



## **ESTUDIO DEL PERFIL DE ENERGÍA LIBRE DE IONES DE K<sup>+</sup> EN EL CANAL DE POTASIO TASK-2**

**CRISTELL STHEFANIE NAVARRO NAVARRO  
INGENIERO EN BIOINFORMÁTICA**

### **RESUMEN**

TASK-2 es un canal de potasio perteneciente a la familia KCNK, la que se caracteriza por formar dímeros. Cada subunidad contiene cuatro segmentos transmembranales y dos dominios de poro (P). TASK-2 pertenece a la subfamilia de Canales alcalino-activados.

Experimentalmente se han propuesto varios sensores de pH para TASK-2.

Nuestro grupo demostró que la neutralización de una Arginina (ARG224) cercana al poro, es el sensor de pH de TASK-2. Estudiando la conductancia de los iones de potasio en TASK-2, se puede deducir que las perturbaciones estructurales y energéticas generadas por el cambio del estado de protonación de los residuos sensores regulan el nivel de ocupancia y/o estabilidad conformacional del filtro de selectividad, lo que además podría generar la inactivación tipo C del canal. Para este estudio se aplicó el método ABF (Adaptive Biasing Force) implementado en NAMD. En los cálculos de ABF realizados para obtener el perfil de energía libre, se implementó una serie de restricciones sobre los iones de potasio alternados con agua, estos fueron ubicados en sitios específicos en el filtro de selectividad.

Se realizaron simulaciones para los distintos estados de protonación de la ARG224. Los resultados obtenidos sugieren que trasladar el ión desde el sitio S0 con ambas ARG224 neutras presenta una menor barrera energética que con ambas ARG224 cargadas, lo que se correlaciona con los resultados experimentales observados. Estos resultados permiten analizar a nivel atómico los eventos que gobiernan la activación de TASK-2.

## ABSTRACT

TASK-2 channel is member of potassium channel KCNK family, which is formed by two Dimer. Four transmembrane segments and two-pore domain (P) form each subunit. Also TASK-2 is member of Alkaline-activated channels subfamily. Many reports have proposed diverse residues as pH sensor for TASK-2. Our Group demonstrates in 2007 that the pH sensor of TASK-2 is a single arginine (R224) near to the pore. Conduction Studies has demonstrated that the activation and inactivation can be regulated changing the protonation state of the sensor residue. The protonation state of the R224 could regulate the occupancy and the stability of the selectivity filter, and then its perturbation can produce an inactivation C type. To analyze its perturbations was applied ABF method (Adaptive Biasing Force) implemented in NAMD program. ABF calculations were done in order to compute the free energy profile through a reaction coordinate that crosses the selectivity filter. For this calculation was implemented a new strategy, that requires several restrictions implemented in a chain of K ions and water in line. Full simulations were implemented for 3 different protonation states of the R224; neutral-neutral, neutral-charged and charged-charged.

The final results suggest a large energy barrier (17-20 kcal/mol) in the system with both arginines charged, while in the system with both arginines neutralized the energy barrier drops to 6 kcal/mol. That result is in agreement with the experimental results and allows us to have an atomic point of view of the event that governs the activation of TASK-2.



