

17 DE ENERO DE 2002

Imágenes revelan cómo regula el cuerpo la incorporación de sal en las células

Mediante la utilización de cristalografía de rayos X, un equipo de científicos conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Roderick MacKinnon, de la Universidad Rockefeller, ha determinado la estructura tridimensional del canal del ion cloruro. Las imágenes, que fueron publicadas en el número del 17 de enero de 2002 de la revista *Nature*, revelan un tipo completamente nuevo de arquitectura proteica, diseñada para conducir de forma eficiente a los iones cloruro a través de la membrana de las células.

Thomas Jentsch del Centro de Neurobiología Molecular de Hamburgo, Alemania, dice en un artículo en la sección *News and Views* que este es “un descubrimiento espectacular” y que los resultados solucionan una serie de estudios bioquímicos confusos que no podían explicar cómo funcionaba el canal.

“Es una estructura complicada”, dijo MacKinnon. “Los científicos hicieron una excelente labor al deducir varios aspectos del canal del ion cloruro. Por ejemplo, el investigador del HHMI Christopher Miller, de la Universidad Brandeis, predijo su estructura dimérica hace 20 años y, más recientemente, ésta fue establecida de forma contundente por su laboratorio, usando métodos bioquímicos y microscopía electrónica. Pero para entender los principios físicos de la selectividad del anión, hace falta una estructura atómica. Aunque la estructura es complicada, transmite un simple mensaje sobre cómo la naturaleza arregló la proteína para que ésta establezca en el interior de la membrana a un anión tal como el cloruro”.

Los organismos vivos utilizan los iones, que están cargados eléctricamente, para realizar muchos tipos de señalización, tales como el control del ritmo cardíaco, la generación de impulsos nerviosos y la secreción hormonal. Las células utilizan a los iones para crear una diferencia entre la carga eléctrica del interior y del exterior celular, logrando así la señalización.

Los canales resuelven un problema importante, dijo MacKinnon. “Debido a sus cargas, los iones prefieren el agua en lugar de una membrana aceitosa. La naturaleza, por lo tanto, debe tener un mecanismo para conseguir que el ion cruce a través de la membrana celular”. La hazaña se logra mediante los

canales iónicos, que son esencialmente poros en la membrana celular capaces distinguir los distintos tipos de iones y sólo admiten a los que pasan el proceso de selección.

Los canales del ion cloruro se encuentran en todo el reino animal. En seres humanos, nueve canales CIC distintos regulan procesos tan diversos como la reabsorción de sal en los riñones y la contracción muscular. Varios trastornos humanos, como enfermedades renales y musculares, han sido ligados a mutaciones en el canal del ion cloruro. Personas con la enfermedad de Thomsen, por ejemplo, presentan rigidez muscular crónica y lentitud para soltar un apretón de manos. Las mutaciones en otro tipo de canal de ion cloruro, el regulador transmembrana de la fibrosis quística, causan la enfermedad genética más común entre las personas de descendencia europea.

En 1998, MacKinnon y sus colegas resolvieron la estructura cristalina del canal del ion potasio. El potasio, que lleva una carga positiva, se utiliza para realizar la señalación en el sistema nervioso, entre otras funciones.

Una vez que se descubrió esta estructura, los investigadores se propusieron resolver la estructura del canal del ion cloruro para discernir cómo se mueven los iones negativos a través de la membrana celular. Eligieron el canal CIC, porque otros científicos ya habían demostrado que todos los canales CIC, desde los que se encuentran en bacterias hasta los de los seres humanos, tenían la misma secuencia básica de proteína. Fue importante poder aislar la proteína de bacterias, dado que se necesitan grandes cantidades para crear los cristales proteicos de alta pureza que son requeridos para la cristalografía de rayos X. Los científicos eligieron cristalizar la proteína CIC de *Salmonella typhimurium* y de *Escherichia coli*, que son dos bacterias que se estudian comúnmente en el laboratorio.

Descubrieron que el canal del ion cloruro tiene una estructura totalmente distinta a la del canal del ion potasio. A pesar de que el canal del ion potasio tiene un único poro grande con una cavidad llena de agua y con forma de pirámide, el canal del ion cloruro tiene dos poros, cada uno con forma de reloj de arena, con un estrechamiento en el centro. Los científicos también descubrieron que las subunidades proteicas que forman el canal están ordenadas de forma completamente diferente en los dos tipos de canales. En el canal del ion potasio, cuatro subunidades proteicas constituyen un solo poro. En el canal del ion cloruro, cada subunidad proteica tiene su propio poro y las dos mitades de la subunidad tienen orientaciones opuestas, lo que se llama simetría rotacional doble.

“Podemos ver dónde se une el ion cloruro”, dijo MacKinnon. “Podemos determinar las condiciones químicas que atraen al ion cloruro y que definen el filtro de selectividad. Esto es importante para diseñar experimentos futuros que probarán cómo el ion cloruro fluye a través el canal. La determinación de las interacciones químicas importantes nos permite reducir la zona en la que se deben hacer las mutaciones para evaluar la función”.

Una vez que los científicos vieron la estructura, se dieron cuenta que el análisis bioquímico de la proteína probablemente nunca habría producido una

estructura modelo útil. “Es complicado entenderla hasta que se la ve”, dijo MacKinnon. “Necesitábamos conocer la estructura para comprender realmente cómo funciona esta proteína”. Sin la estructura de rayos X, habría sido imposible entender cómo se reúnen las distintas piezas para crear el poro, agregó.

Ahora que se conoce la estructura, dijo MacKinnon, ésta les ayudará a los científicos a comprender cómo se abre y se cierra el canal para mantener la concentración de iones apropiada dentro de la célula. Este proceso, de apertura y cierre de compuertas, recién se comienza a entender, dijo. Los futuros experimentos del laboratorio de MacKinnon se centrarán en la determinación de cómo el canal iónico logra realizar el proceso de apertura y cierre de compuertas.