

28 DE MAYO DE 02

Logrando una mejor comprensión de los canales de potasio

Estudios realizados por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han identificado la forma en la que los canales de potasio se abren para permitir que los iones potasio atraviesen la membrana celular □ proceso que es crucial en muchos procesos biológicos, incluyendo el latido rítmico del corazón y la generación de los impulsos nerviosos□.

Las alteraciones en la función del canal de potasio también se han relacionado con la diabetes, enfermedades cardíacas, asma y otras enfermedades. La comprensión de los principales detalles de la forma en la que funcionan estos canales eventualmente podría ayudar en el diseño de nuevas drogas para tratar distintos trastornos.

El equipo de investigación, liderado por [Roderick MacKinnon](#), investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad Rockefeller, publicó dos artículos en el número del 30 de mayo de 2002, de la revista *Nature* que muestran la forma en la que el “poro” del canal de potasio se abre para permitir que el potasio fluya a través de la membrana celular, y la forma en la que los iones calcio que se encuentran dentro de la célula hacen que el poro se abra.

"A pesar de que en trabajos anteriores habíamos resuelto la estructura del canal de potasio, todavía no entendíamos este mecanismo de compuerta -- la forma en la que se abre y se cierra."

- Roderick MacKinnon

Durante los últimos cuatro años, MacKinnon y sus colegas han logrado impresionantes avances en la comprensión de la estructura y función de los canales de potasio y cloruro. Utilizando canales iónicos purificados de bacterias, los investigadores demostraron que los canales de potasio presentan un poro “con forma de tipi invertida” que sobresale a través de la

membrana celular y que es altamente selectivo para el potasio. Dependiendo del tipo de canal de potasio, existe generalmente un mecanismo de “compuerta”, es decir, un mecanismo que abre el poro del canal en respuesta a un ligando químico, tal como el calcio, o en respuesta a un cambio de voltaje a través de la membrana celular.

“A pesar de que en trabajos anteriores habíamos resuelto la estructura del canal de potasio, todavía no entendíamos este mecanismo de compuerta □ la forma en la que se abre y se cierra □”, dijo MacKinnon. En uno de los artículos de *Nature*, MacKinnon y sus colegas intentaron entender la forma en la que el poro se abre, al comparar las estructuras de dos canales distintos de potasio. Comenzando con dos canales □ uno cerrado y uno abierto □, los investigadores utilizaron una técnica llamada cristalografía de rayos X para obtener fotos moleculares de las estructuras de los dos canales distintos. En estos estudios, se emitieron rayos X a través de los cristales de proteínas purificados de los canales, y los patrones de rayos X difractados fueron analizados utilizando una computadora para deducir las estructuras de los canales.

La comparación de las estructuras de los dos canales □ llamados KcsA y MthK □ reveló la forma en la que el poro con forma de tipi se abre. “Ambos poros tienen hélices alfa con forma helicoidal que revisten sus superficies internas”, dijo MacKinnon. “Podíamos ver que las hélices equivalentes en KcsA estaban derechas, mientras que las que se encuentran en MthK estaban inclinadas hacia fuera por un poco más de 30 grados. De modo que esta diferencia nos permitió darnos cuenta de que estábamos observando una bisagra”.

Según MacKinnon, los estudios revelaron que casi todos los canales de potasio tienen el aminoácido glicina en la región bisagra crítica. La flexibilidad del aminoácido glicina permite que funcione la bisagra. “Todos los canales de potasio que se encuentran en la naturaleza tienen este poro canónico, que se compone de cuatro subunidades idénticas”, dijo. “Y hay un alto grado de conservación de la secuencia entre estas proteínas de canal, así que sabemos que este mecanismo va a ser similar en los canales de potasio”.

En el artículo paralelo publicado en *Nature*, los investigadores abordaron el interrogante de cómo actúa el calcio para abrir el poro. “La apertura y cierre de estos canales están controlados, pero no entendíamos el mecanismo de compuerta”, dijo MacKinnon. Los investigadores estudiaron el canal MthK de apertura de calcio porque ese canal parecía tener un gran pedazo extra de proteína, llamado dominio RCK, que sobresalía hacia el interior de la célula. Las siglas RCK en inglés significan “regulación de la conducción de iones K^+ ”.

“Sabíamos que si podíamos resolver la estructura del canal de potasio con los dominios RCK, eso nos diría mucho sobre la forma en la que el dominio RCK puede unir un ligando y abrir el poro”, dijo MacKinnon. “Como sucede en gran parte de la biología estructural, la molécula es como una pequeña

máquina de piezas móviles, y si se conoce su estructura, se puede comprender cómo funcionan estas piezas”. Los investigadores utilizaron cristalografía de rayos X para resolver la estructura del canal MthK en presencia de calcio.

“Resultó mejor de lo que esperábamos”, dijo MacKinnon. “Al observar la estructura no sólo vimos que el calcio estaba unido al dominio RCK, sino también que el poro estaba abierto”. Y la estructura también reveló una característica inesperada.

“Dado que la estructura del poro es un tetrámero (integrado por cuatro subunidades), pensamos que cada canal de potasio tendría cuatro dominios RCK”, dijo MacKinnon. “Sin embargo, nuestros estudios asombrosamente demostraron que la expresión de los genes tiene como resultado que cada subunidad tenga dos dominios RCK. Además, fue una sorpresa muy grande cuando la cristalografía de rayos X reveló que cuando estas cuatro subunidades se juntan, forman un “anillo compuerta” de ocho unidades, observó.

Los científicos también encontraron que el anillo compuerta posee interfaces “fijas” y “flexibles” entre los dominios RCK, y que las interfaces flexibles forman sacos. Los iones calcio pueden acomodarse en estos sacos para alterar la conformación del anillo compuerta para abrir el poro unido del canal iónico.

MacKinnon enfatizó que los resultados de su laboratorio son observaciones muy básicas que ayudan a explicar la forma en la que funcionan los canales de potasio. “Los resultados nos ayudan a comprender la manera en la que el canal cambia su forma cuando se abre”, dijo MacKinnon. “De modo que, en última instancia, esperamos que la comprensión de tales cambios conformacionales sirva para proponer nuevas drogas que puedan unirse a tales superficies, afectando la función del canal de potasio”.