

# Pak1 在神经系统中的作用及机制

吴登军 黄浩

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)02-0229-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.022

P21-活化激酶 1(P21-activated kinases 1, Pak1)是 Rho-GTPases 家族成员 Cdc42(Cell division cycle 42)和 Rac1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)下游的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员之一。越来越多的研究发现它在神经细胞骨架重塑及神经分化等方面具有重要作用。Pak1 异常表达可导致诸如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、精神分裂症及神经系统肿瘤等一系列疾病。因此,研究 Pak1 在神经系统中的作用及机制具有十分重要的临床指导意义。

P21 活化激酶(P21-activated kinases, Paks)是一类进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,根据其氨基酸排列顺序及生物学功能等特征可分为 PakI (Pak1/2/3)和 PakII (Pak4/5/6)两大类<sup>[1]</sup>。其中 Pak1 是 Rho-GTPases 家族成员 Cdc42 和 Rac1 下游的 1 个重要分子<sup>[2]</sup>,被上游基因激活后可参与调节细胞形态、黏附及运动、骨架蛋白重塑、周期、凋亡与存活等多种细胞功能<sup>[3-5]</sup>,这些细胞功能在调节肿瘤细胞的浸润、肠道炎症、心脏功能、神经发育和神经系统疾病等方面具有重要作用<sup>[6-9]</sup>,并且有研究发现 Pak1 在哺乳动物神经系统中广泛表达,尤以海马及大脑皮层显著<sup>[10]</sup>。然而,其在神经系统中的功能错综复杂,目前尚缺乏系统的综合性概述。因此,本研究简要概述了 Pak1 在神经系统中的作用及其分子机制,以期 Pak1 在神经系统领域中的研究提供理论依据。

## 1 Pak1 的结构、激活和表达

Pak1 是最早发现的 Paks 成员,包含 2 个重要的功能域:1 个是在氨基末端的调节域即 P21 结合位点(P21-binding domain, PBD),也称 Cdc42/Rac1 结合域(Cdc42/Rac1 interactive-binding, CRIB),Cdc42 及 Rac1 通过这个结构域与 Pak1 结合;另 1 个是在羧基末端的自动抑制域(Auto-inhibitory domain, AID)。PBD 内部有 1 个 CRIB 结构域,Cdc42, Rac1 通过这个结构域与 Pak1 结合。另外,在 PBD 区还含

基金项目:遵义医学院大学生创新创业训练计划(遵医 201751067);贵州省教育厅青年科技人才成长项目[黔教合 KY 字(2017)202];遵义医学院附属医院博士科研启动基金[院字(2016)14 号];国家自然科学基金(地区科学基金项目 81760247);贵州省科技计划项目[黔科合基础(2019)1350 号]

作者单位:330000 南昌大学江西医学院(吴登军);遵义医科大学附属医院神经内科、贵州省普通高等学校脑科学特色重点实验室[黄浩(通信作者)]

有蛋白 SH3(Src homology-3) 结合位点,可结合 PAK 相互作用交换因子(Pak-interacting exchange factor, PIX)、衔接蛋白 Nck 及生长因子受体结合蛋白 2(Growth factor receptor binding protein-2, GRB2)等信号分子。形成“抑制开关”调控结合在 PBD 区的三磷酸鸟苷酶活性,从而维持 Pak1 非活性状态。当小 Rho-GTPases 家族成员 Rac1-GTP 或 Cdc42-GTP 结合到 Pak1 的 CRIB 域,导致 AID 构象变化,使 AID 域与激活域分离、激活域去抑制及 PBD 区磷酸化,从而 Pak1 进行自我磷酸化,启动下游信号通路。AID 位于 PBD 下游,两者部分重叠,从而维持 Pak1 非活性的反式抑制二聚体构象<sup>[1,9,11]</sup>(图 1)。有研究发现的 Pak1 突变[AID 区的 c.392A>G (p. Tyr131Cys)和激活域的 c.1286A>G (p. Tyr429Cys)]可能分别影响到 Pak1 的反式抑制构象与激活域,破坏了二聚反应,导致构象改变,使 Pak1 转为催化活性态。这可能与发育迟缓、继发性大头畸形、癫痫发作和共济失调有关<sup>[12]</sup>。

Pak1 在哺乳动物各组织中广泛分布,现有研究发现其在大脑、脾脏、肌肉和心脏等组织中高度表达,特别在神经系统的海马和大脑皮层区域有丰富的表达,以皮层的 IV、V 细胞层的表达水平为最高<sup>[10, 13-14]</sup>。

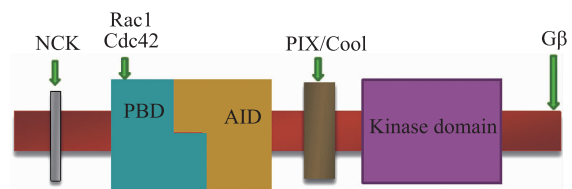


图 1 Pak1 结构

## 2 Pak1 在神经系统中的作用

有研究提示 Pak1 被 Rho 激酶家族成员 Cdc42 和 Rac1 激活,通过 LIM 激酶 1(Lim kinases 1, Limk1)/丝切蛋白 Cofilin 途径调节肌动蛋白解聚平衡和细胞骨架重塑,影响细胞分化、迁移、转移和凋亡等过程<sup>[15]</sup>。在神经系统中 Pak1 主要参与细胞骨架重塑、神经分化、神经轴突生长、神经突触可塑性、神经细胞迁移、神经细胞凋亡及存活等过程的调节<sup>[4, 16]</sup>,而这些过程的失调可导致诸多神经系统疾病的发生如阿尔茨海默病、亨廷顿病以及神经系统肿瘤等<sup>[17-18]</sup>。

### 2.1 调节细胞骨架

神经元的很多生理过程如细胞分裂、运动等与精准的肌动蛋白细胞骨架构建有关。目前认为肌动蛋白微丝、微管及

神经纤维是神经元细胞骨架网络构建的基础<sup>[2,19-20]</sup>, Pak1 通过协调三者动力学变化而调节细胞骨架构建。Pak1 被上游 Rac1 激活后继而激活 Limk1 和 Cofilin, 引起肌动蛋白丝的积聚, 调节细胞骨架重建<sup>[15]</sup>。另外, 肌动蛋白调节因子 coronin-1a (Coro1a) 激活 Rac1 磷酸化 Pak1, 调控糖蛋白 M6a (Gpm6a) 诱导肌动蛋白微丝丝状伪足形成<sup>[21]</sup>; 在微管动力学的调节机制中 Pak1 通过 G 蛋白偶联受体激酶相互作用蛋白 1 (GIT1)/PIX/Pak1 信号通路诱导微管形成<sup>[22]</sup>, 且 Pak1 可调节微管使神经元细胞骨架发生重塑, 其中激肽超家族蛋白 2A (Kinesin super family protein 2A, KIF2A) 具有重要作用<sup>[23]</sup>。另外, 细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (Cyclin-dependent kinase 5, Cdk5) 可磷酸化 Ras 鸟嘌呤核苷酸释放因子 1 (Ras guanine nucleotide releasing factor 1, RasGRF2) 和神经蛋白 Neurabin-1 抑制 Rac1 活性, 间接抑制 Pak1 磷酸化, 促进肌动蛋白解聚<sup>[24]</sup>。此外, Pak1 可与延伸性突触蛋白样膜蛋白 (Extended synaptotagmin-like membrane protein 2, E-Syt2) 相互作用, 且 E-Syt2 可阻止 Cdc42/Rac1 激活 Pak1, 从而抑制肌动蛋白聚合<sup>[25]</sup>。当 Pak1 调节细胞骨架的信号通路异常时可致细胞生理功能异常。如舞蹈素 Chorein 表达异常时阻断了磷酸肌醇-3 激酶 (Phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/Rac1/Pak1 信号通路, 导致皮质肌动蛋白骨架重组异常, 这与舞蹈病-棘红细胞增多症 (Chorea-acanthocytosis, CA) 有关<sup>[26]</sup>。

## 2.2 影响神经元的增值分化

在哺乳动物神经系统发育过程中大脑神经网络的形成依赖于神经细胞分化。目前研究发现 Cdc42/Rac1-Pak1-Limk1-Cofilin 信号通路通过调节肌动蛋白解聚平衡而影响神经细胞分化<sup>[27]</sup>。其中, 神经轴突的形成是神经元分化的第一步。有研究显示胞浆蛋白 Nischarin 阻碍 Pak1 激活或应用靶向 Pak1 抑制剂-3 (Inhibitor targeting PAK1 activation-3, IPA3) 抑制 Pak1 活性后明显影响神经轴突生长, 导致神经元分化异常<sup>[28]</sup>; 神经元分化的第二步由生长锥推动, 生长锥通过黏附耦合等机制介导肌动蛋白聚合, 并将其转化为推动神经元分化的牵引力<sup>[29]</sup>。另有研究发现神经细胞粘附分子 (Neural cell adhesion molecule, NCAM) 激活 Pak1 形成 Cofilin/Limk1/Pak1/PIX/Cdc42 复合物, 使肌动蛋白聚合增加, 促进神经元的分化<sup>[30]</sup>。另一项研究发现  $\beta$ 1 整合素通过 Rac1 激活 Pak1, 磷酸化蛋白 Merlin (Moesin-ezrin-radixin-like protein), 下调其与肿瘤抑制基因 LATS (Large tumor suppressor gene) 和转录因子 YAP1 (Yes-associated protein 1) 的相互作用, 导致 YAP1 去磷酸化和核易位, 进而调控细胞粘附来控制细胞增殖分化<sup>[31]</sup>。

### 2.2.1 调节轴突生长

在神经系统中轴突的生长是靠神经细胞将化学信号转化为机械力来推动的, 这种信号传导需要调节肌动蛋白之间的机械耦合以及连接分子介导的细胞粘连<sup>[32]</sup>。Pak1 通过磷酸化作用而参与调节轴突生长锥的牵引力。神经生长因子-1 (Netrin-1) 作用于其受体后激活 Cdc42 和 Rac1, 继而激活 Pak1 而磷酸化 Shootin1, 使 Shootin1 与皮动蛋白 Cortactin 间的相互作用增强, Shootin1-cortactin 的相互作用可

降低肌动蛋白逆行流速度, 将肌动蛋白聚合转化为推动前缘膜的牵引力, 促进神经轴突生长<sup>[29, 32-33]</sup>。此外, Netrin-1 通过 Pak1 诱导 Shootin1 磷酸化, 促进了 Shootin1 与细胞粘附分子 (Cell adhesion molecule, L1-CAM) 相互作用而增加 Netrin-1 诱导的肌动蛋白纤维 (Actin filaments, F-actin) 粘附耦合, 从而诱导生长锥迁移的产生<sup>[33]</sup>。另有研究发现 Pak1 可调节 Eph 受体家族与其配体 Ephrin 的结合, 诱导生长锥崩塌, 影响轴突的生长<sup>[34]</sup>。

### 2.2.2 在树突形成中的作用

神经树突的形成和生长锥的推动作用使树突发生的基础。Dscam-1 (Down syndrome cell adhesion molecule-1) 将 Pak1 募集到等离子体膜中来定位树突分枝生发点, 并借助 Cdc42 激活 Pak1, 启动下游信号通路调节树突的生长<sup>[35]</sup>。此外, 在研究 Pak1 活化的机制中观察到小鼠海马神经元树突棘扩增<sup>[36]</sup>, 暗示 Pak1 在树突形成中的重要作用。近来, 研究发现 Pak1 的上游基因表达的交换因子 Kalirin 通过 Rac1 激活 Pak1, Cdc42 直接激活 Pak1, 使 Limk1 磷酸化 Cofilin, 减少肌动蛋白解聚, 导致细胞骨架异常和树突棘密度减少<sup>[37]</sup>。此外, 抑制 Cdc42 活性和 Pak1 表达均可阻遏 Cdc42/Pak1/Limk1/Cofilin 信号通路, 导致树突棘发育异常<sup>[38]</sup>。

### 2.3 调节神经突触信号传递

神经功能的完整性依赖于神经元化学突触前神经元发出的信息与突触后膜的受体聚集、基因表达的协调一致<sup>[39]</sup>。突触信号包括兴奋性和抑制性两类, 正常情况下兴奋性和抑制性的突触通过协调性调节使突触信号相平衡<sup>[40]</sup>。有研究发现突触后神经元合成和分泌的内源性大麻素 (Endocannabinoids, eCBs) 通过与突触前膜的大麻素受体结合而抑制突触前神经递质释放, 调节兴奋性和抑制性神经信号传导<sup>[41]</sup>。在神经肌肉接头处神经末端分泌的聚集蛋白通过 Pak1 与低密度脂蛋白受体相关蛋白-4 (Low-density lipoprotein receptor-associated protein-4, Lrp4) 相关联后激活突触后酪氨酸激酶受体 MuSK, 触发乙酰胆碱受体 (Acetylcholine receptors, AChR) 的表达、激活及聚集, 且 Pak1 可与 MuSK 相互作用而激活胞外信号调节激酶 (Extracellular signal regulated kinase, ERK) 和 c-Jun 氨基端激酶 (C-jun n-terminal kinase, JNK), 调节神经肌肉间的信息传递<sup>[42]</sup>。此外, Pak1 可调节转录抑制因子 C-端结合蛋白 (C-terminal-binding protein 1, CtBP1) 的活性和细胞定位, 当干预 CtBP1 表达时出现 AChR 表达水平下降和突触信号传递减弱<sup>[43]</sup>, 表明 Pak1 在突触信号传递中的重要作用。在抑制性突触中 Pak1 通过抑制突触后神经元合成与分泌 eCBs 和大麻素 (anandamide, AEA) 等信号分子, 阻止其与突触前膜受体结合, 同时在突触中募集环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, Cox-2) 氧化水解 eCBs, 从而促进抑制性神经递质释放<sup>[41]</sup>。

### 2.4 调节神经细胞迁移

在神经系统发育的早期神经祖细胞的迁移是形成新神经组织结构的重要过程<sup>[44]</sup>。对线虫的研究证实, Pak1 被转录因子 Daf-16/FOXO 激活, 通过以下三种情况来调节神经细胞迁移: 首先 Pak1 调节肌动蛋白细胞骨架或细胞粘附指

导神经元迁徙路线;其次 Pak1 调节某些细胞分子的表达促进细胞迁移;最后 Pak1 可抑制迁移过程中不适当的信号传导分子<sup>[45]</sup>。另有研究提示 PI3K 通过调控 CK2- $\alpha$  作用蛋白质(CK2 $\alpha$ -interacting protein,CKip-1)、酪蛋白激酶-2(Casein kinase-2,CK2)的活性而激活 Pak1,从而调节细胞迁移<sup>[46]</sup>。此外,整合蛋白 Nischarin 可通过抑制 Pak1/Limk1/Cofilin 信号通路而阻遏微管和肌动蛋白聚集,导致神经细胞迁移缺陷<sup>[47]</sup>。在 Pak1 基因敲除小鼠的研究中也发现大脑皮层神经元数量明显减少,这可能与 Pak1 影响神经祖细胞的细胞分裂使神经元迁移延迟有关<sup>[10]</sup>。另外,发现 Pak1 活性增加可能磷酸化并失调 JNK, c-JUN 和 AKT 等信号通路,导致大量丝状伪足在神经细胞内富集,从而影响细胞的扩散迁移<sup>[12]</sup>。

### 2.5 调节神经细胞凋亡和再生

细胞凋亡是一种精细调节的程序性细胞死亡,其发生受抗凋亡基因与促凋亡基因的相对表达水平影响<sup>[48]</sup>。促凋亡基因通过抑制抗凋亡基因,并诱导促凋亡因子的释放,促进细胞凋亡<sup>[49]</sup>。有研究发现 Pak1 可直接或通过激活 Raf1 磷酸化促凋亡基因 Bax,抑制其与抗凋亡基因的相互作用,使细胞存活;当 Pak1 活性降低或被抑制时可引起细胞凋亡<sup>[50]</sup>。此外,Pak1 活性改变也可引起神经细胞异常死亡导致疾病发生,如 Pak1 活性降低引起中脑多巴胺神经元丢失导致帕金森病发生<sup>[51]</sup>。在创伤性脑损伤(Traumatic brain injury,TBI)研究中应用 IPA3 抑制 TBI 后大脑中 Pak1 活性,可阻止蛋白水解酶 Caspase-1 (CysteinyI aspartate specific proteinase-1)、核转录因子- $\kappa$ B (Nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)等细胞级联反应和细胞因子的激活,从而减轻 TBI 后的继发性脑损伤,减少神经元丢失<sup>[52]</sup>。Pak1 通过 P38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38MAPK)信号通路调节 Cox-2 的表达,从而参与调控神经炎症<sup>[53]</sup>。Pak1 还可调节转录因子表达介导细胞凋亡,如多环芳烃苯并(a)芘[B(a)P]激活 Cdc42/Rac1 磷酸化 Pak1,继而活化 SEK1/JNK1,诱导细胞凋亡<sup>[54]</sup>。相反,有研究发现 Pak1 可维持神经细胞存活并能调节神经细胞再生过程<sup>[55]</sup>。当 Pak1 显著减少或 Pak1 相关信号通路受到影响时将导致广泛的神经元损失,提示 Pak1 在神经元存活中的重要性<sup>[3]</sup>。

## 3 Pak1 与神经系统疾病

### 3.1 阿尔茨海默病

AD 是以认知功能障碍为特征的一种老年性疾病。目前认为淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein,APP)及  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,A $\beta$ )的累积在 AD 发病机制中扮演核心角色<sup>[56]</sup>。另外,异常的神经连接和突触可塑性改变也参与了 AD 的病理生理过程<sup>[57]</sup>。有研究发现在缝隙蛋白 Slits 作用下 Pak1 与 APP 及支架蛋白 FE65 形成 APP/FE65/Pak1 复合体,从而促进细胞内蛋白复合物的组装并调节肌动蛋白动力学,当该途径失调就会导致神经连接、神经回路和突触连接的建立异常,导致 AD 的发生<sup>[58]</sup>。另外,在

AD 患者中发现 Pak1 的表达和活性都存在缺陷,且 A $\beta$  可能直接影响 Pak1 信号通路,引起肌动蛋白动力学调节异常及脑发育调节蛋白丢失,表现出 AD 型认知功能障碍<sup>[59]</sup>。但在 Cyril Bories 的研究中未观察到 Pak 活性下调对 A $\beta$  的影响;相反,额叶皮质中的不溶性 tau 蛋白磷酸化率增加,且锥体树突棘萎缩及密度降低,表明 Pak 在 AD 的发生中起着重要的作用<sup>[6]</sup>。

### 3.2 在精神分裂症中的作用

精神分裂症的病因复杂,近来发现精神分裂症可能与树突棘密度减少有关<sup>[60]</sup>。有研究显示 Pak1 作为 Kalirin 和 Cdc42 的下游效应分子,被激活后磷酸化 Limk1/Cofilin,调节细胞骨架并降低树突棘的密度,引起智力发育迟缓及精神分裂症的发生<sup>[37]</sup>。另外,在精神分裂症患者大脑中定量聚合酶链式反应测定发现 Cdc42 和 Pak1 的 mRNA 的水平显著降低,影响到 Cdc42/Pak1/Limk1/Cofilin 信号通路,引起树突棘异常,导致精神分裂症的发生<sup>[38]</sup>。越来越多研究关注到 Cdc42 及 Pak1 等调控因子表达的改变导致背外侧前额叶皮层(Dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)第三层锥体细胞上的棘突形态及数量异常可能与精神分裂症有关<sup>[61]</sup>。

### 3.3 帕金森病(PD)

目前认为 PD 是由于黑质多巴胺能神经元的丢失所致的一种神经退行性疾病,但越来越多的研究发现帕金森病与基因有关<sup>[62]</sup>。有研究发现 PD 小鼠脑组织中的 miR-342-3p 基因及凋亡基因表达上调,Pak1、抗凋亡基因、谷氨酸转运蛋白亚型 1 (GLT1)、谷氨酸/天冬氨酸转运蛋白(GLAST)和 Wnt 信号通路下调<sup>[63]</sup>。另外,发现 Pak1 可与 miR-342-3p 特异性结合。当 miR-342-3p 的表达下调时 miR-342-3p 通过靶向 Pak1 抑制 Wnt 信号通路,提高谷氨酸转运体的表达,减少多巴胺能神经元的凋亡并促进其增殖,从而抑制 PD 进展<sup>[63]</sup>。

### 3.4 脆性 X 综合征(FXS)

FXS 是以智力缺陷为特征的疾病,神经表型包括认知功能障碍、癫痫易感性、运动及感觉异常等<sup>[64]</sup>。目前认为 FXS 是由于脆性 X 智力迟钝-1 基因(FMR1)的超甲基化和转录沉默,导致脆性 X 智力迟钝蛋白(FMRP)的丢失,FMRP 是控制 mRNA 的定位、稳定和翻译的结合蛋白<sup>[65]</sup>。FXS 的神经解剖特点为不成熟的树突棘的密度增加。有研究发现 Rac1-Pak1 信号在 FXS 模型中表达增加。进一步研究表明 FMRP 通过异常的 Rac1-Pak1 信号通路而促进 Cofilin 上游抑制剂 Limk1 活化和激活剂 SSH1 失活来调控 Cofilin 的活性。Cofilin 磷酸化后活性降低,促进肌动蛋白聚合和棘突重塑,抑制树突棘成熟,使棘突数目不受控制,这可能与 FXS 有关。Pak 抑制剂 FRAX486 的应用可以纠正异常的 Cofilin 信号<sup>[66]</sup>。

### 3.5 神经系统肿瘤

在神经系统肿瘤患者脑组织中 Pak1 呈高表达并且其表达与某些肿瘤的恶性程度呈正相关<sup>[67]</sup>。在与肿瘤相关的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中 Pak1 可磷酸化肿瘤抑制因子 Merlin,使 Merlin 与 Wnt 受体 LRP6 分离。另外,Pak1 可提高 Arf1 的表达水平,它们都可以磷酸化 LRP6 受体而促进

肿瘤的发生<sup>[68-69]</sup>。此外,降低 Pak1 活性或使用 Pak1 抑制剂可有效减少肿瘤的生长、增殖和扩散<sup>[15, 68]</sup>。

### 3.6 Noonan 综合征(Nooaan syndrome, NS)

NS是一组因 RAS-MAPK 通路异常引起的发育性疾病,累及神经系统表现为神经行为和认知功能障碍<sup>[70]</sup>。有研究发现,NS 的发病与 RAS 超家族成员 RIT1 突变有关<sup>[70]</sup>。NS 相关的 RIT1 突变体可激活 Pak1 诱导应力纤维溶解,导致细胞粘附和迁移缺陷;阻断 Pak1 可以防止应力纤维的溶解。此外,RIT1 突变体可与 Rac1/Cdc42 结合导致应力纤维丢失和粘附减少。这表明 RIT1, Pak1, Rac1/Cdc42 间的相互作用在调节应力纤维数量和细胞骨架重组中发挥重要作用,暗示肌动蛋白动力学异常可能参与 NS 的发生<sup>[71]</sup>。

## 4 结束语

Pak1 在中枢神经系统中神经元分化、树突生长发育、突触可塑性以及细胞凋亡或再生等方面发挥重要作用,这与 Pak1 调节细胞骨架重构、细胞迁移、细胞周期等生物学功能有关,而实现这些生物学功能依赖于 Pak1 及其上、下游激酶组成的信号通路对肌动蛋白动力学和微管细胞骨架的动态调控。尽管目前大量研究揭示了 Pak1 参与多种细胞生理和病理过程,但目前对 Pak1 生物学功能的认识仍有限。另外, Pak1 的一些生物学功能的具体分子机制尚不清楚。因此,深入研究 Pak1 在神经系统中的功能具有重要的临床指导意义,并且对 Pak1 的作用及机制的深入研究可能为某些神经系统相关疾病的发病机制及临床防治提供新的思路和方法。

## 参 考 文 献

- [1] Kumar R, Sanawar R, Li X, et al. Structure, biochemistry, and biology of PAK kinases[J]. *Gene*, 2017, 605(5): 20-31.
- [2] Szczepanowska J. Involvement of Rac/Cdc42/PAK pathway in cytoskeletal rearrangements[J]. *Acta Biochim Pol*, 2009, 56(2): 225-234.
- [3] Zhang J, Wang J, Zhou YF, et al. Rich1 negatively regulates the epithelial cell cycle, proliferation and adhesion by CDC42/RAC1-PAK1-Erk1/2 pathway[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(9): 1703-1712.
- [4] Nikolić M. The Pak1 kinase: an important regulator of neuronal morphology and function in the developing forebrain[J]. *Mol Neurobiol*, 2008, 37(2/3): 187-202.
- [5] Meng G, Tian C, Wang H, et al. Remarkable reductions of PAKs in the brain tissues of scrapie-infected rodent possibly linked closely with neuron loss[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2014, 203(5): 291-302.
- [6] Jeannot P, Nowosad A, Perchey RT, et al. p27(kip1) promotes invadopodia turnover and invasion through the regulation of the PAK1/cortactin pathway[J]. *Elife*, 2017, 6(3): e22207.
- [7] Dammann K, Khare V, Lang MC, et al. PAK1 modulates a PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B cascade in intestinal inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(10 Pt A): 2349-2360.
- [8] Civiero L, Greggio E. PAKs in the brain: Function and dys-

- function[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2): 444-453.
- [9] Wang Y, Wang SY, Lei M, et al. The p21-activated kinase 1 (Pak1) signalling pathway in cardiac disease: from mechanistic study to therapeutic exploration[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1362-1374.
- [10] Pan X, Chang XX, Leung C, et al. PAK1 regulates cortical development via promoting neuronal migration and progenitor cell proliferation[J]. *Mol Brain*, 2015, 8(1): 36.
- [11] Semenova G, Chernoff J. Targeting PAK1[J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(1): 79-88.
- [12] Harms FL, Kloth K, Bley A, et al. Activating mutations in PAK1, encoding p21-Activated kinase 1, cause a neurodevelopmental disorder[J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 103(4): 579-591.
- [13] Bokoch GM. Biology of the p21-activated kinases[J]. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72(1): 743-781.
- [14] Kichina JV, Goc A, Al-Husein B, et al. PAK1 as a therapeutic target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(7): 703-725.
- [15] Zhou Y, Su J, Shi L, et al. DADS downregulates the Rac1-ROCK1/PAK1-LIMK1-ADF/cofilin signaling pathway, inhibiting cell migration and invasion[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 605-612.
- [16] Koth AP, Oliveira BR, Parfitt GM, et al. Participation of group I p21-activated kinases in neuroplasticity[J]. *J Physiol Paris*, 2014, 108(4/6): 270-277.
- [17] Ma QL, Yang F, Frautschy S, et al. PAK in alzheimer disease, huntington disease and x-linked mental retardation[J]. *Cell Logist*, 2012, 2(2): 117-125.
- [18] Semenova G, Stepanova DS, Dubyk C, et al. Targeting group I p21-activated kinases to control malignant peripheral nerve sheath tumor growth and metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(38): 5421-5431.
- [19] Heng IT, Chariot A, Nguyen L. Molecular layers underlying cytoskeletal remodelling during cortical development [J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(1): 38-47.
- [20] Fletcher DA, Mullins D. Cell mechanics and the cytoskeleton [J]. *Nature*, 2010, 463(7280): 485-492.
- [21] Alvarez JA, Frasch AC, Fuchsova B. Neuronal filopodium formation induced by the membrane glycoprotein M6a (Gpm6a) is facilitated by coronin-1a, Rac1, and p21-activated kinase 1 (Pak1)[J]. *J Neurochem*, 2016, 137(1): 46-61.
- [22] Černohorská M, Sulimenko V, Hájková Z, et al. GIT1/ $\beta$ PIX signaling proteins and PAK1 kinase regulate microtubule nucleation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(6 Pt A): 1282-1297.
- [23] Ogawa T, Hirokawa N. Microtubule destabilizer KIF2A undergoes distinct Site-Specific phosphorylation cascades that differentially affect neuronal morphogenesis[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(11): 1774-1788.
- [24] Shah K, Rossie S. Tale of the good and the bad Cdk5: remodeling of the actin cytoskeleton in the brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 3426-3438.
- [25] Jean S, Tremblay MG, Herdman C, et al. The endocytic adapter E-Syt2 recruits the p21 GTPase activated kinase PAK1

- to mediate actin dynamics and FGF signalling[J]. *Biol Open*, 2012, 1(8): 731-738.
- [26] Föllner M, Hermann A, Gu S, et al. Chorein-sensitive polymerization of cortical actin and suicidal cell death in chorea-acanthocytosis[J]. *FASEB J*, 2012, 26(4): 1526-1534.
- [27] Delorme V, Machacek M, Dermardirossian C, et al. Cofilin activity downstream of Pak1 regulates cell protrusion efficiency by organizing lamellipodium and lamella actin networks[J]. *Dev Cell*, 2007, 13(5): 646-662.
- [28] Ding Y, Li Y, Lu LC, et al. Inhibition of nischarin expression promotes neurite outgrowth through regulation of PAK activity[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144948.
- [29] Lowery LA, Van Vactor D. The trip of the tip: understanding the growth cone machinery[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(5): 332-343.
- [30] 李深, 秦华民, 蓝晓艳, 等. 神经细胞粘附分子通过 P21 活化激酶 1 促进神经突生长[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2013, 22(5): 416-420.
- [31] Sabra H, Brunner M, Mandati V, et al.  $\beta 1$  integrin-dependent Rac/group I PAK signaling mediates YAP activation of yes-associated protein 1 (YAP1) via NF2/Merlin[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(47): 19179-19197.
- [32] Kubo Y, Baba KT, Toriyama M, et al. Shootin1-cortactin interaction mediates signal-force transduction for axon outgrowth[J]. *J Cell Biol*, 2015, 210(4): 663-676.
- [33] Baba K, Yoshida W, Toriyama M, et al. Gradient-reading and mechano-effector machinery for netrin-1-induced axon guidance[J]. *Elife*, 2018, 7(8): e34593.
- [34] Srivastava N, Robichaux M, Chenaux G, et al. EphB2 receptor forward signaling controls cortical growth cone collapse via Nck and Pak[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 52(1): 106-116.
- [35] Kamiyama D, McGorty R, Kamiyama R, et al. Specification of dendritogenesis site in drosophila aCC motoneuron by membrane enrichment of Pak1 through dscam1[J]. *Dev Cell*, 2015, 35(1): 93-106.
- [36] Dagliyan O, Karginov AV, Yagishita S, et al. Engineering Pak1 allosteric switches[J]. *ACS Synth Biol*, 2017, 6(7): 1257-1262.
- [37] Datta D, Arion D, Corradi JP, et al. Altered expression of CDC42 signaling pathway components in cortical layer 3 pyramidal cells in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(11): 775-785.
- [38] Deo AJ, Goldsizer IM, Li S, et al. PAK1 protein expression in the auditory cortex of schizophrenia subjects[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e59458.
- [39] Burden SJ. SnapShot: neuromuscular junction [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 826-826.e1.
- [40] Eichler S, Meier JC. E-I balance and human diseases-from molecules to networking[J]. *Front Mol Neurosci*, 2008, 1(1/8): 2.
- [41] Xia S, Zhou ZK, Jia Z. PAK1 regulates inhibitory synaptic function via a novel mechanism mediated by endocannabinoids[J]. *Small GTPases*, 2018, 9(4): 322-326.
- [42] Luo ZG, Wang Q, Jz Z, et al. Regulation of AChR clustering by Dishevelled interacting with MuSK and PAK1[J]. *Neuron*, 2002, 35(3): 489-505.
- [43] Thomas JL, Moncollin V, Ravel-Chapuis A, et al. PAK1 and CtBP1 regulate the coupling of neuronal activity to muscle chromatin and gene expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(24): 4110-4120.
- [44] Marin O, Valiente M, Ge X, et al. Guiding neuronal cell migrations[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(2): a001834.
- [45] Kennedy LM, Pham SC, Grishok A. Nonautonomous regulation of neuronal migration by insulin signaling, DAF-16/FOXO, and PAK-1[J]. *Cell Rep*, 2013, 4(5): 996-1009.
- [46] Kim YB, Shin YJ, Roy A, et al. The role of the pleckstrin homology domain-containing protein CKIP-1 in activation of p21-activated kinase 1 (PAK1)[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34): 21076-21085.
- [47] Gstrein T, Edwards A, Přistoupilová A, et al. Mutations in Vps15 perturb neuronal migration in mice and are associated with neurodevelopmental disease in humans[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(2): 207-217.
- [48] Golstein P. Controlling cell death[J]. *Science*, 1997, 275(533): 1081-1082.
- [49] Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis[J]. *Oncogene*, 2003, 22(53): 8590-8607.
- [50] Schürmann A, Mooney AF, Sanders LC, et al. p21-activated kinase 1 phosphorylates the death agonist bad and protects cells from apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(2): 453-461.
- [51] Kim H, Oh JY, Choi SL, et al. Down-regulation of p21-activated serine/threonine kinase 1 is involved in loss of mesencephalic dopamine neurons[J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 45.
- [52] Ji X, Zhang W, Zhang LH, et al. Inhibition of p21-activated kinase 1 by IPA-3 attenuates secondary injury after traumatic brain injury in mice[J]. *Brain Res*, 2014, 1585(10): 13-22.
- [53] 朱跃华. P21 激活激酶 1(PAK1)通过 p38MAPK 调节神经炎症[D]. 南京: 东南大学, 2016.
- [54] Yoshii S, Tanaka M, Otsuki Y, et al. Involvement of alpha-PAK-interacting exchange factor in the PAK1-c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 activation and apoptosis induced by benzo[a]pyrene[J]. *Molecular & Cellular Biology*, 2001, 21(20): 6796-6807.
- [55] Lorenzetto E, Ertorre M, Pontelli V, et al. Rac1 selective activation improves retina ganglion cell survival and regeneration[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64350.
- [56] Van Battum EY, Brignani S, Pasterkamp RJ. Axon guidance proteins in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(5): 532-546.
- [57] Ma QL, Yang F, Calon F, et al. p21-activated kinase-aberrant activation and translocation in alzheimer disease pathogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(20): 14132-14143.
- [58] Wang B, Li HM, Mutlu S, et al. The amyloid precursor protein is a conserved receptor for slit to mediate Axon guidance[J]. *eNeuro*, 2017, 4(3): ENEURO.0185-ENEU17. 2017.
- [59] Zhao L, Ma QL, Calon F, et al. Role of p21-activated kinase pathway defects in the cognitive deficits of Alzheimer disease[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(2): 234-242.
- [60] Hoftman GD, Datta D, Lewis DA. Layer 3 excitatory and in-

hibitory circuitry in the prefrontal cortex; developmental trajectories and alterations in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(10): 862-873.

- [61] Dienel SJ, Bazmi HH, Lewis DA. Development of transcripts regulating dendritic spines in layer 3 pyramidal cells of the monkey prefrontal cortex; Implications for the pathogenesis of schizophrenia[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 105(9): 132-141.
- [62] Lv KL, Lang AE. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [63] Wu DM, Wang S, Wen X, et al. Suppression of microRNA-342-3p increases glutamate transporters and prevents dopaminergic neuron loss through activating the Wnt signaling pathway via p21-activated kinase 1 in mice with Parkinson's disease[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9033-9044.
- [64] Bagni C, Tassone F, Neri G, et al. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4314-4322.
- [65] Darnell JC, Klann E. The translation of translational control by FMRP; therapeutic targets for FXS[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(11): 1530-1536.
- [66] Pyronneau A, He Q, Jy H, et al. Aberrant Rac1-cofilin sig-

naling mediates defects in dendritic spines, synaptic function, and sensory perception in fragile X syndrome[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(54): eaan0852.

- [67] Chow HY, Dong B, Duron SG, et al. Group I Paks as therapeutic targets in NF2-deficient meningioma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(4): 1981-1994.
- [68] Kim M, Kim S, Lee SH, et al. Merlin inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by blocking LRP6 phosphorylation[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(10): 1638-1647.
- [69] Kim S, Jho EH. Merlin, a regulator of Hippo signaling, regulates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *BMB Rep*, 2016, 49(7): 357-358.
- [70] Aoki Y, Niihori T, Banjo T, et al. Gain-of-Function mutations in RIT1 cause noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(1): 173-180.
- [71] Meyer Zum Büschenfelde U, Brandenstein LJ, Von Elsner L, et al. RIT1 controls actin dynamics via complex formation with RAC1/CDC42 and PAK1[J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(5): e1007370.

(2020-07-16 收稿)

## (上接第 228 页)

- [27] Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, et al. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(3): 406-409.
- [28] 张蒙. 癫痫患儿 UGT1A3 基因多态性与丙戊酸钠血药浓度相关性研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [29] Yasam VR, Jakki SL, Senthil V, et al. A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(12): 1533-1546.
- [30] Chang Y, Yang LY, Zhang MC, et al. Correlation of the UGT1A4 gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of Northern China[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(8): 941-946.
- [31] Gulcebi MI, Ozkaynakci A, Goren MZ, et al. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2011, 95(1/2): 1-8.
- [32] Reimers A, Sjursen W, Helde G, et al. Frequencies of

UGT1A4 \*2 (P24T) and \*3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 41(2): 149-155.

- [33] Kim SC, Kim MG. Meta-analysis of the Influence of UGT Genetic Polymorphisms on Lamotrigine Concentration[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(2): 163-169.
- [34] Staines AG, Coughtrie MW, Burchell B. N-glucuronidation of carbamazepine in human tissues is mediated by UGT2B7[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(3): 1131-1137.
- [35] Lu Q, Huang YT, Shu Y, et al. Effects of CYP3A5 and UGT2B7 variants on steady-state carbamazepine concentrations in Chinese epileptic patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(30): e11662.
- [36] Hung CC, Chang WL, Ho JL, et al. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(2): 159-169.

(2020-07-07 收稿)