

Ümine Korkmaz
Dr. med.

Die Rolle des FAT/CD 36 bei der Aufnahme langkettiger Fettsäuren in 3T3-L1-Adipozyten

Geboren am 29.03.1974 in Weinheim

Reifeprüfung am 18.05.1993 in Weinheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 2002/2003

Physikum am 17.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg, Fakultät Mannheim

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 20.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolfgang Stremmel

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aufnahme langkettiger Fettsäuren in 3T3-L1-Adipozyten untersucht und erstmals ein Lipid Raft-abhängiger Mechanismus näher charakterisiert.

Die Hemmung der caveolären Endozytose durch Expression der dominant-negativen Dynamin II-Mutante K44A hatte keinen Effekt auf die Aufnahme von langkettigen Fettsäuren. Damit konnte gezeigt werden, dass der Lipid Raft-vermittelte Aufnahmemechanismus weitestgehend unabhängig von der Endozytose von Caveolae abläuft. FAT/CD36 konnte nach der Separierung von Detergenz-resistenten Membranen (DRMs), in denen Lipid Rafts angereichert sind, und Detergenz-sensiblen Membranen (DSMs) aus 3T3-L1-Zellhomogenaten in beiden Membrankompartimenten nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu waren weder FATP1 noch FATP4 in Lipid Rafts nachweisbar.

Die Zerstörung von Lipid Rafts durch β -Cyclodextrin und die spezifische Hemmung des FAT/CD36 durch ein langkettiges Fettsäurederivat, Sulfo-N-Succinimidyl-Oleat (SSO), reduzierten jeweils signifikant die Aufnahme von radioaktiv markiertem Oleat. Die Kombination beider Inhibitoren zeigte jedoch keinen additiven Effekt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass beide Inhibitoren denselben Mechanismus der Aufnahme von langkettigen Fettsäuren hemmt.

Durch Zellfraktionierung nach Behandlung mit radioaktiv markiertem SSO wurde demonstriert, dass Fettsäuren auf der Plasmamembran an FAT/CD36 binden und FAT/CD36 auf der Plasmamembran ausschließlich in Lipid Rafts lokalisiert ist. Es fanden sich weiterhin zytoplasmatische FAT/CD36 Depots, die mit Golgi-Membranen co-fraktionierten und nicht mit Lipid Rafts assoziiert waren. Die Fraktionierungsexperimente ließen aber offen, ob FAT/CD36 ausschließlich in Caveolae oder auch in anderen Lipid Rafts lokalisiert ist.

Zusammengenommen zeigen diese Ergebnisse, dass langkettige Fettsäuren vor der Aufnahme in Adipozyten an FAT/CD36 binden, dass innerhalb der Plasmamembran ausschließlich in Lipid Rafts lokalisiert ist. Somit könnten plasmamembranständige Lipid Rafts die langkettige Fettsäureaufnahme kontrollieren, indem sie die Verfügbarkeit von FAT/CD36 auf der Zelloberfläche regulieren.