

## 综述

平滑肌22 $\alpha$ 蛋白在血管稳态和血管重构中的作用

张宁, 窦永青, 韩梅\*

河北医科大学基础医学院, 石家庄 050017

**摘要:** 有关血管稳态和重构的分子机制一直是近年来的研究热点, 也被视为治疗血管损伤性疾病的突破点。大量研究证实, 血管损伤修复及病理性重构过程与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的表型转化、异常增殖与迁移、细胞衰老关系密切。平滑肌22 $\alpha$  (smooth muscle 22 $\alpha$ , SM22 $\alpha$ )蛋白是一种在收缩型VSMCs中大量表达的细胞骨架相关蛋白, 可通过与F-actin相互作用促进应力纤维形成, 维持VSMCs收缩性, 还可作为信号调节分子参与血管稳态和重构。本文综述了近年SM22 $\alpha$ 在血管稳态和血管重构中作用的研究进展。

**关键词:** 平滑肌22 $\alpha$ 蛋白; 血管损伤; 血管平滑肌细胞

**中图分类号:** R310; R310.11

Roles of smooth muscle 22 $\alpha$  in vascular homeostasis and vascular remodeling

ZHANG Ning, DOU Yong-Qing, HAN Mei\*

College of Basic Medical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

**Abstract:** The research on the molecular mechanism of vascular injury has been a hot topic in recent years since the mechanism can be targeted for the treatment of vascular injury diseases. A large number of studies have found that vascular injury, repair and pathological remodeling are closely related to phenotype switching, abnormal proliferation and migration, and apoptosis of vascular smooth muscle cells (VSMCs). Smooth muscle 22 $\alpha$  (SM22 $\alpha$ ) is a shape change and transformation sensitive F-actin-binding protein. SM22 $\alpha$  decorates the contractile filament bundles within cultured VSMCs exhibiting differentiated phenotypes. In addition, SM22 $\alpha$  is involved in regulation of cell signaling pathways related to vascular homeostasis and vascular remodeling. Here, we reviewed the recent research progress of SM22 $\alpha$  in vascular homeostasis and remodeling.

**Key words:** smooth muscle 22 $\alpha$ ; vascular injury; vascular smooth muscle cells

心血管疾病已成为威胁人类健康的首要病因和致死因素<sup>[1]</sup>。在炎症、氧化应激等损伤因素作用下, 血管稳态失衡, 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 发生表型转化并驱动血管损伤修复及病理性重构是血管损伤性疾病的共同特征之一。平滑肌 22 $\alpha$  (smooth muscle 22 $\alpha$ , SM22 $\alpha$ ) 蛋白是维持 VSMCs 收缩表型所必需的一种重要细胞骨架相关蛋白, 也是鉴定 VSMCs 表型转化极为敏感的

特异性标志物<sup>[2-4]</sup>。现有研究表明, 在生理状态下, SM22 $\alpha$  可促进微丝 (F-actin) 捆绑成束形成应力纤维<sup>[4]</sup>, 并作为信号调节分子介导丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 3 (mitogen-activated protein kinase phosphatase 3, MKP3) 泛素化降解进而维持 ERK1/2 收缩信号转导, 调制 VSMCs 表型于分化状态<sup>[5]</sup>。SM22 $\alpha$  表达异常与多种血管损伤性疾病的发生、发展密切相关。本文就近年来关于 SM22 $\alpha$  在血管稳态和血管重构

Received 2020-03-30 Accepted 2020-05-19

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 91739301, 91439114 and 91849102).

\*Corresponding author. Tel: +86-311-86265557; E-mail: hanmei@hebm.edu.cn

中作用的研究进展作一综述。

## 1 基于转录组学的SM22 $\alpha$ 功能研究

转录组学是目前应用最为广泛的研究技术,一次测序所获得的数据量可覆盖到某一状态下某一物种特定细胞或组织几乎所有的转录本及基因序列,内容涉及基因表达水平分析、差异表达分析、基因功能注释、挖掘新基因等方面。已有证据显示,在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)<sup>[6]</sup>、血管再狭窄<sup>[7]</sup>和腹主动脉瘤<sup>[8]</sup>等血管损伤性疾病中SM22 $\alpha$ 表达下调,然而,SM22 $\alpha$ 表达下调是主动参与疾病的发生和发展,还是疾病进程中的被动表现仍需验证。本研究组对SM22 $\alpha$ 基因敲除(SM22 $\alpha^{-/-}$ )小鼠和其同窝野生型小鼠主动脉组织进行转录组测序,利用FPKM(Fragments Per Kilobase Million)计算并选取样本间2倍及以上差异倍数的表达基因作为差异基因,通过生物信息学分析共筛选出1398个差异表达的基因(大多数是蛋白质编码基因),其中959个基因表达上调(约占56%),439个基因表达下调(约占25.6%),呈高表达的基因主要包括血红蛋白(hemoglobin, Hb)、载脂蛋白CI(apolipoproteins CI, ApoCI)和G0/G1开关基因2(G0/G1 switch gene 2, G0S2),通过FPKM值和改变倍数综合分析后确认Hb和ApoCI是在SM22 $\alpha$ 基因敲除所致基因表达差异中最显著的,而ApoCI在心血管疾病脂质代谢过程中起到关键作用<sup>[9]</sup>,本研究组也在小鼠颈总动脉结扎模型证实ApoCI在SM22 $\alpha^{-/-}$ 小鼠中高表达,并用SM22 $\alpha$ 特异性小干扰RNA(siSM22 $\alpha$ )转染体外培养的VSMCs,证实敲低SM22 $\alpha$ 可促进ApoCI的表达<sup>[9]</sup>。

本研究组进一步对筛选出的差异基因进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析,即对基因产物细胞定位、生物途径及功能进行简单注释,发现这些差异基因的细胞定位多与细胞膜、突触、胞外区和细胞交界处相关;生物途径主要是参与信号传导、发育、物质运输和细胞通讯等;而GO分子功能分析结果显示这些差异基因的编码产物以受体、配体、酶和结构蛋白为主;使用PANTHER软件对差异基因编码的蛋白进行分类,结果显示差异基因编码的蛋白在受体类型富集最多,主要涉及G蛋白耦联受体和细胞因子受体,前者与VSMCs增殖、迁移功能相关,后者主要与协调免疫和炎症反应方面的功能相关,与GO分子功能分析结果具有一致性。

进而联合使用京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)、BioCarta数据库和通路分析软件IPA(Ingenuity Pathway Analysis)构建信号通路网络图,结果显示,SM22 $\alpha$ 基因敲除所激活的信号通路主要涉及造血细胞因子、炎症和脂质代谢三个途径。利用IPA转录因子分析功能鉴定出SM22 $\alpha$ 基因敲除后被激活或被抑制的上游转录因子有6个,其中就包括与炎症反应有关的核转录因子(nuclear factor kappaB, NF- $\kappa$ B);IPA下游生物学效应分析提示,SM22 $\alpha$ 基因敲除可激活炎症调节途径,所致的疾病过程和生物学功能主要与AS为主的心血管疾病相关<sup>[9]</sup>,这一结论与此前其他研究组所报道的研究结果相呼应<sup>[10]</sup>,即SM22 $\alpha$ 基因敲除可激活NF- $\kappa$ B信号通路,加剧血管损伤后的炎症反应。

## 2 SM22 $\alpha$ 参与血管损伤的分子机制

血管损伤机制很复杂,基于本研究组近年对SM22 $\alpha$ 在血管损伤性疾病中的作用及其机制的研究,本文着重从炎症反应、氧化应激和细胞衰老三方面阐述SM22 $\alpha$ 在血管稳态和血管重构中的作用以及调节血管损伤应答的分子机制。

### 2.1 SM22 $\alpha$ 与炎症反应的相互作用

血管损伤后的内皮细胞、VSMCs、炎症细胞可产生多种炎症介质继而触发血管炎症反应,以AS为病理基础的血管损伤性疾病的本质也是血管壁慢性炎症反应,而且这种炎症反应贯穿疾病发生、发展的全过程。为了证实SM22 $\alpha$ 与血管炎症的相关性,本研究组进行了体内和体外实验双重验证,在AS患者病变血管组织中SM22 $\alpha$ 表达显著下调,而促炎因子单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloprotein-2, MMP-2)、MMP-9的表达上调,且二者呈负相关性;同样在SM22 $\alpha^{-/-}$ 小鼠血管损伤模型中的炎症因子表达明显上调,且炎症反应更显著,进一步证实了SM22 $\alpha$ 缺失可加剧血管炎症反应<sup>[7]</sup>。

#### 2.1.1 SM22 $\alpha$ 抑制NF- $\kappa$ B信号通路激活

NF- $\kappa$ B信号通路是SM22 $\alpha$ 基因敲除所激活的最主要的信号通路之一<sup>[10]</sup>。NF- $\kappa$ B信号通路包括经典和非经典信号激活途径,其中经典信号途径可由多

种促炎因子诱导激活。在静息状态下, NF- $\kappa$ B 与抑制蛋白 I $\kappa$ Bs (包括 I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$  和 I $\kappa$ B $\epsilon$ ) 结合形成抑制性复合物, 存在于胞质中; 细胞受到外界刺激时可激活胞质中的抑制性  $\kappa$ B 激酶复合体 (inhibitory- $\kappa$ B kinase, IKK), 使 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化并加速其泛素化降解, 释放的 NF- $\kappa$ B 向核内转移以调节靶基因表达。本课题组研究显示, SM22 $\alpha$  能抑制 NF- $\kappa$ B 经典信号途径的激活以及下游与炎症反应有关的 *ICAM-1*、*VCAM-1* 基因表达, 其作用机制可能是 SM22 $\alpha$  与 I $\kappa$ B $\alpha$  结合, 抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 诱导的 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化降解, 进而阻止 NF- $\kappa$ B p65 核转位激活<sup>[7]</sup>。

此外, SM22 $\alpha$  可抑制淋巴毒素  $\beta$  受体 (lymphotoxin beta receptor, LT $\beta$ R) 介导的炎症反应, 下调促炎基因 *Vcam1*、*Icam1*、*Ccl2* 和 *Cx3cl1* 转录, 降低 ICAM-1 和基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1) 的表达, 这二者分别是 NF- $\kappa$ B 经典和非经典信号途径激活的靶蛋白。研究者们利用 Dnase I 足纹分析和电泳迁移率改变分析发现小鼠 SM22 $\alpha$  基因启动子区含有六种顺式作用元件<sup>[11]</sup>, 其中就包括目前研究最多的 SRF 结合位点 CC[A/T]6CC, 即 CArG-box, 激活的 SRF 以同源二聚体形式在心肌素 (myocardin) 的协同下与 CArG-box 结合形成的复合体可激活 VSMCs 特异性基因启动子, 启动下游靶基因表达<sup>[12-14]</sup>。NF- $\kappa$ B 诱导激酶 (NF- $\kappa$ B inducing kinase, NIK) 是 NF- $\kappa$ B 信号通路上游关键的调节因子, 可被 LT $\beta$ R 激活。Dai 等也在大鼠 *Nik* 基因启动子区发现 SRF 结合位点 CArG-box, 并证实 SRF 与之结合后启动 *Nik* 基因转录, 而 SM22 $\alpha$  与 SRF 结合后可竞争性抑制 SRF 与 *Nik* 基因启动子的结合, 阻止 *Nik* 基因转录, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 信号激活<sup>[15]</sup>, 提示 SM22 $\alpha$  可同时抑制 NF- $\kappa$ B 经典和非经典信号途径激活的下游炎症因子的表达。

本课题组利用生物信息学分析发现 SM22 $\alpha$  序列中含有 3 个潜在的磷酸化位点: 一个蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的磷酸化位点 Ser181 和两个酪蛋白激酶 II (casein kinase II, CKII) 的磷酸化位点 Ser16 和 Thr139。在静息状态下, SM22 $\alpha$  与 I $\kappa$ B $\alpha$  存在相互作用; 在 TNF- $\alpha$  炎性刺激下, CKII 介导 SM22 $\alpha$  Thr139 磷酸化, 经磷酸化修饰的 SM22 $\alpha$  与 I $\kappa$ B $\alpha$  解离, I $\kappa$ B $\alpha$  暴露出磷酸化位点, 继而发生磷酸化降解, 触发 NF- $\kappa$ B 核转位, 从而激活 NF- $\kappa$ B 信号途径<sup>[7]</sup>。

### 2.1.2 SM22 $\alpha$ 与SIRT1协同抑制炎症反应

组蛋白甲基化是基因沉默的常见表观遗传学机制, 其中组蛋白甲基转移酶 zeste 同源蛋白 2 增强子 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 是介导组蛋白 H3 赖氨酸 27 位残基 (H3K27) 甲基化修饰的关键酶。本课题组从表观遗传学角度探讨炎症刺激下调 SM22 $\alpha$  表达机制, 结果显示, 在 TNF- $\alpha$  刺激下 EZH2 可诱导 SM22 $\alpha$  基因启动子区 H3K27 三甲基化 (H3K27me3), 进而导致 SM22 $\alpha$  基因沉默; 利用 EZH2 抗体靶向 SM22 $\alpha$  基因启动子区的 CHIP 分析显示, 过表达 EZH2 可显著增加 H3K27me3 在 SM22 $\alpha$  基因启动子区的富集, 并通过阻遏 SRF 与 SM22 $\alpha$  基因启动子区 CArG-box 结合, 抑制其基因转录<sup>[16]</sup>。

SIRT1 是一种具有抗炎作用的组蛋白去乙酰化酶。本课题组研究显示, SIRT1 激动剂 SRT1720 可使 EZH2 去乙酰化失活, 进而显著降低 H3K27me3 在 SM22 $\alpha$  基因启动子区的富集, 解除对 SM22 $\alpha$  基因转录活性的抑制; 正是 EZH2 与 SIRT1 这种相互作用的新模式补充了 SIRT1 发挥抗炎作用的机制, SIRT1 通过正向调控 SM22 $\alpha$  基因表达而发挥抑制血管炎症的作用。需要强调的是, SIRT1 对 SM22 $\alpha$  调节并不是简单的上下游关系, SM22 $\alpha$  可作为支架分子募集 CKII 与 SIRT1 结合, 促进 CKII 介导的 SIRT1 磷酸化活化; 活化的 SIRT1 催化 EZH2 去乙酰化失活, 正反馈激活 SM22 $\alpha$  基因的表达, 由此形成的 CKII-SIRT1-SM22 $\alpha$  正反馈环路在 SM22 $\alpha$  基因表观遗传调控和限制炎症扩散中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。此外, 炎症细胞浸润和斑块内新生血管形成是 AS 斑块具有活动性炎症特征的重要组织学标志。本课题组研究显示, 过表达 SIRT1 的 VSMCs 对缺氧诱导的表型转化具有抵抗性, 可特异性表达、分泌一种非编码环状 RNA (cZFP609), 并通过外泌体转移至内皮细胞, 介导内皮细胞重编程, 抑制缺血和缺氧诱导的血管新生, 该过程也与 SM22 $\alpha$  表达上调有关<sup>[17]</sup>。

### 2.2 SM22 $\alpha$ 参与氧化应激的机制

体内或细胞内活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 蓄积所致的氧化应激损伤是 AS 性血管疾病发生、发展的重要机制之一。已知机体内介导 ROS 生成的关键酶是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX)。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 可与 Ang II-1 型受体 (AT1R) 结合促进 NOX 催化生成 ROS; NOX 的活性受胞浆

亚基 p47<sup>phox</sup> 调节, 后者在 Ang II 诱导的 VSMCs ROS 合成中扮演重要角色。而 PKC 可通过磷酸化 p47<sup>phox</sup> 激活 NOX<sup>[18]</sup>。本研究组研究显示, SM22α 表达下调通过促进 p47<sup>phox</sup> 激活而增强 Ang II 诱导的 ROS 合成, 诱导 VSMCs 氧化应激; 进一步机制研究显示该过程与促进 PKCδ-p47<sup>phox</sup> 轴激活有关。在正常情况下, SM22α 与 PKCδ 结合抑制 PKCδ-p47<sup>phox</sup> 轴活化; AT1R-PKCδ 途径能够介导 Ang II 诱导的 SM22α Ser181 磷酸化, 磷酸化的 SM22α 可经由两条途径激活 PKCδ-p47<sup>phox</sup> 轴: 一是在 Ang II 刺激的早期, 磷酸化的 SM22α 与 PKCδ 解离直接促进 PKCδ 与 p47<sup>phox</sup> 的相互作用; 二是在氧化应激后期, 磷酸化的 SM22α 通过泛素-蛋白酶体途径降解, 进而导致 F-actin 细胞骨架解聚而加速 PKCδ 膜转位激活 PKCδ-p47<sup>phox</sup> 轴, ROS 生成增加, 加重血管氧化损伤<sup>[19]</sup>。由此可见, SM22α 表达下调在血管氧化应激中起着关键作用, PKCδ 介导 SM22α 磷酸化是肌动蛋白 (Actin) 细胞骨架重塑与氧化应激之间的一种新的联系, 可能成为血管损伤性疾病新疗法开发的潜在靶点。

研究表明, VSMCs 在氧化应激条件下的存活对于促进血管修复是不可或缺的, 也有助于 AS 发展过程中斑块的稳定<sup>[20]</sup>。在正常情况下, 机体内的抗氧化机制可维持细胞内氧化还原自稳态, 促进

VSMCs 存活; 还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是体内重要的抗氧化剂, 细胞内 GSH 水平下降可诱发氧化应激损伤; 维持细胞内 GSH 的还原状态依赖于 NADPH, 而充足的 NADPH 又依赖糖代谢的磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP); 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 是 PPP 的限速酶。本研究组研究显示, 血小板衍生生长因子 BB (platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB) 诱导 VSMCs 由收缩型向合成型转化过程中糖代谢重编程的作用机制与 SM22α 表达下调有关<sup>[21, 22]</sup>。研究表明, PDGF-BB 通过下调 SM22α 表达诱导 Actin 细胞骨架重构, 促进皮层 F-actin 聚合, 进而增强胰岛素非依赖的葡萄糖转运体 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 膜转位、加速葡萄糖摄取和代谢利用; 同时, PDGF-BB 亦能激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 介导的 SM22α K21 泛素化, 泛素化的 SM22α 可协助 G6PD 发生膜转位, 继而激活 PPP, 加速 NADPH 生成, 维持 GSH 还原稳态、促进 VSMCs 生存和血管内膜增生 (图 1)<sup>[21]</sup>。

### 2.3 SM22α与细胞衰老

衰老作为一种独立危险因素在心血管疾病的发生、发展中起着重要作用。其中, 细胞衰老是指细

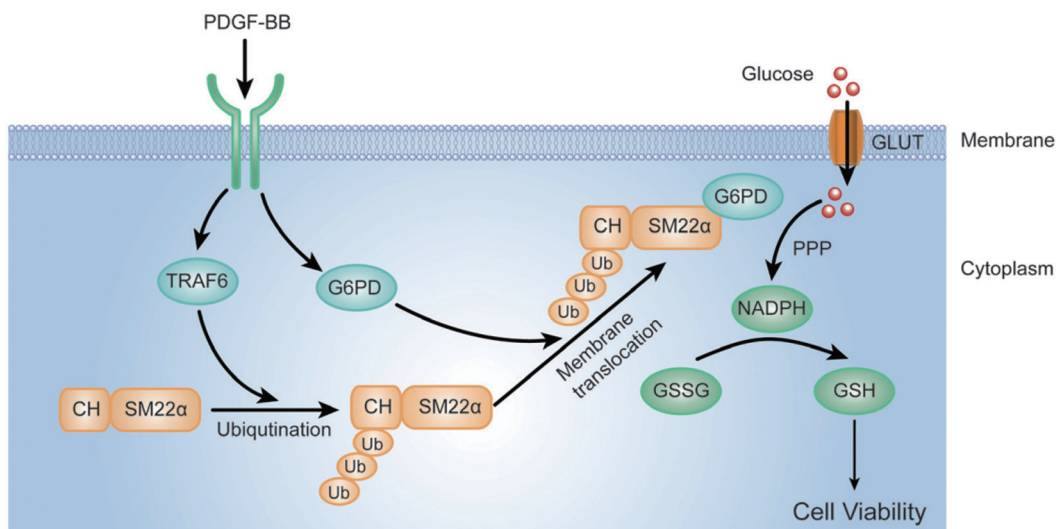


图 1. TRAF6-SM22α-G6PD信号途径图示

Fig. 1. Schematic representation of the TRAF6-SM22α-G6PD pathway<sup>[21]</sup>. Tumor necrosis factor receptor associated factor 6 (TRAF6)-mediated smooth muscle 22α (SM22α) ubiquitination maintains VSMCs survival through promoting nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) production and glutathione (GSH) homeostasis via activating glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) in the pentose phosphate pathway (PPP). GLUT, glucose transporter; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB.

胞处于永久不可逆的细胞周期停滞状态，并伴有一系列细胞形态、代谢、功能、细胞表型、基因表达谱以及表观遗传调控的改变。体外培养的衰老细胞通常会经历细胞体积增大、扁平化、空泡化、多核等形态学改变，但这些改变往往不易观察。衰老细胞的另一个特征就是能产生促炎因子、生长因子和趋化因子等多种细胞因子，称为衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)，导致机体慢性炎症反应，并加速衰老细胞及其邻近细胞衰老进程。 $\beta$ -半乳糖苷酶 (SA- $\beta$ -gal) 是目前鉴定细胞衰老的主要标志物，此外，p16、p53、p21 等细胞周期负调节因子在衰老细胞中表达上调<sup>[23,24]</sup>。

如前所述，SM22 $\alpha$  是一种收缩型 VSMCs 标志物，参与收缩信号转导的调节，过表达 SM22 $\alpha$  可干扰 PDGF-BB 诱导的 Ras-Raf-1 信号转导复合物的形成，阻断 MEK1/2-ERK1/2 增殖信号级联的激活；进而抑制 VSMCs 增殖、迁移和内膜增生，是黄芩苷抑制内膜增生的作用靶点<sup>[25-27]</sup>。然而，特定环境下的 SM22 $\alpha$  抗增殖作用有可能成为细胞衰老的诱因。研究者在多种体外培养的衰老细胞模型中均检测到 SM22 $\alpha$  mRNA 表达上调，譬如，中波紫外线诱导的人皮肤成纤维细胞 (human skin fibroblasts, HSFs) 早衰模型<sup>[28]</sup>、 $H_2O_2$  和 TGF- $\beta$  诱导的人视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelial cells, RPEs) 衰老模型<sup>[29]</sup>、酵母细胞衰老模型<sup>[30]</sup> 以及 Fuchs

内皮性角膜营养不良小鼠内皮细胞早衰模型<sup>[31]</sup>。

Kunieda 等<sup>[32]</sup> 发现持续 Ang II 刺激可诱导 VSMCs 出现应激性衰老。本课题组发现在 Ang II 诱导的 VSMCs 衰老过程中，SM22 $\alpha$  蛋白水平升高，而且与衰老标志物 SA- $\beta$ -gal 的活性及衰老标志基因 p21 及 p53 的变化趋势一致，证实其表达水平与 VSMCs 衰老正相关，而与之相应的 p53 表达平行上调提示 SM22 $\alpha$  促进 Ang II 诱导的 VSMCs 衰老与 p53 表达增高有关<sup>[33]</sup>。p53 基因是受多种信号调控的细胞周期负调节因子，p53 的负反馈调控因子以鼠双微体 2 (murine double minute 2, Mdm2) 最为重要。Mdm2 是一种 E3 泛素连接酶，可介导 p53 泛素化和蛋白酶体途径降解<sup>[34]</sup>；而 p53 激活可诱导 Mdm2 基因表达，Mdm2 与 p53 相互调节形成负反馈回路。本课题组发现在 Ang II 持续刺激诱导的 VSMCs 衰老条件下，SM22 $\alpha$  表达上调可抑制 Mdm2 与 p53 特异性结合和 p53 泛素化降解，这可能与 SM22 $\alpha$  表达上调可稳定 F-actin 细胞骨架，阻碍 Akt 介导的 Mdm2 磷酸化活化，导致 Mdm2 与 p53 的结合减弱有关，提示 SM22 $\alpha$  可通过抑制 Actin 细胞骨架动态重构，阻断 Akt-Mdm2-p53 通路，增强 p53 稳定性，参与 VSMCs 衰老调控<sup>[33]</sup>。

### 3 展望

综上所述，SM22 $\alpha$  作为一种 Actin 细胞骨架调

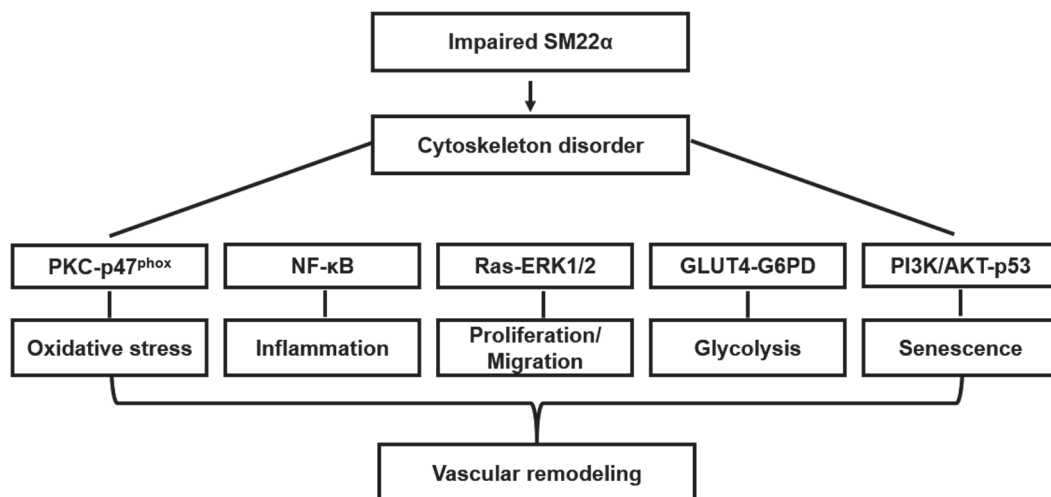


图 2. 平滑肌22 $\alpha$  (SM22 $\alpha$ )相关的血管病理生理过程示意图

Fig. 2. Schematic diagram for smooth muscle 22 $\alpha$  (SM22 $\alpha$ )-related pathogenesis of vascular remodeling. Altered actin dynamics by SM22 $\alpha$  disruption results in activation of multiple pathological signaling pathways, contributing to vascular remodeling. NF- $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B; GLUT4, glucose transporter 4; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

节蛋白, 其基本功能是促进 F-actin 成束形成应力纤维。随着研究的不断深入, SM22 $\alpha$  的功能已经远远超出了单纯的 Actin 动力学调节, 其对多种生理、病理信号的转导具有微调作用, 是一种细胞骨架相关信号调节蛋白, 以翻译后修饰和 / 或 F-actin 依赖的方式介导细胞信号感应生物力学变化、联系结构与功能的相互转换, 其在病理状态下的血管保护作用是不可替代的 (图 2)。SM22 $\alpha$  涉及的生物学过程已经扩展至肿瘤转化、细胞衰老、基因转录调控和表观遗传学等领域, 全方位深度探究 SM22 $\alpha$  对细胞功能的多尺度调节机制, 可为理解结构蛋白在血管稳态维持和血管重构调控中的独特作用提供新的洞见。

### 参考文献

- Kong W, Du J, Zhu Y, Dong E. Basic and translational vascular research in china: past, present, and future. *Circ Res* 2017; 121(4): 335–337.
- Solway J, Seltzer J, Samaha FF, Kim S, Alger LE, Niu Q, Morrissey EE, Ip HS, Parmacek MS. Structure and expression of a smooth muscle cell-specific gene, SM22 $\alpha$ . *J Biol Chem* 1995; 270(22): 13460–13469.
- Han M, Wen JK, Zheng B, Cheng Y, Zhang C. Serum deprivation results in redifferentiation of human umbilical vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C50–C58.
- Han M, Dong LH, Zheng B, Shi JH, Wen JK, Cheng Y. Smooth muscle 22 alpha maintains the differentiated phenotype of vascular smooth muscle cells by inducing filamentous actin bundling. *Life Sci* 2009; 84(13–14): 394–401.
- Xie XL, Nie X, Zhang F, Zhao LL, Lin YL, Yin YJ, Liu H, Shu YN, Miao SB, Li H, Chen P, Han M. Smooth muscle 22 $\alpha$  facilitates angiotensin II-induced signaling and vascular contraction. *J Mol Med (Berl)* 2015; 93(5): 547–558.
- Feil S, Hofmann F, Feil R. SM22alpha modulates vascular smooth muscle cell phenotype during atherogenesis. *Circ Res* 2004; 97(7): 863–865.
- Shu YN, Zhang F, Bi W, Dong LH, Zhang DD, Chen R, Lv P, Xie XL, Lin YL, Li H, Miao SB, Zhao LL, Wang H, Han M. SM22 $\alpha$  inhibits vascular inflammation via stabilization of I $\kappa$ B $\alpha$  in vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 84: 191–199.
- Ailawadi G, Moehle CW, Pei H, Walton SP, Yang ZQ, Kron IL, Lau CL, Owens GK. Smooth muscle phenotypic modulation is an early event in aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Sur* 2009; 138: 1392–1399.
- Chen R, Zhang F, Song L, Shu Y, Lin Y, Dong L, Nie X, Zhang D, Chen P, Han M. Transcriptome profiling reveals that the SM22 $\alpha$ -regulated molecular pathways contribute to vascular pathology. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 72: 263–272.
- Shen J, Yang M, Ju D, Jiang H, Zheng JP, Xu Z, Li L. Disruption of SM22 promotes inflammation after artery injury via nuclear factor kappaB activation. *Circ Res* 2010; 106(8): 1351–1361.
- Kim S, Ip HS, Lu MM, Clendenin C, Parmacek MS. A serum response factor-dependent transcriptional regulatory program identifies distinct smooth muscle cell sublineages. *Mol Cell Biol* 1997; 17(4): 2266–2278.
- Li HJ, Haque Z, Lu Q, Li L, Karas R, Mendelsohn M. Steroid receptor coactivator 3 is a coactivator for myocardin, the regulator of smooth muscle transcription and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(10): 4065–4070.
- Yoshida T, Sinha S, Dandré F, Wamhoff BR, Hoofnagle MH, Kremer BE, Wang DZ, Olson EN, Owens GK. Myocardin is a key regulator of CArG-dependent transcription of multiple smooth muscle marker genes. *Circ Res* 2003; 92(8): 856–864.
- Frismantiene A, Philippova M, Erne P, Resink TJ. Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity. *Cell Signal* 2018; 52: 48–64.
- Dai X, Thiagarajan D, Fang J, Shen J, Annam NP, Yang Z, Jiang H, Ju D, Xie Y, Zhang K, Tseng YY, Yang Z, Rishi AK, Li HJ, Yang M, Li L. SM22 $\alpha$  suppresses cytokine-induced inflammation and the transcription of NF- $\kappa$ B inducing kinase by modulating SRF transcriptional activity in vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2017; 12(12): e0190191.
- Shu YN, Dong LH, Li H, Pei QQ, Miao SB, Zhang F, Zhang DD, Chen R, Yin YJ, Lin YL, Xue ZY, Lv P, Xie XL, Zhao LL, Nie X, Chen P, Han M. CKII-SIRT1-S M22 $\alpha$  loop evokes a self-limited inflammatory response in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2017; 113(10): 1198–1207.
- Dou YQ, Kong P, Li CL, Sun HX, Li WW, Yu Y, Nie L, Zhao LL, Miao SB, Li XK, Dong Ch, Zhang JW, Liu Y, Huo XX, Chi K, Gao X, Zhang N, Weng L, Yang H, Zhang F, Han M. Smooth muscle SIRT1 reprograms endothelial cells to suppress angiogenesis after ischemia. *Theranostics* 2020; 10(3): 1197–1212.
- Pendyala S, Usatyuk PV, Gorshkova IA, Garcia JG, Natarajan V. Regulation of NADPH oxidase in vascular endothelium: the role of phospholipases, protein kinases, and cytoskeletal proteins. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11(4): 841–860.
- Lv P, Miao SB, Shu YN, Dong LH, Liu G, Xie XL, Gao M, Wang YC, Yin YJ, Wang XJ, Han M. Phosphorylation of smooth muscle 22 $\alpha$  facilitates angiotensin II-induced ROS production via activation of the PKC $\delta$ -P47phox axis through

- release of PKC $\delta$  and actin dynamics and is associated with hypertrophy and hyperplasia of vascular smooth muscle cells *in vitro* and *in vivo*. *Circ Res* 2012; 111(6): 697–707.
- 20 Gray K, Kumar S, Figg N, Harrison J, Baker L, Mercer J, Littlewood T, Bennett M. Effects of DNA damage in smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res* 2015; 116(5): 816–826.
- 21 Dong LH, Li L, Song Y, Duan ZL, Sun SG, Lin YL, Miao SB, Yin YJ, Shu YN, Li H, Chen P, Zhao LL, Han M. TRAF6-mediated SM22 $\alpha$  K21 ubiquitination promotes G6PD activation and NADPH production, contributing to GSH homeostasis and VSMC survival *in vitro* and *in vivo*. *Circ Res* 2015; 117: 684–694.
- 22 Zhao LL, Zhang F, Chen P, Xie XL, Dou YQ, Lin YL, Nie L, Lv P, Zhang DD, Li XK, Miao SB, Yin YJ, Dong LH, Song Y, Shu YN, Han M. Insulin-independent GLUT4 translocation in proliferative vascular smooth muscle cells involves SM22 $\alpha$ . *J Mol Med* 2016; 95(2): 181–192.
- 23 Bennett MR, Macdonald K, Chan SW, Boyle JJ, Weissberg PL. Cooperative interactions between RB and p53 regulate cell proliferation, cell senescence, and apoptosis in human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques. *Circ Res* 1998; 82: 704–712.
- 24 McConnell BB, Starborg M, Brookes S, Peters G. Inhibitors of cyclin-dependent kinases induce features of replicative senescence in early passage human diploid fibroblasts. *Curr Biol* 1998; 8(6): 351–354.
- 25 Dong LH, Wen JK, Liu G, McNutt MA, Miao SB, Gao R, Zheng B, Zhang H, Han M. Blockade of Ras-ERK1/2 pathway is involved in SM22 $\alpha$ -mediated suppression of VSMC proliferation and neointima hyperplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 683–691.
- 26 Dong LH, Wen JK, Miao SB, Jia Z, Hu HJ, Sun RH, Wu Y, Han M. Baicalin inhibits PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation through suppressing PDGFR $\beta$ -ERK signaling and increase in p27 accumulation and prevents injury-induced neointimal hyperplasia. *Cell Res* 2010; 20: 1252–1262.
- 27 Lv P, Zhang F, Yin YJ, Wang YC, Gao M, Xie XL, Zhao LL, Dong LH, Lin YL, Shu YN, Zhang DD, Liu GX, Han M. SM22 $\alpha$  inhibits lamellipodium formation and migration via Ras-Arp2/3 signaling in synthetic VSMCs. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 311: C758–C767.
- 28 Chen W, Kang J, Xia J, Li Y, Yang B, Chen B, Sun W, Song X, Xiang W, Wang X, Wang F, Wan Y, Bi Z. p53-related apoptosis resistance and tumor suppression activity in UVB-induced premature senescent human skin fibroblasts. *Int J Mol Med* 2008; 21(5): 645–653.
- 29 Yu AL, Fuchshofer R, Kook D, Kampik A, Bloemendal H, Welge-Lüssen U. Sub-toxic oxidative stress induces senescence in retinal pigment epithelial cells via TGF- $\beta$  release. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(2): 926–935.
- 30 Gourlay CW, Carpp LN, Timpson P, Winder SJ, Ayscough KR. A role for the actin cytoskeleton in cell death and aging in yeast. *J Cell Biol* 2004; 164(6): 803–809.
- 31 Matthaei M, Meng H, Meeker AK, Eberhart CG, Jun AS. Endothelial Cdkn1a (p21) overexpression and accelerated senescence in a mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(10): 6718–6727.
- 32 Kunieda T, Minamino T, Nishi J, Tateno K, Oyama T, Katsuno T, Miyauchi H, Orimo M, Okada S, Takamura M, Nagai T, Kaneko S, Komuro I. Angiotensin II induces premature senescence of vascular smooth muscle cells and accelerates the development of atherosclerosis via a p21-dependent pathway. *Circulation* 2006; 114(9): 953–960.
- 33 Miao SB, Xie XL, Yin YJ, Zhao LL, Zhang F, Shu YN, Chen R, Chen P, Dong LH, Lin YL, Lv P, Zhang DD, Nie X, Xue ZY, Han M. Accumulation of SM22 $\alpha$  protein accelerates senescence of vascular smooth muscle cells via stabilization of p53 *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37(10): 1849–1859.
- 34 Ji H, Ding Z, Hawke D, Mills GB, Lu Z. AKT dependent phosphorylation of Niban regulates nucleophosmin- and MDM2-mediated p53 stability and cell apoptosis. *EMBO Rep* 2012; 13(6): 554–560.