

¿QUIÉN NECESITA RECEPTORES CUANDO EXISTEN BALSAS LIPÍDICAS?

María José Blanco Salazar

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F. Correo E: marijoblancos3@gmail.com

RESÚMEN

Los fosfolípidos pueden ordenarse en microdominios denominados balsas lipídicas, los cuales son altamente dinámicos y pueden servir, entre otras cosas, como plataformas para permitir la transducción de señales al albergar a receptores. sKL es el dominio extracelular de una proteína de membrana y es liberado en distintas condiciones celulares. Dalton y sus colaboradores en 2017 reportaron una función nunca antes descrita en señalización celular: la reorganización de las balsas lipídicas tras la unión de sKL a gangliósidos con ácido siálico formando un enlace glucosídico $\alpha 2 \rightarrow 3$. Dicha reorganización tiene consecuencias directas en una vía de transducción de señales PI3K/AKT.

PALABRAS CLAVE: Microdominios. Transducción de señales. Gangliósido. Ácido Siálico. Enlace glucosídico.

ABSTRACT

Phospholipids can get organized in microdomains known as lipid rafts, which are highly dynamic and can, among other functions, work as platforms of receptors to allow signal transduction. sKL is the extracellular domain of a membrane protein and is released under different cellular conditions. In 2017, Dalton and his collaborators reported a brand-new function in cellular signaling: the reorganization of lipid rafts caused by the union of sKL to gangliosides containing sialic acid with a glycosidic bond $\alpha 2 \rightarrow 3$.

KEY WORDS: Lipid Rafts. Signal transduction. Ganglioside. Sialic Acid. Glycosidic bond

La membrana plasmática celular es una bicapa de lípidos que rodea y protege a la célula. Los lípidos pueden ser variables en composición como glucolípidos, esfingolípidos y gangliósidos (formados por un ácido graso, una base esfingoide, una cabeza de polisacáridos neutros y una o más unidades de

ácido siálico). Esta variación permite que varios fosfolípidos puedan ordenarse en pequeñas agrupaciones denominadas balsas lipídicas. Las balsas lipídicas intervienen en una variedad de funciones celulares, como en la dinámica de la membrana, comunicación célula-célula y en la supervivencia. Se sabe que las balsas lipídicas tienen un comportamiento altamente dinámico y sirven como plataformas para permitir la transducción de señales al albergar a receptores (1).

Por otra parte, la proteína de membrana α -klotho, se encuentra principalmente en células epiteliales y posee un dominio extracelular conocido como sKL, que es liberado en distintas condiciones celulares como un factor endócrino/paracrino el cual se ha asociado a protección cardiaca, homeostasis de fosfato, aumento de la edad e inhibición de tumores. Se desconoce un receptor de membrana para sKL, así como su mecanismo de acción a nivel celular (2).

Recientemente el grupo de trabajo estadounidense de Dalton y sus colaboradores (2) reportaron una función nunca antes descrita en señalización celular: la reorganización de los microdominios lipídicos por sKL. Considero que es un descubrimiento de alta importancia ya que contrario a lo que se sabía de que una molécula extracelular sirve como señal y que necesita un receptor proteico en la membrana de la célula para producir un cambio (como una cascada de fosforilación), la publicación de Dalton es novedosa y muy interesante debido a que identifican a una proteína que no señaliza a través de un receptor, sino que aprovecha la existencia de las balsas lipídicas en la membrana, es decir, señaliza a través de su unión a gangliósidos con ácido siálico y la reorganización de los microdominios lipídicos en los que éstos se encuentran.

Mediante experimentos en células expuestas con un inhibidor de síntesis de gangliósidos, Dalton y sus colaboradores demostraron que la falta tanto de gangliósidos como de ácido siálico en éstos inhibe la actividad de sKL y que es recuperada al tratar a

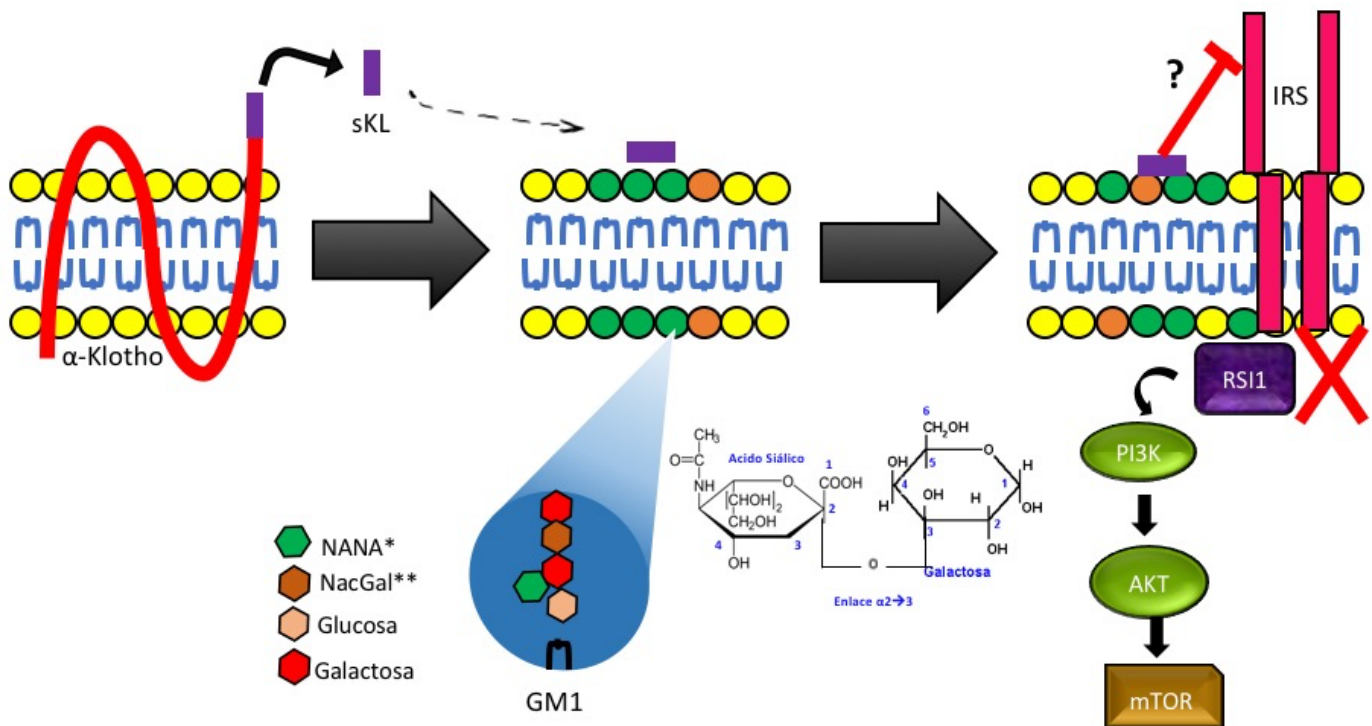


Figura 1. sKL es liberado a partir de la proteína transmembranal α -Klotho y se une específicamente a balsas lipídicas de gangliósidos con ácido siálico unidos a un azúcar mediante un enlace $\alpha 2 \rightarrow 3$, como GM1 (NANA*: ácido N-acetil neuramínico= ácido siálico, NacGal**=N-acetilgalactosamina.). Esta unión causa el rearrreglo de la balsa lipídica, inhibiendo por un mecanismo no conocido al receptor IRS y a la vía PI3K/AKT.

las células con un gangliósido rico en ácido siálico. Observaron que de manera específica la actividad es recuperada únicamente con gangliósidos con ácido siálico unido con un enlace $\alpha 2 \rightarrow 3$. Bajo esta misma noción, el nivel de accesibilidad que presentan dichas uniones de ácido siálico dentro del microdominio lipídico es crítico para la unión de sKL (Fig. 1).

Por último, este cambio producido en la reorganización de los microdominios lipídicos tras la unión de sKL trae una consecuencia a nivel señalización: la inhibición de la vía IRS/PI3K/AKT (Fig.1). Esta desregulación es sumamente importante ya que se ha demostrado que contribuye a cardioprotección e inhibición de proliferación de tumores. Sin em-

bargo, aún quedan dudas por elucidar sobre cómo exactamente se desregula dicha vía.

Referencias

- Pallavi V, Vikas Y, Neeru S (2016) Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective. *Immunology* 149(1): 13–24.
- Dalton G, An S, Al-Juboori SI, Nischan N, Yoon J, Dobrinskikh E, Hilgemann D, Xie J, Phelps K, Kohler JJ, Birnbaumer L, Huang C (2016) Soluble klotho binds monosialoganglioside to regulate membrane microdomains and growth factor signaling. *PNAS* 114(4): 752–757