

Математическая физика

УДК 519.2+577.3

О МАТЕМАТИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ «НАНО-МАШИН»

*В. А. Аветисов*¹, *А. Х. Бикулов*¹, *А. П. Зубарев*²

¹ Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН
119991, Москва, ул. Косыгина 4.

² Самарский государственный университет,
443011, Самара, ул. Академика Павлова, 1.

E-mails: avetisov@chph.ras.ru, bikulov1903@rambler.ru, apzubarev@mail.ru

Представлены основные идеи нового подхода к математическому моделированию «нано-машин» — макромолекулярных структур, прототипами которых являются белки-ферменты. В центре подхода лежит моделирование многомасштабной флуктуационно-динамической подвижности белка ультраметрическим случайным процессом. В терминах p -адических уравнений вида «реакция – диффузия» предложена модель, демонстрирующая работу молекулярной машины. Показано, что подобное многомасштабное моделирование позволяет обнаружить неожиданные возможности селективного управления функциональным циклом.

Ключевые слова: математическое моделирование, белки, молекулярные машины, процессы реакция-диффузия, ультраметрика, p -адические уравнения.

Одна из, наверное, самых интригующих особенностей белков-ферментов заключается в необычном, кажущемся даже парадоксальным, сочетании высокой точности, с которой белковая молекула осуществляет биохимическую функцию, и той флуктуационно-динамической подвижности, которая при этом присуща белковой молекуле. Выяснение особенностей флуктуационно-динамической подвижности белковой молекулы и ее связи с функцией белка представляется важным как для конструирования молекулярных «нано-машин», так и в различных медико-биологических аспектах, например, для понимания механизмов регуляции ферментативной активности в сложных метаболических сетях живой клетки (см., например, [1]).

Традиционная схема функционального цикла (см, например, [2]), осуществляемого белком-ферментом, выделяет три основные стадии: стадию образования субстрат-ферментного комплекса, стадию конформационных (конфигурационных) перестроек белка и комплекса в целом, в ходе которой осуществляется превращение исходного химического субстрата в продукт ферментативной реакции, и стадию релаксации белковой молекулы в исходное

Владик Аванесович Аветисов (д.ф.-м.н.), зав. лабораторией, лаб. теории сложных систем. *Альберт Хакимович Бикулов* (к.ф.-м.н.), старший научный сотрудник, лаб. теории сложных систем. *Александр Петрович Зубарев* (к.ф.-м.н.), ведущий научный сотрудник, лаб. математической физики.

функционально активное состояние. Согласно этим представлениям образование фермент-субстратного комплекса и его распад происходят в определенных (конфигурационных) состояниях белковой молекулы, а сама ферментативная реакция осуществляется путём циклической релаксации белковой молекулы между этими состояниями.

В работе предлагается математическое описание ферментативного рабочего цикла, физическая интерпретация которого наиболее близка к так называемой «релаксационной концепции» ферментативного катализа [3]. Говоря о релаксации белковой молекулы, имеют в виду следующую последовательность событий, происходящих после осуществления в активном центре белка элементарного химического акта (образования или разрыва химической связи, переноса заряда и т. д.). Наиболее сильные изменения электронной структуры и геометрии активного центра и субстрата происходят за время колебательной релаксации ($10^{-12} \div 10^{-13}$ сек.). Эти быстрые изменения затрагивают только молекулу субстрата и непосредственно контактирующие с ней в фермент-субстратном комплексе атомные группы активного центра белка. В результате субстрат и его ближайшее окружение оказываются в новом локально-равновесном состоянии, а конфигурация остальной части белковой молекулы остается на этих временах неизменной. Возникает локальное стерическое напряжение. В белке (плотно упакованной макромолекулярной структуре) имеется множество разномасштабных энергетических и топологических ограничений, поэтому локальное смещение атома в активном центре, как правило, оказывается возможным только при согласованном смещении группы атомов из его окружения, что, в свою очередь, требует согласованного смещения другой группы атомов и т. д. Вследствие этого релаксация локального напряжения в белковой молекуле оказывается существенно *нелокальным* многомасштабным случайным процессом. В ходе такой многомасштабной релаксации, которая может охватывать много временных порядков (от 10^{-10} сек и до 10^{-3} сек и более), белок и реализует, согласно релаксационной концепции, свою биохимическую функцию. Такие представления подтверждаются многочисленными экспериментальными исследованиями (см., например, [4]).

Для описания картины взаимообусловленных, разномасштабных локальных смещений в сложной молекулярной структуре широко используются представления о случайном прыжковом процессе по локальным минимумам многомерного «сильно пересеченного» энергетического ландшафта структуры (см., например, [5]). Как показали теоретические исследования последних лет [6–9], белковые энергетические ландшафты, по-видимому, имеют две характерные особенности. Локальные минимумы белковых ландшафтов образуют своеобразные «бассейны» минимумов, вложенные друг в друга иерархическим образом: меньшие бассейны вложены в большие, те в еще большие и т. д., причём чем больше бассейны, тем больше энергетические барьеры (характерные времена) для переходов между бассейнами. В этих представлениях множество конфигурационных состояний белка может быть описано ультраметрическим пространством, а флуктуационно-динамическая подвижность белка как целого — ультраметрическим случайным процессом. Более того, оказалось, что иерархия бассейнов локальных минимумов и активационных барьеров на белковых ландшафтах обладает масштабным самоподобием (см. [7–9]). По этой причине исключительно сложную картину многомасштаб-

ных взаимообусловленных *локальных* смещений в белковой молекуле удаётся смоделировать однородным марковским случайным процессом на поле p -адических чисел \mathbb{Q}_p — ультраметрической диффузией, который описывается p -адическим уравнением вида

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = -D_x^\alpha f(x, t), \quad (1)$$

где D_x^α — псевдодифференциальный оператор Владимирова [10]:

$$D_x^\alpha f(x) = \frac{1}{\Gamma_p(-\alpha)} \int_{\mathbb{Q}_p} d_p y \frac{f(y, t) - f(x, t)}{|y - x|_p^{\alpha+1}}.$$

Здесь $\Gamma_p(-\alpha) \equiv \frac{1-p^{-\alpha-1}}{1-p^\alpha}$ — p -адическая Гамма-функция; $|\cdot|_p$ — p -адическая норма; $d_p y$ — мера Хаара локально-компактной группы по сложению в \mathbb{Q}_p , нормированная условием $\int_{|y|_p \leq 1} d_p y = 1$. На (1) можно смотреть как на основное кинетическое уравнение, описывающее случайный процесс прыжкового типа. В применении к белку $\alpha \sim 1/T$ (T — температура) характеризует флуктуационную подвижность белковой структуры как целого: больше α , меньше подвижность. Как было показано в работах [7–9, 11], p -адическое описание флуктуационной подвижности, основанное на уравнении (1), хорошо согласуется с реальными свойствами подвижности белковой молекулы.

Продемонстрируем пример описания рабочего цикла ферментативной реакции, отталкиваясь от изложенной выше трёхстадийной схемы ферментативной реакции. Для определённости рассмотрим ферментативный цикл с двумя состояниями, например, в одном из которых образуется химическая связь между белком и малым лигандом, а в другом эта связь рвется. Примером такой ферментативной реакции является связывание СО миоглобином.

Модель функционального цикла определяется следующим образом: рассматривается задача Коши, заданная на множестве $B_r = \{x \in \mathbb{Q}_p : |x|_p \leq p^r\}$ системой уравнений

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} f_1(x, t) &= -D_x^\alpha(B_r) f_1(x, t) + \lambda_1 \Omega(|x|_p) f_2(x, t) - \lambda_2 \Omega(|x - a|_p) f_1(x, t), \\ \frac{\partial}{\partial t} f_2(x, t) &= -D_x^\alpha(B_r) f_2(x, t) - \lambda_1 \Omega(|x|_p) f_2(x, t) + \lambda_2 \Omega(|x - a|_p) f_1(x, t) \end{aligned} \quad (2)$$

с начальными условиями

$$f_1(x, 0) = \Omega(|x|_p), \quad f_2(x, 0) = 0, \quad (3)$$

где $D^\alpha(B_r)$ — оператор Владимирова на B_r :

$$D^\alpha(B_r) f(x) \equiv \frac{\Omega(|x|_p p^{-r})}{\Gamma_p(-\alpha)} \int_{B_r} d_p y \frac{f(y, t) - f(x, t)}{|y - x|_p^{\alpha+1}}.$$

Здесь функции $f_1(x, t)$ и $f_2(x, t)$ определены в B_r , $a \in \mathbb{Q}_p$, причём $1 < |a|_p < p^r$

$$\text{и } \Omega(u) \equiv \begin{cases} 1, & u \leq 1, \\ 0, & u > 1. \end{cases}$$

Уравнения (2) можно понимать как кинетические уравнения типа «реакция – диффузия», описывающие поведение двухкомпонентного ансамбля белковых молекул, в котором одна компонента, например, $i = 1$, относится к связанному состоянию белка, а другая $i = 2$ – к свободному белку. Состояние ансамбля задаётся покомпонентным распределением концентраций белковых молекул $f_i(x, t)$ ($i = 1, 2$) по конформационным состояниям в момент времени t . Для одной белковой молекулы функция $f_i(x, t)$ понимается как распределение плотности вероятности находиться в конформационном состоянии x в момент времени t , так что $\int_{B_r} f_i(x, t) d_p x$ есть вероятность обнаружить белковую молекулу в момент времени t в связанном или свободном состоянии, соответствующем принимаемому значению i , и

$$\sum_{i=1,2} \int_{B_r} f_i(x, t) d_p x = 1.$$

Первый член правой части уравнений (2) (ультраметрическая диффузия) описывает многомасштабную релаксацию белковой молекулы после образования (разрыва) химической связи между белковой молекулой и лигандом, а два последних члена описывают покомпонентную химическую кинетику. Начальные условия рассматриваемой задачи Коши соответствуют ситуации, когда все белковые молекулы не связаны с субстратом ($i = 1$) и находятся в конформационных состояниях $x \in B_0$.

Перейдем к свойствам модели. Для решения системы уравнений (2), (3) удобно перейти к Лаплас–Фурье-образам функций $f_i(x, t)$:

$$\begin{aligned} \tilde{f}(k, t) &= \int_{B_r} \chi(kx) f(x, t) d_p x, \quad f(x, t) = \\ &= p^{-r} \sum_{k \in \mathbb{Q}_p / B_{-r}} \Omega(|x|_p p^{-r}) \chi(-kx) \tilde{f}(k, t), \end{aligned}$$

$$\widehat{f}(k, s) = \int_0^\infty \tilde{f}(k, t) \exp(-st) dt.$$

Решение (2), (3) в Лаплас–Фурье-образах имеет вид

$$\begin{aligned} \widehat{f}_1(k, s) &= \Omega(|k|_p) \left(s + |k|_p^\alpha - (1 - p^{-1}) \frac{p^{-\alpha r}}{1 - p^{-\alpha-1}} (1 - \delta(|k|_p)) \right)^{-1} \times \\ &\times \left(1 + \frac{\lambda_1 \lambda_2 I^2(s, |a|_p) - \lambda_2 \chi(ka) I(s, |a|_p) (1 + \lambda_1 I(s, 0))}{(1 + \lambda_2 I(s, 0)) (1 + \lambda_1 I(s, 0)) - \lambda_1 \lambda_2 I^2(s, |a|_p)} \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \widehat{f}_2(k, s) &= \Omega(|k|_p) \left(s + |k|_p^\alpha - (1 - p^{-1}) \frac{p^{-\alpha r}}{1 - p^{-\alpha-1}} (1 - \delta(|k|_p)) \right)^{-1} \times \\ &\times \frac{-\lambda_1 \lambda_2 I^2(s, |a|_p) + \lambda_2 \chi(ka) I(s, |a|_p) (1 + \lambda_1 I(s, 0))}{(1 + \lambda_2 I(s, 0)) (1 + \lambda_1 I(s, 0)) - \lambda_1 \lambda_2 I^2(s, |a|_p)}, \end{aligned}$$

где

$$I(s, |a|_p) = p^{-r} \frac{1}{s} + \sum_{i=m}^{r-1} p^{-i} (1 - p^{-1}) \left(s + p^{-\alpha i} - (1 - p^{-1}) \frac{p^{-\alpha r}}{1 - p^{-\alpha-1}} \right)^{-1} - \left(s + p^{\alpha(1-m)} - (1 - p^{-1}) \frac{p^{-\alpha r}}{1 - p^{-\alpha-1}} \right)^{-1} p^{-m} (1 - \Omega(|a|_p)),$$

$$\delta(u) = \begin{cases} 1, & u = 0, \\ 0, & u \neq 0, \end{cases}$$

а m определяется из условия $|a|_p = p^m$.

Нетрудно найти стационарное решение системы (2):

$$f_1(x) = p^{-r} \frac{\lambda_1 + \lambda_1 \lambda_2 (I(0) - I(|a|_p))}{\lambda_1 + \lambda_2 + 2\lambda_1 \lambda_2 (I(0) - I(|a|_p))} + \frac{\lambda_1 \lambda_2 p^{-r}}{\lambda_1 + \lambda_2 + 2\lambda_1 \lambda_2 (I(0) - I(|a|_p))} (I(|x|_p) - I(|x - a|_p)), \quad (4)$$

$$f_2(x) = p^{-r} \frac{\lambda_2 + \lambda_1 \lambda_2 (I(0) - I(|a|_p))}{\lambda_1 + \lambda_2 + 2\lambda_1 \lambda_2 (I(0) - I(|a|_p))} - \frac{\lambda_1 \lambda_2 p^{-r}}{\lambda_1 + \lambda_2 + 2\lambda_1 \lambda_2 (I(0) - I(|a|_p))} (I(|x - a|_p) - I(|x|_p)), \quad (5)$$

где

$$I(|a|_p) = \left(I(s, |a|_p) - p^{-r} \frac{1}{s} \right)_{s=0}.$$

Решения (4), (5) были исследованы численно при значениях $p = 2$, $r = 30$, $|a|_p = p^{20}$, $\lambda_1 = \lambda_2 = 2$, взятых в различных областях значений $|x|_p$. На рис. 1 представлена зависимость стационарного решения $f_1(x)$ от α при различных значениях $|x|_p = p^k$. Видно, что существует достаточно узкая область значений параметра α , в которой концентрация связанных и свободных белковых молекул меняется резким образом. Это означает, что у подвижности белковой молекулы существует определенный «критический» порог, прохождение которого резко меняет параметры рабочего цикла и, соответственно, скорость ферментативной реакции. При высокой подвижности белковой молекулы (малые значения α) концентрация связанного белка мала, т.е. скорость ферментативной реакции низкая, при этом уменьшение подвижности (увеличение α) не ведёт к росту скорости реакции вплоть до достижения критического порога, выше которого скорость реакции скачком возрастает и дальнейшее уменьшение подвижности не меняет этого значения. На рис. 2 представлена зависимость производной стационарного решения $df_1(x)/d\alpha$ от α при различных значениях $|x|_p = p^k$, показывающая, что вблизи критического порога чувствительность рабочего цикла к подвижности белковой молекулы аномально высокая.

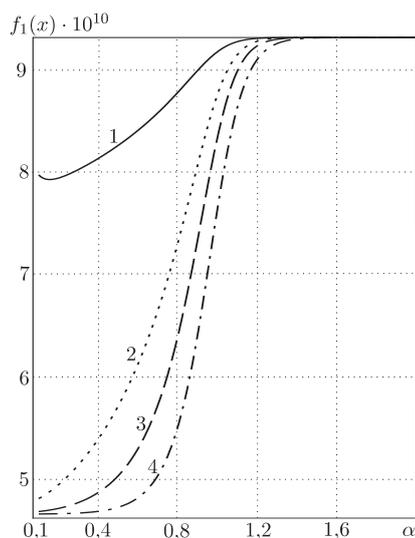


Рис. 1. Зависимость стационарного решения $f_1(x)$ от α при различных значениях $|x|_p = p^k$: 1 — $k = 0$, 2 — $k = 2$, 3 — $k = 5$, 4 — $k = 10$

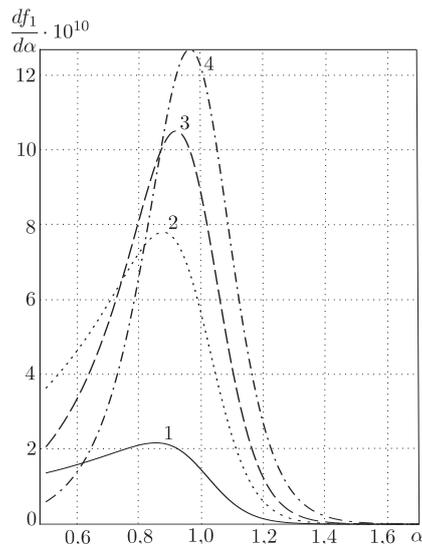


Рис. 2. Зависимость производной стационарного решения $df_1(x)/d\alpha$ от α при различных значениях $|x|_p = p^k$: 1 — $k = 0$, 2 — $k = 2$, 3 — $k = 5$, 4 — $k = 10$

Полученные результаты показывают, что рассмотренная модель даже в своей простейшей конструкции позволяет изучать тонкие механизмы управления скоростью ферментативной реакции путём непосредственного варьирования подвижности белковой молекулы. Возможно, рассмотренная модель раскрывает один из тонких механизмов управления ферментативной активностью в сложных метаболических сетях биохимических превращений.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (гранты №№ 09-01-12161-офи-м, 09-03-01183-а), программы Министерства образования и науки РФ (гранты АВЦП 3341 и 10854) и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (гос. контракт № 2173).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Jencks W. P.* Catalysis in Chemistry and Enzymology. New York: McGraw-Hill, 1969; русск. пер.: *Дженке В. П.* Катализ в химии и энзимологии. М.: Мир, 1972. 463 с.
2. *Шайтан К. В., Рубин А. Б.* Конформационная динамика белков и простейшие молекулярные «машины» // *Биофизика*, 1982. Т. 27, № 3. С. 386–390. [*Shaytan K. V., Rubin A. B.* Conformational dynamics of proteins and the simplest molecular “machines” // *Biofizika*, 1982. Vol. 27, no. 3. Pp. 386–390].
3. *Блюменфельд Л. А.* Проблемы биологической физики / Физика жизненных процессов. М.: Наука, 1974. 336 с.; англ. пер.: *Blumenfeld L. A.* Problems of Biological Physics. Vol. 7 / Springer Series in Synergetics. Berlin – Heidelberg – New York: Springer Verlag, 1981. 224 pp.
4. *Fenimore P. W., Frauenfelder H., McMahon B. H., Young R. D.* Proteins are paradigms of stochastic complexity // *Physica A*, 2005. Vol. 351, no. 1. Pp. 1–13.
5. *Frauenfelder H., Wolynes P.* Biomolecules: Where the physics of complexity and simplicity meet // *Physics Today*, 1994. Vol. 47, no. 2. Pp. 58–64.
6. *Avetisov V. A., Bikulov A. Kh., Kozyrev S. V.* Application of p -adic analysis to models of breaking of replica symmetry // *J. Phys. A, Math. Gen.*, 1999. Vol. 32, no. 50. Pp. 8785–8791.

7. Avetisov V. A., Bikulov A. Kh., Kozyrev S. V., Osipov V. A. *p*-adic models of ultrametric diffusion constrained by hierarchical energy landscapes // *J. Phys. A, Math. Gen.*, 2002. Vol. 35, no. 2. Pp. 177–189.
8. Avetisov V. A., Bikulov A. Kh., Osipov V. A. *p*-Adic description of characteristic relaxation in complex systems // *J. Phys. A, Math. Gen.*, 2003. Vol. 36, no. 15. Pp. 4239–4246.
9. Avetisov V. A., Bikulov A. Kh. Protein ultrametricity and spectral diffusion in deeply frozen proteins // *Biophys. Rev. and Lett.*, 2008. Vol. 3, no. 3. Pp. 387–396.
10. Владимирцов В. С., Волович И. В., Зеленов Е. И. *p*-Адический анализ и математическая физика. М.: Физматлит, 1994. 352 с.; англ. пер.: Vladimirov V. S., Volovich I. V., Zelenov E. I. *p*-Adic analysis and mathematical physics. Vol. 1 / Series on Soviet and East European Mathematics. Singapore: World Scientific Publishing Co., Inc., 1994. 319 pp.
11. Avetisov V. A., Bikulov A. Kh., Zubarev A. P. First passage time distribution and the number of returns for ultrametric random walks // *J. Phys. A, Math. Theor.*, 2009. Vol. 42, no. 8. Pp. 085003–08521.

Поступила в редакцию 22/XII/2010;
в окончательном варианте — 22/II/2011.

MSC: 82D80

MATHEMATICAL MODELING OF MOLECULAR “NANO-MACHINES”

V. A. Avetisov¹, A. Kh. Bikulov¹, A. P. Zubarev²

¹ N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences,
4, Kosygina st., Moscow, 117977, Russia.

² Samara State University,
1, Academician Pavlov st., Samara, 443011, Russia.

E-mails: avetisov@chph.ras.ru, bikulov1903@rambler.ru, apzubarev@mail.ru

*A new approach to mathematical modeling of “molecular machines”, e.g. macromolecular structures which functional prototypes are the proteins, is presented. In the center of the approach lies the description of multi-scale fluctuation induced mobility of proteins by the ultrametric random processes. In order to demonstrate how *p*-adic equations of the reaction–diffusion type are described the molecular machine operation, a heuristic model is constructed in this article. It is shown that such multi-scale modeling allows to have an insight into unexpected resources that can be used in order to control the functional cycle.*

Key words: *mathematical modeling, proteins, molecular nano-machines, reaction-diffusion processes, ultrametricity, *p*-adic equations.*

Original article submitted 22/XII/2010;
revision submitted 22/II/2011.

Vladik A. Avetisov (Dr. Sci. (Phys. & Math.)), Head of Laboratory, Lab. of Complex Systems Theory. Albert Kh. Bikulov (Ph.D. (Phys. & Math.)), Senior Researcher, Lab. of Complex Systems Theory. Alexander P. Zubarev (Ph.D. (Phys. & Math.)), Leading Researcher, Lab. of Mathematical Physics.