УДК 517.958:57

УЛЬТРАМЕТРИКА КАК ПРИНЦИП ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ: КИНЕТИКА СВЯЗЫВАНИЯ CO МИОГЛОБИНОМ

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

[1] Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН,
Россия, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4
[2] 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 CO миоглобином. Показано, что существенно различные свойства кинетики связывания в высокотемпературной (300÷200 K) и низкотемпературной (180÷60 K) 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 CO миоглобином, динамика белка, ферментативная кинетика, математическое моделирование, ультраметрическое случайное блуждание, p-адические числа.*

1. Введение. Среди экспериментальных исследований динамики и функции белков кинетика связывания CO миоглобином занимает особое место. Схема эксперимента, предложенная в [1, 2], была простой. Связанные с CO молекулы миоглобина облучали коротким лазерным импульсом, разрывающим связь CO с гемовым железом активного центра белка, и затем следили за кинетикой обратного связывания CO на большой шкале временных масштабов (10^{-7}÷10^2 сек) и в широком диапазоне температур (300÷60 K). Кинетические кривые из [2] приведены на рис. 1. Сразу обращает на себя внимание тот факт, что в высокотемпературной (300÷200 K) и низкотемпературной (190÷60 K) областях кинетика связывания различается существенно. Высокотемпературные кривые имеют два характерных участка — степенной и экспоненциальный. При 300 K 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 бóльшую часть времени наблюдения. При этом скорость реакции на степенном участке растёт, а на экспоненциальном участке падает. В низкотемпературной области (190÷60 K) 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.

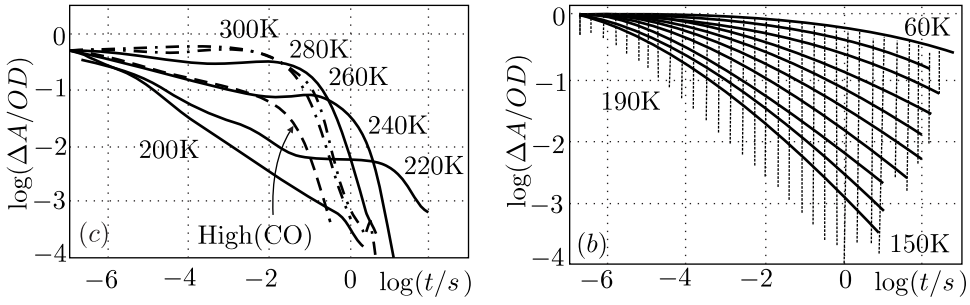

Рис. 1. Кинетика связывания CO миоглобином в высокотемпературной (верхняя панель) и низкотемпературной (нижняя панель) областях. (Воспроизводится из [2])

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

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

где τ_0 — малый временно́й масштаб. В низкотемпературной области кинетика связывания тоже описывается функцией вида (1) (см. [1–3], но с нормальной температурной зависимостью:

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

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÷180 K, 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

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

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 CO 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 CO 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 ÷ 60 K), т.е. именно там, где предположение о «замороженных» конформационных подсостояниях выглядело наиболее естественно, определяющую роль в связывании CO играет как раз конформационная динамика белка. В соответствии с этими представлениями в [4] была рассмотрена кинетическая модель вида

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

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

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

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 $0 \leqslant x(t) \leqslant 1$ 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 CO 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 K до 60 K 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 K до 60 K. Данная картина показывает, что несмотря на фазовый переход типа стеклования вблизи 190 K, динамика белка и его функциональные свойства остаются универсальными.

2. Ультраметрическое описание кинетики связывания CO 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 $i = 1, \ldots, p^N$, 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) $M_{N-1}(b_1)$,

$b_1 = 1, \ldots, p$, 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 $M_{N-2}(b_1 b_2)$, $b_2 = 1, \ldots, p$, 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 $M_1(b_1 b_2 \ldots b_N)$, 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_γ, будет равна $\rho_n \sim e^{-\frac{H_\gamma}{kT}}$, $\gamma = 1, \ldots, N$.

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])

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

где $\mathbf{f}(t) = \{f_1(t), \ldots, f_{p^N}(t)\}$ — 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 ультрамерического случайного блуждания. (Для ознакомления с основами p-адического анализа см, например, [10, 11]). Схема такого перехода выглядит следующим образом. Каждому узлу i ультраметрической решетки $M_1(b_1 b_2 \dots b_N)$ поставим в соответствие рациональное число x:

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

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

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

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

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

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 $r \to \infty$ 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 $N \to \infty$ 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 $M \subset Q_p$:

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

при этом

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

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:

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

— $p-$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,

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

Перейдём теперь к p-адическому описанию кинетики связывания CO 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:

$$\mathrm{Mb}--\mathrm{CO} \xrightarrow{h\nu} [\mathrm{Mb}^* \to \ldots \to \mathrm{Mb}_1] \xrightarrow{\mathrm{CO}} \mathrm{Mb}--\mathrm{CO},$$

где Mb^* — состояния миоглобина сразу после разрыва связи с CO, а Mb_1 — состояния, в которых миоглобин может связаться с CO. 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 $[\mathrm{Mb}^* \to \ldots \to \mathrm{Mb}_1]$.

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

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

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 $B_r = [\mathrm{Mb}^* \to \ldots \to \mathrm{Mb}_1]$, а второе слагаемое учитывает уход молекул белка из этих состояний из-за связывания с CO, причём связывание происходит в любом из состояний $x \in Z_p$ (функционально активных состояний Mb_1), только в тех, в которых связывание возможно. Параметры λ и τ 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 временно́м 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-временно́й 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 $M = B_{n_{\max}} \backslash B_{n_{\min}}$, $0 < n_{\min} < n_{\max} < r$, а само начальное распределение $f(x,0)$ задано в виде

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

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

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

где $0 < n_{\min} < m \leqslant n_{\max} < r$ 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 временно́м 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)

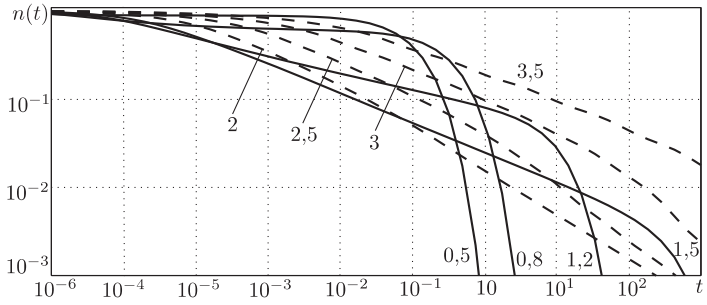

Рис. 2. Зависимость $n(t)$ при параметрах $\tau = 10^{-7}$, $p = 2$, $r = 20$, $n_{\min} = 5$, $m = 10$, $n_{\max} = 15$, $\lambda = 10$ (значения α приведены на рисунке); высокотемпературная область соответствует значениям $\alpha = 0{,}5 \div 1{,}5$ (сплошные линии); низкотемпературная область соответствует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

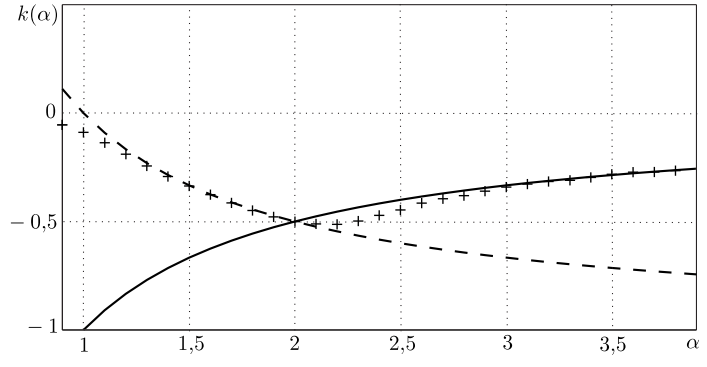

Рис. 3. Маркерами представлена зависимость $k = k(\alpha) = \frac{d \log n(t)}{d \log t}$, вычисленная через интервал $\Delta\alpha = 0{,}1$ при параметрах $\tau = 10^{-7}$, $p = 2$, $r = 20$, $n_{\min} = 5$, $m = 10$, $n_{\max} = 15$, $\lambda = 10$; сплошная линия — зависимость вида $k(\alpha) = -1/\alpha$;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

и (2). Заметим, что в модели (9) все семейство кинетических кривых параметризуется только одним параметром α, 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 ≈ 4 K, 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 CO 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_2 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. Dolgopolov, 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*[1], *A. H. Bikulov*[1], *A. P. Zubarev*[2]**

[1] N. N. Semenov Institute of Chemical Physics,
Russian Academy of Sciences,
4, Kosygin st., Moscow, 119991, Russia.
[2] 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÷200 K) *and low-temperatures* (180÷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.