

کریسین با حفظ عملکرد میتوکندریایی، آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن مغزی را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد: نقش مسیر سیگنالینگ AMPK- PGC-1-SIRT3

مریم خمبی شوشتری^{۱،۳*}، P.hD، محمد امین دهقانی^۲، M.Sc، یعقوب فرهود^۱، P.hD، سید اسماعیل خوشنام^۱، P.hD، سیده پریسا نوایی
P.hD^۱

۱-مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲-گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳-مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

مریم خمبی شوشتری: shooshtari91@gmail.com

چکیده

هدف: مطالعات نشان داده‌اند که کریسین آسیب مغزی را در مدل‌های تجربی ایسکمی کاهش می‌دهد، اما مطالعات کمی بر تأثیر مستقیم کریسین بر اختلال عملکرد میتوکندری متمرکز شده‌اند. در این مطالعه فرض شده است که کریسین با حفظ عملکرد میتوکندری از طریق مسیر سیگنالینگ AMPK-PGC-1-SIRT3/p53 آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن مغزی (I/R) را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد.

مواد و روش‌ها: ۴۵ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به سه گروه شاهد، I/R و I/R+کریسین (کریسین ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و حلال DMSO ۵٪ به‌صورت خوراکی، به مدت سه هفته پیش درمان شدند) تقسیم شدند. در پایان آزمایش، پتانسیل غشای میتوکندری و استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ مورد ارزیابی قرار گرفت و PCR برای ژن‌های (AMPK-PGC-1 و آنالیز وسترن بلات روی پروتئین‌ها (SIRT3-p53) انجام شد.

یافته‌ها: پیش‌درمان با کریسین به‌طور قابل توجهی استرس اکسیداتیو و تخریب پتانسیل غشای میتوکندری را کاهش داد و به‌طور قابل توجهی مسیر AMPK-PGC-1-SIRT3 را در مقایسه با گروه I/R افزایش داد. کریسین هم‌چنین به‌طور قابل توجهی بیان پروتئین آپوپتوز p53 را پس از القای I/R کاهش داد. هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد کریسین عملکرد SIRT3 را به‌عنوان یک ژن هدف پایین‌دستی PGC-1 افزایش می‌دهد و اثرات PGC-1 را بر تولید ROS و پتانسیل غشای میتوکندریایی میانجی‌گری می‌کند. تنظیم مثبت SIRT3 و کاهش p53 بر اهمیت کریسین در برابر آسیب عصبی تأکید می‌کند. کریسین هم‌چنین مسیر پیام‌رسانی AMPK-PGC-1-SIRT3 را فعال می‌کند.

نتیجه‌گیری: روی هم رفته، نتایج نشان می‌دهند که کریسین با کاهش استرس اکسیداتیو میتوکندری، عملکرد میتوکندری را حفظ می‌کند و در نتیجه آسیب I/R را در موش‌های I/R بهبود می‌بخشد. محور AMPK-PGC1-SIRT3-P53 نقش اساسی در این فرآیند دارد.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی/ریپرفیوژن، AMPK-PGC-1، SIRT3/p53، استرس اکسیداتیو میتوکندری



Chrysin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by preserving mitochondrial function: role of AMPK-PGC-1-SIRT3 signaling

Maryam Khombi Shoostari^{1,3*} Ph.D, Mohammad Amin Dehghani² M.Sc, Yaghoob Farbood³ Ph.D, Seyed Esmail Khoshnam³ Ph.D, Seyedeh Parisa Navabi³ Ph.D

1- Persian Gulf physiology research center, medical basic sciences research institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Department of Toxicology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Chronic Renal Failure Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Maryam khombi shoostari: shoostari91@gmail.com

Introduction: Chrysin (CH) has been reported to attenuate brain injury in experimental ischemia models, but few studies have focused on the direct effect of chrysin on mitochondrial dysfunction. It is hypothesized in this study that CH ameliorates I/R injury in rats by preserving mitochondrial function via the AMPK-PGC-1-SIRT3/p53 signaling pathway.

Methods and Materials: 45 male Wistar rats were randomly divided into three groups: sham group, I/R group, and I/R + Chrysin (30 mg/kg, gavage, vehicle: DMSO 5 %, for three weeks) pretreatment group. At the end of the experiment, mitochondrial membrane potential and oxidative stress in the hippocampus were evaluated and real-time PCR on the genes (AMPK-PGC-1) and western blot analysis on proteins (SIRT3-p53) were carried out.

Result: Chrysin pretreatment significantly decreased oxidative stress and the potential collapse of mitochondrial membrane, and it significantly augmented the AMPK-PGC-1-SIRT3 pathway compared to the I/R group. Chrysin also significantly decreased apoptotic protein p53 expression after I/R induction. Also, the results indicate that CH promotes SIRT3 functions as a downstream target gene of PGC-1, and mediates the effects of PGC-1 on ROS production and mitochondrial membrane potential. Upregulation of SIRT3 and downregulation of p53 further emphasizes the importance of CH against neuronal damage. CH also activated AMPK-PGC-1-SIRT3 signaling.

Conclusion: Taken together, it was concluded that CH preserves mitochondrial function by reducing mitochondrial oxidative stress thus ameliorating I/R injury in I/R rats. The AMPK-PGC1-SIRT3-P53 axis plays an essential role in this process.

Keywords: Ischemia/Reperfusion, AMPK-PGC-1, SIRT3/p53, Mitochondrial oxidative stress

