

Christiane Katharina Johanna Becker
Dr. med.

Lokalisation und Funktion des Fatty acid transport protein 4

Geboren am 06.11.1979 in Mannheim
Staatsexamen am 21.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innerer Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. J. Füllekrug

Langkettige Fettsäuren spielen im Metabolismus der Pro- und Eukaryonten eine bedeutende Rolle. Auch bei der Pathophysiologie der wichtigsten Erkrankungen der Industrienationen wird den Fettsäuren eine bedeutende Rolle zugewiesen. Um so wichtiger ist es, den genauen Mechanismus ihrer Aufnahme in den Körper zu entschlüsseln, um so einen möglichen Ansatzpunkt für neue Therapien zu finden.

FATP 4 ist eines von 6 bekannten Proteinen der FATP-Familie im Menschen, deren postulierte Funktion im Transport von Fettsäuren über die Plasmamembran der Zelle besteht. Als Hauptvertreter dieser Proteine im Darm kommt vor allem dem FATP 4 als Schlüsselprotein bei der Fettsäureaufnahme aus der Nahrung eine wichtige Bedeutung zu.

Trotz dieser Bedeutung war der Mechanismus der zellulären Aufnahme von Fettsäuren bisher umstritten. Es wurde vorgeschlagen, dass FATP 4 den intestinalen Fettsäuretransporter in der apikalen Bürstensaum-Membran darstellt. Es ist aber andererseits auch diskutiert worden, dass das Protein Enzymaktivität besitzt und als Acyl-CoA-Synthetase arbeitet.

Im Rahmen dieser Arbeit war es daher Ziel, zum einen die subzelluläre Position des Proteins näher zu beleuchten, der im Hinblick auf die Funktionsweise des Proteins als möglichem integralen Membrantransporter eine entscheidende Rolle zukommt. Mittels Immunfluoreszenz und durch subzelluläre Fraktionierung von Caco 2-Zellen konnte gezeigt werden, dass sich das FATP 4 vor allem im Zellinneren befindet, eine Lokalisation im Endoplasmatischen Retikulum scheint wahrscheinlich.

Durch Fettsäureaufnahmestudien an verschiedenen Zellstämmen wurde zudem gezeigt, dass eine Überexpression des Proteins zu keiner wesentlichen Steigerung der Fettsäureaufnahme in diese Zellen führte. Dagegen wurde bei entsprechend präparierten Zellen eine deutliche Zunahme an Acyl-CoA-Aktivität gemessen.

Somit ist für FATP 4 eher eine indirekte Beteiligung an der Aufnahme von Fettsäuren über die Plasmamembran von Darmzellen denkbar. Die in die Enterozyten aufgenommenen Fettsäuren werden hierbei von FATP 4 acyliert, so dass das intra- extrazelluläre

Konzentrationsgefälle für freie Fettsäuren, als Motor für die weitere Aufnahme derselben (via passive Diffusion oder durch andere Proteine vermittelt), weiter aufrecht erhalten wird. Da dieses Modell im Widerspruch zur bisher vorherrschenden Meinung steht, FATP 4 sei ein Transportprotein mit Verankerung in der Plasmamembran, müssen weitere Untersuchungen folgen, die die in dieser Arbeit aufgestellten Vermutungen weiter untermauern.