

УДК 577.337; 538.931

КОЛЛЕКТИВНЫЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ В АЛЬФА-СПИРАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЕ БЕЛКА

**В.Н. Каданцев^{1,@},
А.Н. Гольцов²**

¹Московский технологический университет (МИРЭА), Москва 119454, Россия

²Школа науки, техники и технологии, Абертэй Университет, Данди, Великобритания

@Автор для переписки, e-mail: appl.synergy@yandex.ru

Целью настоящей работы является выявление условий, при которых в результате взаимодействия колебаний молекул в альфа-спиральной молекуле белка формируются коллективные возбуждения вибронного типа. В макромолекуле белка выделяются две подсистемы: цепочка соединенных водородными связями пептидных групп и подсистема связанных через альфа-углеродный атом с пептидными группами радикалов, входящих в состав аминокислотных остатков. Молекулярные колебания в белках ответственны за такие белковые процессы, как ферментативная активность, перенос электронов и/или энергии, конформационные переходы и белковые взаимодействия. Вопрос о возможности существования длинноволновых квантовых когерентных состояний в биологических системах при физиологических температурах обсуждается в течение нескольких десятилетий. Герберт Фрëлих предположил, что колебательные режимы в белковых молекулах могут упорядочиваться и конденсироваться в низкочастотный колебательный режим в процессе, аналогичном конденсации Бозе-Эйнштейна, и, следовательно, макроскопическая когерентность потенциально может наблюдаться в биологических системах. Недавними экспериментальными данными по длительному коллективному возбуждению белка в терагерцовой области частот установлено, что, поглощая излучение с частотой 0.4 терагерц, молекулы белка в кристалле изменяют свое электронное состояние, а вместе с ним и строение. В частности, сжимается одна из α -спиралей лизоцима. При этом сжатое состояние сохраняется в образце на протяжении миллисекунд. Анализ показывает, что время существования колебаний от микро- до миллисекунд объясняется только Фрëлих-конденсацией, явлением, предсказанным почти полвека назад, но ни разу не подтвержденным экспериментально. Представления о коллективных возбуждениях в биомacroмолекулах широко используются и при исследовании одного из центральных вопросов биоэнергетики – выяснении причин высокой эффективности переноса энергии, электронов и протонов в пределах одной макромолекулы и между молекулами. В данной статье теоретически в квазиклассическом приближении исследуется динамика альфа-спиральной белковой структуры при наличии внешнего окружения. Показано, что в результате взаимодействия с окружением (внутриклеточной средой) в альфа-спиральных молекулах могут возбуждаться как акустические колебания (Фрëлиховский режим), так и возбуждения типа уединенных волн – солитонов (Давыдовский режим).

Ключевые слова: альфа-спиральные белки, водородные связи, фононы, солитоны, коллективные возбуждения, флуктуации, конденсация Фрëлиха.

COLLECTIVE EXCITATIONS IN ALPHA-HELICAL PROTEIN MOLECULE

V.N. Kadantsev^{1,@},
A.N. Goltsov²

¹*Moscow Technological University (MIREA), Moscow 119454, Russia*

²*School of Science, Engineering and Technology, Abertay University, Dundee, UK*

@Corresponding author e-mail: appl.synergy@yandex.ru

Continuous energy supply, a necessary condition for life, excites a state far from thermodynamic equilibrium, in particular coherent electric polar vibrations depending on water ordering in the cell. The collective, low-frequency vibrational excitations in protein macromolecules in the terahertz frequency region are suggested to orchestrate many protein processes such as enzymatic activity, electron/energy transport, conformation transitions and others. The most significant type of excitations is long-lived coherent vibronic modes and waves which are either spreading over large protein subdomains or being localised states. Two possible mechanisms of the formation of collective dynamic modes in the form of Fröhlich collective mode and Davydov soliton were previously suggested. We developed a unified quantum-mechanics approach to describe conditions of the formation of Fröhlich vibronic state and Davidov soliton in alpha-helical protein molecules interacting with the environment. We distinguish three subsystems in the model, i.e., (i) oscillating peptide groups (PGs), interacting with (ii) the subsystem of side residuals of proteins, which in turn interacts with the environment (surrounding water), which is responsible for dissipation and fluctuation processes and modelled by a system of harmonic oscillators. It was shown that the equation of motion for dynamic variables of PG chain (phonon variables) can be transformed to the nonlinear Schrodinger equation for order parameters, which determines energy “pumping” due to protein interaction with a reservoir. Solution of the order parameter equation was shown to admit bifurcation into the solution corresponding to the formation of weak damped collective vibronic mode with growing amplitude. It was also shown that the solution corresponding to Davydov soliton can exist at certain boundary conditions in this bifurcation region.

The suggested mechanism of emergent of macroscopic dissipative structures in the form of collective vibronic modes in proteins is discussed in connection with recent experimental data on long-lived collective protein excitation in the terahertz frequency region

Keywords: alpha-helical protein, α -helical protein, Fröhlich condensation, autolocalization states, hydrogen bonds, phonon, dynamical regimes, soliton.

Введение

Непрерывное, эффективное снабжение энергией различных подсистем живых организмов и ее преобразование – необходимые условия функционирования живых систем. Энергия требуется для функционирования мембран и органелл, ионного разделения, формирования разностей электрических потенциалов и т.д. Благодаря подводимой к биосистемам энергии, в них формируются и поддерживаются далекие от термодинамического равновесия состояния. Кроме того, энергия, накопленная в колебательных системах, может служить источником межмолекулярных взаимодействий в биосистемах.

Вопрос о возможности существования длинноволновых квантовых когерентных состояний в биологических системах при физиологических температурах обсуждается в течение нескольких десятилетий. Важная роль в биосистемах определенных коллективных колебаний, возбужденных гораздо выше порога теплового равновесия, исследовалась Гербертом Фрелихом [1, 2].

В 1968 г. Фрелих предложил гипотетическую модель, согласно которой не вся энергия, передаваемая белку, термализуется, а белок можно описать как группу связанных осцилляторов, помещенных в термостат, которые оказываются в одинаковых энергетических состояниях с минимальной энергией. Это явление, близкое по своей природе к Бозе-Эйнштейновской конденсации в квантовых системах, получило название конденсации Фрелиха. При конденсации Фрелиха все молекулы в системе оказываются в основном колебательном состоянии, что может привести к когерентности всех колебаний в системе: все части макроскопического объекта будут вести себя как одно целое – «гигантский диполь».

Электрическая полярность – это свойство большинства биологических молекул, которые являются электрическими диполями и/или многополюсниками, а их колебания генерируют электромагнитное поле (ЭМП). Так, микротрубочки цитоскелета эукариотических клеток являются электрическими полярными структурами. Установлено [3–7], что характер таких колебаний в значительной степени определяется окружением молекулы и, в первую очередь, водой, из-за ее высокого содержания в клетке (приблизительно 70%). В воде под действием ЭМП формируются структурированные области, протяженность которых может составлять до 80–100 нм. Такие «слои» формируются вокруг структур с гидрофильными поверхностями, включая микротрубочки и митохондрии. Они могут иметь макроскопические размеры и обладать упругими свойствами подобно гелю. Нарушение взаимодействий клеток ткани из-за изменений когерентности в полярных колебаниях, как предполагается, может приводить к нарушению энергетического метаболизма и патологическим состояниям, например, митохондриальной дисфункции (эффект Варбурга), что ведет к развитию опухолевых клеток (либо фибробластов, связанных с раковыми клетками) [2–7]. С другой стороны, представления о коллективных возбуждениях в биомакромолекулах широко используются при исследовании одного из центральных вопросов биоэнергетики – выяснении причин высокой эффективности переноса энергии, электронов и протонов в пределах одной макромолекулы и между молекулами [8–10]. Теория солитонного транспорта энергии и зарядов в α -спиральных белках развита в работах А.С. Давыдова [8].

В настоящей статье рассматриваются некоторые теоретические представления о коллективных возбуждениях в альфа-спиральной белковой макромолекуле, взаимодействующей с окружающей средой. В макромолекуле выделяются две подсистемы: цепочка связанных водородными связями пептидных групп и подсистема связанных через альфа-углеродный атом с пептидными группами радикалов, входящих в состав аминокислотных остатков.

Целью работы является установление условий, при которых в результате взаимодействия колебаний молекул, входящих в состав биомолекулярной цепочки водородосвязанных пептидных групп между собой, а также с радикалами и окружением (резервуаром), в альфа-спиральной молекуле белка формируются конденсированные колебательные

состояния и солитоны. Такие коллективные возбуждения фононного (вибронного) типа могут служить для транспорта энергии и переноса заряженных частиц (электронов) в биологических системах при наличии экситон-фононного и/или электрон-фононного взаимодействия соответственно.

Альфа-спиральная структура белка

Как известно, белковые молекулы – самые сложные из всех молекул, входящих в состав клеток – включают сотни тысяч различных атомов. Вследствие этого у белков появляются новые коллективные свойства, присущие всей макромолекуле в целом и ее окружению. В белковых молекулах могут возникать звуковые волны (фононы) и другие элементарные коллективные возбуждения.

Одной из вторичных структур белка, образующейся при свертывании полипептидной цепи в спираль благодаря образованию водородных связей между пептидными группами, является альфа-спираль (рис. 1а, б). Взаимодействия между пептидными группами носят регулярный характер, обуславливая периодичность вторичной структуры. Стабильность альфа-спирали обеспечивается водородными связями между NH-группой и C=O-группой четвертого по счету аминокислотного остатка. Группы атомов NHCO (пептидные группы) образуют три регулярных цепочки водородных связей, направленных вдоль оси спирали. Альфа-спираль имеет вид стержня, внутренняя часть которого состоит из туго закрученной основной цепи, а радикалы направлены наружу. Распределение электрических зарядов на атомах, входящих в состав пептидной группы, таково, что каждая из них обладает электрическим дипольным моментом, равным примерно 3.5 Д и направленным вдоль водородной связи (рис. 1в) [8].

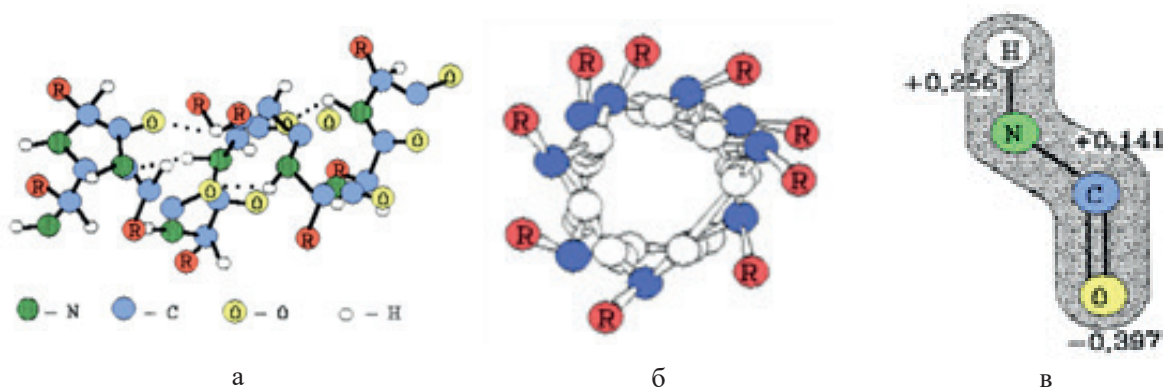


Рис. 1. Альфа-спиральная структура белка: а) модель правозакрученной альфа-спирали (точками обозначены водородные связи); б) альфа-спираль в поперечном разрезе (боковые цепи R располагаются снаружи спирали);

в) распределение плотности электрического заряда около атомов пептидной группы (ПГ).

Фононы в одномерной квазипериодической цепочке водородосвязанных пептидных групп, взаимодействующих с радикалами

Рассмотрим одномерную цепочку связанных водородными связями пептидных групп (ПГ), допускающих внутреннее движение протона (Н) и остальной части атомов ПГ (NCO)



где троеточиями обозначены водородные связи.

Равновесные положения ПГ задаются вектором решетки $\mathbf{l} = l\mathbf{a}$ ($l = 0, 1, 2, \dots$), направленным вдоль оси z . Смещение атомов из равновесных положений в ПГ с вектором $\mathbf{l}$ обозначим $\xi_{l,1}$ (для водорода H) и $\xi_{l,2}$ (для остальных атомов, входящих в ПГ). В гармоническом приближении при учете взаимодействия атомов только соседних ПГ между собой и с ближайшим радикалом R потенциальная энергия выражается квадратичной формулой

$$U = \frac{1}{2} \sum_l [\chi_{1,2} (\xi_{l+1,1} - \xi_{l,2})^2 + \chi_{2,1} (\xi_{l,2} - \xi_{l,1})^2 + \chi_{0,1} (\xi_{l,1})^2 + \chi_{0,2} (\xi_{l,2})^2] \quad (2)$$

где $\chi_{1,2}, \chi_{2,1}, \chi_{0,1}$ и $\chi_{0,2}$ – приведенные жесткости водородной и валентной связей, а также жесткости взаимодействия протона и группы атомов NCO с подложкой, соответственно. В качестве граничных условий принимаем равенства

$$\xi_{l,\alpha} = \xi_{l+N,\alpha}; \quad \alpha = 1, 2 \quad (3)$$

здесь N – число ПГ в цепочке водородных связей.

Квантовый оператор энергии цепочки водородосвязанных ПГ выразим через операторы рождения $b_{\mathbf{k},s}^+$ и уничтожения $b_{\mathbf{k},s}$ фононов, связанные с операторами смещения атомов из равновесных положений соотношением

$$\xi_{\alpha,l} = \sum_{\mathbf{k}} \left[\frac{\hbar}{2m_{\alpha} N \Omega_s(\mathbf{k})} \right]^{1/2} e^{i\mathbf{k}l} (b_{\mathbf{k},s} + b_{-\mathbf{k},s}^+) \quad (4)$$

и удовлетворяющие перестановочным соотношениям

$$[b_{\mathbf{k},s}, b_{\mathbf{k}',s'}^+] = \delta_{\mathbf{k}\mathbf{k}'} \delta_{ss'}; \quad [b_{\mathbf{k},s}, b_{\mathbf{k}',s'}] = 0, \quad (5)$$

где δ – символ Кронекера;

$\mathbf{k}$ – приведенный волновой вектор, принимающий N значений:

$$\mathbf{k} = \frac{2\pi\eta}{Na^2} \cdot \mathbf{a}, \quad \eta = 0 \pm 1, \dots, \frac{N}{2} \quad (6)$$

в первой зоне Бриллюэна. Индекс s указывает на принадлежность фононов к одной из двух (акустической ($s = 1$) или оптической ($s = 2$)) ветвей колебаний.

Оператор Гамильтона фононов цепочки ПГ в гармоническом приближении –

$$H_p = \sum_{\mathbf{k},s} \hbar \Omega_s(\mathbf{k}) (b_{\mathbf{k},s}^+ b_{\mathbf{k},s} + \frac{1}{2}). \quad (7)$$

Здесь две функции $\Omega_s(\mathbf{k})$ определяют частоты двух ветвей $s = 1, 2$ колебаний в цепочке водородосвязанных ПГ

$$\Omega_s^2(\mathbf{k}) = \left| A + (-1)^s \sqrt{A^2 - B(\mathbf{k})} \right| \quad (8)$$

где

$$A = [m_1 \chi_{0,2} + m_2 \chi_{0,1} + (m_1 + m_2) \cdot (\chi_{1,2} + \chi_{2,1})] / m_1 m_2$$

$$B = \left[(\chi_{0,1} + \chi_{0,2}) \cdot (\chi_{1,2} + \chi_{2,1}) + \chi_{0,1} \chi_{0,2} + 4 \chi_{1,2} \chi_{2,1} \cdot \sin^2 \frac{(\mathbf{k}, \mathbf{a})}{2} \right] / m_1 m_2$$

где m_1 – масса протона;

m_2 – масса NCO.

Дисперсионные кривые для исследуемой цепочки водородосвязанных ПГ при некоторых значениях констант жесткости показаны на рис. 2.

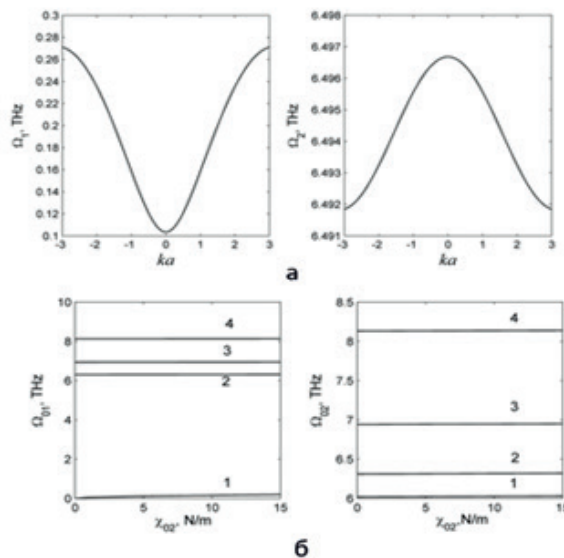


Рис. 2. Дисперсионные кривые для акустической и оптической ветвей колебаний в цепочке водородосвязанных пептидных групп, рассчитанные при следующих константах жесткости связей: $\chi_{1,2} = 13.0 \text{ Nm}^{-1}$, $\chi_{2,1} = 17.0 \text{ Nm}^{-1}$, $\chi_{0,1} = 5.0 \text{ Nm}^{-1}$, $\chi_{0,2} = 0 \text{ Nm}^{-1}$ [10] (а); зависимость частот $\Omega_s(\mathbf{k})$ $\Omega_{os}(\mathbf{k}=0)$ от константы $\chi_{0,2}$: 0.0 Н/м (1); 3.0 Н/м (2); 10.0 Н/м (3); 25.0 Н/м (4) при фиксированных значениях других констант (б).

Аналогичным образом определим оператор энергии радикалов, входящих вместе с соответствующими ПГ в состав аминокислотных остатков, рассматривая их как систему N одинаковых осцилляторов с массой M и частотой собственных колебаний $\Omega_i(\mathbf{q})$

$$H_c = \sum_{\mathbf{q}, i} \hbar \Omega_i(\mathbf{q}) (c_{\mathbf{q}, i}^+ c_{\mathbf{q}, i} + \frac{1}{2}). \quad (9)$$

Здесь $c_{\mathbf{q}, i}^+$ и $c_{\mathbf{q}, i}$ – операторы рождения и уничтожения фононов в цепи радикалов, связанные со смещениями радикалов из равновесных положений ζ_i , а $\Omega_i(\mathbf{q})$ – частоты фононов (типа i) в цепи радикалов.

Взаимодействие между фононами в цепочке ПГ и цепи радикалов альфа-спирально-го белка учтем, добавив к полной энергии невзаимодействующих цепочек ангармонический оператор

$$W = \sum_i V(i) \zeta_{1,1}^i \zeta_{2,1}^i \quad (10)$$

где

$$\zeta_1^i = \sum_q \left[\frac{\hbar}{2MN\Omega_i(\mathbf{q})} \right]^{1/2} e^{i\mathbf{q}\cdot\mathbf{l}} (c_{\mathbf{q},i} + c_{-\mathbf{q},i}^+). \quad (11)$$

Подставляя соотношения (4) и (11) в (10), получим оператор ангармонического возмущения в виде

$$W = \sum_{\mathbf{k}, \mathbf{k}'} (V_{\mathbf{k}, \mathbf{k}'} c_{\mathbf{k}-\mathbf{k}'}^+ b_{\mathbf{k}}^+ b_{\mathbf{k}'} + \text{ЭС}). \quad (12)$$

Здесь

$$V_{\mathbf{k}, \mathbf{k}'} = \left(\frac{\hbar^3}{8N^3 m_1 m_2 M \Omega_z(\mathbf{k}) \Omega_z(\mathbf{k}') \Omega_z(\mathbf{k} - \mathbf{k}')} \right)^{1/2} \quad (13)$$

Матричные элементы оператора (13), отличные от нуля на функциях чисел заполнения, соответствуют процессам, которые происходят с сохранением энергии $\Omega_z(\mathbf{k} - \mathbf{k}') + \Omega_z(\mathbf{k}) = \Omega_z(\mathbf{k}')$ и импульса без учета процессов переброса.

Взаимодействие альфа-спирального белка с окружением (резервуаром)

Реалистическая модель динамики белковой макромолекулы должна учитывать взаимодействие ее с окружающей средой при отличной от нуля температуре и, в конечном счете, описывать диссипацию и флуктуации. Частицы окружающей среды действуют как резервуар, поддерживая необходимые для функционирования белка условия (в том числе и термодинамические). В нашей модели резервуар представляется набором большого числа гармонических осцилляторов, взаимодействующих с белковой макромолекулой. Большие системы, не состоящие из гармонических осцилляторов, обладают часто модами коллективных возбуждений, амплитуды которых ведут себя динамически подобно амплитудам осцилляторов. Предполагается, что осцилляторы резервуара имеют различные частоты $\omega_{\mathbf{p}}$. По аналогии с соотношениями (4) и (11), используем для описания динамики осцилляторов резервуара операторы рождения $B_{\mathbf{p},t}^+$ и уничтожения $B_{\mathbf{p},t}$ фононов с волновым вектором $\mathbf{p}$.

Оператор энергии резервуара включает суммарную энергию отдельных осцилляторов

$$H_B = \sum_{\mathbf{p}, t} \hbar \omega_{\mathbf{p}}(\mathbf{p}) (B_{\mathbf{p},t}^+ B_{\mathbf{p},t} + \frac{1}{2}) \quad (14)$$

и энергию W_B совместного действия осцилляторов резервуара на макромолекулу. Предполагается, что каждый из них вносит линейный вклад, взаимодействуя только с цепью радикалов альфа-спирального белка. Таким образом, мы считаем, что цепочка ПГ взаимодействует с окружением макромолекулы через радикалы R [3–7].

Оператор взаимодействия W_B получим в виде

$$W_B = \hbar \sum \left\{ \sigma_{tt'}(\mathbf{g}, \mathbf{p}) c_{\mathbf{g},t}^+ B_{\mathbf{p},t'} + \text{Э.С.} \right\} \quad (15)$$

Коэффициенты $\sigma_{tt'}(\mathbf{g}, \mathbf{p})$ определяют степень связи осцилляторов «резервуара» (типа t') с осцилляторами боковой цепи (типа t').

В дальнейшем с целью упрощения записи будем опускать индексы, определяющие тип фононов. В тех случаях, когда в формулах встречаются индексы s , t и t' , они означают только принадлежность данного параметра к цепочке ПГ, радикалов или резервуару соответственно. Оператор (15) может описывать широкий класс механизмов затухания, связанных с коллективными возбуждениями [10].

Уравнение Ланжевена для обобщенных координат макромолекулы

В данной работе рассматриваются теоретические представления о коллективных возбуждениях в альфа-спиральной белковой макромолекуле, взаимодействующей с окружающей средой при отличной от нуля температуре и с учетом диссипации и флуктуаций.

Как известно, все фундаментальные (микроскопические) уравнения движения частиц инвариантны по отношению к обращению времени, т.е. движение полностью обратимо. В исходных уравнениях не может фигурировать сила трения, которая нарушает указанную инвариантность. Однако при некоторых допущениях уравнения Ланжевена могут быть получены из уравнений Гейзенберга для системы, взаимодействующей с резервуаром, представляемым в виде набора осцилляторов [7, 8].

Оператор энергии системы представим в виде

$$H_S = H_p + H_B + H_{PB}, \quad (16)$$

$$\text{где } H_p = \sum_{\mathbf{k}} \varepsilon_{\mathbf{k}} b_{\mathbf{k}}^+ b_{\mathbf{k}} - \frac{N^2}{\hbar} \sum_{\mathbf{g}, \mathbf{k}, \mathbf{k}'} \frac{V_{\mathbf{k}, \mathbf{k}'} V_{\mathbf{k}', \mathbf{g}}^*}{\Omega_t(\mathbf{g})} b_{\mathbf{k}}^+ b_{\mathbf{k}', -\mathbf{g}}^+ b_{\mathbf{k}-\mathbf{g}} b_{\mathbf{k}'} \quad (17)$$

– оператор энергии протеина (белка), выраженный только через переменные цепочки водородных связей, а

$$\varepsilon_{\mathbf{k}} = \hbar \Omega_s(\mathbf{k}) - \frac{2N^3 |V|^2}{\hbar \Omega_t} . \quad (18)$$

Оператор Гамильтона для резервуара H_B имеет вид

$$H_B = \sum_{\mathbf{p}} \varepsilon_{\mathbf{p}} B_{\mathbf{p}}^+ B_{\mathbf{p}}, \quad (19)$$

где

$$\varepsilon_{\mathbf{p}} = \hbar \omega(\mathbf{p}) - \frac{\hbar N |\sigma|^2}{\Omega_t} \quad (20)$$

Энергия взаимодействия альфа-спирального белка с резервуаром H_{PB} после исключения переменных, относящихся к боковой цепи, определяется выражением

$$H_{PB} = - \sum_{\mathbf{k}, \mathbf{p}} \{ G(\mathbf{k}, \mathbf{p}) b_{\mathbf{k}}^+ b_{\mathbf{k}-\mathbf{p}} B_{\mathbf{p}} + \text{э.с.} \} \quad (21)$$

$$\text{где } G(\mathbf{k}, \mathbf{p}) = \frac{\sigma(\mathbf{k}, \mathbf{p}) V N}{\Omega_{\mathbf{r}}} \quad (22)$$

Уравнения движения для динамических переменных цепочки ПГ и резервуара получим с помощью уравнений Гейзенберга для операторов $A = A\{b_{\mathbf{k}}, b_{\mathbf{k}}^+, B_{\mathbf{p}}, B_{\mathbf{p}}^+\}$ и оператора Гамильтона (16) с учетом соотношений (17)–(22) в виде

$$i\hbar \dot{b}_{\mathbf{k}} = \varepsilon_{\mathbf{k}} b_{\mathbf{k}} - \frac{N^2}{\hbar} \sum_{\mathbf{g}, \mathbf{k}'} \frac{V_{\mathbf{k}, \mathbf{k}'} V_{\mathbf{k}, \mathbf{g}}^*}{\Omega_{\mathbf{r}}(\mathbf{g})} b_{\mathbf{k}-\mathbf{g}}^+ b_{\mathbf{k}-\mathbf{g}} b_{\mathbf{k}'} - \sum_{\mathbf{p}} G(\mathbf{k}, \mathbf{p}) b_{\mathbf{k}-\mathbf{p}} B_{\mathbf{p}} \quad (23)$$

$$\text{и } i\hbar \dot{B}_{\mathbf{p}} = \varepsilon_{\mathbf{p}} B_{\mathbf{p}} - \sum_{\mathbf{k}} G^*(\mathbf{k}, \mathbf{p}) b_{\mathbf{k}-\mathbf{p}} b_{\mathbf{k}}^+ \quad (24)$$

Далее задача состоит в том, чтобы с помощью полученных уравнений вывести уравнения для мод, нарастающих до макроскопических значений и определяющих динамику системы в окрестности точки (точек) неустойчивости. Кроме того, необходимо определить диссипацию внутри системы и флуктуирующие силы, обусловленные взаимодействием белковой макромолекулы с внешним окружением, благодаря которым система может преодолевать порог неустойчивости и переходить в новые динамические состояния (режимы).

В нашей модели резервуар представляется набором большого числа гармонических осцилляторов, взаимодействующих с белковой макромолекулой. Предполагается, что рассматриваются взаимодействующие системы квантово-механических осцилляторов и осцилляторы резервуара имеют различные частоты $\omega_{\mathbf{p}}$. Однако даже при исследовании роли флуктуаций интересующая нас система может рассматриваться как классическая. В частности, это можно обосновать тем, что число фононов в сильно возбужденных модах, определяющих динамическое поведение белковой макромолекулы, а также число возбужденных осцилляторов «резервуара» (в каждой моде) при физиологических температурах значительно больше единицы. Это позволяет считать в дальнейшем фононные амплитуды c -числами. Для того, чтобы подчеркнуть это обстоятельство, заменим операторы $b_{\mathbf{k}}, b_{\mathbf{k}}^+, B_{\mathbf{p}}, B_{\mathbf{p}}^+$ в уравнениях (23)–(24) на c -числа $\beta_{\mathbf{k}}, \beta_{\mathbf{k}}^*, B_{\mathbf{p}}, B_{\mathbf{p}}^*$, соответственно. При этом амплитуды $\beta_{\mathbf{k}}(t)$ можно рассматривать как обобщенные координаты с соответствующими обобщенными импульсами $i\hbar \beta_{\mathbf{k}}^*$. Кроме того, будем полагать, что коэффициенты, определяющие интенсивности взаимодействия фононов различных подсистем, слабо зависят от импульсов фононов. С учетом сделанных замечаний уравнения (23)–(24) могут быть проинтегрированы как классические. В результате получено уравнение Ланжевена для фононных амплитуд:

$$\frac{\partial \beta_{\mathbf{k}}(t)}{\partial t} = -\frac{i}{\hbar} (\varepsilon_{\mathbf{k}} + e_{\mathbf{k}}) \beta_{\mathbf{k}} + \frac{iN^2 |V_{\mathbf{k}}|^2}{\hbar^2 \Omega_{\mathbf{r}}} \sum_{\mathbf{g}, \mathbf{k}} \beta_{\mathbf{k}-\mathbf{g}}(t) \beta_{\mathbf{k}-\mathbf{g}}^*(t) \beta_{\mathbf{k}}^*(t) - \frac{1}{2} \lambda_{\mathbf{k}} \beta_{\mathbf{k}} + iF_{\mathbf{k}}(t) \quad (25)$$

здесь N – число ПГ в цепочке водородных связей;

а $\Omega_t(\mathbf{q})$ – частоты фононов (типа t) в цепи радикалов.

Кроме того:

$$\varepsilon_k = \hbar\Omega_s(\mathbf{k}) - \frac{2N^3 |V|^2}{\hbar\Omega_t}, \quad (26)$$

где V характеризует энергию резервуара, включая суммарную энергию отдельных осцилляторов и энергию совместного действия осцилляторов резервуара на макромолекулу;

величина $F_k(t)$ определяет действие случайной силы.

Окружение биологических молекул в общем случае может представлять собой систему резервуаров, имеющих различные температуры. Для простоты изложения рассмотрен вариант с одним резервуаром, при том, что развиваемый подход можно обобщить на случай с несколькими резервуарами.

Коллективные возбуждения в альфа-спиральной молекуле белка, взаимодействующей с окружением

Исследованы возможные динамические режимы альфа-спирального белка (цепочки водородосвязанных ПГ) при различных параметрах внешней среды. В длинноволновом приближении исследованы уравнения для незатухающих мод, нарастающих до макроскопических значений и определяющих динамику системы в окрестности точки неустойчивости.

Уравнение для фононных мод в континуальном пределе имеет вид

$$i\hbar \frac{\partial \beta_s(z,t)}{\partial t} + \hbar a^2 I_s \frac{\partial^2 \beta_s(z,t)}{\partial z^2} - E_s \beta_s(z,t) + Q_s |\beta_s(z,t)|^2 \beta_s(z,t) = F_s(z,t), \quad (27)$$

где

$$E_s = \varepsilon_{0s} - e_{0s} - \frac{i\hbar\gamma_s}{2} = E_{s0} - \frac{i\hbar\gamma_s}{2} \text{ и } Q_s = \frac{N^2 |V_s|^2}{\Omega_t}$$

Решение этого уравнения может быть представлено в виде

$$\beta_s(z,t) = \Phi_s(\rho) \exp \left\{ i(q_s z - \omega_s t) - \frac{\gamma_s}{2} t \right\} \quad (28)$$

здесь $\rho = z - z_0 - V_s$;

V_s – скорость перемещения возбуждения вдоль цепочки пептидных групп;

$\Phi_s(\rho)$ – вещественная амплитуда должна удовлетворять условию нормировки:

$$\frac{1}{a} \int_{-\infty}^{\infty} \Phi_s^2(\rho) d\rho = N_0$$

При условии малого затухания, когда флуктуации также малы, ими можно пренебречь, и уравнение для фононных мод принимает следующий вид:

$$\left[\Xi_s + \hbar a^2 I_s \frac{\partial^2}{\partial z^2} + Q_s |\Phi_s(\rho)|^2 \right] \Phi_s(\rho) = 0, \quad (29)$$

где Ξ_s – спектральный параметр, связанный с энергией фонона соотношением

$$\hbar \omega_s = \Xi_s + E_s + \hbar q^2 a^2 I_s \quad (30)$$

Это уравнение представляет собой нелинейное уравнение Шредингера и имеет решение в виде уединенной волны (солитона) (рис. 3):

$$\Phi(\rho) = \left\{ \frac{a \Theta_0 N_0}{2} \right\}^{1/2} \frac{1}{ch[\Theta_0(z - z_0 - V_{sol}t)]} \quad (31)$$

где z_0 – центр солитона;

V_{sol} – скорость солитона;

$$\Theta_0 = \frac{Q_s N_0}{4 \hbar a I_s}.$$

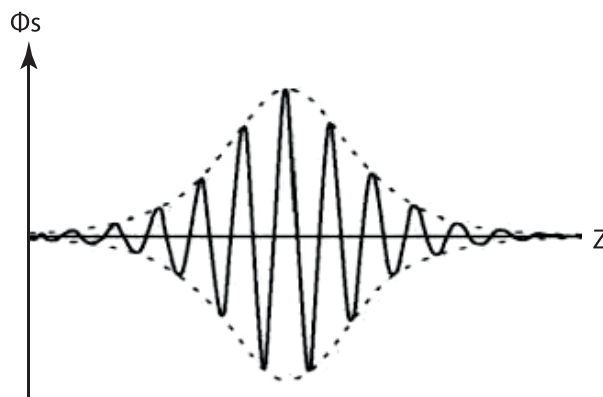


Рис. 3. Пространственно-временная структура типа уединенной волны – солитона (Давыдовский режим).

О первом экспериментальном наблюдении коллективных возбуждений (конденсации Фрёлиха) в биологической системе сообщается в статье [11]. Авторы использовали методы рентгеновской кристаллографии в сочетании с терагерцовым излучением с частотой 0.4 ТГц для визуализации структурных изменений, связанных с низкочастотными коллективными колебаниями, индуцированными в кристалле белка лизоцима (рис. 4).

В эксперименте на образец периодически направляли импульсы ТГц-излучения, после чего, с помощью техники рентгеновской дифракции, фиксировалась атомарная структура кристалла (рис. 5).

Установлено, что, поглощая излучение с частотой 0.4 терагерц, молекулы белка в кристалле изменяют свое электронное состояние, а вместе с ним и строение. В частности, сжимается одна из α -спиралей лизоцима. При этом сжатое состояние сохраняется в образце от микро- до миллисекунд, что на 3–6 порядков дольше, чем если бы изменения



Рис. 4. Пространственная структура белка лизоцима, включающая несколько альфа-спиральных участков [<http://bigpictures.club/resize.php?img=http://scop.berkeley.edu/thumbs/2.06/ek/d4ekqa1/dl.png>]

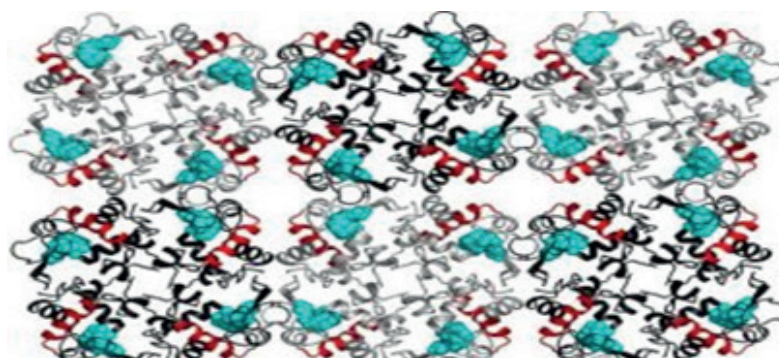


Рис. 5. Структура кристалла белка лизоцима.

в кристалле были вызваны тепловыми эффектами [12]. Эти исследования показывают, что длительность подобных структурных изменений можно объяснить только возникновением коллективных возбуждений – конденсации Фрёлиха и автолокализованных состояний.

Таким образом, данные результаты можно считать первыми доказательствами существования коллективных колебаний и/или солитонов в цепочках альфа-спиральной белковой структуры. Они указывают на то, что макроскопические квантовые эффекты имеют место в биологических системах. С возможностью образования «осциллирующих диполей» в молекулярной биологии связывают такие явления, как селективные силы, молекулярное узнавание и каталитическую активность белков-ферментов [13], а образование солитонов может приводить к переносу ими энергии (информации) и заряженных частиц (электронов) по α -спиральным белкам.

Заключение

Анализ решений уравнений для фононов в молекулярной структуре показывает, что они являются уравнениями для параметров порядка, допускающими возможность появления бифуркаций. При этом система может находиться в различных динамических режимах, которые определяются поведением параметров порядка. Переключение происходит при значениях внешних параметров, приводящих к изменению знака величины управляющего параметра λ_s , определяемого, в том числе, «накачкой» фононов в макромолекулу из резервуара.

Результаты проведенного теоретического исследования динамических свойств альфа-спирального белка, взаимодействующего с окружением, показывают, что неустойчивость, вызываемая изменением внешних параметров – свойств окружающей среды, может приводить к образованию новых макроскопических пространственно-временных структур системы. Совместное действие случайных и детерминированных сил приводит к переключению системы из исходных состояний в новые, характеризующиеся кооперативным поведением отдельных подсистем макромолекулы. В свою очередь, характер биологических функций, выполняемых белком, определяется динамическим состоянием (режимом) макромолекулы. Одним из условий такой самоорганизации является наличие нескольких подсистем в белковой молекуле – регулярных цепочек водородных связей и боковых радикалов цепи. В связи с этим внутри белковых макромолекул могут возникать устойчивые к тепловым колебаниям пространственно-временные структуры, в том числе и автолокализованные состояния, что подтверждается и результатами численного моделирования [10].

Список литературы / References:

1. Fröhlich H. The biological effects of microwaves and related questions // *Advances in Electronics and Electron Physics*. 1980. V. 53. P. 85–152.
2. Fröhlich H. Coherent electric vibrations in biological systems and cancer problem // *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* 1978. V. 26. P. 613–617.
3. Warburg O., Posener K., Negelein E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle // *Biochem. Z.* 1924. V. 152. P. 309–344.
4. Warburg O. On the origin of cancer cells // *Science*. 1956. V. 123. P. 309–314.
5. Pokorný J. Conditions for coherent vibrations in the cytoskeleton // *Bioelectrochem. Bioenerg.* 1999. V. 48(2). P. 267–271.
6. Turton D.A., Senn H.M., Harwood T., Lapthorn A.J., Ellis E.M., Wynne K. Terahertz underdamped vibrational motion governs protein-ligand binding in solution // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. 3999. doi:10.1038/ncomms4999.
7. Pokorný J., Pokorný J., Foletti A., Kobilková J., Vrba J., Vrba J. Mitochondrial dysfunction and disturbed coherence: gate to cancer // *Pharmaceuticals*. 2015. V. 8. P. 675–695.
8. Давыдов А.С. Солитоны в молекулярных системах. Киев: Наукова думка, 1984. 288 с.
9. Davydov A.S. Solitons in molecular systems. Kiev: Naukova dumka, 1984. 288 p. (in Russ.)
10. Takeno S. Vibron solitons in one-dimensional molecular crystals // *Prog. Theor. Phys.* 1984. V. 71. № 2. P. 395–398.
11. Lupichev L.N., Savin A.V., Kadantsev V.N. Synergetics of Molecular Systems. Springer Int. Publ. Switzerland, 2015. VIII. 332 p.
12. Lundholm I.V., Rodilla H., Wahlgren W., Duelli A., Bourenkov G., Vukusic J., Friedman R., Stake J., Schneider T. Terahertz radiation induces non-thermal structural changes, associated with Fröhlich condensation in a protein crystal // *Structural Dynamics*. 2015. V. 2. P. 054702.
13. Saint-Blancard J., Clochard A., Cozzone P., Berthou J., Jolles P. The temperature-dependent structural transition of lysozyme A study of the Arrhenius plots // *Biochim. Biophys.*

Acta. 1977. V. 491(1). P. 354–356.

13. Borgia A., Borgia M.B., Bugge K., Kissling V.M., Heidarsson P.O., Fernandes C.B., Sottini A., Soranno A., Buholzer K.J., Nettels D., Kragelund B.B., Best R.B., Schuler B. Extreme disorder in an ultrahigh-affinity protein complex // Nature. 2018. March 1. V. 555. P. 61–66.

Об авторах:

Каданцев Василий Николаевич, доктор физико-математических наук, профессор кафедры биокбернетических систем и технологий Института кибернетики ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78).

Гольцов Алексей Николаевич, доктор физико-математических наук, Школа науки, техники и технологии, Абертэй Университет, Данди, Великобритания.

About the authors:

Vasiliy N. Kadantsev, Dr.Sc. (Physics and Mathematics), Professor of the Chair of Biocybernetic Systems and Technologies, Institute of Cybernetics, Moscow Technological University (78, Vernadskogo Pr., Moscow 119454, Russia).

Alexey N. Goltsov, Dr.Sc. (Physics and Mathematics), School of Science, Engineering and Technology, Abertay University, Dundee, UK.