

РЕЛАКСАЦИОННАЯ ДИНАМИКА СКЛАДЧАТОЙ ГЛОБУЛЫ

© 2014 г. Д. А. Мешков¹, В. А. Иванов², С. К. Нечаев^{3,4}, В. А. Аветисов^{1*}¹Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова³Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук, Москва⁴Université Paris-Sud, CRNS, LPRSM, France

*E-mail: vladik.avetisov@gmail.com

Поступила в редакцию 24.12.2013

Исследована релаксационная динамика эластичных сетей примеров складчатой (фрактальной) глобулы, полученных методом компьютерного моделирования процесса коллапса полимерной цепи в различных режимах. Показано, что по своим динамическим свойствам складчатые глобулы подобны белкам – молекулярным машинам.

Ключевые слова: складчатые глобулы, фрактальные глобулы, молекулярная машина, эластичные сети.

DOI: 10.7868/S0207401X14070061

1. ВВЕДЕНИЕ

Известно, что “нефантомность” полимерной цепи приводит к двум типам взаимодействий: объемным взаимодействиям, исчезающим для бесконечно тонких цепей, и топологическим взаимодействиям, действующим даже для цепей нулевой толщины. При достаточно высоких температурах (в “хорошем растворителе”) полимерная молекула имеет сильно флуктуирующую клубковую структуру без достоверного термодинамического состояния. При температурах ниже некоторого критического значения θ (в “плохом растворителе”) полимер из N звеньев длины l коллапсирует в слабо флуктуирующую глобулярную структуру размера $R \sim lN^{1/3}$. В классических работах [1, 2], посвященных изучению перехода клубок–глобула без топологических взаимодействий, показано, что конформация цепи в глобулярной фазе подобна траектории броуновского случайного блуждания. Однако при учете топологии, из-за дополнительного отталкивания складок, укладка цепи может оказаться иной [3]. В частности, для незаузленных конформаций при температуре ниже θ -точки может существовать некоторая критическая длина g^* , зависящая от температуры и объемных взаимодействий, такая, что фрагменты цепи, превосходящие g^* , коллапсируют. Для не слишком коротких цепей эти g^* -звенные участки могут выступать в роли новых “мономерных блоков” (или складок 1-го уровня). Участок цепи, содержащий несколько последовательных складок-блоков, может коллапсировать “в собственном объеме”, формируя складку 2-го уровня, затем

складки 2-го уровня образуют складку 3-го уровня и т.д. (рис. 1а). Процесс иерархической укладки всей цепи завершится, когда все g^* -звенные участки цепи окажутся внутри одной общей складки. Специфическая особенность такой “складчатой” глобулы (ее называют еще “фрактальной”) состоит в том, что если заузливание складок на всех уровнях запрещено, то иерархическая структура складок не разрушается и является термодинамически равновесной.

2. УЛЬТРАМЕТРИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ СКЛАДЧАТОЙ КОНФОРМАЦИИ

Состояние звена цепи в складчатой конформации удобно характеризовать набором индексов, который определяет, в какой именно складке 1-го уровня (которая находится в определенной складке 2-го уровня, а та в свою очередь – в определенной складке 3-го уровня и т.д.) расположено данное звено. Такие наборы индексов можно сопоставить с путями на деревообразном графе (дереве Кэли) с индексом ветвления p , ведущими от корня дерева к его “листьям” (узлам на границе дерева). Множество “листьев” задает пространство состояний для звеньев цепи в складчатой конформации; каждый путь, ведущий от вершины дерева к определенному “листу”, однозначно описывает иерархию складок для соответствующего звена цепи; и каждое поддерево представляет собой складку определенного масштаба (рис. 1б). Индекс ветвления p дерева Кэли задает число

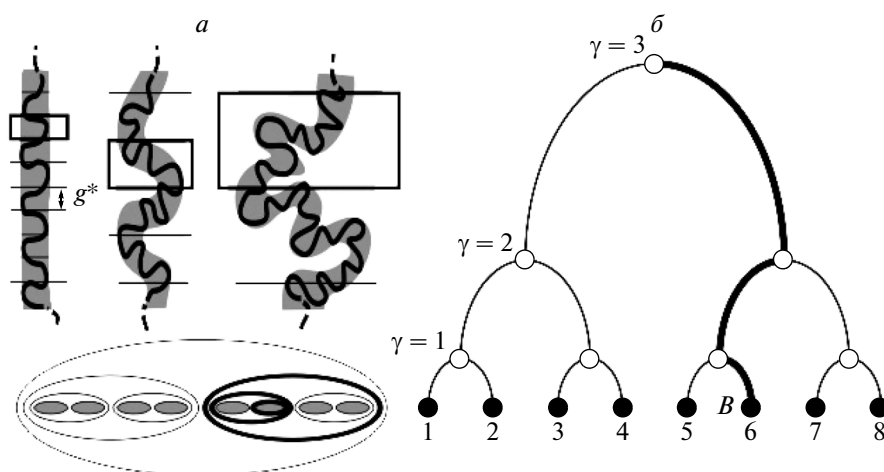


Рис. 1. *a* – Иерархия стадий образования складчатой (фрактальной) глобулы. *б* – Представление состояний звеньев цепи (1, 2, ...) в виде дерева Кэли. Путь на дереве от корня (точка *A*) к листу (точка *B*) определяет иерархию складок, в которых находится звено.

складок, вложенных в складку вышестоящего уровня иерархии.

Подчеркнем, что при описании складчатой конформации древообразным графом конформация цепи определяется не расположением звеньев цепи в пространстве, а вложениями складок, в которых находятся звенья цепи. Для любых двух звеньев i и j всегда существует одна и только одна минимальная складка уровня γ , внутри которой звенья i и j находятся в разных складках уровня $\gamma - 1$. “Конформационным расстоянием” между звеньями i и j в таком описании является масштаб *наименьшей* складки, содержащей оба звена, или, эквивалентно, масштаб *наибольшей* складки, содержащей только одно звено. Для самоподобной иерархии складок (регулярно ветвящегося дерева Кэли) масштаб любой складки определяется только уровнем иерархии γ , к которому эта складка относится. Соответственно, уровень $\gamma(i, j)$, к которому относится наименьшая общая для звеньев i и j складка, определяет расстояние между звеньями i и j . Такое расстояние является ультраметрическим, т.е. подчиняется сильному неравенству треугольника. Заметим, что для регулярно ветвящегося дерева складок масштаб складки уровня γ (число “листьев” дерева, т.е. звеньев цепи, входящих в складку) равен p^γ . Конформационное расстояние между звеньями от уровня иерархии $\gamma(i, j)$ также удобно определить как $p^{\gamma(i, j)}$. В этом случае расстояние между двумя звеньями просто равно масштабу наименьшей для них общей складки.

Таким образом, полимерная цепь в некоторой заданной складчатой конформации может пониматься как цепь звеньев, расположенных в определенных точках *ультраметрического пространства*. Если та или иная складчатая конформация

наделена вероятностной мерой, то конформацию можно описать траекторией некоторого (модельного) случайного процесса, протекающего в *ультраметрическом* пространстве. В простейшем случае можно рассматривать ультраметрическое случайное блуждание.

Пусть $\varphi(i, s)$ есть переходная вероятность ультраметрического случайного блуждания, т.е. вероятность найти конец цепи длины s в состоянии i (при условии, что начало цепи находится в наперед заданном состоянии i_0). Переходная вероятность $\varphi(i, s)$ определяет вероятностную меру всех складчатых конформаций цепи длины s , концы которых находятся в состояниях i_0 и i соответственно. Пусть функция $\varphi(i, s)$ есть переходная вероятность однородного марковского процесса. Подчиним ее уравнению Колмогорова–Феллера:

$$\frac{d\varphi(i, s)}{ds} = \sum_{j \neq i} w(j|i)\varphi(j, s) - \sum_{j \neq i} w(i|j)\varphi(i, s), \quad (1)$$

где константы переходов $w(j|i) \sim p^{-(\alpha+1)\gamma}$ зависят только от *ультраметрического расстояния* между состояниями i и j [4] ($p^{-\alpha\gamma}$ есть вероятность “прыжка” на расстояние p^γ , т.е. вероятность того, что следующее по цепи звено перейдет в новую складку уровня γ , а $p^{-\gamma}$ есть вероятность того, что звено окажется в одном из состояний, возможных в складке масштаба p^γ). Нетрудно убедиться, что матрица переходов \mathbf{W} имеет блочно-иерархический вид, подобный матрице Паризи [5]. Ненулевые собственные значения матрицы \mathbf{W} известны. Для ультраметрического случайного блуждания на континуальном неограниченном ультраметрическом пространстве $\lambda_\gamma = -p^{-\alpha\gamma}$, $\gamma = 1, 2, \dots$ (см., например, [4]). Поскольку все ненулевые собственные значения оператора правой части урав-

нения (1) отрицательны, это уравнение описывает конформации складчатой глобулы с хорошо определенным основным состоянием.

Рассмотрим вопрос об устойчивости складчатой глобулы. Введем дополнительное отталкивание между звеньями цепи в глобулярной фазе, зависящее от ультраметрического (конформационного) расстояния и температуры:

$$\frac{d\varphi(i, s)}{ds} = \sum_{j \neq i} w(j|i) \varphi(j, s) - \sum_{j \neq i} w(i|j) \varphi(i, s) + \frac{T - \theta}{\theta} \sum_{i \neq j} w(i|j) \varphi(i, s). \quad (2)$$

Используя p -адическое преобразование Фурье нетрудно вычислить собственные значения оператора правой части уравнения (2):

$$\lambda_\gamma(T) = -p^{-\alpha\gamma} + \frac{T - \theta}{\theta} \left(-p^{-\alpha\gamma} + \frac{1 - p^{-1}}{p^\alpha - p^{-1}} p^{-\alpha} \right). \quad (3)$$

Решение уравнения $\lambda_\gamma = 0$ определяет иерархию критических температур $T_1 < T_2 < T_3 < \dots < T_{max}$, при которых складки теряют устойчивость. При $T \leq \theta$ все (ненулевые) собственные значения $\lambda_\gamma(T)$ отрицательны и все складки устойчивы. Складки последовательно разрушаются выше θ -точки: при достижении минимальной критической температуры T_1 начинает разрушаться самая большая складка, но складки нижележащих уровней, из которых была сформирована большая складка, остаются устойчивыми. При достижении $T_2 > T_1$ начинают разрушаться складки следующего уровня, но складки нижележащих уровней сохраняют устойчивость, и т.д. до максимальной критической температуры, при которой разрушаются минимальные складки 1-го уровня. При *снижении* температуры иерархия складок формируется последовательно уровень за уровнем соответственно прохождению критических температур в обратном порядке. Следует, однако, подчеркнуть, что рассуждения, приведенные выше, справедливы только в случае, когда конформационное пространство является ультраметрическим, т.е. если топологические и/или энергетические ограничения, способствующие формированию устойчивой иерархии складок, не снимаются во всей области температур. В противном случае складки становятся неустойчивыми [6] и цепь коллапсирует в обычную глобулу.

В данной работе эти теоретические соображения были исходными для получения складчатой глобулы при моделировании коллапса полимерной цепи с использованием динамического континуального метода Монте-Карло (см., например, [7]).

3. МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЕРАРХИЧЕСКОГО КОЛЛАПСА ПОЛИМЕРНОЙ ЦЕПИ

Полимерная цепь была представлена в виде узлов (центров приложения потенциалов), соединенных гибкими неразрывными связями. Взаимодействие между узлами определялось стандартным набором потенциалов, учитывающим жесткость цепи и объемные взаимодействия. К стандартным потенциалам был добавлен блочно-иерархический потенциал T вида матрицы Пари́зи, моделирующий иерархические ограничения, формирующие ультраметрическое дерево состояний для звеньев цепи. Модельный потенциал T действовал между определенными (репрезентативными) узлами цепи. Представленные ниже модельные образцы складчатой структуры были получены для потенциалов $T(\gamma) \sim \gamma^{-1}$, однако следует подчеркнуть, что конкретная зависимость потенциала T от уровня иерархии γ не имеет принципиального значения. Основная роль этого потенциала заключалась в том, чтобы обеспечить достаточное время жизни складок различного масштаба, позволяющее рассматривать их как устойчивые структурные субъединицы, формирующиеся по ходу коллапса цепи. Этого же можно добиться, поместив полимерную цепь, например, в центрально-симметричный стягивающий потенциал $T_i \sim |\mathbf{R}_i|$, где \mathbf{R}_i — расстояние от i -го звена до центра масс структуры.

Коллапс полимерной цепи в складчатую глобулу моделировался в замкнутой ячейке с использованием стандартного алгоритма Метрополиса, т.е. новая конформация цепи получалась из предыдущей посредством случайного смещения в объеме ячейки случайно выбранного узла цепи. Типичный пример модельного образца складчатой глобулы показан на рис. 2.

4. РЕЛАКСАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СКЛАДЧАТОЙ ГЛОБУЛЫ

Релаксационные характеристики примеров складчатых глобул, полученных описанными выше способами, изучались в рамках модели эластичной сети (см. например, [8]). Модель эластичной сети строится следующим образом. Рассматриваемую молекулярную структуру представляют в виде ненаправленного графа (сети), а именно, в виде некоторого набора узлов $i = 1, 2, \dots, N$, расположенных в пространстве, и ненаправленных эластичных связей между ними, способных растягиваться или сжиматься. Топология графа задается матрицей смежности A , элемент которой a_{ij} равен единице, если связь между узлами i и j есть, и равен нулю, если связи нет. Считается, что все связи имеют один и тот же коэффициент упругости. В сильно демпфированном приближении скорость узла пропорциональна сумме упругих сил, действующих на него со стороны связей. Динамиче-

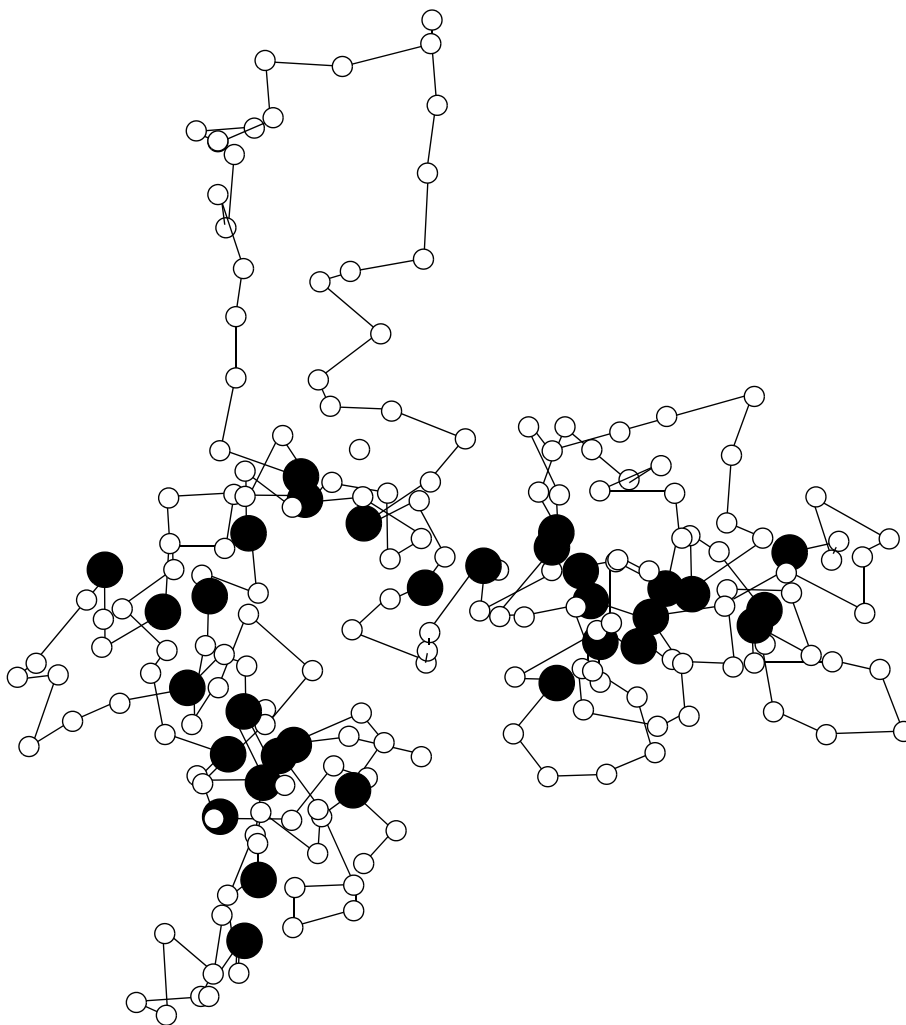


Рис. 2. Типичный пример модельного образца складчатой глобулы.

ские уравнения, описывающие релаксацию узлов сети к равновесию, записываются в виде

$$\frac{d\mathbf{R}_i}{dt} = \sum_{j=1}^N a_{ij} \frac{\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_j}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_j|} \left(|\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_j| - |\mathbf{R}_i^{(0)} - \mathbf{R}_j^{(0)}| \right), \quad (4)$$

где $\mathbf{R}_i \equiv \mathbf{R}(t)$ это текущее положение i -го узла, а $\mathbf{R}_i^{(0)}$ – его равновесное положение. При малых отклонениях от равновесия $|\mathbf{r}_i| = |\mathbf{R}_i^{(0)} - \mathbf{R}_j^{(0)}| \ll |\mathbf{R}_i^{(0)}|$ уравнение (1) можно линеаризовать:

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = -\sum_j \Lambda_{ij} \mathbf{r}_j,$$

где тензор напряжений Λ_{ij} является элементом матрицы линеаризации Λ размера $3N \times 3N$ системы динамических уравнений (4). Таким образом, в модели эластичной сети релаксация системы вблизи равновесия описывается суммой независимых нормальных мод:

$$\mathbf{r}_i(t) = \sum_{k=1}^{3N} r_{ki}(0) \mathbf{e}_k \exp(-\lambda_k t),$$

где $\lambda_k > 0$ и \mathbf{e}_k – ненулевые собственные значения и собственные векторы матрицы Λ . Вдали от равновесия релаксация системы описывается полной системой (4).

Для наших исследований особый интерес представляет работа [8], в которой данная модель была использована для изучения релаксационных свойств белков – молекулярных машин. Оказалось, что природные молекулярные машины имеют два характерных признака: 1) широкую спектральную щель, отделяющую одну–две самые медленные релаксационные моды от остальных, и 2) низкоразмерное многообразие в многомерном динамическом пространстве системы с большим притягивающим бассейном. Сразу после возбуждения природные молекулярные машины быстро релаксируют к низкоразмерному

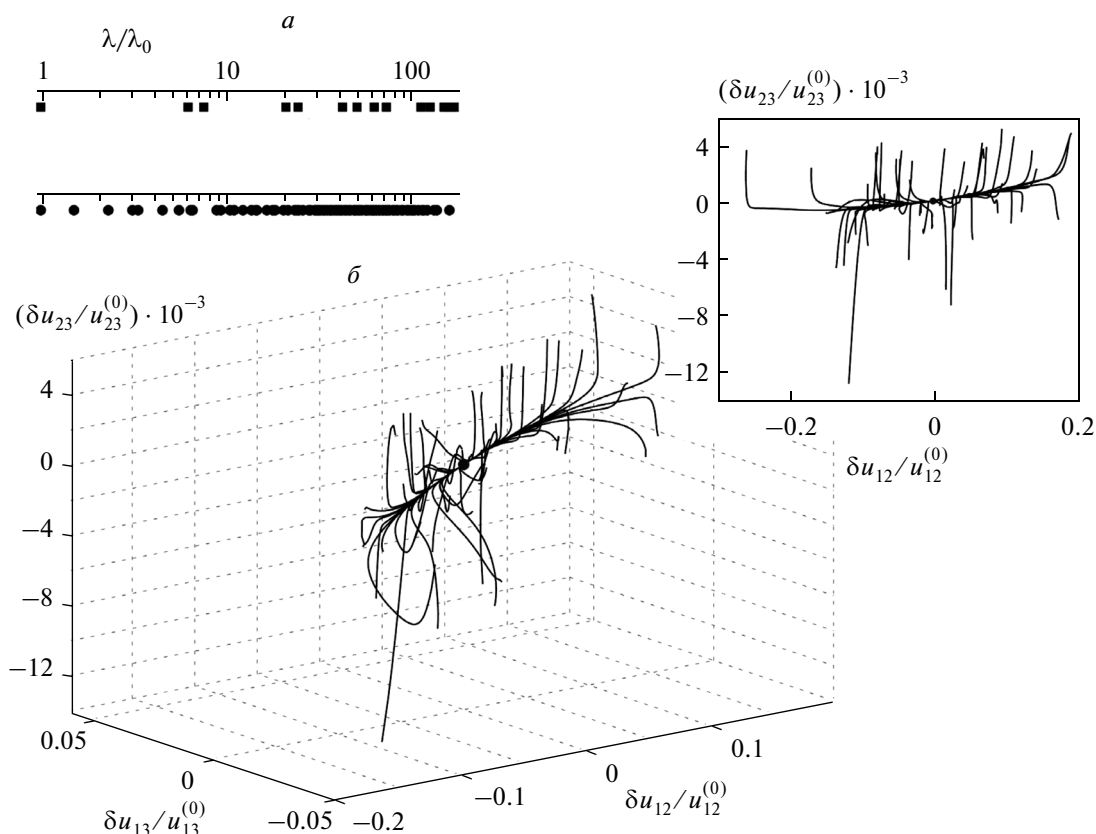


Рис. 3. Релаксационные характеристики складчатой структуры, полученной методом коллапса в иерархическом потенциале: *a* – собственные значения матрицы линеаризации Λ образцов складчатой структуры (вверху) и равновесной глобулы (внизу), отнесенные к наименьшему (ненулевому) собственному значению; *б* – трехмерное представление релаксационных траекторий складчатой структуры относительно двух наиболее медленных релаксационных мод ($\sim \delta u_{12}$, $\sim \delta u_{13}$) и одной быстрой ($\sim \delta u_{23}$). На вставке – проекция релаксационных траекторий на плоскость ($\sim \delta u_{12}$, $\sim \delta u_{23}$).

притягивающему многообразию, образованному одной–двумя самыми медленными степенями свободы, и затем, оставаясь на нем, медленно достигают равновесия, реализуя при этом свою функцию. Наличие/отсутствие у структуры именно этих свойств рассматривалось нами как критерий того, является ли данная структура молекулярной машиной.

На рис. 3*a* представлены спектры собственных значений матрицы линеаризации Λ равновесной глобулы и складчатой глобулы, полученной методом коллапса в поле блочно-иерархического потенциала. Хорошо видно, что в спектре складчатой глобулы, в отличие от спектра равновесной глобулы, имеется большая щель, отделяющая самую медленную релаксационную моду от остальных ($\lambda_2/\lambda_1 \approx 7$). Эта особенность находит свое отражение и в динамическом поведении складчатой структуры (рис. 3*б*) – вначале структура быстро релаксирует к одномерному притягивающему многообразию и затем, оставаясь на нем, медленно смещается к равновесию.

В изученных модельных образцах складчатых глобул с динамическими свойствами молекуляр-

ной машины число выделенных медленных мод было различным. В частности, для ряда образцов наблюдались две и даже три выделенные медленные моды. Соответственно, низкоразмерное притягивающее многообразие было для таких образцов двумерным или трехмерным. В некоторых модельных образцах характерной для молекулярной машины релаксации не наблюдалось. Вероятность образования складчатой глобулы со свойствами молекулярной машины, оцененная нами на 60 модельных образцах, составила величину, примерно равную 0.1.

Выделенная медленная мода и низкоразмерное притягивающее динамическое многообразие наблюдались и для модельных образцов складчатых структур, полученных в стягивающем центрально-симметричном потенциале (рис. 4). Заметим, что представленные на рис. 4*б* динамические траектории стягиваются к нескольким (квази)стационарным состояниям (показаны точками), расположенным на низкоразмерном притягивающем многообразии. Тем не менее общее релаксационное поведение структуры остается таким же, как и поведение ~~образов~~ складчатых структур, по-

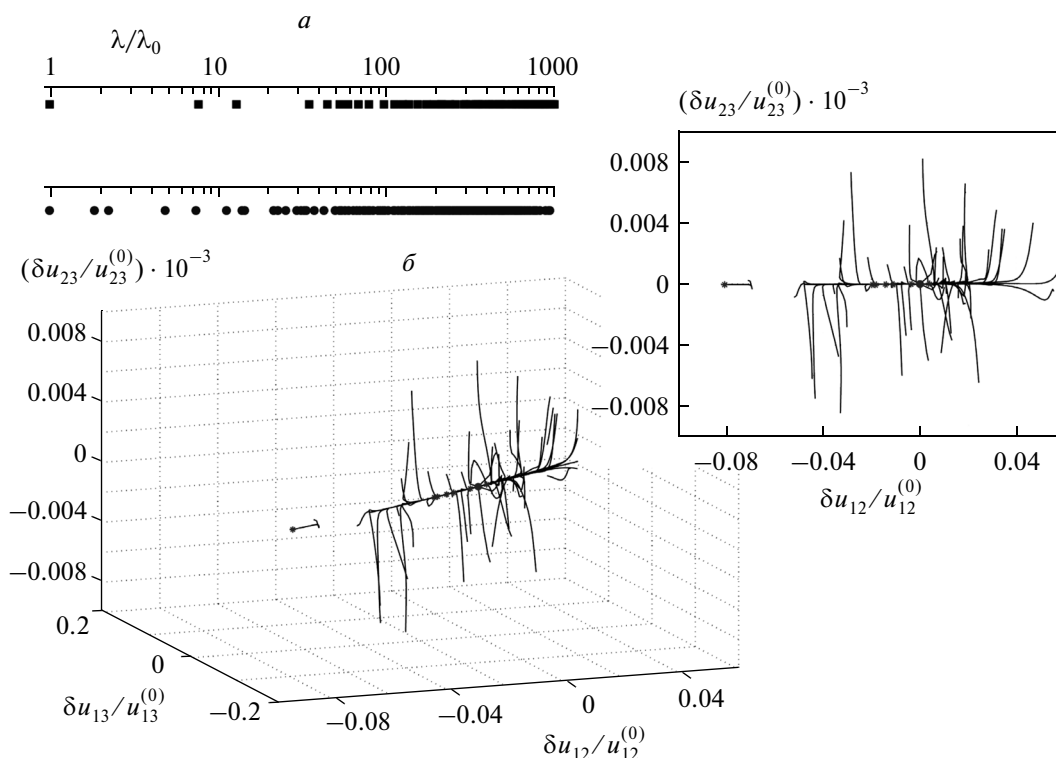


Рис. 4. То же, что и на рис. 3, но в центрально-симметричном потенциале.

лученных при действии блочно-иерархического потенциала. Вероятность образования складчатых структур со свойствами молекулярной машины в случае коллапса под действием центрально-симметричного потенциала оказалась такой же, как и случае коллапса под действием блочно-иерархического потенциала.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эластичные сети складчатых (фрактальных) глобул, полученных методом иерархического коллапса полимерной цепи и методом коллапса полимерной цепи в стягивающем центрально-симметричном поле, в некоторых случаях имеют те же релаксационные свойства, которые характерны именно для белковых молекулярных машин. Вероятность образования складчатой глобулы со свойствами молекулярной машины при указанных выше условиях коллапса цепи оценивается примерно как 0.1.

Выше мы привели примеры модельных образцов складчатой глобулы, которые демонстрировали способность складчатой глобулы трансформировать энергию возмущения быстрых степеней свободы в медленное направленные движение относительно крупных структурных субъединиц. В этом смысле приведенные модельные образцы не являются полноценными молекулярными машинами, поскольку не осуществляют какой-либо спе-

цифической функции. Однако их действие можно ассоциировать с функцией двигателя, который может быть использован в разнообразных молекулярных машинах.

Наконец, отметим, что возможность образования молекулярных машин за счет коллапса полимерных цепей в складчатые глобулярные структуры представляет несомненный интерес для предбиологической эволюции. Такие структуры могли быть “первичными” молекулярными машинами, на основе которых формировались “прото клетки” и механизмы их естественного отбора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lifshitz I.M., Grosberg A.Yu., Khokhlov A.R. // *Rev. Mod. Phys.* 1978. V. 50. P. 683.
2. Grosberg A.Yu., Khokhlov A.R. *Statistical Physics of Macromolecules*. N.Y.: AIP Press, 1994.
3. Grosberg A.Yu., Nechaev S. K., Shakhnovich E.I. // *J. Phys. (Paris)*. 1988. V. 49. P. 2095.
4. Avetisov V.A., Bikulov A.Kh., Kozyrev S.V. // *J. Phys. A: Math. Gen.* 1999 V. 32 P. 8785.
5. Parisi G. // *Phys. Rev. Lett.* 1979. V. 43. P. 1754.
6. Abrams C.F., Lee N.K., Obukhov S. // *Europhys. Lett.* 2002. V. 59. P. 391.
7. Gerroff I., Milchev A., Binder K., Paul W. // *J. Chem. Phys.* 1993. V. 98. P. 6526.
8. Togashi Yu., Mikhailov A.S. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2007. № 104. P. 8697.