



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى
كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

دور التغيرات الفسلجية وتعدد الأشكال الوراثية لبعض جينات
السايتوكروم P450 في مرضى السكري النوع الثاني في محافظة ديالى

رسالة مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى
وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في علوم الحياة

من الطالب

صالح عبد القادر عبد طعمة

بكالوريوس علوم حياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى (2018)

بإشراف

أ.د. عمار أحمد سلطان

Summary

The hallmark of type 2 diabetes is an elevation in blood sugar (glucose) levels brought on by either insufficient insulin secretion from the pancreatic beta cells, ineffective insulin action and cell resistance, or both. The current study investigated the role of several physiological indicators in type 2 diabetes patients as well as healthy people. Specifically, it looked for genetic variations in two cytochrome P450 genes, CYP17A1 and CYP2C8. Fifty patients with type 2 diabetes, with an average age range from (52.40 ±1.34) who visited specialist laboratories and consulting clinics in Baaqubah District/ Diyala Governorate were included in the current study. Of these patients, 32 were male and 18 were female. Blood samples were obtained from the patients who were impacted. diabetes mellitus from October 2022 and February 2023. As a point of comparison, a sample of thirty healthy individuals, ages ranging from (45.88 ±1.54), were obtained (20 males and 10 females). They served as the reference group for comparison with the patient group. The current study included measurements of blood sugar, cumulative sugar, blood picture, urea and creatinine concentrations, and body fat levels. It also included tests for a few physiological and biochemical indicators from the blood serum for both groups. The results of the statistical analysis showed that there were statistical differences ($P < 0.05$) in the levels of FBS, HBA1C, Urea, and Creatinine TG between the two study groups. High levels of HBA1C, FBS, Urea, Creatinine, and TG were recorded in the patients as they reached (191.00±85.59, 8.51±2.15, 42.25±18.64, 5.31±1.11, and (169.24±10.86, respectively), compared to healthy controls, as it

Summary

reached (101.70 ± 11.96 , 0.53 ± 5.06 , 10.94 ± 29.75 , 0.27 ± 0.78 , 21.27 ± 113.43) respectively. The current study did not show statistical differences ($P > 0.05$) between Cholesterol, HDL, and LDL between the two study groups. Regarding the biochemical variables that recorded lower sensitivity and specificity cholesterol, HDL, LDL, Urea, Creatinine (52, 53, 66, 58, 68), respectively, the results of the rocker curve indicated that the biochemical variables FBS, HBA1C, and TG recorded the highest sensitivity (92%, 98%, and 98%) and specificity (100%, 100%, 100%) at cut-off (117.275, 6.1, 152), respectively.

About the molecular study's findings, nucleotide sequence analysis was carried out for the two cytochrome P450 genes *CYP17A1* and *CYP2C8* found on the tenth chromosome. These genes are thought to be found in the mitochondrial DNA. The study's findings demonstrated that both the healthy group and the group of patients with type 2 diabetes have genetic variation at the C/A/T rs6163 variant location in the *CYP17A1* gene. The odds ratios for the three genotypes CC, AA, and CA were found to be 0.24, 9.49, and 1.00. The CC genotype is thought to be a protective factor against the disease, but the AA and CA genotypes are thought to be causal factors. Three genotypes were also detected at the variation rs6162 G/A site: GG, AA, and GA, with odds ratio values of 0.77, 9.47, and 0.44, respectively. The two genotypes, GG and GA, are thought to be protective against the condition, while the AA genotype is thought to be a causal component. Three genotypes were identified at the variation rs743572 A/G/T site: AA, GG, and AG, with odds ratio values of 0.33, 7.67, and 1.00, respectively. The AA genotype is thought to be a protective factor

Summary

against the disease, while the two genotypes, GG and AG, are thought to be causal factors. Three genotypes AA, TT, and AT were found at the variant site rs2275620 A/C/T of the CYP2C8 gene, according to the study's findings. The values of the odds ratios were 0.33, 2.33, and 1.00, in that order. It was discovered that the two genotypes TT and AT were responsible for the illness. Regarding the genotype, AA is thought to be a disease-preventive factor. Three genotypes CC, TT, and CT appears at the variant rs1934953, with odds ratio values of 1.00, 0.857, and 1.50, respectively. The TT genotype is thought to be a protective factor against the disease, whereas the two genotypes, CC and CT, are thought to be causal factors. Three genotypes were seen at the rs1934952 variant site: CC, TT, and CT. The odds ratios came to 0.84, 1.84, and 0.81, in that order. The two genotypes, CC and CT, are not the only ones that protect against type 2 diabetes; the TT genotype is thought to be a causal factor for the illness.

المقدمة Introduction

مرض السكري (Diabetes mellitus (DM) هو مصدر قلق صحي في جميع أنحاء العالم، وهو أحد الأسباب الرئيسية لتكلفة الرعاية الصحية والوفيات وعرقلة والنمو الاقتصادي، ويعد داء السكري أحد أنواع مرض الاستقلاب أو الايض Metabolism التي تتميز بفرط السكر في الدم والنتاج عن خلل في ايض الكربوهيدرات والبروتين والدهون المرتبطة بالعجز المطلق أو النسبي في إنتاج الأنسولين (Imaishi و Tamaki، 2020)، وهناك نوعين من مرض السكري لأول والثاني ، يحدث مرض السكري من النوع الأول في اغلب الأحيان بسبب موت خلايا البنكرياس الذي يكون بسبب عوامل بيئية أو وراثية (Kousar، 2019). ووفقاً للاتحاد الدولي لمرض ال (International Diabetes Federation) سكري يجب اتخاذ الإجراءات اللازمة للرعاية الصحية وتشير الإحصائيات انه في عام 2017 وصل عدد مرضى السكري الفعلي إلى 451 مليوناً ويقدر انه في عام 2045 يصل الى 693 مليون شخص مصاب بمرض السكري (Cho، وآخرون، 2018).

فضلاً عن ذلك لا يدرك حوالي 186 مليون شخص أنهم مصابون بداء السكري (T2D) Diabetes Mellitus Type 2، ويمثل داء السكر من النوع الثاني أكثر من (90%) من مجموع الإصابات بداء السكري، ويمكن أن يصيب مرض السكر من النوع الثاني جميع الأفراد بمن فيهم الأطفال وعلى الرغم من ذلك فأن مرض السكر من النوع الثاني هو أكثر شيوعاً بين الأفراد في الأربعينيات والخمسينيات من العمر، وأن والأفراد الذي يعانون من زيادة في الوزن وقلة الحركة هم أكثر عرضة للإصابة بمرض السكري من النوع الثاني (Imamura، وآخرون، 2016). ويبدأ هذا المرض عادة بمقاومة هرمون الأنسولين ، هذا يحدث عندما لا تستخدم خلايا الدهون والعضلات والكبد الأنسولين لنقل جزيئات الكلوكوز إلى خلايا الجسم لاستخدامها في الطاقة، ولذلك يحتاج

الجسم مزيدًا من الأنسولين لمساعدة الكلوكوز للدخول إلى الخلايا (Akhtar، وآخرون، 2019). ان مرض السكري من النوع الثاني (T2D) وهو مرض معقد متعدد العوامل ينتج عن العديد من الاختلافات الجينية التي تتناسب مع العوامل البيئية. وهناك بيانات كافية تشير إلى أنَّ (D2T) له أساس وراثي كبير (Jaacks، وآخرون، 2007). يحدث داء السكري عندما يكون مستوى الكلوكوز مرتفعًا في الدم بشكل كبير، وسكر الدم هو أكثر أشكال السكر شيوعًا ويعد مصدر الطاقة الرئيس لخلايا الجسم، ويشتق الكلوكوز من الوجبات الغذائية وينتج أيضًا في الكبد والعضلات وينقل الدم الكلوكوز إلى جميع خلايا الجسم، هرمون يعرف بالأنسولين الذي يقوم بنقل الكلوكوز إلى جميع خلايا الجسم (Wu، وآخرون، 2020)، عندما لا ينتج البنكرياس كمية كافية من الأنسولين أو عندما لا يعمل الأنسولين بشكل جيد فإن الكلوكوز يبقى في الدم ولا يصل إلى الخلايا ويمكن أن يؤدي ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم إلى داء السكري من النوع الثاني (Śliwińska، وآخرون، 2023) ان الساييتوكروم P450 هو عائلة تتكون من مجموعة من الإنزيمات الموجودة في الكبد والمساهمة في عملية التمثيل الغذائي، وهي بروتينات مرتبطة بجزئية Heam تحتوي 400-500 من الأحماض الأمينية مرتبطة بالساييتوكروم والتي تؤدي دورًا مهمًا في الأدوية من الكائنات الحية وقد أثبتت الدراسات أنه تم اكتشاف أكثر من 140 متغايرة وراثية مرتبطة بالساييتوكروم P450 ولكن 10% منها تفسر الأسباب الوراثية لمرض السكري (Elfaki، وآخرون، 2018)، في هذا المرض يؤثر التفاعل الجيني على الإصابة بمرض السكري النوع الثاني من عدم تحمل الكلوكوز أو مقاومة الأنسولين، يشفر الجين *CYP17A1* الذي يعدّ أحد جينات الساييتوكروم P450 إنزيمًا مهمًا في تصنيع واستقلاب هرمونات الستيرويد، وقد تم ربطه بعدد من الحالات بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم ومقاومة الأنسولين ومتلازمة المبيض المتعدد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome (Echiburú، وآخرون، 2008). يقوم جين *CYP2C8* والذي يعد أيضًا من جينات الساييتوكروم

P450 الموجود على الكروموسوم العاشر بالتشغير عن إنزيم مهم في استقلاب العديد من الأدوية، إنَّ التباين الوراثي في إنزيمات إزالة السموم ذات الأهمية السريرية مثل CYP2C8 وCYP17A1 يؤثر على عملية التمثيل الغذائي في الإنسان، وإنَّ الاختلافات في نشاط إزالة السموم الناتج عن تعدد الأشكال الوراثية في CYP2C8 وCYP17A1 تلعب دوراً مهماً في مسببات مرض السكري لأن مرض السكري هو حالة متعددة الاسباب تتميز بتفاعلات معقدة بين الجينات وعلم وظائف الأعضاء والبيئة (Haschke، وآخرون، 2010).

2-1 أهداف الدراسة Aims of study

بالنظر إلى ما تقدم من الأهمية الطبية لمرض السكري النوع الثاني في حياة الإنسان ولقلة الدراسات الوراثية الجزيئية للتحري عن الطفرات الوراثية في جينات دنا المايتوكونديا المسببة لمرض السكري النوع الثاني لذا اقترح موضوع الدراسة ليشمل الجوانب الآتية:

1. الجانب الفسلجي والذي يتركز على مقارنة بعض التغيرات الفسلجية بين مرض السكري والأصحاء.

2. الجانب الوراثي الجزيئي والذي يتركز على التحري عن بعض المتغيرات الوراثية في جيني CYP2C8 وCYP17A1 العائدة إلى عائلة جينات الساييتوكروم P450 في مرض السكري النوع الثاني والأصحاء ومعرفة أي الطرز الوراثية المسببة للمرض وأيهما يُعدُّ عاملاً وقائياً للمرض.

3. المقارنة بين الجينين.