



**Alexandria University
Medical Research Institute
Department of Biochemistry**

**The Expression of SERTA Domain Containing Protein 2 Gene in
the White and Brown Adipose Tissues of Type 2 Diabetic Rats:
Possible Effect of Metformin Treatment**

Thesis

Submitted to Medical Research Institute

University of Alexandria

In partial fulfillment of the requirements of the degree of

Master

In

Biochemistry

By

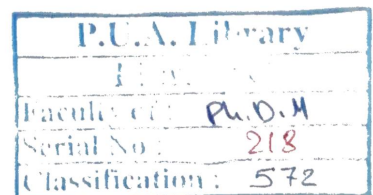
Marwa Shawky Ismail

B.Sc Pharmaceutical Sciences
Pharos University, 2012

Medical Research Institute

University of Alexandria

2017



المخلص عربي

داء السكري - النوع الثاني - هو مجموعة من الاضطرابات الأيضية التي تتميز بارتفاع نسبة السكر في الدم نتيجة لعدم كفاية الإنسولين و/أو مقاومة الأنسجة له. مقاومة الإنسولين هي عدم قدرة الإنسولين على ممارسة عمله في الخلايا. لم يتم فهم الفيسيولوجيا المرضية لمرض السكري - النوع الثاني - بالكامل، وهناك نظريات تربط مرض السكري بخلل في مسارات إشارة الإنسولين الخلوية والسمنة. الانتشار المتزايد لمرض السكري حفز تطوير العديد من الطرق الجديدة لعلاج ارتفاع السكر في الدم بشكل آمن. الهدف الرئيسي من هذه العلاجات هو الحفاظ على مستويات السكر في الدم شبه طبيعية، وبالتالي منع تطور مضاعفات مرض السكري.

علاج مرض السكري يعتمد على التغيير في النظام الغذائي ونمط الحياة مع استخدام الأدوية التي تعمل على خفض سكر الدم عن طريق الفم أو الإنسولين الذي قد يكون مفيد في بعض الحالات. الدواء الذي يعمل على خفض سكر الدم عن طريق الفم الأكثر استخداماً هو الميتفورمين، الذي يحسن من امتصاص الجلوكوز في العضلات، ويزيد من اشارات الإنسولين ، ويحسن من استجابة الخلايا للجلوكوز.

تلعب الأنسجة الدهنية دوراً هاماً في ظهور مقاومة الإنسولين وحدوث مرض السكري - النوع الثاني. هناك نوعان من الأنسجة الدهنية: الأنسجة الدهنية البيضاء، والأنسجة الدهنية البنية. الأنسجة الدهنية البيضاء هي الموقع الرئيسي لتخزين الطاقة في شكل الدهون الثلاثية، في حين أن الأنسجة الدهنية البنية تلعب دوراً كبيراً في توليد حرارة الجسم.

اكتشف العلماء بروتين جديد يعمل كعامل مساعد يسمى بالبروتين المحتوي علي نطاق السيرتا-2 (SERTAD2)، والذي ينظم بيولوجيا الخلايا الدهنية وأيضاً الطاقة. التعبير الجيني الخاص به في الأنسجة الدهنية ضروري لتطور السمنة الناتجة عن النظام الغذائي والتقدم بالعمر. أيضاً، بروتين فك الارتباط 2 (UCP2) الذي يتم التعبير عنه في الأنسجة الدهنية يقترح أن يكون له دور في مرض السكري من النوع الثاني ومقاومة الإنسولين من خلال التحكم في وظائف الميتوكوندريا لأن الميتوكوندريا هي الموقع الرئيسي للطاقة.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التعبير الجيني لجين البروتين المحتوي علي نطاق السيرتا-2 (SERTAD2) وجين بروتين فك الارتباط 2 (UCP2) في الأنسجة الدهنية البيضاء والبنية في الجردان المصابة بمرض السكري النوع الثاني المستحث بالاستربتوزوتوسين والبحث عن التأثير المحتمل لعلاج الميتفورمين في تنظيم مستوى الجلوكوز و مستوى الدهون و التعبير الجيني لجين SERTAD2 و UCP2.

للحث على مرض السكري - النوع الثاني - تجريبياً، تم الجمع بين نظام غذائي عالي الدهون (4 أسابيع) مع الحقن بجرعة منخفضة من الاستربتوزوتوسين (45 ملجم / كجم من وزن الجرذ). يزيد النظام الغذائي عالي الدهون من مقاومة الإنسولين، أما الجرعة المنخفضة من الاستربتوزوتوسين تسبب انخفاض معتدل في وظيفة خلايا البنكرياس (بيتا). بعد الإصابة بمرض السكري، تم تقسيم مجموعات الجرذان وإعطاء كل مجموعة الجرعة المخصصة لها من الميتفورمين (100 و 200 و 300 ملجم/كجم من وزن الجرذ). بعد فترة العلاج (4 أسابيع)، تم تعيين تأثير العقاقير على مستوى الجلوكوز والإنسولين والدهون في الدم، كما تم دراسة تأثير العقاقير على مستوى التعبير الجيني لكل من SERTAD2 و UCP2 في الأنسجة الدهنية البنية و البيضاء.

لقد أظهرت الجرذان المصابة بالسكري النوع الثاني ارتفاع نسبة السكر في الدم ومقاومة الأنسولين واختلال في نسبة الدهون في الدم. العلاج بالميتفورمين أدى الى انخفاض في مستوى الجلوكوز ومستوى الدهون بالدم معتمدا على جرعات الدواء فيما عدا مستوى الكوليستيرول المحمول على البروتين الدهني عالي الكثافة الذي أظهر مستويات أعلى في الجرذان المعالجة بالميتفورمين عن تلك الجرذان الغير معالجة. التعبير الجيني لجين SERTAD2 أظهر زيادة في الأنسجة الدهنية البيضاء والبنية في الجرذان المصابة بالسكري النوع الثاني الغير معالجة، في حين أظهرت الجرذان المعالجة بالميتفورمين هبوط في التعبير الجيني لجين SERTAD2 بطريقة معتمدة على الجرعات. من ناحية أخرى، التعبير الجيني لجين بروتين فك الارتباط 2 أظهر هبوط في التعبير الجيني الخاص به في الأنسجة الدهنية البيضاء والبنية في الجرذان الغير معالجة بالميتفورمين اما العلاج بالميتفورمين أظهر زيادة مطردة في التعبير الجيني الخاص به.

من نتائج هذه الدراسة والدراسات الأخرى ذات الصلة، يمكننا أن نستنتج أن:

- 1- نموذج النظام الغذائي عالي الدهون/و الاستربتوزوتوسين يتميز بفرط ارتفاع سكر الدم و اختلال نسبة الدهون بالدم، وارتفاع نسبة الأنسولين في الدم ومقاومة الأنسولين، والتي تعبر عن الصفات الأيضية في مرض السكري من النوع الثاني، والتي يمكن استخدامها في الاختبار الدوائي.
- 2- الجرذان المصابة بالسكري أظهرت زيادة مفرطة في التعبير الجيني لجين SERTAD2 في الأنسجة الدهنية (البيضاء والبنية) وكانت هذه الزيادة مرتبطة بالهبوط في التعبير الجيني لجين بروتين فك الارتباط 2.
- 3- معالجة الجرذان المصابة بالسكري بالميتفورمين يساعد إلى حد كبير و بطريقة معتمدة على الجرعات في تحسين التعبير الجيني لكلا من جين SERTAD2 و جين بروتين فك الارتباط 2 في الأنسجة الدهنية.

- 4- التحسين في التعبير الجيني لكلا من جين SERTAD2 و جين بروتين فك الارتباط 2 مرتبط بتصحيح مستوى الجلوكوز ومستوى الدهون في الجرذان التي عولجت بالميتفورمين.
- 5- هذه النتائج أشارت إلى أن كلا من SERTAD2 و جين بروتين فك الارتباط 2 في الأنسجة الدهنية يمكن أن تكون أهداف جزيئية للميتفورمين.