

Spinophilin 在神经系统疾病中的研究进展

邢靖松^{1,2}, 克甜甜^{1,2}, 张琳^{1,2}, 梁东², 张桐¹, 高尚锋^{1,2*}

(1. 徐州医科大学附属医院 神经外科, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医科大学 神经系统疾病研究所, 江苏 徐州 221002)

摘要: Spinophilin (SPN) 最早作为蛋白磷酸酶 PP1 的结合蛋白从神经元树突棘中分离出来, 故又名 PPP1R9B。SPN 不仅与 PP1 结合, 而且与包括细胞骨架蛋白、黏附分子等 30 多个蛋白存在相互作用, 参与突触可塑性、神经元迁移、胞内信号传导等生物学过程, 并在神经退行性疾病、精神性疾病和神经肿瘤进展中发挥重要作用。因此, 了解 SPN 在上述生理和病理过程中的作用及机制将有助于推进 SPN 基础研究与临床转化的进展。

关键词: spinophilin; 帕金森病; 抑郁症; 胶质瘤

中图分类号: R651 文献标志码: A

Research progress of spinophilin in nervous system diseases

XING Jing-song^{1,2}, KE Tian-tian^{1,2}, ZHANG Lin^{1,2}, LIANG Dong², ZHANG Tong¹, GAO Shang-feng^{1,2*}

(1. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002;

2. Institute of Nervous System Diseases, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China)

Abstract: Spinophilin (SPN) was first isolated from the dendritic spines of neurons as a binding protein of protein phosphatase PP1, it is also known as PPP1R9B. SPN can not only bind to PP1, but also interacts with more than 30 proteins, including cytoskeleton proteins and adhesion molecules. SPN participates in biological processes such as synaptic plasticity, neuronal migration, intracellular signal transduction, and plays an important role in the development of neurodegenerative diseases, psychiatric disorders and neuronal tumors. Therefore, understanding the role and mechanism of SPN in the physiological and pathological processes may support is helpful to advance the basic research and clinical transformation.

Key words: spinophilin; Parkinson's disease; depression; glioma

1 SPN 简要介绍

SPN (spinophilin, 又名 neurabin II 和 PPP1R9B), 最早由两个实验室独立分离, 与蛋白磷酸酶 1 (PP1) 和 F-肌动蛋白 (F-actin) 存在相互作用^[1]。在结构上, SPN 由 1 个 PDZ 结构域、2 个 F-actin 结合结构域、1 个 PP1 结合结构域、3 个螺旋-螺旋结构域、1 个潜在亮氨酸或异亮氨酸拉链基序和 3 个 SH3 结合结构域组成^[2-3]。

通过这些结构域, SPN 与 30 多种蛋白结合, 包括细胞骨架蛋白、细胞黏附分子、酶、G 蛋白信号调节因子、膜受体和离子通道等^[3]。

SPN 在很多组织中均有表达, 但表达量略有不同。SPN 在大脑中表达很丰富, 但在大脑的不同部位, SPN 的表达量也有差异, 在海马、尾壳核和大脑皮质表达较高, 而在小脑和齿状回表达较低^[2]。在海马和苍白球中, SPN 还会偶尔表达在与 γ 氨基丁

收稿日期: 2020-04-17 修回日期: 2020-11-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82072763); 江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目 (2019-SWYY-092); 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划 (201810313044Y)

* 通信作者 (corresponding author): gaoshangfeng@xzhmu.edu.cn

酸能突触相邻的树突杆部,它的亚细胞定位主要在神经元树突杆部的突触后区域^[4]。SPN 在胚胎发育时期表达很低,并且在出生 3 周后表达明显增高^[5]。

2 SPN 生理功能

2.1 细胞骨架组装

SPN 能够通过其 F-actin 结合结构域与细胞骨架连接,也能够通过其 PDZ 结构域与多种跨膜蛋白羧基端连接。因此,SPN 就像一个位于细胞骨架和跨膜蛋白之间的连接器,促进胞外信号传导,并与胞内信号途径藕联^[6],这说明 SPN 可能在细胞的运动、迁移和信号传导中发挥重要作用。

2.2 突触发生

SPN 是一个肌动蛋白结合蛋白,而肌动蛋白是树突棘形成、维持和重塑的核心组分。SPN 能够使肌动蛋白聚集成束,从而改变树突棘密度和形态^[7]。此外,SPN 作为一个脚手架蛋白,能将突触相关信号分子锚定在突触后致密区(PSD),调节突触可塑性,进而影响神经元的功能^[8]。

2.3 细胞信号传导

SPN 除了与肌动蛋白、跨膜蛋白结合,还与 PP1 存在相互作用,调节蛋白磷酸酶 PP1 的活性^[9]。SPN 的缺失引起 PP1 α 的活性下降,导致 Rb 磷酸化水平增加,最终抑制了肿瘤抑制因子 ARF 和 p53 的活性^[10]。此外,SPN 与丝裂原活化的蛋白激酶 P70S6K 存在相互作用,有利于将跨膜受体活化与依赖 P70S6K 的促有丝分裂信号事件联系起来,从而参与调控细胞的增殖。

3 SPN 与神经系统疾病研究进展

3.1 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种进行性发展的神经系统退行性疾病,常见于中老年人。其临床特点是起病缓慢或隐匿,逐渐出现记忆力减退、认知功能下降、行为异常和社交障碍。淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的过度加工导致神经毒性淀粉样蛋白 A β 在脑内积聚,从而引起突触丧失和神经变性,这是 AD 发病机制的核心。RanBP9 的过表达导致多种细胞系和原代神经元培养物中淀粉样蛋白的产生增加。当 RanBP9 过表达时,SPN 蛋白水平显著降低^[11]。较低的 SPN 阳性树突棘密度引起 A β 的积累^[12],可能是 AD 发病过程中的重要环

节。此外,SPN 的丢失可能与早期阿尔茨海默病的认知障碍有关^[13]。AD 认知能力下降的一个重要病理相关因素为突触前标志物的丢失。同时,SPN 作为突触后标志物同样与 AD 认知能力下降有关^[14]。综上,SPN 的表达改变对于 AD 的发病及预后(特别是认知障碍方面)具有重要的临床意义。

3.2 重型抑郁症

重型抑郁症(major depression)是由患者个体内遗传系统(基因)存在异常,或后天环境的巨变所引起的一种情绪性功能障碍,表现为以持久自发性的情绪低落为主的一系列症状。SPN 在抑郁症患者和慢性不可预知性应激动物的前额叶皮层中表达上调,并与 CAPON 存在相互作用和共定位,下调CAPON逆转了慢性应激引起的动物抑郁样行为^[15]。这说明 SPN 可能也参与抑郁症分子病理机制。

3.3 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD),又称震颤麻痹,是发生于中老年人群的进展性神经系统变性疾病,其发病与环境、遗传和年龄等因素有关,其主要病理改变为以黑质部位为主的多巴胺能神经元的进行性丢失以及残存神经元内路易氏小体的形成。在 PD 中,虽然观察到激酶活性的增加和磷酸酶活性的降低,但这些变化的具体后果尚不明确^[16]。在纹状体树突棘 PSD 中,SPN 是主要靶向 PP1 蛋白。在 PD 动物模型研究中,与 PP1 相关的 SPN 升高,伴随 PP1 活性降低。使用基于蛋白质组学的方法发现多巴胺消耗引起纹状体中与多种蛋白结合的 SPN 减少,特别是在多巴胺缺失的纹状体中,SPN 与神经丝介质(NF-M)的关联降低^[8]。通过体外实验,在功能上证明了 SPN 可以降低 NF-M 磷酸化,从而确定了在 PD 动物模型中所观察到的 SPN 与 NF-M 之间的关系。因此,在 PD 中研究 SPN 与 NF-M 的关系具有重要意义。

3.4 胶质瘤

脑胶质瘤是由神经外胚叶衍化而来的胶质细胞发生的一大类原发颅内肿瘤的总称。依据组织学来源胶质瘤分为星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤和胶质母细胞瘤等^[17]。SPN 是一种关键的黏附和信号蛋白,在调节胶质母细胞瘤细胞侵袭能力中发挥重要作用^[18]。在胶质母细胞瘤原位移植模型中,下调 SPN 可增强肿瘤细胞侵袭性增殖。缺乏 SPN 的胶质母细胞瘤细胞显示 Rac1 活性降低,侵袭能力增

加,细胞外基质降解增强。可见,SPN 在胶质瘤侵袭浸润中发挥抑制作用。

4 问题与展望

综上所述,SPN 作为一个脚手架蛋白,通过与不同蛋白的相互作用,在 AD、PD、抑郁症和胶质瘤等神经系统疾病的发生发展中扮演重要角色。治疗神经

精神性疾病和神经肿瘤的药物研发发展艰难,根本原因是没有研究透彻此类疾病的发生发展机制。近年来,随着基础研究投入的不断加大和广大科研人员的深入研究,越来越多的基因被报道参与这些难治性疾病的进程。本文简要阐述了 SPN 的生理功能及其在神经系统疾病中的研究进展,这为寻找治疗这些疾病的分子靶点提供了新的方向。

参考文献:

- [1] Allen PB, Ouimet CC, Greengard P. Spinophilin, a novel protein phosphatase 1 binding protein localized to dendritic spines[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94:9956-9961.
- [2] Salek AB, Edler MC, McBride JP, *et al.* Spinophilin regulates phosphorylation and interactions of the GluN2B subunit of the N-methyl-d-aspartate receptor[J]. *J Neurochem*, 2019, 151:185-203.
- [3] Sarrouilhe D, di Tommaso A, Métayé T, *et al.* Spinophilin: from partners to functions[J]. *Biochimie*, 2006, 88: 1099-1113.
- [4] Ouimet CC, Katona I, Allen P, *et al.* Cellular and subcellular distribution of spinophilin, a PP1 regulatory protein that bundles F-actin in dendritic spines [J]. *J Comp Neurol*, 2004, 479:374-388.
- [5] Horling K, Schlegel G, Schulz S, *et al.* Hippocampal synaptic connectivity in phenylketonuria [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24:1007-1018.
- [6] Dunn HA, Ferguson SS. PDZ protein regulation of G protein-coupled receptor trafficking and signaling pathways [J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 88:624-639.
- [7] Brocos-Mosquera I, Nuñez Del Moral A, Morentin B, *et al.* Characterisation of spinophilin immunoreactivity in postmortem human brain homogenates[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 81:236-242.
- [8] Hiday AC, Edler MC, Salek AB, *et al.* Mechanisms and consequences of dopamine depletion-induced attenuation of the spinophilin/neurofilament medium interaction[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 4153076. doi: 10.1155/2017/4153076.
- [9] Verdugo-Sivianes EM, Navas L, Molina-Pinelo S, *et al.* Coordinated downregulation of Spinophilin and the catalytic subunits of PP1, PPP1CA/B/C, contributes to a worse prognosis in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 105196-105210.
- [10] Ferrer I, Blanco-Aparicio C, Peregrina S, *et al.* Spinophilin acts as a tumor suppressor by regulating Rb phosphorylation[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10:2751-2762.
- [11] Palavicini JP, Wang H, Bianchi E, *et al.* RanBP9 aggravates synaptic damage in the mouse brain and is inversely correlated to spinophilin levels in Alzheimer's brain synaptosomes[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e667. doi:10.1038/cddis.2013.183.
- [12] Taniguchi K, Yamamoto F, Arai T, *et al.* Tyrosol reduces amyloid- β oligomer neurotoxicity and alleviates synaptic, oxidative, and cognitive disturbances in Alzheimer's disease model mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70:937-952.
- [13] Mi Z, Abrahamson EE, Ryu AY, *et al.* Loss of precuneus dendritic spines immunopositive for spinophilin is related to cognitive impairment in early Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 55:159-166.
- [14] Akram A, Christoffel D, Rocher AB, *et al.* Stereologic estimates of total spinophilin-immunoreactive spine number in area 9 and the CA1 field: relationship with the progression of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29: 1296-1307.
- [15] Gao S, Zhang T, Jin L, *et al.* CAPON is a critical protein in synaptic molecular networks in the prefrontal cortex of mood disorder patients and contributes to depression-like behavior in a mouse model[J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29: 3752-3765.
- [16] Edler MC, Salek AB, Watkins DS, *et al.* Mechanisms regulating the association of protein phosphatase 1 with Spinophilin and Neurabin [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9:2701-2712.
- [17] Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44:139-150.
- [18] Cheerathodi M, Avci NG, Guerrero PA, *et al.* The cytoskeletal adapter protein Spinophilin regulates invadopodia dynamics and tumor cell invasion in glioblastoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14:1277-1287.