مجلة تكريت للعلوم الصرفة، 22 (1) 2017
ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

الكشف عن تعدد اشكال الـExon 6 لجين PPAR-γ في النساء البدينات المصابات بمتلازمة تكيس المبايض PCOS

هديل عبدالهادي عمير
كلية العلوم ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق

الملخص

Peroxisome Proliferator Activated Receptors Gamma (PPAR-γ) هو احد عوامل الاستنساخ النووية والتي تعمل كمستقبلات بروتينية للانسولين ويكون لها دور كبير في مقاومة الانسولين والاصابة بمرض السكري من النوع الثاني Type 2 Diabetes mellitus بالاضافة لدور الجين المشفر لها في تمايز الخلية الشحمية وتطور النسيج الدهني .في البحث الحالي تم الكشف عن طفرة الاستبدال الصامتة C ← T Substitution Silent Mutation في الـexon 6 لجين PPAR-γ في (111) امرأة منها (73) امرأة بدينة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض Obese Polycystic Ovarian Syndrome و (38) امرأة سليمة بالإضافة الى قياس بعض المتغيرات الكيموحيوية (Blood Sugar , HDL-C , Triglycerides) وايجاد معامل كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) ومقارنتها بين المجموعتين من النساء حيث اظهرت النتائج وجود فرق معنوي بقيمة BMI و تركيز كل من (Blood Sugar , HDL-C , Triglycerides) وعند مستوى معنوية (0.05 و 0.01) بين النساء المصابات والسليمات كما اظهرت النتائج عدم وجود فرق معنوي بقيمة التكرار الاليلي للاليل T الطافر بين النساء المصابات والسليمات حيث كانت قيمته لدى النساء المصابات (0.336) مقارنة بقيمة لدى السليمات (0.29) هذا يدل على وجود علاقة ارتباط بين طفرة الاستبدال الصامتة والاصابة بالمرض.

المقدمة

متلازمة تكيس المبايض Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) عبارة عن اضطراب ايضي في الغدد الصم تتسم مريضاته بالسمنة وفرط الاندروجينات ومقاومة الانسولين (1) وان اكثر من 44% من النساء المصابات بالـPCOS تعاني من السمنة Obesity (2) والتي هي عبارة عن اضطراب ايضي معقد تشارك فيه العوامل الوراثية بشكل كبير (3) وهناك عدة جينات تشارك في تمايز الخلية الشحمية (4) ومن بين هذه الجينات كان لجين PPAR-γ دوراً مهماً في تمايز النسيج الشحمي (5–8). ان Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR) هي مجموعة من مستقبلات بروتينية نووية وظيفتها تنظيم التعبير الجيني فهي تمثل عوامل استنساخ (9) ولها دور اساسي في عملية تنظيم التمايز والتطور الخلوي بالاضافة الى دورها في ايض (الكاربوهيدرات , الدهون , البروتينات) ودورها في تكوين الاورام (10 ,11). هناك ثلاثة انواع من PPAR هي (α , β و γ) يتم التعبير عنها في الانسجة المختلفة (12) ويتم التعبير عن النوع Gamma γ بشكل رئيسي في النسيج الدهني وكما له دور مهم في ايض الدهون والسكر (8) وهو من الجينات المقترحة بتأثيرها على تطور السمنة وتنظيم ايض النسيج الدهني في الانسان (13 , 14) حيث تشترك عدة جينات في احداث السمنة ومن النادر ان ترتبط السمنة بطفرة جينية واحدة (15). فحدوث طفرة في محفزات الاشارة لجين PPAR-γ ممكن ان يكون لها دور جوهري في تنشيط التعبير الجيني لهذا الجين والتي بالتالي سوف ترتبط بأحداث السمنة في الانسان (16) وهناك كثير من الأدلة التي تثبت دور التعدد الشكلي في جين PPAR-γ في الاضطراب الايضي وحدوث السمنة (17–18) وان طفرة الاستبدال الصامتة C ← T في Exon 6 لهذا الجين دور كبير في زيادة مستوى الدهون في الدم في الاشخاص المصابين بالسمنة (19) مما تقدم ولارتباط السمنة بمتلازمة تكيس المبايض هدف البحث الحالي دراسة تأثير طفرة الاستبدال الصامتة Silent substitution mutation في جين PPAR-γ على النساء البدينات المصابات بمتلازمة تكيس المبايض بالاضافة الى دراسة بعض المتغيرات الحيوية ذات الارتباط الوثيق بالسمنة.

المواد وطرائق العمل

- جمع العينات وايجاد معامل كتلة الجسم: تم جمع العينات من 111 امرأة بعمر الانجاب (14–40)عام خلال اليوم (2–5) من الدورة الشهرية منها 73 امرأة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض تم تشخيصها بالاعتماد على معايير روتردام 2004 (20) تعاني من السمنة و38 امرأة سليمة حيث تم سحب 5 مل دم من كل امرأة قسم الى قسمين الاول تم حفظه في محلول ACDS (Acid Citric Dextrose Solution) والثاني تم فصل المصل عنه وحفظت جميع العينات في التجميد الفائق وبدرجة 86 C^{o} كما تم ايجاد معامل كتلة الجسم BMI كغم/م^2 لكل امرأة .
- الاختبارات الكيموحيوية: قياس تركيز سكر الدم Blood Sugar ومستوى الدهون في الدم (Cholesterol , HDL , Triglyceride) بتطبيق الطريقة الانزيمية وبأستخدام عدة الفحص المجهزة من شكرة Biolabo.

– الاختبارات الجزيئية: تم استخلاص الـDNA من خلايا الدم البيضاء وبأستخدام طريقة (21) بعدها تم ايجاد تعدد اشكال Polymorphism الجين PPAR-γ باستخدام مؤشرات RFLP-PCR وذلك من خلال تطبيق تقنية الـPCR باستخدام البادىء المتخصص F-5_CCAGAAAATGACAGACCTCAGACA _ 3 R-5_CAGAATAGTGCAACTGGAAGAAGG_3 للحصول على حزمة بحجم 181 bp بعدها يتم تقطيع ناتج الـPCR (PCR Product) باضافة 2.5 U من انزيم *Pml* I والتحضين بدرجة حرارة 37 C^o ولمدة 3 ساعات بعدها يتم الترحيل على هلام الاكاروز وبتركيز 3% سوف نحصل على ثلاث طرز وراثية وحسب نمط التقطيع (الطراز الوراثي البري CC (181) bp , الطراز الوراثي المتغاير TC (142 , 181) bp والطراز الوراثي الطافر TT (142) bp). (18).

النتائج والمناقشة: اظهرت النتائج وكما يوضحها الجدول (1) وجود ارتفاع معنوي عند مستوى معنوية (0.01,0.05) في قيمة معامل كتلة الجسم BMI لدى النساء المصابات بالمتلازمة مقارنة بمجموعة السيطرة (السليمات) حيث كان المتوسط الحسابي لقيمته لدى المصابات يساوي 31.44 كغم /$م^2$ مقارنة بالسليمات 23.44 كغم /$م^2$ المعروف أن السمنة تولد انخفاضا في الكلوبيولين المرتبط بالهرمون الجنسي Sex hormone Binding globuline (SHBG)، وبالتالي زيادة في الأندروجينات الحرة (22). وقد وجدت دراسات أخرى أن السمنة تولد زيادة مستويات هرمون تستوستيرون في مرضى متلازمة تكيس المبايض (23) وبما انه الاندروجينات هي من المسببات الرئيسة لمتلازمة تكيس المبايض لذا فمن الطبيعي ان ترتبط السمنة بالمتلازمة (24) وعادة ما يرتبط زيادة الوزن مع تفاقم الاعراض في حين فقدان الوزن يخفف الاعراض ويعدل اضطرابات الغدد الصماء والتمثيل الغذائي (25).

اظهرت نتائج تقدير تركيز السكر في مصل دم النساء المصابات والسليمات وجود فرق معنوي واضح وعند مستوى معنوية (0.05 ,0.01) بين النساء المصابات والسليمات.

جدول (1) يمثل متوسط قيمة معامل كتلة الجسم وتركيز سكر الدم والدهون البروتينية عالية الكثافة وتركيز الدهون الثلاثية

Parameters	Obesity PCOS Mean ± SD	Control Mean ± SD	value p & t
BMI (kg/m^2)	31.44±0.23	23.44± 0.43	t = 9.845 p < 0.00001
Blood Sugar (mg/dL)	102.56±1.54	93.84±2.97	t= 4.106 p= 0.000039
HDL-C (mg/dL)	64±1.64	78.22±3.16	t= −6.485 p < 0.00001
Triglycerides (mg/dL)	195.51±10.54	166.77±20.24	t= 5.1804 p < 0.00001

تتميز متلازمة تكيس المبايض (PCOS) بعدم انتظام الدورة الشهرية وافراط اندروجينات الغدة الكظرية و ومقاومة الانسولين.ان مقاومة الأنسولين هو احد العوامل المفتاحية لأمراضية الـPCOS كما يعد احد عوامل الاستعداد للاصابة بمرض السكري غير المعتمد على الانسولين (26).

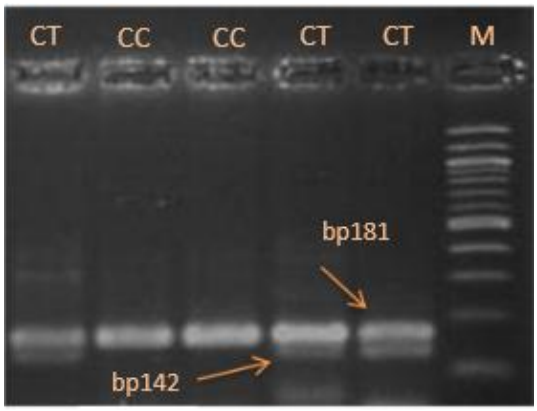
(PPARs) هي وسائط تربط بين ايض الكلوكوز و الشحوم.ففي حالة انعدام الكلوكوز لفترات طويلة سوف تعمل $PPAR_\varsigma$ على تزويد الجسم بالطاقة من الاحماض الدهنية والاجسام الكيتونية الموجودة في الانسجة الدهنية. PPARs المنشط يعمل على زيادة استنساخ الجينات التي تشترك بأكسدة الاحماض الدهنية في البيروكسيسومات Peroxisomes والمايكروسومات Microsomes. هناك وظيفة اخرى لل PPAR-γوهي تحفيز الخلايا الليفية الى التمايز الى خلايا شحمية وكذلك تحفيز نمو الخلية الشحمية (27).

اما فيما يخص نتائج الدهون في مصل النساء فكان هناك فرق معنوي وعند مستوى معنوية (0.05 و 0.01) بين النساء المصابات والسليمات في تركيز الدهون وكما يوضحها الجدول (1) تعاني النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض من حدوث خلل في مستوى الدهون في الدم وتتضمن ارتفاع مستوى الكولسترول الكلي Total Cholestrol والدهون الثلاثية Triglyceride و كولستيرول البروتين الدهني واطيء الكثافة Low-Density Lipoprotein Cholestrol (LDL-C) وانخفاض مستوى كولستيرول البروتين الدهني عالي الكثافة High –Density Lipoprotein Cholestrol (HDL-C) (28). وقد لوحظ ان اكثر الدهون تغيراً في متلازمة تكيس المبايض هو ارتفاع مستوى Triglyceride يليها انخفاض مستوى الـHDL وربما يلعب فرط الاندروجينات دوراً مهماً في هذا التغير لكن يبدو ان فرط الانسولين (مقاومة الانسولين) ذو تأثير اكثر هيمنة على هذا التغيير في مستوى الـHDL اذ تعاني النساء المصابة بمتلازمة تكيس المبايض من ضعف في نشاط الفايبرين الذي يعمل على تكون الخثرة الدموية وهذه الحالة تكون مرتبطة وبشكل وثيق بمقاومة لانسولين ومخاطر التئام الجروح (29) وكذلك زيادة الاجهاد التأكسدي

الذي يرتفع لدى البدينات مقارنة مع غير البدينات.

طفرة الاستبدال الصامتة C ← T في 6 exon لجين PPAR-γ :

اجريت عملية ترحيل لناتج RFLP-PCR للكشف عن طفرة الاستبدال الصامتة C ← T من خلال تطبيق تقنية PCR على الـDNA المجيني للحصول على الحزمة 181 bp ثم يتم تقطيع ناتج الـPCR بالانزيم القاطع I *Pml* للكشف عن الطفرة فوجود الطفرة سوف يستحدث منطقة قطع يتعرف عليها الانزيم القاطع ويقطع ناتج الـPCR 181bp الى قطعتين (142 و 39) bp وفي حالة غياب الطفرة لن يحدث تقطيع ولهذا سوف تظهر لنا واعتماداً على نمط التقطيع ثلاث طرز وراثية (CC) 181 bp , CT (181 , 142) bp و (TT) 142bp شكل (1).



شكل (4–8) ترحيل ناتج RFLP-PCR لجين PPAR-γ

M: يمثل DNA Ladder bp 100 ، CC: يمثل الطراز الوراثي الطبيعي المتماثل ، CT: يمثل الطراز الوراثي غير المتماثل

اظهرت نتائج الكشف عن الطفرة ظهور طرازين فقط من الطرز المتوقعة وهما (CC و CT) لعينة النساء التي تعاني من السمنة و مصابات بمتلازمة تكيس المبايض وغير المصابات, حيث يتمثل الطراز الوراثي المتماثل CC بالحزمة 181 bp , الطراز الوراثي غير المتماثل CT (142, 181) bp مع اختفاء الطراز الوراثي الطافر المتماثل TT من كلا المجموعتين . ففي الطراز الاول فان الاليلين لم يحدث لهما قطع بالانزيم لعدم امتلاكهما طفرة الاستبدال الصامتة (C ← T)عند الـexon 6 لجين PPAR-γ, اما في حالة الطراز الثاني غير المتماثل فان احد الاليلين لم يحدث له قطع بالانزيم أما الآخر فقد حدث له قطع بالانزيم وذلك لامتلاك الفرد الحامل له طفرة الاستبدال الصامتة عند الـ exon 6 لجين PPAR-γ الطفرة استحدثت مكاناً لقطع الانزيم القاطع *PmlI* وبذلك قطعت الحزمة 181 الى (142 و 39)bp (30) . يوضح الجدولان (2) و(3) العدد المشاهد والمتوقع وتكرارات الطرز الوراثية لجين PPAR-γ لعينة المصابات فقد كان العدد المشاهد للطراز الوراثي CC (24) وبتكرار (0.328) , اما العدد المشاهد للطراز الوراثي CT فقد كان (49) و بتكرار (0.672). وكانت قيمة التكرار للاليل C هي (0.664) وقيمة التكرار للاليل T هي (0.336) .

جدول (2) العدد المشاهد والمتوقع وتكرارات الطرز الوراثية واليلات الجين PPAR-γ لعينة المصابات

الطراز الوراثي	العدد المشاهد	تكرار الطرز الوراثية	العدد المتوقع
CC	24	0.328	32.2
CT	49	0.672	32.6
TT	0	0	8.2
Total	73	1.000	73
χ^2 المحسوبة =18.45 > χ^2 الجدولية =5.99 عند مستوى معنوية 0.05			

جدول (3) التكرارالاليلي لجين PPAR-γ في عينة المصابات بمتلازمة تكيس المبايض

الاليل	التكرار
C	0.664
T	0.336
Total	1.000

عند تطبيق معادلة مربع كاي χ^2 على عينة المصابات ظهر وجود فروق معنوية بين العدد المشاهد والمتوقع للطرز الوراثية لجين PPAR-γ فقد كانت قيمة مربع كاي المحسوبة (18.45) اكبر من قيمتها الجدولية عند مستوى معنوية 0.05 وهذا يدل ان المجتمع غير متوازن ولا تنطبق عليه معادلة هردي–وينبرك للتوازن.

اما عينة السيطرة فقد كان العدد المشاهد للطراز الوراثي CC (16) وبتكرار 0.42 , اما العدد المشاهد للطراز الوراثي CT (22) وبتكرار 0.58 وكانت التكرارات للاليل C و T على الترتيب (0.71 , 0.29) الجدولان (3) و(4).

جدول (3) العدد المشاهد والمتوقع وتكرارات الطرز الوراثية واليلات الجين PPAR-γ لعينة السيطرة

الطراز الوراثي	العدد المشاهد	تكرار الطرز الوراثية	العدد المتوقع
CC	16	0.42	19.2
CT	22	0.58	15.6
TT	0	0	3.2
Total	38	1.000	38
χ^2 المحسوبة = 6.35 > χ^2 الجدولية =5.99 عند مستوى معنوية 0.05			

جدول (4) التكرارالاليلي لجين PPAR-γ لعينة السيطرة

الاليل	التكرار
C	0.71
T	0.29
Total	1.00

كانت قيمة مربع كاي المحسوبة لعينة غير المصابات تساوي (6.35) وهي اكبر من قيمتها الجدولية عند مستوى معنوية 0.05 ودرجة حرية 2 .هذا يدل على وجود فرق معنوي بين العدد المشاهد والمتوقع للطرز الوراثية لجين PPAR-γ لعينة غير المصابات اي لا تنطبق عليها معادلة هاردي–وينبرج للتوازن.

استناداً الى النتائج السابقة فأنه يلاحظ وجود فرق في قيمة التكرار الاليلي للاليل C و T بين النساء المصابات والنساء السليمات حيث ارتفعت قيمت التكرار للاليل T وهو الاليل الطافر في عينة المصابات عنه في عينة السليمات جدول (2 , 4) هذا يدل على ارتباط طفرة الاستبدال الصامتة في الـexon 6 لجين PPAR-γ بالاصابة بالمرض حيث انه يشفر لبناء البروتين النووي PPAR-γ والذي هو عبارة عن مستقبلات بروتينية يعبر عنها في الانسجة الدهنية والمبايض والانسجة الضامة والامعاء حيث يؤثر في تمايز الخلية الشحمية وحساسية الانسولين وايض الدهون في تلك الانسجة (31) وبما انه التأثير العلاجي للثايازولي دنديون (Thiazolidinediones) (وهو نوع من الادوية يستخدم في علاج مرض السكري من النوع الثاني) يكون عن طريق زيادة حساسية الخلايا للانسولين من خلال تأثيره على هذه المستقبلات لهذا يعتبر جين PPAR-γ من الجينات المرشحة لخطر الاصابة بالـPCOS او الاعراض المرتبطة به (32) وهناك عدة دراسات اثبتت ارتباط تعدد اشكال هذا بالمتلازمة والسمنة (18 , 30).

المصادر

1- Franks, S.(1995). Polycystic ovary syndrome. N. Engl. J Med 333:853–861.
2- Carmina, E. and Lobo, R.A. (1999). Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin. Endocrinol Metab. 84:1897–1899.
3- Rosenbaum, M.; Leibel, R.L. and Hirsch, J. (1997). Obesity. N Engl J Med 337:396 –407.
4- Maeda, K.; Okubo, K.; Shimomura, I.; Mizuno, K. and Matsuzawa, K. (1997). Analysisof an expression profile of genes in the human adipose tissue. Gene 190:227–235.
5- Rocchi, S. and Auwerx, J. (2000). Peroxisome proliferator-activated receptor_, theultimate liaison between fat and transcription. Br. J. Nutr 84:223–227.
6- Sewter, C.;Blows, F.; Considine, R.; Vidal-Puig, A. and O'Rahilly, S. (2002). Differential effects of adiposity on peroxisomal proliferator-activated receptor_ 1 and _ messenger ribonucleic acid expression in human adipocytes. J Clin. Endocrinol. Metab 87:4203–4207.
7- Tamori, Y.; Masugi, J.; Nishino, N. and Kasuga, M.(2002). Role of peroxisome proliferator-activated receptor_in maintenance of the characteristics of mature 3T3–L1 adipocytes.Diabetes. 51:2045–2055.
8- Fajas, L.; Auboeuf, D.; Raspe,´E. Schoonjans, K.; Lefebvre, A-M.; Saladin, R.; Najib,J.; Laville, M.; Fruchart, J-C.; Deeb, S.; Vidal-Puig, A. ;Flier, J.; Briggs, M.R.; Staels, B.;Vidal, H. and Auwerx, J. (1997) The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR_ gene. J Biol Chem 272:18779 –18789.
9- Michalik, L.; Auwerx, J.; Berger, J.P.; Chatterjee, V.K.; Glass, C.K. Gonzalez, F.J.; Grimaldi, P.A.; Kadowaki, T.; Lazar, M.A.; O'Rahilly, S.; Palmer, C.N. ; Plutzky, J.; Reddy, J.K.; Spiegelman, B.M. ; Staels, B. and Wahli, W. (2006). "International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator - activated receptors". Pharmacol. Rev. 58 (4): 726–741.
10- Belfiore, A.; Genua, M. and Malaguarnera, R. (2009). "PPAR-gamma Agonists and Their Effects on IGF-I Receptor Signaling: Implications for Cancer". PPARRes 2009:830501.doi:10.1155/2009/830501. P MC 2709717. PMID 19609453.
11- Feige, J.N.; Gelman, L.; Michalik ,L.; Desvergne, B. and Wahli, W. (2006). "From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions". Prog. Lipid Res. 45 (2): 120–159.
12- Berger, J. and Moller, D.E. (2002). "The mechanisms of action of PPARs". Annu. Rev. Med.53: 409–435.
13- Vidal-Puig, A.J.; Considine, R.V.; Jimenez-Linan, M.; Werman, A.; Pories, W.J.; Caro,F. and Flier, J.S. (1997). Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. J. Clin. Invest. 99:2416 –2422.
14- Tontonoz, P.; Hu, E.; Graves, R.A.; Budavari, A.I. and Spiegelman, B.M.(1994). PPAR _2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. Gene. Dev. 8:1224 –1234.
15- Evans, D.; Mann, W.A.; de Heer, J.; Michel, U.; Wendt, D.; Kortner, B.; Wolf, A. and Beisiegel, U. (2000). Variation in the gene for human peroxisome proliferator activated receptor _ (PPAR_) does not play a major role in the development of morbid obesity. Int. J. Obes. 24:647–651.
16- Ristow, M.; Muller-Wieland, D.; Pfeiffer, A.; Krone, W. and Kahn, C.(1998). Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation.N. Engl J. Med 339:953–959.
17- Valve, R.; Sivenius, K.; Miettinen, R.; Pihlajamaki; J.; Rissanen, A.; Deeb, S.S.; Auwerx, J.; Uusitupa, M. and Laakso, M. (1999). Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor_gene are associated with severe overweight among obese women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84:3708 –3712.
18- Hara, M.; Alcoser, S.Y.; Qaadir, A.; Beiswenger, K.; Cox, N.J. and Ehrmann, D.A. (2002). Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro12Ala polymorphism in the PPAR_ gene. J Clin Endocrinol Metab87:772–775
19- Meirhaeghe, A.; Fajas, L.; Helbecque, N.; Cottel, D.; Lebe,l.; Dallongeville, J.; Deeb, S.; Auwerx, J. and Amouyel, P.(1998). A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-

activated receptor _ gene influences plasma leptin levels in obesehumans. Hum. Mol. Genet. 7:435–440.
20- Fauser , B. C. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term healthy risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod . 19(1): 41-47.
21- Bartlett, J.M. and White, A. (2007). Extraction of DNA from whole blood. Methods in Molecular. Biology.vol. 226: 29-33.
22- Sam, S.and Dunaif, A.(2003). Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? Trends. Endocrinol Metab. 14:365–370.
23- Acie, P.; Francisco, Q.; Pilar, M.; Encarnacio, N. V. Jose, A. Lo, P.; Maribel, A.; Monserrat, M. and Rocio, A.(1999). Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome:a heterogeneous group of disorders. FERTILITY AND STERILITY . 72, (1):32-40.
24-Richard, S. and Legro, M.D.(2012). Obesity and PCOS: Implication for diagnosis and treatment. Siminars in Reproductive Medicine. 30: 496506.
25- Clark, A. M.; Ledger, W.; Galletly, C.; Tomlison, L.; Blaney, F.; Wang, X..(1995). Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. Hum. Reprod. 10(10):2705-12.
26-Venkatesan, A.M.; Dunaif, A. and Corbould, A. (2001). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. Recent Prog. Horm. Res.56:295–308.
27-Rangwala, S.M. and Lazar, M.A. (2004). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. Trends. Pharmacol. Sci. 25:331–336.
28- Legro , R.S.; Blanche, P.; Krauss, R.M. and Lobo, R.A. (1999). Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovay syndrome: influence of insulin and genetic factors. Fertil. Steril. 72: 990-5.
29-Diao, F.Y. ; Xu, M.; Hu,Y. ; Li, J.; Xu, Z.; Lin, M.; Wang, L.; Zhou, Y.; Zhou, Z.; Liu, J. and Sha, J. (2004). The molecular characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS). Ovary defined by human ovary cDNA microarray. J. Mol. Endocrinol. . 33: 59-72.
30-Orio, F. J.; Giuseppe, M.; Sebastiano, D.; Stefano, P.; Donato, L.; Veronica, S.; Silvia, S.; Fulvio,Z.; Annamaria, C. and Gaetano, L. (2003). Exon 6 and 2 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor _ Polymorphisms in Polycystic Ovary Syndrome. Clin Endocrinology Metab . 88(12) : 5887-5892.
31-Takano, H. and Komuro, I.(2002). Roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in cardiovascular disease. J . Diabetes Complications .16:108 –14.
32-Altshuler, D.; Hirschhorn, J.N.; Klannemark, M.; Lindgren, C.M.; Vohl, M.C. and Nemesh, J. (2000). The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism isassociated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat. Genet. 26:76–80.

Detection The Polymorphism in exon- 6 for gene PPAR-$_\gamma$ in Obese Polycystic Ovarian Syndrome Women

Hadeel Abdulhadi Omear
College of Science, Mosul University , Mosul , Iraq

Abstract

Peroxisome Proliferator Activated Receptors Gamma (PPAR-$^\gamma$) is a nuclear transcription factor, which Protein receptors for insulin and have a significant role in insulin resistance and Type 2 Diabetes mellitus in addition to the role of the gene encoded in the differentiation Adipocyte and the development of Adipose tissue. at present research has been detected substitution silent mutation C $\rightarrow$ T in the exon 6 of the gene PPAR-$_\gamma$ in 111 women, including 73 obese women with Polycystic ovarian syndrome and 38 healthy women . in addition we determined certain biochemical variables (Blood Sugar, HDL-C, Triglycerides) and find a body mass index (BMI) and compared between the two groups of women where the results showed significant difference value of BMI and the concentration of each of the (Blood Sugar, HDL-C, Triglycerides) and at (0.05 and 0.01) among Patient women and Healthy the results showed significant difference in mutant T allele frequency between them . The value in Obese PCOS women was (0.336) compared to the value at the healthy women (0:29) this indicates the a correlation between substitution silent mutation C $\rightarrow$ T in exon 6 for PPAR-$_\gamma$ and disease .