The Republic of Iraq

Ministry of Higher Education

and Scientific Research

University of Mosul/ College of Science

Department of Chemistry

The Role of Thiosulfate Sulfurtransferase in Type 2 Diabetes

Marwa Mustafa Harb AL-Mawajdeh

M.S.c. Thesis

Chemistry / Biochemistry

Supervised by

Prof. Dr. Thikra Ali Fathi Allwsh

1446 A.H **2025 A.D**

Abstract

The study aimed to assess the role of thiosulfate sulfurtransferase and its associations with Type 2 diabetes. A total of (100) blood samples were collected from healthy controls and (150) samples from Type 2 diabetes patients, in collaboration with Al-Wafa Center for Endocrinology and Diabetes in Mosul, aged 35 to 65 years for both sexes. The findings revealed a decrease in thiosulfate sulfurtransferase (TST) activity in the type 2 diabetic patient group compared with the control group. Also, a significant decrease in activity was observed with aging and an increase in body mass index. Conversely, a notable rise in activity was linked to smoking, both in the control and patient groups. TST activity also showed a significant decline with longer disease duration and in the presence of family history. COVID-19 demonstrated a considerable impact, with a significant decrease in TST activity among patients who contracted the virus and those who was not receive the vaccine. Furthermore, while sex had no significant effect on activity in healthy individuals, a noticeable decline was observed in males' patients compared with females.

Clinical marks were measured in the control and patient groups, revealing significant variations. Patients with type 2 diabetes exhibited a significant increase in glucose , insulin resistance, the ratio of glucose to insulin (G/I), triglyceride glucose index (TyG) , TyG-BMI, triglycerides, total lipids, total cholesterol LDL-C, VLDL-C, Non-HDL, Atherogenic Index (AI), The Castelli Risk Index I (CRI-I) ,the Castelli Risk Index II (CRI-II), peroxidase, malondialdehyde, Peroxynitrite, C-Reactive protein, ALP ,ALT, and AST . In contrast, a significant decrease was observed in the insulin, Homeostasis Model Assessment of β-Cell Function (HOMA-β), insulin sensitivity (HOMA-%S), HDL-c, thioredoxin, GSH, Arylesterase , vitamins E , C , D and albumin for the group of patients.

Regarding TST activity, an inverse association was observed with glucose, insulin, HOMA-IR, glucose to insulin ratio, TyG, TyG-BMI, triglycerides, total

lipids, total cholesterol, non-HDL-C, MDA, peroxynitrite, and CRP. Meanwhile, a positive correlation was noted with HOMA-β, HOMA-%S, GSH, thioredoxin, ALT, AST in patient group.

The second technical part of the study included the isolation and purification of thiosulfate sulfurtransferase (TST) from the plasma of a visibly healthy donor. The purification process involved ammonium sulfate precipitation (75%), followed by dialysis, and then finally gel filtration chromatography using Sephadex G-100, it found two protein peaks and isolated peak B because it is the highest activity for TST with a specific activity of 124.5 and 39 times purification with a 72% recovery. Additionally, the molecular weight of the TST in peak B was determined to be 34,000 ± 1000 Dalton.

An in vitro study examining the effect of partially purified TST peak (B) on the blood of type 2 diabetes patients, found reduced glucose levels by 27% and increased glutathione and thioredoxin levels by 18% and 20%, respectively, with no significant effect on triglycerides and TyG.

The study also investigated the effects of inhibitors and activators on TST activity. It was found that beta-mercaptoethanol and dithiothreitol and salts Ba, Ca, Pb, Zn, Mg, Mn, and Cu inhibit the activity of the partially purified TST peak (B) while selenium and ammonium ions activators of TST.

الخلاصة

هدفت الدراسة إلى تقييم دور إنزيم الثيوسلفات سلفرترانسفيراز وعلاقاته بمرض السكري من النوع الثاني. تم جمع (١٠٠) عينة دم من أشخاص أصحاء و(١٥٠) عينة من مرضى السكر من النوع الثاني بالتعاون مع مركز الوفاء لأمراض الغدد الصماء والسكر في الموصل، وكانت أعمار المشاركين تتراوح بين (35–٦٥)عامًا لكلا الجنسين. أظهرت النتائج انخفاضًا معنويا في فعالية إنزيم الثيوسلفات سولفورترانسفيرا TST في مجموعة مرضى السكر من النوع الثاني مقارنةً بالمجموعة الضابطة. كما لوحظ انخفاضا معنويا في الفعالية مع التقدم في العمر وزيادة مؤشر كتلة الجسم. وعلى العكس، كان هناك ارتفاع ملحوظ في الفعالية مرتبط بالتدخين، سواء في مجموعة المرضى أو المجموعة الضابطة. كذلك، أظهرت الفعالية TST انخفاضًا معنويا مع زيادة مدة المرض ووجود العامل الوراثي. أظهرت جائحة كوفيد–١٩ تأثيرًا كبيرًا، حيث لوحظ انخفاض معنوي في فعالية TST بين المرضى الذين أصيبوا بالفيروس والذين لم يتلقوا اللقاح. بالإضافة إلى ذلك، لم يكن للجنس تأثير كبير على الفعالية في الأفراد الأصحاء، ولكن لوحظ انخفاض ملحوظ في المرضى الذكور مقارنةً بالإناث.

تم قياس العلامات السريرية في مجموعتي الضابطة والمرضى، وكشفت النتائج عن اختلافات معنوية. أظهروا مرضى السكر من النوع الثاني زيادات معنويا في مستويات الكلوكوز، ومقاومة الأنسولين، ونسبة الكلوكوز إلى الأنسولين(G/I) ، ومؤشر الدهون الثلاثية والكلوكوز(TyG) ، وTyG-BMI، والدهون الثلاثية، والدهون الكلية، والكوليسترول الكلي، وLDL-C، وVLDL-C، والكوليسترول غير المرتبط بـ HDL-C ، ومؤشر التصلب العصيدي(AI) ، ومؤشر كاستيلي الأول(CRI-I) ، ومؤشر كاستيلي الثاني(CRI-II) ، والبروكسيديز، والمالون ألدهيد، والبيروكسي نيتريت، والبروتين التفاعليC ، وإنزيمات الفوسفاتيز القاعدي(ALP) و كلوتاميك اوكسالوآسيتيت ترانسفيريز(AST) وكلوتاميك بيروفيت ترانسفيريز (ALT) وفي المقابل، لوحظ انخفاض معنوي في تقييم نموذج التوازن المثلي لوظيفة خلايا بيتا(HOMA-β) ، والأنسولين، وحساسية مقاومة الأنسولين(HOMA-%S) ، والكوليسترول المرتبط بـ HDL-C ، والثيوردوكسين، والكلوتاثيون(GSH) ، وإنزيم الأريلستيريز، والفيتامينات E ، وC، وD، والألبومين لدى مجموعة المرضى.

بالنسبة لفعالية إنزيمTST ، لوحظ ارتباط عكسي مع مستويات الكلوكوز، والأنسولين، ومقاومة الأنسولين(HOMA-IR) ، ونسبة الكلوكوز إلى الأنسولين، ومؤشر TyG ، وTyG-BMI، والدهون الثلاثية، والدهون الكلية، والكوليسترول غير المرتبط بـــHDL-C ، والمالوند ألدهيد، والبيروكسي نيتريت، والبروتين التفاعلي .C وفي المقابل، كان هناك ارتباط إيجابي معHOMA-β ، وHOMA-%S، والكلوتاثيون(GSH)، والثيوردوكسين، وإنزيماتAST وALT لدى مجموعة المرضى.

الجزء التقني الثاني من الدراسة شمل عزل وتنقية إنزيم الثيوسلفات سلفرترانسفيراز (TST) من بلازما متبرع صحي. تضمنت عملية التنقية ترسيب كبريتات الأمونيوم بنسبة (٧٥٪)، تليها عملية الديلزة ، وأخيرًا كروماتوغرافيا الترشيح الهلامي باستخدام .Sephadex G-100 تم العثور على قمتين بروتينيتين، وتم عزل القمة B نظرًا لفعاليتها الأعلى لإنزيمTST ، حيث بلغت الفعالية النوعي ١٢٤.٥ و تنقية بمقدار ٣٩ مرة مع استرجاع بنسبة ٧٢٪. بالإضافة إلى ذلك، تم تقدير الوزن الجزيئي للإنزيم في القمة B 34,000 ± 1000دالتون.

أظهرت دراسة مخبرية تأثير القمة المنقاة جزئيًا لإنزيم TST (B) على دم مرضى السكر من النوع الثاني، حيث انخفضت مستويات الكلوكوز بنسبة ٢٧٪ وازدادت مستويات الكلوتاثيون والثيوردوكسين بنسبة ١٨٪ و٢٠٪ على التوالي، دون تأثير ملحوظ على الدهون الثلاثية ومؤشر.TyG

كما تمت دراسة تأثير المثبطات والمنشطات على فعالية إنزيم TST وُجد أن بيتا–ميركابتوإيثانول، وثنائي ثيوثريتول، وأملاح الباريوم، والكالسيوم، والرصاص، والزنك، والمغنيسيوم، والمنغنيز، والنحاس تثبط الإنزيم المنقى جزئيًا، بينما تعمل أيونات السيلينيوم والأمونيوم كمحفزات للفعالية.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العملي
جامعة الموصل/ كلية العلوم
قسم الكيمياء

دور انزيم ثيوسلفات سلفرترانسفيريز في داء السكر من النوع الثاني

مروة مصطفى حرب المواجدة

رسالة ماجستير

الكيمياء / الكيمياء الحياتية

بإشراف

الأستاذ الدكتورة ذكرى علي فتحي علوش

١٤٤٦هـ ٢٠٢٥م