GÖTEBORGS UNIVERSITET

Cell Membrane Homeostasis in Mammals

The roles of ADIPOR2 and TLCD1 & 2

Henrik Palmgren
Institutionen för kemi och molekylärbiologi
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i Naturvetenskap, som med tillstånd från Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras fredagen den 10:e juni 2022 kl. 13.00 i sal Carl Kylberg, Institutionen för kemi och molekylärbiologi, Medicinaregatan 9B, Göteborg.

ISBN: **978-91-8009-827-4 (PRINT)**
978-91-8009-828-1 (PDF)
Tillgänglig via: http://hdl.handle.net/2077/71405

GÖTEBORGS UNIVERSITET

Svensk summering

Uttrycket “du är vad du äter” återspeglar nog sanningen bäst när man talar om fett. Detta då det tunna höljet som omsluter alla kroppens celler, cellmembranet, är till huvudsak uppbyggt av fett från kosten. Det finns dock ett problem med denna situation, nämligen hur fett är uppbyggda. Fetter klassificeras, efter deras kemiska struktur, in i mättade eller omättade fetter. Mättat fett, främst från animaliska produkter så som kött och mejeriprodukter, packar ihop sig tätt och brukar vara fasta i rumstemperatur. Oljor från grönsaker och fet fisk är rika på omättat fett, vilka tenderar att packa sig glest och ger upphov till en vätska i rumstemperatur. Detta innebär att en kost rik på mättat fett kan leda till att cellmembranen blir ohälsosamt stela, medan för mycket omättat fett skulle leda till för rinniga cellmembran. Celler kan lyckligtvis undvika dessa öden genom att modifiera halterna av mättat och omättat fett i cellmembranen. Specifika proteiner, inbäddade i cellmembranet, kan känna av när det omkringliggande membranet börjar bli för stelt och signalerar till cellen att konvertera mättat fett till omättat. Tidigare forskning har kartlagt några sådana proteiner, men många frågor kvarstår. Vad händer när dessa proteiner inte är närvarande eller slutar fungera? Finns det flera proteiner som kan justera cellmembraners fetter? Finns det mänskliga sjukdomar som kan härledas till problem i cellmembranens fettkomposition?

Avsikten med denna avhandling var att undersöka dessa frågor. Upptäckterna grundades i modellorganismen *C. elegans*, en 1 mm kort rundmask, där genmodifierade organismer som saknar proteinet PAQR-2 uppvisade en extrem känslighet för en kost rik på mättat fett. Detta protein tyder på att vara huvudsensorn för ett stelare cellmembran och mutanten uppvisar grovt stela cellmembran. Genom att studera denna mutant kunde vi upptäcka två ytterligare proteiner som reglerar fettkompositionen i cellmembran; FLD-1 och ACS-13. FLD-1 proteinet begränsar mängden omättat fett i cellmembranen och ACS-13 vägleder omättat fett till förbränning i mitokondrierna; cellernas energikraftverk. När dessa proteiner slogs ut, ökade mängden omättat fett i cellmembranen vilket återställde fettsammansättningen i maskar som saknar PAQR-2. Förmågan att justera cellmembranets fettkomposition är kritiskt för organismer som utsätts för olika slags fetter och är något som uppstod tidigt i evolutionen. Däggdjur, däribland människan, har även sådana proteiner. Genom studier på möss och mänskliga celler kunde vi utvärdera dessa proteiner även i en mänsklig kontext. Sensorn, motsvarande PAQR-2 i *C. elegans*, som känner av cellmembraners stelhet benämns ADIPOR2 i däggdjur. Detta arbete kunde påvisa liknande effekter även i mänskliga celler; när ADIPOR2 saknas leder detta till extremt stela cellmembran. Dessa celler är mycket känsliga för mättat fett. Likt vad vi visade för *C. elegans* kunde de mänskliga motsvarigheterna till FLD-1 och ACSL-13, nämligen TLCD1, TLCD2 samt ACSL1 uppvisa en lindrande effekt på cellmembranets stelhet i celler som saknar ADIPOR2. Studier i möss som saknar ett fungerande ADIPOR2 visade att celler i fettvävnad var rika på mättat fett. Trots detta visade mössen på fungerande insulin-signalering vilket tyder på att djur har en otrolig förmåga att kompensera för obalanser i cellmembraners fettsammansättning. Möss som saknar TLCD1 och TLCD2 hade en ökad mängd omättat fett i cellmembran i levern och uppvisar god hälsa. Denna ökning i omättat fett kan vara skyddande mot utveckling av den allvarliga leversjukdomen NASH, som tenderar att utvecklas hos människor med högt intag av mättat fett.

Sammanfattningsvis har detta arbetet lett till en utökad förståelse för celler och djurs förmågor att justera sin fettsammansättning vilket på sikt, kan leda till medicinska behandlingar som avser att rätta till avvikelser i cellmembranet hos t.ex. diabetiker vars cellmembran är rika på mättat fett.

Keywords: Membrane lipids, Membrane fluidity, Membrane homeostasis, Dietary lipids, Phospholipids, Genetics, Lipotoxicity, Lipidomics, ADIPOR2, TLCD1, TLCD2