

Estudio por Dinámica Browniana del Efecto de los Medios Dieléctricos en la Conductancia del Canal Gramicidina A

Camilo Aponte ^a, José Daniel Muñoz ^a Ramón Fayad ^{a,b} Marcela Camacho ^{c,d}

^aDepartamento de Física, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá

^bFacultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá

^cDepartamento de Biología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá

^dCentro Internacional de Física, Bogotá.

Recibido 22 de Oct. 2007; Aceptado 16 de Jun. 2008; Publicado en línea 25 de Jul. 2008

Resumen

El canal Gramicidina A es el más estudiado tanto teórica como experimentalmente. En la literatura hay abundantes trabajos sobre el potencial de fuerza media (*PFM*) que un catión experimenta cuando pasa a través del canal. A pesar de esto, no ha sido posible reproducir correctamente las curvas de corriente en función del voltaje aplicado y en función de la concentración iónica en los medios, una dificultad con la que nosotros también nos encontramos anteriormente (C. Aponte et al. (2006) Rev. Col. Fís., 38(4): 1639-1642). Aquí exploramos la posibilidad de que, a causa de la polarización de los medios dieléctricos circundantes, la barrera de potencial *PFM* reportada en medio del canal se vea reducida, aumentando la corriente a través de él. Nuestras simulaciones de dinámica browniana muestran que la corriente mejora considerablemente hasta alcanzar los valores experimentales, pero que el efecto de saturación con la concentración no se obtiene aún claramente.

Palabras Clave: Gramicidina A, dinámica browniana, transporte iónico, *PFM*.

Abstract

The Gramicidin A is the most studied ion channel, both by theory and experiments. There are many reports in the literature on the potential mean force (*PMF*) that a cation experiences through the channel. Despite of that, it has not been possible to reproduce correctly the experimental curves of the current as a function of the applied voltage and as a function of the ionic concentration; a difficulty we also confronted in a previous work (C. Aponte et al. (2006) Rev. Col. Fís., 38(4): 1639-1642). Hereby, we explore the possibility of a reduction of the energy barrier at the middle of the channel due to the polarization of the surrounding dielectric media. Our brownian dynamics simulations show a significative increment of the ionic currents, up to the experimental reports, but the saturation in the current with increasing ionic concentrations is still undecided.

Keywords: Gramicidin A, brownian dynamics, ionic transport, PMF.

©2008. Revista Colombiana de Física. Todos los derechos reservados.

1. Introducción

Los canales iónicos son poros macromoleculares que se insertan en la membrana celular para permitir el paso de sustancias cargadas. Dichos poros intervienen

en tareas vitales para la célula, como: la producción energética, la estabilización osmótica y el mantenimiento de gradientes de concentración iónica, entre otras [1]. Además, intervienen como sofisticados dispositivos altamente específicos en la producción y transmisión de

señales eléctricas en células excitables [1,2]. El estudio de los canales iónicos es fundamental para entender el funcionamiento del cerebro y el sistema nervioso, para la fabricación de medicamentos y para el diseño de biosensores y otros dispositivos biotecnológicos [3]. El canal Gramicidina A (GA) es el más estudiado tanto teórica como experimentalmente. En la literatura hay abundantes trabajos sobre el potencial de fuerza media (PFM) que un catión experimenta cuando pasa a través del canal. Típicamente, en la mitad del canal aparece una barrera de potencial demasiado grande que dificulta enormemente el paso de iones de un lado al otro [5]. Por esta razón, los valores de la corriente calculados teóricamente a partir de dichos PFM , resultan ser mucho menores que los valores experimentales, una dificultad con la que nosotros también nos encontramos anteriormente [6].

En este trabajo exploramos la posibilidad de que esta barrera de potencial se vea reducida a causa de los medios dieléctricos circundantes, aumentando la corriente. Para poner a prueba esta hipótesis, realizamos simulaciones por el método de dinámica browniana y calculamos la corriente que circula a través del canal en función del voltaje externo aplicado y de la concentración de iones presentes en los medios intracelular y extracelular. En la sección 2 se exponen las bases físicas del efecto mencionado arriba. En la sección 3 se muestran y discuten los resultados de la simulación del canal Gramicidina A incluyendo este efecto. El artículo termina presentando conclusiones y algunas sugerencias para trabajos futuros.

2. Reducción del potencial de fuerza media PFM

Cuando un ión de potasio pasa a través del canal GA experimenta una fuerza promedio debido a todas las moléculas que constituyen el canal. El potencial de fuerza media (PFM) que da cuenta de dicha interacción toma la forma que se muestra en la figura 1, arriba. Supongamos que el ión se encuentra dentro de una cavidad esférica vacía rodeada por un medio con constante dieléctrica ϵ (ver figura 1 abajo). Al aplicar un campo eléctrico externo E , el medio dieléctrico se polariza y causa una reducción en el campo eléctrico, tanto en el medio dieléctrico como en la cavidad esférica. El campo eléctrico efectivo E_{efe} que se observa dentro de la cavidad es

$$E_{efe} = E \left(\frac{2}{3\epsilon} + \frac{1}{3} \right). \quad (1)$$

De esta manera, el campo eléctrico que experimentaría un ión inmerso en agua ($\epsilon = 80$ [1]) y en un ambiente lipídico ($\epsilon \simeq 10$ [1]) se ve disminuido, comparado con el campo eléctrico externo, en un factor 0,3416 y 0,4

respectivamente. Las interacciones relevantes entre el canal GA y el ión de potasio son primordialmente de carácter electrostático [4,5], por lo que suponemos que la fuerza resultante a partir del PFM ($F = -\nabla PFM$) se reduce en un factor cercano a 0,3, dependiendo del medio en el que se encuentre el ión.

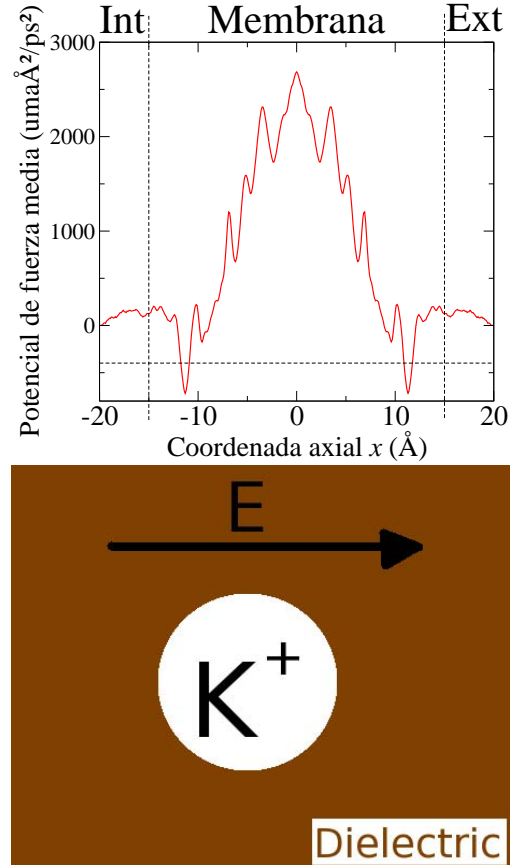


Figura 1. (Arriba) PFM en función de la coordenada x obtenida por Allen et al. [5] (Abajo) Esquema de la cavidad esférica ocupada por un ión y rodeada de un medio dieléctrico

3. Simulación del canal Gramicidina A

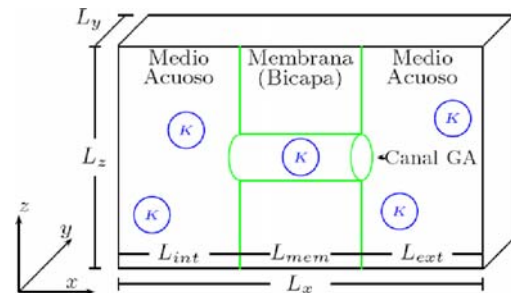


Figura 2. El Canal Gramicidina A en la membrana celular.

Para simular el paso de iones de potasio a través del canal GA asumimos que la membrana es una pared rígida de ancho $L_{mem}=30\text{\AA}$ y que el canal es un hueco

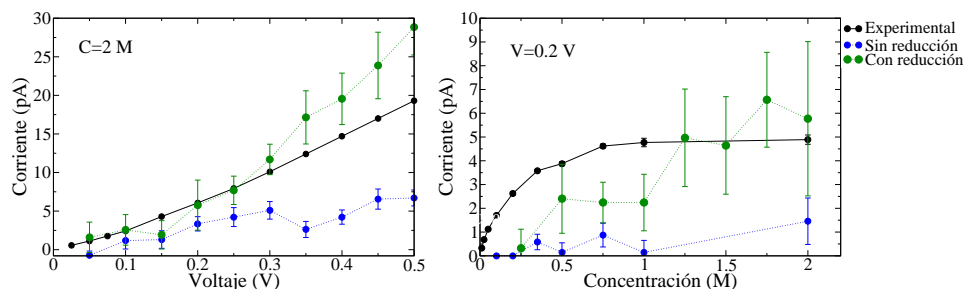


Figura 3. Corriente en función del voltaje externo y de la concentración iónica.

cilíndrico a través de la membrana de 4 \AA de diámetro (figura 2). Los iones colisionan elásticamente con la membrana y con las paredes del canal. Para mantener la concentración constante en los medios se impusieron condiciones de frontera periódicas en y y z , y en el eje x se utilizó el método de creación y destrucción de partículas descrito en nuestro estudio anterior (Aponte et al. [6]). La trayectoria de los iones se simuló utilizando el algoritmo de dinámica browniana propuesto por van. Gunsteren y Berendsen [10] (para más detalles sobre el método de dinámica browniana ver [6] y el trabajo de Chung et al. [8]). Adicional a la fuerza resultante del PMF, se consideraron dentro del canal: la repulsión electrostática entre iones y un voltaje externo aplicado V . Estas tres fuerzas se ven reducidas en un factor que va de acuerdo a la ecuación 1 y que depende de si el ión se encuentra dentro del canal ($\epsilon = 10$) o fuera de él ($\epsilon = 80$). Dentro del canal consideramos un coeficiente de difusión 0.68 veces el valor fuera [5] (para potasio $D_{fuera} = 0,196\text{ \AA}^2/ps$ [1]). La corriente se calculó haciendo la cuenta del número neto de iones que atravesaban el canal por unidad de tiempo.

Usando una versión suavizada del perfil de energía potencial obtenido por Allen et al., 2004 [5], se obtienen valores (puntos azules en la figura 3) muy por debajo de los experimentales [11,12]. Al reducir la fuerza eléctrica total en un factor dado por la ecuación 1, en la curva de corriente contra voltaje (figura 3, Izquierda) se obtienen resultados que concuerdan más con los experimentales (puntos verdes). Sin embargo, no se observa la saturación de la corriente se reporta en el experimento (figura 3, Derecha).

4. Conclusiones

Los PFM obtenidos por el método de dinámica molecular para el canal GA reportados recientemente muestran grandes barreras de potencial que impiden el transporte de iones de un lado al otro de la membrana. En este trabajo hemos mostrado un argumento sencillo que reduciría la altura de dicha barrera de potencial, que se basa en el efecto de polarización de un medio dieléctrico que rodea una cavidad esférica vacía. Teniendo en cuenta esta reducción, los valores de corriente aumentan y se acercan mucho más a los valores experimentales. Sin embargo, aún no se reproduce la saturación con el aumento de la concentración que se observa experimentalmente. Muy posiblemente existen detalles experimentales relacionados con los medios externos o con las mediciones de corriente que no han sido incluidos adecuadamente en este tipo de simulaciones y que pueden ser campo fértil de trabajo futuro.

Referencias

- [1] B. Hille, *Ionic channels of excitable membranes*, Sinauer Associates, (1992).
- [2] B. Hille, C. M. Armstrong y R. Mackinnon, *Nature Medicine* **5**(10), 1105 (1999).
- [3] B. Nadler et al., *J. Phys. Cond. Mat.* **16**, 2153 (2004).
- [4] B. Roux, *Acc. Chem. Res.* **35**, 366 (2002).
- [5] T. W. Allen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**(1), 117 (2004).
- [6] C. Aponte et al., *Rev. Col. Fis.* **38**(4), 1639-1642 (2006).
- [7] R. Feynman, *Física Feynman* Vol. II, Addison-Wesley, (1987).
- [8] S. Chung et al., *Biophys. J.* **75**, 793 (1998).
- [9] W. Im et al., *Biophys. J.* **79**, 788 (2000).
- [10] W. F. Van Gunsteren y H. J. C. Berendsen, *Mol. Phys.* **45**(3), 637 (1982).
- [11] O. S. Andersen, *Biophys. J.* **41**(2), 116 (1983).
- [12] C. D. Cole et al., *Biophys. J.* **83**, 1974 (2002).