

RELN基因启动子区甲基化及其多态性改变 与精神分裂症的相关性研究进展

王齐

300000 天津市儿童医院(天津大学儿童医院)检验科

通信作者: 王齐, Email: 756705487@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.11.010

【摘要】 精神分裂症的发病机制至今尚未明确。研究表明,精神分裂症的发生、发展与大脑神经系统功能异常相关。*RELN*编码的Reelin可通过分子信号通路调节神经元的正确定位和突触的可塑性参与精神分裂症的发生、发展。本文综述了*RELN*基因和Reelin蛋白的结构及在神经系统中的作用以及*RELN*基因与精神分裂症的关系,以期为深入研究精神分裂症的发病机制及临床治疗提供更多思路。

【关键词】 精神分裂症; 基因多态性; *RELN*; Reelin蛋白; 启动子区甲基化; 综述

Research progress on correlation between promoter methylation and polymorphism of *RELN* gene and schizophrenia Wang Qi

Department of Clinical Laboratory, Tianjin Children's Hospital & Children's Hospital, Tianjin University, Tianjin 300000, China

Corresponding author: Wang Qi, Email: 756705487@qq.com

【Abstract】 The pathogenesis of schizophrenia is still unclear. Studies have shown that the occurrence and progress of schizophrenia are related to abnormal brain and nervous system function. *RELN* encoded Reelin protein can participate in the occurrence and progress of schizophrenia by regulating the correct localization of neurons and synaptic plasticity through molecular signaling pathways. This paper reviews the structure and role of *RELN* gene and Reelin protein in the nervous system, as well as the relationship between *RELN* gene and schizophrenia, providing ideas for further research on the pathogenesis and clinical treatment of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Polymorphism, genetic; *RELN*; Reelin protein; Promoter methylation; Review

精神分裂症涉及感知觉、思维、情感和行为等多方面的障碍,部分患者在疾病的过程中出现认知功能损伤,严重影响其生活质量。精神分裂症发病机制有许多假说,除遗传和环境因素外,最主流的是神经发育异常假说和神经递质异常假说^[1-2],如多巴胺、GABA、5-HT和谷氨酸的失调。大脑功能的正常运行需要维持兴奋性和抑制性神经递质的稳态,而GABA作为一种广泛分布于大脑中的抑制性神经递质在其中起着关键作用^[3]。*RELN*基因表达的Reelin蛋白在皮质发育早期由卡-雷氏(Cajal-Retzius, CR)细胞表达,参与神经元细胞迁移和突触的传递;在皮质发育晚期由GABA能中间神经元表达,可参与记忆形成,并在皮层神经元的层特异性分布的精细调节中发挥作用^[4-6]。该蛋白可能是迁移神经元的终止信号。有研究发现,精神分裂症患者

者解剖组织中所有脑区的Reelin表达水平下降^[7]。另有许多研究表明,Reelin蛋白与精神分裂症的发生、发展存在关联。本文对*RELN*基因和Reelin蛋白的结构及在神经系统中的作用、*RELN*基因与精神分裂症的关系进行综述,从而为深入研究精神分裂症的发病机制及临床治疗提供更多思路。

一、*RELN*基因、Reelin蛋白的结构及在神经系统中的作用

*RELN*基因位于7q22染色体,其编码的Reelin蛋白由3461个氨基酸组成,相对分子质量约为450 kDa^[8]。Reelin蛋白由一个信号肽结构开始,随后是F-应答蛋白同源结构域和一个独特区域,主体由8个Reelin特异性重复序列(R1至R8)组成,其中每个重复序列包含3个结构,分别是两侧的A、B和中间的表皮生长因子样基序。Reelin蛋白以33个

氨基酸的基本延伸结束^[8]。研究表明,在大脑中, Reelin蛋白与载脂蛋白E受体-2(apolipoprotein E receptor-2, Apoer2)和极低密度脂蛋白受体(very low density lipoprotein receptor, Vldlr)2个跨膜脂蛋白受体相结合形成寡聚体,该寡聚体通过 Apoer2胞内结构域的基于酪氨酸的溶酶体分选基元与磷脂蛋白受体(disabled homolog 1, Dab1)的磷酸酪氨酸结合结构域相互作用结合到 Dab1, Apoer2-Dab1复合物的聚集诱导了非受体酪氨酸家族激酶(Src family kinase, SFK)对 Dab1不同位点的酪氨酸磷酸化^[9]。Dab1磷酸化是激活 RELN 信号转导通路的关键步骤^[10]。典型的 Reelin 途径是预先形成的受体同源低聚物向高阶簇的重排^[11]。Reelin 刺激 Dab1 后由于 SFK 和 Dab1 的相互激活, Dab1 磷酸化持续增加,这将导致蛋白激酶 B 抑制丝氨酸/苏氨酸激酶功能的发挥,其直接靶向神经元细胞骨架;而核心通路的另一个分支 Reelin-dab1-适配器蛋白-Ras 相关蛋白 1 依赖性信号级联下游的跨膜蛋白的调节在神经发育过程中的作用同样至关重要^[9]。在这个过程中, Reelin 蛋白的第 2、3 个 Reelin 重复序列(N 端切割)之间和第 6、7 个 Reelin 重复序列(C 端切割)之间的 2 个主要位点被加工,产生 5 个片段(命名为 N-R6、R3-8、R3-6、N-R2 和 R7-8)。R3-6 是最小的生物活性片段^[12-14],其中 R6 的第 1 个亚结构域与 Apoer2 和 Vldlr 相互作用;R5 的第 1 个亚结构域发生共价同二聚化,这是诱导 Dab1 磷酸化的必需步骤。N 端切割对允许 Dab1 蛋白水平恢复很重要,从而防止细胞内信号的过度长期下调^[15]。通过 N 端切割调节 Reelin 信号对于海马的正常形成是必要的^[15]。Reelin 的 C 端加工在新皮层发育过程中非常重要,这允许了 Reelin 活性中心片段 R3-6 和 N-R6 片段在组织内扩散,使其能够到达多极神经元并触发其信号的转导^[12-13]。

在 Bock 和 May^[9]的研究中,敲除小鼠的 Apoer2 和 Vldlr 或者 Dab1 后会出现 Reelin 表达缺失的表型。Nawa 等^[16]使用新一代测序技术对 370 例精神分裂症患者进行了 Dab1 的外显子靶向重测序,检测到罕见的 Dab1 基因错义突变(G382C 和 V129I),其中 G382C 改变了 Dab1 蛋白的功能,这可能会减弱 Reelin-Dab1 信号传导,从而参与精神分裂症的发生、发展。因此,这些分子对于 Reelin 发挥正常功能具有重要作用。Reelin 在神经环路的建立过程中发挥作用,并能够影响树突棘的发育^[17]。当 Apoer2 受体发生突变时,会阻断 Reelin 与大鼠突触后密度蛋白 95 的相互作用,不能转导 Reelin 信号,这导致海马成熟神经元树突的发育出现异常^[18]。最近一项研究报道了 GABA 能中间神经元中缺乏 Reelin

的小鼠海马体存在非常轻微的神经元迁移缺陷^[19]。赵培文等^[20]选取 Reelin 基因缺失小鼠(Reeler)和野生小鼠,利用免疫荧光技术与 5'-溴脱氧尿嘧啶核苷法检测两组小鼠中大脑皮质、脊髓、海马发育过程中神经干细胞、放射状胶质细胞、星形胶质细胞及增殖细胞的表达,并对大脑皮质、脊髓、海马的组织学特征进行观察,经过分析发现海马、新皮质和脊髓分别代表了进化过程中的古皮质、新皮质和管状神经。Reelin 参与了第 2 次迁移以及新皮质皮质的继续分层,若缺失可能引起上述皮质形态和结构的变化。所以, Reelin 可能是皮质进化的关键分子。Ha 等^[21]的研究表明,基因功能的正常发挥能促进 CR 细胞在齿状回中定位,形成毛状齿连接以促进锥体下叶的延伸。可见 Reelin 蛋白在大脑生长发育和发挥功能的过程中起到了重要的调节作用。

二、RELN 基因与精神分裂症

1. RELN 基因启动子区甲基化与精神分裂症:

基因甲基化是表观遗传改变最重要的方式之一。流行病学和临床研究表明,不良的环境因素可能通过改变表观遗传调控机制影响 RELN 基因表达。精神分裂症患者可能存在神经损伤,这会导致约 8% 的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(cytosine-phosphate-guanine, CpG)位点发生 DNA 甲基化变化^[22]。Chen 等^[23]克隆了人类基因,并实验检测了 RELN 在神经祖细胞 NT2 中的调控作用; Dong 等^[24]进行了小鼠皮质神经元体外培养,均支持 RELN 启动子是通过 DNA 甲基化变化这种表观遗传来调控表达的观点。有研究表明,精神分裂症患者 GABA 能神经元中 RELN 表达的下调与新皮质和纹状体 GABA 能神经元中 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)和 DNA 甲基转移酶 3a 的过度表达有关^[25]。启动子甲基化水平的增加通常会导致基因表达减少。此外, DNA 甲基转移酶对 RELN 表达的抑制作用也可能通过形成染色质抑制复合物发生。发挥这种抑制作用的可能还包括甲基 CpG 结合结构域蛋白、转录调节蛋白家族成员 A 和组蛋白去乙酰化酶^[26]。有学者发现,患者的前额叶皮层中 S 腺苷甲硫氨酸和 DNMT1 的表达增加可能有助于促进胞嘧啶 5-甲基化,并下调精神分裂症患者皮质 GABA 能神经元中 RELN 的表达^[27]。Lintas 和 Persico^[28]评估了精神分裂症患者颞皮质组织中 RELN 启动子甲基化的情况,结果表明大多数青春期后个体的甲基化程度很高,特别是 -131 ~ -98 bp 的 CpG 位置。这些均支持 RELN 启动子的表观遗传改变在 RELN 基因的转录下调中起作用的假设。Markiewicz 等^[29]的研究提到,精神分裂症患者 RELN 基因甲基化水平升高会导致 Reelin 蛋

白表达水平降低,监测甲基化水平可作为评估精神分裂症症状严重程度的指标。有学者在病例对照研究中也发现了这种联系。杨悦等^[30]对精神分裂症患者和健康对照者外周血进行 *RELN* 基因启动子区甲基化状态检测,发现精神分裂症组的 *RELN* 基因启动子区甲基化水平远高于健康对照组。Nabil Fikri 等^[31]进行的病例对照研究包括来自同一地区的 110 例精神分裂症患者和 122 名健康对照者,结果表明,精神分裂症患者组的 *RELN* 启动子甲基化水平明显高于对照组,男性患者的 *RELN* 启动子甲基化水平也明显高于女性,且甲基化组的 *RELN* 表达量较非甲基化组低 25 倍。关于大脑和外周血中平行甲基化变化的假设,Zhou 等^[32]对 *RELN* 启动子区 CpG 岛甲基化与阳性型精神分裂症和阴性型精神分裂症的关系进行探讨,结果显示患者组 *RELN* 启动子区的 CpG 岛甲基化阳性率高于健康组,阳性型和阴性型患者之间差异无统计学意义,提示 *RELN* 启动子区 CpG 岛甲基化水平与精神分裂症相关,但与其临床类型无关。多种研究结果支持 *RELN* 基因启动子 DNA 甲基化水平增高可能引起包括 Reelin 蛋白在内的相关蛋白表达下调,从而引发精神分裂症等精神疾病。然而,Kho 等^[33]分析了转录起始位点和增强子区之间 -111 ~ -131 bp 位置的 5 个 *RELN* 启动子 CpG 位点,结果表明,与健康对照相比,精神分裂症患者的 *RELN* 启动子中 CpG 位点存在低甲基化。该研究与上述其他研究所观察到的结果不一致,可能是因为纳入了不同的 *RELN* CpG 位点,这也许意味着不同区域的每个 CpG 位点都略有不同,今后需要对其进行单独的研究。

2. *RELN* 基因多态性与精神分裂症:许多遗传流行病学研究预测精神分裂症是多基因遗传病,基因组关联研究证实了多个相关基因位点^[34-35]。有研究者在 *RELN* 基因的调控区域附近发现了高度保守的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)^[36],这种多态性与精神疾病的发生风险增加有关。白微^[37]采用病例对照研究,对 761 例精神分裂症患者和 775 名健康对照者外周血 *RELN* 基因多态性进行检测分析,发现位点 rs362746 的基因型在病例组和对照组间的分布差异有统计学意义。同时,携带 GG 基因型的人群具有较高的罹患精神分裂症的风险。Ping 等^[38]对患者组和对照组的 *RELN* 基因 4 个位点 SNP 进行检测与分析,结果表明 4 个位点的基因型、等位基因频率、单倍型频率方面在组间和性别间差异无统计学意义。在阳性和阴性综合征量表的基因型与数量性状的关联分析中,rs2229864 和 rs736707 与幻觉行为和注意障碍项目

得分相关,rs362691 与定向障碍项目得分相关。因此,*RELN* 多态性改变可能与精神分裂症患者的幻觉行为和注意障碍有关。*RELN* 的双等位基因变异与隐性无脑畸形变异及小脑发育不全有关^[39]。Di Donato 等^[39]收集了来自 4 个 *RELN* 双等位基因变异家族的 7 例患者和来自 7 个单等位基因(杂合)变异的 13 例患者的数据,均来自额颞或颞显性无脑畸形变异家族。与单等位基因队列相比,双等位基因变异中功能缺失变异的比例明显更高。单等位基因变异个体的 *RELN* 分泌减少可能只影响皮质结构,而小脑保持完整。所以,双等位基因变异导致的 *RELN* 表达完全缺失与无脑畸形和小脑发育不全等疾病相关。尽管这些研究强调了 *RELN* 基因变异作为精神疾病发病危险因素的重要性,但 *RELN* 基因在包括人类在内的许多脊椎动物中都是保守的,其变异是罕见的,这不能解释在精神分裂症患者中观察到的 *RELN* 表达下调的高频率^[26, 28, 40, 44]。截至 2020 年,Marzan 等^[42]进行的一项 Meta 分析中,共纳入 15 项研究(截至 2020 年),涉及 25 403 名受试者(9 047 例病例和 16 356 名对照),采用 I^2 统计量和 q 检验进行异质性检验,并测量偏倚。经邦费罗尼校正后结果表明,*RELN* rs7341475 多态性改变在总体人群和高加索人群中较低的发生精神分裂症的风险,而 rs262355 多态性改变仅在高加索人群中发生精神分裂症的风险显著增加。与此同时,Sozuguzel 等^[43]的研究表明,在土耳其人群中,*RELN* rs7341475 变异仅与女性精神分裂症之间存在关联。这两组研究结果与 *RELN* 基因多态性改变导致精神分裂症发生风险增高的观点并不一致。因此,*RELN* 基因多态性与精神分裂症的关联研究需要更多、更广泛的样本,进行更深入的研究。

3. Reelin 蛋白与精神分裂症:Reelin 蛋白由 *RELN* 基因编码,在调节突触功能、神经网络活动、学习和行为中发挥着重要的作用^[44]。Hethorn 等^[45]的研究报道了在神经系统发育受损的遗传疾病小鼠模型中,向其双侧脑室内注射 Reelin 蛋白可以恢复突触功能并改善其相应的海马依赖性联想和空间学习记忆能力。Ishii 等^[46]的研究发现,将 Reelin 蛋白注入大脑后,能增强突触可塑性,增加树突棘数量,改善认知功能。Ibi 等^[47]在具有孤独症表型的新型母体免疫激活(maternal immune activation, MIA) 疾病动物模型中,将重组 Reelin 蛋白显微注射到其海马中,可改善暴露于产前炎症的后代新物体识别记忆能力和焦虑样行为。在另一项研究中,用皮质酮对大鼠进行预处理,然后将 Reelin 直接注射到海马区。单次 Reelin 输注可增加新生神经元的数量,但没有增加

复杂性,而重复 Reelin 输注可使两者均恢复^[48]。所以在大脑中注射 Reelin 蛋白可能是治疗神经发育障碍导致的精神疾病(如精神分裂症等)的一种新策略。在最近的一项研究中,经抗精神病药物治疗后,治疗初期精神分裂症组的 *RELN* 的信使核糖核苷酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)表达水平明显低于健康对照组。在治疗12周后,精神分裂症组的 *RELN* mRNA 水平显著升高^[49]。以上结果提示, *RELN* mRNA 表达的变化可能与抗精神病药物治疗的效果有关,其治疗时间窗和具体机制尚不清楚。Sánchez-Hidalgo 等^[50]的研究总结了药理学模型、MIA 模型、应激模型和遗传模型构建的几种精神分裂症啮齿动物模型,并根据 *RELN* 表达减少、*RELN* 信号改变和不同的甲基化模式进行分类,结果表明, *RELN* 在所有模型中都发生改变,提示 *RELN* 结构和功能的改变可能与精神分裂症的发生、发展密切相关。陈梦雪^[51]的研究表明,母体感染可导致子代 Reelin 蛋白及其下游分子通路的表达异常,并具有时空特异性。孕早期母体感染的子代在成年期会出现突触功能受损和行为紊乱。另外,王威^[52]通过构建小鼠孕期恐伤肾模型发现,孕期恐伤肾可能通过影响子代海马中的 Reelin 表达,减少单丝氨酸蛋白激酶磷酸化,使丝切蛋白磷酸化受到抑制,进而影响肌动蛋白骨架的稳定,导致突触结构减少,引起学习记忆能力的下降。可见,母体孕期受到感染、长期噪声等不良影响会导致子代发生行为异常和精神紊乱,与此同时 Reelin 蛋白表达异常。在病例对照研究中有学者发现^[53],精神分裂症患者组的外周血 Reelin 蛋白表达水平显著低于对照组,精神分裂症组中男、女性患者的 Reelin 蛋白表达水平差异无统计学意义。Guidotti 等^[54]的研究表明,与非精神疾病患者相比,精神分裂症或双相情感障碍合并精神分裂症患者的前额叶皮层、小脑的 *RELN* mRNA 和前额叶皮层 *RELN* 阳性细胞的表达显著降低了 30%~50%,但在无精神病的抑郁患者中无显著变化。此外,敲除 *RELN* 促进了患者的神经元死亡,这可能是精神分裂症的诱发因素^[55]。研究人员发现,与对照组相比,精神分裂症患者外周血中早期生长反应因子3(early growth response protein 3, EGR3)和 *RELN* 的表达水平下调,且两种因子表达呈正相关^[56]。EGR3 是 *RELN* 基因的转录因子,通过 Reelin 信号通路调节神经突生长^[57]。最近,有学者报道了一种 *RELN* 外显子缺失(*RELN* exonic deletion, *Reln*-del)小鼠,利用规律间隔成簇短回文重复序列及其相关蛋白系统方法建立,以阐明其潜在的分子

机制^[58]。纯合子 *Reln*-del 小鼠的表型与小脑萎缩、脑层发育不良和脑 Reelin 蛋白水平缺失的 *reeler* 小鼠相似。杂合子 *Reln*-del 小鼠中, Reelin 的表达量约为野生型小鼠的一半。纯合子 *Reln*-del 小鼠小脑培养物的体外再聚集形成和神经元迁移能力发生了显著改变。具有凝血反应蛋白基序的解离素和金属蛋白酶(ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 3, ADAMTS-3)是一种通过在 Reelin 的 N-t 位点切割使其失活的蛋白酶。利用短发夹核糖核酸敲低 ADAMTS-3,可在条件培养基中抑制 Reelin 的裂解。因此,可通过抑制 ADAMTS-3 增强大脑中的 Reelin 信号传导,从而治疗精神分裂症^[26],这可为精神分裂症的药物治疗提供依据。以上研究表明, Reelin 蛋白参与精神分裂症的发生和发展过程需进行更加深入的研究,以探索其详细机制,为今后研制新型抗精神分裂症药物提供参考。

三、展望

综上所述, *RELN* 基因及其表达的 Reelin 蛋白在神经系统的发育和大脑功能的正常发挥中起到重要的调控作用,同时可能与精神分裂症的发生、发展密切相关。*RELN* 基因的启动区甲基化水平增高会使 Reelin 蛋白表达水平降低,同时使其调控部分的神经系统功能紊乱,进而参与精神分裂症的发生、发展。*RELN* 基因多态性改变与精神分裂症的关系在病例对照研究中的结果不尽相同,需要更深入地研究探索两者的关系与具体机制。Reelin 蛋白注入大脑可能对治疗神经发育障碍导致的精神疾病有效,这为精神分裂症的治疗提供一种新的策略。未来需对包括 *RELN* 基因在内的与神经系统发育有关的易感基因作用机制进行更加深入的探索,以促进揭示精神分裂症复杂的发生机制。

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 论文构思与设计、论文修订、文献收集、文献整理与论文撰写为王齐

参 考 文 献

- [1] Cleyne I, Engchuan W, Hestand MS, et al. Genetic contributors to risk of schizophrenia in the presence of a 22q11.2 deletion [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4496-4510. DOI: 10.1038/s41380-020-0654-3.
- [2] Hannon E, Dempster EL, Mansell G, et al. DNA methylation meta-analysis reveals cellular alterations in psychosis and markers of treatment-resistant schizophrenia [J]. *Elife*, 2021, 10: e58430. DOI: 10.7554/eLife.58430.
- [3] Lossi L, Castagna C, Granato A, et al. The reeler mouse: a translational model of human neurological conditions, or simply a good tool for better understanding neurodevelopment [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2088. DOI: 10.3390/jcm8122088.

- [4] Vilchez-Acosta A, Manso Y, Cárdenas A, et al. Specific contribution of Reelin expressed by Cajal-Retzius cells or GABAergic interneurons to cortical lamination[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(37): e2120079119. DOI: 10.1073/pnas.2120079119.
- [5] Ogino H, Nakajima T, Hirota Y, et al. The secreted glycoprotein reelin suppresses the proliferation and regulates the distribution of oligodendrocyte progenitor cells in the embryonic neocortex[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(40): 7625-7636. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0125-20.2020.
- [6] Jossin Y. Reelin functions, mechanisms of action and signaling pathways during brain development and maturation[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 964. DOI: 10.3390/biom10060964.
- [7] Fatemi SH, Earle JA, McmMenomy T. Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression[J]. *Mol Psychiatr*, 2000, 5(6): 654-663, 571. DOI: 10.1038/sj.mp.4000783.
- [8] D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, et al. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler[J]. *Nature*, 1995, 374(6524): 719-723. DOI: 10.1038/374719a0.
- [9] Bock HH, May P. Canonical and non-canonical Reelin signaling[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 166. DOI: 10.3389/fncel.2016.00166.
- [10] Howell KR, Pillai A. Long-term effects of prenatal hypoxia on schizophrenia-like phenotype in heterozygous reeler mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3267-3276. DOI: 10.1007/s12035-015-9265-4.
- [11] Dlugosz P, Tresky R, Nimpf J. Differential action of Reelin on oligomerization of ApoER2 and VLDL receptor in HEK293 cells assessed by time-resolved anisotropy and fluorescence lifetime imaging microscopy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 53. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00053.
- [12] Jossin Y, Ignatova N, Hiesberger T, et al. The central fragment of Reelin, generated by proteolytic processing in vivo, is critical to its function during cortical plate development[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(2): 514-521. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3408-03.2004.
- [13] Jossin Y, Gui L, Goffinet AM. Processing of Reelin by embryonic neurons is important for function in tissue but not in dissociated cultured neurons[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(16): 4243-4252. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0023-07.2007.
- [14] Hattori M, Kohno T. Regulation of Reelin functions by specific proteolytic processing in the brain[J]. *J Biochem*, 2021, 169(5): 511-516. DOI: 10.1093/jb/mvab015.
- [15] Okugawa E, Ogino H, Shigenobu T, et al. Physiological significance of proteolytic processing of Reelin revealed by cleavage-resistant Reelin knock-in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4471. DOI: 10.1038/s41598-020-61380-w.
- [16] Nawa Y, Kimura H, Mori D, et al. Rare single-nucleotide DAB1 variants and their contribution to schizophrenia and autism spectrum disorder susceptibility[J]. *Hum Genome Var*, 2020, 7(1): 37. DOI: 10.1038/s41439-020-00125-7.
- [17] Lee GH, D'Arcangelo G. New insights into Reelin-mediated signaling pathways[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 122. DOI: 10.3389/fncel.2016.00122.
- [18] Ampuero E, Jury N, Härtel S, et al. Interfering of the Reelin/ApoER2/PSD95 signaling axis reactivates dendritogenesis of mature hippocampal neurons[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 1187-1199. DOI: 10.1002/jcp.25605.
- [19] Pahle J, Muhia M, Wagener RJ, et al. Selective inactivation of Reelin in inhibitory interneurons leads to subtle changes in the dentate gyrus but leaves cortical layering and behavior unaffected[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(3): 1688-1707. DOI: 10.1093/cercor/bhz196.
- [20] 赵培文, 鄢明超, 李瑞玲, 等. Reelin在中枢神经系统进化过程中的作用[J]. *解剖学报*, 2016, 47(2): 166-177. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2016.02.004.
- Zhao PW, Yan MC, Li RL, et al. Role of Reelin in the evolution of the central nervous system[J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2016, 47(2): 166-177.
- [21] Ha S, Tripathi PP, Daza RA, et al. Reelin mediates hippocampal Cajal-Retzius cell positioning and infrapyramidal blade morphogenesis[J]. *J Dev Biol*, 2020, 8(3): 20. DOI: 10.3390/jdb8030020.
- [22] Garriga J, Laumet G, Chen SR, et al. Nerve injury-induced chronic pain is associated with persistent DNA methylation reprogramming in dorsal root ganglion[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(27): 6090-6101. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2616-17.2018.
- [23] Chen Y, Sharma RP, Costa RH, et al. On the epigenetic regulation of the human reelin promoter[J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(13): 2930-2939. DOI: 10.1093/nar/gkf401.
- [24] Dong E, Caruncho H, Liu WS, et al. A reelin-integrin receptor interaction regulates Arc mRNA translation in synaptoneurosome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(9): 5479-5484. DOI: 10.1073/pnas.1031602100.
- [25] Ruzicka WB, Zhubi A, Veldic M, et al. Selective epigenetic alteration of layer I GABAergic neurons isolated from prefrontal cortex of schizophrenia patients using laser-assisted microdissection[J]. *Mol Psychiatry*, 2007, 12(4): 385-397. DOI: 10.1038/sj.mp.4001954.
- [26] Tsuneura Y, Sawahata M, Itoh N, et al. Analysis of Reelin signaling and neurodevelopmental trajectory in primary cultured cortical neurons with RELN deletion identified in schizophrenia[J]. *Neurochem Int*, 2021, 144: 104954. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104954.
- [27] Guidotti A, Ruzicka W, Grayson DR, et al. S-adenosyl methionine and DNA methyltransferase-1 mRNA overexpression in psychosis[J]. *Neuroreport*, 2007, 18(1): 57-60. DOI: 10.1097/WNR.0b013e32800fef7d.
- [28] Lintas C, Persico AM. Neocortical RELN promoter methylation increases significantly after puberty[J]. *Neuroreport*, 2010, 21(2): 114-118. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328334b343.
- [29] Markiewicz R, Markiewicz-Gospodarek A, Borowski B, et al. Reelin signaling and synaptic plasticity in schizophrenia[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(12): 1704. DOI: 10.3390/brainsci13121704.
- [30] 杨悦, 宋志伟, 韩丽, 等. 首发精神分裂症患者外周血 Reelin 基因甲基化检测[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(22): 3373-3375. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.031.
- Yang Y, Song ZW, Han L, et al. Detection of peripheral blood Reelin genemethylation in patients with first episode schizophrenia[J]. *Lab Med Clin*, 2015, 12(22): 3373-3375.

- [31] Nabil Fikri RM, Norlelawati AT, Nour El-Huda AR, et al. Reelin (RELN) DNA methylation in the peripheral blood of schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 88: 28-37. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.020.
- [32] Zhou J, Zhou D, Yan T, et al. Association between CpG island DNA methylation in the promoter region of RELN and positive and negative types of schizophrenia[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(5): 3000605221100345. DOI: 10.1177/03000605221100345.
- [33] Kho SH, Yee JY, Puang SJ, et al. DNA methylation levels of RELN promoter region in ultra-high risk, first episode and chronic schizophrenia cohorts of schizophrenia[J]. *Schizophrenia (Heidelb)*, 2022, 8(1): 81. DOI: 10.1038/s41537-022-00278-0.
- [34] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci[J]. *Nature*, 2014, 511(7510): 421-427. DOI: 10.1038/nature13595.
- [35] Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(8): 537-551. DOI: 10.1038/nrg3240.
- [36] Wedenoja J, Tuulio-Henriksson A, Suvisaari J, et al. Replication of association between working memory and Reelin, a potential modifier gene in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(10): 983-991. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.026.
- [37] 白微. RELN基因多态性与精神分裂症的关联性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [38] Ping J, Zhang J, Wan J, et al. Correlation of four single nucleotide polymorphisms of the RELN gene with schizophrenia[J]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2021, 31(4): 112-118. DOI: 10.12809/eaap2168.
- [39] Di Donato N, Guerrini R, Billington CJ, et al. Monoallelic and biallelic mutations in RELN underlie a graded series of neurodevelopmental disorders[J]. *Brain*, 2022, 145(9): 3274-3287. DOI: 10.1093/brain/awac164.
- [40] Wang Z, Hong Y, Zou L, et al. Reelin gene variants and risk of autism spectrum disorders: an integrated meta-analysis[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2014, 165B(2): 192-200. DOI: 10.1002/ajmg.b.32222.
- [41] Zhubi A, Chen Y, Dong E, et al. Increased binding of MeCP2 to the GAD1 and RELN promoters may be mediated by an enrichment of 5-hmC in autism spectrum disorder (ASD) cerebellum[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(1): e349. DOI: 10.1038/tp.2013.123.
- [42] Marzan S, Aziz MA, Islam MS. Association between REELIN gene polymorphisms (rs7341475 and rs262355) and risk of schizophrenia: an updated Meta-analysis[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(4): 675-690. DOI: 10.1007/s12031-020-01696-4.
- [43] Sozuguzel MD, Sazci A, Yildiz M. Female gender specific association of the Reelin (RELN) gene rs7341475 variant with schizophrenia[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(3): 3411-3416. DOI: 10.1007/s11033-019-04803-w.
- [44] Faini G, Del Bene F, Albadri S. Reelin functions beyond neuronal migration: from synaptogenesis to network activity modulation[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 66: 135-143. DOI: 10.1016/j.conb.2020.10.009.
- [45] Hethorn WR, Ciarlone SL, Filonova I, et al. Reelin supplementation recovers synaptic plasticity and cognitive deficits in a mouse model for Angelman syndrome[J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 41(10): 1372-1380. DOI: 10.1111/ejn.12893
- [46] Ishii K, Nagai T, Hirota Y, et al. Reelin has a preventive effect on phencyclidine-induced cognitive and sensory-motor gating deficits[J]. *Neurosci Res*, 2015, 96: 30-36. DOI: 10.1016/j.neures.2014.12.013.
- [47] Ibi D, Nakasai G, Koide N, et al. Reelin supplementation into the hippocampus rescues abnormal behavior in a mouse model of neurodevelopmental disorders[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 285. DOI: 10.3389/fncel.2020.00285.
- [48] Brymer KJ, Johnston J, Botterill JJ, et al. Fast-acting antidepressant-like effects of Reelin evaluated in the repeated-corticosterone chronic stress paradigm[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(10): 1707-1716. DOI: 10.1038/s41386-020-0609-z.
- [49] Yin J, Lu Y, Yu S, et al. Exploring the mRNA expression level of RELN in peripheral blood of schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment[J]. *Hereditas*, 2020, 157(1): 43. DOI: 10.1186/s41065-020-00158-6.
- [50] Sánchez-Hidalgo AC, Martín-Cuevas C, Crespo-Facorro B, et al. Reelin alterations, behavioral phenotypes, and brain anomalies in schizophrenia: a systematic review of insights from rodent models[J]. *Front Neuroanat*, 2022, 16: 844737. DOI: 10.3389/fnana.2022.844737.
- [51] 陈梦雪. 精神分裂症易感基因RELN及其信号通路与母体感染介导的子代神经发育障碍相关研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2021.
- [52] 王威. 基于Reelin蛋白研究孕期恐伤肾影响子代大鼠学习记忆能力的机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [53] 冯磊光, 曹鸿雁, 祁萍萍, 等. 精神分裂症患者外周血液中Reelin蛋白的表达[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(10): 1291-1292. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.025.
- Feng LG, Cao HY, Qi PP, et al. Reelin protein expression in peripheral blood of patients with schizophrenia[J]. *Int J Lab Med*, 2014, 35(10): 1291-1292.
- [54] Guidotti A, Auta J, Davis JM, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(11): 1061-1069. DOI: 10.1001/archpsyc.57.11.1061.
- [55] Arioka Y, Hirata A, Kushima I, et al. Characterization of a schizophrenia patient with a rare RELN deletion by combining genomic and patient-derived cell analyses[J]. *Schizophr Res*, 2020, 216: 511-515. DOI: 10.1016/j.schres.2019.10.038.
- [56] Bai W, Niu Y, Yu X, et al. Decreased serum levels of reelin in patients with schizophrenia[J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 49: 101995. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.101995.
- [57] Nie F, Zhang Q, Ma J, et al. Schizophrenia risk candidate EGR3 is a novel transcriptional regulator of RELN and regulates neurite outgrowth via the Reelin signal pathway in vitro[J]. *J Neurochem*, 2021, 157(6): 1745-1758. DOI: 10.1111/jnc.15225.
- [58] Sawahata M, Mori D, Arioka Y, et al. Generation and analysis of novel Reln-deleted mouse model corresponding to exonic Reln deletion in schizophrenia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 74(5): 318-327. DOI: 10.1111/pcn.12993.

(收稿日期: 2024-04-06)

(本文编辑: 赵金鑫)