



УДК 539.199

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ВАЛИНОМИЦИНА
С ИОНОМ КАЛИЯ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ*Хуторский В. Е., Маковский И. И.**Институт теоретической физики Академии наук УССР, Киев*

Методом Монте-Карло моделированы взаимодействия в системе K^+ — валиномицин — вода на разных стадиях вхождения иона K^+ во внутримолекулярную полость. Обсуждаются характеристики гидратных слоев комплекса. Результаты свидетельствуют об «одностороннем» захвате иона молекулой валиномицина.

Построение молекулярной модели гетерогенной реакции комплексобразования валиномицина является необходимым этапом в изучении индуцированного этим ионофором транспорта иона K^+ через фосфолипидный бислой. В этой связи представляет интерес исследование взаимодействий в системе K^+ — валиномицин — вода на разных стадиях вхождения иона во внутримолекулярную полость ионофора.

В работе [1] методом Монте-Карло моделировалась гидратация K^+ -комплекса валиномицина, в котором ион расположен в центре молекулы. В данном сообщении приведены результаты аналогичного исследования гидратации этого комплекса при различных положениях иона K^+ на оси симметрии третьего порядка. Ранее выполненные конформационные расчеты K^+ -комплекса [2], при которых варьировалось положение иона K^+ относительно конформационно подвижной молекулы, позволили выявить на этой оси три устойчивых положения катиона (рис. 1). Было высказано предположение, что высокий активационный барьер при диссоциации комплекса преодолевается благодаря увеличивающейся сольватации иона K^+ по мере его выхода из внутримолекулярной полости.

Из-за трудоемкости расчетов в данной работе исследовалась гидратация катиона лишь в тех точках на оси симметрии, которые отвечают максимумам и минимумам потенциальной энергии взаимодействия катиона с молекулой. Следует отметить, что изменения этой энергии вдоль оси симметрии третьего порядка с большой степенью точности симметричны относительно центра молекулы, поскольку катион взаимодействует в основном с симметрично расположенными полярными группами депептидного остова валиномицина и практически не взаимодействует с гидрофобными боковыми цепями, вносящими нарушение в инверсионную симметрию молекулы. С другой стороны, при центральном положении иона K^+ в комплексе имеет место неэквивалентность его взаимодействия с гидратными слоями, расположенными у противоположных отверстий браслетной молекулы [1] (рис. 2б), благодаря которой этот катион стремится сместиться в сторону фрагментов $-L-Val - D-Hyi-$.

Рассмотрим сначала гидратацию K^+ -комплекса валиномицина, когда катион находится в вершине активационного барьера со стороны остатков $-L-Val - D-Hyi-$ (рис. 2в). По методике, описанной в работе [1], была реализована процедура Монте-Карло для кластера, который состоял из 123 молекул воды, окружающих комплекс при температуре 298К. Энергия взаимодействия этого комплекса с водой при достижении равновесного состояния составляет -98 ккал/моль, что на 19 ккал/моль ниже энергии взаимодействия с водой такого комплекса, в котором K^+ расположен в центре молекулы. Таким образом, при выходе K^+ в сторону остатков $-L-Val - D-Hyi-$ активационный барьер заметно снижается благодаря гидратации, что подтверждает предположение о каталитической роли раствори-

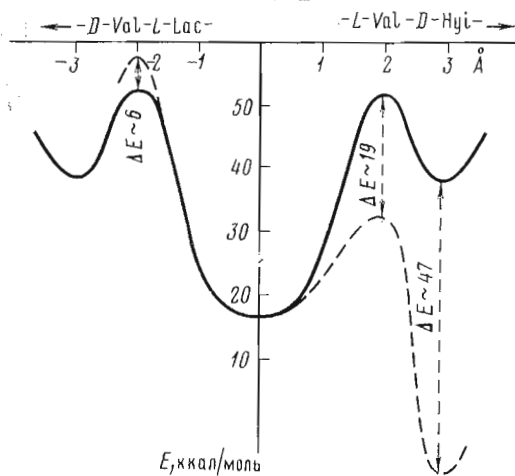


Рис. 1. Энергетический профиль вдоль координаты реакции комплексообразования без учета (сплошная кривая) и при учете гидратации (пунктир; за нулевую принята энергия гидратации K^+ -комплекса при положении катиона в центре молекулы валиномицина)

теля при диссоциации K^+ -комплекса. Столь существенное понижение активационного барьера дает основание предположить, что выход катиона из внутримолекулярной полости не сопровождается «раскрытием» браслета и переходом молекулы в корзиноподобную конформацию. Энергия взаимодействия с молекулами воды иона K^+ , смещенного от центра полости в центре полости, что естественно объясняется меньшей экранировкой катиона ионофором. Анализ равновесных конфигураций показывает, что вокруг K^+ -комплекса упорядоченно расположены около 20 молекул, из которых 11 находятся у торца браслета со стороны фрагментов $-L-Val - D-Hyi-$, 6 с противоположной стороны и 3 у боковой поверхности (табл. 1, рис. 2в).

Из табл. 1б видно, что в рассматриваемом комплексе с K^+ со стороны фрагментов $-L-Val - D-Hyi-$ наиболее сильно связана одна молекула воды, находящаяся от него на расстоянии ~ 3 Å вблизи оси симметрии (рис. 2в). Энергия ее взаимодействия с катионом составляет -13 ккал/моль, тогда как при центральном расположении катиона эта энергия всего около -6 ккал/моль. Существенно взаимодействие иона еще с одной молекулой воды (-8 ккал/моль), расположенной от него на расстоянии ~ 4 Å. Остальные молекулы, образующие более удаленный гидратный слой, взаимодействуют с K^+ намного слабее. Увеличивается взаимодействие с валиномицином молекулы воды, расположенной на оси симметрии со стороны остатков $-D-Val - L-Lac-$ (табл. 1а), поскольку катион внутри комплекса более удален от этого торца браслета и поэтому в меньшей степени препятствует реализации диполь-дипольных взаимодействий данной молекулы воды с лигандными группами [1]. Значительно возрастает взаимодействие с молекулами воды, расположенными у боковой поверхности браслета, так как в ослабленном поле сдвинутого катиона с большей эффективностью реализуются взаимодействия с полярными группами, экспонированными на этой поверхности (табл. 1в). Таким образом, уменьшение высоты активационного барьера со стороны $-L-Val - D-Hyi-$ является следствием не только увеличенной гидратации K^+ из-за меньшего экранирующего действия молекулы, но и общего увеличения взаимодействия K^+ -комплекса валиномицина с водой.

Перейдем к рассмотрению гидратации такого комплекса, в котором ион K^+ находится на вершине активационного барьера со стороны остатков $-D-Val - L-Lac-$. В этом случае энергия взаимодействия K^+ -комплекса с водой (-73 ккал/моль) на 6 ккал/моль выше, чем при расположении катиона в центре полости, и, следовательно, активационный барьер в результате гидратации возрастает. Таким образом, можно заключить, что образование комплекса валиномицина с K^+ может проходить только со стороны остатков $-L-Val - D-Hyi-$. Подобный «односторонний» процесс наблюдается у пептидного аналога валиномицина — *cyclo(-L-Pro - L-Val -*

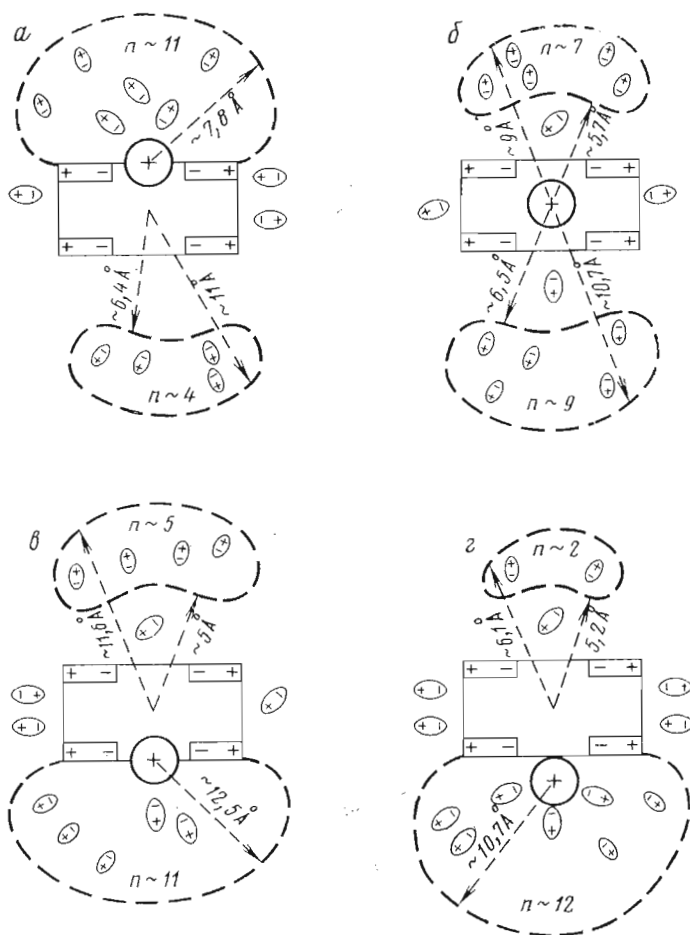


Рис. 2. Схематическое изображение гидратации K^+ -комплекса при различных положениях катиона на оси симметрии третьего порядка (верхняя часть молекулы соответствует стороне остатков $-D\text{-Val} - L\text{-Lac}$; n — число молекул воды в данной области гидратного слоя; дополнительные пояснения в тексте)

$D\text{-Ala} - D\text{-Val}$)₂ [3]. В гидратации комплекса участвуют 18 молекул воды, из которых 11 располагаются со стороны остатков $-D\text{-Val} - L\text{-Lac}$, 4 с противоположной стороны и 3 у боковой поверхности (табл. 2). Наиболее сильно с ионом K^+ взаимодействуют две молекулы воды, расположенные от него на расстоянии $\sim 2,8 \text{ \AA}$ (табл. 2а). Взаимодействие K^+ -комплекса с гидратным слоем, расположенным со стороны остатков $-L\text{-Val} - D\text{-Hui}$, весьма слабое (табл. 2б) из-за удаленности K^+ и экранирующего действия изопропильных групп. В рассматриваемом комплексе энергия взаимодействия иона K^+ с водой (~ -61 ккал/моль) на 14 ккал/моль ниже, чем у комплекса с катионом, расположенным в центре молекулы. Однако утрата диполь-дипольных взаимодействий воды с лигандными группами со стороны остатков $-D\text{-Val} - L\text{-Lac}$ (из-за влияния поля сдвинутого в эту сторону катиона) и существенное ослабление взаимодействий с гидратным слоем у противоположной стороны браслета приводит даже к некоторому повышению общей энергии взаимодействия K^+ -комплекса с водой.

Рассмотрим гидратацию комплекса, в котором ион K^+ находится в локальном минимуме энергии его взаимодействия с молекулой со стороны остатков $-L\text{-Val} - D\text{-Hui}$ (рис. 2г). Взаимодействие K^+ -комплекса с водой в этом случае составляет весьма существенную величину (-126 ккал/моль), что приводит к такому увеличению глубины потенциальной ямы, что она становится даже глубже ямы, отвечающей комплексу с центральным рас-

Энергетические и структурные характеристики молекул воды в гидратных слоях со стороны остатков $-D-Val - L-Lac-$ (а), остатков $-L-Val - D-Hyi-$ (б) и боковой поверхности браслета (в) K^+ -комплекса валиномицина, когда катион находится на вершине активационного барьера со стороны остатков $-L-Val - D-Hyi-$ ($\sim 1,8$ Å от центра молекулы)

а

n	1	2	3	4	5	6
$E_{K^+ - \nu lm}$	-18,5	-3,4	-3,2	-2,4	-1,4	-0,9
E_{K^+}	4,9	0,1	-1,7	-1,6	-1,3	-0,9
R_{K^+}	5,1	7,3	6,8	8,9	10,5	13,0
R	3,2	5,3	5,1	7,4	8,5	11,6

б

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$E_{K^+ - \nu lm}$	-11,9	-6,8	-3,4	-3,1	-2,9	-1,9	-1,5	-1,5	-1,3	-1,3	-0,9
E_{K^+}	-13,2	-7,7	-2,2	-3,5	-2,5	-1,6	-1,4	-1,3	-1,1	-0,9	-0,9
R_{K^+}	3,0	4,2	7,1	6,2	6,8	7,3	9,9	6,5	7,8	12,5	12,0
R	4,8	6,0	8,3	7,7	8,1	8,8	11,4	8,1	9,3	13,8	12,8

в

n	1	2	3	n	1	2	3
$E_{K^+ - \nu lm}$	-11,3	-7,8	-2,4	R_{K^+}	7,2	8,0	8,0
E_{K^+}	0,6	1,6	-1,1	R	6,9	7,4	8,0

Примечание. $E_{K^+ - \nu lm}$ — энергия взаимодействия комплекса с молекулой воды, E_{K^+} — энергия взаимодействия иона K^+ с молекулой воды (обе в ккал/моль). $R_{K^+}(\text{Å})$ — расстояние от иона K^+ до молекулы воды, R (Å) — расстояние от центра полости до молекулы воды, n — число молекул воды в данной области гидратного слоя.

положением катиона (рис. 1). Однако, учитывая сильное структурирование воды как вокруг выведенного из пределов внутримолекулярной полости иона K^+ (табл. 3б), так и вблизи от браслета со стороны остатков $-D-Val - L-Lac-$ (табл. 3а), которое приводит к энтропийной невыгодности рассматриваемого состояния (энтропийное слагаемое свободной энергии методом Монте-Карло рассчитать не удастся), можно предположить, что изменение свободной энергии системы будет менее существенным (рис. 1). Энергия взаимодействия иона K^+ с водой составляет ~ -74 ккал/моль. Гидратная оболочка комплекса состоит из 19 молекул воды: 11 расположены с той же стороны, что и катион, всего 3 молекулы воды находятся у противоположной стороны браслета и 4 молекулы располагаются у боковой поверхности (табл. 3). В непосредственном контакте с ионом K^+ на расстоянии $\sim 2,8$ Å находятся 3 молекулы воды (рис. 2г). Взаимодействие воды с лигандными группами со стороны остатков $-D-Val - L-Lac-$ возрастает по сравнению со случаем, когда ион K^+ находится на границе полости и практически исчезает гидратный слой, обусловленный полем катиона (табл. 3а). Увеличивается и количество молекул воды, расположенных у боковой поверхности (табл. 3в).

На рис. 2 наглядно показаны общие тенденции в изменениях гидратной оболочки K^+ -комплекса валиномицина при перемещении катиона вдоль оси симметрии третьего порядка.

В заключение сделаем некоторые предположения о протекании гетерогенной реакции комплексообразования. Рассмотрим два варианта взаимодействия молекулы валиномицина с мембраной [4]. В первом случае эта молекула адсорбирована на поверхности, находясь в непосредственном контакте с полярными головками липидов. Во втором случае, раздвинув ли-

Энергетические и структурные характеристики молекул воды в гидратных слоях K^+ -комплекса валиномицина, когда катион находится на вершине активационного барьера со стороны остатков $-D\text{-Val}-L\text{-Lac}$.
Обозначения те же, что и в табл. 1

а

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
E_{K^+-VIm}	-13,4	-9,6	-6,6	-5,3	-4,2	-3,3	-2,9	-1,8	-1,7	1,3	1,4
E_{K^+}	-13,4	-16,0	-5,2	-6,2	-3,1	-2,7	-2,7	-1,4	-3,8	0,1	2,9
R_{K^+}	2,8	2,8	5,1	4,9	6,0	7,3	3,0	7,6	5,9	7,8	6,1
R	4,5	4,4	6,6	6,7	7,3	8,7	4,7	9,5	7,0	8,7	7,9

б

n	1	2	3	4	n	1	2	3
E_{K^+-VIm}	-1,7	-1,6	-1,3	2,0	E_{K^+-VIm}	-11,6	-7,0	-0,9
E_{K^+}	-2,0	-0,8	-0,9	-0,6	E_{K^+}	-1,1	0,1	-0,9
R_{K^+}	8,1	10,8	11,6	10,6	R_{K^+}	7,0	7,6	12,3
R	6,4	9,2	11,0	9,0	R	6,8	7,9	12,5

Таблица 3

Энергетические и структурные характеристики молекулы воды в гидратных слоях вокруг K^+ -комплекса валиномицина, когда катион находится в локальном минимуме энергии со стороны остатков $-L\text{-Val}-D\text{-Hui}$ ($\sim 3 \text{ \AA}$ от центра молекулы).
Обозначения те же, что и в табл. 1

а

n	1	2	3	n	1	2	3
E_{K^+-VIm}	-20,1	-5,5	-1,3	R_{K^+}	6,3	8,0	9,0
E_{K^+}	2,9	0,8	-1,3	R	3,2	5,2	6,1

б

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
E_{K^+-VIm}	-14,7	-13,7	-12,0	-7,0	-4,6	-4,0	-3,1	-3,0	-2,8	-2,6	-1,7	-1,3
E_{K^+}	-15,6	-14,2	-13,6	-7,3	-4,0	-4,0	-2,6	-2,6	-1,8	-1,1	-1,6	-1,0
R_{K^+}	2,8	2,8	2,8	4,4	5,3	5,7	7,6	7,3	5,5	7,6	9,4	7,1
R	5,5	5,6	5,4	7,3	7,7	8,4	7,7	9,2	7,5	8,2	10,7	9,3

в

n	1	2	3	4	n	1	2	3	4
E_{K^+-VIm}	-8,8	-8,2	-3,1	-1,9	R_{K^+}	7,5	7,8	8,2	9,3
E_{K^+}	0,3	-0,5	-0,9	-1,7	R	7,5	7,3	8,1	9,4

пиды, молекула вторгается в мембрану и может вступать в контакты с гидрофобными хвостами липидов. Может показаться, что большее число гидрофобных групп на браслете со стороны остатков $-L\text{-Val}-D\text{-Hui}$ во втором случае приведет к преимущественной ориентации именно этой стороны к гидрофобной зоне мембраны. Однако расчет показывает, что взаимодействия K^+ -комплекса с молекулами воды, находящимися по разные стороны от плоскости инверсии, примерно одинаковы, несмотря на различную гидрофобность торцов браслета. Дело в том, что поле катиона направлено против поля лигандных групп, и это приводит к ослаблению взаимо-

действия с водой менее экранированных лигандных групп со стороны остатков *-D-Val - L-Lac-*. Учитывая энтропийную выгодность более «рыхлого» гидратного слоя со стороны остатков *-L-Val - D-Hyi-* [1], можно предположить, что на границе раздела мембрана — вода молекула комплекса ориентирована преимущественно этой стороной в направлении водной фазы.

Вышеизложенные результаты, а также выводы работы [1] дают основание заключить, что в ходе гетерогенной реакции валиномицина с ионом K^+ на границе раздела мембрана — вода последний внедряется в ионофор через торец браслета со стороны остатков *L-Val - D-Hyi-* при преимущественной ориентации этой стороны браслета к водной фазе.

Авторы выражают благодарность член-кор. АН СССР В. Т. Иванову за постоянный интерес к работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хуторский В. Е., Маковский Н. П. Исследование гидратации K^+ -комплекса валиномицина методом Монте-Карло. Препринт ИТФ-81-61Р. Киев, 1981, 44 с.
2. Хуторский В. Е., Иванова В. Т. Биоорганич. химия, 1981, т. 7, № 11, с. 1638—1644.
3. Davis D. G., Gisin B. F. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, № 4, p. 3755—3761.
4. Grell E., Funck T., Eggers F. In: Membranes. V. 3 / Ed. Eisenman G. New York — Basel: Marcel Dekker. Inc., 1975, p. 4—126.

Поступила в редакцию
16.VII.1981

MODELLING OF VALINOMYCIN-POTASSIUM ION COMPLEXATION IN AQUEOUS SOLUTION

KHUTORSKY V. E., MAKOVSKY N. N.

*Institute for Theoretical Physics, Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Kiev*

A Monte-Carlo method was used to simulate the interactions in the K^+ -valinomycin-water system at various stages of the K^+ -ion penetration into the intramolecular cavity. The hydrate layer characteristics of the complex are discussed. The results provide the evidence for the «one-sided» capture of an ion by the valinomycin molecule.