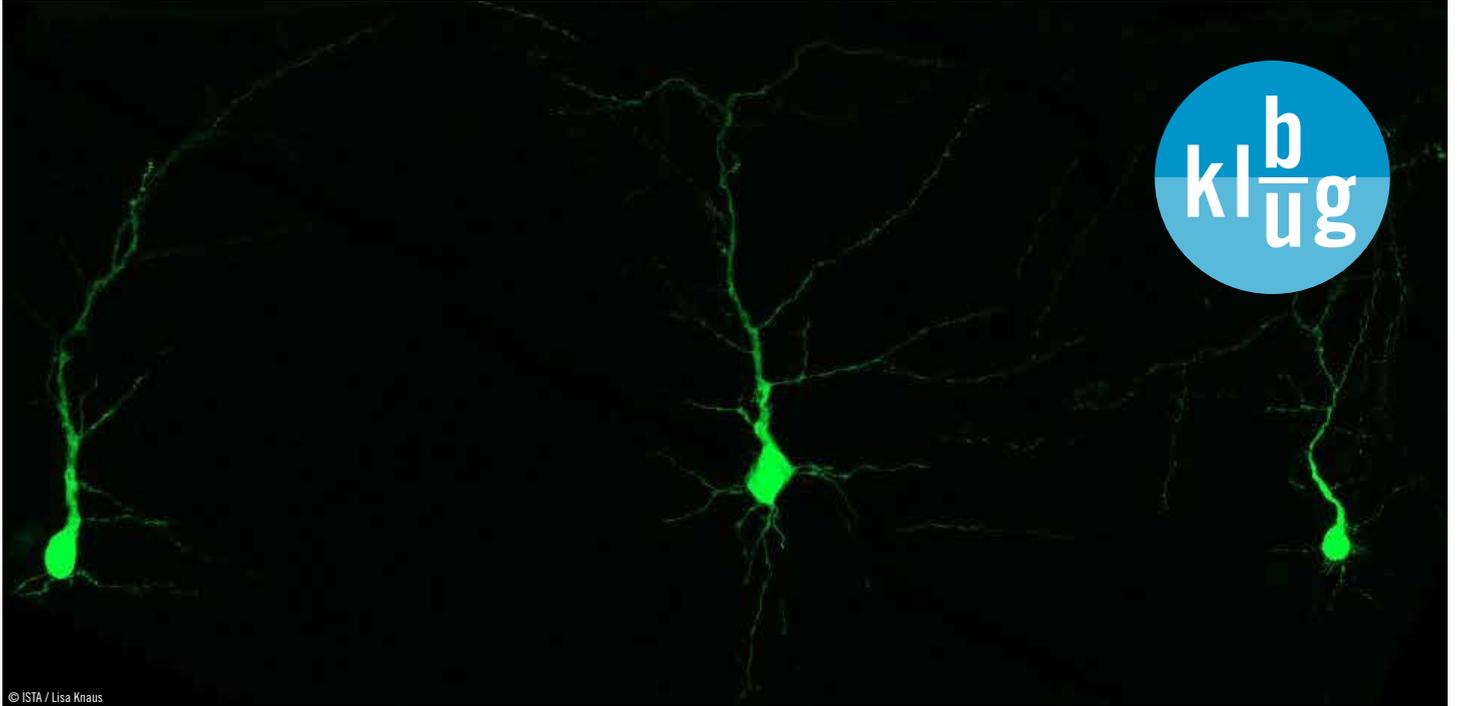


Wenn Nervenzellen hungern

Die Entwicklung unseres Gehirns erfordert die richtigen Nährstoffe zur richtigen Zeit. Sie liefern die notwendige Energie für die zellulären Prozesse, die der Gehirnbildung zugrunde liegen. Was passiert, wenn diese Stoffe nicht zur Verfügung stehen untersucht die Forschungsgruppe von Gaia Novarinos am Institute of Science and Technology Austria (ISTA).



© ISTA / Lisa Knaus

Die Entwicklung des Gehirns basiert auf der exakten Abfolge koordinierter Schritte, welche hauptsächlich von unseren Genen gesteuert werden. Vor allem die Position und Funktionalität der Nervenzellen im Gehirn (Neuronen) ist entscheidend – nicht funktionierende oder falsch positionierte Neuronen können schwere neuropathologische Folgen herbeiführen. Der Grund für diese neurologischen Entwicklungsstörungen sind meist Mutationen in Genen, die dieses Programm koordinieren. Aber auch Stressfaktoren, wie Nährstoffmangel oder Unterernährung, können die Entwicklung des Gehirns beeinflussen. Welche exakte Rolle jedoch der Stoffwechsel und seine Nährstoffe im sich entwickelnden Gehirn spielen, ist noch nicht geklärt.

Professorin Gaia Novarino und ihr Team am ISTA haben nun einen Teil dieses Mysteriums gelöst. Zusammen mit mehreren Wiener Universitäten erstellten die Wissenschaftler ein Profil des Nährstoffprogramms eines sich entwickelnden Mäusegehirns. Dabei fanden sie eine Gruppe von Aminosäuren (Proteinbausteine), die eine Schlüsselrolle in bestimmten Phasen der Gehirnentwicklung spielt. Eine Gruppe dieser Metaboliten, sogenannte LNAA (large neutral amino acids), haben eine besondere Bedeutung. Wurden den Nervenzellen genau diese Aminosäuren entzogen, führte dies nach der Geburt zu schwerwiegenden Folgen. Die Mäuse entwickelten Mikrozephalie, eine Verkleinerung des Gehirns. Diese hielt bis ins Erwachsenenalter an und verursachte schließlich langfristige Verhaltensänderungen, die Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) ähneln.

Im nächsten Schritt deaktivierten die Forscher ein bestimmtes Gen in ausgewählten Mäusezellen. Durch dieses sogenannte konditionale Knockout-Experiment entstand eine Linie von Mäusen ohne dieses Gen. Diese Linien werden anschließend mit gesunden Mäusen verglichen. So können die Wissenschaftler beurteilen, ob die Deaktivierung zu einer Veränderung von charakteristischen Merkmalen führt: Die Neuronen hungerten, da sie diese essenziellen Aminosäuren nicht mehr bekamen. Im Embryonalstadium schien die Gehirnbildung in Ordnung zu sein. Doch unmittelbar nach der Geburt zeigten die Nervenzellen die ersten Folgen des Mangels. In dieser Zeit entwickelten die genveränderten Mäuse eine Mikrozephalie: die Dicke der Großhirnrinde war im Vergleich zu gesunden Mäusen deutlich geringer.

Um mehr darüber zu erfahren, setzten die Wissenschaftler eine Methode zur Markierung und Manipulation einzelner Neuronen ein. Dadurch stellten sie fest, dass in den ersten Tagen nach der Geburt, ein großer Teil der Neuronen in der oberen Schicht der Großhirnrinde verschwand. Die Zellen starben ab – aber warum? Es stellte sich heraus, dass Neuronen, denen LNAA fehlen, weniger aktiv sind.

Knaus fasst zusammen: „Unsere Arbeit gibt uns einen detaillierten Einblick, wie selbst kleine Veränderungen des Stoffwechsels und der Nährstoffverfügbarkeit schwerwiegende Folgen für die Entwicklung und Funktion des Gehirns haben können.“

How Starving Neurons Affect Brain Development

For brains to develop, they require the right nutrients at the right time. The nutrients provide the necessary energy for the cellular processes that lay the foundation for brain formation. Gaia Novarino's research group investigates what happens when these nutrients are not available at the Institute of Science and Technology Austria (ISTA).

The brain develops in a precise sequence of organised steps, controlled mainly by our genes. The position and functionality of nerve cells in the brain (neurons) are crucial - non-functioning or incorrectly positioned neurons can lead to severe neuropathological consequences. These neurological developmental disorders are usually caused by mutations in genes that coordinate this programme. Stress factors, such as nutrient deficiencies or malnutrition, can also influence brain development. It is still unclear exactly what role the metabolism and its nutrients play in the developing brain.

However, Professor Gaia Novarino and her team at ISTA have now solved part of this mystery. Together with several universities in Vienna, the scientists created a profile of the nutrient programme of a developing mouse brain. They found a group of amino acids (protein building blocks) that plays a crucial role in specific phases of brain development. One group of these metabolites, so-called LNAAs (large neutral amino acids), have special significance. When nerve cells were deprived of precisely these amino acids, it led to severe postnatal effects. The mice developed microcephaly, a reduction in the size of their brains. The condition persisted into adulthood and eventually caused long-term behavioural changes resembling autism spectrum disorders (ASD).

Next, researchers deactivated a specific gene in selected mouse cells. This so-called conditional knockout experiment produced a strain of mice without this gene. These strains were then compared with healthy mice, allowing the scientists to assess whether the deactivation had changed characteristic features.

The neurons starved because they no longer received these essential amino acids. Brain formation appeared fine at the embryonic stage. But the neurons showed the first effects of the deficiency immediately after birth. During this time, the gene-modified mice developed microcephaly. Compared to healthy mice, the thickness of the cerebral cortex was significantly less.



To learn more, the scientists used a method to label and manipulate individual neurons. As a result, they discovered that in the first few days after birth, a large proportion of the neurons in the upper layer of the cerebral cortex disappeared. The cells died - but why? As it turns out, neurons lacking LNAAs are less active.

"Our work gives us a detailed insight into how even slight changes in metabolism and nutrient availability can have serious consequences for brain development and function," Knaus summarises.

Headlines

Closing of Accounts for 2022

The municipal council unanimously agreed to close the 2022 accounts at its meeting on Friday, 28 April 2023. P. 6

Klosterneuburg Builds Twentieth Photovoltaic Plant

Klosterneuburg has long been committed to solar energy and recently built its twentieth community-owned photovoltaic system. The City installed state-of-the-art panels in Nivenburggasse on the water reservoir site. P. 12

Green Roofs for Climate Change Adaptation

An amendment to the zoning plan 01/2023 stipulates, among other things, that new roofs with a slope of less than 8 per cent must be covered with vegetation. Existing structures are not affected. P. 10

Strandbad Lido Season Opening

The Strandbad lido opened on 1 May and boasts some new features. A sun sail now provides shade for the toddler sandbox. The Bambi slide, faded from years of use, got a fresh coat of paint and looks as good as new. P. 15