

# 微管正端示踪蛋白与神经系统疾病

宋彬彬 王玉波 贾炳泉 于佳

**摘要** 微管正端示踪蛋白(plus-end tracking proteins, +TIPs)是可特异性识别并定位在微管正端的蛋白质,可调控微管组成和功能,参与维持细胞结构和生理活动。神经元的分支结构特点使其对于微管需求更显著,+TIPs与神经元发育异常及退行性变紧密相关。本文综述了+TIPs的结构和功能,及其相关神经系统疾病,以期为进一步了解微管相关+TIPs的生理病理功能及神经系统疾病提供参考。

**关键词** 微管 微管正端示踪蛋白 神经元疾病

**中图分类号** R742

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.002

微管是真核细胞中普遍存在的纤维网状结构,散布于胞质中,参与细胞支撑、细胞迁移、细胞分裂、胞内运输等过程,对于维持细胞结构和功能具有重要作用。微管是由13条原纤维(protofilaments)构成的直径约22~25nm的中空管状结构,每条原纤维由 $\alpha$ -和 $\beta$ -微管蛋白(tubulin)头尾相连形成的二聚体线性排列而成。且tubulin二聚体排列具有极性,使微管也具有极性,分为负端和正端:负端集中于近核区的微管组织中心(MT-organizing center, MTOC),最末端为 $\alpha$ -tubulin,聚合速度慢,较稳定;正端向外延伸,最末端为 $\beta$ -tubulin,聚合速度快,处于动态的聚合和解聚转换状态,即微管正端的动态不稳定性(dynamic instability),使微管正端快速伸长或收缩,调节微管形态<sup>[1]</sup>。多种与微管结合的蛋白可特异性定位于微管正端,为微管正端示踪蛋白(plus-end tracking proteins, +TIPs),+TIPs可形成复杂的相互作用网络,调节微管的结构和功能。神经元体积较大,轴突和树突分支较多且长,因此更为依赖微管。+TIPs突变或表达水平变化与肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和无脑回畸形(lissencephaly)等多种神

经系统疾病相关。本文就多种+TIPs的结构、功能,及其相关神经系统疾病进行综述。

## 一、微管正端示踪蛋白结构和功能

神经元中+TIP种类较多,目前可分为两大类:微管末端结合蛋白(end-binding proteins, EBs)依赖性+TIPs(EBs-dependent +TIPs)以及EBs非依赖+TIPs(EBs-independent +TIPs)。

1. 微管末端结合蛋白(end-binding proteins, EBs):是+TIPs中含量最多的蛋白,自主定位于微管正端,并可与其他+TIPs相结合。哺乳动物中EBs蛋白主要有EB1、EB2和EB3,三者都可与微管正端结合,但与微管以及+TIP的亲合力不同,EB1和EB3高于EB2。EBs蛋白N端的CH(calponin homology)结构域具有MT亲和能力,介导与微管正端的结合;C端的卷曲螺旋结构域(coiled-coil domain, CCD)负责EBs单体的二聚化;保守的EB同源结构域(end binding homology domain, EBH)与CCD部分重叠;C端最末为高度保守的EEY/F序列。EBs主要作为微管正端的支架蛋白(scaffolding proteins)位于+TIP的中心,结合在微管正端的EBs可与胞质快速交流,为蛋白质快速结合提供平台,有效形成和维持微管正端的完整性和功能,对于神经元结构和功能有重要作用。EBs可识别微管正端最末端蛋白,促进GTP水解,调节蛋白结构转换和微管动力学<sup>[2]</sup>。Komarova等<sup>[3]</sup>研究发现体外培养的CHO-K1细胞中EB1和EB3可抑制微管崩解,促进微管持续增长。

2. 微管末端结合蛋白依赖性微管正端示踪蛋白:根据+TIP与EBs结合方式,其可被分为两大类,一类是具有高度保守CAP-Gly结构域(cytoskeletal-associated protein glycine-rich domain)的+TIPs,可

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81601117);北京市自然科学基金资助项目(7184221);北京市百千万人才工程资助项目(2017A14);北京市科技新星计划资助项目(Z181100006218045);北京市医院管理局临床医学发展专项(ZYLX201833);北京市卫生系统高层次卫生技术人才资助项目(2015-3-117);北京老年医院院内基金资助项目(2016bjlmy-青-5,2017bjlmy-青-2)

作者单位:100095 北京中医药大学附属北京老年医院老年病临床与康复研究所

通讯作者:王玉波,主任医师,电子信箱:bghigr@163.com;于佳,副研究员,电子信箱:jyu319@163.com

以与 EB 和微管蛋白羧基端的 EEY/F 修饰相结合。二类是具有 SxIP 基序 (serine/threonine - any amino acid - isoleucine/leucine - proline motif) 的 + TIPs, 种类较多, SxIP 基序可以与 EBs 的 EBH 结构域结合。

(1) CAP - Gly 结构域蛋白: 细胞质连接蛋白 (cytoplasmic linker protein, CLIPs) 主要包括 CLIP170 和 CLIP115, 富集于轴突生长锥, 调节微管稳定性和轴突的形成, 其中 CLIP170 可与肌动蛋白 actin 结合蛋白 IQGAP1 协同作用调节树突的形态, 是重要的细胞极性调节因子。CLIP170 的 N 端具有 CAP - Gly 结构域, 可以与 EB1 和  $\alpha$  - tubulin 的 C 端 EEY/F 修饰结合; C 端具有两个锌结合域 (zinc - binding domains) 和 EEY/F 修饰, 可与具有 CAP - Gly 结构域的 + TIPs 相结合。CLIP115 与 CLIP170 的 N 端相似, 但缺失 CLIP170 的 C 端结构域及功能。Komarova 等<sup>[4]</sup> 研究发现 CHO - K1 细胞中微管正端 CLIPs 表达水平下降引起动力蛋白激活蛋白 dynactin 最大亚基 p150glued 在微管正端定位减少, 微管修复 (rescue) 速率显著下降, 微管寿命变短。

p150glued 是由 DCTN1 基因编码的, 定位于微管正端。p150glued 的 N 端具有 CAP - Gly 结构域, 可与含有 EEY/F 序列的微管蛋白  $\alpha$  - tubulin 以及 EB1 和 CLIP170 直接结合; C 端的 CC1 结构域可与动力蛋白 dynein 的中链 (intermediate chain, IH) 结合。其中 p150glued CAP - Gly 结构域与微管直接结合力较弱, EB1、CLIP170 和 p150glued 相互作用可以增强 p150glued 在微管正端的定位, 抑制微管正端崩解 (microtubule catastrophe)。本研究发现 9 月龄 p150glued 微管结合功能缺失小鼠模型的脊髓组织中乙酰化  $\alpha$  - tubulin 水平增加, 提示 p150glued 可调节微管稳定性变化<sup>[5]</sup>。

(2) 包含 SxIP 基序蛋白: 细胞质连接蛋白 (cytoplasmic linker protein - associated proteins) 具有 CLASP1 和 CLASP2 两个亚型。CLASP1 广泛表达, CLASP2 主要表达于神经系统。CLASPs 不仅可与 CLIPs 结合, 其具有 SxIP 基序可以与 EB1 结合; 具有 3 个 TOG (tumor overexpressed gene) 样 (TOG1/TOG2/TOG3) 结构域可以捕获动态的微管末端。研究发现, CLASP2 的 TOG2 结构域与微管正端结合后可促进微管重建, 抑制崩解。敲减 CLASPs 的 MDA - MB - 231 细胞中过表达 EB3 可增加微管解聚药物秋水仙素 (colchicine) 诱导的微管正端崩解的频率; 过表达 TOG2 可抑制崩解<sup>[6]</sup>。

血影斑蛋白 (spectraplakins) 家族包含微管微丝交联因子 (microtubule - actin crosslinking factor proteins 1/2, MACF1/2) 是一种细胞骨架交联蛋白, 可与中间纤维、肌动蛋白 (actin) 相互作用, 调节胚胎发育、细胞迁移和极化。spectraplakins 蛋白 C 端 GAR 结构域 (growth arrest - specific 2 protein - related region) 和 SxIP 基序可与微管结合。研究发现, 小鼠和果蝇神经元中 spectraplakins 水平下降使微管不能成束, 轴突变短。小鼠脑发育过程中, 敲减 MACF1 可使乙酰化微管蛋白水平下降, 动态微管聚合解聚增强。抑制皮质椎体神经元迁移, 引起神经元定位异常<sup>[7]</sup>。

p140Cap (cas - associated protein) 是重要的接头蛋白, 对于细胞的黏附和生长具有重要作用。p140Cap 具有 SxIP 基序, 可与定位于微管正端的蛋白 EBs 相结合。研究发现, 海马神经元中 p140Cap 与 EB3 相互作用可以调节微管以及树突棘的数量和形态, 敲减 p140Cap 可破坏其与 EBs 间作用, 影响微管和微丝细胞骨架结构, 使树突棘数量明显下降, 伪足增加<sup>[8]</sup>。

tau 微管蛋白激酶 (tau - tubulin kinase 1/2, TTBK1/2) 属于酪蛋白激酶 1 (casein kinase1, CK1) 家族, 二者具有高度同源的催化结构域和 SxIP 基序, 非催化结构域存在差异。TTBK1 特异性表达于中枢神经系统, 参与 tau 的磷酸化和积聚, 其主要使 tau Ser422 位点磷酸化, 并且可激活细胞周期蛋白依赖激酶 5 (cyclin - dependent kinase 5, CDK5) 等, 调节信号通路, 影响微管稳定性<sup>[9]</sup>。TTBK2 广泛表达, 可磷酸化 tau Ser208 和 Ser210 等位点。且 TTBK2 以 EB1/3 依赖方式促使微管解聚蛋白 KIF2A 的 S135 位点磷酸化, 抑制微管的解聚, 而 TTBK2 缺失可阻碍微管的重建<sup>[10]</sup>。

皮层蛋白结合蛋白 2 (CTTNBP2) 为神经元特异性 F - actin 调节蛋白, 具有 SxIP 基序可与 EB 结合定位在微管正端。神经元发育过程中, CTTNBP2 的 N 端双螺旋结构域 (coiled - coil motifs, NCC) 可调节 CTTNBP2 寡聚体的形成; CTTNBP2 中间结构域 (middle region, Mid region) 可与微管相互作用, 并通过 CTTNBP2 寡聚体诱导微管成束, 从而调节微管稳定性和树突脊的形成<sup>[11]</sup>。

结肠腺瘤性息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC) 为微管正端支架蛋白, 主要位于大脑皮质, 其 C 端具有 SxIP 基序, 使其聚集于微管正端。APC 为 RNA 结合蛋白, 可调节  $\beta$ 2B - tubulin mRNA 的表

达,促进 tubulin 合成。 $\beta 2B$ -tubulin 主要定位于生长锥的微管动态区,APC 与  $\beta 2B$ -tubulin mRNA 的结合受损可引起微管结构异常和细胞迁移障碍<sup>[12]</sup>。

3. 微管末端结合蛋白非依赖性微管正端示踪蛋白:lissencephaly-1 (LIS1) 蛋白高度保守,N 端具有双螺旋结构域(coiled-coil domain, CCD)调节二聚体的形成;C 端具有 7 个 WD40 重复序列,可与 tubulin、dynein/dynactin 和 CLIP170 相互结合,调节微管动力学,抑制微管正端的崩解。LIS1 参与调控神经祖细胞的分裂、神经细胞的迁移、突触的形成和胞内轴突运输等过程,对于脑的发育具有重要作用。LIS1 缺失的纯合小鼠胚胎期死亡,LIS1 缺失 NIH3T3 细胞中微管结构受损<sup>[13]</sup>。体外培养鸡 E10~E13 胚胎期感觉神经元,加入适量 laminin 后,dynein 和 tubulin 快速到生长锥,微管正端的 dynein 可招募 dynactin 和 LIS1,促进轴突延伸;抑制 LIS1 或 dynein 功能使微管不能成束,阻碍轴突延伸。海马神经元中,LIS1、dynein 和 dynactin 富集于生长锥,沉默 LIS1 的表达使微管散乱分布,干扰生长锥形成、轴突延伸以及突触形成<sup>[14]</sup>。

kinesin4 家族蛋白 kinesin21A 由驱动结构域、杆部双螺旋结构域以及尾部 WD40 重复序列组成。WD40 重复序列可与 +TIPs 相互作用使 kinesin21A 定位在微管正端,kinesin21A 也可与微管结合蛋白 1b (microtubule-associated protein 1b, Map1b) 相互作用,抑制微管生长和突变(catastrophes)<sup>[15]</sup>。

## 二、微管正端示踪蛋白参与神经系统疾病的发生

微管是重要的神经元骨架,调节神经元发育、极化、信号转导和胞内运输等生理活动。微管正端示踪蛋白对于神经退行性变和神经发育异常等神经系统疾病的发生、发展有重要作用。

1. 神经退行性疾病:肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是最常见的运动神经元病,患者皮质、脑干和脊髓的运动神经元特异性变性死亡,导致四肢、躯干、胸部等肌肉逐渐萎缩无力。ALS 中 5%~10% 为家族性患者,DCTN1 是其致病基因之一。研究发现,ALS 患者中存在 DCTN1 R1101K、T1249I、M571T 和 R785W 等突变型,且 DCTN1 功能缺失的运动神经元中出现轴突运输障碍、神经肌肉接头去神经支配、微管稳定性和自噬异常等 ALS 病理表现,而 DCTN1 突变或缺失引起运动神经元特异性损伤可能是由于运动神经元体积较大,轴突较长,分支较多,对于细胞骨架和轴突运输的改

变更为敏感<sup>[5,16]</sup>。远端型遗传性运动神经病(distal hereditary motor neuropathy, dHMN)也属于运动神经元病。dHMN 具有多种亚型,其中 dHMN 7B 型(distal hereditary motor neuropathy type 7B)是由 DCTN1 G59S 突变引起的<sup>[17]</sup>。

佩里综合征(Perry syndrome)是一类伴发抑郁、体重减轻和肺换气不足等症状的帕金森综合征,患者黑质和蓝斑部位的神经元大量变性死亡。研究发现,DCTN1 是佩里综合征的致病基因,与佩里综合征相关的 p150glued 突变主要发生在其 N 端的 CAP-Gly 结构域。DCTN1<sup>G71A</sup> 突变型佩里综合征小鼠模型早期(6 月龄)活动能力下降,晚期(16 月龄)运动协调功能障碍<sup>[18]</sup>。目前为止,与佩里综合征有关的 DCTN1 突变型为 F52L、G67D、G71A/E/R、T72P、Q74P 和 Y78C。

阿尔茨海默病是痴呆的常见类型,主要累及海马、大脑皮质和皮下组织,病理表现为 tau 高度磷酸化形成神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),临床表现为进行性记忆衰退、慢性认知功能障碍、语言和社交功能减退等。研究发现,TTBK1 及其变体与 AD 发生相关。TTBK1 是神经元特异性激酶,可以磷酸化 tau 的 AD 相关位点 AD 患者脑中 TTBK1 水平显著提高,tau Ser422 位点磷酸化增强<sup>[19]</sup>。TTBK1 转基因小鼠记忆障碍,脑中磷酸化 NFTs 积聚,海马区 CDK5 和 calpain I 活性增强,NMDA receptor types2B (NR2B)水平下降,这提示 TTBK1 可能通过调节 CDK5 和 calpain 的活性而与 AD 发生相关。

脊髓小脑共济失调症(spino cerebellar ataxias, SCAs)病理特征为 tau 高度磷酸化。SCA11 为 SCAs 一种,平均发病年龄为 30 岁,为退行性小脑共济失调。TTBK2 是 SCA11 的主要致病基因。研究发现 SCA11 患者中存在 TTBK2 L8P、E842G 和 R1110H 等多种突变型,SCA11 相关的 TTBK2 突变型可降低其激酶活性或蛋白表达水平,从而可能与 SCA11 发生有关。

2. 神经发育相关疾病:威廉斯综合征(Williams syndrome)为神经发育障碍引起。威廉斯综合征染色体异常区域包含 CLIP115 蛋白的编码基因 CYLN2。CLIP115 敲减小鼠具有生长缓慢、大脑异常、海马区功能障碍和运动协调缺陷等威廉斯综合征症状。CLIP115 缺失的小鼠成纤维细胞中微管增长率未发生明显变化,但 CLIP170 和 dynactin 与微管正端结合显著增多,可能改变胞内逆向轴突运输。

常染色体隐性智力障碍 (autosomal recessive intellectual disability, ARID) 是指发育过程中出现智力功能明显低于同龄水平及社会适应能力显著减弱。Larti 等<sup>[20]</sup>通过基因测序法研究发现伊朗一 ARID 患者家族中出现 CLIP170 的无义突变 p. Q1010\* ; ARID 患者的淋巴母细胞中 CLIP1 基因 (CLIP170 编码基因) 转录和蛋白水平下降; 皮肤成纤维细胞中微管正端只发现野生型 (未突变型) CLIP170, 提示 CLIP170 缺陷可能引起 ARID。

自闭症/孤独症 (autism) 是广泛性发育障碍的代表性疾病。研究发现自闭症患者中存在 CTTNBP2<sup>L1213V</sup> 突变型及其内含子 2 中鸟苷酸突变为胸腺嘧啶。此外, 研究发现 APC 功能缺失型突变与识别和自闭症样疾病 (cognitive and autism-like disabilities) 发生相关。条件性敲除前脑神经元中 APC 的小鼠模型学习和记忆功能障碍, 伴随重复行为增加, 社会兴趣减少等自闭症表现, 这可能是由于突触结构和功能异常引起的<sup>[21]</sup>。

无脑回畸形 (lissencephaly) 一般是由妊娠期 12 ~ 24 周神经元迁移缺陷引起脑沟和脑回发育缺陷, 病理表现为脑回完全消失, 脑表面光滑, 也称光滑脑。临床患者通常伴随不同程度的精神、运动和智力障碍。LIS1 缺失或突变是引起无脑回畸形主要原因之一。LIS1 相关无脑回畸形包括 isolated lissencephaly sequence (ILS)、皮质下带异位症 (subcortical band heterotopia, SBH) 和 Miller - Dieker 综合征 (Miller - Dieker syndrome, MDS)。Nataliya 等研究 811 位无脑回畸形患者发现, 81% 具有基因突变, 且 LIS1 基因突变最多, 占 40%。研究发现, 无脑回畸形中 LIS1 主要可发生错义突变 (T 92C、A 446G 等)、无义突变 (C 265T、C 430T 等)、移码突变 (154 - 155 ins A、162 - 163 ins A 等)、剪切突变 (c. 569 - 10T > C、c. 900 + 1G > A 等) 和部分缺失突变。

先天性眼外肌纤维化 1 型 (congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1, CFEOM1) 主要是由于轴突寻路缺陷 (axon pathfinding defects) 引起动眼神经发育缺陷, 使眼睛运动障碍。研究发现, CFEOM1 患者中存在 KIF21A 突变型如 R954W (约 70%)、R954Q、E944Q 和 M356T 等。KIF21A R954W knock-in 小鼠模型的神经元发育过程中, 动眼神经较细, 分支异常, 表现出动眼神经和运动神经元数量减少, 上睑提肌变小, 去神经支配等 CFEOM1 表征。KIF21A 突变使其与微管结合增强, 可能通过功能获得方式引

发 CFEOM1<sup>[22]</sup>。

3. 神经肌肉系统疾病: MACF1 缺陷与神经肌肉系统疾病相关。MACF1 缺失的纯合体小鼠胚胎期死亡。特异性抑制小鼠神经系统中 MACF1 的活性可使细胞迁移受损, 大脑结构紊乱, 小鼠出生 24 ~ 36h 后呼吸衰竭而死。

MACF2 缺陷与遗传性感觉自主神经病 (hereditary sensory and autonomic neuropathy, HSANs) 和肌张力障碍 (dystonia) 有关。HSANs 是由遗传因素引起的以周围神经受损为主的疾病。患者刺痛、虚弱、感觉疼痛和冷热能力降低, 可致四肢末端反复发作性无痛性溃疡, 致步态不稳等。研究发现 HSANs 患者中存在 MACF2 突变, 使其转录异常; MACF2 敲减的小鼠模型神经异常、肌肉挛缩。肌张力障碍是由于肌肉收缩不协调引发的运动障碍综合征。MACF2 异常可引起肌张力障碍, MACF2 缺失的小鼠模型感觉神经元变性, 共济失调, 且感觉神经元中自噬小体积聚, 自噬溶酶体和受损线粒体数量增加, 提示 MACF2 异常可能通过引起自噬障碍而导致疾病<sup>[23]</sup>。

### 三、展 望

微管为神经元的细胞骨架和轴突运输轨道, 对于维持神经元的生长和功能具有重要作用。+ TIPs 种类较多, 作用复杂, 可调节和维护微管的正常结构和功能, 对于细胞迁移、神经元极化以及突触形成和功能等具有重要作用, 其表达异常参与多种神经系统疾病的发生。本课题组研究发现, 微管正端示踪蛋白的突变或功能缺失与运动神经元变性死亡紧密相关, 其具体分子机制是进一步研究方向。随着分子生物学和神经生物学等研究技术的发展, 可深入研究 + TIPs 的生理功能及其参与神经系统疾病的病理基础和分子机制, 对于临床疾病的防治提供一定的参考意义。

### 参考文献

- 1 Fees CP, Moore JK. Regulation of microtubule dynamic instability by the carboxy-terminal tail of beta-tubulin[J]. Life Sci Alliance, 2018, 1(2): e201800054
- 2 Zhang R, Alushin GM, Brown A, et al. Mechanistic origin of microtubule dynamic instability and its modulation by EB proteins[J]. Cell, 2015, 162(4): 849 - 859
- 3 Komarova Y, De Groot CO, Grigoriev I, et al. Mammalian end binding proteins control persistent microtubule growth[J]. J Cell Biol, 2009, 184(5): 691 - 706
- 4 Komarova YA, Akhmanova AS, Kojima S, et al. Cytoplasmic linker proteins promote microtubule rescue in vivo[J]. J Cell Biol, 2002, 159(4): 589 - 599

(下转第 13 页)

- 14 Kawakami F, Suzuki M, Shimada N, *et al.* Stimulatory effect of alpha - synuclein on the tau - phosphorylation by GSK - 3beta [J]. FEBS J, 2011, 278(24): 4895 - 4904
- 15 Gandhi PN, Wang X, Zhu X, *et al.* The Roc domain of leucine - rich repeat kinase 2 is sufficient for interaction with microtubules [J]. J Neurosci Res, 2008, 86(8): 1711 - 1720
- 16 Gillardon F. Leucine - rich repeat kinase 2 phosphorylates brain tubulin - beta isoforms and modulates microtubule stability—a point of convergence in parkinsonian neurodegeneration? [J]. J Neurochem, 2009, 110(5): 1514 - 1522
- 17 Esteves AR, M GF, Santos D, *et al.* The upshot of LRRK2 inhibition to Parkinson's disease paradigm [J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(3): 1804 - 1820
- 18 Law BM, Spain VA, Leinster VH, *et al.* A direct interaction between leucine - rich repeat kinase 2 and specific beta - tubulin isoforms regulates tubulin acetylation [J]. J Biol Chem, 2014, 289(2): 895 - 908
- 19 Kawakami F, Yabata T, Ohta E, *et al.* LRRK2 phosphorylates tubulin - associated tau but not the free molecule: LRRK2 - mediated regulation of the tau - tubulin association and neurite outgrowth [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30834
- 20 Bailey RM, Covy JP, Melrose HL, *et al.* LRRK2 phosphorylates novel tau epitopes and promotes tauopathy [J]. Acta Neuropathol, 2013, 126(6): 809 - 827
- 21 Shanley MR, Hawley D, Leung S, *et al.* LRRK2 facilitates tau phosphorylation through strong interaction with tau and cdk5 [J]. Biochemistry, 2015, 54(33): 5198 - 5208
- 22 Yang F, Jiang Q, Zhao J, *et al.* Parkin stabilizes microtubules through strong binding mediated by three independent domains [J]. J Biol Chem, 2005, 280(17): 17154 - 17162
- 23 Cartelli D, Ronchi C, Maggioni MG, *et al.* Microtubule dysfunction precedes transport impairment and mitochondria damage in MPP + - induced neurodegeneration [J]. J Neurochem, 2010, 115(1): 247 - 258
- 24 Hongo H, Kihara T, Kume T, *et al.* Glycogen synthase kinase - 3beta activation mediates rotenone - induced cytotoxicity with the involvement of microtubule destabilization [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 426(1): 94 - 99
- 25 Ren Y, Liu W, Jiang H, *et al.* Selective vulnerability of dopaminergic neurons to microtubule depolymerization [J]. J Biol Chem, 2005, 280(40): 34105 - 34112
- 26 Cartelli D, Casagrande F, Busceti CL, *et al.* Microtubule alterations occur early in experimental parkinsonism and the microtubule stabilizer epothilone D is neuroprotective [J]. Sci Rep, 2013, 3: 1837
- 27 Kim M, Jung W, Lee IH, *et al.* Impairment of microtubule system increases alpha - synuclein aggregation and toxicity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 365(4): 628 - 635
- 28 Godena VK, Brookes - Hocking N, Moller A, *et al.* Increasing microtubule acetylation rescues axonal transport and locomotor deficits caused by LRRK2 Roc - COR domain mutations [J]. Nat Commun, 2014, 5: 5245
- 29 Esteves AR, Gozes I, Cardoso SM. The rescue of microtubule - dependent traffic recovers mitochondrial function in Parkinson's disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(1): 7 - 21  
(收稿日期:2018 - 09 - 12)  
(修回日期:2018 - 11 - 21)
- (上接第8页)
- 5 Yu J, Lai C, Shim H, *et al.* Genetic ablation of dynactin p150 (Glued) in postnatal neurons causes preferential degeneration of spinal motor neurons in aged mice [J]. Mol Neurodegener, 2018, 13(1): 10
- 6 Aher A, Kok M, Sharma A, *et al.* CLASP suppresses microtubule catastrophes through a single TOG domain [J]. Dev Cell, 2018, 46(1): 40 - 58
- 7 Ka M, Jung EM, Mueller U, *et al.* MACF1 regulates the migration of pyramidal neurons via microtubule dynamics and GSK - 3 signaling [J]. Dev Biol, 2014, 395(1): 4 - 18
- 8 Jaworski J, Kapitein LC, Gouveia SM, *et al.* Dynamic microtubules regulate dendritic spine morphology and synaptic plasticity [J]. Neuron, 2009, 61(1): 85 - 100
- 9 Ikezu S, Ikezu T. Tau - tubulin kinase [J]. Front Mol Neurosci, 2014, 7: 33
- 10 Watanabe T, Kakeno M, Matsui T, *et al.* TTBK2 with EBI/3 regulates microtubule dynamics in migrating cells through KIF2A phosphorylation [J]. J Cell Biol, 2015, 210(5): 737 - 751
- 11 Shih PY, Lee SP, Chen YK, *et al.* Cortactin - binding protein 2 increases microtubule stability and regulates dendritic arborization [J]. J Cell Sci, 2014, 127(Pt 16): 3521 - 3534
- 12 Preitner N, Quan J, Nowakowski DW, *et al.* APC is an RNA - binding protein, and its interactome provides a link to neural development and microtubule assembly [J]. Cell, 2014, 158(2): 368 - 382
- 13 Jheng GW, Hur SS, Chang CM, *et al.* Lis1 dysfunction leads to traction force reduction and cytoskeletal disorganization during cell migration [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(3): 869 - 875
- 14 Sudarov A, Zhang XJ, Braunstein L, *et al.* Mature hippocampal neurons require LIS1 for synaptic integrity: implications for cognition [J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(6): 518 - 529
- 15 Cheng L, Desai J, Miranda CJ, *et al.* Human CFEOM1 mutations attenuate KIF21A autoinhibition and cause oculomotor axon stalling [J]. Neuron, 2014, 82(2): 334 - 349
- 16 Munch C, Sedlmeier R, Meyer T, *et al.* Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS [J]. Neurology, 2004, 63(4): 724 - 726
- 17 Hwang SH, Kim EJ, Hong YB, *et al.* Distal hereditary motor neuropathy type 7B with Dynactin 1 mutation [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(4): 3362 - 3368
- 18 Mishima T, Deshimaru M, Watanabe T, *et al.* Behavioral defects in a DCTN1 (G71A) transgenic mouse model of Perry syndrome [J]. Neurosci Lett, 2018, 666: 98 - 103
- 19 Lund H, Cowburn RF, Gustafsson E, *et al.* Tau - tubulin kinase 1 expression, phosphorylation and co - localization with phospho - Ser422 tau in the Alzheimer's disease brain [J]. Brain Pathol, 2013, 23(4): 378 - 389
- 20 Larti F, Kahrizi K, Musante L, *et al.* A defect in the CLIP1 gene (CLIP - 170) can cause autosomal recessive intellectual disability [J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(3): 331 - 336
- 21 Mohn JL, Alexander J, Pirone A, *et al.* Adenomatous polyposis coli protein deletion leads to cognitive and autism - like disabilities [J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(10): 1133 - 1142
- 22 Cheng L, Desai J, Miranda CJ, *et al.* Human CFEOM1 mutations attenuate KIF21A autoinhibition and cause oculomotor axon stalling [J]. Neuron, 2014, 82(2): 334 - 349
- 23 Ferrier A, De Repentigny Y, Lynch - Godrei A, *et al.* Disruption in the autophagic process underlies the sensory neuropathy in dystonia musculorum mice [J]. Autophagy, 2015, 11(7): 1025 - 1036  
(收稿日期:2018 - 10 - 26)  
(修回日期:2018 - 11 - 12)