

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 577.352.465

СТРУКТУРА И ИОННАЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ ОТКРЫТОГО ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА

© 2007 А.В. Дмитриев^{1*}, И.В. Марков¹, В.А. Твердислов²¹Липецкий филиал Орловской региональной академии государственной службы²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Статья поступила 20 апреля 2006 г.

Проведено исследование структуры и ионной избирательности потенциал-зависимого калиевого канала. Показано, что канал построенный стыковкой α -субъединицы с вогнутой поверхностью β -субъединицы при совпадении осей аксиальной симметрии является потенциал-зависимым калиевым каналом в открытом состоянии.

Ключевые слова: потенциал-зависимый калиевый канал, β -субъединица, α -субъединица, ионная избирательность.

Потенциал-зависимые калиевые каналы биологических мембран играют важную роль в процессах возбудимости и проводимости клеток [1]. Инкрустированные в мембране, данные каналы формируются в виде комплекса двух субъединиц, так называемых α - и β -субъединиц [2]. При этом интегральные мембранные α -субъединицы определяют ионную избирательность потенциал-зависимых калиевых каналов, β -субъединицы определяют потенциал-чувствительность и инактивационные свойства калиевых каналов. В работе [3] была представлена структура β -субъединицы калиевого канала, определенная методом рентгеноструктурного анализа с разрешением 2,8 Å. Данная субъединица является аксиально-симметричным тетрамером, структурно-эквивалентным ферменту-оксиредуктазе, связанным с никотинамидным кофактором в активном сайте фермента. Кофакторы локализованы на расстоянии 30—35 Å от оси аксиальной симметрии β -субъединицы. Экспериментальные данные по структуре и локализации α -субъединицы в потенциал-зависимом калиевом канале отсутствуют.

В нашей работе мы провели исследование структуры и ионной избирательности потенциал-зависимого калиевого канала, построенного в виде комплекса α -субъединицы и β -субъединицы. При построении структуры канала мы исходили из предположения авторов работы [3], согласно которому оси аксиальной симметрии α - и β -субъединиц совпадают. При этом α -субъединица стыкуется с вогнутой поверхностью β -субъединицы (рис. 1). В качестве α -субъединицы мы использовали аксиально-симметричный тетрамер потенциал-независимого калиевого канала KCSA [4] как каноническую пороформирующую субъединицу трансмембранных калиевых каналов клетки.

Ионную избирательность построенного калиевого канала исследовали сравнением энергетических профилей ионов Li^+ , Na^+ и K^+ в поре канала. При этом энергетические профили ионов рассчитывали методом разделения дальних и ближних взаимодействий в системе ион — аминокислота. Энергию ближних взаимодействий рассчитывали расширенным методом Хюккеля в параметризации Вольфсберга—Гельмгольца [5], дальних — методом силового поля AMBER [6]. Обоснование и апробация данного метода для исследования ионной избирательности канала KCSA представлено в работах [7, 8]. Энергетические профили ионов рассчитывали с уче-

* E-mail: avdmitriev@mail.ru

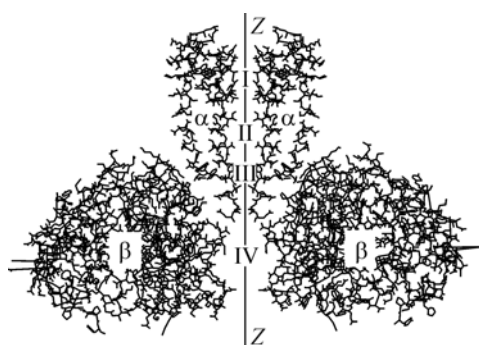


Рис. 1. Поперечный срез потенциал-зависимого калиевого канала: I — область селективного фильтра, II — центральной полости, III — нижней поры α -субъединицы, IV — поры β -субъединицы, Z — ось аксиальной симметрии канала

том эффективной константы диэлектрической проницаемости среды (ϵ_{eff}), моделирующей пору канала. В общем случае $\epsilon_{\text{eff}} = \epsilon_{\text{eff}}(Z)$, которая для аксиально-симметричных ионных каналов эквивалентна зависимости $\epsilon_{\text{eff}} = \epsilon_{\text{eff}}(R)$, где R — радиус поры канала. В качестве последней зависимости мы использовали функцию Буза [9], апробированную для различных ионных каналов.

Для большей наглядности энергетические профили ионов в поре потенциал-зависимого калиевого канала представлены для трех последовательных интервалов изменения координаты оси Z: области селективного фильтра и центральной полости α -субъединицы (рис. 2, а), области нижней поры α -субъединицы и поры β -субъединицы (см. рис. 2, б). Проникновение иона в канал возможно только в том случае, если энергии его взаимодействия с атомными группами канала достаточно для компенсации энергии частичной дегидратации данного иона. Энергия частичной дегидратации ионов Li^+ , Na^+ и K^+ составляет 49, 28 и 22 ккал/моль соответственно. Данные значения получены с учетом координации соответствующих ионов и конфигурации частично дегидратированного иона в селективном фильтре канала [9]. Для прохождения иона через другие области канала ему необходимо преодолеть энергетические барьеры, локализованные в области нижней поры α -субъединицы. Запас энергии, необходимый для преодоления данных энергетических барьеров, дает трансмембранный потенциал. В приближении постоянного поля разность энергий иона между его конечным и начальным положением составляет -1 ккал/моль [7].

Сравнительный анализ энергетических профилей ионов Li^+ , Na^+ и K^+ позволяет объяснить исключительно калиевую избирательность исследуемого канала. Минимум потенциальной энергии иона K^+ , локализованный в селективном фильтре канала, практически совпадает с величиной энергии частичной дегидратации данного иона. Высота энергетических барьеров для данного иона не превышает 0,1 ккал/моль, и такие барьеры вполне преодолимы за счет запаса энергии иона в трансмембранном потенциале. Для ионов Li^+ и Na^+ в силу того, что энергии взаимодействия с атомными группами канала недостаточно для компенсации энергий их частичных дегидратаций, невозможно их проникновение в канал через его селективный фильтр. Таким образом, построенная конфигурация потенциал-зависимого калиевого канала соответствует открытой для ионов K^+ конфигурации канала.

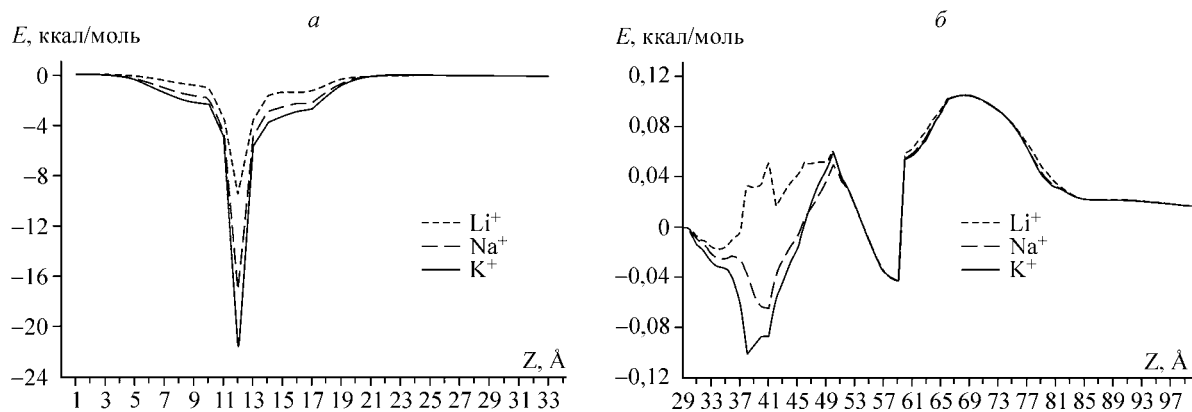


Рис. 2. Энергетические профили ионов Li^+ , Na^+ и K^+ : а — в области селективного фильтра и центральной полости α -субъединицы, б — в области нижней поры α -субъединицы и поры β -субъединицы

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 05-05-64974-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Твердислов В.А., Тихонов А.Н., Яковенко Л.В. Физические механизмы функционирования биологической мембран. – М.: Изд-во МГУ, 1987.
2. Aidley D.J., Stanfield P.R. Ion Channels. Molecule in Action. – Cambridge University Press, 1996.
3. Gulbis J., Mann S., MacKinnon R. // Cell. – 1999. – **97**. – P. 943 – 952.
4. Doyle D.A. et al. // Science. – 1998. – **280**. – P. 69 – 77.
5. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул (электронные оболочки). – М.: Высшая школа, 1979.
6. Cornell W.D. et al. // J. Amer. Chem. Soc. – 1995. – **117**. – P. 5179 – 5197.
7. Дмитриев А.В., Твердислов В.А. О возможности существования и структурных особенностях зеркального антипода природной клетки. Препринт № 6/2005 Физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. – М., 2005.
8. Дмитриев А.В., Исаев П.П., Твердислов В.А. // Журн. структур. химии. – 2006. – **47**. – С. 255 – 259.
9. Laio A., Torre V. // Biophys. J. – 1999. – **76**. – P. 129 – 148.