

·综述·

青少年肌阵挛癫痫相关非离子通道基因研究进展[☆]卢静* 王天成^{*◎}

【摘要】青少年肌阵挛癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)是特发性全面性癫痫(idiopathic generalized epilepsy, IGE)中常见的一种亚型。遗传因素在JME中起重要作用,已发现多个基因和染色体位点与JME的发病有关。根据基因突变引起JME中涉及的不同机制,可以将JME相关基因分为离子通道基因和非离子通道基因,离子通道基因的作用机制已经被逐渐明确且只占少数病例,对JME相关的非离子通道基因的研究尚未明确,本文从神经递质相关基因(*CHRNA4*、*GRM4*、*SLC6A4*)、神经系统发育相关基因(*TOP3B*、*CILK1*、*BRD2*、*EFHC1*)、其他相关基因(*TAP-1*、*CX36*)三个方面对JME相关非离子通道基因的研究进展进行综述。

【关键词】青少年肌阵挛癫痫 非离子通道 基因 神经递质 神经发育

【中图分类号】R742.1

【文献标识码】A

Research progress of non-ion channel genes related to juvenile myoclonic epilepsy. LU Jing, WANG Tiancheng. Department of Neurosurgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China. Tel: 0931-5190630.

【Abstract】 Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a common subtype of idiopathic generalized epilepsy (IGE). Genetic factors play an important role in JME. Multiple genes and chromosomal loci have been found to be associated with the onset of JME. According to the different mechanisms involved in gene mutations causing JME, JME related genes can be divided into ion channel genes and non-ion channel genes. The mechanism of action of ion channel genes has gradually been clarified which only accounts for a few cases. The mechanism of action of JME related non-ion channel genes is not yet clear. This article will review the research progress of JME related non-ion channel genes from three aspects: neurotransmitter related genes (*CHRNA4*, *GRM4*, *SLC6A4*), nervous system development related genes (*TOP3B*, *CILK1*, *BRD2*, *EFHC1*) and other related genes (*TAP-1*, *CX36*).

【Key words】 Juvenile myoclonic epilepsy Non-ion Channel Gene Neurotransmitter Neurodevelopment

青少年肌阵挛癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)是常见的特发性癫痫综合征,约占所有癫痫的2.8%~11.9%^[1]。发病年龄8~36岁,高峰在12~18岁。特征性临床表现是肌阵挛、全身强直阵挛发作和失神发作^[2],肌阵挛是诊断JME的必要条件,常累及上肢,多于觉醒后不久出现^[3]。JME对抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)反应良好,首选丙戊酸钠,但停药易复发,通常需终身服药^[4]。神经影像检查一般无结构异常。目前普遍认为JME是一种遗传决定的癫痫

综合征,根据已有的研究,有22个染色体位点和7个基因与JME有关^[5]。一项研究检索了PubMed、Embase、Scope us、Lilacs、EPEPGAD、Google Scholar和Sigle数据库,共纳入50篇关于JME基因的研究,结果发现只有*GRM4*中的rs2029461、*CX36*中的rs3743123和*BRD2*中的rs3918149在至少两个不同的背景群体中显示出与JME显著相关^[6]。单独的基因座可能不足以独立表达癫痫发作,大多数病例是多基因或复杂遗传。本文将从神经递质相关、神经系统发育相关、其他相关基因三个方面介绍JME相关非离子通道基因的研究进展。

1 神经递质相关基因

1.1 *CHRNA4* 基因 *CHRNA4*位于20q13.2,编码神经元型乙酰胆碱受体(neuronal acetylcholine receptor, NACHR)的 $\alpha 4$

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.12.008

[☆] 国家自然科学基金(编号:82160262);2023年省级重点人才项目;兰州市城关区科技计划项目(编号:2022SHFZ0014)

^{*} 甘肃省兰州市兰州大学第二医院神经内科癫痫中心(兰州730000))

[◎] 通信作者(E-mail:wangtch@lzu.edu.cn)

亚单位, NACHR属于配体门控型离子通道家族, 作用于突触快速信号转导过程。CHRNA4突变可导致受体释放的钙离子异常, 引起突触前释放的GABA减少, 影响神经元的兴奋性, 进而增加癫痫发作的可能性。近年来研究发现CHRNA4与睡眠相关过度运动性癫痫有关^[7]。一项对波兰群体的研究发现JME患者CHRNA4的1674⁺11C>T多态的频率较高, 1674⁺11CT+TT等位基因携带者患JME的风险增加^[8], 提示1674⁺11T等位基因可能是JME的危险因素。目前只有该研究认为CHRNA4可能是JME的候选基因之一, 还需要更多的研究证实该发现。

1.2 GRM4基因 GRM4位于6p21.3, 编码代谢性谷氨酸受体4(metabotropic glutamate receptors, mGluR4)。mGluR4是一种突触前受体, 抑制神经末梢释放谷氨酸和GABA。GRM4基因敲除小鼠表现出癫痫表型^[9]。早些时候有研究认为GRM4变异体是IGE病因学的低风险因素^[10]。丘脑是产生全面性棘波活动和全面性癫痫的关键部位^[11], 而丘脑皮质回路中谷氨酸和GABA的释放受突触前谷氨酸受体的调节。这些研究都表明GRM4基因可能与癫痫有关, 并且该基因的突变可能表现为全身性癫痫发作。一项在患JME的印度人群中进行的病例对照研究发现GRM4的SNP(rs2029461)有统计学意义^[12], 推测GRM4基因可能是印度人群中JME的风险基因。另一项在德国人群中的研究没有发现GRM4的常见变异体在JME和IGE中具有易感性^[13]。GRM4 rs2451334与AEDs治疗反应有统计学意义的相关性, 也提示了其在癫痫药物治疗中的重要性^[14]。

1.3 SLC6A4基因 SLC6A4位于17q11.2, 编码5-羟色胺转运体(5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT)。5-HTT从突触间隙再摄取5-羟色胺。5-羟色胺调控神经元间兴奋的传递, 与情绪、行为和记忆等多种脑功能有关^[15-16]。多项研究表明5-HTT基因的低转录活性与抑郁症等精神障碍疾病有关^[17]。一些学者提出常见的神经网络或遗传因素或许可以解释癫痫和神经精神障碍之间的联系^[18-19], 推测5-HTT基因可能是与两种疾病相关的候选基因。JME患者前额叶背外侧皮质、中缝核团和海马区的5-羟色胺受体1A结合较少^[20], 反应JME可能在过度活跃的5-羟色胺能系统中功能下调。一项病例对照研究检测到转录效率较低的5-HTT-VNTR(可变数量的串联重复序列)与JME之间存在关联^[21], 推测SLC6A4可能是JME的易感基因。该研究为进一步研究JME和IGE患者的5-HTT基因多态性提供了起点, 未来的研究需要更大的人群来确定5-HTT基因多态性在JME中的确切作用。

2 神经系统发育相关基因

2.1 TOP3B基因 TOP3B编码DNA拓扑异构酶Ⅲβ。DNA拓扑异构酶Ⅲβ催化单链DNA的瞬时断裂和连接, 从而调节转录过程中的DNA状态。功能实验表明, 脆性X智力低下蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP)是一种RNA结合蛋白, FMRP-TOP3B关联的中断可能会导致TOP3B靶向的神经发育必需的mRNAs翻译减少, 导致神经发育异常^[22]。TOP3B变异导致的疾病属于22q11.2微缺失综合征, 22q11.2微缺失综合征也被证明与癫痫有关^[23-25]。一部分JME患者存在认知障碍和行为障碍, DAGHSNI等^[26]发现1例北非女性JME患者的22q11.2区域存在254 kb的缺失, 该区域只包括患者及其父亲都携带的TOP3B基因。该患者有轻度的认知障碍和畸形特征, 提示TOP3B基因可能是包括癫痫在内的神经发育性疾病发生的候选基因, 但是在此研究中不能完全排除环境因素或遗传因素的影响。目前没有更多的研究在JME中发现TOP3B的突变。

2.2 CILK1基因 CILK1位于6p12.1, 编码纤毛发生相关蛋白, 纤毛发生相关蛋白能限制初级纤毛的形成和长度。初级纤毛是一种动态结构, 在每个细胞分裂周期中被重新吸收和重组, 对组织发育和维持稳态起重要的作用。研究发现野生型CILK1主要定位于初级纤毛的底部, 而JME中CILK1变体沿初级纤毛的整个轴丝分布, CILK1变体还影响纤毛长度和数量, 类似于细胞的增殖和分化^[27], 这表明CILK1变异影响初级纤毛的细胞定位和动态平衡, 可能是JME发病的细胞机制之一, 最终表现为微发育不良。另一研究在310例JME患者中发现CILK1的4个强连锁突变(K220E、K305T、A615T和R632X)破坏了有丝分裂、细胞凋亡和神经母细胞迁移, 在12例JME家系中发现了CILK1的K305T(c.914A→C)变异, 伴有脑电图上微发育不良和多棘波的表现, 同时对小鼠大脑进行电穿孔切片也证实了杂合子变异导致JME的结论^[28]。LERCHE等^[29]在357名JME患者中重复了上述研究, 没有检测到微小等位基因频率等于或低于0.1%的非同义突变, 该结果不支持真正的疾病关联, 该研究认为之前的研究结果可能是因为巧合或方法学问题。还需要进一步的研究来证实CILK1突变存在于JME中, 以及在独立队列中验证这些发现。

2.3 BRD2基因 BRD2是一种至关重要的发育基因。BRD2编码含有溴结构域的转录调节因子, 溴结构域蛋白可能在脑源性神经营养因子的表达中起重要作用, 影响神经可塑性, 并参与神经元区域的特异性增殖。一项研究在一小部

分英国人群中发现 *BRD2* 的启动子 SNP(rs3918149) 是 JME 的危险因素,第一次提出了 *BRD2* 是一种 JME 主要易感基因的观点^[30]。另一项研究试图在来自英国及爱尔兰人群中复制 *BRD2* 的启动子 SNP rs3918149 与 JME 之间的关联,结果为阴性^[31]。CAVALLERI 等^[32]也没有在欧洲 JME 人群中发现该变异有强烈的易感性。动物研究对雄性和雌性 Brd2+/- 小鼠和野生型小鼠进行了一系列行为测试,发现 Brd2+/- 单倍体缺陷小鼠表现出鲁莽和攻击性,与 JME 患者具有相似的行为特征^[33]。这些结果表明 *BRD2* 可能直接影响 JME 的各种性状,或者参与特定表型的上游调控。另一动物实验也证明了 *BRD2* 单倍体功能不全导致癫痫易感性增加和 GABA 神经元缺陷^[34]。由此我们可以推测 *BRD2* 可能在调节大脑发育中发挥作用,调节错误可能是导致 JME 的基础。

2.4 EFHC1 基因 *EFHC1* 在不同人群中被广泛报告为 JME 的致病基因。*EFHC1* 位于 6p12-p11 上 D6S1960 和 D6S1024 之间,编码一种带有 EF-Hand 基序的非离子通道蛋白,EF-Hand 是一个钙结合结构域。2004 年一项对患有 JME 的荷兰家庭的研究发现,染色体 6p12-p11 上有一个与 JME 相关的新基因 *EFHC1*^[35]。后续许多学者研究了 *EFHC1* 突变引起 JME 的途径。①*EFHC1* 与细胞凋亡有关。SUZUKI 等^[36]通过对患 JME 小鼠海马神经元的膜片钳研究发现 *EFHC1* 突变抑制细胞的凋亡活性,阻止中枢神经系统发育过程中受钙稳态调节的神经元被消除,使神经元密度增加,产生过度兴奋的回路。②*EFHC1* 在运动纤毛中起作用。*EFHC1* 在小鼠脑室区域和大脑导水管中的表达最强,室管膜细胞纤毛的移动驱动脑脊液流动,并建立了神经母细胞迁移所需的化学梯度^[37]。KING 等^[38]也推测 *EFHC1* 突变干扰神经母细胞的迁移。另一项研究也认为 *EFHC1* 依赖的 JME 是一种运动性纤毛病变^[39]。③*EFHC1* 参与神经发育。有学者认为尽管 *EFHC1* 功能障碍会损害小鼠室管膜纤毛的运动性,但脑室扩大与癫痫无关^[40]。一研究提出 *EFHC1* 是大脑皮质发育过程中细胞分裂和神经元迁移的调节器,该功能的中断导致了 JME^[41]。2017 年的一项研究发现 *EFHC1* 是一种微管结合蛋白,*EFHC1* 突变导致细胞分裂过程中微管相关异常,最终导致脑结构异常^[42]。也有研究认为 *EFHC1* 蛋白主要在脉络丛中表达^[43],脉络丛形成脑脊液,脑脊液携带的生长因子等分泌性蛋白质调节前体细胞分裂来调节大脑的发育。④*EFHC1* 影响神经递质。2019 年的研究证明线虫 *EFHC1* 在非运动性机械感觉纤毛中调节多巴胺信号^[44],JME 患者表现出受多巴胺影响的认知功能^[45],这支持了多巴胺信号和癫痫之间的潜在对应。目前对于 *EFHC1* 突变在 JME 中

的作用机制观点不一,大多数观点倾向于 *EFHC1* 突变影响大脑发育。

3 其他相关基因

3.1 TAP-1 基因 *TAP-1* 位于 6p21.3,编码抗原处理相关转运体。*TAP-1* 属于膜转运蛋白家族,具有 ATP 结合盒和 6~8 个跨膜结构域。一项研究发现两个 *TAP-1* 功能多态性,分别位于外显子 4(Ile333Val)和外显子 10(Asp637Gly),证明 *TAP-1* 是 JME 的易感基因^[31]。LAYOUNI 等^[46]随后在高加索人群众进行复制实验,发现不同的 *TAP-1* 单倍型在该人群中的分布没有统计学意义上的差异,可能因为样本量不足,也可能是这种二型性的影响仅限于某些人群。未来需要在表型紧密匹配的人群中进一步复制以证实 *TAP-1* 与 JME 的相关性。

3.2 CX36 基因 *CX36* 位于 15q14,编码缝隙连接蛋白。缝隙连接蛋白是神经元中发现的第一个连接蛋白,可以形成缝隙连接通道,在细胞间传递离子、第二信使和小代谢物^[47]。缝隙连接加强了丘脑皮质回路的连通性,限制 γ 振荡的动态相移, γ 振荡的动态相移可能会传播致病超同步性。一动物实验也验证了小鼠 *CX36* 的缺失会选择性地扰乱 γ 频率网络振荡^[48]。一研究检索了 15q14 连锁的欧洲病例和随机选择的 JME 患者 *CX36* 编码区和内含子-外显子连接处的突变,发现位于外显子 2 的 C.588C.T 变异与 JME 相关,C.588C.T 多态可能通过影响外显子剪接增强子或影响剪接效率而影响基因的表达。这是第一次将 *CX36* 的变异与 JME 联系起来的研究^[49]。另一研究发现 JME 组 C.588T 等位基因频率和 T/T 纯合子显著高于对照组,这一发现为 *CX36* 与 JME 的关联提供了明确的证据^[50]。综上所述,*CX36* 基因是 JME 的一个高级别的位置和功能候选基因,需要进一步的神经生理学研究阐明 *CX36* 基因在调节神经元兴奋性和癫痫发生中的作用。

4 总结和展望

长期以来,人们花费了大量的时间和工作来探索 JME 的致病和易感基因,发现 JME 是一种典型的多基因疾病,但是很少有研究为了寻找潜在的遗传效应而严格区分 JME 的内表型,还需要更多的研究来明确每个基因导致的发作类型和疾病严重程度。如果未来将不同实验方法的结果与表观遗传学和基因组技术相结合,或许能够对 JME 的易感性进行更全面的评估,确定独特的遗传基础可能应用于改善诊断、治疗和预后,使更多癫痫患者获益。

参 考 文 献

- [1] SENF P, SCHMITZ B, HOLTKAMP M, et al. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors [J]. *Neurology*, 2013, 81(24): 2128–2133.
- [2] STRIANO P, BELCASTRO V. Update on pharmacotherapy of myoclonic seizures [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(2): 187–193.
- [3] KOUTROUMANIDIS M, BOURVARI G, TAN S V. Idiopathic generalized epilepsies: clinical and electroencephalogram diagnosis and treatment [J]. *Expert Rev Neurother*, 2005, 5(6): 753–767.
- [4] PAVLOVIĆ M, JOVIĆ N, PEKMEZOVIĆ T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy [J]. *Seizure*, 2011, 20(7): 520–525.
- [5] DELGADO-ESCUETA A V, KOELEMAN B P, BAILEY J N, et al. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(1): S52–S57.
- [6] SANTOS B P D, MARINHO C R M, MARQUES T, et al. Genetic susceptibility in Juvenile Myoclonic Epilepsy: Systematic review of genetic association studies [J]. *PloS One*, 2017, 12(6): e0179629.
- [7] BECCHETTI A, GRANDI L C, COLOMBO G, et al. Nicotinic Receptors in Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: Pathophysiology and Pharmacology [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(12): 907–927.
- [8] ROZYCKA A, STEINBORN B, TRZECIAK W H. The 1674⁺¹¹C>T polymorphism of CHRNA4 is associated with juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Seizure*, 2009, 18(8): 601–603.
- [9] WANG X, AI J, HAMPSON D R, et al. Altered glutamate and GABA release within thalamocortical circuitry in metabotropic glutamate receptor 4 knockout mice [J]. *Neuroscience*, 2005, 134(4): 1195–1203.
- [10] MUHLE H, VON SPICZAK S, GAUS V, et al. Role of GRM4 in idiopathic generalized epilepsies analysed by genetic association and sequence analysis [J]. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2–3): 319–326.
- [11] AVANZINI G, PANZICA F, DE CURTIS M. The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms [J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(2): S19–S26.
- [12] PARIHAR R, MISHRA R, SINGH S K, et al. Association of the GRM4 gene variants with juvenile myoclonic epilepsy in an Indian population [J]. *J Genet*, 2014, 93(1): 193–197.
- [13] IZZI C, BARBON A, TOLIAT M R, et al. Candidate gene analysis of the human metabotropic glutamate receptor type 4 (GRM4) in patients with juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003, 123B(1): 59–63.
- [14] AL-EITAN L N, AL-DALALAH I M, ALJAMAL H A. Effects of GRM4, SCN2A and SCN3B polymorphisms on antiepileptic drugs responsiveness and epilepsy susceptibility [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27(5): 731–737.
- [15] AZMITIA E C. Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue [J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21(2): 33s–45s.
- [16] BARNES N M, SHARP T. A review of central 5-HT receptors and their function [J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38(8): 1083–1152.
- [17] ANYANWU E, HARDING G F, EDSON A. The involvement of serotonin (5-hydroxytryptamine) in photosensitive epilepsy [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 1994, 5(3–4): 179–206.
- [18] KANNER A M. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 83–87.
- [19] BRAGATTI J A, TORRES C M, ASSMANN J B, et al. Left-sided EEG focus and positive psychiatric family history are independent risk factors for affective disorders in temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2009, 87(2–3): 169–176.
- [20] MESCHAKS A, LINDSTROM P, HALLDIN C, et al. Regional reductions in serotonin 1A receptor binding in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(6): 946–950.
- [21] ESMAIL E H, LABIB D M, RABIE W A. Association of serotonin transporter gene (5HTT) polymorphism and juvenile myoclonic epilepsy: a case-control study [J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(3): 247–251.
- [22] XU D, SHEN W, GUO R, et al. Top3β is an RNA topoisomerase that works with fragile X syndrome protein to promote synapse formation [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9): 1238–1247.
- [23] KAO A, MARIANI J, MCDONALD-MCGINN D M, et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion [J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 129A(1): 29–34.
- [24] LEMKE J R, BECK-WÖDL S, ZANKL A, et al. Juvenile myoclonic epilepsy with photosensitivity in a female with Velocardiofacial syndrome (del(22)(q11.2))—causal relationship or coincidence? [J]. *Seizure*, 2009, 18(9): 660–663.
- [25] STREHLOW V, SWINKELS M E, THOMAS R H, et al. Generalized Epilepsy and Myoclonic Seizures in 22q11.2 Deletion Syndrome [J]. *Mol Syndromol*, 2016, 7(4): 239–246.
- [26] DAGHSNI M, LAHBIB S, FRADJ M, et al. TOP3B: A Novel Candidate Gene in Juvenile Myoclonic Epilepsy? [J]. *Cytogenet*

- Genome Res, 2018, 154(1): 1–5.
- [27] WANG E J, GAILEY C D, BRAUTIGAN D L, et al. Functional Alterations in Ciliogenesis-Associated Kinase 1 (CILK1) that Result from Mutations Linked to Juvenile Myoclonic Epilepsy [J]. *Cells*, 2020, 9(3): 694.
- [28] BAILEY J N, DE NIJS L, BAI D, et al. Variant Intestinal-Cell Kinase in Juvenile Myoclonic Epilepsy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(11): 1018–1028.
- [29] LERCHE H, BERKOVIC S F, LOWENSTEIN D H, et al. Intestinal-Cell Kinase and Juvenile Myoclonic Epilepsy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(16): e24.
- [30] PAL D K, EVGRAFOV O V, TABARES P, et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(2): 261–270.
- [31] LAYOUNI S, BURESI C, THOMAS P, et al. BRD2 and TAP-1 genes and juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Neurol Sci*, 2010, 31(1): 53–56.
- [32] CAVALLERI G L, WALLEY N M, SORANZO N, et al. A multicenter study of BRD2 as a risk factor for juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 706–712.
- [33] CHACHUA T, GOLETIANI C, MAGLAKELIDZE G, et al. Sex-specific behavioral traits in the Brd2 mouse model of juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Genes Brain Behav*, 2014, 13(7): 702–712.
- [34] MCCARTHY E, SHAKIL F, SAINT ANGE P, et al. Developmental decrease in parvalbumin-positive neurons precedes increase in flurothyl-induced seizure susceptibility in the Brd2(+/-) mouse model of juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 892–902.
- [35] PINTO D, DE HAAN G J, JANSSEN G A, et al. Evidence for linkage between juvenile myoclonic epilepsy-related idiopathic generalized epilepsy and 6p11–12 in Dutch families [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(3): 211–217.
- [36] SUZUKI T, DELGADO-ESCUETA A V, AGUAN K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(8): 842–849.
- [37] SAWAMOTO K, WICHTERLE H, GONZALEZ-PEREZ O, et al. New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain [J]. *Science*, 2006, 311(5761): 629–632.
- [38] KING S M. Axonemal protofilament ribbons, DM10 domains, and the link to juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2006, 63(5): 245–253.
- [39] SUZUKI T, INOUE I, YAMAKAWA K. Epilepsy protein Efhc1/myoclonin1 is expressed in cells with motile cilia but not in neurons or mitotic apparatuses in brain [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22076.
- [40] SUZUKI T, MIYAMOTO H, NAKAHARI T, et al. Efhc1 deficiency causes spontaneous myoclonus and increased seizure susceptibility [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(6): 1099–1109.
- [41] DE NIJS L, LÉON C, NGUYEN L, et al. EFHC1 interacts with microtubules to regulate cell division and cortical development [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(10): 1266–1274.
- [42] RAJU P K, SATISHCHANDRA P, NAYAK S, et al. Microtubule-associated defects caused by EFHC1 mutations in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(7): 816–826.
- [43] SUZUKI T, INOUE I, YAMAGATA T, et al. Sequential expression of Efhc1/myoclonin1 in choroid plexus and ependymal cell cilia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367(1): 226–233.
- [44] CIUMAS C, WAHLIN T B, JUCAITE A, et al. Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Neurology*, 2008, 71(11): 788–794.
- [45] PASCALICCHIO T F, DE ARAUJO FILHO G M, DA SILVA NOFFS M H, et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(2): 263–267.
- [46] LAYOUNI S, CHOUCANE L, MALAFOSSE A, et al. Dimorphism of TAP-1 gene in Caucasian with juvenile myoclonic epilepsy and in Tunisian with idiopathic generalized epilepsies [J]. *Int J Immunogenet*, 2010, 37(2): 117–123.
- [47] SÖHL G, MAXEINER S, WILLECKE K. Expression and functions of neuronal gap junctions [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(3): 191–200.
- [48] BUHL D L, HARRIS K D, HORMUZDI S G, et al. Selective impairment of hippocampal gamma oscillations in connexin-36 knock-out mouse in vivo [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(3): 1013–1018.
- [49] MAS C, TASKE N, DEUTSCH S, et al. Association of the connexin36 gene with juvenile myoclonic epilepsy [J]. *J Med Genet*, 2004, 41(7): e93.
- [50] HEMPELMANN A, HEILS A, SANDER T. Confirmatory evidence for an association of the connexin-36 gene with juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2006, 71(2–3): 223–228.

(收稿日期:2023-05-29)

(责任编辑:李 立)