

## T18.6 1-氯-3-丁烯-2-酮与脱氧鸟嘌呤核苷反应产物的结构鉴定

张新宇, 李 艳

(上海大学环境与化学工程学院, 上海 200444)

**摘要:** 1-氯-3-丁烯-2-酮(CBO)是 1,3-丁二烯的一种代谢产物。丁二烯是一种致癌性环境污染物,主要环境来源为汽车尾气以及香烟烟雾等。丁二烯致癌性由其代谢物引起。它产生多种代谢物,如 3,4-环氧-1-丁烯、1,2,3,4-双环氧丁烷和 3,4-环氧-1,2-丁二醇等。CBO 是最近新发现的一种代谢物。我们研究了 CBO 以及其前体 1-氯-2-羟基-3-丁烯(CHB)的细胞毒性、遗传毒性和致突变性,发现 CHB 和 CBO 都有细胞毒性和遗传毒性,但 CBO 毒性比 CHB 强 100 倍。CHB 具有致突变性,而 CBO 的毒性阻碍了对其致突变性的研究。为进一步探索 CBO 遗传毒性的分子机制,寻找可能的 CBO 生物标志物。研究了 CBO 与 2'-脱氧鸟嘌呤核苷(dG)在体外生理条件(pH 7.4, 37℃)下的反应。CBO 通过两步反应合成。与 dG 的反应在磷酸缓冲溶液中进行,摩尔比 CBO:dG 为 8:1,使用 HPLC 跟踪反应的进行。产物在制备级 HPLC 上分离纯化,用 MS 和一维/二维 NMR 光谱鉴定结构。结果显示,CBO 容易与 dG 发生反应,产生 6 种产物,按照洗脱顺序依次从 G1 命名到 G6。分离并鉴定了三个主产物(G1、G3 和 G4)。G3 和 G4 无法分离,表明它们是处于快速平衡中的一对异构体。鸟嘌呤通常是 DNA 中最容易受到亲电攻击的碱基,因其反应性较强,且有最多的反应位点。CBO 与 dG 容易发生反应,形成多种产物,与此相符。CBO 与核酸碱基的反应可能是 CBO 强遗传毒性的分子基础。

E-mail: xyzhang999@shu.edu.cn, 847775180@qq.com

## T18.7 循环 miRNA 作为 4-甲基亚硝胺基-1(3-吡啶基)-1-丁酮 诱导肺癌发生潜在标志物

吴建军<sup>1</sup>, 黄锦坤<sup>1,2</sup>, 杨 倜<sup>1</sup>, 李 勋<sup>1</sup>, 杨巧媛<sup>1</sup>, 刘 蓉<sup>1,2</sup>, 李远奇<sup>1</sup>, 杨成峰<sup>3</sup>, 蒋义国<sup>1</sup>

(广州医科大学 1. 化学致癌研究所呼吸疾病国家重点实验室, 2. 呼吸疾病研究所第一附属医院, 广东 广州 510182; 3. 美国密歇根州立大学生理教研室和毒理学中心, 美国)

**摘要:** **目的** 鉴定可作为环境化学物 4-甲基亚硝胺基-1(3-吡啶基)-1-丁酮(NNK)诱导肺癌发生潜在标志物的循环 miRNAs。**方法** 7 周龄雄性 F344 大鼠系统给予烟草特异性致癌物 NNK 处理(皮下注射,每周 3 次,连续 20 周),常规饲养至第 95 周终止实验。期间大鼠眼眶静脉丛采血分别采集 NNK 处理第 1, 5, 10, 20, 60, 80 和 95 周血液。取第 60 周大鼠血清进行小分子 RNA Solexa 测序,分析对照组和 NNK 处理组大鼠血清 miRNA 差异表达谱,筛选出 8 个差异表达 miRNA 作为候选 miRNA。运用荧光定量 PCR 方法,检测候选 miRNA 在大鼠个体血清中表达水平。最终选择 miR-206 和 miR-133b 进一步检测其在 NNK 诱导肺癌发生发展不同时期(第 1, 5, 10, 20, 60, 80 和 95 周)血清中表达改变。同时,我们检测了 miR-206 和 miR-133b 在大鼠肺癌组织、癌旁正常组织及几株肺癌细胞株中表达情况;为了评价 miR-206 和 miR-133b 作为肺癌病人标志物的可能性,我们分别检测了 25 例吸烟致肺癌病人及 25 例正常人血清中 miR-206 和 miR-133b 的表达水平,受试者工作特征曲线(ROC)分析评价其作为肺癌标志物的潜力。**结果** 小分子 RNA Solexa 测序结果表明,NNK 可以诱导大鼠血清 miRNA 表达改变。在 NNK 诱导肺癌发生早期,与对照组相比,NNK 处理组大鼠血清 miR-206 和 miR-133b 显著性上调表达;在第 20 周达高峰,后期其表达水平呈下降趋势。对比癌旁正常肺组织,miR-206 和 miR-133b 在肺癌组织中明显低表达。与正常人支气管上皮细胞 16HBE 相比,miR-206 和 miR-133b 在多种肺癌细胞中均显著性低表达。与正常人相比,肺癌病人血清 miR-206 和 miR-133b 明显低表达,ROC 分析表明 miR-206 和 miR-133b 曲线下面积分别为 0.9024