Доклады Академии наук СССР
1972. Том 204, № 3

УДК 577.3 : 539.199

БИОФИЗИКА

Д. ЛЬЮИС (ВЕЛИКОБРИТАНИЯ)

КИНЕТИКА ОБРАЗОВАНИЯ ПОПЕРЕЧНОЙ СВЯЗИ В ЗАМКНУТОЙ ПОЛИМЕРНОЙ ЦЕПИ

(Представлено академиком И. М. Лифшицем 9 VIII 1971)

В настоящей статье вычисляется характерное время образования связи между двумя вполне определенными мономерными звеньями в длинной полимерной цепи. Это время находится как функция длины цепи, собственной скорости реакции между мономерами и параметров, определяющих движение цепи в растворителе. Для упрощения математических выкладок предполагается, что цепь замкнута, так что до образования этой добавочной связи она топологически эквивалентна окружности, а после этого — восьмерке. Вычисления для незамкнутой цепи сложнее, однако дают аналогичные результаты. Настоящая задача представляет образец задач, возникающих при изучении кинетики ренатурации белка в случае, когда основным этапом является создание специфической поперечной связи (например, сульфидной связи), а также при изучении кинетики «циклизации» тех фагов, которые впускают свою ДНК в заражаемую клетку в виде незамкнутой нити, концы которой вскоре после этого сцепляются друг с другом (см., например, ([1])).

При описании полимера будем использовать модель «бусины — пружины», развитую в ([2-4]). Будем пренебрегать взаимодействиями между различными сегментами цепи (связанная с этим ошибка обсуждается в ([5, 6])). В модели бусины — пружины полимерная цепь рассматривается как последовательность N равных сегментов. Число мономеров в одном сегменте произвольно, однако оно должно быть достаточно большим для того, чтобы сам сегмент можно было считать длинной гибкой цепью. Тогда в среднем имеется упругая сила притяжения между концами сегмента. Точки соединения сегментов называются бусинами; промежуточные отрезки называются пружинами. Конфигурация цепи в целом определена (неполно) координатами бусин $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \ldots, \mathbf{r}_N$. Для нашей замкнутой цепи мы отождествляем r_0 с r_N и т. д., ищем распределение вероятности конфигураций $P(\mathbf{r}_1, \ldots, \mathbf{r}_N;\ t)$ как функцию от времени t. P удовлетворяет уравнение типа Фоккера — Планка (см. ([4]) или ([7]))

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \sum_{j=1}^{N} \{-\alpha\nabla_j\,[(\mathbf{r}_{j-1} - 2\mathbf{r}_j + \mathbf{r}_{j+1})\,P] + B\nabla_j^2 P\}, \qquad (1)$$

где B — коэффициент диффузии отдельного сегмента, $\alpha = 3B/l^2$, где l^2 — среднеквадратичное равновесное расстояние между соседними бусинами. По порядку величины имеем $B \sim kT/(\eta d)$, где η — вязкость растворителя и d — характерный линейный размер сегмента.

Уравнение (1) можно решить, используя стандартное преобразование к нормальным координатам и преобразование Фурье. В качестве начального условия предполагаем, что

$$P(\mathbf{r}_1, \ldots, \mathbf{r}_N;\ 0) = \delta(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_1^{(0)}) \ldots \delta(\mathbf{r}_N - \mathbf{r}_N^{(0)}), \qquad (2)$$

причем исходные положения бусин $\mathbf{r}_j^{(0)}$ лежат на окружности радиуса R. Таким образом, интегрируя по остальным координатам, находим распределение P_{ab} для расстояния $\rho \equiv \mathbf{r}_a - \mathbf{r}_b$ между a-й и b-й бусинами:

$$P_{ab}(\rho, t) = \left[8\pi \int_0^t D_{ab}(\tau)\, d\tau\right]^{-3/2} \exp\left\{-\frac{(\rho \langle \mathbf{r}_a \rangle_t + \langle \mathbf{r}_b \rangle_t)^2}{8 \int_0^t D_{ab}(\tau)\, d\tau}\right\}, \tag{3}$$

$$D_{ab}(t) = \frac{}{N} \sum_{k=1}^{N} \left[1 - \cos \frac{2\pi k (a-b)}{N}\right] \exp\left[-8\alpha t \sin^2 \frac{\pi k}{N}\right], \tag{4}$$

$$\langle \mathbf{r}_a \rangle_t - \langle \mathbf{r}_b \rangle_t = \frac{1}{N} \sum_{l,k=1}^{N} (\mathbf{r}^{(0)}_{a+l} - \mathbf{r}^{(0)}_{b+l}) \cos \frac{2\pi k l}{N} \exp\left[-4\alpha t \sin^2 \frac{\pi k}{N}\right]. \tag{5}$$

$D_{ab}(t)$ играет роль мгновенного коэффициента диффузии. Он уменьшается со временем, так как чем дальше дрейфует бусина, тем больше ее движение задержано тем, что она должна увлекать соседние бусины.

До сих пор мы пренебрегали наличием двух реагирующих мономеров в цепи. Пусть они будут a-й и b-й бусинами. В общем случае возможность создания связи между ними сложным образом возмущает временное развитие функции распределения. Однако предположим, что вероятность $\Lambda(t)$ того, что поперечная связь появилась за время t, определяется приближенно простой формулой

$$d\Lambda/dt = \varkappa P_{ab}(0,\ t), \tag{6}$$

где $\varkappa$ — некоторая постоянная, т. е. предположим, что вероятность создания связи в единицу времени пропорциональна значению плотности вероятности при соприкосновении реагирующих бусин, т. е. в точке $\rho = 0$, причем эта вероятность вычисляется для идеальной цепи, где нет возможности создания поперечной связи.

Чтобы определить $\varkappa$, заметим, что для времен, малых по сравнению с наименьшим временем релаксации цепи (т. э. для $4\alpha t \ll 1$), каждая бусина двигается как свободная броуновская частица с коэффициентом диффузии B. При этом обычная теория диффузии дает

$$\varkappa \sim 8\pi B R_0 c \cdot \exp(-E_a/(kt)),$$

где R_0 — расстояние между бусинами, при котором связь образовывается, E_a — требуемая для создания связи энергия активации и c — вероятность присутствия катализатора или фермента, если это необходимо для протекания реакции (если такой необходимости нет, $c = 1$).

Формула (6) становится неправильной, когда ее правая часть приближается к единице. Однако мы будем использовать ее (несколько оптимистично), чтобы найти характерное время t_c образования связи, определяемое уравнением

$$\Lambda(t_c) = {}^1/_2. \tag{7}$$

Приведем результаты в случае $a - b = N/2$, так что реагирующие мономеры находятся на противоположных концах диаметра цепи, и предположим, что $R \gg R_0$, чтобы не сразу образовалась связь.

Удобно ввести безразмерные величины

$$Q = \frac{\varkappa \sqrt{N}}{8\alpha\pi^2} \left(\frac{2\alpha}{\pi B}\right)^{3/2}, \qquad Z = R \sqrt{\frac{8\alpha}{BN}}.$$

С точностью до констант порядка единицы, O и Z являются соответственно собственной скоростью реакции $\varkappa$ и исходным расстоянием R в системе единиц, где единица длины — средний квадратичный равновесный диаметр идеальной цепи $(\sqrt{3BN/(4\alpha)})$, а единица времени — наибольшее время релаксации цепи $(N^2/(8\alpha\pi^2)$, т. е. время распространения корреляций па всю ее длину.

Таким образом, оказывается, что можно разделить пространство (Q, Z) на пять областей, каждой из которых соответствует различная асимптотическая формула для t_c:

Ia) $F(Q,Z) \gg 1,\ ZQ\pi^2 \ll 1$:

$$t_c \sim \frac{N^2}{8\alpha\pi^2}\,\frac{1}{Q^4\pi^q} = \frac{8\pi^3B^6}{\alpha^3\varkappa^4};$$

Iб) $F(Q,Z) \gg 1,\ ZQ\pi^2 \gg 1$:

$$t_c \sim \frac{N^2}{8\alpha\pi^2}\,\frac{Z^4\pi^3}{4}\left(\ln\frac{Z^2Q^2\pi^6}{16}\right)^{-2} = \frac{2\alpha R^4}{B^2}\left(\ln\frac{\alpha^2\varkappa^2R^2}{16\pi B^4}\right)^{-2};$$

IIa) $F(Q,Z) \ll 1,\ Z \ll 1,\ 2Q \ll 1$:

$$t_c \sim \frac{N^2}{8\alpha\pi^2}\,\frac{1}{2Q} = \frac{1}{2\varkappa}\left(\frac{\pi BN}{2\alpha}\right)^{-3/2};$$

IIб) $F(Q,Z) \ll 1,\ Z \gg 1,\ 2Q \ll 1$:

$$t_c \sim \frac{N^2}{8\alpha\pi^2}\left(\frac{1}{2Q} + 2\ln Z\right) = \frac{1}{2\varkappa}\left(\frac{\pi BN}{2\alpha}\right)^{3/2} + \frac{N^2}{8\alpha\pi^2}\ln\frac{8\alpha R^2}{BN};$$

IIв) $F(Q,Z) \ll 1,\ Z \gg 1,\ 2Q \ll 1$:

$$t_c \sim \frac{N^2}{8\alpha\pi^2}(\ln Z - \ln\ln 2Q) = \frac{N^2}{8\alpha\pi^2}\left[\ln\frac{8\alpha R^2}{BN} - \ln\ln\frac{\varkappa\sqrt{N}}{4\alpha\pi^2}\left(\frac{2\alpha}{\pi B}\right)^{3/2}\right],$$

где мы определяем

$$F(Q,Z) = \frac{1}{4}\,\pi^{q/4}Q\int\limits_0 x^{-3/4}\exp\left(-Z^2\sqrt{\frac{\pi^3}{16x}}\right)$$

В области I имеем $t_c < N^2/(8\alpha\pi^2)$ и не зависит от N: до образования связи не успевают появляться корреляции между движениями реагирующих бусин, обусловленные тем, что эти бусины находятся на одной и той же цепи. В области Ia исходное расстояние $2R$ мало по сравнению с диффузионным путем за время t_c, так что t_c определяется через $\varkappa$ и скорость диффузии и не зависит от R. В области Iб, где $\varkappa R$ сравнительно большое, t_c приближенно пропорционально времени диффузии на расстояние $2R$. В области II имеем $t_c < N^2/(8\alpha\pi^2)$ и цепь в целом успевает приближаться к равновесию до образования связи. В области IIa релаксация завершается задолго до образования связи и t_c зависит только от $\varkappa$ и равновесных размеров цепи. В области IIв, где $\varkappa$ и R сравнительно большие, главным вкладом в t_c является время релаксации расстояния $2R$. Область IIб соответствует промежуточному случаю. Все пять областей показаны на рис. 1.

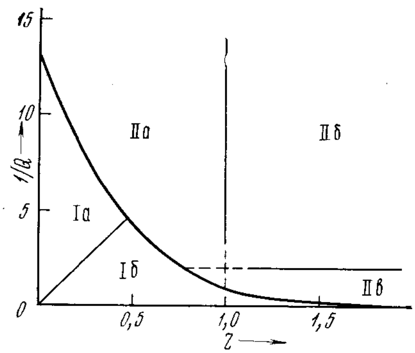

Рис. 1

В заключение мне хотелось бы выразить глубокую благодарность акад. И. М. Лифшицу за многие полезные обсуждения и сотрудникам Института физических проблем АН СССР за теплое гостеприимство во время моего пребывания в Москве. Я благодарен также Академии наук СССР и Лондонскому Королевскому Обществу, предоставившим мне возможность провести десять месяцев в Советском Союзе по программе взаимного обмена.

Институт физических проблем им. С. И. Вавилова
Академии наук СССР
Москва

Поступило
9 VIII 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] T. C. Wang, N. Davidson, J. Mol. Biol., 15, № 1, 111 (1966); Cold Spring Harbour Sympos. on Quant. Biol., 33, 409 (1968). [2] P. E. Rouse, J. Chem. Phys., 21, № 7, 1272 (1953). [3] F. Bueche, J. Chem. Phys., 22, № 4, 603 (1954). [4] B. H. Zimm, J. Chem. Phys., 24, № 2, 269 (1956). [5] V. Bloomfield, B. H. Zimm, J. Chem. Phys., 44, № 1, 315 (1966). [6] E. Dubois-Violette, P.—G. de Gennes, Physics, 3, № 4, 181 (1967). [7] K. Iwata, J. Chem. Phys., 54, № 1, 12 (1971).