

حفاظت آلفالیپوئیک اسید از سلول‌های گرانولوزای تخمدان انسان در برابر اختلالات ناشی از محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو

فاطمه مسجدی^{۱*} (Ph.D)، زهرا درخشان^۲ (Ph.D)، سیدمحمدباقر تابعی^۳ (Ph.D)، محمدحسین نصرافهانی^۴ (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- گروه بیولوژی تولیدمثل، دانشکده علوم و فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۴- مرکز تحقیقات زیست پزشکی تولیدمثل، پژوهشگاه زیست فناوری رویان، اصفهان، ایران

فاطمه مسجدی: masjedi_f@sums.ac.ir

چکیده

هدف: تجمع محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) در تخمدان با اختلال عملکرد سلول‌های گرانولوزا (GCs) از طریق استرس اکسیداتیو همراه است. آلفالیپوئیک اسید (ALA) به‌طور مشخصی بر سیستم تولیدمثل تأثیر می‌گذارد. مطالعه حاضر به‌منظور روشن کردن اثرات AGEs بر مسیر سیگنالینگ استرس اکسیداتیو در سلول‌های گرانولوزای دیواره‌ای لوتئینه شده انسانی در حضور یا عدم حضور ALA انجام شد.

مواد و روش‌ها: سلول‌های گرانولوزای تخمدان از ۵۰ زن سالم جداسازی شدند و سلول‌های هر فرد به‌صورت جداگانه به چهار قسمت تقسیم شدند و با محیط کشت به تنهایی (شاهد)، ALA به تنهایی یا آلبومین گلیکوزیله انسانی (HGA) با/بدون ALA تحت تیمار قرار گرفتند. وضعیت کل اکسیدانی (TOS) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) با روش رنگ‌سنجی در عصاره سلولی اندازه‌گیری شد. شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) نیز محاسبه شد. میزان بیان پروتئین گیرنده AGE (RAGE) نیز با استفاده از وسترن‌بلات تعیین شد.

یافته‌ها: غلظت غیرسمی HGA به‌طور معنی‌داری TOS و OSI را افزایش داد، اما سطوح TAC را کاهش داد. افزایش بیان پروتئین RAGE نیز با تجزیه و تحلیل وسترن‌بلات تأیید شد. تیمار مشترک با ALA وضعیت اکسیداتیو تغییر یافته توسط HGA را بهبود بخشید و در نتیجه سطوح ناهنجار TOS و TAC را اصلاح کرد. این اثرات احتمالاً از طریق تنظیم بیان پروتئین RAGE انجام شده است.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که اختلال مسیر اکسیداتیو ناشی از محور AGEs-RAGE در سلول‌های گرانولوزای لوتئینه شده انسانی احتمالاً با تیمار ALA بهبود می‌یابد. این اثر احتمالاً با کاهش بیان پروتئین RAGE به دست می‌آید. درک بهتر نحوه تعامل AGEs و ALA در فیزیولوژی و آسیب‌شناسی تخمدان ممکن است منجر به درمان هدفمندتر اختلالات عملکرد تخمدان شود.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های گرانولوزا، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، آلفالیپوئیک اسید، استرس اکسیداتیو



Alpha-lipoic acid Protects Human Granulosa Cells against Advanced Glycation End-Products-Induced Disturbances via Oxidative Stress Modulation

Fatemeh Masjedi (Ph.D)^{*1}, Zahra Derakhshan (Ph.D)², Seyed Mohammad Bagher Tabei (Ph.D)³, Mohammad Hossein Nasr-Esfahani (Ph.D)⁴

1- Shiraz Nephro-Urology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- Department of Reproductive Biology, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4- Department of Animal Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran

Fatemeh Masjedi: masjedi_f@sums.ac.ir

Introduction: Accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) in the ovary is associated with the dysfunction of granulosa cells (GCs) via oxidative stress. Alpha-lipoic acid (ALA) definitely affects the reproductive system. The present study was conducted to elucidate the AGEs effects on oxidative stress signaling pathway in human luteinized mural GCs in the presence or absence of ALA. .

Methods and Materials: Isolated GCs of 50 healthy women were divided into four parts and treated with media alone (control), ALA alone, or human glycated albumin (HGA) with/without ALA. Total oxidative status (TOS) and total antioxidant capacity (TAC) were assessed by colorimetric methods in GCs lysate. The oxidative stress index (OSI) was also calculated. The AGE receptor (RAGE) protein expression was also determined using Western blotting.

Results: Non-toxic concentration of HGA significantly increased TOS and OSI but decreased the TAC levels. The increased RAGE protein expression was also confirmed by western blot analysis. Co-treatment with ALA ameliorated the HGA-altered oxidative status and thereby, corrected the aberrant levels of TOS and TAC. These effects are likely mediated through the regulation of the RAGE protein expression.

Conclusion: This study indicates that oxidative pathway disruption induced by the AGEs-RAGE axis in luteinized GCs is likely rectified by ALA treatment. This effect is likely acquired by reduced expression of RAGE protein. A better understanding of how AGEs and ALA interact in ovarian physiology and pathology may lead to more targeted therapy for treating ovarian dysfunction.

Keywords: Granulosa cells, Advanced glycation end-products, Alpha-lipoic acid, Oxidative stress

