

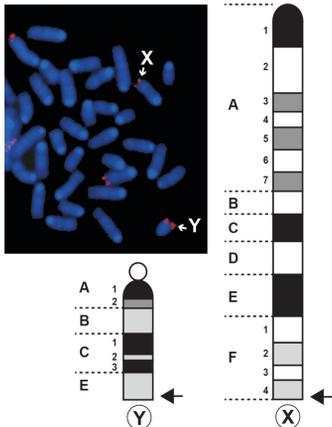
Evolution of the Autism-Associated *Neurologin-4* Gene Reveals Broad Erosion of Pseudoautosomal Regions in Rodents

Stephan Maxeiner*, Fritz Benseler*, Gabriela Krasteva-Christ, Nils Brose, and Thomas C. Südhof

Molecular Biology and Evolution
37(5):1243-1258
 doi:10.1093/molbev/msaa014



August 2020



Eine *Neurologin-4* FISH-Analyse identifiziert Gen-Loci in der Pseudoautosomalen Region (PAR) auf beiden Geschlechtschromosomen.

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Universität des Saarlandes

Die Evolution des Autismus-Kandidatengens *Neurologin-4* in der Maus spiegelt die Erosion der Pseudoautosomalen Region einer großen Teilgruppe von Nagetieren wieder

von Stephan Maxeiner

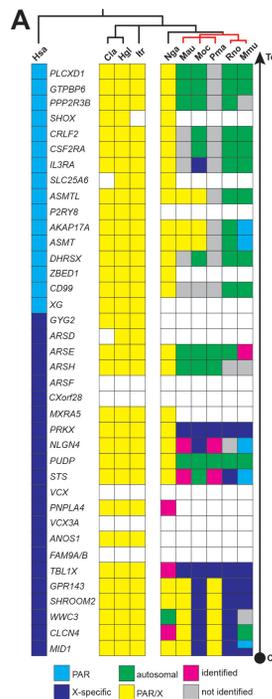
Entwicklungsstörungen aus der Gruppe der Autismusspektrum-Erkrankungen lassen sich zum Teil auf Mutationen in solchen Genen zurückführen, die an dem Aufbau und der Spezifizierung bestimmter neuronaler Schaltkreise beteiligt sind. Verhältnismäßig häufig sind davon sog. neuronale Zelladhäsionsmoleküle aus der Familie der Neuroligins betroffen. Dabei treten besonders Mutationen von *Neurologin-4* in den Vordergrund. Auffällig ist, dass der Mensch zwei sehr ähnlich Varianten, nämlich eine auf dem X und auf dem Y Chromosom, kodiert. In der Maus gibt es nur eine Variante von *Neurologin-4*, diese unterscheidet sich jedoch sehr deutlich von ihren menschlichen Homologen und wurde bisher in den genomischen Datenbanken nur fragmentarisch beschrieben.

Diese Arbeit zielt darauf ab, die beobachteten Unterschiede eines klinisch relevanten Gens in einen evolutionären Kontext mit anderen Primaten und Nagetieren zu stellen.

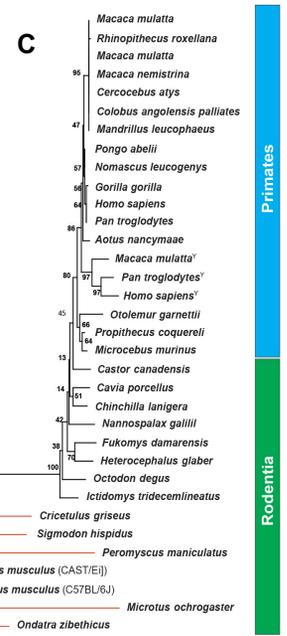
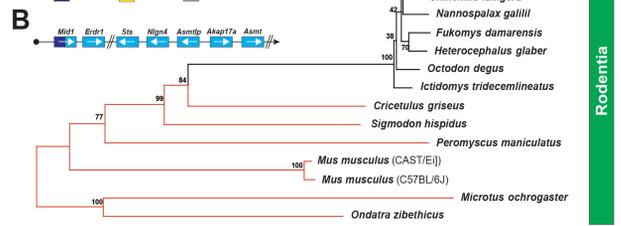
Zu diesem Zweck wurden genomische Informationen von *Neurologin-4* Homologen und deren benachbarter Gene in sämtlichen Nagetieren untersucht. Dabei treten drei Ergebnisse in den Vordergrund: *Neurologin-4* ist ein Gen der pseudoautosomalen Region, PAR, der Maus; es kommt zu einer Erosion der PAR in der Unterordnung der Mausartigen, eine Gruppe, die über ein Viertel aller Säugetiere repräsentiert; diese Erosion führt zum Verlust/Veränderungen von Genen, die im Menschen klinisch relevant sind. Die strukturellen Veränderungen sind besonders bemerkenswert, da sie die kodierenden Regionen selbst betreffen. Charakteristisch sind die Zunahme GC-reicher Sequenzen sowie repetitiver Elemente in den kodierenden und nicht-kodierenden Sequenzen, welche schließlich die deutlichen Unterschiede zwischen den Homologen in Mensch und Maus erklären. Dies ist die erste Arbeit, die am Beispiel von *Neurologin-4* aufzeigt, weshalb sich bisher klinisch bedeutende Gene der PAR des Menschen (z.B. *SHOX*, *ANOS1*) einer Untersuchung an beliebigen Nagetiermodellen der biomedizinischen Grundlagenforschung (Maus, Ratte, Hamster) entziehen.

Weitere Informationen

Institut für Anatomie und Zellbiologie
 Universität des Saarlandes
 Gebäude 61, Kirrbergerstr. 100
 66424 Homburg
stephan.maxeiner@uni-saarland.de



(A) Übersicht über PAR und angrenzende X-spezifische Gene im Menschen und ausgewählten Nagetieren. Translokationen (grün), Deletionen (weiß), Rekombinationen auf dem X Chr. (dkl.-blau) belegen eine Erosion der PAR (blau). (B) Lediglich fünf proteinkodierende Gene und ein Pseudogene sind in der erodierten Maus-PAR zu finden. Mmu: Maus; Hsa: Mensch; Rno: Ratte



(C) Phylogenetische Untersuchung ausgewählter *Neurologin-4* Proteinsequenzen von Primaten und Nagetieren. Ein Teil der Nagetiere zeigt eine hohe Sequenzähnlichkeit mit der Ordnung der Primaten, darunter das Meerschweinchen (*Cavia porcellus*), während die Mausartigen sehr deutlich divergieren (rote Linie).