

## 5. Zusammenfassung

Lipoproteine werden, wie viele andere Makromoleküle, durch rezeptorvermittelte Endozytose in den Intrazellularraum der Zelle aufgenommen. Die endozytierten Rezeptor-Ligand-Systeme werden intrazellulär in verschiedenen endosomalen Kompartimenten transportiert und metabolisiert. Anders als bei den Rezeptoren, die wie LDL-R und LRP zumeist via Rezeptorrecycling zur Zelloberfläche zurückkehren, werden die Liganden, abhängig von den strukturellen Eigenschaften des Rezeptor-Ligand-Systems, intrazellulär sehr unterschiedlich metabolisiert. Einige Liganden, wie z.B. LDL, werden vorrangig lysosomal degradiert, andere, wie z.B. HDL, aber auch ca. 20% der LDL intakt retroendozytiert und wieder andere, wie z.B. die Apolipoproteine ApoE und ApoC der Chylomikronen schließlich von der Zelle „recycled“.

Ziel dieser Arbeit war es, mittels Pulse Chase Experimenten an Fibroblasten und Mouse Embryonic Fibroblasts (MEF) zu klären, inwieweit die intrazelluläre Verstoffwechslung der Chylomikronen, bzw. deren Bestandteilen von den Lipoproteinrezeptoren LRP und LDL-R, abhängig ist. Insbesondere das Recycling von Chylomikronen Bestandteilen sollte untersucht werden.

Zunächst konnte gezeigt werden, daß die Assoziation der Chylomikronen mit ApoE oder LpL deren suffiziente Aufnahme in die Zelle erst möglich macht. Hierbei scheint ApoE durch seine Interaktion mit LDL-R und LRP die Internalisierung der Partikel zu bewirken. Die LpL-angereicherten Chylomikronen werden nicht LDL-R-vermittelt in die Zelle aufgenommen.

Es zeigte sich, daß mit LpL angereicherte Chylomikronen in geringerem Maße von der Zelle recycled werden als ApoE-angereicherte Chylomikronen. Darüber hinaus konnte in den Pulse Chase Experimenten festgestellt werden, daß mit abnehmender LDL-R Expression der Anteil der über Recyclingwege metabolisierten Chylomikronen zunimmt.

Dieser Effekt war bei ApoE-angereicherten Chylomikronen weitaus deutlicher zu erkennen als bei LpL-angereicherten Chylomikronen.

Direkte Rückschlüsse auf die Einflüsse des LRP beim Recycling der Chylomikronen waren nicht möglich, da die LRP Expression der Fibroblasten nicht ausreichend moduliert werden konnte.

Die MEF unterschieden sich in den Pulse Chase Experimenten so deutlich von den adulten humanen Fibroblasten, daß sie als ein ungeeignetes Modell für die Untersuchung von Rezeptor-vermittelter Endozytose und Recycling von Chylomikronen in adulten Zellen erschienen.

Es konnten somit Einflüsse des LDL-R beim Recycling der Chylomikronen bestätigt werden, während die Rolle des LRP in dieser Arbeit nicht geklärt werden konnte.