

· 综述 ·

DIAPH3 基因与听神经病谱系障碍*

张娇¹ 综述 王秋菊¹ 审校

DOI:10.3969/j.issn.1006-7299.2013.05.032

网络出版时间:2013-8-30 16:44

网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/42.1391.R.20130830.1644.007.html

【中图分类号】R764.4 【文献标识码】A 【文章编号】1006-7299(2013)05-0550-04

听神经病谱系障碍 (auditory neuropathy spectrum disorder, ANSD), 也称为听神经病 (auditory neuropathy, AN), 是一种外毛细胞功能正常, 而内毛细胞和听神经突触和/或听神经本身功能不良导致的听功能障碍^[1,2]。ANSD 典型的临床表现^[3~7]是言语理解力受损, 而听觉察觉阈和纯音听阈可以正常, 也可以严重受损。ANSD 主要影响对快速变化声信号的处理, 即听觉时间处理的能力^[3]。

ANSD 的病因可为非遗传因素和遗传因素。非遗传性因素^[8~10]包括高胆红素血症、缺氧、营养代谢性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病、中毒性代谢性疾病等。近年来, 随着分子遗传学研究的不断深入, 遗传因素在 ANSD 发病中的作用日益受到重视。在引起听神经病谱系障碍的众多因素中, 遗传因素约占 40%^[11], 其遗传方式涉及 4 种主要遗传途径, 即常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X-染色体连锁遗传、线粒体遗传。根据是否合并其他系统的疾病, ANSD 又可分为非综合征型和综合征型。很多 ANSD 患者表现为非综合征型遗传, 其中与常染色体显性遗传性相关的基因是 DIAPH3 (diaphanous homolog 3) 基因^[12,13], 与常染色体隐性遗传相关的基因有 OTOF^[14]、PJVK^[15] 和 GJB2^[16], 表现为 X-染色体连锁遗传的基因座有 AUNX1^[17], 与线粒体遗传相关的基因突变有 12SrRNA T1095C 突变^[18]。其中, DIAPH3 基因是第一个发现的与常染色体显性遗传性 ANSD 相关的致病基因^[11], 本文对该基因的结构、功能及其与 ANSD 的关系等综述如下。

1 DIAPH3 基因的结构

* 国家自然科学基金重点项目(30830104)和国家自然科学基金重大国际合作项目(81120108009)以及全军“十二五”重点项目(BWS11J026)联合资助

1 解放军总医院耳鼻咽喉-头颈外科 解放军耳鼻咽喉研究所(北京 100853)

通讯作者:王秋菊 (Email:wqer@263.net)

DIAPH3 基因又名 AUNA1 基因、DRF3 基因, 定位于 13q21.2, DNA 序列全长 498 403 bp, 含 29 个外显子。由于剪接位点的不同, DIAPH3 基因有多种不同的转录变异体(表 1), 包括 isoform a、isoform b、isoform c、isoform d、isoform e、isoform f、isoform g。有研究报道不同的转录本具有组织和时间特异性^[19], 其中, isoform a 最长, 常作为 DIAPH3 基因 cDNA 的标准序列^[20], 其 mRNA 全长 4 812 bp, CDS 在 mRNA 的 220 bp~3 801 bp 区域, 编码含有 1 193 个氨基酸的蛋白质。

表 1 DIAPH3 基因的不同转录本及其编码的蛋白质				
Name	Transcript accession	Length (bp)	Protein accession	Length (aa)
isoform a	NM_001042517	4 812	NP_001035982	1 193
isoform c	NM_001258366	4 779	NP_001245295	1 182
isoform d	NM_001258367	4 674	NP_001245296	1 147
isoform e	NM_001258368	4 602	NP_001245297	1 123
isoform f	NM_001258369	3 564	NP_001245298	1 112
isoform g	NM_001258370	2 300	NP_001245299	691
isoform b	NM_030932	2 745	NP_112194	849

DIAPH3 基因编码的蛋白质 diaphanous homolog 3 (DIAPH3 蛋白), 是一种多结构域的蛋白(图 1), 包含一个氨基端的 GTPase 结合结构域 (GTPase binding domain, GBD) 长度为 183 个氨基酸残基 (115~297); 一个 FH3 结构域 (formin homology 3, FH3), 长度为 193 个氨基酸残基 (302~494); 一个 FH2 结构域 (formin homology 2, FH2), 长度为 374 个氨基酸残基 (636~1 009); 一个 C 端 diaphanous 自调节结构域 (diaphanous autoregulatory domain, DAD), 长度为 15 个氨基酸残基 (1 060~1 074)^[20~22]。DIAPH3 蛋白属于 diaphanous 相关成蛋白家族 (diaphanous-related formins), 目前已发现了该家族的 3 个亚型 (DIAPH1、DIAPH2、DIAPH3), DIAPH 3 与 DIAPH1 (5q31.3) 有 51.3% 的同源性, 与 DIAPH2 (Xq22) 有 57.3% 的同源性。其中, DIAPH1 基因与常染色体显性遗传性非综合征型感音神经性聋相关, DIAPH2 与 X-连锁的卵巢功能早衰相关。人类 DIAPH3 基因和蛋白与黑

猩猩、猕猴、狗、牛、小鼠、大鼠及鸡的同源核酸及蛋白质序列在进化分析上高度保守^[20]。

Schoen 等^[12]应用 RT-PCR 和 Northern blot 技术发现 DIAPH3 基因是广泛表达的。目前尚无 DIAPH3 基因在内耳的精确表达模式和具体表达部位的报道。

2 DIAPH3 基因的功能研究

天然状态下 DIAPH3 蛋白通过细胞内 FH3 的 DID(diaphanous inhibitory domain)结构域(即 di-

aphanous 抑制区)和羧基端的 DAD 区域间相互作用而使得其活性处于自抑制状态^[23,24]。当活化的 Rho GTPase 结合 GBD 后,这种自抑制状态被解除,暴露出 FH2 和 DAD 的功能区,使之活化而促进肌动蛋白的聚集成核、延伸、加帽及微丝的继续伸长等(图 1),最终对细胞粘附、细胞运动、细胞形态发生、细胞内运输、囊泡运输等起重要的调控作用^[25~27]。此外,有研究发现 GBD 结构域决定 DIAPH3 蛋白的亚细胞定位,并影响囊泡和丝状伪足的的活动^[19]。

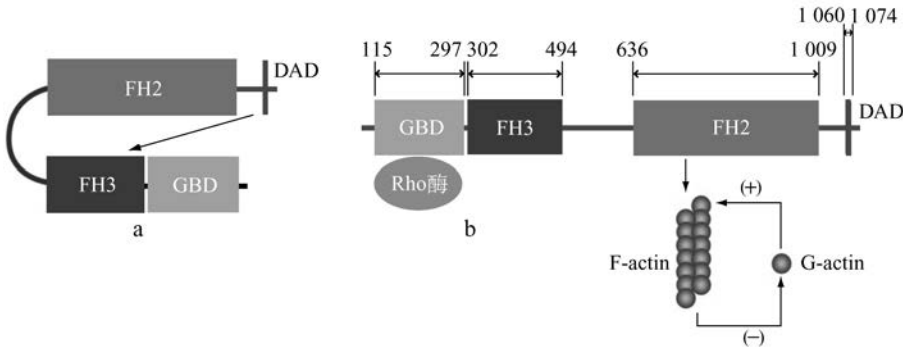


图 1 DIAPH3 蛋白的结构域组成和分子内调节

a.自抑制状态: FH3 内的 DID 结构域和羧基端的 DAD 区域相互作用; b.激活状态: 活化的 Rho GTPase 结合 GBD 后, DIAPH3 蛋白被激活, 暴露功能区

Pawson 等^[28]在大规模筛查维持果蝇神经肌肉接头生长和/或稳定所必须的基因时,发现 diaphanous 是突触生长的重要调控因子;对果蝇行免疫组织荧光分析发现, diaphanous 蛋白既存在于神经肌肉接头处的突触前成分,也存在于其突触后成分,同时发现 diaphanous 蛋白作用于受体酪氨酸激酶 Dlar 的下游,通过调控神经肌肉接头处突触前膜的肌动蛋白和微管细胞骨架,最终影响神经肌肉接头处的突触的生长。

3 DIAPH3 基因与 ANSD

2004 年 Kim 等^[29]报道了一个欧洲的常染色体显性遗传性 ANSD 大家系,共研究了 4 代 47 人,均排除了颅神经和周围神经病变,均为非综合征型 ANSD,其中 2 人经测序发现为纯合突变,且与其余杂合突变的患者相比,除发病年龄较小外,临床表现无明显差异。Kim 等应用单体型分析发现 18 岁以上的患者外显率均为 100%。该家系平均发病年龄为 18.6 岁。发病年龄最小的患者外毛细胞功能正常(可引出正常的 OAE),而听力有损失(根据纯音

测听和/或 ABR 结果),后随着时间的推移,OAE 消失,且听阈提高,最后发展为极重度感音神经性聋。Kim 等通过连锁分析将该家系精确定位在 13q14~21 上的 D13S153 和 D13S1317 之间 5.47 厘摩的范围,并将该位点命名为 AUNA1,该家系命名为 AUNA1 家系^[29]。

2010 年,Starr 等^[30]进一步研究了 AUNA1 家系的临床听力学表型(表 2),发现该家系的发病年龄为 7~45 岁,而在随后的 20 年内逐渐进展为极重度感音神经性聋。该家系典型的症状为言语识别率明显降低,有 88% 的患者反映言语理解能力下降,72% 的患者反映在噪声环境下言语理解能力进一步下降,72% 的患者电话沟通有困难;38% 的患者自觉助听设备“有效”,可放大声音,但不能提高言语识别率。该家系中 3 名患者行人工耳蜗植入术后,听功能显著提高,主要表现为电诱发听性脑干反应(EABRs)、听觉时间处理能力和言语识别率明显改善。据此 Starr 等提出,该家系患者的病变部位主要在听神经远端,包括螺旋神经节的树突棘末端、内

表 2 AUNA1 家系的临床听力学特点

年龄(岁) 听力损失程度		临床听力学表现	病变部位	临床诊断
<35	中度	ABR 缺失或者明显异常,而 DPOAE 和/或 CMs 存在	听神经功能障碍而外毛细胞功能正常	ANSD
		ABR 缺失, DPOAE 高频区域引出,而低频区域存在	听神经功能障碍和部分外毛细胞功能障碍(耳蜗中、高频区域的外毛细胞活动受损,尚有部分低频区域的外毛细胞功能正常)	
50~60	极重度	ABR、DPOAE、CMs 均引不出	听神经和外毛细胞均出现功能障碍	感音神经性聋

毛细胞及二者之间的突触,而螺旋神经节细胞及其轴突功能完好,属于远端 ANSD,即 II 型 ANSD。此外,因该家系听力损失的类型从年轻时的 ANSD 转为老年时的感音神经性聋,提示该家系的 ANSD 和感音神经性聋可能是同一疾病不同时期的病理过程。

Schoen 等^[12]研究 AUNA1 家系时,对家系中一个亲缘关系较远的患者 DNA 样本行基因型分型,将 AUNA1 基因座进一步缩窄到长度约为 11Mb、3.28cM 的区域,其中包含 PCDH17、PCDH20、TDRD3 和 DIAPH3 共 4 个基因。PCDH17、PCDH20、TDRD3 的测序分析未发现任何突变,DIAPH3 基因的测序分析发现其 5'UTR 区高度保守的 GC 框有 c.-172G>A 的突变,且与 ANSD 表型共分离。随后应用微阵列基因表达技术,Schoen 等发现受累患者淋巴母细胞系的 DIAPH3 基因的 mRNA 较正常对照组过表达 2~3 倍。其中,杂合突变患者有 2.11 倍的过表达,而纯合突变患者有 2.98 倍的过表达;应用定量免疫印迹技术发现受累患者的淋巴母细胞系的 DIAPH3 蛋白较正常对照组有 1.5 倍的过表达,其中,杂合突变患者有 1.48 倍的过表达,而纯合突变患者有 1.62 倍的过表达^[12]。Schoen 等进一步将可能的启动子和 5'UTR 区(突变型、野生型)克隆到一个荧光素酶报告载体上,观察 c.-172G>A 突变对 DIAPH3 基因表达的影响,结果发现 5'UTR 区 c.-172G>A 突变明显上调了 DIAPH3 基因的表达,相对于野生型有约 2~3 倍的过表达,证实 DIAPH3 基因的 5'UTR 区对于转录调控有重要作用^[12]。通过比较纯合突变患者和正常对照组 DIAPH3 基因 cDNA 的 PCR 产物,Schoen 等发现两组的 DIAPH3 转录本无论是数量还是种类都无统计学差异,排除了 DIAPH3 基因的过表达是由不同转录本引起的这一猜想。为进一步研究 diaphanous 蛋白对听觉系统的影响,Schoen 建立了黑腹果蝇动物模型,其听觉器官(Johnston's organ,JO)可表达持续激活的 diaphanous 蛋白。实验发现除少数果蝇死亡外,存活的果蝇声诱发电位 SEPs 均显著降低,约为 0.25~0.75 mV,而野生型果蝇的声诱发电位为 0.5~1.3 mV,说明 DIAPH3 基因突变可影响听觉器官的功能^[12]。

通过上述一系列试验,Schoen 等证实 DIAPH3 基因是首个与非综合征型显性遗传性 ANSD 相关的基因^[12],其可能的致聋机制如下:DIAPH3 基因的过表达影响螺旋神经节树突棘的功能^[31],由于听神经传入纤维螺旋神经节树突 95% 支配内毛细胞,5% 分布于外毛细胞^[32],当螺旋神经节树突棘存在缺陷时,起初内毛细胞受的影响更大,故病变早期,

主要表现为中度听力损失,ABR 缺失或者明显异常,而 DPOAE 和/或 CMs 存在。有文献报道 diaphanous 蛋白参与调控神经肌肉接头处突触前成分的肌动蛋白和微管细胞骨架^[30],从而调节毛细胞的形态和静纤毛的长度^[33,34]。DIAPH3 基因过表达最终影响到内、外毛细胞的功能,表现为极重度听力损失,ABR、DPOAE、CMs 均引不出。因此,DIAPH3 基因突变引起的 ANSD 早期影响突触后成分(螺旋神经节树突棘),晚期逐渐累及突触前成分(内、外毛细胞)^[35]。

4 DIAPH3 基因的筛查情况

Schoen 等对 AUNA1 家系 4 代 47 人行 DIAPH3 基因测序分析,发现 DIAPH3 基因 5'UTR 区高度保守的 GC 框有 c.-172G>A 的突变,并经一系列试验证明其为 AUNA1 家系的致病突变^[12,23,24]。卢新红等^[36]对一个现存 3 代 9 人的常染色体显性遗传性 ANSD 核心家系所有成员行 DIAPH3 基因 5'UTR 区测序分析,并对其中 1 例患者行 DIAPH3 基因全部编码区筛查,结果无阳性发现。

自 2004 年首次鉴定 AUNA1 基因座,并于 2008 年发现 AUNA1 家系的致病基因(DIAPH3 基因)至今,仅在 AUNA1 家系中发现该基因的 1 种致病突变,即 5'UTR 区的 c.-172G>A 突变。目前,尚未在中国 ANSD 患者及其他耳聋患者中发现该基因的突变。

5 展望

DIAPH3 基因对细胞粘附、细胞运动、细胞形态发生、细胞内运输、囊泡运输等起重要的调控作用^[27~29],近年来,随着分子遗传学、细胞生物学、分子生物学、生物信息学等的发展,DIAPH3 基因及其对 ANSD 影响的相关研究逐渐深入。然而尚有许多问题亟待解决,如 DIAPH3 基因在内耳的精确表达模式和具体表达部位尚不清楚;5'UTR 区 c.-172G>A 突变致 DIAPH3 基因过表达的机制目前仍是个谜;DIAPH3 基因过表达如何导致 ANSD 的机制仍停留在假说水平,并且 DIAPH3 基因的长期效应还有待进一步研究。DIAPH3 基因的相关研究将为 ANSD 的发病机理、病理分型、治疗方式的选择、预后及可能的基因治疗奠定理论基础。

6 参考文献

1 Starr A , Picton TW , Sininger Y , et al . Auditory neuropathy [J]. Brain ,1996 , 119 :741 .
2 Berlin CI , Hood LJ , Morlet T , et al . Multi-site diagnosis and management of 260 patients with auditory neuropathy/dys-synchrony (auditory neuropathy spectrum disorder) [J]. Int J Audiol , 2010 , 49 :30 .
3 Sanyelbhaa Talaat H , Kabel AH , Samy H , et al . Prevalence

- of auditory neuropathy (AN) among infants and young children with severe to profound hearing loss [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73, 937.
- 4 Dowley AC, Whitehouse WP, Mason SM, et al. Auditory neuropathy: unexpectedly common in a screened newborn population [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51, 642.
- 5 王锦玲. 听神经病的诊断及病变部位探讨 [J]. *医学研究生学报*, 2008, 21, 1 121.
- 6 倪道凤. 听神经病临床研究现状 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2005, 13, 226.
- 7 兰兰, 韩东一, 王秋菊, 等. 听神经病患者最大言语识别率与纯音听阈的相关性分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43, 341.
- 8 Bielecki I, Horbulewicz A, Wolan T. Prevalence and risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in a screened newborn population at risk for hearing loss [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76, 1 668.
- 9 Ye HB, Shi HB, Wang J, et al. Bilirubin induces auditory neuropathy in neonatal guinea pigs via auditory nerve fiber damage [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90, 2201.
- 10 Coenraad S, Goedegebure A, van Goudoever JB, et al. Risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in NICU infants compared to normal-hearing NICU controls [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121, 852.
- 11 Manchaiah VK, Zhao F, Danesh AA, et al. The genetic basis of auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75, 151.
- 12 Schoen CJ, Emery SB, Thorne MC, et al. Increased activity of Diaphanous homolog 3 (DIAPH3)/diaphanous causes hearing defects in humans with auditory neuropathy and in *Drosophila* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107, 13 396.
- 13 Del Castillo FJ, Del Castillo I. Genetics of isolated auditory neuropathies [J]. *Front Biosci*, 2012, 17, 1 251.
- 14 Wang DY, Wang YC, Wang QJ, et al. Screening mutations of OTOF gene in Chinese patients with auditory neuropathy, including a familial case of temperature-sensitive auditory neuropathy [J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11, 79.
- 15 Delmaghani S, del Castillo FJ, Michel V, et al. Mutations in the gene encoding pejvakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy [J]. *Nat Genet*, 2006, 38, 770.
- 16 Chang EH, Van Camp G, Smith RJ. The role of connexins in human disease [J]. *Ear Hear*, 2003, 24, 314.
- 17 Wang QJ, Li QZ, Rao SQ, et al. AUNX1, a novel locus responsible for X linked recessive auditory and peripheral neuropathy, maps to Xq23-27.3 [J]. *J Med Genet*, 2006, 43, e33.
- 18 Wang Q, Li R, Zhao H, et al. Clinical and molecular characterization of a Chinese patient with auditory neuropathy associated with mitochondrial 12S rRNA T1095C mutation [J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 133, 27.
- 19 Stastna J, Pan X, Wang H, et al. Differing and isoform-specific roles for the formin DIAPH3 in plasma membrane blebbing and filopodia formation [J]. *Cell Res*, 2012, 22, 728.
- 20 Katoh M, Katoh M. Identification and characterization of human DIAPH3 gene in silico [J]. *Int J Mol Med*, 2004, 13, 473.
- 21 Schönlichen A, Geyer M. Fifteen formins for an actin filament: A molecular view on the regulation of human formins [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803, 152.
- 22 Higgs HN. Formin proteins: a domain-based approach [J]. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30, 342.
- 23 Wallar BJ, Stropich BN, Schoenherr JA, et al. The basic region of the diaphanous-autoregulatory domain (DAD) is required for autoregulatory interactions with the diaphanous-related formin inhibitory domain [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281, 4 300.
- 24 Gorelik R, Yang C, Kameswaran V, et al. Mechanisms of plasma membrane targeting of formin mDia2 through its amino terminal domains [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22, 189.
- 25 Wallar BJ, Alberts AS. The formins: active scaffolds that remodel the cytoskeleton [J]. *Trends Cell Biol*, 2003, 13, 435.
- 26 Eng CH, Huckaba TM, Gundersen GG. The formin mDia regulates GSK3 beta through novel PKCs to promote microtubule stabilization but not MTOC reorientation in migrating fibroblasts [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17, 5 004.
- 27 Chesarone MA, DuPage AG, Goode BL. Unleashing formins to remodel the actin and microtubule cytoskeletons [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11, 62.
- 28 Pawson C, Eaton BA, Davis GW. Formin-dependent synaptic growth: evidence that Dlar signals via Diaphanous to modulate synaptic actin and dynamic pioneer microtubules [J]. *J Neurosci*, 2008, 28, 11 111.
- 29 Kim TB, Isaacson B, Sivakumaran TA, et al. A gene responsible for autosomal dominant auditory neuropathy (AUNA1) maps to 13q14-21 [J]. *J Med Genet*, 2004, 41, 872.
- 30 Starr A, Isaacson B, Michalewski HJ, et al. A dominantly inherited progressive deafness affecting distal auditory nerve and hair cells [J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2004, 5, 411.
- 31 Hotulainen P, Llano O, Smirnov S, et al. Defining mechanisms of actin polymerization and depolymerization during dendritic spine morphogenesis [J]. *J Cell Biol*, 2009, 185, 323.
- 32 Spoendlin H. Anatomy of cochlear innervation [J]. *Am J Otolaryngol*, 1985, 6, 453.
- 33 Kollmar R. Who does the hair cell's 'do'? Rho GTPases and hair-bundle morphogenesis [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1999, 9, 394.
- 34 Lin HW, Schneider ME, Kachar B. When size matters: the dynamic regulation of stereocilia lengths [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17, 55.
- 35 Santarelli R. Information from cochlear potentials and genetic mutations helps localize the lesion site in auditory neuropathy [J]. *Genome Med*, 2010, 2, 91.
- 36 卢新红, 陈睿春, 鲁雅洁, 等. 常染色体显性遗传性听神经病家系候选致病基因突变筛查 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26, 455.

(2013-01-06 收稿)

(本文编辑 周涛)

作者: 张娇, 王秋菊
作者单位: 解放军总医院耳鼻咽喉-头颈外科 解放军耳鼻咽喉研究所 北京 100853
刊名: 听力学及言语疾病杂志 
英文刊名: Journal of Audiology and Speech Pathology
年, 卷(期): 2013(5)
被引用次数: 5次

参考文献(36条)

1. [Starr A;Picton TW;Sininger Y Auditory neuropathy 1996](#)
2. [Berlin CI;Hood LJ;Morlet T Multi - site diagnosis and management of 260 patients with auditory neuropathy/dys-synchrony \(auditory neuropathy spectrum disorder\) 2010](#)
3. [Sanyelbhaa Talaat H;Kabel AH;Samy H Prevalence of auditory neuropathy \(AN\) among infants and young chil-dren with severe to profound hearing loss 2009](#)
4. [Dowley AC;Whitehouse WP;Mason SM Auditory neuropathy:unexpectedly common in a screened newborn pop-ulation 2009](#)
5. [王锦玲 听神经病的诊断及病变部位探讨\[期刊论文\]-医学研究生学报 2008\(11\)](#)
6. [倪道凤 听神经病临床研究现状\[期刊论文\]-听力学及言语疾病杂志 2005\(4\)](#)
7. [兰兰, 韩东一, 史伟, 韩明鲲, 刘穹, 丁海娜, 陈之慧, 王大勇, 李善红, 郭明丽, 饶绍奇, 王秋菊 听神经病患者最大言语识别率与纯音听阈的相关性分析\[期刊论文\]-中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 2008\(5\)](#)
8. [Bielecki I;Horbulewicz A;Wolan T Prevalence and risk fac-tors for auditory neuropathy spectrum disorder in a screened newborn population at risk for hearing loss 2012](#)
9. [Ye HB;Shi HB;Wang J Bilirubin induces auditory neurop-athy in neonatal guinea pigs via auditory nerve fiber damage 2012](#)
10. [Coenraad S;Goedegebure A;van Goudoever JB Risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in NICU infants compared to normal -hearing NICU controls 2011](#)
11. [Manchaiah VK;Zhao F;Danesh AA The genetic ba-sis of auditory neuropathy spectrum disorder \(ANSD\) 2011](#)
12. [Schoen CJ;Emery SB;Thorne MC Increased activity of Diaphanous homolog 3\(DIAPH3\)/diaphanous causes hearing defects in humans with auditory neuropathy and in Drosophila 2010](#)
13. [Del Castillo FJ;Del Castillo I Genetics of isolated auditory neuropathies 2012](#)
14. [Wang DY;Wang YC;Wang QJ Screening mutations of OTOF gene in Chinese patients with auditory neuropathy, including a familial case of temperature - sensitive auditory neuropathy 2010](#)
15. [Delmaghani S;del Castillo FJ;Michel V Mutations in the gene encoding pejvakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropa-thy 2006](#)
16. [Chang EH;Van Camp G;Smith RJ The role of connexins in human disease 2003](#)
17. [Wang QJ;Li QZ;Rao SQ AUNX1, a novel locus re-sponsible for X linked recessive auditory and peripheral neu-ropathy, maps to Xq23-27.3 2006](#)
18. [Wang Q;Li R;Zhao H Clinical and molecular charac-terization of a Chinese patient with auditory neuropathy asso-ciated with mitochondrial 12S rRNA T1095C mutation 2005](#)
19. [Stastna J;Pan X;Wang H Differing and isoform -specific roles for the formin DIAPH3 in plasma membrane blebbing and filopodia formation 2012](#)

20. [Katoh M;Katoh M Identification and characterization of human DIAPH3 gene in silico](#) 2004
21. [Sch?nichen A;Geyer M Fifteen formins for an actin fila-ment:A molecular view on the regulation of human formins](#) 2010
22. [Higgs HN Formin proteins:a domain -based approach](#) 2005
23. [Wallar BJ;Stropich BN;Schoenherr JA The basic re-gion of the diaphanous -autoregulatory domain \(DAD\) is re-quired for autoregulatory interactions with the diaphanous -related formin inhibitory domain](#) 2006
24. [Gorelik R;Yang C;Kameswaran V Mechanisms of plasma membrane targeting of formin mDia2 through its ami-no terminal domains](#) 2011
25. [Wallar BJ;Alberts AS The formins:active scaffolds that remodel the cytoskeleton](#) 2003
26. [Eng CH;Huckaba TM;Gundersen GG The formin mDia regulates GSK3 beta through novel PKCs to promote micro-tubule stabilization but not MTOC reorientation in migrating fibroblasts](#) 2006
27. [Chesarone MA;DuPage AG;Goode BL Unleashing formins to remodel the actin and microtubule cytoskeletons](#) 2010
28. [Pawson C;Eaton BA;Davis GW Formin -dependent syn-aptic growth:evidence that Dlar signals via Diaphanous to modulate synaptic actin and dynamic pioneer microtubules](#) 2008
29. [Kim TB;Isaacson B;Sivakumaran TA A gene re-sponsible for autosomal dominant auditory neuropathy \(AU-NA1\) maps to 13q14-21](#) 2004
30. [Starr A;Isaacson B;Michalewski HJ A dominantly inherited progressive deafness affecting distal auditory nerve and hair cells](#) 2004
31. [Hotulainen P;Llano O;Smirnov S Defining mechanisms of actin polymerization and depolymerization during dendritic spine morphogenesis](#) 2009
32. [Spoendlin H Anatomy of cochlear innervation](#) 1985
33. [Kollmar R Who does the hair cell's 'do?Rho GTPases and hair -bundle morphogenesis](#) 1999
34. [Lin HW;Schneider ME;Kachar B When size matters:the dynamic regulation of stereocilia lengths](#) 2005
35. [Santarelli R Information from cochlear potentials and genetic mutations helps localize the lesion site in auditory neuropathy](#) 2010
36. [卢新红, 陈睿春, 鲁雅洁, 魏钦俊, 陈智斌, 曹新, 邢光前 常染色体显性遗传性听神经病家系候选致病基因突变筛查 \[期刊论文\]-临床耳鼻咽喉头颈外科杂志](#) 2012(10)

引证文献(5条)

1. [于澜, 兰兰, 杜婉, 冀飞, 王大勇, 赵立东, 关静, 王秋菊 听神经病患者时域间隔感知及言语识别能力 \[期刊论文\]-中华耳科学杂志](#) 2015(02)
2. [张娇, 张秋静, 齐悦, 兰兰, 于澜, 李娜, 王大勇, 王秋菊 听神经病谱系障碍患者DIAPH3基因临床遗传学特征研究 \[期刊论文\]-中华耳科学杂志](#) 2015(02)
3. [赵昱, 石力, 王剑, 梁鹏飞, 王淑娟, 邱建华 常染色体显性遗传性听神经病基因突变筛查 \[期刊论文\]-中华耳科学杂志](#) 2014(02)
4. [关静, 兰兰, 王大勇, 刘穹, 谢林怡, 尹自芳, 于黎明, 吴子明, 王秋菊 国家资源库聋病分库-听神经病生物样本资源库的建设与管理应用 \[期刊论文\]-中华耳科学杂志](#) 2015(02)
5. [赵昱 听神经病谱系障碍基因突变筛查及NELL2基因在出生后小鼠耳蜗的表达研究 \[学位论文\] 硕士](#) 2014

引用本文格式：[张娇](#). [王秋菊](#) [DIAPH3基因与听神经病谱系障碍](#) [期刊论文] - [听力学及言语疾病杂志](#) 2013 (5)