جامعة الموصل

كلية العلوم

التوصيف الجزيئي لجين بروتين الارتباط مع فيتامين د وعلاقته بمستوى فيتامين د في النساء في مدينة الموصل

سماء مشرف صايل ياسين الحاديّ

رسالة ماجستير

علوم الحياة / علم الحيوان

بإشراف

الاستاذ المساعد

الدكتور اويس موفق حامد الحسنيّ

1444هـ

2022م

الخلاصة:

الجين (VDBP) Vitamin D binding Brotien gene والذي يشـفر بروتين VDBP الذي يؤدّي دوراً مهماً في نقل vitamin D وينتمي هذا البروتين إلى عائلة الألبومين، ويقع جين VDBP على الذراع الطويلة للكروموسـوم 4 (q12-q13)، الذي يتكون من 1690 نيوكليوتيدات، وأن جين VDBP له تباينات وراثية كثيرة تكون تابعة لتباين النيوكليوتيدة المفردة SNP، وان البروتينات الناتجة عن هذه التباينات تختلف في قدرة ارتباطها مع فيتامين د وأشكاله المختلفة. وقد ثبت أن المتغّيرات في هذا الجين تغّير تراكيز 25(OH)D3 في البلازما لذا فإن الخلل في هذه المتغّيرات لجين VDBP لها ارتباط وثيق بالعديد من الأمراض، ومنها نقص فيتامين د والسرطان.

شملت هذه الدراسة (95) عيّنة من النساء ضمن فئة عمرية (35–45) سنة من المراجعات الى مختبرات التحليلات المرضية الأهلية في مدينة الموصل في فترة زمنية تراوحت من شهر آب الى شهر تشـرين الاول من عام 2021، وقسّمت العيّنات على مجموعتين، الأولى تضـمنت 21 امرأة عدت كمجموعة سيطرة. والثانية تضمنت 74 امرأة من النساء المصابات بنقص فيتامين د. تم سحب (5.0) مل من الدم الوريدي من هذه النساء وقسم على مجموعتين، الجزء الاول وضع في أنابيب تحتوي مادة مانعة للتخثر لاستخلاص الـ DNA والمجموعة الثانية وضعت في أنابيب خالية من أي مادة مانعة للتخثر. وتم تحديد عدد من التباينات الوراثية للجين VDBP منها (rs17467825, rs7041T, rs4588C) بالإضافة الى اجراء اختبار الـ DNA Sequincing كما تم قياس عدد من المتغيرات الكيموحيوية منها (مستوى فيتامين د، الكالسيوم، الاستروجين والـ ESR)

إذ أظهرت نتائج الدراسة للنساء المصابات بنقص فيتامين د، أنّ نسبة مشاهدات النمط الوراثي الطافر GG في الموقع (rs17467825) بنسبة 28% مقارنة بالنمط الوراثي الطافر لدى مجموعة الأصّحاء بنسبة 5% في حين أن نسبة النمط الوراثي الطبيعي AA كانت هي الاقل لدى النساء المصابات بنقص فيتامين د بنسبة 16% مقارنة بمجموعة الأصّحاء التي كانت عالية حيث نسبة النمط الوراثي الطبيعي 85%، أمّا بالنسبة للنمط الوراثي المتباين AG في مجموعة المرضى فكانت نسبة المشاهدات 56% مقارنة بمجموعة الأصّحاء 10%. أمّا بالنسبة للتكرار الأليلي فقد بيّنت النتائج أنّ نسبة المشاهدات عالية للأليل الطافر G في مجموعة المرضى 56% مقارنة بمجموعة السيطرة 4%، في حين نسبة المشاهدة للأليل الطبيعي كانت 44% في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة كانت 90%.

كذلك بيّنت نتائج الدراسة أن قيمة مستوى الأرجحية للنمط الوراثي الطافر GG كانت O. R=30.0 عند مستوى احتمالية P=0.0018، وللأليل الطافر كان مستوى الأرجحية O. R=11.8 عند مستوى احتمالية $P < 0.0001$.

كما أظهرت نتائج الدراسة لمجموعة المرضى المصابين بنقص فيتامين د بأن نسبة المشاهدة للنمط الوراثي الطافر GG في الموقع (rs7041) كانت 36%، ونسبة المشاهدة للنمط الوراثي الطبيعي TT كانت 28%، أمّا بالنسبة للنمط الوراثي المتباين TG فكانت نسبة المشاهدة له 36% مقارنة بمجموعة الأصّحاء، إذ كانت نسبة المشاهدة للنمط الوراثي الطافر GGهي الأقل 10% ونسبة المشاهدة للنمط الوراثي الطبيعي TTكانت 19% ونسبة النمط الوراثي المتباين TG كانت نسبة المشاهدة هي الأعلى 71%. أمّا نسبة المشاهدة الأليلية فقد كانت 55% للأليل الطافر G و45% للاليل الطبيعي T لدى النساء المصابات بنقص فيتامين د مقارنة بمجموعة الأصّحاء إذ كانت نسبة المشاهدة للاليل الطافر 45% مقارنة بالأليل الطبيعي55%. كما أظهرت النتائج أنّ قيمة مستوى الأرجحية للنمط الوراثي الطافر كانت عالية جداً إذ بلغت O. R=2.7000 عند مستوى احتمالية P =0.2776، وكانت قيمة مستوى الأرجحية للأليل الطافر هي O. R =1.4635 عند مستوى احتمالية P = 0.2783.

كما أظهرت نتائج الدراسة لمجموعة المرضى المصابون بنقص فيتامين د، أنّ نسبة المشاهدة للنمط الوراثي الطافر AAفي الموقع (rs4588C) كانت هي الأقل 13%، ونسبة المشاهدة للنمط الوراثي الطبيعي CC كانت 40%، أمّا بالنسبة للنمط الوراثي المتباين CA فكانت نسبة المشاهدة له هي الأعلى 47% مقارنة بمجموعة الأصّحاء إذ كانت نسبة المشاهدة للنمط الوراثي الطافر AA 20%، ونسبة المشاهدة للنمط الوراثي الطبيعي CC كانت هي الأقل 14%، أمّا بالنسبة للنمط الوراثي المتباين CA فكانت نسبة المشاهدة هي الاعلى 66%، أمّا نسبة المشاهدة الأليلية فقد كانت 35%للاليل الطافر A و 65% للاليل الطبيعي C لدى مجموعة النساء المصابات بنقص فيتامين د مقارنة بمجموعة الأصّحاء إذ كانت نسبة المشاهدة للأليل الطافر 53%مقارنة بالأليل الطبيعي 47%.

كما أظهرت نتائج الدراسة أنّ نسبة مستوى الأرجحية للنمط الوراثي الطافر كانت عالية جداً إذ بلغت O. R=0.2250عند مستوى احتمالية P = 0.0804، وكانت قيمة مستوى الأرجحية للاليل الطافر هي0.5072= O. R عند مستوى احتمالية P = 0.0547.

Abstract

The GC gene encodes the protein Vitamin D Binding Protein, which plays an important role in the transport of vitamin D. This protein belongs to the albumin family. The GC gene is located on the long arm of chromosome 4 (4q12-q13), which consists of 1690 nucleotides, The GC gene has many genetic variations that are dependent on the single nucleotide variation (SNP), and the proteins resulting from these variations differ in the ability to bind with د فيتامين and its different forms. It has been proven that the variants in this gene change the concentrations of 25 OH-D3 in the plasma, so the defect in these variants of the VDBPgene is closely related to many diseases, including د فيتامين deficiency and cancer.

The current study included (95) women between the ages of (35-45) years during August to October of 2021 and was among the reviews to the private pathological analysis laboratories in Mosul city, the samples were divided into two parts, the first group included 21 women were considered as a control group. The second group consisted of 74 women with vitamin D deficiency

(5.0) ml of venous blood was drawn from these women and divided into two parts, the first part was placed in tubes containing EDTA anticoagulant, and the second part was placed in tubes free of any anticoagulant.

The results of the study showed that the mutant genotype of the control group was 5% in the locus (rs17467825), compared to women with VD deficiency, the recurrence rate of the GG mutant genotype was

28%, while the percentage of the normal genotype was high 85% for the control group when compared to the percentage of the normal genotype AA where it was the lowest among women with VD deficiency by 16%, While the heterogeneous genotype of the control group was 10% when compared with the heterogeneous AG genotype, the percentage of observations of it was high in the group of women suffering from VD deficiency 56%.

B

The results of allelic recurrence showed that the percentage of observations of the mutant G allele in the group of women suffering from فيتامين د deficiency 56%, which was high when compared to the control group 4%, While the allelic frequency of the percentage of observations of the normal allele in the group of women suffering from VD deficiency was 44% when compared with the control group, which was 90%. The results of the study also showed that the odds level was O.R = 30.0 at the probability level of P = 0.0018 for the mutant GG genotype, while the odds level was O.R = 11.8 at the probability level of P < 0.0001 for the mutant allele.

The results of the study for the group of women with VD deficiency showed that 36% of the mutated GG genotype was seen at the locus (rs7041), The rate of observations was 28% for the normal TT genotype, and the rate of observations was 36% for the heterozygous TG genotype.

Compared with the control group, the rate of observations of the mutant genotype GG was 10%, which is the lowest, while the percentage of rate of the normal genotype TT was 19%, and the heterogeneous genotype TG, the percentage of observations was 71%, which is the highest.

As for the rate of allelic recurrence, it was 55% of the mutant allele G and 45% of the normal allele T in patients with فيتامين د deficiency. When compared to the healthy group, the percentage of observations was 45% of the mutant allele, compared to 55% of the normal allele. The results of the study showed that the odds level of the mutant genotype was very high O.R = 2.7000 at the probability level of P = 0.2776, while the odds level of the mutant allele is O.R = 1.4635 at the probability level of P = 0.2783.

The results of this study for a group of women with VD deficiency showed that the rate of observations of the mutant genotype AA at the locus (rs4588C) was 13%, which is the lowest, the rate of observations of the normal genotype CC was 40%, and the percentage of observations of the heterozygous genotype CA was 47%, which is the highest.

C

compared with the healthy group, as the rate of observations for the mutant AA genotype was 20%, and the rate of observations for the normal genotype CC was 14%, which is the lowest, while for the heterogeneous CA genotype, the percentage of observations 66%, which is the highest.

while the rate of allelic recurrence was 35% for the mutant A allele and 65% for the allele The normal C in the patients with VD deficiency compared to the healthy group, as the rate of viewing for the mutant allele is 53%, while the rate of viewing for the normal allele is 47%. As The results of the study also showed that the odds level for the mutant genotype O.R = 0.2250 was very high at the probability level of P = 0.0804 and the odds level for the mutant allele was O.R = 0.5072 at the probability level of P = 0.0547.

University of Mosul

College of Science

A study of the Genetic Variation of Vitamin D Binding ProteinVDBP and its Reletionship with vitamin D deficiency for women in Mosul city

Samaa Moshrif Sail Yassen Al-hadi

M.Sc. Thesis

In

Biology / Zoology

Supervised By

Assistant Professor

Dr. Owayes Muaffaq Hamed Al-Hassani

1444 A.H. **2022 A.D.**