

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein transgenes Tiermodell zur Überexpression der lysosomalen sauren Lipase (LAL) etabliert und der Einfluss dieses Enzyms auf den Lipidstoffwechsel untersucht.

Die cDNA der humanen LAL wurde hinter den ApoA-I-Promotor kloniert und erfolgreich zur Generierung einer Mauslinie verwendet, in der die LAL leberspezifisch überexprimiert wird. Die Lebern der transgenen Mäuse weisen eine drei (Weibchen) bis siebenfach (Männchen) höhere Aktivität der LAL auf. Damit konnte erstmalig die Bedeutung der LAL-Überexpression in einem transgenen Tiermodell *in vivo* untersucht werden. Die Expression des Transgens wird geschlechtsspezifisch reguliert. In den männlichen ist im Vergleich zu den weiblichen Tieren die fünffache Menge an mRNA-Transkripten und eine zweifach höhere LAL-Aktivität in der Leber vorhanden. Die gaschromatographische Analyse der Fettsäuren zeigte, dass die LAL das Fettsäuremuster der Leber mitbestimmt. Während bei den transgenen Weibchen die Masse einiger Fettsäuren signifikant abnahm, wurde bei den Männchen eine signifikante Erhöhung der Fettsäurekonzentrationen beobachtet. Die Analyse der Leber- und Plasmalipide unter normalen diätetischen Bedingungen ergab keine weiteren signifikanten Veränderungen durch die Überexpression der LAL.

Die Charakterisierung des Lipidstoffwechsels unter einer so genannten „westlichen Diät“, die der Ernährung in industrialisierten Gesellschaften entspricht, zeigte die Bedeutung der LAL bei erhöhter Lipidzufuhr. Es wurde eine verstärkte Einspeicherung von neutralen Lipiden in der Leber der transgenen Tiere sowie eine Erhöhung der VLDL-Synthese festgestellt. Dies konnte mit der Erhöhung der Konzentration an freiem Cholesterin und freien Fettsäuren in der Leber in Zusammenhang gebracht werden. Die Expression einiger am Lipidstoffwechsel beteiligter Proteine wurde im Westernblot dargestellt. Die im Vergleich unveränderte Expression der untersuchten Lipoproteinrezeptoren deutet auf eine gleichbleibende Aufnahme der Lipoproteine hin. Die erhöhte Apo E-Expression wurde in Zusammenhang mit der erhöhten VLDL-Synthese gebracht, während die gleichbleibende Apo A-I-Expression den unveränderten HDL-Spiegel bestätigte. Es konnte gezeigt werden, dass die Überexpression der LAL möglicherweise zu einer zusätzlichen Aktivierung der Transkriptionsfaktoren

PPAR α und SREPB1c und der damit verbundenen Stoffwechselwege führt. Westernblotanalysen zeigten eine vermehrte Expression der Fettsäure-Synthase (FAS) und der Acyl-CoA-Oxiase (ACO). Dadurch konnte zum einen auf eine Erhöhung der Fettsäuresynthese zwecks Veresterung des überschüssigen Cholesterins und zum anderen auf eine Erhöhung der Fettsäureoxidation durch die ACO zur Energiegewinnung geschlossen werden.

Unter erhöhter Lipidbelastung scheint demnach eine hohe LAL-Aktivität bei Auslastung der Lipid-eliminierenden Wege zur zusätzlichen Lipideinspeicherung in der Leber zu führen.