

19 DE ENERO DE 2001

Nueva proteína resulta ser un canal iónico con actividad enzimática

Unos investigadores han descubierto un nuevo componente proteico de señalización celular que cumple una doble función: actúa como canal iónico que controla la entrada de calcio a las células y como enzima que se activa a sí misma y, tal vez, a otras proteínas. A pesar de que aún no saben cómo se activa la proteína, han encontrado que está presente en muchos tejidos, incluyendo cerebro, riñón y corazón. Los investigadores especulan que la proteína podría estar involucrada ya sea en la proliferación o en la muerte celular, lo que la convertiría en un nuevo blanco de ataque para drogas.

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, David E. Clapham y sus colegas Loren W. Runnels y Lixia Yue, que se encuentran en el Hospital de Niños, en Boston, y en la Facultad de Medicina de Harvard informaron sobre la nueva proteína en un artículo publicado en Internet el 19 de enero de 2001, en Scienceexpress, el complemento para Internet de la revista Science.

"Sabemos que este canal TRP pertenece a una clase de canales que estaría involucrada en cáncer y apoptosis, o muerte celular programada."

— David E. Clapham

La nueva proteína, llamada receptor transiente proteína quinasa que interacciona con fosfolipasa C (TRP-PLIK, por sus siglas en inglés), es miembro de una familia de proteínas que son canales iónicos encargados de controlar la entrada de calcio a la célula, dijo Clapham. "Los canales TRP son importantes para la regulación celular porque el calcio es el ion que está más controlado en la naturaleza", dijo. "La concentración de calcio fuera de la célula es unas veinte mil veces mayor que la del interior celular. Su entrada se controla muy precisamente porque activa muchos procesos celulares, los que van desde la contracción muscular hasta la descarga neuronal". A pesar de su importancia, sin embargo, se sabe muy poco sobre la activación de los canales TRP, dijo.

Además, parece que TRP-PLIK es único entre los canales TRP, dijo Clapham, porque es a la vez un canal iónico para el calcio y una quinasa,

enzima que activa otras proteínas fosforilándolas decir, agregándoles grupos fosfatos. "Para nosotros, la parte más emocionante de estos descubrimientos fue que TRP-PLIK es bifuncional", dijo. "Contiene un dominio que gracias a su apertura y cierre actúa como compuerta para el calcio, y un dominio que actúa como quinasa".

"El descubrimiento también es importante porque, aunque se sabe que hay canales que contienen diversas enzimas, generalmente no se conoce su función. Sin embargo, en este caso, sabemos que la enzima fosforila al canal y que esto es importante para la función del mismo. También existen buenas evidencias de que la quinasa puede fosforilar a otras proteínas en la célula".

Según Clapham, el descubrimiento de TRP-PLIK surgió cuando el primer autor Loren Runnels buscaba las quinastas que interaccionan con la fosfolipasa C-beta, enzima que es clave para la liberación de calcio de las reservas del interior celular.

"Loren descubrió esta quinasa, que parecía ser bastante inusual, utilizando el sistema de búsqueda de los dos híbridos de levadura, y al principio pensó que había aislado la proteína entera", dijo Clapham. "Al buscar en las bases de datos genómicas, descubrió que resultaba ser sólo un segmento de una proteína más grande".

Experimentos adicionales revelaron que el resto del segmento era un canal iónico, y que éste era miembro de la familia TRP, dijo Clapham. "Fue un golpe de suerte porque de todos modos trabajábamos en los canales TRP, pero Loren no la descubrió desde ese punto de vista, sino desde el punto de vista de la quinasa", dijo. Los científicos llamaron a la proteína TRP-PLIK para reflejar su función dual. Una búsqueda en los tejidos para encontrar el ARN que codifica para TRP-PLIK reveló una cierta presencia en cerebro y músculo esquelético, con una señal más fuerte en riñón, corazón, hígado y bazo, dijo Clapham.

"Cuando comenzamos los experimentos tendientes a expresar el canal en células para determinar sus características, la característica más importante que encontramos fue que el canal transmitía una pequeña cantidad de corriente hacia la célula, además de admitir calcio", dijo Clapham.

Para explorar la función de la porción de TRP-PLIK con actividad quinasa, los científicos produjeron versiones mutadas de la quinasa para inactivar su acción, y descubrieron que las mutaciones eliminaban la actividad del canal. La quinasa es miembro de una clase única, llamada quinastas alfa porque fosforilan las hélices alfa de las proteínas.

A pesar de que se conoce el mecanismo de acción de TRP-PLIK, su función biológica en la célula sigue siendo un misterio, dijo Clapham. "Sin embargo, sabemos que este canal TRP pertenece a una clase de canales que estaría involucrada en cáncer y apoptosis, o muerte celular programada", dijo. "Por ejemplo, una enzima que está muy relacionada a este TRP es la melastatina, cuya actividad parece bloquear la progresión del cáncer de piel melanoma".

La posible relación con la proliferación celular, sumada al hecho de que la quinasa PLIK interactúa con fosfolipasa C, hace que Clapham y sus colegas piensen que pueden haber encontrado un punto de control metabólico prometedor, y de esta manera un potencial blanco de ataque para drogas.

El especulaba que TRP-PLIK podía ser un elemento perteneciente a una vía de control por medio de la cual los receptores acoplados a proteínas G, que se encuentran en la superficie de la célula, se conectan con la fosfolipasa C, que activa la quinasa PLIK, que a su vez activa al canal TRP.

"Los canales iónicos son blancos de ataque para tal vez un tercio de todas las drogas como antihipertensivos, antidepresivos y drogas antiarrítmicas para el corazón, ya sea directa o indirectamente", dijo Clapham. "La doble función de la proteína TRP-PLIK podría permitir el desarrollo de drogas que activen o inactiven la división celular o de drogas que hagan que las células entren en apoptosis y mueran".