

<https://helda.helsinki.fi>

Kuinka solut varastoivat rasvaa?

Salo, Veijo

2020

Salo, V & Ikonen, E 2020, ' Kuinka solut varastoivat rasvaa? ', Duodecim, Vuosikerta. 136, Nro 5, Sivut 487-495. < <https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15424.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/327221>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Veijo Salo ja Elina Ikonen

Kuinka solut varastoivat rasvaa?

Ihmiskunta rasvoittuu vinhaa vauhtia. Soluissamme rasva keskittyy omiin soluelimiinsä, lipidipisaroihin, jotka osoittavat hämmästyttävää muokkautumiskykyä. Ne pystyvät syntymään toisesta soluelimestä, liittymään toisiinsa, kommunikoidaan muiden soluosastojen ja kudosten kanssa, kasvamaan lähes koko solun täyttäviin mittoihin tai vastaavasti tarpeen tullen pienenemään ja katoamaan soluista. Lipidipisaroihin esiintyy bakteereista ja yksinkertaisista eukaryooteista eli aitotumallisista ihmisiin. Tästä on ollut merkittävää hyötyä rasvan varastoinnin mekanismien tutkimuksessa. Joihinkin ihmisen perinnöllisiin sairauksiin liittyy rasvan varastoinnin häiriintymistä, ja siksi nämä sairaudet antavat tärkeää tietoa rasvan varastointimekanismeista.

Taistelussa maailmanlaajuisesta ylipaino-epidemiaa vastaan tarvitaan terveiden elintapojen lisäksi molekyyli-tason tietoa siitä, kuinka solut varastoivat ylimääräisen energian rasvaksi. Solujen rasvavarastot koostuvat pääosin triglyserideistä ja kolesteroliestereistä, joita solut keräävät solunsisäisiin pallomaisiin lipidipisaroihin (lipid droplet). Nämä niin sanotut neutraalirasvat eivät ole positiivisesti tai negatiivisesti varautuneita.

Viime vuosina useiden alojen tutkijat ovat havahtuneet siihen, että aiemmin varsin passiivisina pidetyt lipidipisarot ovatkin aktiivisia soluelimiä, jotka osallistuvat moniin solun säätelytapahtumiin (1). Perustehtävänsä eli triglyserideihin pakkautuneen energian ja kalvojen rakenneosien varastoinnin lisäksi lipidipisarot toimivat muun muassa osana solujen stressinsietojärjestelmää ja solulimakalvoston (endoplasmic reticulum, ER) aktiiviteetteja sekä soluun hyökkäävien taudinaiheuttajien replikaation mahdollistavina solueliminä (KUVA 1) (2).

Mistä lipidipisarot koostuvat?

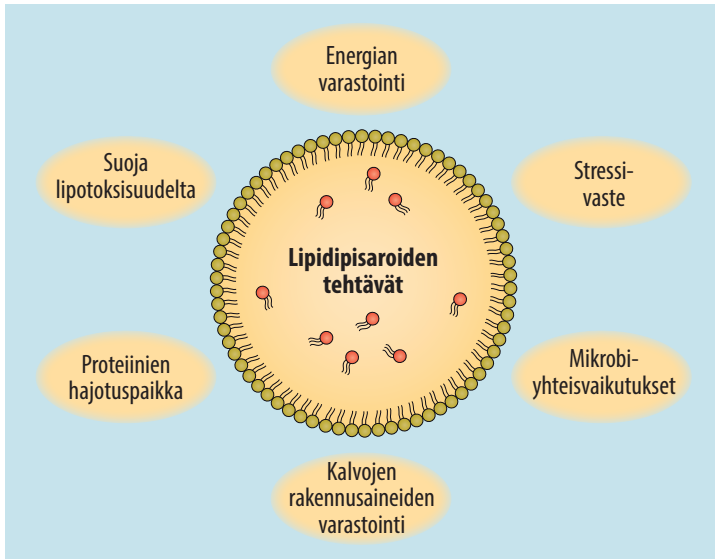
Lipidipisarot koostuvat neutraalirasvoja sisältävästä ytimestä ja sitä ympäröivästä fosfolipidikalvosta (KUVA 2). Varhaiset elektronimikroskopiatutkimukset osoittivat, että lipidipisaran kal-

vo koostuu vain yhdestä fosfolipidikerroksesta. Näin se poikkeaa kaikista muista soluelimistä, jotka ovat kaksoiskalvon ympäröimiä (3).

Lipidipisaroihin tavataan lähes kaikissa solutyypeissä, niin hiiva- ja kasvisoluissa kuin ihmisen hermo- ja rasvakudoksessakin. Lipidipisaroiden perusrakenne on kaikissa näissä soluissa sangen samankaltainen (4). Jopa bakteerit varastoivat neutraalirasvoja lipidipisaroihin, jotka osallistuvat näissä soluissa DNA:n säätelyyn (5). Lipidipisaroiden koko vaihtelee solutyypin mukaan suunnattomasti, muutamasta sadasta nanometristä useisiin kymmeniin mikrometreihin. Toisaalta myös solun metabolinen tila vaikuttaa lipidipisaroiden kokoon ja määrään, ja soluviljelmäkokeissa ulkopuolisen rasvahapon antaminen soluille aiheuttaa lipidipisaroiden koon ja määrän satakertaistumisen muutamassa tunnissa (6).

Lipidipisaroiden koostumus vaihtelee kudoksen mukaan: rasvasolujen lipidipisarot sisältävät lähinnä triglyseridejä, makrofagien ja steroidogeenisten kudosten lipidipisarot taas koostuvat pääosin kolesteroliestereistä. Erikoistuneissa maksantähtisoluisissa (Iton solut) lipidipisaroihin varastoituu suuret määrät A-vitamiinia retinyyliestereiksi pakkautuneena (7).

Lipidipisaran ydin ei sisällä lainkaan proteiineja, vaan ainoastaan toistensa lomaan pakkau-



KUVA 1. Lipidipisaroiden päätehtävät.

tuneita neutraalirasvamolekyylejä. Pintakalvoon sen sijaan tarttuvat lipidipisaralle ominaiset proteiinit, joita on toistasataa erilaista (8). Useat lipidipisaran kalvoproteiineista ovat joko lipidiaineenvaihduntaan suoraan osallistuvia entsyymejä tai niitä sääteleviä proteiineja, joista yleisimpiä ovat perilipiiniryhmän proteiinit. Perilipiinien ”löytyminen” 1990-luvun loppupuolella oli avainasemassa muokkaamassa näkemystä lipidipisaroista itsenäisinä solueliminä.

Perilipiinit sitoutuvat hanakasti lipidipisaran pintaan ja säätelevät rasvan hajottamiseen osallistuvien entsyymien toimintaa osin suurin yhteisvaikutuksin ja osin steerisesti estämällä (9). On osittain epäselvää, millä mekanismeilla tämä spesifinen sitoutuminen lipidipisaran kalvoon saavutetaan, mutta neutraalirasvoja peittävän yksöiskalvon ainutlaatuiset biofysikaaliset ominaisuudet lienevät tässä avainasemassa (KUVA 2) (10).

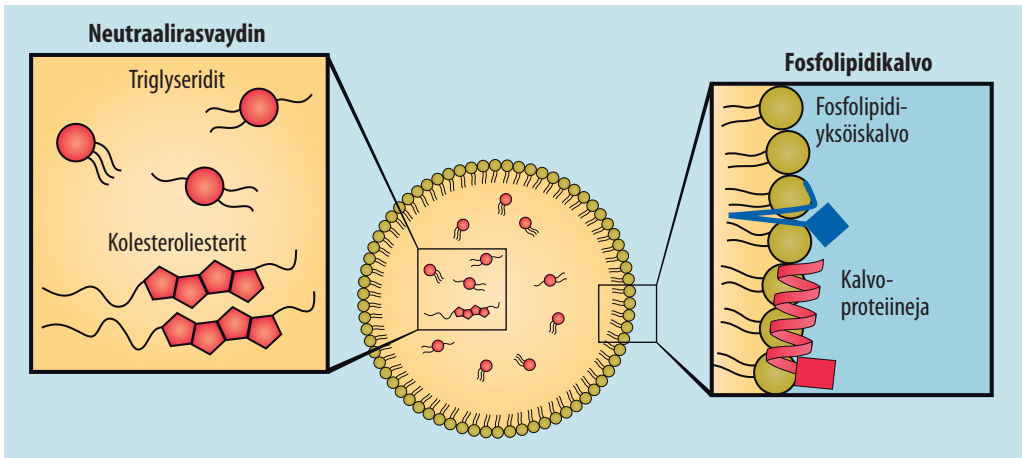
Miten lipidipisararat syntyvät?

Neutraalirasvoja syntetisoivat entsyymit ovat enimmäkseen solulimakalvoston proteiineja, jotka kohdatessaan ylimääräisiä rasvahappoja tai vapaata kolesterolia rakentavat niistä neutraalilipidejä. Lipidipisaran syntyvaiheen mo-

lekulaariset mekanismit ovat osin epäselviä, mutta nykytietämyksen valossa neutraalilipidit muodostavat solulimakalvoston kaksoiskalvon väliin ensin pieniä nanometrien suuruisia aggregaatteja, eräänlaisia linsskejä (11). Linssien muodostumista on tutkittu simulaatiomenetelmin, ja samaa ilmiötä on havaittu myös elektronimikroskopian avulla hiivasoluissa (12,13).

Kun neutraalirasvojen määrä edelleen lisääntyy, linssit kasvavat ja pullahtavat solulimaan päin lipidipisaroina, joiden yksöiskalvo on näin ollen peräisin solulimakalvoston ulkokalvosta (14). Aikaisemmin ajateltiin, että tämän jälkeen lipidipisaroiden yhteys solulimakalvostoon katkeaisi, mutta nykytiedon valossa vaikuttaa siltä, että napanuoramainen yhteys lipidipisaran ja solulimakalvoston välillä säilyy läpi lipidipisaran elämänkaaren (KUVA 3) (15,16). Omat tutkimuksemme ovat osoittaneet, että solulimakalvoston proteiini seipiini säätelee näiden kontaktien toimintaa ja mahdollistaa proteiinien ja lipidimetaboliittien tehokkaan kuljetuksen solulimakalvostosta lipidipisaraan ja takaisin (6,17).

Lipidipisaroiden tutkimus on alue, jossa biofysiikan lainalaisuudet kohtaavat lääketieteen. Lipidipisaroissa on muista soluelimistä poiketen paljon lipidejä suhteessa proteiineihin, ja



KUVA 2. Lipidipisaran rakenne. Pisaran ydin koostuu neutraalirasvoista, etupäässä triglyserideistä. Mukana on solutyypin mukaan myös vaihtelevia määriä muita neutraalirasvoja, kuten kolesteroli- tai retinoliestereitä. Proteiineja ei ytimessä ole havaittu. Rasvapisaraa peittää fosfolipidien muodostama yksöiskalvo, johon erilaiset proteiinit kiinnittyvät. Proteiinien kiinnittyminen fosfolipidikalvoon tapahtuu esimerkiksi kalvon osittain lävistävän hydrofobisen hiuspinnimäisen segmentin avulla (sininen proteiini) tai amfiopaattisen heliksin avulla (punainen proteiini). Varsinaiset transmembraaniproteiinit eivät voi kiinnittyä lipidipisaran kalvoon.

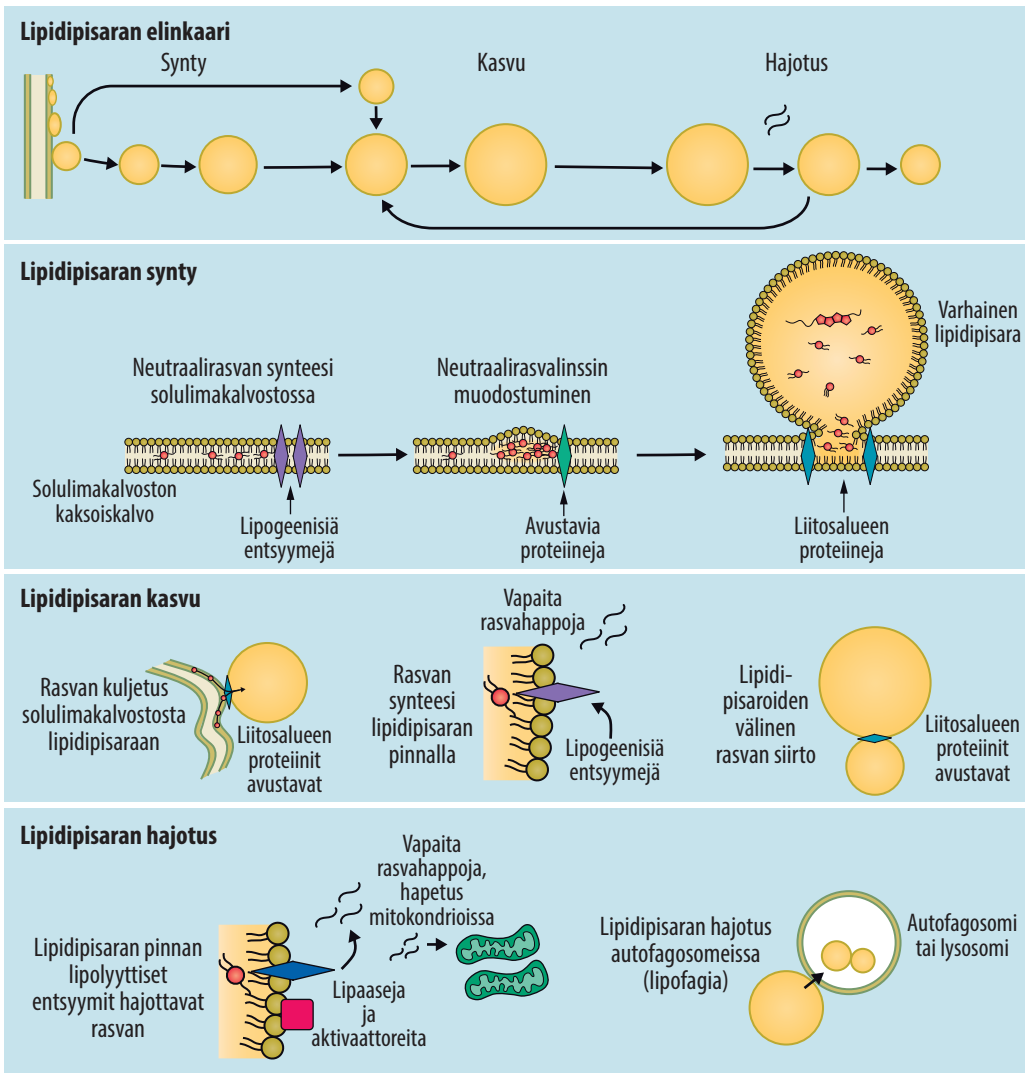
siksi lipideihin vaikuttavat biofysikaaliset voimatkin pääsevät vaikuttamaan tehokkaasti. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että lipidipisaran syntyvaiheessa avainasemassa on paikallinen fosfolipidikoostumus, joka vaikuttamalla solulimakalvoston pintajännitykseen joko edistää tai vaikeuttaa lipidipisaran syntyä (18). Nykyään katsotaankin, että lipidipisarat syntyvät solulimakalvoston subdomeeneissa eli alueissa, joissa paikallinen fosfolipidi- ja proteiinkoostumus on lipidipisaran synnyn kannalta optimaalinen (19,20).

Syntymänsä jälkeen lipidipisara voi kasvaa edelleen monella eri tavalla (KUVA 3). Neutraalirasvaa voi siirtyä lisää solulimakalvostosta lipidipisaraan edellä mainittujen kontaktien välityksellä. Neutraalilipidisynteesiä tapahtuu myös lipidipisaran pinnalla sen kalvoon sitoutuneiden entsyymien toiminnan avulla (21). Lipidipisaroiden välillä voi myös tapahtua spontaania fuusiota eli kahden pisaran yhdistymistä. Myös hitaampi, rajallinen lipidien siirtyminen lipidipisaroiden välisten kontaktien välityksellä pienemmästä lipidipisarasta suurempaan on pisaroiden sisäisen paine-eron vuoksi mahdollista (22). Fsp27-proteiinin avustuksella muodostuvat lipidipisaroiden väliset kontaktit auttavat lipidien siirtymisessä pisaroiden välillä (10).

Miten lipidipisarat häviävät?

Rasva on tehokkain tapa säilöä energiaa elimistössä. Lipidipisaroiden triglyseridit sisältävätkin painoonsa nähden suuren määrän energiaa, jonka vapauttamiseen tarvitaan soluliman lipolyyttisten entsyymien toimintaa (KUVA 3). Näistä entsyymeistä tärkeimmät ovat rasvakudoksen triglyseridilipaasi (adipose triglyceride lipase, ATGL) ja hormoniherkkä lipaasi (hormone sensitive lipase, HSL), joiden toimintaa periliipinit säätelevät.

Rasvasoluissa esimerkiksi perilipiini 1 -proteiini ”istuu” tavallisesti lipidipisaran pinnalla ja sitoo ATGL:n tehokasta aktivoijaa, CGI-58-proteiinia. Lipaaseista HSL on tavallisesti solulimassa, kun taas ATGL on lipidipisaran pinnalla, mutta leptilassa sen lipolyyttinen aktiivisuus on vähäistä. Eliötasolla energiantarpeesta kertova katekoliamiinistimulaatio aktivoi proteiinkinaasi A:ta (PKA), joka vuorostaan fosforyloi hanakasti perilipiini 1:tä. Fosforyloitunut perilipiini vapauttaa CGI-58:n otteestaan aktivoimaan ATGL:ää pilkkomaan rasvaa. Lisäksi fosforyloitunut perilipiini sitoo solulimasta HSL:ää, joka näin kiinnittyy lipidipisaran pinnalle rasvaa pilkkomaan. Tästä tehokkaasta triglyseridien pilkkoutumisesta



KUVA 3. Lipidipisaran elinkaari. Kaikkia näitä vaiheita tapahtuneen solussa osin yhtä aikaa, toisin sanoen osa solun lipidipisaroista on menossa hajotukseen samalla kun toiset rakentuvat, ja toisaalta yksi lipidipisara saattaa samanaikaisesti muokkautua sekä hajoamalla että rakentumalla. Nykytietämyksen valossa lipidipisara säilyttää yhteyden solulimakalvostoon läpi elinkaarensa.

vapautuneet rasvahapot voivat edelleen hydrolysoitua mitokondriossa adenosinitrifosfaatin (ATP) tuotantoa varten tai ne voidaan käyttää uuteen kalvo- tai varastorasvasynteesiin (23).

Fosforylaatiokaskadien lisäksi lipolyttisen toiminnan tehokkuutta säätelee muun muassa lipidipisaroiden solunsisäinen sijoittautuminen. Esimerkiksi vähäisen solunsisäisen energian aikaansaama adosinimonofosfaatti (AMP)-kinaasin aktivoituminen johtaa lipidipisaroiden kuljetukseen mitokondrioiden läheisyy-

teen mikrotubuluksia pitkin. Rasvahappojen vapautuminen mitokondrioiden läheisyydessä lipaasien toiminnan ansiosta lisää tehokkaasti ATP-tuotantoa (24). Omat tutkimuksemme ovat osoittaneet myös solun aktiini-myosiinitukirangan tärkeyden lipidipisaroiden hydrolyysin säätelyssä (25).

Edellä mainitut lipolyttiset entsyymit pilkkovat lipidipisaran sisältöä solulimassa triglyseridimolekyylit kerrallaan, mutta lipidipisaroita voidaan syödä myös suurempina haukkauksina.

Näissä lipofagioiksi nimetyissä prosesseissa lipidipisaroista irtoaa paloja joko autofagosomien tai happamien rakkuloiden, lysosomien, sisään (26,27). Lipidipisaroita sisältävät autofagosomit fuusioituvat sittemmin lysosomien kanssa, joten kummassakin prosessissa lopullisen rasvan pilkkoutumisen mahdollistaa lysosomaalisen happaman lipaasin (lysosomal acid lipase, LAL) aktiivisuus.

Mihin lipidipisaroita tarvitaan?

Lipidipisaroiden päätehtävänä on varastoida neutraalilipidejä ”pahan päivän varalle”, käytettäväksi joko energiantuotantoon tai kalvosynteesiin. Tämä korostuu etenkin rasvasoluissa, joiden lähes koko solulima on yleensä 1–2 lipidipisaran täyttämä ja joista eroon pääseminen on yrityksistä huolimatta melko vaativaa. Energiavarastoinnin lisäksi lipidipisaroilla on kuitenkin myös useita muita, osin yllättäviäkin rooleja (KUVA 1).

Vapaat rasvahapot ovat reaktiivisia molekyyliä, jotka kertyessään ovat soluille myrkyllisiä. Lipidipisaroiden muodostus onkin solulle mahdollisuus puskuroida solunsisäistä rasvahappotasapainoa ja suojautua tältä ”lipotoksiisuudelta” (2). Solutasolla tämä voidaan havaita esimerkiksi rasvasoluissa, joissa tehokas lipolyysi tuottaa nopeasti suuren määrän vapaita rasvahappoja. Suojatakseen solulimakalvostoa ylikuormittumiselta iso osa näistä re-esterifioituu takaisin lipidipisaroihin varastoitavaksi (28). Kudostasolla esimerkiksi banaanikärpän kehittyvässä hermostossa hermotukisolut varastoivat helposti hapettuvia monitydyttymättömiä rasvahappoja lipidipisaroihin suojatakseen kehittyviä hermosoluja oksidatiiviselta stressiltä (29).

Myös solun energiansaannin äkillinen rajoittaminen johtaa tyypillisesti lipidipisaroiden muodostumiseen. Aminohappovajeesta kärsivässä solussa alkaa pian soluelinten hajotus ”solusyömisessä” eli autofagian avulla. Samanaikaisesti lipidipisaroiden muodostuminen kiihtyy. Tässäkin tilanteessa lipidipisaroiden tehtävänä lienee liiallisten, autofagosomien pilkkomien soluelinten kalvoista peräisin olevien rasvahappojen nopea varastointi (30).

Ydinasiat

- ▶ Lipidipisarat syntyvät solulimakalvostosta.
- ▶ Niillä on useita muitakin tehtäviä kuin rasvan varastointi.
- ▶ Lipidipisaroiden muodostumishäiriöt johtavat monielinsairauksiin.

Lipidipisaroiden muodostaminen on solun reaktio useisiin stressitilanteisiin. Myös väärin laskostuneiden proteiinien kertyminen solulimakalvostoon kiihdyttää usein lipidipisaroiden muodostumista. Kyseisessä tilanteessa lipidipisarat toiminevat väärin laskostuneiden proteiinien sijoituspaikkana matkalla hajotukseen ja auttavat siten solulimakalvoston homeostaasin ylläpidossa (31). Lipidipisaroiden pinnalla onkin ankkuroituneena monia solulimakalvostovälitteisen proteiinihajotuksen (ER-associated protein degradation, ERAD) koneiston komponentteja (10).

Lipidipisaroiden ja mikrobien yhteisvaikutukset

Ehkä erikoisimmat havainnot lipidipisaroiden tehtävistä liittyvät mikrobien toimintaan. Kehittyvässä banaanikärpän alkioissa lipidipisarat varastoivat suuret määrät histoneja, joita tarvitaan sopivina määrinä myös tumassa DNA:n pakkautumiseen (32). Yllättäen erityisen tärkeitä alkoiden taistelussa solunulkoisia taudinaiheuttajia vastaan ovat lipidipisaran histonivarastot, jotka pystyvät tappamaan hyökkäviä taudinaiheuttajia. Lipidipisaroiden puutoksen on osoitettu altistavan alkioita vaikeille bakteeri-infektioille (33).

Toisaalta monet virukset, muun muassa hepatiitti C-, rota- ja denguevirukset, osaavat hyödyntää lipidipisaroiden ainutlaatuista kalvoympäristöä replikaationsa tehostamiseen (2). Useissa tutkimuksissa lipidipisaroiden on todettu toimivan hepatiitti C -viruksen komponenttien kokoamispaikkoina. Soluviljelymaljeissa on vastaavasti onnistuttu hidastamaan vi-

TAULUKKO 1. Lipidipisaran muodostumishäiriöihin liitetyt monogeeniset sairaudet ja aiheuttajageenit.

Geeni, geenituote	Proteiinin toiminta	Tautitila
AGPAT2, AGPAT2	Lipogeeninen entsyymi	Synnynnäinen yleistynyt lipodystrofia ¹
BSCL2, seipiini	Lipidipisaran ja solulimakalvoston välisten liitosten proteiini	Synnynnäinen yleistynyt lipodystrofia ¹
Cav1, kaveoliini 1	Kaveolien muodostus	Synnynnäinen yleistynyt lipodystrofia ¹
Cavin1, kaviini 1	Kaveolien muodostus	Synnynnäinen yleistynyt lipodystrofia ¹
PLIN1, perilipiini 1	Lipidipisaran pintaproteiini, lipolyysin aktivaattori	Suvuittain periytyvä osittainen lipodystrofia ²
CIDEC, FSP27	Lipidipisaroiden välisten liitosten proteiini	Suvuittain periytyvä osittainen lipodystrofia ²
LMNA, lamiini A	Tumakalvon rakenneproteiini	Suvuittain periytyvä osittainen lipodystrofia ²
PPARG, PPAR gamma	Transkriptiotekijä	Suvuittain periytyvä osittainen lipodystrofia ²
ZMPSTE24, ZMPSTE24	Lamiinin prosessointi	Suvuittain periytyvä osittainen lipodystrofia ²
AKT2, AKT2	Insuliinisignointi	Suvuittain periytyvä osittainen lipodystrofia ²

¹ Congenital generalized lipodystrophy (CGL), ² Familial partial lipodystrophy (FPL)

ruksen replikaatiota estämällä lipidipisaroiden muodostumista (34). On myös saatu viitteitä siitä, että solunsisäiset bakteerit, kuten *Chlamydia trachomatis*, hyödyntävät ahnaasti isäntäsolun lipidipisaroita energiatarpeidensa tyydyttämiseksi (34).

Mitä jos lipidipisaroita on liian vähän?

On olemassa joukko harvinaisia, yksigeenisiiä (monogeenisiä) sairauksia, joissa lipidipisaran rakentuminen ja rasvasolujen kehittymishäiriöt katsotaan patognomonisiksi. Näistä selkein esimerkki ovat perinnölliset lipodystrofiat, jotka jaotellaan vaikeutensa mukaan joko yleistyneiksi (synynnäinen yleistynyt lipodystrofia, congenital generalized lipodystrophy, CGL) tai osittaisiksi (suvuittain periytyvä osittainen lipodystrofia, familial partial lipodystrophy, FPL) lipodystrofoiksi (35). Synynnäisiä yleistyneitä lipodystrofoita kutsutaan tautitilan ensimmäisinä kuvanneiden lääkärien mukaan myös Berardinelli–Seipin lipodystrofoiksi (BSCL). BSCL:n esiintyvyys on noin 1:400 000.

Vaikka lipodystrofioiden vakavuus vaihtelee aiheuttavan mutaation mukaan, taudeista kärsivillä potilailla ei yleensä ole juuri lainkaan aktiivista rasvakudosta. Näihin tautitiloihin liittyy myös vaikea insuliiniresistenssi tai diabetes, kohonnut verenpaine ja hypertriglyseridemia, kun solunsisäinen rasvan varastointi ei onnistu.

Mutaatiot useissa eri geeneissä voivat johtaa lipodystrofiaan (TAULUKKO 1). Näiden geenien koodaamat proteiinit liittyvät useimmiten suoraan lipidipisaran muodostumiseen tai rasvasolujen kehitykseen (36). Esimerkiksi mutaatiot lipidipisaran hajotusta ja kasvua säätelevissä perilipiini 1- ja FSP27-proteiineja koodaavissa geeneissä johtavat suvuittain periytyvään osittaiseen lipodystrofiaan. Myös mutaatioiden aiheuttamat muutokset neutraalirasvojen synteesikoneistossa, kuten triglyseridisynteesille tärkeässä entsyymissä asyylyglyserolifosfaattiasyylyltransferaasi 2:ssa (AGPAT2), johtavat lipodystrofiaan. Toisaalta mutaatioista johtuvat muutokset myös rasvakudoksen kehitystä säätelevissä transkriptiotekijöissä, kuten peroksisomin proliferaation aktivaattorireseptori (PPAR) gammassa tai tumahuokosten rakenneproteiineissa, kuten lamiini A:ssa, aiheuttavat lipodystrofiaa (37).

Vaikeimman lipodystrofiavariantin, tyypin 2 Berardinelli–Seipin lipodystrofian (BSCL2), taustalla ovat seipiini-proteiinin toimintahäiriöt. Muista lipodystrofoista poiketen BSCL2:ta sairastavilla tavataan usein myös hermoston toiminnan häiriöitä ja hypertrofista kardiomyopatiaa (36). Seipiini on solulimakalvoston oligomeerinen proteiini, joka paikantuu solulimakalvoston ja lipidipisaroiden välisiin liitosalueisiin. Seipiini on niin hiiren kuin ihmisenkin rasvakudoksen kehitykselle välttämätöntä, mutta seipiinin puutos aiheuttaa lipidipisaroiden

TAULUKKO 2. Lipidipisaran hajotushäiriöihin liitetyt monogeeniset sairaudet ja aiheuttajageenit.

Geeni, geenituote	Proteiinin toiminta	Tautitila
<i>PNPLA2</i> , ATGL	Lipaasi	Neutraalirasvan kertymätauti (NLSD)
<i>ABHD5</i> , CGI-58	ATGL:n aktivoija	Neutraalirasvan kertymätauti (NLSD)

ATGL = rasvakudoksen triglyseridilipaasi (adipose triglyceride lipase), NLSD = neutral lipid storage disease

muodostumishäiriöitä myös hiiva- ja kasvi- sekä jopa levämalleissa. Seippiinin tehtävää ei tunneta kiivaasta tutkimuksesta huolimatta, mutta sen ajatellaan toimivan lipidipisaroiden ja solulimakalvoston välisten liitosten rakenteellisena komponenttina ja lipidejä syntetisoivan entsyymikoneiston yhteen liittäjänä (15,17).

Mielenkiintoista kyllä, seippiinin geenin mutaatiot voivat johtaa lipodystrofian lisäksi muihinkin sairauksiin. Vallitsevasti periytyvät pistemutaatiot, jotka aiheuttavat muutoksia proteiinin glykosyloituneeseen osaan, johtavat motoneuronisairauteen, spastiseen paraplegiaan (hereditary spastic paraplegia) nimeltä Silverin oireyhtymä eli spastinen paraplegia 17 (SPG-17). Tässä yleensä varhaisessa aikuisuudessa alkavassa taudissa alemmat ja ylemmät motoneuronit vaurioituvat vaihtelevasti. Taustalla katsotaan olevan neuronien solulimakalvoston stressireaktion aktivoitumisen, ja havaintomme ovat osoittaneet lipidipisaroiden suojaavan soluviljelymalleissa tältä solulimakalvoston stressireaktiolta (38).

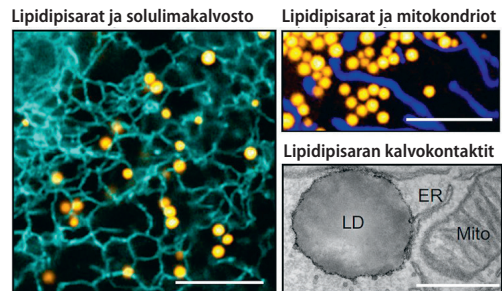
Kiinnostavasti myös useat muut motoneuronisairauksien taustalla olevat proteiinit on liitetty viimeaikaisissa tutkimuksissa lipidipisaroiden syntyyn ja säilymiseen (39). Onkin esitetty, että hermosolujen solulimakalvosto saattaa olla erityisen herkkä sekä systeemisen että solutason lipidiaineenvaihdunnan häiriöille (39).

Mitä jos lipidipisaroita on liikaa?

Liiallista lipidipisaroiden muodostumista ja rasvavarastojen muodostumista kudoksiin tavataan useissa kansantaudeissa, joissa elimistön energiansaanti ylittää jatkuvasti energiantarpeen. Tällaiseen ektooppisen rasvan kertymiseen liittyy mutkikkaita kudostason meka-

nismeja rasvasolukon tulehtumisesta maksan lipogeneesin kiihtymiseen. Erityisen haitallista on, jos liiallista rasvaa kertyy sisäelimiin, mikä usein manifestoituu insuliiniresistenssin lisääntymisenä. Kiinnostavasti FSP27- ja perilipiini 1 -proteiinien vähäinen ilmentyminen lisää insuliiniresistenssin kehittymisen riskiä painoindeksistä riippumatta, ja toisaalta FSP27:n geenin polymorfiat vaikuttavat lihavuusriskiin (35).

On myös muutamia monogeenisiä sairauksia, joissa lipidipisaroiden häiriöt johtavat liialliseen neutraalirasvan kertymiseen (neutral lipid storage disease, NLSD) (TAULUKKO 2). Näissä tautitiloissa esiintyy muutoksia lipolyttisen koneiston ATGL:ssä tai sitä aktivoivassa CGI-58-proteiinissa. CGI-58:n geenin mutaatiot johtavat vaikeaan iktyoosiin eli kalansuomutautiin (Chanarin–Dorfmanin oireyhtymään) ihon suojaesteen häiriön kautta, kun taas ATGL:n geenin mutaatiot johtavat vaikeaan kardiomyopatiaan. Molemmissa tava-



KUVA 4. Lipidipisaroiden kontaktit muihin soluelimiin. Esimerkinomaisia valo- ja elektronimikroskooppikuvia ihmissolujen lipidipisaroista ja niiden kanssa kontakteja muodostavista soluelimistä. Valomikroskooppikuvissa lipidipisarot ovat väriltään keltaisia. Mittajanat: 5 µm (valomikroskooppikuvat) ja 500 nm (elektronimikroskooppikuva). ER = solulimakalvosto, LD = lipidipisara, Mito = mitokondrio.

taan myös neutraalirasvan liiallista kertymistä kudoksiin (35).

Lopuksi

Lipidipisaratutkimuksessa, kuten muuallakin solubiologian saralla, kuumiksi kysymyksiksi ovat viime vuosina nousseet näiden soluelimien proteiinivälitteiset kontaktit muiden soluosastojen kanssa (**KUVA 4**) (16,40). Esimerkiksi lipidipisaroiden välisten kontaktien merkitystä tehokkaassa lipidipisaroiden hajotuksessa selvi-

tetään kiivaasti. Soluviljelymalleissa ja hiiritutkimuksissa pyritään myös selvittämään, kuinka eri kudosten lipidipisarat eroavat toisistaan niin koostumukseltaan kuin muodostumis- ja hajoitusprosesseiltaan. On tärkeää kartoittaa erot muun muassa varsinaisten rasvan varastointiin erikoistuneiden solujen ja ektooppisesti rasvaa sisältävien solujen mekanismeissa. Näiden ratkominen voi hyvinkin johtaa myös uusiin hoitokeinoihin ihmiskuntaa riivaavan lipidien varastointi- ja käyttöepäsuhdan hoidossa. ■

VEIJO T. SALO, LL, tohtorikoulutettava

ELINA IKONEN, LT, akatemiaprofessori

Anatomian osasto ja tutkimusohjelmayksikkö,
lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto Minervan
tutkimuslaitos, Helsinki

SIDONNAISUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SUMMARY

How cells store fat

Cells store energy in the form of neutral lipids in intracellular organelles called lipid droplets (LDs). LDs are surprisingly dynamic and plastic organelles. They derive from a mother organelle, endoplasmic reticulum, communicate with other cellular compartments and grow or shrink in size dramatically in response to the metabolic needs of the cell. LDs are found in a diverse range of organisms, from bacteria and simple eukaryotic cells to humans, and this conservation has been instrumental in uncovering basic mechanisms regulating intracellular lipid storage. In this article, we review current knowledge on the function and life cycle of LDs. We also discuss a subset of hereditary human disorders, where a disturbance in the biogenesis or breakdown of LDs leads to disease.

KIRJALLISUUTTA

1. Farese R V, Walther TC. Essay lipid droplets finally get a little. *Cell* 2009;139:855–60.
2. Henne WM, Reese ML, Goodman JM. The assembly of lipid droplets and their roles in challenged cells. *EMBO J* 2018;37:e98947.
3. Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T, ym. The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique fatty acid composition. *J Biol Chem* 2002;277:44507–12.
4. Zhang C, Liu P. The lipid droplet: a conserved cellular organelle. *Protein Cell* 2017;8:796–800.
5. Congyan Z, Li Y, Ding Y, ym. Bacterial lipid droplets bind to DNA via an intermediary protein that enhances survival under stress. *Nat Commun* 2017;8:15979.
6. Salo VT, Belevich I, Li S, ym. Seipin regulates ER – lipid droplet contacts and cargo delivery. *EMBO J* 2016;24:2699–716.
7. Welte M. Expanding roles for lipid droplets. *Curr Biol* 2015;25:R470–81.
8. Bersuker K, Peterson CWH, To M, ym. A proximity labeling strategy provides insights into the composition and dynamics of lipid droplet proteomes. *Dev Cell* 2018;44:97–112.
9. Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017;1862:1221–32.
10. Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20:137–55.
11. Pol A, Gross SP, Parton RG. Review: biogenesis of the multifunctional lipid droplet: lipids, proteins, and sites. *J Cell Biol* 2014;204:635–46.
12. Choudhary V, Ojha N, Golden A, ym. A conserved family of proteins facilitates nascent lipid droplet budding from the ER. *J Cell Biol* 2015;211:261–71.
13. Khandelia H, Duelund L, Pakkanen KI, ym. Triglyceride blisters in lipid bilayers: implications for lipid droplet biogenesis and the mobile lipid signal in cancer cell membranes. *PLoS One* 2010;5:1–8.
14. Walther T, Chung J, Farese RV Jr. Lipid droplet biogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2017;33:491–510.
15. Salo VT, Ikonen E. Moving out but keeping in touch: contacts between endoplasmic reticulum and lipid droplets. *Curr Opin Cell Biol* 2019;57:64–70.
16. Schuldiner M, Bohnert M. A different kind of love – lipid droplet contact sites. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017;1862:1188–96.
17. Salo V, Li S, Vihinen H, ym. Seipin facilitates triglyceride flow to lipid droplet and counteracts droplet ripening via ER contact. *Dev Cell* 2019;50:478–93.
18. Ben M'barek K, Ajjaji D, Chorlay A, ym. ER membrane phospholipids and surface tension control cellular lipid droplet formation. *Dev Cell* 2017;41:591–604.
19. Kassar A, Herms A, Fernández-Vidal A, ym. Acyl-CoA synthetase 3 promotes lipid droplet biogenesis in ER subdomains. *J Cell Sci* 2013;203:985–1001.
20. Wang S, Idrissi FZ, Hermansson M, ym. Seipin and the membrane-shaping protein Pex30 cooperate in organelle budding from the endoplasmic reticulum. *Nat Commun* 2018;9:1–12.
21. Wilfling F, Wang H, Haas JT, ym. Triacylglycerol synthesis enzymes mediate lipid droplet growth by relocalizing from the ER to lipid droplets. *Dev Cell* 2013;24:384–99.
22. Thiam AR, Farese R V, Walther TC. The biophysics and cell biology of lipid droplets. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14:775–86.
23. Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017;1862:1221–32.
24. Herms A, Bosch M, Reddy BJN, ym. AMPK activation promotes lipid droplet dispersion on detyrosinated microtubules to increase mitochondrial fatty acid oxidation. *Nat Commun* 2015;6:7176.
25. Pfisterer SG, Gateva G, Horvath P, ym. Role for formin-like 1-dependent acto-myosin assembly in lipid droplet dynamics and lipid storage. *Nat Commun* 2017;8:14858.
26. Singh R, Kaushik S, Wang Y, ym. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009;458:1131–5.
27. Vevea JD, Garcia EJ, Chan RB, ym. Role for lipid droplet biogenesis and micro-lipophagy in adaptation to lipid imbalance in yeast. *Dev Cell* 2015;35:584–99.
28. Chitralu C, Mejhert N, Haas JT, ym. Triglyceride synthesis by DGAT1 protects adipocytes from lipid-induced ER stress during lipolysis. *Cell Metab* 2017;26:407–18.
29. Bailey AP, Koster G, Guillemler C, ym. Antioxidant role for lipid droplets in a stem cell niche of drosophila. *Cell* 2015;163:340–53.
30. Nguyen TB, Louie SM, Daniele JR, ym. DGAT1-dependent lipid droplet biogenesis protects mitochondrial function during starvation-induced autophagy. *Dev Cell* 2017;42:9–21.
31. Hapala I, Marza E, Ferreira T. Is fat so bad? Modulation of endoplasmic reticulum stress by lipid droplet formation. *Biol Cell* 2011;103:271–85.
32. Li Z, Johnson MR, Ke Z, ym. Drosophila lipid droplets buffer the h2av supply to protect early embryonic development. *Curr Biol* 2014;24:1485–91.
33. Anand P, Cermelli S, Li Z, ym. A novel role for lipid droplets in the organismal antibacterial response. *Elife* 2012;1:1–18.
34. Herker E, Ott M. Emerging role of lipid droplets in host/pathogen interactions. *J Biol Chem* 2012;287:2280–7.
35. Kraemer N, Farese RV, Walther TC. Balancing the fat: lipid droplets and human disease. *EMBO Mol Med* 2013;5:905–15.
36. Craveiro Sarmiento AS, Ferreira LC, de Lima JG, ym. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Mutat Res* 2019;781:30–52.
37. Virtanen L, Gullmets J. Laminopatiat – harvinaisten sairauksien kasvava joukko. *Duodecim* 2018;134:1567–75.
38. Hölttä-Vuori M, Salo VT, Ohsaki Y, ym. Alleviation of seipinopathy-related ER stress by triglyceride storage. *Hum Mol Genet* 2013;22:1157–66.
39. Pennetta G, Welte MA. Emerging links between lipid droplets and motor neuron diseases. *Dev Cell* 2018;45:427–32.
40. Wu H, Carvalho P, Voeltz GK. Here, there, and everywhere: the importance of ER membrane contact sites. *Science* 2018;361. DOI: 10.1126/science.aan5835