

07 DE JUNIO DE 01

## Estudios estructurales revelan cómo se inactivan los canales de potasio

Unos investigadores han descubierto cómo se cierran los canales de potasio, mecanismo de control que permite que las neuronas regulen su frecuencia de descarga.

Utilizando técnicas para producir mutaciones precisas en los canales, los investigadores utilizaron cristalografía de rayos X para deducir que una de las cuatro largas “colas” llamadas compuertas de inactivación, situadas en el extremo del canal, pueden deslizarse hacia adentro del poro del canal e inactivarlo. Los estudios no sólo resuelven el interrogante de cómo hacen los canales de potasio para cerrarse unos milisegundos después de abrirse, sino también ofrecen nuevas pistas que ayudarán a diseñar drogas que controlen a los canales de forma más precisa.

El equipo de investigación, conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Roderick MacKinnon](#), de la Universidad Rockefeller, publicó sus resultados en el número del 7 de junio de 2001, de la revista *Nature*.

Para mantener la concentración correcta de potasio, las células están equipadas con canales iónicos de potasio, proteínas que forman poros que atraviesan la membrana celular. Estos canales crean tamicos a través de los cuales los iones de potasio fluyen desde adentro hacia fuera de la célula. El movimiento de potasio a través de la membrana celular es crítico para las numerosas funciones que mantienen la vida, como el latir del corazón, la secreción de insulina en respuesta a cambios en la concentración de azúcar en la sangre y la generación de señales nerviosas. Cuando una señal nerviosa viaja a lo largo de una neurona, por ejemplo, grandes cantidades de potasio deben poder fluir rápidamente del interior al exterior de la célula. Esta salida de potasio permite que la membrana vuelva a su estado de reposo y se prepare para el próximo impulso.

Estudios estructurales realizados durante los últimos tres años demostraron que los canales están compuestos de cuatro subunidades idénticas, que se unen para formar un poro cónico que atraviesa la membrana celular.

En estudios anteriores, MacKinnon y sus colegas informaron que los canales de potasio tienen aberturas laterales que se localizan sobre una porción del canal que se proyecta hacia el interior de la célula. Esos experimentos demostraron que las ventanas laterales ofrecían una ruta potencial a través de la cual una compuerta de inactivación puede alcanzar el poro central del canal. Por medio de las compuertas de inactivación, la maquinaria de control del canal puede cerrar rápidamente al mismo para detener el flujo de iones potasio.

Se presentó el interrogante de si la compuerta de inactivación podía pasar a través de una ventana lateral para tapar el poro. Según MacKinnon, el trabajo inicial sobre los canales iónicos sugería que el poro estaba tapado por un mecanismo de “bola y cadena”, en el cual una partícula atada taparía el poro. Pero parecía ser considerablemente difícil que una partícula pudiera abrirse camino a través de las aberturas laterales, dijo MacKinnon.

Estudios realizados por el investigador del HHMI, [Richard W. Aldrich](#) y sus colegas en la Universidad de Stanford habían demostrado que el segmento N-terminal del canal estaba involucrado en la inactivación. “Aldrich y sus colegas encontraron que si quitaban los aminoácidos del extremo N-terminal, la compuerta dependiente de voltaje se abriría, pero el canal no se inactivaría”, dijo MacKinnon. “Ellos realizaron mutaciones puntuales muy específicas de esos aminoácidos para describir los que eran importantes para este proceso”.

Lo que seguía siendo confuso después de los estudios de Aldrich, dijo MacKinnon, era hacia dónde se dirige la compuerta de inactivación y cómo hace para tapar el canal. MacKinnon y sus colegas asumieron que la compuerta de inactivación se inserta profundamente en el poro para cerrar el canal. Basaron su teoría en el hecho de que la estructura del canal de potasio que ellos resolvieron en 1998 mostraba que el revestimiento interior del poro consiste en aminoácidos hidrofóbicos y que la superficie del poro, en el citoplasma celular, consiste en aminoácidos hidrofílicos.

Curiosamente, los primeros diez aminoácidos de la cola peptídica N-terminal también eran hidrofóbicos y los diez siguientes eran hidrofílicos. Dado que los aminoácidos hidrofóbicos se atraen, al igual que los hidrofílicos, los científicos razonaron que la cola cabría naturalmente en el poro si se extendía profundamente en el interior del mismo.

Para probar esta hipótesis, los científicos alteraron aminoácidos específicos en el interior del poro y en la misma compuerta de inactivación. Luego observaron cómo esas mutaciones afectaron la compuerta de inactivación. Estos estudios revelaron que la alteración interior del poro, en efecto, afectaba profundamente la compuerta de inactivación.

“Nuestros resultados sostienen que el péptido se extiende profundamente hacia el interior del poro”, dijo MacKinnon. “Pero aún así necesitábamos una

confirmación mayor. Dado que el poro es un tanto estrecho, nos preguntábamos si éste podría abrirse lo suficiente como para que cupiera un péptido”.

Por lo tanto, los científicos analizaron si una molécula inhibitoria relativamente grande, llamada tetrabutilamonio (TBA), podría caber en el poro. Los estudios de cristalografía de rayos X revelaron que el TBA cabía en el poro que probaba que había suficiente espacio para el péptido N-terminal. Además, demostraron que el mutar el interior del poro también afectaba la inhibición del poro por parte del TBA.

“Estos resultados ayudan considerablemente a la comprensión de los canales de potasio en dos formas importantes”, dijo Aldrich. “Unifican el trabajo funcional indirecto realizado sobre la inactivación durante los últimos cincuenta años, estableciendo finalmente el mecanismo de este importante proceso. Y terminan la controversia que había surgido durante los últimos dos años, sobre cómo era posible que un péptido N-terminal pudiera atravesar una de las cuatro ventanas, situadas en el costado del canal, para causar la inactivación”.

Según MacKinnon, los resultados también explican por qué las drogas que bloquean los canales de potasio eficazmente tienen características estructurales que se asemejan al péptido de la compuerta de inactivación. La semejanza estructural puede causar efectos secundarios serios. “Antibióticos con estas características tienden a bloquear canales de potasio que se encuentran en el corazón y pueden causar arritmias”, dijo MacKinnon.

Los estudios estructurales probablemente mejoren el diseño de bloqueadores del canal iónico, tales como los utilizados como anestésicos, dijo Aldrich. “Una gran fracción de las drogas que actúan sobre los canales presenta una unión dependiente del estado, es decir, esas drogas pueden unirse mejor al estado inactivo que al estado no inactivo”, dijo. “Así que si conocemos los cambios conformacionales que existen entre estos diversos estados con distintas afinidades de unión, podremos diseñar mejores drogas que se unan a estados particulares y, de tal modo, modulen los comportamientos de los canales de ciertas formas, en lugar de sólo bloquearlos”.