

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТЕЙ ДИССИПАЦИИ ЭНЕРГИИ ПО СТЕПЕНЯМ СВОБОДЫ ПРИ КОНФОРМАЦИОННЫХ ДВИЖЕНИЯХ И ФОЛДИНГЕ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦЕПИ В ВЯЗКОЙ СРЕДЕ

© 2017 г. К.В. Шайтан\* \*\*

\*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/12;

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

E-mail: shaytan49@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.10.16 г.

На основании сформулированного ранее (К.В. Шайтан, Биофизика, 2015, т. 60, с. 843) принципа минимума скорости диссипации энергии для конформационных движений в вязкой среде проведена теоретическая оценка функций распределения скоростей диссипации энергии для отдельных элементов макромолекулы. Показано, что в статистическом пределе имеет место равномерное распределение по узлам цепи скоростей диссипации энергии при конформационных движениях. Обсуждается влияние распределения скоростей диссипации энергии вдоль цепи на формирование коллективных конформационных степеней свободы и на динамику фолдинга.

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

Динамика конформационных движений полимеров и биополимеров и ее связь с механизмами функционального акта активно изучается различными экспериментальными и теоретическими методами уже более полувека (см., например, [1]). В настоящее время известно, что конформационные движения в реальных средах происходят по механизму ограниченной диффузии [2–4]. Известно также, что в конденсированной среде (воде) для молекулярных движений тяжелых атомов (не водорода) с амплитудами порядка (или больше) 0,4–0,5 Å трение существенно превышает инерциальные силы [2,5]. Эти факторы непосредственно сказываются на динамике конформационных движений и процессе сворачивания макромолекулярных цепей, находящихся в растворе (в вязкой среде) [6].

Рассмотрение уравнений Ланжевена для движения макромолекулярной цепи в вязкой среде привело ранее к формулировке принципа минимума скорости диссипации энергии при конформационных движениях, следствием которого является формирование коллективных конформационных степеней свободы, вызванных силами трения и линейной связностью цепи [6]. Численная проверка этого принципа была дана в работе [7]. Отметим, что формально условие минимума скорости диссипации энергии при конформационных движениях в вязкой среде близко по идеологии к принципу мини-

мальной диссипации энергии Л. Онзагера для слабо неравновесных процессов [8] и к развитым позднее И. Пригожиным представлениям о минимуме скорости производства энтропии в неравновесной термодинамике [9]. Как известно, термодинамические принципы выполняются для макроскопических переменных. В этом отношении принцип минимума скорости диссипации энергии для конформационных движений [6] существенно отличается от вышеназванных термодинамических представлений и относится к динамике макромолекулярных структур и механизмам формирования коллективных конформационных движений вследствие вязкого сопротивления внешней среды. Точность выполнения принципа минимума скорости диссипации энергии возрастает при увеличении числа подвижных звеньев (узлов) рассматриваемой макромолекулы. Реально, например для белков, этот параметр составляет порядка  $10^4$  и более. Среда при этом рассматривается в континуальном приближении и играет роль не только термостата, но и источника диссипативных сил.

Ниже будет показано, что принцип минимума скорости диссипации энергии для конформационных движений приводит в статистическом пределе к гауссовым функциям распределения для скоростей релаксационных движений каждого узла и равномерному распределению средних скоростей диссипации энергии по узлам

макромолекулярной цепи. Это важно для понимания общей физической картины формирования коллективных конформационных степеней свободы макромолекул в вязкой среде.

Напомним, что уравнения для релаксации макромолекулярной цепи в вязкой среде имеют следующий вид [1,7]:

$$\gamma_i \dot{\vec{r}}_i = -\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} + \vec{R}_i, \quad (1)$$

где введены  $\gamma_i$  – коэффициенты трения узлов цепи, вектора скоростей узлов (атомов) макромолекулы;  $U$  – ее потенциальная энергия. Если длины связей и валентные углы фиксированы, то вводятся также соответствующие реакции механических связей  $R_i$  [7]. Умножая каждое уравнение на скорость  $i$ -го узла и суммируя, получаем соотношение, связывающее скорость диссипации энергии  $S$  при конформационной релаксации со скоростью уменьшения потенциальной энергии системы [6,7]

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

Как уже отмечалось [6], конформационные движения цепи за счет поворотов вокруг связей, соединяющих узлы, возможны в вязкой среде только при определенном согласовании таких поворотов и происходят таким образом, чтобы скорость диссипации энергии  $S$  в среднем была минимальной. Интуитивно понятно, что скорости поворотов вокруг отдельных связей не могут сильно отличаться, а сами повороты должны компенсировать друг друга по направлениям таким образом, чтобы протяженный участок цепи не мог за короткое время сместиться на достаточно большое расстояние, что привело бы к очень большой диссипации энергии, несоизмеримой с изменением потенциальной энергии системы. Задача механики о движении шарнирно сочлененной цепи очень сложна и не имеет простых решений даже в вязкой среде, где уравнения движения (1) не содержат инерциального члена. Поверхность потенциальной энергии  $U$  имеет для реальных систем очень большую размерность и сложно устроена. Некоторое общее представление об устройстве энергетического ландшафта  $U$  можно получить, рассматривая топологию поверхностей уровня  $U$  [3,4]. В любом случае задача полного сканирования потенциальной поверхности для реальной макромолекулы не подъемна даже для современных суперкомпьютеров. В этом состоит одна из главных трудностей компьютерного фолдинга белков и других биополимеров. Однако опираясь на принцип минимума скорости диссипации энергии  $S(t) = \min$  при очень боль-

шой размерности конфигурационного пространства  $N$  можно сделать ряд существенных выводов о характере движения и значительно ограничить область конфигурационного пространства, которая реально доступна при движении репрезентативной точки по стенкам энергетической воронки в процессе фолдинга макромолекулярной цепи [10–14].

Уравнения (1) и (2) замечательны тем, что определяют отображение чрезвычайно сложной поверхности потенциальной энергии макромолекулы в гиперсферу скоростей релаксации узлов (взвешенных на квадратный корень из значений коэффициентов трения) размерности  $N$  и радиусом  $S^{1/2}$ :

$$\sum_i (\dot{\vec{r}}_i \sqrt{\gamma_i})^2 = S.$$

Свойства гиперсфер большой размерности хорошо известны и подробно описаны (см., например, работу [15]). Для нашего рассмотрения нужно определить вклады в общую скорость диссипации  $S$  от каждого узла цепи. Для этого рассмотрим проекции гиперсферы на соответствующие оси взвешенных компонент векторов скоростей релаксации узлов:

$$\sqrt{\gamma_i} \dot{\vec{r}}_i = \sqrt{\gamma_i} \dot{x}_i \vec{e}_1 + \sqrt{\gamma_i} \dot{y}_i \vec{e}_2 + \sqrt{\gamma_i} \dot{z}_i \vec{e}_3, \quad (3)$$

где  $e_k$  – соответствующие единичные вектора в выбранном трехмерном координатном базисе.

Введем среднюю скорость диссипации энергии, приходящуюся на одну компоненту вектора скорости узла  $\sigma$ , которую определим формулой

$$S = \sum_i (\dot{\vec{r}}_i \sqrt{\gamma_i})^2 = 3N\sigma. \quad (4)$$

Будем полагать, что на рельефе потенциальной поверхности  $U$  имеется множество неровностей, которые делают скорости релаксации репрезентативной точки квазислучайными. Примем во внимание, что нет специально выделенных узлов (отметим, что в реальности краевые узлы являются выделенными) и направлений движения. В этой ситуации в статистическом пределе плотность распределения репрезентативных точек на гиперсфере скоростей релаксации должна быть практически равномерной. Имеются и существенные дополнительные аргументы в пользу данного обстоятельства, которые мы рассмотрим несколько ниже. Проекция такой однородной гиперсферы на любую ось (3) в пределе  $N \gg 1$  дает нормальное распределение плотности вероятности  $\rho$  [15] для скорости релаксационного движения соответствующего узла. Простые выкладки приводят к

точностью до нормирующего множителя к следующему результату:

$$d\rho(\dot{r}_i) \sim \exp(-\gamma_i \dot{r}_i^2 / 2\sigma) d^3 \dot{r}_i, \quad (5)$$

или для распределения  $s_i$  – парциального вклада узла  $i$  в скорость диссипации энергии:

$$d\rho(s_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^3}} \sqrt{s_i} \exp(-s_i/2\sigma) ds_i. \quad (6)$$

Распределение (6) не зависит от номера узла, имеет максимум при  $s_i = \sigma$ , среднее значение вклада узла в скорость диссипации составляет  $3\sigma$ , что полностью согласуется с формулой (4).

Таким образом, квазислучайное релаксационное движение репрезентативной точки в многомерной энергетической воронке в условиях вязкой среды в статистическом пределе приводит к равномерному распределению скоростей диссипации энергии по отдельным узлам цепи. Это значит, что фолдинг макромолекулярной цепи в вязкой среде должен быть устроен таким образом, чтобы скорости перемещения отдельных узлов (взвешенные на корень из коэффициента трения узла) были примерно одинаковыми или не сильно отличались друг от друга на масштабе  $(\sigma/\gamma)^{1/2}$ . Заметим, что независимость средних скоростей диссипации энергии от номеров узлов означает определенную скоррелированность конформационных движений. Иными словами, движение должно осуществляться таким образом, чтобы вклады узлов в среднюю скорость диссипации энергии практически совпадали.

В связи с обсуждаемыми распределениями сделаем следующие замечания. Во-первых, имеется математическая (и только!) аналогия вывода распределений (5) и (6) с известным распределением Максвелла по скоростям частиц в каноническом ансамбле [16]. Распределение Максвелла также может быть получено с помощью проекции гипертферы в пространстве скоростей частиц  $v_i$ , задаваемой уравнением, в котором сумма кинетических энергий большого числа частиц пропорциональна температуре [15]:

$$E = \sum_i \frac{m_i}{2} \bar{v}_i^2 = \frac{3}{2} N k_B T.$$

В этом отношении равномерное распределение вкладов в скорость диссипации от отдельных узлов с точки зрения математики похоже на равномерное распределение энергии по степеням свободы в каноническом ансамбле, а вероятность сильных вариаций вкладов в скорость диссипации от небольшой группы узлов столь же

мала, как и вероятность того, что скорости небольшого числа частиц в газе будут резко отличаться от средних значений.

В связи с этой аналогией поясним, что мы понимаем под статистическим пределом в формуле (4). Имеется ансамбль [16], например, сворачивающихся макромолекул из множества конфигураций с некоторой начальной энергией. Имеется сильная вырожденность состояний макромолекул с высокой энергией и практически бесконечный набор стартовых конфигураций с заданной большой энергией (около верхнего края энергетической воронки [10–12]). Траектории сворачивания, которые определяются уравнениями механики (1) (и согласуются с принципом минимальной скорости диссипации энергии), ввиду различия начальных конфигураций образуют некоторое достаточно широкое множество траекторий, по которому и нужно проводить усреднение. Т.е. в формуле (4) нужно брать значение  $S$  и  $\sigma$  в момент времени  $t$  (от момента старта), усредненное по всем траекториям релаксации. Распределение репрезентативных точек на такой усредненной гипертфере в каждый момент времени определяется вкладами соответствующих траекторий релаксации.

Отметим также, что применимость представлений о равномерном распределении репрезентативных точек на гипертфере существенно шире, чем обсуждалось выше в связи с квазислучайным характером движения на многомерной и сложно устроенной энергетической поверхности. Рассмотрим функцию распределения репрезентативных точек скоростей релаксации

$\rho(\dot{r}_1, \dot{r}_2, \dots, \dot{r}_n \dots)$  в многомерном ( $N \gg 1$ ) пространстве скоростей релаксации узлов цепи. В теории пространств высокой размерности доказывается, что регулярная функция многих переменных на поверхности гипертферы очень большой размерности практически постоянна. Этот удивительный, на первый взгляд, общий математический результат является следствием именно многомерности поверхности гипертферы и законов больших чисел [15,17]. Интуитивно это можно понять следующим образом. Как известно, объем, ограниченный гипертферой, в основном сосредоточен в узком слое вблизи поверхности и, следовательно, площадь гипертферы также сосредоточена в малой окрестности любого ее экватора. Поэтому, выбирая случайным образом пару точек на поверхности гипертферы, с вероятностью близкой к 1 получаем практически одинаковые значения регулярной функции [15,17].

Таким образом, конформационные движения макромолекул в вязкой среде происходят некоторым определенным образом. С одной стороны, как было показано ранее [6], сопро-

тивление среды не разрешает совершать повороты вокруг связей произвольным образом, так как энергетические потери при этом превосходят возможный выигрыш в потенциальной энергии молекулы. Процесс идет так, чтобы скорость диссипации энергии  $S$  была хотя бы в среднем [7] минимальной. Это приводит к тому, что конформационная релаксация макромолекулы оказывается привязанной к гиперсфере  $S$  в пространстве скоростей релаксации. Для длинных макромолекулярных цепочек размерность гиперсферы  $N \gg 1$ . В пределе  $N \gg 1$  плотность репрезентативных точек скоростей релаксации на гиперсфере практически равномерна в силу, например, общих свойств многомерных пространств и законов больших чисел [15,17]. Проекция гиперсферы на выделенные оси дают распределения для соответствующих вкладов конформационных степеней свободы в суммарную скорость диссипации энергии  $S$ . При этом оказывается, что данные распределения не зависят от номера узла и имеет место практически равномерное распределение скоростей диссипации энергии по узлам цепи. Это накладывает существенные ограничения на динамику, например, сворачивания цепи и приводит к формированию коллективных степеней свободы, в которых скорость диссипации энергии практически равномерно «размазана» по цепи.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Б. Рубин, *Биофизика*. Т. 1. *Теоретическая биофизика* (Институт компьютерных исследований, М.–Ижевск, 2013).
2. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **14**, 1323 (1980).
3. К. В. Шайтан, *Биофизика* **39**, 949 (1994).
4. 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.
5. К. В. Шайтан и С. С. Сарайкин, *Биофизика* **45**, 407 (2000).
6. К. В. Шайтан, *Биофизика* **60**, 843 (2015).
7. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **61**, 629 (2016).
8. L. Onsager, *Phys. Rev.* **38**, 2265 (1931).
9. И. Пригожин, *Введение в термодинамику необратимых процессов* (НИЦ «Регулярная и стохастическая динамика», Ижевск, 2001).
10. P. G. Wolynes, *Phil. Trans. R. Soc.* **363**, 453 (2005).
11. J. N. Onuchic and P. G. Wolynes, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **14**, 70 (2004).
12. E. R. Henry, R. V. Best, and W. A. Eaton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 17880 (2013).
13. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (М., 2002).
14. K. A. Dill and J. L. MacCallum, *Science* **338**, 1042 (2012).
15. В. А. Зорич, *Теория вероятностей и ее применения*, **59**, 436 (2014).
16. Дж. В. Гиббс, *Основные принципы статистической механики* (ОГИЗ, М.–Л., 1946).
17. В. Д. Мильман, *Успехи мат. наук* **59**, 157 (2004).

## Distribution of Energy Dissipation Rates along the Degrees of Freedom during Conformational Motion and Folding of Macromolecular Chains in a Viscous Medium

K.V. Shaitan\* \*\*

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

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

Based on the principle of the minimum rate of energy dissipation for conformational motions in a viscous medium [K. V. Shaitan, *Biofizika*, 2015, v. 60, p. 843] the theoretical estimations for the partial energy dissipation rate distribution functions were developed. It was shown that the average rate of energy dissipation in conformational movements in the statistical limit does not depend on the position of the node. The effect of the distribution of the rates of energy dissipation along the chain on the formation of collective conformational degrees of freedom and folding dynamics is discussed.

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