

蛋白修饰与炎症性肠病

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

吴巧凤, 研究员, 主要从事胃肠道疾病的机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373737, 81330087; 四川省科技厅课题基金资助项目, No. 2015JQ0058; 教育部霍英东青年基金资助项目, No. 141041.

作者贡献分布: 本文的撰写由赵娜与吴巧凤完成; 文献收集资料查询由赵娜与黄彪共同完成; 此文章设计与审稿由吴巧凤、唐勇及余曙光共同完成.

通讯作者: 吴巧凤, 研究员, 硕士生导师, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. 20052023@cdutcm.edu.cn

收稿日期: 2017-03-31

修回日期: 2017-04-11

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-06-18

Protein modifications and inflammatory bowel disease

Na Zhao, Biao Huang, Qiao-Feng Wu, Yong Tang, Shu-Guang Yu

Na Zhao, Biao Huang, Qiao-Feng Wu, Yong Tang, Shu-Guang Yu, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737 and No. 81330087; Youth Fund of Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2015JQ0058; Fok Ying-Tong Education Foundation, No. 141041.

Correspondence to: Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. 20052023@cdutcm.edu.cn

Received: 2017-03-31

Revised: 2017-04-11

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-06-18

Abstract

In recent years, the incidence of inflammatory bowel disease (IBD) has risen, but the cause and mechanism of IBD are not clear. Evidence shows that abnormal expression of proteins in the intestine is associated with the pathogenesis of IBD. Protein modifications refer to post-translational modifications that can change the spatial conformation, activity, and stability of proteins as well as their interactions with other molecules, which participate in many biological processes. Although protein modifications do not change the DNA sequence, they can affect the expression of related genes. Studies have shown that diet, environment, intestinal microbes and other factors can alter protein modifications to affect the pathogenesis of IBD. This article reviews the role of protein modifications in the pathogenesis of IBD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Protein modification; Inflammatory bowel disease; Acetylation; Ubiquitylation; Methylation; Phosphorylation

Zhao N, Huang B, Wu QF, Tang Y, Yu SG. Protein modifications and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1521-1527 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1521.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1521>

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组慢性、免疫介导性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 其发病原因较多、病情比较复杂, 但其发病机制尚不明确, 新近的研究发现, IBD 的发病过程中伴随着蛋白修饰的异常, 而蛋白修饰的异常也可能导致 IBD 的发生发展, 深入研究蛋白修饰在 IBD 中的作用将为 IBD 的临床诊断治疗提供更多的潜在标识和靶点.

■同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

■ 研究前沿

多项研究发现, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关, 尤其在IBD发病过程中更明显, 目前很多报道都集中在表观遗传学与IBD的研究中, 而关于蛋白修饰与IBD相关的报道还比较少, 因此对蛋白修饰与IBD的相关研究和临床运用还有待进一步探讨。

摘要

近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率明显呈持续上升趋势, 越来越多的证据表明, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关。蛋白修饰是指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程。虽然蛋白修饰不会改变DNA的序列, 但可以影响相关基因的表达。研究显示, 蛋白修饰可能通过患者的饮食、环境及肠道微生物等多方面影响基因表型从而参与IBD的发病过程。本文就蛋白修饰在IBD发病过程中所起的作用做一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 蛋白修饰; 炎症性肠病; 乙酰化; 泛素化; 甲基化; 磷酸化

核心提要: 近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率明显呈持续上升趋势, 越来越多的证据表明, 肠道内蛋白质的异常表达或蛋白修饰的异常与IBD的发病有关。本文结合文献研究, 对蛋白修饰在IBD中的作用进行了综述, 对揭示IBD的发病机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义及参考价值。

赵娜, 黄彪, 吴巧凤, 唐勇, 余曙光. 蛋白修饰与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1521-1527 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1521.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1521>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性、免疫介导性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 其发病原因较多、病情比较复杂, 发病机制尚不明确^[1-3]。当前普遍认为IBD的发生与遗传因素、环境因素和异常肠道微生物免疫反应等多种因素之间的相互作用密切相关^[4,5]。新近研究^[6]显示, 蛋白修饰的异常是IBD发病的又一重要因素。随着高通量测序技术的发展(如同位素亲和标签定量技术、细胞培养条件下稳定同位素标记技术、质谱多反应监测技术、同位素标记相对和绝对定量和串联质量标签等), IBD中越来越

多的异常蛋白修饰被发现, 许多重要的生命活动、疾病发生不仅与蛋白质的丰富相关, 更重要的是被各类蛋白修饰所调控。因此深入研究蛋白修饰对揭示IBD的机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义。本文将就蛋白修饰组学及其在IBD中目前的研究进展作一总结综述, 以期为后来者提供有益借鉴。

1 蛋白修饰

蛋白修饰是指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程^[7]。目前, 已发现20多种蛋白修饰方式, 常见的蛋白修饰方式有: 乙酰化、泛素化、甲基化、磷酸化等; 还有一些特殊的翻译后修饰如巴豆酰化、戊二酰化、丙酰化、琥珀酰化、ADP-核糖基化、*N*-糖基化、*O*-糖基化等也都在生物过程中起到重要的作用^[8-10]。此外这几种蛋白修饰之间并不是孤立存在的, 他们之间存在着密切的联系。目前, 蛋白修饰已成为生物学及基础医学的研究热点, 也取得了许多成果。本文着重介绍一下: 乙酰化、泛素化、甲基化、磷酸化与IBD之间的研究进展。

1.1 乙酰化修饰 乙酰化修饰是对组蛋白尾部进行染色质重塑过程中一种非常重要的作用模式, 他改变了染色质的构型, 使染色质结构趋向松散, 产生一个更加开放的染色质环境^[11]。早在1964年Allfrey等^[12]就发现, 高乙酰化的组蛋白通常表达在转录活跃的染色质区域, 而转录沉默的区域通常组蛋白的乙酰化水平也较低, 后续其他研究也发现类似现象, 因此推测, 核心组蛋白N-端尾部的乙酰化和去乙酰化与转录活性密切相关, 与真核细胞基因的表达密切相关, 是基因转录调控的重要机制之一^[13]。一旦乙酰化修饰发生异常, 机体就会产生病变, 甚至导致癌症的发生。但也有研究认为组蛋白尾部的乙酰化修饰不能改变核小体的构型, 而是通过乙酰化作用改变了某种因子的生物学特性, 进而提高了靶因子与DNA序列之间的亲和力^[14]。目前发现, 四种核心组蛋白(H2A、H2B、H3和H4)的赖氨酸残基均可发生乙酰化修饰^[15], 其中H3乙酰化通过多种机制调控依赖ATP的染色质重塑, 并参与炎症反应。乙酰化修饰由两类酶构成, 即组蛋白乙酰转移酶(histone

acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs), 他们之间的作用是可逆的, 通过互相制约与平衡对机体基因的正常表达起着重要的作用^[16].

1.2 泛素化 泛素化修饰是一个或多个泛素分子在一系列酶(如泛素激活酶E1、泛素结合酶E2、泛素连接酶E3和去泛素化酶DUB)的作用下与蛋白质共价结合的过程^[17]. 同时泛素化修饰也是一种重要的蛋白修饰, 并在蛋白修饰中占据着重要的地位. 在蛋白质泛素化修饰过程中, 泛素连接酶E3起到特异性的识别底物并催化底物发生泛素化的作用, 其中FBXW7是E3泛素连接酶复合物中F-box蛋白中的一种, 研究^[18,19]发现E3泛素连接酶FBXW7在肿瘤的发生、发展、细胞的分化增殖、血管生成以及在炎症的调控中都起到了十分重要的作用. 目前发现, 在真核生物中80%以上的蛋白质降解是来源于泛素蛋白酶体系统. 泛素化修饰作用不仅参与了蛋白质的降解, 还参与调控诸多细胞活动过程, 如细胞周期转录调控、细胞凋亡、DNA损伤修复及信号通路传导等, 而泛素化修饰的异常与诸多疾病相关, 如癌症、神经退行性疾病和炎症性疾病等^[20,21].

1.3 甲基化 甲基化是从活性甲基化合物(如S-腺苷基甲硫氨酸)上催化其甲基转移到其他化合物的过程, 也是一种重要的蛋白质和核酸修饰, 并且他还调节基因的表达与关闭, 是最常见的蛋白修饰之一^[22]. 目前研究^[23]发现, 蛋白质甲基化能调节目标蛋白质分子内或分子间的相互作用, 并影响他们与RNA的亲合力, 从而影响多种细胞变化, 如细胞定位、转录调节、核糖体装配、RNA加工等. 人们逐渐鉴定出了甲基化修饰类型以及他的修饰位点. 甲基化一般发生在精氨酸(R)和赖氨酸(K)残基上, 如在精氨酸发生单甲基化、对称二甲基化和非对称二甲基化^[24], 该修饰位点通常发生在组蛋白H3精氨酸2位、8位、17位、26位残基(H3R2、H3R8、H3R17、H3R26), 及组蛋白H4精氨酸3位残基上(H4R3); 而赖氨酸则发生单甲基化、二甲基化和三甲基化, 该修饰位点通常发生在组蛋白H3赖氨酸4位、9位、27位、36位、79位残基(H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79)以及组蛋白H4 20位赖氨酸残基(H4K20)上; 此外, 甲基化修饰还能发生在氧和硫中心原子上^[25,26], 但目前对其相

关的研究还比较少. 近年来, 由于甲基化修饰在表观遗传调控中的重要作用, 该修饰类型受到越来越多的关注, 相关的分析方法和技术也取得了显著的成效, 如甲基化赖氨酸结合结构域的亲和力方法已成功运用到甲基化蛋白质组的研究中, 主要用于赖氨酸甲基化蛋白质的分离. Liu等^[27]利用HP1 β 的染色质域对赖氨酸甲基化修饰的蛋白质进行分离, 发现了一个高质量的HP1 β 蛋白质组数据集, 这一研究不仅扩展了已知的甲基化修饰位点数据集, 还加深了我们对甲基化介导的相互作用网络的理解.

1.4 磷酸化 蛋白质磷酸化修饰是最常见的蛋白修饰方式之一, 也是原核和真核生物中最重要的调控修饰形式, 在调控信号转导、基因表达、细胞周期等诸多细胞过程中起着至关重要的作用^[28]. 鉴于磷酸化修饰在生命活动所具有的重要意义, 探索磷酸化修饰过程的奥秘及其对功能的影响, 已成为众多蛋白质组学家和生物化学家所关心的内容. 近年来, 磷酸化修饰一直被生物学家看作是一种动态的生物调节过程, 细胞中约有1/3的蛋白质被认为是磷酸化修饰过的; 在酵母基因组中约有40个磷酸酶基因和120个激酶基因; 在人类基因组中约有2%的基因编码了100种磷酸酶和500种激酶基因^[29]. 目前研究^[30,31]发现, tau蛋白是一种微管相关蛋白, 可与微管相结合并保持微管的稳定性, 主要分布在中枢和外周神经的神经元轴突内, 同时tau蛋白也是一种磷蛋白, tau蛋白正常磷酸化是其行使生物学功能的必要条件, 而过度磷酸化的tau蛋白常被认为与神经毒性相关. 目前, 已经知道有许多人类疾病是由于磷酸化修饰异常所引起, 而有些磷酸化修饰却是某种疾病所导致的后果如IBD.

相关报道

目前有少部分报道从乙酰化、泛素化、甲基化修饰的角度对IBD的发病机制进行了研究和探讨, 磷酸化修饰在IBD中的报道不多. 相关中文综述尚未检索到.

2 蛋白修饰与IBD

2.1 乙酰化与IBD 研究^[32]发现, HATs的增加将激活肠道NOD2的表达, 同时还可促进肠道碱性磷酸酶的产生, 对肠道细菌产生的脂多糖具有很好的解毒作用, 组蛋白乙酰化还能促进抗菌 β 蛋白防御素的产生, 维持肠道内环境稳态. 临床研究中, CD患者的活检标本中均发现, 在集合淋巴结和炎性组织中组蛋白H4(赖氨酸残基8和12位点)存在高乙酰化^[33]. 并且在结肠黏膜发炎部位存在着组蛋白H4K8和K12位乙酰

■ 创新盘点

本文在大量阅读近年最新文献的基础上, 对蛋白修饰与IBD进行了全面细致的总结。同时又对蛋白修饰方式及在IBD中重要作用进行深入了解, 以期对IBD的治疗和预防提供一定的参考价值。

化异常升高^[34]。动物实验研究中发现, 敲除大肠上皮细胞的HDACs基因后, UC模型小鼠体内H3K9乙酰化水平明显提高, 小鼠的体质和重量明显下降, 结肠出现了明显的炎症损害, 表明HDACs在UC疾病中占据着重要的作用^[35]。此外, 还有研究发现赖氨酸乙酰转移酶2B的下调促进组蛋白脱乙酰化, 导致CD和UC小鼠模型中白介素-10(interleukin-10, IL-10)受到抑制, 这一发现为IBD发病机制中染色质调控的作用提供了新的见解^[36]。有研究发现, HDAC抑制剂可以作为IBD的治疗性化合物。HDAC抑制剂通过增加乙酰化的组蛋白H3和H4, 以细胞特异性和基因特异性的方式调节基因表达。HDAC抑制剂具有结肠特异性抗炎作用, 表明组蛋白H3的高乙酰化与小鼠实验性结肠炎的改善有关, 但仅表现在炎症反应部位^[37]; 而Glauben等^[38]指出在IBD模型中, HDAC的抑制是通过靶向IL-6途径引导T辅助细胞的极化, 从而发挥抗炎的作用, 这些结果表明HDAC抑制剂有可能成为IBD的一种有效的治疗方法。

2.2 泛素化与IBD 目前研究泛素化与IBD的关系, 主要有以下三种泛素连接酶(锌指蛋白A20、E3泛素连接酶FBXW7和RNF183)。首先, 研究^[39]发现锌指蛋白A20又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3, 是一种重要的泛素修饰酶, 它具有泛素剪切酶和泛素连接酶的双重活性作用, 能调控多种信号传导并参与炎症反应, 尤其在IBD的发生、进展和转归中发挥着十分重要的作用。临床研究中, Bruno等^[40]对69例CD患者的调查发现, CD患者非炎症部位结肠黏膜组织中A20 mRNA表达水平明显低于健康对照组。动物实验研究中发现, DSS诱导的小鼠结肠炎模型的结肠上皮细胞中A20的表达水平明显升高^[41], 敲除肠上皮细胞中A20基因的小鼠对DSS诱导的结肠炎模型易感性增加, 且结肠炎症表现更加严重, 停用DSS后结肠部位的炎症也不能恢复^[42]。因此推测IBD的发生和发展可能与A20表达水平的异常有关。其次, E3泛素连接酶FBXW7在DSS诱导的小鼠肠道炎症中发挥的作用进行研究, 实验结果表明, 在髓系细胞中特异性敲除FBXW7的小鼠(Lysm⁺FBXW7^{fl/fl})可以缓解由DSS诱导的肠道炎症(如肠道黏膜和肠道上皮屏障损伤减轻), 并加快肠道炎症的恢复过程。当有外源性的抗原等物质刺激时, FBXW7基因在小鼠体内发

挥一定的促炎作用^[43], 证明了FBXW7具有正向调控炎症的作用, 在DSS诱导的肠道炎症中表现出促进炎症发生发展的功能。最后, 核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是免疫系统中研究较为广泛的信号通路之一, 同时也是免疫应答最早的启动因素之一, NF- κ B主要依赖于蛋白的泛素化, 参与调节各种生理和病理过程如炎症反应(尤其是IBD)、细胞存活和免疫应答等^[44]。Yu等^[45]研究发现, RNF183作为一种新型的E3泛素连接酶, 通过增加I κ B α 的泛素化和降解来促进肠道的炎症反应, 从而导致NF- κ B途径的二次激活, 而miR-7是一种RNF183表达的抑制剂, 他能促使NF- κ B活化和调节肠道的功能。这种新的途径被TNF阻断所抑制, 构成了IBD中抗TNF治疗的迄今尚未报道的作用模式。miR-7/RNF183途径的表现遗传扰动, 有可能为治疗IBD患者提供新的思路和理论依据。

2.3 甲基化与IBD 目前, 甲基化修饰在IBD中的作用机制已被广泛研究, 通常认为该过程与基因沉默相关, 而去甲基化则使相关基因活化^[46]。临床研究中, Nimmo等^[47]利用IBD相关全表观基因组甲基化关联研究策略对女性和儿童CD患者的外周血样本进行了分析, 结果发现与正常对照比较, IBD患者有50个基因具有不同的甲基化程度, 其中以免疫系统激活基因(如MAPK、RPI3K和IL21R)为主, 还涉及免疫应答、宿主对细菌的免疫反应等免疫相关经典通路也与IBD的发病相关。还有研究^[48]发现在UC患者N-33和ESR-1基因的启动子区域发生了甲基化, 特别在N-33基因还处于高甲基化状态, 这可能加速了UC患者结肠组织缩短或老化。动物实验研究中发现, 在DSS诱导的模拟人IBD的结肠炎模型中, 发现炎症发生时, 结肠内皮细胞的多基因位点发生异常的H3K27甲基化修饰^[49]。由此可以看出, 甲基化修饰在IBD发病过程中扮演着十分重要的地位。

2.4 磷酸化与IBD 磷酸化与IBD之间的关系主要集中在tau蛋白的异常磷酸化上。赵廷坤等^[50]研究发现, 三硝基苯磺酸乙醇诱导的IBD模型大鼠结肠黏膜下神经元tau蛋白Thr231和Ser262磷酸化程度明显升高, 表明tau蛋白高度磷酸化与IBD大鼠结肠黏膜下神经元减少有关。并推测激活tau蛋白的磷酸化酶或抑制去磷酸化酶, 使tau蛋白高度磷酸化, 微管稳定性, 神

经元变性, 最终导致神经元数量减少.

3 结论与展望

IBD的发病过程中伴随着蛋白修饰的异常, 而蛋白修饰的异常也可能导致IBD的发生发展, 深入研究蛋白修饰在IBD中的作用将为IBD的临床诊断治疗提供更多的潜在标识和靶点. 随着我们对以上蛋白修饰(乙酰化、泛素化、甲基化及磷酸化等)的进一步探索与研究, 以及对一些特殊的翻译后修饰如巴豆酰化、戊二酰化, 丙二酰化, 琥珀酰化等的进一步研究, 许多未知的面纱终将逐步被揭开. 同时, 也需要我们将蛋白修饰与其他与IBD发病有关的机制和生物分析模式相结合, 如转录组学、糖蛋白组学和代谢组学等, 以期为IBD的治疗和预防做出重要的贡献.

4 参考文献

- 1 张夏璐, 李治夫, 周平. 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 894-901
- 2 Uniken Venema WT, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol* 2017; 241: 146-158 [PMID: 27785786 DOI: 10.1002/path.4817]
- 3 高树娟, 施瑞华. 炎症性肠病治疗的新进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3742-3747
- 4 张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦. 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4505-4513
- 5 Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1944-1953 [PMID: 28373760 DOI: 10.3748/wjg.v23.i11.1944]
- 6 Yu C, Huszagh A, Viner R, Novitsky EJ, Rychnovsky SD, Huang L. Developing a Multiplexed Quantitative Cross-Linking Mass Spectrometry Platform for Comparative Structural Analysis of Protein Complexes. *Anal Chem* 2016; 88: 10301-10308 [PMID: 27626298 DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03148]
- 7 Lu H, Li G, Zhou C, Jin W, Qian X, Wang Z, Pan H, Jin H, Wang X. Regulation and role of post-translational modifications of enhancer of zeste homologue 2 in cancer development. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 2737-2754 [PMID: 28042497]
- 8 Rothbart SB, Strahl BD. Interpreting the language of histone and DNA modifications. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 627-643 [PMID: 24631868 DOI: 10.1016/j.bbagr.2014.03.001]
- 9 Grabsztunowicz M, Koskela MM, Mulo P. Post-translational Modifications in Regulation of Chloroplast Function: Recent Advances. *Front Plant Sci* 2017; 8: 240 [PMID: 28280500 DOI: 10.3389/fpls.2017.00240]
- 10 童明霞, 廖应雷. 蛋白质组学在炎症性肠病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2333-2338
- 11 Gil J, Ramírez-Torres A, Encarnación-Guevara S. Lysine acetylation and cancer: A proteomics perspective. *J Proteomics* 2017; 150: 297-309 [PMID: 27746255 DOI: 10.1016/j.jprot.2016.10.003]
- 12 Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of rna synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 51: 786-794 [PMID: 14172992 DOI: 10.1073/pnas.51.5.786]
- 13 Cress WD, Seto E. Histone deacetylases, transcriptional control, and cancer. *J Cell Physiol* 2000; 184: 1-16 [PMID: 10825229 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200007)184:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-7]
- 14 Dekker FJ, van den Bosch T, Martin NI. Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases and deacetylases are potential drugs for inflammatory diseases. *Drug Discov Today* 2014; 19: 654-660 [PMID: 24269836 DOI: 10.1016/j.drudis.2013.11.012]
- 15 王秀莉. 组蛋白乙酰转移酶p300对人p16-(INK4a)基因表达调控的影响及其分子机制研究. 长春: 东北师范大学, 2007
- 16 Simon RP, Robaa D, Alhalabi Z, Sippl W, Jung M. KATChing-Up on Small Molecule Modulators of Lysine Acetyltransferases. *J Med Chem* 2016; 59: 1249-1270 [PMID: 26701186 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01502]
- 17 Jennissen HP. Ubiquitin and the enigma of intracellular protein degradation. *Eur J Biochem* 1995; 231: 1-30 [PMID: 7628459 DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20665.x]
- 18 Kourtis N, Strikoudis A, Aifantis I. Emerging roles for the FBXW7 ubiquitin ligase in leukemia and beyond. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 37: 28-34 [PMID: 26426760 DOI: 10.1016/j.ceb.2015.09.003]
- 19 Cao J, Ge MH, Ling ZQ. Fbxw7 Tumor Suppressor: A Vital Regulator Contributes to Human Tumorigenesis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2496 [PMID: 26886596 DOI: 10.1097/MD.0000000000002496]
- 20 Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nat Med* 2014; 20: 1242-1253 [PMID: 25375928 DOI: 10.1038/nm.3739]
- 21 de Almagro MC, Goncharov T, Izrael-Tomasevic A, Duttler S, Kist M, Varfolomeev E, Wu X, Lee WP, Murray J, Webster JD, Yu K, Kirkpatrick DS, Newton K, Vucic D. Coordinated ubiquitination and phosphorylation of RIP1 regulates necroptotic cell death. *Cell Death Differ* 2017; 24: 26-37 [PMID: 27518435 DOI: 10.1038/cdd.2016.78]
- 22 Walsh CT, Garneau-Tsodikova S, Gatto GJ. Protein posttranslational modifications: the chemistry of proteome diversifications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2005; 44: 7342-7372 [PMID: 16267872 DOI: 10.1002/anie.200501023]
- 23 Bedford MT, Richard S. Arginine methylation an emerging regulator of protein function. *Mol Cell* 2005; 18: 263-272 [PMID: 15866169 DOI: 10.1016/j.molcel.2005.04.003]
- 24 Evich M, Stroeve E, Zheng YG, Germann MW. Effect of methylation on the side-chain pKa value of arginine. *Protein Sci* 2016; 25: 479-486 [PMID: 26540340 DOI: 10.1002/pro.2838]
- 25 Grillo MA, Colombatto S. S-adenosylmethionine

应用要点

本文就IBD、蛋白修饰类型以及各蛋白修饰类型在IBD发病过程中扮演的角色分别进行论述, 了解IBD的发病机制和预防治疗有一定的指导作用.

■ 名词解释

蛋白修饰: 指蛋白质通过翻译后修饰改变自身的空间构象、活性、稳定性及与其他分子相互作用等方面的性能, 从而参与调节机体多样化的生命过程。

- 26 and its products. *Amino Acids* 2008; 34: 187-193 [PMID: 17334902 DOI: 10.1007/s00726-007-0500-9]
- 27 宋博研, 朱卫国. 组蛋白甲基化修饰效应分子的研究进展. *遗传* 2011; 33: 285-292
- 28 Liu H, Galka M, Mori E, Liu X, Lin YF, Wei R, Pittcock P, Voss C, Dhami G, Li X, Miyaji M, Lajoie G, Chen B, Li SS. A method for systematic mapping of protein lysine methylation identifies functions for HP1 β in DNA damage response. *Mol Cell* 2013; 50: 723-735 [PMID: 23707759 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.04.025]
- 29 Yang C, Zhong X, Li L. Recent advances in enrichment and separation strategies for mass spectrometry-based phosphoproteomics. *Electrophoresis* 2014; 35: 3418-3429 [PMID: 24687451 DOI: 10.1002/elps.201400017]
- 30 Mann M, Ong SE, Grønborg M, Steen H, Jensen ON, Pandey A. Analysis of protein phosphorylation using mass spectrometry: deciphering the phosphoproteome. *Trends Biotechnol* 2002; 20: 261-268 [PMID: 12007495 DOI: 10.1016/S0167-7799(02)01944-3]
- 31 Mondragón-Rodríguez S, Perry G, Luna-Muñoz J, Acevedo-Aquino MC, Williams S. Phosphorylation of tau protein at sites Ser(396-404) is one of the earliest events in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 121-135 [PMID: 24033439 DOI: 10.1111/nan.12084]
- 32 Heinisch JJ, Brandt R. Signaling pathways and posttranslational modifications of tau in Alzheimer's disease: the humanization of yeast cells. *Microb Cell* 2016; 3: 135-146 [PMID: 28357346 DOI: 10.15698/mic2016.04]
- 33 Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011; 60: 1739-1753 [PMID: 21300624 DOI: 10.1136/gut.2009.199679]
- 34 Tsaprouni LG, Ito K, Powell JJ, Adcock IM, Puchard N. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases. *J Inflamm (Lond)* 2011; 8: 1 [PMID: 21272292 DOI: 10.1186/1476-9255-8-1]
- 35 Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, Yasuda K, Tanaka Y, Kumagai Y, Miyake T, Matsushita K, Okazaki T, Saitoh T, Honma K, Matsuyama T, Yui K, Tsujimura T, Standley DM, Nakanishi K, Nakai K, Akira S. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol* 2010; 11: 936-944 [PMID: 20729857 DOI: 10.1038/ni.1920]
- 36 Alenghat T, Osborne LC, Saenz SA, Kobuley D, Ziegler CG, Mullican SE, Choi I, Grunberg S, Sinha R, Wynosky-Dolfi M, Snyder A, Giacomini PR, Joyce KL, Hoang TB, Bewtra M, Brodsky IE, Sonnenberg GF, Bushman FD, Won KJ, Lazar MA, Artis D. Histone deacetylase 3 coordinates commensal-bacteria-dependent intestinal homeostasis. *Nature* 2013; 504: 153-157 [PMID: 24185009 DOI: 10.1038/nature12687]
- 37 Bai AH, Wu WK, Xu L, Wong SH, Go MY, Chan AW, Harbord M, Zhang S, Chen M, Wu JC, Chan MW, Chan MT, Chan FK, Sung JJ, Yu J, Cheng AS, Ng SC. Dysregulated Lysine Acetyltransferase 2B Promotes Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis Through Transcriptional Repression of Interleukin-10. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 726-734 [PMID: 26802082 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw020]
- 38 Glauben R, Siegmund B. Inhibition of histone deacetylases in inflammatory bowel diseases. *Mol Med* 2011; 17: 426-433 [PMID: 21365125 DOI: 10.2119/molmed.2011.00069]
- 39 Glauben R, Sonnenberg E, Wetzel M, Mascagni P, Siegmund B. Histone deacetylase inhibitors modulate interleukin 6-dependent CD4⁺ T cell polarization in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2014; 289: 6142-6151 [PMID: 24421314 DOI: 10.1074/jbc.M113.517599]
- 40 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: 508-514
- 41 Bruno ME, Rogier EW, Arsenescu RI, Flomenhoft DR, Kurkjian CJ, Ellis GI, Kaetzel CS. Correlation of Biomarker Expression in Colonic Mucosa with Disease Phenotype in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2976-2984 [PMID: 25956706 DOI: 10.1007/s10620-015-3700-2]
- 42 Oshima N, Ishihara S, Rumi MA, Aziz MM, Mishima Y, Kadota C, Moriyama I, Ishimura N, Amano Y, Kinoshita Y. A20 is an early responding negative regulator of Toll-like receptor 5 signalling in intestinal epithelial cells during inflammation. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 185-198 [PMID: 19912257 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04048.x]
- 43 Vereecke L, Sze M, Mc Guire C, Rogiers B, Chu Y, Schmidt-Supprian M, Pasparakis M, Beyaert R, van Loo G. Enterocyte-specific A20 deficiency sensitizes to tumor necrosis factor-induced toxicity and experimental colitis. *J Exp Med* 2010; 207: 1513-1523 [PMID: 20530205 DOI: 10.1084/jem]
- 44 何佳. E3泛素酶FBXW7正向调控小鼠炎症性肠病和CX3CR1int炎症巨噬细胞的聚集. 杭州: 浙江大学, 2016
- 45 张善金, 李弼民. NF- κ B信号通路与炎症性肠病. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 505-509
- 46 Yu Q, Zhang S, Chao K, Feng R, Wang H, Li M, Chen B, He Y, Zeng Z, Chen M. E3 Ubiquitin ligase RNF183 Is a Novel Regulator in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 713-725 [PMID: 26818663 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw023]
- 47 Kang K, Bae JH, Han K, Kim ES, Kim TO, Yi JM. A Genome-Wide Methylation Approach Identifies a New Hypermethylated Gene Panel in Ulcerative Colitis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1291 [PMID: 27517910 DOI: 10.3390/ijms17081291]
- 48 Nimmo ER, Prendergast JG, Aldhous MC, Kennedy NA, Henderson P, Drummond HE, Ramsahoye BH, Wilson DC, Semple CA, Satsangi J. Genome-wide methylation profiling in Crohn's disease identifies altered epigenetic regulation of key host defense mechanisms including the Th17 pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 889-899 [PMID: 22021194 DOI: 10.1002/ibd.21912]
- 49 Arasaradnam RP, Khoo K, Bradburn M, Mathers JC, Kelly SB. DNA methylation of ESR-1 and N-33 in colorectal mucosa of patients with ulcerative colitis (UC). *Epigenetics* 2010; 5: 422-426 [PMID: 20505342 DOI: 10.4161/epi.5.5.11959]
- 50 Fang TC, Schaefer U, Mecklenbrauker I, Stienen

A, Dewell S, Chen MS, Rioja I, Parravicini V, Prinjha RK, Chandwani R, MacDonald MR, Lee K, Rice CM, Tarakhovsky A. Histone H3 lysine 9 di-methylation as an epigenetic signature of the interferon response. *J Exp Med* 2012; 209: 661-669

50

[PMID: 22412156 DOI: 10.1084/jem.20112343]
赵廷坤, 王志东, 刘凤娇, 曲梅花, 高志芹. TNBS诱导炎症性肠病大鼠结肠神经元tau蛋白磷酸化以及COX-2表达的变化. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 1125-1129

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



■同行评价

本文结合文献研究, 对蛋白修饰在IBD中的作用进行了综述, 对揭示IBD的发病机制、筛选疾病的临床标志物、鉴定药物的靶点等方面都有重要意义及借鉴参考. 该文观点明确新颖, 论述思路清晰, 引用文献为较新研究, 写作流畅, 可读性好.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

