

- [9] Luo G, Zhang X, Mu Q, et al. Expression and localization of Apolipoprotein M in human colorectal tissues[J]. *Lipids Health Dis*, 2010(9):102.
- [10] Fernandez-Veledo S, Nieto-Vazquez I, Rondinone CM, et al. Liver X receptor agonists ameliorate TNF α -induced insulin resistance in murine brown adipocytes by downregulating protein tyrosine phosphatase-1B gene expression[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(12):3038-3048.
- [11] Nilsson M, Stulnig TM, Lin CY, et al. Liver X receptors regulate adrenal steroidogenesis and hypothalamic-pituitary-adrenal feedback[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(1):126-137.
- [12] Zhang X, Zhu Z, Luo G, et al. Liver X receptor agonist downregulates hepatic ApoM expression in vivo and in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(1):114-117.
- [13] Calayir E, Becker TM, Kratzer A, et al. LXR-agonists regulate ApoM expression differentially in liver and intestine[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2008, 9(6):516-521.
- [14] Schultz JR, Tu H, Luk A, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(22):2831-2838.
- [15] Houck KA, Borchert KM, Hepler CD, et al. T0901317 is a dual LXR/FXR agonist[J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 83(1/2):184-187.
- [16] Venticlef N, Haroniti A, Tousaint JJ, et al. Regulation of anti-atherogenic Apolipoprotein M gene expression by the orphan nuclear receptor LRH-1[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(7):3694-3701.
- [17] Costet P, Luo Y, Wang N, et al. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36):28240-28245.
- [18] 刘杨, 张晓腾, 罗光华, 等. ATP 结合盒转运子 A1 对肝 X 受体与载脂蛋白 M 调节通路的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2010, 4(12):2417-2420.
- [19] Mosialou I, Zannis VI, Kardassis D. Regulation of human Apolipoprotein m gene expression by orphan and ligand-dependent nuclear receptors[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(40):30719-30730.
- [20] Naiki T, Nagaki M, Shidoji Y, et al. Analysis of gene expression profile induced by hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatoma cells using an oligonucleotide microarray[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(16):14011-14019.
- [21] Malerod L, Sporstol M, Juvet LK, et al. Bile acids reduce SR-BI expression in hepatocytes by a pathway involving FXR/RXR, SHP, and LRH-1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4):1096-1105.
- [22] Boulias K, Katrakili N, Bamberg K, et al. Regulation of hepatic metabolic pathways by the orphan nuclear receptor SHP[J]. *EMBO J*, 2005, 24(14):2624-2633.
- [23] Tirona RG, Kim RB. Nuclear receptors and drug disposition gene regulation[J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(6):1169-1186.
- [24] Delerive P, Galardi CM, Bisi JE, et al. Identification of liver receptor homolog-1 as a novel regulator of Apolipoprotein AI gene transcription[J]. *Mol Endocrinol*, 2004, 18(10):2378-2387.
- [25] Huang XS, Zhao SP, Hu M, et al. Apolipoprotein M likely extends its anti-atherogenesis via anti-inflammation[J]. *Med Hypotheses*, 2007, 69(1):136-140.
- [26] Richter S, Shih DQ, Pearson ER, et al. Regulation of Apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1 α : haploinsufficiency is associated with reduced serum Apolipoprotein M levels[J]. *Diabetes*, 2003, 52(12):2989-2995.
- [27] Wolfrum C, Poy MN, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for prebeta-HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2005, 11(4):418-422.
- [28] Mosialou I, Krasagakis K, Kardassis D. Opposite regulation of the human Apolipoprotein M gene by hepatocyte nuclear factor 1 and Jun transcription factors[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(19):17259-17269.
- [29] Wolfrum C, Howell JJ, Ndungo E, et al. Foxa2 activity increases plasma high density lipoprotein levels by regulating Apolipoprotein M[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(24):16940-16949.

(收稿日期:2011-08-03)

• 综 述 •

血吸虫蛋白组学研究进展*

钟政荣¹综述, 沈继龙²审校

(1. 安徽蚌埠医学院第一附属医院检验科 233004; 2. 安徽医科大学病原生物学教研室, 合肥 230032)

关键词:血吸虫属; 蛋白质组学; 研究**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2011.20.031**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2011)20-2368-04

血吸虫病是热带和亚热带地区主要的寄生虫病之一^[1], 目前全球大约有 2 亿人感染, 每年死亡人数超过 28 万。由于血吸虫能够在宿主血管内生活数十年, 血吸虫明显能够逃避宿主的免疫反应。因此, 血吸虫病已成为寄生虫乃至免疫学领域的研究热点, 然而目前对血吸虫参与宿主免疫调节的分子机制认识仍然有限。蛋白质组学是系统地研究生物体、组织或细胞的蛋白质表达谱, 是近年来发展起来的一门新兴学科^[2]。尽管一种生物的基因组是相对恒定的, 但是它的转录组和蛋白质组因

细胞而异, 而且随着环境的变化而变化。毋庸置疑, 蛋白质是生命活动的执行者, 是生命现象的直接体现者, 对蛋白质的研究将直接揭示生命现象的本质。

1 血吸虫不同生活史阶段的蛋白组学

血吸虫蛋白组学第一个报道是关于曼氏血吸虫(Sm)的 4 个不同阶段的可溶性蛋白研究: 尾蚴、肺部童虫、成虫和虫卵。该研究利用二维电泳(2-DE)和基质辅助激光解析电离飞行时间质谱技术, 比较了 4 个时期的蛋白质组, 结果表明, 他们之间

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81071376); 安徽省自然科学基金资助项目(090413089); 安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2011A205)。

2-DE 图谱模型是高度相似的,而且相邻的阶段之间更为明显。此外,将每个阶段的 40 个丰度最高的蛋白点进行了质谱鉴定,平均有 55% 的点被质谱成功的鉴定出,对应于 32 个不同的蛋白质,他们几乎都属于胞浆蛋白,其中有 24 个蛋白质被报道与宿主血清具有免疫反应性,这些蛋白主要参与所有生命阶段都必需的基本功能,如糖酵解、细胞结构、分子伴侣等。尽管转录组分析推测,Sm 的基因组可能编码大约 14 000 个蛋白质,但是在当时的质谱数据库中,只包含大约 250 个全长非冗余 cDNA 序列,因此,质谱能够成功鉴定出一半的蛋白点已是非常惊人的。然而,该研究主要集中于各阶段 40 个丰度最高的蛋白点,只有极少数点被显示具有阶段特异性,但该研究开辟了血吸虫蛋白质组学研究的先河。

2 血吸虫雌雄成虫蛋白质组学

2005 年,研究者研究了成熟配对后的日本血吸虫(Sj)雌雄成虫的蛋白质组学,比较了他们的 2-DE 图谱,发现有 49 个雌虫和 52 个雄虫特异性蛋白点,然而只有 28 个蛋白点被质谱成功鉴定出,其中雌虫 12 个,雄虫 16 个,鉴定成功率这么低很可能也是由于采用的数据库是总的物种序列数据库,缺乏足够的血吸虫特异性序列;质谱测序结果也显示,除了雌虫有一个蛋白点为 Sj 外,所有的点均为其他物种的同源序列。鉴定蛋白质的分类结果显示,这些蛋白主要参与信号转导和转录调节,而真正参与繁殖的性别特异性基因并没有筛选出来。随着血吸虫全基因组测序的完成,上述不足可能会得到改善。

3 血吸虫成虫表膜亚蛋白质组学

目前,已经有许多关于血吸虫成虫表膜的蛋白质组学研究^[3],由于它是血吸虫与宿主直接接触和相互作用的部位。有研究者利用血吸虫特异性的表达序列标签(EST)和转录子数据库,鉴定出了 740 个血吸虫蛋白,其中 179 个是虫体和表膜共有的,43 个是表膜特有的。通过对鉴定的表膜蛋白质功能分类可以看出:(1)表膜蛋白质组几乎不包括参与 DNA、RNA 和蛋白质合成的酶或蛋白质,这主要是由于其中没有细胞核且在胞浆的最外层;(2)表膜中含有相对多的膜蛋白和囊泡运输蛋白,这主要与表膜参与物质的运输有关;(3)含有众多的组织、形成和影响细胞骨架的蛋白质,这与表膜动态、广泛的细胞骨架构建相一致;最后,与虫体蛋白质组相比,表膜含有许多与其他物种蛋白质缺乏一致性的蛋白质,这主要与血吸虫表膜独特的结构和功能有关。正是由于血吸虫表膜这种独特的结构以及与其他物种蛋白质缺乏同源性,这为安全有效地治疗血吸虫病提供了极好的靶点。

有研究者利用不同的分离技术研究血吸虫表膜,由于与另外的研究者采用不同的方法,这两项研究之间结果存在着一定的差异,在鉴定的 87 个表膜特异性蛋白中,有 50 个同时出现在研究的表膜和虫体的两个亚组中,只有 11 个表膜特异性蛋白和 10 个虫体特异性蛋白两者结果一致。该研究通过不同的洗脱方法还证明,表膜中许多蛋白只是疏松地结合在膜上,因为温和的洗脱就能分离这些蛋白,这些蛋白主要参与代谢、细胞骨架和蛋白质折叠。

在另一项研究中,有研究者利用生物素标记表膜表面暴露的蛋白质,有 24 个蛋白质被鉴定出,其中 11 个膜蛋白、3 个细胞骨架蛋白、3 个胞浆蛋白、1 个分泌蛋白,还有 6 个与其他任何物种的序列都没有同源性,包括几种磷酸酶和膜转运蛋白,这主要与表膜的营养吸收功能相一致。此外,还鉴定出宿主的 IgM、IgG₁、IgG₃ 和补体 C3 片段(C3c/3dg),这与其他研究的报道一致。血吸虫被膜上具有 IgG 的 Fc 受体,能够结合宿主

的 IgG;宿主的 IgM 可能是通过它的 Fab 端结合到虫体表膜抗原;C3c/3dg 的检出表明,补体 C3 结合后活化,并被虫体表膜上的蛋白酶降解。这些结果为血吸虫通过降解宿主补体系统的攻击而发生免疫逃逸提供了有力的证据。

4 血吸虫分泌/排泄组学

血吸虫除了表膜与宿主的直接接触外,血吸虫各个时期的分泌/排泄产物(ESP)越来越受到关注,很可能这些产物参与血吸虫与宿主的相互作用。几乎血吸虫每个时期的 ESP 研究都有报道,如尾蚴、成虫^[4]、虫卵^[5]以及中间宿主螺类体内的幼虫^[6]。

尾蚴具有感染性,是入侵人体或其他宿主第一步,两篇报道分别利用不同的方法,制备 Sm 尾蚴的分泌产物,尽管手段不同,但是他们的产物都包括许多蛋白酶类和潜在的一些免疫调节分子,这些成分有利于尾蚴皮肤渗透以及入侵后在宿主体内的免疫逃逸。血吸虫蛋白酶类对血吸虫的入侵、迁移、营养吸收具有重要的作用,有研究者在研究尾蚴 ESP 的基础上,进一步比较了 3 种血吸虫(Sm、Sj 和杜西特血吸虫)尾蚴分泌的蛋白酶家族种类^[7],结果发现,他们分泌的蛋白酶种类和特性存在着相当大的差异,Sj 尾蚴分泌物中组织蛋白酶 B 样活性比 Sm 的高 40 倍;相反,弹力蛋白酶,一种丝氨酸蛋白酶类,是 Sm 尾蚴 ESP 中最为丰富的蛋白酶,而在 Sj 尾蚴和其 ESP 中没有检测到,系统进化分析也证明^[8],Sj 基因组中只含有一个 Sm 的尾蚴弹力蛋白 2b 同源体。值得关注的是,在 Sj 尾蚴入侵过程中宿主皮下发现了童虫表达的弹力蛋白酶^[8],这可能说明,如果干扰或沉默弹力蛋白酶的表达,就能够影响尾蚴的入侵以及童虫在宿主体内的迁移。

牛血吸虫成虫 ESP 的 2-DE 结果显示,有 400 多蛋白点被鉴定,与表膜的电泳图谱非常相似,质谱鉴定结果表明主要是一些已知的血吸虫抗原,如 Sj22.6、SjGST、烯醇化酶、糖代谢酶类、氧化还原酶类,还有在血吸虫未见报道的溶菌酶。最近,在 Sj 成虫 ESP 的蛋白质组学研究中^[4],鉴定出了 101 种蛋白质,包括 53 种分泌型蛋白质,通过定量分析显示,脂肪酸结合蛋白是 ESP 的主要成分,令人吃惊的是,热休克蛋白 70s(HSP70s)、HSP90 和 HSP97 是 ESP 中最大的家族,还有一些血吸虫重要的蛋白,如肌动蛋白、14-3-3、氨基肽酶、烯醇化酶、3-磷酸甘油醛脱氢酶等,其中有的被认为是较好前景的疫苗候选分子和药物靶点。通过与以前的结果相比,血吸虫成功 ESP 中有 48.5% 蛋白质与其他寄生虫相同,这可能暗示,不同寄生虫之间逃逸宿主的分子免疫机制可能是保守的。与其他报道一致的是,7 个宿主蛋白质也被鉴定出,包括抗菌蛋白 CAP18、免疫球蛋白类、一个补体成分等,他们很可能来源于血吸虫的表膜和肠道,这进一步支持宿主的天然免疫和获得性免疫均参与了防御血吸虫的入侵。

血吸虫病最严重的病理反应是血吸虫卵沉积后引起的肝脏肉芽肿以及后期的纤维化。目前,认为主要是由血吸虫分泌的可溶性抗原(SEA)引起肉芽肿炎症反应。有研究者对血吸虫的 ESP 进行了研究,他们鉴定出了 188 种蛋白质,其中 156 种蛋白质以前注释过,32 种从来没有被描述过。ESP 中丰度最高是一些高度糖基化的蛋白质,如 IPSE/alpha-1、omega-1、Smp40、kappa-5 等,这与其他报道一致。有研究者报道,IPSE/alpha-1 是 Sm 卵中主要抗原,引起嗜碱性粒细胞活化和白细胞介素 4(IL-4)和白细胞介素 13(IL-13)表达的主要效应分子。最近报道,omega-1 是另外一个 Sm 虫卵分泌的主要糖蛋白^[9],是 SEA 中引起 Th2 反应的主要成分。这些结果表明,虫卵

ESP 中高丰度的糖蛋白可能是特异性引起 Th2 极化的调节分子。除了这些糖蛋白之外,还有氧化还原剂、分子伴侣、发育和信号蛋白等。这些结果为进一步理解血吸虫病的病理过程以及免疫调节机制提供了重要的信息。

5 宿主蛋白质组学

血吸虫产卵后,虫卵随血流到达肝脏,引起肝脏肉芽肿。有研究者比较了血吸虫感染小鼠和正常小鼠的肝脏蛋白质组学差异,通过定量发现,在小鼠血吸虫感染后 8 周,一些与正常肝脏功能有关的蛋白明显下降,如参与三羧酸循环、脂肪酸循环、尿素循环的蛋白;而与应激反应、急性时相反应以及结构有关的蛋白质增加较为显著。那些与肝脏功能有关的蛋白质下降与肝纤维化的发生密切相关;尿代谢组学也表明,在小鼠感染后 7~8 周的尿液中,糖和氨基酸代谢中的一些代谢物发生了有意义的改变。这些结果说明,小鼠血吸虫感染后 7~8 周,其肝功能发生异常;而应激反应、急性时相反应蛋白质的增加与一般的肝炎、药物性肝炎等肝损伤相一致。然而,有一些蛋白似乎是血吸虫病特有的,如钙网织蛋白、蛋白质二硫化异构酶、过氧化物酶基因-1、精氨酸酶-1、肽基脯氨酸异构酶、 β -肌动蛋白、 γ -肌动蛋白等,这些特异性改变的蛋白质有可能是潜在的血吸虫病诊断标志物。

喜浅水双脐螺是 Sm 的主要中间宿主,但是喜浅水双脐螺对血吸虫的感染存在易感群和抵抗群^[10],有研究者比较了易感株与抵抗株的心脏和心包组织的蛋白质组学。尾蚴攻击后,他们各有 4 个特异性的蛋白点;进一步定量比较发现,敏感株有 11 个点表达上调,而抵抗株有 5 个点表达上调。然而由于 GenBank 中关于喜浅水双脐螺可获得的核酸序列数目太少,在提交的 79 个点中,只有 14 个点被质谱鉴定出,他们对应于 9 种蛋白质。尽管如此,该研究为进一步筛选喜浅水双脐螺抵抗血吸虫感染的基因提供了新的策略,也为血吸虫病药物的开发奠定了基础。

在血吸虫毛蚴、尾蚴、童虫、成虫和虫卵的表面吸附着大量的宿主蛋白,这些蛋白也愈来愈受到关注。有研究者对上述血吸虫不同发育阶段的表面附着物进行了蛋白质组学研究,有 55 种宿主蛋白被吸附在虫体表面,成虫和虫卵分别吸附 23 和 38 种宿主蛋白。其中卵壳周围附着的宿主中心粒细胞弹力蛋白酶意味着,除了适应性免疫应答之外,宿主的天然免疫也参与了肉芽肿的形成。此外,还有一些蛋白,如蛋白酶抑制剂和超氧化物歧化酶,或许血吸虫能够利用这些蛋白对抗或削弱宿主的免疫攻击。研究这些寄生虫吸附的宿主蛋白,有助于更好地理解血吸虫与宿主之间的相互作用机制。

树突状细胞(DC)是专职抗原提呈细胞,在病原体入侵宿主后启动宿主免疫应答及免疫类型中起着重要的作用。为了理解 DC 是如何介导 Th2 反应,有研究者比较了 Th1 型 DC、Th2 型 DC 和幼稚 DC 之间的蛋白质组学^[11],发现 3 种细胞之间的 2-DE 图谱模型比较相似,但也存在着明显的差异,差异最显著的是细胞骨架蛋白的表达,此外还有分子伴侣蛋白、参与蛋白质折叠的一些酶、S100 钙结合蛋白、过氧化物酶-1、超氧化物歧化酶-1、精氨酸酶-1 和几个钙磷脂结合蛋白。Th2 型 DC 的蛋白质组介于 Th1 型 DC 和幼稚的 DC 之间,相差共聚焦扫描电镜也证明,Th2 型 DC 的结构和形态介于后两者之间。这些结果表明,血吸虫诱导的 Th2 细胞的分化是由不完全成熟的 DC 介导。

6 血清蛋白质组学

血清蛋白质组学是在蛋白质组学基础上发展起来合并了

2-DE 和 Western-blot 的技术,近年来广泛应用于诊断标志物、疫苗候选分子的筛选等。有研究者雇佣感染牛血吸虫的绵羊血清,分别对血吸虫表膜(TG)和成虫 ESP 进行了筛选,共筛选出了 8 种具有免疫反应的蛋白质,其中 3 种同时出现在两个组分中。另一项研究利用致弱尾蚴免疫的迷你猪血清筛选 SmSEA 和成虫组分^[12],获得了 8 个免疫原性抗原,并重组合了其中两种抗原,进一步验证了他们的血清反应性。有研究者利用血清蛋白质组学比较了吡喹酮治疗前后的患者血清针对埃及血吸虫成虫的抗体谱,结果发现,有 71 个阳性点被感染血清识别,包括 26 种不同的蛋白质,其中 11 种在自然感染或实验的动物模型中从未报道过,与治疗前相比,治疗后的患者血清能够识别额外的 5 种蛋白质,他们是钙网织蛋白、原肌球蛋白-1、原肌球蛋白-2、副肌球蛋白、磷酸丙糖异构酶,意味着这些蛋白有可能是考核和监测疗效的候选分子。这些血清蛋白质组学研究为开发新的血吸虫病疫苗、药物以及诊断标志物提供了理论依据^[13-14]。

7 结语与展望

到目前为止,血吸虫蛋白质组学研究主要集中于鉴定一个或多个生活史阶段的某个组分中的蛋白质表达谱或差异表达,而且仅仅是对一些丰度高蛋白质的鉴定,这可能是由于目前蛋白质组学技术的局限性,因为质谱最容易鉴定出丰度高的离子。这些丰度高的蛋白对血吸虫的生命活动是重要的,但是,这些蛋白在血吸虫特殊的生物学功能中不一定是必需的。因此,不仅要对这些鉴定的高丰度目的蛋白作进一步的功能研究,而且还必须提高技术手段,鉴定和特色化那些低丰度蛋白质,以期寻找血吸虫病新的药物、疫苗和诊断候选分子,为血吸虫病的预防、治疗,以及阐明血吸虫病致病机制奠定基础。最近发展的定向蛋白质组学研究中选择反应监测(SRM)方法已在蛋白质组学初试牛刀^[15],它把靶蛋白的检测灵敏度提高到每个细胞 50 拷贝,这种表达水平的蛋白是普通方法无法检测的,但是要建立一个全蛋白质组的 SRM 分析数据库还任重而道远,然而,此领域的快速发展使研究者相信高通量、超灵敏的蛋白检测终将实现。

参考文献

- [1] 李文桂,陈雅荣. 血吸虫 31×10^3 组织蛋白酶疫苗的研究现状[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(4):3.
- [2] Ju C, Feng Z, Paul J B, et al. Our wormy world genomics, proteomics and transcriptomics in East and southeast Asia[J]. Adv Parasitol, 2010, 73: 327-371.
- [3] Perez-Sanchez R, Valero ML, Ramajo-Hernandez A, et al. A proteomic approach to the identification of tegumental proteins of male and female *Schistosoma bovis* worms[J]. Mol Biochem Parasitol, 2008, 161(2):112-123.
- [4] Liu F, Cui SJ, Hu W, et al. Excretory/secretory proteome of the adult developmental stage of human blood fluke, *Schistosoma japonicum*[J]. Mol Cell Proteomics, 2009, 8(6):1236-1251.
- [5] Mathieson W, Wilson RA. A comparative proteomic study of the undeveloped and developed *Schistosoma mansoni* egg and its contents: the miracidium, hatch fluid and secretions[J]. Int J Parasitol, 2010, 40(5):617-628.
- [6] Wu XJ, Sabat G, Brown JF, et al. Proteomic analysis of *Schistosoma mansoni* proteins released during in vitro miracidium-to-sporocyst transformation[J]. Mol Biochem Parasitol, 2009, 164(1):32-44.

- [7] Dvorak J, Mashiyama ST, Braschi S, et al. Differential use of protease families for invasion by schistosome cercariae[J]. *Biochimie*, 2008, 90(2):345-358.
- [8] Zhou Y, Zheng HJ, Chen YY, et al. The *Schistosoma japonicum* genome reveals features of host-parasite interplay[J]. *Nature*, 2009, 460(7253):345-351.
- [9] Steinfelder S, Andersen JF, Cannons JL, et al. The major component in schistosome eggs responsible for conditioning dendritic cells for Th2 polarization is a T2 ribonuclease(ω -1)[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(8):1681-1690.
- [10] Jannotti-Passos LK, Andrade HM, Caldeira RL, et al. Proteome analysis of the cardiac and pericardial tissue of *Biomphalaria tenagophila* populations susceptible and resistant to *Schistosoma mansoni* infection[J]. *Acta Trop*, 2008, 105(3):229-234.
- [11] Ferret-Bernard S, Curwen RS, Mountford AP. Proteomic profiling reveals that Th2-inducing dendritic cells stimulated with helminth antigens have a 'limited maturation' phenotype[J]. *Proteomics*, 2008, 8(5):980-993.
- [12] Abdel-Hafeez EH, Kikuchi M, Watanabe K, et al. Proteome approach for identification of schistosomiasis japonica vaccine candidate antigen[J]. *Parasitol Int*, 2009, 58(1):36-44.
- [13] Zhong ZR, Zhou HB, Li XY, et al. Serological proteome-oriented screening and application of antigens for the diagnosis of Schistosomiasis japonica[J]. *Acta Trop*, 2010, 116(1):1-8.
- [14] Mutapi F, Bourke C, Harcus Y, et al. Differential recognition patterns of *Schistosoma haematobium* adult worm antigens by the human antibodies IgA, IgE, IgG1 and IgG4[J]. *Parasite Immunol*, 2011, 33(3):181-192.
- [15] Allison D. Targeted proteomics[J]. *Nature Methods*, 2010, 7(1):34.

(收稿日期:2011-08-05)

• 综 述 •

microRNA 与常见肝脏疾病的研究进展

张广杰 综述, 张莉萍[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

关键词: 肝硬化; 肝肿瘤; miRNA; 病毒性肝炎

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.20.032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)20-2371-03

miRNA 是一类由内源基因编码的非编码 RNA 分子, 参与转录后基因表达调控; 肝脏是人体最重要的器官之一, 对维持机体的生物学功能至关重要, 而肝病是一类常见的危害性极大的疾病。因此, 研究 miRNA 与肝脏疾病的关系具有重要的意义。

1 miRNA 概述

miRNA 是含有茎环结构的 miRNA 前体经过 Dicer 酶加工之后形成的一类非编码单链小分子 RNA, 在动、植物和病毒中均有广泛表达。miRNA 绝大部分定位于基因间隔区, 其转录独立于其他基因, 并不翻译成蛋白质, 而是在体内代谢过程中起调控作用。miRNA 在表达上具有阶段性和组织特异性, 在各物种间的基因位置和序列上具有高度的进化保守性, 这些都与其功能密切相关。

miRNA 与靶基因的配对程度决定其作用方式, 当它与 mRNA 不完全互补配对时, 抑制翻译过程而不影响 mRNA 的稳定性; 当它与 mRNA 完全互补配对时, 切割或降解 mRNA, 导致相应蛋白质合成的缺失或减少, 引起疾病的发生。其次, miRNA 会指导其靶基因的 mRNA 快速脱腺苷化, 进而导致 mRNA 的快速衰减和表达水平的降低。同时, miRNA 还能作用于靶基因的 5'UTR, 促进靶基因的复制。

2 miRNA 与肝脏疾病

miRNA 在肝脏的分化及其形态和功能的维持中发挥重要作用, 也与肝脏疾病的发生、发展、治疗及预后密切相关。miRNA 的变化在肝炎病毒的复制、肝纤维化的进展甚至肝癌的发生和转移中有其特殊意义。

2.1 miRNA 与病毒性肝炎 在病毒与宿主的相互作用中, 宿主 miRNA 介导的病毒 RNA 沉默效应较为重要。病毒不仅可

对宿主的 miRNA 产生反应而发挥防御效应, 也可编码自身的 miRNA。

2.1.1 miRNA 与 HBV 感染 HBV 感染机体后造成肝细胞损害、释放氨基转移酶, 临床上常以检测血中氨基转移酶的水平来观测 HBV 感染者的肝脏功能。但与血中氨基转移酶的升高相比, miRNA 的变化发生得更早, 更具组织特异性和可靠性^[1]。

miRNA 是 HBV 感染和乙肝进展的重要介质, 有可能成为乙肝治疗的目标分子。miRNA 有的直接作用于 HBV 基因: miR-7、miR-196b、miR-433、miR-511 作用于聚合酶或 S 基因, miR-205 作用于 X 基因, miR-345 作用于前 C 基因调节 HBV 的复制和表达^[2]; miR-199a-3p 和 miR-210 可分别作用于 S 和前 S 基因抑制 HBV 复制, 减少 HBsAg 的表达而不影响细胞增殖^[3]。有的则间接通过调节细胞增殖信号通路影响 HBV 的表达: miR-1 可通过调节多个宿主基因的表达间接促进 HBV 的复制和转录、抗原的表达及其产物的分泌^[4]。郜玉峰等^[5]发现其能抑制特异性表达于肝细胞膜表面, 可介导 HBV 进入肝细胞的转膜分子去唾液酸糖蛋白 1 表达靶向外源性 miRNA, 可抑制 HBsAg 和 HBeAg 的分泌, 降低 HBV-DNA 的含量, 从而使 HBV 的表达和复制水平降低。

2.1.2 miRNA 与 HCV 感染 miR-122 是第一个被证明与 HCV 复制相关的 miRNA, 它与 HCV 的 5'UTR 结合可促进其复制, 与 3'UTR 结合则抑制其复制, 说明 miR-122 的调节功能和靶序列的位置有关。沉默 miR-122 可使 HCV 复制降低约 80%。另外, miR-122 还可通过在翻译起始阶段增强核糖体与病毒 RNA 的亲和力促进 HCV 翻译^[6]。此后, 又陆续发现其他 miRNA 发挥类似于促炎因子和抗炎因子的功能, 在

△ 通讯作者, E-mail: liuzhangcq@yahoo.com。