

УДК 517.958:57

**УЛЬТРАМЕТРИКА КАК ПРИНЦИП ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ: КИНЕТИКА СВЯЗЫВАНИЯ СО МИОГЛОБИНОМ****В. А. Аветисов<sup>1</sup>, А. Х. Бикулов<sup>1</sup>, А. П. Зубарев<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4<sup>2</sup> Самарский государственный университет путей сообщения, Россия, 443066, Самара, 1-й Безымянный пер., 18.

E-mails: vladik.avetisov@gmail.com, bikulov1903@rambler.ru, apzubarev@mail.ru

*Изложены основные идеи ультраметрического (p-адического) описания конформационной динамики белковой молекулы и кинетики связывания СО миоглобином. Показано, что существенно различные свойства кинетики связывания в высокотемпературной (300÷200 К) и низкотемпературной (180÷60 К) областях могут быть описаны одной и той же моделью типа «реакция – ультраметрическая диффузия». Мы полагаем, что этот результат указывает на особую организацию белковой молекулы. Помимо прочего, она организована так, что её конформационная подвижность меняется самоподобным образом от комнатной температуры до криогенной.*

**Ключевые слова:** связывание СО миоглобином, динамика белка, ферментативная кинетика, математическое моделирование, ультраметрическое случайное блуждание, p-адические числа.

**1. Введение.** Среди экспериментальных исследований динамики и функции белков кинетика связывания СО миоглобином занимает особое место. Схема эксперимента, предложенная в [1, 2], была простой. Связанные с СО молекулы миоглобина облучали коротким лазерным импульсом, разрывающим связь СО с гемовым железом активного центра белка, и затем следили за кинетикой обратного связывания СО на большой шкале временных масштабов ( $10^{-7}$ ÷ $10^2$  сек) и в широком диапазоне температур (300÷60 К). Кинетические кривые из [2] приведены на рис. 1. Сразу обращает на себя внимание тот факт, что в высокотемпературной (300÷200 К) и низкотемпературной (190÷60 К) областях кинетика связывания различается существенно. Высокотемпературные кривые имеют два характерных участка – степенной и экспоненциальный. При 300 К кинетика связывания экспоненциальная, с характерным временем порядка  $10^{-1}$  сек. Однако с понижением температуры на начальной стадии начинает проявляться степенной участок, который затем распространяется на большую часть времени наблюдения. При этом скорость реакции на степенном участке растёт, а на экспоненциальном участке падает. В низкотемпературной области (190÷60 К) во всем окне наблюдения кинетика неэкспоненциальная и скорость реакции с понижением температуры падает.

Степенной и экспоненциальный участки высокотемпературной кинетики, как выяснилось (см. [2]), обусловлены разными положениями, в которых мо-

---

*Владик Аванесович Аветисов (д.ф.-м.н.), заведующий лабораторией, лаборатория теории сложных систем. Альберт Хакимович Бикулов (к.ф.-м.н.), старший научный сотрудник, лаборатория теории сложных систем. Александр Петрович Зубарев (к.ф.-м.н., доц.), доцент, каф. физики и экологической теплофизики.*

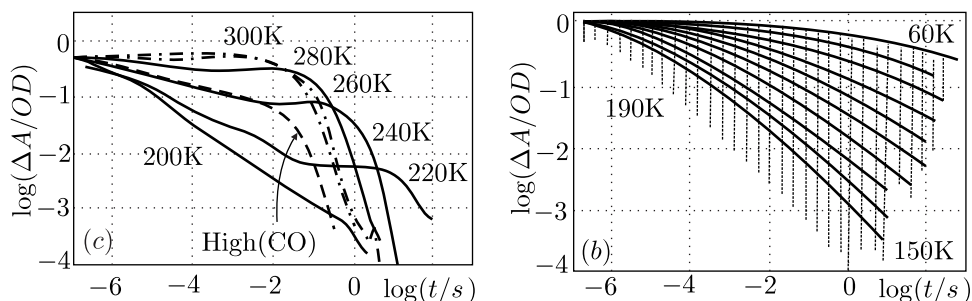


Рис. 1. Кинетика связывания СО миоглобином в высокотемпературной (верхняя панель) и низкотемпературной (нижняя панель) областях. (Воспроизводится из [2])

жет оказаться молекула СО при фотодиссоциации — она может остаться в активном центре белка, а может и покинуть белковую глобулу. В последнем случае лимитирующей стадией становится обратное проникновение СО извне в область активного центра. Характерное время этой стадии существенно большее времени перестроек активного центра, инициированных разрывом связи с СО, оно определяет скорость связывания, и кинетика оказывается экспоненциальной. В отличие от этого кинетика связывания молекул СО, оставшихся в активном центре, отличается от экспоненциальной и имеет многомодовый характер. В высокотемпературной области к связыванию таких молекул СО относится степенной участок кинетической кривой, а в низкотемпературной области — все временное окно. Многомодовая неэкспоненциальная кинетика связывания этих молекул и представляет основной интерес.

Оказалось (см. [1,2]), что аномальная температурная зависимость степенной кинетики в высокотемпературной области описывается функцией вида

$$n(t) = \frac{1}{1 + (t/\tau_0)^{1-T/T_0}} \approx \left(\frac{t}{\tau_0}\right)^{T/T_0-1}, \quad t \gg \tau_0, \quad T < T_0 \approx 300K, \quad (1)$$

где  $\tau_0$  — малый временной масштаб. В низкотемпературной области кинетика связывания тоже описывается функцией вида (1) (см. [1-3]), но с нормальной температурной зависимостью:

$$n(t) \approx \frac{1}{1 + (t/\tau(T))^{T/T_0}}. \quad (2)$$

Здесь  $\tau(T)$  — время полураспада. Отметим, что при  $t \gg \tau(T)$  низкотемпературная кинетика также степенная. Как выяснилось в дальнейшем, основное затруднение вызывает скачкообразное изменение показателей степенных асимптотик (1), (2) и изменение температурной зависимости на прямо противоположную при переходе из высокотемпературной области в низкотемпературную.

Одна из интерпретаций этих результатов, впоследствии ставшая доминирующей, была дана в тех же работах [1, 2]. Авторы [1, 2] полагали, что при низких температурах конформационная подвижность белка заморожена, его структура находится в разных конформационных подсостояниях, и по этой причине в макроскопическом образце имеется распределение барьеров активации реакции связывания. Эта точка зрения выглядела достаточно

разумной, поскольку при температурах  $200 \div 180$  К, т. е. как раз на границе высокотемпературной и низкотемпературной областей, глобула миоглобина испытывает фазовый переход типа стеклования и флуктуационная подвижность белка резко снижается. Соответственно, была предложена модель вида

$$n(t, T) = \int dH g(H) \exp \{-k(H, T)t\}, \quad (3)$$

где  $n(t, T)$  — измеряемая концентрация миоглобина,  $T$  — температура,  $k(H, T)$  — константа скорости и  $g(H)$  — распределение барьеров активации  $H$  реакции связывания. Однако столь, казалось бы, естественная модель породила многочисленные затруднения. Для получения зависимостей (1) и (2) пришлось вводить разные энергетические профили реакции связывания для высокотемпературной и низкотемпературной областей и, кроме того, считать, что распределение  $g(H)$  зависит от температуры и времени. Общий вывод, который следовал из описания (3), заключался в том, что при низких температурах белок подобен стеклу и его функциональное состояние радикально отличается от нативного состояния при физиологической температуре. В действительности такой вывод имеет далеко идущие следствия, поскольку большинство исследований структуры, динамики и функции белка проводилось и проводится при криогенных и низких температурах.

Вместе с тем авторы [1, 2] заявили, что особенности кинетики связывания СО миоглобином указывают на иерархическую (ультраметрическую) структуру конформационных подсостояний белка. В результате ультраметрическая идея с самого начала оказалась в двусмысленном положении. С одной стороны, утверждалось, что ультраметрика следует из кинетики связывания СО миоглобином, правда, не вполне понятно, каким именно образом, и тут же показывалось, что кинетика связывания может быть описана исходя из представлений, не имеющих к ультраметрике никакого отношения.

Несколько позже в работе [4] была предложена интерпретация, прямо противоположная (3), согласно которой в низкотемпературной области ( $180 \div 60$  К), т. е. именно там, где предположение о «замороженных» конформационных подсостояниях выглядело наиболее естественно, определяющую роль в связывании СО играет как раз конформационная динамика белка. В соответствии с этими представлениями в [4] была рассмотрена кинетическая модель вида

$$n(t) = \left\langle \exp \left\{ - \int_0^t k(x(t')) dt' \right\} \right\rangle, \quad (4)$$

где  $k(x(t))$  формально понималась как константа реакции, управляемая некоторым случайным процессом  $x(t) \geq 0$ , моделирующим конформационную динамику белка:

$$k(x(t)) = \begin{cases} k_0, & 0 \leq x(t) \leq 1, \\ 0, & x(t) > 1. \end{cases}$$

Измеряемая концентрация  $n(t)$  при этом понималась как среднее по траекториям  $x(t)$ .

Заметим, что модель (4) также не имеет отношения к ультраметрической идее, однако её конструкция богаче модели (3), поскольку она подразумевает

некоторое соответствие между случайным процессом  $x(t)$ , конформационной подвижностью белка и его энергетическим ландшафтом. В явном виде такого соответствия в модели (4) нет, поэтому сделать какие-либо заключения об энергетическом ландшафте белка из кинетики связывания нельзя, но можно определить те требования к управляющему процессу  $x(t)$ , которые согласуют данное описание с наблюдаемой кинетикой. В работе [4] такой анализ был проведен и было показано, что если число попаданий процесса  $x(t)$  в область связывания  $0 \leq x(t) \leq 1$  растет со временем как  $\sim t^\beta$ , где  $\beta \sim T/T_0$  ( $T < T_0$ ), то описание (4) можно согласовать с кинетикой (2) для низкотемпературной области. Однако в этом случае, как нетрудно заметить, температурное поведение модели (4) прямо противоречит высокотемпературной кинетике (1). Хотя в работе [4] это не обсуждалось, но получалось так, что если модель (4) работала в низкотемпературной области, то в высокотемпературной области, т. е. именно там, где конформационная подвижность выше и модель, казалось бы, должна была работать лучше, она не работала вовсе.

В результате вокруг кинетики связывания СО миоглобином сложилась довольно противоречивая картина. Получалось, что функциональная способность миоглобина при физиологических и низких температурах различается самым существенным образом и построить единое описание кинетики связывания от 300 К до 60 К нельзя. Так и осталось невыясненным, какой же из двух факторов — структурный или динамический — является определяющим для функции белка. Что касается ультраметричности пространства конформационных состояний белка, то, по существу, эта идея оказалась вне дискуссии. Более того, несмотря на противоречивость и неполноту моделей (3) и (4), сложилось устойчивое мнение, что кинетика связывания может быть описана исходя из представлений, не имеющих к ультраметрике никакого отношения, и найти тут аргументы для обоснования этой идеи трудно.

В данной статье мы показываем, что ультраметрическое описание позволяет связать кинетику ферментативной реакции с конформационной подвижностью белка, а конформационную подвижность — с энергетическим ландшафтом белка. В результате удаётся сложить единую картину кинетики связывания, согласованную с экспериментом во всей области температур от 300 К до 60 К. Данная картина показывает, что несмотря на фазовый переход типа стеклования вблизи 190 К, динамика белка и его функциональные свойства остаются универсальными.

## 2. Ультраметрическое описание кинетики связывания СО миоглобином.

Общая конструкция излагаемой ниже модели подобна модели (4) при том понимании, что случайный процесс  $x(t)$ , описывающий конформационную динамику белковой молекулы и управляющий кинетикой связывания, есть ультраметрическое случайное блуждание. В этом заключается основная идея и основное отличие нашего подхода.

Прежде всего, покажем, как строится ультраметрическое случайное блуждание на дискретной решетке. Рассмотрим систему, пространство состояний которой  $M_N$  есть множество точек  $i = 1, \dots, p^N$ , где  $p$  — простое число. Эти точки будем рассматривать как узлы (одномерной) решетки, на которой «частица» (система) совершает случайное блуждание, преодолевая активационные барьеры между узлами. Активационные барьеры введем следующим образом. Разобьем множество  $M_N$  на  $p$  подмножеств (бассейнов)  $M_{N-1}(b_1)$ ,

$b_1 = 1, \dots, p$ , где каждое подмножество  $M_{N-1}(b_1)$  состоит из  $p^{N-1}$  точек:

$$\bigcup_{a_1} M_{N-1}(b_1) = M_N.$$

Активационный барьер между бассейнами  $M_{N-1}(b_1)$  примем равным  $H_N$ . Предполагая справедливость закона Аррениуса, можно записать, что вероятность перехода (в единицу времени) между двумя состояниями из различных бассейнов  $i \in M_{N-1}(b_1)$  и  $j \in M_{N-1}(b'_1)$  есть  $\rho_N \sim e^{-\frac{H_N}{kT}}$ . Далее разобьём каждый бассейн  $M_{N-1}(b_1)$  на  $p$  меньших бассейнов  $M_{N-2}(b_1 b_2)$ ,  $b_2 = 1, \dots, p$ , каждый из которых имеет  $p^{N-2}$  точек:

$$\bigcup_{a_2} M_{N-2}(b_1 b_2) = M_{N-1}(b_1).$$

Барьеры переходов между различными бассейнами  $M_{N-2}$ , лежащими внутри одного бассейна  $M_{N-1}$ , положим равными  $H_{N-1} < H_N$ . Соответственно, вероятность перехода (в единицу времени) между состояниями  $i \in M_{N-2}(b_1 b_2)$ ,  $j \in M_{N-2}(b'_1 b'_2)$  из различных бассейнов  $M_{N-2}$  будет  $\rho_{N-1} \sim e^{-\frac{H_{N-1}}{kT}}$  для  $b_1 = b'_1$ , и  $\rho_N \sim e^{-\frac{H_N}{kT}}$  для  $b_1 \neq b'_1$ . Иначе говоря, вероятность перехода между состояниями из различных бассейнов  $M_{N-2}$  зависит от уровня иерархии  $\gamma = N - 1$  или  $\gamma = N$ , в котором эти бассейны входят в супербассейн вышележащего уровня (в данном случае это  $M_N$ ). Продолжим такое разбиение и такую расстановку барьеров до наименьших бассейнов  $M_1(b_1 b_2 \dots b_N)$ , содержащих только одно состояние. В результате вероятность перехода между двумя состояниями, входящими в разные бассейны  $M_{\gamma-1}$ , но в один и тот же бассейн  $M_\gamma$ , будет равна  $\rho_n \sim e^{-\frac{H_\gamma}{kT}}$ ,  $\gamma = 1, \dots, N$ .

Случайное блуждание с такими правилами для переходов можно представлять как блуждание на границе дерева Кэли с индексом ветвления  $p + 1$  при том понимании, что частица блуждает только на границе дерева, а вероятность перехода между любой выбранной парой узлов определяется положением вершины минимального поддерева, содержащего выбранные узлы. Поскольку эта же вершина определяет *ультраметрическое* расстояние между выбранными узлами, такую решетку называют ультраметрической, а блуждание на ней — ультраметрическим.

Пусть  $f_i(t)$  — переходная вероятность, т.е. вероятность найти блуждающую частицу в узле  $i$  в момент времени  $t$  при условии, что в начальный момент она находилась в некотором наперед заданном узле. Предполагая, что блуждание на  $M_N$  является однородным Марковским процессом, подчиним функцию  $f_i(t)$  уравнению Колмогорова—Феллера (управляющему уравнению) (см., например, [5])

$$\frac{d}{dt} \mathbf{f}(t) = (\mathbf{Q} - \lambda_0 \mathbf{I}) \mathbf{f}(t), \quad (5)$$

где  $\mathbf{f}(t) = \{f_1(t), \dots, f_{p^N}(t)\}$  — вектор состояния системы,  $\mathbf{Q}$  — матрица вероятностей переходов между парами узлов, имеющая вид блочно-иерархической матрицы Паризи [6] порядка  $p^N \times p^N$ ,  $\mathbf{I}$  — единичная матрица,  $\lambda_0 = \sum_{\gamma=1}^N p^{\gamma-1} \rho_\gamma$  — собственное значение матрицы  $\mathbf{Q}$ , соответствующее равновесному собственному.

Уравнение (5) было исследовано в [7, 8]. Непрерывный предел для решёточной модели, который обсуждался в работах [8] и [9], приводит к  $p$ -адическому уравнению ультраметрического случайного блуждания. (Для ознакомления с основами  $p$ -адического анализа см, например, [10, 11]). Схема такого перехода выглядит следующим образом. Каждому узлу  $i$  ультраметрической решётки  $M_1(b_1 b_2 \dots b_N)$  поставим в соответствие рациональное число  $x$ :

$$i = M_1(b_1 b_2 \dots b_N) \longleftrightarrow x = p^{-r} (a_0 + a_1 p + \dots + a_{N-1} p^{N-1}), \quad (6)$$

где  $a_0 = b_1 - 1, a_1 = b_2 - 1, \dots, a_{N-1} = b_N - 1$  и  $r$  — некоторое целое число. На множестве рациональных чисел  $\{x\}$  вида (6) введём  $p$ -адическую норму:

$$|x|_p = |p^{-r} (a_0 + a_1 p + \dots + a_s p^s + \dots + a_{N-1} p^{N-1})|_p = p^r,$$

если  $a_0 = a_1 = \dots = a_{s-1} = 0$  и  $a_s \neq 0$ . Тогда в пределе  $N \rightarrow \infty$  при фиксированном  $r$  множество  $\{x\}$ , каждый элемент которого представляется бесконечным рядом

$$x = p^{-r} \sum_{i=0}^{\infty} a_i p^i, \quad (7)$$

сходящимся по  $p$ -адической норме  $|\cdot|_p$ , становится подмножеством  $B_r$  ( $p$ -адическим шаром радиуса  $p^r$ ) поля  $p$ -адических чисел  $Q_p$ . В пределе  $r \rightarrow \infty$  множество  $B_r$  переходит в поле  $Q_p$ . Любой элемент  $Q_p$  однозначно представим в виде (7). На поле  $Q_p$  можно ввести метрику  $\rho(x, y) = |x - y|_p$ , которая превращает  $Q_p$  в полное сепарабельное вполне несвязное локально компактное ультраметрическое пространство.

В результате предельного перехода  $N \rightarrow \infty$  состояния системы  $x$  становятся элементами поля  $p$ -адических чисел  $Q_p$ , а уравнение (5) переходит в  $p$ -адическое уравнение Колмогорова—Феллера для однородного стационарного Марковского процесса на  $M \subset Q_p$ :

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x, t) = \int_{M \subset Q_p} \rho(|x - y|_p) (f(y, t) - f(x, t)), \quad (8)$$

при этом

$$\rho(|x - y|_p) = \lim_{t' \rightarrow t} \frac{d}{dt'} f(y, t' | x, t),$$

где  $f(y, t' | x, t) = f(|x - y|_p, t' - t)$  — переходная функция процесса.

Отметим также, что, вообще говоря, число  $p$  можно считать не обязательно простым, но и равным  $p = m$ , где  $m > 1$  — произвольное натуральное число. В этом случае координаты  $x$  становятся элементами псевдонормированного кольца  $m$ -адических чисел  $Q_m$ , а уравнение (8) переходит в соответствующее  $m$ -адическое уравнение Колмогорова—Феллера на  $M \subset Q_m$  (см. [12] для деталей).

Ниже используются следующие обозначения:

$$B_r(a) \equiv \{x \in Q_p : |x - a|_p \leq p^r\}$$

—  $p$ -адический шар радиуса  $p^r$  с центром в точке  $a$ ;

$$S_r(a) \equiv \{x \in Q_p : |x - a|_p = p^r\}$$

—  $p$ -адическая сфера радиуса  $p^r$  с центром в точке  $a$ ;  $B_r \equiv B_r(0)$ ,  $S_r \equiv S_r(a)$  — соответственно  $p$ -адический шар радиуса  $p^r$  с центром в точке 0 и  $p$ -адическая сфера радиуса  $p^r$  с центром в точке 0;  $Z_p \equiv S_0$  —  $p$ -адический шар единичного радиуса с центром в точке 0. Будем также обозначать через  $\Omega(M)$  характеристическую функцию любого множества  $M \subset Q_p$ , например,

$$\Omega(B_r(a)) \equiv \Omega(|x - a|_p \leq p^r) = \begin{cases} 1, & |x - a|_p \leq p^r, \\ 0, & |x - a|_p > p^r. \end{cases}$$

Перейдём теперь к  $p$ -адическому описанию кинетики связывания СО миоглобином такой же конструкции, что и (4), однако считая, что конформационная динамика белка, управляющая процессом связывания, описывается  $p$ -адическим уравнением (8). Схема процесса связывания представлена ниже:



где  $\text{Mb}^*$  — состояния миоглобина сразу после разрыва связи с СО, а  $\text{Mb}_1$  — состояния, в которых миоглобин может связаться с СО. Эти конформационные состояния отличаются физически, в частности, положением атома железа относительно гемовой плоскости активного центра белка. Напомним, что измеряемой величиной  $n(t)$  является относительная доля молекул миоглобина, оставшихся несвязанными к моменту измерения после флеш-фотолиза. В наших терминах это — вероятность обнаружить молекулу миоглобина в момент времени  $t$  после флеш-фотолиза в любом из несвязанных состояний  $[\text{Mb}^* \rightarrow \dots \rightarrow \text{Mb}_1]$ .

Имея в виду эту схему, будем описывать множество конформационных состояний  $[\text{Mb}^* \rightarrow \dots \rightarrow \text{Mb}_1]$  несвязанной молекулы миоглобина  $p$ -адическим шаром  $B_r \subset Q_p$  радиуса  $p^r$ ,  $r \gg 1$ , множество функционально активных состояний  $[\text{Mb}_1]$  —  $p$ -адическим шаром единичного радиуса  $Z_p \subset B_r$ , и множество начальных состояний  $\text{Mb}^*$  — некоторым подмножеством  $M \subset B_r$ ,  $M \cap Z_p = \emptyset$ , которое определено ниже. Конформационные перестройки миоглобина после флеш-фотолиза, сопровождаемые обратным связыванием СО, опишем кинетическим уравнением

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = \frac{1}{\tau} \int_{B_r} \rho(|x - y|_p) (f(y, t) - f(x, t)) d_p y - \lambda \Omega(|x|_p \leq 1) f(x, t) \quad (9)$$

с начальным условием

$$f(x, 0) = \Omega(M) f_0(x),$$

где  $\rho(|x - y|_p) = |x - y|_p^{-\alpha-1}$  (обоснование такого выбора см. в [13, 14]),  $\alpha \sim T_0/T$  — параметр, масштабирующий иерархию активационных барьеров.

Поясним смысл уравнения (9). Функция  $f(x, t)$  — плотность вероятности обнаружить молекулу миоглобина в конформационном состоянии  $x$  в момент времени  $t$  после флеш-фотолиза. Измеряемая величина  $n(t)$  в этих терминах есть

$$n(t) = \int_{B_r} f(x, t) d_p x.$$

Первое слагаемое в правой части (9) описывает ультраметрическое случайное блуждание белка в пространстве конформационных состояний  $B_r = [\text{Mb}^* \rightarrow \dots \rightarrow \text{Mb}_1]$ , а второе слагаемое учитывает уход молекул белка из этих состояний из-за связывания с СО, причём связывание происходит в любом из состояний  $x \in Z_p$  (функционально активных состояний  $\text{Mb}_1$ ), только в тех, в которых связывание возможно. Параметры  $\lambda$  и  $\tau$  задают константу связывания и единицу времени соответственно.

Выбор начального условия важен для согласования модели (9) с экспериментальными данными, полученными в разных температурных областях, но в одном и том же временном окне. Напомним, что на границе высокотемпературной и низкотемпературной областей белковая молекула испытывает фазовый переход типа стеклования и её атомная подвижность скачкообразно уменьшается. По этой причине, если для высоких температур зависимость (3) может отвечать длинно-временной асимптотике решений (9) и вид начального условия тут малосущественен, то зависимость (4) в низкотемпературной области может отвечать приближениям для малых и промежуточных времен, и начальное распределение тут может оказаться существенным. Следуя этим соображениям, мы задаём начальное распределение на некотором компактном носителе  $M$  с максимумом и формой, характерной для фундаментального решения  $p$ -адического уравнения ультраметрического случайного блуждания с переходной функцией  $\rho(|x - y|_p) = |x - y|_p^{-\alpha-1}$ . В качестве носителя  $M$  выбран  $p$ -адический слой  $M = B_{n_{\max}} \setminus B_{n_{\min}}$ ,  $0 < n_{\min} < n_{\max} < r$ , а само начальное распределение  $f(x,0)$  задано в виде

$$f(x,0) = N \sum_{i=n_{\min}+1}^{n_{\max}} \Omega(|x|_p = p^i) p^{-c|i-m|} p^{-i} (1 - p^{-1})^{-1}. \quad (10)$$

Нетрудно видеть, что распределение (10) имеет максимум на  $p$ -адическом расстоянии  $p^m$  от области реакционного стока  $Z_p$ . Распределение (10) можно также записать в виде

$$f_0(x) = N \exp \left( -c \log p \left| \frac{\log |x|_p}{\log p} - m \right| \right) |x|_p^{-1} (1 - p^{-1})^{-1} \times \\ \times (\Omega(|x|_p \leq n_{\max}) - \Omega(|x|_p \leq n_{\min})),$$

где  $0 < n_{\min} < m \leq n_{\max} < r$  и нормировочный множитель  $N$  определяются из условия

$$\int_{B_r} f_0(x) d_p x = 1.$$

На рис. 2 показаны кинетические кривые  $n(t)$ , полученные численным исследованием модели (9) с начальным условием (10). Видно, что при снижении температуры (увеличении параметра  $\alpha \sim T_0/T$ ) степенная кинетика с аномальной температурной зависимостью в высокотемпературной области ( $\alpha < 2$ ) в том же временном окне переходит в степенную кинетику с нормальной температурной зависимостью в низкотемпературной области ( $\alpha > 2$ ). Рис. 3 демонстрирует согласованность поведения показателя степенного участка кинетических кривых с наблюдаемыми зависимостями (1)



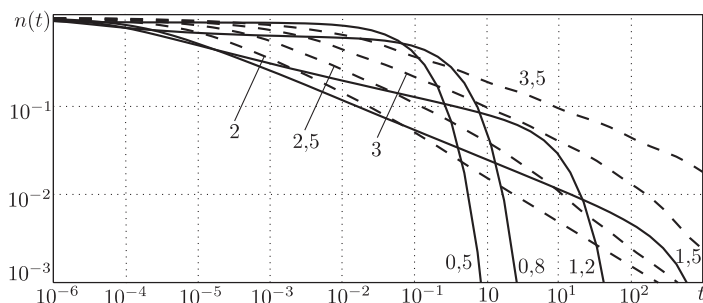


Рис. 2. Зависимость  $n(t)$  при параметрах  $\tau = 10^{-7}$ ,  $p = 2$ ,  $r = 20$ ,  $n_{\min} = 5$ ,  $m = 10$ ,  $n_{\max} = 15$ ,  $\lambda = 10$  (значения  $\alpha$  приведены на рисунке); высокотемпературная область соответствует значениям  $\alpha = 0,5 \div 1,5$  (сплошные линии); низкотемпературная область — значениям  $\alpha = 2 \div 3,5$  (пунктирные линии)

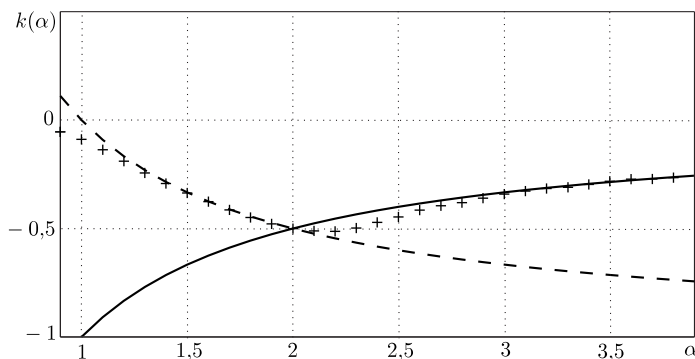


Рис. 3. Маркерами представлена зависимость  $k = k(\alpha) = \frac{d \log n(t)}{d \log t}$ , вычисленная через интервал  $\Delta\alpha = 0,1$  при параметрах  $\tau = 10^{-7}$ ,  $p = 2$ ,  $r = 20$ ,  $n_{\min} = 5$ ,  $m = 10$ ,  $n_{\max} = 15$ ,  $\lambda = 10$ ; сплошная линия — зависимость вида  $k(\alpha) = -1/\alpha$ ; пунктирная линия — зависимость вида  $k(\alpha) = (1 - \alpha)/\alpha$

и (2). Заметим, что в модели (9) все семейство кинетических кривых параметризуется только одним параметром  $\alpha$ , отвечающим температуре, т.е. все параметры модели, относящиеся к энергетическому ландшафту белка и типу случайного процесса, моделирующего конформационную подвижность, остаются неизменными во всей области температур.

**3. Заключение.** В заключение сделаем несколько замечаний. Поскольку переходная функция  $\rho(|x - y|_p)$  определяет барьеры конформационных переходов, ее выбор, по существу, задает структуру энергетического ландшафта белка. Функция  $\rho(|x - y|_p) = |x - y|_p^{-\alpha-1}$  отвечает регулярно ветвящемуся дереву бассейнов состояний, и в этом смысле в модели (9) иерархическая структура бассейнов конформационных состояний белка и его энергетический ландшафт являются самоподобными. Можно ли описать кинетику связывания  $p$ -адической моделью вида (9), но с другой переходной функцией  $\rho(|x - y|_p)$ ? Этот вопрос был ранее исследован в работах [13, 14], где было показано, что степенная кинетика (на относительно больших временах) может быть получена только для переходной функции  $\rho(|x - y|_p) = |x - y|_p^{-\alpha-1}$ . Мы полагаем, что за этим стоят глубокие физические причины. Самоподобие энергетического ландшафта белка может оказаться именно той особенностью, которая отличает белковые глобулы от случайных полимерных глобул, превращая первые

в функциональные структуры типа «молекулярных машин». Это же самоподобие лежит в основе универсального поведения белковых молекул в исключительно широком диапазоне температур вплоть до низких температур. В этой связи следует заметить, что свойства флуктуационно-динамической подвижности белка при температурах  $\approx 4$  К, установленные методом спектральной диффузии, также удаётся получить из свойств ультраметрического случайного блуждания с той же переходной функцией  $\rho(|x-y|_p) = |x-y|_p^{-\alpha-1}$  (см. [15]). Теперь выясняется, что кинетику связывания СО миоглобином и спектральную диффузию в белках определяет один и тот же фактор — статистика попаданий белка в малую область конформационных состояний, выделенную методом измерения. Примечательно, что статистика таких событий в белке удивительно хорошо описывается статистикой возвращений (попаданий) для ультраметрического случайного блуждания, исследованной в [16].

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (проекты №№ 11-01-12114-офи-м, 13-01-00790-а).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. A. Ansary, J. Berendzen, S. F. Bowne, G. Frauenfelder, I. E. T. Iben, T. B. Sauke, E. Shyamsunder, R. D. Young, "Protein states and proteinquakes" // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985. Vol. 82, no. 15. Pp. 5000–5004.
2. P. J. Steinbach, A. Ansary, J. Berendzen, D. Braunstein, K. Chu, B. R. Cowen, D. Ehrenstein, G. Frauenfelder, J. B. Johnson, D. C. Lamb, S. Luck, J. R. Mourant, G. U. Nienhaus, P. Ormos, R. Philipp, A. Xie, R. D. Young, "Ligand binding to heme proteins: connection between dynamics and function" // *Biochemistry*, 1991. Vol. 30, no. 16. Pp. 3988–4001.
3. A. A. Zharikov, S. F. Fischer, "Scaling law for the non-exponential ligand rebinding of CO in myoglobin" // *Chem. Phys. Lett.*, 1996. Vol. 263, no. 6. Pp. 749–758.
4. A. A. Zharikov, S. F. Fischer, "Nonexponential ligand rebinding of CO and O<sub>2</sub> in myoglobin controlled by fluctuations of the protein" // *Chem. Phys. Lett.*, 1996. Vol. 249, no. 5–6. Pp. 459–469.
5. N. G. Van Kampen, *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. Amsterdam: North Holland, 1981; русск. пер.: *Н. Г. Ван Кампен, Стохастические процессы в физике и химии*. М.: Высш. шк., 1990. 376 с.
6. G. Parisi, "Infinite number of order parameters for spin-glasses" // *Phys. Rev. Lett.*, 1979. Vol. 43, no. 23. Pp. 1754–1756.
7. A. T. Ogielski, D. L. Stein, "Dynamics on ultrametric spaces" // *Phys. Rev. Lett.*, 1985. Vol. 55, no. 15. Pp. 1634–1637.
8. V. A. Avetisov, A. Kh. Bikulov, S. V. Kozyrev, "Application of  $p$ -adic analysis to models of spontaneous breaking of the replica symmetry" // *J. Phys. A*, 1999. Vol. 32, no. 50. Pp. 8785–8791, arXiv: cond-mat/9904360 [cond-mat.dis-nn].
9. G. Parisi, N. Sourlas, " $p$ -Adic numbers and replica symmetry breaking" // *Eur. Phys. J. B Condens. Matter Phys.*, 2000. Vol. 14, no. 3. Pp. 535–542, arXiv: cond-mat/9906095 [cond-mat.dis-nn].
10. В. С. Владимиров, И. В. Волович, Е. И. Зеленов,  $p$ -Адический анализ и математическая физика. М.: Физматлит, 1994. 352 с.; англ. пер.: V. S. Vladimirov, I. V. Volovich, E. I. Zelenov,  $p$ -Adic analysis and mathematical physics / Series on Soviet and East European Mathematics. Vol. 1. River Edge, NJ: World Scientific Publishing Co., Inc., 1994. xx+319 pp.
11. В. М. Шелкович, А. Ю. Хренников, Современный  $p$ -адический анализ и математическая физика. Теория и приложения. М.: Физматлит, 2012. 452 с. [V. M. Shelkovich, A. Yu. Khrennikov, Modern  $p$ -adic analysis and mathematical physics: Theory and Applications. Moscow: Fizmatlit, 2012. 452 pp.]

12. *M. V. Dolgoplov, A. P. Zubarev*, “Some aspects of  $m$ -adic analysis and its applications to  $m$ -adic stochastic processes” // *p-Adic Numbers Ultrametric Anal. Appl.*, 2011. Vol. 3, no. 1. Pp. 39–51, arXiv: 1012.1248 [math-ph].
13. *V. A. Avetisov, A. Kh. Bikulov, S. V. Kozyrev, V. A. Osipov*, “ $p$ -Adic models of ultrametric diffusion constrained by hierarchical energy landscapes” // *J. Phys. A*, 2002. Vol. 35, no. 2. Pp. 177–189, arXiv: cond-mat/0106506 [cond-mat.dis-nn].
14. *V. A. Avetisov, A. Kh. Bikulov, V. A. Osipov*, “ $p$ -Adic description of characteristic relaxation in complex systems” // *J. Phys. A*, 2003. Vol. 36, no. 15. Pp. 4239–4246, arXiv: cond-mat/0210447 [cond-mat.dis-nn].
15. *V. Avetisov, A. Bikulov*, “Protein ultrametricity and spectral diffusion in deeply frozen proteins” // *Biophys. Rev. Lett.*, 2008. Vol. 5, no. 3. Pp. 387–396.
16. *V. A. Avetisov, A. Kh. Bikulov, A. P. Zubarev*, “First passage time distribution and the number of returns for ultrametric random walks” // *J. Phys. A*, 2009. Vol. 42, no. 8, 085005. 18 pp., arXiv: 0808.3066 [math-ph].

Поступила в редакцию 09/XI/2012;  
в окончательном варианте — 14/I/2013.

MSC: 82D80, 92D20

## ULTRAMETRICITY AS A BASIS FOR ORGANIZATION OF PROTEIN MOLECULES: CO BINDING TO MYOGLOBIN

*V. A. Avetisov*<sup>1</sup>, *A. H. Bikulov*<sup>1</sup>, *A. P. Zubarev*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Semenov Institute of Chemical Physics,  
Russian Academy of Sciences,  
4, Kosygin st., Moscow, 119991, Russia.

<sup>2</sup> Samara State Transport University,  
18, First Bezimyanniy per., Samara, 443066, Russia.

E-mails: vladik.avetisov@gmail.com, bikulov1903@rambler.ru, apzubarev@mail.ru

*In this paper, the basic notions of ultrametric ( $p$ -adic) description of protein conformational dynamics and CO rebinding to myoglobin are presented. It is shown that one and the same model of the reaction — ultrametric diffusion type describes essentially different features of the rebinding kinetics at high-temperatures ( $300 \div 200$  K) and low-temperatures ( $180 \div 60$  K). We suggest this result indicates a special structural order in a protein molecule. Besides all the other structural features, it is organized by such a way that its conformational mobility changes self-similar from room temperature up to the cryogenic temperatures.*

**Key words:** *CO rebinding to myoglobin, protein dynamics, enzyme kinetics, mathematical modeling, ultrametric random walk,  $p$ -adic numbers.*

Original article submitted 09/XI/2012;  
revision submitted 14/I/2013.

---

*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.)), Associate Professor, Dept. of Physics and Ecological Thermophysics.