

БИОФИЗИКА

УДК 577.3

С. С. Оганесян, Г. В. Гюльханданян

О термодинамических аспектах автоколебаний конформации белков

(Представлено академиком АН Армянской ССР М. А. Тер-Карапетяном 6/XII 1970)

Согласно (^{1,2}) незатухающие автоколебания активности ферментов в растворе обуславливаются, в частности, ионными взаимодействиями полярных групп на поверхности макромолекулы. Теория Линдерштрем—Ланг и Шеллман (¹) рассматривает условия, обеспечивающие легкие переходы макромолекул белка из одного конформационного состояния в другое без больших энергетических затрат, если эти конформации энергетически равноценны. В данном случае исключается необходимость оценки взаимодействия фермент—субстрат с позиции его значения для поддержания или запрещения автоколебаний.

Макромолекулы белков обладают двумя качествами, расширяющими возможность флуктуаций их структуры, а именно: а) возникновение деспирализации отдельных участков полипептидных цепей, которые в начальной стадии обратимы и б) малая величина изменения свободной энергии неспирализованной части макромолекулы. Переход отдельного участка из более упорядоченного состояния в менее упорядоченное характеризуется $\Delta F \sim 1 \text{ ккал/моль}$ (³). Отсюда очевидна возможность рассмотрения таких процессов с позиции термодинамики и статистической физики. С этой целью в качестве модели выбрано взаимодействие двух ионизированных групп на поверхности белка.

Рассматривается автоколебание энзиматической активности сократительных белков (актомиозина), хорошо выявляемое в водно-солевых средах с значением рН близким к физиологическому, т. е. рН 7—рН 8, когда ионизированы —NH₂ и —SH группы. Радикал —NH₂ можно представить в виде диполя (обозначим как диполь А), а радикал —SH с более равномерным распределением зарядов — в виде малополярного радикала (обозначим Z). Дипольные моменты этих радикалов соответственно равны: для —NH₂ группы $\approx 2\text{Д}$, —SH $\approx 0,67\text{Д}$ (⁴).

В растворе белка диполи воды (диполи В) образуют сольватную оболочку вокруг диполя А и малополярного радикала Z. Допустимо, что в этих условиях сольватация радикала Z способствует отрыванию

от него протона с передачей на диполь A , что приводит к нейтрализации отрицательного конца последнего. Вследствие этого разрушается сольватная оболочка вокруг диполя A с образованием энергетически более выгодных связей диполей воды между собой. Из-за возникновения кулоновского притяжения A^- к Z^+ происходит изменение участка белка, заключенного между ними. Это приводит к обратной передаче протона — SHI группе (Z^-) и вновь повторяется цикл взаимодействия диполей A с диполями воды. Таким образом снова образуется сольватная оболочка, происходит отрыв протона от малополярного радикала, нейтрализация диполя A и создается вероятность периодического повторения всего процесса, в котором важную роль играет взаимодействие белка также с диполями воды.

В настоящей работе рассмотрена эта модель с целью качественной оценки изменения свободной энергии в двухдипольной системе в процессе автоколебания.

Пусть в системе N_A молекул (диполей) A и N_B молекул (диполей) сорта B . Тогда система есть жидкость с неоднородным распределением концентраций, а ее состояние является неравновесным. По общему правилу термодинамики необратимых процессов (*), термодинамические функции такого состояния совпадают с функциями аналогичного состояния, сделанного равновесным при помощи подходящего потенциала. Так как мгновенную картину распределения концентраций можно разложить в спектр Фурье, то целесообразно выбрать синусоидальный потенциал:

$$U_A = A \sin f x, \quad (1)$$

$$U_B = -B \sin f x,$$

где U_A и U_B — потенциальная энергия молекул сорта A и B соответственно, а f — волновое число.

Полная потенциальная энергия системы запишется в виде:

$$U = \sum_N \Phi_{ij} + \sum_{N_A} U_A + \sum_{N_B} U_B, \quad (2)$$

где Φ_{ij} — взаимный потенциал пары молекул. Конфигурационный интеграл системы в поле (1) равен (**)

$$Q^* = \int \cdots \int \exp \left[\left(- \sum_N \Phi_{ij} - \sum_{N_A} U_A - \sum_{N_B} U_B \right) / KT \right] d\vec{r}_1 \cdots d\vec{r}_N. \quad (3)$$

Следовательно раскладывая (3) в ряд по степеням A/KT и B/KT и ограничиваясь квадратичными членами можно прийти к более удобной для дальнейшего исследования форме, выраженной через коррелятивные функции. Решение для коррелятивных функций дается бесконечной цепочкой интегро-дифференциальных уравнений Боголюбова

(1), если имеется вид Φ_{ij} . Мы здесь не будем искать явный вид Q^* , а оставим его выраженным через коррелятивные функции χ_{AA} , χ_{BB} , и χ_{AB} . Тогда

$$Q^* = Q_0 \left\{ 1 + \frac{N_A^2 A^2}{4V(KT)^2} \left[\frac{V}{N_A} + \frac{V}{N_B} + \int (\chi_{AA} + \chi_{BB} - 2\chi_{AB}) d\vec{r} \right] \left(1 - \frac{f^2 K^2}{6} \right) \right\}, \quad (4)$$

где

$$K^2 = \frac{\int \chi^2 r^2 d\vec{r}}{\int \chi d\vec{r} + \frac{V}{N_A} + \frac{V}{N_B}}, \quad \chi(\vec{r}) = \chi_{AA} + \chi_{BB} - 2\chi_{AB}. \quad (5)$$

Отсюда свободная энергия раствора в поле (1) равна:

$$F^* = F_0 - \frac{N_A^2 A^2}{4VKT} \left[\frac{V}{N_A} + \frac{V}{N_B} + \int \chi(\vec{r}) d\vec{r} \right] \left(1 - \frac{f^2 K^2}{6} \right), \quad (6)$$

где F_0 — свободная энергия однородного раствора. F^* включает в себя потенциальную энергию молекул в поле (1). Свободная энергия неоднородного раствора без поля отличается от F^* на величину этой потенциальной энергии U^* : т. е. $F = F^* - U^*$.

Зная пространственное распределение молекул каждой компоненты раствора можно найти U^* .

$$U^* = - \frac{3}{4} \frac{N_A^2 A^2}{VKT} \left[\frac{V}{N_A} + \frac{V}{N_B} + \int \chi(\vec{r}) d\vec{r} \right] \left(1 - \frac{f^2 K^2}{6} \right).$$

Тогда

$$F = F_0 + C_f^2 \frac{VKTN^4}{4N_A^3 N_B \left[\frac{V}{N_A} + \frac{V}{N_B} + \int \chi(\vec{r}) d\vec{r} \right] \left(1 - \frac{f^2 K^2}{6} \right)}. \quad (7)$$

C_f определяется из выражения концентрации

$$C = \bar{C} + C_f \sin fx, \quad (8)$$

где

$$\bar{C} = \frac{N_A}{N_A + N_B} = \frac{N_A}{N}.$$

Но с другой стороны мы имеем, что $C = C(t)$, причем эта функция $C(t)$ есть периодическая от t и в общем виде

$$C = \bar{C} + \sin \omega t \cdot \sin fx. \quad (9)$$

Покажем, что это допущение верно, т. е. для данной модели концентрация есть периодическая функция от времени. Пусть C_1 — концентрация диполей A , а C_2 — концентрация связанных молекул

воды, которые сольватированы на диполе A . Уравнение Вольтерра—Лотка для такой модели имеет вид:

$$\begin{cases} \dot{c}_1 = ac_1 - \beta c_1 c_2 \\ \dot{c}_2 = \alpha c_1 c_2 - bc_2 \end{cases} \quad (10)$$

Решение этой системы такое

$$C_1 = C_1^0 + C_1^0 \sin | \overline{ab} | t,$$

где

$$C_1^0 = \frac{b}{\alpha}$$

Это указывает на правомочность допущения (9), отсюда вытекает, что

$$C_1 = \sin \omega t. \quad (11)$$

Таким образом, подставив (11) в (7) для F мы получаем:

$$F = F_0 + \frac{VKTN^1}{4N_A^2 N_B \left[\frac{V}{N_A} + \frac{V}{N_B} + \int v(\vec{r}) d\vec{r} \right] \left(1 - \frac{f^2 K^2}{6} \right)} \sin^2 \omega t.$$

Следовательно в рассматриваемой нами модели свободная энергия системы изменяется от времени синусоидально, что указывает на вероятность поддержания незатухающих колебаний с помощью выбранного механизма, как одного из частных. Полученная формула объясняет явление изменения амплитуды автоколебаний при замене растворителя и хорошо согласуется с данными эксперимента о влиянии малополярных растворителей. Так, амплитуда автоколебаний АТФ-азной активности и титра SH-групп актомиозина мышц уменьшается при внесении в раствор белка спиртов и других органических растворителей, а также в присутствии малых концентраций ацетилхолина (²), способных снижать реактивность SH-групп белков (*).

Лаборатория биофизики Института кардиологии
Министерства здравоохранения Армянской ССР

Ս. Ս. ՀԱՎԱՆՆԻՍՅԱՆ, Գ. Վ. ԳՅՈՒԼԱՆԴԻԱՆՅԱՆ

Սպիտակուցների կոնֆորմացիայի ինֆնատատանումների
բեւմոդիւնամիկական ասպեկտների մասին

Սպիտակուցների ջրային լուծույթներում նկատվում է նրանց ֆերմենտային ակտիվության ինքնատատանումներ, որոնք մասնավորապես պայմանավորվում են մակրոմոլեկուլի մակերեսում տեղավորված իոնացված խմբերի ջրային փոխազդեցությամբ: Որպես մոդել մենք ընտրում ենք $-NH_2$ և $-SH$ խմբերի փոխազդեցությունն իրար հետ և ջրի դիպոլների հետ լուծույթում: Գնահատվել են այս երկդիպոլային սիստեմի ազատ էներգիայի փոփոխություն-

ներքի Հաշվարկումները թույլ են տալիս հզորակացնել, որ սխառեմի ազատ էներգիան գտնվում է սինուսոիդալ կախման մեջ ժամանակից: Ստացված քանակներ բացատրում է մակրոմոլեկուլների կոնֆորմացիայի ինքնատատանման ալիքի մեծության (ամպլիտուդայի) փոփոխումները օրգանական լուծիչների կամ այլ նյութերի ադսորբցիայան ներքո:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Չ Դ ՈՒՇ Ա Ն ՈՒ Թ Յ ՈՒ Ն

- ¹ С. Э. Шмоль, в сб. Молекулярная биофизика, изд. «Наука», М., 56, 1965.
² С. Э. Шмоль, Автореферат докторск. диссерт., М., 1970). ³ K. Lindqvist-Lang, J. Schellman, in. «The Enzyme» N. Y. Vol. 1, 14 (1959). ⁴ М. В. Волькенштейн, Строение и физические свойства молекул, изд. АН СССР, М., 1955. ⁵ М. А. Леонтович, Введение в термодинамику, ОГИЗ, М. 1951. ⁶ Н. З. Фашер, Статистическая теория жидкостей, М., 1961. ⁷ Н. Н. Боголюбов, Проблемы динамической теории в статистической физике, ОГИЗ, М., 1964. ⁸ С. С. Оганесян, Т. С. Заминян, В. П. Петросян, Л. Х. Адибян, в сб. Биофизика мышечного сокращения, изд. «Наука», М., 1966.