

· 文章编号: 1007-4627(2005)04-0416-03

钾离子通道布朗动力学研究*

安海龙, 张素花, 韩英荣, 谢 宁, 赵同军, 展 永

(河北工业大学理学院, 天津 300130)

摘 要: 结合钾离子通道的三维精细结构, 从第一性原理出发, 在充分考虑电子相互作用的基础上, 采用密度泛函方法计算得到了钾通道的位能曲线; 以此作为钾通道布朗动力学模型的力场参数, 应用布朗动力学方法研究了钾离子通道的动力学特征, 得到了一些有益的结果。

关键词: 钾离子通道; 布朗动力学; 密度泛函理论

中图分类号: O53; O313 **文献标识码:** A

1 简介

细胞通过脂膜实现内外环境的隔离, 而膜上分布的各种离子通道使得细胞可以实现与外界离子和信息的交换。离子通道在许多细胞活动中都起到关键作用: 它是生物电活动的基础, 对于跨膜电位的建立和维持以及细胞内和细胞间信号的传递都起着重要作用; 离子通道可以通过调控细胞内 pH 值和离子浓度, 以维持正常的细胞体积及细胞内生物活性分子所要求的很窄的 pH 值和离子浓度的范围; 特别是通过改变作为第二信使的钙离子浓度来调控各种生化过程。生命的很多过程如发育、生长、分泌、兴奋、运动, 甚至于学习和记忆都与离子通道功能的正常发挥有直接联系^[1]。目前, 离子通道的研究已成为分子生物学、分子药理学、生物物理学和神经生物学等多学科研究的热点。大多数离子通道对离子都具有选择性, 而同时对其特异性离子又保持高通透性, 例如钾离子通道可以让 K^+ 以高达 10^8 ions/s^[2] 的速率通过, 而略小一点的 Na^+ 却几乎不能通过。作者在前期工作中对钾离子通道的选择性进行了研究^[3-5], 本文主要以源于链霉菌的钾离子通道(KcsA)为研究对象, 采用布朗动力学模型研究钾离子通道在通透过程中的动力学特征。

爱因斯坦在 1905 年为了描述溶液中胶体颗粒的运动特性提出了布朗动力学理论, 目前该理论成为研究离子通透性最简单的理论方法。1985 年

Coopet 等在文献[6]里首次倡导使用布朗动力学理论研究离子通道的通透特性。之后有人相继应用该理论研究了离子通道的输运特性^[7, 8], 但是这些研究多数是以连续体理论为出发点, 通过求解 Poisson 方程获得通道内离子的力场。KcsA 三维精细结构的获得, 极大地促进了针对钾离子通道的理论研究^[9-12]。本文的研究基于高精度的 KcsA 三维精细结构, 首先通过密度泛函理论方法得到钾离子在通道内受到的位能, 通过对位能求负梯度得到离子在不同位置所受的力, 进而求解 Langevin 方程, 得到钾离子的通透特性。

2 密度泛函理论

密度泛函理论(DFT)是基于 Hohenberg-Kohn 第一定理和第二定理, 通过确定体系的基态电子密度, 同时确定体系的电子数, 从而决定了体系的哈密顿算符。体系的能量是电子密度的泛函, 根据泛函的变分原理, 即体系基态总能量(表示成粒子密度的泛函形式)在体系基态单粒子密度处取极小值, 即为体系的基态真实总能量。离子处于不同位置体系的电子分布也就不同, 这样就可以通过计算离子在不同位置的电子密度, 得到体系的位能面。在密度泛函中, 钾离子通道的单点能具有如下形式:

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{xc}, \quad (1)$$

收稿日期: 2005 - 09 - 08

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10474018, 10375016); 河北省自然科学基金资助项目(C2005000011, A2004000005); 河北省高校重点学科建设基金资助项目

作者简介: 安海龙(1976-), 男(汉族), 河北廊坊人, 博士, 讲师, 从事生物物理研究; E-mail: hailong.an@163.com

式中各项均是电子密度的函数, 其中 E_T 是 N 个电子所具有的动能, E_V 是电子势能项, E_i 是第 i 个电子与 $N-1$ 个电子的排斥能, E_{xc} 是交换相关项(包括交换能和相关能)。 N 为体系电子数目, 对于钾离子和通道选择性过滤器组成的体系电子数 $N=1042$ 。

与其他理论方法比较, DFT 具有如下优势:

(1) DFT 采用泛函方法求解薛定谔方程, 既可以考虑原子与原子间的相互作用, 又可以考虑电子相关, 这有别于在经典物理基础上发展起来的分子理论方法, 后者只能考虑化学键和原子间的相互作用, 而忽略了电子的作用。

(2) DFT 采用泛函方法求解薛定谔方程, 不同于量子化学计算中的半经验方法, 后者需要输入一些实验或者经验参数, 帮助求解薛定谔方程。

(3) 密度泛函方法的计算量仅约正比于 N^3 (N 为体系的电子数), 而不是从头算的 N^4 和 CI 与 MP 的 N^6-N^8 。应用密度泛函理论方法的计算量对于体系电子数变化不是特别敏感, 该方法比较适用于研究计算生物大分子的性质。

3 钾离子通道的布朗动力学模型

不对称势场的作用会产生非平衡涨落力, 布朗粒子在非平衡涨落的作用下会产生定向运动, 处于非平衡涨落环境中的布朗粒子的动力学行为可以用 Langevin 方程来描述:

$$\ddot{\mathbf{r}} + \gamma \dot{\mathbf{r}} = \mathbf{f}(x) + \Gamma(t), \quad (2)$$

其中, $\gamma = a/m$ 和 $\Gamma(t) = F(t)/m$ 分别是单位质量的阻尼系数和单位质量的分子碰撞涨落力; $\Gamma(t)$ 为随机力, 包括除阻尼作用以外的环境对布朗粒子碰撞的全部作用力, 称为噪声; $\mathbf{f}(x) = -\nabla\phi/m$ 为单位质量的布朗粒子受到的力。

离子通道的布朗动力学模型把离子在通道内的行为看作是随机动力学行为, 把通道内的钾离子看作布朗粒子, 通道形成的生物电场以及膜电位的贡献起到非对称势场的作用, 这样钾离子通过通道的动力学特征可以用如下方程来描述:

$$\ddot{x} + \gamma \dot{x} = \Gamma(t) + f(x), \quad (3)$$

$\Gamma(t)$ 是一种涨落力, 来源于细胞内水分子及其他离子对钾离子的作用力。其统计平均值为 0, 关联函数具有 δ 函数的形式:

$$\langle \Gamma(t) \rangle = 0$$

$$\langle \Gamma(t) \Gamma(t') \rangle = 2D\delta(t-t'). \quad (4)$$

4 数值结果

本文采用 DFT 方法, 首先计算钾离子在不同位置的能级, 然后做出钾离子在选择性过滤器内部的位能曲线(见图 1)。该位能曲线反映了离子与离子、离子与通道间的相互作用。

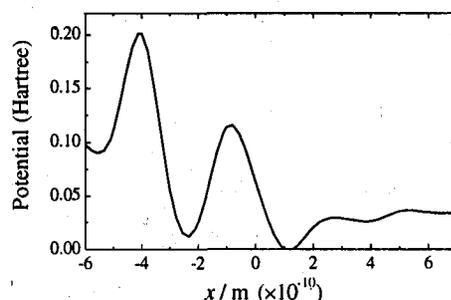


图 1 钾离子在 KcsA 钾离子通道中的位能曲线

从图 2 可以看出, 随着时间的推移钾离子从中心腔内经过选择性过滤器到达膜外侧。

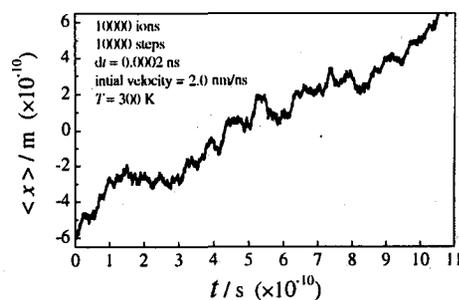


图 2 钾离子平均位移随时间变化曲线

从图 3 可以看出: (1) 对于绝大多数时间 t , 均有 $\langle v \rangle \geq 0$, 即钾离子的确存在定向运动, 并且运动的方向指向 x 轴的正向(即膜外侧); (2) 经过足够长时间(钾离子已经不在通道内), 钾离子的平均速度值约为 0.92 nm/ns。照此计算, 每个钾离子通过

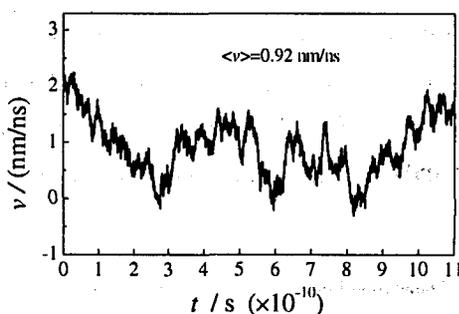


图 3 钾离子速度随时间变化曲线

通道的时间为 4.35 ns, 可以通过离子的数目为 2.30×10^8 kaliums/s. 这与文献[13]提到的 KcsA 单通道每秒钟可以通过约 10^8 个钾离子大致吻合。

从钾离子在 KcsA 通道选择性过滤器内部的离子数分布(如图 4)可以看出, 离子分布在 $-3 \sim -2$ Å, $0 \sim 1$ 及 $2 \sim 3$ Å 区间内存在极大值, 而这 3 个区间内正好存在钾离子的 3 个结合位点(图 1)^[6]。

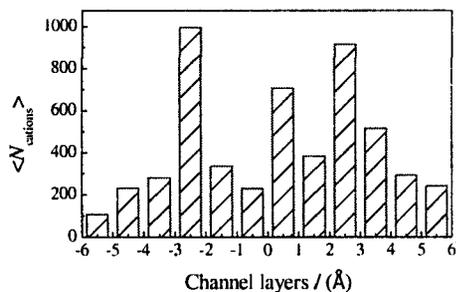


图 4 选择性过滤器内部离子分布图

参 考 文 献:

- [1] 唐有祺. 生命的化学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998, 55—58.
- [2] Hille B. Ion Channels of Excitable Membranes Sinauer Associates, INC. Publishers 3rd edition, 2001, 155—156.
- [3] An Hailong, Zhan Yong, Liu Jinwei, *et al.* International Journal of Modern Physics, 2004, **B18**: 2 585.
- [4] 安海龙, 展永, 张素花等. 生物化学与生物物理进展, 2005, **32**(2): 168.
- [5] Zhan Yong, An Hailong, Zhang Suhua, *et al.* Researching on Selectivity Mechanism of Potassium Channel to Monovalent Cations in Signal Transduction. Proceedings of 27th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2005. 9, Shanghai, China.
- [6] Bernèche S, Roux B. Nature, 2001, **414**: 73.
- [7] Cooper K E, Jakobsson E, Wolynes P. Prog Biophys Mol Biol, 1985, **46**: 51.
- [8] Jakobsson E, Chiu S W. Biophys J, 1987, **52**: 33.
- [9] Bek S, Jakobsson E. Biophys J, 1994, **66**: 1 028.
- [10] Guidoni L, *et al.* FEBS Lett, 2000, **477**: 37.
- [11] Allen T W, Chung S H. Biochim Biophys Acta, 2001, **1 515**: 83.
- [12] Mashl R J, *et al.* Biophys J, 2001, **81**: 2 473.
- [13] Hille B. Ion Channels of Excitable Membranes Sinauer Associates, INC. Publishers 3rd edition, 2001, 434.

Researching on Brownian Dynamics of Potassium Ion Channel*

AN Hai-long, ZHANG Su-hua, HAN Ying-rong, XIE Ning, ZHAO Tong-jun, ZHAN Yong

(School of Sciences Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

Abstract: In the paper, based on the first principle and the X-ray structure of the potassium ion channel, the potential curve is calculated by the density functional theory. And forced by the potential, the dynamical properties of K channels are also studied.

Key words: potassium ion channel; Brownian dynamics; density functional theory

* **Foundation item:** National Natural Science Foundation of China(10474018, 10375016); Hebei Provincial Natural Science Foundation (C2005000011, A2004000005); Subsidization for Construction Term of Key Subjects in Universities and Colleges of Hebei Province