

Zusammenfassung

Jiayi Li
Dr. med.

Desat1-dependent lipid transportation and protein secretion in hepatocyte-like cells are essential during starvation in *Drosophila*

Fach/Einrichtung: Humangenetik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Matias Simons

In dieser Studie verwendeten wir *Drosophila* als Modellorganismus, um den Lipoproteinstoffwechsel und die Gewebekommunikation zwischen leberähnlichen Zellen, bekannt als Oenocyten, und dem Fettgewebe zu erforschen. Unter Verwendung eines neuartigen Fastenprotokolls, beobachteten wir zunächst, dass Oenocyten sowohl bei Larven als auch bei erwachsenen Fliegen während des Fastens Lipidtröpfchen (LDs) ansammeln. Dieses Phänomen scheint durch eine hyperaktive Lipoproteinaufnahme mittels Endozytose in einer LPR1-abhängigen Weise getrieben zu sein, anstatt durch einfache bindungsabhängige Mechanismen. Weiterhin erforschten wir die Funktion der Oenocyten während des Fastens. Oenocyten dienen als ein Lipidreservoir, wobei sie erhöhte Aktivitäten in der Lipoproteinaufnahme, Lipogenese und Lipidverarbeitung (z.B. Verlängerung und Desaturierung) zeigen. Daher testeten wir die Hypothese, ob Oenocyten modifizierte Lipide freisetzen können, welche während des zu einer Verschiebung der Hämolymphe-Lipidzusammensetzung führen. Dies wurde untersucht, indem mittels Lipidomics die Lipidzusammensetzung in der Hämolymphe zwischen Fliegen mit und ohne oenocyten-spezifischem Desat1-KD verglichen wurde. Drittens untersuchten wir die Rolle von Desat1 in Oenocyten während des Hungerns. Fliegen mit oenocyten-spezifischer Desat1-KD zeigten eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Hungern und eine hochregulierte systemische Lipolyse. Zusätzlich wiesen Oenocyten mit Desat1-KD mehrere zellautonome Phänotypen auf, einschließlich ER-Stress, Veränderungen in der ER-Morphologie, Dysfunktion der Autophagie, Akkumulation von Aktin, Dysfunktion der Endozytose und beeinträchtigte Sekretionsfunktion. Diese Befunde unterstreichen die kritische Rolle von Desat1 in der Aufrechterhaltung der oenocyt-spezifischen und systemischen Lipidhomöostase unter nährstoffarmen Bedingungen. Viertens identifizierten wir mittels Einzelkern-RNA-Sequenzierung zwei Proteine, Daw und ImpL2, die von Oenocyten sezerniert werden und die systemische Lipolyse während des Hungerns regulieren können. Fliegen mit oenocyten-spezifischer KD von Daw oder ImpL2 zeigten eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Hungern und niedrigere TAG-Werte. Insbesondere zeigten Fliegen mit oenocyten-spezifischer Überexpression von ImpL2 verlängerte Lebensspannen während des Hungerns. Im Gegensatz dazu wiesen Fliegen mit oenocyten-spezifischer

ImpL2-KD selbst unter normalen Futterbedingungen eine Steatose in den Oenocyten auf. Fünftens beobachteten wir zahlreiche von Aktin unmmantelte Endosome, die sich in der Nähe der Plasmamembranregion in Oenocyten mit Desat1-KD ansammelten. Wir nahmen an, dass diese starre Struktur zelluläre Prozesse, die auf Membrandynamik beruhen, wie Endozytose und Sekretion, hemmen könnte. Durch die Hemmung der Aktinpolymerisation zur Reduzierung der Aktinakkumulation konnten wir die beobachtete Sekretionsdysfunktion, insbesondere von Impl2, in Oenocyten mit Desat1-Mangel verbessern. Diese Intervention verlängerte auch die Lebensdauer von Fliegen mit oenozytenspezifischer Desat1-KD während des Fastens. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Modulation der Aktindynamik eine praktikable Strategie zur Korrektur von zellulären Dysfunktionen ist, die mit Desat1-Mangel verbunden sind.

Insgesamt untersuchte diese Studie die Rolle der Oenocyten im systemischen Metabolismus bei Drosophila, wobei insbesondere die Bedeutung von Desat1 für die Aufrechterhaltung der korrekten Funktion der Oenocyten während Hungerperioden hervorgehoben werden konnte. Darüber hinaus legen unsere Befunde nahe, dass Drosophila-Oenocyten ein vielversprechendes Modell für die hepatologische Forschung darstellen, indem sie wertvolle Einblicke in leberähnliche Funktionen und deren metabolische Regulierung bieten, welche auf das Verständnis ähnlicher Prozesse beim Menschen anwendbar sein könnten.