

LÍNEA

1

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE SENSORES MOLECULARES

Esta línea de investigación tiene como objetivo principal develar los mecanismos que conducen a la apertura de los canales de iones en respuesta a un estímulo. Estos pueden ser cambios en el potencial eléctrico a través de la membrana celular, aumentos en el calcio intracelular o cambios en la temperatura ambiente. Las preguntas más importantes que tratamos de contestar son: ¿Existe un sensor de temperatura? Y de ser así ¿cuál es su estructura? ¿Cómo se transforman las energías eléctricas, químicas o térmicas en energía mecánica (la apertura del canal)? Para responder estas preguntas empleamos técnicas electrofisiológicas (*voltage clamp* y *patch clamp*), fluorescencia (*lathanide resonance energy transfer (LRET)* y *voltage clamp fluorometry*) y técnicas de modelación molecular en conjunto con la Línea 5 (dinámica molecular, *docking*, etc.). Nuestro grupo de investigadores está actualmente investigando el funcionamiento de los sensores de potencial en el canal de protones (Hv), en los canales de potasio activados por Ca^{2+} (BK), en los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (Cav) y en hemicanales formados por conexinas (Cx). Los mayores logros hasta la hora han sido poder detectar las corrientes de compuerta en los canales Hv y los movimientos de un dominio extracelular en un canal Cx usando *voltage clamp fluorometry*. También hemos determinado que los canales TRPM8 (un receptor de frío) son capaz de abrirse solo bajando la temperatura a través de transiciones independientes del potencial de membrana y la naturaleza molecular del sitio que une fosfatidilinositol 4,5-fosfato en los canales TRPV1 (un receptor de calor).

INVESTIGADORES RESPONSABLES

Ramón Latorre, Alan Neely, Carlos González.

CO-INVESTIGADORES Francisco Bezanilla (University of Chicago), Miguel Holmgren (NIH, USA), Osvaldo Alvarez (Universidad de Chile), Peter Larsson (University of Miami), Luis Cuello (Texas Tech University), Riccardo Olcese (University of California at LA).

PUBLICACIONES

Qiu F, Rebolledo S, **González C**, Larsson HP (2013). Subunit interactions during cooperative opening of voltage-gated proton channels. *Neuron*. 77(2):288-98.

Pantazis A, Savalli N, Sigg D, **Neely A**, **Olcese R** (2014). Functional heterogeneity of the four voltage sensors of a human L-type calcium channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 111(51):18381-6.

Raddatz N, Castillo JP, **González C**, **Alvarez O**, **Latorre R** (2014). Temperature and voltage coupling to channel opening in transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8). *J Biol Chem*. 289(51):35438-54. (Selected as JBC paper of the week).

Pupo A & **González C** (2014). In pursuit of an inhibitory drug for the proton channel (Hv1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 111(27):9673-74.

Jabba S, Goyal R, Sosa-Pagán JO, Moldenhauer H, Wu J, Kalmeta B, Bandell M, **Latorre R**, Patapoutian A, Grandl J (2014). Directionality of Temperature Activation in Mouse TRPA1 Ion Channel Can Be Inverted by Single-Point Mutations in Ankyrin Repeat Six. *Neuron*. 82(5):1017-1031.

Castillo, JP, Rui H, BasilioD, Roux B, **Latorre R**, **Bezanilla F** and **Holmgren, M** (2015). Mechanism of potassium ion uptake by Na^+/K^+ -ATPase. *Nature Comm*. July 24 6:7622

Diaz-Franulic I, Poblete H, Miño G, **González C** and **Latorre R** (2016). Allosterism and Structure in Thermally Activated Transient Receptor Potential Channels *Ann. Rev. Biophys.* 45:371-398

Pinto BI, García IE, Pupo A, Retamal MA, **Martínez AD**, **Latorre R** and **González C** (2016). Charged residues at the first transmembrane region contribute to the voltage dependence of connexins slow gate. *J Biol Chem* 291:15740-52