

## ФИЗИКА И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ БИОПОЛИМЕРОВ

УДК 577.322

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА И ЭЛЕКТРОННО-КОНФОРМАЦИОННЫЕ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ФЕРРЕДОКСИНЕ

© 1996 г.

Н.К. БАЛАБАЕВ, А.С. ЛЕМАК, К.В. ШАЙТАН<sup>1</sup>*Институт математических проблем биологии Российской академии наук,  
Пушкино, Московская область, 142292*<sup>1</sup>*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 117899*

Проведено численное моделирование молекулярной динамики белка ферредоксина (*Peptococcus aerogenes*) при 300 К и различных зарядовых состояниях серо-железных кластеров. Наблюдались как уменьшение, так и увеличение среднего расстояния между кластерами при восстановлении белка, несмотря на то что электростатическое отталкивание между ними при этом сильно возрастало. Для описания низкочастотных движений белка на основе полученных молекулярно-динамических (МД) траекторий была использована квази-гармоническая модель. Спектр колебаний для окисленного состояния белка состоит из двух характерных полос частот, расположенных в интервалах от 1 до 90 см<sup>-1</sup> и от 120 до 200 см<sup>-1</sup>. Низкочастотный спектр белка практически не чувствителен к зарядовому состоянию серо-железных кластеров. Показано, что белок сильно влияет на среднюю структуру комплекса Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(SH)<sub>4</sub>. При этом нарушается как симметрия комплекса, так и расстояния между атомами. Наиболее сильно изменяются положения SH-групп ( $\approx 0,4$  Å). Отклонения положений атомов самого кластера Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> от равновесной структуры составили  $\approx 0,07$  Å. Изменение длины связей Fe—S незначительно ( $< 0,005$  Å).

*Ключевые слова:* вычислительный эксперимент, конформационная релаксация, квази-гармонический анализ.

В настоящее время численные эксперименты по моделированию молекулярной динамики рассматриваются как источник важной информации о процессах, происходящих в биологических макромолекулах и их комплексах. С химической точки зрения в основе функционирования живого организма лежат окислительно-восстановительные реакции. При этом центральную роль играют так называемые белки цепи электронного транспорта, которые выступают как переносчики электронов в некоторых важных биохимических реакциях. Понимание того, каким образом органическая среда контролирует окислительно-восстановительные процессы, имеет фундаментальное значение [1–4]. В последнее время были предприняты попытки изучения этой проблемы путем численного моделирования молекулярной динамики реакционного центра фотосинтеза (РЦ) [5–9]. РЦ является сложным комплексом белков, встроенным в липидную мембрану. Имеется богатый экспери-

Принятые сокращения: МД – молекулярная динамика; РЦ – реакционный центр; Fd – ферредоксин; CD – столкновительная динамика.

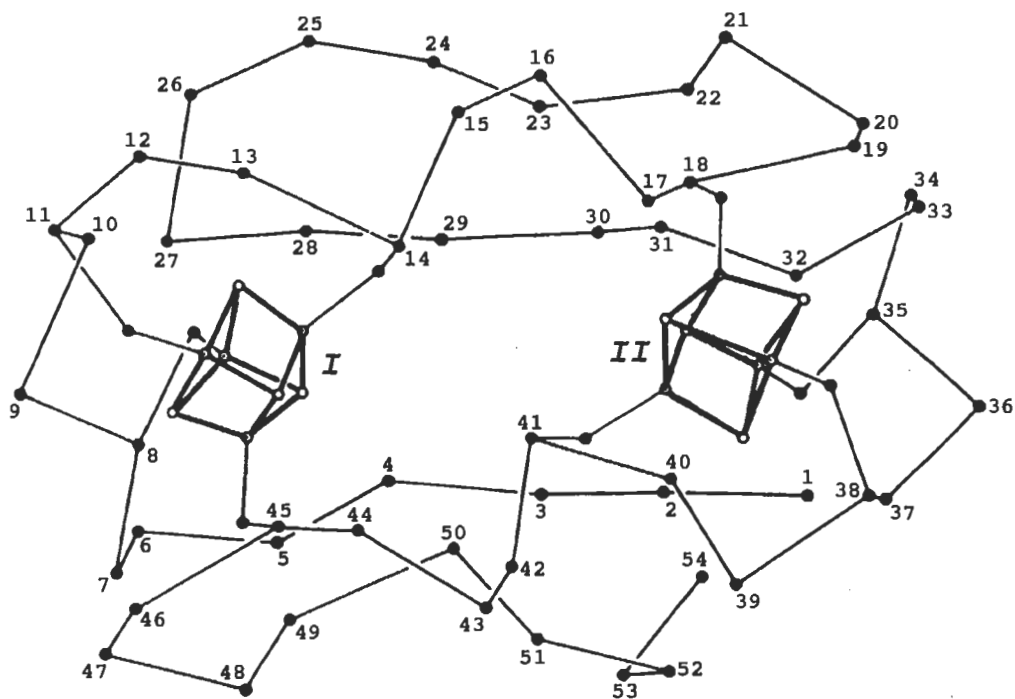


Рис. 1. Положения  $C_{\alpha}$  атомов и всех атомов двух  $Fe_4S_4(S\gamma)_4$  комплексов в рентгеновской структуре белка ферредоксина [6]

ментальный материал, создающий благоприятную ситуацию для теоретического исследования процессов, происходящих в белковых комплексах. Экспериментальные данные свидетельствуют, в частности, о большой важности отклика белка на процесс разделения зарядов в РЦ [10]. В то же время, РЦ представляется очень сложным объектом для теоретического изучения процессов, происходящих на микроскопическом уровне.

На данном этапе в качестве объекта для теоретического исследования процессов, связанных с изменением электронного состояния редокс-центра, нами была выбрана молекула белка ферредоксина (Fd). Белок Fd, обнаруженный в анаэробных бактериях, играет ключевую роль в процессах ферментативного метаболизма и фиксации азота. С другой стороны, анализ строения и аминокислотной последовательности Fd свидетельствует о том, что этот белок возник на ранней стадии эволюции. Это позволяло надеяться, что отклик Fd на изменение его электронного состояния будет иметь достаточно ярко выраженную форму. Предварительные результаты по динамике Fd были изложены нами в работе [11].

### ОБЪЕКТ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Исследуемый белок относится к группе бактериальных ферредоксинов, имеющих похожие физико-химические свойства и функции. Это малые, растворимые в воде белки с молекулярным весом около 6000 Да. Они переносят два электрона при довольно низком редокс потенциале, равном  $-400$  мВ.

Пространственная структура белка Fd (*Peptococcus aerogenes*) впервые была определена в работах [12, 13]. Белок Fd состоит из 54 аминокислотных остатков и двух серожелезных кластеров  $Fe_4S_4$  (всего 389 тяжелых атомов). На рис. 1 показан ход основной цепи и положения атомов кластеров. Fd имеет форму эллипсоида вращения размером  $22 \times 27$  Å. Каждый кластер прикреплен к белковой

матрице посредством четырех химических связей между атомами железа и  $S_\gamma$  серами цистеиновых остатков: кластер 1 – к остаткам Cys<sub>8</sub>, Cys<sub>11</sub>, Cys<sub>14</sub> и Cys<sub>45</sub>; кластер 2 – к остаткам Cys<sub>18</sub>, Cys<sub>35</sub>, Cys<sub>38</sub> и Cys<sub>41</sub>. Пространственное расположение восьми атомов одного из кластеров и четырех связанных с ним атомов цистеиновых сер приведено на рис. 2. Белок Fd практически не содержит ароматических аминокислотных остатков.

### ДЕТАЛИ ВЫЧИСЛЕНИЙ

Численное моделирование динамики белка ферредоксина в окисленном и восстановленном состояниях проводили с использованием стандартной молекулярно-динамической техники [14, 15]. В наших численных экспериментах использовали тяжелоатомную модель белка. Динамику белка моделировали при постоянной температуре с использованием метода Берендсена [16]. Потенциальная энергия  $U(r)$ , определяющая силовое поле, имеет составляющие, отвечающие деформациям валентных связей и валентных углов, торсионных углов, ван-дер-ваальсовым и кулоновским невалентным взаимодействиям, а также водородным связям. Параметры силовых взаимодействий и парциальные заряды на атомах полипептидной цепи были взяты из работы [17]. Для учета экранирующего влияния растворителя полярные аминокислоты, расположенные на поверхности белка, были взяты в нейтральной форме. Для учета эффекта высокочастотной поляризации окружающей среды значение диэлектрической проницаемости  $\epsilon$  было взято равным  $\epsilon = \epsilon_\infty = 2$ . Отметим также, что в наших расчетах электростатические взаимодействия вычисляли для всех пар заряженных атомов, независимо от расстояния между ними; ван-дер-ваальсовы взаимодействия учитывались только для пар атомов, отстоящих друг от друга не более чем на 9 Å.

Отсутствующие в [17] параметры взаимодействий для атомов серо-железных кластеров были выбраны на основе проведенных нами квантовохимических расчетов и литературы [18–20]. Парциальные заряды на атомах кластеров были взяты в соответствии с результатами X-альфа расчетов модельных соединений, содержащих  $Fe_4S_4$  кластеры [18]. Значения парциальных зарядов для окисленной и восстановленной формы приведены в табл. 1. Отметим здесь, что суммарный заряд  $Fe_4S_8$  комплекса в окисленном состоянии равен  $-2e$ , а в восстановленном состоянии

Парциальные заряды (e) на атомах комплекса  $Fe_4S_4(S_\gamma)_4$

Таблица 1

Атом	Заряд, e	
	Ox	Red
Fe	-0,05	-0,10
S	-0,27	-0,37
$S_\gamma$	-0,18	-0,28

Параметры валентных взаимодействий в комплексе  $Fe_4S_4(S_\gamma)_4$

Таблица 2

Связь, угол	Связь, Å; угол, град	Силовая константа, $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \text{Å}^{-2}$ , $\text{ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{рад}^{-2}$
Fe—S	2,288	143
Fe— $S_\gamma$	2,25	201
Fe—S—Fe	73,74	32,5
S—Fe—S	104,12	25,4
$S_\gamma$ —Fe—S	114,37	25,4
Fe— $S_\gamma$ —C2	103,0	50,0

-Зс. Равновесная геометрия и параметры силового поля кластеров брались одинаковыми для окисленного и восстановленного состояний. Мы предполагали, что в ненапряженном состоянии кластер обладает  $T_d$  симметрией. Равновесные значения молекулярных параметров, которые мы использовали в вычислениях, приведены в табл. 2. Силовые константы для всех химических связей и валентных углов были взяты на основании квантомеханических расчетов соединения  $Fe_4S_4(S_7)_4H_4$  методом CNDO- $S^2$  [21].

В качестве начальной структуры белка была взята рентгеновская структура Fd в окисленном состоянии [13] из банка белковых структур. Начальные скорости были заданы случайными. Предварительно белковая структура была релаксирована с помощью стандартной процедуры [14, 15] при заданной температуре  $T_0 = 300$  K. Длительность этого релаксационного участка составила 80 пс. Затем были получены две МД траектории длительностью 100 пс при температуре 300 K: одна в окисленном состоянии, а другая в восстановленном. Шаг интегрирования равнялся 1 фс, а характерное время взаимодействия с термостатом  $\tau_T = 1$  пс.

### КВАЗИГАРМОНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Для описания низкочастотных мод движения белка, включающих в себя коллективные движения остатков как целого, каждый из 54 аминокислотных остатков Fd представлялся отдельным центром взаимодействия (квазиатомом), совпадающим с положением его  $C_\alpha$ -атома. Оба кластера  $Fe_4S_4$  также представлялись отдельными квазиатомами, расположенными в центрах масс кластеров.

Внутренние координаты системы вводили путем задания вдоль белковой цепи виртуальных связей между квазиатомами [22, 23]. К ним добавляли связи, соединяющая кластеры, и связь, соединяющая один из кластеров с остатком связанного с ним цистеина (конкретнее, с Cys<sub>45</sub>). Внутренние координаты  $q$ , задающие конформацию модельной системы, строились после этого естественным образом по виртуальным связям вдоль цепи. Всего имеется 162 внутренние координаты, которые состоят из 55 виртуальных связей, 54 виртуальных валентных углов и 53 виртуальных торсионных углов.

В квазигармоническом приближении [23-25] потенциальная энергия записывается в виде квадратичной функции от выбранных внутренних координат, то есть эффективный лагранжиан имеет следующий вид:

$$L_{eff} = \frac{1}{2} \sum_{i,k=1}^{162} H_{ik} \dot{q}^i \dot{q}^k - \frac{1}{2} \sum_{i,k=1}^{162} F_{ik} (q^i - q_0^i) (q^k - q_0^k).$$

Здесь  $q$  - внутренние координаты,  $q_0$  - их равновесные значения,  $H_{ik}$  - элементы матрицы кинетической энергии,  $F_{ik}$  - эффективные силовые константы. При этом  $q_0$ ,  $H_{ik}$  и  $F_{ik}$  вычисляются на основе данных молекулярно-динамического расчета белка при температуре  $T$ :  $q_0$  - средние значения координат  $q$  вдоль МД траектории;  $H_{ik}$  вычисляются в точке  $q_0$ ; матрица силовых констант  $F$  однозначно связана с ковариационной матрицей флуктуаций внутренних координат  $q$ :

$$F = k_B T \cdot S^{-1},$$

где элементы матрицы  $S$  находятся усреднением вдоль МД траектории произведений:

$$S_{ik} = \langle (q^i - q_0^i) (q^k - q_0^k) \rangle.$$

Построенная таким образом квазигармоническая модель белка обладает тем свойством, что для ансамбля динамических систем, определяемых лагранжианом  $L_{eff}$ , средние по Гиббсу для значений координат  $q^i$  и их произведений для всех  $i$  и  $k$  совпадают с соответствующими средними, полученными усреднением вдоль МД траектории белка. Это в свою очередь дает основание считать, что и другие

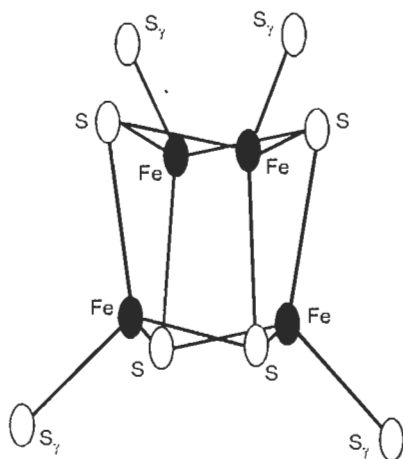


Рис. 2

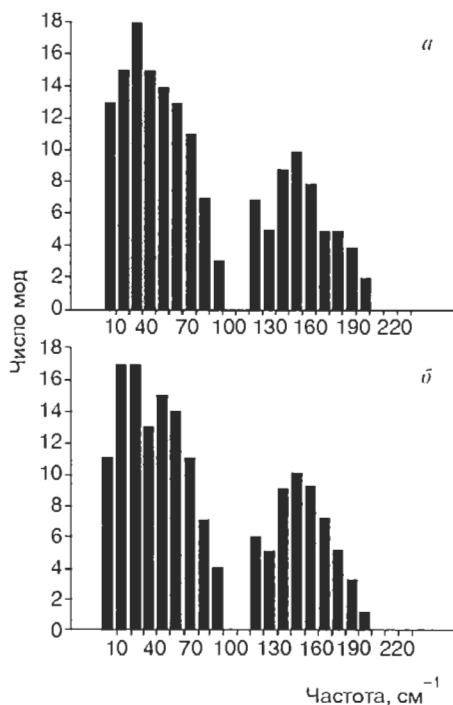


Рис. 3

Рис. 2. Равновесная структура  $\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{S}_\gamma)_4$  комплекса (в соответствии с табл. 2)

Рис. 3. Гистограммы распределения частот полученных на основе квазигармонической модели белка ферредоксина в окисленном (а) и восстановленном (б) состояниях

характеристики, полученные для этой линейной динамической системы правильно отражают динамические свойства молекулы белка. Для лагранжиана  $L_{eff}$  с использованием стандартных процедур определяли собственные вектора и собственные частоты, которые отождествлялись нами с низкочастотными модами движения белка.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Низкочастотные движения белка Fd. Распределение полученных частот упрощенной модели белка в квазигармоническом приближении для окисленного и восстановленного Fd приведено на рис. 3. В обоих случаях наблюдаются две характерные полосы частот, лежащие в интервалах  $1-90 \text{ см}^{-1}$  и  $120-190 \text{ см}^{-1}$ . Максимум в области низких частот соответствует коллективным движениям структурных единиц белка, которые относительно слабо взаимодействуют посредством потенциала ван-дер-ваальсовых сил. Высокие частоты соответствуют локализованным растяжениям виртуальных связей и углов. Спектры частот в окисленном и восстановленном состояниях белка практически совпадают. Единственное заметное отличие двух спектров состоит в том, что наименьшая частота для восстановленного белка ( $1,37 \text{ см}^{-1}$ ) в два раза ~~меньше~~ соответствующей частоты ( $0,70 \text{ см}^{-1}$ ) для окисленного белка.

Изменение расстояния между кластерами. Поведение во времени расстояния  $R$  между двумя  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  кластерами в белке ферредоксине представляет особый интерес с точки зрения изучения процессов электронного переноса и общей теории

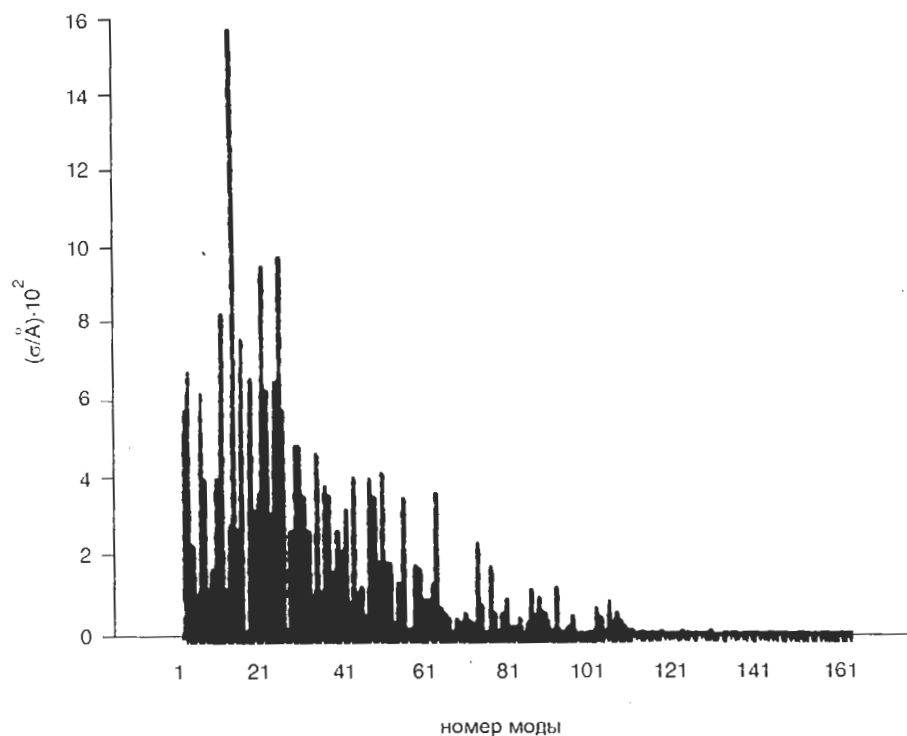


Рис. 4. Вклад квазигармонических колебательных мод в среднеквадратичные флуктуации  $\sigma$  расстояния между двумя  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  кластерами в ферредоксине

электронно-конформационных взаимодействий в биополимерах. Мы определяем  $R$  как расстояние между центрами масс двух кластеров. Одним из наиболее интересных вопросов является вопрос о том, будет ли расстояние  $R(t)$  выделенной модой движения белка. Анализ нормальных мод белка, полученных в квази-гармоническом приближении свидетельствует о том, что не существует моды, в которой меняется только переменная  $R$ . Относительное изменение расстояния  $R$  при смещении вдоль каждой моды на величину равновесной амплитуды показано на рис. 4. Как видно, существует довольно большое количество мод, заметно изменяющих величину  $R$ . Максимальные флуктуации  $R$  ( $0,16 \text{ \AA}$ ) наблюдаются в моде с частотой  $9,76 \text{ см}^{-1}$ . Это составляет  $\approx 45\%$  от величины среднеквадратичных флуктуаций  $\sigma_R$  расстояния между кластерами вдоль МД траектории ( $\sigma_R = 0,352 \text{ \AA}$ ). Имеем также около 10 мод, в каждой из которых флуктуации  $R$  равны около  $0,08 \text{ \AA}$ , что составляет в целом  $\approx 20\%$  от  $\sigma_R$ . Следовательно,  $R(t)$  не является выделенной модой и кластеры вовлечены в коллективные движения белковой матрицы.

**Структурная релаксация при восстановлении ферредоксина.** Вовлеченность кластеров в коллективные движения белка могут приводить к нетривиальному поведению во времени расстояния  $R$  между ними. Особый интерес вызывает уменьшение расстояния  $R$  в ходе моделирования молекулярной динамики, наблюдавшееся нами при мгновенном восстановлении белка, находящегося в определенных областях конфигурационного пространства.

В окисленном состоянии каждый из кластеров имеет заряд  $-2e$ , что приводит к сильному электростатическому отталкиванию между ними. Поляризация белка, индуцированная зарядами кластеров, и напряжения в белковой матрице приводят к полной компенсации этого отталкивания. При восстановлении белка, заряд на

одном из кластеров возрастает до  $-3\sigma$ . Несмотря на то, что такое изменение заряда приводит к увеличению электростатического отталкивания между кластерами, среднее расстояние между ними уменьшилось от значения  $R_{ox} = 13,8 \text{ \AA}$  до значения  $R_{red} = 13,2 \text{ \AA}$ . После восстановления белка произошли конформационные перестройки, благодаря которым увеличение энергии, вызванное сближением кластеров, компенсируется уменьшением энергии взаимодействия кластеров с поляризацией белка (см. табл. 3). Это уменьшение расстояния должно приводить к увеличению скорости электронного обмена между кластерами, что представляется важным для функционирования белка.

Однако, следует подчеркнуть, что восстановление белка может приводить и к уменьшению среднего расстояния между кластерами, если акт восстановления происходит в других, отличных от предыдущих, областях конформационного пространства. Вариация этих областей проводилась путем выбора начальной точки восстановления в различные моменты времени на МД траектории, соответствующей окисленному состоянию. Важно, что соответствующие релаксированные состояния белка сохранялись по крайней мере на протяжении 100 пс – времени вычислительного эксперимента. Таким образом, можно сделать вывод о существовании различных конформационных состояний восстановленного белка, время жизни которых превышает 100 пс. С другой стороны, эти данные указывают также на множественность путей релаксации белка на гиперповерхности потенциальной энергии [26].

Средняя структура комплекса  $\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{SH})_4$ . В этом пункте нас будет интересовать следующий вопрос: какова специфика влияния белкового окружения на структуру комплекса  $\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{S}_y)_4$ ? Один из возможных подходов к анализу этого вопроса состоит в сравнении поведения комплекса в белке и в некоторой обобщенной среде, играющей роль энергетического резервуара (термостата). С этой целью был проведен молекулярнодинамический расчет динамики комплекса  $\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{SH})_4$  при постоянной температуре  $T = 300 \text{ K}$  методом столкновительной динамики (CD) [27]. В этих расчетах потенциальная энергия комплекса включала в себя только валентные взаимодействия атомов комплекса с параметрами, взятыми из табл. 2. Средняя частота столкновений с молекулами среды, приходящаяся на один атом, задавалась равной  $\lambda = 2 \text{ пс}^{-1}$ . При этом значении  $\lambda$  обмен энергией между комплексом и столкновительной средой происходил аналогично тому, как и обмен энергией между комплексом и белковым окружением в ферредоксине [27].

Далее мы будем сравнивать поведение комплекса  $\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{S}_y)_4$  вдоль трех различных МД траекторий. Это траектории комплексов 1 и 2, выделенных из МД траектории белка Fd в окисленном состоянии, и траектория комплекса в столкновительной среде. По этим траекториям можно определить три средних структуры комплекса, которые будем обозначать как C1, C2 и C3 соответственно. Эти три структуры будем сравнивать с равновесной (ненапряженной) структурой комплекса (структура C0). Равновесная структура комплекса образована тремя тетраэдрами: один с вершинами в атомах железа Fe, другой – в атомах неорганической серы S и третий – в атомах серы  $\text{S}_y$ . Эти тетраэдры являются правильными. У первого тетраэдра длина ребра Fe–Fe равна  $2,746 \text{ \AA}$ , у второго длина ребра S–S равна  $3,609 \text{ \AA}$  и у третьего ребра  $\text{S}_y\text{--S}_y$  равны  $6,419 \text{ \AA}$ . Эти тетраэдры расположены

Таблица 3

Составляющие электростатической энергии (ккал·моль $^{-1}$ )

Тип взаимодействия	Окисленное состояние	Момент восстановления	Восстановленное состояние
Белок-белок	-148	-148	-148
Белок-кластеры	-98	-123	-130
Кластер-кластер	48	72	76



в пространстве таким образом, что их центры масс совпадают, все связи Fe—S равны 2,288 Å и все связи Fe—S<sub>γ</sub> равны 2,25 Å (рис. 2).

В табл. 4 приведены расстояния между атомами разных типов в структурах C1, C2 и C3. Как видим, структура C3 несколько отличается от равновесной структуры. Отклонения расстояний Fe—S, Fe—Fe и S—S от их равновесных значений составляют не более 0,5%, а расстояний Fe—S<sub>γ</sub> и S<sub>γ</sub>—S<sub>γ</sub> — не более 1,5%. В структурах C1 и C2 деформация валентных длин Fe—S находится в пределах 1% от равновесной длины Fe—S. Отклонение от равновесных значений расстояний Fe—Fe, S—S и Fe—S<sub>γ</sub> не превышает 3,5%, а изменения расстояний S<sub>γ</sub>—S<sub>γ</sub> достигают 11%. В тетраэдрах Fe—Fe и S—S ребра деформировались менее чем на 0,1 Å, а в тетраэдре S<sub>γ</sub>—S<sub>γ</sub> на 0,6 Å. При этом центры масс тетраэдров Fe—Fe и S—S совпадают, а центр масс тетраэдра S<sub>γ</sub>—S<sub>γ</sub> смещен на расстояние 0,13 Å. Отметим, что средние структуры C1 и C2 отличаются от равновесной структуры C0 меньше, чем величина среднеквадратичных флуктуаций  $\sigma$  атомов вдоль рассматриваемых траекторий. Вдоль всех трех траекторий величина этих флуктуаций практически одинакова: для атомов кластера  $\sigma = 0,15$  Å, а для атомов органической серы  $\sigma = 0,36$  Å.

Количественной мерой величины деформации средней структуры (т.е. ее отклонения от равновесной структуры) может служить энергия деформации комплекса. Эта энергия состоит из энергии деформации валентных длин и углов в соответствии с табл. 2. Как видно из табл. 5, валентные углы у структуры C3 практически не деформированы. Это указывает на то, что структура C3 сохраняет симметрию равновесной структуры C0. При этом расстояния между атомами уменьшились на величину порядка 0,01 Å. Деформация структур C1 и C2 (кластеры в белке ферредоксине) на порядок больше, чем у структуры C3. При этом нарушены и

Таблица 4

Расстояния между атомами разных типов в различных средних структурах комплекса Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(SH)<sub>4</sub>

Тип связи	Кластер 1 в белке		Кластер 2 в белке		Кластер в столкновительной среде	
	<i>b</i> , Å	$\Delta b$ , Å	<i>b</i> , Å	$\Delta b$ , Å	<i>b</i> , Å	$\Delta b$ , Å
Fe—Fe	2,713	0,076	2,717	0,09	2,738	0,003
S—S	3,593	0,094	3,589	0,104	3,597	0,003
S <sub>γ</sub> —S <sub>γ</sub>	6,277	0,604	6,309	0,441	6,362	0,019
Fe—S	2,273	0,009	2,272	0,009	2,280	0,001
Fe—S <sub>γ</sub>	2,202	0,017	2,213	0,011	2,22	0,001

Примечания: *b* — средняя длина по всем связям данного типа в комплексе;  $\Delta b$  — максимальное отклонение от средней длины *b*.

Таблица 5

Энергии деформации средних структур комплекса Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(SH)<sub>4</sub>

$E_{\text{деф.}}$ ккал·моль <sup>-1</sup>	Кластер 1 в белке		Кластер 2 в белке		Кластер в столкновительной среде	
<i>E</i> <sub>1</sub>	3,537	100*	2,572	100*	0,410	100*
<i>E</i> <sub>2</sub>	1,188	33,6*	0,766	29,8*	0,408*	99,5*
<i>E</i> <sub>3</sub>	0,789	22,3*	0,648	25,2*	0,068*	16,6*
<i>E</i> <sub>4</sub>	0,213	6,0*	0,213	8,3*	0,068*	16,6*

Примечания: *E*<sub>1</sub> — полная энергия деформации комплекса Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>(SH)<sub>4</sub>; *E*<sub>2</sub> — энергия деформации валентных длин комплекса; *E*<sub>3</sub> — полная энергия деформации кластера Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>; *E*<sub>4</sub> — энергия деформации валентных длин кластера.

\*Доля от *E*<sub>1</sub> в %.



симметрия комплекса и расстояния между атомами. Наиболее сильно изменились положения атомов серы  $S_\gamma$ . Деформация кластера  $Fe_4S_4$  составляет лишь 25% от всей деформации комплекса. Наименее деформировались валентные связи  $Fe-S$  (всего 6% от деформации комплекса).

Ферредоксин является сравнительно малым белком. Несмотря на его короткую полипептидную цепь, он практически изолирует два серо-железных  $Fe_4S_4$  кластера от растворителя, удерживая их на расстоянии около 12 Å. Восемь цистеиновых остатков расположены в полипептидной цепи таким образом, чтобы обеспечить определенное пространственное расположение и структуру кластеров. Из результатов этой работы следует, что полипептидная цепь образует с кластерами единую динамическую систему, которая даст коллективный отклик на перенос электрона. При этом релаксация структуры не является однозначной и зависит от деталей конфигурации макромолекулы в момент изменения зарядовых состояний реагирующих групп. Это создает физические предпосылки для использования эффектов электронно-конформационных взаимодействий в регуляции функционирования белка [26].

Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (95-04-12197а) и Сибирским торговым банком.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1988. 591 с.
2. Блюменфельд Л.А. Проблемы биологической физики. М.: Наука, 1977. 336 с.
3. Рубин А.Б. Биофизика. Т. 1. М.: Высшая школа, 1987. 320 с.
4. Шайман К.В. // Молекуляр. биология. 1992. Т. 26. С. 264–284.
5. Treutlein H., Schulten K., Deisenhofer J., Michel H., Brunger A., Karplus M. // The Photosynthetic Bacterial Reaction Center. / Breton J., Vermeglio A., Eds. N.Y.: Plenum Press, 1988. P. 139–150.
6. Creighton S., Hwang J.-K., Warshel A., Parson W.W., Karplus M. // Biochemistry. 1988. V. 27. P. 774–781.
7. Warshel A., Chu Z.T., Parson W.W. // Science. 1989. V. 246. P. 112–116.
8. Nonella M., Schulten K. // J. Phys. Chem. 1991. V. 95. P. 2059–2067.
9. Schulten K., Tesch M. // Chem. Phys. 1991. V. 158. P. 421–446.
10. Шайман К.В., Уноров И.В., Лукашев Е.П., Копоненко А.А., Рубин А.Б. // Молекуляр. биология. 1991. Т. 25. С. 695–705.
11. Balabaev N.K., Lemak A.S. // Proc. SPIE. 1993. V. 1921. P. 375–385.
12. Adman E.T., Sieker L.C., Jensen L.H. // J. Biol. Chem. 1973. V. 248. P. 3987–3996.
13. Adman E.T., Sieker L.C., Jensen L.H. // J. Biol. Chem. 1976. V. 251. P. 3801–3806.
14. McCammon J.A., Harvey S.C. Dynamics of Proteins and Nucleic Acids. C.: Cambr. Univ. Press, 1987.
15. Brooks III Ch.L., Karplus M., Pettitt B.M. Proteins: A theoretical perspective of dynamics, structure, and thermodynamics. N.Y.: John Wiley & Sons, 1987.
16. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., VanGunsteren W.F., Dinola A., Haak J.R. // J. Chem. Phys. 1984. V. 81. P. 3684–3690.
17. Gelin B., Karplus M. // Biochemistry. 1979. V. 18. P. 1256–1268.
18. Noodleman L., Norman J.G., Osborne J.H., Aizman A., Case D.A. // J. Am. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 3418–3426.
19. Aizman A., Case D.A. // J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 3269–3279.
20. Czernuszewicz R.S., Macor K.A., Johnson M.K., Gewirth A., Spiro T.G. // J. Am. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 7178–7187.
21. Filatov M.J., Gritsenko O.V., Zhidomirov G.M. // Theor. Chim. Acta. 1987. V. 72. P. 211.
22. Brant D.A., Flory P.J. // J. Am. Chem. Soc. 1965. V. 87. P. 2791–2800.
23. Levy R.M., Srinivasan A.R., Olson W.K. // Biopolymers. 1984. V. 23. P. 1099–1112.
24. Levy R.M., Rojas O.L., Friesner R.A. // J. Phys. Chem. 1984. V. 88. P. 4233–4238.
25. Karplus M., Kushick J.N. // Macromolecules. 1981. V. 14. P. 325–332.
26. Шайман К.В. // Молекуляр. биология. 1994. Т. 28. С. 670–678.
27. Lemak A.S., Balabaev N.K. // Molecular Simulation. 1994. V. 13. P. 177–187.

Поступила в редакцию  
16.11.1996

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

(Molecular Biology)

Журнал основан в 1967 году  
В. А. Энгельгардтом

Выходит 6 раз в год  
на русском и английском языках

ТОМ 30 • **6** • 1996

ноябрь—декабрь

Москва • «НАУКА»