

ВАРИАЦИОННЫЕ ПРИНЦИПЫ В МЕХАНИКЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ДВИЖЕНИЙ МАКРОМОЛЕКУЛ В ВЯЗКОЙ СРЕДЕ

© 2018 г. К.В. Шайтан* **

*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 24.11.17 г.

Рассматривается механика конформационных движений макромолекул за счет поворотов вокруг валентных связей в вязкой среде. Анализируется выполнение вариационных принципов для скорости диссипации энергии при конформационных движениях в вязкой среде и скорости уменьшения потенциальной энергии макромолекулы при конформационной релаксации. Условие равенства скорости диссипации энергии и скорости убывания потенциальной энергии приводит к выполнению принципа максимума скорости убывания потенциальной энергии системы. Решается кажущийся парадокс противоречия этого принципа и принципа минимума скорости диссипации энергии. Показано, что скорость диссипации энергии должна быть оптимальной и минимальной для одновременного обеспечения законов сохранения и выполнения условий детерминизма для классических траекторий. Проведено обобщение и анализ влияния тепловых флуктуаций и внешних сил на выполнение вариационных принципов для конформационной релаксации макромолекул. Развита наглядная геометрическая представления на языке гиперсфер в пространстве скоростей узлов цепи для описания конформационных движений по многим степеням свободы в вязкой среде. Обсуждается равномерность распределения скоростей диссипации энергии (и скоростей уменьшения потенциальной энергии) по конформационным степеням свободы.

Ключевые слова: конформационная подвижность, динамика макромолекул, уравнения Ланжевена, вариационные принципы механики, многомерная геометрия, скорость диссипации энергии, принцип минимума скорости диссипации энергии, принцип максимума скорости уменьшения потенциальной энергии, фолдинг, влияние вязкости на динамику макромолекул.

Конформационные движения макромолекул [1] играют важнейшую роль при их функционировании [2–6]. В настоящее время имеется достаточно много данных о пространственно-временных характеристиках конформационных движений различных макромолекул, полученных экспериментальными и численными методами (см., например, работы [2–8]). Вместе с тем с точки зрения механики задача о вращениях вокруг множества валентных связей в макромолекуле является чрезвычайно сложной, и общие закономерности для такого рода движений до недавнего времени даже не обсуждались. Данная статья продолжает работы [9–14] и посвящена разработке методов анализа динамических свойств конформационно-подвижных систем и удобных методов представления кон-

формационных движений по многим степеням свободы.

В работах [9–14] были получены некоторые общие закономерности для динамики конформационных движений в вязкой среде. Хорошо известно, что эффективное трение в средах с вязкостью порядка вязкости воды (и даже в средах с вязкостью, меньшей на порядок) для конформационных движений столь велико, что инерциальными членами в уравнениях движения по этим степеням свободы можно пренебречь [1,2–4,6,15]. Было показано, что движение связанной цепочки атомов в очень вязкой среде приводит к определенным и значимым для функционирования макромолекул эффектам. Это определенная корреляция поворотов вокруг связей [9,12,14], примерное равенство вкладов в среднюю скорость диссипации энергии от узлов цепи [10,13], вполне определенная организация динамики сворачивания полипептидных цепей [14]. Ниже мы рассмотрим строгие

Сокращения: ПЭ – потенциальная энергия, ДЭ – диссипация энергии.

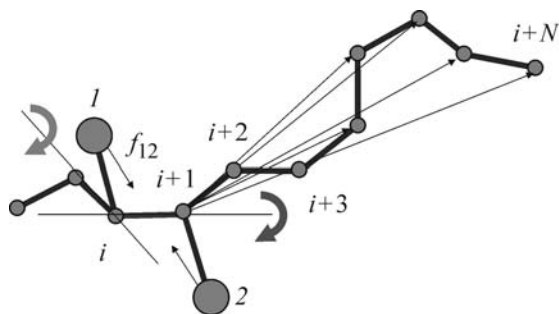


Рис. 1. Пространственная конфигурация макромолекулярной цепи. Повороты концевой группы (слева) не требуют корреляции с поворотами вокруг других связей и происходят при минимальном изменении положения «хвоста» цепи справа. Повороты вокруг связи в середине цепи под действием сил взаимодействия f_{12} между группами 1 и 2 приводят к перемещению удаленных от оси поворота групп. Линейные скорости движения удаленных групп пропорциональны соответствующим расстояниям от оси поворота, и при заданной угловой скорости поворота потери энергии на преодоление сил трения становятся очень большими и не соответствуют выигрышу в потенциальной энергии цепи. Уменьшение скорости диссипации энергии и согласование этой скорости со скоростью убывания потенциальной энергии цепи возможно при уменьшении линейной скорости удаленных от оси вращения узлов за счет подстройки или корреляции поворотов по другим связям.

обоснования полученных в этих работах результатов и начнем с довольно простых соображений.

Введем величины и обозначения, которыми будем ниже постоянно пользоваться. В соответствии с традициями теоретической механики [16] введем обозначения скоростей узлов цепи:

$$\dot{\vec{r}}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt}. \quad (1)$$

Введем также скорость уменьшения потенциальной энергии (ПЭ) макромолекулы [9]

$$-\frac{dU}{dt} = -\sum_i \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} \dot{\vec{r}}_i \quad (2)$$

и скорость диссипации энергии (ДЭ) при движении частиц в вязкой среде [9]

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

Физическая основа динамических эффектов при конформационных движениях цепи в вязкой среде относительно простая и прослежи-

вается на рис.1. Понятно, что повороты концевых атомов цепи не требуют корреляций с поворотами по другим валентным связям. Однако если мы рассматриваем повороты по внутренним связям цепи (на рис. 1 выделена связь $i, i+1$), то ситуация требует внимательного рассмотрения. Если, например, группы, соединенные с узлами цепи i и $i+1$ притягиваются с силой f_{12} , то в результате их сближения произойдет уменьшение потенциальной энергии цепи. Эквивалентное количество энергии должно быть рассеяно в виде тепла за счет вязкого трения. Силы трения узлов цепи пропорциональны их линейным скоростям (точка над радиусом-вектором узла или другой переменной означает дифференцирование по времени):

$$\vec{f}_{i+n}^d = -\gamma \dot{\vec{r}}_{i+n}. \quad (4)$$

Линейные скорости узлов цепи при повороте вокруг заданной связи ($i, i+1$) пропорциональны произведению угловой скорости поворота на расстояние узла от оси поворота:

$$\dot{\vec{r}}_{i+n} = [\vec{\omega}_i (\vec{r}_{i+n} - \vec{r}_i)], \quad (5)$$

где вектор угловой скорости в векторном произведении (5) определен стандартным образом. Численное значение вектора угловой скорости равно значению угловой скорости, направление совпадает с направлением оси поворота, ориентация вектора на оси поворота определяется правилом правого винта [16].

Рассмотрим сценарий поворота вокруг связи ($i, i+1$) в случае, когда остальные сегменты цепи не имеют возможности поворотов вокруг связей и цепь ведет себя подобно жесткому стержню. Исключая гипотетический случай прямолинейной цепи, оценим величину скорости ДЭ (3). Полагая все коэффициенты трения узлов цепи примерно одинаковыми, получим

$$S \sim \gamma \sum_{n=1}^N \omega^2 a^2 n^2 \sim \gamma \frac{N^3}{3} \omega^2 a^2, \quad (6)$$

где мы ввели величину a порядка длины связи. С другой стороны, на механической траектории скорость ДЭ (3) с точностью до знака должна быть равна скорости изменения ПЭ, которая оценивается формулой

$$\left| \frac{dU}{dt} \right| \sim |f_{12}| a \omega. \quad (7)$$

Сравнивая соотношения (6) и (7), получим оценку скорости поворота вокруг связи в случае жесткой цепи:

$$\omega_{rc} \sim \frac{3f_{12}}{\gamma a N^3}. \quad (8)$$

В интересном для рассмотрения случае число узлов цепи $N \gg 1$ и скорость поворота вокруг связи в случае жесткой цепи будет крайне мала ввиду огромного сопротивления среды для движения узлов, удаленных от оси поворота.

В случае гибкой цепи, когда возможна подстройка других узлов за счет поворотов по другим связям, сопротивление среды резко уменьшается, линейные скорости узлов становятся близкими по величине. Получаем следующие оценки:

$$S \sim \gamma \sum_{n=1}^N \omega^2 a^2 \sim \gamma N \omega^2 a^2. \quad (9)$$

Сравнивая соотношения (9) и (7), получаем для скорости поворота вокруг связи для гибкой цепи:

$$\omega_{fc} \sim \frac{f_{12}}{\gamma a N} \sim N^2 \omega_{rc}. \quad (10)$$

При $N \gg 1$ в случае гибкой цепи с возможностью компенсационных поворотов по связям скорость поворота по выбранной связи, а значит, и скорость уменьшения ПЭ возрастают на много порядков. В то же время скорость ДЭ пропорционально уменьшается по сравнению с величиной, которая была бы для жесткой цепи при скорости поворота, определяемой соотношением (6). Именно в этом смысле и нужно понимать выполнение принципа минимума скорости ДЭ при конформационных движениях в вязкой среде [9]. Впрочем, ниже этому принципу будет дано и строгое обоснование.

УРАВНЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ

Рассмотрим далее конформационную динамику макромолекулярной цепи с точки зрения уравнений механики. Имеем систему уравнений для узлов цепи [16,17]:

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

где члены вида R_i соответствуют силам реакции механических связей [17], если мы рассматриваем цепь с фиксированными длинами валентных связей и значениями валентных углов. По-

тенциальная энергия макромолекулярной цепи U определяется обычным образом [18,19]. В правой части уравнений (9) введена внешняя сила $f_i(t)$, которая может иметь и случайные компоненты. Если под $f_i(t)$ понимать белый шум вследствие тепловых флуктуаций, то в этом случае имеем дело с системой уравнений Ланжевена [20]. Ниже мы будем отмечать результаты, которые получаются для соответствующих уравнений Ланжевена.

Умножая каждое уравнение (11) на соответствующую скорость узла и суммируя, получаем

$$\frac{dE}{dt} + S = P(t), \quad (12)$$

где E – полная энергия цепи (сумма кинетической и потенциальной энергии узлов цепи), S – скорость ДЭ (3), $P(t)$ – мощность передаваемая узлами цепи от источников внешней силы:

$$P(t) = \sum_i \vec{f}_i(t) \dot{\vec{r}}_i. \quad (13)$$

Заметим, что работа сил реакции механических связей равна 0 [17] и соответствующая сумма исчезла из уравнения (12).

Рассмотрим эффекты тепловых флуктуаций, полагая, что $f_i(t)$ состоит из регулярной $f_i^0(t)$ и случайной $f_i^s(t)$ компонент. Случайные компоненты переменных будем отмечать верхним индексом “s”, а регулярные компоненты – верхним индексом “0”. Случайные компоненты сил $f_i(t)$ описывают тепловой шум с нулевым средним значением

$$\langle \vec{f}_i^s(t) \rangle = 0. \quad (14)$$

В соответствии с флуктуационно-диссипативной теоремой [20] корреляционная функция случайных сил имеет вид

$$\langle \vec{f}_i^s(t) \vec{f}_j^s(t') \rangle = 6k_B T \gamma_i \delta_{ij} \delta(t - t'). \quad (15)$$

Знак $\langle \dots \rangle$ обозначает усреднение по ансамблю. Представим переменную скорости узла также в виде суммы случайной и регулярной компонент скорости:

$$\dot{\vec{r}}_i(t) = \dot{\vec{r}}_i^0(t) + \dot{\vec{r}}_i^s(t). \quad (16)$$

Случайная компонента скорости является следствием тепловых флуктуаций и распределена по Максвеллу [20]. Корреляционная функция случайной компоненты скорости определяется известной формулой [9,20]:

$$\langle \ddot{r}_i^s(t) \ddot{r}_j^s(t') \rangle = \frac{3}{m_i} k_B T \delta_{ij} \exp\left(-\frac{\gamma_i}{m_i} |t - t'|\right). \quad (17)$$

Регулярная компонента скоростей является следствием действия соответствующих градиентов потенциальной энергии цепи U и регулярных компонент внешних сил $f_i^0(t)$. Очевидно, что случайная компонента скорости и случайная сила не коррелируют ни с регулярной компонентой скорости, ни с какими либо иными регулярными функциями (например, градиентами потенциальной энергии) и

$$\begin{aligned} \langle \dot{r}_i^0(t) \dot{r}_j^s(t') \rangle &= 0; \quad \langle \dot{r}_i^0(t) \dot{f}_j^s(t') \rangle = 0; \\ \langle X^0(t) Y^s(t') \rangle &= 0, \end{aligned} \quad (18)$$

где X^0 и Y^s любые регулярные и случайные переменные соответственно. Для случайной компоненты скорости полезно также использовать следующие корреляционные функции [9]:

$$\langle \bar{\dot{r}}_i^s(t') \dot{r}_i^s(t + t') \rangle = \frac{6k_B T}{m_i} \gamma e^{-t/\tau_v} \theta(t), \quad (19)$$

где последний множитель – тета-функция Хевисайда (равна 1 при $t > 0$ и равна 0 при $t < 0$). Смысл этого множителя простой – случайная сила в момент времени t не зависит от значения скорости в предыдущий момент времени, в то время как скорость частицы в момент времени t сохраняет некоторую память об импульсе силы в предыдущий момент времени.

Нам также понадобится корреляционная функция случайных компонент скорости и ускорения узла цепи [9]:

$$\langle \ddot{r}_i^s(t + t') \ddot{r}_i^s(t') \rangle = -\text{sign}(t) \frac{3k_B T \gamma}{m_i^2} e^{-|t|/\tau_v}. \quad (20)$$

Первый множитель справа означает функцию, совпадающую со знаком t .

Умножая уравнения (11) на величину скорости узла в момент времени $(t + 0)$, проводя усреднение и суммируя, получим с учетом корреляционных функций (14)–(20):

$$\begin{aligned} \sum_i \{ m_i [\langle \ddot{r}_i^s(t) \dot{r}_i^s(t + 0) \rangle + \ddot{r}_i^0(t) \dot{r}_i^0(t)] + \\ + \gamma_i [\langle \dot{r}_i^s(t) \dot{r}_i^s(t) \rangle + (\dot{r}_i^0(t))^2] \} + \frac{dU}{dt} = \\ = \sum_i \{ \langle \bar{\dot{r}}_i^s(t) \dot{r}_i^s(t + 0) \rangle + f_i^0(t) \dot{r}_i^0(t) \}. \end{aligned} \quad (21)$$

Напомним, что скорость изменения потенциальной энергии есть сумма градиентов потенциальной энергии, умноженных на соответствующий вектор скорости узла. В формуле (21) мы использовали также то обстоятельство, что регулярные функции в моменты времени t и в бесконечно близкий момент (в данном случае $t + 0$) совпадают. Используя соотношения (17), (19) и (20), получаем аналог формулы (12):

$$\frac{dE^0}{dt} + S^0 = P^0(t) = \sum_i f_i^0(t) \dot{r}_i^0(t), \quad (22)$$

где верхний индекс «0» обозначает регулярные компоненты полной энергии цепи, скорости диссипации энергии и мощности воздействия регулярных внешних полей $f_i^0(t)$. Обычно, например, в задачах фолдинга $P^0(t) = 0$. Однако этот член может оказаться интересным при анализе воздействия электромагнитных или акустических полей на конформационные переходы.

Аналогичный (22) результат можно получить и путем умножения уравнений (11) на соответствующие скорости узлов цепи в момент времени $(t - 0)$. В этом случае, согласно (19), усредненные величины справа в уравнении (21) будут равны нулю. Первые усредненные слагаемые слева, согласно (20), изменят знак и сократятся с вкладами случайных компонент скорости в диссипацию энергии. Ниже мы будем опускать верхний индекс «0», подразумевая соответствующие регулярные значения переменных.

ПРИНЦИП МАКСИМУМА СКОРОСТИ УМЕНЬШЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ

Как уже неоднократно отмечалось [1,2–4,6,15,21], в растворе силы трения для конформационных движений на порядки преобладают над инерциальными силами и в формуле (22) вклад производной от кинетической энергии цепи, связанной с движением под действием градиентов потенциальной энергии, пренебрежимо мал. В отсутствие регулярных внешних сил энергетический баланс системы определяется следующим уравнением [9]:

$$\frac{dU}{dt} + S = 0, \quad (23)$$

или, более подробно

$$\sum_i \left(\frac{\partial U}{\partial \bar{r}_i} + \gamma_i \dot{r}_i \right) \dot{r}_i = 0. \quad (24)$$

Фактически эти уравнения выражают закон сохранения энергии в системе «макромолекулярная цепь – растворитель». Уменьшение потенциальной энергии цепи равно энергии переданной среде в виде тепла. Покажем, что механические траектории отвечают условию максимальной скорости убывания ПЭ при условии выполнения закона сохранения энергии в системе «макромолекула – среда». Для этого воспользуемся методом множителей Лагранжа [22] и найдем экстремум скорости уменьшения ПЭ при условии (24). Рассмотрим вспомогательную функцию

$$\Phi_1 = -\frac{dU}{dt} + \lambda \left(\frac{dU}{dt} + S \right). \quad (25)$$

Дифференцируя уравнение (25) по скоростям узлов, получаем уравнения для определения экстремума при выполнении условия (23):

$$\frac{\partial \Phi_1}{\partial \dot{r}_i} = (\lambda - 1) \frac{\partial U}{\partial \dot{r}_i} + 2\lambda \gamma_i \dot{r}_i = 0. \quad (26)$$

Принимая во внимание уравнение (24), находим $\lambda = -1$, т.е. условию экстремума скорости уменьшения ПЭ макромолекулы отвечают уравнения

$$\gamma_i \dot{r}_i^0 = -\frac{\partial U}{\partial \dot{r}_i}, \quad (27)$$

которые являются уравнениями механики для узлов цепи в условиях вязкой среды. Верхний индекс 0 для величины скорости обозначает, что при этом значении скорости имеется экстремум функции (25). При найденном значении множителя Лагранжа вторые производные уравнения (25) отрицательны и найденный экстремум есть максимум скорости уменьшения ПЭ при выполнении условия баланса энергии в системе. Можно написать в явном виде зависимость скорости уменьшения ПЭ макромолекулы при отклонении от механической траектории:

$$\varepsilon_1 = -\frac{dU}{dt} = \varepsilon_0 - \sum_i \gamma_i (\dot{r}_i - \dot{r}_i^0)^2. \quad (28)$$

Величина скорости уменьшения ПЭ в точке экстремума определяется с учетом уравнения (27):

$$\varepsilon_0 = -\sum_i \frac{\partial U}{\partial \dot{r}_i} \dot{r}_i^0 = \sum_i \frac{1}{\gamma_i} \left(\frac{\partial U}{\partial \dot{r}_i} \right)^2. \quad (29)$$

Поясним смысл формул (27)–(29). Уравнение (27) определяет скорости узлов цепи при заданной мгновенной конфигурации макромолекулы в момент времени t . Градиенты потенциальной энергии вычисляются для этой конфигурации макромолекулы (в точке конфигурационного пространства $\{r_i\}$). Эта конфигурация характеризуется скоростью уменьшения ПЭ (29). При виртуальном отклонении скоростей узлов от уравнения движения (27) (но при соблюдении условия (23)) скорость уменьшения ПЭ описывается формулой (28). Роль тепловых флуктуаций и стохастической компоненты скорости (17) заключается в том, что стартовые конфигурации для процесса релаксации, описываемого уравнениями движения (27), «размываются» по поверхности потенциальной энергии в соответствии с распределением состояний по энергии [20]. Более подробное обсуждение этих эффектов выходит за рамки данной статьи.

Заметим, что если мы вместо уравнения (21) воспользуемся более полным соотношением (20) и найдем при этом условии экстремум скорости убывания полной энергии цепи, включая энергию, передаваемую от источника внешних сил, т.е. величины $-\left[\frac{dE}{dt} - P(t) \right]$, то с помощью аналогичной процедуры получим уравнения механики

$$m_i \ddot{r}_i + \gamma_i \dot{r}_i + \frac{\partial U}{\partial \bar{r}_i} = \bar{f}_i(t), \quad (30)$$

соответствующие максимуму скорости убывания данной величины в вязкой среде.

В случае системы с механическими связями мы должны принять дополнительно во внимание следующие соотношения для сил реакции связей R_i [15]:

$$\sum_i \left[\frac{\partial U}{\partial \bar{r}_i} - \bar{R}_i \right] = 0; \quad \sum_i \bar{R}_i \dot{r}_i = 0. \quad (31)$$

Учитывая эти соотношения и производя описанные выше процедуры, мы получаем уравнения механики в общем виде (9).

Таким образом, может быть сформулирован вариационный принцип, которому удовлетворяют механические траектории и который удобен для анализа поведения макромолекулярной цепи в вязкой среде. Согласно этому принципу, конформационные движения цепи будут происходить таким образом, чтобы скорость уменьшения энергии (в сильно вязкой среде – потенциальной энергии) цепи была максимальной при условии соблюдения равенства скорости

уменьшения энергии цепи и скорости диссипации энергии в тепло. Отметим, что этот принцип выполняется и в случае наличия внешних воздействий на макромолекулярную цепь с той разницей, что из скорости изменения энергии мы должны вычесть мощность, передаваемую цепи от внешних источников силы.

ПРИНЦИП МИНИМУМА СКОРОСТИ ДИССИПАЦИИ ЭНЕРГИИ

Полученный выше принцип максимума скорости уменьшения потенциальной энергии находится в кажущемся противоречии с принципом минимума ДЭ, так как согласно закону сохранения энергии (23) эти величины равны друг другу. Такого типа противоречия иногда критически обсуждаются в связи с похожими принципами в неравновесной термодинамике [23], служат предметом различных недоразумений [24], и ситуация часто выглядит достаточно запутанной. На самом деле никакого противоречия здесь нет, и рассматриваемая система позволяет это очень наглядно показать. Дело в том, что эти два принципа работают в разных областях пространства скоростей. Эти области имеют только одну общую точку, отвечающую выполнению условий, накладываемых уравнениями механики. Данная точка является экстремальной одновременно и для скорости уменьшения ПЭ (максимум) и для скорости ДЭ (минимум).

Рассмотрим поведение функции диссипации энергии при заданном значении скорости уменьшения потенциальной энергии (ограничиваемся только случаем очень вязкой среды). Итак, пусть задана конечная величина скорости убывания потенциальной энергии

$$\varepsilon_2 = - \sum_i \frac{\partial U}{\partial \dot{\vec{r}}_i} \dot{\vec{r}}_i \quad (32)$$

Аналогично рассмотренному выше найдем экстремум скорости диссипации энергии S (3) при условии (32). Используем метод множителей Лагранжа и введем вспомогательную функцию

$$\Phi_2 = S - \lambda (\varepsilon_2 + \sum_i \frac{\partial U}{\partial \dot{\vec{r}}_i} \dot{\vec{r}}_i). \quad (33)$$

Дифференцируя (33) по скоростям и приравнявая производные к нулю, получим условия экстремума:

$$\dot{\vec{r}}_{i0} = \frac{\lambda}{2\gamma_i} \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i}. \quad (34)$$

Подставляя (34) в (32), с учетом (31) получаем для множителя Лагранжа:

$$\lambda = - \frac{2\varepsilon_2}{\varepsilon_0}. \quad (35)$$

Комбинируя выражения (3), (34) и (35), получаем для функции скорости диссипации энергии наглядную формулу с минимальным значением $S = S_0$:

$$S = S_0 + \sum_i \gamma_i (\dot{\vec{r}}_i - \dot{\vec{r}}_{i0})^2, \quad (36)$$

где

$$S_0 = \sum_i \gamma_i \dot{\vec{r}}_{i0}^2 = \frac{\varepsilon_2^2}{\varepsilon_0} = \varepsilon_0 \quad (37)$$

(последнее равенство в (37) реализуется только на механической траектории (27)).

При анализе экстремума скорости диссипации энергии мы изначально полагали скорость уменьшения потенциальной энергии постоянной, но произвольной. Однако если мы полагаем, что $\varepsilon_2 = \varepsilon_0$, то уравнение (34) для скоростей, отвечающих экстремуму скорости диссипации энергии, совпадает с аналогичным уравнением (27), полученным из принципа максимума скорости уменьшения потенциальной энергии.

На механической траектории $\varepsilon_2 = \varepsilon_0$ и S в соответствии с уравнениями (36) и (37) имеет минимум, равный S_0 , который также равен скорости уменьшения потенциальной энергии ε_0 . Но само значение этого минимума или величины S_0 , как и ε_0 , на механической траектории согласно вышепроведенному рассмотрению (см. формулы (26)–(29)) имеет максимум! Эту тонкость и нужно иметь в виду при сравнении двух вариационных принципов, которые обсуждены выше.

Есть еще одна тонкость для восприятия обсуждаемых вариационных принципов, на которую необходимо обратить внимание. Имеется соблазн получить более общую формулу для скорости диссипации энергии и при рассмотрении отклонений от механической траектории полагать, что ε_2 и соответственно S_0 , в уравнении (37) уменьшаются в соответствии с формулой (28) для ε_1 при отклонении скоростей от точки экстремума (27). В этом случае мы

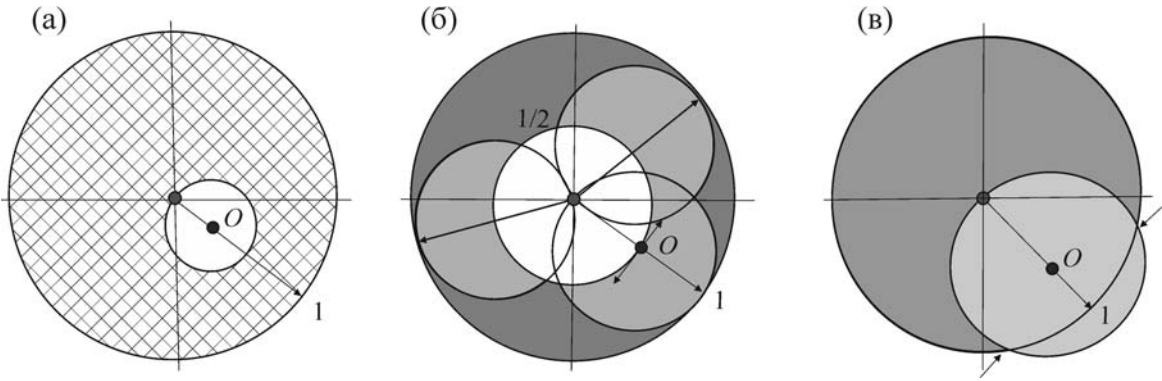


Рис. 2. Геометрическое представление динамики системы взаимодействующих частиц в вязкой среде. (а) – Гиперсфера единичного радиуса в пространстве нормированных скоростей (38) и гиперсфера (41) с центром в точке O и диаметром меньше единицы (при $S > \epsilon$). Скорость диссипации энергии больше скорости уменьшения потенциальной энергии, нет точек пересечения гиперсфер и движение невозможно. Чтобы движение стало возможным необходимо увеличить радиус гиперсферы (41), т.е. уменьшить скорость диссипации энергии до реализации касания гиперсфер. (б) – Случай $S = \epsilon$, имеется точка касания гиперсфер, механическое движение может быть представлено как движение центра O по гиперсфере с радиусом $1/2$. (в) – Случай $S < \epsilon$, имеется множество точек пересечения гиперсфер (на двумерном рисунке их две), нарушение принципов детерминизма в классической механике и движение невозможно.

бы получили для зависимости S от отклонений скоростей движения от координат точки экстремума параболу 4-й степени с максимумом (!) в 0. Но такое расширительное толкование формулы (37) оказывается совершенно некорректным. Дело в том, как мы это уже отмечали выше, что изменения скоростей в формулах (28) и (37) происходят в совершенно различных областях многомерного пространства скоростей. Ниже мы это наглядно продемонстрируем в связи с многомерным геометрическим подходом к конформационным движениям в вязкой среде.

ГЕОМЕТРИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОПИСАНИЮ КОНФОРМАЦИОННЫХ ДВИЖЕНИЙ

Движение узлов цепи можно рассмотреть и с другой, геометрической, точки зрения. Введем нормированные величины скоростей движения узлов цепи

$$\dot{z}_{i\alpha} = \dot{r}_{i\alpha} \sqrt{\frac{\gamma_i}{S}}, \quad (38)$$

где индекс $\alpha = 1, 2, 3$ отмечает декартовы компоненты вектора скорости. В этих переменных уравнение (3) для скорости диссипации энергии задает в пространстве скоростей с размерностью $3N$ гиперсферу единичного радиуса (рис. 2):

$$\sum_{i, \alpha} \dot{z}_{i\alpha}^2 = 1. \quad (39)$$

Введем также нормированные значения силовых переменных, входящих в уравнение баланса энергии (12):

$$F_{i\alpha} = [f_{i,\alpha}(t) - \frac{\partial U}{\partial r_{i,\alpha}} - m_i \ddot{r}_{i,\alpha}] \sqrt{\frac{1}{\gamma_i S}}. \quad (40)$$

В этих переменных уравнение баланса энергии (12) приводится к виду

$$\sum_{i, \alpha} [\dot{z}_{i\alpha} - \frac{1}{2} F_{i,\alpha}]^2 = \frac{1}{4} \sum_{i, \alpha} F_{i,\alpha}^2 = \left(\frac{\sqrt{\epsilon}}{2\sqrt{S}} \right)^2. \quad (41)$$

Уравнение (41) описывает в пространстве скоростей узлов цепи гиперсферу радиуса $0,5(\epsilon/S)^{1/2}$. Величина ϵ здесь определена как

$$\epsilon = \sum_{i, \alpha} \frac{1}{\gamma_i} [f_{i,\alpha}(t) - \frac{\partial U}{\partial r_{i,\alpha}} - m_i \ddot{r}_{i,\alpha}]^2. \quad (42)$$

Она имеет размерность мощности, не зависит явно от S и определяется силами, действующими на узлы цепи и их коэффициентами трения. В сильно вязкой среде и отсутствии внешних сил величина ϵ на механической траектории равна ϵ_0 – скорости убывания потенциальной энергии макромолекулярной цепи (29).

Положение центра гиперсферы (39) в данный момент времени находится в точке O

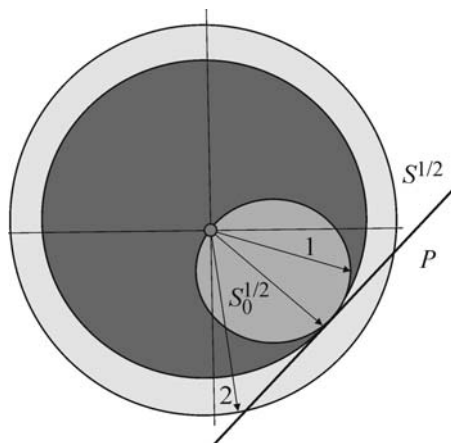


Рис. 3. Гиперсферы диссипации энергии (44) и гиперсфера сохранения энергии (45). Гиперплоскость P нормальна к радиусу вектору, проведенному в точку касания и проходит через эту точку. Все вектора типа 2, лежащие на P , имеют одинаковые проекции на направление радиуса вектора в точку касания (соответствуют постоянному значению скорости уменьшения ПЭ), но принадлежат гиперсферам (44) с большим радиусом (скоростью ДЭ). Вектора типа 1 лежат на гиперсфере (45) и их длина определяет скорость уменьшения ПЭ. Максимальное значение этой величины соответствует вектору типа 1, проведенному в точку касания гиперсфер.

(рис. 2) с координатами $\{F_{i\alpha}(t)\}$. Гиперсфера (41) проходит также через точку начала координат (рис. 2). В силу закона сохранения энергии точки траектории должны лежать на поверхности гиперсферы (41). С другой стороны, точки траектории должны также находиться и на поверхности гиперсферы (39). Поэтому если диаметр (41) меньше единицы (т.е. $S > \epsilon$), то общих точек у (39) и (41) нет и такой режим движения невозможен (рис. 2а). Уменьшение S до критического значения ϵ ($S = \epsilon$) приводит к касанию гиперсфер (рис. 2б) и появлению точки траектории, разрешенной законами механики. Дальнейшее уменьшение S ($S < \epsilon$) приводит к наличию целой области пересечения гиперсфер (рис. 2в). Однако в силу требования единственности траектории [16] эта ситуация не разрешена в классической механике. Проведенное рассмотрение показывает, что скорость диссипации энергии на механической траектории должна иметь оптимальное значение. Увеличение скорости диссипации энергии выше пороговой величины нарушает закон сохранения энергии. Уменьшение S ниже пороговой величины ϵ не согласуется с принципами детерминизма в классической механике [16].

Рассмотренное выше геометрическое представление динамики цепи в очень вязкой среде самым наглядным образом позволяет понять

разницу между двумя обсуждаемыми вариационными принципами – максимума скорости уменьшения ПЭ макромолекулы и минимума скорости ДЭ.

Напомним, что в первом случае мы рассматривали экстремум скорости изменения ПЭ системы при выполнении условия сохранения баланса энергии (23), которому отвечают вектора в пространстве скоростей, концы которых лежат на гиперсфере (41). Во втором случае, мы рассматривали экстремум для скорости ДЭ при выполнении условия постоянной скорости уменьшения ПЭ (32). Уравнение (32) есть фактически скалярное произведение многомерного вектора скоростей движения частиц на вектор с компонентами, задаваемыми градиентами ПЭ. Решением этого уравнения (32) будут вектора в пространстве скоростей, концы которых лежат на гиперплоскости, нормальной к многомерному вектору градиента потенциальной энергии (рис. 3).

В данном контексте на рис. 3 удобнее для наглядности перейти от единичной гиперсферы скорости диссипации энергии к гиперсфере с радиусом $S^{1/2}$. Мы изменим масштаб приведенных скоростей и введем аналогично выражению (38)

$$\dot{X}_{i\alpha} = \dot{r}_{i\alpha} \sqrt{\gamma_i}. \quad (43)$$

Гиперсфера скорости ДЭ примет вид

$$\sum_i \dot{X}_{i\alpha}^2 = S, \quad (44)$$

а гиперсфера, отражающая закон сохранения энергии, –

$$\sum_{i,\alpha} \left[\dot{X}_{i\alpha} - \frac{1}{2\sqrt{\gamma_i}} \frac{\partial U}{\partial r_{i\alpha}} \right]^2 = \frac{1}{4} \sum_{i,\alpha} \frac{1}{\gamma_i} \left(\frac{\partial U}{\partial r_{i\alpha}} \right)^2 = \frac{1}{4} \epsilon_0. \quad (45)$$

На рис. 3 точка касания гиперсфер (44) и (45) в пространстве скоростей узлов цепи отвечает ситуации равенства длин векторов, проведенных в точку касания $S_0 = \epsilon_0$, в которой разрешено механическое движение в соответствии с уравнениями (27). Точка касания является экстремальной точкой для длин векторов, определяющих скорости уменьшения ПЭ (вектора типа 1) и скорости ДЭ (вектора типа 2). Отклонениям скоростей движения от экстремального значения в случае выполнения закона сохранения энергии (23) отвечают точки на гиперсфере (45). Отклонениям скоростей движения от экстремального значения в случае постоянного значения скорости уменьшения ПЭ

отвечают точки на гиперплоскости P , нормальной к вектору, проведенному в точку касания гиперсфер. На рис. 3 видно, что эти точки принадлежат гиперсферам (44) с большими радиусами $S^{1/2} > S_0^{1/2}$. Таким образом, отклонение скоростей движения от уравнения (27) по гиперплоскости, нормальной к вектору в точку касания, приводит к увеличению скоростей ДЭ от минимального значения. Отклонение скоростей движения от уравнения (27), ограниченное гиперсферой (45), приводит к уменьшению скорости убывания ПЭ от максимального значения.

Полученное геометрическое представление для движения системы взаимодействующих частиц в вязкой среде в пространстве скоростей полезно и в другом отношении. Координаты точки касания гиперсфер (39) и (41) на рис. 2б определяют значения скоростей движения узлов в данной точке траектории в момент времени t . В предельном случае, если частицы не взаимодействуют друг с другом, а движутся в постоянном силовом поле (как, например, в случае седиментации взвешенных в растворе частиц), то координаты центра гиперсферы (39) и точки касания гиперсфер не меняются во времени и скорости оседания частиц остаются постоянными. В этом случае вектор, проведенный из начала координат в точку касания и проходящий через центр гиперсферы (39), сохраняет направление. Если частицы (или узлы цепи) взаимодействуют между собой, то центр гиперсферы (39) движется по поверхности гиперсферы с радиусом $1/2$ (рис. 2б), а конец вектора, соединяющего начало координат, центр гиперсферы (39) и точку касания гиперсфер, описывает на поверхности (37) некую весьма сложную траекторию. Присутствие в (38) случайной силовой компоненты или теплового шума (заметим, что при формулировке рассматриваемого геометрического подхода мы не вводили никаких ограничений на вид сил, действующих на узлы цепи) «размазывает» траектории по поверхности единичной гиперсферы более равномерно.

В пределе очень большой размерности гиперсферы ($3N \gg 1$) плотность точек траектории на гиперсфере оказывается практически равномерной [25,26], и можно воспользоваться стандартной процедурой для определения вклада каждой степени свободы в эту плотность. Для этого рассматриваются проекции поверхности гиперсферы на выбранную ось [26] (рис. 4). В рассматриваемом контексте таким способом определяется вклад в скорость диссипации энергии отдельных степеней свободы (или узлов цепи). Рассмотрим, например, сечение гиперсферы (39) гиперплоскостью с постоянным зна-

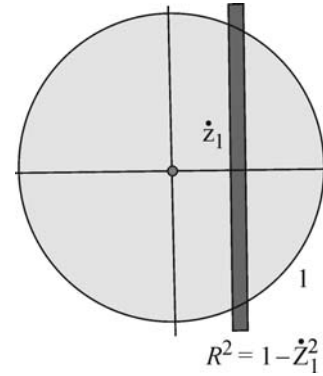


Рис. 4. Сечение гиперсферы скорости диссипации энергии единичного радиуса (39) гиперплоскостью с постоянным значением заданной компоненты нормированной скорости Z_1 . В сечении получаем гиперсферу с размерностью на единицу меньше и радиусом $R_1 = 1 - Z_1^2$.

чением некоторой нормированной скорости (38). В сечении получаем гиперсферу размерности на единицу меньше и с радиусом $R_{j,\beta}$ (рис. 4):

$$R_{j,\beta}^2 = 1 - \dot{Z}_{j,\beta}^2 = \sum_{i, \alpha \neq j, \beta} \dot{Z}_{i,\alpha}^2 \quad (46)$$

Для достаточно длинной траектории и равномерном распределении точек траектории на гиперсфере скорости диссипации энергии (39) плотность вероятности того, что компонента скорости (j, β) будет равна заданному значению, определяется отношением площади поверхности сечения (46) к площади поверхности единичной гиперсферы (39). Напомним, что площадь поверхности гиперсферы радиуса R , вложенной в пространство размерности n , определяется следующей формулой (см. уравнение [26]):

$$S_n(R) = \frac{n\pi^{n/2}}{\Gamma(1 + n/2)} R^{n-1} \quad (47)$$

Таким образом, искомая плотность вероятности определяется отношением

$$\begin{aligned} \rho(\dot{Z}_{j,\beta}) &= \frac{S_{3N-1}(\sqrt{1 - \dot{Z}_{j,\beta}^2})}{S_{3N}(1)} = \quad (48) \\ &= \frac{(3N - 1)\pi^{-1/2}\Gamma[1 + 3N/2]}{3N\Gamma[1 + (3N - 1)/2]} (1 - \dot{Z}_{j,\beta}^2)^{(3N-2)/2} \end{aligned}$$

Воспользовавшись формулой Стирлинга для гамма-функций и асимптотикой последнего множителя при больших N , с точностью до членов порядка $1/N$ получаем гауссовское рас-

пределение для компонент скоростей узлов цепи:

$$\rho(\dot{Z}_{j,\beta}) = \sqrt{\frac{3N}{2\pi}} \exp\left(-\frac{3N}{2}\dot{Z}_{j,\beta}^2\right). \quad (49)$$

Пользуясь формулой (38) и вводя обозначение для удельной скорости релаксации энергии $\sigma = S/3N$, получим распределение для компонент скорости узлов цепи в явном виде:

$$\rho(\dot{\gamma}_{j,\beta}) = \sqrt{\frac{\gamma_i}{2\pi\sigma}} \exp\left(-\frac{\gamma_i}{2\sigma}\dot{\gamma}_{j,\beta}^2\right). \quad (50)$$

Из выражения (50) следует, что скорость диссипации энергии в пределе больших N на длинных траекториях равномерно распределена по степеням свободы (см. также работы [10,13]). Из предыдущего рассмотрения (см. формулу (27) и рис. 2б) следует, что скорость ДЭ и скорость уменьшения ПЭ цепи связаны друг с другом для каждой степени свободы. В вязкой среде скорости уменьшения ПЭ оказываются также равномерно распределенными по степеням свободы, т.е. при конформационной релаксации или фолдинге репрезентативная точка стремится в среднем гладко спускаться по потенциальному рельефу в минимум энергии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показывает, что в системе взаимодействующих частиц в сильно вязкой среде (для конформационных движений узлов цепи) механическое движение происходит в соответствии с вариационным принципом максимума скорости уменьшения энергии (потенциальной энергии) цепи. Наличие тепловых флуктуаций сохраняет этот вывод для регулярных компонент скоростей движения репрезентативной точки. Результат обобщается и на случай воздействия внешних сил на узлы макромолекулярной цепи. В этом случае вариационный принцип сводится к максимуму скорости убывания энергии цепи за вычетом мощности, передаваемой цепи от источника внешних сил. При заданном значении скорости убывания потенциальной энергии цепи в сильно вязкой среде скорость диссипации энергии имеет минимум на механической траектории. Значение этого минимума совпадает со скоростью уменьшения потенциальной энергии цепи. Эти два принципа не находятся в противоречии, так как справедливо при вариациях скоростей движения узлов цепи в различных многомерных областях пространства скоростей.

Для конформационных движений макромолекулярной цепи в соответствии с уравнениями механики имеется наглядное геометрическое представление. Траектория движения узлов цепи соответствует движению конца радиус-вектора по поверхности гиперсферы скорости диссипации энергии. Причем радиус-вектор должен проходить также через точку с координатами, определяемыми силами, действующими на узлы цепи. В процессе движения последняя точка движется вокруг центра по радиусу, равному половине скорости энергии диссипации. Такое геометрическое представление является полезным для установления общих статистических закономерностей для движения репрезентативной точки на многомерных энергетических ландшафтах в силу общих математических свойств сфер больших размерностей.

Автор признателен Ф.Ю. Попеленскому, А.А. Тужилину, О.А. Иванову, Г.М. Кобелькову и другим участникам совместного семинара биологического и механико-математического факультетов МГУ по структурной биологии за полезные обсуждения. Автор благодарен также М.П. Кирпичникову и А.Т. Фоменко за поддержку и внимание к работе.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ю. Гросберг и А. Р. Хохлов, *Статистическая физика макромолекул* (Наука, М., 1989).
2. А. Б. Рубин, *Биофизика*. Т. 1. *Теоретическая биофизика* (Институт компьютерных исследований, М.-Ижевск, 2013).
3. К. В. Шайтан, *Биофизика* **39**, 949 (1994).
4. К. В. Шайтан, *Хим. физика* **33** (7), 53 (2014).
5. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (М., 2002).
6. 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.
7. P. G. Wolynes, *Phil. Trans. Roy. Soc.* **363**, 453 (2005).
8. E. R. Henry, R. V. Best, and W. A. Eaton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 17880 (2013).
9. К. В. Шайтан, *Биофизика* **60**, 843 (2015).
10. К. В. Шайтан, *Биофизика* **62** (1), 5 (2017).
11. К. В. Шайтан, *Биофизика* **62** (6), 1084 (2017).
12. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **61**, 629 (2016).
13. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **62**, 249 (2017).
14. К. В. Шайтан, Ф. Ю. Попеленский и Г. А. Армеев, *Биофизика* **62**, 443 (2017).

15. К. В. Шайтан и С. С. Сарайкин, *Биофизика* **45**, 407 (2000).
16. Л. Д. Ландау и Е. М. Лифшиц, *Механика* (Наука, М., 1988).
17. С. М. Тарг, *Краткий курс теоретической механики*. Учеб. для втузов. 10-е изд., перераб. и доп. (Высш. шк., М., 1986).
18. D. Frenkel and V. Smit, *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications* (Academic, New York, 2002).
19. Н. К. Балабаев и К. В. Шайтан, в сб. *Методы компьютерного моделирования для исследования полимеров и биополимеров* (ЛКИ, Москва, 2009), сс. 35–62.
20. Ю. Л. Климонтович, *Статистическая физика* (Наука, М.: 1982).
21. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **14**, 1323 (1980).
22. В. А. Зорич, *Математический анализ* (МЦНМО, М., 2002), ч. 1.
23. И. Пригожин, *Введение в термодинамику необратимых процессов* (НИЦ «Регулярная и стохастическая динамика», Ижевск, 2001).
24. Г. Циглер, *Экстремальные принципы термодинамики необратимых процессов и механика сплошной среды* (Мир, М., 1966).
25. В. Д. Мильман, *Успехи мат. наук* **59**, 157 (2004).
26. В. А. Зорич, *Теория вероятностей и ее применения* **59**, 436 (2014).

Variational Principles in Mechanics of Conformational Motions of Macromolecules in a Viscous Medium

K.V. Shaitan* **

*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

Mechanics of conformational motions of macromolecules due to rotations around the valence bonds in a viscous medium is considered. Variational principles for the energy dissipation rate during conformational motions in a viscous medium and the rate of a decrease of the potential energy of a macromolecule during conformational relaxation are analyzed. We show that the principle of the maximum decrease rate of the system's potential energy follows from the condition of the equality of the energy dissipation rate and the rate of the potential energy. The seeming contradiction between this principle and the principle of the minimum rate of energy dissipation is resolved. We show that the rate of the energy dissipation must be optimal and minimal in order to simultaneously satisfy the conservation laws and fulfill deterministic nature of classical trajectories. Generalization and analysis of the effect of thermal fluctuations and external forces on the fulfillment of variational principles for the conformational relaxation of macromolecules are carried out. We have developed graphic geometric representations with the help of hyperspheres in the space of chain nodes velocities to describe conformational movements along many degrees of freedom in a viscous medium. The equipartition of the energy dissipation rates (and the rates of potential energy decrease) among the conformational degrees of freedom is discussed.

Keywords: conformational mobility, dynamics of macromolecules, Langevin equations, variational principles of mechanics, multidimensional geometry, energy dissipation rate, principle of the minimum rate of energy dissipation, principle of the maximum rate of potential energy decrease, folding, effect of viscosity on dynamics of macromolecules