

A különböző anya étrendek ellentétes hatása a nemi dimorfizmus génexpressziójára a rágcsálók méhlepényében

Kercseligeti Alexa

A terhesség alatti étrend befolyásolja az utód a jövőbeni egészségét és a végeredmény eltérő az egyes esetekben a gyermek nemétől függően.

A kutatók egerekben vizsgálták meg az étrend és a magzat nemének hatását a méhlepényben történő génexpresszióra.

Az egereket magas zsírtartalmú, alacsony zsírtartalmú és közepes kalóriamennyiségű táplálékokkal etették. A terhesség 12,5. napján az RNS mintát vettek a méhlepényből és microarray vizsgálattal elemezték. Összehasonlítva az étrendeket, 1972 gén expressziója változott több mint a kétszeresére, a háromból legalább egy csoportban.

Az anya táplálékának hatására a nőnemű magzatoknál a méhlepényben nagyobb volt a változás a génexpresszióban, mint a hím magzatoknál.

Néhány génre -melyek a jellemzően a vese funkciókért felelősek- hatással voltak az étrendek, beleértve az ion-egyensúlyt és a kemoreceptorokat szabályozó géneket is.

Összefoglalva, a génexpresszió a rágcsálók placentájában alkalmazkodó, és az anya étrendje alakítja. Markáns eltérések mutatkoznak a szexuális dimorfizmusban is, tekintve, hogy a nőtény magzatok placentája érzékenyebb a táplálkozási zavarokra, mint a hím magzatok placentája.

Az amerikai terhes nők több mint 50%-a túlsúlyos. A normál súlyú nőkkel összevetve ezek a nők általában több kalóriát fogyasztanak, főként zsiradékot. Esetükben nagyobb az esély a terhesség kedvezőtlen kimenetelére. Egyértelműen jelentősek a különbségek a humán populációkban a nemek között a születéskor bekövetkező halálozást és csecsemőhalandóságot tekintve. A fiúk fokozott veszélynek vannak kitéve a koraszülésnek és a születési hibáknak. Sőt, a terhesség ideje alatti rossz táplálkozás hajlamosító tényező lehet a később fellépő, úgynevezett „felnőtt betegségekre”, mint például az agyvérzés, a szívkoszorúér-betegség, 2-es típusú cukorbetegség és a magas vérnyomás. Az anya étrendje hatással lehet a születő utódok nemére is egyes emlős fajokban, beleértve az egeret és az embert is. Magas kalóriatartalmú étrend mellett általában több férfi születik mint nő, míg az alacsony kalóriatartalmú étrendnél ez fordított.

Eltérő a kockázat a fiúknál és a lányoknál a később megjelenő betegségeket tekintve is –látszólag ezek is összefüggenek az anya táplálkozásával és kondíciójával a terhesség alatt. Például az elhízott anyák fiai nagyobb valószínűséggel híznak el, mint a lányai, még akkor is, ha nincs látványos különbség a születési súlyukat tekintve. Tehát a hajlam a felnőttkori betegségekre a méhen belülről származhat és az anya étrendjétől függően formálódhatnak.

Eddig csak kevés információ van arról, hogy hogyan befolyásolja az anya táplálkozása a globális génexpressziót. Mivel a méhlepény biztosítja a kommunikációt és a tápanyag megszerzését a magzatnak, ez a szerv a legmegfelelőbb arra, hogy megvizsgálják, az anya táplálkozása hogyan hat a fejlődő utódra.

A kutatás eredményei:

Az anya étrendjének és a méh pozíciójának hatása a placenta súlyára

A kutatásokban alacsony zsírtartalmú (magas szénhidrátartalmú), a nagyon magas zsírtartalmú és a tápanyagtartalom szempontjából teljes étrendet próbáltak ki. Összhangban a korábbi tanulmányokkal,

az anyaállatok nagyon magas zsírtartalmú étrend esetén nehezebbek voltak, mint a másik két esetben. Az alacsony zsírtartalmú étrend esetén több volt a nőstény magzat; a magas zsírtartalmú étrendnél azonban a 7 anyaállatnál csak 37 életképes magzatot találtak, mely nem volt elegendő a statisztikai értékeléshez az ivararány szempontjából.

Az eredmények arra utalnak, hogy az étrend hatásai a nemi arányra már a terhesség ezen szakaszában megállapíthatóak. Váratlan eredmény volt, hogy tápanyagban gazdag és a magas zsírtartalmú étrendeknél a bal oldali méhkürtben lévő magzatok átlagosan nehezebbek voltak, mint a jobb kürtben. A magzat nemének mérsékelt hatása volt a placenta súlyára, a nőstényeknél a placenta általában nagyobb súlyú volt, mint a hímeknél. A három tényező – pozíció a méhben, az anya táplálkozása és a magzat neme- együttes hatását az alábbi ábrák mutatják:

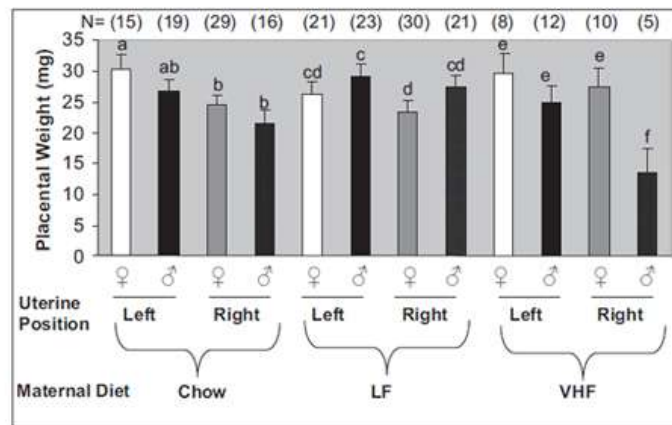


Fig. S1. Placental weights based on sex, uterine horn position (left vs. right), and maternal diet (C, LF, and VHF). As interactions exist, only comparisons within diet groups were made. Bar graphs within a diet group that have varying letters (a-f) differ at $P < 0.05$. The total number of fetuses within each group is displayed at the top. These were from 12 C dams, 14 LF dams, and 7 VHF dams.

Table S1. Variables affecting placental weight

Variable	<i>P</i> value
Maternal diet	0.38
Uterine position	0.001
Interaction between maternal diet and uterine position	0.38
Sex	0.04
Interaction between maternal diet and sex	0.002
Interaction between uterine position and sex	0.37
Interaction among maternal diet, uterine position, and sex	0.38

Az anya étrendjének hatása a globális méhlepényi génexpressziós mintákra

Azok a méhlepények, melyek a tápanyagban gazdag étrenden tartott anyaállatokból vettek ki jól elkülöníthetőek, egy külön csoportot alkottak a másik két étrend méhlepényeihez képest. Másrészt, míg a nőstény magzatok méhlepény mintái az alacsony és a nagyon magas zsírtartalmú étrendnél elkülönültek, addig a hím magzatoknál volt néhány átfedés a két csoport között. Így a kalóriasűrűség-különbségek ellenére a génszabályozási minták az alacsony és a magas zsírtartalmú étrenden tartottaknál jobban hasonlítottak egymásra, mint a tápanyagban gazdag csoport mintáira. 1972 gén (5% az összesből) melynek az expressziója a 2-szeresére változott, összehasonlítva a háromból legalább egy csoportban.

Az általános következtetés ezen eredmények alapján az, hogy az anya által elfogyasztott tápláléknek széleskörű hatása van a placentára a terhesség 12,5. napján, és a különböző étrendek megkülönböztethetőek a placentában kiváltott génexpresszió mintája alapján.

Kvantitív RT-PCR vizsgálat

A microarray-el elvégzett vizsgálatok eredményeinek megerősítésére kiválasztottak 16 gént, melyet a microarray-es vizsgálattal azonosítottak. Felmérték a korrelációt a microarray és a kvantitív valósidejű adatok között a 16 génnél a 11 RNS mintában. A kvantitív RT-PCR és a microarray adatok megegyeztek a minták többségénél. A korrelációs együttható összességében 0,87 volt, ezzel igazolták a microarray adatokat.

Értekezés:

Ebben a kutatásban két fontos észrevétel van a génexpresszióval kapcsolatban. Az első fontos megállapítás az, hogy a táplálkozás jelentősen befolyásolja a globális génexpressziót, mivel minden étrendnek speciális hatása van a szabályozó génekre. A második, hogy a női magzatokat jobban befolyásolja az étrend, mint a hímeket, és ami talán a legmeglepőbb, hogy minden étrend a nemi dimorfizmus génexpressziójának egy külön mintázattal ruházza fel a placentát.

Az a megállapítás, hogy az étrend hat a génexpresszióra, nem teljesen váratlan. A méhlepény biztosítja az anyagcserét és a fizikai csatlakozást az anya vérellátása és a magzat között, így várhatóan befolyásolják a rendelkezésre álló különböző minőségű és mennyiségű tápanyagok. Ebben a kutatásban két meghatározott étrendet – egy magas szénhidrát tartalmú, de alacsony zsírtartalmú, és egy alacsony szénhidrát tartalmú, de magas zsírtartalmú- alkalmaztak, valamint egy kereskedelembe kapható táplálékhoz hasonló, jórészt szójalisztból álló, de a másik kettőhöz hasonlóan tápanyagtartalom szempontjából teljes étrendet. Mivel ez a három jelentősen különbözik kalóriasűrűség szempontjából (zsírból származó kalória: alacsony zsírtartalmú: 10%, magas zsírtartalmú: 60%, tápanyagok szempontjából teljes: 36%), nem volt meglepő, hogy a magas zsírtartalmú étrenden tartott anyák nehezebbek voltak, mint a másik két csoport tagjai.

Másrészt, az alacsony és a magas zsírtartalmú étrend csak a zsírok és a szénhidrátok relatív mennyiségében különbözött, egyébként azonosak voltak. Ez megmagyarázhatja azt, hogy ennek a két étrendnek a hatása miért különbözött kisebb mértékben egymástól, mint a harmadik típustól.

Bár a magas zsírtartalmú táplálékot fogyasztó anyák elhíztak és magasabb volt a bennük keringő szabad zsírsavak koncentrációja, a placenta tömege nem növekedett.

Annak ellenére, hogy ezek az adatok nem tartalmazzak konkrét betekintést arra, hogy a placenta hogyan reagál az egyre növekvő zsírsav mennyiségre vagy egyéb vegyületekre, melyek a táplálékkal bekerülnek, de kritikus lehet a placenta puffer funkciója- a tápanyagok hiánytól, és a potenciálisan káros összetevőktől.

Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy azoknál a vizsgálatoknál, ahol azokat a géneket vizsgálják, melyek eltérően fejeződnek ki a hímeknél és a nőstényeknél a placentán belül, az anya étrendje fontos változó lehet.

A magas zsírtartalmú diéta kedvez a fiúk túlélésének és az alacsony zsírtartalmú a lányoknak. Ennek az egyik lehetséges oka az, hogy a kutatás talált több olyan gént is, melyek talán fontosak lehetnek a túlélést tekintve, és amelyeket jelentősen befolyásolhatja az anya tápláléka és a magzat neme.

Anyagok és módszerek:

Az összes állatkísérletet University of Missouri's Animal Care and Use Committee hagyta jóvá. A nőstényeket 5 hetes koruktól a három diéta egyikének vetették alá: tápanyagokban gazdag (Purina 5015 chow; 4.35 kcal/g), alacsony zsírtartalmú (3.8 kcal/g), nagyon magas zsírtartalmú (5.2 kcal/g, 54%-a zsír). Az egereket a 35-40. héten tenyésztették és a terhesség 12,5. napján elaltatták őket. A magzatok méhen belüli helyzetét minden esetben dokumentálták és minden placenta súlya le lett mérve. A súlyok összehasonlítására 12 tápanyagban gazdag, 14 alacsony zsírtartalmú és 7 magas zsírtartalmú étrenden tartott anyaállatból kivett placentát elemeztek.

X/Y FISH analízissel határozták meg a magzatok nemét.

Az X/Y FISH analízis eredményéből kiindulva egy nőstény és egy hím méhlepényt választottak a méh középső régiójából minden anyánál a microarray vizsgálatra. Szinte minden kiválasztott mintánál egy, a méhkürt jobb oldalán található szomszédos hím és nőstény pár magzatot elemeztek. A kvantitív RT-PCR mérésekhez ugyanazokat a placentákat használták, mint a microarray mérésekhez, kivéve egy magas zsírtartalmú nőstény-hím méhlepény párt, melyben nem volt elegendő RNS.

http://www.behav.org/behav/pages/reprod_system.htm -> <http://news.sciencemag.org/sciencenow/2010/03/for-pregnant-mice-eating-matters-1.html>->

Contrasting effects of different maternal diets on sexually dimorphic gene expression in the murine placenta

<http://www.pnas.org/content/107/12/5557.full>