



تتشرف كلية الدراسات العليا و كلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

مناقشة أطروحة الدكتوراة

العنوان

التعديلات فوق الجينية في متلازمة التمثيل الغذائي: تحديد وتقييم المؤشرات المبكرة
باستخدام نظام نموذج القوارض

للطالب

أشوك دانييل براباكاران

المشرف

الدكتور ستارلينج إميرالد برايت ديفيد

قسم التشريح

كلية الطب والعلوم الصحية

المكان والزمان

4 مساء

9 يونيو 2021

الملخص

إن آليات المرونة التطورية فضلا عن المسببات المرضية هي المسببة وبشكل مستقل في تحديد حجم الأجنة النامية أثناء التطور الجنيني المبكر. حيث انه قد وجد بأن التغييرات في البيئة التنموية المبكرة تؤدي إلى تغييرات في سمات التمثيل الغذائي مما يؤدي إلى بعض الأمراض وبالأخص متلازمة التمثيل الغذائي والتي تشمل مرض السكري من النوع الثاني والسمنة في مرحلة البلوغ. لقد وثقت الدراسات الجزيئية والإحصائية ارتباط الإصابة بمتلازمة التمثيل الغذائي مع انخفاض وزن الجنين عند الولادة. في بحثنا هذا وباستخدام الوزن الولادي كمؤشر لاحتمالية الإصابة بالمتلازمة , فقد اختيرت مجموعتان من صغار الجرذان الأولى ذات معدل وزن ولادي منخفض (من 5 إلى 25%) والثانية ذات وزن ولادي متوسط (من 50 إلى 75%). وهذا الاختلاف في الوزن الولادي يحدده موقع نمو الجنين من قرن الرحم في القوارض. قد لوحظ أن مسارات الإشارات الأيضية، و P13k / Akt ، و Ppar γ ، واستقلاب الأسولين والجينات التي تنظم النمو بشكل كبير قد انخفضت بشكل ملحوظ في الجراء ذات الاوزان الولاديه المنخفضة، وأيضا قد لوحظ بأن التعبير عن DNA methyltransferase 1 (Dnmt1) وهو إنزيم تنظيمي فوق جيني يشارك في مثيلة الحمض النووي قد ارتفعت نسبته مما أدى إلى انخفاض التعبير عن الأسولين من خلال زيادة المثيلة في محفز الجين Ins II في صغار الجرذان ذات الوزن الولادي المنخفض. لقد ساهم Dnmt1 أيضًا في تحديد الاختلافات في أوزان صغار الجرذان ذات الوزن الولادي المنخفض من خلال زيادة تكوين المركب المثبط Hdac1 و RB و E2f1. لقد أدت هذه الزيادة في المركب المثبط من خلال تنظيم دورة نمو الخلية إلى إبطاء نمو الجنين. ولقد لوحظ أن وزن الجراء ذات الأوزان المنخفضة في مرحلة البلوغ كان أعلى من مثيلاتها ذات الأوزان المتوسطة، كما أظهرت تلك الجراء زيادة في تراكم الدهون الحشوية، وارتفاعا في نسبة الجلوكوز أثناء الصيام، وزيادة LDL ، والدهون الثلاثية ، وانخفاض في HDL. وقد حدد تحليل الميكرو أري أنه ثمة تغيير في التعبير عن البروتوكاديرين العنقودي في البالغين من ذوي الأوزان الولادية المنخفضة في أنسجة العضلات والهيكل العظمي والكبد، وقد وجدنا أن Pcdha4 فقط هو الشكل الإسوي الذي تم التعبير عنه في الغالب.

أظهرت الدراسات المثيلة باستخدام الترسيب المناعي للحمض النووي الميثيلي متبعًا بـ qPCR زيادة المثيلة في المنطقة التنظيمية لـ Pcdha4 ، والتي ارتبطت بالتعبير المنخفض عن Pcdha4 والذي شوهد بواسطة qPCR و western blot. لقد وجدنا أيضًا أن هذه المثيلة المتزايدة قد أثرت على ارتباط عوامل النسخ E2f2 و E2f3 في المنطقة التنظيمية لـ Pcdha4 ، كما يتضح من تحليل CHIP و EMSA. كذلك أثبتت التحاليل الإضافية أهمية Pcdha4 في تكوين مركب وظيفي مستقر يتضمن Ret-Gdnf-Gdnfr alpha ، والذي لوحظ انخفاضه عند الجرذان البالغة صاحبة الاوزان الولادية المنخفضة . وأخيرًا، لقد أثبتنا أن هذا المركب المستقر ينظم الجينات المشاركة في استقلاب الدهون بما في ذلك Srebp1 و Ppar γ و C/ ebp β و C/ ebp α .

يحدد تحليلنا معًا العوامل التي تستجيب للتغيرات في البيئة التنموية والتي تشارك في إصابة الأجنة بالمتلازمة الأيضية. ولقد حددنا أيضًا بعض العوامل والمسارات التي تنظم هذه العوامل والتغيرات، مما يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بمتلازمة التمثيل الغذائي.

الكلمات المفتاحية: اللدونة التنموية، متلازمة التمثيل الغذائي، انخفاض الوزن عند الولادة، مثيلة الحمض النووي، التمثيل الغذائي PCDHa. لمجموعة