

تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

### مناقشة أطروحة الدكتوراه

#### العنوان

#### **دور البروتين *O-GlcNAcylation***

#### **الحساس للمغذيات التنموية في تكوين الخلايا العصبية القشرية**

#### الطالبة

شاما باروين

#### المشرف

د. سورايا أنجم الأنصاري، قسم الكيمياء الحيوية

كلية الطب والعلوم الصحية

#### المكان والزمان

4:00 عصراً

الاثنين 7 يونيو 2021

عبر الانترنت

#### الملخص

يعتبر *O-GlcNAcylation* المستجيب للمغذيات تعديلاً ديناميكياً موجوداً على العديد من البروتينات ال nucleocytoplasmic والميتوكوندريا. لقد أشارت الأبحاث السابقة إلى أن ارتفاع السكر في الدم يزيد من مستويات *O-GlcNAcylation* داخل الخلايا. تعد عوامل النسخ والهيستونات من بين مئات البروتينات التي تم الإبلاغ عن أنها *O-GlcNAcylation* ولها أهمية في تحديد مصير الخلية أثناء نمو الخلايا وتكاثرها وتمايزها. ومع ذلك ، فإن دور البروتين *O-GlcNAcylation* في التحكم في الإبيجينوم استجابةً لاضطرابات التغذية غير مفهوم جيداً. تم ربط بروتين *O-GlcNAcylation* المستحث بفرط سكر الدم بالعديد من الأمراض ، بما في ذلك السمنة والسكري والسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض التنكسية العصبية. بالنظر إلى أن فرط سكر الدم لدى الأم أثناء الحمل مرتبط بنتائج نمو عصبي متنوع في النسل ، فمن المثير للاهتمام تحديد تأثير ارتفاع كمية البروتين *O-GlcNAcylation* على تكوين الخلايا العصبية الجنينية.

هنا، نقوم بالتحقيق والتأكد من آثار بروتين *O-GlcNAc* عن طريق الحث الدوائي لـ *O-GlcNAc* أثناء تكوين الخلايا العصبية الجنينية عن طريق التمايز الموجه للخلايا الجذعية الجنينية البشرية (hESCs) في الخلايا العصبية القشرية، والتي تقلد بدقة الأحداث المبكرة لتكوين القشرة الجنينية البشرية. تم تحديد مستويات *O-GlcNAc* أثناء التمايز العصبي عن طريق الكيمياء

المناعية وتقنيات البروتين. تم إجراء التحقيق في العديد من جينات عامل النسخ التنظيمي والهستونات اللازمة لمصير الخلايا الجذعية أثناء تكوين الخلايا العصبية من خلال تقنيات البيولوجيا الجزيئية المختلفة بما في ذلك ، تقنيات البروتين ، و qPCR ، والكيمياء الخلوية المناعية. تم التحقيق في تأثير مستويات ال O-GlcNAc المرتفعة على آليات النسخ / الوراثة اللاجينية من خلال تسلسل الحمض النووي الريبي عالي الإنتاجية وChIP-qPCR. لقد وجدنا أن زيادة O-GlcNAcylation مرتبطة بانخفاض تكاثر السلالات العصبية، وتكوين الخلايا العصبية القشرية المبكرة، وانخفاض إشارات AKT، والاستماتة المستحثة والتعبير المعيب للعديد من الجينات الضرورية للتمايز العصبي. أدى هذا أيضًا إلى زيادة التعبير عن جينات عامل النسخ العصبي الرئيسي (TF). أظهر مزيد من التحقيق أن إلغاء قمع TFs العصبية يرتبط بزيادة H3K4me3 وانخفاض مستويات H3K27me3 (محفز ثنائية التكافؤ) عند محفز هذه الجينات. أدت زيادة مستويات O-GlcNAc أيضًا إلى زيادة فسفرة Pol II Ser5، بينما تأثرت مستويات H2BS112O-GlcNAc و H2BK120Ub بشكل غير متسق في محفزات جينية مختلفة.

درسنا أيضًا تأثير مستويات O-GlcNAc المرتفعة على تكوين الخلايا العصبية الجينية في نموذج الفئران لفرط سكر الدم لدى الأمهات. لاحظنا عيوبًا جينية مماثلة بما في ذلك التغيرات في ثنائية التكافؤ المحفز و Pol II Ser5p و H2BS112O-GlcNAc و H2BK120Ub1 في قشرة دماغ الجنين النامية بسبب ارتفاع السكر في الدم. تظهر النتائج التي توصلنا إليها حساسية الكروماتين المنظمة O-GlcNAc بناءً على الحالة التغذوية للأم على التطور العصبي وتشير إلى أن اختلالات التمثيل الغذائي يمكن أن تؤثر على قرارات مصير الخلايا الجذعية عبر آليات تنظيم الجينات اللاجينية بواسطة O-GlcNAc أثناء التطور. قد يكون لهذه النتائج آثار في الاضطرابات النمائية العصبية المرتبطة بحمل ضعيف التمثيل الغذائي.

الكلمات الرئيسية: hESCs ، النماء العصبي ، O-GlcNAcylation ، تعدد القدرات ، التمايز ، عوامل النسخ ، التخلق المتوالي ، الهستون.