

As(III) 的甲基化代谢及其作为共致癌物造成 DNA 损伤的初步研究

As(III) 作为共致癌物与 X 射线、紫外线、烷化剂等致癌物协同作用会加剧皮肤癌的发生和恶化。目前的毒理研究表明, As(III) 的协同致癌作用主要是抑制了 DNA 自修复过程, 但是具体的作用机理尚不明确 [1]。元素的生理作用及毒性与其在生物体内的代谢过程息息相关。砷的生物甲基化是 As(III) 进入生物体后的主要代谢途径之一 [2]。As(III) 的甲基化代谢过程通常被认为是一个砷的解毒过程, 但是其在甲基化过程中产生的一些中间代谢物比 As(III) 本身毒性更强。因此, 研究 As(III) 的生物甲基化过程, 寻找 As(III) 代谢过程与其基因毒性之间的联系, 对于阐释砷的基因毒性机制具有十分重要的意义。本课题组以皮肤鳞癌细胞 SCC-7 为研究对象, 首先从金属组学的研究角度入手, 建立了高效液相色谱 (HPLC) 与电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 联用新方法研究了 As(III) 在 SCC-7 细胞内的甲基化代谢行为 [2]。对 SCC-7 细胞及清除培养基中 As(III) 及其甲基化代谢产物进行形态分析, 研究了不同孵育条件下 SCC-7 细胞对 As(III) 的吸收、甲基化代谢和清除行为。结合不同浓度 As(III) 表现出的不同代谢行为, 进一步考察了 As(III) 的甲基化代谢与其导致基因毒性之间的联系。以苯并芘为代表性致癌物, 将 As(III) 和反式二氢二醇环氧苯并芘 (BPDE) 共孵育 SCC-7 细胞, 采用 HPLC-高分辨质谱、彗星实验、PCR 技术等手段分析了 DNA 加成物、DNA 损伤及相关基因的表达变化, 初步探究了 As(III) 的生物甲基化与其引起基因毒性之间的联系 [3]。实验结果表明, As(III) 会通过抑制与核苷酸切除修复 (NER) 相关基因的表达从而抑制 BPDE 引起的 DNA 加成损伤的自修复, 而 BPDE 则会通过抑制 AS3MT 和 MT1A 基因的表达从而抑制 As(III) 的正常甲基化代谢, 使得 As(III) 在细胞中停留和累积, 因此, As(III) 和 BPDE 协同作用造成了 SCC-7 细胞的 DNA 永久损伤。

参考文献

- [1] Shen, S.; Lee, J.; Cullen, W. R., et al., Arsenite and its mono- and dimethylated trivalent metabolites enhance the formation of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in Xeroderma pigmentosum complementation group A cells. *Chem. Res. Toxicol.* 2009, 22 (2), 382-90
- [2] Cullen, W. R., Chemical mechanism of arsenic biomethylation. *Chem. Res. Toxicol.* 2014, 27 (4), 457-461.
- [3] Li, Y.X.; Chen, B.B.; He, M.; Hu, B. Biomethylation metabolism study of arsenite in SCC-7 cells by reversed phase ion pair high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Talanta*, 2018, 188, 210-217.
- [4] Li, Y.X.; He, M.; Chen, B.B.; Hu, B. Inhibition of arsenite methylation induces synergistic genotoxicity of arsenite and benzo(a)pyrene diol epoxide in SCC-7 cells. *Metallomics*, 2019, 11, 176-182.

Primary author: CHEN, Beibei (Wuhan University)

Presenter: CHEN, Beibei (Wuhan University)