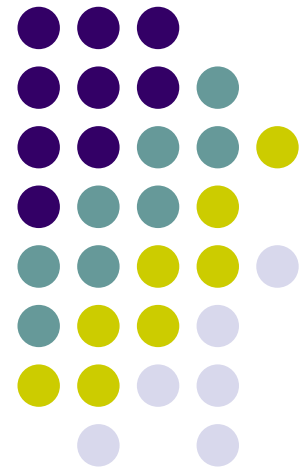


Fette und ihre Funktionen

Müssen Fette sein?



Ja! – Fette sind:



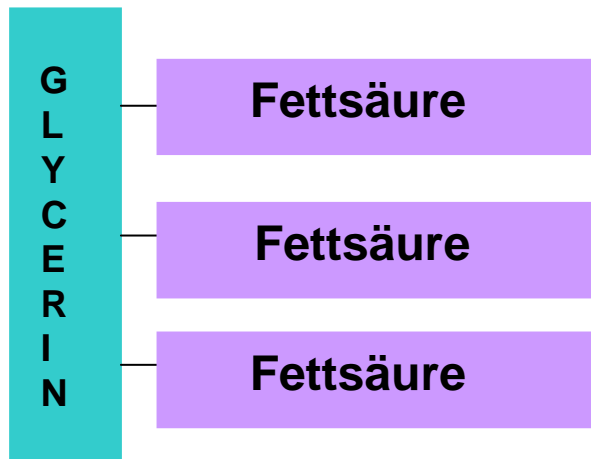
- Wichtiger Bestandteil unserer täglichen Nahrung
- Energieträger Nummer 1
- Quelle für essentielle Fettsäuren
- Vehikel für die Aufnahme fettlöslicher Vitamine
- Mechanischer Schutz von Organen



Was sind Fette?

Lipide => in Wasser unlöslich

Nahrungsfette: Triglyzeride



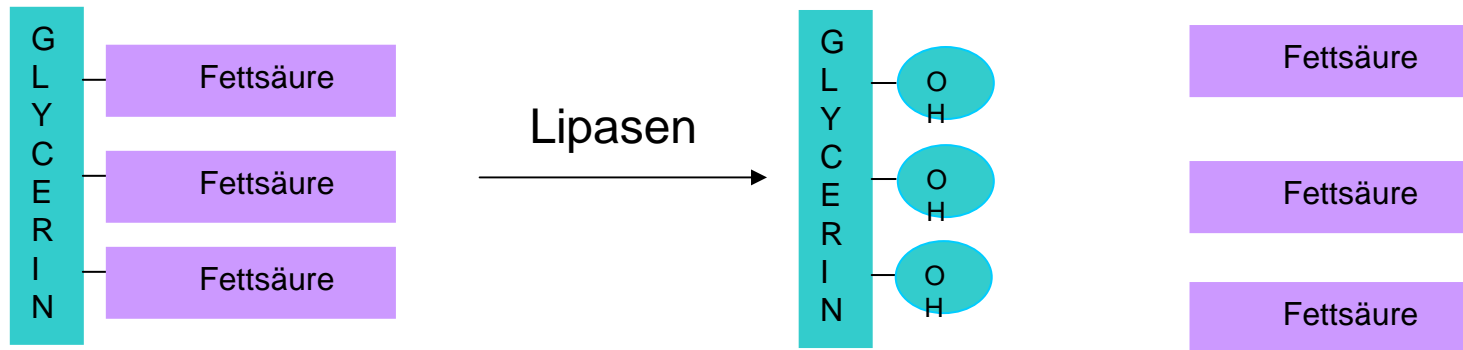
= Glycerin und drei Fettsäuren

Fette im Körper



- **Spaltung** (große Moleküle => kleine Moleküle)
Triglyzerid => Monoglyzerid und zwei Fettsäuren
- **Aufnahme** (Darm => Blut => Leber, Muskel, Fettzellen)
- **Verwertung:** Leber: Resynthese von Lipiden
Muskel: Energiegewinnung
Fettzellen: Fettspeicherung

Triglyzeride und Energiegewinnung



Vollständiger Abbau der Fettsäuren:



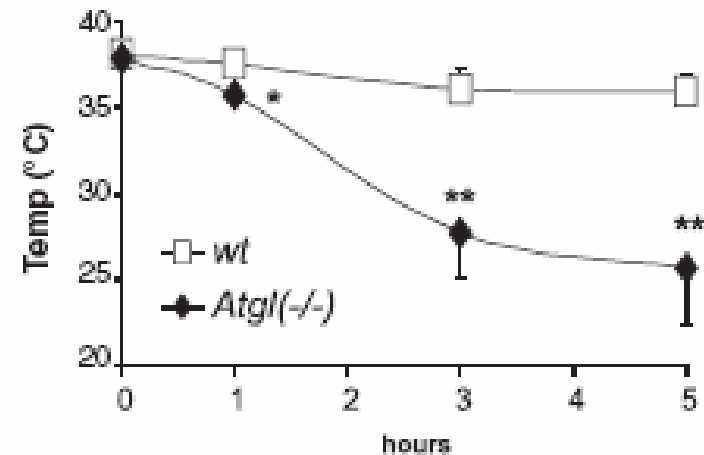


Triglyzeride und Energiegewinnung

- Langsamer Prozess
- Bei Hunger lebensnotwendig

Mäuse ohne funktionierende Lipase kühlen innerhalb weniger Stunden aus.

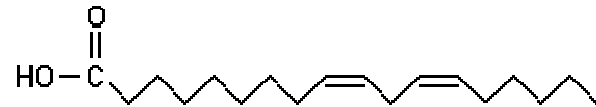
(G. Hämmerle et al., Science 2006).



Triglyzeride als Quelle für essentielle Fettsäuren



Fettsäuren: Kette aus Kohlenstoffatomen mit einer Carboxylgruppe



Gesättigte Fettsäuren: keine Doppelbindungen

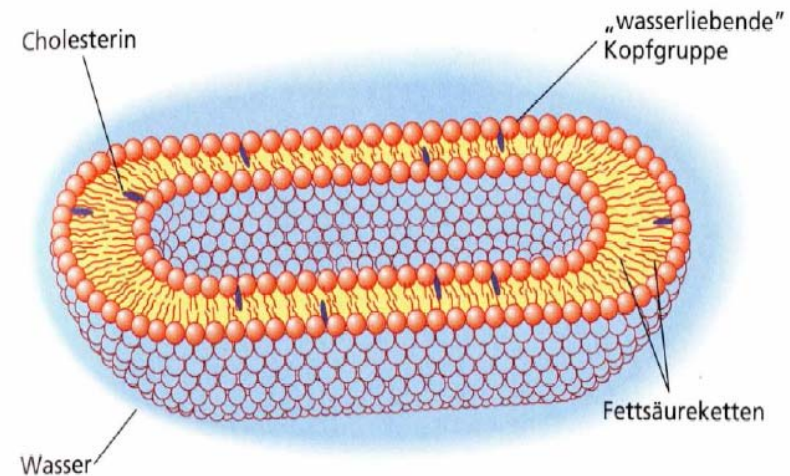
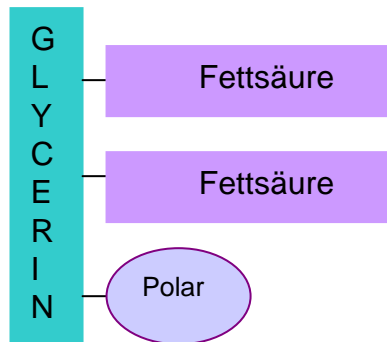
Ungesättigte Fettsäuren: eine oder mehrere Doppelbindungen

**Essentielle Fettsäuren: Linolsäure
Linolensäure**

Phospholipide

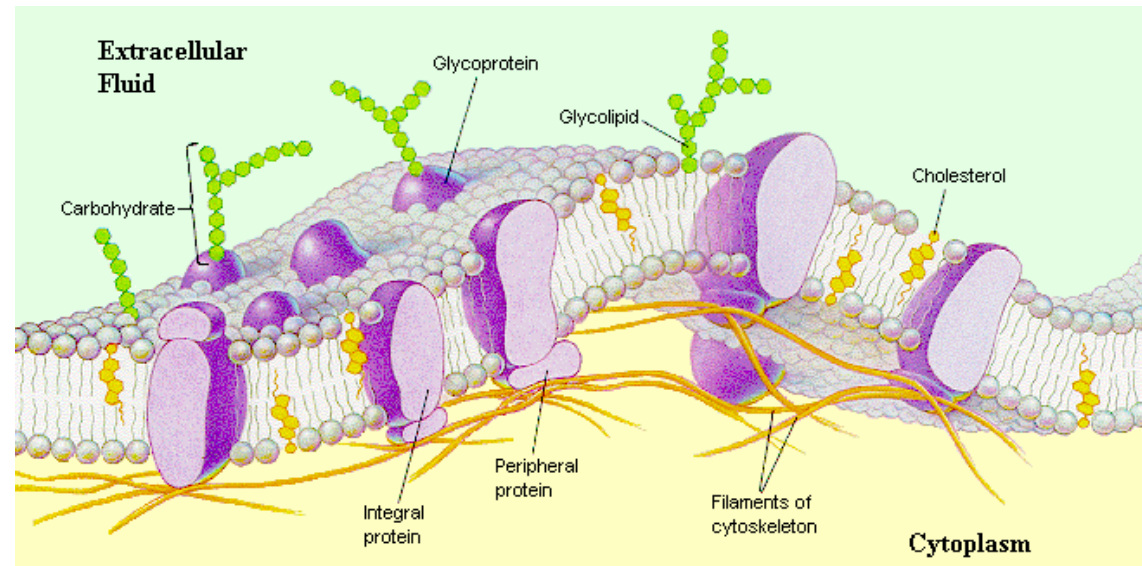
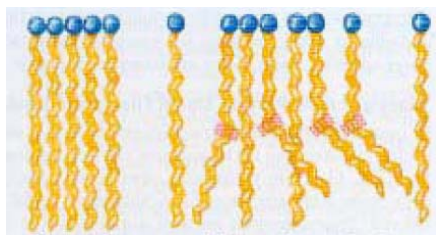
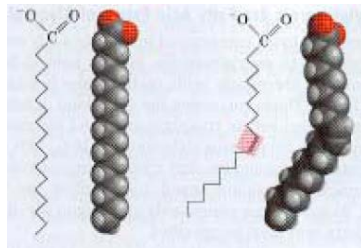


Membranlipide



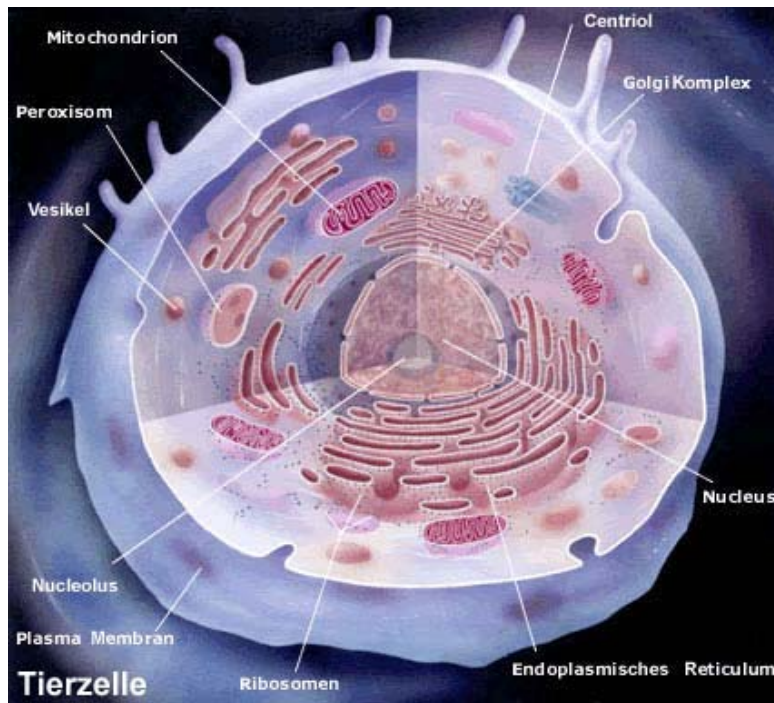
Der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren beeinflusst die physikalische Eigenschaften von Membranen!

Ungesättigte Fettsäuren erhöhen die Membranfluidität





Warum Membranen?



- Barriere nach außen
- Schaffung von Reaktionsräumen

Mitochondrien: Kraftwerke der Zelle

Endoplasmatisches Retikulum:
Protein und Lipidsynthese

Lysosomen: Entsorgung von Stoffen

Lipide sind für die Bildung von Membranen essentiell!



Funktionen der Lipide

Triglyceride:

Schutz für Organe,
Energiespeicher,
Quelle für essentielle Fettsäuren.

Membranlipide: Phospholipide, Cholesterin und Sphingolipide
Membranbildung, Signalübertragung

Lipidähnliche Stoffe:

Hormone und Gallensäure

=> Ein funktionierender Lipidstoffwechsel ist essentiell!



Störungen im Fettstoffwechsel

- **Fettleibigkeit**
 - => Genetische Faktoren
 - => Falsche Ernährung
- **Hyperlipoproteinämie**
 - = Erbkrankheit
 - => Erhöhte Konzentration von Lipoproteinen
(Cholesterin und Triglyzeriden)
- **Lipidosen**
 - = seltene, erbliche Fettstoffwechselstörungen

Lipidosen (Lipidspeicherkrankheiten)



- Morbus Gaucher
- Morbus Fabry
- Morbus Niemann-Pick
- Chanarin-Dorfman Syndrom

⇒ Defekte beim Abbau eines Lipides.

⇒ Anreicherung von Lipiden in diversen Organen und Geweben.

⇒ Vielfältige Symptome möglich.

Chanarin-Dorfman Syndrom (CDS)



Neutrallipidspeicherkrankheit

Vielfältige Symptome:

- Leberverfettung
- Herzmuskelerkrankungen
- Geistige Behinderung
- Schuppige Haut
- Abnormale Ohren

Grund: Mutation im Gen CGI-58

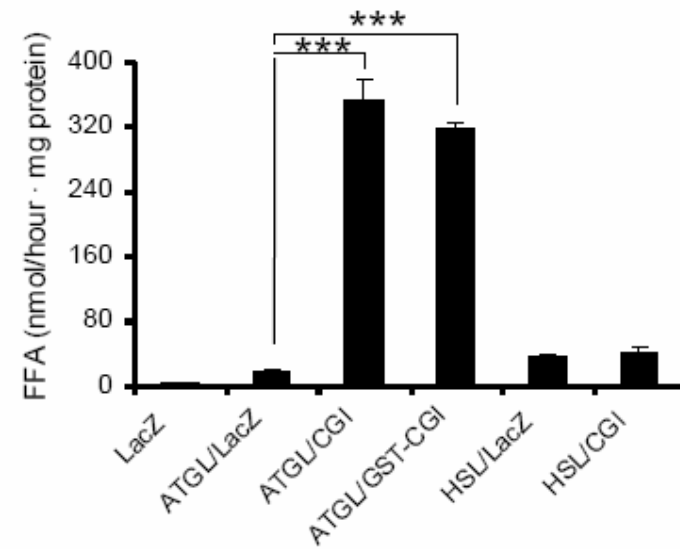
CGI-58 und Fettabbau

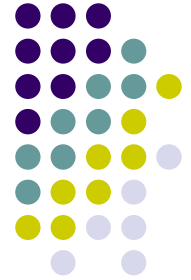


- Funktion bis vor kurzem unbekannt.

CGI-58 stimuliert den Abbau von Triglyzeriden!

(A. Lass, Cell Metabolism, 2006)





Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel

Ein defektes CGI-58 Protein führt zu:

- Störungen im Abbau von Triglyzeriden.
- einer Akkumulation von Fett in diversen Geweben.
- Zellmembranen weisen einen geringeren Gehalt an PE (Phosphatidylethanolamin) auf.

**Defekte im Abbau von Triglyzeriden haben Defekte
in der Phospholipidsynthese zur Folge!**

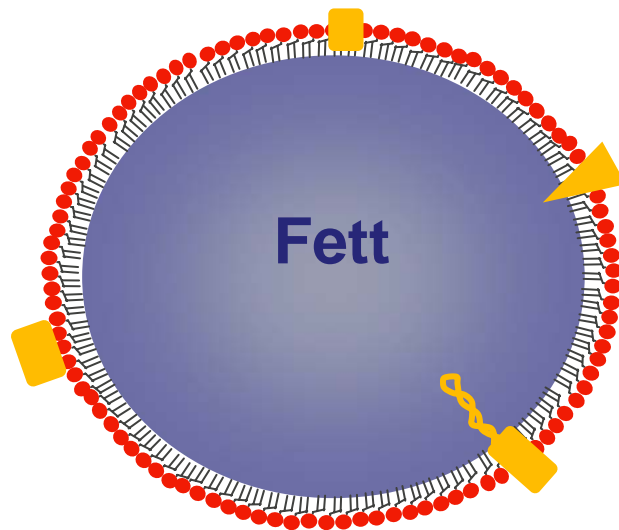
Wie hängt der Abbau von Triglyzeriden mit der Synthese von Phospholipiden zusammen?



- Wo werden Triglyzeride gespeichert?
- Wie werden Triglyzeride abgebaut?
- Wie ist der Triglyzeridabbau mit der Phospholipidsynthese koordiniert?



Speicherung von Triglyzeriden



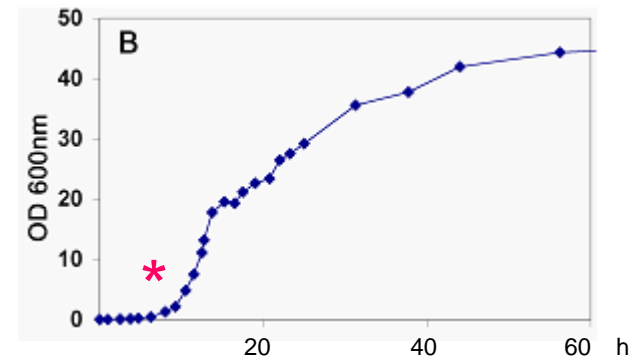
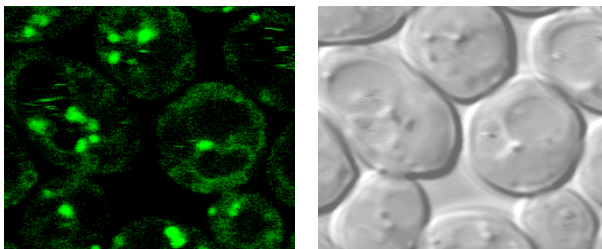
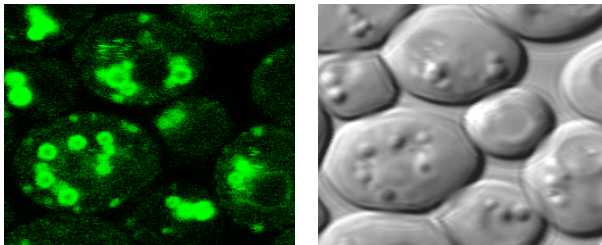
Lipidtröpfchen

Kern besteht aus Fett

Hülle besteht aus Phospholipiden
und
wenigen Proteinen

- Kommen in allen Organismen vor (Mensch, Tier, Pflanze, Hefe)
- Strukturell in allen Organismen ähnlich aufgebaut.

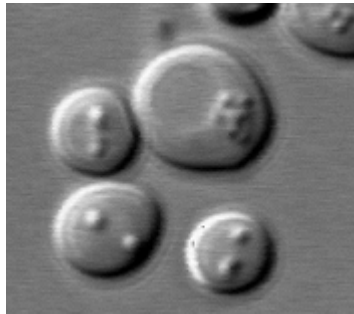
Speicherung und Mobilisierung von Triglyzeriden



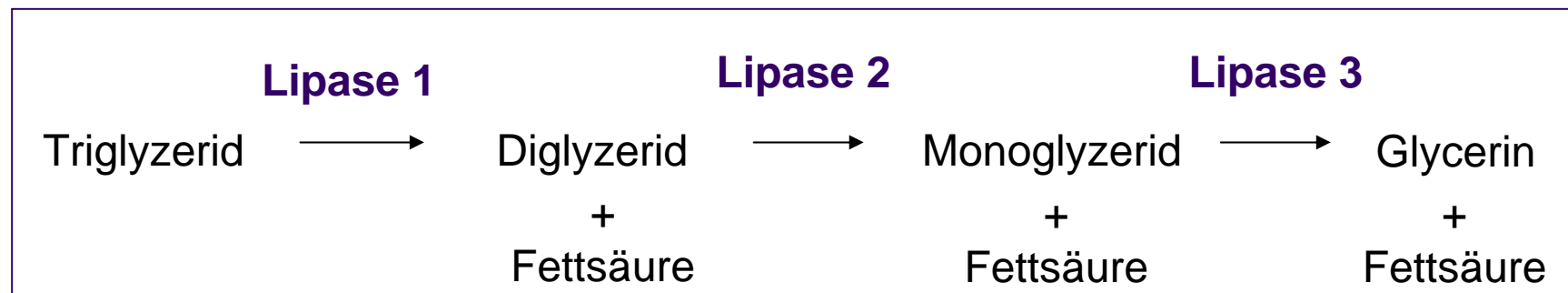
Abbau der Triglyzeride am Beginn des Wachstums!

Bereitstellung von Bausteinen für die Synthese von Membranlipiden.

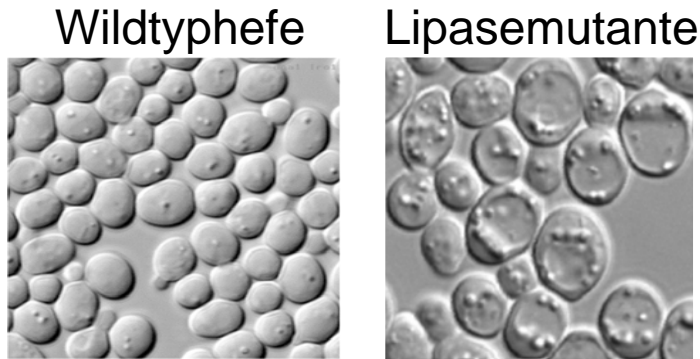
Mobilisierung von Triglyzeriden (Lipolyse)



- Lipasen befinden sich auf Lipidtröpfchen
- Mehrere Lipasen nötig



Folgeerscheinungen einer defekten Lipolyse



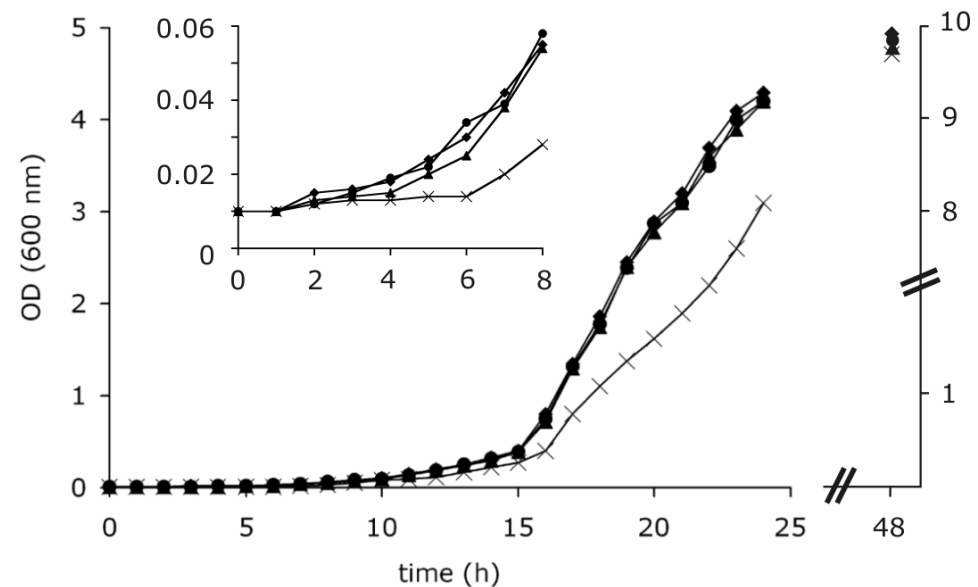
<= Fette Hefen

**Verzögerung
des Wachstums**

=>

Kleinere Zellen

Kurat et. al, JBC, 2006



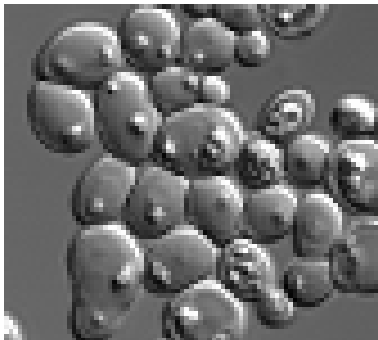


Gibt es Aktivatoren für Lipasen in Hefe?

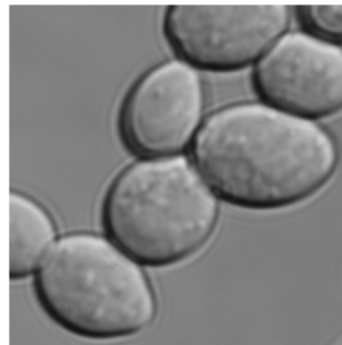
Gibt es homologe Proteine von CGI-58 in der Hefe?

=> Drei Hefeproteine

Wildtyphefe



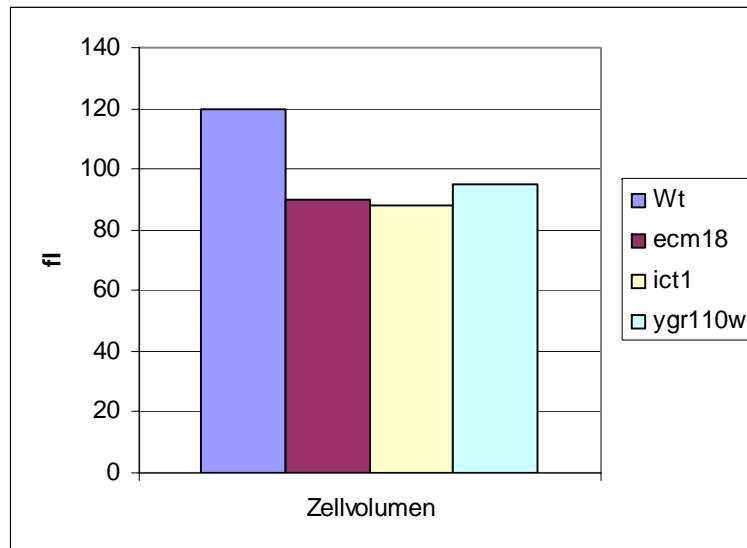
Wildtyphefe und
Überexpression der
homologen Proteine



Lipidtröpfchen werden
abgebaut!



Veränderungen bei den Mutanten:



- Teilungsrate der Mutanten ist normal.
- Zellen sind signifikant kleiner als die Wildtypzellen.

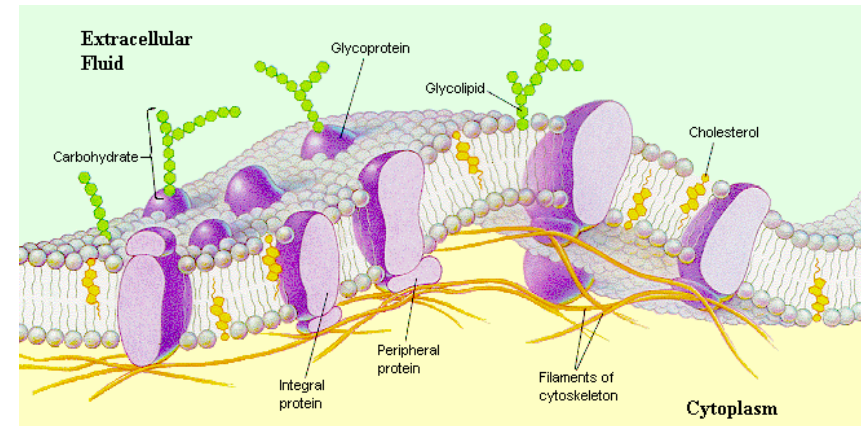
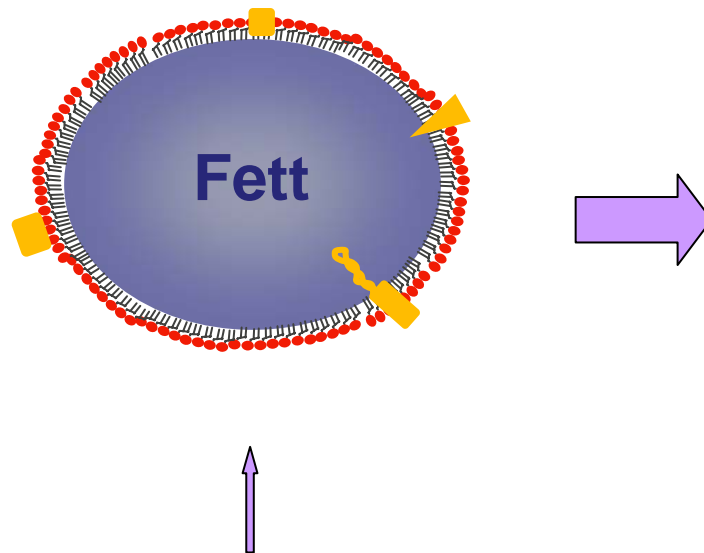
⇒ Zuwenig Phospholipide für Bildung von Membranen?

Lipidanalyse der Hefemutanten:



Weniger Phospholipide

Mobilisierung von Triglyzeriden für die Phospholipidsynthese



- Lipasen
- Aktivatoren für Lipasen

- Regulation des Prozesses ?
- Helferproteine ?
- Molekularer Mechanismus ?



Karl-Franzens-Universität Graz Institut für Molekulare Biowissenschaften



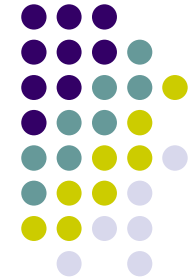
Lipidstoffwechsel in Hefe
Schubertstraße 1

Lipidstoffwechsel in Maus
Heinrichstraße 31 a

Apoptose in Hefe
Bakterielle Konjugation
Universitätsplatz2



Institut für Molekulare Biowissenschaften



Lipidstoffwechsel in Hefe

Sepp D. Kohlwein
Klaus Natter
Heimo Wolinski
Christoph Kurat
Andreas Beranek
Claudia Ramprecht

FWF

yeast.uni-graz.at

Lipidstoffwechsel in Maus

Rudolf Zechner
Robert Zimmermann
Achim Lass
Günther Hämmerle
Juliane Strauß

bm:bwk

www.gen-au.at

gold.uni-graz.at