

T2.34 温度胁迫诱导秀丽线虫重金属抗性

陈 玮, 汪旻旻, 段红艳, 郁蔓蔓, 王顺昌
(淮南师范学院生命科学系, 安徽 淮南 232000)

摘要: **目的** 利用模式生物秀丽线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 品系丰富并且对镉敏感的特点, 通过预先热休克胁迫, 激活线虫先天免疫信号途径, 测定其镉暴露半致死剂量 (LC_{50}), 结合荧光蛋白表达分析, 评价温度胁迫诱导的镉暴露耐受性及其作用机制。 **方法** 将经同步化培养的 N2 野生型秀丽线虫置于 20, 30, 32.5, 35 和 37.5°C 下处理 1 h, 再于 20°C 恢复 1 h 后, 在 20°C 下以不同剂量的 $CdCl_2$ 处理 48 h, 统计死亡率, 计算其 48 h LC_{50} ; 利用不同线虫基因敲除品系, 结合 RNAi 技术, 分析不同信号传导途径在介导线虫温度胁迫重金属抗性的反应, 并通过荧光分析, 探讨相关蛋白的原位表达。 **结果** 热休克处理可显著提高野生型线虫对镉的耐受性, 48 h LC_{50} 从 20°C 时的 $(0.56 \pm 0.042) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 升高至 35°C 下的 $(1.07 \pm 0.03) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 并随着暴露时间的延长而增加, 敲除 *hsp-16.2* 基因可抑制线虫镉耐受效应。利用转基因品系线虫分析发现, 热休克诱导的热休克蛋白 HSP-16.2 高表达与此过程密切相关, 此外, *hsp-4* 和 *hsp-70* 在此过程中也发挥重要作用。使用 RNAi 技术分析发现, 线虫热休克因子基因 *hsf-1* 和 FOXO 转录因子 *daf-16* 在介导其热休克镉耐受性发挥重要作用, 敲除这两个基因中任何一个, 都将抑制线虫的耐受性反应, 而使用表达 *hsf-1* 或 *daf-16* cDNA 的线虫品系, 其热休克镉耐受性均有显著提高。通过在不同温度下的热休克处理结果表明, 热休克处理导致 HSF-1::GFP 表达增加, 并在细胞核形成多个聚焦点, 同时增加 DAF-16::GFP 核质转位比例。 **结论** 预先对秀丽线虫进行热休克处理可显著提高其对重金属镉暴露的耐受性, 并具有显著的时间效应; 热休克蛋白基因 *hsp-16.2*, *hsp-4* 和 *hsp-70* 与线虫热休克诱导的镉耐受性密切相关, 并受到热休克因子 HSF-1 和 FOXO 转录因子 *daf-16* 的调控。本研究结果表明, 先天免疫信号转导通路在保护机体免受重金属毒害中发挥重要作用。

通讯作者: 王顺昌, E-mail: wangshunchang@yahoo.com

T2.35 全氟化合物去乙酰化酶抑制活性研究

王 玲, 曹慧明, 傅建捷, 张爱茜
(中国科学院生态环境研究中心环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京 100085)

摘要: **目的** 开展全氟化合物 (PFC) 去乙酰化酶抑制性能的分子机制研究。 **方法** 本研究以组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3) 抑制剂 Trichostatin A (TSA), 丁酸钠及丙戊酸钠作为阳性对照, 人重组 HDAC3 酶为靶标展开暴露实验, 并结合分子模拟方法, 模拟 PFC 化合物分子与人 HDAC3 蛋白的结合模式。 **结果** 全氟羧酸与全氟磺酸化合物对 HDAC3 抑制性能受其碳链长度控制。短碳链的全氟辛酸、全氟戊酸和全氟己酸在暴露浓度范围内对 HDAC3 酶的活性没有显著影响, 然而随着碳链长度的增加, 全氟庚酸、全氟辛酸、全氟辛基磺酸、全氟壬酸及全氟癸酸会在一定暴露水平对 HDAC3 酶显现出抑制效应, 且与阳性对照丁酸钠丙戊酸钠相比, 其抑制作用相当或更强。分子模拟结果显示, 不同链长 PFC 的 HDAC3 抑制机制存在一定差异, 短碳链的全氟化合物在 HDAC3 中的结合模式与丁酸钠及丙戊酸钠相似, 但长碳链的全氟化合物则通过阻挡 HDAC3 配体作用的疏水通道而产生抑制效应。 **结论** PFC 在一定浓度范围内的对 HDAC3 酶的活性有明显的抑制作用, 表现出剂量效应关系, 随着碳链增长, 其起效浓度和 IC_{50} 越低。不同链长 PFC 的 HDAC3 抑制机制存在一定差异。因此, PFC 很可能通过抑制生物体去乙酰化酶的活性, 关闭下游脂代谢相关基因的表达, 从而影响干扰生物体脂类代谢过程。

通讯作者: 张爱茜, E-mail: aqzhang@rcees.ac.cn