

DOI: 10.13376/j.cblls/2022032

文章编号: 1004-0374(2022)03-0268-07

GPM6A在突触发育及相关神经精神疾病中的研究进展

董博^{1,2}, 武胜昔¹, 王文挺¹, 薛茜^{1*}

(1 空军军医大学基础医学院神经生物学教研室, 西安 710032; 2 空军军医大学基础医学院学员队, 西安 710032)

摘要: 突触发育、形成和可塑性异常被认为是神经精神疾病神经元功能改变的基础。糖蛋白 M6A (glycoprotein M6a, GPM6A) 是一种在中枢神经系统神经元上表达的细胞表面跨膜蛋白。该文综述了 GPM6A 在神经元发育和突触形成中的作用, 以及与各种神经精神疾病之间的关系。深入了解 GPM6A 的分子功能有助于为相关神经精神疾病提供一个新的诊断和治疗靶点。

关键词: 糖蛋白 M6a; 神经元; 突触; 神经精神疾病

中图分类号: R741; R749 **文献标志码:** A

Research progress of GPM6A in synaptic development and related neuropsychiatric disorders

DONG Bo^{1,2}, WU Sheng-Xi¹, WANG Wen-Ting¹, XUE Qian^{1*}

(1 Department of Neurobiology, School of Basic Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2 Cadet Brigade, School of Basic Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Dysregulated synaptic development, forming, and plasticity have been identified as the basis of neuronal dysfunction in neuropsychiatric disorders. Glycoprotein M6A (GPM6A) is a transmembrane protein on the surface of neurons in the central nervous system. This article reviews the vital roles of GPM6A in neuron development and synapse forming, and the relationship between GPM6A and neuropsychiatric disorders. Understanding the molecular function of GPM6A provides a new target for the diagnosis and treatment of related neuropsychiatric disorders.

Key words: glycoprotein M6a; neuron; synapse; neuropsychiatric disorders

突触是指两个神经元之间或神经元与效应器之间接触的特化结构, 由突触前膜、突触间隙和突触后膜组成, 是神经元之间或神经元与效应器信息传递的结构基础。许多神经精神疾病, 如精神疾病、神经发育障碍疾病和神经退行性疾病等, 其发病的细胞和分子机制都与突触的功能改变有关^[1-3]。糖蛋白 M6a (glycoprotein M6a, GPM6A) 在神经元分化和发育过程中高表达, 参与了神经元的发育、突触的形成和突触可塑性的改变。一些神经精神疾病患者的神经元 GPM6A 的表达或结构异常, 提示其未来可以作为相关神经精神疾病诊断和治疗的基因靶点。

1 GPM6A的结构

GPM6A 是蛋白脂质蛋白 (proteolipid protein, PLP)

家族的成员, 1992 年作为中枢神经系统中的一种结构蛋白被发现, 在中枢神经系统的神经元表面广泛表达^[4], 特别是在海马、大脑皮层、基底节、小脑和杏仁核。人的 *GPM6A* 基因定位在染色体 4q34.2, 全长 369 731 kb, 由 7 个外显子组成。GPM6A 蛋白由 278 个氨基酸组成, 相对分子质量约 32 kDa^[5]。

GPM6A 分子具有 PLP 家族成员的经典拓扑结构: 4 个跨膜结构域, N 端和 C 端面向胞浆, 2 个胞外环, 1 个胞内环, 在进化中高度保守^[6]。GPM6A

收稿日期: 2021-11-15; 修回日期: 2022-01-11

基金项目: 陕西省重点研发计划一般项目-社会发展领域(2020SF-127); 国家自然科学基金项目(82071536)

*通信作者: E-mail: xueqianj@fmmu.edu.cn

分子第二个胞外环中有 4 个半胱氨酸残基, 对其正确折叠和行使功能起着重要的作用, 其中 C174 和 C192 通过一个二硫键连接, 形成蛋白质相互作用的重要结构域^[7]。其 C 末端的一些氨基酸残基对神经突和丝状伪足的形成至关重要^[8-9](图 1)。具有 4 次跨膜结构的蛋白质的胞外环对于蛋白质的相互作用至关重要。通常, 第二个胞外环包含了蛋白质相互作用的位点, 也是单克隆抗体识别表位所在的区域, 而第一个胞外环与蛋白质的正确表面表达有关, 并决定第二个胞外环与作用蛋白结合的程度。因此, 可以通过研究与胞外环相互作用的蛋白分子来探寻 GPM6A 分子的功能。用包含 GPM6A 胞外环的嵌合蛋白对大鼠海马样本进行了共免疫沉淀之后进行分析, 发现鉴定出来的大多是参与突触传递和突触信号传导的蛋白质^[10], 提示 GPM6a 与突触的功能密切相关。

利用生物信息学对人 GPM6A 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 进行分析, 发现了 13 种对 GPM6A 结构和功能有重要影响的高危突变体, 这些突变会影响蛋白质的正确折叠, 导致功能丧失, 引起疾病^[11]。目前对于 GPM6A 在疾病中的确切功能仍不完全清楚, 了解其单核苷酸多态性的结构和功能将有助于更好地研究 GPM6A 与各种神经精神疾病之间的关系。

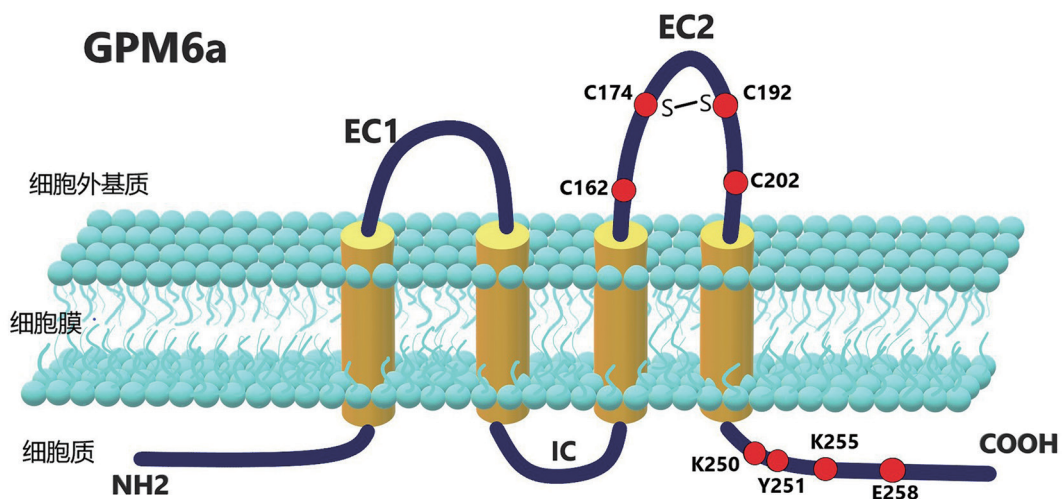
2 GPM6A的生物学功能

2.1 GPM6A参与神经元分化过程中脂筏的信号转导

脂筏是细胞膜上富含鞘脂 (包括糖脂) 和胆固醇

醇的结构, 与其他细胞膜区相比, 具有较低的膜流动性和高浓度的糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定蛋白^[12]。由于低流动性, 脂筏被认为是细胞膜信号蛋白集中的地方, 是信号输入的区域^[13]。有两种膜蛋白被认为与脂筏特异性相关: 糖基化磷脂酰肌醇锚定蛋白和棕榈酰化蛋白^[14-15]。对于跨膜蛋白来说, 棕榈酰化被认为是引导其靶向到脂筏结构域的原因^[16-17]。

GPM6A 是大脑中主要的棕榈酰化蛋白之一^[18]。GPM6A 从胚胎期就开始表达, 最早出现在小鼠胚胎第 12 天的端脑和胚胎第 13 天的脊髓^[4], 和神经突的发育起始时间相一致; 随着神经元的发育, GPM6A 的表达迅速增加, 可一直维持到成年。在人和小鼠的胚胎干细胞系中, 抑制 GPM6A 的表达会抑制神经元的分化^[19-20]。利用超分辨率显微镜对脂筏进行实时可视化观察, 发现胆固醇和棕榈酰化的 GPM6A 共定位在生长锥的脂筏中^[21]。许多与神经元极化相关的蛋白, 如 TrkB、IGF-1R、CaMKI、AKT、PI3K、RAS/RAP、RAC1 等都被报道定位于或受相应的细胞外信号活化后转定位于脂筏, 说明脂筏是神经元极化过程中细胞外信号传递的重要结构^[13]。定位在脂筏中的棕榈酰化的 GPM6A 可以通过其下游的信号分子促进丝状伪足的形成, 而脱离脂筏的 GPM6A 不能诱导丝状伪足的形成^[22]。细胞外的导向分子, 如层黏连蛋白能诱导脂筏中的 GPM6A 在细胞膜不对称分布, 这种不对称分布与神经突的起源位置一致。在细胞外信号的诱导下, GPM6A 促进神经元细胞膜上的脂筏和脂筏中的信



EC: 胞外环; IC: 胞内环

图1 GPM6A结构图

号分子聚集,从而更快速地确定神经元的极性和形成轴突^[23]。非棕榈酰化形式的 GPM6A 定位于细胞膜的非脂筏区域,但这种形式的 GPM6A 并不介导细胞外信号的生物效应。这些均表明定位于脂筏对于 GPM6A 传递细胞外信号、促进丝状伪足形成和神经元极化是必要的。

2.2 GPM6A诱导丝状伪足和树突棘的生成

树突是神经细胞的胞体延伸出来的短而分支的突起,包含神经递质受体、细胞器和对突触功能与可塑性至关重要的信号系统。树突上有许多小的特化结构树突棘(dendritic spine)。树突棘是突触后膜的主要组成部分,许多神经退行性疾病都和树突的数量与形状的改变有关。

GPM6A 是发育过程中树突棘形成的关键分子,在多种体外细胞培养模型中被证实参与丝状伪足和树突棘的形成。GPM6A 第 2 个胞外环的 C174 和 C192 在丝状伪足生长和突触的发生过程中发挥重要作用^[24]。跨膜结构域 2 和 4 的甘氨酸发生突变会影响其二聚体的形成,阻止其诱导生成丝状伪足^[25-26]。C 末端的氨基酸残基 K250、K255 和 E258 对 GPM6A 诱导的丝状伪足形成也有重要意义^[8]。

在体外培养的大鼠海马神经元中发现,定位于脂筏的 GPM6A 磷酸化会促进丝状伪足的形成^[27]。GPM6A 分子 C 末端酪氨酸 251 (Y251) 是 Src 激酶的一个靶点, GPM6A 的 Y251 位点的磷酸化在 PI3K/AKT 介导的神经突生长过程中是必需的^[9]。Src 激酶和 MAPK/ERK 通路的细胞内级联磷酸化也参与了 GPM6A 介导的丝状伪足的形成^[22]。Y251 位点也是 GPM6A 内化和再循环到细胞膜上的重要位点,细胞表面 GPM6A 的减少导致海马突触的数量下降,这一机制可能在神经元发育、修剪和许多神经疾病中至关重要^[28]。

CORO1A 是肌动蛋白调节蛋白,在神经元中定位在富含 F-actin 的区域,可以通过多种作用方式调节肌动蛋白结构和细胞骨架重排。在体外培养的大鼠海马神经元模型中, GPM6A 诱导 CORO1A 激活其下游的 RAC1 和 PAK1 信号通路,促进了丝状伪足的形成^[29]。体内研究发现,孕大鼠长期暴露于重金属镉的环境下, CORO1A 可介导镉对其神经突的毒性作用,导致其海马的突触和神经突形态异常,雄性后代的学习和认知发育受损^[30]。在小鼠皮层神经元体外培养模型中发现, miR-124/miR-9 通过抑制组蛋白去乙酰化酶 5 (histone deacetylases 5, HDAC5), 间接上调转录因子 MEF2C, 诱导 GPM6A

的表达,促进神经突的发育^[31]。

2.3 GPM6A促进神经元的极化和轴突的生成

轴突生长受导向分子的调节,涉及细胞表面蛋白和细胞外黏附分子的及时表达。对轴突生长具有吸引或排斥作用的分子可以作为配体与轴突生长锥表面的受体相互作用,引导轴突的生长方向。在轴突生长过程中,质膜蛋白首先向神经突方向生长,然后集中在生长锥中。生长锥中的蛋白质对指引方向的信号作出反应,并向特定目的地发出信号^[32]。GPM6A 是生长锥中重要的膜蛋白之一,延时成像显示,在神经突开始生长时, GPM6A 集中在神经突的起始部位;在轴突开始生长后, GPM6A 在生长锥中高度集中^[23]。

GPM6 是轴突正常延伸所必需的。在 *Gpm6* 缺失的小鼠中,轴突束严重发育不全,胼胝体厚度减少^[33]。在 *Gpm6a* 敲除小鼠的 E14.5 时观察到胚胎嗅球中轴突突起减少^[34]。有研究发现 GPM6A 在小鼠齿状回、小脑颗粒神经元、海马和皮层锥体神经元中表达,是谷氨酸能神经元的轴突成分^[35]。蛋白质谱分析发现啮齿动物神经元生长锥蛋白有很多是小 G 蛋白,其中小 G 蛋白 RAP2 可以与 RUN 和 FYVE 结构域蛋白 3 (RUN and FYVE domain-containing 3, RUFY3) 相结合,共定位在生长锥。RAP2 和 RUFY3 复合物的形成依赖 GPM6A 的存在。层黏连蛋白诱导 GPM6A 在脂筏区域募集 RUFY3,并将信号向下游传递给 RAP2 和 TIAM2/STEF,调节神经元的极化和轴突的生长,如果抑制 GPM6A 的棕榈酰化,使其不能定位在脂筏中,则层黏连蛋白诱导神经元极化的作用会被剥夺^[23,36]。

3 GPM6A与神经精神疾病

研究发现突触结构和功能的改变是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、精神分裂症、孤独症等多种神经精神疾病发病的重要基础。尽管突触结构和功能改变并不是与这些疾病相关的唯一改变,但了解突触结构和功能改变的分子基础可能有助于了解其病因,并可能发现新的药物靶点^[37]。

3.1 阿尔茨海默病

AD 是一种以记忆和认知进行性恶化为特征的神经退行性疾病,主要临床表现是记忆障碍、智力退化和专业技能的丧失等。对 AD 患者海马组织进行基因表达分析发现 GPM6A 基因表达下调,提示其可能与 AD 患者海马突触功能改变有关^[38]。嗅觉功能障碍是 AD 的早期症状,在突变的人类早老素

(DeltaE9) 和人鼠淀粉样前蛋白 (APP^{swe}) 融合体的双转基因 APP/PS1 小鼠的嗅球组织中, GPM6A 蛋白的表达下调可能是 APP/PS1 小鼠嗅球的突触可塑性失衡的重要原因^[39]。

细胞外囊泡包括外泌体、微囊泡和凋亡小体。这些囊泡含有多种形式的核酸、脂质和蛋白质, 可从一个细胞转移到另一个细胞, 并可在血液、尿液和脑脊液中出现。有研究发现脑细胞外囊泡中有 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 和 tau 蛋白等 AD 相关致病蛋白, 在 AD 发病中发挥重要作用^[40-41]。对 AD 患者和对照健康人群分离的脑源性细胞外囊泡样本进行定量蛋白质组学分析, 确定 AD 患者细胞外囊泡样本中 GPM6A 含量升高, 提示 GPM6A 可以作为监测 AD 进展的潜在生物标志物^[42-43]。

3.2 精神分裂症

全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 是指对全基因组遗传变异进行观察性研究, 以确定是否有任何变异与某个性状相关, 通常侧重于单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) 和主要人类疾病之间的联系, 目的是全面揭示与疾病发生、发展与治疗相关的遗传基因。

对精神分裂症患者进行 GWAS 发现, 包括 GPM6A 在内的 6 个基因在神经元中高表达, 并在突触传递相关通路中富集, 提示 GPM6A 可能是精神分裂症的致病基因之一^[44]。改变 GPM6A 的水平会损害认知能力^[45], 而认知能力受损是经常被报道的精神分裂症常见临床表现。这些结果强烈表明 GPM6A 可能通过影响大脑发育在精神分裂症中发挥作用。

对精神分裂症患者临床定义的亚组进行遗传学研究, 可以减少精神分裂症的表型异质性, 从而有助于确定导致精神分裂症的风险基因。对 280 例精神分裂症患者和 525 名健康对照中的遗传信息进行分析, 发现 GPM6A 与精神分裂症的抑郁亚型之间存在显著关联^[46]。GPM6A 与应激反应和海马体积改变有关^[47-48], 而精神分裂症患者海马体积减少^[49], 强烈提示 GPM6A 是研究精神分裂症患者基因、压力和海马体积变化之间相互作用的主要候选基因之一。

3.3 幽闭恐惧症

幽闭恐惧症属于恐惧症的范畴, 表现为害怕被困在狭窄/封闭的空间里, 通常被认为是一种条件反应, 是在经历了相关创伤后产生的。恐惧情绪有关的重要脑区, 如海马体和杏仁核的神经元均有 GPM6A 蛋白的表达。当 *Gpm6a* 基因缺陷小鼠受到

单方面轻度压力时, 它们会发展出一种惊人的幽闭恐惧症样表现^[50]。分析 115 名幽闭恐惧症和非幽闭恐惧症受试者基因序列发现, 在 *GPM6A* 基因的非编码区有 9 个变异, 这些变异在受累个体中更为常见^[50]。神经元 GPM6A 表达异常会导致幽闭恐惧症的遗传风险, 提示 GPM6A 的存在对于调节应激和压力、保持健康心理状态具有重要作用。

3.4 慢性应激与抑郁症

慢性应激会诱导抑郁和焦虑等情绪的改变。研究发现, 慢性应激对海马的结构和功能有显著影响, 长期应激动物的海马中 *Gpm6a* mRNA 转录水平下降, 可以通过服用抗抑郁药物而进行挽救^[51-52], 这与长期应激动物的树突分支减少和苔藓纤维末端结构变化的发现相一致^[37]。和动物相一致, 自杀的抑郁症患者海马中 *GPM6A* mRNA 转录水平也下降^[50], 提示参与神经突重塑的 *GPM6A* 等基因可能是慢性应激调控的靶点。全基因组甲基化关联研究 (methylome-wide association studies, MWAS) 发现, GPM6A 下游分子 RUFY3 的基因位点与人的抑郁症风险升高相关^[53]。

GPM6A 可以存在于细胞外囊泡中穿过血脑屏障进入外周体液, 接受血清素再摄取抑制剂治疗的抑郁症患者唾液中 GPM6A 水平显著降低^[54], 慢性应激可以改变外周血中 GPM6A 的水平^[55]。因此, GPM6A 可以作为一种情绪障碍的生物标志物。

3.5 其他

除了 AD、精神分裂症、幽闭恐惧症、慢性应激外, 还有许多神经精神疾病的发病基础与 GPM6A 的基因和蛋白功能异常有关。

亨廷顿病 (Huntingtin disease, HD) 是一种由亨廷顿蛋白 (Huntingtin, HTT) 基因 CAG 三核苷酸重复扩增引起的成年期神经退行性疾病。HTT 是一种支架蛋白, 与数百种蛋白发生相互作用。亨廷顿相互作用蛋白 14 (Huntingtin interacting protein 14, HIP14) 是一种高度保守性的棕榈酰基转移酶 (palmitoyl acyltransferase, PAT)。HIP14 导致的棕榈酰化缺陷可能是导致 HD 发病的一个重要机制, 而 GPM6A 是 HIP14 的底物, GPM6A 棕榈酰化减少可能在 HD 发病过程中发挥重要作用^[56]。

虽然目前没有研究明确证实 GPM6A 与孤独症和癫痫之间的关系, 但是很多和 GPM6A 相互作用的蛋白与孤独症和癫痫有关^[10], 提示 GPM6A 与神经精神疾病的关系远远不止我们现在所发现的这些。

4 小结

GPM6A 是具有 4 次跨膜结构的 PLP 家族成员, 是神经元发育过程中的重要信号分子, 在突触的发育、形成和可塑性中发挥重要作用。本文总结了 GPM6A 在脂筏的信号转导、促进树突和轴突生成中的作用机制, 但这些研究都来自于体外实验和动物实验, 人类中枢神经系统 GPM6A 的功能尚不明确。大量基因组学和蛋白质组学研究都发现, 多种神经精神疾病中 GPM6A 的分子结构或表达水平发生了改变。因此, 了解 GPM6A 及其相关信号转导通路的功能, 不仅对进一步理解人类中枢神经系统中神经元突触的发育具有重要意义, 而且为相关神经精神疾病的诊断和治疗提供了一种新策略。

5 展望

随着全基因组关联研究等大数据分析的广泛应用, 一些研究观察到 GPM6A 变异和表达水平不足与一些神经精神疾病相关, 从而预示了 GPM6A 功能受损有助于一些神经精神疾病的发病或增加易感性的风险。神经精神疾病的发病机制表明, 大多数神经精神疾病可归为突触病或突触功能和可塑性损伤。因而未来对 GPM6A 的研究将进一步定义其在神经元发育和突触病变中的确切作用, 扩展我们对该领域的认识, 继而反过来又将为相关神经精神疾病的发病机制的研究提供一种新思路。GPM6A 有望成为阿尔茨海默病、精神分裂症、幽闭恐惧症、抑郁症、亨廷顿病、自闭症, 甚至更广泛的神经精神疾病诊断和治疗的新靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Batool S, Raza H, Zaidi J, et al. Synapse formation: from cellular and molecular mechanisms to neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *J Neurophysiol*, 2019, 121: 1381-97
- [2] Parra-Damas A, Saura CA. Synapse-to-nucleus signaling in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 2019, 86: 87-96
- [3] Penzes P, Cahill ME, Jones KA, et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 285-93
- [4] Baumrind NL, Parkinson D, Wayne DB, et al. EMA: a developmentally regulated cell-surface glycoprotein of CNS neurons that is concentrated at the leading edge of growth cones. *Dev Dyn*, 1992, 194: 311-25
- [5] Olinsky S, Loop BT, DeKosky A, et al. Chromosomal mapping of the human M6 genes. *Genomics*, 1996, 33: 532-6
- [6] Ito Y, Honda A, Igarashi M. Glycoprotein M6a as a signaling transducer in neuronal lipid rafts. *Neurosci Res*, 2018, 128: 19-24
- [7] León A, Aparicio GI, Scorticati C. Neuronal glycoprotein M6a: an emerging molecule in chemical synapse formation and dysfunction. *Front Synaptic Neurosci*, 2021, 13: 661681
- [8] Rosas NM, Alvarez Juliá A, Alzuri SE, et al. Alanine scanning mutagenesis of the C-terminal cytosolic end of Gpm6a identifies key residues essential for the formation of filopodia. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 314
- [9] Formoso K, Billi SC, Frasch AC, et al. Tyrosine 251 at the C-terminus of neuronal glycoprotein M6a is critical for neurite outgrowth. *J Neurosci Res*, 2015, 93: 215-29
- [10] Aparicio GI, Formoso K, León A, et al. Identification of potential interacting proteins with the extracellular loops of the neuronal glycoprotein M6a by TMT/MS. *Front Synaptic Neurosci*, 2020, 12: 28
- [11] Khalid Z, Sezerman OU. A comprehensive study on identifying the structural and functional SNPs of human neuronal membrane glycoprotein M6A (GPM6A). *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39: 2693-701
- [12] Simons K, Sampaio JL. Membrane organization and lipid rafts. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3: a004697
- [13] Igarashi M, Honda A, Kawasaki A, et al. Neuronal signaling involved in neuronal polarization and growth: lipid rafts and phosphorylation. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 150
- [14] Saha S, Anilkumar AA, Mayor S. GPI-anchored protein organization and dynamics at the cell surface. *J Lipid Res*, 2016, 57: 159-75
- [15] Lorent JH, Levental I. Structural determinants of protein partitioning into ordered membrane domains and lipid rafts. *Chem Phys Lipids*, 2015, 192: 23-32
- [16] Fukata Y, Fukata M. Protein palmitoylation in neuronal development and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 161-75
- [17] Hayashi T. Post-translational palmitoylation of ionotropic glutamate receptors in excitatory synaptic functions. *Br J Pharmacol*, 2021, 178: 784-97
- [18] Kang R, Wan J, Arstikaitis P, et al. Neural palmitoyl-proteomics reveals dynamic synaptic palmitoylation. *Nature*, 2008, 456: 904-9
- [19] Michibata H, Okuno T, Konishi N, et al. Human GPM6A is associated with differentiation and neuronal migration of neurons derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*, 2009, 18: 629-39
- [20] Michibata H, Okuno T, Konishi N, et al. Inhibition of mouse GPM6A expression leads to decreased differentiation of neurons derived from mouse embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*, 2008, 17: 641-51
- [21] Nozumi M, Nakatsu F, Katoh K, et al. Coordinated movement of vesicles and actin bundles during nerve growth revealed by superresolution microscopy. *Cell Rep*, 2017, 18: 2203-16
- [22] Scorticati C, Formoso K, Frasch AC. Neuronal glycoprotein M6a induces filopodia formation via association with

- cholesterol-rich lipid rafts. *J Neurochem*, 2011, 119: 521-31
- [23] Honda A, Ito Y, Takahashi-Niki K, et al. Extracellular signals induce glycoprotein M6a clustering of lipid rafts and associated signaling molecules. *J Neurosci*, 2017, 37: 4046-64
- [24] Fuchsova B, Fernandez ME, Alfonso J, et al. Cysteine residues in the large extracellular loop (EC2) are essential for the function of the stress-regulated glycoprotein M6a. *J Biol Chem*, 2009, 284: 32075-88
- [25] Formoso K, Garcia MD, Frasch AC, et al. Filopodia formation driven by membrane glycoprotein M6a depends on the interaction of its transmembrane domains. *J Neurochem*, 2015, 134: 499-512
- [26] Formoso K, Garcia MD, Frasch AC, et al. Evidence for a role of glycoprotein M6a in dendritic spine formation and synaptogenesis. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 77: 95-104
- [27] Brocco MA, Fernández ME, Frasch AC. Filopodial protrusions induced by glycoprotein M6a exhibit high motility and aids synapse formation. *Eur J Neurosci*, 2010, 31: 195-202
- [28] Garcia MD, Formoso K, Aparicio GI, et al. The membrane glycoprotein M6a endocytic/recycling pathway involves Clathrin-mediated endocytosis and affects neuronal synapses. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 296
- [29] Alvarez Juliá A, 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 Neurochem*, 2016, 137: 46-61
- [30] Feng J, Chen S, Wang Y, et al. Maternal exposure to cadmium impairs cognitive development of male offspring by targeting the Coronin-1a signaling pathway. *Chemosphere*, 2019, 225: 765-74
- [31] Gu X, Fu C, Lin L, et al. miR-124 and miR-9 mediated downregulation of HDAC5 promotes neurite development through activating MEF2C-GPM6A pathway. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 673-87
- [32] Ulloa F, Cotrufo T, Ricolo D, et al. SNARE complex in axonal guidance and neuroregeneration. *Neural Regen Res*, 2018, 13: 386-92
- [33] Mita S, De Monasterio-Schrader P, Funfschilling U, et al. Transcallosal projections require glycoprotein M6-dependent neurite growth and guidance. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 4111-25
- [34] Sato Y, Mita S, Fukushima N, et al. Induction of axon growth arrest without growth cone collapse through the N-terminal region of four-transmembrane glycoprotein M6a. *Dev Neurobiol*, 2011, 71: 733-46
- [35] Cooper B, Werner H B, Flugge G. Glycoprotein M6a is present in glutamatergic axons in adult rat forebrain and cerebellum. *Brain Res*, 2008, 1197: 1-12
- [36] Honda A, Usui H, Sakimura K, et al. Ruffy3 is an adapter protein for small GTPases that activates a Rac guanine nucleotide exchange factor to control neuronal polarity. *J Biol Chem*, 2017, 292: 20936-46
- [37] Penzes P, Cahill ME, Jones KA, et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 285-93
- [38] Xu PT, Li YJ, Qin XJ, et al. Differences in apolipoprotein E3/3 and E4/4 allele-specific gene expression in hippocampus in Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 2006, 21: 256-75
- [39] Lachén-Montes M, Gonzalez-Morales A, De Morentin XM, et al. An early dysregulation of FAK and MEK/ERK signaling pathways precedes the beta-amyloid deposition in the olfactory bulb of APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Proteomics*, 2016, 148: 149-58
- [40] DeLeo AM, Ikezu T. Extracellular vesicle biology in Alzheimer's disease and related tauopathy. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2018, 13: 292-308
- [41] Guo BB, Bellingham SA, Hill AF. Stimulating the release of exosomes increases the intercellular transfer of prions. *J Biol Chem*, 2016, 291: 5128-37
- [42] Muraoka S, DeLeo AM, Sethi MK, et al. Proteomic and biological profiling of extracellular vesicles from Alzheimer's disease human brain tissues. *Alzheimers Dement*, 2020, 16: 896-907
- [43] Quiroz-Baez R, Hernandez-Ortega K, Martinez-Martinez E. Insights into the proteomic profiling of extracellular vesicles for the identification of early biomarkers of neurodegeneration. *Front Neurol*, 2020, 11: 580030
- [44] Ma C, Gu C, Huo Y, et al. The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2018, 8: 67
- [45] Gregor A, Kramer JM, van der Voet M, et al. Altered GPM6A/M6 dosage impairs cognition and causes phenotypes responsive to cholesterol in human and *Drosophila*. *Hum Mutat*, 2014, 35: 1495-505
- [46] Boks MP, Hoogendoorn M, Jungerius BJ, et al. Do mood symptoms subdivide the schizophrenia phenotype? Association of the GMP6A gene with a depression subgroup. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, 147B: 707-11
- [47] Alfonso J, Fernandez ME, Cooper B, et al. The stress-regulated protein M6a is a key modulator for neurite outgrowth and filopodium/spine formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 17196-201
- [48] Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, et al. Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol Psychiatry*, 2006, 59: 244-51
- [49] Baare WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, et al. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58: 33-40
- [50] El-Kordi A, Kastner A, Grube S, et al. A single gene defect causing claustrophobia. *Transl Psychiatry*, 2013, 3: e254
- [51] Alfonso J, Aguero F, Sanchez DO, et al. Gene expression analysis in the hippocampal formation of tree shrews chronically treated with cortisol. *J Neurosci Res*, 2004, 78: 702-10
- [52] Alfonso J, Pollevick GD, Van Der Hart MG, et al. Identification of genes regulated by chronic psychosocial stress and antidepressant treatment in the hippocampus.

- Eur J Neurosci, 2004, 19: 659-66
- [53] Aberg KA, Dean B, Shabalin AA, et al. Methylome-wide association findings for major depressive disorder overlap in blood and brain and replicate in independent brain samples. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 1344-54
- [54] Monteleone MC, Billi SC, Viale L, et al. Search of brain-enriched proteins in salivary extracellular vesicles for their use as mental disease biomarkers: a pilot study of the neuronal glycoprotein M6a. *J Affect Disord Rep*, 2020, 1: 100003
- [55] Monteleone MC, Billi SC, Brocco MA, et al. Neural glycoprotein M6a is released in extracellular vesicles and modulated by chronic stressors in blood. *Sci Rep*, 2017, 7: 9788
- [56] Butland SL, Sanders SS, Schmidt ME, et al. The palmitoyl acyltransferase HIP14 shares a high proportion of interactors with huntingtin: implications for a role in the pathogenesis of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 4142-60