

口腔细菌影响宿主表观遗传调控的研究进展

梅宏翔 陈奕霖 施培磊 杨偲睿 徐欣 何金枝
口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 成都 610041

[摘要] 表观遗传是指非基因序列改变所导致的基因表达水平的稳定改变, 微生物能通过表观遗传途径调节宿主炎症, 从而逃避或者扩大免疫反应。口腔细菌作为人体微生物的重要组成部分, 目前已发现多种表观遗传调控机制可影响宿主对口腔细菌的反应。本文就细菌调控表观遗传的常见途径以及不同疾病中口腔细菌对宿主表观遗传的调控进行综述, 以为口腔疾病中表观遗传相关机制研究提供参考。

[关键词] 口腔细菌; 表观遗传; 组蛋白修饰; DNA甲基化; 非编码RNA

[中图分类号] R 37 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2020.05.019



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Advances in oral bacteria influencing host epigenetic regulation Mei Hongxiang, Chen Yilin, Shi Peilei, Yang Sirui, Xu Xin, He Jinzhi. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Supported by: The National Natural Science Foundation of China Youth Science Fund Project (81600874); The National Natural Science Foundation of China (81771099, 81670978); Sichuan University Innovation and Entrepreneurship Training Program under Grants (C2018103959); Applied Basic Research Program of Sichuan Province Science and Technology Department (2020YJ0240). Correspondence: He Jinzhi, E-mail: hejinzhi@scu.edu.cn.

[Abstract] Epigenetics refers to a steady change in the level of gene expression caused by non-DNA sequence changes. Microbes can modulate host inflammation through epigenetic pathways to evade or expend immune responses. As an important part of human microbes, oral bacteria also have various epigenetic regulation mechanisms to affect host inflammatory responses. This article reviews the common pathways of epigenetic regulation in microbe infection and the regulation of host epigenetics by using oral microbes to provide a reference for the study of epigenetic-related mechanisms in oral diseases.

[Key words] oral bacteria; epigenetics; histones modification; DNA methylation; non-coding RNA

表观遗传是指不涉及DNA序列改变的染色体修饰所致的基因表达谱或细胞基因型的稳定、遗传性改变^[1]。在感染性疾病的发生过程中, 宿主表观遗传能够准确而迅速地改变基因表达, 调节机体对微生物的免疫应答^[2]。同时, 宿主表观遗传调控与微生物之间存在双向调节关系, 微生物也可通过调节特定的宿主表观遗传机制对免疫炎症反应产生颠覆性作用^[3]。深入研究微生物调控宿主表观遗传, 对全面了解感染性疾病的发病过程具有积极的推动作用^[4]。

作为人体微生物群落的重要组成部分, 口腔细菌在人体口腔及全身疾病的发生发展中扮演着重要的角色^[5], 口腔细菌与口腔及全身系统性疾病之间的关系日益明朗^[6]。口腔细菌调控宿主表观遗传的相关研究逐渐展开。本文就细菌影响宿主表观遗传的常见途径及不同疾病中口腔细菌对宿主表观遗传的调控进行综述, 以为口腔疾病中表观遗传相关机制研究提供参考。

1 细菌调控宿主表观遗传调控的常见途径

细菌感染能够改变细胞微环境、表观遗传相关信号转导通路、DNA结合蛋白及非编码RNA等调节染色体结构的始动环节, 将细胞外信号转导到特定

[收稿日期] 2019-12-11; **[修回日期]** 2020-06-02

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81600874); 国家自然科学基金面上项目(81771099, 81670978); 四川大学大学生创新创业训练计划(C2018103959); 四川省科技厅应用基础研究计划(2020YJ0240)

[作者简介] 梅宏翔, 硕士, E-mail: 978604542@qq.com

[通信作者] 何金枝, 博士, 副教授, E-mail: hejinzhi@scu.edu.cn

的染色体位点,通过影响常见表观遗传调控机制如DNA甲基化、组蛋白修饰等形成并维持表观遗传,最终调控宿主免疫反应^[2]。

1.1 组蛋白翻译后修饰途径

核小体是染色体的基本结构单位,由DNA片段及8个核心组蛋白共同组成。核小体的稳定性与自身结构密切相关。组蛋白氨基酸残基可以进行乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、类泛素化等翻译后修饰^[7],进而改变组蛋白结构、转录相关因子对靶基因的可达性,决定基因是否表达。

1.1.1 组蛋白乙酰化途径 细菌对于宿主组蛋白乙酰化的影响有多种途径,包括但不限于以下途径。1)直接作用于组蛋白,调节其乙酰化水平。单核细胞增生型李斯特菌分泌的核靶向蛋白A能抑制上皮细胞的染色质抑制因子BAHD1与干扰素(interferon, IFN)刺激基因启动子上的组蛋白H3结合,提高该位点的组蛋白H3赖氨酸9乙酰化水平,上调上皮细胞的IFN表达,在IFN-III介导的免疫反应中发挥着重要作用^[8]。2)调节组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)/组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的量/或活性影响组蛋白乙酰化。铜绿假单胞菌在感染初期可以分泌2-氨基苯乙酮(aminoacetophenone, AA)增加巨噬细胞HAT的活性,使炎症因子启动子位点的组蛋白乙酰化,促进炎症反应;而长期暴露于2-AA可以上调巨噬细胞HDAC1活性,抑制核因子(nuclear factor, NF)- κ B p65乙酰化水平和DNA结合活性,同时抑制CBP/p300与p65结合、下调H3K18乙酰化、抑制NF- κ B通路基因的活化和炎症细胞因子的分泌^[9-10]。3)募集HAT/HDAC至特定基因启动子位点,促进/降低组蛋白乙酰化水平。单核细胞增生型李斯特菌感染宿主后,细菌蛋白质InIB能够与细胞表面受体Met结合,激活PI3K/AKT信号转导通路,诱导宿主脱乙酰酶sirtuin 2(SIRT2)募集到被抑制基因的启动子上,诱导H3K18去乙酰化,抑制细菌感染引起的炎症损害^[11]。

1.1.2 组蛋白甲基化途径 细菌诱导的宿主组蛋白甲基化一般与免疫抑制密切相关,这一过程主要依赖于细菌分泌或诱导宿主合成的SET(suppressor of variegation, enhancer of zeste and trithorax)结构域蛋白^[12]。嗜肺军团菌分泌的甲基转移酶RomA能够通过其SET结构域与组蛋白特异性结合,促进单核细胞H3K14三甲基化并竞争性抑制该位点的乙酰化,从而抑制宿主固有免疫相关基因表达,促进嗜肺军团菌的胞内增殖^[13]。结核分枝杆菌可以上调巨噬细胞的H4K20单甲基化酶SET8基因表达,促进组蛋白

H4K20甲基化,并与FoxO3a一同上调氧化还原酶复合物NAD(P)H脱氢酶醌1-过氧化物酶体增植物激活受体 γ 辅激活子1 α ,促进巨噬细胞极化为M2表型,同时协助硫氧还蛋白还原酶1抑制肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体介导的细胞凋亡,抑制宿主免疫应答^[14]。

1.2 DNA甲基化途径

真核生物的DNA甲基化过程主要是在胞嘧啶-鸟苷CpG二核苷酸上的胞嘧啶5'端加上甲基形成异染色质,阻止转录因子与靶基因启动子区的结合或募集甲基化特异性蛋白质^[15]。这一过程最终主要由3种甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)来行使功能,即DNMT1、DNMT3a、DNMT3b,其中DNMT3a和DNMT3b参与CpG残基上的从头甲基化过程,而DNMT1则负责将甲基化模式复制到新合成的DNA链上^[16]。

细菌可通过2种方式引发宿主CpG位点的DNA甲基化。一种是通过炎症反应间接引发异常DNA甲基化,幽门螺旋杆菌感染能引起蒙古沙鼠胃黏膜的淋巴细胞和巨噬细胞浸润,随后诱导胃黏膜上皮细胞分泌白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和一氧化氮,从而上调DNMT的表达,导致DNA异常超甲基化^[17]。另一种则是细菌直接引发DNA甲基化。大肠杆菌能够直接上调人尿路上皮细胞中的DNMT活性和DNMT1表达,导致细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKN)2A基因在外显子1位置的甲基化,下调CDKN2A表达,使病原菌在体内持续存在^[18]。此外,细菌也在非CpG环境中调控宿主DNA甲基化。结核分枝杆菌可以分泌一种名为Rv2966c的5-甲基胞嘧啶特异性DNA甲基转移酶,其能在非CpG环境中甲基化单核细胞DNA上的胞嘧啶^[19]。

1.3 微小RNA途径

微小RNA(microRNA, miRNA)是长度介于21~24个核苷酸的单链非编码RNA序列,其能够靶向结合mRNA的3'非翻译区(untranslated regions, UTR)特定同源序列,破坏mRNA的稳定性和/或抑制蛋白质翻译,在转录后调节中发挥关键作用^[20]。细菌可通过调控miRNA表达来干扰宿主的防御功能和免疫炎症反应,以便于它在宿主体内定植和存活。例如幽门螺杆菌以细胞毒素相关基因A依赖性的方式上调胃上皮细胞的miR-1289表达,miR-1289能够靶向结合H⁺-K⁺三磷酸腺苷酶 α 亚基的3'UTR导致胃酸的降低,降低胃黏膜屏障防御功能,有利于幽门螺杆菌的定植^[21]。结核分枝杆菌能够通过上调巨噬细胞miR-132和miR-26a表达,抑制其转录共激活因子

p300的表达,限制巨噬细胞对于IFN- γ 的反应,抑制宿主免疫反应^[22]。

2 在牙周疾病中的表现

2.1 牙周细菌影响宿主组蛋白翻译后修饰化

在对牙龈卟啉单胞菌和具核梭杆菌共感染的牙龈上皮细胞进行蛋白组学分析发现,细胞内甲基转移酶和SET异位蛋白、含锌指结构的BED结构域蛋白1等组蛋白翻译后修饰相关蛋白的相对丰度较对照组显著增加^[23],提示该2种细菌感染可能会对宿主细胞内蛋白质的翻译后修饰产生影响。另一项研究^[24]则指出,这2种细菌共培养能够使永生化角质形成细胞和牙龈上皮细胞中的HDAC2表达下降,但HDAC1的表达在细胞系之间趋势相反;研究提示牙周细菌对宿主组蛋白翻译后修饰的影响具有细胞特异性。该研究^[24]同时指出,HDAC抑制剂预处理牙龈上皮细胞后,牙龈卟啉单胞菌能够显著增加IL-8的分泌,具核梭杆菌则没有相应的效应,提示牙龈上皮细胞相同表观遗传调控机制对不同细菌感染的反应具有菌种特异性。

多项研究将牙周致病菌的主要致病因子以及一些代谢产物在组蛋白乙酰化及其下游信号通路的作用进行了探究。Martins等^[25]发现,来自于具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)通过模式识别受体途径快速诱导口腔上皮细胞中的组蛋白H3赖氨酸9短暂性乙酰化;且牙龈卟啉单胞菌LPS能够显著上调组蛋白乙酰转移酶p300的表达,并引起HDAC1表达减少而HDAC2表达上升,从而促进NF- κ B通路相关信号分子和促炎因子表达^[26]。此外,龈下菌斑中许多细菌(如牙龈卟啉单胞菌、梭杆菌属)能分泌包括丁酸、异丁酸、异戊酸、丙酸和醋酸等^[27],并作为HDAC抑制剂抑制HDAC的表达、促进组蛋白乙酰化^[28-29]。这种抑制作用能够下调中性粒细胞的细胞因子表达和吞噬能力,有利于伴放线聚集杆菌的机会性感染^[30]。高浓度丁酸还可通过抑制HDAC来破坏骨保护素/NF- κ B受体活化因子配体的平衡,参与牙周及根尖周组织的骨质破坏过程^[31]。

在牙周细菌感染影响组蛋白甲基化修饰方面,研究发现不同牙周致病菌对口腔细胞组蛋白甲基化影响不同。Yin等^[24]发现牙龈卟啉单胞菌可显著上调H3K4me3,而具核梭杆菌不能引起相同改变,这一结果可用来解释牙龈卟啉单胞菌与具核梭杆菌在牙周炎发生发展中的致病能力差异。此外,牙周细菌代谢产物能下调2种组蛋白甲基化酶果蝇zeste基因增

强子的人类同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)和花斑抑制因子同源物SUV39H1,抑制组蛋白三甲基化即H3K27Me3和H3K9Me3,参与宿主对病毒的应答反应^[27]。

2.2 牙周细菌影响宿主DNA甲基化

宿主DNA甲基化与牙周炎密切相关^[32]。1项研究^[24]发现,永生化角质形成细胞暴露于牙龈卟啉单胞菌或者具核梭杆菌后,有24种炎症相关因子的编码基因甲基化水平发生了改变。牙龈卟啉单胞菌和具核梭杆菌共感染能下调永生化角质形成细胞和牙龈上皮细胞的DNMT1^[24],且牙龈卟啉单胞菌的LPS则能够下调角质形成细胞的DNMT1、DNMT3a^[33];DNMT-1抑制剂5'-氮杂胞苷和5-氮杂-2'-脱氧胞苷预处理牙龈上皮细胞后,能显著减少牙龈卟啉单胞菌或具核梭杆菌引起的IL-6和趋化因子配体1的上调^[34],并增强人蛋白 β 防御素(human β -defensin, hBD)2和CC趋化因子配体(CC chemokine ligand, CCL)20的表达^[24]。这些研究都证实牙周致病菌可通过影响DNA甲基化来影响牙周炎的发生发展。

牙龈卟啉单胞菌的持续性刺激能抑制先天免疫防御系统,使上皮细胞出现耐受性,这一反应也与DNA甲基化密切相关。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)2在牙龈卟啉单胞菌介导的先天免疫应答中必不可少,并能在细菌刺激后上调细胞因子和抗菌肽的产生^[35]。但是持续性的牙龈卟啉单胞菌刺激能够甲基化牙龈上皮细胞的TLR2 CpG启动子,使其表达量下降^[36]。这种反应虽然会破坏固有免疫屏障,有利于牙龈卟啉单胞菌入侵牙周组织;但又能缓解持续性的炎症反应对牙周组织的损害。

牙周致病菌还可通过影响DNA甲基化对干细胞成骨分化进行抑制,促进牙槽骨吸收和牙周炎的进展。Takai等^[37]对牙龈卟啉单胞菌LPS长期刺激的人牙周成纤维细胞进行了全基因组DNA甲基化分析,发现25种细胞外基质相关基因出现了高甲基化,其中有9种基因的mRNA表达显著下调,表明牙龈卟啉单胞菌的LPS能够抑制胞外基质重塑;使用DNMT抑制剂5-Aza-2'-脱氧胞苷能抑制牙龈卟啉单胞菌LPS介导的牙周成纤维细胞RUNX2下调,抑制LPS相关牙槽骨吸收过程^[38]。

牙周细菌影响宿主DNA甲基化的模式存在特定种属特异性。例如,Yin等^[24]发现牙龈卟啉单胞菌能导致牙龈上皮细胞的DNMT1表达降低,而具核梭杆菌则不能引起该差异;这种甲基化差异影响模式可部分解释牙龈卟啉单胞菌与具核梭杆菌感染后hBD2和CCL20的表达差异,以及5'-氮杂胞苷(一种DNMT1抑制剂)对2种细菌感染的不同效应。该

课题组进一步研究^[34]发现, DNMT-1抑制剂预处理显著上调牙龈卟啉单胞菌诱导的牙龈上皮细胞IL-1 α 分泌, 但对具核梭杆菌引起的炎症反应没有作用。

2.3 牙周细菌影响宿主miRNA表达

1项早期临床研究^[39]发现, 牙周炎患者和牙周健康人群的牙龈组织中有195种miRNA存在着显著差异表达。而牙龈卟啉单胞菌的LPS对牙周韧带细胞处理后, 有22种miRNA上调以及28种miRNA下调, 这些miRNA与炎症的发生发展密切相关^[40]。进一步研究^[41]表明, 牙龈卟啉单胞菌感染可上调miR-203在牙龈上皮细胞中的表达, 使其与细胞因子信号抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS) 3的3'UTR区结合, 解除SOCS3对信号转导和转录激活因子3的抑制作用, 促进IL-6等炎性细胞因子分泌。牙龈卟啉单胞菌还能上调miR-584来抑制永生牙龈上皮细胞表达乳铁蛋白受体, 从而上调IL-8等炎性因子的表达^[42]。同时, 该研究^[42]指出放线聚集杆菌不能产生相关作用, 这可能与2种细菌的毒力因子组成和结构不同相关。然而, 不是所有的miRNA上调都能通过影响宿主表观遗传促进炎症的进展。例如, Benakanakere等^[43]发现热灭活的牙龈卟啉单胞菌处理牙龈上皮细胞后, 细胞中的miR-105表达上调, 而miR-105则能与TLR-2 mRNA的3'UTR结合, 负向调节TLR2的表达, 抑制NF- κ B通路的活性以及炎性细胞因子的产生。

3 在牙髓疾病中的表现

3.1 牙髓感染影响宿主组蛋白甲基化

尽管有很多研究^[44]对于宿主组蛋白甲基化在炎症中的作用予以了肯定, 但牙髓炎症中组蛋白翻译后修饰的作用仍需要进一步的研究证实。Hui等^[45]发现, 牙龈卟啉单胞菌LPS下调牙髓细胞的EZH2表达, 从而抑制H3K27的三甲基化抑制且促进组蛋白去甲基化酶(lysine(K)-specific demethylase, KDM) 6B的合成, 与IL-1 β 的表达减少和成骨分化相关基因表达上调密切相关。同时, KDM6B能募集到骨形态蛋白2启动子上, 以去除H3K27me3标记并活化该基因, 从而使牙源性间充质干细胞成骨分化和成牙本质分化能力增加^[46]。这表明细菌介导的宿主组蛋白甲基化改变在抑制牙髓炎症进展、促进牙髓组织再生中扮演着重要角色。

3.2 牙髓感染影响宿主DNA甲基化

1项临床研究^[47]表明, 牙髓炎症进展中存在着IFN-g基因的完全甲基化状态转变为部分甲基化的现象, 这可能与变异链球菌刺激牙髓上调IFN-g mRNA

表达以及引发I型免疫应答有关^[48]。大肠杆菌LPS则能促进人牙髓细胞的一种DNA去甲基化酶TET2(ten-eleven translocation 2)表达, 上调信号转导分子MyD88羟甲基化, 从而刺激IL-6、IL-8等炎性细胞因子的表达^[49]。此外, 金黄色葡萄球菌的脂磷壁酸刺激的成牙本质细胞在DNMT1敲低后, 其MyD88甲基化水平增加并激活NF- κ B通路, 上调炎性因子分泌。这些研究证实DNA甲基化在牙髓组织抵抗细菌感染中发挥着关键作用。

3.3 牙髓感染影响宿主miRNA的表达

Zhong等^[50]通过炎性牙髓组织和正常牙髓组织的miRNA对比发现, 3种miRNA在炎性牙髓组织中显著上调, 而33种miRNA被下调, 这些miRNA的靶标包括了TLR4等多种参与感染免疫和炎症反应的关键介质。进一步的研究显示, miRNA Let-7c-5p以DMP1依赖性方式阻断NF- κ B通路信号传导, 缓解了LPS诱导的牙髓干细胞炎症反应, 并在体内证实了Let-7c-5p在炎症期间对牙髓的保护功能。而牙龈卟啉单胞菌的LPS则能降低人牙髓纤维细胞中的miR-181a水平, 调节其与IL-8的3'UTR靶向结合作用, 上调IL-8的分泌。然而, 仍有许多炎症相关的miRNA在牙髓感染中的作用尚未得到相关研究及报道。

4 其他疾病

口腔细菌对宿主的表观遗传调控不仅参与口腔疾病的发生发展, 同时还可影响全身健康。例如, 牙周细菌与不良妊娠密切相关。通过比较感染/未感染牙周致病菌直肠弯曲杆菌的孕小鼠, 研究人员发现直肠弯曲杆菌感染可诱导Ig β 2基因启动子区-P0产生高甲基化, 这种高甲基化改变可导致胰岛素样生长因子2分泌降低, 影响胎鼠发育。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, et al. An operational definition of epigenetics[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(7): 781-783.
- [2] Grabiec AM, Potempa J. Epigenetic regulation in bacterial infections: targeting histone deacetylases[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2018, 44(3): 336-350.
- [3] Joško-Ochojska J, Rygiel K, Postek-Stefańska L. Diseases of the oral cavity in light of the newest epigenetic research: possible implications for stomatology[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(3): 397-406.

- [4] 熊智, 王连荣, 陈实. 肠道微生物组与宿主的表观遗传修饰[J]. 微生物学报, 2018, 58(11): 1916-1925.
Xiong Z, Wang LR, Chen S. Epigenetic regulation role of gut microbiome in host[J]. Acta Microbiol Sin, 2018, 58(11): 1916-1925.
- [5] 徐欣, 何金枝, 周学东. 口腔微生物群落在口腔与全身疾病预警中的作用[J]. 华西口腔医学杂志, 2015, 33(6): 555-560.
Xu X, He JZ, Zhou XD. Oral microbiota: a promising predictor of human oral and systemic diseases[J]. West China J Stomatol, 2015, 33(6): 555-560.
- [6] Zhang YH, Wang X, Li HX, et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health[J]. Biomedecine Pharmacother, 2018, 99: 883-893.
- [7] Rothbart SB, Strahl BD. Interpreting the language of histone and DNA modifications[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1839(8): 627-643.
- [8] Lebreton A, Lakisic G, Job V, et al. A bacterial protein targets the BAHD1 chromatin complex to stimulate type III interferon response[J]. Science, 2011, 331(6022): 1319-1321.
- [9] Bandyopadhyaya A, Tsurumi A, Maura D, et al. A quorum-sensing signal promotes host tolerance training through HDAC1-mediated epigenetic reprogramming[J]. Nat Microbiol, 2016, 1: 16174.
- [10] Bandyopadhyaya A, Tsurumi A, Rahme LG. NF- κ Bp50 and HDAC1 interaction is implicated in the host tolerance to infection mediated by the bacterial quorum sensing signal 2-aminoacetophenone[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1211.
- [11] Eskandarian HA, Impens F, Nahori MA, et al. A role for SIRT2-dependent histone H3K18 deacetylation in bacterial infection[J]. Science, 2013, 341(6145): 1238858.
- [12] Rolando M, Gomez-Valero L, Buchrieser C. Bacterial remodelling of the host epigenome: functional role and evolution of effectors methylating host histones[J]. Cell Microbiol, 2015, 17(8): 1098-1107.
- [13] Rolando M, Sanulli S, Rusniok C, et al. Legionella pneumophila effector RomA uniquely modifies host chromatin to repress gene expression and promote intracellular bacterial replication[J]. Cell Host Microbe, 2013, 13(4): 395-405.
- [14] Singh V, Prakhar P, Rajmani RS, et al. Histone methyltransferase SET8 epigenetically reprograms host immune responses to assist mycobacterial survival[J]. J Infect Dis, 2017, 216(4): 477-488.
- [15] Meng H, Cao Y, Qin JZ, et al. DNA methylation, its mediators and genome integrity[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(5): 604-617.
- [16] Barros SP, Offenbacher S. Modifiable risk factors in periodontal disease: epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response[J]. Periodontol 2000, 2014, 64(1): 95-110.
- [17] Hur K, Niwa T, Toyoda T, et al. Insufficient role of cell proliferation in aberrant DNA methylation induction and involvement of specific types of inflammation[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(1): 35-41.
- [18] Tolg C, Sabha N, Cortese R, et al. Uropathogenic *E. coli* infection provokes epigenetic downregulation of CDKN2A (p16INK4A) in uroepithelial cells[J]. Lab Invest, 2011, 91(6): 825-836.
- [19] 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[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(8): 3922-3937.
- [20] Duval M, Cossart P, Lebreton A. Mammalian microRNAs and long noncoding RNAs in the host-bacterial pathogen crosstalk[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 65: 11-19.
- [21] Zhang YM, Noto JM, Hammond CE, et al. *Helicobacter pylori*-induced posttranscriptional regulation of H-K-ATPase α -subunit gene expression by miRNA[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(7): G606-G613.
- [22] Ni B, Rajaram MV, Lafuse WP, et al. Mycobacterium tuberculosis decreases human macrophage IFN- γ responsiveness through miR-132 and miR-26a[J]. J Immunol, 2014, 193(9): 4537-4547.
- [23] Aruni AW, Zhang KL, Dou YT, et al. Proteome analysis of coinfection of epithelial cells with Filifactor alocis and *Porphyromonas gingivalis* shows modulation of pathogen and host regulatory pathways[J]. Infect Immun, 2014, 82(8): 3261-3274.
- [24] Yin L, Chung WO. 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.
- [25] Martins MD, Jiao Y, Larsson L, et al. Epigenetic modifications of histones in periodontal disease[J]. J Dent Res, 2016, 95(2): 215-222.
- [26] Diomedea F, Thangavelu SR, Merciaro I, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide stimulation in human periodontal ligament stem cells: role of epigenetic modifications to the inflammation[J]. Eur J Histochem, 2017, 61(3): 2826.
- [27] Yu XL, Shahir AM, Sha JF, et al. Short-chain fatty acids from periodontal pathogens suppress histone deacetylases,

- EZH2, and SUV39H1 to promote Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication[J]. *J Virol*, 2014, 88(8): 4466-4479.
- [28] Imai K, Ochiai K, Okamoto T. Reactivation of latent HIV-1 infection by the periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* involves histone modification[J]. *J Immunol*, 2009, 182(6): 3688-3695.
- [29] Imai K, Inoue H, Tamura M, et al. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces the Epstein-Barr virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification[J]. *Biochimie*, 2012, 94(3): 839-846.
- [30] Corrêa RO, Vieira A, Sernaglia EM, et al. Bacterial short-chain fatty acid metabolites modulate the inflammatory response against infectious bacteria[J]. *Cell Microbiol*, 2017, 19(7): 10.1111/cmi.12720.
- [31] Chang MC, Chen YJ, Lian YC, 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): E4071.
- [32] Li XT, Lu JX, Teng W, et al. Quantitative evaluation of MMP-9 and TIMP-1 promoter methylation in chronic periodontitis[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(3): 168-173.
- [33] de Camargo Pereira G, Guimarães GN, Planello AC, et al. *Porphyromonas gingivalis* LPS stimulation downregulates DNMT1, DNMT3a, and JMJD3 gene expression levels in human HaCaT keratinocytes[J]. *Clin Oral Investig*, 2013, 17(4): 1279-1285.
- [34] Drury JL, Chung WO. DNA methylation differentially regulates cytokine secretion in gingival epithelia in response to bacterial challenges[J]. *Pathog Dis*, 2015, 73(2): 1-6.
- [35] Le Sage F, Meilhac O, Gonthier MP. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces pro-inflammatory adipokine secretion and oxidative stress by regulating Toll-like receptor-mediated signaling pathways and redox enzymes in adipocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 446: 102-110.
- [36] Benakanakere M, Abdolhosseini M, Hosur K, et al. TLR2 promoter hypermethylation creates innate immune dysbiosis [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(1): 183-191.
- [37] Takai R, Uehara O, Harada F, et al. DNA hypermethylation of extracellular matrix-related genes in human periodontal fibroblasts induced by stimulation for a prolonged period with lipopolysaccharide derived from *Porphyromonas gingivalis*[J]. *J Periodont Res*, 2016, 51(4): 508-517.
- [38] Uehara O, Abiko Y, Saitoh M, et al. Lipopolysaccharide extracted from *Porphyromonas gingivalis* induces DNA hypermethylation of runt-related transcription factor 2 in human periodontal fibroblasts[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47(3): 176-181.
- [39] Stoecklin-Wasmer C, Guarnieri P, Celenti R, et al. MicroRNAs and their target genes in gingival tissues[J]. *J Dent Res*, 2012, 91(10): 934-940.
- [40] Du AQ, Zhao S, Wan LY, et al. MicroRNA expression profile of human periodontal ligament cells under the influence of *Porphyromonas gingivalis* LPS[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(7): 1329-1338.
- [41] Moffatt CE, Lamont RJ. *Porphyromonas gingivalis* induction of microRNA-203 expression controls suppressor of cytokine signaling 3 in gingival epithelial cells[J]. *Infect Immun*, 2011, 79(7): 2632-2637.
- [42] Ouhara K, Savitri IJ, Fujita T, et al. miR-584 expressed in human gingival epithelial cells is induced by *Porphyromonas gingivalis* stimulation and regulates interleukin-8 production via lactoferrin receptor[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(6): e198-e204.
- [43] Benakanakere MR, Li QY, Eskan MA, et al. Modulation of TLR2 protein expression by miR-105 in human oral keratinocytes[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(34): 23107-23115.
- [44] Holla S, Balaji KN. Epigenetics and miRNA during bacteria-induced host immune responses[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(7): 1197-1212.
- [45] Hui TQ, Peng A, Zhao Y, et al. EZH2, a potential regulator of dental pulp inflammation and regeneration[J]. *J Endod*, 2014, 40(8): 1132-1138.
- [46] Xu J, Yu B, Hong C, et al. KDM6B epigenetically regulates odontogenic differentiation of dental mesenchymal stem cells[J]. *Int J Oral Sci*, 2013, 5(4): 200-205.
- [47] Cardoso FP, Viana MB, Sobrinho AP, et al. Methylation pattern of the IFN-gamma gene in human dental pulp[J]. *J Endod*, 2010, 36(4): 642-646.
- [48] Hahn CL, Best AM, Tew JG. Cytokine induction by *Streptococcus mutans* and pulpal pathogenesis[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(12): 6785-6789.
- [49] Wang XX, Feng ZH, Li QM, et al. DNA methylcytosine dioxygenase ten-eleven translocation 2 enhances lipopolysaccharide-induced cytokine expression in human dental pulp cells by regulating MyD88 hydroxymethylation[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(2): 477-485.
- [50] Zhong S, Zhang SP, Bair E, et al. Differential expression of microRNAs in normal and inflamed human pulps[J]. *J Endod*, 2012, 38(6): 746-752.