

C

ANALES IÓNICOS: COMPUERTAS MOLECULARES

Dulce María Delgadillo

Dulce María Delgadillo (ciudad de México, 1965) es licenciada en biología por la UNAM, maestra en ciencias del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del IPN y doctora en ciencias por el Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada (CICATA) del IPN. Es integrante del Sistema Nacional de Investigaciones desde 1997.

La ciencia ha constituido uno de los aspectos más fascinantes del pensamiento a lo largo de la historia de la humanidad. En particular, durante los últimos dos siglos los grandes avances alcanzados en áreas como la medicina y la biotecnología han permitido aumentar la expectativa de vida en el hombre y la optimización de los recursos naturales. Así, se ha logrado el desarrollo de vacunas con las que se han podido prevenir algunas de las enfermedades que en tiempos pasados produjeron verdaderas pandemias en el mundo. Por otro lado, el paulatino entendimiento de las bases moleculares de enfermedades congénitas ha permitido realizar un diagnóstico prenatal y en algunos casos ha sido posible corregirlas con la llamada terapia génica.

A la vista de los hechos cabe preguntarnos: ¿cómo se ha dado este avance científico? Básicamente, diversos estudios biológicos han aportado el conocimiento necesario para discernir los mecanismos funcionales de la célula a partir del descubrimiento del ADN (ácido desoxirribonucleico) como la molécula que contiene la información genética en todos los organismos. Se sabe que esta información está codificada en genes, los cuales se constituyen en secuencias de bases nucleotídicas (adenina, timina, guanina y citocina) que se transcriben en

moléculas mensajeras de ARN (ácido ribonucleico), las que finalmente se traducen en los aminoácidos que conforman las proteínas. La relativa facilidad técnica alcanzada para manejar este material abrió nuevos caminos en la investigación de los procesos moleculares de organismos procariotas (aquellos cuyo ADN no está rodeado de una membrana nuclear) y eucariotas (aquellos cuyas células presentan un núcleo verdadero en el que está contenido su ADN).

Un aspecto muy interesante en los sistemas biológicos es la comunicación que se establece entre las células que los constituyen y, a su vez, de éstas con el medio que las rodea. Las diferentes formas de comunicación permiten un intercambio de moléculas y iones con el exterior celular, lo que en conjunto proporciona los factores necesarios para llevar a cabo procesos metabólicos y funcionales.

Pero, ¿cómo se establecen las relaciones entre las células y el ambiente que las rodea? Todas las células están constituidas por diferentes estructuras organelares, con una función específica cada una. Los organelos están contenidos en un citoplasma y envueltos por una membrana compuesta de una bicapa de fosfolípidos, en la que se embeben proteínas. La membrana celular o plasmática no es una estructura rígida e inmóvil, por el contrario, presenta gran recambio de las proteínas y los fosfolípidos que la constituyen. Además, es por medio de ella que las células controlan el paso de iones y moléculas mediante proteínas estructurales que constituyen poros o canales utilizados como vías de transporte. El paso de iones a través de estas estructuras determina las concentraciones iónicas dentro y fuera de la célula, lo que permite el equilibrio electrolítico e influye en las propiedades eléctricas de la membrana y las regulaciones osmótica y del volumen celular.

Ahora bien, ¿cómo están conformados los canales iónicos? Los canales iónicos son proteínas que atraviesan la membrana y se asientan en la bicapa lipídica de ésta. En muchos casos se anclan a otras proteínas de membrana o a elementos del citoesqueleto y tienen el tamaño adecuado para permitir el paso de pequeños metabolitos y retener macromoléculas. Las proteínas de los canales iónicos son grandes, pues están compuestas de algunos cientos de aminoácidos que forman una o varias cadenas de polipéptidos (con regiones hidrofílicas e hidrofóbicas).

Diferentes cadenas peptídicas pueden asociarse entre sí formando estructuras complejas. Muchos canales presentan

carbohidratos unidos covalentemente a los aminoácidos de la región de la proteína que queda en el exterior de la célula, lo que les confiere cierta estabilidad. Estos componentes proporcionan al canal, por un lado, la forma necesaria para abrir el “hueco” en la membrana y, por otro, determinan el mecanismo obturador similar al de una compuerta molecular que controla y discrimina el tipo de moléculas y iones que fluyen. Cuando está abierto, el canal forma un poro acuoso que se extiende a través de la membrana. El poro es más ancho y mucho más largo que un ión y tiene una región muy estrecha denominada filtro de selectividad y que es donde se selecciona el ión que pasa por el canal. En la pared del poro que da hacia la luz del mismo se encuentran los aminoácidos hidrofílicos, mientras que los aminoácidos hidrofóbicos están en contacto con la bicapa de lípidos.

Para permitir el paso de un ión por el canal, éste cambia su conformación moviendo una “puerta” hacia dentro y/o hacia afuera en el sitio de oclusión. La probabilidad de apertura y cierre es controlada por un “sensor” localizado en una zona específica de la proteína. Como se mencionó antes, una característica muy importante de los canales iónicos es la selectividad que presentan, es decir, cada canal permite el paso de una determinada clase de iones por lo que podemos hablar de canales de cloro (Cl^-) calcio (Ca^{2+}), sodio (Na^+), potasio (K^+), etcétera. Así, por ejemplo, algunos canales discriminan casi perfectamente el Na^+ y el K^+ , mientras otros imponen la única condición de que sean iones con carga positiva o cationes. Esta es una de las características que se usan para identificar y clasificar a los canales iónicos.

El tránsito de iones sigue un gradiente electroquímico, ya sea de manera pasiva (que no requiere energía) o activa (que necesita de la energía liberada por una reacción química en la que se ven involucradas moléculas como el adenosín trifosfato o ATP, entre otros cofactores). El gradiente electroquímico que impulsa a los iones a través de los canales depende de la diferencia de concentración de éstos en ambas caras de la membrana y de un gradiente eléctrico, dado por una diferencia de potencial entre el interior y el exterior celular. Estos fenómenos eléctricos en las membranas celulares están dados por las propiedades eléctricas de las moléculas que las conforman.

Una herramienta importante para el estudio funcional de los canales iónicos fue el desarrollo de marcadores radiactivos, es decir, sustancias que pueden detectarse durante la apertura o

cierre del canal. Con estos marcadores fue posible seguir el flujo de los iones a través de las membranas. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos del tránsito iónico ha tenido un desarrollo más lento, comparado con el relacionado al transporte de otras moléculas (como los carbohidratos y aminoácidos) dentro de la célula.

Aunque muchos conocimientos sobre las características de las membranas celulares y las propiedades de los canales iónicos se han obtenido mediante estudios de electrofisiología,



la contribución de la biología molecular en el entendimiento de la función protéica conectó ambos campos científicos para sentar las bases moleculares de esta interesante función celular. El aislamiento y caracterización de líneas celulares u organismos mutantes en sistemas particulares fue absolutamente requerido para el entendimiento inicial de los sistemas de transporte. De tal manera, el aislamiento de los genes que codifican para algunas proteínas que constituyen canales iónicos permitió conocer la secuencia de nucleótidos de dichos genes, deducir las estructuras primaria y secundaria de las proteínas y, en consecuencia, discernir con más detalle los mecanismos de transporte iónico. Incluso, se ha llegado a establecer relaciones evolutivas entre diversos organismos, teniendo como base la homología presentada por las secuencias de aminoácidos de algunos canales.

Sabemos que todas las células procarióticas y eucarióticas, desde bacterias hasta mamíferos, poseen canales iónicos. Pero, ¿a qué nivel estas compuertas moleculares repercuten en la actividad de una célula? Por ejemplo, en *Paramecium*, un protozooario de vida libre, estos poros o canales determinan su nado en retroceso luego de una pequeña colisión, en tanto que en organismos pluricelulares tienen una estrecha relación con el señalamiento de estímulos eléctricos en nervios y músculos. Sin embargo, los canales iónicos no tienen tanta diversidad protéica como las enzimas o moléculas participantes en el metabolismo celular, por lo que muchos de ellos trabajan de manera coordinada, abriéndose y cerrándose, dando forma a las señales y respuestas del sistema nervioso, en un fenómeno temporal.

Por otra parte, cuando las compuertas moleculares no funcionan de forma adecuada y no se abren y/o cierran en el momento exacto y necesario, se producen alteraciones en la célula que a nivel pluricelular se manifiestan como enfermedades. Tal es el caso de las alteraciones del tono muscular o la formación de cálculos renales en el ser humano, ambas situaciones debidas a un trastorno en el transporte del ión cloro.

Otro ejemplo de una enfermedad asociada al mal funcionamiento de un canal iónico específico es la fibrosis quística, enfermedad que afecta a células epiteliales humanas. En este caso se trata de una mutación en el gen que codifica para la proteína que forma el canal CFTR (por sus siglas en inglés, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). La proteína alterada no es capaz de regular de manera adecuada la vía de conducción del ión cloro, la cual es crucial para la respuesta secretoria de sales y agua de muchos tejidos epiteliales. La consecuencia de esto es la muerte temprana de la persona que porta el gen mutante. A pesar de los avances que se han tenido en el estudio de la fibrosis quística, en la actualidad sólo se ha logrado que la esperanza de vida de los pacientes con esta enfermedad se incremente hasta alrededor de los treinta años.

Es evidente que el estudio molecular y fisiológico de las proteínas que conforman los canales iónicos constituye un punto crucial para el avance de la biomedicina. Por lo que si somos capaces de entender el cómo, el porqué y el cuándo deben abrirse o cerrarse esas compuertas moleculares, quizá seremos capaces de restablecer las funciones celulares perdidas en procesos patológicos o bien entenderemos mejor la comunicación molecular en los umbrales del espacio celular. ●