

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه زیست‌شناسی

پایان نامه دکتری رشته زیست‌شناسی - ژنتیک مولکولی

بررسی تغییرات PML در روند تمایز سلول‌های پیش‌ساز نورونی

استادان راهنما:

دکتر صادق ولیان بروجنی

دکتر محمد حسین نصر اصفهانی

استاد مشاور:

دکتر حسین بهاروند

پژوهشگر:

خدیجه کربلائی

خرداد ۱۳۹۵

کلیه حقوق مادی مرتبط با نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از پژوهش موضوع این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه اصفهان و پژوهشگاه رویان به صورت برابر است. دانشجو موظف به رعایت آیین‌نامه منشور اخلاق در پژوهش برای اراده و یا چاپ مطالب مستخرج از پایان‌نامه خود است.



دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه زیست‌شناسی

پایان نامه دکتری رشته زیست‌شناسی - ژنتیک مولکولی
خانم خدیجه کربلائی
تحت عنوان

بررسی تغییرات PML در روند تمایز سلول‌های پیش‌ساز نوروئی

در تاریخ توسط هیئت داوران زیر بررسی و با درجه به تصویب
نهایی رسید.

۱. استاد راهنمای پایان‌نامه دکتر صادق ولیان بروجنی با مرتبه علمی استاد امضا
۲. استاد راهنمای پایان‌نامه دکتر محمدحسین نصرافهانی با مرتبه علمی استاد امضا
۳. استاد مشاور پایان‌نامه دکتر حسین بهاروند با مرتبه علمی استاد امضا
۴. استاد داور داخل گروه دکتر منوچهر توسلی با مرتبه علمی دانشیار امضا
۵. استاد داور داخل گروه دکتر زهره حجتی با مرتبه علمی دانشیار امضا
۶. استاد داور خارج از گروه دکتر حمید میرمحمدصادقی با مرتبه علمی استاد امضا

مهر و امضای مدیر گروه

سپاسگزاری

"و من لم يشكر المخلوق لم يشكر الخالق"

سپاس و ستایش خداوند تبارک و تعالی که توفیق تحصیل را به این حقیر عنایت فرمود.

با تشکر و سپاس از اساتید راهنما جناب آقای دکتر محمد حسین نصر اصفهانی و جناب آقای دکتر صادق ولیان بروجنی

با تشکر و سپاس از استاد مشاور جناب آقای دکتر حسین بهاروند

با تشکر و قدردانی از همکاران محترم پژوهشکده رویان

با تشکر و سپاس از اساتید محترم گروه ژنتیک دانشکده علوم

با تشکر از کادر اداری دانشکده علوم- گروه زیست‌شناسی

تقدیم به:

مادرم که دوران کودکیم را با مهر و محبتشان، نوجوانی را با صبر و دعایشان و جوانی را با گذشت و بزرگواریشان همراهی نمودند.

خواهران و برادرانم

همسرم خوبم

و

فرزند عزیزم زکریا، که تولدش شیرین کننده تلاش‌های این مقطع تحصیلی بود.

چکیده

پروتئین پرومیلوسیتیک لوکمی (Promyelocytic Leukemia) یکی از مهمترین پروتئین‌هایی است که در PML- نوکلئار بادی‌ها (PML- Nuclear Bodies: PML-NBs) دیده می‌شود. رتینوئیک اسید فعالیت مهار رشد تومور و تمایز میلوئیدی سلول‌های پیش‌ساز مونوسیت- گرانولوسیت را از طریق PML- نوکلئار بادی‌ها اعمال می‌کند. از طرف دیگر رتینوئیک اسید (Retinoic Acid: RA) به عنوان یک مورفوژن طبیعی طی تکوین جنین در تنظیم الگوی خلفی طناب عصبی نقش دارد. این مطالعه به منظور بررسی نقش PML در تمایز نورونی وابسته به RA سلول‌های بنیادی انجام شد. به این منظور تمایز عصبی سلول‌های بنیادی جنین موشی، انسانی و سلول‌های بنیادی تراتوکارسینومائی NT2 در محیط آزمایشگاهی با تیمار این سلول‌ها با RA به عنوان القاگر انجام شد. بررسی بیان PML در سطح mRNA نشان داد که PML بیشترین بیان را در سلول‌های بنیادی جنینی انسانی و موشی دارد. بیان این ژن طی تمایز نورونی در سلول‌های پیش‌ساز نورونی و سلول‌های نورونی بالغ کاهش می‌یابد. در حالی که در سلول‌های NT2 این ژن بیشترین بیان را در مرحله پیش‌ساز نورون نشان داد. در سطح پروتئین نیز بیان این ژن به صورت سه پروتئین با وزن مولکولی ۱۷۰، ۱۳۰ و ۷۰ کیلو دالتون در سلول‌های بنیادی جنین موشی، سلول‌های پیش‌ساز مشتق از این سلول‌ها و سلول‌های نورونی حاصل از تیمار RA مشاهده شد. در ایمنوبلات مربوط به مراحل مختلف تمایز نورونی سلول‌های بنیادی جنینی انسانی و سلول‌های بنیادی تراتوکارسینومائی پروتئین‌های مختلف با مقادیر متفاوت دیده شد. علاوه بر این اختلاف بیان در مراحل مختلف و سلول‌های بنیادی مختلف، الگوی متیلاسیون هر CpG سایت و همچنین درصد متیلاسیون CpGها در پروموتور این ژن در سلول‌های NT2 و سلول‌های پیش‌ساز حاصل از آنها تفاوت داشت. این نتایج نشان داد که احتمالاً PML نقش مهمی در حفظ پرتوانی سلول‌های بنیادی، پتانسیل تکثیر و تمایز عصبی این سلول‌ها دارد.

کلمات کلیدی: PML- نوکلئار بادی، رتینوئیک اسید، سلول‌های بنیادی پرتوان