

Maximilian Menninger

Dr. med.

Lipidtropfen als dynamische Zellorganellen: Perilipin 2 und Perilipin 3 im Fokus

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. (apl.) Dr. rer. nat. Joachim Füllekrug

Als dynamische Zellorganellen spielen LDs eine bedeutende Rolle im zellulären Energie- und Fettstoffwechsel. LDs setzen sich aus einem hydrophoben Kern mit dicht gepackten Neutrallipiden, sowie einem Mantel aus amphiphilen Phospholipiden zusammen und bilden eine sphärenförmige Struktur. PLIN2 und PLIN3 zählen als LD-assoziierte Proteine zu der Proteinfamilie der Perilipine und lokalisieren auf der LD-Hüllmembran.

Gegenstand dieser Forschungsarbeit ist die Bedeutung von PLIN2 und PLIN3 im LD-Haushalt von U2OS-Zellen. Hierzu wurde die LD-Homöostase anhand der Parameter Anzahl, Größe und Geschwindigkeit von LDs quantifiziert. Ferner wurde die Lokalisation, sowie eine mögliche Kolokalisation von Zielproteinen wie PLIN2 und PLIN3 auf der Hüllmembran von LDs untersucht.

Perilipin-defiziente Zellen (PLIN2/3-DKO) wiesen im *steady state* eine signifikant gesteigerte LD-Gesamtpopulation bei mehrheitlicher Synthese von μ LDs mit unzureichender Neutrallipidfärbung auf. Ein eingeschränktes LD-Wachstum mit gesteigerter μ LD-Fraktion konnte bereits anteilig in PLIN3-*single-knockout* Zellen bei absolut verminderter LD-Gesamtpopulation beobachtet werden. Weiter zeigte sich die Population von überdurchschnittlich großen ssLDs, mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 μ m, nach *knockout* von PLIN3 charakteristisch erhöht.

Darüber hinaus präsentierte sich die de-novo-Synthese von LDs in Perilipin-defizienten Zellen initial verzögert. Für eine essenzielle Rolle von Perilipinen in der LD-Biogenese konnten keine Hinweise erhoben werden. In der LD-Dynamik konnte ein signifikanter Anstieg der mittleren Geschwindigkeit von LDs im PLIN2/3-DKO gegenüber dem WT festgestellt werden. Unabhängig der Perilipin-Expression fiel eine verminderte LD-Motilität mit zunehmendem LD-Volumen auf.

Ferner konnte eine Lokalisation von PLIN2 und PLIN3 auf der LD-Membran bestätigt werden. Weiter wurde gezeigt, dass LDs sowohl PLIN2 als auch PLIN3 zeitgleich auf ihrer Membran tragen können und ihre räumliche Überlappung eine hohe Kolo­kalisierung nahelegt.

Insgesamt deuten die vorgestellten Ergebnisse auf eine regulierende Rolle von Perilipinen, insbesondere PLIN3, in der LD-Biogenese hin. PLIN3-Defizienz könnte mit einem insuffizienten LD-Wachstum und einer veränderten lokalen TAG-Synthese einhergehen. Weiter könnten Perilipine als Grenzflächen-wirksame-Substanzen einen signifikanten Einfluss auf die biophysikalische Reifung und Stabilisierung von LDs ausüben. Eine mögliche Interaktion von PLIN2 und PLIN3 mit Zytoskelettproteinen könnte eine zentrale Bedeutung in der LD-Dynamik spielen. Eine hohe Bindungsaffinität an die LD-Hüllmembran könnte ferner auf spezifische Domänen in der Proteinsequenz von Perilipinen zurückzuführen sein.