

## Unordnung in der Leber

**Eine dauerhaft erhöhte Kalorienzufuhr führt zur Einlagerung von Fettröpfchen in der Leber. Diese sogenannte Fettleber kann das Organ nachhaltig schädigen. Forscher am Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München haben jetzt die Auswirkungen der Krankheit auf die Leberproteine untersucht. Sie wiesen nach, dass die Lokalisierung und Aktivität zahlreicher Proteine in der Zelle bei der Fettleber verändert sind. Die Studie, die in der Fachzeitschrift *Developmental Cell* erschien, zeigt den Effekt der Fetteinlagerung auf grundlegende zellbiologische Prozesse der Leber.**

Die kalorien- und fettreiche Ernährung in vielen Weltregionen, inklusive Europa und Nordamerika, kann zu vielfältigen gesundheitlichen Problemen führen. Durch das häufig entstehende Übergewicht wird das Herz-Kreislauf-System stark belastet, aber auch die Leber kann in Folge dieser Ernährung geschädigt werden. Es wird geschätzt, dass ungefähr 30 Prozent der Bevölkerung von einer sogenannten Fettleber betroffen sind. Dies bezeichnet eine zunächst reversible Einlagerung von Fettröpfchen in die Leberzellen. Langfristig kann die Fetteinlagerung zu einer Entzündung und irreversiblen Schäden der Leber führen. Die Auswirkungen der Fettröpfchen auf die Biologie der Leberzellen wurde jetzt von Forschern der Abteilung „Proteomics und Signaltransduktion“ von Matthias Mann am MPIB in Martinsried näher untersucht. Die Studie entstand in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Ralf Jungmann am MPIB sowie mit Wissenschaftlern vom Helmholtz-Zentrum München und der Universität Harvard, USA.

### **Unordnung in der Proteinverteilung**

Die Leber ist eines der vielseitigsten Organe des Menschen. Neben der Entgiftung des Bluts nimmt sie eine zentrale Rolle im Stoffwechsel von Zuckern, Eiweißen und Fetten ein. Die Nahrungsbestandteile können vorübergehend in Leberzellen gespeichert werden. Leberzellen, wie auch die meisten anderen Zellen von hoch entwickelten Lebewesen, besitzen verschiedene Organellen. Dies sind funktionell und strukturell abgegrenzte Bereiche innerhalb der Zellen. Die Forscher nutzen moderne Methoden der Massenspektrometrie, um die Gesamtheit der Proteine, das Proteom, der Zellorganellen zu bestimmen. Die Massenspektrometrie ist eine Art molekulare Waage, mit der Proteine identifiziert werden.

Die Forscher untersuchten die Proteinzusammensetzung der Organellen aus Leberproben von normal und kalorienreich ernährten Mäusen. Ähnlich wie bei Menschen führt eine erhöhte Kalorienzufuhr bei Mäusen zu einer Verfettung der Leber. „Bei 20 Prozent der Proteine konnten wir zeigen, dass sie durch die Fettleber in anderen Organellen vorkamen als bei gesunden Organen. Die Fettröpfchen in den Zellen binden an ihrer Oberfläche hunderte verschiedene Proteine. Diese werden dadurch von anderen Prozessen und Organellen abgezogen“, erklärt Natalie Kraemer, Postdoktorandin am MPIB und Erstautorin der Studie. Sie ergänzt: „Die entstehende Unordnung zeigt, dass es nicht nur wichtig ist, ob und in welcher Menge Proteine in Zellen vorkommen, sondern auch wo.“ An den Fettröpfchen fanden die Forscher zudem Proteine, deren Funktion noch gänzlich unbekannt ist.

### **Anstoß für einen Teufelskreis**

Besonders stark betroffen von den Ortsänderungen waren die Proteine des Golgi-Apparats. Der Golgi-Apparat ist ein Zellorganell, das für die Bildung von Transportbläschen in der Zelle verantwortlich ist. „Wir konnten einen Teufelskreis beobachten: Durch die hohe Zahl der

Fetttröpfchen ist die Struktur des Golgi-Apparats verändert und die Aktivität in den Leberzellen reduziert. Da der Golgi-Apparat aber für das Ausscheiden von Fett aus der Zelle notwendig ist, was der Zellverfettung entgegenwirkt, schreitet der Prozess daher umso schneller fort. Daher könnte die Wiederherstellung der Golgi-Struktur ein Therapieziel sein, um die Leberverfettung auszubremsen“, so Kraher.

Zusätzlich untersuchten die Forscher das Auftreten von molekularen Proteinschaltern, sogenannten Phosphorylierungen, mithilfe der am MPIB entwickelten Methode EasyPhos. Durch Phosphorylierungen kann die Aktivität von Proteinen geändert werden. Viele der Proteine, deren Lokalisierung in der Fettleber verändert war, hatten auch Veränderungen der Phosphorylierung. „Aus den Ergebnissen können wir jedoch nicht schließen, ob dies Folge oder Ursache der veränderten Lokalisierung ist“, erläutert Kraher.

MPIB-Direktor Matthias Mann fasst die aktuellen Forschungsergebnisse zusammen: „Momentan gibt es – abgesehen von Ernährungsveränderungen – keine Therapieoptionen für die Fettleber. Die zellbiologischen Auswirkungen waren aber auch noch weitgehend unverstanden. Durch unsere Ergebnisse können hoffentlich Therapieziele identifiziert werden, mit denen sich das Fortschreiten der Leberverfettung aufhalten lässt.“ Anknüpfungspunkte für weitere Forschung gäbe es mit der Beeinflussung des Golgi-Apparats, den unbekannt Proteinen an den Fetteinlagerungen und der veränderten Phosphorylierung jedenfalls genug. [CW]

### **Über Matthias Mann**

Matthias Mann studierte Physik an der Georg-August-Universität Göttingen und promovierte an der Yale University, New Haven, USA. In seiner Abteilung „Proteomik und Signaltransduktion“ am Max-Planck-Institut für Biochemie wird das Proteom, d. h. die Gesamtheit aller Proteine eines Organismus, anhand massenspektrometrischer Verfahren untersucht. Zusätzlich leitet Prof. Mann eine Abteilung für Proteomics an der Universität Kopenhagen. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen für seine Forschung, unter anderem den Louis-Jeantet-Preis für Medizin, den Körber-Preis für die europäische Wissenschaft und den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis. Mit über 200.000 Zitationen ist Matthias Mann der meistzitierte Wissenschaftler in Deutschland.

### **Über das Max-Planck-Institut für Biochemie**

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbiologie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). <http://biochem.mpg.de>

### **Originalpublikation:**

N. Kraher, B. Nafaji, F. Schueder, F. Quagliarini, M. Steger, S. Seitz, R. Kasper, F. Salinas, J. Cox, N.H. Uhlentaut, T.C. Walther, R. Jungmann, A. Zeigerer, G.H.H. Borner, M. Mann: Organellar proteomics and phospho-proteomics reveal subcellular reorganization in diet-induced hepatic steatosis, *Developmental Cell*, Oktober 2018  
DOI: 10.1016/j.devcel.2018.09.017,