

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР

ПРЕПРИНТ

В.Д.ЛАХНО, А.М.МОЛЧАНОВ

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ
ПРОТЯЖЕННЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ
СОСТОЯНИЙ В
КОНДЕНСИРОВАННЫХ СРЕДАХ**

ПУШINO - 1987

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР

ПРЕПРИНТ

В.Д.ЛАХНО, А.М.МОЛЧАНОВ

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ
ПРОТЯЖЕННЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ
СОСТОЯНИЙ В
КОНДЕНСИРОВАННЫХ СРЕДАХ**

ПУШINO - 1987

Обсуждается новый подход к проблеме электронных состояний в биологических системах. Вводится представление о протяженных электронных состояниях. В растворах белков их размер сравним с размером белковой головулы. Формулируются математические модели таких состояний и возможные подходы их исследования. Обсуждаются условия, при которых реализуются протяженные электронные состояния и способы их экспериментального изучения.

© Научный центр биологических исследований АН СССР
в Пущине, 1987 г.

1. Введение

Развитие молекулярной биологии (особенно генной и белковой инженерии) подготовило почву для клеточной биологии.

Но клеточная биология – слишком сложный объект для математического моделирования. К счастью, промежуточный уровень между молекулой и клеткой (надмолекулярные комплексы) имеет, как можно надеяться, вполне самостоятельное значение. Созрела необходимость перехода от статических, структурных рассмотрений к изучению динамики. Именно такую форму, пavidиному, приобретает сегодня извечная проблема соотношения структуры и функции.

Для молекулярной биологии привычно чисто классическое рассмотрение атомного скелета молекул (например рентгено-структурный анализ). Электронные же свойства (фотоизлучение и поглощение, например) не менее традиционно рассматриваются в рамках квантовой химии.

Такое противопоставление вполне разумно, когда речь идет о медленных (классических) движениях атомов и молекул и быстрых (квантовых) переходах электрона.

Положение, однако, меняется, когда речь заходит о функционировании надмолекулярных комплексов. Можно высказать гипотезу, что в этих сложных движениях происходит выравнивание скоростей электронных и атомных перестроек. Близкая по стилю (точнее двойственная – в пространстве, а не во времени) задача давно обсуждается в физике твердого тела в связи с проблемой полярона. Главный результат допускает простое истолковование. Если полярон Боголюбова-Пекара в основном состоянии локализован на одном атоме (или нескольких ближайших атомах), то полярон даже в первом возбужденном состоянии в десятки раз протяженнее.

В биологических надмолекулярных комплексах эффективный размер распределенного электрона оказывается сравним с размером самого комплекса. Это обстоятельство позволяет сформулировать новую точку зрения на роль электронных состояний в функционировании таких комплексов. Особую актуальность эти вопросы приобрели в связи с обсуждением проблемы биомолекулярной и молекулярной электроники.

Основная цель настоящего сообщения – обозначить эти новые подходы к исследованию электронных состояний в сложных биологических системах.

Центральной темой обсуждения будет возможность реализации в таких системах протяженных электронных состояний. Под протяженным электронным состоянием понимается состояние, которое охватывает десятки (и более) молекул среды.

Обобщение стандартных квантохимических подходов (включая различного рода обобщения типа функционалов электронной плотности и др.) в этом случае сопряжено с большими трудностями, как вычислительными, так и теоретическими.

Вместе с тем, состояния такого типа могут играть важную роль в процессах передачи электронов на большие расстояния, фотоиндированных биохимических процессах, явлениях катализа, проблемах биозелектроники и др. Основой интерес представляет круг задач, связанный с такими состояниями в белковых системах.

2. Экспериментальные подходы к исследованию электронных состояний в белковых системах

Рассматриваемые ниже белки – цитохромы и миоглобины в растворе. Дадим краткую классификацию основных методов экспериментального исследования электронного переноса в таких системах.

I. Оксидительно-восстановительные реакции в белковых растворах (тейновые процессы переноса электрона [1]). Это основной ме-

тод исследования процессов электронного транспорта, в тоже время является наименование информативным, т.к. почти ничего не говорит о природе электронных состояний, реализующихся в процессе химической реакции (фиксируется "окисленная" и "восстановленная" формы).

II. Перенос электрона в белках при фотовозбуждении глобулы. Практически проводятся измерения двух типов:

а) исследуется влияние акцепторов (в качестве последних могут выступать и сами белковые глобулы) на тушение люминесценции фотовозбужденной глобулы [2]

б) спектроколические исследования изменения полос поглощения при фотовозбуждении глобулы [3,4]. Этот способ требует большей технической оснащенности (в частности необходима спектроскопическая техника с миллисекундным разрешением, ИК-техника и др.), однако получаемые таким образом данные более детальны, чем в случае IIa), например позволяют выделять интермедиаты.

III. Измерение скорости электронного переноса методом ЭПР [5]. Возможности использования этого метода для исследования электронного переноса будут осуждаться ниже.

IV. Другие методы.

3. Поляронная модель (критерии реализации)

Основой для введения протяженных электронных состояний в конденсированной среде, обладающей сложным профилем потенциальных энергий (биомакромолекулы) может служить поляронная модель. На рис.1 показано образование поляронного состояния в среде, обладающей сложным потенциальным рельефом.

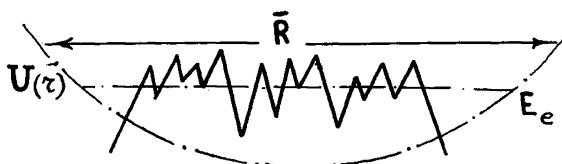


Рис.1. $U(r)$ – поверхность потенциальной энергии, формируемой молекулами среды (сплошная линия). Профиль потенциальной энергии, формируемой электроном в поляронном состоянии (штрих-пунктир), E_e – уровень электронной энергии в поляронной яме, \bar{R} – эффективный радиус состояния.

Принципиальным отличием от квантохимического описания является то, что электрон вообще не вступает в химическую связь с молекулами среды. Для реализации таких состояний необходимо, чтобы выполнялись следующие условия:

а) $|E_e| / \hbar \bar{\omega} \gg 1$

б) $\bar{R} / \bar{a} \gg 1$

где $\hbar \bar{\omega}$ – средняя энергия поляризационных колебаний среды, \bar{a} – среднее характерное расстояние между молекулами среды. Условия а), б) представляют собой соответственно условие адабатичности и условие континуальности модели [6]. Условие адабатичности можно сформулировать как условие классического описания молекул среды и

квантовое описание для электрона (строгое обоснование возможности такого разделения дано в работах Богоявова [7]). Условие б) есть условие протяженности электронного состояния. Эти условия как правило реализуются в полярных жидкостях (сольватированный электрон). На рис.2 показаны нулевое и первое самосогласованные состояния электрона в полярной жидкости. Подробный расчет параметров таких состояний в полярных жидкостях дан в [8].

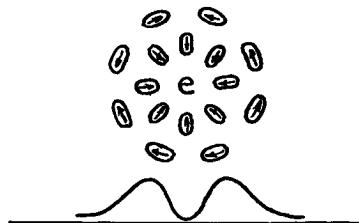


Рис.2а).

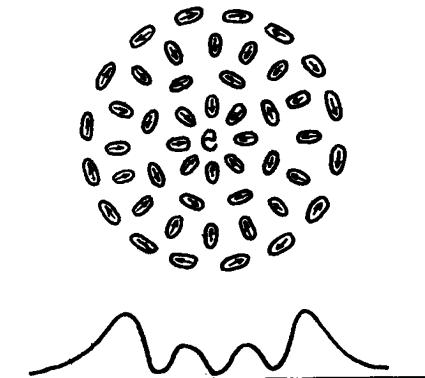


Рис.2б).

Основное 2а) и возбужденное 2б) состояния сольватированного электрона. Дипольные моменты молекул среды показаны стрелками. Под каждым из рисунков приведен график плотности поляризации среды.

4. Математические модели протяженных состояний в белковых глобулах

Простейшая модель белковой глобулы в растворе – модель диэлектрической полости (рис.3) (dielectric cavity [9]).

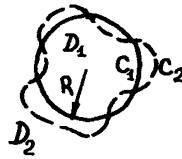


Рис.3
Пунктиром показано отклонение глобулы
от сферической формы.

Простейшее обобщение такой безгемовой сферически-симметричной модели связано с учетом полярности аминокислотных остатков (рис.4).

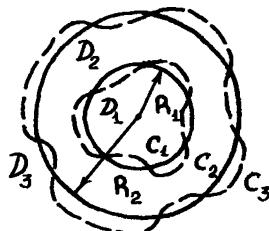


Рис.4
Пунктиром показано отклонение слоев
от сферической формы.

Для N слоев поляронная модель приводит к следующей цепочке нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\hbar^2}{2m} \Delta \Psi + \Pi \Psi + W \Psi &= 0 \\ \Delta \Pi + 4\pi c_1 \Psi^2 &= 0 \quad r \in D_1 \\ \Delta \Pi + 4\pi c_2 \Psi^2 &= 0 \quad r \in D_2 \\ \vdots &\vdots \\ \Delta \Pi + 4\pi c_N \Psi^2 &= 0 \quad r \in D_N \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \Psi(S_1 - 0) &= \Psi(S_1 + 0) \\ \Psi(S_2 - 0) &= \Psi(S_2 + 0) \\ \vdots &\vdots \\ \Psi(S_{N-1} - 0) &= \Psi(S_{N-1} + 0) \end{aligned} \quad (1')$$

$$\begin{aligned}\Pi(S_1-0) &= \Pi(S_1+0) \\ \Pi(S_2-0) &= \Pi(S_2+0) \\ \cdots &\cdots \\ \Pi(S_{N-1}-0) &= \Pi(S_{N-1}+0)\end{aligned}\quad (1'')$$

ψ – волновая функция электрона, Π – поляризационный потенциал глобулы и растворителя, индуцированный электроном. Реально $N < 10$. Параметры C_1, \dots, C_N – экспериментальные (см. напр. [10]) или подгоночные параметры среды. В простейшем случае (рис. 3) (1), (1'), (1'') переходит в систему трех дифференциальных уравнений.

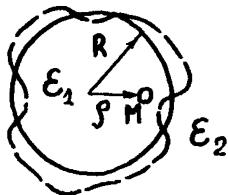
Необходимо подчеркнуть, что уже модель N=2 (рис. 3) приводит к качественно новым представлениям об электронных состояниях в белковых системах. Так радиус возбужденного самосогласованного состояния в этом случае сравним с размером глобулы ($30-40\text{ \AA}$, a_b – боровский радиус), а энергия электрона лежит в ИК диапазоне (оценки вытекают из грубо го сравнения с неограниченной изотропной полярной средой [8]). Численное решение модели $N = 2$ не вносит принципиальных трудностей в разработанные алгоритмы решения таких задач [11, 12] и должно давать: распределение электронной плотности в глобуле, спектр электронных состояний. Создание соответствующего банка данных может быть использовано для расчета скоростей химических реакций и электронного переноса.

5. Дальнейшие обобщения (гемовые белки)

Для протяженных электронных состояний учет гема сводится к включению в потенциал задачи (1) дальнодействующего кулоновского потенциала, т.е. замене в первом из уравнений (1) $\Pi(r)$ на $\Pi(r)+\Phi(r)$,

$$\Phi(r) = \begin{cases} \frac{q}{\epsilon_1 |\bar{r} - \bar{p}|} + q \frac{\epsilon_1 - \epsilon_2}{\epsilon_1} \sum_{l=0}^{\infty} \frac{l+1}{\epsilon_1 l + \epsilon_2(l+1)} \frac{|\bar{p}|^l |\bar{r}|^l}{R^{2l+1}} P_l(\cos\theta), & r < R \\ q \sum_{l=0}^{\infty} \frac{2l+1}{\epsilon_1 l + \epsilon_2(l+1)} \frac{|\bar{p}|^l}{|\bar{r}|^{l+1}} P_l(\cos\theta), & r \geq R \end{cases} \quad (2)$$

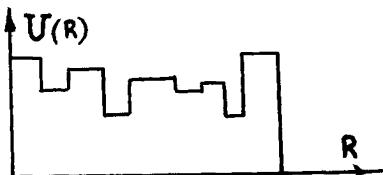
где q – заряд гема, P_l – полиномы Лежандра. Обобщение модели $N=2$ в этом случае изображено на рис. 5. Расчет такой модели определяет электронную плотность и в простейшем варианте ее распределение на гарнице глобулы. Это открывает возможность целенаправленных экспериментов, в частности ЭПР на акцепторах, расположенных вблизи поверхности глобулы и ориентационных экспериментов по тестированию электронной плотности на поверхности глобулы.



На рис.5 пунктиром показано отклонение глобулы от сферической формы.

6. Полярные модели с учетом результатов молекулярной динамики и рентгеноструктурного анализа

Данные рентгеноструктурного анализа глобуллярных белков позволяют определить распределения полярных групп в глобуле. С этой целью используются методы Монте-Карло, молекулярной динамики и др. [9]. Типичный профиль получаемых потенциальных поверхностей показан на рис.6.



Точные расчеты профиля $U(r)$ связаны с решением уравнения Пуассона:

$$\vec{\nabla} (\epsilon_r \vec{\nabla} U(r)) = \rho(r) \quad (3)$$

где $U(r)$ — данные рентгеноструктурного анализа и соответствующей обработки методами молекулярной динамики [9, 13].

7. Помехоустойчивость и предельные возможности молекулярной электроники

Протяженные электронные состояния являются промежуточными во многих радиационных, фотохимических, электронно-транспортных и других процессах. Детальный расчет свойств таких состояний связан также с оценками надежности (помехозащищенности) прогнозируемых молекулярных систем (МЭП). Качественные оценки времени существования безызлучательных возбужденных состояний непосредственно вытекают из полуклассического описания. Время перехода из состояния "a" в состояние "b" определяется параметрами активных центров и свойствами перевальной точки q^* в конфигурационном пространстве:

$$\tau \sim \exp [U(q^*)/T] \quad (4)$$

Величина $U(q^*)$ непосредственно связана с теплотой реакции и энергией реорганизации среды.

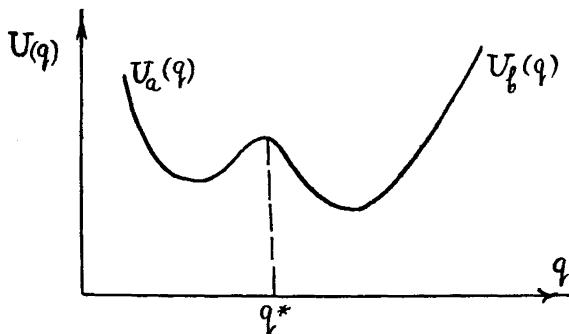


Рис.7. Поверхности потенциальных энергий $U(q)$ в конфигурационном пространстве.

Таким образом, скорость перехода целиком определяется топологией распределения электронной плотности в белковой глобуле, т.е. основана на результатах расчетов моделей 4-6.

8. Ожидаемые результаты

В отсутствие конкретных расчетов и соответствующих экспериментов характер излагаемых результатов с необходимостью приобретает статус прогнозов. Во всех случаях излагаемые подходы представляют собой альтернативную модель. Так, например, различные варианты моделей преимущественного транспорта электронов, преимущественных направлений химических реакций и т.д. [14]. В рассматриваемом подходе могут быть проинтерпретированы с точки зрения топологических свойств электронной плотности в моделях 5, 6 (рис.8).

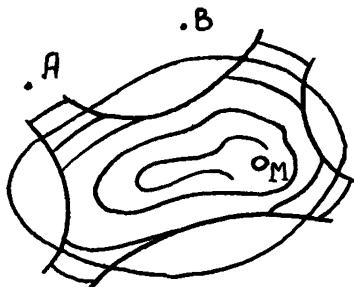


Рис.8. Линии уровня электронной плотности возбужденного самосогласованного состояния в белковой глобуле (Парамагнитный центр в точке А - дает сигнал. В точке В сигнал отсутствует.)

Рукава электронной плотности на рис.8 представляют собой преимущественные направления электронного транспорта. Однозначный выбор модели может быть осуществлен лишь на основе экспериментов. Так, например, в моделях преимущественного транспорта вдоль водородных

связей, пептидных цепей, туннельным переносом, зонным транспортом и т.д. ЭПР сигнал при фотовозбуждении гемового электрона отсутствует в случае, когда парамагнитный центр в точке А (рис.8) является донором. В обсуждаемых моделях сигнал в точке А должен возникать независимо от энергии средства глобулы к парамагнитному центру. Из сказанного следует, что в настоящее время электронные свойства в белковых системах еще мало изучены. Необходимо развитие как теоретических, так экспериментальных работ. Так, например, расчет распределения электронной плотности гемового электрона в полярных моделях дает: распределение вероятных выходов электронной плотности на поверхность глобулы; направления и скорости химических реакций; спектральные характеристики полярных состояний; альтернативные модели квантовохимических расчетов. Это стимулирует постановку новых экспериментов, связанных с: определением полярных полос поглощения; экспериментальной идентификацией полярной модели по эффектам ориентационного тушения люминесценции; конструирование белковых систем с полярным транспортом (в частности в металлоаммиачных растворителях).

Развитие теоретических представлений тесно связано с разработкой соответствующих математических средств:

- а) программ для решения нелинейных граничных задач;
- б) программ решения многомерных вариационных задач;
- в) программ для вычисления многомерных интегралов.

В настоящее время трудно предсказать возможные практические приложения. Даже простое использование аналогий позволяет прогнозировать возможность создания перестраиваемых лазеров в ИК-диапазоне, электронные запоминающие системы, основанные на выжигании спектральных полос, электронных переключателей конформационных состояний белков, различного рода зондов, датчиков и др.

В заключении авторы выражают благодарность Е.П.Атанасову, а также сотрудникам лаборатории биофизической химии белков (София, НРБ) за многочисленные обсуждения различных аспектов рассмотренных в работе проблем.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] Antonini E. and Brunori M. "Hemoglobin and Myoglobin and their reactions with ligands" Noth-Holland Publ.Co., Amstrdam, 1971.
- [2] Isied Stephan S. "Long-Rang Electron Trausfer in Peptides and Proteins" Progr-Inorg. Chem. Vol.32, p.443-517, 1984 N.Y.
- [3] Glad B. "Experimental Approaches to Studying Biological Electron Trasfer" Journ. of Chem. Education, v.62, N11, 1985.
- [4] Toshiharu Horie, Maniara G. and Vanderkor J.M. "Interaction of electron acceptors with the exited triplet state of the cytochrome C" ibid, vol.177, N2, p.1993, 1985.
- [5] Hoffman "Triplet state Electron Paramagnetic Resonance studies of Zinc Porphyrins and Zinc-Substituted Hemoglobins and Myoglobins" Journ. American Chemical Society 197:71 April 2, 1975.
- [6] Пекар С.И. "исследования по электронной теории кристаллов" Гостехиздат, 1951.

[7] Боголюбов Н.Н. УМЖ, 1950, т.2, с.3; Избранные труды, т.2, Киев, Наука и техника, 1970, с.499-519.

[8] Лахно В.Д. "Возбужденные состояния сольватированных электронов" преринт НЦБИ АН СССР, Пущино, 1983.

[9] Neil K. Rogers "The Modelling of Electrostatic interactions in the function of globular Proteins" Progress in biophysics & molecular biology" Vol.48, N1, pp.37-66, 1986.

[10] Atanasov B.P., Karshikov A.P. "Semi-Empirical method for calculation of Electrostatic interactions in proteins" Studia biophysica vol.105, 1985, N1, p.11-22.

[11] Балабаев Н.К., Лахно В.Д. "О структуре полярона сильной связи" препринт НЦБИ АН СССР, Пущино, 1979.

[12] Балабаев Н.К., Лахно В.Д., Молчанов А.М. "Возбужденные самосогласованные состояния электронов в гомополярных кристаллах" препринт НЦБИ АН СССР, Пущино, 1983.

[13] Arieh Warshel and Stephen T. Russel "Calculation of electrostatic interactions in biological systems and in Solutions" Quarterly Review of Biophysics 17, 3, pp.283-422, 1984, Printed in Great Britain.

[14] Петров З.Г. "Физика переноса зарядов в биосистемах" Киев, Наукова Думка, 1984.

С О Д Е Р Ж А И Е

1. Введение
2. Экспериментальные подходы к исследование электронных состояний в белковых системах
3. Полярная модель (критерии реализации)
4. Математические модели протяженных состояний в белковых глобулах
5. Дальнейшие обобщения (гемовые белки)
6. Полярные модели с учетом результатов молекулярной динамики и рентгеноструктурного анализа
7. Помехоустойчивость и предельные возможности молекулярной электроники
8. Ожидаемые результаты

Виктор Дмитриевич Лахно, Альберт Макарович Молчанов

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОТЯЖЕННЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ СОСТОЯНИЙ
В КОНДЕНСИРОВАННЫХ СРЕДАХ

Препринт

Подписано в печать 4.08.87 г. Т14370. Тир. 350 экз. Зак. 596Р. Уч.-изд. л. 0,76.
Усл. п.-л. 0,75. Изд. № 292. Бесплатно.

Отпечатано на ротатпринте в Отделе научно-технической информации Научного центра
биологических исследований АН СССР в Пушкине.

