

· 综述 ·

## 神经疾病风险基因肌细胞增强因子2研究进展

国芥元 田旭升

150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学研究生院(国芥元), 基础医学院(田旭升)

通信作者: 田旭升, Email: xstian@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.10.010

**【摘要】** 肌细胞增强因子2(MEF2)在神经系统中广泛分布, MEF2蛋白及其相关信号通路在人体生理和病理过程中都起着重要的作用。作为参与神经元分化、突触连接和传递以及神经元存活的关键神经发育因子, 上调MEF2活性能起到神经保护作用, 同时一定程度上防止神经元凋亡。近年MEF2成为多种神经类疾病尤其是神经退行性疾病的风险基因。现就MEF2的结构、生物学功能及其与神经疾病关系的研究现状进行综述, 以期寻找此类疾病治疗新靶点。

**【关键词】** 肌细胞增强因子2; 神经元; 神经退行性疾病; 综述

**基金项目:** 黑龙江省自然科学基金(H2018057)

**Research progress of neurological disease risk gene myocyte enhancer factor 2** Guo Jiyuan, Tian Xusheng Graduate School, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China (Guo JY); Basic Medical Science College, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China (Tian XS)

Corresponding author: Tian Xusheng, Email: xstian@sina.com

**【Abstract】** Myocyte enhancer factor 2 (MEF2) is widely distributed in the nervous system. MEF2 protein and its related signal pathways play an important role in human physiological and pathological processes. As a key neurodevelopmental factor involved in neuronal differentiation, synaptic connection and transmission, and neuronal survival, up regulating MEF2 activity can play a neuroprotective role and prevent neuronal apoptosis to a certain extent. In recent years, MEF2 has become a risk gene for a variety of neurological diseases, especially for neurodegenerative diseases. This paper reviews the structure, biological function of MEF2 and its relationship with neurological diseases, in order to find new targets for the treatment of related diseases.

**【Key words】** Myocyte enhancer factor 2; Neurons; Neurodegenerative diseases; Review

**Fund program:** Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (H2018057)

肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor, MEF2)是一种首先在肌肉细胞中被发现的特定的转录因子, 在广泛的组织中具有多种功能, 并且与许多疾病有关。近期研究显示, MEF2被认为是影响神经元发育和神经系统疾病产生的重要因素之一<sup>[1]</sup>, MEF2及其靶基因与几种神经类疾病的产生有关, 包括AD、PD、亨廷顿病(Huntington disease, HD)、脆性X综合征(fragile X syndrome, FXS)等。MEF2对于神经系统的正常发育和功能至关重要。

### 一、MEF2的结构

脊椎动物中MEF2分为4个亚型, 即MEF2A、B、C和D, 分别由高度保守的N端MADS-box结构域、保守的MEF2结构域和具有转录活性的C端结构域3个功能结构域组成<sup>[2]</sup>。MADS-box由57个氨

基酸组成, 是MEF2靶基因与富含A/T的DNA序列结合的场所<sup>[3]</sup>。与MADS-box相邻的是由29个氨基酸组成的MEF2结构域, 它具有提高DNA结合的亲和力以及促进其他蛋白质二聚化的功能<sup>[4]</sup>。脊椎动物的MEF2与MADS-box两者约有95%的相似性, 并且约有50%的氨基酸是相同的, 但其本身缺乏转录活性<sup>[5]</sup>。MADS-box通常与富含A/T的DNA序列结合, 而MEF2能够优先结合序列5'-CC(A/T)(T/A)AAATAG-3'<sup>[6]</sup>。MEF2的C端作为转录激活结构域, 包括核定位序列和多个磷酸化基序, 受复合交替剪接模式的影响, 并且在各种MEF2亚型(A~D)之间具有相对较低的氨基酸同源性<sup>[7]</sup>。由于MEF2的组织结构特性, 使其可以接收和响应来自各种细胞内信号通路的输入, 同时, MEF2的活性也受到来自细

胞外不同信号通路的影响。

## 二、MEF2的活性调节

MEF2在正常生理过程中和病理条件下受到多种信号途径的调控,其中包括Ca<sup>2+</sup>信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路等。MEF2转录因子家族成员与钙依赖性信号通路密切相关, Ca<sup>2+</sup>信号通路是MEF2活性的主要调节机制<sup>[8]</sup>。一些辅助性因子和激酶通过Ca<sup>2+</sup>信号通路调控的MEF2活性, Dai等<sup>[9]</sup>发现内皮素信号通过钙调素-CaMKII-组蛋白去乙酰化酶信号级联增强MEF2C活性,以激活神经中多种基因的表达。此外钙调神经磷酸酶介导的MEF2激活是MHCI通路控制幼年大鼠皮层神经元的突触密度的重要环节<sup>[10]</sup>。研究发现,通过对C1C2细胞进行转染和培养,证实了钙调磷酸酶在C2C12成肌细胞分化过程中对MEF2活性刺激中的作用<sup>[11]</sup>。

MAPK信号通路是一种普遍存在的,在细胞分化、增殖、凋亡等生物学过程中发挥着重要作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶转导通路<sup>[12]</sup>。MAPK包括细胞外信号调节激酶(ERK)、应激激活蛋白激酶(JNK)和p38激酶(p38MAPK),其中p38MAPK作为肌源性分化过程中的重要激活因子,可通过磷酸化C端活性区的氨基酸激活MEF2C<sup>[13]</sup>。当被p38MAPK介导的磷酸化共价修饰时,MEF2的转录激活特性增强, Ehyai等<sup>[14]</sup>发现p38MAPK介导的MEF2磷酸化激活增强了其与β-catenin的相互作用,能够促进部分细胞的增殖,其中包括血管平滑肌细胞。MEF2家族也是Wnt/β-cateinin通路基因的下游靶点,研究发现,在MEF2A基因敲除小鼠中, miR-410和miR-433两种mRNA在骨骼肌再生过程中被下调, Wnt活性降低,因此MEF2A和Wnt信号通路对成年小鼠骨骼肌再生有促进作用<sup>[15]</sup>,在MEF2的靶组织中p38MAPK/MEF2通路与Wnt通路存在动态交叉关系。此外,蛋白磷酸酶2B或钙调磷酸酶可以直接使MEF2脱磷酸,从而影响其对靶DNA序列的亲合力,促进其转录活性<sup>[16]</sup>。

## 三、MEF2的生物学功能

1. MEF2与神经元分化、成熟:在神经系统中MEF2对于神经元活性调节有重要作用,并参与其分化、成熟过程,同时抑制神经元发育过程中细胞的凋亡。通过对于不同发育过程中表达模式的研究发现,MEF2亚型在神经元分化与成熟的不同阶段发挥着不同的作用,例如随着神经元的分化和成熟,MEF2A和MEF2D的表达也相对增加,而MEF2C

的表达则保持相对稳定<sup>[17]</sup>。Zhu等<sup>[18]</sup>以神经干细胞(neural stem cells, NSCs)作为离体研究神经元分化过程的模型,发现与非神经元细胞相比,分化后的MEF2在神经元中的表达明显高于其在未分化的NSCs中的表达, shRNA介导的MEF2A基因敲除也可减少NSCs衍生神经元的数量,这些数据证明了MEF2A参与了NSCs分化与成熟的过程。通过RNA干扰MEF2A的方法可以发现颗粒神经元中MEF2A表达的敲低,显性干扰MEF2膜去极化的颗粒神经元可抑制因MEF2依赖性转录而触发的细胞凋亡,体现了MEF2A对小脑颗粒神经元活动依赖性起到调节的生物学作用<sup>[19]</sup>。另有研究表明,上调p38下游转录因子p53的表达,有促进肿瘤细胞凋亡的作用,而对缺血后脑卒中神经元的保护,可通过抑制p38/p53通路实现<sup>[20]</sup>, p38作为对MEF2有磷酸化作用的MAPK家族重要成员之一,其抑制剂对大鼠神经元的损伤有一定保护作用,发生机制与阻断p53介导的细胞凋亡通路有关<sup>[21]</sup>。

在感觉神经元中, ERK5/MEF2D通路通过调控抗凋亡基因bcl-2家族成员中bcl-w的表达,能够促进感觉神经元存活<sup>[22]</sup>。MEF2是p38和ERK5的常见底物,由于ERK5-MEF2C通路的抑制,在脑缺血预处理的海马CA1区域TUNEL阳性凋亡细胞的数量明显高于其对照组,证明ERK5-MEF2C信号传导在神经保护和抗凋亡方面起到重要作用<sup>[23]</sup>。

2. MEF2与突触可塑性:神经元的活动影响突触的基因转录及突触可塑性, Ca<sup>2+</sup>通过N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体或通过L型电压敏感钙通道流入成熟神经元,细胞内钙升高导致多种信号分子的激活,包括与神经元功能有关的钙敏感信号酶——钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶(Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase, CaMPK),活化的CaMPK II通过调节突触的α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体数量影响树突生长<sup>[24]</sup>,而MEF2转录因子家族正是细胞内Ca<sup>2+</sup>作用的其中一个下游靶点。在神经元中,MEF2可通过神经营养素刺激和突触释放增加的神经递质释放而引起的钙内流而激活。MEF2能够限制兴奋性突触的数量<sup>[25]</sup>,这些突触分别来自小脑颗粒神经元、海马神经元和伏隔核中棘神经元,被MEF2神经元的活性依赖性激活诱导了基因表达程序。Barbosa等<sup>[26]</sup>发现Ana在培养海马神经元中敲除RNA干扰介导的MEF2A和MEF2D,增加了兴奋性突触的数量,相反MEF2A在小脑颗粒神经元中的

缺失则会导致树突爪数量减少。

在发育中的小鼠躯体感觉皮层中,MEF2C能够调节突触传递和重塑。在体感皮层的II/III层锥体神经元中测量时,Emx1谱系前脑细胞中MEF2C的条件性胚胎敲除会降低谷氨酸能突触强度并增加GABA能抑制性突触传递,这是由于MEF2C作为转录抑制因子的作用<sup>[27]</sup>。突触中的谷氨酸释放还可以持续诱导突触可塑性形式。MEF2C的缺失会导致谷氨酸能突触强度下降,但它也导致野生型小鼠侧皮质输入的谷氨酸能突触传递增加,表明MEF2C可以差别地调节局部与远距离突触传递,相反,在缺乏MEF2C表达的II/III层神经元中不存在这种突触减弱,这表明MEF2C对于这种活性依赖性电路可塑性可能具有重要作用<sup>[28]</sup>。

3. MEF2与神经毒性:能够引起神经系统结构或功能损害的化合物被称为神经毒性。细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)家族的成员CDK5主要通过神经元特异性激活剂p35和p25表达。将大鼠幼崽和海马神经元培养物暴露于1.5%异氟醚4h,结果显示经过异氟醚处理,CDK5异常激活,抑制了MEF2A-Ser-408水平的磷酸化和MEF2功能,从而引起神经元凋亡<sup>[29]</sup>。Tang等<sup>[30]</sup>发现神经毒性信号激活CDK5,CDK5直接在其反式激活域磷酸化MEF2,增强MEF2A和MEF2D的半胱天冬酶依赖性裂解,使MEF2不稳定。通过MEF2C-CA转染实验可以发现,MEF2C-CA改善了NMDA诱导的神经元凋亡,而MEF2(MEF2-DN和AF-3)的显性干扰形式阻断了这种神经保护作用,说明MEF2可以预防NMDA诱导的神经元凋亡<sup>[31]</sup>。通过MEF2的半胱天冬酶催化的裂解实现兴奋性毒性神经元应激/细胞凋亡的途径,半胱天冬酶抑制剂或激活MEF2表达,能够有效抑制NMDA暴露后神经元细胞死亡,这对于大量急性和慢性神经退行性疾病可能具有治疗意义,因为其疾病发生过程中涉及过度的NMDA受体刺激<sup>[32]</sup>。

#### 四、神经疾病的风险基因MEF2

1. AD与MEF2:AD是一种以记忆力衰退和认知障碍为主要表现的神经退行性疾病,数据显示,2010年全世界有3560万人患有AD,预计每20年将增加1倍,2030年约将上升至6570万人<sup>[33]</sup>,造成巨大的社会负担。这种疾病被认为是由淀粉样蛋白 $\beta$ 的可溶性寡聚体的积累引起的,此外对于AD的发病机制,研究人员还曾提出包括炎症及神经元丢失假说等几十种假说<sup>[34]</sup>。在成年野生型小鼠的中

枢神经系统中干扰素- $\beta$ 的过度表达,会诱导小胶质细胞衰老样转录特征,损害认知能力。I型干扰素的积累可下调小胶质细胞中的MEF2C,引起免疫激发导致小胶质细胞反应升高,MEF2C对于小胶质细胞起到“关闭”因子的作用,弹性调节炎症状况,这在大脑老化过程中普遍存在<sup>[35]</sup>。因此MEF2C功能丧失可能有助于大脑衰老和AD炎症环境的生成,从而加剧认知障碍和AD病理学表现。淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)在翻译后水平诱导MEF2激活有效预防神经元凋亡,MEF2C是APP蛋白水解的潜在调节因子,在此期间产生 $\beta$ 淀粉样蛋白,是AD发病机制之一。MEF2在一些大脑中与学习和记忆相关区域高表达,如额叶和内嗅皮层、齿状回和杏仁核等,也决定了MEF2在AD认知功能中的重要作用<sup>[36]</sup>。

2. PD与MEF2:与AD一样,PD是一种与年龄有很强相关性的神经退行性疾病,黑质多巴胺能神经元的选择性丧失是PD的病理特征之一,转录因子功能紊乱、蛋白的异常聚集等因素都会引起神经元死亡,并促进PD的发展<sup>[37-38]</sup>。miRNA是一种非编码RNA,由20~25个核苷酸组成,miRNA通过与靶mRNA的3'-UTR区域配对来调节基因表达,参与多种细胞活动,其中miR-128可以影响小鼠PD模型中的神经元兴奋性,并对其进行行为调节,这是通过影响ERK2多个离子通道和信号传导的表达来完成的<sup>[39]</sup>。研究显示,MEF2D受到一系列miRNA的负调控,miR-421抑制剂可逆转神经毒素对MEF2D表达的降低的诱导,起到保护神经元作用<sup>[40]</sup>。参与PD神经退行性过程的各种激酶能够以其在转录、翻译、稳态和自噬等过程中发挥的不同作用,区分为正调节和负调节因子。相关的酶中p38MAPK是MEF2的一个正调节因子,MEF2可以通过p38依赖途径来保护神经元免受细胞凋亡的损害<sup>[41]</sup>。在小脑颗粒神经元中,高浓度的KCl诱导膜去极化,使环磷酸腺苷-蛋白激酶A途径通过在Thr-20处磷酸化MEF2与DNA结合活性及基因表达,促进神经元存活<sup>[42]</sup>。ERK5磷酸化并激活MEF2,从而介导BDNF的神经保护功能,但病理条件下CDK5的过度活化可能对神经元有毒并抑制MEF2的神经保护功能<sup>[43]</sup>。因此,MEF2功能的失调可作为PD发病机制关键因素。

3. 自闭症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)与MEF2:ASD作为一种严重的神经发育障碍,具有遗传性,其特征主要表现为重复的刻板行为、社交和沟通障碍、兴趣单一等<sup>[44]</sup>。关于ASD中出现

的神经损伤的机制仍未完全清楚,但目前研究表明,其病理表现与神经元活动依赖性失调引起的突触发育和功能异常有关,包括兴奋性和抑制性突触比例的失衡。海马体中兴奋性突触的减少受到MEF2转录活性的调节<sup>[45]</sup>。研究发现,通过量化突触前后标记物的共定位,MEF2C条件性敲除的小鼠皮质锥体神经元的树突GABA能突触密度约是正常的3倍,同时神经元上的树突棘密度显著降低,证明MEF2C对兴奋性和抑制性突触的密度有直接或间接的调节作用<sup>[27]</sup>。MEF2活性的缺陷可在胚胎神经祖细胞发育早期出现,在NSCs中,MEF2C的敲除会产生一些类似ASD的神经发育缺陷<sup>[46]</sup>。

4. FXS与MEF2: FXS是ASD常见的遗传形式之一,属于智力残疾遗传形式,常有焦虑、多动、认知障碍、社交恐惧等表现<sup>[47]</sup>。脆性X智障基因(fragile X mental retardation 1, FMR1)突变导致RNA结合蛋白FMRP的表达降低是其主要病理机制。FMR1敲除小鼠和FXS患者表现出神经元树突棘异常增多,这种情况类似于敲除MEF2亚型所观察到的情况<sup>[48]</sup>。研究发现,MEF2的激活会导致野生型神经元中兴奋性突触数量的减少,但对于Fmr1敲除神经元则没有明显影响,这表明MEF2可能依赖于FMRP对突触数量产生影响<sup>[49]</sup>。FXS的某些病理生理和症状的形成可能与MEF2和FMRP靶mRNAs调控失调有关,MEF2蛋白是调控miRNAs子集转录的因素之一,miRNAs又与FMRP存在着调节相关mRNAs的蛋白质合成的相互作用<sup>[50]</sup>。

5. 其他: 人类基因组相关研究(GWAS)和基于患者群体的基因组测序研究表明,MEF2是几种常见精神疾病的危险基因,包括额颞叶变性病<sup>[51]</sup>、注意缺陷及多动障碍、精神分裂症等。

## 五、总结与展望

MEF2蛋白通过调节多个基因靶标的表达,在神经系统的发育和维持中起着关键作用。MEF2s可以在关键时期调节活动依赖性突触重塑,并且与许多神经发育障碍和精神疾病的风险有关。然而,对于MEF2基因控制大脑发育和功能机制的解释,还没有完备的理论支持。此外,MEF2在其他脑细胞中的作用才刚刚开始被探索,如小胶质细胞和中间神经元群体。MEF2蛋白可能是治疗多种疾病的潜在靶点,了解MEF2对大脑发育的各种贡献可能会揭示神经发育和功能的重要原则,对MEF2活化的机制及其下游靶点、特定信号通路病理和药理机制的更深研究,有助于常见精神障碍治疗策略的制订。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集整理及论文撰写为国芥元,选题设计及论文修改为田旭升

## 参 考 文 献

- [1] Assali A, Harrington AJ, Aowan CW. Emerging roles for MEF2 in brain development and mental disorders[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 59: 49-58. DOI: 10.1016/j.conb.2019.04.008.
- [2] Pereira AHM, Cardoso AC, Consonni SR, et al. MEF2C repressor variant deregulation leads to cell cycle re-entry and development of heart failure[J]. *EBio Medicine*, 2020, 51: 102571. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.032.
- [3] Clark RI, Tan SW, Péan CB, et al. MEF2 is an in vivo immunometabolic switch[J]. *Cell*, 2013, 155(2): 435-447. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.007.
- [4] Hua She, Zixu Mao. Regulation of myocyte enhancer factor-2 transcription factors by neurotoxins[J]. *Neurotoxicology*, 2011, 32(5): 563-566. DOI: 10.1016/j.neuro.2011.05.019.
- [5] Dantas Machado AC, Cooper BH, Lei X, et al. Landscape of DNA binding signatures of myocyte enhancer factor-2B reveals a unique interplay of base and shape readout[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(15): 8529-8544. DOI: 10.1093/nar/gkaa642.
- [6] He M, Zhou D, Ding NZ, et al. Common Carp mef2 Genes: Evolution and Expression[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(8): 588. DOI: 10.3390/genes10080588.
- [7] Madugula K, Mulherkar R, Khan ZK, et al. MEF-2 isoforms' (A-D) roles in development and tumorigenesis[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(28): 2755-2787. DOI: 10.18632/oncotarget.26763.
- [8] Nie J, Duan Q, He M, et al. Ranolazine prevents pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by restoring aberrant Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> handling[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11587-11601. DOI: 10.1002/jcp.27791.
- [9] Dai X, Liu H, Shen S, et al. YAP activates the Hippo pathway in a negative feedback loop[J]. *Cell Res*, 2017, 27(8): 1073. DOI: 10.1038/cr.2017.96.
- [10] Elmer Bradford M, Estes Myka L, Barrow Stephanie L, et al. MHC1 requires MEF2 transcription factors to negatively regulate synapse density during development and in disease[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(34): 13791-13804. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2366-13.2013.
- [11] Li J, Vargas MA, Kapiloff MS, et al. Regulation of MEF2 transcriptional activity by calcineurin/mAKAP complexes[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(4): 447-454. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.12.016.
- [12] Hepworth EMW, Hinton SD. Pseudophosphatases as Regulators of MAPK Signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12595. DOI: 10.3390/ijms222212595.
- [13] Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007. DOI: 10.3892/etm.2020.8454.
- [14] Ehyai S, Dionysiou MG, Gordon JW, et al. A p38 Mitogen-Activated Protein Kinase-Regulated Myocyte Enhancer Factor 2-β-Catenin Interaction Enhances Canonical Wnt Signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 36(2): 330-346. DOI: 10.1128/MCB.00832-15.
- [15] Snyder CM, Rice AL, Estrella NL, et al. MEF2A regulates the Gtl2-Dio3 microRNA mega-cluster to modulate WNT signaling

- in skeletal muscle regeneration[J]. *Development*, 2013, 140(1): 31-42. DOI: 10.1242/dev.081851.
- [16] Ma Q, Telese F. Genome-wide epigenetic analysis of MEF2A and MEF2C transcription factors in mouse cortical neurons[J]. *Commun Integr Bio*, 2015, 8(6): e1087624. DOI: 10.1080/19420889.2015.1087624.
- [17] Chaudhary R, Agarwal V, Kaushik AS, et al. Involvement of myocyte enhancer factor 2c in the pathogenesis of autism spectrum disorder[J]. *Heliyon*, 2021, 7(4): e06854. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06854.
- [18] Zhu B, Carmichael RE, Solabre Valois L, et al. The transcription factor MEF2A plays a key role in the differentiation/maturation of rat neural stem cells into neurons[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 645-649. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.125.
- [19] Gaudilliere B, Shi Y, Bonni A. RNA interference reveals a requirement for myocyte enhancer factor 2A in activity-dependent neuronal survival[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(48): 46442-46446. DOI: 10.1074/jbc.M206653200.
- [20] Dong H, Cui B, Hao X. MicroRNA-22 alleviates inflammation in ischemic stroke via p38 MAPK pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 735-744. DOI: 10.3892/mmr.2019.10269.
- [21] 夏杰, 徐小敏, 张其梅. 抑制p38/p53信号通路对癫痫大鼠神经元损伤的保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(13): 1666-1669, 1673.  
Xia J, Xu XM, Zhang QM. Inhibited p38/p53 signaling pathway protects neuron injury in epilepsy rats[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2021, (13): 1666-1669, 1673. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.13.004.
- [22] Pazzyra-Murphy MF, Hans A, Courchesne SL, et al. A retrograde neuronal survival response: target-derived neurotrophins regulate MEF2D and bcl-w[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(20): 6700-6709. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0233-09.2009.
- [23] Gu N, Ge K, Hao C, et al. Neuregulin1  $\beta$  Effects on Brain Tissue via ERK5-Dependent MAPK Pathway in a Rat Model of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(4): 607-616. DOI: 10.1007/s12031-017-0902-4.
- [24] Junho CVC, Caio-Silva W, Trentin-Sonoda M, et al. An Overview of the Role of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase in Cardiorenal Syndrome[J]. *Front Physiol*, 2020, 14(11): 735. DOI: 10.3389/fphys.2020.00735.
- [25] Sun X, Wang T, Wang Y, et al. Downregulation of lncRNA-11496 in the Brain Contributes to Microglia Apoptosis via Regulation of Mef2c in Chronic T. gondii Infection Mice[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 77. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00077.
- [26] Barbosa AC, Kim MS, Ertunc M, et al. MEF2C, a transcription factor that facilitates learning and memory by negative regulation of synapse numbers and function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(27): 9391-9396. DOI: 10.1073/pnas.0802679105.
- [27] Harrington AJ, Raissi A, Rajkovich K, et al. MEF2C regulates cortical inhibitory and excitatory synapses and behaviors relevant to neurodevelopmental disorders[J]. *Elife*, 2016, 5: e20059. DOI: 10.7554/eLife.20059.
- [28] Rajkovich KE, Loerwald KW, Hale CF, et al. Experience-Dependent and Differential Regulation of Local and Long-Range Excitatory Neocortical Circuits by Postsynaptic Mef2c[J]. *Neuron*, 2017, 93(1): 48-56. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.11.022.
- [29] Wang WY, Luo Y, Jia LJ, et al. Inhibition of aberrant cyclin-dependent kinase 5 activity attenuates isoflurane neurotoxicity in the developing brain[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 77: 90-99. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.09.006.
- [30] Tang X, Wang X, Gong X, et al. Cyclin-dependent kinase 5 mediates neurotoxin-induced degradation of the transcription factor myocyte enhancer factor 2 [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(19): 4823-4834. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1331-05.2005.
- [31] Okamoto S, Li Z, Ju C, et al. Dominant-interfering forms of MEF2 generated by caspase cleavage contribute to NMDA-induced neuronal apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(6): 3974-3979. DOI: 10.1073/pnas.022036399.
- [32] Chen LF, Lyons MR, Liu F, et al. The NMDA receptor subunit GluN3A regulates synaptic activity-induced and myocyte enhancer factor 2C (MEF2C)-dependent transcription[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(25): 8613-8627. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010266.
- [33] Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(1): 63-75, e2. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- [34] 蔡雅文, 柴玉慧, 缪明星, 等. 细胞焦亡介导的阿尔兹海默症发病机制研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(21): 1701-1705.  
Cai YW, Chai YH, Miao MX, et al. Research Progress of Pyroptosis-Mediated Pathogenesis of Alzheimer's Disease[J]. *Chin Pharm J*, 2021, 56(21): 1701-1705. DOI: 10.11669/cpj.2021.21.001.
- [35] Zhang Z, Zhao Y. Progress on the roles of MEF2C in neuropsychiatric diseases[J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1): 8. DOI: 10.1186/S13041-021-00892-6.
- [36] Xue F, Tian J, Yu C, et al. Type I interferon response-related microglial Mef2c deregulation at the onset of Alzheimer's pathology in 5  $\times$  FAD mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 152: 105272. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105272.
- [37] Eskandarian Boroujeni M, Aliaghaei A, Maghsoudi N, et al. Complementation of dopaminergic signaling by Ptx3-GDNF synergy induces dopamine secretion by multipotent Ntera2 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 200-212. DOI: 10.1002/jcb.29109.
- [38] González N, Arcos-López T, König A, et al. Effects of alpha-synuclein post-translational modifications on metal binding[J]. *J Neurochem*, 2019, 150(5): 507-521. DOI: 10.1111/jnc.14721.
- [39] Evans B, Furlong HA 4th, de Lencastre A. Parkinson's disease and microRNAs - Lessons from model organisms and human studies[J]. *Exp Gerontol*, 2021, 155: 111585. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111585.
- [40] Dong Y, Xiong J, Ji L, et al. MiR-421 Aggravates Neurotoxicity and Promotes Cell Death in Parkinson's Disease Models by Directly Targeting MEF2D[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(2): 299-308. DOI: 10.1007/s11064-020-03166-0.
- [41] Zheng M, Kang L, Uchino T, et al. Mitogen-activated protein kinase p38 modulates pacemaker ion channels differentiation in P19-derived pluripotent cells[J]. *J Physiol Sci*, 2020, 70(1): 39. DOI: 10.1186/s12576-020-00766-x.
- [42] Finsterwald C, Carrard A, Martin JL. Role of salt-inducible kinase 1 in the activation of MEF2-dependent transcription by BDNF[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54545. DOI: 10.1371/journal.pone.0054545.

# 昼夜节律与急性缺血性脑卒中相关性机制的研究进展

何苗 尤晶 史静 周峰 李伟荣

030000 太原,山西医科大学附属第九临床医学院(何苗、尤晶、史静、周峰);030000 太原,山西医科大学附属精神卫生医院(李伟荣)

通信作者:李伟荣,Email:weironglee@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.10.011

**【摘要】** 昼夜节律是表现为约24 h内源性振荡的诸多生物过程,受到生物钟基因调控,其同步对分子、细胞、器官、系统和整个生物体水平的生理稳态至关重要。急性缺血性脑卒中显示出昼夜节律的时间趋势,相关研究表明,昼夜节律紊乱可能是急性缺血性脑卒中的重要危险因素,对急性缺血性脑卒中的干预可能具有时间依赖效应。现就昼夜节律参与急性缺血性卒中的机制进行综述,并概述未来研究方向。

**【关键词】** 昼夜节律; 生物钟基因; 缺血性脑卒中; 综述

**基金项目:** 山西省医学重点科研项目(2021XM14); 山西省重点研发计划项目(201903D321226)

## Mechanism research progress of the correlation between circadian rhythm and acute ischemic stroke

He Miao, You Jing, Shi Jing, Zhou Feng, Li Weirong

The Ninth Clinical Medical School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China (He M, You J, Shi J, Zhou F); Mental Health Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China (Li WR)

Corresponding author: Li Weirong, Email: weironglee@163.com

**【Abstract】** Circadian rhythm is a series of biological processes that oscillate within about 24 hours and are regulated by clock genes, whose synchronization is critical to the physiological homeostasis of molecular, cellular, organ systems and the whole organism. Acute ischemic stroke shows a temporal trend of circadian

- [ 43 ] Zhang Q, Yin J, Xu F, et al. Isoflurane post-conditioning contributes to anti-apoptotic effect after cerebral ischaemia in rats through the ERK5/MEF2D signaling pathway[ J ]. J Cell Mol Med, 2021, 25(8): 3803-3815. DOI: 10.1111/jemm.16282.
- [ 44 ] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder[ J ]. Lancet, 2018, 392(10146): 508-520. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
- [ 45 ] Pfeiffer BE, Zang T, Wilkerson JR, et al. Fragile X mental retardation protein is required for synapse elimination by the activity-dependent transcription factor MEF2 [ J ]. Neuron, 2010, 66(2): 191-197. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.017.
- [ 46 ] Li Z, McKercher SR, Cui J, et al. Myocyte enhancer factor 2C as a neurogenic and antiapoptotic transcription factor in murine embryonic stem cells[ J ]. J Neurosci, 2008, 28(26): 6557-6568. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0134-08.2008.
- [ 47 ] de Araujo CA. Autism: an 'epidemic' of contemporary times?[ J ]. J Anal Psychol, 2022, 67(1): 5-20. DOI: 10.1111/1468-5922.12746.
- [ 48 ] Jin SX, Higashimori H, Schin C, et al. Astroglial FMRP modulates synaptic signaling and behavior phenotypes in FXS mouse model[ J ]. Glia, 2021, 69(3): 594-608. DOI: 10.1002/glia.23915.
- [ 49 ] Tsai NP, Wilkerson JR, Guo W, et al. FMRP-dependent Mdm2 dephosphorylation is required for MEF2-induced synapse elimination[ J ]. Hum Mol Genet, 2017, 26(2): 293-304. DOI: 10.1093/hmg/ddw386.
- [ 50 ] Casingal CR, Kikkawa T, Inada H, et al. Identification of FMRP target mRNAs in the developmental brain: FMRP might coordinate Ras/MAPK, Wnt/ $\beta$ -catenin, and mTOR signaling during corticogenesis[ J ]. Mol Brain, 2020, 13(1): 167. DOI: 10.1186/s13041-020-00706-1.
- [ 51 ] Adrião A, Santana I, Ribeiro C, et al. Identification of a novel mutation in MEF2C gene in an atypical patient with frontotemporal lobar degeneration[ J ]. Neurol Sci, 2022, 43(1): 319-326. DOI: 10.1007/s10072-021-05269-0.

(收稿日期: 2022-04-23)

(本文编辑: 赵金鑫)