

7.33 kU·g⁻¹蛋白, $P < 0.05$), 血清和肝组织 MDA 水平明显降低(血清高、中剂量组分别为 5.45 和 7.54 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 模型组 9.12 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;肝组织高、中剂量组分别为 1.10 和 1.26 $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白模型组 1.58 $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白, $P < 0.01$), 血清和肝组织 CRP 水平明显降低(血清高、中剂量组分别为 279.37 和 292.17 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 模型组 333.87 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;肝组织高、中剂量组分别为 42.01 和 46.47 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白模型组 54.31 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白, $P < 0.01$), 血清和肝组织 IL-6 水平明显降低(血清高、中剂量组分别为 82.00 和 95.10 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 模型组 155.17 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$;肝组织高、中剂量组分别为 12.40 和 14.72 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白模型组 18.94 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白, $P < 0.01$), 血清和肝组织 NF- κ B 明显降低(血清高、中剂量组分别为 436.46 和 475.74 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 模型组 530.16 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$;肝组织高、中剂量组分别为 86.73 和 93.85 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白模型组 105.02 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白, $P < 0.01$)。结论 SF 和 OMT 联合用药对酒精性肝损伤有明显的保护作用, 机制可能与其抗氧化和抗炎作用有关。

关键词: 阿魏酸钠; 苦参素; 肝损伤

E-mail: reborn1988407@163.com; liuzhifengytu@163.com

T1.17 组蛋白修饰在亚砷酸钠抑制细胞双链断裂修复中的作用

章征保, 李道传, 牛林梅, 陈雯

(中山大学公共卫生学院预防医学系, 广东 广州 510080)

摘要:目的 筛选出参与亚砷酸钠抑制 DNA 双链断裂(DSB)修复过程的组蛋白 H3 甲基化和乙酰化修饰位点并初步探讨组蛋白修饰参与 DSB 修复的机制。方法 用 0.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 0.25, 0.5 和 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的亚砷酸钠处理 16HBE 细胞 24 h, 检测处理组中组蛋白 H3 乙酰化和甲基化位点修饰的变化情况及相应的组蛋白修饰酶的改变。进行不同剂量亚砷酸钠处理细胞 24 h 后, 使用喜树碱(CPT)处理 16HBE 2 h 后撤掉药物, 通过检测 γ H2AX 的恢复时间检测砷处理对于细胞的 DSB 损伤修复效应。利用不同剂量的亚砷酸钠染毒处理 DSB 修复检测系统:非同源末端重组修复能力检测细胞株 140C 和同源重组修复能力检测细胞株 97A, 明确亚砷酸钠抑制 DSB 修复的类型。选取砷染毒后差异修饰位点, 用逆转录病毒感染方法在 16HBE 细胞中对这些位点进行突变并敲除特异性修饰酶, 建立特定位点修饰缺陷的细胞模型, 并进行 γ H2AX 的恢复时间试验和 DSB 修复能力检测, 明确特定位点修饰对于 DSB 修复的影响。结果 亚砷酸钠处理 16HBE 细胞可以引起 H3K4me2, H3K9me3 的明显升高, 并能引起相应修饰酶 NSD3 和 SUV39H1 的表达改变。亚砷酸钠的处理可以引起 16HBE 细胞 CPT 处理后 γ H2AX 的恢复时间延长, 表明砷可以影响细胞 DSB 的损伤修复过程。DSB 修复能力检测发现砷染毒降低了细胞 HR 的修复能力, 表明砷可能通过影响 HR 通路抑制 DSB 修复过程。在 16HBE 细胞中构建了 H3K4 和 H3K9 突变细胞株分别为 16HBE-H3K4A 和 16HBE-H3K9A, 并检测发现 2 个突变细胞中 H3K4me2 和 H3K9me3 出现明显的下降, 而相应的乙酰化修饰 H3K4ac 和 H3K9ac 在突变株中并未受到影响; 同时在 16HBE 中构建了 H3K4me2 和 H3K9me3 的主要甲基修饰酶 NSD3 和 SUV39H1 的敲除细胞模型 16HBE-siNSD3 与 16HBE-siSUV39H1, 通过检测相应的 H3K4me2 和 H3K9me3 修饰验证敲除模型构建成功。 γ H2AX 的恢复时间试验检测组蛋白修饰缺陷细胞株结果发现 16HBE-H3K9A 与 16HBE-siSUV39H1 的 γ H2AX 的恢复时间与对照细胞相比均升高并且 DSB 修复能力检测显示他们均可抑制 HR 修复过程。结论 组蛋白修饰参与亚砷酸钠抑制细胞 DSB 修复过程。亚砷酸钠可以通过促进组蛋白修饰酶 SUV39H1 的表达提高细胞整体的 H3K9me3 修饰水平, 从而抑制细胞 HR 的修复能力。

关键词: 组蛋白; 亚砷酸钠; DNA 双链断裂

通讯作者: 陈雯, E-mail: chenwen@mail.sysu.edu.cn