

β -arrestin信号转导通路在炎症性肠病发生过程中的作用机制

范恒, 廖奕, 唐庆, 梁丽, 陈小艳

■背景资料

目前认为异常的免疫反应可能是炎症性肠病(IBD)核心发病因素,但其确切的发病机制尚不明确,研究发现 β -arrestins可能与免疫反应有关,但目前 β -arrestins在IBD的确切机制不甚清楚,需进一步讨论。

范恒, 廖奕, 唐庆, 梁丽, 陈小艳, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

国家自然科学基金面上资助项目, No. 30772878

通讯作者: 范恒, 教授, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@yahoo.com.cn
电话: 027-85726395

收稿日期: 2010-03-11 修回日期: 2010-07-30

接受日期: 2010-10-17 在线出版日期: 2010-10-18

Role of β -arrestins in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Heng Fan, Yi Liao, Qing Tang, Li Liang, Xiao-Yan Chen

Heng Fan, Yi Liao, Qing Tang, Li Liang, Xiao-Yan Chen, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30772878

Correspondence to: Professor Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@yahoo.com.cn

Received: 2010-03-11 Revised: 2010-07-30

Accepted: 2010-10-17 Published online: 2010-10-18

Abstract

β -arrestins, as adaptor proteins involved in G protein-coupled receptor (GPCR)-related signaling, have diverse biological functions and can regulate cell proliferation, survival, apoptosis, motility and gene transcription. β -arrestins regulate several aspects of inflammatory and immune reactions. First, they limit the basal activity of pro-inflammatory transcription factor NF- κ B and regulate activation of NF- κ B via the Toll-like receptors (TLR)/NF- κ B signal pathway. Second, they facilitate T cell activation, suppress the apoptosis of CD4⁺ T cells, inhibit NK cell-mediated cytotoxicity, and constrain factor-independent survival of macrophages. Finally, β -arrestins influence chemotaxis of immune cells and neutrophil degranulation by regulating desensitization, internalization and signal transduction of various chemokine receptors.

The pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) may be attributed to various genetic abnormalities that result in excessive immune response against the normal intestinal microbe flora. Abnormal immune response is considered to play a pivotal role in the development of IBD. The role of β -arrestins in regulating immune response involved in intestinal mucosal inflammation in IBD implies that they may participate in the pathogenesis of IBD.

Key Words: β -arrestin; G protein-coupled receptor; Signal transduction; Nuclear factor- κ B; Chemokine receptor; Immunocyte; Inflammatory bowel disease

Fan H, Liao Y, Tang Q, Liang L, Chen XY. Role of β -arrestins in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(29): 3114-3120

摘要

β -arrestin作为衔接蛋白参与G蛋白偶联受体(GPCR)相关信号通路, β -arrestin生物功能多样,能调节细胞的增殖、生存、凋亡及运动功能和基因转录过程。 β -arrestin参与调节机体的炎症和免疫反应过程,抑制促炎转录因子NF- κ B的基础活性,调节TLR/NF- κ B信号转导通路对NF- κ B的活化;参与T淋巴细胞活化,抑制CD4⁺T淋巴细胞凋亡,抑制NK细胞的细胞毒性作用,调节巨噬细胞的生存和功能; β -arrestin还通过调节多种趋化因子受体的脱敏、内化和信号转导过程,影响免疫细胞的趋化运动和促进中性粒细胞脱颗粒。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病因可能是多种遗传基因异常导致的机体对肠道正常菌群的过度免疫反应而形成,这种异常免疫反应被认为是IBD发生的核心因素,而 β -arrestin可能通过多种途径调节其免疫反应,参与IBD肠道黏膜的炎症反应过程。因此对 β -arrestin的研究必将进一步揭示IBD的发病机制,也为IBD的治疗提供了新的思路。

关键词: β -arrestin; G蛋白偶联受体; 信号转导; 核

■同行评议者

程爱国, 教授, 华北煤炭医学院临床医学系

因子 κ B; 趋化因子受体; 免疫细胞; 炎症性肠病

范恒, 廖奕, 唐庆, 梁丽, 陈小艳. β -arrestin信号转导通路在炎症性肠病发生过程中的作用机制. 世界华人消化杂志 2010; 18(29): 3114-3120

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3114.asp>

0 引言

β -arrestin广泛存在于几乎所有的组织细胞中, 具有多样的生物学功能. β -arrestin调节G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)信号, 使GPCR与下游的G蛋白解偶联, 并结合网格蛋白参与GPCR的内化、脱敏、复敏和降解过程. 在受体内吞过程中, β -arrestin作为支架蛋白与GPCR和非受体酪氨酸激酶c-Src共同激活MAPK信号转导通路^[1]. β -arrestin能通过多种机制参与机体炎症和免疫反应过程: β -arrestin调节促炎转录因子NF- κ B的活化, 既可以通过与I κ B α 和I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)的直接相互作用抑制NF- κ B的基础活性, 也可以通过调节NF- κ B活化调节Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)/NF- κ B信号转导通路中的上游信号事件影响NF- κ B的活化. β -arrestin参与调节T淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、巨噬细胞和粒细胞等多种免疫细胞的生存、凋亡、活化、趋化、细胞毒性作用和粒细胞的脱颗粒功能, 并通过调节多种趋化因子受体的脱敏、内化过程和趋化因子受体的信号转导而影响免疫细胞的趋化功能和免疫细胞介导的免疫反应. 通过上述机制 β -arrestin可能参与调节炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的肠道黏膜免疫反应失调和炎症反应的病理过程.

1 β -arrestin的结构

β -arrestin属于arrestin家族, 包括 β -arrestin1(arrestin2)和 β -arrestin2(arrestin3)两个成员. β -arrestin为非视觉arrestin, 在几乎所有组织中都有表达并具有多样的生物学功能. β -arrestin是20世纪80年代末在提纯牛脑组织G蛋白偶联受体激酶2(GPCR kinase 2, GRK2)的过程中发现的, 随着GRK2的纯化, GRK2使 β 2AR脱敏的能力也减弱, 提示在提纯过程中一种与视觉arrestin结构功能类似的蛋白质丢失, 这种能增强GRK2失活 β 2AR信号的蛋白质就是 β -arrestin^[2]. β -arrestin的编码基因可能来源于早期脊椎动物原型arrestin基因(如Ci-arr)的两次重叠突变^[3], 与视觉arrestin(V-arrestin)结构相似. β -arrestin的晶

体结构中包含通过铰链区连接的两个凹面分叶状的结构域, 分别称为C端结构域和N端结构域, 二者都由折叠成两层的反向平行 β 片层结构构成, 在N端结构域的凸面还包含一段短 α 螺旋结构. C端结构域和N端结构域通过一个由带电荷残基所形成的盐桥网络构成的极化核心联系起来, 并通过他保持正确的相对空间位置^[4,5]. 非活化 β -arrestin的极化核心位于N端结构域和C端结构域结合处, β -arrestin的羧基末段C尾结构接近两个结构域的结合区, β -arrestin活化后极化核心被破坏释放出C尾结构, 暴露与网格蛋白和衔接蛋白AP2结合的区域^[6,7]. β -arrestin的受体结合区位于分子一侧, 可通过其分子中的“鞍”区结构与磷酸化的GPCR结合, 而且 β -arrestin与其他细胞内信号分子结合的支架区不与其受体结合区重叠, β -arrestin富含脯氨酸的N端结构域中的PXXP基序能与酪氨酸激酶Src的SH3同源结构域结合^[7].

2 β -arrestin的生物功能

2.1 β -arrestin调节细胞的信号转导 β -arrestin作为衔接蛋白调节GPCR的信号转导过程, 是GPCR信号转导通路的负调节者, 在GPCR信号转导过程中, 激动剂与GPCR结合, 使GRK磷酸化成为GPCR, 通过使GPCR胞内第3段袢环结构和羧基末端内氨基酸残基磷酸化形成与 β -arrestin具有高的亲和力的结合位点. β -arrestin向细胞膜转移与磷酸化的GPCR结合, 在空间结构上阻止GPCR与G蛋白结合并募集磷酸二酯酶4D(phosphodiesterase 4D, PDE4D)和二乙酰激酶(diacylglycerol kinase, DGK)降解G蛋白信号转导第二信使cAMP和DAG, 终止GPCR信号下游G蛋白信号的传导^[8]. 与GPCR结合的 β -arrestin可以作为衔接蛋白结合网格蛋白和 β 2衔接蛋白(AP2)形成网格蛋白包被的内吞小窝, 动力蛋白Dynamin使内吞小窝从细胞膜上解离下来形成胞吞囊泡, 促进GPCR的内化和脱敏, 内化的GPCR可以降解或再循环到细胞膜(复敏). 非受体酪氨酸Src磷酸化网格蛋白和Dynamin参与 β -arrestin介导的GPCR内化过程^[9].

β -arrestin作为支架蛋白联系GPCR与激酶介导的信号转导通路, 参与GPCR激活的ERK、JNK3和p38信号转导通路^[2,10,11,12]. β -arrestin还可以与转录因子的调节因子结合间接影响细胞基因的转录过程. 活化的 κ 和 δ 阿片受体使 β -arrestin1向细胞核内转移, 胞核内 β -arrestin在p27kip1和c-fos基因的启动子序列区域募集转录

■ 研发前沿

β -arrestins参与G蛋白偶联受体(GPCR)信号通路, 改变其下游多种信号通路、免疫细胞及细胞因子生物学功能, 从而调节机体免疫反应. β -arrestins通过以上途径参与IBD发病机制. β -arrestins与GPCR相互作用后调节其下游TLR/NF- κ B信号通路、趋化因子及免疫细胞, 成为目前的研究热点, 值得进一步探讨.

■相关报道

诸多学者对β-arrestins做了相关研究:β-arrestins是GPCR负调节者;参与调节T淋巴细胞的活化和凋亡过程;通过多种机制抑制NF-κB的活化,可以介导多种趋化因子受体的脱敏和内化;调节趋化因子受体的信号转导和免疫细胞的趋化功能;并能够调节细胞因子的表达。

辅助因子p300或cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB),增加组蛋白H4的乙酰化使染色体重组,促进*p27kip1*和*c-fos*基因的转录^[13]。细胞核内的β-arrestin1与STAT1和酪氨酸激酶TC45结合,使IFN-γ活化的STAT1去磷酸化而失活^[14,15]。

2.2 β-arrestin对免疫细胞功能的调节 免疫细胞包括参加固有免疫的单核/巨噬细胞、粒细胞、NK细胞、固有免疫样淋巴细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC),以及参与适应性免疫的T、B淋巴细胞。β-arrestin能通过多种机制调节多种免疫细胞的功能,包括免疫细胞的生存、凋亡、活化、趋化和脱颗粒等,调节固有和适应性免疫反应。

β-arrestin参与调节T淋巴细胞的活化和凋亡过程。T淋巴细胞受体(T cell receptor, TCR)信号提高了的T淋巴细胞免疫突触结构中的cAMP的水平,通过cAMP-PKA-Csk抑制性信号通路抑制T淋巴细胞的活化过程,使T淋巴细胞不能完全活化,而TCR/CD28受体复合物共刺激信号能募集PDE4/β-arrestin复合物到T淋巴细胞免疫突触结构中导致cAMP的降解,下调抑制T淋巴细胞活化的抑制性信号使T淋巴细胞能完全活化^[16,17]。β-arrestin1参与调节CD4⁺ T淋巴细胞的生存和凋亡。T淋巴细胞生存和凋亡的严格调控是维持免疫稳态的重要前提,CD4⁺ T淋巴细胞凋亡缺陷打破了T淋巴细胞生存和凋亡稳态平衡,导致自身免疫疾病的发生。活化的δ阿片受体信号能诱导细胞质内的β-arrestin1向细胞核内转移,进入细胞核内的β-arrestin1募集组蛋白乙酰化酶p300到*p27*, *c-fos*和*bcl-2*编码基因的启动子序列,导致启动子序列区域组蛋白H4乙酰化和*bcl-2*基因转录,促进抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,Arrb1^{-/-} CD4⁺ T淋巴细胞与野生型CD4⁺ T淋巴细胞相比*bcl-2* mRNA水平明显降低,Bcl-2通过阻断细胞的线粒体凋亡途径中细胞色素C的释放和半胱天冬酶的活化过程抑制CD4⁺ T淋巴细胞凋亡,β-arrestin1是CD4⁺ T淋巴细胞生存和凋亡的关键调节者^[18,19,20]。

β-arrestin2可以抑制NK细胞的细胞毒性作用。缺乏β-arrestin2表达的NK细胞的细胞毒性比普通小鼠强,而不易感染小鼠巨细胞病毒(murine cytomegalovirus, MCMV)^[21,22]。β-arrestin2调节巨噬细胞的生存和功能。与其他组织细胞相比,在巨噬细胞中β-arrestin2表达水平较高。β-arrestin2能通过限制JNK/ERK活化促进TLR诱导的巨噬细胞表达补体C1q和减弱TLR激动剂对巨噬细

胞的促生存效应。β-arrestin2既能增强巨噬细胞C1q的表达,也是巨噬细胞生存的负性调节者^[23]。此外,TLR2和TLR4能下调巨噬细胞β-arrestin1的表达,TLR可能通过β-arrestin1调节GPCR的脱敏和GPCR信号转导通路,TLR与GPCR信号转导通路通过β-arrestin1存在交叉对话^[24]。巨噬细胞β-arrestin表达水平的变化能调节固有免疫反应中TLR和GPCR介导的信号转导通路。

2.3 β-arrestin对NF-κB转录活性和TLR/NF-κB信号通路的调节 NF-κB是NF-κB/Rel家族成员,通常以二聚化形式存在,通过其氨基端约300个氨基酸残基构成的Rel同源结构域内的DNA结合位点和抑制蛋白IκB结合位点与DNA和IκB结合。NF-κB是细胞内重要的转录因子,抑制蛋白IκB与NF-κB形成复合物并掩盖NF-κB结构中的核定位信号序列,使其保留在细胞质中。在上游刺激信号的作用下IKK使IκB降解,暴露NF-κB的核定位信号序列并活化NF-κB。活化的NF-κB进入细胞核内,通过与细胞核内多种基因的增强子和启动子序列结合促进特定基因的转录和表达,广泛参与细胞增殖和应激反应的调节。NF-κB被认为是炎症反应中的关键调节因子^[25]。β-arrestin通过多种机制抑制NF-κB的活化^[26],β-arrestin通过与IκBα和IKK(IκBα激酶复合物)的相互作用稳定IκBα,而减弱NF-κB的活化。IκBα羧基端的PEST结构域是酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)和IKK磷酸化IκBα的部位,也是IκBα结合β-arrestin2氨基端1-60氨基酸残基构成的IκBα结合区的关键结构。β-arrestin2与IκBα的结合使CK2和IKK不能与IκBα的PEST结构域结合,抑制CK2和IKK对IκBα的磷酸化,稳定了抑制蛋白IκBα,继而减弱NF-κB p65的活化和核转位^[27,28]。β-arrestin2与IκBα的结合同时受到CK2磷酸化β-arrestin2的调节,β-arrestin2的磷酸化阻止了β-arrestin2与IκBα的相互作用,β-arrestin2的磷酸化减弱了β-arrestin2对NF-κB活化的抑制作用^[29,30]。β-arrestin1和β-arrestin2还可以通过肿瘤坏死因子相关蛋白6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)调节NF-κB的活化。β-arrestin与TRAF6的相互作用依赖TLR/IL-1R活化信号的调节,而β-arrestin则是固有免疫反应中TLR/IL-1R信号通路的负调节者^[30]。

β-arrestin可以抑制多种信号通路诱导的NF-κB活化过程:β-arrestin1和β-arrestin2能有效的抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的NF-κB的活化^[31]。LPS激活的TLR4信号通路下调RAW264细胞中β2AR和β-arrestin2的表达,表

明TLR4信号通路可抑制 β 2AR和 β -arrestin2的表达, 增强NF- κ B的活化, 而转染 β 2AR表达载体的RAW264.7细胞稳定的表达 β 2AR, 通过 β -arrestin2减弱TLR4诱导的I κ B α 降解和NF- κ B活化, 显著降低LPS激活的TLR4信号通路诱导的一氧化氮合成酶的表达^[32]. LPS激活TLR4信号通路以依赖TRIF的方式下调 β 2AR和 β -arrestin2的表达. 在LPS激活的TLR4信号晚期时相通过TRIF下调 β 2AR和 β -arrestin2的表达诱导晚期NF- κ B的持续活化, 而在TLR4信号通路的早期时相 β 2AR/ β -arrestin2信号通路减弱TLR4信号通路对NF- κ B的活化, β 2AR和 β -arrestin2参与调节TLR4活化的NF- κ B信号通路, 是TLR信号通路介导的固有免疫反应过程的负调节者, 神经系统可以通过 β 2AR/ β -arrestin2信号通路调节免疫系统功能^[33]. 此外, 研究表明 β -arrestin1还通过G蛋白相关信号通路活化NF- κ B. PI3K-Akt通路是G β γ 下游的重要信号通路, Akt通过活化NF- κ B抑制细胞凋亡^[34]. β -arrestin对NF- κ B活化的双向调节说明, 在不同的信号系统中 β -arrestin通过不同的机制参与调节NF- κ B的活化.

2.4 β -arrestin对趋化因子受体信号转导通路和细胞趋化功能的调节 趋化因子属于细胞因子家族, 是具有趋化作用的细胞因子, 调节吞噬细胞和淋巴细胞的游走和活化. 趋化因子受体属于GPCR家族, 包括CXCR、CCR、C和CX3CR 4个亚族, 趋化因子通过相应的趋化因子受体参与炎症反应并在其中起核心作用. β -arrestin可以介导多种趋化因子受体的脱敏和内化, 调节趋化因子受体的信号转导和免疫细胞的趋化功能. β -arrestin还参与调节细胞因子的表达.

CXCR1和CXCR2是IL-8的受体, β -arrestin参与IL-8诱导的CXCR1和CXCR2内化过程^[35], β -arrestin与CXCR1和CXCR2的结合依赖CXCR1和CXCR2的胞内羧基末端C尾结构的磷酸化^[35]. β -arrestin2通过调节CXCR2介导的细胞信号转导过程, 下调CXCR2介导的中性粒细胞活化, 使中性粒细胞活性下降, 降低CXCR2介导的粒细胞趋化作用^[36], β -arrestin是趋化因子诱导的粒细胞脱颗粒过程关键调节因子, IL-8激活其受体CXCR1后, β -arrestin和Hck可快速形成 β -arrestin/Hck复合物并使Hck活化, β -arrestin/Hck复合物迁移到细胞内的颗粒聚集区, 继而促进细胞内颗粒的融合与释放^[37], 发挥粒细胞的细胞毒效应.

β -arrestin可以与CXCR4胞内第3段袢环结

构和羧基末端的结合, 调节CXCR4的内化和信号转导^[38]. β -arrestin2能减弱CXCR4介导的G蛋白活化和促进CXCR4的内化, β -arrestin2还增强CXCL12活化的CXCR4介导的ERK和p38MAPK活化, 并通过ASK1/p38MAPK信号通路增强细胞因子CXCL12(SDF-1 α , 基质细胞衍生因子)活化CXCR4诱导的细胞趋化效应^[39]. 已证明 β -arrestin2缺乏的小鼠, T、B淋巴细胞趋化功能有缺陷, 低表达 β -arrestin2的淋巴细胞与高表达 β -arrestin2的淋巴细胞相比, CXCL12活化的CXCR4受体信号对G蛋白的活化增强, 而其诱导的趋化作用则减弱^[40]. β -arrestin1还参与依赖E3泛素连接酶AIP4(atrophin-interacting protein 4)的CXCR4降解过程^[41].

CCR5是调节白细胞趋化功能的重要趋化因子受体, β -arrestin作为衔接蛋白调节GRK磷酸化的CCR5的内化, 脱敏和CCR5受体再循环^[42,43]. MIP-1 β 或RANTES与巨噬细胞CCR5结合后通过G α 或不通过G α 诱导 β -arrestin、PI3K和Pyk2向细胞膜转位并联合Lyn与ERK形成多激酶信号复合物, 促进巨噬细胞的趋化^[44]. β -arrestin可以调节细胞因子信号通路和细胞因子的表达. β -arrestin1/2能通过促进LPS诱导的ERK1/2活化增强IL-8的表达, β -arrestin2通过促进LPS诱导的ERK1/2活化增强IL-6的表达^[31].

3 β -arrestin信号转导通路在IBD发生过程中的作用机制

3.1 IBD的病因 IBD包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 属于特发性肠道炎症, 其共同的临床表现为反复发作的特发性慢性肠道炎症, IBD的确切病因尚未明了, 但其发病可能与环境因素、免疫因素和遗传因素有关. 目前认为IBD的基础病因可能是多种遗传学异常导致的机体对肠道正常菌群的过度免疫反应, 多种基因改变导致肠道黏膜屏障和机体免疫调节功能缺陷, 在此基础上某些环境因素可致肠道菌群失调和破坏肠道黏膜屏障, 由此触发了由T淋巴细胞介导的机体对肠道正常菌群和自身组织抗原的过度免疫反应, 为免疫异常性疾病^[45-47].

3.2 β -arrestin可能通过调节免疫细胞功能参与肠道黏膜炎症的病理过程 T淋巴细胞介导的异常免疫反应被认为是IBD发生的核心因素, T淋巴细胞在黏膜免疫反应中发挥着重要的作用. 肠道持续暴露在大量微生物抗原中, 肠黏膜M细胞

■创新盘点

本文对 β -arrestins调节TLR/NF- κ B信号通路、免疫细胞及趋化因子的调节途径作了精确全面的叙述, 深入探讨 β -arrestins可能通过以上途径参与IBD发病过程, 并且可能成为IBD过程中诸多异常免疫反应的上游信号分子.

■应用要点

本文对 β -arrestins生物学功能作了全面的综述, 便于读者了解 β -arrestins的研究进展及其在IBD发病过程中的作用, 为IBD的临床治疗奠定了新的分子理论基础。 β -arrestins将成为治疗炎症性肠病的新型有效靶分子。

和DC摄取肠腔内的外来抗原后呈递给肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)中的初始T淋巴细胞。在抗原刺激下未分化的初始T淋巴细胞分化为效应性T淋巴细胞(Th1, Th2和Th17)和调节性T淋巴细胞(Th3和Tr1), 效应性T淋巴细胞和调节性T淋巴细胞之间的功能失衡导致肠道炎症的发生^[48]。

黏膜T淋巴细胞的功能和凋亡缺陷被认为在IBD免疫缺陷的发生过程中起着中枢性的作用。CD4⁺ T淋巴细胞凋亡缺陷是IBD发生的重要原因, 促炎细胞因子TNF- α 、IL-6和IL-12可以抑制慢性肠道炎症黏膜T淋巴细胞的凋亡, 使用抗IL-6和IL-12的抗体诱导T淋巴细胞的凋亡而抑制慢性肠道炎症。IL-12主要通过抑制依赖死亡受体Fas的T淋巴细胞凋亡, IL-6则可诱导IBD患者结肠黏膜T淋巴细胞内转录因子STAT3的活化, 通过STAT3诱导抗凋亡基因Bcl-2和Bcl-xL的表达, 抑制T淋巴细胞凋亡^[49,50]。CD患者肠黏膜组织抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bax的比率Bcl-2/Bax升高, 肠道黏膜T淋巴细胞对凋亡信号的抵抗增强^[51]。 β -arrestin可以诱导抗凋亡蛋白Bcl-2表达而抑制CD4⁺ T淋巴细胞的凋亡, 促进刺激性TCR信号对T淋巴细胞功能的完全活化, 提示 β -arrestin可能通过抑制效应性T淋巴细胞的凋亡导致其在病变肠道局部的聚集和促进效应性T淋巴细胞的过度活化参与肠道慢性炎症的发生。

NK细胞和巨噬细胞等固有免疫细胞也参与IBD的病理过程。NK细胞分泌促炎细胞因子IL-13, 并通过细胞毒性作用导致直接的肠道组织损伤。效应性T淋巴细胞分泌的促炎细胞因子刺激巨噬细胞分泌TNF- α 、IL-1和IL-6等促炎细胞因子, 病变部位的白细胞也通过分泌趋化因子募集更多的炎症细胞到病变部位, 募集的炎症细胞通过释放更多的炎症介质进一步增强炎症反应和组织损害^[46]。 β -arrestin2抑制NK细胞的细胞毒性作用, 促进巨噬细胞表达补体C1q和降低巨噬细胞的生存能力, 说明 β -arrestin2可以通过调节固有免疫细胞的功能影响上述过程而参与IBD的病理过程。

此外, 发生IBD时肠道黏膜肥大细胞脱颗粒释放胰蛋白酶裂解结肠细胞膜基侧部PAR2受体, 结肠细胞 β -arrestin募集ERK1/2到包含PAR2的内体并保留在细胞质中使PAR2活化ERK1/2, 活化的ERK1/2进而影响结肠细胞紧密连接蛋白和F肌动蛋白的分布, 削弱了结肠细胞间的连接,

增加了细胞间的通透性, 提高了肠黏膜的通透性^[52]。

3.3 β -arrestin可能通过调节NF- κ B的活化参与IBD的发病过程 NF- κ B在IBD的病理机制中扮演着重要的角色, IBD患者病变的结肠组织中NF- κ B表达增高, NF- κ B促进多种促炎细胞因子的表达, 参与IBD的病理过程, 阻断NF- κ B的活性是治疗IBD的重要途径之一^[53]。TLR信号是固有免疫中NF- κ B活化的重要途径, 在正常机体中TLR/NF- κ B信号通路处于适当的调节之下, 调节机制的破坏可以导致肠道炎症的发生, TLR/NF- κ B信号通路参与IBD的发病机制^[54,55]。 β -arrestin通过与I κ B α 和TRAF6相互作用限制NF- κ B的活化, 并通过 β 2AR/ β -arrestin2信号通路与TLR/NF- κ B信号通路的交叉对话等机制调节TLR活化的NF- κ B活性^[56]。 β -arrestin可以通过调节NF- κ B的活化而影响多种炎症相关基因的表达, 参与IBD的炎症反应和免疫调节过程。

3.4 β -arrestin调节趋化因子受体的功能参与IBD的病理过程 趋化因子及趋化因子受体在黏膜免疫反应中具有重要作用, 是维持黏膜免疫稳态的关键调节者之一, 参与IBD的肠道黏膜炎症反应过程^[57]。阻断趋化因子受体信号可以缓解实验性IBD模型的组织病变和临床症状, IL-8(CXCL8)是重要促炎细胞因子, 也是与IBD密切相关的趋化因子, IL-8的受体CXCR2与IBD的发生密切相关, 在DSS诱导的UC模型中, CXCR2^{-/-}小鼠的症状和组织病变均比野生型小鼠轻^[58], 选择性的CXCR2拮抗剂SB225002可以明显缓解三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎^[59]。在DSS诱导的小鼠结肠炎模型中趋化因子CXCL12在小鼠结肠组织中的表达升高, 其受体CXCR4在小鼠外周血T淋巴细胞的表达增加, 用CXCR4拮抗剂TF14016阻断CXCL12/CXCR4信号轴可以抑制白细胞迁移和趋化, 降低促炎细胞因子的表达, 缓解DSS诱导的小鼠结肠炎病变^[60]。而细胞因子受体非肽类拮抗剂TAK-779同时阻断CCR2、CCR5和CXCR3, 可以缓解DSS诱导的小鼠结肠炎^[61]。 β -arrestin参与CXCR2、CXCR4和CCR5等多种趋化因子受体的脱敏、内化和信号传导过程。 β -arrestin通过调节趋化因子受体的功能参与IBD的免疫细胞的趋化功能和粒细胞的脱颗粒过程, 可以影响IBD中的肠道黏膜炎症反应过程, 参与IBD的发病。

4 结论

β -arrestin调节GPCR相关信号转导通路, 终止G

蛋白信号, 与Src一起激活MAPK信号转导通路, 具有广泛的生物学功能, 参与免疫炎症反应过程. β -arrestin与IKK、 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 和TRAF6直接作用抑制NF- κB 的基础活性; 通过 $\beta 2\text{AR}/\beta$ -arrestin2信号通路与TLR/NF- κB 信号通路交叉对话, 参与神经免疫调节, 抑制固有免疫炎症反应. β -arrestin抑制T淋巴细胞凋亡和促进T淋巴细胞活化, 抑制NK细胞的细胞毒性作用, 增强巨噬细胞C1q的表达, 限制巨噬细胞的“因子非依赖性生存”, 参与肠道炎症过程中肥大细胞对肠黏膜通透性的调节, 并通过调节趋化因子受体CXCR2、CXCR4、CCR5的内化、脱敏和信号转导功能, 调节免疫细胞的趋化和中性粒细胞的脱颗粒过程. β -arrestin通过这些机制调节免疫炎症反应, 而在IBD的病理过程中也涉及同样的免疫调节的紊乱, 说明 β -arrestin可能参与IBD肠道黏膜的炎症反应过程. β -arrestin广泛参与黏膜炎症反应和多样的生物功能使其成为研究IBD病理机制的可能目标, 所以对 β -arrestin的深入研究必将进一步揭示IBD的发病机制, 也为IBD的治疗提供了新的思路.

5 参考文献

- Pierce KL, Lefkowitz RJ. Classical and new roles of beta-arrestins in the regulation of G-protein-coupled receptors. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 727-733
- DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RJ, Shenoy SK. Beta-arrestins and cell signaling. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 483-510
- Nakagawa M, Orii H, Yoshida N, Jojima E, Horie T, Yoshida R, Haga T, Tsuda M. Ascidian arrestin (Ci-arr), the origin of the visual and nonvisual arrestins of vertebrate. *Eur J Biochem* 2002; 269: 5112-5118
- Modzelewska A, Filipek S, Palczewski K, Park PS. Arrestin interaction with rhodopsin: conceptual models. *Cell Biochem Biophys* 2006; 46: 1-15
- Han M, Gurevich VV, Vishnivetskiy SA, Sigler PB, Schubert C. Crystal structure of beta-arrestin at 1.9 Å: possible mechanism of receptor binding and membrane translocation. *Structure* 2001; 9: 869-880
- Xiao K, Shenoy SK, Nobles K, Lefkowitz RJ. Activation-dependent conformational changes in {beta}-arrestin 2. *J Biol Chem* 2004; 279: 55744-55753
- Milano SK, Pace HC, Kim YM, Brenner C, Benovic JL. Scaffolding functions of arrestin-2 revealed by crystal structure and mutagenesis. *Biochemistry* 2002; 41: 3321-3328
- Barki-Harrington L, Rockman HA. Beta-arrestins: multifunctional cellular mediators. *Physiology* (Bethesda) 2008; 23: 17-22
- Luttrell LM, Lefkowitz RJ. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Sci* 2002; 115: 455-465
- Brown MD, Sacks DB. Protein scaffolds in MAP kinase signalling. *Cell Signal* 2009; 21: 462-469
- Kendall RT, Luttrell LM. Diversity in arrestin function. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 2953-2973
- Miller WE, Lefkowitz RJ. Expanding roles for beta-arrestins as scaffolds and adapters in GPCR signaling and trafficking. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 139-145
- Beaulieu JM, Caron MG. Beta-arrestin goes nuclear. *Cell* 2005; 123: 755-757
- Mo W, Zhang L, Yang G, Zhai J, Hu Z, Chen Y, Chen X, Hui L, Huang R, Hu G. Nuclear beta-arrestin1 functions as a scaffold for the dephosphorylation of STAT1 and moderates the antiviral activity of IFN-gamma. *Mol Cell* 2008; 31: 695-707
- Lohse MJ, Klenk C. Blocking them all: beta-arrestins inhibit cellular signaling. *Mol Cell* 2008; 31: 619-621
- Taskén K, Stokka AJ. The molecular machinery for cAMP-dependent immunomodulation in T-cells. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 476-479
- Abrahamsen H, Baillie G, Ngai J, Vang T, Nika K, Ruppelt A, Mustelin T, Zaccolo M, Houslay M, Taskén K. TCR- and CD28-mediated recruitment of phosphodiesterase 4 to lipid rafts potentiates TCR signaling. *J Immunol* 2004; 173: 4847-4858
- Shi Y, Feng Y, Kang J, Liu C, Li Z, Li D, Cao W, Qiu J, Guo Z, Bi E, Zang L, Lu C, Zhang JZ, Pei G. Critical regulation of CD4+ T cell survival and autoimmunity by beta-arrestin 1. *Nat Immunol* 2007; 8: 817-824
- Kang J, Shi Y, Xiang B, Qu B, Su W, Zhu M, Zhang M, Bao G, Wang F, Zhang X, Yang R, Fan F, Chen X, Pei G, Ma L. A nuclear function of beta-arrestin1 in GPCR signaling: regulation of histone acetylation and gene transcription. *Cell* 2005; 123: 833-847
- Frederick TJ, Miller SD. Arresting autoimmunity by blocking beta-arrestin 1. *Nat Immunol* 2007; 8: 791-792
- Yu MC, Su LL, Zou L, Liu Y, Wu N, Kong L, Zhuang ZH, Sun L, Liu HP, Hu JH, Li D, Strominger JL, Zang JW, Pei G, Ge BX. An essential function for beta-arrestin 2 in the inhibitory signaling of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 898-907
- Bryceson YT, Ljunggren HG. Arrestin NK cell cytotoxicity. *Nat Immunol* 2008; 9: 835-836
- Lattin JE, Greenwood KP, Daly NL, Kelly G, Zidar DA, Clark RJ, Thomas WG, Kellie S, Craik DJ, Hume DA, Sweet MJ. Beta-arrestin 2 is required for complement C1q expression in macrophages and constrains factor-independent survival. *Mol Immunol* 2009; 47: 340-347
- Loniewski K, Shi Y, Pestka J, Parameswaran N. Toll-like receptors differentially regulate GPCR kinases and arrestins in primary macrophages. *Mol Immunol* 2008; 45: 2312-2322
- Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: a treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 17-26
- Chen F. Arresting NF-kappaB by beta-arrestin2. *Cell Death Differ* 2004; 11: 1155-1156
- Witherow DS, Garrison TR, Miller WE, Lefkowitz RJ. beta-Arrestin inhibits NF-kappaB activity by means of its interaction with the NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8603-8607
- 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. *Mol Cell* 2004; 14: 303-317
- Luan B, Zhang Z, Wu Y, Kang J, Pei G. Beta-arrestin2 functions as a phosphorylation-regulated suppressor of UV-induced NF-kappaB activation. *EMBO J* 2005; 24: 4237-4246
- 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

■同行评价

本文结构合理清晰, 内容新颖前沿, 具有重要的参考价值 and 指导意义.

- signaling. *Nat Immunol* 2006; 7: 139-147
- 31 Fan H, Luttrell LM, Tempel GE, Senn JJ, Halushka PV, Cook JA. Beta-arrestins 1 and 2 differentially regulate LPS-induced signaling and pro-inflammatory gene expression. *Mol Immunol* 2007; 44: 3092-3099
- 32 Kizaki T, Izawa T, Sakurai T, Haga S, Taniguchi N, Tajiri H, Watanabe K, Day NK, Toba K, Ohno H. Beta2-adrenergic receptor regulates Toll-like receptor-4-induced nuclear factor-kappaB activation through beta-arrestin 2. *Immunology* 2008; 124: 348-356
- 33 Kizaki T, Shirato K, Sakurai T, Ogasawara JE, Ohishi S, Matsuoka T, Izawa T, Imaizumi K, Haga S, Ohno H. Beta2-adrenergic receptor regulate Toll-like receptor 4-induced late-phase NF-kappaB activation. *Mol Immunol* 2009; 46: 1195-1203
- 34 Yang M, He RL, Benovic JL, Ye RD. beta-Arrestin1 interacts with the G-protein subunits beta1gamma2 and promotes beta1gamma2-dependent Akt signaling for NF-kappaB activation. *Biochem J* 2009; 417: 287-296
- 35 Richardson RM, Marjoram RJ, Barak LS, Snyderman R. Role of the cytoplasmic tails of CXCR1 and CXCR2 in mediating leukocyte migration, activation, and regulation. *J Immunol* 2003; 170: 2904-2911
- 36 Su Y, Raghuwanshi SK, Yu Y, Nanney LB, Richardson RM, Richmond A. Altered CXCR2 signaling in beta-arrestin-2-deficient mouse models. *J Immunol* 2005; 175: 5396-5402
- 37 Barlic J, Andrews JD, Kelvin AA, Bosinger SE, DeVries ME, Xu L, Dobransky T, Feldman RD, Ferguson SS, Kelvin DJ. Regulation of tyrosine kinase activation and granule release through beta-arrestin by CXCR1. *Nat Immunol* 2000; 1: 227-233
- 38 Cheng ZJ, Zhao J, Sun Y, Hu W, Wu YL, Cen B, Wu GX, Pei G. beta-arrestin differentially regulates the chemokine receptor CXCR4-mediated signaling and receptor internalization, and this implicates multiple interaction sites between beta-arrestin and CXCR4. *J Biol Chem* 2000; 275: 2479-2485
- 39 Sun Y, Cheng Z, Ma L, Pei G. Beta-arrestin2 is critically involved in CXCR4-mediated chemotaxis, and this is mediated by its enhancement of p38 MAPK activation. *J Biol Chem* 2002; 277: 49212-49219
- 40 Fong AM, Premont RT, Richardson RM, Yu YR, Lefkowitz RJ, Patel DD. Defective lymphocyte chemotaxis in beta-arrestin2- and GRK6-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7478-7483
- 41 Bhandari D, Trejo J, Benovic JL, Marchese A. Arrestin-2 interacts with the ubiquitin-protein isopeptide ligase atrophin-interacting protein 4 and mediates endosomal sorting of the chemokine receptor CXCR4. *J Biol Chem* 2007; 282: 36971-36979
- 42 Aramori I, Ferguson SS, Bieniasz PD, Zhang J, Cullen B, Cullen MG. Molecular mechanism of desensitization of the chemokine receptor CCR-5: receptor signaling and internalization are dissociable from its role as an HIV-1 co-receptor. *EMBO J* 1997; 16: 4606-4616
- 43 Mueller A, Kelly E, Strange PG. Pathways for internalization and recycling of the chemokine receptor CCR5. *Blood* 2002; 99: 785-791
- 44 Cheung R, Malik M, Ravyn V, Tomkowicz B, Ptaszniak A, Collman RG. An arrestin-dependent multi-kinase signaling complex mediates MIP-1beta/CCL4 signaling and chemotaxis of primary human macrophages. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 833-845
- 45 Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407
- 46 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640
- 47 Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin Dev Immunol* 2004; 11: 195-204
- 48 Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533
- 49 Mudter J, Neurath MF. Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Gut* 2007; 56: 293-303
- 50 Neurath MF, Finotto S, Fuss I, Boirivant M, Galle PR, Strober W. Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol* 2001; 22: 21-26
- 51 Itoh J, de La Motte C, Strong SA, Levine AD, Fiocchi C. Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 35-41
- 52 Jacob C, Yang PC, Darmoul D, Amadesi S, Saito T, Cottrell GS, Coelho AM, Singh P, Grady EF, Perdue M, Bunnett NW. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins. *J Biol Chem* 2005; 280: 31936-31948
- 53 Fan H, Shen L, Tang Q, Xiong P, Shou Z, Liao Y, Liang L, Chen X. Effect of Wumeiwan on cytokines TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-10 and expression of NF-kappaBp65 in rats with ulcerative colitis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2009; 29: 650-654
- 54 Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001; 107: 7-11
- 55 Karrasch T, Jobin C. NF-kappaB and the intestine: friend or foe? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 114-124
- 56 梁丽, 范恒, 段雪云, 陈小艳, 张丽娟, 唐庆, 廖奕, 刘星星, 钟敏. 溃疡性结肠炎大鼠β2AR、β-arrestin2、NF-κB p65的表达及乌梅丸的干预作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1650-1655
- 57 Zimmerman NP, Vongsa RA, Wendt MK, Dwinell MB. Chemokines and chemokine receptors in mucosal homeostasis at the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1000-1011
- 58 Buanne P, Di Carlo E, Caputi L, Brandolini L, Mosca M, Cattani F, Pellegrini L, Biordi L, Coletti G, Sorrentino C, Fedele G, Colotta F, Melillo G, Bertini R. Crucial pathophysiological role of CXCR2 in experimental ulcerative colitis in mice. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1239-1246
- 59 Bento AF, Leite DF, Claudino RF, Hara DB, Leal PC, Calixto JB. The selective nonpeptide CXCR2 antagonist SB225002 ameliorates acute experimental colitis in mice. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1213-1221
- 60 Mikami S, Nakase H, Yamamoto S, Takeda Y, Yoshino T, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Oishi S, Fujii N, Nagasawa T, Chiba T. Blockade of CXCL12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 383-392
- 61 Tokuyama H, Ueha S, Kurachi M, Matsushima K, Moriyasu F, Blumberg RS, Kakimi K. The simultaneous blockade of chemokine receptors CCR2, CCR5 and CXCR3 by a non-peptide chemokine receptor antagonist protects mice from dextran sodium sulfate-mediated colitis. *Int Immunol* 2005; 17: 1023-1034