



## 张云武教授团队在Cell Death & Differentiation杂志发表研究成果

发布时间: 2020-09-11 浏览次数: 1745

Cell Death & Differentiation  
<https://doi.org/10.1038/s41418-020-00620-y>

Cell Death & Differentiation

ARTICLE



### RPS23RG1 modulates tau phosphorylation and axon outgrowth through regulating p35 proteasomal degradation

Dongdong Zhao<sup>1</sup> · Yunqiang Zhou<sup>1</sup> · Yuanhui Huo<sup>1</sup> · Jian Meng<sup>1</sup> · Xiaoxia Xiao<sup>1</sup> · Linkun Han<sup>1</sup> · Xian Zhang<sup>1</sup> · Hong Luo<sup>1</sup> · Dan Can<sup>1</sup> · Hao Sun<sup>1</sup> · Timothy Y. Huang<sup>2</sup> · Xin Wang<sup>1</sup> · Jie Zhang<sup>1</sup> · Fa-rong Liu<sup>3</sup> · Huaxi Xu<sup>1</sup> · Yun-wu Zhang<sup>1,4</sup>

Received: 28 December 2019 / Revised: 1 September 2020 / Accepted: 2 September 2020  
© The Author(s), under exclusive licence to ADMC Associazione Differenziamento e Morte Cellulare 2020

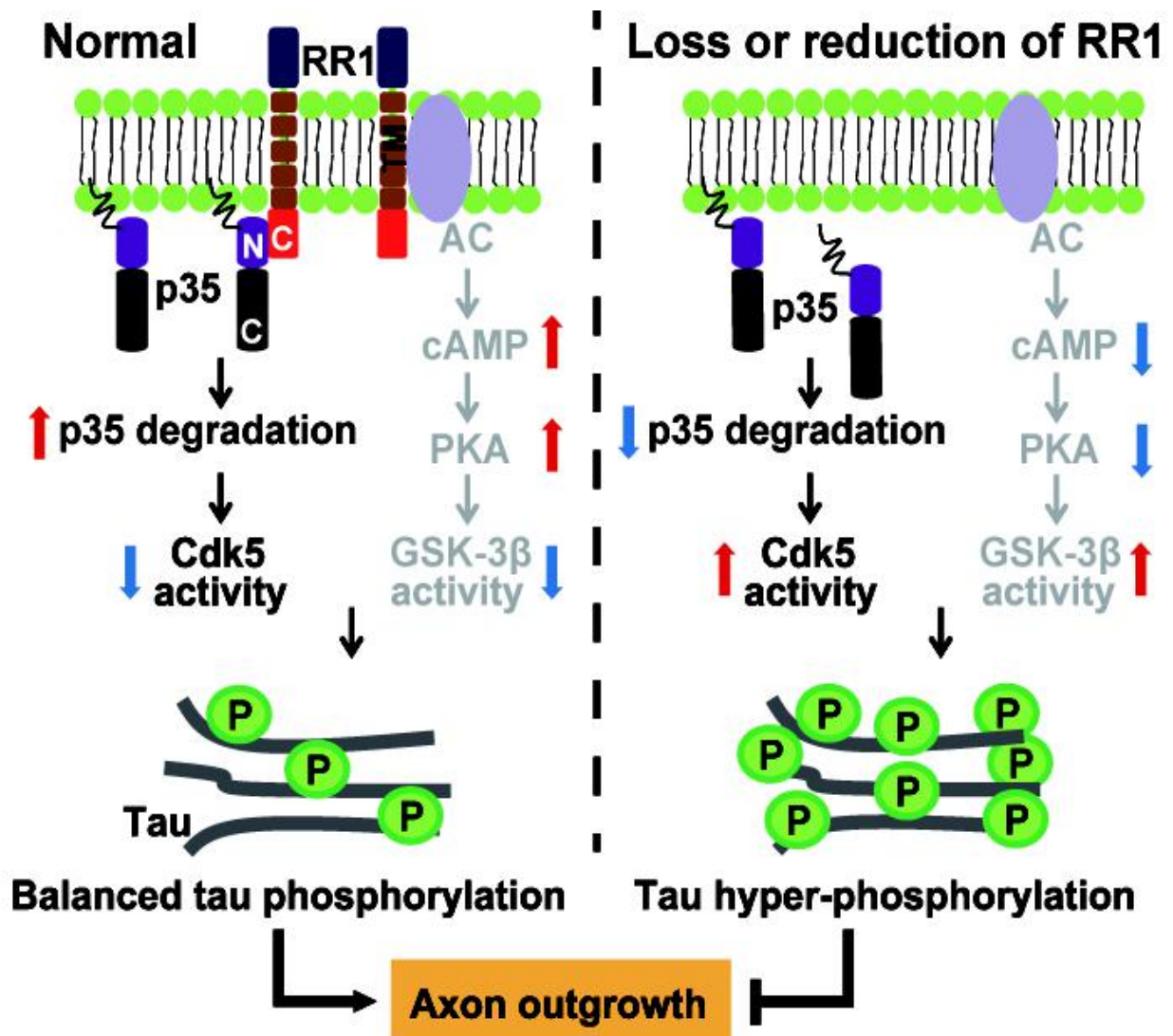
近日, 厦门大学神经科学研究所张云武教授团队在著名杂志Cell Death & Differentiation上发表题为RPS23RG1 modulates tau phosphorylation and axon outgrowth through regulating p35 proteasomal degradation的最新研究成果。该研究揭示了一条新的调控tau蛋白磷酸化的途径, 为治疗tau蛋白病提供了新的策略。

Tau蛋白病 (Tauopathies) 是由过度磷酸化的tau蛋白聚集形成神经纤维缠结为特征的一类神经退行性疾病, 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、进行性核上性麻痹 (Progressive supranuclear palsy, PSP)、额颞叶痴呆 (Frontotemporal dementia, FTD) 等。随着全球社会结构的老龄化, tau蛋白病患者比率迅速增加, 给个人和社会带来巨大的经济及精神负担。尽管不同tau蛋白病的临床症状及体征大相径庭, 但其共同特点为发病早期神经元和/或星形胶质细胞内出现异常磷酸化的tau蛋白。因此, 深入阐明引起tau过度磷酸化的细胞及分子机制, 对于治疗tau蛋白病显得尤为迫切和关键。

研究团队前期鉴定出一个新的Ib型蛋白RPS23RG1, 发现该蛋白通过其跨膜区与腺苷酸环化酶 (Adenylate Cyclase, AC) 相互作用, 进而调节AC/cyclic AMP/Protein Kinase A/Glycogen Synthase Kinase-3信号通路, 抑制tau蛋白的过度磷酸化; 并发现RPS23RG1可以调控PSD-93/PSD-95的泛素化及蛋白酶体降解过程, 达到稳定神经突触结构与功能的作用, 并证实此途径的异常参与AD的发生发展。相关成果先后发表在Neuron, Biological Psychiatry等杂志。

在此基础上, 该团队最新发现RPS23RG1 (RR1) 的胞内羧基端区域能够与Cdk5激酶的激活蛋白p35的氨基端相互作用, 介导p35的膜定位并影响其泛素化降解, 从而调控在tau蛋白异常磷酸化过程中发挥重要作用的Cdk5激酶的活性 (如图所示)。Rps23rg1基因敲除小鼠中p35蛋白及tau蛋白磷酸化水平升高, 进而导致神经元轴突生长异常, 而通过下调p35蛋白水平

或抑制Cdk5活性都能改善Rps23rg1 KO小鼠神经元轴突异常及tau磷酸化水平。更重要的是，团队在tau蛋白病模型小鼠神经元中发现RPS23RG1蛋白水平显著下降而p35水平显著升高，并表现出神经元轴突生长异常，而通过恢复RPS23RG1蛋白水平可以降低tau蛋白病模型小鼠神经元中的p35水平及tau蛋白过度磷酸化，并逆转轴突生长缺陷。



综上，该研究表明RPS23RG1通过其胞内羧基端与p35相互作用，介导p35膜结合和降解，从而抑制Cdk5活性，平衡tau磷酸化水平，促进轴突生长。此外，RPS23RG1的跨膜区与腺苷酸环化酶AC相互作用，抑制GSK3-β活性，同样控制tau过度磷酸化。提示RPS23RG1是改善tau过度磷酸化水平及治疗tau蛋白病的潜在靶点。



厦门大学医学院神经科学研究所博士后赵东栋为该研究第一作者，张云武教授为通讯作者。

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41418-020-00620-y>

(张云武教授课题组)