

DNA甲基化在有氧运动抗衰老中的作用研究

前言

衰老是人体不可改变的自然生理现象，在人体衰老过程中，易出现神经退行性疾病、心血管疾病以及骨代谢疾病等，严重威胁老年人群身体健康。随着对衰老现象相关研究的加深，人们也关注到表观遗传学的研究，特别是DNA甲基化水平在衰老进程中的变化。众多研究表明，运动特别是有氧运动能有效地起到延缓衰老、预防疾病、维持健康的作用，而且有氧运动还可以改善机体DNA甲基化水平。本文概述了DNA甲基化在衰老和衰老疾病方面的研究，并提出在有氧运动的干预下延缓衰老，为有氧运动抗衰老在DNA甲基化层面提供依据。

关键词

DNA甲基化、有氧运动、衰老

1 引言

近年来，随着科技的发展，与衰老有关的研究也越来越深入。衰老的主要机制，与线粒体DNA损伤理论、自由基理论和表观遗传学密切相关。表观遗传学是指在不改变DNA序列的情况下，改变基因表达的可遗传与可逆的现象。主要包含DNA甲基化、组蛋白修饰和RNA修饰等，DNA甲基化经过调控基因的转录和表达，在衰老及相关疾病中发挥着重要作用，这些机制在衰老发生过程和衰老相关疾病中起到了十分重要的作用，也将成为未来延缓衰老、改善和预防老年性疾病的重要靶点。

2 衰老对DNA甲基化影响的研究进展

2.1 DNA甲基化的研究概况

70年前，在牛胸腺组织DNA中，DNA甲基化修饰第一次被发现。DNA甲基化，是由DNA序列中的胞嘧啶、腺嘌呤的C或N上的H被CH₃所替代，从而形成甲基化修饰。

DNA甲基转移酶作为DNA甲基化的催化剂，将甲基转移到CpG岛二核苷酸序列区域。其中DNMT1、DNMT3A、DNMT3B，在DNA甲基转移酶(DNMTs)中，是真正具有功能性的，并且在反应中相互转化。

在表观遗传学中，DNA甲基化具有重要的作用。具体而言，在对衰老基因的调控表达过程中，DNA甲基化扮演了十分重要的角色，被用来作为生物学标志，来检验衰老。原因是：年龄增加使得DNA甲基化积累突变。

随着年龄的增加，DNA甲基化会不断发生改变，一些转录基因的改变可能与衰老相关疾病有关。目前通过调查较多肿瘤案例发现，基因组的稳定程度下降、染色体畸变概率增大，可能是DNA低甲基化状态所致。但在特定基因组中的超甲基化状态也会提高肿瘤的发病率和易感率。DNA甲基化会调控机体的氧化应激、炎症反应等。这些调控的发生大部分都是在脑区的神经网络中，一旦DNA甲基化水平调控失衡，则会造成患者认知功能障碍。

2.2 衰老过程中 DNA 甲基化水平变化

在衰老的过程中, DNA 甲基化水平随着衰老程度的加深而不断发生改变。如全基因组 5-甲基胞嘧啶, 随着衰老程度的加深其含量逐渐下降。据表观遗传学研究发现, 无论是在全血还是在组织中, 受试者非 CpG 岛的 DNA 甲基化水平随着年龄增长而显著降低^[1]。

2.3 DNA 甲基化对衰老相关疾病的影响

2.3.1 DNA 甲基化对神经退行性疾病的影响

在神经退行性疾病中, 最常见的是帕金森病 (Parkinson's Disease, 以下简称“PD”), 主要症状是静息性震颤、僵直运动反应迟缓。目前, 尚不清楚帕金森病的发病原因与机理, 其与遗传和环境等方面的因素都可能相关。遗传因素与帕金森病存在较大的相关性, 同时, 影响“PD”发病的重要影响因素之一可能是表观遗传学, 其 DNA 甲基化为主要研究方向。

Henderson-Smith^[2]等人首次采用纵向表观基因组范围的甲基化分析, 发现“PD”中的 DNA 甲基化是动态调节的, 随着“PD”疾病的发展程度而不断地发生变化。甲基化失调会导致神经退行性疾病、胚胎死亡。由此可见, DNA 甲基化对维持大脑正常功能运转有一定的积极影响, 并且 DNA 甲基化的失调对认知、精神等也具有一定的影响。通过研究“PD”患者的脑组织 (主要黑质和壳脑组织), 发现“PD”患者是否患病与年龄大小相关。Laddacosta C^[3]等人通过对人体脑部的研究发现, 组织中的甲基化的变异是通过发育形成的, 单个 DNA 甲基化的病变是癌化的标志, 并且已被证明其在 Rett 综合征等神经系统疾病中起重要作用。DNA 甲基化的改变对神经退行性疾病有一定的积极影响。

2.3.2 DNA 甲基化对心血管类疾病的影响

心血管类疾病严重威胁人体健康, 特别是 50 岁以上的人群, 主要表现是高血压、高血脂等, 会导致大脑、心及全身多处器官发生出血或是缺血性病变。随着科技的发展, 近年来, 表观遗传学对心血管病的研究逐渐深入, DNA 甲基化在其研究中最突出。

DNA 甲基化会随着衰老而不断改变, 异常的 DNA 甲基化水平, 会使人类在衰老过程中患心血管疾病的风险增加。Zaina^[4]等人利用全基因组亚硫酸氢盐测序和 DNA 甲基化微阵列分析, 创建了人类 DNA 甲基化的动脉粥样硬化图谱。并且与正常且健康的人类相比较, 发现动脉粥样硬化的人类许多基因组位点都存在显著性的高甲基化症状。血管衰老, 会导致 DNA 甲基化在血管氧化应激中, 产生异常水平。DNA 甲基

化在编码内源性一氧化氮合酶基因的启动子区生理状态下, 处于低水平状态; 但是在病理状态下, 从而抑制一氧化氮产生和抑制一氧化氮合酶的表达。然而, DNA 甲基化在衰老心血管中的作用还需要大量研究。

2.3.3 DNA 甲基化对骨质疏松症的影响

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨吸收减少、骨脆性增加的一种全身性骨代谢疾病, 主要多发于老年群体中。

随着表观遗传学研究的深入, 骨质疏松症也会对其产生影响。Reppe S^[5]等人的研究表明, 通过对绝经期的妇女进行研究, 从 84 列妇女的骨活检中提取了 DNA 和 RNA, 发现她们的骨密度差异显著。并且还发现 SOST 启动子中的骨 DNA 甲基化, 骨 SOST 转录本以及血清硬化素水平与绝经后妇女的骨折风险密切相关。Xu L^[6]等人研究, 从全髌关节置换术后获得的骨髓中分离出人骨髓来源的 MSCs (BMSCs), 通过亚硫酸氢盐测序检查 RUNX2 启动子 CpG 位点的甲基化状态, 发现 BMSCs 中 Runx2 启动子的 CpG 位点是低甲基化, 从而表明: 有关骨代谢的相关基因的调控是通过改变启动子区的甲基化水平来实现的。但由于人体样本相对较难获得, 所以 DNA 甲基化对骨质疏松症的研究较少。

3 有氧运动对 DNA 甲基化影响的研究进展

有氧运动现已成为大众健身的重要手段, 并且作为一种外在的干预手段, 可以预防多种慢性疾病、延缓衰老。根据研究发现, 运动能改善衰老 DNA 甲基化序列的排列顺序, 以此能有效降低 DNA 甲基化的水平、上调基因组的表达, 从而使机体的认知与学习能力得到提高。国内外大量科学研究已经证明, 人体内的某些含氧化合物在代谢的过程中会形成许多活性自由基, 从而可以促进机体的老化^[7]。并有许多实验已经证实, 有氧体育运动能够通过增强机体的抗氧化能力来减缓老化的进程。科学研究已经证实, 有氧运动能够提高身体的生理机能, 而适当的有氧运动则能够改善机体的有氧代谢水平, 从而提高了有氧工作的力量, 在人类抗衰老中起了很关键的影响作用^[9]。

3.1 有氧运动对神经退行性疾病相关 DNA 甲基化的影响

神经退行性疾病是随着年龄的增长而发生的, 同时伴随出现认知、行动等的功能障碍, 这种现象常常出现在老年群体中。

Gomez -Pinilla F^[8]等人研究发现: 运动通过以脑源性神经营养因子 (BDNF) 为中心的机制, 会对大脑可塑性和认知能力产生强大的影响, 一种以提高海马 BDNF mRNA 和蛋

白质水平而著名的运动疗法,对运动诱导的学习和记忆增强有作用。张金梅^[9]等通过对SD大鼠注射D一半乳糖,使其成为衰老老鼠,然后进行有氧运动干预。实验发现:有氧运动能有效抵抗衰老。运动作为主要的外部干预,能够激活机体内机制,诱导代谢过程在运动中逐渐适应。基因选择性表达,是由表观遗传信息所提供,衰老和衰老相关疾病可能与基因表达异常、染色质结构异常等因素有关。

3.2 有氧运动对心血管相关 DNA 甲基化的影响

随着人们生活水平不断提高、生活质量不断提升,老龄化人口也呈现出不断上升的趋势,心血管疾病的发生率和死亡率亦每年都在增加。心血管疾病是衰老死亡的重要因素之一。随着年龄的增长,人体的心血管结构、功能虽然会出现退行性的变化,但是定期的运动可调节身体各项机能的平衡、改善心血管形态和功能、防止动脉硬化、减少血管内皮功能障碍的发生,使心血管疾病在人类衰老过程中的发生率降低。

有规律的有氧运动对促进身体健康有非常重要的作用,可以增强机体的血管功能,对降低心血管风险有很好的效果。徐召霞^[10]等人通过创建高血压大鼠模型,通过对大鼠实行为期12周的跑台有氧运动,最终得出高血压大鼠肠系膜对血管收缩因子NE、Ang II的表达在有氧运动中有明显的下降;有氧运动还下调了ACE-ATIR收缩轴的功能,从而使高血压RAS系统功能得到很好的改善。

3.3 有氧运动对骨骼肌 DNA 甲基化的影响

有氧锻炼已被证明可以使人类机体形成各种适宜变化,如骨骼肌细胞线粒体合成增多、肌纤维类型出现变化、能源物质代谢增强等。这些适应性改变主要与代谢相关基因表达有关,而就目前研究来看,运动对代谢相关基因的调控表达主要与表观遗传学修饰有关。在经过耐力训练的人类和小鼠的骨骼肌中,均能发现DNA甲基化模式的特异性改变。

有氧运动作为一种外在的干预措施,与机体基因组甲基化水平的改变有很大的联系。有氧训练可以提高骨骼肌细胞基因组DNA甲基化水平^[11]。最新研究表明,一次剧烈运动就可改变DNA甲基化的修饰。长期有氧训练会降低编码运动有关转录因子UNX1和肌肉强化作用因子2A的甲基化水平^[12]。此外,一些调控骨骼肌代谢相关基因,在启动子区的甲基化水平都明显下降,从而增强基因表达。综上所述,骨代谢DNA甲基化水平的改变,在有氧运动的影响下发生。

4 小结

大量研究表明,衰老导致机体DNA甲基化水平的改变,从而造成许多机体的不良反应。但通过一定有氧运动的外在干预,可以使衰老所导致的机体DNA甲基化发生可逆性的改变,以起到延缓机体衰老的作用。同时,也为有氧运动提供新的理论依据,促进身体机能改善和延缓衰老。

文/汪亮(福建师范大学,福建福州 340000)

作者简介:汪亮,女,浙江省嘉兴人,福建师范大学在读硕士研究生,研究方向:运动人体科学。

参考文献:

- [1] 王琴. DNA 甲基化的研究进展 [J]. 西南民族大学学报 (自然科学版), 2021, 47 (3): 279-287.
- [2] Matsumoto L, Takuma H, Tamaoka A, et al. CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. PLoS One, 2010, 5(11): e15522.
- [3] Liu XL, Zhang P F, Ding S F, et al. Local gene silencing of monocyte chemoattractant protein-1 prevents vulnerable plaque disruption in apolipoprotein E-knockout mice. [J]. PLoSone, 2012, 7(3): e33497.
- [4] Toghiani BJ, Saratzis A, Harrison SC, et al. The potential role of DNA methylation in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. Atherosclerosis. 2015 Jul;241(1):121-9.
- [5] Xu L, Liu Y, Sun Y, et al. Tissue source determines the differentiation potentials of mesenchymal stem cells: a comparative study of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 275.

(下转 136 页)