

РОЛЬ ЭВОЛЮЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ УНИКАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЕЙ

С.В.Панюков

Физический институт П.Н.Лебедева АН СССР
117924, Москва

Поступила в редакцию 17 июня 1991 г.

Показано, что эволюционный отбор ведет к образованию белков имеющих однозначно определенную третичную структуру

Проблема существования уникальной пространственной укладки (третичной структуры) белков остается одной из интригующих нерешенных задач биофизики. Для ее рассмотрения в ¹ была предложена реализация модели ассоциативной памяти Хопфилда ², в которой каждой конфигурации (последовательности звеньев) молекулы соответствовал свой набор взаимодействий v_{ij} между звеньями i и j . Как утверждалось в ³ при случайном распределении величин v_{ij} такой гетерополимер общего вида при понижении температуры должен перейти в замороженную фазу типа спинового стекла. Такая фаза не обладает "памятью": состояние молекулы определяется не только ее конфигурацией, но и всей предисторией.

В этой работе мы покажем, что "нативное" состояние с фиксированным ходом цепи может образоваться лишь у тех гетерополимеров, которые прошли сквозь сито эволюционного отбора, оставляющего только молекулы с минимальным значением энергии $F_0\{v_{ij}\}$. В отличие от фазы спинового стекла при понижении температуры такие молекулы "вспоминают" только один "образ", что имеет принципиальное значение для их биологического функционирования.

В первичном "бульоне" распределение $\{v_{ij}\}$ может считаться гауссовым с дисперсией $\langle v_{ij}^2 \rangle_0 = v_0^2$ ³. Выживание молекул в процессе эволюции мы будем описывать функцией распределения

$$w\{v_{ij}\} = \text{const} \cdot \exp(-\beta_0 F_0\{v_{ij}\}), \quad (1)$$

характеризующейся параметром β_0^{-1} , который на начальных стадиях эволюции совпадает с температурой T_0 . В дальнейшем из-за возможного кинетического запрета части конфигураций молекул эффективная температура $\beta_0^{-1} < T_0$.

Вследствие самоусредненности свободной энергии молекулы

$$F = \langle F\{v_{ij}\} \rangle \equiv \langle w\{v_{ij}\} F\{v_{ij}\} \rangle_0, \quad (2)$$

$$\exp(-\beta_k F_k\{v_{ij}\}) = \Pi_i \int d\vec{x}_i g(\vec{x}_i - \vec{x}_{i+1}) \exp[-\beta_k \sum_{i,j} v_{ij}(\vec{x}_i - \vec{x}_j)], \quad (3)$$

$$v_{ij}(\vec{x}) = v_{ij} \Delta(\vec{x}) + \bar{v}(\vec{x}),$$

где $T = \beta_k^{-1}$ и $F = F_k$ ($k \neq 0$) - температура и свободная энергия в условиях эксперимента. Функция g , описывающая связность звеньев в цепочке, и функция Δ спадают на масштабе размера звена a .

Аналогично ³ выполним с помощью метода реплик усреднение по v_{ij} и используя преобразование Хаббарда - Стратоновича введем параметр порядка

$$Q^{kl}(\bar{x}, \bar{x}') = \langle \sum_i \delta(\bar{x} - \bar{x}_i^k) \delta(\bar{x}' - \bar{x}_i^l) \rangle, \quad k \neq l. \quad (4)$$

В отличие от ³ он описывает корреляцию ходов цепи не только в различных репликах $k = 1, \dots, m$ системы в условиях эксперимента, но и в записанном на языке последовательности чередования звеньев "образе" хода цепи $k = 0$, сформированном эволюционной матрицей $w(1)$. Покажем, что наличие такого образа-эталона третичной структуры позволяет реализовать основные идеи ассоциативной памяти Хопфилда ¹.

В интересующем нас глобулярном режиме величины Q^{kl} должны находиться из условия минимума (см. ⁴) свободной энергии (2)

$$mF/T = \sum_{k \neq l} \int d\bar{x} d\bar{x}' \beta_k \beta_l (\hat{Q}^{kl})^2 + \sum_k \beta_k E(\rho_k) - \ln Z\{\hat{Q}\},$$

$$Z\{\hat{Q}\} = \Pi_{i,k} \int d\bar{x}_i^k g(\bar{x}_i^k - \bar{x}_{i+1}^k) e^{-\sum_i H(\bar{x}_i)} \quad (5)$$

где $E(\rho)$ - энергия взаимодействия \bar{v} звеньев цепочки, ρ - их плотность, а самосогласованное поле H , действующее на эти звенья со стороны третичной структуры, равно

$$H(\bar{x}) = - \sum_{k \neq l} \beta_k \beta_l \int d\bar{x}' \Delta(\bar{x}^k - \bar{x}') \hat{Q}^{kl}(\bar{x}', \bar{x}'),$$

$$\hat{Q}^{kl}(\bar{x}, \bar{x}') = \int d\bar{x}'' Q^{kl}(\bar{x}, \bar{x}'') \Delta(\bar{x}'' - \bar{x}'). \quad (6)$$

Для вычисления $\ln Z$ воспользуемся вариационным принципом Фейнмана

$$\ln Z \geq \ln Z_{tr} + \langle \sum_i [H_{tr}(\bar{x}_i) - H(\bar{x}_i)] \rangle_{tr}, \quad (7)$$

где в случае гауссовых функций g и Δ мы выберем поле потенциальной ямы, удерживающей звенья цепи в третичной структуре, в виде

$$H_{tr}(\bar{x}) = \sum_{k \neq 0} q^{0k} (\bar{x}^k - \lambda \bar{x}^0)^2 + \sum_{k \neq l} q^{kl} (\bar{x}^k - \bar{x}^l)^2, \quad (8)$$

λ - степень растяжения (набухания) молекулы. Величины q^{kl} , характеризующие амплитуду флуктуаций цепи относительно ее среднего хода, должны находиться из условия максимума правой части (7). Входящие в (7) гауссовые интегралы легко вычисляются.

Уравнения для Q имеют тривиальное решение $Q^{kl} = \rho_k/V_l$ с $q^{kl} = 0$, описывающее обычную глобулу с объемом $V_k = V_0 \lambda^3$ в отсутствие самоорганизованной структуры. Нативное состояние молекулы описывается нетривиальным решением с фурье-компонентами

$$Q^{kl}(\bar{p}) = \rho_k \exp(-\sigma^{kl} \bar{p}^2), \quad k < l. \quad (9)$$

Максимум F достигается на симметричной по репликам $k = 1, \dots, m$ матрице σ , чему соответствует запоминание единственного образа на молекулу. Решение такого вида существует только при выполнении условия

$$\kappa = (\beta_0 v_0)^2 \rho_0 a^3 > 1.$$

Поэтому статистически достоверное нативное состояние может появиться только на конечных стадиях эволюции, когда $\beta_0 > \beta_0^c$.

Фазовый переход первого рода из нативного в расплавленное глобулярное состояние с той же плотностью ρ (денатурация) происходит при температуре

$$T_c = \kappa/\beta_0(\tilde{a} + \tilde{b}\lambda^2), \quad \tilde{a}, \tilde{b} \sim 1$$

и имеет значительную теплоту перехода (порядка T на звено). Характерный масштаб R флуктуаций хода цепи ($R^2 = \sigma \approx a^2\beta_0 T/\kappa$) в точке перехода $T = T_c$ по порядку величины равен a и уменьшается при понижении температуры. Таким образом, флуктуации не нарушают однозначной определенности третичной структуры, а фазовый переход может рассматриваться как ее расплавление.

Выбранная нами эволюционная функция распределения (1) приводит к функции распределения

$$p(\epsilon) = \text{const} \cdot \exp(-\beta_0\epsilon - \epsilon^2/2\nu_0^2)$$

энергий взаимодействия ϵ ближайших в пространстве звеньев в третичной структуре. Больцмановский фактор $\exp(-\beta_0\epsilon)$, отсеивающий энергетически невыгодные конфигурации, становится главным при $\beta_0\nu_0 \gg 1$. Такая статистическая зависимость наблюдалась экспериментально с эффективной температурой $\beta_0^{-1} \approx 200$ К.

Более детальное описание уникальной нативной структуры белков возможно при решении соответствующей кинетической задачи нахождения функции распределения $w\{v_{i,j}\}$. Как известно из рассмотрения модели Хопфилда искажения записанного образа по сравнению со случаем (1) (вследствие кинетического обеднения конфигурационного набора) могут быть значительными без потери однозначности распознавания третичной структуры.

-
1. Garel T., Orland H. *Europhys. Lett.*, 1988, 6, 307.
 2. Hopfield J.J., Feinstein D.J., Palmer R.G. *Nature*, 1983, 304, 158.
 3. Shakhnovich E.I., Gutin A.M. *Biophysical Chemistry*, 1989, 34, 187.
 4. de Almeida J.R.L., Thouless D.J. *J. Physique*, 1978, A11, 983.