

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00307

## 基于核心家系的 *EGR3* 基因与精神分裂症的关联研究

宁启兰<sup>1</sup>, 马旭东<sup>1</sup>, 焦李子<sup>1</sup>, 牛晓蓉<sup>1</sup>, 李建鹏<sup>1</sup>, 王彬<sup>1</sup>, 张欢<sup>2</sup>, 马捷<sup>1</sup>

1. 西安交通大学医学院遗传学与分子生物学系, 西安 710061;
2. 西安交通大学第二附属医院精神科, 西安 710004

**摘要:** 研究表明位于染色体 8p21.3 区域的 *EGR3* (Early growth response 3) 是精神分裂症 (Schizophrenia) 的重要易感基因, 然而, 仍有两个病例-对照研究未能验证上述发现。为了研究 *EGR3* 基因在我国患者中是否与疾病关联, 文章在中国汉族的核心家系中选择 *EGR3* 基因座位上的 5 个 SNPs 位点 (rs1996147、rs1877670、rs3750192、rs35201266 和 rs7009708) 进行基因分型和传递不平衡检验 (Transmission disequilibrium test, TDT)。结果表明遗传标记 rs1996147 和 rs3750192 分别显示出显著的传递不平衡 ( $\chi^2 > 4.40$ ,  $P < 0.05$ )。在连锁不平衡分析中, 由 2 个 (rs3750192 和 rs35201266)、3 个 (rs1877670、rs3750192 和 rs7009708) 以及 4 个 (rs1996147、rs1877670、rs3750192 和 rs7009708) SNPs 位点构建的单倍型均显示与精神分裂症显著性关联 ( $\chi^2 > 7.10$ , 整体  $P < 0.05$ )。总之, *EGR3* 基因与中国汉族人群精神分裂症遗传易感性相关, 后续关于 *EGR3* 基因进一步的功能研究将会更好的帮助我们了解该基因在疾病病理学机制中的作用。

**关键词:** 精神分裂症; *EGR3*; 传递不平衡检验 (TDT); SNP; 单倍型

## A family-based association study of the *EGR3* gene polymorphisms and schizophrenia

NING Qi-Lan<sup>1</sup>, MA Xu-Dong<sup>1</sup>, JIAO Li-Zi<sup>1</sup>, NIU Xiao-Rong<sup>1</sup>, LI Jian-Peng<sup>1</sup>, WANG Bin<sup>1</sup>, ZHANG Huan<sup>2</sup>, MA Jie<sup>1</sup>

1. Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;
2. Department of Psychiatry, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

**Abstract:** Previous studies showed that *EGR3* gene located in chromosome 8p21.3 was involved in the etiology of schizophrenia. However, the finding failed to be replicated in several case-control studies. To investigate the genetic role of the *EGR3* gene in Chinese psychiatric patients, we genotyped five single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *EGR3* gene locus using 93 nuclear families in Han Chinese, and performed transmission disequilibrium test (TDT). In this study, two SNPs (rs1996147 and rs3750192) showed significant association with schizophrenia ( $\chi^2 > 4.40$ ,  $P < 0.05$ ). In the linkage disequilibrium analysis, the significant association was also found in two- (rs3750192-rs35201266), three- (rs1877670-

收稿日期: 2011-06-10; 修回日期: 2011-09-26

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 30800618) 和国家大学生创新性实验项目 (编号: 101069863) 资助

作者简介: 宁启兰, 实验师, 学士, 研究方向: 医学分子遗传学。E-mail: nqlan@mail.xjtu.edu.cn

通讯作者: 马捷, 副教授, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 单基因疾病的基因定位克隆, 复杂性疾病的遗传分析。E-mail: majie@mail.xjtu.edu.cn

网络出版时间: 2011-12-8 8:11:55

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20111208.0811.001.html>

rs3750192-rs7009708) and four-SNP (rs1996147-rs1877670-rs3750192-rs7009708) tests of haplotype analyses ( $\chi^2 > 7.10$ , global  $P < 0.05$ ). Overall, the results suggested that *EGR3* gene may play an important role in schizophrenia susceptibility in the Han Chinese population, and further functional exploration of the *EGR3* gene will contribute to the underlying molecular mechanism for schizophrenia pathogenesis.

**Keywords:** schizophrenia; *EGR3*; transmission disequilibrium test; SNP; haplotype

精神分裂症(Schizophrenia)是一类以幻觉、妄想、基本个性改变、情感与行为分裂为主要特征的严重精神疾病,一般人群中的终生致病危险率在全世界范围内趋于一致,约为1%<sup>[1,2]</sup>。精神分裂症的发病原因和机理极其复杂,在已知的致病因素中,遗传因素占据了约80%的作用,表现为多个微效基因共同作用的结果<sup>[3,4]</sup>。2002年,两项基于全基因组扫描的荟萃分析发现染色体8p区域与精神分裂症密切相关<sup>[5,6]</sup>。随后,O'Donovan等<sup>[7]</sup>通过综合分析多项连锁研究的结果,明确指出在人类染色体8p22-p21区域可能存在精神分裂症的重要易感基因。随后,在染色体8p区域相继发现多个精神分裂症易感基因,而*EGR3* (Early growth response 3)基因正是其中之一<sup>[8-13]</sup>。目前已知,*EGR3*编码与神经元应答有关的早期基因转录因子<sup>[14]</sup>,其包含一个高度保守的由3个锌指模体构成的DNA结合域,对于介导神经元发育过程中的基因表达、调节突触的可塑性以及参与学习记忆过程发挥着重要的作用<sup>[15,16]</sup>。2007年,Yamada等<sup>[10]</sup>在日本病例-对照样本和核心家系样本中首次揭示*EGR3*基因在亚洲人群中是精神分裂症的一个重要候选基因。此后,Kim等<sup>[13]</sup>在韩国的病例-对照样本研究中得到了相似的结果。然而,另一项日本人群的病例-对照研究,以及一个中国人群的病例-对照研究却未能验证Yamada等的发现<sup>[17,18]</sup>。事实上,鉴于精神分裂症本身具有很强的遗传异质性,以及人群层化现象的存在,在核心家系样本中对已有研究报道进行进一步的检验就显得极为重要。鉴此,本研究选择在中国汉族人群中进行基于核心家系的传递不平衡检验(Transmission disequilibrium test, TDT)来探讨*EGR3*基因与精神分裂症之间可能的联系,是首次在中国核心家系中对*EGR3*基因的研究报道,对精神分裂症的分子遗传学机制研究具有重要意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

共计93个三口之家均包括患精神分裂症的先症者及其生物学父母。先症者来自中国西安,包括35个男性(平均年龄为 $25.00 \pm 7.18$ 岁,首次发病年龄为 $19.94 \pm 3.23$ 岁)和58名女性(平均年龄为 $22.07 \pm 6.60$ 岁, $18.48 \pm 3.13$ 岁)。所有先症者由西安交通大学第一附属医院精神科医师根据精神分裂症的Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)标准,并结合患者病例记录及临床问诊进行诊断。两位资深的精神疾病医师分别独立地对患者资料进行复核。所有的研究对象都是中国汉族血统。此研究得到地方精神病研究道德伦理委员会的同意,并且所有研究对象知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 DNA提取

抽取研究对象的外周静脉血2 mL,以2%EDTA抗凝,采用经典酚-氯仿法提取基因组DNA。

#### 1.2.2 基因分型

Yamada等<sup>[10]</sup>的研究中共使用了位于*EGR3*基因座位附近的6个SNPs(rs1996147、rs1877670、rs3750192、rs35201266、rs7009708和rs1008949),我们选取了前面5个位点,而鉴于遗传标记rs1008949距离*EGR3*基因较远,且在Yamada等<sup>[10]</sup>的研究中结果为阴性,故未予采用。*EGR3*基因结构示意图及选取的SNPs如图1所示。这5个SNP位点覆盖了约8.5 kb的染色体区域,平均间隔约为2.1 kb,SNP覆盖密度恰当。我们采用等位基因特异性PCR的方法对SNP进行基因分型<sup>[19]</sup>。使用设备为ABI PRISM 7900 Sequence Detection System (Applied Biosystems)。在反应体系中,我们添加双链DNA特异性荧光染料

SYBR Green I。SYBR Green I的荧光信号强度代表了反应体系中双链DNA分子的数量,从而实时显示出反应进行的情况。对每份样品采用两个反应体系(5  $\mu$ L): 10~20 ng 基因组DNA, 2.5  $\mu$ L TaqMan<sup>®</sup> universal master mix (Applied Biosystems), 0.2  $\mu$ mol/L 等位基因特异性引物, 0.2  $\mu$ mol/L 通用引物和 0.2 倍 SYBR<sup>®</sup> Green I (Molecular Probe, Inc.)。反应条件如下: 95  $^{\circ}$ C 下 10 分钟启动热启动DNA聚合酶。循环反应条件为: 95  $^{\circ}$ C 持续 15 s, 随后保持复性温度 30 s, 55 个循环结束后进行一步逐渐升温变性的过程以判断扩增反应是否特异。将ABI PRISM 7900 Sequence Detection System输出的荧光原始数据和C<sub>t</sub> (Cycle of threshold)值在Microsoft Excel 中进行分析。C<sub>t</sub>值的定义是反应进行中荧光信号开始由本底进入指数增长阶段的拐点所对应的循环次数。最终根据 $\Delta$ C<sub>t</sub>(每个样品的两个PCR反应所对应的C<sub>t</sub>值之差)来进行基因分型。特定引物的设计由 a tetra-primer ARMS-PCR引物设计程序设计 ([http://cedar.genetics.soton.ac.uk/ublic\\_html/primer1.html](http://cedar.genetics.soton.ac.uk/ublic_html/primer1.html))。引物序列如表 1 所示。

html)。引物序列如表 1 所示。

### 1.2.3 数据分析

使用Finetti程序(<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>)对 5 个SNPs进行哈德-温伯格平衡检验。使用UNPHASED软件系统中的TDT程序分别进行单个遗传标记分析, 以及多个遗传标记的单倍型分析<sup>[20]</sup>。使用Haploview 4.1 软件进行连锁不平衡分析<sup>[21]</sup>。

## 2 结果与分析

### 2.1 哈德-温伯格平衡检验

在我们的样本中, 所有的SNPs位点都具有高度多态性。在正常父母中所有的SNPs位点的基因型分布均符合哈德-温伯格平衡( $\chi^2 < 3.75$ ,  $P > 0.05$ ), 可进行进一步的统计分析。

### 2.2 单位点的 TDT 分析

遗传标记 rs1996147 的等位基因 T 从杂合父母

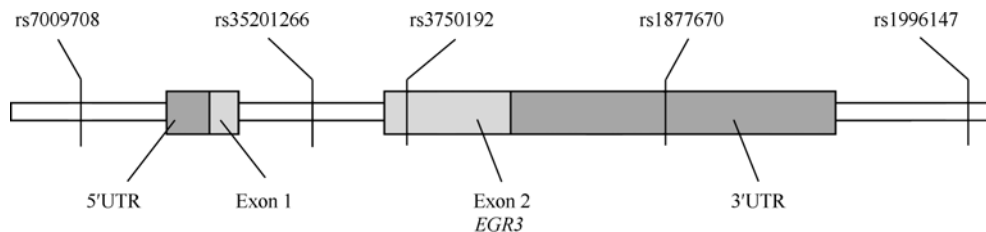


图 1 *EGR3* 基因结构示意图及选取的 SNPs

表 1 遗传标记和使用的引物

遗传标记	位置 <sup>a</sup>	引物(5'→3') <sup>b</sup>	复性温度( $^{\circ}$ C)
rs1996147	22,544,158	正向 1 CACAAGTCAGTCTTTGCGCT	55
		正向 2 CACAAGTCAGTCTTTGCGCC	
		反向 ACCTGGGTGAAGCAGATCAT	
rs1877670	22,546,561	正向 1 TATATGTGTATATATGTACTCAAAAT	56
		正向 2 TATATGTGTATATATGTACTCAAAAC	
		反向 AGATTATATCTACATACGTGTGTTA	
rs3750192	22,548790	正向 1 GTGGACGTCTGCGTGTTG	55
		正向 2 GTGGACGTCTGCGTGTTT	
		反向 GACTCCCCTTCCAAGTGGT	
rs35201266	22,549,697	正向 1 ACGGGGAACGATCCCGTGG	55
		正向 2 ACGGGGAACGATCCCGTGA	
		反向 TGCTGGAGGGGAAAATCCTAGCC	
rs7009708	22,552,689	正向 1 GCTCTCCCTCCCTGTGC	57
		正向 2 GCTCTCCCTCCCTGTGG	
		反向 CAGGCTCCCCACTCCTATAC	

注: <sup>a</sup>数据来源: UCSC Browser, Feb 2009; <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>;

<sup>b</sup>为提高特异性扩增的效率, 我们在正向引物末端的倒数第 3 个碱基处引入错配。

表 2 单个位点的 TDT 分析结果

遗传标记	等位基因 <sup>a</sup>	传递不平衡检验 (%)		$\chi^2$	P值 <sup>c</sup>
		传递 <sup>b</sup>	不传递 <sup>b</sup>		
rs1996147	<u>TC</u>	57.8(89)	44.2(68)	5.75	<b>0.0165</b>
rs1877670	<u>TC</u>	55.4(72)	45.4(59)	2.61	0.1066
rs3750192	<u>GT</u>	86.3(107)	75.8(94)	4.48	<b>0.0342</b>
rs35201266	<u>GA</u>	77.9(109)	72.1(101)	1.22	0.2691
rs7009708	<u>GC</u>	77.2(122)	69.0(109)	2.73	0.0986

注：<sup>a</sup>下划线表示该等位基因的传递频率高于不传递频率；<sup>b</sup>括弧中是各个等位基因的数目；

<sup>c</sup>对显著性 $P < 0.05$ 进行加粗。

向患病子女的传递中，显示出显著的传递不平衡( $\chi^2=5.75, P=0.0165$ )。遗传标记rs3750192的等位基因G也同样显示出显著的传递不平衡( $\chi^2=4.48, P=0.0342$ )。

### 2.3 连锁不平衡(Linkage disequilibrium, LD)分析

为了确定所选 SNPs 之间的连锁不平衡程度，我们对两两遗传标记之间的 LD 做了评估(图 2)，rs3750192 与 rs35201266 之间存在一定程度的连锁不平衡( $0.5 < D' < 0.8$ )，我们选取 rs3750192 作为标签 SNP，代表这个 LD 区块来参与后续的分析。

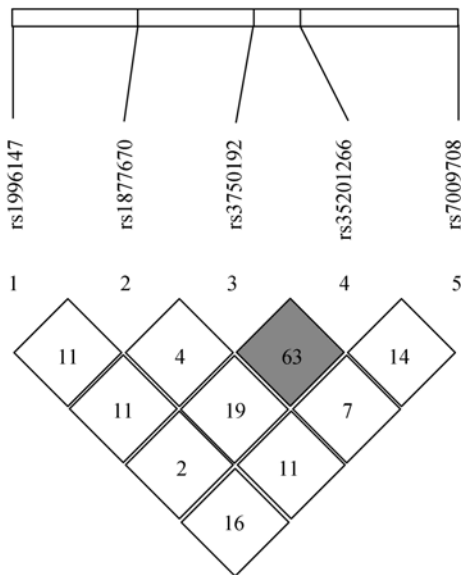


图 2 遗传标记之间连锁不平衡分析  
图中显示数值为实际的  $D'$  值放大 100 倍后的结果。

### 2.4 单倍型分析

为了进一步研究各种单倍型的传递状态，我们进行了单倍型分析。首先上述 LD 区块中两个 SNPs

位点(rs3750192 与 rs35201266)构建的单倍型可观察到 4 种单倍型，其中 2 种由于频率过低( $< 5\%$ )，予以剔除(表 3)。这些单倍型整体  $P$  值为 0.0282 ( $\chi^2 = 7.14, df = 1$ )，而单倍型 GG 显示了极其显著的传递不平衡( $\chi^2=6.80, P=0.0091$ )。其次，由 3 个 SNPs 位点(rs1877670、rs3750192 和 rs7009708)构建的单倍型可观察到 8 种单倍型，其中 4 种同样由于频率过低( $< 5\%$ )，予以剔除(表 3)。对 4 种单倍型的分析结果表明整体  $P$  值为 0.0110 ( $\chi^2=11.13, df=3$ )，其中单倍型 TGG ( $\chi^2=8.22, P=0.0041$ ) 具有显著的过传递。最后，由 4 个 SNPs 位点(rs1996147、rs1877670、rs3750192 和 rs7009708)构建的单倍型可观察到 16 种单倍型，其中 10 种同样由于频率过低( $< 5\%$ )，予以剔除(表 3)。事实上，这 4 个 SNP 位点的分布几乎涵盖了 *EGR3* 基因的全部染色体区域。对 4 种单倍型的分析结果表明整体  $P$  值为 0.0002 ( $\chi^2=22.37, df = 5$ )，而单倍型 TTGG ( $\chi^2=17.53, P=0.00003$ ) 显示显著的过传递现象。

## 3 讨论

我们在此项针对中国汉族人群的研究中，使用了基于核心家系的传递不平衡检验，在 *EGR3* 基因区域分析 5 个 SNPs 位点与精神分裂症之间的关联。SNP 的平均间距约为 2.1 kb，覆盖密度恰当。此次使用的基于核心家系的传递不平衡检验，其优点在于可以很好的避免由于人群层化导致假阳性结果<sup>[22]</sup>，保证了研究结果的可靠性。

在中国汉族人群的三口之家样本中，我们发现遗传标记 rs1996147 ( $P=0.0165$ ) 和 rs3750192 ( $P=0.0342$ ) 与精神分裂症之间存在显著的传递不平衡，这表明 rs1996147 的等位基因 T 和 rs3750192 的等位

表3 单倍型分析

单倍型 <sup>a</sup>	传递不平衡检验(%)		$\chi^2$	P 值
	传递	不传递		
rs3750192-rs35201266			7.14	<b>0.0282</b>
GG	80.2	66.7	6.80	<b>0.0091</b>
TA	10.9	22.8	2.97	0.0846
rs1877670-rs3750192-rs7009708			11.13	<b>0.0110</b>
TGG	39.2	25.2	8.22	<b>0.0041</b>
TGC	14.0	11.1	0.004	0.949
CGG	26.9	23.3	0.08	0.7809
CGC	10.8	11.5	0.26	0.6093
rs1996147-rs1877670-rs3750192-rs7009708			22.37	<b>0.0002</b>
TTGG	33.5	13.6	17.53	<b>0.00003</b>
TCGG	14.4	8.2	1.0	0.3173
CTGG	10.0	11.1	0.64	0.4235
CTGC	8.2	7.2	0.03	0.8718
CCGG	8.9	13.9	0.49	0.4850
CCGC	7.2	8.9	0.05	0.8222

注: <sup>a</sup> 只列出频率>5%单倍型; <sup>b</sup> 对显著性P值<0.05 进行加粗。

基因*G*很可能是精神分裂症潜在的风险因子<sup>[19]</sup>。

在LD分析中, 我们选取rs3750192 作为标签SNP, 代表LD区块(rs3750192-rs35201266)参与后续的分析。我们对三口之家的单倍型分析显示, 首先, rs3750192 与rs35201266 构建的单倍型与精神分裂症之间显著性关联(整体 $P=0.0282$ ), 其中最常见单倍型GG显示了极其显著的传递不平衡( $P=0.0091$ ); 第二, rs1877670-rs3750192-rs7009708 构建的单倍型同样显示了与精神分裂症的显著性关联(整体 $P=0.0110$ ), 而且过传递具有统计学意义的单倍型TGG( $P=0.0041$ )也是最常见的单倍型; 第三, rs1996147-rs1877670-rs3750192-rs7009708 构建的单倍型与精神分裂症存在显著性关联(整体 $P$ 值=0.0002), 其中最常见单倍型TTGG的过传递具有显著的统计学意义( $P=0.00003$ )。这些发现表明单倍型GG、TGG和TTGG分别代表了不同遗传标记组合情况下的精神分裂症可能的风险单倍型, 并可在一定条件下用于对疾病的预测<sup>[19]</sup>。总的来说, 我们从多个方面发现在中国汉族人群中*EGR3* 基因与精神分裂症之间存在显著性关联。

从功能上讲, *EGR3* 基因是*EGR* (Early growth response)基因家族成员之一, 该家族成员编码与神经元应答有关的早期基因转录因子<sup>[14]</sup>。*EGR3* 在涉

及学习和记忆活动过程中的短时程记忆和长时程记忆中发挥着必不可少的作用, 同时, 也调节个体对于压力和变化的适应<sup>[23]</sup>。研究发现*EGR3* 还与精神分裂症的其他风险因素之间存在相互作用。例如, *EGR3* 能在钙调磷酸酶(Calcineurin, CN)介导下活化, 而CN是一种Ca<sup>2+</sup>与钙调蛋白依赖性的磷酸酶, 参与多种胞内反应过程和Ca<sup>2+</sup>依赖的信号传导途径<sup>[24]</sup>。近年来, 随着越来越多实验证据的支持, 谷氨酸能神经递质系统机能低下假说和多巴胺能神经递质系统功能亢进假说成为精神分裂症发病机制中占据主导地位的两个假说。这两个神经递质系统之间存在着紧密的相互联系, 而正是CN途径扮演着连接这两个信号通路的重要作用。CN途径还具有在各个水平参与促进突触正常传递的用途。人类遗传关联研究和动物模型行为分析也表明CN与精神分裂症易感性相关<sup>[9,25]</sup>。此外, *EGR3* 能被N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDAR)介导活化<sup>[26]</sup>, 而Ca<sup>2+</sup> 通过激活的NMDAR大量进入神经元对于突触的可塑性非常重要<sup>[27]</sup>。更有大量的证据表明NMDAR途径功能下降也是精神分裂症的病因之一<sup>[28-30]</sup>。另一方面, *EGR3* 还是脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和神经调节蛋白-1(Neuregulin 1, NRG1)的靶基因<sup>[31,32]</sup>, 后两

者又都是精神分裂症的重要易感基因<sup>[33,34]</sup>。

除了与多个精神分裂症易感基因存在相互作用外, *EGR3* 基因还可能与多种该疾病相关的microRNA (miRNA)有关。研究发现精神分裂症患者大脑皮层中miR-15 家族的表达显著上调<sup>[35]</sup>。与此同时在Miranda (<http://www.microrna.org/microrna/home.do>)和TargetScan (<http://www.targetscan.org/>)等网站的在线生物信息学分析均显示*EGR3* 正是miR-15 家族的重要靶基因之一。Guo等<sup>[36]</sup>提出的*EGR3* 和miRNAs参与神经系统信号转导和调节网络的模型也进一步支持*EGR3* 与精神分裂症相关的miRNA有关。因此,结合目前的研究现状,就*EGR3* 基因的功能而言,仍然有大量的工作有待于完成。

本研究中我们对rs3750192 的研究与最初日本人群中的结果相一致,但是与其他两项病例-对照研究不同,此外,对rs1996147 的研究结果与以往的研究报道存在差异<sup>[10,13,18]</sup>。这种现象的产生可能与研究样本群体以及实验设计不同有关。Kim等<sup>[13]</sup>在韩国人群中的研究有 3 个 SNPs 与我们相同(rs3750192、rs35201266 和rs7009708),虽然他们发现与疾病关联的 SNPs 与我们不同(rs35201266,  $P_{\text{permutation}}=0.0014$ ),但最终结论和我们是一致的。Kyogoku等<sup>[18]</sup>在日本人群中的研究主要针对与*EGR3* 基因相邻的*PPP3CC*基因展开,他们在*EGR3* 基因区域仅选取了一个遗传标记rs3750192 作为研究对象并得到阴性结果( $P=0.33$ )。与之类似,Liu等<sup>[17]</sup>在中国人群中的研究工作,尽管样本量较大(病例 986 人,对照 1008 人),他们同样只选取了一个 SNPs(rs1008949)作为研究对象并得到阴性结果( $P=0.351$ )。有趣的是,虽然我们的研究中未选择rs1008949,但在最初Yamada等<sup>[10]</sup>的研究中包含了该SNP并得到阴性结果( $P=0.056$ )。综合上述研究状况,我们认为在*EGR3* 基因区域选取仅一个SNP作为研究对象,则这些遗传标记所具有的代表性以及由此得出的结论值得商榷。

我们当前的研究提供了 *EGR3* 基因和精神分裂症密切相关的证据,但是这里仍然有一点值得探讨的地方,即:由于临床收集核心家系样本的困难较多,导致我们的研究样本数量不大。尽管如此,我们的研究仍然发现了遗传标记 rs1996147 和 rs3750192 与精神分裂症之间存在显著的传递不平衡,以及与

疾病相关的多个单倍型。

综上所述,我们的研究为中国汉族人群 *EGR3* 基因与精神分裂症之间的关联提供了证据支持。由于精神分裂症和其他复杂性遗传疾病在关联研究方面的复杂模式,还需要用不同的人群样本进行更为深入和广泛的研究与验证。此外,鉴于 *EGR3* 基因在CN 途径中的重要位置以及与多种精神分裂症易感基因的相互作用,更多关于 *EGR3* 基因的功能研究将会更好的帮助我们了解该基因在疾病病理学机制中的作用。

#### 参考文献(References):

- [1] International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 2009, 460(7256): 748-752. DOI
- [2] Zhong NN, Zhang R, Qiu C, Yan H, Valenzuela RK, Zhang H, Kang WH, Lu SM, Guo TW, Ma J. A novel replicated association between *FXYD6* gene and schizophrenia. *Biochem Bioph Res Co*, 2011, 405(1): 118-121. DOI
- [3] 马捷, 樊金波, 吴胜男, 张长顺, 纪宝虎, 王磊, 李兴旺, 顾牛范, 冯国鄞, Clair DS, 贺林. 在亚洲和欧洲人群中对一个AC二核苷酸重复的多态性位点与精神分裂症的关联研究. *遗传*, 2007, 29(10): 1207-1213. DOI
- [4] 李俊宁, 许琪, 沈岩, 季梁. 偏执型精神分裂症与 4 个涉及多巴胺代谢的基因之间的关联分析. *遗传*, 2006, 28(4): 403-406. DOI
- [5] Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(4): 405-411. DOI
- [6] Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lönngqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoëga T, Helgason T. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(1): 34-48. DOI

- [7] O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(Suppl. 2): R125–R133. [DOI](#)
- [8] Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K. *Neuregulin 1* and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(4): 877–892. [DOI](#)
- [9] Gerber DJ, Hall D, Miyakawa T, Demars S, Gogos JA, Karayiorgou M, Tonegawa S. Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene, *PPP3CC*, encoding the calcineurin gamma subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(15): 8993–8998. [DOI](#)
- [10] Yamada K, Gerber DJ, Iwayama Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyota T, Aruga J, Minabe Y, Tonegawa S, Yoshikawa T. Genetic analysis of the calcineurin pathway identifies members of the *EGR* gene family, specifically *EGR3*, as potential susceptibility candidates in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(8): 2815–2820. [DOI](#)
- [11] Lohoff FW, Weller AE, Bloch PJ, Buono RJ, Doyle GA, Ferraro TN, Berrettini WH. Association between polymorphisms in the vesicular monoamine transporter 1 gene (*VMAT1/SLC18A1*) on chromosome 8p and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2008, 57(1–2): 55–60. [DOI](#)
- [12] Tabarés-Seisdedos R, Rubenstein JLR. Chromosome 8p as a potential hub for developmental neuropsychiatric disorders: implications for schizophrenia, autism and cancer. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(6): 563–589. [DOI](#)
- [13] Kim SH, Song JY, Joo EJ, Lee KY, Ahn YM, Kim YS. *EGR3* as a potential susceptibility gene for schizophrenia in Korea. *Am J Med Genet*, 2009, 153B(7): 1355–1360. [DOI](#)
- [14] Lee SM, Vasishtha M, Prywes R. Activation and repression of cellular immediate early genes by serum response factor cofactors. *J Biol Chem*, 2010, 285(29): 22036–22049. [DOI](#)
- [15] O'Donovan KJ, Tourtellotte WG, Millbrandt J, Baraban JM. The *EGR* family of transcription-regulatory factors: progress at the interface of molecular and systems neuroscience. *Trends Neurosci*, 1999, 22(4): 167–173. [DOI](#)
- [16] O'Donovan KJ, Levkovitz Y, Ahn D, Baraban JM. Functional comparison of *Egr3* transcription factor isoforms: identification of an activation domain in the N-terminal segment absent from *Egr3beta*, a major isoform expressed in brain. *J Neurochem*, 2000, 75(4): 1352–1357. [DOI](#)
- [17] Liu BC, Zhang J, Wang L, Li XW, Wang Y, Ji J, Yang FP, Wan CL, Gao LH, Xu YF, Feng GY, He L, Zhao XZ, He G. No association between *EGR* gene family polymorphisms and schizophrenia in the Chinese population. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(3): 506–509. [DOI](#)
- [18] Kyogoku C, Yanagi M, Nishimura K, Sugiyama D, Morinobu A, Fukutake M, Maeda K, Shirakawa O, Kuno T, Kumagai S. Association of calcineurin A gamma subunit (*PPP3CC*) and early growth response 3 (*EGR3*) gene polymorphisms with susceptibility to schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatry Res*, 2009, 185(1–2): 16–19. [DOI](#)
- [19] Ma J, Qin W, Wang XY, Guo TW, Bian L, Duan SW, Li XW, Zou FG, Fang YR, Fang JX, Feng GY, St Clair D, He L. Further evidence for the association between *G72/G30* genes and schizophrenia in two ethnically distinct populations. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(5): 479–487. [DOI](#)
- [20] Dudbridge F. Likelihood-based association analysis for nuclear families and unrelated subjects with missing genotype data. *Hum Hered*, 2008, 66(2): 87–98. [DOI](#)
- [21] Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, 2005, 21(2): 263–265. [DOI](#)
- [22] Zou FG, Li C, Duan SW, Zheng YL, Gu NF, Feng GY, Xing YL, Shi JG, He L. A family-based study of the association between the *G72/G30* genes and schizophrenia in the Chinese population. *Schizophr Res*, 2005, 73(2–3): 257–261. [DOI](#)
- [23] Li L, Yun SH, Keblesh J, Trommer BL, Xiong HG, Radulovic J, Tourtellotte WG. *Egr3*, a synaptic activity regulated transcription factor that is essential for learning and memory. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 35(1): 76–88. [DOI](#)
- [24] Rusnak F, Mertz P. Calcineurin: form and function. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1483–1521. [DOI](#)
- [25] Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng HK, Caron MG, Tonegawa S. Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(15): 8987–8992. [DOI](#)
- [26] Yamagata K, Kaufmann WE, Lanahan A, Papapavlou M, Barnes CA, Andreasson KI, Worley PF. *Egr3/Pilot*, a zinc finger transcription factor, is rapidly regulated by activity in brain neurons and colocalizes with *Egr1/zif268*. *Learn Mem*, 1994, 1(2): 140–152. [DOI](#)

- [27] Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(6): 413–426. [DOI](#)
- [28] Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 1999, 33(6): 523–533. [DOI](#)
- [29] du Bois TM, Huang XF. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Res Rev*, 2007, 53(2): 260–270. [DOI](#)
- [30] Roberts DS, Hu YH, Lund IV, Brooks-Kayal AR, Russek SJ. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced synthesis of early growth response factor 3 (Egr3) controls the levels of type A GABA receptor  $\alpha 4$  subunits in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2006, 281(40): 29431–29435. [DOI](#)
- [31] Hippenmeyer S, Shneider NA, Birchmeier C, Burden SJ, Jessell TM, Arber S. A role for *neuregulin1* signaling in muscle spindle differentiation. *Neuron*, 2002, 36(6): 1035–1049. [DOI](#)
- [32] Jacobson C, Duggan D, Fischbach G. Neuregulin induces the expression of transcription factors and myosin heavy chains typical of muscle spindles in cultured human muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(33): 12218–12223. [DOI](#)
- [33] Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K. *Neuregulin 1* and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(4): 877–892. [DOI](#)
- [34] Alaerts M, Ceulemans S, Forero D, Moens LN, De Zutter S, Heyrman L, Lenaerts AS, Norrback KF, De Rijk P, Nilsson LG, Goossens D, Adolfsson R, Del-Favero J. Support for *NRG1* as a susceptibility factor for schizophrenia in a northern Swedish isolated population. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(8): 828–837. [DOI](#)
- [35] Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(12): 1176–1189. [DOI](#)
- [36] Guo AY, Sun JC, Jia PL, Zhao ZM. A Novel microRNA and transcription factor mediated regulatory network in schizophrenia. *BMC Syst Biol*, 2010, 4(1): 10. [DOI](#)

## •综合信息•

### 2012 年第 3 期《遗传》封面说明

2006 年,日本京都大学的 Yamanaka 研究组在《Cell》上率先报道了利用逆转录病毒感染技术,把转录因子 *Oct3/4*、*Sox2*、*Klf4* 和 *cMyc* 导入胚胎或成年小鼠的成纤维细胞中,诱导出与胚胎干细胞极为相似的多能性干细胞,并将其命名为诱导多能性干细胞(Induced pluripotent stem cells, iPS 细胞)。相较于胚胎干细胞, iPS 细胞的生产不需要卵母细胞或早期胚胎细胞,因而不涉及胚胎毁损等伦理问题;此外,利用自体来源的 iPS 细胞进行移植治疗将可避免异体间的免疫排斥。因此, iPS 细胞具有非常广阔的潜在应用前景,吸引了很多科学家加入相关研究中。于是,有关 iPS 细胞的研究呈现出爆炸性增长,并取得了一系列突破性的进展。但越来越多的研究表明, iPS 细胞可能存在多种遗传安全上的问题。我们的研究也表明,具有特定核型的 miPS 细胞相对于正常核型的细胞具有增殖优势,其进入有丝分裂的能力显著增强。本期封面图片显示了小鼠同一 iPS 细胞克隆的 3 个有丝分裂中期细胞,经 G-显带(左上图)、荧光原位杂交(右上图,红色和绿色分别代表小鼠 8 号和 14 号染色体特异的着丝粒探针的杂交信号)和光谱核型分析检测,都发现具有多种染色体结构和数目异常,如 Rb(1.1)、Rb(3.14)、Rb(8.8)和 8 号染色体三体(图片选自 Chen Q, Shi X, Rudolph C 等: Recurrent trisomy and Robertsonian translocation of chromosome 14 in murine iPS cell lines. *Chromosome Res*, 2011, 19(7): 857–868)。关于 iPS 细胞遗传安全性的有关内容,详见本期第 307~314 页陈倩、史庆华的“iPS 细胞的遗传安全性”一文。

(陈倩, 史庆华)