

## Die Rolle der Mitochondrien in Neuronen und Astrozyten bei der Regulierung des systemischen Stoffwechsels

*Almudena Rosa del Río Martín*

Eine strenge Regulierung des Ganzkörperstoffwechsels ist für die Aufrechterhaltung der Energiehomöostase und für die Vorbeugung verschiedener Krankheiten, wie z. B. Fettleibigkeit, unerlässlich. Im Gehirn gilt der Hypothalamus als das Herzstück dieser Stoffwechselregulierung. Genauer gesagt fördern AgRP-Neuronen im Nucleus arcuatus des Hypothalamus (ARC) die Nahrungsaufnahme und kontrollieren die systemische Insulinsensitivität.

Mitochondrien sind hochenergetische, dynamische Organellen, die auch in Anpassung an den Energiestatus Spaltungs- und Fusionsvorgänge durchlaufen können. Eines der kritischen Proteine für diese Prozesse ist mitochondrial fission factor (MFF), das an der Einleitung der mitochondrialen Fragmentierung beteiligt ist. Darüber hinaus wurde die mitochondriale Dynamik als ein entscheidender Regulator der synaptischen Übertragung identifiziert. In der Tat wurden die Aktivität und Funktion von AgRP durch Veränderungen der mitochondrialen Fusion beeinflusst. Unser Ziel war es daher, die Rolle von MFF in AgRP-Neuronen und dessen mögliche Rolle bei der Regulierung des Ganzkörperstoffwechsels zu bestimmen.

Zu diesem Zweck haben wir Mäuse mit AgRP-Neuronen-spezifischer Mff-Inaktivierung zusammen mit verschiedenen Reporterproteinen erzeugt, um die mitochondriale Morphologie, elektrophysiologische Eigenschaften sowie die mitochondriale  $Ca^{2+}$ -Signalübertragung zu untersuchen.  $MFF^{\Delta AgRP}$ -Mäuse zeigten ein größeres mitochondriales Netzwerk mit geschwollenen Mitochondrien. Interessanterweise wiesen elektrophysiologische Untersuchungen auf eine erhöhte neuronale Erregbarkeit aufgrund von Unterschieden in der Anpassung der Aktionspotential-Frequenz in AgRP-Zellen von  $MFF^{\Delta AgRP}$ -Mäusen hin, die auf Veränderungen im Umgang mit  $Ca^{2+}$  zurückzuführen sind. Trotz der veränderten Erregbarkeit der AgRP-Neuronen zeigten die  $MFF^{\Delta AgRP}$ -Tiere jedoch keine allgemeinen Veränderungen des Körpergewichts oder der Glukosehomöostase. Dennoch führt die erhöhte Erregbarkeit der AgRP-Neuronen zu einer verbesserten Reaktion auf Futtergabe nach Nahrungsentzug. Die teilweise Beeinträchtigung der mitochondrialen Fragmentierung in AgRP-Neuronen erhöht deren neuronale Erregbarkeit aufgrund von Veränderungen im mitochondrialen  $Ca^{2+}$  Umgang.

Darüber hinaus spielen Astrozyten aufgrund ihrer Fähigkeit, periphere Hormone wahrzunehmen und auf sie zu reagieren, eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Stoffwechsels. Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) wird peripher von den L-Zellen des Darms und zentral von den GLP-1-produzierenden Neuronen (PPG) im NTS, die für die Senkung des Glukosespiegels und die Unterdrückung der Nahrungsaufnahme verantwortlich sind, ausgeschüttet. Da die Astrozyten im Hypothalamus die Energiehomöostase in Reaktion auf Insulin und Leptin kontrollieren, waren wir daran interessiert, ob die GLP-1R-Signalübertragung in den Astrozyten des Hypothalamus auch eine Rolle bei dieser Kontrolle spielt.

Zu diesem Zweck wurden primäre C57Bl/6- und GLP-1R KO-Astrozyten verwendet. Erstens verstärkt GLP-1 eine Veränderung der Substratnutzung durch Erhöhung der Fettsäureoxidation *in vitro*. Zweitens zeigten GLP-1R-KO-Astrozyten eine beeinträchtigte mitochondriale Integrität und Funktion, was wiederum eine integrierte Stressreaktion auslöst, die Expression von *Fgf21* und eine erhöhte Glukoseaufnahme und Glykolyse fördert.