

Alles im Gleichgewicht? Wie ein molekularer Schalter den Fettstoffwechsel steuert

Unser Fettstoffwechsel ist zur Energiegewinnung für unseren Körper essenziell. Ein Forschungsteam der Universität Basel hat nun einen molekularen Schalter entdeckt, der den Fettstoffwechsel in unseren Zellen reguliert. Er steuert die Speicherung bzw. Umwandlung der Fette in Energie.

Jeder Organismus benötigt Energie zum Leben. Wir nehmen Energie über verschiedene Bestandteile unserer Nahrung auf. Unser Körper verwendet die zugeführte Energie teilweise direkt oder speichert sie. Während Glucose als schneller Energielieferant unserem Körper direkt zur Verfügung steht, werden Fette als Energievorrat angelegt. Unsere Zellen speichern die Fette, sogenannte Lipide, in Form von Tröpfchen.

Sobald der Körper auf den Energievorrat zugreifen muss, werden die Lipide zu den Mitochondrien, die Energiekraftwerke der Zelle, transportiert. Hier werden die Lipide in das Molekül ATP (Adenosintriphosphat) umgewandelt, das der Zelle als Energieträger bereitsteht.

Doch wie viel Energie benötigt der Körper aus seinem Energievorrat? Wie viele Lipide sollen jeweils in ATP umgewandelt werden? Wann muss der Umwandlungsprozess gestartet und wann beendet werden? Die Forschungsgruppe von Prof. Dr. Anne Spang am Biozentrum der Universität Basel hat den Fettstoffwechselprozess in Hefezellen und menschlichen Zellen genauer untersucht. Dabei haben die Forschenden herausgefunden, dass das Protein Arf1 wie ein molekularer Schalter diese Vorgänge reguliert. Die Ergebnisse sind in «Nature Cell Biology» publiziert.

Arf1 verändert Kontaktstelle

«Für uns war Arf1 ein alter Bekannter. Wir wussten bereits, dass er einige Funktionen beim Golgi-Apparat, der Sortierstation in der Zelle, übernimmt. Nun haben wir entdeckt, dass Arf1 auch den Energiestoffwechsel in den Mitochondrien steuert», erklärt Dr. Ludovic Enkler, Erstautor der Studie. «Arf1 sorgt dafür, dass die Lipide, von den Lipidtröpfchen in die Mitochondrien transportiert werden.» Die Forschenden nehmen an, dass das Protein Arf1 die Umgebung an der Kontaktstelle zwischen Lipidtröpfchen und Mitochondrium so verändert, dass die Lipide in die Mitochondrien gelangen können.

Sobald der Körper signalisiert, dass er Energie benötigt, lässt Arf1 Lipide in die Mitochondrien gelangen. Ist der Energiebedarf schliesslich gedeckt, wird der Transport wieder gestoppt. «Das System funktioniert also nur, wenn die Rückkopplung des Energiebedarfs funktioniert», so Enkler.

Überaktives oder fehlendes Arf1 stoppt den Energiefluss

«Wenn das Arf1 Protein allerdings abwesend oder aber wenn es überaktiv ist, gerät das ganze System aus dem Gleichgewicht», erklärt Anne Spang. «In beiden Fällen funktioniert die Rückkopplung zwischen Bedarf und Produktion nicht und es kann keine Energie in Form von ATP bereitgestellt werden. Infolgedessen kommt es zu einer Anreicherung von Fettsäuren in den Lipidtröpfchen.

Wie sensibel und hochkomplex der Fettstoffwechsel ist, zeigt sich am Beispiel verschiedener Fettstoffwechselstörungen. Bereits kleinste Fehler im Fettstoffwechsel können zu hohe Cholesterinwerte (Blutfettwerte) nach sich ziehen und damit das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen erhöhen oder Krankheiten wie Fettleibigkeit oder Diabetes auslösen.

Mit Hilfe neuer Techniken wie die der räumlich aufgelösten Proteomik, mit der man alle Proteine an zellulären Strukturen untersuchen kann, wollen die Forschenden nun in einem nächsten Schritt versuchen, einzelne Akteure im Rückkopplungsprozess mit dem Arf1 Protein in den Zellen zu bestimmen. Ihr Ziel ist es, den Transport der Lipide an den Kontaktstellen zwischen Lipidtröpfchen und Mitochondrien im Detail zu entschlüsseln.

Originalpublikation:

Ludovic Enkler, Viktoria Szentgyörgyi, Mirjam Pennauer, Cristina Prescianotto-Baschong, Isabelle Riezman, Aneta Wiesyk, Reut Ester Avraham, Martin Spiess, Einat Zalckvar, Roza Kucharczyk, Howard Riezman, and Anne Spang:
Arf1 coordinates fatty acid metabolism and mitochondrial homeostasis.
Nature Cell Biology (2023)

DOI: 10.1038/s41556-023-01180-2