

## تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

## مناقشة أطروحة الدكتوراه

## العنوان

تحديد الآليات الخلوية للإندوجلين الطافر المحتجز في الشبكة الاندوبلازمية والمسبب لداء توسع الشعيرات النزفي الوراثي

## للطالبة

نسرين محمد حيدر قريب الله

## المشرف

د. بسام علي، قسم علم الجينات والجينوم

كلية الطب والعلوم الصحية

## المكان والزمان

الواحدة ظهرا

6 يونيو 2023

مسرح يناح

## الملخص

الإندوجلين، والذي يطلق عليه أيضاً معقد التمايز 105 (CD105)، هو أحد المستقبلات المساعدة في ممر الإشارات TGFβ. يتم التعبير عنه غالباً في الخلايا البطانية كواحد من مكونات المستقبلات الثنائية المكونة للمعدلات الرباعية غير المتجانسة من النمط الأول والثاني والروابط الحصرية. اتضح ارتباط الطفرات في الجين المسؤول عن تكوين الإندوجلين، والذي يطلق عليه ENG، بالإصابة بداء توسع الشعيرات النزفي من النمط الأول HHT1، وهو مرض وراثي نادر ينتقل بصفة جسدية سائدة. يترافق هذا المرض عموماً بتشوّهات وعائية. تتعرض العديد من البروتينات المصنعة في الشبكة الاندوبلازمية ER، سواء المفترزة منها أو المرتبطة بالغشاء، إلى مراحل ضبط جودة صارمة لآليات طي البروتينات وتجميعها. يهدف ذلك إلى التأكد من أن البروتينات المطوية والمجمعة بشكل صحيح هي وحدها من ستتقدم في السبل الإفرازية باتجاه وجهتها النهائية.

اكتشفنا مسبقاً أن بعض الطفرات المسببة لداء توسع الشعيرات النزفي من النمط الأول HHT1 تؤدي إلى استبقاء البروتين واحتجازه في الشبكة الاندوبلازمية وفشله في الانتقال عبر الخلية ليصل إلى موضعه الصحيح على الغشاء الخلوي. ويقترح هذا تورطاً محتملاً لآلية الانحلال البروتيني المرتبط بالشبكة الاندوبلازمية، والتي يطلق عليها اختصاراً ERAD، بالآلية المرضية الجزئية لهذا الداء. يستكشف هذا البحث بالتفصيل، ولأول مرة، سبل انحلال الإندوجلين الطبيعي إضافة إلى نوعين طافرين منه يحملان الطفرة P165L وD105V. لتحقيق هذا الهدف، استخدمت خلايا HEK293 المعالجة بحيث تعبر عن النمط الطبيعي من الإندوجلين والنمطين الطافرين منه. تمت معالجة هذه الخلايا بمثبطات البريتوزوم والليزوزوم من أجل الكشف عن سبل الانحلال الخلوي والآليات الجزئية التي تقف خلف فقدان الوظيفة الذي تنسم به الطفرات المسببة للمرض.

أظهرت النتائج أن الإندوجلين الطبيعي لديه معدل نصف حياة قصير نسبياً يبلغ أقل من ساعتين حيث ينحل عن طريق كل من السبل الليزوزومي والبوتوزومي. بالمقابل، فإن الطفرتين المسببتين للمرض تسببتا بثباتية عالية للبروتين، وبحث الانحلال بها غالباً عبر السبل البريتوزومي. ومن ثم، اتضح أن الإندوجلين الحامل لأي من الطفرتين يتجمع بشكل واضح في خلايا HEK293 التي ينقصها ليغاز البيوكويتين HRD1 E3، والذي يعد مكوناً رئيسياً في آلية ERAD. هذه النتائج تؤكد بوضوح أن آلية ERAD تلعب دوراً في الآليات الخلوية لبعض الطفرات المسببة لداء توسع الشعيرات النزفي من النمط الأول. يمكن لهذه النتائج أن تمهد الطريق لبحوث أعمق قد تتيح علاجات لهذا المرض في المستقبل. إضافة إلى ذلك، استقصى هذا البحث ما إذا كانت طفرات الإندوجلين المحتجزة للبروتين في الشبكة الاندوبلازمية (وهي كل من طفرة P165L، V105D، L32R، C53R، I271N، C363Y) أن تتسبب بتأثير سلبي سائد على الأليل الطبيعي. أظهرت النتائج أن الإندوجلين الطافر قادر على تكوين معقدات ثنائية غير متجانسة مع البروتين الطبيعي. كما أظهرت الطفرات المختلفة تأثيرات سلبية متباينة أدت إلى احتجاز جزئي للإندوجلين الطبيعي في الشبكة الاندوبلازمية. يمكن لهذه النتائج أن تفسر تنوع مظاهر المرض بين مرضى داء توسع الشعيرات النزفي من النمط الأول.

**مفاهيم البحث الرئيسية:** الإندوجلين، الشبكة الاندوبلازمية، توسع الشعيرات النزفي الوراثي، معقد التمايز، الطفرة، مكونات المستقبلات الثنائية؛ الخلايا البطانية