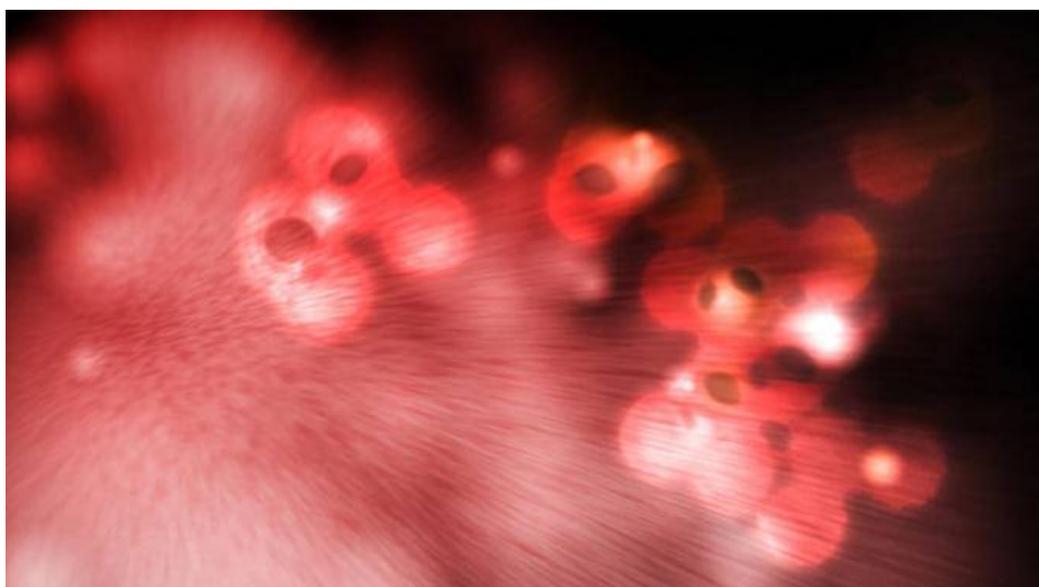


Nuevo papel del colesterol en la regulación de proteínas cerebrales

El colesterol presente en las membranas de las células puede interferir en la función de una importante proteína de las membranas cerebrales, mediante una interacción desconocida hasta el momento. Según los resultados de un estudio publicado en *Nature Communications*, este hallazgo podrá convertirse en fármacos para tratar enfermedades como el alzhéimer.

SINC

23/2/2017 09:00 CEST



Niveles altos de colesterol de membrana, como los presentes en enfermos de alzhéimer, probablemente bloqueen el receptor de adenosina, lo que podría a su vez estar relacionado con ciertos síntomas observados en esta enfermedad. / Universidad de Murcia

Un estudio liderado por expertos del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas ([IMIM](#)) y del [Hospital Charité](#) de Berlín (Alemania) demuestra, por primera vez, que el colesterol presente en las membranas de las células puede interferir en la función de una importante proteína de las membranas cerebrales, a través de un modo de interacción desconocido hasta el momento.

En concreto, el trabajo publicado en [Nature Communications](#) revela que el colesterol es capaz de regular la actividad del receptor de adenosina, invadiendo su interior y accediendo así a su centro activo. Esto permitirá

idear nuevas formas de interacción con estas proteínas que, en un futuro, podrían convertirse en fármacos para tratar enfermedades como el alzhéimer.

El receptor de adenosina pertenece a la familia de las GPCRs (receptores acoplados a proteínas G), una amplia familia de proteínas ubicadas en la membrana de las células, que son clave en la transmisión de señales celulares y en la comunicación entre células. De ahí que las GPCRs estén involucradas en la mayoría de procesos fisiológicos relevantes, incluyendo la interpretación de estímulos sensoriales como la visión, el olor o el gusto, la regulación de la actividad del sistema inmune e inflamatorio o la modulación del comportamiento.

“El colesterol es un componente esencial de las membranas neuronales donde residen, entre otras proteínas, las GPCRs. Curiosamente, los niveles de colesterol de la membrana están alterados en enfermedades como el alzhéimer, donde tanto GPCRs como el receptor de adenosina desempeñan un papel clave”, explica Jana Selent, coordinadora del grupo de investigación en desarrollo de fármacos en base a receptores acoplados a proteínas G del GRIB, programa conjunto del IMIM y la [Universidad Pompeu Fabra](#) (UPF).

Los niveles de colesterol en las membranas celulares podría tener un efecto más directo en el comportamiento de proteínas clave en enfermedades del sistema nervioso central

“Este estudio muestra por primera vez que el colesterol puede ejercer una acción directa sobre esta importante familia de proteínas en membranas neuronales, las GPCRs, y establece las bases de una vía de interacción entre la membrana celular y estas proteínas completamente desconocida hasta el momento”, añade la investigadora.

Hasta ahora se creía que el colesterol de membrana podía regular la actividad de estas proteínas mediante dos mecanismos: alterando las propiedades físicas de la membrana o uniéndose a la superficie de la proteína. En ambos casos, se pensaba que el colesterol solo podía ejercer su

acción moduladora desde fuera de la proteína.

Cambio de paradigma

Mediante el uso de simulaciones moleculares de última generación, los investigadores fueron capaces de detectar que el colesterol puede abandonar la membrana neuronal y acceder al interior del receptor de adenosina, en concreto, al centro activo de este receptor. A partir de aquí, y en colaboración con la [Universidad de Castilla-La Mancha](#), diseñaron un protocolo experimental para demostrar mediante el uso de ensayos con células que en efecto, el colesterol es capaz de modular la actividad de este receptor mediante el acceso a su interior.

“Los niveles de colesterol en las membranas celulares podría tener un efecto más directo de lo que se pensaba en el comportamiento de proteínas clave en enfermedades del sistema nervioso central. En concreto, niveles altos de colesterol de membrana como los presentes en enfermos de alzhéimer probablemente bloqueen el receptor de adenosina, lo que podría a su vez estar relacionado con ciertos síntomas observados en esta enfermedad”, explica Ramón Guixà González, investigador postdoctoral del Hospital Charité y primer firmante del artículo.

“A pesar de que hacen falta otros estudios para establecer esta relación, este trabajo aporta un conocimiento clave que podría ser utilizado en el futuro para el desarrollo de nuevas moléculas que, como el colesterol, tengan la capacidad de acceder al interior del receptor y modular así la actividad del mismo”, comenta el investigador.

Los resultados mostrados en este trabajo plantean un cambio de paradigma en la relación entre el colesterol de membrana y las GPCRs en el sistema nervioso central y abren nuevas vías de investigación en campos donde la relación colesterol-GPCR es esencial. Parece además que la vía de acceso del colesterol al interior del receptor es una huella evolutiva. Por tanto, es necesario elucidar si el mecanismo molecular descrito en este trabajo está presente en otras GPCRs y por tanto potencialmente involucrado en un amplio abanico de enfermedades del sistema nervioso central.

Referencia bibliográfica:

Guixà-González R, Albasanz JL, Rodríguez-Epigares I, Pastor M, Sanz F, Martí-Solano M, Manna M, Martínez-Seara H, Hildebrand PW, Martí M, Selent J. Membrane cholesterol access into a G-protein-coupled receptor. *Nature Communications* 8:14505, 2017. (DOI: doi:10.1038/ncomms14505)Link:

<http://www.nature.com/articles/ncomms14505>

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

COLESTEROL

MEMBRANA CEREBRAL

GPCR

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)