

Teilprojekt**Änderungen der intrazellulären Calcium-Konzentration, freier Fettsäuren reaktiver Sauerstoffspezies in pathologisch veränderten und normalen Astrozyten und Neuronen (C 4)****Antragsteller**

Professor Dr. Wolfgang Müller, Ph.D.

University of New Mexico

Health Sciences Center

School of Medicine

Department of Neurosurgery

Förderzeitraum:

1995 - 2000

Fachrichtung: Physiologie

Projektbeschreibung

Die Erhöhung intrazellulärer Kalziumspiegel führt in Abhängigkeit des zugrundeliegenden Mechanismus, z.B. Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, zur vermehrten Produktion von reaktiven Radikalen. Diese Radikale entstehen infolge Freisetzung und Abbau von Arachidonsäure nach Ca-abhängiger Aktivierung der Phospholipase A₂ sowie durch Ca-abhängige Steigerung der mitochondrialen Produktion. Vermehrte Produktion reaktiver Radikale soll ganz wesentlich an Zellschädigungen sowohl an Nerven als auch an Gliazellen beteiligt sein. Ihre wirksame Konzentration hängt von der Wirksamkeit intrinsischer Scavenger-Substanzen wie dem Glutathion ab. Hinweise auf eine Beteiligung reaktiver Sauerstoffspezies gibt es bei einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen, u.a. beim Down-Syndrom. In Zellkulturen des Trisomie 16-Mausmodells des Down-Syndroms fanden wir reduzierte Glutathionspiegel sowie Störungen der Ca-Homöostase, Ca-Signalgebung, intrazellulären Ca-Speicherung, mitochondrialen Depolarisation, NAD(P)H-Synthese und Radikalenproduktion einschließlich der Funktion des Complex I der Atmungskette nach Glutamatexposition, verbunden mit vermehrtem Zelltod bei Belastung.

Wir wollen mit bildgebenden Meßverfahren die molekularen Zusammenhänge zwischen verschiedenen mit den Mitochondrien kommunizierenden Ca-Signalwegen, mitochondrialer Funktion, Phospholipase A₂ und Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und Fettsäureradikale an diploiden und trisomen Zellkulturen untersuchen. Insbesondere wollen wir die Zusammenhänge zwischen intrazellulärer Ca-Speicherung, Ca-Freisetzung, kapazitativen Ca-Einstrom, mitochondrialer Depolarisation und Ca-Aufnahme, NADH-Synthese, Erhöhung der mitochondrialen Permeabilität und vermehrte Produktion reaktiver Radikale untersuchen. Die dabei erhobenen Befunde sollen mit Hilfe des segmentalen Trisomie 16 Modells Ts65Dn an organotypischen Hirnschnittkulturen und akuten Hirnschnittpräparaten überprüft werden.

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/5360385?context=projekt&task=showDetail&id=5360385&>