

08 DE OCTUBRE DE 03

MacKinnon gana el Premio Nobel de Química 2003

Roderick MacKinnon, investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Universidad Rockefeller, es uno de los dos científicos que fueron galardonados con el Premio Nobel de Química 2003, por descubrimientos sobre los canales de las membranas celulares.

[MacKinnon](#) compartió el premio con Peter Agre, de la Universidad Johns Hopkins. Actualmente, Agre es miembro del consejo científico de revisión del HHMI. Los dos científicos fueron honrados por descubrimientos que clarifican “la forma en la que las sales (iones) y el agua se transportan hacia afuera y adentro de las células del cuerpo”, según indica la Real Academia Sueca de Ciencias.

“Este reconocimiento es consistente con la belleza de la ciencia de MacKinnon y la claridad con la que él expresa el fenómeno biológico”, dijo el Presidente del HHMI, Thomas R. Cech, quien ganó el Premio Nobel de Química en 1989. “El trabajo de MacKinnon es exquisito, pero además hace que los datos cobren vida con explicaciones precisas y claras”.

"Utilizamos mutagénesis por casi 10 años para estudiar la forma en la que el canal de potasio funciona y no pudimos obtener la respuesta que necesitábamos."

- Roderick MacKinnon

En 1998, para sorpresa de los colegas, MacKinnon y sus colegas determinaron la estructura tridimensional de un poro que permite que las células controlen la entrada de iones potasio. Al determinar la estructura del poro o canal de potasio, MacKinnon y sus colegas de la Universidad Rockefeller resolvieron el acertijo que había tenido perplejos a los biofísicos por décadas: ¿Cómo hace un canal de potasio para permitir la entrada de millones de iones potasio por segundo, mientras que sólo permite la salida de un ion sodio por cada 1.000 iones potasio?

La respuesta es importante porque los canales de potasio son parte del aparato que mantiene el equilibrio iónico normal a través de la membrana celular. En células excitables, como las que se encuentran en nervios y músculos, por ejemplo, los canales ayudan a reestablecer la diferencia eléctrica entre el interior y el exterior de las células después de la excitación. Sin canales de potasio y de sodio, las neuronas no podrían generar señales eléctricas y los corazones no podrían latir rítmicamente.

Los investigadores del HHMI, Yuh Nung Jan y Lily Jan, de la Universidad de California, en San Francisco, fueron los primeros en determinar la secuencia de ADN de un canal de potasio -el canal Shaker en las moscas de la fruta- en 1987. Pero incluso teniendo la secuencia de ADN disponible, que permitió que los investigadores asignaran el orden de aminoácidos que componen la proteína del canal Shaker, les llevó varios años a MacKinnon y a sus colegas determinar qué aminoácidos formaban realmente el túnel a través del cual pasaban los iones. Utilizando una técnica llamada mutagénesis de sitio dirigida -laboriosa alteración de una proteína que se realiza modificando un aminoácido por vez para determinar los efectos de tales cambios- el grupo de MacKinnon eventualmente identificó una “secuencia característica” de ocho aminoácidos que eran claves para la función del canal. También demostraron que los canales de potasio deben constar de cuatro subunidades, cada una de las cuales contribuye sus aminoácidos de secuencia característica para formar un filtro de selectividad.

Pero por más que intentaban, los investigadores no podían utilizar mutagénesis para determinar los detalles químicos de la forma en la que los canales de potasio admiten selectivamente los iones potasio mientras que excluyen a otros iones. “Utilizamos mutagénesis por casi 10 años para estudiar la forma en la que el canal de potasio funciona y no pudimos obtener la respuesta que necesitábamos”, dice MacKinnon. “Finalmente, me convencí de que lo teníamos que ver”.

Y eso hicieron. MacKinnon y sus colegas produjeron grandes cantidades del canal de potasio de una bacteria llamada *Streptomyces lividans*. Luego, aislaron la proteína del canal de potasio en forma pura y determinaron cómo utilizarla para generar cristales ordenados apropiadamente, requisito previo para la determinación de la estructura de una molécula.

Después de bombardear los cristales con rayos X, MacKinnon y sus colegas pudieron deducir que el canal de potasio está compuesto de cuatro subunidades idénticas montadas de forma tal que se asemejan a una tienda indígena invertida. Encontraron que el extremo ancho de la tienda contiene los aminoácidos de secuencia característica, que se organizan para formar un túnel en el cual un ion debe caber de forma precisa para entrar a una célula. Si un ion es demasiado grande, no puede caber en el túnel; si es demasiado pequeño, no entra en el túnel porque no puede alinearse correctamente con los lados del mismo.

Cuando los resultados fueron publicados, crearon aún más revuelo que cuando MacKinnon los presentó por primera vez en la conferencia de marzo. En un comentario del mismo número de la revista *Science* en la cual se publicó el artículo, Clay Armstrong, de la Facultad de Medicina de Pensilvania, llamó a la hazaña de resolver la estructura del canal de potasio “un sueño hecho realidad”. Un comentario similar en *Nature Structural Biology* por el investigador del HHMI, David Clapham proclamó “Finalmente, la Estructura de un Canal Iónico Selectivo”.

Pero MacKinnon y sus compañeros de trabajo no se detuvieron con el canal iónico bacteriano: además condujeron experimentos que demostraron que el canal Shaker de la mosca está formado de forma semejante. Los investigadores determinaron que una toxina exquisitamente específica aislada del veneno de escorpión se une al canal Shaker de la mosca y a los canales de potasio de mamíferos tan firmemente como lo hace al canal de potasio bacteriano. Como se sabe que las toxinas del escorpión caben precisamente en los canales que bloquean, como lo hace una llave en su cerradura, esto sugiere que los canales bacterianos, mamíferos y de moscas comparten la misma estructura. “Es como si la naturaleza utilizara sólo una forma para hacer un canal de potasio”, dice MacKinnon.

El canal de potasio es sólo uno de aproximadamente una docena de proteínas que atraviesan la membrana celular cuya estructuras tridimensionales se han resuelto, sobre todo porque es difícil acumular la suficiente cantidad de una proteína transmembrana determinada para hacer cristales lo suficientemente grandes como para ser estudiados.

MacKinnon dice que espera que los canales de potasio bacterianos sean útiles para el estudio de posibles nuevas drogas. Dos canales de potasio humanos tienen importancia médica inmediata: KATP, que está ubicado en las células beta del páncreas que secretan insulina, y HERG, que ayuda a los ventrículos del corazón a recargarse para que puedan volver a contraerse. El investigador del HHMI, Mark Keating del Hospital de Niños, en Boston, ha relacionado mutaciones en *herg* con un trastorno llamado síndrome de QT largo que puede llevar a arritmias cardíacas mortales. Drogas que regulen la actividad de estos canales podrían ser útiles como tratamientos para la diabetes y para la prevención de la muerte súbita causada por el síndrome QT largo. Pero es probable que muchos más canales de potasio se conviertan en blancos de ataque para el desarrollo de drogas en un futuro cercano. Enfermedades tales como la hipertensión y la epilepsia, por ejemplo, deben ser tratables mediante el control farmacológico del funcionamiento del canal de potasio.