

DNA 甲基化与疾病的研究进展

赵智婕

(内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古 呼和浩特)

摘要: 当今社会, 疾病是威胁人类健康的主要因素, 因此对疾病发生发展的研究是至关重要的。DNA 甲基化是表观遗传学的重要内容, 是近年来医学研究的热点之一。DNA 甲基化可以在不改变基因序列的前提下, 对基因进行修饰, 以此抑制或促进所基因的表达进而影响机体功能。多项研究表明 DNA 甲基化对基因的调节与多种疾病的发生发展相关, 如肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等。本综述将就近几年对 DNA 甲基化与疾病的发生发展之间的关系进行综述。

关键词: DNA 甲基化; 肿瘤; 心脑血管疾病; 高血压

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.76.041

本文引用格式: 赵智婕. DNA 甲基化与疾病的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76):95-96.

0 引言

近年来, 表观遗传学成为医学研究热点, 为多种疾病的发生发展机制提供了新的研究方向和突破口。表观遗传学是在 DNA 序列不改变的前提下, 基因表达和功能发生可逆改变, 并产生可遗传表型的科学^[1]。DNA 甲基化是最先发现的也是最重要的表观遗传修饰之一^[2]。目前, 多项研究表明 DNA 甲基化与肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等疾病的发生发展密切相关^[3-5]。本综述将就以上问题进行详细论述。

1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是对胞嘧啶进行的表观遗传学修饰, 甲基在 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, Dnmts) 的催化下转移至胞嘧啶 C5 位点上形成 5- 甲基胞嘧啶 (5mC)。经研究发现 DNA 甲基化通常发生在 CpG 位点上, 即鸟嘌呤之前的胞嘧啶残基。具有高密度 CpG 位点的 DNA 片段, 称之为 CpG 岛, 但并不是所有的 CpG 岛都被甲基化, 尤其是那些与基因启动子相连的 CpG 岛。DNA 甲基化对基因的修饰在体内呈动态平衡, 通过对 DNA 甲基化的编写、读取和擦除维持其动态平衡。

1.1 DNA 甲基化的编写

Dnmts 催化体内的 DNA 甲基化。Dnmts 主要包括 Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b。它们分成两类, Dnmt1 称为维持 DNA 甲基化转移酶, 主要功能是维持细胞谱系中 DNA 甲基化的原始模式, 其优先甲基化半甲基化 DNA, 并具有修复 DNA 甲基化的能力; Dnmt3a、Dnmt3b 称为新生甲基化转移酶, 它们在未甲基化的 DNA 上建立甲基化^[6]。

1.2 DNA 甲基化的读取

DNA 甲基化的读取主要由三大甲基结合蛋白家族完成, 包括甲基结合蛋白 (Methyl-CpG-Binding Domain, MBD)、Kaiso 和 SRA (Set and Ring finger-associated) 蛋白。其中我们了解更透彻的是 MBD 家族。MBD 蛋白含有保守的甲基 -CpG 结合结构域 (MBD), 其赋予单个甲基化 CpG 位点更高的亲和力。该家族包括 MeCP2、MBD1、MBD2、MBD3 和 MBD4。MBD 在脑中更高度表达, 并且许多 MBD 对于正常神经元发育和功能是重要的^[7-8]。在 MBD 家族中, MBD3 和 MBD4 与众不同。MBD3 由于其 MBD 结构域的突变而不能直接与 DNA 结合。尽管 MBD4 通常与 DNA 结合, 但当鸟嘌呤与胸腺嘧啶, 尿嘧啶或 5- 氟尿嘧啶错配并且与参与 DNA 错配修复的蛋白质结合时, 其优先识别^[9]。MBD 家族的其余成员具有直接结合甲基化 DNA 的能力, 并且含有允许 MBD 蛋白结合多种阻遏物复合物的转录抑制结构域 (Transcriptional inhibitory domain, TRD)^[10]。除了其作为转录抑制剂的作用, MeCP2 似乎在维持 DNA 甲基化方面具有独特的作用。MeCP2 通过其 TRD 结合 Dnmt1, 并且可以将 Dnmt1 募集到半甲基化的 DNA 进行维持甲基化。

1.3 DNA 甲基化的消除

DNA 甲基化的消除又称去甲基化。在哺乳动物体内主要有 2 种被广泛认可的去甲基化模式, 被动 DNA 去甲基化和主动去甲基化。被动去甲基化是指 DNA 甲基化维持机制功能减弱可导致 DNA 复制期间 5mC 的稀释所实现的甲基化程度降低^[11]。主动 DNA 去甲基化是指 TET-TDG 途径: TET 蛋白可以介导 5mC 向 5- 羟甲基胞嘧啶 (5hmC), 5- 甲酰胞嘧啶 (5fC) 和 5- 羧基胞嘧啶 (5caC) 的迭代氧化。5mC 这些氧化形式的复制依赖性稀释或胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶 (TDG) 与碱基切除修复 (BER) 联合介导的 5fC 和 5caC 切除也将导致去甲基化^[12]。

2 DNA 甲基化与疾病

2.1 DNA 甲基化与肿瘤

基因组 DNA 甲基化程度的异常变化广泛存在于肿瘤细胞当中。有研究表明在肿瘤细胞中, 低水平的 DNA 甲基化和高水平的 DNA 甲基化同时存在, 低水平 DNA 甲基化与原癌基因的活化相关, 致使基因组不稳定; 而高水平 DNA 甲基化使抑癌基因启动子沉默, 以致抑癌基因失活^[13-14]。另一方面, DNA 甲基化参与抑癌通路调节异常。WNT 途径是肿瘤关键通路之一, 通过此通路使其下游靶点 β - 连环蛋白表达减少, 抑制一些原癌基因的表达。而由于 WNT 途径的关键基因高度甲基化使 WNT 与 β - 连环蛋白信号通路不稳定甚至中断, 使 β - 连环蛋白活化, 可导致肾细胞的肿瘤的发生^[15]。因此, DNA 甲基化被认为是肿瘤潜在的诊断标志物或治疗靶点^[16], 为肿瘤的诊断、治疗及预后的优化提供可能。

2.2 DNA 甲基化与心脑血管疾病风险因素

心脑血管疾病是心血管和脑血管疾病的总称, 心脑血管疾病危险因素指导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病的高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等疾病。有研究报道, 在高血压的发展中 DNA 甲基化等表观遗传学修饰和基因的易感性起着同等重要的作用^[17]。Peng 等对冠心病患者冠脉中负责脂质调控的基因 ABCG1 和 GALNT2 启动子区进行了研究, 结果表明该基因启动子区高度甲基化, ABCG1 和 GALNT2 基因启动子区的高甲基化变化可能增加患冠心病的风险^[18]。Kim 等^[19]对新加坡华人的外周血白细胞的调查研究显示, 中整体甲基化程度增加, 且升高的甲基化与 CVD 发病相关联 另有研究表明低 DNA 甲基化却能增加绝经期妇女患 CVD 的风险^[20]。因此, 异常的 DNA 甲基化与心脑血管疾病风险因素的发生发展有密切的关系, 对心脑血管疾病及其风险因素的阐明, DNA 甲基化将做出重要贡献。

2.3 DNA 甲基化与糖尿病

糖尿病是一类由胰岛素分泌障碍所致的高血糖及胰岛

素缺乏的慢性代谢疾病,病因与遗传和环境因素的相互作用相关^[21]。其中Ⅱ型糖尿病的发病机制尚未阐明。对2型糖尿病患者的定型前后分别进行全基因组DNA甲基化分析,结果发现174个CpG岛处于高甲基化状态,694个CpG岛处于低甲基化状态,其中涉及糖代谢炎症氧化应激等相关基因,另外包括糖尿病肾病的糖尿病并发症致病基因也存在异常的DNA甲基化^[22]。由此可见,异常的DNA甲基化与糖尿病的发生发展相关。已知,2型糖尿病发病的重要原因是胰岛β细胞分泌胰岛素受损。有研究表明在患者胰岛组织中PPARGC1A基因高甲基化与胰岛素分泌减少密切相关^[23]。另外,炎症反应在2型糖尿病的发病过程中起作用,是介导糖尿病并发症的重要因素。在外周血单核细胞中,免疫功能相关基因有其特定的甲基化模式^[24],因此DNA甲基化修饰的改变可能使个体间免疫细胞功能产生差异。对患者的研究发现,患者体内自然杀伤细胞与B淋巴细胞内的DNA甲基化水平升高,表明免疫反应代谢紊乱和DNA甲基化修饰的异常相关。DNA甲基化有望成为2型糖尿病的治疗靶点。

3 结语

近年来诸多研究证明DNA甲基化与疾病发生发展间的关系密切,为疾病的机制研究提供了新的方向和理论指导。我们已经了解到许多基因的DNA甲基化修饰的异常变化可能导致某些疾病,或是促进某些疾病的发展,因此DNA甲基化可以为疾病的诊断和治疗提供新的方向。但值得注意的是,目前的研究尚浅,尚不能通过DNA甲基化完全解释致病机制。同时DNA甲基化是可遗传的,同时也是可以受到疾病影响产生变化的,那么如何确定DNA甲基化是疾病导致的,还是导致疾病的,也是值得思考的。对DNA甲基化与疾病的研究应该进行多层次,多水平的研究,我们从临床调查走向实验研究,之后还需再回归临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] Stürzaker C, Zotenko E, Clark SJ. Genome-wide DNA methylation profiling in triple-negative breast cancer reveals epigenetic signatures with important clinical value[J]. *Mol Cell Oncol*,2016,3(1):e1038424.
- [2] Camarena V,Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease[J].*Cell Mol Life Sci*,2016,73(8):1645-1658.
- [3] Seo JS,Choi YH,Moon JW,et al. Hinokitiol induces DNA demethylation via DNMT1 and UHRF1 inhibition in colon cancer cells[J].*BMC Cell Biol*,2017,18(1):14.
- [4] Nguyen A,Mamarbachi M,Turcot V,et al. Lower methylation of the ANGPTL2 gene in leukocytes from post-acute coronary syndrome patients[J]. *PLoS One*,2016,11(4):e0153920.
- [5] Wise IA, Charchar FJ. Epigenetic Modifications in Essential Hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 451.
- [6] Law JA, Jacobsen SE. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals [J]. *Nat Rev*

- Genet*,2010,11(3):204–20.
- [7] Zhao X, Ueba T, Christie BR, Barkho B, McConnell MJ, Nakashima K, et al. Mice lacking methyl-CpG binding protein 1 have deficits in adult neurogenesis and hippocampal function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2003,100(11):6777–82.
- [8] Kishi N, Macklis JD. MeCP2 functions largely cell-autonomously, but also non-cell-autonomously, in neuronal maturation and dendritic arborization of cortical pyramidal neurons [J]. *Exp Neurol*,2010,222(1):51–8.
- [9] Fournier A, Sasai N, Nakao M, Defossez PA. The role of methyl-binding proteins in chromatin organization and epigenome maintenance[J]. *Brief Funct Genomics*, 2012,11:251–264.
- [10] Jøensen HF, Ben-Porath I, Bird AP. Mbd1 is recruited to both methylated and nonmethylated CpGs via distinct DNA binding domains [J]. *Mol Cell Biol*,2004,24:3387–3395.
- [11] Gehring M, Reik W, Henikoff S. DNA demethylation by DNA repair [J]. *Trends in Genetics*,2009,25(2):82–90.
- [12] Zhu J. K. Active DNA demethylation mediated by DNA glycosylases [J]. *Annual Review of Genetics*, 2009,43(1):143–166.
- [13] Akhavan-Niaki H, Samadani AA. DNA methylation and cancer development: molecular mechanism[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(2):501-513.
- [14] Qazi TJ, Quan Z, Mir A, et al. Epigenetics in Alzheimer's disease: perspective of DNA methylation [J]. *Mol Neurobiol*, 2017.
- [15] Kruck S, Eyrich C, Scharpf M, et al. Impact of an altered Wnt1/β-catenin expression on clinicopathology and prognosis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*,2013,14(6): 10944-10957.
- [16] Mikeska T,Craig JM. DNA methylation biomarkers: cancer and beyond[J]. *Genes(Basel)*,2014,5(3):821-864.
- [17] Wise IA, Charchar FJ. Epigenetic Modifications in Essential Hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2016,17(4): 451.
- [18] Peng P,Wang L,Yang X,et al. Preliminary study of the relationship between promoter methylation of the ABCG1,GALNT2 and HMGCR genes and coronary heart disease [J]. *PLoS One*, 2014,9(8):e102265
- [19] Kim M,Long TI,Arakawa K,et al. DNA methylation as a biomarker for cardiovascular disease risk[J]. *PLoS One*,2010,5(3):e9692.
- [20] Ramos RB,Fabris V,Lecke SB,et al. Association between global leukocyte DNA methylation and cardiovascular risk in postmenopausal women[J]. *BMC Med Genet*, 2016,17(1):71.
- [21] Cooper ME, El-Osta A. Epigenetics mechanisms and implications for diabetic complications [J]. *Circ Res*,2010,107:1403.
- [22] Ling C, Del Guerra S, Lupi R, et al. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(4): 615-622.
- [23] Shen H, Qiu C, Li J, et al. Characterization of the DNA methylome and its interindividual variation in human peripheral blood monocytes[J]. *Epigenomics*, 2013, 5(3): 255-269.
- [24] Simar D, Verstehe S, Donkin I, et al. DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human [J]. *Metabolism*, 2014, 639:1188-1197.