

沉默大鼠 KAT7 基因对亚溶解型 C5b-9 刺激 GMC 诱导趋化因子 MCP-1 生成的影响

宫雅娟,张 婧,刘 玉,赵 聃,邱 文,夏 露,王迎伟*

南京医科大学免疫学系,江苏 南京 211166

[摘要] 目的:研究沉默大鼠赖氨酸乙酰基转移酶7(lysine acetyltransferase 7, KAT7)基因对亚溶解型(sublytic)C5b-9复合物刺激大鼠肾小球系膜细胞(glomerular messangial cell, GMC)诱导单核趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)生成的影响。方法:针对 KAT7 基因不同位点,用 DNA 重组技术设计4个小发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA),分别克隆到真核表达载体 pGCSI-U6/Neo/GFP/shRNA 中。之后,用 Neon™电转仪将上述质粒转染至体外培养的 GMC 中,再给予 sublytic C5b-9 刺激。行 Western blot 实验检查筛选出针对 KAT7 基因且有最佳沉默效率的 shRNA。此外,用 real-time PCR 和 ELISA 法分别检测 GMC 行不同分组处理后 MCP-1 的 mRNA 和蛋白水平。结果:核酸测序表明,重组的 shKAT7 质粒构建成功。Western blot 显示,shKAT7-2 是具备最佳沉默效率的 shRNA。用 shKAT7 转染 GMC 后,由 sublytic C5b-9 刺激 GMC 诱导的 MCP-1 基因表达水平显著下降。结论:成功构建了大鼠 KAT7 shRNA 真核表达质粒,并初步证实 KAT7 基因的表达能够促进 sublytic C5b-9 刺激大鼠 GMC 诱导趋化因子 MCP-1 的合成与分泌。

[关键词] KAT7; sublytic C5b-9; 肾小球系膜细胞(GMC); MCP-1; shRNA

[中图分类号] R692.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)04-423-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20180401

Effect of silencing KAT7 gene on the production of MCP-1 in rat glomerular messangial cells induced by sublytic C5b-9 stimulation

Gong Yajuan, Zhang Jing, Liu Yu, Zhao Dan, Qiu Wen, Xia Lu, Wang Yinwei*

Department of Immunology, NMU, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of silencing rat (lysine acetyltransferase 7) KAT7 gene on the production of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in rat glomerular messangial cells (GMC) by sublytic C5b-9 stimulation. **Methods:** Four kinds of short hairpin RNA (shRNA) targeting KAT7 gene were synthesized and cloned into eukaryotic expression vector pGCSI-U6/Neo/GFP/shRNA. The recombinant plasmids were transfected into cultured rat GMC by Neon™ transfection system, and KAT7 protein in the transfected cells was detected by Western blot to find out the optimal shRNA against KAT7 gene. Moreover, the expression of MCP-1 both in GMC and in the supernatant was measured by real-time PCR and ELISA assays. **Results:** Nucleotide sequencing demonstrated that the constructed KAT7 shRNAs were correct. Western blot experiment showed that the shKAT7-2 could effectively silence the target gene. Meanwhile, after the knockdown of KAT7 by shRNA in the GMC, the production of MCP-1 was significantly decreased upon sublytic C5b-9 stimulation. **Conclusion:** The rat eukaryotic expression vector shKAT7 was successfully constructed. It is preliminarily confirmed that the expression of KAT7 could obviously promote the production of MCP-1 in rat GMC treated by sublytic C5b-9.

[Key words] KAT7; sublytic C5b-9; glomerular messangial cells (GMC); MCP-1; shRNA

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(04):423-428]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(31500701, 81471626);江苏省自然科学基金资助项目(BK20140910)
*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangyw1508@njmu.edu.cn

系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)是一组以弥漫性肾小球系膜细胞增生及不同程度细胞外基质增多为主要特征的肾小球疾病^[1]。1977年世界卫生组织(WHO)正

式将其列为一种原发性肾小球肾炎的病理类型。在我国,其发病率占临床肾活检病例的50%左右^[2]。大鼠Thy-1肾炎(Thy-1 nephritis, Thy-1N),又称抗胸腺细胞血清性肾炎(anti-thymocyte serum nephritis, ATSN),其病理变化类似于人类的MsPGN,故长期以来被广泛用作研究MsPGN的一种动物模型^[3]。

业已报道,亚溶解型(sublytic)C5b-9复合物与Thy-1N病变过程密切相关^[4]。已知sublytic C5b-9复合物刺激细胞后能产生多种生物学效应,如细胞凋亡、增生和炎症反应^[5-7]。我们以往的实验已发现,大鼠Thy-1N病变的肾组织中可表达多种炎症和趋化因子,如患病大鼠肾小球内单核趋化蛋白1(MCP-1)的生成显著增多^[8],并且也有巨噬细胞和CD4⁺T细胞的浸润等^[9],提示Thy-1N大鼠肾组织中的炎症反应与肾小球的病理损伤有一点关系。本课题组前期研究证实,Thy-1N大鼠肾组织中不仅可见sublytic C5b-9的沉积,而且体外用sublytic C5b-9刺激肾小球系膜细胞(glomerular mesangial cell, GMC)亦能诱导促炎因子白介素6(IL-6)和趋化因子MCP-1的合成。鉴于本课题组过去的实验已经表明,由sublytic C5b-9刺激生成的IL-6与相关因子的乙酰化修饰调控明显相关^[7,10],而sublytic C5b-9诱导升高MCP-1时是否也涉及到相应的乙酰化修饰调控,目前尚未见文献报道。

赖氨酸乙酰基转移酶7(lysine acetyltransferase 7, KAT7),又名HBO1或MYST2,是在DNA复制中被发现的乙酰基转移酶,属于MYST家族中的一员^[11]。有文献报道,KAT7能乙酰化调控多种转录因子^[12],影响组织细胞中促炎因子和趋化因子的产生。另有资料显示,KAT7基因沉默后可以抑制某些转录因子的表达,从而抑制相应促炎因子和趋化因子的合成^[13-14]。鉴于我们前期的实验已显示,不论是Thy-1N大鼠的肾组织,还是体外用sublytic C5b-9刺激的GMC,KAT7的表达水平均显著升高,且在3h达到峰值。此外,趋化因子MCP-1在sublytic C5b-9刺激GMC后,其表达水平也呈时间依赖性(6h时达峰值)。可见,由sublytic C5b-9诱导上调的KAT7表达时相早于MCP-1的生成。鉴于此,本实验拟检查在大鼠GMC中沉默KAT7基因对sublytic C5b-9刺激GMC后诱导MCP-1生成的影响,为今后深入探讨Thy-1N大鼠肾组织中趋化因子生成的分子调控机制提供前期实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

大鼠GMC HBZY-1细胞株(中国典型培养物保

藏中心,武汉大学)。Neon™细胞电转仪及电转缓冲液(Invitrogen公司,美国)。MEM培养基和胎牛血清(Gibco公司,美国)。pGCsi-U6/Neo/GFP/shRNA载体(上海吉玛基因化学技术有限公司)。快速DNA提取检测试剂盒(天根生化科技有限公司,北京)限制性内切酶BamH I和Hind III(TaKaRa公司,美国)。兔KAT7单克隆抗体(Abcam公司,美国)。一步法总RNA提取试剂盒(Invitrogen公司,美国)。HiScript® II 两步法RT-PCR/qPCR系列试剂盒(南京Vazyme公司)。AceQ® qPCR SYBR® Green Master Mix(南京Vazyme公司)。ECL化学发光试剂盒(Thermo公司,美国)。大鼠单核细胞趋化蛋白1(MCP-1/CCL2/MCAF)ELISA试剂盒(南京翼飞雪生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 shKAT7的设计

根据Tuschl的设计原则,分别选取KAT7 cDNA序列上4个部位作为目标序列。经BLAST检测证实,与其他基因编码序列无同源性。合成的DNA片段两端设计有BamH I和Hind III酶切位点,便于与pGCsi-U6/Neo/GFP/shRNA载体克隆连接。以上序列均委托上海吉玛制药技术有限公司合成。

1.2.2 shKAT7表达质粒的构建与鉴定

将KAT7 shRNA重组质粒shKAT7用BamH I和Hind III进行双酶切,然后行1%琼脂糖凝胶电泳纯化线性化的DNA片段。纯化后片段与pGCsi-U6/Neo/GFP/shRNA载体加入T4 DNA连接酶,置16℃金属浴12~14h。连接产物转化感受态细胞DH5α,涂布于含氨苄青霉素(Amp)抗性的LB平板上,37℃恒温箱培养10~12h。之后,挑取单克隆菌落接种于5mL含Amp抗性的LB培养液中,37℃摇菌过夜。取菌液送上海吉玛基因化学技术有限公司进行DNA测序分析,以证实目的DNA片段被成功克隆入pGCsi-U6/Neo/GFP载体中。以上构建的重组质粒分别命名为shKAT7-1、shKAT7-2、shKAT7-3和shKAT7-4,pGCsi-U6/Neo/GFP载体作为阴性对照(Control)。

1.2.3 shKAT7转染大鼠GMC

复苏大鼠GMC,用含10%FBS的MEM完全培养液培养。待细胞生长至适宜密度时,使用Neon™细胞电转仪进行前述质粒的转染(具体步骤见Neon™电转仪说明书)。将转染后的细胞置37℃、5%CO₂孵箱中培养48h,置荧光显微镜观察绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的表达情况,并用Western blot检测目的蛋白表达。

1.2.4 免疫印迹实验鉴定shKAT7的干扰效果

前述shKAT7质粒转染后48 h,收集GMC,每25 cm²培养皿GMC中加入120 μL蛋白裂解液进行裂解,4 ℃、12 000 r/min离心10 min。收集的上清沸水浴8 min,使蛋白充分变性并分装冻存。每组蛋白取20 μg上样于10%的SDS-PAGE胶,电泳2 h后湿转至0.45 μm孔径的PVDF膜上。用5%牛血清白蛋白(BSA)室温封闭1 h,加入特异性的一抗,4 ℃摇床慢摇过夜。行TBST洗涤3次,每次10 min。加入HRP标记的二抗,室温慢摇45 min后,再用TBST洗涤3次,每次10 min。用ECL发光液涂抹均匀,置自动成像系统曝光。成像结果用Image J软件扫描灰度值,对比内参β-actin做半定量分析。

1.2.5 Real-time PCR检测MCP-1 mRNA的变化

实验分组如下:①MEM组;②sublytic C5b-9组;③Control+sublytic C5b-9组;④shKAT7+sublytic C5b-9组。质粒转染后48 h,用sublytic C5b-9刺激GMC 6 h,提取大鼠GMC的总RNA(具体步骤见TRIzol试剂盒说明书)。应用紫外分光光度仪测定总RNA的含量和纯度,并取500 ng RNA作为模板,逆转录10 μL的cDNA(具体步骤见HiScript[®] II两步法RT-PCR/qPCR系列试剂盒说明书)。登陆NCBI,搜索GenBank数据库中的大鼠MCP-1 mRNA序列(NC_005109.4)CDS区,利用Primer Premier软件辅助设计引物,并由南京金斯瑞生物技术有限公司合成。引物序列如下:上游5'-CTGTCACGCTTCTGGG-3';下游5'-GCCGACTCATTGGGAT-3';产物大小为132 bp。

Real-time PCR反应总体系为20 μL,含cDNA模板100 ng, AceQ[®] qPCR SYBR[®] Green Master Mix 10 μL,上下游引物各0.4 μL,用灭菌双蒸水补足至总体系。反应在ABI Prime 7300上进行,反应参数为95 ℃/5 min、95 ℃/10 s、60 ℃/20 s、72 ℃/20 s,后3步重复40个循环,在60 ℃进行单点荧光检测。每个样本设3个复孔。以2^{-ΔC_t}计算表达量,ΔC_t=(检测组C_t-对照组C_t),用Graphpad Prism 5进行半定量分析。

1.2.6 ELISA检测MCP-1蛋白的变化

实验分组同前。质粒转染后48 h,用sublytic C5b-9刺激GMC,6 h后收集细胞上清。采用双抗体夹心ELISA法分别检查GMC培养上清中MCP-1分泌水平,每个样本设3个复孔。实验步骤见ELISA试剂盒说明书。反应完成即刻用酶标仪在450 nm处测吸光度,同时以标准品浓度为横坐标,以吸光度值为纵坐标,绘制标准曲线,计算各组蛋白浓度。

1.3 统计学方法

所得数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Bonferroni法。应用SPSS 17.0软件进行统计学分析,P ≤ 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 shKAT7表达质粒的构建与鉴定

构建了4个针对KAT7基因不同靶点(表1)的shRNA质粒。进行DNA测序后证实,目的DNA片段已正确克隆入pGCsi-U6/Neo/GFP/shRNA载体中。表明重组shKAT7-1、shKAT7-2、shKAT7-3和shKAT7-4质粒均构建成功。

表1 shKAT7 1-4的干扰序列

Table 1 shKAT7 1-4 interference sequences

shRNA	序列(5'→3')	位点
shKAT7-1	GGAAAGCACGAGAGACATTTTC	KAT7-rat-640
shKAT7-2	GGAGAAGTTAAGGCTTCAAGG	KAT7-rat-1011
shKAT7-3	GGAAGATGCTCATTGACTTCA	KAT7-rat-1508
shKAT7-4	GCAAGGAGATCTCCATCAAAG	KAT7-rat-1655

2.2 最佳沉默效率靶点的筛选

将shKAT7 4个重组质粒电转染入大鼠GMC,用荧光显微镜观察表达GFP的细胞占总GMC的百分比,以确定转染效率。结果显示,质粒转染GMC 48 h时,GFP表达量达到峰值,转染效率约为70%(图1)。

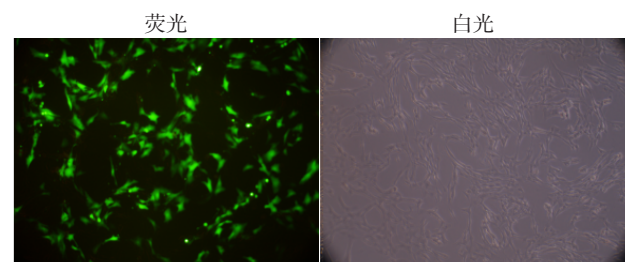
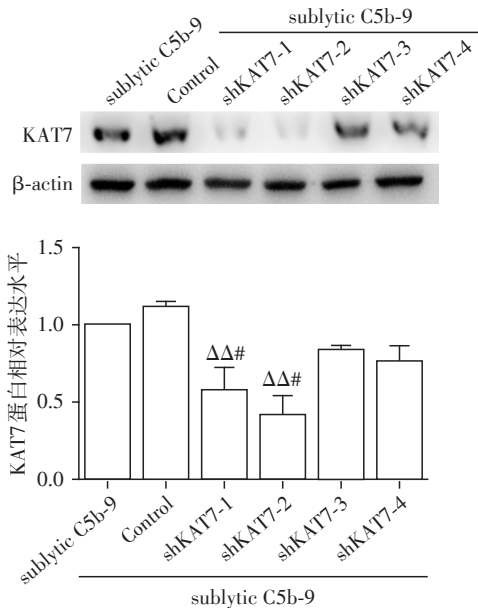


图1 shKAT7质粒电转染GMC 48 h时GFP的表达情况(×200)

Figure 1 Efficiency of shKAT7 transfection was observed by fluorescence of GFP at 48 h after transfection (×200)

将4个shKAT7质粒及其阴性对照质粒分别电转染GMC,转染后48 h,再用sublytic C5b-9刺激GMC 3 h,随后提取细胞蛋白进行Western blot。结果发现,与Control+sublytic C5b-9组相比,shKAT7-1+sublytic C5b-9和shKAT7-2+sublytic C5b-9组,

KAT7 蛋白表达均有明显下降,其中以 shKAT7-2+sublytic C5b-9 组 KAT7 蛋白表达降低最为显著(图2)。提示,sublytic C5b-9 刺激 GMC 细胞能显著升高 KAT7 蛋白的表达,而用 shKAT7-2 质粒沉默 KAT7 基因的效果最好(约 80%),故随后选取 shKAT7-2 用于后续的相关实验。



与 Control+sublytic C5b-9 和 sublytic C5b-9 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 shKAT7-3+sublytic C5b-9 和 shKAT7-4+sublytic C5b-9 组比较, $\#P < 0.05$ 。

图2 针对不同靶点的 shKAT7 转入 GMC 后 KAT7 蛋白表达水平的变化

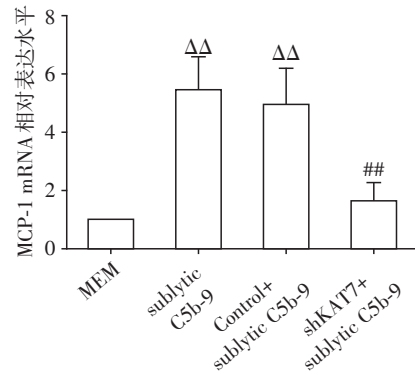
Figure 2 Expression level of KAT7 protein in GMC transfected with different shKAT7

2.3 沉默 KAT7 基因对 sublytic C5b-9 上调 GMC MCP-1 mRNA 丰度的变化

为研究 shKAT7 转染 GMC 对 sublytic C5b-9 诱导 GMC 分泌 MCP-1 的影响,我们将 GMC 分成 4 组处理(实验分组详见方法部分)。不同处理的 GMC 在用 sublytic C5b-9 刺激 6 h 时,提取细胞总 RNA,然后用 real-time PCR 测定各组细胞 MCP-1 mRNA 的丰度。结果显示,与 Control+sublytic C5b-9 组相比,shKAT7+sublytic C5b-9 组的 MCP-1 mRNA 水平明显下降(图3)。

2.4 沉默 KAT7 基因对 sublytic C5b-9 诱导 GMC 分泌 MCP-1 的影响

收集上述分组实验中 GMC 培养的上清液,用 ELISA 法检测各组 MCP-1 含量的变化。结果表明,shKAT7 转染 GMC 后再用 sublytic C5b-9 刺激,其 GMC 上清中 MCP-1 的含量与 Control+sublytic C5b-9

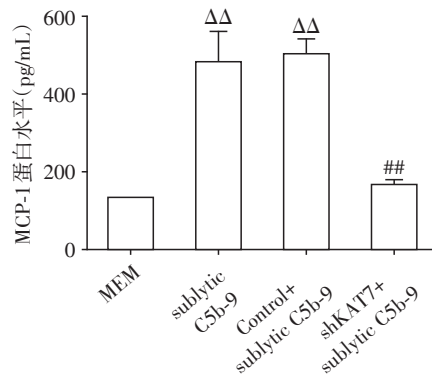


与 MEM 组相比, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 Control+sublytic C5b-9 组相比, $\#P < 0.01$ 。

图3 沉默 KAT7 基因对 sublytic C5b-9 上调 GMC MCP-1 mRNA 的丰度变化

Figure 3 Expression level of MCP-1 mRNA in GMC upon sublytic C5b-9 stimulation after KAT7 gene knockdown

组比较明显下降(图4)。提示,沉默 KAT7 基因能下调由 sublytic C5b-9 刺激 GMC 诱导 MCP-1 的合成和分泌。



与 MEM 组相比, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 shCTR+sublytic C5b-9 组相比, $\#P < 0.01$ 。

图4 沉默 KAT7 基因对 MCP-1 蛋白表达水平的影响

Figure 4 Expression level of MCP-1 protein in GMC upon sublytic C5b-9 stimulation after KAT7 gene knockdown

3 讨论

大鼠 Thy-1 肾炎的肾组织损伤具有补体依赖性,尤其是 sublytic C5b-9 复合物的依赖性。我们已有的实验表明,sublytic C5b-9 是补体激活后的效应产物,也是 Thy-1N GMC 损伤的主要启动源^[15]。sublytic C5b-9 在插入有核细胞膜后,虽不直接造成细胞死亡,但能激活细胞内多条信号通路,致使细胞发生各种生物学变化,如凋亡、增生和炎症反应^[10,16-17]。

本课题组过去的研究已发现,Thy-1N发病早期肾组织和体外用sublytic C5b-9刺激GMC时,其促炎性细胞因子的生成均受到了乙酰基转移酶P300的调控^[2],而我们的前期实验又证实,Thy-1N的肾组织和体外用sublytic C5b-9刺激GMC后,其乙酰基转移酶KAT7和趋化因子也明显上调,且KAT7的上调时间早于MCP-1。因此,MCP-1的生成增多是否受到KAT7的调控值得探究。

为了解上述问题,我们先构建了KAT7的小干扰质粒,旨在体外探讨沉默KAT7基因后对sublytic C5b-9刺激GMC诱导合成MCP-1的影响。本实验首先针对大鼠KAT7基因设计合成了针对4个不同位点的shRNA,插入pGCsi-U6/Neo/GFP/shRNA载体后,构建出相应的质粒。之后,将筛出有效的shKAT7转染GMC后48 h,发现该shRNA能明显沉默相应的靶基因KAT7。分组实验表明,shKAT7不仅能显著减少sublytic C5b-9刺激的GMC中MCP-1 mRNA的水平,而且还能明显降低GMC分泌MCP-1因子的水平。提示,KAT7能促进sublytic C5b-9诱导MCP-1的表达。

KAT7是一个MYST家族的组蛋白乙酰转移酶,又名HBO1^[18]。复合体包含JADE2/3、ING4/5和EAF6^[19]。有文献报告,KAT7基因参与了机体多种重要的生物过程,如DNA复制,染色质修饰,乙酰化组蛋白H3、H4和调节基因转录等^[20-21]。有研究表明,KAT7在睾丸癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌/食管癌和膀胱癌等癌组织中呈现过表达现象^[19]。鉴于本研究前期实验已经发现,在Thy-1N大鼠的肾组织(体内)和sublytic C5b-9刺激GMC(体外),KAT7的表达均显著升高,加上现在的结果又表明,沉默KAT7基因后,不仅可有效下调由sublytic C5b-9诱导的KAT7表达升高,而且能减少MCP-1因子的产生。提示,KAT7表达的升高确实可影响MCP-1的生成。不过,KAT7通过何种机制影响sublytic C5b-9诱导的MCP-1产生,这还需要今后进一步的实验加以阐明。

值得一提的是,在本文中,并未对KAT7的乙酰化作用进行研究。由于KAT7可以乙酰化多种转录因子和相应的组蛋白,进而调控靶基因的表达,故据此提出一个假设,KAT7可能是通过乙酰化某个或几个转录因子或相应的组蛋白来调控由sublytic C5b-9诱导的MCP-1的生成。当然,这种推测仍需要今后的实验加以证实。

[参考文献]

[1] He FX, Zhou MY, Yu TY, et al. Sublytic C5b-9 triggers

glomerular mesangial cell apoptosis in rat Thy-1 nephritis via Gadd45 activation mediated by Egr-1 and p300-dependent ATF3 acetylation[J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(6): 477-491

[2] 张婧,何风霞,邱文,等. RNA干扰沉默p300基因对亚溶解型C5b-9诱导大鼠肾小球系膜细胞凋亡和ATF3乙酰化的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(3):275-280

[3] Cove-Smith A, Mulgrew CJ, Rudyk R, et al. Anti-Proliferative actions of T-Type Calcium Channel inhibition in thy1 nephritis[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(2):391-401

[4] Xu KF, Zhou Y, Qiu W, et al. Activating transcription factor 3(ATF3)promotes sublytic C5b-9-induced glomerular mesangial cells apoptosis through up-regulation of Gadd45 alpha and KLF6 gene expression[J]. *Immunobiology*, 2011, 216(8):871-881

[5] Qiu W, Zhang Y, Liu XM, et al. Sublytic C5b-9 complexes induce proliferative changes of glomerular mesangial cells in rat Thy-1 nephritis through TRAF6-mediated PI3K-dependent Akt1 activation[J]. *J Pathol*, 2012, 226(4):619-632

[6] Zhu G, Qiu W, Li Y, et al. Sublytic C5b-9 induces glomerular mesangial cell apoptosis through the cascade pathway of MEKK2-p38 MAPK-IRF-1-TRADD-Caspase 8 in rat Thy-1 nephritis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(3):1104-1118

[7] Zhang J, Li Y, Shan K, et al. Sublytic C5b-9 induces IL-6 and TGF-beta 1 production by glomerular mesangial cells in rat Thy-1 nephritis through p300-mediated C/EBP beta acetylation[J]. *FASEB J*, 2014, 28(3):1511-1525

[8] Liu H, Zhang XP, Yi ZW. Efficacy of antisense monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)in a rat model of mesangial proliferative glomerulonephritis [J]. *Ren Fail*, 2013, 35(10):1418-1428

[9] Jiang XM, Zhang J, Xia M, et al. Role of activating transcription factor 3(ATF3)in sublytic C5b-9-induced glomerular mesangial cell apoptosis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(2):143-151

[10] Ji MD, Lu YL, Zhao CH, et al. C5a induces the synthesis of IL-6 and TNF-alpha in rat glomerular mesangial cells through MAPK signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0161867

[11] Iizuka M, Susa T, Tamamori-Adachi M, et al. Intrinsic ubiquitin E3 ligase activity of histone acetyltransferase Hbo1 for estrogen receptor alpha[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2017, 93(7):498-510

[12] Ohzeki J, Shono N, Otake K, et al. KAT7/HBO1/MYST2 regulates CENP-A chromatin assembly by antagonizing Suv39h1-Mediated centromere inactivation[J]. *Dev Cell*, 2016, 37(5):413-427

- [13] Wright DG, Marchal C, Hoang K, et al. Human T-cell leukemia virus type-1-encoded protein HBZ represses p53 function by inhibiting the acetyltransferase activity of p300/CBP and HBO1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1687-1706
- [14] Matsunuma R, Niida H, Ohhata T, et al. UV Damage-Induced phosphorylation of HBO1 triggers CRL4 (DDB2)-Mediated degradation to regulate cell proliferation [J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(3): 394-406
- [15] Qiu W, Che N, Feng X, et al. Apoptosis of glomerular mesangial cells induced by sublytic C5b-9 complexes in rats with Thy-1 nephritis is dependent on Gadd45 gamma up-regulation [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(11): 3251-3266
- [16] Qiu W, Zhou J, Zhu G, et al. Sublytic C5b-9 triggers glomerular mesangial cell apoptosis via XAF1 gene activation mediated by p300-dependent IRF-1 acetylation [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1176
- [17] Qiu W, Li Y, Zhou J, et al. TSP-1 promotes glomerular mesangial cell proliferation and extracellular matrix secretion in Thy-1 nephritis rats [J]. *J Biomed Res*, 2011, 25(6): 402-410
- [18] Tao Y, Zhong C, Zhu JJ, et al. Structural and mechanistic insights into regulation of HBO1 histone acetyltransferase activity by BRPF2 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(10): 5707-5719
- [19] 黄国滨, 刘新光, 陈维春. 乙酰转移酶 MYST 家族的生物学功能 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(3): 209-216
- [20] Raevsky AV, Sharifi M, Samofalova DA, et al. 3D structure prediction of histone acetyltransferase proteins of the MYST family and their interactome in *Arabidopsis thaliana* [J]. *J Mol Model*, 2016, 22(11): 256
- [21] Feng YP, Vlassis A, Roques C, et al. BRPF3-HBO1 regulates replication origin activation and histone H3K14 acetylation [J]. *EMBO J*, 2016, 35(2): 176-192

[收稿日期] 2017-09-15

诚聘医学杂志编辑

《生物医学研究》是由南京医科大学(中国)和忠北国立大学(韩国)联合主办并面向全球发行英文学术双月刊,旨在增进各国生物医学研究者间的交流沟通。本刊现诚聘助理编辑一名,职责如下:

- 协助执行主编处理日常事务;
- 与作者联络,负责跟进稿件及投稿咨询;
- 按约定期限及时处理投稿;
- 邀请专家同行评审,与评审人约定稿件返回日期。向作者反馈同行评审意见,确保作者按要求修改稿件;
- 按排版格式要求及时编辑文章;
- 与作者沟通校对稿及修改事宜,确保稿件及时修回;
- 协助编辑部在相关领域正常运作发展;
- 在重点研究领域积极拓展文章选题;
- 协助执行主编与顶尖专家开展视频专访,准备相关问题,安排访谈日程;
- 确保出版内容与预期目标和日程相符;
- 在公开场合(如学术会议)中推广本刊。

录用人员自即日起开始工作,暂为临时性岗位,2018年9月可转为正式员工。

应聘人员须具有硕士或博士学位,临床医学或生物医学专业为佳;具有良好的语言文字能力;能与同事高效合作,头脑冷静,方法灵活。有编辑经验者优先考虑,无经验亦可,由编辑部提供相关培训。工作地点为《生物医学研究》南京编辑部(江宁校区),享受标准福利待遇。应聘者请提交简历及求职信至韩老师邮箱 xihan@njmu.edu.cn。