



УДК 539.199

СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ ВОДЫ  
В ТРАНСМЕМБРАННОМ КАНАЛЕ ГРАМИЦИДИНА А*Хуторский В. Е.**Институт теоретической физики Академии наук УССР, Киев*

Необходимым шагом в изучении транспорта ионов через канал в фосфолипидной мембране, образуемый димером грамицидина А, является исследование гидратации иона в этом канале. Прежде всего нужно установить, можно ли вообще заполнить водой канал, когда димер грамицидина А находится в предпочтительных конформационных состояниях, и, если возможно, то какое количество молекул воды он содержит, в каком структурном состоянии они в нем находятся и, наконец, какой вклад в формирование структуры вносят взаимодействия молекул воды между собой и со стенками канала.

Определенные перспективы для решения подобных проблем открывает развитый в статистической теории жидкости метод математического моделирования, получивший название метода Монте-Карло, который позволяет выявлять тонкие детали структурного состояния жидкости, часто недоступные в экспериментальных исследованиях.

В данной работе процедуру Монте-Карло применяли для молекул воды, расположенных в канале алашинового аналога димера грамицидина А (природа боковых групп аминокислотных остатков грамицидина А не принималась во внимание, поскольку они мало полярны и расположены вне канала, в контакте с гидрофобной зоной мембраны). Следуя Витчу и др. [1], грамицидиновый канал моделировали двуспиральным полипептидом с антипараллельно направленными цепями в конформациях  $\uparrow\downarrow\pi_{L,D}^{7,2}$  и  $\uparrow\downarrow\pi_{L,D}^{5,6}$  [2], которые наиболее вероятны у молекул грамицидина А, включенных в фосфолипидный бислой [3, 4].

Энергия взаимодействий молекул воды в рассматриваемой системе складывается из взаимодействий вода-вода и канал-вода. Учет взаимодействий вода-вода осуществляется с помощью потенциальной функции, предложенной Роулинсоном [5], а взаимодействия канал-вода рассчитывались как сумма ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий и энергии водородных связей [6].

Приведем сначала результаты расчета для конформации  $\uparrow\downarrow\pi_{L,D}^{7,2}$ . Для полипептидов в конформации  $\uparrow\downarrow\pi_{L,D}$  структурной единицей, из которой с помощью последовательных операций вращения и трансляции относительно оси канала можно получить структуру всей молекулы, являются четыре аминокислотных остатка — по паре соседних остатков в антипараллельных цепях. Расчет проводился для ансамбля восьми структурных единиц, т. е. для димера, содержащего по 16 остатков в каждой цепи (в грамицидине А 15 остатков, однако закономерности размещения молекул воды в канале легче понять, приняв число остатков в димере кратное четырем). Если в контакте с модельным полипептидом рассматривается менее восьми молекул воды, то расчеты показывают, что все они локализируются в канале и эффективно взаимодействуют с его стенками. Если же молекул воды больше восьми, то лишь восемь из них локализируются в канале. Таким образом, на каждую структурную единицу, содержащую четыре аминокислотных остатка, приходится по одной молекуле воды.

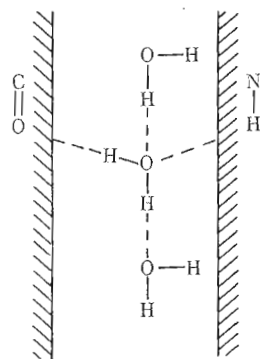
Поскольку димер грамицидина А содержит 30 аминокислотных остатков, его канал должны заполнять примерно 7 молекул воды. Эта величина

Энергетические характеристики молекулы воды в грамицидиновом канале

Конформация	$n$	$E$	$E_{WG}$	$E_{WW}$	$E_{C=O}$	$E_{N-H}$
$\uparrow\downarrow \pi_{L,D}^{7,2}$	8	-9,7	-5,8	-3,9	-3,8	-1,2
$\uparrow\downarrow \pi_{L,D}^{5,6}$	10	9,4	11,4	-2,0	2,5	8,3

Примечание.  $n$  — число молекул, заполняющих канал;  $E$  — удельная потенциальная энергия воды в фазе канала,  $E_{WG}$  — удельная энергия взаимодействия вода-канал,  $E_{WW}$  — удельная энергия взаимодействия вода-вода,  $E_{C=O}$  — удельная энергия гидратации групп  $C=O$  в канале,  $E_{N-H}$  — удельная энергия гидратации групп  $N-H$  в канале (энергии приведены в ккал/моль).

хорошо согласуется со средним числом молекул воды в канале, определенным экспериментально (5–7 [7, 8], 9 [9]). Анализ равновесных конфигураций молекул воды в канале приводит к заключению, что они образуют структуру, вытянутую вдоль оси канала, в которой каждая молекула воды взаимодействует с двумя соседними, а также с  $C=O$  и слабее с группами  $N-H$ , расположенными вдоль стенок канала (см. рисунок и таблицу). Следует отметить, что молекулы воды обладают определенной свободой поперечных перемещений, их отклонения от оси канала достигают 1 Å; это говорит о том, что движение воды в канале следует рассматривать как трехмерное, а не одномерное.



Схематическое изображение структурного состояния воды в грамицидиновом канале

Расчеты показывают, что удельная потенциальная внутренняя энергия воды в канале (т. е. энергия, приходящаяся на одну молекулу) равна -9,7 ккал/моль. Прибавив к этой величине энергию вращательных и поступательных степеней свободы молекулы воды ( $3 kT \approx 1,8$  ккал/моль,  $T=298$  К), получим -7,9 ккал/моль — удельную внутреннюю энергию воды в канале. Эта величина практически совпадает с удельной внутренней энергией воды в объемной фазе. Более половины удельной внутренней энергии воды в канале приходится на взаимодействия вода-канал (таблица). Таким образом, взаимодействия вода-канал при переходе молекулы воды из водной среды в канал компенсируют уменьшение взаимодействий вода-вода, обусловленное тем, что у молекулы воды в канале меньше соседних молекул воды, чем в объемной фазе. Благодаря такой компенсации вход молекул воды в канал не является энергетически невыгодным. Вычисление изменений энтропии методом Монте-Карло весьма затруднительно. Поскольку, однако, подвижность молекулы воды в канале такая же, как и в водной среде [40], и внешние степени свободы молекулы воды при переходе из объемной фазы в канал не вырождаются, можно предположить, что энтропия существенно не изменится. Из этого следует, что канал в грамицидине А, находящемся в конформации  $\uparrow\downarrow \pi_{L,D}^{7,2}$ , должен заполняться водой. В принципе канал может быть сколь угодно протяженным, поскольку удлинение его не приводит к изменению удельной внутренней энергии.

Рассмотрим теперь спираль  $\uparrow\downarrow \pi_{L,D}^{5,6}$ . Расчеты методом Монте-Карло показывают, что из-за стерических затруднений молекулы воды стремятся покинуть узкий канал в этой спирали. Итак, можно заключить, что в мембране димеры грамицидина А находятся в конформации  $\uparrow\downarrow \pi_{L,D}^{7,2}$ .

Автор выражает благодарность члену-корр. В. Т. Иванову за помощь в работе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Veatch W. R., Fossel E. T., Blout E. R. *Biochemistry*, 1974, v. 13, № 26, p. 5249–5256.
2. Lotz B., Colonna-Cesari F., Heitz F., Spach G. A. *J. Mol. Biol.*, 1976, v. 106, № 4, p. 915–942.
3. Sychev S. V., Nevskaya N. A., Jordanov St., Shepel E. N., Miroshnikov A. I., Ivanov V. T. *Bioorgan. Chem.*, 1980, v. 9, № 1, p. 121–151.
4. Sychev S. V., Ivanov V. T. In: *Membranes and transport*. V3/Ed. Martonosi N. A. New York – London: Plenum Press, 1982, p. 301–307.
5. Barker J. A., Watts R. O. *Chem. Phys. Lett.*, 1969, v. 3, № 3, p. 144–145.
6. Momany F. A., Carruthers L. M., McCuire R. F., Sheraga H. A. *J. Phys. Chem.*, 1974, v. 78, № 16, p. 1595–1620.
7. Rosenberg P. A., Finkelstein A. J. *Gen. Physiol.*, 1978, v. 72, № 3, p. 341–350.
8. Rosenberg P. A., Finkelstein A. J. *Gen. Physiol.*, 1978, v. 72, № 3, p. 327–339.
9. Dani J. A., Levitt D. G. *Biophys. J.*, 1981, v. 35, № 8, p. 485–500.
10. Dani A. J., Levitt D. G. *Biophys. J.*, 1981, v. 35, № 8, p. 501–508.

Поступило в редакцию  
14.XII.1982

## WATER STRUCTURE IN THE GRAMICIDIN A CHANNEL

KHUTORSKY V. E.

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

The Monte-Carlo method is used to investigate the structure of water in the gramicidin A channel. The study shows that the water forms a liner structure along the channel axis that contains approximately seven molecules.