

Nachrichten - Detailansicht zum Thema:

Wie kann man in die zelluläre Fettspeicherung eingreifen?

Düsseldorf - 19.05.16

BY: ARNE CLAUSSEN

19.05.2016 – Ein internationales Forscherteam aus den USA, Österreich und Deutschland identifizierte eine neue Klasse von pharmakologisch aktiven Substanzen, die ein wichtiges Enzym im Fettstoffwechsel hemmt. Für ihre Studien haben sie in einer groß aufgestellten Versuchsreihe mehr als 300.000 verschiedene Substanzen untersucht. Die Ergebnisse veröffentlichen sie in der Zeitschrift *EBioMedicine*.

Fettstoffwechselerkrankungen wie Adipositas stehen mit verschiedenen Erkrankungen des Menschen im Zusammenhang. Erhöhte Fettwerte werden als besondere Risikofaktoren etwa für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gesehen. Die Möglichkeit, in den Fettstoffwechsel und vor allem auch auf die Speicherung von Fetten im Körpergewebe Einfluss zu nehmen, stellen damit Ansatzpunkte für die Behandlung zahlreicher Erkrankungen dar.

Ein Team internationaler Forscher um Juniorprofessor Dr. Mathias Beller von der Heinrich-Heine-Universität hat in einer groß angelegten Studie eine Vielzahl von Molekülen auf ihren Einfluss auf die Fettspeicherung untersucht. Unter mehr als 300.000 untersuchten Substanzen fanden sie dabei mehrere Hundert potente Molekülstrukturen, die die Fettspeicherung in Zellen verhindern. Von drei näher untersuchten Strukturklassen stellte sich weiterhin heraus, dass eine dieser Strukturen anscheinend in der Lage ist, das für die Fettspeicherung zentrale Enzym Diacylglycerol-Acyltransferase-1 (DGAT1) auszuschalten.

Die Untersuchungen geschahen in Form eines Ultrahochdurchsatz-Screenings am National Institute of Health in Washington zunächst an Fruchtfliegenzellen. Für das Testen der Substanzbibliothek wurde eine Roboterstraße verwendet, die es erlaubt, Zellexperimente im kleinsten Maßstab durchzuführen. Dazu werden sogenannte 1536-well Platten verwendet: Kunststoffplatten mit 1536 winzigen Vertiefungen, an deren Boden jeweils einige Fruchtfliegenzellen liegen. In jede dieser Vertiefungen wird eine andere Substanz geträufelt, jeweils nur winzige Mengen. Mit automatisierten optischen Verfahren kann dann festgestellt werden, wie viel Fett die Zellen in jeder einzelnen Vertiefung gespeichert haben. Die verwendete Substanzbibliothek deckte eine große Bandbreite chemischer Strukturen und biologischer Aktivitäten ab. Von den meisten Strukturen ist der Wirkmechanismus allerdings noch unbekannt.

Die vielversprechendsten Substanzen aus diesem Screening wurden an verschiedenen Säugetierzellen am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund weiter getestet, auch um herauszufinden, ob sich die Fettspeichermechanismen im Laufe der Evolution verändert haben, bzw. ob die Strukturen auch in höheren Organismen aktiv sind. Nachdem sich gezeigt hat, dass die Fliegenzelle ein sehr gut geeignetes Modell darstellt, haben die Forscher anschließend weitere genetische und physiologische Untersuchungen mit Fliegen durchgeführt, die schließlich den Hinweis auf das DGAT1-Enzym erhärteten.

Jun.-Prof. Beller zu den Perspektiven der Entdeckung: „Neben der Identifizierung des neuen DGAT1-Inhibitors konnten wir eine Vielzahl potenter Fettspeicherinhibitoren identifizieren. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Fruchtfliege als hervorragendes genetisches Modellsystem bei der Charakterisierung neuer pharmakologischer Substanzklassen einen entscheidenden Beitrag leisten kann. In der Zukunft wird man nun sehen, ob sich der Nutzen der von uns identifizierten Strukturen auf die Anwendung in der Grundlagenforschung beschränkt, oder aber ob sie als Startpunkte auf dem Weg zu neuen Therapeutika dienen können.“

Originalpublikation

K. Tschapalda, Y. Zhang, L. Liu, K. Golovkina, T. Schlemper, T. Eichmann, M. Lal-Nag, U. Sreenivasan, J. McLenithan, S. Ziegler, C. Sztalryd, A. Lass, D. Auld, B. Oliver, H. Waldmann, Z. Li, M. Shen, M. Boxer, M. Beller, „A class of diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitors identified by a combination of phenotypic high-throughput screening, genomics, and genetics“, *EBioMedicine*

DOI: [10.1016/j.ebiom.2016.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.014)

Kontakt

Jun.-Prof. Dr. Mathias Beller
Institut für Mathematische Modellierung Biologischer Systeme
Systembiologie des Fettstoffwechsels
Tel.: 0211 – 81 13404

[E-Mail senden](#)

www.lipidsysbio.hhu.de Homepage der Arbeitsgruppe