

• 研究论文摘要 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-07-0582-01

血管紧张素 Ang^{II} 通过 AP-1 调控内皮细胞中巨噬细胞移动抑制因子的表达

单志新, 林秋雄, 杨敏, 邓春玉, 朱杰宁, 麦丽萍, 刘居理, 符永恒, 林曙光, 余细勇

(广东省人民医院医学研究中心 广东省医学科学院, 广东省广州市 510080)

[关键词] 血管紧张素 Ang^{II} ; AP-1; 巨噬细胞移动抑制因子; 动脉粥样硬化

目的 高血压是动脉粥样硬化(As)发病的独立危险因素。肾素-血管紧张素系统(RAS)在高血压发病中发挥重要作用。临床资料显示, RAS激活的高血压病患者血浆中血管紧张素 Ang^{II} 和巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平显著升高。MIF可通过促血管生成和基质金属蛋白酶(MMP)的表达加速As斑块破裂。 Ang^{II} 可促进MIF表达, 本文将研究 Ang^{II} 调控MIF表达的转录因子和信号转导通路。**方法** 构建长度依次递减的MIF基因5'调控区的荧光报告基因表达载体, 并将其转化入人脐静脉内皮细胞HEAY926。利用双荧光基因报告系统检测 Ang^{II} 诱导后MIF基因5'调控区不同区段的转录活性。通过突变转录活性高的MIF 5'调控区序列, 初步确定可能的转录因子结合序列。设计针对可能的转录因子的小干扰RNA(sRNA)序列, 并构建其表达载体, 分别检测候选转录因子沉默的HEAY926中MIF转录活性和MIF表达水平。检测信号通路抑制剂Wormannin、PD-98059、SB-202190和SP600125作用后HEAY926中MIF转录活性, 鉴定 Ang^{II} 调控MIF表达的信号转导通路。**结果** 双荧光基因报告检测显示, Ang^{II} 调控MIF表达的高转录活性区段位于-507~-188之间。序列突变和荧光素酶活性分析显示, MIF基因5'调控区-350~-339间的AP-1结合序列决定了MIF基因的转录活性。AP-1沉默后的HEAY926中 Ang^{II} 调控的MIF转录活性显著降低($P < 0.05$)。SAPK/JNK信号通路抑制剂SP600125可以显著减低 Ang^{II} 调控的MIF转录活性($P < 0.05$)。利用信号通路抑制剂、AP-1sRNA和MIFsRNA处理HEAY926细胞, Ang^{II} 诱导后HEAY926中MIF的表达水平显著降低($P < 0.05$)。**结论** Ang^{II} 通过SAPK/JNK信号通路和转录因子AP-1调控内皮细胞中MIF的表达。

[基金项目] 国家自然科学基金(30672077, 30772142)资助

(此文编辑 文玉珊)