

08 DE JULIO DE 05

Se detalla la estructura de transistor biológico de organismos superiores

Unos investigadores están revelando la primera imagen detallada de la arquitectura de un “transistor” natural que asegura el flujo apropiado de iones potasio de las células. El grupo de investigación, que previamente había determinado la estructura de los canales de membrana que detectan voltaje en bacterias primitivas, ahora ha mejorado su comprensión de los canales en organismos superiores, incluso en los mamíferos.

El avance, que fue posible en parte gracias a una metodología química ingeniosa que permitió que los frágiles cristales de proteínas crecieran en un ambiente más “nativo”, probablemente ofrezca nuevas pistas sobre la forma en la que funcionan los canales del cerebro y del corazón. Estos canales controlan el flujo de los iones potasio a través de la membrana celular en respuesta a cambios de voltaje a través de la misma.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Roderick MacKinnon, presentaron sus resultados en dos artículos publicados el 8 de julio de 2005, en *Science Express*, versión electrónica de la revista *Science*. Los coautores Stephen Long y Ernest Campbell son miembros del laboratorio de MacKinnon, en la Universidad Rockefeller.

"A pesar de que creemos que la industria farmacéutica estará muy interesada en la estructura que hemos deducido, llevará bastante tiempo hasta que estos resultados básicos se puedan aplicar."

- Roderick MacKinnon

Los canales de potasio dependientes de voltaje son máquinas moleculares precisas que ayudan a propagar los impulsos eléctricos en el cerebro y el corazón. El canal está compuesto de proteínas grandes que forman un poro

que atraviesa la membrana celular. El poro es extremadamente selectivo, y sólo permite que los iones de potasio pasen a través del canal. Cuando un impulso eléctrico viaja a lo largo de un nervio, la carga a lo largo de la membrana celular se modifica y el exterior de la membrana se carga negativamente con respecto al interior. Este cambio en la carga hace que los canales de potasio se abran y permite que los iones potasio salgan de la célula. La salida de potasio hace que la membrana vuelva a su estado de reposo para prepararse para el siguiente impulso nervioso.

En estudios anteriores, MacKinnon y sus colegas habían determinado la estructura del detector de voltaje del canal iónico estudiando los canales de una arqueobacteria antigua y primitiva. MacKinnon dijo que existen diferencias entre los canales de organismos primitivos y de organismos superiores, así que era importante continuar explorando la estructura de estos canales en organismos superiores.

Por lo tanto, los investigadores decidieron estudiar la estructura de Kv1.2, miembro de la familia *Shaker* de canales de potasio dependientes de voltaje que se encuentran en organismos superiores, incluso en los mamíferos. Es particularmente importante estudiar los canales de la familia *Shaker*, dijo MacKinnon, porque han sido utilizados en la mayor parte de los estudios funcionales de los canales del ion potasio dependientes de voltaje durante las últimas décadas.

Los investigadores analizaron la estructura de un canal Kv1.2 de rata utilizando cristalografía de rayos X. Para realizar esta técnica analítica, se dirigen haces intensos de rayos X a través de cristales de proteínas. Se deduce la estructura atómica subyacente de las proteínas al analizar el patrón de difracción de los rayos X.

Los investigadores tuvieron que superar un desafío técnico importante para producir cristales puros de la proteína del canal Kv1.2. Los científicos desarrollaron una técnica para cristalizar la proteína mientras la mantenían en una mezcla de detergente y lípidos -que imita mejor la membrana celular aceitosa en la cual se encuentra naturalmente el canal-. “Éste es un avance técnico significativo que espero resulte ser importante para la cristalización de otras proteínas de membrana”, dijo MacKinnon.

Los estudios estructurales anteriores que los investigadores había realizado sobre el canal bacteriano revelaron que las “paletas” moleculares que detectan el voltaje controlan el flujo de potasio al abrirse y cerrarse. Sin embargo, dijo MacKinnon, la comprensión del mecanismo preciso de este movimiento se frustró porque la estructura de detección de voltaje estaba retorcida en la proteína bacteriana cristalizada.

“Podimos deducir algunas cosas sobre la forma en la que funcionaba el detector de voltaje”, dijo. “Pero la identificación de esta paleta del detector de voltaje nos hizo realizar experimentos que nos dijeron que esta paleta se

mueve bastante a través de la membrana cuando se abre el canal. Sin embargo, ese canal no podía realmente decirnos la forma en la que la paleta se unía al poro para abrirlo y cerrarlo”.

Los cristales del canal Kv1.2 preservaron la conformación natural del detector de voltaje. Esto les permitió a los investigadores darse cuenta que la paleta estaba unida por un “conector” de tipo bisagra que se acopla al poro a través del cual fluye el potasio. “Esta conexión estaba totalmente rota en la estructura anterior, así que no podíamos decir nada sobre la forma en la que los movimientos del detector de voltaje se acoplaban al poro”, dijo MacKinnon. “Eso se tuvo que dejar a pura especulación”.

A diferencia de otras proteínas de membrana, dijo MacKinnon, los canales de potasio dependientes de voltaje tienen dominios separados dentro de la membrana, del poro y de los detectores de voltaje, que se unen entre sí sólo de forma débil. “Imagine si se pudiera tomar una proteína de membrana “normal” por su borde y levantarla -permanecería junta como una unidad rígida-”, dijo. “Pero si se levanta un canal dependiente de voltaje por su detector de voltaje el canal se volcaría, dado que su unión al poro es muy débil. Es la forma en la que la naturaleza ha generado la evolución de este pequeño detector de voltaje, como un pequeño voltímetro molecular que flota en la membrana, para abrir y cerrar el poro”.

Al analizar el lugar donde se ubican los aminoácidos argininas dentro del detector de voltaje, los investigadores recogieron más pistas sobre el mecanismo por el cual las paletas de detección de voltaje abren y cierran el poro. Estas moléculas de argininas cargadas eléctricamente tienen una función clave en la función del detector de voltaje que controla la apertura y el cierre del poro del canal.

En el estudio actual, la proteína del canal Kv1.2 fue cristalizada con el poro de potasio en la posición abierta. El laboratorio de MacKinnon ahora se dedica a producir cristales de la proteína del canal con el poro en una conformación cerrada.

“Ahora podemos ver el interruptor cuando está abierto”, dijo MacKinnon. “Será extremadamente útil ver la apariencia de este interruptor cerrado. Será difícil atrapar el canal en el estado cerrado, pero tenemos varias ideas de cómo lograrlo”.

Estudios básicos de la función de canales iónicos de detección de voltaje podrían llevar en última instancia a nuevas ideas que podrían ayudar en el diseño de drogas para controlar la función de los canales de una forma precisa. Dada la ubicuidad de los canales con compuertas de voltaje en el cerebro, el corazón y los músculos, tales drogas podrían resultar ser útiles para el tratamiento de una amplia gama de trastornos. “Sin embargo, a pesar de que creemos que la industria farmacéutica estará muy interesada en la estructura que hemos deducido, llevará bastante tiempo hasta que estos

resultados básicos se puedan aplicar”, enfatizó MacKinnon.