

Heterogenität glialer Natriumsignale: Funktionelle Konsequenzen

Antragsteller:

Professorin Dr. Christine R. Rose
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Neurobiologie

Förderungszeitraum:

Förderung seit 2014

Projekt Beschreibung:

Neuronale Aktivität ruft aktivitätsabhängige, transiente Erhöhungen der Natriumkonzentration in Astrozyten hervor. Im Hippokampus und Kleinhirn juveniler Mäuse werden diese hauptsächlich durch natriumabhängige Glutamat-Aufnahme in Folge synaptischer Freisetzung von Glutamat generiert. Natriumsignale beeinflussen die Funktion natriumabhängiger Transporter wie dem Natrium/Calcium-Austauscher (NCX) und spielen eine wichtige Rolle in der Kopplung von neuronaler Aktivität und Metabolismus. In der ersten Förderperiode konnten wir entwicklungsabhängige, subzelluläre sowie regionale Spezialisierungen im Natriumsignalling von Astrozyten des Maushirns nachweisen. So fanden wir deutliche Unterschiede in der Ausprägung und den Entstehungsmechanismen aktivitätsinduzierter Natriumsignale zwischen Neokortex und hippocampaler CA1-Region. Kortikale Astrozyten antworten nicht nur mit sehr viel größeren Natriumänderungen auf glutamaterge Aktivität, sondern zeigen auch einen starken NMDA-Rezeptor-vermittelten Natriumeinstrom, der hippocampalen Astrozyten fehlt. In der zweiten Förderperiode möchten wir nun die funktionellen Auswirkungen dieser Heterogenität untersuchen. Dabei werden wir hochauflösendes, fluoreszenz-basiertes Ionenimaging in Kombination mit whole-cell patch-clamp, sowie genetisch-kodierte Nanosensoren für Metabolite verwenden. Wir nehmen an, dass astrozytäre Natriumveränderungen über den NCX eng an deren Calciumsignalgebung gekoppelt sind und dass sie einen direkten Einfluss auf den zellulären Metabolismus haben. Basierend auf den großen Unterschieden in der Amplitude aktivitätsinduzierter Natriumsignale zwischen Hippokampus und Neokortex erwarten wir, deutliche funktionelle Unterschiede zwischen beiden Hirnregionen zu finden. Wir vermuten, dass diese funktionelle Heterogenität hauptsächlich durch die inter-regionale Heterogenität in der Expression von NMDA-Rezeptoren zustande kommt. Schließlich schlagen wir vor, dass die Heterogenität glialer Natriumsignale zu einer deutlichen Verstärkung natriuminduzierter Effekte auf Calciumsignalling und Metabolismus im Neokortex im Vergleich zum Hippokampus führt.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/254538139?language=de>