

Cholesterin beeinträchtigt Fettstoffwechsel in der Zelle

Der Cholesterinspiegel in der Zelle ist entscheidend für deren Fettregulation und damit für den Fettstoffwechsel des gesamten Organismus. Dies hat ein Forschungsteam der Universität Basel nun nachgewiesen. Das Team konnte zeigen, dass ein bestimmter Rezeptor das Level des Cholesterins in der Zelle steuert und damit den Fettstoffwechsel für das Lebewesen insgesamt.

Unsere Zellen bekommen permanent Signale von aussen, die über die Zellmembran ins Innere der Zelle geleitet und im Zellkern verarbeitet werden. In der Zellmembran gibt es viele verschiedene solcher Signalwege. Einer davon ist der sogenannte Hedgehog-Signalweg. Dieser ist besonders wichtig in allen mehrzelligen Organismen, also auch in uns Menschen. Bei Krankheiten wie Krebs oder Diabetes ist dieser Signalweg gestört.

Die Forschungsgruppe von Prof. Dr. Anne Spang am Biozentrum der Universität Basel hat den Hedgehog-Signalweg im Wurm *C. elegans* nun genauer untersucht und die Rolle eines wichtigen Rezeptors weiter entschlüsselt. Die Ergebnisse der Studie sind jetzt in «Nature Communications» erschienen.

Patched wichtig für Cholesterintransport

In ihrer Untersuchung konzentrierten sich die Forschenden auf den Rezeptor «Patched», der sich an der Aussenwand der Zelle befindet und für die Signalübermittlung zuständig ist. Ihr Ziel war es herauszufinden, welche Funktion Patched bei der Signalübertragung übernimmt. Es zeigte sich, dass Würmer, bei denen dieser Rezeptor inaktiviert ist, klein bleiben und kein Körperfett ansetzen.

Fügt man Würmern mit aktivem Patched-Rezeptor Cholesterin zu, so wird das überschüssige Cholesterin normalerweise aus der Zelle wieder heraustransportiert. In Würmern, in denen der Patched blockiert wird, funktioniert dieser Abtransport des Cholesterins nicht mehr. In der Folge sammelt sich das Cholesterin immer weiter in den Zellen an. Das Forschungsteam konnte somit nachweisen, dass Patched für den Cholesterintransport in der Zelle zuständig ist. Offen blieb jedoch nach wie vor, warum die Würmer kein Fett mehr ansetzten.

Patched reguliert den Fettstoffwechsel

Auch dafür fand das Forschungsteam eine Erklärung: Die erhöhte Konzentration des Cholesterins in der Zelle führt dazu, dass sich kleinste Fettteilchen in den Zellmembranen, sogenannte Lipide, versteifen und dadurch die Membranen starr werden. «Diese Verhärtung führt dazu, dass die Zelle keine Lipidtröpfchen mehr bilden kann, in denen normalerweise Fett gespeichert wird», sagt Anne Spang. «Damit steht der Zelle kein Fett mehr zur Verfügung. Als Folge fehlt dem gesamten Organismus Fett, das dieser als Energiequelle benötigt. Unter diesen Bedingungen kann also der Wurm kein Körperfett mehr ansetzen und langfristig nicht überleben.»

Bei Würmern ohne zusätzliche Cholesterinzugabe bleibt die Membran hingegen flexibel und der Fettstoffwechsel wird nicht beeinträchtigt. Die Würmer können normal Fetttröpfchen in der Zelle bilden und ihr Organismus kann Fett ansetzen. Die Würmer werden normal gross. «Der Rezeptor Patched reguliert somit nicht nur den Hedgehog-Signalweg und den Cholesterinspiegel in der Zelle,

er reguliert dadurch ausserdem den Fettstoffwechsel der Zelle und den des gesamten Organismus.

Erkenntnisse für Signalweg, Cholesterin- und Fettstoffwechsel

Die Ergebnisse der Studie liefern nicht nur ein neues Verständnis für die Funktionsweise des Hedgehog-Signalwegs. Sie zeigen zusätzlich, wie der Rezeptor Patched vollumfänglich den Level des Cholesterinspiegels in der Zelle kontrolliert und in der Folge den Fettstoffwechsel in der Zelle.

Dadurch, dass Cholesterin die Funktion der Membranen in der Zelle so stark beeinflusst, hat die Steuerung durch Patched quasi Rundumbedeutung für den Transportweg in und aus der Zellmembran und damit Auswirkungen auf den gesamten Organismus. Das Zusammenspiel von Fett und Cholesterin, also die Funktionsweise des gesamten Fettstoffwechsels in der Zelle, macht einmal mehr deutlich, wie genau ein Organismus den Cholesterinspiegel regulieren muss, damit dieser langfristig überlebt.

Weiterführende Links

[Forschungsgruppe Prof. Dr. Spang](#)

Originalpublikation

Carla E. Cadena del Castillo, J. Thomas Hannich, Andres Kaech, Hirohisa Chiyoda, Jonathan Brewer, Masamitsu Fukuyama, Nils J. Fargeman, Howard Riezman and Anne Spang

[Patched regulates lipid homeostasis by controlling cellular cholesterol levels.](#)

Nature Communications (2021), doi: 10.1038/s41467-021-24995-9