



扫码阅读电子版

## 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶与支气管哮喘关系的研究进展

魏冲

内江市第一人民医院呼吸与危重症医学科 641000

通信作者: 魏冲, Email:418031723@qq.com

**【摘要】** 支气管哮喘(哮喘)是一种变态反应性疾病,其主要特征为气道高反应性和慢性气道炎症。8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶(OGG1)是一个碱基切除 DNA 修复酶,OGG1 可能在哮喘发作期间影响氧化应激和促炎因子的表达水平。OGG1 可能直接或间接的在哮喘发病机制中发挥重要作用。本文主要介绍 OGG1 在哮喘发病中的作用及其可能机制,为寻找哮喘治疗新靶点奠定基础。

**【关键词】** 羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶;哮喘,支气管;发病机制

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.20.008

### Role of 8-oxoguanine DNA glycosylase in the pathogenesis of bronchial asthma

Wei Chong

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Neijiang, Neijiang 641000, China

Corresponding author: Wei Chong, Email:418031723@qq.com

**【Abstract】** Bronchial asthma (asthma) is an allergic disease, which is involved with airway hyperresponsiveness and chronic airway inflammation. 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) is a base-cleaving DNA repair enzyme that may affect the expression levels of oxidative stress and pro-inflammatory factors during asthma attacks. OGG1 may play an important role directly or indirectly in the pathogenesis of asthma. This paper reviews the role of OGG1 in the pathogenesis of asthma and its possible mechanisms, laying the foundation for the search for new targets for asthma treatment.

**【Key words】** Oxoguanine DNA glycosylase; Asthma, bronchial; Pathogenesis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.20.008

支气管哮喘(哮喘)是一种世界性疾病,近年来其患病率呈上升趋势,全球患者大约 3 亿<sup>[1]</sup>,而我国约有患者 3 000 万。哮喘是一种变态反应性疾病,其主要特征为气道高反应性和慢性气道炎症,另外免疫功能紊乱在哮喘发病机制中发挥着重要作用,各种细胞因子间相互促进和制约,进而构成一个庞大且效应广泛的细胞因子网络, Th1/Th2 失衡可使细胞因子分泌失衡,最终导致炎症的发生,引起哮喘发作<sup>[2]</sup>。研究表明,在儿童哮喘患者的外周血淋巴细胞中的 DNA 氧化损伤,明显高于健康受试者<sup>[3]</sup>。目前认为, DNA 修复机制可能与哮喘的发病有关<sup>[4]</sup>。8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶(8-oxoguanine DNA glycosylase, OGG1)是一个碱基切除 DNA 修复酶, OGG1 可能在哮喘发作期间影响氧化应激和促炎因子的表达水平,同时 OGG1 缺乏负调节过敏原诱导的气道炎症反应<sup>[5]</sup>。然而, OGG1 在哮喘发病机制中的作用目前少有报道,本文主要介绍 OGG1 在哮喘发病中的作用及其可能机制,为寻找哮喘治疗新靶点

奠定基础。

### 1 OGG1 概述

**1.1 OGG1 与氧化应激及 DNA 氧化损伤** 氧化应激是机体内产生的活性氧族等高活性氧化分子超过抗氧化能力,进而造成组织细胞的氧化损伤,干扰正常生命活动的一种严重应激状态<sup>[6]</sup>。机体内活性氧主要包括:活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)<sup>[7]</sup>。其中 ROS 包括有超氧离子、羟自由基等;另外 RNS 包括有一氧化氮、过氧化亚硝酸盐等,但其形成离不开 ROS。ROS 主要有两种来源<sup>[8]</sup>:一种是内源性,包括氧化磷酸化、活化的炎性细胞等;另一种是外源性,例如巴比妥类、辐射等。DNA 是 ROS 的攻击靶标, ROS 能够造成 DNA 点突变、DNA 链断裂等,最终机体产生氧化损伤<sup>[9]</sup>。另外, DNA 损伤也可以提高胞内的 ROS 水平<sup>[10]</sup>。DNA 损伤诱发的 ROS 堆积与许多疾病相关,其中包括炎症进展,有效的 DNA 修复被认为是预防

这类疾病的关键<sup>[11]</sup>。ROS可以引起包括DNA在内的各种生物分子进行氧化修饰,其中最丰富的DNA碱基损伤是7,8-二氢-8-氧-鸟嘌呤(7,8-dihydro-8-oxy-guanine, 8-oxoG)<sup>[12]</sup>。体内能特异识别8-oxoG并将其切除修复的酶被称为8-羟基鸟嘌呤DNA糖苷酶(OGG1),在人叫做hOGG1。

**1.2 OGG1基因、作用、定位及OGG1-BER** hOGG1基因位于人染色体3p25-26区域内,整个基因由7个外显子和6个内含子组成,它的起始子ATG和终止子TAG序列分别位于第1和第7外显子中,其属于管家基因。在哺乳动物中,OGG1介导的碱基切除修复(OGG1-base excision repair, OGG1-BER)通路清除8-oxoG,OGG1具有DNA糖基化酶和脱嘌呤/脱嘧啶裂解酶活性,可特异性识别和切除DNA双链中因氧化损伤而产生的8-oxoG,从而恢复基因组中正常的G:C配对,可见,OGG1介导的8-oxoG碱基切除修复可保护细胞基因组免遭ROS所致的突变性损伤。OGG1除了是细胞核内的典型DNA碱基切除修复蛋白,其也在细胞质中被发现,并经常共定位于微管形成中心、微管网络和有丝分裂的染色体上<sup>[13-15]</sup>,并声称是细胞分裂的重要调节器。OGG1的活性在线粒体中比在细胞核中高3倍以上,线粒体靶向OGG1(mt-OGG1)的过度表达可防止由氧化应激引起的线粒体调节细胞凋亡和石棉暴露引起的肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells, AEC)的细胞凋亡<sup>[16]</sup>。尽管大量的石棉可诱导线粒体出现ROS应激,但mt-OGG1过表达可促进AEC存活<sup>[17]</sup>。机体在受到环境中氧化剂反复刺激后,可增加细胞氧化还原酶的活性,并且体内出现氧化应激,引起DNA损伤和OGG1-BER代偿性增加以维持基因的完整性<sup>[11]</sup>。

## 2 OGG1与支气管哮喘

哮喘是一个世界性的健康问题,目前的治疗方法在于抑制症状而不是防止及逆转疾病,主要是由于在了解其分子机制方面的缺陷;炎症、氧化应激和DNA损伤是密不可分的现象,但其在哮喘发病机制中的分子作用还不清楚,据发现,在氧化修饰的DNA碱基中,8-oxoG是其最丰富之一,其在DNA和体液中的表达水平被认为是持续哮喘进展的生物学标记,自由基8-oxoG与OGG1形成复合体,并激活RAS家族GTP酶的诱导基因表达,进而动员先天免疫和适应性免疫系统,并与基因一起调节特应性和非特应性哮喘中的气道增生、气道高反应性和肺重塑<sup>[18]</sup>。OGG1-BER的细胞应答,在运动诱发哮喘的病理生理过程中发挥作用,其包括肥大细胞脱颗粒、气道高反应和支气管收缩<sup>[19]</sup>。由此可见,OGG1可能直接或间接的在哮喘发病机制中发挥重要作用:

**2.1 调节气道炎症及免疫变态反应** Mabley等<sup>[20]</sup>表明,OGG1可以在调节炎症中发挥作用。OGG1可以通过调节细胞因子基因的转录或者通过调节其在DNA损伤应答中的作用,从而影响炎症反应<sup>[21]</sup>。目前认为哮喘STATs途径存在异常,可以导致炎症细胞与支气管上皮细胞通过STATs途径分泌许多细胞因子及趋化因子,在哮喘气道慢

性炎症中发挥作用。研究表明,OGG1基因敲除(knockout, KO)小鼠经卵清蛋白激发后相比WT小鼠而言,在其肺组织中显示出更少的炎症细胞浸润以及降低氧化应激,OGG1 KO小鼠肺组织中,包括IL-4、IL-6、IL-10和IL-17的含量降低,此外OGG1 KO小鼠表现出降低STAT6和NF- $\kappa$ B的表达和磷酸化,通过siRNA下调OGG1可以降低ROS和IL-4的水平,但在暴露于屋尘螨提取物的人工培养上皮细胞中INF- $\gamma$ 的表达增加<sup>[5]</sup>。在哮喘的气道炎症中,支气管上皮细胞存在STAT1途径的上调以及支气管肺泡巨噬细胞缺乏STAT1的活化与表达。最近的研究表明,OGG1可在内毒素或氧化应激诱导的炎症反应中发挥作用,在内毒素或髓鞘少突胶质糖蛋白处理的小鼠和免疫细胞中,OGG1表达增加,从而诱导促炎介质在转录水平表达,STAT1在内毒素诱导OGG1表达和炎症反应中起着关键作用,STAT1可调节OGG1的转录活性,而OGG1充当STAT1共激活剂,并在内毒素的存在下拥有转录活性<sup>[22]</sup>。由此可见,OGG1可能通过STATs途径在哮喘气道炎症中发挥作用。Aguilera-Aguirre等<sup>[12]</sup>认为,OGG1和/或8-oxoG碱基可能在免疫系统中发挥作用。非特异性免疫信号通路和DNA损伤应答之间有直接联系<sup>[23]</sup>。氧化应激中DNA糖苷酶识别损伤的碱基和催化N-糖苷键的裂解,释放自由基和生成一个脱碱基位点,从而启动BER通路<sup>[21]</sup>。除了这种修复功能,DNA糖苷酶认为参与固有免疫和适应性免疫<sup>[24]</sup>。OGG1为切除8-oxoG具有双重功能的糖苷酶。气道变应性炎症的特征在于增加促炎介质表达、炎症细胞浸润、黏液高分泌和气道高反应性,在OGG1介导修复8-oxoG的过程中,形成的DNA单链断裂可增强抗原驱动变应性免疫应答,OGG1的表达活性在气道上皮细胞的瞬时调节中可能有临床意义<sup>[25]</sup>。OGG1也可以是肥大细胞脱颗粒过程中的限速蛋白<sup>[26]</sup>。综上所述,OGG1可能在气道炎症及免疫变态反应中发挥着重要作用。

**2.2 调控气道重塑** 哮喘随着病程的延长可引起气道不可逆性缩窄和气道重塑。Luo等<sup>[27]</sup>研究表明OGG1与Rho GTP酶相互作用,并且在人工培养细胞和肺中,8-oxoG碱基的存在可增加Rho-GTP水平,其调节 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -Smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的聚合作用形成张力纤维,并且在不可溶性细胞及组织中增加 $\alpha$ -SMA水平,在缺乏OGG1的细胞中这些变化是不存在的,另外研究表明8-oxoG修复是一个终生的过程,通过Rho GTP酶,OGG1可能参与各种慢性疾病中细胞骨架变化和器官重塑。研究认为,持久的OGG1-BER可能发出信号而最终导致气道组织学变化,另外,反复环境的氧化暴露引起的OGG1-BER驱动信号的触发基因表达而引起气道重塑,过多的和持久的产生8-oxoG,激活小GTP酶活性和下游信号引起的基因表达改变,其显示与组织重塑的生物过程是一致的,同时研究表明,通过OGG1-BER纠正的DNA氧化损伤,可能在人类呼吸道的多种环境暴露和组织重塑过程之间存在着联系<sup>[11]</sup>。在DNA-BER中释放的8-oxoG碱基形成一个

胞质的 OGG1 复合物 (OGG1: 8-oxoG), OGG1: 8-oxoG 是一个功能性鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF), OGG1: 8-oxoG 在 OGG1 中支持 8-oxoG 介导的构象改变和小 GTP 酶的活化作用, 激活小 GTP 酶驱动信号也诱导调节蛋白和结构蛋白的表达, 同时也触发细胞信息网络从而引起传导性气道的支气管收缩, 另外, OGG1-GEF 的形成是因为 OGG1-BER 能够通过 RHO-GEF 活动而诱发支气管收缩; 氧化损伤的 DNA 修复可能激活 OGG1-GEF, 它能激活小 GTP 酶, 从而诱导基因表达, 在传导性气道中促进粘膜上皮和黏膜下组织产生能够引起气道平滑肌 (airway smooth muscle, ASM) 收缩的介质; 此外, OGG1-GEF 通过 Rho 家族小 GTP 酶的激活直接从细胞和细胞内纤维动员中引起介质释放, 从而导致 ASM 收缩; 研究认为 OGG1-BER 在触发黏膜和黏膜下细胞引起的气道平滑肌张力起着潜在调控作用, 但目前仍需更多的研究论证<sup>[26]</sup>。

**2.3 可能参与 Th1/Th2 失衡机制** Th1/Th2 失衡也是哮喘的重要发病机制之一。在气道慢性过敏性疾病发展中, 氧化应激参与了 Th2 的免疫应答, 可以上调 Th2 介导的炎症反应增加哮喘严重程度, 加强气道高反应性, 促使气道重塑<sup>[28]</sup>。研究表明, 当降低气道上皮中 OGG1 表达后, 它也影响 Th2 细胞因子、嗜酸粒细胞、上皮化生、气道高反应性等表达水平<sup>[25]</sup>。另外, 在糖尿病炎症模型中, OGG1 (-/-) 小鼠具有较低水平的趋化因子 MIP-1 $\alpha$  和 Th1 细胞因子 IL-12 及 TNF- $\alpha$ , 而在 OGG1 (-/-) 小鼠的胰腺中保护性 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-10 的表达水平明显高于野生型小鼠; 在由恶唑酮诱发的接触性超敏反应中, OGG1 (-/-) 小鼠在耳组织中表现出嗜中性粒细胞聚集减少, 趋化因子、Th1 和 Th2 细胞因子的水平降低<sup>[20]</sup>。大量研究表明, 在 OGG1 (-/-) 小鼠中, 通过减少中性粒细胞、嗜酸性粒细胞以及 Th1/Th2 细胞因子的水平导致炎症反应的降低<sup>[20, 25, 29]</sup>。因此推断, OGG1 可能通过直接或间接作用参与 Th1/Th2 失衡机制, 进而参与调控哮喘的发病机制。但是对于 OGG1 如何参与哮喘 Th1/Th2 失衡机制, 目前仍不完全清楚, 需进一步研究论证。

### 3 小结与展望

DNA 的完整性必须得到维护, 防止突变, 因此其持续修复和激活下游信号促进哮喘的慢性炎症进展, 并形成其基本发病机制, 它的阐明将开发出用于预防和逆转肺部疾病的新药物靶点<sup>[18]</sup>。活性氧可以引起包括 DNA 在内的各种生物分子进行氧化修饰, 其中最丰富的 DNA 碱基损伤是 8-oxoG, 其由 OGG1-BER 途径而进行修复。目前 OGG1 在哮喘发病机制中的作用仍不完全清楚, 其可能通过气道炎症、免疫及变态反应、气道重塑、Th1/Th2 失衡等发病机制参与哮喘调控。由此可见, 对于阐明 OGG1 在哮喘发病机制中的作用, 具有重要的科研及临床指导意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

[1] Pakhale S, Mulpuru S, Boyd M. Optimal management of

severe/refractory asthma [J]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2011, 5:37-47. DOI:10.4137/CCRPM.S5535.

- [2] 谭小玉, 侯长春, 陈艳. 支气管哮喘患者血清白细胞介素 20 水平的变化及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(16): 2591-2594. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2014.16.021.
- [3] Zeyrek D, Cakmak A, Atas A, et al. DNA damage in children with asthma bronchiale and its association with oxidative and antioxidative measurements [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20 (4): 370-376. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00780.x.
- [4] Batar B, Guven M, Onaran I, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and the risk of asthma in a Turkish population[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2010, 31(4): 349-354. DOI:10.2500/aap.2010.31.3332.
- [5] Li G, Yuan K, Yan C, et al. 8-Oxoguanine-DNA glycosylase 1 deficiency modifies allergic airway inflammation by regulating STAT6 and IL-4 in cells and in mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(2): 392-401. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.490.
- [6] 肖亚军. 慢性阻塞性肺疾病相关性肾损伤机制的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(21): 3618-3620. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2015.21.051
- [7] McGuire PJ, Parikh A, Dias GA. Profiling of oxidative stress in patients with inborn errors of metabolism [J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 98 (1/2): 173-180. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.06.007.
- [8] Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004, 44: 239-267. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121851.
- [9] 冉茂良, 高环, 尹杰, 等. 氧化应激与 DNA 损伤 [J]. *动物营养学报*, 2013, 25(10): 2238-2245. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2013.10.007.
- [10] Rowe LA, Degtyareva N, Doetsch PW. DNA damage-induced reactive oxygen species (ROS) stress response in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45 (8): 1167-1177. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.018.
- [11] Aguilera-Aguirre L, Hosoki K, Bacsı A, et al. Whole transcriptome analysis reveals a role for OGG1-initiated DNA repair signaling in airway remodeling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 20-33. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.007.
- [12] Aguilera-Aguirre L, Hosoki K, Bacsı A, et al. Whole transcriptome analysis reveals an 8-oxoguanine DNA glycosylase-1-driven DNA repair-dependent gene expression linked to essential biological processes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 81: 107-118. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.004.
- [13] Dantzer F, Luna L, Bjoras M, et al. Human OGG1 undergoes

- serine phosphorylation and associates with the nuclear matrix and mitotic chromatin in vivo[J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(11):2349-2357. DOI:10.1093/nar/30.11.2349.
- [14] Szczesny B, Bhakat KK, Mitra S, et al. Age-dependent modulation of DNA repair enzymes by covalent modification and subcellular distribution[J]. *Mech Ageing Dev*, 2004, 125(10-11):755-765. DOI:10.1016/j.mad.2004.07.005.
- [15] Conlon KA, Zharkov DO, Berrios M. Immunofluorescent localization of the murine 8-oxoguanine DNA glycosylase (mOGG1) in cells growing under normal and nutrient deprivation conditions [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2003, 2:1337-1352.
- [16] Liu XJ, Chen ZH. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases[J]. *J Translat Med*, 2017, 15:207. DOI:10.1186/s12967-017-1306-5.
- [17] Panduri V, Liu G, Surapureddi S, et al. Role of mitochondrial hOGG1 and aconitase in oxidant-induced lung epithelial cell apoptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47:750-759. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2009.06.010.
- [18] Ba X, Aguilera-Aguirre L, Sur S, et al. 8-Oxoguanine DNA glycosylase-1-driven DNA base excision repair: role in asthma pathogenesis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015, 15(1):89-97. DOI:10.1097/ACI.000000000000135.
- [19] Belanger KK, Ameredes BT, Boldogh I, et al. The Potential Role of 8-Oxoguanine DNA Glycosylase-Driven DNA Base Excision Repair in Exercise-Induced Asthma [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:3762561. DOI:10.1155/2016/3762561. Epub 2016 Jul 25.
- [20] Mabley JG, Pacher P, Deb A, et al. Potential role for 8-oxoguanine DNA glycosylase in regulating inflammation[J]. *FASEB J*, 2005, 19(2):290-292. DOI:10.1096/fj.04-2278fje.
- [21] Fontes FL, Pinheiro DM, Oliveira AH, et al. Role of DNA repair in host immune response and inflammation[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2015, 763:246-257. DOI:10.1016/j.mrrev.2014.11.004.
- [22] Kim HS, Kim BH, Jung JE, et al. Potential role of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 as a STAT1 coactivator in endotoxin-induced inflammatory response[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 93:12-22. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.415.
- [23] Chatzinikolaou G, Karakasilioti I, Garinis GA. DNA damage and innate immunity: links and trade-offs [J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(9):429-435. DOI:10.1016/j.it.2014.06.003.
- [24] Jacobs AL, Schär P. DNA glycosylases: in DNA repair and beyond[J]. *Chromosoma*, 2012, 121(1):1-20. DOI:10.1007/s00412-011-0347-4.
- [25] Bacsı A, Aguilera-Aguirre L, Szczesny B, et al. Down-regulation of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 expression in the airway epithelium ameliorates allergic lung inflammation [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2013, 12(1):18-26. DOI:10.1016/j.dnarep.2012.10.002.
- [26] Bacsı A, Pan L, Ba X, et al. Pathophysiology of bronchoconstriction: role of oxidatively damaged DNA repair [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(1):59-67. DOI:10.1097/ACI.000000000000232.
- [27] Luo J, Hosoki K, Bacsı A, et al. 8-Oxoguanine DNA glycosylase-1-mediated DNA repair is associated with Rho GTPase activation and  $\alpha$ -smooth muscle actin polymerization [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 73:430-438. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.030.
- [28] Frossi B, De Carli M, Piemonte M, et al. Oxidative microenvironment exerts an opposite regulatory effect on cytokine production by Th1 and Th2 cells[J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(1):58-64. DOI:10.1016/j.molimm.2007.05.008.
- [29] Touati E, Michel V, Thiberge JM, et al. Deficiency in OGG1 protects against inflammation and mutagenic effects associated with *H. pylori* infection in mouse [J]. *Helicobacter*, 2006, 11(5):494-505. DOI:10.1111/j.1523-5378.2006.00442.x.

(收稿日期:2019-04-06)