



ISSN 2075-2954 (Print)

Journal of Yarmouk available online at
<https://www.iasj.net/iasj/journal/239/issues>

مجلة اليرموك تصدرها كلية اليرموك الجامعة



تأثير جين *LEPR* للموقع (rs1137101) على السمنة لدى الذكور في محافظة

صلاح الدين

الباحثة نورا خالد خليل .

الباحثة /هديل عبدالهادي عمير

جامعة تكريت كلية العلوم قسم علوم الحياة

الخلاص

يعد مرض السمن مرض العصر لارتباطه بالعديد من الامراض الاخرى التي ممكن ان تؤثر على حياة الانسان, سجلت بيانات منظمة الصحة العالمية تزايد خطير في معدلات السمنة في كل دول العالم. الهدف من الدراسة الحالية لمعرفة علاقة جين مستقبل اللبتين *LEPR* للموقع rs1137101 في عينة من الذكور المصابين بالسمنة في محافظة صلاح الدين. طريقة العمل: تم جمع عينات الدراسة من 60 شخص يعاني من السمنة و 30 شخص نحيف كمجموعة سيطرة لتقييم مستوى هرمون مستقبل اللبتين والتباين الوراثي في موقع ال rs1137101:النتائج: حيث عند قياس هرمون *LEPR* فقد اظهرت النتائج فرق معنوي عالي $p \leq 0.001$ حيث بلغ تركيزه للمصابين $(65.44)ng/dl$ مقارنة مع مجموعة السيطرة الذي بلغ تركيزه $(100.44)ng/dl$. وشملت الدراسة التحري عن جين *LEPR* في الموقع rs1137101 فكانت نتائج الترحيل الكهربائي لنتائج تعادل PCR ظهور ثلاث طرز وراثية هي (AA,GG,AG) ولم يلاحظ فرق واضح بين تكرار الاليلين (A,G) حيث كانت نسبة الارجحية $OR=1.2877$. الاستنتاج: ارتفاع مستوى هرمون مستقبل اللبتين في الاشخاص البدناء بينما لم تسجل النتائج ارتباط بين حدوث السمنة والموقع الوراثي rs1137101 لجين مستقبل اللبتين.

الكلمات الدالة: مستقبلات اللبتين , السمنة , هرمون مستقبل اللبتين.

المقدمة:

الوزن الزائد والسمنة ينتجان عن عدم التوازن بين الطاقة المأخوذة (كثيراً) والطاقة المصروفة (قليل جداً). على الصعيد العالمي، حدث تحول وفي أنماط استهلاك الغذاء حيث يستهلك الناس المزيد من الأطعمة الغنية بالطاقة (تلك التي تحتوي على نسبة عالية من السكريات والدهون)؛ وفي الوقت نفسه، فإنهم يمارسون نشاطاً بدنياً منخفضاً بشكل ملحوظ (١). السمنة هي حالة طبية معقدة ومزمنة ولها تأثير سلبي كبير على الجسم صحة الإنسان (٢).

لا توجد دولة في طريقها للوفاء بأهداف منظمة الصحة العالمية لعام ٢٠٢٥ الأهداف المتعلقة بالسمنة (كما هو محدد بواسطة مؤشر كتلة الجسم)، ومن المقرر أن تستمر المعدلات في الارتفاع على مستوى العالم. بيانات جديدة اظهرت ان بحلول عام ٢٠٣٠، سيكون واحدة من كل ٥ نساء وواحد من كل ٧ رجال مصابون بالسمنة (مؤشر كتلة الجسم ≤ 30 كجم/م^٢)، أي ما يعادل أكثر مليار شخص على مستوى العالم (٣).

السمنة مرض مزمن ومنتكس ومتعدد العوامل، كما هو محدد في التصنيف الدولي للأمراض (٤) وهو أيضاً عامل خطر كبير لعدد من الأمراض الأخرى غير المعدية (الأمراض غير السارية) مثل مرض السكري وأمراض القلب والسرطان، من بين أمور أخرى. غالباً ما

تبدأ السمنة في وقت مبكر من الحياة، و أصبحت السمنة لدى الأطفال الآن صحة عامة متنامية مصدر قلق في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل حيث تعد الوقاية المبكرة أمراً بالغ الأهمية (٥).

ان الفرق بين الجنسين في انتشار السمنة يتم توضيحه بشكل رئيسي عن طريق تنظيم توزيع الدهون في الجسم عن طريق الهرمونات الجنسية. على العموم، تمتلك النساء نسبة أعلى من الدهون مقارنة بإجمالي وزن الجسم لدى الرجال، لأن من الحمل الأيضي للولادة ورعاية الأطفال المرتبطة بالمرأة (٦). ومع ذلك، فهو أبعد ما يكون عن فهم هذا الجنس تلعب الهرمونات دوراً فسيولوجياً وجزيئياً في توزيع الدهون (٧).

ومع ذلك، فإن تحديد الدور الدقيق للمكونات الجينية في مرض متعدد العوامل في الغالب، مثل السمنة، يمثل تحدياً كبيراً. من بين ٨٧٠ شكلاً من أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNPs) التي تم تحديدها حتى الآن على أنها مرتبطة بالسمنة، أظهر ٥٪ فقط وجود صلة مباشرة مع الزيادة في درجة مؤشر كتلة الجسم (٨).

توجد مستقبلات اللبتين في خلية بيتا، وتعتبر بمثابة خلية منظم مهم لوظيفة خلايا بيتا البنكرياسية على مستويات مختلفة بما في ذلك إفراز الأنسولين وجين الأنسولين التعبير ونمو الخلايا وموت الخلايا المبرمج. ولهذا الهرمون أيضاً وظيفة رئيسية في تنظيم الجلوكوز التوازن بسبب مستويات مختلفة من تعديل خلايا بيتا البنكرياسية، فقد اقترح أن التغيرات في قد تكون إشارات اللبتين في خلية بيتا متورطة في مرض السكري لدى الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة (٩). يتم تشفير مستقبلات اللبتين بواسطة جين LEPR الموجود في chr1p31. ترتبط طفرات جين LEPR بالأشكال الأحادية للسمنة الشديدة المبكرة وفرط الاكل (١٠) تم وصف عدد من تعدد الأشكال في منطقة الترميز لجين LEPR (١١). من بين هذه الأشكال، يحدث تعدد الأشكال Q223R (dbSNP:rs1137101) نتيجة لاستبدال A إلى G غير المحافظ عند الكودون ٢٢٣ مما يؤدي إلى تغير الحمض الأميني الجلوتامين إلى الأرجينين (١٢). وبذلك كان الهدف من الدراسة تقييم مستوى هرمون مستقبل اللبتين والتباين الوراثي لجين مستقبل اللبتين لدى الذكور المصابين في السمنة في محافظة صلاح الدين.

المواد وطرائق العمل:

مجتمع الدراسة: شملت الدراسة الحالية على (90) عينة من الذكور في محافظة صلاح الدين تراوحت اعمارهم بين (١٨-٧٢) سنة. لفترة من بداية ايلول (٢٠٢٢) ولغاية كانون الثاني (٢٠٢٣) من الذكور بعد التأكد من صيام الشخص لمدة لا تقل عن (٨ - ١٢) ساعة وقد نظمت استمارة استبيان لجمع المعلومات الخاصة لكل شخص تضمنت العينات على مجموعتين: المجموعة الاولى: ضمت هذه المجموعة على (٦٠) عينة من الذكور الذين يعانون من السمنة Obesity Group بعد التأكد من خلال قياس الوزن والطول واستخراج قيمة مؤشر كتلة الجسم BMI (Mass Index Body). المجموعة الثانية: ضمت هذه المجموعة على (٣٠) عينة من الذكور ذات الوزن المثالي كمجموعة سيطرة (Control Group).

قياس تركيز هرمون مستقبلات اللبتين: يتم قياس تركيز بروتين LEPR في مصل الدم لجميع الذكور المصابين وغير المصابين بالسمنة بإتباع الخطوات المرفقة من العدة الجاهزة المجهزة من شركة (SUNLONG) المصنعة الخاصة بتقنية ELISA .

الاختبارات الجزيئية Molecular Analysis : تم استخلاص الدنا المجيني من عينات الدم باستعمال العدة المجهزة من قبل شركة

(GENEAID) . تم الكشف عن تعدد اشكال الجين مستقبلات اللبتين LEPR للموقع (rs1137101) باستخدام مؤشر Tetra _ ARMs

PCR. اذ تم تجهيز البادئات من شركة (Macrogene) الكورية. وكما يوضحها الجدول ١.

الجدول ١. البادئات المستخدمة لتحديد التباين الوراثي لجين مستقبل اللبتين.

تم إجراء تضخيم الحمض النووي حسب البرنامج التالي دورة واحدة من المسخ الأولي لمدة ٥ دقائق عند ٩٤ درجة مئوية تليها ٣٥ دورة مع مسخ لمدة دقيقة ٤٥ ثانية عند ٩٤ درجة مئوية، ارتباط البادئ لمدة دقيقة واحدة عند ٦١ درجة مئوية، والاستطالة لمدة دقيقة واحدة عند ٧٢ درجة مئوية، والاستطالة النهائي لمدة ٧ دقائق عند ٧٢ درجة مئوية. ثم فصلت نواتج التضخيم على هلام الاكروز بتركيز ٢٪.

التحليل الاحصائي **Statistical Analysis** حللت نتائج الاختبارات الهرمونية باستخدام اختبار (Student's t-test) لمجموعة المرضى والاصحاء عند مستوى معنوية (٠.٠٥، ٠.٠١). واستخدم برنامج (SPSS) Statically Packages for Social-version قيمة P اقل من (٠.٠٥) يوجد فروقات معنوية، قيمة P اكثر من (٠.٠٥) لا يوجد فروقات معنوية.

النتائج :

تركيز هرمون مستقبل اللبتين LEPR يوضح الجدول ٢ والشكل ١ تركيز هرمون مستقبل اللبتين LEPR لدى الذكور مصابين بالسمنة مقارنة مع مجموعة السيطرة اذ بلغ تركيزه في الذكور المصابين بالسمنة (65.44 ± 3.26) ng/dl بينما بلغ التركيز في مجموعة السيطرة (100.41 ± 8.57) ng/dl حيث اظهرت النتائج فرق معنوي عال عند مستوى $p < 0.001$

جدول ٢ تركيز هرمون مستقبلات اللبتين عند الذكور المصابين بالسمنة مقارنة مع مجموعة السيطرة وقيمة (t) و (p)

شكل ١ تركيز هرمون مستقبلات اللبتين للذكور المصابين بالسمنة و مجموعة السيطرة

تم الكشف عن جين مستقبلات اللبتين للموقع rs1137101 باستخدام تقنية PCR - Tetra ARMs. ثم ترحيل ناتج PCR على هلام الاكاروز بتركيز ٢٪ فظهرت ثلاث طرز وراثية. الطراز الاول هو المتماثل الطبيعي (GG) الذي يتمثل بالحزمتين (bp305+202) والطرز الوراثي غير متماثل (GA) الذي يتمثل بالحزم (bp305+202+155) والطرز الوراثي الطافر (AA) يتمثل بالحزمتين (bp305+155) كما هو موضح بالشكل رقم ٢.

شكل ٢ نتائج الترحيل الكهربائي لتقنية PCR - TARDS على هلام الاكاروز بتركيز ٢٪ للكشف عن الجين (LEPR) للموقع (rs1137101)، حيث يبين الطراز الوراثي المتماثل (GG) يتمثل بالحزمتين (bp 305+202) والطرز الوراثي غير المتماثل (GA) يتمثل بالحزم (bp 305+202+155) والطرز الوراثي الطافر المتماثل (AA) يتمثل بالحزمتين (bp ٣٠٥+١٥٥) مع الدليل الحجمي ١٠٠ bp Marker.

بينت نتائج دراستنا الحالية ان العدد المشاهد من الذكور المصابين بالسمنة ذوي الطراز الوراثي المتماثل الطبيعي (GG) هو (١٧) و بتكرار (٠.٢٨٣) بينما كان عدد المشاهد لحاملي الطراز الوراثي غير متماثل (GA) هو (٣٩) و بتكرار (٠.٦٥) في حين بلغ العدد المشاهد للمصابين حاملي الطراز الوراثي المتماثل الطافر (AA) هو (٤) و بتكرار (٠.٠٦٧) حيث كان تكرار الاليل (G) هو (٠.٦٠٨) بينما بلغ تكرار الاليل (A) هو (٠.٣٩٢) و عند تطبيق مربع كاي (X^2) على مجموعة الذكور المصابين بالسمنة كانت قيمة كاي المحسوبة (٧.٩٥) أكبر من قيمتها الجدولية عند مستوى معنوي (٠.٠٥) عند درجة حرية ٢ و هذا يدل على ان المجتمع غير متوازن حيث لا ينطبق عليه قانون هاردي- وينبرج كما هو موضح في الجدول رقم ٣.

جدول ٣ العدد المشاهد والمتوقع وتكرار الطرز الوراثية وتكرار الاليلات وقيمة OR و P لجين *Leptin Receptor* للموقع rs1137101 (لمجموعة المصابين والسيطرة).

اما بالنسبة لعينة الذكور من مجموعة السيطرة حيث كان العدد المشاهد للطراز الوراثي الطبيعي المتماثل (GG) هو (١٢) بتكرار (٠.٠٤) بينما العدد المشاهد للطراز الوراثي غير متماثل (GA) هو (١٦) وبتكرار (٠.٥٣٣) في حين بلغ العدد المشاهد للطراز الوراثي الطافر (AA) هو (٢) وبتكرار (٠.٠٦٧) حيث ان تكرار الاليل (A) من مجموعة السيطرة هو (٠.٣٣٣) بينما بلغ تكرار الاليل (G) (٠.٦٦٧) وعند تطبيق كاي (X^2) على مجموعة السيطرة كانت قيمة كاي المحسوبة هي (١.١٩) اقل من قيمتها الجدولية عند مستوى معنوي (٠.٠١) و (٠.٠٥) عند درجة حرية ٢ وهذا يدل على ان المجتمع متوازن وينطبق عليه قانون هاردي- وينبرج للتوازن. اما بالنسبة لقيمة (OR) الناتجة من المقارنة بين الذكور المصابين بالسمنة مع مجموعة السيطرة ذوي الطرز الوراثي (GA) يساوي (١.٧٢٠٦) عند مستوى معنوي $p>0.05$ بينما بلغت قيمة (OR) لحاملي الطرز الوراثي الطافر (AA) يساوي (١.٤١١٨) عند مستوى معنوي $p>0.05$ واطهرت نتائج الدراسة الحالية ان عدد الاليل (G) هو (73) لدى الذكور المصابين بالسمنة بينما بلغ عدد الاليل (A) هو (٤٧) و كانت قيمة (OR) تساوي (١.٢٨٧٧) عند مستوى معنوي $p>0.05$.

المناقشة:

ان اهم ما وجد في هذه الدراسة مستوى هرمون مستقبل اللبتين كان بمستوى عالي في الاشخاص البدناء مقارنة بالاشخاص النحيفين وبمستوى معنوي عالي. اذ يتفاعل هرمون اللبتين مع المستقبلات في منطقة تحت المهاد. مما يقمع الجوع ويحفز الشبع. يرتبط اللبتين بست انواع من المستقبلات التي يتحكم بها LEPR وبمجرد ان يرتبط بمستقبله ob-Rb , فانه ينشط State3 والذي يتم فسفرته و يحمل الاشارة الى النواة, ويؤدي مستقبلات اللبتين و اللبتين نفسه الى الشعور بالجوع مما يؤدي الى السمنة (١٣) . يربط اللبتين كتلة الأنسجة الدهنية بتناول الطعام و استهلاك الطاقة من خلال حلقة ردود فعل سلبية عن طريق ربط وتنشيط مستقبلات خاصة باللبتين في منطقة ما تحت المهاد (١٤). وعلاوة على ذلك, يتم التعبير عن مستقبلات اللبتين في الجهاز العصبي والأنسجة المحيطة, بما في ذلك الأنسجة الدهنية والعضلات الهيكلية وخلايا البنكرياس والكبد (١٥). توافقت نتائج الدراسة الحالية مع العديد من الدراسات السابقة التي اكدت ارتفاع مستوى هرمون اللبتين بين المصابين بالسمنة مقارنة مع الاشخاص ذو الوزن الطبيعي (١٦-١٨).

لم تسجل نتائج الدراسة الحالية اي فرق معنوي لتردد الاليلات او الطرز الوراثية بين مجموعتي البدناء والنحفاء بالاعتماد ع نتائج تباين موقع الـ rs1137101 في جين مستقبل اللبتين. توافقت الدراسة الحالية مع بعض الدراسات السابقة التي لم تسجل اي علاقة بين الـ rs1137101 و حدوث السمنة (١٩) او مع ارتفاع مؤشر كتلة الجسم BMI (٢٠). بينما اختلفت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Illangasekera وآخرون ٢٠٢٠ اذ ارتبط تعدد الأشكال موقع الـ rs1137101 بمؤشر كتلة الجسم ($p = 0.04$) ومحيط الخصر ($p = 0.02$) في الأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة (مؤشر كتلة الجسم ≤ 25 كجم-٢) مع الأليل المتغير الذي يمنح خطرًا أكبر للسمنة (١٢). ايضا اكدت دراسة الحارثي والزهراني ٢٠١٣ ان التباين الوراثي في الموقع الـ rs1137101 يعتبر مؤشر وراثي للتبوء بحدوث السمنة (٢٠). ويمكن تفسير النتيجة اعلاه بكون مرض السمنة متعدد الاسباب الجينية او لمدودية عينات الدراسة بالاضافة للأختلافات التي تخص العرق او مجتمع الدراسة عن بقية المجتمعات الاخرى.

الاستنتاج: خلصت الدراسة الحالية الى وجود ارتباط بين قابلية حدوث السمنة ومستوى هرمون مستقبل اللبتين بينما لم تسجل اي ارتباط بين موقع rs1137101: لجين مستقبل اللبتين وقابلية حدوث السمنة في مجتمع الذكور في صلاح الدين. ربما من الملاحظات التي قد تعتبر محددات او نقاط ضعف في هذه الدراسة هو عدد عينات الدراسات فقط.