

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.038

· 专论与综述 ·

GABA_B 受体基因突变和神经疾病研究进展 *刘 磊 许婵娟 范治然 侯国飞 刘剑峰[△]

(华中科技大学生命科学与技术学院分子生物物理教育部重点实验室 湖北 武汉 430074)

摘要: γ -氨基丁酸 B 型(GABA_B)受体是中枢神经系统主要抑制性神经递质 GABA 的代谢型受体,由 GABBR1 和 GABBR2 两个基因共同编码,属于 C 族 G 蛋白偶联受体,其介导 GABA 系统的功能紊乱与许多神经疾病有关,如焦虑、抑郁、癫痫、自闭症、药物成瘾和精神分裂症等。GABA_B受体相关基因及其多态性变异体参与了多种疾病的病因学过程,受体基因突变和疾病关联性研究为疾病的理解提供了新途径,也为疾病的诊断和治疗提供了潜在新靶标。本文重点对 GABA_B受体编码基因相关突变和神经类疾病的关联性分析研究、不同突变和疾病具体表型的关联研究以及受体突变如何影响受体功能等方面最新进展进行综述。同时,对受体突变的可能致病机制提出了初步设想,并有针对性地指出了受体变构调节剂在相关疾病治疗领域的潜在应用,以期对这些疾病的诊断和治疗提供有效的帮助。

关键词: γ -氨基丁酸 B 型受体;GABBR1 基因;GABBR2 基因;神经疾病;变构调节剂

中图分类号: Q26;Q593.2;R741.02 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)06-1172-04

Research Progress of GABA_B Receptor Genetic Variants
and Neurological Diseases*LIU Lei, XU Chan-juan, FAN Zhi-ran, HOU Guo-fei, LIU Jian-feng[△](Key Laboratory of Molecular Biophysics of Ministry of Education, College of Life Science and Technology,
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430074, China)

ABSTRACT: γ -aminobutyric acid (GABA) Type B (GABA_B) receptor encoding by GABBR1 and GABBR2, is a metabotropic receptor of GABA, the main inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, and belongs to class C G protein-coupled receptors (GPCRs). Dysfunction of the GABAergic system mediated by GABA_B receptor is associated with many neurological disorders, such as anxiety, depression, epilepsy, autism, drug addiction and schizophrenia. Its encoding genes and their polymorphic variants are involved in the etiology of many diseases and the study of genetic associations between the mutations and diseases provide a new way to understand the diseases. This review focuses on the recent progress in the association analysis of genetic variations within GABA_B receptor-encoding genes and neurological diseases, different variants and disease-specific phenotypes, and their effects on the receptor functions. Meanwhile, the possible pathogenic mechanism of these variants was proposed and the potential applications of the allosteric modulators in the treatment of these diseases were pointed out regarding their characteristics, which would facilitate the diagnosis and treatment of these diseases in the future.

Key words: GABA_B receptor; GABBR1; GABBR2; Neurological diseases; Allosteric modulators

Chinese Library Classification(CLC): Q26; Q593.2; R741.02 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1172-04

前言

G 蛋白偶联受体(G-Protein Coupled Receptors, GPCRs)是细胞膜上最大的受体超家族。GABA_B受体隶属于 C 族 GPCRs, 是中枢神经系统主要抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -AminoButyric Acid, GABA)的代谢型受体。功能性 GABA_B受体是由 GABAB1 亚基和 GABAB2 亚基组成的异源二聚体,

其中 GABAB1 亚基负责天然配体结合,GABAB2 亚基参与下游 G 蛋白的偶联^[1]。GABA_B受体在中枢神经系统中表达和分布十分广泛,其在大脑发育过程中发挥重要作用,相关亚基的表达会随着发育时期和组织部位的不同而发生改变。大脑中兴奋性和抑制性信号平衡的维持和微调保证了正常的突触形成和大脑发育。作为重要的抑制性信号,GABA_B受体介导的 GABA 能系统的紊乱与许多神经疾病和神经精神疾病有关,如焦虑和

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31711530146,31511130131,31301163)

作者简介:刘磊(1986-),博士研究生,主要研究方向:GABA_B受体变构调节作用机制及剂药理学研究,E-mail: Lei_LIU86@163.com

[△]通讯作者:刘剑峰(1971-),博士生导师,“长江学者奖励计划”特聘教授,主要研究方向:C 族 GPCRs 结构与功能及下游信号转导机制和分子药理学研究,E-mail: jfliu@hust.edu.cn,电话:027-87792024

(收稿日期:2018-05-28 接受日期:2018-06-23)

抑郁、癫痫、自闭症谱系障碍、药物成瘾和精神分裂症等^[2]。疾病全基因组连锁和关联分析等遗传学研究可以为疾病病因学过程潜在涉及基因和信号通路的研究以及疾病理解提供帮助。本文重点介绍 GABA_B 受体基因突变和神经疾病的最新研究进展, 以期对疾病发作的预测、疾病的准确诊断、相关治疗性干预措施的制定以及针对具体患者定制化精准医疗策略的发展提供有意义的帮助。

1 GABBR1 基因突变和疾病

编码人源 GABA_B 受体 GABAB1 亚基的基因为 GABBR1, 位于人类 6 号染色体中, 其所在区域跟 6 号染色体中多种神经行为障碍疾病的易感性位点非常接近^[3], 是影响神经行为障碍等的候选基因之一。相关研究表明, GABBR1 基因的不同变异跟多种疾病存在关联性。

1.1 脑电图相干性

在神经精神障碍患者的大脑中脑电图振荡的同步过程经常是异常的, 而相关药理学研究表明 GABA_B 受体可能在脑电图振荡的同步过程中起到关键作用。通过对 104 名受试者 3 类不同脑电图(静息、激活和事件相关脑电图)前后变化的统计分析, 研究者发现大脑顶颞叶(脑电波)相干性跟 GABBR1 基因的外显子 7 存在高度显著的关联性, 同时也表现出跟外显子 11 的关联性趋势^[4]。

1.2 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS)会造成睡眠呼吸暂停和睡眠缺陷, 极大地影响患者的睡眠质量, 并导致糖尿病、高血压和冠心病等多种并发症。研究者对 75 名患有 OSAS 的患者(23 名女性和 52 名男性)和 99 名健康志愿者(51 名女性和 48 名男性)中的 GABBR1 基因变异体(外显子 1a1 中的 Ala20Val、外显子 7 中的 Gly489Ser 以及外显子 11 中的 Phe658Phe(核苷酸 C 到 G, 同义突变))进行统计分析后发现, GABBR1 基因的 Ala20Val 多态性可能与 OSAS 相关; Phe658Phe 基因多态性中的 C/C 变体似乎与 OSAS 的发生相关, 并且与多导睡眠图记录的一些睡眠相关参数(如呼吸暂停唤醒指数和非快速眼球运动的总睡眠时间百分比)存在关联性^[5]。

1.3 药物成瘾/依赖

尼古丁和酒精成瘾等药物成瘾都是常见的慢性脑部疾病, 它们一直以来都是个人和社会关注的重点之一。GABA_B 受体特异性激动剂巴氯芬(Baclofen)可以拮抗实验动物的尼古丁奖赏效应, 减少受试人员的饮酒量和对酒精的渴望以及缓解人类和大鼠酒精戒断症状的严重程度^[6]。有研究者对 584 名德国实验受试者(正常对照组 234 人, 酒精依赖性患者 350 人)GABBR1 基因外显子 1a1、7 和 11 中的变异基因型进行了评估^[7], 结果显示: GABBR1 基因外显子 7 中 Ser489 位点等位基因多态性以及外显子 11 中的常见基因多态性在不同比例的患者中表现出明显的上升趋势。另一项对 128 名有酗酒症状的患者和 114 名正常受试者的研究表明, GABBR1 基因外显子 7 中的一个替换多态性(Gly489Ser)跟以 α - 低脑电波为特征变量进行的酒精依赖的诊断之间存在着显著的相互作用^[8]。此外, 以欧洲裔美国人为受试对向的相关研究指出, GABBR1 基因的变异体

跟受试者吸烟的严重程度之间呈现正相关性^[9]。

1.4 雷特综合症

雷特综合症(Rett Syndrome, RTT)是一种罕见和严重的神经发育障碍性疾病, 它严重影响患者(主要为女性)脑部神经的正常发育^[10]。甲基-CpG 结合蛋白 2(Methyl-CpG-binding protein 2, MECP2)相关突变是 RTT 发病机制中的主要致病因素, 其功能异常约占所有患者的 90%^[11]。一方面, MECP2 对 GABA 释放神经元的正常功能至关重要, RTT 中多种神经精神表型的出现跟 GABA 能神经元的功能障碍有关^[12]; 另一方面, FOXP1、STXBP1 和 TCF4 等已被鉴定为导致神经发育障碍和 RTT 表型的相关基因, 而 GABBR1 基因与 FOXP1 基因具有遗传相互作用并跟 STXBP1 基因和 TCF4 基因存在共表达; 此外, GABBR1 基因产物跟 GABBR2 基因产物之间存在直接物理相互作用, 而 GABBR2 基因也是 RTT 表型的相关性基因之一(见后文)。这说明, GABBR1 基因本身很可能也是 RTT 表型的候选基因之一^[13]。

2 GABBR2 基因突变和疾病

GABA_B 受体在维持大脑中兴奋性-抑制性神经信号平衡中发挥着重要作用, GABAB2 亚基直接负责偶联下游 G 蛋白, 其编码基因 GABBR2 变异引起的受体功能异常所导致的平衡失调跟多种神经类疾病之间的潜在关联性不应被忽视。研究者发现, 在精神分裂症、双向情感障碍和重度抑郁受试者的外侧小脑^[14]以及自闭症患者的小脑中^[15], GABBR2 基因的蛋白表达出现显著减少, 而 GABBR2 基因变异跟多种神经类疾病相关联。

2.1 药物成瘾/依赖

9 号染色体跟尼古丁依赖之间存在联系, GABBR2 基因同样位于 9 号染色体中, 是尼古丁依赖相关连锁信号的候选基因之一^[16]。在一个包含有 1276 名吸烟者和非吸烟者的实验中, GABBR2 基因的 12 个单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)位点跟尼古丁依赖之间的关联性结果显示: 在非洲裔美国人和欧洲裔美国人中, GABBR2 基因分别有 2 个和 4 个 SNP 位点跟尼古丁依赖之间存在显著的关联性^[17]。随后, 在一个包含有 2037 名个人受试者的研究中, 研究者发现了 GABBR2 基因中跟尼古丁依赖性相关的更多 SNPs 位点, 并显示出不同特点: 某些位点对尼古丁依赖症状具有保护性作用; 有些则会增加罹患尼古丁依赖的风险性; 并且对非洲裔和欧洲裔美国人尼古丁依赖易感性有影响的遗传变异具体位点也不完全相同^[9]。此外, 在尼古丁依赖的发生发展过程中 GABBR1 基因和 GABBR2 基因之间存在上位效应, 它们都对尼古丁依赖这一性状发生作用^[9, 16]。酒精滥用方面, 一项包含 74 名酒精滥用受试者和 128 名对照人员的意大利人群关联性研究表明, 在酒精滥用个体和对照组人员之间 GABBR2 基因在基因型水平上呈现出显著的差异性: 对照组受试者中未发现纯合 T/T 基因型, 但在酒精滥用受试者中该基因型出现频率显著上升^[18]。

2.2 自闭症谱系障碍

自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorders, ASD)是神经发育障碍疾病之一, 患者表现出语言和社会交往障碍等多种社交和行为障碍特征。在自闭症患者中 GABA_B 受体和 GABA 的表达都出现了改变^[15, 19], 这暗示 GABA 能系统很可能参与了自

闭症病因学。通过对 168 名自闭症病例和 149 名对照个人进行基因筛查后发现, 自闭症患者中影响 GABBR2 基因的常见插入/缺失多态性表现出上升趋势^[20], 同时 Janus 激酶和微管相互作用蛋白 1 (Janus Kinase And Microtubule Interacting Protein 1, JAKMIP1) 基因在某些患者中也出现罕见的缺失突变, 而自闭症患者淋巴母细胞系中 JAKMIP1 的调控是失衡的^[21], 它也可以跟 GABAB1 亚基蛋白相互作用以及调控 GABAB2 亚基蛋白的表达等^[22]。

2.3 亨廷顿氏病

亨廷顿氏病 (Huntington's disease, HD) 是由亨廷顿蛋白 (Huntingtin, HTT) 基因中的 CAG 重复扩增引起的常染色体显性神经退行性疾病。GABA 能系统介导的神经传递可能在 HD 发病中发挥着核心作用, 如大脑皮质和皮层下参与 HD 发病过程区域中的多巴胺神经支配 GABA 能纹状体在 HD 中明显减少^[23], 而最近研究者进一步发现, GABBR2 基因一个 SNP 与该致病区域中的皮质兴奋性之间存在显著关联性, 其在 HD 中发挥着显著影响^[24]。

2.4 癫痫性脑病

癫痫性脑病 (Epileptic Encephalopathies, EE) 是具有侵略性的和难以治疗的癫痫发作, 其发病过程中还会伴随有严重的认知和神经系统退化, 有时甚至会导致死亡^[25]。GABA 信号通路系统参与了癫痫的相关表型^[26]。通过对 356 组受试者进行外显子测序, 研究者在具有明显 EE 样表型的患者中发现了 GABBR2 基因的 2 个新突变: c.2084G>T (p.Ser695Ile) 和 c.2114T>A (p.Ile705Asn)^[27]。相关细胞和动物研究进一步表明, EE 患者中 GABBR2 基因的这两个变异体会极大地降低 GABA_B 受体的活性^[28]。另一项 197 名患有不明原因发育性和癫痫性脑病 (Developmental and Epileptic Encephalopathy, DEE) 和耐药性癫痫发作个体全基因组测序结果显示: 新发生的基因点突变是导致 DEE 的主要原因, GABBR2 基因的新错义突变 (c.2077G>T p.Gly693Trp) 是致病基因之一, 携带该基因突变的受试患者表现出严重的整体发育迟缓和智力障碍等^[29]。

2.5 雷特综合症

在一名 RTT 女性患者中, 研究者发现 GABBR2 基因中出现一个新突变 (c.1699G>A p.Ala567Thr), 而测序结果显示该患者 MECP2 基因无明显异常^[3]。随后, 研究者采用全外显子测序对不含有 MECP2 突变的 34 个 RTT 样患者的其他新型遗传因子进行筛查后发现, 新生突变 Ala567Thr 在 GABBR2 基因中重复出现^[30]。最近, 在一名 12 岁 RTT 女孩中, 研究者通过全外显子测序发现了 GABBR2 基因的一个新型错义突变 (c.2119G>A p.Ala707Thr)^[30]。GABA 能神经元功能障碍参与了 RTT 多种神经精神表型的发生过程, RTT 患者中出现的 GABBR2 基因突变进一步确认了 GABA_B 受体相关基因突变跟 RTT 表型之间的关联。

3 变构调节剂在疾病治疗中的应用优势

体外和体内相关功能性实验研究结果表明, 由 GABBR2 基因突变引起的表型严重程度与它们对 GABA_B 受体所介导的 GABA 信号通路活性的影响直接相关^[28]。最近, 研究者通过体外功能实验检测进一步发现: 1) 与野生型 GABA_B 受体相比, 激

动剂诱导产生的 GABBR2 突变体受体激活信号传导活性非常微弱; 2) 这些突变体受体的本底活性比野生型受体更强, 这或许可以解释为什么这些突变受体不能被 GABA 有效激活; 3) 除了突变体 Ser695Ile 之外, 这些突变受体的本底活性可以被竞争性拮抗剂 CGP54626 逆转; 4) 在没有 GABA 存在时, 突变体 Ser695Ile 已经表现出完全激活状态下的活性, 该突变受体对 GABA 的刺激没有任何响应^[30]。这表明, GABBR2 基因突变导致的这些突变亚基蛋白对于 GABA_B 受体活性会产生有害影响, 而这种有害作用可能是由于突变 GABA_B 受体出现了较高的组成性活性从而无法被 GABA 有效激活所引起的, 这或许是 GABBR2 相关基因突变的致病机制之一。

跟其他 C 族 GPCRs 类似, GABA_B 受体的活性也可以通过变构调节剂来调节。这些变构调节剂的作用位点在拓补结构上不同于 GABA 这类正位配体的结合位点, 主要位于 GABAB2 亚基的七次跨膜结构域当中。通过诱导 GABA_B 受体构象和结构的不同变化, 正向变构调节剂 (Positive Allosteric Modulators, PAMs) 和负向变构调节剂 (Negative Allosteric Modulators, NAMs) 可以对受体的相关活性产生增强或减弱的不同影响, 从而对正位配体所引发的受体应答效应起到变构调控作用。此外, 体外功能性研究结果还表明, 某些 PAMs 可以单独激活 GABA_B 受体^[31]。变构调节剂的这些特性为针对以上 GABA_B 受体突变所导致的疾病提供了新的可能。一方面, 相关致病突变体的组成性活性都比较高, 正位激动剂 (如 GABA) 已无法有效激活这些突变受体, PAMs 可以通过作用于其他区域来改善受体激活情况; 另一方面, 针对突变受体的组成性活性较高的情况, NAMs 则可以抑制甚至逆转突变受体不必要的组成性活性。一旦检测到 GABBR2 基因的相关突变, 采用变构调节剂类药物会远好过传统正位配体分子。

4 小结与展望

GABA_B 受体介导的 GABA 信号传导在神经发育表型的性质特点和疾病表型严重性等方面发挥着关键作用。基因连锁、关联性分析以及基因-基因相互作用等相关研究结果表明, GABA_B 受体基因及其多态性变异体参与了多种疾病的病因学过程; 同时, 相关基因突变可以位于受体蛋白亚基的不同位置并引起不同疾病表型。GABA_B 受体基因突变和疾病关联性研究为疾病理解提供了新途径, 也为疾病的诊断和治疗提供了潜在新靶标, 从基因层面对疾病进行准确区分可以更加有效地对疾病进行诊断, 而基因变异跟对应疾病的关联性以及导致疾病发生的具体分子作用等精细机制的深入研究, 可以为以基础病理学遗传基因为基础的治疗性干预措施提供新指导, 并促进针对具体患者定制化精准医疗策略的发展。此外, 变构调节剂对 GABA_B 受体功能活性调控上不同于正位配体的多种特性优势使得它们可以成为治疗这些疾病的潜在候选者, 应用前景广阔。

参考文献 (References)

- [1] Pin JP, Bettler B. Organization and functions of mGlu and GABA_B receptor complexes[J]. *Nature*, 2016, 540(7631): 60-68
- [2] Ramamoorthi K, Lin Y. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(8):

- 452-462
- [3] Hisama FM, Gruen JR, Choi J, et al. Human GABA_B receptor 1 gene: eight novel sequence variants[J]. *Hum Mutat*, 2001, 17(4): 349-350
- [4] Winterer G, Smolka M, Samochowiec J, et al. Association of EEG coherence and an exonic GABA(B)R1 gene polymorphism[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003, 117B(1): 51-56
- [5] Bayazit YA, Yilmaz M, Kokturk O, et al. Association of GABA(B)R1 receptor gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2007, 69(3): 190-197
- [6] Maccioni P, Colombo G. Role of the GABA_B receptor in alcohol-seeking and drinking behavior[J]. *Alcohol*, 2009, 43(7): 555-558
- [7] Sander T, Samochowiec J, Ladehoff M, et al. Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABA_B receptor and alcohol dependence[J]. *Psychiatr Genet*, 1999, 9(2): 69-73
- [8] Winterer G, Mahlberg R, Smolka MN, et al. Association analysis of exonic variants of the GABA_B-receptor gene and alpha electroencephalogram voltage in normal subjects and alcohol-dependent patients[J]. *Behav Genet*, 2003, 33(1): 7-15
- [9] Li MD, Mangold JE, Seneviratne C, et al. Association and interaction analyses of GABBR1 and GABBR2 with nicotine dependence in European- and African-American populations [J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7055
- [10] Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 944-950
- [11] Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2[J]. *Nat Genet*, 1999, 23(2): 185-188
- [12] Chao HT, Chen H, Samaco RC, et al. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes[J]. *Nature*, 2010, 468(7321): 263-269
- [13] Lopes F, Barbosa M, Ameer A, et al. Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes [J]. *J Med Genet*, 2016, 53(3): 190-199
- [14] Fatemi SH, Folsom TD, Thuras PD. Deficits in GABA_B receptor system in schizophrenia and mood disorders: a postmortem study[J]. *Schizophr Res*, 2011, 128(1-3): 37-43
- [15] Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, et al. Expression of GABA_B receptors is altered in brains of subjects with autism [J]. *Cerebellum*, 2009, 8(1): 64-69
- [16] Cui WY, Seneviratne C, Gu J, et al. Genetics of GABAergic signaling in nicotine and alcohol dependence [J]. *Hum Genet*, 2012, 131(6): 843-855
- [17] Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, et al. Single- and multilocus allelic variants within the GABA_B receptor subunit 2 (GABAB2) gene are significantly associated with nicotine dependence [J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(5): 859-864
- [18] Caputo F, Ciminelli BM, Jodice C, et al. Alcohol use disorder and GABA_B receptor gene polymorphisms in an Italian sample: haplotype frequencies, linkage disequilibrium and association studies [J]. *Ann Hum Biol*, 2017, 44(4): 384-388
- [19] Oblak AL, Gibbs TT, Blatt GJ. Decreased GABA_B receptors in the cingulate cortex and fusiform gyrus in autism[J]. *J Neurochem*, 2010, 114(5): 1414-1423
- [20] Hedges DJ, Hamilton-Nelson KL, Sacharow SJ, et al. Evidence of novel fine-scale structural variation at autism spectrum disorder candidate loci[J]. *Mol Autism*, 2012, 3: 2
- [21] Nishimura Y, Martin CL, Vazquez-Lopez A, et al. Genome-wide expression profiling of lymphoblastoid cell lines distinguishes different forms of autism and reveals shared pathways [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(14): 1682-1698
- [22] Couve A, Restituto S, Brandon JM, et al. Marlin-1, a novel RNA-binding protein associates with GABA receptors [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(14): 13934-13943
- [23] Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998, 57(5): 369-384
- [24] Philpott AL, Fitzgerald PB, Bailey NW, et al. A GABBR2 gene variant modifies pathophysiology in Huntington's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 620: 8-13
- [25] Noh GJ, Jane TAY, Graham JJ. Clinical review of genetic epileptic encephalopathies[J]. *Eur J Med Genet*, 2012, 55(5): 281-298
- [26] Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies[J]. *Nature*, 2013, 501(7466): 217-221
- [27] EuroEPINOMICS-RES Consortium, Epilepsy Phenome Genome Project, Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNM1 cause epileptic encephalopathies [J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(4): 360-370
- [28] Yoo Y, Jung J, Lee YN, et al. GABBR2 mutations determine phenotype in rett syndrome and epileptic encephalopathy [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(3): 466-478
- [29] Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(5): 664-685
- [30] Vuillaume ML, Jeanne M, Xue L, et al. A novel mutation in the transmembrane 6 domain of GABBR2 leads to a Rett-like phenotype [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(2): 437-439
- [31] Urwyler S. Allosteric modulation of family C G-protein-coupled receptors: from molecular insights to therapeutic perspectives [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 59-126