التصحيح المحتمل لمستقلب الأيض المعدل عالي الدهون بواسطة Urolithin's

إعداد

علي بن خلف الخلف

رسالة مقدمة لاستكمال متطلبات الحصول على درجة الدكتوراه في العلوم (الكيمياء الحيوية)

إشراف

د. محمد عمران خان

قسم الكيمياء الحيوية

كلية العلوم

جامعة الملك عبدالعزيز

المملكة العربية السعودية

١٤٤٤هـ/٢٠٢٢م

تعدّ السمنة وزيادة الوزن أحد مخاوف الصحة العامة في جميع أنحاء العالم. على الرغم من سعي الحكومات إلى إيجاد حلول للسمنة، إلا أن معدلاتها وصلت إلى نسب مقلقة. يعتبر مرض الكبد الدهني غير الكحولي أحد أبرز النتائج الصحية المرتبطة بالسمنة.

تتكون بيئة الأمعاء من مجتمع من الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في الأمعاء الغليظة. تلعب هذه الميكروبات أدواراً هامة في الحفاظ على سلامة حاجز الأمعاء، الالتهابات، عمليات الأيض للدهون والكربوهيدرات، المناعة، والحماية من الميكروبات المسببة للأمراض. ومع ذلك، فقد أظهرت الدراسات الحديثة أن الخلل الوظيفي في تكوين بيئة الأمعاء يمكن أن يؤدي إلى تطور العديد من الأمراض. تمت الموافقة مؤخراً على Urolithin A كمكون غذائي وظيفي. يهدف هذا المشروع إلى استكشاف الآلية الممكنة لمكافحة السمنة بواسطة urolithin A وكذلك تقييم تأثير urolithin A على تكون الدهون الناجم عن ارتفاع نسبة الدهون (lipogenesis). في هذا المشروع، تم فحص إمكانات urolithin A (Uro-A) و B (Uro-B) في تحسين وظائف التمثيل الغذائي وتأثيرها على تكوين بيئة الأمعاء في ظل حالة أيضية غير متحدية في الفئران العادية. تم فصل فئران ويستار الذكور الذكور (الإجمالي= ١٨) بشكلٍ عشوائي إلى ثلاث مجموعات، مع المجموعة (١) بمثابة المجموعة الضابطة. تم إعطاء المجموعتين (٢) و (٣) ٢,٥ مجم/ كجم من Uro-A و Uro-B على التوالي لمدة أربعة أسابيع. أظهرت النتائج أن كلاً من Uro-A و B تحسن وظائف الكبد والكلى دون التأثير على وزن الجسم. كشف التحليل الميتاجينومي أن كلاً من Uro-A و B تتسبب في نمو Akkermansia. ومع ذلك، قلل Uro-A من تنوع الأنواع والثراء الميكروبي وأثّر سلباً على تكوين الميكروبات المسببة للأمراض في الجرذان العادية. أظهرت هذه الدراسة بشكل مجتمع التأثيرات التفاضلية لـ Uro-A و B على تكوين بيئة الأمعاء في الفئران العادية، وبالتالي ستعمل كدليل في اختيار هذه المستقلبات كمكون غذائي وظيفي أو معونات للأمعاء (prebiotic).

Possible Correction of High Fat Altered Metabolome by Urolithin's

By

Ali Khalaf Al Khalaf

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Biochemistry

Supervised by

Dr. Mohammad Imran Khan

Associate Professor

Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, King Abdulaziz University

DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY
FACULTY OF SCIENCES
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA
1444 H – 2022 G

ABSTRACT

Obesity and overweight are worldwide public health concerns. Although governments seek for obesity solutions, rates are at alarming percentages. One of the major interrelated health outcomes of obesity is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The gut microbiota consists of a community of microorganisms that inhabit the large intestine. These microbes play important roles in maintaining gut barrier integrity, inflammation, lipid and carbohydrate metabolism, immunity, and protection against pathogens. However, recent studies have shown that dysfunction in the gut microbiota composition can lead to the development of several diseases. Urolithin A has recently been approved as a functional food ingredient. This project aims to explore the possible anti-obesity mechanism of urolithin A as well as assessing the impact of urolithin A on high fat driven lipogenesis. In this project, the potentials of urolithin A (Uro-A) and B (Uro-B) in improving metabolic functions and their impact on gut microbiota composition under a metabolically unchallenged state in normal rats have been examined. Male Wistar rats (n = 18) were randomly segregated into three groups, with Group 1 serving as the control group. Groups 2 and 3 were administered with 2.5 mg/kg Uro-A and Uro-B, respectively, for four weeks. Results showed that both Uro-A and B improved liver and kidney functions without affecting body weight. Metagenomic analysis revealed that both Uro-A and B induced the growth of Akkermansia. However, Uro-A decreased species diversity and microbial richness and negatively impacted the composition of pathogenic microbes in normal rats. Taken together, this study showed the differential impacts of Uro-A and B on the gut microbiota composition in normal rats and would thus serve as a guide in the choice of these metabolites as a functional food ingredient or prebiotic.