تحليل العمليات الأيضية في بلازما الدم لدراسة تأثير مشتقات الكربوكساميد في الجرذان ذات مستوى الدهون العالي

إعداد

رهف مازن نايف العجل

المشرف

د. محمد الوحش

المشرف المشارك

د. لمى حمادنة

جامعة الزيتونة الأردنية، 2024

الملخص

فرط شحميات الدم هو اضطراب استقلابي غير متجانس يُعرف بأنه زيادة غير طبيعية في مستويات واحد أو أكثر من الدهنيات في الدم بما في ذلك الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية والكوليسترول الدهني منخفض الكثافة و/أو انخفاض البروتين الدهني عالي الكثافة. فرط شحميات الدم هو عامل الخطر الرئيسي لأمراض القلب والأوعية الدموية التي تعتبر السبب الرئيسي للمرضية والوفيات في جميع أنحاء العالم. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد المؤشرات الحيوية المحتملة لفرط شحميات الدم، واستكشاف الآليات الكامنة وراء الاضطرابات الأيضية، والتحقيق في تأثير مركبات الكربوكساميد

(X، Y، و Z) من خلال دمج دراسة الميتابولوميات القائمة على الرنين المغناطيسي النووي و دراسة الترانسكريبوميات. تم إحداث فرط شحميات الدم في الفئران عن طريق إعطاء ترايتون WR-1339. تم إعطاء مركبات الكربوكساميد (X وY وZ) داخل المعدة وتمت مقارنة نشاطها مع عامل خفض الدهون فينوفايبرات. تم جمع عينات البلازما لفحص الدهون و تحليل العمليات الأيضية. تم تحليل عينات البلازما أيضيًا باستخدام التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي النووي (NMR) باستخدام مسبار التبريد. تم جمع أنسجة الكبد والقلب والكلى والأنسجة البطانية لتحليل التعبير الجيني بواسطة RT-PCR. تمكنت مركبات الكاربوكساميد الثلاثة من تقليل مستويات الدهون الثلاثية المرتفعة في البلازما بشكل ملحوظ. كشفت نتائج تحليل العمليات الأيضية عن 12 مستقلب كمؤشرات حيوية محتملة مرتبطة بفرط شحميات الدم وهي نيكوتيناميد أدنين ثنائي النوكليوتيد، السكسينات، الإينوزين، السيستين، الفينيل ألانين، التيروسين، السيرين، الجلايسين، ميو-إينوسيتول، الجلوكوز، أدينوزين ثلاثي الفوسفات وفوسفات الكرياتين. وقد لوحظت مستويات مرتفعة من المؤشرات الحيوية المحتملة في بلازما مجموعة فرط شحميات الدم والتي ارتبطت بشكل رئيسي بالالتهاب والإجهاد التأكسدي وأيض الدهون غير الطبيعي. أدت مركبات الكاربوكساميد إلى استعادة مستويات المستقلبات وعكس الاضطراب الأيضي في بلازما الجرذان التي تعاني من ارتفاع نسبة الدهون في الدم. وارتبطت النتائج الأيضية مع مستويات التعبير الجيني للجينات ذات الصلة في الأنسجة المختلفة. كشفت نتائج التعبير الجيني عن الآلية الأساسية لارتفاع مستويات المستقلبات في فرط شحميات الدم عن طريق تغيير تعبير *SLC29A1* و*SLC2A2* و*SLC16A10* و*SDHA* و*SLC25A51* بشكل ملحوظ في الكبد، وتغيير كل من *SLC29A1* و*SLC25A10* و*SLC5A3* في أنسجة القلب، وتغيير *SLC16A1* في أنسجة الكلى. تمكنت مركبات الكاربوكساميد من استعادة مستويات التعبير الجيني للعديد من الجينات ذات الصلة، وبالتالي توثيق صحة نتائج تحليل العمليات الأيضية والكشف عن

الآلية المقترحة التي تعمل فيها مركبات الكاربوكساميد على تحسين فرط شحميات الدم الناجم عن الاضطراب الأيضي. توضح النتائج التي توصلنا إليها الآلية الكامنة وراء تطور فرط شحميات الدم والنشاط المحتمل لمركبات الكربوكساميد كمركبات لخفض الدهون.

الكلمات المفتاحية: التحليل الطيفي للرنين المغناطيسي النووي, الميتابولوميات, المؤشرات الحيوية المحتملة, فرط شحميات الدم, مشتقات الكربوكساميد.