

УДК 541.124

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТОННОГО ТРАНСПОРТА В КАНАЛЕ ГРАМИЦИДИНА А

И.А. Калиман, А.А. Московский, С.С. Колюхов, А.В. Немухин

(кафедра физической химии; e-mail: ilya.kaliman@gmail.com)

Представлены результаты расчетов профилей свободной энергии для процесса переноса протона вдоль ориентированной цепочки молекул воды в канале грамицидина А. Использован оригинальный вариант метода молекулярной динамики с жесткими фрагментами для описания движений пептидных групп канала и внешних молекул воды. Моделирование внутренней цепи, состоящей из молекул воды осуществлялось при помощи параметров силового поля РМ6, позволяющего описывать разрывы и образование химических и водородных связей в молекулах воды. Рассмотрены разные механизмы переноса протона через канал грамицидина А: стадии переноса протона H^+ , анионного дефекта OH^- и переориентации молекул воды в канале. Параллельная схема расчета траекторий реализована путем разделения координаты реакции на сегменты, а объединение результатов проводилось по методу взвешенных гистограмм. Показано, что процессы перемещения и протона, и аниона OH^- являются безбарьерными. Энергетический барьер характерен лишь для стадии переориентации водной цепи внутри канала.

Грамицидин А представляет собой пентадекапептид, состоящий из L и D аминокислот (Formyl L-Val L-Gly L-Ala D-Leu L-Ala D-Val L-Val D-Val L-Trp D-Leu L-Trp D-Leu L-Trp D-Leu L-Trp Ethanolamine), образующих спиральную структуру, закрученную в правую сторону. Размер молекулы грамицидина А недостаточен для образования канала в мембране, поэтому трансмембранный ионный

канал формирует димер. Вследствие небольших размеров грамицидин представляет удобную систему для теоретического моделирования реакций переноса протона по ориентированным цепочкам молекул воды, которые часто называют проводниками протонов [1–4] (рис. 1). Несмотря на популярность этой модели, механизм протонного транспорта по водным проводникам остается темой для дискус-

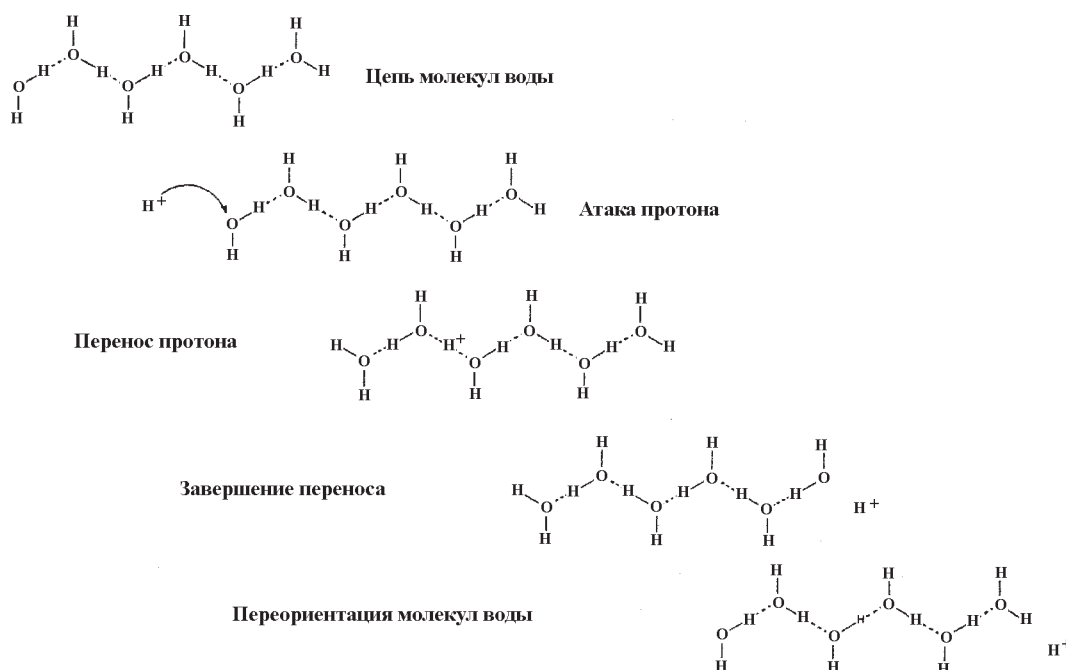


Рис. 1. Классическая схема переноса протона по цепи из молекул воды

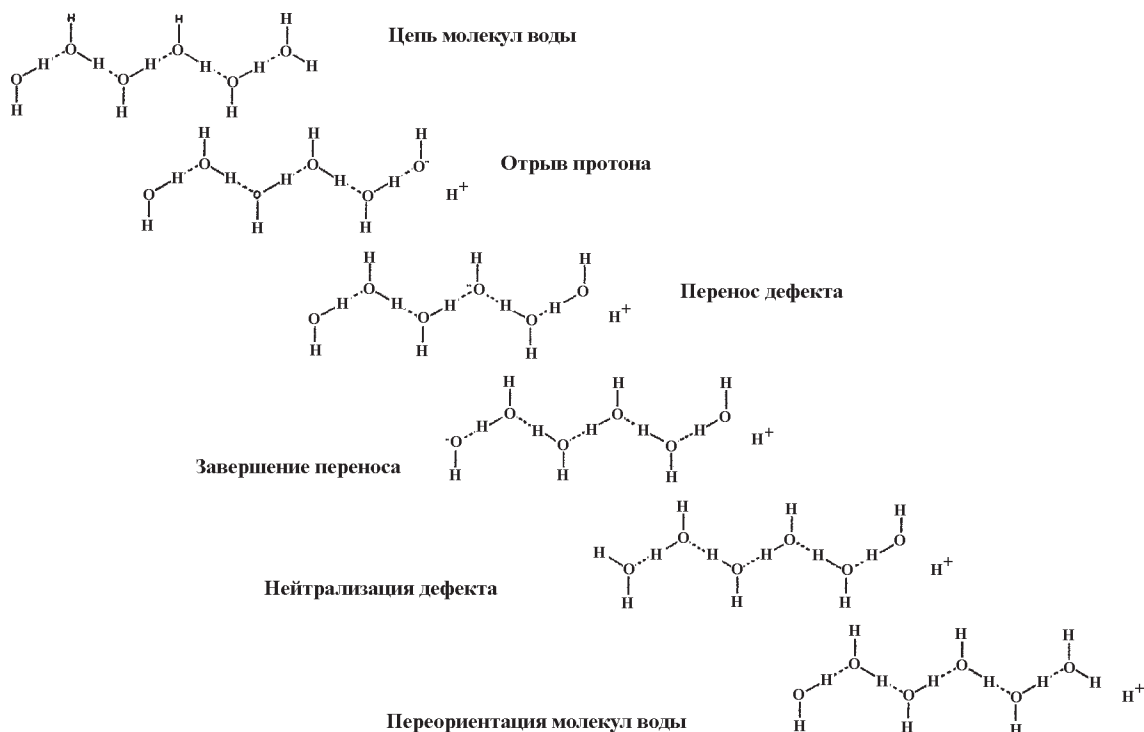


Рис. 2. Схема переноса анионного дефекта

сий. В частности, в работе [5] предложена оригинальная схема проводимости протонов по ионному каналу, в которой предполагается, что процесс может быть описан транспортом анионного дефекта OH^- (рис. 2). Конечным результатом в обоих случаях является физическое перемещение протона с одного конца канала к другому, а после каждого акта переноса протона необходима переориентация цепочки водного проводника для подготовки следующего акта.

В данной работе мы сопоставили результаты расчетов профилей свободной энергии для переноса протонов вдоль ориентированной цепочки молекул воды в канале грамицидина А, предполагая существование как протонного, так и анионного механизмов переноса. Рассмотрена также стадия переориентации молекул воды внутри канала.

На рис. 3 изображена молекулярная модель, использованная для расчетов траекторий. Цепь молекул воды внутри канала образована 9 молекулами воды. На обоих концах канала находятся кластеры из 20 молекул воды (внешние молекулы воды), стенки канала образованы пептидными группами (атомы водорода не показаны). Исходные координаты тяжелых атомов построены на основе структуры 1JNO [6] из банка данных белковых структур.

Для расчетов использован новый вариант метода молекулярной динамики с жесткими фрагментами [7, 8], который применяется для описания движений пептидных групп канала и внешних молекул воды, расположенных вне канала. Пептидные группы подразделяются на достаточно малые жесткие фрагменты, перемещение которых в составе пептидных цепей описывается динамикой твердых тел. В данном случае стенки канала образованы 144 жесткими фрагментами. Внешние молекулы воды также представляют собой твердые тела. Силы, действующие на эти жесткие фрагменты, вычисляются с параметрами силового поля CHARMM27 [9]. Для моделирования внутренней цепи водного проводника с протоном или гидроксил анионом использованы параметры силового поля PM6 [10], позволяющего описывать разрывы и образование химических и водородных связей в молекулах воды.

При интегрировании уравнений молекулярной динамики использовался канонический (NVT) ансамбль с термостатом Нозе–Пуанкаре [11]. Интегрирование уравнений движения проводилось по оригинальным компьютерным программам. Следуя рекомендациям работы [2], в качестве координаты реакции мы использовали значение проекции дипольного момента на ось канала, который в свою оче-

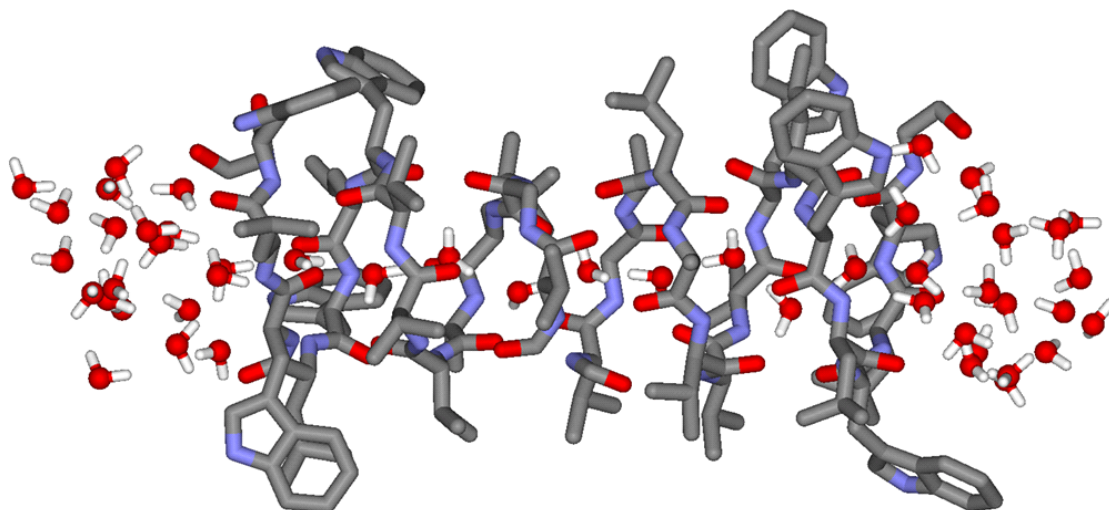


Рис. 3. Модельная система, состоящая из димера грамицидина (стержнями показаны только тяжелые атомы) с цепью молекул воды внутри канала и внешними молекулами воды

редь вычислялся для атомов цепи молекул воды. Траектории рассчитывали для температуры 300 К с шагом интегрирования 0,5 фс. Для реализации параллельной схемы расчета траекторий координата реакции была подразделена на 6 сегментов (окон), согласно зонтичной схеме сканирования конфигурационного пространства (*umbrella sampling*) [12]. В каждом окне анализировалось 60 000 конфигураций с интервалом 2,5 фс. Объединение результатов проводилось по методу взвешенных гистограмм [13]. Свободную энергию рассчитывали по формулам статистической термодинамики через распределе-

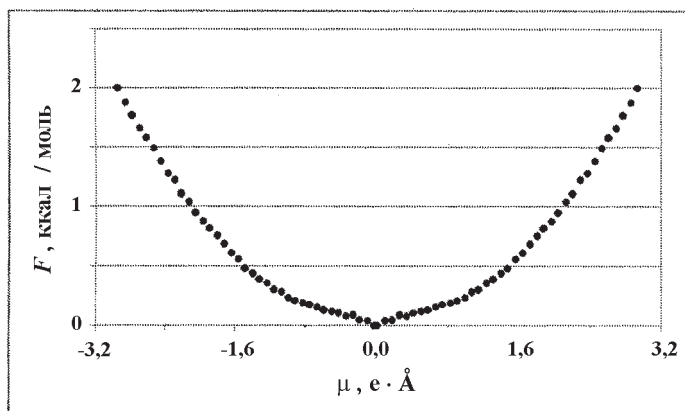


Рис. 4. Профиль свободной энергии для стадии переноса протона

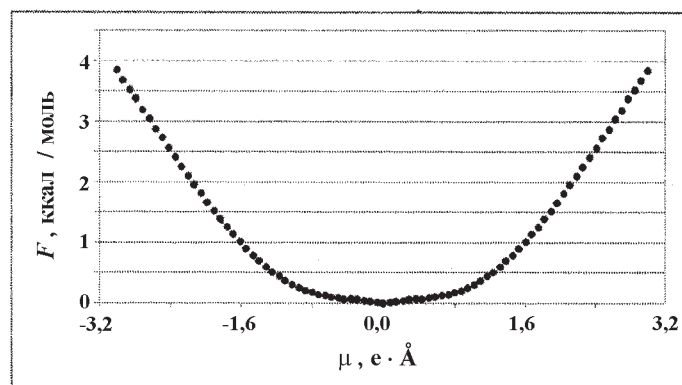


Рис. 5. Профиль свободной энергии для стадии переноса OH^-

ние вероятностей вдоль координаты реакции. Результаты расчетов приведены на рис. 4–6.

По результатам проведенных расчетов можно сделать вывод, что перемещение как протона, так и OH^- не имеют энергетических барьеров. Следует отметить, что потенциальная яма, отвечающая нахождению заряженной частицы в центре канала, более глубокая для OH^- (~4 ккал/моль), чем для протона (~2 ккал/моль). Энергетический барьер характерен для стадии переориентации водной цепи внутри канала, и именно эта стадия является лимитирующей.

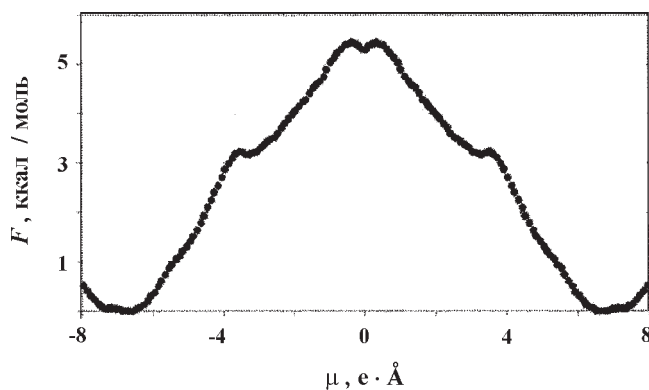


Рис. 6. Профиль свободной энергии для стадии переориентации цепи из молекул воды

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 06-03-33009-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sagnella D. E., Laasonen K., Klein M. L. // *Biophys. J.* 1996. **71**. P. 1172.
2. Pomes R., Roux B. // *Biophys. J.* 2002. **82**. P. 2304.
3. Braun-Sand S., Burykin A., Chu Z. T., Warshel A. // *J. Phys. Chem. B.* 2005. **109**. P. 583.
4. Nemukhin A. V., Grigorenko B. L., Topol I. A., Burt S. K. // *J. Phys. Chem. B.* 2003. **107**. P. 2958.
5. Rokitskaya T. I., Kotova E. A., Antonenko Y. N. // *Biophys. J.* 2002. **82**. P. 865.
6. Townsley L. E., Tucker W. A., Sham S., Hinton J. F. // *Biochemistry.* 2001. **40**. P. 11676.
7. Moskovsky A. A., Vanovschi V. V., Konyukhov S. S., Nemukhin A. V. // *Intern. J. Quant. Chem.* 2006. **106**. P. 2208.
8. Московский А. А., Калиман И. А., Акимов А. В., Конюхов С. С., Григоренко Б. Л., Немухин А. В. // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2007. **48**. С. 219.
9. MacKerell A. D., Bashford D., Bellot M. et al. // *J. Phys. Chem. B.* 1998. **102**. P. 3586.
10. Weber T. A., Stillinger F. H. // *J. Phys. Chem.* 1982. **8**. P. 1314.
11. Hisashi O., Itoh S. G., Okamoto Y. // *J. Chem. Phys.* 2007. **126**. P. 84103.
12. Roux B. // *Comput. Phys. Comm.* 1995. **91**. P. 275.
13. Kumar S., Bouzida D., Swendsen R. H., Kollman P. A., Rosenberg J. M. // *J. Comput. Chem.* 1992. **13**. P. 1011.

Поступила в редакцию 15.02.08

MODELING PROTON TRANSPORT IN THE CHANNEL OF GRAMICIDIN A

I.A. Kaliman, A.A. Moskovsky, S.S. Konyukhov, A.V. Nemukhin

(Division of Physical Chemistry)

The energy profiles for the proton transfer along the oriented water molecules inside the gramicidin A channel were computed. We use an original implementation of the rigid body molecular dynamics method for description of the peptide groups of the channel as well as of the outer water molecules. In order to simulate the inner water wire, the force field parameters PM6 allowing formation and cleavage of chemical and hydrogen bonds in water molecules are used. We studied the intrinsic stage of the proton H^+ translocation, the transfer of the anionic defect OH^- , and the stage of re-orientation of the water file inside the channel. To facilitate parallel calculations of trajectories, the reaction coordinate is subdivided into segments, and the weighted histogram analysis method is applied. No energy barrier was found for the transfer of an anion defect from the center of the channel, as well as for the proton transfer. The re-orientation of water file inside the channel is the only stage, that has a barrier.