

Forschung an Adipozyten bietet neue Behandlungsansätze für Stoffwechselkrankheiten

Dysfunktionale Adipozyten können zu Stoffwechselstörungen wie Typ-2-Diabetes und Fettleber führen, was die Bedeutung des Verständnisses der Lipidspeichermechanismen verdeutlicht. Unter der Leitung von Helmholtz Munich hat ein Team von Wissenschaftler:innen einen innovativen Ansatz entwickelt, der Proteomik mit maschinellem Lernen verbindet, um dynamische Veränderungen während der Adipogenese zu erfassen. Diese Methode eröffnet neue Einsichten in die Proteinregulation und führt zur Identifikation potenzieller Behandlungsansätze für Stoffwechselkrankheiten.

Die Geheimnisse der Fettspeicherung entschlüsseln

Lebewesen haben die bemerkenswerte Fähigkeit entwickelt, Energie in Form von Fett zu speichern, was einen entscheidenden Vorteil für das Überleben darstellt. In Phasen überschüssiger Energieaufnahme wird dieses Fett in Adipozyten gespeichert, spezialisierten Zellen, die eine effiziente Fetteinlagerung ermöglichen und so die Mobilisierung von Energie in Zeiten der Knappheit unterstützen. Die Funktion der Adipozyten ist unerlässlich für die Aufrechterhaltung der Energiehomöostase bei Säugetieren. Im Gegensatz zu anderen Zelltypen, die mit der Lipideinlagerung kämpfen und deren Toxizität unterliegen können, können Adipozyten enorme Mengen an Fett speichern. Ein durchschnittlicher gesunder Erwachsener lagert 10–25 kg Fett, hauptsächlich im Fettgewebe, wobei jedes Kilogramm etwa 9.000 kcal Energie speichert.

Wenn die Adipozyten jedoch nicht richtig funktionieren, kann es zu Stoffwechselstörungen kommen. Speichern Adipozyten Fett nicht effizient, sammelt es sich in anderen Teilen des Körpers an, was zu Stoffwechselerkrankungen wie Typ-2-Diabetes und einer Fettleber führen kann. Daher ist es unerlässlich, die komplizierten zellulären Mechanismen zu verstehen, die die Fettspeicherung in Adipozyten steuern. Ein solches Verständnis eröffnet Möglichkeiten zur Identifizierung neuer pharmakologischer Ziele für die Regulierung der Adipozyten-Funktion. Letztlich birgt dieses Wissen ein großes Potenzial für die Entwicklung innovativer Therapien zur Behandlung und Vorbeugung von Stoffwechselstörungen, die mit einer Dysfunktion der Fettzellen einhergehen.

Kartierung zellulärer Veränderungen bei der Adipogenese

Adipozyten entstehen aus Vorläuferzellen im Fettgewebe durch einen Prozess, der als Adipogenese bekannt ist. Die Umwandlung dieser Zellen, insbesondere wie sie ihre Architektur verändern, um ihre Lipidspeicherfähigkeiten zu maximieren, war bisher ein Rätsel. Forschende von Helmholtz Munich, des Karolinska-Instituts in Stockholm und des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) haben eine Methode entwickelt, die Proteomik mit maschinellem Lernen kombiniert, um zeitlich aufgelöste zelluläre Karten der Adipogenese zu erstellen. Durch diesen Ansatz konnten die Wissenschaftler:innen Schnappschüsse der Zellen während ihres Entwicklungsprozesses erstellen und erstmals die dynamischen Veränderungen in der Proteinlokalisation im Verlauf dieses Prozesses verfolgen.

„Wir konnten bisher ungesehene Veränderungen der zellulären Architektur in Fettzellen während ihrer Spezialisierung für die Fettspeicherung kartieren, indem wir Momentaufnahmen der Zellen

während ihrer Entwicklung mit Hilfe proteomischer Techniken erstellten. Dies ermöglichte es uns, neue Regulatoren der Fettlagerung und -mobilisierung zu identifizieren“, sagt Studienleiterin Dr. Natalie Krahmer.

Schlüsselproteine mit Potenzial zur Behandlung von Adipositas

Bemerkenswerterweise entdeckten sie, dass 20 Prozent aller Proteine ihre Lokalisation verändern, was die entscheidende Rolle der Proteinlokalisierung bei der Zellspezialisierung betont. Mit ihrer Methode haben sie die synchronisierte Regulierung von Proteinspiegeln und -lokalisierung aufgedeckt und damit die Grundlage für eine effiziente Lipidspeicherung. Darüber hinaus haben die Forschenden neue Regulatoren der Lipidspeicherung identifiziert, indem sie bisher unbekannte Proteine entdeckten, die mit Lipidtröpfchen assoziiert sind – essentielle Strukturen, die die Lipidspeicherung in Zellen ermöglichen. Interessanterweise behindert das Fehlen eines solchen Proteins die Mobilisierung gespeicherter Lipide in den Zellen, was zu einer übermäßigen Anhäufung von Lipiden führt. Von besonderer Bedeutung ist, dass die Analyse von Patientendaten einen Zusammenhang zwischen verminderten Spiegeln dieses Proteins im Fettgewebe und Adipositas aufgezeigt hat. Diese wichtige Entdeckung unterstreicht die klinische Relevanz des Proteins und deutet darauf hin, dass es ein wichtiger Akteur für die Fähigkeit der Fettzellen ist, gespeichertes Fett zu mobilisieren, und somit ein vielversprechendes Ziel für die Entwicklung von Adipositas-Therapien darstellt.

Originalpublikation:

Klingelhuber et al., 2024: A spatiotemporal proteomic map of human adipogenesis. Nature Metabolism, DOI: 10.1038/s42255-024-01025-8

<https://www.nature.com/articles/s42255-024-01025-8>