

03 DE DICIEMBRE DE 03

Estructura de canal mejora la comprensión del transporte proteico

Unos investigadores han determinado la primera estructura de alta resolución de un tipo de canal que transporta proteínas a través de las membranas y las integra a las mismas. Según los investigadores, la estructura del canal proporciona nueva información sobre el transporte de proteínas.

En las células de organismos superiores, los canales transportan proteínas recientemente sintetizadas a través de las intrincadas membranas del retículo endoplásmico. Las proteínas se transportan desde el sitio de síntesis hasta lugares en la célula donde se pueden preparar para su distribución. También se necesitan los canales para integrar ciertas proteínas a las membranas, donde funcionan como receptores y otros componentes celulares. Canales similares permiten la secreción y la integración de proteínas a las membranas de bacterias y arcaeas.

Los científicos, conducidos por los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, [Tom A. Rapoport](#) y [Stephen C. Harrison](#), quienes se encuentran en la Facultad de Medicina de Harvard, publicaron sus estudios el 3 de diciembre de 2003, en una publicación adelantada en Internet de la revista *Nature*.

“La estructura determinada por los laboratorios de Rapoport y de Harrison aporta una importante contribución hacia comprensión de los sistemas de translocación de proteínas”, dijo el investigador del HHMI, [Jonathan Goldberg](#), quien se encuentra en el Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering. “Ilumina en detalle la forma en la que un único complejo trimérico podría formar el canal funcional para la conducción de proteínas a través de una membrana o hacia su interior”.

“A pesar de que estudios bioquímicos y mutacionales realizados en otros laboratorios, particularmente en el de Tom Rapoport, habían brindado mucha información principalmente sobre varias subunidades de este canal proteico y sus funciones, se sabía muy poco sobre la forma en la que estaban organizados tridimensionalmente”, dijo Harrison.

Anteriormente, los datos de baja resolución se obtenían utilizando microscopía electrónica para visualizar la estructura tridimensional del canal que se conseguía a partir de cristales bidimensionales de la proteína del canal de la bacteria *Escherichia coli*. Para obtener mejores cristales para los estudios de rayos X, los investigadores aislaron proteínas del canal de numerosas especies de bacterias. Determinaron que la proteína del canal de la bacteria que consume metano *Methanococcus jannaschii* producía los mejores cristales bajo las difíciles condiciones que se requieren para la purificación.

En un exigente proceso que llevó unos cinco años, los investigadores produjeron cristales puros de la proteína del canal de *M. jannaschii*. Luego utilizaron la cristalografía de rayos X para analizar la estructura del cristal con una resolución de 3.2 angstroms. En esta técnica analítica utilizada extensamente, se dirigen los haces de rayos X a través de los cristales de una proteína. El patrón de difracción resultante, que se crea cuando los rayos X rebotan en los átomos del cristal, luego se analiza para determinar la estructura tridimensional de una proteína.

Las imágenes de la estructura del canal proteico revelaron una sorpresa para Rapoport y sus colegas. “El resultado más inesperado es que pareciera como si el poro del canal se formara a partir de una copia del complejo”, dijo Rapoport. “Todos habíamos asumido que el poro del canal estaría formado en la interfaz de varias copias de este complejo”.

El análisis que los investigadores realizaron de la estructura también reveló que el anillo que se encuentra alrededor del poro era un anillo flexible de aminoácidos. De este modo, el poro podría sellarse alrededor de una proteína pasante, previniendo la salida de otras moléculas a través del poro que es relativamente grande. Las teorías anteriores sostenían que el poro estaba sellado por el masivo complejo proteico del ribosoma -fábrica de proteínas de la célula- a medida que el ribosoma se acoplaba al canal para expulsar las proteínas recientemente sintetizadas a través de la membrana del retículo endoplásmico.

“Ya teníamos datos que mostraban que la unión entre la membrana y el ribosoma no es tan estrecha como se afirmaba”, dijo Rapoport. “De modo que había una apertura considerable, lo que hizo que nos preguntáramos cómo se mantenía la barrera de la membrana si había una apertura. Este anillo del poro de tipo abrazadera proporciona una respuesta”.

Según Harrison, los investigadores en el laboratorio de Rapoport obtuvieron un modelo en el cual el canal se asemeja a la concha de una almeja insertada “de costado” en la membrana, con su bisagra a un lado y a otro de la membrana. “En este modelo, una proteína que pasa a través de la membrana lleva un `péptido señal' que la guía hacia el canal”, dijo Harrison. “La interacción inicial entre este péptido señal y el canal, en esencia, fuerza la apertura de la concha de almeja, lo que forma un poro que está sellado en el extremo abierto de la concha de almeja por el péptido señal. Esta apertura

también hace que la estructura del poro de tipo enchufe se libere. Entonces, el extremo de la proteína que será transportada pasa a través de la apertura de la concha de almeja y continúa hasta que la proteína ha pasado completamente”.

Según el punto de vista de Rapoport, el modelo ofrece un buen punto de partida para estudios adicionales que produzcan más información sobre la forma en la que se construye el canal. “En el corto plazo, necesitamos probar las especulaciones que hemos hecho en base a esta estructura”, dijo. “Deseamos saber exactamente dónde está el poro, si el enchufe se mueve de la forma en la que pensamos que lo hace y si el canal está formado a partir de una sola copia del complejo”.

“Un experimento valioso será intentar atrapar al canal mordiendo al segmento del polipéptido durante la translocación, lo que lo mantendría en un estado abierto”, dijo Harrison. “La obtención de estructuras de este estado nos daría una imagen de otra etapa del proceso. Y posteriormente, nos gustaría agregar otro de los componentes proteicos del proceso de translocación -tales como la enzima que hace que pasen las proteínas- para obtener una imagen completa de la forma en la que funciona todo”.