

孤独症中不同大脑活动相关的基因表达变化*

翁玉悦 翁旭初 耿红岩

(华南师范大学脑科学与康复医学研究院, 广州 510898)

摘要 大脑活动受到基因表达的调控, 基因表达的变化可以反映大脑活动状态的改变。随着脑成像基因组学的发展, 结合跨皮质区域的功能磁共振成像和转录组分析, 目前已经能够检测到与大脑结构和功能相关的基因组变化。这方面的研究正逐步应用于神经精神疾病领域, 包括孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorders, ASD)中, 以探究基因表达与大脑活动的关系。对与大脑活动相关的基因在 ASD 发病中的作用机制进行研究, 可以为 ASD 脑活动变化分析、发病机制探究和临床治疗对策开发提供生理功能参考依据。

关键词 孤独症, 脑成像, 大脑活动, 基因表达

分类号 B845

1 引言

孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorders, ASD)是一类常见的广泛性神经发育障碍疾病, 在儿童发育早期就出现并持续终生。根据世界卫生组织的数据, 目前全世界大约每 100 个儿童中就有 1 人患有 ASD (Zeidan et al., 2022)。2020 年发表的中国第一个全国性 ASD 流行病学估测研究的数据显示, 国内 ASD 流行率为 0.7%, 相当于每 143 名儿童中就有 1 位 ASD 儿童(Zhou et al., 2020)。ASD 患者主要表现出三大核心症状, 包括社会交往障碍、语言交流障碍、重复刻板行为(Harris, 2018)。根据疾病的严重程度, ASD 会不同程度地影响儿童与照顾者的沟通和融入社会的能力, 给患者个人、家庭和社会带来沉重负担。

大量功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)研究表明, 与同龄的正常人相比, ASD 患者的大脑在结构、功能、连接等方面都有异常的变化, 而且这些异常的大脑活动与患者的症状表现相关。一些其它影像学研究

方法如脑电图、脑磁图等也在近几十年里被广泛应用到对 ASD 的研究中, 同时提供了这方面的证据(Isler et al., 2010; Khan et al., 2013; Sheikhani et al., 2012)。与大脑左半球相比, ASD 患者和健康个体的大脑活动区域差异更常见于右半球, 且大脑后部和中部的活动明显减弱(Subbaraju et al., 2017)。枕部和颞部的局部功能紊乱, 尤其是右侧颞中回和梭状回自发脑活动水平降低, 这将导致成人 ASD 患者的社交和沟通障碍(Itahashi et al., 2015)。ASD 患儿大脑半球内尤其左侧大脑半球内神经连接不足(姚滔涛等, 2020), 左侧颞叶活动减少而右侧不变(Eyler et al., 2012), 这会导致患者语言交流障碍。ASD 患者的楔前叶到视觉皮层、基底神经节的连接以及后内侧皮层的局部连接都减弱, 而后扣带与内侧和前外侧颞叶皮质连接增强, 这些异常连接与 ASD 患者的社会行为损伤有关(Lynch et al., 2013)。研究 ASD 患者异常的大脑活动变化可以了解其症状表现的生理基础, 在早期监测 ASD 儿童的大脑活动也可以为 ASD 的诊断提供依据、为临床治疗提供参考。

大脑活动是通过结构和功能不同的脑区基因表达变化进行调控的, 脑区自身的活跃状态、脑区间的连接和协调活动均受到基因表达的调控(Dong et al., 2018; Seidlitz et al., 2018)。不同脑区之间协同运作调控大脑活动实现高级功能离不开区域之间基因表达的协同变化, 因此不同脑区基

收稿日期: 2023-06-03

* 国家社会科学基金重大项目(20&ZD296), 广东省重点领域研发计划资助(2019B030335001), 国家自然科学基金青年项目(32200815), 中国博士后科学基金(2022M721218)。

通信作者: 耿红岩, E-mail: snail.yanzi@163.com

因表达的相似程度在一定程度上可以反映脑区在功能实现上的相似性(Mochida & Walsh, 2004; Romero-Garcia et al., 2018; Zeng et al., 2012)。Lazarev 等人观察到 ASD 患者相比正常人的大脑活动在中央、顶叶和枕骨区域的半球间一致性降低, 特别是在 β 波、快速 α 波和 θ 波上(Lazarev et al., 2015)。同一个大脑功能网络中的脑区在静息状态下会出现高度同步的大脑活动和高度相似的基因表达, 并且与大脑功能连接显著相关的基因主要与离子通道和突触功能有关(Richiardi et al., 2015)。之后大量研究开始探索大脑活动和基因表达之间的关系, 并确定了一些影响脑部形态、结构、连通性的基因位点(Anderson et al., 2018; Radonjic et al., 2021; Yadav et al., 2021)。对 ASD 患者大脑 fMRI 和基因转录组数据进行耦合分析可以发现, 与健康个体相比 ASD 患者中的异常大脑活动与 415 个基因表达情况有关(Berto et al., 2022)。研究 ASD 患者大脑活动和基因表达之间的关系对于理解 ASD 症状的分子基础至关重要, 可以帮助我们更好地了解基因如何调控大脑功能活动从而导致不同的认知和行为障碍, 这有助于发现 ASD 的重要调控靶点, 为 ASD 的早期诊断、靶向治疗提供支持。本文将针对近年来发现的与 ASD 大脑活动差异相关基因表达机制的有关研究进行综述, 以期为 ASD 患者的脑活动变化分析、发病机制探究和临床治疗对策开发提供生理功能参考依据。

2 ASD 中大脑活动变化

对个体死后的大脑进行病理检查可以观察到, 与正常人相比, ASD 患者很多脑区表现出异常的神经解剖学变化。研究发现, 在所有年龄段的 ASD 患者大脑中都观察到了一些相同的结构变化, 如内嗅皮层、杏仁核、海马体和边缘系统中细胞密度增大, 同时细胞体积变小(Kemper & Bauman, 2002)。与健康人相比, ASD 患者小脑皮质的浦肯野细胞数量明显减少(Arin et al., 1991)。一项研究发现幼儿患者大脑的前额叶皮层细胞数量增加(Courchesne et al., 2011)。另一项对患者大脑的尸检研究还发现了大脑轴突密度改变和白质中髓磷脂受损(Zikopoulos & Barbas, 2010)。总的来说, 相对于健康个体, ASD 患者的大脑不同区域发育受限, 由此产生大脑活动改变的生理基础。

利用 fMRI 研究 ASD 患者的大脑活动变化是目前使用最广的非侵入方法。通过使用 fMRI 方法检查脑容量的变化, 观察到 18 至 35 个月的 ASD 婴儿的平均脑容量相比健康个体有所增加(Aylward et al., 2002), 而成年 ASD 患者的平均脑容量降低或者没有显著变化(Carper et al., 2002), 这表明 ASD 患者大脑存在非典型发育问题。同时, 额叶皮层出现早熟和过度生长的情况(Carper & Courchesne, 2005), 这与 ASD 患者的社交和情绪障碍有关。而 ASD 患者的小脑体积增大(Provost et al., 2007), 则与患者的运动缺陷和认知功能障碍相关。

静息态 fMRI 的研究揭示了 ASD 患者区域网络连接的异常。一项研究发现 ASD 患者大脑皮层和齿状核之间的功能连接异常, 暗示小脑和大脑的社会皮层区域之间的相互作用受损(Olivito et al., 2017)。ASD 儿童大脑中奖赏相关区域的连接性降低, 而且负责人类语音处理的颞沟连通性不足(Abrams et al., 2013)。另一项研究观察到 ASD 患者中默认模式网络与内侧前额叶皮层和角回的连接减少(Joshi et al., 2017), 内侧前额叶皮层主要参与决策, 编码工作记忆中任务相关的信息(Baddeley, 2003), 而角回则参与语义处理、默认模式网络、社会认知以及记忆检索和注意过程(Seghier, 2013)。

基于任务的 fMRI 的研究显示多个脑区的功能连接发生了变化。基于认知控制任务的 fMRI 研究发现 ASD 中额叶与纹状体的功能连接障碍, 特别是在额叶回、基底神经节和前扣带回皮层区域(Catarino et al., 2011); 基于奖励处理任务的 fMRI 研究表明, ASD 患者的中脑皮质和中脑边缘区域存在损伤(Kana & Wadsworth, 2012); 基于识别任务的 fMRI 研究发现了 ASD 儿童大脑左侧梭状回和右侧岛叶之间的连接性增加(Safar et al., 2018)。在情绪任务中, ASD 个体的大脑中参与高级社交的脑区(包括梭状回、扣带回、杏仁核、脑回、岛叶)和进行执行处理的前额叶皮层的激活减少, 而参与调节初级运动和感觉处理的低级结构的脑区激活增加(Ameis & Szatmari, 2012)。脑磁图研究也发现 ASD 儿童大脑长程功能连接和局部功能连接较正常儿童都有损伤, 并且局部功能连接的高低与 ASD 严重程度相关(Khan et al., 2013)。总的来说, 利用 fMRI 等脑成像技术可以

报告 ASD 患者大脑活动变化,再结合基因表达数据进行分析就可以发现与 ASD 中大脑活动相关的基因,由此通过这些基因的表达变化来探究其对脑活动的影响和在 ASD 中的致病机制。

3 ASD 中大脑活动相关基因

由于脑成像技术和基因组分析技术等快速发展,研究发现了一系列与 ASD 中大脑活动相关的基因,这些基因通过不同的功能途径影响 ASD 个体的认知和行为活动,如 ANK2、CD38 等影响神经元的发育;DIP2A、SHANK3 等影响突触传递;OXTR 影响神经递质催产素的结合;GABRG1、SCN1B 影响大脑皮层的兴奋-抑制平衡。在此,以相关基因作用于 ASD 患者大脑的功能途径做划分,分别从神经元发育、突触传递、神经递质和兴奋-抑制平衡四个角度总结分析大脑活动差异相关基因在 ASD 患者中的表达变化及其对患者大脑功能和症状表型的影响。

3.1 神经元发育相关基因

大脑是一个多层次的复杂系统,多个神经元、神经元集群以及多个脑区相互连接形成了复杂的大脑结构网络,并通过神经元、神经系统之间相互配合、协调的神经活动来实现复杂的大脑功能(梁夏等,2010)。神经元是大脑结构和功能实现的基础,神经元发育同样受到基因表达的调控,如 ANK2 基因与神经元的特殊膜蛋白域的构建有关。而在 ASD 个体中,一些神经发育相关基因的表达出现异常,会导致患者大脑活动变化。

3.1.1 ANK2

ANK2 在 ASD 患者中反复发生从头突变,是一种高置信度的 ASD 风险基因(Satterstrom et al., 2020; Willsey et al., 2013)。ANK2 编码锚蛋白 B,负责将膜蛋白聚集到专门的膜结构域中,在细胞运动、活化、增殖、接触和维持特殊膜结构域等活动中起关键作用(Kawano et al., 2022)。ANK2 在大脑早期发育阶段高度表达,表达水平达到峰值,到发育后期表达水平逐渐稳定。ANK2 是早期神经发生的调节因子,调控神经干细胞的分化和神经元迁移,参与神经元发育过程,并且下调 ANK2 基因会改变与神经发育有关的基因表达,这表明患者的 ANK2 单倍不足可以通过上述两种途径损害神经发育,导致 ASD 风险增加(Kawano et al., 2022)。利用弥散张量成像对 ANK2 突变小

鼠进行研究发现在 ANK2 突变小鼠出生后的发育过程中,大脑皮层中兴奋性锥体神经元轴突分支增加,兴奋性突触数量升高,且皮质的整体连通性和半球间不对称性增强,这些改变可能导致 ASD 患者中与高级执行功能相关的社交行为障碍(Yang et al., 2019)。

3.1.2 CD38

CD38 基因编码一种不受谱系限制的 II 型跨膜糖蛋白,通过合成和水解细胞内钙离子动员信使环腺苷 5'-二磷酸核糖,参与细胞内钙离子的释放过程,而钙离子的监管是神经发育的重要过程。研究发现缺乏 CD38 的小鼠大脑视觉皮层和齿状回的神经元数量和神经元形态出现异常,CD38(-/-)和 CD38(+/+)小鼠在视觉皮层和海马体 CA1 锥体神经元的顶树突中存在树状结构差异(Nelissen et al., 2018)。缺乏 CD38 的小鼠前额叶皮层发育异常、突触可塑性受损,大脑皮层的兴奋-抑制平衡失衡并向更高的兴奋性转移(Martucci et al., 2019)。CD38 与 PI3K / AKT 通路有关(Lee, 2006),CD38 缺陷会诱发 PI3K/AKT 通路功能障碍,影响正常的神经元生长和迁移,这是支持 CD38 缺陷小鼠前额叶、视觉皮层和海马体神经元数量和形态异常的证据,揭示了 CD38 影响 ASD 症状的生理途径。此外,具有 CD38 风险等位基因的 ASD 患者大脑中 CD38 表达降低,影响下丘脑分泌催产素的过程,CD38 的表达降低还会影响其它神经调节剂(如 5-羟色胺、多巴胺)的分泌,进而影响大脑皮层的兴奋-抑制平衡,会加剧 ASD 患者的社交行为缺陷(Martucci et al., 2019; Winslow et al., 2000)。

3.1.3 CHD2, CHD7 和 CHD8

CHD 基因编码染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白,这是一种非常重要的染色质调节蛋白,它可以利用三磷酸腺苷水解的能量改变核小体的定位,进而参与基因转录调控。越来越多的证据表明,CHD 蛋白在发育过程中起着指导性和程序性的作用(Ho & Crabtree, 2010)。CHD 基因家族共有 9 个亚基。CHD2 主要在 Pax6+放射状胶质细胞中高度表达,但在 Tbr2 中间主细胞中很少见,CHD2 通过刺激 REST(抑制因子 1-沉默转录因子)的表达来实现在神经发育中的功能(Jørgensen et al., 2009)。CHD2 表达抑制已被证明可减少 Pax6+放射状胶质细胞数量,并促进中间祖细胞的产生,

通过这一机制 CHD2 在祖细胞更新和皮质发育中起着重要的平衡作用, CHD2 失活将导致异常的神经发育(Shen et al., 2015)。ASD 患者中发生的 CHD2 突变与发育迟缓、智力残疾、癫痫等其它行为问题有关(Kasah et al., 2018)。

CHD7 在染色质重塑、细胞周期调节、细胞凋亡调控、转录调节和胚胎干细胞多样性中发挥作用, 大多数 CHD7 突变产生非功能性蛋白质, 扰乱染色质重塑和基因表达的调节, 胚胎发育中基因表达的变化将导致包括 ASD 在内的神经发育障碍性疾病(Bouazoune & Kingston, 2012)。体外核小体重塑测定证实了 CHD7 可以沿染色质模板易位核小体, 通过核小体重塑维持 DNA 可及性(Bouazoune & Kingston, 2012), 通过这一机制, CHD7 会影响早期胚胎小脑发育。在胚胎发生结束时, 小脑开始一段主要由小脑表面外颗粒层中颗粒细胞祖细胞的增殖驱动的快速生长期(Donovan et al., 2017), CHD7 缺陷会使颗粒细胞祖细胞中 RELN 基因位点和整个基因组的可及性降低, 影响其增殖进而导致小脑发育不全(Whittaker et al., 2017), 由此出现 ASD 相关的症状表现。ASD 患者中 CHD7 基因突变的单倍体不足与执行功能障碍和智力残疾有关(Andreae & Basson, 2018; Kasah et al., 2018; Wang et al., 2018)。此外, CHD7 促进大脑中的神经干细胞在早期发育期的多能性和成年期的静止, 干细胞分化潜能和耗竭率都与 CHD7 的表达水平相关(Whittaker et al., 2017)。

CHD8 编码蛋白的特征是一个 SNF2 样结构域和两个染色质组织修饰域, 已被证实包括 DNA 转录调控、表观遗传重塑、细胞增殖促进和 RNA 合成调控等几个过程中发挥作用(Yuan et al., 2007), 同时大量文献研究证明 ASD 患者中的 CHD8 基因发生了突变(Stolerman et al., 2016; Zahir et al., 2007), CHD8 是 ASD 中最常突变和渗透性最强的基因之一。CHD8 突变可导致轻度智力残疾、早期运动缺陷和语言延迟, 与 ASD 的行为特征一致, 同时伴随大头畸形、面部畸形和胃肠道紊乱等身体特征(Merner et al., 2016; Zahir et al., 2007)。CHD8 突变杂合子小鼠的胚胎神经发育延迟, 大脑中基因表达水平发生微小但整体的变化, 突变小鼠表现出焦虑增加、重复行为、社会行为改变等类似 ASD 的行为特征, 而且出现脑

容量增加、胃肠道紊乱等身体特征(Katayama et al., 2016)。CHD8 参与多种转录因子活性的调节, 例如通过与转录因子 hStaf 的相互作用激活由 U6 启动子驱动的基因转录, 而且它对于主要的转录抑制因子 CTCF 也是必需的(Yuan et al., 2007)。由于 CHD8 在 DNA 转录中发挥核心作用, 将 CHD8 表达抑制到与单个等位基因缺失相当的水平会导致 1756 个基因的表达发生改变, 并且与 ASD 患者大脑活动相关的基因在表达下调的 CHD8 共表达基因中强烈富集(Andreae & Basson, 2018; Sugathan et al., 2014)。CHD8 还参与到细胞发育周期调节的过程中, 能促进多种人类衍生细胞的增殖, CHD8 与 DNA 合成期依赖启动子结合并招募控制细胞周期调控的转录因子 E2F (Subtil-Rodríguez et al., 2014), CHD8 基因敲除的细胞 DNA 合成期细胞数量大幅减少, 细胞分裂第一阶段细胞数量增加(Rodríguez-Paredes et al., 2009), 这一机制是造成 CHD8 突变相关的 ASD 患者巨头畸形的原因。

3.1.4 CNTNAP2

CNTNAP2 编码接触蛋白相关蛋白样 2 (一种神经外联蛋白相关细胞粘附蛋白), 其最突出的功能是定位于近结侧区并聚集钾离子通道(Poliak et al., 2003)。CNTNAP2 主要在前额叶皮层兴奋性神经元中表达, 在神经系统发育过程中介导神经元和胶质细胞之间的相互作用。CNTNAP2 已被确定为主要影响额叶连通性的 ASD 风险基因(Arking et al., 2008; Zeeland et al., 2010)。CNTNAP2 在中间神经元中强烈表达, 它参与皮质中间神经元的树突生长, CNTNAP2 敲除小鼠的成熟中间神经元都出现树突分支和树突长度的减少(Gao et al., 2020)。一些研究表明, CNTNAP2 基因的缺失降低了体内/体外树突棘的密度, 它参与到树突棘动力学的过程中, 而这对大脑可塑性至关重要(Gdalyahu et al., 2015; Lazaro et al., 2019; Varea et al., 2015)。通过和健康个体的 fMRI 对比研究发现, 一些 ASD 患者中 CNTNAP2 的表达发生了 c.3709DelG 突变, 这导致灰质中的神经祖细胞过度增殖, 患者出现大脑过度生长的临床症状(de Jong et al., 2021)。ASD 个体中常见的 CNTNAP2 变体的表达导致右侧扣带回的白质体积减少, 这与 ASD 患者更严重的社会意识缺陷有关(Chien et al., 2021)。CNTNAP2 缺陷小鼠表现出海马 PV+中间神经元密度降低和胞外抑制, 导致

海马 γ 振荡和尖波波纹空间活动的改变,这与 ASD 患者依赖海马的空间记忆缺陷有关(Paterno et al., 2021)。利用大鼠研究发现, CNTNAP2 基因敲除的大鼠听觉皮层不成熟,对听觉刺激的时间分辨率变差,而且存在过度兴奋现象(Scott et al., 2022)。进一步研究发现,语言发育未延迟的 ASD 儿童接受语言的能力下降也与 CNTNAP2 基因多态性有关(Shiota et al., 2022)。

3.2 突触传递相关基因

3.2.1 DIP2A

DIP2A 编码断开相互作用蛋白质同源物 2A,参与乙酰化辅酶 A 的合成,通过调节皮质醇乙酰化促进树突棘发育和突触传递(Ma, Chen, et al., 2019)。DIP2A 主要在锥体神经元数量丰富的脑区表达,如大脑皮层、海马、杏仁核(Zhang et al., 2015)。一项对 DIP2A 基因敲除小鼠进行全细胞记录分析的研究发现, DIP2A 与突触后肌动蛋白结合蛋白 Cortactin 相互作用,它的缺失会导致大脑皮层中树突棘形态缺陷、突触后密度结构改变、锥体神经元数突触传递减少以及微型兴奋性突触后电流振幅降低、皮质乙酰化减少,影响大脑活动兴奋性, DIP2A 缺失的小鼠出现社交兴趣缺失、过度重复行为、发声时间减少等类 ASD 症状(Ma, Zhang, et al., 2019)。此外, DIP2A 在大脑皮层神经元的线粒体中富集(Ma, Chen, et al., 2019),进一步研究发现 DIP2A 参与了超氧化物歧化酶介导的抗氧化反应, DIP2A 敲除小鼠中发现超氧化物歧化酶的活性受到抑制、大脑皮层活性氧水平增加(Bai et al., 2021)。这揭示了 DIP2A 在抗氧化保护的功能,为 DIP2A 介导的 ASD 病理生理学提供了另一种可能的解释。

3.2.2 SHANK3

SHANK 基因突变约占临床 ASD 病例中的 1%, SHANK3 是最常见的基因变异(Balaan et al., 2019)。SHANK3 主要在大脑皮层的神经元,特别是神经元突触中表达,编码突触后致密物中的多域支架蛋白,负责将神经递质受体、离子通道蛋白和其他膜蛋白连接到肌动蛋白细胞骨架和信号蛋白中,在突触形成和树突棘成熟过程中起着重要作用(Uchino & Waga, 2013)。SHANK3 缺失影响谷氨酸受体亚基表达水平,谷氨酸能的突触传递显著降低,突触密度降低,树突的复杂性增加, SHANK3 缺失的小鼠社交能力降低并且表现

出伴有自残的焦虑行为(Peca et al., 2011)。对 SHANK3 缺失小鼠进行 fMRI 分析,发现其前额叶和额叶的远距离和局部功能连接中断,这与社会沟通缺陷密切相关(Pagani et al., 2019)。ASD 患者中 SHANK3 会出现扩增、突变和甲基化的情况(张小飞, 2020)。SHANK3 基因主要位于 22 号染色体长臂末端,其在 ASD 患者中会出现明显的扩增,从而导致认知迟缓、社交障碍等一系列神经功能障碍(Ponna et al., 2018; Vollert et al., 2018)。ASD 患者中 SHANK3 的突变和甲基化会导致大脑皮层中突触功能障碍,进而产生社交障碍(Bey et al., 2018; Liu et al., 2018; Uchino & Waga, 2013)。

3.3 神经递质催产素相关基因

催产素是一种具有悠久进化史的九肽,在动物和人类的社会认知和行为活动中广泛发挥作用(Uzefovsky et al., 2019),催产素作为神经递质在“社会脑”中起着重要作用,这种影响由催产素受体介导(Kanat et al., 2014)。在以往的研究中,编码催产素受体蛋白的 OXTR 基因已经被证明在大脑额叶皮层、杏仁核、下丘脑和嗅核都有表达(Bethlehem et al., 2017),并且与 ASD 人群的社会认知,尤其是认知移情有关(Uzefovsky et al., 2015; Weisman et al., 2015)。进一步的研究发现, OXTR 单核苷酸多态性中有两个位点(rs2268491 和 rs2254298)在 ASD 个体大脑右侧边缘上回的表达下调,导致右侧边缘上回的激活降低(Kohlhoff et al., 2022; Uzefovsky et al., 2019)。右侧边缘上回负责与移情相关的自我-他者区分活动(Steinbeis, 2016), ASD 个体中 OXTR 的 rs2268491 和 rs2254298 位点表达下调会导致社交中的自我-他者区分障碍,影响社交移情。同时,催产素受体 OXTR 与蛋白激酶 D1 的相互磷酸化特异性调控内侧杏仁核介导的长时程社交记忆,这与 ASD 患者的社交记忆损伤有关(Wang et al., 2022)。与健康个体和患 ASD 的男性个体相比,患 ASD 女性个体的大脑黑质中 OXTR 的表达水平显著降低, OXTR 局部转录失调或内化增加会导致 ASD 女性患者和男性患者的社会症状差异(Frehner et al., 2022)。同时,相对男性患者而言, ASD 女性患者的 OXTR 携带较多 ASD 相关风险等位基因,她们的伏隔核、前额叶和运动学习相关皮层下大脑区域之间功能连接性更强,这说明 OXTR 基因可能对 ASD 女性患者的大脑功能连接进行了差异

性调节,这或许是 ASD 两性差异的一个新见解(Hernandez et al., 2020)。

3.4 兴奋-抑制失衡相关基因

3.4.1 GABRQ

一项将 ASD 患者和健康个体的 fMRI 数据进行对比分析的研究发现了一些和 ASD 患者异常的大脑活动显著相关的基因,其中 GABRQ、SCN1B 置信度较高(Berto et al., 2022)。GABRQ 编码一种 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)受体亚基, GABA 能是成人大脑中的主要抑制性神经递质。GABRQ 在大脑顶叶、小脑和额叶区域都有表达(Fatemi et al., 2009)。在一些不同的 ASD 动物模型研究中发现了共同的 GABA 能信号功能障碍,这导致选择性脑回路中的兴奋-抑制平衡改变(Cellot & Cherubini, 2014)。ASD 患者中 GABRQ 的表达下调会导致大脑顶叶、小脑和额叶区域 GABA 受体亚基数量降低,影响脑区神经回路中 GABA 介导的神经元的活性(Masuda et al., 2019),这是 ASD 中大脑皮层兴奋-抑制失衡的生理基础,进而造成患者行为失调。最近的一项将 ASD 患者和健康个体的 fMRI 数据进行对比分析的研究也发现了同样的现象, GABRQ 可以影响大脑皮层的兴奋-抑制平衡,导致 ASD 患者的认知及情绪障碍(Berto et al., 2022)。

3.4.2 SCN1B

SCN1B 编码电压门控钠离子通道的 β -1 亚基,调节钠离子通道的失活,从而影响动作电位的发放。在与 ASD 患者异常大脑活动显著相关的基因筛查研究中发现了 SCN1B 的表达异常(Berto et al., 2022)。SCN1B 在快速放电的小清蛋白阳性(Parvalbumin+, PV+)抑制性中间神经元中高度表达,而 PV+抑制性中间神经元与皮层网络活动的调节密切相关。PV+抑制性中间神经元能够对脉冲时间等进行微调控制,从而产生并调节伽马范围内的节律,这对于感官知觉和注意力非常重要(Filice et al., 2020)。同时 PV+抑制性中间神经元是一种 GABA 能中间神经元亚型,其释放的 GABA 与邻近神经元突触上受体结合后会使得该神经元无法释放神经递质,抑制进一步的信息传递,对维持皮层的兴奋-抑制平衡至关重要(Hashemi et al., 2018)。而 ASD 患者脑内 SCN1B 在 PV+抑制性中间神经元中异常表达,这导致患者皮层中 PV+抑制性中间神经元活动异常,引发皮层兴奋-

抑制失衡,并引起患者认知情绪障碍。SCN1B 基因在 ASD 患者脑内表达失常,影响到皮层的兴奋-抑制平衡和 γ 范围内的节律,进而导致患者的感知觉、注意力和认知失调(Al-Ward et al., 2020; Berto et al., 2022)。

除了上述提及的基因外,还有许多基因会影响 ASD 患者的大脑活动。比如 ARHGAP6 和 C19orf21 促进肌动蛋白的形成,为神经元发育和突触可塑性提供支持,与 ASD 患者大脑功能连接激发机制不平衡有关(Long et al., 2022); CYFIP1 影响胼胝体神经元轴突发育,与 ASD 患者运动协调、感觉运动门控和感觉知觉异常有关(Domínguez-Iturza et al., 2019); NUAK1 参与皮质连接发育过程,在 ASD 患者大脑皮层中表达下调导致空间记忆巩固缺陷、社交新奇缺陷和异常的感觉运动门控(Courchet et al., 2018); NRXN1- α 影响神经元的分化、增殖,在 ASD 患者中表达缺失导致神经元发育受损,钙信号活性显著降低(Lam et al., 2019); NRF2 影响钴胺状态,在 ASD 患者额叶皮质中表达减少导致钴胺状态功能失调(Schrier et al., 2022)等等。影响 ASD 的病理生理学机制的基因很多,因为篇幅有限,当下仅总结近几年报道较多的相关基因,但是其它未提及的基因介导 ASD 的功能仍然不可忽视。

4 总结与展望

本文总结了通过 fMRI 研究发现的与健康个体相比 ASD 患者大脑结构和功能活动的变化,同时总结分析了一些近几年研究报道的和 ASD 患者大脑活动差异相关的基因,以及这些基因在 ASD 患者大脑中的表达机制,包括 ANK2、CD38、CHD2、CHD7、CHD8、CNTNAP2、DIP2A、SHANK3、OXTR、GABRQ 和 SCN1B。与健康个体相比,ASD 患者很多脑区表现出异常的神经解剖学变化,如前额叶皮层细胞数量增加、小脑浦肯野细胞数量减少、大脑皮层轴突密度改变等。fMRI 研究结果发现,ASD 患者的大脑存在幼儿患者脑容量增加、额叶皮层早熟、小脑体积增大等非典型发育问题。此外,患者多个脑区的功能连接发生了变化,例如默认模式网络与内侧前额叶皮层和角回的连接减少,额叶与纹状体的功能连接障碍,一些脑区在任务中的激活减少。结合 fMRI 等脑成像技术报告的大脑活动变化和基因

表达数据,可以探究影响 ASD 脑活动的基因表达机制变化。近几年这方面的研究报道了大量与 ASD 大脑活动差异相关的基因,这些基因通过不同的功能途径影响大脑活动。基因对 ASD 大脑活动的影响可以分成两个主要的功能组:参与神经元通讯(包括突触结构和功能)和参与基因表达调节(包括染色质调节因子和转录因子) (Satterstrom et al., 2020)。按照这种分类,本文探讨的几种基因主要属于参与神经元通讯的功能组,在此基础上根据在神经元通讯中的具体作用对基因进行了细分,将其分为神经元发育、突触传递、神经递质和兴奋-抑制平衡四类。尽管有些基因在不同功能方面有交叉作用,但细化分析对于研究不同基因如何影响大脑活动,以及如何引起 ASD 发病的探究具有更重要的现实意义。

ANK2、CD38、CHD2、CHD7、CHD8 和 CNTNAP2 通过参与神经元发育过程影响大脑结构和功能。ANK2 是早期神经发生的调节因子,调控神经干细胞的分化和神经元迁移,并且其表达水平会影响与神经发育有关的其它基因表达 (Kawano et al., 2022); ANK2 突变会使大脑皮层兴奋性突触数量升高、整体连通性增强,这与 ASD 患者中与高级执行功能相关的社交行为障碍有关 (Yang et al., 2019)。CD38 参与细胞内钙离子释放,影响大脑皮层的兴奋-抑制平衡,同时其缺陷会诱发 PI3K/AKT 通路功能障碍,影响正常的神经元生长和迁移,CD38 表达降低会加剧 ASD 患者社交行为缺陷 (Martucci et al., 2019; Winslow et al., 2000)。CHD2、CHD7 和 CHD8 则通过不同的转录因子参与到大脑祖细胞、皮层和脑区的发育中,其缺陷会导致发育迟缓、智力残疾、执行功能障碍等 ASD 相关的症状表现 (Andreae & Basson, 2018; Kasah et al., 2018; Katayama et al., 2016; Shen et al., 2015)。CNTNAP2 主要在前额叶皮层兴奋性神经元中表达,参与皮质中间神经元的树突生长,已被确定为主要影响额叶连通性的 ASD 风险基因 (Arking et al., 2008; Zeeland et al., 2010)。此外,CHD8 作为转录因子,参与 DNA 转录和转录延伸的过程,CHD8 的表达不仅影响大脑神经元发育,而且与其它 ASD 相关基因的表达有关。CHD8 表达抑制会导致大量基因的表达下调,其中 ASD 大脑活动相关基因在这些下调的 CHD8 共表达基因中强烈富集 (Sugathan et al.,

2014)。这说明 CHD8 的表达不仅影响大脑的神经元发育,而且参与 ASD 相关基因的表达调节过程,暗示了 ASD 发病机制中基因表达调节因子和共表达基因的协同影响,这为临床治疗研究提供了新的思路。

DIP2A 和 SHANK3 影响神经元的突触传递功能。DIP2A 与突触后肌动蛋白结合蛋白 Cortactin 相互作用,它的缺失会导致大脑皮层中树突棘形态缺陷、突触后密度结构改变、锥体神经元数突触传递减少、微型兴奋性突触后电流振幅降低和皮质乙酰化减少,影响大脑活动兴奋性,导致社交兴趣缺失、过度重复行为、发声时间减少等类 ASD 症状 (Ma, Zhang, et al., 2019)。SHANK3 主要在大脑皮层的神经元,特别是神经元突触中表达,编码突触后致密物中的多域支架蛋白,在突触形成和树突棘成熟过程中起着重要作用 (Uchino & Waga, 2013)。ASD 患者中 SHANK3 的突变和甲基化会导致大脑皮层中突触功能障碍,进而产生社交障碍 (Bey et al., 2018; Liu et al., 2018)。OXTR 影响神经递质催产素的结合,催产素受体 OXTR 与蛋白激酶 D1 的相互磷酸化特异性调控内侧杏仁核介导的长时程社交记忆 (Wang et al., 2022), OXTR 表达下调会导致右侧边缘上回的激活降低 (Uzefovsky et al., 2019),影响与移情相关的自我-他者区分活动 (Steinbeis, 2016),由此 OXTR 影响 ASD 患者的社交记忆和社交移情。GABRG 和 SCN1B 影响大脑皮层的兴奋-抑制平衡。ASD 患者中 GABRG 的表达下调,导致大脑顶叶、小脑和额叶区域 GABA 受体亚基数量降低,影响脑区神经回路中 GABA 介导的神经元的活性 (Masuda et al., 2019),这是 ASD 中大脑皮层兴奋-抑制失衡的生理基础,进而造成患者行为失调。SCN1B 在 PV+抑制性中间神经元中异常表达,导致 ASD 患者皮层中 PV+抑制性中间神经元活动异常,引发皮层兴奋-抑制失衡,并可引起 ASD 患者的认知情绪障碍 (Hashemi et al., 2018)。

ASD 是一种复杂的多基因、多因素疾病,它的广泛表型与某个或某组相关基因的突变、缺失等差异表达有关,并且受到环境、社会等外在因素的共同影响。我们探讨了近些年来基于基因影像学发现的 ASD 患者异常的大脑活动以及与其相关的风险基因,并对这些风险基因的致病机制进行了分类讨论。虽然 ASD 尚无有效的物理或药

物治疗途径,但对基因致病机制的分类也为治疗提供了潜在思路。在对 ASD 风险基因的研究中,研究个体罕见突变的数量远远超过了共同等位基因的发现,目前已经确定了 100 多个与 ASD 表型显著相关的基因(Sanders et al., 2015; Satterstrom et al., 2020),主要基于罕见的自发种系突变映射到基因组的遗传部分。编码和非编码表达模式辅以全外显子组测序和基因拷贝数变异数据的表现遗传信号将有助于更好地了解遗传学在 ASD 中的作用,特别是对于具有相似遗传背景、模式和种族的较大个体队列研究,这些研究方法的结合能够帮助识别大效应致病变异、促进基因型-表型相关性分析比较。这些遗传学分析方法可以确定具有基因相互作用的分子功能以及更具 ASD 特异性的分子途径。目前,没有已知在受到干扰时与 ASD 唯一相关的分子途径。一些基因变异与神经发育障碍更相关,而不具有 ASD 的特异性。某些神经发育相关的基因变异也会以不同的方式影响基因功能,包括神经回路,具体途径则取决于个体的遗传背景差异。接下来更具有挑战性的研究方向会是研究单独引起 ASD 且不能归因于其他神经发育或精神疾病的基因变异分类,明确其作用脑区和分子靶点,在最常受 ASD 影响的脑区(例如海马、小脑等)或许会发现更有用的信息。

特殊类型的变异,如错义突变和无义突变,会在蛋白质水平上产生不同的影响。编码特定氨基酸的单个基因变异可能会对特定氨基酸位置上具有特定特征的更重要的蛋白质区域或结构域产生较小的影响,而其他氨基酸位置可能对蛋白质功能更重要。日后可以利用改进的遗传技术、数据分析、基因型-表型相关性分析手段来研究这些基因变异与蛋白质的关系。鉴于受 ASD 影响的男性多于女性,应考虑进一步研究嵌合体或组织特异性的基因表达,特别是 X 连锁基因,还应该检查激素介导的性别影响或大脑中的差异表达是否存在 ASD 失调,包括 X 染色体上大脑表达基因的甲基化状态等。同时很多 ASD 风险基因的表达变化也会增加其它疾病的风险,如智力残疾(Mefford et al., 2009)、癫痫(Bochukova et al., 2010)、精神分裂症(Carper & Courchesne, 2005)、注意力缺陷障碍(Antshel & Russo, 2019)等,这将是下一步研究需要关注的方向。近几十年来,基因影像学领域的研究逐年增加,这是弥合基因、

环境和不同 ASD 行为表型之间差距的重要手段,结合 AI 算法或者软件等更多的数据分析方法可以更好地整合数据,这也是目前基因影像学领域的一个热门研究方向。ASD 研究中更复杂的问题是临床异质性和诊断不确定性的混杂效应,这需要进行进一步表征和评估,以便在 ASD 的临床评估、遗传学和治疗方法方面获得更多经验。总之,虽然关于 ASD 的研究进行了几十年,但现在仍具有相当的挑战性,对于 ASD 风险基因的研究而言重要的是寻找在大样本量的不同研究中表现出一致变化的基因,弥合不同方法间的差异。

参考文献

- 梁夏,王金辉,贺永. (2010). 人脑连接组研究: 脑结构网络和脑功能网络. *科学通报*, 55(16), 1565-1583.
- 姚滔涛,陈卓铭,张书晨. (2020). 孤独症患儿神经连接异常的影像特征. *中国康复理论与实践*, 26(4), 472-478.
- 张小飞. (2020). 孤独症相关基因 Shank3 在神经病理性病中的机制研究 [硕士学位论文]. 湖北医药学院, 十堰.
- Abrams, D. A., Lynch, C. J., Cheng, K. M., Phillips, J., Supekar, K., Ryali, S., Uddin, L. Q., & Menon, V. (2013). Underconnectivity between voice-selective cortex and reward circuitry in children with autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(29), 12060-12065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302982110>
- Al-Ward, H., Liu, C. Y., Liu, N., Shaher, F., Al-Nusaif, M., Mao, J., & Xu, H. (2020). Voltage-Gated Sodium Channel $\beta 1$ Gene: An Overview. *Human Heredity*, 85(3-6), 101-109. <https://doi.org/10.1159/000516388>
- Ameis, S. H., & Szatmari, P. (2012). Imaging-genetics in autism spectrum disorder: advances, translational impact, and future directions. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 46. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00046>
- Anderson, K. M., Krienen, F. M., Choi, E. Y., Reinen, J. M., Yeo, B. T. T., & Holmes, A. J. (2018). Gene expression links functional networks across cortex and striatum. *Nature Communications*, 9(1), 1428. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03811-x>
- Andreae, L. C., & Basson, M. A. (2018). Sex bias in autism: New insights from Chd8 mutant mice? *Nature Neuroscience*, 21(9), 1144-1146. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0217-y>
- Antshel, K. M., & Russo, N. (2019). Autism spectrum disorders and ADHD: Overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations. *Current Psychiatry Reports*, 21(5), 34. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1020-5>
- Arin, D., Bauman, M., & Kemper, T. (1991). The distribution of Purkinje cell loss in the cerebellum in autism. *Neurology*, 41(suppl 1), 307.

- Arking, D. E., Cutler, D. J., Brune, C. W., Teslovich, T. M., West, K., Ikeda, M., ... Cook Jr, E. H. (2008). A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. *The American Journal of Human Genetics*, 82(1), 160–164.
- Aylward, E. H., Minshew, N. J., Field, K., Sparks, B., & Singh, N. (2002). Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*, 59(2), 175–183.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839.
- Bai, L. L., Zhang, L. Q., Ma, J., Li, J., Tian, M., Cao, R. J., ... Zhu, X. J. (2021). DIP2A is involved in SOD-mediated antioxidative reactions in murine brain. *Free Radical Biology Medicine*, 168, 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.027>
- Balaan, C., Corley, M. J., Eulalio, T., Leite-Ahyo, K., Pang, A. P. S., Fang, R., ... Ward, M. A. (2019). Juvenile Shank3b deficient mice present with behavioral phenotype relevant to autism spectrum disorder. *Behavioural Brain Research*, 356, 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.005>
- Berto, S., Treacher, A. H., Caglayan, E., Luo, D., Haney, J. R., Gandal, M. J., ... Konopka, G. (2022). Association between resting-state functional brain connectivity and gene expression is altered in autism spectrum disorder. *Nature Communications*, 13(1), 3328. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31053-5>
- Bethlehem, R. A. I., Lombardo, M. V., Lai, M. C., Auyeung, B., Crockford, S. K., Deakin, J., ... Baron-Cohen, S. (2017). Intranasal oxytocin enhances intrinsic corticostriatal functional connectivity in women. *Translational Psychiatry*, 7(4), e1099. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.72>
- Bey, A. L., Wang, X., Yan, H., Kim, N., Passman, R. L., Yang, Y., ... Jiang, Y. H. (2018). Brain region-specific disruption of Shank3 in mice reveals a dissociation for cortical and striatal circuits in autism-related behaviors. *Translational Psychiatry*, 8(1), 94. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0142-6>
- Bochukova, E. G., Huang, N., Keogh, J., Henning, E., Purmann, C., Blaszczyk, K., ... Farooqi, I. S. (2010). Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature*, 463(7281), 666–670. <https://doi.org/10.1038/nature08689>
- Bouazoune, K., & Kingston, R. E. (2012). Chromatin remodeling by the CHD7 protein is impaired by mutations that cause human developmental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(47), 19238–19243. <https://doi.org/10.1073/pnas.1213825109>
- Carper, R. A., & Courchesne, E. (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biological Psychiatry*, 57(2), 126–133.
- Carper, R. A., Moses, P., Tighe, Z. D., & Courchesne, E. (2002). Cerebral lobes in autism: Early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*, 16(4), 1038–1051.
- Catarino, A., Luke, L., Waldman, S., Andrade, A., Fletcher, P. C., & Ring, H. (2011). An fMRI investigation of detection of semantic incongruities in autistic spectrum conditions. *European Journal of Neuroscience*, 33(3), 558–567.
- Cellot, G., & Cherubini, E. (2014). GABAergic signaling as therapeutic target for autism spectrum disorders. *Frontiers in Pediatrics*, 2, 70. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00070>
- Chien, Y. L., Chen, Y. C., & Gau, S. S. (2021). Altered cingulate structures and the associations with social awareness deficits and CNTNAP2 gene in autism spectrum disorder. *Neuroimage Clinical*, 31, 102729. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102729>
- Courchesne, E., Mouton, P. R., Calhoun, M. E., Semendeferi, K., Ahrens-Barbeau, C., Hallet, M. J., Barnes, C. C., & Pierce, K. (2011). Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*, 306(18), 2001–2010.
- Courchet, V., Roberts, A. J., Meyer-Dilhet, G., Del Carmine, P., Lewis, T. L., Polleux, F., & Courchet, J. (2018). Haploinsufficiency of autism spectrum disorder candidate gene NIAK1 impairs cortical development and behavior in mice. *Nature Communications*, 9(1), 4289. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06584-5>
- de Jong, J. O., Llapashtica, C., Genestine, M., Strauss, K., Provenzano, F., Sun, Y., ... Markx, S. (2021). Cortical overgrowth in a preclinical forebrain organoid model of CNTNAP2-associated autism spectrum disorder. *Nature Communications*, 12(1), 4087. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24358-4>
- Domínguez-Iturza, N., Lo, A. C., Shah, D., Armendáriz, M., Vannelli, A., Mercaldo, V., ... Bagni, C. (2019). The autism- and schizophrenia-associated protein CYFIP1 regulates bilateral brain connectivity and behaviour. *Nature Communications*, 10(1), 3454. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11203-y>
- Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., & Yao, D. (2018). Dysfunction of large-scale brain networks in schizophrenia: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 168–181. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx034>
- Donovan, A. P., Yu, T., Ellegood, J., Riegman, K. L., De Geus, C., van Ravenswaaij-Arts, C., ... Basson, M. A. (2017). Cerebellar vermis and midbrain hypoplasia upon conditional deletion of Chd7 from the embryonic mid-hindbrain region. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11, 86.
- Eyler, L. T., Pierce, K., & Courchesne, E. (2012). A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. *Brain*, 135(3), 949–960. <https://doi.org/10.1093/brain/awr364>
- Fatemi, S. H., Reutiman, T. J., Folsom, T. D., & Thuras, P. D. (2009). GABAA receptor downregulation in brains of

- subjects with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(2), 223–230.
- Filice, F., Schwaller, B., Michel, T. M., & Grunblatt, E. (2020). Profiling parvalbumin interneurons using iPSC: Challenges and perspectives for Autism Spectrum Disorder (ASD). *Molecular Autism*, 11(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-0314-0>
- Frehner, S. S., Dooley, K. T., Palumbo, M. C., Smith, A. L., Goodman, M. M., Bales, K. L., & Freeman, S. M. (2022). Effect of sex and autism spectrum disorder on oxytocin receptor binding and mRNA expression in the dopaminergic pars compacta of the human substantia nigra. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 377(1858), 20210118. <https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0118>
- Gao, R., Pratt, C. P., Yoon, S., Martin-de-Saavedra, M. D., Forrest, M. P., & Penzes, P. (2020). CNTNAP2 is targeted to endosomes by the polarity protein PAR3. *European Journal of Neuroscience*, 51(4), 1074–1086. <https://doi.org/10.1111/ejn.14620>
- Gdalyahu, A., Lazaro, M., Penagarikano, O., Golshani, P., Trachtenberg, J. T., & Geschwind, D. H. (2015). Correction: The Autism related protein contactin-associated protein-like 2 (CNTNAP2) stabilizes new spines: An in vivo mouse Study. *PLoS One*, 10(5), e0129638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129638>
- Harris, J. (2018). Leo Kanner and autism: A 75-year perspective. *International Review of Psychiatry*, 30(1), 3–17. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1455646>
- Hashemi, E., Ariza, J., Rogers, H., Noctor, S. C., & Martinez-Cerdeno, V. (2018). The number of parvalbumin-expressing interneurons is decreased in the prefrontal cortex in autism. *Cerebral Cortex*, 28(2), 690. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx063>
- Hernandez, L. M., Lawrence, K. E., Padgaonkar, N. T., Inada, M., Hoekstra, J. N., Lowe, J. K., ... Dapretto, M. (2020). Imaging-genetics of sex differences in ASD: Distinct effects of OXTR variants on brain connectivity. *Translational Psychiatry*, 10(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0750-9>
- Ho, L., & Crabtree, G. R. (2010). Chromatin remodelling during development. *Nature*, 463(7280), 474–484. <https://doi.org/10.1038/nature08911>
- Isler, J. R., Martien, K. M., Grieve, P. G., Stark, R. I., & Herbert, M. R. (2010). Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 121(12), 2035–2043. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.004>
- Itahashi, T., Yamada, T., Watanabe, H., Nakamura, M., Ohta, H., Kanai, C., ... Hashimoto, R. (2015). Alterations of local spontaneous brain activity and connectivity in adults with high-functioning autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 6, 30. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0026-z>
- Jørgensen, H. F., Terry, A., Beretta, C., Pereira, C. F., Leleu, M., Chen, Z. F., ... Fisher, A. G. (2009). REST selectively represses a subset of RE1-containing neuronal genes in mouse embryonic stem cells. *Development*, 136(5), 715–721. <https://doi.org/10.1242/dev.028548>
- Joshi, G., Arnold Anteraper, S., Patil, K. R., Semwal, M., Goldin, R. L., Furtak, S. L., ... Biederman, J. (2017). Integration and segregation of default mode network resting-state functional connectivity in transition-age males with high-functioning autism spectrum disorder: A proof-of-concept study. *Brain Connectivity*, 7(9), 558–573.
- Kana, R. K., & Wadsworth, H. M. (2012). “The archeologist’s career ended in ruins”: Hemispheric differences in pun comprehension in autism. *Neuroimage*, 62(1), 77–86.
- Kanat, M., Heinrichs, M., & Domes, G. (2014). Oxytocin and the social brain: Neural mechanisms and perspectives in human research. *Brain Research*, 1580, 160–171. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.11.003>
- Kasah, S., Oddy, C., & Basson, M. A. (2018). Autism-linked CHD gene expression patterns during development predict multi-organ disease phenotypes. *Journal of Anatomy*, 233(6), 755–769. <https://doi.org/10.1111/joa.12889>
- Katayama, Y., Nishiyama, M., Shoji, H., Ohkawa, Y., Kawamura, A., Sato, T., ... Nakayama, K. I. (2016). CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature*, 537(7622), 675–679. <https://doi.org/10.1038/nature19357>
- Kawano, S., Baba, M., Fukushima, H., Miura, D., Hashimoto, H., & Nakazawa, T. (2022). Autism-associated ANK2 regulates embryonic neurodevelopment. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 605, 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.03.058>
- Kemper, T. L., & Bauman, M. L. (2002). Neuropathology of infantile autism. *Molecular Psychiatry*, 7, S12–13. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001165>
- Khan, S., Gramfort, A., Shetty, N. R., Kitzbichler, M. G., Ganesan, S., Moran, J. M., ... Kenet, T. (2013). Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(8), 3107–3112. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214533110>
- Kohlhoff, J., Cibralic, S., Hawes, D. J., & Eapen, V. (2022). Oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and social, emotional and behavioral functioning in children and adolescents: A systematic narrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 135, 104573. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104573>
- Lam, M., Moslem, M., Bryois, J., Pronk, R. J., Uhlin, E., Ellstrom, I. D., ... Falk, A. (2019). Single cell analysis of autism patient with bi-allelic NRXN1-alpha deletion reveals skewed fate choice in neural progenitors and impaired neuronal functionality. *Experimental Cell Research*, 383(1), 111469. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111469>

- 2019.06.014
- Lazarev, V. V., Pontes, A., Mitrofanov, A. A., & deAzevedo, L. C. (2015). Reduced interhemispheric connectivity in childhood autism detected by electroencephalographic photic driving coherence. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 537–547.
- Lazaro, M. T., Taxisdis, J., Shuman, T., Bachmutsky, I., Ikrar, T., Santos, R., ... Golshani, P. (2019). Reduced prefrontal synaptic connectivity and disturbed oscillatory population dynamics in the CNTNAP2 model of autism. *Cell Reports*, 27(9), 2567–2578. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.006>
- Lee, H. C. (2006). Structure and enzymatic functions of human CD38. *Molecular Medicine*, 12(11-12), 317–323. <https://doi.org/10.2119/2006-00086.Lee>
- Liu, X., Zhang, L., Jin, L., Tan, Y., Li, W., & Tang, J. (2018). HCN2 contributes to oxaliplatin-induced neuropathic pain through activation of the CaMKII/CREB cascade in spinal neurons. *Molecular Pain*, 14, 1744806918778490. <https://doi.org/10.1177/1744806918778490>
- Long, J., Lu, F., Yang, S., Zhang, Q., Chen, X., Pang, Y., ... Chen, H. (2022). Different functional connectivity optimal frequency in autism compared with healthy controls and the relationship with social communication deficits: Evidence from gene expression and behavior symptom analyses. *Human Brain Mapping*, 44(1), 258–268. <https://doi.org/10.1002/hbm.26011>
- Lynch, C. J., Uddin, L. Q., Supekar, K., Khouzam, A., Phillips, J., & Menon, V. (2013). Default mode network in childhood autism: Posteromedial cortex heterogeneity and relationship with social deficits. *Biological Psychiatry*, 74(3), 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.013>
- Ma, J., Chen, L., He, X. X., Wang, Y. J., Yu, H. L., He, Z. X., ... Zhu, X. J. (2019). Functional prediction and characterization of Dip2 gene in mice. *Cell Biology International*, 43(4), 421–428. <https://doi.org/10.1002/cbin.11106>
- Ma, J., Zhang, L. Q., He, Z. X., He, X. X., Wang, Y. J., Jian, Y. L., ... Zhu, X. J. (2019). Autism candidate gene DIP2A regulates spine morphogenesis via acetylation of cortactin. *PLoS Biology*, 17(10), e3000461. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000461>
- Martucci, L. L., Amar, M., Chaussonot, R., Benet, G., Bauer, O., de Zelicourt, A., ... Cancela, J. M. (2019). A multiscale analysis in CD38(-/-) mice unveils major prefrontal cortex dysfunctions. *FASEB Journal*, 33(5), 5823–5835. <https://doi.org/10.1096/fj.201800489R>
- Masuda, F., Nakajima, S., Miyazaki, T., Yoshida, K., Tsugawa, S., Wada, M., ... Noda, Y. (2019). Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Translational Psychiatry*, 9(1), 110. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0444-3>
- Mefford, H. C., Cooper, G. M., Zerr, T., Smith, J. D., Baker, C., Shafer, N., ... Eichler, E. E. (2009). A method for rapid, targeted CNV genotyping identifies rare variants associated with neurocognitive disease. *Genome Research*, 19(9), 1579–1585. <https://doi.org/10.1101/gr.094987.109>
- Merner, N., Forgeot d'Arc, B., Bell, S. C., Maussion, G., Peng, H., Gauthier, J., ... Mottron, L. (2016). A de novo frameshift mutation in chromodomain helicase DNA - binding domain 8 (CHD8): A case report and literature review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(5), 1225–1235.
- Mochida, G. H., & Walsh, C. A. (2004). Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. *Archives of Neurology*, 61(5), 637–640.
- Nelissen, T. P., Bamford, R. A., Tochitani, S., Akkus, K., Kudzinskas, A., Yokoi, K., ... Oguro-Ando, A. (2018). CD38 is required for dendritic organization in visual cortex and hippocampus. *Neuroscience*, 372, 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.12.050>
- Olivito, G., Clausi, S., Laghi, F., Tedesco, A. M., Baiocco, R., Mastropasqua, C., ... Leggio, M. (2017). Resting-state functional connectivity changes between dentate nucleus and cortical social brain regions in autism spectrum disorders. *The Cerebellum*, 16(2), 283–292.
- Pagani, M., Bertero, A., Liska, A., Galbusera, A., Sabbioni, M., Barsotti, N., ... Gozzi, A. (2019). Deletion of autism risk gene Shank3 disrupts prefrontal connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 39(27), 5299–5310. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2529-18.2019>
- Paterno, R., Marafía, J. R., Ramsay, H., Li, T., Salvati, K. A., & Baraban, S. C. (2021). Hippocampal gamma and sharp-wave ripple oscillations are altered in a Cntnap2 mouse model of autism spectrum disorder. *Cell Reports*, 37(6), 109970. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109970>
- Peca, J., Feliciano, C., Ting, J. T., Wang, W., Wells, M. F., Venkatraman, T. N., ... Feng, G. (2011). Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature*, 472(7344), 437–442. <https://doi.org/10.1038/nature09965>
- Poliak, S., Salomon, D., Elhanany, H., Sabanay, H., Kiernan, B., Pevny, L., ... Peles, E. (2003). Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K⁺ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *Journal of Cell Biology*, 162(6), 1149–1160. <https://doi.org/10.1083/jcb.200305018>
- Ponna, S. K., Ruskamo, S., Myllykoski, M., Keller, C., Boeckers, T. M., & Kursula, P. (2018). Structural basis for PDZ domain interactions in the post-synaptic density scaffolding protein Shank3. *Journal of Neurochemistry*, 145(6), 449–463. <https://doi.org/10.1111/jnc.14322>
- Provost, B., Lopez, B. R., & Heimerl, S. (2007). A comparison of motor delays in young children: Autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(2), 321–328.

- Radonjic, N. V., Hess, J. L., Rovira, P., Andreassen, O., Buitelaar, J. K., Ching, C. R. K., ... Faraone, S. V. (2021). Structural brain imaging studies offer clues about the effects of the shared genetic etiology among neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 26(6), 2101–2110. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-01002-z>
- Richiardi, J., Altmann, A., Milazzo, A. C., Chang, C., Chakravarty, M. M., Banaschewski, T., ... consortium, I. (2015). Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science*, 348(6240), 1241–1244. <https://doi.org/10.1126/science.1255905>
- Rodríguez-Paredes, M., Ceballos-Chávez, M., Esteller, M., García-Domínguez, M., & Reyes, J. C. (2009). The chromatin remodeling factor CHD8 interacts with elongating RNA polymerase II and controls expression of the cyclin E2 gene. *Nucleic Acids Research*, 37(8), 2449–2460. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp101>
- Romero-García, R., Whitaker, K. J., Vasa, F., Seidlitz, J., Shinn, M., Fonagy, P., ... Vertes, P. E. (2018). Structural covariance networks are coupled to expression of genes enriched in supragranular layers of the human cortex. *Neuroimage*, 171, 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.060>
- Safar, K., Wong, S. M., Leung, R. C., Dunkley, B. T., & Taylor, M. J. (2018). Increased functional connectivity during emotional face processing in children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 408.
- Sanders, S. J., He, X., Willsey, A. J., Ercan-Sencicek, A. G., Samocha, K. E., Cicek, A. E., ... State, M. W. (2015). Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*, 87(6), 1215–1233. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.016>
- Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J. Y., ... Buxbaum, J. D. (2020). Large-Scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180(3), 568–584e523. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>
- Schrier, M. S., Zhang, Y., Trivedi, M. S., & Deth, R. C. (2022). Decreased cortical Nrf2 gene expression in autism and its relationship to thiol and cobalamin status. *Biochimie*, 192, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.09.006>
- Scott, K. E., Mann, R. S., Schormans, A. L., Schmid, S., & Allman, B. L. (2022). Hyperexcitable and immature-like neuronal activity in the auditory cortex of adult rats lacking the language-linked CNTNAP2 gene. *Cerebral Cortex*, 32(21), 4797–4817. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab517>
- Seghier, M. L. (2013). The angular gyrus: Multiple functions and multiple subdivisions. *The Neuroscientist*, 19(1), 43–61.
- Seidlitz, J., Vasa, F., Shinn, M., Romero-García, R., Whitaker, K. J., Vertes, P. E., ... Bullmore, E. T. (2018). Morphometric similarity networks detect microscale cortical organization and predict inter-individual cognitive variation. *Neuron*, 97(1), 231–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.039>
- Sheikhani, A., Behnam, H., Mohammadi, M. R., Noroozian, M., & Mohammadi, M. (2012). Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *Journal of Medical Systems*, 36(2), 957–963. <https://doi.org/10.1007/s10916-010-9560-6>
- Shen, T., Ji, F., Yuan, Z., & Jiao, J. (2015). CHD2 is required for embryonic neurogenesis in the developing cerebral cortex. *Stem Cells*, 33(6), 1794–1806.
- Shiota, Y., Hirose, T., Yoshimura, Y., Tanaka, S., Hasegawa, C., Iwasaki, S., ... Kikuchi, M. (2022). Effect of CNTNAP2 polymorphism on receptive language in children with autism spectrum disorder without language developmental delay. *Neuropsychopharmacol Reports*, 42(3), 352–355. <https://doi.org/10.1002/npr2.12267>
- Steinbeis, N. (2016). The role of self-other distinction in understanding others' mental and emotional states: Neurocognitive mechanisms in children and adults. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1686), 20150074. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0074>
- Stolerman, E. S., Smith, B., Chaubey, A., & Jones, J. R. (2016). CHD8 intragenic deletion associated with autism spectrum disorder. *European Journal of Medical Genetics*, 59(4), 189–194.
- Subbaraju, V., Suresh, M. B., Sundaram, S., & Narasimhan, S. (2017). Identifying differences in brain activities and an accurate detection of autism spectrum disorder using resting state functional-magnetic resonance imaging: A spatial filtering approach. *Medical Image Analysis*, 35, 375–389. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.08.003>
- Subtil-Rodríguez, A., Vázquez-Chávez, E., Ceballos-Chávez, M., Rodríguez-Paredes, M., Martín-Subero, J. I., Esteller, M., & Reyes, J. C. (2014). The chromatin remodeller CHD8 is required for E2F-dependent transcription activation of S-phase genes. *Nucleic Acids Research*, 42(4), 2185–2196. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1161>
- Sugathan, A., Biagioli, M., Golzio, C., Erdin, S., Blumenthal, I., Manavalan, P., ... Talkowski, M. E. (2014). CHD8 regulates neurodevelopmental pathways associated with autism spectrum disorder in neural progenitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(42), E4468–4477. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405266111>
- Uchino, S., & Waga, C. (2013). SHANK3 as an autism spectrum disorder-associated gene. *Brain and Development*, 35(2), 106–110. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.05.013>
- Uzefovsky, F., Bethlehem, R. A. I., Shamay-Tsoory, S.,

- Ruigrok, A., Holt, R., Spencer, M., ... Baron-Cohen, S. (2019). The oxytocin receptor gene predicts brain activity during an emotion recognition task in autism. *Molecular Autism*, 10, 12. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0258-4>
- Uzefovsky, F., Shalev, I., Israel, S., Edelman, S., Raz, Y., Mankuta, D., Knafo-Noam, A., & Ebstein, R. P. (2015). Oxytocin receptor and vasopressin receptor 1a genes are respectively associated with emotional and cognitive empathy. *Hormones and Behavior*, 67, 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.11.007>
- Varea, O., Martin-de-Saavedra, M. D., Kopeikina, K. J., Schürmann, B., Fleming, H. J., Fawcett-Patel, J. M., ... Penzes, P. (2015). Synaptic abnormalities and cytoplasmic glutamate receptor aggregates in contactin associated protein-like 2/Caspr2 knockout neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(19), 6176–6181. <https://doi.org/10.1073/pnas.1423205112>
- Vollert, J., Magerl, W., Baron, R., Binder, A., Enax-Krumova, E. K., Geisslinger, G., ... Treede, R. D. (2018). Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: Comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*, 159(6), 1090–1102. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001190>
- Wang, F., Yin, X. S., Lu, J., Cen, C., & Wang, Y. (2022). Phosphorylation-dependent positive feedback on the oxytocin receptor through the kinase PKD1 contributes to long-term social memory. *Science Signal*, 15(719), eabd0033. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abd0033>
- Wang, J., Liu, J., Gao, Y., Wang, K., & Jiang, K. (2018). Autism spectrum disorder early in development associated with CHD8 mutations among two Chinese children. *BMC Pediatrics*, 18(1), 338. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1307-4>
- Weisman, O., Pelphey, K. A., Leckman, J. F., Feldman, R., Lu, Y., Chong, A., ... Ebstein, R. P. (2015). The association between 2D:4D ratio and cognitive empathy is contingent on a common polymorphism in the oxytocin receptor gene (OXTR rs53576). *Psychoneuroendocrinology*, 58, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.007>
- Whittaker, D. E., Riegman, K. L., Kasah, S., Mohan, C., Yu, T., Sala, B. P., ... Michetti, C. (2017). The chromatin remodeling factor CHD7 controls cerebellar development by regulating reelin expression. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(3), 874–887.
- Willsey, A. J., Sanders, S. J., Li, M., Dong, S., Tebbenkamp, A. T., Muhle, R. A., ... State, M. W. (2013). Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell*, 155(5), 997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.020>
- Winslow, J. T., Hearn, E. F., Ferguson, J., Young, L. J., Matzuk, M. M., & Insel, T. R. (2000). Infant vocalization, adult aggression, and fear behavior of an oxytocin null mutant mouse. *Hormones and Behavior*, 37(2), 145–155.
- Yadav, S. K., Bhat, A. A., Hashem, S., Nisar, S., Kamal, M., Syed, N., ... Haris, M. (2021). Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 11(1), 349. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01473-w>
- Yang, R., Walder-Christensen, K. K., Kim, N., Wu, D., Lorenzo, D. N., Badea, A., ... Bennett, V. (2019). ANK2 autism mutation targeting giant ankyrin-B promotes axon branching and ectopic connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(30), 15262–15271. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904348116>
- Yuan, C. -C., Zhao, X., Florens, L., Swanson, S. K., Washburn, M. P., & Hernandez, N. (2007). CHD8 associates with human staf and contributes to efficient U6 RNA polymerase III transcription. *Molecular and Cellular Biology*, 27(24), 8729–8738. <https://doi.org/10.1128/mcb.00846-07>
- Zahir, F., Firth, H. V., Baross, A., Delaney, A. D., Eydoux, P., Gibson, W. T., ... Marra, M. A. (2007). Novel deletions of 14q11.2 associated with developmental delay, cognitive impairment and similar minor anomalies in three children. *Journal of Medical Genetics*, 44(9), 556–561.
- Zeeland, S. -V., Abrahams, B. S., Alvarez-Retuerto, A. I., Sonnenblick, L. I., Rudie, J. D., Ghahremani, D., ... Geschwind, D. H. (2010). Bookheimer, SY 2010. Altered functional connectivity in frontal lobe circuits is associated with variation in the autism risk gene CNTNAP2. *Science Translational Medicine*, 2(56), 56ra80.
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scors, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., ... Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
- Zeng, H., Shen, E. H., Hohmann, J. G., Oh, S. W., Bernard, A., Royall, J. J., ... Guillozet-Bongaarts, A. L. (2012). Large-scale cellular-resolution gene profiling in human neocortex reveals species-specific molecular signatures. *Cell*, 149(2), 483–496. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.052>
- Zhang, L., Mabwi, H. A., Palange, N. J., Jia, R., Ma, J., Bah, F. B., ... Zheng, Y. (2015). Expression patterns and potential biological roles of Dip2a. *PLoS One*, 10(11), e0143284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143284>
- Zhou, H., Xu, X., Yan, W., Zou, X., Wu, L., Luo, X., ... Team, L. -N. S. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder in China: A nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years. *Neuroscience Bulletin*, 36(9), 961–971. <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00530-6>
- Zikopoulos, B., & Barbas, H. (2010). Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism. *Journal of Neuroscience*, 30(44), 14595–14609.

Altered gene expression associated with different brain activities in autism spectrum disorder

WENG Yuyue, WENG Xuchu, GENG Hongyan

(Institute of Brain Research and Rehabilitation, South China Normal University, Guangzhou 510898, China)

Abstract: Brain activity is regulated by gene expression, and altered gene expression can reflect the transformed brain state. With the development of brain imaging genomics, it is now possible to detect genomic changes associated with brain structure and function, combined with the functional magnetic resonance imaging (fMRI) and transcriptome analysis across cortical regions. At present, this research approach has been gradually applied to neuropsychiatric diseases, including autism spectrum disorders (ASD), to explore the relationship between gene expression and brain activity. The study of the mechanism of genes related to brain activity in the pathogenesis of ASD can provide physiological reference for the analysis of brain activity changes, the exploration of pathogenesis and the development of clinical treatment strategies of ASD patients.

Keywords: autism, brain imaging, brain activity, gene expression