

Expressionsmuster von Schlüsselrezeptoren im Hypothalamus aufgedeckt

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass Peptidhormone aus dem Darm weitreichende Auswirkungen auf den gesamten Organismus haben. Indem sie an entsprechende Rezeptoren im Gehirn binden, können sie unter anderem die Nahrungsaufnahme modulieren und Stoffwechselfparameter verändern. Welche Rolle diese Peptidrezeptoren in kritischen Entwicklungsphasen spielen, ist bislang jedoch kaum erforscht.

Wissenschaftlerinnen der Nachwuchsgruppe Neuronale Schaltkreise am DIfE sind dieser Frage nachgegangen und haben die Expressionsmuster von Schlüsselrezeptoren im Hypothalamus der Maus untersucht. Ihre neu gewonnenen Erkenntnisse wurden im Journal PLOS One veröffentlicht.

Der Hypothalamus ist eine Schlüsselregion im Gehirn, die den Stoffwechsel steuert. Es ist bereits bekannt, dass diese Gehirnregion während der Entwicklung durch Veränderungen in der mütterlichen Ernährung beeinflusst wird, insbesondere durch fett- und zuckerreiche Kost. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher jedoch kaum erforscht.

Drei Rezeptoren mit bedeutenden Funktionen

Vor diesem Hintergrund hat das Team um Dr. Rachel Lippert, Leiterin der Nachwuchsgruppe Neuronale Schaltkreise, im Mausmodell drei Hauptrezeptoren für Peptidhormone aus dem Darm und ihre Regulierung im Hypothalamus während der ersten drei Lebenswochen untersucht. Diese Entwicklungsphase bei Mäusen entspricht in etwa dem letzten Trimester der Schwangerschaft im Zusammenhang mit der Gehirnentwicklung beim Menschen.

Bei den untersuchten Rezeptoren handelte es sich um den Gastric inhibitory polypeptide receptor (GIPR), den Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1R) und den Cholecystokinin receptor 2 (CCK2R). Alle drei Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Glukosehomöostase, der Nahrungsaufnahme und der Energiebilanz. Zudem haben sie als potenzielle therapeutische Ziele für die Behandlung von Fettleibigkeit und Diabetes an Popularität gewonnen.

Den Grundzustand erfassen

Bevor man jedoch untersuchen kann, wie sich die Peptidhormone aus dem Darm und deren Rezeptoren im Hypothalamus unter bestimmten Ernährungsbedingungen verändern, muss zunächst der Grundzustand festgestellt werden. Entsprechend haben die Muttertiere in diesem Versuch eine standardmäßige Ernährung erhalten und ihre Nachkommen wurden mit Muttermilch gesäugt. Zu fest definierten Zeitpunkten innerhalb der ersten drei Lebenswochen haben die Forscherinnen den Nachkommen Gewebe aus dem Hypothalamus entnommen, um die Expressionsmuster der drei Rezeptoren zu bestimmen.

„Erst wenn wir verstehen, wie sich diese Rezeptoren während der Entwicklung verändern, können wir die nächsten Fragen hinsichtlich ihrer Rolle bei der Bildung neuronaler Netzwerke stellen“, betont Lippert, die mit diesen Ergebnissen die erste Publikation ihrer 2020 gegründeten Nachwuchsgruppe veröffentlicht hat.

Spezifische Expressionsmuster erkennbar

Entgegen der Erwartungen der Forscherinnen zeigte die GIPR-Expression einen signifikanten Abfall während der Entwicklung. Im Gegensatz dazu nahm die GLP1R-Expression während der frühen postnatalen Entwicklung stetig zu. Bei der Expression von CCK2R während der postnatalen Periode erkannten die Wissenschaftlerinnen ein geschlechtsspezifisches Muster. Während die CCK2R-Expression bei männlichen Mäusen im Laufe der Entwicklung signifikant anstieg, blieb sie bei weiblichen Mäusen nahezu konstant. Das deutet auf eine unterschiedliche Rolle dieses Rezeptors bei den Geschlechtern hin.

„Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das sich entwickelnde Gehirn auf periphere Stoffwechselsignale reagiert. Das zeigt sich durch eine dynamische Regulation der untersuchten Rezeptoren während der frühen Entwicklung im Gehirn“, betont Erstautorin Dr. Lúdia Cantacorps.

Zusammenhänge aufgedeckt

In einem weiteren Schritt untersuchten die Wissenschaftlerinnen die potenziellen Zusammenhänge zwischen der Rezeptorexpression und physiologischen Parametern wie Körpergewicht und Blutzuckerspiegel. Während sich beim Blutzuckerspiegel keine signifikanten Korrelationen nachweisen ließen, zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Rezeptorexpression und Körpergewicht. Sowohl GLP1R als auch CCK2R waren positiv mit dem Körpergewicht korreliert, während die GIPR-Expression eine signifikante negative Korrelation aufwies.

Einfluss der Ernährung zukünftig im Fokus

Diese umfassende Analyse macht deutlich, wie komplex das Zusammenspiel von Peptidhormonen aus dem Darm und ihren Rezeptoren während der Hirnentwicklung ist. Die Entdeckung der entwicklungsbedingten Dynamik dieser Rezeptoren ebnet den Weg für ein tieferes Verständnis, wie zirkulierende Darmhormone, die von der Mutter stammen, die Gehirnentwicklung des Nachwuchses beeinflussen. „Unsere Erkenntnisse tragen dazu bei, dass wir zukünftig den Einfluss ungesunder Ernährungsweisen der Mutter auf die Zirkulation der Peptidhormone aus dem Darm auf das Wachstum und die Gehirnentwicklung des Nachwuchses untersuchen können“, erklärt Lippert. Zudem bergen die Ergebnisse ein enormes Potenzial zur Verfeinerung therapeutischer Strategien und Interventionen zur Behandlung von Stoffwechselstörungen und bieten Einblicke in die komplexe Wechselbeziehung zwischen Stoffwechsel und Hirnentwicklung.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) innerhalb des NeuroCure-Exzellenzclusters und vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) gefördert.

Originalpublikation

Cantacorps, L., Coull, B. M., Falck, J., Ritter, K., Lippert, R. N.: Gut-derived peptide hormone receptor expression in the developing mouse hypothalamus. PLoS One 18(8):e0290043 (2023).

[Open Access]

-> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290043>

Hintergrundinformationen zu den drei Rezeptoren

Der Gastric inhibitory polypeptide receptor (GIPR) wird in Bauchspeicheldrüse, Magen, Herz, Niere, Leber, Fettgewebe und Gehirn exprimiert. Er fungiert als Signalvermittler in der Darm-Hirn-Achse. Während die Aktivierung des Rezeptors in der Bauchspeicheldrüse die Insulinfreisetzung stimuliert, sorgt sie im Gehirn für eine reduzierte Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust.

Der Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1R) wird in Bauchspeicheldrüse, Lunge, Magen, Herz, Niere und Gehirn exprimiert. Er ist an der Kontrolle des Blutzuckerspiegels beteiligt, indem er in der Bauchspeicheldrüse die Insulinfreisetzung stimuliert. Die Aktivierung des Rezeptors im Hypothalamus sorgt für eine reduzierte Nahrungsaufnahme.

Der Cholecystokinin receptor 2 (CCK2R) ist im Gehirn, insbesondere im Hypothalamus, stark ausgeprägt. Er fungiert als Signalvermittler in der Darm-Hirn-Achse und ist an Verdauung, Emotionen und Gedächtnisregulation beteiligt.

Hintergrundinformation zur Nachwuchsgruppe Neuronale Schaltkreise

Die Nachwuchsgruppe Neuronale Schaltkreise unter der Leitung von Dr. Rachel Lippert verstärkt seit Februar 2020 den Forschungsschwerpunkt III (Nahrungsauswahl und Ernährungsverhalten) am DIfE. Das Team möchte herausfinden, wie sich neuronale Schaltkreise, die an der Steuerung der Energiehomöostase beteiligt sind, innerhalb komplexer Netzwerke im Gehirn entwickeln und wie sie funktionieren.