DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210617

· 综述 ·

性别决定区 Y 相关高迁移率族盒蛋白 11 在中枢神经系统分化、发育与再生中的作用

侯晓翔, 王春晖, 王君玉, 张丹枫*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院神经外科, 全军神经外科研究所, 上海市神经外科研究所, 上海 200003

[摘要] 性别决定区 Y 相关高迁移率族盒蛋白 11 (SOX11) 最初被认为是支持干细胞神经元分化和神经前体细胞存活的反式作用因子之一。但深入研究发现, SOX11 在神经元发育、重塑及再生中都具有转录调节功能, 有望成为神经损伤后再生的重要干预靶点。本文综述了 SOX11 在中枢神经系统中的生理和病理生理功能及其在神经再生中的作用。

[关键词] 性别决定区 Y 相关高迁移率族盒 11; 中枢神经系统; 分化; 发育; 再生

[引用本文] 侯晓翔, 王春晖, 王君玉, 等. 性别决定区 Y 相关高迁移率族盒蛋白 11 在中枢神经系统分化、发育与再生中的作用[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(11): 1408-1413. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210617.

Role of sex-determining region Y-related high-mobility group box 11 in differentiation, development and regeneration of central nervous system

HOU Xiaoxiang, WANG Chunhui, WANG Junyu, ZHANG Danfeng*

Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Neurosurgery Institute of PLA, Shanghai Institute of Neurosurgery, Shanghai 200003, China

[Abstract] Sex-determining region Y-related high-mobility group box 11 (SOX11) was initially considered as one of the trans-acting factors supporting the differentiation of stem cells and the survival of neural precursors. However, in recent studies, it was found that SOX11 played an important role in the transcriptional regulation of the development, shaping and regeneration of neurons, and it was expected to be a target for the regeneration of injured nerves. This article reviews the physiological and pathophysiological functions of SOX11 in the central nervous system and its role in nerve regeneration.

[Key words] sex-determining region Y-related high-mobility group box 11; central nervous system; differentiation; development; regeneration

[Citation] HOU X, WANG C, WANG J, et al. Role of sex-determining region Y-related high-mobility group box 11 in differentiation, development and regeneration of central nervous system[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(11): 1408-1413. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210617.

中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 是哺乳动物生物体内最复杂的器官之一。在其发育过程中, 神经前体细胞会分化出数十亿个神经元和胶质细胞, 这些细胞进一步交织形成神经环路。这些神经环路是行为和认知功能的基础。研究表明神经元和胶质细胞是不同质的^[1]。神经元可细分为许多亚群, 这些亚群具有不同的定位、连通性、神经递质表型及基因表达谱^[2]。神经元亚型

多样性和连通性产生的基础是基因程序性表达。研究发现, 一些转录因子参与神经元向不同亚型的分化^[3]。其中, 性别决定区 Y 相关高迁移率族盒蛋白 (sex-determining region Y-related high-mobility group box, SOX) 11 最初被认为是支持干细胞神经元分化和神经前体存活的反式作用因子之一。随着研究的深入, 越来越多的研究表明 SOX11 在神经元发育、重塑及再生过程中也具有转录调节功

[收稿日期] 2021-06-20 [接受日期] 2021-09-15

[基金项目] 上海市医学创新研究专项(21Y21900400)。Supported by Medical Innovation Research Project of Shanghai (21Y21900400).

[作者简介] 侯晓翔, 博士生, 住院医师. E-mail: 1097692677@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871909, E-mail: dfzhangsmmu@163.com

能。本文就 SOX11 在 CNS 中的生理和病理生理功能及其在神经再生中的作用进行综述。

1 SOX11 的分子特性

SOX 转录因子家族具有特征性的 HMG (high-mobility group) 结构域,其在大多数脊椎动物中有 20 个成员,分为 8 个组 (A~H)^[4]。人类 *SOX11* 基因位于染色体 2p25.2,与 *SOX4*、*SOX12* 同属 SOXC 转录因子家族^[5]。SOXC 蛋白在氨基末端有 1 个高度保守的 HMG 盒 DNA 结合域,在羧基末端有 1 个反式激活域。所有种类的 SOX 蛋白都优先与核心 DNA 基序 TTGT 结合,而可变侧翼碱基与 DNA 的结合效率不同^[6]。*SOX11* 在小鼠神经分化过程中存在阶段特异性的亚细胞定位^[7]。在胚胎 E15.5 期,*SOX11* 主要在发育皮质的细胞核中表达,而在胚胎晚期,*SOX11* 在细胞核和细胞质中均有表达^[7]。据报道,小鼠和人类 *SOX11* 蛋白都具有转录调节因子的典型特征,其半衰期都短于 2 h^[8]。

与 *SOX4* 和 *SOX12* 相比,*SOX11* 不能有效地与成纤维细胞生长因子 4 或微管蛋白 β 3 启动子的 SOXC 结合位点对应的 DNA 结合^[9]。*SOX11* 可作为先锋因子,启动闭合染色质中的转录事件^[9],从而促进基因组中染色质封闭区域基因的表达。

2 *SOX11* 基因表达和活性的调控

为避免神经前体细胞早熟分化,前体细胞中 SOXC 的表达受到抑制元件 1-沉默转录因子 (repressor element 1-silencing transcription factor, REST) 的抑制^[10]。在神经发生过程中,SOXC 家族因子的表达受到严格的表观遗传调控。在视网膜发生过程中,*SOX4* 和 *SOX11* 基因转录起始位点邻近的乙酰化组蛋白 H3 (acetylated histone H3, AcH3)、组蛋白 H3 赖氨酸 4 三甲基化 (trimethylation of lysine 4 on histone H3, H3K4me3) 和组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化 (tri-methylation of lysine 27 on histone H3, H3K27me3) 发生了动态变化。其中活化的 AcH3 和 H3K4me3 标记的修饰水平与 *SOX4* 和 *SOX11* 的表达水平有关。在视网膜发育的胚胎阶段,*SOX4* 和 *SOX11* 缺乏失活的 H3K27me3 标记,但这种标记在出生后增加^[11]。polycomb 复合物是一类重要的表观遗传调控因子。研究表明,抑制背根神经节 (dorsal root

ganglion, DRG) 细胞的 polycomb 复合物可增加 *SOX11* 表达,而在此基础上外源性抑制 *SOX11* 的表达后 DRG 细胞的轴突再生能力明显减弱;然而,在哺乳动物神经分化过程中, polycomb 复合物促进了 *SOX11* 基因的表达^[11]。以上研究表明,神经元中 *SOX11* 基因的表达可能受到 polycomb 复合物的调控。

在成年哺乳动物神经元的发育过程中,*SOXC* 基因的亲和性与 2 种复合物的活性密切相关:一是染色质域螺旋酶 DNA 结合蛋白 7 (chromodomain helicase DNA-binding protein 7, CHD7),二是 ATP 依赖的染色质重塑 Brahma 相关基因 1 (Brahma-related gene 1, BRG1) 相关因子 (BRG1-associated factor, BAF)^[12-13]。CHD7 在成熟海马组织的神经干细胞中高表达,*SOXC* 基因是其作用靶点,将神经干细胞中的 CHD7 失活诱导 2 个月后神经发生减少。体外过表达 *SOXC* 基因可以挽救 CHD7 缺陷的神经干细胞的神经元分化表型,提示 CHD7 通过调控 *SOXC* 基因影响神经发育^[12,14]。

BAF 复合体是多蛋白复合体,通过 ATP 主动重组核小体结构,在染色质水平上调控基因表达^[15]。BAF 复合物中关键的 ATP 酶催化亚基 BRG1 与成体神经干细胞中的转录因子配对盒基因 6 (paired box 6, Pax6) 相互作用,并特异性结合 *SOXC* 基因。特异性敲除 *BRG1* 会导致 *SOXC* 无法表达。*BRG1/Pax6* 复合体还调节转录因子 POU 类 3 号同源盒基因 4 (POU class 3 homeobox 4, POU3f4) 和核因子 I/B (nuclear factor I/B, NFIB) 的表达,两者与 *SOXC* 蛋白一起构成控制神经元分化的转录网络,在神经元分化中起重要作用^[13]。

调控 *SOXC* 染色质状态对于维持不同神经元亚型的平衡十分重要。*SOXC* 转录因子家族可以调控第 5 层投射神经元的发生。在皮质前体中,转录因子 LIM 同源盒 2 (LIM homeobox 2, LHX2) 将核小体重塑和组蛋白去乙酰化酶重塑复合物招募到 *SOX11* 位点以防止 *SOX11* 激活。LHX2 的丢失会导致 *SOX11* 表达过早,进而促进 5/6 层神经元形成,但无法形成上层神经元^[16]。

SOX11 的表达和活性同样受到转录后的调控机制影响。研究提示,多种 miRNA 可以调节 *SOX11* mRNA 的表达水平^[17-18]。小泛素样修饰物

(small ubiquitin-like modifier, SUMO) 的修饰作用可以抑制 SOX11 在视网膜前体细胞中的核定位。同时, SOX4 可以促进 SOX11 的 SUMO 化, 说明 SOXC 家族成员之间存在抑制关系^[10]。蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 可以调控 SOX11 功能影响神经元发育。研究发现, PKA 可以使得 SOX11 上的丝氨酸 133 位点发生磷酸化, 从而调节神经元的树突发育^[19]。

3 SOX11 在 CNS 神经发生早期中的作用

SOX11 基因在神经发生区域的表达最高, 且在未成熟和成熟 CNS 中的表达区域有较多重叠。在小鼠胚胎发育过程中, SOX11 在神经系统形成的约 E8.5 期开始表达。从 E10.5 期开始, 其表达区域包括神经前体细胞的生发区和邻近由未成熟神经元填充的区域。在成熟 CNS 中, SOX11 的表达几乎局限于脑室下区/嗅球系统以及海马齿状回等神经源性区域^[20]。研究证实, 在小鼠 CNS 中, 泛素特异性肽酶 11 (ubiquitin-specific peptidase 11, USP11) 介导了 SOX11 的稳定高表达; USP11 突变体虽可诱导 SOX11 mRNA 的产生, 但皮质内 SOX11 蛋白却无法稳定存在, 也无法参与皮质神经元的发生和迁移过程^[21]。

在缺乏 SOXC 等位基因的小鼠中, 神经前体细胞的存活依赖于 SOXC 基因的功能。单一类型 SOXC 基因的敲除不会导致神经前体细胞死亡; 然而, 当其他 SOXC 等位基因也缺失时, 会导致神经前体细胞以剂量依赖的方式死亡^[22]。在胚胎发育期, SOX11 在调控神经元分化过程中起重要作用, 如 SOX11 能够介导长散在核元件 1 (long interspersed nuclear element 1, LINE-1) 反转座子的活化, 进而影响神经元的分化^[23]。在鸡胚胎脊髓前体细胞的研究中, 同时敲除 SOX4 和 SOX11 可抑制神经元分化^[24]。而 SOX4 或 SOX11 过表达可诱导不同区域的神经前体细胞中神经元特异性基因的大量表达^[20,25-26]。

SOXB1 因子对于多潜能神经前体细胞干性功能的维持至关重要。有研究对 SOX11 和 SOXB1 转录因子家族在不同神经发育阶段的结合模式进行了比较分析^[27], 发现 SOXB1 的表达模式与 SOXC 转录因子互补, 即在多潜能神经前体细胞中高表达, 在神经元分化过程中下调。SOX3 会与胚胎干

细胞来源的神经前体细胞表达的基因相结合, 这些基因具有激活组蛋白标记的特征。而 SOX11 靶基因与前体细胞中的 SOX3 靶基因高度重叠, 其中与神经前体特异性基因结合的 SOX11 具有抑制组蛋白标记的能力, 与神经元基因结合的 SOX11 也与二价染色质向活性染色质的转化过程有关。因此, SOXB1 和 SOXC 蛋白的顺序性结合控制着神经前体的稳定和神经元分化的启动。SOXB1 蛋白通过激活前体特异性基因表达维持神经前体的一致性, 同时通过在分化基因的增强子上建立稳定的染色质状态来控制神经前体细胞多谱系分化的能力。在前体细胞向神经元分化过程中, SOXC 因子会取代 SOXB1 因子, 激活神经元特异性基因并使前体特异性基因沉默, 从而启动神经元分化^[27]。

功能研究显示, SOXC 因子与其他途径并行或协同, 推动多潜能神经前体细胞向未成熟神经元的转变。在鸡脊髓前体细胞中, SOXC 的过表达能够诱导神经元特异性基因的表达, 但并不会引起细胞周期改变和前体细胞标志物如 SOX3 的下调, 表明 SOXC 因子本身并不能决定神经前体细胞的特性和功能^[24]。SOXC 因子直接靶向并诱导神经元特异性细胞骨架蛋白的表达, 这些蛋白在许多亚型谱系的未成熟神经元中均保持一致, 提示 SOXC 控制通用神经元特征的表达^[20,24]。然而, SOXC 因子的过表达并不能诱导同一性神经元亚型基因表达^[20,24,26], 表明特定神经元亚型的产生需要额外通路的参与。

4 SOX11 在 CNS 发育及重塑中的作用

SOX11 在神经发育及成熟 CNS 的重塑中也起着重要作用。SOX11 基因敲除后, 皮质和海马神经前体细胞出现增殖改变^[28-29], 但尚不清楚增殖改变是由 SOX11 直接调控引起, 还是因分化受损等其他因素引起。

SOXC 蛋白在神经前体细胞和肿瘤细胞的迁移中起着核心作用。此功能与 SOXC 调节细胞骨架蛋白和上皮-间质转化相关蛋白有关^[30]。SOXC 在胚胎和神经发生过程中的表达与未成熟神经元迁移的时间一致。研究显示, 在小鼠大脑皮质前体细胞中条件性敲除 SOX4 和 SOX11 后会出现皮质分层缺陷^[31]。又有研究发现, 如果在小鼠未成熟皮质 2/3 层神经元径向迁移开始时 (E15.5 期) 敲除

SOX11, 神经元迁移会提前停止并伴随树突的早熟发育, 以及出生后白质神经元异位^[32]。相反, 如果 *SOX11* 在皮质神经元中过表达, 则会延缓树突的形态发育^[32]。这些结果不仅将 *SOX11* 与神经元迁移和树突生长联系起来, 还提示 *SOX11* 在神经发育中的表达时机十分重要。

SOXC 功能对于特定轴突投射发育至关重要。*FEZ* 家族锌指蛋白 2 (*FEZ family zinc finger 2*, *Fezf2*) 是决定第 5 层皮质脊髓神经元和皮质脊髓束形成的关键转录调节因子, 而 *SOXC* 可以靶向作用于 *Fezf2*^[31]。在视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 有丝分裂的早期阶段, 条件性敲除 *SOX4* 与 *SOX11* 后, 原本在生理条件下形成对侧投射的 RGC 会形成同侧投射。然而对 RGC 标志物表达的分析结果表明, *SOXC* 缺失并不会导致对侧 RGC 向同侧 RGC 亚型的转变。与视交叉神经细胞共培养的实验结果表明, *SOXC* 缺陷的 RGC 对视交叉的引导信号没有反应。此外, 对中线交叉至关重要的轴突引导受体的表达是受 *SOXC* 转录因子控制的, 提示 *SOXC* 在轴突投射形成中发挥关键作用^[33]。

多种病理和生理刺激能够重新诱导成熟神经元中 *SOX11* 的产生。当成熟神经元受到电休克刺激处理时, 6 h 内即可产生 *SOX11*, 但仅在海马齿状回表达^[34]。同时, *SOX11* mRNA 在吗啡诱导的重塑中上调, 也可以调节下游阿片类药物暴露后的适应性反应^[35]。此外, *SOX11* 基因在神经病理性疼痛的发病和进展中也具有关键作用^[36]。以上研究结果提示 *SOX11* 在神经元重塑方面发挥重要作用。

5 *SOX11* 在 CNS 再生中的潜在作用

成年哺乳动物的 CNS 与许多其他物种 CNS 的不同之处在于其神经再生能力有限。然而, 已分化的细胞仍然具有潜力, 可以通过转录因子、小分子物质及 mRNA 的作用进行重新编程, 进而再分化为神经元。神经元生成素 2 (neurogenin 2, *Ngn2*) 可诱导出出生后小鼠的星形胶质细胞在体外重编程为神经元, 当添加 *SOX4* 或 *SOX11* 后该重编程的效率显著提高。虽然 *SOXC* 本身并不足以直接对星形胶质细胞进行重编程^[20], 但过表达 *POU3f4* 可实现重新编程, 提示 *SOXC* 因子可能通过与其他转

录因子的协同作用共同驱动神经元发育^[37]。

研究发现, 在成熟 CNS 中, 当神经元受损后, *SOX11* 是表达上调最为显著的基因之一。虽然成年小鼠 *SOX11* 的外源性表达会导致 RGC 亚群 α -RGC 的死亡, 但其翻译后修饰也可有效地促进视神经损伤后轴突再生^[38]。

哺乳动物在神经受损后, 其中枢和外周神经细胞在 *SOX11* 表达方面显示出较大差异。当 DRG 神经元受损时 *SOX11* 表达显著升高, 而 CNS 神经元损伤后 *SOX11* 表达仅出现轻微上调^[39]。抑制 DRG 神经元中的 *SOX11* 表达可以阻碍轴突生长, 敲除 *SOX11* 则会导致周围神经细胞在遭受挤压伤后的轴突再生能力减弱^[39], 其机制可能与 *SOX11* 能够增强神经突起对神经营养因子的反应性有关^[40-41]。在视神经挤压损伤前 2 周, 过表达 *SOX11* 能够促进 RGC 轴突再生^[42]。脊髓半横断损伤后, 过表达 *SOX11* 不仅提升了未损伤的皮质脊髓投射神经元通过中线向损伤神经区域投射侧支的能力, 还促进了损伤区投射神经元的轴突生长, 即使在损伤的慢性期, *SOX11* 也可以促进轴突再生^[43]。

SOX11 在神经元发育早期高度表达, 而在发育后期或成熟神经元中表达下降, 说明 *SOX11* 可能通过促使神经元转变为不成熟状态, 从而使受损的神经元再现早期神经发育过程以促进再生。在 *SOX11* 促进轴突再生的研究中, 有 2 个问题需要解决。第一, *SOX11* 并非对所有 CNS 神经元都有促再生作用, 它可能对某些神经元起反作用^[42]。因此需要深入探究 *SOX11* 促再生或导致凋亡的决定因素。第二, 尽管 *SOX11* 的过表达可有效诱导受损的皮质-脊髓神经元轴突的生长, 但也可能会妨碍神经传导及突触传递等功能的恢复^[43-44]。因此, 后续研究需要进一步探索 *SOX11* 促进轴突生长的具体机制。

6 结 语

SOX11 因子在 CNS 神经发生、发育过程中起重要作用, 但仍有许多问题有待探索, 如 *SOX11* 在神经发育中的作用是否不同于其他 *SOXC* 因子。此外, *SOX11* 蛋白调控神经发育过程及神经元亚型分化的机制亦不清楚, 与信号通路和染色质重塑机制的直接相互作用如何影响 *SOXC* 因子在神经发育中的功能、*SOX11* 的表达和活性如何调节等

都是有待解决的问题。在 CNS 发育阶段和产生亚型特异性行为过程中,明确 SOX11 的靶点、相互作用及其蛋白质修饰特性将是解决这些核心问题的关键,并将为今后利用 SOX11 促进 CNS 再生的研究奠定基础。

[参考文献]

- [1] POULIN J F, TASIC B, HJERLING-LEFFLER J, et al. Disentangling neural cell diversity using single-cell transcriptomics[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(9): 1131-1141. DOI: 10.1038/nn.4366.
- [2] SHERMAN J, BORTZ E, ANTONIO E S, et al. Ultrasound pulse repetition frequency preferentially activates different neuron populations independent of cell type[J]. *bioRxiv*, 2024: 2024.03.25.586645. DOI: 10.1101/2024.03.25.586645.
- [3] FRANZ H, VILLARREAL A, HEIDRICH S, et al. DOT1L promotes progenitor proliferation and primes neuronal layer identity in the developing cerebral cortex[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(1): 168-183. DOI: 10.1093/nar/gky953.
- [4] DECAESTEKER B, LOUWAGIE A, LOONTIENS S, et al. SOX11 regulates SWI/SNF complex components as member of the adrenergic neuroblastoma core regulatory circuitry[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1267. DOI: 10.1038/s41467-023-36735-2.
- [5] ANGELOZZI M, KARVANDE A, LEFEBVRE V. SOXC are critical regulators of adult bone mass[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2956. DOI: 10.1038/s41467-024-47413-2.
- [6] HOU L, SRIVASTAVA Y, JAUCH R. Molecular basis for the genome engagement by Sox proteins[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 63: 2-12. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.08.005.
- [7] BALTA E A, WITTMANN M T, JUNG M, et al. Phosphorylation modulates the subcellular localization of SOX11[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 211. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00211.
- [8] SHI K, LIU T, FU H, et al. Genome-wide analysis of lncRNA stability in human[J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(4): e1008918. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1008918.
- [9] DODONOVA S O, ZHU F, DIENEMANN C, et al. Nucleosome-bound SOX2 and SOX11 structures elucidate pioneer factor function[J]. *Nature*, 2020, 580(7805): 669-672. DOI: 10.1038/s41586-020-2195-y.
- [10] CHANG K C, HERTZ J, ZHANG X, et al. Novel regulatory mechanisms for the SoxC transcriptional network required for visual pathway development[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(19): 4967-4981. DOI: 10.1523/jneurosci.3430-13.2017.
- [11] LIU P P, XU Y J, DAI S K, et al. Polycomb protein EED regulates neuronal differentiation through targeting SOX11 in hippocampal dentate gyrus[J]. *Stem Cell Rep*, 2019, 13(1): 115-131. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.05.010.
- [12] FENG W, KHAN M, BELLVIS P, et al. The chromatin remodeler CHD7 regulates adult neurogenesis via activation of SoxC transcription factors[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(1): 62-72. DOI: 10.1016/j.stem.2013.05.002.
- [13] NINKOVIC J, STEINER-MEZZADRI A, JAWERKA M, et al. The BAF complex interacts with Pax6 in adult neural progenitors to establish a neurogenic cross-regulatory transcriptional network[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4): 403-418. DOI: 10.1016/j.stem.2013.07.002.
- [14] BRAJADENTA G S, BILAN F, GILBERT-DUSSARDIER B, et al. A functional assay to study the pathogenicity of CHD7 protein variants encountered in CHARGE syndrome patients[J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27: 1683-1691. DOI: 10.1038/s41431-019-0465-7.
- [15] HE S, WU Z, TIAN Y, et al. Structure of nucleosome-bound human BAF complex[J]. *Science*, 2020, 367(6480): 875-881. DOI: 10.1126/science.aaz9761.
- [16] MURALIDHARAN B, KHATRI Z, MAHESHWARI U, et al. LHX2 interacts with the NuRD complex and regulates cortical neuron subtype determinants Fezf2 and Sox11 [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(1): 194-203. DOI: 10.1523/jneurosci.2836-16.2016.
- [17] WANG L, WANG B, GENG X, et al. MicroRNA-125b-5p alleviated CCI-induced neuropathic pain and modulated neuroinflammation via targeting SOX11 [J]. *Synapse*, 2024, 78(5): e22306. DOI: 10.1002/syn.22306.
- [18] LIU Q, LUO J, WANG H, et al. GAS5, a long noncoding RNA, contributes to annulus fibroblast osteogenic differentiation and apoptosis in intervertebral disk degeneration via the miR-221-3p/SOX11 axis[J]. *Aging*, 2024, 16(4): 3896-3914. DOI: 10.18632/aging.205567.
- [19] BALTA E A, SCHÄFFNER I, WITTMANN M T, et al. Phosphorylation of the neurogenic transcription factor SOX11 on serine 133 modulates neuronal morphogenesis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16196. DOI: 10.1038/s41598-018-34480-x.
- [20] MU L, BERTI L, MASSERDOTTI G, et al. SoxC transcription factors are required for neuronal differentiation in adult hippocampal neurogenesis[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(9): 3067-3080. DOI: 10.1523/jneurosci.4679-11.2012.
- [21] CHIANG S Y, WU H C, LIN S Y, et al. Usp11 controls cortical neurogenesis and neuronal migration through Sox11 stabilization[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(7): eabc6093. DOI: 10.1126/sciadv.abc6093.
- [22] THEIN D C, THALHAMMER J M, HARTWIG A C, et al. The closely related transcription factors Sox4 and Sox11 function as survival factors during spinal cord

- development[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(1): 131-141. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06910.x.
- [23] ORQUEDA A J, GATTI C R, OGARA M F, et al. SOX-11 regulates LINE-1 retrotransposon activity during neuronal differentiation[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(22): 3708-3719. DOI: 10.1002/1873-3468.13260.
- [24] BERGLAND M, WERME M, MALEWICZ M, et al. The establishment of neuronal properties is controlled by Sox4 and Sox11[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(24): 3475-3486. DOI: 10.1101/gad.403406.
- [25] JIANG Y, DING Q, XIE X, et al. Transcription factors SOX4 and SOX11 function redundantly to regulate the development of mouse retinal ganglion cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(25): 18429-18438. DOI: 10.1074/jbc.m113.478503.
- [26] USUI A, MOCHIZUKI Y, IIDA A, et al. The early retinal progenitor-expressed gene *Sox11* regulates the timing of the differentiation of retinal cells[J]. *Development*, 2013, 140(4): 740-750. DOI: 10.1242/dev.090274.
- [27] BERGLAND M, RAMSKÖLD D, ZAOUTER C, et al. Sequentially acting Sox transcription factors in neural lineage development[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(23): 2453-2464. DOI: 10.1101/gad.176008.111.
- [28] LI Y, WANG J, ZHENG Y, et al. Sox11 modulates neocortical development by regulating the proliferation and neuronal differentiation of cortical intermediate precursors[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2012, 44(8): 660-668. DOI: 10.1093/abbs/gms045.
- [29] WANG Y, LIN L, LAI H, et al. Transcription factor Sox11 is essential for both embryonic and adult neurogenesis[J]. *Dev Dyn*, 2013, 242(6): 638-653. DOI: 10.1002/dvdy.23962.
- [30] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196. DOI: 10.1038/nrm3758.
- [31] SHIM S, KWAN K Y, LI M, et al. Cis-regulatory control of corticospinal system development and evolution[J]. *Nature*, 2012, 486(7401): 74-79. DOI: 10.1038/nature11094.
- [32] HOSHIBA Y, TODA T, EBISU H, et al. Sox11 balances dendritic morphogenesis with neuronal migration in the developing cerebral cortex[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(21): 5775-5784. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3250-15.2016.
- [33] KUWAJIMA T, SOARES C A, SITKO A A, et al. SoxC transcription factors promote contralateral retinal ganglion cell differentiation and axon guidance in the mouse visual system[J]. *Neuron*, 2017, 93(5): 1110-1125.e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.01.029.
- [34] VON WITTEGENSTEIN J, ZHENG F, WITTMANN M T, et al. Sox11 is an activity-regulated gene with dentate-gyrus-specific expression upon general neural activation[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(6): 3731-3743. DOI: 10.1093/cercor/bhz338.
- [35] KOO J W, MAZEI-ROBISON M S, CHAUDHURY D, et al. BDNF is a negative modulator of morphine action[J]. *Science*, 2012, 338(6103): 124-128. DOI: 10.1126/science.1222265.
- [36] CHEN P, WANG C, LIN D, et al. Identification of Slc6a19os and SOX11 as two novel essential genes in neuropathic pain using integrated bioinformatic analysis and experimental verification[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 627945. DOI: 10.3389/fnins.2021.627945.
- [37] FU J Q, CHEN Z, HU Y J, et al. A single factor induces neuronal differentiation to suppress glioma cell growth[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(4): 486-495. DOI: 10.1111/cns.13066.
- [38] CHANG K C, BIAN M, XIA X, et al. Posttranslational modification of Sox11 regulates RGC survival and axon regeneration[J]. *eNeuro*, 2021, 8(1): ENEURO.0358-ENEURO.0320.2020. DOI: 10.1523/eneuro.0358-20.2020.
- [39] JANKOWSKI M P, MCILWRATH S L, JING X, et al. Sox11 transcription factor modulates peripheral nerve regeneration in adult mice[J]. *Brain Res*, 2009, 1256: 43-54. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.12.032.
- [40] JANKOWSKI M P, MILLER L, KOERBER H R. Increased expression of transcription factor SRY-box-containing gene 11 (Sox11) enhances neurite growth by regulating neurotrophic factor responsiveness[J]. *Neuroscience*, 2018, 382: 93-104. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.04.037.
- [41] ZHANG Y, ZHAO Q, CHEN Q, et al. Transcriptional control of peripheral nerve regeneration[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(1): 329-341. DOI: 10.1007/s12035-022-03090-0.
- [42] NORSWORTHY M W, BEI F, KAWAGUCHI R, et al. Sox11 expression promotes regeneration of some retinal ganglion cell types but kills others[J]. *Neuron*, 2017, 94(6): 1112-1120.e4. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.05.035.
- [43] WANG Z, REYNOLDS A, KIRRY A, et al. Overexpression of Sox11 promotes corticospinal tract regeneration after spinal injury while interfering with functional recovery[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(7): 3139-3145. DOI: 10.1523/jneurosci.2832-14.2015.
- [44] FENG J S, SUN J D, WANG X D, et al. MicroRNA-204-5p targets SOX11 to regulate the inflammatory response in spinal cord injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4089-4096. DOI: 10.26355/eurrev_201905_17910.