

Speicherung defekter Energie: Wie das alternde Gehirn leistungsfähig bleibt

Ein internationales Forschungsteam unter der Leitung des Leibniz-Instituts für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena, Deutschland, und der University of Tennessee Health Science Center, Memphis, USA, hat neue Erkenntnisse zum gesunden Altern des Gehirns gewonnen. Die Forschenden fanden heraus, dass das Altern – ähnlich wie beim Menschen – zu einer Anhäufung defekter Energiemoleküle im Gehirn alternder Mäuse führt. Die verantwortliche Gensequenz konnte identifiziert werden. Zudem lagen keine Hinweise darauf vor, dass diese Anreicherung die Gehirnfunktion beeinträchtigt. Das zeigt, dass altersbedingte Veränderungen des Gehirns nicht zwangsläufig gesundheitsschädlich sein müssen.

Jena/Memphis. In einer jetzt in *Cell Systems* veröffentlichten Studie untersuchte ein internationales Forschungsteam unter der Leitung von Dr. Dennis de Bakker vom Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz Lipmann Institut (FLI) in Jena und Prof. Robert W. Williams von der University of Tennessee Health Science Center, Memphis, USA, wie sich Astrozyten, spezialisierte Stützzellen im Gehirn, während des Alternsprozesses verändern. Diese Zellen umgeben die Nervenzellen, versorgen diese mit Nährstoffen, regulieren deren Umgebung und spielen eine Schlüsselrolle beim Energiestoffwechsel des Gehirns.

Astrozyten fungieren auch als Energiespeicher, denn sie können Energie in Form von Glykogen speichern, einem schnell verfügbaren Zuckervorrat, der bei Bedarf, beispielsweise wenn Nervenzellen besonders aktiv sind, rasch freigesetzt werden kann. Typischerweise ist Glykogen ein Molekül mit mehreren zusätzlichen Molekülketten, auch Verzweigungen genannt, die für seine Funktion wichtig sind. Mit zunehmendem Alter kommt es jedoch häufiger zu wenig verzweigten Glykogenmolekülen, die schwerer abbaubar sind und stattdessen als Klumpen gespeichert werden, die auch als Polyglucosankörper (polyglucosan bodies, PGBs) bezeichnet werden. Diese ungewöhnlichen Strukturen können im gesamten Gehirn auftreten, kommen jedoch besonders häufig im Hippocampus vor, einer Region des Gehirns, die für das Lernen und Gedächtnis besonders wichtig ist.

Alternde Gehirnzellen verändern ihre Energiespeicherung

Die Forschenden konnten zeigen, dass sich bei alten Mäusen in den Astrozyten des Hippocampus vermehrt wenig verzweigtes Glykogen ansammelt. Allerdings nicht gleichmäßig verteilt, sondern in ungewohnt klumpigen Strukturen, sogenannten PGBs. Entsprechend dem genetischem Hintergrund der Mäuse treten diese PGBs mit unterschiedlicher Häufigkeit auf.

„Wir konnten beobachten, dass manche Tiere mit zunehmendem Alter besonders viele dieser Glykogenaggregate bildeten, während andere fast gar keine aufwiesen“, erklärt Dr. de Bakker, Forschungsgruppenleiter am FLI. „Alleine die genetischen Unterschiede reichten aus, um diesen Effekt um ein Vielfaches zu verstärken.“

Speicherung von fehlerhaftem Glykogen wird durch Abschnitt auf Chromosom 1 beeinflusst

Durch den Vergleich zahlreicher genetisch definierter Mauslinien kamen die Forschenden zu einem klaren Ergebnis: Ein bestimmter Abschnitt im Erbgut der Mäuse, auf dem Chromosom 1, beeinflusst maßgeblich, wie sich im Alter der Energiespeicher in den Astrozyten verändert. Dieser bestimmte Abschnitt (Gen-Lokus) wirkt wie eine Art Schalter, der das Ausmaß der Belastung durch PGBs bestimmt. Interessant ist, dass nicht die Nervenzellen selbst davon betroffen sind, sondern ausschließlich ihr unterstützendes Umfeld. Da Astrozyten für den Gehirn-Stoffwechsel unverzichtbar sind, wurden Veränderungen in ihnen oft als Warnsignal für eine spätere Erkrankung interpretiert.

„Lange Zeit ging man davon aus, dass derartige Ablagerungen im Gehirn ein Anzeichen für den beginnenden Funktionsverlust oder eine nahende Erkrankung sind“, erläutert Prof. Williams, Co-Leiter der Studie. „Unsere Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass das nicht zwangsläufig der Fall sein muss.“

Keine messbaren Auswirkungen auf Gedächtnis und kognitive Funktionen

Das vielleicht überraschendste Ergebnis der Studie ist, dass selbst stark ausgeprägte PGBs-Ansammlungen keine messbaren Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Tiere hatten, sind sich die Co-Erstautoren Alicia Gómez-Pascual und Dow M. Glikman einig. In einer Reihe von Verhaltenstests zu Gedächtnis, Lernfähigkeit und räumlicher Orientierung erzielten die Mäuse mit vielen Aggregaten vergleichbare Ergebnisse wie Tiere ohne PGBs. Das deutet darauf hin, dass die beobachteten, zellulären Veränderungen Teil des normalen, genetisch-bedingten Alternsprozesses sind und nicht zwangsläufig pathologisch.

„Altern bedeutet Veränderung, aber nicht jede Veränderung im Alter ist auch automatisch schädlich“, erklärt Dr. de Bakker, ebenso Co-Leiter der Studie. „Unsere Daten zeigen, dass das Gehirn überraschend robust und widerstandsfähig gegenüber bestimmten biochemischen Veränderungen ist.“

Relevanz für die Alterns- und Demenzforschung

„Diese Studie ist ein eindrucksvoller Beweis dafür, wie mit der Zeit experimentelle Daten durch eine kontinuierliche Zusammenarbeit an Wert gewinnen können. Die Originaldaten wurden bereits vor fast 30 Jahren von Prof. Mathias Jucker, heute ein führender Alzheimer-Forscher an der Universität Tübingen, während seiner Zeit am *National Institute on Aging*, USA, generiert. Dr. Rupert Overall von der Humboldt-Universität zu Berlin hat die Untersuchung dieser Daten wiederbelebt und ein Team von Nachwuchsforschenden zusammengestellt, denen es gelungen ist, wichtige Kandidaten-Gene zu identifizieren, die zu den Unterschieden in der Anzahl der Polyglucosan-Aggregate in den Astrozyten des Hippocampus beitragen. Die Herausforderung besteht nun darin, diese gewonnenen Erkenntnisse in neue Therapeutika

umzusetzen, die sowohl den normalen altersbedingten kognitiven Verfall als auch die weitaus schwerwiegenderen Krankheiten bekämpfen, die das Gedächtnis und die Funktionen des Gehirns beeinträchtigen“, fasst Prof. Williams zusammen.

Die Studie hilft dabei, altersbedingte Veränderungen im Gehirn neu einzuordnen, denn in der Alterns- und Demenzforschung ist es wichtig, präzise zu unterscheiden, ob die Veränderungen tatsächlich zu einer Erkrankung beitragen oder lediglich eine Begleiterscheinung des normalen Alternsprozesses sind.

„Langfristig könnten unsere neuen Erkenntnisse dazu beitragen, Fehlinterpretationen von altersbedingten Veränderungen zu vermeiden und sich stärker auf diejenigen Mechanismen zu konzentrieren, die die Gehirnfunktion tatsächlich beeinträchtigen. Dieses grundlegende Verständnis, welche Veränderungen harmlos sind und welche nicht, sollte es ermöglichen, gezielter nach den wirklich problematischen Prozessen zu suchen“, so das Forschungsteam.

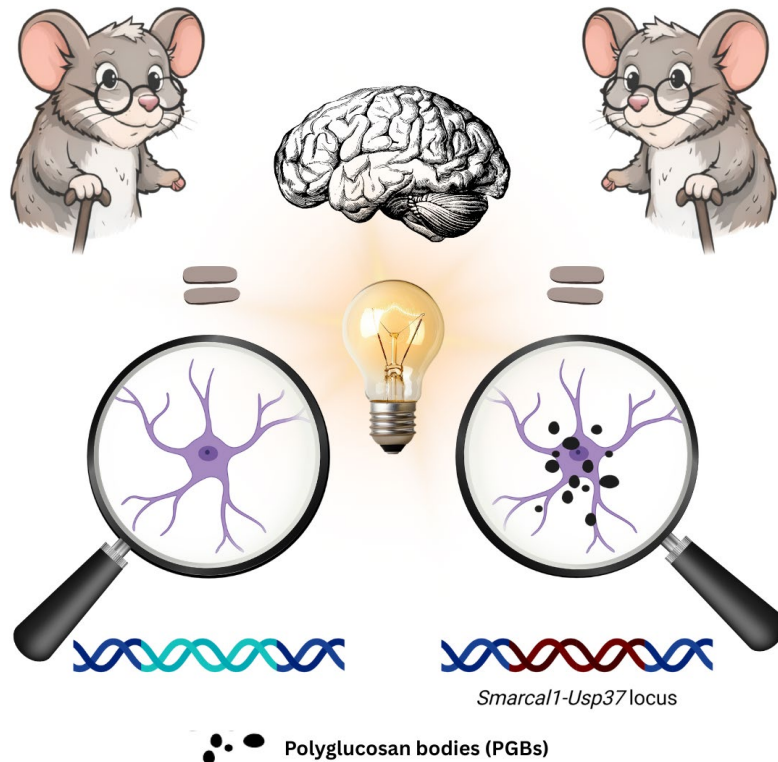
Publikation

The Smarcal1-Usp37 locus modulates glycogen aggregation in astrocytes of the aged hippocampus. Alicia Gómez-Pascual*, Dow M. Glikman*, Hui Xin Ng*, James E. Tomkins*, Lu Lu, Ying Xu, David G. Ashbrook, Catherine Kaczorowski, Gerd Kempermann, John Killmar, Khyobeni Mozhui, Oliver Ohlenschläger, Rudolf Aebersold, Donald K. Ingram, Evan G. Williams, Mathias Jucker, Rupert W. Overall, Robert W. Williams#, Dennis E.M. de Bakker#. Cell Systems 2026, 101488, doi.org/10.1016/j.cels.2025.101488.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405471225003217>

* Equal contribution / # Co-corresponding authors

Abbildung



Im alternden Gehirn von Mäusen lagert sich Glykogen in den Astrozyten (Stützzellen) des Hippocampus an. Diese Ablagerungen treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf und sind genetisch gesteuert, beeinträchtigen aber weder die Lern- noch Gedächtnisleistung. Sie sind eine Folge des normalen Alternsprozesses. (Bild: FLI / Kerstin Wagner; erstellt mit ChatGPT)

Kontakt

Dr. Kerstin Wagner

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Tel.: 03641-656378, E-Mail: presse@leibniz-fli.de

Hintergrundinformation

Das **Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)** in Jena ist eine von Bund und dem Freistaat Thüringen gemeinsam finanzierte Forschungseinrichtung in der Leibniz-Gemeinschaft. Am FLI wird international sichtbare Spitzenforschung zur Biologie des Alterns auf molekularer, zellulärer und systemischer

Ebene betrieben. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus rund 40 Ländern erforschen die Mechanismen des Alterns, um dessen Ursachen besser zu verstehen und Grundlagen für Strategien zu schaffen, die gesundes Altern fördern. Weitere Informationen: www.leibniz-fli.de.

Die **Leibniz-Gemeinschaft** verbindet 96 eigenständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften.

Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbünden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit.

Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen - in Form der Leibniz-Wissenschafts-Campi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Die Leibniz-Institute unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 21.400 Personen, darunter 12.170 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Das Finanzvolumen liegt bei 2,3 Milliarden Euro. (www.leibniz-gemeinschaft.de).

Die **University of Tennessee Health Science Center (UTHSC)** ist eine renommierte Universität für Gesundheitswissenschaften im US-Bundesstaat Tennessee mit Standorten in Memphis, Knoxville, Chattanooga und Nashville. Die Abteilung für Genetik, Genomik und Informatik am Campus in Memphis ist ein bedeutendes Zentrum für Systemgenetik und Sitz von GeneNetwork.org – dem ältesten Online-Dienst im Bereich der biomedizinischen Forschung (Januar 1994), der im Rahmen des Projekts intensiv genutzt wurde. Weitere Informationen: www.uthsc.edu/