

ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

Квантовые процессы в биологических молекулах. Ферментативный катализ

В.А. Коварский

Рассматривается окислительно-восстановительная ферментативная реакция как неадиабатический многоквантовый процесс перехода субстрат-ферментного комплекса в свободный продукт и свободный фермент. Учитывается вклад низкочастотных (конформационных) степеней свободы молекулы фермента в квантовый переход, описываемый координатой реакции. Показано, что электромагнитное поле существенно влияет на скорость ферментативной реакции через возбуждение низкочастотных колебаний молекул фермента, что может быть положено в основу объяснения природы так называемых узких биологических резонансов. Рассмотрен новый механизм возникновения ультрафиолетового излучения на биологических мембранах. Теория применима к объяснению возникновения ультрафиолетового излучения и проблемы дипольного упорядочения глобулярных белков клетки.

PACS numbers: 33.80.Rv, 87.10.+e, 87.15.-v, 82.50.-m

Содержание

1. Введение (889).
2. Многофонная модель окислительно-восстановительной ферментативной реакции (890).
3. Кинетическая модель рекуперации деформационной энергии в конформационных степенях свободы молекул ферментов (891).
4. Влияние флуктуаций полярной среды окружения на безызлучательный перенос электрона в биомолекулах. Применение теории к процессам окисления низкопотенциального цитохрома (894).
5. Ферментативная реакция во внешнем электромагнитном поле (895).
6. Молекула гемоглобина во внешнем электромагнитном поле (897).
7. Многоквантовые процессы в молекулах ферментов, иммобилизованных на биологических мембранах (898).
8. Генерация коротковолнового ультрафиолетового излучения в клетках под действием сверхкоротких импульсов интенсивного видимого света (900).
9. Генерация высших оптических гармоник на биологических мембранах. Приложение к проблемам митогенеза и онкогенеза (901).
 - 9.1. Возбуждение когерентных колебаний белковой молекулы на биологической мембране.
 - 9.2. Колебательный механизм возбуждения высших оптических гармоник на белковых молекулах.
 - 9.3. Электромагнитная связь клеток. Приложение к митогенезу и онкогенезу.
10. Дипольное упорядочение глобулярных белков клетки. Электро-

магнитное поле как морфогенетический фактор (904).

11. Синергетические модели в молекулярной биологии на основе ферментативных процессов. Мобильные генетические элементы (905).

11.1. Триггерный механизм температурного переключения TS-мутанта онкогена Src в модели Георгиева. 11.2. Элементарные квантовые процессы в биомолекулах и экспрессия генов. 11.3. Ферментативный аллостерический механизм регуляции экспрессии мобильных генов.

Списки литературы (907).

1. Введение

Успехи квантовой теории, созданной и развитой в XX веке, общеизвестны. Вторая половина XX века стала периодом фантастических успехов и в молекулярной биологии.

Возникает естественный и важный вопрос: сомкнется ли это новое знание с квантовой теорией и необходимо ли это?

Действительно, можно вспомнить о знаменитой статье Н. Бора "Квантовая физика и биология" [В.1], о известной книге Э. Шрёдингера "Что такое жизнь с точки зрения физики" [В.2] и др. Процессы на молекулярно-биологическом уровне столь сложны и порою трудно интерпретируемы, что физик, не прибегающий к теологическим моделям или близким к ним, естественно пытается осознать новые факты на основе физических идей, в том числе, используя квантовомеханические представления.

Современная физика твердого тела с ее хорошо разработанной электронной теорией являет пример блестящих успехов квантовой механики, включая макроскопические квантовые эффекты, такие как ферромагнетизм, сверхпроводимость и т.д.

В.А. Коварский. Институт прикладной физики
Академии наук Молдовы
277028 Молдова, Кишинев, ул. Академии 5
Тел. (042) 272-82-61
E-mail: vkovarsky@yahoo.com

Статья поступила 26 октября 1998 г.,
после доработки 28 апреля 1999 г.

При описании биологических макромолекул методы физики твердого тела могут оказаться весьма плодотворными и позволить проникнуть в тайны живой материи.

Существует, однако, одно принципиальное отличие динамического поведения биологических макромолекул от твердотельных систем. Это прежде всего существование разветвленной системы низкочастотных конформационных степеней свободы, оказывающих существенное влияние на электронно-колебательные процессы в молекулах. Я бы сказал, что в отличие от физики твердого тела, электрон-ядерные процессы в биологических макромолекулах можно было бы скорее назвать "физикой мягкого тела".

Сегодня, в конце XX века, на базе высокой степени компьютеризации практически решена задача об энергетическом спектре и волновых функциях биологических макромолекул в статическом варианте. Это хорошо известные результаты квантовой химии и квантовой биохимии. Назову лишь прекрасную монографию Б. и А. Пьюлманов [В.3], а также монографии [В.4, В.5].

Вопросы динамических процессов в биологических макромолекулах далеки от завершения и, по существу, только формируются.

На протяжении последнего десятилетия автор совместно со своими сотрудниками разрабатывал физические модели ферментативного катализа, опирающиеся на представления об окислительно-восстановительной ферментативной реакции как неадиабатическом электрон-ядерном процессе. Такой подход позволил использовать все богатство теории неадиабатических многофононных переходов, разработанных в физике твердого тела и теории абсолютных скоростей реакций [В.6, В.7] для описания электрон-ядерных взаимодействий в биологических макромолекулах с учетом, однако, вклада низкочастотных (конформационных) степеней свободы в эти процессы (см. также фундаментальные исследования этой проблемы в монографиях [В.8–В.10]).

Идея "конформона" сформулирована М.В. Волькенштейном [В.11] по аналогии с представлением о поляроне [В.12, В.13].

Роль конформационных степеней свободы для неадиабатических скоростей реакций должна рассматриваться на основе последовательной квантово-статистической теории. Действительно, многоквантовый (многофононный) неадиабатический переход по высокочастотным колебательным моделям, отвечающим координатам реакции, должен рассматриваться с учетом статистики Бозе–Эйнштейна, поскольку соответствующие колебательные частоты $\hbar\omega \gg k_0T$ (k_0 — постоянная Больцмана, T — характерная температура живой структуры). Именно это обстоятельство учитывается при установлении температурной зависимости скорости ферментативной реакции на основе представлений об энергии реорганизации среды и эффекте измерения колебательных частот при квантовом переходе.

Микроскопическая теория констант тепловыделения позволяет рассмотреть форму потенциального барьера реакции. При этом ширина и высота барьера зависят явным образом от конформационных степеней свободы, т.е. происходит своеобразное "перепутывание" квантовых и классических степеней свободы, особенно важных при расчете коэффициентов прохождения в неадиабатических реакциях, при описании туннельных процес-

сов, роли когерентных и сжатых состояний и других кинетических эффектов, выходящих за рамки простого классического описания.

Однако в обзор включены лишь те результаты, полученные автором, которые не находили свое объяснение только в рамках простых классических представлений. Сюда относится решение таких задач как безызлучательный перенос заряда в окислительно-восстановительных процессах в области низких температур, роль полярной среды окружения для неадиабатических реакций, теория иммобилизованных ферментов на биологических мембранах, поведение ферментативных реакций в импульсном интенсивном электромагнитном поле, генерация высших оптических гармоник, обусловленная столкновением быстрых протонов с биомолекулами, псевдоэффект Яна–Теллера в молекулах гемоглобина во внешнем электромагнитном поле и др.

В заключении приводятся некоторые следствия из развитых представлений об элементарном акте ферментативного катализа как нелинейном процессе для проявления синергетических (кооперативных) эффектов в современной молекулярной генетике (в том числе роль аллостерических эффектов в регуляции экспрессии так называемых мобильных генов у эукариот).

Все результаты автора и автора с сотрудниками опубликованы в журналах, а соответствующие ссылки приводятся в заголовках разделов.

Настоящим обзором автор хотел бы проиллюстрировать значительную роль квантовых представлений в описании биологических явлений, опирающихся на элементарные акты окислительно-восстановительных ферментативных процессов. Естественно, в обзоре цитируются также и некоторые другие известные автору работы в этом направлении.

2. Многофононная модель окислительно-восстановительной ферментативной реакции [1]

Окислительно-восстановительная (ОВ) ферментативная реакция связана с участием фермента в переносе электрона из начального состояния субстрат-ферментного комплекса 2 [SE] в конечное состояние продукт-ферментного комплекса 1 [PE]. (В ряде случаев в качестве конечного состояния для простоты сразу рассматривается переход в состояние свободного продукта [P] и свободного фермента [E].)

Такой перенос электрона принято рассматривать как неадиабатический переход, связанный с участием колебательных движений по координате реакции, смешивающих [SE] адиабатический потенциал с [PE] адиабатическим потенциалом (рис. 1).

В основе этого рассмотрения лежит известное адиабатическое приближение, разделяющее быстрое движение электронов и медленное движение ядер по координате реакции Q , а оператором возмущения служит оператор неадиабатичности, который учитывается обычно в рамках теории возмущений.

(Более подробное рассмотрение проблемы безызлучательных неадиабатических переходов электрона можно найти, например, в монографиях [1–3].) В так называемой статической модели оператором возмущения может служить энергия взаимодействия переносимого электрона с колебательными степенями свободы

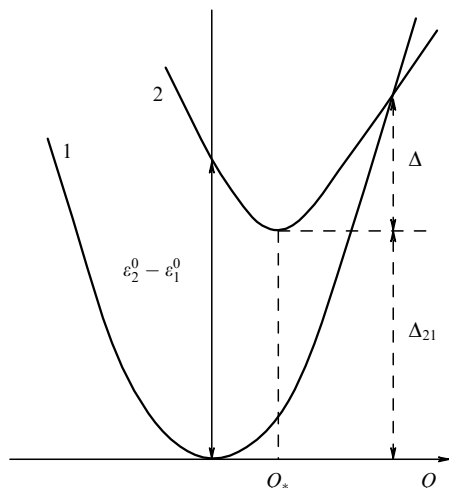


Рис. 1. Зависимость адиабатических потенциалов [SE] комплекса (2) и [PE] комплекса (либо [P] + [E] комплекса) (1) от координаты реакции Q ($p_0 = (\epsilon_2^0 - \epsilon_1^0)/(\hbar\Omega)$).

q_ω , неучтенными при выборе координаты реакции. По принятой современной терминологии, координата реакции Q — акцептирующая мода, а координаты q_ω — промотирующие моды. Скорость окислительно-восстановительной реакции W_{21} (число переходов в единицу времени: $2 \rightarrow [SE]$, $1 \rightarrow [PE]$) определяется формулой

$$W_{21} = \frac{1}{\hbar^2} v_{21}^2 \int_{-\infty}^{+\infty} I_{21}(t) dt, \tag{1}$$

где

$$I_{21}(t) = \left\langle \exp\left(\frac{i}{\hbar} H_1 t\right) \exp\left(-\frac{i}{\hbar} H_2 t\right) \right\rangle f(t); \tag{2}$$

символом $\langle \dots \rangle$ обозначено усреднение по начальным колебательным состояниям [SE] комплекса:

$$\langle \dots \rangle = \frac{\text{Sp}(\dots \exp\{-\beta H_2\})}{\text{Sp}(\exp\{-\beta H_2\})}, \quad \beta \equiv \frac{1}{k_0 T}, \tag{3}$$

$H_2(Q)$, $H_1(Q)$ — колебательные гамильтонианы начального 2 и конечного 1 электронных состояний; v_{21} — матричный элемент электрон-колебательного взаимодействия для промотирующей моды, построенный на волновых функциях электрона в состояниях [SE] и [PE] комплексов соответственно; k_0 — постоянная Больцмана, T — температура. Для простоты выбрана модель одной промотирующей моды q_ω :

$$f(t) = \bar{N} \exp(i\omega t) + (\bar{N} + 1) \exp(-i\omega t), \tag{4}$$

$$\bar{N} = [\exp(\beta \hbar \omega) - 1]^{-1}.$$

Обычно для координаты реакции Q выбирают приближение гармонического осциллятора в состоянии 2 с частотой Ω_2 , а для описания движения ядер в состоянии 1 — гармоническое приближение с частотой осциллятора Ω_1 , а положение равновесия осциллятора в электронном состоянии 1 смещено относительно положения равновесия в электронном состоянии 2 на величину Q_* .

Часто используется простейшая так называемая основная модель или модель "смещенных парабол", в которой колебательные частоты начального и конечного

состояний совпадают, т.е. $\Omega_2 = \Omega_1 = \Omega$. В этой модели скорость безызлучательного перехода вычисляется известными методами теории многофоновых процессов [1]. Тогда имеем

$$W_{21} = \frac{v_{21}^2}{\hbar^2 \Omega} \{ \bar{N} R_{[p+\omega/\Omega]}(z_0) + (\bar{N} + 1) R_{[p-\omega/\Omega]}(z_0) \}, \tag{5}$$

$$z_0 = a_0 \sqrt{\bar{n}(\bar{n} + 1)}, \quad \bar{n} = (\exp(\beta \hbar \Omega) - 1)^{-1}, \quad p = \frac{\Delta_{21}}{\hbar \Omega}, \tag{6}$$

Δ_{21} — разность минимумов адиабатических потенциалов начального и конечного электронных состояний; $[A]$ — целая часть числа A .

Параметр a_0 (константа Стокса) определяется формулой:

$$a_0 = \left(\frac{V_{11} - V_{22}}{\hbar \Omega} \right)^2 = \frac{M \Omega Q_*^2}{\hbar}. \tag{7}$$

Здесь V_{11} , V_{22} — матричные элементы электрон-колебательного взаимодействия в состояниях 1 и 2 для акцептирующей моды, определяющие смещение парабол друг относительно друга на величину Q_* .

Функция $R_{[p \pm \omega/\Omega]}(z)$ дается формулой:

$$R_s(z) = \left(1 + \frac{1}{\bar{n}} \right)^{s/2} \exp \left[-a_0 \left(\bar{n} + \frac{1}{2} \right) \right] I_s(z), \tag{8}$$

где $I_s(z)$ — функция Бесселя от мнимого аргумента.

В асимптотическом случае высоких температур $\hbar \Omega / (k_0 T) \ll 1$, $\bar{n} \approx k_0 T / (\hbar \Omega) \gg 1$, из приведенных выше формул следует аррениусовский закон зависимости скорости ферментативной реакции от температуры:

$$W_{21} \sim \exp \left\{ \frac{-(p - \omega/\Omega - a_0/2)^2 \hbar \Omega}{2a_0 k_0 T} \right\}. \tag{9}$$

Для низких температур $\hbar \Omega / (k_0 T) \gg 1$, W_{21} слабо зависит от температуры.

Из приведенных выше формул в случае низких температур следует известное выражение для скорости туннельной ферментативной реакции (см., например, [4]).

В более общей модели, учитывающей так называемый частотный эффект $\Omega_1 \neq \Omega_2$, выражение для скорости ферментативной реакции рассматривалось в работе автора и сотрудников [5] и здесь выписываться не будет.

Ограничимся, таким образом, случаем основной модели и высокотемпературным пределом для скорости ОВ ферментативной реакции. Будем, однако, в дальнейшем более последовательно учитывать вклад низкочастотных колебательных степеней свободы в скорость ОВ ферментативной реакции, включая этот вклад в гамильтониан нулевого приближения [6].

3. Кинетическая модель рекуперации деформационной энергии в конформационных степенях свободы молекул ферментов [6]

Для объяснения высокой активности ферментных молекул широкое распространение получила идея о рекуперации части энергии, выделившейся в ходе химической реакции, во внутренних степенях свободы молекул ферментов. Наиболее естественным механизмом дан-

ного процесса, по-видимому, следует считать запасение энергии в низкочастотных (деформационных) степенях свободы, поскольку при этом скорость диссипации запасенной энергии сводится к минимуму. Перенос электрона в окислительно-восстановительной ферментативной реакции обычно происходит с участием высокочастотных колебаний (координат реакции) активного центра, которые формируют потенциальные барьеры реакции. Причем в ходе каждого акта электронного перехода происходит перестройка и установление новых положений равновесия указанных степеней свободы. Этот процесс условно осуществляется в два этапа: сначала при фиксированной конфигурации низкочастотных степеней свободы перестраивается конфигурация высокочастотных степеней активного центра, а затем идет медленная перестройка низкочастотных степеней свободы с переходом в полное равновесие в данном электронном состоянии. Если, однако, время жизни системы в заданном электронном состоянии, определяемое кинетическими процессами, существенно меньше обратных частот медленной подсистемы, то стационарная конфигурация последней устанавливается в ходе многократных электронных переходов. Таким образом, конфигурация низкочастотных степеней свободы молекулы фермента в отличие от высокочастотных определяется усредненным, а не мгновенным состоянием электронной подсистемы. Деформация макромолекулы, возникающая в ходе непрерывно идущих электронных переходов (при стационарно протекающей химической реакции), может, в свою очередь, оказывать обратное влияние на скорость электронных процессов, искажая барьеры координаты реакции.

В качестве примера выберем рассмотренную выше модель [SE] комплекса (см. раздел 2) с единственным высокочастотным колебанием, отвечающим координате реакции Q .

Состояния 2 и 1 по-прежнему относятся соответственно к [SE] и [PE] комплексам, а частоты Ω колебания Q не зависят от электронного состояния, в то время как положения равновесия различны в 1 и 2. Гамильтониан фермент-субстратного комплекса, отвечающий этой модели, имеет вид

$$H = H_e + H_q + H_Q + H_{eQ} + H_{qQ}, \quad (10)$$

где

$$\begin{aligned} H_e &= \varepsilon_2 \hat{n}_2 + \varepsilon_1 \hat{n}_1, \quad \hat{n}_2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \hat{n}_1 = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \\ H_q &= \sum_{\alpha} \left(-\frac{\hbar^2}{2m_{\alpha}} \frac{\partial^2}{\partial q_{\alpha}^2} + \frac{m_{\alpha} \omega_{\alpha}^2 q_{\alpha}^2}{2} \right), \\ H_Q &= -\frac{\hbar^2}{2M} \frac{\partial^2}{\partial Q^2} + \frac{M\Omega^2 Q^2}{2} \end{aligned} \quad (11)$$

(m_{α} и M — приведенные массы);

$$\begin{aligned} H_{eQ} &= \hat{n}_2 A_2 Q + \hat{r}^+ V_{12} + \hat{r}^- V_{21}, \\ \hat{r}^+ &= \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \hat{r}^- = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \end{aligned} \quad (12)$$

$$H_{qQ} = \left(\sum_{\alpha} \hat{n}_2 B_{2\alpha} q_{\alpha} \right) Q.$$

Здесь H_e , H_q и H_Q — гамильтонианы электронной, низкочастотной и высокочастотной колебательных под-

систем, соответственно; H_{eQ} описывает взаимодействие электрона с высокочастотной модой (члены, пропорциональные V_{21} , обеспечивают процесс перехода из субстрат-ферментного состояния в продукт-ферментное); член H_{qQ} характеризует межмодовое взаимодействие низкочастотных колебаний с координатой реакции (различное в разных электронных состояниях).

Гейзенберговские уравнения движения для координат Q и q имеют вид

$$\ddot{Q} + \Omega^2 Q = -\frac{1}{M} \left(A_2 + \sum_{\alpha} B_{2\alpha} q_{\alpha} \right) \hat{n}_2, \quad (13)$$

$$\ddot{q}_{\alpha} + \omega_{\alpha}^2 q_{\alpha} = -\frac{1}{m_{\alpha}} B_{2\alpha} Q \hat{n}_2. \quad (14)$$

Предположим, что вероятности электронных переходов $2 \rightarrow 1$, а также скорости остальных кинетических процессов — sk_s , k_{-s} , k_p существенно превосходят частоты ω_{α} (sk_s — скорость образования фермент-субстратных комплексов; s — концентрация субстрата; k_{-s} — скорость развала этого комплекса; k_p — скорость распада фермент-продуктного комплекса на свободный фермент и продукт). Используя это предположение, усредняем уравнения (13), (14) на временах $\Delta t \ll \omega_{\alpha}^{-1}$, но существенно превосходящих Ω^{-1} , а также характерные времена указанных выше кинетических процессов. Уравнение для усредненной величины принимает вид:

$$\ddot{Q}_* + \omega_{\alpha}^2 \tilde{q}_{\alpha} = -\frac{n_2}{m_{\alpha}} B_{2\alpha} Q_*, \quad (15)$$

где

$$Q_* = -\frac{1}{M\Omega^2} \left(A_2 + \sum_{\alpha'} B_{2\alpha'} \tilde{q}_{\alpha'} \right),$$

где $n_2 = \langle \hat{n}_2 \rangle$. Таким образом, низкочастотные координаты удовлетворяют системе уравнений для связанных осцилляторов, частоты и положения равновесия которых зависят от населенности электронного состояния 2.

Кинетические уравнения для населенностей n_2 и n_1 следующие:

$$\dot{n}_2 = sk_s(1 - n_1 - n_2) - k_{-s}n_2 - W_{21}n_2, \quad (16)$$

$$\dot{n}_1 = -k_p n_1 + W_{21}n_2. \quad (17)$$

Величина W_{21} есть вероятность безызлучательного электронного перехода $2 \rightarrow 1$ с излучением колебательных квантов жесткого колебания Q . Как показано в разделе 2, эта величина имеет вид формулы (5).

Считая, что смещение положений равновесия колебаний q_{α} значительно превышает амплитуду их равновесных тепловых колебаний, получаем из (13), (15), (7):

$$a = \frac{A_2^2}{M\hbar\Omega^3} \left[1 - \frac{n_2}{M\Omega^2} \sum_{\alpha} \frac{B_{2\alpha}^2}{m_{\alpha}\omega_{\alpha}^2} \right]^{-2} \quad (18)$$

(при выводе (18) для простоты пренебрегаем перенормировкой частот колебаний q_{α}). Таким образом, скорость перехода W_{21} нелинейно зависит от средней населенности n_2 .

Стационарные населенности n_1 и n_2 удовлетворяют уравнениям

$$n_1 = \frac{W_{21}(n_2)}{k_p} n_2, \quad (19)$$

$$n_2 \left\{ (k_{-s} + sk_s) + W_{21}(n_2) \left(1 + \frac{sk_s}{k_p} \right) \right\} = sk_s. \quad (20)$$

Скорость производства продукта

$$K = k_p n_1 = n_2 W_{21}(n_2). \quad (21)$$

Когда $W_{21} \ll k_{-s}, sk_s, k_p$, из трансцендентного уравнения (20) следует

$$n_2 = \frac{sk_s}{k_{-s} + sk_s}. \quad (22)$$

Используя высокотемпературное приближение $k_0 T \gg \hbar \Omega$ для W_{21} , находим

$$K = \frac{2\pi |V_{12}|^2 n_2}{\hbar \alpha_2 (1 + n_2 \beta_2) \sqrt{2\pi \hbar \Omega k_0 T}} \exp \left[-\frac{\Delta(n_2)}{k_0 T} \right], \quad (23)$$

$$\Delta(n_2) = \frac{\hbar \Omega}{2\alpha_2^2 (1 - n_2 \beta_2)^{-2}} [p_0 - \alpha_2^2 (1 - n_2 \beta_2)^{-2}]^2,$$

$$\beta_2 = \sum_x \frac{B_{2x}^2}{m_x^2 M \omega_x^2 \Omega^2}, \quad \alpha_2 = \left(\frac{A_2^2}{M \hbar \Omega^3} \right)^{1/2}.$$

Как следует из (23), скорость реакции K немонотонным образом зависит от n_2 , достигая максимума при $n_2 \approx 1/\beta_2(1 - \alpha_2/\sqrt{p_0})$. Поскольку sk_s и k_{-s} являются монотонно возрастающими функциями температуры, то для скорости реакции должна иметь место обратимая немонотонная температурная зависимость. Подобные максимумы в температурных зависимостях наблюдаются экспериментально [В.11].

Если W_{21} сравнимо со скоростями остальных кинетических процессов, то, как нетрудно показать, из-за немонотонной зависимости $W_{21}(n_2)$ уравнение (20) может иметь три стационарных решения $n_2^{(1)} < n_2^{(2)} < n_2^{(3)}$. Анализ временных уравнений показывает, что только два решения $n_2^{(1)}, n_2^{(3)}$ устойчивы. При определенных значениях параметров система может находиться в одном из двух устойчивых состояний с существенно различными скоростями ферментативной реакции. Переход из одного состояния в другое осуществляется скачком при непрерывном изменении параметров (s, T). Обратный переход также происходит скачком, однако при других пороговых значениях параметров, т.е. зависимость скорости реакции от s и T носит гистерезисный характер.

Определенный интерес представляет исследовать случай [SE] комплекса, вероятность распада которого на свободный субстрат и свободный фермент достаточно мала, так что характерное время ферментативной реакции определяется только скоростью неадиабатического перехода W_{21} (т.е. скоростью преобразования субстрат-ферментного комплекса в продукт-ферментный комплекс).

Эта скорость может существенно измениться, если учесть вклад в процесс низкочастотных колебательных степеней свободы. Основная идея состоит в том, что координата реакции Q смешивается ангармоническим взаимодействием с низкочастотными q колебательными степенями свободы фермента.

Для простоты рассмотрим взаимодействие координаты реакции Q с одной низкочастотной координатой q

частоты ω . Энергию взаимодействия \hat{V} в простейшем случае выберем в виде $\hat{V} = VQq$.

Такой тип взаимодействия означает существование дополнительной силы — Vq для Q осциллятора. Это ведет к медленному ($\omega \ll \Omega$) смещению положения равновесия Q — осциллятора на величину $Vq/(M\Omega^2)$.

Предположим, что константа $Q - q$ взаимодействия различна в различных электронных состояниях $V_1 \neq V_2$. В этом случае положение минимумов адиабатических потенциалов $\varepsilon_2(Q)$ и $\varepsilon_1(Q)$ зависит от $Q - q$ взаимодействия. Это дает вклад в константу тепловыделения:

$$a = \frac{M\Omega}{\hbar} [Q_* - \alpha q(t)]^2 = a_0 \left[1 - \frac{\alpha q(t)}{Q_*} \right]^2, \quad \alpha = \frac{V_2 - V_1}{M\Omega^2} \quad (24)$$

(a_0 см. формулу (7)).

Если время электронного перехода τ много меньше периода колебания низкочастотной моды q , электронный переход реализуется при фиксированной координате q .

Если фазы химических реакций в ансамбле молекул некоррелированы (это требование не строго обязательно), выход реакции может быть установлен путем усреднения выражения для скорости перехода при фиксированной координате $q = q_0 \cos \varphi$ (где q_0 — амплитуда колебания, соответствующая амплитуде [SE] комплекса), т.е.

$$\bar{W} = \frac{A}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} d\varphi \exp \left\{ -\frac{\hbar \Omega}{k_0 T} \frac{[p_0 - a_0(1 - (\alpha q_0/Q_*) \cos \varphi)^2]^2}{2a_0(1 - (\alpha/Q_*)q_0 \cos \varphi)^2} \right\}. \quad (25)$$

Интеграл в формуле (25) может быть оценен методом перевала. Если величина αq_0 столь велика, что уравнение

$$p_0 - a_0 \left(1 - \frac{\alpha}{Q_*} q_0 \cos \varphi \right)^2 = 0 \quad (26)$$

имеет решение для реальных значений переменной φ и если

$$\alpha q_0 > Q_* \left(\sqrt{\frac{p_0}{a_0}} - 1 \right),$$

то это значение φ дает наибольший вклад в интеграл формулы (25).

Находим

$$\bar{W} \approx A \sqrt{\frac{2k_0 T}{\pi \alpha^2 \Omega^2 q_0^2}} \left\{ 1 - \frac{\hbar a_0}{M \Omega \alpha^2 q_0^2} \left(\sqrt{\frac{p_0}{a_0}} - 1 \right)^2 \right\}^{-1/2}. \quad (27)$$

Таким образом, активационная температурная зависимость реакции исчезает и вероятность перехода экспоненциально возрастает.

Этот наш результат качественно соответствует прямому расчету и выводам для процессов протонного переноса в каталитической реакции для лизоцима [7].

Исчезновение активационной зависимости ферментативной реакции есть следствие влияния низкочастотного q -колебания на параметры барьера реакции.

Важно подчеркнуть, что энергия q -колебания не исчезает на временах ферментативной реакции. Если же αq_0 невелико, то уравнение (26) может не иметь действительных корней.

Для $\alpha q_0 < Q_*(\sqrt{p_0/a_0} - 1)$ при интегрировании формулы (25) основной вклад в интеграл вносится точкой $\varphi = \pm\pi$.

Пользуясь методом перевала, легко установить, что вклад этой области величины для среднего значения \bar{W} дает

$$\bar{W} = \frac{A}{2\pi} \sqrt{\frac{2\pi a_0(1+z)^3}{z(p_0^2 - a_0^2(1+z)^4)}} \exp \left\{ -\frac{\hbar\Omega}{k_0 T} \frac{(p_0 - a_0(1+z))^2}{2a_0(1+z)^2} \right\}, \quad (28)$$

где

$$z = \left| \frac{\alpha q_0}{Q_*} \right| = |\alpha q_0| \sqrt{\frac{M\Omega}{\hbar a_0}}.$$

В этом случае активационная зависимость скорости перехода остается, но энергия активации значительно уменьшается.

В заключение отметим, что роль низкочастотной подсистемы может также играть полярный растворитель, непосредственно окружающий реагирующие молекулы.

В следующем параграфе рассмотрена модель безызлучательного перехода, при котором учитывается влияние флуктуаций полярной среды окружения на скорость перехода. В качестве примера исследован туннельный перенос заряда в биологических системах.

4. Влияние флуктуаций полярной среды окружения на безызлучательный перенос электрона в биомолекулах.

Применение теории к процессам окисления низкопотенциального цитохрома [8]

Проблема переноса заряда электрона в биологических молекулах активно исследуется на протяжении последних двух десятилетий. Начиная с известных экспериментальных работ по окислению низкопотенциального цитохрома [9] к этой задаче обращался ряд теоретиков [10–12], которые пытались объяснить температурную зависимость скорости электронного переноса с помощью известных идей теории многофононных безызлучательных переходов электрона в молекулах и твердых телах (см., например, [1]).

Удивительным результатом эксперимента [9] является факт обнаружения температурной зависимости переноса электрона в области сравнительно низких температур. Поскольку колебательная частота Ω , отвечающая координате реакции, удовлетворяет неравенству $\hbar\Omega \gg k_0 T$, согласно теоретическим моделям должен рассматриваться туннельный механизм переноса, скорость которого не должна зависеть от температуры. Не подвергая детальному анализу различные приближения по уточнению расчетных методов, предложенных ранее, мы хотели бы обратить внимание на важную роль полярной среды окружения, существенно влияющую на скорость безызлучательного перехода электрона в молекулах.

В так называемой "основной модели" (см. раздел 2) эта задача была рассмотрена в [13]. В этой работе было отмечено, что безызлучательный туннельный перенос электрона может зависеть от температуры за счет

влияния классической среды окружения на форму потенциального барьера реакции. Поскольку, однако, основная модель имеет резко ограниченное применение, в настоящей работе рассмотрена более реалистичная модель туннельного безызлучательного перехода, учитывающая изменение колебательных частот координаты реакции при переходе, что позволяет предложить новую модель для объяснения результатов экспериментов [9]. Полученные формулы для скоростей переноса могут быть также использованы для описания других безызлучательных процессов, в том числе для описания скоростей окислительно-восстановительных ферментативных реакций, учитывающих вклад в скорости реакций среды окружения.

Рассмотрим модель переноса электрона из начального состояния 1 в конечное состояние 2 двухтермовой молекулы, обусловленное взаимодействием электрона с высокочастотным колебанием Q (координата реакции), которое, в свою очередь, взаимодействует с низкочастотными колебаниями полярной среды окружения с частотой $\bar{\omega}$.

Будем полагать, для простоты, что это взаимодействие относится к возбужденному электронному состоянию 2, действие среды окружения на координату реакции будем моделировать случайным гаусс-марковским процессом $f(t)$ с корреляционной функцией:

$$\langle f(t)f(t') \rangle = B(t, t') = B_0^2(T) \exp \left(-\frac{|t-t'|}{\tau_c} \right). \quad (29)$$

Здесь $B_0^2(T)$ — интенсивность шума; T — температура; $\tau_c = 1/\gamma$ — время корреляции.

Таким образом, колебательные гамильтонианы в электронных состояниях 1 и 2 имеют вид:

$$H_{1,2} = -\frac{\hbar^2}{2M} \frac{\partial^2}{\partial Q^2} + U_{1,2}(Q), \quad (30)$$

$$U_1(Q) = \frac{1}{2} M \Omega_1^2 Q^2,$$

$$U_2(Q) = U_2(Q_0) - v_0(Q - Q_0) - f(t)Q,$$

Q_0 — точка пересечения термов $U_1(Q_0) = U_2(Q_0)$ (в (30) ограничимся приближением линейных термов).

Рассматривая переход из основного колебательного состояния $\Phi_0(Q)$ терма 1 и учитывая стационарность случайного процесса $f(t)$ известными методами теории многоквантовых процессов (см. подробнее в [1]), находим

$$W_{12} = \frac{2V_{12}^2}{\hbar^2} \operatorname{Re} \int_0^\infty d\tau \exp \left(\frac{i\varepsilon_0\tau}{\hbar} \right) J_{12}(\tau), \quad (31)$$

$$J_{12}(\tau) = \iint dQ dQ' \Phi_0(Q) \langle K(Q, \tau/Q', 0) \rangle_f \Phi_0(Q'). \quad (32)$$

Здесь введены обозначения:

$$\varepsilon_0 = U_2(Q_0) + v_0 Q_0,$$

$$K(Q, \tau/Q', 0) = \langle Q | S_2(\tau) | Q' \rangle,$$

оператор $S_2(\tau)$ определяется гамильтонианом H_2 ; $\langle \dots \rangle_f$ — усреднение по реализациям случайного процесса $f(t)$.

Запишем функцию Грина $K(Q, \tau/Q', 0)$ в виде функционального интеграла:

$$K(Q, \tau/Q', 0) = \int DQ(t) \exp \left\{ \frac{i}{\hbar} S(Q, \tau/Q', 0) \right\}. \quad (33)$$

Здесь S есть классическое действие:

$$S(Q, \tau/Q', 0) = \int_0^\tau dt L(Q, \dot{Q}, t). \quad (34)$$

Интеграл в (33) берется по траекториям, удовлетворяющим граничным условиям:

$$Q(0) = Q', \quad Q(\tau) = Q. \quad (35)$$

Стандартным образом находится экстремальная траектория. Используются граничные условия.

Ограничимся случаем медленных флуктуаций $\bar{\omega}\tau_c \gg 1$ (квазистатистический предел).

Параболический терм для координаты реакции вблизи точки пересечения $Q = Q_0 (U_1(Q_0) = U_2(Q_0))$ заменим линейным термом $v_0(Q - Q_0)$ (рис. 2).

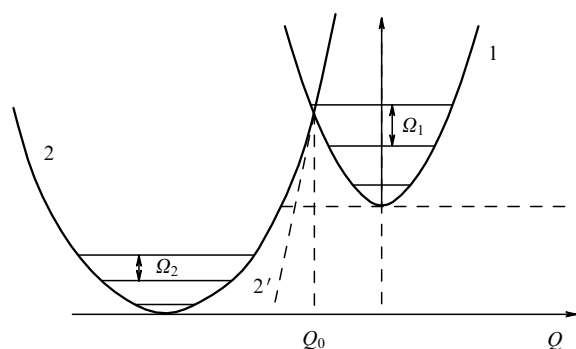


Рис. 2. Адиабатические потенциалы восстановленной 1 и окисленной 2 форм цитохрома. Штриховая линия 2' соответствует приближению линейного терма для состояния 2).

Приведем окончательно выражение для характеристической функции:

$$J_{12}(\tau) = \left(\frac{1 - ibx^3/6}{1 + ix/6} \right)^{1/2} \frac{1}{\sqrt{1 + (bx^2/2)(1 + ix/6)}} \times \exp \left\{ -\frac{V_0^2}{4} x^2 \frac{1 + ix/6}{1 + (bx^2/2)(1 + ix/6)} \right\}. \quad (36)$$

Здесь введены обозначения

$$x = \Omega_1 \tau, \quad V_0^2 = \frac{v_0^2}{\hbar M \Omega_1^3}, \quad b = \frac{B_0^2}{\hbar M \Omega_1^3}. \quad (37)$$

С помощью найденного выражения для производящей функции (32) можно вычислить скорость переноса заряда из состояния 1 в состояние 2 по формуле (31).

На рисунке 3 приведена зависимость скорости переноса заряда от мощности флуктуации среды окружения.

Выбор барьера реакции переноса в форме, показанной на рис. 2, снимает, по существу, проблему резонанса колебательных уровней начального 1 и конечного 2 электронных состояний из-за непрерывного характера

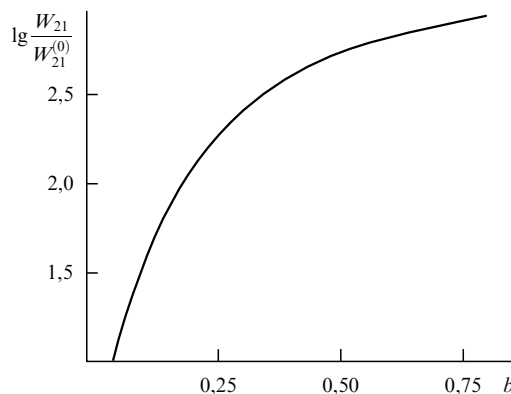


Рис. 3. Зависимость вероятности туннельного безызлучательного перехода W_{21} от параметра b ($W_{21}^{(0)}$ — вероятность туннельного перехода в отсутствие внешних сил: $W_{21}^{(0)} = W_{21}(b = 0) = = 0,0138 \times 10^{-5}$).

спектра движения ядер в однородном поле. Такая модель позволяет объяснить температурную зависимость скорости переноса в низкопотенциальном цитохроме [9].

Для классической среды окружения можно полагать $k_0 T \gg \hbar \bar{\omega}$ и, следовательно, параметр $B_0^2 \sim T$. В этом случае зависимость скорости переноса от B_0^2 определяет его температурную зависимость. Совпадение теоретической и экспериментальной зависимостей достигается в случае закона:

$$W_{12} \sim \exp \left(\frac{T}{T_0} \right), \quad T_0 = 43 \text{ К} \quad (38)$$

(см. подробнее работы [14, 8]). Заметим, что закон (38) отличается от обычного закона Аррениуса $W_{12} \sim \sim \exp[-\Delta/(k_0 T)]$, который фактически использовался в большинстве теоретических моделей. Отличие закона (38) от закона Аррениуса обусловлено тем, что (38) учитывает влияние флуктуаций классических сил среды окружения на форму барьера и, следовательно, на скорость туннельного переноса.

5. Ферментативная реакция во внешнем электромагнитном поле [5, 15]

К настоящему времени накоплен достаточно богатый экспериментальный материал по влиянию внешнего электромагнитного поля на скорости биологических процессов, в том числе на скорости ферментативных реакций.

В известной монографии [16] приводится ряд экспериментальных работ по воздействию СВЧ излучения на скорость некоторых ферментативных реакций. Большое число работ посвящено также воздействию лазерного излучения на скорости ферментативных процессов (см. работу автора и сотрудников [5]). Особый интерес представляет анализ известной модели Фрелиха по созданию неравновесных колебательных состояний в биологических мембранах, обусловленных резонансной раскачкой этих колебаний внешним электромагнитным излучением. Поскольку, в свою очередь, низкочастотные колебания могут "зацепляться" с координатой ферментативной реакции, возникает уникальная возможность

резонансного управления скоростью ферментативного катализа и тем самым объяснения феномена "узких" биологических резонансов. Ниже эти вопросы обсуждены более подробно.

Рассмотрим вначале простую модель окислительно-восстановительной ферментативной реакции вне рамок основной модели. То есть будем полагать, что колебательные частоты Ω_2 и Ω_1 , соответственно, в состояниях [SE] комплекса и [PE] комплекса различны, а положения равновесия по координате реакции в обоих комплексах одинаковы. В этом случае скорость неадиабатического перехода в высокотемпературном пределе описывается аррениусовской экспонентой с энергией активации Δ , определяемой формулой:

$$\Delta = \frac{(J_2 - J_1)\Omega_2^2}{\Omega_1^2 - \Omega_2^2}, \quad (39)$$

где J_1, J_2 — минимумы адиабатических потенциалов в состояниях 1, 2.

Если учесть взаимодействие координаты реакции Q с низкочастотной колебательной модой q в виде

$$\hat{V} = \frac{1}{2} \tilde{V} q Q^2,$$

то для медленно изменяющейся координаты $q = q_0 \cos \varphi$, q_0 — амплитуда колебаний; φ — случайная фаза, энергия активации ферментативной реакции будет определяться формулой (39), в которой необходимо заменить Ω_1^2 и Ω_2^2 , соответственно, величинами

$$\tilde{\Omega}_{1,2}^2 = \Omega_{1,2}^2 + \frac{\tilde{V} q_0}{M} \cos \varphi. \quad (40)$$

Как и в разделе 2, скорость неадиабатической реакции определяется путем усреднения аррениусовской экспоненты по случайной фазе низкочастотного колебания q , т.е. скорость перехода W_{21} определяется формулой

$$W_{21} = W_{21}^0 \int_{-\pi}^{+\pi} d\varphi \exp \left\{ -\frac{J_2 - J_1}{k_0 T} \frac{[\Omega_2^2 + (\tilde{V}/M)q_0 \cos \varphi]}{\Omega_1^2 - \Omega_2^2} \right\}. \quad (41)$$

Основной вклад в интеграл по $d\varphi$ вносится перемещением точкой $\varphi = \pm\pi$. При этом активационная зависимость вероятности перехода сохраняется, но энергия активации уменьшается на величину $\delta \sim q_0$. В свою очередь, величина q_0 представляет собой амплитуду колебаний мягкой моды, которая резонансно может раскачиваться внешним электромагнитным излучением. В простейшем случае

$$q_0 \sim F_0 \frac{1}{v^2 - \omega^2},$$

где F_0 и v — напряженность и частота внешней электромагнитной волны.

Вблизи резонанса величина δ резко возрастает.

Таким образом, скорость ферментативной реакции может оказаться существенной функцией от характеристик внешней электромагнитной волны. Более того, эта скорость может резко возрасти, когда частота волны приближается к частоте мягкой моды, "зацепляющейся" с координатой ферментативной реакции. Возможно, этим фактом и объясняется наличие "узких" биологиче-

ских резонансов, когда некоторые биологические эффекты живой системы резко возрастают при приближении частоты внешнего электромагнитного излучения к определенному пределу. Предложенный, таким образом, подход может быть одной из версий, объясняющих существование узких биологических резонансов.

Другим аспектом воздействия электромагнитного излучения на биологические объекты может служить явление бозе-эйнштейновской конденсации фононов в биологических системах, предложенное впервые Фрелихом (см., например, [17]). Согласно Фрелиху, дипольно-активные колебания биологических мембран в области частот $10^{11} - 10^{12}$ Гц могут возбуждаться внешней накачкой и приводить к существованию неравновесных колебаний. Это явление во многом аналогично явлению бозе-эйнштейновской конденсации и привлекло внимание многих исследователей.

Критические замечания в адрес работы Фрелиха были высказаны М. Лившицем [18, 19].

Проблема также рассматривалась в цикле работ Ву и Остина [20], Милса [17] и др.

В итоге выяснились границы применимости модели Фрелиха, а также возможность интерпретации известных экспериментов Вебба по спектроскопии биологических объектов (см. подробнее, например, монографию А.С. Давыдова [В.13]).

Возникновение неравновесных интенсивных длинноволновых колебаний, предсказываемых моделью Фрелиха, представляет особый интерес, поскольку позволяет допустить взаимодействие этих колебаний с координатой реакции ферментативного катализа (в полном соответствии с зависимостью скорости ферментативной реакции от амплитуды низкочастотных конформационных колебаний).

Таким образом, фрелиховский механизм бозе-эйнштейновской конденсации может проявляться при росте скоростей ферментативного катализа и тем самым связывается со всей гаммой сопутствующих биологических эффектов [21].

Особый интерес представляет исследование роли сжатых колебательных состояний в процессах квантовых переходов, в том числе в ферментативном катализе [15]. Определение сжатых состояний осциллятора можно найти в ряде обзоров (см., например, [22]). Сжатые колебательные состояния и их роль в оптических квантовых переходах обсуждались в работе [23].

Как было показано ранее, надбарьерные безызлучательные переходы определяются тепловыми флуктуациями амплитуд колебаний осцилляторов (координат реакции), что приводит обычно к аррениусовскому закону для скорости перехода. При этом величина $k_0 T \equiv D_T^2$ есть дисперсия тепловых колебаний. Для живых структур эта величина обычно невелика.

Для сжатых колебательных состояний суперпуассоновский характер распределения амплитуды осциллятора приводит для достаточно высоких коэффициентов сжатия к большой величине дисперсии D_s^2 амплитуд колебания, так что выполняется условие $D_s^2 > D_T^2$. Последнее условие может привести к резкому экспоненциальному возрастанию скорости ферментативной реакции.

Существует два основных способа формирования сжатых колебательных состояний осциллятора: с помощью сверхкоротких лазерных импульсов либо пара-

метрической раскачкой осциллятора [22]. Остановимся на последнем.

Параметрический резонанс в квантовом случае приводит к волновой функции осциллятора, имеющей вид волновой функции сжатого состояния.

Коэффициент сжатия такого состояния (определяющий дисперсию D_s) экспоненциально нарастает во времени по закону $\exp\{(1/4)\alpha_0\omega_2 t\}$ (здесь α_0 — безразмерная константа связи двух колебаний, взаимодействующих параметрически; ω_2 — частота жесткого валентного колебания, например, для молекулы CO_2).

В простом случае молекул типа CO_2 более жесткое валентное колебание частоты $2\omega_2$ раскачивает деформационное колебание частоты ω_2 за счет ангармонического взаимодействия колебаний.

В подобных случаях $D_s^2 \gg D_T^2$, и может исчезать активационная температурная зависимость скорости ферментативного катализа. Важно отметить, что роль начального момента времени ферментативной реакции должен играть момент столкновения субстрата и фермента с образованием неравновесного субстрат-ферментного комплекса. Естественно, явление аномального роста скоростей ферментативного катализа будет реализовываться только в тех случаях, когда координата реакции превращения субстрат-ферментного комплекса в свободные продукт и фермент совпадает с координатой сжатого колебания. При этом возбуждение колебаний возникает за счет энергии столкновения субстрата с ферментом.

В работе [15] рассмотрен разрыв пептидной связи в молекуле формамида при его столкновении с молекулой OH^- . При этом реализуется резонанс между обертоном CO -колебания и основным тоном CH -колебания. Раскачка CO -колебания за счет запасенной энергии в жестком CH -колебании изменяет координату реакции разрыва водородной связи и обеспечивает быстрое образование свободных продуктов реакции молекулы NH_3 и COOH^- .

6. Молекула гемоглобина во внешнем электромагнитном поле [14]

Попытаемся объяснить влияние внешнего электромагнитного (ЭМ) поля на скорость связывания кислорода гемоглобином.

Гемоглобин — белок крови, обратимо связывающий кислород, является удачной моделью, иллюстрирующей работу аллостерического фермента. Вообще, гемоглобин не является ферментом, тем не менее, достаточно хорошо известно, что процесс насыщения его кислородом в зависимости от парциального давления кислорода описывается сигмоидной кривой. Это характерно для кривой насыщения субстратом аллостерического фермента [В.11].

В случае миоглобина кривая насыщения его кислородом имеет гиперболический вид, т.е. описывается классической кинетикой Михаэлиса – Ментен [В.11].

Отметим, что молекула гемоглобина содержит четыре гемгруппы (железосодержащий порфирин) и четыре полипептидные цепи, тогда как миоглобин — одну гемгруппу и одну полипептидную цепь. Это означает, что в молекуле гемоглобина, в отличие от молекулы миоглобина, имеют место кооперативные явления.

Существует несколько известных кинетических моделей: модель Перутца, модель Моно, Уаймана, Шанжэ (МУШ), модель Рабина, объясняющих сигмоидный характер насыщения гемоглобина кислородом кооперативными явлениями, происходящими в системе. Некоторые из этих моделей основаны на предположении, что молекула гемоглобина обратимо распадается на два димера, каждый из которых содержит две гемгруппы и α - и β -полипептидные цепи [В.11]. Считается, что α - и β -димеры являются функциональными субъединицами гемоглобина. Связывание первой молекулы субстрата с одной из субъединиц регуляторного фермента (гемоглобина) облегчает связывание второй молекулы с другой субъединицей, поскольку конформационное изменение первой субъединицы механически или стерически передается на другую субъединицу [В.11].

В предыдущем разделе на основе электрон-колебательной модели ферментативного процесса, как безызлучательного перехода из начального состояния субстрат-ферментного комплекса [SE] в состояние конечного продукта и свободного фермента [P] + [E], были теоретически описаны окислительно-восстановительные ферментативные реакции во внешнем ЭМ поле. Было показано, что ЭМ поле может управлять процессом безызлучательного перехода в ферментативной системе.

Оксигенация гемоглобина, как и ферментативная реакция, в целом, может осуществляться по нескольким каналам: канал оптических переходов, канал безызлучательных переходов, канал столкновительных процессов химической кинетики. Отметим, что в случае гемоглобина канал безызлучательных переходов практически закрыт и ЭМ поле открывает этот канал оксигенации гемоглобина. Аналогом активного центра фермента в гемоглобине является гемгруппа — железосодержащий порфирин.

В случае дезоксиформы гемоглобина координационное место свободно и железо выходит из плоскости порфиринового кольца в сторону имидазола гистидина, тогда как для окси-формы гемоглобина железо находится в плоскости порфиринового кольца. Важно отметить, что колебание A_{2u} , ассоциирующееся с выходом железа из плоскости порфиринового кольца, смешивает a_{1g} и a_{2u} электронные состояния дезокси-формы гемоглобина, разделенные энергетической щелью порядка ~ 1 эВ (в случае окси-формы величина щели порядка ~ 3 эВ) [24]. Сильное электрон-колебательное взаимодействие в случае дезоксигемоглобина приводит к сильному псевдоэффекту Яна – Теллера, который на языке адиабатических потенциалов приводит к сужению верхнего листа адиабатического потенциала и размягчению нижнего листа. При этом нижний лист адиабатического потенциала переходит из параболы в двухминимумный потенциал.

Новые вибронные (электрон-колебательные) энергетические уровни имеют вид

$$E_{\pm} = \frac{1}{2}m\omega^2 q^2 \pm \sqrt{\frac{\Delta^2}{4} + V^2 q^2},$$

где Δ — энергетическая щель; V — константа электрон-колебательного взаимодействия; ω — частота колебательной моды q .

В случае оксигемоглобина имеет место слабый псевдоэффект Яна – Теллера, что соответствует размягчению

нижнего листа адиабатического потенциала без появления двух минимумов.

Для описания кинетики оксигенации гемоглобина во внешнем ЭМ поле важно рассмотреть переходы с нижнего листа адиабатического потенциала дезоксигемоглобина на нижний лист адиабатического потенциала оксигемоглобина (через возбужденное состояние оксигемоглобина). При этом в начальном состоянии процесса система обладает ненулевым средним дипольным моментом $\mathbf{d}_1 = \mathbf{d} \neq 0$, тогда как в конечном состоянии средний дипольный момент \mathbf{d}_2 равен нулю.

Энергия взаимодействия системы в дезоксиформе с ЭМ полем $\mathbf{F} = \mathbf{F}_0 \sin vt$ имеет вид $(\mathbf{d} \cdot \mathbf{F})$ (v, \mathbf{F}_0 — частота и амплитуда ЭМ волны).

Используем известное разложение:

$$\exp(i\rho \sin vt) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} J_n(\rho) \exp(invt).$$

Здесь $J_n(\rho)$ — функция Бесселя действительного аргумента. Находим, что гармоники квазиэнергии, отстоящие друг от друга на величину кванта $\hbar v$, обладают весами $J_n^2[(\mathbf{d} \cdot \mathbf{F}_0)/\hbar v]$ (см. подробнее [1])

$$\varepsilon_{1n} = \varepsilon_1 + n\hbar v, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

На рисунке 4 изображен только первый фотонный сателлит состояния, соответствующего дезоксиформе гемоглобина. Как следует из рис. 4, безызлучательный переход с фотонного сателлита разрешен, тогда как из состояний самой дезокси-формы менее вероятен.

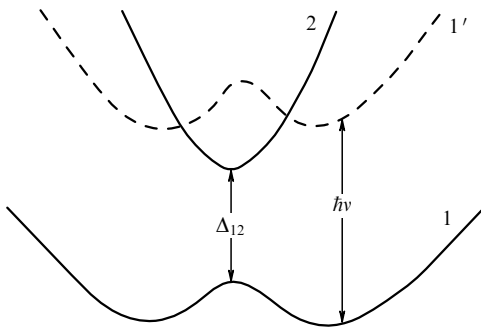


Рис. 4. Адиабатические потенциалы гемоглобина в окси- (2) и дезокси- (1) формах (точек пересечения эти потенциалы не имеют). Штриховая линия соответствует первому фотонному сателлиту (1').

7. Многоквантовые процессы в молекулах ферментов, иммобилизованных на биологических мембранах [25]

Известно, что иммобилизованные ферменты на биологических мембранах имеют повышенную активность. В настоящем разделе мы попытаемся связать эту активность с влиянием электрического поля мембраны на скорость окислительно-восстановительной ферментативной реакции. Поскольку, в свою очередь, мембранный потенциал является чувствительной функцией внешнего электромагнитного поля (например, у мембраны может меняться емкость из-за изменения диэлектрической постоянной), можно ожидать, что и скорость ферментативной реакции также может измениться.

Рассмотрим модель иммобилизованного фермента как электрон-колебательной системы и будем полагать, что низкочастотная мода дипольно-активна и взаимодействует с электрическим полем мембраны \mathbf{F}_0 .

Дипольный момент для полярной молекулы в i -м электронном состоянии есть

$$\mathbf{d}_i = \mathbf{d}_i^{(0)} + \mathbf{d}_i^{(1)} q, \quad i = 1, 2. \quad (42)$$

Здесь $\mathbf{d}_i^{(0)}$ — электронная часть дипольного момента полярной молекулы; $\mathbf{d}_i^{(1)} q$ — дипольный момент q -колебания ($\mathbf{d}_i^{(1)}$ включает в себя множитель $\sqrt{\hbar/(m\omega)}$, имеющий размерность длины; m — масса осциллятора с частотой ω ; q — безразмерная координата). В простейшем случае q -колебания описываются формулой

$$q = q_0 \cos(\omega t + \varphi). \quad (43)$$

Выражение (43) соответствует классическому описанию движения группы ядер ($\hbar\omega < k_0 T$).

Энергия взаимодействия H'_i между дипольным моментом \mathbf{d}_i и электрическим полем \mathbf{F}_0 имеет, таким образом, вид

$$H'_i = \mathbf{d}_i^{(0)} \mathbf{F}_0 + \mathbf{d}_i^{(1)} \mathbf{F}_0 q_0 \cos(\omega t + \varphi). \quad (44)$$

Как следует из (44), второй член в формуле имеет такой же вид, как энергия взаимодействия между постоянным дипольным моментом $\mathbf{d}_i^{(1)} q_0$ и переменным электрическим полем \mathbf{F} :

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_0 \cos(\omega t + \varphi). \quad (45)$$

Так как теория многоквантовых переходов под действием переменного электрического поля достаточно хорошо развита [1] (для многоквантовых процессов в биологических молекулах см. [7]), мы будем использовать основные следствия этой теории.

Далее, мы развиваем теорию многоквантовых переходов из состояния 1 в состояние 2, которая соответствует рис. 5.

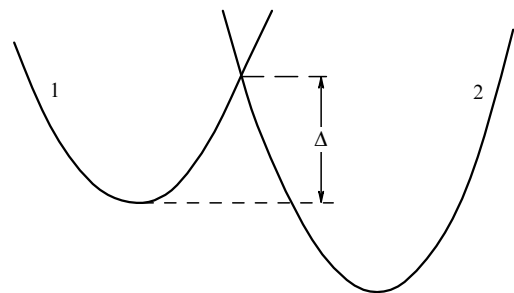


Рис. 5. Адиабатические потенциалы (по координате реакции Q): [SE] комплекса (1) и [P] + [E] комплекса (2), что соответствует состояниям свободного продукта и свободного фермента; Δ — энергия активации безызлучательного перехода $1 \rightarrow 2$.

Считаем, что координата реакции Q в начальном состоянии 1 имеет частоту Ω ($\hbar\Omega \gg k_0 T$). Для простоты в конечном электронном состоянии 2 координаты Q и q описывают свободное движение в потенциале $VQ + V_0$ и $Uq + U_0$, соответственно (дипольно-активное несинхронное q -колебание соответствует, например, движению

заряженных групп субстрата относительно противоположно заряженных групп фермента. Координата Q может не иметь дипольного момента. Координата q в электронном состоянии 2 также не взаимодействует с \mathbf{F}_0 , так как описывает свободное движение вдали от мембраны). Константы V и V_0 определяют барьер реакции и тепловой эффект реакции соответственно. $U \equiv U_{22}$ и $V \equiv -V_{22}$ — матричные элементы электрон-колебательного взаимодействия в электронном состоянии 2. Константа U_0 может быть положена равной нулю без ущерба для расчета.

В качестве оператора возмущения, обеспечивающего переход $1 \rightarrow 2$, берем недиагональную часть взаимодействия электрона с q -колебанием:

$$\hat{H}_{12} = U_{12}\hat{q}. \tag{46}$$

Здесь U_{12} — электронный матричный элемент электрон-колебательного взаимодействия, смешивающего начальное и конечное электронные состояния.

Выражение для скорости многоквантового перехода W_{12} из состояния 1 в 2 получается после усреднения вероятности перехода по гауссову распределению амплитуд q_0 и по фазе φ , равномерно распределенной в интервале $[0; 2\pi]$.

Скорость перехода с учетом квантового описания высокочастотного Q -колебания рассчитывается в точности по схеме раздела 2. В итоге находим (см. подробно в [25]):

$$W_{12} = \sum_{s=0}^{s_{\max}} W_{12}^{(s)}, \quad s_{\max} = \left[\frac{\tilde{\Delta}}{\hbar\omega} \right] + 1, \tag{47}$$

$$W_{12}^{(s)} = BU_{12}^2 \frac{\Phi_0^{(s)}}{\hbar^2\Omega} \Phi_1^{(s)}\Phi_2^{(s)}, \tag{48}$$

$$\Phi_0^{(s)} = I_s \left(\frac{k_0T}{2\hbar\omega} \rho^2 \right) \exp \left\{ -\frac{k_0T}{2\hbar\omega} \rho^2 \right\}, \tag{49}$$

$$\Phi_1^{(s)} = \exp \left\{ -2 \left(\frac{\tilde{\Delta} - s\hbar\omega}{\hbar\Omega} \right) \right\}, \tag{50}$$

$$\Phi_2^{(s)} = \exp \left\{ -\frac{4\sqrt{2}}{3|\bar{V}|} \left(\frac{\tilde{\Delta} - s\hbar\omega}{\hbar\Omega} \right)^{3/2} \right\}, \tag{51}$$

$$\bar{V} = \frac{V}{\hbar\Omega}, \quad \rho = \frac{1}{\hbar\omega} \mathbf{d}_1^{(1)} \mathbf{F}_0. \tag{52}$$

Здесь $[A]$ — целая часть A ; B — безразмерный множитель, слабовывисший от параметров системы; $\tilde{\Delta}$ — энергия активации процесса, включающая в себя штарковские сдвиги уровней. Так как дипольные моменты $d_1^{(0)}$ и $d_2^{(0)}$ формируются главным образом ферментом — их величины близки, так что штарковские сдвиги примерно одинаковы и, следовательно, разница между Δ (см. рис. 5) и $\tilde{\Delta}$ мала. Однако в каждом конкретном случае поправка на штарковские сдвиги должна учитываться. Множитель $U_{12}^2\Phi_0^{(s)}$ пропорционален вероятности возбуждения системы на s -й колебательный уровень q -осциллятора; $\Phi_1^{(s)}$ есть вероятность туннельного процесса из начального состояния — s -й уровень системы в конечном состоянии в точке b (рис. 6) и $\Phi_2^{(s)}$ есть вероятность туннельного перехода сквозь треугольный

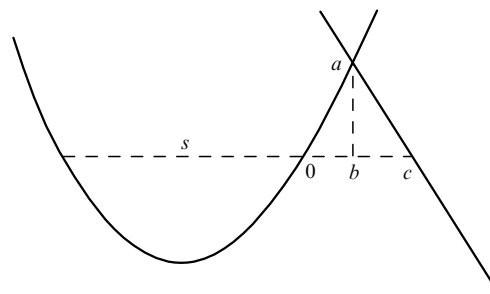


Рис. 6. Барьер реакции $0ac$ для туннельного перехода с s колебательного уровня q -осциллятора.

барьер abc . Как следует из формулы (48) для скорости процесса, $W_{12}^{(s)}$ является немонотонной функцией s .

При комнатной температуре вероятность туннельного перехода из основного состояния q -осциллятора очень мала. Для больших параметров $\rho(\mathbf{F}_0\mathbf{d}_1^{(1)} \gg \hbar\omega)$ основной вклад в вероятность перехода дает член $W_{12}^{(s_{\max})}$, который соответствует надбарьерному переходу. Эта вероятность пропорциональна аррениусовской экспоненте $\exp[-(1/k_0T)\tilde{\Delta}]$.

Однако для реальных параметров биологических систем $F_0 \lesssim 10^7$ В см $^{-1}$, $d_1^{(1)} \lesssim 1$ Д, $\omega \approx 100$ см $^{-1}$, $\rho \sim 1$ надбарьерный переход маловероятен. Для напряженности поля $F_0(F_0 \sim \hbar\omega/d_1^{(1)})$ и данной температуры T существует оптимальная скорость перехода $W_{12}^{(s_{\text{opt}})}$, как туннельный процесс с уровня s_{opt} . Величина s_{opt} определяется, если использовать асимптотику

$$\Phi_0^{(s)} \sim \exp \left\{ -\frac{s^2\hbar\omega}{\rho^2k_0T} \right\}, \quad \frac{k_0T}{2\hbar\omega} \rho^2 > s \tag{53}$$

и условие

$$\frac{\tilde{\Delta}}{k_0T} = \frac{s^2\hbar\omega}{\rho^2k_0T} + \frac{2(\tilde{\Delta} - s\hbar\omega)}{\hbar\Omega} + \frac{4\sqrt{2}}{3|\bar{V}|} \left(\frac{\tilde{\Delta} - s\hbar\omega}{\hbar\Omega} \right)^{3/2}. \tag{54}$$

Легко показать, что

$$s_{\text{opt}} = \frac{1 + (1/|\bar{V}|)\sqrt{2\tilde{\Delta}/(\hbar\Omega)}}{\hbar\Omega/(k_0T)(1/\rho^2) + (1/|\bar{V}|)[\hbar\omega/(2\tilde{\Delta})]\sqrt{2\tilde{\Delta}/(\hbar\Omega)}}. \tag{55}$$

Используя количественные оценки типичных параметров для биологических мембран:

$$F_0 = 10^7 \frac{\text{В}}{\text{см}}, \quad d_1^{(1)} = 1 \text{ Д}, \quad \omega = 50 \text{ см}^{-1},$$

$$\tilde{\Delta} = 0,5 \text{ эВ}, \quad k_0T = 0,025 \text{ эВ},$$

$$\hbar\Omega = 0,1 \text{ эВ}, \quad |\bar{V}| = 3, \tag{56}$$

находим, что

$$s_{\text{opt}} = 5. \tag{57}$$

Таким образом, возбуждение на уровень $s = 5$ "мягкой" моды q приводит к тому, что туннельный процесс в этом случае более вероятен, чем прямой надбарьерный переход.

Как следует из полученных результатов, скорость ферментативной реакции для иммобилизованного фер-

мента больше, чем скорость ферментативной реакции для свободного фермента благодаря влиянию электрического поля мембраны на вероятность перехода. Влияние электрического поля приводит к изменению высоты и ширины барьера для пути реакции из-за предварительного возбуждения системы на s -й колебательный уровень q -осциллятора.

С ростом напряженности поля мембраны скорость ферментативной реакции растет экспоненциально. Поскольку мембранный потенциал может изменяться под действием внешних химических и физических воздействий, то и скорость ферментативной ОВ реакции с участием иммобилизованного фермента может также изменяться. Вероятно, неселективное действие лазерного излучения низкой интенсивности на биологические объекты является следствием изменения мембранных потенциалов (в ряде случаев в большую сторону). В этих случаях происходит активация иммобилизованных ферментов, что и обеспечивает соответствующий биологический эффект.

В качестве примера проанализируем окисление цитохрома Р-450, который участвует в преобразовании неактивного молекулярного кислорода в его активные формы [26]. Координата Q соответствует движению атомов кислорода в молекуле O_2 , которая активируется двумя электронами. Эти электроны появляются в результате взаимодействия NADH-молекулы с молекулой Р-450. Координата q соответствует дипольно-активному колебанию молекулы O_2^{2-} относительно положительно заряженной группы Fe^{3+} .

Отношение между частотами ω и Ω есть $\omega/\Omega = 0,1 \div 0,2$. Активный кислород в соответствии с известными схемами [27–29] обеспечивает окисление различных субстратов.

Как следует из результатов этого раздела, появление активного кислорода зависит от величины мембранного потенциала. Выход активного (атомарного) кислорода зависит от скорости ферментативной реакции с участием Р-450 и изменяется при изменении интенсивности облучения мембраны лазером. Этот факт может быть положен в основу объяснения неселективного действия лазерного излучения на биологические объекты.

8. Генерация коротковолнового ультрафиолетового излучения в клетках под действием сверхкоротких импульсов интенсивного видимого света [30]

Недавно в работах французских исследователей [31] был обнаружен новый физический эффект генерации высших оптических гармоник (рентгеновского диапазона) под действием сверхкоротких импульсов интенсивного лазера (видимого диапазона). Для систем с ненулевым средним дипольным моментом этот эффект обсуждался в работах автора и сотрудников [32, 33]. Так как в ряде случаев биомолекулы имеют большие дипольные моменты [34], они могут быть использованы как эффективные объекты для генерации высших оптических гармоник. При этом важно, что в возбужденном электронном состоянии биомолекулы может реализоваться новая конформация с дипольным моментом \mathbf{d}_2 , отличающимся от дипольного момента молекулы в основном электронном состоянии \mathbf{d}_1 .

Интенсивность s -й гармоники $I^{(s)}$ лазерного излучения с частотой ν в соответствии с работами [32, 33, 35] описывается формулой

$$I^{(s)} = C \left(\frac{V_{12}}{\hbar\nu} \right)^4 \left\{ \frac{1}{\sin \pi a_+} J_{a_+}(\rho) J_{s-a_+}(\rho) + \frac{1}{\sin \pi a_-} J_{a_-}(\rho) J_{s-a_-}(\rho) \right\}^2, \quad (58)$$

$$\rho = \frac{(\mathbf{d}_1 - \mathbf{d}_2) \mathbf{F}_0}{\hbar\nu}, \quad a_{\pm} = \frac{\varepsilon_2 - \varepsilon_1 \pm \hbar\nu}{\hbar\nu}, \quad a_{\pm} \neq [a_{\pm}].$$

Здесь $[a]$ — целая часть a ; C — константа; V_{12} — матричный элемент дипольного перехода $1 \rightarrow 2$; $J_{\mu}(\rho)$ — функция Бесселя действительного аргумента; $\varepsilon_1, \varepsilon_2$ — энергии электронных состояний 1 и 2; \mathbf{F}_0 — амплитуда напряженности лазерного излучения. Результат (58) следует из [32] с использованием формулы

$$\sum_{m=-\infty}^{+\infty} \frac{J_m(x) J_{s+m}(x)}{a+m} = \frac{\pi J_a(x) J_{s-a}(x)}{\sin \pi a}, \quad a \neq [a]. \quad (59)$$

Как видно из (58), интенсивность s -й гармоники изменяется слабо с увеличением номера гармоники при условии

$$s \cong \rho + a_{\pm}. \quad (60)$$

Дипольный момент белковой молекулы может быть большим, например, для γ -глобулина он порядка 1000 Д [34]. Для достижения коротковолновой области излучения гармоник при $|\mathbf{d}_1 - \mathbf{d}_2| \sim 100$ Д необходимо использовать поле с напряженностью $F_0 \sim 10^7$ В см $^{-1}$.

С этой целью должен применяться гигаваттный импульсный лазер. Сверхкороткие (пикосекундные) импульсные поля с такой интенсивностью, как известно, не разрушают биологические объекты. Важно отметить, что при оптическом возбуждении белковой молекулы в области $S = S_0$ связей (по аминокислоте цистеин) изменяется конформация белка и его дипольный момент.

Будем далее следовать работе автора с сотрудниками [30]. Вопрос о возможности преобразования пикосекундных импульсов зеленого излучения в ультрафиолет (УФ) представляет интерес с точки зрения образования димеров тимина в ДНК под действием видимого излучения. Это особенно важно, если учесть, что видимое излучение обладает высокой проникающей способностью и в отличие от УФ света может проникать в генеративные органы растений.

С целью проверки возможности образования димеров тимина под действием пикосекундных импульсов видимого излучения нами был использован штамм бактерий *E.coli* K12 AB2480 $uvr^{-} \text{recA}^{-}$, предоставленный профессором Г.Б. Завильгельским. Этот штамм отличается высокой чувствительностью к дальнему УФ свету из-за отсутствия системы темновой репарации димеров тимина, и их мономеризация может произойти только за счет фотореактивации светом с длиной волны, равной или больше 0,390 мкм.

В результате облучения суспензии бактерий пикосекундными импульсами зеленого света четко зафиксировано образование димеров тимина. Выживаемость облученных бактерий после фотореактивации возрастала более чем на порядок (рис. 7).

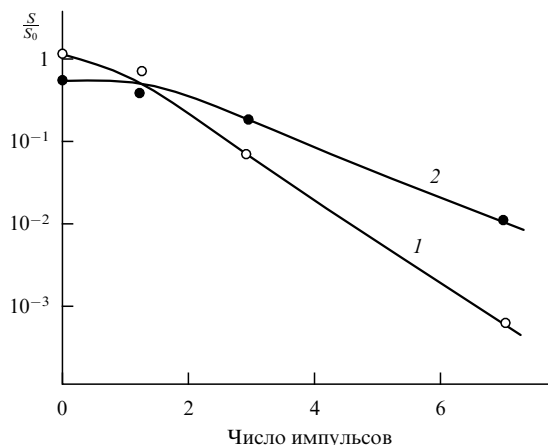


Рис. 7. Выживаемость штамма бактерий *E.coli* K12 AB2480 $uvr^{-}recA^{-}$, облученного пикосекундными импульсами видимого света ($\lambda = 0,53$ мкм): 1 — без фотореактивации; 2 — с фотореактивацией в течение 20 мин при 37°C ($\lambda \geq 0,390$ мкм); энергия в одном импульсе $E_i \approx 3$ мДж.

Проведенный эксперимент может служить доказательством возникновения ультрафиолетовых гармоник оптического излучения по механизму, рассмотренному выше при выводе формулы (58).

Образование димеров тимина в ДНК свидетельствует о появлении ультрафиолета в объеме клетки.

9. Генерация высших оптических гармоник на биологических мембранах. Приложение к проблемам митогенеза и онкогенеза [36]

Открытие явления генерации высших оптических гармоник при действии импульсов оптического излучения на квантовые системы стимулировало многочисленные теоретические и экспериментальные исследования (см., например, [31]).

Применительно к биологическим системам возникновение высших оптических гармоник под действием импульсов гигаваттного лазера рассматривалось в разделе 8.

Генерация высших оптических гармоник может быть стимулирована и протонными ударами [37]. Этот механизм, как показано ниже, может быть реализован на быстрых протонах, разгоняемых на потенциалах биологических мембран. Специфика такой эндогенной генерации оптических гармоник основана на возможности возбуждения когерентных колебательных волновых пакетов (существование неравновесных колебаний в живых клетках было обнаружено экспериментально [21] по рамановским спектрам рассеяния лазерного излучения). В свою очередь, электрон за счет электрон-колебательного взаимодействия аккумулирует энергию многих колебательных расчетов, с последующей отдачей этой энергии в виде оптической вспышки коротковолнового электромагнитного излучения. Такое излучение, как будет видно из дальнейшего, приводит к электромагнитной связи клеток, т.е. является одной из причин клеточных кооперативных эффектов и может сыграть определенную роль в таких важных биологических процессах как митогенез и онкогенез (см. также очень интересную статью М. Купера [38] по онкогенезу).

9.1. Возбуждение когерентных колебаний белковой молекулы на биологической мембране

При движении протона вдоль канала биологической мембраны его кинетическая энергия

$$E_{кин} = \frac{1}{2} \mu_0 v^2 \approx e\varphi. \tag{61}$$

Здесь μ_0 — масса протона; v — скорость протона; $e\varphi$ — потенциальная энергия, обусловленная действием мембранного потенциала φ ($e\varphi \sim 0,1 \div 0,2$ эВ). Эта энергия используется для синтеза молекул АТФ с определенной вероятностью выхода реакции η . Большая часть энергии протонного потока уходит на возбуждение колебаний окружающих белковых молекул.

Рассмотрим модель столкновения протона с "эффективной двухатомной" молекулой. Для мембранного потенциала φ $e\varphi = 0,2$ эВ, скорость протона $v \cong 10^6$ см s^{-1} . Этой энергии достаточно для создания волнового пакета примерно из 10 колебаний с частотой $\omega \cong 200$ см $^{-1}$.

Волновая функция колебательного пакета определяется из точного уравнения:

$$\psi(q, t) = \iint G(q, t; q', t') W(q', t') \psi(q', t') dq' dt'. \tag{62}$$

Здесь $G(q, t; q', t')$ — функция Грина ω -осциллятора; $W(q', t')$ — взаимодействие налетающего протона с ω -колебанием. Время столкновения (время удара) $t \sim \alpha_0/v$, где α_0 — характерное расстояние для тормозящего потенциала (обычно $\alpha_0 \sim 1$ А [39], следовательно, $t \sim 10^{-14}$ с). Такое короткое время столкновения позволяет упростить расчет по формуле (62). В этом случае $\psi(q', t')$ надо заменить на $\psi(q, 0)$, а член взаимодействия $W(q', t')$ выбрать в таком виде [40, 41]:

$$W(q', t') = -F(t') \left(1 + \frac{\lambda q'}{\alpha_0} \right), \tag{63}$$

где

$$F(t') = \frac{\mu_1 v^2}{2} \operatorname{sch} \frac{vt'}{2\alpha_0}, \quad \lambda = \frac{m_B}{m_A + m_B},$$

q' — отклонение колебательной координаты от положения равновесия; μ_1 — приведенная масса осциллятора и налетающего протона; m_A и m_B — массы атомов в "эффективной двухатомной" молекуле АВ.

Волновая функция $\psi(q, 0)$ есть собственная функция гамильтониана:

$$H = H_{osc} + W(q, 0). \tag{64}$$

В начальный момент осциллятор предполагается не возбужденным ($\hbar\omega \gg k_0 T$), так что

$$\psi(q, 0) = \left(\frac{1}{\pi} \right)^{1/4} \frac{1}{\sqrt{\sigma}} \exp \left\{ -\frac{(q - \xi_0)^2}{\sigma^2} \right\}, \tag{65}$$

$$\xi_0 = \frac{v^2 \lambda}{2\alpha_0 \omega^2}, \quad \sigma^2 = \frac{\hbar}{\mu_1 \omega}.$$

Вычисление интеграла (62) с учетом сделанных замечаний дает

$$\psi(q, t) = \left(\frac{1}{\pi} \right)^{1/4} \frac{1}{\sqrt{\sigma}} \exp \left(-\frac{i\omega t}{2} \right) \exp \left[-\frac{(q - \xi_0 \cos \omega t)^2}{\sigma^2} \right]. \tag{66}$$

Выражение $|\psi(q, t)|^2$ описывает волновой пакет, совершающий гармонические колебания.

9.2. Колебательный механизм возбуждения

высших оптических гармоник на белковых молекулах

Предположим, что протонному возбуждению подвергаются колебательные группы белка, расположенные вблизи выхода ионного канала, при этом в группах возбуждаются колебательные пакеты (см. раздел 9.1).

Конструкция ионного канала в виде полости, стенки которой состоят из параллельных α -спиральных участков белка [12], позволяет быстрым протонам пролетать не только через ионный канал, но и через полости α -спиральных участков. Время пролета протона, разогнанного мембранным потенциалом (скорость протона при этом $\sim 10^6$ см s^{-1}), через канал биологической мембраны (длина канала 30–100 А) [42] будет $\approx 10^{-12}$ с. Заметим, что время затухания колебаний амидных групп в белковой молекуле может быть достаточно большим [42]. (Механизм, обеспечивающий слабое затухание, часто связывается с возможностью возбуждения солитона [В.13].) Для колебаний амид-VII $\omega = 200$ см $^{-1}$ и может выполняться условие, что время затухания колебания много больше 10^{-12} с.

Таким образом, у электрона, находящегося в связанном состоянии в белковой молекуле, появляется добавочная энергия $V(\mathbf{r}, q)$, обусловленная электрон-колебательным взаимодействием:

$$V(\mathbf{r}, q) = \sum_{i=1}^{s_0} V_i(\mathbf{r}) q_i. \quad (67)$$

Здесь \mathbf{r} — радиус-вектор электрона; q_i — колебательная координата i -й группы; s_0 — число колебательных групп (вблизи выхода протонных каналов), возбужденных протонными ударами; $V_i(\mathbf{r})$ — коэффициентная функция взаимодействия электрона с i -й группой.

Среднее значение $V(\mathbf{r}, q)$ в адиабатическом приближении имеет вид:

$$\bar{V}(q) = \sum_{i=1}^{s_0} \bar{V}_i q_i, \quad (68)$$

$$\bar{V}_i = \int |\psi_e(\mathbf{r})|^2 V_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r}.$$

Здесь $\psi_e(\mathbf{r})$ — волновая функция электрона, локализованного (вблизи выхода протонных каналов) в аминокислоте белковой молекулы.

Состояние электрона на высшей заполненной орбитали аминокислоты имеет характерный радиус r_0 . При этом с ним взаимодействуют колебательные пакеты в радиусе 10–15 А, что соответствует характерному размеру полярона (конформона) в макромолекулах [43]. Применительно к нашей задаче можно полагать, что такими длинноволновыми оптическими колебаниями являются колебания соседних групп амид-VII, точнее их "продольные компоненты".

Потенциал $\bar{V}(q)$ может быть представлен в виде

$$\bar{V}(q) = \sum_{i=1}^{s_0} \bar{V}_i q_{0i} \cos(\omega t + \varphi_i). \quad (69)$$

Здесь φ_i — начальная фаза, определяемая моментом столкновения протона с i -й колебательной группой; q_{0i} — амплитуда классического колебания i -й группы ($q_{0i} \equiv \xi_0$, см. раздел 9.1).

Таким образом, на электрон со стороны окружающих групп действует эффективное электрическое поле, обусловленное электрон-колебательным взаимодействием $\bar{V}(q)$. Потенциал $\bar{V}(q)$ некоторым образом аналогичен взаимодействию электрона с электрическим полем s_0 несинхронизованных лазерных мод частоты ω в резонаторе [44]. При числе мод $s_0 > 10$ взаимодействие (69) может быть представлено в виде

$$\bar{V} = \mathcal{F} D^* \cos \omega t, \quad (70)$$

где $D^* = er_0$; D^* — дипольный момент аминокислоты, расположенной вблизи выхода протонных каналов.

Напряженность эффективного электрического поля \mathcal{F} распределена с гауссовой весовой функцией $g(\mathcal{F})$:

$$g(\mathcal{F}) = \frac{1}{\mathcal{F}_0^2} \exp \left\{ -\frac{\mathcal{F}^2}{\mathcal{F}_0^2} \right\}. \quad (71)$$

Здесь \mathcal{F}_0^2 — среднее значение квадрата напряженности эффективного электрического поля.

Дисперсия гауссова распределения \mathcal{F}_0^2 характеризуется средней колебательной энергией $\bar{V}(q)$. Функция распределения $g(\mathcal{F})$ отражает изменения амплитуды \mathcal{F} , обусловленные случайным характером распределения фаз φ_i в интервале $[-\pi; \pi]$.

Рассмотрим генерацию оптических гармоник при взаимодействии классического переменного электрического поля $\mathcal{F} \cos \omega t$ с двухуровневой электронной системой, моделирующей квантовые переходы в белковой молекуле. Такой двухуровневой системой может служить основное 1 и возбужденное 2 состояния электрона, соответствующие высшей заполненной и низшей незаполненной орбитали аминокислоты белковой молекулы (аминокислота расположена вблизи выхода протонных каналов из мембраны).

Для простоты полагаем, что в возбужденном состоянии электрон не взаимодействует с колебаниями ближайших групп (либо взаимодействует более слабо, чем в основном состоянии. Впрочем, это ограничение не является принципиальным и может быть легко учтено). Мощность n -й оптической гармоники на частоте $\nu = n\omega$ может быть выполнена так же, как в работах [30, 31] (см. формулу (58)):

$$P(\mathcal{F}; \nu) \sim \mathcal{F}^2 \left(\frac{V_{12}}{\hbar\omega} \right)^4 \left(\frac{J_{a_+}(\rho) J_{n-a_+}(\rho)}{\sin \pi a_+} + \frac{J_{a_-}(\rho) J_{n-a_-}(\rho)}{\sin \pi a_-} \right)^2, \quad (72)$$

где

$$\rho = \frac{\mathcal{F} D^*}{\hbar\omega}, \quad a_{\pm} = a_0 \pm 1, \quad a_0 = \frac{\Delta}{\hbar\omega}, \quad \Delta = \varepsilon_2 - \varepsilon_1,$$

a_0 не должно быть целым числом; $J_{\mu}(\rho)$ — функция Бесселя действительного аргумента ρ ; Δ — энергетическая электронная щель между основным 1 и возбужденным 2 состояниями; V_{12} — матричный элемент дипольного перехода из электронного состояния 1 в электронное состояние 2. Наблюдаемая мощность n -й гармоники оптического излучения может быть получена из формулы (72) путем усреднения ее рядом с функцией распределения $g(\mathcal{F})$:

$$\bar{P}(\nu) = \int_0^{\infty} g(\mathcal{F}) P(\mathcal{F}; \nu) d\mathcal{F}^2. \quad (73)$$

Интегрирование выражения (73) в общем виде может быть выполнено только численно. Однако с достаточной степенью точности может быть получено приближенное аналитическое выражение. В модели полярона (конформона) [43] энергия локализации электрона ($\cong \Delta$) порядка добавочной колебательной энергии электрона $\bar{V}(q)$, т.е. $a_0 \cong \rho_0$, $\rho_0 = \mathcal{F}_0 D^* / (\hbar \omega)$. Главный вклад в интеграл (73) вносит область ρ порядка ρ_0 . В этом случае функции Бесселя $J_{a_+}(\rho)$ и $J_{a_-}(\rho)$ являются плавными медленно меняющимися функциями и могут быть вынесены за знак интеграла. Дальнейшее интегрирование выполняется точно и с учетом всех необходимых констант для $\bar{P}(v)$ находим

$$\bar{P}(v) \cong \frac{e^4 v^4 \hbar^2 f_{12}^2 \mathcal{F}_0^2}{3 m_e^2 c^3 \Delta^2 \omega^2} \frac{2(n - a_0)^2 \pi^2}{(\sin \pi a_0)^2} J_{a_0}^2(\rho_0) \times \exp\left(-\frac{\rho_0^2}{2}\right) I_{n-a_0}\left(\frac{\rho_0^2}{2}\right). \quad (74)$$

Здесь f_{12} — сила осциллятора; m_e — масса электрона; $I_{n-a_0}(\rho_0^2/2)$ — модифицированная функция Бесселя.

При типичных значениях параметров системы $\omega \cong 200 \text{ см}^{-1}$, $\Delta = 3 \text{ эВ}$, $f_{12} \cong 0,5$, $r_0 \cong 2 \text{ А}$. Мощность оптической гармоники на частоте ν ($\hbar\nu = 6 \text{ эВ}$) $\bar{P} \approx 50 \text{ эрг с}^{-1}$.

9.3. Электромагнитная связь клеток.

Приложение к митогенезу и онкогенезу

Межклеточные взаимодействия представляют особый интерес, поскольку позволяют рассматривать кооперативные эффекты, например такие, как митотическое деление клеток в процессах клеточной дифференциации. Хорошо известен феномен митогенетического излучения [45, 46]. Заметим, что ультрафиолетовое излучение, которое обычно связывают с представлением о митогенетических лучах, детектируется биологическим приемником из расчета 10–40 ультрафиолетовых фотонов на клетку площадью $\cong 1000 \text{ мкм}^2$ [47]. В разделе 9.2 рассчитана мощность излучения от одного канала, так что в клетке при среднем числе каналов 10, одновременно открытых для прохождения протонов, мощность излучения соответствует $\bar{P} \sim 500 \text{ эрг с}^{-1}$.

Таким образом, осуществляется мгновенная электромагнитная связь данной клетки с целой группой клеток, в отличие от медленной химической диффузной связи.

Согласно современным представлениям УФ излучение инициирует (через перекисное окисление липидов) деление клеток, т.е. их митоз [48]. В этом смысле эндогенное УФ излучение осуществляет межклеточный информационный канал связи. Именно это обеспечивает кооперативный эффект и способствует росту однотипных клеток, специализированных для данного биологического процесса.

Из этого следует важный вывод о картине развития раковых опухолей. Действительно, при нарушении электромагнитной связи клеток, исчезает возможность кооперативных эффектов в процессах размножения и специализации клеток. Генетический аспект возникновения рака до сих пор остается предметом многочисленных исследований (см., например, раздел 11 по триггерной модели работы онкогена саркомы). С чем может быть связано нарушение электромагнитной связи клеток, обусловленной генерацией УФ гармоник? Прежде всего

с увеличением расхода молекул АТФ внутри клетки (это характерно для быстроразмножающихся раковых клеток) и, следовательно, с уменьшением доли протонов, возбуждающих колебательные пакеты в амидных группах, что существенно ослабляет интенсивность УФ гармоник. Это, в свою очередь, приводит к нарушению электромагнитной связи клеток и к автономному (независимому) поведению данной клетки по отношению к коллективу клеток. Расходы энергии организма на поддержание мембранных потенциалов резко увеличиваются, а кооперативные эффекты заменяются хаотическими накоплениями недифференцированных клеток.

Развитая модель УФ излучения клеток позволяет объяснить также наблюдаемый в экспериментах по митогенетическим лучам так называемый парадокс расстояний [45, 49]. Этот парадокс состоит в том, что с ростом расстояния между индуктором (клетки, излучающие ультрафиолет) и приемником (клетки, делящиеся под действием УФ излучения индуктора) эффект деления клеток приемника (митогенетический эффект) увеличивается, если излучение модулируется с помощью непрозрачного для ультрафиолета диска с узким отверстием порядка 1 мм^2 , вращающегося с угловой скоростью примерно 1000 об мин^{-1} . На основании развитых выше представлений этот эффект может быть понят следующим образом. Распределение интенсивности электромагнитного поля отдельного излучателя определяется по правилам излучения отдельного диполя (рис. 8).

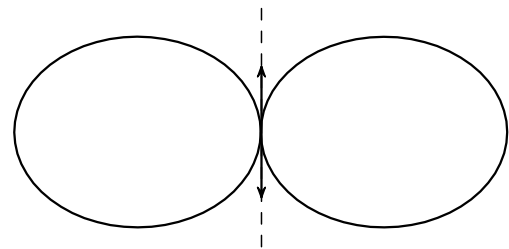


Рис. 8. Угловое распределение интенсивности излучения электрического диполя в плоскости, проходящей через ось диполя.

Максимальная интенсивность излучения попадает в направлении, перпендикулярном к вектору излучающего диполя, минимальная (равная нулю) — в направлении оси диполя. То есть излучение от отдельного излучателя с ростом расстояния охватывает большую площадь приемника, на которой, соответственно, находится и большое число одиночных клеток, принимающих излучение.

Известно, что с ростом расстояния интенсивность излучения падает. Но если этой дозы излучения достаточно для процесса деления клетки, то общий митогенетический эффект возрастает из-за большего числа клеток, поглощающих излучение.

Почему же, однако, этот эффект наблюдается только в присутствии вращающегося экрана с прорезью и не наблюдается в отсутствие такого экрана? При больших расстояниях между индуктором и приемником в отсутствие экрана электромагнитное излучение, падающее на клетки приемника, складывается из электромагнитных полей многих единичных хаотически расположенных

излучателей и значительно ослабляется. При этом интенсивность излучения может оказаться ниже пороговой интенсивности, необходимой для процесса деления клетки.

При наличии же вращающегося экрана с прорезью из множества излучателей вырезается только область практически одного излучателя и в этой ситуации справедливо указанное выше рассуждение об увеличении числа клеток приемника, которые поглощают излучение индуктора. Время экспозиции при упомянутом выше числе оборотов диска достаточно большое и намного превосходит времена генерации УФ гармоник и их действия.

10. Дипольное упорядочение глобулярных белков клетки. Электромагнитное поле как морфогенетический фактор¹

Глобулярные фракции белков, как известно, обладают гигантскими постоянными дипольными моментами. Например, дипольный момент γ -глобулина составляет 1000 Д [34]. Большая величина дипольного момента наблюдается во многих белках, имеющих в своем составе домены из полипептидных цепей в β -форме. Именно это свойство глобулярных белков делает их интересным объектом для исследования влияния внешних электромагнитных полей на нелинейные оптические свойства биологических объектов [30]. В то же время в известной работе [50] впервые отмечалась роль эндогенных (внутренних) электромагнитных излучений на ориентацию делящихся животных клеток. Поскольку основу цитоскелета животной клетки составляют актиновые нити филаменты [51], в состав которых входят главным образом глобулярные белки, представляет интерес исследовать как природу эндогенного электромагнитного излучения, так и его роль в дипольном упорядочении глобулярных белков.

В экспериментах [50] делящиеся клетки (индуктор) были отделены специальным стеклянным экраном от аналогичных животных клеток приемника. Возникновение неравновесного электромагнитного излучения инфракрасного диапазона ($\lambda = 800 \div 900$ нм), зафиксированного в [50], могло бы быть понято на основе идей автора данного обзора о роли электрон-колебательных процессов в генерации молекулами высших оптических гармоник. Применительно к исследуемой проблеме возникновение когерентных колебаний с частотой $\omega \cong 200$ см⁻¹ может происходить за счет возбуждения быстрыми протонами колебаний амидной группы (например, амид-VII).

Опираясь на результаты раздела 9, можно рассчитать суммарное поле инфракрасных гармоник ($\hbar\nu \cong 1$ эВ), создаваемое индуктором и действующее на приемник. Поскольку излучение происходит дипольно, электромагнитные волны каждого отдельного излучателя, принадлежащего данному слою филаментов, параллельному плоскости стекла, объединяются согласно принципу Гюйгенса и образуют плоский фронт волны. Поскольку клетка содержит k филаментов (k — величина порядка нескольких сотен), можно допустить, что каждый из них

возбуждается быстрыми протонами в области выхода каналов внутренних мембран (мембраны митохондрий, мембраны эндоплазматической сети) так, что мощность, излучаемая одной клеткой индуктора, может увеличиться в k раз для заданной частоты $\nu = n\omega$. Кроме того имеется \varkappa контактов одного филамента с протонными каналами (\varkappa — число между 10 и 100). Таким образом, общая передаваемая мощность от одной клетки индуктора есть

$$P_0(\nu) = k\varkappa\bar{P}(\nu).$$

На 1 см² находится χ клеток ($\cong 10^6$), так что окончательно для интенсивности излучения с 1 см² на частоте $\nu = n\omega$ имеем $I(\nu) = \chi P_0(\nu)$.

Соответствующая напряженность электрического поля на приемнике:

$$F_R = \sqrt{\frac{4\pi}{c}} I(\nu),$$

где c — скорость света.

Энергия взаимодействия растущего филамента приемника с этим полем определяется формулой

$$E = D_f F_R \cos \theta.$$

Здесь D_f — дипольный момент растущего филамента; θ — угол между вектором напряженности F_R и средним направлением осей филаментов приемника (начальное направление роста филаментов приемника приблизительно одинаково для всех растущих филаментов). Поскольку в реальной системе θ не равно в точности 90°, то $\cos \theta \neq 0$. Число клеток приемника в опытах [50] было много меньше, чем число клеток индуктора, так что действием приемника на индуктор можно пренебречь.

Согласно экспериментам [50] оси филаментов индуктора параллельны плоскости раздела (плоскости стекла). Клетки индуктора излучают линейно поляризованные волны, вектор напряженности электрического поля которых параллелен оси филамента. Клетки приемника, расположенные на другой стороне стекла и первоначально ориентированные так, чтобы оси филаментов составляли произвольный угол с осями филаментов клеток индуктора, при своем делении будут постоянно испытывать действие плоского фронта электромагнитных волн индуктора. Электрическое поле этих электромагнитных волн будет стремиться повернуть дипольные моменты глобулярных белков, а вместе с ними нити филаментов приемника в направлении вектора напряженности электрического поля, т.е. в конечном счете в направлении, параллельном нитям филаментов индуктора. Этим объясняется ориентационный эффект, наблюдаемый в [50]. Энергия связи отдельных белков внутри филамента, естественно, предполагается больше средней тепловой энергии k_0T , например, за счет водородных связей.

Так как дипольные белковые структуры играют важную роль в архитектуре клетки, т.е. в ее морфологии, то можно говорить о морфогенетической роли эндогенного электромагнитного поля и рассматривать его как морфоген наряду с химическими градиентами и другими факторами морфогенеза [52].

¹ Настоящий раздел является продолжением работы [36] и написан совместно с Б.С. Филиппом и Е.Ю. Канаровским.

11. Синергетические модели в молекулярной биологии на основе ферментативных процессов. Мобильные генетические элементы

Развитая выше модель ОВ ферментативных процессов, использующая представление о многофононном механизме элементарного акта катализа, может быть обобщена и на другие ферментативные реакции, использующие представления о неадиабатическом характере реакции. Нелинейные зависимости от концентрации субстрата и температуры, исследованные нами выше, могут при этом использоваться для описания нелинейных процессов в молекулярно-генетических триггерных системах. В основе рассмотрения, как правило, лежат процессы, характеризующиеся обратными связями. Перечислим некоторые из них.

1. Зависимость экспрессии генорекомбинации гес A от концентрации белкового репрессора, вырабатываемого геном-регулятором $\text{lex } A$ для прокариот. Этот процесс впервые был описан Е.М. Виткиным [53] (см. также [54]).

2. Экспрессия генов у эукариот (генетический триггер типа триггера Жакоба – Моно [55]).

3. Триггерный механизм включения онкогена Src в модели Георгиева [56] (см. также [57]).

4. Триггерный механизм переключения λ -фага, предложенный М. Пташне [58] (см. также [59]).

Примером автоколебательного процесса может служить волновой мутагенез, развитый в работах супругов Дубининых [60] (см. также [61]).

Ниже в соответствии с нашей работой [57] мы подробно опишем один из триггерных механизмов экспрессии гена (онкогена Src). Кинетическая схема, характеризующая триггерные свойства работы этого гена, с небольшими изменениями подходит к описанию и других перечисленных выше процессов.

11.1. Триггерный механизм температурного переключения TS-мутанта онкогена Src в модели Георгиева

Известно, что белок, кодируемый онкогеном Src , трансформирует нормальную клетку в раковую. Согласно [62, 63], белок представляет собой протеинкиназу pp60^{Src} , фосфорилирующую клеточные белки (по аминокислоте тирозин), регулирующие нормальный либо злокачественный рост клеток. Клетки, обладающие интегрированным вирусом, при 41°C остаются нормальными, а при 35°C превращаются в раковые.

Согласно промоторной модели Георгиева [56, 64], канцерогенез является результатом попадания некоторых клеточных генов под контроль промотора и системы регуляции вирусного генома и отсечения клеточного генома от его регуляторной зоны. Существование TS-мутантов в узкой температурной вилке выдвигает проблему объяснения этого феномена. В работе [57] была построена триггерная модель регуляции интегрированного клеткой генома вируса. Система регуляции для прокариот рассматривалась ранее автором с учетом механизма обратной связи, действия образующегося фермента на свой собственный репрессор [54]. Такой подход позволил получить триггерную модель процесса с возможным температурным переключением его режимов.

В исследованиях использовалась основная идея работы [54] об S-образной зависимости от концентрации субстрата скорости реакции регуляторных ферментов (см. работы Моно [65]), обеспечивающая нелинейный характер процесса и его триггерные свойства. Предполагалось также, что под вирусный промотор P_2 попадает ген G , вырабатывающий фермент $E_{\text{ПА}}$ с протеазной активностью, способный оказывать дерепрессирующее действие на репрессор R промотора P_2 . Это может быть и непосредственно белок гена Src вследствие своего фосфорилирующего действия. Была построена простейшая модель триггерного механизма переключения онкогена для полицистрона (рис. 9).

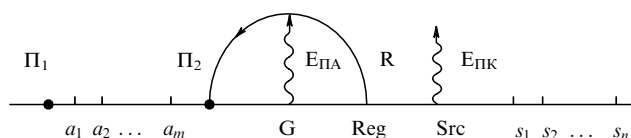


Рис. 9. Диаграмма процесса триггерного переключения онкогена.

Для регуляторных ферментов (в силу их аллостерической природы) обычно реализуется сигмоидная кинетика [65–67].

Было учтено существование температурного максимума для скорости $K_0(T)$ (см. раздел 3).

Предполагалось, что температурный оптимум фермента E расположен при температуре, меньшей, чем температура переключения нормальных клеток в раковые (35°C). Было показано, что при этом допущении возможно объяснение появления узкой температурной вилки в режимах переключения (бистабильность, триггерный эффект). При температурах, превышающих температурный оптимум,

$$K_0(T) \simeq \frac{B}{A} \exp\left(\frac{\Delta_0}{\alpha_0 T}\right), \quad (75)$$

где $\Delta_0 \equiv \Delta_2 - \Delta_1$.

Гистерезисный характер зависимости активности онкогена от температуры позволяет предсказать существование в узкой температурной зоне ($35\text{--}41^\circ\text{C}$) активных и неактивных форм онкогена (количественное выражение может быть получено с помощью фоккер-планковской плотности вероятности [54]). Кроме того высокотемпературный режим (41°C), благоприятствующий "молчанию" онкогена ("здоровое" состояние), при снижении температуры должен сохраняться вплоть до 35°C , по крайней мере, в течение времени меньше времени спонтанного переключения из "здорового" состояния в "больное", и обратно. Предсказанное явление может быть непосредственно проверено экспериментально. Например, для барьеров в $\sim 1,5\text{--}2$ эВ математическое ожидание такого переключения $\sim 10^6$ с. Таким образом, на основе промоторной модели Георгиева для онкогена Src TS-мутанта удается объяснить существование узкой температурной зоны переключения онкогена из нормального состояния в раковые и обратно при двух предположениях: о сигмоидной кинетике регуляторного фермента и его температурном оптимуме, расположенном ниже 35°C .

11.2. Элементарные квантовые процессы в биомолекулах и экспрессия генов

Как отмечалось выше, кинетические коэффициенты, определяющие экспрессию генов, зависят от элементарных квантовых процессов, таких как связывание и развязывание белковых репрессоров с операторными участками генов молекулы ДНК. Само явление активации процессов транскрипции зависит от взаимодействия в промоторном участке полимераза с молекулами активатора.

Сам процесс активации может состоять в том, что возникают низкочастотные колебания молекул активатора, связывающегося своими положительно заряженными ε -группами с отрицательно заряженными фосфатными группами операторных участков генов молекулы ДНК.

Как следует из развитых выше моделей, полярные низкочастотные колебания могут "зацепляться" с координатой реакции и приводить к активации ферментативного процесса для полимеразы.

Хотелось бы обратить внимание на замечательные работы известного советского биохимика А.В. Благовещенского [70], экспериментально доказавшего еще в 30-е годы, что возможно увеличение активности некоторых ферментов при филогенезе. На примере фермента катализа он показал, что число оборотов фермента, т.е. его активность у культурных форм растений более высокая, чем у диких форм. Такое положение важно, если учесть, что дикие формы при скрещивании с культурными формами доминируют. Модель доминирования по транскрипции для генетического триггера была построена автором настоящей статьи и А.В. Профир [55]. Возможная модель, объясняющая результаты А.В. Благовещенского, могла бы быть связана с ролью мягких низкочастотных колебаний "зацепляющихся" с координатой ферментативной реакции. В свою очередь, появление таких колебаний обусловлено усложнением белковых структур (третичная, четвертичная структуры).

Другим возможным механизмом увеличения активности ферментов могут быть изменения в изоферментном составе. Число изоферментов с эволюцией может изменяться и при этом выделяется один наиболее активный изофермент (см., например, [71]).

По-видимому, дальнейший успех генетических экспериментов во многом будет связан с изучением влияния различных физических и химических факторов на скорости ферментативного катализа *in vivo* и их возможного влияния на экспрессию генов. При этом существенно помнить, что протеолитическая активность белковых тел, вырабатываемых генами регуляторами, не направлена на собственные белки, так как они специальным образом метилированы. Эти вопросы, однако, выходят за рамки настоящего обзора.

11.3. Ферментативный аллостерический механизм регуляции экспрессии мобильных генов

Покажем, что развитая в разделе 3 модель ферментативного катализа, дополненная моделью аллостеричности [15], может быть использована для объяснения феномена действия так называемых мобильных генов у эукариот [72].

Известно, что в эукариотических клетках некоторых растительных организмов экспрессия генов связывается с генетическими элементами, способными к перемеще-

ниям вдоль хромосом. Причем активные мобильные элементы A_s (активаторы) активируют в транспозиции разрывы в хромосомных нитях в местах нахождения неактивных D_s элементов дессоциаторов, неспособных вызывать эти разрывы в отсутствие активатора.

Такие пары подвижных генетических элементов впервые были обнаружены и описаны у растений ZEAMAYS Б. Мак-Клинтон [73].

Как показано в современных исследованиях, диссоциатор можно рассматривать как активатор, утерявший в результате делеции часть генетической информации и неспособный к самостоятельному перемещению без влияния активатора.

Согласно модели, предложенной в [74], при считывании генетической информации соответствующий фермент (полимераза) связывается с промоторным участком, если расположенный рядом с ним операторный сайт связывается с белком P_0 , вырабатываемым геном-активатором A_c , противоположной хромосомы. Другими словами, комплекс транскрипционной полимеразы P_T с промотанным участком I зависит от присутствия или отсутствия белка P_0 на операторном участке II.

Будем рассматривать работу фермента полимеразы, используя кинетическую модель, развитую в разделе 3. Наличие второго центра II связывания белка P_0 вносит некоторые изменения в схему расчета раздела 3. Предположим, что наличие белка P_0 приводит к появлению низкочастотного колебания между белками P_T и P_0 из-за их движения друг относительно друга. Соответствующую координату обозначим q , приведенную массу колебаний m , а частоту ν . Пусть скорость выработки белковых молекул P_0 активатором A_c есть q_c . В простейшем случае средняя концентрация комплексов белка P_0 на центре связывания II определяется формулой:

$$n^{II} = \frac{q_c}{W^{II}},$$

где W^{II} — скорость распада комплексов II в единицу времени.

Средняя концентрация комплексов полимеразы на центре I может быть найдена из кинетического уравнения вида (16). В простейшем случае кинетики Михаэлиса–Ментена средняя концентрация комплексов на связанных орбиталях центра I n_1^I определяется формулой (22).

Выражение для среднего значения амплитуды колебаний \tilde{q} находится по той же схеме, что и при выводах формул в разделе 3:

$$\tilde{q} = \frac{1}{mv^2} \sum_{i=I, II} \frac{B^i A_2^i n_2^i}{M^i \omega_i^2} \left[1 - \frac{1}{mv^2} \sum_{j=I, II} \frac{B^j n_2^j}{M_j \omega_j^2} \right]. \quad (76)$$

Здесь введены обозначения: B^j — константа связи низкочастотного q колебания с координатой реакции Q^j соответственно на центрах $j = I$, и $j = I, II$, и аналогично M^j и ω^j — масса и частота координаты реакции Q^j ($j = I, II$); A_2^i — константа взаимодействия электрона с Q^j колебанием на связанной орбитали центра $j = I, II$; n_2^i определено выше.

При $n_2^{II} = 0$ формула (76) точно переходит в результаты раздела 3. Рассмотрим простейшую симметричную модель центров I и II, т.е. будем полагать $A_2^I = A_2^{II} = A$; $B^I = B^{II} = B$; $M^I = M^{II} = M$; $\omega^I = \omega^{II} = \omega$. Однако для центра I существен учет возможности перехода из

начального состояния II в I, т.е. распад субстрат-ферментного комплекса.

Для комплекса на центре II распад состояния 2 не происходит, поскольку белок Π_0 не обладает ферментативной активностью. Таким образом, для симметричной модели можно получить

$$\tilde{q} = \frac{1}{mv^2} BA_2(n_2^I + n_2^{II}).$$

Найдем следующее отношение для констант тепловыделения a_{10} (первый индекс означает занятость центра I и незанятое состояние центра II) и константы a_{11} (заняты и I, и II центры):

$$\frac{a_{10}}{a_{11}} = \left(1 - \frac{\xi n_2^{II}}{1 - \xi n_2^I}\right)^2. \quad (77)$$

Здесь

$$\xi = \frac{\hbar^2}{mv^2 M \omega^2}.$$

Для параметров $\xi = 0,1$ $a_{11} > a_{10}$.

Рост константы тепловыделения из-за заполнения центра II как раз и выражает эффект аллостеричности, так как соответствующая энергия активации ферментативной реакции на центре I уменьшается и, следовательно, растет скорость ферментативной реакции. Построенная модель объясняет, таким образом, влияние гена активатора A_c на работу гена D_s .

Поскольку эффект аллостеричности зависит от приведенной массы m , q осциллятора и его частоты ν , то возможно возникновение изотопического эффекта. Действительно, при дейтерировании белка Π_0 изменяется масса m , а следовательно, и скорость работы полимеразы. Это обстоятельство может иметь фенотипическое проявление, например, в распределении секторной окраски у зерен ZEAMAYS.

В заключение автор выражает сердечную признательность профессорам Д.С. Чернавскому и Л.А. Блюменфельду за ценные критические замечания, сделанные по отдельным вопросам обзора, а также своим научным коллегам Н.В. Перельману, И.Ш. Авербуху, А.В. Белоусову, А.В. Профору, Б.С. Филипу, Валентину А. Коварскому и Е.Ю. Канаровскому за участие в отдельных исследованиях и ценные обсуждения.

Список литературы к введению

1. Бор Н *Квантовая физика и биология* [Atomic Physics and Human Knowledge (New-York: Sohn Wiley, 1958)]
2. Шрёдингер Э *Что такое жизнь? С точки зрения физика* (М.: Атомиздат, 1972)
3. Пюльман Б, Пюльман А *Квантовая биохимия* (М.: Мир, 1965)
4. Ladik L *Quanten Biochemie für Chemiker und Biologen* (Budapest: Akademiai Kiadoo, 1972)
5. Волькенштейн М В, Голованов И Б, Соболев В М *Молекулярные орбитали в энзимологии* (М.: Наука, 1982)
6. Коварский В А, Перельман Н Ф, Авербух И Ш *Многоквантовые процессы* (М.: Энергоатомиздат, 1985)
7. Эйринг Г, Лин С Г, Лин С М *Основы химической кинетики* (М.: Мир, 1983)
8. Blumenfeld L A *Biophys.* **11** 251 (1978)
9. Романовский Ю М, Степанова Н В, Чернавский Д С *Математическая биофизика* (М.: Наука, 1984)
10. Warshel A, Pussel S T *Q. Rev. Biophys.* **17** 283 (1984)

11. Волькенштейн М В *Молекулярная биофизика* (М.: Наука, 1975)
12. Пекар С И *Исследования по электронной теории кристаллов* (М.-Л.: Гостехиздат, 1951)
13. Давыдов А С *Солитоны в молекулярных системах* (Киев: Наукова думка, 1984)

Список литературы к основному тексту

1. Коварский В А, Перельман Н Ф, Авербух И Ш *Многоквантовые процессы* (М.: Энергоатомиздат, 1985)
2. Эйринг Г, Лин С Г, Лин С М *Основы химической кинетики* (М.: Мир, 1983)
3. Медведев Э С, Ошеров В И *Теория безызлучательных переходов в многоатомных молекулах* (М.: Наука, 1983)
4. Гольдманский В И, Трахтенберг Л И, Флеров В Н *Туннельные явления в химической физике* (М.: Наука, 1986)
5. Белоусов А В и др. *Биофизика* **38** 619 (1993)
6. Averbukh I Sh, Blumenfeld L A, Kovarsky V A, Perelman N F *Biochem. Biophys. Acta* **873** 290 (1986)
7. Warshel A, Russell S T *Q. Rev. Biophys.* **17** 283 (1984)
8. Белоусов А В, Коварский В А *ЖЭТФ* **114** 1944 (1998)
9. De Vault D, Parkes J H, Chance B *Nature* (London) **215** 642 (1967)
10. Jortner J J. *Chem. Phys.* **64** 4860 (1976)
11. Григоров Л Н, Чернавский Д С *Биофизика* **17** 195 (1972)
12. Петров Э Г *Физика переноса заряда в биосистемах* (Киев: Наукова думка, 1984)
13. Авербух И Ш и др. *ТМФ* **81** (2) 271 (1989)
14. Коварский В А *Изв. АН Респ. Молдова. Сер. Физика и техника* (3) 58 (1994)
15. Коварский В А *ЖЭТФ* **110** 1216 (1996)
16. Пресман А С *Электромагнитные поля и живая природа* (М.: Наука, 1968)
17. Mills R E *Phys. Rev. A* **28** 379 (1983)
18. Лифшиц М Л *Биофизика* **17** 694 (1972)
19. Лифшиц М Л *Биофизика* **22** 744 (1977)
20. Wu T, Austin S *Phys. Lett. A* **64** 151 (1977)
21. Webb S J *Phys. Rep.* **60** 201 (1980)
22. Быков В П *УФН* **161** 145 (1991)
23. Виноградов Ан В, Янски И *ЖЭТФ* **100** 386 (1991)
24. Берсукер И Б *Эффект Яна-Теллера и вибронные взаимодействия в современной химии* (М.: Наука, 1987)
25. Kovarsky V A *Int. J. Quant. Chem.* **66** 255 (1998)
26. Ставров С С, Дикусар И П, Берсукер И Б *Молекулярная биология* **21** 338 (1987)
27. Hamilton G A J. *Amer. Chem. Soc.* **86** 3391 (1964)
28. Hamilton G A *Adv. Enzymol.* **32** 55 (1969)
29. Метелица Д И *Активация кислорода ферментными системами* (М.: Наука, 1982)
30. Kovarsky V A, Philipp B S, Kovarsky E V *Phys. Lett. A* **226** 321 (1997)
31. L'Huillier A et al., in *Proc. 5th Int. Conf. on Multiphoton Processes* (Paris, 1990) p. 45
32. Коварский В А, Перельман Н Ф *Изв. АН МССР. Сер. Физика и техника* (1) 37 (1973)
33. Kovarsky V A, Sedletsky O A, in *Proc. 7th Int. Conf. on Multiphoton Processes* (Garmisch-Partenkirchen, Germany, 1996)
34. Setlow R B, Pollard E C *Molecular Biophysics* (Oxford: Pergamon Press, 1962)
35. Kovarsky V A, Perlin E Yu *Phys. Status Solidi* **36** 793 (1969)
36. Kovarsky V A *Optoelectronic* (Bucurest, 1999) (in press)
37. Коварский В А *Письма в ЖТФ* **20** (23–24) 59 (1994)
38. Соорег М S *Phys. Lett. A* **65** 71 (1978)
39. Раддиг А А, Смирнов Б М *Справочник по атомной и молекулярной физике* (М.: Атомиздат, 1980)
40. Ступоченко Е В, Лосев С А, Осипов А И *Релаксационные процессы в ударных волнах* (М.: Наука, 1965)
41. Гордицец Б Ф, Осипов А И, Шеллепин Л А *Кинетические процессы в газах и молекулярные лазеры* (М.: Наука, 1980)
42. Рубин А Б *Биофизика* Кн. 2 *Биофизика клеточных процессов* (М.: Высшая школа, 1987)
43. Волькенштейн М В *Общая биофизика* (М.: Наука, 1978)
44. Коварский В А и др. *Неадиабатические переходы в сильном электромагнитном поле* (Кишинев: Штиинца, 1980)
45. Гурвич А Г, Гурвич Л Д *Митогенетическое излучение* (М.: Медгиз, 1945)
46. Гурвич А Г *Избранные труды* (М.: Медицина, 1977)
47. Конев С В, Лыскова Г И, Нисельбаум Г П *Биофизика* **11** 361 (1966)

48. Романовский Ю М, Степанова Н В, Чернавский Д С *Математическая биофизика* (М.: Наука, 1984)
49. Петухов В Г, в сб. *Труды Московского общества испытателей природы* Т. 58 *Биохемилюминесценция* (М.: Наука, 1983) с. 210
50. Buehler G A *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **89** 8288 (1992)
51. Alberts B et al. *Molecular Biology of Cell* Vol. 3 (New York: Garland Publishing Inc., 1983)
52. Белинцев Б Н *Физические основы биологического формообразования* (М.: Наука, 1991)
53. Witkin E M *Bacteriol. Rev.* **40** 869 (1976)
54. Коварский В А, Профир А В *Биофизика* **33** 758 (1988)
55. Коварский В А, Профир А В *Молекулярная биология* **31** 454 (1997)
56. Георгиев Г П *Молекулярная биология* **4** 17 (1970)
57. Коварский В А, Профир А В *Биофизика* **34** 259 (1989)
58. Пташне М *Переключение генов. Регуляция генной активности и фаг λ* (М.: Мир, 1988)
59. Коварский В А, Профир А В *Молекулярная биология* **25** 1293 (1991)
60. Дубинин Н П *Потенциальные изменения в ДНК и мутации: Молекулярная цитогенетика* (М.: Наука, 1978)
61. Покосовская А В, Коварский В А *Докл. АН СССР* **313** 457 (1990)
62. Hunter T, Seflon B M *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77** 1311 (1980)
63. Дубинин Н П *Новое в современной генетике* (М.: Наука, 1986)
64. Георгиев Г П *Молекулярная биология* **29** 124 (1981)
65. Жакоб Ф, Моно Ж *Молекулярная биология. Проблемы и перспективы* (М.: Наука, 1964)
66. Чернавский Д С, Григоров Л Н, Полякова М С *Колебательные процессы в биологических и химических системах* (М.: Наука, 1967)
67. Григоров Л Н, Полякова М С, Чернавский Д С *Молекулярная биология* **1** 410 (1967)
68. Ньюсхолм Э, Старт К *Регуляция метаболизма* (М.: Мир, 1977)
69. Северин Е С, Кочеткова М Н *Роль фосфорилирования в регуляции клеточной активности* (М.: Наука, 1985)
70. Благовещенский А В *Биохимическая эволюция цветковых растений* (М.: Наука, 1966)
71. Созинов А А *Полиморфизм белков и его значение в генетике и селекции* (М.: Наука, 1985)
72. Льюин Б *Гены* (М.: Мир, 1987)
73. *Mobile Genetic Elements* (Ed. Shapiro) (New York: Academic Press, 1983)
74. Kunze R et al., in *Proc. XVth Conf. of the Eucarpia Maize and Sorghum Section* (Bergamo, Italy, 1993)

Quantum processes in biological molecules. Enzyme catalysis

V.A. Kovarskiĭ

Institute of Applied Physics, Academy of Sciences, Republic Moldova,

str. Academy 5, Kishinev, 2028-MD, Moldova

Tel. (7-042) 272-8261

E-mail: vkovarsky@yahoo.com

The oxidation-reduction enzymatic reaction is treated as a nonadiabatic multiquantum transition from the initial substrate-enzyme complex to a product-free enzyme system. The contribution from the low-frequency (conformation) degrees of freedom of the enzyme molecule to the quantum transition (described in terms of the reaction coordinate) is taken into account. It is shown that due to the excitation of the low-frequency vibrations of enzyme molecules, an external electromagnetic field strongly influences the enzymatic reaction rate, a fact from which the nature of the so-called narrow biological resonances may be understood. A new mechanism giving rise to ultraviolet radiation from biological membranes is discussed. Using the theory, the origin of UV radiation and the dipole ordering of globular proteins in cells can be explained.

PACS numbers: 33.80.Rv, **87.10.+e**, **87.15.-v**, **82.50.-m**

Bibliography — 74 references

Received 26 October 1998, revised 28 April 1999