

癌症中甲基化改变对增强子活性的影响*

谢云霄¹ 丁娜^{2**}

¹复旦大学生命科学学院, 上海 200433; ²哈尔滨医科大学生物信息科学与技术学院, 哈尔滨 150081

[摘要] **目的** 分析识别癌症中甲基化改变对增强子活性的影响。**方法** 分别从人类增强子数据库 FANTOM5、甲基化 DNA 结合转录因子数据库 MeDReaders 及分子特征数据库 MSigDB 中获取增强子、转录因子结合位点及分子通路数据等信息, 识别受甲基化影响的活性增强子、正常与癌症差异甲基化增强子和探针, 并在 CpG Island 上注释, 根据增强子和基因的共表达情况进一步识别增强子甲基化调控的靶基因并在泛癌模块中进行功能富集分析, 最后进行 COX 比例风险回归分析与功能分析模式的识别。**结果** 共识别出 1 155 个受甲基化调控的增强子, 其对应的探针大部分是在癌症中表现差异甲基化的探针, 少数在癌症中受甲基化调控的增强子所对应的探针没有表现出差异甲基化。根据增强子和基因的共表达筛选出的靶基因和癌症相关通路有关, 这些基因还参与到癌症相关 (P53 通路)、转录相关 (transcript 通路)、信号转导相关以及代谢相关等重要功能的通路中; 在膀胱尿路上皮癌中存在很多三元组合与生存相关, 这些靶基因还分布在癌症相关通路以及其他生命健康相关通路中。**结论** 本研究系统分析了癌症中受甲基化影响的增强子调控, 识别了关键的增强子通过调控重要的靶基因参与癌症发生发展的功能。

[关键词] 增强子; 甲基化; 转录调控网络; 功能富集; 生存分析

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.02.013

Analysis of the Effect of Methylation Alterations on Enhancer Activity in Cancer

Xie Yunxiao¹, Ding Na^{2**}

¹College of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433; ²College of Bioinformatics Science and Technology, Harbin Medical University, Harbin 150081

** Corresponding author: Ding Na, email: dingnabioinfor@hrbmu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To analyze and identify the impact of methylation changes on enhancer activity in cancer. **Methods** Obtain enhancers, transcription factor binding sites, and molecular pathway data from the human enhancer database FANTOM5, methylated DNA binding transcription factor database MeDReaders, and molecular feature database MSigDB, identify active enhancers affected by methylation, normal and cancer differential methylation enhancers, and probes, and annotate them on CpG Island, Based on the co expression of enhancers and genes, further identify the target genes for enhancer methylation regulation and perform functional enrichment analysis in the pan cancer module. Finally, perform COX proportional risk regression analysis and functional analysis pattern recognition. **Results** A total of 1 155 enhancers regulated by methylation were identified, with most of their corresponding probes exhibiting differential methylation in cancer, while a few probes corresponding to enhancers regulated by methylation in cancer did not exhibit differential methylation. The target genes screened based on the co expression of enhancers and genes are related to cancer related pathways, and these genes are also involved in important pathways related to cancer (P53 pathway), transcription (script pathway), signal transduction, and metabolism; There are many ternary combinations associated with survival in bladder urothelial carcinoma, and these target genes are also distributed in cancer related pathways and other life and health related pathways. **Conclusion** This study systematically analyzed the enhancer regulation affected by methylation in cancer and identified key enhancers involved in the development of cancer by regulating important target genes.

[Key words] Enhancer; Methylation; Transcriptional regulatory networks; Functional enrichment; Survival analysis

癌症是导致人口死亡的主要原因之一。有研究 显示, 表观遗传改变可以通过改变抑癌基因的表

* 中国博士后科学基金面上资助项目 (第 69 批)

** 通讯作者: 丁娜, 电子邮箱 dingnabioinfor@hrbmu.edu.cn

达, 进而影响恶性肿瘤的发生^[1-3]。表观遗传改变是一种可遗传的性状, 通过干扰与 DNA 序列无关的基因表达而影响表型^[4-5]。近几十年, 具有功能影响的表观遗传改变已经成为人们关注的目标。增强子是一类顺式调控原件, 是位于 DNA 序列上的一段远端调控子。它在转录因子和一些蛋白质的介导下, 通过与基因启动子结合而增强下游靶基因的表达^[6]。有研究发现, 肝细胞癌中存在着增强子低甲基化的现象, 使用增强子低甲基化抑制剂可显著改善肿瘤的预后^[7-8]。因此, 本研究旨在分析增强子上发生的甲基化, 识别癌症中甲基化改变对增强子活性的影响, 并分析活性改变后的增强子所介导的转录调控分子机制。

1 材料与方法

1.1 一般资料

33 种癌症的增强子 RNA (eRNA)、信使 RNA (mRNA) 表达数据和 450K DNA 甲基化芯片数据从癌症基因组图谱 (The cancer genome atlas, TCGA) 中获取。选择之前研究中从人类增强子数据库 FANTOM5 中筛选的 15 808 个功能稳定的增强子, 将这些 hg19 格式的增强子通过 UC-SC Genome Browser 中的 LiftOver 工具转换为 hg38 格式, 共得到 15 802 个增强子^[9]。转录因子结合位点信息从甲基化 DNA 结合转录因子数据库 MeDReaders 中获取, 分子通路数据从分子特征数据库 MSigDB 中获取^[10]。

1.2 方法

1.2.1 识别受甲基化影响的活性增强子 低表达的增强子提示其作用可能较为有限, 因此在本研究中筛选出有活性的增强子进行进一步分析, 即在超过 50 个样本中选择有表达 (RPKM > 0) 的增强子。对于每个 eRNA, 根据其表达与否将样本分成有表达组和无表达组。针对 eRNA 对应的甲基化探针, 对两组样本进行双样本的 Wilcoxon 秩和检验, 观察有表达组样本的甲基化水平是否显著低于无表达组的甲基化水平 (检验标准为 $P < 0.01$)。通过提取有表达组甲基化水平显著低于无表达组甲基化水平的增强子-探针关系对, 并计算 eRNA 的标准化表达值 (Reads Per Kilobase Million, RPKM) 和对应探针在 DNA 450K 甲基化 β 值的 Spearman 相关性 (检验标准为 $P < 0.01$), 进而提取负相关的增强子-探针关系对, 并结合双样本的 Wilcoxon 秩和检验和 Spearman 相关性检验的结果, 取两者结果的交集, 最终得到受甲基化影响的增强子。

1.2.2 正常与癌症差异甲基化增强子和探针的识别及其在 CpG Island 上的注释 通过统计在癌症中高低甲基化的探针是否落在受甲基化调控的增强子区域的情况, 衡量在癌症中差异甲基化的探针和所

对应的增强子是否受甲基化调控影响。将识别到的受甲基化调控的增强子所对应的探针对 CpG 位点进行注释, 注释分为以下几类: CpG Island, shores, shelves, opensea, other^[11]。进一步计算 OR 值, 以探究受甲基化影响的增强子和探针在 CpG Island 上的偏好。

1.2.3 识别增强子甲基化调控的靶基因 从人类转录因子的注释文件中提取转录因子-motif 对应关系对, 并根据 motif 和探针在基因组上的位置关系得到 motif-探针关系对。此外, 根据转录因子-motif 关系对得到候选的增强子-转录因子关系对, 进一步对增强子对应的 eRNA 的表达和转录因子对应的 mRNA 的表达进行 Spearman 相关性分析。

1.2.4 泛癌模块中的功能富集分析 从分子特征数据库 MSigDB 中下载 50 个癌症相关的 HallMark 通路, 运用基因集变异分析计算 50 个 HallMark 通路的活性改变情况。并进一步对泛癌相关模块中各转录因子对应的 mRNA 的表达和通路的活性变化的相关性进行分析。

在转录起始位点的上下游各取 1 kb 作为基因的启动子区后, 计算在同一染色体上的所有受甲基化负调控影响的增强子和所有编码蛋白质的基因之间的距离, 计算方式如下: ①若增强子位于基因的上游, 且同时位于 DNA 的 + 链, 则增强子和基因的距离为增强子末端到启动子起始端的距离; ②若增强子位于基因的下游, 且同时位于 DNA 的 + 链, 则增强子和基因的距离为启动子末端到增强子起始端的距离; ③若增强子位于基因的上游, 且同时位于 DNA 的 - 链, 则增强子和基因的距离为启动子末端到增强子起始端的距离; ④若增强子位于基因的下游, 且同时位于 DNA 的 - 链, 则增强子和基因的距离为增强子末端到启动子起始端的距离。过滤掉增强子到基因的距离小于 1 kb 和大于 10 Mb 的增强子-基因关系对, 剩下的增强子-基因关系对为候选的增强子靶基因。最后, 使用 Spearman 相关分析增强子对应的 eRNA 表达和靶基因对应的 mRNA 表达之间的相关性, 提取显著正相关的关系对作为预测的增强子靶基因 (FDR < 0.05, Cor > 0.3)。

1.2.5 COX 比例风险回归分析与功能分析模式识别 从增强子-靶基因关系对及增强子-转录因子关系对得到增强子-转录因子-靶基因三元组, 然后从人类癌症图谱 TCGA 数据库中下载患者的生存相关数据, 对于每个增强子、转录因子和靶基因, 对其 RNA 的表达进行单因素 COX 比例风险回归分析, eRNA 和 mRNA 的表达进行 0-1 标准化处理。通过风险比例 (Hazard ratio, HR) 计算出每组增强子-转录因子-靶基因三元集合的风险得分 (Hazard score, HS)。

2 结果

2.1 识别癌症中受甲基化调控的活性增强子

本研究中共识别了 1 155 个受甲基化调控的增强子, 这些增强子均受到甲基化负调控。结果显示: 在癌症中受甲基化影响的增强子在各种癌症中的分布不均匀, 在部分癌症中存在大量受甲基化影响的增强子和探针; 在乳腺癌 (Breast cancer, BRCA) 中, 有 360 多个在癌症中受甲基化调控的增强子和近 400 个相关探针; 而在急性髓细胞样白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 中, 存在极少的受甲基化调控的增强子和相关探针, 见图 1。受甲基化调控的增强子在不同癌症中出现较大的差异, 提示受甲基化调控的增强子具有癌症特异性。

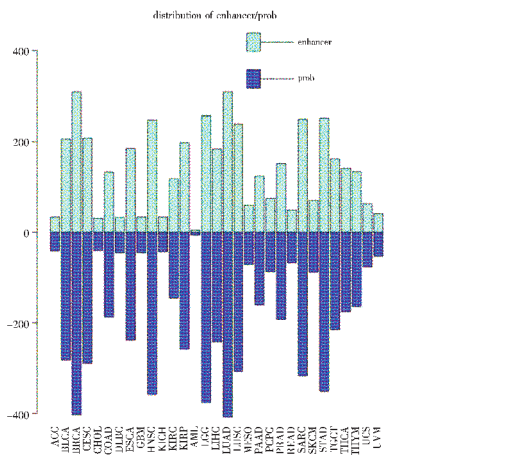


图 1 癌症中受甲基化调控的活性增强子

Fig. 1 Activity enhancers regulated by methylation in cancer

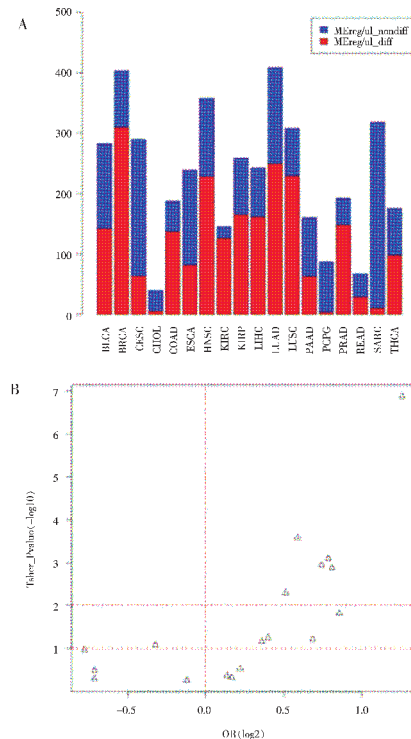
2.2 受甲基化调控增强子对应的探针在癌症中的差异表达

结果发现, 受甲基化调控的增强子对应的探针大部分是在癌症中表现差异甲基化的探针, 少数在癌症中受甲基化调控的增强子所对应的探针没有表现出差异甲基化。但在个别癌症中, 如胆管癌 (Cholangiocarcinoma, CHOL)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (Pheochromocytoma and paraganglioma, PCPG) 和肉瘤 (Sarcoma, SARC), 则存在相反的情况, 即大部分受甲基化调控的增强子所对应的探针没有表现出差异甲基化, 见图 2。提示在大部分癌症中, 受甲基化调控的增强子可能与甲基化的改变有关。

2.3 功能富集分析

根据增强子和基因的距离识别了候选的靶基因, 并根据增强子和基因的共表达进一步识别靶基因, 见表 1。对于识别到的靶基因进行基因集功能富集分析, 结果显示, 筛选出的靶基因和癌症相关

通路有关, 此外这些基因还参与到人体维持生命健康的很多重要通路中。这些基因参与了癌症相关 (P53 通路)、转录相关 (transcript 通路)、信号转导相关以及代谢相关等重要功能的通路, 见图 3。



注: A 为受甲基化影响的增强子中差异甲基化的探针的情况, 其中红色表示在癌症中甲基化显著差异的探针数量, 蓝色表示在癌症中甲基化无差异的探针数量; B 为 33 个癌症 Fisher 检验的结果, 横轴表示 OR 值, 纵轴表示 Fisher 检验的 P 值 [$-\log_{10}(P)$]

图 2 受甲基化调控的增强子对应探针与差异甲基化的探针之间的关系

Fig. 2 The relationship between probes corresponding to enhancers regulated by methylation and probes with differential methylation

表 1 增强子和靶基因情况

Tab. 1 Enhancers and Target Genes

癌症名称	增强子 - 靶基因关系对的数量	增强子的总数量	基因的总数量
ACC	1 197	40	259
BLCA	3 129	134	546
BRCA	4 203	143	749
CESC	1 983	119	395
CHOL	144	9	21
COAD	940	57	177
DLBC	400	22	77
ESCA	6 278	181	1 172
GBM	746	21	144

续表 1 增强子和靶基因情况

癌症名称	增强子 - 靶基因关系对的数量	增强子的总数量	基因的总数量
HNSC	2 689	139	512
KICH	438	22	91
KIRC	3 887	72	679
KIRP	6 626	140	984
AML	2	1	1
LGG	4 603	133	887
LIHC	1 342	92	276
LUAD	1 776	104	343
LUSC	2 198	129	428
MESO	802	35	175
PAAD	2 558	81	473
PCPG	1 912	64	372
PRAD	2 365	76	452
READ	233	23	52
SARC	4 114	169	754
SKCM	1 309	60	263
STAD	3 689	173	796
TGCT	12 503	197	2 052
THCA	2 909	78	475
THYM	13 897	158	1 926
UCS	1 010	44	218
UVM	2 154	42	434

注:ACG 为肾上腺皮质癌, BLCA 为膀胱尿路上皮癌, BRCA 为乳腺癌, CESC 为宫颈鳞癌和腺癌, CHOL 为胆管癌, COAD 为结肠癌, DLBC 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, ESCA 为食管癌, GBM 为多形性胶质质细胞瘤, HNSC 为头颈鳞状细胞癌, KICH 为肾嫌色细胞癌, KIRC 为肾透明细胞癌, KIRP 为肾乳头状细胞癌, AML 为急性髓细胞样白血病, LGG 为低级别脑胶质瘤, LIHC 为肝细胞癌, LUAD 为肺腺癌, LUSC 为肺鳞癌, MESO 为间皮瘤, PAAD 为胰腺癌, PCPG 为嗜铬细胞瘤和副神经节瘤, PRAD 为前列腺癌, READ 为直肠癌, SARC 为肉瘤, SKCM 为皮肤黑色素瘤, STAD 为胃癌, TGCT 为睾丸癌, THCA 为甲状腺癌, THYM 为胸腺癌, UCS 为子宫肉瘤, UVM 为眼部黑色素瘤

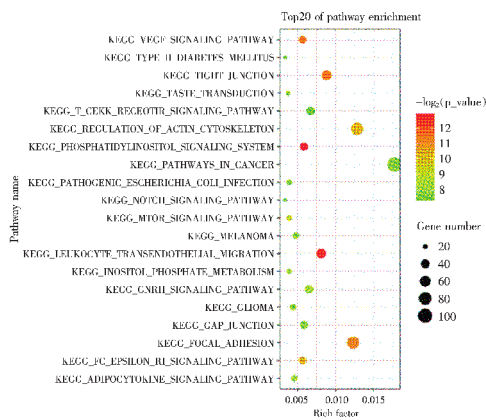
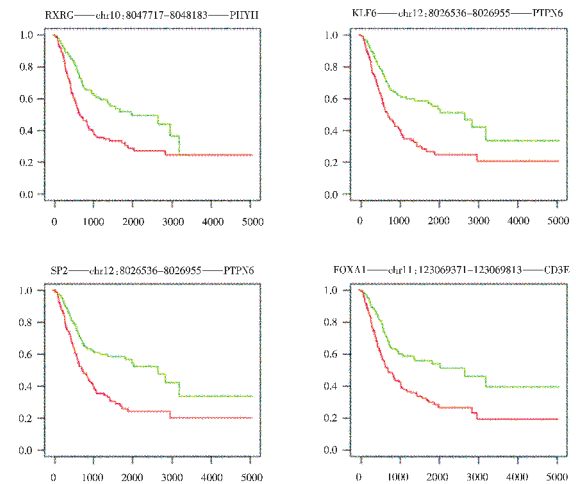


图 3 功能富集分析
Fig. 3 Functional enrichment analysis

2.4 生存分析

每组三元组合根据 HS 的高低分组进行 log-rank 检验, 检验每组转录因子 - 增强子 - 靶基因是否与生存相关。结果提示, 在 BLCA 中存在很多三元组合与生存相关, 这些靶基因还分布在癌症相关通路以及其他生命健康相关通路中。在 BLCA 中, 植烷酰辅酶 A2 - 羟化酶基因 (Phytoyl - CoA hydroxylase, PHYH) 在转录因子视黄酸受体 gamma (Retinoid X receptor gamma, RXRG) 的介导下受增强子 chr10: 8047717 - 8048183 调控, 参与了过氧化物酶的相关功能; 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 6 型基因 (Protein Tyrosine Phosphatase Non - Receptor Type 6, PTPN6) 在 KLF 转录因子 6 (KLF factor 6, KLF6) 和 SP 转录因子 2 (SP factor 2, SP2) 的介导下受增强子 chr12: 8026536 - 8026955 调控, 同时参与了激素水平的调节和排异反应等功能; CD3E 基因 (CD3 epsilon, CD3E) 在转录因子叉头框 A1 (Forkhead box A1, FOXA1) 的介导下受增强子 chr11: 123069371 - 123069813 调控, 参与了异体移植排斥等功能, 见图 4。



注: 绿色表示低 HS 组, 红色表示高 HS 组

图 4 生存曲线图

Fig. 4 Survival curve

3 讨论

据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的最新癌症负担数据显示, 随着人口老龄化的发展, 我国近 30 年来的癌症负担持续增长, 其中 45% 的癌症死亡归因于可改变的危险因素, 包括生活方式、疾病和环境变化等^[12]。肿瘤的恶性转化是一个多步骤共同参与的过程, 是基因异常遗传及表观遗传共同作用的结果, 恶性肿瘤的发生过程积累了大量的分子变化^[13]。这些分子变化促进肿瘤微环境的形成, 并影响肿瘤细胞的分子功能。然而, 许多种恶

性肿瘤的发生过程中, 基因的变化不足以解释癌症中普遍存在的基因表达改变和细胞功能改变^[14]。研究表明, 甲基化介导表观遗传调控, 进而对靶基因的表达进行异常调节, 其中增强子区域的甲基化状态与靶基因表达的相关性更强^[15-16]。然而目前大多数研究均聚集在启动子甲基化上, 而对增强子甲基化的研究较少。

本研究在识别转录因子过程中, 构建了一个转录调控网络。在靶基因的识别过程中, 在满足距离要求的条件下, 用增强子和基因的共表达识别了增强子的靶基因, 从4DGenome数据库中获取所有增强子和靶基因结合的Hi-C数据, 下一步将结合甲基化数据和Hi-C数据, 对识别的靶基因做进一步的验证^[17]。

在功能分析过程中, 本文对所有癌症相关的靶基因进行了功能富集分析, 这样更能从泛癌层面寻找泛癌相关的靶基因所参与的功能, 但是这样并不能体现每个癌症的特异性, 下一步将对不同的癌症进行分开处理和分析, 探究不同癌症相关的靶基因的功能是否相同或相异, 或是否存在组织特异性。

本研究发现, 受甲基化影响的增强子在不同癌症和染色体上的分布具有较大差异, 具有癌症和基因组位置特异性; 此外, 和正常样本相比, 这些增强子还倾向于在癌症中表现出差异甲基化, 并倾向于CpG Island上。在功能方面, 这些增强子调控的靶基因参与了如P53等癌症发生过程中的重要通路, 其介导的转录因子也参与了如DNA修复等人类生命活动过程中的必须通路。

综上所述, 本文系统分析了癌症中受甲基化影响的增强子调控, 识别了关键的增强子通过调控重要的靶基因参与癌症发生发展的功能。分析恶性肿瘤中活性改变的增强子介导的转录调控机制, 为肿瘤的精准确治疗提供了理论基础和新的视角。

参考文献

[1] 王悦, 呼群, 侯英伟. 表观遗传修饰对肿瘤PD-L1表达调控的研究进展 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49 (6): 345-348.
Wang Y, Hu Q, Hou YW. Research progress in influences of epigenetic modifications on PD-L1 expression in tumors [J]. J Int Oncol, 2022, 49 (6): 345-348.

[2] 韩恒毅, 冯帆, 李海涛. 表观遗传与肿瘤代谢研究进展 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2021, 50 (1): 1-16.
Han HY, Feng F, Li HT. Research advances on epigenetics and cancer metabolism [J]. J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50 (1): 1-16.

[3] 徐文艳, 岑慧裕, 余细勇, 等. 天然产物抗肿瘤表

观遗传调控作用的研究状况 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38 (20): 2502-2505.

Xu WY, Cen HY, Yu XY, et al. Research status of epigenetic regulation of natural products on antitumor effect [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38 (20): 2502-2505.

[4] 田琳琳, 葛建顺, 贾筱琴, 等. 基于TCGA和GEO数据库结肠癌表观遗传预后模型构建与验证 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32 (6): 613-618.
Tian LL, Ge JS, Jia XQ, et al. Construction and validation of an epigenetic prognostic signature of colorectal cancer based on TCGA and GEO databases [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2023, 32 (6): 613-618.

[5] E L, Li W, Hu Y, et al. Methyl cinnamate protects against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by inhibiting the MAPK signaling pathway [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2023. DOI: 10.3724/abbs.2023124.

[6] 张子玲, 张亚楠, 张艳丽, 等. EZH2的表观遗传调控在肿瘤发生中的研究进展 [J]. 国际遗传学杂志, 2022, 45 (1): 44-49.
Zhang ZL, Zhang YN, Zhang YL, et al. Research progress in epigenetic regulation of histone methyltransferase EZH2 in tumorigenesis [J]. Int J Genet, 2022, 45 (1): 44-49.

[7] 韦雪艳, 林秋伶, 邱模勤, 等. 超级增强子区域遗传变异与乙型肝炎病毒相关肝细胞癌术后总生存期的关联分析 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (24): 3059-3064.
Wei XY, Lin QL, Qiu MQ, et al. Association of genetic variants of super-enhancer region with survival of HBV related hepatocellular carcinoma [J]. J Pract Med, 2022, 38 (24): 3059-3064.

[8] 白易, 吴昊, 张雅敏. 肝细胞癌患者预后相关增强子RNA和对应靶基因的筛选及其预后预测意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28 (9): 914-919.
Bai Y, Wu H, Zhang YM. Screening of prognosis-related enhancer RNAs and their corresponding target genes in patients with hepatocellular carcinoma and its prognostic significance [J]. Chin J Cancer Biother, 2021, 28 (9): 914-919.

[9] Chen H, Li C, Peng X, et al. A pan-cancer analysis of enhancer expression in nearly 9000 patient samples [J]. Cell, 2018, 173 (2): 386-399. e12.

[10] Wang G, Luo X, Wang J, et al. MeDRReaders: a database for transcription factors that bind to methylated DNA [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46 (D1): D146-D151.

[11] Moran S, Arribas C, Esteller M. Validation of a DNA methylation microarray for 850,000 CpG sites of the

- human genome enriched in enhancer sequences [J]. *Epigenomics*, 2016, 8 (3): 389–399.
- [12] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209–249.
- [13] 王欣悦, 孙奋勇. 循环肿瘤 DNA 甲基化用于肿瘤诊断和预后的研究进展 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44 (5): 426–429.
- Wang XY, Sun FY. Latest research progress of ctDNA methylation for tumor diagnosis and prognosis [J]. *Chin J Lab Med*, 2021, 44 (5): 426–429.
- [14] 戴显通, 李浩, 孙丽萍. 基于生物信息学的胃肠道癌症差异甲基化 - 差异表达基因联合筛选分析 [J]. *胃肠病学*, 2020, 25 (5): 276–282.
- Dai XP, Li H, Sun LP. Combined screening analysis of differentially methylated and differentially expressed genes in gastrointestinal cancer based on bioinformatics [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2020, 25 (5): 276–282.
- [15] 刘超, 吴申, 郑一超, 等. 基于深度森林和 DNA 甲基化的癌症分类研究 [J]. *计算机工程与应用*, 2020, 56 (13): 189–193.
- Liu C, Wu S, Zheng YC, et al. Classification of cancer based on deep forest and DNA methylation [J]. *Comput Eng Appl*, 2020, 56 (13): 189–193.
- [16] Xiong L, Wu F, Wu Q, et al. Aberrant enhancer hypomethylation contributes to hepatic carcinogenesis through global transcriptional reprogramming [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 335.
- [17] Teng L, He B, Wang J, et al. 4DGenome: a comprehensive database of chromatin interactions [J]. *Bioinformatics*, 2015, 31 (15): 2560–2564.

(2023-04-23 收稿)

片语健康

熵与疾病

癌症的发生遵从熵增定律。在代谢过程中, 通过细胞呼吸产生“能量流”, 同时也产生了活性氧。活性氧携带未成对电子, 倾向于从邻近分子获得额外的电子, 从而改变包括 DNA 的化学结构, 使其发生随机核苷酸突变。突变积累 (熵增) 到一定的程度, 就会引起基因编码蛋白的结构改变, DNA 修复酶的结构改变可使其功能缺陷。在无有效的 DNA 修复的情况下, 单个细胞中在一天内发生的核苷酸突变可多达 10^6 次。突变的积累会引起基因组不稳定 (Genome instability), 进一步导致基因组紊乱 (Genome chaos)。基因组紊乱几乎发生在所有的癌症细胞中, 癌症是由基因组紊乱引起的疾病^[1]。

脂肪肝是典型的“熵增”表现。肝脏是脂质代谢的中心器官, 脂质代谢的紊乱产能过程中同时有剩余残留, 残留多了就会堆积, 肝脏脂质堆积到一定程度就会发生非酒精性脂肪性肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。在全世界, 约有 1/4 的人口患有 NAFLD。NAFLD 也被称为代谢相关脂肪肝病 (Metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)。NAFLD 患者可出现代谢紊乱 (无序), 进而引发各种代谢相关性疾病 (Metabolic-associated diseases), 如糖尿病、心血管疾病和慢性肾病等^[2]。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性脑病 (Neurodegenerative brain disease), 占老年痴呆患者的 80%。在发达国家, 约有 1/10 的 65 岁及以上的老年人罹患 AD, 约 1/3 的 85 岁及以上的老年人出现 AD 的晚期症状和体征。AD 是典型的“熵增”疾病。随着岁月流逝, 无序/混乱的积累, 变性 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid) 和 Tau 蛋白 (Tau protein) 在脑部的沉积越来越广泛, “斑块”有神经毒, “损毁”神经元, 导致神经传导功能的紊乱和丧失^[3]。

参考文献

- [1] Grunt T W, Valent P. Cancer – a devastating disease, but also an eye – opener and window into the deep mysteries of life and its origins [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2022, 175: 131–139.
- [2] Öngel M E, Yildiz C, Başer Ö, et al. Thermodynamic assessment of the effects of intermittent fasting and fatty liver disease diets on longevity [J]. *Entropy (Basel)*, 2023, 25 (2): 227.
- [3] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease – pathomechanism, diagnosis and treatment: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7): 6518.

(作者: 于永利)