

· 国家“十二五”时期神经科学成果 ·

DISC1 基因对神经干细胞生长发育及癫痫发生机制研究

吴文悦 吴倩 肖文彪 龙泓羽 肖波

【摘要】 精神分裂症断裂基因 1(DISC1)广泛表达于脑组织,对神经元生长发育的多个阶段,如增殖、迁移、分化和成熟均发挥调控作用。DISC1 基因不仅与精神分裂症、双相情感障碍和重度抑郁症等精神病的发病机制相关,还参与神经系统疾病,如癫痫的发生与发展。中南大学湘雅医院肖波教授研究团队致力于研究 DISC1 基因及其相关蛋白在神经干细胞生长发育及癫痫发生发展中的调控作用。本文结合既往研究,展示我们研究团队相关成果,总结 DISC1 基因及其相关蛋白在神经干细胞生长发育及癫痫发生发展中的分子生物学机制。

【关键词】 精神分裂症断裂基因 1(非 MeSH 词); 神经元; 干细胞; 癫痫; 综述

The role of DISC1 gene in growth of neural stem cells and epileptogenesis

WU Wen-yue¹, WU Qian², XIAO Wen-biao¹, LONG Hong-yu¹, XIAO Bo¹

¹Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hu'nan, China

²Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China

Corresponding author: XIAO Bo (Email: xiaobo_xy@126.com)

【Abstract】 Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) is widely expressed in brain, and plays a role in multiple process of neurogenesis such as proliferation, migration, differentiation and maturation. DISC1 gene was found not only associated with mental disorders, such as schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder, but also correlated with some neurological diseases, such as epilepsy. Our team have made efforts to clarify how DISC1 gene works in the regulation of neurogenesis and epileptogenesis. Here, we reviewed the DISC1 function on the development of neural stem cells (NSCs) and epileptogenesis.

【Key words】 DISC1 (not in MeSH); Neurons; Stem cells; Epilepsy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81071048).

癫痫作为中枢神经系统第 2 位常见疾病,表现为反复癫痫发作,其频繁发作可以导致神经元不可逆性损害。临床约有 70% 的难治性癫痫为颞叶癫痫(TLE),反复发作,药物治疗效果较差,严重影响患者日常生活和工作^[1]。反复癫痫发作与海马损害及其代偿机制密切相关,如海马神经元缺失、新生神经元增生、齿状回颗粒细胞弥散、门区异位颗粒细胞出现、轴突出芽、异常神经网络形成等^[2-3]。进一

步探讨癫痫分子机制对揭示其发生与发展、寻找最佳治疗方案具有重要意义。

精神分裂症断裂基因 1(DISC1)是与精神分裂症、双相情感障碍、重度抑郁症等精神病相关的易感基因^[4],编码 DISC1 蛋白,在生物体各生长发育时期均有表达。DISC1 蛋白作为支架蛋白,与多种蛋白质相互结合共同调控生物体生理功能。研究显示,DISC1 基因在成人脑组织特别是海马齿状回神经发生与发育方面,如神经元增殖、迁移、分化、成熟和突触可塑性等具有重要作用^[5]。DISC1 基因表达变化可以导致新生神经元异常增殖、过度迁移、异常整合,并出现生理功能紊乱^[5]。这些现象与癫痫发作后的病理生理改变存在诸多相似之处,提示 DISC1 蛋白可能与癫痫的发生与发展具有重要联

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.01.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81071048)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院神经内科(吴文悦,肖文彪,龙泓羽,肖波);650032 昆明医科大学第一附属医院神经内科(吴倩)

通讯作者:肖波(Email: xiaobo_xy@126.com)

系。中南大学湘雅医院肖波教授研究团队就 *DISC1* 基因及其相关蛋白对神经干细胞(NSCs)生长发育和癫痫发生发展的调控作用机制进行初步探讨^[6-7], 现将主要方法和结果进行综述。

一、癫痫小鼠模型研究

为探讨癫痫发作后 *DISC1* 基因及其相关蛋白表达变化和相互作用关系,我们研究团队进行动物实验。将周龄 3~4 周健康雄性 C57BL/6 小鼠采用随机数字表法随机分为实验组和对照组,实验组予小剂量(100 mg/kg)匹罗卡品制备癫痫模型,对照组予等剂量生理盐水,分别于癫痫持续状态(SE)后 3、7、14 和 28 天采用免疫组织化学染色、实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)和 Western blotting 法检测两组小鼠海马组织 *DISC1* 蛋白、含 DIX 结构域螺旋蛋白 1(DIXDC1)、微小染色体维持蛋白 2(MCM2)、磷酸二酯酶 4(PDE4)、磷酸二酯酶 4B(PDE4B)及其 mRNA 表达变化^[6]。

1. *DISC1* mRNA 和蛋白表达变化 免疫组织化学染色,*DISC1* 蛋白广泛分布于正常小鼠海马组织,主要表达于神经元胞膜和胞质。两组小鼠 *DISC1* 蛋白在海马组织的分布区域无明显差异,对照组各时间点海马齿状回和 CA3 区 *DISC1* 蛋白水平差异无统计学意义($P > 0.05$);实验组癫痫持续状态后 3 天海马齿状回和 CA3 区 *DISC1* 蛋白水平与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),至癫痫持续状态后 7 天低于对照组($P < 0.05$),且随着时间的延长,*DISC1* 蛋白水平下降。qRT-PCR 法显示的癫痫持续状态后海马组织 *DISC1* mRNA 表达变化与免疫组织化学染色相一致。Western blotting 法显示,实验组小鼠癫痫持续状态后 7、14 和 28 天海马组织 *DISC1* 蛋白水平均显著低于对照组($P < 0.01$)^[6]。

2. *DISC1* 蛋白与 MCM2 蛋白 MCM2 蛋白是基因复制相关蛋白,存在于细胞核,是目前临床常用的检测人类和哺乳动物新生神经元的标志物^[8]。MCM2 蛋白在静止期细胞中基本不表达,在正常增殖细胞中于 G₀ 期开始表达,至 S 期早期达峰值水平,并与染色质结合,一旦 DNA 复制完成,即从染色体脱离,MCM2 蛋白在 G 期和 M 期水平降低。由于 MCM2 蛋白在细胞增殖周期中的特异性变化,目前已经成为增殖细胞标志物^[9-10]。我们研究团队发现,免疫组织化学染色显示,对照组小鼠 MCM2 蛋白主要表达于海马神经元胞核,MCM2 阳性细胞局限于颗粒细胞层与门区之间的颗粒细胞下层,通常不

超过颗粒细胞层内 1/3,亦可见少量 MCM2 阳性细胞表达于门区和颗粒细胞层中 1/3;对照组小鼠各时间点海马齿状回 MCM2 阳性细胞数目差异有统计学意义($P < 0.05$),且随着时间的延长,MCM2 阳性细胞数目逐渐减少,表明新生神经元减少,实验组小鼠癫痫持续状态后 3、7、14 和 28 天海马齿状回 MCM2 阳性细胞数目均高于对照组($P < 0.05$),且随着时间的延长,这种差异更加明显;qRT-PCR 法显示,实验组小鼠癫痫持续状态后 3、7、14 和 28 天 MCM2 mRNA 含量均高于对照组($P < 0.05$),表明癫痫发作后海马齿状回出现新生神经元的神经前体细胞增殖;采用 Pearson 相关分析探讨 *DISC1* 蛋白与 MCM2 蛋白水平的相关性,二者呈正相关关系($r = 0.756$, $P < 0.001$)^[6]。由此可见,正常成年哺乳动物海马齿状回存在神经发生现象,且随着年龄的增长,神经发生逐渐减少。某些病理因素如癫痫可以激活神经前体细胞,导致神经发生增加。

3. *DISC1* 蛋白与 DIXDC1 蛋白 *DIXDC1* 基因编码蛋白含丝氨酸和苏氨酸位点,可以被蛋白酪氨酸激酶(PTK)糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)磷酸化,参与 Wnt 信号转导通路,在胚胎神经发育、神经元分化和轴突生长中发挥重要生物学作用^[11-12]。*DIXDC1* 蛋白广泛表达于成年小鼠脑组织,在海马组织中主要表达于 CA1~CA4 区和齿状回颗粒细胞层^[13]。Singh 等^[14]发现,*DIXDC1* 蛋白与 *DISC1* 蛋白存在相互作用,他们在胚胎 14 天小鼠脑组织中发现 *DIXDC1* 蛋白与 *DISC1* 蛋白共沉淀,且二者相互结合,对 Wnt/GSK-3 β / β -连环蛋白(β -catenin)/T 细胞因子(TCF)/淋巴样增强因子(LEF)信号转导通路发挥共调节作用。我们研究团队发现,免疫组织化学染色显示,*DIXDC1* 蛋白主要表达于齿状回颗粒细胞层神经元胞质,实验组小鼠癫痫持续状态后 3、7、14 和 28 天海马齿状回 *DIXDC1* 蛋白水平均低于对照组($P < 0.01$),且随着时间的延长,*DIXDC1* 蛋白水平下降;qRT-PCR 法和 Western blotting 法显示的海马组织 *DIXDC1* 蛋白表达变化与免疫组织化学染色相一致;Pearson 相关分析显示,实验组小鼠海马组织 *DIXDC1* 蛋白与 *DISC1* 蛋白水平呈正相关关系($r = 0.808$, $P < 0.05$),*DIXDC1* mRNA 与 MCM2 mRNA 转录水平呈正相关关系($r = 0.488$, $P < 0.05$)^[6]。由此可见,*DIXDC1* 基因和 *DISC1* 基因在癫痫发生与发展中存在某种联系,*DIXDC1* 基因可能与神经干细胞增殖有关。

4. DISC1 蛋白与 PDE4 蛋白和 PDE4B 蛋白

PDE4 蛋白是特异性 cAMP 水解酶,是磷酸二酯酶(PDE)家族最大成员,包括 PDE4A、PDE4B、PDE4C 和 PDE4D 共 4 种亚型,尤以 PDE4B 蛋白在脑组织中水平最高。PDE4 蛋白在神经系统各类细胞中均有不同程度表达,发挥调节神经系统活动的重要作用。PDE4/cAMP 信号转导通路参与多种病理生理学过程,如突触发生、突触后神经传递、新生神经元异常增殖等^[15-17]。研究显示,DISC1 蛋白与 PDE4 蛋白存在联系,但其相互作用机制较为复杂,目前尚不十分清楚^[18],关于 PDE4 蛋白在癫痫发生机制中的作用研究较少。我们研究团队发现,免疫组织化学染色显示,PDE4 蛋白广泛分布于正常小鼠海马组织,尤其 CA1~CA3 区锥体细胞、门区中间神经元和齿状回颗粒细胞均可见 PDE4 阳性细胞,主要表达于神经元胞膜和胞质,且其表达水平在各时间点无明显差异;实验组小鼠癫痫持续状态后 3 和 7 天海马齿状回和 CA3 区 PDE4 水平与对照组无明显差异($P > 0.05$),至癫痫持续状态后 14 天低于对照组($P < 0.05$),而至癫痫持续状态后 28 天又高于对照组($P < 0.05$),PDE4B 蛋白表达变化与 PDE4 蛋白相一致,在实验组小鼠海马齿状回和 CA3 区呈现先下降后上升的趋势;qRT-PCR 法显示的 PDE4 mRNA 和 PDE4B mRNA 表达变化与免疫组织化学染色相一致^[6]。为何 PDE4 蛋白和 PDE4B 蛋白在癫痫动物模型中呈现如此趋势?它们通过何种作用机制影响癫痫的发生与发展?我们研究团队认为,DISC1 蛋白与 PDE4 蛋白的结合和解离受多种因素的影响,包括分子亚型、表达水平、结合位点亲和力和等^[6]。由于相对分子质量为 71×10^3 的 DISC1 蛋白氨基酸含量不确定,故一些结合位点可能消失,使解离更加容易。我们研究团队发现,随着时间的延长,癫痫模型小鼠海马组织 DISC1 蛋白水平逐渐下降,而 PDE4 蛋白水平先下降后上升^[6]。究其原因可能是 DISC1 蛋白与 PDE4 蛋白结合后,PDE4 蛋白表达下调、活性降低,cAMP 水平随之升高,当 cAMP 水平升高至一定程度时,促使 DISC1 蛋白与 PDE4 蛋白解离,解除对 PDE4 蛋白的抑制,使 PDE4 蛋白水平升高;当 DISC1 蛋白降低至一定程度,结合的 PDE4 蛋白水平下降,DISC1 蛋白对 PDE4 蛋白的抑制减弱,使 PDE4 蛋白表达上调^[19],推测如果 DISC1 蛋白与 PDE4 蛋白之间的联系发生变化,可以导致 cAMP 信号转导通路异常。DISC1 蛋白可能通过与 PDE4 蛋白相互

作用以调节 cAMP 信号转导通路,从而参与癫痫的发生与发展过程。

二、体外神经干细胞研究

为进一步探讨 DISC1 基因对神经干细胞增殖、迁移、细胞周期和凋亡的影响,并探寻 DISC1 基因相关神经元生长发育基因,我们研究团队从 C57BL/6 胎鼠海马组织中分离、提取并培养原代神经干细胞,通过构建过表达 DISC1 基因的重组逆转录病毒载体胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)-DISC1 和沉默 DISC1 基因的小干扰 RNA(siRNA)成功制备 DISC1 基因过表达模型和 DISC1 基因敲除模型^[20]。

1. DISC1 基因对神经干细胞功能的影响 我们研究团队分别于模型制备后即刻、24、48 和 72 小时采用 MTS 法、Transwell 小室模型和流式细胞术检测 DISC1 基因过表达模型和 DISC1 基因敲除模型神经干细胞增殖、迁移、细胞周期和凋亡情况^[20]。MTS 法显示,DISC1 基因敲除模型中,DISC1 siRNA 转染 24、48 和 72 小时后,神经干细胞增殖抑制率较空载对照组升高 5.73%、22.00% ($P < 0.01$) 和 23.27% ($P < 0.05$);CAG-DISC1 感染 24、48 和 72 小时后,神经干细胞增殖抑制率较空载对照组降低 10.64% ($P < 0.05$)、15.21% ($P < 0.01$) 和 19.60% ($P < 0.05$)^[20]。Transwell 小室模型计数细胞数目,DISC1 基因敲除模型中实验组穿过膜孔的神经干细胞数目少于对照组 [(53.50 ± 7.15) 个对 (90.67 ± 6.77) 个, $P < 0.05$];DISC1 基因过表达模型中实验组穿过膜孔的神经干细胞数目高于对照组 [(53.67 ± 9.67) 个对 (34.83 ± 5.19) 个, $P < 0.01$]^[20]。流式细胞术检测细胞周期,DISC1 基因敲除模型中实验组神经干细胞生长受到抑制,处于 G₀/G₁ 期、S 期和 G₂ 期/M 期的细胞比例为 64.20%、22.33% 和 13.47%,低于空载对照组的 44.16% ($P < 0.01$)、39.65% ($P < 0.01$) 和 16.19% ($P < 0.01$);DISC1 基因过表达模型中实验组细胞生长较活跃,处于 G₀/G₁ 期、S 期和 G₂ 期/M 期的细胞比例为 43.50%、39.63% 和 16.87%,高于空载对照组的 41.47% ($P < 0.01$)、32.31% ($P < 0.01$) 和 26.22% ($P < 0.01$)^[20]。流式细胞术检测细胞凋亡,DISC1 基因敲除模型中实验组凋亡细胞比例较空载对照组高 7.48% ($P < 0.05$);DISC1 基因过表达模型中实验组凋亡细胞比例与空载对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[20]。由此可见,DISC1 基因对神经干细胞的增殖和迁移具有正向调节作用,可以促进神经干细胞生长,但对神经干细胞的凋亡作用不

显著。

2. *DISC1* 基因及神经元生长发育相关基因 为探讨 *DISC1* 基因对神经干细胞生长发育的作用及其机制,我们研究团队采用神经元发生相关聚合酶链反应(PCR)检测 *DISC1* 基因过表达模型和 *DISC1* 基因敲除模型中神经元生长发育相关基因表达变化,结果显示,*DISC1* 基因敲除模型中,与对照组相比,*Neurog1*、*Neurog2*、*Nr2e3* 和 *Sox2* 基因表达下调(均 $P < 0.01$),而 *Dll1*、*Pafah1b1* 和 *Pax5* 基因表达上调(均 $P < 0.01$);*DISC1* 基因过表达模型中,与对照组相比,*Dll1*、*Dvl3*、*Pax3* 和 *Pax5* 基因表达下调(均 $P < 0.01$),*Neurog2*、*Pafah1b1*、*Sox2*、*Sox3* 和 *Stat3* 基因表达上调(均 $P < 0.01$),表明 *DISC1* 基因对神经干细胞生长发育的调控可能与多种基因(*Dll1*、*Dvl3*、*Neurog1*、*Neurog2*、*Nr2e3*、*Pafah1b1*、*Pax3*、*Pax5*、*Sox2*、*Sox3* 和 *Stat3*)及其产物有关,其中,两种模型中与 *DISC1* 基因表达变化趋势相一致的是 *Neurog2* 和 *Sox2* 基因,相反的是 *Dll1* 和 *Pax5* 基因,提示上述 4 种基因可能是 *DISC1* 蛋白调节系统中的潜在下游作用分子^[20]。我们研究团队进一步选择表达变化最为显著的 *Sox2* 和 *Pax5* 基因,探究二者协同作用对神经干细胞增殖和迁移的调节作用。*Sox2* 基因是多系干细胞,尤其是神经干细胞自我更新的重要因素^[21],在转录水平上调或下调时均可以导致干细胞生长发育失衡^[22]。研究显示,在多种生长增殖活跃的细胞中 *Sox2* 基因表达均上调,若将 *Sox2* 基因敲除,细胞则停止增殖^[23-25]。*Pax5* 基因位于第 9 号染色体短臂 13 区,编码 B 细胞特异性活化蛋白(BSAP),后者与 B 淋巴细胞增殖密切相关^[26]。近年有文献报道,*Pax5* 基因及其产物可能参与神经系统生长发育的调节。Adams 等^[27]的研究显示,*Pax5* 基因与 *Pax* 基因家族其他成员不同,可在中枢神经系统发育过程中持续表达,在中脑和脊柱发育过程中短暂表达。我们研究团队通过在 *DISC1* 基因敲除模型中沉默 *Pax5* 基因或过表达 *Sox2* 基因以及在 *DISC1* 基因过表达模型中过表达 *Pax5* 基因或沉默 *Sox2* 基因,采用 MTS 法和 Transwell 小室模型分别检测神经干细胞增殖、迁移变化,结果显示,在 *DISC1* 基因过表达模型中敲除 *Sox2* 基因或在 *DISC1* 基因敲除模型中过表达 *Sox2* 基因,神经干细胞增殖和迁移能力均部分恢复,而在 *DISC1* 基因过表达模型中过表达 *Pax5* 基因或在 *DISC1* 基因敲除模型中敲除 *Pax5* 基因,神经干细胞增殖和迁移能力并无部分或

完全恢复,反而使原有的增殖和迁移能力缺陷加重,推测不同于 *Sox2* 基因作为 *DISC1* 基因的下游作用分子,与 *DISC1* 基因共同调控神经干细胞的增殖和迁移能力,*Pax5* 基因对神经干细胞增殖和迁移能力可能有独立调控机制^[20]。由此可见,*DISC1* 基因与 *Pax5* 基因或 *Sox2* 基因共同对神经干细胞增殖和迁移能力发挥调控作用,其中,*Sox2* 基因是 *DISC1* 基因的下游作用分子,*Pax5* 基因独立于 *DISC1* 基因,直接对神经干细胞增殖和迁移能力产生应答效应。

三、总结与展望

研究显示,颞叶癫痫模型动物在癫痫持续状态后,尤其是 1 个月内,海马齿状回颗粒细胞下层神经干细胞可以分化为颗粒细胞,经迁移整合大部分进入颗粒细胞层,发挥正常生物学功能,小部分进入门区或分子层形成异位颗粒细胞,参与异常神经网络的形成^[28]。癫痫发作后的异位颗粒细胞存在不成熟突触的基底状树突,可以接受苔藓纤维终末传入信号,出现自发性电位^[29],成为慢性期自发性癫痫发作的起搏点。

DISC1 基因在神经发生中具有重要作用,但其对神经细胞的调控作用十分复杂。大部分情况下,*DISC1* 蛋白表达缺失可以导致神经干细胞迁移能力缺陷。既往在斑马鱼和啮齿类动物实验中发现,胚胎大脑发育期 *DISC1* 蛋白对神经前体细胞的增殖和迁移呈正向调控作用,即 *DISC1* 蛋白水平升高时,神经前体细胞增殖和迁移能力增强,反之亦然^[30-31]。我们研究团队在体外神经干细胞实验中亦发现,*DISC1* 蛋白对神经干细胞增殖和迁移具有正向调控作用,并能促进神经干细胞生长^[20]。*DISC1* 蛋白在癫痫中的研究甚少,我们研究团队首次在匹罗卡品诱导小鼠癫痫持续状态模型中探讨 *DISC1* 蛋白表达变化,结果显示,*DISC1* 蛋白水平下降可以导致神经发生^[6],并经多项研究所证实。有学者采用逆病毒介导的单细胞 RNA 干扰(RNAi)技术使成年小鼠海马分裂期新生颗粒细胞 *DISC1* 蛋白水平下降,可以导致细胞树突过度增长和异位树突形成;且 *DISC1* 蛋白水平下降的新生颗粒细胞较正常新生颗粒细胞存在过度迁移甚至异位现象,并表现为兴奋性增高^[32]。尽管 *DISC1* 蛋白的调控作用复杂,但可以肯定的是,其与癫痫的发生与发展存在重要联系。

作为一种多功能“载构”蛋白,*DISC1* 蛋白可以与 200 多种蛋白质相结合,参与众多信号转导通路,如细胞外信号调节激酶(ERK)通路、丝氨酸/苏氨酸

激酶(Akt)通路^[33]、GSK-3 β / β -连环蛋白信号转导通路^[34]、经典或非经典 Wnt 通路^[34]、 γ -氨基丁酸受体(GABAR)通路^[35]和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)通路^[36]等,甚至直接对神经元生长发育发挥调控作用。我们研究团队初步发现,DISC1 蛋白与 DXDC1 蛋白、PDE4 蛋白和 PDE4B 蛋白均存在相互作用^[6]。既往研究证实多种 DISC1 蛋白网络成员的作用和功能,并发现其之间并非完全独立的,通过直接和间接物理连接或化学连接、信号转导通路间连接模式相互影响、彼此作用,形成一个以 DISC1 蛋白为核心的调控系统以发挥生物学作用。然而 DISC1 蛋白的结构和功能复杂,我们研究团队的工作仅是冰山一角,深入了解其具体作用途径和机制对了解癫痫的发生与发展及治疗具有重要意义。同时,DISC1 蛋白是精神分裂症、焦虑、双相情感障碍等精神病相关蛋白,癫痫患者合并焦虑、抑郁等精神病的报道较为常见,因此推测,DISC1 通路功能障碍可能是慢性癫痫患者发生焦虑、抑郁的原因,而抑制癫痫后异常神经发生可能对这些行为障碍有治疗作用。

参 考 文 献

- [1] Varoglu AO, Saygi S, Acemoglu H, Ciger A. Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 85:206-211.
- [2] Parent JM, Elliott RC, Pleasure SJ, Bararo NM, Lowenstein DH. Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59:81-91.
- [3] Jessberger S, Zhao C, Toni N, Clemenson GJ, Li Y, Gage FH. Seizure-associated, aberrant neurogenesis in adult rats characterized with retrovirus-mediated cell labeling[J]. *J Neurosci*, 2007, 27:9400-9407.
- [4] Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, St Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia[J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9:1415-1423.
- [5] Kvajo M, McKellar H, Drew LJ, Lepagnol-Bestel AM, Xiao L, Levy RJ, Blazewski R, Arguello PA, Lacefield CO, Mason CA, Simonneau M, O'Donnell JM, MacDermott AB, Karayiorgou M, Gogos JA. Altered axonal targeting and short-term plasticity in the hippocampus of DISC1 mutant mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108:E1349-1358.
- [6] Fang HJ. Expression of DISC1 and PDE4 in the hippocampus of epileptic mice induced by pilocarpine[D]. Changsha: Central South University, 2012. [方红军. 匹罗卡品癫痫小鼠海马 DISC1、PDE4 的表达[D]. 长沙:中南大学, 2012.]
- [7] Xiang T. Expression of DIXDC1 and DISC1 and its dynamic change in the hippocampus of epileptic mice induced by pilocarpine[D]. Changsha: Central South University, 2012. [向田. DIXDC1 与 DISC1 在匹罗卡品致痫小鼠模型海马结构中的动态表达变化[D]. 长沙:中南大学, 2012.]
- [8] Stoeber K, Tlsty TD, Happerfield L, Thomas GA, Romanov S, Bobrow L, Williams ED, Williams GH. DNA replication licensing and human cell proliferation[J]. *J Cell Sci*, 2001, 114: 2027-2041.
- [9] Thom M, Martinian L, Williams G, Stoeber K, Sisodiya SM. Cell proliferation and granule cell dispersion in human hippocampal sclerosis[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64: 194-201.
- [10] Osaki M, Osaki M, Yamashita H, Shomori K, Yoshida H, Ito H. Expression of minichromosome maintenance - 2 in human malignant fibrous histiocytomas: correlations with Ki - 67 and P53 expression, and apoptosis[J]. *Int J Mol Med*, 2002, 10:161-168.
- [11] Bienz M, Clevers H. Linking colorectal cancer to Wnt signaling [J]. *Cell*, 2000, 103:311-320.
- [12] Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer[J]. *Nature*, 2005, 434:843-850.
- [13] Shiomi K, Kanemoto M, Keino-Masu K, Yoshida S, Soma K, Masu M. Identification and differential expression of multiple isoforms of mouse Coiled-coil-DIX1 (Ccd1), a positive regulator of Wnt signaling[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 135:169-180.
- [14] Singh KK, Ge X, Mao Y, Drane L, Meletis K, Samuels BA, Tsai LH. Dixdc1 is a critical regulator of DISC1 and embryonic cortical development[J]. *Neuron*, 2010, 67:33-48.
- [15] Li YF, Cheng YF, Huang Y, Conti M, Wilson SP, O'Donnell JM, Zhang HT. Phosphodiesterase - 4D knock-out and RNA interference-mediated knock-down enhance memory and increase hippocampal neurogenesis via increased cAMP signaling[J]. *J Neurosci*, 2011, 31:172-183.
- [16] Encinas JM, Vahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:8233-8238.
- [17] Zhang HT, Huang Y, Masood A, Stolinski LR, Li Y, Zhang L, Dlaboga D, Jin SL, Conti M, O'Donnell JM. Anxiogenic-like behavioral phenotype of mice deficient in phosphodiesterase 4B (PDE4B)[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33:1611-1623.
- [18] Millar JK, Mackie S, Clapcote SJ, Murdoch H, Pickard BS, Christie S, Muir WJ, Blackwood DH, Roder JC, Houslay MD, Porteous DJ. Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness[J]. *J Physiol*, 2007, 584:401-405.
- [19] Murdoch H, Mackie S, Collins DM, Hill EV, Bolger GB, Klussmann E, Porteous DJ, Millar JK, Houslay MD. Isoform-selective susceptibility of DISC1/phosphodiesterase-4 complexes to dissociation by elevated intracellular cAMP levels [J]. *J Neurosci*, 2007, 27:9513-9524.
- [20] Wu Q, Tang W, Luo Z, Li Y, Shu Y, Yue Z, Xiao B, Feng L. DISC1 regulates the proliferation and migration of mouse neural stem/progenitor cells through Pax5, Sox2, Dll1 and Neurog2[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11:261.
- [21] Fong H, Hohenstein KA, Donovan PJ. Regulation of self-renewal and pluripotency by Sox2 in human embryonic stem cells[J]. *Stem Cells*, 2008, 26:1931-1938.
- [22] Bani-Yaghoob M, Tremblay RG, Lei JX, Zhang D, Zurakowski B, Sandhu JK, Smith B, Ribocco-Lutkiewicz M, Kennedy J, Walker PR, Sikorska M. Role of Sox2 in the development of the mouse neocortex[J]. *Dev Biol*, 2006, 295:52-66.
- [23] Tompkins DH, Besnard V, Lange AW, Keiser AR, Wert SE, Bruno MD, Whittsett JA. Sox2 activates cell proliferation and differentiation in the respiratory epithelium[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45:101-110.
- [24] Que J, Luo X, Schwartz RJ, Hogan BL. Multiple roles for Sox2 in the developing and adult mouse trachea[J]. *Development*, 2009, 136:1899-1907.

- [25] Ferri AL, Cavallaro M, Braida D, Di Cristofano A, Canta A, Vezzani A, Ottolenghi S, Pandolfi PP, Sala M, DeBiasi S, Nicolis SK. Sox2 deficiency causes neurodegeneration and impaired neurogenesis in the adult mouse brain [J]. *Development*, 2004, 131:3805-3819.
- [26] Wakatsuki Y, Neurath MF, Max EE, Strober W. The B cell-specific transcription factor BSAP regulates B cell proliferation [J]. *J Exp Med*, 1994, 179:1099-1108.
- [27] Adams B, Dorfler P, Aguzzi A, Kozmik Z, Urbanek P, Maurer-Fogy I, Busslinger M. Pax-5 encodes the transcription factor BSAP and is expressed in B lymphocytes, the developing CNS, and adult testis[J]. *Genes Dev*, 1992, 6:1589-1607.
- [28] van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus [J]. *Nature*, 2002, 415:1030-1034.
- [29] Pierce JP, Melton J, Punsoni M, McCloskey DP, Scharfman HE. Mossy fibers are the primary source of afferent input to ectopic granule cells that are born after pilocarpine-induced seizures [J]. *Exp Neurol*, 2005, 196:316-331.
- [30] Ishizuka K, Kamiya A, Oh EC, Kanki H, Seshadri S, Robinson JF, Murdoch H, Dunlop AJ, Kubo K, Furukori K, Huang B, Zeledon M, Hayashi-Takagi A, Okano H, Nakajima K, Houslay MD, Katsanis N, Sawa A. DISC1 - dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex [J]. *Nature*, 2011, 473:92-96.
- [31] Brandon NJ, Sawa A. Linking neurodevelopmental and synaptic theories of mental illness through DISC1[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12:707-722.
- [32] Duan X, Chang JH, Ge S, Faulkner RL, Kim JY, Kitabatake Y, Liu XB, Yang CH, Jordan JD, Ma DK, Liu CY, Ganesan S, Cheng HJ, Ming GL, Lu B, Song H. Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain[J]. *Cell*, 2007, 130:1146-1158.
- [33] Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15:3024-3033.
- [34] Mao Y, Ge X, Frank CL, Madison JM, Koehler AN, Doud MK, Tassa C, Berry EM, Soda T, Singh KK, Biechele T, Petryshen TL, Moon RT, Haggarty SJ, Tsai LH. Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3beta/beta-catenin signaling[J]. *Cell*, 2009, 136:1017-1031.
- [35] Wang DD, Kriegstein AR. Defining the role of GABA in cortical development[J]. *J Physiol*, 2009, 587:1873-1879.
- [36] Namba T, Ming GL, Song H, Waga C, Enomoto A, Kaibuchi K, Kohsaka S, Uchino S. NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1)[J]. *J Neurochem*, 2011, 118:34-44.

(收稿日期:2017-11-27)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

美国神经科学学会

American Society for Neuroscience(ASN)

弥漫性大B细胞淋巴瘤

diffuse large B cell lymphoma(DLBCL)

钠氢交换蛋白 Na⁺-H⁺ exchanger(NHE)

脑多巴胺源性神经营养因子

cerebral dopamine neurotrophic factor(CDNF)

脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)

脑源性神经营养因子

brain-derived neurotrophic factor(BDNF)

脑卒中后认知功能障碍

post-stroke cognitive impairment(PSCI)

脑卒中后抑郁 post-stroke depression(PSD)

内皮祖细胞 endothelial progenitor cells(EPCs)

颞叶癫痫 temporal lobe epilepsy(TLE)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

帕金森病痴呆 Parkinson's disease dementia(PDD)

帕金森病预后量表-自主神经功能部分

Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic (SCOPA-AUT)

胚胎干细胞 embryonic stem cells(ESCs)

配对盒基因5 paired box gene 5(PAX5)

皮质基底节变性 corticobasal ganglionic degeneration(CBD)

Berg平衡量表 Berg Balance Scale(BBS)

平均扩散率 mean diffusion coefficient(MD)

平山病 Hirayama's disease(HD)

起立-行走计时测验 Timed Up and Go Test(TUGT)

6-羟多巴胺 6-hydroxydopamine(6-OHDA)

曲线下面积 area under the curve(AUC)

全基因组相关性研究

Genome-Wide Association Study(GWAS)

缺氧缺血性脑病 hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE)

热休克蛋白 heat shock protein(HSP)

乳酸脱氢酶 lactate dehydrogenase(LDH)

上皮间质转化 epithelial mesenchymal transition(EMT)

射频消融 radiofrequency ablation(RFA)

神经干细胞 neural stem cells(NSCs)

神经梅毒 neurosyphilis(NS)

神经丝轻链 neurofilament light chain(NFL)

神经炎性斑 neuritic plaques(NPs)

[老年斑 senile plaques(SPs)]

神经营养因子 neurotrophic factor(NTF)

神经营养因子受体 p75 p75 neurotrophin receptor(p75NTR)

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)

神经毡细丝 neuropil threads(NTs)