



## “ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LOS SENSORES DE PH DE TASK-2 Y TASK-3”

**ALEX HUMBERTO DI GÉNOVA BRAVO**  
**INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

### RESUMEN

Entender los mecanismos de apertura y flujo de iones en los canales de potasio ha sido un importante desafío en los campos de simulación molecular y biofísica.

Los recientes avances en biología estructural han revelado la estructura de un gran número de canales transmembranales, permitiendo un mejor entendimiento de estos sistemas a nivel molecular.

La meta central de este estudio es analizar las propiedades energéticas y estructurales que gobiernan el mecanismo de apertura de los canales TASK-2 y TASK-3 ambos pertenecientes a la familia KCNK con 2 dominios de poro y regulados por pH extracelular. Para cumplir estos objetivos se construyó el modelo de TASK-2 y TASK-3 basándose en la estructura de Kv1.2.

Métodos de Dinámica Molecular, Perturbación de Energía Libre (FEP) y ABF (Adaptive Biasing force) fueron utilizados para determinar el mecanismo de apertura en TASK-2 y TASK-3.

Nuestros resultados muestran que en el caso de TASK-2 la apertura del canal es gobernada por potenciales electrostáticos. Cuando las dos Arg están neutras, los iones de potasio son estabilizados en el filtro de selectividad, permitiendo la activación del canal. Interesantemente el canal está inactivado con solo una Arginina en estado protonado desestabilizando al ion potasio en el filtro de selectividad.

No obstante, el mecanismo de apertura en TASK-3 está basado en el cambio conformacional de la Histidina sensor. El efecto del potencial electrostático producido por el estado de protonación de la histidina no parece tener una contribución importante en la estabilización de los iones potasio en el filtro de selectividad. La histidina en su estado neutro forma una red de puente hidrógeno que induce una conformación inaccesible de la

histidina hacia el solvente. Mientras el estado protonado de la histidina induce la hidratación de la cadena lateral. Esta hidratación perturba la conformación del esqueleto del filtro de selectividad, facilitando la inactivación de tipo C. Todas estas observaciones son consistentes con datos experimentales que respaldan este trabajo.

## ABSTRACT

Understanding the mechanisms of gating and ions permeation in K<sup>+</sup> channel has been an important challenge in biophysics and molecular simulation fields. Recent advances in structural biology have revealed the architecture of a number of transmembrane channel and allowed detailed, molecular level insight into these systems. The main goal of this study is to analyze the energetics and structural properties that govern the gating mechanism of TASK-2 and TASK-3 channels, both two-pore region KCNK K<sup>+</sup> Channel gated by extracellular pH. To reach this objective models of TASK-2 and TASK-3 were build based on the structure of Kv1.2.

Molecular Dynamics Simulations, Adaptive Biasing Force (ABF) and Free Energy Perturbation (FEP) were used to analyze the gating mechanism of TASK-2 and TASK-3. Our results show that In the case of TASK-2 the gating is governed by electrostatics potential. When two Arg are neutral the K<sup>+</sup> ions are stable in the selectivity filter allowing the activation of the channel. Interestingly, the channel is inactivated with only one Arg in protonated state destabilizing the K<sup>+</sup> ion in the selectivity filter; However, in TASK3 the gating mechanism is based in the conformational change of the Histidine sensor. Electrostatic potential effect produced by the protonation of state of Histidine does not appear as a relevant contribution in the stabilization of the K<sup>+</sup> ions in the selectivity filter. The Histidine in neutral state forms a hydrogen bond network that induces a conformation of the Histidine inaccessible to the solvent. While the protonated state of Histidine induces hydration of the side chain. This hydration perturbs the backbone conformation of the selectivity filter, facilitating the inactivation of type-C. All these observations are consistent with experimental data that support this work.