

文章编号: 1004-0374(2012)04-0374-06

MeCP2与神经发育性疾病

何艳琴^{1,2}, 公晓红², 王红艳², 杨章民^{1*}

(1 陕西师范大学生命科学学院, 西安 710062; 2 复旦大学生命科学学院, 上海 200433)

摘要: 作为一种转录抑制因子, 甲基化 CpG 结合蛋白 2 (MeCP2) 含有结合甲基化 DNA 和转录抑制两个特征性的结构域, 具有调节转录激活、调节染色体构象、参与 RNA 剪切等多种功能, 在神经发育过程中起着重要的作用。近来的研究表明, MeCP2 基因突变与 Rett 综合征、孤独症等多种神经发育性疾病相关, 已成为研究基因型与人类神经发育性疾病关系的一个热点。就 MeCP2 在 Rett 综合征、孤独症及药物成瘾方面的进展作一综述。

关键词: 甲基化 CpG 结合蛋白 2; RTT; 孤独症; 药物成瘾

中图分类号: R749; R742.8; R741 **文献标志码:** A

MeCP2 and neurodevelopmental disorders

HE Yan-Qin^{1,2}, GONG Xiao-Hong², WANG Hong-Yan², YANG Zhang-Min^{1*}

(1 Shaanxi Normal University School of Life Sciences, Xi'an 710062, China;

2 School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: As a transcription repressor, methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2) comprises two functional domains: methyl DNA binding domain and a transcription repression domain. MeCP2, which acts as a multifunctional nuclear protein in several cellular aspects (such as the chromatin remodelling, transcription activation, regulation of RNA splicing and so on), may play important roles in the process of neural development. Recent researches show that MeCP2 gene mutation is implicated in neurodevelopmental disorder, including Rett syndrome and autism. So MeCP2 gene has become a hotspot in the study of the relationship between the genotype and the human neurodevelopmental diseases. This review summarizes the latest advances on MeCP2 in Rett syndrome, autism and drug addiction.

Key words: methyl-CpG binding protein 2; Rett syndrome; autism; drug addiction

自从 1999 年发现 MeCP2 基因是 Rett 综合征 (Rett syndrome, RTT) 的致病基因以来^[1], 人们对 MeCP2 基因本身的结构、功能及其在神经发育中的作用进行了大量的研究并取得了显著的进展。孤独症 (autism) 是一种神经发育性疾病, 它的有些表型与 RTT 很相似, 因此, MeCP2 是否在孤独症发病过程中发挥作用引起了人们的广泛关注。研究发现, 神经发育性疾病多涉及到神经元突触可塑性的变化, 而一般认为药物成瘾 (drug addiction) 是一种神经环路可塑性的紊乱。近年来有关 MeCP2 在药物成瘾中的作用研究取得了显著的进展。本文就 MeCP2 基因结构功能及目前在各类精神疾病中的研

究结果做一个简单的综述, 将从疾病症状、动物模型、基因型与表型的关系等方面概述 MeCP2 在 RTT、孤独症和药物成瘾中的研究现状。

1 MeCP2基因的结构与功能

DNA 甲基化是调节基因表达的一个关键方式,

收稿日期: 2011-12-21; 修回日期: 2012-02-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(30900404); 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2009CB522007)

*通信作者: E-mail: yzhangmin@snnu.edu.cn; Tel: 029-85310266

其作用是通过转录因子的直接抑制或者由启动子特定区域的甲基化调控 DNA 相互作用来调节的^[2-4], 通过转录抑制因子与协同抑制因子识别甲基化 DNA 序列或者由核小体结合甲基化 DNA 结合蛋白均可以导致染色体的压缩。在脊椎动物中, 有两个甲基化 CpG 结合蛋白家族, 分别是甲基化结合域 (MBD) 家族和 Kaiso 家族^[5]。目前已经确定的 MBD 家族成员有五个: MeCP2、MBD1、MBD2、MBD3 和 MBD4。它们有一个共同的 MBD 结构域, 但 MBD3 的 MBD 区域存在一个突变, 使其不能结合甲基化的 CpG。不同于 MBD 家族, Kaiso 家族没有 MBD 结构域, 而是通过锌指结构结合甲基化的 CpG, 来实现其转录抑制功能。

MBD 家族成员的功能各异^[6]。已发现 MBD1 可以和组蛋白 3 赖氨酸 9(H3K9)、甲基转移酶 (SETB1) 形成稳定的复合体, 此复合体与处于细胞周期 S 期的复制机器 (replication machinery) 相互作用, 已观察到这种作用促进 H3K9 甲基化, 影响复制依赖的深染色体组装。MBD2 通过特异性的甲基化作用, 结合在基因的启动子上来介导基因的沉默, 它是甲基化 CpG 结合蛋白 1(MeCP1) 转录抑制复合体的甲基化 DNA 结合元件^[7], 对小鼠肠道肿瘤的形成也至关重要。MBD3 不能直接结合甲基化的 DNA, 所以严格来说 MBD3 不是一种甲基化 CpG 结合蛋白, 将其归为 MBD 家族成员只是基于 MBD 序列的同源性。它是核小体改装和去乙酰化 (NuRD) 协同抑制因子复合体的一个元件。MBD3 作为一个特征性的转录因子参与基因的沉默, 但它不能选择性地识别 DNA 的甲基化作用。MBD4 是一个 DNA T:G 错配的修复酶, 可以作用于甲基化 CpG 位点的最小突变^[8]。因此, 除了 MBD4, 其余 MBD 家族的成员在体外都可以作为转录抑制因子起作用。

蛋白质的功能与其结构是密切相关的, 近年来生物物理学溶解和蛋白酶消化实验显示, MeCP2 是一个自身带有无序结构的蛋白, 包含至少六个不同的结构域^[9], 从 N 末端到 C 末端依次为 HMGD1、MBD、HMGD2、TRD、羧基端区域 CTD- α 及 CTD- β ^[10]。大多数的 N-端区域称为 HMGD1, 与 HMGA2 蛋白的氨基酸组成相似, 与 MBD 相邻。MBD 由 85 个氨基酸所组成, 可以特异地结合于对称的 CpG 二核苷酸 5' 位甲基化的胞嘧啶上。体外 DNase I 足迹法分析显示, MeCP2 的结合可以保护任何单个甲基化 CpG 位点周围区域的 12 个核苷酸, 而 MeCP2 结合 DNA 需要甲基化结合域 (MBD) 和转录抑制域

(TRD) 两个重要的功能性结构域。当 MeCP2 结合于甲基化的 CpG 岛时, TRD 结合辅助抑制因子 Sin3A, 与组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 组成转录抑制复合体, 使核小体中的组蛋白 H3、H4 的尾部去乙酰化, 导致染色体因压缩而不能转录, 从而发挥转录抑制作用。第二个 HMG 类似的区域 (HMGD2) 有非结构性的构象, 位于 MBD 与 TRD 之间。Adams 等^[10] 的实验中将 MeCP2 的 C 末端分为两个区域: CTD- α (氨基酸残基 310~354) 和 CTD- β (氨基酸残基 355~486)。CTD- β 包含两个基序: 位于残基 366~372 的 7 个连续的组氨酸区和位于残基 381~393 的含有一个多聚脯氨酸区的 WW 蛋白结合基序。已证实 WW 的蛋白结合基序 (残基 384~387) 可以与剪接因子, 如 FBP、HYPCII、转录因子相互作用。另外, CTD- β 中的多聚脯氨酸区可以结合 HMGB1。

在功能方面, MeCP2 结合转录抑制复合体, 或者结合 N-CoR 和 c-Ski^[11] 等转录沉默因子来发挥转录抑制作用。不同的是, MeCP2 也具有活化转录的作用, 已经证实它可以在 6 个选择性活化基因的启动子区介导活化, 而且能够在相同的基因中以活化的形式而非抑制的形式与转录活化因子 cAMP 反应元件结合蛋白 1(CREB1) 相互作用。另外, MeCP2 可以通过对组蛋白翻译后水平的修饰间接改变染色体的构象。体外研究表明, MeCP2 是一个复杂的多功能核蛋白, 在调节染色体构象中起着组蛋白去乙酰化酶的作用, 在没有 DNA 甲基化作用、ATP 或者其他蛋白, 如 mSin3A 的情况下, 它可以直接压缩染色体^[12]。在一些研究中发现, MeCP2 在剪接位点的选择及与 RNA 的结合方面也起着关键的作用, 可以通过与 YB-1 的相互作用来影响 mRNA 的剪切^[13]。YB-1 蛋白是一个高度保守的信使核糖核蛋白颗粒 (mRNPs) 的组成元件, 为主要的 mRNA 包装蛋白, 调节 mRNA 的半衰期和在蛋白质翻译过程中的活性。而 MeCP2 自身对 RNA 有高亲和性, 可以直接结合 RNA, 调节其剪接。除了以上功能, MECP2 还具有形成 DNA-MECP2-DNA 桥、结合活化的转录启动子、使染色体成环等功能。

MeCP2 是一种丰富的染色质结合蛋白, 包含 MBD 和 TRD 两个特征性区域, 属于 DNA 结合蛋白大家族中的一员。MeCP2 蛋白的表达具有组织和细胞特异性。在脑、肺、脾的表达水平最高, 且优先出现于成熟神经元中, 在神经系统中, 主要表达

于神经元内,神经胶质细胞基本不表达^[14]。人类的 MeCP2 基因位于染色体 Xq28 区,基因全长 76 kb,包括 5' 非翻译区 (5'UTR)、4 个外显子、3' 非翻译区 (3'UTR)。MeCP2 基因的 3'UTR 是迄今发现的最长的 3'UTR 之一,长达 8.5 kb,此区域存在高度保守区域,有数个多聚腺苷酸位点,通过对这些多聚腺苷酸的剪切,可产生 1.9 kb、7.5 kb、10.1 kb 三种不同长度的 mRNA 转录本^[15]。1.9 kb 的 mRNA 主要在骨骼肌、心肌和脾脏中表达;10.1 kb 的 mRNA 主要在脑、肾脏、胰脏和骨骼肌中表达;而 7.5 kb 的 mRNA 表达量很低,目前对于不同转录本的功能特点尚不完全清楚。因剪切位点的不同,MeCP2 有两种剪切异构体,外显子 1、3、4 组成的 MeCP2-e1 与外显子 2、3、4 组成的 MeCP2-e2。两者的 N 末端不同,其余部分相同。MeCP2-e1 的 N 末端有 21 个氨基酸残基,而 MeCP2-e2 的 N 末端有 9 个氨基酸残基,这些结构上的明显差异及其在出生后幼鼠脑的丘脑背侧与丘脑下部之间分布的不同^[16]暗示了两种异构体在功能方面有着重要的差异。两种异构体存在不同的转录能力,而且在不同组织不同发育阶段存在表达差异,MeCP2-e2 在大脑、胸腺、肺中的表达低于 MeCP2-e1,在神经元分化时 MeCP2-e2 的表达也明显低于 MeCP2-e1,这种表达差异的原因和对功能的影响目前还不甚清楚^[17]。

2 MeCP2基因与Rett综合征

RTT 是一种起病于婴幼儿期的神经发育性疾病。1966 年,奥地利 Andreas Rett 首先描述了 Rett 综合征^[18]。Hagberg 等^[19]在 1983 年首次以 Rett 综合征为名在国际刊物上报道了 35 例患者。1988 年,国内吴希如等首先报道了中国的病例。RTT 主要累及女孩,女孩的患病率约为 1/15000 ~ 1/10000。典型的 RTT 患者表现为:从出生后 6 个月至 18 个月生长发育基本正常,之后出现发育停滞,头围增长缓慢,有孤独症样行为,继而出现智力和运动能力倒退,步态不稳,呼吸不规则和手的刻板行为如绞手、拍手、搓手等。随着小孩的长大,会出现严重的智力低下,惊厥发作,失去行走能力等,到疾病后期还可能出现骨骼改变,脊柱侧凸等。

为了研究 MeCP2 在 RTT 中的作用,人们建立了小鼠模型,产生带有无效或者截短突变的基因改造小鼠,这些突变型小鼠的神经表型与 RTT 患者的表型相似^[20-22]。MeCP2 无效的雌鼠和雄鼠出生后的 6~8 周没出现任何表型,在 12 周之前突变的雄

鼠出现了快速衰退、步态笨拙、呼吸不规则、发抖等,然后相继死亡。详细的组织学检查显示突变型小鼠的脑和神经元的大小比野生型小鼠的更小。带有 MeCP2 的 C 末端截短突变的突变型小鼠存活时间较长,但是在出生后的 6 周会出现 RTT 的表型。条件性敲除小鼠 MeCP2 基因后,出现的行为特征与 RTT 患者惊人的相似^[23],表现为严重的运动学习缺陷、焦虑不安行为的增加、社交的缺乏、学习和记忆相关的行为改变等。有趣的是,对小鼠基因进行改造使 MeCP2 过表达^[24],可插入一个大的基因组克隆,这个克隆来自于一个包含 MeCP2 位点的 P1 来源的人工染色体^[25],或者让 MeCP2 转基因在内源性神经元特异性启动子 Tau 的控制下表达,而启动子 Tau 允许有丝分裂后神经元特异性的过表达^[26]。在这些 MeCP2 过度表达的小鼠模型中可以看出许多与 RTT 患者相同的表型,如严重的机能失调、活动能力减退和发抖等症状,而且大约 30% 过度表达 MeCP2 的小鼠在一岁左右死亡^[27]。这些小鼠模型说明,对于正常的中枢神经系统功能来说,体内 MeCP2 的平衡调节是必要的,MeCP2 的表达不足或者过度都会导致类似于 RTT 患者的症状。

为了探讨治疗 Rett syndrome 的可能性,2007 年,两个实验室报道^[28]在 MeCP2 基因失效小鼠中再次引入 MeCP2 能显著逆转其严重的表型。其中一个实验室的研究者将一个 loxP-stop-loxP cassette 放在基因组 MeCP2 位点之前阻碍内源性 MeCP2 表达,再通过激活 Cre 重组酶可以在内源性调节机制的作用下重新表达 MeCP2。通过控制 Cre 量到一个适中的水平来逐渐激活 Cre,发现 MeCP2 敲除鼠几乎所有的严重表型都被成功逆转。该突破性的研究是在 Rett 综合征小鼠模型中首次成功的遗传拯救,目前研究者们正努力试图用重组病毒技术找到一个安全有效的方法来将 MeCP2 植入人脑中治疗相关的精神疾病,不过这可能需要很长一段时间。

研究证实,80%~90% 的典型 RTT 患儿中存在 MeCP2 基因的突变,而在非典型 RTT 患儿的突变率为 20%~40%,其突变多发生在外显子 3 和 4,包括点突变、缺失、插入和染色体重排。MBD 区以错义突变为主,TRD 区、C 末端以无义突变和移码突变为主^[29]。这些突变可以导致 MeCP2 蛋白截断、不稳定或者折叠异常而失去正常功能。RTT 有一定的遗传异质性,除与 MeCP2 突变区域有关外,还取决于 X 染色体失活 (XCI),与 CDKL5/STK9、

NTNG1 基因的突变也有关^[30]。

以往认为 RTT 为 X 连锁显性遗传, 半合子男性胚胎致死。近来研究表明, 男性患者也可携带 MeCP2 基因突变, 在男性中由 MeCP2 突变所导致的精神发育迟滞 (MR) 并不罕见, 致病的 MeCP2 突变在 MR 男性患者中的频率为 1.3%~1.7%^[31]。首次发现的案例是两个带有 Klinefelter 综合征 (47, XXY) 和 Y141X^[32] 或者 T158M^[33] 突变的男孩。已报道的第一个体细胞嵌合体患者带有一个 P56fs 突变, 出现了典型 RTT 表型。随着 MeCP2 突变在男性患者中的发现, 对其基因型与表型的关联研究越来越多。目前主要把男性患者分为三组^[31]: 第一组男性患者带有的突变在典型 RTT 案例中也有, 这些男孩表现为严重的脑病, 通常死于一岁左右。如果患者伴有 Klinefelter 核型或者体细胞嵌合, 那么临床表型会减轻, 表现为典型 RTT; 第二组男性患者中的突变未在女性 RTT 患者中发现, 遗传自母亲, 这些患者可以存活到成人期, 临床表现从严重到轻微的非特异性 MR 不等; 第三组的男性患者是带有整个 MeCP2 基因 (或者邻近基因) 的重复现象, 临床表型严重, 包括张力减退, 反复发作的呼吸道感染, 严重的 MR, 语言发育缺失, 抽搐及痉挛等。

RTT 表型和基因型的相关性是一个非常复杂的问题, 目前尚无定论。Cheadle 等^[34] 认为, MeCP2 基因的截短突变较错义突变所导致的表型更为严重, 且远端较近端的截短突变所导致的表型较轻。Zappella 等^[35] 的研究结果表明, 早期截短突变导致经典的 RTT, 而晚期截短突变引发经典 RTT 或保留语言功能的突变者 (preserved speech variants, PSV)。在女性中, 拥有 C 末端截短蛋白突变的 RTT 患者的临床症状往往比拥有 N 末端突变和错义突变的患者的症状更轻, 更不典型。

3 MeCP2基因与孤独症

孤独症又称自闭症, 起病于婴幼儿时期, 是一种以语言障碍、社交障碍和刻板狭隘的兴趣为基本临床特征的广泛性发育障碍 (pervasive developmental disorder, PDD), 常常合并精神发育迟滞、感知觉和情绪等方面异常。孤独症主要发生在男性中, 男女比率为 4 : 1^[36], 严重影响儿童身心发展。目前认为它是由遗传、神经生化、病毒感染、免疫系统、家庭环境、营养等多种因素所引起的^[37], 其中遗传因素被认为在孤独症的发病中占据重要地位^[38]。同卵双生子共患孤独症的概率为 60%~80%, 异卵双

生子共患病概率为 0%~5%, 患者同胞患病概率为 3%~5%^[39]。近年来的流行病学研究显示, 孤独症的患病率正以较快的速度逐年增加。

根据《美国精神障碍诊断与统计手册》第 4 版 (DSM-IV), 孤独症和 RTT 均属于广泛性发育障碍 (PDD), 两者具有许多相似的临床表现。这种临床表型的相似性使人们推测孤独症与 RTT 可能具有某些共同的发病机制。2002 年, Beyer 等^[40] 在 152 例孤独症患者中发现了 3 例 MeCP2 基因编码区突变; Carney 等^[41] 在 69 例女性孤独症患者中发现了 2 例突变; 而 Vourc'h 等^[42]、Lobo-Menendez 等^[43] 分别对两组 (共计 158 例) 孤独症进行的 MeCP2 基因突变分析中未发现 MeCP2 基因编码区突变。由此有人推断 MeCP2 基因编码区突变可能并不是孤独症的主要致病基因。以上研究均局限在 MeCP2 基因的编码区, 对 MeCP2 基因调控区 (如 5'/3' UTR、启动子区等) 的突变分析可能对研究孤独症有重要的意义。

4 MeCP2基因与药物成瘾

药物成瘾 (drug addiction) 是一种以强迫性反复用药为主要特征的慢性复发性脑疾病。据联合国禁毒署统计, 全球毒品滥用者已有 2 亿~3 亿, 近年来在我国也迅速蔓延, 药物滥用和成瘾已经成为国内外突出的社会和医学问题。海洛因、吗啡等阿片类药物是全球主要毒品种类之一, 其滥用形势非常严峻。阿片类药物作用特征具有激活脑内奖赏系统, 产生强烈的精神满足感或欣快感, 使个体表现出对毒品的渴求和觅药行为, 即所谓的奖赏效应。奖赏效应的形成是通过神经元突触可塑性的改变而产生的。药物成瘾是遗传因素、药物的效应和环境因素共同作用的结果。家系调查、双生子和寄养子等研究表明, 在众多物质成瘾中, 海洛因成瘾的遗传率最大为 0.54。随着分子遗传学的快速发展, 遗传因素在药物成瘾中的作用越来越受到关注。

如前所述, MeCP2 是神经活动的一个重要调控分子, 可以调节基因表达以及学习和记忆。学习记忆涉及到神经元可塑性的改变, 而普遍认为药物成瘾是一种神经元可塑性的紊乱, 据此人们推断 MeCP2 参与调节成瘾。脑源性神经营养因子 (BDNF) 是首个公认的受 MeCP2 调控的下游靶分子。它是神经营养因子家族成员之一, 在脊椎动物神经系统中发挥重要作用, 可维持胚胎神经元的存活、分化、生长、联系和可塑性。研究表明, BDNF 也参与了

神经元可塑性相关过程如记忆、学习及吸毒等。就目前而言,人们认为 MeCP2 在药物依赖中可能的功能有^[44]:第一,持续的药物摄入会增加脑区相关区域中 MeCP2 的表达,尤其在背侧纹状体;第二,在大脑的奖赏系统中,成瘾影响药物诱导的神经元可塑性, MeCP2 被认为在有丝分裂后的神经元中是一种神经元可塑性的重要调节因子;第三,药物的成瘾性摄入使纹状体中控制行为的区域从其腹侧迁移到背侧,减少了它的自控力。

为了研究 MeCP2 与药物成瘾的关系人们构建各种小鼠模型, Im 等^[44]发现在持续静脉注射可卡因的小鼠的背侧纹状体神经元中 MeCP2 表达增多,在同样持续给药的情况下,由慢病毒介导敲低背侧纹状体中的 MeCP2 表达后发现小鼠对可卡因的摄入量减少。综合各种小鼠模型结果^[43]发现,敲除纹状体中的 MeCP2 可以降低小鼠对可卡因的摄入; miR212 能抑制纹状体 MeCP2 的表达; MeCP2-miR212 互作不仅可以控制小鼠对可卡因的摄入,也可调节成瘾的易感性,控制纹状体中 BDNF 的水平; BDNF 能够提高强迫性的药物摄取行为。Feng 和 Nestler^[45]报道,药物的摄入可以增加背侧纹状体中 MeCP2 的水平,抑制 miR212 和 miR132 的增加,从而提高 BDNF 的表达来促进更多的药物摄取。Klein 等^[46]研究发现, miR212 /miR132 抑制 MeCP2 的翻译,而 MeCP2 能直接抑制 BDNF 基因。另外,由药物激活的 CREB 可以刺激 BDNF 和 miR212 /miR132 的表达,反过来, miR212 /miR132 能增强 CREB 活性,并且 CREB 能与 MeCP2 竞争启动子结合位点。总之,它们之间的相互作用是相当复杂的,现有的研究多数是生理学和形态学上的,基因多态性与药物成瘾之间的关联研究尚无报道。要更好地了解 MeCP2 在药物成瘾中的作用还需要更多其他方面的工作。

总之, MeCP2 基因是一个与神经发育密切相关的基因,带有 MBD 与 TRD 两个特征性的功能域,自身存在无序的结构,具有转录抑制、转录激活、调节染色体构象、参与 RNA 剪切等多种功能。各种神经发育性疾病,虽然有不同的遗传基础,但在表型、病理、发病机制等方面有很多重叠之处,也多累及突触可塑性的改变。MeCP2 作为人类神经发育性疾病的一个重要候选基因,深入地研究其结构功能和作用靶基因,及其在疾病发生发展中的作用,有利于对临床诊断治疗提供重要有益的参考。

[参 考 文 献]

- [1] Amir RE, Van den Veyver B, Wan M. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*, 1999, 23(2): 185-8
- [2] Bell AC, Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the Igf2 gene. *Nature*, 2000, 405(6785): 482-5
- [3] Hark AT, Schoenherr CJ, Katz DJ, et al. CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature*, 2000, 405(6785): 486-9
- [4] Holmgren C, Kanduri C, Dell G, et al. CpG methylation regulates the Igf2/ H19 insulator. *Curr Biol*, 2001, 11(14): 1128-30
- [5] Bogdanovic O, Veenstra GJ. DNA methylation and methyl-CpG binding proteins: developmental requirements and function. *Chromosoma*, 2009, 118(5): 549-65
- [6] Adkins NL, Georgel PT. MECP2: structure and function. *Biochem Cell Biol*, 2011, 89(1): 1-11
- [7] Ng HH, Bird A. DNA methylation and chromatin modification. *Curr Opin Genet Dev*, 1999, 9(2): 158-63
- [8] Hendrich B, Hardeland U, Ng HH, et al. The thymine glycosylase MBD4 can bind to the product of deamination at methylated CpG sites. *Nature*, 1999, 401(6750): 301-4
- [9] Hite KC, Adams VH, Hansen JC. Recent advances in MeCP2 structure and function. *Biochem Cell Biol*, 2009, 87(1): 219-27
- [10] Adams VH, McBryant SJ, Wade PA, et al. Intrinsic disorder and autonomous domain function in the multifunctional nuclear protein, MeCP2. *J Biol Chem*, 2007, 282(20): 15057-64
- [11] Kokura K, Kaul SC, Wadhwa R, et al. The Ski protein family is required for MeCP2-mediated transcriptional repression. *J Biol Chem*, 2001, 276(36): 34115-21
- [12] Georgel PT, Horowitz-Scherer RA, Adkins N, et al. Chromatin compaction by human MeCP2. Assembly of novel secondary chromatin structures in the absence of DNA methylation. *J Biol Chem*, 2003, 278(34): 32181-8
- [13] Young JI, Hong EP, Castle JC, et al. Regulation of RNA splicing by the methylation-dependent transcriptional repressor methyl-CpG binding protein 2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(49): 17551-8
- [14] 张玉稚, 潘虹, 包新华, 等. Rett综合征与MECP2基因. *国外医学儿科学分册*, 2004, 31(3): 157-9
- [15] 张晶晶, 包新华. Rett综合征的致病基因MECP2的研究进展. *北京大学学报: 医学版*, 2009, 41(6): 712-4
- [16] Dragich JM, Kim YH, Arnold AP, et al. Differential distribution of the MeCP2 splice variants in the postnatal mouse brain. *J Comp Neurol*, 2007, 501(4): 526-42
- [17] 张晨, 禹顺英, 谢斌. MECP2基因突变在Rett综合征中的意义. *上海精神医学*, 2008, 20(2): 112-4
- [18] Webb T, Latif F. Rett syndrome and the MECP2 gene. *J Med Genet*, 2001, 38(4): 217-23
- [19] Hagberg B, Aicardi J, Dias K, et al. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35

- cases. *Ann Neurol*, 1983, 14(4): 471-9
- [20] Guy J, Hendrich B, Holmes M, et al. A mouse MeCP2-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat Genet*, 2001, 27(3): 322-6
- [21] Chen RZ, Akbarian S, Tudor M, et al. Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rettlike phenotype in mice. *Nat Genet*, 2001, 27(3): 327-31
- [22] Shahbazian M, Young J, Yuva-Paylor L, et al. Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron*, 2002, 35(2): 243-54
- [23] Gemelli T, Berton O, Nelson ED, et al. Postnatal loss of methyl-CpG binding protein 2 in the forebrain is sufficient to mediate behavioral aspects of Rett syndrome in mice. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(5): 468-76
- [24] Na ES, Monteggia LM. The role of MeCP2 in CNS development and function. *Horm Behav*, 2011, 59(3): 364-8
- [25] Collins AL, Levenson JM, Vilaythong AP, et al. Mild overexpression of MeCP2 causes a progressive neurological disorder in mice. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(21): 2679-89
- [26] Luikenhuis S, Giacometti E, Beard CF, et al. Expression of MeCP2 in postmitotic neurons rescues Rett syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(16): 6033-8
- [27] FAN G, Hutnick L. Methyl-CpG binding proteins in the nervous system. *Cell Res*, 2005, 15(4): 255-61
- [28] Qiu Z, Cheng J. The role of calcium-dependent gene expression in autism spectrum disorders: lessons from MeCP2, Ube3a and beyond. *Neurosignals*, 2010, 18(2): 72-81
- [29] Lee SS, Wan M, Francke U. Spectrum of MECP2 mutations in Rett syndrome. *Brain Dev*, 2001, 23 (Suppl 1): S138-43
- [30] Borg I, Freude K, Kubart S, et al. Disruption of Netrin G1 by a balanced chromosome translocation in a girl with Rett syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(8): 921-7
- [31] Villard L. MECP2 mutations in males. *J Med Genet*, 2007, 44(7): 417-23
- [32] Schwartzman JS, Bernardino A, Nishimura A, et al. Rett syndrome in a boy with a 47, XXY karyotype confirmed by a rare mutation in the MECP2 gene. *Neuropediatrics*, 2001, 32(3): 162-4
- [33] Leonard H, Silberstein J, Falk R, et al. Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol*, 2001, 16(5): 333-8
- [34] Cheadle JP, Gill H, Fleming N, et al. Long-read sequence analysis of the MECP2 gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(7): 1119-29
- [35] Zappella M, Meloni I, Longo I, et al. Preserved speech variants of the Rett syndrome: molecular and clinical analysis. *Am J Med Genet*, 2001, 104(1): 14-22
- [36] Currenti SA. Understanding and determining the etiology of autism. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30(2): 161-71
- [37] 孔静思, 王亭芳, 郑丽娜, 等. 孤独症的研究进展. *生物学教学*, 2010, 35(11): 4-6
- [38] 刘可智, 梁雪梅, 郭兰婷. 儿童孤独症的遗传学研究进展. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(23): 1768-70
- [39] Meltzer H, Gatward R, Goodman R, et al. Mental health of children and adolescents in Great Britain. *Int Rev Psychiatry*, 2003, 15(1-2): 185-7
- [40] Beyer KS, Blasi F, Bacchelli E, et al. Mutation analysis of the coding sequence of the MECP2 gene in infantile autism. *Hum Genet*, 2002, 111(4-5): 305-9
- [41] Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, et al. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol*, 2003, 28(3): 205-11
- [42] Vourc'h P, Bienvenu T, Beldjord C, et al. No mutations in the coding region of the Rett syndrome gene MECP2 in 59 autistic patients. *Eur J Hum Genet*, 2001, 9(7): 556-8
- [43] Lobo-Menendez F, Sossey-Alaoui K, Bell JM, et al. Absence of MeCP2 mutations in patients from the South Carolina autism project. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet*, 2003, 117B(1): 97-101
- [44] Im HI, Hollander JA, Bali P, et al. MeCP2 controls BDNF expression and cocaine intake through homeostatic interactions with microRNA-212. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1120-7
- [45] Feng J, Nestler EJ. MeCP2 and drug addiction. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1039-41
- [46] Klein ME, Liroy DT, Ma L, et al. Homeostatic regulation of MeCP2 expression by a CREB-induced microRNA. *Nat Neurosci*, 2007, 10(12): 1513-4