

УДК 539.2:547.962

К ТЕОРИИ ДИФФУЗИИ В СТРУКТУРИРОВАННЫХ СРЕДАХ

Шайтан К. В., Упоров И. В.

Как известно, коэффициент диффузии $D = kT/6\pi R\eta$ в жидких средах определяется вязкостью среды η и радиусом R диффундирующих частиц. В твердых телах коэффициент диффузии примесных атомов связан с параметром решетки a , частотой колебаний ω_0 и энергией E_a деформации решетки, требуемой для перескока атома примеси из одного междоузлия в другое [1]

$$D \sim \omega_0 a^2 \exp(-E_a/kT).$$

В последнее время ведется активное изучение процессов диффузии в структурированных средах [2–4], свойства которых существенно отличаются как от классических жидкостей, так и от твердых тел [5, 6]. Под структурированными средами мы будем понимать среды, структуру которых можно представить в виде сравнительно жесткого каркаса и жидко-образных промежутков. К таким средам можно отнести в первую очередь молекулы белков [7–10], биомембраны, некоторые типы жидких кристаллов и ряд полимерных систем. Структурированные среды по параметрам, характеризующим их вязкоупругие свойства, занимают промежуточное положение между жидкостями и твердыми телами. Очевидно, что относительно жесткий каркас искажает картину движения сторонних атомов или молекул по сравнению с наблюдаемой в обычных жидкостях, и здесь проявляется стереоспецифичность процессов диффузии, связанная с геометрией каркаса.

В настоящий момент большой интерес вызывают процессы миграции субстрата или лиганда к активному центру фермента при образовании фермент-субстратного комплекса [2–4, 10, 11]. Если активный центр находится внутри белковой глобулы, то для его достижения лиганд должен двигаться по определенному каналу диффузионным образом. Поскольку этот канал образован элементами жесткого каркаса белковой глобулы, то мы сталкиваемся с типичной картиной диффузии в структурированной среде. Ниже будет подробно изложена точно решаемая модель диффузии в структурированной среде и выведены формулы для скорости прохождения через канал при различных соотношениях между параметрами системы.

ОСНОВНЫЕ УРАВНЕНИЯ МОДЕЛИ

Рассмотрим ситуацию, характерную для ряда белковых молекул и ферментов, у которых, как правило, имеется канал, ведущий к активному центру [8]. Стенки этого канала сформированы участками полипептидной цепи, входящими в жесткий каркас белка. Промежуток между стенками заполнен желеобразной средой, состоящей из боковых групп и молекул растворителя [10]. Лиганд при миграции к активному центру должен пройти между жесткими стенками канала, диффундируя через желеобразное заполнение. Элементы жесткого каркаса белковой глобулы испытывают заметные тепловые флуктуации и, следовательно, канал как бы дышит, увеличиваясь в своем поперечном размере в одном месте и уменьшаясь в другом. На основе этих представлений можно рассматривать канал состоящим из нескольких щелей, через которые мигрирует лиганд.

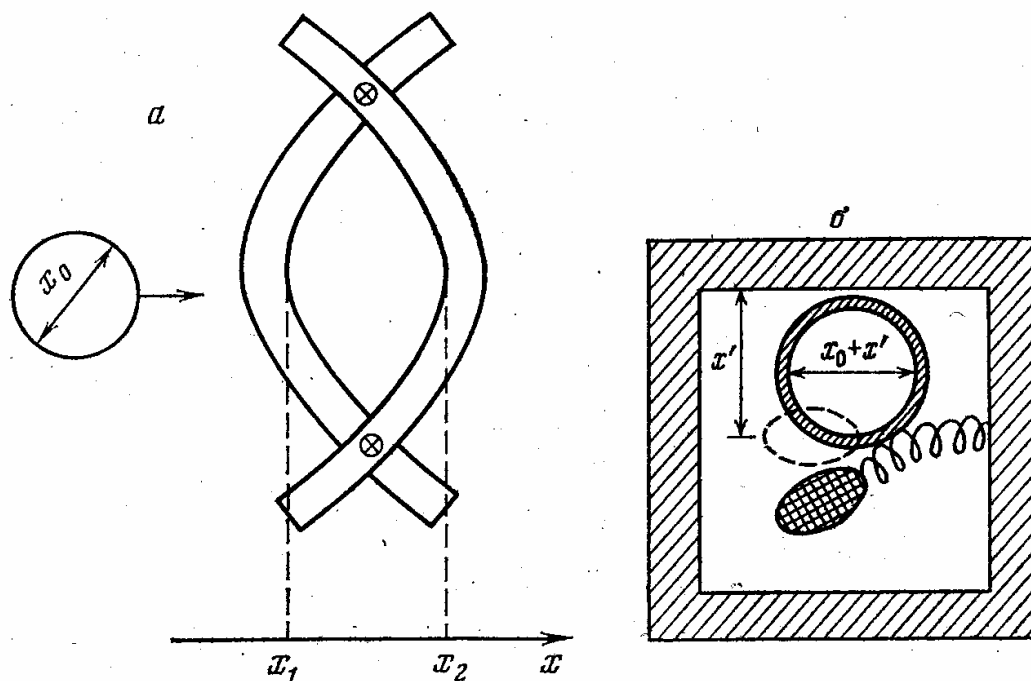


Рис. 1

Рис. 1. Системы с симметричным потенциалом $U(x)$ (4а): а — проникновение лиганда во флуктуирующую щель, края которой шарнирно соединены «внахлест». Изображено одно из напряженных состояний краев щели $|x_2 - x_1| \geq x_0$; б — диффузия лиганда в канале, который открывается за счет флуктуаций боковой группы (изображено одно из напряженных состояний — канал открыт; пунктиром показано положение равновесия боковой группы, когда канал закрыт)

Рис. 2. Система с асимметричным потенциалом $U(x)$ (4б). Диффузия лиганда во флуктуирующую щель, края которой соединены «встык» (показано открытое состояние, $x \geq x_0$)

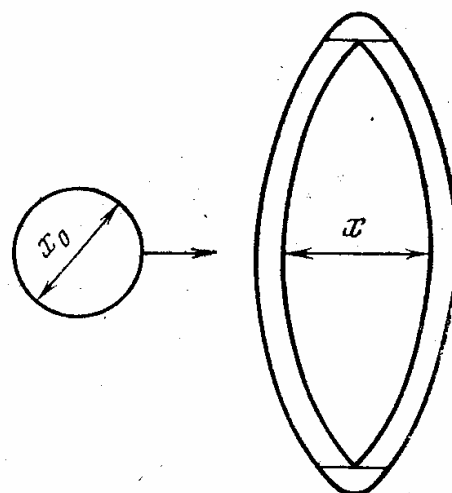


Рис. 2

Коэффициент диффузии лиганда в системе, состоящей из флуктуирующих щелей, погруженных в вязкую жидкость, в отличие от случая классических жидкостей определяется не только радиусом частицы и вязкостью растворителя, но и структурно-динамическими параметрами отдельных щелей, а также их взаимным расположением. Задача о прохождении через систему щелей (если известны скорости проникновения через каждую щель и характерные времена благоприятной ориентации лиганда в межщелевом пространстве) решается стандартными методами теории случайных процессов. Ниже мы сосредоточим внимание на диффузии лиганда через одну щель, стенки которой испытывают изгибные флуктуации.

При раскрытии щели за счет упругих сил увеличивается потенциальная энергия системы $U(x)$ (см. ниже), где $x = x_1 - x_2$, x_2 , x_1 — координаты, характеризующие края щели (см. рис. 1, 2). Тепловые флуктуации такой системы, приводящие к приоткрыванию или закрытию щели, изучены ранее в работе [10], где было показано, что с ошибкой менее 6% стенки щели можно описывать броуновскими осцилляторами. Аналогичная ситуация наблюдается и в том случае, когда в канале, по которому движется лиганд, находится группа атомов, перекрывающих его (в случае белков это может быть боковая группа, связанная с полипептидной цепью). Очевидно, что флуктуации, открывающие канал на величину, превышаю-

щую ван-дер-ваальсовский размер лиганда, будут способствовать его миграции (рис. 1, б). Кроме того, мы предполагаем, что акт непосредственного проникновения лиганда в открытую щель является быстрым по сравнению с раскрытием щели, будем также пренебрегать влиянием флуктуаций стенок на коэффициент диффузии лиганда внутри щели.

Введем далее функции $P_1(x, t)$ и $P_2(x, t)$, которые описывают плотности вероятности нахождения лиганда перед щелью и за ней соответственно при раскрытии щели на величину x . Изменение во времени этих функций определяется системой дифференциальных уравнений типа Фоккера — Планка с добавочными членами

$$\begin{aligned}\frac{\partial P_1}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} D(x) \left(\frac{1}{2kT} \frac{\partial U}{\partial x} P_1 + \frac{\partial P_1}{\partial x} \right) - \omega_1(x) P_1 + \omega_2(x) P_2, \\ \frac{\partial P_2}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} D(x) \left(\frac{1}{2kT} \frac{\partial U}{\partial x} P_2 + \frac{\partial P_2}{\partial x} \right) - \omega_2(x) P_2 + \omega_1(x) P_1.\end{aligned}\quad (1)$$

В качестве начальных условий естественно выбрать следующие:

$$P_1(x, 0) = P^{(0)}(x), \quad P_2(x, 0) = 0, \quad (2)$$

где $P^{(0)}(x)$ — равновесная функция распределения для величины раскрытия щели.

Система уравнений, подобная (1), уже использовалась ранее [10, 12] при описании электронного транспорта в биологических системах и акта ферментативного катализа. Члены с производными по координате x описывают изменение функций P_1 и P_2 вследствие стохастического движения стенок щели, $D(x)$ — эффективный коэффициент диффузии стенок щели, который мы будем полагать постоянным

$$D(x) = D = 2kT/\gamma,$$

где

$$\gamma = 4\pi L\eta/[0,5 + \ln(L/R)], \quad (3)$$

R — поперечный радиус стержня, образующего стенку, L — его продольный размер, η — коэффициент внутренней вязкости или микровязкость, T — абсолютная температура, k — постоянная Больцмана. Потенциальная энергия раскрытия щели на величину x в ситуациях, изображенных на рис. 1 и 2, определяется соответственно

$$U(x) = Kx^2/2, \quad (4a)$$

$$U(x) = \begin{cases} Kx^2/2, & x > 0, \\ \infty, & x \leq 0, \end{cases} \quad (4б)$$

где $K = m\omega_0^2$ — коэффициент жесткости краев щели [10], m — масса стержня, образующего стенку щели, ω_0 — собственная частота колебаний этого стержня. Введем параметр $\tau_p = \gamma/K = \gamma/m\omega_0^2$, имеющий смысл времени релаксации стенок щели [10]. Выбранный нами вид функции $U(x)$ означает, что равновесным состоянием щели является закрытое состояние $x=0$. Обобщение на случай приоткрытого равновесного состояния очевидно. Из дальнейшего изложения будет видно, что условия сочленения краев щели «внахлест» (рис. 1, а) или «встык» (рис. 2, а), приводящие к различным формулам для $U(x)$, практически мало влияют на окончательное выражение для скорости диффузии. Отметим, что взаимная непроницаемость краев щели при втором способе сочленения приводит к дополнительному условию отражения от стенок щели, налагаемому на функции распределения

$$\partial P_1(x, t)/\partial x|_{x=0} = \partial P_2(x, t)/\partial x|_{x=0} = 0. \quad (5)$$

Следовательно, задача с потенциалом (4б) фактически отличается от задачи с потенциалом гармонического осциллятора (4а) тем, что условие (5) отбирает только четные решения системы уравнений (1).

В систему уравнений (1) входят также функции $\omega_1(x)$ и $\omega_2(x)$. Эти функции суть средние частоты соответственно прямого и обратного пере-скоков сквозь щель. Очевидно, что они должны очень резко возрастать при увеличении x до значений, соответствующих эффективному размеру лиганда. Действительно, если величина раскрытия превышает по модулю размер лиганда x_0 , то он может легко проходить в щель посредством обыкновенной диффузии. При $x < x_0$ продвижение лиганда затруднено, и скорости $\omega_{1,2}(x)$ можно полагать равными нулю. Введем обозначения

$$\omega_1(x) = \omega^+ w_1(x/x_0), \quad \omega_2(x) = \omega^- w_2(x/x_0). \quad (6)$$

Функции w_1 и w_2 быстро стремятся к нулю при значениях аргумента меньше единицы и равны единице при $x > x_0$. Величины ω^+ и ω^- — характерные средние частоты проникновения через раскрытую щель в прямом и обратном направлениях соответственно, т. е. при $|x| > x_0$.

Введем удобные безразмерные переменные: время $\tau = t/\tau_p$ и координату $y = x/(2D\tau_p)^{1/2} = x/2x_a$, где $x_a = (kT/m\omega_0^2)^{1/2}$ — среднее квадратичное отклонение каждой из стенок щели. Перейдем к новым функциям p^+ и p^- , которые связаны с вероятностями P_1 и P_2 формулами

$$\begin{aligned} P_1 &= \exp(-y^2/2) (p^+(y, \tau) + p^-(y, \tau)/2), \\ P_2 &= \exp(-y^2/2) (p^+(y, \tau) - p^-(y, \tau)/2). \end{aligned} \quad (7)$$

Эти функции имеют очевидный физический смысл: $p^+(y, \tau)$ пропорциональна плотности вероятности раскрытия щели на величину y независимо от места нахождения лиганда, а функция $p^-(y, \tau)$ есть фактически разность вероятностей нахождения лиганда перед щелью и за ней, и именно она описывает процесс просачивания лиганда через щель. Для этих функций в новых переменных система (1) принимает вид

$$\begin{aligned} \partial p^- / \partial \tau &= (1/2 - y^2/2 - \omega^+ \tau_p w_1(y/y_0) - \omega^- \tau_p w_2(y/y_0)) p^- + \\ &+ 1/2 \partial^2 p^- / \partial y^2 - (\omega^+ \tau_p w_1(y/y_0) - \omega^- \tau_p w_2(y/y_0)) p^+, \\ \partial p^+ / \partial \tau &= (1/2 - y^2/2) p^+ + 1/2 \partial^2 p^+ / \partial y^2, \end{aligned} \quad (8)$$

где $y_0 = x_0/2x_a$ — величина, характеризующая напряжение щели, необходимое для акта диффузии. В соответствии с формулами (2), (7) и, например, (4а) начальные условия для системы (8) будут следующими:

$$p^+(y, 0) = p^-(y, 0) = \frac{1}{\pi^{1/2}} e^{-y^2/2}. \quad (9)$$

ВЫЧИСЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ СКОРОСТЕЙ ПРОНИКНОВЕНИЯ ЧЕРЕЗ ФЛУКТУИРУЮЩУЮ ЩЕЛЬ

Рассмотрим решение системы (8) в общем виде. Она может быть решена методом разложения по собственным функциям. Легко видеть, что собственными функциями второго уравнения являются функции Эрмита [13], так что для p^+ можно записать

$$p^+(y, \tau) = \sum_{m=0}^{\infty} \varphi_m(y) c_m \exp(-m\tau), \quad (10)$$

где

$$\varphi_m(y) = \frac{\exp(-y^2/2)}{(\pi^{1/2} m! 2^m)^{1/2}} H_m(y),$$

$H_m(y)$ — полином Эрмита, а c_m — коэффициенты разложения, определяемые через начальные условия

$$c_m = \int_{-\infty}^{+\infty} \exp(y^2/2) (P_1(y, 0) + P_2(y, 0)) \varphi_m(y) dy. \quad (11)$$

Чтобы найти функцию $p^-(y, \tau)$, прежде всего необходимо определить собственные значения λ_m и собственные функции $\psi_m(y)$ первого уравнения системы (8) без неоднородности, связанной с наличием в правой части функции $p^+(y, \tau)$. Иными словами, необходимо решить следующую задачу на собственные значения:

$$\frac{1}{2} \frac{d^2 \psi_m}{dy^2} + \left(\frac{1}{2} + \lambda_m - \frac{y^2}{2} - \omega^+ \tau_p w_1(y/y_0) - \omega^- \tau_p w_2(y/y_0) \right) \psi_m = 0, \quad (12)$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\psi_m(y)|^2 dy < \infty.$$

С помощью найденных функций представим $p^-(y, \tau)$ в виде

$$p^-(y, \tau) = \sum_{m=0}^{\infty} \psi_m(y) s_m(\tau) \exp(-\lambda_m \tau).$$

Подставив это решение в первое уравнение системы (8) и разложив неоднородность в правой части по полной ортонормированной системе собственных функций $\{\psi_m(y)\}$, находим $s_m(\tau)$, а затем и искомое решение

$$p^-(y, \tau) = \sum_{m=0}^{\infty} \psi_m(y) \left(s_m(0) \exp(-\lambda_m \tau) - \sum_{m'=0}^{\infty} \frac{\exp(-m' \tau) - \exp(-\lambda_m \tau)}{\lambda_m - m'} A_{m, m'} \right), \quad (13)$$

где $s_m(0)$ — зависящие от начальных условий коэффициенты разложения

$$s_m(0) = \int_{-\infty}^{+\infty} \exp(y^2/2) (P_1(y, 0) - P_2(y, 0)) \psi_m^*(y) dy, \quad (14)$$

а коэффициенты $A_{m, m'}$ имеют вид

$$A_{m, m'} = \int_{-\infty}^{+\infty} \psi_m^*(y) (\omega^+ \tau_p w_1(y/y_0) - \omega^- \tau_p w_2(y/y_0)) \varphi_{m'}(y) dy. \quad (15)$$

Приведем формулы для стационарных значений функций p_{st}^- и p_{st}^+ , следующие из полученных решений (10), (14):

$$p_{st}^+ = \frac{c_0}{\pi^{1/4}} \exp\left(-\frac{y^2}{2}\right); \quad p_{st}^- = -c_0 \sum_{m=0}^{\infty} \frac{\psi_m(y) A_{m, 0}}{\lambda_m}.$$

Сразу же отметим, что $\lambda_m > 0$. Это видно из уравнения (12), которое аналогично уравнению Шредингера [14], где уровни энергии равны $E_m = \lambda_m + 1/2$, а потенциальная энергия имеет вид $U = y^2/2 + \tau_p (\omega_1(y) + \omega_2(y))$. Очевидно, что поскольку величина U состоит из потенциальной энергии гармонического осциллятора и положительной добавки $\omega_1, \omega_2 > 0$, то уров-

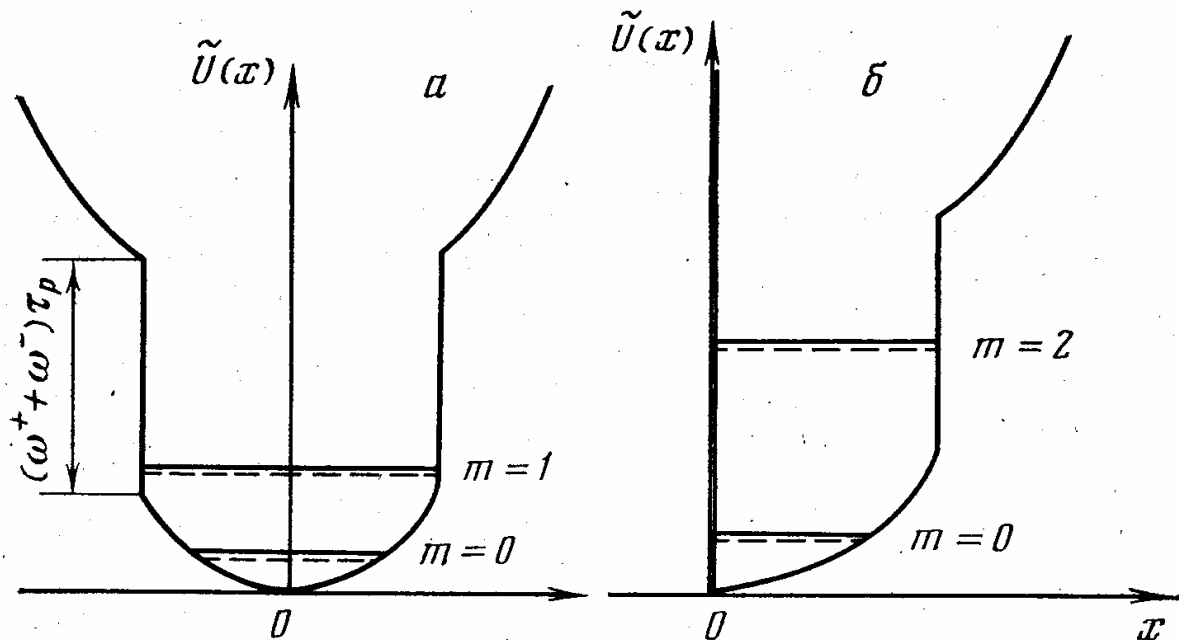


Рис. 3. Эффективные потенциалы $\tilde{U}(x)$ в случаях (4а) и (4б) соответственно и собственные значения $E_m = \lambda_m + 1/2$ ($m=0, 1, 2, \dots$) для уравнения (12). Пунктиром обозначены уровни в нулевом приближении $E_m^{(0)} = m + 1/2$. В случае (4б) в отличие от аналогичной задачи квантовой механики сохраняются состояния с четным m

ни энергии в таком потенциале будут выше, чем уровни энергии гармонического осциллятора (рис. 3). В частности, для самого нижнего уровня $E_0 > 1/2$, т. е. $\lambda_0 > 0$, где λ_0 — наименьшее собственное значение уравнения (12). Мы выбрали нумерацию решений таким образом, что четным значениям m соответствуют четные $\psi_m(y)$.

Формулы (10) — (15) дают точное решение системы (8). С их помощью по формулам (7) находятся функции $P_1(x, t)$ и $P_2(x, t)$. В частности, для начального условия (9) коэффициенты c_m и $s_m(0)$ определяются следующими соотношениями:

$$c_m = \pi^{-1/4} \delta_{m,0}, \quad s_m(0) = \pi^{-1/4} \langle \psi_m | \varphi_0 \rangle, \quad (16)$$

где

$$\langle \psi_m | \varphi_0 \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} \varphi_0(y) \psi_m^*(y) dy, \quad (17)$$

$\varphi_0(y)$ — функция Эрмита нулевого порядка, $\delta_{0,m}$ — символ Кронекера.

Подставляя эти коэффициенты в формулы (10) и (13), находим соответствующие функции $p^+(y, \tau)$ и $p^-(y, \tau)$, а затем и полные вероятности нахождения субстрата перед щелью и за ней

$$\begin{aligned} \Pi_1(\tau) &= \int_{-\infty}^{+\infty} P_1(x, t) dx = \frac{1}{2} - \sum_{m=0}^{\infty} \frac{\langle \varphi_0 | \psi_m \rangle A_{m,0}}{2\lambda_m} + \\ &+ \sum_{m=0}^{\infty} \exp(-\lambda_m \tau) (|\langle \varphi_0 | \psi_m \rangle|^2 - \langle \varphi_0 | \psi_m \rangle A_{m,0}) / 2\lambda_m, \\ \Pi_2(\tau) &= \int_{-\infty}^{+\infty} P_2(x, t) dx = \frac{1}{2} + \sum_{m=0}^{\infty} \frac{\langle \varphi_0 | \psi_m \rangle A_{m,0}}{2\lambda_m} - \\ &- \sum_{m=0}^{\infty} \frac{|\langle \varphi_0 | \psi_m \rangle|^2 - A_{m,0} \langle \varphi_0 | \psi_m \rangle}{2\lambda_m} \exp(-\lambda_m \tau). \end{aligned} \quad (18)$$

Напомним, что в случае соединения краев щели «встык» суммирование в этой формуле ведется только по четным значениям индексов m и m' . Из формул (18) следует, что вероятности нахождения субстрата перед или за щелью меняются со скоростями λ_m/τ_p . Как будет показано ниже, в интересующих нас случаях искомая эффективная скорость просачивания лиганда через щель определяется минимальным собственным значением λ_0 ввиду того, что $\lambda_0 \ll \lambda_m$, где $m=1, 2, \dots$. Кроме того, в силу осцилляционной теоремы [14] «матричные» элементы $\langle \phi_0 | \psi_m \rangle$ и $A_{m,0}$ убывают с ростом m .

Воспользовавшись указанной выше аналогией между уравнением (12) и стационарным уравнением Шредингера, применим теорию возмущений Рэлея — Шредингера для нахождения собственных значений λ_m . Как известно [14, с. 163], условие ее применимости в данной ситуации будет состоять в том, что скорость просачивания через щель v , определяемая как первая поправка теории возмущений к нулевому уровню $\lambda_0^{(0)}=0$, должна быть гораздо меньше расстояния между уровнями в нулевом приближении, т. е. по сравнению с величиной τ_p^{-1} . Очевидно, что это требование выполняется при достаточно малых величинах ω^+ и ω^- . В первом порядке теории возмущений для скорости v установления равновесных заселенностей состояний перед щелью и за ней применима формула

$$v = \int_{-\infty}^{+\infty} \exp\left(-\frac{x^2}{4x_a^2}\right) (\omega_1(x) + \omega_2(x)) \frac{dx}{2x_a\pi^{1/2}} = \langle \omega_1 \rangle + \langle \omega_2 \rangle. \quad (19)$$

Стационарные заселенности состояний определяются из формул (18). В том же порядке теории возмущений имеем для них простые соотношения

$$\Pi_1^{st} = \langle \omega_2 \rangle / (\langle \omega_1 \rangle + \langle \omega_2 \rangle), \quad \Pi_2^{st} = \langle \omega_1 \rangle / (\langle \omega_1 \rangle + \langle \omega_2 \rangle). \quad (20)$$

В случае необратимого процесса следует положить $\omega_2=0$. Если в начальный момент времени лиганд находился перед щелью, то, спустя время $\sim v^{-1}$ (где v определена по формуле (19)), он проникает в щель, и стационарные вероятности его нахождения перед щелью и за ней определяются выражениями (20). В формуле (19) производится усреднение средних частот перескока по равновесному распределению вероятности раскрытия щели на величину x . В рамках теории «свободного» объема [15] средние скорости перескока экспоненциально зависят от x :

$$\omega(x) \sim \exp(-x_0/|x|).$$

Подставив эту формулу в (19), находим скорость просачивания v в предположении, что для акта диффузии необходимо большое напряжение щели (т. е. $Kx_0^2 \gg kT$)

$$v \sim \omega^{(0)} \exp(-3/4(x_0/x_a)^{4/3}), \quad (21)$$

$\omega^{(0)}$ — предэкспоненциальный множитель порядка частоты перескока при полностью раскрытой щели.

При увеличении частот перескока ω^+ и ω^- формула (19) становится неприменимой и необходимо привлечение других методов для отыскания спектра уравнения (12). Ниже мы подробно проанализируем случай, когда функции w_1 и w_2 представляют собой «ступеньки» типа

$$w_1(x/x_0) = w_2(x/x_0) = \theta(|x| - x_0), \quad (22)$$

где $\theta(x)=0$ при $x<0$ и $\theta(x)=1$ при $x \geq 0$. Такая зависимость описывает предельную ситуацию, в которой лиганд представляет собой жесткий шарик радиусом $x_0/2$ и стенки щели также являются жесткими. Если w_1 и w_2 задаются формулой (22), то собственными функциями уравнения (12) являются следующие линейные комбинации функций параболического цилиндра [13]: $D_\lambda(\sqrt{2}y)$ и $D_\lambda(-\sqrt{2}y)$ при $|y| < y_0$, $D_{\lambda-\tau_p(\omega^++\omega^-)}(\sqrt{2}y)$ и

$D_{\lambda-\tau_d(\omega^++\omega^-)}(-\sqrt{2}y)$ при $|y| \geq y_0$. Известно (см. [14]), что минимальному собственному значению соответствует четное решение. Требуя непрерывности последнего и непрерывности его первой производной, получаем уравнение для собственных значений λ_m

$$\left. \frac{d}{dz} \ln(D_\lambda(z) + D_\lambda(-z)) \right|_{z=\sqrt{2}y_0} = \left. \frac{d}{dz} \ln(D_{\lambda-\tau_p(\omega^++\omega^-)}(-z) + D_{\lambda-\tau_p(\omega^++\omega^-)}(z)) \right|_{z=\sqrt{2}y_0}, \quad (23)$$

λ_0 является минимальным корнем этого уравнения.

Рассмотрим сначала ситуацию, когда $y_0 \gg 1$. Она соответствует либо слишком большому ван-дер-ваальсовскому радиусу лиганда, либо достаточно жестким краям щели. При малых ω^+ и ω^- скорость просачивания определяется по теории возмущений (см. (19))

$$v = (\omega^+ + \omega^-) \Phi(y_0), \quad (24)$$

где $\Phi(z) = \frac{2}{\pi^{1/2}} \int_z^\infty e^{-u^2} du$. При больших, а точнее, при экспоненциально

больших ω^+ и ω^- , когда величина v , определяемая выражением (24), становится больше τ_p^{-1} , значение λ_0 следует находить из уравнения (23). Однако и здесь уместно воспользоваться аналогией с уравнением Шредингера. Заметим, что большие ω^+ и ω^- означают существование высоких потенциальных барьеров на фоне потенциала гармонического осциллятора в уравнении (12) (рис. 3). Потребовав в этом предельном случае, чтобы «волновая функция» обращалась в нуль на границе барьеров, приходим к следующему уравнению для определения λ_0 :

$$D_\lambda(\sqrt{2}y_0) + D_\lambda(-\sqrt{2}y_0) = 0. \quad (25)$$

Из определения функций параболического цилиндра следует соотношение

$$D_\lambda(z) + D_\lambda(-z) = \frac{\exp(-z^2/4) \cdot 2^{1+\lambda/2}}{\Gamma((1-\lambda)/2)} W\left(-\frac{\lambda}{2}, \frac{1}{2}; \frac{z^2}{2}\right), \quad (26)$$

где $W(\alpha, \beta; z)$ — вырожденная гипергеометрическая функция (функция Куммера). Найдем наименьшее решение уравнения (25), воспользовавшись асимптотикой функции Куммера при малом первом индексе

$$W\left(-\frac{\lambda}{2}, \beta; z\right) = 1 - \frac{\lambda}{2} \int_0^z \frac{e^{z'}}{z'^\beta} dz' \int_0^{z'} e^{-u} U^{\beta-1} du. \quad (27)$$

В этой формуле приведены члены с точностью до первого порядка по λ . При больших z из (27) получается простая формула

$$W\left(-\frac{\lambda}{2}, \beta; z\right) = 1 - \frac{\lambda}{2} \frac{e^z}{z^\beta} \Gamma(\beta), \quad (28)$$

где $\Gamma(\beta)$ — гамма-функция. Можно показать, что при больших значениях аргумента z члены второго и более высоких порядков по λ имеют вид: $\lambda^n \exp(z)$, и при малых λ ими можно пренебречь. Воспользовавшись соотношением (26), подставим формулу (28) в уравнение (25), предварительно положив $\beta = 1/2$ и сразу же находим значение λ_0 , которое, как будет показано ниже, определяет эффективную скорость просачивания v

$$\lambda_0 = \frac{2}{\Gamma(1/2)} y_0 \exp(-y_0^2) \quad \text{или} \quad v = \frac{2}{\pi^{1/2}} \frac{x_0}{2x_a \tau_p} \exp\left(-\left(\frac{x_0}{2x_a}\right)^2\right)$$

$$\text{при } \omega^+, \omega^- \gg \tau_p^{-1} \exp\left(\frac{x_0}{2x_a}\right)^2. \quad (29)$$

Определим собственное значение λ_1 . Рассуждая аналогичным образом, приходим к выводу, что вследствие нечетности, соответствующей собственной функции, λ_1 является минимальным корнем уравнения

$$D_\lambda(\sqrt{2}y_0) - D_\lambda(-\sqrt{2}y_0) = 0 \quad (30)$$

Воспользовавшись свойством функций параболического цилиндра

$$D_\lambda(z) - D_\lambda(-z) = \frac{2^{\lambda+3/2} \exp(-z^2/4)}{\Gamma(-\lambda/2)} z W\left(\frac{1-\lambda}{2}, \frac{3}{2}; \frac{z^2}{2}\right),$$

получаем, что для нахождения λ_1 необходимо решить следующее уравнение:

$$W\left(\frac{1-\lambda}{2}, \frac{3}{2}; y_0^2\right) = 0. \quad (31)$$

Наименьший корень этого уравнения находится с помощью асимптотики (28) и он равен

$$\lambda_1 = 1 + \frac{2}{\Gamma(3/2)} y_0^3 e^{-y_0^2} = 1 + \frac{1}{2\pi^{1/2}} \left(\frac{x_0}{x_a}\right)^3 \exp\left[-\left(\frac{x_0}{2x_a}\right)^2\right]. \quad (32)$$

Итак, $\lambda_1 - \lambda_0 > 1$ и, следовательно, кинетика просачивания через щель является экспоненциальной, а скорость перехода определяется выражением (29). В случае соединения краев щели «встык» необходимо определить собственное значение λ_2 , отвечающее четной «волновой функции». С помощью подобных рассуждений можно показать, что второй корень уравнения (25) удовлетворяет соотношению $\lambda_2 - \lambda_1 > 1$. Следовательно, и в этом случае кинетика экспоненциальна, скорость перехода определяется по формуле (29).

Указанное выше свойство собственных значений λ_m следует из простых рассуждений. Поскольку высокие барьеры в потенциале уравнения (12) отстоят далеко от центра потенциала $y=0$, то естественно ожидать, что нижние уровни в таком потенциале изменятся мало по сравнению с уровнями гармонического осциллятора. Заметно изменятся лишь уровни λ_m с $m \approx y_0^2/4$.

Таким образом, при больших размерах лиганда или жестких краях щели эффективная скорость просачивания определяется выражениями (24) и (29) в случае малых и больших значений частот перескока ω^+ и ω^- соответственно. Если величина y_0 мала, т. е. когда для раскрытия щели на величину ван-дер-ваальсовского радиуса лиганда требуется энергия, гораздо меньше тепловой, величина скорости просачивания по-прежнему находится из уравнения (23). Однако и здесь более удобно решать уравнение (12) с помощью приближенных методов. Если средние частоты перескока ω^+ и ω^- велики по сравнению с τ_p^{-1} , то λ_0 практически совпадает с низшим уровнем в прямоугольной яме с высокими стенками шириной $2y_0$. Переписывая известное выражение для уровней энергии в такой потенциальной яме [14], находим формулу для эффективной скорости просачивания через щель

$$v = \pi^2 D / 4x_0^2 = \pi^2 / 2\tau_p y_0^2 \quad \text{при } \omega^+, \omega^- \gg \pi^2 / \tau_p y_0^2. \quad (33)$$

Рассуждая подобным образом, для промежуточных значений скоростей перескока ($\tau_p^{-1} \ll \omega^+, \omega^- \ll 1/\tau_p y_0^2$) получаем простую формулу

$$v = \omega^+ + \omega^-. \quad (34)$$

Если же $\omega^+, \omega^- < \tau_p^{-1}$, то скорость просачивания определяется выражением (24), которое при малых y_0 совпадает с формулой (34).

Присутствие упругого флуктуирующего каркаса вносит дополнительный фактор в процессы диффузии, связанный с геометрией лиганда. Необходимость геометрического соответствия канала и лиганда приводит к стереоспецифичности акта диффузии. Если размер лиганда мал и не требуется раскрытия щели для диффузии на расстояние, существенно превышающее среднюю амплитуду флуктуаций стенок щели ($y_0 \ll 1$), то скорость диффузионного акта может быть вычислена по формулам (19), (33), (34) и определяется вязкостью среды η (от которой зависят ω^+ и ω^-). Энергия активации диффузии в этом случае совпадает с энергией активации текучести E_η желеобразной компоненты среды, и система практически ничем не отличается от обычных жидкостей. Однако если размер лиганда велик по сравнению с амплитудой тепловых колебаний стенок щели, то лимитирующей стадией становится акт раскрытия щели на требуемую величину ($y_0 \gg 1$). В этой ситуации, как видно из формул (21), (24) и (29), для эффективной скорости просачивания через щель энергия активации диффузии складывается из энергии активации текучести и энергии деформации щели: $E_a = E_\eta + Kx_0^2/4$.

Несоответствие геометрии лиганда и равновесной геометрии щели приводит к необходимости значительных деформаций последней, диффузия в этом случае подавлена; коэффициент диффузии лиганда определяется как $D_s \approx va^2$, где a — среднее расстояние между флуктуирующими щелями. Для флуктуирующего канала величина a порядка длины изгибных флуктуаций канала. Недавние эксперименты по диффузии лигандов в белках подтверждают наши представления о диффузии в структурированных средах. Согласно [2], энергия активации миграции CO и O₂ в миоглобине складывается из двух величин, одна из которых зависит от вязкости растворителя (растворитель в этой ситуации оказывает влияние на внутрибелковую вязкость и в конечном счете на величину E_η). Вторая величина от внешней вязкости не зависит, и на разных стадиях составляет от 5 до 10 ккал/моль. Используя ван-дер-ваальсовские радиусы CO ($\sim 1,8 \text{ \AA}$) и O₂ ($\sim 1,9 \text{ \AA}$) [16], находим, что коэффициент упругости стенок щели $K \approx (3,5 \div 7) \cdot 10^3 \text{ эрг/см}^2$ и согласуется с данными, полученными из мессбауэровской спектроскопии [6]. Оценка модуля Юнга по формулам работы [10] дает $E \sim 10^{11} \text{ эрг/см}^3$ и также согласуется с экспериментальными данными для белков.

В заключение отметим, что формула (29) аналогична формуле Крамера для скорости химической реакции в вязкой среде [17]. Для нашего случая дополнительный вклад в энергию активации от упругого каркаса равен $Kx_0^2/4$ и зависит лишь от размера лиганда.

В случае канала, образованного несколькими разнородными щелями, необходимо проанализировать процессы перескока через каждую щель в зависимости от ее параметров, затем сложить соответствующие времена прохождения через каждую щель и таким образом определить эффективное время миграции лиганда через канал.

Авторы глубоко признательны А. Б. Рубину за поддержку при выполнении этой работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Френкель Я. И. Кинетическая теория жидкостей. Л.: Наука, 1975, с. 592.
2. Beece D., Eisenstein L., Fraunfelder H. et al. Biochemistry, 1980, v. 19, p. 5147.
3. Gavish B., Werber M. M. Biochemistry, 1979, v. 18, p. 1269.
4. Beece D., Bowne S. F., Czége J. et al. Photochem. Photobiol., 1981, v. 33, p. 517.
5. Берг А. И., Нокс А. А., Кононенко А. А. и др. Мол. биол., 1979, т. 13, с. 81.
6. Шайтан К. В., Рубин А. Б. Мол. биол., 1980, т. 14, с. 1323.
7. Чернавский Д. С., Хургин Ю. И., Шноль С. Э. Мол. биол., 1967, т. 1, с. 419.
8. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. М.: Мир, 1982, с. 354.

9. *Barkley M. D., Zimm B. H.* J. Chem. Phys., 1979, v. 70, p. 2991.
10. *Шайтан К. В., Рубин А. Б.* Мол. биол., 1983, т. 17, с. 1280.
11. *Александров И. В., Гольданский В. И.* Химическая физика, 1984, № 2, с. 185.
12. *Шайтан К. В., Рубин А. Б.* Мол. биол., 1982, т. 16, с. 1004.
13. *Бейтман Г., Эрдейи А.* Высшие трансцендентные функции. Т. 2. 2-е изд. М.: Мир, 1974, с. 295.
14. *Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М.* Квантовая механика. Нерелятивистская теория. М.: Наука, 1963, с. 702.
15. *Cohen M., Turnbull D. J.* Chem. Phys., 1959, v. 31, p. 1164.
16. *Hasinoff B. B., Chishti S. B.* Biochemistry, 1982, v. 21, p. 4275.
17. *Kramers H. A.* Physica, 1940, v. 7, p. 284.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова
Биологический факультет

Поступила в редакцию
30.VI.1983