

其他神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003069

ATRNL1 在阿尔茨海默病中的基因功能分析及 ceRNA 网络预测

钟斯然¹, 邱琦¹, 覃宁¹, 杨斯漫², 韦宇婷², 陈奔², 钟振国², 张帆³

(1. 广州商学院健康医学院, 广州 511399; 2. 广西中医药大学科学实验中心, 南宁 530021;

3. 广州中医药大学国际中医药转化医学研究所, 广州 510006)

【摘要】目的:通过对 ATRNL1 基因的生物信息学分析,明确其在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中的作用。**方法:**通过高通量基因表达(gene expression omnibus, GEO)数据库下载 AD 芯片数据 GSE36980、GSE1297 和 GSE28146,利用 3 个独立数据集验证 ATRNL1 在 AD 中的差异表达情况,并计算 Pearson 相关系数分析 ATRNL1 与临床信息的相关性;使用 GSE1297 数据筛选 ATRNL1 共表达基因并使用 clusterProfiler 程序包进行基因功能注释,包括基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析;为研究 ATRNL1 差异表达的调控机制,使用 multiMiR 程序包下载 miRNA 相互作用数据,根据竞争性内源 RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)的调控机制构建 ATRNL1-miRNA-mRNA 调控网络。**结果:**3 个独立芯片数据中 ATRNL1 在 AD 中表达明显下降($P<0.05$);ATRNL1 表达与 PMI 评分明显相关($P<0.05$),与简易智力状态检查量表(mini-mental status examination, MMSE)评分明显相关($P<0.001$),与神经元神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)评分明显相关($P<0.05$);ATRNL1 共表达基因的富集分析发现,信号释放生物学过程(GO: 0023061)、突触小泡周期(hsa04721)、 γ -氨基丁酸能突触(hsa04727)与 ATRNL1 明显相关;构建的 ATRNL1-miRNA-mRNA 调控网络发现,MOAP1、WDR47、REEP1 等基因很可能与 hsa-miR-192-5p 竞争性调控 ATRNL1 表达,与 ATRNL1 构成 ceRNA。**结论:**首次发现 ATRNL1 可能通过调控突触的信号传递以及影响 γ -氨基丁酸能突触,影响 AD 发病,ATRNL1 可能通过 hsa-miR-192-5p 与 MOAP1 构成 ceRNA。

【关键词】阿尔茨海默病; ATRNL1; 谷胱甘肽能突触; hsa-miR-192-5p; 竞争性内源 RNA; MOAP1**【中图分类号】**R34**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-04-08

Gene function analysis of ATRNL1 and ceRNA network construction in Alzheimer's disease

Zhong Siran¹, Kuang Qi¹, Qin Ning¹, Yang Siman², Wei Yuting², Chen Ben², Zhong Zhengguo², Zhang Fan³

(1. Department of Health and Medicine, Guangzhou Huashang College; 2. Teaching and Research Section of Pharmacology, College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine; 3. International Institute for Translational Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate and identify gene ATRNL1 function in Alzheimer's disease (AD). **Methods:** Microarray data GSE36980, GSE1297, and GSE28146 were downloaded from gene expression omnibus (GEO) database. ATRNL1 differential expression of AD in Alzheimer's disease was validated by 3 independent datasets. Meanwhile, Pearson correlation test between ATRNL1 expression and clinical data were performed. ATRNL1 co-expression gene screening and function enrichment analysis was performed by clusterProfiler, which included gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) annotation. To further illustrate ATRNL1 molecule interaction detail, multiMiR package was used to download miRNA interaction, finally ATRNL1-miRNA-mRNA network was constructed for competing endogenous RNAs (ceRNA) identification of ATRNL1. **Results:** Three isolated datasets showed ATRNL1 was significantly decreased ($P<0.05$). ATRNL1 expression was significantly correlated with PMI ($P<0.05$), mini-mental status examination (MMSE) ($P<0.001$), and neurofibrillary tangles (NFT) ($P<0.05$). ATRNL1 co-expression genes enrichment analysis showed that the biological

作者介绍: 钟斯然, Email: 1527770641@qq.com,

研究方向: 中药药效筛选与新药研究。

通信作者: 张帆, Email: 819114217@qq.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81660644); 江苏省自然科学基金青年基金资助项目(编号: BK20170267); 广州华商学院青年学术基金资助项目(编号: 2021HSQX53); 广西一流学科建设专项基金资助项目(编号: 05019038)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220715.1631.003.html>
(2022-07-18)

process of signal release (GO: 0023061), synaptic vesicle cycle (hsa04721), GABAergic synapse (hsa04727) were significantly related to ATRNL1. The constructed ATRNL1-miRNA-mRNA regulatory network found that MOAP1, WDR47, and REEP1 were found as ceRNA by competing hsa-miR-192-5p with ATRNL1. **Conclusion:** It is discovered for the first time that ATRNL1 may affect AD occurrence through synapse signal release and GABAergic synapse, and more importantly ATRNL1 may function as ceRNA with MOAP1 by competing hsa-miR-192-5p.

【Key words】Alzheimer's disease; ATRNL1; glutamatergic synapse; hsa-miR-192-5p; competing endogenous RNA; MOAP1

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 又称老年性痴呆, 是一种常见的神经退行性疾病, 临床上以记忆力衰退、抽象思维和记忆能力不断降低、情绪与反应迟钝、短期记忆下降等为主要表现。现代医学对 AD 发病机制的理论, 主要包括 β 淀粉样蛋白 (β amyloid, A β) 神经元外老年斑沉积^[1]和异常过度磷酸化的 tau 蛋白为核心的神经内神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT)^[2]为主。面对 AD 发病机制尚不清楚的现状, 目前药物的研发也面临严峻挑战。因此, 深入探讨 AD 的发病机制, 对于进一步认识神经系统、神经退行性疾病及药物研发具有重要意义。

竞争性内源 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA)^[3-4]指 mRNA、假基因转录物和长链非编码 RNA 等非编码 RNA 通过 miRNA 应答元件竞争结合相同的 miRNA 来调控各自的表达水平, 从而影响细胞的功能。因为不同的 RNA 分子通过竞争共同有限 miRNA, 因此 2 对 ceRNA 表达正相关, 而竞争的 miRNA 与 ceRNA 间表达负相关^[5-6]。从 ceRNA 的调控模式也许能发现 AD 中异常调控的 ceRNA, 为解释 AD 的发病提供依据。

课题组前期通过 AD 表达谱芯片加权基因共表达网络分析 (WGCNA), 通过加权共表达模块的识别及模块内基因分析、加权共表达网络的构建, 发现多个基因与 AD 的发病密切相关。结合中英文文献检索, 发现其中 ATRNL1 在前期加权共表达网络构建中处于共表达网络核心调控地位, 可能与 AD 有关且未发现文献报道, 为此选取 ATRNL1 作进一步分析基因功能富集分析。分析发现 ATRNL1 与突触的信号传递有关, ATRNL1-miRNA-mRNA 网络构建发现 ATRNL1 可能通过 hsa-miR-192-5p 与 MOAP1 构成 ceRNA, 为揭示 ATRNL1 的基因功能在 AD 中的作用以及进一步实验研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 表达谱数据下载

mRNA 芯片数据下载于高通量基因表达 (gene expres-

sion omnibus, GEO) 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>), 数据编号 GSE36980、GSE1297 和 GSE28146, 芯片样本来源包含正常组, AD 组患者 (Homo sapiens) 死后捐献大脑, 并选取其中海马组织样本数据为后续分析使用。选取的数据中, GSE36980 包含 10 例正常、7 例 AD 患者, GSE1297 包含 9 例正常、22 例 AD 患者, GSE28146 包含 8 例正常、22 例 AD 患者。其中 GSE1297 数据中包含患者的临床信息, 包括简易智力状态检查量表 (mini-mental status examination, MMSE) 评分、神经纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 评分、PMI 评分等。

R 语言是用于统计分析的开源编程语言, 而与其结合的 Bioconductor^[7] (<http://www.bioconductor.org/>) 是专门为生物信息组学数据分析的程序包仓库, 收集大量生物信息组学分析程序包。

数据下载后, 使用 Bioconductor 的 R 语言程序包 affay^[8] 和 Limma 3.38^[9] 对表达矩阵进行归一化和标准化处理等质控分析。

1.2 ATRNL1 差异表达验证

蛋白的差异表达是蛋白质功能改变的条件之一, 为此使用 R 语言统计绘图分析 ggstatsplot 程序包^[10], 为避免表达数据的离群值对统计检验的干扰使用重抽样的非参数检验, 对 GSE36980、GSE1297 和 GSE28146 3 个数据集分别验证 ATRNL1 在 AD 与正常患者中的表达是否存在差异, 为研究 ATRNL1 在 AD 中的作用提供依据。

1.3 ATRNL1 表达与临床信息相关性分析

使用 ggstatsplot 程序包对 GSE1297 表达谱数据及临床资料, 分析 ATRNL1 基因表达与 MMSE 评分、NFT 评分、PMI 评分之间的相关性, 计算 Pearson 相关系数与 *P* 值, 为研究 ATRNL1 基因功能及与 AD 发病的关系提供依据。

1.4 ATRNL1 共表达分析及功能富集分析

为研究 ATRNL1 的生物学功能, 使用 R 语言计算 GSE1297 数据集中, ATRNL1 与表达谱中其他基因表达的 Spearman 相关系数与 *P* 值使用 ggplot2 绘制散点图, 并按照 *P* 值筛选前 100 个基因用于功能富集分析, 并使用 gplots 绘制热图观察基因表达相关性情况。

基因本体 (gene ontology, GO)^[11] 定义了用于描述基因功能的概念, 以及这些概念之间的关系, 其中包含分子功能 (molecular function, MF)、细胞组成 (cellular component, CC)、生物学过程 (biological process, BP)。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)^[12] 是分子相互作用及信息传递路径图, 代表分子相互作用和反应网络, 这些途径涉及

广泛的生化过程,可分为7大类:新陈代谢、遗传和环境信息处理、细胞过程、组织系统、人类疾病和药物开发。

使用 clusterProfiler 3.12^[12]对共表达基因做基于超几何分布检验的过度表征 (over representation analysis, ORA) GO 和 KEGG 富集分析;同时对共表达基因按照相关系数大小排序使用基因集富集 (gene set enrichment analysis, GSEA)^[13],对整个基因集进行 GO 和 KEGG 的富集分析。

1.5 ATRNL1 的 miRNA 结合分析及其 ceRNA 预测

multiMiR (<http://multimir.org>)^[14]是一个整合了多个 miRNA-target 相互作用的数据库,并使用 R 程序包 multiMiR 对其进行访问。包括多个数据库提供的已实验验证的 miRNA-target 相互作用,及多个数据库基于各种算法预测的 miRNA-target 相互作用,其中已实验验证的数据来源于 miRecords^[15]、miRTarBase^[16]、TarBase^[17]3 个数据库。

使用 multiMiR 提供的算法,下载并汇总与 ATRNL1 已有实验验证的 ATRNL1-miRNA 结合信息,进一步下载 miRNA 调控的 mRNA,并于前 100 个共表达基因取交集,并构建 ATRNL1-miRNA-mRNA 网络,筛选最有可能与 ATRNL1 构成 ceRNA 的 mRNA。

2 结果

2.1 ATRNL1 差异表达验证及临床相关性分析

通过 GSE1297、GSE28146、GSE36980 3 个独立 AD 的芯片数据中 ATRNL1 表达的统计检验,发现在 GSE1297、

GSE28146、GSE36980 中 ATRNL1 在 AD 组中表达明显下降,其中图 1A GSE1297 基因表达箱线图 ($n=31, P=0.012$),图 1B GSE28146 基因表达箱线图 ($n=30, P=0.026$),图 1C GSE36980 基因表达箱线图 ($n=17, P=0.022$)均显示 3 个数据集 ATRNL1 在 AD 中有明显降低。使用 GSE1297 中 ATRNL1 表达及其临床数据做相关性分析,发现 ATRNL1 表达与 PMI 评分明显相关 ($r=-0.37, P=0.041$,图 1D),与 MMSE 评分明显相关 ($r=0.51, P=0.003$,图 1E),与 NFT 评分明显相关 ($r=-0.42, P=0.018$,图 1F)。

2.2 ATRNL1 共表达基因富集分析

图 2B 为 ATRNL1 相关的共表达基因筛选结果,可以看出前 100 个基因表达有明显的从高到低的趋势,代表基因表达相关性非常强。通过共表达基因的富集分析,研究 ATRNL1 的基因功能和可能的作用通路;图 3 为富集分析结果,GO 的 ORA 富集分析中发现 ATRNL1 共表达基因与信号释放生物学过程 (GO:0023061)、突触中囊泡介导的转运 (GO:0099003) 等 (图 3A) 相关;KEGG 的 ORA 富集分析中发现 ATRNL1 共表达基因 ATP6V1A、STXBP1 等与突触小泡周期 (hsa04721) 有关,共表达基因 SLC12A5、GABBR2 等与 γ -氨基丁酸能突触 (hsa04727) 有关 (图 3B);GO 的 GSEA 富集分析中发现 ATRNL1 共表达基因与神经元分化中的细胞形态发生、树突树相关 (图 3C);KEGG 的 GSEA 富集分析发现 ATRNL1 共表达基因与谷胱甘肽能突触有关 (图 3D)。

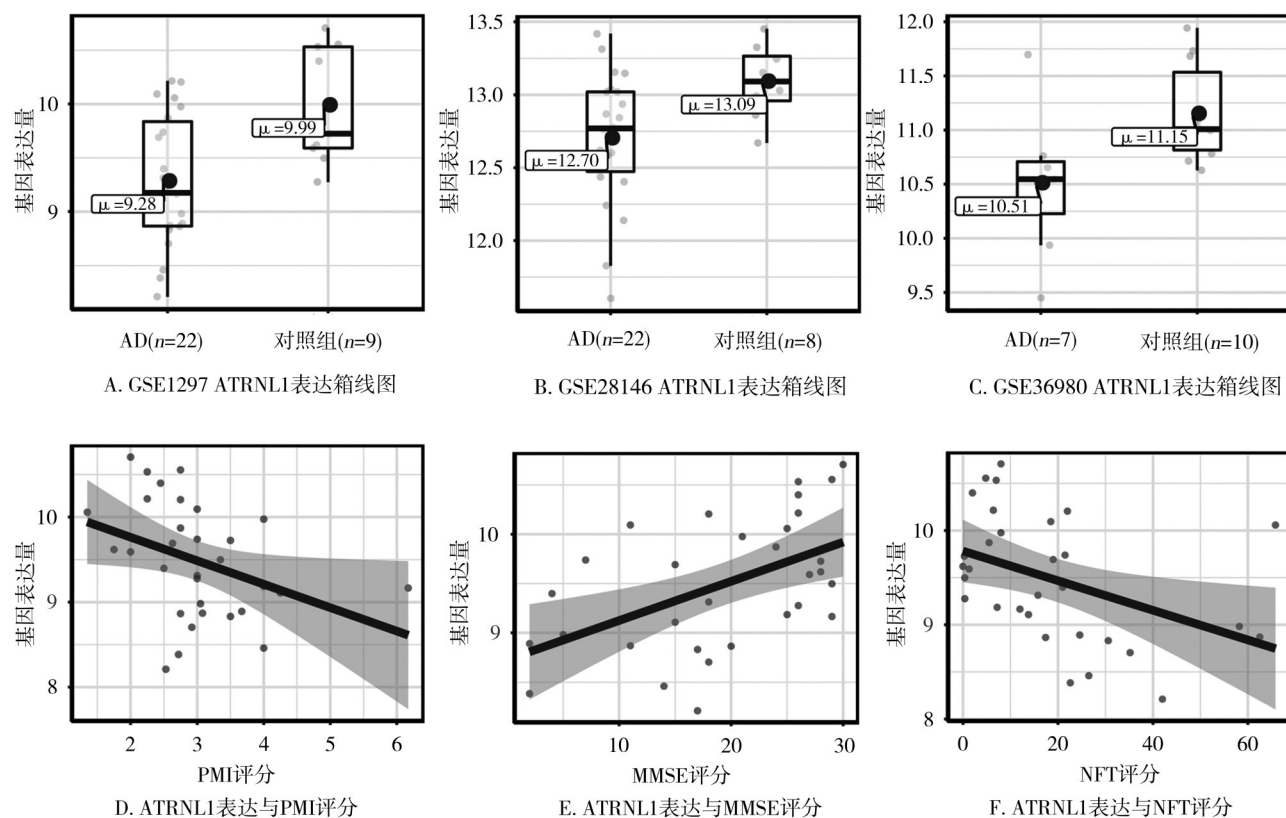


图1 正常和AD患者海马组织中 ATRNL1 差异表达及临床表型相关性分析

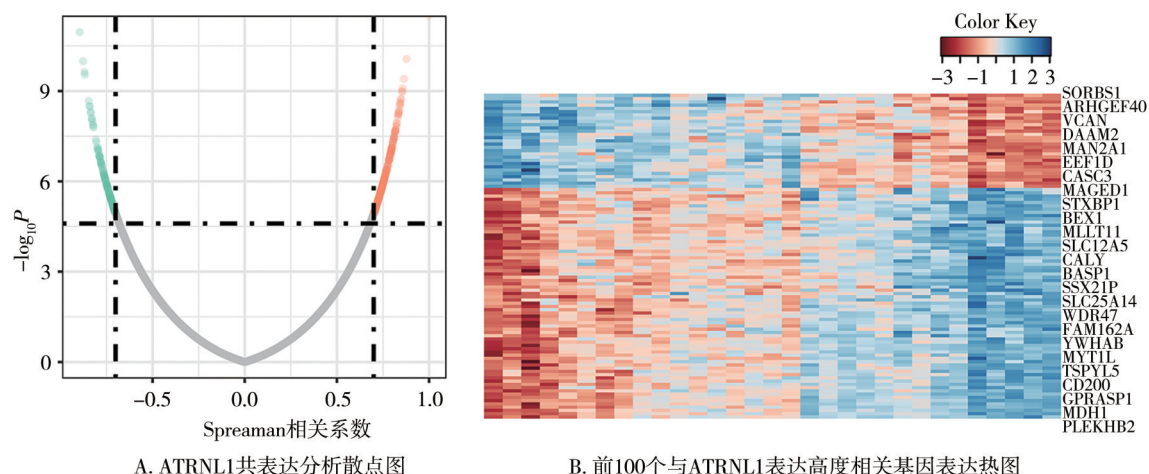


图2 ATRNL1 共表达基因筛选

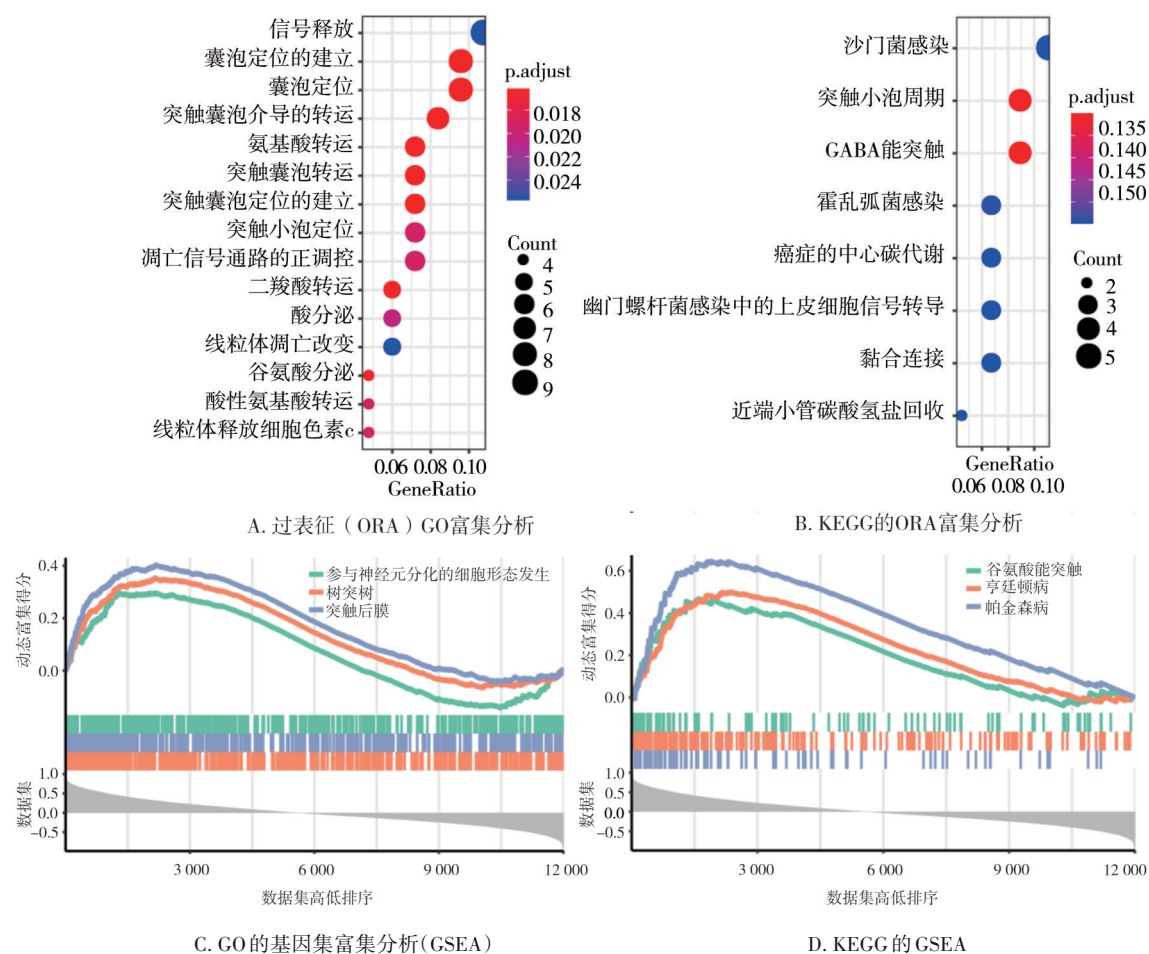


图3 ATRNL1 共表达基因过表达GO和KEGG 富集分析及基因集富集分析

2.3 ATRNL1 的 miRNA 结合分析及 ceRNA 预测

使用 multiMiR 下载与 ATRNL1 结合的 miRNA, 及与 miRNA 结合的 mRNA, 汇总数据并绘制网络图 (图 4A)。从 ceRNA 竞争性的属性, 2 对竞争 RNA 之间是正相关的关系, 因此去掉负相关的基因, 筛选与 ATRNL1 表达正相关的基因 (表 1)。根据数据库结果和统计汇总 hsa-miR-192-

5p 调控 ATRNL1 (mirtarbase 和 tarbase 同时验证), 同时与众多的 ATRNL1 共表达基因有结合 (图 4B), 说明 hsa-miR-192-5p 在调控中处于核心位置。其中 MOAP1 基因与 hsa-miR-192-5p 的结合被 mirtarbase 和 tarbase 同时验证, MOAP1 的 2 个 mRNA 可变剪切体 (ENSG00000165943, ENSG00000278268) 都可与 hsa-miR-192-5p 结合, 且 MOAP1

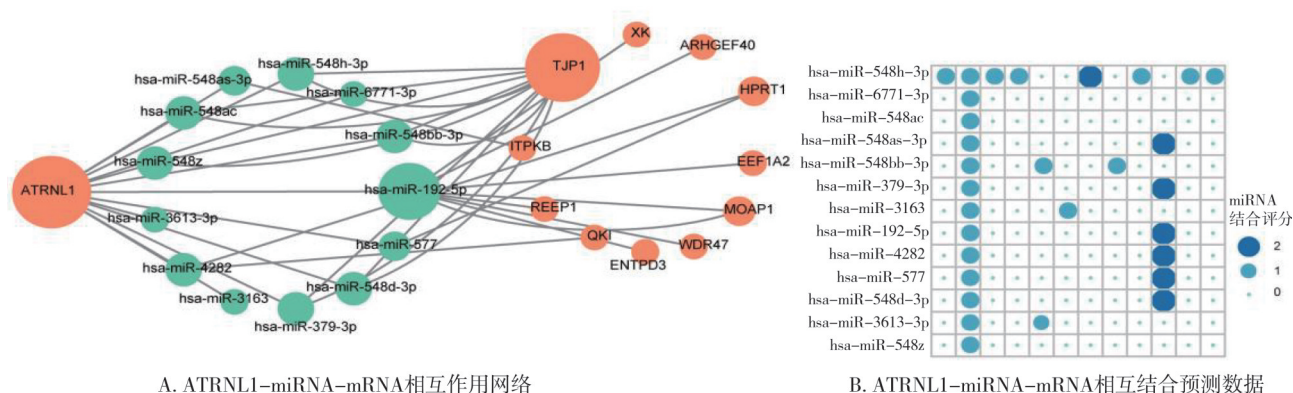


图4 ATRNL1-miRNA-mRNA网络

与 ATRNL1 的相关性在 mRNA 中最大(表 1)。由此提示 AD 的发病过程中 MOAP1、WDR47、REEP1 等(表 1)基因很可能与 hsa-miR-192-5p 竞争性调控 ATRNL1 表达。

表 1 ATRNL1 的 ceRNA 及其表达相关系数

基因名	相关系数	P 值
MOAP1	0.843 381	2.58E-09
WDR47	0.840 797	3.22E-09
REEP1	0.834 141	5.57E-09
ENTPD3	0.809 439	3.52E-08
EEF1A2	0.805 749	4.53E-08
XK	0.792 473	1.08E-07
HPRT1	0.790 887	1.19E-07

3 讨论

各种转录组学、蛋白质组学等组学高通量分析技术的发展,以及公开数据共享库的建立,使现代医学对疾病的研究迈入新台阶。AD 发病部位在脑,临床脑组织样本不易获得,更有极大的伦理约束限制 AD 的临床样本获取,而合理使用公开数据库数据可以大大缩小研究的成本,节省社会资源,并能获取到稀缺的样本资源,减少伦理约束等限制。通过公开数据库的数据分析,可以减少实验研究中的实践错误,使得实验研究更加高效并节约实验成本。

本研究根据课题组前期生物信息学的分析结果,使用加权基因共表达网络对基因集进行加权的基因模块构建以及模块内基因分析,选择明显相关的基因表达模块,构建加权的共表达网络筛选核心枢纽基因发现众多与 AD 发病相关的基因,结合中英文文献检索,最终发现 ATRNL1 的核心地位却没有文献报道研究其基因功能及如何影响 AD 的发病。

为此拟通过使用生物信息学分析方法对 ATRNL1 进行初步基因功能探索,为进一步实验开展提供依据和支持。

本研究首先使用 GSE1297、GSE28146、GSE36980 3 个独立的芯片数据确定 ATRNL1 在 AD 中的表达差异,结果显示 ATRNL1 在 3 个数据集中表达都有明显差异;然后使用 GSE1297 数据集及其临床信息数据,分析 ATRNL1 与临床信息的相关性,发现 ATRNL1 表达与 MMSE 评分、NFT 评分、PMI 评分都明显相关。推论 ATRNL1 可能与 AD 发病有关,为此进一步分析 ATRNL1 可能的基因功能。

通过查阅 NCBI 发现 ATRNL1 特异性脑内高表达,可能与脑内其特异性功能有关,有研究发现 Attractin 的突变会导致脑功能的缺陷以及囊泡样结构的出现^[18]。ATRNL1 在 AD 中介导哪些通路或生物学过程,未发现在 AD 方面的研究报道,为此进一步对 ATRNL1 进行共表达基因的功能富集分析。

共表达基因的富集分析发现 ATRNL1 可能与信号释放生物学过程、突触小泡周期、神经元突触囊泡传递、 γ -氨基丁酸能突触有关,为此推测 ATRNL1 可能影响 AD 的突触递质囊泡传递,以及 γ -氨基丁酸能突触而影响 AD 的发病。最近研究发现, $A\beta$ 前体蛋白 APP 可以直接通过调控 KCC2/SLC12A5 形成的 K^+ -Cl⁻ 共转运体影响 γ -氨基丁酸能突触^[19],本研究发现 SLC12A5 与 ATRNL1 的共表达且与 γ -氨基丁酸能突触相关,与前人研究相符,且揭示 ATRNL1 和 SLC12A5 可能参与 γ -氨基丁酸能突触的调控作用。大量研究^[20-22]揭示了 $A\beta$ 或 APP 对 γ -氨基丁酸能突触的细胞毒性作用^[19],影响海马 CA1 与 CA3 区锥体细胞之间的协同交互。综上所述,ATRNL1 及其共表达基因 SLC12A5 可能与 γ -氨基丁酸能突触共同参与 AD 病理过程,影响 AD 的发病。

为了进一步研究 ATRNL1 可能的调控机制,对与 ATRNL1 结合的 miRNA 进行分析,并利用其共表达基因构建 ATRNL1-miRNA-mRNA 调控网络,拟通过 ceRNA 的调控机制寻找 ATRNL1 表达调控的途径。本研究汇总了 miRNA 的数据发现,hsa-miR-192-5p 对 ATRNL1 的调控处于调控网络中的核心,一个 miRNA 调控多个 mRNA,且发现 ATRNL1 可能与 MOAP1、WDR47、REEP1 等构成 ceRNA 的竞争性关系,而 MOAP1 则最可能与 ATRNL1 构成 ceRNA 关系。有研究通过分析神经变性疾病-肌萎缩侧索硬化的组学,发现 miR-192-5p 明显上调,与本文推测相符,miR-192-5p 病理性上调导致 ATRNL1 病理性下调;Rahman MR 等^[23]通过 AD 的生信靶点网络研究,结果也提示 miR-192-5p 可能在 AD 发病中扮演重要角色;结合本文的研究内容,miR-192-5p 的差异表达可能影响 MOAP1、WDR47、REEP1 等基因的表达,而且表 1 的基因间很可能构成 ceRNA 的调控模式。通过文献检索发现 MOAP1 与 AD 的研究还没有报道,根据本文的研究结果 ATRNL1-miR-192-5p-MOAP1 的调控关系非常有进一步实验研究的价值。

综上所述,本研究首先确定 ATRNL1 在 AD 中差异表达,进一步的 ATRNL1 共表达基因富集分析发现其功能可能与调控突触的信号传递及 γ -氨基丁酸能突触有关,最后的 ATRNL1-miRNA-mRNA 网络构建发现 ATRNL1 可能通过 hsa-miR-192-5p 与 MOAP1 构成 ceRNA 调控模式。

参 考 文 献

- [1] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002, 297(5580): 353-356.
- [2] Shi Y, Yamada K, Liddelow SA, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 523-527.
- [3] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A CeRNA hypothesis: the Rosetta stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [4] Bossi L, Figueroa-Bossi N. Competing endogenous RNAs: a target-centric view of small RNA regulation in bacteria[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(12): 775-784.
- [5] Thomson DW, Dinger ME. Endogenous microRNA sponges: evidence and controversy[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(5): 272-283.
- [6] Karreth FA, Pandolfi PP. CeRNA cross-talk in cancer: when ce-bling rivalries go awry[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(10): 1113-1121.
- [7] Huber W, Carey VJ, Gentleman R, et al. Orchestrating high-throughput genomic analysis with bioconductor[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(2): 115-121.
- [8] Gautier L, Cope L, Bolstad BM, et al. Affy: analysis of affymetrix genechip data at the probe level[J]. *Bioinformatics*, 2004, 20(3): 307-315.
- [9] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47. DOI:10.1093/nar/gkv007.
- [10] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The gene ontology consortium[J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 25-29.
- [11] Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1): 27-30.
- [12] Boyle EI, Weng S, Gollub J, et al. GO: TermFinder: open source software for accessing gene ontology information and finding significantly enriched gene ontology terms associated with a list of genes[J]. *Bioinformatics*, 2004, 20(18): 3710-3715.
- [13] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(43): 15545-15550.
- [14] Ru YB, Kechris KJ, Tabakoff B, et al. The multiMiR R package and database: integration of microRNA-target interactions along with their disease and drug associations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(17): e133.
- [15] Xiao FF, Zuo ZX, Cai GS, et al. miRecords: an integrated resource for microRNA-target interactions[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(Database issue): D105-D110.
- [16] Hsu SD, Lin FM, Wu WY, et al. miRTarBase: a database curates experimentally validated microRNA-target interactions[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue): D163-D169.
- [17] Sethupathy P, Corda B, Hatzigeorgiou AG. TarBase: a comprehensive database of experimentally supported animal microRNA targets[J]. *RNA*, 2006, 12(2): 192-197.
- [18] Cota CD, Liu RR, Sumberac TM, et al. Genetic and phenotypic studies of the dark-like mutant mouse[J]. *Genesis*, 2008, 46(10): 562-573.
- [19] Tang BL. Amyloid precursor protein (APP) and GABAergic neurotransmission[J]. *Cells*, 2019, 8(6): E550.
- [20] Hollnagel JO, Elzoheiry S, Gorgas K, et al. Early alterations in hippocampal perisomatic GABAergic synapses and network oscillations in a mouse model of Alzheimer's disease amyloidosis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0209228.
- [21] Calvo-Flores Guzmán B, Kim S, Chawdhary B, et al. Amyloid-beta1-42-induced increase in GABAergic tonic conductance in mouse hippocampal CA1 pyramidal cells[J]. *Molecules*, 2020, 25(3): E693.
- [22] Pizzarelli R, Griguoli M, Zacchi P, et al. Tuning GABAergic inhibition: gephyrin molecular organization and functions[J]. *Neuroscience*, 2020, 439: 125-136.
- [23] Rahman MR, Islam T, Turanli B, et al. Network-based approach to identify molecular signatures and therapeutic agents in Alzheimer's disease[J]. *Comput Biol Chem*, 2019, 78: 431-439.
- [24] Raheja R, Regev K, Healy BC, et al. Correlating serum micrornas and clinical parameters in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 58(2): 261-269.

(责任编辑:唐秋珊)