

# 洛伐他汀增强人内皮型一氧化氮合酶 mRNA 稳定性的分子信号机制

宋国华<sup>1,2</sup>, 秦树存<sup>1</sup>, Jae Won Choi<sup>2</sup>

(1. 泰山医学院, 山东省泰安市 271016; 2. 韩国延世大学)

[关键词] 洛伐他汀; 内皮型一氧化氮合酶; mRNA 稳定性; 分子信号机制

他汀类药物通过抑制胆固醇生物合成而降低血浆胆固醇水平。除直接的降脂作用外, 他汀类还具有多向性抗动脉粥样硬化效应, 如抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移、改善内皮功能和抗炎症反应等。已知他汀类药物可上调内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达, 并由 M evalonate 途径介导, 但具体机制并不完全清楚。本研究旨在探索洛伐他汀上调 eNOS 表达的分子信号机制并明确与 eNOS 表达相关的顺势作用元件的定位。结果表明, 在人脐静脉内皮细胞来源的细胞株 EA. hy926 中, 洛伐他汀可在转录后水平上增加 eNOS mRNA 的表达约 2~3 倍, 且洛伐他汀通过减少细胞内固醇, 如 M evalonate 和 = 牛儿 = 牛儿焦磷酸 (GGPP), 以增加 eNOS mRNA 的稳定性。因 GGPP 是细胞内信号蛋白如 Ras, Rho GTPase 进行翻译后修饰和膜定位所必需的, 因此很可能洛伐他汀的作用与细胞内信号途径有关。进一步的实验结果显示 Rho 激酶抑制剂 Hydroxyfasudil 和细胞松弛素 D 均可在转录后水平上调 eNOS mRNA 的表达, 表明 Rho 途径介导的细胞骨架状态在 eNOS mRNA 降解率的调控中起一定作用。为明确与 eNOS 表达相关的顺势作用元件的定位, 通过细胞转染实验, 证明调控 eNOS mRNA 降解的顺式作用元件位于其 mRNA 序列上的 3' 未翻译区 (3' UTR) 和相邻的编码区。其中调控 GGPP 介导 eNOS mRNA 稳定性的顺式作用元件位于序列的 3 751~ 4 606 位点间; 而 Hydroxyfasudil 通过位于 3 751~ 4 468 位点间的顺式作用元件稳定 eNOS mRNA; 细胞松弛素 D 通过位于 3 904~ 4 188 位点间的元件稳定 eNOS mRNA。以上数据表明, 洛伐他汀可能通过抑制 Rho 激酶途径稳定 eNOS mRNA, 此过程由位于 mRNA 序列上 3' UTR 及相邻编码区的多样顺式作用元件介导。另外, 细胞骨架的空间构造也可影响 eNOS mRNA 的稳定性, 此过程由位于其 mRNA 序列编码区的顺式作用元件介导。本研究为转录子稳定性调控机制的进一步研究提供了有力根据, 或许可为心血管疾病的治疗提供新的分子靶点。

(此文编辑 许雪梅)