

早期负性经历的表现遗传学研究进展*

姚亚丽 李昌琪[△]

(中南大学湘雅医学院人体解剖与神经生物学系 湖南 长沙 410013)

摘要 表现遗传学(epigenetics)是指不涉及 DNA 序列改变、可以通过有丝分裂和减数分裂进行遗传的基因表达变化的遗传学分支领域。目前研究主要集中在 DNA 甲基化、组蛋白密码、染色质重塑和非编码 RNA 调控等方面。早期负性经历是指个体出生早年所经历的不良生活事件,还包括个体出生前所经历的负性生活事件。大量研究表明早期负性经历对个体成年后的行为会造成明显影响。本文将综述早期负性经历中表现遗传的各种机制。

关键词 负性经历 表现遗传 个体行为

中图分类号 R394 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 01-161-04

The Progress of Epigenetics in Early Adverse Experiences*

YAO Ya-li, LI Chang-qi[△]

(Department of Anatomy and Neurobiology, Xiang-ya Medical College, Central South University, Changsha, 410013)

ABSTRACT: Epigenetics is a branch of genetics, with no changes of DNA sequence, the genetic expression changes are through mitosis and meiosis. Current researches are focused on DNA methylation, histone code, chromatin remodeling and regulation of non-coding RNA and so on. Early adverse experiences points to negative life events experienced by an individual in the early years after born, it also includes before born. Numerous studies show that Early adverse experiences will affect the adult behaviors of individuals. This paper will survey all kinds of epigenetic mechanisms in the early negative experiences.

Key words: Adverse experience; Epigenetics; Individual behavior

Chinese Library Classification(CLC): R394 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 01-161-04

前言

表现遗传学探讨在不发生 DNA 序列改变的情形下,基因功能发生可遗传的改变并最终导致表型变异的现象和本质。基因组含有两类遗传信息:一类是传统意义上的遗传信息,即 DNA 序列所提供的遗传信息;另一类是表现遗传学信息,如 DNA 甲基化、组蛋白共价修饰、非编码 RNA 及基因组印记等。它们提供了何时、何地及以何种方式去应用遗传信息的指令。研究较多的表现遗传调节包括:1) 胞嘧啶 DNA 甲基化;2) 组蛋白修饰;3) 基因组印记。基因组印记是来自于双亲的特定等位基因的沉默,或是来自父母一方的等位基因的相对沉默,它部分由印记基因内部或附近的不同的甲基化区域维持,正常情况下传给下一代时重新编码。4) 非编码 RNA 的调控。RNA 可通过某些机制实现对基因转录的调控以及对基因转录后的调控,如 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 在 mRNA 水平上诱导特异性基因沉默的过程;5) 染色质重塑:是指依赖能量 ATP 的核小体位置或结构变化。它可以重新定位核小体,增加基础转录装置和启动子的可接近性。染色质重塑的发生和组蛋白 N 端尾端修饰密切相关,修饰直接影响核小体的结构,并为其他蛋白提供与 DNA 作用的结合位点^[1-4]。

表现遗传学具有以下三大特点:1) 表现遗传学是基因与环

境交互作用的重要分子机制。对多基因复杂症状性疾病来说,单一的蛋白质编码基因研究远远不能解释疾病的发生机理,需要环境与外界因素的作用才会发病。疾病是外界因素与遗传因素共同作用的结果。2) 表现遗传学具有可遗传性,即基因与环境相互作用造成基因表型的改变,能在细胞或个体世代间遗传。3) 表现遗传学具有可逆性,即环境、药物等通过作用其中关键酶,可以达到改变基因功能的效果,这为疾病的治疗提供了新的方向^[5]。

1 早期负性经历

早期负性经历是指个体出生早年所经历的负性生活事件,如童年被忽视、丧失亲人、受虐待、物质滥用、生活环境恶劣、贫穷等。其中个体出生早期所面临的亲子关系破裂,特别是母子关系破裂是最重要的一种早期不良经历。母子关系是个体出生早期所面临的最常见、最重要的生活经历。此外早期不良经历还包括个体出生前所经历的不良生活事件^[6],如母亲在怀孕期间经受离异、丧偶、贫穷等心理应激事件;母亲在怀孕期间吸毒、吸烟、酗酒等不良生活事件都能增加后代成年后出现行为异常的机率。此外灵长类和啮齿类动物的研究也证实早期应激可导致个体成年后认知能力下降、社会活动能力受损、应激反应性增加^[7]。如 Harlow 等给与幼年恒河猴早期母爱剥夺应激,

* 基金项目 国家自然科学基金项目 (302001098)

作者简介 姚亚丽 (1985-),女,硕士研究生,研究方向 物质依赖机制 E-mail: yyl10271dfy@yahoo.com.cn

[△]通讯作者 李昌琪, E-mail: lichangqi2003@163.com

(收稿日期 2010-09-15 接受日期 2010-10-10)

结果表明无论是部分隔离还是完全隔离的幼猴,在社交能力、情绪方面均有显著改变。禁闭6个月以上的幼猴表现出严重的情绪不安、害怕、退却、摇晃、蹒跚的行为,很少交游和探究。我们以前研究发现,亲代大鼠无论是雌雄双方还是单方经历吗啡成瘾与戒断事件对子代成年后的社会交往行为,情绪行为等有明显影响^[8]。

2 早期负性经历中的表观遗传学机制

2.1 DNA 甲基化与负性经历

DNA 甲基化是涉及调控细胞过程中关键基因的表型修饰。哺乳动物的 DNA 甲基化主要发生于 CpG 二核苷酸的胞嘧啶上,由 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)介导,在胞嘧啶的第5位碳原子上加上甲基基团,使之变成5-甲基胞嘧啶(5-mC)作用的化学修饰。DNA 甲基化主要通过以下三个方面影响基因的转录:1) 甲基化改变了 DNA 分子的空间构象,从而影响基因的表达;2) 基因启动子区域高甲基化状态直接阻碍转录因子与启动子的结合;3) CpG 岛高甲基化后通过特异的甲基化结合蛋白(MeCP2)与组蛋白去乙酰化酶(HDAC)协同作用,增强 HDAC 去乙酰化的活性从而导致基因转录失活^[9]。在整个基因组中,启动子区内的 DNA 甲基化参与基因表达的调控,通常认为 DNA 甲基化与基因沉默相关联,而去甲基化与基因表达活性增加相关联^[10]。

早在60年代,Weaver等运用表观遗传学研究早期环境对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA轴)的影响,发现表观遗传学修饰参与调控 HPA 轴系统重要基因的表达^[11]。如:出生早期获得较少母性关爱的大鼠,成年后海马中糖皮质激素受体(Glucocorticoid Receptors, GR) mRNA 和蛋白表达下降。进一步比较 GR 基因外显子1启动子区序列发现:相对于获因外显子1启动子区序列 DNA 甲基化程度高;同时研究还发现与 GR 共有结合序列的神经生长因子可诱导因子 A(Nerve growth factor inducible factor A, NGFI-A)启动子区 DNA 甲基化程度也高^[12]。GR 基因外显子1启动子区 DNA 高甲基化阻止了转录增强子 NGFI-A 与外显子结合,从而降低了 GR 基因的转录水平,GR 基因在海马中表达下降,负反馈下降,最终改变了 HPA 轴对应激的反应性。此外纵向研究^[13]糖皮质激素受体基因 DNA 甲基化状态,发现母性行为对 GR 的 DNA 甲基化修饰发生于个体出生后一周内,一旦启动子甲基化模式建立,就稳定持续至成年。Roth 等研究发现幼鼠在出生后一周内每天给予30分钟的粗暴对待,可引起个体前额皮质内 BDNF 基因甲基化明显增加以致 BDNF 表达水平下降,并且这种 BDNF 基因的过度甲基化还可遗传给下一代^[14]。

研究者不仅发现表观遗传修饰参与早期经历对个体应激反应的作用,同时还发现表观遗传修饰是母性行为特征在后代中保持的重要机制。如 Frances 等人研究^[15]参与调控雌性个体母性行为的下丘脑内侧视前区中雌激素受体- α (Estrogen- α , ER- α),发现出生早期获得较少母性关爱的个体,ER- α 外显子1b内的调控元件 Stat5 甲基化程度增加,这一构象变化造成转录因子 Stat5 与其结合位点的结合减少,ER- α 转录水平降低,基因表达下降;受雌激素受体调节的催产素的表达水平也随之降低^[16],雌性个体表现为低母性行为特征。

2.2 组蛋白修饰与负性经历

组蛋白修饰中,组蛋白乙酰化是其中阐释的比較清楚的一种染色质重组机制。它是指组蛋白赖氨酸残基上增加了乙酰辅酶 A 的乙酰基,使其 ϵ -氨基基团乙酰化。通常认为组蛋白乙酰化促进染色质的去凝缩作用,使染色体结构松散,有利于转录因子、RNA 多聚酶和基本转录复合体进入,与其相应的 DNA 位点(启动子和增强子)结合,促进转录。而组蛋白去乙酰化则抑制转录。此外组蛋白乙酰化与 DNA 甲基化相互作用,参与调控基因的转录活性^[17]。

Weaver 等^[18]通过给大鼠中枢内注射 HDAC 抑制剂曲古抑菌素 A (Trichostatin A, TSA),发现出生早期获得较少母性关爱的大鼠海马中 GR 基因高甲基化状态被逆转,而且 GR 转录水平上调,GR 基因在海马中的表达增加,HPA 轴应激反应性下降。其机制为 HDAC 抑制剂 TSA 通过增加启动子区组蛋白乙酰化,促进染色质的去凝缩作用,染色体结构松散,转录水平增加,GR 基因表达也增加。此外染色质结构松散有利于 DNA 脱甲基酶接近 GR 基因启动子,发生去甲基化。

组蛋白乙酰化参与调控 HPA 轴重要基因的表达,主要体现在高质量的生活环境、药物、食物等后期环境因素逆转早期经历对应激相关基因的长期作用上^[19]。Francis 等^[20]的研究发现青春期丰富环境能够逆转早期不良经历对 HPA 轴反应性和应激反应的作用。DNA 甲基化是解释早期环境对个体行为具有逆转作用的一个重要机制,早期的负性经历可导致子代的 GR 启动子的甲基化而降低 GR 表达,尽管这些表观遗传甲基化改变持久存在,但这一过程是可逆转的,可以通过 HDAC 抑制剂可以增强乙酰化和去甲基化,然而通过早期的丰富环境,能够增强 CA1 海马中 LTP 诱导,对个体行为具有一定的矫正作用,但不能改变其基因表达。丰富环境是指复杂的无生命物与社会刺激有机结合的复合体^[21]。即动物的饲养环境空间增大,内置物体丰富而新奇,成员较多,不仅提供了多感官刺激和运动的机会,而且赋予了相互间社交性行为的可能。丰富环境通过对各感官的刺激,使皮质躯体感觉运动回路重组,感觉运动和学习记忆功能得到增强。众多的研究证实,丰富环境可引起神经系统形态学结构的变化。如脑质量增加、体积增大、皮质增厚^[22,23];树突轴突及突触的变化。包括神经元树突变长,树突状分枝增加,密度增大,树突棘数目增多,轴突增多,突触及突触小结变大,新突触连接形成增加,突触囊泡聚集密度增大^[24]。突触可塑性常与行为学功能的改变有关系。丰富环境的刺激主要影响着感觉运动和学习记忆功能,二者分别主要定位于皮质和海马。几十年来的研究证实了丰富环境对行为学功能尤其是学习记忆功能的促进作用。丰富环境刺激可补偿脑损害导致的障碍和神经退化^[25-27]。所以,药物、环境等因素通过改变组蛋白的构象参与 DNA 甲基化修饰,从而调节基因表达,为相关行为纠正和疾病的治疗提供了新的前景。

2.3 其他表观遗传修饰与负性经历

Miller 等^[28]研究表观遗传学修饰与学习记忆行为的关系,发现表观遗传修饰参与调控记忆形成和突触可塑性。如海马 CA1 区组蛋白 H3 乙酰化参与条件性恐惧训练, DNA 甲基化的动态变化参与调节海马 CA1 区基因活性。运用 DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂则阻断记忆相关的组蛋白 H3 乙酰化,长

时程电位和记忆的巩固受损均影响海马行为记忆形成。有研究表明精神分裂症的病理生理机制涉及相关基因的病理性 DNA 甲基化修饰。Abdolmaleky 等^[29]发现精神分裂症和双相情感障碍病人的额叶 MB-COMT 基因启动子区 DNA 甲基化水平的变化。MB-COMT 是参与灭活突触内多巴胺等神经递质的蛋白,MB-COMT 过度表达,造成脑内多巴胺过度降解,患者表现出情感淡漠等临床症状。此外,参与调控脑发育过程中神经迁移的 Reelin 基因的 DNA 甲基化状态也被证实与精神分裂症和双相情感障碍有关^[30],精神分裂症和双相情感障碍病人脑组织 Reelin 基因启动子区显示为高 DNA 甲基化水平。

然而,有关个体发育的表观遗传学研究尚处于起步的阶段,仍有很多的问题需要深入研究。研究者对早期经历调节个体应激反应尚局限于下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴。早期经历对其他神经递质系统,如:多巴胺系统、5-羟色胺系统等的影响以及表观遗传学机制是否参与调节其中重要基因的表达尚不清楚。目前的表观遗传学研究尚局限于少数几种行为的改变上,而动物行为的表现多种多样,如何对行为进行分类,并研究表观遗传学机制是否参与其中,仍有待于探索。

3 展望

在过去的几十年中,人们发现几种表观遗传调节以及表观遗传特征变化同多种疾病相关。通常地说,表观遗传相关疾病的遗传特点不能用精确遗传方式来完全解释。表观遗传疾病也表现出遗传印迹,例如孕期母体的食谱以及其他作用于孕期子宫的因素能影响到子代成年后发育或疾病。由于 DNA 甲基化在长时间中的错误不断积累,受表观遗传机制影响的疾病会随着年龄增长而发生患病人数增加的现象。被认为受到表观遗传影响的疾病主要包括几种癌症,例如乳腺癌,肝癌,肺癌,和结肠癌,2 型糖尿病,肠道疾病和心血管疾病,代谢综合征及自身免疫性疾病等。而表观遗传学与人类生物学行为(临床表型)有密切关系,人类对表观遗传学在疾病中的角色研究还处于初级阶段,应更进一步研究表观遗传学机制、基因表达以及与环境变化的关系,有效减少表观遗传疾病的发生风险。随着表观遗传学研究的深入,对人类生长发育、肿瘤发生以及遗传病的发病机制及其防治做出新的贡献,也必将在其它领域中展示其不可估量的作用和广阔的前景。

参考文献(References)

[1] Hirst M, Marra MA. Epigenetics and human disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(1):136-146

[2] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals [J]. *Nat Genet*, 2003, 33(Suppl):S245-S254

[3] Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and MRNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4):642-655

[4] Gopalakrishnan S, Van Emhurgh Be, Robertson KD. DNA methylation in development and human disease [J]. *Mutat Res*, 2008, 647(1-2):30-38

[5] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals [J]. *Nat Genet*. 2003, 33 Suppl: 245-254

[6] Ellis L, Cole-Harding S. The effects of prenatal stress, and of prenatal alcohol and nicotine exposure, on human sexual orientation[J]. *Physiol Behave*, 2001,74(1-2): 213-226

[7] Aisa B, Tordera R, Lasheras B, et al. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007,32(3): 256-266

[8] 宋岭, 郝伟, 李昌琪. 大鼠配对前吗啡成瘾及戒断后对子代焦虑样行为和学习记忆的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009,18: 16-19

Song ling, Hao wei, Li Chang-Qi, et al. Effect of morphine addiction and withdrawal in parents prior to mating on the anxiety-like behavior and spatial learning-memory in adult offspring rats[J]. *Chinese Journal of behavioral medicine and brain science*, 2009,18:16-19

[9] Cervoni N, Szyf M. Demethylase activity is directed by histone acetylation[J]. *Biol Chem*, 2005, 276: 40778-40787

[10] Xu GL, Bestor TH, Bourc'his D, et al. Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene[J]. *Nature*, 2009,402(6758): 187-191

[11] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2004,7(8): 847-854

[12] Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2005, 7(2): 103-123

[13] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior[J]. *Nat Neurosci*, 2004,7(8): 847-854

[14] Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, et al. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene [J]. *Biol Psychiatry*, 2009,65: 760-769

[15] Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, et al. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring[J]. *Endocrinology*, 2006,147(6): 2909-2915

[16] Kaffman A, Meaney MJ. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2007,48(3-4): 224-244

[17] 罗慧霞, 王玉炯. 组蛋白乙酰化 / 去乙酰化在真核基因转录调控中的作用[J]. *中国生物工程杂志*, 2004,24(2):25-32

Luo Hui-xia, Wang Yu-jiong. The Role of Histone Acetylation/Deacetylation in Eucaryote Gene Transcription Regulation [J]. *China Biotechnology*, 2004,24(2):25-32

[18] Guilarte TR, Toscano CD, Weaver SA, et al. Environmental enrichment reverses cognitive and molecular deficits induced by developmental lead exposure[J]. *Ann Neurol*, 2003,53(1): 50-56

[19] McGowan PO, Meaney MJ, Szyf M. Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior [J]. *Brain Res*, 2008,1237:12-24

[20] Francis DD, Diorio J, Plotsky PM, et al. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity [J]. *J Neurosci*, 2005, 22(18): 7840-7843

[21] Cornish JL, KaHvas PW. Cocaine sensitization and craving: differing roles for dopamine and glutamate in the nucleus accumbens [J]. *Neurochem*, 2004,20:43-54

- [22] Guitart X, Thompson MA, Nestler, et al. response element-binding protein (CREB)phosphorylation by acute and chronic morphine in the rat locus coeruleus[J]. *Neurochem*, 2006,58:1168-1171
- [23] Carlezon WA Jr, Thome J, Olson VG, et al. Regulation of cocaine reward by CREB[J]. *Science*, 2002, 282:2272-2275.
- [24] Kelz MB, Nestler EJ, DeltaFos8:a molecular switch underlying long-term neural plasticity [J]. *Curr Opin Neuron*, 2000,13:715-720
- [25] Grimm JW, LU L, Hayashi T, et al. Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine: implications for incubation of cocaine craving[J]. *Neurosci*, 2003,23:742-747
- [26] Vorel SR, Liu X, Hayes RJ, et al. Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation[J]. *Science*, 2001,292:1175-1178
- [27] Xiong W, Yang Y, Cao J, et al. The stress experience dependent long-term depression disassociated with stress effect on spatial memory task[J]. *Neurosci Res*, 2003,4:415-421
- [28] Miller CA, Campbell SL, Sweatt JD. DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2008,89(4):599-603
- [29] Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Hum Mol Genet*, 2006,15(21): 3132-3145
- [30] Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A, et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005,5,134B(1): 60-66

(上接第 140 页)

- [7] Bader K, Schafer V, Schenkel M, Nissen L, Schwander J. Adverse childhood experiences associated with sleep in primary insomnia[J]. *Journal of Sleep Research*, 2007, 16(3): 285-296
- [8] Matud, MP. The psychological impact of domestic violence on Spanish women [J]. *Journal of Applied Social Psychology*, 2005, 35: 2310-2322
- [9] McCullough ME, Orsulak P, Brandon A, Akers L. Rumination, Fear, and Cortisol: An In Vivo Study of Interpersonal Transgressions[J]. *Health Psychology*, 2007, 26(1): 126-132
- [10] Jennifer P. Friedberg, Sonia Suchday, Danielle V. Shelov. The impact of forgiveness on cardiovascular reactivity and recovery [J]. *International Journal of Psychophysiology*, 2007, 65: 87-94
- [11] Mullet E, Neto F., & Rivie're S. Personality and its effects on resentment, revenge, forgiveness, and self-forgiveness [J]. In E. L. Worthington(Ed.), *Handbook of forgiveness*. New York: Routledge, 2005, 159-181
- [12] Steven Shepherd, Kathryn Belicki. Trait forgiveness and traitedness within the HEXACO model of personality[J]. *Personality and Individual Differences*, 2008, 45: 389-394
- [13] Michael E. McCullough, Giacomo Bono, and Lindsey M.Root. Rumination, Emotion, and Forgiveness: Three Longitudinal Studies [J]. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2007, 92(3): 490-505
- [14] Dorte Kirkegaard Thomsen, Mimi Yung Mehlsen, Søren Christensen, Robert Zachariae. Rumination-relationship with negative mood and sleep quality [J]. *Personality and Individual Differences*, 2003, 34: 1293-1301
- [15] Fortunato VJ. Harsh J. Stress and sleep quality: The moderating role of negative affectivity [J]. *Personality and Individual Differences*, 2006, 41: 825-836
- [16] Stoia-Caraballo Rebecca, Rye Mark S, Wei Pan, Brown Kirschman Keri J, Lutz-Zois Catherine, Lyons Amy. Negative affect and anger rumination as mediators between forgiveness and sleep quality [J]. *J Behav Med*, 2008, 31: 478-488