

科研综述

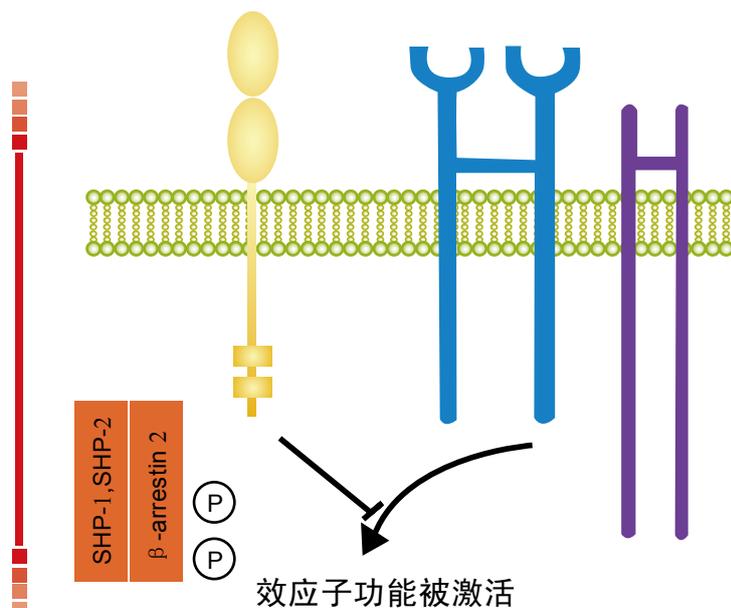
β 视紫红质抑制蛋白2 (β -arrestin 2) 可以帮助抑制性自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 受体募集Src同源结构域酪氨酸磷酸酶 (Src homology-containing tyrosine phosphatase, SHP), 从而实现
对自然杀伤细胞的细胞毒性 (杀伤细胞的能力) 的负调控。

视紫红质抑制蛋白对细胞毒性通路的激活有抑制作用

自 然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 是参与天然免疫反应的重要分子, 能够识别并杀伤受到病毒感染的或是癌变的细胞。NK细胞的活性受到两个受体的调控, 这两个受体分别是激活性杀伤免疫球蛋白样受体 (killer immunoglobulin-like receptor, KIR) 以及抑制性KIR。激活性KIR起正调控作用, 可以识别感染的细胞并激活细胞毒性通路, 而抑制性KIR则起负调控作用, 可以识别健康的正常细胞。抑制性KIR被激活时会发生磷酸化, 可以募集 Src同源结构域酪氨酸磷酸酶 (Src homology-containing tyrosine phosphatase, SHP), 然后使细胞毒性通路的Vav和Erk等分子发生去磷酸化从而失去活性。

最近《自然免疫学》(Nature Immunology) 杂志刊登的研究论文报道, Yu等人发现骨架蛋白 β 视紫红质抑制蛋白2 (β -arrestin 2) 可以和磷酸化的KIR结合, 帮助SHP结合到KIR的胞内区, 使NK细胞的细胞毒性作用下调。

研究人员通过酵母双杂交系统筛选抑制性KIR信号通路的调控因子, 结果发现 β -arrestin 2能够与内源的KIR2DL1抑制性受体特异性结合, 具体的结合位点是近膜端的磷酸化免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitor



motif, ITIM)。免疫共沉淀检测进一步证实, KIR2DL1、 β -arrestin 2和SHP-1或SHP-2能够形成三元络合物。虽然 β -arrestin 2和SHP-1或SHP-2之间并不存在直接的相互作用, 但是过表达 β -arrestin 2可以令更多的SHP-1和SHP-2被募集至KIR2DL1的胞内区, 且用siRNA干扰 β -arrestin 2时会影响募集的效果。

被激活的KIR2DL1可以通过SHP使Erk和Vav发生去磷酸化。用抑制性配体刺激NK细胞时, 如果 β -arrestin 2的作用受到抑制, Erk的活性就会提高, 从而促进NK细胞介导的裂解作用。同样, 敲除 β -arrestin 2后也可以观察到NK细胞及其作用靶标之间粒酶B (granzyme B)浓度的升高, 这是NK细胞介导细胞裂解的早期表征之一。过表达 β -arrestin 2的小鼠与野生型小鼠相比具有更高的小鼠唾液腺巨细胞病毒 (mouse cytomegalovirus, MCMV)滴度, 其NK细胞在离体实验中杀伤淋巴细胞和肿瘤细胞的效力也较低。与此相反, β -arrestin 2缺失的NK细胞对其靶细胞具有较强的细胞毒性。

这些研究揭示了 β -arrestin 2调控抑制性KIR通路的新功能。虽然目前我们还不清楚SHP和磷酸化的ITIM及 β -arrestin 2结合的具体机制, 但可以肯定 β -arrestin 2在Raf-MEK1-Erk通路中起到了连接骨架的作用, 在抑制性KIR激活后参与到SHP的募集过程中。另外, β -arrestins还可以调节一些G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR)的内吞作用, 那么在其它信号通路中 β -arrestin是否也能通过募集SHP从而促进GPCR的去磷酸化呢? 这值得进一步研究探讨。

原文检索: www.signaling-gateway.org/

Sirius/编译

Ras蛋白的扩



树突棘 (dendritic spine见文后小词典1) 中的Ras信号通路被突触激活后, 随即从树突棘中释放, 进而影响周围其它树突棘突触的功能。

树 突棘上的狭窄部位限制了一些信号因子的扩散, 例如 Ca^{2+} 离子。因此, 神经细胞内出现了一些各自独立的囊泡内容物, 通过这些囊泡, 就可以进行突触特异性信号传递。不过, 有研究显示, 树突棘之间也能进行信号传递。并且一个树突棘被激活后还可以改变临近树突棘上突触的可塑性 (synaptic plasticity见文后小词典2)。Svoboda等人最近发现, 小GTP酶Ras (small GTPase Ras) 在树突棘之间的这种“交流”中扮演了重要的角色。

Svoboda等人早先发现激活单个树突棘上的NMDA受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 也可以继而激活临近树突棘上的突触。尽管他们还不清楚里面的信号作用机制, 但他们

发现Ras好像在其中起到了很重要的作用, 因为在NMDA介导的突触可塑性调节中, Ras发挥了一定作用。

为了继续研究Ras在树突棘之间信号传递过程中所扮演的角色, 研究人员在体外培养的脑组织细胞中表达了一个Ras融合蛋白。Ras融合蛋白一旦被激活, 则会发出荧光。使用这种细胞系, 研究人员研究了突触活化以后, Ras蛋白活化的时空动力学情况。

他们使用双光子激光脉冲 (two-photon laser pulse) 来“释放”培养基中单个树突棘附近的“被关起来的”谷氨酸。如前文所述, 这一“释放”导致大量树突棘被激活, 同时也使得树突棘对谷氨酸的反应性增强。而且, 一个树突棘被激活后, 也降低了其它树突棘活化的阈值 (此处, 是用