

ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ КОЛЛЕКТИВНЫХ КОНФОРМАЦИОННЫХ СТЕПЕНЕЙ СВОБОДЫ ПРИ ФОЛДИНГЕ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦЕПИ В ВЯЗКОЙ СРЕДЕ

© 2017 г. К.В. Шайтан* **, М.А. Ложников*, Г.М. Кобельков*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119234, 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 13.11.16 г.

Методами вычислительного эксперимента изучена динамика формирования коллективных конформационных степеней свободы при релаксационном фолдинге модельной биополимерной цепи, состоящей из 50 узлов в вязкой среде, описанной ранее. Показано, что в процессе сворачивания цепи под действием ван-дер-ваальсовых сил, действующих между валентно несвязанными атомами, в вязкой среде формируются коллективные конформационные движения. Коллективные движения имеют несколько типичных форм, включая бегущую от одного конца к другому волну разнонаправленных смещений узлов цепи (подобно солитону) в ответ на возмущение положения концевой группы. Вклады отдельных узлов в середине цепи в скорость диссипации энергии оказываются примерно одинаковыми. Концевые узлы вносят вклад в диссипацию энергии примерно в два–четыре раза больший, чем внутренние узлы. Результаты численного эксперимента согласуются с развитыми ранее теоретическими представлениями о конформационной динамике линейно связанных систем в вязкой среде в пределе очень большого числа узлов.

Ключевые слова: моделирование динамики биополимеров, динамика фолдинга, принцип минимума скорости диссипации энергии, распределение скоростей диссипации энергии по конформационным степеням свободы, корреляция конформационных движений, энергетическая воронка.

Динамика сворачивания макромолекулярных цепей вызывает большой интерес в связи с проблемой фолдинга полипептидных макромолекул в строго определенную пространственную структуру белков [1]. Этой проблеме посвящено множество работ (см., например, [1–9]), но до настоящего времени не удается создать микроскопическую теорию процесса фолдинга, имеющую предсказательную силу [7]. В работе [10] был предложен новый теоретический подход к описанию конформационной динамики, включая процессы фолдинга, который основан на довольно простой и естественной идее корреляции конформационных движений, вызванных силами вязкого трения узлов макромолекулярной цепи, находящейся в жидкости (растворе). Анализ динамики смещений атомных групп, например, в воде, показывает [11,12], что при амплитудах смещения, характерных для конформационных движений, силы трения намного превосходят вклады в уравнения механики для узлов цепи от инерциальных сил, которыми можно в данном случае пренебречь. Это обстоятельство наряду с линейной связностью макромолекулярной цепи приводит к

энергии для траекторий релаксации репрезентативной точки [10] при движении по многомерной энергетической поверхности [13,14], в том числе и при фолдинге макромолекулярной цепи [3–5]. Эти представления оказываются весьма полезными при анализе различных возможных сценариев конформационной релаксации и корреляции конформационных движений. Привлечение методов и идей многомерной геометрии и анализа [15–18] приводит в пределе очень большого числа узлов к общим результатам о закономерностях конформационных движений цепи и характере их корреляции, связанных с очень большой размерностью конфигурационного пространства [10,13,14,19]. Так, в работе [19] было показано, что в асимптотическом пределе по числу узлов вклады каждого узла в скорость диссипации энергии должны быть практически одинаковыми. Таким образом, скорость диссипации энергии за счет конформационных движений равномерно «размазана» вдоль цепи. Это обстоятельство сразу резко ограничивает возможную для движения область конфигурационного пространства макромолекулы, что важно для преодоления известного парадокса Левинтала [2].

Изучение общих закономерностей формирования коллективных конформационных степеней свободы удобно проводить методами вычислительного эксперимента на модельных системах. В работе [20] была предложена модель конформационной релаксации (или фолдинга) развернутой цепи из 50 узлов в вязкой среде. Параметры цепи соответствовали простой углерод-углеродной цепи, эффективная вязкость среды составляла примерно 1,5 пз. Длины связей и валентные углы фиксировались и уравнения механики включали силы реакции механических связей. Взаимодействие валентно несвязанных атомов описывалось потенциалом Леннарда-Джонса с параметрами – глубина потенциальной ямы $5 \cdot 10^{-14}$ эрг (или 362 К), ван-дер-ваальсов диаметр узла 3,45 Å.

Напомним, что скорость диссипации энергии при конформационных движениях в рассматриваемой модели определяется формулой

$$S = \sum_i \gamma (\dot{\vec{r}}_i)^2 = \sum_i s_i = - \frac{dU}{dt}, \quad (1)$$

где γ – коэффициент трения узлов цепи (при заданной вязкости порядка 10^{-6} г/с), $\dot{\vec{r}}$ – вектора скоростей узлов (атомов) макромолекулы и ее потенциальная энергия U , которая равна сумме всех атом-атомных взаимодействий в цепи. Вклад в скорость диссипации от каждого узла обозначен как s_i . Общая формула для распределения s_i в пределе очень большого числа узлов цепи получена в работе [19]. Для конкретной заданной цепи траектории движения получаются решением соответствующих дифференциально-алгебраических уравнений [20], которое проводилось модифицированным методом Эйлера [21] с использованием неопределенных множителей Лагранжа. Шаг интегрирования составлял 0,01 нс, что при заданных условиях обеспечивало высокую точность процедуры интегрирования [20]. Длина траектории сворачивания составляла 470 нс. Начальная конфигурация цепи соответствовала полностью развернутой конформации. Для инициирования сворачивания цепи левый концевой узел выводили из положения неустойчивого равновесия. Анализ динамики сворачивания цепи и формирования коллективных конформационных движений проводили путем вычисления соответствующих вкладов s_i в скорость диссипации энергии от каждого узла. Так как эти вклады пропорциональны квадрату скорости, они не содержат информации о направлении движения узла. Однако нужно принять во внимание, что сумма всех векторов скоростей движения узлов с высокой точностью равна нулю в любой

момент времени, так же как и суммарный момент движения цепи [10,20]. Это означает, что для выполнения данных условий элементы цепи двигаются в среднем чередуясь разнонаправленно. Интуитивно также 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, не соразмерной с изменением потенциальной энергии системы. Впрочем, детальный анализ корреляции поворотов вокруг связей между узлами не входит в задачи данной статьи.

Видно (рис. 1), что после возмущения левого крайнего узла в начальный момент времени развивается процесс инициации конформационных движений, который распространяется в виде волны диссипации энергии до противоположного конца за время порядка 25 нс. Еще через 10 нс оказываются задействованы повороты практически по всем связям. При этом движения концевых атомов происходят более интенсивно. Далее, в течение нескольких десятков наносекунд происходит квазипериодическая интенсификация движений то на одном, то на другом конце цепи. При этом интенсивность движений во внутренних участках цепи заметно уменьшается, достигая минимума в середине цепи.

На временах порядка 70 нс (эта точка совпадает с резким общим увеличением скорости диссипации энергии – точка A на рис. 4 в работе [20]) происходит резкое увеличение подвижности левых концевых атомов цепи и далее опять иницируется распространение более интенсивных конформационных движений вдоль цепи к противоположному концу (рис. 2). Это напоминает распространение уединенной волны возмущения (или солитона) вдоль цепи [22].

Наблюдаемые на рис. 1 и 2 фазы биений интенсивности диссипации энергии между концами цепи с инициацией в ходе распространения возмущения активных движений в средних участках сменяются формированием более регулярных и распределенных коллективных конформационных движений (рис. 3), которые затем сменяются мощным выбросом энергии диссипации за счет движений концевых групп. Последнее вновь иницирует распространение возмущения и интенсивную диссипацию энергии практически по всем узлам цепи, включая стадии более интенсивной подстройки средних звеньев цепи (314 нс). На завершающих стадиях наблюдаются биения интенсивности диссипации энергии между концами цепи с охватом в ходе процесса узлов в середине цепи (рис. 3).

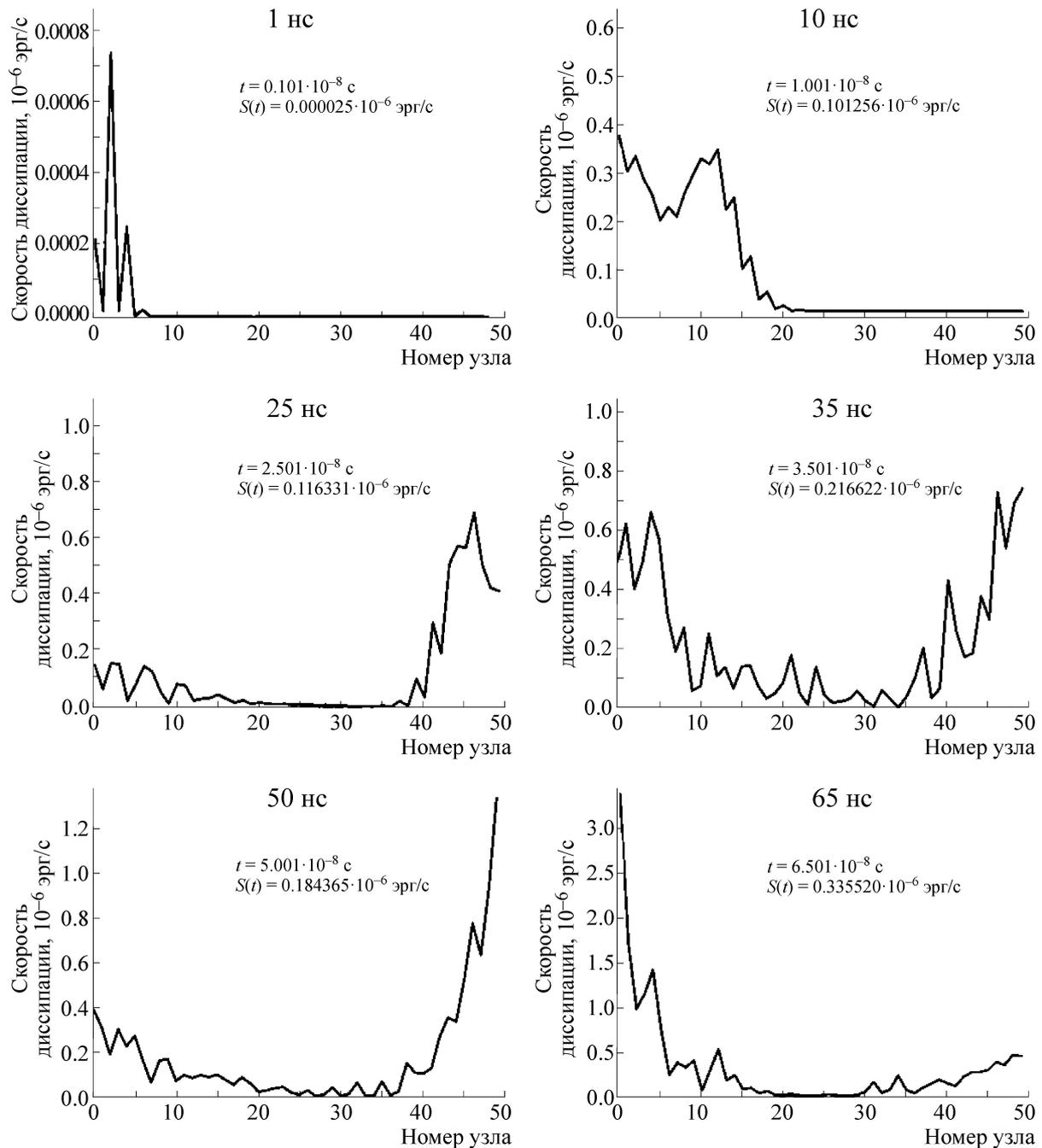


Рис. 1. Распределение скоростей диссипации энергии по узлам цепи в различные моменты времени, близкие к начальному участку траектории сворачивания цепи. Обращает внимание нарастание во времени скорости диссипации энергии (отложена по вертикальной оси). Нумерация узлов цепи здесь и далее начинается с левого конца. Номер первого узла принят за 0. Четко видны эффекты распространения уединенной волны возмущения цепи и ее биения между концами с увеличением амплитуды диссипации энергии. Здесь и далее приведены также значения полной скорости диссипации энергии S , деленные на число узлов (50).

На финальных участках траектории сворачивания при временах более 405 нс интенсивность диссипации энергии падает на три и более порядка и заключительные подстройки структуры в положение минимума энергии про-

исходят в основном за счет движений узлов на правом конце цепи.

Отметим, что во все моменты времени все узлы цепи дают вклады в скорость диссипации энергии, т.е. находятся в конформационно подвижном состоянии. Это обусловлено общими

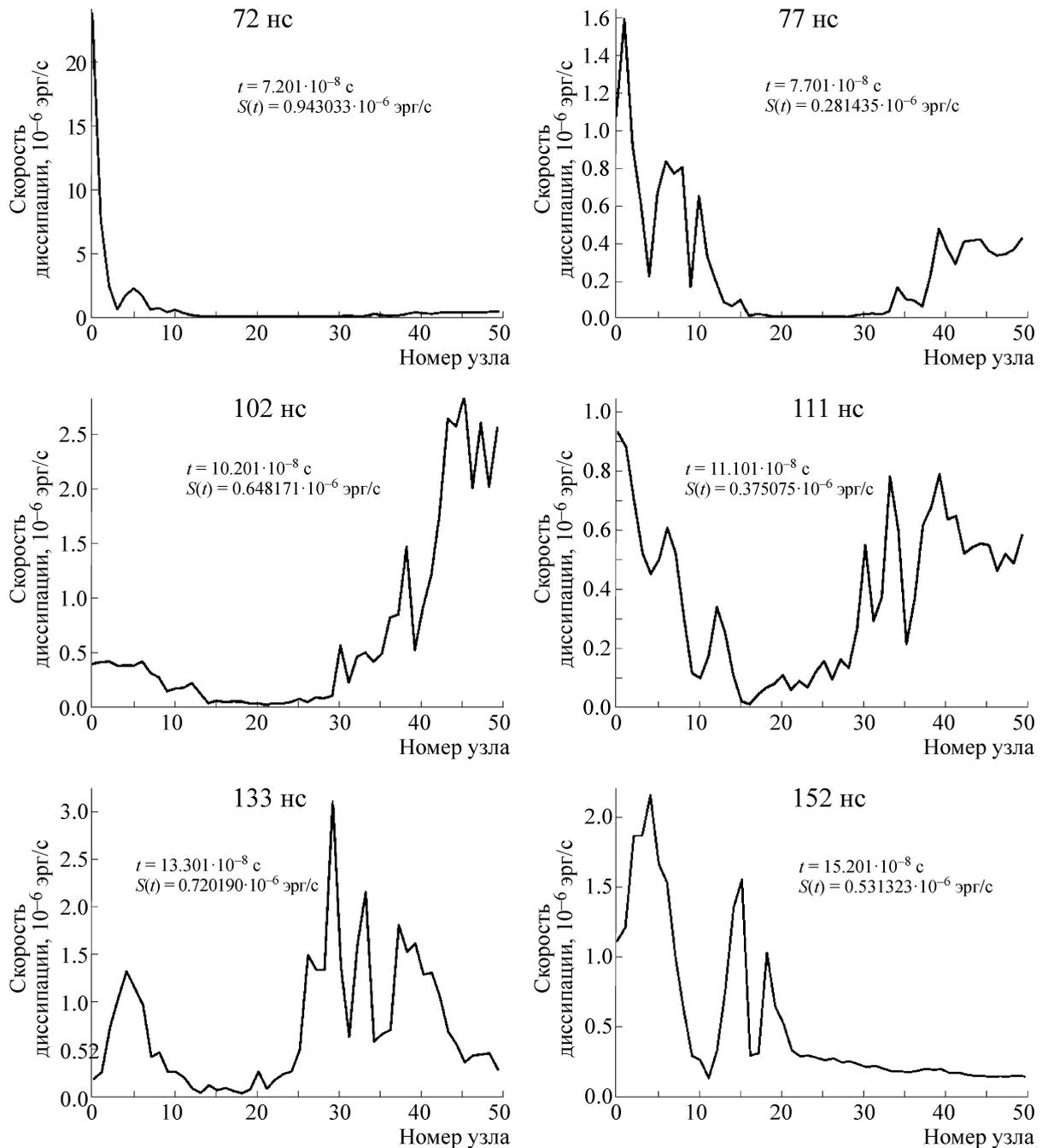


Рис. 2. То же, что и на рис. 1, на временах, соответствующих переходу от начального участка к среднему участку траектории сворачивания. Необходимо обратить внимание на разницу в масштабах по вертикальной оси на распределениях в различные моменты времени, что соответствует смене быстрых и относительно медленных стадий сворачивания. Видны также более размытые эффекты биения скорости диссипации энергии вдоль цепи.

принципами формирования коллективных конформационных мод макромолекул в вязкой среде [10]. Эффекты биения и распространения возмущения по типу уединенной волны вдоль цепи при конформационных движениях являются несколько неожиданным результатом, но имеют вполне рациональное объяснение. Дело

в том, что в соответствии с уравнениями механики для конформационных движений в вязкой среде [10,20] должны жестко соблюдаться условия фиксации геометрического центра цепи (если коэффициенты трения для всех узлов одинаковы) и равенства нулю суммы моментов сил трения. Таким образом, резкое движение на

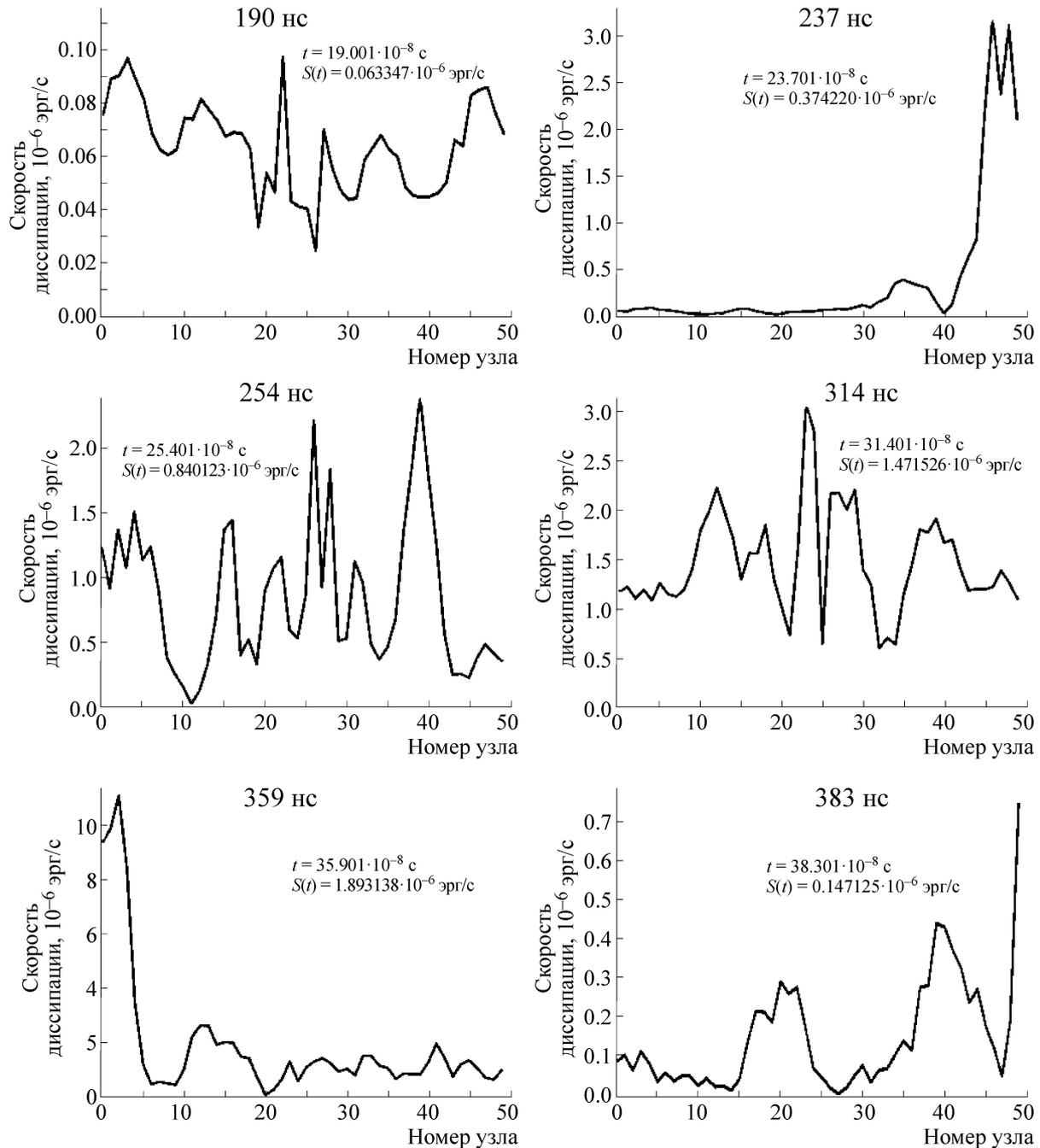


Рис. 3. То же, что и на рис. 1, на временах, соответствующих среднему и завершающему участкам траектории сворачивания. Необходимо обратить внимание на разницу в масштабах по вертикальной оси на распределениях в различные моменты времени (ср. с рис. 2). Видны участки полной генерализации движения узлов цепи, переходящие в интенсификацию движений концов цепи. На финальном участке траектории на временах свыше 390 нс скорость диссипации энергии резко падает на три и более порядков.

одном из концов цепи, вызванное локальным нарушением равновесия, должно компенсироваться соответствующим движением остальных узлов цепи. По энтропийным соображениям это проще сделать за счет локальных движений на противоположном конце цепи. Это наглядно также было видно ранее по результатам чис-

ленных экспериментов по молекулярной динамике сворачивания макромолекулярных цепочек [23].

Интересно сравнить вклады различных узлов цепи в общую диссипацию энергии за время сворачивания цепи (рис. 4).

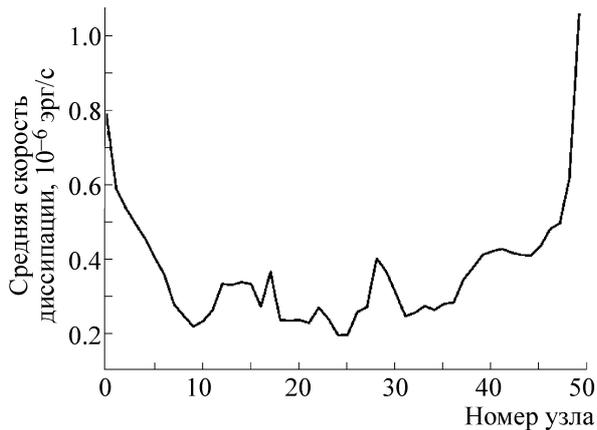


Рис. 4. Распределение вкладов узлов цепи в общую диссипацию энергии за все время сворачивания, деленное на число узлов (50). Концевые участки цепи за счет большей свободы в движении дают в три-четыре раза больший вклад в общую диссипацию энергии, чем узлы в середине цепи.

Видно, что вклады от узлов в середине цепи примерно одинаковые, что согласуется с общими теоретическими выводами [19]. Имеет место увеличение вкладов от узлов на концах цепи (примерно первые и последние пять узлов), что связано с меньшей корреляцией движений концевых групп с движениями остальных участков цепи.

При анализе динамики рассматриваемой цепи обращает внимание также согласованность в интенсивности конформационных движений различных ее узлов. На рис. 5 на примере нескольких узлов видно, что резкие всплески скорости диссипации энергии для разных узлов s_i происходят практически одновременно, что также указывает на коллективный характер конформационных переходов в вязкой среде. Отметим также большой вклад в скорость диссипации концевых узлов и временную задержку максимального всплеска скорости диссипации правого (43 на рис.5) узла, которые также были продемонстрированы ранее (рис. 5 в работе [20]).

В одной из предыдущих работ [19] было показано, что в пределе очень большого числа узлов вклады в скорость диссипации s_i от каждого узла являются практически одинаковыми, а распределение значений скорости диссипации энергии s_i в этом пределе не зависит от номера узла и определяется формулой

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

где σ — средняя скорость диссипации энергии, приходящаяся на одну степень свободы макромолекулы. В данной работе для оценки распределения скоростей диссипации энергии для

каждого узла весь диапазон возможных значений скорости диссипации был разбит на множество интервалов одинаковой длины. Распределение вычисляли путем подсчета числа точек траектории, которые попадают в данный интервал. Начальный интервал, относящийся к старту сворачивания, исключали из рассмотрения. Весь рассматриваемый интервал удельных скоростей диссипации энергии был ограничен значением 10^{-6} эрг/с, которое характерно для внутренних узлов цепи. В этот интервал попадает порядка 70% точек траектории. Заметим, что рассматриваемая система состоит из не очень большого числа атомов (50) и эффекты концевых групп являются значительными, а их удельные вклады в диссипацию энергии существенно выше, чем узлов в средней части цепи (рис. 4). При этом скорости диссипации энергии концевых групп часто выходят за пределы рассматриваемого интервала, хотя общая форма распределений сохраняется. На рис. 6 приведены характерные распределения для скоростей диссипации энергии различных узлов цепи, рассчитанные вышеизложенным способом. Обсуждаемые распределения в целом имеют близкие характеристики, что в совокупности с данными, представленными на предыдущих рисунках, указывает на коллективный характер конформационных движений цепи в вязкой среде. Отметим также, что формула (2) имеет смысл вероятности и относится к ансамблю траекторий конформационных переходов. В этом отношении приведенные распределения, которые получены из реализации одной траектории, имеют лишь иллюстративный характер, но еще раз подчеркивают высокую степень организации конформационных движений в вязкой среде.

Таким образом, общий динамический сценарий сворачивания рассматриваемой цепи из развернутой конформации со слегка возмущенным левым концом выглядит следующим образом. На первом этапе, который охватывает примерно 100 нс (25% от полного времени сворачивания), происходит инициализация генерализованных конформационных движений, в ходе которых имеются биения интенсивности скорости диссипации энергии отдельных узлов цепи между ее концами. Эти биения, особенно на начальных стадиях, напоминают уединенные волны (или солитоны) [22]. Второй этап развивается на временах примерно до 390 нс и занимает большую часть времени полного сворачивания. В этот период происходят активные генерализованные движения всех узлов цепи, которые характеризуются в разные моменты времени различной интенсивностью. Периоды более медленных движений сменяются активными сильными всплесками диссипации

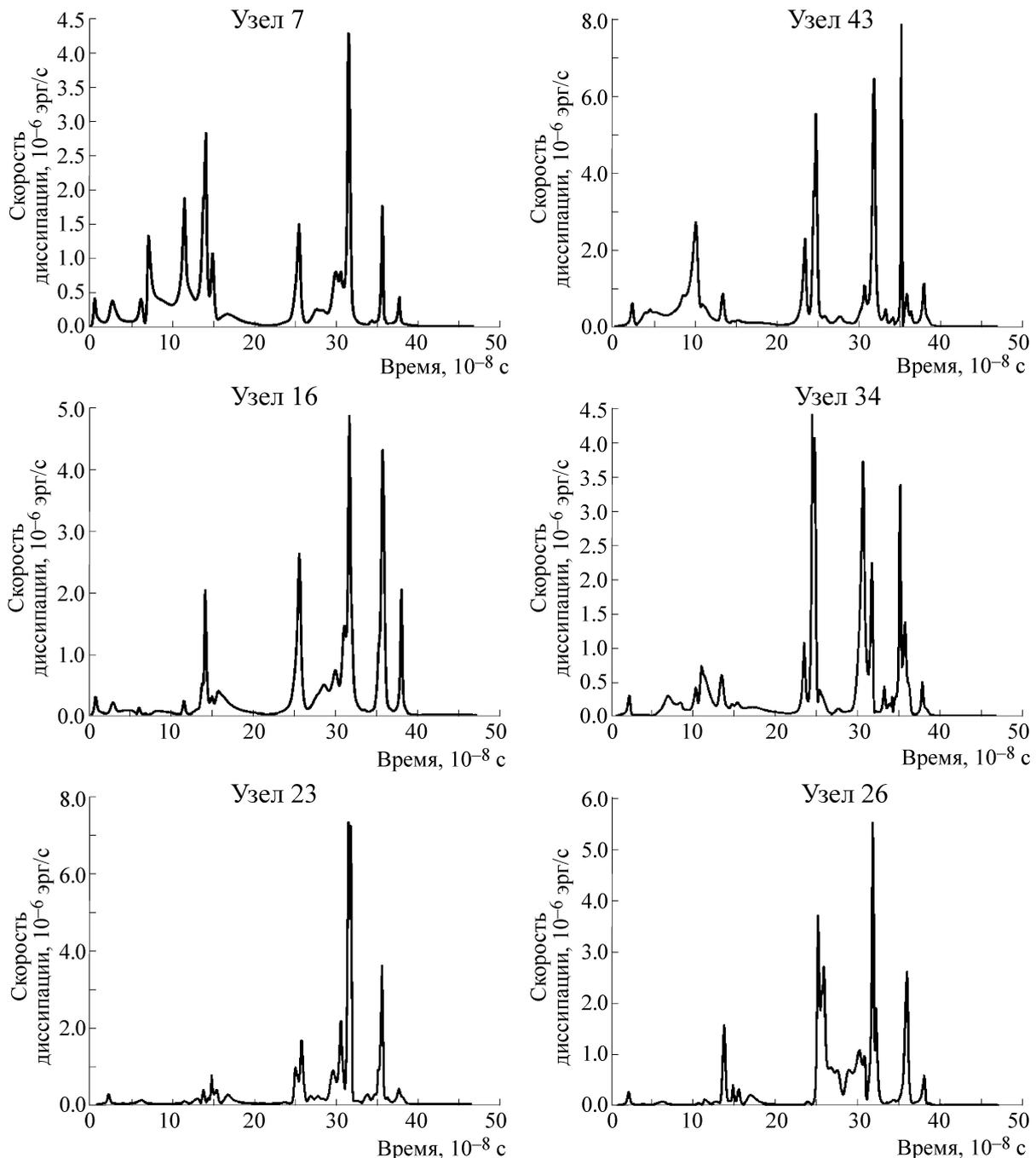


Рис. 5. Динамика изменений скорости диссипации энергии некоторых внутренних узлов цепи (номера узлов принимают значения от 0 до 49). Резкие всплески скорости диссипации происходят практически одновременно.

энергии на одном из концов цепи (сравни с рис. 4 и 5 в работе [20]) с последующим распространением интенсивного движения по всем узлам цепи. Третий, заключительный этап сворачивания на временах более 390 нс характеризуется быстрым затуханием интенсивности диссипации энергии на три и более порядка с концентрацией относительно более активных движений на конце цепи, который является

противоположным инициирующему концу в начальный момент времени. В процессе сворачивания цепи чередуются периоды более быстрых и более медленных конформационных движений. Всплески активности конформационных движений происходят практически одновременно для большого числа узлов. Распределение вкладов в диссипацию энергию от узлов в средней части цепи примерно одинаковое. Распре-

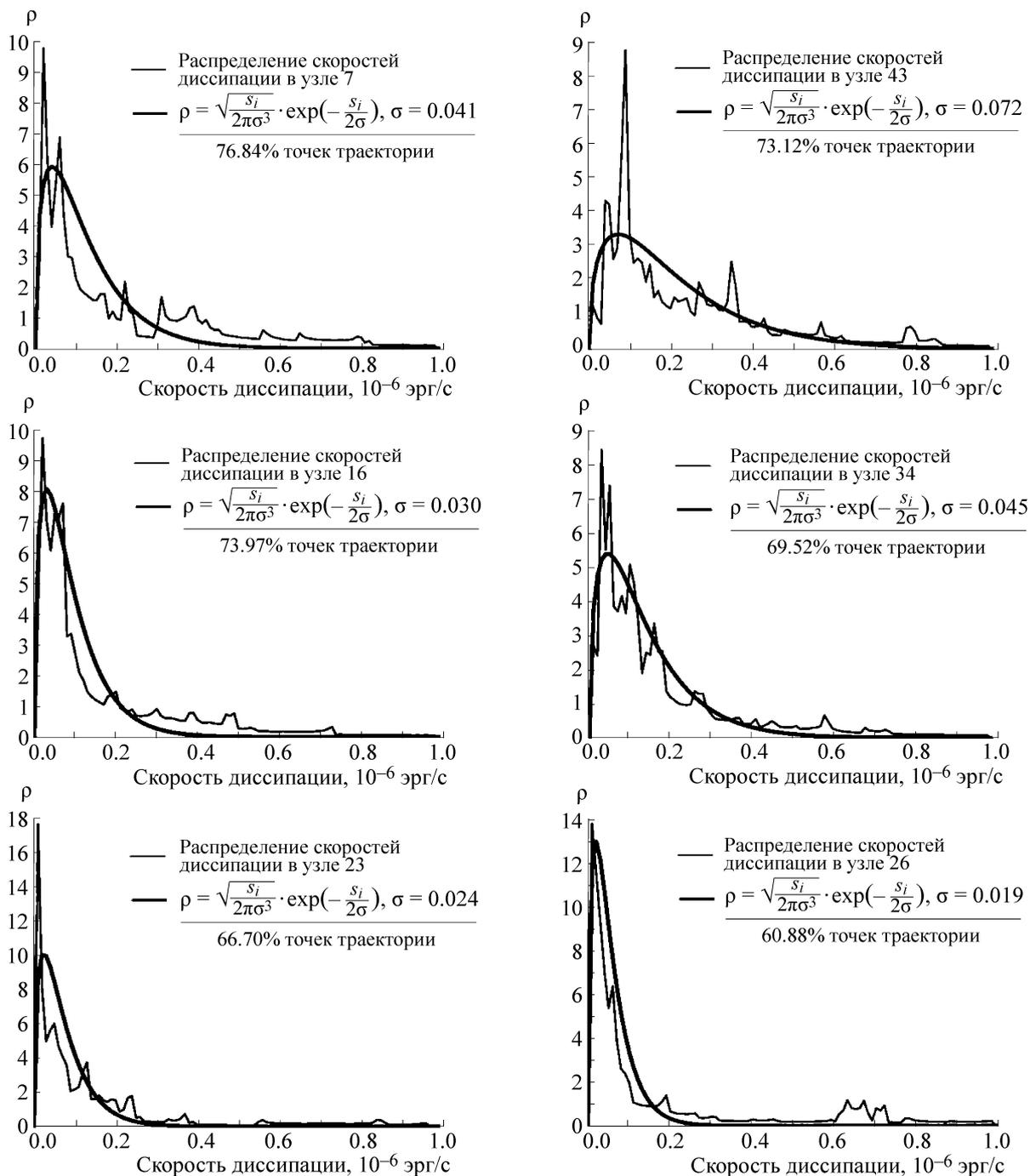


Рис. 6. Распределение скоростей диссипации энергии для внутренних узлов цепи. Нумерация узлов соответствует рис. 5. Рассматриваемая область значений скоростей диссипации разбита на 100 интервалов, величина интенсивности распределения подсчитана по числу точек, попавших в заданный интервал. Указан процент точек траектории, которые попадают в рассматриваемую область значений вкладов в скорость диссипации энергии от данного узла цепи. Приведена также аппроксимация полученных распределений формулой (2) для нормированной плотности вероятности. Видно, что общий характер распределений и масштаб изменений не сильно отличается для разных внутренних узлов цепи. Для распределений, соответствующих узлам, расположенным ближе к концу цепи, характерны несколько большие значения средней скорости диссипации энергии, чем узлам в середине цепи.

деление для скоростей диссипации энергии этих же узлов также не сильно отличается. Концевые участки цепи (примерно пять первых и пять

последних узлов) дают в диссипацию энергии вклады, которые в три–четыре раза превышают вклады от узлов в средних участках цепи. Про-

веденные численные эксперименты показывают, что линейная связность макромолекулярной цепи и вязкость среды приводят к согласованию конформационных движений отдельных узлов и формированию коллективных конформационных степеней свободы. Это обстоятельство существенно ограничивает доступный объем конфигурационного пространства макромолекулы и сказывается на параметрах фолдинга цепи.

Авторы благодарят А.О. Иванова, Ф.Ю. Попеленского и А.А. Тужилина за полезные обсуждения. Авторы благодарны также М.П. Кирпичникову и А.Т. Фоменко за внимание к работе и поддержку.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (М., 2002).
2. С. Levinthal, *J. Chem. Phys.* **65**, 44 (1968).
3. P. G. Wolynes, *Phil. Trans. R. Soc.* **363**, 453 (2005).
4. J. N. Onuchic and P. G. Wolynes, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **14**, 70 (2004).
5. E. R. Henry, R. V. Best, and W. A. Eaton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 17880 (2013).
6. J. Kubelka, T. K. Chiu, D. R. Davies, et al., *J. Mol. Biol.* **359**, 546 (2006).
7. K. A. Dill and J. L. MacCallum, *Science* **338**, 1042 (2012).
8. R. Lindorff-Larsen, S. Piana, R. O. Dror, and D. E. Shaw, *Science* **334**, 517 (2011).
9. E. Shakhnovich, *Chem. Rev.* **106**, 1559 (2006).
10. К. В. Шайтан, *Биофизика* **60**, 843 (2015).
11. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **14**, 1323 (1980).
12. К. В. Шайтан и С. С. Сарайкин, *Биофизика*, **45**, 407 (2000).
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), p. 283–308.
15. В. А. Зорич, *Теория вероятностей и ее применения* **59**, 436 (2014).
16. В. А. Зорич, *Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Сер. 1, Мат. Физ., № 3 (22)*, 23 (2014).
17. В. Д. Мильман, *Успехи мат. наук* **59**, 157 (2004).
18. А. Т. Фоменко и Д. Б. Фукс, *Курс гомотопической топологии* (Наука, М., 1989).
19. К. В. Шайтан, *Биофизика* **62** (1), 5 (2017).
20. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **61**, 629 (2016).
21. Н. С. Бахвалов, Н. П. Жидков и Г. М. Кобельков, *Численные методы* («БИНОМ. Лаборатория знаний», М., 2011).
22. Дж. Уизем, *Линейные и нелинейные волны* (Мир, М., 1977).
23. К. В. Шайтан и И. В. Федик, *Биофизика* **60**, 421 (2015).

Dynamics of the Formation of Collective Conformational Degrees of Freedom in the Folding of a Macromolecular Chain in a Viscous Medium

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

*Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/12, Moscow, 119234 Russia

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

The dynamics of the formation of the collective conformational degrees of freedom in the relaxation folding of a model biopolymer chain, consisting of 50 nodes in a viscous medium, described early, is studied by computational experiment methods. It is shown that collective conformational motions of the nodes arise due to friction forces in a viscous medium. The collective motions have several typical forms, including a running wave from one end of the chain to another (like soliton) in response to the deviation of the terminal group position. The contributions of individual nodes in the middle of the chain to the total energy dissipation rate are approximately equal. End nodes contribute to the total energy dissipation of approximately 2–4 times more than the internal nodes. The results of numerical experiments are consistent with the previously developed theoretical concept for linearly macromolecular chain dynamics in a viscous medium in the limit of a very large number of nodes.

Key words: simulation of biopolymer dynamics, folding dynamics, the principle of the minimum energy dissipation rate, energy dissipation rate distributions for the conformational degrees of freedom, the correlation of conformational motions, energy funnel