

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

La simetría gobierna la reabsorción renal de aminoácidos y nuestras emociones



Manuel Palacín

Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB-Barcelona), Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona y CIBERER (U-731)

Biografía

Estudió Biología en la Universitat de Barcelona (UB) y se doctoró en la Universidad de Alcalá de Henares (1983) por su trabajo en transporte placentario de nutrientes bajo la dirección de los Profs. Miguel Ángel Lasunción y Emilio Herrera (Hospital Ramón y Cajal de Madrid). Fue Profesor Titular de Fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura (1984-86), donde estudió con el Prof. José Viña el papel del ciclo de Meischer en el transporte de aminoácidos en placenta. En el periodo 1986-1987 estudió con el Prof. Joseph Katz (Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, EEUU) la zonación del metabolismo hepático de fructosa 2,6-bisfosfato. Profesor Titular (1987) de Bioquímica y Biología Molecular (BQBM) en la UB, compatibiliza su docencia con la colaboración con el Prof. Heini Murer (Universität Zürich) clonando la cadena pesada rBAT, descubriendo así los Transportadores Heteroméricos de Aminoácidos (HAT) (1992). Catedrático BQBM en la UB (1995). En Barcelona identifica dos genes de cistinuria y el gen de lisinuria con intolerancia a proteínas (1999). Es Jefe de grupo en el IRB Barcelona (2002), donde resuelve la estructura atómica de un homólogo procariota de las subunidades ligeras de los HAT (2011).

Resumen

Los transportadores heteroméricos de aminoácidos (HAT; Heteromeric Amino acid Transporters) son intercambiadores de aminoácidos, que participan en la reabsorción renal, en la activación de mTOR y en el flujo interórganos de aminoácidos. La estructura de un homólogo procariota de sus subunidades ligeras ha revelado un plegamiento similar al transportador LeuT, paradigma estructural de los transportadores de neurotransmisores, con una simetría interna que explica el modo en el que el transportador transloca el sustrato entre ambos lados de la membrana plasmática.

Summary

Heteromeric Amino acid Transporters (HAT) are amino acid exchangers and have roles in renal reabsorption, mTOR activation and inter-organ flux of amino acids. The atomic structure of a prokaryotic homologue of the light subunits of HAT revealed a protein fold similar to that of LeuT, the structural paradigm of transporters that re-uptake neurotransmitters from the synaptic cleft. This protein fold presents an internal symmetry that explains the transport mechanism. In a figurative sense, structural symmetry rules amino acid renal reabsorption and our emotions, and may be even more.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Hay 45 familias de transportadores secundarios (es decir, acoplados a iones, intercambiadores o difusores facilitados) de soluto en las membranas de células humanas. Once de estas familias participan en el transporte de aminoácidos (1). Nosotros descubrimos los únicos de estos transportadores constituidos por 2 cadenas polipeptídicas (subunidad pesada y ligera) unidas por un puente disulfuro, los transportadores HAT (2). Siete HAT se expresan en células humanas, los constituidos por la subunidad pesada 4F2hc y seis subunidades ligeras (LAT1, LAT2, y^+ LAT1, y^+ LAT2, xCT o asc1) y el formado por rBAT (cadena pesada) y $b^{0,+}$ AT (cadena ligera). La subunidad pesada es necesaria para el tráfico del holotransportador a la membrana plasmática y la ligera es la subunidad catalítica (1). Los HAT son intercambiadores obligatorios de aminoácidos; sólo intercambian unos aminoácidos por otros. Su función se revela al cooperar junto a otros transportadores en la célula. Así el sistema de transporte $b^{0,+}$ (rBAT/ $b^{0,+}$ AT) es el principal mecanismo de reabsorción renal de cistina. Mutaciones en rBAT o $b^{0,+}$ AT causan cistinuria, aminoaciduria hereditaria caracterizada por la hiperexcreción de cistina y aminoácidos básicos (aa^+) en orina (3-4). En el túbulo proximal renal transportadores acoplados a sodio o protones generan un gradiente de aminoácidos neutros (aa^0) en el interior de las células epiteliales. El sistema $b^{0,+}$ acumula cistina y aa^+ disipando el gradiente intracelular de aa^0 , actuando así como un transportador activo. Análogamente, el sistema y^+ L (4F2hc/ y^+ LAT1) es el mecanismo principal de reabsorción renal de aa^+ en el dominio basolateral y sus mutaciones causan la aminoaciduria dibásica LPI (lisinuria con intolerancia a proteínas) (5). Otros HAT como 4F2hc/LAT1 y 4F2hc/xCT están sobreexpresados en tumores, señalizan proteínas clave del metabolismo (p.e. mTOR) y cons-

tituyen dianas terapéuticas (1). Son éstos algunos ejemplos para ilustrar el relevante papel de unos intercambiadores de aminoácidos de las células humanas.

Sorprendentemente, la cadena pesada 4F2hc (CD98hc) es un elemento indispensable de la función las integrinas en la adhesión celular (6). En reciprocidad, la adhesión celular podría controlar el transporte de aminoácidos a través de transportadores HAT, lo que explicaría porque la evolución ha dotado a los HAT de cadenas pesadas.

¿Cómo realizan su función los transportadores HAT? La respuesta a esta pregunta permitirá definir los mecanismos moleculares de las mutaciones de cistinuria y LPI, desarrollar inhibidores específicos y entender la relación entre adhesión celular y transporte de aminoácidos. Las bases moleculares de los mecanismos de transporte se están resolviendo desde finales del siglo pasado. En particular, dos estructuras atómicas de transportadores bacterianos han supuesto un gran avance en el transporte de aminoácidos: Gltph (7) y LeuT (8). Estos transportadores son paradigmas estructurales de los que recaptan neurotransmisores como glutamato, GABA, dopamina y serotonina de la hendidura sináptica. Sorprendentemente, el plegamiento molecular de LeuT es compartido por otras cuatro familias de transportadores, entre los que se encuentra el intercambiador de arginina/agmatina de *E. coli* (AdiC), paradigma estructural de las subunidades ligeras de los HAT (9) (Figura 1a). Los transportadores de estas familias sólo presentan un 10% de identidad de secuencia, pero conservan una pseudo-simetría binaria interna (Figura 1b): dos repeticiones relacionadas por su homología es-

tructural pero no por su secuencia. Utilizando esta simetría, el sustrato es transportado mediante el intercambio de conformaciones entre las repeticiones, lo que redundo en la apertura alternativa del transportador a ambos lados de la membrana (Figura 1c).

Así pues, la simetría es de rango superior a la secuencia en estos transportadores. De forma figurada, esta simetría gobierna desde la reabsorción renal hasta el funcionamiento de las sinapsis implicadas en nuestras emociones. Pero hay más. La gran mayoría de los transportadores secundarios, sino todos, presentan algún tipo de simetría estructural. Esto sugiere una evolución que ha combinado dos o más antecesores con capacidad para unir los solutos que transportan. Para mí, este hecho es sin duda la mayor sorpresa en mi área de investigación.

Hemos aprendido mucho, pero todavía tenemos una gran tarea por delante para entender el transporte secundario. No tenemos para uno sólo de estos transportadores las estructuras atómicas de los distintos estados que definen su ciclo de transporte. Además, sólo conocemos la estructura atómica de dos transportadores secundarios eucariotas, los mitocondriales intercambiador ADP/ATP y UCP2. La tarea es enorme, pero la identificación de los mecanismos moleculares de los transportadores secundarios de eucariotas es hoy una empresa factible y fascinante.

Referencias

- 1) Bröer S, Palacín M (2011) The role of amino acid transporters in inherited and acquired diseases. *Biochem J.* 436:193-211
- 2) Bertran J et al. (1992) Expression cloning of a cDNA from rabbit kidney cortex that induces a single transport system for cystine and dibasic and neutral amino acids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89:5601-5.
- 3) Calonge MJ et al. (1994) Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet.* 6:420-5.
- 4) Feliubadaló L, et al.; International Cystinuria Consortium. (1999) Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet.* 23:52-7.
- 5) Torrents D et al., (1999) Identification of SLC7A7, encoding y+LAT-1, as the lysinuric protein intolerance gene. *Nat Genet.* 21:293-6.
- 6) Feral CC et al. (2005) CD98hc (SLC3A2) mediates integrin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:355-60.
- 7) Yamashita A et al. (2005) Crystal structure of a bacterial homologue of Na⁺/Cl⁻-dependent neurotransmitter transporters. *Nature* 437:215-223.
- 8) Yernool D et al. (2004) Structure of a glutamate transporter homologue from *Pyrococcus horikoshii*. *Nature* 431:811-818.
- 9) Kowalczyk L et al. (2011) Molecular basis of substrate-induced permeation by an amino acid antiporter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:3935-40.

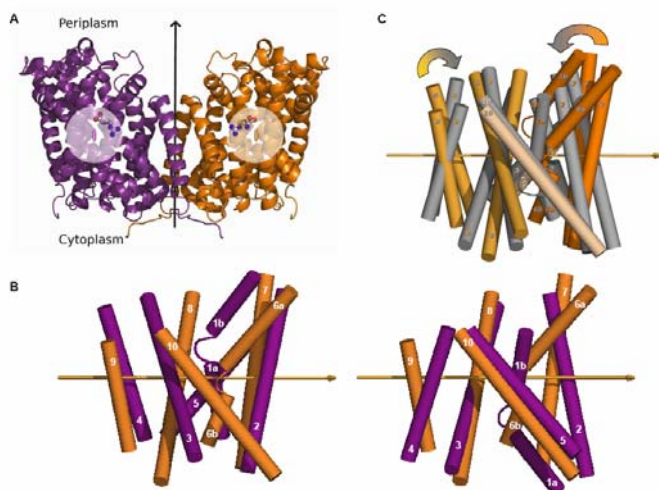


Figura 1. Pseudo-simetría binaria del intercambiador de arginina/agmatina AdiC. A) Representación idealizada del dímero de AdiC con el eje de simetría del dímero (flecha negra). Cada protómero (violeta y naranja) está en la conformación abierta-hacia-afuera e incluye la arginina unida en el centro del transportador y próxima el pseudo-eje de simetría binario en cada protómero (óvalos). B) Representación con cilindros de los 10 primeros segmentos transmembrana del protómero de AdiC (izquierda). La Repetición 1 (TM1-TM5, violeta) y la Repetición 2 (TM6-TM10, naranja) se superponen (derecha) mediante rotación (180°) usando el pseudo-eje de simetría binario (flecha). Las divergencias señalan los cambios conformacionales que cada repetición sufre durante la translocación del sustrato. C) Conformación abierta-hacia-adentro de AdiC (gris) basada en la conformación abierta-hacia-afuera (naranjas) usando la pseudo-simetría. Figura adaptada de la ref. 9.