

بیان ژن‌های BMP2 و BMP4 در تکوین قلب رویان

موش‌های C57BL/6 مبتلا به دیابت بارداری

فاطمه قاسم‌زاده^۱، دکتر مسعود گلعلی‌پور^۲، دکتر کامران حیدری^۳، دکتر زهرا نظری^۴، دکتر محمدجعفر گلعلی‌پور^{۵*}

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۲- استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۳- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۴- دکتری زیست‌شناسی سلولی تکوین، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، ایران. ۵- استاد، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: دیابت بارداری (gestational diabetes mellitus:GDM) یک بیماری به‌طور معمول ناشی از تولید ناکافی انسولین در زنان باردار است. GDM سبب رشد غیرطبیعی جنین می‌گردد. این مطالعه به منظور بیان ژن‌های BMP2 و BMP4 در تکوین قلب رویان موش‌های C57BL/6 مبتلا به دیابت بارداری انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۸ سر موش ۸ هفته‌ای باردار نژاد C57BL/6 به‌صورت تصادفی در دو گروه ۴ تایی کنترل و تجربی قرار گرفتند. حیوانات گروه تجربی در روز یک بارداری میزان ۱۵۰ mg/kg/bw استرپتوزوتوسین (STZ) را به صورت تک دوز و داخل صفاقی دریافت نمودند. ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ سطح گلوکز سرم سنجیده شد و موش‌های باردار با گلوکز سرم بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. بعد از گذشت ۱۱/۵ روز از بارداری رویان‌های هر دو گروه جراحی و بافت قلب آنها استخراج شد. سپس RNA total بافت قلب توسط تریزول استخراج و میزان بیان ژن‌های BMP2 و BMP4 در قلب هر دو گروه توسط Real-time PCR برآورد شد.

یافته‌ها: بیان ژن‌های BMP2 و BMP4 در قلب رویان‌های ۱۱/۵ روزه گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: دیابت بارداری بر بیان ژن‌های BMP2 و BMP4 در تکوین قلب رویان موش‌های C57BL/6 اثرگذار نبود.

کلیدواژه‌ها: دیابت بارداری، تکوین قلب، ژن BMP2، ژن BMP4، موش C57BL/6

* نویسنده مسؤول: دکتر محمدجعفر گلعلی‌پور، پست الکترونیکی mjgolalipour@yahoo.com

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، تلفن و نمابر ۰۱۷-۳۲۲۶۱۰۶۵

وصول مقاله: ۱۳۹۶/۹/۱۹، اصلاح نهایی: ۱۳۹۶/۱۰/۱۲، پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۱۲

مقدمه

عروقی در ارتباط با چربی غیرطبیعی سرم و پرفشاری خون و چاقی شکمی نیز در آنها افزایش می‌یابد. تنوع و شیوع GDM در کشورهای مختلف نتیجه تفاوت در قومیت و نژاد جمعیت‌ها و همچنین روش‌های تشخیص و غربالگری در نقاط مختلف است. با توجه به اهمیت غربالگری و درمان GDM در جلوگیری از عوارض نامطلوب مادر و جنین آگاهی از شیوع GDM در نقاط مختلف ایران ضروری به نظر می‌رسد (۲). زنان مبتلا به GDM در معرض خطر بالای تولد نوزادانی با نقایص مادرزادی قلب (congenital heart disease: CHD) هستند. مکانیسم القایی CHD در فرزندان زنان مبتلا به GDM در ابهام است. با روند روبه رشد از

دیابت بارداری (gestational diabetes Mellitus: GDM) به عنوان هر درجه از عدم تحمل گلوکز در دوران بارداری تعریف می‌شود (۱). GDM بیماری شایع در دوران بارداری است که ۵-۲ درصد از بارداری‌ها را به خود اختصاص می‌دهد. شیوع آن از یک تا ۱۴ درصد در کشورهای مختلف متفاوت است (۲). این نوع از دیابت در سه ماهه دوم و سوم بارداری تشخیص داده می‌شود؛ ولی به وضوح دیابت‌های دیگر آشکار نیست (۳). GDM با ایجاد آترواسکلروز زودرس همراه است (۴). زنان مبتلا به GDM نه تنها در معرض خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ هستند؛ بلکه خطر عوارض قلبی

پزشکی سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی گلستان در سال ۱۳۹۵ انجام شد.

حیوانات در شرایط آزمایشگاهی در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی گلستان در شرایط استاندارد شامل دمای پایدار 21 ± 2 درجه سانتی گراد، شرایط نور مناسب (۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی) در قفس‌های مخصوص تکثیر پرورش نگهداری شدند و همچنین آب و غذای کافی در اختیار داشتند. مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (IR.goums.REC.1395.155) مورد تایید قرار گرفت و پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

موش‌های ماده به‌طور جداگانه برای یک شب در کنار موش‌های نر قرار گرفتند. پس از تشخیص پلاک واژینال، جفتگیری تایید شد و به‌عنوان روز صفر بارداری (E0.5) در نظر گرفته شد (۱۳). موش‌های باردار به‌صورت تصادفی در دو گروه کنترل و تجربی (دیابتی) تقسیم شدند. برای القاء دیابت به ۴ سر از موش‌های باردار گروه تجربی در روز یکم بارداری استرپتوزتوسین (Sigma Chemical, St. Louis, Mo., USA) به صورت داخل صفاقی و تک دوز (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) تزریق شد (۱۴ و ۱۵).

سطح گلوکز خون موش‌ها با استفاده از خون سیاهرگ دمی توسط دستگاه گلوکومتر در روز اول مطالعه و ۷۲ ساعت بعد از تزریق استرپتوزتوسین اندازه‌گیری شد. سطح گلوکز خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان دیابت بارداری در نظر گرفته شد (۱۶). به موش‌های باردار گروه کنترل هیچ دارویی تزریق نشد و به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند.

نحوه جراحی و استخراج قلب رویان از موش‌های باردار: پس از گذشت ۱۱/۵ روز از بارداری موش‌های دو گروه بیهوش و با روش دررفتگی مهره‌های گردن قربانی شدند (۱۵). سپس چند رویان از هر گروه به صورت تصادفی از شاخ‌های رحم موش‌های باردار خارج شدند. در مرحله بعد قلب رویان‌ها با جراحی در زیر میکروسکوپ استریو جدا گردید. نمونه‌های موردنظر در لوله‌های عاری از RNase قرار داده شد و تا زمان انجام آزمایش و استخراج RNA در فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA: بافت کلی قلب جنین‌های گروه کنترل و تجربی برای استخراج RNA مورد استفاده قرار گرفت. استخراج RNA از قلب جدا شده از رویان با استفاده از Trizol (Korea, Geneall) مطابق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. RNA استخراج شده را در یک میکروتیوپ RNase-free جداگانه قرار دادیم. نمونه‌ها به فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. کیفیت RNA استخراج شده به دو روش کیفی و کمی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای ارزیابی کیفی از دستگاه الکتروفورز

دیابت در بزرگسالان و جوانان نیاز مبرم به درک اساسی از مکانیسم و استراتژی پیشگیرانه مؤثر وجود دارد. دیابت یک نگرانی عمده بهداشتی در سراسر جهان است که تا به امروز ۳۸۷ میلیون نفر به دیابت مبتلا هستند (۵) و با افزایش نرخ ۱۰ میلیون نفر در سال تعداد بیماران دیابتی روبه افزایش است (۶). متآنالیز انجام شده نشان داد که زنان مبتلا به دیابت به طور قابل توجهی از نظر بالینی مهم هستند و خطر بالاتری از هر دو بیماری CHD و سکته مغزی را نسبت به مردان نشان می‌دهند (۵). در میان تمام اختلالات مادرزادی نقایص مادرزادی قلب با شیوع ۳/۵ برابر بیشتر از جمعیت غیردیابتی رایج‌ترین نوع ناهنجاری‌ها است (۶).

BMP (bone morphogenetic protein) ژن‌های زیر خانواده بزرگی از TGFβ هستند (۸ و ۷). BMP سیگنالینگ در بسیاری از فرآیندها از جمله توسعه و هموستاز بافت‌های بالغ در طول دوره جنینی دخالت دارند (۹). با توجه به بیان و حضور این BMP ها، اهمیت آنها به‌عنوان تنظیم‌کننده در سراسر بدن که کمبود در تولید و عملکرد آن معمولاً با نقص یا آسیب‌های شدید مشخص می‌شود و طیف گسترده‌ای از اختلالات بالینی از جمله بیماری‌های عروقی، بیماری‌های اسکلتی و سرطان مرتبط هستند (۸ و ۱۰).

کمتر بیان شدن BMP4 در منطقه قلبی قدامی موش‌ها منجر به کاهش سلول‌های موجود در بالشتک‌های آندوکار دیال ناحیه خروجی قلب (OFT) و نهایتاً ایجاد نقایص نقص دیواره بین بطنی، جابجایی عروق بزرگ و شکل‌گیری ناقص دریچه‌های نیمه‌هلالی می‌گردد (۱۱). مطالعه دیگر نشان داده 2, 4, 5, 6 BMP و 7mRNA در روند تشکیل بالشتک‌های آندوکار دیال نقش مهمی دارند (۱۲).

به صورت کلی می‌توان گفت این ژن در نهایت منجر به بلوغ دریچه‌های قلب و سپتوم و شکل‌گیری قلب چهار حفره‌ای می‌شود (۱۰). کمبود این ژن باعث ایجاد ناهنجاری‌هایی از آمینون، کوریون و نقص قلبی می‌گردند (۱۰). حذف این ژن در سلول‌های اجداد قلبی مانع از تشکیل دریچه‌های قلبی مشتق شده از اتاقک میوکاردیوم می‌شود. حذف BMP2 در AV میوکاردیوم نقش این ژن را در EC EMT در شکل‌گیری ژله قلبی و الگودهی AV میوکاردیوم نشان می‌دهد (۱۰). کمبود این ژن در موش باعث عدم تمایز مزودرم می‌شود. این ژن برای تکامل اولیه در گاسترولاسیون ضروری است (۱۰). همراهی دو ژن BMP2 و BMP4 نقش اساسی در Septation AV قلب ایفا می‌کنند (۱۰).

این مطالعه به منظور بیان ژن‌های BMP2 و BMP4 در تکوین قلب رویان موش‌های C57BL/6 مبتلا به دیابت بارداری انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۸ سر موش ۸ هفته‌ای باردار نژاد C57BL/6 خریداری شده از انستیتو رازی در مرکز تحقیقات

رویان‌های گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل بیان آماری معنی‌داری نداشتند.

دیابت مادرزادی با طیف وسیعی از CHD همراه بوده و فوتیپ‌ها، خصوصیات غیراختصاصی هیپرگلیسمی در اوایل بارداری نه تنها بر توالی خاصی در توسعه قلب بلکه به طور کلی بر رشد قلب اثر می‌گذارد که اثرات مضر آن یا قبل از تشکیل لوله قلبی اولیه و یا عواقب بعدی پس از رشد قلب جنین است (۱۷).

در نوزادان حاصل از مادران با دیابت بارداری، نقایص قلبی به نسبت نقایص دیگر شدیدتر گزارش شده است. به طوری که قلب در حال رشد بیشتر از دیگر ارگان‌ها به هیپرگلیسمی حساس است (۱۸). BMPها از طریق آبخارهای وابسته و مستقل طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی را نشان می‌دهند. اختلالات قلب و عروق مانند آتریوژنز، آترواسکلروز، فشار خون ریوی و هیپر تروفی قلب ناهنجاری‌های مرتبط با BMP سیگنالینگ هستند (۱۹). مکانیسم دقیقی که دیابت اثرات تراژدیک ایجاد می‌کند و موجب نواقص در جنین می‌شود نامشخص است؛ در حالی که عوارض GDM مادر مانند مدولاسیون سطح انسولین و تغییرات سطح چربی و افزایش ROS ممکن است نقش مهمی را در آسیب جنین در دوران GDM داشته باشد. هیپرگلیسمی به عنوان تراژون اصلی شناخته شده و به طور خاص اثرات جانبی بر رشد قلب و عروق دارد (۲۰). شکی نیست که نقایص قلبی جنین با هیپرگلیسمی مادر ارتباط دارند که دلیل آن هم نتایج گزارش شده توسط Wang و همکاران است که افزایش ۵ برابری این نواقص در مادران دیابتی نسبت به غیردیابتی‌ها است (۲۱). مطالعه Luo و همکاران نشان داد که ژن های BMP2 و BMP4 به طور مستقیم باعث تولید بیش از حد ROS می‌شوند که بعدها باعث کاهش وازودپلاتاسیون وابسته به آندوتلیوم می‌گردد. افزایش بیان BMP4 باعث افزایش استرس اکسیداتیو در شریان‌ها می‌شود. افزایش BMP2 باعث افزایش استرس اکسیداتیو و نیز افزایش استرس شبکه آندوپلاسمی می‌شود که باعث فعال شدن مسیرهای NADPH و در نتیجه ایجاد کلسیفیکاسیون عروقی می‌گردد (۲۲). نتایج مطالعه حاضر با مطالعه Luo و همکاران (۲۲) همسو نبود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که دیابت بارداری بر بیان ژن های BMP2 و BMP4 در تکوین قلب رویان موش های C57BL/6 اثر گذار نیست.

تشکر و قدردانی

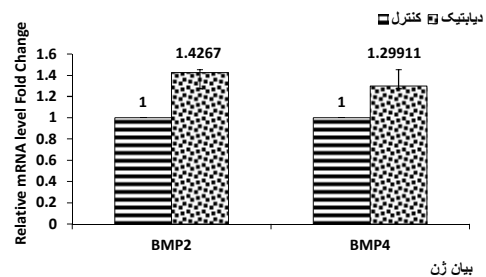
این مقاله نتیجه بخشی از پایان‌نامه (شماره ۲۳۸) خانم فاطمه قاسم‌زاده برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته علوم تشریحی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود.

و ژل آگارز ۱/۵ درصد و برای ارزیابی کمی از دستگاه پیکودراپ (Picodrop; Germany) استفاده شد. برای از بین بردن DNA ژنومی احتمالی در RNA استخراج شده از تیمار DNase I با استفاده از کیت فرمنتاز (Fermentas, Canada) انجام شد. سپس سنتز cDNA با استفاده از کیت فرمنتاز (Fermentas, Canada) و طبق پروتکل آن شرکت انجام شد. PCR real-time با استفاده از کیت Real-Time PCR (Takara, Japan) و دستگاه Real-Time PCR (ABI7300; Germany) انجام شد. در این آزمایش از ژن S18 به عنوان کنترل داخلی و از cDNA زاده‌های گروه غیردیابتی به عنوان کنترل استفاده شد. دما و شرایط انجام واکنش شامل سیکل اول ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۱۰ ثانیه، ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد ۳۴ ثانیه بود که در ۴۰ چرخه ادامه داشت. در پایان واکنش‌ها منحنی استاندارد و منحنی ذوب مربوطه مورد ارزیابی قرار گرفت.

آنالیز آماری: سطح بیان نسبی mRNA ژن‌های مورد نظر بین بافت قلب رویان‌های گروه دیابتی و غیردیابتی با استفاده از روش مقایسه CT و از فرمول Ct انجام شد. تغییرات بیان ژن به صورت Fold change نشان داده شد. برای بررسی محاسبه بیان ژن از نرم‌افزار Rest استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-15 و آزمون t-test در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند و نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شدند.

یافته‌ها

تغییرات سطح گلوکز سرم: میزان گلوکز سرم مادران باردار گروه کنترل و تجربی در روز صفر بارداری تغییر آماری معنی‌داری نداشتند. میزان گلوکز سرم ۷۲ ساعت بعد در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/05$).



نمودار ۱: نتایج بیان ژن‌های BMP2 و BMP4 قلب رویان ۱۱/۵ روزه موش نژاد C57BL/6 گروه‌های کنترل و دیابتی

نتایج Real-time PCR: دیابت بارداری سبب افزایش میزان بیان ژن‌های BMP2 و BMP4 در قلب رویان موش‌های گروه تجربی نسبت به گروه کنترل گردید؛ اما این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار یک).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، ژن‌های BMP2 و BMP4 در قلب

References

- Li PY, Hsu CC, Yin MC, Kuo YH, Tang FY, Chao CY. Protective Effects of red guava on inflammation and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic mice. *Molecules*. 2015 Dec; 20(12): 22341-50. doi:10.3390/molecules201219831
- Khoshnati Nikoo M, Abbaszadeh Ahranjani S, Larijani B. A review on the prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) in different regions of Iran. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*. 2009; 8: 47-56.
- American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan; 38 Suppl: S8-S16. doi:10.2337/dc15-S005
- Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Dec; 21(12): 2111-15.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Sex differences in body anthropometry and composition in individuals with and without diabetes in the UK Biobank. *BMJ Open*. 2016 Jan; 6(1): e010007. doi:10.1136/bmjopen-2015-010007
- Moazzen H, Lu X, Ma NL, Velenosi TJ, Urquhart BL, Wisse LJ, et al. N-Acetylcysteine prevents congenital heart defects induced by pregestational diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Feb; 13: 46. doi:10.1186/1475-2840-13-46
- Wang J, Greene SB, Martin JF. BMP signaling in congenital heart disease: new developments and future directions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Jun; 91(6): 441-48. doi:10.1002/bdra.20785
- Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J Biochem*. 2010 Jan; 147(1): 35-51. doi:10.1093/jb/mvp148
- Bandyopadhyay A, Yadav PS, Prashar P. BMP signaling in development and diseases: a pharmacological perspective. *Biochem Pharmacol*. 2013 Apr; 85(7): 857-64. doi:10.1016/j.bcp.2013.01.004
- Wang RN, Green J, Wang Z, Deng Y, Qiao M, Peabody M, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes Dis*. 2014 Sep; 1(1): 87-105.
- McCulley DJ, Kang JO, Martin JF, Black BL. BMP4 is required in the anterior heart field and its derivatives for endocardial cushion remodeling, outflow tract septation, and semilunar valve development. *Dev Dyn*. 2008 Nov; 237(11): 3200-209. doi:10.1002/dvdy.21743
- Somi S, Buffing AA, Moorman AF, Van Den Hoff MJ. Dynamic patterns of expression of BMP isoforms 2, 4, 5, 6, and 7 during chicken heart development. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004 Jul; 279(1): 636-51.
- Golalipour MJ, Ghafari S, Moharreri A. [Gestational diabetes reduces motor neurons of spinal cord in 4, 8 and 12 weeks rat offspring]. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2014; 16(1): 29-34. [Article in Persian]
- Vafaiepour Z, Shokrzadeh M, Jahani M, Shaki F. [Protective effect of Nanoceria against Streptozotocin induced mitochondrial dysfunction in embryo of diabetic mice]. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2015; 25(3): 109-20. [Article in Persian]
- Lister R, Einstein F, Chamberlain A, Dar P, Bernstein P, Zhou B. 269: Streptozotocin dosing for the induction of fetal cardiac dysmorphology associated with maternal hyperglycemia. *American J Obstet Gynecol*. 2012; 206(1): S131. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.287
- Damasceno DC, Sinzato YK, Bueno A, Netto AO, Dallaqua B, Gallego FQ, et al. Mild diabetes models and their maternal-fetal repercussions. *J Diabetes Res*. 2013; 2013: 473575. doi:10.1155/2013/473575
- Øyen N, Diaz LJ, Leirgul E, Boyd HA, Priest J, Mathiesen ER, et al. Prepregnancy diabetes and offspring risk of congenital heart disease: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2016 Jun; 133(23): 2243-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465
- Moazzen H. Pregestational diabetes and congenital heart defects: role of reactive oxygen species. Dissertation, Physiology. The University of Western Ontario. 2014.
- Luo JY, Zhang Y, Wang L, Huang Y. Regulators and effectors of bone morphogenetic protein signalling in the cardiovascular system. *J Physiol*. 2015 Jul; 593(14): 2995-3011. doi:10.1113/JP270207
- Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009 Jun; 85(6): 523-30. doi:10.1002/bdra.20567
- Wang G, Huang WQ, Cui SD, Li S, Wang XY, Li Y, et al. Autophagy is involved in high glucose-induced heart tube malformation. *Cell Cycle*. 2015; 14(5): 772-83. doi:10.1080/15384101.2014.1000170
- Luo JY, Zhang Y, Wang L, Huang Y. Regulators and effectors of bone morphogenetic protein signalling in the cardiovascular system. *J Physiol*. 2015 Jul; 593(14): 2995-3011. doi:10.1113/JP270207

Original Paper

BMP 2 and BMP 4 genes expression in the development of the embryo heart in induced gestational diabetes of C57BL/6 mice

Fatemeh Ghasemzadeh (B.Sc)¹, Masoud Golalipour (Ph.D)², Kamran Haidari (Ph.D)³
Zahra Nazari (Ph.D)⁴, Mohamad Jafar Golalipour (Ph.D)^{*5}

¹M.Sc Student in Anatomy, Department of Anatomical Sciences, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ²Assistant Professor, Medical Cellular and Molecular Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ³Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁴Ph.D in Cell and Developmental Biology, Gorgan Congenital Malformations Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁵Professor, Gorgan Congenital Malformations Research Center, Department of Anatomical Sciences, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Gestational diabetes mellitus (GDM) is usually a disease caused by inadequate insulin production in pregnant women. GDM induces abnormal fetal growth. This study was done to evaluate the BMP2 and BMP4 genes expression in the development of the embryos heart in induced gestational diabetes of C57BL/6 mice.

Methods: In this experimental study, 8-week old adult C57BL/6 mice were randomly divided into diabetic and control groups. After mating of animals, the dams in diabetic group were received a single dose of 150 mg/kg/bw of streptozotocin on gestational day 1 of pregnancy, intraperitoneally. After 11.5 days of pregnancy, the embryos of both groups were extracted and heart tissue was extracted. RNA total tissue of the heart was extracted by Trizol. After extracting RNA, expression of BMP2 and BMP4 genes in the heart of both groups was estimated by Real-time PCR.

Results: There was no significant difference in expression of BMP2 and BMP4 genes in the heart of 11.5 days of embryos in gestational diabetes mellitus group and control group.

Conclusion: Gestational diabetes mellitus had no effect on the expression of BMP2 and BMP4 genes in the development of the embryos heart.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, Heart development, BMP2 gene, BMP4 gene, Mouse

* **Corresponding Author: Golalipour MJ (Ph.D), E-mail: mjgolalipour@yahoo.com**

Received 10 Dec 2017

Revised 2 Jan 2018

Accepted 2 Jan 2018

Cite this article as: Ghasemzadeh F, Golalipour M, Haidari K, Nazari Z, Golalipour MJ. [BMP 2 and BMP 4 genes expression in the development of the embryo heart in induced gestational diabetes of C57BL/6 mice]. J Gorgan Univ Med Sci. 2018 Autumn; 20 (3): 19-23. [Article in Persian]

Orcid id: Fatemeh Ghasemzadeh: 0000-0002-8935-8839, Masoud Golalipour: 0000-0002-3429-5519, Kamran Haidari: 0000-0003-4347-5412, Zahra Nazari: 0000-0003-3951-7798, Mohammad Jafar Golalipour: 0000-0002-0646-7096