

## Enzym PKD1 aktiviert die Fettspeicherung

**Das Enzym PKD1 scheint eine zentrale Rolle im Fettstoffwechsel zu übernehmen. Das konnten Wissenschaftler des Rudolf-Virchow-Zentrums der Universität Würzburg nun in einer neuen Studie zeigen. Mäuse, denen das Enzym fehlte, blieben auch bei kalorienreicher Ernährung schlank. Beim Menschen scheint PKD1 ähnlich zu wirken. Möglicherweise weisen die Ergebnisse daher den Weg zu neuen Medikamenten gegen Fettleibigkeit und Diabetes.**

Wenn wir mit der Nahrung viel Energie zu uns nehmen, ohne diese direkt zu benötigen, dann speichert unser Körper sie für schlechtere Zeiten. Verantwortlich dafür ist das weiße Fettgewebe. In ihm findet die so genannte Lipogenese statt: die Bildung von Speicherfett, das dann in Form kleiner Tröpfchen in den Zellen eingelagert wird.

Allerdings gibt es auch Fettzellen, die sich völlig anders verhalten: Anstatt die energiereichen Verbindungen in Fett umzuwandeln, „verbrennen“ sie sie einfach. Sie erzeugen dadurch Wärme und sorgen so dafür, dass der Körper seine Temperatur von 37 Grad halten kann. Im Unterschied zu ihren weißen Kollegen sind sie beige oder bräunlich gefärbt.

Bis vor einigen Jahren dachte man, dass beim Menschen nur Säuglinge über diese körpereigene Heizung verfügen. „Inzwischen ist bekannt, dass das nicht stimmt“, erklärt Mona Löffler vom Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin der Universität Würzburg. „Unter bestimmten Bedingungen kann sich bei Erwachsenen weißes Fettgewebe sogar in die beige Form umwandeln – etwa bei wiederholten und länger dauernden Kältereizen.“

### **PKD1 beeinflusst das Fettgewebe**

Welche Mechanismen dafür verantwortlich sind, ist allerdings nur teilweise bekannt. Löffler, die in der Arbeitsgruppe von Dr. Grzegorz Sumara promoviert, hat dazu nun zusammen mit Kollegen und Kolleginnen eine neue Studie vorgelegt. Demnach scheint ein Enzym namens PKD1 (Protein kinase D1) bei der Umwandlung von weißem in beiges Fettgewebe eine Schlüsselrolle zu spielen.

PKD1 ist eine so genannte Kinase – ein Enzym, das andere Enzyme auf eine bestimmte Weise chemisch modifiziert und sie so aktiviert oder hemmt. „Wir haben das PKD1 in Mäusen ausgeschaltet und diese dann sechs Monate lang auf eine sehr energiereiche Kost gesetzt“, erklärt Löffler. „Die Tiere aßen zwar genauso viel wie unbehandelte Artgenossen, nahmen dabei aber kaum zu.“ Normalerweise entwickeln Mäuse zudem bei kalorienreicher Ernährung mit der Zeit eine so genannte Insulin-Resistenz – die Vorstufe eines Diabetes. Bei diesen Mäusen war dieser Effekt nicht zu beobachten. Auch andere gesundheitliche Nebenwirkungen, wie etwa die Bildung einer Fettleber, blieben bei ihnen aus. Zugleich zeigten die Tiere ein deutlich erhöhter Energieumsatz. Die „Heizung-Zellen“ enthalten nämlich eine große Menge von Mitochondrien. In beigem Fettgewebe arbeiten die Mitochondrien im Leerlauf – sie produzieren nur Wärme.

Beige Fettzellen unterscheiden sich in ihrem Stoffwechsel also fundamental von ihren weißen Zellen. Da ist es kein Wunder, dass in ihnen auch ganz andere Gene aktiv sind. „Unsere Mäuse ohne PKD1 zeigten in ihrem Fettgewebe ein ähnliches Genaktivitäts-Muster, wie es eigentlich in beigen Fettzellen zu erwarten wäre“, betont Mona Löffler.

## **PKD1 verbessert die Insulinsensitivität**

Auch Menschen bilden in ihrem Fettgewebe das Enzym PKD1. Ersten Untersuchungen zufolge scheint es dort eine ähnliche Wirkung zu entfalten wie in Mäusen. Darauf deutet etwa die Analyse von Blutproben hin, die die Wissenschaftler Testpersonen entnahmen: Je höher bei den Probanden die PKD1-Konzentration war, desto stärkere Anzeichen einer Insulinresistenz zeigten sie.

Zellkulturen mit menschlichen Fettzellen reagierten zudem auf eine Hemmung des Enzyms genau wie die von Mäusen: Sie stellten ihre Fettproduktion weitgehend ein und erhöhten ihren Energieumsatz.

Diese Ergebnisse könnten zu einer besseren Strategie zur Behandlung von Fettleibigkeit und den damit verbundenen Komplikationen beitragen.

### **Publikation**

Löffler MC, Mayer AE, Trujillo Viera J, Loza Valdes A, El-Merahbi R, Ade CP, Karwen T, Schmitz W, Slotta A, Erk M, Janaki-Raman S, Matesanz N, Torres JL, Marcos M, Sabio G, Eilers M, Schulze A, Sumara G: **Protein kinase D1 deletion in adipocytes enhances energy dissipation and protects against adiposity**. The EMBO Journal, 2018, DOI: 10.15252/embj.201899182

<http://emboj.embopress.org/content/37/22/e99182>

### **Personen**

Dr. Grzegorz Sumara ist seit 2013 Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter am Rudolf-Virchow-Zentrum der Universität Würzburg.