

PPAR α receptor a jeho vliv na lidský vývoj před narozením

(Receptor aktivovaný proliferátory peroxizomů α)

Autor: Rajdová A., Mgr. Čížková K.

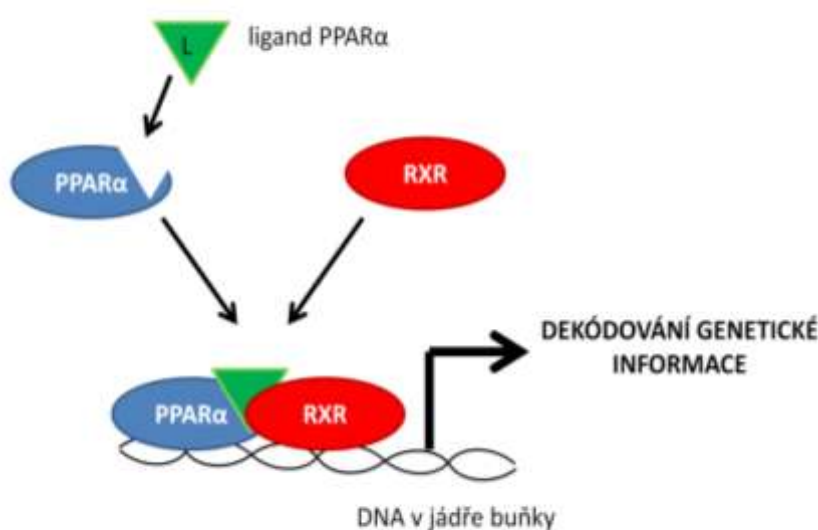
Co jsou PPARs?

PPARs jsou skupina receptorů, které mají v lidském těle nezastupitelnou a rozličnou úlohu. Podílejí se na růstu buněk a tkání, energetickém metabolismu, nebo dokonce na vzniku nádorů. Existují 3 typy těchto receptorů - PPAR α , PPAR β/δ a PPAR γ .

Pro lepší pochopení jejich funkce musíme zajít až na buněčnou úroveň. Lidská buňka se skládá ze dvou hlavních částí, a to cytoplazmy a jádra, které si můžeme představit jako řídicí centrum buňky obklopené právě cytoplazmou. PPAR receptory, pokud nejsou zrovna aktivovány, se pohybují v cytoplasmě. Rozznávají zde určité látky, které jsou schopny se na ně vázat. Takové látky označujeme jako „ligandy“. Po navázání ligandu se receptory přesunují do jádra buňky, kde řídí dekódování genetické informace (Cizkova et al., 2012). PPAR α receptor je aktivován tuky a mastnými kyselinami z potravy, ale také různými látkami z prostředí jako např. trichlorethylenem, látkami obsaženými v pesticidech, kosmetice a nádobí s nepřilnavým povrchem (Abbott et al., 2010).

Jakým způsobem může ovlivnit PPAR α již v těhotenství náš celý život?

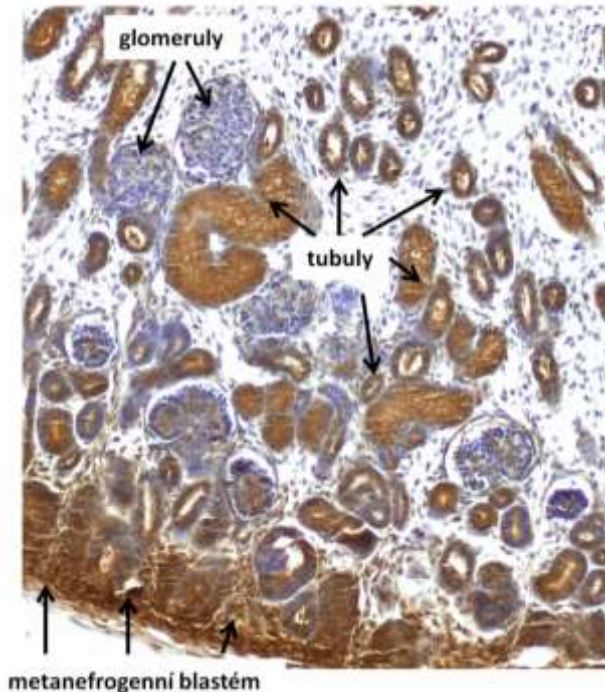
Obr.1. Znárodnění aktivace PPAR α receptoru uvnitř buňky.



Zdroj: vlastní zpracování

PPAR α je v buňkách těla přítomen již před narozením. Jejich ligandy se k plodu dostávají skrze placentu. Proto složení matčiny stravy může mít vliv nejenom na budoucí zdraví jedince, ale i na jeho náchylnost k různým civilizačním nemocem. Ty se mohou projevit až v pozdní dospělosti. Za všechny jmenujme např. cukrovku, onemocnění srdce či obezitu.

Obr. 2. Řez embryonální ledvinou v 7. týdnu.



Hnědě zbarvené struktury označují výskyt PPAR α receptoru. PPAR α receptor se vyskytuje v tubulárním systému ledviny (v kanálcích, kde se upravuje moč před tím, než opustí ledvinu a poté tělo), ve vrstvě buněk, která se označuje jako metanefrogenní blastém, což jsou buňky, ze kterých se vyvíjí struktury v ledvině a slaběji také v glomerulech – místech, kde vzniká moč – filtruje se zde krev a odstraňují se z ní škodliviny. V glomerulech s přibývajícím věkem plodu PPAR α přibývá. PPAR α se v ledvině účastní právě filtrování odpadních látek z krve (Tachibana et al., 2006).

Zdroj: vlastní zpracování.

Podle současných výzkumů je plod během těhotenství schopen si vytvořit určité adaptační mechanismy, které ho mají co nejlépe připravit na budoucí prostředí, do kterého se narodí. Těmito adaptačními mechanismy jsou myšleny procesy zprostředkované různými typy PPAR receptorů, jako je vývoj orgánů a metabolická aktivita. PPAR receptory se v dospělosti vyskytují v různých tkáních, např. v tukové tkáni, kosterní svalovině, játrech aj. Všechny tyto orgány hrají důležitou roli v energetickém metabolismu, to znamená při zpracovávání potravy a výdeji energie.

Matčina strava (množství přijímaných tuků, cukrů, bílkovin) tak v podstatě informuje plod již během těhotenství, jaký život ho čeká, a umožní mu, co nejlépe se na něj připravit (Rees et al., 2008).

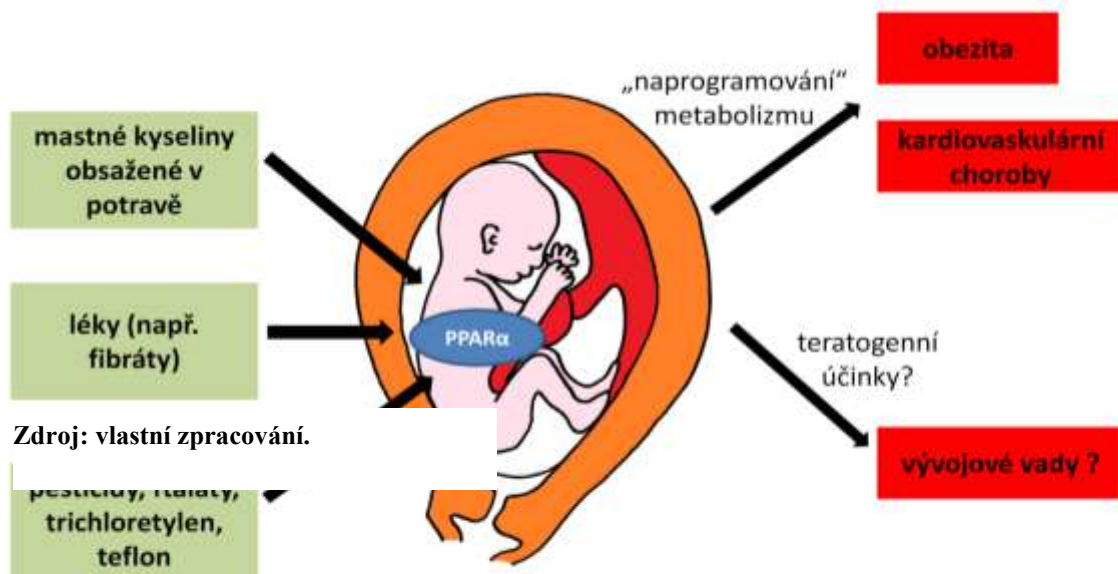
Podle dostupných informací zatím proběhly pouze 2 studie, které se zabývaly výskytem PPAR receptorů během lidského prenatalního vývoje (Abbott et al., 2010, Huin et al., 2008). Náš výzkum se zaměřil na průkaz PPAR α , který je považován za klíčového hráče v metabolismu tuků. Pracovali jsme přímo se vzorky embryonálních tkání různého stáří od 7. do 20. týdne. Určili jsme kde a v jak staré tkáni se tyto receptory u plodu nachází.

V některých orgánových strukturách byla detekována přítomnost PPAR α již od časných fází embryonálního vývoje, v jiných tkáních se jeho množství postupně zvyšovalo s přibývajícím stářím. To může souviset se zráním orgánů a počátkem jejich fungování. Získané informace nám tak pomáhají určit, jak časně může být vývoj plodu těmito receptory (a jejich ligandy) ovlivněn.

Kromě složek potravy jsou považovány za významné PPAR α ligandy i některá léčiva (např. léky na snížení cholesterolu v krvi) a škodlivé látky z prostředí (ty můžeme najít v některých herbicidních prostředcích, teflonu či změkčovadlech plastů jako tzv. ftaláty). Tyto látky, které nazýváme exogenní ligandy, jsou schopné „nastavovat“ metabolismus ve vyvíjejícím se organismu stejně jako živiny v potravě matky. Proto i léková terapie a prostředí matky by neměly být opomíjeny (Abbott et al., 2010).

K pochopení vlivu různých látek z prostředí na vyvíjející se organismus velmi přispívají i studie prováděné na laboratorních zvířatech, zejména myších. U myší se prokázalo, že vystavení matky některým exogenním ligandům PPAR α způsobují různé vývojové vady u mláďat. Vliv těchto látek na vývoj lidského plodu však dosud není zcela jasný a vyžaduje další výzkum.

Obr. 3. Ligandy PPAR α receptoru a jejich vliv v prenatálním vývoji.



Zdroj: vlastní zpracování.

Zdroj: vlastní zpracování.

Proč je studium tohoto receptoru důležité už před narozením jedince?

Ačkoliv dokážeme odvodit funkci PPAR α u plodu od jejich funkce v dospělých orgánech a tkáních a z výzkumů prováděných na buněčných liniích, jeho přesná role není zcela jasná, protože fungování

některých orgánů je před narozením odlišné, např. živiny se nevstřebávají ve střevě, jako po narození, ale jsou předávány přímo do krve přes pupečník.

Jisté ale je, že funkci PPAR α před narozením i po něm ovlivňuje řada látek, se kterými se vyvíjející plod setká už v těle matky. Další výzkumy by tak mohly přispět k lepšímu pochopení významu PPAR α v období před narozením dítěte a umožnily by lépe ovlivnit jimi zprostředkované pochody. Mohli bychom tak snížit riziko vzniku některých civilizačních chorob jako je cukrovka, obezita, či onemocnění srdce a cév.

Literatura

1. Abbott, B.D., Wood, C.R., Watkins, A.M., Das, K.P., Lau C.S., 2010. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha, beta, and gamma mRNA and protein expression in human fetal tissue. PPAR Research 2010, 19 pages.
2. Cizkova, K., Konieczna, A., Erdosova, B., Lichnovska, R., Ehrmann, J., 2012. Peroxisome proliferator-activated receptors in regulation of cytochrome P450: New way to overcome multidrug resistance? J. Biomed. Biotechnol. 2012, 10 pages.
3. Huin, C., Corriveau, L., Bianchi, A., Keller J.M., Collet, P., Krémarik-Bouillard, P., Domenjoud, L., Bécuwe, P., Schohn, H., Ménard, D., Dauca, M., 2000. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the developing human fetal digestive tract. J. Histochem. Cytochem. 48, 603–611.
4. Rees, W.D., McNeil, C.J., Maloney, C.A., 2008. The role of PPARs in the fetal origins of metabolic health and disease. PPAR Research 2008, 8 pages.
5. Tachibana, K., Anzai, N., Ueda, C., Katayama, T., Kirino, T., Takahashi, R., Yamasaki, D., Ishimoto, K., Tanaka, T., Hamakubo, T., Ueda, Y., Arai, H., Sakai, J., Kodama, T., Doi, T., 2006. Analysis of PPAR alpha function in human kidney cell line using siRNA. Nucleic Acids Symp. Ser. (Oxf.) 50, 257–258.