

论著·基础研究

利用 ATAC-seq 技术研究 I 型干扰素通路活化后人单核细胞的染色质开放性改变

欧阳也¹, 秦玉婷¹, 姚超², 沈南^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市风湿病学研究所, 上海 200125; 2. 中国科学院上海营养与健康研究院, 上海 200031

[摘要] 目的 · 检测人单核细胞经干扰素 α (interferon α , IFN α) 刺激后在全基因组水平上的染色质开放性变化。方法 · 收集健康人外周血单核细胞, 运用基于转座酶和高通量测序的染色质分析 (assay for transposase-accessible chromatin using sequencing, ATAC-seq) 技术检测染色质开放性。使用生物信息学工具进行富集分析和可视化分析。结果 · 经过 IFN α 处理后, 染色质开放性发生显著增加的区域有 430 个, 显著降低的区域有 442 个; 大部分开放结构位于基因的启动子和临近区域, 其次是基因间区域以及基因的内含子区域。富集分析显示, 染色质开放性明显增加的区域所关联的基因涉及的生物学过程大多是与干扰素相关的信号通路和抗病毒反应。可视化相应的染色质区域, 效应性干扰素诱导表达基因 (interferon-stimulated gene, ISG) 的启动子及转录起始位点区域在 IFN α 刺激之后 ATAC-seq 信号强度明显增强; 而调节性 ISG 在 IFN α 刺激前即已具备一定程度的开放性, 刺激之后开放性有所增强。开放性增强区域含有干扰素刺激反应元件以及干扰素调控因子等重要转录因子的识别基序。结论 · I 型干扰素刺激后, 人单核细胞的染色质开放性发生了特征性改变, 为下游的相关基因表达做出准备。

[关键词] I 型干扰素信号通路; 单核细胞; 转座酶和高通量测序的染色质分析; 染色质开放性; 表观遗传学

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.05.003 **[中图分类号]** R392.11 **[文献标志码]** A

Using ATAC-seq to identify the chromatin accessibility activated by type I interferon in human monocytes

OUYANG Ye¹, QIN Yu-ting¹, YAO Chao², SHEN Nan^{1,2}

1. Shanghai Institute of Rheumatology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200125, China; 2. Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

[Abstract] Objective · To detect the genome-wide profiling of chromatin accessibility in human monocytes after stimulated with interferon α (IFN α). Methods · Blood samples were collected from a healthy donor. Assay for transposase-accessible chromatin using sequencing (ATAC-seq) technique was performed to detect the chromatin accessibility. Bioinformatic tools were used for enrichment analysis and visual analysis. Results · With the treatment of IFN α , there were 430 significant up-regulated regions, and 442 significant down-regulated regions. Most of the accessible regions were located at promoters and the adjacent areas of the genes, followed by the intergenic areas and introns. The enrichment analysis showed that the genes related with up-regulated regions were enriched to interferon relevant pathways or anti-virus reactions. To visualize the corresponding chromatin regions, it showed that the intensity of ATAC-seq signal was significantly enhanced at the promoters and transcriptional start sites of effector interferon-stimulated genes (ISGs) after IFN α stimulation; while for the regulatory ISGs, there was a certain degree of accessibility before stimulation, and the signal intensity was mildly improved. The motif analysis showed significant enrichment of interferon-stimulated response element and interferon regulatory factor in up-regulated regions. Conclusion · Chromatin accessibility of human monocytes has characteristic changes after type I interferon stimulation and makes preparation for downstream gene expression.

[Key words] type I interferon signaling pathway; monocyte; assay for transposase-accessible chromatin using sequencing (ATAC-seq); chromatin accessibility; epigenetics

干扰素最初作为一种抑制病毒在细胞内复制的分泌型因子被发现^[1]。根据细胞膜受体以及胞内信号转导通路的不同, 干扰素可主要分为 3 类, 即 I 型干扰素、II 型干扰素和 III 型干扰素。在人类中, I 型干扰素是一个大的分

子家族, 其中干扰素 α (interferon α , IFN α) 和干扰素 β (interferon β , IFN β) 的表达量较高, 功能也较为重要。在 I 型干扰素的经典信号转导通路中, I 型干扰素结合并激活细胞膜上的 I 型干扰素受体, 活化胞内 Janus 激酶 –

[基金项目] 国家自然科学基金 (81601440, 31630021) (National Natural Science Foundation of China, 81601440, 31630021)。

[作者简介] 欧阳也 (1992—), 男, 硕士; 电子信箱: yeouyang@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 沈南, 电子信箱: nanshensibs@gmail.com。



信号转导和转录激活因子 (Janus kinase–signal transduction and activator of transcription, JAK-STAT) 通路。磷酸化的 STAT1 和 STAT2 组成异源二聚体，在细胞质中与干扰素调控因子 9 (interferon regulatory factor 9, IRF9) 结合形成复合物——干扰素诱导表达基因因子 3 (interferon stimulated gene factor 3, ISGF3)；蛋白复合物 ISGF3 转位至细胞核内，与干扰素诱导表达基因 (interferon-stimulated gene, ISG) 启动子区域的干扰素刺激反应元件 (interferon-stimulated response element, ISRE) 相结合后激活 ISG 的转录，发挥相应下游效应^[2-3]。

在正常的免疫应答中，I型干扰素在抗病毒免疫方面有着十分关键的作用。同时干扰素作为细胞外信号分子，在固有性免疫系统和适应性免疫系统的调控与沟通上有着重要作用。另外，在以系统性红斑狼疮为代表的自身免疫性疾病中，I型干扰素信号通路异常活化也在疾病的发生和发展过程中扮演了举足轻重的角色；在部分系统性红斑狼疮患者的外周血免疫细胞中高表达的一组 ISG，被称为疾病相关干扰素标志^[4-5]。单核细胞是机体内重要免疫细胞亚群，可进一步分化为树突状细胞、巨噬细胞，参与多种类型免疫应答并发挥抗原提呈、细胞因子分泌以及吞噬与杀伤等多种免疫反应过程，在自身免疫病和肿瘤等疾病中发挥重要的作用^[6]。目前许多研究^[7]表明表观遗传调控机制在细胞对外界信号的响应过程中发挥了重要的作用。基于转座酶和高通量测序的染色质分析 (assay for transposase-accessible chromatin using sequencing, ATAC-seq) 技术是近年来较为热门的用于研究染色质开放性的表观遗传学技术^[8-9]。ATAC-seq 技术利用经改造的超敏 Tn5 转座酶容易接近并切割开放染色质的特性，结合高通量测序技术即可获得染色质上开放区域的位置和 DNA 序列信息。本研究运用 ATAC-seq 等技术，旨在鉴定 I型干扰素信号通路活化后人单核细胞染色质开放性改变，在染色质层面探索单核细胞对 I型干扰素信号的响应，为理解干扰素通路下游效应及其相关调控机制提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象

健康成人的外周静脉血样本来自 1 名年轻女性志愿者的捐赠。血样采用乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管采集，采集后立即进行后续实验。志愿者在采血前 3 个月间无感染性疾病病史，且无自身免疫性疾病病史。志愿者同意参与本项研究并签署了知情同意书。本项研究经上海交通大学医学院附属仁济医院医学伦理委员会批准。

1.2 主要试剂和仪器

IFN α 购于 PBL Assay Science 公司，Nextera DNA 文库制备试剂盒和 HiSeq 测序平台为 Illumina 公司产品，HiFi PCR Master Mix 购自 KAPA Biosystem 公司，Nonidet P-40 (NP-40) 购自罗氏公司，Agencourt AMPure XP 试剂盒购自 Beckman Coulter 公司，DNA 纯化浓缩剂盒购自 Zymo Research 公司，2100 生物分析仪以及芯片与试剂购自 Agilent 公司，Qubit 荧光定量平台及试剂购自 Thermo Fisher 公司，QuantStudio 7 购自 ABI 公司，Ficoll-Paque Premium 离心介质购自 GE 公司，细胞活性测试染料试剂盒购自 Invitrogen 公司，流式细胞术所用抗体购自 BD 公司，RPMI 1640 培养基和胎牛血清购自 Gibco 公司，缓冲液及其他试剂购自生工生物工程（上海）股份有限公司。

1.3 方法

1.3.1 流式细胞术分选人外周血单核细胞 应用 Ficoll-Paque 试剂，以密度梯度离心的方式分离人外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。使用磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline, PBS) 将所得到的 PBMC 洗涤 1 次，应用细胞活性测试染料和荧光偶联抗人 CD14 抗体对细胞进行染色。染色 30 min 后使用分选缓冲液洗涤细胞 2 次，上机利用流式细胞仪分选出所需要的高度活性的人 CD14 $^{+}$ 单核细胞。

1.3.2 细胞培养和处理 按每孔 5×10^4 个细胞的密度将细胞铺在 96 孔板中，在 5% CO₂ 培养箱中静置 1 h 后对细胞进行处理。实验组加入刺激剂 IFN α ，使 IFN α 在培养体系中的终浓度为 1 000 U/mL，另一组加入 PBS 作为对照。每种处理做 2 个技术重复，处理时间为 2 h。完成刺激后从培养板中吸出细胞悬液，300 $\times g$ 离心弃去培养基，使用 PBS 洗涤细胞 1 次。加入 50 μ L 细胞裂解液 (0.1% NP-40、10 mmol/L Tris、10 mmol/L NaCl 和 3 mmol/L MgCl₂)。裂解后 500 $\times g$ 离心弃去上清液，即得到可用于转座的细胞核样本。

1.3.3 转座与建库 按每 50 μ L 转座反应体系对应 1 个样本，配制工作液 (无核酸酶纯水 22.5 μ L、Nextera DNA 文库制备试剂盒中的片段化缓冲液 25 μ L、Tn5 转座酶 2.5 μ L)。使用转座工作液重悬细胞核样本并立即置于恒温振荡器中，37 °C 振荡 30 min。使用 DNA 纯化浓缩剂盒纯化转座后的 DNA 片段，使用 10 μ L 重悬浮缓冲液洗脱 DNA。取转座后 DNA 片段、建库用引物和高保真聚合酶配制成 PCR 反应体系。先进行 5 次 PCR 循环，取出一部分反应体系加入 SYBR Green I 染料和 ROX 染料进行实时 PCR (real-time PCR, RT-PCR)。根据 RT-PCR 的结果估算剩余所需的 PCR 循环数。完成全部 PCR 循环后，使



用 Agencourt AMPure XP 磁珠纯化回收扩增完成的 DNA 文库, 以 25 μ L 无核酸酶纯水洗脱建库后的 DNA^[10]。

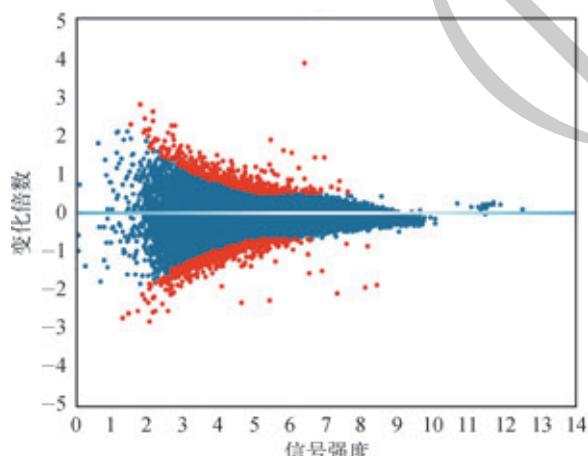
1.3.4 质控与测序 运用 Qubit 2.0 荧光定量平台来确定文库的质量浓度, 按浓度稀释样本后使用 2100 生物分析仪检测文库的片段分布情况。符合质控要求的文库即可使用 Illumina HiSeq X10 高通量测序平台进行测序。完成测序后使用生物信息学工具分析和判断测序及文库质量。

1.3.5 生物信息学分析 使用 FastQC 软件进行测序质量的评估。通过 cutadapt 软件去除测序接头序列, 使用 bowtie2 软件^[11]将测序得到的片段比对到人参考基因组 hg19, 使用 SAMtools^[12] 和 Picard 过滤数据, 使用 MACS2 软件^[13]对测序数据进行统计学分析。使用综合基因查看 (integrative genomics viewer, IGV) 软件^[14]进行可视化分析, 使用 Cytoscape 软件^[15]进行富集网络分析, 使用 Homer^[16]进行 motif 分析。

2 结果

2.1 鉴定受到 I 型干扰素调控的染色质区域

为了研究人单核细胞中 I 型干扰素信号通路活化后染色质开放性的改变, 分离健康人的单核细胞样本进行 ATAC-seq 实验。将测序原始数据进行清理和质控后, 使用 MACS2 软件对数据进行处理, 找到有意义的 ATAC-seq 信号构成的峰。绘制 MA-plot 图并展示在 IFN α 刺激 2 h 后开放程度发生了改变的染色质区域 (图 1)。ATAC-seq 信号显著增强的区域即染色质开放性增加的区域有 430 个, 相关的基因有 412 个; 而 ATAC-seq 信号显著减弱的区域即染色质开放性降低的区域则有 442 个, 包含 422 个基因。



注: 图中圆点表示开放性改变的染色质区域, 其中红色圆点为 P 值小于 0.05, 变化倍数大于 1.5 倍的区域。

图 1 展示 ATAC-seq 信号的 MA-plot 图

Fig 1 MA-plot of ATAC-seq signal

2.2 ATAC-seq 信号在顺式调控元件上的分布

进一步统计这些染色质开放性发生改变的区域在人单核细胞中全基因组上的分布情况, 以及 ATAC-seq 信号形成的峰处于基因组上不同顺式调控元件 (cis-regulatory element, CRE) 区域上的比例。发现大部分开放结构位于启动子及其临近区域, 其次是基因间区域以及基因的内含子区域。从图 2 中可观察到在加入 IFN α 刺激后, 处于启动子区域的峰在总体中所占比例有所下降, 而在基因间和内含子区域的峰的比例有一定程度的增加。

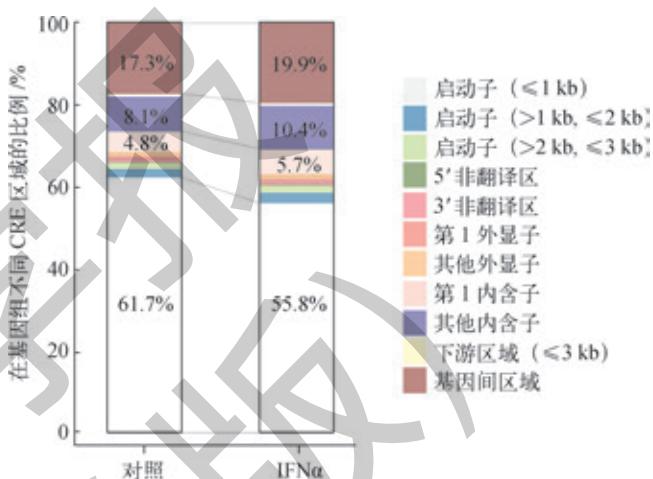


图 2 开放结构在基因组不同 CRE 上的分布情况

Fig 2 Distribution of accessible elements in genomic CREs

2.3 开放区域所关联基因的富集分析

染色质上的开放区域常为转录活跃的基因以及行使功能的 CRE。因此筛选 P 值小于 0.05、变化倍数大于 1.5 倍的 ATAC-seq 信号增强的区域, 对这些区域进行基因注释, 并利用 DAVID (the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery)^[17] 数据库对变化区域所关联的基因进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 富集分析。发现这些开放性明显增加的区域所关联的基因涉及的生物学过程大多是与干扰素相关的信号通路和抗病毒反应 (图 3), 例如排在第 1 位的为 I 型干扰素信号通路 (GO: 0060337)。开放性降低的区域所关联的基因部分也与免疫功能相关, 但富集的程度相对不显著。

接着使用 Cytoscape 软件以及 ClueGO 插件对这些基因进行了富集网络分析。图 4 以网络的形式展示了 GO 条目和相关联基因之间的关系。中间为富集得到的 GO 条目, 外圈为 GO 条目所涉及的基因名称。可以发现这些基因包括很多 I 型干扰素诱导表达的基因, 例如三角形四肽重复序列的干扰素诱导蛋白 (interferon induced protein with tetratricopeptide repeats, IFIT) 基因



家族的 *IFIT1*、*IFIT2* 以及 *IFIT3*, 2'-5'-寡腺苷酸合成酶 (2'-5'-oligoadenylate synthetase, OAS) 基因家族的 *OAS1*

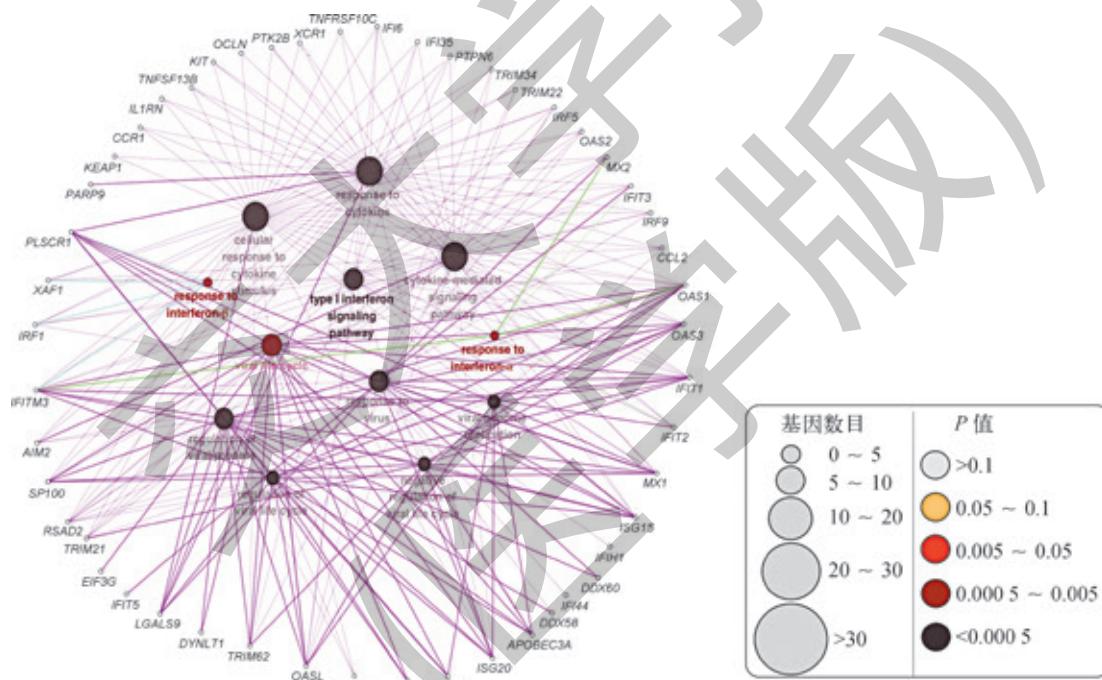
和 *OAS2*, 黏病毒耐受蛋白 (MX dynamin like GTPase, MX) 基因家族的 *MX1* 和 *MX2* 等。



注: A. ATAC-seq 信号增强区域的 GO 分析; B. ATAC-seq 信号减弱区域的 GO 分析。其中条形图以 $-\log_{10}P$ 值排序, 虚线表示 $-\log_{10}P=2$, 即 $P=0.01$ 。

图 3 IFN α 处理后染色质开放性发生改变区域的 GO 分析

Fig.3 GO analysis for selected genes associated with increased and decreased ATAC-seq signal in IFN α stimulation



注: 图中圆点颜色表示富集分析所得到的 P 值大小, 颜色越深表示 P 值越小, 则富集较明显; 圆点大小表示每个通路所包含的基因数, 面积越大则包括的基因越多。图中通路具体为: I型干扰素信号通路 (type I interferon signaling pathway)、细胞因子调控信号通路 (cytokine-mediated signaling pathway)、细胞对细胞因子刺激的反应 (cellular response to cytokine stimulus)、对细胞因子的反应 (response to cytokine)、对病毒的反应 (response to virus)、对 IFN α 的反应 (response to interferon- α)、对 IFN β 的反应 (response to interferon- β)、病毒的生命循环 (viral life cycle)、病毒过程的调控 (regulation of viral process)、对病毒生命循环的调控 (regulation of viral life cycle)、对病毒生命循环的负向调控 (negative regulation of viral life cycle)。图中外圈的基因依次为: 干扰素诱导蛋白 6 (*IFI6*)、干扰素诱导蛋白 35 (*IFI35*)、非受体型蛋白酪氨酸磷酸化酶 6 (*PTPN6*)、三基序包含蛋白 34 (*TRIM34*)、三基序包含蛋白 22 (*TRIM22*)、干扰素调控因子 5 (*IRF5*)、2'-5'-寡腺苷酸合成酶 2 (*OAS2*)、黏病毒耐受蛋白 2 (*MX2*)、包含三角形四肽重复序列的干扰素诱导蛋白 3 (*IFIT3*)、干扰素调控因子 9 (*IRF9*)、单核细胞趋化因子 1 (*CCL2*)、2'-5'-寡腺苷酸合成酶 1 (*OAS1*)、2'-5'-寡腺苷酸合成酶 3 (*OAS3*)、包含三角形四肽重复序列的干扰素诱导蛋白 1 (*IFIT1*)、包含三角形四肽重复序列的干扰素诱导蛋白 2 (*IFIT2*)、黏病毒耐受蛋白 1 (*MX1*)、干扰素刺激基因 15 (*ISG15*)、干扰素诱导旋酶 C 域 1 (*IFIH1*)、DExD/H-box 解旋酶 60 (*DDX60*)、干扰素诱导蛋白 44 (*IFI44*)、DExD/H-box 解旋酶 58 (*DDX58*)、载脂蛋白 B 修饰催化单元 3A (*APOBEC3A*)、核受体亚家族 5A (*NR5A2*)、特异性蛋白 1 (*SPI*)、CTD 磷酸酶亚基 1 (*CTDP1*)、类似 2'-5'-寡腺苷酸合成酶 (*OAS1*)、三基序包含蛋白 62 (*TRIM62*)、动力蛋白轻链 1 (*DYNLT1*)、半乳糖凝集素 9 (*LGALS9*)、真核转录起始因子 3 亚基 G (*EIF3G*)、三基序包含蛋白 21 (*TRIM21*)、S-腺苷甲硫氨酸基区域蛋白 2 (*RSAD2*)、SP100 核抗原 (*SP100*)、黑色素瘤 2 (*AIM2*)、干扰素诱导跨膜蛋白 3 (*IFITM3*)、干扰素调控因子 1 (*IRF1*)、X-连锁凋亡抑制因子相关因子 1 (*XAF1*)、磷脂拼接酶 1 (*PLSCR1*)、二磷酸腺苷聚合酶 9 (*PAP9*)、Kelch 样 ECH 相关蛋白 2 (*KEAP1*)、C-C 基序趋化因子受体 1 (*CCR1*)、白介素 1 受体阻滞 (*IL1RN*)、肿瘤坏死因子超家族膜 13b (*TNFSF13B*)、KIT 受体酪氨酸激酶 (*KIT*)、闭锁蛋白 (*OCLN*)、蛋白酪氨酸激酶 2b (*PTK2B*)、X-C 基序趋化因子受体 1 (*XCR1*)、肿瘤坏死因子超家族膜 10c (*TNFRSF10C*)。

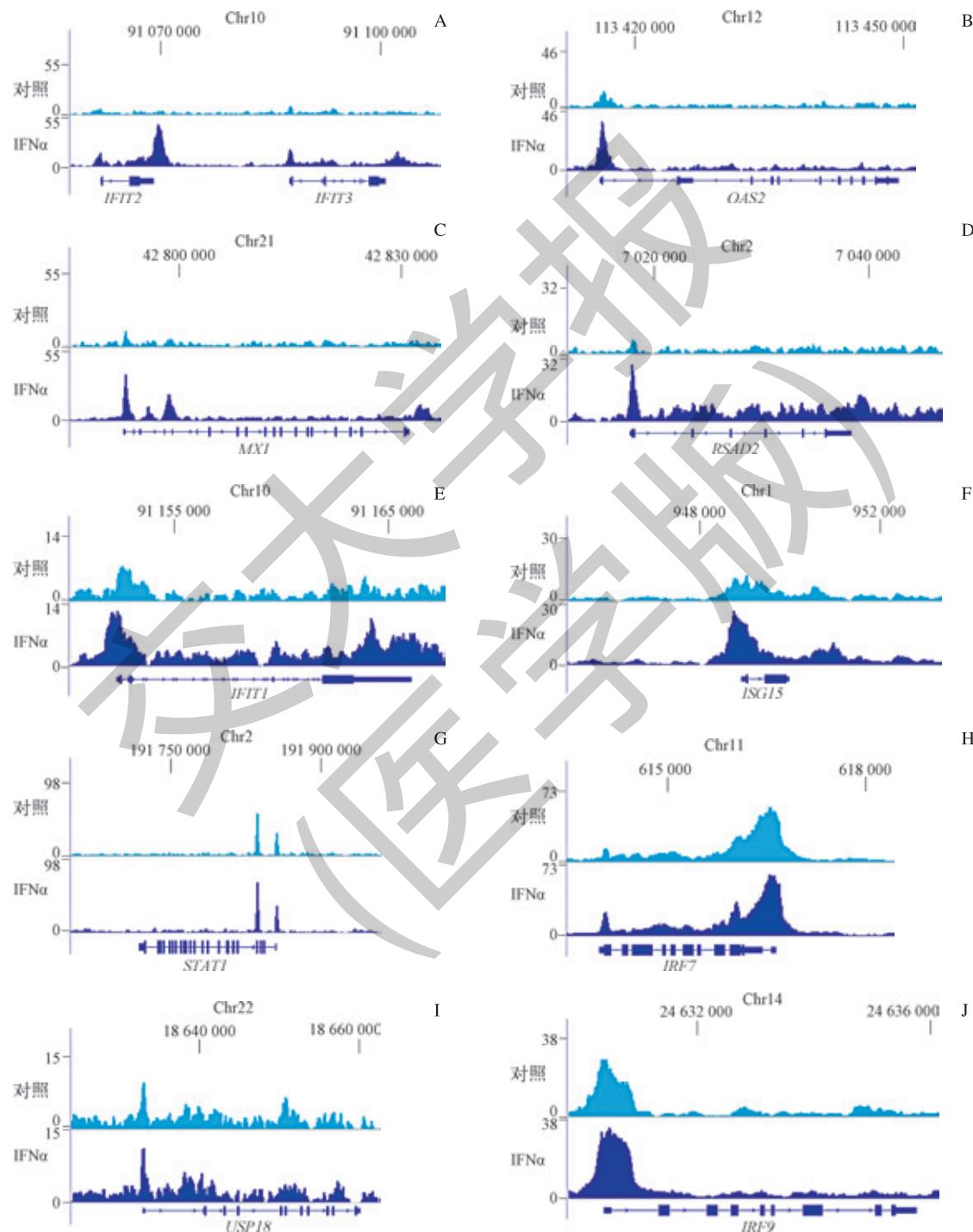
图 4 运用 Cytoscape 对 IFN α 处理后开放性增加区域进行功能性网络分析

Fig.4 Functional enrichment analysis of up-regulated regions stimulated by IFN α with Cytoscape

2.4 可视化分析

运用 IGV 软件, 对上述基因的相应区域进行了可视化分析(图 5)。可以看到经过 IFN α 处理之后, 这些基因启动子以及转录起始位点区域附近的 ATAC-seq 信号明显增强, 染色质开放性增加。其中, 效应性 ISG, 如 *IFIT2*(以及 *IFIT3*)、*OAS2*、*MX1*、*RSAD2*、*IFIT1* 和 *ISG15* 在

IFN α 刺激前的开放程度相对较低, IFN α 处理之后则信号强度明显增强(图 5A~F); 而对于调节性 ISG 而言, *IRF7*、*IRF9*、*STAT1* 和泛素特异性肽酶 18 (ubiquitin specific peptidase 18, *USP18*) 所在区域在 IFN α 刺激前即已具备一定程度的开放性, 在刺激之后信号强度有所提高, 但提高幅度相对较小(图 5G~J)。



注: A~F. 效应性 ISG 所在的染色体区域; G~J. 调节性 ISG 所在的染色体区域。刻度及刻度上方数字表示相应染色体上的具体碱基位置。纵轴数值为 ATAC-seq 的相对信号强度。

图 5 可视化部分 ISG 的 ATAC-seq 信号

Fig 5 Gallery of normalized ATAC-seq signal of selected ISGs



2.5 Motif 分析

Motif 指的是具有一定特征的模式序列，可以与特定的结构相结合。进一步使用 Homer 软件对这些开放区域的具体 DNA 序列进行 motif 分析，发现大部分 motif 是干扰素相关的反应元件，如 ISRE 以及 IRF 等重要转录因子的结合位点（图 6）。在干扰素刺激后变得更为开放的区域暴露出了许多与干扰素相关的 motif，推测这些区域的开放可能可以增强细胞对干扰素的反应，增加干扰素信号通路下游基因的表达。

基序序列	基序名称	P 值
AGTTTCAGTTTC	ISRE	0.000
AATTCTACATGATCTG	GATAII	0.001
GAAAGTGAAAGT	IRF1	0.001
GAAACGTGAAAGT	IRF2	0.001
AAAATTAGATCTAAA	GATAI	0.001
CCTGATTCAATCAA	DUX	0.001

注：碱基的高度表示在所在位置上的概率大小。

图 6 IFN α 刺激后开放性增强区域的 motif 分析

Fig 6 Motif enrichment analysis of IFN α up-regulated accessible regions

3 讨论

作为重要的细胞因子，I型干扰素的功能以及其相关药物研发一直备受人们关注。一方面，在系统性红斑狼疮和干燥综合征等自身免疫性疾病和以 Aicardi-Goutières 综合征为代表的干扰素相关自身炎症性疾病中，干扰素水平升高以及其下游信号通路异常活化是重要的疾病特征和标志^[18-19]；另一方面，在对抗病毒感染与肿瘤免疫中，干扰

素亦发挥着不可替代的作用。目前多项研究^[20]指出不同种类的细胞对 I 型干扰素的反应并不一致。我们从表观遗传学的角度探究单核细胞 I 型干扰素信号通路下游的染色质开放性的改变，以期加深对干扰素功能的认识。

单核细胞作为固有免疫中的重要细胞组分，在机体中具有多样的生物学功能^[21]。本研究中，我们使用表观遗传学技术 ATAC-seq 对人 CD14 $^{+}$ 单核细胞在 IFN α 刺激后的染色质开放性的改变进行鉴定和挖掘。利用富集分析、motif 分析以及可视化等生物信息学工具和手段，我们发现 I 型干扰素信号通路相关基因的开放性增加最为显著，但并非所有 ISG 在人单核细胞中都具有相同的改变；部分效应性 ISG，例如 *IFIT2*、*OAS2*、*RSAD2*、*MX1* 以及 *ISG15* 等基因相关启动子和转录起始位点区域的染色质开放性明显上升，*STAT1*、*IRF9* 和 *USP18* 等调控性 ISG 在 IFN α 刺激后其开放性仅有相对小幅度的提升。通过 motif 分析，我们发现开放性升高的区域 ISRE 有较为明显的富集，提示这部分位点更加有利于与 ISGF3 相结合，启动相关基因的转录。由于在富集分析中，染色质开放性增强的相关基因能够富集得到较为可信的结果，而开放性下降的部分并不能集中富集到确定的信号通路或生物学过程，因此我们主要关注染色质开放性增强的部分。然而那些 ATAC-seq 信号减弱的区域也具有一定的研究价值，其可能存在不同的调控方式与功能，需要进一步的研究和探索。

综上所述，通过在全基因组水平上研究染色质开放性的变化，我们发现人单核细胞在干扰素刺激早期，细胞核内的染色质构象即发生迅速改变，使干扰素信号通路下游基因相关 CRE 区域的开放性增加，并且使 DNA 链上一些含有 ISRE 和 IRF 相关的结合元件暴露出来，易于接触并结合转录因子及辅因子。我们推断，人单核细胞受干扰素刺激后所产生的下游效应与染色质开放程度的改变有着密不可分的关系。通过调控染色质的结构以及 CRE 的反应性可能对干扰素的一系列下游效应产生影响。

参·考·文·献

- [1] Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon[J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1957, 147(927): 258-267.
- [2] González-Navajas JM, Lee J, David M, et al. Immunomodulatory functions of type I interferons[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(2): 125-135.
- [3] Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(5): 375-386.
- [4] Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood[J]. J Exp Med, 2003, 197(6): 711-723.
- [5] Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(5): 2610-2615.
- [6] Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 669-692.
- [7] Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(8): 487-500.
- [8] Buenrostro JD, Giresi PG, Zaba LC, et al. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position[J]. Nat Methods, 2013, 10(12): 1213-1218.
- [9] Klemm SL, Shipony Z, Greenleaf WJ. Chromatin accessibility and the regulatory epigenome[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(4): 207-220.
- [10] Buenrostro JD, Wu B, Chang HY, et al. ATAC-seq: a method for assaying chromatin accessibility genome-wide[J]. Curr Protoc Mol Biol, 2015, 109. DOI: 10.1002/0471142727.mb2129s109.



- [11] Langmead B, Salzberg SL. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2[J]. *Nat Methods*, 2012, 9(4): 357-359.
- [12] Li H, Handsaker B, Wysoker A, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools[J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(16): 2078-2079.
- [13] Zhang Y, Liu T, Meyer CA, et al. Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS)[J]. *Genome Biol*, 2008, 9(9): R137.
- [14] Robinson JT, Thorvaldsdottir H, Winckler W, et al. Integrative genomics viewer[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(1): 24-26.
- [15] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [16] Heinz S, Benner C, Spann N, et al. Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime cis-regulatory elements required for macrophage and B cell identities[J]. *Mol Cell*, 2010, 38(4): 576-589.
- [17] Huang Da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.
- [18] Lo MS. Insights gained from the study of pediatric systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1278.
- [19] Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(7): 429-440.
- [20] Sharma S, Jin Z, Rosenzweig E, et al. Widely divergent transcriptional patterns between SLE patients of different ancestral backgrounds in sorted immune cell populations[J]. *J Autoimmun*, 2015, 60: 51-58.
- [21] Jakubzick CV, Randolph GJ, Henson PM. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(6): 349-362.

[收稿日期] 2019-01-30

[本文编辑] 崔黎明

