

DOI: 10.13376/j.cblls/2023070

文章编号: 1004-0374(2023)05-0592-09

## Hap1在神经系统疾病中的研究进展

何恩浩, 曾 燕, 陈星星\*

(武汉科技大学医学院, 脑科学先进技术研究院, 武汉 430065)

**摘要:** 亨廷顿蛋白相关蛋白 1 (Huntingtin-associated protein 1, Hap1) 在神经系统中高表达, 并与多种蛋白质相互作用。Hap1 的功能包括囊泡运输、基因转录和信号转导等, 与神经系统的诸多活动密切相关。本文综述了 Hap1 的结构与分布, 总结了与 Hap1 相互作用并在神经活动中发挥重要作用的蛋白质, 以及 Hap1 在相关神经系统疾病中作用的最新研究进展, 为神经系统疾病的治疗提供新思路和新靶点。

**关键词:** 亨廷顿蛋白相关蛋白 1; 神经退行性疾病; 亨廷顿病

中图分类号: R749 文献标志码: A

## Progress in research on Hap1 in neurological diseases

HE En-Hao, ZENG Yan, CHEN Xing-Xing\*

(Brain Science and Advanced Technology Institute, Medical College,  
Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China)

**Abstract:** Huntingtin-associated protein 1 (Hap1) is highly expressed in the nervous system and also interacts with a variety of proteins. Hap1 has been found to be involved in intracellular vesicle transport, signal transduction, and synaptic function and participates in various neuronal activities in the nervous system. This article reviews the structure and distribution of Hap1, summarizes the proteins that interact with Hap1 and are important for neural activity, as well as the latest research progress on the association of Hap1 with neurological diseases, aiming at providing new insights for the treatment of neurological diseases.

**Key words:** Huntingtin-associated protein 1; neurodegenerative disease; Huntington's disease

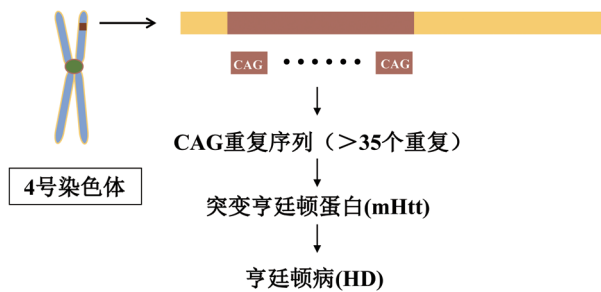
亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病。HD 患者 4 号染色体 4p16.3 上编码亨廷顿蛋白 (Huntingtin, Htt) 的基因 IT15 第一外显子 CAG 重复序列异常扩增 (>35 CAG), 导致突变亨廷顿蛋白 (mutant Huntingtin, mHtt) N 末端多聚谷氨酰胺 (polyglutamine, polyQ) 重复数增加 (图 1)。亨廷顿蛋白相关蛋白 1 (Huntingtin-associated protein 1, Hap1) 是通过酵母双杂交在大鼠脑中发现的第一个与 Htt 有相互作用的蛋白质<sup>[1]</sup>。Hap1 与 Htt 的相互作用具有 polyQ 长度依赖性, 与野生型 Htt 相比, Hap1 与 mHtt 的结合更为紧密<sup>[1]</sup>。Htt 和 Hap1 均参与细胞内转运, mHtt 与 Hap1 的异常相互作用影响细胞内分子的转运活动<sup>[2]</sup>, 提示蛋白质-蛋白质的异常相互作用可能是 HD 发病的重要因素。不同于 Htt 在体内的广泛表达<sup>[3]</sup>, Hap1 主

要在神经元中富集<sup>[4]</sup>, 表明 Hap1 功能障碍可能与神经系统疾病密切相关。除了与 Htt 相互作用外, Hap1 还与其他多聚谷氨酰胺疾病的致病基因编码蛋白有相互作用, 包括与延脊肌萎缩症 (spinal bulbar muscular atrophy, SBMA) 相关的雄激素受体 (androgen receptor, AR)<sup>[5]</sup>、脊髓小脑共济失调 17 亚型 (spinocerebellar ataxia 17, SCA17) 相关的 TATA 结合蛋白 (TATA-binding protein, TBP)<sup>[6]</sup>, 以及 SCA3/Machado-Joseph 病的 ataxin-3<sup>[7]</sup>。Hap1 与 Joubert 综合征密切相关

收稿日期: 2022-08-31; 修回日期: 2022-10-06

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2022CFB216);  
国家自然科学基金项目(82071272); 湖北省教育厅科  
学研究计划项目(B2020020)

\*通信作者: E-mail: chenxingxing80@aliyun.com



4号染色体上的*Htt*基因中的CAG三核苷酸序列异常重复(> 35个单位), 导致Htt蛋白polyQ异常延伸, mHtt丧失正常蛋白功能, 进而导致HD。

图1 HD发病机制

蛋白 Abelson 辅助整合位点 1 (Abelson helper integration site 1, Ahi1) 也有相互结合<sup>[8]</sup>。此外, Hap1 还参与了阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理发生。已经有越来越多证据表明, Hap1 通过调控囊泡运输和分泌、受体循环利用、钙离子活动、信号转导及基因转录, 影响神经元的活动, 在神经退行性病变中具有重要保护作用<sup>[9]</sup>。本文将就 Hap1 的结构与分布、与其作用的蛋白以及 Hap1 在常见的神经系统疾病中的功能进行综述, 以期对日益增长的神经系统疾病的诊疗提供新思路和新靶点。

## 1 Hap1的结构及其在神经系统的分布

在大鼠中, Hap1 根据 C 末端序列的不同分为 Hap1A (相对分子质量 75 kD) 和 Hap1B (相对分子质量 85 kD), Hap1A 的 C 末端有 21 个氨基酸的独特序列 (579~599 aa), 而 Hap1B 的 C 末端有 51 个氨基酸 (579~629 aa)。与体内普遍表达 Htt 不同, Hap1 主要在中枢神经系统中表达<sup>[10]</sup>。在啮齿类动物 (小鼠和大鼠) 中, Hap1 在 HD 易感区域如大脑皮层、纹状体和海马<sup>[5, 11-12]</sup> 中的表达水平较低, 而在较少发生神经变性的边缘系统和下丘脑中大量表达<sup>[4]</sup>。啮齿类动物中 Hap1 和 Htt 表达模式的差异提示 Hap1 可能对 mHtt 介导的神经变性具有保护作用<sup>[4, 13]</sup>。在灵长类动物大脑中发现了一种主要形式的 Hap1, 相对分子质量约为 75 kD, 与啮齿类动物中的 Hap1A 相似<sup>[10]</sup>。Hap1 在灵长类动物大脑中的表达模式是否与啮齿类动物一致尚待进一步研究。

Hap1 作为一种胞浆蛋白, 在神经元胞浆、轴突终末、树突棘中均可以检测到表达。Hap1 主要分布在微管以及膜性细胞器上, 包括线粒体、内质网、溶酶体、突触小泡、管状囊泡等。已有研究表明, Hap1A 和 Hap1B 具有不同的亚细胞定位。Hap1A

在发育神经元生长锥中富集, 随着神经元的发育和分化, Hap1A 向突起生长方向移动, 在分化或成熟的神经元中高度集中于轴突终末, 与突触囊泡关系密切; Hap1B 主要弥散分布于胞浆与树突内, 与微管关系密切<sup>[14]</sup>。Hap1 的免疫反应性可作为光镜下 stigmoid 小体 (stigmoid body, STB) 的标志。STB 是在啮齿类和灵长类动物大脑和脊髓内发现的功能未知的胞浆内含物<sup>[15]</sup>。其主要存在于神经元胞体和树突内的细胞器, 直径 0.5~4 μm, 呈电子密度不均一的卵圆形环层结构, 没有膜状结构包裹, 由高电子密度的颗粒和纤维在低电子密度的中心或偏中心周围环绕而成。STB 的存在依赖于 Hap1A 和 Hap1B 在细胞内的表达比例<sup>[10, 16]</sup>。Hap1A 和 Hap1B 的共同区域均可以与 STB 结合, Hap1A 的 C 末端对 STB 形成起关键作用, Hap1B 的 C 末端抑制 STB 形成, 两种异构体之间的动态结合调节着 STB 的表达变化。Hap1/STB 被认为可以保护细胞免受 polyQ 异常扩增的 mHtt 诱导的细胞凋亡和死亡<sup>[15]</sup>。

## 2 神经系统中与Hap1相互作用的蛋白质

Hap1 作为一种神经蛋白, 在神经系统内与多种蛋白相互作用, 参与了基因转录、囊泡运输、膜受体循环和信号转导等过程, 在神经活动中发挥着重要的功能。

### 2.1 Hap1与神经源性分化蛋白(neurogenic differentiation, NeuroD)

NeuroD 是一种基本的螺旋-环-螺旋转录因子, 主要在外周和中枢神经系统中表达<sup>[17]</sup>。NeuroD 对神经元的发育和存活至关重要<sup>[18-19]</sup>, NeuroD 的缺失导致神经元在分化过程中产生不可逆性死亡<sup>[18]</sup>。酵母双杂交实验表明 NeuroD 与 Htt、Hap1 和混合谱系激酶 2 (mixed-lineage kinase 2, MLK2) 存在相互作用<sup>[20]</sup>。MLK2 是一种促进 MKK4/7 磷酸化从而激活 JNK 信号通路的蛋白激酶<sup>[21]</sup>。Htt 通过 Hap1 与 NeuroD 相互作用, 而 MLK2 磷酸化会激活 NeuroD; Htt 与 Hap1 相互作用能够促进 MLK2 对 NeuroD 的激活<sup>[21-22]</sup>。因此, Hap1 在 NeuroD 所涉及的转录过程中发挥着重要的调控作用。

### 2.2 Hap1与TBP

TBP 是真核基因转录的通用转录因子<sup>[23]</sup>, 参与启动 3 种 RNA 聚合酶介导的转录过程<sup>[24-25]</sup>。TBP 本身是一种 polyQ 蛋白, 其 polyQ 重复序列异常扩增导致 TBP 过度积累, 形成核内聚集, 导致 SCA17 神经退行性病理改变<sup>[26]</sup>。通过酵母双杂交系统筛选

发现 TBP 和 Hap1 之间存在相互作用<sup>[6]</sup>。小鼠 Hap1 的 157~261 aa 和 473~582 aa 均与 TBP 保守的 C 端结构域特异结合, 远离 TBP 的 N 端 polyQ 区域<sup>[6]</sup>。在正常细胞中, 所有的 TBP 都进入细胞核, 在细胞核中起转录起始作用, 不会发生 Hap1-TBP 相互作用; 在 TBP 表达异常的情况下, Hap1-TBP 相互作用可能在对抗 TBP 介导的细胞毒性中发挥重要作用。研究表明, 当 Hap1 或 TBP 在 COS-7 (非洲绿猴肾细胞)、293 (人胚肾细胞) 和 Neuro-2a (小鼠脑神经瘤细胞) 中通过转染独立表达时, 所有的 TBP 定位于细胞核, 而所有的 Hap1 在胞浆内组装成 STB; 而当 Hap1 与 TBP 共表达时, TBP 的一部分被组装到 Hap1/STB 中, 而另一部分被定位到细胞核中<sup>[6]</sup>。尽管 TBP 的 N 端 (包括 polyQ 区域) 对于 Hap1-TBP 的相互作用是不必要的, 但在哺乳动物细胞中, 去除 TBP polyQ 会减少 TBP 装配到 STB 中的比例。在 SCA17 患者中, TBP 聚集成核聚集物导致神经元凋亡<sup>[27]</sup>, 而表达 Hap1/STB 的神经元似乎很难出现核聚集和 SCA17 病理改变<sup>[6]</sup>, 因此推测 Hap1 在 TBP 异常积聚时发挥神经保护作用, 防止核聚集成形。

### 2.3 Hap1与Ahi1

小鼠 *Ahi1* 基因最初被确定为小鼠白血病和淋巴瘤的共同辅助原病毒整合位点<sup>[28]</sup>。由人类 *Ahi1* 基因编码的蛋白包含 7 个重复的 WD40 结构域、1 个 SH3 结构域, 以及 1 个 N 端卷曲螺旋, 在蛋白质之间的相互作用以及信号转导中起重要作用<sup>[29]</sup>。*Ahi1* 突变引起 N 端 Ahi1 蛋白片段的形成, 导致遗传性神经发育迟滞疾病 Joubert 综合征<sup>[8]</sup>。已有研究表明, *Ahi1* 和 Hap1 在大脑的表达以及亚细胞分布都极其相似, 两者能够紧密结合形成稳定的复合物, 在早期大脑发育和细胞内运输中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。*Ahi1* 与 Hap1 彼此相互稳定, 降低其中一个蛋白的表达, 另一个蛋白也随之下落。在 Hap1 敲除小鼠中, *Ahi1* 水平显著降低, 小脑发育缺陷, 轴突交互异常; 而 *Ahi1* 缺失亦会降低 Hap1 的表达, 抑制神经元突起的生长<sup>[8]</sup>。*Ahi1*/Hap1 的结合在神经分化过程中受到神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的调控, NGF 诱导 Hap1A 去磷酸化, 并降低其与 *Ahi1* 的结合, 与 Hap1A 在神经突起末端的分布增多有关<sup>[31]</sup>。此外, *Ahi1*/Hap1 复合体对维持 TrkB 的水平至关重要, 从而参与调节脑源性的神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/TrkB 介导的信号通路, 进一步影响神经元的生长

和分化<sup>[8, 32]</sup>。

### 2.4 Hap1与BDNF

BDNF 是神经营养因子家族的主要成员之一, 在大脑发育和突触可塑性中起着关键的作用<sup>[33]</sup>。它首先以前体的形式 (pro-BDNF) 在细胞中合成, 其 N 端在高尔基体或未成熟的分泌囊泡中裂解, 形成成熟的 BDNF (图 2), 进入分泌途径。BDNF 在树突和轴突内顺行运输, 以神经活动依赖的方式释放, 并被下游靶神经元摄取内吞, 参与调节 TrkB 磷酸化和突触生长。此外, 与成熟 BDNF 一样, pro-BDNF 也可以在感觉神经元轴突内顺行和逆行运输, 并可以通过 p75 神经营养因子受体 (p75 neurotrophin receptor, p75NTR) 和 I 型跨膜蛋白 sortilin 的双受体系统介导细胞凋亡<sup>[34]</sup>。有研究表明, Htt/Hap1/P150-Glued 复合体参与了 BDNF 囊泡运输<sup>[35]</sup>。Hap1 与通过内吞途径进入细胞的 BDNF 高度共定位, 但与细胞内生成的 BDNF 仅轻度共定位<sup>[36]</sup>, 表明 Hap1 介导了 BDNF 的内吞。BDNF 顺行运输依赖于 pro-BDNF 的前结构域序列, 而前结构域与 Hap1 片段 (280~445 aa) 存在相互作用。而且, Hap1 的缺失降低了神经元中 pro-BDNF 的转运、轴突运输和释放<sup>[36]</sup>。

### 2.5 Hap1与 $\gamma$ -氨基丁酸A型受体( $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor, GABAAR)

GABAAR 是由 19 个亚基组成的五聚体组装而成的配体门控离子通道, 不同的亚基在不同的脑区和细胞类型中表达<sup>[37]</sup>。由于其独特的亚基组成, GABAAR 在整个大脑的分布表现出极大的区域和细胞类型的多样性, 与感觉、运动处理、睡眠-觉醒、情绪控制、学习、记忆和认知均有关<sup>[38-39]</sup>。GABAAR 介导大脑中大多数快速抑制性神经传递, 其功能障碍与许多神经和精神疾病有关, 如焦虑、癫痫和物质滥用障碍<sup>[40]</sup>。Hap1 作为连接 GABAAR 和驱动蛋白家族运动蛋白 5 (kinesin family motor protein 5, Kif5) 的接头, 控制 GABAAR 沿树突微管的运输<sup>[41]</sup>。大鼠 Hap1 中心结构域 (220~520 aa) 与 GABAAR 的

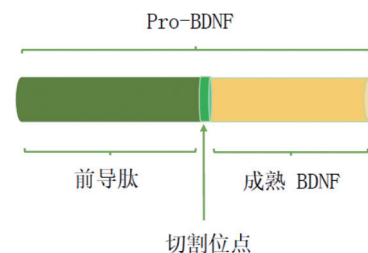


图2 Pro-BDNF切割示意图

$\beta$  亚基特异性相互作用, 稳定内化的受体, 抑制溶酶体降解, 促进受体循环到细胞膜, 增加细胞表面和突触上受体数量<sup>[42]</sup>。因此, Hap1 在调控 GABAAR 介导的突触抑制中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。

## 2.6 Hap1与酪氨酸激酶A (tyrosine kinase A, TrkA)

TrkA 是由原肌球蛋白和酪氨酸激酶融合产生的单一跨膜糖蛋白, 它是神经生长因子的功能性受体, 相对分子质量为 120~160 kD, 神经突生长需要其内化和转运<sup>[43]</sup>。Hap1 可以通过阻止内化 TrkA 的降解以维持膜 TrkA 的正常水平<sup>[44]</sup>。已有报道表明 Hap1 与动力蛋白激活蛋白 p150glue<sup>[45]</sup> 和驱动蛋白轻链 (kinesin light chain, KLC)<sup>[46]</sup> 相互作用。Hap1 与这些微管依赖性转运蛋白的相互作用使 Hap1 定位于神经突尖端, 并参与胞内膜受体的转运。Hap1A 的 C 末端磷酸化降低了其与这些转运体的相互作用, 导致膜受体 (如 TrkA) 不能有效地运输到细胞的适当位置, 而是进入溶酶体进行降解, 从而导致 TrkA 水平下降和神经突生长的抑制<sup>[44]</sup>。

## 2.7 Hap1与类固醇激素受体

类固醇激素受体包括雄激素受体 (androgen receptor, AR)、雌激素受体、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 和盐皮质激素受体。它们属于核受体超家族成员, 由四个结构域组成: N 端转录激活区 (N-terminal domain, NTD)、DNA 结合区 (DNA-binding domain, DBD)、铰链区和配体结合区 (ligand-binding domain, LBD), 受体与配体结合后, 通过二聚化易位至细胞核, 与靶基因序列中的特定元件结合, 并募集共激活因子以启动转录<sup>[47]</sup>。研究发现, 延脊肌萎缩症 (SBMA) 与 AR 基因第 1 个外显子中 CAG 的重复序列异常扩增密切相关<sup>[48]</sup>。而 Hap1 以 polyQ 长度依赖的方式与 AR 的 LBD 区相互作用, 并形成显著的细胞质聚集<sup>[5]</sup>。Hap1 过表达抑制了 AR 突变所诱导的细胞凋亡<sup>[5, 15]</sup>。本课题组研究结果表明, 在小鼠脑内 Hap1 与 GR 也存在相互作用, 且 Hap1 能够稳定 GR 水平, 说明 Hap1 可能参与了中枢神经系统对应激的调控<sup>[49]</sup>。

## 2.8 Hap1与表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)

EGFR 是具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体。EGFR 与相应配体结合后可激活细胞内激酶信号通路, 进一步参与细胞增殖、分化、存活等生命过程的调控<sup>[50]</sup>。EGFR 缺失导致小鼠出生后神经退行性变和死亡<sup>[51-52]</sup>。研究发现, Hap1 与肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶底物 (hepatocyte growth factor-

regulated tyrosine kinase substrate, Hrs) 相互作用, 而 Hrs 参与了 EGFR 的内体-溶酶体运输; 过表达 Hap1 可防止 EGFR 降解<sup>[53]</sup>。Hap1 表达降低导致某些类型的神经元中 EGFR 快速降解, 从而降低神经元的生存信号<sup>[53-54]</sup>。

## 2.9 Hap1与1型肌醇(1,4,5)-三磷酸受体

肌醇 (1,4,5)-三磷酸受体 (inositol (1,4,5)-triphosphate receptor, InsP3R) 是细胞内定位于内质网的  $Ca^{2+}$  通道。已鉴定出 InsP3R 存在三种异构体<sup>[55]</sup>。其中, 1 型受体 InsP3R1 是主要的神经元亚型, 在神经元功能中发挥重要作用<sup>[56-57]</sup>。通过酵母双杂交筛选发现 Hap1A 与 InsP3R1 存在相互作用<sup>[58]</sup>。Htt 可以通过 Hap1 与 InsP3R1 的羧基末端结合; Htt 与 InsP3R1 的结合程度取决于 Hap1A 的水平和 Htt 中 polyQ 的延伸长度<sup>[58]</sup>。Hap1A 通过促进 Htt 与 InsP3R1 的 C 末端结合, 从而增强 InsP3 对 InsP3R1 的激活, 影响神经元凋亡和能量代谢等生理过程<sup>[59]</sup>。

表 1 总结了神经系统内与 Hap1 相互作用的主要蛋白质。

## 3 Hap1在神经系统疾病中的作用进展

Hap1 与驱动蛋白或动力蛋白微管马达蛋白相关<sup>[10, 35, 45-46, 60]</sup>。依赖 Hap1 的神经元货物沿微管顺行或逆行运输<sup>[35, 44]</sup> 的损害被认为是许多神经退行性疾病发病的基础<sup>[61]</sup>。它与其他蛋白作用参与诸多神经活动。越来越多的证据表明, Hap1 在选择性神经退行性变中有重要作用, 它与许多神经系统疾病有关<sup>[62-64]</sup>。抑制 Hap1 的表达会导致小鼠神经元死亡、食物摄入减少和体重减轻<sup>[65-67]</sup>。Hap1 功能研究对于明确诸多神经系统疾病的潜在机制具有重要意义。

### 3.1 Hap1与polyQ疾病

polyQ 疾病是由内源性人类基因中编码谷氨酰胺的 CAG 核苷酸序列异常重复引起的神经退行性疾病<sup>[27, 68-69]</sup>。目前所知有 9 种 polyQ 疾病, 包括亨廷顿病 (HD), 脊髓小脑共济失调 (SCA) 1、2、3、6、7 和 17 型, 齿状核红核苍白球路易体萎缩症 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA) 和延脊肌萎缩症 (SBMA)<sup>[70]</sup>。polyQ 的扩张会改变蛋白质的构象及其与其他相关蛋白的作用, 从而诱导细胞毒性<sup>[71]</sup>。譬如, 可溶性和聚集型 mHTT 具有不同的构象, 对多种细胞功能产生复杂和不利的影 响<sup>[71]</sup>。Hap1 最初被认为是 Htt polyQ 长度依赖的相互作用蛋白<sup>[71]</sup>。后续发现, Hap1 还与其他导致

表1 神经系统内与Hap1相互作用的主要蛋白质

名称	功能	文献
亨廷顿蛋白(Htt)	参与胞内转运	[1]
神经源性分化蛋白(NeuroD)	神经元转录因子	[20]
TATA结合蛋白(TBP)	真核基因通用转录因子	[6]
Abelson辅助整合位点(Ahl1)	参与蛋白之间的相互作用以及信号转导	[8]
脑源性神经营养因子(BDNF)	参与大脑发育和突触可塑性的调节	[35-36]
$\gamma$ -氨基丁酸A型受体(GABAAR)	介导抑制性神经传递	[42]
酪氨酸激酶A (TrkA)	神经生长因子受体	[44]
雄激素受体(AR)	核受体家族成员	[5]
糖皮质激素受体(GR)	参与应激	[49]
表皮生长因子受体(EGFR)	参与细胞增殖、分化、存活的调控	[53-54]
1型肌醇(1,4,5)-三磷酸受体(InsP3R1)	影响神经元凋亡和能量代谢	[58-59]

polyQ 疾病的相关基因产物有相互作用, 包括导致 SBMA 的 AR<sup>[5]</sup>、与 SCA17 相关的 TBP<sup>[6]</sup>, 以及与 SCA3 相关的 ataxin-3<sup>[7]</sup>。在正常啮齿动物的大脑和脊髓中, Hap1 在很少发生神经退行性变的区域大量表达, 而 Hap1 较少的区域是神经退行性变的常见靶区<sup>[4, 5, 72-73]</sup>, 故 Hap1 被认为是对抗神经退行性疾病的保护因子。

Hap1 功能被破坏可能是 polyQ 疾病的发病基础。在 HD 条件下, mHtt 破坏了 Hap1/Kif5 介导的 GABAARs 沿树突微管的顺行运输。GABAARs 囊泡转运的失调导致 GABAARs 在抑制性突触的表面传递和积累减少, 进而降低抑制性突触反应<sup>[41]</sup>; HD 中 Hap1 与 pro-BDNF 相互作用减少可能会减少 BDNF 的释放和运输<sup>[36]</sup>。阻断 polyQ-Htt 破坏 Hap1 的功能可能是恢复 HD 中神经元功能的治疗方法。此外, Hap1 在 TBP 异常积聚时发挥神经保护作用, 如防止在 SCA17 中 TBP 核聚集导致的神经元凋亡<sup>[6]</sup>; Hap1 过表达抑制了 SBMA 中由于 AR 突变所诱导的细胞凋亡<sup>[5, 15]</sup>。这些数据均提示了 Hap1 在 polyQ 疾病发病中的重要作用。

而且, Hap1 与其他因素一起共同参与了选择性神经变性。目前发现, 引起 HD 患者纹状体选择性神经元丢失的一个候选蛋白 Rhes 是一种小 GTP 酶, 功能类似于 E3 连接酶, 用于连接小泛素样修饰物 (small ubiquitin-like modifier, SUMO), 在纹状体中大量表达<sup>[74-76]</sup>。Rhes 蛋白通过增加 mHtt N 端 SUMO 化, 引起不可溶 mHtt 聚集减少, 毒性更强的可溶性 mHtt 增加, 导致纹状体神经元死亡<sup>[77]</sup>。而 Hap1 参与了这一过程。Hap1 与 mHtt 结合阻止 Rhes 与 mHtt 的结合和 SUMO 化, 从而减弱了 mHtt 的毒性; 而 Hap1 的缺失导致胞质 Rhes 与 mHtt 的

结合, 增加胞质中可溶性 mHtt 的含量, mHtt 在纹状体中的毒性增加<sup>[78]</sup>。改善 Hap1 在纹状体神经元中的功能和表达可能有利于减轻 HD 患者的症状。

### 3.2 Hap1与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种隐匿性发展的神经退行性疾病, 是痴呆症最主要的类型。在 AD 中, 细胞外淀粉样斑块和细胞内神经纤维缠结的积累引起进行性神经元损失。细胞外斑块的聚集是由淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 裂解产生的  $\beta$  淀粉蛋白 (amyloid  $\beta$  protein, A $\beta$ ) 所形成。已发现 Hap1 和 APP 在多个脑区高度共定位, 在小鼠和人脑中分布模式相似。APP 与 Hap1 的 371~599 aa 位点相互作用。Hap1 的缺失显著改变了 APP 的内吞作用, 减少了 APP 在细胞质膜上的重新插入; 并导致 APP 囊泡运输率降低, 静止囊泡数量增加。敲低 AD 小鼠皮质神经元中 Hap1 的表达将导致 A $\beta$  水平上升。这些数据表明, Hap1 调节 APP 向非淀粉样途径的转运, 并负向调节神经元中 A $\beta$  的产生<sup>[79]</sup>。

神经元是高度分化的细胞, 依靠微管运输机制生存和发育。越来越多的证据表明, 微管依赖的运输机制中涉及的蛋白质突变会导致神经退行性变<sup>[80]</sup>。AD 的一个早期病理征兆是含有微管结合运动蛋白激酶和动力蛋白 / 动力蛋白激活蛋白的轴突肿胀<sup>[81]</sup>。APP 是 I 型跨膜受体样蛋白, 它能促进神经突的生长, 对神经元成熟、可塑性和再生非常重要。APP 可与 NGF 受体 TrkA 相互作用, 通过激活包括细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, Erk) 在内的神经营养信号通路介导神经元存活和分化<sup>[82]</sup>。内吞后的 APP 在内体中传递, 并循环到细胞表面或高尔基体。在 AD

小鼠模型中, 含有 APP 和原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinases, Trks) 的内体和囊泡的微管依赖性运输被抑制<sup>[83]</sup>。APP 和 Trks 的转运涉及 Hap1, 而 Ahi1 可能参与其中<sup>[64]</sup>。Hap1 和 Ahi1 是 TrkA 和 TrkB 等神经营养因子受体以及驱动蛋白亚基和动力蛋白激活蛋白等马达蛋白的亲密伙伴<sup>[84]</sup>。敲降 Ahi1 或 Hap1 会导致神经元中 TrkB、p-TrkB 和 p-Erk 的水平降低, 并导致小鼠的神经发育缺陷<sup>[64]</sup>。总而言之, 寻找一种方法调节 APP 相关的运输机制是治疗 AD 的潜在策略, Hap1 可能在其中扮演着重要角色。

### 3.3 Hap1与癫痫

GABAARs 突触聚集的破坏和质膜上数量的减少被认为导致了癫痫兴奋性和抑制性神经传递平衡的改变。Hap1 是蛋白质运输发生病理改变的关键中介物, 它能与 GABAARs 直接相互作用, 防止内化的 GABAARs 被溶酶体降解, 并促进内化的 GABAAR 再循环回到突触; Hap1 表达降低可减弱 GABAARs 的转运和突触抑制<sup>[42]</sup>。在癫痫中, Hap1 通过调节膜表面 GABAARs 表达和突触抑制来调节癫痫发作。在颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 患者和戊四唑 (pentylentetrazol, PTZ) 诱导的慢性癫痫模型大鼠中, GABAAR $\beta^3$  亚基和 Hap1 表达降低; 上调 Hap1 的表达可以通过增加膜表面 GABAAR $\beta^3$  的表达和微小抑制性突触后电流 (miniature inhibitory postsynaptic currents, mIPSCs) 的振幅而发挥抗癫痫作用<sup>[85]</sup>。进一步发现, Hap1 特异性地与一种伴侣蛋白 14-3-3 相互作用, 形成一个货物适配器复合物来调节表面 GABAARs 的表达和 mIPSCs 的振幅。在癫痫中, Hap1/14-3-3 复合物的破坏可降低 GABAARs 介导的抑制突触传递的强度<sup>[86]</sup>。综上所述, HAP1/14-3-3 复合物与诱发癫痫的突触传导抑制有关, 可能成为癫痫的潜在治疗靶点。

### 3.4 Hap1与抑郁症

抑郁症是最常见的精神障碍, 尽管抑郁症影响广泛, 但其原因尚未明确, 至今也没有建立有效和持久的治疗方法。虽然抑郁有各种遗传和环境原因, 但有一些共同的途径导致抑郁症状。5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 水平的缺乏、突触功能障碍、下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴的过度活跃、BDNF 的表达改变等均与抑郁症有关<sup>[87]</sup>。近年来发现, 海马神经发生与抑郁症的发病机制密切相关<sup>[88]</sup>。如前所述, Hap1 介导了几种神经营养因子及其受体的胞内转运, 以支持神

经元的功能和生存<sup>[71]</sup>。并且, Hap1 参与了神经发生, 如它可以通过稳定 BDNF/TrkB 信号通路调控出生后早期下丘脑神经发生, 对小鼠的出生后生长和生存至关重要<sup>[87]</sup>。

在成年小鼠中, Hap1 结合蛋白 Ahi1 的神经元缺陷导致抑郁样表型<sup>[89]</sup>。而 Hap1 表达的选择性缺失也会导致成人抑郁样行为, 这与出生前海马神经发生的减少有关<sup>[90]</sup>。这种神经发生的减少可能是由 c-kit 介导, c-kit 是一种干细胞因子受体, 它在啮齿动物大脑中的神经前体细胞或干细胞中表达。Hap1 能够稳定 c-kit 水平, 在 Hap1-KO 小鼠海马中, c-kit 下调; 而在出生前海马中, c-kit 的过表达可以增加海马神经发生并减轻成人抑郁, 这表明 Hap1 通过一种新的机制调节出生后神经发生和随之而来的成人抑郁行为<sup>[90]</sup>。

### 3.5 Hap1与孤独症

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种常染色体显性多系统遗传疾病, 是孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 最常见的遗传原因之一。在 TSC 中, TSC1 或 TSC2 基因突变, 导致雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 过度激活引起神经元变异, 表现出难治性癫痫、自闭症、认知障碍和行为异常<sup>[91]</sup>。mTOR 属于磷脂酰肌醇 3 激酶相关激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase-related kinases, PIKKs) 家族成员中高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过形成 2 种独特的多蛋白复合物 mTORC1 和 mTORC2 发挥调控细胞功能的重要作用。自闭症和智力障碍的发病机制均与 mTORC1 通路失调相关<sup>[92]</sup>。

通过蛋白质组学方法, 发现 Hap1 是 TSC1 的一个新的功能合作伙伴<sup>[93]</sup>。敲除 Hap1 基因严重损害了小鼠海马锥体神经元的定位。此外, 敲低海马神经元 Hap1 的表达可诱导 TSC1 下调, 并导致 mTORC1 调控的核糖体蛋白 S6 的磷酸化; 抑制 mTORC1 活性可减弱 Hap1 敲除诱导的海马神经元表型<sup>[93]</sup>。这些数据确定了 Hap1 在调控神经元 mTORC1 信号和随后神经元形态发生中的新功能, 对于理解认知发育障碍具有重要意义。

## 4 结论

综上所述, Hap1 与多种蛋白质相互作用, 调节囊泡运输、膜受体转运、基因表达和细胞骨架重塑, 是多种神经系统疾病的潜在治疗靶点。研究 Hap1 的功能及其与其他蛋白质相互作用的机制,

并且深入了解 Hap1 在神经系统中的重要作用, 能更好地为神经精神疾病的药物研发打下坚实基础。

### [参 考 文 献]

- [1] Li XJ, Li SH, Sharp AH, et al. A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. *Nature*, 1995, 378: 398-402
- [2] Rong J, Li SH, Li XJ. Regulation of intracellular HAP1 trafficking. *J Neurosci Res*, 2007, 85: 3025-9
- [3] Li SH, Schilling G, Young WS 3rd, et al. Huntington's disease gene (IT15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron*, 1993, 11: 985-93
- [4] Fujinaga R, Kawano J, Matsuzaki Y, et al. Neuroanatomical distribution of Huntingtin-associated protein 1-mRNA in the male mouse brain. *J Comp Neurol*, 2004, 478: 88-109
- [5] Takeshita Y, Fujinaga R, Zhao C, et al. Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) interacts with androgen receptor (AR) and suppresses SBMA-mutant-AR-induced apoptosis. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 2298-312
- [6] Prigge JR, Schmidt EE. HAP1 can sequester a subset of TBP in cytoplasmic inclusions via specific interaction with the conserved TBP(CORE). *BMC Mol Biol*, 2007, 8: 76
- [7] Takeshita Y, Fujinaga R, Kokubu K, et al. Interaction of ataxin-3 with huntingtin-associated protein 1 through Josephin domain. *Neuroreport*, 2011, 22: 232-8
- [8] Sheng G, Xu X, Lin YF, et al. Huntingtin-associated protein 1 interacts with Ahi1 to regulate cerebellar and brainstem development in mice. *J Clin Invest*, 2008, 118: 2785-95
- [9] Czeredys M, Gruszczynska-Biegala J, Schacht T, et al. Expression of genes encoding the calcium signalosome in cellular and transgenic models of Huntington's disease. *Front Mol Neurosci*, 2013, 6: 42
- [10] Li SH, Hosseini SH, Gutekunst CA, et al. A human HAP1 homologue. Cloning, expression, and interaction with huntingtin. *J Biol Chem*, 1998, 273: 19220-7
- [11] Metzger S, Rong J, Nguyen HP, et al. Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 2008, 17: 1137-46
- [12] Zucker B, Luthi-Carter R, Kama JA, et al. Transcriptional dysregulation in striatal projection- and interneurons in a mouse model of Huntington's disease: neuronal selectivity and potential neuroprotective role of HAP1. *Hum Mol Genet*, 2005, 14: 179-89
- [13] Wroblewski G, Islam MN, Yanai A, et al. Distribution of HAP1-immunoreactive cells in the retrosplenial-retrohippocampal area of adult rat brain and its application to a refined neuroanatomical understanding of the region. *Neuroscience*, 2018, 394: 109-26
- [14] Li SH, Li H, Torre ER, et al. Expression of huntingtin-associated protein-1 in neuronal cells implicates a role in neuritic growth. *Mol Cell Neurosci*, 2000, 16: 168-83
- [15] Fujinaga R, Takeshita Y, Yoshioka K, et al. Intracellular colocalization of HAP1/STBs with steroid hormone receptors and its enhancement by a proteasome inhibitor. *Exp Cell Res*, 2011, 317: 1689-700
- [16] Fujinaga R, Yanai A, Nakatsuka H, et al. Anti-human placental antigen complex X-P2 (hPAX-P2) anti-serum recognizes C-terminus of huntingtin-associated protein 1A common to 1B as a determinant marker for the stigmoid body. *Histochem Cell Biol*, 2007, 128: 335-48
- [17] Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes Dev*, 1997, 11: 2323-34
- [18] Kim WY, Fritsch B, Serls A, et al. NeuroD-null mice are deaf due to a severe loss of the inner ear sensory neurons during development. *Development*, 2001, 128: 417-26
- [19] Pennesi ME, Cho JH, Yang Z, et al. BETA2/NeuroD1 null mice: a new model for transcription factor-dependent photoreceptor degeneration. *J Neurosci*, 2003, 23: 453-61
- [20] Marcora E, Gowan K, Lee JE. Stimulation of NeuroD activity by huntingtin and huntingtin-associated proteins HAP1 and MLK2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 9578-83
- [21] Gallo KA, Johnson GL. Mixed-lineage kinase control of JNK and p38 MAPK pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 663-72
- [22] Liu YF, Dorow D, Marshall J. Activation of MLK2-mediated signaling cascades by polyglutamine-expanded huntingtin. *J Biol Chem*, 2000, 275: 19035-40
- [23] Schramm L, Pendergrast PS, Sun Y, et al. Different human TFIIB activities direct RNA polymerase III transcription from TATA-containing and TATA-less promoters. *Genes Dev*, 2000, 14: 2650-63
- [24] Burley SK. The TATA box binding protein. *Curr Opin Struct Biol*, 1996, 6: 69-75
- [25] Cormack BP, Struhl K. The TATA-binding protein is required for transcription by all three nuclear RNA polymerases in yeast cells. *Cell*, 1992, 69: 685-96
- [26] Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet*, 2001, 10: 1441-8
- [27] van Roon-Mom WM, Reid SJ, Faull RL, et al. TATA-binding protein in neurodegenerative disease. *Neuroscience*, 2005, 133: 863-72
- [28] Poirier Y, Jolicoeur P. Distinct helper virus requirements for Abelson murine leukemia virus-induced pre-B- and T-cell lymphomas. *J Virol*, 1989, 63: 2088-98
- [29] Jiang X, Hanna Z, Kaouass M, et al. Ahi-1, a novel gene encoding a modular protein with WD40-repeat and SH3 domains, is targeted by the Ahi-1 and Mis-2 provirus integrations. *J Virol*, 2002, 76: 9046-59
- [30] Esmailzadeh S, Jiang X. AHI-1: a novel signaling protein and potential therapeutic target in human leukemia and brain disorders. *Oncotarget*, 2011, 2: 918-34
- [31] Weng L, Lin YF, Li AL, et al. Loss of Ahi1 affects early development by impairing BM88/Cend1-mediated neuronal differentiation. *J Neurosci*, 2013, 33: 8172-84
- [32] Klein R, Smeyne RJ, Wurst W, et al. Targeted disruption of the trkB neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death. *Cell*, 1993, 75: 113-22

- [33] Rose CR, Blum R, Kafitz KW, et al. From modulator to mediator: rapid effects of BDNF on ion channels. *Bioessays*, 2004, 26: 1185-94
- [34] Teng HK, Teng KK, Lee R, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci*, 2005, 25: 5455-63
- [35] Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pagès M, et al. Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell*, 2004, 118: 127-38
- [36] Wu LL, Fan Y, Li S, et al. Huntingtin-associated protein-1 interacts with pro-brain-derived neurotrophic factor and mediates its transport and release. *J Biol Chem*, 2010, 285: 5614-23
- [37] Fenelon VS, Aieghart W, Herbison AE. Cellular localization and differential distribution of GABAA receptor subunit proteins and messenger RNAs within hypothalamic magnocellular neurons. *Neuroscience*, 1995, 64: 1129-43
- [38] Fritschy JM, Panzanelli P. GABAA receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system. *Eur J Neurosci*, 2014, 39: 1845-65
- [39] Milenkovic I, Zimprich A, Gencik M, et al. A novel nonsense autosomal dominant mutation in the GLRA1 gene causing hyperekplexia. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125: 1877-83
- [40] Barker JS, Hines RM. Regulation of GABAA receptor subunit expression in substance use disorders. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 4445
- [41] Yuen EY, Wei J, Zhong P, et al. Disrupted GABAAR trafficking and synaptic inhibition in a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 497-502
- [42] Kittler JT, Thomas P, Tretter V, et al. Huntingtin-associated protein 1 regulates inhibitory synaptic transmission by modulating  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor membrane trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 12736-41
- [43] Scott-Solomon E, Kuruvilla R. Mechanisms of neurotrophin trafficking via Trk receptors. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 91: 25-33
- [44] Rong J, McGuire JR, Fang ZH, et al. Regulation of intracellular trafficking of huntingtin-associated protein-1 is critical for TrkA protein levels and neurite outgrowth. *J Neurosci*, 2006, 26: 6019-30
- [45] Engelender S, Sharp AH, Colomer V, et al. Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) interacts with the p150Glued subunit of dynactin. *Hum Mol Genet*, 1997, 6: 2205-12
- [46] McGuire JR, Rong J, Li SH, et al. Interaction of Huntingtin-associated protein-1 with kinesin light chain: implications in intracellular trafficking in neurons. *J Biol Chem*, 2006, 281: 3552-9
- [47] Fard SS, Saliminejad K, Sotoudeh M, et al. The correlation between EGFR and androgen receptor pathways: a novel potential prognostic marker in gastric cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19: 2097-107
- [48] Arnold FJ, Merry DE. Molecular mechanisms and therapeutics for SBMA/kennedy's disease. *Neurotherapeutics*, 2019, 16: 928-47
- [49] Chen X, Xin N, Pan Y, et al. Huntingtin-associated protein 1 in mouse hypothalamus stabilizes glucocorticoid receptor in stress response. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 125
- [50] Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(2 Suppl): 21-6
- [51] Kornblum HI, Hussain R, Wiesen J, et al. Abnormal astrocyte development and neuronal death in mice lacking the epidermal growth factor receptor. *J Neurosci Res*, 1998, 53: 697-717
- [52] Sibilina M, Steinbach JP, Stingl L, et al. A strain-independent postnatal neurodegeneration in mice lacking the EGF receptor. *EMBO J*, 1998, 17: 719-31
- [53] Li Y, Chin LS, Levey AI, et al. Huntingtin-associated protein 1 interacts with hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate and functions in endosomal trafficking. *J Biol Chem*, 2002, 277: 28212-21
- [54] Li SH, Yu ZX, Li CL, et al. Lack of huntingtin-associated protein-1 causes neuronal death resembling hypothalamic degeneration in Huntington's disease. *J Neurosci*, 2003, 23: 6956-64
- [55] Furuichi T, Furutama D, Hakamata Y, et al. Multiple types of ryanodine receptor/ $\text{Ca}^{2+}$  release channels are differentially expressed in rabbit brain. *J Neurosci*, 1994, 14: 4794-805
- [56] Bosanac I, Alattia JR, Mal TK, et al. Structure of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor binding core in complex with its ligand. *Nature*, 2002, 420: 696-700
- [57] Prole DL, Taylor CW. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and their protein partners as signalling hubs. *J Physiol*, 2016, 594: 2849-66
- [58] Tang TS, Tu H, Chan EYW, et al. Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1. *Neuron*, 2003, 39: 227-39
- [59] Tang TS, Tu H, Orban PC, et al. HAP1 facilitates effects of mutant huntingtin on inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca release in primary culture of striatal medium spiny neurons. *Eur J Neurosci*, 2004, 20: 1779-87
- [60] Twelvetrees AE, Yuen EY, Arancibia-Carcamo IL, et al. Delivery of GABAARs to synapses is mediated by HAP1-KIF5 and disrupted by mutant huntingtin. *Neuron*, 2010, 65: 53-65
- [61] Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, 2003, 60: 1615-20
- [62] Czeredys M, Vigont VA, Boeva VA, et al. Huntingtin-associated protein 1A regulates store-operated calcium entry in medium spiny neurons from transgenic YAC128 mice, a model of Huntington's disease. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 381
- [63] Yoo DY, Cho SB, Jung HY, et al. Protein disulfide-isomerase A3 significantly reduces ischemia-induced damage by reducing oxidative and endoplasmic reticulum stress. *Neurochem Int*, 2019, 122: 19-30



- [64] Ting LL, Lu HT, Yen SF, et al. Expression of AHI1 rescues amyloidogenic pathology in Alzheimer's disease model cells. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 7572-82
- [65] Chan EY, Nasir J, Gutekunst CA. Targeted disruption of Huntingtin-associated protein-1 (Hap1) results in postnatal death due to depressed feeding behavior. *Hum Mol Genet*, 2002, 11: 945-59
- [66] Mele M, Aspromonte MC, Duarte CB. Downregulation of GABAA receptor recycling mediated by HAP1 contributes to neuronal death in *in vitro* brain ischemia. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 45-57
- [67] Sheng G, Chang GQ, Lin JY, et al. Hypothalamic huntingtin-associated protein 1 as a mediator of feeding behavior. *Nat Med*, 2006, 12: 526-33
- [68] Everett CM, Wood NW. Trinucleotide repeats and neurodegenerative disease. *Brain*, 2004, 127: 2385-405
- [69] Landles C, Bates GP. Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. Fourth in molecular medicine review series. *EMBO Rep*, 2004, 5: 958-63
- [70] Switonska-Kurkowska K, Krist B, Delimata J, et al. Juvenile Huntington's disease and other polyQ diseases, update on neurodevelopmental character and comparative bioinformatic review of transcriptomic and proteomic data. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 642773
- [71] Zhao X, Chen A, Wang Z, et al. Biological functions and potential therapeutic applications of huntingtin-associated protein 1: progress and prospects. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24: 203-14
- [72] Macaskill AF, Rinholm JE, Twelvetrees AE, et al. Miro1 is a calcium sensor for glutamate receptor-dependent localization of mitochondria at synapses. *Neuron*, 2009, 61: 541-55
- [73] Islam MN, Maeda N, Miyasato E, et al. Expression of huntingtin-associated protein 1 in adult mouse dorsal root ganglia and its neurochemical characterization in reference to sensory neuron subpopulations. *IBRO Rep*, 2020, 9: 258-69
- [74] Spano D, Branchi I, Rosica A, et al. Rhes is involved in striatal function. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 5788-96
- [75] Subramaniam S, Sixt KM, Barrow R, et al. Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. *Science*, 2009, 324: 1327-30
- [76] Swarnkar S, Chen Y, Pryor WM, et al. Ectopic expression of the striatal-enriched GTPase Rhes elicits cerebellar degeneration and an ataxia phenotype in Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 66-77
- [77] Lee JH, Sowada MJ, Boudreau RL, et al. Rhes suppression enhances disease phenotypes in Huntington's disease mice. *J Huntingtons Dis*, 2014, 3: 65-71
- [78] Liu Q, Cheng S, Yang H, et al. Loss of Hap1 selectively promotes striatal degeneration in Huntington disease mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 20265-73
- [79] Yang GZ, Yang M, Lim Y, et al. Huntingtin associated protein 1 regulates trafficking of the amyloid precursor protein and modulates amyloid  $\beta$  levels in neurons. *J Neurochem*, 2012, 122: 1010-22
- [80] Salinas S, Bilslund LG, Schiavo G. Molecular landmarks along the axonal route: axonal transport in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20: 445-53
- [81] Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science*, 2005, 307: 1282-8
- [82] Zhang YW, Chen Y, Liu Y, et al. APP regulates NGF receptor trafficking and NGF-mediated neuronal differentiation and survival. *PLoS One*, 2013, 8: e80571
- [83] Lazarov O, Morfini GA, Pigino G, et al. Impairments in fast axonal transport and motor neuron deficits in transgenic mice expressing familial Alzheimer's disease-linked mutant presenilin 1. *J Neurosci*, 2007, 27: 7011-20
- [84] Huang PT, Chen CH, Hsu IU, et al. Huntingtin-associated protein 1 interacts with breakpoint cluster region protein to regulate neuronal differentiation. *PLoS One*, 2015, 10: e0116372
- [85] Li R, Wu B, He M, et al. HAP1 modulates epileptic seizures by regulating GABAAR function in patients with temporal lobe epilepsy and in the PTZ-induced epileptic model. *Neurochem Res*, 2020, 45: 1997-2008
- [86] Wen Y, Zhang G, Liu L, et al. HAP1 interacts with 14-3-3 to regulate epileptic seizure via GABAAR-mediated inhibitory synaptic transmission in pentylenetetrazole rat model. *Neurosci Res*, 2022, 182: 7-14
- [87] Xiang J, Yang H, Zhao T, et al. Huntingtin-associated protein 1 regulates postnatal neurogenesis and neurotrophin receptor sorting. *J Clin Invest*, 2014, 124: 85-98
- [88] Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 2368-78
- [89] Xu X, Yang H, Lin YF, et al. Neuronal abelson helper integration site-1 (Ahi1) deficiency in mice alters TrkB signaling with a depressive phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 19126-31
- [90] Xiang J, Yan S, Li SH, et al. Postnatal loss of hap1 reduces hippocampal neurogenesis and causes adult depressive-like behavior in mice. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005175
- [91] Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184: 87-105
- [92] Santini E, Huynh TN, MacAskill AF, et al. Exaggerated translation causes synaptic and behavioural aberrations associated with autism. *Nature*, 2013, 493: 411-5
- [93] Mejia LA, Litterman N, Ikeuchi Y, et al. A novel Hap1-Tsc1 interaction regulates neuronal mTORC1 signaling and morphogenesis in the brain. *J Neurosci*, 2013, 33: 18015-21