

锌指蛋白A20对炎症反应和细胞凋亡的调控作用及其在炎症性肠病中的影响

季蓉, 吴焕淦, 施茵

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其发病机制可能因感染、遗传、免疫等因素引起肠道免疫反应紊乱导致肠组织炎症病变与结构破坏。该病在欧美国家多发, 但近年来研究表明该病在我国的发展呈上升趋势。

季蓉, 上海中医药大学岳阳临床医学院 上海市 200437
吴焕淦, 施茵, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030
季蓉, 在读硕士, 主要从事针灸治疗炎症性肠病的相关研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81273844
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2009CB522900

作者贡献分布: 本文综述由季蓉完成; 吴焕淦与施茵负责指导审核。
通讯作者: 施茵, 博士, 主任医师, 博士生导师, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所。flysy0636@hotmail.com
电话: 021-64383910 传真: 021-64644238
收稿日期: 2013-09-02 修回日期: 2013-12-03
接受日期: 2013-12-05 在线出版日期: 2014-02-08

Regulatory effect of zinc finger protein A20 on inflammation and apoptosis: Implications for inflammatory bowel disease

Rong Ji, Huan-Gan Wu, Yin Shi

Rong Ji, Yueyang Clinical College of Shanghai University of TCM, Shanghai 200437, China
Huan-Gan Wu, Yin Shi, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China
Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81273844; the National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2009CB522900
Correspondence to: Yin Shi, Chief Physician, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. flysy0636@hotmail.com
Received: 2013-09-02 Revised: 2013-12-03
Accepted: 2013-12-05 Published online: 2014-02-08

Abstract

Zinc finger protein A20, also known as tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3), is a protein with dual enzyme activities: ubiquitination and deubiquitination. It can negatively regulate inflammation and apoptosis mediated by a variety of signal transduction pathway, playing an important role in the occurrence, development and prognosis of inflammatory diseases, especially inflammatory bowel diseases. In recent years, the role of zinc finger protein A20 in inflammation and apoptosis has gained growing concern. This paper gives a brief overview of the biological effects of zinc finger protein A20 on inflammation and apoptosis

mediated by tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor 1, nuclear factor kappa B, lipopolysaccharide/lipopolysaccharide - nuclear factor kappa B, oxidized low density lipoprotein and other pathways as well as the negative regulatory effect of zinc finger protein A20 on intestinal inflammation and epithelial apoptosis in inflammatory bowel disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Zinc finger protein A20; Inflammation; apoptosis; Inflammatory bowel disease

Ji R, Wu HG, Shi Y. Regulatory effect of zinc finger protein A20 on inflammation and apoptosis: Implications for inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(4): 508-514 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/508.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i4.508>

摘要

锌指蛋白A20, 又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3(tumor necrosis factor alpha-induced protein 3, TNFAIP3), 是一种具有泛素化和去泛素化双重酶活性蛋白, 能负调控多种信号转导途径介导的炎症反应和细胞凋亡, 在炎症性疾病[尤其是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)]的发生、发展以及转归中发挥着重要作用。近年来, 有关A20蛋白在炎症反应和细胞凋亡中的影响作用已日益受到关注。本文旨在从A20的生物学效应以及对肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF- α)/肿瘤坏死因子受体-1(tumour necrosis factor receptor 1, TNFR1)、核转录因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/LPS-NF- κ B、氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OxLDL)等途径介导的炎症反应和细胞凋亡及其对IBD的肠道炎症和肠上皮细胞凋亡的负调控作用等方面作一简要概述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

关键词: 锌指蛋白A20; 炎症反应; 细胞凋亡; 炎症性肠病

核心提示: A20能抑制肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF- α)/肿瘤坏死因子受体-1(tumour necrosis factor receptor 1, TNFR1)、核转录因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/LPS-NF- κ B、氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OxLDL)等途径介导的炎症反应和细胞凋亡. 并通过对这些途径的抑制作用而起到对炎症性肠病的肠道组织炎症和肠上皮细胞凋亡的负调控作用.

季蓉, 吴焕淦, 施茵. 锌指蛋白A20对炎症反应和细胞凋亡的调控作用及其在炎症性肠病中的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(4): 508-514 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/508.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i4.508>

0 引言

锌指蛋白A20^[1], 又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3(tumor necrosis factor alpha-induced protein 3, TNFAIP3), 是一种具有高度生物学活性的蛋白. 1990年由美国密西根州医科大学病理系Dixit等^[2,3]在经肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF- α)处理后的人脐静脉内皮细胞中首次发现该基因, 测序后发现其可读框编码一个新型锌指蛋白, 故命名为锌指蛋白A20(简称A20). 人类A20基因定位于染色体6q23.3, 全长790个氨基酸, 分子量为90 kDa, 鼠则较人的少15个氨基酸. 他含有两个功能结构域^[4]: 即N(氨基)末端的包含去泛素化酶(deubiquitylating enzymes, DUB)的卵巢肿瘤(ovarian tumor, OTU)结构域和C(羧基)末端的锌指结构(zinc fingers, ZnFs)包含E3连接酶的结构域. N末端区是A20的特征性结构区, 为一种去泛素化酶, 能够将信号转导通路中的多种蛋白诸如核转录因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路中的受体作用蛋白(receptor-interacting protein, RIP)等发生去泛素化, 从而抑制蛋白酶对其的降解作用; C末端区是锌指区, 含有7个重复的Cys2/Cys2型结构(两个半胱氨酸残基和两个半胱氨酸残基通过与位于中心的锌离子以配位键结合, 形成的一个稳定的指状结构), 是一种泛素化酶, 能够使RIP Lys48泛素化^[5-7]. A20的这两种功能结构域(酶)的活性共同作用, 以控制泛素化和去泛素化修饰. 泛素化是继磷酸化后第二大蛋白质修饰作用, 与磷酸化相似, 泛素化也是一个可逆

的过程, 他由泛素化酶和去泛素化酶相互调节, 因此, 具有多种重要的生理功能.

随着对该基因的不断深入研究发现, 锌指蛋白A20能负调控多种信号转导途径介导的炎症反应和细胞凋亡. 而近年来通过大量研究证实, TNF- α 是介导炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)肠道炎症以及肠上皮细胞凋亡的主要炎性因子之一, 由此推测由TNF- α 诱导产生的A20或TNFAIP3在IBD的发生、发展以及转归中可能发挥着重要作用. 笔者查阅了近年来有关A20调控不同途径介导的炎症反应和细胞凋亡的相关研究文献进行综述, 以期对A20或TNFAIP3的生物学效应以及在IBD的作用有更进一步的认识.

1 锌指蛋白A20抑制TNF- α /TNFR1介导的炎症反应和细胞凋亡

TNF- α 作为促炎因子的核心成员, 通过与其不同受体[肿瘤坏死因子受体1(tumour necrosis factor receptor 1, TNFR1)和/或TNFR2]结合而发挥不同的调节作用. TNF- α 通过与TNFR1结合后, 一种途径是由TNFR1胞内区的DD与含有死亡结构域的肿瘤坏死因子受体结合蛋白(TNFR1-associated death domain, TRADD)结合, TRADD中的DD与RIP结合成信号复合体后, 再与Fas相关的死亡结构域(Fas-associated death domain, FADD)结合并使其激活, 即通过TNFR1-TRADD-FADD途径招募FLICE(FADD-like ICE)PMACH(MORT1-associated CED-3 homolog)/Caspase8, 再激活Caspase3来诱导细胞凋亡^[8-10]; 另一种途径是由TNFR1胞内区的DD与含有死亡结构域的TRADD结合, TRADD中的DD与RIP结合成信号复合体后, 再与肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor-associated factors, TRAFs)结合进而激活NF- κ B, 活化的NF- κ B可以调控各种基因(其中包括调控细胞凋亡和炎症反应的基因)表达, 抑制细胞凋亡和促进炎症反应^[11]. TNFR2的生物学功能主要在于配体传递, 使配体集中在TNFR1附近, 并增强TNFR1信号传导. TNFR2活化不直接参与细胞凋亡, 而是通过诱导内源性TNF- α 的分泌, 后者活化TNFR1后诱导细胞凋亡, 但是活化的TNFR2可通过肿瘤坏死因子受体相关因子2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2)大大增强TNFR1诱导的细胞凋亡^[12]. 而锌指蛋白A20由于具有阻止TNF- α 诱导的包括外周血白细胞等在内的许多组织细

■ 研发前沿

近年来随着人们对A20的深入研究, 日渐发现其作为一种泛素化修饰酶, 在天然和获得性免疫调节中均有着重要作用. 其能负调控多种信号转导途径介导的炎症反应和细胞凋亡.

■相关报道

郑翠芳, 黄瑛等在《锌指蛋白A20在炎症性肠病患者肠黏膜中的表达及意义》一文中对57例患儿肠道黏膜标本进行分析发现: IBD患儿存在肠道炎症反应过度而A20表达水平上调不足的现象. 认为A20表达水平的异常可能参与了IBD的发生和发展.

胞发生凋亡的作用, 因此在凋亡研究领域, A20又被称为抗凋亡蛋白A20^[13]. He等^[9]通过研究发现, Jurkat T细胞中A20蛋白能抑制TNF- α /TNFR1途径介导的细胞凋亡, 其可以阻止Caspase8酶原裂解成有催化活性的亚单位以及随后的瀑布式级联反应, 从而抑制细胞凋亡. 进一步的研究发现, A20能抑制死亡结构域接头蛋白TRADD和RIP聚集到TNFR1胞浆内死亡结构域部分, 由此阻碍信号的传递, 达到抑制TNF- α /TNFR1途径细胞凋亡的发生. Lee等^[14]观察到A20缺陷小鼠对TNF- α 的敏感性异常增高, 注射0.1 mg/kg的TNF- α , 2 h内小鼠全部死亡; 而野生型对照组小鼠即使注射0.4 mg/kg的TNF- α , 小鼠仍然能够全部存活. 吴丽娟等^[15]研究发现锌指蛋白A20表达可以减少炎症细胞因子TNF- α 的分泌, 提示A20表达可以下调细胞炎症反应. 该结果从一定角度解释了A20缺陷小鼠对TNF- α 的敏感性异常增高的现象. Vincenz等^[16]发现细胞受TNF- α 刺激时, A20通过与14-3-3蛋白(一个在真核生物中广泛表达的酸性蛋白家族, 主要以同源/异源二聚体形式存在, 通过磷酸化丝/苏氨酸作用与靶蛋白或靶蛋白的两个结构域结合)结合, 进一步加强了与TRAF2的作用, 而且14-3-3二聚体作为一种桥梁, 介导A20和c-Raf-1之间相互作用, 共同抑制TNF- α 诱导的细胞凋亡.

2 锌指蛋白A20抑制NF- κ B介导的炎症反应和细胞凋亡

NF- κ B是一种介导促炎反应的高度保守的核转录因子, 研究发现NF- κ B与细胞凋亡的关系也相当密切, 其参与多种凋亡相关基因的转录调控, 具有抑制和促进细胞凋亡的双向作用^[17]. 生理情况下, NF- κ B二聚体以非活性状态存在于细胞胞浆中, 而NF- κ B的抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)的锚蛋白重复序列结构域能够使NF- κ B维持这种非活性状态^[18]. 经过外界的炎症细胞因子或者微生物感染的刺激之后, I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)复合体(包括IKK α 、IKK β 、IKK γ)使I κ B磷酸化, 触发I κ B从NF- κ B上脱落并被泛素化, 继而被蛋白酶体介导降解, 使得NF- κ B由非活性状态被激活, 最终NF- κ B进入细胞核调控目的基因表达, 由此介导炎症反应和细胞凋亡的发生^[19]. 因此, NF- κ B信号通路的调控对于炎症反应和细胞凋亡有着重要的意义^[20]. A20是一种有效的NF- κ B信号抑制因子, 其不仅能够抑制NF- κ B的活性, 还能进一步阻断NF- κ B所调

控的相关蛋白和多种炎症因子的释放^[1,10]. A20通过其泛素化和去泛素化的双重酶作用, 使NF- κ B信号通路中的关键接头分子肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)去泛素化及受体作用蛋白1(receptor-interacting protein, RIP1)泛素化而降解, 从而抑制NF- κ B信号通路的活化^[21]. 近年的研究发现, TRAF6的活化和下游的信号转导必须依赖于E2酶复合体Ubc13/Uev1a. Shembade等^[22]发现A20可干扰TRAF6与E2酶Ubc13和UbcH5c的结合, 再通过蛋白酶体途径降解Ubc13和UbcH5c. 对于RIP1, A20可先切割RIP1上的K63多聚泛素化链, 继而结合K48多聚泛素链至RIP1上来降解RIP1^[23]. 最新研究发现, A20还能通过其第7锌指与IKK γ (又名NEMO)特异性结合, 阻断IKK被转化生长因子 β 激活激酶(transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1)磷酸化, 同样能抑制NF- κ B的信号通路^[24]. Lee等^[14]与吴丽娟等^[25]发现敲除或人工突变A20基因的动物对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的敏感性异常增高, 体内炎症反应失控, 发生严重的多器官炎症, 死亡率大幅提高, 而正常个体A20则能够抑制炎症的发展. Onose等^[26]与Heyninck等^[27]发现A20表达升高可以抑制NF- κ B的过度激活, 在流感病毒感染人和小鼠时, 支气管上皮NF- κ B表达增高, 而经A20转染的细胞则可明显抑制NF- κ B的活性. 桂俊等^[28]研究发现, A20不仅能显著抑制TNF- α 上调的NF- κ B启动子活性; 并能抑制柯萨奇病毒CVB3上调的NF- κ B启动子活性. 由此提示A20可调节病毒介导的炎症信号通路, 为进一步研究A20参与抗病毒免疫调节机制奠定了基础.

3 锌指蛋白A20抑制LPS或LPS-NF- κ B介导的炎症反应和细胞凋亡

内毒素是革兰氏阴性细菌细胞壁外层成分, 主要化学成分是LPS. LPS可以激活单核巨噬细胞, 刺激NF- κ B的活化, 从而诱导炎症细胞因子如TNF- α 、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8等大量表达, 引发机体炎症反应. Lee等^[14]发现A20缺陷小鼠对LPS的敏感性异常增高, 注射5 mg/kg的LPS, 2 h内小鼠全部死亡; 而野生型对照组小鼠即使注射25 mg/kg的LPS, 动物仍全部存活, 病理检查无明显异常. Heyninck等^[29]研究发现, A20能显著抑制LPS诱导的内皮细胞凋亡; 同时, A20还可抑制LPS诱导的Caspase3表达, 说明A20可能是通过影响Caspase3的表达,

从而抑制其诱导的内皮细胞凋亡. 糜建红^[30]观察到A20能够抑制LPS所致的内皮细胞凋亡以及90%的E-选择素表达. E-选择素是一种典型的糖蛋白, 对感染和炎症过程的发展起着重要作用. 其启动子近侧含有3个NF- κ B结合位点, 因此, A20的作用机制可能是通过负调控NF- κ B的活性而抑制E-选择素的表达, 从而对内毒素性内皮细胞的损伤起到保护作用^[31]. 另外在转染外源性A20基因对内毒素诱导的内皮细胞IL-8表达的实验研究中发现, 内毒素刺激6 h后, IL-8在内皮细胞中的分泌量明显增加, 而转染A20基因的内皮细胞能减少70%以上内毒素诱导的IL-8分泌, 其机制可能是IL-8含有NF- κ B结合位点, 而A20能抑制内毒素诱导的NF- κ B活化, 从而减少内毒素诱导的内皮细胞分泌IL-8, 进而抑制其介导的炎症反应^[32]. LPS还能激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4), 活化的TLR4与其下游信号分子构成胞浆信号复合物, 诱导I κ B磷酸化及随后降解, 引起NF- κ B移位入核, 介导炎症反应. 邹循亮等^[33]用脂质体转染A20基因至大鼠腹膜间皮细胞(rat peritoneal mesothelial cells, RPMCs), Western blot结果显示, 6 h后RPMCs的A20蛋白水平显著增高且持续高表达, 显著抑制LPS诱导的TLR4蛋白的表达、延缓I κ B的降解. 孟召友等^[34]利用LPS诱导人脐静脉内皮细胞产生炎症反应, 利用Western blot检测A20蛋白及NF- κ B p65的表达情况, 结果显示LPS刺激后A20基因的人工锌指转录因子(zinc finger-artificial transcription factor, ZF-ATF)转染组NF- κ B p65的表达(19.8 ± 4.5)较空载体组(90.2 ± 5.9)及空白组(96.3 ± 3.3)显著下调($P < 0.01$). 证明A20通过阻断NF- κ B通路从而抑制了炎症反应. 提示A20可对LPS介导的炎症信号通路多个环节产生抑制效应, 保护机体免受LPS所介导的炎症损害.

4 锌指蛋白A20抑制氧化低密度脂蛋白介导的细胞凋亡

氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OxLDL)能够通过各种不同的途径诱导多种组织细胞(如内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞等)的凋亡. 目前公认的主要方式有两种^[35], 一种是Fas(可以识别一种表达于髓样细胞、T淋巴细胞和成纤维细胞表面的未知分子, 并诱导多种人细胞凋亡的单克隆抗体)及其配体FasL途径(Fas/FasL途径), 另一种是线粒体途径. 前者是OxLDL通过线粒体膜上的Caspase依赖性和非

依赖性途径上调Fas死亡受体. 死亡受体与配体结合后使受体胞质区的“死亡区域”相聚, 并与特定的接头蛋白的“死亡区域”再聚, 在接头蛋白作用下Caspase8聚集成大分子复合物凋亡酶体, 且Caspase8能自身切割成有活性的Caspase酶, 进而切割Caspase3酶原而成Caspase3, 诱导细胞凋亡^[36]. 后者是OxLDL可直接作用于线粒体, 导致线粒体膜电位的变化、细胞色素C释放入胞质以及活性氧簇产生和膜相关基因表达, 从而诱导细胞凋亡^[37]. A20蛋白能够显著降低Fas的表达以及细胞表面FasL的密度, 降低Caspase8的活性, 从而有效地阻断OxLDL诱导的细胞凋亡作用; 在受到OxLDL刺激后, 巨噬细胞能大量表达A20蛋白, 同时Bax和Bak抗凋亡基因表达增强而Bcl-xL和Bcl-2凋亡基因表达减弱; 转染了A20蛋白的巨噬细胞表现出了强大的抗OxLDL诱导细胞凋亡的能力, 各种促凋亡基因的表达明显减少; 同时, 线粒体向胞质内释放的细胞色素C以及其他一些有毒物质显著减少. 这表明A20蛋白能够拮抗由OxLDL介导的两种途径的细胞凋亡^[38].

5 锌指蛋白A20对IBD的肠道炎症和肠上皮细胞凋亡的负调控作用

IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 目前IBD的确切病因和发病机制仍不甚清楚. 但近年来研究发现, 由众多炎性细胞因子参与并介导的肠上皮屏障损伤在IBD的发病和进程中扮演重要角色, 其中TNF- α 已被认为是IBD发病的关键性细胞因子^[38,39], 其诱导其他多种炎症介质(如IL-1、IL-6、IFN- γ 等)释放, 激活全身和肠道局部免疫系统, 引起免疫级联反应诱导肠道局部甚至全身炎症反应. 本课题组研究证实TNF- α 可通过其受体(主要是TNFR1)途径诱导肠上皮细胞过度凋亡^[40,41]和肠上皮细胞紧密连接蛋白及其mRNA表达减少或分布异常^[42], 从而导致IBD肠上皮屏障损伤及肠道持续炎症.

锌指蛋白A20通过其泛素化和去泛素化功能对多种途径介导的炎症反应起到负调控的作用. 近年来通过对IBD的大量研究, 提示TNF- α 介导的NF- κ B-MLCK紧密连接途径和TRADD-FADD细胞凋亡途径是介导肠上皮损伤的重要环节之一. 其中NF- κ B-MLCK紧密连接途径是由TNF- α 与肠上皮细胞膜表面的TNFR1结合后, 通过RIP1、TRAF6等一系列信号分子转导活化

■创新盘点

本文就锌指蛋白A20对炎症反应和细胞凋亡的调控作用及其在IBD中的影响进行了较为系统的综述, 以期今后深入研究A20以及指导IBD等炎症性疾病的临床治疗提供新的思路.

■应用要点

IBD是由肠上皮细胞凋亡而致的肠上皮屏障损伤和肠道组织炎症所致,而A20能负调控炎症反应和细胞凋亡,两者相结合将为今后的研究方向提供新的思路,并在指导IBD的治疗中发挥重要作用。

NF- κ B;活化的NF- κ B再与肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)转录启动子下游的NF- κ B结合区域相结合进而激活MLCK启动子,引起MLCK的转录^[43,44];MLCK是肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)的专一底物酶,当MLCK受钙调蛋白等激活后,使得含有紧密连接蛋白的细胞膜被细胞内吞或降解,出现肠上皮细胞紧密连接松弛而形成细胞间隙,造成肠上皮通透性增加^[45,46]。而TRADD-FADD细胞凋亡途径是TNF- α 与TNFR1结合成寡聚体后,通过TNFR1胞内区的DD与TRADD结合,继而TRADD的DD与RIP结合成信号复合体后,再与FADD结合并使其激活,激活的FADD再依次活化FADD样ICE蛋白(FADD-like interleukin-1 β -converting enzyme protease, FLICE)/MACH(MORT1-associated CED-3 homolog)、Caspase8和Caspase3等,将死亡信号依次下传,最终诱导肠上皮细胞凋亡,造成肠上皮通透性增加和肠上皮屏障损伤。因此,TNF- α /TNFR1可通过NF- κ B-MLCK途径,造成肠上皮细胞紧密连接蛋白重排或缺失和肠上皮通透性增加;同时TNF- α /TNFR1还可通过TRADD-FADD途径诱导肠上皮细胞大量凋亡,是介导肠上皮屏障损伤和肠道炎症的重要环节之一。而锌指蛋白A20则能通过其双重的泛素化和去泛素化的酶活性,影响RIP、TRAF6、TRADD等接头分子在TNFR1信号复合体中的募集及信号转导,因此,A20在TNF- α 介导的NF- κ B-MLCK途径和TRADD-FADD细胞凋亡途径中发挥负调控作用^[47]。除此之外,A20还被认为是IBD的易感基因之一,其表达下调或缺失对IBD的肠上皮屏障调控具有重要影响。郑翠芳等^[48]收集了57例2008-2010年就诊并行肠镜检查的患儿肠道黏膜标本,通过对其研究发现IBD患儿存在肠道炎症反应过度而A20表达水平不足的现象。这进一步证明了A20对IBD的发生与发展有重要意义。

6 结论

目前关于锌指蛋白A20对炎症反应和细胞凋亡的调控机制研究逐渐受到关注,A20蛋白可通过抑制TNF- α /TNFR1、NF- κ B、LPS/LPS-NF- κ B以及OxLDL等多条信号途径来调控炎症反应和细胞凋亡,为炎症性疾病的诊治提供了有力的证据。但将A20与特定炎症性疾病相结合,研究其在相应炎症性疾病中所起的作用研究还尚少;尤其是A20在IBD发病机制中的作用研究也刚

起步,目前尚不能将A20对炎症反应和细胞凋亡的调控机制运用于指导IBD的临床治疗。但是A20以其独特的泛素化和去泛素化双重酶活性的生物学特性,在今后指导IBD的治疗中将发挥重要作用。本文对A20蛋白在炎症反应和细胞凋亡中的调控作用及其在IBD中的影响作了简要介绍,希望能为今后深入研究A20以及指导IBD等炎症性疾病临床治疗提供新的思路。

7 参考文献

- Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol* 2009; 30: 383-391 [PMID: 19643665 DOI: 10.1016/j.it.2009.05.007]
- Opipari AW, Boguski MS, Dixit VM. The A20 cDNA induced by tumor necrosis factor alpha encodes a novel type of zinc finger protein. *J Biol Chem* 1990; 265: 14705-14708 [PMID: 2118515]
- Dixit VM, Green S, Sarma V, Holzman LB, Wolf FW, O'Rourke K, Ward PA, Prochownik EV, Marks RM. Tumor necrosis factor-alpha induction of novel gene products in human endothelial cells including a macrophage-specific chemotaxin. *J Biol Chem* 1990; 265: 2973-2978 [PMID: 2406243]
- 王静,倪秀雄. 锌指蛋白A20的结构特点及其对树突状细胞成熟和凋亡的影响. *海峡医药* 2012; 24: 8-10
- Coornaert B, Carpentier I, Beyaert R. A20: central gatekeeper in inflammation and immunity. *J Biol Chem* 2009; 284: 8217-8221 [PMID: 19008218 DOI: 10.1074/jbc.R800032200]
- Lin SC, Chung JY, Lamothe B, Rajashankar K, Lu M, Lo YC, Lam AY, Darnay BG, Wu H. Molecular basis for the unique deubiquitinating activity of the NF-kappaB inhibitor A20. *J Mol Biol* 2008; 376: 526-540 [PMID: 18164316 DOI: 10.1016/j.jmb.2007.11.092]
- Xu M, Skaug B, Zeng W, Chen ZJ. A ubiquitin replacement strategy in human cells reveals distinct mechanisms of IKK activation by TNFalpha and IL-1beta. *Mol Cell* 2009; 36: 302-314 [PMID: 19854138 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.10.002]
- Li HL, Wang AB, Zhang R, Wei YS, Chen HZ, She ZG, Huang Y, Liu DP, Liang CC. A20 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis through negative Fas/Fas ligand-dependent activation of caspase-8 and mitochondrial pathways in murine RAW264.7 macrophages. *J Cell Physiol* 2006; 208: 307-318 [PMID: 16646083 DOI: 10.1002/jcp.20665]
- He KL, Ting AT. A20 inhibits tumor necrosis factor (TNF) alpha-induced apoptosis by disrupting recruitment of TRADD and RIP to the TNF receptor 1 complex in Jurkat T cells. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 6034-6045 [PMID: 12167698 DOI: 10.1128/mcb.22.17.6034-6045.2002]
- Daniel S, Arvelo MB, Patel VI, Longo CR, Shrikhande G, Shukri T, Mahiou J, Sun DW, Motley C, Grey ST, Ferran C. A20 protects endothelial cells from TNF-, Fas-, and NK-mediated cell death by inhibiting caspase 8 activation. *Blood* 2004; 104: 2376-2384 [PMID: 15251990 DOI: 10.1182/blood-2003-02-0635]
- Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor

- I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell* 2003; 114: 181-190 [PMID: 12887920 DOI: 10.1016/s0092-8674903000521-x]
- 12 Depuydt B, van Loo G, Vandenabeele P, Declercq W. Induction of apoptosis by TNF receptor 2 in a T-cell hybridoma is FADD dependent and blocked by caspase-8 inhibitors. *J Cell Sci* 2005; 118: 497-504 [PMID: 15657078 DOI: 10.1242/jcs.01640]
- 13 Yusupov MM, Yusupova GZ, Baucom A, Lieberman K, Earnest TN, Cate JH, Noller HF. Crystal structure of the ribosome at 5.5 Å resolution. *Science* 2001; 292: 883-896 [PMID: 11283358 DOI: 10.1126/science.1060089]
- 14 Lee EG, Boone DL, Chai S, Libby SL, Chien M, Lodolce JP, Ma A. Failure to regulate TNF-induced NF-kappaB and cell death responses in A20-deficient mice. *Science* 2000; 289: 2350-2354 [PMID: 11009421 DOI: 10.1126/science.289.5488.2350]
- 15 吴丽娟, 刘国栋, 陈伟, 蒋建新, 朱佩芳. 锌指蛋白A20对人单核细胞LPS应答的影响. 第三军医大学学报 2007; 29: 1388-1390
- 16 Vincenz C, Dixit VM. 14-3-3 proteins associate with A20 in an isoform-specific manner and function both as chaperone and adapter molecules. *J Biol Chem* 1996; 271: 20029-20034 [PMID: 8702721 DOI: 10.1074/jbc.271.33.20029]
- 17 Dutta J, Fan Y, Gupta N, Fan G, Gélinas C. Current insights into the regulation of programmed cell death by NF-kappaB. *Oncogene* 2006; 25: 6800-6816 [PMID: 17072329 DOI: 10.1038/sj.onc.1209938]
- 18 Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 621-663 [PMID: 10837071 DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.621]
- 19 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 2004; 18: 2195-2224 [PMID: 15371334 DOI: 10.1101/gad.1228704]
- 20 Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: a001651 [PMID: 20457564 DOI: 10.1101/cshperspect.a001651]
- 21 Evans PC, Ovaa H, Hamon M, Kilshaw PJ, Hamm S, Bauer S, Ploegh HL, Smith TS. Zinc-finger protein A20, a regulator of inflammation and cell survival, has de-ubiquitinating activity. *Biochem J* 2004; 378: 727-734 [PMID: 14748687 DOI: 10.1042/bj20031377]
- 22 Shembade N, Ma A, Harhaj EW. Inhibition of NF-kappaB signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes. *Science* 2010; 327: 1135-1139 [PMID: 20185725 DOI: 10.1126/science.1182364]
- 23 Wertz IE, O'Rourke KM, Zhou H, Eby M, Aravind L, Seshagiri S, Wu P, Wiesmann C, Baker R, Boone DL, Ma A, Koonin EV, Dixit VM. De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF-kappaB signalling. *Nature* 2004; 430: 694-699 [PMID: 15258597 DOI: 10.1038/nature02794]
- 24 Skaug B, Chen J, Du F, He J, Ma A, Chen ZJ. Direct, noncatalytic mechanism of IKK inhibition by A20. *Mol Cell* 2011; 44: 559-571 [PMID: 22099304 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.09.015]
- 25 吴丽娟, 陈潇, 冯建男, 但刚, 龚杨彬, 曾平. 锌指蛋白A20突变体转基因小鼠腺病毒肺炎损伤的研究. 第三军医大学学报 2010; 5: 435-437
- 26 Onose A, Hashimoto S, Hayashi S, Maruoka S, Kumasawa F, Mizumura K, Jibiki I, Matsumoto K, Gon Y, Kobayashi T, Takahashi N, Shibata Y, Abiko Y, Shibata T, Shimizu K, Horie T. An inhibitory effect of A20 on NF-kappaB activation in airway epithelium upon influenza virus infection. *Eur J Pharmacol* 2006; 541: 198-204 [PMID: 16765340 DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.03.073]
- 27 Heyninck K, Beyaert R. The cytokine-inducible zinc finger protein A20 inhibits IL-1-induced NF-kappaB activation at the level of TRAF6. *FEBS Lett* 1999; 442: 147-150 [PMID: 9928991 DOI: 10.1016/s0014-5793(98)01645-7]
- 28 桂俊, 李桥, 熊思东, 徐薇. 肿瘤坏死因子α诱导蛋白3对NF-κB信号通路的抑制作用. 现代免疫学 2011; 31: 107-112
- 29 Heyninck K, De Valck D, Vanden Berghe W, Van Crielinge W, Contreras R, Fiers W, Haegeman G, Beyaert R. The zinc finger protein A20 inhibits TNF-induced NF-kappaB-dependent gene expression by interfering with an RIP- or TRAF2-mediated trans-activation signal and directly binds to a novel NF-kappaB-inhibiting protein ABIN. *J Cell Biol* 1999; 145: 1471-1482 [PMID: 10385526 DOI: 10.1083/jcb.145.7.1471]
- 30 糜建红, 朱楚洪, 应大君. 锌指蛋白基因对内毒素诱导选择素表达的影响. 解剖学报 2004; 35: 548-550
- 31 朱楚洪, 应大君, 糜建红, 张伟, 孙建森. 锌指蛋白A20在内毒素所致人脐静脉内皮细胞损伤中的作用. 解剖学报 2003; 34: 629-632
- 32 糜建红, 朱楚洪, 应大君. 转染锌指蛋白基因A20抑制内毒素诱导的内皮细胞IL-8表达的研究. 第三军医大学学报 2004; 26: 591-593
- 33 邹循亮, 鄢巨振, 徐刚, 吴平. 锌指蛋白A20对脂多糖诱导的大鼠腹膜间皮细胞炎症效应的影响. 中国血液净化 2012; 11: 554-558
- 34 孟召友, 赵海霞, 黄嘉璐, 汪思嘉, 陈康宁, 周振华. A20人工锌指转录因子真核载体的构建及其对内皮细胞炎症反应的影响. 第三军医大学学报 2013; 35: 509-512
- 35 赖玲玲, 李文庭, 贺永文. 锌指蛋白A20及其对细胞凋亡的抑制作用. 国际流行病学传染病学杂志 2007; 34: 122-124
- 36 Lemasters JJ, Nieminen AL, Qian T, Trost LC, Elmore SP, Nishimura Y, Crowe RA, Cascio WE, Bradham CA, Brenner DA, Herman B. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1366: 177-196 [PMID: 9714796 DOI: 10.1016/s0005-2728(98)00112-1]
- 37 Madesh M, Ramachandran A, Balasubramanian KA. Nitric oxide prevents anoxia-induced apoptosis in colonic HT29 cells. *Arch Biochem Biophys* 1999; 366: 240-248 [PMID: 10356289 DOI: 10.1006/abbi.1999.1185]
- 38 van Dullemlen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-135 [PMID: 7797011 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90277-5]
- 39 Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56: 731-740 [PMID: 2647299 DOI: 10.1016/0092-8674(89)90676-4]
- 40 施茵, 包春辉, 吴焕淦, 陈巍峰, 秦秀娣, 张榕, 吴璐一. 隔药灸结合针刺对克罗恩病患者肠黏膜TNF-α、TNFR1、TNFR2表达及肠上皮细胞凋亡的影响. 上海中医药杂志 2011; 45: 46-50

■名词解释

A20: 又称肿瘤坏死因子α诱导蛋白3, 是一种具有高度生物学活性的蛋白;

LPS: 又称脂多糖是脂质和多糖的复合物及革兰氏阴性细菌细胞壁的主要成分, 是内毒素和重要群特异性抗原(O抗原); OxLDL: 又称氧化低密度脂蛋白, 是天然的低密度脂蛋白经氧化修饰形成的脂蛋白。

■同行评价

本文较为全面地综述了锌指蛋白A20对炎症反应和细胞凋亡的调控作用,以及A20在IBD中的影响。但A20在特定疾病以及在IBD发病机制中的作用研究刚刚起步,目前尚不能运用于指导IBD的临床治疗,但是在今后指导IBD的治疗中将发挥重要作用。

- 41 Shi Y, Zhou EH, Wu HG, Zhou CL, Wang QY, Qi L. Moxibustion treatment restoring the intestinal epithelium barrier in rats with Crohn's disease by down-regulating tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor receptor 1, and tumor necrosis factor receptor 2. *Chin J Integr Med* 2011; 17: 212-217 [PMID: 21359923 DOI: 10.1007/s11655-011-0669-3]
- 42 Bao CH, Wu LY, Shi Y, Wu HG, Liu HR, Zhang R, Yu LQ, Wang JH. Moxibustion down-regulates colonic epithelial cell apoptosis and repairs tight junctions in rats with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4960-4970 [PMID: 22174545 DOI: 10.3748/wjg.v17.i45.4960]
- 43 Ye D, Ma I, Ma TY. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G496-G504 [PMID: 16474009 DOI: 10.1152/ajpgi.00318.2005]
- 44 Shen L, Black ED, Witkowski ED, Lencer WI, Guerriero V, Schneeberger EE, Turner JR. Myosin light chain phosphorylation regulates barrier function by remodeling tight junction structure. *J Cell Sci* 2006; 119: 2095-2106 [PMID: 16638813 DOI: 10.1242/jcs.02915]
- 45 Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, Akotia V, Pedram A, Boivin MA, Said HM. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G367-G376 [PMID: 14766535 DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2003]
- 46 崔巍, 刘冬妍, 马力, 刘沛. TNF- α 对肠上皮细胞紧密连接蛋白表达的作用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1788-1793
- 47 Kolodziej LE, Lodolce JP, Chang JE, Schneider JR, Grimm WA, Bartulis SJ, Zhu X, Messer JS, Murphy SF, Reddy N, Turner JR, Boone DL. TNFAIP3 maintains intestinal barrier function and supports epithelial cell tight junctions. *PLoS One* 2011; 6: e26352 [PMID: 22031828 DOI: 10.1371/journal.pone.0026352]
- 48 郑翠芳, 黄瑛. 锌指蛋白A20在炎症性肠病患者肠黏膜中的表达及意义. *中华儿科杂志* 2011; 49: 261-265

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下,期刊学术水平稳步提升,编校质量稳定,再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此,向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者,表示衷心的感谢!(《世界华人消化杂志》编辑部)