



تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور مناقشة أطروحة الدكتوراه

العنوان

تأثير الخمول البدني على استقلاب الجلوكوز وإفرازات العضلات الهيكلية في الجرذان المدربة الطبيعية والتأثير المضاد المحتمل للتمرين وحمض
البروتوكاتيكيك

للطالبة

حرا شكور

المشرف

د. كارين بلاتا، قسم التغذية والصحة
كلية الطب والعلوم الصحية

المكان والزمان

الساعة الرابعة مساء
الثلاثاء 26 سبتمبر 2023

غرفة 134، مبنى F3

الملخص

لقد أحدثت المجتمعات الحديثة تحولاً كبيراً في أنماط حياة الناس، مما أدى إلى زيادة كبيرة في الخمول البدني الذي يصيب 23% من البالغين و81% من المراهقين في جميع أنحاء العالم. يعد الخمول البدني عاملاً رئيسياً يساهم في ظهور الأمراض المزمنة، وأبرزها مرض السكري من النوع الثاني (T2D) الحائز على معدل انتشار عالي في العديد من البلدان. يتميز T2D بارتفاع مستويات السكر في الدم بسبب استجابة الخلايا للإنسولين. من المحتمل أن يكون التحول نحو الخمول قد حدث بسرعة أكبر من قدرة الجينوم على التكيف، مما أدى إلى اختلالات التمثيل الغذائي الكامنة وراء تطور مرض السكري من النوع الثاني. تعتبر العضلات الهيكلية مهمة في بداية هذه الاختلالات الأيضية، ليس فقط

بسبب نشاطها الأيضي العالي ولكن أيضاً بسبب وظيفتها في الغدد الصماء. يمكن للعضلات الهيكلية إطلاق مجموعة من البروتينات لإقامة اتصال مع الأعضاء الطرفية لتنظيم عملية التمثيل الغذائي. ومع ذلك، فإن الآليات الأساسية لمرض T2D التي تشمل التغيرات الضارة في إفرازات العضلات الناتجة عن الخمول البدني لا تزال تتطلب فهماً شاملاً. بالإضافة إلى النشاط البدني، فإن المركبات الفينولية، وخاصة حمض البروتوكاتيكيك (PCA)، لديها القدرة على التأثير على حساسية الإنسولين واستقلاب الجلوكوز. حتى الآن، لا تزال مساهمة PCA في تنظيم استقلاب الجلوكوز وتأثيرها المحتمل مع النشاط البدني تتطلب الاستكشاف. تسعى هذه الدراسة إلى دراسة التحولات في عمليات التمثيل الغذائي التي تظهر أثناء الانتقال من نمط حياة نشط إلى حالة من الخمول البدني، للتأكد من مساهمة إفرازات العضلات في هذه التغيرات وتقييم ما إذا كان النشاط الهوائي و PCA يمكن أن يخففوا من الآثار الضارة المرتبطة بالخمول، سواء بشكل مستقل أو مدمج. تم إجراء تجربة مكونة من خمسة أزرع على 47 جرذ ذكر من نوع ويستار، وتم تدريب الجرذان لمدة 4 أسابيع (T0-T4)، ثم تم تقسيمهم عشوائياً إلى 5 مجموعات كالتالي: خمول بدني لمدة 8 أسابيع بدون حمض البروتوكاتيكيك (AT4) أو مع حمض البروتوكاتيكيك (AT4-PCA)؛ النشاط البدني (ساعة واحدة في اليوم، 5 أيام في الأسبوع بسرعة 25 م/دقيقة) لمدة 4 أسابيع أخرى بدون حمض البروتوكاتيكيك (AT8) أو مع حمض البروتوكاتيكيك (AT8-PCA)؛ ومجموعة الكونترول (VC). استمرت الدراسة لمدة 12 أسبوعاً، وتمت التضحية بـ 6 جرذان عند T0 و 4T و 4 جرذان من كل مجموعة عند T8، و 3 جرذان من كل مجموعة عند T12. تم قياس وزن الجسم، نسبة تناول الطعام، اختيار تحمل الجلوكوز داخل الصفاق (IPGTT)، نسبة الجلوكوز، مستوى الدهون في الدم، إنزيمات الكبد، نسبة الإنسولين في الدم، نسب إفراز العضلات من (إنترلوكين-6 (IL-6)، عامل النمو الشبيه بالإنسولين-1 (IGF-1)، عامل نمو الخلايا الليفية-21 (FGF-21)، الميوساتين، والإيريسين)، نشاط الفوسفوفركتوكيناز (PFK) والهيكسوكيناز (HK)، الجليكوجين العضلي، البريوفات، التعبير عن مسارات إشارات الإنسولين، ناقل الجلوكوز من النوع 4 (GLUT-4)، لبياز البروتين الدهني (LPL)، لبياز الدهون الثلاثية الدهنية (ATGL)، وبروتين نقل الأحماض الدهنية-4 (FATP-4) في العضلات عند T0 و T4 و T8 و T12. بالإضافة إلى ذلك، من خلال التجربة المختبرية، تمت زراعة الأنابيب الأنبوبية C2C12 وتلقيها 4 علاجات: الكونترول، PCA، مقاومة الأنسولين (IR)، و IR-PCA. تم استخدام الميديا المستخدمة لزراعة C2C12 المعالجة لزراعة خلايا HepG2 والخلايا الدهنية T3-L13 وتم تحليل مستوى امتصاص الجلوكوز ونسبة البروتين لعدد من مسارات الإشارات في الخلايا الثلاثة.

أدى النشاط الهوائي لمدة 4 أسابيع إلى تحسين تحمل الجلوكوز، ومستوى الدهون، وإنزيمات الكبد، وتعزيز نشاط HK العضلي، ونسبة LPL و ATGL، والميوكينات (IGF-1، IL-6، و FGF-21)، ومسارات إشارات الإنسولين، بالإضافة إلى تقليل مستوى الميوساتين في العضلات، ولكن التحسن الأكبر لوحظ بعد 8 أسابيع من النشاط البدني. في المقابل، فقد اختفت التأثيرات المفيدة للنشاط البدني بعد 4 أسابيع فقط من عدم النشاط (في T8 و T12)، مما أدى إلى انخفاض نشاط IGF-1 و IL-6 و HK ونسبة LPL و ATGL، بالإضافة إلى زيادة البريوفات والجليكوجين والميوساتين و FGF-21 في العضلات، مما أدى إلى تغيير سلبي في مسار الإشارة واستقلاب الجلوكوز. علاوة على ذلك، فقد خفف علاج PCA لمدة 8 أسابيع من الآثار السلبية لعدم النشاط عن طريق تعديل الإنسولين والميوساتين و FGF-21 وتحمل الجلوكوز وتعبير GLUT-4. كما أدى الجمع بين جرعة PCA والتدريب لمدة 8 أسابيع إلى تحسين مستوى الإيريسين والتعبير عن IRS-1 والجليكوجين وانخفاض PFK. سلطت التجربة المختبرية الضوء على قدرة PCA على تنظيم الحديث المتبادل بين العضلات والأعضاء الأخرى، وبالتالي تنظيم استقلاب الجلوكوز. تمت زيادة تعبیر GLUT-4 في الكبد والخلايا الدهنية المزروعة في الميديا التي استخدمت لزراعة الأنابيب العضلية C2C12 المعالجة بالـ PCA، مما أدى إلى تعزيز امتصاص الجلوكوز في كلتا الخليتين.

في الختام، أدى انخفاض تقلص العضلات بسبب عدم النشاط إلى إعاقة إفرازات العضلات الهيكلية، مما يؤثر سلباً على مسارات إشارات الإنسولين وزيادة خطر الإصابة بالنوع الثاني من السكري، من خلال الخل المحتمل في التفاعل بين الأعضاء. تم تسليط الضوء على PCA كعامل مضاد محتمل ضد التغيرات الأيضية المرتبطة بعدم النشاط. بالإضافة إلى الدعوة إلى اتباع نظام غذائي غني بالفينول والمشاركة المنتظمة في النشاط البدني الهوائي، يمكن أن تلعب هذه النتائج دوراً محورياً في تشكيل استراتيجيات علاجية ووقائية جديدة لمرض السكري من النوع الثاني.

مفاهيم البحث الرئيسية: الخمول البدني، حمض البروتوكاتيكيك، استقلاب الجلوكوز، مقاومة الإنسولين، مرض السكري من النوع الثاني، إفرازات العضلات.