DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.02.015

论著·实验研究

dynamin-1 和磷酸化 dynamin-1 在内侧颞叶癫痫患儿及大鼠海马组织中的表达

张慈柳[1] 尹飞[1] 杨治权[2] 何芳[1] 陈晨[1] 姜尚军[2] 彭镜[1]

(中南大学湘雅医院,1.儿科;2.神经外科,湖南 长沙 410008)

[摘 要] **目的** 观察内侧颞叶癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)患儿及 MTLE 大鼠海马组织中 dynamin-1 和磷酸化 dynamin-1 蛋白的表达变化,探讨其在 MTLE 发生发展中的作用。**方法** 25 日龄 Sprague-Dawley 雄性大鼠随机分为急性期对照组、急性期模型组、潜伏期对照组、潜伏期模型组、慢性期对照组、慢性期模型组,应用氯化锂-匹罗卡品诱导建立 MTLE 动物模型。同时收集接受神经外科手术、并经病理结果确认存在海马硬化的 5 例患儿的海马组织,及病理科尸检 4 例对照组海马组织。提取海马组织蛋白,采用 Western blot 方法和免疫组织化学技术检测总 dynamin-1 蛋白及磷酸化 dynamin-1 蛋白在 MTLE 患儿及不同时间点 MTLE 大鼠海马组织中的表达变化。**结果** Western blot 显示磷酸化 dynamin-1 蛋白在 MTLE 大鼠急性期及慢性期表达较同时期对照组显著降低($P<0.05$);同时,磷酸化 dynamin-1 蛋白在 MTLE 患儿海马组织表达较对照组显著下降($P<0.05$)。而 dynamin-1 总蛋白在 MTLE 大鼠各期、MTLE 患儿及对照组海马之间表达无明显差异($P>0.05$)。免疫组化结果显示磷酸化 dynamin-1 在对照组大鼠急性期、慢性期、对照组患儿海马神经元胞浆中高表达,而在同时期 MTLE 大鼠和 MTLE 患儿海马神经元胞浆中表达下降($P<0.05$)。**结论** 磷酸化 dynamin-1 而不是 dynamin-1 总蛋白在 MTLE 患儿及 MTLE 大鼠出现癎性发作期间表达下调,其表达变化提示 dynamin-1 可能通过磷酸化/去磷酸化方式参与 MTLE 的发生发展。 [**中国当代儿科杂志,2013,15(2):133-137**]

[关 键 词] dynamin-1;磷酸化 dynamin-1;内侧颞叶癫痫;海马;大鼠;儿童

Expression of dynamin-1 and phospho-dynamin-1 in the hippocampus of children and rats with mesial temporal lobe epilepsy

ZHANG Ci-Liu, YIN Fei, YANG Zhi-Quan, HE Fang, CHEN Chen, JIANG Shang-Jun, PENG Jing. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, *China* (*Peng J, Email: pengjing*4346@163.*com*)

Abstract: Objective To observe the expression of dynamin-1 and phospho-dynamin-1 in the hippocampus of children and rats with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) and to investigate the roles of dynamin-1 and phospho-dynamin-1 in the development of MTLE. **Methods** Male Sprague-Dawley rats (aged 25 days) were randomly divided into acute control (AC), acute seizure (AS), latent control (LC), latent seizure (LS), chronic control (CC) and chronic spontaneous seizure (CS) groups. Lithium chloride-pilocarpine was used to induce a rat model of MTLE. The hippocampus samples of 5 children with a pathologically confirmed hippocampal sclerosis who received surgical operation were collected as a human model (HM) group, and the hippocampus samples of 4 dead children (without organic lesion of the hippocampus) were collected by autopsy as a human control (HC) group. The expression of dynamin-1 and phospho-dynamin-1 in the hippocampus of children and rats with MTLE was measured by Western blot and immunohistochemistry. **Results** The Western blot showed that the expression of phospho-dynamin-1 was significantly lower in the AS and CS groups than in the corresponding control groups (AC and CC groups) ($P<0.05$). The expression of phospho-dynamin-1 was significantly lower in the HM group than in the HC group ($P<0.05$). There were no significant differences in the expression of dynamin-1 among the AS, LS and CS groups and between the HM and HC groups ($P>0.05$). The immunohistochemical results showed that phospho-dynamin-1 was highly expressed in the cytoplasm of hippocampal neurons of AC, CC and HC groups, but its expression was significantly reduced in the AS, CS and HM groups ($P<0.05$). **Conclusions** The expression of phospho-dynamin-1, not dynamin-1, is downregulated in the hippocampus of children and rats with MTLE during seizures, which suggests that the phosphorylation/dephosphorylation of dynamin-1 may be involved in the development of MTLE. [**Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(2):133-137**]

Key words: Dynamin-1; Phospho-dynamin-1; Mesial temporal lobe epilepsy; Hippocampus; Rats; Child

[收稿日期]2012-11-18;[修回日期]2012-12-15
[基金项目]国家自然科学基金(30901631);高等学校博士学科点专项科研基金(200901621 10041)。
[作者简介]张慈柳,女,博士研究生。
[通信作者]彭镜,副主任医师。

内侧颞叶癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)是最常见的耐药癫痫之一,海马硬化为其突出的临床病理特征。目前研究认为,MTLE 合并海马硬化的形成原因与婴幼儿时期的各种损伤(如外伤、惊厥、癫痫持续状态等)相关,在历经数月甚至数年的潜伏期后可出现自发性癫痫发作,但其具体机制尚未完全明确[1-2]。癫痫发作以神经突触上持续失控的胞吐、胞吞循环为特点。大量研究证实,MTLE 患者神经元突触有明显的结构和功能异常,这种病态突触通过突触囊泡的快速循环再生使癫样放电得以迅速扩布,而高频放电是癫痫产生的病理生理基础,可能是难治性癫痫的重要机制[3]。突触囊泡释放及回收神经递质是由多种蛋白质介导的极其复杂的过程,多个环节受到精确调控,因此,越来越多的研究集中于参与该过程的蛋白质及其相互间的作用。dynamin-1(又称发动蛋白-1),是一个 96 kD的三磷酸鸟苷酶(GTPase)。近 20 年的研究已证实,dynamin-1 在网格蛋白介导的突触囊泡胞吞及囊泡循环利用中发挥至关重要的作用[4],抑制 dynamin-1 GTPase 的活性或抑制 GTP 水解囊泡循环将受阻,非 dynamin-1 依赖的其他调控机制能够维持生理状态下基本正常的突触囊泡内吞功能,而 dynamin-1 对维持神经元高频、长时程放电发挥了关键作用[5]。因此有理由推测 dynamin-1 通过影响突触囊泡回收参与了癫痫的发生发展。近年来研究发现 dynamin-1 基因敲除小鼠出现癫痫、听力下降等一系列神经系统症状[6-7]。本课题组既往研究也发现 dynamin-1 为 MTLE 差异表达蛋白[8]。然而,其在 MTLE 病理状态下海马组织中的表达、定位及其是否在 MTLE 发病中产生作用目前仍然未知。研究发现 dynamin-1 蛋白有两种存在状态,磷酸化和去磷酸化dynamin-1。其中磷酸化 dynamin-1 主要存在于胞浆中,是一种稳定存在方式,不参与囊泡的循环。dynamin-1 在钙调蛋白磷酸酶等的作用下发生去磷酸化而激活,GTPase 酶活性增强,dynamin-1 转移至突触前膜,介导突触前膜的内吞作用,而大大强化了突触囊泡的循环[9]。通过磷酸化 dynamin-1 的表达变化,可得知其去磷酸化状态及活性的改变。因此,本研究通过已经建立的发育期大鼠 MTLE 模型以及 MTLE 患儿手术切除的海马组织,观察 dynamin-1 及磷酸化dynamin-1在海马组织中的表达变化,为进一步研究其在 MTLE 慢性化进程中的作用提供基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 25 日龄健康雄性 Sprague-Dawley(SD)幼鼠(清洁级,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供)75 只,在室温 18~25℃、相对湿度 50%~60%、人工 12 h 昼/夜循环照明环境中用全价营养饲料分笼饲养,幼鼠自由摄食及饮水。

1.1.2 MTLE 患儿及对照组海马组织标本的收集 选取 2008~2011 年在中南大学湘雅医院神经外科接受手术,并经病理检查确认存在海马硬化的 5 例患儿,所有患儿均正规服用抗癫痫药物治疗 2 年以上,仍不能控制发作;近 6 个月平均每月发作次数≥4 次。术前患儿均进行了脑电图、CT、MRI 检查及血药浓度的检测,所有病例术前治疗方案均经过反复的讨论。5 例患儿的临床资料见表 1。同时,选取中南大学湘雅医院病理科尸检 4 例,在患儿死亡 12 h 内尸检获取大脑海马组织作为对照组。对照组病例纳入标准:无癫痫病史;无服用抗癫痫药物史;无癫痫家族病史;无神经系统疾病或脑外伤等病史。对照组病理结果显示均无海马器质性病变(临床资料见表 2)。所有 MTLE 患儿及对照组标本在收集前均获得监护人知情同意,符合伦理学标准。

表 1 MTLE 患儿临床资料

病例	性别	年龄(岁)	病程(年)	海马来源	抗癫痫药物	海马硬化分级
1	女	8	5	左侧	PB, LAM, VPA	1b 型
2	女	9	3	右侧	LEV, LAM, VPA	1a 型
3	男	10	6	右侧	CBZ, VPA, LEV	1b 型
4	男	10	3	左侧	CBZ, VPA, LAM	1a 型
5	女	12	5	右侧	CBZ, VPA, PHT	1b 型

注:CBZ:卡马西平;LAM:拉莫三嗪;LEV:左乙拉西坦;卡西平;PB:苯巴比妥;PHT:苯妥英钠;VPA:丙戊酸钠。海马硬化分级标准参照文献[10]。

表 2 对照组患儿临床资料

病例	性别	年龄(岁)	死后获取标本时间(h)	海马来源	死亡原因
1	女	8	10	右侧	致命性胸部外伤
2	男	10	8	右侧	致命性腹部外伤
3	男	10	12	左侧	致命性胸腹部联合外伤
4	女	11	10	左侧	心肌病

1.2 方法

1.2.1 MTLE 动物模型制备及分组 根据 Wu 等[8]已成功建立的方法,将 75 只幼鼠随机分为生理盐水对照组(27 只)、匹罗卡品诱导模型组(48 只)。氯化

锂 127 mg/kg(美国 Sigma)行腹腔注射,模型组于 17 ~ 18 h 后腹腔注射 30 mg/kg 的匹罗卡品(美国 Sigma),诱发出现癫痫持续状态(status epilepticus, SE)。对照组予生理盐水腹腔注射代替匹罗卡品,余同模型组。使用匹罗卡品前 0.5 h 予东莨宕碱 1 mg/kg 腹腔注射以拮抗外周胆碱能反应。达到 Lado 幼鼠癫痫发作分级标准 5 ~ 7 级并持续 1.5 h 或濒危时予水合氯醛 300 mg/kg腹腔注射终止发作。模型组 48 只大鼠中 41 只达到 SE 并符合分级标准,存活 32 只进入实验,成功率为 66.7%;对照组未出现癫痫发作,存活 27 只进入实验。根据自发痫性发作出现及稳定时间(自发痫性发作往往在致痫后 3 周左右出现,8 周趋向稳定),对照组和模型组各分为 3 个亚组,每亚组 9 只动物(4 只大鼠提取海马总蛋白,5 只灌注取脑用于免疫组化)用于实验:急性模型组(SE 后 1.5 h,AS 组)、急性对照组(SE 后 1.5 h,AC 组)、潜伏期模型组(SE 后 3 周,LS 组)、潜伏期对照组(SE 后 3 周,LC 组)、慢性期模型组(SE 后 8 周并出现自发痫性发作,CS 组)、慢性期对照组(SE 后 8 周,CC 组)。

1.2.2 *海马总蛋白的提取* 常规用 10% 水合氯醛(剂量 300 mg/kg)麻醉大鼠,断头取脑,分离获得大鼠海马组织。MTLE 患儿或对照组患儿新鲜分离海马组织,用 4℃生理盐水冲洗 2 次,去除血渍后,液氮下研磨组织成粉末状,加入 RIPA 组织裂解液及 PMSF 蛋白酶抑制剂及磷酸酶抑制剂等,冰上裂解 1 h,12000 r/min 4℃离心 30 min,取上清,分装并冻存于液氮中备用。

1.2.3 *Western blot 分析检测蛋白的表达* 取出液氮中保存的各组海马总蛋白,每组随机取样,以 25 μg上样量于聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,转膜,封闭后与一抗磷酸化dynamin-1-ser774(1∶750,美国 Abcam)、dynamin-1(1∶750,美国 Abcam)4℃孵育过夜,与适当稀释浓度的 HRP 标记的相应二抗(美国 Jackson ImmunoResearch)室温孵育 1 h 后 ECL 试剂发光,显影和定影。将上述胶片扫描后采用 ImageJ 软件检测所得条带灰度值,以 GAPDH(1∶10000,美国 Sigma)为内参照;以将目的条带灰度值除以同一标本内参照条带灰度值所得到的比值作为该目的蛋白表达量的半定量结果。实验重复 3 次。

1.2.4 *免疫组化检测蛋白在海马组织中的表达及分布* (1)灌注取脑及标本处理:腹腔注射 10% 水合氯醛(300 mg/kg)麻醉大鼠后经升主动脉快速灌注 37℃生理盐水 500 mL,然后缓慢灌注 4% 预冷多聚甲醛磷酸缓冲液(pH 7.4,4℃)500 mL 固定,断头取脑。4% 多聚甲醛固定 24 h(4℃),常规石蜡包埋,切片机上在海马部位作冠状连续切片,厚度为 4 μm,每隔 5 张取 2 片,每例标本(双侧海马结构)取片不少于 5 张。(2)免疫组化分析检测磷酸化 dynamin-1 蛋白的表达:经常规脱蜡水化,3% H_2O_2 作用 10 min,微波热修复,加入一抗(磷酸化 dynamin-1-ser774,1∶50)4℃孵育过夜。取出后 PBS 清洗3 次,每次 5 min,然后参照二步法免疫组化检测试剂盒(北京中杉 PV-9000)说明书操作,加入聚合物辅助剂(试剂 1)37℃作用 30 min。PBS 洗 5 min ×3 次后,与辣根过氧化物酶标记山羊抗兔/小鼠 IgG 多聚体(试剂 2)37℃作用 30 min,PBS 浸洗 5 min ×3 次。DAB 染色 10 min,流水充分冲洗,苏木素染核。常规封片。(3)免疫组化结果判断标准:各亚组每只大鼠按要求取 5 张切片,光镜下(400 倍)随机取 5 个视野清晰、组织结构正常的区域,观察 MTLE 组与对照组海马组织中磷酸化 dynamin-1 蛋白的阳性表达情况。分别对切片的磷酸化 dynamin-1 阳性细胞进行计数,并取其均数作为各标本该指标的阳性细胞计数。免疫组化结果判定:以胞质染色为棕黄色者视为阳性反应细胞。免疫组化形态学观察:磷酸化 dynamin-1 阳性表达位于胞浆,呈现大小不一的棕黄色颗粒,细胞核用苏木素复染后呈现蓝色。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验,多样本均数比较用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Western blot 检测 dynamin-1 总蛋白和磷酸化 dynamin-1 在各期 MTLE 大鼠模型海马中的表达

dynamin-1 总蛋白在 MTLE 大鼠急性期、潜伏期及慢性期均有表达,与相应时期对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。磷酸化 dynamin-1-ser774 蛋白在 MTLE 大鼠急性期及慢性期与相应时间点对照组相比,蛋白表达量降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),潜伏期与其对照组相比表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

2.2 Western blot 检测 dynamin-1 总蛋白和磷酸化 dynamin-1 蛋白在 MTLE 及对照组患儿海马组织中的表达

两组患儿海马组织标本均检测到 dynamin-1 总蛋白和磷酸化 dynamin-1 的表达。dynamin-1 总蛋白的表达在 MTLE 患儿和对照组海马之间表达无明

显差异,个体之间表达也基本一致($P>0.05$)。而磷酸化 dynamin-1 在 MTLE 患儿海马组织表达较对照组显著下降($P<0.05$)。见图 2。

2.3 免疫组化检测磷酸化 dynamin-1 蛋白在各时期 MTLE 大鼠海马组织中的表达

磷酸化 dynamin-1 在对照组大鼠急性期和慢性期海马神经元胞浆中高表达,而在同时期 MTLE 大鼠海马组织中表达下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。而潜伏期磷酸化 dynamin-1 的表达在对照组和 MTLE 大鼠海马组织中差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 3、表 3。

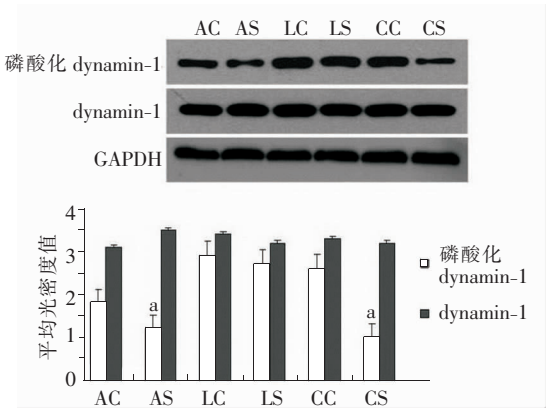

图 1 Western blot 检测 dynamin-1 总蛋白和磷酸化 dynamin-1 在 MTLE 大鼠模型各期海马总蛋白中的动态表达 AC:急性期对照组;AS:急性期模型组;LC:潜伏期对照组;LS:潜伏期模型组;CC:慢性期对照组;CS:慢性期模型组。上图为 Western blot 电泳图;下图为 dynamin-1 表达统计图($n=4$)。a:与同期对照组相比,$P<0.05$。

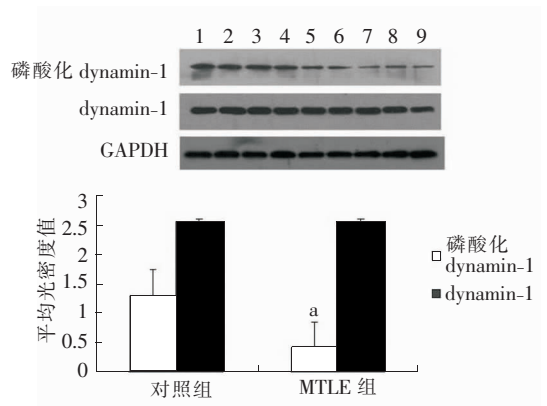

图 2 Western blot 检测 dynamin-1 总蛋白和磷酸化 dynamin-1 蛋白在 MTLE 和对照组患儿海马组织中的表达

上图为 Western blot 电泳图,1 ~ 4 泳道为对照组,5 ~ 9 泳道为 MTLE 组;下图为 dynamin-1 表达统计图($n=4$)。a:与对照组相比,$P<0.05$。

2.4 免疫组化检测磷酸化 dynamin-1 蛋白在 MTLE 和对照组患儿海马组织中的表达

磷酸化 dynamin-1 在对照组患儿海马组织中高表达(17 ± 5 个/视野),而在 MTLE 患儿中表达减少(7 ± 3 个/视野),两组间差异有统计学意义($P=0.032$,$t=3.24$)。见图 4。

表 3 各组大鼠海马组织磷酸化 dynamin-1 表达阳性细胞数 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	急性期	潜伏期	慢性期
对照组	5	44 ± 11	41 ± 7	38 ± 6
模型组	5	22 ± 6	31 ± 5	21 ± 4
t 值		4.04	2.28	5.16
P 值		0.004	0.052	0.01

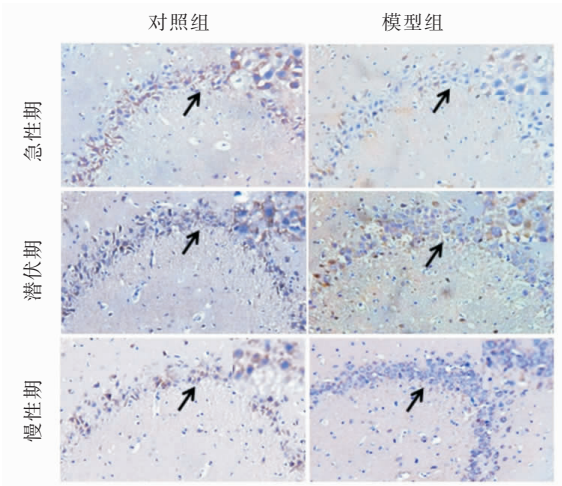

图 3 免疫组化检测磷酸化 dynamin-1 蛋白在各时期 MTLE 大鼠海马组织中的动态表达(×200) 磷酸化 dynamin-1 在对照组急性期和慢性期海马神经元胞浆中高表达,而在同期模型组大鼠海马组织中表达下降。而潜伏期磷酸化 dynamin-1 的表达在对照组和模型组间差异无统计学意义。箭头所指为磷酸化 dynamin-1 阳性表达细胞(右上角小图取自箭头所标处,×400)。

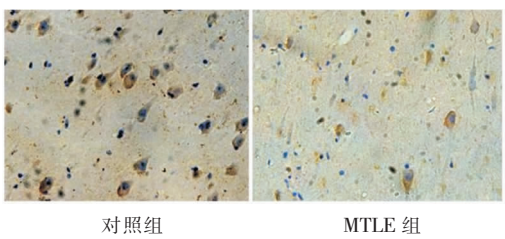

图 4 免疫组化法检测磷酸化 dynamin-1 蛋白在 MTLE 组和对照组患儿海马组织中的表达(×400) 磷酸化 dynamin-1 在对照组海马组织中高表达,而在 MTLE 组海马组织中表达降低。图中棕黄色为阳性表达细胞。

3 讨论

dynamin 蛋白家族是 GTP 酶超家族中的成员,具有 5 个功能结构域,分别为 GTPase 结构域、中间区、PH 结构域、GTP 酶效应结构域和脯氨酸富集结构域。在哺乳动物中目前已经发现了 3 种亚型,其

dynamin-1 只在脑、神经元突触连接部位及神经内分泌细胞中特异性表达，是一种突触前膜蛋白；dynamin-2则广泛表达于各种组织细胞；dynamin-3主要分布在脑组织中，但含量远远低于 dynamin-1，同时在睾丸和肺中也有少量表达[11]。dynamin-1 GTPase 的活性受到微管蛋白、酸性磷脂、包含 SH3 端的调节蛋白、钙调蛋白磷酸酶等的调节，当 dynamin-1接受各种调控寡聚化或自我寡聚化后，其 GTP 酶活性大大增高，并在网格蛋白包裹的内陷囊泡颈部聚集成环，通过水解 GTP 调节自己收缩，最终将囊泡与突触前膜割开，从而完成网格蛋白介导的突触囊泡胞吞过程[12]。dynamin-1 有 7 个磷酸化位点，而丝氨酸 774 是其最重要的磷酸化位点，约占 dynamin-1 总磷酸化的 47%[9]。本研究选用该位点磷酸化蛋白进行研究，能有效反映磷酸化 dynamin-1 的表达情况。本研究结果显示总的 dynamin-1 蛋白在所有 MTLE 大鼠、MTLE 患儿组和对照组标本中表达基本恒定，说明在海马组织中 dynamin-1 蛋白总量恒定，与癫痫是否发作无关。

以 dynamin-1 总蛋白作为内参，对磷酸化 dynamin-1 进行半定量研究发现，磷酸化 dynamin-1 在 MTLE 大鼠急性期及慢性期表达均较同时期对照组下降，潜伏期未见明显改变，同时在 MTLE 患儿海马组织中也有表达下降。在免疫组化的研究中，磷酸化 dynamin-1 的表达与 Western blot 结果趋势一致。尽管磷酸化 dynamin-1 蛋白表达大幅度波动的原因不清楚，但是推测与癎性活动有密切关系。因为无论是急性期、慢性期的大鼠，还是 MTLE 患儿都存在频繁的癫痫发作，脑电图提示癎性放电。磷酸化 dynamin-1 与 dyanmin-1 总蛋白的比例下降，提示去磷酸化的 dynamin-1 增多，其生物活性增强，可能参与了癫痫病理状态下，高频放电时快速的突触囊泡胞吞及神经递质传递。而在 MTLE 大鼠潜伏期，大鼠临床上未监测到频繁癫痫发作，脑电图无异常高频放电，推测此时的 dynamin-1 以稳定的磷酸化形式存在于胞浆中。这一发现亦有力地证实了 dynamin-1 与癫痫发生存在着密切的关系，但是具体的机制不明。Ferguson 等[13]发现，dynamin-1 基因敲除鼠在生理状态下，仍然能维持基本正常的突触囊泡胞吞功能；但当给予强烈的外源性刺激后，突触囊泡胞吞作用严重受损；停止强刺激后突触囊泡胞吞功能基本恢复。从而证实，非 dynamin-1 依赖的其他调控机制能够维持生理状态下基本正常的突触囊泡胞吞功能，而 dynamin-1 在维持神经元高频、长时程放电过程中发挥了关键作用。

综上所述，本研究发现磷酸化 dynamin-1 而不是 dynamin-1 总蛋白在 MTLE 患儿及 MTLE 大鼠出现癎性发作期间表达下调，其动态变化提示 dynamin-1 可能通过磷酸化/去磷酸化方式参与 MTLE 的发生发展，为研究 MTLE 的发病机理提供了新思路，并将可能为 MTLE 的治疗开辟新药物靶点。

[参 考 文 献]

[1] Muramatsu R, Ikegaya Y, Matsuki N, Koyama R. Early-life status epilepticus induces ectopic granule cells in adult mice dentate gyrus[J]. Exp Neurol, 2008, 211(2): 503-510.
[2] Wahab A, Albus K, Heinemann U. Age and region specific effects of anticonvulsants and bumetanide on 4-aminopyridine induced seizure like events in hippocampal-entorhinal cortex slices[J]. Epilepsia, 2011, 52(1): 94-103.
[3] Schmid EM, McMahon HT. Integrating molecular and network biology to decode endocytosis[J]. Nature, 2007, 448(7156): 883-888.
[4] Ferguson SM, De Camilli P. Dynamin, a membrane-remodelling GTPase[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(2): 75-88.
[5] Clayton EL, Anggono V, Smillie KJ, Chau N, Robinson PJ, Cousin MA. The phospho-dependent dynamin-syndapin interaction triggers activity-dependent bulk endocytosis of synaptic vesicles[J]. J Neurosci, 2009, 29(24): 7706-7717.
[6] Liu YW, Lukiyanchuk V, Schmid SL. Common membrane trafficking defects of disease-associated dynamin 2 mutations[J]. Traffic, 2011, 12(11): 1620-1633.
[7] Boumil RM, Letts VA, Roberts MC, Lenz C, Mahaffey CL, Zhang ZW, et al. A missense mutation in a highly conserved alternate exon of dynamin-1 causes epilepsy in fitful mice[J]. PLoS Genet, 2010, 6(8): e1001046.
[8] Wu L, Peng J, Wei C, Liu G, Wang G, Li K, et al. Characterization, using comparative proteomics, of differentially expressed proteins in the hippocampus of the mesial temporal lobe of epileptic rats following treatment with valproate[J]. Amino Acids, 2011, 40(1): 221-238.
[9] Graham ME, Anggono V. The in vivo phosphorylation sites of rat brain dynamin I[J]. J Biol Chem, 2007, 282(20): 14695-14707.
[10] Proper EA, Jansen GH, van Veelen CW, van Rijen PC, Gispen WH, de Graan PN. A grading system for hippocampal sclerosis based on the degree of hippocampal mossy fiber sprouting[J]. Acta Neuropathol, 2001, 101(4): 405-409.
[11] 彭镜，吴蕾，张慈柳，尹飞. Dynamin-I 的功能结构域及其在突触囊泡内吞过程中的作用[J]. 生理科学进展，2011，42(2)：121-124.
[12] Smillie KJ, Cousin MA. Dynamin I phosphorylation and the control of synaptic vesicle endocytosis[J]. Biochem Soc Symp, 2005, (72): 87-97.
[13] Ferguson SM, Brasnjo G, Hayashi M, Wölfel M, Collesi C, Giovedi S, et al. A selective activity-dependent requirement for dynamin 1 in synaptic vesicle endocytosis[J]. Science, 2007, 316(5824): 570-574.

（本文编辑：周勇）