

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.06.040

神经管畸形的表观遗传学研究进展*

王蕾¹ 王珊² 裴培² 成翕月² 林焯² 张霆^{3Δ}

(首都儿科研究所分子免疫室 北京 100020)

摘要:神经管畸形(neural tube defects,NTDs)是胚胎在早期发育过程中,由于神经管闭合不全或障碍引起的一组以脑和(或)脊髓发育异常为主的先天畸形。目前,对于神经管畸形的发病机制和病因没有明确的定论。很多因素参与神经管畸形的发生,主要涉及遗传、环境、以及二者的相互作用。遗传因素的研究主要着重于寻找神经管畸形的致病基因并进行基因功能缺陷研究,但是神经管畸形是多因素参与的结果,基因功能缺陷研究并不能完全解释其发病机制。基于目前的研究现状,近年来,环境因素通过调控表观遗传的修饰进而参与调节NTDs发生相关基因表达的研究逐渐受到重视。

关键词:神经管畸形;表观遗传学;发病机制;环境;遗传

中图分类号:Q189;R729 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)06-1185-04

Advances in Epigenetics of Neural Tube Defects*

WANG Lei¹, WANG Shan², PEI Pei², CHENG Xi-yue², LIN Ye², ZHANG Ting^{3Δ}

(Capital Institute of Pediatrics, Beijing, 100020, China)

ABSTRACT: Neural Tube Defects are serials congenital malformations caused by the failure closure of neural tube in the early stage of embryogenesis which manifest dyplasia of brain and spinal. There has no definite conclusion on the pathogenesis and etiology of NTDs. A lot of risk factors involve in the occurrence of NTDs which include genetics, environments, and the interaction between them. The study on genetics major in seeking for the pathogenetic genes and study the functions in the development of NTDs. However, the study of gene knockout experiments can not explain the occurrence of NTDs due to the complex etiological factors. In recent years, epigenetics play an important role in regulating relevant genes involved in NTDs.

Key words: Neural Tube Defects; Epigenetics; Pathogenesis; Environments; Genes

Chinese Library Classification(CLC): Q189; R729 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)06-1185-04

前言

神经管畸形(neural tube defects,NTDs)是胚胎在早期发育过程中,由于神经管闭合不全或障碍引起的一组以脑和(或)脊髓发育异常为主的先天畸形,同时,还伴随中枢系统的其他表现,如颅骨和脊柱发育异常以及一系列非中枢神经系统的表现,如先天性心脏病,唇腭裂。其中,无脑畸形和脊柱裂是神经管畸形中最具代表性,最常见的表型。在世界范围内的平均发病率为1/1000。而我国的发病率高于世界水平,尤其在山西省以及一些发展相对落后的地区。严重程度上以无脑畸形致死率最高,通常为死产或产后不久死亡,脊柱裂胎儿存活几率较无脑儿大,但常伴随终身的缺陷,严重的影响生活质量。

神经管畸形是个多因素疾病,环境、遗传、以及二者的相互作用均参与NTDs的发生。尽管研究人员一直致力于研究并解释环境致畸因素以及遗传因素在NTDs发生过程中的确切作用机制,但是,对于神经管畸形的发生机制尚没有统一而明确的定论。目前有关NTDs致病因素的研究内容主要有两方面:1

研究环境因素在NTDs发生过程中的作用,2寻找NTDs的致病基因。环境因素对NTDs的影响涉及范围广泛,营养因素如叶酸、维生素A;环境致畸因素如甲氨蝶呤(MTX)、丙戊酸^[2,4]以及一些物理化学因素和感染因素。遗传因素的研究主要致力于对定位的候选基因进行单基因的功能缺陷研究,但是研究结果显示,这种单基因的功能缺陷并不能完全解释NTDs的发病机制。鉴于NTDs的发生是个多因素交叉作用的结果,环境因素影响表观遗传的修饰水平,进而调节下游基因的表达这一思路值得更深入的研究,并且为NTDs的控制和预防提供更多的手段和思路。

1 表观遗传学的改变与NTDs发生的关系

表观遗传学研究是指在不改变核苷酸排列顺序的基础上,基因发生的表达变化。常见的表观修饰有:甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等。这种修饰既可以发生于DNA,也可以修饰在蛋白中。目前研究较多的有DNA甲基化、乙酰化,组蛋白甲基化、乙酰化等。这种修饰状态的改变通过转录调节下游基因的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81270699);国家重点基础研究发展计划“973”项目(2013CB945404)

作者简介:王蕾(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:神经管畸形的机制研究,E-mail: lgs1003455923@163.com

Δ 通讯作者:张霆,男,硕士,博士生导师,研究员,主要研究方向:神经管畸形的机制研究和干预策略

E-mail: zhangtingev@yahoo.com.cn

(收稿日期:2017-03-30 接受日期:2017-04-23)

表达水平而发挥调节作用^[13]。

1.1 DNA 表观遗传修饰水平的变化对 NTDs 的影响

陈晓丽等人^[8]在对山西吕梁地区进行的病例 - 对照研究结果显示:65 例 NTDs 病例标本脑组织中的 DNA 总体甲基化水平显著低于 48 例非病理性流产胚胎脑组织中 DNA 总体甲基化水平(病例组 vs 对照组, 5.3%vs6.5%, $P < 0.001$)。并且这种 DNA 总体甲基化水平的降低增加了 NTDs 发生的风险($OR = 4.98$, 95%CI: 1.42-17.53)。目前关于 DNA 甲基化与 NTDs 的探讨包括 DNA 整体修饰水平以及特定靶基因的修饰水平两方面^[22]。DNA 甲基化修饰对调控基因的表达具有重要作用,如转录抑制^[23];而这种修饰改变存在于细胞分化以及疾病的发生发展中,在外因的作用下动态调节,如营养状态、药物、酒精等,并且这种修饰可有通过体细胞的有丝分裂传递给子代。从表观遗传修饰的角度阐释环境因素与遗传相互作用影响 NTDs 的发生为疾病的预防和控制提供了更多的选择^[24]。胰岛素样生长因子-2(IGF-2)是在参与胚胎发育的一种印记基因^[30], Wu et al 等人^[31]检测了 NTDs 脑组织中 IGF-2 DMR0 甲基化修饰水平,结果显示:与对照组相比,NTDs 组 IGF-2 DMR0 甲基化修饰水平高(NTD:controls, 19.3%vs 16.7%; $P = 0.001$)。

1.2 组蛋白甲基化修饰水平的变化对 NTDs 的影响

1.2.1 组蛋白 H3K27me3 修饰水平调控 NTDs 相关基因的表达

Pax3 基因是一种高度保守的基因,通过转录调控作用参与胚胎中枢神经系统发育。胚胎早期 Pax3 基因表达异常参与 NTDs 的发生^[23]。周长城等人^[4]在用全反式维甲酸诱导的 NTDs 小鼠模型中,应用免疫组化和 western-blot 技术分别定性定量的检测到了组蛋白 H3K27me3 修饰水平与 Pax3 基因表达呈负相关。在动物水平上证实组蛋白 H3K27me3 修饰水平的改变调节 NTDs 相关基因 Pax3 的表达。除此之外,Wnt 通路相关基因与 NTDs 的发病已经得到认可。Bai B 等人^[6]研究发现:在 NTDs 鼠胚中 Wnt2b 和 Wnt7b 的表达含量异常增高,进一步 ChIP 研究结果发现,组蛋白 H3K27me3 在其启动子区的富集减少。阐释了组蛋白 H3K27me3 作为转录抑制调节因子减弱了对下游基因的负调控作用。

1.2.2 组蛋白 H3K4 甲基化修饰水平的改变与 NTDs 发生的关系

Tsurubuchi T 等人^[7]在一项临床病例研究中发现:羊水干细胞分别取自孕有 NTDs 胎儿和孕正常胎儿的羊水中,检测发现前者组蛋白 H3K4me2, H3K4me3 修饰水平较后者高。提示,这种发生在孕期的组蛋白修饰水平的变化可作为生物标记物检测 NTDs 的发生,为 NTDs 的控制提供了更多的手段。

1.3 组蛋白乙酰化修饰水平的变化对 NTDs 的影响

组蛋白乙酰化修饰水平由组蛋白乙酰基转移酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)动态调控,从而影响下游基因对转录因子的敏感性。组蛋白去乙酰化酶通过调节组蛋白的乙酰化修饰水平对胚胎神经管的发育起到重要作用。Murko Christina 等人^[1]在鸡胚中通过利用菌素 A(TSA)抑制去乙酰化酶的活性诱导的鸡胚 NTDs 模型中,从形态学上观察到了神经上皮细胞的凋亡以及在分子生物学水平检测到早期神经系统形成过程中特异性标志物的改变,包括 Bmp4, Pax3, Sox9 and Sox10。此外,Wnt 基因与神经管畸形的关系已经得到认可,但是具体的机制仍待探索。Bai B 等人研究发现:Wnt2b 和 Wnt7b

在 NTDs 鼠胚中的表达含量异常升高,随后他们采用了染色质免疫共沉淀技术在这些基因的启动子区检测组蛋白 H3K4 乙酰化修饰的富集^[6]。在动物水平证实了在 NTDs 发病过程中,组蛋白 H3K4 通过乙酰化修饰水平状态的改变在转录水平调控下游 NTDs 相关基因;Wnt2b、Wnt7b 的表达水平。

1.4 磷酸化、泛素化修饰水平的改变参与 NTDs 的发生

芬戈莫德(FTY720)作为治疗多发性硬化症的药物可以诱导 60%的 LM/Bc 鼠胚发生 NTDs,研究人员发现:磷酸化的 FTY720(FTY720-1)作为 FTY720 在体内的活性形式可以抑制组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的活性从而上调组蛋白乙酰化修饰水平而参与到 NTDs 的发生^[3]。平面细胞极化信号(PCP)通路在神经管形成的汇聚伸展运动中起重要作用。很多在动物水平的研究证明了敲除该通路中的核心蛋白会导致神经管畸形的发生。武耸荔等人发现,PCP 通路中的核心蛋白 Prickle 的泛素化降解对于神经管正常发育起重要作用,而敲除调节 Prickle 的泛素化降解的 Smurf 小鼠出现了 NTDs 的表型^[20]。

2 环境因素在 NTDs 发生过程中对表观遗传的影响

在影响 NTDs 发生的众多环境因素中,叶酸缺乏研究一直是重点和热点。叶酸对体内一碳代谢过程起重要作用。四氢叶酸是叶酸的活性形式,它是一碳代谢的转运体。一碳代谢即体内一碳单位的生成和转移过程,一碳单位的主要功能除了对嘌呤、嘧啶合成提供原料,更重要的是通过甲硫氨酸循环为体内的甲基化反应提供甲基供体,参与组蛋白甲基化、DNA 甲基化等过程。所以叶酸及其活性形式最为一碳单位的转运体参与体内的甲基化过程^[10,28],在胚胎发育时期维持机体表观修饰状态起重要作用^[29]。此外,维生素 B12、维甲酸等外源环境因素均通过不同途径影响表观遗传的表达而参与到 NTDs 的发生^[19]。

2.1 叶酸缺乏或代谢障碍所致 NTDs 的表观遗传学改变

关于 NTDs 发生的表观遗传学研究中,DNA 甲基化研究占有非常重要的地位。研究结果显示人类神经管畸形样本脑组织中存在明显 DNA 低甲基化现象^[16,17],同时检测孕畸形胚胎母亲血清叶酸水平,结果显示:与孕正常胚胎母血比较:孕 NTDs 组母亲血清叶酸含量低^[17]。这些发现提示叶酸缺乏所致的 DNA 低甲基化状态参与了 NTDs 的发生。

组蛋白修饰因具有广泛调控基因转录的功能而逐渐在 NTDs 的发病机制中受到重视。人类的组蛋白由 H2A、H2B、H3、H4 组成的八聚体和连接蛋白 H1 构成。常见的组蛋白修饰包括甲基化、乙酰化、泛素化等,各种修饰水平受到环境、饮食、药物、遗传等因素的影响。组蛋白修饰水平与脑组织发育和维持神经系统功能正常运转密切相关。组蛋白 H3K79 的甲基化修饰在胚胎发育过程中起重要作用^[9]。细胞实验结果显示在低叶酸培养基培养的人胚肾细胞与正常叶酸培养基培养的细胞比较,组蛋白 H3K79me2、H3K79me1 的修饰水平明显降低^[8]。实验结果从组蛋白 H3K79 修饰水平变化的角度解释了叶酸缺乏环境所致 NTDs 可能机制。

2.2 维生素 B12 缺乏与 NTDs 发生的相关性以及可能机制

早在 1980 年,研究人员调查发现孕妇血清维生素 B12 的低水状态与无脑儿发生几率相关^[24]。维生素 B12 在体内以辅酶的形式参与糖、蛋白质、脂类代谢,低水平的维生素 B12 可能通

过参与影响 DNA 以及组蛋白的甲基化修饰水平而参与到 NTDs 的发生^[2]。

2.3 维甲酸作为外源性致畸剂诱导神经管畸形发生的表观遗传学改变

维甲酸(RA)是维生素 A 在体内活性形式之一。其在体内的含量通过吸收,转运,转化等环节维持在相对恒定的范围内。只有当直接摄入过多的维甲酸或者体内调节维甲酸含量的机制遭到破坏时,才会造成体内维甲酸含量的升高。维甲酸作为致畸剂诱导神经管畸形的模型已经得到认可。过量 RA 诱导的 NTDs 鼠胚模型为 NTDs 机制研究提供了更多的思路 and 条件。

2.3.1 维甲酸对组蛋白甲基化修饰水平的影响

组蛋白的表观修饰状态通过转录调节许多 NTDs 相关基因,如 HOX/Hox 基因 IGF2/Igf2 基因等^[11]。组蛋白 H3K27me3 以及其特异性去甲基化酶参与了 Hox 基因调节胚胎发育的过程^[25]。究人员在 RA 诱导鼠胚模型中观察到组蛋白 H3K27me3 修饰水平的下降^[4,10];并观察到了 PcGs 蛋白表达水平的变化。确证了维甲酸通过组蛋白 H3K27me3 修饰水平的改变调节 NTDs 相关基因的表达。

2.3.2 维甲酸对 DNA 甲基化修饰状态的调节

神经管畸形发生的遗传因素涉及很多基因,并且不同基因的表观遗传修饰水平以及上游起转录调节作用的基因表观修饰水平发生变化都会对神经管的形成过程造成影响。研究人员发现,IGF2/Igf2 基因甲基化区域的甲基化状态与神经管畸形的发生相关。在 RA 诱导的小鼠模型以及人 NTDs 样本中,观察到了 IGF2/Igf2 基因表达水平的上调,分别为 1.84 和 6.41 倍。更深一步的研究揭示了 IGF2/Igf2 上调的机制。结果显示,在人 NTDs 样本中,IGF2/Igf2 基因上调是由于 H19DMR1 的低甲基化水平调控;而在 RA 诱导的小鼠模型中,IGF2/Igf2 基因上调则是由于组蛋白 H3K4 乙酰化修饰水平上调以及组蛋白 H3K27me3 甲基化修饰水平下调所影响^[11]。尽管人类样本与动物样本中的结果存在差异,但是确证了表观遗传修饰水平的改变对 NTDs 相关基因的调控是广泛存在的,并且这种修饰水平的变化可以并值得追溯到环境带来的影响。

3 小结与展望

神经管的闭合是一个动态连续的过程,以三个闭合点为起始点进行双向闭合,具有时间、空间特异性,不同的节点闭合出现问题会导致不同表型的 NTDs。同时,参与神经管闭合的基因的表达也具有时空特异性,即在神经管闭合的过程中,基因的表达处于动态调控的状态。这种动态调控的认识虽然使神经管畸形的发病机制变得复杂,但同时也为研究人员提供了新的研究思路 and NTDs 预防、控制手段。基因的表达受到许多因素的调控,包括在上文中提到的组蛋白、DNA 的表观修饰状态的影响。追根溯源,环境因素(营养状态、药物等)在表观修饰中起到很重要的作用。虽然研究人员发现了许多 NTDs 相关基因,但是在闭合的过程中,基因不是参与的唯一因素。环境因素可以通过影响不同 DNA 以及组蛋白的表观修饰状,从而在时间和空间上调节下游 NTDs 相关基因的表达水平。从表观遗传修饰的角度阐述神经管畸形的发病机制可以将我们目前所了解的病因以及危险因素结合起来,更好的解释 NTDs 作为多因素疾

病的发病机制,为神经管畸形的预防和控制提供更多的方法。

参考文献(References)

- [1] Murko C, Lagger S, Steiner M, et al. Histone deacetylase inhibitor Trichostatin A induces neural tube defects and promotes neural crest specification in the chicken neural tube [J]. *Differentiation*, 2013, 85(12): 55-66
- [2] Tung E W Y, Winn L M. Epigenetic modifications in valproic acid-induced teratogenesis [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2010, 248(3): 201-209
- [3] Gardner N M, Riley R T, Showker J L, et al. Elevated Nuclear and Cytoplasmic FTY720-Phosphate in Mouse Embryonic Fibroblasts Suggests the Potential for Multiple Mechanisms in FTY720-Induced Neural Tube Defects[J]. *Toxicological Sciences*, 2015
- [4] 周长城. 叶酸干预对神经畸形鼠 Pax3 基因及 H3K27me3 的作用研究[D]. 宁夏医科大学, 2015
Zhou Chang-cheng. Study About the Intervention Effect of Folic Acid on Pax3 and H3K27me3 in NTDs Rats [D]. Ningxia Medical University, 2015
- [5] Tsurubuchi T, Allender E V, Siddiqui M R, et al. A critical role of noggin in developing folate-nonresponsive NTD in Fkbp8^{-/-} embryos [J]. *Childs Nervous System Chns Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 2014, 30(8): 1343-1353
- [6] Bai B, Chen S, Zhang Q, et al. Abnormal epigenetic regulation of the gene expression levels of Wnt2b and Wnt7b: Implications for neural tube defects[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 13(1): 99-106
- [7] Tsurubuchi T, Ichi S, Shim K W, et al. Neural tube defect-Affected pregnancies: A case study for myelomeningocele and anencephaly[J]. *Journal of Neurosurgery Pediatrics*, 2013, 12(4)
- [8] 陈晓丽, 郭金, 邹继珍, 等. DNA 总体低甲基化、错配修复基因启动子甲基化异常与神经管畸形的相关性 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2012, 07(2): 102-106
Chen Xiao-li, Guo Jin, Zou Ji-zhen, et al. The association between global DNA hypomethylation, disturbed methylation pattern in promoter region of mismatched repair genes and neural tube defects [J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2012, 07(2): 102-106
- [9] Barry E R, Krueger W, Jakuba C M, et al. ES Cell Cycle Progression and Differentiation Require the Action of the Histone Methyltransferase Dot1L [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(7): 1538-1547
- [10] Santos-Guzmán J, Arnhold T, Nau H, et al. Antagonism of hypervitaminosis A-induced anterior neural tube closure defects with a methyl-donor deficiency in murine whole-embryo culture [J]. *Journal of Nutrition*, 2003, 133(11): 3561-3570
- [11] Bai B, Zhang Q, Liu X, et al. Different epigenetic alterations are associated with abnormal IGF2/Igf2 upregulation in neural tube defects[J]. *Cardiovascular Research*, 1990, 24(6): 465-470
- [12] Ray J G, Wyatt P R, Thompson M D, et al. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population [J]. *Epidemiology*, 2007, 18(3): 362-366
- [13] 王志刚. 基因组不稳定性 and 印记基因甲基化状态与神经管畸形关系的初步研究[D]. 北京协和医学院, 2009
Wang Zhi-gang. A Preliminary Study on Genomic Instability and Methylation Status of Imprinted Genes in Neural Tube Defects[D]. Peking Union University, 2009

- [14] 关涛, 赵婕, 牛勃. 抗叶酸代谢药 MTX 诱导神经管畸形动物模型及其对基因组稳定性的影响[C]. 山西医科大学, 2011
Guan Tao, Zhao Jie, Niu Bo. Impact of Anti-folate drug MTX on the Development of Neural Tube Defects in Mice and genomic instability [C]. Shan Xi Medical University, 2011
- [15] Price E M, Cotton A M, Peñaherrera M S, et al. Different measures of "genome-wide" DNA methylation exhibit unique properties in placental and somatic tissues [J]. Epigenetics Official Journal of the Dna Methylation Society, 2012, 7(7): 652-663
- [16] 张敏, 权力, 陈晓丽, 等. 神经管畸形神经组织 DNA 的基因组甲基化水平液相色谱——串联质谱(LC-MS/MS)定量检测[C]. 全国小儿神经学术会议暨北大国际小儿神经论坛, 2011
Zhang Min, Quan Li, Chen Xiao-li et al. The quantification of global DNA methylation in neuro-tissue of neural tube defects by LC-MS/MS [C]. The national pediatric academic conferences and Peking University international pediatric nerve forum, 2011
- [17] 贾小慧, 陆素琴, 白云, 等. 孕妇生化代谢指标与胎儿神经管畸形的相关研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2014, 25(1): 69-71
Jia Xiao-hui, Lu Su-qin, Bai Yun, et al. Correlation study of biochemical metabolic indexes of pregnant women and fetal neural tube defects [J]. China women's and children's health research, 2014, 25(1): 69-71
- [18] 张勤, 薛鹏, 白宝玲, 等. 质谱检测叶酸缺乏人胚肾细胞中低组蛋白 H3 赖氨酸 79 甲基化修饰 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(23): 4420-4424
Zhang Qin, Xue Peng, Bai Bao-ling, et al. Low Histone H3 Lysine 79 Methylation in Folic Acid Deficiency HEK-293 Cells by Mass Spectrometry [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(23): 4420-4424
- [19] 朱一剑, 李新生, 马明福, 等. 重庆地区孕中期妇女叶酸认知度、维生素 B₁₂ 与神经管畸形的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2014, 41(6)
Zhu Yi-jian, Li Xin-sheng, Ma Fu-ming, et al. Study on the correlation between the level of awareness on folic acid and vitamin B₁₂, and neural tube defects among women at middle stages of pregnancy in Chongqing[J]. Modern Preventive Medicine, 2014, 41(6)
- [20] 武耸荔. SMURF 基因与神经管畸形的相关性研究及 miRNA 对神经管畸形发生初探[D]. 复旦大学, 2012
Wu Song-li. The correlation between SMURF gene and neural tube defects, and the initial exploring the function of miRNA in the development of neural tube defects[D]. Fudan University, 2012
- [21] Price E M, Peñaherrera M S, Portales-Casamar E, et al. Profiling placental and fetal DNA methylation in human neural tube defects[J]. Epigenetics & Chromatin, 2016, 9(1): 1-14
- [22] Rochtus A, Jansen K, Van G C, et al. Nutri-epigenomic Studies Related to Neural Tube Defects: Does Folate Affect Neural Tube Closure Via Changes in DNA Methylation? [J]. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2015, 15(13): 1095-102
- [23] Milewski R C, Chi N C, Li J, et al. Identification of minimal enhancer elements sufficient for Pax3 expression in neural crest and implication of Tead2 as a regulator of Pax3 [J]. Development, 2004, 131(4): 829-37
- [24] Molloy A M, Kirke P, Hillary I, et al. Maternal serum folate and vitamin B12 concentrations in pregnancy associated with neural tube defects[J]. Minerva Ginecologica, 1985, 60(7): 660-665
- [25] Agger K, Cloos P A, Christensen J, et al. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development[J]. Nature, 2007, 449(449): 731-734
- [26] Skinner M K. Environmental epigenomics and disease susceptibility [J]. Nature Reviews Genetics, 2011, 12(7): 620-622
- [27] Schübeler D. Function and information content of DNA methylation [J]. Nature, 2015, 517(7534): 321-326
- [28] Imbard A, Benoist J F, Blom H J. Neural tube defects, folic acid and methylation [J]. International Journal of Environmental Research & Public Health, 2013, 10(9): 4352-4389
- [29] Padmanabhan N, Jia D, Geary-Joo C, et al. Mutation in Folate Metabolism Causes Epigenetic Instability and Transgenerational Effects on Development[J]. Cell, 2013, 155(1): 81-93
- [30] Liu Z, Wang Z, Li Y, et al. Association of genomic instability, and the methylation status of imprinted genes and mismatch-repair genes, with neural tube defects [J]. European Journal of Human Genetics Ejhg, 2012, 20(5): 516-20
- [31] Wu L, Wang L, Shanguan S, et al. Altered methylation of IGF2 DMR0 is associated with neural tube defects[J]. Molecular & Cellular Biochemistry, 2013, 380(1-2): 33-42

(上接第 1184 页)

- [40] Hahn ME, Timme-Laragy AR, Karchner SI, et al. Nrf2 and Nrf2-related proteins in development and developmental toxicity: Insights from studies in zebrafish (Danio rerio) [J]. Free radical biology & medicine, 2015, 88(Pt B): 275-289
- [41] Uruno A, Yagishita Y, Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system and diabetes mellitus [J]. Archives of biochemistry and biophysics, 2015, 566: 76-84
- [42] Mitsuiishi Y, Motohashi H, Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism [J]. Frontiers in oncology, 2012, 2: 201-213
- [43] Bhakkiyalakshmi E, Sireesh D, Rajaguru P, et al. The emerging role of redox-sensitive Nrf2-Keap1 pathway in diabetes [J]. Pharmacological research, 2015, 91: 104-114
- [44] Johnston-Carey HK, Pomatto LCD, Davies KJA. The Immunoproteasome in oxidative stress, aging, and disease[J]. Critical reviews in biochemistry and molecular biology, 2015, 51: 268-281