

РЕЛАКСАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ИДЕАЛЬНОГО ФОЛДИНГА В ОДНОРОДНО ВЯЗКОЙ СРЕДЕ

© 2015 г. К.В. Шайтан

*Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1*

E-mail: shaytan49@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.06.15 г.

Методами теории стохастической динамики исследована проблема формирования пространственной структуры взаимодействующих узлов модельной полимерной цепи. Формулируется вариационный принцип для элементарных смещений и скоростей конформационных движений и его следствия для процесса сворачивания полимерной цепи в вязкой среде. Результатом является максимально плавное снижение потенциальной энергии системы при конформационной релаксации (принцип начинающего горнолыжника), что согласуется с принципом минимальной диссипации энергии для кинетики в слабонервновесных системах. Предсказания модели согласуются с результатами молекулярного моделирования аналогичных систем. Обсуждается взаимосвязь между строением многомерной поверхности потенциальной энергии и кинетикой фолдинга. Развивается модель параболической энергетической воронки, формируемой невалентными взаимодействиями узлов цепи. Релаксационная кинетика фолдинга для параболической модели энергетической воронки является практически экспоненциальной.

Ключевые слова: вариационный принцип для конформационной релаксации, стохастическая динамика, модель энергетической воронки, кинетика сворачивания макромолекул.

Проблема формирования пространственной структуры белков (и других биополимеров) имеет множество аспектов, активно исследуется и обсуждается более полувека, начиная с известной работы К. Левинтала (см., например, работы [1–6]). Несмотря на практические потребности быстро развивающейся белковой инженерии [7] и определенные достижения, связанные с применением статистических методов для предсказания пространственной структуры белков (см., например, работы [8,9]), физические причины, приводящие к сворачиванию сложных полипептидных систем (содержащих порядка 10^5 – 10^6 атомов) в уникальные несимметричные пространственные структуры, за конечное время до сих пор остаются неясными. Общая точка зрения заключается в том, что многомерный энергетический ландшафт белков устроен неким специальным иерархическим способом (формально описываемым с использованием различных подходов [10–14]) и формирует энергетическую воронку [3,15], по которой репрезентативная точка имеет шанс спуститься в глобальный минимум за разумное время, не застряв по дороге в многочисленных потенциальных ловушках. Однако эти представления носят достаточно общий характер и оставляют массу вопросов по механизмам конкретной реализации как самого процесса сворачивания биополимерной цепи, так и по правилам формиро-

вания уникальной пространственной структуры. Современные суперкомпьютерные технологии, несмотря на отдельные достижения (см., например, анализ проблем в работе [16]), также не в состоянии в данный момент решить задачу фолдинга белковой структуры методами молекулярной динамики за разумное время, оставляя ощущение, что мы не понимаем в этом процессе что-то очень принципиально важное. В частности, остается неясным, каким образом системе удается избежать скатывания в промежуточные глубокие минимумы потенциальной энергии. Является ли это следствием отсутствия такого рода промежуточных состояний или есть некие иные причины, которые заставляют репрезентативную точку обходить опасные области.

В данной работе мы исходим из необходимости развивать относительно простые и практически до конца решаемые модели фолдинга для не очень сложных (скорее, модельных) полимерных структур, чтобы понять конкретные физические принципы, заложенные природой в этот процесс, и роль различного рода внешних и внутренних факторов при формировании пространственной структуры линейной биополимерной цепи. Используемые ниже базовые принципы описания динамики макромолекулярных систем основаны на теоретической механике

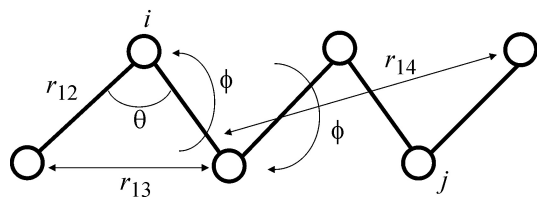


Рис. 1. Модель макромолекулярной цепи; r_{ij} – соответствующие типы расстояний между узлами. Изменения расстояний r_{12} и r_{13} (или валентного угла θ) малы (соответствующие потенциалы жесткие). Основной вклад в изменение конфигурации цепи дают повороты вокруг связей (изменения углов ϕ) и взаимодействия валентно-несвязанных атомов.

[17], далеко не новы и ранее неоднократно использовались в физике полимеров и биополимеров. Следует отметить определенные отличия развиваемых моделей фолдинга от моделей динамики полимерной цепи в растворе типа модели Рауза [18] и ее дальнейших обобщений (см., например, работу [19]). Эти полимерные модели направлены на изучение статистических закономерностей, возникающих при флуктуациях в полимерных системах, и при определенных условиях ведут к конденсации полимерного клубка в глобулу [19]. В моделях фолдинга фокус внимания смещен со статистических закономерностей процесса компактизации макромолекулы на изучение конкретного строения энергетической воронки [3,15] и путей перехода от статистического клубка полипептидной цепи в уникальную пространственную структуру.

Ниже мы развиваем максимально упрощенную модель динамики фолдинга с упором на учет влияния вязкости окружающей среды. Это влияние ранее обсуждалось только с точки зрения торможения переходов через потенциальные барьеры в рамках теории Крамерса (см., например, [3,5,16]). Однако вязкая среда является одновременно важнейшим фактором, ограничивающим возможные типы конформационных движений, что принципиально важно с точки зрения ограничения выбора возможных траекторий при сворачивании макромолекулы. Так, например, совершенно понятно, что за некий небольшой интервал времени повороты вокруг одинарных связей в центральной части полимерной цепи (рис. 1) не могут приводить к большим амплитудам смещений концевых групп по причине больших энергетических затрат на преодоление сопротивления среды. Повороты вокруг этих связей возможны лишь при наличии корреляций соответствующих микроконформационных движений или небольших компенсационных поворотов по многим другим связям. Т.е. воздействие вязкой среды неизбежно приводит к динамическим корреляциям для флуктуаций дву-

гранных углов в полимерной цепи. Такого типа эффекты наблюдались нами ранее при численном моделировании динамики фолдинга модельных полимерных систем с образованием элементов квазивторичной структуры биополимеров [6]. Эффекты корреляции конформационных движений могут являться одним из важных принципов регуляции при самосборке функциональных структур.

ФОРМУЛИРОВКА ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИДЕАЛЬНОГО ФОЛДИНГА

Рассмотрим модельную систему из N взаимодействующих частиц, соединенных связями (рис. 1), помещенную в вязкую среду, например, воду с коэффициентом трения γ . Основной вклад в изменение конформации реальных макромолекул дают повороты вокруг связей, в то время как небольшие и быстрые колебания валентных связей и валентных углов дают очень незначительный вклад в общую динамическую картину. Поэтому, в принципе, в данной системе можно было бы рассматривать связи (включая валентные углы) жестко фиксированными. Однако в этом случае в уравнения динамики нужно вводить дополнительные члены, обусловленные реакцией связей [17]. Корректный учет реакции связей является достаточно громоздким, и мы воспользуемся более подробной моделью полимерной цепи, в которой последовательное усреднение динамики по быстрым колебаниям валентных связей и валентных углов дает практически тот же результат.

Введем следующие взаимодействия между узлами цепи (рис. 1) и определим вклады в общую потенциальную энергию системы U от различных узлов следующим образом. Взаимодействия узлов, непосредственно соединенных связями и определяющих их среднюю длину, обозначим как U_{12} , взаимодействия, ответственные за изменения валентных углов (углов между соседними связями), обозначим как U_{13} , взаимодействия валентно-несвязанных атомов (узлов) будем обозначать соответственно U_{14} , U_{15} , U_{16} и т.д.

$$U = U_{12} + U_{13} + U_{14} + U_{15} + U_{16} + \dots \quad (1)$$

Энергия взаимодействия u_{ij} между узлами i и j зависит от расстояния между атомами r_{ij} :

$$r_{ij} = |\vec{r}_j - \vec{r}_i|, \quad (2)$$

где \vec{r}_i – радиус-вектор частицы i ($i = 1, 2, \dots, N$).

Вклады в потенциальную энергию цепи от различных типов взаимодействий определим следующим образом:

$$U_{ii+n} = \sum_i u_{ii+n}(r_{ii+n}). \quad (3)$$

Обычно реальность такова, что длины связей и валентные углы фиксируются достаточно жесткими потенциалами, которые аппроксимируются параболическими функциями:

$$u_{ii+1} = \frac{1}{2}k_{12}(r_{ii+1} - a_{12})^2, \quad (4)$$

$$u_{ii+2} = \frac{1}{2}k_{13}(r_{ii+2} - a_{13})^2. \quad (5)$$

Взаимодействия валентно-несвязанных узлов аппроксимируются потенциалами Леннарда-Джонса

$$u_{ii+n} = \varepsilon \left[\left(\frac{r_0}{r_{ii+n}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r_{ii+n}} \right)^6 \right], \quad (6)$$

параметры которых мы будем ниже считать одинаковыми для всех пар атомов при $n > 2$. Здесь и ниже мы пренебрегаем изменениями потенциальной энергии, связанными только с поворотами вокруг связей (торсионными потенциалами). В дальнейшем, на конечном этапе вычислений, для взаимодействий 1–4 мы будем пользоваться также аппроксимацией потенциала (6) в виде

$$u_{ii+n} \approx -\varepsilon + \frac{1}{2}k_{14}(r_{ii+n} - r_0)^2. \quad (7)$$

Аппроксимация (7) удовлетворительно работает (рис. 2) в диапазоне значений расстояний

$$r_0 - r_0/6 < r < r_0 + r_0/6. \quad (8)$$

Вне диапазона (8) энергия взаимодействия принимается равной нулю.

Эффективная константа жесткости в выражении (7) определяется соотношением

$$k_{14} = 2\varepsilon/(r_0/6)^2. \quad (9)$$

Аппроксимация (7) несколько недооценивает энергию отталкивания при малых расстояниях, но погрешность не превышает глубины относительно небольшой потенциальной ямы ε (несколько ккал/моль).

Для констант жесткости в реальной цепи справедливы следующие соотношения:

$$k_{12} \sim k_{13} \gg k_{14}. \quad (10)$$

Константа жесткости для валентных связей k_{12} составляет порядка 10^6 дин/см [20]. Для ван-дер-ваальсовых взаимодействий r_0 состав-

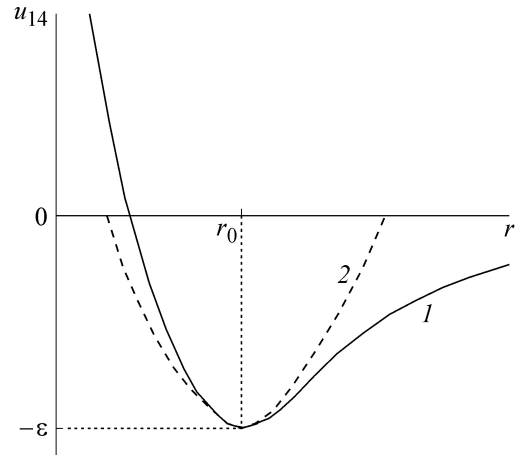


Рис. 2. Потенциал невалентных взаимодействий (1) и его параболическая аппроксимация (2).

ляет порядка 3 Å, а ε порядка 2–3 ккал/моль [20,21]. Следовательно, для оценки эффективной константы жесткости k_{14} получаем значение на три порядка меньше, чем для валентной связи ($\sim 10^3$ дин/см).

Движения (тепловые флуктуации) рассматриваемой цепи в однородной вязкой среде достаточно хорошо описываются уравнениями Ланжевена [22]:

$$m_i \ddot{r}_i + \gamma \dot{r}_i + \frac{\partial U}{\partial r_i} = \vec{f}_i(t), \quad (11)$$

где m_i – масса узла i , $f_i(t)$ – вектора случайных сил, действующих на узел i (тепловой шум), компоненты которых удовлетворяют известным соотношениям:

$$\langle f_{i\alpha}(t) f_{j\beta}(t') \rangle = 2k_B T \gamma \delta_{ij} \delta_{\alpha\beta} \delta(t - t'), \quad (12)$$

$$\langle f_{i\alpha}(t) \rangle = 0.$$

Угловые скобки означают усреднение по ансамблю или (для эргодических систем [22]) усреднение по интервалу времени, значительно превышающему время релаксации скорости частиц τ_v . Гидродинамическим воздействием (см. работу [19]) частиц друг на друга мы в данном случае пренебрегаем.

В уравнениях Ланжевена (11) присутствуют несколько масштабов времен: $\tau_v = m/\gamma \sim 10^{-14} - 10^{-13}$ с – время релаксации скорости молекулярных частиц в конденсированной среде и характерные времена $\tau \gg \tau_v$ изменения пространственного положения молекулярных групп (или r_i). Характерные времена τ подразделяются в данном случае на два класса. Времена порядка τ_1 – время релаксации относительно жестких молекулярных степеней свободы (времена ре-

лаксации колебаний валентных связей и валентных углов порядка 10^{-12} с). И времена порядка $\tau_2 \gg \tau_1$ – времена релаксации поворотов вокруг валентных связей (порядка 10^{-9} с) [20,23–25]. Последнее время есть также характерное время изменения градиента потенциальной энергии системы, приводящее к сворачиванию цепи под влиянием взаимодействий валентно-несвязанных атомов. Характерные времена флуктуаций импульсов случайной силы меньше времени релаксации скорости τ_v и много меньше характерных времен изменения координат атомов. Учитывая это обстоятельство, можем написать решение уравнений (11) для скорости [22]:

$$\dot{\vec{r}}_i(t) = \dot{\vec{r}}_i(0)e^{-t/\tau_v} + \frac{1}{m_i}e^{-t/\tau_v} \int_0^t \vec{F}_i(t')e^{t'/\tau_v} dt', \quad (13)$$

где
$$\vec{F}_i(t) = \vec{f}_i(t) - \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i}. \quad (14)$$

Принимая во внимание выражение (13), получаем для среднего значения скорости уравнение, практически совпадающее с уравнением движения в сильно вязкой среде, когда инерциальными членами можно пренебречь:

$$\langle \dot{\vec{r}}_i(t) \rangle = -\frac{1}{\gamma} \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} + O(e^{-t/\tau_v}), \quad (15)$$

где $O(X)$ означает члены порядка X . При $t > 10^{-13}$ с эти члены становятся исчезающе малы. Знак $\langle \dots \rangle$ здесь и ниже означает усреднение вдоль траектории на масштабе времен больших, чем время релаксации скорости. Смысл средних значений потенциальной энергии состоит в ее усреднении вдоль траектории на временах порядка времен релаксации скорости, и при условии $\tau \gg \tau_v$ усреднение практически не сказывается на форме U . Используя выражение (13) и учитывая соотношения (12) и (15), при малых t получаем формулу для корреляционной функции скорости, где первое слагаемое есть квадрат скорости дрейфа (15) в вязкой среде под действием градиента потенциальной энергии, а множитель перед экспонентой во втором слагаемом есть среднее от квадрата тепловой скорости частиц:

$$\langle \dot{\vec{r}}_i(t + t') \dot{\vec{r}}_i(t') \rangle = \langle \dot{\vec{r}}_i(t') \rangle^2 + \frac{3k_B T}{m_i} e^{-|t|/\tau_v}. \quad (16)$$

Аналогично можно получить следующее полезное соотношение:

$$\langle \dot{\vec{f}}_i(t') \dot{\vec{r}}_i(t + t') \rangle = \frac{6k_B T}{m_i} \gamma e^{-|t|/\tau_v} \theta(t), \quad (17)$$

где последний множитель – тета-функция Хевисайда (равна 1 при $t > 0$ и равна 0 при $t < 0$).

Ниже понадобится также корреляционная функция скорости и ускорения:

$$\langle \ddot{\vec{r}}_i(t + t') \dot{\vec{r}}_i(t') \rangle = -\text{sign}(t) \frac{3k_B T \gamma}{m_i^2} e^{-|t|/\tau_v}. \quad (18)$$

Решение системы уравнений (11) или даже более простых уравнений (15) представляет опеределенные трудности и возможно только численными методами [20]. Однако мы подойдем к проблеме с другой стороны и покажем, что для исследования проблемы фолдинга относительно простых полимерных систем можно развить аналитический подход.

Умножая, например, уравнение (7) в момент времени $t + t'$ ($t > 0$) на вектор скорости в момент времени t' , беря среднее с учетом уравнений (16) и (17), принимая во внимание функцию (18) и суммируя по всем i , переходя к пределу $t \rightarrow 0$, получим уравнение:

$$\frac{d\langle U \rangle}{dt} = -\gamma \langle S \rangle + O\left(\frac{\tau_v}{\tau}\right), \quad (19)$$

где мы ввели функцию S , равную сумме квадратов скоростей дрейфа репрезентативной точки по энергетической поверхности U :

$$S = \sum_i \langle \dot{\vec{r}}_i \rangle^2. \quad (20)$$

Членами $O(\tau_v/\tau)$ – порядка отношения времен релаксации скорости к характерным временам релаксации координат в уравнение (19) – мы будем ниже пренебрегать. Это эквивалентно использованию уравнений движения в пределе сильной вязкости, когда инерциальными членами можно пренебречь [18,19].

Обратим далее внимание на иерархию времен релаксации валентных и конформационных степеней свободы. Траектории $\langle \vec{r}_i(t) \rangle$, описывающие изменения конформации цепи, содержат также микроструктуру (рис. 3), состоящую из быстрых движений по валентным связям и углам с небольшой амплитудой и временами релаксации порядка $\tau_1 \ll \tau_2$. На интервале времен, превышающих времена релаксации быстрых (валентных) степеней свободы τ_1 , уравнение (19) переходит в следующее уравнение:

$$\frac{d\langle U_c \rangle}{dt} + \langle S_c \rangle = 0, \quad (21)$$

где $\langle U_c \rangle = U_{14} + U_{15} + U_{16} + \dots, \quad (22)$

а в $\langle S_c \rangle$, в отличие от уравнения (20), дают вклады только компоненты скоростей, обусловленные конформационными движениями. Заметим также, что в приведенных выше выкладках мы не стали вводить отдельно коэффициент трения для валентных колебаний, который, согласно имеющимся данным [23–25], много меньше, чем коэффициент трения для конформационных движений. Это обстоятельство никак не влияет на конечный результат, так как иерархия времен релаксации при этом не меняется ввиду больших различий в коэффициентах жесткости для валентных и конформационных степеней свободы.

ВАРИАЦИОННЫЙ ПРИНЦИП
ДЛЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ
СМЕЩЕНИЙ И ДИНАМИКА
ФОЛДИНГА МОДЕЛЬНОЙ
ПОЛИМЕРНОЙ ЦЕПИ

Уравнение (20) является основным для развиваемого ниже подхода. Суть подхода заключается в том, что уравнения типа (15) дают нам отображение весьма сложно устроенной гиперповерхности функции потенциальной энергии или энергетической воронки U в достаточно просто устроенную гиперболу $\langle S \rangle$ скоростей частиц (рис. 4). Сворачивание полимерной цепи идет по типу релаксации, которая в пространстве скоростей выглядит как траектория, приближающаяся от начальной гиперповерхности уровня скоростей $\langle S_0 \rangle$ к центру (рис. 4).

Рассматриваемая функция $\langle S_c \rangle$ пропорциональна скорости диссипации избытка конформационной энергии U_c в тепло за счет поворотов атомных групп вокруг одинарных связей. Однако даже небольшие повороты вокруг связи могут приводить к большим смещениям удаленных атомных групп в цепи. Это накладывает определенные ограничения на динамику конформационной релаксации.

Рассмотрим возможные смещения узлов цепи за малый промежуток времени δt :

$$\delta \vec{r}_i = \delta \vec{r}_i^b + \delta \vec{r}_i^c + \delta \vec{r} + [\delta \vec{\Phi} \times \vec{r}_i]. \quad (23)$$

Здесь мы разложили смещение узла i на суперпозицию смещений за счет валентных связей и углов $\delta \vec{r}_i^b$, смещений за счет поворотов по двугранным углам $\delta \vec{r}_i^c$, смещения системы как целого $\delta \vec{r}$ и поворота системы как целого соответственно, где $\delta \vec{\Phi}$ – вектор поворота. Вклад в суммарное смещение от валентных связей и углов относительно мал и при усреднении по быстрым флуктуациям исчезает. Эле-

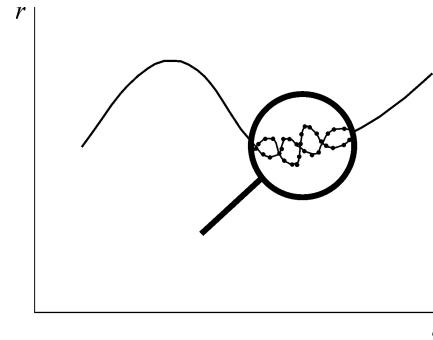


Рис. 3. Траектория процесса конформационной релаксации и ее мелкозернистая структура за счет валентных (жестких) степеней свободы.

ментарная работа по преодолению сил трения за время δt составит

$$\delta A = \gamma \sum_i \dot{\vec{r}}_i \delta \vec{r}_i = \frac{\gamma}{\delta t} \sum_i (\delta \vec{r}_i)^2 = \gamma \delta t \sum_i (\dot{\vec{r}}_i)^2. \quad (24)$$

Хотя это и не является необходимым условием для последующего изложения, отметим, что для конформационных движений, по-видимому, должен выполняться принцип минимальной диссипации энергии, сформулированный ранее в рамках концепций неравновесной термодинамики (см., например, [26]). С другой стороны, скорость роста энтропии системы также пропорциональна (24), и принцип минимальной скорости роста энтропии для слабонравновесных систем [26], непосредственно связанный с минимумом диссипации энергии, также уместно упомянуть в данном контексте. Имеются и дополнительные соображения в пользу минимальности работы по преодолению сил трения при конформационной релаксации макромолекулы в вязкой среде. Так, поворот даже на небольшой угол вокруг одинарной связи, находящейся на удалении от конца цепи под действием внутренних напряжений, должен сопровождаться значительными пространственными смещениями удаленных узлов цепи. За относительно короткий промежуток времени dt это сделать невозможно ввиду возникновения значительных сил вязкого трения и соответствующих больших энергетических затрат. Чтобы избежать больших смещений за время dt узлов цепи, удаленных от связей, по которым происходят небольшие повороты, необходима определенная корреляция движений по рассматриваемым конформационным степеням свободы. Форма траекторий конформационных движений, которые минимизируют энергетические затраты на трение, получается из требования минимума следующего функционала:

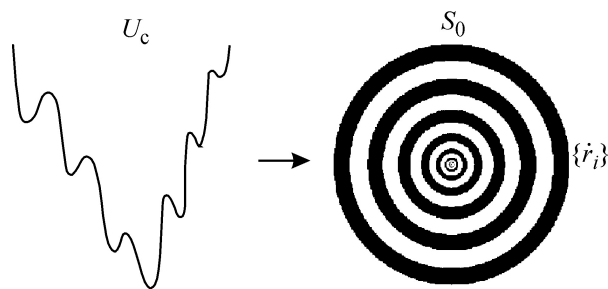


Рис. 4. Отображение гиперповерхности потенциальной энергии в гиперсферу скоростей релаксации. В процессе релаксации идет сжатие гиперсферы от начального радиуса S_0 к началу координат $S = 0$. Траектории в каждый момент времени прижимаются к поверхности гиперсферы текущего радиуса.

$$S_r = \sum_i (\delta \vec{r}_i)^2 = \min. \quad (25)$$

Величина S_r практически имеет ту же структуру, что и $\langle S_c \rangle$, определяемая выражениями (20) и (21), и согласно этому принципу должна быть минимальной на каждом шаге релаксации. Тем самым, требование минимума мощности диссипации энергии приводит к вариационному принципу, отбирающему возможные сценарии конформационной релаксации.

Подставляя в выражение (25) разложение (23) и варьируя по смещениям системы как целого $\delta \vec{r}$, получим необходимое условие для минимума функционала (25):

$$\sum_i \delta \vec{r}_i = \sum_i \vec{r}_i = 0. \quad (26)$$

Из первого равенства (26) следует, что геометрический центр системы

$$\vec{R} = \frac{1}{N} \sum_i \vec{r}_i \quad (28)$$

не должен смещаться при конформационной релаксации (кроме как за счет диффузии молекулы как целого, если этот процесс ввести в модель). Из формул (23)–(28) следует также, что

$$\sum_i \delta \vec{r}_i^2 + N \delta \vec{r} + N [\delta \vec{\Phi} \times \vec{R}] = 0. \quad (29)$$

Условие (29) запрещает повороты системы как целого вокруг осей, не проходящих через геометрический центр, который выберем далее как начало отчета и примем $R = 0$. Варьируя далее уравнение (25) по векторам поворота

$\delta \vec{\Phi}$ получим дополнительное необходимое условие минимума функционала смещений, накладываемое на сумму моментов сил трения:

$$\sum_i [\vec{r}_i \times \delta \vec{r}_i] = \sum_i [\vec{r}_i \times \delta \vec{r}_i^2] = \sum_i [\vec{r}_i \times \vec{r}_i] = 0. \quad (30)$$

Особо отметим, что формулы (26)–(30) могут быть непосредственно получены из уравнений движения типа (15) без привлечения условия (25). Эти соотношения являются одновременно необходимым условием для экстремальности функционала (25), который необходимо воспринимать совместно с условием экстремальности диссипации энергии. Вариационный принцип (25) полезен тем, что открывает дополнительные возможности для отбора возможных траекторий фолдинга рассматриваемой цепи. Отметим, что данные молекулярного моделирования сворачивания простых систем [6] также не противоречат данному принципу.

Условия (26) и (30) похожи на законы сохранения полного импульса и полного момента импульса для системы, состоящей из частиц с одинаковой массой, но их смысл в данном случае другой. Подчеркнем, что в однородной вязкой среде условие (26) запрещает изменение положения геометрического центра, а условие (30) запрещает вклады в смещения узлов за счет поворотов системы как целого. Отметим, что смещение $\delta \vec{r}$ в принципе не равно нулю, но при больших $N \gg 1$ и стохастизации конформационных движений узлов цепи $\delta \vec{r}$ становится близким к нулю. В этом случае сумма конформационных вкладов в вектора смещений узлов цепи становится также практически равной нулю:

$$\sum_i \delta \vec{r}_i^2 \cong 0, \quad (N \gg 1). \quad (31)$$

Соотношение (31) будет заведомо выполнено при условии

$$\delta \vec{r}_i^2 \sim \frac{\partial}{\partial \vec{r}_i^2} \sum_j \Psi_{ij} (|\vec{r}_i - \vec{r}_j|), \quad (32)$$

где Ψ – некая функция, описывающая взаимодействие между узлами при конформационных движениях. В простейшем варианте $-\Psi$ пропорциональна потенциальной энергии U_c . Уравнение (32) фактически эквивалентно классическому уравнению движения в сильно вязкой среде и допускает обобщение на случай наложения голономных стационарных связей [17]. Используя уравнение (32), мы также приходим к соотношению типа (21):

$$S_v = -\frac{dU_c}{\gamma dt}, \quad (33)$$

где S_v есть сумма квадратов конформационных вкладов в скорости узлов цепи. Эта величина пропорциональна $S_r = S_v(\delta t)^2$ и имеет практически тот же смысл, что и $\langle S \rangle$.

Требование минимума функционала S_r (25) (или S_v) говорит о том, что в вязкой среде процесс релаксации избытка потенциальной энергии системы идет по траекториям, лежащим вдоль наиболее пологих склонов потенциальной поверхности. В каком-то смысле, поведение репрезентативной точки подобно спуску с горы начинающего горнолыжника, который боится разогнаться и выбирает наиболее гладкий и безопасный для себя маршрут спуска. Попытки системы резко свалиться в некий локальный, но достаточно глубокий минимум будут блокироваться вязкостью. Детальный анализ следствий из этого результата для различного рода систем не входит в задачи данной статьи, но отметим, что он не противоречит принципу Онзагера о наименьшей диссипации энергии в слабо неравновесных системах [26]. На рис. 4 это соответствует максимально плавной траектории спуска репрезентативной точки в гиперсфере скоростей. Радиус гиперсферы при этом сжимается к центру. Принимая во внимание то, что фазовый объем гиперсферы большой размерности сосредоточен вблизи ее поверхности [27], следует ожидать, что с максимальной вероятностью репрезентативная точка находится и движется вблизи поверхности гиперсферы в каждый момент времени.

КИНЕТИКА ФОЛДИНГА МОДЕЛЬНОЙ ПОЛИМЕРНОЙ ЦЕПИ В ПАРАБОЛИЧЕСКОЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ВОРОНКЕ

Для определения кинетики сжатия гиперсферы скоростей (кинетики фолдинга) про дифференцируем уравнение (21) по времени и воспользуемся уравнениями (15):

$$\frac{d\langle S_c \rangle}{dt} = 2 \sum_i \langle \dot{r}_i \rangle \langle \dot{r}_i \rangle = -\frac{2}{\gamma} \sum_{ij} \langle \dot{r}_i \rangle \langle \dot{r}_j \rangle H_{ij}, \quad (34)$$

где H_{ij} – гессиан функции $U_c(r_{ij})$:

$$H_{ij} = \partial^2 U_c / \partial \vec{r}_i \partial \vec{r}_j. \quad (35)$$

Здесь и ниже в качестве скоростей мы подразумеваем их компоненты, связанные только с конформационными движениями.

Рассмотрим простейший гипотетический вариант параболической энергетической воронки, когда имеются невалентные взаимодействия между всеми узлами i и j , которые определяются упругими силами

$$U_c = \frac{k}{2} \sum_{ij} (r_{ij} - r_0)^2. \quad (36)$$

В этом случае элементы гессиана определяются соотношением

$$H_{ij} = -k + 2k\delta_{ij}.$$

Принимая во внимание выражение (36), получаем для $\langle S_c \rangle$ уравнение

$$\frac{d\langle S_c \rangle}{dt} = -\frac{4k}{\gamma} \langle S_c \rangle. \quad (37)$$

Решение (37) экспоненциально затухает с характерным временем $\tau = \gamma/4k$.

Рассмотрим менее экзотический вариант энергетической воронки (или гиперповерхности спуска репрезентативной точки в потенциальный минимум), порождаемой короткодействующими взаимодействиями валентно-несвязанных атомов i и $i + 3$ (взаимодействиями типа 1–4). Более дальними типами взаимодействий (1–5, 1–6 и т.д.) будем пока пренебрегать. Потенциальную энергию взаимодействия валентно-несвязанных атомов i и $j = i + 3$ зададим соотношением (6). Рассматривая только взаимодействия 1–4, обратим внимание, что амплитуда изменения расстояний между узлами 1–4 при поворотах вокруг связей 2–3 по углу ϕ (отсчет угла ведется от трансконфигурации) лежит в довольно узком интервале значений (рис. 5):

$$r_{ii+3} = a^2(1 + 8\sin^2(\theta/2) - 2\sin^2\theta) + 2a^2\sin^2\theta\cos\phi, \quad (38)$$

где a – длина связи, θ – валентный угол. Так, если считать, что цепь состоит из одинарных углерод-углеродных связей, то диапазон изменений расстояний 1–4 составит от 2,6 до 3,9 Å. Полагая, что r_0 (r_0 обычно порядка 3 Å) в потенциале (6) попадает в интервал изменений расстояний (8), воспользуемся разложением (7) и для потенциальной энергии цепи получим:

$$U_c = \sum_{ij=i+3} u_{14}(r_{ij}) \approx -(N-3)\epsilon + \frac{k_{14}}{2} \sum_{ij=i+3} (r_{ij} - r_0)^2, \quad (39)$$

где k_{14} определяется формулой (9) и составляет порядка 10^3 дин/см.

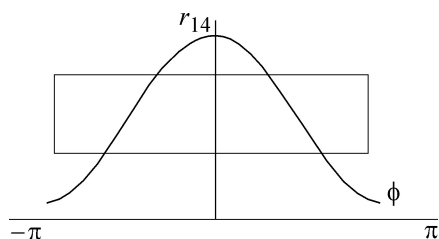


Рис. 5. Изменение расстояний типа 1 – 4 (38) между соответствующими узлами при поворотах по углам ϕ . Прямоугольником схематически отмечена окрестность минимума потенциальной энергии.

В рассматриваемом приближении гиперповерхность $U_c(r_{ij})$ является параболоидом в пространстве размерности $N-3$ расстояний между узлами 1–4. Гессиан (35) приводится к виду

$$H_{ij} = k_{14}(\delta_{ij} - \delta_{ij+3} - \delta_{ij-3}) \quad (40)$$

и для кинетики релаксации (сжатия) гиперсферы скоростей получаем соотношение:

$$\frac{d\langle S_c \rangle}{dt} = -\frac{2k_{14}}{\gamma} \langle S_c \rangle + \frac{2k_{14}}{\gamma} \sum_{ij=i+3} \langle \dot{r}_i \rangle \langle \dot{r}_j \rangle. \quad (41)$$

Существенное отличие от уравнения (37) состоит в наличии слагаемого, которое можно воспринимать как сумму корреляций векторов скоростей конформационных смещений соответствующих узлов цепи, которые мы будем обозначать как $-\sigma_{ij}$. Из общих соображений понятно, что σ_{ij} убывают по мере релаксации системы и $-\sigma_{ij}$ в целом не положительны, так как при сворачивании цепи узлы сближаются. В зависимости от конкретных деталей устройства энергетической воронки и временной зависимости $-\sigma_{ij}$ можно ожидать несколько сценариев кинетики фолдинга. Так, если корреляция между скоростями узлов в положениях 1–4 отсутствует ($\sigma_{ij} = 0$), то кинетика фолдинга будет экспоненциальной с характерным временем в два раза бльшим, чем в предыдущем гипотетическом случае. Если $-\sigma_{ij}$ постоянны во времени и $\sigma_{ij} = \sigma$, то кинетика фолдинга будет иметь экспоненциально-пороговый характер:

$$\langle S_c \rangle = [S_0 + (N-3)\sigma] e^{-\frac{2k_{14}t}{\gamma}} - (N-3)\sigma \quad (42)$$

и за время $t = \frac{\gamma}{2k_{14}} \ln \left(1 + \frac{S_0}{(N-3)\sigma} \right)$

система полностью свернется. Следует ожидать, что аргумент под знаком логарифма будет существенно больше единицы (порядка отношения величин автокорреляции вектора скорости

узла к σ), но это заметно не скажется на форме кинетики. Наконец, в ситуации, когда коррелятор σ_{ij} убывает во времени экспоненциально как $\sigma_0 \exp(-t/\tau)$, получаем также экспоненциально-пороговый характер решения уравнения (41) с конечным временем достижения минимума энергетической воронки ($\langle S \rangle = 0$):

$$\langle S_c \rangle = \left[S_0 - \frac{2k_{14}}{\gamma} (N-3)\sigma_0 t \right] e^{-\frac{2k_{14}t}{\gamma}}. \quad (43)$$

В любом случае кинетика фолдинга оказывается близкой к экспоненциальной.

Характерное время экспоненциальной релаксации гиперсферы скоростей можно достаточно грубо оценить, зная коэффициент диффузии D_c для конформационных движений узлов цепи в вязкой среде и эффективную крутизну энергетической воронки. Соответствующий коэффициент трения определяется по формуле Эйнштейна $\gamma = k_B T/D_c$. Коэффициент диффузии небольших молекул в разбавленном водном растворе составляет порядка 10^{-5} – 10^{-6} см²/с. Для конформационных движений дополнительно к сопротивлению среды добавляется фактор, связанный с необходимостью преодоления барьеров внутреннего вращения (порядка 3 ккал/моль). При комнатной температуре это уменьшает эффективный коэффициент диффузии примерно на два порядка (примерно до 10^{-8} см²/с). В условиях достаточно высокой локальной концентрации звеньев белковой цепи величина коэффициента конформационной диффузии уменьшается еще больше и по данным мессбауэровской спектроскопии [25,28] в белковой глобуле составляет порядка 10^{-10} см²/с. Величина жесткости потенциала невалентных взаимодействий 1–4 была оценена выше и составляет порядка 10^3 дин/см. В этом случае характерное время релаксации τ в параболической потенциальной воронке будет лежать в субмикросекундном диапазоне. Столь быстрый фолдинг в самом деле наблюдается для целого ряда небольших белков, и наблюдаемая кинетика фолдинга также часто близка к экспоненциальной [5,28,29].

Следует однако отметить, что если профиль энергетической воронки имеет перехватывающие уровни (или промежуточные бассейны), то кинетика типа уравнения (38) соответствует кинетике только этапа фолдинга при переходе от одного перехватывающего уровня к другому. Попав в очередной промежуточный бассейн, система должна преодолеть активационный барьер для дальнейшего релаксационного спуска по поверхности энергетической воронки. Если имеется n промежуточных бассейнов, отделяемых барьерами высотой ϵ от перехода на

дальнейший нисходящий участок энергетической воронки, то суммарное характерное время фолдинга в такой модели можно оценить как

$$\tau_f = n \frac{k_B T}{2k_{14} D_c} \exp(\epsilon/k_B T). \quad (44)$$

Необходимо также принимать во внимание, что по мере сжатия цепи эффективный коэффициент диффузии будет весьма резко уменьшаться и вклад последних стадий фолдинга в выражение (44) может оказаться определяющим. Согласно данным работы [29], время фолдинга для некоторых систем возрастает примерно линейно при увеличении длины цепи. Можно в принципе обсуждать и строить модели, связывающие число перехватывающих бассейнов в энергетической воронке, например, с длиной аминокислотной последовательности полимерной цепи. Этот вопрос выходит за рамки данной статьи. Но если n порядка 100, а высота барьеров порядка 5 ккал/моль, то время τ_f будет находиться в миллисекундном диапазоне. Следовательно, с точки зрения кинетики грубые оценки, сделанные на основе развиваемой релаксационной модели, не противоречат наблюдаемым эффектам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренная выше простейшая модель фолдинга использует практически только самые общие представления о строении полимерной цепи. Принципиальным моментом в этой модели является учет эффектов вязкости среды, который дает основания, в контексте концепции минимальной скорости диссипации энергии, для формулировки вариационного принципа $S = \min$, которому должны удовлетворять конформационные смещения на каждом элементарном шаге. В отсутствие внешнего источника энергии сумма квадратов конформационных смещений S на каждом элементарном шаге релаксации цепи должна быть минимальной. Это приводит к максимально плавному движению репрезентативной точки по стенкам энергетической воронки и избеганию сваливания в ямы и овраги с крутыми стенками (принцип начинающего горнолыжника). Это похоже также на принцип минимальной скорости диссипации Онзагера для кинетики релаксации в слабонеравновесных системах. Такая модель дает несколько иной взгляд на концепцию энергетической воронки. Энергетическая воронка в данном контексте возникает не по причине относительно гладкого рельефа энергетического ландшафта, который требует не совсем понятных балансов в энергиях взаимодействий огромного числа атомов, а возникает вследствие закономерностей в дви-

жении репрезентативной точки по энергетической поверхности очень большой размерности, которым свойственно огибание неровностей (ям) с относительно небольшой размерностью.

Если обратиться к конкретному строению и начальной конфигурации макромолекулярного объекта, то данная релаксационная модель может оказаться полезной и для предсказания последовательностей стадий сворачивания. В простейшем случае эти предсказания находятся в соответствии с полученными ранее результатами молекулярной динамики для фолдинга модельных систем [6,30]. Так, например, если мы рассмотрим полностью развернутую начальную конфигурацию цепи (рис. 1), то за счет невалентных взаимодействий узлов цепи начинается сворачивание. Требование минимума функционала смещения S (25) практически блокирует начало сворачивания с участков цепи, удаленных от свободных концов. При поворотах вокруг связей в центральных участках цепи смещения концов будут очень большими. Поэтому процесс должен начаться со свободных концов, продвигаясь к центру цепи с корреляцией поворотов по торсионным углам для минимизации функционала смещений (25). Кроме того, условия сохранения положения геометрического центра (26) и общей ориентации (30) требуют также корреляции движений по углам вращения и строгого баланса разнонаправленных движений узлов цепи. В результате получается картина сворачивания от концов к центру цепи, причем противоположные участки закручиваются в спирали в противоположных направлениях. Именно такая картина и наблюдалась при молекулярном моделировании динамики фолдинга модельной цепи [6]. Изученная ранее динамика сворачивания стопки бета-нитей [30] также иллюстрирует полезность соотношений (26) и (30) при формировании суперспирали.

В рамках рассмотренной простейшей модели кинетики фолдинга под влиянием взаимодействий 1–4 последние являются инвариантными по отношению к знаку угла поворота вокруг связи в соответствии с уравнением (36) и рис. 5. Поэтому состояния с правой и левой ориентациями являются в рамках данной модели неразличимыми. Хотя детальный анализ этих эффектов не входит в задачи статьи, отметим, что уже добавление взаимодействий типа 1–5 вносит определенность в энергетику конформаций и дифференцирует энергию состояний по отношению к знаку угла поворота вокруг связи. Включение в рассмотрение взаимодействий 1–5, 1–6 и т.д. приведет к необходимости включить в уравнение типа (41) дополнительные слагаемые с элементами гессиана потенциальной энергии и соответствующими корреляторами скоростей более удаленных узлов. Хотя методически это и не пред-

ставляет затруднений, но аналитические методы здесь практически бесполезны, за исключением, возможно, гипотезы о резком уменьшении корреляции скоростей по мере увеличения расстояния между узлами вдоль цепи. Отметим, что несмотря на относительно сложный характер динамики систем с конформационной подвижностью удастся аналитическими методами развить модель конформационной релаксации в многомерной энергетической воронке, приводящую к практически экспоненциальной кинетике фолдинга, параметры которой допускают независимую оценку и лежат в физически разумных пределах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00029).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Levinthal, J. Chim. Phys. **65**, 44 (1968).
2. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (М., 2002).
3. P. G. Wolynes, Phil. Trans. Roy. Soc. **363**, 453 (2005).
4. D. Baker, Nature **405**, 39 (2000).
5. J. Kubelka, J. Hofrichter, and W. A. Eaton, Curr. Opin. Struct. Biol. **14**, 76 (2004).
6. К. В. Шайтан и И. В. Федик, *Биофизика* **60**, 421 (2015).
7. Д. А. Долгих, О. Б. Птицын, А. Н. Федоров и др., *Молекуляр. биология* **26**, 1242 (1992).
8. O. Schueler-Furman, C. Wang, P. Bradley, et al., Science **310**, 638 (2005).
9. P. B. Moore, Structure **15**, 1350 (2007).
10. A. Ansari, J. Berendzen, S. F. Bowne, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **82**, 5000 (1985).
11. R. Rammal, G. Toulouse, and M. A. Virasoro, Rev. Mod. Phys. **58**, 765 (1986).
12. V. A. Avetisov, A. N. Bikulov, S. V. Kozyrev, and V. A. Osipov, J. Phys. A: Math. Gen. **32**, 8785 (1999).
13. К. В. Шайтан, *Биофизика* **9**, 949 (1994).
14. K. V. Shaitan, in *Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules*, Ed. by W. Ebeling, L. Schimansky-Gefer, and Y. M. Romanovsky (World Scientific, Singapore, 2003), pp. 283–308.
15. J. N. Onuchic and P. G. Wolynes, Curr. Opin. Struct. Biol. **14**, 70 (2004).
16. E. R. Henry, R. V. Best, and W. A. Eaton, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **110** (44), 17880 (2013).
17. С. М. Тарг, *Краткий курс теоретической механики*, Учеб. для ВТУЗов. (Высш. шк., М., 1986).
18. P. E. Rouse, J. Chem. Phys. **21**, 1272 (1953).
19. А. Ю. Гросберг и А. Р. Хохлов, *Статистическая физика макромолекул* (Наука, М., 1989).
20. D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications* (Academic Press, N.-Y., 2002).
21. М. В. Волькенштейн, *Конфигурационная статистика полимерных цепей* (Изд-во АН СССР, М.-Л., 1959).
22. Ю. Л. Климонтович, *Статистическая физика* (Наука, М., 1982).
23. А. Б. Рубин, *Биофизика. Т. 1. Теоретическая биофизика* (Институт компьютерных исследований, М.-Ижевск, 2013).
24. К. В. Шайтан и С. С. Сарайкин, *Биофизика* **45**, 407 (2000).
25. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **14**, 1323 (1980).
26. L. Onsager, Phys. Rev. **38**, 2265 (1931).
27. В. А. Зорич, *Теория вероятностей и ее применения* **59**, 436 (2014).
28. Ю. Ф. Крупянский и В. И. Гольданский, *Успехи физ. наук* **172**, 1247 (2002).
29. J. Kubelka, T. K. Chiu, D. R. Davies, et al., J. Mol. Biol. **359**, 546 (2006).
30. К. В. Шайтан и И. А. Оршанский, *Биофизика* **60** (4), 656 (2015).

The Relaxation Model of Ideal Folding in a Homogeneous Viscous Medium

K. V. Shaitan

Department of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

The problem of 3D biopolymer structure formation is investigated by the methods of a theory of stochastic dynamics. The variational principle for elementary displacement and velocity of conformational movements and its implications for the folding process of the polymer chain in a viscous medium are formulated. The result is a most smooth decrease in potential energy during conformational relaxation of the system (a timid mountain-skier principle), which is in consistence with the Onsager principle for kinetics in weakly nonequilibrium systems. The model is in accordance with the results of molecular simulations of the similar systems. The relationship between the structure of the multidimensional potential energy surface and folding kinetics is discussed. The model of a parabolic energy funnel formed by non-bonded interactions is developed. The folding kinetics in the parabolic model of energy funnel is almost close to exponential law.

Key words: variational principle for conformational relaxation, stochastic dynamics, model of energy funnel, macromolecule folding kinetics