

ABSTRACT

Project Code: MRG5580037

Project Title: Activation of GLP-1 receptor inhibits H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis in rat neonatal cardiomyocytes

Investigator: Supachoke Mangmool, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

E-mail Address: supachoke.man@mahidol.ac.th

Project Period: July 2, 2012 to July 1, 2014

Background and purpose:

Stimulation of glucagon-like peptide-1 receptors (GLP-1Rs) has been shown to increase cAMP levels, thus eliciting PKA- and Epac-dependent signal transductions to evoke the cardioprotective actions in the heart. In this study, we focus on the antioxidant and antiapoptotic effects and the underlying mechanisms of exendin-4 against oxidative stress.

Experimental approach:

Cardiomyocytes were isolated from neonatal Sprague Dawley rats (1-2 day old). Intracellular reactive oxygen species (ROS) level was measured using 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA). The mRNA expressions of antioxidant and antiapoptotic genes were assessed by real-time quantitative PCR. Apoptotic cells were detected by TUNEL.

Results:

Exendin-4 attenuated H₂O₂-induced ROS production and increased the mRNA expression of antioxidant enzymes catalase, GPx-1 and Mn-SOD that is dependent on Epac. Additionally, exendin-4 has an antiapoptotic effect by decreasing a number of apoptotic cells and enhancing the production of antiapoptotic protein Bcl-2 which mediated through both PKA- and Epac-dependent pathways.

Conclusion and Implications:

The antioxidant and antiapoptotic effects of exendin-4 play an important role in myocardial protection against oxidative stress. Epac is required for exendin-4-mediated induction of catalase, GPx-1, Mn-SOD and Bcl-2 in neonatal rat cardiomyocytes.

Keywords:

Apoptosis, Epac, Exendin-4, GLP-1 receptor, Oxidative stress, PKA

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5580037

ชื่อโครงการ: การกระตุ้นจีแอลพี-หนึ่งรีเซปเตอร์ยับยั้งภาวะเครียดออกซิเดชันและอะพอพโตซิสที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของหนูแรกเกิด

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: ผศ. ดร. ภก. ศุภโชค มั่งมูล ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address: supachoke.man@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 กรกฎาคม พ.ศ. 2555 ถึง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2557

ความเป็นมาและวัตถุประสงค์:

การกระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่งส่งผลเพิ่มระดับของไซคลิกเอเอ็มพีและนำไปสู่ฤทธิ์ปกป้องหัวใจโดยส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านทางโปรตีนพีเคเอและโปรตีนอีแพ็ค การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์ รวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งภาวะเครียดออกซิเดชันของเอ็กเซนดิน-สี่ที่หัวใจ

วิธีการทดลอง:

เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจถูกแยกมาจากหัวใจของหนูแรทแรกเกิดที่มีอายุประมาณ 1-2 วัน ระดับของอนุมูลอิสระของสารประกอบออกซิเจนภายในเซลล์วัดได้โดยใช้สารเรืองแสงฟลูออเรสเซนต์ชนิดซีเอฟเอช-ดีเอ ระดับของเอ็มอาร์เอนเอของยีนต้านอนุมูลอิสระและยีนต้านกระบวนการตายของเซลล์วัดได้ด้วยวิธีพีซีอาร์ เซลล์ที่มีกระบวนการตายของเซลล์วัดได้ด้วยวิธีทันเนล

ผลการทดลอง:

เอ็กเซนดิน-สี่ออกฤทธิ์ลดการสร้างอนุมูลอิสระของสารประกอบออกซิเจนที่ถูกกระตุ้นด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ และยังมีฤทธิ์เพิ่มการสร้างของเอ็มอาร์เอนเอของยีนต้านอนุมูลอิสระ เช่น แคทาเลส จีพีเอ็ก-หนึ่ง และ แมงกานีส-ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส ผ่านทางโปรตีนอีแพ็ค ในขณะที่ เอ็กเซนดิน-สี่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของเซลล์ที่พบภาวะอะพอพโตซิส และยังไม่พบการเพิ่มสร้างของเอ็มอาร์เอนเอของยีนต้านอะพอพโตซิส เช่น บีซีแอล-สอง ผ่านทางโปรตีนพีเคเอและโปรตีนอีแพ็ค

สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง:

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ต้านอะพอพโตซิสของเอ็กเซนดิน-สี่มีความสำคัญในการปกป้องหัวใจจากภาวะเครียดออกซิเดชัน โปรตีนอีแพ็คจำเป็นสำหรับฤทธิ์ของเอ็กเซนดิน-สี่ในการเพิ่มการสร้างของ แคทาเลส จีพีเอ็ก-หนึ่ง แมงกานีส-ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส และ บีซีแอล-สอง ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของหนูแรกเกิด

คำหลัก: อะพอพโตซิส อีแพ็ค เอ็กเซนดิน-สี่ ตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่ง ภาวะเครียดออกซิเดชัน พีเคเอ