

Sprawne działanie mózgu wymaga optymalnego metabolizmu energetycznego w neuronach, a jego zaburzenie wiąże się z chorobami neurodegeneracyjnymi i psychicznymi. Energetycznym wsparciem dla neuronów są komórki astrocytarne. Jednak wciąż nie do końca rozumiemy, jak neurony regulują własną produkcję energii i jak komunikują swoje stany energetyczne astrocytom.

Czynnik transkrypcyjny TCF7L2 jest znany ze swojej roli w regulacji metabolizmu energetycznego w trzustce i w rozwoju cukrzycy, a mutacje tego genu są związane także z autyzmem i schizofrenią. Czy TCF7L2 reguluje również metabolizm energetyczny w mózgu? Czy ta regulacja może wpływać na zachowanie? Celem tego projektu jest odpowiedź na te pytania, ze szczególnym uwzględnieniem wzgórza, regionu mózgu odgrywającego kluczową rolę w przetwarzaniu bodźców sensorycznych, a którego aktywność często jest zaburzona w autyzmie i schizofrenii.

Odkryliśmy, że w przypadku braku TCF7L2 w neuronach wzgórza, dochodzi do dramatycznej zmiany równowagi między wydajnością utleniania pirogronianu, który jest substratem energetycznym preferencyjnie wykorzystywany przez neurony, a utlenianiem substratów lipidowych, w tym typowych dla neuronów i astrocytów. Proponujemy trzy główne hipotezy: 1) TCF7L2 zwiększa utlenianie pirogronianu w neuronach wzgórza i pośrednio wpływa na metabolizm astrocytów; 2) TCF7L2 wpływa na metabolizm w neuronach poprzez kontrolowanie genów ze szlaku aktywującego enzymatyczny przełącznik między utlenianiem pirogronianu a tłuszczów; 3) Przywrócenie aktywności tego szlaku może odwrócić zaburzenia behawioralne u myszy pozbawionych TCF7L2 w neuronach wzgórza.

Aby zbadać te hipotezy, wywołamy komórkowo-specyficzne mutacje w genie TCF7L2 oraz genie kodującym główny przełącznik metaboliczny u myszy, a także farmakologicznie wpłyniemy na aktywność szlaków metabolicznych. Następnie zbadamy wpływ tych manipulacji na ekspresję genów oraz funkcje mitochondriów osobno w neuronach i astrocytach pozyskiwanych ze wzgórza. Równolegle będziemy badać wpływ tych manipulacji na zachowanie zwierząt, w tym w testach oceniających zachowania społeczne.

Nasze badania poszerzą wiedzę na temat tego, jak czynniki wewnątrzkomórkowe oraz międzykomórkowa komunikacja pomiędzy neuronami i astrocytami reguluje metabolizm energetyczny w mózgu, a także mogą ujawnić potencjalne powiązania między zaburzeniami metabolicznymi a chorobami psychicznymi.