

大会报告

T2.27 基于EST模型的全氟烷基化合物致心肌发育毒性作用及其蛋白组学研究

张莹莹, 汤磊磊, 黄玉洁, 郑蓓, 朱丹雁

浙江大学药学院 药理毒理与生化药学研究所, 浙江 杭州 310058

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 利用胚胎干细胞测试(EST)模型评价全氟烷基化合物全氟辛烷磺酸(PFOS), 全氟辛酸(PFOA)和全氟丁基磺酸(PFBS)对小鼠胚胎干细胞(mESC)定向分化为心肌细胞的发育毒性作用。并利用氨基酸进行稳定同位素标记(SILAC)定量蛋白质组学探讨PFOS致心肌发育毒性作用机制。方法 利用悬滴培养法建立EST模型, 检测PFOS, PFOA和PFBS对mESC定向心肌细胞分化的影响获得产生50% mESC细胞分化抑制作用的浓度ID₅₀D3; 采用MTT法检测受试物对mESC和3T3细胞产生50%细胞毒性作用的浓度IC₅₀D3和IC₅₀3T3, 并依据发育毒性判定标准评定受试物的发育毒性等级和构效关系。利用SILAC定量蛋白质组学考察PFOS干预 mESC定向分化心肌细胞前后差异表达蛋白图谱, 并根据每个鉴定蛋白至少包含两段鉴定多肽, 且差异1.5以上的标准来筛选差异蛋白。用GO分析法对差异蛋白进行功能分类, 通过网络数据分析确定蛋白功能, 揭示PFOS致心肌发育毒性作用靶标。结果 PFBS, PFOA 和PFOS的IC₅₀D3分别为4139, 470和291 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, IC₅₀3T3分别为5980, 484和435 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ID₅₀D3分别为808, 223 和40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 心肌发育毒性等级分别为一级、二级、二级, 且毒性强弱顺序为PFOS>PFOA>PFBS。具有一定构效关系, 即碳链越长心肌发育毒性越大, 末端磺酰化心肌发育毒性大于未磺酰化。SILAC标记蛋白组学显示, PFOS作用组筛选出176个差异蛋白, 其中67个蛋白上调和109个蛋白下调。对差异蛋白进行GO分析显示, 在分子功能方面有13个分类, 细胞定位方面有12个分类, 细胞生物学过程方面有10个分类。KEGG通路分析, 共筛选到31个统计学上有显著意义的信号通路, 主要涉及信号转导、脂代谢、能量代谢及酶代谢相关通路。在网络分析图中, 差异蛋白对应基因与基因组中其他基因的相互作用共涉及到118个蛋白1296个相互作用。结论 基于EST模型全氟烷基化合物致心肌发育毒性强弱顺序为PFOS>PFOA>PFBS。通过SILAC 标记蛋白组学建立了PFOS对mESC定向分化为心肌细胞蛋白质差异表达图谱, 共鉴定出176个差异蛋白, 其中67个蛋白上调和109个蛋白下调。差异蛋白涉及31个生化和信号通路, 蛋白质相互作用网络图中共包含118个蛋白1296个相互作用。

关键词

分类号

扩展功能

本文信息

▶ [Supporting info](#)

▶ [PDF\(1032KB\)](#)

▶ [\[HTML全文\]\(0KB\)](#)

▶ [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

- [张莹莹](#)
- [汤磊磊](#)
- [黄玉洁](#)
- [郑蓓](#)
- [朱丹雁](#)

Abstract

Key words

DOI:

通讯作者 朱丹雁, E-mail: zdyzxb@zju.edu.cn zdyzxb@zju.edu.cn