

研究阐明精神分裂症遗传密码隐藏的新维度

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38272.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！

研究阐明精神分裂症遗传密码隐藏的新维度

。基因可变剪接很可能是连接遗传风险与疾病发生的关键桥梁。此前研究对人脑转录组的注释仍不完整，极大限制了对精神分裂症致病机制的全面理解。进一步阐明这些剪接特征，是深刻理解疾病相关的大脑生理和病理，并将遗传学发现转化为全新治疗靶点的必经之路。

中国科学院昆明动物研究所研究团队首次将精神分裂症的遗传风险锁定在一个由可变剪接产生、此前从未被注释的全新蛋白质上，并系统阐明了其驱动疾病的完整分子与行为学因果链条，实现了从遗传关联到机制解析的重要跨越。

研究基于人脑转录组数据，采用基于Junction count的创新分析策略，克服了传统方法仅能检测已知异构体的局限，系统识别出1.7万余个与精神分裂症相关的剪接信号，其中包含大量尚未被注释的可变剪接事件。通过精细筛选与实验验证，团队聚焦于16p11.2区域的一个同义突变rs3935873。该变异并非沉默，而是充当了一个精准的“剪接开关”，特异性驱动DOC2A基因产生一个全新剪接异构体DOC2A^{ΔVal217-Pro218}，却不影响其全长转录本的表达。

rs3935873变异在人类中除增加精神分裂症发病风险，也与海马体积相关。为验证该新异构体的直接致病作用，研究团队在小鼠海马体中分别过表达DOC2A^{ΔVal217-Pro218}

和全长DOC2A。结果显示，仅表达新型剪接体的小鼠出现显著的精神分裂症相关行为缺陷，而全长蛋白则无此效应。这表明特定的剪接异常，而非基因本身的整体功能失调，是致病的关键。

进一步的机制研究表明，新型剪接体并非简单丧失原有功能，两种DOC2A蛋白异构体均会改变兴奋性突触传递。结构预测显示，DOC2A^{ΔVal217-Pro218}

具有与全长蛋白截然不同的三维构象，互作组学分析更揭示它结合了一套独特的分子网络，显著富集

于肌球蛋白

白II复合物和锚蛋白

白结合等与细胞骨架及信号整合相

关的通路。这表明DOC2A^{ΔVal217-Pro218}

并非简单地功能丧失，而是获得了全新的细胞功能，干扰了神经元内关键的功能模块，从而参与疾病发生。

相关研究成果以A causal coding variant regulating alternative splicing of DOC2A at 16p.11.2 GWAS locus influences susceptibility to schizophrenia为题，发表在《科学进展》（Science

Advances) 上。研究工作得到国家自然科学基金委、云南省科技厅和中国科学院等的支持。

[论文链接](#)

研究揭示精神分裂症遗传密码隐藏的新维度

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](https://www.iikx.com)转发