

Био-инженерчлэл

Текст олборлолт ба сүлжээний анализаар илрүүлсэн аутизмын хүрээний эмгэгтэй холбоотой генүүд

Гансүрэн Жаргалмаа^{1,2}, Алтанцэцэг Мөнхзул³, Туваанжав Сувдмаа¹, Дамдиндорж Лхагвасүрэн¹,
Пүрэвжав Энхбаяр^{1,2}, Батсайхан Мижиддорж^{1,2*}

¹ МУИС, ШУС, БУС, Биологийн тэнхим

² МУИС, АТС, Биоинформатик, системийн биологийн лаборатори

³ МУИС, МТЭС, Мэдээлэл, компьютерын ухааны тэнхим

Хүлээн авсан 2024.12.03; Хянагдсан 2025.04.03; Зөвшөөрөгдсөн 2025.04.24

* Холбоо баригч зохиогч: mijiddorj@num.edu.mn.

Хураангуй

Аутизмын хүрээний эмгэг (АХЭ) нь генетикийн болон хүрээлэн буй орчны олон хүчин зүйлийн нөлөөгөөр мэдрэлийн хөгжлийн хоцрогдол үүсгэдэг нарийн төвөгтэй эмгэг юм. АХЭ-ийн шалтгаан нь одоо ч нарийн тодорхой болоогүй бөгөөд судлаачид энэ төрлийн эмгэгийг илүү сайн ойлгох, эрсдэлт хүчин зүйлсийг үнэлэх, урьдчилан сэргийлэх чиглэлд ихээхэн анхаарал хандуулж байна. Судалгаагаар АХЭ-ийн 50 орчим хувь нь генетик шалтгаантай байх магадлалтай болохыг харуулж байна. Олон тооны уураг кодлогч генд тэр дундаа мэдрэлийн эсийн хөгжил, мэдрэлийн эсийн сигнал дамжуулалт зэрэгт чухал үүрэгтэй генүүдийн мутаци нь АХЭ-тэй холбоотой болох нь тогтоогдоод байна. Бид уг судалгааны ажлаар текст олборлолтын аргаар аутизмтай холбоотой генүүдийн шинжлэх ухааны өгүүллийн хураангуйд дурдагдсан байдлаар нь тодорхойлон, уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн сүлжээ байгуулж, АХЭ-ийн голлох шалтгаан байж болох эмчилгээний бай болох боломжит уургуудыг тодорхойлов. Үр дүнд нь олон тооны уургуудтай харилцан үйлчилдэг, сүлжээний хувьд зангилаа цэгүүд болж байгаа катенин бета-1 (CTNNB1), синапсын дараах нягтралын 95 (PSD-95 буюу DLG4), сигнал дамжуулагч ба транскрипцийн идэвхжүүлэгч 3 (STAT3) зэрэг уургууд АХЭ үүсэхэд чухал нөлөөтэй байж болохыг тодорхойлов. Мөн бидний байгуулсан сүлжээнд олон тооны цитокинууд байгаа нь дархлааны нөлөөтэй АХЭ-ийн хувилбар байж болохыг харуулж байна. Цаашлаад ДНХ-ийн метилжилт, гистоны модификаци зэрэг процессоор эпигенетикийн түвшинд нөлөөлсөн АХЭ-ийн шалтгаан байж болох нь харагдаж байна. Энэ судалгааны үр дүнд цаашдын судалгаа, эмчилгээний бай болохуйц уургуудыг илрүүлэв.

Түлхүүр үг: аутизмын хүрээний эмгэг, текст олборлолт, сүлжээний анализ, CTNNB1, DLG4, STAT3.

1 Удиртгал

Аутизм буюу аутизмын хүрээний эмгэг (АХЭ) нь мэдрэлийн хөгжлийн эмгэгүүдийн бүлэгт багтдаг бөгөөд харилцааны болон хэл ярианы бэрхшээл, хязгаарлагдмал сонирхол, давтагдсан хэвшмэл зан үйл, мэдрэхүйн хэвийн бус байдал зэрэг шинж тэмдгүүдээр ихэвчлэн бага насанд нь илэрдэг эмгэг юм [1]. Анх 1940-өөд оны дунд үед Америкийн мэдрэлийн эмч Каннер [2], Австрийн мэдрэлийн эмч Аспергер [3] нар тус тусдаа мэдрэлийн эмгэгийн талаар тайлбарласан байдаг. Үүнээс хойш 1980-аад оныг хүртэл судлаачид аутизмыг 10,000 хүүхэд тутамд 2-4 тохиолддог ховор эмгэг гэж үзэн төдийлөн анхаардаггүй байв. Гэвч АХЭ-тэй хүүхдийн тоо эрс нэмэгдсээр 2010 он гэхэд дэлхий даяар нийт 52 сая хүн уг эмгэгээр оношлогдсон байна. Энэ нь нийт хүн амын 1000 хүн тутамд 7.6 тохиолдол буюу 132 хүн тутмын 1 нь уг

эмгэгтэй болохыг харуулж байна [4]. АХЭ нь 5-аас доош насны хүүхдүүдийн дундах хөгжлийн бэрхшээлийн тэргүүлэх шалтгаан бөгөөд аутизмтай хүнд асран хамгаалагчийн тусламж, анхаарал маш их шаардлагатай байдаг. Энэ нь гэр бүлийн гишүүдэд эдийн засаг, сэтгэл санаа, бие махбодын хувьд ихээхэн дарамт учруулдаг байна [4].

АХЭ-ийг эмчлэх эмчилгээний түвшний судалгаа, баримт нотолгоо дутмаг тул судлаачид аутизмыг илүү сайн ойлгох, эрсдэлийг урьдчилан тооцоолох, урьдчилан сэргийлэх аргуудад анхаарлаа хандуулж эхлээд байна [5]. АХЭ үүсэх шалтгаан нь нарийн төвөгтэй бөгөөд олон ген, хүрээлэн буй орчны нөлөө зэрэг олон хүчин зүйлээс хамааралтай гэж үздэг [5]. Хүрээлэн буй орчны эрсдэлт хүчин зүйлүүдийн талаарх тойм судалгаанд эхийн нас ≥ 35 , архаг цусны даралт ихсэх өвчин, жирэмсний үеийн цусны даралт, жирэмсний үеийн хэт таргалалт зэрэг хүчин зүйлүүдийг

АХЭ үүсгэх эрсдэлтэй холбоотой байж болохыг харуулсан байдаг [6, 7]. Мөн урт хугацааны ажиглалтын цогц судалгаагаар жирэмсэн үеийн уналт талтын эсрэг эм натрийн вальпроат хэрэглэх нь аутизмын эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг талаар тэмдэглэсэн байна [8]. Түүнчлэн бага насны хүүхдэд товлотт вакцин хийлгэх нь аутизмтай болоход нөлөөлдөг гэх хардлага хүмүүсийн дунд ихээхэн байдаг боловч олон тооны судалгаагаар аутизм болон вакцинжуулалт хоёрын хооронд ямар нэгэн холбоо хамаарал ажиглагдаагүй байна [9–11]. Эндрю Уэйкфилд нар улаанбурхан, гахайн хавдар, улаанууд өвчний эсрэг вакцинжуулалт аутизмын шалтгаан болж буй талаар бичсэн бөгөөд буруу мэдээлэлтэй, ёс зүйн зөрчилтэй гэх шалтгаанаар The Lancet сэтгүүлээс эргүүлэн татагдсан юм [12].

Гэр бүл болон ихрүүдэд суурилсан олон судалгаагаар АХЭ-т генетик шалтгаан ихээхэн нөлөөтэй гэдгийг баталсан байдаг. Тухайлбал нэг өндгөн эсийн ихрүүдийн нэг нь аутизмтай бол нөгөө нь аутизмтай байх магадлал 60-90%, харин ялгаатай өндгөн эсийн ихрүүдийнх 30% хүртэл болох нь тогтоогдсон [12, 13]. АХЭ-ийн шалтгаануудын 50% нь удамшлын гаралтай буюу [13] генетикийн хүчин зүйлсээс ихээхэн хамаардаг болохыг харуулж байна. Мөн аутизмын генетик шалтгаан байж болох генүүдийн хувилбаруудын талаар хийсэн олон тооны судалгааны ажил байдаг бөгөөд эдгээр судалгааны ихэнх нь нэг нуклеотидийн полиморфизм бүхий генүүдийг илрүүлэхэд чиглэсэн байдгийг Милес дүгнэж бичсэн [14].

АХЭ нь зөвхөн нэг ген бус олон генд үүссэн эрсдэлтэй мутациуд болон тэдгээрийн экспресс зэрэг олон хүчин зүйлээс хамааралтай. Тиймээс генетик шалтгааныг илрүүлэх зорилготой судалгаануудын ихэнх нь геномын түвшний болон эрсдэлт генүүдийн судалгаанд төвлөрч байна. Аутизм болон бусад эмгэгүүдийн генетик холбоо хамаарлыг тодорхойлох зорилготой хийгдсэн судалгаануудын үр дүнгээс The Genetic Association Database, SFARI gene зэрэг өгөгдлийн сангууд үүсээд байна [15, 16]. Эдгээр өгөгдөл дээр үндэслэн аутизмтай холбоотой молекул механизм, биологийн процессуудыг дэлгэрэнгүй харуулах боломжтой болсон. Олон тооны судалгааны ажлын үр дүнгээс харахад аутизмтай холбоотой маш олон ген байдаг нь тогтоогдоод байна [17]. Үүнд фолийн хүчлийн метаболизмын замд оролцдог метилентетрагидрофолат редуктаза (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR), серотонин нейротрансмиттерыг мэдрэлийн эсүүд хооронд дамжуулахад чухал үүрэгтэй натриас-хамааралт зөөвөрлөгч 6-ын хувилбар 4 (carrier family 6 member 4, SLC6A4), контактин хамааралт уураг 2 (contactin associated protein 2, CNTNAP2), нийгмийн харилцаа, сэтгэл хөдлөл зэрэг үйл ажиллагаанд чухал үүрэгтэй окситоцин гормоныг таних үүрэгтэй окситоцин рецептор (oxytocin receptor, OXTR), мэдрэлийн эсийн байрлал, шил-

жилт, синапсын хөдөлгөөн зэрэгт оролцдог реелин (reelin, RELN), мэдрэлийн эсийн өдөөлтийг дарангуйлагч нейротрансмиттертэй холбогдох үүрэгтэй гамма-аминобутирийн хүчлийн А төрлийн рецепторын бета 3 дэд нэгж (gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit beta 3, GABRB3), митохондрийн дотоод мембранаар кальци болон бусад ионуудыг зөөвөрлөх үүрэгтэй зөөвөрлөх бүлгийн уураг 25-ын хувилбар 12 (solute carrier family 25 member 12 (SLC25A12), D витамин рецептор (vitamin D receptor, VDR) болон бусад генүүд аутизмтай холбоотой болох нь батлагдсан байна [18].

Готье нар аутизмын хүрээний эмгэгтэй хүүгийн хромосомын 11q13-д байрлах нейрексин-2 (NRXN2) гений нэг нуклеотид устсан гетерозигот делец (2733delT) мутацийг илрүүлсэн. Энэ нь мэдрэлийн эсийн наалдалтыг зохицуулах үүрэгтэй боловч, мутацид орсон үедээ уургийн богино хувилбарыг үүсгэж бусад уургуудтай харилцан үйлчлэлцэх үүргээ алдаж, мэдрэлийн эсийн сигнал дамжилтыг саатуулж байв. Энэ мутаци нь хүнд түвшний хэл ярианы хоцрогдолтой эцгээс хүүд удамшсан болохыг тодорхойлсон. Эцгийнх нь нагац эгч нь шизофрени өвчтэй байсан ч ДНХ-ийн дээж авах боломжгүй байсан учраас тэдгээрийн генетик холбоог илүү гүнзгийрүүлэн шалгаж чадаагүй юм [19].

Сандерс нар 928 хүний бүрэн эксомын дарааллыг тогтоож, тархинд экспресслэгддэг генүүдэд аутизмд хүчтэй нөлөөлөхүйц олон тооны нонсенс болон сплайсингийн өөрчлөлт үүсгэх мутациудыг илрүүлсэн. Эдгээр нь эцэг, эхээс удамшаагүй бөгөөд үр хөврөлийн хөгжлийн шатанд эсвэл бэлгийн эсийн хуваагдлын явцад үүссэн байж болох *de novo* мутациуд болохыг тогтоосон. Мэдрэлийн эсийн үйлчлэлийн потенциалыг үүсгэх, дамжуулахад чухал үүрэгтэй ионы суваг болон натрийн суваг (sodium voltage-gated channel, alpha subunit 2, SCN2A) генд үүссэн хоёр ялгаатай нонсенс мутаци АХЭ үүсэхэд нөлөөлж байгааг тогтоосон [20].

О'Рок нар хүнд хэлбэрийн АХЭ-тэй хүмүүсээс транскрипцийн процессыг дарангуйлагч (forkhead box P1, FOXP1), мэдрэлийн эсийн Na⁺, K⁺, Ca²⁺ нэвтрүүлэгч глутамат идэвхжлийн ион суваг (N-methyl-D-aspartate, subunit 2B, GRIN2B), хучуур эдийн бүтцийг хөгжүүлэх, тогтворжуулах үүрэгтэй ламинин 3 (laminin, gamma-3, LAMC3) болон натрийн суваг (sodium voltage-gated channel, alpha subunit 1, SCN1A)-ийн генүүдэд *de novo* мутаци байгааг илрүүлсэн [21]. О'Рок нар эцэг, эх, хүүхэд бүхий гурвалуудын бүрэн эксомын дараалал тогтоох АХЭ-ийн судалгааг хийжээ. Тэд *de novo* цэгэн мутациуд ихэвчлэн эцгийн талаас удамшдаг (4:1 харьцаатай), мөн эцэг нь нас ахих тусам АХЭ-тэй хүүхэдтэй болох эрсдэл нэмэгддэг болохыг тогтоожээ [21, 22]. Үүнээс гадна 126 *de novo* мутацийн 39% нь мэдрэлийн эсийн хучуур эдийн давхаргыг бий болгох, бүтцээ хадгалахад чухал үү-

рэгтэй бета-катенин 1 (beta-catenin 1, CTNNB1) эсвэл хроматины ремоделийн үүрэгтэй уургуудад байдгийг илрүүлсэн байна. АХЭ-тэй хүмүүсийн эксомд АТР-аас хамааралтай хроматины ремодуляцын үүрэг гүйцэтгэдэг (chromodomain-helicase-DNA-binding protein 8, CHD8), мэдрэлийн эсийн аксоны төлжилтийг удирддаг (netrin-G1, NTNG1) хоёр генд уургийн бүтцийг өөрчлөхүйц мутациуд илэрсэн [21, 22]. Эдгээр судалгааны ажлуудаас харахад мэдрэлийн эсийн сигнал дамжилт, аксоны төлжилт, хроматины ремодель, хучуур эдийн бүтцийн хөгжил, тогтворжилт зэрэг олон чухал процесст оролцдог уургуудыг кодлогч генүүдэд *de novo* мутациуд үүссэнээр АХЭ-ийн олон ялгаатай шинж тэмдгүүд илэрдэг байж болох нь харагдаж байна.

Сүүлийн жилүүдэд текст олборлолт болон уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн сүлжээний анализын аргуудыг хослуулан ашиглаж, өвчний шалтгаан болж буй молекул зохицуулга болон уурагтай холбоотой чухал мэдээллүүдийг илрүүлэх судалгааны ажлууд эрчимтэй хөгжиж байна. Тухайлбал, текст олборлолт нь молекул биологи, биоанагаах, эмнэлзүйн судалгааны өгөгдлөөс өвчин эмгэгтэй холбоотой уураг болон гений харилцан үйлчлэлийг илрүүлэх, өвчний шалтгаан болж болох зохицуулга уургуудыг тодорхойлоход өндөр үр дүнтэй болохыг харуулж байна [23, 24]. Судалгааны өгүүлэл, эмнэлзүйн тэмдэглэлүүдээс өвчин, шинж тэмдэг, эмчилгээний хоорондын хамаарлыг илрүүлэх замаар шинэ мэдлэг бүтээх боломжийг бүрдүүлдэг [25]. Үүнээс гадна, өвчтөний эмнэлзүйн мэдээлэл болон туршилтын үр дүнг нэгтгэн, эмчилгээний хувийн онцлогт тохирсон стратеги боловсруулахад дэмжлэг үзүүлж, эмчилгээний үр дүнг сайжруулан, сөрөг нөлөөллийг багасгахад тусалдаг [26]. Судлаачид текст олборлолтыг ашиглан шинжлэх ухааны өгүүлэлээс холбогдох мэдээллийг автоматаар ялган, системчилсэн тойм, мета-анализ хийхэд хялбарчилж, олон төрлийн өвчний талаар нотолгоонд суурилсан дүгнэлт гаргах боломжтой болдог [27]. Түүнчлэн, эмнэлгийн текстүүдээс эмчилгээний удирдамж болон чухал мэдээллийг ялган авах замаар эмнэлзүйн шийдвэр гаргалтыг дэмжих систем хөгжүүлэхэд хувь нэмэр оруулдаг [28]. Мөн эмнэлзүйн тэмдэглэл, эрүүл мэндийн форумууд дахь мэдээллийг боловсруулснаар эмийн гаж нөлөөг түргэн илрүүлж, эмийн аюулгүй байдлыг хангахад туслах чухал аргачлал болдог [29].

Уургийн харилцан үйлчлэлийн сүлжээний анализыг ашиглан өвчинтэй холбоотой уураг хоорондын холбоосыг судалж, гол зохицуулагч уургийг илрүүлснээр өвчний шалтгаан, түүнтэй холбоотой биологийн механизмыг илүү сайн ойлгох боломжтой юм. Бид энэ судалгааны ажлаар National Center for Biotechnology Information (NCBI)-ын PubMed өгөгдлийн сангийн өгүүлүүдийн хураангуй дундаас текст олборлолтын аргыг ашиглан аутизм, аутизмын хүрээний эмгэг гэсэн өвчний нэртэй хамт

бичигдсэн генүүдийг ялган авч, уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн сүлжээний анализыг хийж, аутизмын генетик шалтгаан байх боломжтой хэд хэдэн уургийг илрүүлэв.

2 Материал, арга зүй

2.1 Ген, уургийн мэдээллийн эх сурвалж

Бид текст олборлолтод хүний 23 хромосомын уураг кодлогч 19250 гений товч нэршил ба гений нэрийг ашиглав. HUGO Gene Nomenclature Committee өгөгдлийн сангаас гений мэдээлэл, NCBI-ийн дугаарыг татаж авав [30]. STRING өгөгдлийн сангийн өгөгдлөөс уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн дэд сүлжээг гарган авсан [31, 32] бөгөөд сүлжээ үүсгэхдээ NCBI-ийн дугаарыг ашиглав. Энэ нь өгөгдлийн сангийн хооронд нэршлийн зөрүү үсэж андуурагдахаас сэргийлэх боломж олгодог.

2.2 Өгөгдлийн олборлолт

Бид текст олборлолт хийх Python кодыг өөрийн лабораторид хөгжүүлэв. Biopython сангийн Entrez модулийг ашиглан ген бүрийн хувьд NCBI-ийн PubMed өгөгдлийн сангаас “autism, autism spectrum disorder” гэсэн үгтэй хамт бичигдсэн өгүүллийн тоог тоолов [33, 34]. Нийт 19250 гений нэрийг ашиглан хайлт хийсэн бөгөөд олон удаагийн давталттай хайлтыг гүйцэтгэхийн тулд NCBI-ийн өгөгдлийн санд хүсэлт илгээхдээ Entrez email болон Entrez.api key тохируулгыг ашиглав.

2.3 Сүлжээ байгуулах ба дүрслэх

STRING өгөгдлийн сан нь уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн мэдээллийг агуулсан граф бүтэцтэй өгөгдлийн сан бөгөөд уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн өгөгдлийн сан, текст олборлолт, туршилтын үр дүнгүүд, биохимийн замууд зэрэг их хэмжээний өгөгдөл дээр суурилан уураг эсвэл генүүдийн харилцан үйлчлэлийн сүлжээг байгуулахад ашиглагддаг. Энэ өгөгдлийн санг Swiss Institute of Bioinformatics, Novo Nordisk Foundation Center Protein Research, European Molecular Biology Laboratory гэсэн биоинформатикийн чиглэлдээ тэргүүлэгчид удирдаж ажиллуулдаг. Одоогоор 12535 организмын, 60 сая орчим уургийн 20 тэрбум гаруй биологийн молекулуудын харилцан үйлчлэлийн мэдээлэл хадгалагдаж байна [31, 32].

Уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн сүлжээг STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) өгөгдлийн сан ашигласан бөгөөд сүлжээг байгуулахдаа Байесийн статистик загварыг ашигладаг бөгөөд мэдээллийн итгэлийн түвшин (confidence level) утгыг шалгуур болгов. Энэ утга нь 0-1-ийн хооронд тохируулах боломжтой бөгөөд

хэт өндөр утга сонговол чухал харилцаа холбоо эсвэл чухал генүүд мэдээлэл дутмаг байдлаас үүдэн үр дүнгээс хасагдах эрсдэлтэй, харин хэт бага утга сонговол шаардлагагүй, боломжит бус харилцан үйлчлэлүүд хэт ихсэх магадлалтай. Иймээс, бид итгэлийн түвшнийг 0.7 байхаар тохируулан сүлжээг байгуулав. Сүлжээг өгөгдлийн олборлолтоос аутизмтай холбоотой 355 уургийг сонгон авч сүлжээ байгуулж, эдгээр уургийн товч нэршлийг Хавсралтад өгөв. Сүлжээний талаар нарийн анализуудыг Cytoscape программыг ашиглав. Энэ нь сүлжээний анализад өргөн хэрэглэгддэг, олон төрлийн нэмэлт хэрэгслээр сүлжээний анализ, зангилаа уургуудыг таних, бүлэглэн ангилах, болон биологийн процесс, молекулын функц, биохимийн замуудтай холбоотой өгөгдлийн сангийн мэдээллийг илрүүлэх зэрэгт ашиглахад хялбар программ юм [35].

2.4 Генийн бүрдлийн баяжуулалтын анализ

Гений бүрдлийн баяжуулалтын анализ (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) нь тодорхой биологийн процесс, молекулын үйл ажиллагаа, эсийн доорх замналууд, өвчин зэрэгтэй холбоотой генийг илрүүлж, тэдгээрийн хамтын оролцоог үнэлэхэд ашиглагддаг био-мэдээллийн тооцооллын арга юм. Энэ анализ нь шинж тэмдэгтэй хамааралтай гений бүрдлийг судлахад ашиглагддаг ба өгөгдлийн жагсаалтад тухайн гений багц хэр давтамжтай илэрч байгааг харьцуулж, статистик үнэлгээ өгдөг. Үүний нэг онцлог нь ганц нэг гений өөрчлөлт бус, генүүдийн хамтран нөлөөлөх хандлагыг тооцоолох чухал ач холбогдолтой. STRING өгөгдлийн сан нь гений бүрдлийн баяжуулалтын анализыг дэмжиж, тухайн багц генүүдийн биологийн үүрэг, өвчний хамаарал, биохимийн замуудтай холбоог тодорхойлоход тусалдаг. Тиймээс судалгаанд ашиглагдаж буй гений бүрдлийн биологийн ач холбогдлыг тодорхойлох чухал хэрэгсэл юм [31, 32].

3 Үр дүн ба хэлэлцүүлэг

3.1 Өгөгдлийн олборлолт

Бид NCBI-ийн PubMed өгөгдлийн сангаас текст олборлолт хийхэд нийт 4000 гаруй уураг кодлогч ген аутизмтай холбоотойгоор эрдэм шинжилгээний өгүүллийн товчлолд дурдагдсан байна. Эдгээрээс АХЭ-тэй холбоотойгоор хамгийн олон дурдагдсан гений жагсаалтыг үүсгэсэн бөгөөд эхний 15 гений мэдээллийг Хүснэгт 1-д жагсаав.

Эдгээр генүүд нь мэдрэлийн хөгжил, синапсын уян хатан байдал, дархлааны хариу урвал, бодисын солилцоо зэрэг олон төрлийн биологийн процессуудад чухал үүрэгтэй. FMR1, MECF2, CDKL5, SHANK3, BDNF зэрэг нь тархины хөгжил, синапсын уян хатан байдал, санах ой, зан төлөвийн зохицуулалтад

голлох үүрэг гүйцэтгэдэг. MTOR, TSC1, PTEN нь эсийн өсөлт, метаболизм, мэдрэлийн хөгжлийн зохицуулалтад оролцдог. ОХТ болон ОХТR нь окситоцин дааврын хүлээн авалтад оролцож, нийгмийн харилцаа, стрессийн хариу урвал, зан төлөвт нөлөөлдөг. SLC6A4 серотонины дахин шингээлтийг (reuptake) зохицуулснаар сэтгэл зүйн тогтвортой байдлыг хангадаг. INS нь глюкозын метаболизм, тархины үйл ажиллагаанд оролцох бол PTH нь кальцийн тэнцвэрийг зохицуулж, ясны метаболизмд чухал үүрэгтэй. Дархлааны системд TNF, IL6 зэрэг үрэвслийн зохицуулалт, мэдрэлийн дархлаа-хариу урвалд оролцох генүүд багтдаг. Эдгээр генүүдийн үйл ажиллагааны алдагдал нь аутизм, мэдрэлийн эмгэгүүд, дархлааны эмгэгүүд, бодисын солилцооны хямрал зэрэг олон төрлийн өвчний шалтгаан болж болзошгүй юм.

Сю нарын судлаачид 2000 гаруй өгүүллийг өгөгдлийн олборлолтын аргад суурилан SHANK3, MECF2, PTEN, NLGN3, NLGN4X, OXT, OXTR, NRXN1, SHANK2, CNTNAP2, SLC6A4, TSC2, TSC1, CD3 зэрэг генүүд хамгийн өндөр оноотойгоор АХЭ-тэй холбоотой байж болохыг тодорхойлсон [36]. Эдгээр генүүдийн дийлэнх нь бидний судалгааны үр дүнтэй тохирч байна. Энгийн текст илрүүлэх аргаар нарийн төвөгтэй өвчинтэй холбоотой генетик шалтгаан байж болох генүүдийг илрүүлэх боломжтой гэдгийг харуулж байна. Цаашлаад хайлтын энэ аргыг ашиглан бусад өвчнүүдэд мөн ашиглах боломжтой юм.

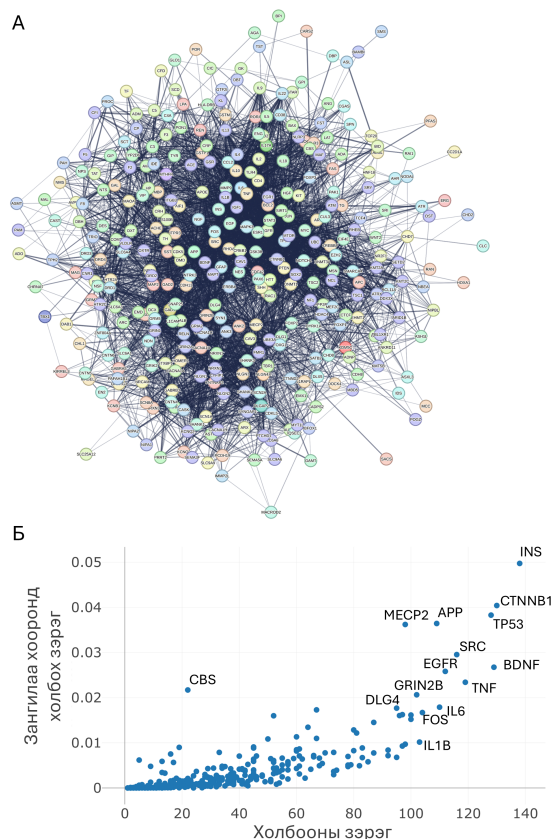
3.2 Генүүдийн сүлжээний анализ

Цаашлаад олон тоогоор АХЭ-тэй холбоотойгоор бичигдсэн генүүдийг сонгон авч уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн сүлжээ байгуулав. Хэт олон уургийн хоорондын харилцан үйлчлэлийн сүлжээ байгуулах нь өвчний шалтгаан болж буй генүүдийг танихад төөрөгдүүлэх боломжтой учраас 15-аас олон удаа аутизмтай холбоотойгоор дурдагдсан гений нэрсийг цаашдын анализдаа ашиглав. Нийтдээ 355 генээр кодлогддог уургийн нэрсийг сонгон авч уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн цогц сүлжээг байгуулж Зураг 1А-д үзүүлэв. Энд 355 уургийн 5908 холбоо зурагдсан бөгөөд кластерын коэффициент 0.49, дундаж холбоосны тоо 33 байв. Эндээс үзэхэд аутизмын хүрээний эмгэгтэй холбоотой генүүдийн хооронд харилцан үйлчлэл маш цогц байна. Цогц сүлжээний анализыг Cytoscape программыг ашигласан гүйцэтгэсэн бөгөөд зангилаа хооронд холбох зэрэг (betweenness centrality) болон холбооны зэрэг (холбооны тоо, degree) хоорондын хамаарлын графикийг байгуулан Зураг 1Б-д үзүүлэв. Зангилаа гэдэг нь олон уурагтай харилцан үйлчилдэг сүлжээний дэд төвүүд юм. Зангилаа хооронд холбох зэрэг нь уг цогц сүлжээний уураг бүр нь зангилаа цэгүүдийн хооронд хэр зэрэг холбоо болж байгаа

Хүснэгт 1: АХЭ болон гений хамт бичигдсэн хураангуйн тоо.

Д/д	Ген	Тайлбар	Давтамж [×]
1	FMR1	Эмзэг Х мессенжер рибонуклеопротеин 1	2259
2	MECP2	Метил-СрG холбогч уураг 2	1652
3	OXT	Окситоцин	643
4	MTOR	Рапамицин киназагийн механик бай	364
5	BDNF	Тархины гаралтай нейротроф хүчин зүйл	342
6	SHANK3	SH3 ба анкирин давталтат домэинууд 3	335
7	PTH	Паратиронид даавар	303
8	TNF	Хавдрын некрозын хүчин зүйл	254
9	PTEN	Фосфатаза ба тензин гомолог	249
10	IL6	Интерлэйкин 6	242
11	SLC6A4	Натриас-хамааралт зөөвөрлөгч 6-гийн хувилбар 4	237
12	INS	Инсулин	224
13	CDKL5	Циклин хамааралтай киназа төст 5	217
14	OXTR	Окситоцины рецептор	210
15	TSC1	TSC комплекс дэд нэгж 1	197

[×] 2024 оны 10-р сарын байдлаар АХЭ-тэй хамт өгүүллийн хураангуйд бичигдсэн тоо бөгөөд PubTator3 [37] системийг ашиглан гар аргаар засварлав.



Зураг 1: А. Текст олборлолтоор сонгосон 355 уургийн харилцан үймчлэлийн сүлжээ. Сүлжээг STRING өгөгдлийн сан ашиглан байгуулав. Б. Зангилаа хооронд холбох зэрэг ба холбооны зэргийн хоорондын хамаарлын график. Cytoscape программ ашиглан сүлжээний анализ гүйцэтгэж, график байгуулав.

гаар тодорхойлогддог. Хэрэв график дээр зангилаа хооронд холбох зэрэг болон холбооны зэрэг аль аль нь өндөр цэгүүд тодорхойлогдвол тэдгээр нь тухайн цогц сүлжээний хувьд олон уурагтай харилцан үйлчилдэг, олон зангилаануудтай шууд холбогддог, мөн бусад зангилаануудыг хооронд нь холбодог чухал уургууд болно. Зураг 1Б-д эдгээр утгууд өндөртэй уургийн нэрсийг тодруулан бичиж өгөв. Дараа нь STRING өгөгдлийн сангийн k-дунджаар кластер үүсгэх алгоритмыг ашиглан 355 уургийг дотор нь үүргийн ерөнхий байдлаар нь 5 ялгаатай бүлэгт хуваав (Хүснэгт 2). Уургуудын харилцан үйлчлэлийн мэдээллийг илүү тодорхой харуулахын тулд STRING өгөгдлийн сангийн сүлжээний итгэлийн түвшнийг 0.9 болгож, ямар нэг холбоонд оролцоогүй уургуудыг хасаж дүрсэлсэн сүлжээ байгуулав. Үр дүнд нь 235 уургаас тогтсон сүлжээг Зураг 2-т үзүүлэв. Инсулин (INS), натри-хамааралт зөөвөрлөгч 6-ын хувилбар 3 (SLC6A3) болон бусад ион сувгуудаас бүрдсэн (Зураг 2-т улаан өнгөөр дүрсэлсэн) уургууд 1-р бүлгийг бүрдүүлж байгаа бөгөөд суралцах, санах ой, танин мэдэхүй зэрэг процессуудад оролцоод зогсохгүй допамин, нейрпептид зэрэг нейротрансмиттерийн зохицуулгын молекул функцүүдэд оролцдог болох нь гений бүрдлийн баяжуулалтын анализаар тогтоогдов. Сүлжээнд DLG4 генээр зангидагдан 2-р бүлгийг үүсгэж буй уургууд (шар) нийгмийн харилцааны зан төлөв, суралцах, ой тогтоолт, болон мэдрэлийн эсийн сигнал дамжих процесст чухал үүрэг гүйцэтгэдэг бөгөөд глутамат рецепторын идэвх, нейрекин бүлд холбогдох, мэдрэлийн эсийн синапсын дараах бүтэц, тогтворжилт зэрэг молекул функцэд оролцдог болох нь анализаар тодорхойлогдов. Мэдрэлийн эсийн сигнал дамжилтын процесст чухал үүрэгтэй уургууд эхний хоёр бүлгийг үүсгэж байгаа нь харагдаж байна. Тиймээс мэдрэлийн эсийн сигнал

Хүснэгт 2: Сүлжээ дэх уургийн ерөнхий үүргээр бүлэглсэн үр дүн.

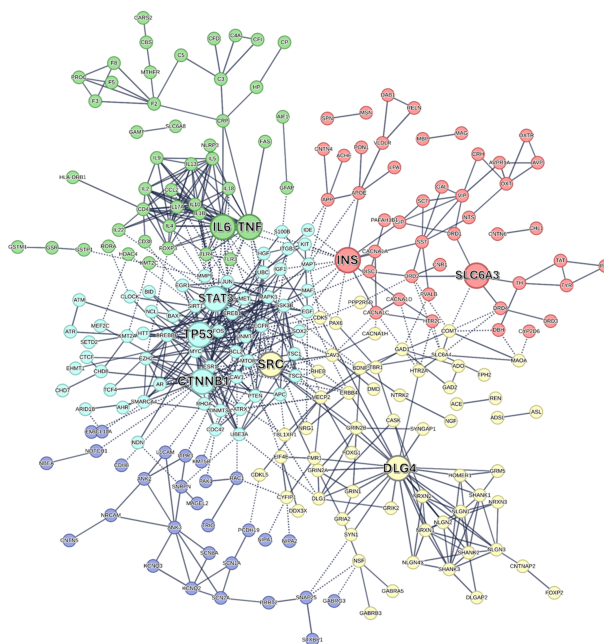
Бүлэг	Биологийн процесс	Оролдогч гений тоо
1	Танин мэдэхүй	96
2	Суралцах, ой санамж, мэд- рэлийн эсийн систем	85
3	Үрэвслийн хариу урвал	68
4	Эсийн хуваагдал, хучуур эдийн эсийн пролиферацн, ДНХ-ийн метилжилт	63
5	Үйчлэлийн потенциал, мэд- рэлийн импульс	43

дамжилтад үүссэн асуудал АХЭ-ийн шалтгаануудын нэг нь байж болохыг харуулж байна. Энэ үрдүн нь Сю нарыг судалгаагаар тодорхойлогдсон АХЭ-тэй холбоотой генүүд нь шизофрени, унаж таталт, оюуны хомсдол, хоёр туйлт эмгэг, сэтгэл гутрал, хэт давтагдсан зан үйлийн эмгэг (OCD), түгшүүрийн эмгэг зэрэг бусад сэтгэц, мэдрэлийн эмгэгүүдтэй генетикийн түвшинд давхцалтай байж болохыг онцолсон үр дүнтэй тохирч байна [36].

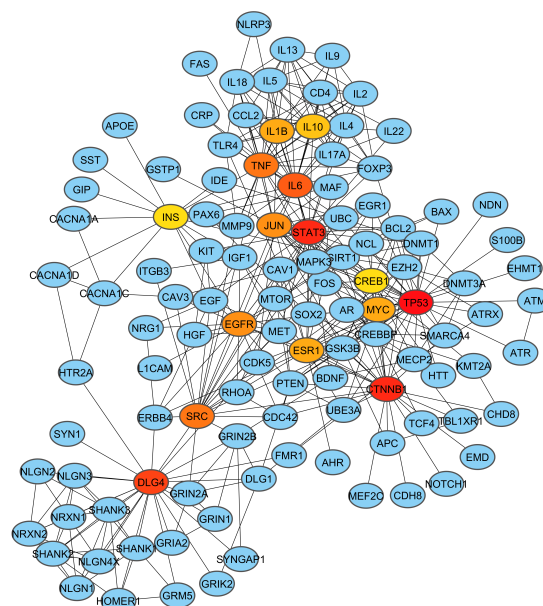
Харин 2-р бүлгийн уургууд (ногоон) нь ихэвчлэн цитокинууд болон хэв танилтын рецепторууд юм. Эдгээр уураг эсээс эсэд мэдээлэл дамжуулах, дархлааны хариу урвалыг зохицуулахад чухал үүрэгтэй. Энэ бүлэгт агуулагдаж байгаа олон тооны уургууд үрэвсэлт өвчнүү тэр дундаа гэдэсний үрэвсэлт өвчинтэй холбоотой байна. Иймээс АХЭ нь дархлааны янз бүрийн асуудалтай холбоотойгоор үүсдэг байж болохыг харуулж байна. Харин 4-р бүлгийг TP53, катенин бета-1, STAT3, CREB-холбогдогч уураг зэрэг 63 уураг бүрдүүлж байгаа бөгөөд эдгээрийн ерөнхий үүрэг нь хорт хавдрын микроРНХ-ийн зохицуулгад оролцдог байна. Эдгээр уураг эсийн хуваагдал, хучуур эдийн эсийн пролифраци, ДНХ-ийн метилжилт зэрэг молекул функцийг зохицуулгад чухал үүрэгтэй оролцдог нь анализаар тодорхойлогдов. Мөн эдгээр гол зангилаа уургуудтай холбогдож байгаа бас нэгэн сонирхол татаж байгаа уураг нь андрогений рецептор уураг байна. Харин 5-р бүлгийг анкирин-3 (ANK3), анкирин-2 (ANK2) болон хэд хэдэн ион сувгууд бүрдүүлж байна (ягаан). Эдгээр нь ион сувгийн зохицуулга, үйлчлэлийн потенциал, мэдрэлийн импульсийн дамжуулалтад оролцдог байна.

3.3 Гений бүрдлийн баяжуулалтын анализ

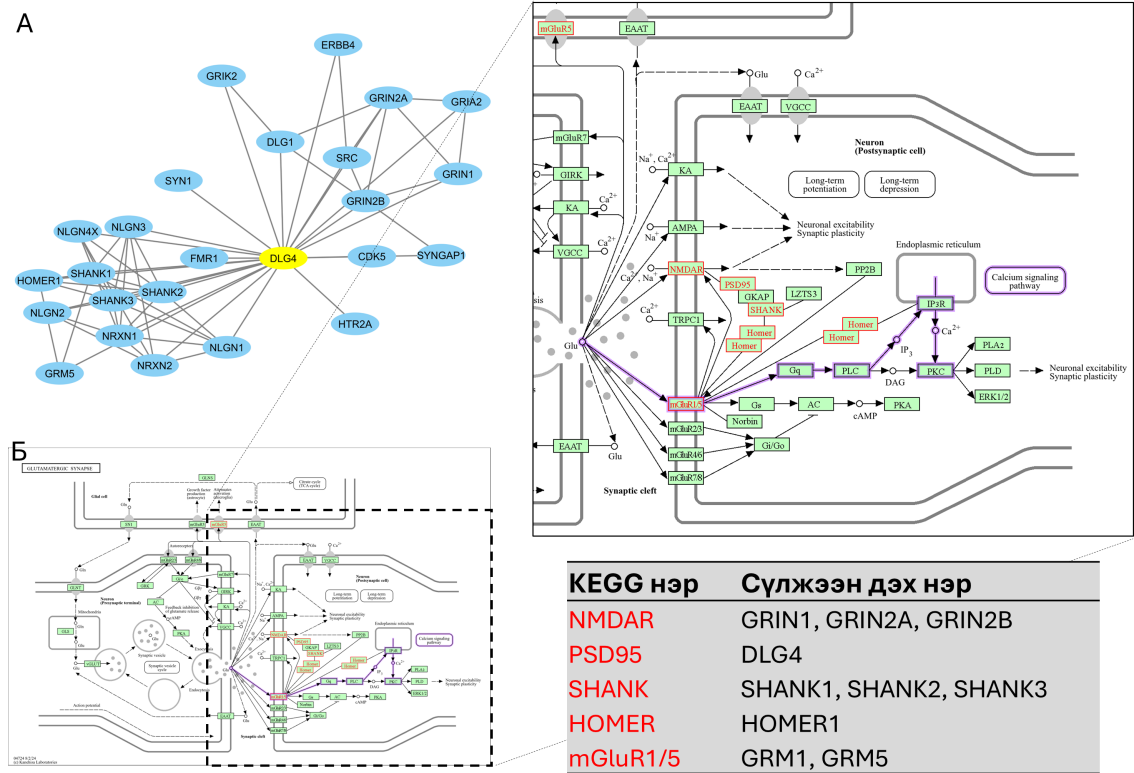
Бид STRING өгөгдлийн санг ашиглан гений багцийн баяжуулалтын анализыг гүйцэтгэв. Эндээс бидний цуглуулсан генүүд олноороо оролцдог биологийн процесс, молекул функц, генетик шалтгаантай өвчнүүд зэрэг мэдээл-



Зураг 2: АХЭ-тэй холбоотой генүүдийн дундын үүргээр бүлэглэсэн байдал. Дугуй дүрсний өнгө нь бүлгийг үлэрхийлэх бөгөөд бүлэг хоорондын харилцан үйлчилэл тасархай зураасаар тэмдэглэв. STRING өгөгдлийн сангийн k-дундаж кластер үүсгэх аргаар бүлэглэв.



Зураг 3: Холбооны зэрэг өндөртэй уургуудын дэд сүлжээ. Сүлжээг Cytoscape программаар байгуулав.



Зураг 4: А. DLG4 генээр кодлогддог PSD95 уурагт төвтэй дэд сүлжээ. Б. KEGG өгөгдлийн сангийн Glutamatergic synapse -ийн сигнал дамжих замын зураг (map04724). DLG4 төвтэй дэд сүлжээний уургуудыг KEGG зам дээр улаанаар ялгаж үзүүлсэн бөгөөд, тухайн хэсгийн зургийг баруун дэд талд томруулан үзүүлэв. Улаанаар бичигдсэн гений нэрсийн сүлжээн дэх гений нэрсийг доор нь тайлбарлан хүснэгтэд үзүүлэв. Кальцийн сигнал дамжилтын замыг нил ягаанаар тодруулан харуулав.

лийг илрүүлэх боломжтой юм. Энэ анализаас гений багцын оролцдог эхний 10 биологийн процессууд болон холбоотой байж болох өвчнүүдийн жагсаалтыг Хүснэгт 3-т үзүүлэв. Үүнээс үзэхэд сүлжээ байгуулсан генүүд ой тогтоолт, суралцах, зөн төрх, нийгмийн харилцаа зэрэг АХЭ-тэй холбоотой биологийн процессуудад оролцдог болох нь харагдаж байна. Цаашлаад олон төрлийн эмгэгүүд, хөдөлгөөн ба хэл ярианы хөгжлийн бэрхшээл, сэтгэл гутрал, унаж таналт зэрэг өвчнүүдтэй генетикийн холбоо хамааралтай байж болох нь харагдаж байна.

Дараа нь Зураг 2-т үзүүлсэн сүлжээний хувьд хамгийн олон уурагтай харилцан үйлчлэлцэж буй уургууд буюу холбооны зэрэг өндөртэй эхний 15 уургийн Cytoscape программын дэд программ cytoHubba программар тоолов. Эдгээр уурагтай холбогдож байгаа уургуудыг багтаасан сүлжээг байгуулахад 114 уургаас тогтсон сүлжээ үүсэв. Уг сүлжээний хувьд TP53, STAT3, CTNNB1, DLG4, IL6 зэрэг уургууд хамгийн олон уурагтай харилцан үйлчлэлцэж байв. Энэ сүлжээг Зураг 3-т үзүүлэв. Зурагт сүлжээнд оролцогч уургууд зуйван дугуй дүрсээр илэрхийлэгдсэн бөгөөд улаан өнгө тодрол нь холбооны зэргийг харуулна.

Бидний гүйцэтгэсэн АХЭ-тэй холбоотой байж болох генүүдийн сүлжээний анализаар хэд хэдэн голлох үүрэгтэй зангилаа уургууд тодорхойлогдов. Эдгээр

зангилаа уургууд нь АХЭ-ийн эмчилгээ, оношилгоо болон урьдчилан сэргийлэхэд чухал байж болох юм. Эдгээр зангилаа уургууд болон сүлжээнд оролцож байгаа уургуудын үүргийг дэлгэрүүлэн авч үзье. TP53 уураг нь олон төрлийн зохицуулгад оролцдог, маш их судлагдсан, харилцан үйлчлэлийн мэдээлэл ихтэй байгаа учраас холбооны зэрэг өндөртэй гарах нь логикийн хувьд байж болох үр дүн юм. Харин STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) уураг нь олон төрлийн дохионы молекулын (жишээлбэл, цитокинууд) оролцоотойгоор идэвхжиж эсийн доторх дохио дамжилт, гений экспрессийн зохицуулахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Мэдрэлийн эсийн хөгжил, хэлбэржилт болон холбоос үүсэх үйл явцад чухал үүрэгтэй. Эдгээр үйл явцууд аутизмын эмгэгийн үед алдагддаг. Дискийн том гомологи 4 (DLG4) генээр зангидагдсан дэд сүлжээ Зураг 3-т харагдаж байна. Тиймээс энэ зангилааг дэлгэрэнгүй судлахын тулд зөвхөн DLG4 генээр кодлогддог PSD-95 уурагтай харилцан үйлчилдэг уургуудтай дэд сүлжээг байгуулан Зураг 4А-д үзүүлэв. Эдгээр уургийн оролцож байгаа биологийн процессыг илрүүлэхэд “KEGG Pathway database” өгөгдлийн сангийн Glutamatergic synapse (map04724)-ын замд голлох үүрэгтэй оролцож мэдрэлийн эсээс мэдрэлийн эсэд сигнал дамжих процесст оролцоод зогсохгүй, мэдрэлийн эсийн идэвхжил болон уян хатан байдалд нөлөөлдөг бай-

Хүснэгт 3: Сүлжээнд оролцож байгаа генүүдийн хамтран оролцдог биологийн процесс ба молекул функцүүд.

Төрөл	Д/д	ID*	Тайлбар	Гений тоо [×]
Биологийн процесс	1	GO:0050890	Танин мэдэхүй	72/313
	2	GO:0007611	Суралцах эсвэл ой санамж	65/271
	3	GO:0035176	Нийгмийн харилцааны зан төлөв	26/52
	4	GO:0007610	Зан төлөв	96/598
	5	GO:0007612	Суралцах	38/149
	6	GO:0050804	Синапсын нейротрансмисмиттерийн сигнал дамжилт	73/436
	7	GO:0051966	Синапсын дамжуулалтыг зохицуулах, глутаматын зохицуулалт	26/76
	8	GO:0050806	Синапсын дамжуулалтыг эерэг зохицуулга	34/135
	9	GO:0007613	Ой санамж	31/121
	10	GO:0098815	Синапсын уян хатан чанарыг зохицуулах	40/192
Өвчин	1	DOID:0060040	Хөгжлийн эмгэг	40/48
	2	DOID:0060041	Аутизмын хүрээний эмгэг	37/45
	3	DOID:150	Сэтгэцийн эрүүл мэндийн өвчин	100/435
	4	DOID:0060037	Сэтгэцийн хөгжлийн эмгэг	71/273
	5	DOID:1561	Танин мэдэхүй эмгэг	29/103
	6	DOID:0060038	Танин мэдэхүй, хэл, хөдөлгөөний хөгжлийн бэрхшээл	44/238
	7	DOID:3324	Сэтгэцийн эмгэг, сэтгэл гутрал	15/26
	8	DOID:1826	Уналт таталт	47/306
	9	DOID:12849	Аутизмын эмгэг	11/11
	10	DOID:936	Төв мэдрэлийн системийн өвчин, энцефалопати	92/806

* Биологийн процесс [38] болон өвчний онтологийн [39] өгөгдлийн сангийн хувийн дугаар.

[×] Биологийн процесс эсвэл өвчинд оролцогч генүүдийн хэд нь Зураг 2-т үзүүлсэн сүлжээнд агуулагдаж байгаа болон тухайн процессод оролцогч нийт гений тооны харьцаа.

на. KEGG өгөгдлийн сангийн Glutamatergic synapse замыг Зураг 4Б-д үзүүлсэн бөгөөд сүлжээний анализаар тодорхойлогдсон DLG4 болон бусад уургууд оролцож байгаа замын хэсгийг томруулан үзүүлэв. Мэдрэлийн эсийн уян хатан байдал нь суралцах болон ой тогтоолтод чухал ач холбогдолтой байдаг. Тиймээс PSD-95 (DLG4), SHANK уургууд, Homer1, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B зэрэг уургуудыг кодлогч генүүдэд мутаци үүсэх нь мэдрэлийн эсийн сигнал дамжилтад нөлөөлж, цаашлаад хүнд АХЭ-ийн шинж тэмдгүүд илрэх боломжтой нь харагдаж байна [21]. Фатеми нарын 2024 оны судалгаагаар эдгээр уургууд нь аутизмын эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг болохыг тогтоогоод байна [40]. Мөн эдгээр уургийн харилцан үйлчлэл нь унаж татах өвчин болон мэдрэлийн эсийн хөгжлийн эмгэгүүдтэй холбоотой байдаг нь тогтоогдсон [41]. Бидний үр дүнгээс DLG4 ген нь мэдрэлийн эсийн сигнал дамжилтаас шалтгаалж буй АХЭ-ийн хувьд эмчилгээний бай ген байх боломжтой нь харагдаж байна. Бидний байгуулсан сүлжээнд мөн олон уурагтай харилцан үйлчилж байгаа уургуудын нэг бол катенин бета-1 (CTNNB1) уураг юм. Энэ уураг нь эсийн наалдалт, Wnt дохионы замд оролцдог. Энэ генээр кодлогддог уураг нь олон төрлийн хорт хавдар болон мэдрэлийн эмгэгтэй холбоо болох нь тогтоогдсон [42]. Эсийн доторх Wnt сигналын замд үүссэн асуудлууд нь тархины хөгжлийн гол үе шатуудыг алдагдуулж, мэдрэлийн эсийн хоорондын мэдээлэл дамжихад

нөлөөлж болзошгүй юм. Хятадын хоёр гэр бүлд тодорхойлогдсон CTNNB1 генд үүссэн мутациуд нь хүнд хэлбэрийн оюуны хомсдол, хэл ярианы бэрхшээл зэрэг эмгэг үүсгэдэг болох нь тогтоогдсон [42]. Мөн CTNNB1 генийг идэвхгүй болгосноор хулганын орон зайн ой санамж сайжирсан бөгөөд тархины кортекст c-Fos гений экспрессийн түвшин мэдэгдэхүйц буурсан боловч амигдалад хэвийн байсан [43]. Өөрөөр хэлбэл уг генийг зарим төрлийн мэдрэлийн эсүүдэд идэвхгүй болгосноор орон зайн ой санамжийг нэмэгдүүлсэн юм. Энэ төрлийн судалгаа нь уг гений мутацитай холбоотой байж болох АХЭ-ийн эмчилгээний аргын хөгжүүлэлтэд чухал ач холбогдолтой. Аутизмтай холбоотой генетик шалтгаануудыг судлахад эпигенетик нөлөө бүхий уургууд чухал үүрэгтэй болохыг илтгэдэг [44]. Эпигенетикийн өөрчлөлт нь гений дараалал хэвийн боловч экспресс нь идэвхжих эсвэл дарангуйлагдах замаар удамшлын мэдээлэлд нөлөөлдөг механизм юм. Тухайлбал, бидний байгуулсан сүлжээнд байгаа ДНХ метилтрансфераза 1 (DNMT1) болон ДНХ метилтрансфераза 3A (DNMT3A) уургууд нь ДНХ-ийн метилжилтийн үүрэгтэй, гений экспрессийн эпигенетик түвшинд зохицуулалт хийдэг [45]. Мөн EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) уураг нь гистон H3K27-г метилжүүлж, гений идэвхийг саатуулах замаар аутизмтай холбоотой гений экспрессийг дарангуйлах үүрэг гүйцэтгэх боломжтой юм [46]. Сиртуин 1 фермент (SIRT1) ба гистоны

деацетилаза 4 (HDAC4) нь гистон деацетилазагийн тусламжтайгаар гений транскрипцийн идэвхийг бууруулж эпигенетик зохицуулалтад оролцдог [47]. Эндээс үзэхэд АХЭ-ийн зарим тохиолдол нь эпигенетикийн шалтгаантай байж болохыг харуулж байна.

4 Дүгнэлт

Энэ судалгаагаар аутизмын хүрээний эмгэгийн генетикийн шалтгаануудын холбоог текст олборлолт болон уураг-уургийн харилцан үйлчлэлийн сүлжээний анализ ашиглан судлав. Судалгааны үр дүнд мэдрэлийн хөгжил, синапсын дамжуулал, эсийн доторх сигнал дамжилт зэрэг чухал үүрэг гүйцэтгэдэг катенин бета-1 (CTNNB1), STAT3, SRC уураг, дискийн том гомологи 4 (PSD-95 буюу DLG4) зэрэг уургуудыг АХЭ-ийн эмчилгээний бай уургууд болохыг бусад уургуудтай харилцан үйлчлэл ихтэй болохыг тодорхойлов. Бидний байгуулсан сүлжээнд агуулагдаж байгаа олон төрлийн цитокинууд байгаа нь дархлааны шалтгаантай АХЭ-ийн хувилбарууд байж болохыг харуулж байна. Мөн ДНХ-ийн метилжилт, гистоны модификаци зэрэг процессоор үүссэн эпимутацын дүнд үүссэн АХЭ байх боломжтойг харуулж байна. Үүнээс үзэхэд АХЭ нь олон генүүд оролцсон, генетикийн болон эпигенетик, дархлааны гэх мэт олон шалтгаанаас үүдэлтэй байж болох юм. Эдгээр уургийн АХЭ-т үзүүлэх үүрэг оролцоог, олж илрүүлэх, сайтар ойлгож мэдэх нь уг эмгэгийн оношилгоо, эмчилгээ, урьдчилан сэргийлэх аргуудыг сайжруулах боломж бүрдүүлэхэд чухал үүрэгтэй.

Зохиогчийн оролцоо

Г.Ж сүлжээний анализ, өгөгдлийн боловсруулалтыг гүйцэтгэв. А.М текст олборлолт, өгүүллийн анхны бичвэрийг бэлтгэсэн бөгөөд Г.Ж болон А.М нар нь ижил оролцоотой зохиогчид болно. Т.С, Д.Л, П.Э нар үр дүнгийн хяналт болон сайжруулалт, бичвэрийн засварыг гүйцэтгэв. Б.М судалгааны дизайн, үр дүнгийн хяналт, бичвэрийн засварлалтыг гүйцэтгэв.

Ашиг сонирхлын зөрчилгүйн баталгаа

Зохиогчид хооронд сонирхлын зөрчил байхгүй.

Ашигласан ном

- [1] Rice C. Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006; 2009. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities (Centers for Disease Control and Prevention), Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5465>.
- [2] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943;2(3):217-50.
- [3] Asperger H. Die „Autistischen psychopathen“ im kindesalter. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*. 1944;117(1):76-136.
- [4] Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601-13.
- [5] Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2012;14(3):281-92.
- [6] Kim JY, Son MJ, Son CY, Radua J, Eisenhut M, Gressier F, et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(7):590-600.
- [7] Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):5.
- [8] Bromley R, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker G, Liverpool GM, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008;71(23):1923.
- [9] DeStefano F, Thompson WW. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert review of vaccines*. 2004;3(1):19-22.
- [10] Promotion BoH, Prevention D, ISR C. Immunization safety review: vaccines and autism. *Immunization Safety Review*. 2004.
- [11] Taylor B. Vaccines and the changing epidemiology of autism. *Child: care, health and development*. 2006;32(5):511-9.
- [12] Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. *American J of Med Genetics Pt B*. 2011;156(3):255-74.
- [13] Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA*. 2014;311(17):1770-7.
- [14] Miles JH. Autism spectrum disorders—A genetics review. *Genetics in Medicine*. 2011;13(4):278-94.
- [15] Becker KG, Barnes KC, Bright TJ, Wang SA. The Genetic Association Database. *Nature Genetics*. 2004;36(5):431-2.

- [16] Abrahams BS, Arking DE, Campbell DB, Mefford HC, Morrow EM, Weiss LA, et al. SFARI Gene 2.0: a community-driven knowledgebase for the autism spectrum disorders (ASDs). *Molecular Autism*. 2013;4(1):36.
- [17] Li X, Zou H, Brown WT. Genes associated with autism spectrum disorder. *Brain Research Bulletin*. 2012;88(6):543-52.
- [18] Qiu S, Qiu Y, Li Y, Cong X. Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):249.
- [19] Gauthier J, Siddiqui TJ, Huashan P, Yokomaku D, Hamdan FF, Champagne N, et al. Truncating mutations in NRXN2 and NRXN1 in autism spectrum disorders and schizophrenia. *Hum Genet*. 2011;130(4):563-73.
- [20] Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012;485(7397):237-41. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature10945>.
- [21] O'Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, Vives L, Schwartz JJ, Girirajan S, et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet*. 2011;43(6):585-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng.835>.
- [22] O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. 2012;485(7397):246-50. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature10989>.
- [23] Kim SS. Recent trends in autism spectrum disorder research using text mining of PubMed: importance of early detection. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(7):339-40. Available from: <https://doi.org/10.3345/cep.2020.01564>.
- [24] Jurca G, Addam O, Aksac A, Gao S, Özyer T, Demetrick D, et al. Integrating text mining, data mining, and network analysis for identifying genetic breast cancer trends. *BMC Res Notes*. 2016;9:236. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2023-5>.
- [25] Jiang L, Cheng J, Chen Y. A review of text mining in healthcare. *Journal of Healthcare Engineering*. 2018;2018:1-10.
- [26] Rogers J, Hotez PJ, Bottazzi ME. The role of text mining in personalized medicine. *Nature Reviews Genetics*. 2019;20(12):757-69.
- [27] Beller E, Clark J, Tsafnat G, Thomas J, Marshall I, Wallace B, et al. Systematic reviews and text mining: The case for automation. *Journal of Biomedical Informatics*. 2020;108:103500.
- [28] Bian J, Wu Y, Shen F, Liu Y, Xu H. Text mining for clinical decision support: Opportunities and challenges. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2017;75:68-81.
- [29] Liu Y, Liu H, Shen F, Wu Y, Wu SJ, Xu H. Mining adverse drug reactions from clinical narratives: A review. *Journal of Biomedical Informatics*. 2015;57:68-78.
- [30] Povey S, Lovering R, Bruford E, Wright M, Lush M, Wain H. The HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). *Human Genetics*. 2001;109(6):678.
- [31] Mering CV. STRING: a database of predicted functional associations between proteins. *Nucleic Acids Research*. 2003;31(1):258-61. Available from: <https://doi.org/10.1093/nar/gkg034>.
- [32] Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, Lyon D, Kirsch R, Pyysalo S, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Research*. 2021;49(D1):D605-12. Available from: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>.
- [33] van Rossum G, the Python development team. *Python Tutorial*. Python Software Foundation; 2016.
- [34] Cock PJA, Antao T, Chang JT, Chapman BA, Cox CJ, Dalke A, et al. Biopython: freely available Python tools for computational molecular biology and bioinformatics. *Bioinformatics*. 2009;25(11):1422-3. Available from: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp163>.
- [35] Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Res*. 2003;13(11):2498-504. Available from: <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>.
- [36] Xu C, Cao H, Zhang F, Cheadle C. Comprehensive literature data-mining analysis reveals a broad genetic network functionally associated with autism spectrum disorder. *International Journal of Molecular Medicine*. 2018;42(5):2353-62.
- [37] Wei CH, Allot A, Lai PT, Leaman R, Tian S, Luo L, et al. PubTator 3.0: an AI-powered literature resource for unlocking biomedical knowledge. *Nucleic Acids Research*. 2024;52(W1):W540-6.

- [38] Consortium GO. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Research*. 2004;32:D258-61.
- [39] Schriml LM, Munro JB, Schor M, Olley D, McCracken C, Felix V, et al. The human disease ontology 2022 update. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(D1):D1255-61.
- [40] Fatemi SH, Eschenlauer A, Aman J, Folsom TD, Chekouo T. Quantitative proteomics of dorsolateral prefrontal cortex reveals an early pattern of synaptic dysmaturation in children with idiopathic autism. *Cerebral Cortex*. 2024;34(13):161-71. Available from: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhae044>.
- [41] Levy AM, Gomez-Puertas P, Tümer Z. Neurodevelopmental Disorders Associated with PSD-95 and Its Interaction Partners. *IJMS*. 2022;23(8):4390. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23084390>.
- [42] Ji Y, Xia Q, Zhang H, Huo H, Cao X, Wang W, et al. Whole Exome Sequencing Identified two Novel Truncation Mutations in the CTNNB1 Gene Associated with Neurodevelopmental Disorder, Language Dysfunction, and Microcephaly in Chinese Children. *Child Neurology Open*. 2023;10:2329048X231184184. Available from: <https://doi.org/10.1177/2329048X231184184>.
- [43] Dong F, Jiang J, McSweeney C, Zou D, Liu L, Mao Y. Deletion of CTNNB1 in inhibitory circuitry contributes to autism-associated behavioral defects. *Human Molecular Genetics*. 2016;25:2738-51. Available from: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw131>.
- [44] Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018;72:228-44. Available from: <https://doi.org/10.1111/pcn.12606>.
- [45] Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull*. 2017;33:183-93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y>.
- [46] Li J, You Y, Yue W, Yu H, Lu T, Wu Z, et al. Chromatin remodeling gene EZH2 involved in the genetic etiology of autism in Chinese Han population. *Neuroscience Letters*. 2016;610:182-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.074>.
- [47] Tseng CEJ, McDougale CJ, Hooker JM, Zürcher NR. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder: Histone Deacetylases. *Biological Psychiatry*. 2022;91:922-33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.021>.