

Maternal diabetes promotes mTORC1 downstream signalling in rabbit preimplantation embryos

Jacqueline Gürke, Maria Schindler, Mareike Pendzialek, René Thieme, Katarzyna J. Grybel, Regine Heller, Katrin Spengler, Tom P. Fleming, Bernd Fischer, Anne Navarrete Santos

Reproduction



März 2016

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Wie die Mutter so das Kind? Diabetes in der Frühschwangerschaft: Ist das Kind gefährdet?

von Jacqueline Gürke
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

Frauen mit Diabetes mellitus sollten eine Schwangerschaft gut planen, denn der Stoffwechsel der werdenden Mutter hat großen Einfluss auf die Gesundheit des Kindes. Hat eine Frau während der Schwangerschaft Diabetes mellitus oder mit Glukose- oder Fettstoffwechselstörungen zu kämpfen, so zeigt das Kind nach der Geburt häufig allgemeine oder spezifische Krankheitssymptome einer metabolischen Störung. In der weiteren Entwicklung haben Kinder diabetischer Mütter ein höheres Risiko an Übergewicht, Diabetes und dem Metabolischen Syndrom zu erkranken. Eine besonders sensitive Zeit der Schwangerschaft ist die Phase der Einnistung des Embryos. Obwohl die Zusammenhänge metabolischer Erkrankungen bei Erwachsenen bereits gut verstanden sind, fehlen Modelle und Erklärungen zu den Pathomechanismen einer diabetischen Frühschwangerschaft. Der Artikel erklärt, welchen Einfluss ein maternaler Typ 1 Diabetes mellitus auf den embryonalen Aminosäuremetabolismus und die mTORC1-Signalkaskade haben.

Das Kaninchen als diabetisches Schwangerschaftsmodell

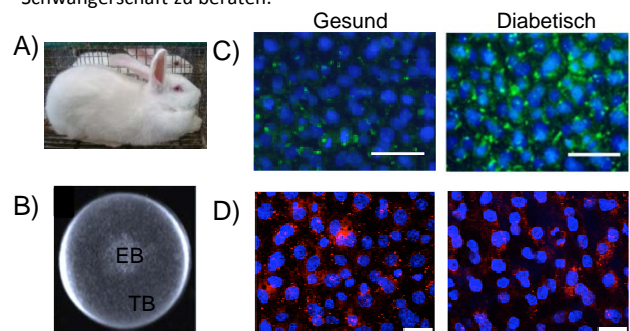
Da aus ethischen Gründen die Untersuchung von Embryonen des Menschen nicht möglich ist, wurde das diabetische Schwangerschaftsmodell des Kaninchens genutzt. Kaninchenembryonen haben viele Gemeinsamkeiten mit menschlichen Embryonen und sind aufgrund ihrer Größe und dem Einnistungszeitpunkt gut für molekularbiologische Untersuchungen geeignet. Der Diabetes mellitus wurde bei den Kaninchen experimentell durch die Chemikalie Alloxan induziert. Die Kaninchen hatten über den gesamten Schwangerschaftszeitraum von 6 Tagen einen Blutglukosewert von 14-24mmol/L, wobei zur Blutglukosekontrolle den Tieren 3mal täglich ca. 1-2 Einheiten Insulin s.c. gespritzt wurden. In vorangegangenen Arbeiten wurde gezeigt, dass neben Glukose und freien Fettsäuren auch verzweigt-kettige Aminosäuren wie Leucin im mütterlichen Blut und im Uterus durch einen Diabetes mellitus ansteigen. Der Glukose- und Leucinanstieg führt beim Präimplantationsembryo zu einer Überaktivierung des Hauptnährstoffregulators mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) (Gürke et al. 2015; PlosOne; doi: 10.1371/journal.pone.0127465. eCollection 2015).

Embryonen diabetischer Kaninchen passen sich an

TORC1 reguliert die Aktivierung der Proteinsynthese und inhibiert das Recycling von Proteinen (Autophagie). In Embryonen ist mTORC1 durch Glukose und Leucin im Kulturmedium *in vitro* oder wie bei den

diabetischen Tieren durch den Überschuss im Uterussekret aktivierbar. Die Präimplantationsembryonen weisen durch die erhöhte mTORC1-Aktivität eine verstärkte Sensitivität gegenüber dem veränderten Nährstoffangebot auf. Die Anpassung des embryonalen Stoffwechsels führt über mTORC1 zu einer veränderten Expression von Genen, die für den Zellzyklus, das Wachstum und den Aminosäuretransport verantwortlich sind. Außerdem erhöht die „angepasste“ mTORC1-Signalkaskade von Embryonen diabetischer Kaninchen die Proteinsynthese bei gleichzeitig verringerter Autophagie (Lysosomenfärbung und -zählung).

Diese Untersuchungen zeigen, dass der Embryo in der Lage ist, seinen Stoffwechsel über mTORC1 an die Nährstoffverfügbarkeit anzupassen. Diese Anpassung führt zu einem erhöhten Stress und birgt das Risiko der Schädigung des Embryos durch eine längerfristig wirkende Stoffwechsel-Fehlregulation. Die Erkenntnisse über die Effekte eines Diabetes mellitus in der frühen Schwangerschaftsphase verdeutlichen die dringende Notwendigkeit, Frauen mit einem Risiko für Diabetes mellitus vor der Schwangerschaft zu beraten.



(A) Das Kaninchen als Versuchstier (B) 6 Tage alter Kaninchenembryo (EB= Embryoblast; TB= Trophoblast) (C) Fluoreszenzmarkierte Proteinsynthese (grün) in Trophoblastzellen von Embryonen gesunder und diabetischer Kaninchen (D) Fluoreszenzmarkierte Lysosomen (rot) in Trophoblastzellen von Embryonen gesunder und diabetischer Kaninchen

Weitere Informationen

Institut für Anatomie und Zellbiologie
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 06108 Halle (Saale)
 Jacqueline.guerke@medizin.uni-halle.de