

Reaktionen glialer Zellen des ZNS auf veränderten peripheren Metabolismus in vivo

Antragsteller:

Dr. Gesine Saher
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin (MPIEM)
Abteilung Neurogenetik

Förderungszeitraum:

Förderung seit 2014

Projekt Beschreibung:

Die Integrität der komplexen Hirnfunktionen hängt vom Import, der Nutzung und Exkretion geeigneter Metabolite ab. Während der Metabolismus des Gehirns im adulten Tier unter physiologischen Bedingungen durch Glukose aufrechterhalten wird, können 60-70% des Energiebedarfs des Gehirns auch durch Ketonkörper gedeckt werden. Dies geschieht im Hungerzustand, durch Intervention mit ketogener Diät, die Fette als Hauptenergiequelle enthält oder im Säuglingsalter, das auch als natürliche Ketose gilt. Während Ketosen baut die Leber Nahrungsfette zu Ketonkörpern ab, hauptsächlich beta-Hydroxybutyrat und Acetoacetat. Monocarboxylat-Transporter 1 (MCT1), der in Mäusen besonders während der ersten Lebenswochen von Endothelzellen der Blut-Hirn Schranke gebildet wird, vermittelt den Transport von Ketonkörpern ins Gehirn. Mit Absetzen der Jungtiere kommt es zu einer metabolischen Umstellung des Gehirns. Glukose wird der Hauptenergielieferant für neurale Zellen, was mit der Adaption der Expression von involvierten Transportproteinen einhergeht: MCT1 wird herunterreguliert, während der Glukosetransporter GLUT1 stärker exprimiert wird. Die Nutzung von Ketonkörpern wird heruntergefahren und Enzyme der Glykolyse vermehrt gebildet. Obwohl diese globalen Veränderungen gut charakterisiert sind, bleibt unverstanden, wie sich neurale Zellen, insbesondere Astrozyten und Oligodendroglia, an den metabolischen Wechsel adaptieren, um die Gehirnentwicklung zu unterstützen. Gibt es zelltypspezifische metabolische Spezialisierungen? Welche metabolischen Wechselwirkungen gibt es zwischen diesen Gliazellen und Neuronen im sich entwickelnden Gehirn? In diesem Projekt wollen wir normal behandelte Mäuse mit Mäusen vergleichen, die auf ketogener Diät von ihren Muttertieren abgesetzt werden. Wir werden metabolische Daten, die simultan von Astrozyten und oligodendroglialen Zellen erhoben werden, integrieren, um die metabolische Interaktion glialer Zelltypen zu untersuchen. Wir erwarten, dass unsere Beobachtungen zum Verständnis der metabolischen Heterogenität von Gehirnzellen beitragen werden und dass diese Erkenntnisse neue Wege im Umgang mit neurodegenerativen Erkrankungen aufzeigen könnten.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/254941457?language=de>