

# DNA 修复基因 hOGG1 的寡核苷酸多态性与癌症遗传易感性的关系

王宏 刘强 杜丽清 王彦 付岳 陈凤华 樊飞跃

**【摘要】** 该文从基因结构、生物学功能和基因寡核苷酸多态性与疾病发生等方面探讨人源 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶 (hOGG1) 基因在 DNA 损伤修复中的作用及其基因寡核苷酸多态性与癌症的遗传易感性的关系; 综述 hOGG1 基因与癌症遗传易感性的分子流行病学研究; 探讨 hOGG1 基因寡核苷酸多态性与辐射致癌的关系; 指出 hOGG1 基因作为癌症易感人群诊断和预防标志物的价值。

**【关键词】** 人源 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶基因; 多态性, 单核苷酸; 肿瘤; 疾病遗传易感性; 肿瘤, 放射性

**Single nucleotide polymorphism of DNA repair gene hOGG1 and genetic susceptibility of cancer**  
WANG Hong, LIU Qiang, DU Li-qing, WANG Yan, FU Yue, CHEN Feng-hua, FAN Fei-yue. Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Corresponding author: FAN Fei-yue, Email: faithfan@yahoo.com

**【Abstract】** This article discussed on the relationship between single nucleotide polymorphism of DNA repair gene human 8-oxoguanine DNA glycosylase (hOGG1) and genetic susceptibility of cancer in aspects of gene structure, biological function and relationship with disease; reviewed molecular epidemiology studies of hOGG1 and cancer genetic susceptibility; figured out the diagnosis and prevention value of hOGG1 as a biomarker of cancer susceptible populations.

**【Key words】** Human 8-oxoguanine DNA glycosylase gene; Polymorphism, single nucleotide; Neoplasms; Genetic predisposition to disease; Neoplasms, radiation-induced

电离辐射和环境中的有害化学物质能造成人类 DNA 的损伤, 电离辐射不仅能通过物理作用直接破坏 DNA 结构中的化学键、引起靶分子电离, 还能够通过作用于生物分子周围的介质, 生成水解自由基活性氧等物质, 这些活性氧很容易造成 DNA 的氧化损伤, 进一步形成各种碱基氧化产物, 引起基因突变。其中, 8-羟基鸟嘌呤 (8-oxoguanin, 8-oxoG) 是 DNA 氧化损伤中最常见的一种稳定性标志物, 其作用特征就是在 DNA 合成和修复过程中, 与碱基 C 和 A 错误配对, 造成 GC-AT 调换, 形成基因突变, 与肿瘤发生、细胞老化、复杂疾病有密

切的关系。细胞中还存在各种 DNA 损伤修复机制, 人源 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶 (human 8-oxoguanine DNA glycosylase, hOGG1) 是人体内能特异识别 8-oxoG 并将其切除修复的酶。hOGG1 的修复效率降低和功能缺失是造成辐射或化学致突变而诱发相关癌症的重要因素, hOGG1 的寡核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 造成了癌症遗传易感性人群的不同。本文通过基因结构和功能、生物信号传导通路、基因 SNP 与疾病的关系等几个方面对 hOGG1 的研究进展进行综述。

## 1 hOGG1 的基因结构

早在 20 世纪 60 年代, 人们就从大肠杆菌中发现了可防止 8-oxoG 突变的 DNA 糖苷酶基因, 1996 年, van der Kemp 等<sup>[1]</sup>在酵母菌中获得相同功能的基因 yOGG1, 1997 年, Rosenquist 等<sup>[2]</sup>克隆了与 yOGG1 同源序列的人源 OGG1 基因, 并命名为 hOGG1 基因。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.02.011

基金项目: 国家自然科学基金(30800281, 31170804); 天津市自然科学基金(07JCYBJC09200); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(200800231051)

作者单位: 300192 天津, 中国医学科学院放射医学研究所, 天津市分子核医学重点实验室

通信作者: 樊飞跃 (Email: faithfan@yahoo.com)

hOGG1 基因位于人染色体 3p26.2 区域, 根据最后一个外显子序列的不同分为两个亚型, 亚型 1 包括 7 个外显子, 亚型 2 包括 8 个外显子。所有的亚型都具有相同的线粒体定位信号 N 末端区域, 启动子 ATG 和终止子 TAG 序列分别位于第 1 和第 7 号外显子, 因不包括 TATA 盒或 CAATA 盒序列, 在整个细胞周期中有相同的表达水平, 被归属于管家基因。其转录剪接产物有 8 种异构体, 即 1a、1b、1c、2a、2b、2c、2d 和 2e 型, 分别编码 195~424 个氨基酸残基组成的蛋白, 1a 型异构体蛋白主要定位于细胞核, 其余异构体定位于线粒体, 参与线粒体 DNA 的损伤修复。

## 2 hOGG1 基因的生物学功能

hOGG1 基因编码的 OGG1 蛋白具有脱嘌呤裂解酶活性, DNA 双螺旋结构中, 碱基缺失引起的缺口被称为脱嘧啶或脱嘌呤位点。OGG1 蛋白能够特异性识别和切除 DNA 双链中的 8-oxoG, 其中与 8-oxoG:C 结合能力最强, 其次是 8-oxoG:T、8-oxoG:A 和 8-oxoG:G, OGG1 与 8-oxoG 结合使其恢复正常的 G:C 配对<sup>[9]</sup>, 这在 DNA 氧化损伤中的 8-oxoG 突变修复中起着重要作用。OGG1 蛋白可以通过切除脱嘌呤位点的 DNA 链来修复自发的碱基缺失、阻碍 DNA 复制的脱嘌呤位点。

OGG1 蛋白的碱基切除修复(base excision repair, BER) 主要针对 DNA 较小的损伤, 如氧化、烷基化、羟基化等损害。BER 主要分两种途径, 分别为只有一个核苷酸被替换和修补的单核苷酸修复和错误编码 2~13 个长核苷酸链的错误修复, 其修复过程都包括相应的 BER 复合物, OGG1 仅参与单核苷酸剪切修复, 参与的 BER 复合物主要有脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶、多聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶、X 线修复交叉互补基因 1 表达蛋白、DNA 连接酶 3 和 DNA 聚合酶  $\beta$  等蛋白, BER 复合蛋白在损伤位点组装并协助修复, 进而维护基因组的稳定性, 并防止有毒中间体的积累<sup>[4-5]</sup>。

hOGG1 在体内组织表达中具有组织特异性, 其在细胞核中的表达水平和蛋白酶活性均高于线粒体, 这可能是由于线粒体 DNA 氧化碱基比细胞核中的 DNA 高、氧化损伤和突变积累比细胞核快等原因造成的。OGG1 蛋白在正常组织和大多数肿瘤中均正常表达, 在睾丸组织和胚胎组织中的表达水

平相对较高, 这种组织特性能使生殖细胞生成和胚胎发育中的 DNA 免受氧化损伤, 保证了基因组的遗传稳定性<sup>[6]</sup>。健康成年人的淋巴细胞 OGG1 活性随年龄增加无任何改变, 但个体间的 OGG1 酶活性相差可达 5~10 倍<sup>[7-8]</sup>。Chatterjee 等<sup>[9]</sup>研究发现, 细胞系 HCT116-/- 相对于 HCT116p53 +/+ 的 OGG1 表达水平下降, 抑癌基因 p53 可以增加哺乳动物细胞碱基切除修复能力, 凝胶阻滞分析结果显示, P53 蛋白结合顺式作用元件位于 hOGG1 基因启动子上游, 能够在转录和翻译水平上调节 OGG1 的表达, 调节 OGG1 酶的活性, hOGG1 能通过碱基切除修复来维持 p53 的稳定性, 两者的相互作用可能在肿瘤的发生和发展中具有一定的意义<sup>[10]</sup>。

## 3 hOGG1 基因多态性与癌症遗传易感性

人类个体间基因组的分子遗传多态性与肿瘤和其他疾病的易感性有关, 这也成为肿瘤研究的表观遗传学、生物信息学方向的研究热点。基因遗传多态性的基础是基因组中分布的单个碱基的不同即 SNP, SNP 是在人类长期进化过程中通过环境选择形成的基因突变, 不同的个体、群体和种族间都存在着 SNP。人类基因组数据库中存在着上百万个 SNP 突变位点, 有些生命功能核心相关蛋白的 SNP 影响着不同人群的遗传疾病易感性。hOGG1 基因作为 DNA 损伤修复的主要参与者, 其 SNP 影响着 DNA 损伤修复相关疾病的发生和发展, 其中最引人注目的 DNA 突变引起的癌症发生。

已报道的 hOGG1 的 SNP 位点多达 397 个, 其中, 研究最热门的是第 7 号外显子的第 326 位密码子编码的丝氨酸或半胱氨酸的 C:G 突变位点(rs1052133)。该 SNP 位点编码的 hOGG1-Cys326 蛋白修复 8-oxoG 的活性显著低于 hOGG1-Ser326 蛋白的修复活性, 可能造成修复缺陷而引起肿瘤的发生。Jensen 等<sup>[11]</sup>在对 1019 名正常人血液样本单核细胞中 OGG1 的 Ser326Cys 多态性位点的研究中发现, Ser/Cys 基因型对 DNA 修复影响不大, Cys/Cys 基因型人群患癌症的风险明显增加。

### 3.1 hOGG1 基因多态性与肺癌

吸烟是导致肺癌发生的重要因素之一, 吸烟能够引发 DNA 损伤, hOGG1 作为 DNA 修复的重要基因, 其遗传易感性在肺癌的发生中也有着重要的作用。王威等<sup>[12]</sup>采用病理对照分子流行病学的方

法,对128名正常人和124例肺癌患者hOGG1基因326位点的Ser/Cys多态性分析发现,携带Cys/Cys基因型的个体比Ser/Ser或Ser/Cys基因型个体患肺癌的风险增加1倍,其认为Ser326Cys多态性可作为肺癌遗传易感性标志物用于个体的肺癌预防。Guan等<sup>[13]</sup>在对亚洲地区18个研究项目中7592例肺癌患者和8129例对照者进行的调查分析中发现,hOGG1基因的Ser326Cys多态性可用来评估亚裔人口中的非小细胞肺癌的发病风险。

### 3.2 hOGG1基因多态性与食管癌

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一,食品安全和饮食习惯是食管癌发生的一个重要因素,环境致癌因素和遗传易感性的共同影响作用是食管癌发病研究的一个新的方向。邢德印等<sup>[14]</sup>采用聚合酶链式反应-单链构象多态技术研究了hOGG1多态性位点Ser326Cys与中国人食管癌易感性的关系,结果发现携带Cys/Cys基因型的个体患食管癌的风险增加2倍(OR=1.9;95%CI=1.3~2.6),且与吸烟造成的食管癌风险无协同作用。胡红军等<sup>[15]</sup>对我国豫北地区235例食管癌患者和228例对照者的研究发现,hOGG1基因多态性位点Ser326Cys的Cys/Cys基因型个体患食管癌风险增加(OR=2.13;95%CI=1.29~3.15),Xing等<sup>[16]</sup>在对我国食管癌发病率与hOGG1基因多态性关系的研究中也得出类似的结果(OR=2.6;95%CI=1.7~3.9)。

### 3.3 hOGG1基因多态性与肝细胞肝癌

肝细胞肝癌的病因尚不清楚,在流行病学中,肝细胞肝癌与环境诱导因素密切相关,环境中致DNA损伤物质和诱变剂等可导致遗传物质DNA损伤,代谢相关基因、DNA损伤修复相关的hOGG1、X线修复交叉互补基因1和着色性干皮病基因D的多态性影响肝细胞肝癌的发生<sup>[17]</sup>。张昊等<sup>[18]</sup>在对我国北方地区的96例肝细胞肝癌患者和96例对照者的hOGG1基因多态性位点Ser326Cys的研究中发现,Cys/Cys纯合子个体可能增加肝细胞肝癌的遗传易感性。但Sakamoto等<sup>[19]</sup>对日本地区的209例肝细胞肝癌患者的hOGG1基因多态性位点Ser326Cys、吸烟和饮酒等因素对肝细胞肝癌发生的影响时的研究发现,hOGG1基因Ser326Cys多态性在肝细胞肝癌形成中并不起主要作用。

大量流行病学文献表明,hOGG1基因多态性与多种癌症的发生相关,在胃癌、胆管癌、结肠

癌、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌等中都有相关研究和报道<sup>[20]</sup>。Takezaki等<sup>[21]</sup>在对我国的101例胃癌患者和198例对照者的hOGG1基因Ser326Cys多态性分析中发现,Cys/Cys基因型相比Ser/Ser和Ser/Cys并没有增加患胃癌的风险,但不良的饮酒习惯和腌菜食用历史增加了Cys/Cys基因型人群患胃癌的概率,这可能提示环境和饮食习惯与hOGG1基因Ser326Cys多态性共同作用影响癌症发病风险。Mahjabeen等<sup>[22]</sup>在对巴基斯坦300例头颈部癌症患者的hOGG1基因多态性研究时发现,8个重要SNP位点(6个错义突变和2个框架移位突变)中,错义突变Asp267Asn、Ser297Gly和Ile253Phe的错义突变频率分别为0.12、0.13和0.06,其他突变中,1578A>T、1582C>T和Ala399Glu错义突变频率分别为0.13、0.13和0.16,而框架移位突变1582insG和1543-1544delCT的发生频率分别为0.13和0.16,这些突变发生率在口腔癌患者中的发生频率较高,有吸烟史的头颈部癌症患者相比无吸烟史的头颈部癌症患者的突变频率显著增加,提示hOGG1基因的突变可能增加患头颈部癌症的风险。Srivastava等<sup>[23]</sup>研究发现,印度北部地区的人群的hOGG1的SNP位点(Ser326Cys [rs1052133]和748-15C>G [rs2072668])和其他DNA修复基因的SNP位点都可能增加胆囊癌的发病风险。而王翔等<sup>[24]</sup>在对我国的59例胆管癌患者与hOGG1基因Ser326Cys多态性位点关系的研究中发现,该SNP位点可能与胆管癌遗传易感性并无关系。

综上所述,DNA修复基因hOGG1多态性并非与所有癌症遗传易感性有关,许多癌症的遗传易感性和发生风险与其并不相关,例如宫颈癌<sup>[25]</sup>、乳腺癌<sup>[26]</sup>和前列腺癌<sup>[27]</sup>等。由于不同功能的组织中相关基因表达水平和蛋白参与种类不同,所以不同器官的癌症发生风险除了环境因素以外,还可能与其功能相关的基因多态性位点突变有关。

## 4 hOGG1基因与辐射致癌

电离辐射形成的DNA损伤多以单链和双链断裂为主,DNA单链修复过程中,hOGG1是参与碱基剪切修复的主要作用蛋白。hOGG1基因的失活或缺陷直接影响DNA的修复功能和效率,导致基因突变的频率增加、癌症发生的风险增大。电离辐射可直接诱导造成基因突变,也可以通过抑制

DNA 修复蛋白的表达或活性而导致基因突变。DNA 修复基因 hOGG1 的遗传多态性有地域、种族和个体间的差异,这就造成不同人群对电离辐射致 hOGG1 基因的 SNP 位点突变发生率不同,对 hOGG1 基因多态性与癌症发病的分子流行病学研究有助于我们了解不同人群的 hOGG1 基因辐射敏感性与其辐射致癌的关系。

## 5 结语

DNA 易受到各种内源性或外源性理化因素的作用形成损伤,造成基因组的不稳定性,导致肿瘤易感性的增加。hOGG1 基因表达的 OGG1 蛋白能够特异切除易引起肿瘤发生的 8-oxoG 氧化损伤,对人体 DNA 损伤的修复、维护 DNA 的完整性有着非常重要的意义, hOGG1 基因的多态性也成了研究癌症遗传易感性人群的热点,越来越多的研究开始探讨 hOGG1 基因作为个体癌症易感性标志的可行性。利用 hOGG1 的遗传多态性结合其他诸如血、尿 8-oxoG 含量、hOGG1 mRNA 的表达水平和酶的活性等指标综合评估肿瘤发病风险,更适合于肿瘤的预防和诊断。此外,在移民流行病学研究、区域流行病学研究、辐射致癌敏感性研究等方面,分析环境、生活习惯、遗传因素对 hOGG1 表达以及 DNA 氧化损伤的影响,有利于探索肿瘤发病机理、研究 DNA 氧化损伤评价系统和肿瘤预防策略。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] van der Kemp PA, Thomas D, Barbey R, et al. Cloning and expression in *Escherichia coli* of the OGG1 gene of *Saccharomyces cerevisiae*, which codes for a DNA glycosylase that excises 7,8-dihydro-8-oxoguanine and 2, 6-diamino-4-hydroxy-5-N-methylformamidopyrimidine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(11): 5197-5202.
- [ 2 ] Rosenquist TA, Zharkov DO, Grollman AP. Cloning and characterization of a mammalian 8-oxoguanine DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(14): 7429-7434.
- [ 3 ] Shinmura K, Kasai H, Sasaki A, et al. 8-hydroxyguanine (7,8-dihydro-8-oxoguanine) DNA glycosylase and AP lyase activities of hOGG1 protein and their substrate specificity. *Mutat Res*, 1997, 385(1): 75-82.
- [ 4 ] Almeida KH, Sobol RW. A unified view of base excision repair: lesion-dependent protein complexes regulated by post-translational modification. *DNA Repair (Amst)*, 2007, 6(6): 695-711.
- [ 5 ] Krwawicz J, Arczewska KD, Speina E, et al. Bacterial DNA repair genes and their eukaryotic homologues: 1. Mutations in genes involved in base excision repair (BER) and DNA-end processors and their implication in mutagenesis and human disease. *Acta Biochim Pol*, 2007, 54(3): 413-434.
- [ 6 ] Karahalil B, Hogue BA, de Souza-Pinto NC, et al. Base excision repair capacity in mitochondria and nuclei: tissue-specific variations. *FASEB J*, 2002, 16(14): 1895-1902.
- [ 7 ] Vogel U, Møller P, Dragsted L, et al. Inter-individual variation, seasonal variation and close correlation of OGG1 and ERCC1 mRNA levels in full blood from healthy volunteers. *Carcinogenesis*, 2002, 23(9): 1505-1509.
- [ 8 ] 张遵真, 衡正昌. DNA 修复基因 OGG1 研究进展. 癌变·畸变·突变, 2004, 16(6): 377-379.
- [ 9 ] Chatterjee A, Mambo E, Osada M, et al. The effect of p53-RNAi and p53 knockout on human 8-ox-oguanine DNA glycosylase (hOgg1) activity. *FASEB J*, 2006, 20(1): 112-114.
- [ 10 ] 胡富勇, 蒋友胜, 柯跃斌. hOGG1 简介及其分子流行病学研究进展. 癌变·畸变·突变, 2008, 20(3): 242-244.
- [ 11 ] Jensen A, Løhr M, Eriksen L, et al. Influence of the OGG1 Ser326Cys polymorphism on oxidatively damaged DNA and repair activity. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(1): 118-125.
- [ 12 ] 王威, 吴拥军, 吴逸明. DNA 修复基因 hOGG1 多态性与肺癌遗传易感性. 癌变·畸变·突变, 2005, 17(2): 101-103.
- [ 13 ] Guan P, Huang D, Yin Z, et al. Association of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism with increased lung cancer susceptibility in Asians: a meta-analysis of 18 studies including 7592 cases and 8129 controls. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(4): 1067-72.
- [ 14 ] 邢德印, 谭文, 林东昕. DNA 修复基因 hOGG1 多态与食管癌遗传易感性. 中华医学遗传学杂志, 2000, 17(6): 327-329.
- [ 15 ] 胡红军, 吴静, 靳钰, 等. 豫北地区人群 hOGG1 基因型与食管癌易感性相关研究. 山东医药, 2010, 50(32): 49-50.
- [ 16 ] Xing DY, Tan W, Song N, et al. Ser326Cys polymorphism in hOGG1 gene and risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Int J Cancer*, 2001, 95(3): 140-143.
- [ 17 ] Ye XP, Peng T, Li LQ. Study on polymorphisms in metabolic enzyme genes, DNA repair genes and individual susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2006, 35(6): 805-807.
- [ 18 ] 张昊, 郝冰涛, 何福初. DNA 损伤修复基因 hOGG1 的遗传多态性与肝癌易感性研究. 中国肿瘤临床, 2005, 32(15): 841-843.
- [ 19 ] Sakamoto T, Higaki Y, Hara M, et al. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *J Epidemiol*, 2006, 16(6): 233-239.
- [ 20 ] Weiss JM, Goode EL, Ladiges WC, et al. Polymorphic variation in hOGG1 and risk of cancer: a review of the functional and epidemiologic literature. *Mol Carcinog*, 2005, 42(3): 127-141.
- [ 21 ] Takezaki T, Gao CM, Wu JZ, et al. hOGG1 Ser (326)Cys polymorphism and modification by environmental factors of stomach cancer risk in Chinese. *Int J Cancer*, 2002, 99(4): 624-627.
- [ 22 ] Mahjabeen I, Baig RM, Masood N, et al. OGG1 gene sequence variation in head and neck cancer patients in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(10): 2779-2783.