 343~345
- Molinero L L, Fuertes M B, Girart M V, *et al.* NF- κ B regulates expression of the MHC class I-related chain A gene in activated T lymphocytes. *J Immunol*, 2004, **173**(9): 5583~5590
- 牛家峰, 张 彩, 张建华, 等. IFN- α 对宫颈癌细胞 MHC-I 类链相关蛋白 A 表达的上调作用. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006, **22**(5): 557~559, 563
- Niu J F, Zhang C, Zhang J H, *et al.* *Chin J Cell Mol Immunol*, 2006, **22**(5): 557~559, 563
- Alejandro L S, Adolfo Q L, Ruben L A, *et al.* Transcriptional regulation of ULBP1, a human ligand of the NKG2D receptor. *J Biol Chem*, 2006, **281**(41): 30419~30430
- Kim J Y, Son Y O, Park S W, *et al.* Increase of NKG2D ligands and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity of tumor cells by heat shock and ionizing radiation. *Exp Mol Med*, 2006, **38** (5): 474~484
- Alexander R, Mehrdad M J, Mikael E, *et al.* Effects of human cytomegalovirus infection on ligands for the activating NKG2D receptor of NK cells: up-regulation of UL16-binding protein ULBP1 and ULBP2 is counteracted by the viral UL16 protein. *J Immunol*, 2003, **171**(2): 902~908
- Santourlidis S, Trompeter H I, Weinhold S, *et al.* Crucial role of DNA methylation in determination of clonally distributed killer cell

- Ig-like receptor expression patterns in NK cells. *J Immunol*, 2002, **169**(8): 4253~4261
- 21 Shilling H G, Guethlein L A, Cheng N W. Allelic polymorphism synergizes with variable gene content to individualize human KIR genotype. *J Immunol*, 2002, **168**(5): 2307~2315
 - 22 Trompeter H I, Gomez-Lozano N, Santourlidis S, *et al.* Three structurally and functionally divergent kinds of promoters regulate expression of clonally distributed killer cell Ig-like receptors (KIR), of KIR2DL4, and of KIR3DL3. *J Immunol*, 2005, **174**(7): 4135~4143
 - 23 Stewart C A, Van B J, Trowsdale J. Different and divergent regulation of the KIR2DL4 and KIR3DL1 promoters. *J Immunol*, 2003, **170**(12): 6073~6081
 - 24 Presnell S R, Zhang L, Ramilo C A, *et al.* Functional redundancy of transcription factor-binding sites in the killer cell Ig-like receptor (KIR) gene promoter. *J Immunol*, 2006, **18**(8): 1221~1232
 - 25 Chan H W, Miller J S, Moore M B, *et al.* Epigenetic control of highly homologous killer Ig-like receptor gene alleles. *J Immunol*, 2005, **175**(9): 5966~5974
 - 26 Rogers S L, Rouhi A, Takei F, *et al.* A role for DNA hypomethylation and histone acetylation in maintaining allele-specific expression of mouse NKG2A in developing and mature NK cells. *J Immunol*, 2006, **177**(1): 414~421
 - 27 Chan W H, Kurago Z B, Stewart C A, *et al.* DNA methylation maintains allele-specific KIR gene expressing in human natural killer cells. *J Exp Med*, 2003, **197**(2): 245~255
 - 28 Markus U. Shaping the human NK cell repertoire: an epigenetic glance at KIR gene regulation. *Mol Immunol*, 2005, **42**(4): 471~475
 - 29 Sorin A, Michael B, Ulrich M L, *et al.* Natural killer cell - mediated lysis of hepatoma cells via specific induction of NKG2D ligands by the histone deacetylase inhibitor sodium valproate. *Cancer Res*, 2005, **65**(14): 6321~6329
 - 30 Soren S, Marianne T P, Lars A, *et al.* Cancer cells become susceptible to natural killer cell killing after exposure to histone deacetylase inhibitors due to glycogen synthase kinase-3-dependent expression of MHC class I -related chain A and B. *Cancer Res*, 2005, **65**(23): 11136~11145

Transcriptional Regulation and Epigenetic Control of Expression of Natural Killer Cell Receptors and Their Ligands*

ZHOU Zhi-Xia¹⁾, ZHANG Cai^{1,2)**}

¹⁾*Institute of Basic Medical Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China;*

²⁾*Institute of Immunopharmacology & Immunotherapy, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)*

Abstract Natural killer (NK) cells play an important role in the immune response to viral infection and tumors. The ability of NK cells depends on the integrated signals across the array of stimulatory and inhibitory receptors engaged upon interaction with target cell surface ligands. Some stimulators, including viruses, tumor cells and hot shock, could promote the expression of NKG2 receptors and their ligands *via* activating certain transcription factors which are capable of up-regulating NKG2 promoters' activity. Meanwhile, epigenetic mechanisms including DNA methylation and histone posttranslational modifications are also critical to expression of NKG2 receptors and their ligands and may control the clonally distribution of some NK cell receptors. Investigating the epigenetic mechanisms of NK cell receptors and their ligands might helpful to the rational design of therapy against infection, inflammation, cancer or autoimmune diseases.

Key words natural killer (NK) cell, promoter, transcription factor, epigenetic regulation, methylation, histone

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2007CB815800), The Natural Science Foundation of China (90713033, 30371302, 30471572), China Postdoctoral Science Foundation (20060390309) and Postdoctoral Science Foundation of Shandong Province (200603071).

**Corresponding author. Tel: 86-531-88383782, E-mail: caizhangsd@yahoo.com.cn

Received: June 22, 2007 Accepted: August 8, 2007