

基于加权基因共表达网络分析识别强迫症的基因 表达模块和枢纽基因

吴妮妮 王建军 张振清 丁丽君

361012 厦门市仙岳医院 厦门医学院附属仙岳医院 福建省精神医学中心 福建省精神疾病
临床医学研究中心(吴妮妮、张振清、丁丽君); 272013 济宁, 山东省戴庄医院精神科
(王建军)

通信作者: 张振清, Email: zhangzhq2010@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.08.004

【摘要】目的 使用加权基因共表达网络分析(WGCNA)识别强迫症的共表达模块和枢纽基因。**方法** 从基因表达数据库(GEO)下载GSE60190数据集,对15例强迫症患者和14名健康对照者的尸脑背外侧前额叶皮质(DLPFC)基因表达数据进行分析。通过WGCNA确定与强迫症相关的共表达模块,采用Metascape数据库对与强迫症相关的关键模块进行GO富集分析,采用STRING数据库构建关键模块的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,采用Cytoscape软件识别模块内的枢纽基因。**结果** 共识别9个强迫症基因共表达模块,模块特征基因值为168~2 676。绿色模块(MEgreen)与强迫症呈正相关($r=0.52$, $P_{校正}=0.036$)。富集分析结果显示,MEgreen涉及多个生物过程,包括对类固醇激素的反应、对电离辐射的反应、活性氧生物合成过程的调节、横纹肌细胞分化的调节、ATP酶活性的调节、“从头”蛋白质折叠、蛋白质导入和微管细胞骨架组织等。*PSMD12*、*PSMD1*、*CDKN1B*、*CDC34*、*SRSF1*和*CCT2*基因与强迫症相关的枢纽基因。**结论** MEgreen和*PSMD12*、*PSMD1*、*CDKN1B*、*CDC34*、*SRSF1*及*CCT2*共6个基因,可能通过泛素系统、细胞周期、应激反应和类固醇激素反应等方面在强迫症发生和发展中发挥一定作用。

【关键词】 强迫性障碍; 加权基因共表达网络分析; 功能富集分析; 蛋白质-蛋白质相互作用网络; 枢纽基因; 生物信息学分析

基金项目: 厦门市仙岳医院课题(2020XYB05)

Co-expression modules based on WGCNA and key genes related to obsessive-compulsive disorder

Wu Weiwei, Wang Jianjun, Zhang Zhenqing, Ding Lijun

Xiamen Xianyue Hospital, Xianyue Hospital Affiliated with Xiamen Medical College, Fujian Psychiatric Center, Fujian Clinical Research Center for Mental Disorders, Xiamen 361012, China (Wu WW, Zhang ZQ, Ding LJ);

Department of Psychiatry, Shandong Daizhuang Hospital, Jining 272013, China (Wang JJ)

Corresponding author: Zhang Zhenqing, Email: zhangzhq2010@126.com

【Abstract】Objective To identify the gene co-expression modules and hub genes of obsessive-compulsive disorder (OCD) through weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) of gene expression profiles. **Methods** The GSE60190 dataset was downloaded from the Gene Expression Database (GEO). The gene expression data from the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) of postmortem brain of 15 OCD patients and 14 healthy controls were used to detect the co-expression module related to OCD. The co-expression modules related to OCD were identified by WGCNA. GO enrichment analysis was performed on key modules related to OCD by Metascape database. Protein-protein interaction (PPI) networks for key modules were constructed through STRING database. CytoHubba in Cytoscape was used to identify hub gene candidates. **Results** A total of 9 co-expression modules of OCD genes were identified, with module characteristic gene values ranging from 168 to 2 676. The green module (MEgreen) was positively correlated with OCD ($r=0.52$, $P_{corrected}=0.036$). The enrichment analysis results showed that MEgreen involves multiple biological processes (BPs), including response to steroid hormones, response to ionizing radiation, regulation of reactive oxygen species biosynthesis process, regulation of striated muscle cell differentiation, regulation of ATPase activity, "de novo" protein folding, protein import, and microtubule cytoskeletal organization. *PSMD12*, *PSMD1*, *CDKN1B*, *CDC34*,

SRSF1, and *CCT2* were identified as hub genes that might be associated with the development of OCD.

Conclusions MEgreen and six genes, including *PSMD12*, *PSMD1*, *CDKN1B*, *CDC34*, *SRSF1*, and *CCT2*, may play a certain role in the occurrence and development of obsessive-compulsive disorder through ubiquitin system, cell cycle, stress response, and steroid hormone response.

【Key words】 Obsessive-compulsive disorder; Weighted gene co-expression network analysis; Functional enrichment analysis; Protein-protein interaction network; Hub gene; Bioinformatic analysis

Fund program: Xiamen Xianyue Hospital Foundation (2020XYB05)

强迫症以不需要的想法、意向、冲动和重复的行为为主要特征,是一种严重的神经精神疾病。每40~50个人中就有1例强迫症^[1]。强迫症作为一种高度异质性疾病,被认为是一种多基因遗传性疾病,其遗传贡献度为39%^[2]。芯片技术是研究基因表达和疾病诊断的重要生物信息学技术。一些研究证实核糖体蛋白相关通路和基因、谷氨酸能系统的基因等在强迫症中存在变异^[3-4],但有关强迫症风险基因识别方面的研究缺乏一致性和可重复性,可能的原因是强迫症作为多基因遗传性疾病与低拷贝数变异的基因有关^[4],因此,需要通过构建生物网络,从系统层面对强迫症的风险基因进行研究。加权基因共表达网络分析(weighted gene coexpression network analysis, WGCNA)是一种基因数据分析方法,该算法采用全局方法,关注基因之间的相互作用,更适合人脑转录数据的分析^[5]。WGCNA结果具有可靠的生物学意义,但其在强迫症研究中的应用较少。本研究使用强迫症芯片数据集,通过WGCNA构建共表达模块,选择与强迫症相关的关键模块进行功能富集分析和中枢基因识别,旨在为强迫症发病机制的研究提供参考。

一、资料与方法

1. 数据来源:从基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)下载转录组公共数据。mRNA微阵列数据为Jaffe等^[6]分享的GSE60190数据集,来源于强迫症患者及健康对照者尸脑标本的背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE60190>)。数据处理过程中,确保两组样本间性别、年龄、RNA降解率、pH值等组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入16例强迫症患者和16名健康对照者,经过样本层级聚类,3个样本(GSM1467357、GSM1467305、GSM1467368)作为离群值剔除,最终纳入15例强迫症患者(研究组)和14名相匹配的健康对照者(对照组)。

2. 构建加权基因共表达网络:为了减少计算量,29例样本中平均表达值排名前5 000位的基因被用于WGCNA,由R软件中的WGCNA包实现^[7]。通过

pickSoftThreshold函数确定候选值1~30的软阈值(power),使用blockwiseModules函数构建一个加权基因共表达网络,模块基因数 ≥ 50 。计算1-拓扑重叠矩阵(topological overlap matrix, TOM)后,使用R软件中的热图函数展示所有基因之间的关系。

3. 分析基因共表达模块与强迫症的关系:使用WGCNA包计算每个模块与强迫症患者临床特征之间的相关性,并计算每个模块的模块特征基因值(module eigengene, ME),反映每个模块中的第一主成分^[8]。然后,计算ME与每个临床特征(如强迫症、性别和年龄)之间的Pearson相关系数(r 值)及 P 值,通过Bonferroni校正来降低错误发现率(false discovery rate, FDR), $P_{校正} < 0.05$ 的模块被定义为强迫症相关模块进一步分析。

4. 模块基因功能和通路富集分析:Metascape在线数据库(<http://metascape.org/gp/index.html>)是一种开放获取、可靠且方便的基因列表分析工具^[9]。使用Metascape对与强迫症相关的关键模块进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析、京都基因和基因组数据库(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析^[10-11],收集 $P < 0.01$ 、最小计数为3和富集因子 > 1.5 的条目,并根据其相似性将其分组到集群中,进一步展示关键模块功能富集前20个结果。

5. 蛋白质-蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络分析和枢纽基因鉴定:使用STRING数据库(版本11.0, <https://string-db.org/>)对关键模块所有基因进行映射,置信度 > 0.4 ,使用Cytoscape软件^[12]对上述映射PPI网络进行可视化展示。最后,使用cytoHubba插件中的6种方法(closeness、degree、EPC、MNC、stress和radiality)筛选枢纽基因,其中重叠的基因被确定为枢纽基因^[13-14]。

二、结果

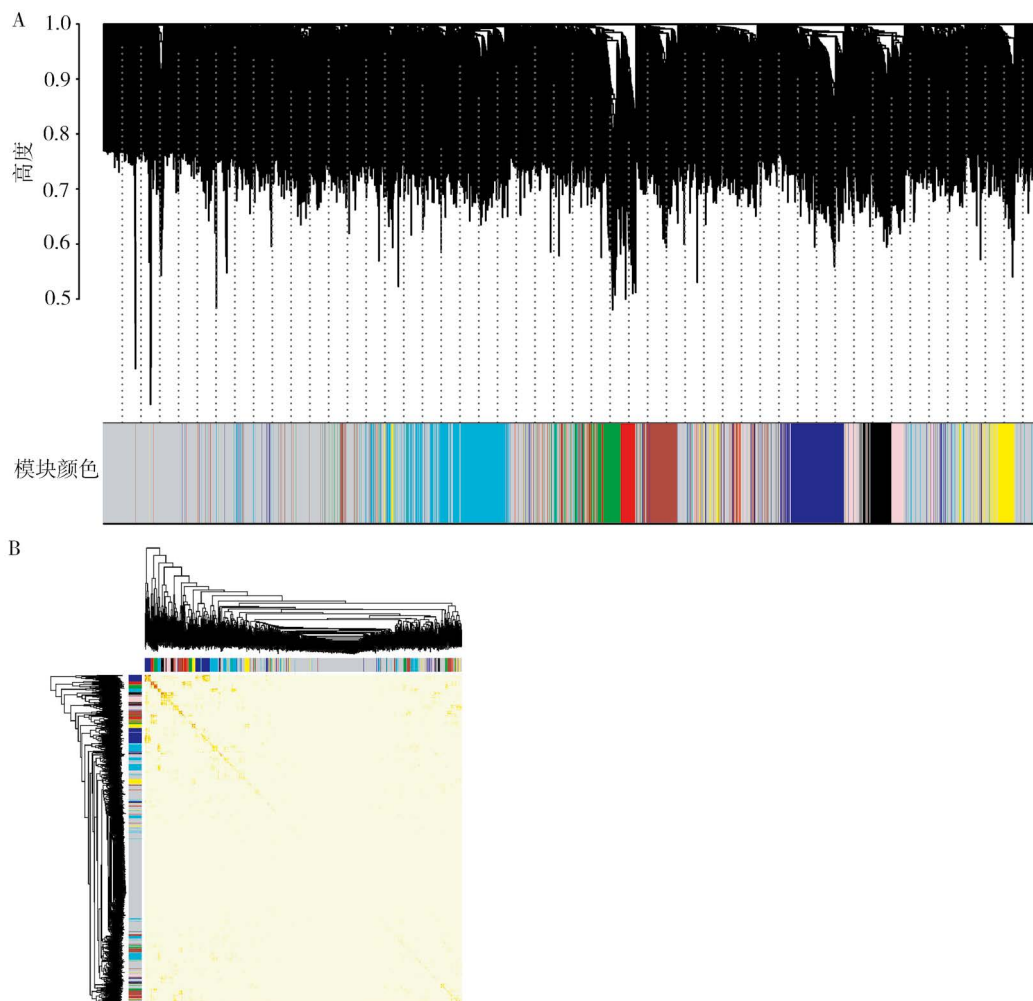
1. 构建的强迫症基因共表达模块:经过质量控制后的芯片数据用于构建基因共表达网络,研究组和对照组间性别、年龄、RNA降解率、死后间隔时间和批次效应间的质量控制比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。软阈值设为14,独立度为0.8,平均连通性接近0,此时构建的网络更接近于实际的生物网

络^[15]。共识别9个强迫症基因共表达模块, ME为168~2 676, 粉红模块(MEpink)ME为168, 黑色模块(MEblack)ME为171, 红色模块(MEred)ME为179, 绿色模块(MEgreen)ME为217, 黄色模块(MEyellow)ME为219, 棕色模块(MEbrown)ME为303, 蓝色模块(MEblue)ME为435, 绿松石色模块(MEturquoise)ME为632, 灰色模块(MEgrey)ME为2 676, 见图1A。9个模块间的交互作用见图1B, 黄色越亮表示模块间的重叠程度越低, 模块之间的独立程度越高。

2. 基因共表达模块与强迫症症状、年龄、性别的相关性: ME与患者临床特征之间的相关性见图2, 图中蓝色到红色的梯度表示-1~1的Pearson相关系数(r 值)。结果显示, MEgreen($r=0.52$, $P=0.004$)和MEbrown($r=-0.44$, $P=0.020$)与强迫症症状存在相关性。通过校正, MEgreen与强迫症呈正相关($r=0.52$, $P_{校正}=0.036$)。

3. 所选模块的GO、KEGG富集分析: MEgreen中的基因涉及多个重要的生物学过程, 包括对类固醇激素的反应(GO: 0048545)、对电离辐射的反应(GO: 0010212)、活性氧生物合成过程的调节(GO: 1903426)、横纹肌细胞分化的调节(GO: 0051153)、ATP酶活性的调节(GO: 0043462)、“从头”蛋白质折叠(GO: 0006458)、蛋白质导入(GO: 0017038)和微管细胞骨架组织(GO: 0000226)、霍乱弧菌感染(ko051210)等, 见图3。

4. PPI网络构建和枢纽基因筛选: 在STRING数据库中分析MEgreen中的217个基因, 在PPI网络中构建203个节点和214条边。采用Cytoscape中cytoHubba插件筛选出排名前10位的基因。采用cytoHubba插件中的6种方法筛选出的重叠基因PSMD12、PSMD1、CDKN1B、CDC34、SRSF1和CCT2为强迫症的候选基因。见图4。



注: A为通过层级聚类构建的9个基因共表达模块, 包括粉红模块、黑色模块、红色模块、绿色模块、黄色模块、棕色模块、蓝色模块、绿松石色模块和灰色模块; B为9个基因共表达模块中基因拓扑重叠热图, 黄色越亮表示模块间的重叠程度越低, 模块之间的独立程度越高

图1 强迫症基因共表达模块的构建

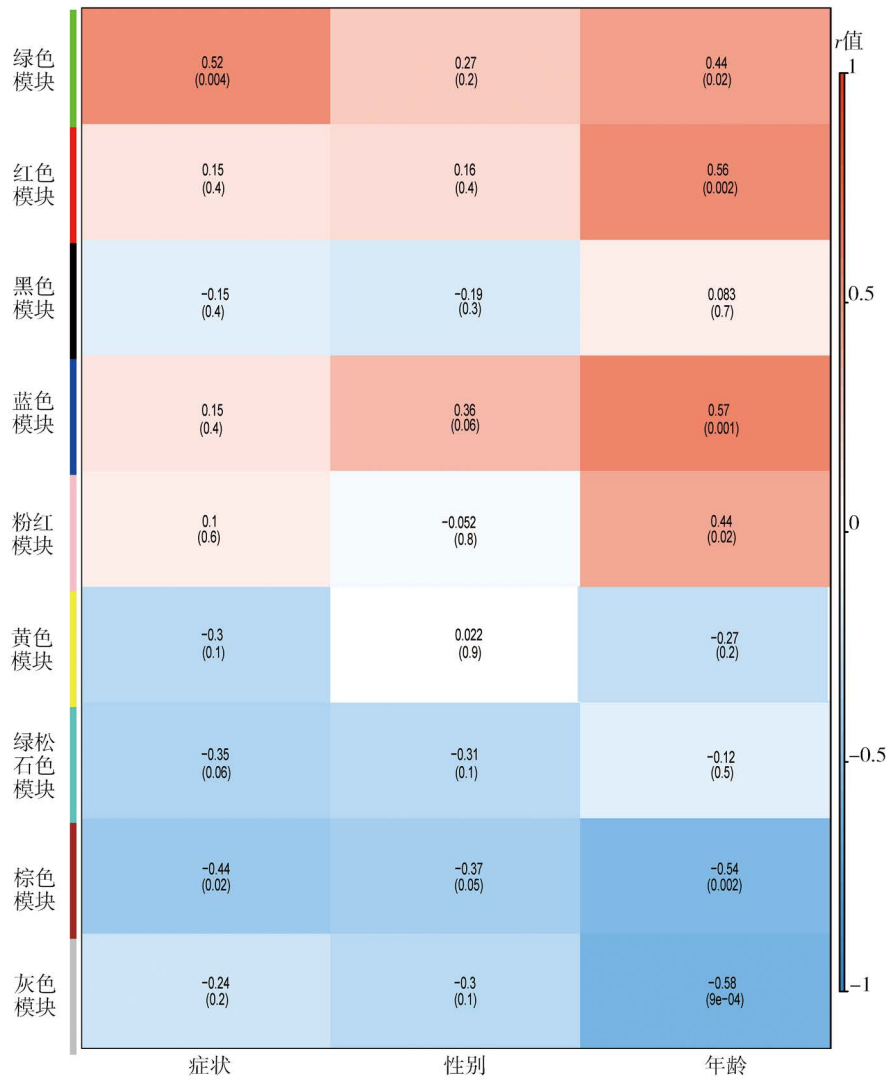
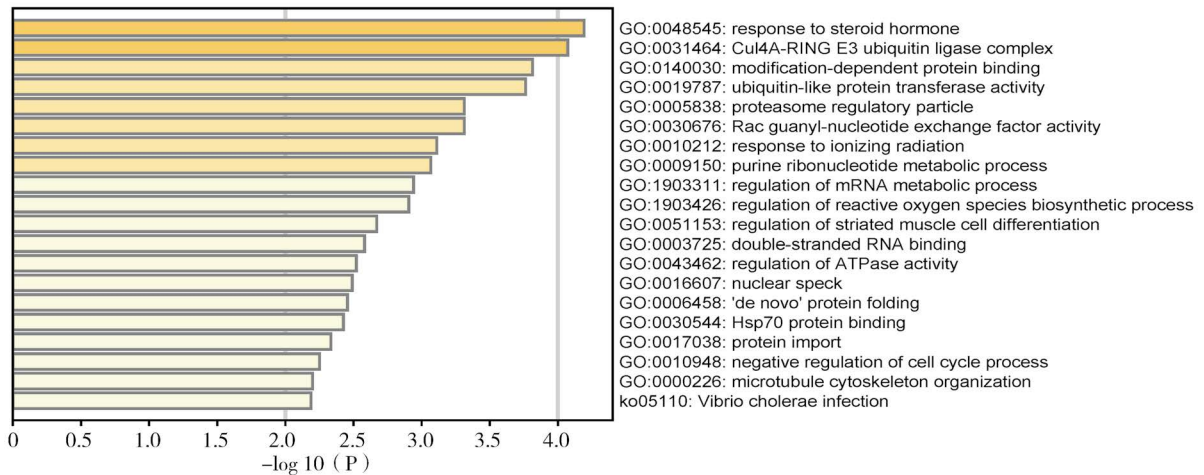
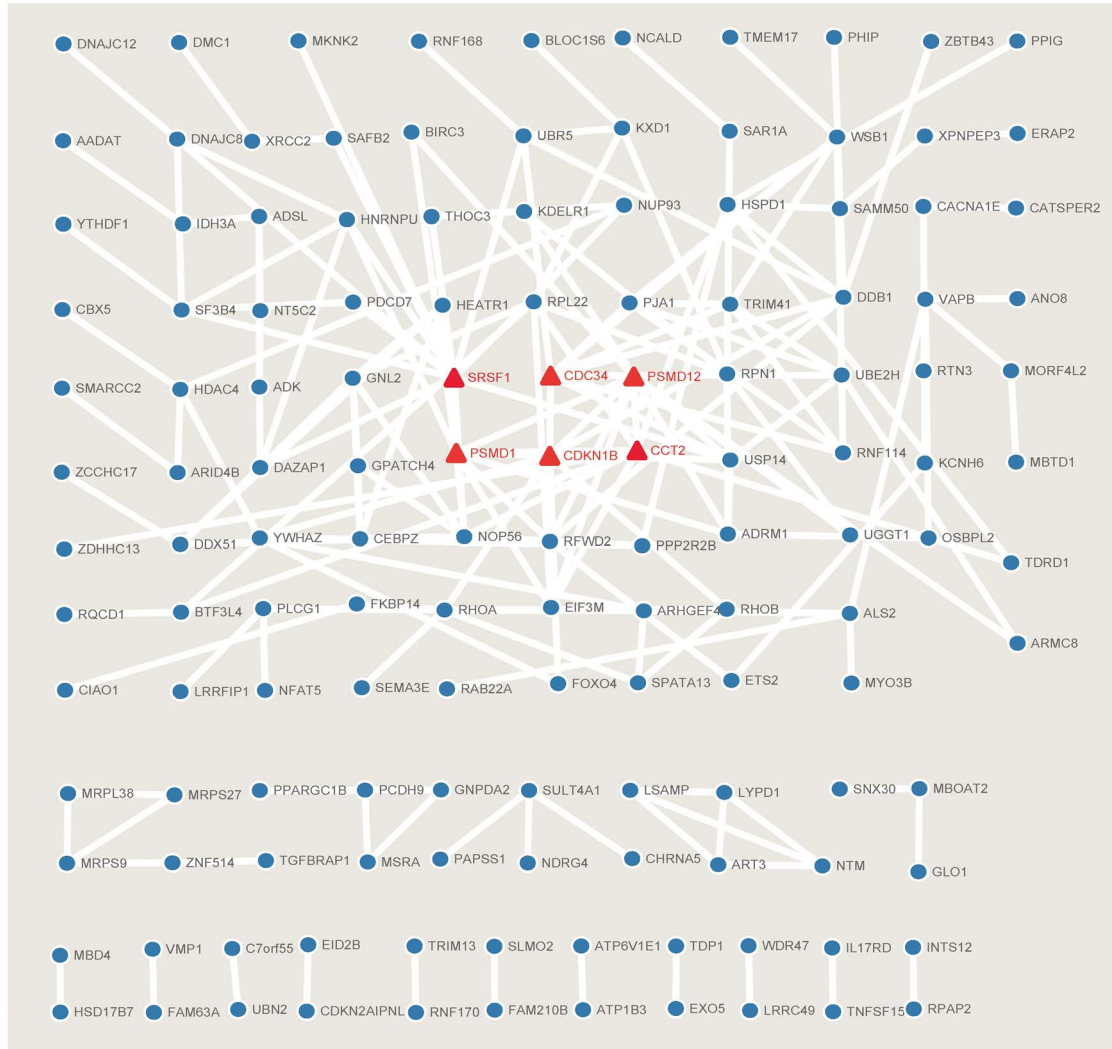


图2 模块特征基因值与强迫症患者临床特征之间的相关性



注: 从上到下依次为对类固醇激素的反应、Cul4A-RING E3 泛素连接酶复合物、修饰依赖性蛋白质结合、泛素样蛋白转移酶活性、蛋白酶体调节颗粒、Rac 鸟苷核苷酸交换因子活性、对电离辐射的反应、嘌呤核糖核苷酸代谢过程、mRNA 代谢过程调节、活性氧生物合成过程的调节、横纹肌细胞分化的调节、双链 RNA 结合、ATP 酶活性的调节、核斑点、“从头”蛋白质折叠、Hsp70 蛋白结合、蛋白质导入、细胞周期过程的负调控、微管细胞骨架组织和霍乱弧菌感染

图3 强迫症绿色模块(MEgreen)中排名前20位的功能富集分析



注: 红色为枢纽基因

图4 绿色模块(MEgreen)中关键基因共表达情况

讨论 本研究旨在明确强迫症关键基因模块的GO和KEGG富集分析结果和枢纽基因。通过WGCNA分析来自GEO数据库的GSE60190数据集中的芯片数据,确定基因共表达网络中的9个模块,与强迫症呈正相关的MEgreen被选为候选基因的关键模块。在进一步分析中,GO富集分析主要集中在泛素系统、细胞周期、应激反应和类固醇激素反应中。最后,MEgreen模块中的6个基因(包括PSMD12、PSMD1、CDKN1B、CDC34、SRSF1和CCT2)被确定为枢纽基因。

既往研究在强迫症患者及其一级亲属中发现DLPFC的功能缺陷^[4],表现为DLPFC过度激活、与其他脑区功能连接异常等^[16]。本研究重点关注强迫症患者DLPFC脑区的RNA芯片数据,并且应用WGCNA的方法进行研究。不同于以往传统的差

异基因表达分析方法,WGCNA可以有效利用大量的基因芯片数据,利用系统生物学的观点,重点关注网络中基因间的相互作用。李幼东等^[17]通过强迫症患者外周血样本构建WGCNA,发现WDFY3、ZCCHC6、HAL3 3个关键基因,两者的研究差异可能与大脑和外周基因表达的差异有关。

本研究结果显示,强迫症重要的生物学过程之一是对类固醇激素(GO: 0048545)的反应,这与之前的结果一致。一项荟萃分析发现,强迫症患者存在下丘脑-垂体-肾上腺轴失调和皮质醇水平异常^[18],涉及神经内分泌系统,如免疫和应激反应以及代谢活动。虽然不确定这种异常与强迫症的因果关系,但该结论在抑郁症、广泛性焦虑症和双相障碍中也得到了证实^[19]。GO富集分析的其他结果主要与嘌呤核糖核苷酸、ATP酶活性、细胞周期过程和泛素-

蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)有关。嘌呤核苷酸代谢可能通过抑制乙酰胆碱酯酶影响认知功能^[20]。活性氧在代谢和炎症的调节中发挥作用,并在神经退行性疾病中得到证实^[21],但目前强迫症的病理生理学研究较少。促氧化和抗氧化状态之间的失衡可能影响钠钾ATP酶($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$)活性,这在强迫症的发病机制中起着重要作用^[22]。这些结果可能表明细胞功能的重要作用,包括细胞周期控制和蛋白质稳态。

UPS可以调节细胞蛋白质更新,这对大脑发育和神经精神疾病的发展至关重要^[23]。蛋白酶体是一种ATP依赖性蛋白酶,参与识别和处理多种泛素底物。*PSMD1*基因编码26S蛋白酶体的非ATP调节亚基1(RPN2),在蛋白质降解中起重要作用^[24]。*PSMD12*基因被认为参与调节蛋白酶体复合物的功能,并可能在细胞过程和DNA修复中发挥关键作用^[25]。一些研究发现了*PSMD12*在神经发育障碍中的生物学功能^[26]。然而,*PSMD12*在强迫症中的作用仍不清楚。*CDKN1B*编码p27Kip1蛋白,它是一种细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制剂,作为Skp2的底物,涉及E3泛素-连接酶复合物,与泛素化的细胞周期过程有关^[27]。*CDC34*又称E2泛素结合酶,参与UPS,如泛素与底物的连接作用^[28]。*SRSF1*基因可以调控前体信使RNA的组成型和选择性剪接,参与细胞凋亡、细胞周期、细胞生长增殖等生物学过程^[29]。*CCT2*是一种分子伴侣,是伴侣蛋白TCP-1(chaperonin containing TCP-1, CCT)的成员,而CCT的所有亚基都具有ATP酶活性,且各自可能具有独立的功能^[30]。*CCT2*基因在纹状体多巴胺D2受体的差异表达中起重要作用^[31],而多巴胺D2受体可能在强迫症的病理过程中发挥重要作用^[32-33]。

本研究结果显示,主要与UPS相关的6个中枢基因表明强迫症患者的泛素循环过程可能存在功能失调。既往研究发现UPS的功能变化可能与精神分裂症和双相情感障碍的病理机制有关^[34-37]。UPS与强迫症之间的关系需要进一步研究和验证。

综上所述,本研究使用WGCNA方法,采用一系列生物信息学工具,分析了与强迫症相关的重要基因和生物学过程,为今后的病因学研究提供参考。一些重要的生物学过程,如泛素系统、细胞周期、应激反应和类固醇激素反应,可能与强迫症的发病机制有关。此外,*PSMD12*、*PSMD1*、*CDKN1B*、*CDC34*、*SRSF1*和*CCT2*这6个主要参与UPS的基因

可能是强迫症发生和发展进程中的重要基因。

本研究存在的局限性:一方面,本研究纳入的样本量偏小,且为横断面研究,不足以准确推断因果关系,研究结果的重复性、稳定性等均有待进一步验证,需要更谨慎地解读研究结果;另一方面,本研究采用公共数据,且不能获得相应脑区特定细胞类型的基因表达水平,不能确定特定细胞类型与强迫症病理改变的关系,研究结果缺乏特异性。未来的研究中,需要扩大样本量,并应用包括单细胞测序在内的分子生物学实验,进一步验证及深入分析上述枢纽基因,并探索强迫症的病理生理机制。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写和修改、课题设计、研究实施为吴妮妮,研究设计、研究指导、论文修改为王建军,数据分析、研究指导、论文修改为张振清,研究设计、分析/解释数据、研究指导为丁丽君

参 考 文 献

- [1] Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, et al. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(1): 53-63. DOI: 10.1038/mp.2008.94.
- [2] Taylor S. Etiology of obsessions and compulsions: a Meta-analysis and narrative review of twin studies[J]. *Clin Psychol Rev*, 2011, 31(8): 1361-1372. DOI: 10.1016/j.cpr.2011.09.008.
- [3] Song Y, Liu Y, Wu P, et al. Genome-wide mRNA expression analysis of peripheral blood from patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12583. DOI: 10.1038/s41598-018-30624-1.
- [4] Robbins TW, Vaghi MM, Banca P. Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects[J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 27-47. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.046.
- [5] Zhao W, Langfelder P, Fuller T, et al. Weighted gene coexpression network analysis: state of the art[J]. *J Biopharm Stat*, 2010, 20(2): 281-300. DOI: 10.1080/10543400903572753.
- [6] Jaffe AE, Deep-Soboslay A, Tao R, et al. Genetic neuropathology of obsessive psychiatric syndromes[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4: e432. DOI: 10.1038/tp.2014.68.
- [7] Langfelder P, Horvath S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 559. DOI: 10.1186/1471-2105-9-559.
- [8] Hoffman PL, Saba LM, Vanderlinden LA, et al. Voluntary exposure to a toxin: the genetic influence on ethanol consumption[J]. *Mamm Genome*, 2018, 29(1/2): 128-140. DOI: 10.1007/s00335-017-9726-3.
- [9] Zhou Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523. DOI: 10.1038/s41467-019-09234-6.
- [10] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium[J]. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 25-29. DOI: 10.1038/75556.
- [11] Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, et al. KEGG as a reference

- resource for gene and protein annotation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D457-D462. DOI: 10.1093/nar/gkv1070.
- [12] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504. DOI: 10.1101/gr.1239303.
- [13] Chin CH, Chen SH, Wu HH, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. *BMC Syst Biol*, 2014, 8 Suppl 4: S11. DOI: 10.1186/1752-0509-8-S4-S11.
- [14] Sang L, Wang XM, Xu DY, et al. Bioinformatics analysis of aberrantly methylated-differentially expressed genes and pathways in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(24): 2605-2616. DOI: 10.3748/wjg.v24.i24.2605.
- [15] 钱召强, 李永丰, 刘一辉, 等. 慢性疼痛导致抑郁的脑区基因共表达网络分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(9): 648-655. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2021.09.003.
- Qian ZQ, Li YF, Liu YH, et al. Construction and analysis of gene co-expression network for three brain regions in depression mice induced by chronic pain[J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2021, 27(9): 648-655.
- [16] 李青璇, 张仲明. 强迫症执行功能障碍的神经机制研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(11): 827-832. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.11.012.
- Li QX, Zhang ZM. Research progress on neural mechanism of executive dysfunction in obsessive-compulsive disorder[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2022, 22(11): 827-832.
- [17] 李幼东, 刘政, 刘淙淙, 等. 加权基因共表达网络分析识别强迫症中的关键基因[J]. *中国健康心理学杂志*, 2023, 31(4): 499-505. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2023.04.004.
- Li YD, Liu Z, Liu CC, et al. To identify key genes in obsessive-compulsive disorder based on weighted gene co-expression network analysis[J]. *China Journal of Health Psychology*, 2023, 31(4): 499-505. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2023.04.004.
- [18] Sousa-Lima J, Moreira PS, Raposo-Lima C, et al. Relationship between obsessive compulsive disorder and cortisol: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(11): 1185-1198. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.001.
- [19] Baker JD, Ozsan I, Rodriguez Ospina S, et al. Hsp90 heterocomplexes regulate steroid hormone receptors: from stress response to psychiatric disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 79. DOI: 10.3390/ijms20010079.
- [20] Mazumder MK, Phukan BC, Bhattacharjee A, et al. Disturbed purine nucleotide metabolism in chronic kidney disease is a risk factor for cognitive impairment[J]. *Med Hypotheses*, 2018, 111: 36-39. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.12.016.
- [21] Gilman C, McSweeney C, Mao Y. The applications of pharmacogenomics to neurological disorders[J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(7): 880-890. DOI: 10.2174/1566524014666140811115900.
- [22] Novaes LS, Dos Santos NB, Dragunas G, et al. Repeated restraint stress decreases Na, K-ATPase activity via oxidative and nitrosative damage in the frontal cortex of rats[J]. *Neuroscience*, 2018, 393: 273-283. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.037.
- [23] Cheon S, Dean M, Chahrour M. The ubiquitin proteasome pathway in neuropsychiatric disorders[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 165: 106791. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.01.012.
- [24] da Fonseca PC, Morris EP. Structure of the human 26S proteasome: subunit radial displacements open the gate into the proteolytic core[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(34): 23305-23314. DOI: 10.1074/jbc.M802716200.
- [25] Du X, Shen X, Dai L, et al. PSMD12 promotes breast cancer growth via inhibiting the expression of pro-apoptotic genes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(2): 368-374. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.095.
- [26] Kury S, Besnard T, Ebstein F, et al. De Novo Disruption of the Proteasome Regulatory Subunit PSMD12 Causes a Syndromic Neurodevelopmental Disorder[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(2): 352-363. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.01.003.
- [27] Ale-Agha N, Goy C, Jakobs P, et al. CDKN1B/p27 is localized in mitochondria and improves respiration-dependent processes in the cardiovascular system-new mode of action for caffeine[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(6): e2004408. DOI: 10.1371/journal.pbio.2004408.
- [28] Ceccarelli DF, Tang X, Pelletier B, et al. An allosteric inhibitor of the human Cdc34 ubiquitin-conjugating enzyme[J]. *Cell*, 2011, 145(7): 1075-1087. DOI: 10.1016/j.cell.2011.05.039.
- [29] Howard JM, Sanford JR. The RNAiAissance family: SR proteins as multifaceted regulators of gene expression[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2015, 6(1): 93-110. DOI: 10.1002/wrna.1260.
- [30] Kubota H, Hynes G, Carne A, et al. Identification of six Tcp-1-related genes encoding divergent subunits of the TCP-1-containing chaperonin[J]. *Curr Biol*, 1994, 4(2): 89-99. DOI: 10.1016/s0960-9822(94)00024-2.
- [31] Mansuri MS, Peng G, Wilson RS, et al. Differential protein expression in striatal D1- and D2-dopamine receptor-expressing medium spiny neurons[J]. *Proteomes*, 2020, 8(4): 27. DOI: 10.3390/proteomes8040027.
- [32] Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, et al. Obsessive-compulsive disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 52. DOI: 10.1038/s41572-019-0102-3.
- [33] 张焕, 刘薇. 强迫症候选基因的研究新进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(2): 102-108. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.00.
- Zhang H, Liu W. Research progress of genetics in obsessive-compulsive disorder[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(2): 102-108.
- [34] Altar CA, Jurata LW, Charles V, et al. Deficient hippocampal neuron expression of proteasome, ubiquitin, and mitochondrial genes in multiple schizophrenia cohorts[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(2): 85-96. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.03.031.
- [35] Luza S, Opazo CM, Bousman CA, et al. The ubiquitin proteasome system and schizophrenia[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(6): 528-537. DOI: 10.1016/s2215-0366(19)30520-6.
- [36] Ryan MM, Lockstone HE, Huffaker SJ, et al. Gene expression analysis of bipolar disorder reveals downregulation of the ubiquitin cycle and alterations in synaptic genes[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(10): 965-978. DOI: 10.1038/sj.mp.4001875.
- [37] Liu C, Bousman CA, Pantelis C, et al. Pathway-wide association study identifies five shared pathways associated with schizophrenia in three ancestral distinct populations[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(2): e1037. DOI: 10.1038/tp.2017.8.

(收稿日期: 2023-02-17)

(本文编辑: 赵金鑫)