

综述

PCBP1在神经发育和神经系统疾病中的作用

马凌云, 霍丽蓉*

(首都医科大学附属复兴医院中心实验室, 北京 100038)

摘要: Poly(rC)结合蛋白1[poly(rC)-binding protein 1, PCBP1]是一种相对分子质量为38 000的RNA或DNA结合蛋白。众所周知, PCBP1通过其特有的KH结构, 参与了细胞内的转录和转录后调控, 包括选择性的pre-mRNA剪接、mRNA稳定性和翻译。PCBP1不仅在促进神经干细胞的增殖和调控轴突导向相关基因的表达中至关重要, 而且可以调节疾病相关基因的表达来影响神经退行性疾病的病理生理过程, 调控细胞增殖和转移基因影响神经肿瘤细胞的行为, 影响炎症细胞的活化和炎症反应的程度, 以此参与多种神经疾病的发病机制。综上所述, 深入研究PCBP1的功能可以帮助我们更好地理解其分子机制, 并为神经系统疾病的治疗提供新的思路。

关键词: PCBP1; 神经发育; 神经疾病

The roles of PCBP1 in nerve development and nervous system diseases

MA Lingyun, HUO Lirong*

(Central Laboratory, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: Poly(rC)-binding protein 1 (PCBP1), a protein with a relative molecular weight of 38 kDa, is known for its role as an RNA- or DNA-binding protein. PCBP1 is recognized for its distinctive KH domains, which plays crucial roles in intracellular transcription and post-transcriptional regulation, encompassing selective pre-mRNA splicing, mRNA stability and translation. Recent researches have unveiled that PCBP1 is not only vital for promoting the proliferation of neural stem cells and regulating the expression of genes associated with axonal guidance, but also modulates the expression of disease-related genes, thereby influencing the pathophysiological processes of neurodegenerative diseases. PCBP1 plays a role in regulating cellular proliferation, influencing the behavior of neural tumor cells, modulating the activation of inflammatory cells, and regulating the extent of inflammatory responses, all of which contribute to the pathogenesis of various neurological disorders. In summary, in-depth study on the function of PCBP1 can help us better understand its molecular mechanism, and provide new ideas for the treatment and development of nervous system diseases.

Key Words: PCBP1; neurodevelopment; neurological diseases

过去二十年的研究使人们越来越清楚地认识到基因调控过程在转录后水平(mRNA加工、mRNA

稳定性和周转以及翻译)的重要性。几乎所有发现的用于这种调节的机制途径都涉及蛋白质与mRNA

收稿日期: 2023-07-12

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(31200811); 北京市西城区优秀人才项目-拔尖团队(201915)

第一作者: E-mail: malingyun1996@126.com

*通信作者: E-mail: huolir@ccmu.edu.cn

的编码或非翻译区域(untranslated regions, UTR)的结合。

研究表明,核内不均一性核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)在加工前mRNA、RNA代谢和mRNA输出中起重要作用^[1]。而PCBP是hnRNP家族的一个亚群,具有三重KH结构域和poly(rC)结合特异性。在功能上,PCBP几乎参与RNA代谢的各个方面,包括转录控制、核RNA剪接、mRNA翻译控制和mRNA稳定性。PCBP可进一步分为hnRNP K/J和hnRNP E两个亚群。HnRNP E蛋白由PCBP1、PCBP2、PCBP3和PCBP4组成。PCBP1即Poly(rC)结合蛋白1,是携带三个KH结构域的PCBP家族的成员^[2]。

通过对PCBP1的结构和多功能性功能进行探索,研究已经阐明PCBP1主要参与细胞内的转录和转录后调控,涵盖了选择性的pre-mRNA剪接、mRNA稳定性和翻译^[3-5]。通过基因本体(gene ontology, GO)分析,PCBP1靶向转录本可分为几组,与神经元有关的转录本包括17个类别、115个转录本,与神经元发育、轴突发生、轴突引导和分化有关^[6]。此外,PCBP1被p21激活激酶1(p21-activated kinase 1, Pak1)磷酸化后,可能会降低其对mRNA的结合亲和力,从而失去其原始的翻译调控能力,然而仍保留了其在转录和选择性剪接中的作用,这是因为PCBP1信号对细胞核定位至关重要^[7]。尽管转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)处理前列腺癌细胞并未降低PCBP1的mRNA水平,但它通过诱导PCBP1的多泛素化和降解来降低PCBP1蛋白水平,从而影响了CD44的异常选择性剪接,增加了上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[8]。有趣的是,TGF- β 激活的Akt2也模仿了Pak1的效应,通过PCBP1的磷酸化来提高EMT相关蛋白的表达水平。这一现象可能与PCBP1的翻译后修饰有关^[9]。在神经发育中,PCBP1促进神经干细胞的增殖,调控轴突导向相关基因的表达,影响轴突生长和定向。PCBP1在神经元中的定位与早衰综合征相关,可能参与了其发病的过程^[10]。同时,通过调节疾病相关基因的表达来影响神经退行性疾病的病理生理过程。此外,PCBP1的异常表达与神经系统肿瘤的发展和进展相关,可能通过调控细胞增殖和

转移基因影响肿瘤细胞的行为。PCBP1在神经炎症性疾病中发挥作用,可能影响炎症细胞的活化和炎症反应的程度。PCBP1可能与铁代谢、细胞因子表达、免疫细胞转录组的调控相关,与多发性硬化症等神经疾病有关。

综合来看,PCBP1作为一个多功能的RNA和DNA结合蛋白,在神经系统中参与调控基因的转录、剪接、翻译等多个层面的调控,影响神经细胞的生长、分化和炎症反应。PCBP1异常表达可能与神经疾病的发病机制密切相关,为进一步研究神经系统功能和疾病提供了重要线索。

1 PCBP1的结构和定位

1.1 起源

PCBP1广泛分布于人体组织和细胞系中,没有组织或细胞的特异性。这方面的证据有:(1)PCBP1是一个无内含子的基因(表示为一个外显子),可能是由PCBP2 mRNA通过逆转录而来的;(2)PCBP1在人类和小鼠基因组中只有一个位点;(3)PCBP1缺乏交替剪接形式^[11]。据预测,PCBP1起源于约400亿年前,远早于哺乳动物的出现^[12],并且它可能获得了与PCBP2不同的细胞功能,从而允许其进化选择。PCBP1已在小鼠多种脏器组织中被鉴定,包括但不限于骨髓、肝脏、心脏、肾脏、脑、肺和胎盘^[13]。

1.2 结构

PCBP1基因位于人类染色体的2p12-p13上,它在一级结构上与其家族的其他成员非常相似,也包含三个相似的保守KH结构域^[14]。最初,Dejgaard等^[15]发现,PCBP1的KH I和KH III结构域以高亲和力和特异性与多个RNA的嘧啶富集区结合。后来,Brown等^[16]发现,KH II结构域也可以与RNA结合,从而在多个水平上调控不同的病理或生理过程。之后的研究者也发现,KH结构域由三个反平行的 α 螺旋和三个 β 折叠组成^[17,18]。PCBP1的KH I结构域位于N-末端,其后是KH II结构域,之后是一个可变的结构域,KH III结构域位于C-末端。此外,PCBP1具有两种类型的核定位信号(nuclear localization signal, NLS)。一种类型位于KH II和KH III之间,另一种类型位于KH III结构域。它们都负责将蛋白质从细胞质运输到细胞核^[17,18]。

简而言之, 其具体的结构已经确定了PCBP1可能参与各种不同的生物过程, 图1为PCBP1蛋白结构示意图。

1.3 定位

免疫荧光研究揭示了PCBP1主要为核定位^[19]。共聚焦显微镜显示, PCBP1主要定位在核斑点上, 而核斑点是剪接因子在新生转录本之前积累的位点。因此, PCBP1不但可作为剪接因子本身, 而且可将剪接因子加载到新生转录本上, 而且对此都有非常突出的作用^[20]。核定位可归因于NLS I, 而PCBP成员中只有PCBP1和PCBP2含有NLS I, 其他成员仅含有NLS II。除了其核定位外, 前文也已经叙述了PCBP1在细胞质中也有被观察到, 提示它在细胞核和细胞质中发挥着多种作用。

2 PCBP1的功能和作用方式

2.1 PCBP1调控转录

大量数据表明, PCBP1与多个基因启动子上富含胞嘧啶的区域结合, 调控基因转录。本课题组之前的研究发现了SH-SY5Y细胞中PCBP1表达对转录谱的影响, 结果表明, 过表达外源性PCBP1可上调90%的转录本^[21]。SH-SY5Y细胞中内源性PCBP1的缺失也影响了375个转录本, 其中328个转录本表达下调、47个转录本表达上调。这些转录本参与了多种生物学过程, 如新陈代谢、信号通路等。PCBP1还可以与小鼠 μ -阿片受体近端启动子相互作用, 并激活人神经母细胞瘤中的基因转录^[3]。然而, PCBP1也被发现参与了转录的负调控。在HEK293细胞中, PCBP1在信号转导过程中与转录激活因子3(activator of transcription 3, STAT3)相互作用, 从而抑制脂多糖诱导的NF- κ B的转录活性。同时, 细胞因子IL-6的产生也在翻译水平起到了抑制作用, 从而减少炎症反应^[22]。PCBP1除了是一种重要的RNA结合蛋白外, 也是一种DNA结合蛋白^[23]。报告基因和配体结合测定以及RNA凝胶迁移实验结果发现, PCBP1被证明能

与 μ -阿片受体转录物的5'-UTR结合, 从而增强了 μ -阿片受体启动子的转录活性, 提供了PCBP1调节转录和进而影响翻译过程的证据^[24]。总的来说, PCBP1通过发挥不同功能来调控多个基因的转录水平, 从而参与不同的生物学过程。

2.2 PCBP1调控选择性剪接

选择性剪接是一种重要的转录后调控机制, 超过90%的哺乳动物基因转录本都经历了选择性剪接^[25]。在调控过程中, 剪接因子的作用至关重要。有大量的研究证据表明, 剪接因子的异常表达与肿瘤的发生密切相关。虽然很多剪接因子在肿瘤细胞中会发生致癌的异常表达, 但也有一些剪接因子, 如本研究关注的PCBP1, 可能起到肿瘤抑制因子的作用。如上述所述, TGF- β 处理前列腺癌细胞通过诱导PCBP1的泛素化和降解来降低PCBP1蛋白水平, 从而影响了CD44的异常选择性剪接, 增加了EMT。相似的是, 在HepG2细胞中, PCBP1参与了调节CD44亚型外显子的剪接事件, 这通过与外显子中的剪接抑制元件结合来实现, 从而抑制了HepG2细胞的侵袭能力^[26]。此外, PCBP1还可以通过与STAT3外显子23中的外显子剪接抑制子结合, 发挥剪接作用, 从而促进从致癌异构体STAT3 α 转化为抑制肿瘤的异构体STAT3 β , 甚至抑制癌细胞的发展^[5]。更深入的分析揭示了PCBP1在调控选择性剪接中的潜在机制。通过使用ABLIRC算法, Yusufjiang等^[27]发现, PCBP1结合靶标位点主要富集在3'-UTR区域和编码DNA序列内。这表明PCBP1可能通过与这些区域相互作用, 调节特定基因的剪接事件。通过GO/KEGG功能富集分析发现, PCBP1可能参与多种细胞生物学过程, 包括基因表达调控、RNA剪接、代谢以及蛋白质泛素化等。这些观察结果拓宽了我们对PCBP1在前mRNA剪接调控中生理机制的认识。

总的来说, 以往的研究不仅证实了PCBP1作为一个剪接因子参与了多个pre-mRNA的选择性剪接, 也强调了其在调节肿瘤发生、发展和转移机

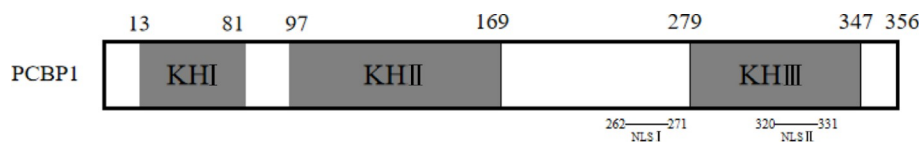


图1 PCBP1蛋白结构示意图

制中的重要性。通过深入理解PCBP1在调控选择性剪接中的作用机制,我们或许能够为阐明神经肿瘤生物学的复杂性提供新的视角和思路。

2.3 PCBP1调节翻译

越来越多的数据显示,PCBP1可以与内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)区域结合,或与靶向mRNA的5'-UTR或3'-UTR发生相互作用,从而在翻译的沉默或增强中发挥关键作用。有研究发现,PCBP1与脊髓灰质炎病毒IRES茎环IV区相互作用,调控其转录和翻译过程^[28]。随后的实验证实,卡波西肉瘤相关疱疹病毒的转录后调控因子开放阅读框能与PCBP1相互作用,参与了上述调控过程,通过其IRES增强脊髓灰质炎病毒的翻译。在卡波西肉瘤相关疱疹病毒的x-连锁凋亡抑制剂或IRES中,PCBP1同样发挥了重要作用。此外,PCBP1与c-myc IRES之间的相互作用可以提高c-myc mRNA的翻译效率。综上所述,这些研究为深入探究PCBP1的调控功能提供了新的研究方向。

3 PCBP1和神经发育的关系

3.1 PCBP1在神经元发育中的作用

PCBP1通过调控细胞周期和与细胞增殖相关的基因来促进神经干细胞的增殖,它可与目标mRNA相互作用,影响其稳定性和翻译效率,最终控制神经干细胞的增殖。同组研究人员发现,细胞的早衰与PCBP1结合到核纤层有关,对早衰的细胞进行双染发现PCBP1定位到了核膜内,与核内突变的核纤层蛋白发生相互作用影响了细胞核的形态而与早老综合征的发病有关^[29],之后的Thyagarajan等^[10]也确定了PCBP1与正常和早衰成纤维细胞中的核包膜层蛋白相关。

3.2 轴突生长

PCBP1在神经发育的轴突导向过程中也发挥重要作用。它参与调控轴突导向相关基因的表达,影响神经元轴突的生长和定向。PCBP1与轴突导向相关信号通路相互作用,以调控神经元轴突的导向性。在神经系统的发育过程中,轴突周围形成致密髓鞘所必需的少突胶质细胞中,髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)的合成非常重要。Torvund-Jensen等^[30]发现,缺乏PCBP1的抑制作用

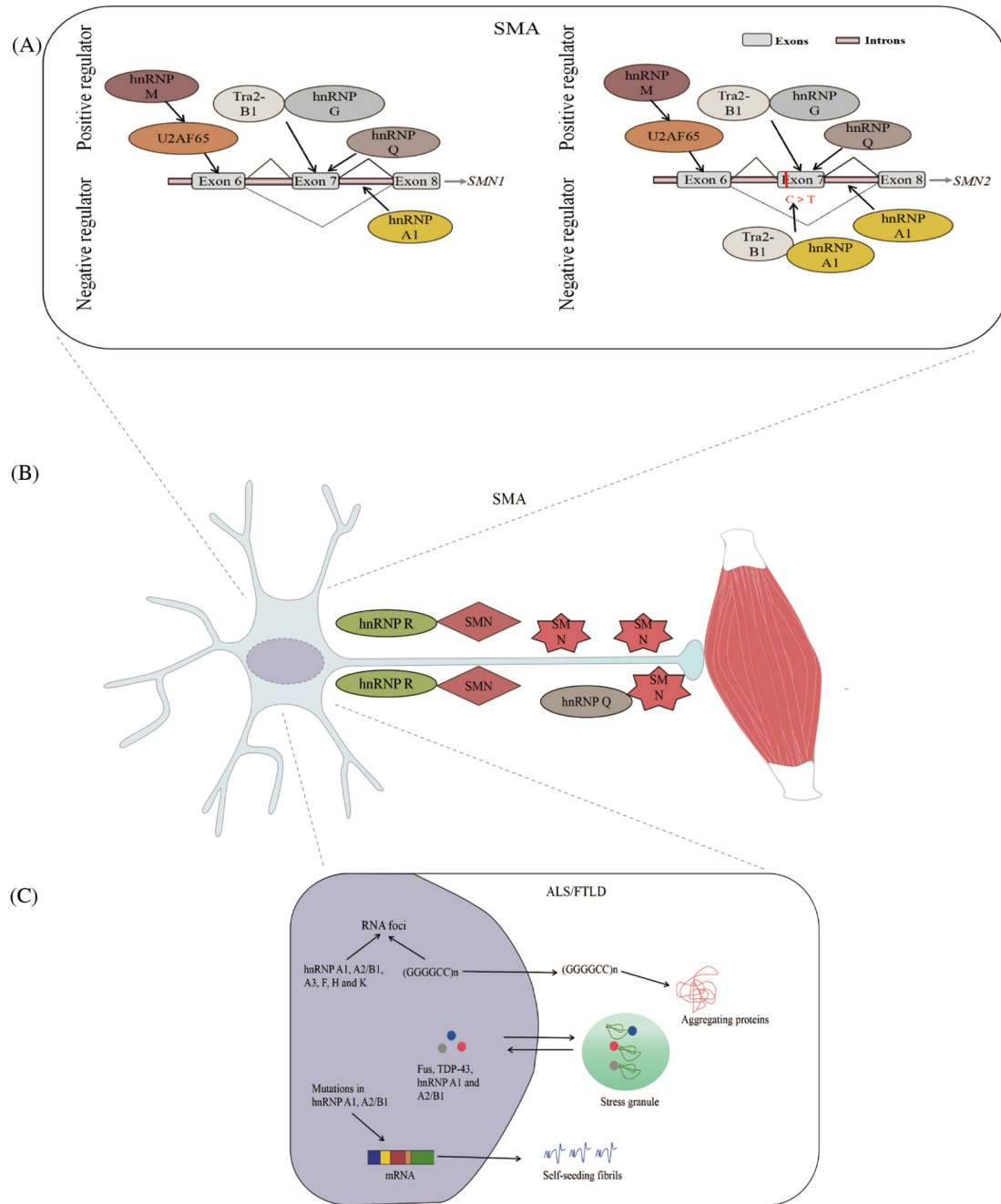
会导致细胞内MBP蛋白的积累,从而阻止细胞的进一步生长。与此相反,在PCBP K减少的情况下,MBP蛋白的合成减少和延迟,进而限制了细胞的生长。这表明PCBP1和PCBP K之间的平衡在调控MBP蛋白的合成时间和空间方面对于正常髓鞘形成至关重要。此外,研究还发现,PCBP1参与神经纤维的发育。在脊椎动物的轴突发育成熟过程中,神经丝-M(neurofilament-M, NF-M)的表达会增加。这部分归因于NF-M mRNA的稳定性增加,这是PCBP1结合到NF-M mRNA的3'-UTR区域进行转录后调控的结果^[31];而NF-M的调控紊乱与多种神经系统疾病的发生密切相关^[10]。

4 PCBP1在神经疾病中的作用机制

4.1 神经退行性疾病

在周围神经系统中,轴突可以长达1米,因此需要局部翻译的支持。其对突触前位点的翻译调控以及将稳定的mRNA从轴突细胞骨架转运至局部翻译枢纽是至关重要的。在这个过程中,PCBP家族与其他RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBP)协同作用,发挥重要作用,它们对靶向mRNA的控制异常可能会导致多种神经系统疾病(图2)^[17]。由于RBP是关键转录后调控因子,这个蛋白质家族中的成员异常可能通过调节疾病相关基因的表达来影响神经退行性疾病的病理生理过程^[32]。如TDP-43(TAR DNA binding protein-43)通过调节转录和可变剪接,参与额颞叶痴呆、阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等疾病中的mRNA稳定性调控,进而影响细胞凋亡、细胞分裂和轴突运输^[33-35]。

RBP蛋白通过高度保守的RNA结合结构域与目标RNA相互作用,调节这些RNA的功能。作为PCBP蛋白家族的关键成员,PCBP1广泛表达于人体各种组织类型中。在转录和RNA代谢的各个层面,PCBP1都发挥着重要作用^[36]。而异常的PCBP1核分布也涉及亨廷顿氏病(Huntington disease, HD)的发病机制^[36],可能与神经退行性疾病的病理生理过程相关。考虑到帕金森病(Parkinson's disease, PD)和HD具有共同的病理生理学,PCBP1也可能与PD密切相关,具体机制尚不清楚^[37,38]。HD是一种遗传性神经退行性疾病,由亨廷顿蛋白



A: 许多hnRNP与SMA和ALS/FTLD相关, 参与转录体的选择性剪接; B: 在运动神经元中, hnRNP与SMN相互作用于神经肌肉接头的突触前; C: 经RBP整合的RNA产生的毒性可能是ALS/FTLD病理机制。SMA: 额颞叶痴呆; ALS: 肌萎缩侧索硬化; FTLD: 额颞叶痴呆; RBP: RNA结合蛋白; SMN: 运动神经元存活蛋白; Exon: 外显子; Intron: 内含子

图2 PCBP1与其他RBP参与调控多种神经系统疾病

中的多聚谷氨酰胺(polyglutamine, polyQ)重复扩增引起。通过使用1C2抗体进行polyQ的免疫组织化学发现, 在受影响的神经元中检测到了特征性的核内包涵体。进一步双重免疫荧光显示, 在具有1C2阳性核内含物的神经元中, 观察到与神经退行性疾病关联的关键致病蛋白FUS或PCBP1的正常扩

散的核分布完全或部分丧失^[39]。FUS在皮层神经元中的这种不均匀分布表明, mRNA的功能发生了严重紊乱, 这可能是FUS相关疾病的常见发病机制。在ALS病例中, 主要的神经病理学特征是FUS(ALS-FUS)的免疫反应性包涵体, 约占散发性ALS诊断的1%和家族性ALS诊断的4%。同时, 免疫组

织化学研究证实,PCBP1与ALS的特异性蛋白FUS病理学之间存在共定位^[40]。

在HeLa S3 PCBP1-KO细胞中,过氧化氢暴露后,细胞凋亡减少,这表明PCBP1在氧化应激条件下可能促进细胞凋亡^[41]。另一方面,小鼠肝脏中PCBP1的特异性缺失伴随着肝细胞线粒体功能障碍,表现为呼吸复合物II和IV水平的降低,以及ATP的产生减少^[42]。由于PCBP1是一种铁伴侣,PCBP1的缺失可能导致更高水平的化学反应性铁的产生,从而引发活性氧的增加,导致线粒体损伤。需要指出的是,我们已经知道帕金森病的病理生理学中存在黑质铁的积累^[43]。此外,PCBP1在突触核蛋白家族中也被认为其参与了调控过程。例如,与健康对照组相比,阿尔茨海默病、路易体病和血管性痴呆患者的脑脊液中不仅 α -突触核蛋白升高,还同时伴随着 γ -突触核蛋白的浓度升高^[44]。随后,有研究报道了 γ -突触核蛋白是PCBP1的一个新的相互作用伙伴,进一步揭示了其在细胞过程中的复杂作用^[45],为我们更好地了解PCBP1在神经退行性疾病中的作用提供了依据。

4.2 神经系统肿瘤

PCBP1的异常表达与神经系统肿瘤的发展和进展相关,如PCBP1在脑胶质瘤中的表达异常。它可能通过调控相关的信号通路和细胞增殖基因,影响肿瘤细胞的增殖和转移能力^[46]。胶质瘤是原发性中枢神经系统恶性肿瘤中最常见的一种类型,其预后通常较差。研究发现,自噬药物能够诱导胶质瘤细胞死亡,通过多变量Cox回归分析,在胶质瘤患者中鉴定出了10个具有预后价值的自噬相关长非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNA),其中最显著的是PCBP1-AS1。这些lncRNA可以调节许多对自噬过程至关重要的蛋白质。受损的lncRNA功能可能参与胶质瘤的发病机制,如细胞凋亡和增殖^[47]。

先前的研究也表明,PCBP1可调节生物钟^[48],并已被证明在调节铁稳态^[49]和细胞铁摄取中发挥作用^[50]。PCBP1作为铁蛋白轻链的铁伴侣,有助于调节细胞内铁的吸收、储存和释放。特别是PCBP1已被证实可以调节转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)的表达,以轻链依赖的方式增强细胞对铁的摄取。许多类型的癌细胞需要高水平

的铁来维持其生长和分裂。有研究表明,癌细胞会改变与铁代谢有关的基因和蛋白质的表达,以满足其对高铁的需求^[51]。因此,深入了解铁在癌细胞中的作用对于开发针对癌细胞铁代谢的有效治疗方法至关重要,这可能会推动新的癌症治疗方法的发展。PCBP家族(包括PCBP1和其类似物PCBP2)已被证明在多个细胞过程中发挥着重要作用,其中包括铁稳态和应激反应^[52]。在对胶质母细胞瘤的研究中,Hacioglu等^[53]发现,可以通过调节PCBP1/Becn1/GPX4/ACSL4信号通路发挥GBM抗癌治疗的潜力。

同时,在人类神经母细胞瘤细胞中,PCBP1还可以通过与单链DNA元件结合来调节 μ -阿片受体的转录,从而增强其表达^[3]。此外,PCBP1的某些结合位点与转录因子Sp1的结合位点重叠,但其转录活化活性弱于Sp1及Sp3。此外,PCBP1还能够结合双链DNA,尽管其对单链DNA的结合活性较弱^[53]。

4.3 神经炎症性疾病

PCBP1在神经炎症性疾病中也扮演了重要角色,如多发性硬化症。PCBP1可能参与调节炎症基因的表达,影响炎症细胞的活化和炎症反应的程度。先前已有研究表明了PCBP1在炎症和泛素化调控中的作用^[27]。国内的常兴课题组也发现,在辅助性T细胞中,铁代谢通过调控促炎因子的表达参与了自身免疫疾病^[54]。这揭示了RNA结合蛋白PCBP1介导的转录后调控途径在连接铁代谢与细胞因子表达调控之间具有关键的桥梁作用。后来,又在多发性硬化小鼠模型EAE中发现,通过使用铁离子螯合剂或基因缺陷小鼠来改变T细胞内铁离子含量,都会影响促炎因子的表达。同时,铁离子对促炎因子的调控主要发生在转录后水平,具体来说,是通过影响促炎性细胞因子的mRNA稳定性来实现的。铁离子的存在保护PCBP1蛋白不受Caspase蛋白的剪切降解,从而增加了靶基因mRNA的稳定性,促进了促炎因子的产生。这项研究结果提示,PCBP1可能充当胞内铁离子的传感器,调节免疫细胞转录组的动态变化和疾病的发生。

5 总结与展望

综上所述,PCBP1在神经发育过程中至关重

要, 并参与多种神经疾病的发病, 对PCBP1在神经中的深入研究可能为神经系统疾病的治疗提供新的思路。

未来, PCBP1的研究可以朝多个方向发展。首先, 深入探究PCBP1与神经退行性疾病如HD和PD的关联, 揭示其在病理生理过程中的确切作用机制。本课题组已经在PD模型中发现了PCBP1对PD发生发展的机制。其次, 进一步研究PCBP1在神经癌症中的作用, 特别是与铁代谢相关的机制, 以便开发针对癌细胞铁代谢的治疗策略。此外, PCBP1在神经炎症性疾病中的作用也值得深入研究, 以寻找潜在的治疗靶点。最后, 将实验室研究转化为临床应用, 如通过调节PCBP1的表达或功能, 可能在神经系统疾病和肿瘤的治疗中产生新的突破。总之, PCBP1作为一个多功能蛋白, 在多个生理和病理过程中发挥重要作用。未来的研究将有助于更好地理解其分子机制, 并为神经系统疾病和癌症的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Papadopoulou C, Ganou V, Patrino-Georgoula M, et al. HuR-hnRNP interactions and the effect of cellular stress. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1-2): 137-147
- [2] Ni X, Knapp S, Chaikuad A. Comparative structural analyses and nucleotide-binding characterization of the four KH domains of FUBP1. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13459
- [3] Ko JL, Loh HH. Poly C binding protein, a single-stranded DNA binding protein, regulates mouse μ -opioid receptor gene expression. *J Neurochem*, 2005, 93(3): 749-761
- [4] Zheng Y, Zhou Z, Wei R, et al. The RNA-binding protein PCBP1 represses lung adenocarcinoma progression by stabilizing DKK1 mRNA and subsequently downregulating β -catenin. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 343
- [5] Wang X, Guo J, Che X, et al. PCBP1 inhibits the expression of oncogenic STAT3 isoform by targeting alternative splicing of STAT3 exon 23. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(6): 1177-1186
- [6] Huo LR, Ju W, Yan M, et al. Identification of differentially expressed transcripts and translants targeted by knock-down of endogenous PCBP1. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(10): 1954-1964
- [7] Meng Q, Rayala SK, Gururaj AE, et al. Signaling-dependent and coordinated regulation of transcription, splicing, and translation resides in a single coregulator, PCBP1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(14): 5866-5871
- [8] Chen Q, Gu M, Cai Z, et al. TGF- β 1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition and stemness of prostate cancer cells by inducing PCBP1 degradation and alternative splicing of CD44. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(3): 949-962
- [9] Howley BV, Howe PH. TGF-beta signaling in cancer: post-transcriptional regulation of EMT via hnRNP E1. *Cytokine*, 2019, 118: 19-26
- [10] Thyagarajan A, Szaro BG. Dynamic endogenous association of neurofilament mRNAs with K-homology domain ribonucleoproteins in developing cerebral cortex. *Brain Res*, 2008, 1189: 33-42
- [11] Waldern JM, Kumar J, Laederach A. Disease-associated human genetic variation through the lens of precursor and mature RNA structure. *Hum Genet*, 2022, 141(10): 1659-1672
- [12] Makeyev AV, Chkheidze AN, Liebhaber SA. A set of highly conserved RNA-binding proteins, α CP-1 and α CP-2, implicated in mRNA stabilization, are coexpressed from an intronless gene and its intron-containing paralog. *J Biol Chem*, 1999, 274(35): 24849-24857
- [13] Hwang CK, Wagley Y, Law PY, et al. Phosphorylation of poly(rC) binding protein 1 (PCBP1) contributes to stabilization of mu opioid receptor (MOR) mRNA via interaction with AU-rich element RNA-binding protein 1 (AUF1) and poly A binding protein (PABP). *Gene*, 2017, 598: 113-130
- [14] Leffers H, Dejgaard K, Celis JE. Characterisation of two major cellular poly(rC)-binding human proteins, each containing three K-homologous (KH) domains. *Eur J Biochem*, 1995, 230(2): 447-453
- [15] Dejgaard K, Leffers H. Characterisation of the nucleic-acid-binding activity of KH domains different properties of different domains. *Eur J Biochem*, 1996, 241(2): 425-431
- [16] Brown AS, Mohanty BK, Howe PH. Identification and characterization of an hnRNP E1 translational silencing motif. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(12): 5892-5907
- [17] Geuens T, Bouhy D, Timmerman V. The hnRNP family: insights into their role in health and disease. *Hum Genet*, 2016, 135(8): 851-867
- [18] Patel SJ, Protchenko O, Shakoury-Elizeh M, et al. The iron chaperone and nucleic acid-binding activities of poly (rC)-binding protein 1 are separable and independently essential. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(25): e2104666118
- [19] Chkheidze AN, Liebhaber SA. A novel set of nuclear localization signals determine distributions of the α CP RNA-binding proteins. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(23): 8405-

- 8415
- [20] Faber GP, Nadav-Eliyahu S, Shav-Tal Y. Nuclear speckles-a driving force in gene expression. *J Cell Sci*, 2022, 135(13): jcs259594
- [21] Huo LR, Zhong N. Identification of transcripts and translantants targeted by overexpressed PCBP1. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784(11): 1524-1533
- [22] Nishinakamura H, Minoda Y, Saeki K, et al. An RNA-binding protein CP-1 is involved in the STAT3-mediated suppression of NF-KB transcriptional activity. *Int Immunol*, 2007, 19(5): 609-619
- [23] Berry AM, Flock KE, Loh HH, et al. Molecular basis of cellular localization of poly C binding protein 1 in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349(4): 1378-1386
- [24] Song KY, Choi HS, Law PY, et al. Post-transcriptional regulation of the human mu-opioid receptor (MOR) by morphine-induced RNA binding proteins hnRNP K and PCBP1. *J Cell Physiol*, 2017, 232(3): 576-584
- [25] Pan Q, Shai O, Lee LJ, et al. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing. *Nat Genet*, 2008, 40(12): 1413-1415
- [26] Zhang T, Huang XH, Dong L, et al. PCBP-1 regulates alternative splicing of the CD44 gene and inhibits invasion in human hepatoma cell line HepG2 cells. *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 72
- [27] Yusufjiang A, Zeng S, Yang C, et al. PCBP-1 regulates the transcription and alternative splicing of inflammation and ubiquitination-related genes in PC12 cell. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 884837
- [28] Nishimura K, Ueda K, Guwanan E, et al. A posttranscriptional regulator of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus interacts with RNA-binding protein PCBP1 and controls gene expression through the IRES. *Virology*, 2004, 325(2): 364-378
- [29] Zhong N, Radu G, Ju W, et al. Novel progerin-interactive partner proteins hnRNP E1, EGF, Mel 18, and UBC9 interact with lamin A/C. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(2): 855-861
- [30] Torvund-Jensen J, Steengaard J, Reimer L, et al. Transport and translation of MBP mRNA is differentially regulated by distinct hnRNP proteins. *J Cell Sci*, 2014, 127: 1550-1564
- [31] Thyagarajan A, Szaro BG. Phylogenetically conserved binding of specific K homology domain proteins to the 3'-untranslated region of the vertebrate middle neurofilament mRNA. *J Biol Chem*, 2004, 279(48): 49680-49688
- [32] Brinegar AE, Cooper TA. Roles for RNA-binding proteins in development and disease. *Brain Res*, 2016, 1647: 1-8
- [33] Hanson KA, Kim SH, Tibbetts RS. RNA - binding proteins in neurodegenerative disease: TDP - 43 and beyond. *WIREs RNA*, 2012, 3(2): 265-285
- [34] Jo M, Lee S, Jeon YM, et al. The role of TDP-43 propagation in neurodegenerative diseases: integrating insights from clinical and experimental studies. *Exp Mol Med*, 2020, 52(10): 1652-1662
- [35] Klim JR, Pintacuda G, Nash LA, et al. Connecting TDP-43 pathology with neuropathy. *Trends Neurosci*, 2021, 44(6): 424-440
- [36] Geuens T, De Winter V, Rajan N, et al. Mutant HSPB1 causes loss of translational repression by binding to PCBP1, an RNA binding protein with a possible role in neurodegenerative disease. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1): 5
- [37] Artyukhova MA, Tyurina YY, Chu CT, et al. Interrogating Parkinson's disease associated redox targets: potential application of CRISPR editing. *Free Radical Biol Med*, 2019, 144: 279-292
- [38] McLeary F, Rcom-H'cheo-Gauthier A, Goulding M, et al. Switching on endogenous metal binding proteins in Parkinson's disease. *Cells*, 2019, 8(2): 179
- [39] Mori S, Honda H, Ishii T, et al. Expanded polyglutamine impairs normal nuclear distribution of fused in sarcoma and poly (rC)-binding protein 1 in Huntington's disease. *Neuropathology*, 2019, 39(5): 358-367
- [40] Bampton A, Gittings LM, Fratta P, et al. The role of hnRNPs in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(5): 599-623
- [41] Ishii T, Igawa T, Hayakawa H, et al. PCBP1 and PCBP2 both bind heavily oxidized RNA but cause opposing outcomes, suppressing or increasing apoptosis under oxidative conditions. *J Biol Chem*, 2020, 295(34): 12247-12261
- [42] Vieira SRL, Schapira AHV. Glucocerebrosidase mutations: A paradigm for neurodegeneration pathways. *Free Radical Biol Med*, 2021, 175: 42-55
- [43] Riederer P, Nagatsu T, Youdim MBH, et al. Lewy bodies, iron, inflammation and neuromelanin: pathological aspects underlying Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2023, 130(5): 627-646
- [44] Mukaetova-Ladinska EB, Milne J, Andras A, et al. Alpha- and gamma-synuclein proteins are present in cerebrospinal fluid and are increased in aged subjects with neurodegenerative and vascular changes. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(1): 32-42
- [45] Borreca A, Gironi K, Amadoro G, et al. Opposite dysregulation of fragile-X mental retardation protein and heteronuclear ribonucleoprotein C protein associates with enhanced APP translation in alzheimer disease. *Mol*

- [Neurobiol](#), 2016, 53(5): 3227-3234
- [46] Luan F, Chen W, Chen M, et al. An autophagy-related long non-coding RNA signature for glioma. [FEBS Open Bio](#), 2019, 9(4): 653-667
- [47] Bian EB, Li J, Xie YS, et al. LncRNAs: new players in gliomas, with special emphasis on the Interaction of lncRNAs with EZH2. [J Cell Physiol](#), 2015, 230(3): 496-503
- [48] Wu Y, Zhao H, Zhang EE, et al. Identification of PCBP1 as a novel modulator of mammalian circadian clock. [Front Genet](#), 2021, 12: 656571
- [49] Yanatori I, Richardson DR, Toyokuni S, et al. The new role of poly (rC)-binding proteins as iron transport chaperones: proteins that could couple with inter-organelle interactions to safely traffic iron. [Biochim Biophys Acta Gen Subj](#), 2020, 1864(11): 129685
- [50] Lee J, You JH, Roh JL. Poly(rC)-binding protein 1 represses ferritinophagy-mediated ferroptosis in head and neck cancer. [Redox Biol](#), 2022, 51: 102276
- [51] Jung M, Mertens C, Tomat E, et al. Iron as a central player and promising target in cancer progression. [Int J Mol Sci](#), 2019, 20(2): 273
- [52] Leidgens S, Bullough KZ, Shi H, et al. Each member of the poly-r(C)-binding Protein 1 (PCBP) family exhibits iron chaperone activity toward ferritin. [J Biol Chem](#), 2013, 288(24): 17791-17802
- [53] Hacıoglu C, Kar F, Davran F, et al. Borax regulates iron chaperone- and autophagy-mediated ferroptosis pathway in glioblastoma cells. [Environ Toxicol](#), 2023, 38(7): 1690-1701
- [54] Rivera-Gines A, Cook RJ, Loh HH, et al. Interplay of Sps and poly(C) binding protein 1 on the μ -opioid receptor gene expression. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2006, 345(1): 530-537
- [55] Wang Z, Yin W, Zhu L, et al. Iron drives T helper cell pathogenicity by promoting RNA-binding protein PCBP1-mediated proinflammatory cytokine production. [Immunity](#), 2018, 49(1): 80-92