

·综述·

Gephyrin:抑制性突触后蛋白网络的核心骨架蛋白

刘枝婷,杨文琼

作者单位
湖北医药学院附属
东风医院神经内科
湖北 十堰 442008
基金项目
湖北省自然科学基金
(No.2012FFB020
03)
收稿日期
2017-11-30
通讯作者
杨文琼
wy0518@126.com

摘要 Gephyrin 是中枢神经系统(CNS)抑制性突触后蛋白网络的核心骨架蛋白,具有参与抑制性突触形成、稳定抑制性突触受体、调节突触可塑性等作用。Gephyrin 翻译后修饰对 Gephyrin 功能的正常发挥具有重要调节作用。Gephyrin 结构和功能异常与癫痫、精神分裂症等多种神经精神疾病的发生有关。
关键词 Gephyrin;γ-氨基丁酸;甘氨酸;突触受体;神经系统疾病;精神疾病
中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.09.008

Gephyrin 是第一个被发现的抑制性突触后蛋白网络的骨架蛋白^[1],也是其核心骨架蛋白^[2],于 1982 年由 Betz 团队^[3]首次在大鼠脊髓的甘氨酸受体(Glycine receptor, GlyR)中发现。Gephyrin 主要参与组成中枢神经系统(central nervous system, CNS)γ-氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)、甘氨酸能抑制性突触后蛋白网络,并调节其突触传递。Gephyrin 在抑制性突触中的功能类似于突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD95)在兴奋性突触中的作用,PSD95 主要存在于兴奋性谷氨酸能突触,为突触后膜上受体活动和稳定性所必需,在突触形成及突触可塑性中起重要作用。而抑制性神经传递,特别是 GABA 能神经传递,参与调控神经兴奋性、认知过程的形成等。Gephyrin 结构和功能异常常会引起 GABA 能神经回路的结构和功能异常,从而导致多种神经精神疾病的发生,如癫痫、阿尔茨海默病、精神分裂症等。

1 Gephyrin 的结构及分布

Gephyrin 是一种高度保守的蛋白,最初纯化的 Gephyrin 是一个与 GlyR 有关的 93 kDa 的蛋白^[4],被认为是 GlyR 的锚定蛋白。Gephyrin 还具有连接细胞内微管蛋白的特性,成为沟通 GlyR 和细胞骨架之间的桥梁^[5],其名称桥尾蛋白即由此而得。

脊椎动物中 Gephyrin 有三个主要功能区,分别是 N 末端的 G 区、C 末端的 E 区和中间的 C 区。GephyrinE 区对 GlyR β 亚基具有较高亲和力。作为脊椎动物中四种已知钼酶之一的亚硫酸盐氧化酶对生存是至关重要的,钼辅因子在维持钼酶活性中起关键作用,而保守的 G 区和 E 区共同参与钼辅因子的合成^[6],GPHN(编码 Gephyrin)基因突变所导致的钼辅因子缺乏是致命性的^[7]。此外,E 区二聚体和 G 区三聚体会促发 Gephyrin 多聚体形成,其形成后会固定在质膜下,并形成抑制性突触受体的锚。C 区有很多氨基酸残基,作为翻译后修饰的位点,还可以连接其他突触蛋白,如 GABA_A受体相关蛋白、动力蛋白轻链 1 等。

在 CNS, Gephyrin 集簇选择性分布于甘氨酸

能、GABA 能、混合型甘氨酸/GABA 能突触的突触后位点。Lardi-Studler 等^[8]针对 Gephyrin 行免疫化学染色,在 GABA 能突触后膜和甘氨酸能突触后膜有 0.4~10 μm² 明亮的阳性染色点,这些染色点代表 Gephyrin 自我聚集,即所谓的“集簇”。运用单分子成像方法对突触后膜致密物质(postsynaptic density, PSD)中 Gephyrin 分子行定量分析示, Gephyrin 集簇每平方微米由 5 000~10 000 个 Gephyrin 分子组成^[9]。特异的神经机制保证 Gephyrin 靶向作用于某些分子并在抑制性突触后聚集,与 Gephyrin 相互作用的分子有不同的功能分类, Gephyrin 与这些分子之间的相互关系目前尚未研究清楚。

2 Gephyrin 的生物特性

2.1 Gephyrin 与突触后受体

Gephyrin 参与组成 CNS 抑制性突触后蛋白网络,如 GABA_A受体(GABA_A receptor, GABA_AR)、GlyR。GABA_AR 和 GlyR 都属于半胱氨酸环配体门控离子通道超家族的成员,两者有较大的结构同源性但也存在一些不同。

GlyR 的亚基有 5 种(α1~α4、β),用针对 GlyR α 亚基的抗体行免疫组化染色示, GlyR 在突触后的分布正好覆盖 Gephyrin 集簇在突触后的分布。沉默 Gephyrin 的基因表达会阻碍 GlyR 在突触后的聚集,提示 Gephyrin 对 GlyR 在突触后聚集是必需的^[10]。此外,将 GlyR β 亚基插入到其他跨膜蛋白会让这些蛋白和 Gephyrin 产生联系^[11],可见 Gephyrin 主要与 GlyR β 亚基相互作用。

GABA_AR 的亚基有 19 种,形态学分析示,只有部分亚基(α1、α2、α3、γ2)在突触后与 Gephyrin 共定位,部分亚基(α4、α5、δ)不会与 Gephyrin 共定位。GABA_AR α1、α2、α3 亚基可以直接与 Gephyrin 发生相互作用。γ2 亚基虽然不直接连接 Gephyrin,但靶向敲除 Gabrg2(编码 GABA_AR γ2 亚基)会阻碍 Gephyrin 和 GABA_AR 在突触后聚集^[12]。但也有研究发现靶向敲除 GPHN 或其他亚基的基因后 Gephyrin 依赖性的 GABA_AR 集簇仍然可以发生,提示 GABA_AR 集簇对 Gephyrin 的需要由神经和突触类

型而定。

值得注意的是,在 GABA 能突触中 Gephyrin 在突触后聚集需要依赖 GABA_AR。靶向敲除 Gabra1 (编码 GABA_AR α 1 亚基) 会阻碍大脑浦肯野细胞和丘脑中继神经元中 Gephyrin 聚集,但不影响突触外含 α 4 亚基的 GABA_AR 的分布^[13]。在缺乏突触后 GABA_AR 的突变神经元中,尽管 Gephyrin 在细胞体和树突也会形成大的集簇,但却不能检测到 GABA 能突触电流^[14]。靶向敲除 Gabra3 (编码 GABA_AR α 3 亚基) 的大鼠可以观察到同样的结果^[15]。含有 α 3 亚基的 GABA_AR 在突触后聚集需要 α 3 亚基直接与 Gephyrin 发生相互作用。因此, Gephyrin 在 GABA 能突触后的聚集依赖于 Gephyrin 和 GABA_AR 特定亚基间的相互作用。

2.2 Gephyrin 与突触形成

Um 等^[16]研究发现 Gephyrin 与 IQSEC3 蛋白相互作用促进抑制性突触形成,但 Gephyrin 在突触形成初始阶段的作用尚不明确。Neurexin 和 Neuroligin 是分别位于突触前膜和突触后膜的跨膜蛋白,二者是突触形成中最重要的粘联蛋白。Pettem 等^[17]发现 GephyrinMAM 区域选择性连接到 Neuroligin2 并干扰突触活性。Neuroligin 酪氨酸磷酸化会调节其与 Gephyrin 的相互作用。由此可见, Gephyrin 可能通过 Neuroligin2 影响突触形成。

Gephyrin 磷酸化状态可以在几小时内调节神经元树突上 GABA 能突触的密度^[18],可见 Gephyrin 磷酸化状态影响突触形成。细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin dependent kinase 5, CDK5) 促进 Gephyrin 磷酸化及突触后 GABA_AR 聚集^[19]。GABA 突触形成需要 CB 蛋白在胞膜锚定、PI3K-AKT 信号通路激活,进而抑制下游糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β),最后使 Gephyrin270 位丝氨酸磷酸化减少^[18]。Gephyrin270 位丝氨酸去磷酸化会引起 Gephyrin 构象改变,这对活化突触形成分子并与其发生相互作用至关重要^[2]。Gephyrin 与 GABA_AR 相互作用也参与调节 Gephyrin 在 GABA 突触形成中的作用。敲除 CNS 部分神经元 Gabrg2 (编码 GABA_AR γ 2 亚基) 会引起突触后 GABA_AR (包括 PSD 其他成分) 聚集减少,而临近未行 Gabrg2 敲除的神经元 GABA_AR 代偿性增加^[20]。由此可见,多种机制互补参与 GABA 突触形成,保证 PSD 的发育和分化。

Kirsch 等^[21]模拟 GlyR 活化,膜去极化后通过 L 型钙通道引起钙离子内流,随后在质膜下募集 Gephyrin, Gephyrin 集簇形成后会募集更多 GlyR,这些 GlyR 反过来会增强 Gephyrin 稳定性。Gephyrin 可能在插入质膜前已经与 GlyR 结合,随后通过微管共转运至质膜。干扰原代脊髓神经元微管稳定性,会引起突触后 Gephyrin 集簇减小,甘氨酸能最小抑制性突触后电位的幅度和频率也减小,而 GABA 能最小抑制性突触后电位则没有变化,提示 Gephyrin 与微管相互作用对于 GlyR 转运是必须的。用土的宁阻止 GlyR 形成,但不影响 Gephyrin 集簇形成,推测有突触前膜因子参与调节突触后 Gephyrin 聚集。

2.3 Gephyrin 与突触可塑性

Pennacchietti 等^[22]用超分辨技术发现,抑制性突触传递的长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 中突触上 Gephyrin 增加

与突触外 Gephyrin 分解有关,突触上 Gephyrin 可以稳定突触后电位的幅度,提示除抑制性突触受体数目外 Gephyrin 在 PSD 纳米级别的重排也在抑制性突触可塑性中起重要作用。Gephyrin 可能作为一个信号中心,整合兴奋性突触活性及各种细胞外信号,改变 GABA 能神经传递的强度,维持兴奋/抑制神经传递的平衡。细胞外信号可以在短时间内调动蛋白激酶和细胞内钙离子储存,随之 Gephyrin 构象改变会影响其与信号分子的相互作用,引起 GABA 能 PSD 结构和功能改变。

有研究证实 GSK3 β 活性改变会作用于 Gephyrin270 位丝氨酸,通过改变 GABA 能神经传递来调节树突生长和分支^[23]。Dejanovic 等^[24]发现 DHHC 蛋白家族中的 DHHC-12 蛋白引起的 Gephyrin 棕榈酰化可以增强 GABA 能突触传递,抑制 DHHC-12 蛋白后会造成 Gephyrin 集簇变小,推测 DHHC-12 蛋白通过影响 Gephyrin 聚集调节 GABA_AR 活性,进而增加抑制性突触传递。重复磁刺激会引起突触后 Gephyrin 集簇大小和数目降低、GABA 能突触传递强度降低^[25],推测 GABA 能突触传递的改变由 Gephyrin 集簇改变引起。靶向敲除成人嗅球颗粒细胞前体 Gabra2,会引起 PSD 中 Gephyrin 集簇减少、GABA 突触后电位的频率和幅度降低,甚至改变树突分支及树突棘密度^[26],推测其形态改变可能与 Gephyrin 集簇减少有关。Dejanovic 等^[27]在培养的原代海马神经元中发现,一氧化氮合酶会促进 Gephyrin 亚硝基化,并引起突触后 Gephyrin 集簇变小,在 GABA 能突触可塑性中发挥作用。

2.4 Gephyrin 的翻译后修饰

Gephyrin 的翻译后修饰通过影响 C 区或邻近的 G、E 区的结构引起构象变化,从而改变 Gephyrin 聚集、信号转导、连接特性,最终影响抑制性突触功能。磷酸化是 Gephyrin 最常见的翻译后修饰,多种信号分子参与调节 Gephyrin 磷酸化,CDK5 通过 CB 蛋白促进 Gephyrin 270 位丝氨酸磷酸化^[2],细胞外信号调节激酶 1、2 会使 Gephyrin268 位丝氨酸磷酸化^[28]。对大鼠和小鼠的大脑进行质谱分析发现, Gephyrin 有 22 个磷酸化位点,除了 324 位苏氨酸分布在 E 区,其他分布在 C 区^[29]。

除了磷酸化, Gephyrin 还会发生棕榈酰化、亚硝基化、乙酰化、小泛素样修饰物修饰等翻译后修饰。Gephyrin 作为棕榈酰基转移酶的底物,其 212、284 位半胱氨酸可发生棕榈酰化。DHHC-12 蛋白可以直接与 Gephyrin 相互作用,被认为是引起 Gephyrin 棕榈酰化最重要的棕榈酰基转移酶^[25]。此外, Gephyrin 棕榈酰化可能会间接影响 Gephyrin 磷酸化。Dejanovic 等^[27]发现一氧化碳合酶可促进 Gephyrin 发生亚硝基化。Ghosh 等^[30]发现 Gephyrin 可以发生乙酰化和小泛素样修饰物修饰,并证实 Gephyrin 磷酸化、乙酰化、小泛素样修饰物修饰之间相互影响。

3 Gephyrin 与神经精神疾病

Gephyrin 结构和功能改变与多种神经精神疾病有关,如癫痫^[31]、缺血性脑卒中^[32]、阿尔茨海默病^[33]、钼辅因子缺乏症^[9]、惊跳症^[34]、精神分裂症^[35]、自闭症^[36]、焦虑抑郁^[37]等,但 Gephyrin 在

这些疾病发病中的作用尚不明确。GPHN的mRNA倾向于广泛的选择性剪切,推测GPHN的mRNA选择性剪切改变可能也参与上述疾病的发生。编码Gephyrin、与Gephyrin相互作用分子基因的突变也必然会影响Gephyrin结构和功能。推测不同致病因素扰乱调节Gephyrin表达和聚集的信号通路,在重要时期干扰了GABA能、甘氨酸能神经传递,导致Gephyrin异常相关神经精神疾病的发生。

目前锂剂(GSK3 β 抑制剂)已应用于癫痫和双相情感障碍的治疗。锂剂治疗双相情感障碍的研究发现,锂剂可以在细胞水平和动物模型水平通过抑制GSK3 β 有效增加Gephyrin集簇的密度和大小^[18]。由此可见,进一步明确Gephyrin在Gephyrin异常相关神经精神疾病发病中的作用,有助于寻找针对性治疗策略。

3.1 Gephyrin与神经系统疾病

Förstera等^[31]在颞叶癫痫患者中未检测到Gephyrin基因序列异常,而是在细胞应激(碱中毒、高热等)时检测到mRNA剪切过程中存在外显子跳读,形成缺失Gephyrin重要结构的Gephyrin异常剪切变异体。在颞叶癫痫患者分离出4种Gephyrin G区异常剪切变异体,这些异常剪切变异体均影响Gephyrin正常聚集,间接影响GABA_AR聚集,最终导致疾病发生。

糖氧剥夺模型中,细胞表面GABA_AR表达下降,GABA_AR各个亚基在蛋白水平和mRNA水平也是下降的。糖氧剥夺通过抑制钙调神经磷酸酶使Gephyrin与GABA_AR α 1亚基相互作用关系减弱,随后细胞表面的GABA_AR会内化,GABA能神经传递减弱,扰乱兴奋/抑制神经传递的平衡,最终导致神经元死亡^[32]。

阿尔兹海默病是最常见的痴呆类型,临床特征是认知功能障碍^[38]。Liang等^[39]发现二氢杨梅素可降低 β 样淀粉蛋白,并提高Gephyrin水平,进而修复GABA能神经传递及功能,最终改善阿尔兹海默病模型小鼠的行为缺陷及并逆转其病理过程。反映临床前期变化的1~3月龄APPPS1小鼠(阿尔兹海默病动物模型)海马CA1区和齿状回的Gephyrin表达较对照组比较明显增高,而反映临床期变化的12月龄APPPS1小鼠Gephyrin表达则明显下降^[33]。由此可见,Gephyrin表达水平改变在阿尔兹海默病发病过程中起一定作用。

钼辅因子缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传的神经代谢性疾病,多儿童期起病,典型临床表现包括新生儿期难治性癫痫、全身发育迟缓、肌张力异常及预期寿命缩短等。病因为调控钼辅因子合成的MOCS1、MOCS2、MOCS3或GPHN基因异常所致。Reiss等^[9]报道了一例钼辅因子缺乏症,基因检测MOCS1、MOCS2和MOCS3基因无异常,而GPHN基因存在错义突变,蛋白水平GephyrinE区的一个天冬氨酸由丙氨酸替换。惊跳症是一种罕见的非癫痫性的神经源性疾病,特征临床表现是突然的视觉、听觉、触觉刺激后过度的持续性惊吓反应。在惊跳症患者发现编码GlyR的 α 1、 β 亚基、CB蛋白、甘氨酸转运体2、Gephyrin的基因突变^[34]。

3.2 Gephyrin与精神疾病

日本一项关于精神分裂症的病例对照研究中的基因检测结果显示,Gabra1和GPHN基因与精神分裂症密切相关,推测GABA_AR亚基和Gephyrin功能异常损害GABA能神经环路,扰乱了正常的神经发育,最终导致精神分裂症的发生^[35]。

Isshiki等^[36]用PSD95-GFP和gephyrin-GFP分别标记自闭症模型小鼠兴奋性和抑制性突触后发现,兴奋性/抑制性突触比例发生变化,推测兴奋性/抑制性突触比例的变化可能参与自闭症的发生。但NLG R451C和patDP/+小鼠在兴奋性和抑制性突触的变化并不一致,patDP/+(15q11-13重复)小鼠抑制性突触增加,NLG R451C(NLGN-3突变)并无明显变化,潜在原因需要更进一步研究。

靶向敲除Gabrg2的大鼠不会引起急性突触功能缺损,而在特定时期引起GABA能神经传递的改变,最终引起焦虑、抑郁等改变,推测是损害Gephyrin聚集和下游的信号通路引起^[37]。

4 小结

Gephyrin作为CNS抑制性突触后蛋白网络的核心骨架蛋白,在抑制性突触形成、可塑性、神经传递的调节中发挥重要作用,参与癫痫、精神分裂症等神经精神疾病的发病。目前对Gephyrin的认识还很有限,虽已知Gephyrin与CNS抑制性突触关系密切,但Gephyrin通过什么信号通路调节抑制性突触形成、可塑性等,Gephyrin在癫痫、精神分裂症等神经精神疾病发病过程中起何种作用,均不十分明确。进一步研究Gephyrin将有助于更好地认识突触形成、可塑性、神经传递以及Gephyrin异常相关神经精神疾病的发病机制。我们可以根据Gephyrin的选择性剪切、调节Gephyrin聚集的特定信号通路等方面来寻找针对性治疗策略,减轻Gephyrin结构和功能缺陷,治疗Gephyrin异常相关神经精神疾病,这需要广大学者的共同努力。

参考文献

[1] Alvarez FJ. Gephyrin and the regulation of synaptic strength and dynamic at glycinergic inhibitory synapses[J]. Brain Res Bull, 2017,129: 50-65.

[2] Kuhse J, Kalboun H, Schlicksupp A, et al. Phosphorylation of gephyrin in hippocampal neurons by cyclin dependent kinase CDK5 at Ser-270 is dependent on collybistin[J]. J Biol Chem, 2012,287: 30952-30966.

[3] Pfeiffer F, Graham D, Betz H. Purification by affinity chromatography of the glycine receptor of rat spinal cord[J]. J Biol Chem, 1982,257: 9389-9393.

[4] Prior P, Schmitt B, Grenningloh G, et al. Primary structure and alternative splice variants of gephyrin, a putative glycine receptor-tubulin linker protein[J]. Neuron, 1992,8:1161-1170.

[5] Maas C, Belgardt D, Lee HK, et al. Synaptic activation modifies microtubules underlying transport of postsynaptic cargo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,16:8731-8736.

[6] Kasaragod VB, Schindelin H. Structural Framework for Metal Incorporation during Molybdenum Cofactor Biosynthesis[J]. Structure, 2016,24:782-788.

[7] Reiss J, Lenz U, Aquaviva-Bourdain C, et al. A GPHN point mutation leading to molybdenum cofactor deficiency[J]. Clin Genet, 2011,80: 598-599.

- [8] Lardi-Studler B, Smolinsky B, Petitjean CM, et al. Vertebrate-specific sequences in the gephyrin E-domain regulate cytosolic aggregation and postsynaptic clustering[J]. *J Cell Biol*, 2007,120:1371-1382.
- [9] Specht CG, Izeddin I, Rodriguez PC, et al. Quantitative Nanoscopy of Inhibitory Synapses: Counting Gephyrin Molecules and Receptor Binding Sites[J]. *Neuron*, 2013,79:308-321.
- [10] Fischer F, Kneussel M, Tintrup H, et al. Reduced synaptic clustering of GABA and glycine receptors in the retina of the gephyrin null mutant mouse[J]. *J Comp Neurol*, 2000,427:634-648.
- [11] Meyer G, Kirsch J, Betz H, et al. Identification of a gephyrin binding motif on the glycine receptor subunit[J]. *Neuron*, 1995,15:563-572.
- [12] Günther U, Benson J, Benke D, et al. Benzodiazepine-insensitive mice generated by targeted disruption of the 2-subunit gene of-aminobutyric acid type A receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92:7749-7753.
- [13] Kralic JE, Sidler C, Parpan F, et al. Compensatory alteration of inhibitory synaptic circuits in thalamus and cerebellum of GABAA receptor 1 subunit knockout mice[J]. *J Comp Neurol*, 2006,495:408-421.
- [14] Peden DR, Petitjean CM, Herd MB, et al. Developmental maturation of synaptic and extrasynaptic GABAA receptors in mouse thalamic ventrobasal neurones[J]. *J Physiol*, 2008,586:965-987.
- [15] Studer R, von Boehmer L, Haenggi T, et al. Alteration of GABAergic synapses and gephyrin clusters in the thalamic reticular nucleus of GABAA receptor 3 subunit-null mice[J]. *Eur J Neurosci*, 2006,24: 1307-1315.
- [16] Um JW, Choi G, Park D, et al. IQ Motif and SEC7 Domain-containing Protein 3 (IQSEC3) Interacts with Gephyrin to Promote Inhibitory Synapse Formation[J]. *J Biol Chem*, 2016,291: 10119-10130.
- [17] Pettem KL, Yokomaku D, Takahashi H, et al. Interaction between autism-linked MDGAs and neuroligins suppresses inhibitory synapse development[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200:321-336.
- [18] Tyagarajan SK, Ghosh H, Yévenes GE, et al. Regulation of GABAergic synapse formation and plasticity by GSK3 α -dependent phosphorylation of gephyrin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011,108: 379-384.
- [19] Kalbounieh H, Schlicksupp A, Kirsch J, et al. Cyclin-Dependent Kinase 5 Is Involved in the Phosphorylation of Gephyrin and Clustering of GABAA Receptors at Inhibitory Synapses of Hippocampal Neurons[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9: e104256.
- [20] Frola E, Patrizi A, Goetz T, et al. Synaptic competition sculpts the development of GABAergic axodendritic but not perisomatic synapses[J]. *PLoS ONE*, 2013,8:e56311.
- [21] Kirsch J, Betz H. Glycine-receptor activation is required for receptor clustering in spinal neurons[J]. *Nature*, 1998,392:717-720.
- [22] Pennacchietti F, Vascon S, Nieus T, et al. Nanoscale Molecular Reorganization of the Inhibitory Postsynaptic Density Is a Determinant of GABAergic Synaptic Potentiation [J]. *J Neurosci*, 2017, 37: 1747-1756.
- [23] Rui Y, Myers KR, Yu K, et al. Activity-dependent regulation of dendritic growth and maintenance by glycogen synthase kinase 3 β [J]. *Nat Commun*, 2013,4:2628.
- [24] Dejanovic B, Semtner M, Ebert S, et al. Palmitoylation of gephyrin controls receptor clustering and plasticity of GABAergic synapses[J]. *PLoS Biol*, 2014,12:e1001908.
- [25] Lenz M, Galanis C, Muller-Dahlhaus F, et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses[J]. *Nat Commun*, 2016,7:10020.
- [26] Pallotto M, Nissant A, Fritschy JM, et al. Early formation of GABAergic synapses governs the development of adult-born neurons in the olfactory bulb[J]. *J Neurosci*, 2012,32:9103-9115.
- [27] Dejanovic B, Schwarz G. Neuronal Nitric Oxide Synthase-Dependent S-Nitrosylation of Gephyrin Regulates Gephyrin Clustering at GABAergic Synapses[J]. *J Neurosci*, 2014,34:7763-7768.
- [28] Tyagarajan SK, Ghosh H, Yévenes GE, et al. Extracellular signal-regulated kinase and glycogen synthase kinase 3 β regulate gephyrin postsynaptic aggregation and GABAergic synaptic function in a calpain-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2013,288:9634-9647.
- [29] Zacchi P, Antonelli R, Cherubini E. Gephyrin phosphorylation in the functional organization and plasticity of GABAergic synapses[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014,8:103.
- [30] Ghosh H, Auguadri L, Battaglia S, et al. Several posttranslational modifications act in concert to regulate gephyrin scaffolding and GABAergic transmission[J]. *Nat Commun*, 2016,7:13365.
- [31] Förster B, Belaidi AA, Jüttner R, et al. Irregular RNA splicing curtails postsynaptic gephyrin in the cornu ammonis of patients with epilepsy[J]. *Brain*, 2010,133:3778-3794.
- [32] Mele M, Ribeiro L, Inácio AR, et al. GABA(A) receptor dephosphorylation followed by internalization is coupled to neuronal death in vitro ischemia[J]. *Neurobiol Dis*, 2014,65:220-232.
- [33] Kiss E, Gorgas K, Schlicksupp A, et al. Biphasic Alteration of the Inhibitory Synapse Scaffold Protein Gephyrin in Early and Late Stages of an Alzheimer Disease Model[J]. *Am J Pathol*, 2016,186:2279-2291.
- [34] Al-Futaisi AM, Al-Kindi MN, Al-Mawali AM, et al. Novel mutation of GLRA1 in Omani families with hyperekplexia and mild mental retardation[J]. *Pediatr Neurol*, 2012,46:89-93.
- [35] Balan S, Yamada K, Iwayama Y, et al. Comprehensive association analysis of 27 genes from the GABAergic system in Japanese individuals affected with schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2017, 185: 33-40.
- [36] Isshiki M, Tanaka S, Kuriu T, et al. Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4742.
- [37] Shen Q, Fuchs T, Sahir N, et al. GABAergic control of critical developmental periods for anxiety- and depression-related behavior in mice [J]. *PLoS ONE*, 2012,7:e47441.
- [38] 龚雪琴, 罗利俊. 血管性痴呆与阿尔茨海默病患者的认知功能及精神行为症状对比分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 122-123, 127.
- [39] Liang J, López-Valdés HE, Martínez-Coria H, et al. Dihydromyricetin ameliorates behavioral deficits and reverses neuropathology of transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39: 1171-1181.

(本文编辑:王晶)