

## СТРОЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ЛАНДШАФТОВ МАКРОМОЛЕКУЛ, ФОРМИРУЮЩИХ УНИКАЛЬНУЮ ПРОСТРАНСТВЕННУЮ СТРУКТУРУ

© 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 11.04.18 г.

Сформулирован парадокс сходимости для поверхности потенциальной энергии, представленной в виде суммы парных взаимодействий. Рассматриваются закономерности формирования многомерной поверхности потенциальной энергии в пространстве торсионных (двугранных) углов для макромолекул, которые формируют уникальную 3D-структуру. Показано, что для не хиральных макромолекул наличие единственного глобального минимума на поверхности потенциальной энергии невозможно. Хиральность пространственной структуры макромолекулы создает предпосылки для формирования единственного глобального минимума на поверхности потенциальной энергии. Проведено изучение строения модельной поверхности потенциальной энергии, для которой компоненты многомерного Фурье-разложения экспоненциально затухают с увеличением номеров гармоник. Предложен способ описания взаимодействия между конформационными степенями свободы в пространстве торсионных углов через задание функций распределения для линейных комбинаций номеров гармоник и развит соответствующий математический аппарат. Проведено изучение строения поверхности потенциальной энергии в случаях гауссовского и лоренцевского распределений линейных комбинаций номеров гармоник Фурье-разложения для этой поверхности. Показано, что свойства такой поверхности потенциальной энергии могут быть описаны путем введения двух обобщенных переменных. Для этой поверхности характерно наличие центральной воронки, которая ведет к глобальному минимуму энергии, и сателлитных воронок, которые являются ловушками при сворачивании цепи. В области конфигурационного пространства, соответствующего центральной воронке, возможен относительно быстрый фолдинг (достижение глобального минимума энергии). Подобное строение поверхности потенциальной энергии позволяет понять принципиальное различие между обратимым (в растворе) и необратимым (с помощью атомно-силового микроскопа) разрушением уникальной 3D-структуры макромолекулы.

*Ключевые слова:* поверхность потенциальной энергии, энергетическая воронка, энергетические ландшафты, топология конфигурационного пространства, структурная биология, фолдинг, обратимый и необратимый анфолдинг, хиральность, конформационная динамика.

**DOI:** 10.1134/S0006302918040014

Закономерности и правила формирования многомерных энергетических ландшафтов и уникальной пространственной структуры биополимеров продолжают оставаться одним из вызовов для современной молекулярной биофизики [1–6]. С практической точки зрения оказалось полезным применение статистических методов предсказания пространственных структур гомологичных белков [7,8]. Однако существование огромного числа белков с разнообразной аминокислотной последовательностью и уникальной пространственной структурой ставит вопрос о фундаментальных физических

принципах, лежащих в основе этого явления. Для инженерии 3D-структур белков [9] было бы также очень полезным понять физические причины вариабельности, с одной стороны, и консервативности отдельных элементов, с другой стороны, при изменениях аминокислотной последовательности. Формально правильная точка зрения на проблему состоит в том, что энергетический ландшафт полимерной (полипептидной) цепи устроен неким специальным образом и формирует энергетическую воронку с глобальным минимумом, соответствующим определенной (требуемой) конформации цепи [1, 10–12]. Репрезентативная точка скатывается в этот минимум в процессе фолдинга макромо-

Сокращение: ППЭ – поверхность потенциальной энергии.

лекулярной цепи. В рамках этой концепции остается непонятным, каким образом получается так, что сложнейшая поверхность в пространстве многих тысяч измерений оказывается устроена таким образом, что репрезентативная точка находит путь в единственный глобальный минимум и не захватывается в процессе движения во множестве других минимумов на этой поверхности. В этой связи существует известная гипотеза о том, что в процессе эволюции были отобраны только такие структуры, для которых энергетические воронки (ландшафты) являются достаточно гладкими и «правильно устроенными» (принцип минимальной фрустрации) [13].

Не отрицая важности роли эволюции в формировании молекулярного уровня живой материи, следует отметить, что этот процесс должен иметь определенные физические предпосылки, которые в применении к данному случаю сводятся к закономерностям формирования энергетических ландшафтов и правилам движения репрезентативной точки по этим ландшафтам. Ранее мы рассмотрели роль вязкости среды в формировании коллективных конформационных мод и соответствующих эффектов для движения репрезентативной точки на многомерных ландшафтах [14–18]. Один из выводов состоит в том, что на многомерных ландшафтах вязкое трение узлов цепи в растворителе приводит к тому, что репрезентативная точка обходит резкие неровности потенциальной поверхности с относительно низкой размерностью [14–18].

В концепции энергетической воронки с точки зрения общепринятых представлений содержится и другой скрытый парадокс – парадокс сходимости суммы вкладов в потенциальную энергию биополимера, который долго оставался в тени. Согласно обычно принятому стилю рассуждений энергетический ландшафт (или многомерная поверхность потенциальной энергии  $U$ ) определяется в основном суммой парных атом-атомных взаимодействий [19,20]  $u_{ij}$  (ван-дер-ваальсовы и кулоновские взаимодействия валентно не связанных атомов):

$$U \sim \sum_{ij} u_{ij}. \quad (1)$$

При реальных длинах полимерных цепей сумма (1) содержит миллионы знакопеременных слагаемых, каждое из которых относительно невелико по модулю. Такие ряды плохо сходятся или не сходятся вообще [21], и остается совершенно непонятным, каким образом на основе сумм типа (1) возможно создать природные алгоритмы и эволюцию формирования макромолекулярных цепей с заданными параметрами энергетического ландшафта (положение

глобального минимума, его глубина и пр.). Причем это должны быть очень надежные и устойчивые принципы формирования ландшафтов, на которых основано функционирование живых систем. И если широко известный парадокс Левинталя [22] относительно скорости фолдинга полипептидной цепи имеет вполне рациональные объяснения, сводящиеся к рельефу энергетической воронки [1,10–13], особенностям движения на многомерных поверхностях в условиях сильного трения [14–18,23] и стадийности процесса фолдинга [1,24–27], то парадокс сходимости потенциальной энергии к энергетическим ландшафтам с «нужными» [13] параметрами остается непонятным. Ниже мы рассматриваем некоторые общие закономерности строения многомерных энергетических ландшафтов макромолекул с использованием развитых ранее представлений, основанных на использовании топологии конфигурационного пространства систем с конформационной подвижностью [4,5,12,28].

#### ФУРЬЕ-РАЗЛОЖЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ НА МНОГОМЕРНОМ ТОРЕ ДУВГРАННЫХ УГЛОВ И ЭФФЕКТ ХИРАЛЬНОСТИ СТРУКТУРЫ МАКРОМОЛЕКУЛЫ

Поверхность потенциальной энергии (ППЭ) конформационно подвижной макромолекулы является периодической функцией торсионных (двугранных) углов. Ранее было показано, что ППЭ конформационно подвижной макромолекулы может быть представлена в виде целочисленного многомерного Фурье-разложения [12]

$$U(\bar{\phi}) = \sum_{\bar{n}} a(\bar{n}) \cos[\bar{n}\bar{\phi} + \phi(\bar{n})], \quad (2)$$

где введен  $N$ -мерный вектор двугранных углов (заданный на  $N$ -мерном торе) и определены вектора координат узлов  $N$ -мерной кубической решетки с единичным шагом

$$\bar{\phi} = (\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_N); \quad \bar{n} = (n_1, n_2, \dots, n_N), \quad (3)$$

$$n_i = 0, \pm 1, \pm 2, \dots; \quad -\pi \leq \phi_i \leq \pi.$$

Скалярное произведение под знаком косинуса определено стандартным образом

$$\bar{n}\bar{\phi} = \sum_{i=1}^N n_i \phi_i. \quad (4)$$

Сутевая информация о строении энергетического ландшафта содержится в коэффициен-

тах разложения  $a(\bar{n})$  и фазах  $\phi(\bar{n})$ . Заметим, что коэффициенты разложения  $a(\bar{n})$  могут быть выбраны неотрицательными при соответствующем выборе фаз.

Разложение (2) позволяет понять роль хиральности звеньев макромолекулы при формировании энергетического ландшафта. Как известно, проблема хиральности биомолекул обсуждалась ранее с точки зрения предбиологической эволюции (см., например, работы [29, 30]). В этом разделе мы обращаем внимание на другой аспект данной проблемы, связанный с влиянием хиральности на общие свойства ППЭ биополимера.

Рассмотрим ситуацию, когда макромолекула не является хиральной, т.е. ее структура не меняется при зеркальном отображении. Из рис. 1 видно, что при зеркальном отображении молекулы ее двугранные углы меняют знак, а потенциальная энергия молекулы при отражении в плоскости не изменяется. Поэтому должна существовать система отсчета углов, в которой потенциальная энергия нехиральной молекулы будет четной функцией вектора двугранных углов:

$$U(\bar{\Phi}) = U(-\bar{\Phi}). \quad (5)$$

Это обстоятельство сразу накладывает ограничения на фазы в разложении (2):

$$\phi(\bar{n}) = 0, \pi. \quad (6)$$

Четность ППЭ в соотношении (5) также показывает, что выбор начала отсчета двугранных углов в выражении (2) для нехиральных структур должен быть согласован таким образом, чтобы за 0 принималась такая конформация макромолекулы, которая имеет плоскость симметрии. Обычно это напряженная конформация, в которой ППЭ имеет максимум. В силу четности ППЭ для нехиральной макромолекулы у нее не может быть выделенного глобального минимума, а имеются по крайней мере два симметрично расположенных минимума на ППЭ (рис. 2а). При большом числе звеньев цепи будет формироваться большое число симметрично расположенных минимума на ППЭ.

Ситуация меняется для хиральных макромолекул, структура которых не сохраняется при зеркальном отображении, хотя энергии зеркальных конформаций совпадают. Соотношение (5) в этом случае не имеет места и должно быть заменено на

$$U_-(\bar{\Phi}) = U_+(-\bar{\Phi}), \quad (7)$$

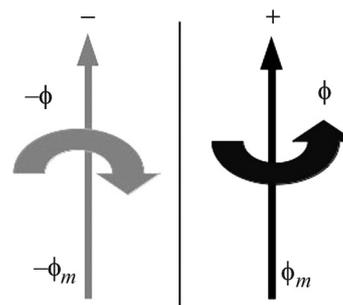


Рис. 1. Изменение знака угла поворота при отражении в плоскости.

где индексы  $-$  и  $+$  соответствуют ППЭ для макромолекул с противоположной хиральностью, которые зеркально симметричны. В этом случае создаются предпосылки для формирования глобального минимума на ППЭ. Глобальный минимум, например, для  $U_-$  будет формироваться в точке с координатами

$$\bar{\Phi}_m = (\Phi_{1m}, \Phi_{2m}, \dots, \Phi_{Nm}) \quad (8)$$

при выполнении следующих соотношений для фаз разложения (2):

$$\phi(\bar{n}) = \pi - \bar{\Phi}_m \bar{n} = \pi - \sum_{i=1}^N n_i \phi_{im}. \quad (9)$$

Условие (9) является достаточным, и в этом случае разложение (2) принимает вид

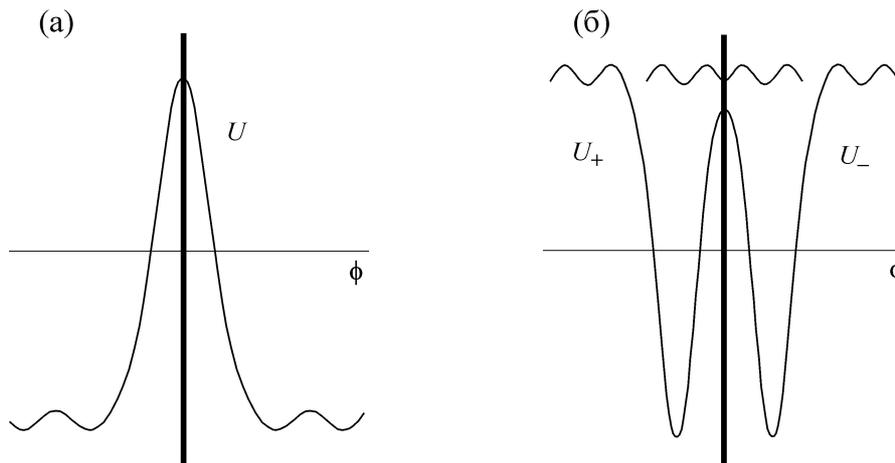
$$U_-(\bar{\Phi}) = -\sum_{\bar{n}} a(\bar{n}) \cos[\bar{n}(\bar{\Phi} - \bar{\Phi}_m)]. \quad (10)$$

При выполнении условия (9) формируется самый глубокий из возможных минимумов при заданных неотрицательных коэффициентах разложения. Конечно, возможно существование глобальных минимумов и при более сложных индивидуальных фазовых соотношениях, но в этом случае не возникает регулярных правил их формирования, на которые можно было бы надеяться, исходя из физического контекста проблемы.

Для зеркально симметричной хиральной структуры мы будем иметь разложение, которое отличается знаком  $\bar{\Phi}_m$ :

$$U_+(\bar{\Phi}) = -\sum_{\bar{n}} a(\bar{n}) \cos[\bar{n}(\bar{\Phi} + \bar{\Phi}_m)]. \quad (11)$$

На рис. 2б схематически изображено изменение ППЭ при изменении хиральности макромолекулы. Если точку с координатами  $\bar{\Phi}_m$  выбрать в формуле (10) за начало отсчета двугранных углов, то ППЭ является четной функ-



**Рис. 2.** (а) – ППЭ для нехиральной молекулы  $U$  является четной функцией углов в выбранной системе отсчета; (б) – ППЭ для хиральных изомеров молекулы  $U_-$  и  $U_+$  зеркально отражаются в плоскости при изменении хиральности.

цией при изменении знака вектора разности  $(\bar{\phi} - \bar{\phi}_m)$ .

Отметим, что хиральность макромолекулы является только предпосылкой для существования состояний с выделенным глобальным минимумом на ППЭ, в то время как отсутствие хиральности практически гарантирует отсутствие выделенного (единственного) глобального минимума. Уместно в этой связи привести пример различия в динамическом поведении полиглицина (нехиральная структура) и полиаланина (хиральная структура). Полиглицин не формирует вторичной структуры, в то время как минимальная химическая модификация (замена водорода на метил в аланине) приводит к формированию полиаланином устойчивой альфа-спирали [1,12,23].

#### ПОВЕРХНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ В ПРИБЛИЖЕНИИ ПРОСТОГО ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОГО ЗАТУХАНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ РАЗЛОЖЕНИЯ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ НОМЕРОВ ГАРМОНИК

Обсудим строение некоторых модельных ППЭ при определенных предположениях о виде коэффициентов разложения  $a(\bar{n})$ . Согласно общим представлениям [31], для физически разумной функции коэффициенты разложения в ряд Фурье должны достаточно быстро убывать при увеличении номеров гармоник. Конкретные варианты таких зависимостей могут быть в первом приближении установлены из анализа имеющихся силовых полей для моделирования динамики биополимеров [20,32]. Однако в данной статье нас интересуют только общие эф-

фекты, которые мы рассмотрим на примерах, когда убывание коэффициентов разложения имеет экспоненциальный характер. Рассмотрим вариант, когда ряд (10) начинается с некоторых наибольших значений номеров гармоник  $n_{i0}$ , а коэффициенты разложения имеют мультипликативный вид:

$$a(n_1, n_2, \dots, n_N) = a_0 \exp\left[-\sum_i \varepsilon_i (|n_i| - n_{i0})\right]; \quad (12)$$

$$|n_i| \geq n_{i0} \geq 0.$$

Введем следующую полезную для дальнейшего анализа функцию ( $\varepsilon > 0$ ):

$$F(\phi, \varepsilon, n_0) = \sum_{|n| \geq n_0} e^{-\varepsilon(|n| - n_0)} \cos n\phi =$$

$$= -\delta_{0n_0} + e^{in_0\phi} \sum_{n=0}^{\infty} e^{i\phi - \varepsilon)n} + CC = \quad (13)$$

$$= \frac{e^\varepsilon \cos n_0\phi - \cos(n_0 - 1)\phi}{\text{ch}\varepsilon - \cos\phi} - \delta_{0n_0},$$

где  $CC$  – комплексно сопряженные слагаемые. При  $n_0 = 0$  символ Кронекера в выражении (13) равен единице (в ином случае – равен нулю) и функция  $F$  принимает вид

$$F(\phi, \varepsilon, 0) = \frac{\text{sh}\varepsilon}{\text{ch}\varepsilon - \cos\phi}. \quad (13a)$$

Функция  $F$  на рассматриваемом интервале значений углов имеет глобальный максимум ( $-F$  имеет глобальный минимум) при  $\phi = 0$  (рис. 3). Если  $\varepsilon \gg 1$ , то выражение (13) имеет простую асимптотику:

$$F(\phi, \varepsilon, n_0) \sim 2\cos n_0\phi; \quad \varepsilon \gg 1. \quad (14)$$

В этом случае работает практически только первый член ряда (13).

В более интересном случае ( $\varepsilon \ll 1$ ), когда результат получается сложением большого числа членов ряда, получаем асимптотику для функции  $F$ , которая при малых отклонениях угла от глобального экстремума имеет вид

$$F(\phi, \varepsilon, n_0) \sim 2 \frac{\varepsilon - \left(n_0 - \frac{1}{2}\right)\phi^2}{\varepsilon^2 + \phi^2}; \quad (15)$$

$$\varepsilon \ll 1; \quad \phi \ll 1.$$

Функция (15) имеет резкий максимум при  $\phi = 0$ . Из числителя выражения (15) видно, что существенные отклонения от лоренцевской формы происходят при значении угла

$$\phi \sim \sqrt{\varepsilon/(n_0 - 1/2)}. \quad (16)$$

Представляя в формуле (10) косинус скалярного произведения через произведение комплексных экспонент и выбирая для зависимостей  $a(\bar{n})$  модельную функцию (12) с учетом формулы (13), получим выражение для соответствующей ППЭ

$$U_-(\bar{\phi}) = -a_0 \prod_{i=1}^N F(\phi_i - \phi_{im}, \varepsilon_i, n_{i0}). \quad (17)$$

Компактность формулы (17) обусловлена используемым модельным представлением коэффициентов разложения (10) в виде произведения четных функций (12), в результате чего при перемене мест операций суммирования и произведения под знаком произведения оказываются вещественные функции. При  $\varepsilon_i \gg 1$  ППЭ (17) представляет собой произведение косинусов (рис. 4а)

$$U_-(\bar{\phi}) \sim -a_0 2^N \prod_{i=1}^N \cos n_{i0}(\phi_i - \phi_{im}); \quad (18)$$

$$\varepsilon \gg 1.$$

$$U_-(\bar{\phi}) \sim -a_0 \prod_{i=1}^N \frac{\{\varepsilon_i \cos n_{i0}(\phi_i - \phi_{im}) - 2\sin[(n_{i0} - \frac{1}{2})(\phi_i - \phi_{im})]\sin \frac{1}{2}(\phi_i - \phi_{im})\}}{\left[\frac{\varepsilon_i^2}{2} + 2\sin^2 \frac{1}{2}(\phi_i - \phi_{im})\right]}; \quad \varepsilon_i \ll 1. \quad (20)$$

Так как диапазон изменения углов задан от  $-\pi$  до  $\pi$ , то других точек минимума значений

Если  $n_{i0} = 1$ , то мы имеем простую воронку с глобальным минимумом; при  $n_{i0} > 1$  получаем воронку с осцилляциями более мелкими по глубине, чем глобальный минимум в точке  $\bar{\phi}_m$ .

При малых  $\varepsilon$  выражение (13) можно представить в виде

$$F(\phi, \varepsilon, n_0) \sim \frac{\varepsilon \cos n_0\phi - 2\sin\left(n_0 - \frac{1}{2}\right)\phi \sin \frac{1}{2}\phi}{\frac{\varepsilon^2}{2} + 2\sin^2 \frac{\phi}{2}}; \quad (19)$$

$$\varepsilon \ll 1.$$

Напомним, что если  $n_0 = 0$ , то нужно пользоваться формулой (13а), асимптотика которой при рассматриваемых условиях подобна перевернутой воронке, принимающей на границах интервала  $(-\pi, \pi)$  значения порядка  $\varepsilon/4 \ll 1$ :

$$F(\phi, \varepsilon, 0) \sim \frac{\varepsilon/2}{\frac{\varepsilon^2}{2} + 2\sin^2 \frac{\phi}{2}}. \quad (19а)$$

При  $n_0 = 1$  получаем для  $F$  также перевернутую воронку

$$F(\phi, \varepsilon, 1) \sim \frac{\varepsilon \cos \phi - 2\sin^2 \frac{1}{2}\phi}{\frac{\varepsilon^2}{2} + 2\sin^2 \frac{\phi}{2}}, \quad (19б)$$

которая на границах интервала  $(-\pi, \pi)$  принимает значения близкие к  $-1$ . При  $n_0 > 1$  у воронки (19) появляется осциллирующая структура. Значения (19) на границах интервала  $(-\pi, \pi)$  близки к  $(-1)^{n_0}$ , точнее, порядка  $(-1)^{n_0}(1 + \varepsilon/2)$ . В противоположном по  $\varepsilon$  пределе эти значения составляют порядка  $2(-1)^{n_0}$ .

В формуле для ППЭ (17) согласно асимптотике (19) мы имеем произведение членов с резонансными знаменателями, которые имеют минимум в точке с координатами  $\bar{\phi}_m$ :

знаменателей нет и в точке глобального минимума модельная ППЭ (17) имеет значение

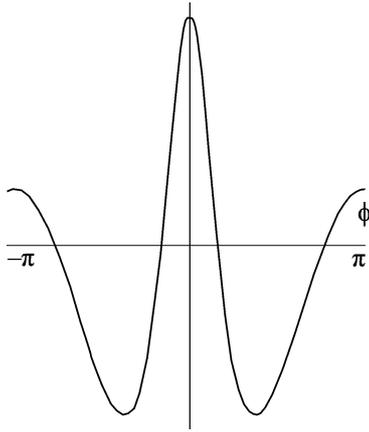


Рис. 3. Пример функции  $F$  (13) при  $n_0 = 2$ ,  $\varepsilon = (1/2)^{1/2}$ .

$$U_-(\bar{\phi}_m) \sim -a_0 \frac{2^N}{\varepsilon^N};$$

$$\varepsilon_i \sim \varepsilon \ll 1.$$

Когда значения углов отходят от точки минимума, то в числителе (19) основной вклад дает осциллирующее второе слагаемое и возникают менее глубокие минимумы и максимумы функции  $F$ . Для случая двух измерений соответствующий пример ППЭ приведен на рис. 4б,в.

Рассмотрим особенности строения ППЭ, определяемые произведением (17). Продифференцируем (17) по углу и найдем точки экстремума  $\phi_j^*$  из уравнения

$$\frac{\partial}{\partial \phi_j} U_-(\bar{\phi}) = -a_0 \frac{\partial F(\phi_j - \phi_{jm}, \varepsilon_j, n_{j0})}{\partial \phi_j} \times$$

$$\times \prod_{i=1, i \neq j}^N F(\phi_i - \phi_{im}, \varepsilon_i, n_{i0}) = 0. \quad (21)$$

Условие экстремума в точке  $\bar{\phi}^*$  (17) выполняется при равенстве нулю всех первых производных  $F(\phi_j)$ . Тип точек экстремума  $\bar{\phi}^*$  [21,33] определяется знаками вторых производных  $F(\phi_j)$  в точках экстремума  $\phi_j^*$ :

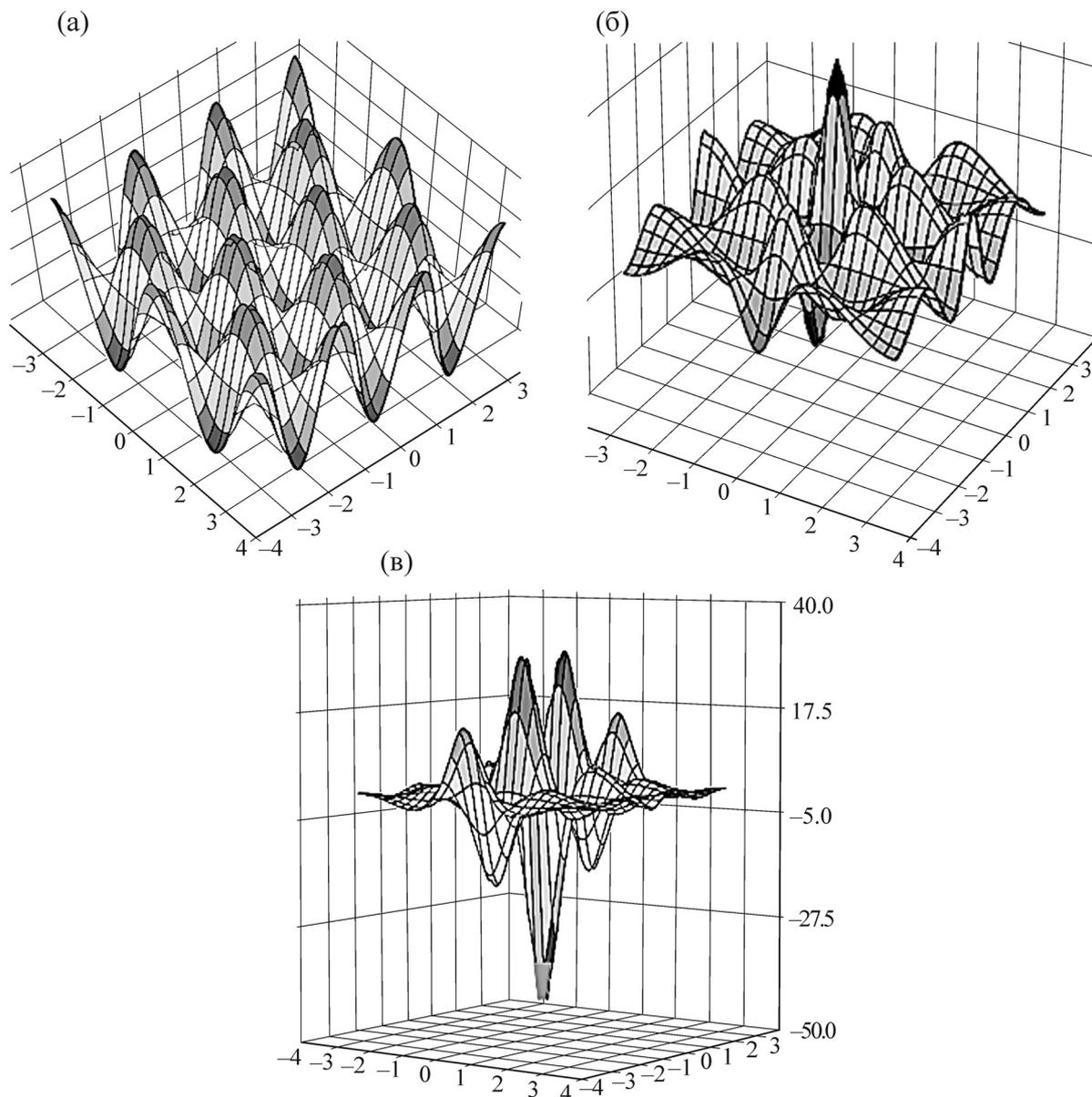
$$\frac{\partial^2}{\partial \phi_j^2} U_-(\bar{\phi}^*) = -a_0 \frac{\partial^2 F(\phi_j^* - \phi_{jm}, \varepsilon_j, n_{j0})}{\partial \phi_j^2} \times$$

$$\times \prod_{i=1, i \neq j}^N F(\phi_i^* - \phi_{im}, \varepsilon_i, n_{i0}); \quad \frac{\partial^2}{\partial \phi_i \partial \phi_j} U_-(\bar{\phi}^*) = 0; \quad i \neq j. \quad (22)$$

Равенство нулю смешанных вторых производных в критических точках обусловлено мультипликативной формой выражения (17). Мультипликативная форма ППЭ (17) полезна для анализа строения поверхности, на которой есть осцилляции по многим переменным. Если первые производные всех функций  $F(\phi_j)$  в точках  $\phi_j^*$  равны нулю, то имеем критическую точку поверхности. Если все вторые производные положительны, то имеем локальный минимум, если отрицательные – максимум. Индекс критической точки равен числу отрицательных вторых производных (22). Если только одна вторая производная отрицательная, то имеем простую седловую точку. Если  $M$  вторых производных отрицательны, то имеем  $M$ -мерную седловую точку. Из этой области конфигурационного пространства репрезентативная точка имеет возможность спуска в области близлежащих критических точек по  $M$ -мерной трубке [4,5,27].

Если все  $n_{i0} = 0$  или  $\pm 1$ , то воронка является гладкой и мы имеем только глобальный минимум. Если только для некоторых переменных  $\phi_i$  минимальное значение номера гармоники  $n_{i0}$  равно нулю или единице, то вдоль соответствующей гиперплоскости, согласно выражениям (19а) и (19б), нет потенциальных барьеров для достижения точки глобального минимума. По этим переменным (или соответствующим гиперплоскостям, а точнее, виткам гиперспиралей) возможно безбарьерное скатывание репрезентативной точки в глобальный минимум. Такое сворачивание полимерной цепи энергетически выгодно, но возможно только из определенных стартовых конфигураций! Если число таких переменных  $\phi_i$  много меньше, чем общее число двугранных углов, то движение только по этим переменным будет тормозиться по энтропийным соображениям.

Заметим, что в данной статье мы не будем подробно рассматривать естественные обобщения формулы (17), когда соотношения для коэффициентов Фурье-разложения ППЭ (12) представляют собой линейные комбинации затухающих экспонент, которые охватывают различные группы угловых переменных. Например, если пространство угловых переменных разбивается на два подмножества из  $N_1$  и  $N_2$  переменных ( $N = N_1 + N_2$ ) и (12) модифицируется линейным образом:



**Рис. 4.** Примеры поверхностей, формируемых произведением функций  $F$  (13). (а)  $f(x, y) = -\cos 2x \cos 3y$ ; (б)  $f(x, y) = \left[ \frac{e^{1/\sqrt{2}} \cos 2x - \cos x}{\text{ch}(1/\sqrt{2}) - \cos x} \right] \left[ \frac{e^{1/\sqrt{2}} \cos 3y - \cos 2y}{\text{ch}(1/\sqrt{2}) - \cos y} \right]$ ; (в) – то же, что и (б), но с другого ракурса и со знаком минус (как для поверхности  $U$ ).

$$\begin{aligned}
 & a(n_1, n_2, \dots, n_N) = \\
 & = a(n_1, n_2, \dots, n_{N_1}, 0, 0, \dots, 0) + \\
 & + a(0, 0, \dots, 0, n_{N_1+1}, n_{N_1+2}, \dots, n_N) = \quad (23) \\
 & = a_1 \exp \left\{ -\sum_{i=1}^{N_1} \varepsilon_i (|n_i| - n_{i0}) \right\} + a_2 \exp \left\{ -\sum_{i=N_1+1}^N \varepsilon_i (|n_i| - n_{i0}) \right\},
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 U(\bar{\phi}) = & -a_1 \prod_{i=1}^{N_1} F(\phi_i - \phi_{im}, \varepsilon_i, n_{i0}) - \\
 & -a_2 \prod_{i=N_1+1}^N F(\phi_i - \phi_{im}, \varepsilon_i, n_{i0}). \quad (24)
 \end{aligned}$$

то в этом случае формула (17) модифицируется соответственно:

Эти обобщения можно продолжить на большее число групп угловых переменных. При

таким подходе общая ППЭ оказывается «склеенной» из ППЭ соответствующих размерностей.

**ПОВЕРХНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ  
ЭНЕРГИИ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ  
СПЕЦИАЛЬНЫХ ТИПОВ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ  
КОНФОРМАЦИОННЫМИ  
СТЕПЕНЯМИ СВОБОДЫ**

Модель (12) для коэффициентов разложения является сильно упрощенной. В этой модели вклады различных конформационных степеней свободы в ППЭ являются квазиневазисимыми и разложение распадается на множители (17). Это упрощает анализ структуры получающихся формул для ППЭ, но обедняет разнообразие возможных типов ППЭ. Рассмотрим далее вариант с взаимодействием различных конформационных степеней свободы, суть которого определяется таким устройством ППЭ, чтобы предпочтительные траектории спуска репрезентативной точки в глобальный минимум осуществлялись с участием одновременных (скоррелированных) поворотов по многим двугранным углам. К такому механизму спуска в глобальный минимум подталкивают также эффекты, связанные с силами вязкого трения [12,14–18,23], которые не рассматриваются в данной статье.

Для включения в ППЭ взаимодействий между поворотами по двугранным углам дополним модельное представление коэффициентов разложения (10) множителем, который запутывает (смешивает) различные двугранные углы. Рассмотрим два варианта:

$$a(n_1, n_2, \dots, n_N) = a_0 \frac{\lambda/2\pi}{(B - \sum_i b_i n_i)^2 + \lambda^2/4} \times \exp\left[-\sum_i \varepsilon_i (|n_i| - n_{i0})\right]; \quad |n_i| \geq n_{i0} \geq 0 \quad (25)$$

и

$$a(n_1, n_2, \dots, n_N) = a_0 \frac{1}{\lambda\sqrt{\pi}} \times \exp\left[-\frac{1}{\lambda^2} (B - \sum_i b_i n_i)^2 - \sum_i \varepsilon_i (|n_i| - n_{i0})\right]; \quad |n_i| \geq n_{i0} \geq 0. \quad (26)$$

В зависимости от выбора коэффициентов  $b_i$ , параметров  $B$  и  $\lambda > 0$  дополнительные множители в (25) и (26) формируют ряды Фурье для ППЭ таким образом, чтобы основной вклад давали члены разложения с минимальными значениями отклонений суммы номеров гармоник  $n_i$ , взвешенных параметрами  $b_i$  от числа  $B$ . Не вдаваясь в данной работе в подробности от-

носительно возможных значений чисел  $B$ , заметим, что если  $B = 0$  и  $b_i = 1$ , то при малых  $\lambda$  основной вклад в ППЭ дают члены разложения с знакопеременными и близкими значениями  $n_i$ . Если велик вклад членов ряда Фурье с значениями  $n_i$  одного знака, то  $B \sim N \gg 1$ .

Коэффициенты (25) и (26) можно представить соответственно в виде

$$a(n_1, n_2, \dots, n_N) = \frac{a_0}{4\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{\lambda}{2}|t|} \left\{ e^{iBt} \prod_{i=1}^N e^{itb_i n_i} + e^{-iBt} \prod_{i=1}^N e^{-itb_i n_i} \right\} \times \exp[-\varepsilon_i (|n_i| - n_{i0})] dt; \quad |n_i| \geq n_{i0} \geq 0, \quad (27)$$

$$a(n_1, n_2, \dots, n_N) = \frac{a_0}{4\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\lambda^2 t^2/4} \left\{ e^{iBt} \prod_{i=1}^N e^{itb_i n_i} + e^{-iBt} \prod_{i=1}^N e^{-itb_i n_i} \right\} \times \exp[-\varepsilon_i (|n_i| - n_{i0})] dt; \quad |n_i| \geq n_{i0} \geq 0. \quad (28)$$

И в том и в другом случае можно получить компактную формулу для соответствующей ППЭ, внося знак суммы формулы (10) под знак интеграла (27) или (28) и используя соотношения (13) и (17). В результате получаем соответствующие интегральные представления для ППЭ:

$$U_-(\bar{\Phi}) = -\frac{a_0}{4\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{\lambda}{2}|t|} \left\{ e^{iBt} \prod_{i=1}^N F(\Phi_i - \Phi_{im} + tb_i, \varepsilon_i, n_{i0}) + e^{-iBt} \prod_{i=1}^N F(\Phi_i - \Phi_{im} - tb_i, \varepsilon_i, n_{i0}) \right\} dt, \quad (29)$$

$$U_-(\bar{\Phi}) = -\frac{a_0}{4\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\lambda^2 t^2/4} \left\{ e^{iBt} \prod_{i=1}^N F(\Phi_i - \Phi_{im} + tb_i, \varepsilon_i, n_{i0}) + e^{-iBt} \prod_{i=1}^N F(\Phi_i - \Phi_{im} - tb_i, \varepsilon_i, n_{i0}) \right\} dt. \quad (30)$$

Отметим, что положение глобального минимума и четность ППЭ относительно этого положения сохраняются.

Используя метод перевала [34], проведем асимптотические оценки интегралов. В окрестности точки глобального максимума произведения функций  $F$  (точки глобального минимума ППЭ, в которой угловые аргументы функций  $F$  равны нулю) разложим в показателе экспоненты логарифм произведения в (29) (или (30))

в ряд Тейлора, удерживая члены до второго порядка включительно:

$$\begin{aligned} \Lambda(\bar{\phi}, t) &= \prod_{i=1}^N F(\phi_i - \phi_{im} \pm tb_i, \varepsilon_i, n_{i0}) = \\ &= \exp \left[ \sum_i \ln F(\phi_i - \phi_{im} \pm tb_i, \varepsilon_i, n_{i0}) \right] \approx \quad (31) \\ &\approx \prod_{i=1}^N F(0, \varepsilon_i, n_{i0}) \exp \left\{ -\frac{1}{2} \sum_i \frac{|\partial^2 F(x_i=0, \varepsilon_i, n_{i0}) / \partial x_i^2|}{F(0, \varepsilon_i, n_{i0})} x_i^2 \right\}; \\ &x_i = \phi_i - \phi_{im} \pm tb_i. \end{aligned}$$

Вторые производные  $F$  в точке глобального максимума отрицательные

$$\begin{aligned} \frac{1}{F(0, \varepsilon, n)} \frac{\partial^2 F(0, \varepsilon, n)}{\partial x^2} &= \\ &= - \left( n_0^2 + \frac{1}{\text{ch} \varepsilon - 1} + \frac{2n_0 - 1}{e^\varepsilon - 1} \right) = -\theta \sim \quad (32) \\ &\sim -n_0^2; \quad \varepsilon \gg 1 \\ &\sim -2/\varepsilon^2; \quad \varepsilon \ll 1. \end{aligned}$$

Рассмотрим в качестве примера асимптотику интеграла (30). Подставляя (31) в (30), получим

$$\begin{aligned} U(\bar{\phi}) &\sim -\frac{a_0}{2\pi} \prod_{i=1}^N F(0, \varepsilon_i, n_{i0}) e^{-\frac{1}{2} \sum_i \theta_i (\phi_i - \phi_{im})^2} \times \\ &\times \text{Re} \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left\{ -\left( \frac{\lambda^2}{4} + \frac{1}{2} \sum_i \theta_i b_i^2 \right) t^2 + \right. \quad (33) \\ &\left. + \left[ \sum_i \theta_i b_i (\phi_i - \phi_{im}) - iB \right] t \right\} dt. \end{aligned}$$

Знак  $\text{Re}$  означает взятие вещественной части интеграла (здесь и далее мы будем опускать индекс для энергии  $U$ ). Величины  $\theta_i$  определены как модули (32) для каждой степени свободы  $i$  соответственно. Вычисление интеграла (33) дает

$$\begin{aligned} U(\bar{\phi}) &\sim -\frac{a_0 \cos \left[ \frac{2B \sum_i \theta_i b_i (\phi_i - \phi_{im})}{\sqrt{\pi(\lambda^2 + 2 \sum_i \theta_i b_i^2)}} \right]}{\sqrt{\pi(\lambda^2 + 2 \sum_i \theta_i b_i^2)}} \times \\ &\times e^{-B^2/(\lambda^2 + 2 \sum_i \theta_i b_i^2)} \prod_{i=1}^N F(0, \varepsilon_i, n_{i0}) \exp \left\{ -\frac{1}{2} \sum_i \theta_i (\phi_i - \phi_{im})^2 + \right. \quad (34) \\ &\left. + \left[ \sum_i \theta_i b_i (\phi_i - \phi_{im}) \right]^2 / (\lambda^2 + 2 \sum_i \theta_i b_i^2) \right\}. \end{aligned}$$

Близкий результат получается и при использовании формулы (27). Формула (34), несмотря на громоздкость, имеет простую интерпретацию. Первое слагаемое под знаком экспоненты формирует энергетическую воронку, а второе слагаемое описывает взаимодействие между двугранными углами на языке искривления поверхности стенок воронки. Косинус в формуле (34) связан с интерференцией членов ряда (10), которые распределены в соответствии с выражением (26) и отражает наличие в структуре поверхности многочисленных минимумов, максимумов и седловых точек в пространстве двугранных углов. Формула (34) допускает естественное обобщение на случай «склейки» ППЭ, обсужденной в связи с формулами (23) и (24).

Рассмотрим общие свойства поверхностей типа (34), которые предлагается описать следующим образом. Рассмотрим семейство параллельных гиперплоскостей  $P(Z)$ , задаваемых уравнениями при разных  $Z$

$$\sum_i \theta_i b_i (\phi_i - \phi_{im}) = Z(\lambda^2 + A^2); \quad A^2 = 2 \sum_i \theta_i b_i^2. \quad (35)$$

При движении по гиперплоскости (35) при заданном  $Z$  изменение потенциальной энергии (34) определится формулой

$$U(\bar{\phi}) = U(\bar{\phi}_m) e^{(\lambda^2 + A^2)Z^2 - \sum_i \theta_i (\phi_i - \phi_{im})^2 / 2} \cos 2BZ; \quad (36)$$

$$\bar{\phi} \in P(Z).$$

Отметим, что значения показателя в экспоненте (36) равны нулю в точке минимума, где  $Z$  также равно нулю. Так как диапазон изменения углов лежит в интервале  $(-\pi, \pi)$ , то значения  $Z$  могут лежать в интервале

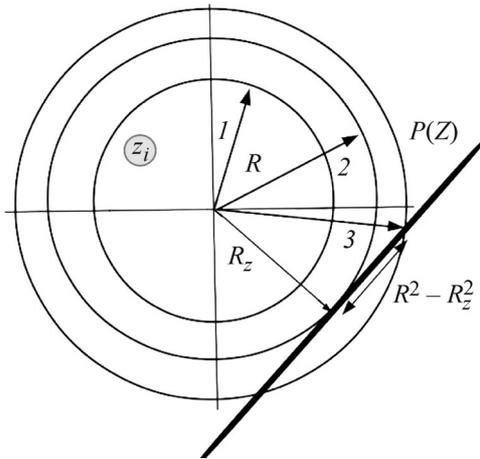
$$|Z| < \pi \sum_i \theta_i b_i / \left( \lambda^2 + 2 \sum_i \theta_i b_i^2 \right) \sim \frac{\pi}{2|b|}. \quad (37)$$

Оценка верхних значений  $Z$  произведена в условиях, когда все  $\theta_i \sim \theta$ ,  $b_i \sim b$  и число членов в суммах  $N \gg 1$  и  $A \gg \lambda$ . Если  $Z = 0$ , то гиперплоскость проходит через точку глобального минимума.

Используем далее следующие геометрические подходы, аналогичные [18]. Введем переменные

$$z_i = \sqrt{\frac{\theta_i}{2}} (\phi_i - \phi_{im}) \quad (38)$$

и перепишем уравнение (35) в виде



**Рис. 5.** Сечение гиперплоскостью (39)  $P(Z)$  гиперсфер (40), погруженных в  $N$ -мерное пространство. Гиперплоскость  $P(Z)$  перпендикулярна вектору с направлением  $\alpha$  и длиной  $R_Z$ . Для гиперсферы 1 с радиусом  $R < R_Z$  общих точек с  $P(Z)$  нет. Для гиперсферы 2 при  $R = R_Z$  есть точка касания. Для гиперсфер 3 при  $R > R_Z$  в сечении появляются гиперсферы с размерностью на 1 меньше и радиусом  $r = (R^2 - R_Z^2)^{1/2}$ .

$$\sum_i \alpha_i z_i = Z \frac{\lambda^2 + A^2}{A}; \quad \alpha_i = \frac{b_i \sqrt{2\theta_i}}{\sqrt{2 \sum_i \theta_i b_i^2}} \quad (39)$$

В левой части выражения (39) стоит скалярное произведение единичного  $N$ -мерного вектора  $\alpha$  с направляющими косинусами  $\alpha_i$  и вектора углов с компонентами  $z_i$  (38).

Это произведение определяет множество векторов (рис. 5), концы которых лежат на гиперплоскости  $P(Z)$ , которая перпендикулярна единичному вектору  $\alpha$  и проекции которых на направление единичного вектора  $\alpha$  определяются правой частью уравнения для скалярного произведения (39). Определим далее значения функции, стоящей в экспоненте (36) при значениях переменных, принадлежащих рассматриваемой гиперплоскости. Рассмотрим гиперсферы, которые задаются этими функциями:

$$\sum_i z_i^2 = R^2. \quad (40)$$

Из рис. 5 видно, что при заданном  $Z$  наличие общих точек гиперсферы (40) и секущей ее гиперплоскости (39) возможно, если

$$R \geq R_Z = |Z| \frac{\lambda^2 + A^2}{A}. \quad (41)$$

При  $R = R_Z$  имеем точку касания гиперсферы и гиперплоскости. При  $R > R_Z$  в сечении гиперсферы гиперплоскостью возникает гипер-

сфера размерности  $N - 2$  и квадратом радиуса, равным  $r^2 = (R^2 - R_Z^2)$ . Таким образом определяются точки пространства углов, которые принадлежат ППЭ, и потенциальная энергия (36) может быть выражена формулой ( $R > R_Z$ ):

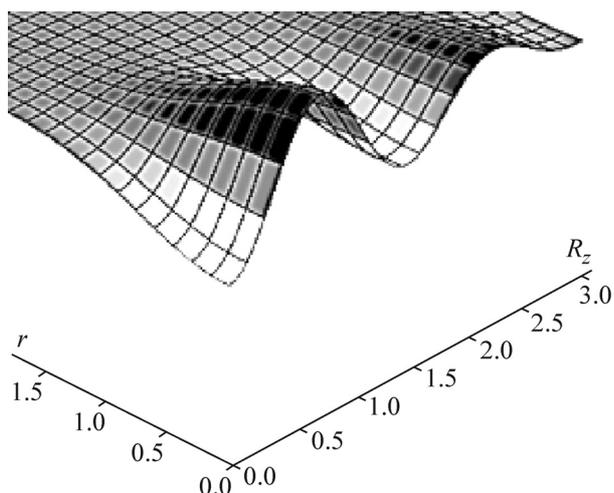
$$\begin{aligned} U(\bar{\phi}) &= U(\bar{\phi}_m) \exp\{(\lambda^2 + A^2)Z^2 - R^2\} \cos 2BZ = \\ &= -|U(\bar{\phi}_m)| \exp\{-\nu R_Z^2 - r^2\} \cos \left[ \frac{2B}{A}(1 - \nu)R_Z \right] \sim \\ &\sim -|U(\bar{\phi}_m)| \exp\left\{-\frac{\lambda^2}{A^2}R_Z^2 - r^2\right\} \cos \frac{2B}{A}R_Z; \quad (42) \\ R &\geq R_Z; \quad r = \sqrt{R^2 - R_Z^2}; \quad \nu = \frac{\lambda^2}{\lambda^2 + A^2}. \end{aligned}$$

В последнем соотношении мы полагали, что  $A \gg \lambda$  (и  $R_Z \sim AZ$ ).

Формула (42) зависит всего от двух обобщенных переменных  $R$  и  $Z$  ( $R_Z$ ) и весьма полезна для анализа свойств гиперповерхности (34) при  $R > R_Z$ , от которых зависит поведение репрезентативной точки при спуске в глобальный минимум.

В разрешенной области значений  $R > R_Z$  при  $B \sim 0$  мы имеем гладкую воронку, глубина которой быстро уменьшается в направлении увеличения радиуса гиперсферы (40) и существенно медленнее уменьшается при изменении положения секущей гиперплоскости (39). При  $B \gg b$  мы имеем волнистую поверхность вдоль переменной  $Z$ , причем амплитуды осцилляций вдоль  $Z$  уменьшаются при увеличении модуля  $Z$ . При увеличении  $Z$  экспоненциально, но относительно медленно уменьшается глубина ППЭ (42) в области определения переменных  $R > R_Z$ . Увеличение  $R$  (при том же  $Z$ ) выше порогового значения  $R_Z$  быстро уменьшает абсолютную величину потенциальной энергии. Движение репрезентативной точки по гиперсфере (40) при заданном  $Z$  (т.е. по гиперсфере размерности  $N - 2$ , которая получается в сечении  $(N - 1)$ -мерной гиперсферы (40) гиперплоскостью (35) или (39)) происходит безбарьерным образом (по эквипотенциальной поверхности).

Отметим асимптотическое поведение поверхности при  $N \gg 1$ . В этом случае, как отмечалось выше, возможны ситуации  $B \sim N$  и  $A \sim N^{1/2}$ . Максимальные значения  $r$  пропорциональны также  $N^{1/2}$ . При таких значениях параметров глубина поверхности (42) быстро стремится к нулю по переменной  $r$  и медленно с огромным числом затухающих осцилляций (порядка  $N^{1/2}$ ) убывает практически до нуля при крайних значениях переменных  $Z$  ( $R_Z$ ).

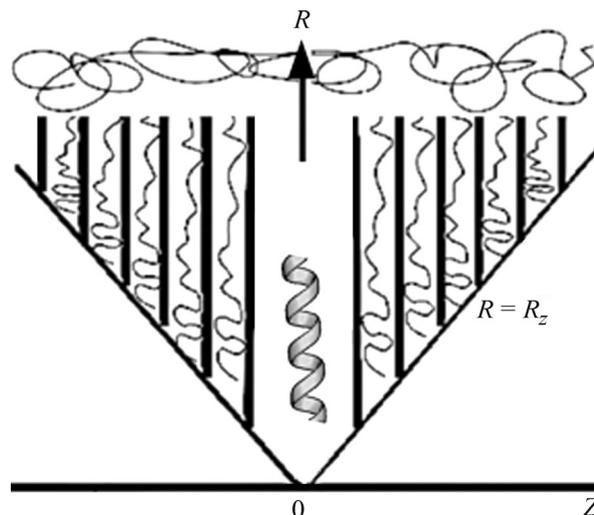


**Рис. 6.** Поверхность потенциальной энергии в пространстве обобщенных переменных  $r$  и  $R_z$ . Глобальный минимум в точке  $0,0$ . Показан фрагмент поверхности (42) при  $\nu = 0,2$  и  $2B/A = 5$ .

Рельеф гиперповерхности (42) приведен на рис. 6. Сечения этого рельефа схематически представлены на рис. 7, из которого видно, что, попав на гиперплоскости  $P(Z)$  с  $Z$  вблизи нуля, репрезентативная точка имеет возможность беспрепятственно достигнуть глобального минимума, в котором  $R$  и  $Z$  равны нулю. Если репрезентативная точка стартует с гиперплоскостей с большими  $Z$ , то для достижения глобального минимума необходимо преодолеть потенциальные барьеры, описываемые в формуле (42) функцией  $\cos 2BZ$ . При  $R = R_z$  высота барьеров пропорциональна удвоенной величине модуля  $U(\phi_m)$ . Высота этих барьеров экспоненциально уменьшается при увеличении  $R$ , что способствует переходу репрезентативной точки между гиперплоскостями  $P(Z)$ . В этих, удаленных от глобального минимума конфигурациях возможно достижение гиперплоскостей, близких к  $P(0)$ , а затем и глобального минимума.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поверхности потенциальной энергии конформационно лабильных макромолекул в пространстве торсионных (двугранных) углов являются многомерными периодическими функциями этих переменных и могут быть представлены в виде многомерного целочисленного Фурье-разложения. Это обстоятельство оказывается весьма существенным и определяет многие базовые свойства многомерных поверхностей [35] и конформационную динамику мак-



**Рис. 7.** Схема сечения рельефа энергетического ландшафта (42) в пространстве обобщенных переменных  $R$  и  $Z$  при  $B \gg 1$ . Вертикальные линии отображают области энергетических барьеров вдоль оси  $Z$ . Точка  $0$  соответствует глобальному минимуму. Высота барьеров уменьшается кверху при увеличении  $R$  и в верхней части рисунка репрезентативная точка почти свободно движется вдоль оси  $Z$ . Волнистыми линиями между областями барьеров по  $Z$  показаны области конфигурационного пространства, в которых изменение конфигурации сверху вниз по  $R$  происходит безбарьерным образом. При  $B < 1$  остается только центральная часть воронки.

ромолекул во всем диапазоне значений торсионных углов.

Симметрия макромолекул непосредственно сказывается на строении этих ППЭ. Для нехиральных или зеркально симметричных полимерных структур имеется система отсчета углов, в которой ППЭ является четной функцией вектора двугранных углов. В этом случае оказывается невозможным формирование единственного глобального минимума потенциальной энергии. Для хиральных структур имеются предпосылки формирования единственного глобального минимума потенциальной энергии. При этом ППЭ для зеркальных изомеров симметричны относительно изменения знака вектора двугранных углов.

Изучение общей структуры ППЭ на простом модельном примере при достаточно общих предположениях об экспоненциальном уменьшении коэффициентов многомерного целочисленного Фурье-разложения при увеличении номеров гармоник показывает, что потенциальная воронка формируется таким образом, что в область глобального минимума в принципе могут вести безбарьерные траектории, но энтро-

пийные характеристики таких путей сворачивания требуют дополнительного изучения.

В статье предложен метод введения взаимодействия между конформационными степенями свободы (угловыми переменными). Суть метода состоит в задании формы распределения линейных комбинаций номеров гармоник многомерного Фурье-разложения для ППЭ.

Проведенное обобщение простейшей модели на случай взаимодействующих конформационных степеней свободы в предположении о гауссовской или лоренцевской форме этого распределения дает следующий результат. Оказывается возможным введение двух обобщенных переменных, в терминах которых можно охарактеризовать рассматриваемые многомерные поверхности. Для этого  $N$ -мерное пространство торсионных углов может быть разбито параллельными  $(N-1)$ -мерными гиперплоскостями. (Более точно, так как пространство торсионных углов имеет топологию гипертора, то следует говорить не о гиперплоскостях, а гипервитках на этом гиперторе. Говоря о гиперплоскостях, мы имеем в виду развертку гипертора в гиперкуб с периодическими условиями на ребрах.) Каждая гиперплоскость характеризуется расстоянием, пропорциональным  $Z$ , от точки глобального минимума вдоль некоторой нормали, направление которой определяется параметрами системы. Вокруг точки глобального минимума строятся также гипертора радиуса  $R$  и рассматриваются их пересечения с этими гиперплоскостями. При этом структуру ППЭ удается выразить в виде функции (42) всего двух переменных  $R$  и  $Z$ . В этих переменных структура ППЭ представляет собой систему потенциальных воронок (при  $B \gg 1$ ). Самая глубокая центральная воронка формируется при значениях  $Z$  около нуля. По мере увеличения  $Z$  формируются менее глубокие воронки, которые отделены от других воронок потенциальными барьерами, высота которых убывает в направлении верха воронки. Глубина этих сателлитных воронок убывает по мере увеличения  $Z$ , и они являются локальными ловушками или воронками для фолдинга в неправильные структуры на пути достижения глобального минимума. При некоторых значениях параметров воронка является практически гладкой и потенциальные ловушки отсутствуют.

Рассмотренный тип поверхностей потенциальной энергии предсказывает следующие возможные эффекты при сворачивании полимерных цепей в уникальную пространственную структуру. В пространстве конфигураций цепи можно выделить обширную область, из которой движение репрезентативной точки в глобаль-

ный минимум будет происходить с высокой эффективностью и достаточно быстро. Если стартовая конфигурация цепи лежит в области малых  $Z$  в соответствии с выражениями (37) или (39), то возможен сценарий безбарьерного сворачивания цепи за счет уменьшения  $R$  до нуля, лимитированного только вязкостью среды [14–18], и энтропийными факторами [1,24–26,36]. Если имеется способ приготовления макромолекул в конформациях, отвечающих этим областям конфигурационного пространства с малым  $Z$ , то эта ситуация оказывается наиболее выгодной с точки зрения формирования 3D-структуры. Если исходная конфигурация цепи находится в области значений  $Z$ , существенно отличных от нуля, то для сворачивания необходимо преодоление потенциальных барьеров, чтобы попасть в центральную часть воронки на плоскости  $R$ ,  $Z$  (рис. 7). Достижение центральной части воронки за счет изменения  $Z$  становится энергетически возможным при больших  $R$ , т.е. цепь должна сначала некоторым образом перестроиться (например, развернуться или связаться с неким внешним объектом, условно, шапероном [25]) и оказаться в области конфигурационного пространства, которое соответствует малым  $Z$ .

С другой стороны, если следить за разворачиванием полимерной цепи из области уникальной 3D-структуры (где  $R$  и  $Z$  близки к нулю), то процесс спонтанного разворачивания ограничен областью малых  $Z$  (увеличение  $Z$  связано с преодолением энергетических барьеров). Это означает, что процесс спонтанного разворачивания и сворачивания может быть вполне обратимым. Однако если производить силовое разворачивание цепи (например, атомно-силовым микроскопом [37–39]), то при этом весьма вероятны изменения конфигурации системы с перемещением репрезентативной точки в области с большими  $Z$ . При этом можно ожидать, что обратный процесс сворачивания цепи из таких конфигураций будет сильно затруднен. Создание стерических ограничений в процессе разворачивания белковой структуры атомно-силовым микроскопом способствует быстрому обратному фолдингу цепи [39]. Полученная в данной работе структура ППЭ (42) в рамках развитаемой модели взаимодействия конформационных мод находится в качественном согласии с вышеизложенными закономерностями при денатурации и фолдинге белковых структур.

Автор благодарен М.С. Сидоренко за помощь при построении графиков функций, Г.А. Армееву, Ф.Ю. Попеленскому, А.А. Тужилину и другим участникам постоянного со-

вместного семинара биологического и механико-математического факультетов МГУ по структурной биологии за полезные математические дискуссии. Автор признателен Н.К. Балабаеву и А.В. Финкельштейну за обсуждение результатов, а также М.П. Кирпичникову и А.Т. Фоменко за внимание к работе и поддержку.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты № 14-24-00031 (раздел 2 статьи) и № 14-50-00029 (раздел 3 статьи)). Фундаментальные основы динамики конформационно подвижных систем (раздел 1 статьи) разрабатывались в рамках государственного задания ФАНО России (тема 0082-2014-0001, № АААА-А17-117040610310-6).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (М., 2002).
2. А. Ю. Гросберг и А. Р. Хохлов, *Статистическая физика макромолекул* (Наука, М., 1989).
3. А. Б. Рубин, *Биофизика. Т. 1: Теоретическая биофизика* (Институт компьютерных исследований, Москва–Ижевск, 2013).
4. К. В. Шайтан, *Биофизика* **39**, 949 (1994).
5. 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.
6. К. В. Шайтан, *Хим. физика* **33** (7), 53 (2014).
7. V. Kuhlman, G. Dantas, G. C. Ireton, et al., *Science* **302**, 1364 (2003).
8. А. В. Попинако, О. В. Левцова, М. Ю. Антонов и др., *Биофизика* **56** (6), 1111 (2011).
9. Д. А. Долгих, О. Б. Птицын, А. Н. Федоров и др., *Молекуляр. биол.* **26**, 1242 (1992).
10. P. G. Wolynes, *Phil. Trans. Roy. Soc.* **363**, 453 (2005).
11. E. R. Henry, R. V. Best, and W. A. Eaton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 17880 (2013).
12. К. В. Шайтан, *Биофизика* **62**, 1084 (2017).
13. J. D. Bryngelson, J. N. Onuchic, N. D. Socci, and P. G. Wolynes, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **21** (3), 167 (1995).
14. К. В. Шайтан, *Биофизика* **60**, 843 (2015).
15. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **61**, 629 (2016).
16. К. В. Шайтан, *Биофизика* **62** (1), 5 (2017).
17. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **62**, 249 (2017).
18. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63** (1), 5 (2018).
19. V. K. de Souza, J. D. Stevenson, S. P. Niblett, et al., *J. Chem. Phys.* **146**, 124103 (2017).
20. D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications* (Academic Press, New York, 2002).
21. В. А. Зорич, *Математический анализ* (МЦНМО, М., 2002), ч. 1.
22. C. Levinthal, *J. Chem. Phys.* **65**, 44 (1968).
23. К. В. Шайтан, Ф. Ю. Попеленский и Г. А. Армеев, *Биофизика* **62**, 443 (2017).
24. A. V. Finkelstein and O. V. Galzitskaya, *Phys. Life Rev.* **1**, 23 (2004).
25. N. Y. Marchenko, V. V. Marchenkov, G. V. Semisotnov, and A. V. Finkelstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112** (50), E6831 (2015).
26. А. В. Финкельштейн и С.О.Гарбузинский, *Биофизика* **61** (1), 5 (2016).
27. A. N. Nekrasov, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **21** (5), 615 (2004).
28. K. V. Shaitan, *Macromolec. Symp.* **106**, 321 (1996).
29. В. И. Гольдманский и В. В. Кузьмин, *Успехи физ. наук* **157**, 3 (1989).
30. В. А. Твердислов, *Биофизика* **58**, 159 (2013).
31. А. Зигмунд, *Тригонометрические ряды* (Мир, М., 1965), т. 1.
32. Н. К. Балабаев и К. В. Шайтан, в кн. *Методы компьютерного моделирования для исследования полимеров и биополимеров* (ЛКИ, Москва, 2009), гл. 2, сс. 35–62.
33. В. А. Зорич, *Математический анализ* (МЦНМО, М., 2002), ч. 2.
34. М. В. Федорюк, *Метод перевала* (URSS, М., 2009).
35. А. Т. Фоменко и Д. Б. Фукс, *Курс гомотопической топологии* (Наука, М., 1989).
36. G. C. Rollins and K. A. Dill, *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 11420 (2014).
37. M. Carrion-Vazquez, A. F. Oberhauser, S. B. Fowler, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 3694 (1999).
38. H. Yu, D. R. Dee, Xia Liu, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, 8308 (2015).
39. W. Lee, X. Zeng, H.-X. Zhou, et al., *J. Biol. Chem.* **285**, 38167 (2010).

## Energy Landscapes of Macromolecules that Form a Unique 3D-structure

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*

The paradox of convergence of the potential energy surface, presented as a sum of pair interactions, is formulated. The regularities of the formation of multidimensional potential energy surface in the space of torsion (dihedral) angles for macromolecules that form a unique 3D structure are considered. It is shown that for non-chiral macromolecules the presence of a single global minimum on the potential energy surface is impossible. The chirality of the spatial structure of the macromolecule creates the preconditions for the formation of a single global minimum on the potential energy surface. The structure of the model potential energy surface, for which the components of the multidimensional Fourier expansion exponentially damped with increasing the number of harmonics, was studied. A method for describing the interaction between conformational degrees of freedom in the space of torsion angles through the assignment of distribution functions for linear combinations of harmonic numbers is proposed. The appropriate mathematical tool is developed. The structure of the potential energy surface in the cases of Gaussian and Lorentzian distributions of linear combinations of the Fourier series harmonic numbers for the potential energy surface was studied. It is shown that the properties of such a potential energy surface can be described by introducing two generalized variables. The existence of the central funnel, which leads to the global energy minimum, and satellite funnels, where trapping may occur during the folding process, is typical for this surface. In the region of configuration space in the place of a central funnel the relatively fast folding events (the achievement of the global energy minimum) may take place. Such structure of the potential energy surface makes it possible to identify areas of the configuration space that are important for folding and to understand the difference between reversible (in solution) and irreversible (using an atomic force microscope) unfolding of the unique 3D structure of biopolymers.

*Keywords: potential energy surface, energy funnel, energy landscapes, topology of configuration space, structural biology, folding, reversible and irreversible unfolding, chirality, conformational dynamics*