

儿童早期发育的表观遗传运动调控机制的认识进展

张霆

首都儿科研究所, 北京 100020

摘要: 儿童早期发育的健康质量与儿童日常生活中的膳食均衡和积极的身体活动密切相连, 而随着生命科学研究进展, 人们对这一行动的科学认识越来越深刻。为此, 在儿童膳食均衡的前提下, 本文阐述了身体运动通过对机体表观遗传修饰的影响, 有序进行下游功能基因的调控, 发挥机体内细胞通讯和组织通讯稳态的支撑作用, 从而保障儿童机体的良好发育。其中, 通过对运动表观遗传学机制(包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非组蛋白修饰、表观遗传修饰阅读器、运动的乳酸代谢和乳酸化修饰等)研究进展的介绍, 系统地明确了儿童进行科学身体活动的分子基础。

关键词: 表现遗传学; 运动; 儿童早期发展

中图分类号: R179

文献标识码: A

文章编号: 1008-6579(2024)08-0821-05

doi: 10.11852/zgetbjzz2024-0840

Advances in understanding epigenetic motor regulation mechanisms in early childhood development

ZHANG Ting

Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Abstract: The health quality of early childhood development is closely related to the balanced diet and active physical activity in children's daily life. With the progress of life science research, the scientific comprehension of this interrelation becomes increasingly profound. Therefore, under the premise of a nutritionally balanced diet for children, this paper describes the influence of body movement on the epigenetic modification of the body. The orderly regulation of downstream functional genes plays a supporting role in the homeostasis of cell communication and tissue communication in the body, so as to ensure the good development of children's bodies. Among them, the mechanism of exercise epigenetics, including DNA methylation, histone modification, non-histone modification, epigenetic modification reader, exercise lactate metabolism and lactoacylation modification and other research progress are introduced, and the molecular basis of children's scientific physical activity is systematically clarified.

Keywords: epigenetics; physical activity; early childhood development

个体先天基因决定了每个儿童生长发育的潜力和规律, 而表观遗传学机制实现了从基因型(genotype)到表型(pynotype)的转化过程。这个转化是基于环境与遗传相互作用的原理, 其中营养和身体活动是影响体内环境的两项基本要素。

运动也称身体活动, 是人类行为活动的重要形式。WHO 将运动定义为由骨骼肌收缩引起, 并产生伴有能量消耗的任何身体活动。运动具有的基本特征包括肌肉收缩、骨骼肌的收缩能耗要高于基础代谢水平的能量消耗, 而骨骼肌收缩产生的活动是指睡眠和静态行为以外的一切活动并除外面部表情肌的活动, 同时受大脑神经系统调节^[1-2]。身体活动包括各类休闲、职业、家务和交通等社会功能取向不同的运动, 根据代谢性质分为有氧和无氧运动, 根据组织形式分为结构化和非结构化运动, 根据特点分为

大动作和精细动作运动^[3]。而儿童营养、运动、睡眠和养育构成了婴幼儿健康成长的关键要素。运动对于儿童健康发育和早期发展具有重要的保障与促进作用, 同时对其一生的健康生活和社会活动实践产生着贯穿性影响。

今天, 科学研究的进展使得人们对运动促进儿童生长发育的机制有了更深入的了解。运动作为一种环境刺激信号和条件, 对于儿童早期健康发育的综合作用主要包括促进体格生长、器官良好发育、提高环境适应性、促进心理行为和社会能力的发展, 以及促进儿童基本动作技能的发展等^[4-5], 因此促进儿童运动是儿童早期发育的重要组成部分, 也是儿童保健工作的重要任务。早期尤其是儿童学龄前期养成多动少坐的良好身体活动习惯, 对其一生的影响意义深远。

2016 年,来自 8 个国家不同学科的 24 位儿童早期发展领域专家学者齐聚丹麦首都哥本哈根,就身体活动对儿童和青少年身心健康和社会发展问题达成循证共识,内容涉及从儿童期开始的体能与健康、运动参与、认知功能和社会融入 4 大主题领域 21 个问题,集中展现了当今学术界对于身体活动促进儿童与青少年发展的最新认识和权威认识,形成了著名的“哥本哈根共识”^[6]。

现今人们对于身体活动所产生的遗传调控作用有了越来越深入的科学认识,遗传编码是发育调控最原始的功能元件。而越来越多的文献证据显示,在 DNA 编码和组蛋白排列的基础上有着结构基因组各种有序的化学修饰存在,这些修饰是环境和遗传交互作用后在结构基因组上形成的化学标签,受到儿童日常营养和身体活动的密切影响,而正是这些化学标签与经典的 DNA 编码在营养和运动的共同作用下产生了精密而准确的表观遗传指令体系,也就是在遗传编码基础上形成的体内表观遗传调控系统,是基因组在遗传密码基础上的“软件操作系统”,决定不同基因具体的精准定时开关而发挥功能,也就是基因组不断变化的表观调控过程^[1]。表观遗传修饰是生命现象中普遍存在的一类基因调控方式,对维持哺乳动物正常生命活动至关重要。表观遗传修饰方式主要包括 DNA 甲基化、组蛋白甲基化修饰、乙酰化和其他酰化修饰,通常协同调控基因表达,从胚胎时期开始,表观遗传修饰异常可能诱导胚胎甚至成年后多种疾病的发生。运动通过对 DNA 和组蛋白不同层面的修饰调控表观遗传,从而影响儿童身体生理和体格发育。目前越来越多的研究报道了身体运动通过表观遗传机制对机体认知方面的调控作用,其部分是归因于体内表观遗传调控机制的存在^[7]。

1 运动在基因组 DNA 甲基化层面的表观遗传调控作用

DNA 甲基化是一种 DNA 复制后修饰,其中一部分 DNA 甲基化修饰会富集于主要位于基因启动子附近的 CpG 岛上,调控基因的沉默与表达。DNA 甲基化是由 DNA 甲基转移酶(DNMTs)催化形成:甲基化的 DNA 可通过干扰转录因子的结合来抑制转录,也可通过影响与甲基化结合域(MBD)的结合来调控基因的转录^[8]。动物实验结果表明,体育锻炼可以通过协调神经突触可塑性相关基因的表达,从而对认知和记忆产生影响。例如,运动增强了脑

源性神经营养因子 *Bdnf*、*Igf-1* 等基因的表达,从而对脑部的记忆正向调控发挥支持性生理作用^[9],DNA 甲基化调控是运动影响上述基因表达的重要机制。如运动可以调节脑内 *Bdnf* 基因上 CpG 岛的甲基化水平,并通过 *Bdnf* 启动子 IV 的去甲基化来增强转录,从不同层面调节脑内 *Bdnf* 的表达水平^[10]。类似的动物实验研究还表明,两周的体育锻炼可以增加海马区 DNA 去甲基化酶 *Tet1* 的表达,继而促进血管内皮生长因子启动子区的去甲基化,促进其表达^[11]。这些发现表明,增强身体运动水平参与脑某些功能基因甲基化模式的重新编程,可调节维持脑健康和认知功能所必需的基因转录。急性和慢性运动都以高度组织和基因特异性的方式显著影响 DNA 甲基化而迅速产生对不同组织的下游调控^[12],DNA 甲基化的改变可能比以前认为的发生得更快,并清楚地表明,DNA 甲基化可能是急性运动后立即生理反应的关键组成部分。运动后骨骼肌 DNA 甲基化模式改变的机制尚不清楚,但可能涉及 DNMTs 和 DNA 去甲基化酶的精确调节^[13]。

2 运动对 RNA 修饰的影响

近年来表观遗传修饰一个新的研究发现是对 RNA 的修饰,RNA m6A 甲基化,即 RNA 分子腺嘌呤第 6 位氮原子上的甲基化修饰,是哺乳动物细胞中高度保守且分布广泛的修饰,在基因转录后调控中发挥重要作用。研究发现运动可以调控 m6A 修饰,使其作为一种转录后调节和影响细胞适应的动态变化的方式。METTL3 作为 m6A 甲基化转移酶,METTL3-m6A 轴被报道是肌肉生长抑制素通路的转录后调控因子,且增加骨骼肌中 METTL3 的表达可以在出生后的发育期间增强骨骼肌生长^[14]。另一项研究对运动改变脑内 RNA m6A 的外周-中枢生物学机制进行了解析:RNA m6A 修饰高度依赖于甲基化供体,其中最常见的为 S-腺苷-甲硫氨酸(SAM),其研究发现运动小鼠血清和脑内的 SAM 水平显著上升;而对不同外周器官进行比较,发现肝脏中 SAM 合成酶(*Mat1a*)的表达明显提高;通过敲低肝脏中 *Mat1a* 基因表达,进一步证实了运动改善脑内 RNA m6A 及抗焦虑的作用依赖于肝脏内 SAM 的生物合成^[15]。

3 运动对于组蛋白修饰作用的认识进展

在细胞内组蛋白形成核小体核心,核小体核心包括组蛋白 2A、2B、3 和 4 各两个拷贝的八聚体,双

链 DNA 螺旋缠绕在这个稳定的核心周围, 这为 DNA 提供了结构稳定性, 更重要的是形成了“相互耦合”的调控整体。DNA 和周围组蛋白之间的物理关系决定了周围基因的表达方式, 封闭的染色质结构有利于转录抑制, 而开放的染色质结构有利于转录激活。从功能上讲, 这与转录机制(包括基础转录因子和 RNA 聚合酶)进入基因调控区域启动转录的能力有关^[16]。封闭或浓缩的染色质结构是带负电的 DNA 主链和带正电的组蛋白之间强静电相互作用的结果。通过翻译后修饰, 组蛋白电荷的改变通常足以导致染色质空间开放。在许多氨基酸位点上的翻译后组蛋白修饰形式包括磷酸化、乙酰化、甲基化、泛素化、sumo 化等。组蛋白乙酰化是表观遗传学中研究最广泛的组蛋白修饰, 也是少数在运动反应中被研究过的组蛋白修饰之一。运动后 H3 K36 乙酰化立即升高。大鼠反复游泳会增加肱三头肌葡萄糖转运分子 GLUT4 启动子的 H3 K9/14 乙酰化^[17]。组蛋白修饰由多种酶控制, 这些酶也受各种信号机制的调节。这些包括组蛋白乙酰基转移酶(HAC)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC), 组蛋白甲基转移酶(HMT)和去甲基化酶(HDMs), 组蛋白激酶和组蛋白连接酶等^[18]。许多染色质重塑酶活性的控制是通过复杂的辅助因子交换、定位和翻译后修饰来调节。

4 运动中产生的乳酸分子的调控作用

目前的观点是肌肉不仅仅是一个维持姿势和实施运动的简单器官, 同时也在运动中发挥体内重要的信号分泌器官的作用, 维护细胞和器官间通讯 (cellular communication, inter-organ communication), 继而保证器官的稳态运行。在肌肉收缩的过程中, 会同步分泌一系列信号分子, 如 IL-6、鸢尾素和乳酸分子等^[19]。1907 年在两栖动物中首次观察到肌肉活动与骨骼肌产生乳酸之间的关系^[20]。众所周知, 骨骼肌在运动过程中释放乳酸, 其方式受运动强度和肌肉质量的影响^[19]。既往认为, 从收缩肌肉中释放乳酸仅仅是肌肉剧烈收缩的副产物, 而乳酸必须迅速从收缩肌肉中清除, 才能继续收缩。人们也早就知道乳酸盐是其他组织的重要燃料来源。今天人们认识到乳酸作为运动中的细胞信号分子, 在细胞内和细胞器中进行穿梭而发挥信号传递作用, 当乳酸信号和穿梭在特定疾病和损伤中发生失调时, 则维持细胞和组织通讯受阻^[19, 21]。目前已经明确证明组蛋白乳酸化形式的存在, 已证实组蛋白

上 28 个赖氨酸残基位点的乳酸化可调节基因表达^[22]。除了磷酸盐、甲基和乙酰基标签外, 组蛋白上乳酸化修饰是调控基因组和中间代谢的另一种重要的表观遗传方式, 可以预见乳酸在 21 世纪的运动表观遗传学研究中占据了较为重要的地位^[23]。而实验动物和部分病理标本的检测验证, 已经明确提示了组蛋白的乳酸化改变可通过其影响下游基因组的启动子和增强子而改变巨噬细胞的极化、大脑神经小胶质细胞的学习和记忆功能^[24-26]。

5 表观遗传修饰的阅读器作用

组蛋白翻译后修饰是表观遗传调控基本机制之一。组蛋白修饰构成一类超越基因序列的“组蛋白密码”, 在染色质层面调控着遗传信息的组织与解读。组蛋白修饰的作用模式之一是招募被称作“阅读器”(reader)的效应因子, 阅读器识别组蛋白修饰并将相关信息传递到下游事件, 以调控基因表达的关键因素^[27]。迄今已发现人类基因组可编码 50 余种组蛋白酰基化修饰阅读器, 根据识别机制的差异, 分为以下三个家族: Bromo 家族、YEATS (Yaf9, ENL, AF9, Taf14, Sas5) 家族和 DPF (double PHD finger) 家族^[28]。随着质谱技术的发展, 越来越多的非乙酰化酰基化修饰被发现, 而这些新型修饰的阅读器也逐渐被鉴定出来。研究者发现 DPF 结构域和 YEATS 结构域不单可以结合 Kac, 还可以结合多种非乙酰化酰基化修饰, 如 Kcr、Kpu、Kbu 等, 并且对 Kcr 具有偏好性, 但 Bromo 结构域对 Kcr 的结合能力却大大低于 Kac^[29]。组蛋白修饰携带着关键表观遗传信息, 修饰相应阅读器蛋白的正确解读, 为进一步理解组蛋白修饰的生物学分子机制奠定了新的分子基础。

6 运动对细胞内非组蛋白修饰的发现

近年来对运动的生理机制研究发现, 运动在细胞内的修饰调控不仅是在核仁的组蛋白上, 在细胞内的细胞器蛋白也发生着修饰改变而引发下游的调控。线粒体丙氨酰 tRNA 合成酶 (AARS2) 含有脯氨酸羟基化保守氨基酸序列, 其稳定性在低氧条件下增强, 激活的 AARS2 作为乳酸化转移酶, 乳酸化线粒体丙酮酸脱氢酶催化亚基 PDHA1 和肉碱棕榈酰转移酶 2 (CPT2), 抑制来自葡萄糖和脂肪酸的乙酰辅酶 A 生成和细胞呼吸。肌肉运动导致 AARS2 和乳酸上升, 升高的肌肉乳酸化抑制 ATP 产出, 进

而抑制运动能力,确保肌肉不因不受控的过度运动发生过氧化物风暴从而危及个体生命^[30]。

由于运动表观遗传学(exercise epigenetics)的诞生和发展,一个新兴的研究方向可能将是研究肌肉代谢的改变如何影响表观遗传和运动适应,对运动表观遗传学的理解是否可以被利用来提供治疗靶点,并最终治疗由不运动引起的疾病,如肥胖、2 型糖尿病和心血管疾病。未来的研究可能会系统涉及运动方式、强度和持续时间(简称 FITTVP 原则)对表观遗传调控之间相互作用的影响,以利于展现运动-表观遗传机制路线图。将新的组学技术,如包含翻译后修饰的蛋白质组学等,结合到现有的表观遗传管道中,将使这一设想成为现实,这可能对理解运动对健康的益处产生深刻的影响,并可能被用于医学实践工作^[31]。

从儿童发育保健专业的长期实践,大家共识是儿童早期发育质量和均衡的营养、积极的身体活动密切相关,而随着生命科学的研究进展,人们在今天

能有幸看到科学认识的新机遇:提倡的儿童吃动并重理念,在机体内运动和营养居然都是通过同一套细胞机制来调节着儿童的健康发育质量,而且这一领域的科学文献报道数量近些年来迅速增加。虽然目前这一方面的进展由于篇幅所限,还远远不够全面,但是可以认识到:在传统基因编码中心法则的基础上,在保证儿童营养均衡摄入的前提下,合理的身体运动是通过有效驱动机体精准而有序的代谢信号流来支持复杂而精准的调控,从而维护体内天文般数量级别的细胞和组织通讯,从而保障发育^[19]。见图 1。这个机制的运行的确很“神奇和精巧”,也的确发生在机体内的真实世界中,了解这类机制和不断对机制进行深入探索,才能使儿童保健工作者更有信心地为了儿童发育健康事业,坚定做好膳食和科学的身體运动推广和传播工作。

致谢:感谢浙江大学运动科学与健康工程研究所王健教授和首都儿科研究所朱宗涵研究员在日常工作中的宝贵交流,感谢博士生何学佳同学在本文图片制作方面的贡献。

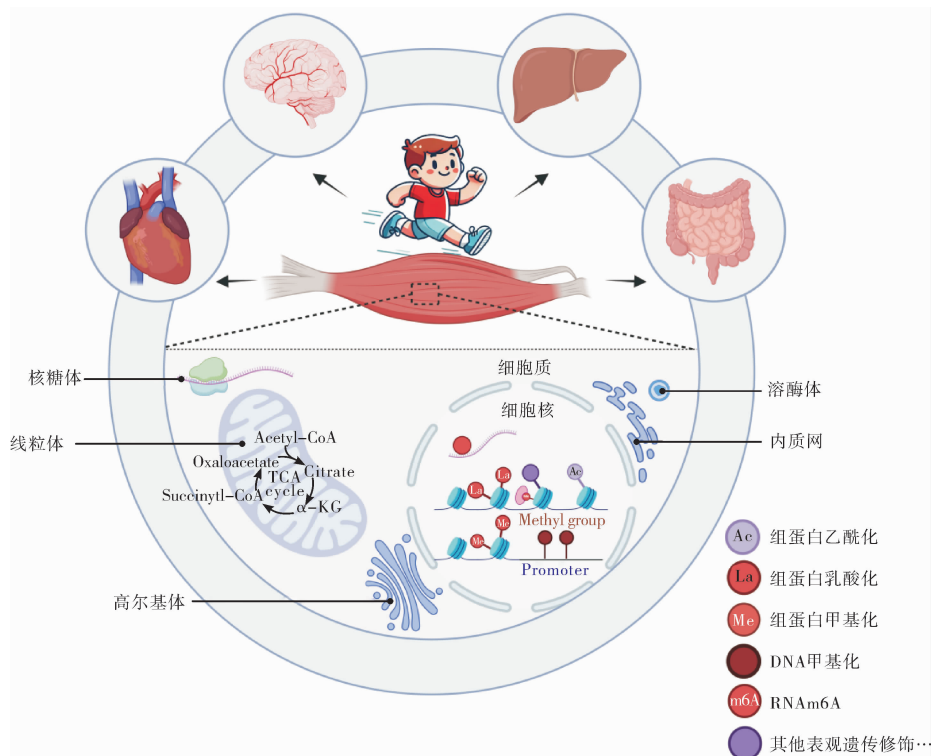


图 1 身体肌肉在运动中产生器官通讯作用的基本原理

Fig. 1 Basic principle of the inter-organ communication function of the muscles in the body during movement

参考文献

[1] Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinc-

tions for health-related research[J]. Public Health Rep, 1985, 100(2): 126-131.

[2] Mendes MA, da Silva I, Ramires V, et al. Metabolic equivalent of task (METs) thresholds as an indicator of physical

- activity intensity[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200701.
- [3] 王健. 身体活动与学龄前儿童早期发展[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(6): 585-590.
- Wang J. Physical activity and early childhood development of preschool children[J]. Chin J Child Health Care, 2022, 30(6): 585-590. (in Chinese)
- [4] Zeng N, Ayyub M, Sun H, et al. Effects of physical activity on motor skills and cognitive development in early childhood: A systematic review[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 2760716.
- [5] St Laurent CW, Burkart S, Andre C, et al. Physical activity, fitness, school readiness, and cognition in early childhood: A systematic review[J]. J Phys Act Health, 2021, 18(8): 1004-1013.
- [6] Bangsbo J, Krstrup P, Duda J, et al. The copenhagen consensus conference 2016: Children, youth, and physical activity in schools and during leisure time[J]. Br J Sports Med, 2016, 50(19): 1177-1178.
- [7] National Scientific Council on the Development of the Child, 2010. Early experiences can alter gene expression and affect long-term development [R]. Opens in a new window Working Paper No. 10. Boston: Harvard University.
- [8] Zhu H, Wang GH, Qian J. Transcription factors as readers and effectors of DNA methylation[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(9): 551-565.
- [9] Tsai CH, Liao Y, Chang SH. Cross-sectional association of physical activity levels with risks of sarcopenia among older Taiwanese adults[J]. BMC Geriatr, 2024, 24(1): 560-571.
- [10] Gomez-Pinilla F, Zhuang Y, Feng J. Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation[J]. Eur J Neurosci, 2011, 33(3): 383-390.
- [11] Solvsten CA, Paoli FD, Christensen JH, et al. Voluntary physical exercise induces expression and epigenetic remodeling of VegfA in the rat hippocampus[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(1): 567-582.
- [12] Voisin S, Eynon N, Yan X, et al. Exercise training and DNA methylation in humans[J]. Acta Physiol (Oxf), 2015, 213(1): 39-59.
- [13] McGee SL, Walder KR. Exercise and the skeletal muscle epigenome[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7: a029876.
- [14] Petrosino JM, Hinger SA, Golubeva VA, et al. The m6A methyltransferase METTL3 regulates muscle maintenance and growth in mice[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 168.
- [15] Yan L, Wei JA, Yang F, et al. Physical exercise prevented stress-induced anxiety via improving brain RNA methylation[J]. Adv Sci, 2022, 9(24): e2105731.
- [16] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function[J]. Cell, 128(4): 693-705.
- [17] Smith JA, Kohn TA, Chetty AK, et al. CaMK activation during exercise is required for histone hyperacetylation and MEF2A binding at the MEF2 site on the Glut4 gene[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 295(3): e698-e704.
- [18] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications[J]. Cell Res, 2011, 21(3): 381-395.
- [19] RMurphy RM, Watt MJ, Febbraio MA. Metabolic communication during exercise[J]. Nat Metab, 2020, 2(9): 805-816.
- [20] Fletcher, WM. Lactic acid in amphibian muscle[J]. J Physiol, 1907, 35(4): 247-309.
- [21] Schurr A. Cerebral glycolysis: A century of persistent misunderstanding and misconception [J]. Front Neurosci, 2014, 19(8): 360.
- [22] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-580.
- [23] Brooks GA, Arevalo JA, Osmond AD, et al. Lactate in contemporary biology: A phoenix risen [J]. J Physiol, 2022, 600(5): 1229-1251.
- [24] Pan RY, He L, Zhang J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease[J]. Cell Metab, 2022, 34(4): 634-648. e6.
- [25] Han H, Zhao YW, Du JD, et al. Exercise improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in mice through Histone H3 lactylation in microglia[J]. Immun Ageing, 2023, 20(1): 63.
- [26] Desgeorges T, Galle E, Zhang J, et al. Histone lactylation in macrophages is predictive for gene expression changes during ischemia induced-muscle regeneration [J]. Mol-Metab, 2024, 83: 101923.
- [27] Lin J, Wu Y, Tian G, et al. Menin "reads" H3K79me2 mark in a nucleosomal context [J]. Science, 2023, 379(6633): 717-723.
- [28] Huang H, Zhang D, Wang Y, et al. Lysine benzoylation is a histone mark regulated by SIRT2 [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3374.
- [29] Li Y, Sabari BR, Panchenko T, et al. Molecular coupling of histone crotonylation and active transcription by AF9 YEATS domain[J]. Mol Cell, 2016, 62(2): 181-193.
- [30] Mao YZ, Zhang JJ, Zhou Q, et al. Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation[J]. Cell Res, 2024, 34(1): 13-30.
- [31] Zhang MG, Jia JF, Yang Y, et al. Effects of exercise interventions on cognitive functions in healthy populations: A systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2023, 92: 102116.