

## Seipin regulates ER-lipid droplet contacts and cargo delivery

Veijo T. Salo<sup>1,2</sup>, Ilya Belevich<sup>3,\*</sup>, Shiqian Li<sup>1,2,\*</sup>, Leena Karhinen<sup>1</sup>, Helena Vihinen<sup>3</sup>, Corinne Vigouroux<sup>4</sup>, Jocelyne Magré<sup>5</sup>, Christoph Thiele<sup>6</sup>, Maarit Hölttä-Vuori<sup>1,2</sup>, Eija Jokitalo<sup>3</sup>, Elina Ikonen<sup>1,2</sup>

EMBO J 2016;35:2699–716.

## Seipiini säätelee solunsisäisten rasvapisaroiden kiinnittymistä solulimakalvostoon

**Solunsisäiset rasvapisararat** (lipid droplets) ovat solulimakalvostosta muodostuvia soluelimiä, joihin solut varastoivat ylimääräistä energiaa triglyserideinä. Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että seipiini-proteiini on tärkeä rasvapisaroiden ja solulimakalvoston välisten kontaktien muodostumisessa ja toiminnassa.

Rasvapisaraita tuottavat kaikki solut, eritoten rasvojen varastointiin erikoistuneet rasvasolut. Rasvapisararat muodostuvat solulimakalvostossa rasvojen pakkautuessa ja erkaantuvat omiksi soluelimikseen toistaiseksi huonosti tunnetussa prosessissa. Rasvapisararat ylläpitävät kuitenkin yhteyksiä solulimakalvostoon, mikä helpottaa näiden välistä rasvojen ja proteiinien vaihtoa.

Seipiini on solulimakalvoston oligomeerinen kalvoproteiini. Perinnölliset mutaatiot seipiinissä aiheuttavat ihmisissä harvinaista, vaikeaa lipodystrofiaa (tyypin 2 Berardinelli–Seipin synnynnäinen lipodystrofia, BSCL2). BSCL2-potilailta puuttuu lähes kokonaan rasvakudos, mistä seuraa vaikeita rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä: insuliiniresistenssiä, rasvamaksaa ja hypertriglyseridemiaa. Aiemmissä tutkimuksissa hiiri- ja hiivamalleissa on havaittu, että seipiini osallistuu rasvakudoksen muodostumiseen ja rasvapisaroiden koon säätelyyn, mutta proteiinin tarkka toiminta näissä prosesseissa on tuntematon.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin seipiinin merkitystä rasvapisaroiden muodostumisessa

ihmissoluissa. Sekä genomikuokattuja solulinjoja että BSCL2-potilaiden soluja tutkittiin. Elektronimikroskopiolla ja elävien solujen fluoresenssimikroskopiolla osoitettiin, että seipiini paikantuu solulimakalvoston ja rasvapisaroiden välisiin liitoksiin. Seipiinin puutos aiheuttaa muutoksia näiden junktioiden rakenteeseen, jopa niin, että seipiinin puutteen myötä osa rasvapisaroidista menettää kokonaan kontaktinsa solulimakalvostoon. Samanaikaisesti myös rasvan- ja proteiininkuljetus solulimakalvostosta rasvapisaroihin häiriintyy, jolloin rasvapisaroiden normaali kasvu estyy.

Tämän tutkimuksen perusteella yksi seipiinin keskeisistä tehtävistä on liittää rasvapisaraita solulimakalvostoon ja samalla mahdollistaa tehokas aineenvaihduntatuotteiden vaihto soluosastojen välillä. On todennäköistä, että näiden kontaktien toimintahäiriö ja sitä seuraava rasvapisaroiden kasvun pysähtyminen selittää ainakin osin BSCL2-taudissa havaittua rasvakudoksen kehityshäiriötä. ■

<sup>1</sup>Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, anatomia;

<sup>2</sup>Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva, Helsinki; <sup>3</sup>Helsingin yliopisto, biotekniikan instituutti; <sup>4</sup>Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 6, Inserm UMR\_S938, Saint-Antoine Research Center, Institute of Cardiometabolism And Nutrition, AP-HP, Saint-Antoine Hospital, Department of Molecular Biology and Genetics, Paris, France; <sup>5</sup>l'Institut du Thorax, INSERM CNRS UNIV Nantes, France; <sup>6</sup>LIMES Institute, Bonn University, Germany; \*samanarvoinen osuus