

综述

孤独症谱系障碍易感基因相关研究进展

杨志亮 综述 孙桂莲 审校

(中国医科大学附属第一医院儿科, 辽宁 沈阳 110001)

[摘要] 孤独症谱系障碍(ASD)是神经发育过程中的一种发育障碍性疾病,是多个易感基因参与发病的多基因疾病。目前已报道的易感基因有100多个,相关研究包括易感基因的染色体位点研究、易感基因筛查研究和易感基因的表达遗传学异常。已报道的易感基因编码的蛋白质有:神经细胞粘着分子;离子通道蛋白;支架蛋白;蛋白激酶、受体、载体;信号通路调控蛋白以及昼夜节律相关蛋白。易感基因突变和表达调控机制的研究进展有助了解ASD的遗传参与的发病机制,可望能给ASD的诊断和治疗提供新的思路。该文对ASD易感基因方面的研究现状进行了综述。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 282-287]

[关键词] 孤独症谱系障碍; 易感基因; 多基因疾病

Research advances in candidate genes for autism spectrum disorder

YANG Zhi-Liang, SUN Gui-Lian. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China (Email: zhiliang_yang@sina.com)

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a kind of neurodevelopmental multigenic disorder. More than one hundred of candidate genes for ASD have been reported. The candidate gene research for ASD involves in chromosome loci and screening of candidate genes and epigenetic abnormalities for candidate genes. The reported genes encode neural adhesion molecules, ion channels, scaffold proteins, protein kinases, receptor protein and carrier protein, signaling modulate molecules and circadian relevant proteins. The research of mutation screening and expression regulation of candidate genes can help to elucidate genetic mechanisms for ASD, and may provide new approaches for the diagnosis and treatment of this disorder. This article reviews the research advance in candidate genes for ASD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(3): 282-287]

Key words: Autism spectrum disorder; Candidate gene; Multigenic disease

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种多因素相关的脑功能发育障碍,临床症状表现为在早期发育阶段出现社会人际交往障碍、语言发育障碍、兴趣狭窄和刻板重复行为,社会性、职业等重要领域出现明显的障碍。在成人及儿童中的估计发病率均为接近1%,双生子同病率的多个研究发现,遗传因素对解释ASD发病的贡献比例为37%~90%,且约15%的ASD患者与已知的遗传变异相关联^[1]。有研究显示同胞兄妹中ASD发病率是3%~10%,高于一般人群的发病率,但低于同胞兄妹中单一基因性疾病的发病率,同卵双生儿中的发病一致率60%~92%,远高

于异卵双生儿的发病率0~10%,且ASD患者中可检出多个基因的异常,认为ASD是一组多个基因相互作用的复杂的遗传性综合征^[2]。目前对ASD遗传学病因的研究方法涉及对ASD患者及其双亲作为研究对象的相关基因的连锁遗传性研究以发现与ASD发病相连锁的染色体区域和易感基因位点,或应用病例对照研究进行的基因关联性研究确定对疾病易感性贡献度不同的常见和罕见变异。遗传学检查技术的进步为进一步研究ASD的遗传学病因提供了可能。如微阵列比较基因组杂交技术(array-based comparative genomic hybridization, aCGH),能检测到G-显带法难以检测到的大约

[收稿日期] 2015-11-04; [接受日期] 2015-12-15

[作者简介] 杨志亮,男,讲师,主治医师。

只有几千个碱基的染色体微小片段的缺失或重复,从而得到更准确的基因位点定位;基因测序技术的发展,如基于高通量的第二代测序技术(next generation sequencing, NGS)的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)可研究大样本 ASD 可能相关的易感基因。同时,易感基因制作的转基因动物模型可以用来研究 ASD 的发病机制。目前报道的易感基因中的大部分基因的功能与突触相关,基因的变异影响突触的生成、结构和功能的稳定,甚至导致突触崩解。本文对 ASD 的易感基因的研究进展作一综述。

1 易感基因的位点研究

基因的拷贝数异常(copy number variation, CNV)是染色体片段的重复或缺失导致的,是人类基因组最广泛存在的结构性变异,被认为是复杂性神经发育性疾病的主要病因^[3]。目前研究显示许多染色体片段的重复和微小缺失与 ASD 发病存在相关性,染色体片段中某些基因可能是 ASD 的易感基因而作为研究目标基因并进行关注。

1.1 研究症状性 ASD 患者

研究有孤独症症状疾病患者可提示部分易感基因位点。如脆弱 X 综合征和 Rett 综合征的致病基因所在的 X 染色体。Abu-Amero 等^[4]对伴有孤独症症状的 9p 重复综合征患者核型分析发现 9p24.3-9p13.1 片段重复,提示 9p24.3-9p23 区域可能是潜在的 ASD 易感基因位点。

1.2 研究非症状性 ASD 患者

非症状性 ASD 患者的家系全基因组研究发现与 ASD 相关的 CNV 易感基因位点,如 5p14.1、11p13-12、2q13、4q28.3、7q21.3、9p24.2、9q34.11、15q25.2、15q13、16p11.2^[5],其中 11p13-12、2q13、4q28.3、7q21.3、9p24.2、9q34.11、15q25.2 中均含有与谷氨酸功能相关的基因。同时发现 15q13 中部分染色体片段重复和 16p11.2 中部分染色体片段微小缺失^[5]导致的 CNV。染色体片段的重复或缺失可能导致相关基因结构、表达、功能的障碍,引起 ASD 发病。虽然基因位点包括许多基因,但尚不能确定为 ASD 的易感基因,未来研究的方向是发现更多的易感基因位点,精确定位基因位点。

2 易感基因

部分 ASD 易感基因是症状性 ASD 患者的原发病的致病基因,如结节性硬化的致病基因 TSC1、TSC2,脆性 X 综合征的致病基因 FMR1, Rett 综合征的致病基因 MECP2。近 10 多年来对非症状性的 ASD 患者的研究发现了许多易感基因。Sanders 等^[5]2011 年对 1124 组 ASD 患者家系进行全基因组分析,通过对少见的 CNV 的研究,推测 ASD 相关的易感基因有 130~234 个。目前已报道的 ASD 易感基因约 100 多个,并且只有 1%~2% 的 ASD 患者存在单一基因变异^[6],Morrow 等^[7]对近亲婚配的一个 ASD 家系的研究显示这些 ASD 患者中同时存在 3 个基因的 CNV 的异常,证明 ASD 是一个多基因性疾病。目前已报道的易感基因所编码的蛋白质功能涉及了神经系统的多个方面。

2.1 神经细胞粘着分子

神经细胞粘着分子是一类神经细胞间的粘着蛋白质,在突触是连接前突触和后突触的重要成分。Neuroligins (NLGNs) 是一种存在于谷氨酸能和 GABA 能突触后突触的细胞粘着分子, Jamain 等^[8]2003 年报道其中的 NLGN3 和 NLGN4 的突变与 ASD 发病存在相关性,这是最先在非症状性 ASD 患者中被确认的基因突变,并认为是 ASD 的发病可能病因,为随后的 ASD 的遗传病因研究提供了一个思路。Neurexins (NRXN) 是一种主要存在于前突触的细胞粘着分子,在后突触也有表达,在 ASD 患者中 NRXN1 的少见突变、错义突变、缺失以及 NRXN1 相关的染色体异常都有被发现^[9]。NLGN3 和 NLGN4 与突触前膜和后膜间的结合相关,并且 NLGN4 与 NRXN 结合,对突触的形成起重要作用。随后越来越多的神经细胞粘着分子被发现与 ASD 发病相关,如横跨突触间隙的细胞粘着分子 1 (cell adhesion molecule 1, CADM1)^[10];在神经网络的形成、维持和可塑性中有重要作用的接触蛋白(contactins)^[11];NRXN 蛋白质家族中的一种、在语言发育形成的神经网络中丰富表达的接触蛋白相关蛋白样蛋白 2 (contactin-associated protein like 2)^[12]、在前突触与 NRXN1 直接结合在突触的传导中有重要作用的淀粉样前体蛋白结合蛋白 A2 (amyloid precursor protein-binding protein A2, APBA2)^[13];介导细胞间粘连并参与细胞间信

号传导的钙粘着蛋白质家族 (cadherins)^[14]; 与脆性 X 精神迟滞蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP) 网络成分 CYFIP1 相结合的跨膜蛋白 FAM120C^[15], 它们的编码基因也被认为是 ASD 的易感基因。

对其中部分基因的进一步研究认为 Cadm1 与突触的稳定相关, Cadm1 基因敲除的小鼠表现出了社会 and 感情行为方面的异常, 并且社会交流性超声波发声次数减少^[16]。对神经粘着分子相关的转基因动物的研究, 将提示更多的 ASD 相关的突触的改变。

2.2 离子通道蛋白

离子通道在神经系统中是调节电活动的轴突传递和维持神经元兴奋性适当水平的基本因素, 钙、钠、钾离子通道的突变很可能会影响神经元的兴奋性及神经元间信号的传递。目前已发现了与 ASD 发病可能相关的钙、钠、钾离子通道。

SCN1A 编码 I 型钠离子通道的一个亚单位 (Nav1.1), 其突变引起的 Dravet 综合征患者可表现出孤独症样行为^[17], 而且突变导致基因功能缺失的转基因小鼠也表现出孤独症样行为^[18]。在对 ASD 患者家系研究中, 发现了 SCN2A 位于钙调蛋白结合位点的变异, 造成钙调蛋白与已结合钙离子的亲和力降低^[19]。CACNA1C 编码的 Cav1.2, 是一种电压门控 L 型钙离子通道的 $\alpha 1C$ 亚单位, 对心脏的兴奋性和心肌的收缩起重要作用, 其 p.G406R 区域的突变已经被认为可以引起多器官的异常、神经发育缺陷和 ASD, 并可能通过影响钙离子电流而导致 ASD 发病^[20]。KCNMA1 编码的 BKCa 是跨膜钾离子通道, 可大量通过钾离子, 认为是神经兴奋性的突触调节分子, 可能与 ASD 的发病相关^[21]。KCNJ10 是一种内流性钾离子通道, 是脑内星形胶质细胞介导的钾离子调节的主要调节因子, 对正常的神经元活动和突触功能是必不可少的, 其编码基因 KCNJ10 也被认为可能是 ASD 的易感基因^[22]。

2.3 支架蛋白

支架蛋白是维持突触结构的基本构件, 主要存在于突触后致密物 (post synaptic density, PSD) 中, 能够固定突触蛋白, 聚合突触后膜的相关蛋白质, 从而影响突触的发生和可塑性, 更重要的是能够将后突触的受体和受体下游信号构件连接到一起,

来调控细胞骨架动力。

Shank 蛋白质家族是代表性蛋白质, 富含脯氨酸, 并拥有多个蛋白质-蛋白质作用结构域, 包含有 Shank1、Shank2、Shank3。在 ASD 患者中进行的微阵列分析发现了 Shank1 基因位点的微小缺失^[23], 并且也已经确认数个 Shank2、Shank3 的变异与 ASD 的发病相关。Shank3 是 Shank 蛋白质家族中的重要成员, 与 NLGNs 相互作用, 组成蛋白复合物, 对轴突的生成和突触的可塑性有重要作用, 并且能够将谷氨酸受体的 mGlu、NMDR、AMPA 等结合到突触后膜并安定这些受体, Shank3 突变后, 突触后膜的结合出现异常, GABA 信号传导不稳定, 从而可导致 ASD 发病。KATNAL2, 一种微管相关蛋白质, 参与构成细胞支架, 也被证明是 ASD 发病的一个可信的易感因素^[24]。

2.4 蛋白激酶、受体、载体

与神经细胞膜的转运功能相关的蛋白质及蛋白酶也与 ASD 的发病相关^[25]。这类蛋白质与脑的发育和认知功能的发育有关, 并可能影响到神经网络的形成。在 ASD 患者中检出了 SynGAP1 的突变^[26], SynGAP1 是在脑内特异表达的一种 GTP 酶的激活蛋白, 是 PSD 的一个重要成分, 并是 NMDA 受体复合物的组成部分, 能调控突触的发育, 参与维持正常的突触功能, 与 PSD-95/DLG4、SAP-102/DLG3、PSD-93/DLG2、NRXNs、NLGNs 等可以相互作用, 认为与 ASD 发病相关。使儿茶酚胺类神经递质失活的单胺氧化酶中 MAOA (单胺氧化酶 A) 被认为与 ASD 相关, 而且 MAOA 和 MAOA/B 基因敲除小鼠表现出孤独症样症状^[27]。

神经递质相关的部分受体被认为与 ASD 发病相关。肾上腺素能受体 $\beta 2$ (ADR $\beta 2$), 属于儿茶酚胺系统, 通过对 ASD 患者及双亲的研究发现, 其 Glu27 同位基因可能会增加 ASD 发病的危险性^[28]。已报道的可能与 ASD 发病相关的易感基因编码的受体^[29]: AVPR1A (精氨酸加压素受体 1A)、DRD3 (多巴胺受体 D3)、ESRRB (雌性激素相关受体 β)、GABAA 受体 $\beta 3$ 及 $\alpha 4/\beta 1$ 、OXTR (催产素受体)、GRIK2 (谷氨酸受体红藻氨酸 2)、SL6A4 (5 羟色胺转运体)、SLC25A12 (天门冬氨酸-谷氨酸载体)、谷氨酸受体家族中的 GRIN2A、GRIN2B、GRID1、

GRID2、GRM5、GRIP1。

SLC9A9 是一种与细胞内外钠离子交换相关的溶质载体,与突触膜上蛋白质的表达及神经递质的清除相关,认为与 ASD 的发病相关^[30]。染色体结构域解旋酶 DNA 结合蛋白 8 (chromodomain helicase DNA-binding protein 8, CHD8) 是一种染色质重塑因子,被认为是 ASD 的易感基因^[31],而且最近的研究发现在人类神经发育过程中,CHD8 能调控其他 ASD 易感基因,认为在神经发育和导致 ASD 发病中起中心枢纽性作用^[31-32]。

2.5 信号通路调控蛋白

细胞内信号通路是一个复杂的信息交流系统,能够调控细胞的活动。信号通路及其级联反应很早就被认为与疾病的发生有关。其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路是 PI3K/Akt 通路的下游分子,可接受生长因子、营养、能量等多种信号,是细胞生长和增殖的关键调节分子,mTOR 的伴侣受体能够影响某些翻译装置,从而产生长期的突触改变,而 mTOR 通路的紊乱与 ASD 等神经发育性疾病的发病相关^[33]。

对 mTOR 信号通路有抑制作用的蛋白质的变异导致疾病发病,并表现出孤独症样症状,如编码与多发性神经纤维瘤相关的神经纤维瘤蛋白 1 的 NF1^[34],与结节性硬化症相关的 TSC1、TSC2,变异的 TSC1 和 TSC2 相互结合,能促进 mTOR 信号传导;与错构瘤综合征相关的 PTEN 的变异,能减弱对信号通路的抑制^[35]。eIF4E 接受 mTOR 信号通路的调控,ASD 患者的全基因组分析显示,在基因 eIF4E 启动子区域发现一个可以增强启动子活性的单核苷酸多态性,并且在小鼠体内实验发现,eIF4E 的过度表达可以增强 NLGNs 的表达,表现出孤独症样症状^[36]。对 mTOR 信号通路的相关调控分子的进一步研究,会发现更多 mTOR 信号通路与 ASD 相关的证据,并提示细胞信号传递在 ASD 发病中的作用。

2.6 昼夜节律相关蛋白

正常的睡眠对突触的形成和脑的发育起重要作用,ASD 患儿中 44%~83% 合并睡眠障碍,而正常发育的儿童只有 10%~30% 合并睡眠障碍。睡眠觉醒节律是由位于人脑内视交叉上核的内源性节律生发装置生物钟来调控的,这种调控是由

中枢性昼夜节律相关基因间的正反馈及负反馈相互作用来实现的^[37]。其中 ARNTL、ARNTL2、BHLHE40、CRY2、CSNK1E、DBP、MTNR1A、MTNR1B、NR1D1、PER2、PER3 位于 ASD 患者相关的 CNV 异常的基因位点区内^[38],并且 PER1、NPAS2^[39]、MTNR1A、MTNR1B^[40-41] 的突变在 ASD 患者中已经有报道,而且整体的中枢性昼夜节律相关基因在 ASD 患者中表现出高度的多态性^[37],认为可能与 ASD 的发病相关。中枢性昼夜节律相关基因作为时间启动因素被认为可能是 ASD 社会性时间缺陷的基础^[39]。

3 易感基因的表现遗传学异常

表观遗传机制与人类多种神经发育性疾病相关,通过影响易感基因表达在 ASD 发生中起着非常重要的作用^[42]。一些目前没有发现 DNA 序列改变的基因在 ASD 患者中检出表观遗传学异常,也被认为是 ASD 的易感基因。全基因组分析显示 15q 和 7q 是基因组印记的热点区域^[43],而这两个区域也是 ASD 的可能易感基因的位点。

甲基化 CpG 结合蛋白与甲基化的 DNA 区域相结合,调控基因的表达,如在 ASD 患者脑组织中发现易感基因 SHANK3 存在表观遗传调节异常^[44],甲基化 CpG 结合蛋白 2 基因 (MECP2) 的突变可引起 Rett 综合征发病,表现出孤独症样症状^[2]。通过尸检对 ASD 患者脑额叶、颞叶和小脑区域进行的 DNA 甲基化检测研究发现基因 PRRT1、TSPAN32、C11orf21、ZFP57、SDHAP3 存在明显不同的甲基化区域^[45]。

microRNA 是一种长度在 19~22 个碱基的非编码 RNA,能够通过调控目标基因的转录而调节蛋白质的表达,在人类脑发育过程中的基因转录网络中有重要作用^[46]。对 microRNA 在 ASD 中的重要作用已经在尸检小脑组织及细胞中的研究得到证明,同时在外周血中的检测发现 MiR-151a-3p、miR-181b-5p、miR-320a、miR-328、miR-433、miR-489、miR-572、miR-663a 水平下降,而 miR-101-3p、miR-106b-5p、miR-130a-3p、miR-195-5p、miR-19b-3p 水平上升,并且 microRNA 在外周血清和血浆中水平相当稳定,将来有望作为 ASD 的生物标志物,帮助诊断及提供治疗靶点^[47]。

DNA 折叠是围绕组蛋白形成的核心进行的,核心的组蛋白修饰会影响到DNA转录时的可用性,通过影响DNA的高级结构乃至染色质结构而调控DNA的表达^[42]。H3K4me3是一种组蛋白标志,在ASD患者的神经元染色质中发现存在过度表达,无论是在下游基因的转录起始区还是上游的启动子区域,提示在ASD患者中,H3K4me3在各个基因位点的表达异常可以造成其他基因的失控表达^[48]。

4 总结与展望

易感基因相关的研究能够对ASD复杂的遗传发病机制有所揭示,并且其中部分基因的动物模型已经对ASD的病理生理有所发现。目前已经报道了100多个ASD易感基因,即使考虑3个基因的异常可以导致发病的话,这些基因间的组合仍然可以说是无穷多的,如果将来能够创建成功多基因性疾病研究方法,那么就有可能揭示ASD的遗传发病机制,阐明ASD的病理生理机制,开发新的治疗方法。

【参 考 文 献】

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013: 50-59.
- [2] Çöp E, Yurtbaşı P, Öner Ö, et al. Genetic testing in children with autism spectrum disorders[J]. Anadolu Psikiyatri Derg, 2015, 16(6): 426-432.
- [3] Luo R, Sanders SJ, Tian Y, et al. Genome-wide transcriptome profiling reveals the functional impact of rare de novo and recurrent CNVs in autism spectrum disorders[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(1): 38-55.
- [4] Abu-Amero KK, Hellani AM, Salih MA, et al. A de novo marker chromosome derived from 9p in a patient with 9p partial duplication syndrome and autism features: genotype-phenotype correlation[J]. BMC Med Genet, 2010, 11(9): 135-142.
- [5] Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism[J]. Neuron, 2011, 70(5): 863-885.
- [6] Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting[J]. Brain Res, 2011, 1380(3): 42-77.
- [7] Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry[J]. Science, 2008, 321(5886): 218-223.
- [8] Jamain S, Quach H, Betancur C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism[J]. Nat Genet, 2003, 34(1): 27-29.
- [9] Glessner JT, Wang K, Cai G, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes[J]. Nature, 2009, 459(7246): 569-573.
- [10] Zhiling Y, Fujita E, Tanabe Y, et al. Mutations in the gene encoding CADM1 are associated with autism spectrum disorder[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377(3): 926-929.
- [11] Roohi J, Montagna C, Tegay DH, et al. Disruption of contactin 4 in three subjects with autism spectrum disorder[J]. J Med Genet, 2009, 46(3): 176-182.
- [12] Alarcón M, Abrahams BS, Stone JL, et al. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene[J]. Am J Hum Genet, 2008, 82(1): 150-159.
- [13] Babatz TD, Kumar RA, Sudi J, et al. Copy number and sequence variants implicate APBA2 as an autism candidate gene[J]. Autism Res, 2009, 2(6): 359-364.
- [14] Redies C, Hertel N, Hübner CA. Cadherins and neuropsychiatric disorders[J]. Brain Res, 2012, 1470(8): 130-144.
- [15] De Wolf V, Crepel A, Schuit F, et al. A complex Xp11.22 deletion in a patient with syndromic autism: exploration of FAM120C as a positional candidate gene for autism[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(12): 3035-3041.
- [16] Fujita E, Tanabe Y, Imhof BA, et al. Cadm1-expressing synapses on Purkinje cell dendrites are involved in mouse ultrasonic vocalization activity[J]. PLoS One, 2012, 7(1): 1-7.
- [17] Li BM, Liu XR, Yi YH, et al. Autism in Dravet syndrome: prevalence, features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation[J]. Epilepsy Behav, 2011, 21(3): 291-295.
- [18] Han S, Tai C, Westenbroek RE, et al. Autistic-like behaviour in Scn1a^{+/-} mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission[J]. Nature, 2012, 489(7416): 385-390.
- [19] Tavassoli T, Kolevzon A, Wang AT, et al. De novo SCN2A splice site mutation in a boy with autism spectrum disorder[J]. BMC Med Genet, 2014, 15(3): 35-45.
- [20] Liao P, Soong TW. CaV1.2 channelopathies: from arrhythmias to autism, bipolar disorder, and immunodeficiency[J]. Pflugers Arch, 2010, 460(2): 353-359.
- [21] Laumonnier F, Roger S, Guérin P, et al. Association of a functional deficit of the BKCa channel, a synaptic regulator of neuronal excitability, with autism and mental retardation[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(9): 1622-1629.
- [22] Sato D, Lionel AC, Leblond CS, et al. SHANK1 deletions in males with autism spectrum disorder[J]. Am J Hum Genet, 2012, 90(5): 879-887.
- [23] Sicca F, Imbrici P, D'Adamo MC, et al. Autism with seizures and intellectual disability: possible causative role of gain-of-function of the inwardly-rectifying K⁺ channel Kir4.1[J]. Neurobiol Dis, 2011, 43(1): 239-247.
- [24] Neale BM, Kou Y, Liu L, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders[J]. Nature, 2012, 485(7397): 242-245.
- [25] Kitagishi Y, Minami A, Nakanishi A, et al. Neuron membrane trafficking and protein kinases involved in autism and ADHD[J].

- Int J Mol Sci, 2015, 16(2): 3095-3115.
- [26] Berryer MH, Hamdan FF, Klitten LL, et al. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency[J]. Hum Mutat, 2013, 34(2): 385-394.
- [27] Banerjee S, Riordan M, Bhat MA. Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8(2): 58-87.
- [28] Yoo HJ, Lee SK, Park M, et al. Family- and population-based association studies of monoamine oxidase A and autism spectrum disorders in Korean[J]. Neurosci Res, 2009, 63(3): 172-176.
- [29] Bortolato M, Godar SC, Alzghoul L, et al. Monoamine oxidase A and A/B knockout mice display autistic-like features[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(4): 869-888.
- [30] Kondapalli KC, Hack A, Schushan M, et al. Functional evaluation of autism-associated mutations in NHE9[J]. Nat Commun, 2013, 4(11): 2510-2523.
- [31] Cotney J, Muhle RA, Sanders SJ, et al. The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment[J]. Nat Commun, 2015, 10(6): 6404-6421.
- [32] Wilkinson B, Grepo N, Thompson BL, et al. The autism-associated gene chromodomain helicase DNA-binding protein 8 (CHD8) regulates noncoding RNAs and autism-related genes[J]. Transl Psychiatry, 2015, 19(5): e568-e575.
- [33] Kleijer KT, Schmeisser MJ, Krueger DD, et al. Neurobiology of autism gene products: towards pathogenesis and drug targets[J]. Psychopharmacology (Berl), 2014, 231(6): 1037-1062.
- [34] Garg S, Green J, Leadbitter K, et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder[J]. Pediatrics, 2013, 132(6): e1642-e1648.
- [35] Frazier TW, Embacher R, Tilot AK, et al. Molecular and phenotypic abnormalities in individuals with germline heterozygous PTEN mutations and autism[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(9): 1132-1138.
- [36] Gkogkas CG, Khoutorsky A, Ran I, et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control[J]. Nature, 2013, 493(7432): 371-377.
- [37] Yang Z, Matsumoto A, Nakayama K, et al. Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients[J]. Brain Dev, 2016, 38(1): 91-99.
- [38] Bragin E, Chatzimichali EA, Wright CF, et al. DECIPHER: database for the interpretation of phenotype-linked plausibly pathogenic sequence and copy-number variation[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(Database issue): D993-D1000.
- [39] Nicholas B, Rudrasingham V, Nash S, et al. Association of Per1 and Npas2 with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis[J]. Mol Psychiatry, 2007, 12(6): 581-592.
- [40] Jonsson L, Ljunggren E, Bremer A, et al. Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders[J]. BMC Med Genomics, 2010, 3: 10-18.
- [41] Chaste P, Clement N, Mercati O, et al. Identification of pathway-biased and deleterious melatonin receptor mutants in autism spectrum disorders and in the general population[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11495-e11504.
- [42] Siniscalco D, Cirillo A, Bradstreet JJ, et al. Epigenetic findings in autism: new perspectives for therapy[J]. Int J Environ Res Public Health, 2013, 10(9): 4261-4273.
- [43] Luedi PP, Dietrich FS, Weidman JR, et al. Computational and experimental identification of novel human imprinted genes[J]. Genome Res, 2007, 17(12): 1723-1730.
- [44] Zhu L, Wang X, Li XL, et al. Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from individuals with autism spectrum disorders[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(6): 1563-1578.
- [45] Ladd-Acosta C, Hansen KD, Briem E, et al. Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism[J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(8): 862-871.
- [46] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(8): 509-524.
- [47] Mundalil Vasu M, Anitha A, Thanseem I, et al. Serum microRNA profiles in children with autism[J]. Mol Autism, 2014, 5(7): 40-49.
- [48] Shulha HP, Cheung I, Whittle C, et al. Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons[J]. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69(3): 314-324.

(本文编辑: 邓芳明)