

## О ЛАНДШАФТАХ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ДЛЯ 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 26.04.18 г.

Рассмотрены энтропийные эффекты на энергетических ландшафтах макромолекулярных структур. С использованием идей и методов многомерной геометрии и топологии обсуждены принципы строения поверхности свободной энергии в пространстве двугранных (торсионных) углов. Используется разложение в многомерный ряд Фурье для поверхности потенциальной энергии и гауссово распределение коэффициентов разложения для описания взаимодействия между конформационными степенями свободы. Показано, что для макромолекул, формирующих уникальную пространственную структуру, поверхность свободной энергии в рамках предлагаемого подхода и рассматриваемой модели имеет следующие особенности. Свойства многомерной поверхности свободной энергии могут быть представлены в виде двумерной поверхности, которая зависит от двух обобщенных переменных. При низких температурах многомерное пространство торсионных углов может быть разбито на области, которые принадлежат самой глубокой центральной энергетической воронке и сателлитным воронкам. В областях, близких к энергетическим минимумам воронок, последние разделены относительно высокими энергетическими барьерами, высота барьеров уменьшается при удалении от точек минимумов. Глубина сателлитных воронок уменьшается по мере удаления от центральной части. Воронки окружены пологими энтропийными барьерами. Высота энтропийных барьеров минимальна для центральной воронки и возрастает для сателлитных воронок по мере их удаления от центральной части. При увеличении температуры происходит разрушение сателлитных воронок, начиная с самых удаленных. При температуре больше критической (пропорциональной удельному выигрышу в потенциальной энергии при формировании уникальной структуры) компактное состояние становится неустойчивым и глобальный минимум свободной энергии исчезает. Увеличение числа взаимодействующих торсионных углов (длины полимерной цепи или соответствующего фрагмента цепи) приводит к увеличению критической температуры.

*Ключевые слова:* трехмерная структура белков, энергетическая воронка, поверхность свободной энергии, энтропийный барьер, температура перехода, фолдинг, структурная биология, энергетические ландшафты.

DOI: 10.1134/S0006302918050034

В нашей предыдущей работе [1] с использованием представлений о топологии конфигурационного пространства двугранных углов и многомерных Фурье-разложений [2] была проанализирована возможная форма поверхности потенциальной энергии (ППЭ) для конформационно подвижных макромолекул. С точки зрения практического применения более интересной является поверхность свободной энергии (ПСЭ), которой в последние годы уделяется довольно много внимания. Имеется ряд теоретических оценок и экспериментальных измере-

ний энтропийных и энтальпийных характеристик этой поверхности [3–7]. Из анализа кинетики фолдинга была сформулирована гипотеза, что ПСЭ для полипептидов (белков), формирующих уникальную трехмерную структуру, имеет характерный вид «вулкана», для которого область глубокой воронки окружена достаточно пологим барьером [3]. Вместе с тем до настоящего момента не существовало технической возможности представить многомерные поверхности потенциальной энергии и свободной энергии в конкретном и обозримом виде, который позволяет анализировать их свойства, относящиеся к процессу фолдинга. Развитие в работах [1,2] подходы позволяют в принципе

Сокращения: ППЭ – поверхность потенциальной энергии, ПСЭ – поверхность свободной энергии.

приступить к изучению свойств этих поверхностей. Ниже строится поверхность свободной энергии в пространстве торсионных (двугранных) углов полимерной цепи, формирующей уникальную пространственную структуру. Эта поверхность может быть параметризована двумя обобщенными переменными, которые непосредственно связаны с энергетическими и энтропийными характеристиками многомерной поверхности. Упомянутая выше структура поверхности в виде «вулкана» [3] возникает естественным образом при достаточно общих предположениях относительно структуры многомерных рядов Фурье для ППЭ.

### ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ПОВЕРХНОСТЬ В ПРОСТРАНСТВЕ ДВУХ ОБОБЩЕННЫХ ПЕРЕМЕННЫХ

Согласно развитым в работах [1,2] представлениям ППЭ в пространстве двугранных (торсионных) углов ищется в виде многомерного целочисленного Фурье-разложения:

$$U(\bar{\phi}) = \sum_{\bar{n}} a(\bar{n}) \cos[\bar{n}\bar{\phi} + \phi(\bar{n})], \quad (1)$$

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

$$\bar{\phi} = (\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_N); \bar{n} = (n_1, n_2, \dots, n_N); \quad (2)$$

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

Скалярное произведение под знаком косинуса определено стандартным образом

$$\bar{n}\bar{\phi} = \sum_{i=1}^N n_i \phi_i, \quad (3)$$

коэффициенты разложения  $a(\bar{n})$  могут быть выбраны неотрицательными при соответствующем выборе фаз  $\phi(\bar{n})$ . Для хиральных макромолекулярных структур возможно формирование ППЭ с глобальным минимумом, для которых используется регулярное представление в виде, описанном в работах [1,2]:

$$U(\bar{\phi}) = - \sum_{\bar{n}} a(\bar{n}) \cos[\bar{n}(\bar{\phi} - \bar{\phi}_m)], \quad (4)$$

где введены координаты глобального минимума ППЭ

$$\bar{\phi}_m = (\phi_{1m}, \phi_{2m}, \dots, \phi_{Nm}). \quad (5)$$

Разложение (4) будет «хорошей» с точки зрения физики функцией, если коэффициенты разложения будут экспоненциально уменьшаться, начиная с некоторых номеров гармоник [8]. Выбирая следующую экспоненциально затухающую функцию

$$a(n_1, n_2, \dots, n_N) = a_0 \exp \left[ - \sum_i \varepsilon_i (|n_i| - n_{i0}) \right]; \quad (6)$$

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

приходим к результату

$$U(\bar{\phi}) = - a_0 \prod_i F(\phi_i, \varepsilon_i, n_{i0}), \quad (7)$$

где мы выбрали точку  $\bar{\phi}_m$  за начало отсчета угловых переменных, а функции  $F$  определены следующим образом:

$$F(\phi, \varepsilon, n_0) = \frac{e^{\varepsilon \cos n_0 \phi} - \cos(n_0 - 1)\phi}{\text{ch} \varepsilon - \cos \phi} - \delta_{0n_0}. \quad (8)$$

Далее, взаимодействие между торсионными углами согласно [1] вводится путем задания функции распределения для линейных комбинаций номеров гармоник, которую выбираем в гауссовой форме

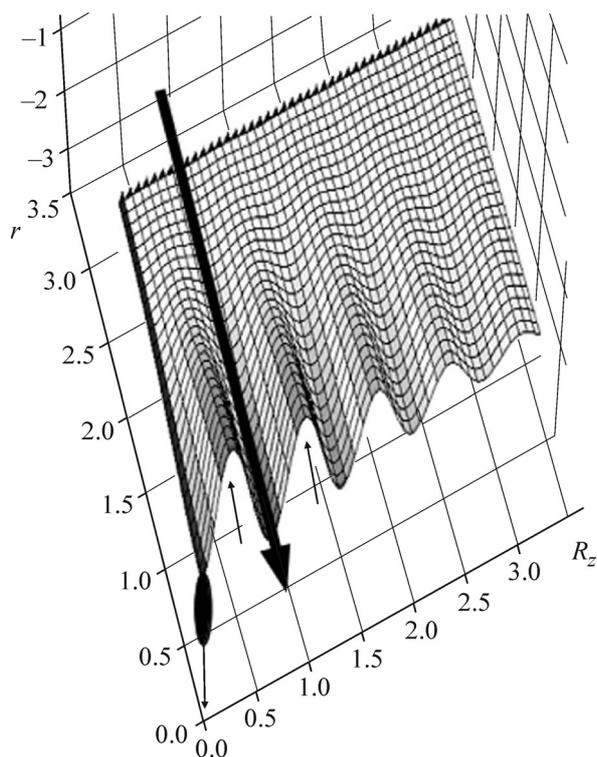
$$a(n_1, n_2, \dots, n_N) = \quad (9)$$

$$= a_0 \frac{1}{\lambda \sqrt{\pi}} \exp \left[ - \frac{1}{\lambda^2} \left( B - \sum_i b_i n_i \right)^2 - \sum_i \varepsilon_i (|n_i| - n_{i0}) \right];$$

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

Параметр  $B$  существенно влияет на структуру энергетической поверхности. В принципе можно рассматривать два разных варианта. В первом из них фиксированное значение  $B$  не зависит от числа степеней свободы. Во втором значение  $B \sim N$ , т.е. пропорционально числу степеней свободы. Второй вариант приводит к более сложной структуре поверхности потенциальной энергии. Но как в том, так и в другом случае свойства рассматриваемых ППЭ могут быть проанализированы аналитическими методами.

Используя интегральное представление для гауссовых экспонент и метод перевала [9] для вычисления соответствующего интеграла, получаем ППЭ в виде [1]:



**Рис. 1.** Поверхность потенциальной энергии (10) в пространстве обобщенных переменных  $r$  и  $R_z$ . Значения параметров:  $|U(\bar{\Phi}_m)| = 1$ ;  $\nu = 0,2$ ;  $2B/A = 12$ . Маленькие стрелки вверх и вниз вместе с черным овалом и длинной жирной стрелкой используются для избежания оптической иллюзии и показывают положение глобального минимума, два первых максимума и ложбину между ними для ближайшей спутниковой воронки соответственно.

$$U(\bar{\Phi}) = -|U(\bar{\Phi}_m)| \exp\{-\lambda^2 Z^2 - (R^2 - R_z^2)\} \cos[2BZ] =$$

$$= -|U(\bar{\Phi}_m)| \exp\{-\nu R_z^2 - r^2\} \cos\left[\frac{2B}{A}(1-\nu)R_z\right]; \quad (10)$$

$$r = \sqrt{R^2 - R_z^2}; \quad R \geq |R_z|; \quad \nu = \frac{\lambda^2}{\lambda^2 + A^2}.$$

В формуле (10) введены также следующие обозначения:

$$R_z = Z(\lambda^2 + A^2); \quad A^2 = 2 \sum_i \theta_i b_i^2 \sim n \leq N, \quad (11)$$

где  $n$  – число взаимодействующих степеней свободы, которое в предельном случае равно общему числу двугранных углов макромолекулы. Пример поверхности (10) приведен на рис. 1. В формулах (10) и (11) введены пары обобщенных переменных  $R, Z$  или  $r, R_z$ . В зависимости от удобства демонстрации результатов мы будем пользоваться либо одной, либо другой парой переменных.

Отметим, что поверхность потенциальной энергии (10) имеет глобальный минимум в точке  $R = 0, Z = 0$  ( $r = 0, R_z = 0$ ). В обсуждаемых формулах введены также следующие обозначения в соответствии с работой [1]:  $R$  – радиус гиперсферы в пространстве двугранных углов

$$R^2 = \sum_i z_i^2; \quad z_i = \sqrt{\frac{\theta_i}{2}} \phi_i, \quad (12)$$

$Z$  – параметр, определяющий гиперплоскость, которая перпендикулярна многомерному вектору с направляющими косинусами  $\alpha_i$  и длиной порядка  $AZ$  (если  $A \gg \lambda$ )

$$\frac{\lambda^2 + A^2}{A} Z = \sum_i \alpha_i z_i; \quad \alpha_i = \frac{b_i \sqrt{2\theta_i}}{A}. \quad (13)$$

Параметры  $\theta_i$  определяются через вторые производные функций  $F$  в точке глобального минимума

$$\theta_i = \begin{cases} \frac{1}{F(0, \epsilon_i, n_{i0})} \frac{\partial^2 F}{\partial \phi_i^2} \Big|_{\phi_i=0} \sim n_{i0}^2; & \epsilon_i \gg 1, \\ \sim 2/\epsilon_i; & \epsilon_i \ll 1. \end{cases} \quad (14)$$

Поверхность (10) допускает простую интерпретацию в терминах введенных переменных  $R$  и  $Z$  [2]. Все  $N$ -мерное конфигурационное пространство разбито на гиперплоскости (13) размерности  $N - 1$ . Гиперсферы (12) размерности  $N - 1$  при выполнении условия  $R^2 > R_z^2$  (11) в сечении  $Z$ -плоскостью (13) образуют гиперсферы размерности  $N - 2$  и радиусом  $r$ :

$$r = \sqrt{R^2 - R_z^2}. \quad (15)$$

При заданном  $Z$  движение по этим гиперсферам происходит без изменения потенциальной энергии  $U$ , т.е. конфигурационный объем такой гиперсферы, пропорциональный  $r^{N-2}$ , является мерой вероятности реализации состояния с заданной энергией (параметрами  $R$  и  $Z$ ).

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНФИГУРАЦИОННОЙ ЭНТРОПИИ ДЛЯ СОСТОЯНИЙ, ЗАДАВАЕМЫХ В ПРОСТРАНСТВЕ ОБОБЩЕННЫХ ПЕРЕМЕННЫХ

Как известно, энтропия состояния может быть определена через фазовый объем, который занимают состояния с одинаковой энергией [10, 11]. Согласно формуле (10), при заданных значениях обобщенных переменных  $R$  и  $Z$  фазовый объем состояния с заданной этими параметрами энергией определяется объемом гиперсферы ра-

диуса  $r$ . Вклад в энтропию такого состояния при  $N \gg 1$  составляет

$$S(R, Z) = S_0 + k_B N \ln[1 + \sqrt{(R^2 - R_Z^2)}/r_m]; \quad (16)$$

$$R \geq R_Z.$$

Здесь для устранения расходимости выражения для энтропии на границе значений  $R = R_Z$  введен минимальный радиус в сечении гиперсферы (12) гиперплоскостью (13). Соответствующий минимальный фазовый объем физически связан с всегда присутствующими тепловыми колебаниями по двугранным углам с амплитудами при обычных температурах  $\delta_0 \sim 10^0$  (порядка  $\sim \pi/20$ ).

Оценим порядок величин. Полагаем  $N \sim 10^2$ . Ожидаемые значения  $\theta$  с учетом (14) составляют порядка  $1 - 10^2$ . Таким образом, используя (12), получаем

$$r_m^2 \sim \frac{1}{2} \theta N \delta_0^2 \sim 1 \div 10^2 \quad (17)$$

или возможный диапазон значений  $r_m \sim 1-10$ . Этот параметр пропорционален амплитуде тепловых колебаний  $\delta_0$  ( $r_m \sim T^{1/2}$ ) и относительно плавно меняется при изменении температуры в окрестности  $T \sim 300$  К. Этот параметр также пропорционален корню из числа взаимодействующих торсионных углов или длине полимерной цепи (или ее фрагмента, для которого реализуется рассматриваемое взаимодействие торсионных углов)  $r_m \sim N^{1/2}$ . Длина цепи  $N$  может варьироваться в широких пределах и ее увеличение реально может увеличить параметр  $r_m$  в разы.

$$G(R, Z) = -|U_0| \left\{ \exp[-\nu R_Z^2 - r^2] \cos \frac{2B}{A} (1 - \nu) R_Z + \frac{T}{T_0} \ln \left( 1 + \frac{r}{r_m} \right) \right\}; \quad T_0 = |U_0|/k_B N. \quad (20)$$

Характерное значение критической температуры  $T_0$  пропорционально удельному выигрышу в потенциальной энергии макромолекулы при формировании уникальной пространственной структуры в расчете на одну конформационную степень свободы. Дифференцируя уравнение (20), найдем критические точки поверхности свободной энергии. При использовании второй и более удобной пары переменных  $r, R_z$ , нужно принимать во внимание особенность якобиана преобразования переменных [12] при  $r = 0$ :

$$J = \frac{\partial(r, R_z)}{\partial(R, Z)} = \frac{R}{r} \frac{\lambda^2 + A^2}{A}. \quad (21)$$

Если принять, что в развернутом состоянии цепи среднее отклонение углов от глобального минимума составляет порядка  $\pi/2$ , то отношение  $R/r_m$  составляет согласно (12) порядка 10. Такая грубая оценка показывает, что убывание энтропии при сворачивании

$$\Delta S \sim -k_B N \ln R/r_m \quad (18)$$

составляет примерно 4–5 кал/(град-моль) на одну конформационную степень свободы, что при  $T = 300$  К соответствует положительному вкладу в свободную энергию фолдинга порядка 1,5 ккал/моль на одну конформационную степень свободы. Это находится в примерном соответствии с обычно оцениваемыми величинами [3–7].

### ПОВЕРХНОСТЬ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ В ПРОСТРАНСТВЕ ОБОБЩЕННЫХ ПЕРЕМЕННЫХ

Рассмотрим далее рельеф свободной энергии для системы с обсуждаемой формой ППЭ. Состоянию макромолекулы с заданными  $R$  и  $Z$  соответствует множество микросостояний в пространстве двугранных углов и для свободной энергии [10] в рассматриваемом случае можем написать выражение

$$G(R, Z) = U(R, Z) - TS(R, Z), \quad (19)$$

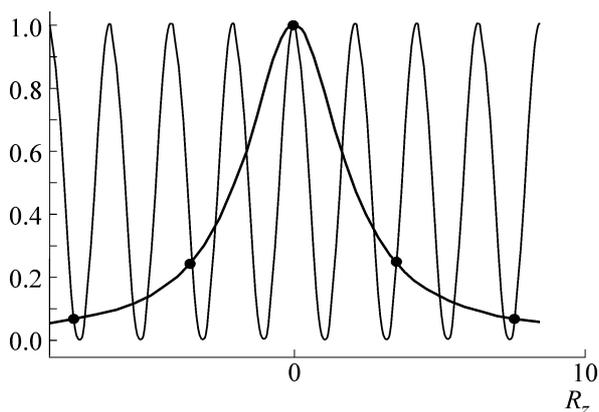
где величины  $U$  и  $S$  определяются формулами (10) и (16). Перепишем свободную энергию в форме, удобной для дальнейшего анализа через переменные  $r$  и  $R_z$ :

Полезно также использовать следующие соотношения для вычисления производных:

$$\frac{\partial G}{\partial R} = \frac{R}{r} \frac{\partial G}{\partial r}; \quad \frac{\partial G}{\partial Z} = \frac{\lambda^2 + A^2}{A} \frac{\partial G}{\partial R_z}. \quad (22)$$

Приравнивая частные производные функции (20) к нулю, находим координаты критических точек поверхности (20) из следующих уравнений:

$$\begin{aligned} \nu R_z \cos \frac{2B}{A} (1 - \nu) R_z + \\ + \frac{B}{A} (1 - \nu) \sin \frac{2B}{A} (1 - \nu) R_z = 0, \end{aligned} \quad (23)$$



**Рис. 2.** К решению уравнения (23). Точками обозначены первые несколько решений (23). Приведен график с параметрами соотношения (25):  $B(1 - \nu)/A = 1$  и  $\nu = 1/3$ . Ненулевые решения должны удовлетворять условию, чтобы косинус в уравнении (23) был положительным, а синус отрицательным.

$$r_m + r = \frac{q}{2\mu(R_z)r} e^{r^2}; \quad (24)$$

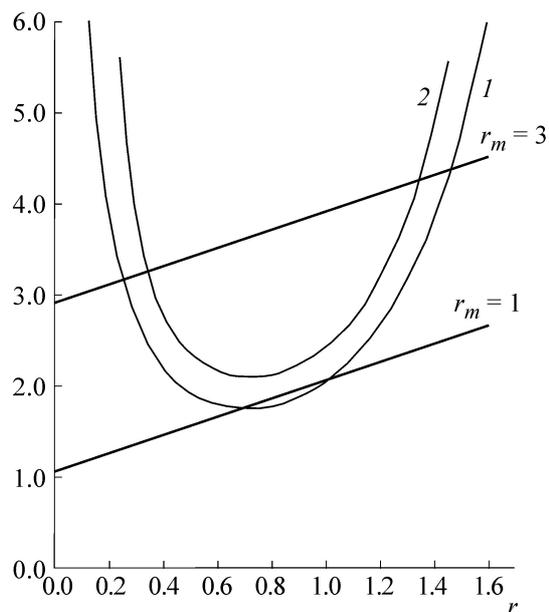
$$\mu(R_z) = e^{-\nu R_z^2} \cos \frac{2B}{A} (1 - \nu) R_z; \quad q = T/T_0.$$

Решения уравнения (23) определяют  $Z$  (или  $R_z$ ) координаты критических точек, которые не зависят от вклада энтропии и остаются теми же, что и в случае ППЭ. Одним из решений уравнения (23) является точка  $Z = 0$ . Структура ненулевых решений уравнения (23) видна из рис. 2, который получается после простых преобразований уравнения (23) в соотношение

$$\cos^2 \frac{2B}{A} (1 - \nu) R_z = \frac{[B(1 - \nu)/\nu A]^2}{R_z^2 + [B(1 - \nu)/\nu A]^2}. \quad (25)$$

Из решений уравнения (25) нужно оставить только те корни, для которых знаки соответствующих значений синуса и косинуса в уравнении (23) противоположны. Для одновременного удовлетворения условиям уравнения (24) остаются только решения с положительными значениями косинусов (рис. 2).

Решения уравнения (24) определяют  $r$ -координату критических точек. Отметим, что точка глобального минимума ППЭ с координатами  $R = 0$  и  $Z = 0$  более не является критической точкой для ПСЭ при  $q > 0$  ввиду присутствия в уравнении (20) логарифмического слагаемого. Структура решений уравнения (24) понятна из рис. 3. Решения уравнения (24) существуют только при  $\mu > 0$ . Например, в точке, где  $Z$  (или  $R_z$ ) равно 0, значение  $\mu = 1$ . В этом случае функция в правой части уравнения (24) имеет минимум, равный  $q(e/2)^{1/2}$  при значении  $r =$

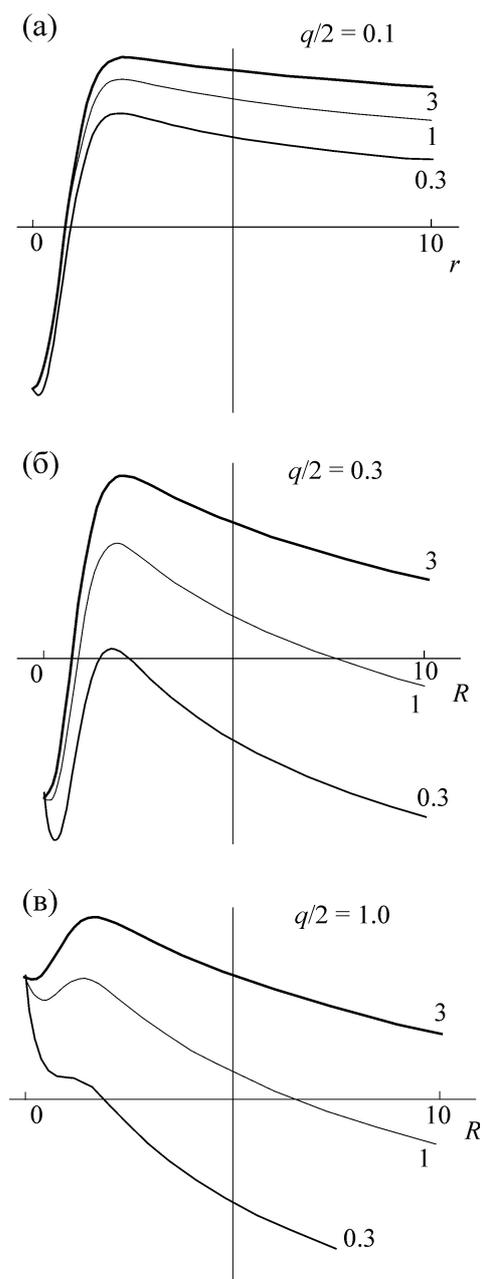


**Рис. 3.** К определению корней уравнения (24). Корнями уравнения являются точки пересечений прямой (приведены две прямые с различными значениями параметра  $r_m$  равными 1 и 3 соответственно). Нижняя кривая 1 соответствует правой части уравнения (24) при значении  $T = 1,5T_0$  ( $Z = 0$ ). В этом случае имеются решения уравнения (24) при обоих значениях параметра  $r_m$ . При увеличении температуры (кривая 2) при значениях параметра  $r_m = 1$  решений нет. При таких значениях параметров глобальный минимум на ПСЭ исчезает и свернутое состояние макромолекулы становится неустойчивым. При этом для систем с большим значением параметра  $r_m$  или для более длинной цепи (кривая 2) глобальный минимум ПСЭ существует.

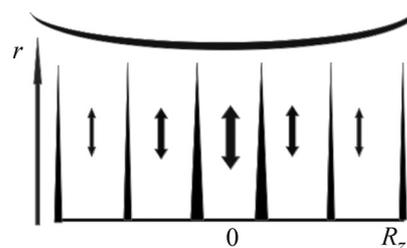
$(1/2)^{1/2}$ . Из рис. 3 видно, что решения уравнения (24) возникают только при условии

$$\frac{q}{\mu} \leq a \sqrt{\frac{2}{e}} \left( r_m + \frac{1}{\sqrt{2}} \right); \quad a \sim 1. \quad (26)$$

Это условие означает, что минимум свободной энергии имеет место только при температурах, меньших критической, которая составляет порядка  $T_0$ . Из условия (26) видно также, что увеличение параметра  $r_m$  или длины цепи приводит при прочих равных условиях к увеличению критической температуры. При температурах выше критической глобулярное состояние становится неустойчивым и это находится в согласии с имеющимися базовыми представлениями полимерной физики [13] и физики белков [14]. Из графика на рис. 4 видно, что меньшее значение корня уравнения (24) соответствует минимуму на графике зависимости ПСЭ от  $r$ , а большее значение корня – максимуму.



**Рис. 4.** Форма центральной воронки ПСЭ и энтропийный барьер при различных значениях отношения  $q = T/T_0$  и параметра  $r_m$  (указаны на графиках). Диапазон изменений расстояния  $R$  от дна воронки (см. формулу (12)) от 0 до 10. На графиках также видно, что увеличение параметра  $r_m$  (или длины цепи) приводит к большей температурной устойчивости глобального минимума свободной энергии. 1 – Низкие температуры, имеется глубокий глобальный минимум на поверхности свободной энергии и относительно невысокий энтропийный барьер; 2 – средние значения температуры, глубина глобального минимума ПСЭ уменьшена, высота энтропийного барьера увеличена по сравнению с предыдущим графиком; 3 – относительно высокая температура, глобальный минимум ПСЭ практически исчез и компактное состояние глобулы стало неустойчивым.

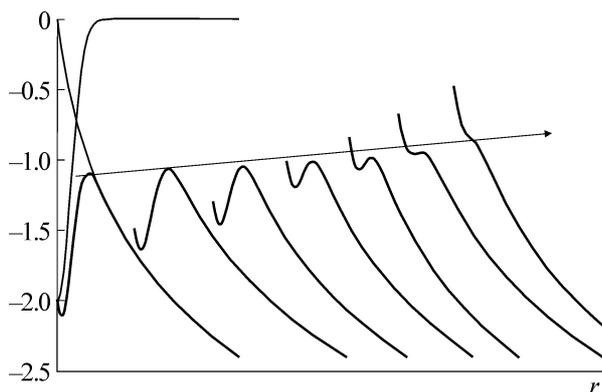


**Рис. 5.** Схема строения ПСЭ в координатах  $r = (R^2 - R_z^2)^{1/2}$  и  $R_z$ . Показана центральная самая глубокая воронка с положением глобального минимума при  $R_z = 0$  и сателлитные воронки, отделенные от центральной воронки и друг от друга энергетическими барьерами, высота которых убывает при увеличении  $R$ . Глубина сателлитных воронок и ширины барьеров у их основания убывают при увеличении расстояния по  $R_z$  от центральной воронки (на рисунке глубина воронок и ширины барьеров между ними у их основания пропорциональны толщине стрелок, вдоль которых движение сверху вниз соответствует сворачиванию цепи и происходит безбарьерным образом, а снизу вверх – соответствует разворачиванию цепи и происходит с увеличением свободной энергии. Изогнутая линия наверху рисунка соответствует развернутым состояниям цепи в областях максимумов энтропийных барьеров для центральной и сателлитных воронок. Для центральной воронки высота энтропийного барьера минимальна.

Характерные профили зависимости  $G(R, 0)$  приведены на рис. 4. При тех значениях параметров, когда сохраняется глобальный минимум свободной энергии, эта точка окружена пологим барьером, который носит энтропийный характер. Наличие подобного плавного барьера, окружающего центральную часть энергетической воронки, было обосновано в работе [3] исходя из данных по кинетике фолдинга и подробно обсуждается также в работах [5,6].

Кратко обсудим критические точки с  $Z$  (или  $R_z$ ) координатой, не равной нулю. Если при заданном  $q$  существует глобальный минимум ПСЭ, т.е. в ситуации, когда выполнено условие (26) при  $Z = 0$  ( $\mu = 1$ ) и условие (26) продолжает выполняться при рассматриваемых значениях корней уравнения (23)  $Z$  (или  $R_z$ ), когда  $\mu < 1$ , то центральная воронка ПСЭ оказывается окруженной сателлитными воронками с меньшей глубиной (рис. 5).

Эти сателлитные воронки также окружены пологими энтропийными барьерами с несколько большей высотой, которая увеличивается по мере уменьшения  $\mu$  до критического значения, когда условие (26) перестает выполняться (рис. 6). Из условия (26) также видно, что число сателлитных воронок, которые соответствуют энергетическим ловушкам или неправильному сворачиванию цепи будет увеличиваться при уменьшении температуры. При увеличении тем-



**Рис. 6.** Профили зависимости свободной энергии от обобщенной переменной  $r$  для сателлитных воронок при удалении их от центральной воронки. Слева направо для последовательности графиков увеличивается обобщенная переменная  $Z$  (или  $R_z$ ) и, соответственно, расстояние сателлитной воронки от центра. Для крайней левой воронки более тонкими линиями показаны функции  $g_1$  и  $g_2$ :  $g_1 = -\alpha e^{-r^2}$ ;  $\alpha = e^{-\nu R_z^2} \cos 2B(1-\nu)R_z/A$ ;  $\alpha > 0$ ;  $g_2 = -\ln(1+r)$ . Наиболее толстой линией показана сумма  $G = g_1 + g_2$ . Значения параметра  $\alpha$  меняются для профилей свободной энергии слева направо следующим образом 2,0; 1,5; 1,3; 1,0; 0,85; 0,7; 0,5. Стрелкой показано увеличение высоты энтропийного барьера при удалении сателлитных воронок от центра. Для крайней правой воронки соотношение параметров таково, что эта сателлитная воронка исчезла. Глубина минимума для сателлитных воронок убывает более быстро, чем увеличение высоты энтропийного барьера. Изменение  $r$  для каждого профиля ПСЭ от 0 до 10.

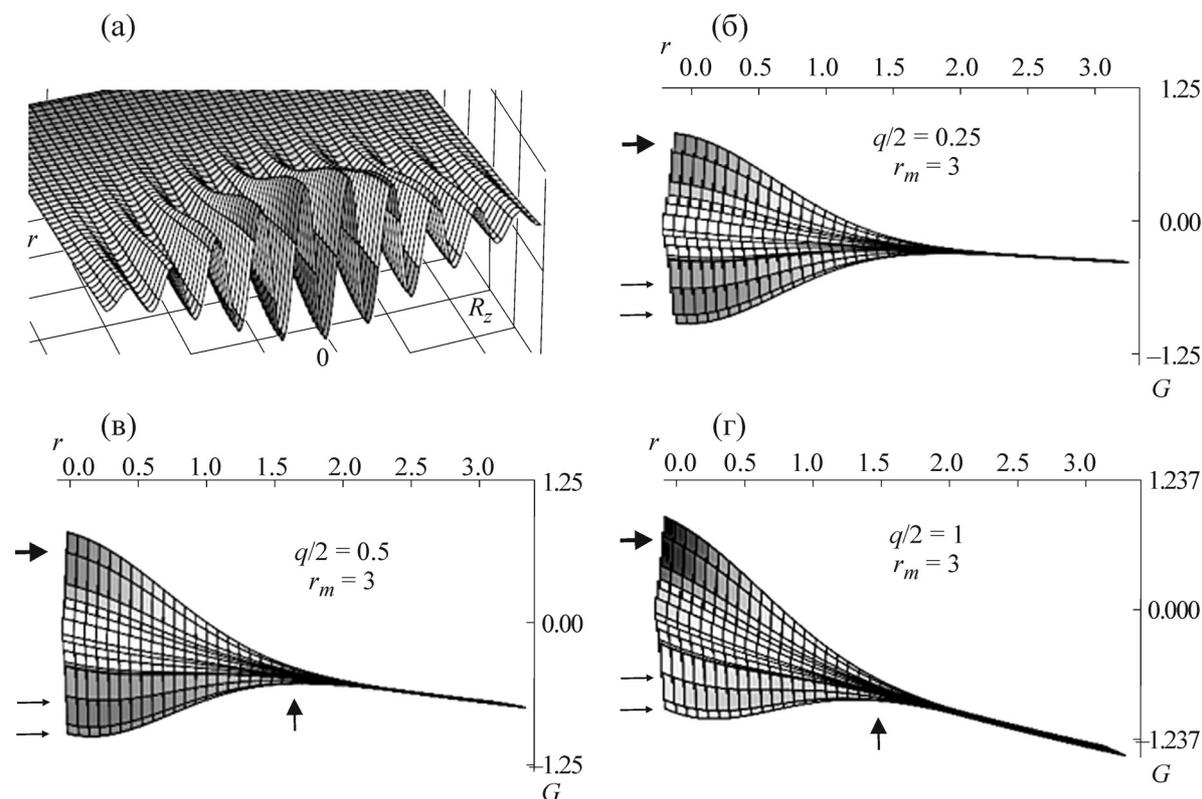
пературы сателлитные воронки начинают разрушаться, начиная с наиболее удаленных от центральной воронки. В некотором диапазоне температур останется только центральная воронка, окруженная энтропийным барьером (рис. 6).

Рис. 7 дает пространственное представление для строения поверхности свободной энергии. Общий вид поверхности  $G(r, R_z)$  внешне мало меняется при вариации используемых значений параметров (рис. 7а). Более информативными являются проекции поверхности на плоскость  $r, G$ . Так, при достаточно низких температурах ( $q/2 = 0,25$ ) видно, что свободная энергия развернутого состояния выше, чем энергия в глобальном минимуме. При этом области глобального минимума и ближайших сателлитных минимумов отделены от развернутых состояний цепи пологими энтропийными барьерами. Последовательное увеличение температуры (параметра  $q$ ) приводит к изменению соотношения между свободными энергиями свернутой и развернутой цепи, и при  $q/2 = 1$  компактное состояние цепи становится неустойчивым (сравни с рис. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждаемая ПСЭ является результатом добавления вклада энтропии к поверхности потенциальной энергии макромолекулы. Структура модельной ППЭ была получена в работе [1]. В развиваемой модели вклад энтропии для состояния с заданной потенциальной энергией определяется соответствующим конфигурационным объемом в пространстве торсионных углов. Метод представления свойств ППЭ и ПСЭ, а также определения конфигурационных объемов [1] состоит в том, что в рассматриваемом случае  $N$ -мерное пространство конфигураций может быть представлено в виде определенной совокупности параллельных гиперплоскостей размерности  $N - 1$ . (Заметим, что, обсуждая проблему в данном контексте в терминах гиперплоскостей (а не гипервитков на торе), мы имеем ввиду развертку гипертора в гиперкуб с периодическими условиями на границах.) Расстояния гиперплоскостей от точки глобального минимума задаются параметром  $R_z$ . Внутри гиперплоскостей рассматриваются гиперсферы радиуса  $r = \sqrt{(R^2 - R_z^2)}$  размерности  $N - 2$  с центром в точке пересечения перпендикуляра, проведенного из точки глобального минимума к гиперплоскости. Эта гиперсфера является также пересечением гиперсферы размерности  $N - 1$  и радиуса  $R$  с центром в точке глобального минимума и соответствующей гиперплоскости  $R_z$ . Такой подход позволяет изучать свойства рассматриваемой многомерной поверхности потенциальной энергии в пространстве всего двух переменных  $r$  и  $R_z$ . Потенциальная энергия постоянна при заданных значениях этих обобщенных переменных, и энтропия состояния с заданной энергией пропорциональна логарифму объема гиперсферы радиуса  $r$ .

Так же, как и в случае с ППЭ [1], поверхность свободной энергии при выбранном варианте взаимодействия (гауссово распределение для линейной комбинации номеров гармоник многомерного ряда Фурье) может иметь центральную воронку и сателлитные воронки. Последние отвечают иным (ошибочным) вариантам сворачивания. Глубина сателлитных воронок уменьшается по мере их удаления от центральной воронки (увеличения параметра  $R_z$ ). В отличие от ППЭ характеристики ПСЭ зависят от температуры. При температуре ниже критической  $T_0$  ( $T_0$  пропорциональна удельному выигрышу в потенциальной энергии макромолекулы при формировании структуры, отвечающей точке глобального минимума ППЭ) на поверхности ПСЭ имеется центральная воронка и некоторое число сателлитных воронок. При



**Рис. 7.** Строение поверхности свободной энергии в пространстве обобщенных переменных  $r$ ,  $R_z$ . Параметр  $r_m$  выбран равным 3. (а) – Общий вид поверхности при  $q = 1$ . Общий вид поверхности в отличие от ее профилей мало меняется при варьировании  $q$ . (б)–(г) – Профили поверхности свободной энергии в зависимости от переменной  $r$  при разных значениях температуры (параметра  $q$ ). Видно, что при последовательном увеличении температуры состояние, отвечающее глобальному минимуму, становится неустойчивым. Стрелкой вверх показана область максимума энтропийного барьера. Стрелки слева внизу показывают уровни глобального минимума и близкого к нему сателлитного минимума. Более толстая стрелка вверху показывает уровни потенциальных барьеров, которые разделяют области глобального и сателлитных минимумов.

повышении температуры сателлитные воронки начинают разрушаться, начиная с самых удаленных от центральной воронки. При температуре выше критической разрушается и центральная воронка, и состояние, отвечающее глобальному минимуму ППЭ, становится неустойчивым. Увеличение числа взаимодействующих торсионных углов или длины цепи приводит к увеличению параметра  $r_m$  и, как следствие, к увеличению критической температуры разрушения состояния, которое отвечало глобальному минимуму ППЭ.

Энтропийные эффекты приводят также к образованию пологих потенциальных барьеров вокруг входов в потенциальные воронки. Наличие такого барьера при сворачивании белков было ранее показано в работе [3] и обсуждалось в работах [4–6] на основании анализа кинетики фолдинга. Графически это выглядит как перевернутая шляпа или жерло вулкана с пологими склонами. Для рассмотренных ПСЭ энтропийные барьеры формируются как для центральной воронки, так и для сателлитных воронок. При

этом высоты барьеров увеличиваются по мере удаления сателлитных воронок от центральной части (заметим, что глубина минимумов сателлитных воронок убывает при этом быстрее). В принципе такое поведение энтропийных барьеров может оказаться полезным для направления процесса фолдинга в центральную воронку. Повышение температуры до некоторого предела также полезно с точки зрения избегания попадания репрезентативной точки в сателлитные минимумы (или ловушки). Аккуратная денатурация свернутого состояния в пределах центральной воронки (которая отделена барьером от сателлитных воронок) также способствует обратному процессу фолдинга. Силовое разрушение пространственной структуры макромолекулы может перебросить систему из области центральной воронки в области сателлитных воронок и затруднить обратное достижение глобального минимума [1].

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

участникам постоянного совместного семинара биологического и механико-математического факультетов МГУ по структурной биологии за полезные обсуждения. Автор признателен А.В. Финкельштейну за стимулирующие дискуссии, а также М.П. Кирпичникову и А.Т. Фоменко за внимание к работе и поддержку.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00029; разделы статьи «Энергетическая поверхность...» и «Определение конфигурационной энтропии...») и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-504-12045; раздел статьи «Поверхность свободной энергии...»). Фундаментальные основы динамики конформационно подвижных систем разрабатывались в рамках государственного задания ФАНО России (тема 0082-2014-0001, № АААА-А17-117040610310-6).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63**, 629 (2018)
2. К. В. Шайтан, *Биофизика* **62**, 1084 (2017).
3. G. C. Rollins and K. A. Dill, *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 11420 (2014)
4. S. O. Garbuzynskiy D. N. Ivankov, N. S. Bogatyreva, and A. V. Finkelstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110** (1), 147 (2013).
5. А. В. Финкельштейн и С. О. Гарбузинский, *Биофизика* **61** (1), 5 (2016).
6. A. V. Finkelstein and O. V. Galzitskaya, *Phys. Life Rev.* **1**, 23 (2004).
7. J. D. Bryngelson, J. N. Onuchic, N. D. Socci, and P. G. Wolynes, *Prot. Struct. Funct. Genet.* **21** (3), 167 (1995).
8. А. Зигмунд, *Тригонометрические ряды* (Мир, М., 1965), т. 1.
9. М. В. Федорюк, *Метод перевала* (URSS, М., 2009).
10. Дж. В. Гиббс, *Основные принципы статистической механики* (Наука, М., 1982).
11. Я. И. Френкель, *Статистическая физика* (Изд. АН СССР, М.-Л., 1948).
12. В. А. Зорич, *Математический анализ* (МЦНМО, М., 2002), ч. 1.
13. А. Ю. Гросберг и А. Р. Хохлов, *Статистическая физика макромолекул* (Наука, М., 1989).
14. А. В. Финкельштейн, *Физика белковых молекул* (М.-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2014).

## Free Energy Landscapes for Macromolecules Forming 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

Entropic effects for the energy landscapes of macromolecules are considered. We use the ideas and methods of multidimensional geometry and topology; the expansion into a multidimensional Fourier series for the potential energy surface and the distribution of the expansion coefficients to describe the interaction between the conformational degrees of freedom to investigate the surface of free energy in the space of dihedral (torsion) angles. We show that the surface of free energy for macromolecule forming a unique 3D structure in the framework of the proposed approach has the following features. The main properties of the free energy surface can be represented in terms of two-dimensional surface, which depends on two generalized variables. At low temperatures, the multidimensional space of torsion angles can be divided into regions that belong to the deepest central energy funnel and satellite funnels. In regions close to the energy minima of the funnels, the latter are separated by relatively high energy barriers, whose height decreases as they move further away from the minimum points. The depth of satellite funnels decreases while the distance from the central part gets longer. The funnels are surrounded by gentle entropic barriers. The heights of entropic barriers are minimal for the central funnel and the heights of satellite funnels increase as they move further away from the central part. As the temperature increases, the satellite funnels are destroyed, starting from the most distant ones. When a temperature is higher than the critical point (proportional to the specific gain in the potential energy during the formation of a unique 3D structure), the compact state becomes unstable and the global minimum of free energy disappears. As the number of interacting torsion angles (the length of the polymer chain) increases, the critical temperature becomes higher.

*Keywords:* 3D structure of proteins, energy funnel, free energy surface, entropy barrier, transition temperature, folding, structural biology, energy landscapes