



PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y ELECTROSTÁTICAS EN LA VÍA DE CONDUCCIÓN IÓNICA DEL CANAL DE POTASIO (K+) SHAKER Y LOS MUTANTES P475D Y P475Q

**ARIELA PATRICIA VERGARA JAQUE
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

RESUMEN

Los canales de potasio (K⁺) dependientes de voltaje abren y cierran el poro en respuesta a cambios en el voltaje de la membrana, permitiendo así la conducción o no de iones a través de la bicapa lipídica. Estos canales presentan una elevada selectividad al ión potasio, determinada por la secuencia aminoacídica TVGYGD altamente conservada entre los distintos canales de K⁺. De acuerdo a esto, la conductancia unitaria entre ellos debería ser similar, sin embargo varía considerablemente entre un canal y otro. En el canal Shaker la secuencia PVP del segmento S6, forma una compuerta de entrada que se cierra ante un voltaje negativo de membrana, no obstante la mutación de la segunda prolina por ácido aspártico o glutamina (P475D o P475Q), bajo estas condiciones, muestra una conductancia ~10 y ~7 veces mayor a la del canal silvestre. El objetivo de este trabajo es determinar las propiedades estructurales y electrostáticas que gobiernan las variaciones en la conductancia entre el canal Shaker silvestre y los mutantes P475D y P475Q. Para realizar este estudio se utilizaron técnicas de simulación molecular, acompañadas de cálculos de potencial electrostático en la vía de conducción iónica del canal. El análisis de las propiedades estructurales y electrostáticas correlacionadas con la conductancia, sugieren que el incremento de ésta se debe a la presencia de un residuo polar, lo que provoca una perturbación estructural de la compuerta de apertura y aumenta el potencial electrostático en la cavidad interna del poro. La ausencia de la prolina 475 en el segmento S6 disminuye el ángulo de quiebre de este segmento, aumentando el volumen del vestíbulo interno. De esta misma forma, la presencia de residuos polares incrementa el potencial electrostático en la región PVP, generando un nuevo sitio de unión a K⁺, lo que confiere una mayor estabilidad de estos iones, acelerando así la conducción iónica en la cavidad intracelular.

Palabras Claves: Canal de Potasio - Shaker - Región PVP - Modelamiento Comparativo - Simulación Molecular - Algoritmo HOLE - PMF - Potencial Electrostático - Densidad Iónica.

ABSTRACT

Voltage-gated potassium (Kv) channels open and close their ion-conduction pore in response to changes in membrane voltage, allowing the ions conduction through the lipid bilayer. These channels have a high selectivity over potassium ions, determined by the amino acid sequence TVGYGD, highly conserved among different K⁺ channels. According to this, the unitary conductance between these channels would be similar, however it varies considerably from one potassium channel to another. In Shaker potassium channels the PVP sequence in segment S6, forms an entrance gate that is closed in presence of a negative membrane voltage; Nevertheless, mutants of proline 475 to aspartic acid or glutamine (P475D or P475Q), under these conditions, show a conductance ~10 y ~7 times higher than the wild type channel. The goal of this study is to determine the structure and electrostatic properties responsible of the conductance differences between the Shaker wild type channel and the P475D and P475Q mutants. To perform this study, molecular simulation techniques and electrostatic potential calculations in the permeation pathway of Shaker were carried out. The analysis of the structural and electrostatic properties correlated with conductance data, shows that the increase of conductance is due to the presence of a polar residue, that causes a structural disruption of the intracellular entrance and increases the electrostatic potential in the pore internal cavity. The absence of proline 475 in the S6 segment decreases the angle of rupture of this segment, increasing the volume of intracellular aqueous cavity. In the same way, the presence of polar residues increase the electrostatic potential in the PVP region, generating a new K⁺ binding site, which confers a better stability for these ions, accelerating the ion conduction in the intracellular cavity.