

واسطه‌گری سیرتوئین‌های ۱/۳ در اثرات محافظتی قلبی گیرنده غشائی استروژن در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دیابتی نوع ۲ فاقد تخدمان

جلیل علیزاده قلعه نوی^۱، زینب فرهادی^۲، محمد امین غفاری^۱، حسین عزیزیان^{۲*}

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات نورواندوکرین، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات نورواندوکرین، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

حسین عزیزیان: jalilalizade1@gmail.com

چکیده

هدف: اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت نوع ۲ (T2D)، مانند تغییرات در عملکرد میتوکندری و متابولیسم قلب، از علل اصلی اختلالات قلبی عروقی (CVD) در زنان یائسه هستند. یکی از مکانیسم‌های اختلال در عملکرد فیزیولوژیک میتوکندری، تغییرات پس از ترجمه در پروتئین‌ها است که توسط سیرتوئین‌ها ایجاد می‌شود. استروژن و بهویژه گیرنده غشائی آن، از طریق بهبود وضعیت متابولیکی، نقش محافظتی قلبی در مدل‌های حیوانی دیابتی-یائسه ایفا می‌کند. ما فرض کردیم که در حیوانات دیابتی یائسه، G-1 به عنوان آگونیست انتخابی گیرنده غشائی استروژن (GPR30) ممکن است بتواند عملکرد میتوکندری را با تنظیم سیرتوئین‌ها تعدیل کند و در نتیجه عملکرد قلب را بهبود بخشد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر، ما از مدل موش‌های دیابتی فاقد تخدمان (OVA) برای ارزیابی اثرات آگونیست گیرنده غشائی استروژن روی سیرتوئین‌ها و مسیر سیگنالینگ آن‌ها استفاده کردیم. حیوانات به پنج گروه شم-کنترل، T2D، OVA+T2D، OVA+حلال و G1+OVA+T2D تقسیم شدند. دیابت نوع ۲ توسط رژیم غذایی پرچرب و استرپتوزوتوسین القاء شد و آگونیست گیرنده غشائی استروژن به مدت شش هفته پس از تأیید القای دیابت نوع ۲ تجویز شد.

یافته‌ها: نتایج ما نشان داد که T2D سطوح پروتئین Sirt3، Sirt2، Sirt1 و p-AMPK را در قلب کاهش می‌دهد. همچنین القای مدل یائسه‌ی، این تغییرات را تشدید کرد. در مقابل، این تغییرات با فعال‌سازی GPR30 معکوس شد، به‌طوری‌که G-1 به عنوان آگونیست گیرنده غشائی استروژن باعث افزایش سطوح پروتئین Sirt3 و p-AMPK در قلب شد.

نتیجه‌گیری: در این تحقیق ما شواهدی از اثرات محافظتی قلبی GPR30 که از طریق Sirt3 و p-AMPK عمل می‌کنند، ارائه دادیم. نتایج ما نشان می‌دهد که افزایش سطوح SIRT و p-AMPK در قلب کاهش می‌دهد. همچنین آگونیست گیرنده غشائی استروژن باعث افزایش سطوح پروتئین Sirt3 و p-AMPK در قلب شد.

واژه‌های کلیدی: گیرنده غشائی استروژن، دیابت، سیرتوئین‌ها، قلب، موش بزرگ آزمایشگاهی



Title: Sirtuins 1/3 signaling pathway play key roles in cardioprotective effects of GPR30 in type 2 diabetic female rats

Jalil Alizadeh ghalenoei¹, Zeinab Farhadi², Mohammad Amin Ghafari¹, Hossein Azizian^{2*}

1- M.Sc. of Medical Physiology, Neuroendocrine Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- Ph.D. of Medical Physiology, Neuroendocrine Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Hossein Azizian: jalilalizade1@gmail.com

Introduction: Metabolic disorders caused by type 2 diabetes (T2D), such as changes in mitochondrial function and heart metabolism, are major causes of cardiovascular disorders (CVD) in post-menopausal women. One of the mechanisms of disruption of the physiological function of mitochondria is post-translational change in proteins by sirtuins. Estrogen, and in particular its membrane receptor, have cardioprotective effects in diabetic-menopausal animal models by improving metabolic status. We hypothesized that in post-menopausal diabetic animals, G-1 as a selective G protein-coupled receptor 30 (GPR30) agonist may be able to regulate mitochondrial function by regulating sirtuins, thereby improving cardiac function.

Methods and Materials: In the current study, we used ovariectomized (OVA) diabetic rat model to evaluate the action of G-1 (GPR30 agonist) on sirtuins and their signaling pathway. Animals were divided into five groups: Sham-Control, T2D, OVA+T2D, OVA+T2D+Vehicle, and OVA+T2D+G-1. T2D induced by an HFD and low dose of streptozotocin and G-1 administrated for six weeks after the confirmation of T2D .

Results: Our results depict that, T2D decreased cardiac levels of Sirt1, Sirt2, Sirt3, Sirt6, and p-AMPK. Also, the induction of the menopausal model exacerbated these changes. In contrast these changes were reversed by activation of GPR30, so that G-1 as a GPR30 agonist increased cardiac levels of Sirt1, Sirt3, and p-AMPK .

Conclusions: In this research we present evidence of the cardioprotective effects of GPR30 operating through Sirt1, Sirt3, and p-AMPK. Our results suggest that increasing SIRTs and p-AMPK levels offer new therapeutic approaches for the treatment of the diabetic cardiomyopathy.

Keywords: GPR30, Diabetes, Sirtuins, Cardiac, Rats

