

肿瘤表观遗传学

金铁峰, 张美花, 林贞花*

(延边大学 基础医学院 病理学教研室, 吉林 延吉 133000)

摘要: 表观遗传学(epigenetics)是指不涉及核苷酸序列的改变、但以通过有丝分裂和减数分裂进行遗传的生物现象为内容的生命学科。表观遗传修饰异常广泛存在于肿瘤的发生、发展过程中,所以近年来备受研究者的关注。

关键词: 表观遗传学; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑; 非编码 RNA 调控

中图分类号: Q 786 文献标志码: A

Epigenetics of tumor

JIN Tie-feng, ZHANG Mei-hua, LIN Zhen-hua*

(Dept. of Pathology, Yanbian University College of Medicine, Yanji 133000, China)

Abstract: Epigenetics studies biological phenomenon that inheritance occurs through mitosis and meiosis without nucleotide sequence changes. Epigenetic modification abnormalities exist extensively in the process of carcinogenesis and tumor development, and have drawn attention of researchers in recent years.

Key words: epigenetics; DNA methylation; histone modification; chromatin remodeling; non-coding RNA regulation

表观遗传指 DNA 序列不发生变化但是基因表达却发生了可遗传的改变。这种变化是细胞内除了遗传信息以外的其他可遗传物质的改变,并且这种改变在发育和细胞增殖过程中能稳定地传递下去^[1-2]。广义上,DNA 甲基化、基因沉默、基因组印记、染色质重塑、RNA 干扰及组蛋白乙酰化等都可以归入表观遗传学范畴。

1 表观遗传修饰与肿瘤

1.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是指基因组中 CpG 岛的胞嘧啶环上的第 5 位碳原子的甲基化,可标志为 5mC^[3]。目前对肿瘤细胞基因组 DNA 甲基化的发现包括^[4]:

(1) 基因组的广泛低甲基化是肿瘤细胞的一个普遍特征;(2) CpG 岛低甲基化,在许多肿瘤组织中,原先高甲基化的 CpG 岛成为低甲基化,同时伴有其邻近基因的活化;(3) 肿瘤抑制基因启动子区的高甲基化则可使其沉默、失活致表达产物减少或丧失;(4) 基因印记丢失,印记基因是高甲基化不表达的,丢失甲基化则会使之活化,称为印记丢失;(5) 启动子区甲基化修饰是可复的,这也可解释肿瘤组织中的癌细胞表型的不断转换^[5]。

1.2 组蛋白修饰

真核细胞中染色质的基本单位是核小体,由核心组蛋白(H2A、H2B、H3 和 H4)、H1 及 DNA 组成。核小体结构修饰是 DNA 复制、转录及修复过程中的

收稿日期: 2009-11-05 修回日期: 2010-05-04

基金项目: 国家自然科学基金(30960120)

* 通信作者(corresponding author): zhlin720@ybu.edu.cn

关键步骤。组蛋白有多种修饰方式,乙酰化就是其中最重要的解除核小体抑制作用的主要机制,受组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)的共同调控^[6-8]。

HATs 可根据其在细胞内分布及诱导乙酰化后的效应分为两类^[6-8]: A 型(核内) HATs: 种类较多,仅存于核内,与基因转录有密切关系。B 型(胞质) HATs: 通常只能使新合成的 H3 和 H4 组蛋白 N 端特定赖氨酸残基乙酰化,并影响它们随后在核小体组装中的定位。

目前已经发现 HDACs 家族包括 3 类^[7-8]: (1) 和酵母 RPD3 同源的 HDAC-1, -2, -3 及 -8; (2) 和酵母 HDA1 同源的 HDAC-4, -5, -6, -7, -9, -10, -11, (3) 属于 Sirt2 家族的 Sirt1-7。

1.3 染色质重塑

染色质重塑(chromatin remodeling)是指染色质位置、结构的变化,主要包括紧缩的染色质丝在核小体连接处发生松动,造成染色质的解压缩,从而暴露了基因转录启动子区中的顺式作用元件,为反式作用因子与之结合提供了可能^[7-8]。

1.4 非编码 RNA 调控

非编码 RNA 对基因表达的调节已经成为生物医学研究中的一个新热点。小非编码 RNA 包括 miRNA 和 siRNA,可经 RNA 诱导的转录沉默复合物靶向至互补序列,引起翻译终止或 RNA 降解,是转录后基因沉默的重要调节方式^[8]。已经发现,肿瘤中确有 miRNA 表达谱的改变^[6-8]。

2 肿瘤表观遗传治疗

目前,肿瘤表观遗传治疗的主要研究内容包括 DNA 甲基转移酶和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研制等,而近年所发现的 RNA 干扰现象和小干扰 RNA 在哺乳动物细胞中的应用为肿瘤特异性治疗途径提供了新的工具^[9]。

2.1 DNA 甲基化与肿瘤治疗

表观遗传修饰具有可逆性,因此在肿瘤或癌前病变中可以通过去甲基化或乙酰化的方法恢复某些

关键性抑癌基因的表达,从而达到预防或治疗肿瘤的目的。阿扎胞苷和 5-aza-dC 通过共价键与 DNA 甲基转移酶(DNMT)结合形成不可逆的复合物,从而抑制其活性,使基因组整体甲基化水平降低,重新激活由于高甲基化而失活的关键性抑癌基因。目前一种新的 DNMT 抑制剂 zebularine 正在研究之中。

2.2 组蛋白修饰与肿瘤治疗

HDAC 催化的乙酰化反应是通过核心组蛋白的可逆修饰来调节核心组蛋白的乙酰化水平,从而调控转录的起始和延伸。因此,通过对 HDAC 功能的抑制,可以起到抗肿瘤的作用。如 HDAC 抑制剂(HDACi)丁酸盐和曲古霉素 A(TSA)等可在体外诱导多种肿瘤细胞如胃癌、结肠癌等的生长抑制、分化或凋亡^[10]。Bazzaro 等^[11]探讨了 NK84 和 Tubacin 对卵巢癌的杀伤作用及其机制,证明了 HDACi 对卵巢癌细胞的体内外杀伤作用^[11]。

2.3 siRNA 的基因治疗

小分子干扰 RNA 可以诱导强有力的特异性 RNAi 作用,并且可以针对多个基因或基因家族的共有序列来抑制基因的表达,从而能更有效地抑制肿瘤生长,这一成果开创了肿瘤基因治疗的新天地^[12-13]。siRNA 基因治疗成功的关键,除了建立具有高效感染效率和高度靶向的载体以外,靶点的选择也是重要因素,治疗的靶点主要包括癌基因、抗癌基因、细胞因子、协同刺激分子以及肿瘤药物相关基因等^[14]。

3 前景与展望

表观遗传修饰异常存在于肿瘤的发生、发展过程中,因此根据这些表观遗传修饰的变化可以对肿瘤进行早期诊断治疗并判定预后。同时,由于表观修饰具有遗传改变所不具备的可逆性,因此可以通过表观修饰抑制剂来控制异常修饰过程,使某些关键性抑癌基因恢复功能,过度表达的癌基因恢复正常,从而起到抗肿瘤作用。我们相信,随着表观遗传学及其相关学科的深入研究,表观遗传修饰将为肿瘤的早期诊断和靶向治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] 王娟, 陈秀华. 表观遗传学的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2008, 29: 683 - 687.
- [2] Bird A. Perceptions of epigenetics [J]. Nature, 2007, 447: 396 - 398.
- [3] 凡时财, 张学工. DNA 甲基化的生物信息学研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36: 143 - 150.
- [4] 郑丹, 刘彬彬, 刘银坤. 肿瘤表遗传学研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15: 2631 - 2637.
- [5] 余宗涛, 高琼, 吕军. 肺癌患者 PTEN 基因启动子高甲基化的检测 [J]. 基础医学与临床, 2008, 28: 855 - 858.
- [6] Lattal KM, Barrett RM, Wood MA. Systemic or intrahippocampal delivery of histone deacetylase inhibitors facilitates fear extinction [J]. Behav Neurosci, 2007, 121: 1125 - 1131.
- [7] Mai A, Perrone A, Nebbioso A, *et al.* Novel uracil-based 2-aminoanilide and 2-aminoanilide-like derivatives: histone deacetylase inhibition and in-cell activities [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18: 2530 - 2535.
- [8] Wang GG, Allis CD, Chi P. Chromatin remodeling and cancer, Part II: ATP-dependent chromatin remodeling [J]. Trends Mol Med, 2007, 13: 373 - 380.
- [9] 吕锋, 邵泽勇, 谢朝良. 表观遗传学在肿瘤诊治中的应用 [J]. 西部医学, 2008, 20: 196 - 199.
- [10] Link PA, Baer MR, James SR, *et al.* P53-inducible ribonucleotide reductase (p53R2/RRM2B) is a DNA hypomethylation-independent decitabine gene target that correlates with clinical response in myelodysplastic syndrome/acute myelogenous leukemia [J]. Cancer Res, 2008, 68: 9358 - 9366.
- [11] Bazzaro M, Lin Z, Santillan A, *et al.* Ubiquitin proteasome system stress underlies synergistic killing of ovarian cancer cells by bortezomib and a novel HDAC6 inhibitor [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 7340 - 7347.
- [12] 安君艳, 张晓岚. RNA 干扰的体内应用研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2008, 28: 1321 - 1323.
- [13] 田卫红, 田芳, 许培荣. siRNA 阻断 NF- κ B 信号通路抑制宫颈癌 HeLa229 细胞的增殖及侵袭 [J]. 基础医学与临床, 2008, 28: 993 - 996.
- [14] Masiero M, Nardo G, Inaraceolo S, *et al.* RNA interference: implications for cancer treatment [J]. Mol Aspects Med, 2007, 28: 143 - 166.

赤脚跑步有益健康

据英国《BBC 新闻》(BBC NEWS) 2010 年 1 月 28 日报道, 赤脚跑步对人体的好处到底有多少, 一直是运动刊物和网络论坛的热门话题, 各大体育用品制造商也纷纷推出模拟赤脚的薄底运动鞋, 企图开发新市场, 但至今并没有太多科学证据支持相关论点。不过, 1 月 27 日发表的最新研究显示, 热爱跑步者或许可将昂贵的运动鞋收进鞋柜, 因为赤脚跑步确实比较有益健康。

哈佛大学人类演化生物学教授李伯曼领导的研究团队以美国及肯尼亚两地三组跑步者(赤脚、穿鞋及由穿鞋改为赤脚跑步)的步法为样本得出前述结论, 并发表在最新一期英国《自然》(Nature) 杂志。

研究发现, 穿鞋子的跑步者有高达 3/4 比例都是脚跟先着地, 每跑 1.6 km, 脚跟着地次数约 1 000 次。可是, 即使穿上良好缓冲护垫的跑鞋来协助分散脚踝承受体重, 也无法完全吸收脚跟着地的震击, 定期跑步者每年仍有多达 30% ~ 75% 出现“重复施力伤害”(RSI) 症状。

相比之下, 绝大多数赤脚跑步者是靠近脚趾的前脚掌部位先着地。李伯曼指出, 多数人认为光脚跑步既危险又会痛, 但实际上人类可以在世上最坚硬的地表上奔跑, 而不会有丝毫不舒适, 也不会痛。

在长跑已几乎成为举国休闲活动的数个东非国家, 赤脚跑步尤其蔚为潮流。1960 年, 埃塞俄比亚赤脚选手阿贝贝就以破纪录成绩夺下奥运会马拉松比赛金牌。

赤脚跑步者脚跟并不先着地, 可避免相当于 2 ~ 3 倍体重的冲击力集中在一个硬币大小的脚掌着地部位, 从而避免疼痛及可能造成的运动伤害。李伯曼强调, 赤脚跑步与穿鞋跑步用到的肌肉群并不同, 想要光着脚跑步须循序渐进, 慢慢增强小腿和脚踝的肌力。