

## El Premio Nobel de Química (2003)

El premio Nobel de este año se otorga por “los descubrimientos relacionados con los canales en las membranas celulares” y se distingue a cada uno de los galardonados por su contribución específica. A Peter Agre por el descubrimiento de los canales de agua; a Roderick MacKinnon por los estudios estructurales y mecanísticos de los canales de iones. Ambos tipos de canales juegan un papel importante en el funcionamiento de las células; los de agua, por ejemplo, para mantener la presión en el interior de las células y no resulten aplastadas por los fluidos externos; los de iones, por ejemplo, para la comunicación intercelular de estímulos y sus respuestas. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2003/popular-information/>

La existencia de ambos tipos de canales se conocía desde hace tiempo. Ya a mediados del siglo XIX se comprendió que debía haber aberturas en la membrana celular para permitir el flujo de agua y sales. A mediados de la década de 1950 se descubrió que el agua puede entrar y salir rápidamente de las células a través de poros que sólo admiten moléculas de agua. Durante los 30 años siguientes se estudió esto en detalle y se llegó a la conclusión de que debía haber algún tipo de filtro selectivo que impidiera el paso de iones a través de la membrana mientras las moléculas de agua, que no están cargadas, fluyen libremente. ¡Miles de millones de moléculas de agua por segundo pasan por un solo canal!

Aunque esto se sabía, no fue hasta 1992 cuando alguien pudo identificar cómo era realmente esta maquinaria molecular; es decir, identificar qué proteína o proteínas formaban el canal real. A mediados de los años 80, Peter Agre estudió varias proteínas de membrana de los glóbulos rojos. También encontró una de ellas en el riñón, órgano en el que los canales de agua tienen un particular interés en la regulación del flujo urinario. Tras determinar su secuencia peptídica y la correspondiente del ADN, se dio cuenta de que debía ser la proteína que tantos habían buscado, y la denominó *acuaporina*.

Después, ya en el año 2000, publicó las primeras imágenes de alta resolución de la estructura tridimensional de la acuaporina. <https://www.nature.com/articles/35036519>

La selectividad es una propiedad importante del canal. Las moléculas de agua se abren paso a través del estrecho canal orientándose en el campo eléctrico local formado por los átomos de la pared del canal. Los protones (o más bien los iones de oxonio,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) y otros iones son detenidos en el camino y rechazados debido a sus cargas positivas.

La historia de los canales de iones también es larga y muy presente en la tradición de los premios Nobel. El alemán Wilhelm Ostwald (Premio Nobel de Química 1909), propuso en 1890 que las señales eléctricas que se miden en los tejidos vivos podrían estar causadas por los iones que entran y salen de las membranas celulares. Esta idea electroquímica fue rápidamente aceptada. La noción de la existencia de algún tipo de canal iónico estrecho surgió en la década de 1920. Los dos científicos británicos Alan Hodgkin y Andrew Huxley hicieron un gran avance a principios de los años 50 y por ello recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1963. Demostraron cómo el transporte de iones a través de las membranas de las células nerviosas produce una señal que se transmite de célula nerviosa a célula nerviosa como un relevo de carrera. Son principalmente los iones de sodio y potasio,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , los que actúan en estas reacciones.

Pero era necesario conocer cómo funcionaban y, especialmente, en qué se basa su selectividad. Una cuestión clave es ¿cómo es posible que ion potasio atraviese un determinado canal y no lo haga el ion sodio que es más pequeño? Se necesitaba una información precisa de la estructura

del canal y, por tanto, de cómo pueden ser las interacciones entre los átomos de los aminoácidos que conforman la proteína que actúa como canal. En 1998 MacKinnon determinó la primera estructura de alta resolución de un canal iónico en la bacteria *Streptomyces lividans*. MacKinnon reveló por primera vez el funcionamiento de un canal iónico a nivel atómico. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.280.5360.69> El filtro de iones, que admite iones de potasio y detiene a los de sodio, pudo ahora estudiarse en detalle:

los iones sodio y potasio están coordinados con los átomos de oxígeno del agua; la distancia entre los átomos de oxígeno de las paredes del canal es tal que permite coordinar el ion potasio y éste pasa como “de mano en mano” de los oxígenos del agua a los oxígenos del canal. Sin embargo, el ion sodio “no encuentra” en el canal oxígenos que lo coordinen como el agua en la que está y no entra en el canal.

Pero los canales de las membranas celulares no están, no deben estar, siempre abiertos para que sean capaces de regular las respuestas celulares ante distintas situaciones. Roderick MacKinnon también identificó la existencia de sensores en las cercanías de la entrada al canal que posibilitan su apertura a determinadas señales, por ejemplo, un aumento de la concentración de iones de calcio, una tensión eléctrica sobre la membrana celular o la unión de una molécula de señal de algún tipo. Al conectar diferentes sensores a los canales iónicos, la naturaleza ha creado canales que responden a un gran número de señales diferentes que regular en su conjunto múltiples procesos vitales.

Y como ya conocemos de otros avances de este tipo, el conocimiento preciso del funcionamiento del organismo permite conocer el origen de algunas enfermedades y desarrollar tratamientos que las corrijan. La deshidratación de diversos tipos y la sensibilidad al calor están relacionadas con la eficacia de las acuaporinas. Las alteraciones de la función de los canales iónicos pueden provocar graves enfermedades del sistema nervioso y de los músculos, por ejemplo, del corazón.

### **Los premiados**

Peter Agre (1949, Northfield, Minnesota, E.E.U.U.). Doctor en Medicina (1974, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, E.E.U.U.). *Professor* de Química Biológica y de Medicina, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, E.E.U.U.

Roderick MacKinnon (1956, Burlington, Massachusetts, E.E.U.U.). Doctor en Medicina (1978, Tufts Medical School, Boston, Massachusetts, E.E.U.U.). *Professor* de Neurología Molecular y de Biofísica, The Rockefeller University, Nueva York, E.E.U.U.