

本文引用: 伍晓棋, 王丹玲. BASP1 功能与人类疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(5): 444-450. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.05.011.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-05-0444-07

· 文献综述 ·

BASP1 功能与人类疾病的研究进展

伍晓棋^{1,2}, 王丹玲^{1,2}

1. 南华大学衡阳医学院基础医学院细胞与遗传研究所, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学衡阳医学院附属长沙中心医院, 湖南省长沙市 410004

[摘要] 脑膜黏附信号蛋白 1 (BASP1) 最初在大鼠的大脑中被发现, 广泛表达于大脑、心脏、口腔、皮肤、胃、肾脏等多个人体器官。BASP1 蛋白序列在进化上保守, 以固有无序蛋白 (IDP) 的形式参与了生物体内细胞信号传递、细胞迁移、细胞凋亡、基因转录等进程, 与神经发育、肾脏发育、生殖细胞形成等一系列病理生理过程密切相关, 在脂质代谢疾病和肿瘤类疾病中 BASP1 发挥了极其重要的作用, 被认为是极具潜力的疾病治疗靶点及分子诊断标志物。

[关键词] 脑膜黏附信号蛋白 1; 固有无序蛋白; 脂质代谢疾病; 肿瘤

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in the functions of the BASP1 protein in human diseases

WU Xiaoqi^{1,2}, WANG Danling^{1,2}

1. Institute of Cytology and Genetics, School of Basic Medical Sciences, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Changsha Central Hospital Affiliated to Hengyang Medical College, University of South China, Changsha, Hunan 410004, China

[ABSTRACT] Brain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) was first discovered in the rat brain and is primarily enriched in brain, heart, mouth, skin, stomach, kidneys and many other human organs. The BASP1 protein is evolutionarily conserved. It participates in cellular biological processes such as cell signaling, cell migration, apoptosis, and gene transcription as an inherently disordered protein (IDP), and is involved in a series of pathophysiological processes such as neural development, kidney development, and germ cell formation. BASP1 plays a very important function in glucose, lipid metabolism diseases and tumor diseases, and is considered to be a potential disease treatment target and molecular diagnostic marker.

[KEY WORDS] brain abundant membrane attached signal protein 1; intrinsically disordered protein; glycolipid metabolic diseases; tumor

脑膜黏附信号蛋白 1 (brain abundant membrane attached signal protein 1, BASP1) 又被称为神经元轴突膜蛋白 22 (neuronal axonal membrane protein 22, NAP-22), 最初在大鼠大脑中被分离和鉴定^[1]。人源的 BASP1 基因定位于染色体 5p15.1, mRNA 序列全长 1 807 nt, 可编码长度为 227 个氨基酸的蛋白序列, 相对分子质量约为 22 kDa。起初对 BASP1 的研究主要集中在神经发育领域, 发现其与神经细胞的分化、生长以及细胞间的信号交换密切相关。随着

研究的深入, 人们发现 BASP1 在人体内多个器官中都有表达, BASP1 的表达失调与肾脏疾病、肌肉运动功能异常等疾病密切相关, 胃癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈肿瘤等多种肿瘤中 BASP1 被认为是非常有前景的治疗靶点和预后标志物。近年来 BASP1 被发现与脂质代谢异常的相关疾病中有重要作用, 是血管损伤、糖尿病肾病及非酒精性脂肪肝进展过程中的重要节点蛋白。本文将对 BASP1 的相关文献进行总结, 介绍 BASP1 的功能及其与人类疾病之间

[收稿日期] 2023-12-18

[修回日期] 2024-02-14

[基金项目] 湖南省科技创新重点工程项目 (2021SK1014)

[作者简介] 伍晓棋, 硕士研究生, 研究方向为帕金森氏病的病理机制研究, E-mail: 18988544202@163.com。通信作者王丹玲, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为帕金森氏病的病理机制研究, E-mail: danlingwang@usc.edu.cn。

的关系,为 BASP1 的相关研究提供参考。

1 BASP1 蛋白结构

BASP1 蛋白序列全长 227 个氨基酸,因无法形成稳定的二级或三级结构归类于固有无序蛋白(intrinsically disordered protein, IDP),此类蛋白在生物体内普遍存在。BASP1 的 9~102 aa 片段为基本的酸性氨基酸残基,165-201 aa 片段为极性氨基酸残基,其蛋白家族等电点(PI 4.4~4.6)的特性使其在十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)中表现出异常的迁移率,属于脑酸溶性蛋白家族^[2-3]。从脊椎类动物再细分至哺乳类动物 BASP1 均有表达且其核心序列大致相同,在进化上存在一定的保守性,鉴于人类 BASP1 蛋白序列与大鼠、小鼠 BASP1 蛋白序列存在同源性,大鼠和小鼠均可便捷地用作相关研究的动物模型(图 1)。

2 BASP1 的细胞功能

细胞中 BASP1 分布广泛,在细胞膜、细胞质以及细胞核中均有分布,涉及信号传递、细胞骨架运动、细胞凋亡调控及基因转录等一系列生物学进程。BASP1 氨基酸序列的 N 端存在肉豆蔻酰化位点及磷酸化位点,通过蛋白修饰调节其在细胞中的作用^[4];与 N 端肉豆蔻酰化位点相邻的是 BASP1 的效应区,包括核定位信号(nuclear localization signal, NLS)肽、胆固醇共识序列(cholesterol recognition amino acid consensus, CRAC)以及磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)结合位点。除此之外, BASP1 的 C 端含有脯氨酸-谷氨酸-丝氨酸-苏氨酸结构域(proline-glutamic acid-serine-threonine domain, PEST)。不同组织器官中 BASP1 蛋白的亚细胞定位和功能存在一定的差异,以下我们将对其细胞内定位及相应功能进行逐一介绍。

2.1 BASP1 在细胞膜上的功能

BASP1 蛋白是神经元细胞膜脂筏的重要组成部分,脂筏在细胞膜信号转导、物质运输过程中发挥极其重要的作用。BASP1 与脂质体中的胆固醇相结合而定位于细胞膜脂筏上,钙调蛋白以剂量依赖性的方式抑制 BASP1 与胆固醇的结合^[5]。BASP1 在脂筏上的积累与 PIP2 存在共定位,可促进 PIP2 在脂筏上的聚集。在脂质体中 BASP1 N 端的肉豆蔻酰化修饰是其与磷脂酰乙醇胺和多磷酸

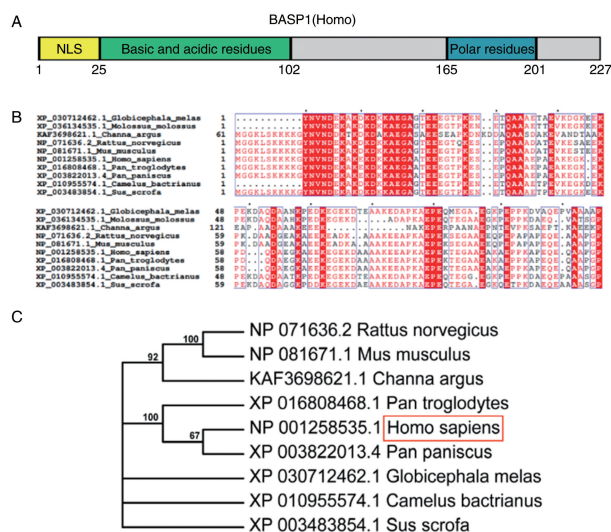


图 1. BASP1 蛋白序列基本信息

A 为 BASP1 蛋白结构域示意图, B 为 BASP1 蛋白序列比对结果, C 为 BASP1 蛋白进化树。

Figure 1. Information of BASP1 protein

肌醇相结合所必须的^[6-7]。Yamamoto 等^[8]从突触小泡中纯化出 BASP1 蛋白,发现其定位于突触小泡膜的外表面并认为 BASP1 参与突触小泡的循环。突触小泡的内吞作用是神经系统信息传递的重要过程,研究者发现 BASP1 与突触小泡磷酸酶 1(synaptojanin 1, SYNJ1)互相结合,同时以剂量依赖的方式抑制 SYNJ1 的活性,两者的相互作用对于突触小泡的内吞过程调节至关重要^[9]。

2.2 BASP1 在细胞质中的功能

Ohsawa 等^[10]研究发现当 HeLa 细胞中 Caspase 信号级联被激活后, BASP1 会在细胞质中大量聚集,且细胞核中的 BASP1 含量显著减少。在肾小管细胞、内皮细胞(endothelial cell, EC)的凋亡进程中也发现了 BASP1 基因表达量的增加^[11],敲低 BASP1 基因的表达可以减少肾小管细胞的凋亡比例^[12];EC 中 BASP1 表达增加会抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路对细胞增殖的促进作用,增加 EC 的凋亡数量^[13]。此外, BASP1 可与肌动蛋白结合蛋白 gelsolin 和 cofilin 结合参与肌动蛋白细胞骨架动态变化的调控,而 gelsolin 和 cofilin 在线粒体损伤和 Caspase 信号级联激活过程中参与了细胞凋亡的调控^[14]。推测 BASP1 与细胞凋亡及肌动蛋白细胞骨架动态变化三者之间存在联系,但是具体的细节还有待进一步探索。

2.3 BASP1 在细胞核内的功能

细胞核内 BASP1 主要作为 Wilms 瘤基因 1

(Wilms tumor gene 1, WT1) 的抑制子发挥生物学功能^[15-16]。有研究发现肉豆蔻酰化的 BASP1 与 PIP2 相互作用驱动 WT1 和组蛋白去乙酰化酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1) 相互作用,使组蛋白 H3K9 去乙酰化从而实现转录抑制^[17-18]。此外,细胞核中的 BASP1 还可与胆固醇相互作用,研究者认为两者通过液-液相分离细胞核来控制转录的过程^[19],这种转录调控机制同样需要 BASP1 发生肉豆蔻酰化修饰。BASP1 还可通过非脂化依赖性机制调节 MYC 的靶基因,但是脂化依赖性降低也被认为是 BASP1 抑制骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物 (myelocytomatosis viral oncogene homolog, MYC) 与钙调蛋白相互作用的替代机制^[18,20]。

3 BASP1 的生理功能

BASP1 在人类多个器官中均有表达并且发挥重要的功能,BASP1 的表达异常引起相应器官发育及代谢问题,最终导致疾病的发生,涵盖了神经功能、肾脏发育、肌肉运动、生殖等多个方面,以下我们将对其不同器官的细胞内定位及相应功能进行介绍。

3.1 BASP1 与神经功能

BASP1 通过调节神经肌肉接头(突触)、神经突生长影响神经元的生长发育,原代的海马神经元细胞中过表达 BASP1 可促进神经突的生长^[21];在大鼠坐骨神经损伤后 BASP1 的 mRNA 水平显著上升,推测 BASP1 参与神经元再生的过程^[22-23]。在成年转基因小鼠的神经元中,过表达 BASP1 能够诱导神经肌肉接头处自发和刺激导致的神经萌发^[24]。Frey 等^[25]发现在小鼠体内 BASP1 缺陷导致的神经元轴突形态以及生长锥构型异常的表型与低剂量细胞松弛素 B 诱导的神经突生长改变一致,认为 BASP1 通过促进神经突中的 F-肌动蛋白的累积参与神经元轴突的发育过程。在 BASP1 蛋白序列上发现与可卡因高度亲和的位点,研究者指出 BASP1 可作为治疗药物成瘾的新靶点^[26]。

3.2 BASP1 与肾脏发育

BASP1 在肾脏中也发挥重要的作用。BASP1 相互作用蛋白 WT1 是肾脏发育过程中重要的转录因子,WT1 基因突变和异常表达是肾母细胞瘤发生的重要原因,几乎所有的肾母细胞瘤均伴随 WT1 的异常表达和基因突变^[27]。BASP1 和 WT1 共同定位于细胞核中,两者的表达在肾脏发育过程中呈现出时空上的一致性,相互结合并有序地调控转录活

性。BASP1 的缺失会导致 WT1 促进转录的功能异常激活,而外源导入 BASP1 则可有效抑制 WT1 的转录激活功能。肾脏发育后期 WT1 和 BASP1 表达均显著减少,两者仅表达于成年期肾脏中高度分化的足细胞。

3.3 BASP1 与肌肉运动

Iino 等^[28]发现在大鼠的运动终板神经末梢,肌纺锤体以及肌内血管周围的自主神经纤维都存在 BASP1 表达并会引起免疫反应,此类外周神经中 BASP1 引起的免疫反应从出生时开始就可被观察到,但在出生 20 天后开始下降,认为 BASP1 在外周神经系统的运动、感觉和自主神经末梢中分布并调节其功能。心外膜与心肌运动能力密切相关,心外膜细胞中 BASP1 通过与 WT1 共同作用参与染色质结构的调控,影响 *Wnt4* 基因表达的同时参与心肌发育的调控过程^[29]。

3.4 BASP1 与生殖发育

大鼠睾丸组织中同样存在 BASP1 表达,免疫组织化学结果显示 BASP1 的蛋白主要分布在睾丸细精管处的精子细胞,自精子发生的晚期阶段 BASP1 蛋白开始表达,直至精子成熟后依旧保有较高的 BASP1 蛋白丰度。在精子拟染色体中,BASP1 主要分布在空腔和周边区域,推测其参与了拟染色体向细胞核的非随机运动,具体细节有待进一步研究^[30-31]。有研究对比了正常血糖耐受状态下体型匀称孕妇与肥胖孕妇围产期后胎盘中的蛋白表达差异,发现在肥胖孕妇胎盘组织中 BASP1 等 6 种蛋白显著减少,也揭示了先天肥胖人群出生时的蛋白表达差异,这些蛋白涉及如生长调节、细胞骨架、氧化应激、炎症、凝血和凋亡调控等细胞生物学功能,极有可能对胎儿的生长和发育均有影响^[32];前文所述 BASP1 对 WT1 的调控是胚胎中肾脏发育的重要事件^[26],而肥胖导致的 BASP1 表达减少是否会增加肾脏发育异常的风险值得关注。

4 BASP1 与人类疾病

目前 BASP1 蛋白表达异常所涉及的疾病主要包括糖脂代谢类疾病和肿瘤类疾病,这两大类疾病累及的器官多,涉及的人群广,严重危及人类的健康并对社会经济发展造成极大损失,BASP1 的相关研究均显示了其在糖脂代谢类疾病和肿瘤类疾病的重要性,值得持续关注(图 2)。

4.1 BASP1 与糖脂代谢疾病

糖尿病肾病是 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的常见

并发症,也是导致慢性肾病和终末期肾病的主要原因。长期的高糖生理环境下肾小管细胞内自由基增加,继而引发肾脏损伤和细胞凋亡,在肾小管上皮细胞凋亡进程中 *BASP1* 的 mRNA 及蛋白表达水平均显著升高^[12]。足细胞的凋亡以及丢失是肾小球损伤后硬化的关键因素,足细胞损失过程中 *BASP1* 在细胞核内抑制 *WT1* 转录活性,进而激活 *P53* 通路调控的凋亡信号^[33]。糖尿病与脂肪肝这两种糖脂代谢类疾病在病理生理进程中存在交集,且大量患者同时罹患这两种疾病,两者互为发病的危险因素^[34-35]。非酒精性脂肪肝患者肝组织测序结果显示 *BASP1* 基因的表达相较于非脂肪肝人群显著升高^[36-37];在饮食诱导的非酒精性脂肪肝小鼠模型中同样可观察到肝脏部位 *BASP1* 的显著增加,研究者利用骨髓特异性细胞敲除 *BASP1* 的小鼠建立饮食诱导的非酒精性脂肪肝动物模型,发现 *BASP1* 敲除小鼠肝脏部位的炎症反应明显减弱,认为 *BASP1* 可能是一种新的炎症调节因子,推测其在非酒精性脂肪肝中起着非常重要的作用,并可作为缓解非酒精性脂肪肝炎症的治疗靶点^[38]。

BASP1 在血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 中均有表达,被认为是血管生成过程中关键的调控分子^[39],缺失 *BASP1* 基因的斑马鱼血管生成及修复能力均显著降低,在小鼠和人源的 EC 中敲除 *BASP1* 可显著抑制细胞的迁徙能力。糖尿病人群患心血管疾病的风险大幅高于非糖尿病人群^[40-41],VEC 受损是糖尿病造成血管损伤的初级阶段,高糖环境下 EC 的 *BASP1* 蛋白表达持续增多,并通过激活 *EGFR* 信号通路诱导 EC 发生凋亡^[13],减少 EC 中 *BASP1* 的表达可显著减少细胞凋亡的比例及炎症因子的产生。VSMC 中 *BASP1* 同样涉及细胞的凋亡和增殖,*BASP1* 表达的增加会抑制 VSMC 的增殖并且促进其细胞凋亡,最终导致主动脉瘤的病情进展^[42-43]。VSMC 的异常增殖是移植血管狭窄和瘘管失败的病理标志,Santiago 等^[44]发现 *BASP1* 与转录因子阴阳 1 (yin yang 1, YY1) 相互作用会抑制 VSMC 增殖,是血管增殖性疾病的潜在治疗靶点。

4.2 *BASP1* 与肿瘤

BASP1 在人类多种肿瘤疾病中均存在表达改变,具有作为预后生物标志物和治疗靶点的潜力。神经胶质瘤是一种常见的原发性脑肿瘤,替莫唑胺是神经胶质瘤的常见用药,但耐药性严重限制了其

治疗效果,Liao 等^[45]发现减少 *BASP1* 的表达可显著增加替莫唑胺诱导的胶质瘤细胞死亡,认为 *BASP1* 蛋白的缺失导致肌肉萎缩盒蛋白 32/核因子 κ B/甲基鸟嘌呤甲基转移酶 (F-box protein 32/nuclear factor- κ B/methylguanine methyltransferase, FBXO32/NF- κ B/MGMT) 信号轴介导的 DNA 损伤修复增强,大幅增加了耐药现象出现的概率。

在胃癌中,Li 等^[46]发现正常胃组织相较于胃癌组织中 *BASP1* 的表达显著降低,过表达 *BASP1* 可显著抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活以及胃癌细胞的增殖及迁移侵袭能力。生物信息学分析发现胃癌中 *BASP1* 基因的高表达与胃癌不良预后相关,与细胞实验结果相矛盾^[47],鉴于胃癌中 *BASP1* 相关研究数量有限,其具体影响还有待观察。Wang 等^[48]研究发现在肺癌中肺腺癌组织中 *BASP1* 基因表达明显高于正常组织,*BASP1* 高表达的肺腺癌患者预后更差。单细胞测序相关分析认为 *BASP1* 可作为肺腺癌患者预后的分子标志物^[49]。此外 Lin 等^[50]研究发现,*BASP1* 可减少 E3 泛素连接酶 CBL 依赖性的 *EGFR* 泛素化,导致脂筏中的 *EGFR* 富集和信号传导增强,*EGFR* 信号的激活会向脂筏募集更多 *BASP1*,进而形成正反馈循环,导致肺癌恶化进展。在黑色素瘤中,Li 等^[51]发现长链非编码 RNA *BASP1-AS1* 在黑色素瘤组织中表达上调,*BASP1-AS1* 与 Y-盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein-1, YBX1) 相互作用,并将其招募到 *NOTCH3* 的启动子上,启动 Notch 讯号的转录来促进黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭。

4.3 其他

除前文所述的疾病外,*BASP1* 还被报道与骨关节炎及慢性阻塞性肺疾病的发展有关,文献报道虽少但值得关注。在骨关节炎患者的膝关节软骨细胞中 *BASP1* 基因的表达显著升高^[52-53],分析骨关节炎 mRNA-miRNA 调控网络后推测 *BASP1* mRNA 是该疾病 mRNA-miRNA 调控网络中的关键节点^[54];在小鼠实验模型中使用腺病毒靶向敲低软骨细胞中 *BASP1* 基因的表达可减少关节患处的细胞凋亡及细胞外基质的降解,缓解骨关节炎的病情^[53]。同样在模拟慢性阻塞性肺疾病的细胞模型与慢性阻塞性肺疾病患者的组织标本中均发现 *BASP1* 基因的表达升高,推测 *BASP1* 参与了细胞凋亡及炎症反应的相关进程^[55]。

5 结语与展望

BASP1 参与了细胞内大量的生物学事件,涉及

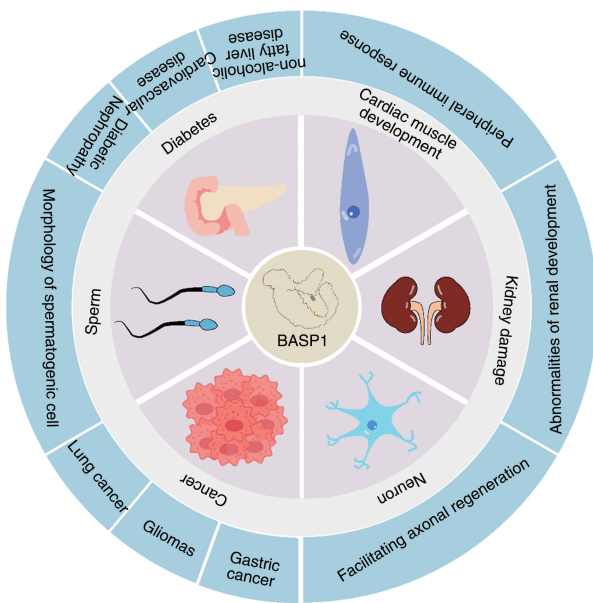


图 2. BASP1 与人类疾病

Figure 2. BASP1 and human diseases

信号传导、细胞骨架调节、细胞凋亡调控及基因转录调控等过程,其功能异常与疾病的发生密切相关。

BASP1 蛋白作为固有无序蛋白,需要与相互作用蛋白结合才可以发挥相关的生物学功能,此类过程涉及肉豆蔻酰化修饰、磷酸化修饰的调控,且在细胞核内参与的液-液相分离进程还涉及与胆固醇分子的相互作用。此外,除神经发育、糖脂代谢疾病这两个 BASP1 涉及的重要研究领域外,肿瘤研究领域 BASP1 的研究报道持续增加,研究发现 BASP1 在多种肿瘤中存在表达异常,且与患者预后相关,综合而言 BASP1 是一个极具研究价值的分子标志物和治疗靶点。

我们课题组在研究线粒体功能异常时发现 BASP1 可能参与了线粒体动态调控的相关进程,并且计划重点关注 BASP1 在线粒体中参与相分离调控的相关细节。在真核生物细胞中,线粒体与细胞核是仅有的两个具有遗传物质的细胞器,进化过程中两者相互联系相互依存。在细胞核中,基因组的压缩、染色质的形成以及基因转录功能的改变均会受到相分离的调控,目前 BASP1 的相关研究发现其与转录因子 WT1、YY1 一起在细胞核中参与基因转录调控及相分离过程。而在线粒体中,线粒体基因组同样经折叠包装后形成类似于染色质的亚细胞器结构即线粒体类核,是线粒体基因组储存、复制以及转录的重要场所。我们发现线粒体损伤后大量 BASP1 蛋白被转运至线粒体上,类比于细胞核,线粒体中 BASP1 极有可能会参与线粒体类核功能

的相分离调控。

[参考文献]

- [1] MAEKAWA S, MAEKAWA M, HATTORI S, et al. Purification and molecular cloning of a novel acidic calmodulin binding protein from rat brain [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(18): 13703-13709.
- [2] MOSEVITSKY M I, NOVITSKAYA V A, PLEKHANOV A Y, et al. Neuronal protein GAP-43 is a member of novel group of brain acid-soluble proteins (BASP s) [J]. *Neurosci Res*, 1994, 19(2): 223-228.
- [3] FITZGIBBON J, NEAT M J, FOOT N, et al. Assignment of brain acid-soluble protein 1 (BASP1) to human chromosome 5p15. 1--> p14, differential expression in human cancer cell lines as a result of alterations in gene dosage [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 2000, 89(3/4): 147-149.
- [4] MOSEVITSKY M I, CAPONY J P, SKLADCHIKOVA G Y, et al. The BASP1 family of myristoylated proteins abundant in axonal termini. Primary structure analysis and physico-chemical properties [J]. *Biochimie*, 1997, 79(6): 373-384.
- [5] MAEKAWA S, SATO C, KITAJIMA K, et al. Cholesterol-dependent localization of NAP-22 on a neuronal membrane microdomain (raft) [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(30): 21369-21374.
- [6] TERASHITA A, FUNATSU N, UMEDA M, et al. Lipid binding activity of a neuron-specific protein NAP-22 studied *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(2): 172-179.
- [7] KHAN T K, YANG B, THOMPSON N L, et al. Binding of NAP-22, a calmodulin-binding neuronal protein, to raft-like domains in model membranes [J]. *Biochemistry*, 2003, 42(17): 4780-4786.
- [8] YAMAMOTO Y, SOKAWA Y, MAEKAWA S. Biochemical evidence for the presence of NAP-22, a novel acidic calmodulin binding protein, in the synaptic vesicles of rat brain [J]. *Neurosci Lett*, 1997, 224(2): 127-130.
- [9] TAKAICHI R K, ODAGAKI S I, KUMANOGOH H, et al. Inhibitory effect of NAP-22 on the phosphatase activity of synaptojanin-1 [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(1): 21-27.
- [10] OHSAWA S, WATANABE T, KATADA T, et al. Novel antibody to human BASP1 labels apoptotic cells post-caspase activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(4): 639-643.
- [11] SANCHEZ-NIÑO M D, FERNANDEZ-FERNANDEZ B, PEREZ-GOMEZ M V, et al. Albumin-induced apoptosis of tubular cells is modulated by BASP1 [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(2): e1644.
- [12] SANCHEZ-NIÑO M D, SANZ A B, LORZ C, et al.

- BASP1 promotes apoptosis in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 610-621.
- [13] SUN F N, LIU J W, WANG Y Z, et al. BASP1 promotes high glucose-induced endothelial apoptosis in diabetes via activation of EGFR signaling[J]. J Diabetes Investig, 2023, 14(4): 535-547.
- [14] CHUNG D, SHUM A, CARAVEO G. GAP-43 and BASP1 in Axon regeneration: implications for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 567537.
- [15] CARPENTER B, HILL K J, CHARALAMBOUS M, et al. BASP1 is a transcriptional cosuppressor for the Wilms' tumor suppressor protein WT1[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(2): 537-549.
- [16] WAGNER K J, ROBERTS S G E. Transcriptional regulation by the Wilms' tumour suppressor protein WT1[J]. Biochem Soc Trans, 2004, 32(Pt 6): 932-935.
- [17] TOSKA E, CAMPBELL H A, SHANDILYA J, et al. Repression of transcription by WT1-BASP1 requires the myristoylation of BASP1 and the PIP2-dependent recruitment of histone deacetylase[J]. Cell Rep, 2012, 2(3): 462-469.
- [18] MOORHOUSE A J, LOATS A E, MEDLER K F, et al. The BASP1 transcriptional corepressor modifies chromatin through lipid-dependent and lipid-independent mechanisms[J]. iScience, 2022, 25(8): 104796.
- [19] LOATS A E, CARRERA S, FLEMING A F, et al. Cholesterol is required for transcriptional repression by BASP1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(29): e2101671118.
- [20] HARTL M, PUGLISI K, NIST A, et al. The brain acid-soluble protein 1 (BASP1) interferes with the oncogenic capacity of MYC and its binding to calmodulin[J]. Mol Oncol, 2020, 14(3): 625-644.
- [21] KORSHUNOVA I, CARONI P, KOLKOVA K, et al. Characterization of BASP1-mediated neurite outgrowth[J]. J Neurosci Res, 2008, 86(10): 2201-2213.
- [22] MASON M R J, LIEBERMAN A R, GRENNINGLOH G, et al. Transcriptional upregulation of SCG10 and CAP-23 is correlated with regeneration of the axons of peripheral and central neurons *in vivo* [J]. Mol Cell Neurosci, 2002, 20(4): 595-615.
- [23] BOMZE H M, BULSARA K R, ISKANDAR B J, et al. Spinal axon regeneration evoked by replacing two growth cone proteins in adult neurons[J]. Nat Neurosci, 2001, 4(1): 38-43.
- [24] CARONI P, AIGNER L, SCHNEIDER C. Intrinsic neuronal determinants locally regulate extrasynaptic and synaptic growth at the adult neuromuscular junction[J]. J Cell Biol, 1997, 136(3): 679-692.
- [25] FREY D, LAUX T, XU L, et al. Shared and unique roles of CAP23 and GAP43 in actin regulation, neurite outgrowth, and anatomical plasticity[J]. J Cell Biol, 2000, 149(7): 1443-1454.
- [26] HARRAZ M M, MALLA A P, SEMENZA E R, et al. A high-affinity cocaine binding site associated with the brain acid soluble protein 1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(16): e2200545119.
- [27] SANGKHATHAT S, KANNGURN S, CHAIYAPAN W, et al. Wilms' tumor 1 gene (WT1) is overexpressed and provides an oncogenic function in pediatric nephroblastomas harboring the wild-type WT1[J]. Oncol Lett, 2010, 1(4): 615-619.
- [28] IINO S, TAGUCHI K, MAEKAWA S, et al. Motor, sensory and autonomic nerve terminals containing NAP-22 immunoreactivity in the rat muscle[J]. Brain Res, 2004, 1002(1/2): 142-150.
- [29] ESSAFI A, WEBB A, BERRY R L, et al. A Wt1-controlled chromatin switching mechanism underpins tissue-specific Wnt4 activation and repression[J]. Dev Cell, 2011, 21(3): 559-574.
- [30] MOSEVITSKY M, SILICHEVA I. Subcellular and regional location of "brain" proteins BASP1 and MARCKS in kidney and testis[J]. Acta Histochem, 2011, 113(1): 13-18.
- [31] MOSEVITSKY M I, SNIGIREVSKAYA E S, KOMISSAR-CHIK Y Y. Immunoelectron microscopic study of BASP1 and MARCKS location in the early and late rat spermatids[J]. Acta Histochem, 2012, 114(3): 237-243.
- [32] OLIVA K, BARKER G, RILEY C, et al. The effect of pre-existing maternal obesity on the placental proteome: two-dimensional difference gel electrophoresis coupled with mass spectrometry[J]. J Mol Endocrinol, 2012, 48(2): 139-149.
- [33] ZHANG Y Y, XU C X, YE Q, et al. Podocyte apoptosis in diabetic nephropathy by BASP1 activation of the p53 pathway via WT1[J]. Acta Physiol (Oxf), 2021, 232(1): e13634.
- [34] LEE C H, LUI D T, LAM K S. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: an update[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(6): 930-940.
- [35] LEE H, KIM G, CHOI Y J, et al. Association between non-alcoholic steatohepatitis and left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2020, 44(2): 267-276.
- [36] JIA X, ZHAI T Y. Integrated analysis of multiple microarray studies to identify novel gene signatures in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 599.
- [37] NAZARI E, KHALILI-TANHA G, ASADNIA A, et al.

- Bioinformatics analysis and machine learning approach applied to the identification of novel key genes involved in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 20489.
- [38] MENG Z, ZHOU L, HONG S, et al. Myeloid-specific ablation of *Basp1* ameliorates diet-induced NASH in mice by attenuating pro-inflammatory signaling[J]. *Hepatology*, 2024, 79(2): 409-424.
- [39] KHAJAVI M, ZHOU Y, SCHIFFER A J, et al. Identification of *Basp1* as a novel angiogenesis-regulating gene by multi-model system studies [J]. *FASEB J*, 2021, 35(5): e21404.
- [40] JOSEPH J J, DEEDWANIA P, ACHARYA T, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2022, 145(9): e722-e759.
- [41] 叶维聪, 李周安, 胡荣权, 等. 高血压合并糖尿病患者左心室肥大与血压变异性指数的相关性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 232-236.
- YE W C, LI Z A, HU R Q, et al. Analysis of the correlation between left ventricular hypertrophy and blood pressure variability index in patients with hypertension complicated with diabetes [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 232-236.
- [42] TIAN Z, SUN Y, SUN X, et al. LINC00473 inhibits vascular smooth muscle cell viability to promote aneurysm formation via miR-212-5p/BASP1 axis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873: 172935.
- [43] ZHANG L L, ZHAO Z N, QUAN X Q, et al. Circ_0008285 silencing suppresses angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell apoptosis in thoracic aortic aneurysm via miR-150-5p/BASP1 axis [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(22): 2158-2167.
- [44] SANTIAGO F S, LI Y, ZHONG L, et al. Truncated YY1 interacts with BASP1 through a 339KLK341 motif in YY1 and suppresses vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia after vascular injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11): 2395-2406.
- [45] LIAO X Y, LI Z W, ZHENG H Q, et al. Downregulation of BASP1 promotes temozolomide resistance in gliomas via epigenetic activation of the FBXO32/NF- κ B/MGMT axis [J]. *Mol Cancer Res*, 2023, 21(7): 648-663.
- [46] LI L, MENG Q H, LI G Y, et al. BASP1 suppresses cell growth and metastasis through inhibiting Wnt/ β -Catenin pathway in gastric cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8628695.
- [47] WANG T, LIU X J, WANG T, et al. BASP1 expression is associated with poor prognosis and is correlated with immune infiltration in gastric cancer [J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(8): 1507-1521.
- [48] WANG X, CAO Y Y, BOPAN B, et al. High BASP1 expression is associated with poor prognosis and promotes tumor progression in human lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Invest*, 2021, 39(5): 409-422.
- [49] XU Y, WANG Y, LIANG L, et al. Single-cell RNA sequencing analysis to explore immune cell heterogeneity and novel biomarkers for the prognosis of lung adenocarcinoma [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 975542.
- [50] LIN C C, HUANG Y K, CHO C F, et al. Targeting positive feedback between BASP1 and EGFR as a therapeutic strategy for lung cancer progression [J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 10925-10939.
- [51] LI Y L, GAO Y L, NIU X L, et al. LncRNA BASP1-AS1 interacts with YBX1 to regulate Notch transcription and drives the malignancy of melanoma [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(11): 4526-4542.
- [52] CHEN Y J, CHANG W A, WU L Y, et al. Systematic analysis of transcriptomic profile of chondrocytes in osteoarthritic knee using next-generation sequencing and bioinformatics [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12): 535.
- [53] YIN L, GAO W, TANG H, et al. BASP1 knockdown suppresses chondrocyte apoptosis and extracellular matrix degradation *in vivo* and *in vitro*: a possible therapeutic approach for osteoarthritis [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 429(1): 113648.
- [54] LI H, BAI B, WANG J R, et al. Identification of key mRNAs and microRNAs in the pathogenesis and progression of osteoarthritis using microarray analysis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5659-5666.
- [55] XU L Y, DONG Z Y. LINC00599 influences smoke-related chronic obstructive pulmonary disease and regulates CSE-induced epithelial cell apoptosis and inflammation by targeting miR-212-5p/BASP1 axis [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271221146790.
- (此文编辑 王颖)