

G蛋白偶联受体激酶的研究进展

■背景资料

G蛋白偶联受体激酶(GRKs)属丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶家族,其亚型广泛存在于各种组织,能特异地使活化的G蛋白偶联受体(GPCR)发生磷酸化及脱敏化,从而终止后者介导的信号转导通路。GRKs临床疾病的治疗中起着重大的作用,更有助于信号转导通路的深入一步研究,也是信号转导通路中的研究热点。

杨雯,夏时海,武警医学院附属医院消化内科胰腺中心 天津市 300162
国家自然科学基金资助课题, No. 30300456
通 作者 夏时海, 300162, 天津市, 武警医学院附属医院消化内科胰腺中心. xshhcx@sina.com
电话: 022-60578765 传真: 022-24370605
收稿日期: 2006-03-14 接受日期: 2006-05-08

摘要

G蛋白偶联受体激酶(GRKs)属丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶家族,其亚型广泛存在于各种组织,能特异地使活化的G蛋白偶联受体(GPCR)发生磷酸化及脱敏化,从而终止后者介导的信号转导通路。现就G蛋白偶联受体激酶的结构、种类及分布、生物学功能及与疾病关系的新进展进行总结与概括,并对其发展进行了展望。

□ (K)□□□

杨雯,夏时海. G蛋白偶联受体激酶的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(16):1602-1607
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1602.asp>

2□

G蛋白偶联受体激酶(G protein-coupled receptor kinases, GRKs)属丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶家族。GRK由7个结构上同源序列的家族成员组成,每种GRK都含有共同的功能结构,包括一个中心的催化区、一个底物识别和含有G蛋白信号调节蛋白(regulators of G protein signaling, RGS)样结构的氨基末端区以及一个作用于胞膜的羧基末端区。其亚型广泛存在于各种组织。GRK能特异地使活化的G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)发生磷酸化及脱敏化,从而终止后者介导的信号转导通路。GRK不仅能与G蛋白偶联,还可以对细胞内第二信使钙离子进行调节及活化蛋白激酶C(PKC)。组织细胞表面存在多种GPCR如血小板活动因子(platelet activating factor, PAF)受体,通过与其受体属G蛋白偶联受体结合发挥生物学效应。同时GRK也发展到影响人类的疾病如先天性夜盲症、心力衰竭、高

血压或关节炎等。并且与炎症的反应也有密切的关系。目前国内外许多学者就G蛋白偶联受体激酶(GRKs)进行了大量的研究,现就其结构、种类及分布、生物学功能及与疾病关系作一简要综述。

(3)TF□□

GRKs属丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶家族,可专一地磷酸化激活的GPCR,使受体与G蛋白脱偶联,抑制样蛋白(arrestins)随之结合到磷酸化的受体,阻止受体本身再次偶联G蛋白,从而有效地降低细胞膜上功能受体的水平,使受体介导的信号转导效应消失或降低^[1]。目前已知哺乳动物的GRKs有7种,按发现时间顺序分别命名为GRK1-GRK7。GRKs家族由7个结构上有同源序列的家族成员组成^[2],每种GRK都含有共同的功能结构,包括1个中心催化区、1个底物识别和含有G蛋白信号调节蛋白(regulators of G protein signaling, RGS)样结构的氨基末端区以及1个作用于胞膜的羧基末端区。根据序列和功能的相似性可分为3个亚家族。

第一亚家族包括GRK1和GRK7。主要分布于视网膜,介导光感传导。GRK1是于1970年最早发现的成员,优先与光激活的视紫质(rhodopsin)结合,使之磷酸化,并发生减敏,所以GRK1又称视紫质激酶(rhodopsin kinase),仅存在于视网膜的光受体细胞,作用底物是视网膜的视蛋白。GRK1可以通过自身法尼基化(farnesylation)转移到细胞膜上与受体结合^[3],重组的人GRK7在光照条件下可催化视紫质磷酸化。有实验证实,GRK1和GRK7在人视锥细胞均有表达。与此相反,GRK7在老鼠的许多组织包括视网膜均有表达,而视网膜的光受体则不表达GRK7。人锥体外节段表达GRK7而小鼠不表达,提示GRK7可能为GRK1基因缺失的小口氏病(一种夜盲症)患者提供正常的光觉^[4]。

第二亚家族包括GRK2和GRK3。广泛分布在心、脑、肺、肾、骨骼肌等组织均有表达。GRK2是在1980年代探讨β2肾上腺素受体

($\beta 2$ AR)同源减敏机制时发现的^[5], 他分布广泛, 能使已被激动剂激活的 $\beta 2$ AR磷酸化, 所以又称 β 肾上腺素受体激酶(β -adrenergic receptor kinase, β -ARK). GRK3又被称为 β -肾上腺受体激酶2(β -adrenergic receptor kinase, β -ARK2), 除了能使 β 肾上腺受体减敏外, 在嗅觉神经中有很高表达, 在气体受体脱敏中发挥一定作用. GRK2-3主要通过游离的G蛋白 $\beta\gamma$ 亚基^[6]和酸性磷脂^[7]转移到细胞膜上与受体结合. 最近发现, 激动剂刺激哺乳动物细胞(HEK293)后, 能够诱导GPCR、GRK2和G $\beta\gamma$ 在细胞膜上形成稳定的复合体, 激动剂诱导的受体-GRK2-G $\beta\gamma$ 复合体的形成是GRK2向细胞膜转位和GRK2发挥功能的必要条件^[8].

第三亚家族包括GRK4, GRK5和GRK6. GRK4仅在睾丸高水平表达, 可使精子表面GPCR磷酸化, 提示该酶具有底物的特异性. GRK5、GRK6是两种相关激酶, 他们与GRK2、GRK3一样在全身各组织均有表达^[9]. 该亚家族成员的作用底物更广, 并具有重复的底物特异性. GRK4和GRK6通过自身棕榈酰化, GRK5则通过N2和C2末端的多基数区域转位至细胞膜上, 与被激动剂激活的受体结合, 并使之发生磷酸化. 另外, GRKs的活性还受蛋白激酶C、钙结合蛋白如恢复蛋白(recoverin)和钙调素等的调节.

3.1 概述

2.1 GRKs对GPCR磷酸化作用 GPCRs是一大家族, 现已发现1000多种, 包含1个细胞外N末端区域、7跨膜拓扑结构区域、3个细胞外环和3个细胞内环、1个细胞内的C末端胞质尾^[10]. 激动剂作用于GPCR, 与其细胞内区域偶联, 使受体处于激活状态, 刺激与之偶联的异三聚体G蛋白, G蛋白分解成 α 和 $\beta\gamma$ 亚基, 作用于1个或更多的效应器, 启动激动剂偶联GPCR的细胞信号效应. GRKs特异磷酸化被激活的GPCR, 使之与arrestin结合, 致受体与G蛋白脱偶联, 引起受体脱敏^[11]. GRKs在GPCRs上的磷酸化位点位于细胞内第3环或羧基末端尾区的丝氨酸和苏氨酸残基. $\beta 2$ -AR和M-乙酰胆碱能受体只有短的羧基末端, 丝氨酸和苏氨酸残基含量相对较少, 但扩大的细胞内第3环区含多个丝氨酸和苏氨酸残基, 同样一些受体如视紫质和 $\beta 2$ -AR细胞内第3区相对较短, 但他们的长羧基末端含有数个丝氨酸和苏氨酸残基. $\beta 2$ -AR羧基末端尾区的丝氨酸、

苏氨酸残基和m2 mAChR细胞内第3环的突变均能消除GRKs介导的受体磷酸化. 虽然尚不能清楚地识别GRKs磷酸化基序, 但已知位于磷酸化位点近端的酸性氨基酸有利于GRK2介导的受体磷酸化可发生在多个位点, 其中任一位点磷酸化均可导致受体失敏^[12]. 抑制蛋白与视紫质、 $\beta 2$ -AR的高亲和力结合需要GRKs介导的受体磷酸化, 但体内识别的主要GRKs磷酸化位点的磷酸化, 可以补偿GPCR主要磷酸化位点的磷酸化失败. GRK2的C端保守区与眼视网膜特异性的GPCR-视紫质结合对后者的磷酸化起关键作用的基础上, 进一步研究并揭示了GRK介导的GPCR脱敏过程中复杂的相互作用及调节作用^[13].

2.2 GRKs与G蛋白偶联 GRKs是G蛋白偶联受体信号转导中的重要调节分子, 其自身功能受到多方面的调节. 对GRKs功能的调节分为三个方面: (1)亚细胞分布的调节; (2)激酶活性的调节; (3)表达水平的调节(包括mRNA水平的调节和蛋白水平的调节). GRK2和GRK3被GPCR活化后, 发生转移到达细胞膜. 一旦GPCR-G蛋白被激活, G $\beta\gamma$ 亚基与 α 亚基的分离促使 $\beta\gamma$ 亚基与GRK2、GRK3以及GRK2和GRK3与细胞膜的结合. GRK2上的G $\beta\gamma$ 结合区定位于血小板一白细胞C激酶底物(pleckstrin)同源框的 β 折叠III及其延伸端的 α 螺旋. 最近在GRK2的N端发现另一个GP7结合区可调控催化受体磷酸化过程, 并抑制由G $\beta\gamma$ 激活的信号转导过程^[14]. GRK2与活化的G α_q (即Gq的 α 亚基)具有高亲和力, 两者的结合能有效抑制完整细胞中由G α_q 介导的磷脂酶C活性. GRK2和GRK3的N端存在由120个氨基酸残基组成的G蛋白信号调控子(regulator of G protein signaling, RGS), 而其中的大部分保守氨基酸残基也被发现存在于GRK家族其他成员的RGS疏水核心区中. 有研究指出GRK2不仅调节G蛋白, 也受G蛋白的调节^[15].

2.3 Ca^{2+} 结合蛋白对GRKs的调控 Ca^{2+} 结合蛋白能对GRKs的所有亚型进行调控, 如介导视紫红质激酶的某种抑制过程. GRK1可与视觉恢复蛋白(recoverin)结合并受到抑制, 后者是23 kDa的质子受体特异性 Ca^{2+} 结合蛋白, 其对GRK的抑制作用能通过豆蔻酰化得到加强. 视觉恢复蛋白与GRK1 N端25个氨基酸区域内的单一位置结合, 通过对GRK1-视紫红质的空间构型产生位阻效应, 从而抑制其活性. 到目前为止人们仅发现钙调蛋白(CaM)对GRK家族均有比较明显的抑制作用, 对于GRK2、GRK3, Ca^{2+} /CaM除了能通过

■ 研究前沿

目前对于G蛋白偶联受体激酶(GRKs)的基础研究与临床疾病相结合成为了热点, 尤其是为疾病的发生作用机制以及疾病的表达调控起着重要的作用.

■创新盘点

本文不仅在G蛋白偶联受体激酶(GRKs)的基础研究做以介绍外,还针对G蛋白偶联受体激酶(GRKs)表达调控与疾病的关系做出新的介绍,为临床疾病的研究提供了新的思路。

直接结合G $\beta\gamma$ 而抑制其膜转位,还能间接抑制其蛋白表达。鉴于创伤后神经元细胞内大量Ca²⁺内流,相应引起CaM增多。有研究表明,创伤早期下丘脑室旁核GRK2、GRK3蛋白的表达减少与CaM增多相关。GRK2、GRK3、GRK4、GRK5和GRK6在体外能被CaM所调控。GRK具有两个CaM结合位点,其中定位于N端的位点相对保守,定位于C端的位点则随GRK的亚型不同而发生位置变换。GRK5 C端的CaM结合区与磷脂结合区发生重叠,从而解释了CaM对GRK5与脂质体结合及其对膜结合受体磷酸化的抑制^[16]。因为任意的CaM结合位点都足以抑制受体磷酸化,故只有同时对GRK5的N端和C端进行突变或缺失才能使其对CaM不敏感。CaM促使GRK5在其C端的一个或多个丝氨酸残基处发生自磷酸化,从而直接抑制后者上与视杆细胞外膜(rod outer segment membrane, ROS membrane)的结合以及视紫红质的磷酸化。即使将胞内升高的Ca²⁺浓度恢复正常水平,这种自磷酸化也足以延续CaM对GRK5的抑制作用^[17]。最近在微管蛋白和共核蛋白(syntaxin)家族等新发现的GRK非受体底物磷酸化过程中,确认CaM介导了更复杂的调控过程。肌动蛋白与GRK5的N端结合,并抑制GRK5对受体底物或非受体底物的磷酸化。但当CaM取代肌动蛋白与GRK5结合时,结果只有可溶性底物的磷酸化程度得到了增加^[18]。

2.4 PKC活化GRK 受体G蛋白效应体系可有多种跨膜传递,并且根据不同的效应体系产生不同的信号途径,如受体-G蛋白-AC-CAMP-PKA和受体-G蛋白-PLC-DG-PKC等途径。现发现不仅GKRS可使GPCR磷酸化脱敏,而且PKA、PKC也参与GPCR的快速脱敏。PKC活化GRK2的能力已在人单核细胞中得到证实。GRK2被PKC磷酸化后,对非受体底物的催化活性并无增强,但增加了膜结合视紫红质的活性^[19],说明PKC通过加强其向膜的转运而实现GRK2的活化。GRK5 C端的26个氨基酸区域内也存在两个PKC磷酸化位点。与GRK2相反,PKC介导的GRK5磷酸化显著减少了GRK5与ROS膜的结合及受体磷酸化,并极大降低了GRK5对非受体底物的磷酸化能力。同时PKC还可抑制GRK5活性^[20]。已经证明Ca²⁺/CaM、PKC对GRK2和GRK5存在作用,提示他们被Gi或Gq偶联受体激活时对GPCR具有协调调控作用^[10]。若在同一细胞中同时激活多种GPCR,则会产生Ca²⁺/CaM、PKC增强GRK2活性和受体底物脱敏性的净效应。相反地,

Ca²⁺/CaM、PKC对GRK5的抑制维持了后者介导的受体底物信号转导过程。在转基因小鼠的心脏中,GRK2和GRK5都可以调控 β 2ARs,并与GS、cAMP偶联^[21]。但被PLC、PKC偶联激活的心肌1A型血管收缩素II受体只受到GRK2的调控,而不受GRK5影响^[22]。在表达Gq偶联 α 1b肾上腺素受体的COS-7和HEK293细胞中,观察到类似的GRK5介导脱敏化的抵抗,提示GRK5与GRK2、GRK3不同,其并不引起激动剂依赖的磷酸化和脱敏化水平增加^[23]。

2.5 GRKs与PAF的关系 PAF是一种独特的炎症介质,具有广泛的生物学特性^[24]。可引起支气管收缩、增高气道反应性、促进黏膜腺体分泌,致微血管通透性增高。现确定PAF受体属于Gq/11和Gi/o的G蛋白偶联受体家族^[25],分布于许多细胞表面,PAF通过与PAF受体结合,引起肿瘤坏死因子(TNF)及白细胞介素如IL21、IL26、IL28的分泌和核因子- κ B(NF- κ B)的激活^[26],在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的发生过程中发挥重要作用。GRK2属丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶家族,可专一地磷酸化激活的G蛋白偶联受体,使受体与G蛋白脱偶联,“arrestins”蛋白随之结合到磷酸化的受体,阻止受体本身再次偶联G蛋白,从而有效地降低细胞膜上功能受体的水平,使受体介导的信号转导效应降低或消失。目前实验证实用PAF刺激培养的大鼠肺微血管内皮细胞(RPMVEC)可引起GRK2表达增高。结果提示:在PAF诱导PMVEC损伤过程中,GRK2表达的增加是一种代偿反应,GRK2可能介导PAF受体脱敏,减弱PAF对PMVEC的损伤,起一定保护作用。

(3)讨论

3.1 GRKs在临床疾病的研究意义 在大部分细胞中,GRK以管家基因蛋白形式呈低水平表达。但在肺细胞中,观察到GRK2表达与 β 2AR脱敏化之间存在明显联系,而促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin releasing factor, CRF)或urocortin也能通过GRK3的上调导致CRF受体脱敏化的增加。另外,吗啡或雌激素的处理也能引起GRK的上调或下调反应,表明GRK的表达是激动剂依赖的GPCR脱敏化过程中的限制因素^[27-28]。GRKs的生理学作用通过遗传学改良的动物表现,但也可以发展到影响人类的疾病,如先天性夜盲症、心力衰竭、高血压或是关节炎。此外,调节GRK的水平在阿片成瘾、癌症,精

神病, 囊性纤维病和心脏病都在进行讨论^[29]. 最近研究证明, 在高血压状态时GRK2的表达存在选择性调控. 对正常血压和临界高血压的个体进行比较, 发现GRK2蛋白在血淋巴细胞中的表达与血压正相关, 而与 β 2AR介导的腺苷酸环化酶活性负相关^[30]. GRK2活性与 β 肾上腺能受体密度结合起来可调节儿茶酚氨敏感cAMP的产生^[31]. 在血管平滑肌细胞中GRK2在转录水平受到调控, 而 β -肾上腺素受体的激活导致GRK2的降解^[32]. 研究表明, GRK2表达的增加损害了 β 肾上腺素介导的血管舒张, 从而引起高血压. 而GRK4T的单核苷多态性能增加GRK的活性, 引起人原发性高血压^[33]. 如在心肌层中对GRK进行有目的的过度表达或抑制, 发现GRK2对GPCR和心肌功能的调控具有关键作用. 强心剂引发的GRK2或GRK5过量表达严重损害了 β AR信号转导和 β 激动剂介导的收缩功能^[10]. 相对地, 如果过度表达抑制GRK2的小肽minigene (β ARKct)则出现相反效应^[34]. 另外, 对于 β ARKct过量表达且GRK2基因剔除的杂合体小鼠, 其杂交后代同时出现了GRK2活性的减弱和心肌收缩功能的加强, 提示心脏收缩功能对GRK2表达水平非常敏感. 有研究指出, 心脏GRKs表达水平可能是心力衰竭患者 β 肾上腺能受体失敏状态, 恢复正常功能GPCR在转调动物模型的心力衰竭的脱敏过程中起着非常重要的作用. 指示出靶向作用GRKs或arrestin对于GPCR失调的人类疾病开创了一个新的治疗策略^[35]. 通过GRKs介导的 β -arrestin信号转导引起的重构以及其他生化指标异常的预测指标^[36]. 在阿片激动剂的作用下, 阿片受体迅速发生GRKs催化的磷酸化, 磷酸化的阿片受体与 β -arrestin等细胞信号调控蛋白结合引起受体进一步与G蛋白解偶联并导致阿片受体发生内化, 从而抑制了阿片受体介导的信号转导, 造成阿片受体脱敏^[37]. 吗啡、海洛因等阿片类药物的作用主要通过调节阿片受体这类GPCR受体的信号传递而导致成瘾. GRK5是一种蛋白激酶, 最终行使功能需要其蛋白形式. 而体内稳态时某种蛋白的含量受多种因素调节, 其中包括转录水平的调节和翻译水平的调节以及翻译后的修饰和降解等过程. 由于GRK5在G蛋白偶联受体信号转导中的重要作用及其在脑内学习、记忆、情感等同药物成瘾相关脑区的广泛分布, 而精神活性药物在mRNA和蛋白水平对大脑皮层、海马和丘脑部位GRK5的调控, 将对脑内神经元的活动和受

体功能产生重要影响. 鉴于上述我们推测GRK5可能在精神活性物质的成瘾中发挥重要作用^[38]. 同时, 吗啡等阿片类镇痛药是目前临床上最常用、最有效的镇痛药. 因此, 研究这类受体的作用机制有特别重要的理论和现实意义. 有研究发现激活GPCR能显著增强 β -arrestin与肿瘤抑制因子p53的负调控蛋白Mdm2的相互作用, 降低Mdm2自身的泛素化以及Mdm2介导的p53降解及泛素化, 从而调节了p53介导的细胞凋亡作用, 提示该蛋白质可作为GPCR通路和p53信号通路间“对话”的中介分子. 同时, 揭示了只是 β -arrestin2而不是 β -arrestin1能使Mdm2从细胞核重新分布到细胞质中并调节其功能的分子机制^[39]. 最新报道发现GRK3在治疗精神疾病也起着重要的作用^[40].

3.2 GRKs与炎症反应 Lombardi *et al*^[41]揭示了GRKs在炎症反应中存在下调过程. 在关节炎患者的脾细胞和肠淋巴结细胞中, GRK2, GRK3, GRK6的表达水平及活性大幅降低, 而在胸腺细胞和非免疫器官如心脏或垂体中并没有发现这种效应. 现在认为是高压引起了这种免疫系统的组织特异性反应^[42], 并造成GPCR(如 β 2AR)反应能力的提高. 在G蛋白偶联受体激酶(GRKs)调节GPCR的脱敏调节研究中, 发现紫外辐射能够调控 β -arrestin分子磷酸化状态的改变并进一步对紫外辐射引起的NF- κ B激活进行调节, 而GPCR激活能促进这种抑制作用. 这一发现揭示了GPCR激活及 β -arrestin分子在皮肤炎症及癌变等发生、发展中的可能作用, 为紫外辐射导致的皮肤癌症的防范与治疗提供了可借鉴的机制^[43]. 而在 β 2肾上腺素受体信号通路中, β -arrestin2能与IkB蛋白结合而抑制IKK对IkB的磷酸化, 最终使得TNF信号作用下的NF- κ B不能被激活, 从而无法启动其下游基因表达. 也首次揭示了 β 2肾上腺素受体与NF- κ B信号通路“对话”的分子机制, 阐明了交感神经系统调控免疫系统的可能机制^[44]. 同时发现 β -arrestins能够结合引起NF- κ B激活的另一条重要信号通路-Toll-like/IL-1受体信号通路中重要的接头分子TRAF6, 并且抑制他的功能, 从而很有效地调控NF- κ B的激活, 抑制免疫反应. 这一发现揭示了机体调节免疫反应的新机制, 为治疗免疫疾病提供了新的作用靶点^[45].

总之, GRKs是介导GPCR内化最重要的一类调节蛋白, 虽然后来发现抑制蛋白也参与了GPCR内化, 但GRKs介导的GPCR磷酸化仍然是

■应用要点

GRKs是介导GPCR内化最重要的一类调节蛋白, 而GPCR是人体内具有复杂生理功能的受体, 并与许多疾病的发生密切相关, 本综述为治疗各种疾病的信号转导通路提供了新的靶点.

■名词解释

G蛋白偶联受体(G-protein linked receptor): 配体与受体结合后激活相邻的G-蛋白,被激活的G-蛋白又可激活或抑制一种产生特异第二信使的酶或离子通道,引起膜电位的变化。由于这种受体参与的信号转导作用要与GTP结合的调节蛋白相偶联,因此将他称为G蛋白偶联受体。这类受体的种类很多,并在结构上都很相似:都是一条多肽链,并且有7次 α 螺旋跨膜区。这种7次跨膜受体蛋白的超家族包括视紫红质(脊椎动物眼中的光激活受体蛋白)以及脊椎动物鼻中的嗅觉受体。G蛋白偶联受体是最大的—类细胞表面受体,他们介导许多细胞外信号的传导,包括激素、局部介质和神经递质等。

受体内化发生的基础。有关GRKs参与GPCR调节的分子机制尚未完全阐明。而GPCR是人体内具有复杂生理功能的受体,并与许多疾病的发生密切相关,因而这方面的研究仍然是一个热点,近年来这方面的研究多采用基因敲除、基因封闭、基因克隆和体外表达等新兴技术。随着生命科学的发展,特别是功能基因组学和蛋白组学的研究进展,有关GRKs的研究必将取得新的突破。

□

- Pitcher JA, Freedman NJ, Lefkowitz RJ. G protein-coupled receptor kinases. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 653-692
- Rapacciuolo A, Suvarna S, Barki-Harrington L, Luttrell LM, Cong M, Lefkowitz RJ, Rockman HA. Protein kinase A and G protein-coupled receptor kinase phosphorylation mediates beta-1 adrenergic receptor endocytosis through different pathways. *J Biol Chem* 2003; 278: 35403-35411
- Fredriksson R, Hoglund PJ, Gloriam DE, Lagerstrom MC, Schioth HB. Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives. *FEBS Lett* 2003; 554: 381-388
- Chen CK, Zhang K, Church-Kopish J, Huang W, Zhang H, Chen YJ, Frederick JM, Baehr W. Characterization of human GRK7 as a potential cone opsin kinase. *Mol Vis* 2001; 7: 305-313
- Benovic JL, Strasser RH, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptor kinase: identification of a novel protein kinase that phosphorylates the agonist-occupied form of the receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2797-2801
- Pitcher JA, Inglese J, Higgins JB, Arriza JL, Casey PJ, Kim C, Benovic JL, Kwatra MM, Caron MG, Lefkowitz RJ. Role of beta gamma subunits of G proteins in targeting the beta-adrenergic receptor kinase to membrane-bound receptors. *Science* 1992; 257: 1264-1267
- Pitcher JA, Touhara K, Payne ES, Lefkowitz RJ. Pleckstrin homology domain-mediated membrane association and activation of the beta-adrenergic receptor kinase requires coordinate interaction with G beta gamma subunits and lipid. *J Biol Chem* 1995; 270: 11707-11710
- Holmes KD, Babwah AV, Dale LB, Poulter MO, Ferguson SS. Differential regulation of corticotropin releasing factor 1alpha receptor endocytosis and trafficking by beta-arrestins and Rab GTPases. *J Neurochem* 2006; 96: 934-949
- Gainetdinov RR, Premont RT, Caron MG, Lefkowitz RJ. Reply: receptor specificity of G-protein-coupled receptor kinases. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 366-367
- Penn RB, Pronin AN, Benovic JL. Regulation of G protein-coupled receptor kinases. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10: 81-89
- Premont RT. Once and future signaling: G protein-coupled receptor kinase control of neuronal sensitivity. *Neuromolecular Med* 2005; 7: 129-147
- Ohguro H, Palczewski K, Ericsson LH, Walsh KA, Johnson RS. Sequential phosphorylation of

rhodopsin at multiple sites. *Biochemistry* 1993; 32: 5718-5724

- Gan X, Ma Z, Deng N, Wang J, Ding J, Li L. Involvement of the C-terminal proline-rich motif of G protein-coupled receptor kinases in recognition of activated rhodopsin. *J Biol Chem* 2004; 279: 49741-49746
- Eichmann T, Lorenz K, Hoffmann M, Brockmann J, Krasel C, Lohse MJ, Quitterer U. The amino-terminal domain of G-protein-coupled receptor kinase 2 is a regulatory Gbeta gamma binding site. *J Biol Chem* 2003; 278: 8052-8057
- Dhami GK, Dale LB, Anborgh PH, O'Connor-Halligan KE, Sterne-Marr R, Ferguson SS. G Protein-coupled receptor kinase 2 regulator of G protein signaling homology domain binds to both metabotropic glutamate receptor 1a and Galphaq to attenuate signaling. *J Biol Chem* 2004; 279: 16614-16620
- Iacovelli L, Sallese M, Mariggio S, de Blasi A. Regulation of G-protein-coupled receptor kinase subtypes by calcium sensor proteins. *FASEB J* 1999; 13: 1-8
- Sallese M, Iacovelli L, Cumashi A, Capobianco L, Cuomo L, De Blasi A. Regulation of G protein-coupled receptor kinase subtypes by calcium sensor proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1498: 112-121
- Senin II, Fischer T, Komolov KE, Zinchenko DV, Philippov PP, Koch KW. Ca²⁺-myristoyl switch in the neuronal calcium sensor recoverin requires different functions of Ca²⁺-binding sites. *J Biol Chem* 2002; 277: 50365-50372
- Winstel R, Freund S, Krasel C, Hoppe E, Lohse MJ. Protein kinase cross-talk: membrane targeting of the beta-adrenergic receptor kinase by protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2105-2109
- Krasel C, Dammeier S, Winstel R, Brockmann J, Mischak H, Lohse MJ. Phosphorylation of GRK2 by protein kinase C abolishes its inhibition by calmodulin. *J Biol Chem* 2001; 276: 1911-1915
- Lee JH, Jeong SM, Lee BH, Noh HS, Kim BK, Kim JI, Rhim H, Kim HC, Kim KM, Nah SY. Prevention of ginsenoside-induced desensitization of Ca²⁺-activated Cl⁻ current by microinjection of inositol hexakisphosphate in *Xenopus laevis* oocytes: involvement of GRK2 and beta-arrestin I. *J Biol Chem* 2004; 279: 9912-9921
- Rockman HA, Choi DJ, Rahman NU, Akhter SA, Lefkowitz RJ, Koch WJ. Receptor-specific in vivo desensitization by the G protein-coupled receptor kinase-5 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9954-9959
- Gray JA, Sheffler DJ, Bhatnagar A, Woods JA, Hufeisen SJ, Benovic JL, Roth BL. Cell-type specific effects of endocytosis inhibitors on 5-hydroxytryptamine(2A) receptor desensitization and resensitization reveal an arrestin-, GRK2-, and GRK5-independent mode of regulation in human embryonic kidney 293 cells. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 1020-1030
- , Y.Kurata S, Imanishi.Matsui, 2002; 11: 385-388
- , 1 : 2004: 391-392
- Kravchenko VV, Pan Z, Han J, Herbert JM, Ulevitch RJ, Ye RD. Platelet-activating factor induces NF-

- | | | | |
|----|--|----|--|
| | kappa B activation through a G protein-coupled pathway. <i>J Biol Chem</i> 1995; 270: 14928-14934 | | coupled receptor kinases (GRKs) and cardiovascular disease. <i>Cardiovasc Res</i> 2006; 69: 46-56 |
| 27 | Fan X, Zhang J, Zhang X, Yue W, Ma L. Acute and chronic morphine treatments and morphine withdrawal differentially regulate GRK2 and GRK5 gene expression in rat brain. <i>Neuropharmacology</i> 2002; 43: 809-816 | 37 | Zhang X, Wang F, Chen X, Li J, Xiang B, Zhang YQ, Li BM, Ma L. Beta-arrestin1 and beta-arrestin2 are differentially required for phosphorylation-dependent and -independent internalization of delta-opioid receptors. <i>J Neurochem</i> 2005; 95: 169-178 |
| 28 | Ansonoff MA, Etgen AM. Estrogen increases G protein coupled receptor kinase 2 in the cortex of female rats. <i>Brain Res</i> 2001; 898: 186-189 | 38 | G 5 mRNA
2004; 56: 559-565 |
| 29 | Metaye T, Gibelin H, Perdrisot R, Kraimps JL. Pathophysiological roles of G-protein-coupled receptor kinases. <i>Cell Signal</i> 2005; 17: 917-928 | 39 | Wang P, Gao H, Ni Y, Wang B, Wu Y, Ji L, Qin L, Ma L, Pei G. Beta-arrestin 2 functions as a G-protein-coupled receptor-activated regulator of oncoprotein Mdm2. <i>J Biol Chem</i> 2003; 278: 6363-6370 |
| 30 | Gros R, Tan CM, Chorazyczewski J, Kelvin DJ, Benovic JL, Feldman RD. G-protein-coupled receptor kinase expression in hypertension. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 1999; 65: 545-551 | 40 | Ertley RN, Bazinet RP, Lee HJ, Rapoport SI, Rao JS. Chronic Treatment with Mood Stabilizers Increases Membrane GRK3 in Rat Frontal Cortex. <i>Biol Psychiatry</i> 2006 |
| 31 | Iaccarino G, Barbato E, Cipolletta E, De Amicis V, Margulies KB, Leosco D, Trimarco B, Koch WJ. Elevated myocardial and lymphocyte GRK2 expression and activity in human heart failure. <i>Eur Heart J</i> 2005; 26: 1752-1758 | 41 | Lombardi MS, Kavelaars A, Cobelens PM, Schmidt RE, Schedlowski M, Heijnen CJ. Adjuvant arthritis induces down-regulation of G protein-coupled receptor kinases in the immune system. <i>J Immunol</i> 2001; 166: 1635-1640 |
| 32 | Penela P, Ribas C, Mayor F Jr. Mechanisms of regulation of the expression and function of G protein-coupled receptor kinases. <i>Cell Signal</i> 2003; 15: 973-981 | 42 | Lombardi MS, Kavelaars A, Penela P, Scholtens EJ, Roccio M, Schmidt RE, Schedlowski M, Mayor F Jr, Heijnen CJ. Oxidative stress decreases G protein-coupled receptor kinase 2 in lymphocytes via a calpain-dependent mechanism. <i>Mol Pharmacol</i> 2002; 62: 379-388 |
| 33 | Felder RA, Sanada H, Xu J, Yu PY, Wang Z, Watanabe H, Asico LD, Wang W, Zheng S, Yamaguchi I, Williams SM, Gainer J, Brown NJ, Hazen-Martin D, Wong LJ, Robillard JE, Carey RM, Eisner GM, Jose PA. G protein-coupled receptor kinase 4 gene variants in human essential hypertension. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2002; 99: 3872-3877 | 43 | Luan B, Zhang Z, Wu Y, Kang J, Pei G. Beta-arrestin2 functions as a phosphorylation-regulated suppressor of UV-induced NF-kappaB activation. <i>EMBO J</i> 2005; 24: 4237-4246 |
| 34 | Hata JA, Koch WJ. Phosphorylation of G protein-coupled receptors: GPCR kinases in heart disease. <i>Mol Interv</i> 2003; 3: 264-272 | 44 | Gao H, Sun Y, Wu Y, Luan B, Wang Y, Qu B, Pei G. Identification of beta-arrestin2 as a G protein-coupled receptor-stimulated regulator of NF-kappaB pathways. <i>Mol Cell</i> 2004; 14: 303-317 |
| 35 | Metaye T, Perdrisot R, Kraimps JL. GRKs and arrestins: the therapeutic pathway? <i>Med Sci (Paris)</i> 2006; 22: 537-543 | 45 | Wang Y, Tang Y, Teng L, Wu Y, Zhao X, Pei G. Association of beta-arrestin and TRAF6 negatively regulates Toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling. <i>Nat Immunol</i> 2006; 7: 139-147 |
| 36 | Penela P, Murga C, Ribas C, Tutor AS, Peregrin S, Mayor F Jr. Mechanisms of regulation of G protein- | | |

本文总结了G蛋白偶联受体激酶的相关研究进展,对于开展信号转导相关研究具有参考意义。

www.wjgnet.com