

УДК 577.3

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОФИЗИКА

© 1994 г. ШАЙТАН К.В.

**ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОННО-КОНФОРМАЦИОННЫХ ПЕРЕХОДОВ И
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФИЗИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМАМ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БИОМАКРОМОЛЕКУЛ**

Обсуждается динамическая теория функционирования биомакромолекул. Рассматриваются физические основы динамики макромолекул и взаимосвязь между общими характеристиками строения гиперповерхности конформационной энергии биополимеров, механизмами конформационных движений и элементарных актов функциональных процессов. Исследуются фундаментальные принципы, лежащие в основе регуляции и управления в биологических системах, на макромолекулярном уровне. Установлены условия осуществления в едином акте процессов переноса массы, трансформации энергии и передачи информации.

Молекулярные механизмы действия биополимеров тесно связаны с их структурно-динамической организацией. В настоящее время отсутствует строгая физическая теория, связывающая динамическую структуру биополимера и его биохимическую активность. Однако есть основания полагать, что в самой структурно-динамической организации биополимеров содержатся предпосылки для самоорганизации и регулирования функционирования биологических систем на макромолекулярном уровне. Проблема выявления соответствующих простейших физических принципов не нова и неоднократно анализировалась ранее как на основе классических физико-химических представлений, так и с использованием оригинальных идей и методов [1–8]. В связи с этим представляется весьма важным, с точки зрения развития фундаментальных представлений о физических основах функционирования биологических систем, открытие тесной корреляции между функциональной активностью биополимеров и их внутренней конформационной подвижностью, т.е. относительными движениями групп с амплитудами, значительно превышающими амплитуды валентных колебаний [8–22]. Для большинства биохимических реакций конформационная подвижность, по-видимому, является неотъемлемой составляющей процесса, т.е. является фактором, объединяющим механизмы различных процессов с участием биомакромолекул.

Уровень понимания в данный момент сути дела позволяет сфокусировать внимание на трех проблемах, связанных с конформационной подвижностью макромолекул. Речь идет об особенностях процессов переноса массы, трансформации энергии и передачи информации в биомакромолекулярных структурах [7,23]. Важно подчеркнуть, что в конформационно-лабильных биологических системах, по-видимому, имеются физические предпосылки осуществления в функциональном акте всех трех процессов одновременно. Это, во всяком случае, достаточно надежно установлено для некоторых стадий фотосинтеза [4,7,8,18,19]. Ниже исследуется вопрос о том, насколько это свойство определяется структурными и динамическими особенностями биополимеров.

Реакции в растворах. Рассмотрим для сравнения типичную ситуацию в разбавленных растворах. Транспорт реагентов, как известно, осуществляется за счет диффузии. Диффузия приводит к столкновениям реагирующих молекул и,

при известных условиях, к химической реакции или к переходу системы, состоящей из реагирующих молекул и ближайших молекул растворителя, из электронного состояния, отвечающего реагентам, в электронное состояние, отвечающее продуктам реакции. Не вдаваясь в данный момент в подробности, связанные с движущими силами и квантовой динамикой собственно электронного перехода (см., например, [8,24]), подчеркнем, что практически мгновенное изменение поверхности потенциальной энергии молекулярной системы вследствие реакции сопряжено с изменением равновесных межатомных расстояний и потенциальной энергии ядер. Образовавшийся избыток колебательной энергии в продуктах реакции очень быстро, за время колебательной релаксации $\tau \approx 10^{-13}$ – 10^{-12} с, диссипирует в тепло. Специальные исследования [25,26] показывают, что в конденсированной фазе характерные времена колебательной релаксации не превосходят, как правило, величины 10^{-12} с. Это важный параметр, и простейшее рассуждение дает возможность почувствовать порядок этой величины. При колебательной релаксации в растворителе в конечном счете возбуждаются акустические фононы [27]. Деля характерный размер молекулы (~ 10 Å) на типичное значение скорости звука в конденсированной среде ($\sim 10^5$ см/с), получим характерное время оттока колебательной энергии от молекулы $\tau \approx 10^{-12}$ с.

Таким образом, в растворе за время много меньшее, чем характерное время последовательных столкновений между молекулами-реагентами, происходит полная релаксация молекулы – продукта реакции. С другой стороны, при изменении электронного состояния молекул-реагентов происходит поляризация среды. Однако радиус корреляции в жидкостях много меньше, чем среднее расстояние между молекулами-реагентами. Тем самым, в рассматриваемой ситуации отсутствует пространственно-временная корреляция между элементарными актами отдельных химических стадий. В этом случае трансформация энергии реакции происходит по наиболее примитивному пути – в тепло. Диффузия реагентов происходит независимо.

Иная ситуация складывается в биомакромолекулярных системах, формирующих структурированную микрогетерогенную среду [7,28]. Принципиально важным, с точки зрения физики, в данном контексте является следующее.

О топологии гиперповерхностей уровней конформационной энергии. Появление степеней свободы, связанных с вращением вокруг одинарных связей, потенциальная энергия которых имеет несколько минимумов и максимумов [29], резко усложняет форму гиперповерхности потенциальной энергии $U(q)$ даже простейших олигопептидов [30]. Появляется множество локальных минимумов и невысоких потенциальных барьеров, резко расширяется объем фазового пространства, доступного при обычных температурах. Характерное сечение гиперповерхности конформационной энергии $U(q)$ (q – набор N координат) уровнями энергии $E \approx NkT/2$ резко отличается по топологической структуре от аналогичных гиперповерхностей для жестких молекул. Имеется множество несвязанных [31] областей, формирующих конформационные подсостояния. Последние, в случае одного измерения, обозначаются как локальные минимумы [7–9,11,13,32,33].

Топология рассматриваемых гиперповерхностей определяется согласно теории Морса и Смейла [31,34] поведением функции $U(q)$ в окрестностях экстремальных точек. Для систем с конформационными степенями свободы матрица вторых производных $\partial^2 U / \partial q_i \partial q_j$ после приведения к диагональному виду будет содержать не только положительные, но и отрицательные элементы. В двумерном случае это привело бы к седловой точке (рис.1, а-3). Только положительные значения элементов диагонализированной матрицы приводят к локальному минимуму (рис.1, а-4), характерному для жестких систем. В многомерном случае, когда мы имеем большое число как положительных, так и отрицательных диагональных матричных элементов, топология гиперповерхностей линий уровней становится очень сложной. Схематически эта ситуация изображена на рис.1,а. В трехмерном пространстве эта ситуация схематически изображалась бы большим числом

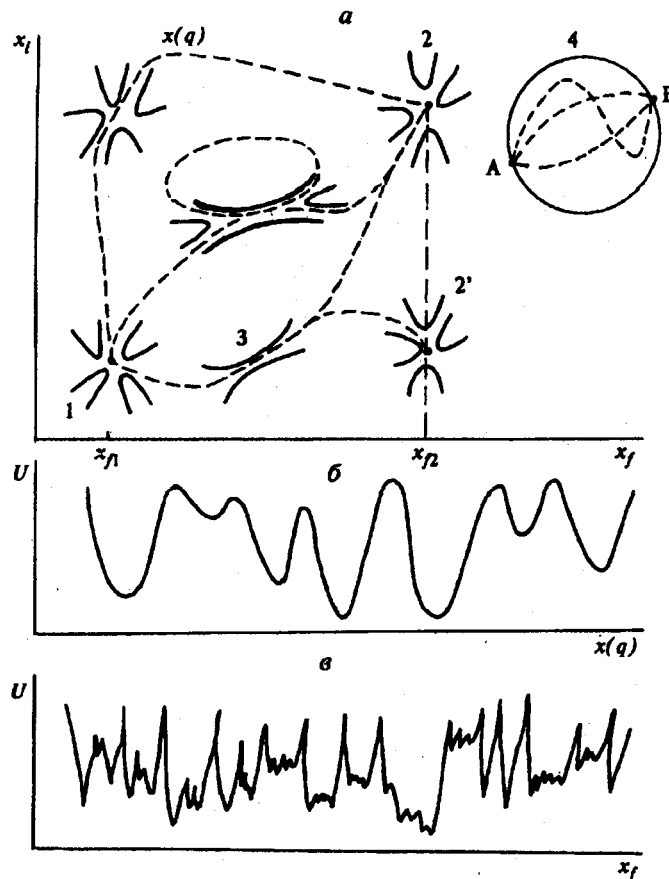


Рис.1. Карта топологически неэквивалентных путей диффузии $x(q)$ (пунктирные линии) на гиперповерхности уровня конформационной энергии: 1 и 2 (2') — начальная и конечные конформации (состояния 2 и 2' неразличимы с точки зрения положения группы с координатой x_f); 3 — седловая точка для случая двух измерений; 4 — локальный минимум для системы без конформационных степеней свободы (пути между «А» и «В» топологически эквивалентны) (а). Профиль потенциальной энергии вдоль заданного пути $x(q)$ (б). Стохастический потенциал для движения вдоль координаты x_f (в).

«ежей», соединенных друг с другом большим количеством иголок с весьма причудливыми сечениями. Не останавливаясь сейчас на анализе топологических свойств этих гиперповерхностей, отметим, что их отличительным свойством является существование огромного множества топологически неэквивалентных путей в классически доступной области конфигурационного пространства, связывающих при обычных температурах конформационные подсостояния 1 и 2 (рис.1,а). Ниже мы будем полагать, что каждый путь задает нам определенный марковский процесс [35,36]. Именно такое строение гиперповерхности уровней потенциальной энергии биомакромолекул и приводит к весьма разнообразным и внешне противоречивым свойствам этих молекул. Так, например, белки в различных ситуациях могут напоминать дефектные кристаллы, жидкости, стекла и т.д. [7,11–16,37,38]. Они обладают низкой сжимаемостью [39,40], отсутствием строгой упорядоченности [13], линейной зависимостью теплоемкости при сверхнизких температурах [37], резким растормаживанием подвижности в ограниченной области температур [19,41], зависимостью свойств объекта от предыстории образца [17,18,42] и т.д., не являясь в чистом виде представителями перечисленных выше хорошо известных в физике объектов.

Ограниченная диффузия вдоль заданного пути. Характерный профиль потенциальной энергии вдоль заданного пути $x(q)$ изображен на рис.1,б. Это строго определенная потенциальная функция, имеющая большое число локальных минимумов и барьеров. Ранее неоднократно обсуждались с различных точек зрения динамические свойства систем с такими потенциалами [7,10,41]. Хорошо известно, что в биополимерах характерные времена конформационной релаксации атомных групп много больше времени релаксации скорости ($\cong 10^{-13}$ с [33,42-45]). В этих условиях движение имеет характер ограниченной диффузии и описывается уравнениями типа Фоккера-Планка:

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} D(x) \left\{ \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{1}{kT} \frac{\partial U_0(x)}{\partial x} \right\}. \quad (1)$$

Здесь $P(x,t)$ – плотность вероятности нахождения системы в точке x в момент времени t . Смысл функций $U_0(x)$ и $D(x)$ следующий. Исходный потенциал $U(x)$ (рис.1,б) разделяется на две части:

$$U(x) = U_0(x) + \varepsilon(x), \quad (2)$$

где $U_0(x)$ – гладкая огибающая локальных минимумов, $\varepsilon(x)$ – барьерная функция, которая определяет коэффициент диффузии:

$$D(x) = D_0 \exp[-\varepsilon(x)/kT]. \quad (3)$$

Решая уравнение (1), можно получить характерное (среднее) время диффузии от точки x_1 до точки x_2 вдоль пути $x(q)$:

$$\tau = \int_{x_1}^{x_2} \frac{\pi(x) dx}{D(x) P_0(x)}, \quad (4)$$

где

$$\pi(x) = \int_{-\infty}^x P_0(x) dx, \quad (5)$$

$P_0(x) \cong e^{-\frac{U_0}{kT}}$ – равновесная функция распределения в гладком потенциале $U_0(x)$. Из формулы (4) следует, что наблюдаемый параметр τ мало чувствителен к небольшим вариациям способа разбиения $U(x)$ на два слагаемых (2).

О неаррениусовских температурных зависимостях. В функциональном акте обычно принимает непосредственное участие относительно небольшое число молекулярных групп, динамическое поведение которых прямо или косвенно влияет на наблюдаемый результат. Для определенности будем говорить, например, о поворотах некоторой функциональной группы. То есть в простейшем случае будем полагать, что результаты измерений некоторым образом связаны с характерными временами поворотов данной группы безотносительно к изменениям по другим степеням свободы. Суть возникающей при этом ситуации видна из рис.1. Пусть на рис.1,а координата x_f – есть рассматриваемый угол поворота. В эксперименте мы фиксируем, например, переход от угла x_{f1} к углу x_{f2} . Огромное множество путей в конфигурационном пространстве ведет к этому результату. Вдоль каждого из этих путей мы имеем определенный профиль потенциальной энергии (см. рис.1,б). Каждая из множества траекторий реализуется с некоторой вероятностью. В результате, конкретное наблюдаемое движение вдоль координаты x_f будет происходить в эффективном случайном потенциале (рис.1,в):

$$U(x_f) = U_0(x_f) + \varepsilon_{st}(x_f), \quad (6)$$

где $U_0(x_f)$ – гладкая огибающая усредненного потенциала, $\varepsilon_{st}(x_f)$ – высота барьера в точке x_f – случайная величина, характеризуемая функцией распределения $\rho_{x_f}(\varepsilon)$ [41]. Уравнение движения в этом случае имеет также вид (1), но с той лишь разницей, что коэффициент диффузии является случайной величиной. В зависимости от вида распределения $\rho(\varepsilon)$, которое определяется деталями строения гиперповерхности потенциальной энергии и конкретным видом рассматриваемой конформационной степени свободы, возможны весьма разнообразные динамические эффекты [9,23,25,26]. Суть их понятна после усреднения выражения (4) для характерного времени конформационного перехода τ по распределениям высот потенциальных барьеров [8,41,46]:

$$\langle \tau_f \rangle = \int_{x_{f1}}^{x_{f2}} \left\langle \exp \left[\frac{\varepsilon(x)}{kT} \right] \right\rangle \frac{\langle \pi(x) \rangle dx}{D_0 P_0(x)}, \quad (7)$$

где

$$\langle \pi(x) \rangle = \int_{-\infty}^x \langle \exp[-\varepsilon(y)/kT] \rangle P_0(y) dy, \quad (8)$$

где

$$\langle \exp \left[\pm \varepsilon(x_f)/kT \right] \rangle = \int_0^{\infty} \rho_{x_f}(\varepsilon) \exp \left(\pm \frac{\varepsilon}{kT} \right) d\varepsilon. \quad (9)$$

Ниже мы будем полагать в простейшем случае распределение ρ одинаковым при всех значениях координаты x_f .

Аррениусовская зависимость для скорости перехода $\langle \tau_f \rangle^{-1}$ будет наблюдаться только для очень узких распределений, что практически означает относительно простое строение гиперповерхности $U(q)$ и наличие практически единственного пути, связывающего рассматриваемые состояния. Для гауссовского распределения

$$\rho \cong \exp[-\varepsilon^2/2\varepsilon_a^2]$$

получим, что эффективная энергия активации конформационного перехода зависит от температуры: $E_a = \varepsilon_a^2/kT$. В этом случае при понижении температуры будет наблюдаться очень резкое торможение процесса [41]. Для распределений типа

$$\rho \cong (\varepsilon/\varepsilon_\lambda)^{\alpha-1} e^{-\varepsilon/\varepsilon_\lambda} \quad (\alpha > 0)$$

скорость релаксации будет равна нулю ниже пороговой температуры $T_\lambda = \varepsilon_\lambda/k$ (эффект локализации частицы). При $T > T_\lambda$ скорость будет плавным степенным образом зависеть от температуры: $\langle \tau_f \rangle^{-1} \cong (T - T_\lambda)^\alpha$ [19]. Специальное изучение временных зависимостей корреляционных функций координат на ряде объектов показало наличие широкого спектра возможных типов динамического поведения молекулярных групп в биополимерах. Имеются типично аррениусовские зависимости [33,43], случаи очень плавных температурных зависимостей [44,47-49] и резкие пороговые эффекты [19].

Таким образом, обсужденное выше строение гиперповерхности потенциальной энергии приводит к резкому отличию динамических свойств биополимеров от малых молекул в растворах. Это совершенно определенным образом сказывается на динамике элементарных транспортных и химических процессов.

Простые модели конформационной подвижности. Динамическая модель белковой глобулы как армированной капли. Конформационная подвижность возникает, как отмечалось выше, при определенных условиях, связанных со структурой объекта. Для многих полимеров и биополимеров эти условия реализуются при достаточно высокой степени гидратации (сольватации) [8]. Для биополимеров существенна высокая степень кооперативности, что означает невозможность выделения малой части макромолекулы, которая сохраняла бы свойства, которые она имела в целом объекте. Определенную специфику в динамические свойства белков вносят элементы вторичной структуры. Например, α - и β -спиральные участки обладают повышенной жесткостью, и их можно рассматривать как элементы некоторой конструкции, формирующей каркас макромолекулы. Динамические свойства каркаса отличаются от свойств более мягких и менее упорядоченных участков макромолекулы. Относительно жесткие элементы каркаса формируют коллективные конформационные степени свободы [28].

В настоящее время не вызывает сомнений, что подвижность по конформационным степеням свободы биополимеров носит стохастический характер и реализуется как ограниченная диффузия фрагментов и групп макромолекул [2,4,33,45]. Однако механизмы диффузионных процессов в плотных структурированных средах тесно связаны с корреляцией флуктуаций и требуют специального изучения.

Как известно, малые колебания атомов в молекулах и кристаллах с амплитудами $x_a \cong 0,01-0,1 \text{ \AA}$ достаточно хорошо могут быть описаны в рамках гармонического приближения. Соответствующие упругие постоянные для валентных колебаний лежат в диапазоне $K \cong 10^5-10^6 \text{ дин/см}$, а характерные частоты $\omega \cong 10^{13} \text{ с}^{-1}$. Эффекты ангармонизма обуславливают межмодовое взаимодействие, приводящее к колебательной релаксации с характерными временами $\tau \cong 10^{-12} \text{ с}$. Гармоническое приближение совершенно не годится для описания спонтанных конформационных движений в биомacroмолекулах с амплитудами $x_a > 0,1 \text{ \AA}$. Плотность белковой глобулы сравнима с плотностью жидкостей и органических кристаллов. Поэтому смещение на величину, превышающую $0,1 \text{ \AA}$, как и в случае жидкостей, требует образования флуктуационной полости или «дырки», характеризующейся в рамках теории активированного комплекса свободной энергией активации ΔG^* [50,51]. Эта ситуация эквивалентна случайным блужданиям по набору «дышащих» потенциальных ям, отделенных друг от друга эффективными барьерами ΔG^* [32,33]. Иными словами, конформационные движения ограничены по амплитуде, как колебания в твердых телах, но требуют энергии активации, как в случае диффузии в жидкостях.

Как отмечалось выше, совокупность имеющихся данных показывает, что динамика конформационной подвижности соответствует механизму ограниченной диффузии и поэтому описывается уравнениями типа Фоккера-Планка (1). Для достаточно широкого класса конформационных потенциалов $U_0(x)$ зависимость среднего квадратичного смещения от времени определяется формулой [32,33]:

$$\langle [\Delta x(t)]^2 \rangle \cong x_a^2 [1 - \exp(-t/\tau_c)], \quad (10)$$

где τ_c – время корреляции данной степени свободы, пропорциональное коэффициенту трения γ или микровязкости белка η_p . При рассмотрении наиболее часто встречающихся микроконформационных флуктуаций с полной амплитудой $x_a \cong 1 \text{ \AA}$ широко используется модель броуновского осциллятора [33,43]. В случае броуновского движения в параболическом потенциале в формуле (10) $x_a^2 = \frac{kT}{K}$

и $\tau_c = \gamma/K$, где K – константа упругости (обычно $K < 10^3 \text{ дин/см}$), γ – коэффициент трения, связанный соотношением Эйнштейна с коэффициентом диффузии по конформационной степени свободы: $\gamma = kT/D_p$. В случае броуновского движения

в прямоугольном потенциальном ящике длиной L формула (10) выполняется с точностью не менее 6%, причем $x_a^2 = \frac{L^2}{6}$ и $\tau_c = L^2/\pi^2 D_p$ [32].

Как уже отмечалось, элементы вторичной структуры оказывают значительное влияние на динамические свойства биомакромолекул. Элементы образованного ими каркаса испытывают ограниченное броуновское

движение с параметрами, определяемыми их линейными размерами, жесткостью, микровязкостью и т.п. Движение простейших элементов – боковых групп и связанных молекул растворителя – может быть рассмотрено в рамках модели броуновского осциллятора. Времена корреляции этих движений лежат в наносекундном диапазоне, а амплитуды $x_a \approx 0,3-1 \text{ \AA}$ [28]. Принципы описания тепловых флуктуаций элементов относительно жесткого α -спирального каркаса аналогичны случаю изгибных флуктуаций ДНК [52]. Различие заключается в выборе граничных условий и ряде специальных приближений. Соответствующие стохастические уравнения движения получаются путем добавления к уравнению изгибных колебаний стержня (или трубки) [53] линейной плотности силы трения и плотности случайной силы, коррелятор которой удовлетворяет флуктуационно-диссипативной теореме [54]. Можно показать [28], что основной вклад в флуктуации жестких элементов каркаса дает первая гармоника, которая практически определяет профиль и времена корреляции флуктуационного изгиба. Так, для свободной α -спирали, моделируемой упругим стержнем с подпертыми концами, флуктуационный профиль определяется средним квадратичным смещением в каждой точке z стержня (рис.2):

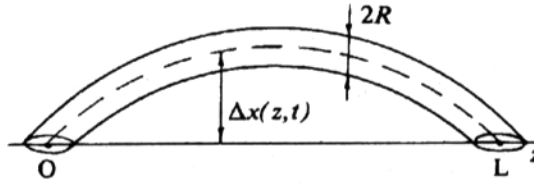


Рис.2. Профиль изгибных флуктуаций стержня с подпертыми концами

$$\langle [\Delta x(z, t)]^2 \rangle = A^2 [1 - \exp(-t/\tau_\alpha)] \sin^2(\pi z/L), \quad (11)$$

где A – средняя амплитуда флуктуаций в центре стержня:

$$A^2 = 8kTL^3/\pi^5 ER^4 \quad (12)$$

τ_α – время корреляции изгибных флуктуаций α -спирали:

$$\tau_\alpha = 4c\eta_p(L/R)^4/\pi^5 E. \quad (13)$$

Здесь L – длина, R – радиус, E – модуль Юнга стержня ($E \approx 10^{11}$ эрг/см [38]), η_p – микровязкость среды (под средой понимается микроокружение движущегося элемента каркаса, $\eta_p \approx 10^2$ пуаз при $T \approx 300$ К [33]), $c \approx 10$ – гидродинамический коэффициент. При реальных значениях параметров амплитуды флуктуаций свободных α -спиралей могут достигать нескольких ангстрем, а времена релаксации лежат в микросекундном диапазоне [28].

Задача о флуктуациях β -структур, моделируемых пластинами, решается путем добавления к уравнению изгибных колебаний [53] пластины дополнительных членов, описывающих затухание и тепловой шум. Можно показать, что вследствие жесткости пластины форма и время релаксации ее изгибных флуктуаций будут определяться в основном первой гармоникой. Для прямоугольной пластины с ребрами L_1 и L_2 и с подпертыми краями получим [55]:

$$\langle [\Delta x(y, z, t)]^2 \rangle \approx B^2 [1 - \exp(-t/\tau_\beta)] \sin^2(\pi y/L_1) \sin^2(\pi z/L_2) \quad (14)$$

В формуле (14) предполагается, что в равновесном положении пластина лежит в плоскости (y, z) . Амплитуда флуктуаций в центре пластины B и время релаксации τ_β несколько иначе зависят от линейных размеров, чем в случае α -спиралей:

$$B^2 \cong 0,04 b^2 kT/Eh^3 \quad (15)$$

$$\tau_p \cong 0,05 \eta_p (b/h)^3/E \quad (16)$$

Здесь h – полутолщина пластины ($\cong 1 \text{ \AA}$), величина $b \cong L_1 \cong L_2 \cong 20 \text{ \AA}$. Оценки показывают, что β -структуры при прочих равных условиях должны быть менее жесткими по отношению к изгибам, чем α -спирали. При указанных выше значениях параметров для свободной β -структуры амплитуда флуктуаций составляет несколько ангстрем, а время корреляции при $\eta_p \cong 10^4 \eta_{H_2O}$ [33] лежит в микросекундном диапазоне.

Таким образом, в белковой глобуле и в средах с относительно жестким каркасом имеется набор связанных элементов с резко различающимися временами корреляции. Наиболее быстрые и мелкомасштабные (относительно локального положения равновесия) флуктуации свойственны боковым группам, которые образуют жидкоподобную демпфирующую среду вокруг спиральных участков полипептидного каркаса. Резкое различие во временах корреляции боковых групп и $\tau_{\alpha,\beta}$ упрощает описание флуктуационного поведения системы, позволяет воспользоваться гидродинамическим приближением и не учитывать корреляции между флуктуациями боковых групп и каркаса. Иными словами, наличие данной иерархии времен корреляции дает возможность при изучении флуктуационной динамики белковой глобулы моделировать ее жидкоподобной каплей, армированной упругим каркасом.

О механизмах влияния вязкости растворителя на динамику и функционирование белков. Понятие микровязкости широко используется как мера диссипативных процессов при конформационных движениях и функционировании белковых макромолекул. Использование микровязкости интуитивно не вызывает затруднений, однако физический смысл этого понятия не так прост и нуждается в пояснениях. Особенно актуальным этот вопрос становится при изучении влияния вязкости растворителя на скорости внутрибелковых процессов [9,55]. Существенно, что наблюдаемые здесь эффекты не описываются известной формулой Крамерса [56]:

$$k_r = \frac{I}{\eta_s} e^{-E/kT}, \quad (17)$$

где k_r – константа скорости реакции, η_s – вязкость растворителя, E – высота потенциального барьера. Наиболее часто встречаются зависимости, которые аппроксимируются формулой вида [9]:

$$k_r = k_0 + \frac{A}{\eta_s^\alpha} e^{-E/kT}; \quad 0 < \alpha < 1. \quad (18)$$

Ниже мы рассмотрим проблему как с точки зрения влияния вязкости среды на времена релаксации конформационных движений, так и с точки зрения влияния времен релаксации на наблюдаемые скорости реакций.

Как уже отмечалось, конформационные движения в конденсированной фазе (белке) могут происходить лишь при наличии в соответствующем месте флуктуационной полости или «дырки». Понятие «дырка» [50] в значительной мере интуитивное и не является строго определенным. В равной степени мы могли бы говорить об особых областях в фазовом пространстве системы, выход в которые создает предпосылки для осуществления конформационного движения. Важным здесь является то, что вероятность образования «дырки» или выхода системы в соответствующую область фазового пространства пропорциональна $\exp\{-\Delta G^*/kT\}$, где свободная энергия активации ΔG^* может рассматриваться как свободная энергия образования «дырки» или как величина, характеризующая

определенную локализацию состояния системы в фазовом пространстве [57]. Ниже мы будем использовать представление о «дырках», принимая во внимание, что все рассуждения могут быть переформулированы в терминах выхода системы в особые области фазового пространства.

Образование «дырок» в глобуле происходит двумя способами. Во-первых, за счет собственного свободного объема глобулы и, во-вторых, за счет проникновения в глобулу через ее поверхность «дырок», образующихся в растворителе. Согласно имеющимся данным [39,40], сжимаемость белка существенно ниже, чем сжимаемость жидкостей. Поэтому, при не слишком больших значениях вязкости растворителя (т.е. при не слишком больших значениях свободной энергии активации ΔG_s^* образования «дырки» в растворителе радиуса R_s , требуемого для самодиффузии молекул растворителя) проникновение «дырок» внутрь глобулы будет определять зависимость времен релаксации конформационных движений от вязкости растворителя η_s . Чтобы понять природу этого вклада, условно выделим в системе белок-растворитель несколько слоев. Обозначим k_o^* и k_o – средние частоты образования и схлопывания в растворителе «дырки» необходимого радиуса для конформационных микродвижений R_o ($R_o \leq R_s$). Значение величины k_o соответствует значению величины обратного времени релаксации скорости молекул, и составляет приблизительно 10^{13} с^{-1} . Величина R_s может быть очень примерно оценена из соотношения $\Delta G_s^* = 4\pi\sigma_s R_s^2$, где σ_s – поверхностное натяжение жидкости. Более точная оценка получается при использовании зависимости вязкости растворителя от давления $\ln \eta_s = A + 4\pi R_s^3 P / 3kT$ [8]. Согласно принципам статистической термодинамики [51]

$$k_o^* / k_o = e^{-\Delta G_o^* / kT},$$

где $\Delta G_o^* = \alpha \Delta G_s^*$ – энергия образования в растворителе «дырки» требуемого радиуса. Величина α при не слишком больших давлениях определится соотношением [8]

$$\alpha = \begin{cases} (R_o / R_s)^2, & R_o \leq R_s \\ 1, & \text{при } R_o > R_s \end{cases}$$

Напомним, что R_o – радиус «дырки», диффундирующей в первый слой глобулы. R_s – радиус «дырок» определяющих самодиффузию молекул растворителя. Величина R_o может быть оценена, например, по зависимости вероятности эффекта Мессбауэра в белке от давления [58].

Согласно недавно проведенному анализу [59] эффективное значение R_o составляет примерно $1,5 \text{ \AA}$, а эффективное значение поверхностного натяжения белковой глобулы примерно $0,1 \text{ Н/м}$, что соответствует поверхностному натяжению сильно ассоциированных жидкостей. Величина R_o не сильно отличается от типичных значений R_s . В [55] рассматривается проникновение «дырки» в глобулу как каскад зацепляющихся случайных процессов. В пределе, когда скорость схлопывания k_o много больше скоростей всех других процессов, приводящих к образованию и миграции «дырок» в глобуле, получим, что микровязкость белковой глобулы зависит от вязкости растворителя следующим образом [7]

$$\eta(r, T) \cong f(r, T) \eta_s^{\alpha} + g(r, T), \quad (19)$$

где f и g – функции расстояния от центра глобулы и температуры. Причем при понижении температуры f и g возрастают тем резче, чем меньше r [60]. Величина α при этом определяется отношением R_o / R_s .

С другой стороны, вызывает удивление, что во многих случаях степень α в зависимости скорости внутрибелковых процессов от η в большом числе случаев близка к 0,5. Это трудно объяснить, используя только вышеприведенные соображения. Этот вопрос обсуждался также в [61] с точки зрения суперпозиции координаты реакции и конформационных степеней свободы. Недавно в [62] была разработана модель диффузии лиганда через флуктуирующую щель, основанная на предположении, что скорость проникновения лиганда пропорциональна сечению щели, и приводящая к значению $\alpha = 0,5$. Ниже мы обобщим результаты этой работы, используя более общие представления о виде зависимости скорости реакции от конформации и наглядный математический аппарат.

Зависимость скорости реакции от вязкости в химически неоднородной среде. Рассмотрим процесс ограниченной диффузии в потенциальном «ящике» длиной L с отражающими стенками и коэффициентом диффузии D , обратно пропорциональным эффективной вязкости среды η . Пусть, далее группа I, движущаяся в этом ящике, претерпевает квазихимическое изменение, характеризуемое константой скорости $k(x)$, зависящей от координаты x (конформации). Функция распределения плотности вероятности $P(x,t)$ найти группу I в начальном химическом состоянии в момент времени t в точке x удовлетворяет уравнению:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - k(x)P. \quad (20)$$

Условия отражения на границах имеют вид:

$$\frac{\partial P}{\partial x} = 0 \quad \text{при} \quad x = 0, L.$$

В химической кинетике хорошо известны стационарные решения уравнения (20), описывающие реакции в порах, зернах и т.д. при большом избытке субстрата [63,64,65]. В рассматриваемой ситуации важны именно нестационарные решения, описывающие эволюцию системы после, например, химической реакции, стимулированной флешфотоллизом. Начальное условие определяется в этом случае нормированной равновесной функцией распределения в заданном потенциале:

$$P(x,0) = P_0(x).$$

Кинетика реакции описывается функцией:

$$N(t) = \int_{-\infty}^{\infty} P(x,t) dx. \quad (21)$$

Решение уравнения (20) ищется в виде

$$P(x,t) = \sum_i A_i p_i(x) \exp\left\{-\frac{t}{\tau_i}\right\}. \quad (22)$$

Величину $k(x)$ мы будем далее представлять в следующем виде:

$$k(x) = k_0 + \nu f(x/L),$$

где k_0 и ν константы, а f — безразмерная функция.

Подставляя (22) в (20) и переходя к безразмерным переменным

$$z = x/L; \quad \lambda_i^2 + \nu k_0 = \tau/\tau_i, \quad \text{где} \quad \tau = L^2/D,$$

получим уравнения для определения функций p_i и собственных значений λ_i^2 :

$$\frac{d^2 p_i}{dz^2} + [\lambda_i^2 - \nu v f(z)] p_i = 0; \quad (23)$$

Функции p_i должны удовлетворять также условиям отражения на границах. Коэффициенты A_i определяются из начального условия.

Фактически, во многих случаях нет необходимости в нахождении точного решения (22), так как кинетика процесса определяется наибольшими значениями времен τ_i , а практически, величиной $\tau_0 \cong 1/k_r$. Поэтому ниже мы ограничимся определением λ_0^2 .

Уравнение (23) по математической структуре совпадает со стационарным уравнением Шредингера, что позволяет воспользоваться хорошо известными математическими методами квантовой механики при поиске решения. Более того, в практически интересном случае, когда скорость диффузии лимитирует процесс, т.е. $\nu v > \lambda_0^2$ можно воспользоваться аналогом квазиклассического приближения, которое в рассматриваемом пределе справедливо и для нижних уровней [66] (рис.3). Рассмотрим случай, когда зависимость $k(z)$ имеет локальный минимум внутри области диффузии. Разложим функцию $k(z)$ в степенной ряд в окрестности точки минимума и, интересуясь поведением решения только в небольшой окрестности этой точки (отвечающей наинизшему уровню λ_0^2), удержим члены разложения до второго порядка включительно:

$$k(z) \cong k_0 + 1/2 L^2 k''(z - z_0)^2. \quad (24)$$

Уравнение (23) в этом случае практически эквивалентно уравнению Шредингера для гармонического осциллятора. Единственное отличие состоит в том, что первые производные p_i должны обращаться в нуль на границах интервала $[0, 1]$. Однако, так как это условие накладывается на функцию p_0 в «классически недоступной» области (рис.3,а), то в рассматриваемом пределе оно дает экспоненциально малую поправку к собственному значению λ_0^2 , которой мы ниже будем пренебрегать. В результате имеем

$$\lambda_0^2 \cong L(1/2 k'' \tau)^{1/2}. \quad (25)$$

Следовательно, кинетика реакции будет определяться константой скорости, корнем образом связанной с коэффициентом диффузии D :

$$k_r \cong k_0 + L(k''/2\tau)^{1/2} \quad (26)$$

В рассматриваемом пределе $\nu\tau \gg \lambda_0^2$ можно написать и более общее решение, отвечающее произвольной степенной зависимости $k(z)$ (рис.3,а):

$$k(z) = k_0 + \nu(z - z_0)^\gamma, \quad (27)$$

Здесь мы для определения собственных значений (23) воспользуемся квазиклассическим приближением. Как и в предыдущем случае, мы пренебрежем экспоненциально малой поправкой к величине уровня, возникающей из требования обращения в нуль первой производной решения на границе интервала. Итак, в рамках этого приближения собственные значения определяются формулой:

$$\int_{z_1}^{z_2} (\lambda_n^2 - \nu\tau z^\gamma)^{1/2} dz = \frac{\pi}{2} \left(n + \frac{1}{2} \right); \quad n=0, 1, \dots \quad (28)$$

Здесь мы поместили начало координат в точку минимума. $z_{1,2}$ - точки поворота. Вычисление (28) дает:

$$(\lambda_0^2)^{1 + \frac{2}{\gamma}} = \frac{\pi^{1/2}}{4C_\gamma} (\nu\tau)^{1/\gamma}, \quad (29)$$

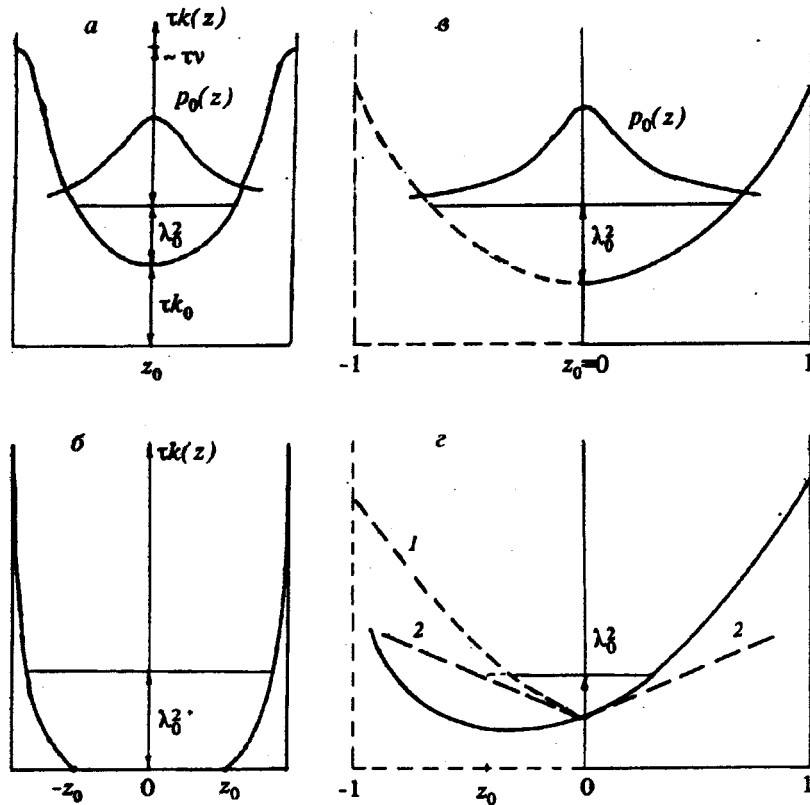


Рис.3. К определению скорости реакции в химически неоднородной среде в диффузионном пределе $\nu t \gg \lambda_0^2$. а - 0 и 1 - границы области диффузии; координата минимума константы скорости химической реакции z_0 лежит внутри потенциального ящика; б - зависимость константы скорости реакции в случае диффузии через флуктуирующую щель от величины ее раскрытия z ; z_0 - ван-дер-ваальсовый диаметр лиганда; в - минимум функции $k(z)$, находится вблизи границы области диффузии (пунктиром изображено зеркальное отражение функции $k(z)$); г - минимум функции $k(z)$, лежит вне области диффузии частицы (пунктиром изображены 1 -зеркальное отражение $k(z)$, 2 - линейная аппроксимация $k(z)$ вблизи границы диффузии).

где

$$C_\gamma = \Gamma(1/\gamma)/(\gamma + 2)\Gamma\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{\gamma}\right), \quad (30)$$

Γ - гамма-функция.

Таким образом, при произвольном значении степени γ получим для константы скорости:

$$k_r \cong k_0 + \frac{A(\nu)^{2/(\gamma+2)}}{\tau^\alpha}; \quad \alpha = \gamma/(\gamma + 2). \quad (31)$$

Эта формула охватывает многообразие зависимостей типа (18).

Отметим, что если функция $k(z)$ имеет пороговый характер (рис.3,б), что, например, характерно для диффузии через флуктуирующую щель [67,68], то в этой ситуации значение величины λ_0^2 определяется аналогично случаю движения частицы в плоской яме (т.е. в пределе $\gamma \rightarrow \infty$) с шириной порядка $2z_0$ (рис.3,б). В этом случае величина $\alpha = 1$. В этом смысле подход, основанный на разложении

$k(x)$, в точке минимума представляется более логичным для объяснения часто встречающегося значения $\alpha = 0,5$, чем изложенный в [62].

Аналогично может быть рассмотрена и ситуация, когда минимум $k(z)$ лежит на границе или вне пределов интервала, в котором происходит ограниченная диффузия. В этом случае используем следующий математический прием. Применим операцию отражения системы относительно границы, ближайшей к минимуму функции $k(z)$ (рис.3,в). Так как левая граница на рис.3,в лежит в классически доступной области, то условие обращения в этой точке первой производной в нуль должно быть учтено явно. Это достигается автоматически путем отбора только четных решений. В случае, если положение минимума $k(z)$ совпадает с положением границы диффузии, то величина λ_0^2 вычисляется по тем же формулам. Если положение минимума $k(z)$ находится вдали от границы области диффузии (рис.3,г), то можно воспользоваться разложением $k(z)$ в окрестности этой границы и, удерживая только линейные члены (т.е. полагая $\gamma = 1$), получим оценку для k_r в соответствии с ситуацией на рис.3,г:

$$k_r \cong k(0) + \left(\frac{9\pi}{16}\right)^{1/3} \frac{(Lk'(0))^{2/3}}{\tau^{1/3}}, \quad (32)$$

где $k(0)$ и $k'(0)$ значения константы скорости реакции и ее первой производной на границе области диффузии.

Физический смысл полученных формул, описывающих некрамерсовские зависимости скоростей реакций от коэффициента диффузии (или микровязкости) в химически неоднородной среде, состоит в том, что реакция в первый момент происходит в тех областях, где $k(x)$ максимальна, нарушая тем самым равновесное распределение реагента по x . Далее, скорость реакции определяется балансом двух процессов – диффузией реагента в области больших значений $k(x)$ и неравномерной по x скоростью собственно химической реакции.

Массоперенос в структурированных средах. Особенности элементарного акта переноса массы в биомакромолекулярных системах в отличие от простых жидкостей и твердых тел обусловлены микрогетерогенностью среды и наличием относительно жестких связанных элементов структуры, которые формируют сильно флуктуирующий каркас. Акт диффузии в таких структурированных средах обусловлен помимо обычных факторов, имеющих место в жидкостях [50], флуктуационным раскрытием полостей и щелей, образованных относительно жесткими элементами структуры, на величину, превышающую ван-дер-ваальсовский диаметр лиганда [67,68]. Ниже мы рассмотрим эту ситуацию на модельном примере диффузии через флуктуирующую щель. Мы развиваем здесь более наглядный подход, чем в [67], используя представления о движении вдоль выделенного пути на гиперповерхности конформационной энергии. На рис.4,а изображено сечение гиперповерхности $U(q)$ для системы, в которой происходит диффузия лиганда по координате x_1 через флуктуирующую щель, величина раскрытия которой характеризуется координатой x_2 . Ломаной линией обозначен оптимальный путь (отвечающий наименьшим значениям τ) перехода лиганда через щель. В отсутствие щели (в жидкости) оптимальный путь был бы иным (пунктир на рис.4,а). Используя формулы (4) и (7), получим величину характерного времени акта диффузии. Путь интегрирования при этом естественным образом разбивается на три части (рис.4,а):

$$\langle \tau \rangle = \langle \tau_1 \rangle + \langle \tau_2 \rangle + \langle \tau_3 \rangle. \quad (33)$$

В ситуации, изображенной на рис.4,а, лимитирующей стадией является раскрытие щели (стадия I) и $\langle \tau \rangle \cong \langle \tau_1 \rangle$. В этом случае мы получаем известный результат [67]:

$$\langle \tau \rangle \cong \tau_c \exp\left(\frac{\epsilon_s}{kT}\right). \quad (34)$$

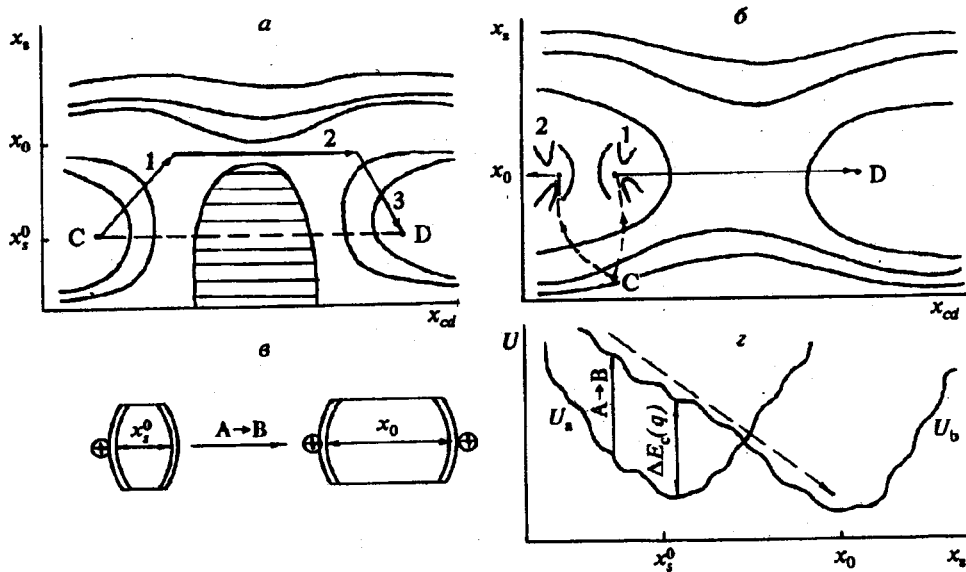


Рис.4. Карта уровней потенциальной энергии для перехода $C \rightarrow D$ через флуктуирующую щель (x_0^0 – равновесное раскрытие щели (а)). Карта уровней потенциальной энергии для перехода $C \rightarrow D$ после реакции $A \rightarrow B$, приводящей к новой равновесной конформации щели с раскрытием x_0 . Пунктиры – пути релаксации системы после акта $A \rightarrow B$ (см.рис.4,з). 1 и 2 – окна в области конфигурационного пространства, относящиеся к состояниям частицы С, способствующим (1) и отклоняющим (2) переход $C \rightarrow D$ (б). Реакция $A \rightarrow B$, приводящая к раскрытию щели (в). Переход с поверхности конформационной энергии $U_a(q)$ на поверхность $U_b(q)$ и последующая релаксация. $\Delta E_c(q)$ – изменение конформационной энергии в момент перехода $A \rightarrow B$ в точке q (z).

где $\langle \tau_c \rangle \cong \langle \tau_3 \rangle$ – характерное время конформационной релаксации щели, ϵ_s – энергия напряжения щели, определяемая ее жесткостью и размером лиганда.

С помощью развиваемого аппарата можно проследить влияние на акт диффузии различных факторов, например соответствия формы щели и лиганда, влияния лиганда на жесткость стенок щели, роль взаимодействия поверхности лиганда с внутренней поверхностью щели и т.д. Мы здесь отметим иной принципиально важный момент. Наличие относительно жестких флуктуирующих элементов структуры, наряду с обсужденным выше строением гиперповерхности конформационной энергии, создает четкие физические предпосылки для формирования механизмов управления массопереносом в рассматриваемых системах. Так, изменение баланса сил вследствие изменения химического, например зарядового (рис.4,в), состояния групп, образующих соответствующие элементы структуры, приводит к изменению поверхности потенциальной энергии. В ситуации, изображенной на рис.4,б, это приводит к резкой стимуляции диффузии лиганда вследствие изменения равновесной геометрии стенок щели или их жесткости, приводящих к уменьшению эффективной энергии активации ϵ_s (34).

Таким образом, в структурированной сильно флуктуирующей среде элементарный акт массопереноса осуществляется за счет кооперативной (самосогласованной) перестройки системы с участием, вообще говоря, многих степеней свободы. Изменение условий для движения (положений равновесия, профиля потенциальной энергии, коэффициента диффузии, распределения по энергиям потенциальных барьеров и т.д.) хотя бы по одной из этих степеней свободы приведет к соответствующим изменениям для скорости диффузии лиганда, включая и изменения для оптимального пути процесса в конфигурационном пространстве. С другой стороны, изменения энергетических характеристик конфор-

мационных степеней свободы тесным образом связано с элементарными процессами трансформации энергии при химических реакциях в биомакромолекулярных системах.

Особенности трансформации энергии в системах с конформационной подвижностью. Выше мы уже рассматривали быструю ($\tau \cong 10^{-12}$ с) диссипацию энергии, выделяемую в форме колебательного возбуждения в элементарном акте химической реакции в растворе. Аналогично, за столь же короткое время происходит и диссипация колебательного возбуждения в биомакромолекулярных системах [25]. Однако обсуждаемое в данной работе строение гиперповерхности потенциальной энергии и диффузионный характер движения по конформационным степеням свободы открывает новые физические возможности для трансформации энергии в элементарном акте химической реакции. Суть дела состоит в том, что при изменении электронного (химического, зарядового) состояния функциональных групп происходит не только изменение поверхности потенциальной энергии для малоамплитудных внутримолекулярных движений [69], но и изменение гиперповерхности конформационной энергии $U(q) \rightarrow U^*(q)$ (рис.4) [2,46]. Поэтому энергия реакции не идет сразу вся в возбуждение колебательных степеней свободы (в тепло). Часть энергии $\Delta E_c(q) = U^*(q) - U(q)$, зависящая от конформации q , в которой произошла реакция, запасается в напряжении конформационных степеней свободы. Очевидно, что тепловой эффект реакции ΔQ_0 (точнее, величина $\Delta Q_0 = -\Delta G_0 + T\Delta S_c$, где ΔG_0 – изменение свободной энергии для данной реакции, ΔS_c – конформационный вклад в изменение энтропии) должен быть больше, чем $\Delta E_c(q)$ (рис.4,з). Если $\Delta Q_0 = \Delta E_c(q)$, то вся теплота реакции пойдет на напряжение конформации. Если $\Delta Q_0 < \Delta E_c(q)$, то в конформации q реакция будет практически невозможной.

Скорость релаксации по конформационным степеням свободы по известным причинам [33] много меньше, чем скорость колебательной релаксации. Однако основной эффект здесь заключается не в задержке перехода части энергии реакции в тепло. Перестройка поверхности конформационной энергии делает, в принципе, достижимыми новые области конфигурационного пространства, заставляя систему двигаться по определенному набору путей. Так как реакционная способность функциональных групп зависит, вообще говоря, от конформации, то мы в этом случае имеем физическую основу для реализаций разнообразных механизмов взаимодействия между различными процессами.

Рассмотрим один из простейших вариантов. Пусть в системе осуществляются две химически независимые реакции $A \rightarrow B$ и $C \rightarrow D$. Например, пусть в разобранном выше примере массопереноса (диффузии через щель) реакция $A \rightarrow B$ приводит к изменению заряда на стенке щели и соответственно баланса сил, определяющих раскрытие щели (рис.4,б,в). Реакция $C \rightarrow D$ есть акт массопереноса. Будем полагать, что константа скорости первой реакции k_{ab} не зависит от конформации. Константа скорости $k_{cd}(q)$ пороговым образом зависит от величины раскрытия щели (конформации). Поверхность конформационной энергии при переходе $A \rightarrow B$ меняется $U_a(q) \rightarrow U_b(q)$ (рис.4,з). В этой ситуации состояние системы характеризуется двумя функциями $P_{ac}(q,t)$ и $P_{bc}(q,t)$. Где P_{ac} – плотность вероятности найти систему с функциональными группами в состояниях А и С в точке q в момент времени t . P_{bc} – то же, но с функциональными группами в состояниях В и С. Динамика превращений будет описываться системой уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P_{ac}}{\partial t} &= D_a P_{ac} - k_{ac} P_{ac} - k_{cd}(q) P_{ac}, \\ \frac{\partial P_{bc}}{\partial t} &= D_b P_{bc} + k_{ac} P_{ac} - k_{cd}(q) P_{bc}. \end{aligned} \quad (35)$$

Здесь операторы D_a и D_b описывают диффузию в конфигурационном пространстве по поверхностям U_a и U_b соответственно [35]. В рассматриваемом случае константа

скорости $k_{cd}(q)$ отлична от нуля в области конфигурационного пространства практически недостижимого по начальной поверхности $U_a(q)$ (большие ϵ_s). Поэтому эта реакция будет происходить по мере «накачки» состояния (BC) или перехода системы на поверхность U_b с последующей релаксацией (рис.4,з). То есть, при рассматриваемом строении гиперповерхностей возникает строгая хронологическая упорядоченность элементарных актов реакций, непосредственно не связанных по химическому механизму. Характерное время превращения $C \rightarrow D$ оценивается формулой:

$$\langle \tau_{cd} \rangle \cong k_{ab}^{-1} + \langle \tau_p \rangle + [k_{cd}^*]^{-1}. \quad (36)$$

где τ_p – среднее время конформационного перехода по поверхности U_b в окрестность q , отвечающую достаточно большим значениям $k_{cd}(q) \cong k_{cd}^*$ (рис.4,з).

Таким образом, в рассматриваемом примере энергия химической реакции $A \rightarrow B$ частично трансформируется в деформацию поверхности конформационной энергии, что, в конечном счете, вызывает запуск реакции $C \rightarrow D$. Это происходит, однако, не примитивным (и практически невозможным) способом передачи энергии реакции $A \rightarrow B$ на возбуждение молекулы C , а за счет задействования более тонкого механизма. Этот механизм тесно связан с передачей и переработкой информации в биомакромолекулярных структурах.

О влиянии структуры гиперповерхности конформационной энергии на организацию функциональных процессов. В рассматриваемом примере передача информации об элементарном акте $A \rightarrow B$ осуществляется путем релаксации системы в новое (возможно, метастабильное) состояние. Эта информация запоминается на время порядка времени жизни этого состояния (времени обратного перехода). Переработка данной информации осуществляется относительно быстрым актом реакции $C \rightarrow D$. Частица C в этой ситуации играет как бы роль максвелловского домена, отбирая те системы, в которых произошел микроскопический процесс $A \rightarrow B$.

Более реальна ситуация, когда эволюция частицы C не задана однозначно. Имеется, конечно, огромное множество путей на гиперповерхности конформационной энергии, которые не ведут в состояние D даже при раскрытой щели (рис.4,б, состояние 2). Чтобы частица C с большой вероятностью совершила требуемый переход $C \rightarrow D$, она должна получить информацию о том, что щель раскрыта. Это предполагает определенное энергетическое взаимодействие между C и щелью. В конечном счете, это связано с выходом системы в более локализованную область конфигурационного пространства I на рис.4,б.

Происходящая при этом потеря энтропии ΔS_i с точностью до знака совпадает с количеством переданной информации в единицах постоянной Больцмана [70]. При постоянных температуре и давлении убыль энтропии может быть компенсирована только полезной работой, совершаемой за счет свободной энергии химической реакции $A \rightarrow B$. То есть, должно иметь место соотношение $T\Delta S_i \geq \Delta G_0$. Это условие не является слишком жестким, но оно показывает, что в рамках обсуждаемого механизма абсолютная величина убыли свободной энергии в ходе реакции, запускающей передачу информации, по крайней мере, не должна быть меньше 1 ккал/моль.

С точки зрения динамики перехода $C \rightarrow D$ уменьшение энтропии информации частицы C приводит к резкому уменьшению числа (или к отбору) наиболее вероятных путей диффузии C по гиперповерхности $U(q)$. Это является общим свойством марковских процессов [36]. Чем больше величина ΔG_0 , тем, в принципе, жестче может быть отбор. Будет ли этот отбор способствовать или препятствовать реакции $C \rightarrow D$, зависит от конкретного строения гиперповерхности потенциальной энергии. Важно, однако, отметить, что данный механизм не может быть реализован на гиперповерхностях с выраженным глубоким минимумом энергии, что характерно для молекул, не имеющих большого числа конформационных степеней свободы (рис.1,а-4). Причина этого состоит в прин-

ципиальной однозначности результата релаксационного перехода на таких поверхностях. Однако в конформационно лабильных системах результат перехода из состояния, например, I не задан однозначно (рис.1,а). Имеется вероятность выбора между многими топологически неэквивалентными путями. Реакция $A \rightarrow B$, перебрасывая систему в неравновесное состояние на гиперповерхности $U_b(q)$, имеет очевидную возможность влиять на распределение этих вероятностей за счет градиента потенциала в точке перехода. Чем больше убыль свободной энергии ΔG_0 в ходе реакции, тем больше, в принципе, может быть этот градиент (рис.4,з), тем большее воздействие на распределение вероятностей будет оказано в момент перехода $A \rightarrow B$ и тем большее количество информации может быть передано системе, связанной с частицей C.

Заключение. Развиваемые в данной работе представления кратко сводятся к следующему. Наличие на потенциальных кривых для конформационных координат локальных максимумов приводит к сложному топологическому строению гиперповерхностей линий уровней $E = U(q)$ для систем с большим числом конформационных степеней свободы. Движение по гиперповерхности потенциальной энергии $U(q)$ происходит диффузионным образом по огромному количеству топологически неэквивалентных путей. Сочетание сложного строения рассматриваемых гиперповерхностей, которое является следствием химического строения биополимеров и диффузионного характера движений, приводит к принципиально новым физическим возможностям для организации функциональных процессов. Прежде всего речь идет об обеспечении совершенно определенных взаимодействий между процессами, непосредственно не связанными друг с другом по химическому механизму. Важным элементом в организации этого взаимодействия является чувствительность скоростей химических реакций к конформации системы. Химическая неоднородность конформационно лабильных систем явно проявляется в некрамерсовских эффектах влияния вязкости среды на функциональную активность.

Изменение гиперповерхности конформационной энергии при изменении химического состояния функциональных групп, наряду с вышеизложенными факторами, связывает на молекулярном уровне в единый процесс перенос массы, трансформацию энергии и передачу информации в системе. Это, в конечном счете, может быть использовано в качестве основы для осуществления процессов регуляции и управления в биомакромолекулярных структурах.

В заключение считаем своим приятным долгом отметить, что в данной работе использованы материалы, полученные автором при финансовой поддержке программы «Университеты России», программы «Физмат», гранта 2-104-6-30 Госкомитета РФ по делам науки и высшей школы и программы «Инженерная энзимология» в 1992–93 гг. Автор благодарен участникам семинара по дифференциальной геометрии и топологии на мехмате МГУ за обсуждение отдельных результатов работы. Автор признателен также А.Б.Рубину за полезные обсуждения и поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блюменфельд Л.А. Проблемы биологической физики. М.: Наука. 1977. 336 с.
2. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1988. 591 с.
3. Гросберг А.Ю., Хохлов А.Р. Статистическая физика макромолекул. М.: Наука. 1989. 342 с.
4. Рубин А.Б. Биофизика. М.: Высшая школа. 1987. Т.1. 320 с.
5. Скулачев В.П. Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии. М.: Высшая школа, 1989. 271 с.
6. Чернавский Д.С., Хургин Ю.И., Шноль С.Э. // Молекуляр. биология. 1967. Т.1. С.419.
7. Шайтан К.В. // Молекуляр. биология. 1992. Т.26. С.264.
8. Рубин А.Б., Кононенко А.А., Шайтан К.В. // Итоги науки и техники. Сер.биофизика. М.: ВИНТИ, 1987. Т.21. 160 с.
9. Beece D., Eisenstein L., Frauenfelder H. et al. // Biochemistry. 1980. V.19. P.5147.
10. Welch G.R., Somogyi B., Damjanovich S. // Progr. Biophys. and Mol. Biol. 1982. V.39. P.109.

11. Крупянский Ю.Ф., Шайтан К.В., Гольданский В.И. и др. // Биофизика. 1987. Т.32. С.761.
12. Абатуров Л.В., Варшавский Я.М. // Молекуляр. биология. 1978. Т.12. С.36.
13. Лихтенштейн Г.И., Котельников А.И. // Молекуляр. биология. 1983. Т.17. С.505.
14. Аксенов С.И. // Молекуляр. биология. 1983. Т.17. С.475.
15. Абатуров Л.В. // Молекуляр. биология. 1983. Т.17. С.683.
16. Бурштейн Е.А. // Молекуляр. биология. 1983. Т.17. С.456.
17. Kirmse J., Holten D. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. V.86. P.3550.
21. Nienhaus G.U., Mourant J.K., Ghaemmaghoulieh H. // J. Chem. Phys. 1990. V.92. P.5580.
22. Case P.A., Karplus M. // J.Mol. Biol. 1979. V.135. P.343.
23. Шайтан К.В. // Молекуляр. биология. 1994. Т.28, № 4. (в печати)
24. Догондзе Р.Р., Кузнецов А.М. // Итоги науки и техники. Сер. физическая химия. Кинетика. М.: ВИНТИ, 1973, Т.2. 209 с.
25. Джиджоев М.С., Осипов А.И., Панченко В.Я. и др. // Ж. эксперимент. теорет. физики. 1978. Т.74. С.1308.
26. Кайзер В. // Квантовая электроника. 1974. Т.1. С.2036.
27. Марабудин А. Дефекты и колебательный спектр кристаллов. М.: Мир, 1968. 432 с.
28. Шайтан К.В., Рубин А.Б. // Молекуляр. биология. 1983. Т.17. С.1280.
29. Волькенштейн М.В. Конфигурационная статистика полимерных цепей. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1959. 466 с.
30. Szerminkii R., Elber R. // J.Chem.Phys. 1990. V.92. P.5580.
31. Фоменко А.Т., Фукс Д.Б. Курс гомотопической топологии. М.: Наука, 1989. 494 с.
32. Шайтан К.В. // Вестник Московского ун-та. сер. 3. Физика. Астрономия. 1982. Т.23. С.5.
33. Шайтан К.В., Рубин А.Б. // Молекуляр. биология. 1980. Т.14. С.1323.
34. Милнор Дж. Теория Морса. М.: Мир, 1965. 184 с.
35. Ито К., Маккин Г. Диффузионные процессы и их траектории. М.: Мир, 1968. 394 с.
36. Николис Г., Пригожин И. Познание сложного. М.: Мир, 1990. 342 с.
37. Гольданский В.И., Крупянский Ю.Ф., Флеров В.Н. // Докл. АН СССР. 1983. Т.272. С.978.
38. Morozov V.N., Morozova T.Ya. // Biopolymers. 1981. V.20. P.451.
39. Gavish B., Werber M.M. // Biochemistry. 1979. V.18. P.1269.
40. Sarvazyan A.P., Kharakoz D.P. // J. Phys. Chem. 1979. V.83. P.1796.
41. Zwanzig R. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. V.85. P.2029.
42. Frauenfelder H., Alberding N.A., Ansari A. et al. // J.Phys. Chem. 1990. V.94. P.1024.
43. Knapp E., Fisher S., Parak F. // J.Phys. Chem. 1983. V.78. P.4701.
44. Basovets S.K., Uropov I.V., Shaitan K.V. et al. // Hyperfine Int. 1988. V.39. P.369.
45. Karplus M., McCammon J.A. // Ann. Rev. Biochem. 1983. V.52. P.263.
46. Шайтан К.В., Рубин А.Б. // Молекуляр. биология. 1982. Т.16. С.794.
47. Панченко А.Р., Шайтан К.В. // Биофизика. 1992. Т.37. С.1029.
48. Упоров И.В., Шайтан К.В. // Хим. физика. 1993. Т.12. С.240.
49. Упоров И.В., Басовец С.К., Шайтан К.В. и др. // Хим. физика. 1990. Т.9. С.21.
50. Френкель Я.И. Кинетическая теория жидкостей. Л.: Наука, 1975. 592 с.
51. Глестон С., Лейдлер К., Эйринг Г. Теория абсолютных скоростей реакций. М.: ИЛ, 1948. 584 с.
52. Barkley M.O., Zimm B.H. // J.Chem.Phys. 1979. V.70. P.2991.
53. Стретт Дж.В. (Лорд Релей). Теория звука. М.: ГИТТЛ. 1955. Т.1. 503 с.
54. Климонтович Ю.Л. Статистическая физика. М.: Наука, 1982. 608 с.
55. Gavish B., Grotton E., Hardy C.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983. V.80. P.750.
56. Kramers H.A. // Physica. 1940. V.7. P.284.
57. Гиббс Дж.В. Основные принципы статистической механики. М.-Л.: ОГИЗ Гостехиздат, 1946. 203 с.
58. Суздаев И.П., Куринов И.В., Лишиц Л.Д. и др. // Докл. АН СССР. 1991. Т.321. С.842.
59. Панченко А.Р., Шайтан К.В. // Молекуляр. биология. 1992. Т.26. С.1116.
60. Яшин В.В., Шайтан К.В. // Хим. физика. 1993. Т.12. С.204.
61. Александров И.В., Гольданский В.И. // Хим. физика. 1984. Т.3. С.185.
62. Zwanzig R. // J.Chem. Phys. 1992. V.97. P.3587.
63. Туницкий Н.Н., Каминский В.А., Тимашев С.Ф. Методы физико-химической кинетики. М.: Химия, 1972. 198 с.
64. Овчинников А.А., Тимашев С.Ф., Белый А.А. Кинетика диффузионно-контролируемых химических процессов. М.: Химия, 1986. 288 с.
65. Шайтан К.В., Полторак О.М., Пряхин А.Н. // Вестник Моск.ун-та, сер.химия. Т.19, №4. С.414.
66. Елютин П.В., Кривченков В.Д. Квантовая механика. М.: Наука, 1976. 336 с.
67. Шайтан К.В., Упоров И.В. // Хим. физика. 1984. Т.3. С.1416.

68. Шайтан К.В., Упоров И.В., Рубин А.Б. // Молекуляр. биология. 1985. Т.19. С.742.
69. Kestner N.R., Logan J., Jortner J. // J. Phys. Chem. 1974. V.78. P. 2148.
70. Винер Н. Кибернетика. М.: Советское радио, 1968. 325 с.

Биологический факультет Московского
государственного университета им. Ломоносова

Поступила в редакцию
26.05.1993,
после доработки
23.03.1994

**THE DYNAMIC OF ELECTRON CONFORMATIONAL TRANSITIONS AND NEW
APPROACH TO THE PHYSICAL MECHANISMS OF BIOMACROMOLECULAR
FUNCTIONING**

SHAITAN K.V.

Biological Department M.V.Lomonosov Moscow State University

The dynamic theory of the of biomacromolecular functioning has been discussed. The physical backgrounds of molecular dynamics and the coincides between the general properties of structure of hypersurface of conformational energy of biopolymers, conformational mechanics and elementary steps of functional processes have been analyzed. The fundamental principles of the regulation and control in biosystems on the molecular level are under study. The conditions of simultaneously processes of mass transversion, energy transformation and information transfer have been obtained.