

·综述·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2016.03.015

表观遗传 DNA 甲基化与糖尿病研究进展

刘艳芬¹, 陆南佳¹, 段东辉¹, 段世伟¹, 韩丽媛^{1*}, 麦一峰^{2*}

(1. 宁波大学 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 中国浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学 医学院附属医院, 中国浙江 宁波 315000)

摘要: 糖尿病是受遗传和环境共同调控的一种代谢性疾病, 发病率高且难以治愈。表观遗传 DNA 甲基化与糖尿病进程密切相关, 是联通环境因素与基因因素的桥梁, DNA 甲基化通过其对基因表达的调节作用影响疾病的发生与发展。肠道微生物菌群是糖尿病研究的新兴热点方向, 能够提供甲基供体等有利于甲基化的便利条件。与肠道微生物菌群及其他相关代谢通路有关的 DNA 甲基化与糖尿病存在着密切的关系, 其为解释糖尿病的致病机理及寻找有效干预糖尿病的手段提供了新的研究线索和思路。

关键词: 糖尿病; 表观遗传; DNA 甲基化; 代谢通路; 肠道微生物菌群

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2016)03-0271-07

Association of Epigenetic DNA Methylation with Diabetes

LIU Yan-fen¹, LU Nan-jia¹, DUAN Dong-hui¹, DUAN Shi-wei¹, HAN Li-yuan^{1*},
MAI Yi-feng^{2*}

(1. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology Technological Research, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang, China; 2. Ningbo Medical College Hospital, Ningbo University, Ningbo 315000, Zhejiang, China)

Abstract: Diabetes is a metabolic disease regulated by genetic and environment. It is difficult to cure and has a high incidence. The process of diabetes is closely related to epigenetic DNA methylation which regulates gene expression and is the bridge between environment and genetic factors. Intestinal flora can provide methyl donors, which contribute to methylation, and have become an emerging focus in diabetes research. DNA methylation relevant to intestinal flora and some metabolic pathways has close relationship with diabetes, and therefore provides a new clue for the pathogenesis and treatment of diabetes.

Key words: diabetes; epigenetic; DNA methylation; metabolic pathway; intestinal flora

(*Life Science Research*, 2016, 20(3): 271~277)

1 糖尿病概述

糖尿病是一种常见的以高血糖为特征的慢性代谢疾病, 近年来该病的发病率、患病率以及死亡率不断增长。国际糖尿病联盟公布的数据(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)显示, 2014 年全球糖尿病患病人数达 3.87 亿, 其中中国高达 9 629 万, 居全球首位。仅 2014 年, 全球因糖尿病死亡的有 490 万人, 糖尿病导致卫

生支出约 6 120 亿美元, 给全球带来沉重的医疗负担。

糖尿病根据发病机理可分为 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、其他特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)以及继发性糖尿病。其中 T1DM 约占 10%, 多发于儿童和青少年^[1], 且在我国发生率逐年递增。T2DM 约占 90%, 主要是由于胰岛素抵抗引起胰岛素敏感性下降

收稿日期: 2015-11-06; 修回日期: 2015-12-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(31100919; 81371469); 浙江自然科学基金杰出青年项目(LR13H020003); 宁波大学王宽城基金

作者简介: 刘艳芬(1989-), 女, 江西上饶人, 硕士研究生, 主要从事表观遗传学研究, E-mail: m15168555812@163.com; * 通讯作者: 韩丽媛(1984-), 女, 山东潍坊人, 博士, 宁波大学讲师, 主要从事糖尿病表观遗传学研究, E-mail: hanliyuan@nbn.edu.cn; 麦一峰(1963-), 男, 浙江宁波人, 宁波大学附属医院主任医师, 主要从事糖尿病表观遗传学研究, E-mail: nbmyf@msn.com。

和 β 细胞缺陷而造成的葡萄糖代谢紊乱的慢性代谢性疾病。T2DM患者根据体重可以分为肥胖型和非肥胖型,肥胖型多达T2DM人总数量的85%^[2]。GDM是妊娠期最常见的并发症之一,指妊娠前糖代谢正常或有潜在糖耐量减退,妊娠期才出现的糖尿病。GDM的发生率在1%~14%之间,且每年都呈上升趋势,GDM的发生严重威胁着孕妇及胎儿的健康^[3]。虽然GDM患者糖代谢多数在产后能恢复正常,但患者未来患T2DM的机率增加,并且其子代患代谢性疾病的风险也会增加^[4]。

2 DNA 甲基化

DNA甲基化是表观遗传调控的重要组成部分,是造成基因沉默的重要因素之一。在哺乳动物中DNA甲基化指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下以S-腺苷甲硫氨酸为供体将甲基连到CpG岛胞嘧啶的5位碳原子上的过程,密集的CpG岛甲基化和基因启动子上的特有系列通过招募转录抑制因子介导下游基因的转录沉默。哺乳动物中,调控DNA甲基化的酶主要有DNMT、DNMT3a、DNMT3b三种^[5]。DNA甲基化异常修饰除了直接沉默基因表达,还能够通过调控微小RNA间接影响机体的许多重要的生理病理过程^[5,6]。

3 糖尿病与DNA甲基化

糖尿病主要是由遗传因素和环境因素相互作

用引起的^[7-10]。表观遗传是联系基因和环境的一个分子桥梁^[8],近年来研究表明表观遗传修饰中的DNA甲基化与糖尿病病程密切相关。与稳定的基因序列相比,表观遗传是一个动态可逆的过程,因此探究表观遗传学在糖尿病发生发展中的过程,并通过药物进行干预是治疗糖尿病的一个重要突破口。

DNA甲基化与糖尿病的相关性主要体现在总体和特定两个方面,一方面是糖尿病病程中全基因组水平上DNA甲基化的改变。研究发现,在糖尿病患者的红细胞中,作为甲基供体的S-腺苷甲硫氨酸能够减少DNA总体甲基化水平^[11]。在对人胰岛素细胞进行全基因组DNA甲基化检测中发现,有254个基因的276个CpG位点甲基化与糖尿病有关^[12]。还有研究对25例T1DM患者的血液进行了分析,发现其DNA总体甲基化水平较正常人低^[13]。除了DNA总体甲基化水平的改变,另一方面,对具有已知功能的特定糖尿病相关基因展开的差异甲基化检测结果显示,糖尿病与某些特定基因甲基化关系密切。

以往对糖尿病相关基因DNA甲基化的研究主要侧重于描述饮食^[14]、年龄^[15]、运动^[16]等环境因素和T2DM之间的联系。而本文侧重于从内部因素着手,重点描述肠道微生物菌群以及其他相关代谢通路的DNA甲基化与多种类型糖尿病的相关性(表1)与研究进展,并总结了肠道菌群相关DNA甲基化与糖尿病研究的最新进展及研究方向,以

表1 糖尿病相关基因DNA甲基化的研究
Table 1 Researches of DNA methylation of diabetes-related genes

Genes	Changes of DNA methylation(+/-)	Related pathways	Gene expression
T2DM genes	<i>Hnf4a</i> (+)	Lipid metabolism	Downregulation
	<i>Gck</i> (+)	Glucose metabolism	Downregulation
	<i>LEP</i> (-)	Lipid metabolism	No change
	<i>TNF</i> (-)	Lipid metabolism	No change
	<i>MtTFA</i> (+)	Other pathways	Downregulation
	<i>THADA</i> (+)	Other pathways	Downregulation
	<i>SIRT1</i> (+)	Lipid metabolism	Downregulation
	<i>DLK1</i> (-)	Lipid metabolism	Upregulation
	<i>SMARCA5</i> (+)	Glucose metabolism	Downregulation
	T1DM genes	<i>IL2RA</i> (+)	Inflammatory response
<i>Ins2</i> (+)		Insulin resistance	No change
<i>FOXP3</i> (+)		Inflammatory response	Downregulation
<i>IGFBP-1</i> (-)		Other pathways	Upregulation
GDM genes	<i>IGF2</i> (+)	Lipid metabolism	No change
	<i>LPL</i> (+)	Glucose metabolism	Downregulation
	<i>PYGO1</i> (+)	Inflammatory response	Downregulation
	<i>CLN8</i> (+)	Inflammatory response	Downregulation

注:“+”表示DNA甲基化水平上升;“-”表示DNA甲基化水平下降。

Notes: “+” represents increased DNA methylation level and “-” represents decreased DNA methylation level.

期为甲基化干预糖尿病的治疗思路提供线索。

4 肠道微生物菌群及其他代谢通路的DNA甲基化与糖尿病相关研究

4.1 肠道微生物菌群相关基因甲基化与糖尿病相关研究

在人体消化道内寄居着种类繁多的微生物,它们被统称为肠道菌群。肠道菌群主要集中在人肠上皮细胞表面的粘液层中,与人的健康密不可分。成人肠道内菌群组成结构较为稳定,总体可划分为益生菌、条件致病菌与致病菌,主要包含的种类有拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门及其他细菌。肠道微生物菌群平衡与炎症反应及多种代谢疾病(尤其是糖尿病)密切相关,肠道菌群组成的变化会影响能量的吸收,引起体重增加,进而造成胰岛素抵抗:一方面以厚壁菌门为代表的肠道细菌能够分解碳水化合物影响能量平衡,促进脂肪存储,引起肥胖以及胰岛素抵抗;另一方面,高脂饮食能引起肠道菌群结构的改变,造成代谢性内毒素血症,进而引起炎症反应,导致肥胖以及胰岛素抵抗^[17]。最近的研究发现肠道微生物菌群是影响表观调控的一个重要因素^[18-30],而表观调控与糖尿病病程密切相关,因此表观遗传调控可能是肠道微生物菌群影响糖尿病进程的另一重要机制。

4.1.1 肠道微生物菌群与甲基化过程的关系

甲基化发生过程中的两个关键因素是甲基化转移酶的催化和甲基供体的参与。研究发现肠道微生物菌群能够产生叶酸和多种维生素^[18, 19]。在甲基化过程中,叶酸和维生素 B 能作为甲基供体和辅酶因子发挥作用,这两种物质是哺乳动物自身不能合成的,其主要来源是外源性的食物补充和肠道微生物菌群产生。此外,肠道中的厚壁菌门微生物增加会使丁酸盐和乙酸盐的产生增加^[20],而丁酸盐的一个重要作用是调控表观遗传,既能作为一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂增强甲基化又能催化 CpG 位点的甲基化^[21]。以上信息提示我们肠道微生物菌群很有可能与 DNA 甲基化调控之间有密切联系。

4.1.2 肠道微生物菌群与特定基因甲基化的关系

2014 年,研究者根据肠道中微生物菌群组成的差异,筛选出一组拟杆菌和变形菌含量较为丰富的孕妇和一组厚壁菌含量较为丰富的孕妇。两组样本的分析结果表明,在肠道菌群厚壁菌含量

丰富的孕妇血样中,有 568 个基因启动子出现高甲基化以及 245 个基因启动子低甲基化,经验证,这些异常甲基化的基因多与脂质代谢、炎症以及肥胖密切相关^[22]。

硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 5(stearoyl-coenzyme A desaturase 5, SCD5) 的作用是催化饱和脂肪酸生成单一不饱和脂肪酸。研究发现,在富含厚壁菌的孕妇血样中 SCD5 启动子出现高度甲基化,而饱和脂肪酸是导致糖尿病的重要危险因素^[22]。这表明厚壁菌造成 SCD5 基因启动子的高度甲基化,继而使 SCD5 的表达受到抑制,SCD5 的表达减少会导致饱和脂肪酸的积累,从而增加糖尿病的发生风险。

游离脂肪酸受体(free fatty acid receptor, FFAR)与糖尿病密切相关,研究发现,小鼠和人类胰岛细胞表面的 FFAR2 和 FFAR3 通过和 G 蛋白偶联能够抑制胰岛素的分泌^[23]。Remely 等^[24]检测了 24 例 T2DM 患者和 14 例健康对照组人群,发现在 T2DM 患者血样中 FFAR3 基因启动子低甲基化。与此同时,长散布核原件反转座子 (*long interspersed nuclear element-1, LINE-1*) 基因出现高甲基化,而 LINE-1 基因是衡量总体 DNA 甲基化水平的标志。这些变化会导致肠道菌群失调,产生内毒素血症,进而增加患 T2DM 的风险。

Huang 等^[25]对 20 只 T2DM 模型小鼠和 10 只健康小鼠同时进行生活方式干预以改变正常肠道菌群环境,研究结果显示两组小鼠空腹血糖都升高,而采取措施调整生活方式后两组小鼠血糖值降低。该研究表明,良好的生活习惯可以使肠道产生的益生菌逆向修饰短链脂肪酸相关基因 SCFA 的甲基化,进一步达到调节肠道菌群的作用,对 T2DM 的治疗有一定帮助^[26]。

综上所述,肠道菌群很有可能通过表观遗传学的方式干预了某些特定基因的甲基化,从而造成其表达量的改变,进而引发或加剧糖尿病。这些基因甲基化的改变大部分能够在血液中检测到,这为肠道菌群与糖尿病发生相关性的研究提供了便利。

4.1.3 影响肠道菌群平衡的营养因素与 DNA 甲基化的关系

营养是影响肠道菌群平衡的因素之一,肠道菌群生长和繁殖所需要的营养需由人体提供。而营养因素同时又是糖尿病的另一诱因。人体内物质的分解代谢是产能的过程,合成代谢是耗能的

过程。机体在正常情况下产能与耗能保持相对平衡, 饮食过多、能量过剩容易引起肥胖, 进一步造成 T2DM。Gillberg 等^[27]选择 19 例营养不良、出生时体重较低胎儿和 26 例正常出生胎儿两组样本, 进行 5 d 高脂肪饮食后发现, 营养不良且低出生体重胎儿组的高脂肪饮食会使过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha*, *PPARGC1A*) 基因甲基化增加, 而 *PPARGC1A* 作为一种重要的多转录调控因子, 其能够调节氧化磷酸化相关基因的表达, 影响 ATP 产生, 诱发胰岛素抵抗从而增加患 T2DM 的风险。Yang 等^[28]通过对 55 例非糖尿病患者和 9 例糖尿病患者进行对比研究发现, 胰腺十二指肠同源异型盒 (*pancreatic and duodenal homeobox 1*, *PDX1*) 基因甲基化增加会抑制胰岛 β 细胞表达, 增加 T2DM 患病风险。Chen 等^[29]在 2002~2003 年随访了 247 名糖尿病前期患者及发病患者, 发现谷胱甘肽转移酶 (*glutathione S-transferase omega 1*, *GSTO1*) 基因甲基化增加会使体内神元素增多, 增加 T2DM 患病风险。

妊娠期体内营养不良与 GDM 的发病密切相关, Steegers-Theunissen 等^[30]检测 86 例孕期服用叶酸和 34 例孕期末服用叶酸的孕妇的胰岛素生长因子 2 (*insulin-like growth factor 2*, *IGF2*) 基因甲基化水平发现, 孕期末服用叶酸患者的 *IGF2* 基因甲基化增加, 从而增加 GDM 的患病风险。

综上所述, 营养因素能影响肠道菌群的平衡, 而肠道菌群的平衡与多种糖尿病相关基因的甲基化密切相关, 这为我们更好地了解糖尿病致病因素及其干预手段提供了有力的线索。

4.2 代谢通路相关基因甲基化与糖尿病研究

4.2.1 糖代谢

糖代谢紊乱是导致糖尿病的主要因素之一, 与 T2DM 发病密切相关的糖代谢紊乱基因有亚家族 a、成员 5 (*SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 5*, *SMARCA5*)、葡萄糖激酶 (*glucokinase*, *GCK*) 基因等。Silva 等^[31]选择 50 例患者和 50 例健康人群进行对比研究发现, *SMARCA5* 异常甲基化会使机体免疫功能下降, 导致糖代谢紊乱, 增加 T2DM 的易感性。Jiang 等^[32]将 6 只糖尿病模型小鼠和 6 只健康正常小鼠分为两组进行研究发现, *GCK* 异常甲基化会引起糖代谢紊乱并诱发 T2DM。

4.2.2 脂代谢

脂代谢紊乱与糖尿病发展密切相关。脂代谢紊乱主要表现为甘油三酯升高、低密度脂蛋白升高和高密度脂蛋白降低, 这些指标的异常会进一步导致糖尿病的发生。哺乳动物同源基因沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (*silent information regulator factor 2 related enzyme 1*, *SIRT1*) 是肥胖脂肪代谢调节器, 通过抑制脂肪形成控制肥胖, Mariani 等^[33]选择 72 例肥胖患者和 30 例正常人群进行对照研究发现, *SIRT1* 异常甲基化会下调其在肝脏和皮下脂肪组织中的表达, 使脂肪发生代谢障碍, 导致脂代谢紊乱, 从而引起 T2DM。

Gagne 等^[34]研究证明跨膜蛋白 delta-like homolog 1 (*DLK1*) 的编码基因异常甲基化会抑制该基因表达, 进而导致葡萄糖耐量降低, 增加 T2DM 的易感性。而 Charalambous 等^[35]通过研究发现, *DLK1* 发生低甲基化时会使基因过度表达并引起脂肪存储减少, 逆转脂代谢紊乱。Sandovici 等^[36]研究发现大鼠胰腺细胞中肝细胞核因子 (*hepatocyte nuclear factor 4, alpha*, *Hnf4a*) 基因增强子区域发生异常的 DNA 甲基化修饰, 会引起脂代谢紊乱而导致 T2DM。在以节食减肥成功的女性患者为对象的研究中发现, 她们的脂肪组织中的瘦素 (*Lepin*, *LEP*) 基因和肿瘤坏死因子 (*tumor necrosis factor*, *TNF*) 基因启动子发生了明显的 DNA 甲基化, 并且逆向修饰调节脂代谢紊乱^[37]。

脂代谢相关基因鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α 亚基 (*guanine nucleotide-binding protein Gs subunit alpha gene*, *GNAS*) 基因的甲基化增加会破坏在能量代谢和肥胖发展中扮演重要角色的基因编码蛋白 G 蛋白 α 亚基 (the G-protein alpha subunit, *GS α*) 的功能^[38], 导致脂代谢紊乱, 与 GDM 的发展密切相关^[39]。胎盘脂蛋白脂肪酶 (*placental lipoprotein lipase*, *LPL*) 对胎盘脂质传输至关重要, *LPL* 基因甲基化增加会改变孕妇的脂代谢状态, 导致妊娠期血糖升高并对子代产生影响^[40]。

4.2.3 胰岛素抵抗相关基因甲基化与糖尿病研究

West 等^[41]选择 11 例 GDM 患者和 10 例健康人进行研究发现, *PYGO1* (*pygopus homolog 1*) 基因和蜡质脂褐色沉积神经 8 (*ceroid-lipofuscinosis, neuronal 8*, *CLN8*) 基因在 GDM 中表现为高甲基化, 而它们的高甲基化会增加炎症敏感性, 并且显著升高子代血管黏液分子 (*VCAM-10*) 水平, 与 GDM 的发展密切相关。

Husseiny 等^[42]研究发现,胰岛素基因(*insulin-2 gene, Ins-2*)可以促进胰岛素细胞产生从而起到调节血糖的作用,而 *Ins-2* 甲基化增加会抑制胰岛素细胞的产生,进而发生胰岛素抵抗,影响 T1DM。胰岛素生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein 1, IGFBP-1) 主要由肝脏产生,可调节胰岛素活性,Gu 等^[43]研究发现,当 *IGFBP-1* 基因甲基化降低时,会导致胰岛素分泌不足,与 T1DM 的发展密切相关。

除糖代谢、脂代谢和胰岛素抵抗等主要通路外,还有其他一些未明确的通路,这些通路相关基因甲基化也会影响糖尿病的发生发展,如线粒体转录因子 (mitochondrial transcription factor, mt-TFA) 编码基因^[44]、甲状腺腺瘤相关基因(*thyroid adenoma associated, THADA*)等^[45]。

5 与糖尿病相关的肠道菌群 DNA 甲基化最新进展与研究方向

随着甲基化分析技术的逐步提高,对甲基化与糖尿病的关系研究取得了更为全面、细致的进展,并且逐渐聚焦在对人的研究上,使研究的应用价值大大提高。在不同病因造成的糖尿病的不同阶段,甲基化呈一种动态的变化,起不同的作用,这使以甲基化为基础的糖尿病临床标记物研究具有更细致准确的证据。近年来发现,糖尿病相关甲基化的改变不仅出现在特定组织或细胞中,在血液中,某些基因的甲基化改变与肝脏、骨骼肌、脂肪组织等组织中的甲基化变化具有一致性,这些组织与糖尿病进程密切相关^[46-49],包括 *CENTD*、*FTO*、*KCNJ11*、*TCF7L2* 和 *WFS1*。大部分肠道菌群变化造成的 DNA 甲基化的改变在血液中也能够被检测到,通过长期的研究随访发现, DNA 的异常甲基化早于血糖含量的异常^[49],因此,相关的 DNA 的异常甲基化可能是一个非常重要的疾病预测性指标,而不仅仅是一种诊断学依据。

DNA 甲基化不只发生在真核生物中,细菌基因组的 5'-GATC-3' 基序也会发生腺嘌呤的甲基化,这一过程由细菌 DNA 腺嘌呤甲基转移酶催化,肠道微生物基因组的甲基化往往与微生物活力和致病性相关,而现有的研究对肠道微生物基因组的 DNA 甲基化与疾病的相关性还不明确,这也是未来研究糖尿病与肠道微生物的一个重要方向。

除了 DNA 的甲基化之外,组蛋白甲基化也是表观遗传调控的重要方面。2015 年的一项研究

表明,T2DM 模型小鼠肝脏组织中,组蛋白 H3K4 发生单甲基化, H3K9 发生二甲甲基化,同时伴有组蛋白乙酰化的发生^[50]。组蛋白甲基化与乙酰化能通过改变染色体结构以及与转录调控因子的结合程度调控基因表达,肠道菌群能否影响组蛋白甲基化也是未来甲基化与糖尿病研究的一个重要方向。

某些肠道微生物的表达占优势时与糖尿病发生有重要关系^[51],这是之前研究取得的成果。除此之外,在整个糖尿病发生发展过程中,肠道菌群的动态变化及其与表观遗传甲基化之间相互作用的时序性,也是未来研究的重要方向。

6 总结

随着表观遗传学的研究不断发展,糖尿病与 DNA 甲基化之间的联系不断被揭示,以往的相关综述主要侧重于外在环境因素相关基因的 DNA 甲基化研究,而本文主要以肠道菌群及相关代谢通路为出发点,探讨相关基因 DNA 甲基化与糖尿病的研究进展。目前,在 T1DM、T2DM 以及 GDM 患者中均发现了某些基因的异常甲基化,这些基因或在维持肠道菌群平衡中发挥作用,或是糖代谢、脂代谢、胰岛素抵抗以及炎症反应调控过程中的重要环节。这提示我们肠道菌群以及相关代谢通路可能通过影响 DNA 甲基化进一步影响糖尿病进程。虽然甲基化与糖尿病的研究已经取得了巨大的进展,但是还有很多方面未曾了解,比如甲基化发生的时间和机制、甲基化在糖尿病发病过程中的重要程度、组蛋白甲基化发生的普遍性和机制等。为了更好地将以甲基化为基础的治疗加以应用,将研究重点从细胞系以及动物实验转移到对人的研究中,根据甲基化设计相关药物进行糖尿病治疗是研究的终极目标。

综上所述,甲基化研究在糖尿病临床应用中有重要作用,一方面某些特定基因的甲基化水平可以作为糖尿病预测及诊断的特异标志物;另一方面利用表观遗传干预 DNA 甲基化的方法在未来很有希望成为治疗糖尿病的关键,各种甲基转移酶抑制剂、去甲基化转移酶抑制剂以及有相似作用的药物可以通过改变表观遗传的方式影响糖尿病进程,在糖尿病治疗方面有着巨大潜力,是未来糖尿病治疗药物开发的新方向。

参考文献(References):

- [1] PARISH C R, FREEMAN C, ZIOLKOWSKI A F, et al. Unex-

- pected new roles for heparanase in Type 1 diabetes and immune gene regulation[J]. *Matrix Biology*, 2013, 32(5): 228–233.
- [2] MAIER S, OLEK A. Diabetes: a candidate disease for efficient DNA methylation profiling[J]. *Journal of Nutrition*, 2002, 132(8): 2440s–2443s.
 - [3] 王春风, 王冬梅. 妊娠期糖尿病患者治疗新进展[J]. *国际妇产科学杂志*(WANG Chun-feng, WANG Dong-mei. New advances in treatment of gestational diabetes mellitus[J]. *Journal of International Obstetrics and Gynecology*), 2012, 39(6): 589–619.
 - [4] QUILTER C R, COOPER W N, CLIFFE K M, *et al.* Impact on offspring methylation patterns of maternal gestational diabetes mellitus and intrauterine growth restraint suggest common genes and pathways linked to subsequent type 2 diabetes risk[J]. *The FASEB Journal*, 2014, 28(11): 4868–4879.
 - [5] SUN X, HE Y, HUANG C, *et al.* The epigenetic feedback loop between DNA methylation and microRNAs in fibrotic disease with an emphasis on DNA methyltransferases[J]. *Cellular Signaling*, 2013, 25(9): 1870–1876.
 - [6] WU Q, YANG Z P, XIA L, *et al.* Methylation of miR-129-5p CpG island modulates multi-drug resistance in gastric cancer by targeting ABC transporters[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11552–11563.
 - [7] DEMELLO V D, PULKKINEN L, LALL M, *et al.* DNA methylation in obesity and type 2 diabetes[J]. *Annals of Medicine*, 2014, 46(3): 103–113.
 - [8] DRONG A W, LINDGREN C M, MCCARTHY M I. The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity[J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2012, 92(6): 707–715.
 - [9] MUREA M, MA L J, FREEDMAN B I. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications[J]. *The Review of Diabetic Studies*, 2012, 9(1): 6–22.
 - [10] MACFARLANE A J, STROM A, SCOTT F W. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes[J]. *Mammalian Genome*, 2009, 20(9–10): 624–632.
 - [11] POIRIER L A, BROWN A T, FINK L M, *et al.* Blood S-adenosylmethionine concentrations and lymphocyte methylenetetrahydrofolate reductase activity in diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2001, 50(9): 1014–1018.
 - [12] VOLKMAR M, DEDEURWAERDER S, CUNHA D A, *et al.* DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients[J]. *The EMBO Journal*, 2012, 31(6): 1405–1426.
 - [13] ARROYO-JOUSSE V, GARCIA-DIAZ D F, PEREZ-BRAVO F. Global DNA methylation and homocysteine levels are lower in type 1 diabetes patients[J]. *Revista Medica De Chile*, 2015, 143(5): 562–568.
 - [14] JEPPESEN C, BJERREGAARD P, JORGENSEN M E. Dietary patterns in Greenland and their relationship with type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance[J]. *Public Health Nutrition*, 2014, 17(2): 462–470.
 - [15] RONN T, POULSEN P, HANSSON O, *et al.* Age influences DNA methylation and gene expression of COX7A1 in human skeletal muscle[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(7): 1159–1168.
 - [16] NITERT M D, DAYEH T, VOLKOV P, *et al.* Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(12): 3322–3332.
 - [17] CANI P D, NEYRINCK A M, TUOHY K M, *et al.* Changes in gut microflora are responsible for high-fat diet-induced diabetes through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. *Diabetes*, 2007, 56: S68–S68.
 - [18] MISCHKE M, PLOSCH T. More than just a gut instinct—the potential interplay between a baby's nutrition, its gut microbiome, and the epigenome[J]. *American Journal of Physiology—Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2013, 304(12): R1065–R1069.
 - [19] KAU A L, AHM P P, GRIFFIN N W, *et al.* Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 327–336.
 - [20] LARSEN N, VOGENSEN F K, VAN DEN BERG F W J, *et al.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adult[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9085.
 - [21] DURANTON B, KEITH G, GOSS F, *et al.* Concomitant changes in polyamine pools and DNA methylation during growth inhibition of human colonic cancer cells[J]. *Experimental Cell Research*, 1998, 243(2): 319–325.
 - [22] KUMAR H, LUND R, LAIHO A, *et al.* Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis[J]. *mBio*, 2014, 5(6): e02113–14.
 - [23] TANG C, AHMED K, GILLE A, *et al.* Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes[J]. *Nature Medicine*, 2015, 21(2): 173–177.
 - [24] REMELY M, AUMUELLER E, MEROLD C, *et al.* Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity[J]. *Gene*, 2014, 537(1): 85–92.
 - [25] HUANG X F, WENG P, ZHANG H X, *et al.* Remodeling intestinal flora with sleeve gastrectomy in diabetic rats[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2014, 2014: 196312.
 - [26] XU J, ZHAO M, QIAN D W, *et al.* Comparative metabolism of *Radix scutellariae* extract by intestinal bacteria from normal and type 2 diabetic mice *in vitro*[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 153(2): 368–374.
 - [27] GILLBERG L, JACOBSEN S C, RONN T, *et al.* PPARGC1A DNA methylation in subcutaneous adipose tissue in low birth weight subjects—impact of 5 days of high-fat overfeeding[J]. *Metabolism*, 2014, 63(2): 263–271.
 - [28] YANG B T, DAYEH T A, VOLKOV P A, *et al.* Increased DNA methylation and decreased expression of *PDX-1* in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes[J]. *Molecular Endocrinology*, 2012, 26(7): 1203–1212.
 - [29] CHEN J W, WSNG S L, WANG Y H, *et al.* Arsenic methylation, *GSTO1* polymorphisms, and metabolic syndrome in an arseniasis endemic area of southwestern Taiwan [J]. *Chemosphere*, 2012, 88(4): 432–438.
 - [30] STEEGERS-THEUNISSEN R P, OBERMANN-BORST S A, KREMER D, *et al.* Periconceptional maternal folic acid use of 400 µg per day is related to increased methylation of the *IGF2* gene in the very young child[J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7845.
 - [31] SILVA P N, GIGEK C O, LEAL M F, *et al.* Promoter methylation analysis of *SIRT3*, *SMARCA5*, *HTERT* and *CDH1* genes in aging and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2008, 13(2): 173–176.
 - [32] JIANG M H, ZHANG Y H, LIU M, *et al.* Hypermethylation of hepatic glucokinase and L-type pyruvate kinase promoters in high-fat diet-induced obese rats[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(4): 1284–1289.
 - [33] MARIANI S, FIORE D, BASCIANI S, *et al.* Plasma levels of SIRT1 associate with non-alcoholic fatty liver disease in obese patients[J]. *Endocrine*, 2015, 49(3): 711–716.
 - [34] GAGNE A, HOCHMAN A, QURESHI M, *et al.* Analysis of DNA methylation acquisition at the imprinted *Dlk1* locus reveals asymmetry at CpG dyads[J]. *Epigenetics & Chromatin*, 2014, (7): 9.
 - [35] CHARALAMBOUS M, DAROCHA R S T, RADFORD E J, *et al.* DLK1/PREF1 regulates nutrient metabolism and protects from steatosis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2014, 111(45): 16088–16093.
 - [36] SANDOVICI I, SMITH N H, NITERT M D, *et al.* Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter-enhancer interaction at the *Hnf4a* gene in rat pancreatic islets[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2011, 108(13): 5449–5454.
 - [37] CORDERO P, CAMPION J, MILAGRO F I, *et al.* Leptin and TNF-α promoter methylation levels measured by MSP could predict the response to a low-calorie diet[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2011, 67(3): 463–470.

- [38] SIKORA K M, MAGEE D A, BERKOWICZ E W, *et al.* DNA sequence polymorphisms within the bovine guanine nucleotide-binding protein Gs subunit alpha (*Gsa*)-encoding (*GNAS*) genomic imprinting domain are associated with performance traits[J]. *BioMed Central Genetics*, 2011, 12: 4.
- [39] HE J, ZHANG A P, FANG M, *et al.* Methylation levels at *IGF2* and *GNAS* DMRs in infants born to preeclamptic pregnancies[J]. *BioMed Central Genomics*, 2013, 14: 472.
- [40] HOUDE A A, ST-PIERRE J, HIVERT M F, *et al.* Placental lipoprotein lipase DNA methylation levels are associated with gestational diabetes mellitus and maternal and cord blood lipid profiles[J]. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2014, 5(2): 132–141.
- [41] WEST N A, KECHRIS K, DABELEA D. Exposure to maternal diabetes in utero and DNA methylation patterns in the offspring[J]. *Immunometabolism*, 2013, 1: 1–9.
- [42] HUSSEINY M I, KURODA A, KAYE A N, *et al.* Development of a quantitative methylation-specific polymerase chain reaction method for monitoring beta cell death in type 1 diabetes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47942.
- [43] GU T, FALHAMMAR H, GU H F, *et al.* Epigenetic analyses of the insulin-like growth factor binding protein 1 gene in type 1 diabetes and diabetic nephropathy[J]. *Clinical Epigenetics*, 2014, 6: 10.
- [44] SWITZENY O J, MULLNER E, WAGNER K H, *et al.* Vitamin and antioxidant rich diet increases *MLH1* promoter DNA methylation in DMT2 subjects[J]. *Clinical Epigenetics*, 2012, 4: 19.
- [45] CRAWFORD R W, KEESTRA A M, WINTER S E, *et al.* Very long O-antigen chains enhance fitness during *Salmonella*-induced colitis by increasing bile resistance[J]. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(9): e1002918.
- [46] CANIVELL S, RUANO E G, SISO A A, *et al.* Differential methylation of *TCF7L2* promoter in peripheral blood DNA in newly diagnosed, drug-naïve patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99310.
- [47] DELROSARIO M C, OSSOWSKI V, KNOWLER W C, *et al.* Potential epigenetic dysregulation of genes associated with *MODY* and type 2 diabetes in humans exposed to a diabetic intrauterine environment: an analysis of genome-wide DNA methylation[J]. *Metabolism*, 2014, 63(5): 654–660.
- [48] TOPEROFF G, ARAN D, KARK J D, *et al.* Genome-wide survey reveals predisposing diabetes type 2-related DNA methylation variations in human peripheral blood[J]. *Human Molecular Genetics*, 2012, 21(2): 371–383.
- [49] RONN T, LING C. DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(3): 451–460.
- [50] TU P P, LI X D, MA B C, *et al.* Liver histone H3 methylation and acetylation may associate with type 2 diabetes development[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2015, 71(1): 89–98.
- [51] 韦婷, 胡芳, 张红琳, 等. 2 型糖尿病 BKS-DB 小鼠的小肠菌群结构差异性分析[J]. 生命科学研究(WEI Ting, HU Fang, ZHANG Hong-lin, *et al.* Analysis of microbial flora from the small bowel of BKS-DB2 mice[J]. *Life Science Research*), 2012, 16(6): 483–488.

(上接第 223 页)

- [14] POUYEZ J, MAYARD A, VANDAMME A M, *et al.* First crystal structure of an endo-inulinase, *INU2*, from *Aspergillus ficuum*: discovery of an extra-pocket in the catalytic domain responsible for its endo-activity[J]. *Biochimie*, 2012, 94(11): 2423–2430.
- [15] ALVARO-BENITO M, SAINZ-POLO M A, GONZALEZ-PEREZ D, *et al.* Structural and kinetic insights reveal that the amino acid pair Gln-228/Asn-254 modulates the transfructosylating specificity of *Schwanniomyces occidentalis* β -fructofuranosidase, an enzyme that produces prebiotics[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(23): 19674–19686.
- [16] ALVARO-BENITO M, POLO A, GONZALEZ B, *et al.* Structural and kinetic analysis of *Schwanniomyces occidentalis* invertase reveals a new oligomerization pattern and the role of its supplementary domain in substrate binding[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(18): 13930–13941.
- [17] SHI A Q, HU H, ZHENG F, *et al.* Biochemical characteristics of an alkaline pectate lyase *PeIA* from *Volvariella volvacea*: roles of the highly conserved N-glycosylation site in its secretion and activity[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99(8): 3447–3458.
- [18] TAUZIN A S, SULZENBACHER G, LAFOND M, *et al.* Functional characterization of a vacuolar invertase from *Solanum lycopersicum*: post-translational regulation by N-glycosylation and a proteinaceous inhibitor[J]. *Biochimie*, 2014, 101: 39–49.
- [19] SAINZ-POLO M A, RAMIREZ-ESCUADERO M, LAFRAYA A, *et al.* Three-dimensional structure of *Saccharomyces* invertase: role of a non-catalytic domain in oligomerization and substrate specificity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(14): 9755–9766.
- [20] ZHANG S F, YANG F, WANG Q, *et al.* High-level secretory expression and characterization of the recombinant *Kluyveromyces marxianus* inulinase[J]. *Process Biochemistry*, 2012, 47(1): 151–155.
- [21] ZOU S P, HUANG S, KALEEM I, *et al.* N-Glycosylation enhances functional and structural stability of recombinant beta-glucuronidase expressed in *Pichia pastoris*[J]. *Journal of Biotechnology*, 2013, 164(1): 75–81.