

X染色体连锁智力障碍遗传机制研究进展

陆平¹ 祝献民¹ 薛志刚¹ 范国平^{2,3*}

(¹同济大学干细胞研究中心, 医学院再生医学系, 上海 200092; ²同济大学生命科学技术学院及转化医学高等研究院, 上海 200092; ³Department of Human Genetics, UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA)

摘要 X染色体连锁智力障碍(X-linked intellectual disability, XLID)是一类位于X染色体上的基因发生突变引起的先天性智力障碍, 所涉及的先天性智力障碍约占所有先天性智力障碍的15%。依据除了智力障碍外是否有其他生理方面的缺陷, XLID分为两类: S-XLID(syndromic forms)和NS-XLID(non-syndromic forms)。S-XLID表现在除了智力障碍外, 还在新陈代谢方面、神经特征或者其他的体征——如骨骼、颜面部上有异常或者缺陷。该文对近年来XLID的致病机制研究进展作了部分阐述。

关键词 X染色体连锁智力障碍; 基因或序列拷贝数改变; 调控元件突变; 插入/缺失; 表观遗传改变

Advances in the Genetic Study of X-linked Intellectual Disability

Lu ping¹, Zhu Xianmin¹, Xue Zhigang¹, Fan Guoping^{2,3*}

(¹Stem Cell Research Center, Department of Regenerative Medicine, Tongji University School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; ²School of Life Sciences and Technology and Advanced Institute of Translational Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; ³Department of Human Genetics, UCLA, Los Angeles, CA 90095, USA)

Abstract X-linked intellectual disability (XLID) is a class of mental disorders caused by a variety of gene mutations on the X chromosome. XLID accounts for 15% of the cases of intellectual disability worldwide. Historically, XLID has been categorized into syndromic (S-XLID) and non-syndromic (NS-XLID) based on other physiological characteristics in addition to intellectual disability. S-XLID is characterized by intellectual and learning disability with other features such as body dysmorphic, metabolic and neuromuscular disorders. This mini-review summarizes recent advances in genetic studies of XLID.

Key words X-linked intellectual disability; copy number variants; regulatory element variants; insertion/deletion; epigenetic modification

根据美国智力障碍协会(American Association on Mental Retardation)对智力障碍(mental retardation, MR)的定义, 先天性智力障碍主要是由中枢神经系统(central nervous system)发育异常引起的并可能伴

有代谢紊乱等症状的复杂性疾病, 患者通常在18岁以前表现出智力和行为等方面的明显缺陷。据统计, 智力障碍患者占总人口的1%~3%, 男女比例为1.4~1.6:1^[1]。迄今为止, 由美国、欧洲和澳大利亚等国家长期系统的研究发现, 102个基因的功能缺失可导致81种S-XLID综合征和50多个家系的NS-XLID, 另有30种S-XLID综合征和48个携带有NS-XLID的家系与X染色体的特定区域相关, 但目前还未确定其致病基因^[2]。引起先天性智力障碍的因素包括基因拷贝数发生变化、核苷酸小片段的缺失或插入、调控元件功能异常、表观遗传改变等。

收稿日期: 2013-08-06 接受日期: 2013-11-12

国家自然科学基金(批准号: 81271258)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-65982417, E-mail: gfan@mednet.ucla.edu

Received: August 6, 2013 Accepted: November 12, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81271258)

*Corresponding author. Tel: +86-21-65982417, E-mail: gfan@mednet.ucla.edu

网络出版时间: 2014-01-26 14:02

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.02.0238.html>

10%~15%智力障碍与X染色体连锁有关,而X染色体的基因约占人类基因组的4%^[3-4],这说明与智力相关的基因相对集中于X染色体上,并且研究发现人类X染色体基因在中枢神经系统中的表达量是其它组织中的2.8倍,进一步表明X染色体基因在大脑正常发育和功能中的重要作用^[5]。与常染色体基因相比,XLID基因编码的蛋白在细胞中广泛分布:30%位于核内,28%位于细胞质中,16%位于细胞器中,22%位于细胞膜,还有一部分不清楚具体的定位。它们的功能可以分为:19%参与信号转导,22%参与转录调节,15%是细胞膜组成成分,还有一部分XLID蛋白参与不同的生命活动,比如代谢活动(15%)、DNA和RNA合成(6%)、蛋白质合成(3%)、细胞骨架构成(5%)、细胞周期调节和泛素化过程(7%)等^[3]。

1 基因遗传突变引起的XLID的相关研究

1.1 基因或序列拷贝数变化引起的XLID

DNA复制、缺失、插入、颠换等基因序列结构突变(DNA片段大于1 Kb的改变)所引起的XLID患者占散发智障患者的10%~15%。研究发现,在50例散发的智障患者中Xq28的MECP2位点核苷酸序列发生了0.2~2.2 Mb的复制^[6-8],在6个携带有NS-XLID综合征的散发家系中发现Xp11.22位点上的HSD17B10和HUWE1基因序列发生了0.3~0.8 Mb范围的复制^[9]。HSD17B10编码一种线粒体多功能酶17-β羟类固醇脱氢酶X,该酶催化GABA_A受体结合的别类烯醇酮和四氢脱氧皮质醇的氧化作用,且调控异亮氨酸的降解活性,进而维持GABA神经元的正常功能及兴奋性。该酶功能异常或活性降低,将引起羟酰辅酶A脱氢酶失活,并进一步引起神经兴奋性传递异常。HUWE1蛋白是E3泛素化连接酶,具有HECT、UBA和WWE三种功能域,其高表达可能引起抑癌因子P53泛素化加强,进而引起神经细胞命运调控的失调和神经系统发育异常,最终导致XLID综合征^[9-11]。同样,在三例散发的家系患者中发现Xq26.2-q27位点的SOX3(SRY box 3)基因发生了3.9~7.5 Mb的复制,导致X连锁的垂体机能减退^[12-13]。值得注意的是,对50多例患病家系的研究发现,Xq21-q22位点的PLP1的复制可以引起佩梅病(Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD)^[14]。

在150多种XLID综合征中,脆性X染色体综合

征是一类相对普遍发生的X染色体连锁智力障碍遗传性疾病之一,其在男性中的发病率为1/1 000~1/1 500,仅次于先天愚型。目前研究发现,Xq27.3的FMR1基因5'端非翻译区存在一段CGG/CCG三核苷重复序列的高拷贝突变,导致FMR1基因甲基化和基因沉默,智力迟钝蛋白(FMRP)不表达或表达量降低^[15-16]。大量的研究表明,FMRP是一种RNA结合蛋白,选择性地与mRNA结合以调节其翻译和蛋白质的合成。据统计,在哺乳类大脑中其特异结合的mRNA占总mRNA的4%,而这些mRNA多数参与调节神经元和突触的正常功能活动中^[17-19]。在脆性X染色体综合征患者中,FMRP的低表达或缺失导致特异的mRNA异常表达,神经元发育不成熟,神经发育异常,最终产生智力障碍和其他身体机能异常症状。

Whibley等^[20]通过比较基因组杂交技术(comparative genomic hybridization, CGH)研究了患有XLID综合征的251例家系发现,10%的家系患者中存在2 Kb~11 Mb拷贝数目的病理性改变,其中18例发生了基因拷贝数的复制,包括以上与X染色体连锁相关的复制热点的基因MECP2、HUWE1、HSD17B10;7例发生了基因拷贝数的缺失,如SLC16A2基因发生的外显子缺失、SLC9A6的内含子缺失、CUL4B基因非编码区的2 Kb缺失均与XLID综合征有关。Hickey等^[21]研究发现,位于Xq27.3-q28的基因重排导致了包括FMR1基因在内的34个基因、6个microRNA发生复制,并最终导致包括智力障碍等多种症状XLID综合征。由此表明,通过对X染色体拷贝数目的系统研究进一步揭示XLID综合征产生的机制。

此外,基因拷贝数目改变(copy number variants)引起的智力障碍同时伴有自闭症的产生。据统计约有30%的智力障碍患者同时患有自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder),约有67%的智力障碍患者同时患有自闭症^[22]。2010年,Noor等^[23]研究发现,位于Xp22.11位点的PTCHD1基因的拷贝数改变可引起XLID和自闭症的产生,进一步发现其发病率占总的自闭症和智力障碍患者的1%。

1.2 调控元件突变引起的XLID

调控元件突变包括增强子序列拷贝数及核苷酸的改变,microRNA(miRNA)和其他小RNA的序列改变,可能引起XLID的产生。在脆性X染色体综合征中,5'端非翻译区的CGG高度重复导致FMR1

基因沉默。而Wu等^[24]发现一例XLID患者的*GRIA3* mRNA表达量降低但基因编码区内未检测出突变,因此极可能是与*GRIA3*基因相关的调控元件突变导致了该基因的表达量下降。目前,对于XLID相关的miRNA和其他小RNA尚无系统的研究。Chen等^[25]通过对464例携带有NS-XLID患者的13种已知miRNA进行分析,仅发现3种miRNA上的4个核苷酸发生突变,间接证明了miRNA在进化中的保守性和重要性。

研究发现,神经系统中含有大量的miRNAs,并且不同的神经细胞种类及神经细胞不同的结构存在不同的miRNA。特异的miRNA通过调节相关mRNA的表达来调控神经元的发育、突触联系及可塑性等神经功能。Mendoza等^[26]通过生物信息学方法得到与人类相关的77种X染色体的miRNA,其中10种在大脑皮质层、海马区、中脑中特异表达,表明了X染色体在调控神经系统发育中的重要作用。Yi等^[27]通过荧光素酶报告基因检测等方法发现,*miR-19b*、*miR-302b*和*miR323-3p*可与*FMR1*基因的3'非翻译区结合,证明了FMRP的表达可能受到miRNA的调控。Cheever等^[28]研究发现,*miR-367*的高表达使得FMRP的同源蛋白FXR1P的表达量降低。Xu等^[29]的进一步研究发现,FXR1P蛋白的沉默引起大脑特异的*miR-9*和*miR-124*低表达,从而表明miRNA在复杂的神经系统信号网路中发挥着重要调控作用,其异常表达将会引起神经系统发育的异常及相关疾病的产生。

随着疾病特异诱导多能干细胞(disease-specific iPSC)技术、二代基因组测序技术及基因表达谱分析技术的建立,XLID综合征的发病机制能够在诱导多功能干细胞阶段(胚胎发育时期)、神经发育阶段或其他发育阶段得到动态检测和分析,同时可以进一步阐明调控元件突变与XLID综合征发生机制的相关性。

1.3 核苷酸突变引起的XLID

越来越多的研究发现,X染色体上DNA小片段的插入/缺失(insertion/deletion, indel)或者点突变(point mutation)与XLID综合征的发生有关。位于Xq28的甲基CpG结合蛋白2基因(*MECP2*),是甲基化-CpG结合蛋白家族中的成员,其功能是部分基因的转录抑制因子。最初的研究发现,大约80%的Rett综合征患者有*MECP2*基因的错译突变,进而发现其突变可导致男性和女性患者产生智力障碍^[30],细胞周期依赖性蛋白激酶样因子(cyclin-dependent

kinase-like 5, CDKL5)是一类丝苏氨酸激酶,体外实验证明该因子可调节MeCP2的磷酸化水平,并发现CDKL5高度保守的功能域的点突变和C末端的突变分别引起了Rett综合征^[31]。进一步研究发现,突触后支架蛋白PSD-95通过棕榈酰化修饰作用将CDKL5招募至突触,参与突触发育相关的信号转导,CDKL5的C末端突变降低了与PSD-95的结合效率,引起突触发育的异常进而导致Rett综合征^[32]。在一部分XLID综合征患者中,位于Xp22.2的*ARX*基因上24 bp的扩增可以引起X连锁的肌张力障碍和X连锁的婴儿痉挛等症状^[33]。肌酸转运蛋白基因(*SLC6A8*)位于Xq28,突变后可导致男性重度智障,而在约半数的女性携带者中,则表现为轻度的学习障碍。患者的特征性表现是身材矮小、肌张力减退、运动障碍、癫痫、行为和语言表达困难^[34]。智力形成依赖于复杂的信号网络,包括突触的可塑性、树突棘的形成、小分子的转运、信号的转导等等。这些复杂通路的任何分子发生异常都有可能引起智力障碍的产生。2000年,Zemni等^[35]研究发现,位于Xp11.4位点上*TM4SF2*的无义突变和2 bp核苷酸的缺失导致了其编码的TSPAN7蛋白功能异常,最终导致NS-XLID。跨膜四蛋白TSPAN7是进化保守的跨膜蛋白家族成员之一,调控细胞形态、运动、信号转导等多种过程。Bassani等^[36]进一步研究发现,TSPAN7通过抑制PICK1与AMPA受体结合来调控AMPA受体信息传递,其缺失突变引起海马区中谷氨酸能突触不能成熟,进而形成智力障碍。2004年,Laumonier等^[37]研究了一例X连锁智障法国家系,发现位于Xp22.3位点上的神经连接蛋白-4基因(*NLGN4*) 2 bp的缺失引起无义突变,导致跨膜区不能形成二聚体,进而不能介导细胞间的相互连接。由于神经连接蛋白主要表达于兴奋性突触中,其功能异常引起突触形成异常,从而导致认知和社会交往能力的缺陷。Shoubridge等^[38]和Myers等^[39]研究发现,BRAG1作为GTP结合蛋白Arf6的鸟苷酸交换因子,通过JNK介导的信号通路调控突触的成熟和可塑性,其错义突变引起突触形成异常,最终导致NS-XLID。

2 表观遗传改变引起的XLID

组蛋白去甲基化酶在转录调控中发挥了重要作用,其在神经系统疾病中的致病机理也日益被研究者重视。Jensen等^[40]通过研究210例XLID家系发

现, *JARID1C*基因序列上7种不同的突变导致XLID综合征。JARID1C蛋白是高度保守的ARID(A-T rich interaction domain)蛋白家族成员之一,可以特异性地使H3K4me3/me2去甲基化^[41]。进一步研究发现, JARID1C蛋白复合体含有包括HDAC在内的多种组蛋白修饰因子以及转录抑制因子REST; JARID1C蛋白和REST可以共同结合在与XLID相关的基因启动子区域进而抑制这些基因的转录^[42]。同样, 体外实验表明, Xp11.22的*PHF8*基因是H3K9me2/me1的去甲基化酶, 调控多种基因表达, *PHF8*基因的缺失突变可导致视黄酸诱导的神经分化受阻^[43-44]。Kleine-Kohlbrecher等^[45]研究发现, *PHF8*与转录因子ZNF711共同作用, 直接结合到靶基因(包括*JARID1C*)并调控其转录表达。这些实验结果说明, 上述去甲基化酶与XLID的产生紧密相关, 它们共同参与到神经发育的信号通路中, 其突变会引起XLID多种表型产生。表1列举了部分引起XLID的相关蛋白及其功能。

值得一提的是, 女性X染色体连锁智力障碍和癫痫(epilepsy in females with mental retardation, EFMR)是一种X-染色体连锁遗传的特异基因表达异常所引起的神经系统紊乱。通常情况下, 男性X染色体上的基因为半合子, 因此不论致病基因为显性或隐性, 都可导致男性发病, 女性杂合子携带者是否有临床表现不仅取决于致病基因的表达状况, 而

且与X染色体是否失活有关。因此, 有些女性杂合子有临床表现, 有些则没有。而EFMR只影响携带者女性, 其家族男性则表现出正常的社会认知、正常的体貌等。2008年, Dibben等^[46]研究发现, 原钙黏蛋白基因*protocadherin19(PCDH19)*的无义突变可导致只限于女性X染色体连锁智力障碍和癫痫。*PCDH19*位于Xq22, 是钙黏蛋白超家族的第一成员, 在人类和小鼠发育中的大脑表达, 其突变可以直接引起雌性个体产生癫痫和/或智力障碍。在雄性个体中不含*PCDH19*基因, 而含有与其功能相近的基因*PCDH11Y*。

3 结语与展望

如今, 智障已经成为影响众多家庭的重要疾病, 对智障的分子生物学鉴定和研究显得尤为迫切。在已发现的102个XLID相关致病基因中, 除了几个显著的基因(如*FMR1*、*MECP2*)外, 大多数的基因只能在不到0.1%的XLID疾病患者中得到阐释。因此, 大量致病基因及其致病机理仍有待研究者继续发现和研究。生物技术的突飞猛进已经为XLID的研究带来了曙光, 高通量寡核苷酸基因芯片(high resolution oligonucleotide arrays)、二代测序等全新的生物学方法已被用来鉴定基因结构序列突变体、调控序列突变体等, 这必将进一步揭示XLID疾病相关致病基因

表1 XLID基因编码蛋白及其致病机理

Table 1 XLID gene encoded proteins and their pathogenesis

基因 Gene	蛋白 Protein	蛋白功能 Protein function	异常表型 Abnormal phenotype	参考文献 References
<i>TM4SF2</i>	TSPAN7	Signal transduction, neurite outgrowth	Cognitive deficiency, N-XLID	[35-36]
<i>IQSEC2</i>	IQSEC2	Guanine nucleotide exchange factor for Arf6	N-XLID	[38]
<i>HUWE1</i>	HUWE1	E3 ubiquitin ligase	N-XLID	[9-11]
<i>HSD17B10</i>	HSD10	Mitochondrial multifunctional enzyme	XLID, choreoathetosis	[9]
<i>SOX3</i>	SOX3	Sex-determining	X linked hypopituitarism	[12-13]
<i>PTCHD1</i>	PTCHD1	Cell adhesion molecules	XLID, autism spectrum disorder	[23]
<i>JARID1C</i>	JARID1C	Histone demethylation	XLID	[40-42]
<i>PHF8</i>	PHF8	Histone demethylation	XLID	[43-45]
<i>FMR1</i>	FMRP	RNA-binding protein	XLID, abnormal testis	[15-19]
<i>MECP2</i>	MeCP2	Transcription regulation	N-XLID	[30]
<i>CDKL5</i>	CDKL5	Cyclin-dependent kinase	XLID	[31-32]
<i>ARX</i>	ARX	Transcription regulation	XLID	[33]
<i>SLC6A8</i>	SLC6A8	Creatine transporter	XLID	[34]
<i>PCDH19</i>	protocadherin-19	Cell adhesion molecules	Female-limited epilepsy and cognitive impairment	[46]

的分子机制并推动相关转化医学的发展。

参考文献 (References)

- 1 Basel-Vanagaite L. Clinical approaches to genetic mental retardation. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(11): 821-6.
- 2 Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: Four decades of discovery. *Am J Hum Genet* 2012; 90(4): 579-90.
- 3 Ropers HH. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18(3): 241-50.
- 4 Ropers HH, Hamel BC. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005; 6(1): 46-57.
- 5 Nguyen DK, Distèche CM. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nat Genet* 2005; 38(1): 47-53.
- 6 van Esch H, Bauters M, Ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, *et al.* Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005; 77(3): 442-53.
- 7 Bauters M, van Esch H, Friez MJ, Boespflug-Tanguy O, Zenker M, Vianna-Morgante AM, *et al.* Nonrecurrent MECP2 duplications mediated by genomic architecture-driven DNA breaks and break-induced replication repair. *Genome Res* 2008; 18(6): 847-58.
- 8 Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 4.
- 9 Froyen G, Corbett M, Vandewalle J, Jarvela I, Lawrence O, Meldrum C, *et al.* Submicroscopic duplications of the hydroxysteroid dehydrogenase HSD17B10 and the E3 ubiquitin ligase HUWE1 are associated with mental retardation. *Am J Hum Genet* 2008; 82(2): 432-43.
- 10 Medrano S, Scrabble H. Maintaining appearances—the role of p53 in adult neurogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331(3): 828-33.
- 11 Isrie M, Kalscheuer VM, Holvoet M, Fieremans N, van Esch H, Devriendt K. HUWE1 mutation explains phenotypic severity in a case of familial idiopathic intellectual disability. *Eur J Med Genet* 2013; 56(7): 379-82.
- 12 Solomon NM, Ross SA, Morgan T, Belsky JL, Hol FA, Karnes PS, *et al.* Array comparative genomic hybridisation analysis of boys with X linked hypopituitarism identifies a 3.9 Mb duplicated critical region at Xq27 containing SOX3. *J Med Genet* 2004; 41(9): 669-78.
- 13 Stankiewicz P, Thiele H, Schlicker M, Cseke-Friedrich A, Bartel-Friedrich S, Yatsenko SA, *et al.* Duplication of Xq26.2-q27.1, including SOX3, in a mother and daughter with short stature and dyslalia. *Am J Med Genet A* 2005; 138(1): 11-7.
- 14 Mimault C, Giraud G, Courtois V, Cailloux F, Boire JY, Dastugue B, *et al.* Proteolipoprotein gene analysis in 82 patients with sporadic Pelizaeus-Merzbacher Disease: Duplications, the major cause of the disease, originate more frequently in male germ cells, but point mutations do not. The Clinical European Network on Brain Demyelinating Disease. *Am J Hum Genet* 1999; 65(2): 360-9.
- 15 Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001; 3(5): 359-71.
- 16 O'Donnell WT, Warren ST. A decade of molecular studies of fragile X syndrome. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 315-38.
- 17 Devys D, Lutz Y, Rouyer N, Bellocq JP, Mandel JL. The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation. *Nat Genet* 1993; 4(4): 335-40.
- 18 Hinds HL, Ashley CT, Sutcliffe JS, Nelson DL, Warren ST, Housman DE, *et al.* Tissue specific expression of FMR-1 provides evidence for a functional role in fragile X syndrome. *Nat Genet* 1993; 3(1): 36-43.
- 19 Ashley CT Jr, Wilkinson KD, Reines D, Warren ST. FMR1 protein: Conserved RNP family domains and selective RNA binding. *Science* 1993; 262(5133): 563-6.
- 20 Whibley AC, Plagnol V, Tarpey PS, Abidi F, Fullston T, Choma MK, *et al.* Fine-scale survey of X chromosome copy number variants and indels underlying intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2010; 87(2): 173-88.
- 21 Hickey SE, Walters-Sen L, Mosher TM, Pfau RB, Pyatt R, Snyder PJ, *et al.* Duplication of the Xq27.3-q28 region, including the FMR1 gene, in an X-linked hypogonadism, gynecomastia, intellectual disability, short stature, and obesity syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161(9): 2294-9.
- 22 Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: Confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6): 1133-41.
- 23 Noor A, Whibley A, Marshall CR, Gianakopoulos PJ, Piton A, Carson AR, *et al.* Disruption at the PTC HD1 Locus on Xp22.11 in Autism spectrum disorder and intellectual disability. *Sci Transl Med* 2010; 2(49): 49-68.
- 24 Wu Y, Arai AC, Rumbaugh G, Srivastava AK, Turner G, Hayashi T, *et al.* Mutations in ionotropic AMPA receptor 3 alter channel properties and are associated with moderate cognitive impairment in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(46): 18163-8.
- 25 Chen W, Jensen LR, Gecz J, Fryns JP, Moraine C, de Brouwer A, *et al.* Mutation screening of brain-expressed X-chromosomal miRNA genes in 464 patients with nonsyndromic X-linked mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(3): 375-8.
- 26 Mendoza RB, Labastilla EM, Endriga MA, Deocarís CC, Deocarís CC. Systems analysis of X-chromosomal miRNAs and their target genes using informatics tools. *J Trends Chem* 2010; 1(1): 18-23.
- 27 Yi YH, Sun XS, Qin JM, Zhao QH, Liao WP, Long YS. Experimental identification of microRNA targets on the 3' untranslated region of human FMR1 gene. *J Neurosci Methods* 2010; 190(1): 34-8.
- 28 Cheever A, Blackwell E, Ceman S. Fragile X protein family member FXRIP is regulated by microRNAs. *RNA* 2010; 16(8): 1530-9.
- 29 Xu XL, Zong R, Li Z, Biswas MH, Fang Z, Nelson DL, *et al.* FXRIP but not FMRP regulates the levels of mammalian brain-specific microRNA-9 and microRNA-124. *J Neurosci* 2011; 31(39): 13705-9.
- 30 Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR, Nillesen WM, Yntema HG, Tzschach A, *et al.* Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(4): 444-53.
- 31 Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, *et al.* CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet*; 2005 42(2): 103-7.

- 32 Zhu YC, Li D, Wang L, Lu B, Zheng J, Zhao SL, *et al.* Palmitoylation-dependent CDKL5-PSD-95 interaction regulates synaptic targeting of CDKL5 and dendritic spine development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(22): 9118-23.
- 33 Kato M, Das S, Petras K, Kitamura K, Morohashi K, Abuelo DN, *et al.* Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2004; 23(2): 147-59.
- 34 Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, *et al.* X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: A new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68(6): 1497-500.
- 35 Zemni R, Bienvenu T, Vinet MC, Sefiani A, Carrie A, Billuart P, *et al.* A new gene involved in X-linked mental retardation identified by analysis of an X; 2 balanced translocation. *Nat Genet* 2000; 24(2): 167-70.
- 36 Bassani S, Cingolani LA, Valnegri P, Folci A, Zapata J, Gianfelice A, *et al.* The X-linked intellectual disability protein TSPAN7 regulates excitatory synapse development and AMPAR trafficking. *Neuron* 2012; 73(6): 1143-58.
- 37 Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard M-P, *et al.* X-Linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004. 74(3): 552-7.
- 38 Shoubridge C, Walikonis RS, Gecz J, Harvey RJ. Subtle functional defects in the Arf-specific guanine nucleotide exchange factor IQSEC2 cause non-syndromic X-linked intellectual disability. *Small GTPases* 2010; 1(2): 98-103.
- 39 Myers KR, Wang G, Sheng Y, Conger KK, Casanova JE, Zhu JJ. Arf6-GEF BRAG1 regulates JNK-mediated synaptic removal of GluA1-containing AMPA receptors: A new mechanism for non-syndromic X-linked mental disorder. *J Neurosci* 2012; 32(34): 11716-26.
- 40 Jensen LR, Amende M, Gurok U, Moser B, Gimmel V, Tzschach A, *et al.* Mutations in the JARID1C gene, which is involved in transcriptional regulation and chromatin remodeling, cause X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 2005; 76(2): 227-36.
- 41 Iwase S, Lan F, Bayliss P, de la Torre-Ubieta L, Huarte M, Qi HH, *et al.* The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases. *Cell* 2007; 128(6): 1077-88.
- 42 Tahiliani M, Mei P, Fang R, Leonor T, Rutenberg M, Shimizu F, *et al.* The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation. *Nature* 2007; 447(7144): 601-5.
- 43 Laumonnier F, Holbert S, Ronce N, Faravelli F, Lenzner S, Schwartz CE, *et al.* Mutations in PHF8 are associated with X linked mental retardation and cleft lip/cleft palate. *J Med Genet* 2005; 42(10): 780-6.
- 44 Qiu J, Shi G, Jia Y, Li J, Wu M, Dong S, *et al.* The X-linked mental retardation gene PHF8 is a histone demethylase involved in neuronal differentiation. *Cell Res* 2010; 20(8): 908-18.
- 45 Kleine-Kohlbrecher D, Christensen J, Vandamme J, Abarrategui I, Bak M, Tommerup N, *et al.* A functional link between the histone demethylase PHF8 and the transcription factor ZNF711 in X-linked mental retardation. *Mol Cell* 2010; 38(2): 165-78.
- 46 Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, *et al.* X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 2008; 40(6): 776-81.