

部分微量元素对基因组结构稳定性影响

李成龙,刘淑贞,周才琼*

(西南大学食品科学学院,重庆 400716)

摘要:维持基因组结构稳定性是生物生存的基础,微量元素作为人体生长发育所必需的营养成分,其摄入对于维持染色体和DNA结构的稳定具有重要的作用。本文介绍了锌、硒、铜、铁、铬等微量元素对基因组结构稳定性的影响,并就微量元素对基因组结构稳定性的影响机制作了介绍。

关键词:微量元素,基因组结构稳定性,影响机制

Effect of part of the trace elements on genomic stability

LI Cheng-long, LIU Shu-zhen, ZHOU Cai-qiong*

(Food Science College, Southwest University, Chongqing 400716, China)

Abstract: Maintaining genomic stability was the foundation of biological survival. As a kind of essential nutrients for human growth and development, trace elements play an important role in the maintenance of chromosome structure and DNA stability. The impacts of zinc, selenium, copper, iron and chromium on genomic stability were reviewed and the influence mechanism of trace elements on genomic stability were introduced in this article.

Key words: trace elements; genomic stability; influence mechanism

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2015)02-0392-06

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2015.02.077

生物体基因组随时都会受到外界(如紫外线、辐射、化学试剂等)和生命内部(如营养成分的不平衡)带来的威胁,这些威胁会导致DNA的损伤,而这正是癌症、衰老、免疫缺陷以及一些退行性疾病产生的根源。但是长期以来人们对于基因突变以及基因稳定往往只考虑了外界因素,忽视了机体内部营养成分的作用。微量元素作为人体必需营养素,在生命过程中通过与蛋白质和其他有机基团结合,形成了酶、激素、维生素等生物大分子,对人体具有重要的生理生化功能^[1-2]。近年来,由于微量元素缺乏或过量而引起疾病甚至癌症的研究日益增多,微量元素也越来越受到人们的重视。微量元素通过影响各种酶系、自由基水平以及影响DNA结构等对机体产生影响。

1 几种微量元素对基因组结构稳定性的影响

随分子营养学的发展,微量元素对于基因组稳定性的研究越来越清晰,其对基因组结构稳定性的影响环节包括DNA复制、DNA修复和基因表达等过程,用的靶点包括染色体结构与DNA结构。

1.1 锌

锌是维持人体健康与基因组稳定性的一种重要微量元素,在人体内分布广泛,约2700种酶中含有锌^[3]。锌在DNA修复、细胞增殖、分化与凋亡以及保持

DNA或RNA聚合酶活性方面具有重要作用。锌还是—些重要的抗氧化蛋白和DNA修复酶的辅助因子,如铜/锌超氧化物歧化酶、8-羟基鸟嘌呤DNA糖苷酶(OGG1)、脱嘌呤嘧啶核酸内切酶(APE)和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)等^[4]。

正常情况下,锌在体内保持平衡,若锌缺乏可能会引起细胞的凋亡,这在人血管内皮细胞、肝细胞和小鼠睾丸细胞中已经证实。锌缺乏可通过调节p53(一种肿瘤抑制基因)蛋白来影响DNA修复。P53蛋白是一种锌结合蛋白,许多有关细胞健康的信号向p53蛋白发送。如果这个细胞受损,又不能得到修复,则p53蛋白将参与启动过程,导致细胞凋亡。在低水平锌(<4mol/L)的培养基中,p53表达水平明显提高,高水平锌(>4mol/L)下,p53则不能很好地与DNA结合^[5]。

锌对基因组结构稳定性的影响部分是通过离子形式实现的,还有些部分则是由锌指结构实现的。锌指结构由多个半胱氨酸和组氨酸组成,通过锌离子形成四面体结构,锌指蛋白对基因调控起重要作用。锌指蛋白通过与靶分子DNA、RNA、DNA-RNA的序列特异性结合,以及与自身或其他锌指蛋白的结合,在转录和翻译水平上调控基因的表达。不同的锌指结构及其功能见表1。

PARP是DNA的一种修复酶,是细胞凋亡核心成员胱天蛋白酶(caspase)的切割底物,它在DNA损伤修复与细胞凋亡中发挥重要作用。PARP具有两个锌指结构F1和F2,在识别DNA损伤中发挥作用,在碱基切除修复中(BER),PARP结合于DNA单链断裂处,通过其锌指结构及与其他DNA修复因子(如DNA连

收稿日期:2014-05-12

作者简介:李成龙(1990-),男,硕士研究生,研究方向:食品化学与营养学。

*通讯作者:周才琼(1964-),女,博士研究生,教授,研究方向:食品营养化学。

表1 各种锌指结构及其功能^[6-7]Table 1 Structure and function of various zinc finger^[6-7]

锌指类型	功能
Cys ₂ His ₂ (TF III A 锌指)	与核酸结合
Cys ₈ (类固醇-甲状腺素受体)	与DNA结合
Cys ₆ (GAL4 锌指)	与DNA结合
Cys ₃ HisCys ₄ (环状锌指)	蛋白质-蛋白质作用,与核酸结合
Cys ₂ HisCys(逆转录病毒粒子)	与单链核酸结合
Cys ₂ HisCys ₅ (LIM 锌指)	蛋白质-蛋白质作用,与DNA结合
Cys ₄ (GATA-1 锌指)	与DNA结合
Cys ₃ His(Nup475 锌指)	未知
Cys ₄ HisCys ₃ (requiem 锌指)	未知

注: C代表半胱氨酸; H代表组氨酸。

接酶)的协作完成修复。通过对老年人周边血液单核细胞的研究发现,老年人补充锌可增强细胞PARP的活性,有利于维持基因组的稳定性和完整性^[8]。除了p53和PARP以外,锌还通过OGG1和APE等参与到DNA修复过程中。

锌还通过影响DNA聚合酶的活性来影响DNA复制。Michelsen等^[9]在加锌和不加锌的条件下分别检测了大鼠细胞核中DNA聚合酶的活性,发现不加锌组显著低于正常饲喂大鼠。向大鼠饲料中加0.01~0.02mol/L Zn²⁺则可使DNA聚合酶活性部分恢复。锌还可通过影响组蛋白的代谢来影响染色体的结构,研究表明,缺锌成人的精细胞染色质中锌含量降低,从而降低染色质的稳定性。另外,缺锌可使孕鼠中期染色体末端发生缺失、断片及裂隙,使染色质呈相对浓缩型,表明锌可稳定染色质的结构,保护细胞染色质不受其他有害因子的损伤,从而保证基因表达的顺利进行。

第一次研究锌和DNA甲基化的关系是在1985年,实验证实了锌缺乏时对甲基原子团的利用率减少,导致DNA和组蛋白低甲基化^[10]。DNA甲基化中锌的消耗还可使锌依赖酶(如甲基转移酶)的活性降低,从而造成低甲基化,降低DNA的稳定性。

大量的体外实验表明,培养基中锌浓度在4~16μmol/L之间时染色体与DNA的稳定性最好,但对

于人体是否具有同样的效果,仍需充分的实验研究。锌的摄入量,还应考虑到因个体基因型的不同所引起的锌的代谢机制的差异。

1.2 硒

硒在维持细胞活性和机体正常生理功能中发挥重要作用。硒蛋白是硒在机体内存在和发挥生物功能的主要形式,硒以硒代半胱氨酸的形式至少共价结合于25种硒蛋白中^[11],主要包括谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、脱碘酶(ID)、硒磷酸化酶合成酶(SPS2)、硫氧还蛋白还原酶(TR)、硒蛋白P、硒蛋白W等。有许多硒蛋白的确切功能至今未阐明,比较明确的几种硒蛋白如表2所示。

硒和硒蛋白都具有抗氧化作用,可降低活性氧自由基(ROS)的生化效应。多种类型的ROS在机体内形成,可使DNA和其他生物大分子受损。高水平的ROS通过产生各种自由基(如·OH)对DNA造成损害,从而导致癌症产生^[14]。硒蛋白可清除活性氧,如GSH-Px可催化H₂O₂转化成为水,2GSH+H₂O₂→GSSG+H₂O。谷胱甘肽过氧化物酶还可间接作用于应激反应,如磷脂氢谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPx)可通过白细胞介素-1来抑制氧化还原敏感性转录因子NF-κB的激活,并减少白三烯与前列腺素的生物合成,抑制COX-2的表达。

硒对于DNA或染色体损伤的保护作用在体内外实验中均得到证实。无论是在人类乳腺癌MCF-7乳腺癌细胞培养基或小鼠纤维细胞培养基中加入一定量的硒都可保护细胞染色体免受紫外线的损害,降低紫外线引起的基因突变^[15],这种保护作用依赖于BRCA1(BREAST CANCER1),BRCA1是一种重要的抑癌蛋白,它们在细胞周期检测点和DNA修复过程中发挥着重要作用,对于基因组稳定至关重要。

在群体实验中硒对于DNA的保护也是有效的。Clarke等^[16]通过对采集志愿者的白细胞进行单细胞凝胶电泳来研究DNA损伤。此人群中的平均血清硒水平为(97.8±16.6)ng/mL。对于低于平均值的一半群体来说,进一步降低血清硒水平与DNA损伤显著相关,这表示这一半群体的硒摄入量只是处于DNA损伤修复所需量的边际,因此,在此群体中补充硒有

表2 各种硒蛋白及其功能^[12-13]

Table 2 Various selenoproteins and its function

硒蛋白	英文全称	功能
谷胱甘肽过氧化物酶(GPx1、GPx2、GPx3、GPx4)	Gluthathione peroxidase	抗氧化酶,清除过氧化氢、脂及磷脂自由基保护膜结构;保护脂蛋白、DNA等生物大分子,参与炎症调节等
硫氧还蛋白还原酶(TR1、TR2、TR3)	Thioredoxin reductases	还原核苷酸参与DNA合成,再生抗氧化体系;维持细胞内氧化还原状态;在细胞生长和增殖中起关键作用;通过氧化还原修饰作用于转录因子而调节DNA表达等
脱碘酶(ID 1、ID2、ID3)	Iodothyronine deiodinases	催化T4脱碘,合成并调节甲状腺素T3水平等
前列腺上皮硒蛋白	Prostate epithelial selenoprotein	具有与GPx4相似的功能,有防止腺细胞癌变的作用
硒磷脂合成酶(SPS2)	Selenophosphate synthetase	催化硒磷脂化合物合成,提供Sec硒供体,参与硒蛋白合成等
硒蛋白P	Selenoprotein P	含有9个或10个Sec,与内皮细胞结合,有保护内皮细胞抗氧化损伤活性
硒蛋白S	Selenoprotein S	影响炎症反应
精子DNA硒结合蛋白	DNA-bound spermatid selenoprotein	有GPx活性,存在于精子核内,对精子的生成起作用

益于DNA的稳定。

Arai等^[17]通过对小鼠胚胎干细胞补充与人血清硒水平相似浓度的硒发现Aebp2(抑制表观遗传调控因子的复合物的成分)与Pickle2(和神经系统分化有关)基因的甲基化减少。分别喂以小鼠硒不足、适宜及过量的硒发现,过量的硒使肝脏基因组DNA甲基化水平显著降低,而p53基因的甲基化程度显著增加。

目前的研究已证实含低水平硒的人群具有较高的患癌症几率,给癌症患者每天补充200 μg 硒,癌症总死亡率显著降低,肺癌、结肠癌和前列腺癌发病率也显著降低。日常摄入适量的硒对于疾病的预防及基因组稳定性的影响至关重要,但是硒摄入过量反而会增加基因不稳定性,引发疾病,目前硒的DRI为成年人50~70 $\mu\text{g}/\text{d}$,但是有建议硒的摄入量可增加至100~200 $\mu\text{g}/\text{d}$,以预防癌症和DNA损伤,硒的安全摄入量上限为400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

1.3 铜

铜在体内主要以铜蓝蛋白和铜酶的形式存在。铜是一些关键酶的辅助因子,如铜/锌超氧化物歧化酶和血浆铜蓝蛋白、酪氨酸酶、多巴胺单氧酶,大部分酶催化氧化还原反应,铜则在亚铜离子与铜离子之间转换^[18]。

一般来说铜于人体无害,铜在人体细胞和组织中的转运与积累被严格控制,人体时刻维持着体内铜水平的平衡。人体内有一套复杂的转运和调节铜的系统,其中最主要的是靠肠道的吸收和胆道的排泄来维持机体内铜的平衡。

若将细胞和组织置于过量铜环境中可使细胞膜受损和内部酶泄漏,细胞失去完整性从而使细胞死亡。铜在肝脏、大脑及其他一些器官的长期过量积累会导致肝硬化,脑组织和其他一些内部器官的退化,肝脏、神经元及内分泌功能受损将会导致死亡,如人类的Wilson病。高铜环境条件下自由基形成增多,脂质双分子层破坏,蛋白质功能改变,基因表达改变,另外铜过量还可使细胞程序化死亡。在胸腺细胞,鼠的卵巢细胞及其他的一些细胞系中,高含量铜(500 $\mu\text{mol}/\text{L}$)均可以引起细胞凋亡,长时间的很低浓度下(3.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 28d),铜也可引起细胞死亡及鱼鳃的坏死^[19]。然而铜离子不一定就促进细胞的死亡,例如铜离子(100~300 $\mu\text{mol}/\text{L}$)不影响细胞凋亡的基因的表达特性,有时铜的一些螯合物还可阻止由其他因素引起的细胞凋亡^[20]。如最近发现的Cu(II)会阻止由于金属切除及Fe-博莱霉素类似物所引起的细胞死亡。因此对于不同细胞类型及不同环境条件,铜离子可促进也可抑制细胞的死亡。这些铜的潜在效应只有在特殊的环境中才会表现,如对铜具有特异性的外来螯合物进入细胞或组织,又或者是细胞中铜的过度积累。

很多铜的复合物具有抑制自由基引发损害的作用,如铜/锌超氧化物歧化酶在抗氧化机制中至关重要,缺乏此酶的微生物与果蝇更易受到自由基的伤害。血浆铜蓝蛋白是一种含铜糖蛋白,具有抗氧化

性。在血清和其他体液中,血浆铜蓝蛋白可清除许多胞外自由基,包括过氧化物、过氧化氢和最具破坏性的羟基自由基。在鼠伤寒沙门氏菌及其他细胞的实验中,Cu-氟尼酸与水杨酸复合物可抑制由环磷酰胺、硝基喹啉及其他一些物质所引起的基因突变^[21]。在老化皮肤的研究中发现,铜依赖型抗氧化酶表达的降低也会增加基因突变与DNA受损的可能。从这些例子中可以看出,铜似乎对于抑制DNA损伤显得更重要。

很少有证据表明,铜直接参与了DNA的合成与修复,在脊椎动物中铜也未参与调控基因表达。这与酵母截然不同,在酵母细胞中特殊的铜依赖型转录因子不仅调控铜转运基因的表达也影响铁转运基因。在酵母中铜促进抑制氧化应激的酶的表达(包括SOD和金属硫蛋白),抑制使铜转运至细胞中的酶的表达。铜的诱导作用被转录因子Ace和Amt1(存在于两种不同的酵母中)所介导,在这两种转录因子中四个Cu(I)与蛋白质形成硫醇盐集群^[22]。这个区域和附近的锌结合区域绑定到基因启动子的一个DNA序列上。虽然人类对于很多参与酵母中铜与铁转运的蛋白具有同源性,但是没有发现与Mac1或Ace1的同源性物质。

美国国家研究委员会建议成年人铜摄入量为1~3mg/d,这个摄入量对于成年人来说是安全的,不会引起基因组的不稳定,高于3mg的摄入量在短期内可能是无害的,大多人都可排出过量的铜以维持体内平衡,但是为了确定一个安全的摄入上限,以及对于比平常更高的铜摄入量是否引起基因组损害,尤其是在容易积累铜的肝脏和肾脏中,我们还需要更多的研究。

1.4 铁

铁是人体含量最丰富的微量元素^[23]。铁在体内主要以血红素的形式存在,在氧的转运、脱氧核糖核酸的合成、抗氧化及氧化还原反应中都起着关键作用。正常情况下,机体可以进行生理调节保持体内铁的平衡,但当机体的生理功能发生障碍时,会导致体内铁的失衡,产生疾病。对于孕期妇女而言,铁缺乏可能会造成婴儿早产和低出生体重,对于幼儿,铁缺乏可影响髓鞘的形成,导致认知障碍^[24]。

铁是过氧化氢酶的辅助因子,铁的缺乏会使过氧化氢酶活性降低,引起氧化应激。铁缺乏可降低核苷酸还原酶活性,致使DNA合成和细胞增殖受阻^[25]。在特定的DNA修复酶中,铁-硫簇参与DNA损伤的识别。

铁的过多积累会增加患癌的风险,对心血管和神经也有一定损伤。血色沉着病和铁过量有关,由于参与铁在细胞内外的吸收与转运的一个或多个基因的突变造成遗传缺陷,从而引发先天性血色沉着病。该病患者比正常人群多吸收20%的膳食铁,贮存铁是正常人群的20倍。患遗传性血色沉着病的肝脏某些基因比正常的肝组织有更多异常的甲基化。

过量的铁可通过不同的机制使得机体患癌(如皮肤癌、胃肠癌、肝癌等),还能增加胰岛素抵抗的发

生率,甚至诱发II型糖尿病^[26]。考虑到铁过量的危害,铁螯合剂被建议作为治疗剂。通过放血治疗使得铁减少,也被认为是一种降低患癌风险的策略。

铁主要通过芬顿和哈伯-维斯反应来破坏生物分子,致使羟自由基和其他ROS的产生。铁可以引起宽范围的DNA损伤,从碱基的修饰到链的断裂和DNA加合物的形成。如在肝细胞培养中发生的碱基互变异构化,以及老鼠淋巴瘤实验中的遗传改造。铁过载还可引起线粒体DNA的累积损伤,呼吸链的损害及线粒体呼吸功能的紊乱^[27]。

目前铁的膳食推荐摄入量,根据年龄和性别的不同,从7~18mg不等。考虑到铁在氧化代谢、抗氧化防御和DNA修复与合成方面的重要作用,确定一个最佳的摄入量可起到降低患癌的风险、维持基因组稳定的作用。目前的数据显示,这个最佳量可能略高于基于预防贫血而制定的RDA的量,具体量的确定还需要进一步的实验证实。

1.5 铬

铬在自然界中以Cr³⁺~Cr⁶⁺等不同价态存在,其中Cr³⁺是人体必需的微量元素,人体内铬几乎都以Cr³⁺存在,在机体蛋白质、脂类和碳水化合物的正常代谢中具有重要作用,缺铬人群可能会出现禁食性高血糖、葡萄糖耐受量受损,适量补铬可改善葡萄糖耐受量,预防动脉粥样硬化,并增强机体免疫功能^[28]。而Cr⁶⁺能使人体血液中某些蛋白质沉淀,引起贫血、肾炎、神经炎等疾病,长期与Cr⁶⁺接触会引起呼吸道炎症并诱发肺癌或引起侵入性皮肤损害,严重的Cr⁶⁺中毒还会致人死亡^[29]。

Cr³⁺虽对机体正常的生理功能有一定作用,但目前没有明显证据表示Cr³⁺可保护基因组的稳定,相反可能会造成基因组的不稳定。在非细胞体系的研究中发现,Cr³⁺结合于DNA,降低了遗传物质的保真性,增加了DNA聚合酶的持续合成能力,而这可能会致使DNA突变。一系列的非细胞体系的研究表明,Cr³⁺对于遗传毒性包括突变具有一定的促进作用。虽然Cr³⁺可能是最终与DNA反应的物质,但是Cr³⁺很难通过细胞膜,因此在培养细胞中研究Cr³⁺与基因的作用非常困难^[30]。

随着更多具有生物效应的Cr³⁺化合物的发展及其在营养学及药理学广泛地应用,铬的生理毒性作用也需要重新讨论。通过细胞培养实验发现,在一定生理剂量下,吡啶甲酸铬可破坏DNA,引起基因突变和染色体畸变。一项研究有机铬化合物的代谢归宿的实验发现,细胞内高水平Cr³⁺的积累会致使Cr-DNA加合物的形成,并具有潜在的遗传毒性。另外,随着检测技术的发展,发现很多Cr³⁺化合物可在细胞外液氧化,从而增加细胞铬的摄入量和对DNA的损害。动物实验表明,吡啶甲酸铬对小鼠具有致癌作用^[31]。总之大部分Cr³⁺的生物利用形式都具有潜在引起ROS的作用,最终引起基因突变及染色体断裂。

Cr⁶⁺作为一种呼吸道致癌物,很早就被人们所认识。铬诱导癌症发生的机制一直都在研究中,传统的观点认为Cr⁶⁺通过诱导DNA序列的突变,引发癌症,

大量哺乳动物细胞培养实验证明了这个观点^[32]。Cr⁶⁺可破坏染色体的稳定性,使得染色体产生结构与数量的异常。在用Cr⁶⁺处理的细胞中发现,染色体的杂合性消失,结构改变。此外,Cr⁶⁺还可抑制HMLH 1和HMLH 2两个关键错配修复基因的表达,引起DNA修复功能障碍。

流行病学、动物以及细胞培养实验都说明微粒型的铬酸盐具有最强的致癌性。微粒型六价铬酸盐引起染色体不稳定的机制已被阐明。微粒一旦溶解,铬在通道蛋白的帮助下迅速通过细胞膜进入细胞。Cr⁶⁺进入细胞迅速转变为Cr³⁺,和细胞内结构物质形成稳定的复合物并在细胞内积累,造成以DNA加合物为主的病变,使得复制叉停滞,最终双链断裂,细胞丧失修复功能,导致异位和其他的结构畸变,甚至形成异倍体^[33]。

2 微量元素对基因组结构稳定性的影响机制

2.1 锌对基因组结构稳定性的影响机制

锌对于基因组结构稳定性的影响主要是通过作为辅酶因子来实现的,机体中很多与基因稳定相关的酶都含有锌。例如锌是DNA聚合酶和RNA聚合酶的重要辅基,锌缺乏的情况下会对这两种酶的功能产生影响。锌还参与了很多酶的锌指结构,其中DNA单链结合蛋白就是一种锌指蛋白^[34]。锌还是一些抗氧化酶的辅酶因子,如谷胱甘肽过氧化物酶,通过抗氧化作用,减少自由基从而达到维持基因稳定的作用。

锌还可以通过甲基化作用来调节基因组的稳定性,DNA甲基化表现为在DNA甲基化转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)作用下,甲基基团合成到5' CpG—3' 中胞嘧啶的第五位碳原子上^[35]。一般而言,DNA甲基化可以增加基因组的稳定性,低甲基化则可使基因组稳定性降低,锌缺乏使得DNA和组蛋白甲基化降低,不利于基因组稳定^[36]。

2.2 硒对基因组结构稳定性的影响机制

硒对于基因组结构稳定性的影响,主要是其抗氧化性。硒和硒蛋白通过清除活性氧自由基,可以保护DNA等生物大分子不受破坏。如谷胱甘肽过氧化物酶,一种硒蛋白,它具有抗氧化作用,可以清除过氧化氢、脂及磷脂自由基,保护脂蛋白、DNA等生物大分子。

硒对DNA甲基化也具有一定的影响,研究发现,硒的利用率可影响DNA的甲基化状态,硒处理的结肠癌Caco-2细胞DNA甲基化水平显著高于未经硒处理组,并且未经硒处理的Caco-2细胞内p53基因启动子区域DNA甲基化程度低^[34]。

2.3 铜对基因组结构稳定性的影响机制

铜对基因组结构稳定性的影响主要以铜蓝蛋白以及铜酶的形式完成。如铜/锌超氧化物歧化酶,在抗氧化机制中铜/锌超氧化物歧化酶至关重要,可以保护基因免受自由基的伤害。血浆铜蓝蛋白是一种含铜糖蛋白,具有抗氧化性。在血清和其他体液中,血浆铜蓝蛋白可清除许多胞外自由基,包括过氧化物、过氧化氢和最具破坏性的羟基自由基。

2.4 铁对基因组结构稳定性的影响机制

铁对基因组结构稳定性的影响,主要包括铁的

氧化特性,及其在DNA修复与合成方面的重要作用。铁是血红蛋白的重要组成成分,铁在人体内参与氧的运输和贮存,铁过多或缺乏都会引起氧化应激,产生羟基自由基和其他活性氧自由基,破坏基因的稳定性。铁是很多酶的辅酶因子,如核苷酸还原酶(DNA合成所需的酶),缺铁致使其DNA合成减少。

2.5 铬对基因组结构稳定性的影响机制

铬虽然是人体必需的微量元素,但是铬对于基因组的稳定没有益处。对于Cr³⁺而言,它在细胞内可以形成Cr-DNA加合物,使遗传物质丧失保真性。Cr³⁺还可以引发活性氧自由基的产生,攻击DNA分子,破坏基因组稳定性。对于Cr⁶⁺,更是我们熟知的致癌物质,Cr⁶⁺可以直接破坏染色体的结构并抑制错配修复基因的表达。

3 展望

随着分子营养学的研究进展,基因与营养的相互作用越来越受到重视。近年来,关于微量元素对于基因组结构和稳定性的影响的研究越来越多,在打破了只有外源性致癌剂和致突变剂才能够影响基因组稳定性的观念后,重新认识营养素的影响将更加有利于指导人们如何合理地膳食,如适当增加有利于维持基因组稳定性的营养素的摄入量,通过合理膳食来抑制有害健康的基因表达。

现今饮食的推荐标准中并没有考虑到基因组稳定性这个概念,但是DNA和染色体损伤却是很多疾病发生的主要原因,基于尽量降低DNA损伤率的RDAs或者DRIs的制定将会更有益于人体健康。太多或太少的微量元素都是有害的,因此确定适宜的摄入量尤为重要。通过合理的体内外实验的设计,以及依靠灵敏的DNA损伤标志物来制定合理的RDAs(营养素推荐每日摄入量)或者DRIs(膳食营养素参考摄入量),以有效预防DNA损伤,维持机体健康。

参考文献

- [1] Ames B N. Micronutrients prevent cancer and delay aging[J]. *Toxicology Letters*, 1998, 102: 5-18.
- [2] Fenech M. Chromosomal damage rate, aging, and diet[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998, 854(1): 23-36.
- [3] Nuttall J R, Oteiza P I. Zinc and the aging brain[J]. *Genes & Nutrition*, 2014, 9(1): 1-11.
- [4] Sharif R, Thomas P, Zalewski P, et al. The role of zinc in genomic stability[J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2012, 733(1): 111-121.
- [5] Ho E, Ames B N. Low intracellular zinc induces oxidative DNA damage, disrupts p53, NFκB, and AP1 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell line[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(26): 16770-16775.
- [6] 余晓丹. 锌指蛋白结构和功能研究进展[J]. *国外医学卫生学分册*, 2004, 31(3): 171-175.
- [7] 赵楠, 赵飞, 李玉花. 锌指蛋白结构及功能研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2009, 20(1): 131-134.
- [8] Kunzmann A, Dedoussis G, Jajte J, et al. Effect of zinc on cellular poly (ADP-ribose) ation capacity[J]. *Experimental Gerontology*, 2008, 43(5): 409-414.
- [9] Michelsen J W, Schmeichel K L, Beckerle M C, et al. The LIM motif defines a specific zinc-binding protein domain[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993, 90(10): 4404-4408.
- [10] Wallwork J C, Duerre J A. Effect of zinc deficiency on methionine metabolism, methylation reactions and protein synthesis in isolated perfused rat liver[J]. *The Journal of Nutrition*, 1985, 115(2): 252-262.
- [11] Legrain Y, Touat-Hamici Z, Chavatte L. Interplay between selenium levels, selenoprotein expression, and replicative senescence in WI-38 human fibroblasts[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014(289): 6299-6310.
- [12] 熊咏民. 硒蛋白及其基因多态性研究进展[J]. *国外医学: 医学地理分册*, 2010(4): 211-215.
- [13] (美)J.曾普尔尼, (德)H.丹尼尔编著. 分子营养学[M]. 罗绪刚等译. 北京: 科学出版社, 2008: 182-183.
- [14] Philpott M, Lim C C, Ferguson L R. Dietary protection against free radicals: a case for multiple testing to establish structure-activity relationships for antioxidant potential of anthocyanic plant species[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2009, 10(3): 1081-1103.
- [15] Müller M, Banning A, Brigelius-Flohé R, et al. Nrf2 target genes are induced under marginal selenium-deficiency[J]. *Genes & Nutrition*, 2010, 5(4): 297-307.
- [16] Ferguson L R, Karunasinghe N, Zhu S, et al. Selenium and its' role in the maintenance of genomic stability[J]. *Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2012, 733(1): 100-110.
- [17] Arai Y, Ohgane J, Yagi S, et al. Epigenetic assessment of environmental chemicals detected in maternal peripheral and cord blood samples[J]. *The Journal of Reproduction and Development*, 2011, 57(4): 507-517.
- [18] Linder M C, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1996, 63(5): 797S-811S.
- [19] Li J, Quabius E S, Wendelaar Bonga S E, et al. Effects of water-borne copper on branchial chloride cells and Na-ATPase activities in Mozambique tilapia (*Oreochromis mossambicus*) [J]. *Aquatic Toxicology*, 1998, 43(1): 1-11.
- [20] Manome H, Aiba S, Tagami H. Simple chemicals can induce maturation and apoptosis of dendritic cells[J]. *Immunology*, 1999, 98(4): 481-490.
- [21] Mikulasova M, Szabova E, Melnik M. Antimutagenic effect of copper(II) complexes[J]. *Biologia- Bratislava-*, 1998, 53: 719-726.
- [22] Linder M C. Copper and genomic stability in mammals[J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2001, 475(1): 141-152.
- [23] 杨天潼, 于晓军, 杨宏生. 铁与营养免疫[J]. *免疫学杂志*, 2004(z1): 129-132.
- [24] Lee H S, Kim M S, Kim M H, et al. Iron status and its

(下转第400页)

Exp Allergy, 2004, 34: 1422-1428.

[19] Koppelman S J, Knol E F, Vlooswijk R A A, *et al.* Peanut allergen Ara h3, isolation from peanuts and biochemical characterization[J]. Allergy, 2003, 58: 1144-1151.

[20] Palmer G W, Dibbern D A Jr, Burks A W, *et al.* Comparative potency of Ara h1 and Ara h2 in immunochemical and functional essays of allergenicity[J]. Clin Immunol, 2005, 115(3): 302-312.

[21] Rouge P, Culierrier R, Sabatier V, *et al.* Mapping and conformational analysis of IgE-binding epitopic regions on the molecular surface of the major Ara h3 legumin allergen of peanut (*Arachis hypogaea*) [J]. Molecular Immunology, 2009, 46(6): 1067-1075.

[22] 徐宏, 沈亮亮, 胡章立. 花生过敏原Ara h1的热变性及其与还原糖相互作用的研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2013, 33(8): 2128-2131.

[23] 胡纯秋, 高金燕, 陈红兵, 等. 热加工对花生过敏原 Ara h2抗原性及构象的影响[J]. 光谱学与光谱分析, 2010, 30(9): 2550-2554.

[24] 赵冠里. 酶解与多糖接枝改性花生蛋白及其构效机理研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2011.

[25] Liu, Y, Zhao G, Zhao M, *et al.* Improvement of functional properties of peanut protein isolate by conjugation with dextran through Maillard reaction[J]. Food Chemistry, 2012, 131: 901-906.

[26] 李冰, 龙再浩. 牛乳蛋白过敏及其改性研究[J]. 农产品加工, 2012(6): 41-44.

[27] Fany B, Herv B, Stefano A. Update on optimized purification and characterization of natural milk allergens[J]. Mol Nutr Food Res, 2008, 52: 166-175.

[28] Restani P, Ballabio C, Lorenzo C D, *et al.* Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events[J]. Anal Bioanal

Chem, 2009, 395: 47-56.

[29] 蔡小虎, 李欣, 陈红兵, 等. 牛乳中主要过敏原的分离纯化研究进展[J]. 食品科学, 2010, 31(23): 429-433.

[30] J J Kehoe, E A Foegeding. The characteristics of heat-induced aggregates formed by mixtures of β -lactoglobulin and β -casein[J]. Food Hydrocolloids, 2014, 39: 264-271.

[31] 齐晓彦. 酶水解降低牛乳清蛋白抗原性研究进展[J]. 食品工业, 2013, 34(7): 166-169.

[32] Nicoleta S, Gabriela R, Gabriela B, *et al.* pH and heat-induced structural changes of bovine apo- α -lactalbumin [J]. Food Chemistry, 2012, 131(3): 956-963.

[33] 杨同香, 陈俊亮, 吴孔阳, 等. 水牛奶酪蛋白胶束结构的荧光光谱研究[J]. 食品科学, 2014(5): 1-8.

[34] Kim D A, Cornec M, Narsimhan G. Effect of thermal treatment on interfacial properties of β -lactoglobulin[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2005, 285(1): 100-109.

[35] Navarra G, Leone M, Militello V, *et al.* Influence of metal ions on thermal aggregation of bovine serum albumin: aggregation kinetics and structural changes[J]. J Inorg Biochem, 2009, 103(12): 1729-1738.

[36] Ashton L, Blanch E W. pH-induced conformational transitions in α -lactalbumin investigated with two-dimensional Raman correlation variance plots and moving windows[J]. Journal of Molecular Structure, 2010, 974(1/3): 132-138.

[37] 林花, 于淑娟. 牛血清白蛋白-葡聚糖接枝改性及机理研究(I)[J]. 食品科学, 2010, 31(5): 15-22.

[38] 孙炜炜. 乳清分离蛋白-葡聚糖接枝改性及功能性研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2012.

[39] 任珊, 康慧, 杨坤. 低聚异麦芽糖糖基化法降低牛乳 β -乳球蛋白抗原性[J]. 食品工业科技, 2009, 30(7): 85-90.

(上接第396页)

association with pregnancy outcome in Korean pregnant women [J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2006, 60(9): 1130-1135.

[25] Prı D, Franke S I R, Henriques J A P, *et al.* Iron and genome stability: an update[J]. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2012, 733(1): 92-99.

[26] 王福佛. 中国生物微量元素研究的现状与展望[J]. 生命科学, 2012, 24(8): 713-730.

[27] Gao X, Qian M, Campian J L, *et al.* Mitochondrial dysfunction may explain the cardiomyopathy of chronic iron overload[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2010, 49(3): 401-407.

[28] Trumbo P, Yates A A, Schlicker S, *et al.* Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc[J]. Journal of the American Dietetic Association, 2001, 101(3): 294-301.

[29] 梁奇峰. 铬与人体健康[J]. 广东微量元素科学, 2006, 13(2): 67-69.

[30] Eastmond D A, MacGregor J T, Slesinski R S. Trivalent chromium: assessing the genotoxic risk of an essential trace element and widely used human and animal nutritional supplement[J]. CRC Critical Reviews in Toxicology, 2008, 38

(3): 173-190.

[31] Stout M D, Nyska A, Collins B J, *et al.* Chronic toxicity and carcinogenicity studies of chromium picolinate monohydrate administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice for 2 years[J]. Food and Chemical Toxicology, 2009, 47(4): 729-733.

[32] Quievryn G, Peterson E, Messer J, *et al.* Genotoxicity and mutagenicity of chromium(VI)/ascorbate-generated DNA adducts in human and bacterial cells[J]. Biochemistry, 2003, 42(4): 1062-1070.

[33] Reynolds M, Stoddard L, Bespalov I, *et al.* Ascorbate acts as a highly potent inducer of chromate mutagenesis and clastogenesis: linkage to DNA breaks in G2 phase by mismatch repair[J]. Nucleic Acids Research, 2007, 35(2): 465-476.

[34] Hamra F K, Eber S L, Chin D T, *et al.* Regulation of intestinal uroguanylin/guanylin receptor-mediated responses by mucosal acidity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997, 94(6): 2705-2710.

[35] Bird A P. CpG islands as gene markers in the vertebrate nucleus[J]. Trends Genet, 1987(3): 342-347.

[36] 邓大君. DNA甲基化和去甲基化的研究现状及思考[J]. 遗传HEREDITAS(Beijing), 2014(36): 1-11.