



## СТОХАСТИЧЕСКАЯ КЛАСТЕРНАЯ ДИНАМИКА ФЕРМЕНТ-СУБСТРАТНОГО КОМПЛЕКСА

*А.В. Нетребко, Н.В. Нетребко, Ю.М. Романовский,  
Ю.И. Хургин, В. Эбелинг*

Со времени известной работы Л.Понтрягина, А.Андропова, А.Витта (1933 г.) в радиофизике рассмотрено множество проблем, связанных с изучением перехода мультстабильной системы из одного состояния равновесия в другое под действием шумов. В последние годы в нелинейной динамике сложных колебательных систем появились новые задачи, связанные с такими переходами, когда потенциальные рельефы, в которых происходят движения, являются двумерными, а их параметры флуктуирующими или изменяющимися периодически. Так как сложный потенциальный барьер является разновидностью бильярда Синая, то движения в таком рельефе стохастизируются даже без внешних воздействий. Наше исследование будет посвящено изучению стохастизации в описанных неавтономных системах. Для наглядности настоящая задача ставится нами на примерах из кластерной динамики макромолекул. Изучение подобных процессов позволит приблизиться к пониманию принципов действия молекулярных машин.

Настоящая работа содержит непосредственное развитие и продолжение результатов, представленных в статьях [1, 2]. Как уже отмечалось, фермент-субстратный комплекс является сложнейшей нелинейной колебательной системой. Такая метастабильная система создается при комплементарном связывании молекул субстрата и фермента. В ней протекают сложные динамические переходные процессы, которые приводят к изменениям в молекуле субстрата и возвращению молекулы фермента в исходное состояние.

Для наглядности мы сразу рассмотрим схему фермент-субстратного комплекса, составленного из молекулы  $\alpha$ -химотрипсина ( $\alpha$ -ХТ) и пептидной цепочки (рис.1). В работах [1, 2] мы, в основном, интересовались, как ведет себя «кластер» - неизменяемая часть субстрата - в потенциальной яме активного центра (например, блок А на рис.1). При этом было показано, что движения такого кластера в двумерной (да и в трехмерной) потенциальной яме могут стохастизоваться, порождая сложный спектр колебаний в степенях свободы, характеризующих движения различных кластеров (относительно жестко связанных групп атомов), составляющих макромолекулу. Заметим, что наиболее комплементарно соответствует активному центру в  $\alpha$ -ХТ неизменяемый остаток аминокислоты фенилаланина [3]. Процесс «посадки» субстрата в активный центр часто связан с действием электростатического поля, формируемого связанными зарядами в кармане активного центра, и является специальной задачей моделирования [4, 5].

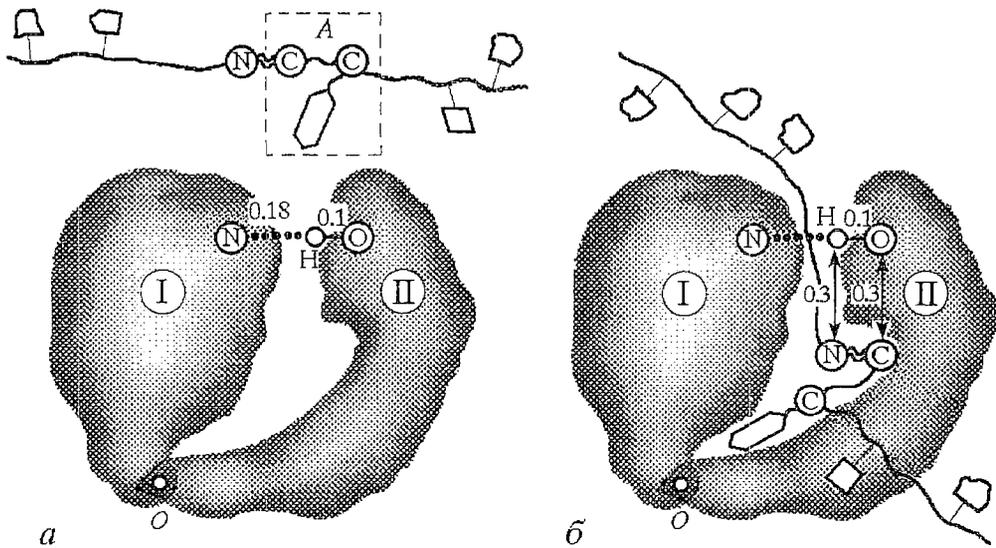


Рис. 1. *а* - схематически показана молекула фермента  $\alpha$ -химотрипсина, состоящая из двух субглобул I и II, и отдельно - пептидная цепочка, состоящая из аминокислот, связанных последовательно пептидными связями. Между субглобулами находится активный центр, существенным элементом которого является комплекс с водородной связью N...HO. Атомы N и O расположены на I и II субглобулах, соответственно (расстояния даны в нм). A - неизменяемая часть субстрата; *б* - неизменяемая часть субстрата A комплементарно расположена в активном центре молекулы. При этом водородная связь и пептидная связь (показана волнистой линией) зафиксированы в определенном положении. Точка O - шарнир, соединяющий I и II субглобулы

В активном центре  $\alpha$ -ХТ субстрат не сразу садится в более глубокую яму, где и подвергается обработке энзимом, а сначала попадает в менее глубокую яму. Следовательно, возникает проблема перехода «пробной частицы» - кластера или неизменяемой части субстрата - из одной ямы в другую с преодолением потенциального барьера. По всей видимости, с такими последовательными переходами связана диффузия легандов в белках в более общих случаях (см., например, [6,7]). Такие переходы должны происходить в условиях флюктуирующего профиля потенциального рельефа, определяющегося движениями субглобул белка-фермента и составляющих их кластеров.

Другая задача о переходе частицы из одной потенциальной ямы в другую возникает для протона в системе с водородными связями OH...N, схематически показанной на рис.1 (подробности смотри в работах [8, 9, 10]). Один минимум расположен вблизи атома O, другой - вблизи атома N. У протона имеется также возможность приблизиться к минимуму вблизи N и C кластера A (см.рис.1). Этот процесс является важнейшим звеном в цепи превращений, приводящих к разрыву пептидной связи. Подобная схема переноса протона является определяющей стадией реакции и при расщеплении ацетилхолина в активном центре ацетилхолинэстеразы [5] и в других гидролитических ферментах. Перенос протона из одной, в общем случае «трехмерной», ямы в другую может осуществляться как по классическому механизму, так и с помощью туннелирования (квантово-механические эффекты) [10]. При этом параметры потенциального рельефа и, в частности, энергетического барьера между ямами будут флюктуировать вместе с колебаниями кластеров, к которым привязаны атомы O и N, и неизменяемой части субстрата в активном центре. Так как потенциальный барьер для перехода протона в предположении «линейной» водородной связи очень велик (более 40 ккал/моль), то непосредственный перенос протона маловероятен [8]. Поэтому важно рассмотреть альтернативный путь, связанный с появлением в потенциальном рельефе третьего минимума, возникающего из-за влияния субстрата [11, 12]. Заметим, что в биофизике мембран также возникают задачи о переходе протонов в цепочке разделенных барьерами энергетических ям. Такой процесс носит солитонный характер [13].

## Двумерная математическая модель

Таким образом, в кластерной динамике белка задача о переходе «частицы» из зоны притяжения одного минимума к зоне притяжения другого при флуктуациях параметров потенциальных рельефов является типичной. Поэтому ниже мы изучим характерные особенности таких переходов в классическом рассмотрении. В качестве модели выберем систему, описываемую следующими уравнениями (здесь и далее все переменные безразмерные):

$$\begin{aligned}d^2x/dt^2 &= -\partial U/\partial x - h_1 dx/dt + \xi_1(t), \\d^2y/dt^2 &= -\partial U/\partial y - h_2 dx/dt + \xi_2(t).\end{aligned}\tag{1}$$

Выбор формы двухъямного потенциала

$$U = U_1[\arctg(r_1 - b_1) - (\arctg(r_1 + b_1))] + U_2[\arctg(r_2 - b_2) - (\arctg(r_2 + b_2))] + cr^2,\tag{2}$$

$$r_1 = [y^2 + (x - g_1)^2]^{1/2}, r_2 = [y^2 + (x + g_2)^2]^{1/2}, r = [y^2 + x^2]^{1/2}$$

(где  $U_1, U_2, c, b_1, b_2, g_1, g_2$  - произвольные константы;  $x, y$  - декартовы координаты) сделан из следующих соображений:

а) варьируя коэффициенты  $b_1, b_2, g_1, g_2$ , мы легко можем изменить расположение потенциальных ям, а также величину потенциального барьера, их разделяющего;

б) коэффициенты  $U_1, U_2$  характеризуют относительную глубину потенциальных ям;

в) благодаря наличию члена  $cr^2$  в выражении (2) устанавливается некий потенциальный барьер вокруг начала координат, препятствующий уходу частицы из активной зоны;

г) выбор функций, входящих в (2), обусловлен желанием уменьшить взаимное влияние потенциальных ям друг на друга, а также обеспечить достаточную крутизну стенок вблизи точек минимума.

В окрестностях минимумов такой потенциал с точностью до величин третьего порядка малости совпадает с потенциалом Морзе. Характер поведения данного потенциала на бесконечности аналогичен потенциалам Леннарда - Джонса и Морзе.

На данное потенциальное поле может быть наложен потенциал Леннарда - Джонса (хорошо моделирующий межатомное взаимодействие) в виде:

$$\begin{aligned}U_{LD} &= d[(r_0/r_z)^{12} - (r_0/r_z)^6], \\r_z &= [(y - y_C)^2 + (x - x_C)^2]^{1/2},\end{aligned}\tag{3}$$

где  $x_C, y_C$  - координаты центра потенциала Леннарда - Джонса;  $r_0$  - характерный радиус (расстояние от центра потенциала до линии, на которой значение потенциала равно нулю);  $d$  характеризует относительную глубину потенциального желоба (разность значений потенциальной энергии на бесконечности и в точке минимума).

Варьируя координаты центра потенциала, его характерный радиус и глубину, мы можем вносить возмущения в форму потенциальной поверхности (2). В частности, можно создавать форму потенциальной поверхности, в которой потенциальный барьер, разделяющий точки минимума поверхности (2), будет сравним по величине с барьером, отделяющим их от области минимума потенциала (3). На рис.2 представлены топограммы и трехмерные картины невозмущенной потенциальной поверхности (2) (рис.2,а) и возмущенной с помощью потенциала Леннарда - Джонса поверхности (рис.2,б).

В численных расчетах, результаты которых приведены ниже, значения

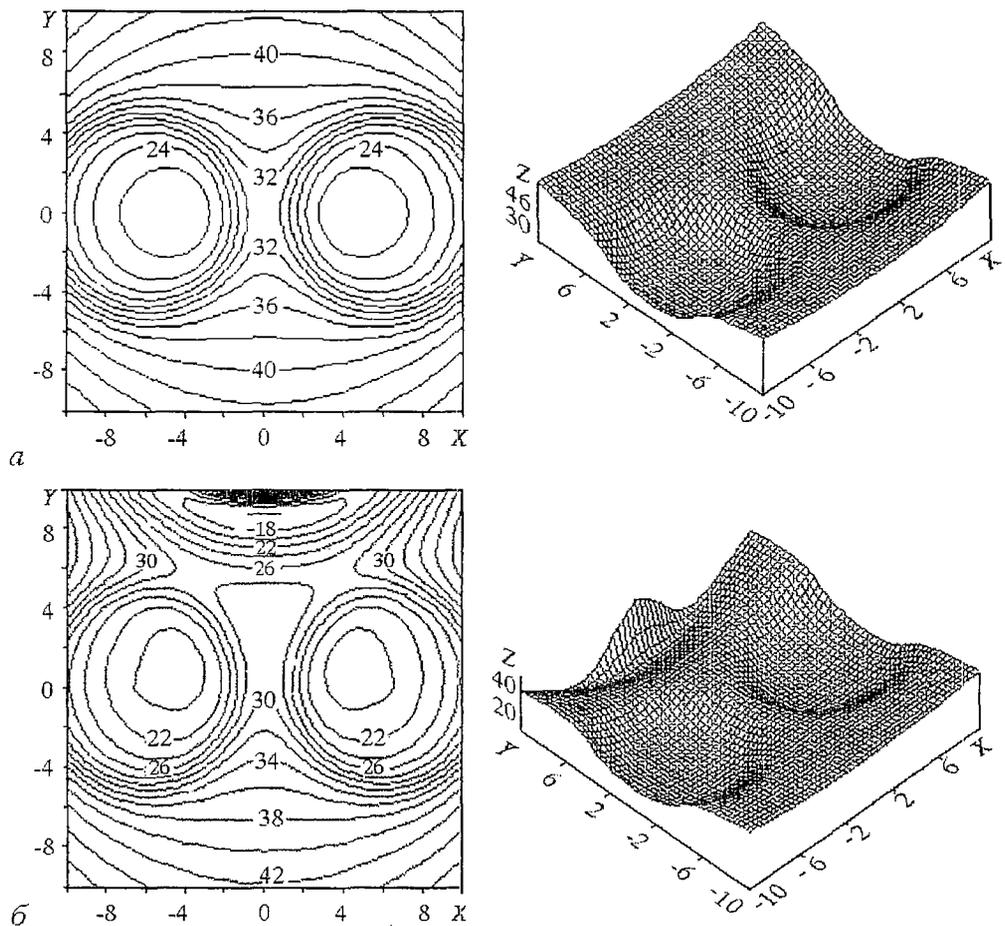


Рис. 2. Линии уровня и трехмерные картины потенциальных поверхностей: а - задаваемых соотношениями (2); б - соотношениями (2),(3)

коэффициентов, входящих в уравнения (2), (3), принимали, если это не оговорено особо, следующие значения:

$$U_1 = U_2 = 20/\pi; \quad b_1 = b_2 = 5; \quad c = 0.05; \quad d = 100;$$

$$y_c = 20; \quad x_c = 0; \quad g_1 = g_2 = 6,5.$$

Таким образом, потенциальное поле, задаваемое выражениями (2), (3), предполагалось симметричным относительно оси  $Y$  декартовой системы координат. При этом точки минимума потенциальной поверхности (2) лежат на оси  $X$ , а нижняя точка потенциального барьера находится в начале координат.

### Результаты расчетов

1. Изучался процесс стохастизации колебаний материальной частицы в консервативной системе в зависимости от начальных условий. Форма потенциальной поверхности бралась в виде (2). Было рассмотрено несколько вариантов начальных условий. Начальное положение частицы на потенциальной поверхности задавалось координатами  $x_0, y_0$ . При этом  $x_0 = -5$  во всех вариантах,  $y_0$  варьировалось в пределах от 0 до -5. В момент  $t = 0$  частице сообщалась начальная скорость  $\mathbf{V} = \mathbf{V}(v_x, v_y)$  ( $v_x, v_y$  - компоненты вектора скорости частицы в

направлении осей  $X$  и  $Y$ , соответственно). Во всех случаях  $|V| = 5$ . Такое значение начальной скорости достаточно для преодоления потенциального барьера, разделяющего ямы, из точки минимума потенциальной поверхности.

Система дифференциальных уравнений (1) интегрировалась численно по методу Рунге - Кутты четвертого порядка точности с автоматическим выбором оптимального шага интегрирования.

Были получены следующие результаты. В зависимости от первоначального положения частицы и направления вектора скорости в момент времени  $t = 0$  частица может как перейти через потенциальный барьер и оказаться в окрестности другого минимума (другой потенциальной ямы), так и не перейти через него. В случае, когда происходит хотя бы один переход через потенциальный барьер, колебания частицы стохастизируются (перестают быть квазигармоническими). На наличие или отсутствие стохастизации может указывать размазывание спектра колебаний (исчезновение характерных изолированных пиков для определенных частот, всегда присутствующих на спектральных кривых в случае гармонических колебаний), однако определяющим признаком наличия или отсутствия стохастизации является характер поведения показателя Ляпунова во времени (стремление к нулю для гармонических колебаний и стремление к константе для стохастических). Возможность перехода или неперехода через потенциальный барьер зависит как от начального положения частицы на потенциальной поверхности, так и от направления вектора первоначальной скорости.

Варианты начальных условий и результаты численного исследования (наличие или отсутствие стохастизации) приведены в табл. 1.

Следует отметить, что для случая 11 стохастизации нет, хотя переход из одной ямы в другую происходит. Это связано с симметрией потенциальной поверхности.

Для некоторых случаев из табл. 1 на рис. 3 приведены частотные спектры функций  $x(t)$ ,  $y(t)$  и показано поведение показателя Ляпунова.

Таблица 1

вариант	$x_0$	$v_x$	$y_0$	$v_y$	заключение
1	-5	0	-5	-5	колебания стохастизируются
2	-5	0	-4	-5	стохастизации нет
3	-5	0	-3	-5	стохастизации нет
4	-5	0	-2	-5	стохастизации нет
5	-5	0	-1	-5	стохастизации нет
6	-5	0	0	-5	стохастизации нет
7	-5	-5	-4	0	стохастизации нет
8	-5	-5	-3	0	стохастизации нет
9	-5	-5	-2	0	колебания стохастизируются
10	-5	-5	-1	0	колебания стохастизируются
11	-5	-5	0	0	стохастизации нет
12	-5	-3	-4	-4	колебания стохастизируются
13	-5	-4	-4	-3	колебания стохастизируются

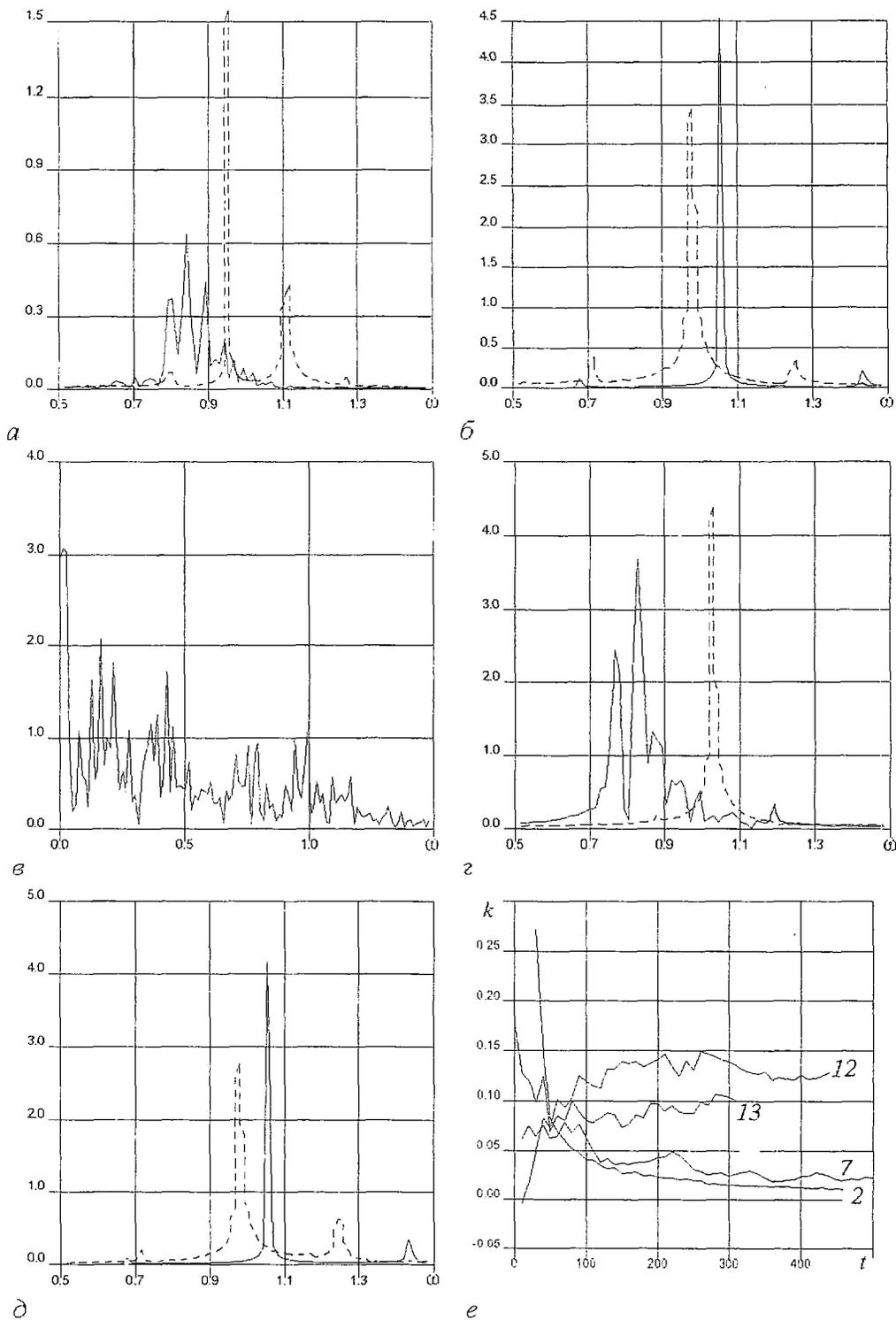


Рис. 3. Частотные спектры колебаний для некоторых вариантов расчетов из табл. 1: а - спектры  $x(t)$  для случаев 2 (сплошная кривая) и 4 (пунктирная кривая); б - спектры  $x(t)$  для случаев 7 (сплошная кривая) и 8 (пунктирная кривая); в - спектр  $x(t)$  для случая 12; г - спектры  $y(t)$  для случаев 2 (сплошная кривая) и 4 (пунктирная кривая); д - спектры  $y(t)$  для случаев 7 (сплошная кривая) и 8 (пунктирная кривая); е - поведение показателей Ляпунова для случаев 2, 7, 12, 13 из табл. 1

Спектры, представленные на рис. 3, а-д для случая квазигармонических колебаний, приведены не для всего диапазона частот, а только для частот, близких к собственным. Из представленных результатов, в частности, следует, что частота «собственных» колебаний частицы в потенциальном поле (2) колеблется в пределах от 0.7 до 1.1 в зависимости от начального положения частицы. Разброс собственных частот объясняется существенной нелинейностью функций, входящих в выражения (2).

На рис. 4, а- в представлены фазовые траектории движения частицы на фоне топограммы потенциальной поверхности для вариантов 3, 8, 9, соответственно.

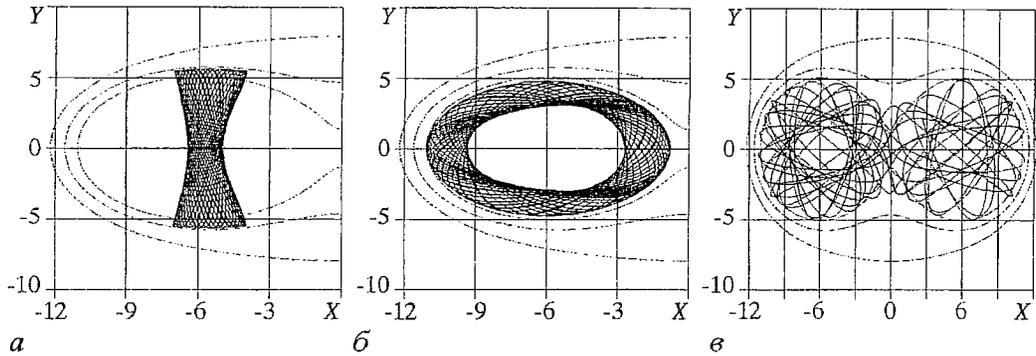


Рис. 4. Фазовые траектории частицы на фоне топограммы потенциальной поверхности, подробно представленной на рис.2,а,б для вариантов 3 (а), 8 (б) и 9 (в) табл. 1

2. Изучался процесс перехода частицы из одной потенциальной ямы потенциального поля (2) в другую для случая, когда на частицу воздействуют, например, тепловые флуктуации. Начальное положение частицы задавалось в начале координат ( $x_0 = y_0 = 0$ ). Считалось, что в некоторые моменты времени (20 раз за период свободных колебаний, определенный по частотному спектру задачи 1) скорость частицы в направлении осей  $X$  и  $Y$  могла изменяться на некоторую величину  $v_x \xi$ ,  $v_y \xi$ . Здесь  $\xi$  - равномерно распределенная на отрезке  $[-0.5; 0.5]$  случайная величина,  $v_x$ ,  $v_y$  - амплитуды добавочной скорости (в численных расчетах принималось  $v_x = v_y = 1$ ; соответствующей такому единичному толчку кинетической энергии недостаточно первоначально покоящейся частице для преодоления энергетического барьера, разделяющего потенциальные ямы, из точки минимума любой из ям). Из-за шумового воздействия (такой шум может считаться «белым») система является неконсервативной, и мы обязаны ввести трение. Коэффициенты  $h_1$ ,  $h_2$  в уравнении (1) подбирались путем проведения численного эксперимента из условия сохранения среднего значения полной энергии системы за время счета. В численных расчетах  $h_1 = h_2 = 0.05$ .

На потенциальное поле (2) накладывался потенциал Леннарда - Джонса (3). Определялось среднее по 25 реализациям случайного процесса время первых десяти переходов из ямы в яму в зависимости от глубины  $d$  и характерного радиуса потенциала  $r_0$  (3). Всего было рассмотрено 5 вариантов (табл. 2).

На рис. 5, а- в представлены фазовые траектории движения частицы на фоне топограммы потенциальной поверхности для случаев 1, 2, 3, табл. 2.

Таблица 2

вариант	1	2	3	4	5
$d$	0	100	50	100	50
$r_0$	*	10	10	13	13

\* потенциал Леннарда - Джонса отсутствует.

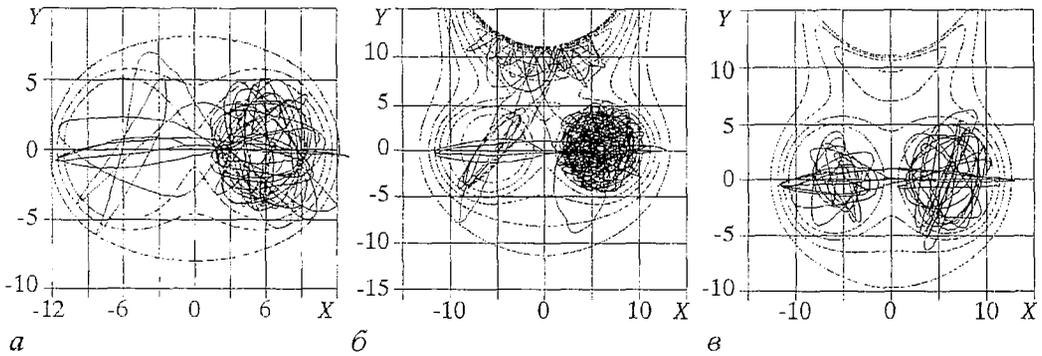


Рис. 5. Фазовые траектории движения частицы на фоне топограммы потенциальной поверхности при учете термического шума и трения для различных случаев табл. 2: *a* - в отсутствие потенциала Леннарда - Джонса; *б, в* - в присутствии потенциала Леннарда - Джонса.  $r_0=10$ ,  $d=100$  (*б*);  $r_0=10$ ,  $d=50$  (*в*)

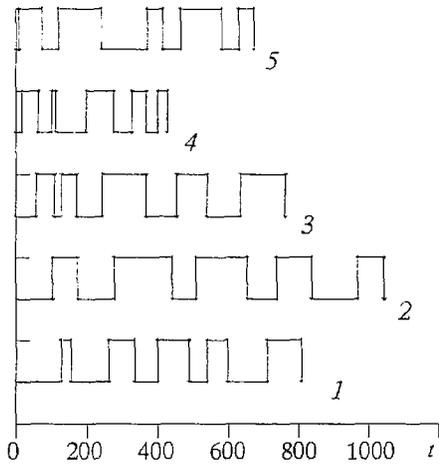


Рис. 6. Время «жизни» частицы в потенциальных ямах для различных вариантов расположения потенциалов Леннарда - Джонса (табл. 2). Число переходов в каждом варианте равно 10

Результаты расчетов представлены на рис.6. Здесь по оси  $X$  отложено время. Переход из одной ямы в другую характеризуется опусканием или подниманием соответствующего участка ломаной. Переход из одной ямы в другую может происходить различными способами: непосредственно через потенциальный барьер, разделяющий ямы поверхности (2), либо по желобу потенциала (3) (обходной путь). Во втором случае частица может задержаться в этом желобе на длительное время, а может и вернуться обратно в ту яму, из которой вышла. Возврат не считался переходом. Следует отметить, что суммарные длины верхних и нижних горизонтальных участков ломаных (то есть время «жизни» в каждой из ям) равны.

Потенциал Леннарда - Джонса искажает потенциальное поле (2) тем сильнее, чем больше его характерный радиус (при фиксированных координатах его центра) и относительная глубина. Это, в свою очередь, оказывает существенное влияние на время десяти переходов и может как увеличивать, так и уменьшать его по сравнению со случаем отсутствия этого потенциала. Следует отметить, что решающим фактором является глубина потенциала. Так, именно глубокий потенциал Леннарда - Джонса способен существенно уменьшить потенциальный барьер, отделяющий его от минимумов потенциальной поверхности (2) и, таким образом, дать частице возможность осуществить переход по обходному пути. Однако, если потенциальный желоб находится на значительном удалении, то частица, попав туда, может достаточно долго набирать энергию для выхода. В результате этого может существенно увеличиваться общее время процесса. В свою очередь, мелкий потенциал не способен уменьшить барьер и частице энергетически выгоднее прямой путь по кратчайшему расстоянию между минимумами потенциальной поверхности (2). На рис. 5, *в* представлен вариант, когда при мелком потенциале Леннарда - Джонса все десять переходов были осуществлены по прямому пути; общее время не отличается от времени переходов в случае *1*.

Таким образом, глубокий и широкий (в смысле большого значения  $r_0$ )

потенциал Леннарда - Джонса уменьшает (вариант 4), глубокий и узкий - увеличивает (вариант 2) время первых десяти переходов по сравнению со случаем отсутствия потенциала (3) (вариант 1). Мелкие широкий и узкий потенциалы (случаи 3 и 4) незначительно изменяют это время.

3. В случае, когда центр потенциала Леннарда - Джонса совершает гармонические колебания вдоль оси  $Y$  по закону

$$y_c = 20 + 3\sin(kt), \quad (4)$$

а частица первоначально находится в центре одной из ям, определялось время первого выхода из этой ямы (удаление от центра ямы на расстояние, равное половине расстояния между минимумами потенциальной поверхности (2)) в зависимости от частоты колебаний  $k$ .

Результаты расчетов представлены на рис. 7, а. Здесь по оси  $X$  отложено значение параметра  $2\pi k$ , по оси  $Y$  - расчетное время. В практических расчетах рассматривались времена, меньшие 1000 (если за это время выхода из ямы не происходило, счет обрывался). Выделено по крайней мере два интервала частот, при которых время выхода минимально. При этом наиболее быстро частица выходит из потенциальной ямы, если частоты колебаний центра потенциала Леннарда - Джонса близки к частотам свободных колебаний частицы в потенциальной яме (см. задачу 1). Второй интервал соответствует удвоенной собственной частоте свободных колебаний.

Наличие двух интервалов резонансных частот соответствует двум механизмам возбуждения колебаний пробной массы под действием периодического возбуждения (4): аддитивному на частоте, близкой к собственной, и параметрическому на частоте, близкой к удвоенной частоте собственных колебаний.

Если ввести в систему шум аналогично тому, как мы это делали в задаче 2, то картина качественно не изменится (см. рис. 7, б-г). Мы опять легко выделяем диапазоны частот, на которых времена выхода минимальны. Следует отметить, что интенсивность шума (под интенсивностью мы понимаем амплитуду добавочной скорости), вводимого в рассмотрение в этой задаче, была ниже, чем в задаче 2. Если вводить в систему только трение, то оказывается, что, во-первых, существует некоторое «пороговое» значение коэффициента трения (порядка 0.01), при котором выход из ямы за расчетное время не происходит ни на одной частоте из рассмотренного диапазона, во-вторых, если коэффициент трения не достигает порогового значения, то области резонансных частот сужаются (область удвоенных резонансных частот может вообще исчезнуть), а соответствующие времена увеличиваются пропорционально увеличению значения коэффициента трения. Если интенсивность шума сравнима по величине с интенсивностью в задаче 2, то картина смазывается. Время первого выхода определяется шумовым воздействием, а не возмущениями, вносимыми в систему движением потенциала Леннарда - Джонса.

При наличии случайного шумового воздействия под временем выхода из потенциальной ямы мы понимали среднее время, определенное по 25 реализациям случайного процесса. При этом разброс значений времен в различных реализациях составлял не более 10% для частот, близких к резонансным, и увеличивался при удалении от них.

### Заключение

Нами рассматривалась ограниченная задача: показано, что энергия начального толчка, сообщенная пробной массе, в «двухъямном» двумерном потенциальном рельефе при переходах из одной ямы в другую распределяется по широкому спектру частот, а сами колебания массы стохастизируются. Если даже в систему не внесен начальный толчок, но параметры рельефа модулируются

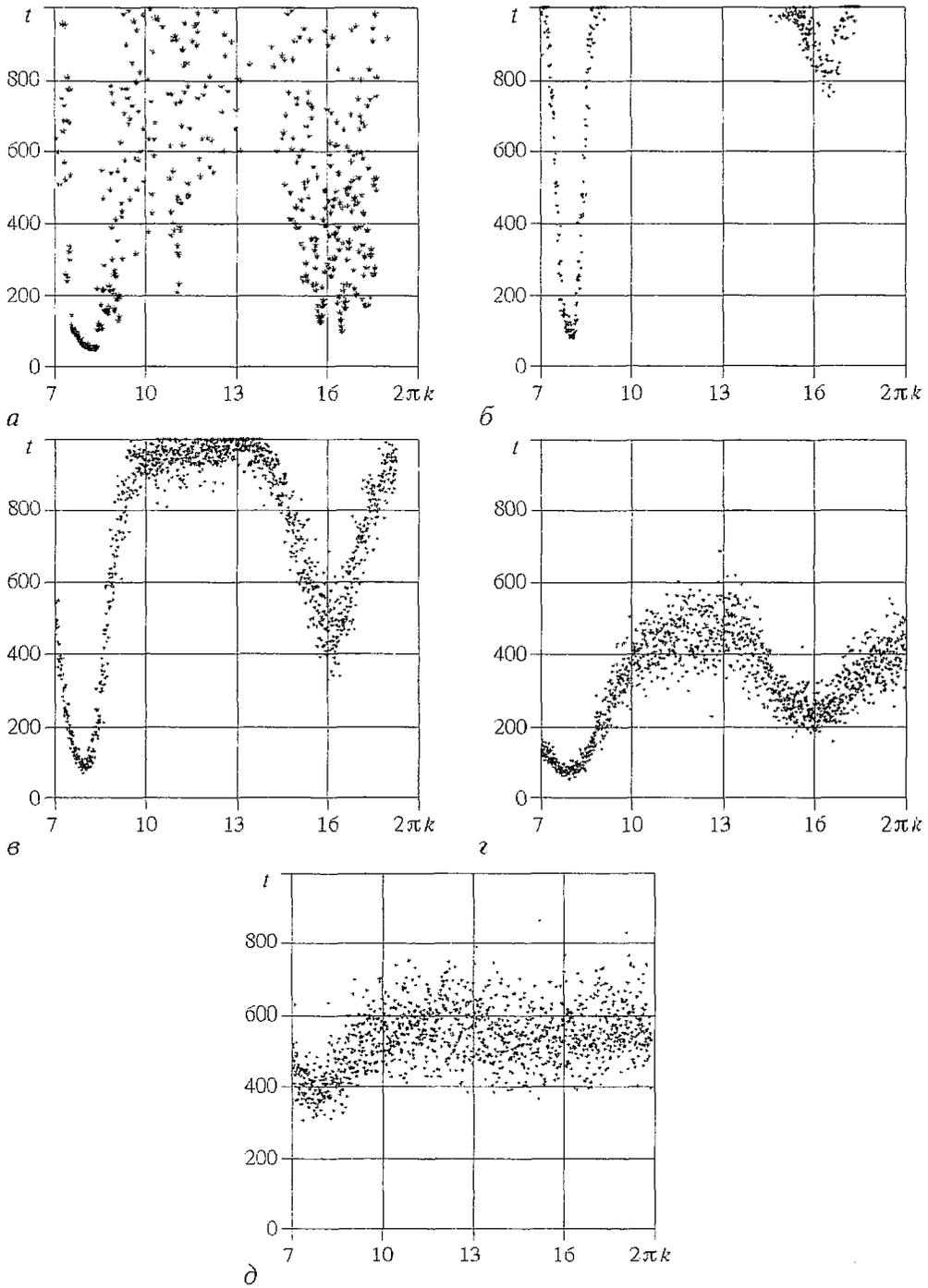


Рис. 7. Время первого выхода из потенциальной ямы в зависимости от частоты колебаний центра потенциала Леннарда - Джонса при различных значениях амплитуды добавочной скорости и различных коэффициентах трения: *a* -  $v_X=0$ ;  $v_Y=0$ ;  $k_{тр}=0$ ; *б* -  $v_X=0.1$ ;  $v_Y=0.1$ ;  $k_{тр}=0.01$ ; *в* -  $v_X=0.2$ ;  $v_Y=0.2$ ;  $k_{тр}=0.01$ ; *г* -  $v_X=0.5$ ;  $v_Y=0.5$ ;  $k_{тр}=0.025$ ; *д* -  $v_X=1$ ;  $v_Y=1$ ;  $k_{тр}=0.025$

ё

периодически или же по законам «цветного шума» (см., например, [14]), то также происходит стохастизация. Этот эффект имеет резонансный характер. Именно по таким механизмам происходит рождение шума во внутренних степенях свободы макромолекулы, находящейся под воздействием внешнего окружения. Отметим, что роль динамического хаоса в функционировании молекул белков-ферментов обсуждается и в других работах [15, 16]. Хотелось бы указать и на важную роль высокоэнергетических «хвостов» в функциях распределения. Отметим также, что при специальных условиях отдельные степени свободы могут аккумулировать довольно высокие энергии за счет нелинейных эффектов [17].

Для того, чтобы приблизиться к реальной ситуации при моделировании событий в молекуле фермента и, в частности, в активном центре  $\alpha$ -химотрипсина, нами делаются следующие шаги:

а) вместо модельного потенциала (2), (3) рассматриваются два случая: перенос субстрата из одного предварительного минимума в другой; при этом вводится конечный размер кластера-субстрата, что дает возможность определить вероятность прохода пробной массы через щель-горловину флюктуирующего рельефа. Размеры движущихся пробных масс могут быть введены в модель так, как это, например, сделано в работе [17];

б) рассматривается также задача о классическом и квантовом переходе протона из одной двумерной ямы в другую также с учетом параметрических флюктуаций рельефа;

в) вместо равномерно распределенного шума более правильно, по-видимому, использовать модель гауссова шума.

В связи с этим отметим, что модели воздействия шума на колебания протона в минимуме потенциальной ямы в «нелинейной» водородной связи А-Н...В между атомами строились и ранее [18, 19]. В них авторы оценивали уширение спектральных линий колебаний протона в предположении, что атомы «А» и «В» испытывают флюктуационные тепловые движения по линии, связывающей А-Н...В. В недавней работе [20] делается попытка оценить возможность появления динамического хаоса в подобной системе.

В целом мы полностью согласны с авторами работы [21], которые говорят, что «практически нерешенной является проблема механизма быстрого перехода протона в комплексах с сильной водородной связью, в частности, участие в динамике этого процесса других степеней свободы. С этой проблемой связан вопрос о форме и ширине полос в колебательных спектрах, о непрерывном поглощении, о влиянии на спектр расщепления и др».

Наш опыт моделирования говорит о том, что важно рассматривать движения протона именно в двумерном пространственном рельефе, где динамический хаос появляется согласно механизму бильярда Синая. При этом возникает ряд проблем, так как бильярд Синая для характерных частот  $h\nu \ll E$ , где  $E$  - высота барьера, разделяющего минимумы потенциальной поверхности (2), проявляет и квантовые свойства [22]. Это дает возможность оценить влияния различных механизмов шумообразования на динамику протона.

Авторы выражают благодарность А.Ю.Чикишеву и Л.Шиманскому за помощь и полезные обсуждения. Программа для определения показателей Ляпунова была любезно предоставлена сотрудниками Саратовского государственного университета А.Нейманом и М.Сафоновой.

*Работа выполнялась при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), проект 95-0205877 а.*

## **Библиографический список**

1. Нетребко А.В., Нетребко Н.В., Романовский Ю.М., Хургин Ю.И., Шидловская Е.Г. Сложные модуляционные режимы и стохастизация колебаний в

кластерных динамических моделях макромолекул // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 1994. Т.1, № 3. С.26.

2. *Ebeling W., Romanovsky Yu., Khurgin Yu., Netrebko A., Netrebko N., Shidlovskaya E.* Complex regimes in the simple models of molecular dynamics of enzymes // Ed. V. N. Zadkov. Proc. SPIE 2370. Laser Application in Life Sciences. P. 434 (1994).

3. *Романовский Ю.М., Тихомирова Р.Л., Хургин Ю.И.* Электромеханическая модель фермент-субстратного комплекса // Биофизика. 1979. Т.24. С.442.

4. *Татузов Р.Л., Тихомирова Н.К.* Математическое моделирование колебательной ферментативной реакции в непроточной системе // Математические проблемы экологии. Горький: Изд-во ГГУ, 1980.

5. *Gilson M.K., Straatsma T.P. et al.* Open Back Door in a Molecular Dynamics Simulation of Acetylcholinesterase // Science, 263, 1994, 1276-1278.

6. *Шайтан К.В., Рубин А.Б., Чернавский Д.С.* Кинетика конформационных переходов в белках // Биофизика. 1985. Т.30. С.31.

7. *Шайтан К.В.* Динамика электронно-конформационных переходов и новые подходы к физическим механизмам функционирования макромолекул // Биофизика. 1994. Т.39. С.949.

8. *Романовский Ю.М., Хургин Ю.И., Чикишев А.Ю.* Анализ процесса переноса протона в динамической модели активного центра белка-фермента химотрипсина // Ж. Физ. Хим. 1985. Т.59, № 8. С.2021.

9. *Ebeling W., Romanovsky Yu.M.* Energy Transfer and Chaotic Oscillations in Enzyme Catalysis // Z. Phys. Chem. Leipzig. 1985. Vol.266, № 5. P. 816.

10. *Romanovsky Yu.M., Chikishev A.Yu., Khurgin Yu.I.* Subglobular Motion and Proton Transfer Model in the A-Chymotrypsin Molecule // J. Mol. Catal. 1988. Vol.47. P.235.

11. *Хургин Ю.И., Буриштейн К.Я.* Механизм переноса протона в реакциях ацетилирования  $\alpha$ -химотрипсина // ДАН СССР. 1974. Т.217, № 4. С. 965.

12. *Чикишев А.Ю., Соколина В.А., Хургин Ю.И., Пурогов В.Г., Романовский Ю.М., Федоров М.В.* Лазерная спектроскопия белка-фермента  $\alpha$ -химотрипсина и химических моделей его активного центра // Исследование структуры, физических свойств и энергетики биологически активных молекул / Ред. С.А. Ахманов, А.С. Пискаркас. Вильнюс: Мокслас, 1986. С. 11.

13. *Маневич Л.И., Савин А.В., Смирнов В.В., Волков С.Н.* Солитоны в невырожденных бистабильных системах // УФН. 1994. Т.164, № 9. С.937.

14. *Schimansky-Geier L., Zulicke Ch.* Harmonic noise: Effect on bistable system // Z. Phys. B. Condensed Matter. 1980. Vol.79. P. 451.

15. *Havsteen B.* A New Principle of Enzyme Catalysis: Coupled Vibrations Facilitate Conformational Changes // J. Theor. Biol. 1989. Vol.140. P.101.

16. *Havsteen B.* Stochastic Attractor Participate in the Catalysis  $\alpha$ -Chymotrypsin. New Faset of the Enzyme Catalysis // J. Theor. Biol. 1991. Vol. 151. P.551.

17. *Ebeling W., Podlipchuk V.Yu., Valuev A.A.* Molecular dynamics simulation of the activation of soft molecules solved in condensed media // Physica A. 1995. Vol.217. P.22.

18. *Соколов Н.Д.* Динамика водородной связи // Водородная связь / Ред. Н.Д. Соколов. М.: Наука, 1981. С. 638.

19. *Сакун В.П.* Теория формы полосы продольного колебания А-Н в ИК-спектрах комплексов АН...В в жидкой фазе // Водородная связь / Ред. Н.Д. Соколов. М.: Наука, 1981. С. 89.

20. *Агафонов В.Е., Живлюк Ю.Н., Черников Ф.Р.* Детерминированный хаос в динамике водородной связи // Биофизика. 1995. Т.40. С.497.

21. *Голубев И.С., Денисов Г.С., Шрайбер В.М.* Поверхности потенциальной энергии и переход протона в системах с водородными связями // Ред. Н.Д. Соколов. М.: Наука, 1981. С.212.

22. *Елютин П.В.* Проблема квантового хаоса // УФН. 1988. Т.155. С.398.

Московский государственный университет  
Институт органической химии, Москва  
Гумбольдский университет, Берлин

Поступила в редакцию 8.11.95  
после переработки 28.12.95

## STOCHASTIC CLUSTER DYNAMICS OF ENZYME - SUBSTRATE COMPLEX

*A.V. Netrebko, N.V. Netrebko, Yu.M. Romanovsky,  
Yu.I. Khurgin, W. Ebeling*

Since the known paper of L.Pontryagin, A. Andronov and A. Vitt (1933) a lot of problems were considered in nonlinear dynamics, associated with the study of the transition of a multistable system from one stable state to another under the influence of noise. In the recent years new problems emerged in the studies of complex vibrational systems. These problems deal with the transitions of test particles in the  $2D$  potential relieves with the fluctuating or periodically changing parameters. As a complex relief is a variant of Sinai billiards, the motions of test particles therein become stochastic even without any external action. The examples of the cluster dynamics of macromolecules are considered. The dependencies are established of the time of transition of a test particles from the area of one minimum to the zone of attraction of another one on the frequency of the periodic changes of the parameters of the potential relief. The study of these processes will allow us to get closer to the comprehension of principles of molecular machines.



*Нетребко Алексей Васильевич*, 1955 года рождения, окончил механико-математический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова в 1977 году, кандидат физико-математических наук. В настоящее время ведущий сотрудник Института механики Московского государственного университета. Область научных интересов: динамическая теория пластичности, математическое моделирование в механике деформируемого твердого тела, численные методы. Имеет около 30 научных работ.



*Нетребко Нина Владимировна*, 1957 года рождения, окончила механико-математический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова в 1979 году, кандидат физико-математических наук. В настоящее время научный сотрудник физического факультета Московского государственного университета. Область научных интересов: математическое моделирование в биофизике.



*Романовский Юрий Михайлович*, 1929 года рождения, окончил физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова в 1952 году, доктор физико-математических наук. В настоящее время профессор физического факультета Московского государственного университета, руководитель лаборатории лазерной и математической биофизики. Автор 6 монографий, посвященных проблемам динамики нелинейных систем и математической биофизике.



*Хургин Юрий Исаакович* (1923-1995) окончил физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (1948). С 1954 года работал в Институте органической химии им. М.Д. Зелинского. Кандидат химических наук. Область научных интересов - изучение структуры биополимеров, физических механизмов ферментативного катализа и роли гидратации в этих процессах. Активно участвовал в разработке метода миллиметровой абсорбционной спектроскопии - нового эффективного метода исследования водных систем.



*Вернер Эбелинг* - окончил Ростоцкий университет (1958), профессор, заведующий кафедрой статистической физики Гумбольдского университета в Берлине. Известный физик-теоретик, один из ведущих специалистов по теории процессов самоорганизации и эволюции открытых неравновесных систем разной природы. Его ученики успешно работают во многих университетах и научных институтах. Имеет более 20 книг: от фундаментальных монографий по теории физики плазмы до научно-популярных книг по синергетике. Его книги неоднократно издавались на английском и на русском языках.