

表观遗传学、环境与 2 型糖尿病之间的关系

李智明 闻智鸣

摘要 2 型糖尿病(T2DM)是由基因和环境相互作用引起的代谢紊乱,其特点是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍,截至目前 T2DM 发病机制尚不清楚。尽管通过遗传学手段已经证实机体细胞内确有能导致个体间 T2DM 易感性不同的基因,但由于基因组结构的稳定性,大多数环境因素并不能引起基因突变或 DNA 序列改变,单纯从基因角度无法解释不断迅速增长的 T2DM 发生率。环境与生活方式作为 T2DM 发病的重要因素,可通过表观遗传学的各种机制调节基因的表达,最终传达到表型性状,因此表观遗传学在 2 型糖尿病的发病过程中的作用逐渐得到重视。

关键词 饮食 运动 环境 表观遗传学 2 型糖尿病

[中图分类号] R4 [文献标识码] A

全球 2 型糖尿病(T2DM)发生率的迅速增加表明,环境和生活方式可能在 T2DM 发病过程中起着重要作用。虽然表观遗传学对 T2DM 的影响研究不多,但表观遗传学机制在胰岛细胞质量监管和糖尿病的发病方面起着重要作用^[1]。研究发现 T2DM 的组织细胞中广泛存在着表观遗传修饰改变,这些改变可能参与胰岛细胞的分化发育、阻止胰岛细胞程序化死亡以及胰岛素基因表达的调控等诸多方面^[2,3]。基因组携带有两类遗传信息:一类提供生命必须的蛋白质的模板,称为遗传编码信息;另一类提供基因选择性表达(何时、何地、何种方式)的指令,称为表观遗传信息。表观遗传学是研究在 DNA 序列不发生改变条件下,由于 DNA 甲基化、染色质结构变化等因素的改变,使基因功能发生可遗传的变化并最终导致表型变异的遗传学机制,其主要包括染色质重塑、组蛋白修饰、DNA 甲基化、X 染色体失活、非编码 RNA 调控等,任何一方面的异常都将影响染色质结构和基因表达,从而导致疾病的发生。不良生活方式与环境变化会直接或通过表观遗传机制影响基因组表型,这就是为什么表观遗传学机制已成为一个主要诱发(并可能继承)肥胖和 T2DM 的可能原因^[4]。本文将对表观遗传学如何连接环境与 T2DM 进行综述。

一、表观遗传学、孕期宫内环境与 2 型糖尿病的关系

临床和实验研究表明,早期生活经历,可能跨越

多个世代,通过表观遗传机制影响一生的代谢功能^[5]。在 1944~1945 年“荷兰饥荒冬”幸存下来的妊娠妇女,60 年后,其后代与未暴露的同性别的兄弟姐妹相比 IGF2 基因的 DNA 甲基化降低。据此推测孕早期和早期发育阶段是建立和维持表观遗传标记的关键时期,这些数据是第一个实证支持“早期的环境条件可以导致持续一生的人类表观遗传变化”这一假说^[6]。胚胎早期是表基因型形成的关键时期,此期对环境条件非常敏感。不良子宫内环境可能会影响机体的生长和发育,通过对参与控制关键代谢途径的基因进行表观遗传修饰,永久编程内分泌和代谢功能^[7]。流行病学调查显示宫内生长迟缓(IUGR)会减少胰腺细胞团数量,机制之一是表观遗传修饰,如人胰十二指肠同源盒 1(Pdx1)基因是编码胰腺 β 细胞的功能的重要转录因子,Pdx1 基因的组蛋白乙酰化作用降低和启动子区域的甲基化增加,从而使 Pdx1 表达水平降低^[8]。Pdx1 基因作为胰岛素基因转录激活的关键性调控因子,Pdx1 基因表达降低会抑制胰岛素基因的表达,导致胰岛素分泌的减少。可见不良的宫内环境可导致表观遗传改变,特定的表观遗传学变化(DNA 甲基化、组蛋白乙酰化等)可调节相关基因的表达,将这种不良宫内环境传达给子代,表现为代谢异常如 T2DM。

二、表观遗传学、饮食与 2 型糖尿病的关系

饮食习惯在 T2DM 发病环节中起着重要作用,食物为生命活动提供能量和营养成分,营养成分和食物中的活性成分不仅为正常代谢提供原料,还可以通过抑制催化 DNA 甲基化酶和组蛋白修饰酶,或通过改变这些酶反应所必需的基质的可用性直接影响表观

作者单位:570208 中南大学湘雅医学院附属海口医院内分泌科
通讯作者:闻智鸣,主任医师,教授,硕士生导师,电子信箱:
wzm7890@163.com

遗传现象^[9]。Chen 等^[10]研究发现具有潜在的表观遗传效应的几种营养成分主要来源于蔬菜。例如叶酸和维生素 B₁₂在 DNA 代谢、蛋氨酸和 SAM 合成中起着重要作用,并为维持 DNA 甲基化提供甲基供体,饮食中缺乏叶酸、蛋氨酸及胆碱可诱导动物肝脏脂肪沉积及肝脏胰岛素抵抗的发生^[11]。许多研究证明母亲在怀孕期间的饮食对子代的代谢综合征的编程产生重要影响^[12]。Ng 等^[13]以高脂饲料喂养雄性大鼠的研究发现,其雌性后代较正常饮食对照大鼠的后代更易发生肥胖和胰岛素抵抗,其原因是高脂饮食改变了雌性后代大鼠胰岛 β 细胞 DNA 甲基化修饰,导致 β 细胞基因组异常表达。Carone 等^[14]研究雄性大鼠饮食对子代基因表达的影响,在父系饮食影响下,子代小鼠肝细胞表观基因组约 20% 的胞嘧啶甲基化发生了变化,结果低蛋白饮食的雄性后代表现出肝内许多参与脂质和胆固醇生物合成的基因表达升高和胆固醇酯基因降低。上述研究结果表明,膳食补充剂长期被认为是纯粹有利的,可能在人类表观遗传基因调控中产生意想不到的有害影响,特别是糖和脂类的代谢。

三、表观遗传学、运动与 2 型糖尿病的关系

久坐不动的生活方式是 T2DM 发病的另一重要因素,部分糖尿病前期及早期 T2DM 患者通过改变饮食和规律运动可逆转为正常。运动如何纠正代谢异常的具体机制尚不清楚,但体育锻炼积极影响表观遗传机制和改善健康状况已得到肯定。体育锻炼可调节许多生理系统功能,运动通过诱导适应各种代谢压力的表观遗传变化,这种变化在预防和对抗代谢综合征扮演着重要的角色^[15]。人们担忧持续剧烈的运动对身体有害,但 Sanchis - Gomar 等^[16]提出长期重复的剧烈运动,对健康起着积极的影响,并通过诱导表观遗传机制改变降低老化过程。运动后,启动子 DNA 甲基化、组蛋白转录后修饰或 mRNA 表达均参与基因表达与代谢适应的变化。运动容易引起表观遗传修饰和许多表观遗传酶可能依赖的代谢物的变化,如氧、三羧酸循环中间体、2 - 酮戊二酸、2 - 羟戊二酸、 β - 羟基丁酸^[17]。Ronn 等^[18]对 23 名健康男性进行 6 个月的强化体育锻炼,结果提示运动可诱发人类脂肪组织全基因组 DNA 甲基化,影响脂肪细胞的新陈代谢。Fu 等^[19]高脂饮食喂养 C57BL/6 鼠并使小鼠保持规律的有氧运动,结果证明有氧运动可导致小鼠骨骼肌全基因表达谱发生改变,其中 40 个基因与改善高脂饮食诱导的胰岛素抵抗有关。运动是治疗 T2DM 的重要手段,目前的研究结果让我们看到

了预防和治疗 T2DM 的曙光,如何从表观遗传学角度寻找预防和治疗 T2DM 的策略是我们努力的方向。

四、展 望

生活方式和环境因素可通过表观遗传变化引起 T2DM。表观遗传变化原则上能够逆转,识别具有表观遗传属性的可修改因素,通过化学预防或生活方式干预,实现某种程度的表观遗传重编程,从而维持正常的基因表达。T2DM 的发展是渐进性的(正常糖代谢 - 糖尿病高危 - 早期糖尿病 - 不可逆糖尿病),在糖尿病高危和早期糖尿病阶段,部分患者可通过生活方式(如饮食和运动)或药物辅助治疗恢复正常。表观遗传学在 T2DM 的发病过程中的具体作用机制尚不明确,但目前的研究显示表观遗传机制与 T2DM 的发生关系密切,深入研究表观遗传学在 T2DM 发病机制中的作用,必将为 T2DM 防治策略带来新的思路和机遇。

参考文献

- Kido Y. Progress in diabetes[J]. Rinsho Byori, 2013, 61(10): 941 - 947
- Chakrabarti K, Francis J, Ziesmann SM, *et al.* Covalent histone modifications underlie the developmental regulation of insulin gene transcription in pancreatic beta cells[J]. J Biol Chem, 2010, 278(26): 23617 - 23623
- Fu L, Liu X, Niu Y, *et al.* Effects of high - fat diet and regular aerobic exercise on global gene expression in skeletal muscle of C57BL/6 mice[J]. Metabolism, 2012, 61(2): 146 - 152
- Ramachandran A, Ma RC, Snehalatha C. Diabetes in Asia[J]. Lancet, 2010, 375(9712): 408 - 418
- Gluckman PD. Epigenetics and metabolism in 2011: Epigenetics, the life course and metabolic disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(2): 74 - 76
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, *et al.* Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(44): 17046 - 17049
- Liguori A, Puglianiello A, Germani D, *et al.* Epigenetic changes predisposing to type 2 diabetes in intrauterine growth retardation[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2010, 1 - 5
- Chelbi ST, Doridot L, Mondon F, *et al.* Combination of promoter hypomethylation and PDX1 overexpression leads to TBX15 decrease in vascular IUGR placentas[J]. Epigenetics, 2011, 6(2): 247 - 255
- Choi SW, Friso S. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health[J]. Adv Nutr, 2010, 1(1): 8 - 16
- Chen J, Xu X. Diet, epigenetic and cancer prevention[J]. Adv Gene, 2010, 71: 237 - 255
- Alegria - Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle[J]. Epigenomics, 2011, 3(3): 267 - 277
- Brenseke B, Prater MR, Bahamonde J, *et al.* Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome[J]. J Pregnancy, 2013, 368461

(下转第 83 页)

郁状态行为。然而,利用动物模型模拟人类的情感障碍实际上是十分困难的,无法通过语言获得动物的主观感受。仅仅单一的方法并不能完全判断动物的行为状态。最终为了排除可能干扰因素,本实验通过上述两种行为学的合理组合,分别从不同角度反应一只动物的能力状态,提高结果的可靠性和准确性。

目前,部分临床研究者认为癫痫与抑郁共病的发生机制可能与患者长期使用抗癫痫类药物控制病情的同时导致抑郁的发生有关^[10]。但本实验中并未使用任何抗惊厥性药物,仍然获得相近的发生比率,暗示可能存在另外的发病机制和原因。既往有文献报道采用电镜观察颞叶癫痫患者脑皮质活检组织后发现髓鞘厚薄不均,呈局灶性脱失,提示癫痫发作可造成 CNS 髓鞘病变^[11]。Frank 等应用影像学提供了抑郁症患者脑白质受损的证据,即前额叶扣带回皮质、豆状核和尾状核头部的 Cho/ml 比值、Cho/Cr 比值及 ml/Cr 比值均增高,以及额叶白质、胼胝体膝部和体部的 ADC 值增高和 FA 值降低^[12]。本实验数据表明,在抑郁共病组脑白质区髓鞘碱性蛋白 MBP 阳性信号的表达明显下降。提示癫痫发作造成的脱髓鞘病变在引起抑郁共病上起到重要作用。抑郁发生的神经环路学说也支持我们的结果,认为脑白质病变在抑郁症发病的早期即已发生,白质的损伤可能构成其发病的神经生物学基础,破坏了心境调节相关的神经环路。对抑郁患者自杀后的尸检病理检测证实前额皮质等体积缩小区域存在神经元、胶质细胞数量的大幅减少,其中少突胶质细胞显示明显变性脱失。

综上所述,本实验结果进一步证实脑内髓鞘发育缺陷存在可能会加速慢性癫痫病程中抑郁发生。脑白质作为重要影响因素参与癫痫抑郁共病的发生,对揭示补充癫痫抑郁共病的发生机制提供了新的实验证据。

(上接第 11 页)

- 13 Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, *et al.* Chronic high - fat diet in father programs beta - cell dysfunction in female rat offspring[J]. *Nature*, 2010,467(7318):963 - 966
- 14 Carone BR, Fauquier L, Habib N, *et al.* Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals[J]. *Cell*, 2010,143(7):1084 - 1096
- 15 Ntanasis - Stathopoulos J, Tzanninis JG, Philippou, *et al.* Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2013,13(2):133 - 146
- 16 Sanchis - Gomar F, Garcia - Gimenez JL, Perez - Quilis C, *et al.* Physical exercise as an epigenetic modulator: Eustress, the "positive stress as an effector of gene expression[J]. *J Strength Cond Res*,

参考文献

- 1 Wiegartz P. Co - morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression[J]. *Neurology*, 1999,53(5 Suppl 2):S3 - S8
- 2 Jacoby A. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U. K. Community study[J]. *Epilepsia*, 1996,37(2):148 - 161
- 3 Theodore WH. Epilepsy and depression: imaging potential common factors[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2004,35(1):38 - 45
- 4 Concha L. Diffusion tensor imaging of time - dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients[J]. *Neuroimage*, 2006,32(3):1090 - 1099
- 5 Merkler D. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content[J]. *Ann Neurol*, 2009,66(3):355 - 365
- 6 Valente KD, Filho GB. Depression and temporal lobe epilepsy represent an epiphenomenon sharing similar neural networks: clinical and brain structural evidences[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013,71(3):183 - 190
- 7 Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: cortical areas[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1975,38(1):1 - 12
- 8 O'Donoghue MF. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community - based study[J]. *Br J Gen Pract*, 1999,49(440):211 - 214
- 9 Rogoz Z, Kabzinski M. Enhancement of the anti - immobility action of antidepressants by risperidone in the forced swimming test in mice[J]. *Pharmacol Rep*, 2011,63(6):1533 - 1538
- 10 Bosak M, Dudek D, Siwek M. Depression in patients with epilepsy[J]. *Psychiatr Pol*, 2012,46(5):891 - 902
- 11 Sirvanci S. Glutamate and GABA immunocytochemical electron microscopy in the hippocampal dentate gyrus of normal and genetic absence epilepsy rats[J]. *Brain Res*, 2005,1053(1 - 2):108 - 115
- 12 Volpe U. Cerebral connectivity and psychotic personality traits. A diffusion tensor imaging study[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2008,258(5):292 - 299 (收稿日期:2014 - 01 - 30)
(修回日期:2014 - 02 - 17)

- 2012,26(12):3469 - 3472
- 17 Pareja - Galeano H, Sanchis - Gomar F, Garcia - Gimenez JL. Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms[J]. *Sport Med*, 2014, [Epub ahead of Print]
- 18 Ronn T, Volkov P, Davegardh C, *et al.* A six months exercise intervention influences the genome - wide DNA methylation pattern in human adipose tissue[J]. *PLoS Genet*, 2013,9(6):e1003572
- 19 Fu L, Liu X, Niu Y, *et al.* Effects of high - fat diet and regular aerobic exercise on global gene expression in skeletal muscle of C57BL/mice[J]. *Metabolism*, 2012,61(2):146 - 152
(收稿日期:2014 - 01 - 21)
(修回日期:2014 - 02 - 24)