

Ультраметрическое случайное блуждание и динамика белковых молекул¹

В. А. Аветисов^{2,3}, А. Х. Бикулов², А. П. Зубарев⁴

Поступило в сентябре 2013 г.

Представлен краткий обзор использования p -адического уравнения ультраметрического случайного блуждания для описания конформационной динамики белковых молекул. Рассмотрены два основных эксперимента, определяющих свойства флуктуационно-динамической подвижности белковых молекул от 300 до 4 К, — исследование кинетики связывания СО миоглобином и исследование спектральной диффузии в белках. Показано, что ультраметрическое описание позволяет сложить единую картину конформационной подвижности белковой молекулы во всей этой области температур и осознать тот факт, что она меняется самоподобным образом. Эта особенность белковых молекул, до сих пор остававшаяся скрытой, существенно расширяет представление об устройстве структур наноразмерного масштаба, относящихся к семейству молекулярных машин.

DOI: 10.1134/S03719685.....

1. ВВЕДЕНИЕ

К ультраметрическим моделям, появившимся в начале 80-х годов прошедшего столетия в статистической физике спиновых систем с беспорядком, с самого начала был проявлен повышенный интерес (см., например, [1, 2] и более раннюю модель [3]). Эти модели показали, что если в системе имеется большое число разномасштабных “внутренних противоречий” (фрустраций), то равновесие может достигаться путем выращивания дерева фаз, дробящего фазовое пространство на иерархически вложенные друг в друга области. При таком разбиении соотношение масштабов фазовых областей удовлетворяет сильному неравенству треугольника — неравенству, которому подчинено ультраметрическое расстояние, и в этом смысле низкотемпературные спиновые конфигурации оказываются скоррелированы ультраметрически.

Почти сразу вслед за появлением ультраметрической модели спинового стекла аналогичная идея была высказана и в отношении конформационных состояний белковой молекулы [4, 5]. В этом случае состояния ассоциируются с локальными минимумами ландшафта потенциальной энергии белковой молекулы, а сам энергетический ландшафт представляется в виде иерархии вложенных друг в друга бассейнов локальных минимумов.

Следует заметить, что буквальный перенос ультраметрического описания фазовых состояний спинового стекла на конформационные состояния белковой молекулы был спровоцирован популярной тогда аналогией между низкотемпературными белками и стеклами (см., например, [6]). Как и у стекол, атомная подвижность полимерных глобул, и белковых глобул в частности, обставлена разномасштабными ограничениями, порождающими сильно пересеченные энергетические ландшафты с астрономически большим числом локальных минимумов. В этом

¹Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 11-01-12114-офи-м и 13-01-00790-а).

²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия.

³E-mail: avetisov@chph.ras.ru

⁴Самарский государственный университет путей сообщения, Самара, Россия; Самарский государственный аэрокосмический университет, Самара, Россия.

отношении белки напоминают стекла, и некоторые их термодинамические свойства, например низкотемпературное поведение теплоемкости, совпадают. Однако белки радикально отличаются от неупорядоченных глобулярных структур уникальной функциональной способностью. Они способны выполнять точные операции с объектами атомного масштаба, и физические причины этой их особенности остаются неясными.

Функциональность белков давно является местом столкновения двух взаимоисключающих взглядов на белок — исторически первоначальной каталитической концепции и более поздней концепции “белок–машина” [7]. Согласно первой белок действует подобно химическому катализатору, т.е. понижает барьер активации реакции и увеличивает тем самым скорость химического превращения. Происхождение общеупотребительного термина “ферментативный катализ” связано именно с такими представлениями. Основное внимание тут уделяется каталитическому центру (активному центру белка), а всей остальной части белковой структуры отводится роль статического окружения, обеспечивающего селективное связывание реагента с каталитическим центром.

Прямо противоположную точку зрения отражает концепция “белок–машина”. Согласно этим представлениям белок не ускоряет, а, напротив, замедляет протекание элементарного химического акта (образование или разрыв химической связи, перемещение заряда и т.п.). Медленная конформационная динамика белковой молекулы вдоль выделенной степени свободы контролирует протекание элементарного акта в активном центре белка на большой шкале временных масштабов (от наносекунд до сотен миллисекунд) и играет определяющую роль в осуществлении ферментативной функции [7–9]. Эта особенность и придает белку свойства “машины”, способной манипулировать одиночными зарядами, атомами и молекулами на фоне тепловых флуктуаций.

Хотя уже давно показано, что интерпретация белка как химического катализатора ведет к физически бессмысленным значениям энергии и энтропии активации большинства ферментативных реакций (см., например, [7]), она продолжает использоваться во многих работах. Это обусловлено не столько тем, что с физически простой концепцией трудно расстаться даже тогда, когда она очевидно неприменима, сколько отсутствием приемлемого описания многомасштабной динамики белка. Нетривиальность этой задачи видна уже из ее формальной постановки. Если энергетический ландшафт молекулярной структуры $\Phi(r)$ ($r \in \mathbb{R}^N$, \mathbb{R}^N — пространство состояний структуры, N — число ее степеней свободы) удастся как-то определить (скажем, из межатомных взаимодействий), то, задав уравнения движения на многообразии $\Phi(r)$, можно описать динамику структуры решением подходящей задачей Коши. Такая программа может быть численно реализована даже для многоатомных структур (см., например, [10, 11]). Однако полная компьютерная реконструкция функционального акта белка, в которой были бы одинаково хорошо представлены движения всех фрагментов белковой структуры на временах от $\sim 10^{-9}$ до $\sim 10^0$ с, находится вне таких возможностей. Энергетические ландшафты белков оказываются слишком многомерными и слишком “пересеченными”. Компьютерное моделирование конформационной динамики структур, сопоставимых по сложности с белками, вне зависимости от вычислительных ресурсов способно дать либо детальное представление о поведении структуры в относительно малой области конформационного пространства, либо (при сильном огрублении описания) эскизное представление о ее поведении в целом. Поэтому аналитические модели становятся тут особенно ценными.

Понятно, что математическое описание динамики белка в любом случае требует упрощения. Однако оно, вообще говоря, не обязано быть универсальным, а должно лишь быть релевантным рассматриваемой структуре и поставленным к ней вопросам. В этой части концепция “белок–машина” пока не имеет хорошего основания, и ценность того или иного описания определяется, главным образом, теми возможностями, которые оно способно предоставить для решения этой проблемы. Ультраметрические модели и p -адический анализ, как нам

представляется, дают тут богатые возможности. Некоторые из них мы демонстрируем в данном обзоре.

Обзор организован следующим образом. В разд. 2 кратко изложены элементы анализа над полем p -адических чисел и теории ультраметрических случайных процессов, главным образом, чтобы сделать обзор самодостаточным для широкого круга читателей и ввести необходимые обозначения. Изложение p -адического анализа и его приложений читатель может найти, например, в монографиях [12, 13] и обзоре [14]. Важное значение для понимания того, как измеряемые в эксперименте характеристики локальной подвижности белковой структуры связаны с конформационной динамикой белка, имеет задача о первом возвращении и числе возвращений для ультраметрического случайного блуждания. Она изложена в разд. 3. Основной инструмент всех следующих приложений — это p -адическое описание конформационной динамики белковой молекулы; оно дано в разд. 4. Этим разделом завершается изложение математической основы описания экспериментов. Читатель, знакомый с содержанием этих разделов и проявляющий интерес к физическому эксперименту, может прямо обратиться к разд. 5 и 6, в которых описаны спектральная диффузия в низкотемпературных белках и кинетика связывания СО миоглобином. Наконец, в заключительном разд. 7 мы обсуждаем те особенности белковых молекул, благодаря которым применение p -адического описания оказывается столь успешным.

2. ЭЛЕМЕНТЫ АНАЛИЗА НАД ПОЛЕМ p -АДИЧЕСКИХ ЧИСЕЛ И ТЕОРИИ УЛЬТРАМЕТРИЧЕСКИХ СЛУЧАЙНЫХ ПРОЦЕССОВ

Поле p -адических чисел \mathbb{Q}_p вводится как пополнение поля рациональных чисел \mathbb{Q} по p -адической норме $|\cdot|_p$. Пусть p — фиксированное простое число, тогда любое рациональное число $x \neq 0$ однозначно представимо в виде

$$x = \pm p^\gamma \frac{a}{b},$$

где γ — целое число, a и b — натуральные числа, не делящиеся на p и не имеющие общих множителей. p -Адическая норма $|x|_p$ числа $x \in \mathbb{Q}_p$ определяется равенствами $|x|_p = p^{-\gamma}$, $|0|_p = 0$. Пополнение поля \mathbb{Q} по таким образом определенной норме, т.е. множество всех сходящихся по данной норме последовательностей Коши, есть поле p -адических чисел \mathbb{Q}_p . Метрика $\rho(x, y) = |x - y|_p$ превращает \mathbb{Q}_p в полное, сепарабельное, вполне несвязное, локально компактное, ультраметрическое пространство. На \mathbb{Q}_p существует единственная (с точностью до множителя) мера Хаара $d_p x$, инвариантная относительно сдвигов: $d_p(x + a) = d_p x$. Обычно эту меру нормируют так, чтобы выполнялось условие

$$\int_{\mathbb{Z}_p} d_p x = 1,$$

где $\mathbb{Z}_p = \{x \in \mathbb{Q}_p : |x|_p \leq 1\}$ есть кольцо целых p -адических чисел. При таком соглашении мера $d_p x$ единственна.

Ниже используются следующие обозначения: $B_r(a) \equiv \{x \in \mathbb{Q}_p : |x - a|_p \leq p^r\}$ есть p -адический шар радиуса p^r с центром в точке a ; $S_r(a) \equiv \{x \in \mathbb{Q}_p : |x - a|_p = p^r\}$ есть p -адическая сфера радиуса p^r с центром в точке a ; $B_r \equiv B_r(0)$ и $S_r \equiv S_r(0)$ — соответственно p -адический шар радиуса p^r с центром в точке 0 и p -адическая сфера радиуса p^r с центром в точке 0, $\mathbb{Z}_p \equiv B_0$ есть p -адический шар единичного радиуса с центром в точке 0. Будем также обозначать через $\Omega(M)$ характеристическую функцию любого множества $M \subset \mathbb{Q}_p$, например,

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

Определим класс W^α ($\alpha \geq 0$) комплекснозначных функций $\varphi(x)$ на \mathbb{Q}_p , удовлетворяющих следующим условиям:

- 1) $|\varphi(x)| \leq C(1 + |x|_p^\alpha)$, где C — константа;
- 2) существует натуральное число $N = N(\varphi)$ такое, что для любых $x \in \mathbb{Q}_p$ и $x' \in \mathbb{Q}_p$ таких, что $|x'|_p \leq p^{-N}$, имеет место равенство $\varphi(x + x') = \varphi(x)$.

Функция $\varphi(x)$, удовлетворяющая условию 2), называется *локально постоянной*, а число $N(\varphi)$ — *показателем локального постоянства* функции. Если функция φ зависит от действительного параметра t , то будем говорить, что $\varphi \in W^\alpha$ *равномерно по t* , если постоянная C и показатель N не зависят от t . Множество финитных функций из W^0 называют *основными функциями* (функциями Брюа–Шварца) и обозначают через D , а множество всех обобщенных функций на D обозначают через D' .

Характером поля \mathbb{Q}_p как абелевой аддитивной группы является комплекснозначная функция $\chi_p(x)$ на \mathbb{Q}_p со следующими свойствами:

- 1) $|\chi_p(x)| = 1$;
- 2) $\chi_p(x) = 1 \Leftrightarrow x = 0$;
- 3) $\chi_p(x + y) = \chi_p(x)\chi_p(y)$ для всех $x, y \in \mathbb{Q}_p$.

Можно показать, что все характеры на \mathbb{Q}_p образуют группу $X(\mathbb{Q}_p)$, которая изоморфна группе \mathbb{Q}_p , и любой элемент $\chi_p(x) \in X(\mathbb{Q}_p)$ представим в виде $\chi_p(x) = \chi(kx)$, где $\chi(x) \equiv \exp(2\pi i\{x\})$ и $\{x\}$ — дробная часть x . Отметим, что $X(\mathbb{Q}_p) \subset W^0$.

Преобразование Фурье функции $\varphi(x) \in L^1(\mathbb{Q}_p, d_p x)$ определяется формулой

$$\tilde{\varphi}(k) = \int_{\mathbb{Q}_p} \chi(kx)\varphi(x) d_p x, \quad k \in \mathbb{Q}_p. \quad (2.1)$$

Для $\tilde{\varphi}(k) \in L^1(\mathbb{Q}_p, d_p k)$ обратное преобразование Фурье определяется как

$$\varphi(x) = \int_{\mathbb{Q}_p} \chi(-kx)\tilde{\varphi}(k) d_p k, \quad x \in \mathbb{Q}_p. \quad (2.2)$$

Оператор D_x^α (псевдодифференциальный оператор Владимирова [12]), $\alpha > 0$, определяется на функциях $\varphi \in W^\beta$, $0 \leq \beta < \alpha$, формулой

$$D_x^\alpha \varphi(x) = -\frac{1}{\Gamma_p(-\alpha)} \int_{\mathbb{Q}_p} d_p y \frac{\varphi(y) - \varphi(x)}{|x - y|_p^{\alpha+1}}, \quad (2.3)$$

где $\Gamma_p(-\alpha) = (1 - p^{-\alpha-1})/(1 - p^{-\alpha})$ есть p -адический аналог гамма-функции.

Над полем \mathbb{Q}_p можно рассматривать случайные процессы. Согласно аксиоматике Колмогорова [15, 16] *измеримым пространством* называется пара $\{\Omega, \Sigma\}$, где Ω — некоторое множество, Σ есть σ -алгебра подмножеств множества Ω . *Вероятностным пространством* называется тройка $\{\Omega, \Sigma, P\}$, где $\{\Omega, \Sigma\}$ есть измеримое пространство и P есть счетно аддитивная неотрицательная мера на Σ такая, что $P(\Omega) = 1$. Элемент $A \in \Sigma$ называется *событием*, а мера $P(A)$ называется *вероятностью события A* . Пусть $\{Y, \mathcal{B}\}$ — измеримое пространство. Отображение $\xi: \Omega \rightarrow Y$ называется $\Sigma|\mathcal{B}$ -*измеримым*, если $\xi^{-1}(B) \in \Sigma$. Произвольное $\Sigma|\mathcal{B}$ -измеримое отображение ξ называется *случайной переменной со значением в Y* и обозначается $\xi = \xi(\omega)$. Такая функция $\xi(\omega)$ индуцирует вероятностную меру $P_\xi(B) = P\{\xi^{-1}(B)\}$ на множествах $B \in \mathcal{B}$. Функция $P_\xi(B)$ называется *функцией распределения случайной величины ξ* .

Случайное отображение множества T в измеримое пространство $\{Y, \mathcal{B}\}$ определяется как отображение $\xi(t, \omega): T \times \Omega \rightarrow Y$ такое, что для любого фиксированного $t \in T$ оно является измеримым отображением из (Ω, Σ) в $\{Y, \mathcal{B}\}$, т.е. для любого $B \in \mathcal{B}$ имеем

$$\{\omega \in \Omega: \xi(t, \omega) \in B\} \in \Sigma.$$

Если параметр t интерпретировать как время, случайное отображение называется *случайным процессом*.

Пусть $Y \equiv \mathbb{Q}_p$, T — положительная полупрямая $T \equiv \mathbb{R}_+^1$. В качестве вероятностного пространства можно взять $\Omega \equiv \mathbb{Q}_p$ и $\Sigma \equiv \mathcal{B}$, где \mathcal{B} есть σ -алгебра всех борелевских подмножеств множества \mathbb{Q}_p . Для определения однородного во времени марковского случайного процесса на \mathbb{Q}_p достаточно задать плотность функции распределения $f(x, t)$ и плотность переходной функции $f(y, t|x)$, удовлетворяющие следующим условиям:

- 1) $f(x, t)$ является \mathcal{B} -измеримой на $x \in \mathbb{Q}_p$ для любого t ;
- 2) $\int_{\mathbb{Q}_p} f(x, t) d_p x = 1$;
- 3) $f(y, t|x) \geq 0$ для любых $x \in \mathbb{Q}_p$, $y \in \mathbb{Q}_p$ и $t > 0$;
- 4) $f(y, t|x)$ является $(\mathcal{B} \times \mathcal{B})$ -измеримой функцией от x, y для любого $t > 0$;
- 5) $\int_{\mathbb{Q}_p} f(y, t|x) d_p y \leq 1$ для любого $x \in \mathbb{Q}_p$ и $t \geq 0$;
- 6) для любых $x \in \mathbb{Q}_p$, $z \in \mathbb{Q}_p$, $s \geq 0$ и $t \geq 0$ выполнено уравнение Чепмена–Колмогорова

$$f(z, t + s|x) = \int_{\mathbb{Q}_p} f(z, t|y) f(y, s|x) d_p y; \quad (2.4)$$

- 7) для любых $z \in \mathbb{Q}_p$, $s \geq 0$ и $t \geq 0$ выполнено условие согласованности

$$f(z, t + s) = \int_{\mathbb{Q}_p} f(z, t|y) f(y, s) d_p y. \quad (2.5)$$

Можно показать, что из уравнения (2.4) следует уравнение

$$\frac{df(x, t|x_0)}{dt} = \int_{\mathbb{Q}_p} (W(x, y) f(y, t|x_0) - W(y, x) f(x, t|x_0)) d_p y, \quad (2.6)$$

где $W(x, y) = df(x, t|y)/dt|_{t=0}$, которое в литературе [17, 18] часто называют *уравнением Колмогорова–Феллера (основным кинетическим уравнением)*.

3. ЗАДАЧА О ПЕРВОМ ВОЗВРАЩЕНИИ И ЧИСЛЕ ВОЗВРАЩЕНИЙ ДЛЯ УЛЬТРАМЕТРИЧЕСКОГО СЛУЧАЙНОГО БЛУЖДЕНИЯ

Одной из классических задач для случайного блуждания на вещественной прямой является задача о нахождении функции распределения случайной величины — момента времени первого возвращения блуждающей “частицы” в начало координат. Аналогичная задача для случайного блуждания на p -адической “прямой” $\xi(t, \omega)$ занимает центральное место в описании экспериментов, рассматриваемых в данном обзоре.

Рассмотрим случайный процесс $\xi(t, \omega): \mathbb{R}_+^1 \times \Omega \rightarrow \mathbb{Q}_p$ с плотностью функции распределения

$$\varphi(x, t) = \int_{\mathbb{Q}_p} \exp(-|k|_p^\alpha t) \chi(kx) d_p k \quad (3.1)$$

и переходной плотностью

$$f(y, t|x) \equiv \varphi(y - x, t). \quad (3.2)$$

Можно показать, что функции (3.1), (3.2) определяют однородный марковский процесс.

Функция $\varphi(x, t)$ вида (3.1) является фундаментальным решением уравнения Владимирова

$$\frac{\partial}{\partial t} \varphi(x, t) = -D_x^\alpha \varphi(x, t). \quad (3.3)$$

В (3.3) оператор D_x^α (псевдодифференциальный оператор Владимирова), $\alpha > 0$, определяется на локально постоянных функциях на \mathbb{Q}_p формулой (2.3). Данный случайный процесс был введен в [12] как p -адический аналог случайного блуждания, при этом уравнение (3.3) было интерпретировано как p -адический аналог уравнения диффузии, хотя, конечно, D_x^α является нелокальным оператором и его интерпретация как аналога оператора Лапласа затруднительна. Заметим, что в отличие от винеровского процесса не существует непрерывных траекторий p -адического случайного блуждания $\xi(t, \omega)$, поскольку \mathbb{Q}_p — вполне несвязное топологическое пространство. Носителем случайного процесса $\xi(t, \omega)$ является класс всюду разрывных функций без разрывов II рода [12]. Физическая интерпретация оператора D_x^α становится более прозрачной, если, приняв во внимание вид интегрального представления (2.3) псевдодифференциального оператора D_x^α , смотреть на уравнение (3.3) как на основное кинетическое уравнение [19, 20].

Пусть эволюция плотности функции распределения $\varphi(x, t)$ случайного процесса $\xi(t, \omega)$ является решением задачи Коши для уравнения (3.3) с начальным условием

$$\varphi(x, 0) = \Omega(|x|_p \leq 1), \quad (3.4)$$

где

$$\Omega(|x|_p \leq 1) = \begin{cases} 1, & |x|_p \leq 1, \\ 0, & |x|_p > 1, \end{cases}$$

есть характеристическая функция области \mathbb{Z}_p .

Определение. Случайная величина $\tau_{\mathbb{Z}_p}(\omega) : \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+^1$, определенная условием

$$\tau_{\mathbb{Z}_p}(\omega) = \inf \{ t > 0 : |\xi(t, \omega)|_p \leq 1, \exists t' : |\xi(t', \omega)|_p > 1, 0 < t' < t \},$$

называется *временем первого возвращения траектории случайного процесса $\xi(t, \omega)$ в область \mathbb{Z}_p* .

Начальное условие (3.4), очевидно, подразумевает, что

$$P\{\omega \in \Omega : |\xi(0, \omega)|_p \leq 1\} = 1.$$

Для нахождения плотности функции распределения случайной величины $\tau_{\mathbb{Z}_p}(\omega)$ воспользуемся следующей теоремой, доказанной в [21].

Теорема 1. *Плотность функции распределения $f(t)$ случайной величины $\tau_{\mathbb{Z}_p}(\omega)$ удовлетворяет неоднородному уравнению Вольтерра*

$$g(t) = \int_0^t g(t - \tau) f(\tau) d\tau + f(t), \quad (3.5)$$

где

$$g(t) = -\frac{1}{\Gamma_p(-\alpha)} \int_{\mathbb{Q}_p \setminus \mathbb{Z}_p} \frac{\varphi(x, t)}{|x|_p^{\alpha+1}} d_p x. \quad (3.6)$$

Отметим, что $g(t)$ является непрерывной функцией и, следовательно, уравнение (3.5) имеет единственное решение в классе непрерывных функций (см., например, [22]). Функция $g(t)$ имеет нулевую степень роста при $t \rightarrow \infty$, что следует из оценки

$$g(t) \leq -\frac{1}{\Gamma_p(-\alpha)} \int_{\mathbb{Q}_p \setminus \mathbb{Z}_p} \frac{1}{|x|_p^{\alpha+1}} d_p x = -\frac{1}{\Gamma_p(-\alpha)} \frac{1-p^{-1}}{p^\alpha - 1}$$

(см., например, [20, 21]). Таким образом, существуют лаплас-образы функций $g(t)$ и $f(t)$, которые мы обозначаем через $G(s)$ и $F(s)$ соответственно.

Применяя к обеим частям (3.5) преобразование Лапласа, легко получить

$$F(s) = \frac{G(s)}{1 + G(s)}. \quad (3.7)$$

Для вычисления $G(s)$ подставим решение задачи Коши (3.3), (3.4), которое имеет вид (см. (3.1))

$$\varphi(x, t) = \int_{\mathbb{Q}_p} \Omega(|k|_p \leq 1) \exp[-|k|_p^\alpha t] \chi(-kx) d_p k,$$

в уравнение (3.6) и проинтегрируем результат по x . После взятия лаплас-образа по t получим

$$G(s) = \int_{\mathbb{Q}_p} \Omega(|k|_p \leq 1) \frac{B_\alpha - |k|_p^\alpha}{s + |k|_p^\alpha} d_p k = (B_\alpha + s)J(s) - 1, \quad (3.8)$$

где

$$B_\alpha = \frac{1-p^{-1}}{1-p^{-\alpha-1}}, \quad J(s) = (1-p^{-1}) \sum_{n=0}^{\infty} p^{-n} \frac{1}{s+p^{-\alpha n}}. \quad (3.9)$$

Подставляя (3.8) в (3.7), получим лаплас-образ искомой функции:

$$F(s) = 1 - \frac{1}{(B_\alpha + s)J(s)}. \quad (3.10)$$

Функция $F(s)$ является аналитической в области $\operatorname{Re} s > 0$ и стремится к нулю равномерно относительно $\arg s$ при $|s| \rightarrow \infty$. Следовательно (см., например, [23]), она является лаплас-образом функции $f(t)$ с нулевой степенью роста $|f(t)| < M$. Тогда, как нетрудно показать, справедливы следующие свойства $f(t)$.

1. При $\alpha \geq 1$ имеет место равенство $\int_0^\infty f(t) dt = F(0) = 1$, которое означает, что при $\alpha \geq 1$ траектория случайного процесса достоверно вернется в начальную область и, следовательно, за бесконечно большое время вернется туда бесконечное число раз. При этом, однако, нет конечного среднего времени ожидания первого возвращения:

$$\langle \tau_{\mathbb{Z}_p} \rangle = \int_0^\infty t f(t) dt = - \lim_{s \rightarrow 0, \operatorname{Re} s > 0} \frac{d}{ds} F(s) = +\infty.$$

2. При $0 < \alpha < 1$ имеет место неравенство

$$\int_0^\infty f(t) dt = F(0) = \frac{p}{p^\alpha} \left(\frac{p^\alpha - 1}{p - 1} \right)^2 \equiv C_\alpha < 1.$$

Это означает, что при малых значениях α множество траекторий ультраметрического случайного блуждания, выходящих из начальной области и никогда не входящих в нее, имеет

ненулевую вероятностную меру. Отметим, что для вещественнозначного броуновского движения свойство возвратности траекторий утрачивается только в пространстве размерности больше 2.

Вернемся к исследованию функции $F(s)$. Заметим, что она имеет простые полюсы в точке $s = -B_\alpha \equiv -\lambda_{-1}$ и в точках $s = -\lambda_k$, $k = 0, 1, 2, \dots$, которые являются простыми корнями уравнения $J(s) = 0$. Значения λ_k лежат в интервале $p^{-\alpha(k+1)} < \lambda_k < p^{-\alpha k}$. Точка $s = 0$ является существенно особой точкой — это точка сгущения полюсов. Следующая теорема, доказанная в [21], устанавливает вид плотности распределения момента времени первого возвращения.

Теорема 2. *Плотность распределения момента времени первого возвращения траектории ультраметрического случайного блуждания представляется в виде равномерно сходящегося ряда*

$$f(t) = \sum_{k=-1}^{\infty} b_k \exp[-\lambda_k t], \quad (3.11)$$

коэффициенты которого определяются формулами (3.12) и (3.13):

$$b_{-1} = \frac{1}{J(-B_\alpha)}, \quad (3.12)$$

$$b_k = \frac{1}{(B_\alpha - \lambda_k)} \frac{(1 - p^{-1})^{-1}}{\sum_{n=0}^{\infty} \frac{p^{-n}}{(\lambda_k - p^{-\alpha n})^2}}, \quad k = 0, 1, 2, \dots \quad (3.13)$$

Можно показать, что $\lim_{t \rightarrow 0} f(t) = \lim_{s \rightarrow \infty} sF(s) = 0$, $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t) = \lim_{s \rightarrow 0, \operatorname{Re} s > 0} sF(s) = 0$ и функция $f(t)$ имеет единственный максимум.

Асимптотическое поведение функции $f(t)$ для всех α описывает

Теорема 3. *Для плотности распределения моментов первого возвращения $f(t)$ справедливы следующие оценки:*

$$A(\alpha)t^{-(2\alpha-1)/\alpha}(1+o(1)) \leq f(t) \leq B(\alpha)t^{-(2\alpha-1)/\alpha}(1+o(1)) \quad \text{для } \alpha > 1, \quad (3.14)$$

$$A(\alpha)t^{-1/\alpha}(1+o(1)) \leq f(t) \leq B(\alpha)t^{-1/\alpha}(1+o(1)) \quad \text{для } \alpha < 1, \quad (3.15)$$

$$A(\alpha)\frac{t^{-1}}{(\ln t)^2}(1+o(1)) \leq f(t) \leq B(\alpha)\frac{t^{-1}}{(\ln t)^2}(1+o(1)) \quad \text{для } \alpha = 1, \quad (3.16)$$

где $o(1) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$, а $A(\alpha)$, $B(\alpha)$ суть некоторые функции α и p .

Доказательство данной теоремы представлено в [21], там же приведены точные аналитические выражения для функций $A(\alpha)$ и $B(\alpha)$.

Для вероятностного пространства $\{\Omega, \Sigma, P\}$ рассмотрим случайный процесс

$$N_{\mathbb{Z}_p}(t, \omega): \Omega \times \mathbb{R}_+^1 \rightarrow N \subset \mathbb{Z}_+, \quad N_{\mathbb{Z}_p}(0, \omega) = 0,$$

который описывает число возвращений частицы в область \mathbb{Z}_p за конечный временной полуинтервал $(0, t]$. Рассмотрим событие $Q_t^m = \{\omega \in \Omega: N_{\mathbb{Z}_p}(t, \omega) \geq m\}$, состоящее в том, что частица, находящаяся в области $\mathbb{Q}_p \setminus \mathbb{Z}_p$, вернулась в область \mathbb{Z}_p в m -й раз в момент времени, принадлежащий полуинтервалу $(0, t]$, или, эквивалентно, за полуинтервал времени $(0, t]$ частица вернулась в область \mathbb{Z}_p по крайней мере m раз. Обозначим вероятность такого события через $P\{Q_t^m\} = q^{(m)}(t)$. Очевидно, $Q_0^m = \emptyset$ для всех $m > 0$ и $Q_t^0 = \Omega$ для всех $t > 0$. Следующая теорема, доказанная в [21], устанавливает вид уравнения, которому удовлетворяет функция $q^{(m)}(t)$.

Теорема 4. Вероятность $q^{(m)}(t)$ m -го возвращения за полуинтервал $(0, t]$ удовлетворяет рекуррентному уравнению

$$q^{(m)}(t) = \int_0^t q^{(m-1)}(t-\tau)f(\tau) d\tau, \quad m \geq 1, \quad q^{(0)}(t) = 1, \quad (3.17)$$

где $f(t)$ есть плотность вероятности момента времени первого возвращения.

Рекуррентное уравнение (3.17), записанное в лаплас-образах $Q^{(m)}(s)$ функций $q^{(m)}(t)$, имеет вид

$$Q^{(m)}(s) = Q^{(m-1)}(s)F(s), \quad Q^{(0)}(s) = s^{-1}. \quad (3.18)$$

Решение (3.18) есть

$$Q^{(m)}(s) = \frac{1}{s}(F(s))^m, \quad (3.19)$$

где $F(s)$ определяется уравнением (3.10).

Используя уравнение (3.17) и свойства функций $f(t)$ и $F(s)$, нетрудно установить следующие свойства функции $q^{(m)}(t)$:

- 1) $q^{(m)}(t)$ является монотонно возрастающей функцией от t ; функция $\frac{d}{dt}q^{(m)}(t) \geq 0$ имеет смысл плотности вероятности m -го возвращения;
- 2) $\lim_{t \rightarrow 0} \frac{d}{dt}q^{(m)}(t) = 0$, $\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt}q^{(m)}(t) = 0$;
- 3) $\lim_{t \rightarrow 0} q^{(m)}(t) = 0$;
- 4) $\lim_{t \rightarrow \infty} q^{(m)}(t) = 1$ при $\alpha \geq 1$; $\lim_{t \rightarrow \infty} q^{(m)}(t) = (C_\alpha)^m$ при $\alpha < 1$, где величина

$$C_\alpha = \frac{p}{p^\alpha} \left(\frac{p^\alpha - 1}{p - 1} \right)^2 < 1 \quad (3.20)$$

есть мера возвратных траекторий ультраметрического случайного блуждания (вероятность первого возвращения за бесконечное большое время);

- 5) $q^{(m)}(t) < q^{(m-1)}(t)$, $m \geq 1$, т.е. последовательность $q^{(m)}(t)$ является монотонно убывающей функцией от m для любого t .

Используя (3.17) и свойства 1), 2) функции $q^{(m)}(t)$, можно также показать, что плотность вероятности возвращения имеет единственный максимум; таким образом, распределение является одномодальным.

В силу свойства 4) можно говорить о среднем времени ожидания m -го возвращения только для $\alpha \geq 1$. Событие m -го, в частности первого, возвращения является достоверным для $\alpha \geq 1$, однако среднее время ожидания такого события бесконечно. Действительно,

$$\int_0^\infty t \frac{d}{dt}q^{(m)}(t) dt = \lim_{s \rightarrow 0, \operatorname{Re} s > 0} \left(-m(F(s))^{m-1} \frac{d}{ds}F(s) \right) = \infty,$$

так как $\lim_{s \rightarrow 0, \operatorname{Re} s > 0} \frac{d}{ds}F(s) = -\infty$.

Пусть $H_t^m = \{\omega \in \Omega: N_{\mathbb{Z}_p}(t, \omega) = m\}$ есть событие, состоящее в том, что частица за интервал времени $(0, t]$ вернется в область \mathbb{Z}_p ровно m раз. Вероятность $P\{H_t^m\} = h^{(m)}(t)$ такого события удовлетворяет уравнению, вид которого устанавливается следующей теоремой [21].

Теорема 5. Вероятность $h^{(m)}(t)$ в точности m возвращений за полуинтервал $(0, t]$ удовлетворяет следующему рекуррентному уравнению:

$$h^{(m)}(t) = \int_0^t h^{(m-1)}(t-\tau) f(\tau) d\tau, \quad m \geq 1, \quad h^{(0)}(t) = 1 - \int_0^t f(\tau) d\tau, \quad (3.21)$$

где $f(t)$ есть плотность вероятности момента времени первого возвращения.

Установим свойства функции распределения вероятности ровно m возвращений. Записанное через лаплас-образы $H^{(m)}(s)$ функций $h^{(m)}(t)$, уравнение (3.21) имеет вид

$$H^{(m)}(s) = H^{(m-1)}(s)F(s), \quad H^{(0)}(s) = s^{-1}(1 - F(s)). \quad (3.22)$$

Из (3.22) мы получаем следующее выражение для $H^{(m)}(s)$:

$$H^{(m)}(s) = \frac{1}{s}(1 - F(s))(F(s))^m. \quad (3.23)$$

Используя (3.10) и решение (3.23), нетрудно установить следующие свойства $h^{(m)}(t)$:

1) $h^{(m)}(t) \geq 0$, причем

$$\lim_{t \rightarrow 0} h^{(m)}(t) = \lim_{s \rightarrow \infty} (1 - F(s))(F(s))^m = 0, \quad \alpha \geq 1;$$

2) $\lim_{t \rightarrow 0} h^{(m)}(t) = 0$ при $\alpha < 1$; $\lim_{t \rightarrow \infty} h^{(m)}(t) = (1 - C_\alpha)(C_\alpha)^m$ при $\alpha < 1$;

3) $h^{(m)}(t)$ имеет максимум и притом только один;

4) $h^{(m)}(t) < h^{(m-1)}(t)$.

Далее, можно найти среднее число возвращений $\mu(t)$ за полуинтервал времени $(0, t]$. По определению имеем

$$\mu(t) = \sum_{n=1}^{\infty} n h^{(n)}(t). \quad (3.24)$$

Для вычисления $\mu(t)$ можно воспользоваться следующей теоремой, доказанной в [21].

Теорема 6. Среднее число возвращений за полуинтервал $(0, t]$ определяется формулой

$$\mu(t) = \int_0^t g(\tau) d\tau, \quad (3.25)$$

где функция $g(t)$ определяется уравнением (3.6) и является плотностью вероятности возвращения в область \mathbb{Z}_p в момент времени t .

Вычислим (3.25). Интегрируя (3.3) по области \mathbb{Z}_p и принимая во внимание (3.6), получим

$$\frac{\partial}{\partial t} S_{\mathbb{Z}_p}(t) = -B_\alpha S_{\mathbb{Z}_p}(t) + g(t), \quad (3.26)$$

где $S_{\mathbb{Z}_p}(t) = \int_{\mathbb{Z}_p} \varphi(x, t) dx$. Из решения задачи Коши для уравнения (3.3) с начальным условием (3.4) получаем следующее выражение для $S_{\mathbb{Z}_p}(t)$:

$$S_{\mathbb{Z}_p}(t) = \left(1 - \frac{1}{p}\right) \sum_{n=0}^{\infty} p^{-n} \exp[-p^{-\alpha n} t]. \quad (3.27)$$

Можно показать [24, 25], что при $t \gg 1$

$$S_{\mathbb{Z}_p}(t) \approx A(\alpha)t^{-1/\alpha}, \quad (3.28)$$

где $A(\alpha) = (1 - p^{-1})\Gamma(\alpha^{-1})(\alpha - 1)^{-1}$. Ряд (3.27) сходится равномерно, и, используя (3.26), (3.27) в (3.25), мы получаем

$$\mu(t) = B_\alpha \left(1 - \frac{1}{p}\right) \sum_{n=0}^{\infty} p^{(\alpha-1)n} (1 - \exp[-p^{-\alpha n}t]) + \left(1 - \frac{1}{p}\right) \sum_{n=0}^{\infty} p^{-n} \exp[-p^{-\alpha n}t] - 1. \quad (3.29)$$

Заметим, что, хотя первый ряд в (3.29) сходится для всех $\alpha > 0$, равномерная сходимость по $\alpha \geq 1$ не имеет места. Асимптотическое поведение ряда при больших t описывается следующей теоремой (для доказательства см. [21]).

Теорема 7. *Справедливы следующие асимптотические оценки функции $\mu(t)$:*

$$\begin{aligned} p^{-1} \left(1 - \frac{1}{p}\right) \Gamma\left(\frac{1}{\alpha}\right) \frac{B_\alpha}{(\alpha - 1) \ln p} t^{(\alpha-1)/\alpha} + O(t^{-1/\alpha}) &\leq \mu(t) \leq \\ &\leq p \left(1 - \frac{1}{p}\right) \Gamma\left(\frac{1}{\alpha}\right) \frac{B_\alpha}{(\alpha - 1) \ln p} t^{(\alpha-1)/\alpha} + O(t^{-1/\alpha}), \quad \alpha > 1, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} p^{-1} \left(1 - \frac{1}{p}\right) \frac{B_1}{\ln p} \Gamma(1) \ln t + O(t^{-1}) &\leq \mu(t) \leq \\ &\leq p \left(1 - \frac{1}{p}\right) \frac{B_1}{\ln p} \Gamma(1) \ln t + O(t^{-1}), \quad \alpha = 1, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{C_\alpha}{1 - C_\alpha} - p^{-(1-\alpha)} \left(1 - \frac{1}{p}\right) \Gamma\left(\frac{1-\alpha}{\alpha}\right) \frac{B_\alpha}{\alpha \ln p} t^{-(1-\alpha)/\alpha} (1 + O(t^{-1})) &\leq \mu(t) \leq \\ &\leq \frac{C_\alpha}{1 - C_\alpha} - p^{1-\alpha} \left(1 - \frac{1}{p}\right) \Gamma\left(\frac{1-\alpha}{\alpha}\right) \frac{B_\alpha}{\alpha \ln p} t^{-(1-\alpha)/\alpha} (1 + O(t^{-1})), \quad 0 < \alpha < 1, \end{aligned}$$

где $\Gamma(x)$ — гамма-функция и C_α есть вероятность первого возвращения за бесконечный временной интервал, определенная формулой (3.20).

4. p -АДИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОЙ ДИНАМИКИ БЕЛКА

В отношении ультраметрических моделей всегда возникает особый вопрос — об их физической интерпретации. Поэтому прежде всего построим модель ультраметрического случайного блуждания [19, 20], которая имеют ясный физический смысл.

Пусть пространство конформационных состояний белка M_N есть множество точек $i = 1, \dots, p^N$, где p — простое число. Эти точки будем рассматривать как узлы (одномерной) дискретной решетки, на которой “частица” (белковая молекула) совершает случайное блуждание, преодолевая энергетические барьеры между узлами. Барьеры введем следующим образом. Разобьем множество состояний M_N на p подмножеств (бассейнов) $M_{N-1}(b_1)$, $b_1 = 1, \dots, p$, где каждое подмножество $M_{N-1}(b_1)$ состоит из p^{N-1} точек: $\bigcup_{b_1} M_{N-1}(b_1) = M_N$. Барьер между бассейнами $M_{N-1}(b_1)$ примем равным H_N . Предполагая справедливость закона Аррениуса для активационных переходов через энергетические барьеры, запишем вероятность перехода (в единицу времени) между состояниями из различных бассейнов $i \in M_{N-1}(b_1)$ и $j \in M_{N-1}(b'_1)$ в виде $\rho_N \sim e^{-H_N/(kT)}$. Далее, разобьем каждый бассейн $M_{N-1}(b_1)$ на p меньших бассейнов $M_{N-2}(b_1 b_2)$, $b_2 = 1, \dots, p$, каждый из которых имеет p^{N-2} точек: $\bigcup_{b_2} M_{N-2}(b_1 b_2) = M_{N-1}(b_1)$.

Барьеры переходов между различными бассейнами M_{N-2} , лежащими внутри одного бассейна M_{N-1} , положим равными $H_{N-1} < H_N$. Соответственно вероятность перехода (в единицу времени) между состояниями $i \in M_{N-2}(b_1 b_2)$, $j \in M_{N-2}(b'_1 b'_2)$ из различных бассейнов M_{N-2} будет $\rho_{N-1} \sim e^{-H_{N-1}/(kT)}$ для $b_1 = b'_1$ и $\rho_N \sim e^{-H_N/(kT)}$ для $b_1 \neq b'_1$. Иначе говоря, вероятность перехода между состояниями из различных бассейнов M_{N-2} зависит от уровня иерархии $\gamma = N - 1$ или $\gamma = N$, в котором эти бассейны входят в общий для них бассейн лежащего выше уровня (в данном случае это M_N). Продолжим иерархическое разбиение и расстановку барьеров до наименьших бассейнов $M_1(b_1 b_2 \dots b_N)$, содержащих только одно состояние. В результате вероятность перехода между двумя состояниями, входящими в разные бассейны $M_{\gamma-1}$, но в один и тот же бассейн M_γ , будет равна $\rho_\gamma \sim e^{-H_\gamma/(kT)}$, $\gamma = 1, \dots, N$.

Случайное блуждание на дискретной решетке с такими правилами для переходов удобно представлять как блуждание на границе дерева Кэли с индексом ветвления $p + 1$ при том понимании, что вероятность перехода между любой парой узлов определяется положением корневой вершины минимального поддерева, содержащего данные узлы. Поскольку эта же вершина определяет ультраметрическое расстояние между узлами, такую решетку называют *ультраметрической*, а блуждание на ней — *ультраметрическим*.

Пусть $f_i(t)$ — переходная вероятность, т.е. вероятность найти блуждающую частицу в узле i в момент времени t при условии, что в начальный момент она находилась в некотором наперед заданном узле. Предполагая, что блуждание на M_N является однородным марковским процессом, подчиним функцию $f_i(t)$ уравнению Колмогорова–Феллера (управляющему уравнению [17, 18])

$$\frac{d}{dt} \mathbf{f}(t) = (\mathbf{Q} - \lambda_0 \mathbf{I}) \mathbf{f}(t), \quad (4.1)$$

где $\mathbf{f}(t) = \{f_1(t), \dots, f_{p^N}(t)\}$ — вектор состояния системы, \mathbf{Q} — матрица вероятностей переходов между парами узлов, имеющая вид блочно-иерархической матрицы Паризи порядка $p^N \times p^N$, \mathbf{I} — единичная матрица, $\lambda_0 = \sum_{\gamma=1}^N p^{\gamma-1} \rho_\gamma$ (см., например, [26]).

Уравнение (4.1) было исследовано в [19, 26]. Непрерывный предел для решеточной модели, который обсуждался в работах [19] и [27], приводит к p -адическому уравнению ультраметрического случайного блуждания. Схема такого перехода выглядит следующим образом. Каждому узлу i ультраметрической решетки $M_1(b_1 b_2 \dots b_N)$ поставим в соответствие рациональное число x :

$$i = M_1(b_1 b_2 \dots b_N) \leftrightarrow x = p^{-r} (a_0 + a_1 p + \dots + a_{N-1} p^{N-1}), \quad (4.2)$$

где

$$a_0 = b_1 - 1, \quad a_1 = b_2 - 1, \quad \dots, \quad a_{N-1} = b_N - 1$$

и r — некоторое целое число. На множестве рациональных чисел $\{x\}$ вида (4.2) введем p -адическую норму $|\cdot|_p$, определяемую как

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

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

$$x = p^{-r} \sum_{i=0}^{\infty} a_i p^i, \quad (4.3)$$

сходящимся по p -адической норме $|\cdot|_p$, становится подмножеством B_r (p -адическим шаром радиуса p^r) поля p -адических чисел \mathbb{Q}_p . В пределе $r \rightarrow \infty$ множество B_r переходит в поле \mathbb{Q}_p .

В результате предельного перехода $N \rightarrow \infty$ состояния системы x становятся элементами поля p -адических чисел \mathbb{Q}_p , а уравнение (4.1) переходит в p -адическое уравнение Колмогорова–Феллера для однородного стационарного марковского процесса на $M \subset \mathbb{Q}_p$:

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x, t) = \int_{M \subset \mathbb{Q}_p} \rho(|x - y|_p) (f(y, t) - f(x, t)) d_p y. \quad (4.4)$$

При этом $\rho(|x - y|_p) = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{d}{d\tau} f(y, t + \tau|x, t)$, где $f(y, t + \tau|x, t)$ — плотность переходной функции процесса, которая связана с плотностью функции распределения $f(x, t)$ (фундаментальным решением задачи Коши уравнения (4.4)) как $f(y, t + \tau|x, t) = f(x - y, \tau)$.

Отметим, что, вообще говоря, число p можно считать равным произвольному натуральному числу $m > 1$. В этом случае координаты x становятся элементами псевдонормированного кольца m -адических чисел \mathbb{Q}_m , а уравнение (4.1) переходит в соответствующее m -адическое уравнение Колмогорова–Феллера на $M \subset \mathbb{Q}_m$ (подробнее см. [28]).

Следуя работам [20, 24], будем описывать конформационную динамику белковой молекулы p -адическим уравнением ультраметрического случайного блуждания вида

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = \int_{\mathbb{Q}_p} \frac{f(y, t) - f(x, t)}{|x - y|_p^{\alpha+1}} d_p y. \quad (4.5)$$

Уравнение (4.5), которое, как легко видеть, аналогично уравнению (3.3), можно понимать как основное кинетическое уравнение, описывающее изменение плотности вероятности находиться в конформационном состоянии x за счет переходов из всех возможных конформационных состояний $y \in \mathbb{Q}_p$ в x за интервал времени $[t, t + dt]$ и обратных переходов. При такой интерпретации функция $|x - y|_p^{-(\alpha+1)}$, принимающая значения $p^{-(\alpha+1)\gamma}$, понимается как вероятность перехода (в единицу времени), где температурно зависимый параметр α масштабирует иерархию барьеров, разделяющих бассейны конформационных состояний белковой молекулы.

Переходя к физическим приложениям уравнения (4.5), мы вначале опишем спектральную диффузию в белках. Будет показано, что необычные свойства спектральной диффузии, долгое время остававшиеся трудными для теории, на самом деле определяются только статистикой первых возвращений для ультраметрического случайного блуждания (3.1)–(3.3). После этого мы обсудим кинетику связывания СО с миоглобином. Здесь мы покажем, что кинетические особенности реакции связывания определяются статистикой первых достижений для того же ультраметрического случайного блуждания в конформационном пространстве белка. В этом смысле флуктуационно-динамическая подвижность белка будет иметь единое описание для обоих экспериментов.

5. СПЕКТРАЛЬНАЯ ДИФФУЗИЯ В БЕЛКАХ

О флуктуационной подвижности белковой молекулы можно судить по случайным изменениям оптической частоты поглощения хромофорной метки, размещенной в активном центре белка. Частота оптического поглощения метки очень чувствительна к пространственному расположению окружающих ее атомов. Индуцированное флуктуациями случайное смещение соседних к хромофорной метке атомов на расстояние порядка 10^{-2} Å может приводить к скачкам частоты поглощения метки на величину порядка ~ 0.1 –1 Гц. При низких температурах такие скачки можно увидеть, наблюдая даже за единичным (но достаточно большим) белковым комплексом (см. [29]). Однако для небольших белков приходится иметь дело с макроскопическим образцом, ширина оптического спектра поглощения которого оказывается на 3–4 порядка больше ширины линии поглощения индивидуальной метки. В таких случаях используют метод “частотной окраски” небольшой части меток в образце, индуцируя в них необратимый

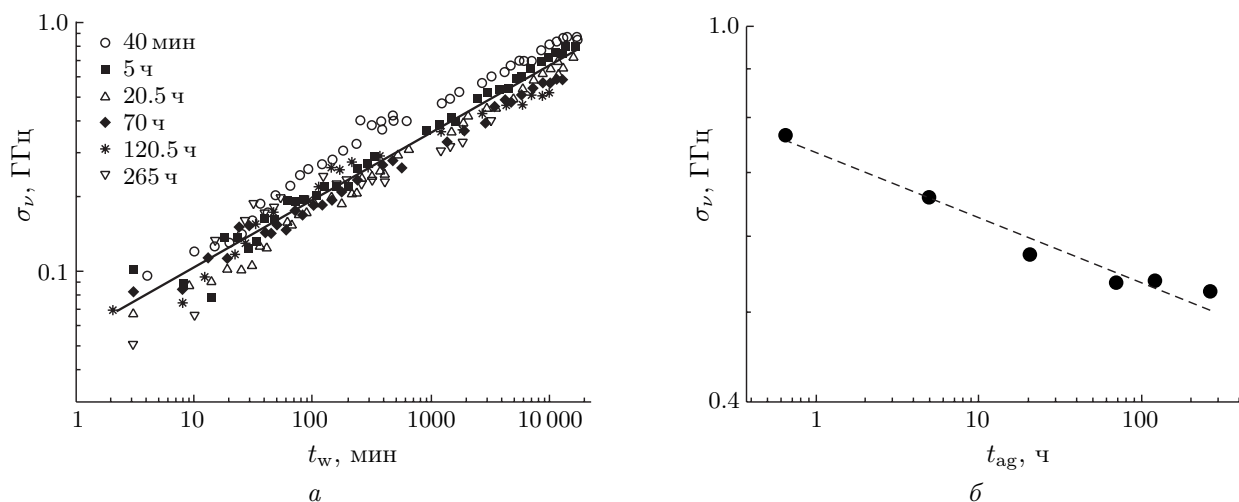


Рис. 1. Основные свойства спектральной диффузии в низкотемпературных глобулярных белках в координатах $\lg\text{-}\lg$ (воспроизводится из работы [32]): *a* — уширение спектрального провала в нативных белках, прямой показана зависимость $\sigma_\nu(t_w) \sim t_w^{0.27}$; *б* — зависимость ширины спектрального провала, достигаемого к контрольному времени $t_w = 10^4$ мин, от времени старения t_{ag} (указаны слева вверху на части *a*); штриховая прямая показывает степенную зависимость $\sigma_\nu(t_{\text{ag}}) \sim t_{\text{ag}}^{-0.07}$

фотохимический переход с помощью импульсной монохроматической накачки. В результате при последующем снятии спектра поглощения образца эта часть меток оказывается “темной” и в спектре поглощения образуется спектральный провал с характерной шириной порядка ширины линии поглощения метки. Этот прием называют методом выжигания спектрального провала. Когда частота поглощения меток, расположенных в индивидуальных белковых молекулах образца, случайно меняется из-за перестроек их атомного окружения, спектральный провал уширяется. Это явление называют *спектральной диффузией*. Исследуя свойства спектральной диффузии, можно судить о флуктуационной подвижности изучаемой структуры.

Свойства спектральной диффузии в белках определялись по изменению характерной ширины спектрального провала σ_ν от так называемого времени старения t_{ag} и времени ожидания t_w . Временем старения t_{ag} называли интервал между моментом приготовления образца и моментом выжигания спектрального провала, с которого и отсчитывалось время ожидания t_w .

Спектральная диффузия исследовалась при низких температурах для различных глобулярных белков, помещенных в различные органические матрицы (см. [30–32] и цитированную там литературу). Для сравнения были исследованы как нативные (функционально активные) белки, так и функционально неактивные, денатурированные белки. Основные характеристики спектральной диффузии в низкотемпературных белках перечислены ниже, а соответствующие экспериментальные данные из [32] показаны на рис. 1.

1. Почти на всех временах наблюдения от $t_w \sim 10^1$ мин до $t_w \sim 10^4$ мин спектральный провал имеет форму гауссовой кривой.

2. В нативных белках наблюдается степенное уширение спектрального провала $\sigma_\nu(t_w) \sim t_w^a$ с характерным показателем $a = 0.27 \pm 0.03$. В отличие от этого в денатурированных белках ширина спектрального провала растет как $\sim \ln t_w$. В этом отношении функционально неактивные белки при низких температурах подобны стеклу, но функционально активные — нет.

3. Уширение спектрального провала в нативных белках зависит от времени старения образца: чем больше t_{ag} , тем меньше значение σ_ν , которое достигается к некоторому контрольному моменту времени $t_w = t_c$. Для достаточно большого контрольного времени $t_c = 10^4$ мин имеем $\sigma_\nu(t_{\text{ag}}, t_c) \sim t_{\text{ag}}^{-b}$ с характерным показателем $b = 0.07 \pm 0.01$.

Отметим, что основное затруднение теории вызвало сочетание нетипичного для стекол степенного уширения спектрального провала, которое при этом отличалось от обычной (броуновской) диффузии, и типичного для стекол старения, которое тоже было степенным.

Покажем теперь, что столь необычные свойства спектральной диффузии прямо следуют из ультраметрической динамики белка [33].

Прежде всего проясним, как скачки частоты поглощения хромофорной метки связаны с флуктуационно-динамической подвижностью белковой молекулы. Для качественного понимания этой связи достаточно сопоставить число различных меткой конфигураций ближайшего окружения и число конформационных состояний белковой молекулы. Оценку первой величины можно получить из отношения ширины спектра поглощения образца ($\sim 10^3$ ГГц) к ширине отдельной линии поглощения метки (~ 0.1 ГГц). Это отношение порядка $10^4 \approx 2^{13}$, т.е. ближайшее окружение метки имеет около 10 степеней свободы с несколькими частотно различимыми состояниями по каждой. В резком отличии от этого белковая молекула имеет тысячи степеней свободы. Сопоставляя числа 2^{13} и 2^{1000} , мы при всей условности этих оценок определенно можем утверждать, что почти все переходы между конформационными состояниями белка не затрагивают степеней свободы ближайшего окружения метки и не приводят к изменениям частоты поглощения метки. Спектральная диффузия, таким образом, обусловлена *редкими событиями* среди переходов между конформационными состояниями белка. Такие события можно понимать как переходы в определенные конформационные состояния, именно те, которые затрагивают степени свободы непосредственного окружения сидящей в белке метки. По аналогии с известной задачей о разорении игрока мы назвали их *нулями* динамической траектории белка, а временную последовательность таких случайных событий — *скоплениями нулей*. В этих представлениях спектральную диффузию в белках следует понимать как одномерный гауссовский случайный процесс, временная последовательность которого задается скоплениями нулей динамической траектории белка. Подчеркнем, что сама спектральная диффузия развивается на частотной (евклидовой) прямой, но динамическая траектория белка и ее нули лежат в пространстве конформационных состояний, которое в нашем описании является ультраметрическим. Поскольку число нулей мало в сравнении с числом конформационных состояний белка, можно, например, \mathbb{Q}_p считать пространством конформационных состояний белковой молекулы, а множество нулей — ультраметрическим шаром \mathbb{Z}_p единичного радиуса ($x \in \mathbb{Z}_p, |x|_p \leq 1$).

Далее, учитывая, что уширяющийся спектральный провал имеет форму гауссовой кривой, определим спектральную диффузию как случайный процесс с независимыми приращениями вида

$$\nu(\tau) = \bar{\nu} + \sum_{i=1}^{n(\tau)} \Delta\nu_i, \quad (5.1)$$

где $\bar{\nu}$ — средняя частота спектрального провала, а $\Delta\nu_i = \pm\Delta_0$ — скачки частоты, возникающие в моменты попадания динамической траектории белка в нули. Случайная величина $n(\tau)$ есть число попаданий динамической траектории белка в \mathbb{Z}_p за интервал времени $\tau = [t_{\text{ag}}, t_{\text{ag}} + t_w]$.

Заметим, что среднеквадратичное отклонение $\sigma_\nu^2(t_{\text{ag}}, t_w)$ процесса (5.1), т.е. квадрат измеряемой в эксперименте величины, растет со временем ожидания t_w так же, как и среднее значение случайной величины $n(\tau)$:

$$\sigma_\nu^2(t_{\text{ag}}, t_w) = \langle n(\tau) \rangle_n = \bar{n}(t_{\text{ag}}, t_w). \quad (5.2)$$

Поэтому для описания спектральной диффузии можно прямо использовать теорему 7 разд. 3, откуда сразу получаем

$$\sigma_\nu(t_{\text{ag}}, t_w) \approx A(\alpha)B(\alpha) \left[(t_{\text{ag}} + t_w)^{(\alpha-1)/(2\alpha)} - t_{\text{ag}}^{(\alpha-1)/(2\alpha)} \right], \quad (5.3)$$

где $A(\alpha)$ и $B(\alpha)$ — параметры, зависящие от α .

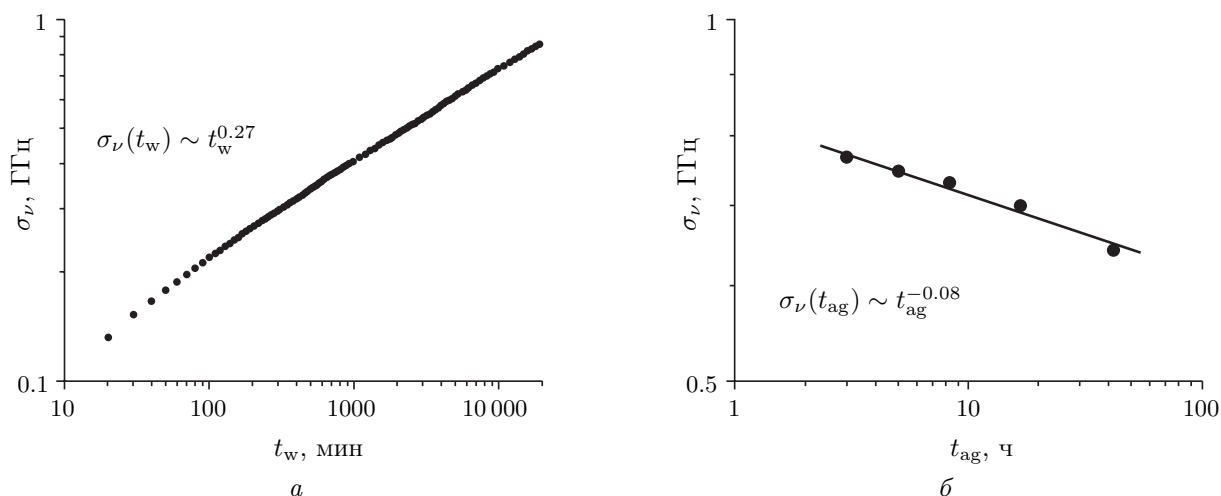


Рис. 2. Уширение (а) и старение (б) спектральной диффузии, полученные согласно (5.3) для значений параметров $\alpha = 2.3$ и $\Delta_0 = 0.3$ ГГц

Степенные аппроксимации экспериментальных данных, предложенные в [32], можно получить из приближенной оценки (5.3), учитывающей тот факт, что с ростом t_{ag} , т.е. со сдвигом начала наблюдения от момента приготовления низкотемпературного образца, заселенность начальных состояний \mathbb{Z}_p для задачи о первых возвращениях уменьшается как $S(t_{ag}) \sim t_{ag}^{-1/\alpha}$ (см. [24, 25]). Перенормировав функцию распределения числа возвращений $P(n(\tau))$ на эту часть ансамбля, нетрудно получить оценку для (5.3) в виде

$$\sigma_\nu(t_{ag}, t_w) \sim t_{ag}^{-(\alpha-1)/(2\alpha(2\alpha-1))} t_w^{(\alpha-1)/(2\alpha)}. \quad (5.4)$$

Важно, что значения характеристических показателей $a = 0.27$ и $b = 0.07$, наблюдаемые в экспериментах, возникают в соотношении (5.4) при одном и том же значении параметра $\alpha \approx 2.3$ — единственного свободного параметра модели, задающего масштаб в иерархии времен межбассейновых переходов.

Для сравнения теоретической модели (4.5), (5.1) с экспериментальными данными (см. рис. 1) мы показываем на рис. 2 уширение и старение спектральной диффузии, полученные из прямого компьютерного эксперимента, моделирующего спектральную диффузию согласно (4.5), (5.1).

Стоит обратить внимание на практически буквальное совпадение теории и эксперимента.

6. КИНЕТИКА СВЯЗЫВАНИЯ СО С МИОГЛОБИНОМ

Среди экспериментальных исследований динамики и функции белка особое место занимает кинетика связывания СО миоглобином. Схема эксперимента, предложенная в [34, 35], была простой. Связанные с СО молекулы белка миоглобина облучали коротким лазерным импульсом, разрывающим связь СО с гемовым железом активного центра, и затем измеряли кинетику обратного связывания СО с гемовым железом на большой шкале временных масштабов (10^{-7} – 10^2 с) и в широком диапазоне температур (300–60 К). Кинетические данные из [35] приведены на рис. 3.

Сразу обращает на себя внимание тот факт, что в высокотемпературной (300–200 К) и низкотемпературной (190–60 К) областях кинетика связывания различается существенно. Высокотемпературная кинетика имеет два характерных участка — степенной и экспоненциальный. При 300 К кинетика связывания экспоненциальная с характерным временем порядка 10^{-2} с.

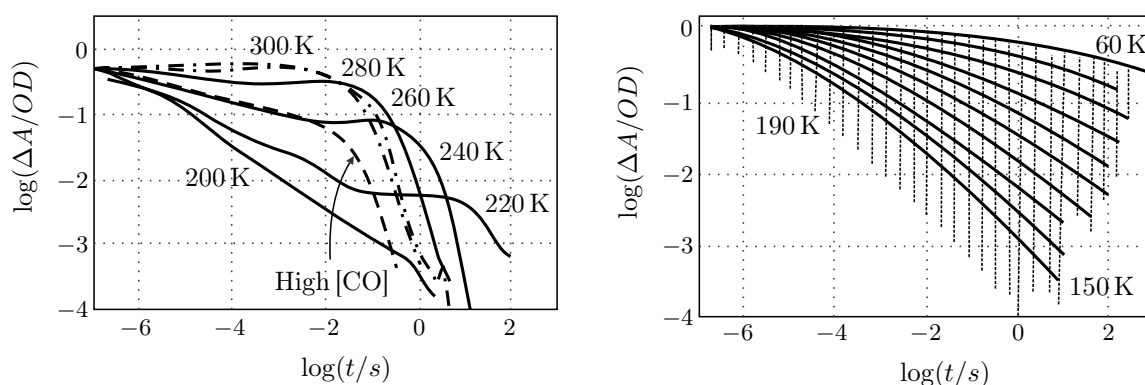


Рис. 3. Кинетика обратного связывания CO с миоглобином в высокотемпературной (300–200 K) и низкотемпературной (190–60 K) областях (воспроизводится из [35])

Однако уже при 260 K на начальной стадии хорошо различим степенной участок, который затем при понижении температуры распространяется на большую часть окна наблюдения. Примечательно, что с понижением температуры скорость реакции связывания на степенном участке растет, а на экспоненциальном участке падает. В низкотемпературной области (190–60 K) во всем окне наблюдения кинетика неэкспоненциальная и скорость реакции с понижением температуры падает.

Степенной и экспоненциальной участки высокотемпературной кинетики, как выяснилось (см. [35]), обусловлены разными положениями, в которых может оказаться молекула CO при фотодиссоциации (разрыве химической связи с гемовым железом) — она может остаться в активном центре, а может и покинуть белковую глобулу. В последнем случае лимитирующей стадией оказывается проникновение CO извне обратно в тело белковой глобулы. Характерное время этой стадии существенно больше времени конформационных перестроек белковой молекулы, инициированных фотодиссоциацией CO; оно ограничивает скорость реакции связывания, и кинетика оказывается экспоненциальной. В отличие от этого кинетика связывания тех молекул CO, которые при фотодиссоциации остаются в активном центре белка, зависит от перестроек активного центра, и именно она и представляет основной интерес. В высокотемпературной области к ней относится степенной участок кинетической кривой, а в низкотемпературной области — все временное окно наблюдения.

Оказалось (см. [34, 35]), что в высокотемпературной области степенная часть кинетики связывания с аномальной температурной зависимостью может быть описана функцией вида

$$n(t) = \frac{1}{1 + (t/\tau_0)^{1-T/T_0}} \approx \left(\frac{t}{\tau_0}\right)^{T/T_0-1}, \quad t \gg \tau_0, \quad T < T_0 \approx 300 \text{ K}, \quad (6.1)$$

где τ_0 — малый временной масштаб, а T_0 — общий для всей высокотемпературной области температурный параметр. При этом (см. [34–36]) низкотемпературная кинетика в том же окне наблюдения описывается аналогичной функцией, но с нормальной температурной зависимостью:

$$n(t) \approx \frac{1}{1 + (t/\tau(T))^{T/T_0}}. \quad (6.2)$$

Здесь $\tau(T)$ — время полураспада реакции связывания.

В дальнейшем выяснилось, что основное затруднение теории вызывает скачкообразное изменение показателей степенных аппроксимаций (6.1) и (6.2) в узкой температурной зоне от 200 до 180 K, меняющее температурную зависимость скорости реакции на прямо противоположную.

Первоначальная интерпретация этих результатов в духе “каталитической концепции белка” была дана авторами тех же работ [34, 35], которые полагали, что при температурах ниже 180 К конформационная подвижность белка заморожена, сами белковые молекулы находятся в макроскопическом образце в несколько отличающихся конформационных подсостояниях и по этой причине имеется распределение барьеров активации реакции связывания, определяющее неэкспоненциальный характер кинетики. Такая точка зрения выглядела физически разумной, поскольку как раз при температурах 200–180 К, т.е. на границе высокотемпературной и низкотемпературной областей, глобулярная структура миоглобина испытывает переход типа стеклования и флуктуационная подвижность атомного каркаса белка резко снижается (см., например, [6]). Согласно этим представлениям была предложена модель вида

$$n(t, T) = \int dH g(H) \exp\{-k(H, T)t\}, \quad (6.3)$$

где $n(t, T)$ — концентрация молекул миоглобина, оставшихся несвязанными с СО к моменту времени наблюдения t , T — температура, а $k(H, T)$ и $g(H)$ — константа скорости и распределение барьеров активации реакции связывания соответственно. Сюрпризом, однако, оказалось то, что столь, казалось бы, естественная модель породила многочисленные затруднения. Для получения из (6.3) зависимостей (6.1) и (6.2) пришлось вводить разные энергетические профили одной и той же реакции связывания для высокотемпературной и низкотемпературной областей и, кроме того, считать, что в каждой из этих температурных областей распределение $g(H)$ специальным образом зависит от температуры и времени [35]. Общий вывод, который следовал из интерпретации (6.3), заключался в том, что состояние белковой глобулы при низких температурах радикально отличается от состояния при физиологической (комнатной) температуре и подобно стеклу.

В действительности такой вывод имеет далеко идущие следствия, поскольку большинство исследований структуры, динамики и функции белков (сейчас уже и на одиночных молекулах) проводилось и проводится при низких температурах. Удивительно, но даже после получения методом спектральной диффузии прямых данных о том, что нехарактерная для стекол высокая динамическая подвижность белка сохраняется даже при 4 К [29, 32], эта интерпретация не изменилась.

Вместе со всем этим авторы [34, 35] заявили, что особенности кинетики связывания СО миоглобином подтверждают гипотезу об иерархической (ультраметрической) структуре конформационных подсостояний белка. В результате в физике белка в отличие от физики спиновых стекол ультраметрическая идея с самого начала оказалась в двусмысленном положении. С одной стороны, утверждалось, что белковая ультраметрика следует из кинетики связывания СО с миоглобином, правда, не вполне понятно, каким именно образом; с другой — тут же показывалось, что все кинетические особенности этой ферментативной реакции могут быть описаны исходя из представлений, не имеющих к ультраметрике никакого отношения.

Несколько позже, в работе [37] была предложена интерпретация, прямо противоположная (6.3), уже в духе концепции “белок–машина”. Теперь считалось, что в низкотемпературной области (180–60 К), т.е. именно там, где предположение о замороженных конформационных подсостояниях выглядело наиболее естественно, определяющую роль в связывании СО играет как раз конформационная динамика белка. В соответствии с этими представлениями в [37] была рассмотрена кинетическая модель вида

$$n(t) = \left\langle \exp \left\{ - \int_0^t k(x(t')) dt' \right\} \right\rangle, \quad (6.4)$$

где $k(x(t))$ формально понималось как константа реакции, которая управляется некоторым случайным процессом $x(t) \geq 0$:

$$k(x(t)) = \begin{cases} k_0, & 0 \leq x(t) \leq 1, \\ 0, & x(t) > 1, \end{cases} \quad (6.5)$$

и $\langle \cdot \rangle$ есть среднее по траекториям $x(t)$.

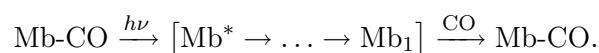
Заметим, что модель (6.4), (6.5) также не имеет отношения к ультраметрической идее, однако ее конструкция богаче модели (6.3), поскольку она подразумевает некоторое соответствие между случайным процессом $x(t)$, конформационной подвижностью белка и его энергетическим ландшафтом. В явном виде такого соответствия в модели (6.4), (6.5) нет, поэтому сделать из этой модели какие-либо заключения об особенностях конформационных состояний и энергетического ландшафта белка нельзя, но можно определить те требования к управляющему процессу $x(t)$, которые согласуют данное описание с наблюдаемой кинетикой. В работе [37] такой анализ был проведен и было показано, что если среднее число попаданий траектории $x(t)$ в область $0 \leq x(t) \leq 1$ растет со временем как $\sim t^\beta$, где $\beta \sim T/T_0$ ($T < T_0$), то описание (6.4) можно согласовать с кинетикой вида (6.2) в низкотемпературной области. Однако в этом случае, как нетрудно заметить, температурное поведение модели (6.4) прямо противоречит высокотемпературной кинетике (6.1). Хотя в работе [37] это не обсуждалось, но получалось так, что если модель (6.4) работала в низкотемпературной области, то в высокотемпературной области, т.е. именно там, где конформационная подвижность белка выше и модель, казалось бы, должна работать лучше, она не работала вовсе.

В результате вокруг кинетики связывания СО миоглобином сложилась довольно противоречивая картина. Получалось, что состояния миоглобина при физиологических и низких температурах различаются самым существенным образом и построить единое описание кинетики связывания от 300 К до 60 К в рамках одной физической модели нельзя. Так и осталось невыясненным, можно или нет из этих экспериментов понять, какой из двух факторов — структурный или динамический — является определяющим для функции белка. Что касается ультраметричности конформационных состояний белка, то по существу эта идея оказалась вне обсуждения. Более того, несмотря на противоречивость моделей (6.3) и (6.4), сложилось устойчивое мнение, что кинетика связывания СО миоглобином может быть описана исходя из представлений, не имеющих к ультраметрике никакого отношения, и найти тут аргументы для обоснования этой идеи трудно.

В действительности, как будет показано ниже, именно ультраметрическое описание динамики белка позволяет сложить единую картину для связывания СО во всей области температур от 300 до 60 К. При этом, что важно, эта картина оказывается комплементарной и для спектральной диффузии в белках, расширяя тем самым диапазон универсального поведения белковой молекулы до гелиевых температур.

Перейдем к ультраметрическому описанию кинетики связывания СО миоглобином. По существу мы будем использовать конструкцию модели (6.4) при том понимании, что конформационная динамика белка есть случайный процесс в ультраметрическом пространстве, который описывается p -адическим уравнением случайного блуждания (4.4).

Напомним схему обратного связывания СО с миоглобином:



Здесь символом Mb^* обозначены конформационные состояния белка, в которых он оказывается сразу после фотодиссоциации СО, а Mb_1 — те состояния, в которых миоглобин снова может связать СО. Величиной, измеряемой в эксперименте, является относительная доля $n(t)$

молекул миоглобина в образце, оставшихся несвязанными к моменту времени t после фотодиссоциации. В обозначениях приведенной выше схемы $n(t)$ есть вероятность обнаружить молекулу несвязанного с СО миоглобина в момент времени t в любом из конформационных состояний $[\text{Mb}^* \rightarrow \dots \rightarrow \text{Mb}_1]$.

Имея в виду эту схему, множество конформационных состояний $[\text{Mb}^* \rightarrow \dots \rightarrow \text{Mb}_1]$ будем описывать p -адическим шаром $B_r \subset \mathbb{Q}_p$ радиуса p^r , $r \gg 1$, множество функционально активных состояний $[\text{Mb}_1]$ будем описывать p -адическим шаром единичного радиуса $\mathbb{Z}_p \subset B_r$ и множество начальных состояний Mb^* будем описывать некоторым подмножеством $M \subset B_r$, $M \cap \mathbb{Z}_p = \emptyset$, которое определено ниже. Конформационные перестройки миоглобина, сопровождаемые связыванием с СО, опишем кинетическим уравнением типа реакция–ультраметрическая диффузия

$$\frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = \frac{1}{\tau} \int_{B_r} |x - y|_p^{-(\alpha+1)} (f(y, t) - f(x, t)) d_p y - \lambda \Omega(|x|_p \leq 1) f(x, t) \quad (6.6)$$

с начальным условием

$$f(x, 0) = \Omega(M) f_0(x).$$

Уравнения такого типа недавно изучались в [38]. Первое слагаемое в правой части (6.6) описывает ультраметрическое случайное блуждание белковой молекулы в пространстве конформационных состояний $B_r = [\text{Mb}^* \rightarrow \dots \rightarrow \text{Mb}_1]$, а второе слагаемое учитывает уход молекул белка из этих состояний из-за связывания с СО, причем связывание происходит только в состояниях $x \in \mathbb{Z}_p$. Параметры α , λ и τ задают иерархию барьеров для переходов между бассейнами конформационных состояний белка, константу реакции связывания СО с гемовым железом активного центра и масштаб времени соответственно. Измеряемая величина в этих терминах есть

$$n(t) = \int_{B_r} f(x, t) d_p x. \quad (6.7)$$

Выбор начального условия важен для описания кинетики связывания при разных температурах в одном и том же окне наблюдения. Напомним, что на границе высокотемпературной и низкотемпературной областей глобулярная структура миоглобина испытывает фазовый переход типа стеклования и ее атомная подвижность скачкообразно уменьшается. По этой причине если, к примеру, зависимость (6.3) для высоких температур отвечает длинно-временной асимптотике решений (6.6) и начальное условие тут не играет существенной роли, то зависимость (6.4) в низкотемпературной области может отвечать приближениям для малых и промежуточных времен тех же решений (6.6) и выбор начального распределения тут может оказаться существенным. Отметим, что из имеющихся экспериментальных данных ничего нельзя сказать о реальном распределении белковых молекул по конформационным состояниям сразу после фотодиссоциации СО — оно может быть только модельным. Выберем его из вполне общих соображений, а именно предположим, что начальное распределение $f(x, 0)$ имеет ограниченный носитель M и форму, характерную для фундаментального решения уравнения (4.5). Последнее означает, что разрыв связи СО с гемовым железом практически не деформирует энергетический ландшафт белка и не меняет характера динамической подвижности белка.

В приведенных ниже конкретных вычислениях в качестве носителя M выбран p -адический слой $M = B_{n_{\max}} \setminus B_{n_{\min}}$, $0 < n_{\min} < n_{\max} < r$, а само начальное распределение $f(x, 0)$ задано в виде

$$f(x, 0) = N \sum_{i=n_{\min}+1}^{n_{\max}} \Omega(|x|_p = p^i) p^{-c|i-m|} p^{-i} (1 - p^{-1})^{-1}, \quad (6.8)$$

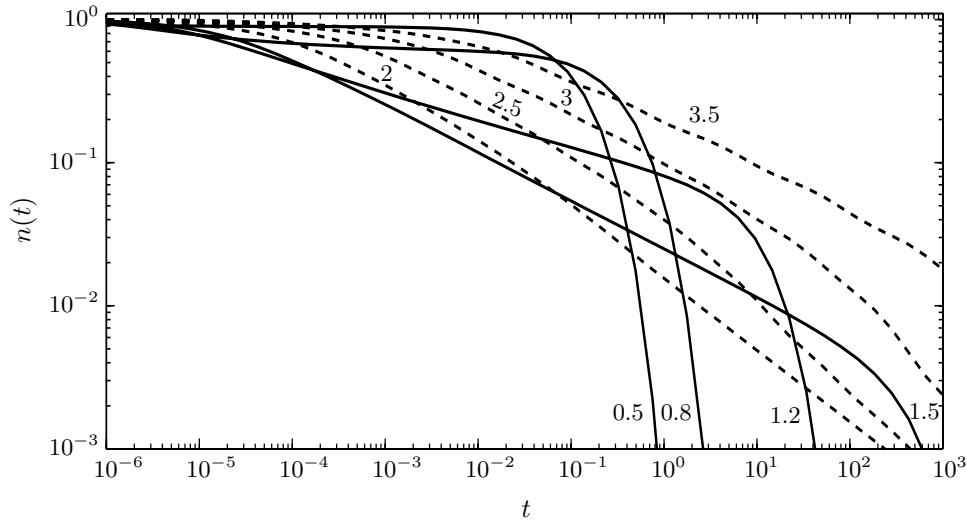


Рис. 4. Зависимость $n(t)$ при параметрах $\tau = 10^{-7}$, $p = 2$, $r = 20$, $n_{\min} = 5$, $m = 10$, $n_{\max} = 15$, $\lambda = 10$, значения α даны на графике. Высокотемпературная область соответствует значениям $\alpha = 0.5-1.5$ (сплошные линии). Низкотемпературная область соответствует значениям $\alpha = 2-3.5$ (штриховые линии)

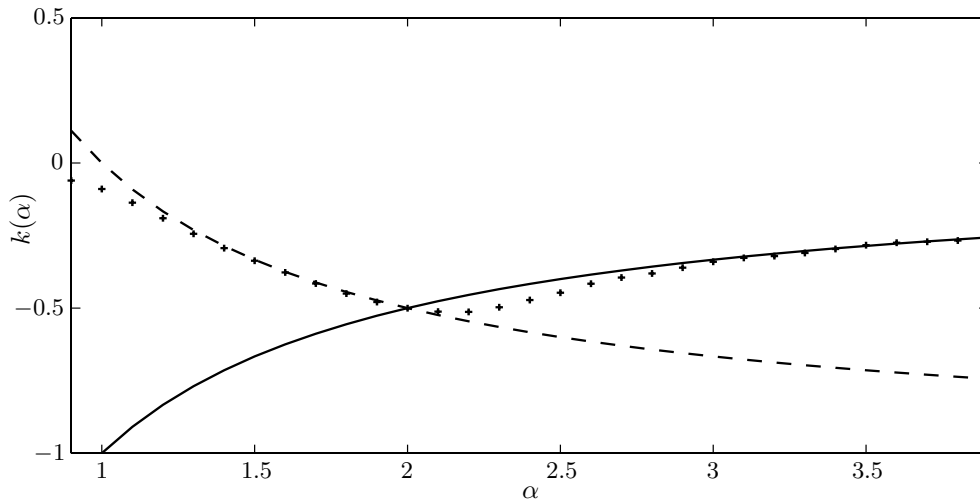


Рис. 5. Знаками “+” представлена зависимость $k = k(\alpha) = d \log n(t) / d \log t$, вычисленная через интервал $\Delta\alpha = 0.1$ при параметрах $\tau = 10^{-7}$, $p = 2$, $r = 20$, $n_{\min} = 5$, $m = 10$, $n_{\max} = 15$, $\lambda = 10$. Сплошная линия — зависимость вида $k(\alpha) = -1/\alpha$. Штриховая линия — зависимость вида $k(\alpha) = (1 - \alpha)/\alpha$

где $0 < n_{\min} < m \leq n_{\max} < r$ и нормировочный множитель N определяется из условия

$$\int_{B_r} f_0(x) d_p x = 1.$$

Нетрудно видеть, что распределение (6.8) имеет максимум на p -адическом расстоянии p^m от области связывания \mathbb{Z}_p и спадающие “крылья”, форма которых характерна для фундаментального решения уравнения (4.5).

На рис. 4 показаны кинетические кривые $n(t)$ в одном и том же временном окне, полученные численным исследованием модели (6.6) с начальным условием (6.8). Видно, что при снижении флуктуационной подвижности белковой молекулы (увеличении параметра $\alpha \sim T_0/T$)

кинетика связывания с аномальной температурной зависимостью переходит в кинетику связывания с нормальной температурной зависимостью. При этом в высокотемпературной ($\alpha < 2$) и низкотемпературной ($\alpha > 2$) областях кинетика связывания имеет вид (6.1) и (6.2) с характерными для степенных асимптотик показателями $T/T_0 - 1$ и $-T/T_0$ соответственно и, что тоже важно, изменение температурной зависимости на прямо противоположную происходит в относительно узкой области значений $\alpha \approx 2$.

Рисунок 5 демонстрирует согласованность поведения показателя степенного участка численных кинетических кривых, представленных на рис. 4, с наблюдаемыми зависимостями (6.1) и (6.2). Заметим, что в модели (6.6) все семейство кинетических кривых параметризуется только одним параметром α , отвечающим температуре, т.е. все модельные параметры, относящиеся к энергетическому ландшафту белка, процессу конформационных перестроек и начальному условию, остаются неизменными.

Таким образом, ультраметрическое описание позволяет увидеть, что в действительности во всей исследованной области температур белковая молекула ведет себя универсальным образом и представление о скачкообразном изменении флуктуационно-динамических свойств миоглобина при температуре ниже 200 К оказывается ошибочным.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение сделаем несколько замечаний. Поскольку переходная функция $\rho(|x - y|_p)$ определяет барьеры для конформационных переходов, ее выбор по существу задает структуру энергетического ландшафта белка. Функция

$$\rho(|x - y|_p) = |x - y|_p^{(\alpha+1)}$$

отвечает регулярно ветвящемуся дереву бассейнов состояний, и в этом смысле в модели (6.6) иерархическая структура бассейнов конформационных состояний белка и его энергетический ландшафт являются самоподобными. Можно ли описать кинетику связывания p -адической моделью вида (6.6), но с другой переходной функцией $\rho(|x - y|_p)$? Этот вопрос был исследован в работе [25], где было показано, что степенная кинетика связывания СО с миоглобином может быть получена только в предположении, что конформационная динамика белка описывается ультраметрическим случайным блужданием с переходной функцией $\rho(|x - y|_p) = |x - y|_p^{(\alpha+1)}$. Мы полагаем, что за этим стоят глубокие физические причины. Самоподобие энергетического ландшафта белка может оказаться именно той особенностью, которая отличает белковые глобулы от случайных полимерных глобул, превращая первые в функциональные структуры типа “молекулярных машин” (последние исследования этого вопроса см. в [39]). Это же самоподобие лежит в основе универсального поведения белковых молекул в исключительно широком диапазоне температур, вплоть до самых низких. Следует заметить, что, как было показано выше, особенности спектральной диффузии в белках при температуре 4 К удается получить с помощью того же p -адического описания. Выясняется, что кинетику связывания СО с миоглобином и спектральную диффузию в белках определяет одно и то же — статистика попаданий белка в специфические конформационные состояния, выделенные методом измерения. Физически этот результат почти очевиден, поскольку измеряемая величина определяется локальными случайными событиями (флуктуации поля на хромофоре или элементарные акты связывания СО с гемовым железом), обусловленными конформационной подвижностью всей структуры белка. Неочевидным является то, что для белков статистика таких событий совпадает со статистикой первых возвращений (или первых достижений) для ультраметрического случайного блуждания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Parisi G.* Infinite number of order parameters for spin-glasses // *Phys. Rev. Lett.* 1979. V. 43. P. 1754–1756.
2. *Rammal R., Toulouse G., Virasoro M.A.* Ultrametricity for physicists // *Rev. Mod. Phys.* 1986. V. 58, N 3. P. 765–788.
3. *Dyson F.J.* Existence of a phase-transition in a one-dimensional Ising ferromagnet // *Commun. Math. Phys.* 1969. V. 12. P. 91–107.
4. *Frauenfelder H.* The connection between low-temperature kinetics and life // *Protein structure: Molecular and electronic reactivity* / Ed. by R. Austin et al. New York: Springer, 1987. P. 245–261.
5. *Frauenfelder H.* Complexity in proteins // *Nat. Struct. Biol.* 1995. V. 2. P. 821–823.
6. *Гольданский В.И., Крулянский Ю.Ф.* Динамика биополимеров и стеклообразная модель белков и ДНК // *УФН.* 1984. Т. 143. С. 329–331.
7. *Блюменфельд Л.А.* Проблемы биологической физики. М.: Наука, 1977.
8. *Блюменфельд Л.А., Гросберг А.Ю.* Парадокс Гиббса и понятие конструкции системы в термодинамике и статистической физике // *Биофизика.* 1995. Т. 40, №3. С. 660–667.
9. *Togashi Y., Mikhailov A.S.* Nonlinear relaxation dynamics in elastic networks and design principles of molecular machines // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 8697–8702.
10. *Becker O.M., Karplus M.* The topology of multidimensional protein energy surfaces: theory and application to peptide structure and kinetics // *J. Chem. Phys.* 1997. V. 106. P. 1495–1517.
11. *Wales D.J.* Energy landscapes: With applications to clusters, biomolecules and glasses. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2003.
12. *Владимиров В.С., Волович И.В., Зеленов Е.И.* p -Адический анализ и математическая физика. М.: Наука, 1994.
13. *Хренников А.Ю., Шелкович В.М.* Современный p -адический анализ и математическая физика: Теория и приложения. М.: Физматлит, 2012.
14. *Dragovich B., Khrennikov A.Yu., Kozyrev S.V., Volovich I.V.* On p -adic mathematical physics // *p-Adic Numbers Ultrametric Anal. Appl.* 2009. V. 1, N 1. P. 1–17.
15. *Feller W.* An introduction to probability theory and its applications. 2nd ed. New York: J. Wiley & Sons, 1968, 1971. V. 1, 2.
16. *Ширяев А.Н.* Вероятность. 2-е изд. М.: Наука, 1989.
17. *Ван Кампен Н.Г.* Стохастические процессы в физике и химии. М.: Высш. шк., 1990.
18. *Gardiner C.W.* Handbook of stochastic methods: For physics, chemistry and the natural sciences. Berlin: Springer, 1997.
19. *Avetisov V.A., Bikulov A.H., Kozyrev S.V.* Application of p -adic analysis to models of breaking of replica symmetry // *J. Phys. A: Math. Gen.* 1999. V. 32, N 50. P. 8785–8791.
20. *Avetisov V.A., Bikulov A.H., Kozyrev S.V., Osipov V.A.* p -Adic models of ultrametric diffusion constrained by hierarchical energy landscapes // *J. Phys. A: Math. Gen.* 2002. V. 35, N 2. P. 177–189.
21. *Avetisov V.A., Bikulov A.Kh., Zubarev A.P.* First passage time distribution and number of returns for ultrametric random walks // *J. Phys. A: Math. Theor.* 2009. V. 42, N 8. Pap. 085003.
22. *Владимиров В.С.* Уравнения математической физики. М.: Наука, 1985.
23. *Лаврентьев М.А., Шабат Б.В.* Методы теории функций комплексного переменного. М.: Наука, 1987.
24. *Аветисов В.А., Бижулов А.Х., Осипов В.А.* p -Адические модели ультраметрической диффузии в конформационной динамике макромолекул // *Тр. МИАН.* 2004. Т. 245. С. 55–64.
25. *Avetisov V.A., Bikulov A.Kh., Osipov V.A.* p -Adic description of characteristic relaxation in complex systems // *J. Phys. A: Math. Gen.* 2003. V. 36, N 15. P. 4239–4246.
26. *Ogielski A.T., Stein D.L.* Dynamics on ultrametric spaces // *Phys. Rev. Lett.* 1985. V. 55. P. 1634–1637.
27. *Parisi G., Sourlas N.* p -Adic numbers and replica symmetry breaking // *Eur. Phys. J. B.* 2000. V. 14. P. 535–542.
28. *Dolgopolo M.V., Zubarev A.P.* Some aspects of m -adic analysis and its applications to m -adic stochastic processes // *p-Adic Numbers Ultrametric Anal. Appl.* 2011. V. 3, N 1. P. 39–51.
29. *Baier J., Richter M.F., Cogdell R.J., Oellerich S., Köhler J.* Do proteins at low temperature behave as glasses? A single-molecule study // *J. Phys. Chem. B.* 2007. V. 111, N 5. P. 1135–1138.
30. *Leeson D.Th., Wiersma D.A.* Looking into the energy landscape of myoglobin // *Nat. Struct. Biol.* 1995. V. 2. P. 848–851.
31. *Ponkratov V.V., Friedrich J., Vanderkooi J.M., Burin A.L., Berlin Yu.A.* Physics of proteins at low temperature // *J. Low Temp. Phys.* 2004. V. 137. P. 289–317.
32. *Schlichter J., Friedrich J., Herenyi L., Fidy J.* Protein dynamics at low temperatures // *J. Chem. Phys.* 2000. V. 112. P. 3045–3050.

33. *Avetisov V., Bikulov A.* Protein ultrametricity and spectral diffusion in deeply frozen proteins // *Biophys. Rev. Lett.* 2008. V. 3, N 3. P. 387–396.
34. *Ansary A., Berendzen J., Bowne S.F., et al.* Protein states and proteinquakes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. V. 82. P. 5000–5004.
35. *Steinbach P.J., Ansary A., Berendzen J., et al.* Ligand binding to heme proteins: connection between dynamics and function // *Biochemistry.* 1991. V. 30. P. 3988–4001.
36. *Zharikov A.A., Fischer S.F.* Scaling law for the non-exponential ligand rebinding of CO in myoglobin // *Chem. Phys. Lett.* 1996. V. 263. P. 749–758.
37. *Zharikov A.A., Fischer S.F.* Nonexponential ligand rebinding of CO and O₂ in myoglobin controlled by fluctuations of the protein // *Chem. Phys. Lett.* 1996. V. 249. P. 459–469.
38. *Bikulov A.Kh.* On solution properties of some types of p -adic kinetic equations of form reaction–diffusion // *p-Adic Numbers Ultrametric Anal. Appl.* 2010. V. 2, N 3. P. 187–206.
39. *Аветисов В.А., Иванов В.А., Мешков Д.А., Нечаев С.К.* Фрактальная глобула как молекулярная машина // *Письма в ЖЭТФ.* 2013. Т. 98, №4. С. 270–274.