

فعال شدن گیرنده استروژن جفت شده با پروتئین G، استرس شبکه آندوپلاسمی را در موش های دیابتی نوع ۲ یائسه با تنظیم مثبت SERCA2a مهار می کند

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

۱- مرکز تحقیقات اعصاب و غدد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

حسین عزیزیان: mohamadaminghafari04@gmail.com

چکیده

هدف: دیابت نوع ۲ منجر به اختلال در فرآیند تا شدن پروتئین می شود که باعث انباشتگی پروتئین های تا شده یا باز شده در شبکه آندوپلاسمی (ER) می شود، وضعیتی که به آن استرس ER (ERS) گفته می شود. مطالعات نشان داده اند که اگر یائسگی با T2D همراه باشد، اختلالات متابولیک و قلبی را با تأثیر بر هموستاز ER افزایش می دهد که بر نقش $\beta 17$ -استرادیول (E2) تأکید می کند. گیرنده جفت شده با پروتئین G30 (GPR30)، که واسطه اثرات سریع E2 است، اثرات قلبی مفیدی در دیابت نوع ۲ (T2D) و یائسگی دارد. شواهد فزاینده نقش GPR30 را در تنظیم متابولیسم قلبی برجسته می کند، اما مکانیسم اثر آن به خوبی شناخته نشده است. در مطالعه حاضر، ما از مدل های موش های دیابتی تخمدان برداری شده (OVA) برای ارزیابی اثر G-1 (آگونیست GPR30) روی ERS استفاده کردیم.

مواد و روش ها: حیوانات به سه گروه OVA، OVA+T2D و OVA+T2D+G-1 تقسیم شدند. پس از القای یائسگی و T2D، موش های یائسه دیابتی سه روز در هفته به مدت شش هفته تحت درمان با G1 قرار گرفتند.

یافته ها: به طور کلی، نتایج ما نشان داد که T2D منجر به تغییرات هیستوپاتولوژیک قلب، افزایش سطح پروتئین GRP78 به عنوان نشان گر ERS و کاهش سطح پروتئین SERCA2a در موش های OVA قلبی می شود و تحریک GPR30 با این تغییرات مقابله کرد. در مقابل این تغییرات توسط G-1 معکوس شد، به طوری که G-1 تغییرات هیستوپاتولوژیک قلبی را بهبود بخشید، سطح پروتئین GRP78 را کاهش داد، و سطح پروتئین SERCA2a را در موش های OVA قلبی افزایش داد.

نتیجه گیری: در رابطه با تغییرات، نتیجه می گیریم که G-1 به عنوان آگونیست GPR30 یک داروی کاندید اولیه برای ترجمه بالقوه به کاربردهای بالینی است. پیشنهاد می شود در مطالعات آتی اولاً نقش سایر گیرنده های استروژن در عملکرد محافظتی قلبی عروقی این استروئید جنسی در حیوانات دیابتی یائسه بررسی شود و ثانیاً مسیر سیگنال دهی داخل سلولی گیرنده غشایی در دیابت نیز بررسی شود.

واژه های کلیدی: دیابت نوع ۲، GPR30، یائسگی، استرس شبکه آندوپلاسمی



Activation of G protein-coupled estrogen receptor inhibits endoplasmic reticulum stress in postmenopausal type 2 diabetic rats by upregulating SERCA2a

Mohammad Amin Ghafari (M.Sc)¹, Zeinab Farhadi (Ph.D)¹, Jalil Alizadehghalenoie (M.Sc)¹, Hossein Azizian (Ph.D)^{1*}

1- Neuroendocrine Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Hossein Azizian: mohamadaminghafari04@gmail.com

Introduction: Type 2 diabetes leads to the disruption of the protein folding process which causes accumulation of misfolded or unfolded proteins in the Endoplasmic reticulum (ER), a condition referred to as ER stress (ERS). Studies have shown that if menopause is accompanied by T2D, it enhances metabolic and cardiac disorders by influencing ER homeostasis, which emphasize the role of 17 β -estradiol (E2). The G protein-coupled receptor 30 (GPR30), which mediates the rapid effects of E2, has beneficial cardiac effects in both type 2 diabetes (T2D) and menopause. Increasing evidence highlights the role of GPR30 in the adjustment of cardiac metabolism, but its mechanism of action is not well understood. In the current study, we used ovariectomized (OVA) diabetic rats' models to evaluate the action of G-1 (GPR30 agonist) on ERS.

Methods and Materials: Animals were divided into three groups: OVA, OVA+T2D, and OVA+T2D+G-1. After induction of menopause and T2D, Diabetic postmenopausal rats were treated with G1 three days per week for six weeks.

Results: In general, our results showed that T2D leads to cardiac histopathological changes, increased GRP78 protein level as an ERS marker, and decreased SERCA2 α protein level in cardiac OVA rats and stimulation of GPR30 counteracted these changes. In contrast these changes were reversed by G-1, so that G-1 improved cardiac histopathological changes, decreased GRP78 protein level, and increased SERCA2 α protein level in cardiac OVA rats.

Conclusion: In relation to changes, we conclude that G-1 as a GPR30 agonist is a prototype candidate drug for potential translation into clinical applications. It is suggested that in future studies, firstly the role of other estrogen receptors in the cardiovascular protective action of this sex steroid in postmenopausal diabetic animals should be investigated, and secondly, the intracellular signaling pathway of the membrane receptor in diabetes should also be investigated.

Keywords: Type 2 diabetes, GPR30, Menopause, Endoplasmic reticulum stress

