

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。

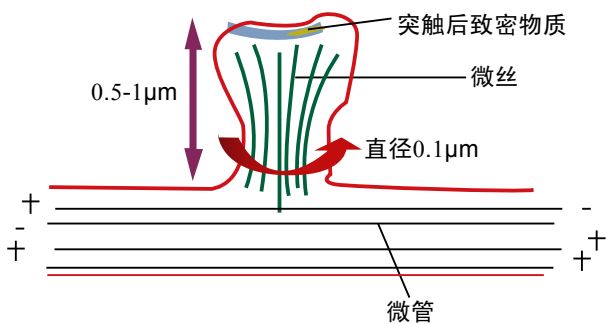
树 突棘上的狭窄部位限制了一些信号因子的扩散, 例如 Ca^{2+} 离子。因此, 神经细胞内出现了一些各自独立的囊泡内容物, 通过这些囊泡, 就可以进行突触特异性信号传递。不过, 有研究显示, 树突棘之间也能进行信号传递。并且一个树突棘被激活后还可以改变临近树突棘上突触的可塑性 (synaptic plasticity见文后小词典2)。Svoboda等人最近发现, 小GTP酶Ras (small GTPase Ras) 在树突棘之间的这种“交流”中扮演了重要的角色。

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



树突棘模式图

来“释放”谷氨酸的脉冲强度），并且临近的树突棘都发生了结构和功能上面的改变。

作为对突触活化作出的反应，被活化处的Ras活性也升高了，而且升高的速度很快，在不到一分钟内就能达到峰值。随后的几分钟内，活化的Ras蛋白从树突棘中释放出来，四处扩散，扩散距离可达10 μm，所以可以进入临近的树突棘。以上这些现象都可以在实验中观察到。

在活化后3分钟使用Ras信号通路抑制剂，并不会对已经活化的树突棘可塑性造成任何影响，但确实会降低单个树突棘对周围树突可塑性的影响。这一结果表明，Ras进入周围树突是增强这些树突可塑性的必要条件。

该研究显示，一个树突棘活化以后，可以激活它内部的Ras蛋白，继而，活化的Ras蛋白释放出去，四处弥散，可以影响周围其它树突棘，从而改变它们突触功能。

为什么Ras蛋白能起到这种信息传递的作用，而Ca²⁺不行？这可能由于Ras蛋白降解得更慢，而且更容易弥散。该研究成果可能对于树突内部信息整合过程有着非常重要的意义。

原文检索：www.signaling-gateway.org/



小词典



1 树突是神经元的组成部分 神经元 (neuron)

的形态多种多样，但都可分为胞体 (soma) 和突起 (neurite) 两部分。胞体的大小差异很大，小的直径仅5~6 μm，大的可达100 μm以上，突起的形态、数量和长短也很不相同。神经元突起又分树突 (dendrite) 和轴突 (axon) 两种。树突多呈树状分支，它可接受刺激并将冲动传向胞体；轴突呈细索状，末端常有分支，称轴突终末 (axon terminal)。轴突将冲动从胞体传向终末。通常一个神经元有一个至多个树突，但轴突只有一条。

神经元的胞体越大，其轴突越长。树突内的结构与核周质基本相似。在树突分支上常见许多棘状的小突起，称树突棘 (dendritic spine)。树突棘是神经元之间形成突触的主要部位，电镜下可见树突棘内有2~3层滑面内

质网形成的板层，板层间有少量致密物质，称此为棘器 (spine apparatus)。树突棘的数量及分布因不同神经元而异，并可随功能而改变。在大脑皮质锥体细胞和小脑皮质蒲肯野细胞的树突上，树突棘数量最多而明显，一个蒲肯野细胞的树突棘可多达10万个以上。树突的功能主要是接受刺激，树突棘和树突使神经元的接受面大为扩大。

2 广义的突触可塑性包括突触传递可塑性、突触发育可塑性和突触形态的可塑性，一般如未作特殊说明，即指突触传递可塑性。突触可塑性是神经科学领域近年来进展最快、取得成果最大的研究领域。其主要表现形式—长时程增强 (LTP) 和长时程抑制 (LTD) 现象已被公认为是学习记忆活动的细胞水平的生物学基础。随着有关研究的深入，现已发现突触传递的可塑性除了与学习记忆功能关系密切外，还参与了感觉、心血管调节等其它重要的生理或病理过程。在神经系统科学中，突触可塑性是指神经细胞间的连接，即突触，其连接强度可调节的特性。突触可塑性的产生有多种原因，例如：突触中释放的神经递体数量的变化，细胞对神经递体的反应效率。突触可塑性被认为是构成记忆和学习的重要神经化学基础。