

Ras 鸟嘌呤释放因子在脑突触可塑性中的作用研究进展*

杜青¹ 余涵² 冯珍^{1,3}

Ras 鸟嘌呤释放因子(Ras-guanine nucleotide releasing factor, RasGRF)在中枢神经系统具有广泛作用,尤其在神经可塑性方面。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)级联信号通路是介导细胞反应的重要信号系统,是细胞外信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递途径,在细胞的增殖、分化和凋亡过程中发挥重要作用。近年来的许多研究表明,在 MAPK 信号通路中,RasGRF 通过不同功能的结构域,整合多个上游信号作用于特定的下游靶向分子来调节脑可塑性。本文将 RasGRF 在大脑突触可塑性过程中的可能机制做一简要综述。

1 RasGRF 的生物学特性

1992年,Shou C等^[1]首次报道了鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEFs)的分子克隆。他们根据从不同进化程度的酵母中分离到的 GEFs 在氨基酸序列上的同源性,及酵母 GEFs(CDC25)能同样作用于哺乳类动物 Ras 蛋白的特点。RasGRF 有 RasGRF1、RasGRF2 两个亚型,分子量分别为 120kDa 和 135kDa。RasGRF1 在大脑尤其是神经突触连接处、大脑皮质、海马、小脑前小叶颗粒细胞层有高表达,RasGRF2 主要表达于中枢神经系统^[2]。目前发现 RasGRF1 和 RasGRF2 蛋白从氨基端到羧基端含有多个共同的结构域组成,从 N 端到 C 端依次为:Pleckstrin 同源功能域(pleckstrin homology domain, PH)、卷曲螺旋(coiled-coiled motif, CC)、异亮氨酸/谷氨酸功能域(ilimaquinone motif, IQ)、DH 同源功能域(dbl homology domain, DH)、Ras 交换基序(a Ras exchanger motif, REM)、CDC25 同源功能域(cell division cycle 25, CDC25),这些结构域可能参与多种调控机制。研究证明 Ca^{2+} /CaM 复合物与 RasGRF-IQ 结合后激活 RasGRF, RasGRF 的 CDC25 域能激活 Ras,而 RasGRF 的 DH 结构域可激活 Rac 及它的效应蛋白。此外,RasGRF1 还包含神经域,可以结合谷氨酸 NMDA 受体的 2B 亚基,激活 RasGRF1^[3-4]。RasGRF1 和 RasGRF2 可能参与由 Ca^{2+} 介导的多种神经功能的调控,包括神经递质的释放、神经突触生长、神经兴奋性和突触可塑性的变化、细胞存活、细胞凋亡等^[4]。

2 脑突触可塑性

从 1930 年 Bach 提出脑的可塑性理论至今,脑的可塑性理论涉及:远隔功能抑制论、功能重组论(替代论、发芽论、突触功能调整论)、神经修复微环境论等。脑的可塑性是指神经的一种修饰能力,这种修饰能力是短期功能改变和长期结构改变的连续统一体。脑的可塑性与突触可塑、神经细胞再生、神经网络重塑、脑功能重组和功能区转移等密切相关。脑的可塑性是一个持续的过程,因为在短期中期甚至长时间内均发生着突触的重塑,从而使脑的网络系统功能更加完善。神经系统许多重要功能的完成都是以突触可塑性为基础的,近几十年来,突触可塑性的研究受到国际神经科学界的高度重视。所谓突触可塑性是指神经系统的功能在外环境作用下,从神经元到神经环路都可能发生适应性变化来维持其相对稳定。突触本身不是静止的,而是一个动态的连接,具有可塑性。突触的可塑性被认为是大脑皮质重组的基础。MAPK 信号转导途径在中枢神经系统广泛表达,各种细胞外刺激信号包括神经递质、神经营养因子、生长因子等均可通过这一通路影响突触的传递,影响神经元的重塑、形态分化和生存等,从而参与神经系统多种疾病的病理过程。细胞外信号调节激酶(extracellular signaling regulated kinase, ERK)通路是丝裂原活化蛋白激酶途径中重要的通路之一,ERK 相关的信号转导通路被认为是最经典的 MAPK 信号转导通路,利用定时成像技术观察到在重复去极化形成长时程增强(long-term potentiation, LTP)的海马神经元中,有丝状伪足和新棘的形成。用 MAPK/ERK 激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MEK)拮抗剂 U0126 处理就观察不到丝状伪足和新棘的形成。用 U0126 处理培养的海马神经元,抑制 ERK 活性,同时减少 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体激活后树突棘的数量^[5]。说明 ERK 的激活对于突触结构可塑性是非常必要的。近年来,另外一条平行且不同于经典的 ERK 信号通路——P38 信号转导通路,也可能参与调控突触的可塑性。RasGRF1 在突触连接上的分布提示其可能参与细胞兴奋性和突触可塑性,RasGRF1 缺失将会导致神经元细胞过度兴奋^[6]。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.01.030

*基金项目:江西省自然科学基金(20161BAB205236)

1 南昌大学第一附属医院康复医学科,江西,330006; 2 南昌市食品化妆品监督所; 3 通讯作者

作者简介:杜青,女,硕士研究生; 收稿日期:2015-04-04

在脑缺血动物试验中发现^[7-8],大鼠大脑皮质神经元内 RasGRF1 和 RasGRF2 偶联 NMDA 受体,诱导 Ca^{2+} /CaM 复合物激活 Ras-ERK 信号通路,从而对抗脑缺血损伤作用,而 RasGRF 家族的缺失将增加皮质神经细胞的死亡率。研究发现 RasGRF1 和 RasGRF2 有类似的结构域,它们偶联 NMDA 受体的不同亚基,激活 Ras-ERK 或 P38 信号通路,调节突触可塑性的不同形式^[9]。以上结果提示 RasGRF 在神经可塑性方面发挥关键作用,且是 MAPK 信号通路中重要的激活物。

3 RasGRF 影响脑突触可塑性的可能机制

3.1 RasGRF 和 Ras-ERK 信号通路

在哺乳动物细胞中,ERK1/2 途径是最具有代表性的 MAPK 信号传导途径。ERK1/2 主要在生长因子相关刺激引起的细胞反应中发挥作用。ERK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 MAPK 家族的主要成员,有 ERK1/2 亚型,在成年动物海马、纹状体、大脑皮质均有高度表达。ERK1/2 在正常或病理状态参与调节许多神经元功能,其中包括神经元突触可塑性、轴突的生长形成、神经元增殖、兴奋性等。MAPK 信号通路中另一重要调节者是 Ras 蛋白,Ras 是一类小分子的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶蛋白,分子量为 21kD,与 Rho、Arf/Sara、Ran、Rab 等亚型同属于 Ras 蛋白超家族的成员^[10]。它是一种细胞信号传递蛋白,它不仅涉及细胞多种生理功能的调节,还在多种疾病的发病机制及病理生理过程中发挥着重要作用,甚至在我们的行为反应和认知方面,起着关键的作用。即:细胞表面的受体活化后激活 Ras 通路,通过级联反应后活化 ERK,活化的 ERK 可以诱导细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)及细胞周期蛋白 E(Cyclin E)的表达,Cyclin D1 通过与细胞周期依赖性蛋白激酶-4(Cyclin-dependent kinase 4, CDK4)结合,使细胞由 G0 期进入 G1 期,Cyclin E 可以与 CDK2 结合,使细胞由 G1 期进入 S 期,从而加速细胞周期的进行,促进细胞的增殖等^[11]。研究表明多种细胞外信号通过不同的细胞内信号分子和信号通路活化 Ras-ERK,Ras-ERK 的激活物主要有 GEFs 和三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)、二酰甘油(diacylglycerol, DAG)等,GEFs 主要包括 RasGRF、RasGRP、Sos、CNRasGEF^[12,12]。在 Ras 信号通路中 RasGRF 有调节、整合信号的作用,能使无活性的 Ras-GDP 转化为有活性的 RasGTP,从而激活下游的许多效应分子如 RAF、MEK 等,后者通过磷酸化激活 ERK^[13-14]。因此,鸟嘌呤交换因子家族中 RasGRF 最具备构成 Ras-ERK 通路对脑可塑性作用的基础特性。

3.1.1 RasGRF 与 G 蛋白受体:G 蛋白受体作为细胞内第二信使调节者,可调控密切相互关联的信号分子通路来调节一些 MAPK 家族的成员,如 ERK1/2、C-Jun 氨基末端激酶,ERK5, P38 MAPKs^[15]。RasGRF 与 G 蛋白受体共同参与

Ras-ERK 信号通路的可能机制为:主要是通过激活 G 蛋白偶联的受体被激活后,释放活化的 α 亚基,后者活化磷脂酶 C (phospholipase c, PLC),PLC 可将膜脂质中的二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol -3, 4, 5 -trisphosphate, PIP2)水解为 IP3 和 DAG 等第二信使,最终使细胞内 Ca^{2+} 上升^[16]。IP3 是一种水溶性的小分子物质生成后离开细胞膜,与内质网上的 IP3R 结合后激活,可引起内质网中的 Ca^{2+} 释放从而使 Ca^{2+} 浓度升高^[17]。此外,DAG 可通过两种途径升高细胞内 Ca^{2+} 。①DAG/蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路。PKC 被激活后能催化膜上的离子通道磷酸化,如非选择性阳离子通道(non-selective cation channels, NSCCs)、钠钙交换体($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX)、电压门控式钙通道(voltage-gated Ca^{2+} channels, VGCCs)、 K^+ 通道,促进 Ca^{2+} 流入胞内^[18]。②DAG 直接激活瞬时受体电位通道蛋白 C3(transient receptor potential C3, TRPC3)^[19]。Ras-GRF 是钙依赖性激活 Ras 的重要信号蛋白,胞内钙离子与钙调蛋白结合形成 Ca^{2+} /CaM 复合物,激活 RasGRF^[20]。RasGRF-Ras-ERK 信号通路激活能诱导一些靶向因子,包括分裂素和压力激活激酶(mitogen- and stress-activated kinases, MSKs)、核糖体蛋白 S6 激酶(ribosomal protein S6 kinases, Rsk)、cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic-AMP-responsive element (CRE)-binding protein, CREB)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等,它们在突触可塑性和存活中有重要作用。ERKs 可触发包括转录因子、细胞骨架蛋白、调节性酶和重要激酶,这些激酶包括一组显著识别胞浆和胞核的激酶——RSKs 和仅存在于细胞核内的 Rsk 相关的 MSKs^[5]。在细胞核内,ERK、Rsk、MSKs 可使转录因子磷酸化,但胞浆内 ERK、Rsk 运输至细胞核内的机制目前仍不明确^[5]。最具有代表性的这类转录因子是 CREB,它是一种真核生物细胞核内蛋白质,它的功能是调节基因转录,磷酸化的 CREB 具有生物活性,而其活性受神经活动的调控。磷酸化 CREB 与 cAMP 反应元件(CRE)结合之后,便能大大提高 CRE 下游基因的转录活性。CRE 是广泛存在于真核生物许多基因启动区的一段含有高度保守的 5'-TGACGTCA-3'的 8 碱基回文结构 DNA 序列。神经系统中磷酸化的 CREB 结合于 CRE 上可增强多种靶基因的表达,以便形成新的突触联系,从而使获得的信息得以长期储存,即形成长时程记忆^[21-22]。Aguiar 等^[23]报道,大鼠海马 CREB 的磷酸化,并且发现 CREB 与 BDNF 基因 CRE 序列的结合增加,增强 BDNF 基因的转录,从而增强突触的传递。提示 Ca^{2+} /CaM 复合物与 RasGRF 结合可以整合 G 蛋白偶联受体信号。当一些神经递质与 G 蛋白偶联受体结合后,通过 PLC-PKC 信号通路,诱导胞内钙离子增加,激活 RasGRF-Ras-ERK 信号通路来调控突触的可塑性。

3.1.2 RasGRF 与离子型谷氨酸受体:作为突触可塑性的两

种重要形式 LTP 和长时程抑制(long term depression, LTD)的出现是由谷氨酸对 NMDA 受体激活和突触后细胞外钙离子浓度增加所致,此外,实验已经证明:增加突触后 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体的数量和活性有助于 LTP 的诱导和维持。细胞骨架的重塑与 AMPAR 的插入密切相关,树突棘和丝状伪足的形成可能有赖于突触后膜大量谷氨酸受体(NMDAR 和 AMPAR)插入,来影响突触的传递^[5]。因此,离子型谷氨酸受体的激活与 LTP 及 LTD 的形成密切相关。谷氨酸离子型受体(AMPA 受体和 NMDA 受体)是脑可塑性中重要的调节者,能够将特定的神经元活动模式转化为突触结构和功能的长期变化,这被认为是高级认知功能的基础^[24]。NMDA 受体有三个编码基因,分别编码 NR1、NR2、NR3 亚单位,NMDA 受体的亚单位常以受体复合物的形式存在,一般认为,NMDA 受体是由两个 NR1 亚单位和两个 NR2 亚单位构成的异四聚体。其中 NR1 是受体复合物的功能亚单元,是必需组分,NR2 决定了通道的导电性和动力学特性以及对药物的敏感性^[25],NR3 由 NR3A 和 NR3B 两个亚型组成,还待进一步研究其生理学意义和药理学功能。现已公认,NMDA 受体是谷氨酸的主要离子型受体,它具有钙离子门控通道的属性,这使得 NMDA 受体在兴奋性突触传递和神经元兴奋性毒性等多方面起重要的作用,尤其在突触可塑性和学习记忆中扮演重要的角色。针对 NMDA 受体的刺激,RasGRF1 和 RasGRF2 都有激活 Ras 和 Rac 的结构域,但 RasGRF1 和 RasGRF2 不能同等的激活 Ras 和 Rac。GRF2 在调节 NMDAR 激活的 Ras-ERK 信号通路比 GRF1 更有效。有研究认为 RasGRF1 和 RasGRF2 在海马 C1 区发挥着不同的功能,运用基因敲除动物发现在小鼠的海马 CA1 区域,RasGRF2 主要和 NMDA 依赖的 LTP 有关,RasGRF1 主要和 NMDA 依赖的 LTD 有关,RasGRF2 介导通过含 NR2A 的 NMDA 受体激活 Ras-ERK1/2 信号通路,诱导 LTP 的形成。RasGRF1 可通过含 NR2B 的 NMDA 受体激活 Rac-P38 信号通路,诱导 LTD 的形成^[9]。内流的 Ca^{2+} 与 CaM 结合后,激活结合在 NMDA 受体 NR2B 亚单位上的 RasGRF1 的活性,调节 Ras-ERK 通路活性,促进 AMPA 受体迁入突触^[5],从而影响突触的可塑性。提示离子型 NMDA 受体活化后,诱导 Ca^{2+} 内流,RasGRF 可整合 Ca^{2+} 内流激活的分子信号,激活 ERK-MAPK 信号通路,一方面形成 LTP 和 LTD,另一方面有助于突触后膜大量 AMPA 受体插入,增大树突棘及形成丝状伪足,来影响突触的传递。

3.1.3 RasGRF 与酪氨酸激酶受体:除了不同的 G 蛋白偶联受体被证明可调控 MAPK 信号通路,酪氨酸激酶受体也可调节 MAPK 家族成员,促进突触的生长。Robinson 等发现,在大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤 PC12 细胞中,受体酪氨酸激酶

家族中的 TrkA 受体与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)特异性结合,而 TrkA 受体 HIKE 结构域又能与 RasGRF1 结合,促使 RasGRF1 的磷酸化,从而激活 Ras-ERK 信号通路,促进轴突的生长和神经元形态增大^[26]。Asghar 同样在 PC12 细胞中,发现 RasGRF1 的激活可促进了 Trk 受体介导的轴突的延伸^[27],说明 RasGRF1 可能通过 TrkR/MAPK 信号级联反应来调控突触生长。此后,Talebian 等人表明他们研究主要集中在 NGF 和 BDNF 依赖的 RasGRF1 轴突生长的增强。RasGRF1 改变神经轴突的增长是通过激活 RasGTP 酶,表明了神经细胞中,RasGRF1 介导突触和树突棘形成存在潜在作用,而这种结构变化可能是以 Trk-依赖性存在的^[28]。这进一步促进我们理解 RasGRF1 和 Trk 受体可能是通过调节突触的可塑性来增强或抑制轴突生长,而 RasGRF2 在 Trk-依赖性神经轴突生长方面国内外未见报道。

3.2 RasGRF 与 P38-MAPK 信号通路

Ras-ERK1/2 信号通路是一个激酶级联反应,包括激酶的持续磷酸化及激活,与这条经典通路并行的有 P38-MAPK 信号通路,P38-MAPK 发现与炎症和应激有关,可被多种促炎细胞因子活化,启动后续的细胞炎症反应,还参与介导其他胞外信号引起的炎症细胞因子或炎症产物的表达和释放^[29]。已有报告指出,虽然 P38 的上游激活物存在于非神经元细胞中,像 ERK1/2 一样,P38 高表达于对学习和记忆的脑功能区,成为调控突触可塑性的新成员,而它调节突触传递的机制还不清楚。有研究发现 P38 抑制剂 SB203580 可以阻断海马脑片 LTD,而 ERK 阻断剂 PD98059 则不能,说明 P38 的激活与 LTD 有关^[5]。随后研究表明了 P38 的激活确实与 LTD 有关,并且发现这一过程依赖于 NMDAR 的激活^[30]。Li 等运用基因敲除动物发现 RasGRF1 介导从 ifenprodil 敏感的含 NR2B 的 NMDA 受体到 Rac 效应器-P38-MAPK 激酶(即 LTD 的促进子)的信号通路。通过激活含 NR2B 的 NMDA 受体所致内流钙离子的增加,使 RasGRF1 磷酸化,通过 RasGRF1 的 DH 结构域可激活 Rac,进而激活 P38-MAPK 信号通路^[3]。此外,NGF 与 TrkA 受体的结合,激活 RasGRF1-Rac-P38 信号通路,诱导神经元形态和大小的改变,从而影响突触的可塑性^[6]。上述结果表明 P38-MAPK 在对神经突触可塑性的调节上与 ERK 的不同之处。RasGRF1 与 NMDA2B 受体协同作用于 P38-MAPK 信号通路上,诱导 LTD 的形成,基于这个机制,有研究指出:突触可塑性相关蛋白-细胞黏附分子免疫球蛋白超家族成员神经细胞黏合分子(nerve cell adhesion molecules, NCAMs)是通过抑制 GluN2B-RasGRF1-P38 MAPK 信号通路,来维持和诱导 LTP 的形成,从而发挥在突触可塑性中的作用^[31]。值得一提的是,虽然 P38 的激活与 NMDAR-RasGRF1-LTD 有关,但是新近 Jin^[30]研究表明出生后 2 个月小鼠有能力区分联系性环境是通过 CP-AMPA/RasGRF1/P38/LTP 信号通路起作用的,由

此可以看出在环境辨别能力方面,P38的激活也参与了LTP的形成,针对这一机制有待进行更深入的研究。

近年来,在脑突触可塑性机制方面,神经细胞内MAKP信号转导通路提供了新的思路,而Ras-ERK信号通路、P38信号通路让我们更好地理解脑功能,RasGRF在细胞内介导着以上两条信号的传递,其中RasGRF与G蛋白偶联受体激活协同作用于ERK1/2信号通路,促使CREB磷酸化,增强BDNF的表达,从而影响着突触可塑性的变化,这可能与神经系统疾病发病过程相伴行。这将为被神经系统疾病所困扰的患者的临床诊断提供新的思路,为后期治疗提供靶点明确的可选药物。

参考文献

- [1] Shou C, Farnsworth CL, Neel BG, et al. Molecular cloning of cDNAs encoding a guanine-nucleotide-releasing factor for Ras p21[J]. *Nature*, 1992, 358(6384):351—354.
- [2] Buday L, Downward J. Many faces of Ras activation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1786(2):178—187.
- [3] Feig LA. Regulation of Neuronal Function by Ras-GRF Exchange Factors[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(3):306—319.
- [4] Farnsworth CL, Freshney NW, Rosen LB, et al. Calcium activation of Ras mediated by neuronal exchange factor Ras-GRF[J]. *Nature*, 1995, 376(6540):524—527.
- [5] Thomas GM, Huganir RL. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(3):173—183.
- [6] Fernández-Medarde A, Santos E. The RasGrf family of mammalian guanine nucleotide exchange factors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1815(2):170—188.
- [7] Zhao J, Wu HW, Chen YJ, et al. Protein phosphatase 2A-negative regulation of the protective signaling pathway of Ca²⁺/CaM-dependent ERK activation in cerebral ischemia[J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(12):2733—2745.
- [8] Tian X, Gotoh T, Tsuji K, et al. Developmentally regulated role for Ras-GRFs in coupling NMDA glutamate receptors to Ras, Erk and CREB[J]. *EMBO J*, 2004,23(7):1567—1575.
- [9] Jin SX, Bartolome C, Arai JA, et al. Domain contributions to signaling specificity differences between Ras-guanine nucleotide releasing factor (Ras-GRF) 1 and Ras-GRF2[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(23):16551—16564.
- [10] Rojas AM, Fuentes G, Rausell A, et al. The Ras protein superfamily: evolutionary tree and role of conserved amino acids[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(2):189—201.
- [11] 徐艳朋,俞松.Ras信号传导通路与肿瘤的关系[J].*遵义医学院学报*,2013,36(3):272—276.
- [12] Kukkonen JP. Lipid signaling cascades of orexin/hypocretin receptors[J]. *Biochimie*, 2014, (96):158—165.
- [13] Jun JE, Rubio I, Roose JP. Regulation of ras activation by lipid messengers in T cells[J]. *Front Immunol*, 2013, (4):239.
- [14] Liao W, Jordaan G, Coriaty N, et al. Amplification of B cell receptor- Erk signaling by RasGRF1 overexpression in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12):2907—2916.
- [15] Sandnes D, Müller KM, Akhtar K, et al. Induction of LRF-1/ATF3 by vasopressin in hepatocytes: role of MAP kinases[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25(4—5):523—532.
- [16] Rodrigues AR, Almeida H, Gouveia AM. Intracellular signaling mechanisms of the melanocortin receptors: current state of the art[J]. *Cell Mol Life Sci*,2015,72(7):1331—1345.
- [17] Putula J, Pihlajamaa T, Kukkonen JP. Calcium affects OX1 orexin (hypocretin) receptor responses by modifying both orexin binding and the signal transduction machinery[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(24):5816—5828.
- [18] Kukkonen JP. Physiology of the orexinergic/hypocretinergic system: a revisit in 2012[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(1):C2—32.
- [19] Kukkonen JP. A ménage à trois made in heaven: G-protein-coupled receptors, lipids and TRP channels[J]. *Cell Calcium*, 2011, 50(1):9—26.
- [20] Wang Q, Siminovich KA, Downey GP, et al. Ras-guanine-nucleotide-releasing factors 1 and 2 interact with PLCγ at focal adhesions to enable IL-1-induced Ca²⁺ signalling, ERK activation and MMP-3 expression[J]. *Biochem J*, 2013, 449(3):771—782.
- [21] 张澄,王萍.转录因子CREB对细胞周期调控机制的研究进展[J].*中国细胞生物学学报*,2011,33(5):577—583.
- [22] Puzzo D, Bizzoca A, Privitera L, et al. F3/Contactin promotes hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity, and memory in adult mice[J]. *Hippocampus*, 2013, 23(12):1367—1382.
- [23] Aguiar AS Jr, Castro AA, Moreira EL, et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling[J]. *Mech Ageing Dev*, 2011, 132(11—12):560—567.
- [24] Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6):383—400.
- [25] Ghafari M, Höger H, Keihan Falsafi S, et al. Mass spectrometric identification of hippocampal NMDA receptor subunits NR1, NR2A-D and five novel phosphorylation sites on NR2A and NR2B[J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(3):1891—1896.
- [26] Robinson KN, Manto K, Buchsbaum RJ, et al.Neurotrophin-dependent tyrosine phosphorylation of Ras guanine-releasing factor1 and associated neurite outgrowth is dependent on the HIKE domain of TrkA[J].*J Biol Chem*, 2005,280(1):225—235.
- [27] Asghar Talebian , Kim Robinson-Brookes. Ras Guanine Nucleotide Releasing Factor 1 (RasGRF) Enhancement of Trk Receptor-Mediated Neurite Outgrowth Requires Activation of Both H-Ras and Rac[J].*J Mol Neurosci*, 2013,49:38—51.
- [28] Talebian A, Robinson-Brookes K, MacDonald JJ, et al. Ras guanine nucleotide releasing factor 1 (RasGrf1) enhancement of Trk receptor-mediated neurite outgrowth requires activation of both H-Ras and Rac[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 49(1):38—51.
- [29] Simões MR, Aguado A, Fiorim J, et al. MAPK pathway activation by chronic lead-exposure increases vascular reactivity through oxidative stress/cyclooxygenase-2-dependent pathways[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015,283(2):127—138.
- [30] Jin SX, Arai J, Tian X, et al. Acquisition of contextual discrimination involves the appearance of a RAS-GRF1/p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase-mediated signaling pathway that promotes long term potentiation (LTP)[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(30):21703—21713.
- [31] Kochlamazashvili G, Senkov O, Grebenyuk S, et al. Neural cell adhesion molecule-associated polysialic acid regulates synaptic plasticity and learning by restraining the signaling through GluN2B-containing NMDA receptors[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(11):4171—4183.