

# SORBS2 相关疾病的研究进展

王爽 胡春荣<sup>[通讯作者]</sup> 隋小芳 游夏毅 张宇

(佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯 154000)

**【摘要】** 包含Sorbin和SH3结构域2蛋白(SORBS2)是SOHO蛋白家族的一种衔接蛋白。SORBS2在细胞骨架组织、细胞粘附和信号通路中起作用,并且其与多种疾病关系密切,包括心脏疾病、肿瘤性疾病、认知功能障碍及动脉粥样硬化等。本文就SORBS2的结构以及与各相关疾病的关系进行总结。

**【关键词】** SORBS2; 肿瘤; LVNC; 心律失常; 认知障碍; 抑郁; 动脉粥样硬化; 治疗;

## SORBS2 Progress in related diseases

Wang Shuang, Hu Chunrong [corresponding author] Sui Xiaofang You Xia Yi Zhang Yu

(The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Heilongjiang, Jiamusi 154000)

**[Abstract]** The Sorbin and SH3 domain 2 protein (SORBS2) is a bridging protein of the SOHO protein family. SORBS2 Has a role in cytoskeletal organization, cell adhesion, and signaling pathways, and it is closely related to a variety of diseases, including heart diseases, neoplastic diseases, cognitive dysfunction, and atherosclerosis. This paper summarizes the structure of SORBS2 and the relationship with each related disease.

**[Key words]** SORBS2; tumor; LVNC; arrhythmia; cognitive impairment; depression; atherosclerosis; treatment;

SORBS2 属于 SoHo 衔接蛋白家族,此蛋白家族主要包括三个成员: Vinexin、CAP、(c-Cbl associated protein) / ponsin、SORBS2,结构均为在 n 端含有一个 Sorbin 同源结构域 (SoHo),在 c 端含有三个 Src 同源结构域 (SH3),也称为 ArgBP2( Arg/c-Abl 激酶结合蛋白 2),是一种与 Abl/ Arg 非受体酪氨酸激酶途径相关的支架蛋白,已知它与肌动蛋白和其他几种不同类型的细胞骨架蛋白相互作用。SORBS2 广泛表达在各组织中,尤其在心脏中有高水平表达。

## 一、SORBS2 对肿瘤的影响

SORBS2 在正常人体组织中高表达,在宫颈癌、肝细胞癌和胰腺癌的进展和转移过程中被强烈抑制。有研究表明<sup>[1]</sup>,SORBS2 通过调控 c-Abl-ERK 信号通路参与肝细胞癌(HCC)发展。HCC 细胞中 SORBS2 的过表达降低了 ERK1/2 的磷酸化,而 SORBS2 的敲低则增加了 ERK1/2 的磷酸化;在 SORBS2 基因敲低的 H C C 细胞中转染 si-c-Abl 或 ERK 抑制剂 U0126 后,p-ERK1/2 蛋白表达明显降低,肝细胞癌细胞迁移和侵袭显著降低。另外,在 c-Abl 和 p-ERK1/2 下调后,E-cadherin 的表达水平增加,而 vimentin 和 Slug 的表达水平降低。这些结果暗示 SORBS2 通过 c-Abl-ERK 信号

通路抑制肝细胞癌细胞迁移,侵袭。最近的研究表明<sup>[2]</sup>,SORBS2 通过增强 MTUS1 mRNA 稳定性抑制肾透明细胞癌转移。转录组分析显示,SORBS2 显著增加了微管相关肿瘤抑制基因 1(MTUS1)的表达。深入的机制探索发现,SORBS2 的 Cys2-His2 锌指(C2H2-ZnF)结构域直接结合到 MTUS1 mRNA 的 3'非翻译区(3'utr),从而增加了 MTUS1 mRNA 的稳定性。此外,我们发现 MTUS1 通过促进 Aurora B 的 KIF2C<sup>S192</sup> 磷酸化来调节微管动力学。癌症细胞的播散是一种复杂的细胞运动现象,需要对细胞骨架进行戏剧性的重组,同时形成富含 F-肌动蛋白的膜突起,称为侵入体。微管是由  $\alpha$ 、 $\beta$ -微管蛋白异二聚体构成,是细胞骨架的基本组成部分,为细胞迁移提供驱动力。微管动力学和稳定性之间的平衡对细胞迁移至关重要。

近年来,miR-18a-5p 被证明通过下调肺癌中的 ATM 和 HIF-1 $\alpha$  来增强干细胞的放射敏感性,还能促进肺癌细胞的增殖和迁移,并阻碍其凋亡,并且直接靶向 IRF2 促进骨肉瘤细胞的侵袭和迁移。此外,它通过靶向 SPEBP1、Snail 和 HDAC1/2 形成抑制复合物来调节乳腺癌的 EMT。最近的研究发现<sup>[3]</sup>,miR-18a-5p 通过调节 SORBS2 促进头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的恶性进展。研究证明了 miR-18a-5p 水平在 HNSCC 中升高,

同时,过表达的 miR-18a-5p 促进 HNSCC 细胞的增殖和迁移,抑制凋亡。SORBS2 是 miR-18a-5p 的有效靶点,miR-18a5p 下调 SORBS2,从而增强 HNSCC 细胞的增殖和迁移能力,削弱 HNSCC 细胞的凋亡能力。miR-18a-5p 和 SORBS2 呈显著负相关。HNSCC 来源于上呼吸道和食管(口腔、口咽部、喉部和下咽)粘膜的上皮细胞。HNSCC 患者虽然接受了手术、同步放化疗或单纯放疗等原发性根治性治疗,但仍存在局部复发和肿瘤转移的问题。

近年来,越来越多的证据表明,中医是治疗恶性肿瘤的一种很有前途的方法。有研究发现,麝香酮通过下调 SORBS2 诱导胃癌细胞凋亡。胃癌(Gc)是全球第四大最常见的恶性肿瘤,也是导致癌症相关死亡的第二大原因。不幸的是,胃癌的5年总生存率很低,死亡率很高。新药的开发可能会提高胃癌患者治疗方案的疗效。麝香酮被发现能显著抑制肺癌细胞的生长并诱导其凋亡,以及通过激活 Pi3K/AKT 信号通路诱导脑缺血神经干细胞的生长和分化, SorBS2 沉默降低了 Gc 细胞对麝香酮处理的敏感性,这表明 SorBS2 可能在 Gc 中起致癌基因的作用, 麝香酮显著抑制 Gc 细胞的增殖、集落形成和细胞周期进程,促进细胞凋亡。在分子水平上,麝香酮下调 Gc 细胞中 SorBS2 的表达。最后, SorBS2 的沉默降低了 Gc 细胞的增殖和 Gc 细胞对麝香酮的敏感性<sup>[4]</sup>。

## 二、SORBS2 对心脏疾病的影响

左心室致密化不全心肌病(LVNC)目前被美国心脏协会归类为临床异质性原发性遗传性心肌病。它的特点是心肌小梁和心肌隐窝增加。该疾病可能代表胚胎发育中断,但其确切机制尚不清楚。最近的研究表明<sup>[5]</sup>, SORBS2 上调可能通过 Notch 通路导致 LVNC 功能障碍。Notch 通路是一个高度保守的跨膜受体蛋白家族,存在于脊椎动物和无脊椎动物中。Notch 通路可以调节细胞增殖和死亡,控制胚胎和成体新生组织的特异性分化,对多细胞生物的发育和组织稳态至关重要。Notch 信号通路在正常心血管系统的发育中也起着重要作用,该通路的改变与一系列常染色体显性遗传性心脏病有关。据报道,Notch 通路是调节人类胚胎心脏发育的一个重要因素。在本研究中,我们首次发现 SORBS2 过表达可引起 Notch 通路的改变。Cx40 作为一种共作用蛋白和缺口连接蛋白,可能会破坏 lvnc 影响的左心室。心肌 SORBS2 与 Cx40 相互作用,参与 Notch 通路,导致心肌纤维化和心功能损害。因此,我们的研究表明, SORBS2 参与心肌纤

维化,并可能作为 LVNC 早期诊断的指标。另外有研究发现发现<sup>[6]</sup>SORBS2 与 YWHAQ 特别相关,在 hESC-CMs 中过表达 SORBS2 明显降低了 YWHAQ,导致细胞周期损伤,最终导致心肌细胞功能障碍,证实了 SORBS2 与 YWHAQ 相互作用,可能导致 LVNC 疾病。除此之外,有研究结果表明<sup>[7]</sup>, SORBS2 在心脏通道生理调节中起着关键作用, SORBS2 的缺失促进心脏离子通道病变和危及生命的心律失常。膜片钳实验表明, SORBS2 KO 小鼠心脏离子通道的表达和功能明显异常,包括电压门控 Na<sup>+</sup>通道、l 型 Ca<sup>2+</sup>通道、电压门控 K<sup>+</sup>通道和向内整流 K<sup>+</sup>通道。

## 三、SORBS2 对动脉粥样硬化的影响

众所周知,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的形成有多重因素参与,包括炎症反应、脂代谢紊乱等,其中炎症反应可加剧 AS 的进展,增加斑块破裂的概率。最新的研究发现<sup>[8]</sup>, SORBS2 能够调节脂质诱导的炎症和泡沫细胞形成,其机制可能与通过 NF- $\kappa$ B 激活 NLRP3/Caspase-1 通路相关。NLRP3 炎性小体是先天免疫反应中最有特征的模式识别受体,由一个传感器(NLRP3 蛋白)、一个接头(ASC 蛋白)和一个效应器(Caspase-1 前体)组成。NF- $\kappa$ B 被激活后, NF- $\kappa$ B 易位进入细胞核,从而增强 NLRP3 炎性小体复合物的形成和活化。沉默 SORBS2 有效地抑制了巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 通路的活化和 NLRP3 炎性小体的活化。已知 NLRP3 可被一系列损伤相关的信号激活,包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)、氧化低密度脂蛋白胆固醇(oxidized low density lipoprotein cholesterol, OXLDL)和胆固醇晶体。虽然 OXLDL 的激活增加了 NLRP3 蛋白的表达,但这种效应可以被 si-SORBS2 的处理逆转。si-SORBS2 也可下调细胞内 ROS 的产生。并且沉默 SORBS2 可抑制高糖环境下 OXLDL 诱导的 ROS 的产生。

## 四、SORBS2 对认知障碍及抑郁症的影响

既往研究发现 SORBS2 基因编码的 nArgBP2 蛋白在小鼠中枢神经系统中参与调控神经树突的发育, SORBS2 基因的缺失影响了突触传递功能以及与学习与记忆相关的认知功能。研究对 SORBS2 基因敲除小鼠的行为学进行了分析,基因敲除小鼠表现出惊跳反射缺陷、物体识别长时记忆能力受损、情境性恐惧记忆受损等表型<sup>[9]</sup>。

重度抑郁症 (MDD) 是世界范围内最常见、最繁重、最昂贵的精神障碍之一。虽然目前可用的 MDD 药物治疗方法已经建立良好且安全,但抗抑郁药物治疗效果存在很强的可变性,相当多的抑郁症患者对首次服用抗抑郁药物没有反应,这需要优化抗抑郁药物治疗。由于治疗结果不可预测,确定抗抑郁药反应的可靠预测因素以指导治疗决策至关重要。DNA 甲基化已被证明是不同临床条件下有用的生物标志物,但其对抗抑郁反应机制的重要性尚未确定。SORBS2 的反应和差异甲基化之间的关联显著。从机制上讲,SORBS2 剪接变体神经 Abelson 相关基因结合蛋白 2 (nArgBP2) 在神经元中特异性表达。nArgBP2 蛋白在树突棘富集,在树突棘中作为细胞骨架衔接蛋白。由于 nArgBP2 对兴奋性突触输入的特异性,失调导致兴奋性/抑制性失衡,这可能导致情绪

障碍的病程,也可能导致对抗抑郁药的反应。该基因先前被描述为情绪障碍和肥胖之间的重叠基因。因此,SORBS2 可能是一种潜在的靶基因,能够更好地了解情绪障碍和额外的抗抑郁治疗反应<sup>[10]</sup>。

## 小结

综上所述,SORBS2 作为 SOHO 蛋白家族的一种衔接蛋白,且对 SORBS2 的研究已经在心脏疾病、肿瘤性疾病、认知功能障碍及动脉粥样硬化等疾病中有所突破,但仍存在一定的局限性。期待未来 SORBS2 在相关疾病方面的研究应用具有广阔的发展前景。

## 参考文献:

- [1]严斌. SORBS2 通过 MEF2D/c-Abl-ERK 信号通路调控肝细胞癌转移的机制研究 [D]; 苏州大学, 2021.
- [2]LV Q, DONG F, ZHOU Y, et al. RNA-binding protein SORBS2 suppresses clear cell renal cell carcinoma metastasis by enhancing MTUS1 mRNA stability [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (12): 1056.
- [3]CHEN Q, XU J, ZHU M. miR-18a-5p Facilitates Malignant Progression of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells via Modulating SORBS2 [J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 5953881.
- [4]AN J, WANG H, MA X, et al. Musk ketone induces apoptosis of gastric cancer cells via downregulation of sorbin and SH3 domain containing 2 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23 (6).
- [5]LI C, ZHANG L, HU X, et al. SORBS2 upregulation may contribute to dysfunction in LVNC via the Notch pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 55 (2): 327-9.
- [6]LI C, ZHENG Y, LIU Y, et al. The interaction protein of SORBS2 in myocardial tissue to find out the pathogenic mechanism of LVNC disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14 (2): 800-10.
- [7]QIAN L L, SUN X, YANG J, et al. Changes in ion channel expression and function associated with cardiac arrhythmogenic remodeling by Sorbs2 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867 (12): 166247.
- [8]LIU M M, PENG J, GUO Y L, et al. SORBS2 as a molecular target for atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1): 233.
- [9]高娴. Sorbs2 基因在树突发育、突触传递和认知功能障碍中作用的研究 [D]; 华东师范大学, 2017.
- [10]ENGELMANN J, ZILLICH L, FRANK J, et al. Epigenetic signatures in antidepressant treatment response: a methylome-wide association study in the EMC trial [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12 (1): 268.