



التغيرات الجينية في الجين *NR4A2* بين أطفال التوحد والأطفال الطبيعيين

إعداد

وجدان فيصل باعبود

رسالة مقدمة لاستكمال متطلبات الحصول على درجة الماجستير
(قسم الأحياء – وراثية)

إشراف

د. نجوى الحربي

كلية العلوم

جامعة الملك عبد العزيز

المملكة العربية السعودية

٢٠٢٣/١٤٤٤

المستخلص

التوحد هو حالة طيفية من الاضطرابات، والتي تشمل مجموعة معقدة من المتلازمات العقلية والعصبية والسلوكية. تتسبب العديد من الجينات بالتوحد مثل *GLO1* و *CAMK2A* و *NR4A2* وتلعب دورًا أساسيًا في التأثير على الدماغ. يقوم الجين *NR4A2* بتشفير الستيرويد-هرمون الغدة الدرقية-مستقبلات الريبتيرويد التي تعمل كمستقبل نووي. يلعب *NR4A2* دورًا أساسيًا في التمايز والتوازن والتنمية. ارتبطت متغيرات متعددة في *NR4A2* بالاضطرابات المتعلقة بخلل الدوبامين مثل مرض باركنسون والفصام والاكتئاب الهوسي. تؤدي الطفرة في الجين *NR4A2* إلى إنتاج بروتين معيب أو بروتين ممتورق يؤثر على نمو الدماغ وسلوكياته. هدفت الدراسة إلى أن تكون قادرة على التحقيق في التباين الجيني التفاضلي في الجين *NR4A2* للأطفال المصابين بالتوحد في مجتمعنا مقارنة بإخوتهم الذين يتمتعون بصحة جيدة باستخدام تسلسل سانجر في الجين *NR4A2* لمناطق الاكسونات الثمانية. تم إجراء تحليل متعدد المتغيرات بواسطة نموذج الانحدار اللوجستي لاختبار التأثير التنبئي المستقل للمتغيرات المهمة إحصائيًا على المستوى أحادي المتغير مع حساب نسبة الأرجحية وفواصل الثقة ٩٥٪. كما تم إجراء تحليل ارتباط بيرسون. أظهرت النتيجة أن مرضى التوحد لديهم اختلافات جينية مختلفة في إكسون ٣ من لدى ١٠ مرضى من أصل ١٢؛ أولاً، تم اكتشاف أخطاء مما أدى إلى استبدال الأحماض الأمينية. ثانيًا، تحول الإطار مع عدم وجود طفرة تنتج بروتينًا ميتورًا. ثالثًا، تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة بإزاحة الإطار يولد أكواد الإيقاف المبكر والبروتين الميتور. في الختام، هناك تباين جيني بين حالات التوحد والحالات الطبيعية في الاكسون الثالث من الجين *NR4A2* ويمكن استخدام هذه النتائج كمؤشر حيوي للتوحد وتكون امتدادًا لبحث جديد آخر. على حد علمنا، هناك حاجة إلى مزيد من التحقيقات للتحقق من صحة نتائجنا التي تقدم جوانب جديدة لتكهن التوحد والتدخلات العلاجية فيه.



Genetic Variations in *NR4A2* Gene between Autistic and Normal Children

By: Wejdan Faisal Baaboud

**A thesis submitted for the requirement of the
degree of Master
(Biological Sciences / Genetics)**

**Supervised by:
Dr. Najwa Al-Harbi**

**FACULTY OF SCIENCE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA**

2023/1444

Abstract

Autism is a spectrum condition of disorders (ASD), which includes a complex of mental, neurological, and behavioral syndromes. Many genes contributing to ASD, like *GLO1*, *CAMK2A*, and *NR4A2*, play an essential role in brain influence. *NR4A2* gene encodes a steroid–thyroid hormone–a retinoid receptor that acts as a nuclear receptor (NR) transcription factor. *NR4A2* plays an essential role in differentiation, homeostasis, and development. Various polymorphisms in *NR4A2* have been associated with disorders related to dopaminergic dysfunction, such as Parkinson's disease, schizophrenia, and manic depression. A mutation in the *NR4A2* gene produces a dysfunctional or defective protein that may influence brain development and behaviors. The study aimed to investigate the differential genetic variation in the *NR4A2* gene of autistic children in our population compared with their healthy control siblings using the Sanger sequencing of *NR4A2* eight exons regions. The logistic regression model performed multivariate analysis to test for an independent predictive effect of statistically significant variables on a univariate level by calculating the odds ratio and 95% confidence interval. Pearson correlation analysis was also performed.

The result revealed that the ASD patients had different genetic variations in exon 3 in 10 patients out of 12; firstly, missense SNPs were detected, leading to amino acid substitutions. Secondly, frameshift with no mutation produces truncated protein. Third, frame-shift single nucleotide polymorphism generates early stop codons and a truncated protein. In conclusion, there is a genetic variation between autistic and control cases in exon 3 of the *NR4A2* gene. These findings can be used as a biomarker for autism and be an extension of another new research.

Keywords: ASD, mutation, genetic variation, nuclear receptor, intellectual disabilities.