

دور الساعة البيولوجية في قصور القلب

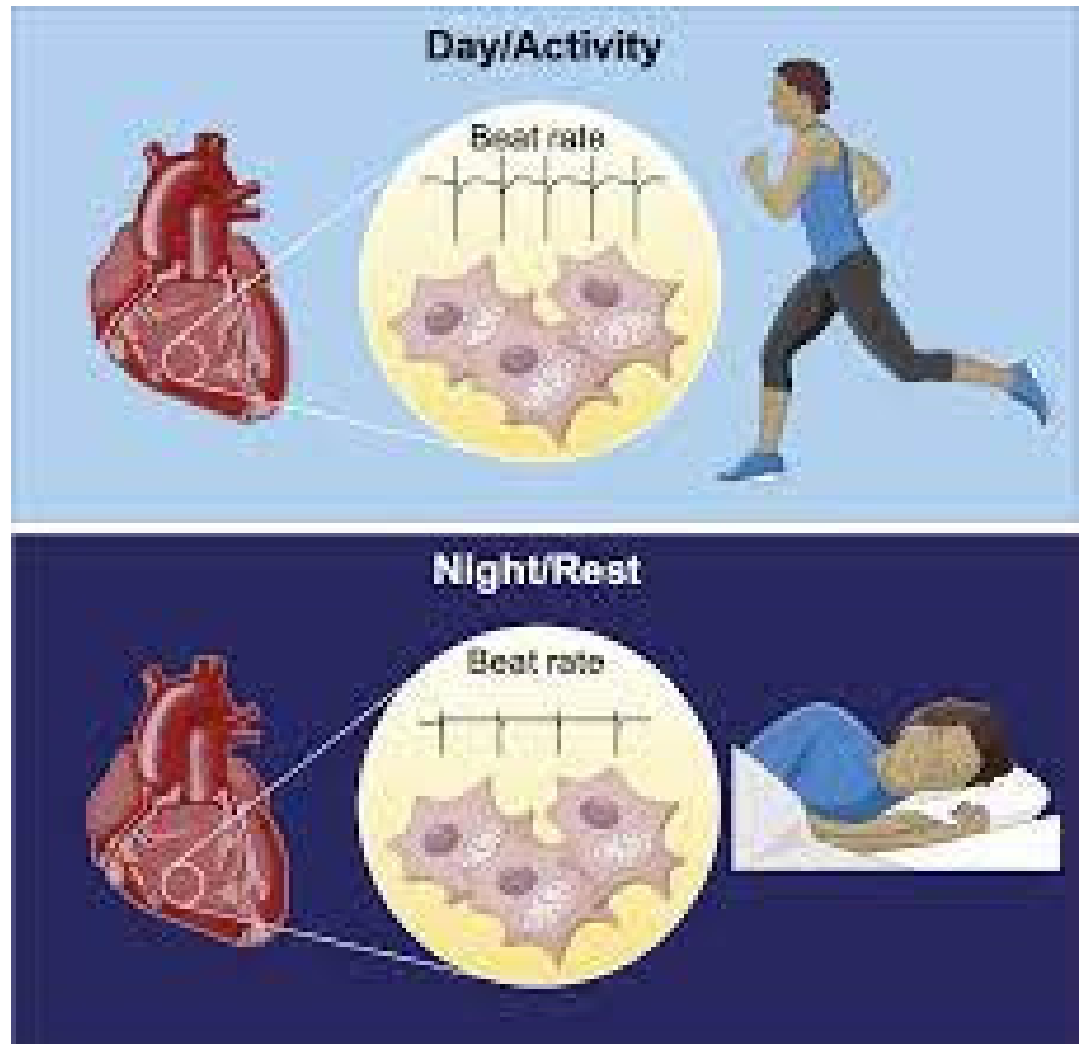


الاخلال بنظم يومي (الساعة البيولوجية، 1)، والذي يتغير بشكل طبيعي في دورة مدتها 24 ساعة، له علاقة بأمراض القلب، ولكن من غير الواضح كيف يؤدي هذا الاخلال إلى هذه الحالة. قام فريق بحثي من كلية بايلور Baylor للطب والمراكز البحثية المتعاونة معه بالتحقيق في دور بروتين β / $\text{erb}\alpha$ -Rev وهو مكون رئيس من مكونات الساعة البيولوجية، في تطور أمراض القلب في النماذج الحيوانية والمرضى من البشر.

نشر الفريق في مجلة الدورة الدموية Circulation (انظر 2) أن بروتين β / $\text{erb}\alpha$ -Rev في خلايا عضلة القلب (3) يتواسط في (يساعد على) إيقاعٍ أيضي طبيعي. يمكن الخلايا من تفضيل (اختيار) الدهون كمصدر للطاقة خلال وقت راحة الحيوان، في النهار بالنسبة للفئران. إزالة بروتين β / $\text{erb}\alpha$ -Rev إلى الإخلال بهذا الإيقاع وإلى خفض قدرة

خلايا عضلات القلب على استخدام الدهون كمصدر للطاقة في وقت الراحة ، ويؤدي إلى اعتلال عضلة القلب التوسعي التقدمي / التدريجي / التصاعدي (4) وفشل القلب المميت (الذي يؤدي إلى الوفاة).

"لقد درسنا كيف أثر بروتين β / $\text{erb}\alpha$ -Rev بعملية أيض / استقلاب القلب (5) بإزالته تحديداً من خلايا عضلة قلب فأر" ، كما قال المؤلف المشارك الدكتور تشانغ صن [Zheng Sun](#) ، الأستاذ المشارك في قسم أمراض الغدد الصماء والسكري والأيض و علم الأحياء الجزيئي والخلوي في كلية بايلور للطب. "الإفتقار إلى هذا الجين أدى إلى اعتلال عضلة القلب التوسعي التصاعدي مما أدى إلى قصور القلب (6)".



لمعرفة كيف يجري تأثير توسط (أي إقران بين متغيرين، (7) بروتين β / $\text{erb}\alpha$ -Rev ، قام الفريق بتحليل تعبير الجين والبروتين ومجموعة شاملة من تحليل الدم لمعرفة نواتج عملية الأيض والدهون، خلال ساعات اليقظة والنوم. ووجدوا أن عملية تعبير بروتين β / $\text{erb}\alpha$ -Rev كانت عالية بشكل كبير [المترجم: يقاس ذلك بكمية نسخ الحمض

الريبوزي المرسل mRNA، كما استفدناه من 8] فقط خلال ساعات النوم ، ونشاطه مقترن بعملية أيض الدهون والسكر.

"يستجيب القلب بشكل مختلف لمصادر الطاقة المختلفة ، بحسب الوقت من اليوم" ، يشرح المؤلف المشارك ليلي تشانغ [Lilei Zhang](#)، الاستاذ المساعد في الوراثة الجزيئية والبشرية والفسيولوجيا الجزيئية والفيزياء الحيوية في كلية باليور. "في فترة الراحة، وهي بالنسبة للإنسان تكون في الليل وللقران في النهار، يستخدم القلب الأحماض الدهنية التي تُفرز من الدهون كمصدر رئيس للطاقة. في الفترة النشطة، والتي تحدث أثناء النهار بالنسبة للإنسان وفي الليل بالنسبة للقران ، لدى القلب بعض المقاومة تجاه الكربوهيدرات الموجودة في الغذاء، كالسكريات والنشويات. وجدنا أنه بدون بروتين $\beta/ \text{erba-Rev}$ ، فإن القلب يصاب بعيوب أيضية [اختلال أيضي، 9] تحد من استخدامه للأحماض الدهنية أثناء فترة الراحة، في المقابل هناك إفراط في استخدامه للسكر [كمصدر للطاقة] في الفترة النشطة. "

"كنا نظن في أنه عندما لا يتمكن القلب المنزوع بروتين $\beta/ \text{erba-Rev}$ من حرق الأحماض الدهنية بكفاءة في فترة الراحة، فلن يكون لديه ما يكفي من الطاقة للنض. نقص الطاقة ذلك ربما يؤدي إلى تغييرات في القلب تؤدي إلى اعتلال عضلة القلب التوسعي التصاعدي. "

لاختبار هذه الفرضية، حدد الباحثون ما إذا كان تصحيح الخلل في استخدام الأحماض الدهنية سيحسن الحالة.

نحن نعلم أنه يمكن التحكم في استخدام الأحماض الدهنية عن طريق مسارات الأيض المستشعرة للدهون. لقد افترضنا أنه إذا قمنا بإطعام المزيد من الدهون للقران التي نُزَع منها بروتين $\beta/ \text{erba-Rev}$ ، فربما يتم تنشيط مسارات الأيض المستشعرة للدهون وتجاوز الخلل، وبالتالي سيكون القلب قادرًا على استخلاص الطاقة من الدهون ، " كما أوضح من.

قام الباحثون بتغذية القران المنزوع منها بروتين $\beta/ \text{erba-Rev}$ بواحد من طعامين غنيين بالدهون. أحد الطعامين كان في الغالب غنيًا بالدهون، والطعام الآخر كان غنيًا بالدهون / وغنيًا بالسكر، وهو يشبه الطعام الذي يتناوله البشر ويسبب لهم السمنة ومقاومة الأنسولين. قال من: "الطعام الغني بالدهون والسكر يخفف جزئيًا من عيوب عضلة القلب، لكن الطعام الغني بالدهون لوحده لم يؤثر في تخفيف عيوب عضلة القلب".

"هذه النتائج تدعم فكرة أن خلل الأيض الذي يمنع خلايا القلب من استخدام الأحماض الدهنية كمصدر للطاقة يسبب غالبية قصور القلب (فشل القلب، 6) الذي شهدناه في القران المنزوعة بروتين $\beta/ \text{erba-Rev}$. الأهم من ذلك، بيّنا أيضًا أن تصحيح الخلل الأيض يمكن أن يساعد في تحسين الحالة، " كما قال تشانغ.

"هناك ثلاث تداعيات إكلينيكية من هذا العمل"، كما قال من. "أولاً ، قمنا بتحليل وظيفة الساعة الجزيئية في أنسجة القلب للمرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب التوسعي الذين زرع لهم قلب لاستكشاف ما إذا كانت وظيفة الساعة مرتبطة بحدّة اعتلال عضلة القلب التوسعي لدى البشر. تم أخذ عينات من أنسجة في أوقات مختلفة من اليوم و تم حساب نسبة التعبير الجيني للجينات اليومية β / $\text{erb}\alpha$ -Rev و Bmal1 مما أعطانا طوبولوجيا الساعة البيولوجية / النمط الزمني chronotype [وهي الفروق الفردية في النشاط واليقظ في الصباح والليل]. وجدنا أن النمط الزمني للقلب يتلازم بحدّة اعتلال عضلة القلب التوسعي. "

أخيراً ، استكشف الباحثون إمكانية تغيير الأحماض الدهنية وأيض السكر دوائياً لتحسين الحالة. ووجدوا أنه في حين أن الأدوية يمكن أن تساعد في تصحيح مسارات الأيض المتضررة، من المهم إعطاء الأدوية بما يتوافق مع إيقاع الساعة البيولوجية الداخلية لمسارات الأيض المعنية. لو أعطيت الأدوية بشكل غير متزامن مع المسار الذي كان من المفترض تصحيحه، فإن العلاج لا يحسن من حالة القلب. "

تسلط هذه النتائج الضوء على أهمية المعالجة الزمنية (11) ، وجدولة الأدوية وفقاً لإيقاع الساعة البيولوجية، ليس فقط الأدوية في هذه الدراسة، ولكن جدولة العديد من الأدوية الأخرى.

"من بين أكثر من 100 دواء يعطى كوصفة في الولايات المتحدة ، لدى نصف هذه الأدوية على الأقل هدف مرتبط بإيقاع الساعة البيولوجية،" كما قال تشانغ. "يفيد هذا أنه لكي تكون هذه الأدوية فعالة، يجب أن يتم تناولها بطريقة محددة زمنياً. لسوء الحظ ، ليس الأمر كذلك. نريد التأكيد على أهمية أخذ إيقاع الساعة البيولوجية في الاعتبار عند جدولة تناول الأدوية. "