

Neue Erkenntnisse zur Regulation der Nahrungsaufnahme bei Säugetieren - Therapieansätze gegen Adipositas und Diabetes

Ein internationales Team unter Beteiligung von Forschenden der Universität Leipzig hat wichtige neue Erkenntnisse zur Regulation der Nahrungsaufnahme bei Säugetieren gewonnen. Die Studie, die gerade in dem renommierten wissenschaftlichen Journal PNAS veröffentlicht wurde, zeigt, dass die relative Verfügbarkeit von gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren im verzweigten Membransystem der Zelle (endoplasmatisches Retikulum - kurz ER) eine zentrale Rolle bei der Regulation der Nahrungsaufnahme spielt.

Zudem wurde ein möglicher genetischer Vorläufer der Rezeptorgruppe GLP-1R/GIPR identifiziert. Dies könnte neue Wege für die Entwicklung von Therapien gegen Adipositas und metabolische Störungen eröffnen.

Die Studie untersuchte die Nahrungsaufnahme im Fadenwurm *C. elegans* und liefert neue evolutionäre Einblicke in den Regulationsprozess. Dieser Fadenwurm wird in der Forschung oft verwendet, um Entwicklungsprozesse und Genetik zu studieren. Das Besondere an ihm ist, dass er im Gegensatz zu Säugetieren weder das Hormon Leptin noch Leptinrezeptoren zur Nahrungsregulation besitzt. Er reguliert die Nahrungsaufnahme über das endoplasmatische Retikulum - über ein Gleichgewicht zwischen gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren. Aktiviert wird dieser Prozess durch den Stressmelder, den IRE-1-Sensor (Inositol-Requiring Enzyme 1), der in der Zellmembran des ER sitzt und das Verhalten durch neuronales Serotonin und das G-Protein-gekoppelte Ligand/Rezeptor-Paar PDF-1/PDFR-1 steuert - ein Signalpaar, das in der Zellkommunikation hilft, bestimmte Prozesse im Körper zu steuern. Hierdurch werden vergnügungsbezogene (hedonische) Signale, die mit einem Lustempfinden beim Essen verbunden sind, oder homöostatische Signale, die die physiologischen Bedürfnisse des Körpers widerspiegeln, ausgelöst.

Beide Signalarten interagieren, um die Nahrungsaufnahme zu regulieren. Die Studie zeigt, dass dieses System homolog zu den GLP-1/GIP-verwandten Systemen bei Säugetieren ist, die in der Regulierung des Blutzuckerspiegels und der Nahrungsaufnahme eine wichtige Rolle spielen. Das Signalpaar PDF-1/PDFR-1 wirkt dabei zwar nur schwach, aber es hilft beispielsweise bei Mäusen, weniger Gewicht zu haben und ihren Blutzucker besser zu kontrollieren. Das könnte vielversprechend für zukünftige Behandlungen von Übergewicht oder Diabetes sein.

Die Kooperation der Forschenden auf diesem Gebiet wurde im Jahr 2024 initiiert, als Prof. Dr. Ronald Kahn von der Harvard Medical School (USA) und Prof. Dr. Annette Beck-Sickinger von der Universität Leipzig gemeinsam am Internationalen Symposium „Obesity Mechanism“ des Sonderforschungsbereichs 1052 an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig teilnahmen. Hauptverantwortlich für das Projekt waren Forschende des Joslin Diabetes Centers in Boston und der Harvard University in Cambridge (USA), die das Forschungsprojekt maßgeblich konzipierten und die entscheidenden in vivo-Studien an Fadenwürmern und Mäusen durchführten. Unterstützt wurden sie von mehreren renommierten Universitäten und Forschungsinstituten aus den USA, China und Japan. In Leipzig entwickelte, synthetisierte und testete die Nachwuchswissenschaftlerin Hannah Lentschat in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Annette Beck-Sickinger die untersuchten Peptide, also kleine Eiweißmoleküle, die eine zentrale Rolle bei der Regulation des Stoffwechsels

spielen. Zudem führten sie entscheidende in vitro-Versuche durch, die wertvolle Erkenntnisse über die Wirkweise dieser Substanzen lieferten.

Die Ergebnisse der Forschung werden nun im Exzellenzcluster Leipzig Center for Metabolic Research (LeiCeM) weiterverfolgt - einem zentralen Forschungszentrum für Stoffwechselkrankheiten an der Universität Leipzig. Der Sonderforschungsbereich 1423 „Structural Dynamics of GPCR Activation and Signaling“ hat die Kooperation nicht nur fachlich und strukturell unterstützt, sondern auch wesentliche Ressourcen bereitgestellt, insbesondere für die komplexen Peptidsynthesen. „Diese Studie präsentiert ein neues Paradigma für das Verständnis der Appetitregulation in Reaktion auf metabolische Signale. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Nahrungsaufnahme durch ein komplexes Zusammenspiel von vergnügungsbezogenen und physiologischen Signalen gesteuert wird“, sagt Prof. Dr. Annette Beck-Sickinger, Sprecherin des SFB 1423 und eine der Hauptautor:innen der Studie.

Die Forschenden planen, die Ergebnisse in weiteren Studien zu vertiefen, um die genauen molekularen Mechanismen und die evolutionären Parallelen zwischen Fadenwürmern und Säugetieren zu klären. Dies könnte zu neuen Therapien gegen Adipositas und metabolische Störungen führen, die auf der Regulation der Nahrungsaufnahme durch metabolische und neuronale Signale basieren.

Über den Sonderforschungsbereich 1423

Diese Forschungsergebnisse gingen aus einem gemeinsamen Projekt innerhalb des Sonderforschungsbereiches 1423 (SFB) „Strukturelle Dynamik der GPCR-Aktivierung und -Signaltransduktion“ hervor. Der SFB1423 ist eine von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte, vierjährige Forschungseinrichtung, an der fünf Fördereinrichtungen beteiligt sind: die Universität Leipzig, die Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, die Charité - Universitätsmedizin Berlin, die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und die Universitätsklinik Mainz. Forschende aus biochemischen, biomedizinischen und computerwissenschaftlichen Kontexten arbeiten über die Grenzen ihrer jeweiligen Institutionen und Disziplinen hinweg zusammen, um ein umfassendes Verständnis der Auswirkungen der Struktur- und Dynamik auf die Funktion des GPCR zu erhalten.

Über das Exzellenzcluster LeiCeM

Das Leipzig Center of Metabolism (LeiCeM) ist ein klinisch ausgerichtetes Forschungszentrum, dessen Ziel es ist, Stoffwechselkrankheiten besser zu verstehen und neue Ansätze für Prävention und Therapie zu entwickeln.

Originalpublikation:

<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2530979123>

Fatty acid regulation of feeding in *Caenorhabditis elegans* reveals the potential ancestral origin of a GLP-1-like multiagonist signaling system, Doi: 10.1073/pnas.2530979123

Weitere Informationen:

<http://www.sfb1423.de/>

<https://www.uni-leipzig.de/leipzig-center-of-metabolism>

<https://www.sfb1052.de/>