

大会报告

T2.7 三氯生通过DNMT1-MeCP2通路诱导HepG2细胞的全基因组DNA甲基化降低

马慧敏, 潘尚霞, 郑刘进, 黎玉华, 曾柳丹, 于志强, 张干, 盛国英, 傅家谟

中国科学院广州地球化学研究所有机化学国家重点实验室, 广东 广州 510640

收稿日期 修回日期 网络版发布日期 2013-11-15 接受日期

摘要 目的 探索三氯生诱导的肝肿瘤的可能作用机制。方法 高浓度(1.25, 2.5, 5, 和10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)和环境相关浓度(0.625~5 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)三氯生分别暴露HepG2细胞24 h和2周, 其中恢复实验选择5 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 暴露组细胞在正常培养液中继续培养2周。① 利用HPLC-MS/MS检测全基因组DNA甲基化的改变和8-OHdG的水平变化, DNA甲基化抑制剂5-AZA暴露为阳性对照;② 荧光定量PCR检测DNA甲基化转移酶(DNMT)(包括DNMT1, DNMT3a和DNMT3b)和MeCP2的基因表达改变;③ Western blotting检测DNMT1, DNMT3a, DNMT3b和MeCP2的蛋白表达改变;④ 检测DNMT的活性改变和甲基化DNA结合蛋白(HDAC)的活性改变, AZA和HDAC酶抑制剂TSA暴露为阳性对照。结果 虽然在恢复实验中, 5 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的三氯生暴露的细胞组全基因组DNA甲基化恢复正常, 高浓度和环境相关浓度三氯生在短期和长期暴露下都显著下调了HepG2细胞的全基因组DNA甲基化水平;由于MeCP2蛋白通过与DNMT1的相互作用而维持了细胞的全基因组DNA甲基化水平, 实验结果显示三氯生下调了DNMT1和MeCP2的基因和蛋白表达, 加上DNMT1和DNMT的酶活性显著降低都暗示了三氯生的作用途径可能是DNMT1-MeCP2信号通路, 同时MeCP2蛋白是精神性疾病Rett的关键蛋白, 暗示三氯生可能与神经系统紊乱相关;同时8-OHdG的显著升高, 可能是通过空间位阻效应减低了DNMT1的活性和结合力;而三氯生引起的HDAC活性的减低, 可能会通过泛素依赖信号通路诱导了DNMT1的降解。结论 高浓度和环境相关浓度三氯生诱导了HepG2细胞的全基因组DNA甲基化显著降低, 可能是通过信号通路DNMT1-MeCP2而引起的, 这一途径可能是三氯生引起的肝肿瘤的作用途径。

关键词

分类号

扩展功能

本文信息

▶ [Supporting info](#)

▶ [PDF\(1031KB\)](#)

▶ [\[HTML全文\]\(0KB\)](#)

▶ [参考文献](#)

服务与反馈

▶ [把本文推荐给朋友](#)

▶ [加入我的书架](#)

▶ [加入引用管理器](#)

▶ [复制索引](#)

▶ [Email Alert](#)

▶ [文章反馈](#)

▶ [浏览反馈信息](#)

相关信息

▶ [本刊中 无 相关文章](#)

▶ 本文作者相关文章

- [马慧敏](#)
- [潘尚霞](#)
- [郑刘进](#)
- [黎玉华](#)
- [曾柳丹](#)
- [于志强](#)
- [张干](#)
- [盛国英](#)
- [傅家谟](#)

Abstract