

ОБ УСТАЛОСТНЫХ ЯВЛЕНИЯХ В МОЛЕКУЛЕ БЕЛКА-ФЕРМЕНТА

Л. С. Чернавский, В. К. Шмелев, В. П. Комов

В последнее время все большее значение придается механическим свойствам молекул белков-ферментов, как с точки зрения их функционирования, так и их реакции на внешние воздействия.

В работе /1/ была рассмотрена роль упругих деформаций белковых молекул в ферментативном катализе.

Образно выражаясь, можно уподобить акт ферментативного катализа работе механической машины: молекула субстрата располагается на активном центре фермента, закрепляется на нем (за счет сорбционных сил), затем происходит конформационное изменение всего комплекса (на языке механика - просто изменение деформации "пружин"), в результате которого в молекуле субстрата рвутся одни связи и возникают другие (то есть происходит химическая реакция).

Важно, что деформации должны быть в основном упругими, чтобы диссипация энергии в этом процессе не была бы слишком велика. Преобладание упругих деформаций означает, что молекула должна обладать собственной частотой механических колебаний, по порядку величины равной (см. /1/):

$$\omega = \frac{2\pi}{2R} \sqrt{\frac{E}{\rho}} \approx \frac{\pi c}{R}.$$

Здесь  $E \approx 10^{10}$  эрг/см<sup>3</sup> - модуль Юнга,  $\rho \approx 1$  - плотность;  $c \approx 10^5$  см/сек - скорость звука;  $R \approx 2 \div 3 \cdot 10^{-7}$  см - эффективный радиус молекулы белка. Более строгие расчеты с учетом формы белковых молекул и коэффициентов Ламе дадут для  $\omega$  значения от  $4 \cdot 10^{11}$  до  $10^{12}$  сек<sup>-1</sup>.

Учитывая, что макромолекулы белков как правило обладают дипольными моментами (в силу неравномерности распределения зарядов),

можно ожидать, что белки будут чувствительны и к электромагнитному излучению в том же диапазоне частот. С этой точки зрения представляют интерес экспериментальные данные о действии электромагнитного излучения на гемоглобин /2/, /3/.

Эффект воздействия сводится к нарушению связи между гемом и белком.

Эффект носит резонансный характер, то есть велик при частоте  $\omega = 2,6 \cdot 10^{11} \text{ сек}^{-1}$  и исчезает вдали от нее.

Это значение резонансной частоты согласуется с теоретическими оценками, проведенными для молекулы гемоглобина.

Однако, амплитуда деформаций при вынужденных колебаниях по теоретическим оценкам даже в резонансе существенно меньше предела упругости и, следовательно, не должна приводить к "разрушению" макромолекулы. (Согласно оценкам, приведенным в /1/, пределу упругости белковых молекул соответствуют относительные деформации порядка нескольких процентов.)

Кроме того, на эксперименте эффект наступал после весьма длительного облучения (порядка часов), что значительно превышает время установления вынужденных колебаний.

В предлагаемой заметке мы обсудим один из возможных механизмов объяснения разрушения макромолекулы (точнее, ее комплекса с коферментом) под действием слабых, но длительных периодических воздействий.

Этот механизм основан на явлении усталости (также характерном для механических систем). Оно выражается в том, что предельное напряжение (и, следовательно, деформация) при периодической нагрузке тела падает с ростом числа циклов  $N$  по закону

$$\sigma_{\text{пр}} = \sigma_{\text{пр}}^0 (N/V)^{-a}, \quad (1)$$

где  $a$  и  $V$  - параметры; характерные значения их для обычно применяемых материалов имеют порядок величины  $a = 1 \div 2$ ;  $V \approx 10^6 \div 10^7$ .

Физическая картина усталости заключается в следующем. Материал, из которого делается та или иная конструкция (машина), не находится в состоянии термодинамического равновесия, в нем присутствуют остаточные напряжения, связанные с дефектами кристаллической структуры. Однако, при постоянных внешних условиях скорость приближения к термодинамическому равновесию чрезвычайно ма-

ла. Периодическая нагрузка ускоряет стремление к равновесию, при этом число дефектов уменьшается, но они концентрируются в слабых местах, что и ведет к уменьшению механической прочности. Важно, что этот процесс необратим.

В белковых молекулах аналогичная картина в принципе вполне возможна.

Действительно, первоначальная структура определяется первичной последовательностью и термодинамически неравновесна. Напряжения в макромолекуле обязательно возникают при образовании вторичной, третичной и четвертичной структур. Такие напряженные места могут играть роль дефектов структуры. Таким образом, усталостные явления в белках представляются вполне естественными.

С точки зрения экспериментальной проверки усталостной гипотезы интересны два аспекта.

Во-первых, потеря гема при длительном облучении должна быть необратимой; во-вторых, пороговое значение диссоциирующего фактора должно падать с числом циклов по формуле, аналогичной (I). В-третьих, длительная работа любого белка-фермента должна приводить к усталостной деструкции (поскольку в ферментативном акте молекула деформируется). Правда, для оценки роли усталости в последнем процессе необходимо детальное исследование зависимости прочности белковой молекулы от числа циклов - ферментативных актов (поскольку на усталостные явления здесь накладываются репарационные процессы, оказывающие противоположное влияние).

В заключение авторы выражают глубокую признательность У. И. Хургину за многочисленные плодотворные обсуждения.

Поступила в редакцию  
26 июня 1972 г.

#### Л и т е р а т у р а

1. Ю. И. Хургин, Д. С. Чернавский, С. Э. Шноль. Мол. Биол., 1, 419 (1967). См. также: сборн. "Колебательные процессы в биологических и химических системах", стр. 42, "Наука", М., 1967 г.