ХИМИЧЕСКАЯ ФИЗИКА

1993 Том 12, № 2

УДК 539.199 : 577.322.2

В. В. ЯШИН, К. В. ШАЙТАН

ДИФФУЗИЯ И РЕКОМБИНАЦИЯ ФЛУКТУАЦИОННЫХ ПУСТОТ НА ФРАКТАЛЕ КАК МОДЕЛЬ КОНФОРМАЦИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ БЕЛКОВЫХ ГЛОБУЛ

Предложена простейшая математическая модель изообъемной конформационной динамики белковых глобул, которая описывает внутриглобулярные движения в терминах диффузии, рекомбинации и диссоциации дырок на фрактале. В рамках предложенной модели показано, что интенсивность внутриглобулярных крупномасштабных движений существенным образом зависит от динамики белковой среды на границе белок – растворитель. Фрактальный характер структуры областей глобулы, в которых возможны движения боковых групп, приводит, в частности, к увеличению неоднородности распределения крупномасштабных движений по объему глобулы. Обсуждается качественная зависимость этого распределения от температуры.

Хорошо известно, что плотность биомакромолекулярных структур весьма высока. В силу этого внутриглобулярные конформационные движения боковых групп при неизменном объеме глобулы могут происходить только при наличии по соседству с этими группами флуктуационных пустот (дырок) соответствующего объема [1, 2]. Указанные движения разделяются на два принципиально отличающихся друг от друга типа. Первый из них – некооперативные мелкомасштабные движения, которые имеют место внутри областей небольших флуктуаций разрежения. Движения другого типа – крупномасштабные – характеризуются высокой степенью кооперативности, поскольку происходят при наличии несколько больших флуктуационных пустот, для образования которых необходима перестройка локального окружения. Если не вдаваться в конкретные молекулярные детали, внутренние движения глобулы выглядят как диффузионное блуждание дырок различного размера, сопровождающееся процессами их слияния и диссоциации. Поскольку в своем движении боковые группы не могут пересечь скелет белковой цепи, то упомянутое диффузионное блуждание происходит не однородно по объему глобулы, а лишь внутри областей, которые образуют сложную разветвленную систему. Можно предположить, что система этих областей имеет фрактальную структуру [3].

В настоящей работе предлагается простейшая математическая модель, описывающая изообъемную конформационную динамику белковых глобул в терминах диффузии, рекомбинации и диссоциации дырок на фрактале.

Рассмотрим сферическую глобулу радиуса R с распределенным внутри нее свободным объемом V_0, равным суммарному объему всех дырок. В соответствии с разделением внутриглобулярных движений на некооперативные мелкомасштабные и кооперативные крупномасштабные будем считать, что дырки могут быть двух типов, маленькие и большие, причем для образования одной большой дырки необходимо слияние n маленьких. Заметим, что образование больших дырок в объеме глобулы в силу кооперативности этого процесса существенно затруднено по сравнению с аналогичным процессом в приповерхностном слое. На границе белок – растворитель для образования большой дырки не требуется перестройка белковой среды, а достаточно небольшого поворота одной или нескольких боковых групп. Будем полагать поэтому, что образование одной большой дырки в результате слияния n маленьких происходит лишь в тонком приповерхностном слое толщины $R_0 \ll R$ с константой скорости $k(\eta)$. Зависимость k от вязкости растворителя η обсуждалась ранее [2]. В отличие от рекомбинации обратный процесс, т. е. диссоциация одной большой дырки на n маленьких (большая флуктуационная полость «размазывается» по пространству за счет небольшого смещения окружающих ее групп), не требует преодоления активационного барьера и, следовательно, его интенсивность не зависит критическим образом от расстояния до поверхности глобулы. Положим, что соответствующая константа скорости постоянна по всему объему и равна q.

Предположим, далее, что сетка каналов, доступных для диффузионно блуждающих по глобуле больших и малых дырок, имеет фрактальную структуру с фрактальной размерностью d_f и спектральной размерностью $d_s = 2d_f/(2+\theta)$, $\theta > 0$, причем фрактальность структуры проявляется на пространственных масштабах, больших l_0 (размер элементарной ячейки фрактала). Введем в рассмотрение безразмерную величину v_0, имеющую смысл степени заполнения фрактала свободным объемом, с помощью соотношения

$$V_0 = l_0^3 \frac{S(d_f)}{d_f} (R/l_0)^{d_f} v_0,$$

где $S(d_f)$ — площадь поверхности d_f-мерной сферы единичного радиуса. Естественно полагать, что $v_0 \ll 1$. Кроме того, в дальнейшем в качестве единицы длины будем использовать l_0.

Обозначим через $a(r, t)$ и $b(r, t)$ концентрации больших и малых дырок на расстоянии r от центра глобулы в момент времени t. При использовании стандартного подхода для описания диффузии на фрактале [3, 4] соответствующие предлагаемой модели уравнения диффузии и диссоциации дырок имеют вид

$$\frac{\partial}{\partial t} a(r,t) = \frac{1}{r^{d_f-1}} \frac{\partial}{\partial r}\left(D_a(r) r^{d_f-1} \frac{\partial a}{\partial r}\right) - qa, \qquad (1)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} b(r,t) = \frac{1}{r^{d_f-1}} \frac{\partial}{\partial r}\left(D_b(r) r^{d_f-1} \frac{\partial b}{\partial r}\right) + nqa, \qquad (2)$$

где $D_{a,b}(r) = K_{a,b}/r^{\theta}$ — коэффициенты диффузии больших и малых дырок. Величина $\theta = 2(d_f/d_s - 1)$ — показатель аномальной диффузии ($\theta > 0$), а коэффициенты $K_{a,b}$ определяются локальной (внутри ячейки фрактала) подвижностью дырок; $D_{a,b} = K_{a,b}$ при $d_f = d_s$. Поскольку не только образование большой флуктуационной полости, но й ее перемещение по глобуле является кооперативным процессом, то $K_a \ll K_b$.

Процесс образования больших дырок в результате слияния n малых дырок в приповерхностном слое будем учитывать с помощью граничных условий к уравнениям (1), (2) типа граничных условий Смолуховского [5]:

$$D_a(R) \frac{\partial a}{\partial r}(R, t) = k(\eta) R_0 b^n(R, t), \qquad (3)$$

$$D_b(R) \frac{\partial b}{\partial r}(R, t) = -nk(\eta) R_0 b^n(R, t). \qquad (4)$$

В системе с диффузией, рекомбинацией и диссоциацией дырок, описываемой уравнениями (1), (2) с граничными условиями (3), (4), полный свободный объем сохраняется. В силу этого

$$d_f\int_0^R [na(r,t)+b(r,t)]\,r^{d_f-1}\,dr=v_0R^{d_f}. \tag{5}$$

В рамках предлагаемой модели концентрации больших и малых дырок являются мерой интенсивности соответственно крупномасштабных и мелкомасштабных движений. Таким образом, реакционно-диффузионные уравнения (1), (2) с граничными условиями (3), (4) в совокупности с условием (5) и соответствующими начальными условиями составляют замкнутую систему для определения интенсивности изообъемных крупномасштабных и мелкомасштабных внутренних движений глобулы в зависимости от времени и расстояния до центра глобулы.

Наибольший интерес представляет стационарный профиль концентрации больших дырок, определяющий в рамках данной модели зависимость интенсивности крупномасштабных движений и, следовательно, микровязкости глобулы от расстояния до ее центра. Нетрудно показать, что интересующее нас стационарное решение уравнения (1) имеет вид

$$a(r)=a_0\Gamma(d_s/2)\,[x(r)/2]^{1-d_s/2}I_{d_s/2-1}(x(r)), \tag{6}$$

где

$$x(r)=\frac{d_s}{d_f}\left(\frac{qr^2}{D_0(r)}\right)^{1/2},$$

а функции $I_\nu(z)$ и $\Gamma(z)$ — модифицированная функция Бесселя и гамма-функция [6]. Стационарный профиль концентрации малых дырок определяется выражением

$$b(r)=b_0-n\frac{K_a}{K_b}a(r).$$

Неизвестные константы a_0 и b_0 находятся из граничного условия (3) и условия (5), которые сводятся к следующей системе уравнений:

$$f(R)a(R)=d_f\frac{k(\eta)R_0}{qR}\left(b_0-n\frac{K_a}{K_b}a(R)\right)^n, \tag{7}$$

$$b_0+n\left(1-\frac{K_a}{K_b}\right)f(R)a(R)=v_0, \tag{8}$$

где

$$f(R)=\frac{d_s}{x(R)}\frac{I_{d_s/2}(x(R))}{I_{d_s/2-1}(x(R))}.$$

В предельном случае

$$\frac{v_0^n k(\eta)R_0}{qRf(R)}\ll 1, \tag{9}$$

который реализуется в реальных системах в силу малости свободного объема ($v_0\ll 1$), а также в случае малой по сравнению со скоростью гибели больших дырок скорости их рождения в приповерхностном слое ($k(\eta)\ll q$) и малой толщины этого слоя ($R_0\ll R$), искомое выражение для стационарного профиля концентрации больших дырок имеет вид

$$a(r)\approx\frac{d_f}{d_s}\frac{v_0^n k(\eta)R_0}{qR}(x(R))^{d_s/2}(x(r))^{1-d_s/2}\frac{I_{d_s/2-1}(x(r))}{I_{d_s/2}(x(R))}. \tag{10}$$

Нетрудно заметить, что концентрация больших дырок внутри глобулы лимитируется процессом их образования на поверхности ($a(r) \sim k(\eta)$). Таким образом, полученное выражение свидетельствует о том, что интенсивность внутриглобулярных крупномасштабных движений определяется динамикой приповерхностного слоя глобулы, которая зависит от вязкости растворителя.

Обсудим также влияние фрактальности внутреннего строения глобулы на ее динамическое поведение.

На рис. 1 представлена зависимость концентрации больших дырок от расстояния до центра глобулы при учете фрактальности (сплошная линия) и без учета ее (штриховая линия). Приведенные на этом рисунке кривые построены по зависимости (10), причем $a(r)$ выражена в единицах $v_e^n k(\eta) R_0/qR$ и принято $x(R)=5$. В качестве примера фрактальной структуры рассматривается губка Серпинского, исследованная в работе [4] и характеризующаяся $d_f=2$ и $d_s=4 \ln 2/\ln 6$.

Из рис. 1 видно, что фрактальность структуры областей, доступных для диффузии дырок, приводит, в частности, к более неоднородному распределению по объему глобулы интенсивности крупномасштабных движений.

Нетрудно понять и причину этого явления. Действительно, при наличии фрактальности в общем случае $d_f > d_s$ и коэффициент диффузии дырок на периферии глобулы ниже, чем во внутренних областях ($D=K/r^\theta$), так как на периферии фрактала больше «тупиков», в которых диффундирующие дырки задерживаются. Поэтому, образовавшись на поверхности глобулы, большие дырки диффундируют в приповерхностной зоне более длительное время. Следовательно, возрастает доля дырок, которые распадаются, не достигнув внутренней области глобулы. При этом результирующая неоднородность тем больше, чем сильнее различаются фрактальная и спектральная размерности (чем выше показатель аномальной диффузии θ).

Очевидно, что интенсивность внутриглобулярных крупномасштабных движений и их распределение по объему глобулы зависят от температуры. Основываясь на предложенной модели, можно дать качественный анализ этих зависимостей.

В рамках данной модели изменение температуры отражается, прежде всего, на величине коэффициента диффузии D_s больших дырок, поскольку диффузия больших дырок — кооперативный процесс и потому происходит активационным образом ($D_s \sim e^{-\varepsilon/T}$, ε — энергия активации), и на величине скорости рождения больших дырок на поверхности глобулы $k(\eta)$, так как эта скорость зависит от вязкости растворителя η (по-видимому, $k(\eta) \sim \eta^{-\alpha}$, $0<\alpha<1$ [2, 7]). Так, при уменьшении температуры в силу увеличения вязкости растворителя скорость образования больших дырок снижается и, кроме того, уменьшается их коэффициент диффузии. Это приводит к уменьшению полного числа больших дырок в глобуле (меньшее число боковых групп совершает крупномасштабные движения) и к увеличению неоднородности их распределения по глобуле. Напротив, при увеличении температуры полное число больших дырок растет, а их распределение по объему глобулы становится более однородным. Указанные изменения в картине внутриглобулярных крупномасштабных движений при вариациях температуры более выражены при наличии фрактальной структуры.

Сказанное выше проиллюстрировано на рис. 2. На этом рисунке приведены профили концентрации больших дырок, рассчитанные по (10) при различных значениях параметров $k(\eta)$ и $x(R)$, а именно $k_1(\eta)$: : $k_2(\eta) : k_3(\eta) = 2 : 1 : 0{,}5$ и $x_1(R) : x_2(R) : x_3(R) = 2{,}5 : 5 : 10$, в случае губки Серпинского [4] (сплошные линии). Обозначения такие же, как и на

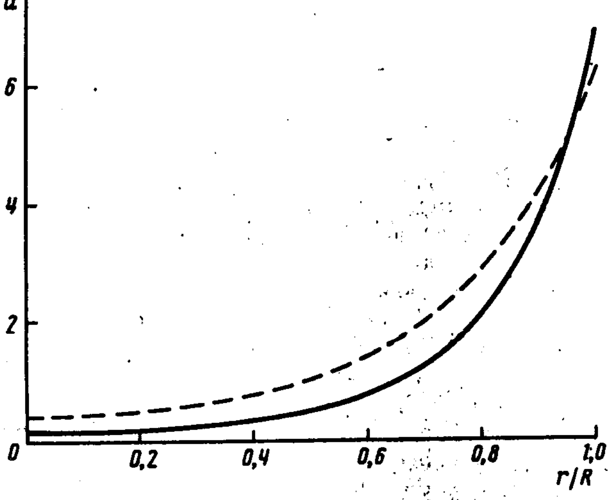

Рис. 1. Профиль концентрации больших дырок при учете фрактальности (сплошная линия) и без учета ее (штриховая линия). Пояснения в тексте

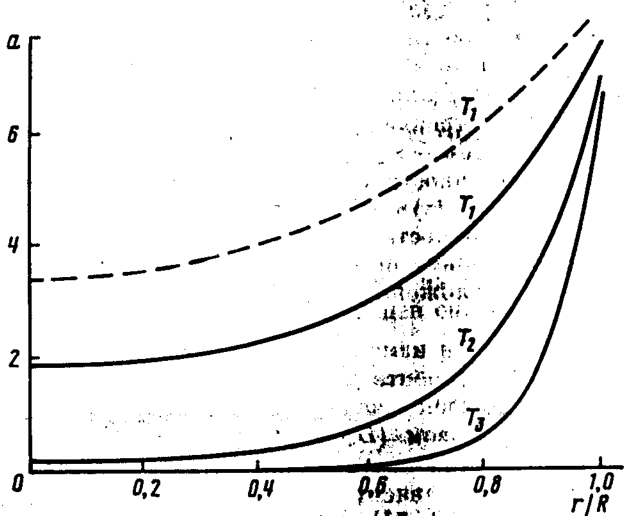

Рис. 2. Качественная зависимость распределения внутриглобулярных крупномасштабных движений по объему глобулы от температуры ($T_1>T_2>T_3$). Пояснения см. в тексте

рис. 1. Приведенные кривые качественно соответствуют распределению крупномасштабных движений по объему глобулы при температурах $T_1>$ $>T_2>T_3$. На этом же рисунке для сравнения представлен график концентрации больших дырок в нефрактальном случае ($d_f=d_s=3$) при значениях параметров, соответствующих температуре T_1($k(\eta)=2$, $x(R)=2{,}5$; штриховая линия).

Интересно отметить, что, как видно из рис. 2, в рамках предложенной модели «вымораживание» внутриглобулярных крупномасштабных конформационных движений начинается во внутренних областях глобулы и с уменьшением температуры распространяется от центра к периферии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Френкель Я. И.* Кинетическая теория жидкостей. Л.: Наука, 1975
2. *Шайтан К. В.* // Молекуляр. биология. 1992. № 2. С. 264.
3. *Соколов И. М.* // УФН. 1986. Т. 150. № 2. С. 221.
4. *O'Shaughnessy B., Procaccia I.* // Phys. Rev. A. 1985. V. 32. № 5. P. 3073.
5. *Овчинников А. А., Тимашев С. Ф., Белый А. А.* Кинетика диффузионно-контролируемых химических процессов. М.: Химия, 1986.
6. *Никифоров А. Ф., Уваров В. Б.* Специальные функции математической физики М.: Наука, 1978.
7. *Хоштария Д. Э.* // Биофизика. 1986. Т. 31. № 3. С. 394

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступила в редакцию
28.02.1992