

Canais de Membrana Mostram Especificidade Surpreendente

Por **Evolution News**

Uma diferença fundamental entre vida e não-vida é o transporte ativo. Diferentemente da osmose natural ou difusão, que tende a mover moléculas de áreas de alta concentração para áreas de baixa concentração, o transporte ativo é alcançado através de máquinas moleculares capazes de reconhecer e permitir seletivamente a passagem de moléculas mesmo contra um forte gradiente de concentração. Assim como o "*demônio de Maxwell*", os canais de membrana parecem violar as leis da física. Mas nenhuma lei é violada, é claro, não mais do que as catracas da *Disney World* "violam" a física para manter fora as pessoas que não compraram o ingresso. Em ambos os casos, é a **programação** e o **ajuste** de partes específicas que permitem que os mecanismos sejam contrários ao que, de outro modo, ocorreria por natureza não guiada¹.

Nota do autor ¹: Os princípios de design estão baseados nessa independência de leis físicas e restrições naturais.

A melhoria da qualidade das técnicas de imagem permite aos cientistas examinar mais profundamente os mecanismos dos canais de membrana. Canais diferentes funcionam de maneiras diferentes. Todos têm algum tipo de "filtro de seletividade" para permitir a passagem de moléculas desejadas e excluir outras. Aqui estão algumas novas descobertas.

O Grande Canal de Potássio

Os biofísicos da [Universidade de Massachusetts, em Amherst](#), quebraram o filtro de seletividade de um tipo de canal iônico, o "grande canal de potássio". Este canal opera muito rapidamente nas células musculares e nervosas. As cadeias desses canais na membrana celular "disparam" em rápida sucessão, criando uma onda de informação que pode passar de ponta a ponta para cérebro em uma fração de segundo. Os cientistas esperavam que este canal operasse algum tipo de porta que abre e fecha, como em outros tipos de canal. Mas antes, eles estavam confusos sobre porque o grande poro central do canal parecia permanecer aberto, mesmo quando os átomos de potássio não estavam entrando.

Esse enigma levou a equipe da UMass a descobrir um mecanismo inteiramente novo que eles chamam de "desidratação hidrofóbica" (BK), que é "drasticamente diferente do que foi observado em outros canais de íons". Uma mudança na ligação do cálcio no canal faz com que as moléculas de água subam, como acontece em uma superfície oleosa. "Quando o poro BK é oleoso, a água forma uma fase de vapor que age como uma barreira e impede a entrada de todos os íons", diz Jianhan Chen, membro da equipe que resolveu o quebra-cabeça, usando modelagem computacional testada confrontando com estudos de mutagênese real.

Se você pensar em **porque a natureza pode querer usar uma barreira de vapor** onde há um grande poro que precisa carregar muita corrente elétrica, **para aplicar uma barreira física você precisaria de um rearranjo estrutural de proteína que provavelmente seja muito grande ou muito lento, ou ambos**. De certa forma, **a natureza é realmente inteligente** ao usar esse fenômeno hidrofóbico de desidratação para criar um **portão sensível e rápido**. Ficamos realmente surpresos ao ver que as **mudanças na forma do poro e nas propriedades da superfície são relativamente pequenas e sutis, mas têm grandes consequências** em suas propriedades de hidratação.[Ênfase adicionada]

O trabalho de pesquisa de acesso aberto, na [Nature Communications](#), expressa surpresa com este mecanismo único, porém muito eficaz:

O mecanismo de bloqueio dos canais iônicos transmembrana é crucial para **entender como essas proteínas controlam o fluxo iônico através das membranas** em vários processos fisiológicos. Canais grandes de potássio (BK) são **particularmente interessantes** com grande condutância de canal único e regulação dupla por voltagem de membrana e Ca^{2+} (íons de cálcio) intracelular. Estruturas atômicas recentes dos canais BK não identificaram características estruturais que poderiam bloquear fisicamente o fluxo de íons no estado fechado. Aqui, mostramos que o controle de canais BK não parece requerer um "portão" físico. Em vez disso, mudanças na forma do poro e na hidrofobicidade da superfície no estado livre de Ca^{2+} (íons de cálcio) **permitem que o canal sofra facilmente transições de desidratação hidrofóbicas** dando origem a uma grande barreira de energia livre para a permeação de K^+ (potássio).

O canal de prótons bloqueado por voltagem

Outro canal iônico chamado HV1, vital para a saúde de tudo, desde as ascídias até os seres humanos, é capaz de discriminar os prótons. "O enlace de HV1 é evidentemente mais complicado do que imaginávamos", conclui Thomas E. DeCoursey em uma [revisão de pesquisa no Proceedings of National Academy of Sciences \(PNAS\)](#). Ele discute descobertas recentes de dois estudos sobre o HV1 que parecem indicar que mudanças conformacionais coordenadas ocorrem entre subunidades no filtro de seletividade antes que um próton possa passar. Esse "bloqueio

cooperativo” sugere que **“cada canal deve passar por várias transições dependentes de tensão entre estados fechados antes de abrir”**. Não deve parecer surpreendente que um canal capaz de controlar a passagem de íons de hidrogênio atômicamente pequenos deva operar com a máxima precisão e cuidado. Incidentalmente, DeCoursey observa que uma [única célula eosinófila](#) na corrente sanguínea tem mais de 40.000 desses canais HV1.

O Uniportador Mitocondrial

Este canal, encontrado nas membranas mitocondriais, deve discriminar entre cálcio (Ca) e manganês (Mn), que são apenas 5 números atômicos à parte na tabela periódica. A falha do uniporter em discriminar entre seus íons duplamente carregados (Ca²⁺ e Mn²⁺) pode levar à “toxicidade de manganês” que está implicada em deficiências neurodegenerativas, como a doença de Parkinson.

O Ca²⁺ ativa a “máquina uniportadora”, disse uma equipe de sete pessoas, principalmente do Instituto Médico Howard Hughes e Harvard, [relatando na PNAS](#). Observe a **complexidade irreduzível** necessária para dar a este importante canal de transporte a sua excelente seletividade e capacidade de resistir a um gradiente de concentração íngreme de íons indesejados:

O uniportador mitocondrial é um canal de Ca²⁺ ativado pelo próprio Ca²⁺ na membrana interna da organela. **Exibe tanto uma alta condutância quanto uma alta seletividade de íons. É capaz de discriminar entre Ca²⁺ e outros cátions, mesmo aqueles que são de três a seis ordens de magnitude mais abundantes**, como K⁺ ou Mg²⁺. Tipicamente, a seletividade iônica da condutância nos canais de Ca²⁺ é proporcionada pelo **filtro de seletividade**, uma passagem estreita no poro do canal que **contém aminoácidos acídicos preparados** para quelar o íon conduzido. Esta forma de **seletividade** uniportador é conferida por um **padrão “DXXE” altamente conservado** localizado na extremidade do poro voltado para a face da intermembrana. No entanto, para o uniportador mitocondrial, **o cálcio não é apenas o íon transportado, mas também atua como o ligante regulador** ao se encaixar na **subunidade reguladora MICU1 do uniportador**. Em princípio, e como demonstramos neste trabalho, **a seletividade iônica no local de ligação do ligante pode contribuir significativamente para a seletividade geral do íon do complexo do canal.**

Este canal deve permitir a rápida condução do cálcio, mas resistir ao manganês. Como isso acontece? "Concluimos que **a capacidade notável do uniportador de discriminar** entre Ca²⁺ e Mn²⁺ reside, em parte, no complexo regulatório MICU1-MICU2."

Experiências com o verme de laboratório *C. elegans* mostraram que o regulador MICU1 pode se ligar a qualquer íon, mas apenas o íon de cálcio desencadeia uma mudança conformacional. Ele age como um ponto de verificação, portanto, para garantir que o manganês não passe:

No presente estudo, demonstramos que o **MICU1 fornece um ponto de verificação que permite que o complexo uniportador mitocondrial possa discriminar** entre Ca^{2+} e Mn^{2+} . Quando o MICU1 está ausente, tanto o Mn^{2+} quanto o Ca^{2+} podem passar livremente pelo uniportador porque a condutância não é altamente seletiva para o Ca^{2+} em relação ao Mn^{2+} e a seletividade de gotejamento do uniportador é perdida. **No holocomplexo, o transporte Mn^{2+} é bloqueado, a menos que o Ca^{2+} se encaixe na MICU1 para induzir uma transição conformacional específica.**

Conclusão

Esta foi apenas uma olhada rápida em três mecanismos diferentes em três canais diferentes que facilitam o transporte ativo. Existem dezenas de famílias de canais, oferecendo coletivamente centenas de diferentes máquinas moleculares vitais para a vida.

Uma célula que não pode controlar o que entra ou sai de seu interior não pode sobreviver. A ciência deve rejeitar todas as hipóteses irrealistas que imaginam sacos simples de moléculas tentando se tornar células. Oparin tentou isso na década de 1920, e alguns estão tentando manter seu sonho vivo ([Astrobiology Magazine](#)). Se a célula concebível mais simples requer canais tão complexos como esses, o que esperar de outros requisitos, como código genético, metabolismo e membrana? Claramente, esses mecanismos complexos, todos trabalhando juntos em harmonia, estão longe, muito além do alcance do acaso. "Totalidades funcionais" coordenadas e hierarquicamente organizadas, como Douglas Axe as chama em seu livro [Undeniable](#), são marcas registradas do design inteligente.

...

Evolution News. Membrane Channels Show Astonishing Specificity. 30 de agosto de 2018. [\(Acessar\)](#)