



УДК 578.324.087 : 591.181

© 1992 г. [Л. Састре], Б. Йоренте*, Р. Коррас**

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА
В ИОННЫХ КАНАЛАХ ВИРУСОВ*Национальный центр научных исследований, Куба;*** Институт органического синтеза Латвийской АН, Рига;**** Гавайский университет, факультет математической кибернетики, Куба*

Разработана математическая модель электрического потенциала, возникающего в ионных каналах капсиды вируса. Эта модель дает возможность с помощью численного метода найти траекторию движения иона через канал и рассчитать величину потенциала в точках этой кривой. Модель использована для получения кривых минимума потенциала, возникающего в каналах вируса мозаики южноамериканской фасолы при прохождении ионов Li^+ и Ca^{2+} . Сделан вывод о возможности переноса этих ионов через канал, причем для иона Ca^{2+} появляется потенциальный барьер.

Ионный обмен, являющийся фундаментальным процессом в физиологии, осуществляется посредством заряженных химических структур, называемых ионными каналами и расположенных в клеточной мембране. Эти каналы могут быть представлены как промежутки между соседними белковыми структурами [1].

Недавно были описаны ионные каналы в белковых оболочках (капсидах) вирусов [2]. Вирусные капсиды состоят из базовых структурных единиц, называемых протомерами, которые соединяются полипептидными цепями [2]. Группы из 5 или 6 протомеров образуют капсомеры, которые и формируют структуру вирусных капсид в виде колец, регулярно расположенных вокруг центрального отверстия. В вирусах, имеющих икосаэдрическую организацию, эти отверстия были идентифицированы как ионные каналы [2, 3].

Предполагалось [3], что благодаря ионным каналам осуществляется катионный обмен, обеспечивающий электрическую нейтральность генетического материала (РНК и ДНК) и стабильность внутримолекулярной среды. Отмечалась зависимость между состоянием ионных каналов и стабильностью вирусной капсиды [3].

В некоторых растениях имеются фармакологически активные вещества, способные блокировать ионный обмен через ионные каналы определенных клеток.

Это наводит на мысль о возможности обнаружения химических веществ со специфическим эффектом блокирования ионных каналов вирусов или бактерий. Изучение этих веществ может способствовать выявлению механизмов защиты от вирусных инфекций.

Для конструирования веществ с желаемым свойством блокирования ионных каналов было бы удобно создать математическую модель, позволяющую изучить, каким образом некоторые ионы или молекулы влияют на состояние ионных каналов. В представленной работе предлагается такая модель в предположении, что кинетической энергией транспортируемых ионов можно пренебречь. Не учитываются также все деформации, возникающие в капсиде вируса под действием электрического потенциала транспортируемых ионов.

Математическая модель

Известно, что в ионных каналах клеток возникает электрический потенциал, который непосредственно управляет ионным обменом [1]. Аналогичные процессы происходят в ионных каналах вирусов.

Этот потенциал обусловлен действием ван-дер-ваальсовых и электростатических сил. Ван-дер-ваальсовы силы появляются при таком сближении атомов, которое приводит к возникновению дипольных моментов и сил притяжения. Электростатические силы, описываемые законом Кулона, действуют между заряженными атомами.

Потенциал в точке ξ_i внутри ионного канала является суммой всех потенциалов, которые возникают между i -м атомом (расположенным в точке ξ_i) и каждым j -м атомом стенки вирусного канала.

Таким образом, мы имеем

$$E(\xi_i) = \sum_j E_{ij}, \quad (I)$$

$$E_{ij} = E_{ij}^* + E_{ij}^{**} + E_{ij}^{***}.$$

Член E_{ij}^* характеризует ван-дер-ваальсово воздействие между несвязанными атомами [4, 5]:

$$E_{ij}^* = -2,25 \cdot e_i^* \cdot e_j^* (r_i^* + r_j^*)^6 / r_{ij}^6,$$

где e_i^* — ван-дер-ваальсова минимальная энергия атома i ; e_j^* — ван-дер-ваальсова минимальная энергия атома j ; r_{ij} — расстояние между атомами i и j ; r_i^* — ван-дер-ваальсов радиус атома i ; r_j^* — ван-дер-ваальсов радиус атома j .

Необходимо учитывать эффект отталкивания, возникающий между электронными облаками близко расположенных атомов. В данной модели соответствующая энергия вычисляется следующим образом:

$$E_{ij}^{**} = 8,28 \cdot 10^6 \cdot e_{ij} \cdot \exp(-r_{ij}/0,0736 (r_i^* + r_j^*)).$$

Электростатические потенциалы вычисляются с использованием выражения Шераги [5]:

$$E_{ij}^{***} = 332q_i q_j / D r_{ij},$$

где q_i , q_j — эффективный заряд атома i , j ; D — эффективная диэлектрическая константа среды.

Сильва и др. [3] использовали следующую потенциальную функцию для двумерного анализа центрального разреза ионного канала:

$$E_j = \sum E_{ij}, \quad (II)$$

$$E_{ij} = Aq_i q_j / r_{ij} - B/r_{ij}^4 - C/r_{ij}^6 + D/r_{ij}^{12}.$$

Вкратце сравним выражения (I) и (II) для потенциальной энергии. Член $-(B/r_{ij}^4)$ учитывает существование момента четвертого порядка между атомами. Вслед за Фрагой [6] мы пренебрегаем этим членом как несущественным.

Другой член в выражении (II), который отличает его от выражения (I), $-D/r_{ij}^{12}$, но эффект, описываемый этим членом, учитывается экспоненциальным членом в (I).

Реализация модели

Для расчета потенциала внутри ионного канала была построена сеть, полученная в результате серии разрезов, проходящих через продольную ось канала. Каждый последующий разрез образует с предыдущим дву-

гранный угол θ . На каждом разрезе строится прямоугольная сеть с шагом h_x и h_y . Потенциал вычисляется в точках пересечения сети.

Рассчитывается траектория прохождения данного иона через канал. В соответствии с принципом Гамильтона—Якоби эта траектория соответствует минимуму потенциала [7]. Для нахождения этой траектории был использован вариант метода Розенброка. Новые направления поиска минимума в методе Розенброка [8], [9] выбирались с помощью процедуры ортогонализации Грама—Шмидта [10].

Математическая модель была реализована на Turbo Pascal 5.0 в операционной системе MS DOS 4.0. Для удобства пользователя программа требует минимума вводимой информации. Необходимы данные о трехмерных координатах и типах атомов, образующих стенку канала. Остальные параметры рассматриваемых атомов получаются из внутренних файлов с использованием входной информации. Например, энергия, радиус Ван-дер-Ваальса, эффективный заряд каждого атома, который определяется числом и типом связанных с ним атомов.

Следовательно, для того чтобы определить заряд на атоме i , необходимо идентифицировать непосредственное окружение атома.

Для автоматического решения этой задачи применялся метод распознавания образов. При этом использовалась следующая схема:

1) вычислялось евклидово расстояние r_{ij} между атомом i и всеми остальными атомами;

2) определялась окрестность $v(i)$ атома i

$$v(i) = \{a_j | r_{ij} < L\},$$

где L — максимальная возможная длина связи для атома i ;

3) рассматривались атомы, принадлежащие окрестности $v(i)$. Если расстояние между атомами i и j равнялось длине связи между атомами этих типов, атомы считались связанными. Используя знание о числе и типе атомов, связанных с i -м, определяли его эффективный заряд с помощью библиотеки образов.

В данной работе было идентифицировано 10 различных атомарных фрагментов. Таким же образом можно определить заряды для большинства атомарных фрагментов, встречающихся в белках.

Используя вышеуказанный метод, составляли карту потенциалов в точках пересечения сети на каждом продольном разрезе внутри канала. Была построена шкала из 15 значений потенциала от максимального до минимального по всем разрезам. Каждому интервалу значений потенциала поставлен в соответствие некоторый цвет. Каждый узел сети графически представлялся цветом, соответствующим значению потенциала в этом узле. Для точек разреза, отличных от узлов сети, делалась линейная интерполяция по трем ближайшим соседям [11], что давало приближение для значения потенциала в этих точках.

Для построения пространственной кривой минимума потенциала была использована утилита ACROSPIN [12] статистического пакета SYSTAT.

Приложение к вирусу мозаики южноамериканской фасоли

Вирус мозаики южноамериканской фасоли имеет икосаэдрическую капсиду, состоящую из пентамеров и гексамеров, причем каналы образованы пентагональными структурами, формируемыми пентамерами [3].

Для расчета потенциала точек внутри канала рассматривалась некоторая аппроксимация пентамеров, образующих каналы, поскольку учет всех атомов пентамера требует больших вычислительных затрат. Авторы учитывали 250 атомов, определяющих стенку канала, на каждой из

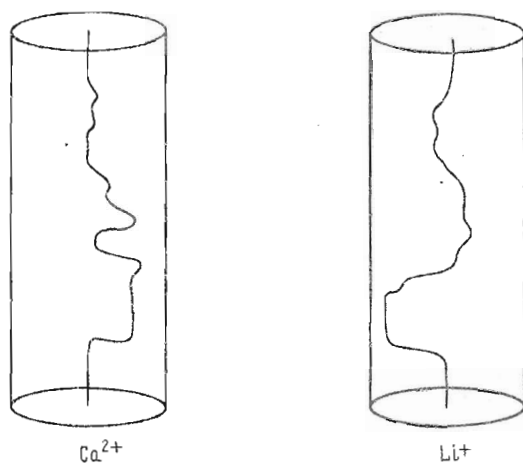


Рис. 1. Траектории движения ионов Ca^{2+} и Li^+ внутри ионного канала

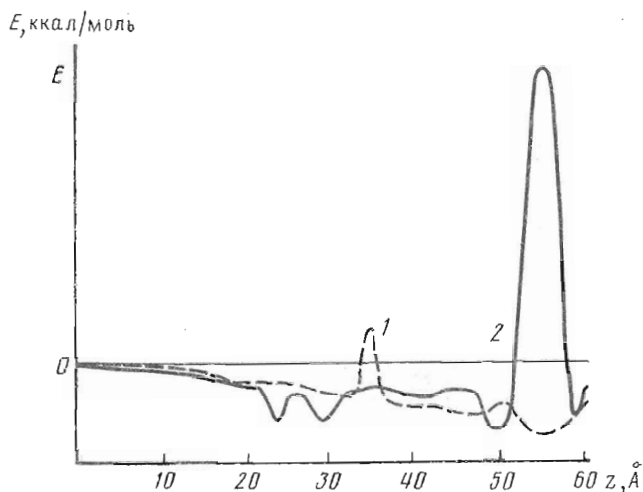


Рис. 2. Величина электрического потенциала в точках траектории движения ионов Li^+ (1) и Ca^{2+} (2). Z — расстояние вдоль траектории

5 осей пентамера. Остальные, более удаленные атомы были исключены из рассмотрения. Таким образом, всего в данной аппроксимации стенок канала было учтено 1250 атомов.

Были рассчитаны траектории движения внутри канала для ионов Li^+ и Ca^{2+} (рис. 1), которые сильно отличаются друг от друга, что объясняется различными свойствами ионов, такими, как заряд, минимальная энергия, ван-дер-ваальсов радиус. Электрический потенциал, вычисленный вдоль траекторий, представлен на рис. 2. Заметим, что потенциальный барьер возникает для Ca^{2+} и не возникает для Li^+ , что согласуется с экспериментальными данными [3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Robertis E., De Robertis F. // *Biologia Celular y Molecular*. Edición Revolucionaria, 1984. P. 74–80.

2. *Davis B., Dulbecco R., Eisen H., Ginsberg H., Wood W.* // Microbiology. Harper and Row, 1973. P. 124-126.
3. *Silva A., Cachau R., Goldstein D.* // Ion channels in Southern Bean Mosaic Virus Capsid, *J. X-ray Spectroscopy*, 2, 1987.
4. *Montero L.* // Dr. rer. nat. Thesis, Technische Universitat Dresden. RDA, 1980. P. 45.
5. *Montero L., Del Bosque J., Alvarez R.* // Manual de Utilizacion, Sistema de Programas de Quimica Computacional y Teorica COPEANE. Facultad de Quimica, Universidad de la Habana, 1988.
6. *Fraga S.* // Quimica Teorica. Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, 1989. P. 121.
7. *Goldstein H.* // Mecanica clasica. Edicion Revolucionaria. 1967. P. 245.
8. *Sastre L., Mansilla R.* // Modelacion Matematica de Sistemas Biologicos. CNIC, 1988. P. 9-63.
9. *Martinez A., Muñoz R., Burguet M.* // Programas BASIC para la Optimizacion de funciones, Metodo de Rosenbrock. Ingenieria Quimica, 2, 1985.
10. *Beveridge G., Schechter R.* // Optimization: Theory and Practice. Pueblo y Revolucion, 1970. P. 19.
11. *Ralston A.* // Introduccion al Analisis Numerico. Limusa, 1978. P. 137.
12. *Parker D. B.* AcroSpin (TM) Version 1.1. Serial Number 577. Copyright (C). 1988.

Поступила в редакцию
17.VII.1991

L. SASTRE, B. LLORENTE*, R. COROAS**

A MATHEMATICAL MODEL OF ELECTRIC POTENTIAL IN VIRAL ION CHANNELS

National Centre for Scientific Research, Cuba;

**Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga;*

***University of Havana, Cuba*

A mathematical model of the potential appearing in the viral capsid ionic channels is developed. This model makes it possible to obtain the minimum potential curve inside the channel and to calculate the trajectory of the ion by using numerical methods. This model has been applied to the southern bean mosaic for Li^+ and Ca^{2+} ions. It is concluded that this ions can be transported throught the channels, a potential barrier arising for Ca^{2+} but not for Li^+ .