

## РЕЛАКСАЦИОННЫЙ ФОЛДИНГ И ПРИНЦИП МИНИМУМА СКОРОСТИ ДИССИПАЦИИ ЭНЕРГИИ ДЛЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ ДВИЖЕНИЙ В ВЯЗКОЙ СРЕДЕ

© 2016 г. К.В. Шайтан\* \*\*, М.А. Ложников\*, Г.М. Кобельков\*

\*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1;

\*\*Институт химической физики им. Н.Н. Семенова, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4

E-mail: shaytan49@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.04.16 г.

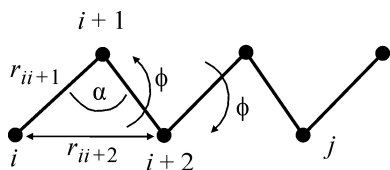
Выполнено численное моделирование фолдинга модельной полимерной цепи, содержащей 50 узлов с фиксированными длинами валентных связей и значениями валентных углов в приближении сильного трения. Проведен анализ скоростей диссипации энергии системы при конформационных движениях на траектории, определяемой уравнениями механики и на траекториях со случайными отклонениями различной интенсивности от механической траектории. Показано выполнение принципа минимума средней скорости диссипации энергии для конформационной релаксации макромолекулы в вязкой среде. Продемонстрирован эффект корреляции конформационных движений, обусловленный вязкостью среды. Построен профиль релаксационной энергетической воронки для фолдинга макромолекулярной цепи. На профиле энергетической воронки выделяются медленные и быстрые стадии фолдинга, конечное состояние отделено энергетической щелью от ближайших конформаций свернутой цепи.

*Ключевые слова:* принцип минимума скорости диссипации энергии, конформационная релаксация в вязкой среде, корреляция конформационных движений, энергетическая воронка, динамика фолдинга.

Проблема формирования пространственной структуры белков и других биополимеров имеет более чем 50-летнюю историю, которая содержит целый ряд ярких идей (см., например, [1–10]), но до настоящего времени нет полного понимания всех особенностей физики этого явления [8,10,11]. Отсутствует, в частности, детальная микроскопическая теория сворачивания белковых последовательностей в уникальную пространственную структуру. Не исследована в деталях и роль различных структурных и физических факторов, которые влияют на формирование уникальной пространственной структуры биополимеров. Общая точка зрения на процесс фолдинга биополимеров состоит в том, что многомерный энергетический ландшафт, в частности белков, устроен неким специальным образом, формирует энергетическую воронку, которая предопределяет попадание репрезентативной точки в глобальный минимум энергии, отвечающий нативной пространственной структуре (см., например, [2,3,7,10]). Физические причины формирования подходящей структуры многомерной энергетической воронки остаются не вполне понятными. Отметим, что решение этой задачи имеет и важное практическое значение (например, для белковой ин-

женерии [12]). Отдельная проблема состоит в том, что при движении вниз по стенкам многомерной энергетической воронки репрезентативная точка не запутывается в многочисленных локальных и достаточно глубоких минимумах и добирается до точки абсолютного минимума энергии на доступном множестве конфигураций. Отметим, что данная проблема также тесно связана с общими физическими механизмами конформационной подвижности макромолекул и сопряжением конформационной подвижности и функциональной активности биополимеров (см., например, [13–17]).

В предыдущей работе [11] по-видимому впервые было обращено внимание на то обстоятельство, что конформационная релаксация (и фолдинг) макромолекулярной цепи в вязкой среде должна происходить при выполнении условия минимума скорости диссипации энергии. Условие минимума скорости диссипации энергии при конформационных движениях и конформационной релаксации приводит также к определенным динамическим эффектам, связанным с формированием коллективных конформационных движений и огибанием репрезентативной точкой на энергетическом ландшафте областей с резким изменением потенциальной



**Рис. 1.** Строение модельной макромолекулярной цепи. Длины валентных связей и валентные углы фиксированы. Конформационная подвижность осуществляется за счет поворотов по двугранным углам  $\phi$ .

энергии по ограниченному числу степеней свободы (принцип «начинающего горнолыжника» [11]). Формально условие минимума скорости диссипации энергии при конформационных движениях в вязкой среде близко по идеологии к принципу Онзагера для слабо неравновесных процессов [18] и к развитым позднее Пригожиным представлениям о минимуме скорости производства энтропии в неравновесной термодинамике [19]. Естественно, эти термодинамические принципы выполняются в среднем и для макроскопических систем. Что касается принципа минимума скорости диссипации энергии для конформационных движений [11], то он имеет определенные отличия от вышеназванных термодинамических представлений и относится к молекулярной динамике макромолекулярных структур и механизмам формирования коллективных конформационных движений вследствие вязкого сопротивления внешней среды. Микроскопический анализ этих эффектов ранее не обсуждался, хотя имеет принципиальное значение для понимания физики конформационных переходов в макромолекулярных системах и их фолдинга. Ниже методами вычислительной математики проводится исследование выполнения принципа минимума скорости диссипации энергии при конформационной релаксации (сворачивании) модельной полимерной цепи в вязкой среде и обсуждаются иные закономерности процесса релаксации системы в многомерном конфигурационном пространстве [11].

Рассмотрим модельную гомополимерную цепь, содержащую 50 звеньев, причем считаем длины валентных связей и величины валентных углов фиксированными и соответствующими типичным значениям для одинарной связи углерод–углерод (длина связи  $1,54 \text{ \AA}$ , валентный угол  $109^\circ 28'$ ). Подвижность цепи осуществляется за счет поворотов звеньев вокруг связей между соседними узлами (рис. 1).

Валентно несвязанные атомы (то есть атомы с номерами  $i$  и  $j = i + n$ , где  $n \geq 3$ ) взаимодействуют посредством потенциалов Леннарда–

Джонса, зависящих от расстояния между узлами  $r_{ij}$  и с одинаковыми для всех узлов параметрами, типичными для ван-дер-ваальсовых взаимодействий:

$$u_{ij} = 4\epsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right]. \quad (1)$$

Глубина потенциальной ямы  $\epsilon$  принимается равной  $5 \cdot 10^{-14}$  эрг (или около  $362 \text{ K}$ ), ван-дер-ваальсов диаметр узла  $\sigma = 3,43 \text{ \AA}$ .

Под действием невалентных взаимодействий цепь, которая в начальный момент времени была в развернутой конформации, будет сворачиваться, потенциальная энергия цепи будет уменьшаться, а избыток потенциальной энергии посредством сил вязкого трения будет необратимо диссипировать.

Уравнения движения для узлов рассматриваемой цепи в вязкой среде имеют вид

$$\gamma \dot{\vec{r}}_i = - \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} + \vec{R}_i, \quad i = 1, 2, \dots, 50. \quad (2)$$

Ниже мы будем считать коэффициенты трения узлов цепи  $\gamma$  одинаковыми и равными  $10^{-6}$  г/с, что соответствует коэффициенту трения частицы диаметром  $3,43 \text{ \AA}$  в среде с вязкостью порядка 3 пз или частице с коэффициентом диффузии порядка  $4 \cdot 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$  при температуре  $300 \text{ K}$ . Для рассматриваемых эффектов при решении системы уравнений (2) абсолютная величина  $\gamma$  не имеет принципиального значения и задает лишь масштаб времени при расчете кинетики фолдинга цепи. Как было показано в работе [20], инерциальными членами для движений с амплитудами, превышающими  $0,5 \text{ \AA}$ , в водной или иной конденсированной среде можно пренебречь, и соответствующие инерциальные члены (слагаемые с ускорением) из уравнений движения (2) исключены. Потенциальная энергия цепи равна сумме парных атом-атомных взаимодействий (1):

$$U = \sum_{j \geq i+3} u_{ij} = 4\epsilon \sum_{j \geq i+3} \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad r = |r_j - r_i|. \quad (3)$$

Так как мы рассматриваем цепь с фиксированными длинами валентных связей и фиксированными валентными углами  $\alpha$ , то в уравнения (2) входят соответствующие реакции связей  $R_i$ , которые возникают вследствие наложения на механическую систему условий [21]:

$$r_{ij+1} = |\bar{r}_{i+1} - \bar{r}_i| = I_1 = 1,54 \text{ \AA} \quad (4)$$

$$r_{ij+2} = |\bar{r}_{i+2} - \bar{r}_i| = I_2 = I_1 \sqrt{2(1 - \cos\alpha)} = 2,515 \text{ \AA}.$$

Силы реакции связей могут быть найдены с использованием известных методов, например, неопределенных множителей Лагранжа [22], которые приводят к системе из  $5N - 3$  ( $N$  – число узлов) дифференциально-алгебраических уравнений:

$$\gamma \dot{\bar{r}}_i = -\frac{\partial U}{\partial \bar{r}_i} + \sum_k \lambda_k(\bar{r}, \dot{\bar{r}}, t) \frac{\partial f_k}{\partial \bar{r}_i}, \quad i = 1, 2, \dots, 50, \quad k \in f, \quad (5)$$

$$f_{ii+1} = (\bar{r}_{i+1} - \bar{r}_i)^2 - I_1^2 = 0,$$

$$f_{ii+2} = (\bar{r}_{i+2} - \bar{r}_i)^2 - I_2^2 = 0,$$

где  $\lambda_k$  неопределенные множители Лагранжа,  $f$  – множество номеров механических связей, наложенных на узел  $i$ ,  $r$  – множество координат узлов цепи. Система уравнений (5) должна быть дополнена начальными условиями

$$\bar{r}_i(0) = \bar{r}_i^0. \quad (6)$$

В данной статье начальные координаты узлов цепи выбираются для полностью развернутой конфигурации. Полностью развернутая конфигурация находится в состоянии неустойчивого равновесия и релаксация в соответствии с уравнениями (2) оказывается невозможной. Поэтому, для инициации релаксации координаты 1 и 50 узла цепи немного отклонились от положений неустойчивого равновесия.

Система уравнений (2) отличается от использованных в работе [11] уравнений Ланжевена тем, что, во-первых, на узлы цепи наложены жесткие связи (4) и исключен тепловой шум. Последнее означает, что мы рассматриваем исключительно релаксационный процесс, и если система в процессе релаксации попадет в локальный минимум энергии по координатам всех узлов, то выбраться из него не сможет ввиду отсутствия тепловых флуктуаций. В этом отношении энергетическая глубина происходящего релаксационного процесса является тестом на гладкость релаксационной энергетической воронки и выполнение принципа «начинающего горнолыжника» [11], когда ввиду многомерности энергетического ландшафта репрезентативная точка вынуждена огибать области с резкими изменениями потенциальной энергии вдоль относительно небольшого числа координат конфигурационного пространства.

Отметим также несколько общих соотношений для системы уравнений (2), которые практически совпадают с аналогичными соотношениями, полученными в работе [11]. Умножая (2) на скорость узла  $i$  и суммируя по всем частицам, получим с учетом того, что работа сил реакций связей равна нулю [21], следующее соотношение:

$$S = \gamma \sum_i (\dot{\bar{r}}_i)^2 = -\frac{dU}{dt}. \quad (7)$$

Суммируя уравнения (2), с учетом того, что сумма всех действующих внутри системы сил равна нулю, получаем:

$$\sum_i \dot{\bar{r}}_i = 0. \quad (8)$$

Соотношение (8) означает, что геометрический центр системы при равных значениях коэффициентов трения (в данном случае он же является центром масс) остается неподвижным.

Умножая уравнения (2) векторно на радиус-вектор узла  $i$  и суммируя по всем узлам с учетом равенства нулю суммы всех внутренних моментов сил, получим:

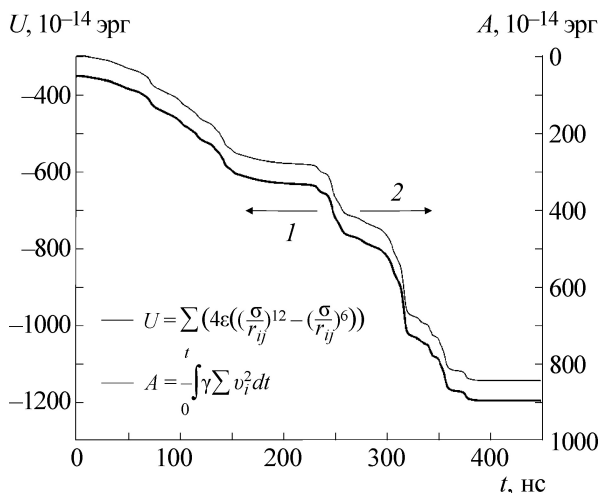
$$\sum_i [\dot{\bar{r}}_i \times \bar{r}_i] = 0, \quad (9)$$

т.е. сумма моментов сил трения равна нулю. Иными словами, в процессе релаксации система не получит вращательного момента. Соотношения (8) и (9) имеют общий характер [11] и могут быть использованы для контроля точности численных процедур.

Соотношение (7) связывает мощность (скорость) диссипации энергии и скорость уменьшения потенциальной энергии системы. Эти величины должны быть равны и уменьшение потенциальной энергии за время  $T$  может быть также выражено формулой

$$U(0) - U(T) = \int_0^T S(t) dt. \quad (10)$$

Обсуждаемый принцип минимума скорости диссипации энергии для конформационных движений макромолекулы в вязкой среде [11] означает, что вдоль механической траектории, являющейся решением уравнений (2) или (5), величина  $S$  в соотношении (7) будет минимальна по сравнению с любыми иными траекториями  $r(t)$ . Варьируя  $S$ , получим условие минимума:



**Рис. 2.** Зависимость потенциальной энергии (1) и работы сил трения (2) от времени в процессе сворачивания цепи. Зависимости для наглядности немного сдвинуты по вертикальной оси, соответствующие изменения энергии практически совпадают.

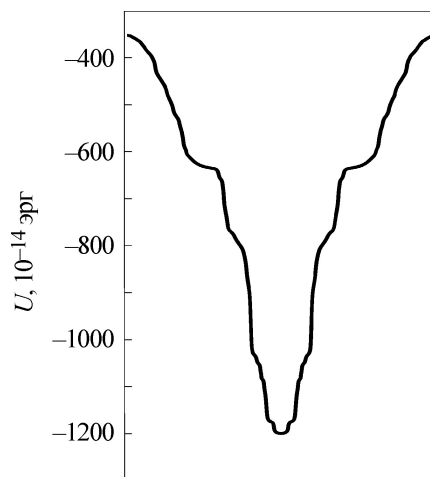
$$\delta S = \gamma \sum_i [(\delta \dot{r}_i)^2 + 2\dot{r}_i \delta \dot{r}_i] \geq 0. \tag{11}$$

Величина вариации скорости – это отклонение скорости данного узла в данный момент времени от скорости этого узла, определяемого уравнениями механики (2) или (5). Рассматривая отклонения скорости узла от заданного значения на траектории в каждый момент времени как случайные величины с нулевым средним значением и усредняя  $\delta S$ , получаем в этом случае автоматическое выполнение принципа минимума скорости диссипации энергии. С точки зрения анализа выполнения принципа минимума скорости диссипации энергии в процессе сворачивания макромолекулярной цепи в вязкой среде полезно также определить среднюю величину вариации скорости диссипации (или среднюю величину отклонения скорости диссипации энергии от величины диссипации, определяемой уравнениями механики) вдоль всей механической траектории сворачивания цепи и изучить зависимость этой величины от параметра, определяющего масштаб отклонения возмущенных траекторий от траектории, определяемой уравнениями (2) или (5):

$$\langle \delta S \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T \delta S(t) dt, \tag{12}$$

где  $T$  – длина траектории сворачивания цепи.

Обратимся далее к результатам численного решения уравнений (5). Для численного реше-



**Рис. 3.** Энергетическая воронка для релаксационного фолдинга цепи.

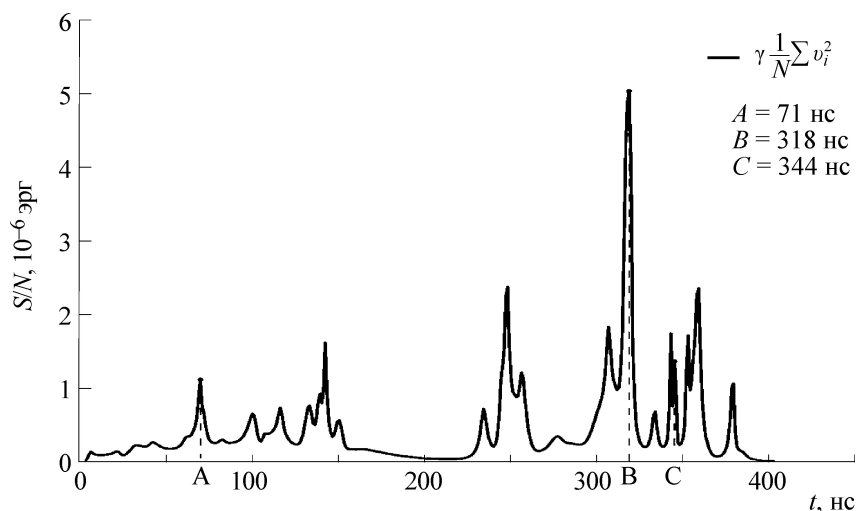
ния использовали оригинальную процедуру, основанную на численном решении системы дифференциально-алгебраических уравнений модифицированным методом Эйлера [23] и имеющую локальную погрешность порядка  $\Delta^3$ , где  $\Delta$  – шаг интегрирования системы по времени, который составлял  $10^{-2}$  нс.

Проверка точности процедуры дает значение для смещения геометрического центра цепи за время 450 нс около  $5 \cdot 10^{-14}$  Å или сумму скоростей (8) порядка  $0,5 \cdot 10^{-14}$  Å/нс. Для суммарного момента (9) получаем значение порядка  $10^{-7}$  Å<sup>2</sup>/нс. Последнее означает, что за время расчета система как целое совершит менее (скорее, много меньше), чем  $10^{-5}$  оборота. Эти тесты указывают на правильный алгоритм и хорошую точность рассматриваемого вычислительного эксперимента.

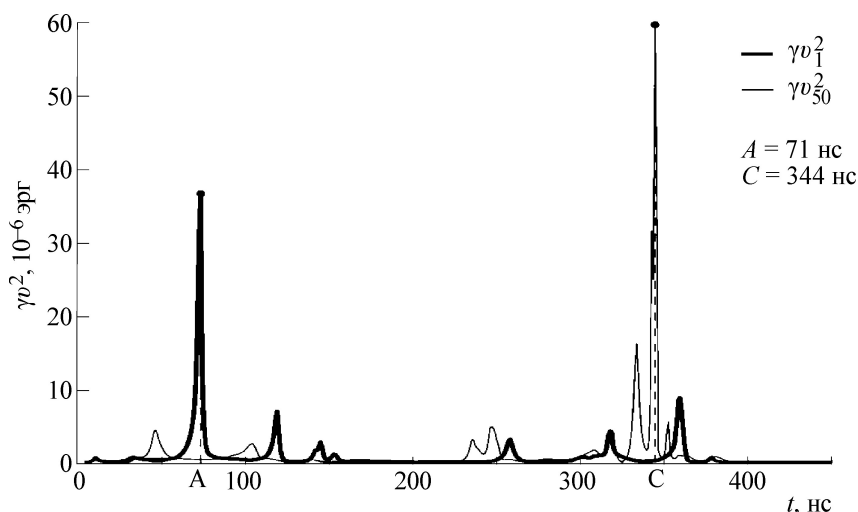
Сопоставление уменьшения потенциальной энергии системы и работы сил трения приведено на рис. 2.

Среднее по времени отклонение работы сил трения от уменьшения потенциальной энергии (10) составляет около  $5 \cdot 10^{-17}$  эрг, относительная точность совпадения этих кривых порядка  $10^{-6}$ . Общее уменьшение потенциальной энергии системы составляет примерно  $850 \cdot 10^{-14}$  эрг, что эквивалентно выигрышу в энергии 170 полноценных парных контактов узлов цепи и соответствует формированию плотной глобулы.

На рис. 3 для наглядности построен профиль релаксационной энергетической воронки для фолдинга рассматриваемой системы путем отражения зависимости, представленной на рис. 2, относительно вертикальной оси, проходящей через нижнюю точку.



**Рис. 4.** Изменение удельной скорости диссипации энергии при сворачивании цепи. На оси времен отмечены точки резких скачков скорости диссипации (сравни с рис. 5).



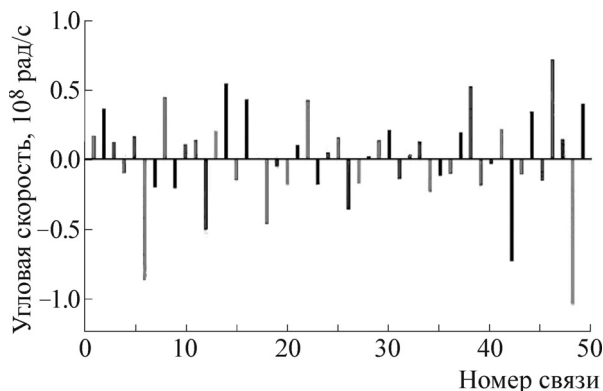
**Рис. 5.** Вклады в скорость диссипации энергии от концевых атомов цепи. На оси времен отмечены точки, соответствующие резким скачкам удельной скорости диссипации.

На рис. 2 и 3 и, более наглядно, на рис. 4 видна стадийность процесса сворачивания цепи. Начальная, относительно медленная стадия предсворачивания занимает около 60% времени и характеризуется примерно 30%-м уменьшением энергии. Далее наступают более быстрые стадии, сопровождающиеся периодами временной относительной стабилизации энергии цепи. Крутизна стадий падения энергии имеет тенденцию к росту по мере развития процесса, но амплитуда этих стадий прогрессивно уменьшается. Наконец, последний и самый быстрый этап сброса энергии, порядка 5% от общей величины, занимает около 5% времени полного сворачивания. Интересно, что получившаяся картина весьма похожа на

современные представления о фолдинге белков [2,3], включая наличие энергетической щели для конечного (нативного) состояния [6,10]. Необходимо, однако, отметить, что рассматриваемая модель весьма далека, в частности, от реальной структуры полипептидной цепи, а ее сопоставление с возможными эффектами в реальных биополимерных системах не входит в задачи данной статьи.

Стадийность процесса сворачивания цепи наглядно видна на зависимости скорости  $S$  диссипации энергии от времени (рис. 4).

Для сравнения на рис. 5 приведены также вклады в скорость диссипации энергии от кон-



**Рис. 6.** Типичное мгновенное (в момент времени ~ 40 нс) распределение угловых скоростей поворота вокруг валентных связей в зависимости от их номера в цепи. Наблюдается чередование направлений поворота, которые минимизируют скорости диссипации энергии.

цевых атомов цепи (отметим, что на рис. 4 скорость диссипации делится на число узлов).

На рис. 4 и 5 отмечены точки на оси времен, где наблюдаются большие выбросы скорости диссипации. Видно, что имеется тенденция корреляции резких выбросов скорости диссипации с быстрым движением концевых узлов цепи, которые связаны со значительной перестройкой конфигурации цепи в целом. Сравнение соотношения между полной скоростью диссипации и значениями на рис. 5 показывает, что всплеск скорости диссипации в окрестности 70 нс в значительной степени связан с движением только концевых групп, для которых в данном случае практически не требуется согласования с движениями по остальным степеням свободы. Однако всплеск интенсивности диссипации энергии на временах порядка 350 нс не может быть ассоциирован только с движениями концевой группы, которая дает только порядка 20% вклада в общий эффект. Это наблюдение коррелирует с нашими более ранними данными [24] и тем, что сворачивание цепи начинается с концевых групп, для поворотов которых в случае развернутой конфигурации цепи не требуется корреляция с поворотами вокруг связей, удаленных от концов цепи. Однако в глобулярной конфигурации макромолекулы требуется более жесткое согласование поворотов вокруг всех связей для обеспечения минимума скорости диссипации энергии.

Типичная картина корреляции движений по конформационным степеням свободы приведена на рис. 6 и относится к моменту времени около 40 нс. Видно, что в целом наблюдается знакопеременное направление поворотов во-

круг связей, которое минимизирует сопротивление среды.

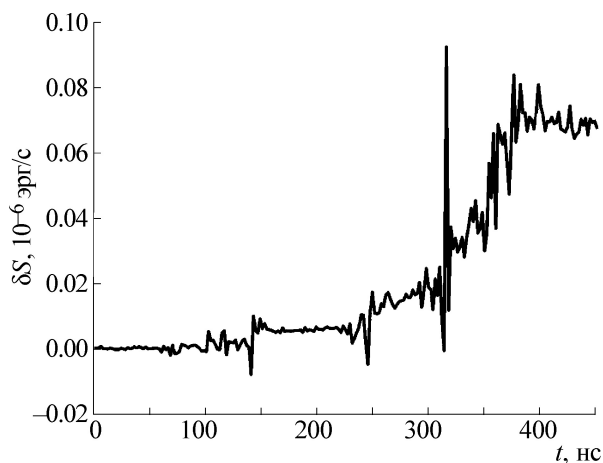
Обратимся далее к анализу выполнения принципа минимума скорости диссипации энергии (7) при конформационных перестройках макромолекулы в вязкой среде. С этой целью рассмотрим вариации скорости диссипации энергии  $\delta S$  при отклонении траектории релаксации от траектории, определяемой уравнениями механики (2) или (5). Отклонения от механической траектории будем моделировать следующим образом. Через каждые 100 шагов интегрирования уравнений механики (5) вносится возмущение путем поворотов вокруг каждой валентной связи на случайный угол  $\phi$ , который распределен по нормальному закону с нулевым средним и стандартным отклонением  $\sigma$  (не путать с обозначением в формуле (3)):

$$p(\phi) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{\phi^2}{2\sigma^2}\right). \quad (13)$$

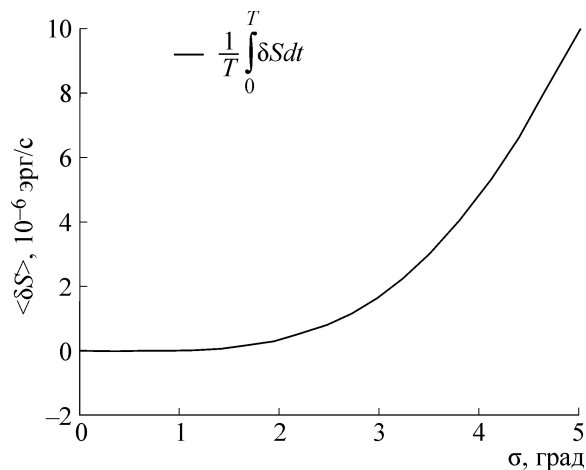
В каждом испытании совокупность поворотов на случайный угол в соответствии с распределением (13) вокруг каждой связи проводилась независимо. В каждой выбранной точке механической траектории при заданном  $\sigma$  проводилось 100 испытаний по поворотам вокруг связей. Чтобы избежать очень больших и физически не оправданных изменений пространственных положений узлов цепи, которые возможны при поворотах даже на малые углы вокруг связей вблизи центра цепи, проводился отбор результатов статистических испытаний в соответствии с критерием Метрополиса [25], который задавался в виде

$$M = M_0 \exp\left[-\sum_i (\delta\vec{r}_i)^2 / Nb^2\right], \quad (14)$$

где  $M$  – вероятность принятия результата испытания,  $N = 50$  – число узлов в цепи,  $\delta\vec{r}_i$  – смещение узла  $i$  в данном испытании,  $b = 0,5 \text{ \AA}$  – пороговое значение смещения узла,  $M_0$  – нормировочный множитель, определяемый по совокупности результатов 100 испытаний в каждой точке. В результате через каждые 100 шагов интегрирования уравнений механики для релаксации стартовой конформации цепи получали возмущенные конфигурации, которые были использованы в качестве начальных условий для решения уравнений механики (5). Эти уравнения далее интегрировались для получения участка возмущенной траектории на интервале 100 шагов. Далее повторяли процедуру возмущения механической траектории. Величину вариации скорости диссипации энергии (11) вычисляли в



**Рис. 7.** Зависимость вариации скорости диссипации энергии при отклонении траектории сворачивания цепи от механической траектории за счет случайных поворотов вокруг связей с нулевым средним и стандартным отклонением  $1^\circ$ .

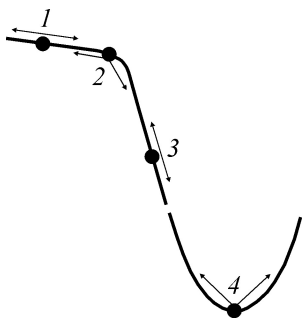


**Рис. 8.** Зависимость средней вариации скорости диссипации энергии от величины стандартного отклонения для функции распределения углов поворотов вокруг связей (характеристики величины возмущения механической траектории) с шагом в  $0,5^\circ$ .

каждый момент времени. Так как эти вариации имеют быстро осциллирующую структуру, то для представления результатов проводили усреднение по двум вариациям (или по 200 ближайшим точкам). Совокупность результатов для вариации скорости диссипации энергии, полученных при заданных значениях параметра  $\sigma$  в диапазоне от  $0,01$  до  $5^\circ$  показывает следующее. До значений  $\sigma \sim 0,1^\circ$  зависимость  $\delta S(t)$  является близкой к 0 за исключением областей, в которых  $S(t)$  имеет резкие выбросы, которые соответствуют движению репрезентативной точки быстро вниз по крутому склону энергетической воронки. В этих областях вариация скорости диссипации энергии быстро и стохастически осциллирует с практически нулевым средним значением. Амплитуда осцилляций коррелирует с интенсивностью скорости диссипации энергии, но на 6–8 порядков меньше последней. Увеличение  $\sigma$  в 10 раз (до  $1^\circ$ ) увеличивает значения амплитуд осцилляций  $\delta S(t)$  в областях больших скоростей диссипации энергии примерно на 3 порядка (рис. 7), но эта величина все еще остается примерно на 3 порядка меньше, чем сама величина  $S(t)$ . При  $\sigma$  больше  $0,5^\circ$  становится заметным характерное плато на временах, соответствующих свернутой конформации цепи. Во всех рассмотренных ситуациях средние значения  $\delta S(t)$  внутри интервалов между последовательными двумя возмущениями положительны, что указывает на соблюдение принципа минимума средней скорости диссипации энергии вдоль траектории, определяемой уравнениями механики (5).

Зависимость среднего значения вариации скорости диссипации энергии от интенсивности случайных возмущений траектории  $\sigma$  вдоль всей траектории сворачивания цепи (12) приведена на рис. 8. Видно, что при малых вариациях траектории вариация скорости диссипации энергии практически равна нулю, что и следует ожидать из необходимого условия экстремума функционала (7). Увеличение масштаба возмущений для механической траектории дает положительные значения вариации скорости диссипации, что говорит о наличии минимума этого функционала на механической траектории.

Обратимся к физическому смыслу эффектов увеличения вариации скорости диссипации энергии в областях, соответствующих резкому ускорению процесса релаксации, и области, соответствующей равновесной конфигурации свернутой цепи. Согласно уравнению (7) величина  $\delta S(t)$  пропорциональна вариации скорости изменения потенциальной энергии. На рис. 9 показаны три ситуации, реализующиеся при вариации траектории в точках, отвечающих разной скорости изменения потенциальной энергии системы. Случайное небольшое приращение координат перебрасывает репрезентативную точку в некую близкую окрестность точки, положение которой соответствует механической траектории. Если начальная точка находилась в области плавного изменения поверхности потенциальной энергии (точки 1 и 3 на рис. 9), вариация скорости релаксации, определяемая изменением градиента потенциала, также будет невелика и мало чувствительна к направлению перемещения репрезентативной точки. В облас-



**Рис. 9.** К интерпретации зависимости вариации скорости диссипации энергии от времени (рис. 7). Случайные вариации траектории (положений репрезентативной точки) в окрестности позиций 1 и 3 на поверхности потенциальной энергии в различных направлениях не дают заметного эффекта для скорости релаксации. Скорость релаксации при вариации траектории в окрестности точки 2 зависит от направления вариации. Любая вариация положения точки 4, находящейся в минимуме потенциальной энергии увеличивает скорость релаксации и, соответственно, скорость диссипации энергии.

ти резкого изменения профиля энергетического ландшафта и соответственно градиента потенциальной энергии изменение скоростей релаксации (а значит и скоростей диссипации энергии) будут значительными и будут сильно зависеть от направления вариации положения точки в многомерном конфигурационном пространстве (точка 2 на рис. 9). Это как раз и наблюдается на временах порядка 300–350 нс на рис. 2,4,7. Наконец, на конечной стадии процесса сворачивания, когда репрезентативная точка достигла минимума энергетической поверхности (точка 4 на рис. 9), любая вариация положения точки вне зависимости от направления приведет к увеличению градиента потенциала и скорости диссипации энергии. Это и наблюдается на временах порядка 400 нс на рис. 7.

Таким образом, результаты численного исследования процесса релаксационного фолдинга подтверждают общую физическую картину динамики процесса, сформулированную в работе [11], и показывают, что в вязкой среде изменение конформации за счет поворотов вокруг связей и сворачивание макромолекулярной цепи происходят с соблюдением определенных условий. Повороты вокруг связей в каждый момент времени происходят, в общем, разнонаправленно и таким образом, чтобы средняя скорость диссипации энергии была минимальна. Это похоже на известный принцип неравновесной термодинамики [18,19], но в данном случае принцип минимума скорости диссипации энергии оказывается применимым к микроско-

пическому процессу конформационных движений. Релаксационный фолдинг цепи идет во времени неравномерно. Этапы относительно быстрых изменений структуры чередуются с периодами медленной подстройки структуры в конформационные состояния, из которых открываются новые возможности для относительно быстрых и масштабных изменений конформации макромолекулы. Релаксационный профиль потенциальной энергии, который отражает кинетические стадии потери энергии при фолдинге для рассматриваемой модельной цепи, хорошо согласуется с имеющимися общими представлениями о строении энергетической воронки для фолдинга белковых структур [2–4].

Авторы благодарят М.П. Кирпичникова, А.Т. Фоменко и участников постоянного совместного семинара биологического и механико-математического факультетов МГУ имени М.В. Ломоносова по структурной биологии за внимание к работе и полезные обсуждения.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Levinthal, *J. Chem. Phys.* **65**, 44 (1968).
2. P. G. Wolynes, *Phil. Trans. R. Soc.* **363**, 453 (2005).
3. J. N. Onuchic and P. G. Wolynes, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **14**, 70 (2004).
4. E. R. Henry, R. B. Best, and W. A. Eaton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 17880 (2013).
5. J. Kubelka, T. K. Chiu, D. R. Davies, et al., *J. Mol. Biol.* **359**, 546 (2006).
- 6., E. I. Shakhnovich and A. M. Gutin, *Nature (Lond.)* **346**, 773 (1990).
7. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (М., 2002).
8. K. A. Dill and J. L. MacCallum, *Science* **338**, 1042 (2012).
9. R. Lindorff-Larsen, S. Piana, R. O. Dror, and D. E. Shaw, *Science* **334**, 517 (2011).
10. E. Shakhnovich, *Chem. Rev.* **106**, 1559 (2006).
11. К. В. Шайтан, *Биофизика* **60**, 843 (2015).
12. Д. А. Долгих, О. Б. Птицын, А. Н. Федоров и др., *Молекуляр. биология* **26**, 1242 (1992).
13. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **14**, 1323 (1980).
14. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **15**, 368 (1981).
15. К. В. Шайтан, *Биофизика* **9**, 949 (1994).
16. 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.



17. А. Б. Рубин, *Биофизика. Т. 1. Теоретическая биофизика* (Институт компьютерных исследований, М.-Ижевск, 2013).
18. L. Onsager, *Phys. Rev.* **38**, 2265 (1931).
19. И. Пригожин, *Введение в термодинамику необратимых процессов* (НИЦ «Регулярная и стохастическая динамика», Ижевск, 2001).
20. К. В. Шайтан и С. С. Сарайкин, *Биофизика* **45**, 407 (2000).
21. С. М. Тарг, *Краткий курс теоретической механики*, Учеб. для ВТУЗов. 10-е изд., перераб. и доп. (Высш. школа, М., 1986).
22. D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications* (Acad. Press, N.-Y., 2002).
23. Н. С. Бахвалов, Н. П. Жидков и Г. М. Кобельков, *Численные методы* («БИНОМ. Лаборатория знаний», 2011).
24. К. В. Шайтан и И. В. Федик, *Биофизика* **60**, 421 (2015).
25. N. Metropolis and S. Ulam, *J. Am. Stat. Association* **44**, 335 (1949).

## A Relaxation Model of Folding and Minimum Energy Dissipation Rate Principle for the Conformational Motions in a Viscous Medium

K.V. Shaitan\* \*\*, M.A. Lozhnikov\*, and G.M. Kobelkov\*

\*Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

\*\*Semenov Institute of Chemical Physics, ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia

A numerical simulation of the folding of a model polymer chain (50 nodes) with rigid valence bonds and valence angles under strong friction is investigated. The energy dissipation rates during conformational motions on the mechanical trajectory and trajectories with random deviations of varying intensity from the mechanical path are analyzed. The principle of minimum average dissipation of energy for the conformational relaxation of a macromolecule in a viscous medium is confirmed. The effect of a correlation of conformational motions in a viscous medium is demonstrated. Relaxation energy funnel for folding of macromolecular chain is calculated. On the energy funnel profile slow and fast folding stages are observed, the final state is separated by the energy gap from the nearest chain conformations.

*Key words: minimum energy dissipation rate principle, conformational relaxation in a viscous medium, correlation of conformational motions, energy funnel, folding dynamics*