

DOI:10.13350/j.cjpb.220524

• 综述 •

锌脂蛋白 A20 的炎症抑制作用研究进展*

潘颖颀^{1,2}, 计震华^{1,2}, 刘政肖^{1,2}, 范雨鑫^{1,2}, 陈晶晶^{1,3}, 陈泰桂^{1,2}, 罗丽莎^{1,3}, 宝福凯^{1,2**}, 柳爱华^{1,3***}

(1. 云南省高校热带传染病重点实验室, 云南昆明 650500; 2. 昆明医科大学病原生物学与免疫学系;
3. 昆明医科大学生物化学与分子生物学系)

【摘要】 锌脂蛋白 A20 (A20) 又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3, TNFAIP3), 其特殊的分子结构使得 A20 具有泛素连接酶和去泛素化酶的双重活性作用。当机体遭遇抗原刺激时, A20 利用其泛素编辑酶活性, 调节 NF- κ B 信号通路中的多个因子的相互作用关系, 来对抗炎症或免疫性疾病, 如炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD)、系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 等, 因此 A20 是减轻机体受过度炎症作用而损伤的关键因子。本综述就 A20 的理化特性和分子生物学特性、A20 在 NF- κ B 信号通路中的抑制作用以及与疾病的关系进行阐述。

【关键词】 A20; TNFAIP3; NF- κ B; 炎症; 综述

【中图分类号】 R38

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)05-0611-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 May;17(5):611-614.]

Progress on inflammatory inhibitory effect of zinc finger protein A20

PAN Ying-yi^{1,2}, JI Zhen-hua^{1,2}, LIU Mei-xiao^{1,2}, FAN Yu-xin^{1,2}, CHEN Jin-jin^{1,2}, CHEN Tai-gui^{1,2}, LUO Li-sha^{1,2}, BAO Fu-kai^{1,2}, LIU Ai-hua^{1,3} (1. Yunnan Province Key Laboratory for Tropical Infectious Diseases in Universities, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. Department of Microbiology and Immunology, Kunming Medical University; 3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kunming Medical University)

【Abstract】 Zinc finger protein A20 (A20), also known as Tumor Necrosis Factor α -Induced Protein 3 (TNFAIP3), which special molecular structure gives A20 activities of ubiquitin ligase and deubiquitinase. When the body is stimulated by exogenous pathogen or autoantigen, A20 acts on multiple steps of the NF- κ B signal pathway through its ubiquitin editing enzyme activities. So that the body successfully combat inflammation or immunological diseases including inflammatory bowel disease (IBD), systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA), et al. Therefore, A20 is a key factor to reduce the damage caused by excessive inflammation. This review describes the physical, chemical and molecular biological properties in detail, the inhibitory effects of A20 in NF- κ B signal pathway and its relationships with diseases.

【Key words】 A20; TNFAIP3; NF- κ B; inflammation; review

*** 锌脂蛋白 A20 (A20) 又称肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (Tumor necrosis factor α -induced protein 3, TNFAIP3), 是一种胞浆蛋白。1990 年, 由 Dixit 等^[1] 在阐述某种肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 改变内皮细胞功能的分子机制时, A20 作为促炎因子 [如: 肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素 (Interleukin, IL)-1 β 、脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)] 的初级应答基因在人脐静脉内皮细胞中被鉴定出。研究发现 A20 是一些免疫信号的有效调节剂, 可调节肿瘤坏死因子受体 (Tumor necrosis factor receptor, TNF-R)、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、核苷酸结合寡聚化结构域 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein, NOD) 样受体的免疫信号^[2-4], 这些免疫信号能激活核因子 (Nuclear factor, NF)- κ B。A20 的单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD)、系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 以及其他多种炎症或免疫性疾病的易感性密切相关^[5]。

1 A20 简介

1.1 A20 的概述 A20 的 cDNA 序列长度为 4440 bp, 开放阅读框为 2370 bp, 编码一种含有 790 个氨基酸的蛋白质, 分子质量为 90 kb。其 cDNA 中包含 66 个核苷酸的 5'-非翻译区和 2001 个核苷酸的 3'-非翻译区, 并在 mRNA 的 3'-非翻译区内, 发现 4 个一致的多腺苷酸化信号序列 AATAAA 以及 4 个重复串联 ATTTA 序列^[2], 这样的序列结构存在于各种致癌基因和细胞因子的 mRNA 中, 能使信息不稳定, 并且 ATTTA 序列使 A20 的表达具有瞬时性。吴丽娟等^[6] 通过 ExPASy—ProtParam Tool 分析得知, A20 的分子质量单位为 89 613.9,

* **【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目 (No. 31560051, 81560596, 81860644); 云南省自然基金资助项目 [No. 2017FE467(-001)]; 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (No. 2018Y038, 2018Y039)。

** **【通讯作者】** 宝福凯, E-mail: baofukai@126.com;
柳爱华, E-mail: lunaliu123@126.com

【作者简介】 潘颖颀 (1999-), 女, 广东南海人, 本科, 主要从事热带传染病研究。E-mail: winniep1424@163.com

等电点(pI)8.61。氨基酸组成中带负电荷的残基(Asp和Glu)87个,带正电荷的残基(Arg和Lys)102个,分子式为C₃₈₉₇H₆₁₀₈N₁₁₅₂O₁₁₆₂S₆₀。

A20有多个重复的Cys₂/Cys₂锌指(Zinc finger, ZnF)基序,且每个ZnF基序含有11个氨基酸的指环结构域^[2],而该类的其他蛋白仅有不超过两个非等价指状结构,说明其与已知的任何蛋白质无同源性。A20的羧基端(C端)(残基386-775)内,以Cys-X₁-Cys-X₁₁-Cys-X₂-Cys的形式存在6次,且有1次以Cys-X₂-Cys-X₁₁-Cys-X₂-Cys的形式存在,这样的结构使A20具有E3泛素连接酶活性^[7]。另一方面,A20的氨基端(N端)(残基1-385)具有卵巢肿瘤(Ovarian tumor, OUT)基序,属于otubains超家族一员的特征性结构域,不包含重复序列,该结构使A20具有去泛素化酶活性(Deubiquitylating enzyme, DUB)^[8]。

A20敲除小鼠确实能按孟德尔比例正常出生,但在出生后不久即出现严重的炎症和恶病质且对LPS和TNF都高度敏感,过早地死亡^[9]。A20作为NF-κB信号通路中的关键因子,对多种刺激有负反馈调节作用和调节TNF诱导细胞凋亡的双重作用^[10]。

1.2 A20的泛素化与去泛素化作用 泛素是一种76个氨基酸组成的保守蛋白质,与靶蛋白共价结合;泛素化是在高度调控下的三级酶促反应过程,逐步激活E1泛素激活酶、E2结合酶和E3泛素连接酶的活性使蛋白质翻译后修饰,被认为是信号转导的基本调控机制^[10]并被用于调节免疫应答^[11]。泛素以头对尾(线性)的形式泛素化后形成一条多聚泛素链,由此具有独特的构象,可调节多种细胞信号通路包括自噬和NF-κB免疫途径^[12]。在多泛素化过程中,多个泛素分子常与赖氨酸48(Lysine48, K48)或赖氨酸63(Lysine 63, K63)结合形成多聚链(分别称为K48或K63连接的聚泛素化)。K48和K63在多泛素化过程中有各自的特点,K48的多泛素化会导致修饰蛋白的蛋白酶体降解;K63(线性)连接的泛素链进行多聚泛素化时虽不会使底物降解,但会介导含有特定泛素结合域的其他蛋白质低亲和力结合,这可以稳定短暂的蛋白-蛋白的相互作用,被广泛应用于NF-κB信号传递^[13-14]。

A20是一个泛素编辑酶复合体。具有E3泛素连接酶的活性,A20的C端特别是第四锌指(ZnF4)基序已被证明能结合泛素链并有E3连接酶活性,催化受体相互作用蛋白(Receptor interacting protein, RIP)和K48连接的泛素链进行泛素化连接。ZnF7依赖性的坏死性凋亡抑制对体内A20抗炎功能至关重要^[15]。与磷酸化等蛋白质修饰相似,泛素化是由DUB逆转的且DUB是一种从底物中切割泛素链的蛋白酶^[16]。而A20已被证实能在NF-κB信号通路中从RIP上去除K63连接的泛素链,达到负调控NF-κB激活的目的^[8]。

2 A20的抗炎作用机制

2.1 NF-κB信号通路是炎症发生的中心环节 在静息细胞中,NF-κB通过与IκB结合而保持静息状态,NF-κB是由一类结构相关、进化保守的蛋白质(如:p65(RelA)和p50)以异二聚体或同源二聚体的形式存在,IκB中以IκBα最为人所知。IκB激酶(IKK)复合物的激活是NF-κB信号通路中的关键,它由NF-κB的必需调节剂——调控亚基(NF-κB essential

modulator, NEMO)又称IKKγ,以及两个起催化作用的亚基IKK1(IKKα)和IKK2(IKKβ)组成。激活的IκB激酶抑制IκB的磷酸化,消除E3泛素连接酶和泛素蛋白酶体对IκB的依赖。当机体遭受外源性或自身抗原刺激时,哺乳动物的免疫系统通过TLR、NOD受体等各种受体检测病原体的存在,在胞质中进行信号传导,IκBα磷酸化后被蛋白酶体泛素化和降解,释放出NF-κB并诱导其进入核内介导靶基因转录,调控多种基因的表达^[17]。NF-κB的靶基因招募炎性细胞、调节细胞粘附或直接用作促炎性介质或抗微生物肽^[7]。NF-κB依赖性的基因表达缺失和凋亡调控都会导致多种疾病,包括炎症和自身免疫性疾病、神经疾病和癌症。因此,细胞采用多级调控系统来控制NF-κB信号,通过不同正、负调节因子的联合作用微调免疫应答,A20则是在NF-κB信号通路中的多个步骤发挥作用。TLR、TNF-R和白细胞介素-1(Interleukin-1 receptor, IL-1R)的受体通过调节NF-κB等不同转录因子的活性,在天然免疫中发挥重要作用。

2.2 A20抑制TNF-R1介导的信号通路 在生理情况下,TNF刺激TNF-R1,后者与E3泛素连接酶(UBC13)和cIAP1和2结合并招募适配蛋白(如:TNF受体相关死亡域蛋白(TRADD)、TRAF2/5、RIP1和RIP2),催化K63连接的多聚泛素链与RIP1连接。这些泛素链作为一种支架,通过NEMO的泛素结合域,合成包含TAB2和3以及IKK复合物的TAK1激酶复合物。TAK1磷酸化并激活IKK2(后者是NEMO与K63连接的泛素化RIP1相结合而来),IKK磷酸化IκBα,使IκBα与K48连接的泛素链结合并降解靶向蛋白酶体,同时激活NF-κB转移到核内促进靶基因的表达^[16,18-19]。A20先用DUBs活性从RIP1中去除K63连接的多聚泛素链,再以泛素连接酶活性,用K48连接的多聚泛素链与RIP1相结合取代了K63连接的多聚泛素链。A20通过介导RIP1的泛素化和蛋白酶体降解而抑制TNF受体信号转导,其中RIP1是TNF诱导NF-κB激活的关键^[20]。此外,A20通过破坏UBC13和cIAP1/2之间的相互作用,将K48连接的聚泛素链添加到UBC13上并降解^[21];A20依靠其第七锌指(ZnF7)与NEMO结合,阻止IKK通过其上游激酶TAK1的磷酸化等途径抑制NF-κB的激活^[15](图1)。(注:UBC13(Ubiquitin-conjugating enzyme 13)泛素连接酶13;cIAP(cellular Inhibitor of Apoptosis Proteins)细胞凋亡抑制蛋白;TRAF(Tumor necrosis factor receptor-associated factor)TNF受体相关因子;TAK(TGFβ activated kinase)TGFβ活化激酶;TAB(TAK1-binding protein)TAK1结合蛋白)

2.3 A20抑制TLR/IL-1R介导的信号通路 TLR或IL-1R接收刺激后形成TLR4-MD2-CD14受体复合物并招募适配蛋白Mal、髓系分化因子88(Myeloid differentiation factor 88, MyD88)、TRAF6(一种由IRAK2激活的E3泛素连接酶)和白介素受体相关激酶(Interleukin receptor-associated kinase, IRAK)家族的多个成员^[20]。K63连接的多聚泛素链与TRAF6和IRAK-1相结合,然后TAB2和NEMO识别这些K63连接的多聚泛素链,使TAK1介导的IKK复合物的激活,磷酸化IκBα后对下游调控同上述TNF信号。此通路上,A20发挥抗炎作用与在TNF信号通路中相似,先用DUB活性从TRAF6中拆除K63连接的多聚泛素链,再用泛素连接酶功能

使 K48 连接的多聚泛素链与 RIP1 结合来,达到抑制 NF- κ B 活化的目的^[22](图 1,2)。

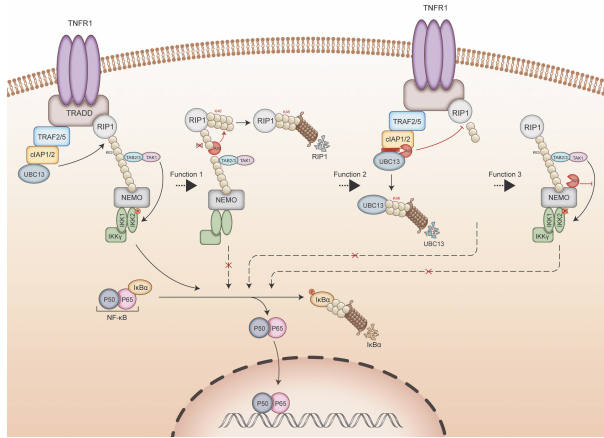


图 1 A20 抑制 TNF-R1 介导的信号通路
Fig. 1 A20 inhibits TNF-R1-mediated signaling pathways

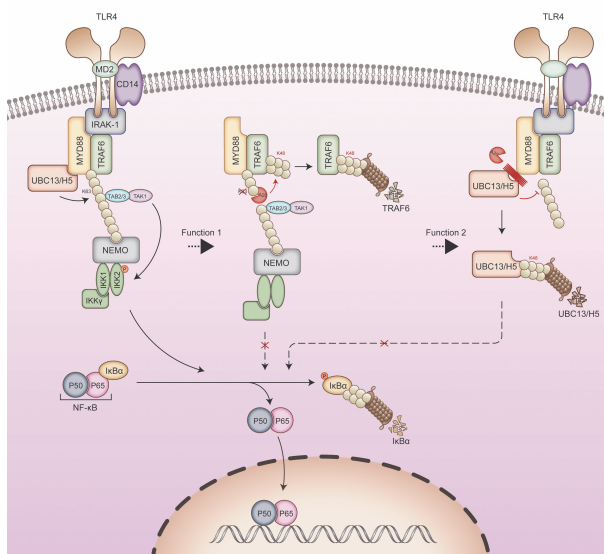


图 2 A20 抑制 TLR/IL-1R 介导的信号通路
Fig. 2 A20 inhibits TLR/IL-1R-mediated signaling pathways

2.4 A20 抑制 NOD2 介导的信号通路 NOD2 受体激活后, RIP2 被招募至与 K63 连接的泛素链相结合泛素化 cIAP1/2, 激活下游 NF- κ B 信号。A20 利用其 DUB 活性从 RIP2 中降解 K63 连接的多聚泛素链来抑制 NF- κ B 的激活^[19]。

2.5 A20 抑制 T 细胞受体介导的信号通路 T 细胞受体接受刺激后,丝氨酸-苏氨酸激酶(PKC θ)活化并诱导 CARMA1 的磷酸化,激活 CBM 复合物(CARMA1-Bcl-10-MALT1),随后 TRAF2 和 6 激活黏膜相关淋巴组织蛋白(Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein, MALT)1、Bcl-10、NEMO 并与 K63 连接的多泛素化,从而激活 IKK 复合物和 NF- κ B 下游信号^[4]。A20 从 MALT 1 中去除 K63 连接的多聚泛素链,抑制 NF- κ B 的激活。然而, MALT 1 也具有裂解和失活 A20 的蛋白活性^[23]。

3 A20 的表达调控机制

作为 NF- κ B 信号通路上的关键因子, A20 的表达和活性受到严密的调节。大多数细胞在正常情况下不表达或只表达少

量 A20,但在 NF- κ B 激活后 A20 能迅速大量表达^[4,24]。A20 启动子中存在两个 NF- κ B 结合位点, Krikos 等^[25]用 Jurkat T 细胞进行转染实验,发现两个 TNF 诱导细胞凋亡所需的 NF- κ B 模体,位于-54bp 和-66bp。随后实验显示 TNF 活化因子确实能与含有两个 A20 κ B 序列的末端标记探针产生特异性结合,证实这一观点。A20 的活性还可以通过磷酸化、甲基化(主要见于淋巴瘤)、糖基化等来调节如: TNF 以及 LPS 刺激导致 IKK2 在 Ser381 处磷酸化 A20,通过 OTU 结构域促进 K63 连接的聚泛素链断裂,并增强 ZnF4 介导的底物泛素化,从而增强 A20 抑制 NF- κ B 信号的能力;在高糖条件下,糖基化会增加 A20 的泛素化从而促进其降解;启动甲基化可导致 A20 失活。在 T 细胞受体(TCR)和 B 细胞受体(BCR)诱导 NF- κ B 激活的情况下, A20 被 MALT1 蛋白水解处理,减弱了抑制 NF- κ B 能力^[4, 26-28]。ABIN 和 TAX1BP1 是 A20 结合蛋白,它们通过直接结合泛素将 A20 招募到其泛素化底物或其他泛素化蛋白上^[20,29]。

4 A20 在疾病中的作用

4.1 A20 与炎症性肠病(IBD) 炎症性肠病尤其是克罗恩病(Crohn's Disease, CD)的发生是宿主免疫系统与其共生菌群之间相互调节失调的结果,是粘膜微生物群中对正常无害抗原的异常反应。TLR 在大多数类型的肠道免疫细胞中都有表达,包括树突状细胞(Dendritic cell, DC)和肠上皮细胞(IEC),在肠道致病性感染的识别中起着重要作用^[30]。A20 作为上皮屏障完整性和组织稳态所必需的保护因子,缺乏 A20 的小鼠会出现多器官炎症,其中就包含 IBD。一项由 Wellcome Trust 基金会病例控制协会(Wellcome Trust Case Control Consortium)在英国人群中进行的,针对 7 种最常见的炎症性疾病所做全基因组关联研究(GWAS)显示, TNFAIP3 基因与 IBD 存在关联^[5], A20 调节人 IBD 的易感性。此外,对 DC 特异性敲除 A20 的小鼠(A20^{fl/fl}Cd11c-Cre 小鼠)实验显示,15 月龄小鼠均出现 IBD 相关症状,其结肠直径增大、固有层有扩张的细胞群以及杯状细胞减少。该实验还出现部分小鼠自发地产生类典型 IBD 相关关节炎如:血清阴性关节炎、起止点炎和脊椎关节炎^[31]。

4.2 A20 与系统性红斑狼疮(SLE) 系统性红斑狼疮是一种自身免疫性疾病,受遗传和环境因素影响。其特点是干扰素反应失调和对细胞抗原失去自我耐受性,由于自身抗体的生成使局部和全身产生炎症,甚至出现器官衰竭的症状。GWAS 发现 SLE 与 A20 的变异体之间存在关联^[5]。DC 中缺失 A20 的 A20^{fl/fl}Cd11c-Cre 小鼠产生了 ds-DNA 抗体、肾炎、抗磷脂综合征、淋巴结脾肿大的 SLE 和髓外造血的特征。特异性敲除 A20 的小鼠(A20^{fl/fl}Cd19-Cre 小鼠)试验中, A20 缺失的 B 细胞对多种刺激反应迅速且使 CD 40 信号诱导的 NF- κ B 过度应答,该小鼠具有较多的生发中心 B 细胞、自身抗体和肾小球免疫球蛋白沉积等 SLE 患者中存在的症状^[32-33]。

4.3 A20 与类风湿关节炎(RA) 另一种自身免疫疾病则是类风湿关节炎,这是一种慢性炎症性疾病,其特点是滑膜关节的破坏,甚至导致严重残疾。GWAS 研究发现 A20 调节人 RA 的易感性^[4]。骨髓细胞中特异性敲除 A20 的小鼠可自发发展为 RA,以免疫细胞浸润、骨侵蚀和软骨破坏为特征,表现出脾肿大和血液中单核细胞、中性粒细胞数量升高^[15]。

5 结语

A20 具有双重泛素编辑酶活性, N 端的卵巢结构域(OUT)赋予其去泛素化酶活性使其能从底物中切割泛素链; C 端的多个重复锌指基序使 A20 具有 E3 泛素连接酶活性。这样的生物学结构, 令 A20 成为负调控 NF- κ B 的关键并在信号通路的多个步骤中起作用, 其表达调控受机体的生理状态、两个 NF- κ B 调控位点、与特定蛋白的结合等影响。A20 已被研究证实与炎症性肠病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等疾病相关, 因此对控制炎症, 采取抗炎措施具有广泛应用前景。然而, 目前 A20 在 NF- κ B 信号通路上的某些机制仍有待进一步的研究得到明确, A20 在其他信号通路上的作用机制也有待进一步研究和发现, 以更好为临床预防炎症疾病, 对抗炎症疾病, 防治炎症扩散提供更好的思路。

【参考文献】

- [1] Dixit VM, Green S, Sarma V, et al. Tumor necrosis factor-alpha induction of novel gene products in human endothelial cells including a macrophage-specific chemotaxin[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(5):2973-2978.
- [2] Opipari AW Jr, Boguski MS, Dixit VM. The A20 cDNA induced by tumor necrosis factor alpha encodes a novel type of zinc finger protein[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(25):14705-14708.
- [3] Boone DL, Turer EE, Lee EG, et al. The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(10):1052-1060.
- [4] Lork M, Verhelst K, Beyaert R, CYLD, A20 and OTULIN deubiquitinases in NF-kappaB signaling and cell death; so similar, yet so different[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7):1172-1183.
- [5] Wellcome Trust Case Control C. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls[J]. *Nature*, 2007, 447(7145):661-678.
- [6] 吴丽娟, 康格非. 锌指蛋白 A20 及其对炎症反应的调控[J]. *生命的化学*, 2004, 1(3):202-204.
- [7] Wertz IE, O'Rourke KM, Zhou H, et al. De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF-kappaB signalling[J]. *Nature*, 2004, 430(7000):694-699.
- [8] Wertz IE, Newton K, Seshasayee D, et al. Phosphorylation and linear ubiquitin direct A20 inhibition of inflammation[J]. *Nature*, 2015, 528(7582):370-375.
- [9] Lee EG, Boone DL, Chai S, et al. Failure to regulate TNF-induced NF-kappaB and cell death responses in A20-deficient mice[J]. *Science*, 2000, 289(5488):2350-2354.
- [10] Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology[J]. *Trends Immunol*, 2009, 30(8):383-391.
- [11] Sun SC. Deubiquitylation and regulation of the immune response[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7):501-511.
- [12] Wan M, Wang X, Huang C, et al. A bacterial effector deubiquitinase specifically hydrolyses linear ubiquitin chains to inhibit host inflammatory signalling[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(8):1282-1293.
- [13] Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(1):67-73.
- [14] Onizawa M, Oshima S, Schulze-Topphoff U, et al. The ubiquitin-modifying enzyme A20 restricts ubiquitination of the kinase RIPK3 and protects cells from necroptosis[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(6):618-627.
- [15] Polykratis A, Martens A, Eren RO, et al. A20 prevents inflammasome-dependent arthritis by inhibiting macrophage necroptosis through its ZnF7 ubiquitin-binding domain[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(6):731-742.
- [16] Zilberman-Rudenko J, Shawver LM, Wessel AW, et al. Recruitment of A20 by the C-terminal domain of NEMO suppresses NF-kappaB activation and autoinflammatory disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(6):1612-1617.
- [17] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling[J]. *Cell*, 2008, 132(3):344-362.
- [18] Renner F, Schmitz ML. Autoregulatory feedback loops terminating the NF-kappaB response[J]. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(3):128-135.
- [19] Pedersen J, LaCasse EC, Seidelin JB, et al. Inhibitors of apoptosis (IAPs) regulate intestinal immunity and inflammatory bowel disease (IBD) inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(11):652-665.
- [20] Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, et al. A20 in inflammation and autoimmunity[J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(1):22-31.
- [21] Shembade N, Ma A, Harhaj EW. Inhibition of NF-kappaB signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes[J]. *Science*, 2010, 327(5969):1135-1139.
- [22] Hamerman JA, Pottle J, Ni M, et al. Negative regulation of TLR signaling in myeloid cells—implications for autoimmune diseases[J]. *Immunol Rev*, 2016, 269(1):212-227.
- [23] Du MQ. MALT lymphoma: A paradigm of NF-kappaB dysregulation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 39:49-60.
- [24] Verstrepen L, Verhelst K, van Loo G, et al. Expression, biological activities and mechanisms of action of A20 (TNFAIP3)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(12):2009-2020.
- [25] Krikos A, Laherty CD, Dixit VM. Transcriptional activation of the tumor necrosis factor alpha-inducible zinc finger protein, A20, is mediated by kappa B elements[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(25):17971-17976.
- [26] Wertz IE, Newton K, Seshasayee D, et al. Phosphorylation and linear ubiquitin direct A20 inhibition of inflammation [J]. *Nature*, 2015, 528(7582):370-375.
- [27] Yao D, Xu L, Xu O, et al. O-linked beta-N-acetylglucosamine modification of A20 enhances the inhibition of NF-kappaB (Nuclear Factor-kappaB) activation and elicits vascular protection after acute endoluminal arterial injury[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(6):1309-1320.
- [28] Drennan MB, Govindarajan S, Verheugen E, et al. NKT sublineage specification and survival requires the ubiquitin-modifying enzyme TNFAIP3/A20 [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(10):1973-1981.
- [29] Kattah MG, Shao L, Rosli YY, et al. A20 and ABIN-1 synergistically preserve intestinal epithelial cell survival[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(7):1839-1852.
- [30] Fernandes P, MacSharry J, Darby T, et al. Differential expression of key regulators of Toll-like receptors in ulcerative colitis and Crohn's disease: a role for Tollip and peroxisome proliferator-activated receptor gamma? [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(3):358-368.
- [31] Hammer GE, Turer EE, Taylor KE, et al. Expression of A20 by dendritic cells preserves immune homeostasis and prevents colitis and spondyloarthritis[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(12):1184-1193.
- [32] Kool M, van Loo G, Waelpuut W, et al. The ubiquitin-editing protein A20 prevents dendritic cell activation, recognition of apoptotic cells, and systemic autoimmunity[J]. *Immunity*, 2011, 35(1):82-96.
- [33] Ma A, Malynn BA. A20: linking a complex regulator of ubiquitylation to immunity and human disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(11):774-785.

【收稿日期】 2021-12-17 【修回日期】 2022-03-08