孤独症的遗传学和神经生物学研究进展

朱春燕, 许琪*

中国医学科学院基础医学研究所&北京协和医学院基础学院, 医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005

* 联系人, E-mail: qixu@vip.sina.com

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2010CB529603)资助项目

doi: 10.1360/052010-370

摘要 孤独症是一种遗传度高达 90% 的多基因复杂疾病, 具有典型的遗传和表型异质性, 并受到环境因素的影响. 本文对近年来孤独症遗传学、表观遗传学和神经生物学 3 方面的进展进行了简要综述. 细胞遗传学、全基因组扫描及候选基因法是孤独症分子遗传学研究中较为常见的 3 种方法. 虽然应用上述方法发现了一些孤独症易感基因集中的染色体区域, 但确切的致病或易感基因仍未被检出. 因而, 越来越多的关注被集中于如何提高样本同质性、如何将遗传学机制与环境作用相联系、如何提高微效基因的检出率上. 在提高样本同质性方面, 功能核磁共振及交叉表型的研究正在进行. 同时, 表观遗传学的研究可以联系遗传与环境因素, 从而更好地解释孤独症的发病机制. 目前, 对染色体上表观遗传与遗传共同调控的区域, 如 7 号和 15 号染色体长臂, 进行了大量研究. 在神经生物学方面, 神经递质、神经发育及神经免疫学假说均有一定的进展. 其中, 针对神经递质的研究主要集中于 5-羟色胺、 γ -氨基丁酸及谷氨酸. 在神经发育假说方面, 神经发育相关蛋白, 如肝细胞生长因子、神经生长因子及 Reelin, 研究得较为深入.

关键词

孤独症
分子遗传学
表观遗传学
神经生物学

孤独症是一种发病于婴幼儿时期的广泛性发育障碍, 主要表现为社会交往和交流障碍, 兴趣狭窄以及刻板重复的行为方式 3 大核心症状. 其遗传度虽然高达 90%, 但目前尚未有报道发现其确切的易感基因. 本文从分子遗传学、表观遗传学及神经生物学角度入手, 探索孤独症病因学研究进展.

1 孤独症的分子遗传学研究

1.1 孤独症是一种多基因复杂疾病

流行病学调查表明, 孤独症同卵双生子的共病率为 70%~90%, 而异卵双生子的共病率为 0%~

10%^[1]. 同时, 其患者亲属的发病率为普通人群的 25 倍, 存在家族聚集现象, 家族中即使没有同样的患者, 也可以发现存在类似的认知功能缺陷^[2]. 同时, 在多种常见多基因病中, 孤独症的遗传度高达 90%, 几乎是遗传度最高的多基因病^[3]. 在 DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV) 修改版中, 孤独症与 Rett 综合征、阿斯伯格症候群 (Asperger's disorder)、儿童期崩解症 (children disintegrative disorder) 和其他未注明广泛发育障碍 (pervasive developmental disorder-not otherwise specified, PDD-NOS) 共同称作广泛性发育障碍 (pervasive developmental disorders, PDD). 其中, 孤独症与后三者合称为泛自

引用格式: 朱春燕, 许琪. 孤独症的遗传学和神经生物学研究进展. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 717-724

Zhu C Y, Xu Q. Progress of autism spectrum disorder on genetics and neurobiology. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 717-724, doi: 10.1360/052010-370

闭症障碍症候群(autism spectrum disorder, ASD), 被认为具有相似的遗传背景和模式. 一般认为, 绝大多数孤独症的遗传模式为多基因遗传. 可能在少数患者中, 也存在单基因遗传等其他遗传模式^[1].

孤独症是一种典型的多基因复杂疾病, 具有典型的遗传异质性和表型异质性: (i) 同为孤独症患者可以表现出不同的表型组合; (ii) 不同的致病基因又可以产生相似的表型. 针对具体的患病个体, 难以判断其是由单个基因或染色体区域改变导致, 还是由多个基因联合作用^[4]. 而如果是多基因引起的, 又要面临遗传模式未知和多基因作用难以辨析等问题, 并且还有环境因素的影响^[5].

因此, 虽然多年来本领域专家对孤独症的分子遗传学机制进行了广泛研究, 通过连锁分析和关联研究发现了大量的热点区域与候选基因, 但至今尚未能确切地找到孤独症的致病或易感基因, 而且不同的研究组之间会有完全不同的结果, 这可能和以下几个原因有关: (i) 多数孤独症为多基因病, 是多个微效基因共同作用的结果, 在检验某一个单基因与疾病的关系时可能难以达到显著水平; (ii) 研究的样本量不足或对照的入选不严格; (iii) 不同患者起作用的致病基因可能完全不同; (iv) 由于孤独症与环境有关, 而表观遗传联系了外界环境与基因组. 但是, 由于表观遗传不涉及核苷酸序列的改变, 所以容易漏检^[6].

1.2 当前孤独症分子遗传学研究的 3 种常用方法

细胞遗传学法、全基因组扫描和候选基因法是最近 10 年来孤独症分子遗传学研究中较为常见的 3 种方法.

细胞遗传学法主要应用荧光原位杂交技术进行染色体断裂点分析, 观察患者的染色体异常. 在 10%~48% 的患者中可观察到染色体异常. 染色体异常在除 14 和 20 号染色体以外的其他染色体上均有发现, 其中, 7q31~q35, 15q11~q13 和性染色体为涉及最多的区域^[6-8]. 观察到的常见染色体异常包括末端缺失和中间缺失、平衡易位和非平衡易位、倒位以及非整倍体改变等^[9].

全基因组扫描的结果显示, 多条染色体的多个部位与孤独症连锁, 其中 7q 与孤独症显著连锁, 其对数分数(maximum LOD)大于 1.5^[10]. 对 7 号染色体进一步的连锁相关分析显示, 孤独症和 7q31~q33 上

一个特定基因标记存在显著连锁, 因此推测这个位点为孤独症的易感位点, 称为 AUTSI. 在 AUTSI 上的一些潜在的候选基因包括 *RELN*(Reelin), *FOXP2*(forkhead box P2), *ST7*(suppression of tumorigenicity 7)和 *WNT2*(wingless-type MMTV integration site family member 2)^[6].

运用细胞遗传学方法和全基因组扫描粗略定位的孤独症相关基因位点, 通常是研究者首选的热门候选基因, 包括位于 7q 上的 *ST7*, *WNT 2*, *RELN*, *FOXP2*, 15 号染色体上的 *GABRB3*(gamma-aminobutyric acid A receptor, beta 3), *UBE3A*(ubiquitin protein ligase E3A)和 *ATP10C*(ATPase, Class V, type 10C), 此外还有 *HoxA1*(homeobox A1)、5-羟色胺转运蛋白基因、谷氨酸受体 6 基因、精氨酸受体基因及其他基因^[6].

大规模全基因组扫描的方法对揭示孤独症尚未被发现的致病机理很有效果. 而采用候选基因法有助于快速精准地找到阳性基因.

1.3 孤独症分子遗传学研究新进展

在提高样本同质性方面, 现在已有研究人员采用功能磁共振方法, 研究孤独症患者大脑的功能活动, 探索如何从功能影像学的层面选择适合孤独症分子遗传学研究的内表型. 常规影像学往往不能发现特异的形态异常, 而功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可以在指定任务的情况下, 观察孤独症患者大脑活动的动态过程, 从而在分子遗传学和临床表型之间搭建一座桥梁^[11]. 目前, 对孤独症患者进行的功能磁共振的检查主要集中在社会交往、语言和执行功能方面^[12]. 这种功能影像学研究尚处于起步阶段, 相信随着研究的逐步深入, 功能影像学研究与遗传学研究的结合将会对孤独症病因学研究提供非常重要的线索, 这也将是未来孤独症分子遗传学研究的一个重要发展方向.

在微观层面上, 孤独症是由一组特异表型构成的临床综合征, 每种表型是由存在于某一相互作用网络的一组蛋白质的变化所导致的, 而蛋白质的变化又来自于基因层面上一组相应基因的改变. 这些易感基因在具有同一表型患者中可以不同, 但它们应该在同一通路上, 或至少在同一网络上^[10]. 而不同种类的精神疾病在表型上是有交叉的, 例如, 孤独症和脆性 X 综合征中都存在语言障碍这种表型. 可以

认为,在这两种疾病中,导致语言障碍这一表型的易感基因应该是同一组基因,或者它们的易感基因至少在一个通路上.这样,就可以通过研究具有同一表型的不同疾病,发现某一表型的发生机制,从而在生物学水平对疾病重新进行更科学的划分.事实上,在 *Nature Genetics Review* 上也提出了类似的设想,即可以利用同时患有孤独症和其他神经发育障碍疾病(如脆性 X 综合征)的患者,发现孤独症某些特异表型的发生机制.即将脆性 X 综合征的患者分为两组,一组同时患有孤独症,另一组不患有孤独症.这两组分别与正常对照进行比较时,发现的是导致脆性 X 综合征的突变,而将这两组进行比较时,就可以发现孤独症不同于脆性 X 综合征特殊表型的发生机制^[13].

2 孤独症的表现遗传学研究

目前有关孤独症表现遗传调控的研究主要集中在 DNA 甲基化和组蛋白修饰两个方面.上述调控不但受到环境因素的影响,而且可展现出父源或母源信息(show parent of origin effects)^[6].

2.1 Rett 综合征、脆性 X 综合征与 ASD

Rett 综合征^[14]和脆性 X 综合征^[15]是两个具有典型表现遗传调控机制的疾病,这两个疾病常与 ASD 并发^[16],暗示这些疾病间具有类似的发病机制. Rett 综合征是由于甲基化 CpG 岛结合蛋白(methyl CpG binding protein 2, MeCP2)基因突变造成的. MeCP2 可以通过结合甲基化的胞嘧啶残基,并与染色质重塑复合物相互作用,促使 DNA 形成异染色质状态^[14].在脆性 X 综合征的发病过程中,遗传和表现遗传共同作用,该基因 5'-非翻译区(untranslated regions, UTR) CGG 三核苷酸序列重复次数增加,增加了该基因对表现性基因沉默的易感性,从而导致基因失表达^[15].

2.2 X 染色体印记与 ASD

流行病学研究发现,ASD 患者男女性别比例约为 4:1^[17].这种不同性别间患病率不同的现象说明在 ASD 的发病过程中,应该有至少 1 个 X 连锁的易感基因存在,但目前的遗传学研究还未发现明确的 X 连锁家系和明确的 X 连锁分析结果.这一现象说明 X 染色体在 ASD 发病中的作用机制可能更为复杂.

Skuse^[17]提出一种假说,在 X 染色体上存在一个可被印记化的位点,该位点可增加女性的社会认知能力,进而保护女性不罹患 ASD.在这个模型中,母本 X 染色体上的该位点被沉默,从而男性不表达该位点,所以男性表现出更高的社会功能和语言交流损伤易感性^[18].与这个假说相呼应,在一些研究中,细胞遗传学正常的女性在社会功能和语言交流测试中,评分好于正常男性;而在 Turner 综合征患者或 Xp 缺失患者中,这些女性易并发孤独症和/或 ASD^[19].最近在小鼠(*Mus musculus*) X 染色体上发现的 3 个基因 *XI3b*, *XI4b* 和 *XI4c*,均为母本表达,且逃避 X 染色体失活;人类与其对应的区域是 Xq28,有关这一区域的研究结果值得期待^[6].

2.3 7q, 15q 与 ASD

以往的研究通过传统的功能候选和/或定位克隆候选策略,确认了几个孤独症易感染色体区域,如 1p, 2q, 3p, 7q, 15q, 17q. 其中, 15q11~13, 7q21~31.31, 7q32.3~36.3 几个区域与基因组印记区域重合或者相邻.而在众多研究中, 15q 和 7q 这两个区域表现出较强的表现遗传与遗传共同调控迹象^[6,20],以下分别简要介绍针对这两个染色体区域的研究进展和部分结论.

(1) 7q 与 ASD. 由分子遗传学研究检验出的位于 7q31~q33 AUTSI 连锁区的潜在候选基因 *RELN* 的作用方式,被认为是由于其受 DNA 甲基化调控的机制出现紊乱,从而导致孤独症的发生.就 DNA 甲基化而言,由于它可以受到基因变异、母体孕期营养/外界环境刺激,以及产后外界刺激等因素影响,因此,又可反映基因-环境交互作用^[6].

另一针对 ASD 的遗传学研究工作发现,在 7q21~31.31 区域存在 2 个父源表达基因, *SGCE* (sarcoglycan, epsilon)和 *PEG10*(paternally expressed 10).它们在小鼠中都是 *Mecp2* 的结合靶点^[6],因此有理由推断,这两个基因的表达异常会影响以 *Mecp2* 为代表的一些转录活化因子或染色体重塑复合物因子对 DNA 的结合.在该区域还存在 3 个母本表达的基因: *PPP1R9A*(protein phosphatase 1, regulatory subunit 9A), *DLX5*(distal-less homeobox 5)和 *CALCR*(calcitonin receptor)^[6].

(2) 15q 与 ASD. 现已知在部分孤独症患者中, 15 号染色体上存在两种细胞遗传学异常结构,即倒

位重复^[21]和超显性假双着丝粒(isodicentric 15)^[22,23]. 还有研究发现, 在 Prader Willi 综合征(Prader Willi syndrome, PWS)和 Angelman 综合征(Angelman syndrome, AS)病人中, 一些发生变化的印记化基因组区域, 在孤独症患者中也可发生变化^[6,24]. 以往的研究中发现, 由母源遗传的 15 号染色体片段的重复所导致的致病风险更高, 所以研究者把注意力更多地放在母本表达的基因上^[6].

15 号染色体重复区域包含的基因有 *MKRN3* (makorin ring finger protein 3), *MAGEL2* (MAGE-like 2), *NDN* (necdin homolog), *SUNRF-SNRPN* (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N), *IPW* (imprinted in Prader-Willi syndrome), *UBE3A*, *ATP10A* (ATPase, class V, type 10A), *GABRB3*, *GABRA5* (gamma-aminobutyric acid A receptor, alpha 5), *GABRG3* (gamma-aminobutyric acid A receptor, gamma 3), *OCA2* (oculocutaneous albinism II)等. 其中, 经研究证实, *UBE3A* 和 *ATP10A* 在脑中优先表达母本^[6,24,25]. 在两种 15 号染色体重复的形式中, 父本基因被印记化, 母本中重复的 *UBE3A* 基因翻译产物为 E6-AP 泛素蛋白连接酶. 在 15 号染色体该重复区域内, 还有一些父源表达基因, 如 *NECDIN(NDN)*和 *MAGEL2*^[26]. *NDN* 在有丝分裂后的神经元内表达, 它与 *DLX5* 蛋白共同作用, 在大脑抑制性神经元的分化中起重要作用. 而 *DLX5* 蛋白是一个母本基因表达的产物, 该基因位于 7 号染色体, 同样是 ASD 的易感基因之一^[6]. *MAGEL2* 基因与 *NDN* 基因相邻, 该基因产物主要在下丘脑表达, 该蛋白质被认为主要与 PWS 综合征中的进食障碍相关. 在 15 号染色体重复区域内母本基因的重复, 可能通过妨碍同源染色体的配对过程, 或者产生正义-反义链产物量不平衡, 间接导致父本基因的错误表达(misexpression)^[6].

3 孤独症的神经生物学研究

临床检验、神经影像及神经病理学等研究显示孤独症患者存在脑形态、结构异常, 主要表现在: (i) 脑发育异常, 包括出生时头体较小及 1~2 个月至 6~14 个月头体过度增长, 2~4 岁额叶、小脑及边缘系统等脑区的过度生长及随后的脑发育缓慢. 而这些脑区均与孤独症患者的社会交往、语言障碍及运动能力受损有关^[27,28]; (ii) 脑体积整体增大, 额叶白质增多^[29], 脑不对称性改变^[30], 大脑皮质、杏仁核及海马

结构生长异常^[31]; (iii) 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、fMRI 等神经影像学研究显示, 患者白质束断裂及各脑区之间连接异常(局部连接增加, 长程连接减少)^[28]及不同皮质、皮质下区域的激活及同步化异常(提示孤独症患者整合信号的能力较对照组有显著下降)^[32]; (iv) 尸检的神经病理学研究显示, 孤独症患者的神经元及皮质结构混乱、内则颞叶损伤^[33], 大脑皮质、小脑及其他皮质下结构的细胞结构异常, 小脑、脑干蒲肯野细胞丢失及萎缩, 边缘系统神经元发育异常及数量减少等^[27]. 提示神经元成熟的延迟及扰乱可能是孤独症的发病机制之一.

临床、神经影像、神经病理学证据均支持孤独症是一种神经元-皮质组构疾病, 表现为从突触、树突组构到不同脑区间网络连接、脑的形态结构等不同水平的信息处理障碍. 这些神经生物学改变很可能影响儿童早期社会行为、语言交流、运动能力等的发育过程, 并受到遗传因素及环境因素影响. 一些孤独症的候选易感基因, 如 *PTEN* (phosphatase and tensin homolog), *MET* (met proto-oncogene), *Reelin*, *NLGN* (Neurexin 4, X-linked)和 *SHANK3* (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3)参与的分子通路可能在出生前后早期神经系统发育的不同阶段影响中枢神经系统发育的多个过程, 并将这种效应延续至发育晚期^[33]. 这些影响突触传递、细胞间相互作用及细胞内信号传递的分子通路所参与的网络失衡, 导致神经发育中某些过程的延迟或中断, 从而扰乱神经系统高度有序的信息处理进程.

下文将从神经递质传递、神经发育以及神经免疫 3 个方面介绍孤独症发病可能的神经生物学机制.

3.1 孤独症的神经递质假说

遗传学、生化及神经病理学研究支持孤独症是由 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -伽马氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸(glutamate, GLU)功能失调导致的这一假说. 事实上, 这些神经递质在中枢神经系统中的功能不仅与突触间神经元的相互作用相关, 还通过指导细胞迁移参与脑成熟及皮质组构的过程^[34,35].

(1) 5-HT 与孤独症. 在 5-HT 与孤独症的研究中, 正电子发射型计算机断层扫描显像(positron emission tomography, PET)显示, 患孤独症的儿童缺少大脑早期发育时期 5-HT 合成的一个高峰^[36,37]. 这种 5-HT 合

成的降低发生在齿状核-丘脑-皮质通路中,而在对外侧齿状核中升高^[36,38].单光子发射型计算机断层扫描显像(single photon emission computed tomography, SPECT)显示,在患者大脑皮质中 5-HT_{2A} 受体的结合力显著降低.而很多研究显示,患者血小板中的 5-HT 水平的确增高^[39].药理学研究显示,5-HT₂ 受体激动剂、5-HT 再吸收抑制剂等药物对孤独症患者的行为有所改善^[35].

遗传学研究发现,中枢神经系统中 5-HT 合成的限速酶基因(tryptophan hydroxylase-2, TPH2)、编码 5-HT 转运体的基因(solute carrier family 6, member 4, SLC6A4)及参与调节 5-HT 含量的基因(integrin, beta 3, ITGB3)等均与孤独症相关^[9].

神经生物学研究显示,在皮质形态发生的重要时期,来自脑干脊髓的 5-HT 传入神经激活大脑皮质.而 5-HT 异常可导致皮质发育异常,新生小鼠全身缺失 5-HT,将会导致顶叶皮层 II~IV 的生长分化延迟^[40].

另外,5-HT 通路还可以通过与脑源神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等神经营养因子相互作用,在孤独症的发病中起作用^[41].

(2) GABA 与孤独症.在未发育成熟的皮层中,GABA 起初起兴奋性作用,促进神经元生长及突触形成;随着神经元的成熟及氯离子的外流,GABA 开始发挥其常规的抑制性作用,并与兴奋性递质谷氨酸一起参与调节大脑皮层中各种神经元的迁移、定位,建立并维持皮层网络的平衡^[42].

关于 GABA 与孤独症的研究发现,孤独症患者血小板中 GABA 含量增多,而脑中 GABA 受体减少^[43].遗传学研究显示,GABRA4 通过与 GABRB1 相互作用增加了孤独症的易感性.GABA 中间神经元缺陷会导致 minicolumn 及 macrocolumn 等结构的改变,从而参与孤独症中皮质功能失常,提供了一种病理生理学方面的假说^[44].

(3) 谷氨酸与孤独症.谷氨酸受体所介导的神经兴奋性信号在皮层发育中起重要作用.GABA 受体及谷氨酸受体在新皮质、海马及小脑的不同皮层调节神经元呈放射状、切线及喙状迁移^[34].在成熟的神经系统中,谷氨酸参与突触可塑性的调节诱导长时程增强(long term potentiation, LTP)或长时程抑制(long term depression, LTD),建立起神经网络的可塑性,是学习记忆等认知功能的神经生物学基础^[45].

对谷氨酸与孤独症关系的研究发现,编码谷氨酸 kainate 受体、代谢型受体及 NMDA 受体的基因 *GluR6*, *GRM8*, *GRIN2A* 等均与 ASD 相关; *GluT1* 及 *AMPA1*(glutamate receptor)等基因的表达在患者脑组织中显著升高^[34].

3.2 孤独症的神经发育假说

孤独症的神经发育假说认为,扰乱子宫内或出生后神经发育轨迹的分子通路参与了 ASD 的发病机制.这些通路可能与很多不同的发育过程相关,如神经元迁移,皮层组构,突触、树突塑造,皮层联系的建立等.当其中任何一个过程受到环境因素干扰时,环境将对遗传因素进行修饰,从而导致更大的异常^[46].目前在孤独症研究中较为热门的神经发育相关蛋白如下所述.

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)作为运动、感觉、副交感神经元的神经营养因子,影响神经元的迁移及树突的发育.HGF 及其受体(MET)通路主要通过 ERK-P13 通路(extracellular signal-regulated kinase-phosphatidylinositol 3-kinase pathway)参与调节大脑发育^[4],并可能参与 ASD 患者的免疫系统功能失常^[47].

神经营养因子,如 *BDNF*, *NT-3*(neurotrophin 3), *NT-4*(neurotrophin 4)等,可调节细胞增殖、迁移、存活、轴/树突发生、突触形成及其他神经可塑性过程.这些神经生长因子及其通路的异常也在精神分裂症、抑郁症等其他精神疾病的病因学中起作用^[47,48].但目前尚不能确定它们如何参与到 ASD 的神经发育机制中,尚不知其异常是 ASD 发病的原因还是结果.

Reelin 等信号蛋白作为一种分泌型胞外蛋白^[49]可调节神经元迁移和皮质分层,并通过与脂蛋白受体相互作用调控其他神经发育过程^[50].同时, *Reelin* 基因也是表观遗传学水平上研究比较深入的精神疾病易感基因之一^[51].

Neurexins 3(NLGN3)和 Neurexins 4(NLGN4)均为突触后膜细胞黏附分子,是最早被识别出与孤独症相关的分子之一. *NLGN3* 中 Arg451Cys 影响细胞表面的有效运输,并可改变其结合能力^[52]; *NLGN4* 中的移码突变导致翻译提前终止. *Neurexin 1* 和 *Neurexin 3* 位于突触前膜,是 Neurexin 家族蛋白的主要结合蛋白,促进突触后神经元的分化,并控制 GABA 和 GLU 的平衡^[53].在一些孤独症患者中该基

因突变, 是突触发生通路参与 ASD 发生的重要证据。另外被发现可能与孤独症发生相关的突触蛋白还包括 CNTNAP2(contactin associated protein-like 2)^[54], SHANK^[55]等。

影像学研究显示, 孤独症患者脑的整体、特定区域或结构存在发育异常。一部分患者的脑圆周扩大, 但其脑过度生长的细胞基础尚不清楚。PTEN(phosphatase and tensin homolog on chromosome 10)基因是参与调节脑容量的一个候选基因, 它通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)通路, 调节细胞增殖、分化、迁移。该基

因缺失会导致头部畸形^[56,57]。

3.3 孤独症的神经免疫学假说

星形胶质细胞、小胶质细胞等神经胶质细胞一方面是皮层组构、神经元轴突导向及突触可塑性的基础^[58]; 另一方面它们也参与中枢神经系统中免疫系统调节及内环境稳态的维持。二者的激活是响应神经损伤或神经元功能失调的重要因素之一。氧化物、细胞因子、趋化因子及其他神经活性物质介导的神经胶质细胞变化, 会导致神经元功能显著失调, 很可能是导致孤独症中神经元功能异常的机制之一^[59]。

参考文献

- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of *de novo* copy number mutations with autism. *Science*, 2007, 316: 445-449
- Geschwind D H. Advances in autism. *Annu Rev Med*, 2009, 60: 367-380
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*, 1995, 25: 63-77
- Levitt P, Campbell D B. The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *J Clin Invest*, 2009, 119: 747-754
- Trottier G, Srivastava L, Walker C D. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurosci*, 1999, 24: 103-115
- Schanen N C. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: R138-R150
- Dauwerse J G, Ruivenkamp C A, Hansson K, et al. A complex chromosome 7q rearrangement identified in a patient with mental retardation, anxiety disorder, and autistic features. *Am J Med Genet A*, 2010, 152: 427-433
- Nurmi E L, Amin T, Olson L M, et al. Dense linkage disequilibrium mapping in the 15q11-q13 maternal expression domain yields evidence for association in autism. *Mol Psychiatry*, 2003, 8: 624-634
- Matuszek G, Talebizadeh Z. Autism Genetic Database (AGD): a comprehensive database including autism susceptibility gene-CNVs integrated with known noncoding RNAs and fragile sites. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 102
- McCauley J L, Li C, Jiang L, et al. Genome-wide and ordered-subset linkage analyses provide support for autism loci on 17q and 19p with evidence of phenotypic and interlocus genetic correlates. *BMC Med Genet*, 2005, 6: 1
- Just M A, Cherkassky V L, Keller T A, et al. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*, 2007, 17: 951-961
- Brambilla P, Hardan A, di Nemi S U, et al. Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res Bull*, 2003, 61: 557-569
- Abrahams B S, Geschwind D H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*, 2008, 9: 341-355
- Makedonski K, Abuhatzira L, Kaufman Y, et al. MeCP2 deficiency in Rett syndrome causes epigenetic aberrations at the PWS/AS imprinting center that affects UBE3A expression. *Hum Mol Genet*, 2005, 14: 1049-1058
- Penagarikano O, Mulle J G, Warren S T. The pathophysiology of fragile X syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2007, 8: 109-129
- Mazzocco M M, Pulsifer M, Fiumara A, et al. Brief report: autistic behaviors among children with fragile X or Rett syndrome: implications for the classification of pervasive developmental disorder. *J Autism Dev Disord*, 1998, 28: 321-328
- Skuse D H. Imprinting, the X-chromosome, and the male brain: explaining sex differences in the liability to autism. *Pediatr Res*, 2000, 47: 9-16
- Andreu A, de la Rosa M, Cabero L. Justification of a prevention policy of perinatal disease by group B streptococci (GBS). Recommendations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 1999, 17: 138-140
- Thomas N S, Sharp A J, Browne C E, et al. Xp deletions associated with autism in three females. *Hum Genet*, 1999, 104: 43-48
- Killian J K. Genomic imprinting: parental differentiation of the genome. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2005. <http://AtlasGeneticsOncology.org/Deep/GenomImprintID20032.html>

- 21 Gadia C A, Tuchman R, Rotta N T. Autism and pervasive developmental disorders. *J Pediatr*, 2004, 2: S83–S94
- 22 Wolpert C M, Menold M M, Bass M P, et al. Three probands with autistic disorder and isodicentric chromosome 15. *Am J Med Genet*, 2000, 96: 365–372
- 23 Sutcliffe J S, Nurmi E L, Lombroso P J. Genetics of childhood disorders: XLVII. Autism, part 6: duplication and inherited susceptibility of chromosome 15q11-q13 genes in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003, 42: 253–256
- 24 Peters S U, Beaudet A L, Madduri N, et al. Autism in Angelman syndrome: implications for autism research. *Clin Genet*, 2004, 66: 530–536
- 25 Herzing L B, Kim S J, Cook E H Jr, et al. The human aminophospholipid-transporting ATPase gene ATP10C maps adjacent to UBE3A and exhibits similar imprinted expression. *Am J Hum Genet*, 2001, 68: 1501–1505
- 26 Boccaccio I, Glatt-Deeley H, Watrin F, et al. The human MAGEL2 gene and its mouse homologue are paternally expressed and mapped to the Prader-Willi region. *Hum Mol Genet*, 1999, 8: 2497–2505
- 27 Courchesne E, Redcay E, Kennedy D P. The autistic brain: birth through adulthood. *Curr Opin Neurol*, 2004, 17: 489–496
- 28 Baron-Cohen S, Belmonte M K. Autism: a window onto the development of the social and the analytic brain. *Annu Rev Neurosci*, 2005, 28: 109–126
- 29 Courchesne E, Karns C M, Davis H R, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 2001, 57: 245–254
- 30 Herbert M R, Ziegler D A, Deutsch C K, et al. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain*, 2005, 128: 213–226
- 31 Bauman M L, Kemper T L. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci*, 2005, 23: 183–187
- 32 Just M A, Cherkassky V L, Keller T A, et al. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 2004, 127: 1811–1821
- 33 Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia*, 1994, 32: 627–648
- 34 Manent J B, Represa A. Neurotransmitters and brain maturation: early paracrine actions of GABA and glutamate modulate neuronal migration. *Neuroscientist*, 2007, 13: 268–279
- 35 Polleux F, Lauder J M. Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2004, 10: 303–317
- 36 Chugani D C. Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol Psychiatry*, 2002, 7: S16–S17
- 37 Chugani D C, Muzik O, Behen M, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol*, 1999, 45: 287–295
- 38 Chugani D C, Muzik O, Rothermel R, et al. Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol*, 1997, 42: 666–669
- 39 Anderson G M, Horne W C, Chatterjee D, et al. The hyperserotonemia of autism. *Ann NY Acad Sci*, 1990, 600: 331–340
- 40 Persico A M, Altamura C, Calia E, et al. Serotonin depletion and barrel cortex development: impact of growth impairment vs. serotonin effects on thalamocortical endings. *Cereb Cortex*, 2000, 10: 181–191
- 41 Blue M E, Johnston M V, Moloney C B, et al. Autism. Totowa: Humana Press, 2008. 111–132
- 42 Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*. 2002, 3: 728–739
- 43 Collins A L, Ma D, Whitehead P L, et al. Investigation of autism and GABA receptor subunit genes in multiple ethnic groups. *Neurogenetics*, 2006, 7: 167–174
- 44 Casanova M F, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist*, 2003, 9: 496–507
- 45 Derkach V A, Oh M C, Guire E S, et al. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 101–113
- 46 Courchesne E, Pierce K, Schumann C M, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 2007, 56: 399–413
- 47 Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*, 2002, 71: 651–655
- 48 Angelucci F, Brene S, Mathe A A. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry*, 2005, 10: 345–352
- 49 Quattrocchi C C, Wannenens F, Persico A M, et al. Reelin is a serine protease of the extracellular matrix. *J Biol Chem*, 2002, 277: 303–309
- 50 Knuesel I. Reelin-mediated signaling in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol*, 2010, 91: 257–274
- 51 Tamura Y, Kunugi H, Ohashi J, et al. Epigenetic aberration of the human REELIN gene in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2007,

- 12: 593–600
- 52 Sudhof T C. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease. *Nature*, 2008, 455: 903–911
- 53 Graf E R, Zhang X, Jin S X, et al. Neuroligins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. *Cell*, 2004, 119: 1013–1026
- 54 Carroll L S, Owen M J. Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder. *Genome Med*, 2009, 1: 102
- 55 Pardo C A, Eberhart C G. The neurobiology of autism. *Brain Pathol*, 2007, 17: 434–447
- 56 Zhou J, Blundell J, Ogawa S, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice. *J Neurosci*, 2009, 29: 1773–1783
- 57 Gregorian C, Nakashima J, Le Belle J, et al. Pten deletion in adult neural stem/progenitor cells enhances constitutive neurogenesis. *J Neurosci*, 2009, 29: 1874–1886
- 58 Fields R D, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. *Science*, 2002, 298: 556–562
- 59 Pardo C A, Vargas D L, Zimmerman A W. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry*, 2005, 17: 485–495

Progress of Autism Spectrum Disorder on Genetics and Neurobiology

ZHU ChunYan & XU Qi

State Key Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

Autism is a group of complex genetic diseases. The genetic contribution or heritability may be as high as 90%, presenting as a group of clinically heterogeneous spectrum disorders involving multiple genes and environmental factors. This article focuses on recent progress in autism research in the area of genetics, epigenetics and neurobiology. First, extensive studies using cytogenetics, genome-wide association and candidate gene approaches have led to the identification of several chromosomal regions and loci associated with autism susceptibility. However, major causal genes for autism remain to be defined. Increasing effort is being made to improve the homogeneity of samples and detection of genes with small effects as well as how to study genetic-environmental interactions. Functional brain imaging approaches, such as magnetic resonances and behavioral correlation, are being developed and employed. Second, epigenetic studies, which integrate genetic factors with environment influences, may provide more comprehensive explanations for the pathogenesis of autism. A number of studies have been carried out in the chromosomal regions co-regulated by epigenetic and genetic mechanisms, including 7q and 15q. Third, several hypotheses based on changes in neurotransmitters, neural development and neural immunity have been proposed to explain neurobiological basis of autism. For example, neurotransmitters have been implicated, including serotonin, γ -aminobutyric acid and glutamate. Several proteins important for neural development such as hepatocyte growth factor, nerve growth factor and reelin have been associated with pathogenesis of autism.

autism spectrum disorder, molecular genetics, epigenetics, neurobiology

doi: 10.1360/052010-370