

KcsA 钾离子通道电学特性的布朗动力学模拟

高明珠¹⁾ 刘纯亮²⁾ 王洪广^{2)†} 李永东²⁾ 林舒²⁾ 翟永贵²⁾

1) (西北核技术研究所, 先进高功率微波技术重点实验室, 西安 710024)

2) (西安交通大学, 电子物理与器件教育部重点实验室, 电子与信息学部电子科学与工程学院, 西安 710049)

(2023 年 1 月 29 日收到; 2023 年 4 月 23 日收到修改稿)

钾离子通道作为细胞中阳离子浓度的调节器之一, 在神经细胞动作电位去极化及复极化过程中起着重要作用. KcsA(K⁺ conduction and selectivity architecture) 通道结构简单又具有钾离子通道的共性, 常作为钾通道研究的模板. 本文采用布朗动力学数值方法, 系统地对 KcsA 钾通道的电学特性进行模拟. 得到静电场作用下通道内离子的平均势能分布、均匀与非均匀溶液的电流-电压特性曲线、通道轴向的离子浓度分布曲线以及电导-浓度曲线. 研究发现, KcsA 钾离子通道选择性过滤区域几乎完全阻隔了 Cl⁻ 通过, 呈现倾向于 K⁺ 通过的特异选择特性; 其电流-电压曲线基本呈线性分布, 电导-浓度曲线呈现先增大后平缓的趋势, 基本规律与实验现象一致. 另外, 还模拟分析了太赫兹场对通道 K⁺ 电流的影响, 相比于仅施加同幅值静电场, 选定的 0.6 THz, 1.2 THz, 5 THz 的太赫兹场可通过影响离子对之间的相互作用势能, 降低通道平均力势, 从而增大 K⁺ 电流. 本文的研究不但加深了对于 KcsA 钾离子通道的规律性认识, 还为其他类型离子通道以及太赫兹场对离子通道特性影响的研究提供了新思路.

关键词: 布朗动力学, KcsA 钾通道, 平均力势, 太赫兹场**PACS:** 83.10.Mj, 87.55.Gh, 87.16.Vy, 87.50.C-**DOI:** 10.7498/aps.72.20230118

1 引言

离子通道是横跨细胞膜的一种蛋白质, 其能够控制细胞内外的离子交换. 无论信号是在神经元上的传导, 还是神经元之间的传递, 离子通道都发挥着至关重要的作用^[1]. 事实上, 离子通道已经成为当前生物物理学和医学研究最密集的热点之一^[2-4]. 目前实验上能够得到离子通道的蛋白分子结构在数量上非常有限, 使得数值模拟成为研究离子通道的一种重要途径, 对于离子通道的数值模拟方法主要有 3 种, 泊松-能斯特-普朗克 (Poisson-Nernst-Planck, PNP) 方法、布朗动力学 (Brownian dynamics, BD) 方法和分子动力学 (molecular dynamics, MD) 方法^[5,6], 其中 PNP 方法为连续介质模型,

其在模拟过程中将溶质离子、通道蛋白、磷脂膜、溶液分子均视为连续介质; MD 方法是全原子分子动力学模拟方法, 其将溶质离子、通道蛋白、磷脂膜、溶液分子均视为明确的粒子, 模拟过程中任意两对粒子之间的相互作用均会被考虑到; 而 BD 方法是一种半基于粒子的数值模拟方法, 它将通道蛋白、磷脂膜、溶液分子均视为连续介质, 而只推进溶质离子的运动. 这 3 种模型中, MD 模拟方法的计算精度最高, 但同时计算量也最大, 难以直接给出具有统计意义的物理量信息. PNP 模拟方法的计算量最小, 而且可以给出电流、电压、透过率等物理量信息, 但是需要将很多细节进行平滑处理 (包括离子通道的构象), 因而精度不高, 而 BD 模拟方法则介于两者之间^[7-11]. 离子通道的特征时间在飞秒量级, 利用 BD 方法可以对离子通道进行微

† 通信作者. E-mail: wanghg@xjtu.edu.cn

秒级时间尺度的模拟,从而有助于对其电导进行准确和可靠的估计^[2],因而,BD模拟被广泛应用于离子通道的模拟中.

钾通道作为细胞中阳离子浓度的调节器,在神经细胞动作电位去极化及复极化过程中起重要作用^[12].而KcsA钾离子通道由于其结构简单又具有钾离子通道的共性,因此经常作为模型结构被用来研究钾离子通道的性质和功能.在KcsA钾离子通道数值模拟研究中:1)多采用简化通道结构,以固定电荷表征通道的选择特性^[13–16],这种方法虽然具有参考意义但与实际仍有较大差别;2)缺乏利用BD模拟方法实现太赫兹场对通道特性规律影响的研究.因而,本文采用BD模拟方法对KcsA钾通道(pdb:3f7v)的电学特性进行了模拟,通道结构文件直接从RCSB蛋白质库(PDB, <https://www.rcsb.org/>)获取,得到了通道内离子的平均势能分布、均匀与非均匀溶液的*I-V*特性曲线、通道轴向的离子浓度分布曲线以及*G-c*曲线.研究结果表明,KcsA钾离子通道选择性过滤(selectivity filter, SF)区域基本完全阻隔了Cl⁻通过,呈现倾向于K⁺通过的特异选择特性;其*I-V*曲线基本呈线性分布,*G-c*曲线呈现先增大后平缓的趋势,基本规律与实验现象一致.另外,还模拟分析了太赫兹场对通道K⁺电流的影响,相比于同幅值静电场,选定的0.6 THz, 1.2 THz, 5 THz的太赫兹场可通过影响离子对之间的相互作用势能,来降低通道平均力势,从而使得K⁺电流有所增大.本研究不但加深了对于KcsA钾离子通道的规律性认识,还为其他类型离子通道以及太赫兹场对离子通道特性影响的研究提供新思路.

2 基本原理

2.1 数值建模及通道预处理

KcsA的通道结构如图1所示.它由4个亚基组成,这4个亚基呈现倒锥型,每个亚基包含两个横跨膜的螺旋,在这两个螺旋之间,包含一个凹角P-回环,4个亚基上的4个P-回环围成一个狭窄的选择性过滤器,选择性过滤器中的每一个亚基都存在一个保守的TVGYG序列(THR-VAL-GLY-TYR-GLY氨基酸序列),每一个序列氨基酸上的羰基氧原子都指向孔道,每8个氧原子以一个近似

方形棱镜的形式包围一个钾离子,组成一个适宜的结合位点^[17,18].所以,KcsA离子通道离子的选择性通透主要发生在狭窄的选择性过滤器中.X-ray晶体学显示选择性过滤器长1.2 nm,孔径约为0.3 nm,钾离子脱水后(直径约为0.26 nm)恰好可以通过^[15].钾离子尺寸与通道SF区域尺寸相当,离子在穿过离子通道的过程中与SF原子之间的相互作用不可忽略.模拟前利用分子可视化软件(visual molecular dynamics, VMD)对通道进行预处理,预处理后的通道半径分布如图2所示.

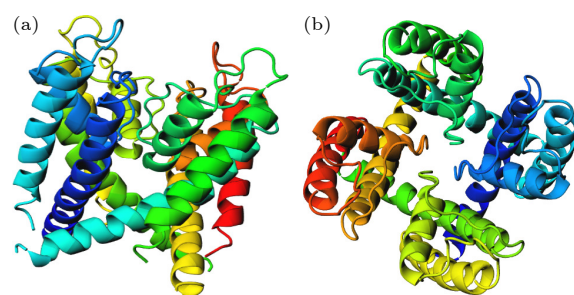


图1 KcsA钾离子通道结构 (a)侧视图;(b)俯视图
Fig. 1. KcsA potassium ion channel structure: (a) Side view; (b) top view.

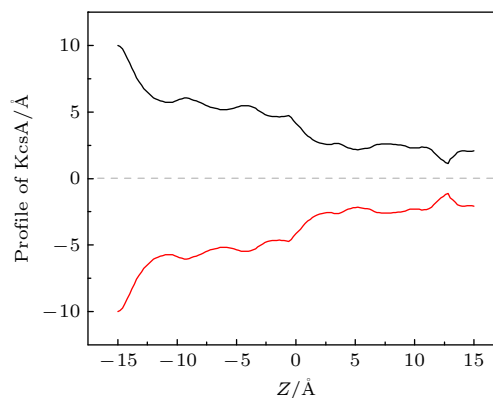


图2 KcsA钾离子通道外轮廓
Fig. 2. Outline of KcsA potassium ion channel.

KcsA钾离子通道BD模拟的模拟系统如图3所示,其为78 Å×78 Å×86 Å的矩形区域.其中,30 Å磷脂膜($Z = -15-15$ Å)位于模拟系统的中心.KcsA通道位于膜的中间,通道轴与Z轴平行,形成一条膜内外离子交换的通路,其中通道左侧为胞内区域($Z < 0$),右侧为胞外区域($Z > 0$).5 Å厚度的缓冲区域位于沿z向距离膜27.5 Å位置处.外加电压施加到缓冲区外侧,当细胞内电压相对于细胞外为正时,说明外加跨膜电势 $V_{mp} > 0$,反之, $V_{mp} < 0$.水、蛋白质、脂质膜的介电常数分别设置为80, 2, 2^[7,11,19].模拟中采用的溶液为KCl溶液,

图中 K^+ 和 Cl^- 分别用紫色、绿色圆点表示, 离子半径分别为 $R_K = 1.57 \text{ \AA}$, $R_{Cl} = 2.02 \text{ \AA}$ ^[7,11,19]; 体扩散系数 (D_{bulk}) 分别为 $0.196 \text{ \AA}^2/\text{ps}$ (K^+), $0.203 \text{ \AA}^2/\text{ps}$ (Cl^-)^[7,11,19]. 离子浓度可以设置为均匀溶液 (细胞内外均为 1.0 mol/L 的 KCl), 也可设置为非均匀溶液 (细胞外、内离子浓度为 $0.1 \text{ mol/L}:1.0 \text{ mol/L}$ 或 $1.0 \text{ mol/L}:0.1 \text{ mol/L}$). 模拟区域的空间网格剖分单元为 0.5 \AA , 模拟时间步长选取 10 fs , 对于均匀溶液, 总的模拟时间设为 0.25 \mu s , 非均匀溶液, 模拟总时间设为 1.25 \mu s .

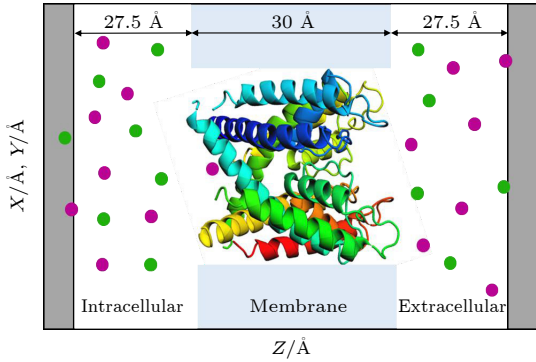


图 3 BD 模拟系统
Fig. 3. BD simulation system.

2.2 离子推进的 BD 模拟方法

布朗动力学模拟方法中, 只推进溶质离子的运动, 而溶液分子 (主要为水分子)、脂质以及蛋白质被表示为连续的电介质^[20]. 最终决定离子运动的因素是作用于带电离子上的总作用力. BD 模拟中影响离子在通道及其附近运动的力主要是随机力和电场力. 前者起因于离子和水分子之间碰撞的影响, 电解质溶液中的离子与水分子壳紧密结合, 这些水合离子不断地与周围的水分子碰撞, 由于这种轰击, 离子的运动被延迟, 并且它从平衡位置经历随机波动. 而电场力由 4 部分产生: 1) 膜电位; 2) 通道蛋白内部的固定电荷; 3) 电解质溶液中所有离子携带的电荷; 4) 感应的表面电荷. 作用在带电离子上的随机力和电场力共同确定其将在下一个时间间隔内移动到哪个位置.

单个离子的运动轨迹由郎之万方程 (Langevin equation, LAN) 得到^[20–24]:

$$m_\alpha \ddot{r}_\alpha^{(i)} = \langle \mathbf{F}_\alpha^{(i)} \rangle - \gamma_\alpha \dot{r}_\alpha^{(i)}(t) + \mathbf{f}_\alpha^{(i)}(t), \quad (1)$$

其中, $r_\alpha(t)$ 为 α 类型离子 t 时刻所处的位置, m_α 为 α 类型离子的质量, γ_α 为摩擦系数, $-\gamma_\alpha \dot{r}_\alpha^{(i)}(t)$ 为溶液对离子产生的摩擦阻碍作用力, $\langle \mathbf{F}_\alpha^{(i)} \rangle$ 为有

效微观合力; $\mathbf{f}_\alpha^{(i)}(t)$ 是一个高斯随机力, 其满足

$$\langle \mathbf{f}_\alpha^{(i)}(t) \cdot \mathbf{f}_\alpha^{(i)}(0) \rangle = 6\gamma_\alpha k_B T \delta(t). \quad (2)$$

当摩擦力较大时, 离子运动是过阻尼的, LAN 方程左侧的惯性项可以忽略, 从而得到如下 BD 方程:

$$\dot{r}_\alpha^{(i)}(t) = \frac{D_\alpha}{k_B T} \langle \mathbf{F}_\alpha^{(i)} \rangle + \zeta_\alpha^{(i)}(t). \quad (3)$$

这里, k_B 为玻尔兹曼常数, 数值为 $1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$; T 为模拟系统温度; $\delta(t)$ 为狄拉克函数; D_α 是 α 类型离子的扩散系数, $D_\alpha = k_B T / \gamma_\alpha$; $\zeta_\alpha^{(i)}(t)$ 是高斯随机噪声,

$$\langle \zeta_\alpha^{(i)}(t) \cdot \zeta_\alpha^{(i)}(0) \rangle = 6D_\alpha \delta(t). \quad (4)$$

通过对 (3) 式进行有限步长数值积分得到 BD 模拟中的离子推进方程:

$$\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t_n) + \frac{D_i \Delta t}{k_B T} \langle \mathbf{F}_i \rangle + \hat{\zeta}_i(\Delta t). \quad (5)$$

式中, $r_i(t_n)$ 和 $r_i(t_n + \Delta t)$ 分别为 t_n 和 $t_n + \Delta t$ 时刻 i 离子的位置, Δt 为时间步长, D_i 为 i 离子的扩散系数, $\langle \mathbf{F}_i \rangle$ 为有效微观合力, $\hat{\zeta}_i(\Delta t)$ 为与初始离子种子数相关的随机力.

当采用直角坐标系, 离子位置分量推进的表达式如下:

$$\begin{aligned} x(t_n + \Delta t) &= x(t_n) + \frac{D \Delta t}{k_B T} \langle F_x \rangle + \hat{\zeta}_x(\Delta t), \\ y(t_n + \Delta t) &= y(t_n) + \frac{D \Delta t}{k_B T} \langle F_y \rangle + \hat{\zeta}_y(\Delta t), \\ z(t_n + \Delta t) &= z(t_n) + \frac{D \Delta t}{k_B T} \langle F_z \rangle + \hat{\zeta}_z(\Delta t). \end{aligned} \quad (6)$$

对于多离子系统, 作用于第 i 个离子的有效微观力为 $\langle \mathbf{F}_\alpha^{(i)} \rangle$, 等于多离子平均力势 (potential mean force, PMF) 的负梯度:

$$\langle \mathbf{F}_\alpha^{(i)} \rangle = - \frac{\partial W(n_1, n_2, \dots; \mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots)}{\partial \mathbf{r}_\alpha^{(i)}}, \quad (7)$$

式中, $W(n_1, n_2, \dots; \mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots)$ 为多离子平均力势,

$$\begin{aligned} &W(n_1, n_2, \dots; \mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots) \\ &= \sum_{\alpha\gamma} \sum_{ij} u_{\alpha\gamma} (|\mathbf{r}_\alpha^{(i)} - \mathbf{r}_\gamma^{(j)}|) + \sum_{\alpha,i} U_{\text{core}}(r_\alpha^{(i)}) \\ &+ \Delta W_{\text{st}}(n_1, n_2, \dots; \mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots) \\ &+ \Delta W_{\text{rf}}(n_1, n_2, \dots; \mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots), \end{aligned} \quad (8)$$

其中, $\Delta W_{\text{st}}(n_1, n_2, \dots; \mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots)$ 为系统静电势能, 来自蛋白质中的固定电荷分布以及边界电位;

$\Delta W_{\text{rf}}(n_1, n_2, \dots; \mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots)$ 为感应场静电势能, 来自各种介质分界面的静电极化的影响; U_{core} 是核排斥势能, 用于防止离子进入蛋白质区域或磷脂区域; $u_{\alpha\gamma}$ 为离子-离子之间的相互作用势能. 通道内部的静电势能及感应电势能通过求解修正的泊松-玻尔兹曼方程获得. 排斥势能在离子可进入的区域将其设为 0, 在离子不可进入的区域将其设置为大于 0 的数值. 两个相距 r 的离子之间的直接相互作用势能 $u_{\alpha\gamma}$ 可由下式给出:

$$u_{\alpha\gamma}(r) = 4\varepsilon_{\alpha\gamma} \left[\left(\frac{\sigma_{\alpha\gamma}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{\alpha\gamma}}{r} \right)^6 \right] + \frac{q_{\alpha}q_{\gamma}}{4\pi\varepsilon_{\text{bulk}}r} + w_{\text{sr}}(r), \quad (9)$$

其中, 等号右端第 1 项为 Lennard-Jones 势; $\varepsilon_{\alpha\gamma}$ 和 $\sigma_{\alpha\gamma}$ 为 Lennard-Jones 势的两个参数, 分别表征势能阱参数和相互作用势能正好为 0 时 α 和 γ 离子之间的距离; q_{α} 和 q_{γ} 分别为 α 和 γ 离子的电荷量; $\varepsilon_{\text{bulk}}$ 为体溶液的相对介电常数. 第 2 项为直接库仑静电势; 第 3 项为水调控的短程项, 用于考虑水合效应,

$$w_{\text{sr}}(r) = c_0 \exp\left(\frac{c_1 - r}{c_2}\right) \cos[c_3(c_1 - r)\pi] + c_4(c_1/r)^6, \quad (10)$$

其中, 参数 c_0 — c_4 是用于表征不同离子对之间水合效应的 4 个常量, 可查表获得.

U_{core} , ΔW_{sf} , ΔW_{rf} 是在 BD 模拟之前就计算好的, 而 $u_{\alpha\gamma}$ 在 BD 推进的每一步都在更新. 通过多离子 PMF 可获得通道内离子的电场力.

2.3 边界处理的 GCMC 算法

真实的模拟系统应该包含整个生理系统, 但由

于计算资源有限, 模拟区域只能包含胞内胞外部分区域, 因而需要进行边界处理. 在 X , Y 方向实行周期性边界条件, 当离子从一侧流出模拟区域, 它将会从另一侧流入. 在 Z 方向距离通道一定距离引入一个过渡的缓冲区域 (图 3 中灰色区域), 缓冲区域的离子保持与其接触的外部体溶液处于平衡状态. 这一平衡状态可由 GCMC 算法实现^[25,26], 也就是通过重复地执行离子增添/移除来维持细胞内外离子浓度的基本恒定. 离子增添/移除概率分别为

$$P_{\text{insert}} = \frac{[\bar{n}_{\alpha}/(n_{\alpha} + 1)] \exp[-(\Delta W - \bar{\mu}_{\alpha})/k_{\text{B}}T]}{1 + [\bar{n}_{\alpha}/(n_{\alpha} + 1)] \exp[-(\Delta W - \bar{\mu}_{\alpha})/k_{\text{B}}T]}, \quad (11)$$

$$P_{\text{delete}} = \frac{1}{1 + (\bar{n}_{\alpha}/n_{\alpha}) \exp[-(\Delta W - \bar{\mu}_{\alpha})/k_{\text{B}}T]}, \quad (12)$$

其中, n_{α} 和 \bar{n}_{α} 分别为体积为 V 的系统 (也就是缓冲区) 中 α 离子的数目及其期望, \bar{n}_{α} 可利用 α 离子密度的期望 $\bar{\rho}_{\alpha}$ 与 V 的乘积获得; $\bar{\mu}_{\alpha}$ 为 α 离子 PMF 的期望; ΔW 为增添/移除一个离子前后系统自由能 PMF 的变化.

在缓冲区中, 离子每推进若干步后 (BD 推进), 执行一次 GCMC 算法, 以防止缓冲区离子累积或者耗尽, 以保持内、外区域离子浓度的恒定.

2.4 离子扩散模型

实际上, 离子在通道内部的扩散系数要小于体扩散系数. 通常采用 0.5D 模型来进行通道内部离子扩散系数的处理^[11,24]. 0.5D 模型下扩散系数的缩放因子 $k(z)$ 由 (13) 式给出, 采用分段函数描述, 通道内部离子扩散系数为体扩散系数 D_{bulk} 的 0.5 倍, 通道外部离子扩散系数等于 D_{bulk} , 中间利用光滑曲线连接.

$$k(z) = \frac{D(z)}{D_{\text{bulk}}} \begin{cases} 1, & z \leq -25, \\ 0.5 + \left(\frac{z+15}{10}\right)^3 + 1.5\left(\frac{z+15}{10}\right)^2, & -25 < z < -15, \\ 0.5, & -15 < z < 15, \\ 0.5 - \left(\frac{z-15}{10}\right)^3 + 1.5\left(\frac{z-15}{10}\right)^2, & 15 < z < 25, \\ 1, & z \geq 25. \end{cases} \quad (13)$$

3 KcsA 钾离子通道静电模拟结果及分析

3.1 离子的 PMF

离子通道的 PMF 可表征离子穿过通道所遇到的障碍大小. 均匀溶液中 KcsA 钾离子通道轴向 K^+ , Cl^- 的一维 PMF 分布如图 4 所示. 可看出, 通道内部 Cl^- 遇到的势垒要远远高于 K^+ , 并且二者的 PMF 在 10 Å 附近相差最大, 这块对应通道的 SF 区域, 在离子穿过通道的过程中, 主要是 SF 区域发挥作用, 倾向于让 K^+ 通过.

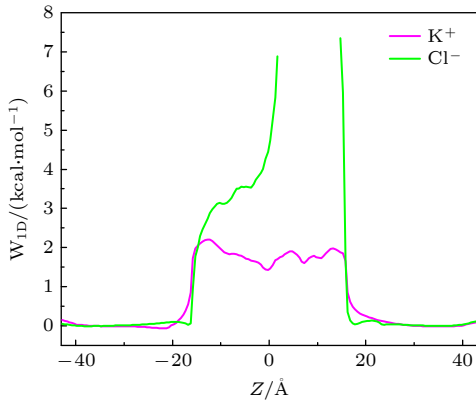


图 4 KcsA 通道轴向 K^+ 和 Cl^- 的一维 PMF 分布
Fig. 4. One-dimensional PMF distribution of K^+ and Cl^- in axial direction of KcsA channel.

3.2 通道的 $I-V$ 特性

当在缓冲区外侧沿通道轴向施加电压时, 无论是均匀或非均匀溶液, 通道两侧的离子均会对该电压产生的电场做出反应, 从而产生通道电流. 实际上, 离子要想穿过离子通道, 必须得受到以下两个作用力之一的影响: 1) 扩散力的影响, 要求通道两侧存在离子浓度梯度, 此时将会发生离子从高浓度侧向低浓度侧的跨膜扩散运动; 2) 外加电场力的影响, 要求有跨膜电压的存在. 很显然, 对于均匀溶液, 离子仅在外加电场力的驱动作用下开始运动, 而对于非均匀溶液, 离子在扩散力及外加电场力的共同驱动下运动.

图 5(a) 所示为均匀溶液下通道的 $I-V$ 特性曲线. 可以看出, K^+ 的 $I-V$ 曲线基本呈现线性分布, 随着外加电压的增大, K^+ 电流线性增大, 可求得 K^+ 电导 $G_K \approx 1.78$ nS, 模拟得到的电导大于实验值^[27], 其原因可能是由于对通道的预处理时过多增大了通道半径, 后续将深入研究预处理方法, 并探索时

变柔性通道模型, 以更加适合窄孔离子通道的 BD 模拟. Cl^- 电流基本接近于 0, 任意电压下的 G_K/G_{Cl} 均趋向于无穷大, 也就是说, 相比于 Cl^- , KcsA 离子通道对 K^+ 具有极强的选择性, 其倾向于让 K^+ 穿过而阻隔 Cl^- .

图 5(b) 对应通道两侧为 0.1 mol/L:1.0 mol/L 或 1.0 mol/L:0.1 mol/L 的 KCl 溶液的非均匀情况下的总电流 $I-V$ 特性曲线图. 可以看出, 当外加电压 $V_{mp} = 0$ (也就是电场力为 0) 时, 两种情况下通道电流均不为 0, 这是由于离子在浓度梯度作用下扩散所产生的作用效果. 另外, 两种情况下的 $I-V$ 曲线也基本上呈现线性分布, 可以求得 0.1 mol/L:1.0 mol/L 情况下的总电导约为 1.073, 1.0 mol/L:0.1 mol/L 情况下的总电导为 0.843, 后者的微分电导小于前者, 这与 KcsA 钾离子通道结构的不对称性相关.

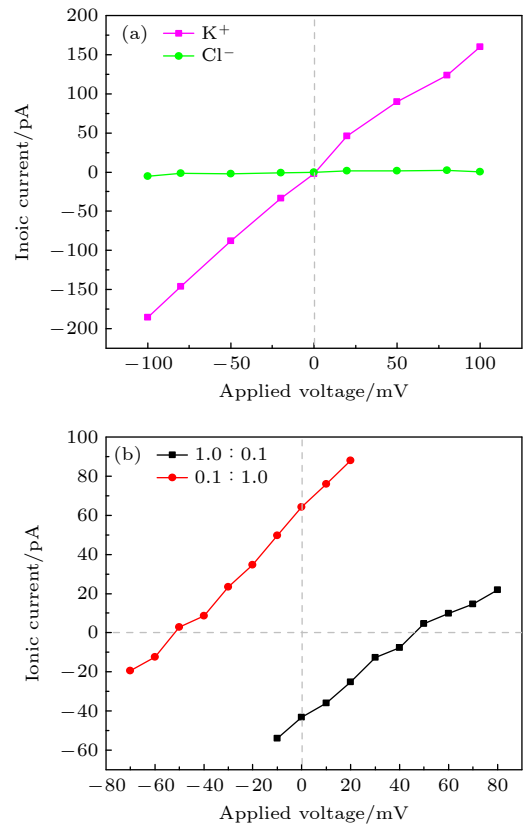


图 5 KcsA 钾离子通道 $I-V$ 特性曲线 (a) 均匀溶液; (b) 非均匀溶液
Fig. 5. $I-V$ characteristic curve of KcsA potassium ion channel: (a) Symmetric solution; (b) asymmetric solution.

通过非均匀溶液的 $I-V$ 曲线反转电势 V_{rev} , 也就是通道电流为 0 时的电压值. 此时通道的离子渗透率 p 利用反转电势 V_{rev} 得到^[7]:

$$p = \frac{C_{\text{Cl}}^{\text{trans}} - C_{\text{Cl}}^{\text{cis}} \exp(qV_{\text{rev}}/k_{\text{B}}T)}{C_{\text{K}}^{\text{trans}} \exp(qV_{\text{rev}}/k_{\text{B}}T) - C_{\text{K}}^{\text{cis}}}, \quad (14)$$

其中, q 为元电荷, 其数值为 1.6×10^{-19} C; $C_{\text{Cl/K}}^{\text{trans}}$ 代表细胞外 ($Z > 0$) 的 Cl 或 K^+ 浓度, $C_{\text{Cl/K}}^{\text{cis}}$ 代表细胞内 ($Z < 0$) 的 Cl 或 K^+ 浓度. 渗透率 p 越大, 说明通道对 K^+ 的选择性越弱. 可求得: 0.1 mol/L: 1.0 mol/L 情况下 $V_{\text{rev}} = -52$ mV, $p = 2.287 \times 10^{-3}$; 1.0 mol/L: 0.1 mol/L 情况下 $V_{\text{rev}} = 46$ mV, $p = 0.0702$. 两种情况下, 离子渗透率 p 均远小于 1, 说明 KcsA 通道对 K^+ 的选择性比 Cl 强很多. 另外, 0.1 mol/L: 1.0 mol/L 情况下的离子渗透率远小于 1.0 mol/L: 0.1 mol/L 下的结果, 说明 0.1 mol/L: 1.0 mol/L 情况下的钾离子选择特性大于 1.0 mol/L: 0.1 mol/L 的结果.

3.3 通道轴向的离子浓度分布

3.3.1 均匀溶液

图 6(a) 和图 6(b) 分别给出了均匀溶液下沿轴

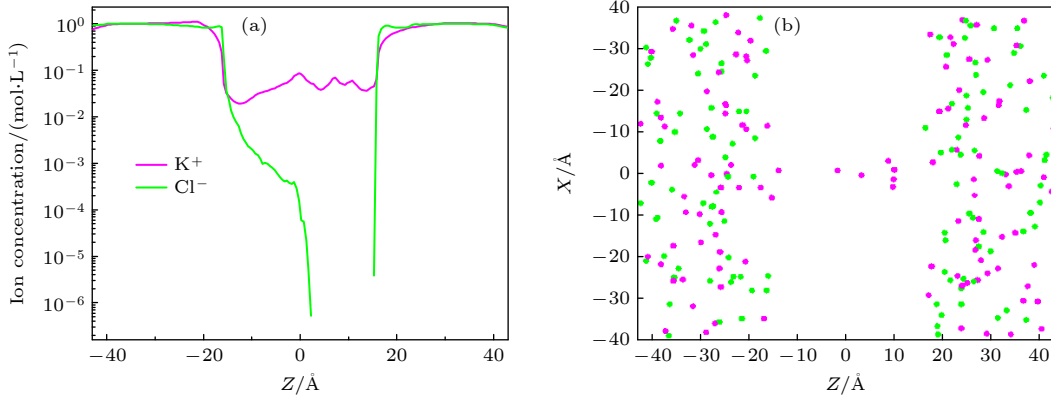


图 6 (a) 均匀溶液下轴向离子浓度分布; (b) 某一时刻离子空间分布

Fig. 6. (a) Axial ion concentration distribution in symmetric solution; (b) spatial distribution of ions at a certain time.

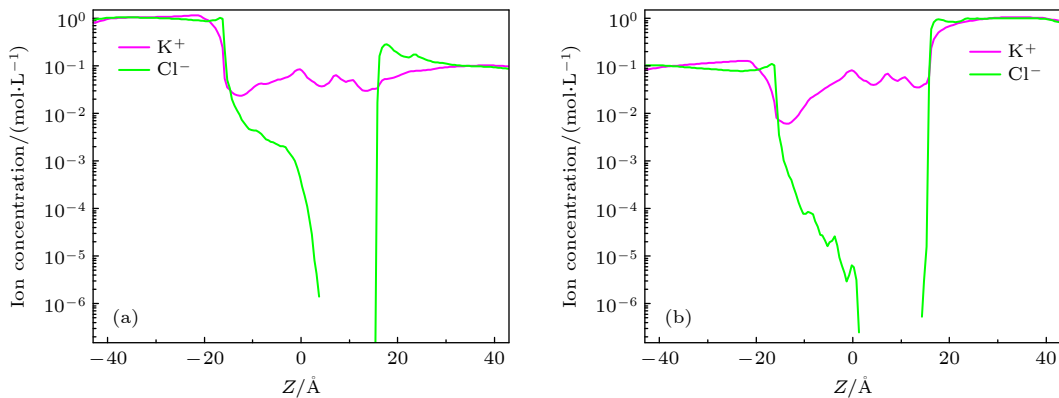


图 7 非均匀溶液下轴向离子浓度分布 (a) 0.1 mol/L: 1.0 mol/L; (b) 1.0 mol/L: 0.1 mol/L

Fig. 7. Axial ion concentration distribution in asymmetric solution: (a) 0.1 mol/L: 1.0 mol/L; (b) 1.0 mol/L: 0.1 mol/L.

向的离子浓度分布曲线以及某一时刻的离子空间分布. 由图 6(a) 可以看出, 通道外部两侧的离子浓度基本能够保持恒定, 基本维持在 1 mol/L, 验证了 GCMC 算法确实能够保证通道外部离子浓度的热力学稳定. 通道内部 (-15 — 15 Å) 的 K^+ 浓度远大于 Cl 浓度, 差别在 3 个数量级以上, 这说明 KcsA 对钾离子的选择性远大于对氯离子的. 图 6(b) 图中紫红色的点代表 K^+ , 绿色代表 Cl^- , 可以看出, 通道内部基本没有氯离子而只有钾离子.

3.3.2 非均匀溶液

图 7(a) 和图 7(b) 分别为 0.1 mol/L: 1.0 mol/L KCl 以及 1.0 mol/L: 0.1 mol/L KCl 下沿通道轴线的离子浓度分布. 通道外部, 尤其是靠近边界的区域在 GCMC 算法的作用下离子浓度保持基本恒定, 而通道内部仍然是 K^+ 浓度远大于 Cl 浓度, 这说明即使是在电场力以及扩散力共同作用下, KcsA 通道仍然是对 K^+ 具有特异选择性.

3.4 通道两侧溶液浓度对通道电学特性的影响

图 8(a) 和图 8(b) 分别给出了 ± 100 mV 下 KcsA 通道的钾离子电导-浓度分布曲线图及规范化后的钾离子电导 (G/c) 与 KCl 溶液浓度 c 之间的关系图. 从图 8(a) 可以看出, 两种电压下, 钾离子电导随 KCl 溶液浓度的变化规律一致: 当通道两侧的 KCl 溶液浓度较小时, 随着的 KCl 溶液浓度的增大, 钾离子电导基本上呈现线性增加; 而当通道两侧 KCl 溶液浓度增大到一定程度时, 随着 KCl 溶液浓度的继续增大, 钾离子电导增长速度将会变缓, 后趋于饱和. 文献 [27] 中, 将纯化的 KcsA 蛋白重组为化学成分明确的平面脂质双层系统, 并在离子浓度、离子类型和电压的不同条件下观察到单通道特性, 得到高浓度下离子电导的饱和特性, 实验与模拟结果一致性良好.

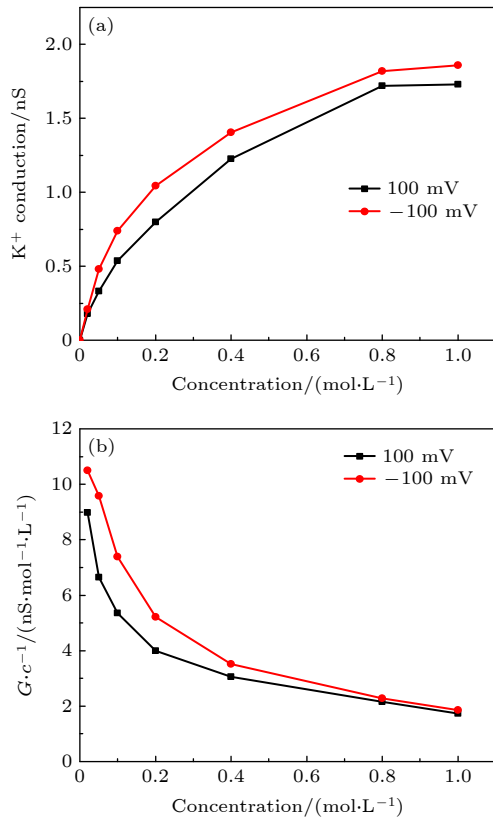


图 8 (a) G - c 分布; (b) 规范化后的离子电导 G/c - c 曲线
Fig. 8. (a) G - c distribution; (b) normalized ionic conductivity G/c - c curve.

由图 8(b) 可以看出, 随着 KCl 溶液浓度的增大, G/c 逐渐减小, 这与实验观测结论一致 [23]. 实际上, G/c 的变化是与利用 KCl 溶液浓度标准化

后的通道内部的离子数目 (N_{pore}/c) 正相关的, 因此可以依据 G/c 随浓度变化的规律推断出通道内部的离子数目与溶液浓度并不是单纯的线性关系: 例如当 1 mol/L KCl 溶液中钾离子数目为 N_0 时, 若将 KCl 浓度缩小到 0.01 mol/L 时, 通道内部的钾离子数目并不是简单的 $N_0/100$, 而是远大于这一数值.

4 太赫兹场对 KcsA 钾离子通道特性的影响

太赫兹场 $E(t)$ 采用 (15) 式的正弦形式, 其只沿着通道轴向施加, 也就是只有 Z 分量:

$$E(t) = E_0 \cos(2\pi ft), \quad (15)$$

其中, E_0 , f 分别为太赫兹场的幅值和频率.

此时离子 BD 运动方程修正为

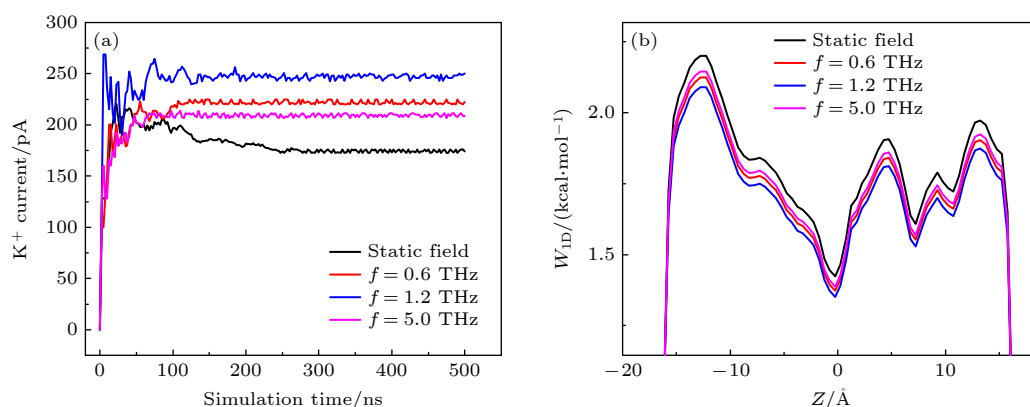
$$m_i \frac{d\mathbf{v}_i(t)}{dt} = -m_i \gamma_i(r_i(t)) \mathbf{v}_i(t) + \mathbf{R}_i(t) + \mathbf{F}_i(r_i(t)) + q_i \mathbf{E}(t), \quad (16)$$

式中, $\mathbf{v}_i(t)$ 为 t 时刻 i 离子的速度. 忽略左边惯性项, 得到离散后的离子推进表达式:

$$\begin{aligned} x(t_n + \Delta t) &= x(t_n) + \frac{D\Delta t}{k_B T} \langle F_x \rangle + \hat{\zeta}_x(\Delta t), \\ y(t_n + \Delta t) &= y(t_n) + \frac{D\Delta t}{k_B T} \langle F_y \rangle + \hat{\zeta}_y(\Delta t), \\ z(t_n + \Delta t) &= z(t_n) + \frac{D\Delta t}{k_B T} \langle F_z \rangle + \hat{\zeta}_z(\Delta t) \\ &\quad + \frac{D\Delta t}{k_B T} q \cdot E_0 \cdot \cos(2\pi f \cdot n\Delta t). \end{aligned} \quad (17)$$

调研发现, 在 0.1—10 THz 电磁辐照作用下, 细胞溶液中运动的生理离子受到其他离子和太赫兹场的电磁作用力主要为电场力, 磁场的作用太小可以忽略 [28]. 本文出发点是从电场角度分析太赫兹场的影响, 因此模拟中选取的频率限制在 0.1—10 THz 之间. 此外, 部分研究还发现, 0.1—1 THz 辐照造成生物损伤需要极高的功率密度, 因此其具有足够的安全性 [29]; 1—3 THz 太赫兹场辐照精子细胞 5 min 以上能够显著提高其活力 [30]. 因此, 本文在 0.1—1 THz, 1—3 THz, 3—10 THz 频段分别选取了 0.6 THz, 1.2 THz 以及 5 THz 三个频率进行研究.

利用布朗动力学模拟太赫兹电场对通道的影响, 可将关注点集中在通道离子电流的变化上. 图 9(a)

图9 不同频率太赫兹场作用下通道的 (a) K⁺电流和 (b) 平均力势Fig. 9. (a) The K⁺ current and (b) the PMF inside the channel under the THz field at different frequencies.

为均匀溶液中, 静电场及 3 种频率太赫兹场作用下 KcsA 钾离子通道的 K⁺电流. 其中太赫兹场与静电场幅值一致, 均为 3.33 V/μm. 可以看出, 相比于仅施加同幅值静电场, 这 3 种频率的太赫兹场作用下的 K⁺电流有所增大但并非单调. 根据图 9(b), 推测这一增大与通道内部的平均力势能相关, 太赫兹场降低了通道内部的平均力势, 使得 K⁺离子更容易通过.

平均力势中静电势能、拒斥势能以及感应电势能在模拟之前预先计算的, 在 BD 模拟中保持不变. 而在 BD 模拟中的每一步都会更新离子-离子之间的相互作用势能. 因此, 在 BD 模拟中, 太赫兹场是通过影响离子的运动, 确切来讲, 是通过影响任一离子对之间的相互作用势能, 来影响多离子平均力势的. 实际中太赫兹电场也可能影响脂质膜、水分子与离子通道蛋白分子, 从而影响通道的平均力势. 这一部分还不能采用 BD 模拟进行研究.

5 结 论

本文采用布朗动力学数值模拟方法, 获得了 KcsA 通道的静电特性, 包括通道内离子的平均势能分布、均匀与非均匀溶液的 $I-V$ 特性曲线、通道轴向的离子浓度分布曲线以及 $G-c$ 曲线. 研究发现, KcsA 钾离子通道 SF 区域基本完全阻隔了 Cl⁻通过, 呈现倾向于 K⁺通过的特异选择特性; 均匀及非均匀溶液下通道的 $I-V$ 曲线都基本呈线性分布, $G-c$ 曲线呈现先增大后平缓的趋势, 基本规律与实验现象一致. 另外, 还模拟分析了太赫兹场对通道 K⁺电流的影响, 相比于仅施加同幅值静电

场, 选定的 0.6 THz, 1.2 THz, 5 THz 的太赫兹场可通过影响离子对之间的相互作用势能, 来降低通道平均力势, 从而使得 K⁺电流有所增大. 本文的研究不但加深了对于 KcsA 钾离子通道的规律性认识, 还为其他类型离子通道以及太赫兹场对离子通道特性影响的研究提供了新思路. 另外, 后续还将深入研究预处理方法, 并探索时变柔性通道模型, 以更加适合窄孔离子通道的 BD 模拟.

参考文献

- [1] Breedlove S M, Watson N V 2017 *Behavioral Neuroscience* (8th Ed.) (Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc) pp29,30
- [2] Maffeo C, Bhattacharya S, Yoo J, Wells D, Aksimentiev A 2012 *Chem. Rev.* **112** 6250
- [3] Corry B, Chung S H 2006 *Cell. Mol. Life. Sci.* **63** 301
- [4] Tu B, Bai S Y, Chen M X, Xie Y, Zhang L B, Lu B Z 2014 *Comput. Sci. Discov.* **7** 014002
- [5] Im W, Roux B 2002 *J. Mol. Biol.* **322** 851
- [6] Im W, Seefeld S, Roux B 2000 *Biophys. J.* **79** 788
- [7] Lee K I, Jo S, Rui H, Egwolf B, Roux B, Pastor R W, Im W 2012 *J. Comput. Chem.* **33** 331
- [8] Chung S H, Hoyles M, Allen T, Kuyucak S 1998 *Biophys. J.* **75** 793
- [9] Noskov S Y, Im W, Roux B 2004 *Biophys. J.* **87** 2299
- [10] Kutzner C, Grubmüller H, Groot B L, Zachariae U 2011 *Biophys. J.* **101** 755
- [11] Lee K I, Rui H, Pastor R W, Im W 2011 *Biophys. J.* **100** 611
- [12] Boiteux C, Kraszewski S, Ramseyer C, Girardet C 2007 *J. Mol. Model.* **13** 699
- [13] Allen T W, Chung S H 2001 *Biochim. Biophys. Acta* **1515** 83
- [14] Chung S H, Allen T W, Kuyucak S 2002 *Biophys. J.* **82** 628
- [15] Chung S H, Allen T W, Kuyucak S 2002 *Biophys. J.* **83** 263
- [16] Allen T W, Kuyucak S, Chung S H 2000 *Biophys. Chem.* **86** 1
- [17] Jiang Y X, Lee A, Chen J Y, Cadene M, Chait B T, MacKinnon R 2002 *Nature* **417** 523
- [18] Sansoma M S P, Shrivastavab I H, Brighta J N, Tatec J, Capenera C E, Biggin P C 2002 *Biochim. Biophys. Acta.* **1565** 294

- [19] Horng T L, Chen R S, Leonardi M V, Franciolini F, Catacuzzeno L 2022 *Front. Mol. Biosci.* **9** 1
- [20] Li S C, Hoyles M, Kuyucak S, Chung S H 1998 *Biophys. J.* **74** 37
- [21] Chung S H, Allen T W, Hoyles M, Kuyucak S 1999 *Biophys. J.* **77** 2517
- [22] Hoyles M, Kuyucak S, Chung S H 1998 *Phys. Rev. E.* **58** 3654
- [23] Schirmer T, Phale P S 1999 *J. Mol. Biol.* **294** 1159
- [24] Sunhwan J, Taehoon K, Iyer V G, Jo S, Kim T, Iyer V G, Im W 2008 *J. Comput. Chem.* **29** 1859
- [25] Im W, Roux B 2001 *J. Chem. Phys.* **115** 4850
- [26] Berti C, Furini S, Gillespie D, Boda D, Eisenberg R S, Sangiorgi E, Fiegna C 2014 *J. Chem. Theory. Comput.* **10** 2911
- [27] Lemasurier M, Heginbotham L, Miller C 2001 *J. Gen. Physiol.* **118** 303
- [28] Bo W F 2020 *Ph. D. Dissertation* (Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China) (in Chinese) [薄文斐 2020 博士学位论文 (成都: 电子科技大学)]
- [29] Dalzell D R, McQuade J, Vincelette R, Ibey B, Payne J, Thomas R, Roach W P, Roth C L, Wilmink G J 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620M
- [30] Wei C, Zhang Y C, Li R, Wang S G, Wang T, Liu J H, Liu Z, Wang K J, Liu J S, Liu X M 2018 *Biomed. Opt. Express* **9** 3998

Brownian dynamics simulation of electrical properties of KcsA potassium ion channel

Gao Ming-Zhu¹⁾ Liu Chun-Liang²⁾ Wang Hong-Guang^{2)†} Li Yong-Dong²⁾
Lin Shu²⁾ Zhai Yong-Gui²⁾

1) (*Key Laboratory of Advanced Science and Technology on High Power Microwave, Northwest Institute of Nuclear Technology, Xi'an 710024, China*)

2) (*Key Laboratory for Physical Electronics and Devices of Ministry of Education, School of Electronic Science and Engineering, Faculty of Electronic and Information Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China*)

(Received 29 January 2023; revised manuscript received 23 April 2023)

Abstract

As one of the regulators of cationic concentration in cells, potassium channels play an important role in the depolarization and repolarization of nerve cell. KcsA (K⁺ conduction and selectivity architecture) channel is simple and has the commonness of potassium ion channel, which is often used as a template for potassium channel research. In this paper, Brownian dynamics (BD) method is used to simulate the electrical characteristics of the actual KcsA potassium channel systematically. The potential mean force (PMF) of ions in the channel under electrostatic field, the current-voltage characteristic curve of symmetric solution and asymmetric solution, the ion concentration distribution curve in the axial direction of the channel, and the conduction-concentration curve are obtained. The results show that the selectivity filter region of KcsA potassium channel blocks the passage of Cl⁻ basically, showing a special selection characteristic of the passage of K⁺, that its current-voltage curve presents a basically linear distribution, and that the conductivity-concentration curve presents a trend of first increasing and then flattening. The basic characteristic is consistent with the experimental phenomenon. In addition, the influence of the THz field on the channel K⁺ current is also simulated and analyzed. Compared with applying only the same amplitude electrostatic field, the selected terahertz field of 0.6 THz, 1.2 THz, and 5 THz can reduce the PMF by affecting the interaction potential energy between ion pairs, thereby increasing the K⁺ current. The research in this paper not only deepens the understanding of the regularity of KcsA potassium ion channels, but also provides a new idea for studying other types of ion channels and the influence of terahertz field on the characteristics of ion channels.

Keywords: Brownian dynamics, KcsA potassium ion channel, potential of mean force, terahertz field

PACS: 83.10.Mj, 87.55.Gh, 87.16.Vy, 87.50.C-

DOI: 10.7498/aps.72.20230118

† Corresponding author. E-mail: wanghg@xjtu.edu.cn



KcsA钾离子通道电学特性的布朗动力学模拟

高明珠 刘纯亮 王洪广 李永东 林舒 翟永贵

Brownian dynamics simulation of electrical properties of KcsA potassium ion channel

Gao Ming-Zhu Liu Chun-Liang Wang Hong-Guang Li Yong-Dong Lin Shu Zhai Yong-Gui

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 72, 158301 (2023) DOI: 10.7498/aps.72.20230118

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.72.20230118>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

太赫兹波对钾离子通道蛋白二级结构影响的分子动力学模拟

Molecular dynamics simulation of effect of terahertz waves on the secondary structure of potassium channel proteins

物理学报. 2021, 70(24): 248701 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211725>

纳米颗粒布朗扩散边界条件的分子动力学模拟

Molecular dynamics simulation of Brownian diffusion boundary condition for nanoparticles

物理学报. 2021, 70(14): 148201 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20202240>

强场太赫兹波作用下氢气分子振动动力学研究

Vibrational dynamics of hydrogen molecules under intense THz waves

物理学报. 2021, 70(24): 243101 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211482>

水的氢键网络动力学与其太赫兹频谱的关系

Relationship between hydrogen bond network dynamics of water and its terahertz spectrum

物理学报. 2021, 70(24): 248702 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211731>

纳米通道内气体剪切流动的分子动力学模拟

Molecular dynamics simulations of surface effects on Couette gas flows in nanochannels

物理学报. 2018, 67(8): 084701 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20172706>

基于单分子成像技术研究 λ -DNA分子穿越微米通道端口的电动力学特性

Electrodynamic characteristics of λ -DNA molecule translocating through the microfluidic channel port studied with single molecular fluorescence imaging technology

物理学报. 2020, 69(16): 168202 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200074>