

## 过氧化亚硝酸盐在人血管内皮引起内质网应激和 凋亡预示动脉粥样硬化形成

Dickhout JG, Hossain GS, Pozza LM, Zhou J, Lhotak S, Austin RC

过氧化亚硝酸盐因能产生过氧化物一氧化氮而具有强氧化作用, 现已发现, 它可能促进动脉粥样硬化的形成。这种作用可能是通过诱导内质网的应激来实现的。用能产生过氧化亚硝酸盐的 Sirr-1 处理人血管内皮细胞, 然后检测这些内皮细胞中内质网伴侣蛋白 GRP78 和 GRP94 表达。结果发现, 过氧化亚硝酸盐不仅诱导内质网伴侣蛋白 GRP78 和 GRP94 的表达, 而且增加 eIF2alpha 磷酸化。这些作用能被过氧化亚硝酸盐清道夫尿酸抑制。Sirr-1 能引起内质网  $Ca^{2+}$  耗竭, 从而诱导内质网应激, 导致胞浆  $Ca^{2+}$  浓度升高和细胞凋亡。还发现 Sirr-1 是通过 3 硝基酪氨酸和 GRP78 途径直接作用于内质网而发挥作用的。在内皮细胞, 腺病毒介导的 GRP78 过表达能预防 Sirr-1 诱导的细胞凋亡。在载脂蛋白 E 缺乏小鼠早期动脉粥样硬化损伤内皮细胞中观察到, 3 硝基酪氨酸和 GRP78 伴随存在, 这与在体实验的结果是一致的。由此可见, 过氧化亚硝酸盐是一种内质网应激诱导因子。它的作用包括除去内质网  $Ca^{2+}$  这一已知的诱导内质网应激的物质。含有 3 硝基酪氨酸蛋白与内质网应激标志物同时存在于早期动脉粥样硬化损伤中, 提示过氧化亚硝酸盐是通过包括内质网应激在内的某种机制来促进动脉粥样硬化的形成。在人血管内皮细胞, 过氧化亚硝酸盐能诱导内质网  $Ca^{2+}$  耗竭和细胞凋亡。过氧化亚硝酸盐诱导的凋亡可由 GRP78 过表达预防。在载脂蛋白 E 缺乏小鼠早期动脉粥样硬化损伤内皮细胞中观察到 3 硝基酪氨酸和 GRP78 过表达伴随存在。[原载 *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (12): 2 623-629. 郝新瑞 摘译, 胡必利 编校]