Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دوم ـ شماره چهارم ـ زمستان۸۷

اثر اسانس روغنی ساتورجا خوزستانیکا جمزاد نوع زراعی بر فعالیت و بیان ژن آنزیم گلوکوکیناز در کبد رت‌های دیابتی و نرمال (اردیبهشت ۱۳۸۶تا اسفند ۱۳۸۶)

غلامرضا شهسواری[*]، عبدالوهاب احسانی زنوز[**]، دکتر مسعود هوشمند[***]، دکتر قاسم آهنگری[****]، دکتر محسن فیروزرأی[*****]

[*]استادیار بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.
[**]استادیار بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
[***]دانشیار ژنتیک بالینی، انستیتو ملی مهندس ژنتیک و زیست فن‌آوری، تهران، ایران.
[****]استادیار ژنتیک بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
[*****]استاد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف

ساتورجا خوزستانیکا جمزاد (SKEO) از گیاهان بومی ایران است که در نواحی جنوبی استان لرستان و شمالی استان خوزستان می‌روید. طیف وسیعی از اثرات اسانس روغنی ساتورجا خوزستانیکا شامل: اثر ضدالتهابی و ضد درد، ضدمیکروبی، کاهش‌دهندگی سطوح پلاسمایی تری‌گلیسرید و قند گزارش شده است. این مطالعه با هدف تعیین اثر اسانس روغنی ساتورجا خوزستانیکا جمزاد نوع زراعی بر فعالیت و بیان ژن آنزیم گلوکوکیناز (GK) در کبد رت‌های نرمال و دیابتی انجام پذیرفت.

روش بررسی

نوع زراعی SKEO در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز از طریق دهان به رت‌های دیابتی و نرمال به مدت ۲۱ روز تجویز شد. سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین و HbA1c و هم‌چنین تست تحمل گلوکز سنجش شد. دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین با تک دوز ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در رت‌ها القا گردید. سطوح mRNA آنزیم GK با استفاده از تکنیک Real Time-PCR اندازه‌گیری شد. یافته‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یک‌طرفه و تست تکمیلی توکی و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شد و P<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

غلظت قند خون رت‌های دیابتی دریافت‌کننده SKEO در قیاس با رت‌های کنترل دیابتی به طور معنی‌داری کاهش یافت. سطوح پلاسمایی انسولین در رت‌های دیابتی تحت تیمار با SKEO در قیاس با گروه کنترل دیابتی به طور جزئی افزایش نشان داد. کاهش معنی‌دار در فعالیت و سطوح mRNA آنزیم‌های GK در رت‌های دیابتی در قیاس با کنترل نرمال مشاهده شد که این سطوح پس از تیمار با SKEO به طور متوسط افزایش نشان داد.

نتیجه‌گیری

نوع زراعی SKEO به واسطه افزایش متوسط در مقادیر GK کبدی رت‌های دیابتی تحت تیمار ممکن است به عنوان یکی از عوامل دخیل در عمل پایین آوردن گلوکز پلاسما مطرح باشد و به نظر می‌رسد که این عمل در ارتباط با خواص آنتی‌اکسیدان SKEO باشد.

کلید واژه‌ها: آنتی هایپرگلایسمی؛ رت‌های دیابتی؛ بیان ژن؛ گلوکوکیناز؛ داروهای کاهنده قندخون؛ ساتورجا خوزستانیکا جمزاد.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران؛
تلفن: ۶۲۰۰۱۵۰-۶۶۱-۹۸+ آدرس پست الکترونیکی: rezash@iums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۲ تاریخ پذیرش: ۸۷/۹/۲۸

www.SID.ir

مقدمه

ساتورجا خوزستانیکا جمزاد (Satureja Khuzestanica Jamzad) از گیاهان بومی ایران است که در نواحی جنوبی استان لرستان و شمالی استان خوزستان می‌روید (۱). طیف وسیعی از اثرات اسانس روغنی ساتورجا خوزستانیکا (Satureja Khuzestanica Essential Oil) SKEO شامل: اثر ضدالتهابی و ضد درد (۲)، ضد میکروبی (۳)، کاهش‌دهندگی سطوح پلاسمایی تری‌گلیسرید و قند (۵-۴) گزارش شده است. SKEO خواص آنتی‌اکسیدان و هم‌چنین اثرات مفیدی بر باروری رت نر و تحریک تولیدمثل در رت ماده دارد (۴). کبد نقش مهمی در نگهداری سطوح قند خون به واسطه ایجاد تعادل بین جذب و ذخیره گلوکز توسط گلیکوژنز و رهاسازی آن از طریق گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز دارد (۶). دیابت ملیتوس علاوه بر ایجاد اختلال در جذب گلوکز به درون برخی از بافت‌ها از جمله کبد همراه با متابولیسم غیرطبیعی گلوکز است. ایزوآنزیم هگزوکیناز ویژه کبدی (EC2.7.1.1.1) که به طور معمول گلوکوکیناز (Glucokinase (GK نامیده می‌شود نقش تنظیمی در متابولیسم کبدی گلوکز ایفا می‌نماید. گلوکوکیناز کبدی نقش اساسی در ایجاد تعادل قند در کبد از طریق افزایش جذب قند در حالات بعد از تغذیه به عهده دارد. فعالیت GK برای جذب کبدی گلوکز در حالات پس از خوردن غذا و سنتز گلیکوژن مهم است (۷). در مطالعات قبلی، رت‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین تحت تیمار با SKEO یک کاهش معنی‌داری در سطوح پلاسمایی قند نشان دادند (۴). اثرات SKEO بر جذب کبدی گلوکز به واسطه GK به عنوان یکی از عوامل کاهنده گلوکز پلاسما در رت‌های دیابتی بررسی نشده است. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر SKEO نوع زراعی (Cultivated Type) بر فعالیت و بیان ژن آنزیم تنظیمی GK در کبد رت‌های دیابتی و نرمال انجام گردید.

روش بررسی

تهیه اسانس روغنی: گیاه ساتورجا خوزستانیکا جمزاد که توسط شرکت کشت و صنعت دارویی خرمان واقع در خرم آباد زراعت شده بود در هنگام گل دادن در مهر ماه جمع‌آوری گردید. از گیاه مذکور پس از شناسایی و تعیین هویت توسط سازمان جنگل‌ها و مراتع، مطابق روش ذکر شده اسانس‌گیری به عمل آمد. میزان اسانس‌دهی گیاه ۳/۲٪ (وزنی/ وزنی) بود. با افزودن سولفات سدیم انیدرو آب‌گیری از اسانس به عمل آمد و در ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۸).

حیوانات: رت‌های نر نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۲۳۰-۱۸۰ گرم با تزریق تک دوز (وزن بدن ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) استروپتوزوتوسین محلول در بافر ستیرات mol/l ۰/۱ خنک به صورت داخل صفاقی دیابتی گردید (۹). پس از ۷۲ ساعت از تزریق استرپتوزوتوسین، رت‌هایی که دارای قند خون بالاتر از ۱۸ mM و گلوکوزاوری بودند به عنوان دیابتی محسوب شدند. حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه ۶ تایی تقسیم شدند، گروه ۱: رت‌های کنترل نرمال، گروه ۲: رت‌های کنترل دیابتی، گروه ۳: رت‌های نرمال که دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم SKEO را از طریق دهان به صورت روزانه دریافت می‌کردند و گروه ۴: رت‌های دیابتی که دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم SKEO را از طریق دهان به صورت روزانه دریافت می‌کردند. به رت‌های کنترل دیابتی و نرمال به جای SKEO آب از طریق دهان داده می‌شد و طول دوره تیمار به مدت ۳ هفته بود. پس از پایان دوره تیمار، در حالت سیری، حیوانات با تزریق کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلوزین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی بیهوش گردیده و بلافاصله نمونه خون از قلب رت‌ها جمع‌آوری گردید. کبد حیوان سریع برداشته شد، به قطعات بسیار کوچک برش داده، با محلول سالین خنک چندین بار شستشو داده شد و در نیتروژن مایع منجمد گردید سپس در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا هنگام آزمایشات نگهداری شد.

اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین و HbA1c: غلظت گلوکز با استفاده از روش گلوکز اکسیداز توسط کیت تهیه شده از شرکت پارس آزمون و انسولین با استفاده از کیت انسولین رت با روش الایزا ساخت شرکت مرکود یا کشور سوئد اندازه‌گیری شد. HbA1c توسط روش کروماتوگرافی تعویض یون با استفاده از کیت بیوسیستم ساخت کشور اسپانیا اندازه‌گیری گردید.

تست تحمل گلوکز: اثر SKEO نوع زراعی در کاهش دادن گلوکز پلاسمای رت‌های نرمال با استفاده از تست تحمل گلوکز بررسی شد (۱۰). رت‌ها با ایجاد یک ناشتای شبانه به دو گروه ۶ تایی، تست و کنترل تقسیم شدند. ابتدا رت‌های گروه تست با تجویز SKEO به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه کنترل تحت تیمار با آب از طریق دهان قرار گرفته سپس یک

Archive of SID

www.SID.ir

ساعت پس از تیمار، به تمامی آن‌ها مقدار ۲ گرم بر کیلوگرم محلول گلوکز خورانده شد. نمونه‌های خون دو ساعته پس از تجویز محلول خوراکی گلوکز توسط دستگاه اکتیو چک اکتیو (ساخت شرکت Roche آلمان) مورد سنجش قرار گرفت.

سنجش فعالیت آنزیم: قسمت‌هایی از بافت کبدی در چهار حجم از بافر سرد Tris-HCl mM20 با pH=۷/۴ هموژنیزه گردید. بافر مذکور محتوی mM KCl100، mM $MgCl_2$2، mM EDTA1 و دیتیوتریتول mM 1 بود. هموژنیزاسیون با استفاده از هموژنایزر Polytron به صورت پالسی به مدت ۴۵ ثانیه انجام شد. مخلوط هموژنات به دست آمده یک ساعت در ۱۰۵/۰۰۰ گرم در ۴ درجه سانتی‌گراد با استفاده از اولتراسانتریفوژ Beckman سانتریفوژ گردید. سوپرناتانت حاصل برای سنجش آنزیم مورد استفاده قرار گرفت. فعالیت‌های GK و هگزوکیناز با ایجاد تغییراتی در روش توصیف شده قبلی، مطابق دستورالعمل زیر اندازه‌گیری شد (۱۱). سنجش‌ها در بافر (mM pH=۵/۷ ۱۰ Tris-HCl) حاوی mM ۱۰۰ KCL و mM ۸ $MgCl_2$، mM ۵ ATP، mM ۰/۵، دیتیوتریتول mM ۱، سرم آلبومین گاوی ۰/۱گرم بر لیتر، گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز U/ml ۰/۵، گلوکز mM ۱۰۰یا ۰/۵ و ۵۰ میکرولیتر از سوپرناتانت در حجم نهایی ۱ میکرولیتر انجام گرفت. فعالیت هگزوکیناز در غلظت mM ۰/۵گلوکز مورد سنجش قرار گرفت و فعالیت GK با اختلاف بین فعالیت‌های در غلظت mM ۱۰۰ (مجموع فعالیت هگزوکیناز و GK) و ۰/۵ گلوکز به دست آمد. توتال پروتئین با روش لوری اندازه‌گیری شد (۱۲). فعالیت‌های آنزیم به صورت نانومول از سوبسترا که توسط یک میلی‌گرم پروتئین سوپرناتانت کبدی در دقیقه تبدیل می‌شود محاسبه گردید.

استخراج RNA و سنتز cDNA: توتال RNA از کبد هر رت با استفاده از کیت High Pure RNA Tissue مطابق دستورالعمل موجود در کیت استخراج گردید. نسبت جذبی ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر برای تمام استخراج‌ها بین ۲-۱/۸ بود و اینتگریتی RNA توسط الکتروفورز با استفاده از آگارز ـ ایتدبوم برماید مورد سنجش قرار گرفت. توتال RNA با استفاده از کیتFirst Strand cDNA Synthesis مطابق با دستورالعمل کیت مورد رونوشت‌برداری معکوس قرار گرفت. کیت استخراج RNA و ساخت CDNA از شرکت Roche Diagnostics ساخت کشور آلمان استفاده گردید.

Real Time- PCR: Real Time RT-PCR با سیستم Lightcycler 2 با استفاده از کیت Lightcycler Fast Start DNA SYBR Green I انجام شد. توالی پرایمرهای اختصاصی طراحی شده برای بیان ژن کبدی GK و هم‌چنین β actin به عنوان استاندارد درونی در جدول شماره ۱ آمده است. نمونه‌های حاوی مخلوط نهایی واکنش در دستگاه Lightcycler در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه به منظور Predenaturation انکوبه گردید. متعاقب آن ۴۵ چرخه PCR جهت ازدیاد تعداد کپی هر ژن انجام شد. هرچرخه Amplification شامل Denaturation در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، Annealing در ۴۷ درجه سانتی‌گراد (برای GK) و یا ۵۷ درجه سانتی‌گراد (برای β actin) به مدت ۱۵ ثانیه وExtension در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه انجام پذیرفت. رونوشت‌های اختصاصی ازدیاد یافته توسط پروفایل منحنی Melting که در انتهای هر PCR انجام می‌گرفت، تصدیق شد. برای کنترل بیشتر طول محصول و اختصاصیت PCR با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز ۲٪ رویت با اتیدیوم بروماید صورت پذیرفت. با تهیه رقت‌های متفاوت از نمونه cDNA گروه نرمال برای هر دو ژن منحنی استاندارد ترسیم گردید و سپس مقادیر هر ژن در نمونه‌های مورد سنجش با استفاده از منحنی استاندارد به دست آمد. میزان نسبی سطوح mRNA هر ژن به صورت نرمالیزه در برابر β actin بیان شد.

تجزیه و تحلیل آماری: برای تعیین معنی‌داری اختلاف بین گروه‌ها از آزمون ANOVA یک‌طرفه با آزمون تکمیلی(Post Hoc) توکی استفاده شد. همبستگی بین فعالیت آنزیم GK و سطوح mRNA آن در گروه‌ها با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون (r) آزمون شد. مقادیر P≤۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی گردید.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۱: توالی پرایمرها برای بیان ژن‌های GK و β action

نقطه ذوب	اندازه محصول PCR	توالی پرایمر	شماره دسترسی ژن	نام ژن
۴۷C°	bp199	Forward:5-'ACTGACTATCCGGCTACATG-3 'Reverse:5'-GATTCCTGCTTGAATAGTGC-3	NM_012565	Glucokinase
۵۷C°	bp150	'Forward:5'-ATGGATGACGATATCGCTGC-3 Reverse:5'-CTTCTGACCCATACCCACCA-3	NM_031144	β actin

یافته‌ها

اثر ۲۱ روز تجویز SKEO از راه دهان بر مقادیر پلاسمایی گلوکز و انسولین در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. غلظت گلوکز پلاسما در رت‌های گروه کنترل دیابتی در قیاس با گروه کنترل نرمال به طور معنی‌داری افزایش یافت در حالی‌که سطوح انسولین به طور معنی‌داری کاهش نشان داد (P<۰/۰۰۱). غلظت پلاسمایی گلوکز در رت‌های دیابتی تحت تیمار با SKEO در قیاس با گروه کنترل دیابتی به طور معنی‌داری کم شد (P<۰/۰۵). گرچه این سطوح به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل نرمال بالاتر بود (P< ۰/۰۰۱). سطوح پلاسمایی انسولین در رت‌های دیابتی تحت تیمار با SKEO در قیاس با گروه کنترل دیابتی به طور جزئی افزایش نشان داد. در حالی‌که مقادیر HbA1c در این گروه به طور جزئی کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار نبود. به طور مشابه، سطوح پلاسمایی گلوکز، انسولین و HbA1c رت‌های نرمال تحت تیمار با SKEO در قیاس با گروه کنترل نرمال تغییر معنی‌داری نشان نداد.

جدول شماره۲: توزیع رت‌های دریافت‌کننده SKEO نوع زراعی و گروه کنترل براساس مقادیر پارامترهای بیوشیمیایی

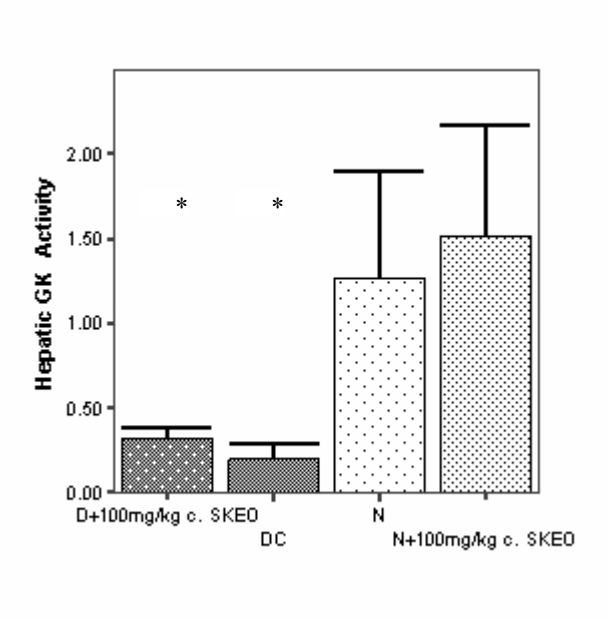
گروه	٪HbA1c	انسولین(µg/l)	گلوکز (mM)
کنترل نرمال	۲/۸۷±۰/۸۹	۰/۹۹±۰/۴۶	۸/۲۹±۰/۹۹
نرمال+SKEO	۳/۱۸±۰/۷۳	۰/۸۸±۰/۳۱	۷/۴۲±۰/۶۲
کنترل دیابتی	۶/۶۸±۱/۷۹*	۰/۲۲±۰/۰۴۷*	۲۲/۳۱±۲/۵*
دیابتی+SKEO	۶/۲۹±۰/۰۹۱*	۰/۲۸±۰/۰۶۸*	۱۹/۸۶±۱/۱۲*،**

میانگین قند خون دو ساعته رت‌های نرمال تحت تیمار با SKEO و گروه کنترل نرمال به ترتیب ۵/۹۸±۰/۵ mM و ۶/۳۹±۰/۶۳ mM بود. اختلاف دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

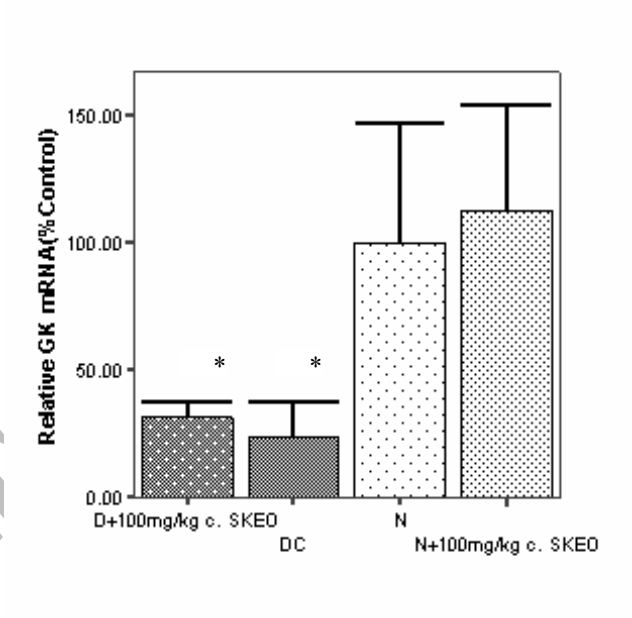
اثر ۲۱ روز تجویز SKEO از راه دهان بر فعالیت GK کبدی و سطوح mRNA آن به ترتیب در نمودار شماره ۱ و نمودار شماره ۲ آمده است. فعالیت و سطوح mRNA آنزیم GK کبدی در رت‌های دیابتی در قیاس با گروه کنترل نرمال به طور معنی‌دار کاهش نشان می‌داد (P<۰/۰۵). در رت‌های نرمال تحت تیمار با SKEO در قیاس با گروه کنترل نرمال تغییر معنی‌داری در میزان mRNA و فعالیت GK دیده نشد. در رت‌های دیابتی تحت تیمار با SKEO در قیاس با گروه کنترل دیابتی افزایش ۴۴٪ در فعالیت و ۲۵٪ در سطوح mRNA آنزیم کبدی GK مشاهده گردید. گرچه این اختلاف‌ها معنی‌دار نبود. هم‌چنان که در نمودار شماره ۳ آمده، همبستگی مثبت و معنی‌دار بین فعالیت و سطوح mRNA آنزیم GK در تمام گروه‌های مورد آزمایش دیده شد (r=۰/۹۷۷ در P<۰/۰۱).

Archive of SID

www.SID.ir

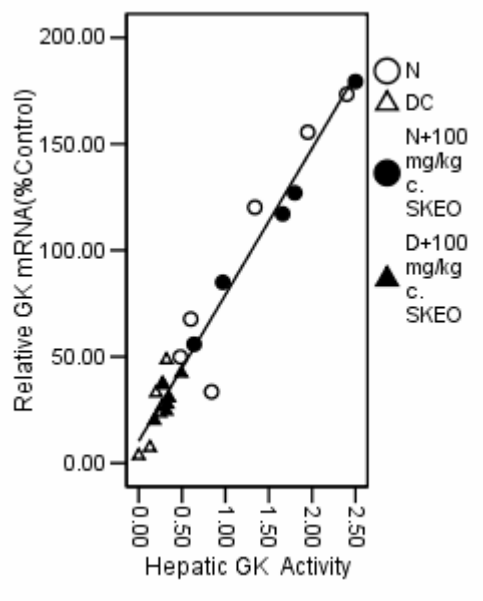


نمودار شماره ۱: اثرتجویز SKEO نوع زراعی (الف) بر فعالیت آنزیم کبدیGK



نمودار شماره ۲: سطوح نرمالیز شدهmRNA آنزیمGK کبدی با β actin. نرمال(N) ، کنترل نرمال(NC)، دیابتی(D) و کنترل دیابتی(DC) . مقادیر (means±S.E.M) از هر گروه دارای ٦ رت به دست آمد. P<۰/۰۰۱ در قیاس با گروه کنترل نرمال به دست آمده است. فعالیت آنزیم به صورت نانومول بر میلی‌گرم پروتئین در دقیقه محاسبه شده است

www.SID.ir



نمودار شماره ۳:همبستگی بین سطوحmRNA و فعالیت آنزیم GK با همبستگی r=۰/۹۷۷ در P<۰/۰۱ معنی‌دار است. اعداد به کار رفته جهت رسم این نمودار به ترتیب با اعداد قبلی فعالیت (نمودار شماره ۱) و سطوحmRNA (نمودار شماره ۲) برای آنزیم GK یکسان است.

بحث

در این مطالعه رت‌های دیابتی دارای سطوح پلاسمایی بالاتری از گلوکز بودند و سطح انسولین پلاسما آن‌ها در قیاس با رت‌های گروه کنترل نرمال کاهش نشان داد. اثرات پایین‌آورندگی گلوکز پلاسما به طور قابل توجه فقط در رت‌های دیابتی تحت تیمار با SKEO مشاهده شد و این در حالی است که سطوح پلاسمایی قند در این رت‌ها نسبت به رت‌های نرمال به طور قابل ملاحظه‌ای هم‌چنان بالا بود. از این‌رو عمل پایین‌آورندگی گلوکز پلاسما توسط SKEO نوع زراعی فقط در رت‌های دیابتی به عنوان یک حالت هیپرگلایسیمی دیده شد. در طی دیابت ملتیوس قند خون افزایش یافته با هموگلوبین واکنش داده و تشکیلHbA_1c را می‌دهد که به عنوان علامتی برای اصلاح کنترل قند خون مطرح می‌باشد (۱۳). تجویز روزانه (SKEO ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۲۱ روز در رت‌های دیابتی سبب کاهش اندکی در سطوح HbA_1c در قیاس با گروه کنترل دیابتی گردید، که ممکن است بیان‌گر کاهش سطوح قند خونشان باشد. در این زمینه، چندین گیاه آنتی‌دیابتیک گزارش شده که توانایی کاهش دادن سطوح HbA_1c را در رت‌های دیابتی دارند (۱۴،۱۵). با استفاده از تست تحمل گلوکز اثر کاهندگی گلوکز پلاسما توسط SKEO نوع زراعی در رت‌های نرمال تحت تیمار با SKEO در قیاس با کنترل نرمال معنی‌دار نبود. GK یک کنترل قابل ملاحظه‌ای بر مصرف گلوکز به ویژه در کبد در جهت سنتز گلیکوژن اعمال می‌کند (۱۶). بیان محدود بافتی و خواص کنتیکی منحصر به فرد GK سبب شده تا یک نقش اساسی در ترشح انسولین سلول‌های بتا پانکراس، مصرف گلوکز کبدی و پاسخ سلولی عصب- نوروآندوکرین داشته باشد (۱۷). فعالیت GK کبدی تحت شرایط متفاوت هورمونی و تغذیه‌ای نتیجه‌ای از تنظیم هر دوی سنتز آنزیم و تجزیه آن می‌باشد (۱۸). عملکرد فعالیت GK کبدی سبب افزایش مصرف گلوکز در هپاتوسیت‌ها به واسطه تحریک افزایش سنتز گلیکوژن و هم‌چنین افزایش ترشح انسولین به واسطه تحریک گلوکز از سلول‌های بتا پانکراس می‌شود که اثر خالص آن کاهش یافتن سطوح پلاسمایی گلوکز است (۱۹). در مطالعه حاضر، یک کاهش در فعالیت و میزان mRNA آنزیم GK کبدی رت‌های دیابتی مشاهده شد و این سطوح پس از تیمار ۲۱ روزه با SKEO افزایش متوسط نشان داد. داده‌ها همبستگی مثبت و بالایی را بین افزایش متوسط فعالیت و سطوح GK mRNA در رت‌های تحت تیمار با SKEO نشان

Archive of SID

www.SID.ir

دادند (نمودار شماره ۳). از طرف دیگر سطوح انسولین به طور جزئی در رت‌های دیابتی تحت تیمار با SKEO در قیاس با گروه کنترل دیابتی افزایش نشان داد. تحلیل یافته‌ها، این ایده را تقویت می‌نماید که افزایش متوسط فعالیت GK کبدی در رت‌های دیابتی تحت تیمار با SKEO احتمالاً به دلیل افزایش سنتز GK کبدی به واسطه افزایش جزئی سطوح پلاسمایی انسولین از طریق تنظیم فاکتورهای وارد در میزان رونوشت‌برداری آن می‌باشد. GK کبدی یک کنترل قوی بر متابولیسم گلوکز توسط سنتز گلیکوژن و گلیکولیز دارد. از این‌رو تغییرات کوچک در فعالیت کبدی GK همراه با تغییر بزرگی در متابولیسم گلوکز است (۲۰). فعالیت GK کبدی با اتصال یافتن به پروتئین تنظیمی گلوکوکیناز در هسته تنظیم می‌شود که کمپلکس این دو به واسطه اتصال گلوکز به GK در حالت هایپرگلایسمی تجزیه و GK به سیتوپلاسم مهاجرت می‌نماید (۲۱). به نظر می‌رسد هایپرگلایسمی علاوه بر افزایش جزئی سطوح پلاسمایی انسولین در رت‌های دیابتی تحت تیمار با دیابتی تحت تیمار با SKEO ممکن است کارایی عمل‌کاهندگی قند خون توسط SKEO را از طریق افزایش جابجایی GK کبدی به سیتوپلاسم تقویت می‌کند. استرپتوزوتوسین به عنوان یک ماده دیابتوژن در مدل حیوانات آزمایشگاهی از طریق افزایش تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال ROS (Reactive Oxygen Species) در سلول‌های بتا پانکراس عمل می‌نماید (۲۲). گونه‌های فعال اکسیژن سبب آسیب رساندن و تسریع روند تخریب سلول‌های بتا می‌شود (۲۳،۲۴).

اجزای عمده اسانس روغنی ساتورجا خوزستانیکا نوع بومی شامل مواد فنلیک (نظیر کارواکرول، پاراسیمین و تیمول) و مواد فنیل پروپن نظیر ائوژنول می‌باشد که به عنوان مواد آنتی‌اکسیدان شناخته شده‌اند (۲۵). گزارشات قبلی مبنی بر اثر محافظتی فلاونوئیدها بر سلول‌های بتا در مدل‌های حیوانی دیابتی است که به صورت سینرژی با آنتی‌اکسید آن‌ها عمل دارند (۲۷). از این‌رو تصور می‌شود که SKEO احتمالاً سبب یک تحریک کوچک در ترشح انسولین از باقی‌مانده‌های سلول بتاپانکراس از طریق خواص آنتی‌اکسیدانی‌اش می‌شود. در این زمینه، شماری از دیگر گیاهان که اثر آنتی‌هایپرگلایسیمی و تحریکی بر رها شدن انسولین بر سلول‌های بتا دارند گزارش شده است (۲۸،۲۷).

نتیجه‌گیری

افزایش متوسط در فعالیت و بیان ژن GK کبدی در رت‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین تحت تیمار با SKEO نوع زراعی به عنوان یکی از فاکتورهای دخیل در اثر آنتی‌هایپرگلایسیمی SKEO مطرح می‌باشد. این عمل SKEO در جهت کاهش دادن گلوکز پلاسما از طریق افزایش جذب گلوکز کبدی اعمال می‌شود که احتمالاً در ارتباط با خواص آنتی‌اکسیدان گیاه است.

Archive of SID

www.SID.ir

References:

1. Jamzad Z. A New Species of the Genus Satureja (Labiatae) from Iran. Iran J Bot 1994;6:215-218.
2. Amanlou M, Dadkah F, Salehnia A, Farsam H. An Anti-Inflamatory and Anti-Nociceptive Effects of Hydroalcoholic Extract of Saturega Khuzestanica Jamzad Extract. J Pharm Pharmaceut Sci 2005;8:102-106.
3. Amanlou M, Fazeli MR, Arvin A, Amin HG, Farsam H. Antimicrobial Activity of Crude Methanolic Extract of Satueja Khuzestanica. Fitoterapia 2004;75:768-770.
4. Abdollahi M, Salehnia A, Mortazavi SHR, Ebrahimi M, Shafiee A, Fouladian F, et al. Antioxidant, Antidiabetic, Antihyerlipidemic, Reproduction Stimulatory Properties and Safely of Essential Oil of Satureja Khuzestanica in Rat in Vivo: A Toxicopharmacological Study. Med Sci Monit 2003;9:331-335.
5. Nazari A, Deitan B, Shirkhani Y, Kiyanei A, Mandegary A. Effect of Decoction of Satureja Khuzestanica Jamzad on Blood Coagulation Time, Triglyceride and Glucose Levels in Rats. Pak J Biol Sci 2005;8:790-792.
6. Cherrington C. Control of Glucose Uptake and Release by the Liver in Vivo. Diabetes 1999;48:1198-1214.
7. Nordli RC, Foster JD, Lane AJ. Regulation of Glucose Production by the Liver. Ann Rev Nutr 1999;19:379-406.
8. Sefidkon F, Ahmadi S. Essential Oil of Satureja Khuzestanica Jamzad. J Essent Oil Res 2000;12:427-428.
9. Umamaheswari S, Maizen Prince PS. Antihyperglycaemic Effect of Llogen-Excell, An Ayurvedic Herbal Formulation in Streptozotocin Induced Diaetes Mellitus. Acta Pol Pharmaceut 2007;64:53-61.
10. Noma T, Mizushige K ,Yao L, Yu Y, Kiyomoto H, Hosomi N, et al. Alteration in Aortic Wall Stiffness and Accumulation of Collagen During the Prediabetic Stage Type II Diabetes Mellitus in Rats. Jap Circ J 1999;63:988-993.
11. Nishio T, Toyoda Y, Hiramatsu M, Chiba T, Miwa I. Decline in Glucokinase Activity in the Arcutate Nucleur of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Biol Pharm Bull 2006;26:216-219.
12. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protien Measurement with the Folin-Phenol Reagent J Biol Chem 1951;193:265-275.
13. Gabbay KH. Glycosylated Haemoglobin and Diabetic Control. N Eng J Med 1976;295:443-444.
14. Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Antioxidant Effect of Alor Vera Extract in Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats. Pharmacol Rep 2005;57:90-96.
15. Naredhirakannan RT, Subramanian S, Kandaswamy M. Biochemical Evalution of Antidiabetogenic Properties of Some Commonly Used Indian Plants on Streptozotocin-Induced Diabetes in Experimental Rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006;32:1150-1157.
16. Agius L, Peak M, Newgard CB, Gomez-Foix AM, Guinovart JJ. Evidence for a Role of Glucose-Induced Translocation of Glucokinase in the Control of Hepatic Glycogen Synthesis. J Biol Chem 1996;271:30479-30486.
17. Matschinsky FM. Glucokinase, Glucose Homeostasis, and Diabetes Mellitus. Curr Diab Rep 2005;5:171-176.
18. Sibrowski W, Staegemann V, Seitz HJ. Accelerated Turnover of Hepatic Glucokinase in Starved and

Archive of SID

www.SID.ir

Streptozotocin-Diabetic Rat. Eur J Biochem 1982;127:571-574.
19. Printz RL, Granner DK. Tweaking the Glucose Sensor: Adjusting Glucokinase Activity with Activator Compounds. Endocrinology 2005;146:3693-3695.
20. Agius L, Peak M, Newgard CB. Evident for a Role of Glucose Induced Translocation of Glucokinase in the Control of Hepatic Glycogen Synthesis. J Biol Chem 1996;271:30479-30486.
21. Agius L, Aistion S, Mukhtar M. GKPR/GK Control of Metabolic Fluxes in Hepatocytes. In: Glucokinase and Glycaemia Disease. Front Diabet 2004;16:208-221.
22. Nukatsuka M, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J. Allopurinol Protectes Pancreatic Beta Cells from the Cytotoxic Effect of Streptozotocin: In Vitro Study. J Pharmacobiodyn 1990;13:259-262.
23. Lenzen S. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. Diabetologia 2008;51:216-226.
24. Gille L, Schottohly P, Friesen N, Walde SS, Udilova N, Nohl H, et al. Generation of Hydroxyl Radicals Mediated by Streptozotocin in Pancreatic Islets of Mice in Vitro. Pharmacol Toxicol 2002;90:317-326.
25. Farsam H, Amanlou M, Radpour MR, Salehinia AN, Shafiee A. Composition of the Essential Oils of Wild and Cultivated Satureja Khuzestanica Jamzad from Iran. Flav Fragran J 2004;19:308-310.
26. Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y. Beneficial Effects of Antioxidants in Diabetes: Possible Protection of Pancreatic Beta-Cells Against Glucose Toxicity. Diabetes 1999;48:2398-2306.
27. Ravi K, Ramachandran B, Subramanian S. Protective Effect of Eugenia Jambolana Seed Kernel on Tissue Anti-Oxidants in Streptozotocin Induced Rats. Biol Pharm Bull 2004;27:1212-1217.
28. Rajasekaram S, Sivagnanam K, Subramanion S. Modulatory Effects of Aloe Vera Leaf Gel Extract on Oxidative Stress in Rats Treated with Streptozotocin. J Pharm Pharmacol 2005;57:241-246.

Archive of SID

www.SID.ir