

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RSA/11/2544
ชื่อโครงการ : บทบาทของฮอริโมนเพศต่อสรีรวิทยาของกล้ามเนื้อหัวใจ
ชื่อนักวิจัย : รศ.ดร. จงกลณี วัฒนาเพิ่มพูล
E-mail Address : tejwt@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ: เมษายน 2548 – มีนาคม 2551

การศึกษานี้เน้นศึกษาบทบาทสำคัญของฮอริโมนเพศหญิงต่อการทำงานของหัวใจใน 5 หัวข้อย่อย คือ 1) การเปลี่ยนแปลงปริมาณแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจหนูตัวเต็มวัยที่สภาวะเป็นกรด 2) การเปลี่ยนแปลงปริมาณ mRNA ของ sarco (endo) plasmic reticulum (SR) calcium ATPase (SERCA) 3) ความเป็นไปได้ของการออกกำลังกายเป็นประจำในการป้องกันการเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาการดูดกลับแคลเซียมที่ SR 4) การแทรกแซงของเบอาหวานต่อการตอบสนองของเส้นใยกล้ามเนื้อต่อแคลเซียม และ 5) การแทรกแซงของเบอาหวานต่อความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลง isoform ของ myosin heavy chain กับการเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาการหดตัวของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจ

เมื่อเปรียบเทียบกับหนูปกติ สภาวะเป็นกรดมีผลลดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจหนูตัวเต็มวัยน้อยกว่า แต่เมื่ออยู่ในสภาวะเป็นกรดเป็นเวลานาน จะเกิดการปรับเปลี่ยนให้หดตัวเพิ่มขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณแคลเซียมในเซลล์ เมื่อทดสอบสภาวะความเป็นกรดโดยมีสารยับยั้งตัวแลกเปลี่ยนโซเดียม-ไฮโดรเจนอยู่ด้วย จะไม่มีผลเปลี่ยนแปลงทั้งปริมาณแคลเซียมและการหดตัวของเซลล์ ซึ่งให้เห็นว่าการขาดฮอริโมนเพศหญิงมีผลปรับเปลี่ยนปริมาณแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยอาจเกิดจากการแลกเปลี่ยนโซเดียม-ไฮโดรเจนที่เพิ่มขึ้น จึงสามารถชี้แจงข้อเท็จจริงของเพศต่อการทำงานของหัวใจเมื่อรวมกับผลการเพิ่มความไวของเส้นใยกล้ามเนื้อต่อการกระตุ้นของแคลเซียมหลังขาดฮอริโมนเพศ

เราได้พบเป็นครั้งแรกเช่นกันว่า ฮอริโมนเพศหญิงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการดูดกลับแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยในหัวใจหนูตัวเต็มวัยพบการลดทั้งปริมาณและปฏิกิริยาการดูดกลับแคลเซียมของ SR แต่เพิ่มการตอบสนองต่อแคลเซียมในการดูดกลับ ทั้งนี้พบร่วมกับการลดลงของปริมาณโปรตีน SERCA ซึ่งการเปลี่ยนแปลงจะกลับเป็นปกติเมื่อให้ฮอริโมนเอสโตรเจนหรือโปรเจสเตอโรนทดแทน นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับ SERCA mRNA ลดลงตามการลดของปฏิกิริยาการดูดกลับแคลเซียม และการออกกำลังกายเป็นประจำสามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงการดูดกลับแคลเซียมของหัวใจหนูตัวเต็มวัยได้เช่นเดียวกัน

เมื่อศึกษาหนูตัวเต็มวัยที่เหนียวน่าให้เป็นโรคเบาหวาน เพื่อทดสอบฤทธิ์ร่วมของเอสโตรเจนและอินซูลินต่อการทำงานของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจ พบว่าการลดลงของปฏิกิริยาการหดตัวสูงสุดของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจ ไม่แตกต่างจากทั้งหนูตัวเต็มวัยและหนูเบาหวาน ในทางตรงข้าม การเพิ่มความไวของเส้นใยกล้ามเนื้อต่อการกระตุ้นของแคลเซียม ซึ่งพบจำเพาะในหัวใจหนูตัวเต็มวัยแต่ไม่พบในหนูเบาหวานนั้นสามารถพบเช่นกันในหัวใจหนูตัวเต็มวัยที่เป็นเบาหวานและป้องกันได้เมื่อให้เอสโตรเจนทดแทน ในขณะที่ปริมาณ β_1 -adrenergic receptors เพิ่มขึ้นตามการเพิ่มความไวของเส้นใยกล้ามเนื้อต่อการกระตุ้นด้วยแคลเซียม ปริมาณของ heat shock protein 72 จะพบเปลี่ยนแปลงตามค่าปฏิกิริยาการหดตัวสูงสุดของเส้นใยกล้ามเนื้อ แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มความไวของเส้นใยกล้ามเนื้อต่อการกระตุ้นของแคลเซียมเป็นการเปลี่ยนแปลงที่พบจำเพาะต่อภาวะขาดฮอริโมนเพศหญิงแม้ในภาวะที่มีเบาหวานร่วมด้วย โดยการเปลี่ยนแปลงปริมาณ β_1 -adrenergic receptors อาจเป็นกลไกหนึ่งในการออกฤทธิ์ป้องกันหัวใจของเอสโตรเจน และร่วมกำหนดความแตกต่างของเพศต่อการทำงานของหัวใจ

คำหลัก: ฮอริโมนเพศหญิง การออกกำลังกายเป็นประจำ แคลเซียมในเซลล์ การดูดกลับแคลเซียมที่ซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัม

ABSTRACT

Project Code : RSA/11/2540
Project Title : Role of Sex Hormones in Cardiac Muscle Physiology
Investigator : Assoc. Prof. Dr. Jonggonnee Wattanapermpool
E-mail Address : tejw@mahidol.ac.th
Project Period : April 2005 – March 2008

The significant role of sex hormones in cardiac contractile activity has been reported in a series of experiment. The present study was further focused on investigating the significance of female sex hormones in five specific aspects, including 1) the relative contribution of acidosis on the Ca^{2+} transients of cardiomyocytes isolated from ovariectomized (OVX) rats, 2) alterations in the sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{2+} -ATPase (SERCA) mRNA level, 3) the preventive effect of exercise training on changes in the SR Ca^{2+} uptake activity, 4) the complication of diabetes on changes in the cardiac myofibrillar response to Ca^{2+} , and 5) the complication of diabetes on the relationship between shifts in myosin heavy chain (MHC) isoform and changes in myofibrillar ATPase activity.

Hypercapnic acidosis suppressed the shortening of OVX myocytes to a lesser extent than that in shams. A larger compensatory increase in %cell shortening was also obtained in OVX myocytes during prolonged acidosis. The elevated compensation in cell shortening was related to a higher amount of increase in the amplitude of the Ca^{2+} transient. However, these differences in Ca^{2+} transients and %cell shortening were no longer evident in the presence of 1 μM cariporide, a specific inhibitor of Na^+/H^+ exchanger type 1 (NHE_1). Our results indicate that deprivation of female sex hormones modulates the intracellular Ca^{2+} in cardiac myocytes, possibly via an increased NHE_1 activity, which may act in concert with myofilament Ca^{2+} hypersensitivity as a determinant of sex differences in cardiac function.

We have also shown for the first time that female sex hormones play an important role in the regulation of the cardiac SR Ca^{2+} uptake. Significant suppressions of both maximum SR Ca^{2+} uptake and SERCA activities, but with an increase in SR Ca^{2+} responsiveness, were detected in OVX hearts. In combination with a significant downregulation of SERCA proteins which could be reversed either by estrogen or progesterone supplementation, a significant decrease in the SERCA mRNA level in association with the suppressed maximum SERCA activity was further demonstrated. Moreover, the cardio-protective effect of exercise training on changes in the SR Ca^{2+} uptake activity in OVX rat hearts was nicely demonstrated.

The potential interaction of estrogen and insulin on cardiac myofilament activation was further investigated in various groups of OVX rat complicated with diabetes (DM). A similar magnitude of suppression in maximum myofibrillar ATPase activity was detected in OVX, DM, and DM-OVX rat hearts. Such suppressed activity and the relative reduced α -myosin heavy chain level in DM-OVX rat could all be completely restored by estrogen and insulin supplementation. In contrast, the unique myofilament Ca^{2+} hypersensitivity detected in the OVX but not DM rat was also found in DM-OVX rat heart in which could be restored upon estrogen supplementation. While the amount of β_1 -adrenoceptors significantly increased concomitant with the Ca^{2+} hypersensitivity of the myofilament without differences in the receptor binding affinity, changes in the amount of heat shock protein 72 paralleled that of maximum myofibrillar ATPase activity. Thus, hypersensitivity of cardiac myofilament to Ca^{2+} is specifically induced in OVX rats even under diabetes complication and the altered expression of β_1 -adrenoceptors may, in part, play a mechanistic role underlying the cardioprotective effects of estrogen that act together with the myofilament Ca^{2+} hypersensitivity in determining gender differences in cardiac activation.

Keywords: female sex hormones, exercise training, intracellular calcium, SR Ca^{2+} uptake activity, SR Ca^{2+} -ATPase activity