



УДК 547.962.03/04+536.666

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ  
ЭНЕРГИИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ВАЛИНОМИЦИНА  
С ИОНАМИ КАЛИЯ В ВОДЕ

*Маэстро М.*

*Институт химии университета Бари, Италия*

Рассчитана свободная энергия комплексообразования валиномицина с ионами калия в воде. При расчетах учитывались энергетические и энтропийные факторы и влияние среды. Полученная величина  $\Delta G^0$  равна  $-9,6$  ккал/моль.

За последние годы появилось большое количество работ, посвященных теоретическим и экспериментальным исследованиям комплексонов-депептидов (см. [1] и цитируемую там литературу). Особенно значительный прогресс достигнут в изучении валиномицина, для которого установлено пространственное строение как свободного макроцикла, так и его комплексов в кристаллическом состоянии [2-4] и в растворах [5]. Полученные данные позволили ответить на ряд вопросов, связанных с пространственным строением и конформационными перестройками молекулы валиномицина. Значительно менее изучена термодинамика процесса комплексообразования. В частности, как отмечалось в работе [1], практически отсутствуют данные о взаимодействии валиномицина с растворителем и об изменениях энтропии системы в ходе комплексообразования.

Существуют три основные трудности, препятствующие теоретическому анализу такого рода систем: 1) большое число атомов в молекуле валиномицина затрудняет использование методов расчета, разработанных для менее сложных систем; 2) отсутствие точных данных о геометрических параметрах различных пространственных форм валиномицина и его комплексов в растворах; 3) отсутствие надежных методов расчета энтропийных членов.

В данной работе предпринята попытка определить некоторые термодинамические параметры процесса комплексообразования в растворах. Ввиду сложности системы полученные результаты являются приближительными, и их следует рассматривать как предварительные.

Известно, что связывание катионов щелочных металлов происходит как гетерогенная реакция либо на поверхности искусственных и биологических мембран, содержащих валиномицин [1], либо на границе раздела фаз в двухфазных системах [6]. В настоящей работе с целью максимального упрощения принято, что процесс комплексообразования протекает в водной фазе, хотя это и затрудняет экспериментальную проверку полученных в работе результатов. Для части расчетов использованы результаты рентгеноструктурного анализа кристаллической формы валиномицина. Эта форма не является доминирующей в растворах, однако представлялось целесообразным учесть имеющиеся для нее точные координаты, с тем чтобы воспользоваться полученными данными для сравнения.

Процесс связывания катиона формально может быть разбит на ряд стадий:

- 1)  $K^+(H_2O)_6\{H_2O\} \rightarrow K^+(H_2O)_6 + \{H_2O\}$ ,
- 2)  $K^+(H_2O)_6 \rightarrow K^+ + 6H_2O$ ;  $6H_2O \rightarrow \{H_2O\}$ ,
- 3)  $Vm^a(H_2O)_n\{H_2O\} \rightarrow Vm(H_2O)_n + \{H_2O\} \rightarrow Vm + nH_2O + \{H_2O\}$ ,
- 4)  $Vm \rightarrow Vm^*$ ,
- 5)  $Vm^* + K^+ \rightarrow Vm \cdot K^+$ ,
- 6)  $\{H_2O\} \rightarrow \{H_2O\} + (n_1 - n)H_2O$ ;  $Vm \cdot K^+ + n_1H_2O \rightarrow Vm \cdot K^+(H_2O)_{n_1}$ ,
- 7)  $Vm \cdot K^+(H_2O)_{n_1} + \{H_2O\} \rightarrow Vm \cdot K^+(H_2O)_{n_1}\{H_2O\}$ .

<sup>o</sup> Vm — валиномицин.

В этих реакциях  $\{H_2O\}$  означает воду, не связанную ни с катионом, ни с валиномицином и находящуюся в типичной для воды при температуре 298 К структурной форме. Она отличается как от молекул воды в гидратной оболочке катиона, так и от молекул воды, окружающих молекулу валиномицина, особенно ее гидрофобные участки. Деление на стадии (1–7) имеет формальный характер; ряд стадий, например (4), включен главным образом для того, чтобы иметь возможность использовать литературные данные.

*Дегидратация катиона.* Стадии (1) и (2) описывают дегидратацию иона калия. Разделение процесса на две стадии дает возможность использовать для контроля расчетов экспериментальные данные. Кроме того, такой способ описания позволяет на относительно простом примере проверить возможность применения в данной работе расчетных моделей и программ, используемых для процессов такого типа. Метод выделения первой гидратной оболочки из остальной среды соответствует современным представлениям о структуре растворов и удобен для расчетов.

Для стадии (1) (экстракция гидратированного иона из воды)  $\Delta G_1^o$  было вычислено по формуле Борна [7] без поправок для величины ионного радиуса. За величину ионного радиуса была принята сумма равновесного расстояния O—K<sup>+</sup> (вычисленная для стадии (2) и равная 2,46 Å), среднего радиуса H<sub>2</sub>O при октаэдрическом расположении молекул воды вокруг катиона и ван-дер-ваальсова радиуса водорода (дополнительно к связи O—H) (рис. 1, 2). В результате мы имеем:

$$\Delta G_1^o = \frac{163,9}{r_A} = 43,3 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1},$$

где

$$r_A = r_{OK} + [r_{OH} + r_H^B] \cos^{1/2}(\text{НОН}) = 3,78 \text{ Å}.$$

Полученный таким образом результат не может быть проверен экспериментально.

Во второй стадии ион калия при 298 К и давлении 1 атм освобождается от первой гидратной оболочки, которая переходит в присущее воде при этих условиях агрегатное состояние. На этой стадии  $\Delta G^o$  равно нулю. Для процесса дегидратации расчеты проводились по программе «ПЧИЛО» [8], которая использовалась и при дальнейших расчетах.

Приняв октаэдрическое расположение молекул воды вокруг катиона с неподеленными электронными парами атомов кислорода, обращенными в сторону иона калия, мы оценили энергию гидратации для равновесного состояния. Расчет дал значение  $\Delta H_2^o$  80,7 ккал/моль, что хорошо согласуется с экспериментальной величиной 79,7 ккал/моль [9].

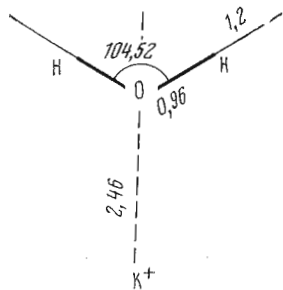


Рис. 1

Рис. 1. Длины связей (Å) и валентные углы в  $K^+[H_2O]_6$

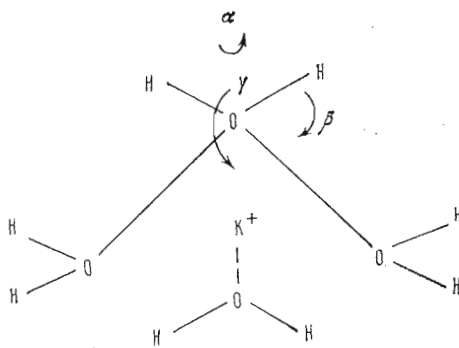


Рис. 2

Рис. 2. Положение иона калия в  $K^+[H_2O]_6$

Расчет энтропийного члена представлял более сложную задачу. Для ее упрощения было принято, что внутренние колебания молекул воды не меняются при переходе от свободной молекулы к комплексу. Деформируя равновесную структуру, методом «ПЧИЛО» мы получили силовые постоянные для валентных колебаний  $C-O$  и  $O-K^+$  и вычислили колебательный вклад в изменение энтропии при реакции (2). Определение вращательных и переходных членов в приближении к идеальному газу не представляло трудности и было рассчитано как описано в работе [17]. Полученный таким образом результат оказался не вполне удовлетворительным, но простая коррекция, предусматривающая добавочную возможность внутреннего вращения (и одной либрации) по трем осям ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) молекулы воды (рис. 2), позволяет получить  $\Delta S^\circ$ , весьма близкое величине, полученной экспериментальным путем (43,2 ккал/моль [9]). Результаты расчета приведены в табл. 1.

Таким образом, сумма  $\Delta G_1^\circ + \Delta G_2^\circ$  для стадий (1) и (2), равная 76,2 ккал/моль (43,3+80,7-47,8), хорошо коррелирует с величиной энергии дегидратации иона калия, равной 80,8 ккал/моль [7]. Поскольку для расчетов была использована довольно грубая модель, 5%-ная погрешность, полученная в результате чисто теоретического расчета, вполне допустима.

Использование программы «ПЧИЛО» не позволяло проводить расчеты с таким сложным ионом, как ион калия. Для того чтобы сделать программу пригодной для нашего случая, требуется ее существенная доработка, что привело бы к чрезмерному удорожанию расчетов. Поэтому мы предпочли бы прибегнуть к следующим упрощениям. Ион калия при расчетах был заменен ионом аммония, в котором расстояние  $N-H$  было выбрано таким образом, чтобы кривая зависимость энергии связи от расстояния максимально приближалась к экспериментальной кривой для иона калия и одной молекулы воды (рис. 3а). Эта величина мало чувствительна к колебаниям около положения равновесия, и выбранное расстояние  $N-H$ , равное 1,2 Å, приводит к распределению положительного заряда внешних оболочек, незначительно отличающемуся от распределения заряда иона калия. Было также принято, что вращение иона не оказывает существенного влияния на межатомные расстояния (по крайней мере на те, которые рассматриваются в настоящей работе и не превышают 2,2 Å).

На рис. 3 приведены также зависимости энергии связи от расстояния между ионом калия и карбонильными  $O$ -атомами метилового эфира и  $N$ -метиламида уксусной кислоты, содержащими сложноэфирную и амидную группу и моделирующими соответствующие участки в молекуле валиномицина. Аналогичные расчеты проводились ранее [10] по программе СКФ, однако наши результаты отличаются как количественно (полученные нами величины энергии связи в два раза меньше), так и качественно: кривые,

Вклады переходных, колебательных и вращательных членов  
в изменение энтропии при реакции  $K^+(H_2O)_6 \rightarrow K^{++}6H_2O$ 

Член	$T, \Delta S^\circ$ , ккал/моль	Член	$T, \Delta S^\circ$ , ккал/моль
Переходный	60,7	Внутр. вращательный (ось $\alpha$ )	-4,9
Колебательный	-16,8	Внутр. колебательный (ось $\beta$ )	-2,5
Вращательный	15,8	Внутр. вращательный (ось $\gamma$ )	-4,5
		Сумма	47,8

приведенные в работе [10] для  $H_2O$  и амидного карбонила, оказываются обратными.

*Взаимодействие валиномицина с водой.* Стадии дегидратации свободного валиномицина (3) и гидратации комплекса (6) рассматриваются вместе. В целом весь процесс описывается как переход ( $n_1 - n$ ) молекул воды от агрегатного состояния воды как растворителя к первой гидратной оболочке, окружающей гидрофобные цепи свободного валиномицина, а затем его комплексной формы [11]. При таком приближении необходимо отметить следующее:

1) преобладающее значение имеют гидрофобные связи, а другие взаимодействия, хотя и значительные по энергии, не меняются в процессе комплексообразования. Такое приближение, безусловно, грубо. Однако поскольку молекула валиномицина имеет достаточно компактную конформацию, то даже в свободной форме, где полярные группы более доступны действию растворителя, они в достаточной степени экранируются внешними гидрофобными группами алифатических боковых цепей;

2) энергия взаимодействия гидрофобных участков с первой гидратной оболочкой не меняется при переходе от свободной формы к комплексной, так как не меняется число молекул связанной воды;

3) влияние последующих гидратных оболочек можно определить, если пренебречь связанным с процессом изменением их структуры, ассимилируя их с остаточной водой среды (это будет учтено в стадии 7);

4) в рассматриваемом процессе не учитывается взаимодействие с анионом. Чем более разбавлен раствор, тем это правдоподобнее. С другой стороны, в литературе нет данных о расположении аниона вблизи валиномицина.

Таким образом, весь процесс, описываемый уравнениями (3) и (6), сводится к разрыву или образованию некоторого количества гидрофобных связей, в зависимости от соотношения  $n_1 \approx n$ . Это количество зависит от изменения ориентации алифатических цепей вообще и в особенности от изменения числа и типа контактов цепей друг с другом. Общая разница свободной энергии ( $\Delta G_3^0 + \Delta G_6^0$ ) была вычислена двумя разными методами.

В методе, предложенном Немети и Шерагой [12], при вычислении  $\Delta G^0$  принимается во внимание число молекул воды, освобождаемых при образовании контактов между двумя гидрофобными цепями одной молекулы, и учитываются различные возможные контакты, в зависимости от ориентации алифатических цепей. Мы определили число и тип гидрофобных контактов для разных структур валиномицина; полученные результаты приведены в табл. 2. При расчете  $\Delta G^0$  учитывались различия между минимальными, средними и максимальными (удаление четырех молекул воды) контактами, а также принималась во внимание различная форма метильных и изопропильных групп. Для расчета величины  $\Delta G^0$ , представляющей собой разницу между двумя слагаемыми гидрофобной стабилизации, использовались данные работы [12]. В зависимости от геометрического расположения алифатических цепей рассматривались три вида контактов: максимальный (-0,9 ккал/моль, Val - Val), средний (-0,4 ккал/моль) и минимальный (-0,2 ккал/моль).

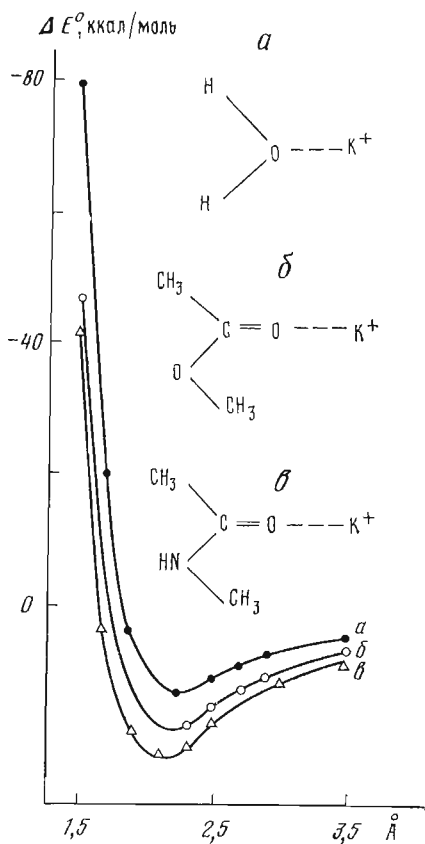


Рис. 3

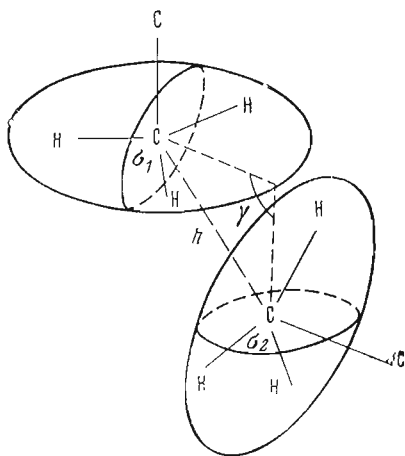


Рис. 4

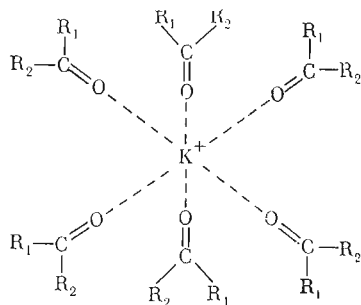


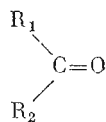
Рис. 5

Рис. 3. Зависимости энергии связи ( $\Delta E^\circ$ ) от длины связи для  $\text{H}_2\text{O}-\text{K}^+$  (а),  $\text{CH}_3\text{COOCH}_3-\text{K}^+$  (б) и  $\text{CH}_3\text{CONHCH}_3-\text{K}^+$  (в)

Рис. 4. Схематическое изображение контактов двух метильных групп молекулы валиномицина в воде

Рис. 5. Схематическое изображение комплекса  $\text{K}^+$  с молекулами

моделирующего ядро  $\text{K}^+$ -комплекса валиномицина



Второй метод расчета был предложен Левиным [11]. Он основывается на оценке поверхности, которая освобождается от гидратной оболочки при контакте двух гидрофобных групп, и позволяет вычислять  $\Delta G^0$  в виде работы, затраченной на преодоление поверхностного (межфазового) натяжения воды для освобождения такой поверхности. Аппроксимируя метильные группы эллипсоидами вращения, мы определили поверхность  $\pi$ , освобождаемую от воды при гидрофобном контакте. Мы полагаем, что она является функцией: 1) сечений эллипсоидов ( $\sigma_1$  и  $\sigma_2$ ), перпендикулярных к радиусам, идущим от центров эллипсоидов до точки контакта; 2) углов между этими радиусами ( $\alpha$ ); 3) расстояния между центрами двух эллипсоидов ( $h$ ) (рис. 4). Точкой контакта принято считать точку максимального сближения двух эллипсоидов, когда между ними не помещается ни одной молекулы воды. За единицу поверхностного натяжения воды мы взяли величину 50 дин/см, предложенную Левиным. И в этом случае  $\Delta G^0$  находится как разность двух членов гидрофобной стабилизации двух разных конформаций. Полученные величины  $\Delta G^0$  и вычисленные поверхности приведены в табл. 2.

Суммарная свободная энергия взаимодействия валиномицина с водой ( $\Delta G^0$ ) для стадий (3) и (6)

Конформации валиномицина	Число контактов			Тип * контакта	Число молекул освобожденной воды	Полная освобожденная поверхность, $\text{\AA}^2$	$\Delta G^0 = \Delta G_2^0 + \Delta G_6^0$ , кал/моль	
	мин.	средн.	макс.				метод Левина [11]	метод Немети и Шераги [12]
<i>K</i> [3]	2			II	4	18	2,6	0,6
<i>ND</i> [2]	1			II				
	1			MI	4	16	2,3	0,6
<i>MP</i> [13] <i>A</i> <sub>1</sub>			3	II	24	116	16,6	3,4
	3			MM				
<i>D</i> <sub>1</sub>	6			MI	12	23	3,4	1,5
<i>B</i> <sub>1</sub>	6			II	24	123	17,8	3,3
		4		II				
			2	II				
<i>C</i>		2		II	20	97	14,0	5,0
	8			II				

\* I — изопропил, M — метил.

Таблица 3

Свободная энергия комплексообразования валиномицина с ионами калия в воде при 25° С  $\left( \sum_{n=1}^7 \Delta G^0 \right)$ 

Изменение конформации	$\Delta G_n^0$ , ккал/моль						$\sum_{n=1}^7 \Delta G^0$ , ккал/моль
	$\Delta G_4^0$	$\Delta G_5^0$	$\Delta G_2^0$	$\Delta G_3^0 + \Delta G_6^0$ *	$\Delta G_1^0$	$\Delta G_7^0$	
<i>D</i> <sub>1</sub> - <i>A</i> <sub>1</sub>	+3,7	-86,3	+32,9	+1,9 +13,2	+43,3	-16,4	-20,9 -9,6
<i>D</i> <sub>1</sub> - <i>B</i> <sub>1</sub>	-3,7	-86,3	+32,9	+1,8 +14,4	+43,3	-16,4	-29,4 -15,8
<i>D</i> <sub>1</sub> - <i>C</i>	-6,0	-86,3	+32,9	+3,5 +11,6	+43,3	-16,4	-29,0 -20,9

\* Верхнее значение — результат рассчитан по методу Немети и Шераги [12], нижнее значение — по методу Левина [11].

Из табл. 2 видно, что оба метода расчета дают качественно сходную картину. Однако  $\Delta G^0$ , вычисленные по второму методу, существенно превышают значения  $\Delta G^0$ , рассчитанные по первому методу, так что невозможно привести их к соответствию, даже существенно уменьшив величину поверхностного натяжения воды, которая на молекулярном уровне является достаточно произвольной.

В табл. 2 помимо данных для структур Пульмана приводятся результаты, полученные для свободной формы [3] и комплекса [4] в кристаллах. Они могут быть полезны для сопоставления и имеют минимальную гидрофобную стабилизацию. Интересно, что предложенная Пульманом структура *C*, соответствующая предложенной Ивановым и соавт. конформации для полярных сред, при расчетах по методу работы [12] дает наибольшую стабилизацию за счет гидрофобных взаимодействий.

Таким образом, из приведенных расчетов видно, что, если принять структуру *D*<sub>1</sub> Пульмана за комплексную форму, а структуры *B*, *C* и *A*<sub>1</sub> — за свободную форму в растворе, разность  $(n_1 - n)$  в реакции (6) всегда бу-

дет больше нуля. Действительно, по нашим предположениям  $(n_1 - n) = = N - N_1$  (индекс 1 означает комплексированную форму, а  $N$  — число освобожденных молекул воды).

*Связь валиномицин — ион калия.* Взаимодействие освобожденной от гидратной оболочки молекулы валиномицина с катионом отражено в стадиях (4) и (5). В реакции (4) молекула валиномицина меняет свою конформацию так, чтобы ее конформация соответствовала конформации комплексной формы; в реакции (5) молекула связывает ион. Поскольку помимо параметров кристаллической формы мы располагали лишь работой Майгрета и Пульмана [13], где приводятся координаты всех атомов, для реакции (4) мы воспользовались их результатами и благодаря этому смогли определить энергию относительно более стабильной конформации  $A_1$ . Правомерность использования данных этих авторов в наших расчетах подтверждается тем, что конформация  $D_1$  (весьма похожая на конформацию  $A_2$  [2]), предложенная для комплекса, сходна с конформацией комплекса в кристалле [3].

Для реакции (4) мы получили  $\Delta H_i^\circ$  3,7; 7,4 и 9,7 ккал/моль для структур  $D_1$ ,  $B$  и  $C$  (все значения относительно  $A_1$ ). Вычисление энтропии этого процесса оказывается весьма сложным из-за отсутствия начальных данных; мы приняли  $\Delta S_i^\circ$  равным нулю. Действительно, за исключением изменения водородных связей, эта величина зависит по существу от изменения высокочастотных колебаний и уже учитывалась в реакциях (3) и (6). Для  $\Delta G_i^\circ$  мы имеем значения +3,7 ( $D_1 - A_1$ ), -3,7 ( $D_1 - B_1$ ) и -6 ( $D_1 - C$ ) ккал/моль.

Изменение энергии  $\Delta H_5^\circ$  для стадии (5) было вычислено только для структуры  $D_1$  и кристаллической структуры [3] для реакции комплексообразования в вакууме: -94,3 и -80,3 ккал/моль соответственно. Сундарам [14], применяя приближение электростатического типа, получил  $\Delta H_5^\circ$ , равное 150 ккал/моль, однако этот результат менее точен, чем результат, получаемый при расчетах по программе «ПЧИЛО».

Для определения изменения энтропии для стадии (5) мы ограничились грубым приближением, достаточным для определения главной составляющей эффекта. Мы предположили, что изменение энтропии, связанное с комплексообразованием, зависит от исчезновения члена, отвечающего переносу иона калия, и от изменения частоты валентных колебаний шести сложноэфирных карбонильных групп. Чтобы определить этот последний член, мы использовали не только модель, но и данные ИК- [15] и Раман-спектроскопии [16] для свободного валиномицина и его комплекса в кристаллическом состоянии. Частоты комплексированных СО-групп были по-

лучены из модели, построенной из шести молекул типа

$$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$$

(рис. 5). Группам  $R_1$  и  $R_2$  была приписана бесконечная масса, а расстояния и углы были взяты из конформации свободной молекулы в кристалле [4].

Для определения силовых постоянных колебаний  $C=O$ ,  $C-R_1$ ,  $C-R_2$ ,  $R_1\hat{C}O$  и  $R_1\hat{C}R_2$  мы пользовались усредненными значениями частот соответствующих колебаний различных форм валиномицина. В частности, для сложноэфирных групп были выбраны частоты 1767, 1178, 531 и 454  $cm^{-1}$ . При их использовании учитывалась их вырожденность (т. е. принималось, что все шесть группировок эквивалентны и не взаимодействуют друг с другом). Для комплекса  $K^+(CO)_6$  были приняты те же силовые постоянные колебаний  $C=O$ , остальные силовые постоянные (валентных колебаний  $O-K^+$ , деформационных  $COK^+$  и  $OK^+O$ , крутильных  $OK^+/K^+O$ ) определялись с учетом геометрии комплекса [2], частот свободного валиномицина и частот в далекой ИК-области [15]. Таким способом было найдено 36 частот колебаний атомов валиномицина, к ко-

торым добавлялись еще три, 85, 83 и 65 см<sup>-1</sup>, связанные с колебаниями пона калия. Именно для определения последних частот и потребовалась описанная модель. В итоге было найдено:  $T\Delta S_5^0 - 7,85$  ккал/моль,  $\Delta G_5^0 - 86,5$  ккал/моль.

*Гидратация комплексного катиона  $V_m \cdot K(H_2O)^+$ .* Для реакции (7)  $\Delta G_7^0$  было вычислено, как и для реакции (1), по формуле Борна. В этом случае за величину ионного радиуса была принята величина  $\sim 10$  Å, которая является геометрической суммой среднего радиуса  $V_m \cdot K^+$  (за средний диаметр молекулы принято среднее расстояние между двумя наиболее удаленными друг от друга атомами водорода метильных групп, равное 14 Å), молекулярного радиуса воды и расстояния O—H. Таким образом мы получили для  $\Delta G_7^0 - 16,4$  ккал/моль.

Результаты, полученные в ходе настоящей работы, суммированы в табл. 3. Из таблицы видно, что конечная величина  $\Delta G^0$  завышена, что объясняется приближенной схемой расчета. Несмотря на это, мы считаем, что из полученных результатов могут быть сделаны следующие выводы:

1) по-видимому, неточность в определении гидрофобного члена дает наибольший вклад в общую ошибку расчета. Метод Немети и Шераги дает худшие конечные результаты, однако предсказываемая им относительная стабильность формы C в воде представляется достаточно обоснованной. Используя метод Левина, мы получаем для  $\Delta G^0$  величину  $-9,6$  ккал/моль, которая, вероятно, близка действительности. Однако последующий вывод о том, что форма A<sub>1</sub>, наиболее стабильная в вакууме, также наиболее стабильна в воде, представляется маловероятным;

2) формула Борна не вполне подходит для вычисления  $\Delta G^0$  из-за произвольности выбора радиуса иона, который является единственным параметром для расчетов. Мы выбрали более точные геометрические параметры, что кажется удачным решением, поскольку для стадии дегидратации иона калия получен вполне удовлетворительный результат;

3) трудно оценить погрешность основного результата расчета,  $\Delta H_5^0$ . Порядок величины, рассчитанный по методу «ПЧИЛО», по нашему мнению, не вызывает сомнений. Однако не исключена возможность уменьшения ее от  $-94,3$  до  $-80$  ккал/моль, т. е. до величины, характерной для кристаллической конформации.

В заключение следует отметить, что, как уже упоминалось, в настоящей работе не учитывалось взаимодействие с анионом. Если при образовании комплекса в растворе его среднее расстояние до K<sup>+</sup> увеличивается (что вполне вероятно), то в схему расчета необходимо добавить дополнительное слагаемое  $\Delta G^0$ , которое изменит результаты в нужном направлении.

Автор выражает признательность В. Майгрету и Б. Пульману за предоставление неопубликованных результатов и части программы, В. Т. Иванову и В. Скеттину за полезные обсуждения, Д. Пареу и Э. Кваранте за помощь в расчетах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T. (1975) *Tetrahedron*, 31, 2177.
2. Neupert-Laves K., Dobler M. (1975) *Helv. chim. acta*, 58, 432.
3. Karle I. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 4379.
4. Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., Detitta G. T., Edmonds J. W., Rohrer D. C., Weeks C. M. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 7242-7247.
5. Byströv V. F., Gavrilov Yu. D., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1977) *Eur. J. Biochem.*, 78, 63-82.
6. Pinberton M., Steinrauf L. K., Dawkins Ph. (1969) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 35, 512-518.
7. Deshoyers J. E., Jolicoeur C. (1969) in: *Modern aspects of Electrochemistry* (Bockris J. O. M., Conway B. E., eds), vol. 5, p. 1, Pergamon Press, N. Y.
8. Diner S., Malrieu J. P., Claverie P. (1969) *Theor. chim. acta*, 13, 1.
9. Drdic I., Kebarle P. (1970) *J. Phys. Chem.*, 74, 1466.



10. Pullman A. (1974) in: Molecular and Quantum Pharmacology (Bergmann E., Pullman B., eds), pp. 401-411, D. R. Publ. Co — Hol.
11. Lewin S. (1974) Displacement of Water and its Control of Biochemical Reactions, Acad. Press, London.
12. Nemethy G., Scheraga H. A. (1962) J. Phys. Chem., 66, 1773.
13. Maigret B., Pullman B. (1975) Theor. chim. acta, 37, 17.
14. Sundaram K. (1973) Int. J. Quant. Chem., VIII, 565.
15. Ivanov V. T., Kogan G. A., Tulchinsky V. M., Miroshnikov A. I., Mikhalyova I. I., Evstratov A. V., Zenkin A. A., Kostetsky P. V., Ovchinnikov Yu. A., Lokshin B. V. (1973) FEBS Letters, 30, 199-204.
16. Asher I. M., Rothschild K. J., Stanley H. E. (1974) J. Mol. Biol., 89, 205.
17. Janz G. J. (1967) Thermodynamic Properties of Organic Compounds, Acad. Press, N. Y.— London.

Поступила в редакцию  
после переработки  
23.III.1979

## THERMODYNAMIC CALCULATION OF ENERGY OF VALINOMYCIN COMPLEXATION WITH POTASSIUM IONS IN WATER

MAESTRO M.

*Institute of Chemistry, University of Bari, Bari, Italy*

Free energy of the complex formation between valinomycin and potassium ions in aqueous solution was calculated. The calculation took into account energetic and entropy factors, as well as the media effects. The  $\Delta G^0$  value obtained is equal to  $-9.6$  kcal/mole.