

营养与肿瘤表观遗传学关系的研究进展——DNA 甲基化机制

腾丽娟, 张长松综述; 李克审校
(汕头大学医学院分子流行病学研究室, 广东汕头 515041)

摘要: DNA 甲基化是目前研究最为深入的表观遗传学机制, 在肿瘤细胞中基因组甲基化模式常常发生改变; 作为甲基基团供体的营养素直接影响 DNA 甲基化的状况, 与肿瘤的发生关系密切。作者着重阐述营养、甲基化和肿瘤三者的关系: 描述甲基化和相关机制, 探讨肿瘤在甲基化水平上发生、发展的分子机制, 初步总结与甲基化相关的营养素在分子水平上对肿瘤发生、发展的影响机制, 并在群体营养摄入水平上对肿瘤预防提出若干建议。

关键词: 营养; 肿瘤; DNA 甲基化

中图分类号: R 735. 1 文献标识码: A 文章编号: 1008-8199(2008)01-0095-03*

Relationship of nutrition with cancer and its epigenetic DNA methylation mechanism

TENG Lijuan, ZHANG Chang-song reviewing, LI Ke checking

(Department of Molecular Epidemiology, Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong, China)

Abstract DNA methylation is the best studied of the epigenetic changes that influence the gene expression, and changes in genomic methylation patterns have been observed in many cancer cell lines. Nutrients as methyl donors play essential roles in DNA methylation and may modify cancer risk. This review, with an emphasis on the relationship between nutrition, DNA methylation and cancer, firstly defines methylation with a description of its correlated mechanism, then approaches the molecular mechanism of cancer initiation and development at the methylation level, and lastly summarizes the mechanism underlying the effect of methylation-related nutrients on the process of cancer initiation and development at the molecular level. It also offers some suggestions on cancer prevention at the group nutrition level.

Key words Nutrition, Cancer, DNA methylation

0 引 言

表观遗传学 (epigenetics) 早在 1942 年由 Waddington 首先提出, 目前认为表观遗传学是研究无

DNA 的序列变化, 但可遗传的基因表达 (活性) 改变^[1]。主要涉及 DNA 甲基化作用的改变和染色质组蛋白的修饰作用 (乙酰化、甲基化、磷酸化)、基因印迹等。而 DNA 甲基化是目前研究最为深入的

* 收稿日期: 2007-01-29; 修订日期: 2007-02-25

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (批准号: 5300983)

作者简介: 腾丽娟 (1982-), 女, 河南南阳人, 医学硕士研究生, 从事分子流行病学研究。

表观遗传学机制,该机制的异化可导致基因表达的异常及基因组稳定性的降低,继而促进肿瘤发生和发展^[2]。叶酸和维生素 B₁₂等营养素作为甲基基团的供体,直接影响 DNA 甲基化的状况,与肿瘤的发生关系密切。现对营养、甲基化和肿瘤三者的关系研究情况作一综述。

1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶的催化下,以 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 为供体,将甲基转移至胞嘧啶的过程。在脊椎动物中,胞苷磷酸鸟苷 (CpG) 二核苷酸是 DNA 甲基化发生的主要位点。CpG 常成簇存在,富含 CpG 的一段 DNA 称为 CpG 岛 (CpG island)^[3,4]。生理情况下,CpG 岛多为非甲基化,大部分散在的 CpG 二核苷酸则为甲基化状态;细胞分裂复制的 DNA 链必须进行适当的甲基化修饰,否则其遗传性不稳定、易变异,其染色体脆性增加、易断裂^[5]。CpG 岛常位于转录调控区附近,DNA 甲基化的研究与 CpG 岛的研究密不可分。体内甲基化状态有三种:持续的低甲基化状态,如管家基因;诱导的去甲基化状态,如发育阶段中的一些基因;高度甲基化状态,如女性的一条缢缩的 X 染色体。

DNA 甲基化主要是通过 DNA 甲基转移酶家族 (DNAmethyltransferase, Dnm t) 来催化。根据催化反应类型,可将 Dnm t 分为 3 类:第一类将腺嘌呤转化为 N6-甲基腺嘌呤;第二类将胞嘧啶转化成 N4-胞嘧啶;第三类将胞嘧啶转化成 C5-甲基胞嘧啶。这 3 种类型在原核生物中都可见到,但在高等真核生物中只发现了第三种类型的酶,即胞嘧啶甲基转移酶,也就是通常所说的 Dnm t, 又称 DNA 甲基转移酶。DNA 甲基转移酶分两种:一种是维持甲基化酶 Dnm t1 另一种是重新甲基化酶如 Dnm t3a 和 Dnm t3b, 它们使去甲基化的 CpG 位点重新甲基化。在细胞分化过程中,基因的甲基化状态将遗传给后代细胞。但在哺乳动物的生殖细胞发育时期和植入前胚胎期,其基因组范围内的甲基化模式通过大规模的去甲基化和接下来的再甲基化过程发生重编程,从而产生具有发育潜能的细胞^[6,7]。

2 DNA 甲基化与肿瘤

DNA 甲基化影响人类基因组的效应,包括转录抑制、染色质结构修饰、X 染色体失活、基因组印迹、抑制重复序列和寄生 DNA 成分对基因组完整性的损害作用等。在肿瘤细胞中基因组甲基化模式常发

生改变,出现整体的低甲基化伴随着特定区域的高甲基化。

多种肿瘤的研究结果表明,肿瘤组织呈现整体低甲基化状态,这种特征可以通过检测基因组中 DNA 甲基化胞嘧啶的丰度^[8]或寻找带有甲基化敏感性酶的重复序列^[9]来观察。目前有 3 种机制解释基因组整体的低甲基化在肿瘤中所起的作用。第一,由于去甲基化使基因组转录抑制作用被减弱,导致某些病毒基因、重复序列、某些沉默基因产生有害的表达。例如原来保持沉默状态的基因,特别是原癌基因的表达^[4]。第二,整体的低甲基化是细胞染色体不稳定的易感因素,在人类肿瘤中常可见染色体着丝粒处广泛的低甲基化。目前,已证明利用 DNA 甲基转移酶的突变导致染色体去甲基化,可引起鼠基因不稳定和导致淋巴瘤^[10,11]。第三,低甲基化使肿瘤转移增加。例如胃癌的甲基化水平越低,癌细胞浸润转移的倾向越明显^[12]。另外, DNA 低甲基化有助于有丝分裂重组,导致杂合性丢失和典型的可检测核重排增加^[13]。

肿瘤细胞在整体低甲基化的水平下,一些局部特定区域是高甲基化,而这种特定区域一般是跨越管家基因和肿瘤抑制基因启动子的 CpG 岛区。现已确认这种 CpG 岛高甲基化作用在肿瘤的发生发展中起到重要的作用,也是肿瘤发生中基因表达沉默的主要机制,尤其表现在肿瘤抑制基因和错配修复基因。DNA 甲基化沉默 DNA 修复基因。从而增加基因组的不稳定性。由于这种高甲基化具有诱导基因编码区突变和使基因失活的能力,因此有可能促进肿瘤的发展。在一个癌细胞中,可有多种基因同时被异常甲基化。肿瘤抑制基因发生高甲基化时,相关基因表达沉默,并可造成正常细胞以缺失或者突变的方式恶性生长。王建东等^[14]研究证实了 *EphA7* 基因启动子区 CpG 岛甲基化是 *EphA7* 在大肠癌中低表达的机制, *EphA7* 基因可能在结直肠癌的肿瘤发生、发展中起重要作用。DNA 启动子区域的甲基化是抑癌基因失活的主要机制。在原发性中枢神经系统淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) 中 p14 ARF (56%) 和 p16 NK4a (61%) 启动子高甲基化是最常见原因之一^[15],但不是主要原因^[16]。Rb 蛋白在 PCNSL 中表达丧失可能是由于 Rb1 启动子高甲基化^[15]。研究已确切证实甲基化是抑癌基因失活的第三种机制,而且在某些情况下是抑癌基因失活的唯一机制。另外,在肿瘤发生过程中,表观遗传学所致的基因沉默可以引发 DNA 突变,这表明基因的甲基化是发生在肿瘤

形成过程的前期^[17]。

3 营养和 DNA 甲基化与肿瘤

流行病学研究表明, 饮食中低叶酸摄入也可能合并有酒精摄入增加导致 DNA 整体低甲基化, 从而增加大多数肿瘤的发生率。叶酸是从一磷酸脱氧胸苷 (dTMP) 合成单磷酸去氧尿苷 (dUMP) 过程中所必需的, 缺乏时 dUMP 累积导致 dUMP 代替胸腺嘧啶。有证据表明, DNA 中尿嘧啶过多不仅可引起点突变, 而且可导致 DNA 单链或双链的断裂、染色体断裂和小核形成。叶酸作为转甲基作用的一个重要运载体, 是维持 DNA 完整性和 SAM 合成所必需。

叶酸缺乏可导致 DNA 损坏率提高和甲基化程度的降低, 两者均可导致肿瘤的发生^[18]。动物实验表明, 叶酸的长期缺乏会增加结肠癌的发生率, 可能与其导致 DNA 甲基化程度降低有关。在体外试验中, 叶酸缺乏会导致淋巴细胞染色体断裂, 在女性的淋巴细胞和口腔细胞中也同样得到了证明。Jacob 等^[19]报道最低限度的叶酸缺失使 DNA 甲基化减少, 而充足的叶酸供应可逆转低甲基化状态。

维生素 B₁₂促使甲基四氢叶酸去甲基, 转变为四氢叶酸、亚甲基四氢叶酸, 还可促使甲基四氢叶酸进入细胞内。四氢叶酸是叶酸参与体内各种生化活动的主要形式。亚甲基四氢叶酸是 DNA 合成过程中的主要辅酶, 故维生素 B₁₂的缺乏直接影响叶酸进入细胞和各种生化反应。有研究表明, 营养因素至少可通过两种机制影响 DNA 甲基化。首先, 叶酸和维生素 B₁₂可提供甲基影响 DNA 的甲基化, 叶酸长期缺乏可导致基因组甲基化水平降低, 进而诱发癌基因的激活, 基因组不稳定性增加, 可诱发肿瘤。叶酸缺乏还可特异地引起 p53 编码序列的低甲基化, 改变其表达。动物实验表明摄入酒精的小鼠体内缺乏维生素 B₆, 维生素 B₆作为 N⁵, N¹⁰-甲烯四氢叶酸生成过程中丝氨酸羟甲基转移酶的辅助因子, 其缺乏会导致甲硫氨酸生成的削弱, 进而影响四氢叶酸的再生。胆碱缺乏可诱发 *c2myc* 基因启动子部位去甲基化, 导致 *c2myc* 高表达, 是肝癌发生的重要因素之一。其次, **营养中的硒、钙等微量元素对 DNA 甲基化酶具有抑制作用, 故硒、钙缺乏会导致 DNA 甲基化酶活性增加, 与结肠癌的发生有关^[20]。**另外饮食中硒的缺乏导致小鼠 Caco-2 细胞系及肝和结肠组织的低甲基化^[21]。锌的缺乏会导致小鼠肝中 SAM 作为甲基供体的利用度降低和基因组的低甲基化; 此外砷的缺乏或过量都可导致小鼠肝基因组的低甲基化; 同样有研究显示, 用过量的视黄酸 (维

生素 A 的活性代谢产物) 治疗也可使小鼠肝基因组低甲基化^[22]。

甲基缺乏不仅导致 DAN 整体低甲基化, 同时也导致基因特异性的低甲基化和高甲基化, 基础研究表明甲基缺乏饮食导致几个基因 (如 *c-myc*, *cfos* 和 *H-ras*) 的特异性 CpG 位点低甲基化。Jhaveri 等^[23]报道叶酸的缺失引起人类鼻咽癌 KB 细胞基因特异性 DNA 低甲基化, 而不是整体的低甲基化。另外研究表明, 生物活性食物成分不是必须营养素, 影响 DNA 甲基化过程。例如黄酮类化合物金雀异黄素可导致 C57BL/6J 大鼠前列腺组织的 4 个特异性 CpG 岛 DNA 高甲基化^[24]; 高纤维素饮食可降低结肠雌激素受体的甲基化。启动子区 CpG 岛高甲基化对几个肿瘤相关基因包括 *ER* 基因功能的丧失起作用。

营养因素特别是有生物活性的食物成分和甲基化与肿瘤关系密切, 饮食营养在肿瘤表观遗传学中发挥重要作用。多食蔬菜、水果、谷类等富含叶酸的食物, 适量肉食, 保持硒、钙、锌、砷等微量元素均衡摄入, 以利于维持 DNA 的甲基化和甲基化酶活性; 同时, 饮食中应适当增加维生素 B₁₂和胆碱, 以利于促进 SAM 的生成, 对于预防肿瘤可能也有积极作用^[20]。

参考文献:

- [1] Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics regulation through repression [J]. *Science* 1999, 286(5439): 481-486
- [2] 朱景德. DNA 甲基化及其在肿瘤分子诊断中的前景 [J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(7): 679-683
- [3] 耿玮, 李晓明. 人原发性肝癌中多种基因 CpG 岛甲基化研究进展 [J]. *消化外科*, 2005, 4(4): 297-300
- [4] 房静远. 表观遗传修饰与肿瘤 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2003: 117
- [5] 陆嵘, 房静远. 表观遗传修饰与肿瘤 [J]. *生命科学*, 2006, 18(1): 10-14
- [6] Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development [J]. *Science* 2001, 293(5532): 1089-1093
- [7] 董玉玮, 侯进慧, 朱比才. 表观遗传学的相关概念和研究进展 [J]. *生物学杂志*, 2005, 22(1): 1-3
- [8] Feinberg AP, Ehrke CW, Kuo KC, et al. Reduced genomic 5-methylcytosine content in human colon: neoplasia [J]. *Cancer Res* 1988, 48(5): 1159-1161
- [9] Qu G, Dubeau L, Narayan A, et al. Satellite DNA hypomethylation VS overall genomic hypomethylation in ovarian epithelial tumors of different malignant potential [J]. *Mutat Res* 1999, 423(1-2): 91-101.
- [10] Gaudet F, Hodgson JG, Eden A, et al. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation [J]. *Science* 2003, 300(5618): 489-492

(下转第 103 页)

- [J]. *Br J Anaesth*, 1993, 70(3): 298-300
- [15] Buggy DJ, Wall C, Carton EG. Preoperative or postoperative diclofenac for laparoscopic tubal ligation [J]. *Br J Anaesth*, 1994, 73(6): 767-770.
- [16] Włodziewicz W, Renata Z, Jerzy W, *et al*. Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period [J]. *Pol J Pharmacol*, 2004, 56(5): 547-552.
- [17] Buvanendran A, Kroin JS, Tam an K J, *et al*. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(18): 2411-2418.
- [18] Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, *et al*. Preemptive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain [J]. *Anesthesiology*, 1992, 77(3): 439-446.
- [19] Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine preempts postoperative pain [J]. *Lancet*, 1993, 342(8863): 73-75.
- [20] Mansfield M, Mecke R, Miller C. A trial of pre-emptive analgesia: Influence of timing of perioperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements [J]. *Anaesthesia*, 1994, 49(12): 1091-1093.
- [21] D'ray A, Urban L, Dickenson A. Pharmacology of chronic pain [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1994, 15(6): 190-197.
- [22] Fraser HM, Chapman V, Dickenson AH. Spinal local anaesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception [J]. *Pain*, 1992, 49(1): 33-41.
- [23] Atila S, Yamakura T, Baba H, *et al*. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(6): 1624-1630.
- [24] Goyagi T, Nishikawa T. The addition of epinephrine enhances postoperative analgesia by intrathecal morphine [J]. *Anesth Analg*, 1995, 81(3): 508-513.
- [25] Deweiler DJ, Eisenach JC, Tong C, *et al*. A cholinergic interaction in alpha 2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 265(2): 536-542.
- [26] Stanek L, Dickenson A, Xu XJ, *et al*. Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1994, 15(3): 65-66.
- [27] Burch RM, Famer SG, Steranka LR. Bradykinin receptor antagonists [J]. *Med Res Rev*, 1990, 10(2): 237-269.
- [28] 徐建国. 慢性疼痛的药物疗法进展 [J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(2): 113-115.
- [29] Taiwo YO, Fabian A, Pazoles CJ, *et al*. Potentiation of morphine antinociception by monoamine reuptake inhibitors in the rat spinal cord [J]. *Pain*, 1985, 21(4): 329-337.
- [30] Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline: Antinociceptive interactions with intravenous morphine and intrathecal clonidine, neostigmine and carbamylcholine in rats [J]. *Anesthesiology*, 1995, 83(5): 1036-1045.

(责任编辑: 蔡明虹; 英文编辑: 徐 军)

(上接第 97 页)

- [11] Eden A, Gauder F, Waghmare A, *et al*. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation [J]. *Science*, 2003, 300(5618): 455.
- [12] 张晨辉, 王志敏. 甲基化与肿瘤发生发展机制研究进展 [J]. *国外医学·肿瘤学分册*, 2005, 32(9): 643-646.
- [13] 陈华云, 陈忠平. DNA 甲基化和脑肿瘤 [J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2005, 3(1): 72-76.
- [14] 王建东, 周晓军. 高甲基化导致 *EphA7* 基因在结肠直肠癌中低表达 [J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(1): 6-9.
- [15] Mitsutoshin T, Toshiyuki S, Hiroyuki H, *et al*. Frequent alterations of the p14 (ARF) and p16 (INK4a) genes in primary central nervous system lymphomas [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(17): 6335-6339.
- [16] 周志毅, 石群立, 王修来. 原发性中枢神经系统淋巴瘤遗传学及发病机制研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(4): 438-441.
- [17] Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer [J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(6): 415-428.
- [18] Moore LE, Huang WY, Chung J, *et al*. Epigenologic considerations to assess altered DNA methylation from environmental exposures in cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 983: 181-196.
- [19] Jacob RA, Gretchen DM, Taylor PC, *et al*. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women [J]. *J Nutr*, 1998, 128(7): 1204-1212.
- [20] 郑全辉. 饮食通过表观遗传作用于基因是影响健康的重要途径 [J]. *生理科学进展*, 2005, 36(2): 158.
- [21] Davis CD, Uthus EO, Finley JW. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon [J]. *J Nutr*, 2000, 130(120): 2903-2909.
- [22] Ross SA. Diet and DNA methylation interactions in cancer prevention [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 983: 197-207.
- [23] Jhaveri MS, Wagner C, Trepel JB. Impact of extracellular folate levels on global gene expression [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 60(6): 1288-1295.
- [24] Day JK, Bauer AM, Desbordes C, *et al*. Genistein alters methylation patterns in mice [J]. *J Nutr*, 2002, 132(8Suppl): 2419S-2423S.

(责任编辑: 蔡明虹; 英文编辑: 罗永合)