

مقاله اصلی

بررسی بیوانفورماتیکی پلی مورفیسم‌های ژن *CHD8* به عنوان ژن پرخطر در اختلال طیف اوتیسم (ASD)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۵

خلاصه

مقدمه: اختلال طیف اوتیسم (Autism spectrum disorder (ASD یک اختلال عصبی رشدی است که روی ارتباطات اجتماعی، تعاملات و رفتار افراد تأثیر می‌گذارد. ASD یک اختلال واحد نیست بلکه ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی نقش دارند. ژن‌های مرتبط با ASD عمدتاً پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که در ساختار و عملکرد سیناپسی، تکثیر سلولی، و تنظیم رونویسی نقش دارند. هدف این بررسی ارائه خلاصه‌ای از جهش‌های مربوط به ژن *CHD8* که مرتبط با ASD است.

روش کار: این مطالعه با استفاده از ۵ ابزار بیوانفورماتیکی (SIFT، Polyphen-2، HOPE، Panther و Provean)، جهش‌های مضر در ژن *CHD8* را بررسی کرده است. اطلاعات مربوط به SNP از dbSNP و توالی پروتئین از NCBI و Unoprot جمع‌آوری شده و برای پیش‌بینی پایداری پروتئین، از ابزار I-Mutant استفاده شده است.

نتایج: با توجه به آنالیز بیوانفورماتیکی انجام شده بر روی ژن *CHD8*، از بین ۵۰۰ جهش شناخته شده در این ژن فقط ۱۱ جهش در تمامی سرورهای (ابزارهای) آنالیز مضر پیش‌بینی شده بودند که به صورت نمودار آماری مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند.

نتیجه‌گیری: تحلیل ژن *CHD8*، ۳۴ SNP خطرناک را نشان داد که ۱۱ مورد آنها به عنوان مضرت‌ترین شناخته شدند. از بین آنها، SNP rs372717272 (جهش P791L) عنوان مضرت‌ترین جهش شناسایی شد که به شدت محافظت شده و بر پایداری پروتئین تأثیرگذار است.

کلمات کلیدی: ASD، اوتیسم، جهش، SNP، *CHD8*

ویدا برزینان^۱

زهرا رضوانی^{۲*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

^۲ استادیار، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران، (نویسنده مسئول)

Email: rezvani@kashanu.ac.ir

مقدمه

اختلال طیف اوتیسم^۱ (ASD) یک اختلال عصبی رشدی است که با چالش‌های قابل توجه در تعامل اجتماعی، ارتباط کلامی و غیرکلامی در دوران کودکی، به ویژه در سه سال اول زندگی، مشخص می‌شود (۱، ۲). این چالش‌ها شامل پرهیز از تماس چشمی، مشکلات در کنترل عاطفی، درک احساسات دیگران، و همچنین الگوهای تکراری در رفتار، علایق و فعالیت‌ها است (۳). ASD در حال حاضر حدود ۱ تا ۲ درصد از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این بدان معنی است که تقریباً ۱ نفر از هر ۳۶ کودک به این اختلال مبتلا می‌شود. شیوع ASD در مردان چهار برابر بیشتر از زنان است. علت این تفاوت جنسیتی هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما دو فرضیه اصلی وجود دارد: اول، زنان ممکن است برای بروز ASD به دوز بالاتری از "نقص" ژنتیکی نیاز داشته باشند، که با فرضیه وجود عوامل ژنتیکی محافظ در زنان سازگار است. دوم، سطح تستوسترون در مردان می‌تواند به حساسیت بیشتر آنها به تغییرات در رشد عصبی و تأثیر آن بر سیستم‌های ارتباطی در مغز مربوط باشد (۱، ۳-۵). اختلال طیف اوتیسم (ASD) یک اختلال عصبی-رشدی پیچیده با منشأ چندعاملی است که در آن ترکیبی از عوامل ژنتیکی، محیطی و اپی‌ژنتیکی نقش دارند. مطالعات نشان داده‌اند که حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از واریانس بروز ASD به عوامل محیطی مانند سن والدین، تغذیه و قرار گرفتن در معرض سموم مربوط است، در حالی که جهش‌ها و ناهنجاری‌های ژنی در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران شناسایی شده‌اند. علاوه بر این، تغییرات اپی‌ژنتیکی نظیر متیلاسیون DNA و تنظیم microRNA ها نیز می‌توانند با تغییر بیان ژن‌ها در ایجاد این اختلال مؤثر باشند. این شواهد نشان می‌دهد که ASD نتیجه تعامل پیچیده میان ژنتیک، محیط و تنظیمات اپی‌ژنتیکی است که بر رشد و عملکرد مغز تأثیر می‌گذارد (۱، ۳، ۶، ۷).

مطالعات مورد-شاهدی بر روی جمعیت انسانی و مدل‌های حیوانی بیش از ۸۰۰ ژن را شناسایی کرده‌اند که با اختلال طیف

اوتیسم (ASD) مرتبط هستند. این ژن‌ها عمدتاً پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که در فرآیندهای مهمی مانند بازسازی کروماتین و تنظیم رونویسی، تکثیر سلولی و ساختار و عملکرد سیناپسی دخیل هستند. در مجموعه‌ای از ۱۸۵ ژن اتوزومال با الگوی توارث غالب، جهش‌هایی مشاهده شده‌اند که در افراد مبتلا به ASD نسبت به افراد غیرمبتلا به ASD بیشتر دیده می‌شوند. این ژن‌ها به عنوان "ژن‌های مرتبط با ASD" شناخته می‌شوند. ژن‌هایی مانند *POGZ*، *CHD8*، *ADNP*، *GRIN2B*، *DYRK1A* و *RIMS1* به عنوان ژن‌های کلیدی در ASD شناخته شده‌اند. این ژن‌ها در مطالعات ژنتیکی مستقل و متعدد در مورد ASD، به طور مکرر تحت تاثیر انواع جدید جهش‌ها قرار گرفته‌اند. این یافته‌ها نشان دهنده نقش مهم این ژن‌ها در ایجاد ASD است. درک بهتر عملکرد این ژن‌ها می‌تواند به شناسایی مسیرهای مولکولی دخیل در ASD و توسعه درمان‌های هدفمند برای این اختلال کمک کند (۸، ۹). طبق بررسی‌های انجام شده از ژن‌های مرتبط با ASD، ژن *CHD8* که به عنوان یک ژن پرخطر برای ASD شناسایی شده است در ادامه به بررسی آنها خواهیم پرداخت.

CHD8: این ژن پروتئینی به نام "chromodomain helicase DNA binding protein 8" را کد می‌کند که نقش‌های مهمی در فرآیندهای سلولی از جمله تنظیم رونویسی، بازسازی اپی‌ژنتیکی، تکثیر سلولی و سنتز RNA دارد. ژن *CHD8* دارای ۲۵۸۱ اسید آمینه است که در بازوی بلند کروموزوم ۱۴ (14q11.2) قرار دارد و جهش در این ژن می‌تواند به بروز ASD منجر شود. این ژن به عنوان یک فاکتور بازسازی کروماتین وابسته به ATP عمل می‌کند و نواحی پروموتور بسیاری از ژن‌ها، از جمله ژن‌های دیگر مرتبط با ASD را هدف قرار می‌دهد. انواع آللی این ژن با اختلال طیف اوتیسم مرتبط است. پروتئین *CHD8* بر بیان ژن‌های متعددی که در رشد مغز قبل از تولد نقش دارند، تأثیر می‌گذارد و در فرآیندهای مهمی مانند رشد و تقسیم سلول‌های پیش‌ساز عصبی، بلوغ نورون‌ها و کنترل تعداد نورون‌های مغز دخالت دارد. از دست رفتن پروتئین *CHD8* منجر به اختلال در تکثیر و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز عصبی

¹ Autism spectrum disorder

می‌شود که در نهایت به اختلال در رشد قشر مغز و مخچه می‌انجامد. در مجموع، ژن *CHD8* به عنوان یک عامل کلیدی در ایجاد ASD شناخته شده است و مطالعات بیشتر در مورد عملکرد این ژن می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند برای این اختلال کمک کند (۱۰-۱۷).

روش کار

آنالیز بیوانفورماتیکی

این پژوهش از نوع تئوری-بیوانفورماتیکی است. بیوانفورماتیک، یا زیست‌داده‌ورزی، حوزه‌ای نوظهور و بسیار مهم در زیست‌شناسی است که از روش‌ها و ابزارهای محاسباتی برای تجزیه و تحلیل داده‌های زیستی حجیم مانند توالی ژنوم، ساختار پروتئین، و داده‌های آزمایشگاهی استفاده می‌کند. این روش به محققان کمک می‌کند تا الگوها و بینش‌های جدیدی از داده‌ها کشف کنند و درک خود را از فرآیندهای بیولوژیکی ارتقا دهند. آنالیز بیوانفورماتیک در زمینه‌های مختلفی از جمله پزشکی، داروسازی، کشاورزی و محیط زیست کاربرد دارد. این رشته با تلفیق تکنیک‌های محاسباتی، ریاضیات، آمار و زیست‌شناسی، به کشف داروهای جدید، پیش‌بینی بیماری‌ها، و توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده کمک می‌کند.

با توجه به اینکه تکیه بر یک ابزار بیوانفورماتیکی واحد برای پیش‌بینی دقیق nsSNP های بیماری‌زا ممکن است کافی نباشد، در این مطالعه از چندین ابزار محاسباتی معتبر از جمله SIFT، PolyPhen-2، PANTHER، PROVEAN، ModPred، I-Mutant2.0 و HOPE به طور همزمان استفاده شد. این رویکرد چندگانه به شناسایی nsSNP های مضرترین و محتمل‌ترین دلیل ایجاد بیماری کمک می‌کند.

سرورهای مورد استفاده (روش‌های بیوانفورماتیکی):

اطلاعات SNP ژن *CHD8* از dbSNP جمع‌آوری شد. توالی اسیدآمینه پروتئین از پایگاه‌داده پروتئین NCBI و از پایگاه‌داده Unoprot بازیابی شد. در این مطالعه برای پیش‌بینی و مطالعه جهش‌های مضر گزارش شده در ASD از ۵ ابزار آنالیز که شامل SIFT، Polyphen-2، HOPE، Panther، و Provean استفاده شده است.

۱. Sift (Sorting Intolerant From Tolerant): سروری است که جایگزینی اسیدآمینه بر عملکرد پروتئین تأثیر از همولوژی توالی برای پیش‌بینی اینکه آیا جایگزینی اسیدآمینه بر عملکرد پروتئین تأثیر می‌گذارد. SNP ها را وارد کردیم تا میزان خطرناک بودن جهش را بررسی کنیم. این پایگاه‌داده ۲ تا نتیجه می‌دهد. جایگزین‌هایی با مقادیر کمتر از (۰.۰۵) مضر (deleterious) را پیش‌بینی می‌کند و آن‌هایی که دارای امتیاز بیشتر از (۰.۰۵) هستند قابل تحمل (tolerable) هستند (۱۸).

۲. Polyphen-2 (Polymorphism Phenotyping v2): ابزاری است که با استفاده از ملاحظات فیزیکی و مقایسه‌ای ساده، تأثیر احتمالی جایگزینی اسیدآمینه را بر ساختار و عملکرد پروتئین انسانی پیش‌بینی می‌کند. سرور Polyphen مکمل سرور SIFT در ارزیابی به شماره می‌آید. مقدار PolyPhen-2 از ۰ قابل تحمل (tolerated) تا ۱ مضر (deleterious) متغیر است. واریته‌هایی که خوش‌خیم (Benign) پیش‌بینی می‌شوند دارای امتیاز ۰ هستند. واریته‌هایی که با اطمینان بیشتر پیش‌بینی می‌شود که اثرات منفی داشته باشند (probably damaging) مقادیر نزدیک‌تر به ۱ هستند (تأثیر قابل توجهی بر ساختار پروتئین دارند) هرچه امتیاز به ۱ نزدیک‌تر باشد خطرناک‌تر است و واریته‌هایی که احتمال کمتر تأثیر مخرب دارد (possibly damaging) امتیاز در بین نشان می‌دهند (۱۹).

۳. Panther (Protein Analysis Through Evolutionary Relationships): تجزیه و تحلیل پروتئین از طریق روابط تکاملی) یک ابزار بیوانفورماتیکی قدرتمند است که از ترازهای توالی پروتئینی و درختان فیلوژنتیک برای ارزیابی تأثیر جهش‌های اسید آمینه بر عملکرد پروتئین استفاده می‌کند. این پایگاه داده می‌تواند با بررسی حفاظت تکاملی موقعیت‌های مختلف در توالی پروتئین، به شناسایی nsSNP های مضر و احتمالاً مرتبط با بیماری کمک کند. نتایج PANTHER به صورت جدول ارائه می‌شوند و اطلاعاتی در مورد نام ژن، نام پروتئین، موقعیت جهش، اسید آمینه اصلی و جهش‌یافته، نمره PANTHER (که نشان دهنده

احتمال تأثیر جهش بر عملکرد پروتئین است)، دسته بندی عملکردی و اطلاعات اضافی را در بر می گیرند (۲۰).

۴. Proven (Protein Variation Effect Analyzer): PROVEAN (تحلیل کننده اثر تنوع پروتئین) یک ابزار بیوانفورماتیکی برای پیش بینی تأثیر جهش های اسید آمینه بر عملکرد پروتئین است. این ابزار با استفاده از یک الگوریتم مبتنی بر یادگیری ماشین، با مقایسه توالی پروتئین جهش یافته با توالی های همولوگ، سعی در تعیین تأثیر جهش بر عملکرد پروتئین دارد. نتایج Proven به صورت یک نمره عددی (بین ۶/۲۷- تا ۶/۲۷) نمایش داده می شوند که نشان دهنده احتمال تأثیر جهش بر عملکرد پروتئین است. نمره منفی نشان دهنده احتمال اثر مضر جهش و نمره مثبت نشان دهنده احتمال اثر خنثی یا مثبت جهش بر عملکرد پروتئین است (۲۱).

۵. HOPE (Have (y)Our Protein Explained): HOPE یک وب سرویس با کاربری آسان است که اثرات ساختاری یک جهش نقطه ای را در یک توالی پروتئین تجزیه و تحلیل می کند (۲۲).

هم چنین برای پیش بینی تغییر در پایداری پروتئین از nsSNPs با استفاده از I-Mutant استفاده شده است.

I-Mutant یک ابزار بیوانفورماتیکی است که برای پیش بینی تأثیر جهش های تک نوکلئوتیدی (SNP) بر ثبات پروتئین

طراحی شده است. پایداری پروتئین برای حفظ ساختار و عملکرد آن مهم است. این ابزار با استفاده از یک مدل یادگیری ماشین، تغییر در انرژی آزاد (DDG) را محاسبه می کند. DDG نشان دهنده تفاوت بین انرژی آزاد گیبس پروتئین جهش یافته و نوع وحشی است و به کیلوکالری بر مول (kcal/mol) بیان می شود. یک مقدار DDG مثبت نشان دهنده افزایش پایداری پروتئین و یک مقدار DDG منفی نشان دهنده کاهش پایداری آن است. کاهش پایداری می تواند خطرناک باشد، زیرا می تواند به ساختار و عملکرد پروتئین آسیب برساند و منجر به بروز بیماری یا اختلال عملکرد شود (۲۳).

نتایج

در ژن CHD8 ۵۰۰ جهش شناخته شده است که در سرور SIFT ۳۴ جهش Deleterious، در سرور PolyPhen-2 ۱۹ جهش به صورت probably damaging، در سرور PROVEAN ۲۴ جهش Deleterious و در سرور PANTHER ۱۸ جهش به صورت probably damaging پیش بینی شده بود. پس در کل از میان ۵۰۰ جهش گزارش شده فقط ۱۱ جهش در تمامی سرورهای (ابزارهای) آنالیز مضر پیش بینی شده بودند که در جدول شماره ۱ و ۲ و شکل شماره ۱ به نمایش در آمده است.

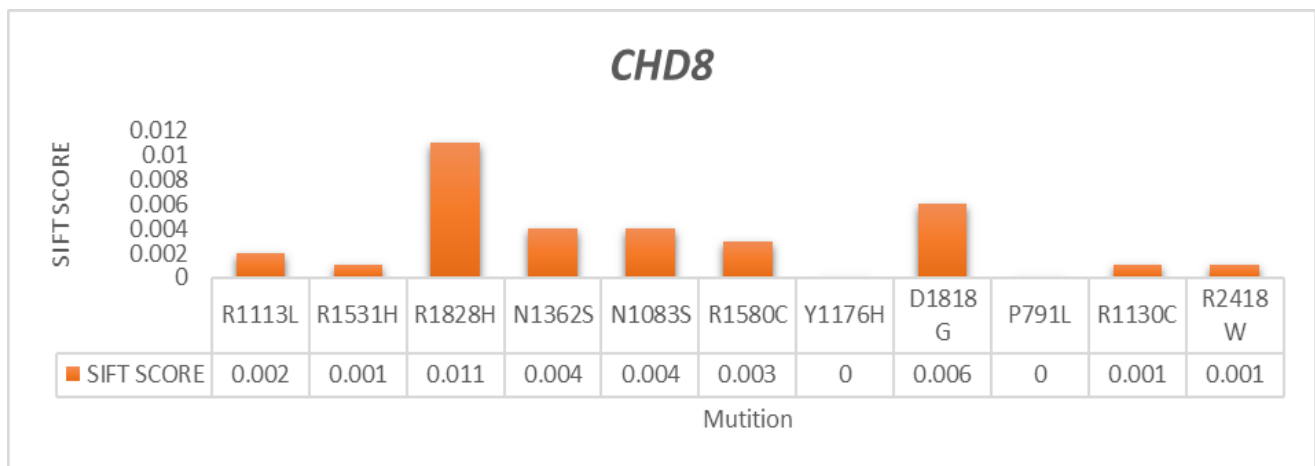
جدول ۱. جهش های مضر در ژن CHD8

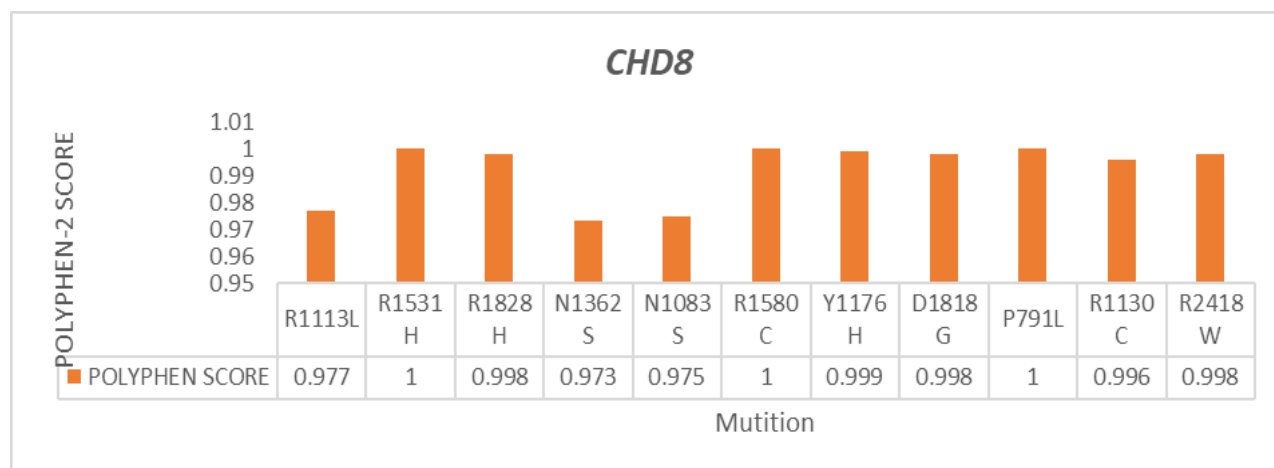
SNP ID	AMINO ACID CHANGE	SIFT Prediction	SIFT Prediction SCORE	PolyPhen-2 Prediction	PolyPhen-2 SCORE	PANTHER Prediction	PROVEAN Prediction	PROVEAN SCORE
rs182713755	R1113L	Deleterious	0.002	probably damaging	0.977	probably damaging	Deleterious	-5.900
rs192277407	R1531H	Deleterious	0.002	probably damaging	0.977	probably damaging	Deleterious	-4.408
rs199908540	R1828H	Deleterious	0.001	probably damaging	1	probably damaging	Deleterious	-2.754
rs201280690	N1362S	Deleterious	0.011	probably damaging	0.998	probably damaging	Deleterious	-4.608
rs201280690	N1083S	Deleterious	0.004	probably damaging	0.973	probably damaging	Deleterious	-4.954

rs367956298	R1580C	Deleterious	0.004	probably damaging	0.975	probably damaging	Deleterious	-6.594
rs371329028	Y1176H	Deleterious	0.003	probably damaging	1.000	probably damaging	Deleterious	-4.921
rs371906576	D1818G	Deleterious	0	probably damaging	0.999	probably damaging	Deleterious	-5.857
rs372717272	P791L	Deleterious	0.006	probably damaging	0.998	probably damaging	Deleterious	-9.686
rs376815460	R1130C	Deleterious	0.001	probably damaging	0.996	probably damaging	Deleterious	-4.718
rs372825432	R2418W	Deleterious	0.001	probably damaging	0.998	probably damaging	Deleterious	-4.919

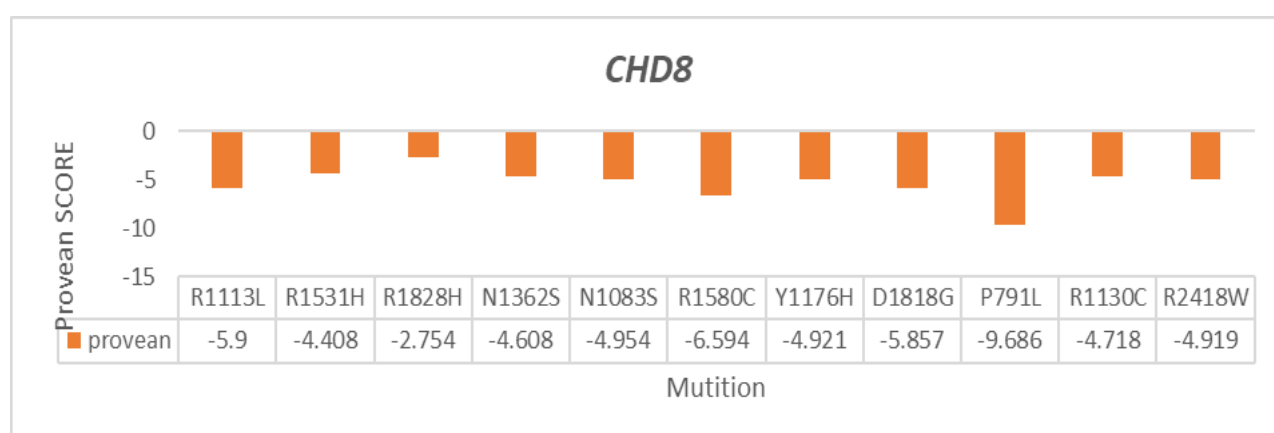
جدول ۲. پیش‌بینی پایداری ساختار پروتئین توسط I-Mutant

Position of AMINO ACID CHANGE	Wild type residue	New residue	Stability	DDG(kcal/mol)
1113	R	L	Increase	0.07
1531	R	H	Decrease	-0.40
1828	R	H	Decrease	-1.24
1362	N	S	Decrease	-1.66
1083	N	S	Decrease	-0.54
1580	R	C	Decrease	-0.52
1176	Y	H	Decrease	-2.02
1818	D	G	Decrease	-1.72
791	P	L	Decrease	-1.41
1130	R	C	Decrease	-0.27
2418	R	W	Decrease	-1.06





b



c

شکل ۱. نمودارهای SIFT(a)، POLYPHEN-2(b) و Provean(c) جهش در ژن کدکننده CHD8

ارزیابی جهش‌های مهم (نتایج):
ژن CHD8 حاوی ۳۴ SNP خطرناک است که ۱۱ مورد از آنها توسط پایگاه‌های داده مختلف به عنوان مضرترین SNP ها شناخته شده‌اند. با این حال، پس از تحلیل بیوانفورماتیکی دقیق‌تر، تنها SNP rs372717272 (جهش P791L) به عنوان مضرترین جهش شناسایی شد (جدول ۳).

جدول ۳. خطرناک‌ترین جهش در ژن CHD8

SNP ID	AMINO ACID CHANGE	SIFT Prediction	SIFT Prediction SCORE	PolyPhen-2 Prediction	PolyPhen-2 SCORE	PANTHER Prediction	PROVEAN Prediction	PROVEAN SCORE
rs372717272	P791L	Deleterious	0.006	probably damaging	0.998	probably damaging	Deleterious	-9.686

رنگ است. زنجیره جانبی، منحصر به فرد برای هر اسید آمینه، سیاه رنگ است.

P791L
باتوجه به پایگاه‌داده HOPE، شکل زیر ساختارهای شماتیک اسید آمینه اصلی (سمت چپ) و جهش‌یافته (راست) را نشان می‌دهد. ستون فقرات، که برای هر اسید آمینه یکسان است، قرمز



شکل ۲. شماتیک ساختاری تبدیل رزیدو پرولین به لوسین در موقعیت ۷۹۱

یکی از ژن‌هایی است که جهش در آن با ASD مرتبط است. مطالعه حاضر با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی، SNP های مضر در ژن *CHD8* را مورد بررسی قرار داد. ۳۴ SNP در این ژن شناسایی شد که ۱۱ مورد از آنها توسط پایگاه‌های داده مختلف به عنوان مضرترین SNP ها شناخته شده بودند. با این حال، پس از تحلیل دقیق‌تر با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیکی تنها SNP، rs372717272 (جهش P791L) به عنوان مضرترین جهش شناسایی شد. این جهش در یک ناحیه بسیار محافظت شده قرار دارد و احتمالاً بر پایداری پروتئین *CHD8* تاثیر منفی می‌گذارد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تحلیل بیوانفورماتیکی می‌تواند به شناسایی دقیق‌تر SNP های مضر و تعیین نقش آنها در بیماری کمک کند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که SNP rs372717272 (جهش P791L) به عنوان مضرترین جهش در ژن *CHD8* شناسایی شده است. این جهش در یک ناحیه بسیار محافظت شده قرار دارد و احتمالاً بر پایداری پروتئین *CHD8* تاثیر منفی می‌گذارد. این یافته‌ها اهمیت و ضرورت انجام تحقیقات بیشتر در زمینه ژنتیکی ASD را نشان می‌دهد. شناخت دقیق‌تر علل ژنتیکی این اختلال می‌تواند به ارائه خدمات مراقبتی بهتر، تشخیص زودهنگام و در نهایت به بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا به ASD منجر شود. علاوه بر این، یافته‌های این مطالعه می‌تواند برای پزشکان یادآور باشد که همیشه

رزیدو جهش‌یافته (Leu) از رزیدو نوع وحشی (Pro) بزرگتر است که این ممکن است منجر به برآمدگی شود. لوسین دارای بار مثبت است که این جهش باری در این موقعیت ایجاد می‌کند که این می‌تواند باعث دفعه بین رزیدوها جهش‌یافته و رزیدو همسایه شود. مقدار آبگریزی بیشتری شود که باعث از بین رفتن پیوندهای هیدروژنی و/یا اختلال در چین‌خوردگی صحیح شود. رزیدو از نوع وحشی پرولین است که ساختار سفت و سخت شناخته شده‌اند. پرولین ساختار اسکلتی خاصی را القا می‌کند که در این موقعیت مورد نیاز باشد. جهش می‌تواند این ترکیب خاص را مختل کند. باقیمانده روی سطح پروتئین قرار دارد، جهش این باقیمانده می‌تواند برهمکنش با مولکول‌های دیگر یا سایر بخش‌های پروتئین را مختل کند. فقط این نوع رزیدو در این موقعیت یافت شد. جهش یک باقیمانده ۱۰۰٪ حفظ شده معمولاً برای پروتئین مضر است. رزیدو جهش‌یافته و نوع وحشی چندان شبیه به هم نیستند. بر اساس این اطلاعات حفاظتی، این جهش احتمالاً به پروتئین آسیب می‌رساند. رزیدو جهش‌یافته در نزدیکی یک موقعیت بسیار حفاظت شده قرار دارد.

بحث

ASD یک اختلال عصبی-توسعه‌ای پیچیده است که علل متعددی دارد. مطالعات نشان می‌دهند که عوامل ژنتیکی در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد ASD نقش دارند. ژن *CHD8*

از دوست گرامی خانم مهدیس کاشانی برای کمک‌های ارزشمند ایشان در انجام این پژوهش کمال تشکر را داریم.

تعارض منافع

این پژوهش فاقد هر گونه تضاد منافع است.

از سندرم‌های ژنتیکی پنهان‌شده در پشت تشخیص رایج ASD آگاه باشند. مشاوره ژنتیکی می‌تواند به شناسایی سندرم‌های ژنتیکی و سایر بیماری‌های مکرر در ASD کمک کند. دانستن علت زمینه‌ای ASD می‌تواند برای والدین و خانواده‌های کودکان مبتلا به ASD بسیار مفید باشد (۴).

تشکر و قدردانی

References

1. Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim B-N, Kim J, et al. A short review on the current understanding of autism spectrum disorders. *Experimental neurobiology*. 2016;25(1):1.
2. Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism spectrum disorder: neurodevelopmental risk factors, biological mechanism, and precision therapy. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(3):1819.
3. Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(21):8290.
4. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;190:91-104.
5. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Italian journal of pediatrics*. ۱۱۲:(۱)۴۸;۲۰۲۲.
6. Chen W-J, Zhang Z, Wang H, Tseng T-S, Ma P, Chen L-S. Perceptions of autism spectrum disorder (ASD) etiology among parents of children with ASD. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(13):6774.
7. Schaefer GB. Clinical genetic aspects of autism spectrum disorders. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(2):180.
8. Rolland T, Cliquet F, Anney RJ, Moreau C, Traut N, Mathieu A, et al. Phenotypic effects of genetic variants associated with autism. *Nature Medicine*. 2023;29(7):1671-80.
9. Li X, Zou H, Brown WT. Genes associated with autism spectrum disorder. *Brain research bulletin*. 2012;88(6):543-52.
10. Kawamura A, Nishiyama M. Deletion of the autism-related gene Chd8 alters activity-dependent transcriptional responses in mouse postmitotic neurons. *Communications Biology*. 2023;6(1):593.
11. Sugathan A, Biagioli M, Golzio C, Erdin S, Blumenthal I, Manavalan P, et al. CHD8 regulates neurodevelopmental pathways associated with autism spectrum disorder in neural progenitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(42):E4468-E77.
12. Vorstman JA, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJ, Nurnberger Jr JI, Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):362-76.
13. Dingemans AJ, Truijien KM, van de Ven S, Bernier R, Bongers EM, Bouman A, et al. The phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in 106 patients with variants in major autism gene CHD8. *Translational psychiatry*. 2022;12(1):421.
14. Kerschbamer E, Arnoldi M, Tripathi T, Pellegrini M, Maturi S, Erdin S, et al. CHD8 suppression impacts on histone H3 lysine 36 trimethylation and alters RNA alternative splicing. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(22):۱۲۸۰۹-۲۸۰۹.
15. Derafshi BH, Danko T, Chanda S, Batista P, Litzenburger U, Lee QY, et al. The Autism Risk Factor CHD8 Is a Chromatin Activator and Functionally Dependent on the ERK-MAPK Pathway Effector ELK1. *BioRxiv*. 2020:2020.11.10.377010.
16. Weissberg O, Elliott E. The mechanisms of CHD8 in neurodevelopment and autism spectrum disorders. *Genes*. 2021;12(8):1133.
17. Xu Q, Liu Y-y, Wang X, Tan G-h, Li H-p, Hulbert SW, et al. Autism-associated CHD8 deficiency impairs axon development and migration of cortical neurons. *Molecular autism*. 2018;9(1):65.
18. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic acids research*. 2014;42(D1):D980-D5.
19. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current protocols in human genetics*. 2013;76(1):7.20. 1-7.. 41.

20. Mi H, Thomas P. PANTHER pathway: an ontology-based pathway database coupled with data analysis tools. Protein networks and pathway analysis: Springer; 2009. p. 123-40.
21. Choi Y, Chan AP. PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels. Bioinformatics. 2015;31(16):2745-7.
22. Venselaar H, Te Beek TA, Kuipers RK, Hekkelman ML, Vriend G. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. BMC bioinformatics. 2010;11(1):548.
23. Capriotti E, Fariselli P, Casadio R. I-Mutant2. 0: predicting stability changes upon mutation from the protein sequence or structure. Nucleic acids research. 2005;33(suppl_2):W306-W10.

*Original Article***Bioinformatic Analysis of *CHD8* Gene Polymorphisms as a High-Risk Factor in Autism Spectrum Disorder (ASD)**

Received: 12/10/2024 - Accepted: 27/08/2025

Vida Barzian¹
Zahra Rezvani^{2*}¹MSC student in Biochemistry,
Department of Cellular & Molecular
Biology, Faculty of Chemistry,
University of Kashan, Kashan, Iran²Assistant Professor, Department of
Cell and Molecular Biology, Faculty of
Chemistry, University of Kashan,
Kashan, Iran (corresponding author)

Email: rezvani@kashanu.ac.ir

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that affects people's social communication, interactions and behavior. ASD is not a single disorder but a combination of genetic and environmental factors. ASD-related genes mainly encode proteins involved in synaptic structure and function, cell proliferation, and transcriptional regulation. The purpose of this bioinformatic analysis is to provide a summary of *CHD8* gene mutations that are associated with ASD.

Methods: This study has investigated harmful mutations in *CHD8* gene using 5 bioinformatics tools (SIFT, Polyphen-2, HOPE, Panther and Provean). SNP information was collected from dbSNP and protein sequence from NCBI and Unoprot, and I-Mutant tool was used to predict protein stability.

Results: According to the bioinformatics analysis performed on the *CHD8* gene, out of the 500 known mutations in this gene, only 11 mutations were predicted to be harmful in all analysis server (tools), which were analyzed and analyzed in the form of statistical charts.

Conclusion: *CHD8* gene analysis revealed 34 dangerous SNPs, 11 of which were identified as the most harmful. Among them, SNP rs372717272 (P791L mutation) was identified as the most deleterious mutation, which is highly conserved and affects protein stability.

Keywords: ASD, Autism, Mutation, SNP, *CHD8*