

DOI: 10.13376/j.cbls/2014145

文章编号: 1004-0374(2014)10-1012-06

蛋白4.1家族在神经系统中的研究进展

荔辉¹, 张彬², 王梓¹, 周卫华¹, 刘静^{1,3*}

(1 中南大学生命科学学院分子生物学研究中心, 长沙 410078; 2 中南大学基础医学院
组胚教研室, 长沙 410013; 3 中南大学医学遗传学国家重点实验室, 长沙 410078)

摘要: 蛋白 4.1 家族是细胞骨架蛋白, 包括 4.1N、4.1B、4.1G 和 4.1R 四个成员, 含有膜结合结构域、血影蛋白-肌动蛋白结合结构域和 C 端结构域 3 个高度保守的结构和功能域。蛋白 4.1 家族在人体包括神经系统等多种组织中表达。对蛋白 4.1 家族在神经系统 Ca²⁺ 信号转导、受体通道定位与转运、髓鞘等多种重要结构形成中的重要作用进行综述。近来, 蛋白 4.1 家族发挥抑癌基因作用也引起了广泛关注。

关键词: 蛋白 4.1 家族; 神经系统; 功能研究

中图分类号: Q51; R741 **文献标志码:** A

Research progress of protein 4.1 family in nervous system

LI Hui¹, ZHANG Bin², WANG Zi¹, ZHOU Wei-Hua¹, LIU Jing^{1,3*}

(1 Molecular Biology Research Center, School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410078, China;
2 Department of Histology and Embryology, Xiangya School Medicine, Central South University, Changsha 410013,
China; 3 State Key Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: The protein 4.1 family is an important membrane skeleton protein. This family contains four homologous proteins: 4.1N, 4.1B, 4.1G and 4.1R. Each member of the protein 4.1 family is characterized by three highly conserved structural and functional domains: membrane binding domain, spectrin-actin binding domain and carboxyl terminal domain. Protein 4.1 family members are expressed in various cells and tissues including nervous system. They not only play several important roles in the morphological development and stability of nervous system, but also take part in receptor channel location and transportation. Moreover, they mediate the regulation of development and formation of myelin sheath and Ca²⁺ signal transduction. Lots of reports indicated that protein 4.1 families may act as tumor suppressor genes.

Key words: protein 4.1 family; nervous system; functional study

蛋白 4.1 家族是一个细胞骨架蛋白家族, 包括 4.1N (neuron type)^[1]、4.1B (brain type)^[2]、4.1G (general type)^[3]、4.1R (erythrocyte type)^[4]。从结构上看, 蛋白 4.1 家族共有 3 个保守的结构域, 即位于氨基端的 4.1-埃兹蛋白(ezrin)-根蛋白(radixin)-膜突蛋白(moesin)结构域(FERM domain), 也称为膜结合结构域(membrane binding domain, MBD), 血影蛋白-肌动蛋白结合结构域(spectrin-actin binding domain, SABD), 以及 C 端结构域(carboxyl terminal domain, CTD)^[1]。此外, 除了共有的 3 个保守结构域外, 蛋白 4.1 家族还具有 3 个独特结构域, 分别为 U1 (unique

domain 1)、U2 和 U3。U1 位于 N-末端 FERM/MBD 上游, U2 位于 FERM/MBD 与 SABD 之间, U3 则位于 SABD 与 CTD 之间。这 3 个结构域在蛋白 4.1 家族各成员间位置相对保守, 但氨基酸序列同源性

收稿日期: 2014-02-26; 修回日期: 2014-05-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81270576, 81301997); 教育部新世纪优秀人才计划(NCET-11-0518); 高等学校博士学科点专项科研基金项目(20120162110054); 湖南省自然科学基金项目(12JJ5054); 中南大学研究生米塔尔项目(12MX20)

*通信作者: E-mail: jingliucsu@hotmail.com

不高, 而且它们的功能尚不明确^[2](图1)。蛋白4.1家族在维持细胞正常形态和细胞黏附、迁移、分裂及细胞间信号转导中发挥重要的作用; 此外, 它们在神经系统形态发生与正常结构维持、受体通道定位与转运、髓鞘形成及Ca²⁺信号转导中起重要作用。

1 4.1N

4.1N基因定位于人20号染色体, 表达于中枢和周围神经系统, 能与细胞膜骨架、整合膜离子通道、受体以及膜相关鸟苷酸激酶(membrane-associated guanylate kinase, MAGUK)家族成员等多种蛋白结合。蛋白4.1N在受体定位与转运、神经系统形态发生与正常结构维持、髓鞘形成及Ca²⁺信号转导中起重要作用, 近期发现4.1N可抑制多种肿瘤细胞的增殖和迁移。

1.1 4.1N促进神经元受体定位与转运

2002年, Binda等^[5]利用免疫荧光检测出4.1N和D2、D3多巴胺受体共表达于转染4.1N的HEK-293细胞和小鼠神经母细胞瘤Neuro1A细胞, 进一步采用免疫共沉淀和蛋白质体外结合实验证实, 4.1N的CTD和D2、D3受体胞内第三结构域的N-末端片段发生特定的相互作用, 保证D2、D3受体在神经细胞膜上准确定位并维持其稳定性。2013年, Copits和Swanson^[6]指出GluK1和GluK2红藻氨酸受体亚族也能与4.1N CTD相互作用, 并由受体亚族的棕榈酰化和蛋白激酶C (palmitoylation and protein kinase C)磷酸化调控。4.1N与红藻氨酸受体间相互作用能促进红藻氨酸受体在神经细胞膜上的表达及定位, 进而调节神经元应激性和突触的可塑性。

1.2 4.1N参与神经系统发生

黏连蛋白家族属于免疫球蛋白超家族的黏附分子, 参与组织细胞和上皮之间连接, 目前已发现4种黏连蛋白和5种黏连蛋白样分子(nectin-like molecule, NECL)。其中NECL1主要表达在中枢神经系统的细胞连接中, 并通过与4.1N的C末端结

合将4.1N募集到细胞膜上, 参与神经系统的形态发生并维持神经系统的稳定性和动态可塑性^[7]。另外, 有报道称在交感神经系统肿瘤细胞株PC12细胞中, 4.1N的C末端能与核有丝分裂器蛋白(nuclear mitotic apparatus protein, NuMA)结合并相互作用, 将PC12细胞周期阻滞于G₁期并产生形态异常的细胞核。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)能促进4.1N与NuMA相互作用, 介导细胞分裂阻滞。进一步研究证实, 抑制4.1N向细胞核的转运能阻碍NGF介导的细胞分裂阻滞, 过表达4.1N则促进NGF介导的细胞分裂阻滞。因此, 核内4.1N似乎通过抑制NuMA在有丝分裂中的作用来调节NGF的抗增殖活性^[8]。

1.3 4.1N调控神经细胞Ca²⁺信号转导

神经细胞内质网膜上分布有肌醇三磷酸受体(inositol 1,4,5 triphosphate receptors, IP₃Rs), IP₃Rs是细胞内Ca²⁺通道, 其活化能导致细胞内Ca²⁺浓度改变, 形成Ca²⁺振动和Ca²⁺波, 从而调控神经元的功能, 包括细胞增殖和分化、突触囊泡的分泌、神经生长锥的伸长及基因转录等。哺乳动物中IP₃Rs存在3种亚型, 其中IP₃R1在中枢神经系统中表达丰富并参与调节神经元的多项生理活动。大量研究证实4.1N是IP₃R1的结合蛋白, IP₃R1的C末端14个氨基酸(C-terminal 14 amino acids, CTT14aa)和CTM1(cytoplasmic tail middle 1)两个片段对4.1N都具有结合活性, 其中CTT14aa特异性地与蛋白4.1N的CTD结构域结合并相互作用, 对IP₃R1的定位、转运及细胞表面神经递质受体的表达起重要作用^[9-10]。4.1N与IP₃R1相互作用可使IP₃R1准确定位到神经细胞内质网膜, 参与Ca²⁺波的形成, 从而介导调控轴突的形成^[11]。作为IP₃R1和肌动蛋白丝的连接蛋白, 4.1N可能通过肌动蛋白丝调节IP₃R1的横向移动, 从而在细胞内Ca²⁺信号转导的时空调控中起重要作用^[12]。此外, 在极化的Madin-Darby犬肾细胞中, 4.1N在IP₃R1转运到胞膜基底侧的过程中是必不可少的^[13]。



FERM/MBD、SABD、CTD为蛋白4.1家族3个保守结构域。FERM/MBD: 膜结合结构域; SABD: 血影蛋白-肌动蛋白结合结构域; CTD: C端结构域; U1、U2、U3为蛋白4.1家族3个非保守的独特结构域。

图1 蛋白4.1家族一级结构示意图

2 4.1B

4.1B 位于人染色体 18p11.3 区域, 编码一种相对分子质量为 $1.25 \times 10^5 \sim 1.45 \times 10^5$ 的蛋白。4.1B 主要沿细胞膜分布, 特别是富集有 β -catenin 与 E-cadherin 的细胞连接部位^[14]。最初发现 4.1B 表达于中枢与周围神经系统神经元有髓神经纤维轴突的结旁区与近结旁区, 4.1B 与 Caspr (contactin-associated protein) 和 Caspr2 相互作用, 使结旁区与近结旁区的黏附复合体与轴突的细胞骨架相连。4.1B 能稳定细胞骨架结构, 维持细胞与细胞、细胞与基质及有髓神经纤维内轴突与髓鞘间的相互作用。

2.1 4.1B促进神经系统中髓鞘形成

神经元的最明显特征是具有极其长的轴突, 这一独特的细胞形状依赖于细胞骨架蛋白和膜蛋白相互作用。有髓神经纤维轴突中各特定功能区, 如结节区、结旁区、近结旁区和节间体的准确定位、组织及维持是动作电位在郎飞结之间跳跃传导所必需的。4.1 蛋白作用于细胞骨架与细胞膜的连接, 以调控髓鞘的形成和发育。免疫荧光和电镜免疫技术显示, 4.1B 表达于除结节区以外所有功能区轴突膜的下侧, 是轴突黏附分子表达于结旁区和节间体关键的细胞骨架蛋白^[15]。Caspr 和 Caspr2 位于含有 4.1B 结合位点的结旁区和近结旁区, Caspr 参与副结节上膜屏障的形成, 而 Caspr2 参与募集近结旁区 Kv1 通道, 4.1B 通过与 Caspr 和 Caspr2 相互作用调控轴突不同结构域的发育^[16]。此外, 在有髓神经纤维轴突中 4.1B 通过维持结旁区膜蛋白的稳定性、募集近结旁区蛋白, 对结节间轴突基膜管的管径及髓鞘的鞘壁厚度起重要的调控作用^[15,17]。

2.2 4.1B参与神经系统形态维持

2011 年, Buttermore 等^[18]发现 4.1B 表达于周围神经系统和中枢神经系统的不同部位, 并且在周围神经系统中产生多种剪接亚型, 表明 4.1B 在外周和中枢神经系统中行使不同的功能。进一步的实验证明, 4.1B 能与 Caspr 及 Caspr2 相互作用, 并能维持结旁区 AGSJs (axo-glial septate junctions) 和轴突细胞骨架间相互作用, 确保周围神经系统有髓纤维各轴突功能区的正确组织和长期维持^[16,18]。轴突始段 (axon initial segment, AIS) 分布于轴丘顶端与髓鞘起始段之间, 起始段的兴奋阈最低, 是神经细胞动作电位的产生位点。AIS 和髓鞘起始段形成半个郎飞结样结构, 即半结型 (hemi-node-type) 结构, 在此结构中 4.1B 参与 Caspr⁺ para-AIS 屏障形成, 对 AIS、para-AIS 及 JXP-AIS 功能区的正确分布起

关键作用^[19]。突触细胞黏附分子 (synaptic cell adhesion molecule, SynCAM) 能促进神经递质受体簇集分布于生长中的突触部位, 4.1B 作为 SynCAM1 的细胞内效应分子, 能够将 NMDA- 型受体 (NMDA-type receptors, NMDARs) 募集到 SynCAM1 附着位点, 其表达水平影响着 NMDAR 活性和定位。其他实验还显示 4.1B 通过与 SynCAM1 相互作用影响 AMPA 型受体的募集^[20]。

2.3 4.1B在神经系统肿瘤中的抑癌基因

2000 年, Gutmann 等^[21]发现脑膜瘤中 4.1B 表达下调或缺失, 并且在肿瘤相对早期或晚期表达下调或缺失都能促进肿瘤发展进程。随肿瘤进程发展, 4.1B 的表达逐渐下降, 即在早期阶段, 相比正常组织出现表达下调, 随肿瘤进程发展表达进一步下调或缺失, 从而促进肿瘤发展为侵袭或转移性表型, 故推测其在肿瘤中发挥抑癌基因作用。

3 4.1G

细胞骨架蛋白 4.1G 基因定位于人染色体 6q23, 编码相对分子质量为 $8 \times 10^4 \sim 1.8 \times 10^5$ 的多种蛋白亚型, 具有蛋白 4.1 家族高度同源的 3 个结构域。其 mRNA 前体复合物选择性剪接可产生多种蛋白亚型, 不同的亚型决定了其不同的细胞内定位^[3]。4.1G 在哺乳动物组织中广泛表达, 尤其在神经系统中高度表达。4.1G 在神经系统中对维持神经细胞膜完整性、膜蛋白定位及信号转导等方面有重要作用。

3.1 4.1G在神经细胞中的定位及其作用

4.1G 在大鼠中枢神经系统中可表达出多种剪接型, 具有多种重要功能。但在体外培养的大鼠少突胶质细胞系 OLN-93 中只表达出一种剪接型。过表达 4.1G 能促进亚融合 OLN-93 细胞的成熟, 而在融合态 OLN-93 细胞中 4.1G 表达上调并通过 FERM 结构域募集在细胞质周围。钙离子转换实验及 RNA 干扰技术敲低 4.1G 表明, 4.1G 能调控紧密连接的组装和形成。另外, 4.1G 可能参与神经细胞与神经胶质细胞间相互作用^[22]。同时, Ohno 等^[23]研究表明, 在构成周围神经系统髓鞘的施万细胞中检测到 4.1G 的表达, 它在髓鞘节间体的形成和维持过程中对细胞膜的扩张和特化发挥重要作用。在周围神经系统有髓神经纤维中, 4.1G 能高效组织神经纤维郎飞结的分布。细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAMs) 准确定位于各髓鞘单位的施万细胞膜特定区域 (如郎飞结、结旁区、节间区等), 4.1G 能通过与 CAMs, 如 neurofascin 18 (NF186)、NF155

及节间蛋白等的相互作用调节轴突表面离子通道的定位, 并且节间蛋白的准确定位也依赖于 4.1G^[24]。最近研究还表明, 4.1G 在细胞膜表面谷氨酸受体的募集和锚定中发挥重要作用, 通过在体外培养的海马神经细胞、小鼠脑组织细胞及瞬转 4.1G 的 HEK293 细胞中进行共定位实验证实, 4.1G 和代谢型谷氨酸受体亚型 1 α (metabotropic glutamate receptor subtype 1 α , mGlu1 α) 的 C 末端直接相互作用, 从而影响 mGlu1 α 介导的 cAMP 的积累, 同时也可以增强 mGlu1 α 的配体结合能力并能改变 mGlu1 α 在细胞内的定位^[25]。

3.2 4.1G 参与神经元信号转导

在小鼠的坐骨神经细胞中, 4.1G 与棕榈酰化膜蛋白 6 (membrane protein palmitoylated 6, MPP6)、信号转导蛋白 Src 共同存在于施兰切迹和结旁区, 4.1G 与 MPP6 直接相互作用, 使 MPP6 靶向定位到施兰切迹部位的细胞膜上参与组装亚细胞结构, Src-MPP6-4.1G 复合物则在坐骨神经细胞的信号转导过程中发挥重要作用^[26-27]。此外, 4.1G 对小鼠大肠神经丛无髓神经纤维的细胞间黏附和信号转导起作用^[28]。酵母双杂交系统和免疫组化等实验证实, 4.1G 通过与甲状旁腺素相关蛋白受体 (parathyroid hormone-related protein receptor, PTHR) 的羧基端相互作用来促进 PTHR 在细胞表面的定位, 并引起 PTHR 介导的信号增强^[29]。

4 4.1R

4.1R 基因定位于人染色体 1p36, 由于 mRNA 前体复合物的选择性剪接, 具有至少两个翻译起始位点或翻译后调控方式, 蛋白 4.1R 存在多种亚型, 如相对分子质量 8×10^4 和 1.35×10^5 等。不同的亚型在分布和功能方面有所不同, 比如这两种亚型都能够在红细胞终末分化时表达, 但只有相对分子质量 8×10^4 的 4.1R 存在于成熟红细胞中^[30]。在成熟的红细胞中, 4.1R 严格分布在细胞膜上, 而在非红细胞中 4.1R 各亚型则定位于细胞核及细胞核基质、细胞与细胞或细胞与细胞基质接触部位以及中心体与高尔基体中。在成熟红细胞中, 4.1R 对红细胞膜形态和机械稳定性的维持起着关键性作用; 而在非红细胞中, 蛋白 4.1R 能与紧密连接相关蛋白相互作用, 参与紧密连接形成与维持^[31]。在胃上皮细胞中 4.1R 调节黏着连接完整性^[32]。定位于核内及核被膜的 4.1R 对有丝分裂过程中核的组装以及中心体与核被膜之间的联系有重要作用^[33], 而且 4.1R

还通过维持中心体的完整性, 促进纺锤体结构形成过程, 进而调控有丝分裂后期^[34]。此外, 4.1R 在细胞极性^[35]、细胞迁移^[36]等细胞事件中发挥重要作用。

脑膜瘤是成人最常见的中枢神经系统肿瘤之一。在研究脑膜瘤发病分子机制中, Robb 等^[37]发现恶性脑膜瘤细胞中常出现染色体 1p、3p、6q、10q、14q 和 22q 缺失, 这些区域被认为包含有抑癌基因。其中含有 4.1R 基因的染色体 1p36, 在脑膜瘤中的缺失比较常见。Western blotting 结果表明, 两种脑膜瘤细胞系 (IOMM-Lee 和 CH157-MN) 都表现为 4.1R 表达缺失, 而且在原位杂交实验中通过免疫组化和免疫荧光染色在临床脑膜瘤患者中也发现 4.1R 表达缺失。而过表达 4.1R 后能明显抑制脑膜瘤细胞增殖。4.1 蛋白家族成员表达缺失也常发生于中枢神经系统的另一种常见恶性肿瘤室管膜瘤。研究发现, 在儿童和成人的脊髓、颅内的早晚期室管膜瘤中都会出现 4.1R 和 4.1B 蛋白的表达缺失, 且主要发生在脊髓室管膜瘤中^[38]。以上结果表明 4.1R 可能作为抑癌基因在脑膜瘤和室管膜瘤等肿瘤疾病中起作用, 但脑膜瘤和室管膜瘤发病的具体分子机制还有待更深入的研究确定。

5 小结

蛋白 4.1 家族是一个细胞骨架蛋白家族, 包括 4.1N、4.1B、4.1R 和 4.1G, 通过与肌动蛋白、血影蛋白等家族的蛋白以及细胞膜蛋白的胞质区相互作用以维持细胞的正常形态和生理特性, 并在一些重要的细胞事件, 如细胞黏附、有丝分裂、细胞迁移、细胞间信号转导及细胞核组装及转录信号调节中发挥重要作用。在神经系统中蛋白 4.1 家族通过与受体相互作用, 促进受体通道的转运与准确定位, 对神经系统中 Ca^{2+} 信号转导, 多个重要结构如髓鞘的形成起关键作用。近来有大量报道称, 蛋白 4.1 家族可能作为广谱抑癌基因在多种肿瘤疾病中起作用, 但其在抗肿瘤中的具体作用及作用机制有待进一步的研究明确。

[参 考 文 献]

- [1] Walensky LD, Blackshaw S, Liao D, et al. A novel neuron-enriched homolog of the erythrocyte membrane cytoskeletal protein 4.1. *J Neurosci*, 1999, 19(15): 6457-67
- [2] Parra M, Gascard P, Walensky LD, et al. Molecular and functional characterization of protein 4.1B, a novel

- member of the protein 4.1 family with high level, focal expression in brain. *J Biol Chem*, 2000, 275(5): 3247-55
- [3] Parra M, Gascard P, Walensky LD, et al. Cloning and characterization of 4.1G (EPB41L2), a new member of the skeletal protein 4.1 (EPB41) gene family. *Genomics*, 1998, 49(2): 298-306
- [4] Conboy J, Kan YW, Shohet SB, et al. Molecular cloning of protein 4.1, a major structural element of the human erythrocyte membrane skeleton. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(24): 9512-6
- [5] Binda AV, Kabbani N, Lin R, et al. D2 and D3 dopamine receptor cell surface localization mediated by interaction with protein 4.1N. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(3): 507-13
- [6] Copits BA, Swanson GT. Kainate receptor post-translational modifications differentially regulate association with 4.1N to control activity-dependent receptor endocytosis. *J Biol Chem*, 2013, 288(13): 8952-65
- [7] Zhou Y, Du G, Hu X, et al. Nectin-like molecule 1 is a protein 4.1N associated protein and recruits protein 4.1N from cytoplasm to the plasma membrane. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1669(2): 142-54
- [8] Ye K, Compton DA, Lai MM, et al. Protein 4.1N binding to nuclear mitotic apparatus protein in PC12 cells mediates the antiproliferative actions of nerve growth factor. *J Neurosci*, 1999, 19(24): 10747-56
- [9] Maximov A, Tang TS, Bezprozvanny I. Association of the type 1 inositol (1,4,5)-trisphosphate receptor with 4.1N protein in neurons. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 22(2): 271-83
- [10] Fukatsu K, Bannai H, Inoue T, et al. 4.1N binding regions of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342(2): 573-6
- [11] Fiedler MJ, Nathanson MH. The type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptor interacts with protein 4.1N to mediate neurite formation through intracellular Ca waves. *Neurosignals*, 2011, 19(2): 75-85
- [12] Fukatsu K, Bannai H, Zhang S, et al. Lateral diffusion of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 is regulated by actin filaments and 4.1N in neuronal dendrites. *J Biol Chem*, 2004, 279(47): 48976-82
- [13] Zhang S, Mizutani A, Hisatsune C, et al. Protein 4.1N is required for translocation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 to the basolateral membrane domain in polarized Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem*, 2003, 278(6): 4048-56
- [14] Tran YK, Bogler O, Gorse KM, et al. A novel member of the NF2/ERM/4.1 superfamily with growth suppressing properties in lung cancer. *Cancer Res*, 1999, 59(1): 35-43
- [15] Einheber S, Meng X, Rubin M, et al. The 4.1B cytoskeletal protein regulates the domain organization and sheath thickness of myelinated axons. *Glia*, 2013, 61(2): 240-53
- [16] Horresh I, Bar V, Kissil JL, et al. Organization of myelinated axons by Caspr and Caspr2 requires the cytoskeletal adapter protein 4.1B. *J Neurosci*, 2010, 30(7): 2480-9
- [17] Cifuentes-Diaz C, Chareyre F, Garcia M, et al. Protein 4.1B contributes to the organization of peripheral myelinated axons. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25043
- [18] Buttermore ED, Dupree JL, Cheng J, et al. The cytoskeletal adaptor protein band 4.1B is required for the maintenance of paranodal axoglial septate junctions in myelinated axons. *J Neurosci*, 2011, 31(22): 8013-24
- [19] Duflocq A, Chareyre F, Giovannini M, et al. Characterization of the axon initial segment (AIS) of motor neurons and identification of a para-AIS and a juxtapara-AIS, organized by protein 4.1B. *BMC Biol*, 2011, 9: 66
- [20] Hoy JL, Constable JR, Vicini S, et al. SynCAM1 recruits NMDA receptors via protein 4.1B. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 42(4): 466-83
- [21] Gutmann DH, Donahoe J, Perry A, et al. Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(10): 1495-500
- [22] Xia W, Liang F. 4.1G promotes arborization and tight junction formation of oligodendrocyte cell line OLN-93. *J Cell Physiol*, 2012, 227(6): 2730-9
- [23] Ohno N, Terada N, Yamakawa H, et al. Expression of protein 4.1G in Schwann cells of the peripheral nervous system. *J Neurosci Res*, 2006, 84(3): 568-77
- [24] Ivanovic A, Horresh I, Golan N, et al. The cytoskeletal adapter protein 4.1G organizes the internodes in peripheral myelinated nerves. *J Cell Biol*, 2012, 196(3): 337-44
- [25] Lu D, Yan H, Othman T, et al. Cytoskeletal protein 4.1G is a binding partner of the metabotropic glutamate receptor subtype 1 α . *J Neurosci Res*, 2004, 78(1): 49-55
- [26] Terada N, Saitoh Y, Ohno N, et al. Essential function of protein 4.1G in targeting of membrane protein palmitoylated 6 into Schmidt-Lanterman incisures in myelinated nerves. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(1): 199-205
- [27] Terada N, Saitoh Y, Ohno N, et al. Involvement of Src in the membrane skeletal complex, MPP6-4.1G, in Schmidt-Lanterman incisures of mouse myelinated nerve fibers in PNS. *Histochem Cell Biol*, 2013, 140(2): 213-22
- [28] Chen J, Terada N, Ohno N, et al. Immunolocalization of membrane skeletal protein, 4.1G, in enteric glial cells in the mouse large intestine. *Neurosci Lett*, 2011, 488(2): 193-8
- [29] Saito M, Sugai M, Katsushima Y, et al. Increase in cell-surface localization of parathyroid hormone receptor by cytoskeletal protein 4.1G. *Biochem J*, 2005, 392(Pt 1): 75-81
- [30] Nunomura W, Kinoshita K, Parra M, et al. Similarities and differences in the structure and function of 4.1G and 4.1R135, two protein 4.1 paralogues expressed in erythroid cells. *Biochem J*, 2010, 432(2): 407-16
- [31] Mattagajasingh SN, Huang SC, Hartenstein JS, et al. Characterization of the interaction between protein 4.1R and ZO-2. A possible link between the tight junction and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem*, 2000, 275(39): 30573-85
- [32] Yang S, Guo X, Debnath G, et al. Protein 4.1R links E-cadherin/ β -catenin complex to the cytoskeleton through

- its direct interaction with β -catenin and modulates adherens junction integrity. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1788(7): 1458-65
- [33] Meyer AJ, Almendrala DK, Go MM, et al. Structural protein 4.1R is integrally involved in nuclear envelope protein localization, centrosome-nucleus association and transcriptional signaling. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 9): 1433-44
- [34] Krauss SW, Spence JR, Bahmanyar S, et al. Downregulation of protein 4.1R, a mature centriole protein, disrupts centrosomes, alters cell cycle progression, and perturbs mitotic spindles and anaphase. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(7): 2283-94
- [35] Ruiz-Saenz A, van Haren J, Laura SC, et al. Protein 4.1R binds to CLASP2 and regulates dynamics, organization and attachment of microtubules to the cell cortex. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 20): 4589-601
- [36] Ruiz-Saenz A, Kremer L, Alonso MA, et al. Protein 4.1R regulates cell migration and IQGAP1 recruitment to the leading edge. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 15): 2529-38
- [37] Robb VA, Li W, Gascard P, et al. Identification of a third Protein 4.1 tumor suppressor, Protein 4.1R, in meningioma pathogenesis. *Neurobiol Dis*, 2003, 13(3): 191-202
- [38] Rajaram V, Gutmann DH, Prasad SK, et al. Alterations of protein 4.1 family members in ependymomas: a study of 84 cases. *Mod Pathol*, 2005, 18(7): 991-7