昆明动物所发现BTN3A2基因是精神分裂症新的风险基因

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/5378.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！

昆明动物所发现BTN3A2基因是精神分裂症新的风险基因。精神分裂症是一种复杂的、涉及情感行为等多方面障碍的精神类疾病，目前影响了全球约1%的人口。精神分裂症往往会导致患者寿命损失10至20年，给患者家属及社会造成沉重的经济和社会负担。来自同卵双生的遗传研究显示，该疾病的遗传力约为80%，在所有的精神类疾病中表现出最高的遗传性。在过去的10年中，利用全基因组关联研究(GWAS)方法，研究者在全基因组水平鉴定到100多个与精神分裂症显著相关的风险基因座，这极大地拓展了人们对于精神分裂症遗传基础的认识。然而，大部分鉴定到的遗传风险位点位于非编码区，具体致病基因未知。解析这些位于非编码区的遗传位点如何影响精神分裂症的发病，已成为后GWAS时代亟待解决的问题。

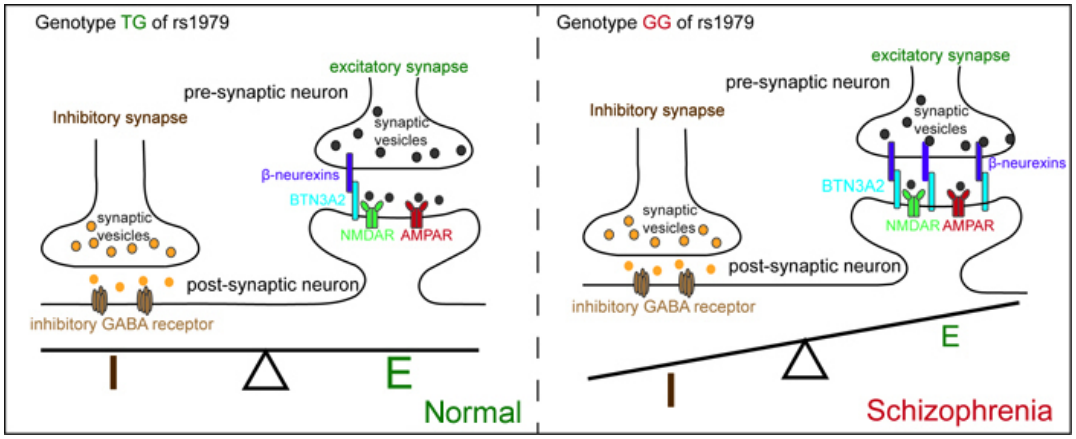
前人研究表明，位于非编码区的变异位点可能通过顺式(cis-eQTL)或者反式作用(trans-eQTL)，影响附近或者远处基因的表达，进而影响疾病发生。受该观点的启发，中国科学院昆明动物研究所研究人员首先利用孟德尔随机化分析方法(summary data-based Mendelian randomization analysis, SMR)，整合公共数据库中的数据和前人已发表的数据，来寻找精神分裂症的候选风险基因。孟德尔随机化分析的结果显示，位于人类基因组主要组织相容性复合体(MHC)区域中的BTN3A2基因rs1979位点与精神分裂症最显著相关。连锁关联分析的结果表明，BTN3A2与前人报道的MHC区域中的精神分裂症风险基因C4A是两个独立的风险信号。利用已发表的大脑基因表达数据库，分析发现BTN3A2基因表达在胚胎发育过程中呈增加趋势，并在出生后达到最高水平;此外，与正常人相比，精神分裂症患者脑组织中的BTN3A2基因表达显著升高。

分析发现BTN3A2是一个灵长类特有基因，提示其可能在大脑进化发育过程中发挥重要作用。因此，研究人员利用大鼠海马脑片为研究系统，在兴奋性神经元中异位表达BTN3A2基因后，通过全细胞膜片钳电生理记录以分析对突触传递活性的影响，发现BTN3A2能够特异性地降低突触前兴奋性神经递质的释放，以抑制AMPA受体和NMDA受体介导的兴奋性突触后电流，但对于GABA受体介导的抑制性突触传递没有影响。进一步的细胞表面结合实验表明，BTN3A2分子可以与突触前Neurexin细胞黏附分子相互作用，提示其可能是通过该机制以调控神经递质的释放和突触传递能力。该研究通过全基因组关联研究发现的风险位点rs1979能够增强BTN3A2基因的表达，抑制兴奋性神经递质的释放和突触活性，进而使得神经元中兴奋性和抑制性突触传递活性平衡被打破，从而增加了患精神分裂症的风险。

该研究首先从整合研究分析入手，鉴定到精神分裂症的新风险基因，并进一步利用功能实验，来证实风险基因的功能。该研究策略，为后GWAS时代鉴定精神分裂症等复杂疾病的风险基因，提供了一种良好的范例。

近期，该研究以Identification of the primate-specific geneBTN3A2as an additional schizophrenia risk gene in the MHC loci 为题，发表在EBioMedicine 杂志上。昆明动物所姚永刚课题组博士武勇为文章的第一作者，研究员盛能印、罗雄剑以及姚永刚为文章的通讯作者。

该研究得到中科院脑功能联结图谱先导专项、中科院前沿重点研究项目和国家自然科学基金委的资助。



BTN3A2基因表达异常影响神经元兴奋性和抑制性突触传递活性平衡，增加精神分裂症患病风险

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