昆明动物所在精神分裂症遗传调控研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14066.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

精神分裂症是严重的、高度遗传性的精神疾病。目前，全基因组范围内的关联研究（GWAS）已报道了200多个与精神分裂症显著相关的风险基因座，而这些基因座内的风险变异如何影响疾病发生知之甚少。为了鉴别风险基因座内的功能变异，中国科学院昆明动物研究所研究员罗雄剑团队前期利用功能基因组学（Functional genomics）方法，鉴别到132个打断与转录因子结合的风险遗传变异（*Nature Communications*，2019）。前期功能基因组学研究表明，位于22q13.2区域的错义遗传变异（missense）rs1801311影响了与转录因子POLR2A、TAF1（TATA Box binding Protein Associated Factor 1）和YY1（Yin-Yang1）的结合，提示rs1801311或是潜在的致病遗传变异。

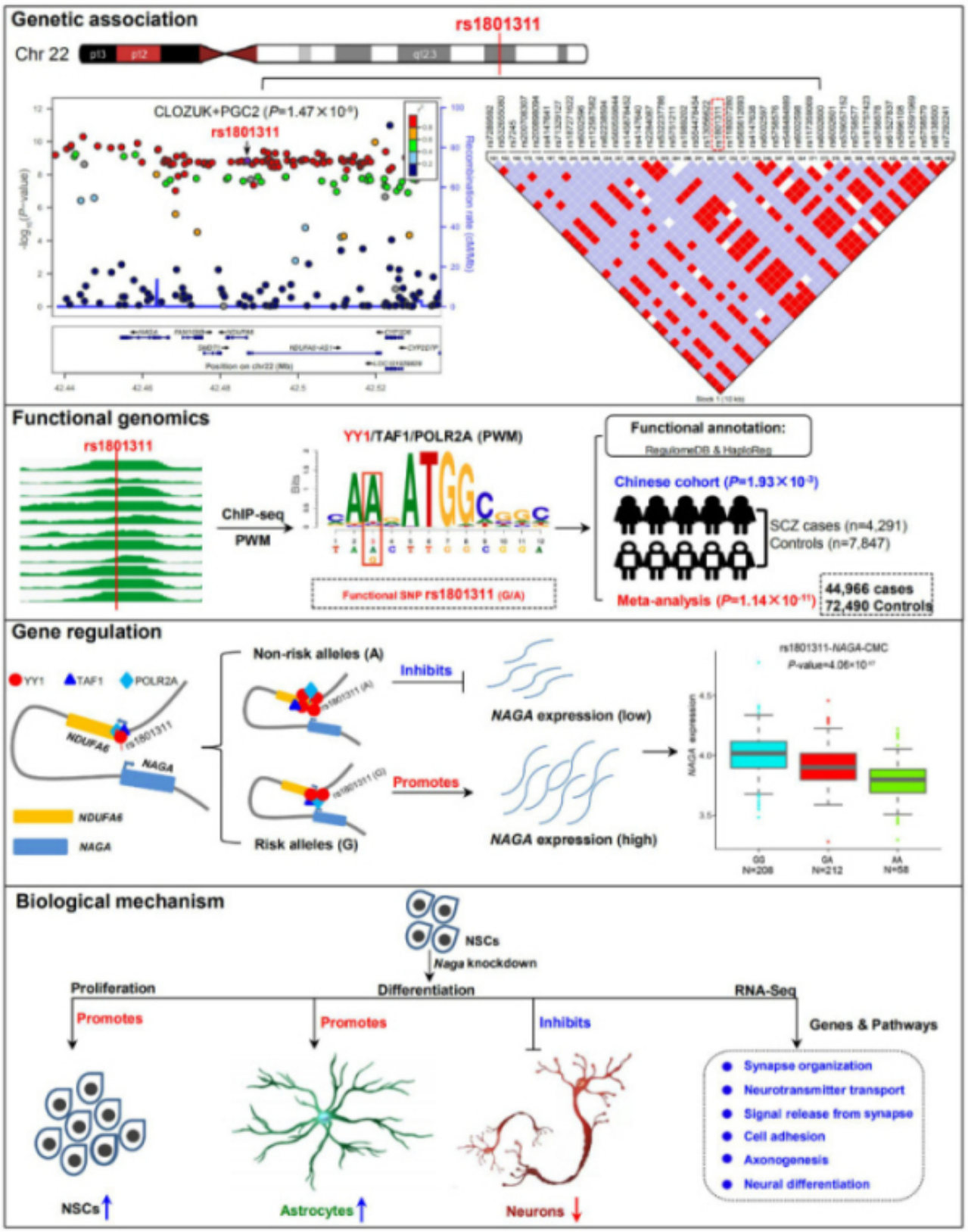
为了进一步阐明rs1801311在精神分裂症中的作用和机制，罗雄剑团队对rs1801311的调控机制开展了系统研究。系列功能实验（包括报告基因实验、转录因子敲低，ChIP-qPCR、CRISPR-Cas9介导的基因组编辑等）表明，rs1801311是具有调控功能的风险变异。表达数量性状基因座（eQTL）分析表明，rs1801311在人类大脑中与*NAGA*表达的相关性最显著。染色质长程相互作用数据表明rs1801311与NAGA有染色质相互作用，提示rs1801311可能通过长程调控*NAGA*表达介导精神分裂症风险。进一步研究发现，rs1801311的风险等位基因（G）通过减少YY1结合影响*NAGA*表达。

研究表明，精神分裂症可能是由于神经发育异常导致。因此，罗雄剑团队深入探究了*NAGA*在神经发育中的潜在作用，发现其调节神经干细胞增殖和分化。转录组测序结果表明，*NAGA*调控与神经发育和分化相关的通路，提示*NAGA*可能通过影响神经发育介导疾病风险。此外，罗雄剑团队在中国人群样本中（N=12138）独立证实了rs1801311与精神分裂症间的关联性。该研究利用大规模遗传关联分析、功能基因组学、表观基因组学、报告基因、基因组编辑以及神经干细胞增殖分化等系列实验，表明了错义变异rs1801311可能通过调控远端基因*NAGA*介导精神分裂症风险。研究揭示了错义遗传变异的调控功能（即其可能通过调控远端基因表达，而非通常所认为的错义遗传变异，主要影响其所在蛋白的结构或功能）及潜在的调控机制，为疾

病机制研究提供了新视角。

相关研究成果以*A missense variant in NDUFA6 confers schizophrenia risk byaffecting YY1 binding and NAGA expression*为题，发表在*Molecular Psychiatry*上。昆明动物所博士研究生李一凡为论文第一作者，罗雄剑为论文通讯作者。研究工作得到国家自然科学基金、云南省科技厅创新研究团队及云南省杰出青年项目的资助。

论文链接



昆明动物所在精神分裂症的遗传调控研究中取得新进展

研究团队单位：昆明动物研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发