

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : BRG5180009  
ชื่อโครงการ : บทบาทของฮอริโมนเพศต่อสรีรวิทยาของกล้ามเนื้อหัวใจ (2)  
ชื่อนักวิจัย : รศ.ดร. จงกลณี วัฒนาเพิ่มพูล  
E-mail Address : [tejwt@mahidol.ac.th](mailto:tejwt@mahidol.ac.th)  
ระยะเวลาโครงการ: มิถุนายน 2551 – พฤษภาคม 2554

การศึกษาก่อนหน้านี้ได้รายงานบทบาทสำคัญของฮอริโมนเพศต่อการทำงานของหัวใจ จึงเน้นศึกษาต่อเนื่องถึงผลกระทบของฮอริโมนเพศหญิงต่อ 1) การเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาการดูดกลับแคลเซียมโดย sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase (SERCA) และ 2) จลนศาสตร์การจับตัวของโปรตีนกล้ามเนื้อหัวใจในหนูตัวเต็มวัยที่มีเบาหวานแทรกซ้อน อีกทั้งศึกษานัยสำคัญของฮอริโมนเพศชายในด้าน 1) ผลกระทบต่อกลศาสตร์การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจทั้งในหนูขาดฮอริโมนเพศหรือได้รับฮอริโมนสูง 2) ความสัมพันธ์ของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตกับการทำงานของ SERCA และ 3) สัญญาณในการกระตุ้นการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตเมื่อมีฮอริโมนเพศชายสูง

การทำงานของ SERCA ที่ลดลงเท่ากันในหัวใจหนูที่ขาดฮอริโมนเพศหญิงอย่างเดียวและเมื่อเป็นเบาหวานร่วมด้วย แสดงถึงการทำงานร่วมกันของทั้งฮอริโมนเพศหญิงและอินซูลินในการควบคุมปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจด้วยปฏิกิริยาของ SERCA และเมื่อเปรียบเทียบผลของฮอริโมนเพศหญิงและอินซูลินต่อจลนศาสตร์ของปฏิกิริยาการจับตัวของโปรตีนกล้ามเนื้อหัวใจ พบผลกระทบที่แตกต่างกัน ซึ่งชี้ให้เห็นถึงอิทธิพลของฮอริโมนเพศหญิงต่อการทำงานของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจที่นอกเหนือจากการควบคุมปริมาณของโปรตีน myosin heavy chain (MHC)

การศึกษาผลกระทบของการขาดฮอริโมนเพศชายในหนูตัวเต็มวัย พบว่าการขาดฮอริโมนเพศชายส่งผลให้แรงการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงพร้อมมีการเปลี่ยนแปลงของ MHC ซึ่งสอดคล้องถึงสภาวะพยาธิสภาพของหัวใจ ในทางตรงข้าม สภาวะที่มีฮอริโมนเพศชายสูงจะเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตที่เป็นปกติหรือมีพยาธิสภาพขึ้นกับทั้งปริมาณและช่วงเวลาของการได้รับฮอริโมน โดยช่วงเวลาที่ยาวจะส่งผลให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตที่มีการทำงานปกติแต่เมื่อได้รับฮอริโมนเป็นระยะเวลานานจะส่งผลให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตที่มีพยาธิสภาพ ซึ่งสามารถยืนยันได้จากการมีปริมาณคอลลาเจนเพิ่มขึ้นในหัวใจ

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตจากการมีฮอริโมนเพศชายสูงกับปฏิกิริยาของ SERCA พบว่าไม่มีความเกี่ยวเนื่องกัน แต่ในทางตรงกันข้าม การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตกลับมีผลกระทบให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของปฏิกิริยาเอ็นไซม์ SERCA ซึ่งบ่งบอกถึงผลของฮอริโมนเพศชายในการเหนี่ยวนำให้ SERCA ปรับการทำงานให้มากขึ้น แต่ในที่สุดการปรับตัวจะล้มเหลวเมื่อเข้าสู่สภาวะมีพยาธิสภาพหลังได้รับฮอริโมนเพศเป็นเวลานาน ทั้งนี้ สัญญาณในการกระตุ้นให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตเมื่อมีฮอริโมนเพศชายสูงนั้น อาจผ่านกระบวนการของวิถี Calcineurin-NFAT

**คำหลัก:** ฮอริโมนเพศ การดูดกลับแคลเซียมที่ซาร์โคพลาสมิคเรติคูลัม จลนศาสตร์การจับตัวของโปรตีนกล้ามเนื้อ ภาวะหัวใจโต

## ABSTRACT

**Project Code** : BRG5180009  
**Project Title** : Role of Sex Hormones in Cardiac Muscle Physiology (II)  
**Investigator** : Assoc. Prof. Dr. Jonggonnee Wattanapermpool  
**E-mail Address** : tejwt@mahidol.ac.th  
**Project Period** : June 2008 – May 2011

We have reported the significant role of female sex hormones in cardiac contractile activity in a series of experiment. The present study was further investigated the significance of female sex hormones in two aspects of 1) the adaptive alterations in SR  $\text{Ca}^{2+}$  uptake activity and 2) the significance of cross-bridge kinetics in regulating cardiac myofilament activity in OVX rats complicated with diabetes. The significance of male sex hormones on the cardiac activation was also evaluated in three aspects, including 1) the mechanical contractile properties of skinned fiber preparation from castrated and testosterone-treated rats, 2) the relations of cardiac hypertrophy induced by testosterone to the SR  $\text{Ca}^{2+}$  uptake function, and 3) the signaling component involves in testosterone-induced cardiac hypertrophy.

Similar suppression of cardiac SR  $\text{Ca}^{2+}$  uptake activity between estrogen- and insulin-deficient conditions without additive effect provides clear evidence on the interactive effect of the two hormones in regulating the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  handling by changes both the activity and the content of SERCA2a protein in cardiomyocytes. The significant role of estrogen in the cross-bridge kinetics was further tested by evaluating the correlation of maximum myofibrillar ATPase activity to various levels of  $\alpha$ -MHC in the heart of OVX rats compared to that of diabetic rats. Different expression levels of  $\alpha$ -MHC in the heart of OVX and diabetic rats will be varied by manipulating the plasma thyroid hormone by tri-iodothyronin injection or 6-n-propyl-2-thiouracil administration. Our results indicate that estrogen, in contrast to insulin, plays an additional regulatory role on the cross-bridge cycling kinetics through changes in the myofilament proteins besides its effect on the expression of MHC isoforms. Our results also confirm that insulin indirectly affects the cross-bridge cycling kinetics through the direct effect of thyroid hormones on the  $\alpha$ -MHC expression.

Concerning effects of male sex hormones, testosterone deprivation after orchidectomy (ORX) induced a reduction in maximum force contraction with isoform shift of MHC toward pathological development. In contrast, testosterone administration induced either physiologic or pathologic cardiac hypertrophy depending on both the dose and the duration of hormone treatment. Physiologic cardiac hypertrophy was observed only with short term treatment but pathologic hypertrophy will be the case when the treatment is prolonged. The induction of pathological cardiac hypertrophy was further confirmed by an increase in the content of collagen.

Association of cardiac hypertrophy to changes in SERCA activity after high testosterone treatment was further analyzed. Interestingly, our results show no association between SERCA activity and testosterone-induced cardiac hypertrophy. It is, however, the cardiac hypertrophy reversely affected the  $\text{Ca}^{2+}$  pumping activity of SERCA indicating an adaptive change of SERCA after prolonged exposure to high testosterone which may eventually lead to deterioration of the heart if the high testosterone persists. The signaling components in testosterone-induced pathologic hypertrophy of the heart possibly involve the process of calcineurin-NFAT pathway but results are still inconclusive.

**Keywords:** Sex hormones, SR  $\text{Ca}^{2+}$  uptake, cross-bridge cycling kinetics, cardiac hypertrophy