
GENERACIÓN Y EVALUACIÓN FUNCIONAL DE DOMINANTES NEGATIVOS
PARA CANALES K2P

GUIERDY CONCHA VALDÉS
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA

RESUMEN

Los iones potasio difunden rápidamente a través de la membrana mediante proteínas llamadas canales de potasio. Este movimiento subraya muchos procesos biológicos fundamentales, incluyendo señalización eléctrica en el sistema nervioso. Estos canales muestran una alta selectividad a iones potasio, y la permeabilidad a iones más pequeños es extremadamente baja. Todos los canales de potasio sin excepción, presentan una secuencia aminoacídica crítica en el dominio formador de poro, conocida como la secuencia firma TVGYG en la cual las glicinas (G) se encuentran muy conservadas.

La secuencia firma de los canales de potasio juega un rol importante en la selectividad a este ión, ya que su ordenamiento estructural específico, orientando los oxígenos de los grupos carbonilos del *backbone* hacia el poro, hace que estos actúen como reemplazo de la capa de solvatación del ión, logrando la conducción iónica, que se produce por una simple razón: la repulsión entre los iones es más fuerte que la atracción del ión hacia el sitio de unión dentro del filtro.

La mutación de la primera glicina del segundo dominio formador de poro de los canales K2P9 y K2P10 por un ácido glutámico, genera cambios estructurales dentro del filtro de selectividad, haciendo que en primer lugar, los oxígenos de la cadena lateral del ácido glutámico se orienten hacia el interior del poro e interaccionen con el ión, y en segundo lugar, cambios en la orientación de los oxígenos de los grupos carbonilos del *backbone* de los aminoácidos del filtro de selectividad, teniendo como resultado canales no funcionales, que muestran una densidad de corriente nula en comparación con las corrientes de los canales *Wild Type*.

ABSTRACT

Potassium ions diffuse rapidly across membrane through proteins known as potassium channels. This movement highlight a lot of fundamental biological processes, including electric signaling in nervous system. These channels show a high selectivity to potassium ions, and a lower permeability to smaller ions. All potassium channels, without exception, have a critical amino acidic sequence in their pore domain, known as the signature sequence TVGYG with highly conserved glycines (G).

The signature sequence of potassium channels plays an important role in the ion selectivity. Carbonyl oxygens from backbone of the filter act as hidratation shield substitutes, so the conduction is possible by a simple reason: the repulsion force between the ions is higher than the affinity between ion and binding site in the filter. Mutation of the first glycine in the second pore domain by a glutamic acid in K2P9 and K2P10 channels, produce structural changes in the selectivity filter: first, the oxygens from the lateral chain of glutamic acid is oriented to the pore and can interact with the K^+ , and second, changes the orientation of carbonyl oxygens from amino acids backbone in the selectivity filter. These changes result in non functional channels, showing a low density of current compared with the wild type currents.