Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №11, с. 49–54
https://doi.org/10.17116/jnevro202412411149

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 11, pp. 49–54
https://doi.org/10.17116/jnevro202412411149

Роль транскрипционных факторов в патогенетических процессах, связанных с шизофренией

© Д.С. КАРПОВ, Е.В. МАРИЛОВЦЕВА, В.Е. ГОЛИМБЕТ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Шизофрения — тяжелое психическое заболевание, в этиологию и патогенез которого значительный вклад вносят наследственные факторы. Анализ полногеномных ассоциаций показывает, что большинство генетических вариантов, ассоциированных с высоким риском развития шизофрении, расположено в регуляторных областях генов. В кратком обзоре представлены данные об общей структуре основных регуляторных областей генов. Основное внимание уделено энхансерам — участкам генома, усиливающим активность гена. Подробно рассматривается участие транскрипционных факторов, взаимодействующих с регуляторными областями генов, в различных молекулярных и клеточных процессах, нарушение которых ассоциировано с патогенезом шизофрении.

Ключевые слова: *шизофрения, GWAS, TWAS, энхансеры, транскрипционные факторы.*

Информация об авторах:
Карпов Д.С. — https://orcid.org/0000-0001-5203-0787
Мариловцева Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-1118-9470
Голимбет В.Е. — https://orcid.org/0000-0002-9960-7114
Автор, ответственный за переписку: Голимбет В.Е. — e-mail: golimbet@mail.ru

Как цитировать:
Карпов Д.С., Мариловцева Е.В., Голимбет В.Е. Роль транскрипционных факторов в патогенетических процессах, связанных с шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(11):49–54. https://doi.org/10.17116/jnevro202412411149

A role of transcription factors in pathogenic processes associated with schizophrenia

© D.S. KARPOV, E.V. MARILOVTSEVA, V.E. GOLIMBET

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Schizophrenia is a severe mental illness, the etiology and pathogenesis of which are significantly contributed by hereditary factors. Genome-wide association analysis shows that the majority of genetic variants associated with a high risk of schizophrenia are located in regulatory regions of genes. In this brief review, data on the overall structure of the major regulatory regions of genes are summarized. The main focus is on enhancers, which are regions of the genome that enhance gene activity. The participation of transcription factors interacting with gene regulatory regions in various molecular and cellular processes, the disruption of which is associated with the pathogenesis of schizophrenia, is discussed in detail.

Keywords: *schizophrenia, GWAS, TWAS, enhancers, transcription factors.*

Information about the authors:
Karpov D.S. — https://orcid.org/0000-0001-5203-0787
Marilovtseva E.V. — https://orcid.org/0000-0003-1118-9470
Golimbet V.E. — https://orcid.org/0000-0002-9960-7114
Corresponding author: Golimbet V.E. — e-mail: golimbet@mail.ru

To cite this article:
Karpov DS, Marilovtseva EV, Golimbet VE. A role of transcription factors in pathogenic processes associated with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(11):49–54. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412411149

Шизофрения — это тяжелое психическое расстройство, характеризующееся позитивными (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления) и негативными (алогия, социальная замкнутость, притупленный аффект) симптомами, которые ассоциированы с серьезными функциональными нарушениями [1]. В ходе глобального исследования болезней, травм и факторов риска (Global Burden of Disease, GBD, 2022) по состоянию на 2019 г. более 24 млн людей (примерно 0,3% населения планеты) страдают шизофренией [2]. В патогенез шизофрении вовлечены как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. По данным близнецовых и семейных исследований, вклад генетических факторов в развитие этого заболевания может достигать 85% [3], что указывает на актуальность их изучения для выявления вариантов риска. В последнее время идентификация геномных локусов, ассоциированных с повышенным риском развития шизофрении, проводится с помощью полногеномных исследований ассоциаций (Genome Wide Association Studies, GWAS). Результатом проведения данных исследований стало понимание того, что в патогенезе шизофрении может быть задействовано множество генов. Так, возникла гипотеза о шизофрении как полигенном заболевании [4]. Введена полигенная оценка риска развития шизофрении (Polygenic Risk Scores, PRS, [5]), которая представляет собой статистическую оценку риска, основанную на наличии или отсутствии множества геномных вариантов (делеций, дупликаций, однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP)), ассоциированных с шизофренией, без учета факторов окружающей среды. Результаты наиболее масштабного на сегодняшний день GWAS по шизофрении опубликованы в 2022 г. [6]. Это исследование стало возможным благодаря совместным усилиям международных консорциумов, включая консорциум психиатрической геномики. В ходе исследования изучены геномы 76 755 человек и обнаружено 342 независимых SNP, картированных на 287 отдельных геномных локусах [6]. Вопреки ожиданиям оказалось, что большинство из этих SNP находится в областях генома, не содержащих гены, что побудило исследователей задуматься над генетической архитектурой шизофрении и сфокусировать внимание на этих некодирующих участках генома. В ряде случаев удалось выяснить, что эти участки генома содержат регуляторные области генов [7, 8]. Взаимодействие с регуляторными областями и далее регуляцию экспрессии генов реализуют специфичные транскрипционные факторы (ТФ).

Цель настоящего обзора — анализ роли ТФ в молекулярных механизмах, связанных с патогенезом шизофрении. Будут рассмотрены общая структура регуляторных областей и механизмы контроля экспрессии генов с участием ТФ, ассоциированных с высоким риском развития этого заболевания.

Регуляторные области в регуляции экспрессии генов эукариот

Транскрипция эукариотических генов контролируется, как правило, с помощью двух видов регуляторных областей. Одна из них прилегает к гену, т.е. находится в пределах обычно 1000 пар нуклеотидов (п.н.) от старта транскрипции, и называется промоторной областью (или промотором). Другая область, называемая энхансером или «усилителем транскрипции» [9], может находиться на значительном удалении от старта транскрипции (десятки и сотни тысяч п.н.) перед геном, после гена или внутри гена в его белок-некодирующей части (интроне). Энхансер содержит большое количество коротких нуклеотидных последовательностей длиной 8—12 п.н., с которыми специфично взаимодействуют ТФ. В свою очередь ТФ связываются с крупным медиаторным белковым комплексом, который служит мостом между энхансером и промотором гена, формируя контакты с ТФ, которые связываются с промотором гена, а также с РНК-полимеразой. Взаимодействие всех этих белков приводит к образованию петли ДНК, содержащей последовательности, находящиеся между энхансером и промотором гена. Эта петля дополнительно стабилизируется белковым комплексом когезина [10]. Когези́н — это комплекс белков, который регулирует процесс разделения сестринских хроматид в ходе деления клетки (как мейоза, так и митоза). Несколько энхансеров, расположенных недалеко друг от друга, могут объединяться в суперэнхансер длиной в несколько тысяч п.н. [9]. Суперэнхансеры контролируют активность ключевых клеточных генов, которые поддерживают плюрипотентное состояние эмбриональных стволовых клеток, участвуют в репрограммировании клеток и контролируют экспрессию генов клеточной идентичности [11]. В случае суперэнхасеров характерна высокая плотность связанных белков-активаторов транскрипции (в 10 раз больше, чем на обычных энхансерах) и кооперативность в связывании ТФ, когда связывание одного фактора стимулирует связывание второго, третьего и т.д. Суперэнхансеры действуют тканеспецифично и поэтому обеспечивают тканеспецифичную экспрессию контролируемых ими генов. Установлено, что архитектура суперэнхансеров и их функционирование очень чувствительны к малым изменениям последовательности ДНК. Даже одиночные SNP могут вызывать значительное снижение или усиление их активности [12]. SNP могут затрагивать сайт узнавания какого-либо ТФ, участвующего в функционировании энхансера или суперэнхансера, тем самым менять силу этого ТФ, что может нарушать формирование регуляторного комплекса и в конечном итоге менять экспрессию генов-мишеней регуляции данного энхансера или суперэнхансера. Приведенный выше механизм вполне может быть задействован в патогенетических процессах, лежащих в основе шизофрении.

Исследование транскриптомных ассоциаций

В пользу участия механизмов, регулирующих экспрессию генов, в патогенезе шизофрении свидетельствуют данные широкомасштабных транскриптомных исследований генома (Transcriptome-wide association study, TWAS). Сопоставление SNP и других элементов генетической архитектуры шизофрении с вариациями в экспрессии генов на уровне мРНК в рамках TWAS позволяет выявить приоритетные гены, дисфункция которых вносит решающий вклад в молекулярные механизмы, ассоциированные с высоким риском возникновения шизофрении [13, 14]. Например, в работе [13] с помощью TWAS выявлено несколько новых генов, сверхэкспрессия которых ассоциирована с высоким риском шизофрении. Белки, кодируемые некоторыми из этих генов, обнаружены на поверхности глутамат- и ГАМКергических нейронов (где часть из них участвует в синаптической передаче сигнала *GLT8D1* и *PCDHA8*), а также микроглии. Белки, кодируемые другой частью генов, вовлечены в поддержание стабильности генома (THOC7), процессинг тРНК (TYW5), функционирование митохондрий (ELAC2),

регуляцию апоптоза (CORO7). Полиморфизмы в этих генах, как и нарушение их экспрессии, наблюдали и в посмертных образцах мозга больных шизофренией. Таким образом, TWAS позволяют обнаружить новые гены и, вероятно, новые механизмы, ассоциированные с шизофренией.

Поскольку ТФ опосредуют связь между SNP в регуляторных областях генов и нарушением экспрессии генов, ассоциированных с риском развития шизофрении, далее рассмотрим подробнее некоторые известные из них и обсудим их вклад в молекулярные механизмы, ассоциированные с развитием шизофрении.

ASCL1

Одну из главных ролей в развитии центральной нервной системы человека, а значит, и в патогенезе ряда психических заболеваний, включая шизофрению, играет пионерный ТФ ASCL1, необходимый для нормальной пролиферации нейральных предшественников и их дифференцировки в ГАМКергические нейроны и олигодендроциты в телэнцефалоне [15]. ASCL1 может функционировать в одиночку или в комплексе с другими ТФ, например Neurogenin 2 (NEUROG2), контролируя экспрессию генов ТФ, регуляторов клеточного цикла и сигналинга, связанных с нейрогенезом [16]. На моделях животных показано участие гомологов ASCL1 в формировании нервной трубки и в процессе развития вентрального телэнцефалона [17] в раннем эмбриогенезе. С помощью GWAS установлена связь между ASCL1 и шизофренией [18], а более детальные исследования, проведенные на модели линии нейробластомы человека, показали, что нокаут ASCL1 вызывает изменение экспрессии ряда ассоциированных с шизофренией генов [19].

EGR1

Ген *Early response gene*, *EGR1*, кодирующий одноименный пионерный ТФ, активно экспрессируется в разных областях головного мозга, особенно в гиппокампе, и регулирует формирование памяти и нейрональную пластичность в ответ на стимуляцию нейронов, например посредством сигнального пути нейротрофического фактора мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) [20]. Интересно, что *EGR1* расположен в довольно большом регионе GWAS, ассоциированном с шизофренией, включающем, помимо него, более десятка генов. Кроме того, по данным анализа коэкспрессии генов, *EGR1* является одним из ключевых генов модуля gene21/isoM30, который ассоциирован с риском развития шизофрении [21]. Вовлеченность *EGR1* в патогенез шизофрении подтверждается также разницей уровня экспрессии гена в дорсолатеральной префронтальной коре пациентов по сравнению со здоровыми людьми [22].

FOXP1

Ген *Forkhead box protein 1* (*FOXP1*) кодирует один из четырех ТФ подсемейства *FOXP*, связанных с контролем развития головного мозга человека. ТФ этого подсемейства работают как поодиночке, так и образуют комплексы друг с другом и другими белками большого семейства FOX. Можно предположить, что различия в уровнях экспрессии FOX в участках развивающегося головного мозга создают градиент из разных комбинаций ТФ, которые активируют наборы генов, специфичные для нейронов в данной области мозга. *FOXP1* играет важную роль в координации сигнальных путей, задействованных в нейрогенезе. Он экспрессируется в пирамидальных нейронах коры, гиппокампе и MSN-нейронах стриатума, поэтому вносит важный вклад в образование нейронов коры и клеток радиальной глии [23]. Нужно отметить, что геномные локусы, ассоциированные с шизофренией по данным GWAS, расположены вблизи генов, специфически активных именно в пирамидальных нейронах коры и MSN-нейронах стриатума, т.е. генетические факторы риска шизофрении напрямую нарушают транскрипцию именно в этих клетках [21]. В экспериментах на мышах установлено, что нокаут *FOXP1* вызывает изменения экспрессии генов-регуляторов эмбрионального развития и синаптической передачи, что ведет к уменьшению объема гиппокампа и последующему снижению когнитивных функций и памяти [24]. Нарушение экспрессии *FOXP1*, которое может быть вызвано, например, антагонистами глутаминового рецептора NMDA, ассоциировано с шизофренией [25]. Мутации в гене связаны с нарушениями речи, обучения, памяти, низким IQ и являются также факторами риска развития аутизма [26]. Важно отметить, что мутации в генах *FOX* группы P являются специфичными для человека. У мышей, гуманизированных по человеческому гену *FOXP2*, повышается обучаемость за счет более быстрого ответа нейронов стриатума на предъявляемые стимулы [27].

KLF6

Ген ТФ *Krüppel-like factor-6* (*KLF6*) экспрессируется в предшественниках олигодендроцитов и инициирует их дифференцировку [28]. *KLF6* регулирует также экспрессию генов, участвующих в регенерации тканей, кодирующих белки ремоделирования цитоскелета и ферменты липидного обмена [29], что делает его одним из основных регуляторов миелинизации и регенерации аксонов. *KLF6* обнаружен среди генов, ассоциированных с шизофренией [6]. Предполагают, что нарушение функции *KLF6* может вызывать изменения липидного метаболизма мозолистого тела и нарушения взаимоотношений между микроглией и олигодендроцитами белого вещества, наблюдающимися у пациентов с шизофренией [30].

POU3F2

POU3F2 принадлежит к группе ТФ, функционирующих преимущественно в развивающейся и зрелой центральной нервной системе. В модели на мышах показано, что ген *POU3F2* активно работает в клетках-предшественниках вентрикулярной области на ранних этапах развития головного мозга [31]. Сам фактор *POU3F2* регулирует экспрессию ряда генов, участвующих в нейрогенезе (*Hes5*, пронейральных ТФ *Tbr1* и *Tbr2* и нейротропина-3, *Ntf3*), а также вовлечен в регуляцию миграции кортикальных нейронов и формирование слоев коры [32]. Мутации в *POU3F2* вызывают снижение экспрессии триптофангидроксилазы и тирозингидроксилазы, участвующих в синтезе серотонина и дофамина — важных нейромедиаторов, нарушение метаболизма которых связывают с развитием шизофрении. Также эти

мутации связаны со снижением активности нейрогенеза в зубчатой извилине и нарушениями материнского поведения и когнитивных функций у мышей [33]. Ряд исследований, включая GWAS и экспрессионный анализ, указывает на ассоциацию повышенной экспрессии *POU3F2* и отдельных SNP, влияющих на его функцию, с биполярным расстройством и шизофренией; более того, данные исследования указывают на ключевую роль *POU3F2* в регуляции сети взаимодействий генов в головном мозге пациентов с этими психическими заболеваниями [34]. Показано, что ассоциированный с шизофренией SNP rs5011218 в промоторе гена убиквитин-лигазы *TRIM8* при участии *POU3F2* вносит вклад в этиологию шизофрении путем изменения пролиферации и дифференцировки нейральных предшественников, а также функции синапсов [35].

SATB2

SATB2, или «второй специальный белок», является важным ТФ, принимающим участие в организации и функционировании неокортекса. Во взрослом мозге он связан с долговременной памятью, по-видимому, через контроль генов раннего ответа в гиппокампе, в том числе *EGR1* [36]. В эмбриональном мозге мышей SATB2 контролирует в числе прочего локализацию проекций созревающих нейронов коры, репрессируя ТФ *Ctip2* [37], еще один из генов ТФ, попадающих в регион сцепления для GWAS на шизофрению. Показано, что гены, регулируемые SATB2 (например, *BCL11B* и *GATAD2A*), связаны с шизофренией и уровнем образования [38]. В масштабной работе консорциума PsychENCODE, посвященной интеграции результатов исследований по функциональной геномике развивающегося и взрослого головного мозга человека [36], показано, что SATB2 играет важную роль в формировании проекций возбуждающих нейронов в коре головного мозга.

TCF4

Ген *TCF4* кодирует ТФ, активно экспрессирующийся в развивающейся нервной системе. Сигнал GWAS и связь редких мутаций в гене *TCF4* с синдромом Питта—Хопкинса недвусмысленно указывают на роль нарушения экспрессии *TCF4* в развитии шизофрении. В крови и посмертных образцах головного мозга пациентов с шизофренией обнаруживается повышение содержания транскрипта *TCF4* [39]. Некоторые SNP, затрагивающие *TCF4*, ассоциированы с шизофренией и клинической депрессией. В последние годы ведутся активный поиск нейрональных генов, регулируемых *TCF4*, и изучение вклада этих генов в риск развития психотических расстройств. В целом гены-мишени *TCF4* предпочтительно экспрессируются в пирамидальных нейронах коры и связаны с развитием нервной системы, передачей сигналов в синапсе и ионным транспортом [40]. Регулируя экспрессию гена пресинаптического белка клеточной адгезии *RIMBP2* и репрессируя гены ионных каналов *SCN10A* и *KCNQ1*, *TCF4* служит модулятором развития интернейронов коры на ранних этапах эмбриогенеза [41]. В экспериментах на мышах установлено, что сверхэкспрессия *TCF4B* (одной из изоформ *TCF4*) в развивающемся мозге плода или сниженная экспрессия *TCF4* вызывают нарушения в развитии слоистой структуры и другие пороки формирования коры головного мозга [42]. Интересно отметить, что среди генов-мишеней регуляции *TCF4* имеются гены риска развития шизофрении, например кластер генов субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов *CHRNA3/CHRNA5/CHRNB4,* ген, кодирующий лизин-метилтрансферазу гистонов SETD1A и т.д. [43]. Наконец, на особую роль этого ТФ указывает тот факт, что *de novo* мутации, возникающие у больных шизофренией, перепредставлены в группе генов, регулируемых *TCF4* [43].

Современные подходы для функциональной характеризации генетических вариантов, ассоциированных с шизофренией, указывают на большую роль регуляторных областей генов и ТФ, взаимодействующих с этими областями. В пользу этого утверждения свидетельствуют данные, полученные международным консорциумом PsychENCODE, согласно которым 100 000 энхансеров префронтальной коры образуют порядка 500 000 потенциальных регуляторных связей с генами. Каждая такая связь предполагает, что в энхансере, расположенном в одном топологическом домене с регулируемым им геном, имеется сайт связывания хотя бы одного из 673 проанализированных ТФ, а также то, что уровень экспрессии связываемого энхансером ТФ в префронтальной коре коррелирует с уровнем экспрессии регулируемого этим энхансером гена. При этом 13 304 гена оказались связанными с хотя бы одним энхансером, из них 388 связаны с энхансерами, расположенными в регионах GWAS на шизофрению, что может указывать на роль этих генов в развитии болезни [44]. В этом аспекте шизофрения в определенной степени может рассматриваться как болезнь, относящаяся к классу энхансеропатий наряду с некоторыми онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями. Иначе говоря, это заболевание может быть связано не только с нарушением функций важных белков из-за мутаций в кодирующих областях генов, но и с изменением экспрессии генов, которая регулируется в том числе ТФ. Поскольку ТФ обычно имеют большое количество генов-мишеней регуляции, то нарушение функции даже одного такого фактора может быть связано с серьезным нарушением процесса нейрогенеза и функционирования нейронов, что находится в основе патогенеза шизофрении. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление генов, экспрессия которых регулируются ТФ. При проведении такого рода поисковых исследований перспективным является использование методов геномного редактирования, в том числе с применением технологии CRISPR/Cas9. В качестве примера успешности такого подхода можно упомянуть недавнее исследование, в котором было установлено, что среди генов, изменивших уровень своей активности за счет нокаута ТФ ASCL1, были перепредставлены гены, ассоциированные с шизофренией, в том числе гены синаптических белков и рецепторов нейромедиаторов [19].

Заключение

В целом понимание причинно-следственной связи между ТФ и регулируемыми ими генами является важной предпосылкой для поиска фармакотерапевтических мишеней в структуре белка ТФ, способных модулировать его активность и тем самым оптимизировать нейрохимические процессы, нарушение которых ведет к развитию шизофрении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6
2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-150. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3
3. Fabbri C. Genetics in psychiatry: Methods, clinical applications and future perspectives. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports*. 2022;1(2):e6. https://doi.org/10.1002/pcn5.6
4. Escudero I, Johnstone M. Genetics of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(11):502. https://doi.org/10.1007/s11920-014-0502-8
5. Jonas KG, Lencz T, Li K, et al. Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):300. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0612-5
6. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):502-508. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5
7. Casella AM, Colantuoni C, Ament SA. Identifying enhancer properties associated with genetic risk for complex traits using regulome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2022;18(9):e1010430. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010430
8. McAfee JC, Lee S, Lee J, et al. Systematic investigation of allelic regulatory activity of schizophrenia-associated common variants. *Cell Genom*. 2023;3(10):100404. https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100404
9. Uyehara CM, Apostolou E. 3d enhancer-promoter interactions and multi-connected hubs: Organizational principles and functional roles. *Cell Rep*. 2023;42(4):112068. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112068
10. Horsfield JA. Full circle: A brief history of cohesin and the regulation of gene expression. *FEBS J*. 2023;290(7):1670-1687. https://doi.org/10.1111/febs.16362
11. Hnisz D, Abraham BJ, Lee TI, et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell*. 2013;155(4):934-947. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.053
12. Vasileva AV, Gladkova MG, Ashniev GA, et al. Super-enhancers and their parts: From prediction efforts to pathognomonic status. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3103. https://doi.org/10.3390/ijms25063103
13. Zhang C, Li X, Zhao L, et al. Brain transcriptome-wide association study implicates novel risk genes underlying schizophrenia risk. *Psychol Med*. 2023;Apr 24:1-11. https://doi.org/10.1017/S0033291723000417
14. Hall LS, Medway CW, Pain O, et al. A transcriptome-wide association study implicates specific pre- and post-synaptic abnormalities in schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2020;29(1):159-167. https://doi.org/10.1093/hmg/ddz253
15. Aslanpour S, Rosin JM, Balakrishnan A, et al. *Ascl1* is required to specify a subset of ventromedial hypothalamic neurons. *Development*. 2020;147(10):dev180067. https://doi.org/10.1242/dev.180067
16. Vue TY, Kollipara RK, Borromeo MD, et al. Ascl1 regulates neurodevelopmental transcription factors and cell cycle genes in brain tumors of glioma mouse models. *Glia*. 2020;68(12):2613-2630. https://doi.org/10.1002/glia.23873
17. Roychoudhury K, Salomone J, Qin S, et al. Physical interactions between gsx2 and ascl1 balance progenitor expansion versus neurogenesis in the mouse lateral ganglionic eminence. *Development*. 2020;147(7):dev185348. https://doi.org/10.1242/dev.185348
18. Batiuk MY, Tyler T, Dragicevic K, et al. Upper cortical layer-driven network impairment in schizophrenia. *Sci Adv*. 2022;8(41):eabn8367. https://doi.org/10.1126/sciadv.abn8367
19. Abashkin DA, Karpov DS, Kurishev AO, et al. Ascl1 is involved in the pathogenesis of schizophrenia by regulation of genes related to cell proliferation, neuronal signature formation, and neuroplasticity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15746. https://doi.org/10.3390/ijms242115746
20. Duclot F, Kabbaj M. The role of early growth response 1 (egr1) in brain plasticity and neuropsychiatric disorders. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:35. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00035
21. Gandal MJ, Zhang P, Hadjimichael E, et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in asd, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science*. 2018;362(6420):eaat8127. https://doi.org/10.1126/science.aat8127
22. Pérez-Santiago J, Diez-Alarcia R, Callado LF, et al. A combined analysis of microarray gene expression studies of the human prefrontal cortex identifies genes implicated in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(11):1464-1474. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.005
23. Ji Y, Cai M, Zhou Y, et al. Exploring functional dysconnectivity in schizophrenia: Alterations in eigenvector centrality mapping and insights into related genes from transcriptional profiles. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2024;10(1):37. https://doi.org/10.1038/s41537-024-00457-1
24. Araujo DJ, Toriumi K, Escamilla CO, et al. Foxp1 in forebrain pyramidal neurons controls gene expression required for spatial learning and synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2017;37(45):10917-10931. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1005-17.2017
25. Ingason A, Giegling I, Hartmann AM, et al. Expression analysis in a rat psychosis model identifies novel candidate genes validated in a large case-control sample of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2015;5(10):e656. https://doi.org/10.1038/tp.2015.151
26. Bacon C, Rappold GA. The distinct and overlapping phenotypic spectra of foxp1 and foxp2 in cognitive disorders. *Hum Genet*. 2012;131(11):1687-1698. https://doi.org/10.1007/s00439-012-1193-z
27. Schreiweis C, Bornschein U, Burguière E, et al. Humanized foxp2 accelerates learning by enhancing transitions from declarative to procedural performance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(39):14253-14258. https://doi.org/10.1073/pnas.1414542111
28. Laitman BM, Asp L, Mariani JN, et al. The transcriptional activator kruppel-like factor-6 is required for cns myelination. *PLoS Biol*. 2016;14(5):e1002467. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002467
29. Wang Z, Mehra V, Simpson MT, et al. Klf6 and stat3 co-occupy regulatory DNA and functionally synergize to promote axon growth in cns neurons. *Sci Rep*. 2018;8(1):12565. https://doi.org/10.1038/s41598-018-31101-5
30. Shimamoto-Mitsuyama C, Nakaya A, Esaki K, et al. Lipid pathology of the corpus callosum in schizophrenia and the potential role of abnormal gene regulatory networks with reduced microglial marker expression. *Cereb Cortex*. 2021;31(1):448-462. https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa236
31. Dominguez MH, Ayoub AE, Rakic P. Pou-iii transcription factors (brn1, brn2, and oct6) influence neurogenesis, molecular identity, and migratory destination of upper-layer cells of the cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2013;23(11):2632-2643. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs252
32. McEvilly RJ, de Diaz MO, Schonemann MD, et al. Transcriptional regulation of cortical neuron migration by pou domain factors. *Science*. 2002;295(5559):1528-1532. https://doi.org/10.1126/science.1067132
33. Nasu M, Abe Y, Matsushima A, et al. Deficient maternal behavior in multiparous pou3f2 mice is associated with an impaired exploratory activity. *Behav Brain Res*. 2022;427:113846. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113846
34. Chen C, Meng Q, Xia Y, et al. The transcription factor pou3f2 regulates a gene coexpression network in brain tissue from patients with psychiatric disorders. *Sci Transl Med*. 2018;10(472):eaat8178. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8178
35. Ding C, Zhang C, Kopp R, et al. Transcription factor pou3f2 regulates trim8 expression contributing to cellular functions implicated in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2021;26(7):3444-3460. https://doi.org/10.1038/s41380-020-00877-2
36. Li Y, You QL, Zhang SR, et al. Satb2 ablation impairs hippocampus-based long-term spatial memory and short-term working memory and immediate early genes (iegs)-mediated hippocampal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol*. 2017. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0531-5

37. Harb K, Magrinelli E, Nicolas CS, et al. Area-specific development of distinct projection neuron subclasses is regulated by postnatal epigenetic modifications. *Elife.* 2016;5:e09531.
https://doi.org/10.7554/eLife.09531

38. Whitton L, Apostolova G, Rieder D, et al. Genes regulated by satb2 during neurodevelopment contribute to schizophrenia and educational attainment. *PLoS Genet.* 2018;14(7):e1007515.
https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007515

39. Badowska DM, Brzózka MM, Kannaiyan N, et al. Modulation of cognition and neuronal plasticity in gain- and loss-of-function mouse models of the schizophrenia risk gene tcf4. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):343.
https://doi.org/10.1038/s41398-020-01026-7

40. Xia H, Jahr FM, Kim NK, et al. Building a schizophrenia genetic network: Transcription factor 4 regulates genes involved in neuronal development and schizophrenia risk. *Hum Mol Genet.* 2018;27(18):3246-3256.
https://doi.org/10.1093/hmg/ddy222

41. Wang Y, Liu L, Lin M. Psychiatric risk gene transcription factor 4 preferentially regulates cortical interneuron neurogenesis during early brain development. *J Biomed Res.* 2022;36(4):242-254.
https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220074

42. Page SC, Hamersky GR, Gallo RA, et al. The schizophrenia- and autism-associated gene, transcription factor 4 regulates the columnar distribution of layer 2/3 prefrontal pyramidal neurons in an activity-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):304-315.
https://doi.org/10.1038/mp.2017.37

43. Forrest MP, Hill MJ, Kavanagh DH, et al. The psychiatric risk gene transcription factor 4 (tcf4) regulates neurodevelopmental pathways associated with schizophrenia, autism, and intellectual disability. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):1100-1110.
https://doi.org/10.1093/schbul/sbx164

44. Wang D, Liu S, Warrell J, et al. Comprehensive functional genomic resource and integrative model for the human brain. *Science.* 2018;362(6420):eaat8464.
https://doi.org/10.1126/science.aat8464

Поступила 26.06.2024
Received 26.06.2024
Принята к печати 09.07.2024
Accepted 09.07.2024