中国肿瘤生物治疗杂志 http://www.biother.org
Chin J Cancer Biother, Aug. 2015, Vol. 22, No. 4

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.022

· 综 述 ·

信号素家族在免疫系统中作用的研究进展

Progress of the role of semaphorin family in immune system

丛宇,包倪荣,许斌(南京大学医学院临床学院 南京军区南京总医院骨科 南京军区骨科研究所)

[摘 要] 信号素(semaphorin,Sema)最初被认定为是参与神经系统发育的轴突信号因子。研究表明,信号素参与生理或病理性免疫反应的不同阶段,能够调节免疫细胞($CD4^+$ T 细胞、B 细胞)的活化或分化,促进 DC 的迁移。其中,Plexin 家庭成员是信号素分子最具代表性的受体,目前已经解析了 Sema-Plexin 复合体的晶体结构,为后续开展肿瘤的免疫治疗提供了依据。在本文中,我们综述了信号素家族分子及其受体的结构基础,以及各个信号素分子在免疫细胞(T 细胞、B 细胞以及 DC)功能的最新研究进展。

[关键词] 信号素;Plexin;$CD4^+$ T 细胞;B 细胞;树突状细胞
[中图分类号] R392.1; R730.51 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2015)04-0528-08

信号素(semaphorin,Sema)最初被确定为轴突信号分子,把轴突信号导向适当的靶标[1]。目前已发现 20 余种 Sema[2],它们在一系列生理过程中发挥作用,包括神经再生[3-8]、心脏发生[9-10]、血管形成[11-17]、骨的吸收和重塑[18-26]以及免疫调节[23, 27-31]等。Sema 分子也参与人类疾病的发生、发展,包括肿瘤形成/肿瘤转移[12, 30-38]、神经再生性疾病[23, 39-42]、肥胖[43, 44]、猝死[45]和免疫功能紊乱[42, 46-52]。Sema 可以分为 8 类: Ⅰ类、Ⅱ类 Sema (无脊椎动物); Ⅲ-Ⅶ类 Sema 属于膜分子相关 Sema (脊椎动物); Ⅷ类属于分泌型 Sema(病毒编码的)[53]。Plexins 和神经毡蛋白(neuropilins,Nrps)是主要的 Sema 受体[13-14, 36, 54-56]。Plexins 家族包括 A、B、C、D 四个亚类 ;Nrps 包括 Nrp-1 和 Nrp-2。大多数膜结合的 Sema 直接结合 Plexins 家族成员,而Ⅲ类 Sema 则需要的 Nrps 家族成员作为结合受体[57]。其中, Sema3E 通过 Plexin D1[35]而不是 Nrps 转导信号,而 Sema7A 在神经系统和免疫系统中通过整合素来转导信号[23, 58]。此外,在免疫系统中 CD72[59]和 TIM-2(T-cell immunoglobulin and mucin domain protein 2)[60],分别与 Sema4D 和 Sema4A 相互作用,细胞运输和细胞间通信的协调进行对于诱导适当的免疫反应至关重要。最新研究[61]发现,分泌型的 Sema 能够通过 Plexins 来调节胸腺细胞在分化过程中的运动以及调控 DC 从外周组织到二级淋巴器官的迁移。膜相关 Sema 分子在调节免疫稳态过程中发挥着重要作用,并参与小鼠疾病模型中疾病的发生发展[61-63]。研究[64-66]已经确定 Sema-Plexin 复合体的结构,这有助于研发针对这些分子的小分子化合物或抗体,用于肿瘤的免疫学相关治疗。本文回顾了 Sema-Plexin 信号的结构基础,总结 Sema 在免疫系统中的最新研究成果,并讨论了免疫应答中 Sema 的研究前景及其在肿瘤免疫学治疗上的临床应用价值。

1 Sema-Plexin 信号通路的结构基础

Sema 的结构特征是有一个位于细胞外 N 末端 Sema 结构域,后跟一个富含半胱氨酸的 PSI(Plexin, semaphorin, integrin)结构域。而 Plexins 则是Ⅰ型单层穿膜细胞表面受体,其胞外结构域由 N-末端 Sema 结构域,后跟 3 个 PSI 域和 6 个 IPT(Ig domain shared by Plexins and transcription factors)结构域组成, 同时,Plexins 拥有较大的胞内结构域,其中含有一个 R-ras 及 M-Ras GTPase 的的激活蛋白(GAP)结构域,而这两个 GAP 结构域中则是由 Rho GTP 酶结合结构域(RBD)分开[67-68],GAP 结构域 N-和 C-末端部分的同源区形成一个 GAP 域。Sema-Plexin 信号通路通过调节小 GTPase 活性和受体胞内蛋白激酶活性,以及调节整合素介导的依附,肌动球蛋白收

[基金项目] 江苏省临床医学科技专项资助(BL2012002)。Project supported by the Clinical Science and Technology Project Funding of Jiangsu Province (No. BL2012002)

[作者简介] 丛宇(1978 -),男,江苏省如东县人,博士生,主要从事骨质疏松骨平衡的分子机制、肿瘤骨转移机制的研究,E-mail: congyu122@126.com
[通信作者] 许斌(Xu Bin, corresponding author), E-mail: xuzongbin@hotmail.com

缩和微管的稳定性来介导不同的功能[15, 69-71]。此外,在不同的组织中 Plexins 可以与不同的共受体相结合进而允许 Sema 发挥不同的功能。

通过晶体学研究,学者们已经解析了 Sema3A[72-73]、Sema4D[74-75]、Sema6A[76] 以及 Sema7A[77]中 Sema 和 PSI 结构域的三维结构。Sema 结构域含有七叶片的 Beta 螺旋桨结构[75, 80],同时 Sema 分子能够通过 Sema-Sema 结构域之间的相互作用形成同二聚体。目前,已确定了 Sema 和 Plexin 相互作用的结构基础[30],包括 Sema4D 和 Plexin B1[74],Sema6A 和 Plexin A2[76],Sema7A 或 A39R(病毒 Sema)和 Plexin C1[77]。以 Sema6A 和 Plexin A2 相互作用为例,在配体结合前,Sema6A 的胞外结构域形成的面对面的同二聚体,而 Plexin A2 则在这个同型二聚体的接触面上形成一个类似头部的结构[81]。

在静止状态下,Plexins 通过 Sema-Sema 结构域或 Sema-IPT 结构之间的相互作用形成一个自身抑制的结构。结构解析[76]发现,Sema6A 和 Plexin A2 形成的信号复合物的结构是一种 2∶2的异源四聚体,其中,两个 Plexin A2 单体利用形成同型二聚体的接触面停靠到 Sema6A 二聚体的顶面;进而发现,在整个信号传输过程中 Sema6A 始终保持着面对面二聚体的构型,使得信号能够进行高效的传输。从中学者们发现,在 Sema 和 Plexin 相互作用的过程中,Plexin 会发生动态地构象改变,最终从自身抑制的构象中释放出来,参与信号转导。在 Sema 和 Plexin 的接触界面上,Sema6A 侧具有带正电的表面,Plexin A2 侧则是带负电荷的,这提示复合物的形成主要是通过静电相互作用,Sema 3A 也使用相同的 Plexin 识别位点来发挥生物学功能。Sema6A 和 Sema3A 之间通过使用相同的 Plexin 识别位点进而显示出类似的生物活性,这提示它们之间在结构是保守的[76]。有研究[53]指出,在 Nrp1 和 Plexin A1 存在时能够增加 Sema 3A 的结合能力。因此,认为 Sema3A 信号主要是通过与 Plexins 相互作用进行转导的,Nrp1 则增强了 Sema3A 与 Plexin 的结合。进一步的结构解析发现,Sema4D 和 Plexin B1、Sema7A 和 Plexin C1,它们形成的复合体结构与 Sema6A 和 Plexin A2 形成的结构相似[66, 82]。在 Sema 结合到 Plexin 的头部结构时,其头部结构重新调整,并对齐到细胞膜上。这种构象的改变最终传输到细胞内,引起 GAP 结构域的激活或者 Rho 家族 GTP 酶的招募,最终转导信号到胞内发挥功能。

2 Sema-Plexin 信号通路在免疫细胞迁移过程中的作用

在神经系统和心血管系统中,Sema-Plexin 的信号能够通过激活 GTPase 来调控细胞骨架运动,进而调节整合素介导的细胞黏附和肌动球蛋白收缩[13, 83]。这提示 Sema 也能够通过类似的机制调节免疫细胞的迁移。最近,已有相关的研究报道了 Sema 分子参与初级和二级淋巴器官中免疫细胞的转运[30, 84]。

2.1 Sema3E

胸腺作为主要的淋巴器官,参与了 T 细胞的分化发育和选择。T 淋巴细胞迁移到胸腺后,在胸腺皮质中逐渐变成 $CD4^+CD8^+$ 双阳性细胞(double positive; DP),然后在髓质中它们经历阳性选择和阴性选择最终分化为 CD4 或 CD8 单阳性(single positive,SP)的 T 淋巴细胞。在这个过程中,趋化因子、S1P 以及黏附分子的作用至关重要[85]。作为和趋化因子相似的 Sema 分子,可能也参与了淋巴细胞在胸腺中的秩序迁移活动。基于这样的假设,最新研究[30, 64]发现,Sema 3E 参与了胸腺细胞的分化发育。Sema 3E 主要表达于髓质(而不是在皮层)的胸腺上皮细胞上,而 $CD4^+CD8^+$ 双阳性的胸腺细胞则高表达 Plexin D1。阳性选择的 $CD69^+$ 的 $CD4^+CD8^+$ 胸腺细胞依赖趋化因子受体 9(chemokine receptor 9,CCR9)通过皮质到达皮质髓质交界区,Sema 3E 与 $CD69^+$ 的 $CD4^+CD8^+$ 胸腺细胞的结合,进而阻止 CCR9 引起的胸腺细胞迁移到髓质[46]。研究[46, 64, 86]发现,利用过表达 Plxnd1(编码 Plexin D1)的胎肝细胞或胚胎进行细胞移植发现,$CD69^+$ 的 $CD4^+CD8^+$ 胸腺细胞大量富集在本皮质,而皮髓质交界区双阳性和单阳性胸腺细胞的分布被打破,类似的表型能够在 Sema 3E 过表达小鼠中观察到,这提示胸腺细胞在胸腺的分化发育受 Sema3E-Plexin D1 信号通路的调控,由于缺乏的 Sema 3E-Plexin D1 的信号通路引起的胸腺细胞发育异常是否会导致免疫病理性改变仍有待于进一步研究。

2.2 Sema 3A

目前,研究[30, 54]指出,Sema 3A 参与免疫细胞的迁移。Sema3A 作为神经细胞中的轴突导向因子,在经典的 Transwell 实验中其能够抑制人单核细胞和 T 细胞向趋化因子梯度的迁移[87]。最近研究[84]显示,淋巴内皮细胞产生的 Sema 3A 能够通过促进肌动球蛋白收缩介导 DC 进入引流淋巴结。在缺乏 Plexin A1 的情况下,迁移到引流淋巴结的 DC 显著

减少。DC 从皮肤微环境迁移到引流淋巴结分为 3 个步骤:抗原(Ag)的摄取,在趋化因子的引导下到达淋巴管,在淋巴管中迁移[88]。过表达 Plxna1 的 DC 在抗原摄取和趋化因子应答过程中反应正常,但是在淋巴结之间的迁移受阻。含有突变 Nrp1 的 DC (突变的是 Sema 3A 结合位点)也呈现出迁移受损,这提示 Nrp1 和 Plexin A1 受体复合物对于 DC 的迁移至关重要[89]。有研究[90]指出,Sema 3A 缺失后会显著降低 DC 迁移到引流淋巴结,这表明 Sema 3A-Nrp1-Plexin A1 三者之间的相互作用参与了 DC 的迁移。针对血管内皮细胞而言,淋巴结内皮细胞之间的交联较为疏松,DC 要通过淋巴内皮需要发生较大的形态学改变,而肌球蛋白Ⅱ介导的肌动蛋白收缩是 DC 穿越内皮所必须的[90],而 Sema 3A-Nrp1-Plexin A1 这一信号通路参与了调控。

DC 通过调控细胞骨架运动在淋巴结之间进行迁移。在 DC 的迁移过程中, Sema 3A 在 DC 的迁移面持续存在,并与 Plexin A1 相互作用,进而诱导肌球蛋白轻链发生磷酸化,最终通过促进肌动蛋白的收缩来增强 DC 的运动和迁移[44,91]。在神经系统中,神经细胞沿着 Sema 组成的管道进行迁移,最终运动到合适的位置[91]。基于以上的研究推测,血管或淋巴管内皮细胞产生的 Sema 能够引导白细胞通过调节其黏附活性和收缩能力,最终穿过血管壁进入到指定位置。

2.3　SemaⅣ-Ⅶ

相对于上述的可溶性分泌型Ⅲ类 Sema,SemaⅣ-Ⅶ属于穿膜蛋白,也参与了免疫细胞的迁移。重组的可溶性 Sema 4D 能够抑制自发的或趋化因子 MCP-1 介导的人单核细胞迁移[54,87,92];也有报道称 Sema 7A 参与了人单核细胞的迁移过程[93]。此外,病毒 SemaA39R(Plexin-C1 的配体)能够通过调控肌动蛋白细胞骨架重排来抑制整合素介导的 DC 黏附和趋化因子 CCL3 介导的细胞迁移[94]。

3　Sema 在免疫细胞之间相互作用中的功能

细胞与细胞之间的相互作用是发挥免疫应答必不可少的,Sema 家族以接触依赖的或不依赖的方式调控免疫细胞的功能,进而参与各种生理或病理条件下的免疫应答。

3.1　Sema4D

Sema4D(即 CD100)是第一个被发现具有免疫调节功能的 Sema 分子[95-97]。在免疫系统中所有的 T 细胞、活化的 B 细胞以及成熟的 DC 均表达 Sema4D。Sema4D 能够促进活化的 B 细胞产生抗体以及增强抗原特异性的 T 细胞反应[30,62,95,98]。研究[54,62,72]发现,CD72(胞内区含有两个 ITIM 基序)和 PlexinB 家族(B1,B2 和 B3)都是 Sema4D 的受体[32],进而介导信号转导。在对 Sema4D 缺陷小鼠的研究中发现,该小鼠抗体的产生减弱,同时由于 T 细胞活化减弱,进而能够抵抗实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE)的发病[99]。在人肥大细胞的研究中发现,Sema4D 能够减弱酪氨酸激酶 KIT 介导的细胞增殖和趋化因子配体 CCL2 的产生。因此,Sema4D-CD72 信号通路可能发挥着负向调节 KIT 介导的肥大细胞反应[100]。此外,信号活化能够引起 Sema4D 蛋白的水解剪切,使其能够从细胞表面释放出来且具有生物活性[101]。进一步研究[102]发现,在过表达 Sema4D 剪切体的转基因小鼠中,抗原特异性 T 细胞的数量增加。此外,在系统性红斑狼疮小鼠模型的血清中检测到大量可溶性的 Sema4D[101],在系统性硬化症患者的血清中也得到类似的结果[67]。可溶性的 Sema4D 能够影响神经元和胶质细胞的凋亡[103]。上述研究表明,可溶性的 Sema 蛋白参与了生理或病理情况下的免疫反应。

3.2　Sema4A

Sema4A 在 DC 中组成性表达而在 Th1 细胞中是诱导表达。Sema4A 参与抗原特异性 T 细胞的启动和辅助性 T 细胞的分化[30-31,104]。研究[104]发现,Sema4A 缺陷的小鼠对热处理的痤疮丙酸杆菌(Th1 细胞诱导细菌)产生的 Th1 型免疫应答的能力减弱;但是, Sema4A 缺陷小鼠针对诱导 Th2 细胞应答的肠道线虫的反应则变得更强。进一步研究发现,Sema4A 缺陷小鼠可以延缓由 Th17 细胞介导的 EAE,同时,使用抗 Sema4A 的抗体也能够阻止 EAE 的发病。研究[111]认为,TIM-2 是 Sema4A 的功能性受体,在 Th2 细胞极化的过程中 TIM-2 的表达上调,因此,作者认为 Th1 细胞通过 TIM-2 来负向调控 Th2 细胞的功能。但是,在对 Sema4A 缺陷小鼠和 TIM-2 缺陷小鼠的表型差异研究[50]中发现,Sema4A 或 TIM-2 可能存在其他的结合配体。并且,Plexin-B 家族成员和 PlexinD1 也能够结合 Sema4A。

3.3　Sema4B

Sema4B 的胞内段含有一个 PDZ 结合基序,主要表达于 T 细胞和 B 细胞上,其能够通过 T 细胞与嗜碱性粒细胞的相互作用来负向调控嗜碱性粒细胞的功能[64]。嗜碱性粒细胞能够介导 $CD4^+$ T 细胞向 Th2 细胞分化和体液免疫记忆反应,并在蠕虫感染时分泌 IL-4[106],同时也能够发挥抗原提呈细胞

(APC)的功能[107]。对 Sema4B 缺陷小鼠的研究[64]发现,其 IgE 的抗体浓度大幅度升高,但淋巴细胞和 DC 的功能正常;Sema4B 能够抑制产生 IL-4,T 细胞上的 Sema4B 能够抑制嗜碱性粒细胞介导的 Th2 分化倾斜,小鼠中 Sema4B 缺陷能够增强嗜碱性粒细胞介导的记忆 IgE 的产生。因此,Sema4B 能够负向调节嗜碱性粒细胞介导的 Th2 分化倾斜以及体液免疫记忆反应。但是,Sema4B 的受体目前还没有确定。Sema4B 能够抑制 ITAM 活化引起的 ERK 磷酸化[108],推测 Sema4B 是通过含有 ITIM 基序的分子来调节嗜碱性粒细胞的功能。

3.4 Sema6D

在免疫系统中,Sema6D 主要表达在 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞上,而其受体 Plexin A1 则特异性表达在 DC 上[30, 109],重组的 Sema6D 通过 Plexin A1 结合并激活 DC 继而促进 IL-12 的表达。在对 Plxna1 缺陷小鼠的研究[108]中发现,Plexin A1 的缺失能够减少抗原特异性 T 细胞的产生,进而抵抗 EAE 的发生。在 DC 和破骨细胞中,Plexin A1 能够与 TREM-2、DAP12 形成受体复合物,通过 DAP12 的 ITAM 基序传导 Sema6D 信号[109]。DAP12 缺陷或 Plxna1 缺陷小鼠均会发生破骨细胞综合症但对 EAE 则耐受[110]。研究[111-112]发现,人的 DAP12 或 TREM-2 发生遗传突变时会导致骨脆弱综合征即 Nasu-Hakola 病,生理情况下 Plexin A1 与 TREM-2、DAP12 形成复合物,这种相互作用跟这些疾病相关。在浆样 DC(pDC)中 Plexin A1 能够和 DAP12、pDC-TREM 相结合,而 TLR 信号的转导能够增加其表达。Sema6D 和 TLR 同时活化能够通过磷酸化 PI3K 和 Erk1/2 信号通路增强干扰素的产生。在免疫系统中,$CD4^+$ T 细胞在 TCR 信号刺激 4 d 后能够表达 Sema6D。用重组 Sema6D 或抗 Sema6D 单克隆抗体抑制 Sema6D 及其配体交联后,能够引起 $CD4^+$ T 细胞的活化,这是由于减弱了中性氨基酸转运蛋白 LAT 磷酸化活化[113-114]。这表明 $CD4^+$ T 上的 Sema6D 参与了内源性 T 细胞信号调控。但研究 Sema6D 缺陷小鼠并没有发现 T 细胞启动缺陷[115]。因此,需要进一步的研究确定 Sema6D 作为受体是否参与了生理情况下的免疫应答反应。

3.5 Sema7A

Sema7A(即 CD108)是通过 GPI 锚定的膜蛋白。在免疫系统中,$CD4^+$ T 细胞的活化能够诱导 Sema7A 的表达[30, 54, 61]。Sema7A 的 Sema 结构域中包含一个 RGD 基序(arginine-glycine-aspartate,RGD),该基序是一个非常保守的整合素结合位点,Sema7A 通过 Beta1 整合素传导信号[116]。重组 Sema7A 也能够通过 Beta1 整合素刺激单核细胞/巨噬细胞,进而增加促炎因子 IL-6 和 TNF-α 的产生。

Sema7A 也参与病理性免疫应答。Sema7A 缺陷小鼠能够耐受炎症反应,包括半抗原引起的接触性超敏反应(contact hypersensitivity,CHS)和 EAE。Sema7A 在 T 细胞和巨噬细胞作用面上发生积累,进而促进 DTH 和 CHS 过程中的免疫应答[49, 117]。进一步研究[52]表明,Sema7A 在由转化生长因子(TGF-β)和博来霉素引起的肺纤维化中发挥重要作用。TGF-β 能够诱导 Sema7A 及其受体的表达,剔除 Sema7A 基因的 TGF-β1 转基因小鼠更倾向于发生肺间质纤维化。使用该小鼠构建由博来霉素诱导产生的肺纤维化小鼠模型,发现其肺实质及肺泡的纤维化明显消失,同时减少了肺泡重构。进一步研究[118]发现,由 TGF-β 诱导产生的纤维化可以通过使用抗 β1 整合素的抗体得到改善,这表明 Sema7A 通过 β1 整合素来加剧肺纤维化。

4 结 语

如上所述,Sema 分子及其受体在免疫系统中具有不同的生物学活性,参与天然免疫应答、淋巴细胞分化发育、获得性免疫应答、白细胞转运以及效应/记忆 T 细胞免疫反应。Sema-Plexin 信号通路通过调节细胞骨架动力学来调控细胞的运动和形态。Sema-Plexin 信号通路能够调控中性粒细胞的转运,以及通过分泌型的 Sema 来调节 DC 进入淋巴结。然而,目前还没有明确 Sema 是否参与淋巴细胞或中性粒细胞从血液向组织中的迁移。值得关注的是,这些白细胞自身是否能够通过在迁移的过程中分泌 Sema,进而促进血管内皮细胞的收缩以及其自身的黏附。

膜相关的 Sema 分子参与细胞-细胞之间相互作用,进而有助于维持免疫稳态。但是还是存在很多问题有待于进一步解决,比如对于细胞-细胞接触界面发生了什么情况以及 Sema 如何结合相应的受体目前还不清楚;Sema 与受体的结合是否会影响免疫突触形成的动力学;Sema 介导的免疫应答过程中有哪些信号分子参与?进一步研究 Sema 在免疫乃至其他领域的功能,阐述在体内状态下对细胞行为的影响以及研究 Sema 的时空动力学有助于更深入地了解疾病的发生发展,为探索治疗疾病的新方法开拓新的途径。

[参 考 文 献]

[1] Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes

encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules[J]. Cell, 1993,75(7): 1389-1399.

[2] Nogi T, Yasui N, Mihara E, et al. Structural basis for semaphorin signalling through the Plexin receptor[J]. Nature. 2010, 467(7319):1123-1127.

[3] Shelly M, Cancedda L, Lim BK, et al. Semaphorin3A regulates neuronal polarization by suppressing axon formation and promoting dendrite growth[J]. Neuron, 2011,71(3):433-446.

[4] Nishiyama M, Togashi K, von SMJ, et al. Semaphorin 3A induces CaV2.3 channel-dependent conversion of axons to dendrites[J]. Nat Cell Biol, 2011,13(6):676-685.

[5] Kang S, Okuno T, Takegahara N, et al. Intestinal epithelial cell-derived semaphorin 7A negatively regulates development of colitis via αvβ1 integrin[J]. J Immunol. 2012,188(3):1108-1116.

[6] Sweeney LB, Chou YH, Wu Z, et al. Secreted semaphorins from degenerating larval ORN axons direct adult projection neuron dendrite targeting[J]. Neuron, 2011,72(5):734-747.

[7] Cioni JM, Telley L, Saywell V, et al. SEMA3A signaling controls layer-specific interneuron branching in the cerebellum[J]. Curr Biol, 2013,23(10):850-861.

[8] Kuwajima T, Yoshida Y, Takegahara N, et al. Optic chiasm presentation of Semaphorin6D in the context of Plexin-A1 and Nr-CAM promotes retinal axon midline crossing[J]. Neuron, 2012,74(4):676-690.

[9] Toyofuku T, Yoshida J, Sugimoto T, et al. Repulsive and attractive semaphorins cooperate to direct the navigation of cardiac neural crest cells[J]. Dev Biol, 2008,321(1):251-262.

[10] Meda C, Molla F, De Pizzol M, et al. Semaphorin 4A exerts a proangiogenic effect by enhancing vascular endothelial growth factor-A expression in macrophages[J]. J Immunol, 2012,188(8):4081-4092.

[11] Serini G, Valdembri D, Zanivan S, et al. Class 3 semaphorins control vascular morphogenesis by inhibiting integrin function[J]. Nature, 2003,424(6947):391-397.

[12] Luchino J, Hocine M, Amoureux MC, et al. Semaphorin 3E suppresses tumor cell death triggered by the Plexin D1 dependence receptor in metastatic breast cancers[J]. Cancer Cell, 2013,24(5):673-685.

[13] Ochsenbein AM, Karaman S, Jurisic G, et al. The role of neuropilin-1/semaphorin 3A signaling in lymphatic vessel development and maturation[J]. Adv Anat Embryol Cell Biol, 2014, 214:143-152.

[14] Zygmunt T, Gay CM, Blondelle J, et al. Semaphorin-PlexinD1 signaling limits angiogenic potential via the VEGF decoy receptor sFlt1[J]. Dev Cell, 2011,21(2):301-314.

[15] Segarra M, Ohnuki H, Maric D, et al. Semaphorin 6A regulates angiogenesis by modulating VEGF signaling[J]. Blood, 2012, 120(19):4104-4115.

[16] Kim J, Oh WJ, Gaiano N, et al. Semaphorin 3E-Plexin-D1 signaling regulates VEGF function in developmental angiogenesis via a feedback mechanism[J]. Genes Dev, 2011,25(13):1399-1411.

[17] Kigel B, Rabinowicz N, Varshavsky A, et al. Plexin-A4 promotes tumor progression and tumor angiogenesis by enhancement of VEGF and bFGF signaling[J]. Blood, 2011,118(15):4285-4296.

[18] Zaidi M, Iqbal J. Translational medicine: Double protection for weakened bones[J]. Nature, 2012,485(7396):47-48.

[19] Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, et al. Osteoprotection by semaphorin 3A[J]. Nature, 2012,485(7396):69-74.

[20] Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D[J]. Nat Med, 2011,17(11):1473-1480.

[21] Takegahara N, Takamatsu H, Toyofuku T, et al. Plexin-A1 and its interaction with DAP12 in immune responses and bone homeostasis[J]. Nat Cell Biol, 2006,8(6):615-622.

[22] Takayanagi H. Osteoimmunology: Shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems[J]. Nat Rev Immunol, 2007,7(4):292-304.

[23] Jongbloets BC, Ramakers GM, Pasterkamp RJ. Semaphorin7A and its receptors: Pleiotropic regulators of immune cell function, bone homeostasis, and neural development[J]. Semin Cell Dev Biol, 2013,24(3):129-138.

[24] Zaidi M, Iqbal J. Translational medicine: Double protection for weakened bones[J]. Nature, 2012,485(7396):47-48.

[25] Fukuda T, Takeda S, Xu R, et al. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations[J]. Nature, 2013, 497(7450):490-493.

[26] Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, et al. Osteoprotection by semaphorin 3A[J]. Nature, 2012,485(7396):69-74.

[27] Suzuki K, Kumanogoh A, Kikutani H. Semaphorins and their receptors in immune cell interactions[J]. Nat Immunol, 2008,9(1):17-23.

[28] Garcia-Areas R, Libreros S, Iragavarapu-Charyulu V. Semaphorin7A: Branching beyond axonal guidance and into immunity[J]. Immunol Res, 2013,57(1/2/3):81-85.

[29] Ito D, Nojima S, Kumanogoh A. Regulation of immune responses by immune semaphorins[J]. Nihon Rinsho, 2012,70(9):1633-1643.

[30] Delgoffe GM, Woo SR, Turnis ME, et al. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis[J]. Nature, 2013,501(7466): 252-256.

[31] Bonneville M. Semaphorins: New cues for skin healing by gammadelta T cells[J]. Immunity, 2012,37(2):194-196.

[32] Casazza A, Finisguerra V, Capparuccia L, et al. Sema3E-Plexin D1 signaling drives human cancer cell invasiveness and metastatic spreading in mice[J]. J Clin Invest, 2010,120(8):2684-2698.

[33] Capparuccia L, Tamagnone L. Semaphorin signaling in cancer cells and in cells of the tumor microenvironment--two sides of a coin[J]. J Cell Sci, 2009,122(Pt 11):1723-1736.

[34] Casazza A, Kigel B, Maione F, et al. Tumour growth inhibition and anti-metastatic activity of a mutated furin-resistant Semaphorin 3E isoform[J]. EMBO Mol Med, 2012,4(3):234-250.

[35] Tamagnone L, Rehman M. To die or not to die: Sema3E rules the game[J]. Cancer Cell, 2013,24(5):564-566.

[36] Law JW, Lee AY. The role of semaphorins and their receptors in gliomas[J]. J Signal Transduct, 2012,2012:902854.

[37] Luchino J, Hocine M, Amoureux MC, et al. Semaphorin 3E sup-

presses tumor cell death triggered by the Plexin D1 dependence receptor in metastatic breast cancers [J]. Cancer Cell, 2013, 24(5):673-685.

[38] Maione F, Capano S, Regano D, et al. Semaphorin 3A overcomes cancer hypoxia and metastatic dissemination induced by antiangiogenic treatment in mice [J]. J Clin Invest, 2012, 122(5): 1832-1848.

[39] Baudet ML, Zivraj KH, Abreu-Goodger C, et al. miR-124 acts through CoREST to control onset of Sema3A sensitivity in navigating retinal growth cones [J]. Nat Neurosci, 2012, 15(1): 29-38.

[40] Browne K, Wang W, Liu RQ, et al. Transmembrane semaphorin5B is proteolytically processed into a repulsive neural guidance cue [J]. J Neurochem, 2012, 123(1):135-146.

[41] Omoto M, Yoshida S, Miyashita H, et al. The semaphorin 3A inhibitor SM-345431 accelerates peripheral nerve regeneration and sensitivity in a murine corneal transplantation model [J]. PLoS ONE, 2012, 7(11): e47716.

[42] Eixarch H, Gutierrez-Franco A, Montalban X, et al. Semaphorins 3A and 7A: Potential immune and neuroregenerative targets in multiple sclerosis [J]. Trends Mol Med, 2013, 19(3): 157-164.

[43] Schmidt AM, Moore KJ. The Semaphorin 3E/PlexinD1 axis regulates macrophage inflammation in obesity [J]. Cell Metab, 2013, 18(4): 461-462.

[44] Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, et al. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity [J]. Cell Metab, 2013, 18(4): 491-504.

[45] Ieda M, Kanazawa H, Kimura K, et al. Sema3a maintains normal heart rhythm through sympathetic innervation patterning [J]. Nat Med, 2007, 13(5): 604-612.

[46] Eixarch H, Gutierrez-Franco A, Montalban X, et al. Semaphorins 3A and 7A: potential immune and neuroregenerative targets in multiple sclerosis [J]. Trends Mol Med, 2013, 19(3):157-164.

[47] Besliu A, Banica L, Predeteanu D, et al. Peripheral blood lymphocytes analysis detects CD100/SEMA4D alteration in systemic sclerosis patients [J]. Autoimmunity, 2011, 44(5): 427-436.

[48] Trushnikova TN, Baidina TV, IIu D, et al. The CD100 semaphorin expression on peripheral blood T-lymphocytes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2013, 113(10 Pt 2): 47-51.

[49] Morihana T, Kumanogoh A. Immune semaphorins and allergic diseases [J]. Arerugi, 2013, 62(2): 155-162.

[50] Negi O, Tominaga M, Tengara S, et al. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis [J]. J Dermatol Sci, 2012, 66(1): 37-43.

[51] Okuno T, Nakatsuji Y, Kumanogoh A. The role of immune semaphorins in multiple sclerosis [J]. FEBS Lett, 2011, 585(23): 3829-3835.

[52] Reilkoff RA, Peng H, Murray LA, et al. Semaphorin 7a$^+$ regulatory T cells are associated with progressive idiopathic pulmonary fibrosis and are implicated in transforming growth factor-beta1-induced pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(2): 180-188.

[53] Goodman GS, Kolodkin AL, Luo Y, et al. Unified nomenclature for the semaphorins/collapsins. Semaphorin Nomenclature Committee [J]. Cell, 1999, 97(5): 551-552.

[54] Tamagnone L, Artigiani S, Chen H, et al. Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates [J]. Cell, 1999, 99(1): 71-80.

[55] Ito T, Morita T, Yoshida K et al. Semaphorin 3A-Plexin-A1 signaling through ERK activation is crucial for Toll-like receptor-induced NO production in BV-2 microglial cells [J]. Int J Mol Med, 2014, 33(6): 1635-1642.

[56] Wannemacher KM, Wang L, Zhu L, et al. The role of semaphorins and their receptors in platelets: Lessons learned from neuronal and immune synapses [J]. Platelets, 2011, 22(6): 461-465.

[57] Zhou Y, Gunput RA, Pasterkamp RJ. Semaphorin signaling: Progress made and promises ahead [J]. Trends Biochem Sci, 2008, 33(4): 161-170.

[58] Suzuki K, Okuno T, Yamamoto M, et al. Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through alpha1beta1 integrin [J]. Nature, 2007, 446(7136): 680-684.

[59] Kataoka TR, Kumanogoh A, Bandara G, et al. CD72 negatively regulates KIT-mediated responses in human mast cells [J]. J Immunol, 2010, 184(5): 2468-2475.

[60] Morihana T, Goya S, Mizui M, et al. An inhibitory role for Sema4A in antigen-specific allergic asthma [J]. J Clin Immunol, 2013, 33(1): 200-209.

[61] Choi YI, Duke-Cohan JS, Ahmed WB, et al. PlexinD1 glycoprotein controls migration of positively selected thymocytes into the medulla [J]. Immunity, 2008, 29(6): 888-898.

[62] Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, et al. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin Ⅱ [J]. Nat Immunol, 2010, 11(7): 594-600.

[63] Besliu A, Banica L, Predeteanu D, et al. Peripheral blood lymphocytes analysis detects CD100/SEMA4D alteration in systemic sclerosis patients [J]. Autoimmunity, 2011, 44(5): 427-436.

[64] Nakagawa Y, Takamatsu H, Okuno T, et al. Identification of semaphorin 4B as a negative regulator of basophil-mediated immune responses [J]. J Immunol, 2011, 186(5): 2881-2888.

[65] Becker PM, Tran TS, Delannoy MJ, et al. Semaphorin 3A contributes to distal pulmonary epithelial cell differentiation and lung morphogenesis [J]. PLoS ONE, 2011, 6(11): e27449.

[66] Janssen BJ, Robinson RA, Perez-Branguli F, et al. Structural basis of semaphorin-Plexin signalling [J]. Nature, 2010, 467(7319): 1118-1122.

[67] Nogi T, Yasui N, Mihara E, et al. Structural basis for semaphorin signalling through the Plexin receptor [J]. Nature, 2010, 467(7319): 1123-1127.

[68] Yang YH, Zhou H, Binmadi NO, et al. Plexin-B1 activates NF-κB and IL-8 to promote a pro-angiogenic response in endothelial cells [J]. PLoS ONE, 2011, 6(10): e25826.

[69] Cho JY, Chak K, Andreone BJ, et al. The extracellular matrix proteoglycan perlecan facilitates transmembrane semaphorin-mediated repulsive guidance [J]. Genes Dev, 2012, 26(19): 2222-

2235.

[70] Zhou Y, Gunput RA, Pasterkamp RJ. Semaphorin signaling: Progress made and promises ahead [J]. Trends Biochem Sci, 2008, 33(4): 161-170.

[71] Kruger RP, Aurandt J, Guan KL. Semaphorins command cells to move [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005,6(10):789-800.

[72] Zylbersztejn K, Petkovic M, Burgo A, et al. The vesicular SNARE synaptobrevin is required for Semaphorin 3A axonal repulsion [J]. J Cell Biol, 2012,196(1):37-46.

[73] Antipenko A, Himanen JP, van Leyen K, et al. Structure of the semaphorin-3A receptor binding module [J]. Neuron, 2003, 39(4): 589-598.

[74] Janssen BJ, Robinson RA, Perez-Branguli F, et al. Structural basis of semaphorin-Plexin signalling [J]. Nature, 2010, 467(7319): 1118-1122.

[75] Love CA, Harlos K, Mavaddat N, et al. The ligand-binding face of the semaphorins revealed by the high-resolution crystal structure of SEMA4D [J]. Nat Struct Biol, 2003, 10(10): 843-848.

[76] Nogi T, Yasui N, Mihara E, et al. Structural basis for semaphorin signalling through the Plexin receptor [J]. Nature, 2010, 467(7319): 1123-1127.

[77] Liu H, Juo ZS, Shim AH, et al. Structural basis of semaphorin-Plexin recognition and viral mimicry from Sema7A and A39R complexes with PlexinC1 [J]. Cell, 2010, 142(5): 749-761.

[78] Stamos J, Lazarus RA, Yao X, et al. Crystal structure of the HGF beta-chain in complex with the Sema domain of the Met receptor [J]. EMBO J, 2004, 23(12): 2325-2335.

[79] Okuno T, Nakatsuji Y, Moriya M, et al. Roles of Sema4D-Plexin-B1 interactions in the central nervous system for pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Immunol, 2010, 184(3): 1499-1506.

[80] Antipenko A, Himanen JP, van Leyen K, et al. Structure of the semaphorin-3A receptor binding module [J]. Neuron, 2003, 39(4): 589-598.

[81] Takahashi T, Strittmatter SM. Plexina1 autoinhibition by the Plexin sema domain [J]. Neuron, 2001, 29(2): 429-439.

[82] Liu H, Juo ZS, Shim AH, et al. Structural basis of semaphorin-Plexin recognition and viral mimicry from Sema7A and A39R complexes with PlexinC1 [J]. Cell, 2010, 142(5): 749-761.

[83] Kruger RP, Aurandt J, Guan KL. Semaphorins command cells to move [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(10): 789-800.

[84] Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, et al. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II [J]. Nat Immunol, 2010, 11(7): 594-600.

[85] Takahama Y. Journey through the thymus: Stromal guides for T-cell development and selection [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(2): 127-135.

[86] Oh WJ, Gu C. The role and mechanism-of-action of Sema3E and Plexin-D1 in vascular and neural development [J]. Semin Cell Dev Biol, 2013, 24(3): 156-162.

[87] Delaire S, Billard C, Tordjman R, et al. Biological activity of soluble CD100. Ⅱ. Soluble CD100, similarly to H-SemaⅢ, inhibits immune cell migration [J]. J Immunol, 2001, 166(7): 4348-4354.

[88] Alvarez D, Vollmann EH, von AUH. Mechanisms and consequences of dendritic cell migration [J]. Immunity, 2008, 29(3): 325-342.

[89] Gu C, Rodriguez ER, Reimert DV, et al. Neuropilin-1 conveys semaphorin and VEGF signaling during neural and cardiovascular development [J]. Dev Cell, 2003, 5(1): 45-57.

[90] Stoitzner P, Pfaller K, Stossel H, et al. A close-up view of migrating Langerhans cells in the skin [J]. J Invest Dermatol, 2002, 118(1): 117-125.

[91] Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, et al. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II [J]. Nat Immunol, 2010, 11(7): 594-600.

[92] Chabbert-de PI, Marie-Cardine A, Pasterkamp RJ, et al. Soluble CD100 functions on human monocytes and immature dendritic cells require Plexin C1 and Plexin B1, respectively [J]. Int Immunol, 2005, 17(4): 439-447.

[93] Holmes S, Downs AM, Fosberry A, et al. Sema7A is a potent monocyte stimulator [J]. Scand J Immunol, 2002, 56(3): 270-275.

[94] Walzer T, Galibert L, Comeau MR, et al. Plexin C1 engagement on mouse dendritic cells by viral semaphorin A39R induces actin cytoskeleton rearrangement and inhibits integrin-mediated adhesion and chemokine-induced migration [J]. J Immunol, 2005, 174(1): 51-59.

[95] Witherden DA, Watanabe M, Garijo O, et al. The CD100 receptor interacts with its Plexin B2 ligand to regulate epidermal gammadelta T cell function [J]. Immunity, 2012, 37(2): 314-325.

[96] Delaire S, Elhabazi A, Bensussan A, et al. CD100 is a leukocyte semaphorin [J]. Cell Mol Life Sci, 1998, 54(11): 1265-1276.

[97] Bougeret C, Mansur IG, Dastot H, et al. Increased surface expression of a newly identified 150-kDa dimer early after human T lymphocyte activation [J]. J Immunol, 1992, 148(2): 318-323.

[98] Shi W, Kumanogoh A, Watanabe C, et al. The class IV semaphorin CD100 plays nonredundant roles in the immune system: Defective B and T cell activation in CD100-deficient mice [J]. Immunity, 2000, 13(5): 633-642.

[99] Okuno T, Nakatsuji Y, Moriya M, et al. Roles of Sema4D-Plexin-B1 interactions in the central nervous system for pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Immunol, 2010, 184(3): 1499-1506.

[100] Kataoka TR, Kumanogoh A, Bandara G, et al. CD72 negatively regulates KIT-mediated responses in human mast cells [J]. J Immunol, 2010, 184(5): 2468-2475.

[101] Wang X, Kumanogoh A, Watanabe C, et al. Functional soluble CD100/Sema4D released from activated lymphocytes: Possible role in normal and pathologic immune responses [J]. Blood, 2001, 97(11): 3498-3504.

[102] Watanabe C, Kumanogoh A, Shi W, et al. Enhanced immune responses in transgenic mice expressing a truncated form of the lymphocyte semaphorin CD100 [J]. J Immunol, 2001, 167(8): 4321-4328.

[103] Giraudon P, Vincent P, Vuaillat C, et al. Semaphorin CD100

from activated T lymphocytes induces process extension collapse in oligodendrocytes and death of immature neural cells[J]. J Immunol, 2004, 172(2): 1246-1255.
[104] Kumanogoh A, Shikina T, Suzuki K, et al. Nonredundant roles of Sema4A in the immune system: Defective T cell priming and Th1/Th2 regulation in Sema4A-deficient mice [J]. Immunity, 2005, 22(3): 305-316.
[105] Kuchroo VK, Umetsu DT, DeKruyff RH, et al. The TIM gene family: Emerging roles in immunity and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(6): 454-462.
[105] Karasuyama H, Mukai K, Obata K, et al. Nonredundant roles of basophils in immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29:45-69.
[107] Sokol CL, Medzhitov R. Role of basophils in the initiation of Th2 responses [J]. Curr Opin Immunol, 2010, 22(1): 73-77.
[108] Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, et al. Fc receptor gamma-chain, a constitutive component of the IL-3 receptor, is required for IL-3-induced IL-4 production in basophils[J]. Nat Immunol, 2009, 10(2): 214-222.
[109] Takegahara N, Takamatsu H, Toyofuku T, et al. Plexin-A1 and its interaction with DAP12 in immune responses and bone homeostasis [J]. Nat Cell Biol, 2006, 8(6): 615-622.
[110] Toyofuku T, Zhang H, Kumanogoh A, et al. Dual roles of Sema6D in cardiac morphogenesis through region-specific association of its receptor, Plexin-A1, with off-track and vascular endothelial growth factor receptor type 2 [J]. Genes Dev, 2004, 18(4): 435-447.
[111] Tomasello E, Desmoulins PO, Chemin K, et al. Combined natural killer cell and dendritic cell functional deficiency in KARAP/DAP12 loss-of-function mutant mice [J]. Immunity, 2000, 13(3): 355-364.
[112] Kaifu T, Nakahara J, Inui M, et al. Osteopetrosis and thalamic hypomyelinosis with synaptic degeneration in DAP12-deficient mice[J]. J Clin Invest, 2003, 111(3): 323-332.
[113] Toyofuku T, Zhang H, Kumanogoh A, et al. Guidance of myocardial patterning in cardiac development by Sema6D reverse signalling[J]. Nat Cell Biol, 2004, 6(12): 1204-1211.
[114] OConnor BP, Eun SY, Ye Z, et al. Semaphorin 6D regulates the late phase of CD4$^+$ T cell primary immune responses [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(35): 13015-13020.
[115] Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, et al. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin Ⅱ [J]. Nat Immunol, 2010, 11(7): 594-600.
[116] Pasterkamp RJ, Peschon JJ, Spriggs MK, et al. Semaphorin 7A promotes axon outgrowth through integrins and MAPKs [J]. Nature, 2003, 424(6947): 398-405.
[117] Suzuki K, Okuno T, Yamamoto M, et al. Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through alpha1beta1 integrin [J]. Nature, 2007, 446(7136): 680-684.
[118] Gan Y, Reilkoff R, Peng X, et al. Role of semaphorin 7a signaling in transforming growth factor beta1-induced lung fibrosis and scleroderma-related interstitial lung disease [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(8): 2484-2494.

[收稿日期] 2015-01-15 [修回日期] 2015-07-10
[本文编辑] 黄静怡

· 科技动态 ·

甲基化转移酶 EZH2 通过甲基化踝蛋白调控白细胞的黏附和迁移

在免疫反应中,白细胞经过系列的表型改变快速向外周和淋巴组织浸润。招募循环系统中的中性粒细胞和 DC 细胞前体至炎症部位取决于整合素分子的相互识别与结合,和这些细胞沿血管内皮细胞的滚动。迁移的动态过程需要大量的胞质和穿膜蛋白分子的协同作用,并且这些蛋白分子的功能通常被蛋白翻译后修饰精确调控。

踝蛋白(Talin)在调控细胞迁移中发挥重要作用,该蛋白可以直接将整合素连接到细胞骨架的肌动蛋白上。踝蛋白可以被钙蛋白酶水解剪切,继而发生泛素化和精氨酰化,从而发生功能上的改变。踝蛋白头端的泛素化降解有助于白细胞黏着斑的解离,该过程可以被细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cyclin-dependent kinase,CDK5)介导的磷酸化拮抗;踝蛋白的精氨酰化对于细胞间的黏附是必须的。所以踝蛋白的翻译后修饰的改变可能影响其功能,继而影响白细胞迁移。

在 2015 年 3 月发表在 *Nat Immunol* 上的一篇论文中,作者阐述了组蛋白甲基化转移酶 EZH2(enhancer of zeste homolog 2)可以被鸟苷酸转换因子 Vav1 招募,与踝蛋白共同形成胞质复合物,继而甲基化踝蛋白。甲基化的踝蛋白更易于被钙蛋白酶水解,并且其结合细胞骨架肌动蛋白的能力降低,从而有助于细胞黏着斑的解离。在脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE)模型中,EZH2 缺陷的 DC 出现黏着斑解离异常,从而被限制在血管内皮细胞而不能迁移至炎症部位。同样地,在耳炎症模型中,EZH2 缺陷的中性粒细胞也出现黏着斑解离异常,不能迁移至炎症部位。该文揭示了组蛋白甲基化转移酶 EZH2 在胞质中调节黏附动力学、影响白细胞游走、免疫反应和潜在的致病过程。

组蛋白甲基化转移酶 EZH2 不仅在细胞核内发挥重要作用,在细胞核外也能够通过对底物蛋白的甲基化影响生物过程和疾病发生。该研究拓展了对 EZH2 介导的甲基化修饰在细胞质中新作用的认识。

[李霞 摘译, 张迁 审阅. Gunawan M, Venkatesan N, Loh JT, et al. Nat Immunol, 2015, 16(5): 505-516.]