

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.23.007
文章编号: 1005-8982 (2021) 23-0038-07

实验研究·论著

MRTF-A的SUMO化对人脐静脉内皮细胞迁移能力的影响*

谷岩, 张蕊, 何菊, 刘辉

(天津市第一中心医院 血管外科, 天津 300192)

摘要: **目的** 探讨MRTF-A的SUMO化抑制CCN1的表达对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)迁移能力的影响。**方法** 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)和Western blotting检测CCN1的表达。通过免疫共沉淀(co-IP)和染色质免疫沉淀(ChIP)分析MRTF-A与小泛素相关修饰物(SUMO)的相互作用。采用细胞划痕实验和Transwell法检测细胞迁移能力。**结果** CCN1的转录活性受活化的PIAS1、UBC9或SUMO1抑制。SUMOylation位点的突变抑制MRTF-A对CCN1的转录活性。细胞迁移实验表明, MRTF-A的SUMO化抑制HUVECs的迁移($P < 0.05$)。**结论** MRTF-A的SUMO化通过靶向CCN1抑制HUVECs的迁移。

关键词: 人脐静脉内皮细胞; 富半胱氨酸61; 小泛素相关修饰物

中图分类号: R654.4

文献标识码: A

Inhibition of CCN1 expression by sumoylation of MRTF-A on migration of human umbilical vein endothelial cells*

Yan Gu, Rui Zhang, Ju He, Hui Liu

(Department of Vascular Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract: Objective To investigate whether MRTF-A SUMOylation inhibited CCN1 expression in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). **Methods** CCN1 expression was detected by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) and western blotting analysis. MRTF-A and small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO1) interactions were analysed by co-immunoprecipitation and chromosomal immunoprecipitation. Cell migration capacity was detected using cell migration and Transwell chamber assays. **Results** It was found that CCN1 transcriptional activity was inhibited through a mechanism dependent on attenuation of the SUMO modifications of MRTF-A by SUMO1/protein inhibitor of activated STAT 1 or UBC9. Moreover, mutation of the SUMOylation sites enhanced the transcriptional activity of MRTF-A, and abolished the repression of CCN1. Cell migration assays showed that MRTF-A SUMOylation inhibited the migration of HUVECs ($P < 0.05$). **Conclusions** These results suggest that MRTF-A SUMOylation inhibited the migration of HUVECs by targeting CCN1.

Keywords: human umbilical vein endothelial cells; cysteine-rich protein 61; SUMO-1 protein

血管内皮细胞迁移是血管新生的重要环节,参与并影响受损血管修复、肿瘤生长和转移等多种重要生理、病理过程^[1],研究影响血管生成的因素对一些疾病的诊断和治疗具有重要意义^[2-4]。SUMO (small ubiquitin-related modifier)是一种小泛素相关

修饰物,通过改变其靶蛋白的功能参与多种疾病生理、病理过程。SUMO分子修饰蛋白种类的多样性使SUMO在细胞内具有多种不同的生物学功能^[5-7]。本研究通过对调控因子(MRTF-A)进行SUMO,探讨其对CCN1即富半胱氨酸61(cysteine rich 61, Cyr61)

收稿日期: 2021-05-14

* 基金项目: 天津市卫生局科技基金 (No: 2015KZ03); 天津市第一中心医院院内项目 (No: CM201805)

表达的调控及对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)迁移的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

HUVECs 购自天津医科大学, DMEM-F12 混合培养基(含 10% 胎牛血清)(美国 Gibco 公司), 质粒 MRTF-A、SUMO1 和 PIAS1 / UBC9 (英国 Abcam 公司), MRTF-A 抗体、SUMO1 抗体、CCN1 抗体(英国 Abcam 公司), GAPDH 抗体(美国 Santa Cruz 公司), 抗小鼠和抗兔免疫球蛋白 G (美国 LI-COR Biosciences 公司), 蛋白-DNA 复合物(美国 Sigma-Aldrich 公司), Trizol (美国 Invitrogen 公司), SYBR Green Master Mix 试剂(美国 Applied Biosystems 公司), StepOnePlus 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司), Odessay 红外激光成像系统(美国 LI-COR Biosciences 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 分组及质粒和细胞转染 将实验分为两部分, 每部分分为 5 组。第一部分第 1 组为空白对照组, 第 2 组为转染 MRTF-A 组, 第 3 组为转染 MRTF-A、SUMO1 组, 第 4 组为转染 MRTF-A、UBC9 组, 第 5 组为转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组。第二部分第 1 组为空白对照组, 第 2 组为转染 MRTF-A 组, 第 3 组为转染 MRTF-A、SUMO1 组, 第 4 组为转染 MRTF-A、PIAS1 组, 第 5 组为转染 MRTF-A、SUMO1、PIAS1 组。除空白对照组, 其余组统称为实验组。用 TurboFect 转染试剂转染表达质粒(MRTF-A、SUMO1 和/或 PIAS1 / UBC9)。48 h 后进行检测。

1.2.2 染色质免疫共沉淀(co-IP) 共转染表达质粒的 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1。转染 48 h 后收集裂解液。将 MRTF-A 抗体(1:1 000)加入磁珠, 在整个细胞裂解液中沉淀 MRTF-A。将得到的混合物洗涤后, 经 SDS-PAGE 处理, 置于硝酸纤维素膜上, 用特异性的 SUMO1 抗体(1:1 000)检测 MRTF-A 与 SUMO1 蛋白间的相互作用。

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR) 用 Trizol 裂解收集的细胞, 采用随机引物和 M-MLV 逆转录酶将提取的 RNA 模板逆转录为 cDNA。采用 SYBR Green Master Mix、StepOnePlus 实时荧光定量

PCR 仪检测 CCN1 mRNA 相对表达。反应条件: 95℃ 变性 30 s, 56℃ 退火 45 s, GAPDH 退火 54℃, 72℃ 延伸 30 s, 共 30 个循环。CCN1 引物序列: 正向 5'-AGCAGCGTTTCCTAC-3', 反向 5'-TGAGTCCCATCA CCCACA-3'; GAPDH 引物序列: 正向 5'-TCAACGGCA GTCAG-3', 反向 5'-AGAAGGCCGAGATGA-3'。

1.2.4 Western blotting 用 SDS-PAGE 分离蛋白, 然后分别用抗 MRTF-A (1:1 000), 抗 CCN1 (1:1 000) 和抗 GAPDH (1:5 000) 的抗体孵育膜, 4℃ 孵育过夜。二抗为 irDye -800 结合的抗小鼠和抗兔免疫球蛋白 G (1:2 000)。免疫反应性检测采用 Odessay 红外激光成像系统。用 Image J 软件对蛋白相对表达量进行分析。

1.2.5 染色体免疫沉淀(ChIP) HUVECs 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 48 h 后, 室温下以 1% 的最终浓度, 将这些蛋白与 DNA 交联 20 min。用 MRTF-A 原抗体免疫沉淀蛋白-DNA 复合物(1:2 000)。采用 PCR 法检测 CCN1/MRTF-A 和 CCN1/MRTF-A/SUMO1/UBC9/PIAS1 启动子复合物的信号。用于 CCN1 扩增的引物序列: 正向 5'-CAGGTTGCGT AGCCATCC-3', 反向 5'-TGGTAGCCACCTGCCTCT-3'。

1.2.6 划痕实验 在 6 孔板中用无菌牙签尖端在 HUVECs 上划痕, 观察 0 h、48 h 损伤后的修复情况, 并进行拍照。

1.2.7 Transwell 实验 在 HUVECs 转染 SUMO1 和 UBC9/PIAS1 后, 用胰蛋白酶收集细胞。将细胞按 1.0×10^4 个/ μ l 密度接种到含 1% DMEM-F12 培养基的 Transwell 小室上层, 下层加入 600 μ l 含有 10% 的 DMEM-F12 的培养基。24 h 后用棉签吸净上室的细胞, 将迁移至下室的细胞用 4% 多聚甲醛固定, 并用 DAPI 染色。分别在 5 个视野(上、下、左、右、中)进行拍照计数。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SUMO1 对 MRTF-A 的体外修饰

Western blotting 检测结果证实转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 后, HUVECs 相应过表达该基因(见图 1)。过表达 SUMO1 和 UBC9/PIAS1 增强

MRTF-A 的 SUMO 化(见图 2)。

2.2 MRTF-A 的 SUMO 化调控 CCN1 的表达

HUVECs 分别转染 MRTF-A、SUMO-1、UBC9、

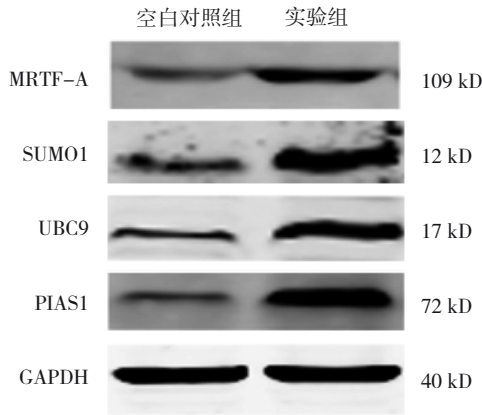
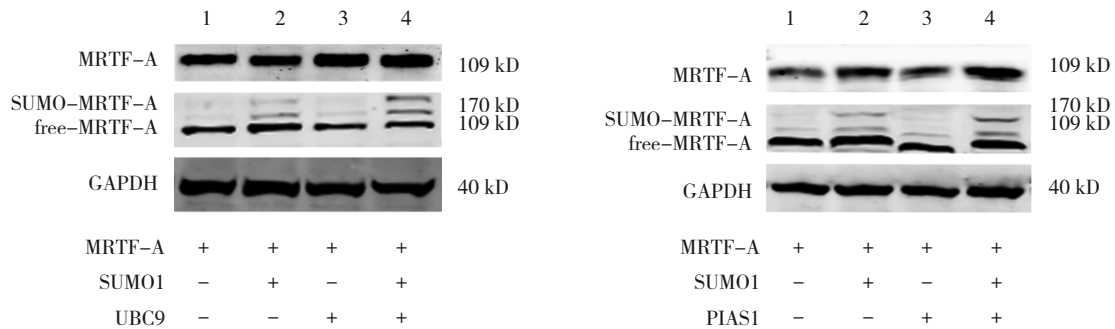


图 1 MRTF-A/SUMO1/UBC9/PIAS1 在 HUVECs 中过表达

PIAS1 48 h 后, qRT-PCR 和 Western blotting 检测 CCN1 的表达。结果显示,过表达 MRTF-A 可转录激活 CCN1 基因, MRTF-A 与 SUMO1 和 UBC9/PIAS1 共转染后, CCN1 表达降低(见图 3、4)。ChIP 分析证实 MRTF-A 的 SUMO 化抑制 CCN1 启动子上 MRTF-A 的募集(见图 5)。HUVECs 过表达 SUMO1、UBC9、PIAS1 抑制 MRTF-A 对 CCN1 的转录激活。

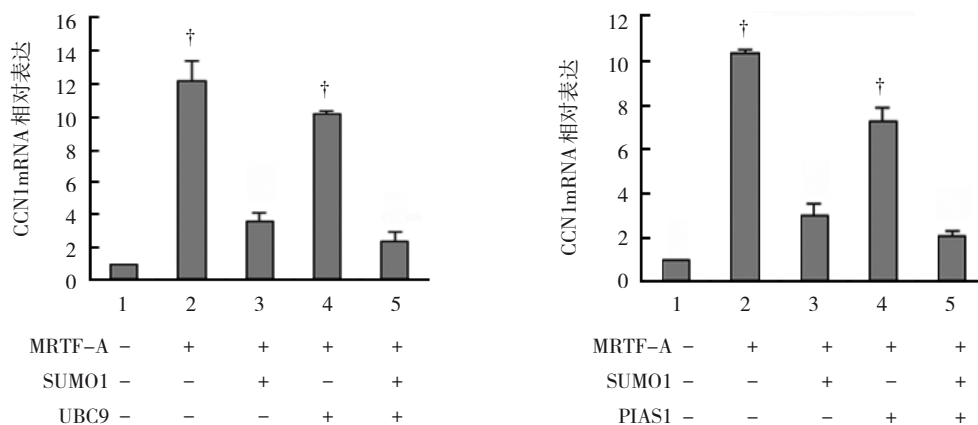
2.3 SUMO1 (Δ GG) 丧失对 MRTF-A 的体外修饰功能

HUVECs 转染 UBC9、PIAS1、SUMO1 (Δ GG), Western blotting 分析发现, UBC9、PIAS1 与缺失特定定位点的 SUMO1 (Δ GG) 共转染后, MRTF-A 条带的迁移速度并没有减慢(见图 6)。此外, qRT-PCR 和 Western blotting 结果表明, SUMO1 (Δ GG) 和 UBC9、PIAS1 并不影响 MRTF-A 对 CCN1 的靶向



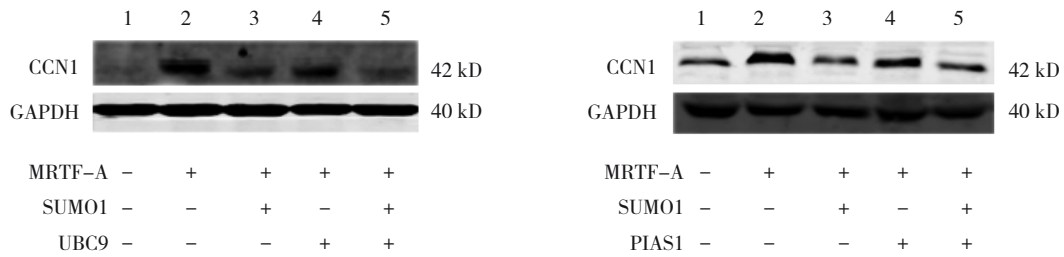
左图 1: 转染 MRTF-A 组; 2: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 3: 转染 MRTF-A、UBC9 组; 4: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组; 右图 1: 转染 MRTF-A 组; 2: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 3: 转染 MRTF-A、PIAS1 组; 4: 转染 MRTF-A、SUMO1、PIAS1 组

图 2 过表达 SUMO1 和 UBC9/PIAS1 增强 MRTF-A 的 SUMO 化



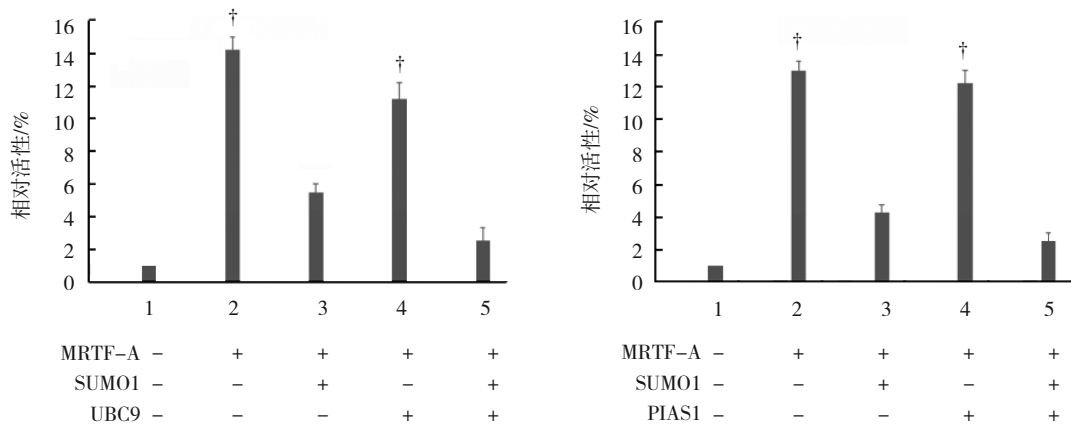
左图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 4: 转染 MRTF-A、UBC9 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组; 右图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 4: 转染 MRTF-A、PIAS1 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、PIAS1 组。
†与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 3 HUVECs 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 48 h 后的 CCN1 mRNA 表达



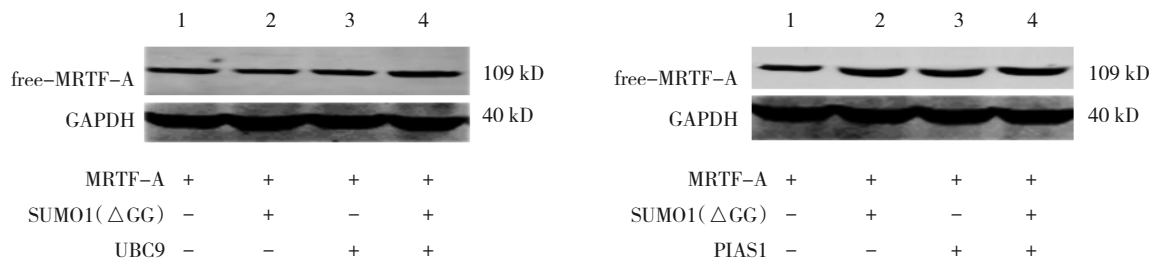
左图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 4: 转染 MRTF-A、UBC9 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组; 右图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 4: 转染 MRTF-A、PIAS1 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、PIAS1 组。

图 4 HUVECs 中转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 48 h 后蛋白相对表达量



左图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 4: 转染 MRTF-A、UBC9 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组; 右图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 4: 转染 MRTF-A、PIAS1 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、PIAS1 组。†与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 5 MRTF-A 的 SUMO 化抑制 MRTF-A 对 CCN1 的转录活性



左图 1: 转染 MRTF-A 组; 2: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 3: 转染 MRTF-A、UBC9 组; 4: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组; 右图 1: 转染 MRTF-A 组; 2: 转染 MRTF-A、SUMO1 组; 3: 转染 MRTF-A、PIAS1 组; 4: 转染 MRTF-A、SUMO1、PIAS1 组

图 6 HUVECs 中转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)、UBC9、PIAS1 48 h 后 MRTF-A 的 SUMO 化表达

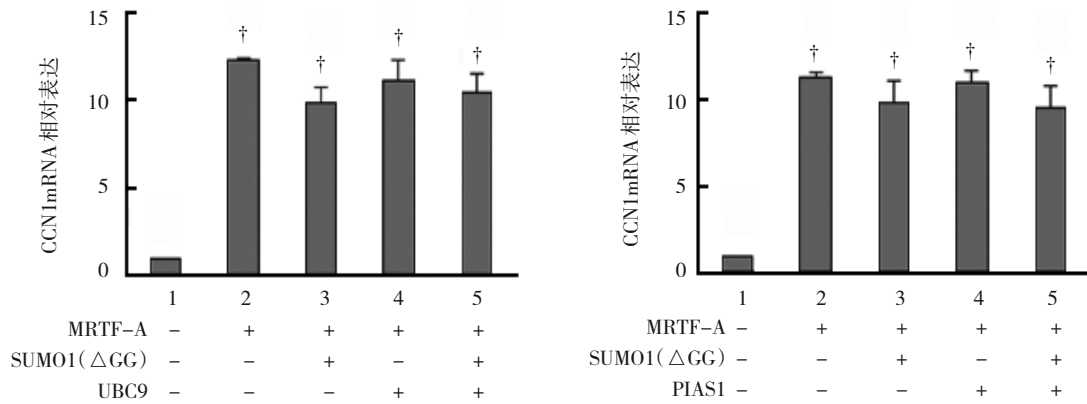
调控 (见图 7、8)。ChIP 实验也证实上述结果 (见图 9)。该实验结果表明 SUMO1 在 MRTF-A 调控中存在特定功能域。

2.4 MRTF-A 的 SUMO 化影响 HUVECs 的迁移

HUVECs 与 MRTF-A、SUMO1 和 UBC9、PIAS1 共转染后, 划痕和 Transwell chamber 实验结果表明。在 HUVEC 单层形成“划痕”后, 从 0 h 拍摄图像

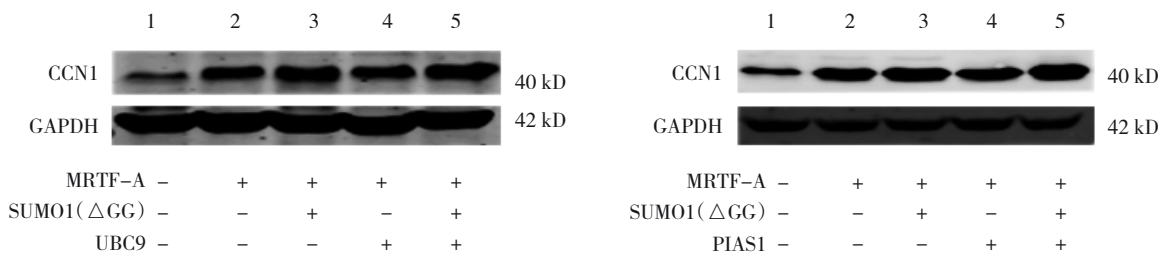
看, MRTF-A 的 SUMO 化显著降低其迁移能力 (见图 10)。在 Transwell 实验中, 将转染 MRTF-A、SUMO1 和 UBC9、PIAS1 或单独转染 MRTF-A 的 HUVECs 接种到 Transwell 的上室。培养 48 h 后, 通过共聚焦扫描显微镜固定、染色、拍照、计数已经越过单层并迁移到膜下层的细胞。在单独转染 MRTF-A 的细胞中观察到细胞明显的迁移和侵袭,

而 MRTF-A SUMO 化的细胞中，跨 Transwell 室膜的迁移细胞减少 40% (见图 11)。结果表明，MRTF-A 的 SUMO 化抑制 HUVECs 的迁移。



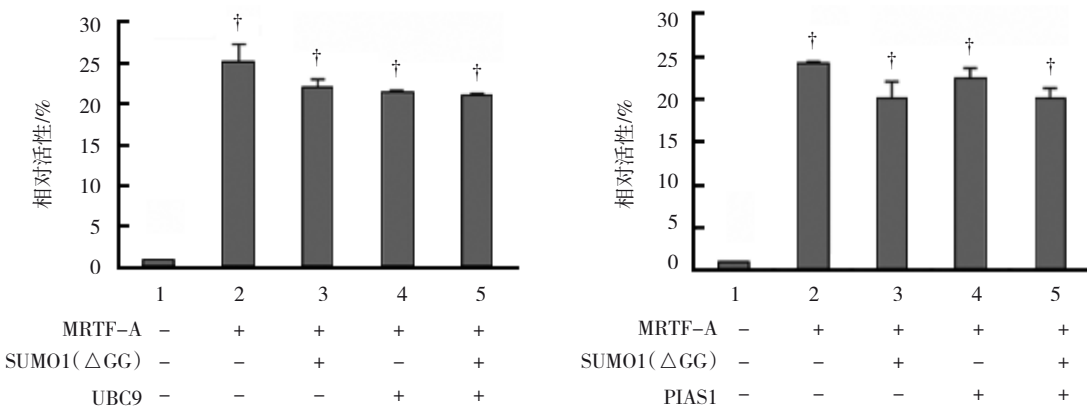
左图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)组; 4: 转染 MRTF-A、UBC9 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组; 右图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)组; 4: 转染 MRTF-A、PIAS1 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)、PIAS1 组。†与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 7 HUVECs 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)、UBC9、PIAS1 48 h 后的 CCN1 mRNA 表达



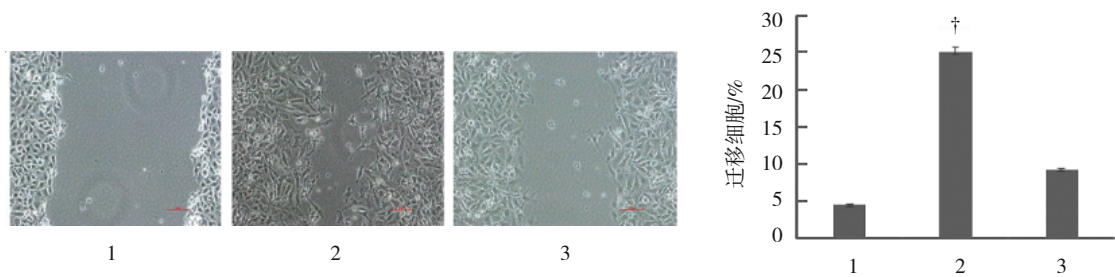
左图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)组; 4: 转染 MRTF-A、UBC9 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组; 右图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)组; 4: 转染 MRTF-A、PIAS1 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)、PIAS1 组。

图 8 HUVECs 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)、UBC9、PIAS1 48 h 后 CCN1 蛋白相对表达量



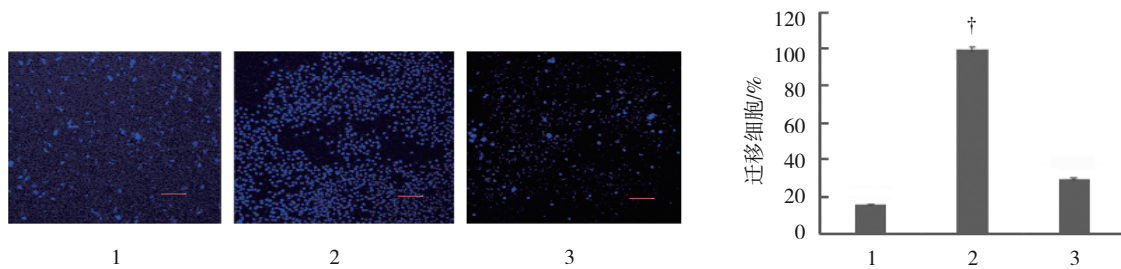
左图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)组; 4: 转染 MRTF-A、UBC9 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9 组; 右图 1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)组; 4: 转染 MRTF-A、PIAS1 组; 5: 转染 MRTF-A、SUMO1(ΔGG)、PIAS1 组。†与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 9 MRTF-A 对 CCN1 的靶向调控



1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 组。[†]与转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 组比较, $P < 0.05$ 。

图 10 HUVECs 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 48 h 后划痕实验结果



1: 空白对照组; 2: 转染 MRTF-A 组; 3: 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 组。[†]与转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 组比较, $P < 0.05$ 。

图 11 HUVECs 转染 MRTF-A、SUMO1、UBC9、PIAS1 48 h 后 HUVECs 的迁移能力

3 讨论

血管内皮细胞是覆盖于血管内膜表层的单层扁平或多角形细胞,是构成血管内膜的基本元素,在血管内膜损伤的自我修复和血管新生过程中起决定作用。因此,探索和研究参与血管内皮细胞的调控分子,具有重要意义。

CCN1 是由 *CCN1* 基因编码的分泌蛋白,CCN1 是胚胎发育过程中血管生成所必需的蛋白^[8],其在保持胚胎和胎盘的血管完整性方面发挥着重要的作用^[9-10]。敲除 CCN1 的小鼠在胚胎形成和胎儿发育过程中存在血管缺陷^[11]。CCN1 还参与细胞的增殖、分化、凋亡和血管生成^[12]。在不同的血管形成模型中,CCN1 可促进血管形成同时改善血流速度^[13-14]。有证据表明,结缔组织生长因子(CTGF)和 CCN1 通过细胞表面整合蛋白介导调控内皮细胞功能和血管生成,可以促进内皮细胞生长、迁移和黏附^[11]。

MRTF-A 是血清反应因子(SRF)的转录共激活因子,与 CArG box(CC[A/T]₆GG)结合调节血管生成。有研究表明,MRTF-A/SRF 在血管发育、迁移和侵袭中有重要作用^[15-17]。此外,VEGF/MRTFA/SRF 信号通路可调控内皮细胞的侵袭和迁移。FRANCO 等^[18]报

道,使用特异性小干扰 RNA 敲除 HUVECs 中 MRTF-A 的表达,可引起肌球蛋白调控轻肽 9(MYL9)、非肌球蛋白重链 9(MYH9)和肌球蛋白重链 10(MYH10) mRNA 水平显著下调,进而抑制迁移。有报道显示,MRTF-A 通过靶向调控 CCN1 参与调控间充质干细胞向内皮细胞分化^[19]。MRTF-A 及其组蛋白乙酰化参与调控 *CCN1* 基因,敲除 MRTF-A 可显著降低由于机械刺激引起的 MRTF-A 缺失细胞中 CCN1 的启动子活性。在 HEK 293T 细胞体外重建系统中,MRTF-A 的 SUMO 化抑制其表达与活性^[20]。本研究中,MRTF-A 通过 SRF 与 CCN1 启动子内的 CArG box 结合,从而对 CCN1 的表达起到调控作用。

SUMO 修饰蛋白种类的多样性使其在细胞内具有多种不同的生物学功能。SUMO 通过改变 DNA 结合活性、亚细胞定位和蛋白质稳定性来调控转录活性。PIAS 家族蛋白的功能与泛素化 E3 连接酶相似^[21-22],E3 连接酶 PIAS1 有助于 SUMO 结合的效率 and 特异性^[22-23]。UBC9 是一种重要的 E2 结合酶,是泛素化蛋白共价修饰所必需的^[24]。PIAS1 和 UBC9 均能增强特异性靶向蛋白的 SUMO 化。本研究通过 UBC9 和 PIAS1 辅助 MRTF-A 的 SUMO 化,其对 CCN1 表达的调控及 HUVECs 的迁移有影响。

本研究中, HUVECs 在转染 MRTF-A 后, 相应过表达 *CCN1* 基因。UBC9、PIAS1 协同 SUMO1 抑制 MRTF-A 的转录活性, 进而影响 HUVECs 的迁移。实验结果证实过表达 SUMO1 和 PIAS1、UBC9 抑制 MRTF-A 对 *CCN1* 的转录激活。通过对不同位点的转染研究中, 笔者发现 SUMO1 在 MRTF-A 调控中存在特定功能域。在单独转染 MRTF-A 的细胞中观察到明显的迁移和侵袭, 而在显示 MRTF-A 的 SUMO 化细胞中, 跨 Transwell 室膜的迁移细胞减少。研究结果表明, 通过对 MRTF-A 的 SUMO 化抑制 HUVECs 的迁移。

参 考 文 献 :

- [1] KAJDANIUK D, MAREK B, BORGIEL MAREK H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-part1: in physiology and pathophysiology[J]. *Endokrynol Pol*, 2011, 62(5): 444-455.
- [2] WEISSM, CHERESHDA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1359-1370.
- [3] 郭鹏荣, 盛玉文, 刘奔, 等. 灵芝多糖对顺铂抑制荷膀胱癌 T24 细胞裸鼠肿瘤生长及血管生成作用的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(6): 470-474.
- [4] 拉宗, 王建霞, 崔倪, 等. 乳腺浸润性导管癌微环境中 CD4 和 CD8 阳性 T 细胞表达与血管新生的关联性[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2014, 40(5): 1069-1073.
- [5] MELCHIOR F. SUMO-nonclassical ubiquitin[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2000, 16: 591-626.
- [6] MATSUZAKI K, MINAMI T, TOJO M, et al. Serum response factor is modulated by the SUMO-1 conjugation system[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306(1): 32-38.
- [7] RODRIGUEZ M S, DARGEMONT C, HAY R T. SUMO-1 conjugation in vivo requires both a consensus modification motif and nuclear targeting[J]. *J. Biol. Chem*, 2001, 276: 12654-12659.
- [8] KUBOTA S, TAKIGAWA M. CCN family proteins and angiogenesis: from embryo to adulthood[J]. *Angiogenesis*, 2007, 10(1): 1-11.
- [9] CARMELIET P. Angiogenesis in life, disease and medicine[J]. *Nature*, 2005, 438 (7070): 932-936.
- [10] HANAHAN D, FOLKMAN J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis[J]. *Cell*, 1996, 86(3): 353-364.
- [11] DAVID R B. Regulation of angiogenesis and endothelial cell function by connective tissue growth factor (CTGF) and cysteine-rich 61 (CCN1)[J]. *Angiogenesis*, 2002, (5)3: 153-165.
- [12] FATACCIOLI V, ABERGEL V, WINGERTSMANN L, et al. Stimulation of angiogenesis by CCN1 gene: a new therapeutic candidate[J]. *Hum Gene Ther*, 2002, 13(12): 1461-1470.
- [13] MO F E, MUNTEAN A G, CHEN C C, et al. CCN1 (CCN1) is essential for placental development and vascular integrity[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2002, 22: 8709-8720.
- [14] YU Y, GAO Y, QIN J, et al. CCN1 promotes the differentiation of endothelial progenitor cells and reendothelialization in the early phase after vascular injury[J]. *Basic Research in Cardiology*, 2010, 105: 713-714.
- [15] FRANCO C A, MERICKSKAY M, PARLAKIAN A, et al. Serum response factor is required for sprouting angiogenesis and vascular integrity[J]. *Dev. Cell*, 2008, 15(3): 448-461.
- [16] LEITNER L, SHAPOSHNIKOV D, MENGEL A, et al. MAL/MRTF-A controls migration of non-invasive cells by upregulation of cytoskeleton-associated proteins[J]. *J. Cell Sci*, 2011, 124(24): 4318-4331.
- [17] WEINL C, RIEHLE H, PARK D, et al. Endothelial SRF/MRTF ablation causes vascular disease phenotypes in murine retinae[J]. *J Clin Invest*. 2013, 123(5): 2193-2206.
- [18] FRANCO C A, BLANC J, PARLAKIAN A. et al. SRF selectively controls tip cell invasive behavior in angiogenesis[J]. *Development*, 2013, 140(11): 2321-2333.
- [19] WANG N, ZHANG R, WANG S J, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates endothelial differentiation from mesenchymal stem cells via Rho/myocardin-related transcription factor-A signaling pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(7): 1447-1456.
- [20] NAKAGAWA K, KUZUMAKI N. Transcriptional activity of megakaryoblastic leukemia 1 (MKL1) is repressed by SUMO modification[J]. *Genes Cells*, 2005, 10(8): 835-850.
- [21] JACKSON P K. A new RING for SUMO: wrestling transcriptional responses into nuclear bodies with PIAS family E3 SUMO ligases[J]. *Genes Dev*, 2001, 15: 3053-3058.
- [22] KOTAJA N, KARVONEN U, JÄNNE O A, et al. PIAS proteins modulate transcription factors by functioning as SUMO-1 ligases[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(14): 5222-5234.
- [23] WANG J, LI A K, WANG Z G, et al. Myocardin sumoylation transactivates cardiogenic genes in pluripotent 10T1/2 fibroblasts[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(2): 622-632.
- [24] YEH E T, GONG L, KAMITANI T. Ubiquitin-like proteins: new wines in new bottles[J]. *Gene*, 2000, 248: 1-14.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 谷岩, 张蕊, 何菊, 等. MRTF-A 的 SUMO 化对脐静脉内皮细胞迁移能力的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(23): 38-44.

Cite this article as: GU Y, ZHANG R, HE J, et al. Inhibition of CCN1 expression by sumoylation of MRTF-A on migration of human umbilical vein endothelial cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(23): 38-44.