

# СКЛАДЧАТЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ГЛОБУЛЫ КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАШИНЫ: ДИЗАЙН И ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНО- ДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕТОДАМИ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Мешков Д.А., Аветисов В.А.

*Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва*

[dmeshkow@gmail.com](mailto:dmeshkow@gmail.com)

Поступила 01.11.2015

В данном обзоре представлены исследования последних лет, посвященные компьютерному дизайну и динамике складчатых полимерных глобул из относительно коротких полимерных цепей. Основным мотивом этих исследований было желание показать, что, в принципе, молекулярные машины могут возникать при коллапсе полимерной цепи в складчатое состояние. Понятие молекулярной машины определено в данном обзоре в терминах релаксационной динамики ее эластичной сети, а идентификация складчатой глобулы опирается на оригинальное ультраметрическое описание складчатой конформаций. Описаны структурные и релаксационные характеристики различных структур, полученных в результате коллапса полимерной цепи в различных режимах. Показано, что если из относительно коротких полимерных цепей формируются именно складчатые структуры, то заметная их часть действительно демонстрирует динамику, типичную для молекулярной машины.

УДК 501; 577

## 1. Введение

В данной статье мы представляем обзор исследований [1-3], посвященных компьютерному дизайну складчатых полимерных глобул и изучению их структурно-динамических свойств методами компьютерного эксперимента. Общей задачей этих исследований являлось получение складчатых глобуло-подобных

структур из относительно коротких полимерных цепей и выявление структур, подобных по своим динамическим характеристикам молекулярным машинам.

В статистической физике полимеров (см., например, [4]), глобулой, как правило, называют равновесное конденсированное состояние полимерной цепи, фрагменты которой сохраняют клубковую конформацию. Такую полимерную глобулу мы для удобства в дальнейшем будем называть «обычной». В отличие от обычной глобулы, полимерная цепь в складчатой глобуле находится не в клубковом, а в глобулярном состоянии на всех масштабах рассмотрения (больше некоторого). Как было теоретически предсказано А. Ю. Гросбергом, С. К. Нечаевым и Е. И. Шахновичем [5], складчатое глобулярное состояние достигается в результате образования иерархии незаузленных складок, в которой складки меньшего масштаба самоподобным образом уложены в складки большего масштаба. Из-за этой особенности, складчатую глобулу часто называют фрактальной глобулой.

Актуальность исследований складчатого глобулярного состояния определяется несколькими аспектами. Во-первых, общим академическим интересом, поскольку складчатое конденсированное состояние полимеров, его особенности и условия формирования пока изучалось не так детально, как обычное глобулярное состояние. Во-вторых, практическим интересом, который проявляется сейчас к складчатой глобуле. В частности, недавно выяснилось, что ДНК человека, которая имеет длину в несколько метров, уложена в микронном ядре клетки именно складчатым образом [6]. Незаузленная складчатая укладка ДНК оказывается единственно пригодной для быстрого и обратимого рефолдинга очень длинной цепи ДНК при трансляции и транскрипции генетической информации.

Примечательно, что белки тоже являются незаузленными глобулоподобными структурами, хотя белковые полимерные цепи несравненно короче

ДНК и обычно включают две-три сотни аминокислотных остатков. Биологические роли ДНК и белков также различны. ДНК является носителем генетической информации – важнейшую роль тут играют ее первичная структура и доступность различных участков ДНК для копирования. Биологическая же роль белка определяется той биохимической функцией, которую он выполняет. Селективность и точность, с которой белки выполняют функции, лежащие в основе жизнедеятельности клетки, столь высока, что их часто называют «молекулярными машинами». Считается, что функциональная способность белковых молекул обусловлена их пространственной структурой, которая, в свою очередь, predetermined первичной структурой белка. Вместе с тем, динамике белковых молекул, как оказалось, также присущи свойства многомасштабности, иерархии и самоподобия [7,8]. В этой связи возникает естественный вопрос – может ли складчатая глобула, у которой этими свойствами наделена сама структура, иметь динамические характеристики, типичные для молекулярных машин? Этот вопрос, по существу, и находится в центре обсуждения данной статьи.

Наконец, возвращаясь к актуальности этой темы, следует также отметить, что вопрос о складчатых глобулах и молекулярных машинах может иметь отношение к одной из фундаментальных проблем естествознания – возникновению жизни. Действительно, если окажется, что в условиях предбиологии складчатые полимерные глобулы могли играть роль носителей селективных функций, то откроются перспективы нового взгляда на один из центральных вопросов проблемы возникновения жизни – вопроса о первичных носителях специфических функций, предопределивших появление макромолекулярных систем, способных к естественному отбору (см. например, [9]).

Данная статья структурирована следующим образом. Первый раздел содержит обзор литературы, относящейся к краткому введению в методологические

аспекты работы. Это, во-первых, классические термодинамические и кинетические представления о коллапсе полимерной цепи, влиянии топологических ограничений на процесс коллапса и особенностях складчатого состояния полимерной цепи. Во-вторых, это основополагающие работы по эластичным сетям и их приложениям к "биологическим" молекулярным машинам – так называемым, "молекулярным моторам". Эти работы особенно важны для данной статьи, поскольку на них опирается и само понятие "молекулярная машина", и использованные нами методы изучения динамических свойств глобулярных структур. Во втором разделе приводится описание модели «попарных перекрытий»<sup>1</sup>, с помощью которой мы имитировали и изучали топологические свойства складчатого состояния полимерной цепи. В этом же разделе излагается ультраметрическое описание иерархии складок в складчатой глобуле. Это описание, в сочетании со свойствами модели попарных перекрытий, определяет использованный нами метод идентификации складчатых конформаций, основанный на топологических свойствах сети межзвенных контактов в глобулоподобной структуре. В третьем разделе излагаются структурные и динамические свойства модельных образцов полимерных глобул, полученных методом коллапса линейной полимерной цепи при резком понижении температуры. Тут нас интересовало могут или нет структуры со свойствами молекулярной машины возникать, так сказать, «легко и непринужденно», например, при быстром коллапсе без заузливания. Оказалось, что не вполне – помимо кинетики требуются определенные ограничения топологического и/или энергетического характера. Наконец, в четвертом разделе описан придуманный нами метод моделирования таких ограничений, приводящих к

---

<sup>1</sup> Идея такой модели была предложена Сергеем Нечаевым в частной беседе с нами.

иерархическому коллапсу полимерной цепи, приведены типичные модельные образцы складчатых структур, полученные таким способом, и описаны их топологические и динамические характеристики. В этом же разделе проведено сравнение динамических свойств полученных образцов со свойствами молекулярных машин и оценена статистика образования таких структур. Ответ на наш главный вопрос оказался тут более обнадеживающим. В заключение мы постарались обсудить общие перспективы дизайна искусственных молекулярных машин на основе складчатых полимерных глобул.

В данный раздел мы включили только те работы, которые непосредственно касаются интересующих нас аспектов коллапса полимерной молекулы и теории глобулярного состояния, представление многочастичных структур моделью эластичной сети, метода описания динамики в рамках такого представления, а также основополагающие для целей статьи результаты исследования динамических особенностей биологических молекулярных машин. В *Разделе 1.1* даны классические представления о коллапсе полимерной цепи, образовании обычной (в указанном во Введении смысле) глобулы и особенностях складчатой глобулы. В *Разделе 1.2* изложены основополагающие работы по модели эластичной сети и ее применению к биологическим молекулярным машинам.

### **1.1. Особенности коллапса полимерной цепи: обычная и складчатая полимерные глобулы**

В классических работах (см., например, [10, 11]) показано, что в отсутствие объемных взаимодействий (или в  $\theta$ -условиях, т. е. условиях, в которых притяжение и отталкивание мономерных звеньев скомпенсированы) макромолекула находится в клубковом состоянии, представляющем собой рыхлую структуру с характерным размером  $\sim \sqrt{N}$ , где  $N$  – число мономерных звеньев. В этом со-

стоянии радиус корреляции флуктуации концентрации звеньев порядка размера самой структуры, а расстояния между двумя любыми не слишком близкими (на длинах больше длины Куновского сегмента) звеньями распределены по Гауссу:

$$g(\vec{x}, \vec{x}') = (2\pi a^2 / 3)^{-3/2} \exp\left[-3(\vec{x} - \vec{x}')^2 / 2a^2\right], \quad (1)$$

где  $\vec{x}, \vec{x}'$  – трехмерные координаты звеньев, а  $a = \langle R^2 \rangle / L$  – среднеквадратичное расстояние между соседними звеньями, где  $L$  – расстояние вдоль по цепи между звеньями  $\vec{x}$  и  $\vec{x}'$ .

В таком состоянии полимерной цепи конформации цепи совпадают с траекториями случайного блуждания, при этом расстояние вдоль по цепи (номер мономерного звена) играет роль времени. Более сложным моделям полимерной цепи отвечают, например, блуждание без пересечений [12, 13] или с корреляцией смещений за последовательные интервалы времени [14]. Буквальная аналогия конформаций идеального полимера с траекториями случайных блужданий лежит в основе математического аппарата конформационной статистики.

Полезно привести описание стандартной, гауссовой модели полимерной цепи в терминах случайного блуждания, поскольку ниже по аналогии будет построена ультраметрическая модель складчатой конформации. В этом описании мы следуем классическому учебнику [11].

Конформация цепи (в статистическом смысле, микросостояние) в гауссовой модели задается совокупностью пространственных координат всех звеньев  $\Gamma = \{\vec{x}_0, \vec{x}_1, \dots, \vec{x}_N\}$ , где звенья нумеруются индексами  $0, 1, \dots, N$ , а связанность цепи определяется гауссовыми корреляциями (1) только соседних звеньев. В этом случае вероятность микросостояния описывается формулой

$$P(\vec{x}_0, \vec{x}_1, \dots, \vec{x}_N) = P(\Gamma) = g(\vec{x}_0, \vec{x}_1)g(\vec{x}_1, \vec{x}_2)\dots g(\vec{x}_{N-1}, \vec{x}_N). \quad (2)$$

В случае, когда полимер находится во внешнем поле  $\varphi(\vec{x})$ , имеем

$$P(\Gamma) = \exp(-\varphi(\vec{x}_0)/T) \times g(\vec{x}_0, \vec{x}_1) \exp(-\varphi(\vec{x}_1)/T) \times \\ g(\vec{x}_1, \vec{x}_2) \exp(-\varphi(\vec{x}_2)/T) \times \dots g(\vec{x}_{N-1}, \vec{x}_N) \exp(-\varphi(\vec{x}_N)/T) \quad (3)$$

При описании случайного блуждания, основной величиной является функция Грина – вероятность перехода из заданной точки в фиксированную другую по всем возможным траекториям за известное время. Иначе говоря, функция Грина является конформационной статистической суммой полимерной цепи длины  $N$ , у которой начальное звено зафиксировано в некоторой заданной точке  $\vec{x}_0$ , конечное – в точке  $\vec{x}_N$  и, кроме того,  $\varphi(\vec{x}_0) = 0$ . Для краткости, обозначим эту функцию как

$$G(\vec{x}_0 | \vec{x}_N) \equiv G_N(\vec{x}_N). \quad (4)$$

В последней записи фиксация начального звена в точке  $\vec{x}_0$  подразумевается. Функцию Грина для гауссовой модели нетрудно получить, используя уравнения (3). Действительно,

$$G_N(\vec{x}_N) = \int \prod_{i=1}^N [g(\vec{x}_{i-1}, \vec{x}_i) \exp(-\varphi(\vec{x}_i)/T)] d^3 x_1 \dots d^3 x_{N-1}, \quad (5)$$

откуда вытекает следующее рекуррентное соотношение

$$G_{N+1}(\vec{x}_{N+1}) = \int G_N(\vec{x}_N) Q(\vec{x}_N, \vec{x}_{N+1}) d^3 x_N, \quad (6)$$

где через  $Q(\vec{x}_N, \vec{x}_{N+1})$  обозначена функция Грина для димера. В сокращенном виде соотношение (6) может быть записано следующим образом:

$$G_{N+1}(\vec{x}_{N+1}) = \hat{Q} G_N(\vec{x}_N), \quad (7)$$

где действие переходного оператора  $\hat{Q}$  определяется формулой (6). Это уравнение аналогично уравнению диффузии в теории случайных блужданий, при том понимании, что номер конечного звена  $N$  играет роль времени.

Отметим, что состояние звена полимерной цепи может определяться не только координатой  $\vec{x}_i$ , но и другими характеристиками. Поэтому в общем случае можно обозначить совокупность переменных, определяющих состояние  $i$ -го звена, за  $\vec{\alpha}_i$ , при этом для клубковой конформации формулы (1-7) останутся справедливыми если просто произвести замену  $\vec{x}_i \rightarrow \vec{\alpha}_i$ .

В гауссовой модели состояние макромолекулы определяется спектральными свойствами переходного оператора  $\hat{Q}$ , т.е. собственными функциями  $\psi_m(\vec{x})$

$$\hat{Q}\psi_m(\vec{x}) \equiv \int \hat{Q}(\vec{x}', \vec{x})\psi_m(\vec{x}')d^3x' = \Lambda_m\psi_m(\vec{x}), \quad (8)$$

и собственными значениями  $\Lambda_m$  этого оператора. Для описания состояния макромолекулы (см., например, [11]) используются также собственные функции  $\psi_m^+(\vec{x})$  и собственные значения  $\Lambda_m^+$  сопряженного оператора  $\hat{Q}^+$

$$\hat{Q}^+\psi_m^+(\vec{x}) \equiv \int \hat{Q}^+(\vec{x}', \vec{x})\psi_m^+(\vec{x}')d^3x' = \Lambda_m^+\psi_m^+(\vec{x}). \quad (9)$$

Физический смысл сопряженного оператора  $\hat{Q}^+$  следующий – функцию Грина  $G_{N+1}$  можно получить из  $G_N$  добавлением звена как к концу цепи, так и к ее началу. В первом случае справедливо уравнение (7) с оператором  $\hat{Q}$ , во втором – аналогичное уравнение с сопряженным оператором  $\hat{Q}^+$ . Отметим также, что поскольку  $g(\vec{x}, \vec{x}') = g(\vec{x}', \vec{x})$  (см. (1)), то

$$\psi_m^+ = \psi_m(\vec{x}) \exp(\varphi(\vec{x})/T). \quad (10)$$

В базисе собственных функций оператор  $\hat{Q}$  диагонален, т.е.



$$Q(\vec{x}, \vec{x}') = \sum_m \Lambda_m \psi_m^+(\vec{x}') \psi_m(\vec{x}), \quad (11)$$

из чего следует, что

$$G_N(\vec{x}_N) = \sum_m \Lambda_m \psi_m^+(\vec{x}_0) \psi_m(\vec{x}_N). \quad (12)$$

Поскольку  $\hat{Q}(\vec{x}', \vec{x}) > 0$ , то спектр  $\Lambda_m$  ограничен (по модулю) сверху, т.е. существует наибольшее собственное значение  $\Lambda_0$ , которому отвечают знакопостоянные собственные функции  $\psi_0(\vec{x}) > 0$  и  $\psi_0^+(\vec{x}) > 0$ . Кроме того, спектр операторов  $\hat{Q}$  и  $\hat{Q}^+$  может быть как дискретным, так и непрерывным. В стандартной гауссовой модели полимерной цепи  $\varphi = 0$  и для неограниченного случайного блуждания (в термодинамическом пределе  $N \rightarrow \infty$ ) оператор  $\hat{Q} \equiv \hat{g}$  задается выражением

$$\hat{g}\psi(\vec{x}) = \int g(\vec{x}, \vec{x}') \psi(\vec{x}') d^3 \vec{x}' \quad (13)$$

где функция  $g(\vec{x}, \vec{x}') = g(|\vec{x} - \vec{x}'|)$  (см. (1)). В этом случае переходной оператор имеет непрерывный спектр, а его собственные функции – это плоские волны  $\exp(-i\vec{k}\vec{x})$ , т.е. корреляции простираются на всю длину цепи. Если блуждание происходит в ограниченном пространстве, то спектр переходного оператора  $\hat{Q}$  дискретный. В этом случае его наибольшее собственное значение  $\Lambda_0$  отделено от ближайшего спектральной щелью, и при  $N \rightarrow \infty$   $\Lambda_0$  становится значительно больше (по модулю) остальных собственных значений  $\hat{Q}$ . В результате, в этом пределе, основной вклад в статистическую сумму (12) определяет наибольшее собственное значение переходного оператора  $\hat{Q}$ :

$$G_N(\vec{x}_N) \cong \Lambda_0 \psi_0^+(\vec{x}_0) \psi_0(\vec{x}_N) \quad (14)$$

Эта формула отвечает так называемому приближению доминирования основного состояния.

Важным случаем блуждания в ограниченном пространстве является описание глобулярного состояния полимерной цепи. Простейшая теория глобулярного состояния рассматривает идеальную макромолекулу, находящуюся в сферической полости размера  $D$  с непроницаемыми стенками. При этом предполагается, что размер полости значительно больше персистентной длины и можно использовать стандартную гауссову модель. При описании полимерной цепи в сферической полости случайное блуждание начинается в некоторой точке внутри сферы и осуществляется до первого столкновения со стенкой, отражается от него, осуществляется до следующего отражения со стенкой и т.д. При таком блуждании интерес представляет характерная длина траектории (длина субцепи  $K$ ) между двумя последовательными столкновениями со стенками сферической полости размера  $D$ . Характерную длину  $K$  легко оценить:

$$aK^{1/2} \sim D; \quad K \sim \left(\frac{D}{a}\right)^2, \quad (15)$$

а число таких субцепей внутри сферической полости  $P = N / K \sim N(a / D)^2$ . Можно оценить свободную энергию цепи в полости из этих макроскопических параметров - размера полости  $D$  и размера свободного клубка  $R_{id} \sim aN^{1/2}$ . Исходя из размерности этих величин, свободную энергию формально можно записать в виде.

$$F = Tf(aN^{1/2} / D), \quad (16)$$

где функцию  $f(aN^{1/2} / D)$  следует конечно определить. Поскольку свободная энергия должна быть аддитивной функцией, т.е.  $F \sim N$ , то

$$F \sim TN(a/D)^2 \sim TP \quad (17)$$

т.е. потеря энтропии при помещении цепи в полость составляет порядка единицы на каждые  $K$  звеньев.

Полученная в результате всестороннего сжатия полимерная структура (полимерная глобула) существенно отличается от полимерного клубка. Как было показано И. М. Лифшицем в 1968 г. [15]., различие между клубком и глобулой определяется, в первую очередь, характером флуктуаций. Глобулярным называют слабо флуктуирующее состояние полимерной цепи, в котором радиус корреляции флуктуации концентрации звеньев гораздо меньше размера макромолекулы. Клубковым же состоянием называют сильно флуктуирующее состояние, в котором радиус корреляции порядка размера макромолекулы. Глобулярное состояние реализуется, если сжатие макромолекулы достаточно велико. В терминах случайного блуждания это означает, что фазовое пространство, доступное глобулярному полимеру, ограниченное, что приводит к дискретному спектру оператора перехода. Как было показано выше, в этом случае для достаточно длинных цепей поведение системы описывается наибольшим собственным значением, отделенным от остального спектра щелью. Подчеркнем, что приведенное выше рассмотрение подразумевает, что конформация субцепей длиной меньше  $L \sim N^{\frac{2}{3}}$  внутри полимерной глобулы остается клубковой.

Температуру перехода клубок-глобула можно оценить из термодинамического рассмотрения. Не останавливаясь здесь на деталях этого рассмотрения (его можно найти в любых классических учебниках, например, в [10, 11]) отметим лишь, что переход клубок-глобула происходит при температуре немного ниже  $\theta$ -точки

$$(|\tau| = \frac{T - \theta}{T} \sim \frac{a^3}{vN^{1/2}} \ll 1, \text{ где } v - \text{исключенный объем мономерного звена}). \text{ Для}$$

жестких цепей ( $\nu \ll a^3$ ) коллапс происходит скачком и является фазовым переходом первого рода, в то время как для гибких цепей ( $\nu \sim a^3$ ) переход клубок-глобулы является фазовым переходом второго рода.

Процесс коллапса одиночной полимерной цепи в глобулярное состояние интересен по многим причинам [16-22], в частности, для понимания фолдинга биополимеров, отклика макромолекул на изменение внешних условий и т.д. Детали этого процесса представляются особенно важными для понимания условий формирования складчатой полимерной глобулы.

Первая последовательная теория коллапса была предложена Де Женом в работе [16]. В его рассмотрении при скачкообразном понижении температуры из  $\theta$ -условий на  $\Delta T$  клубок начинает коллапсировать в цилиндрическую структуру однородной плотности, которая со временем становится толще и короче, пока, наконец, не образуется глобула. Однако впоследствии было показано, что однородная цилиндрическая структура макромолекулы не может быть стабильной из-за так называемой «капиллярной неустойчивости» [21], приводящей к образованию неоднородной структуры типа «бусинок на нити», и картина коллапса значительно сложнее. В частности, в работе [22] было показано, что при коллапсе линейного полимера на поздних стадиях коллапса неизбежно формируется «гантелеподобная» структура, представляющая собой две глобулы, соединенные мостом. На заключительных стадиях коллапса эти глобулы движутся навстречу друг другу «съедая» остаток цепи между ними до тех пор, пока не сольются в единую глобулу.

Картина коллапса еще более усложняется в условиях, когда переход клубок-глобула осуществляется при топологических ограничениях, запрещающих самопересечение цепи [4]. В этом случае в процессе коллапса на полимерной цепи сначала образуются «бусинки» – небольшие  $g^*$ -звенные незаузленные глобулы.

Для достаточно длинных полимерных цепей ( $N > N_e$ , где  $N_e$  – параметр модели рептации) на эти  $g^*$ -звенные глобулярные фрагменты можно смотреть как на складки 0-го уровня. Участок цепи, содержащий несколько таких складок, может затем коллапсировать в «собственном объеме», формируя складку 1-ого уровня, затем складки 1-ого уровня образуют складку 2-ого уровня и т.д. В результате, при указанных выше топологических ограничениях, может формироваться складчатая, а не обычная глобула [4]. В отличие от обычной глобулы, в которой гауссовы субцепи перемешаны друг с другом, складки в складчатой глобуле, во-первых, не являются гауссовыми субцепями и, во-вторых, они пространственно не перемешаны. Траектория, которую описывает цепь в складчатой глобуле, напоминает известную в теории фракталов кривую Пеано и по этой причине складчатую глобулу довольно часто называют фрактальной глобулой.

Примечательно, что складчатые глобулы, как показано в работе [23], могут возникать при коллапсе кольцевого полимера, для которого образование заузленных конформаций запрещено топологически. В этом частном случае складчатое глобулярное состояние является термодинамически равновесным. Для линейной полимерной цепи, незаузленное состояние складчатой глобулы, вообще говоря, невыгодно по энтропийным соображениям [22, 24]. В результате, даже если такое состояние и возникает на промежуточных стадиях коллапса, то за время  $t_{top} \sim N^3$  концы цепи проникнут внутрь складок и сформируется обычная равновесная глобула. Однако время коллапса полимера в конденсированную фазу  $t_{collapse} \sim N^2$  существенно меньше времени перехода от складчатой глобулы к обычной глобуле  $t_{top} \sim N^3$ , поэтому фазовый переход клубок-глобула для линейного полимера является двухстадийным процессом, в ходе которого сначала относительно быстро может сформироваться неравновесная складчатая глобулярная структура, которая затем будет медленно перестраиваться в обыч-

ную равновесную глобулу. Отношение времени жизни складчатой структуры к времени ее образования  $t \sim \frac{N^3 - N^2}{N^2} \xrightarrow{N \rightarrow \infty} \infty$ , и в этом смысле складчатое глобулярное состояние не слишком коротких полимерных цепей может рассматриваться как квазиустойчивое. Такая картина подтверждается как численными исследованиями [25], так и экспериментально [20, 26].

Почеркнем вновь, что если полимер не линейный, то переход в глобулярное состояние может сильно отличаться от описанного выше двухстадийного процесса. Например, для кольцевого полимера релаксация из складчатого глобулярного состояния в состояние обычной глобулы кинетически запрещена, а для достаточно длинных цепей более вероятно наблюдать складчатое состояние, чем истинно равновесное глобулярное состояние, которое может достигаться на очень больших временах. В частности, как показали теоретические оценки, сделанные в работе [27], для очень длинных цепей достижение истинно равновесного состояния обычной глобулы физически недостижимо и наблюдаемым глобулярным состоянием оказывается именно складчатое состояние. Эти оценки блестяще подтвердились на примере ДНК, длина цепи которой может достигать нескольких метров. В работе [6] была построена пространственная сеть межзвенных контактов ДНК и было показано, что вероятность  $P(s)$  контакта двух звеньев ДНК, находящихся вдоль по цепи на расстоянии  $s$ , уменьшается с расстоянием как  $P(s) \sim s^{-1}$ , как и предсказывается для складчатого состояния, в то время как для обычной глобулы вероятность контакта между звеньями уменьшается с расстоянием как  $P(s) \sim s^{-3/2}$ . Не удивительно, что после этих работ к складчатому глобулярному состоянию полимеров возник повышенный интерес (см., например, [28-34]).

## 1.2. Модель эластичной сети в исследованиях релаксационной динамики макромолекулярных структур

Методы компьютерного моделирования находят сейчас очень широкое применение для изучения структурно-динамических свойств больших молекулярных систем. Среди них наиболее распространёнными являются методы молекулярной динамики, позволяющие моделировать поведение системы, так сказать, «из первых принципов», т.е. на основе квантовых, классических или гибридных схем описания межатомных взаимодействий [35]. С формальной точки зрения, молекулярная динамика строится на пространстве состояний системы для известного поля взаимодействий (энергетического ландшафта), управляющего динамикой системы. Поскольку число степеней свободы системы порядка числа ее элементов, пространство состояний макромолекулы существенно многомерное. С другой стороны, при достаточно плотном, конденсированном состоянии, макромолекула находится под действием множественных топологических и энергетических ограничения, наложенные на локальные смещения химически связанных элементов. Как следствие, энергетический ландшафт макромолекулы в конденсированном состоянии оказывается «сильно пересеченным», с большим числом локальных минимумов, «долин» и «бассейнов», разделенных «хребтами» и «перевалами» различного масштаба. Полимерные глобулы являются тут типичным примером. В результате всего этого, построение полных молекулярно-динамических траекторий атомного разрешения, покрывающих все фазовое пространство полимерной глобулы, оказывается недостижимым. Исследование ее динамики методами компьютерного моделирования может оставаться детальным, но ограниченным некоторой областью конформационного пространства, либо осуществляться на всем конформационном пространстве, но быть существенно огрубленным.

Определенного компромисса между огрублением системы и доступным для моделирования фазовым объемом можно достичь в том случае, когда на энергетическом ландшафте системы имеются аттракторы с достаточно большими бассейнами притяжения. К этому случаю и относится так называемая модель «эластичной сети», широко применяемая сейчас при изучении динамических свойств глобулярных структур вблизи равновесия [36-45]. Основная идея построения такой модели заключается в том, что рассматриваемую структуру представляют в виде ненаправленного графа (сети), узлы которой изначально расположены в определенных точках пространства и связаны эластичными связями, способными упруго растягиваться и сжиматься.

Примечательно, что первые применения данной модели (см. например, [45]) были связаны с исследованием динамических свойств белковых молекул, функционирования которых важны и относительно быстрые локальные смещения атомного масштаба, скажем, в окрестности активного центра, и значительно более медленные смещения молекулярных фрагментов нанометрового масштаба. Изучение динамики белков представляет конечно особый интерес. Способность белков преобразовывать химическую энергию, запасенную в небольшой единичной молекуле, в механическую работу – это яркий пример функциональности макромолекул, повсеместно встречающейся в живой природе [46], но пока не реализованный для искусственных полимерных систем (см., например, [47]). Например, в так называемых молекулярных моторах, к которым относятся АТФ-аза, миозин, кинезин и ряд других белков, гидролиз АТФ в активном центре белка приводит к конформационным изменениям глобулярного домена молекулярного мотора, которые затем преобразуются в движение функциональных структурных единиц [48,49]. Молекулярные моторы играют исключительно важную роль в клетке: перемещают различные субклеточные единицы, управляют деле-



нием клеток, собирают из наноразмерных фрагментов более крупные структуры и др. В целом, динамика белковых структур – это очень сложный, многомасштабный процесс, в который вовлечены тысячи сильно взаимодействующих атомных единиц. Для его компьютерного моделирования, помимо собственно метода молекулярной динамики, требуются специальные приемы, способные, с одной стороны, значительно упростить описание столь сложной системы, но с другой стороны, оставить существенные для понимания функциональности структуры детали.

Примером такого подхода и является модель эластичной сети. В пионерской работе [45] эластичная сеть строилась на основе атомистического представления белковой структуры, однако затем, в работе [50] было предложено более распространенное сейчас приближение, в котором эластичная сеть строится по пространственным координатам атомов  $\alpha$ -углерода аминокислотных остатков полипептидной цепи белка. Методика построения эластичной сети содержит три ключевых шага – выбор масштаба элементарных фрагментов структуры, задание их пространственных координат и введение масштаба обрезания взаимодействия между элементарными фрагментами, по которому определяется наличие или отсутствие связи между соответствующими узлами эластичной сети.

В модели эластичной сети все силы, действующие на узлы со стороны связей, упругие и подчиняются закону Гука. При этом считается, что все эластичные связи имеют один и тот же модуль упругости, поэтому упругие силы определяются только смещениями узлов от их равновесных положений.

Модель эластичной сети формулируется следующим образом. Пусть вектор  $\vec{R}_i(0)$  есть равновесное положение  $i$ -го узла ( $i = 1, 2, \dots, N$ ), а  $\vec{R}_i(t)$  его актуальное положение в пространстве. Тогда динамика эластичной сети в описанных выше предположениях задается системой нелинейных уравнений движения

$$\frac{m}{\mu} \frac{d^2 \vec{R}_i}{dt^2} + \frac{d\vec{R}_i}{dt} = \sum_{j=1}^N A_{ij} * \kappa \frac{\vec{R}_i - \vec{R}_j}{|\vec{R}_i - \vec{R}_j|} \left( |\vec{R}_i - \vec{R}_j| - |\vec{R}_i^{(0)} - \vec{R}_j^{(0)}| \right), \quad (18)$$

где  $m$  – масса узла,  $\mu$  – коэффициент демпфирования,  $\kappa$  – модуль упругости эластичной связи,  $\mathbf{A}$  – матрица смежности эластичной сети с элементами  $A_{ij} = 1$ , если между узлами  $i$  и  $j$  есть связь ( $|\vec{R}_i^{(0)} - \vec{R}_j^{(0)}| < l_0$ , где  $l_0$  – масштаб обрезания взаимодействий между элементарными фрагментами структуры), и  $A_{ij} = 0$  в противном случае.

Следует подчеркнуть, что первоначально выбранные пространственные координаты структуры рассматриваются в модели эластичной сети как равновесные положения узлов, к которым они релаксируют в ответ на возмущение. Иначе говоря, равновесные (в смысле выше) положения узлов задают аттрактор притяжения траекторий (18).

Примечательно, что результаты, полученные при помощи столь простого приема моделирования динамики белковых структур, хорошо согласуются как с другими теоретическими моделями белков [39], так и с экспериментальными данными по динамике белков [38, 51-55]. В частности, в работе [43] проведено детальное исследование применимости модели (18) для описания разномасштабных движений в белковых структурах. Было показано, что применимость модели эластичной сети зависит, главным образом, от того, насколько скоррелированы движения различных структурных фрагментов белковой молекулы. Модель эффективно предсказывала коллективные движения достаточно крупных фрагментов структуры, но не подходила для моделирования движений слабо связанных элементов структуры. Иначе говоря, при моделировании белков, структура которых имеет несколько крупных, функционально значимых фрагментов (таких, например, как у моторных белков), большая часть информации о

движениях вдоль мелкомасштабных колебательных степеней свободы эластичной сети оказывается, вообще говоря, избыточной.

Именно для таких белков в работе [42] было предложено использовать приближение сверхкритического затухания колебательных мод (сильно демпфированное приближение), в рамках которого скорость узла сети считается пропорциональной сумме приложенных к нему упругих сил. В этом случае динамика сети является исключительно релаксационной и описывается системой дифференциальных уравнений первого порядка с нелинейной правой частью:

$$\frac{d\vec{R}_i}{dt} = \sum_{j=1}^N A_{ij} \frac{\vec{R}_i - \vec{R}_j}{|\vec{R}_i - \vec{R}_j|} \left( |\vec{R}_i - \vec{R}_j| - |\vec{R}_i^{(0)} - \vec{R}_j^{(0)}| \right), \quad (19)$$

где  $\mathbf{A}$  – матрица смежности эластичной сети структуры. Зависимость  $\kappa$ ,  $m$  и  $\mu$  здесь убрана соответствующей перенормировкой времени.

При малых отклонениях  $\vec{r}_i = \vec{R}_i - \vec{R}_i^{(0)}$  от равновесия ( $|\vec{r}_i| \ll |\vec{R}_i^{(0)}|$ ) уравнения движения (18) можно линеаризовать

$$\frac{d\vec{r}_i}{dt} = -\sum_j \Lambda_{ij} \vec{r}_j, \quad (20)$$

где тензор напряжений  $\Lambda_{ij}$  (матрица размерности  $3 \times 3$ ) является элементом матрицы линеаризации  $\Lambda$  размера  $3N \times 3N$ . В результате, вблизи положения равновесия сильно демпфированная динамика сети описывается суммой нормальных релаксационных мод  $\vec{r}_i(t) = \sum_{k=1}^{3N} r_{ik}(0) \vec{e}_k \exp(-\lambda_k t)$ , где  $r_{ik}$  – проекция начального отклонения  $i$ -го узла  $\vec{r}_i(0)$  на  $k$ -ую степень свободы, а  $\lambda_k > 0$  и  $\vec{e}_k$  – ненулевые собственные значения и собственные векторы матрицы  $\Lambda$ , соответственно. Малые по величине собственные значения матрицы линеаризации относятся к медленно релаксирующим, «мягким» модам, в то время как большие

собственные значения относятся, наоборот, к быстро релаксирующим степеням свободы.

Как отмечалось выше, сильно демпфированная модель эластичной сети была применена для изучения динамики так называемых молекулярных моторов – семейства достаточно больших белков, преобразующих энергию гидролиза АТФ в направленное квазимеханическое движение крупномасштабных фрагментов белковой структуры [38, 39, 44]. Оказалось, что функциональная динамика молекулярных моторов имеет общую характерную особенность. Она определяется только одной-двумя наиболее медленными релаксационными модами, отделенными от остального спектра нормальных релаксационных мод большой спектральной щелью (*рис. 1*).

В ответ на возмущение, белковая молекула вначале быстро релаксирует к низкоразмерному многообразию с большим бассейном притяжения и затем, оставаясь на этом низкоразмерном многообразии, медленно смещается к равновесию (*рис. 2, 3* [42]). Это низкоразмерное притягивающее многообразие отвечает самым медленным степеням свободы, отделенным щелью в спектре нормальных релаксационных мод.

Характерные для молекулярных машин динамические траектории показаны на *рис. 2* и *3*, которые мы воспроизводим из работы [42]. Трехмерное представление траекторий на этих рисунках построено по трем узлам сети, которые выбраны таким образом, чтобы наиболее репрезентативно представить движение вдоль самых медленных степеней свободы. Технические детали такого выбора описаны в *Разделе 3*.

На приведенных *рисунках 2* и *3* хорошо видно, что траектории, стартующие из различных (возбужденных) состояний, быстро релаксируют к определенному низкоразмерному многообразию (плоскости или кривой в  $3N$ -мерном пространстве)

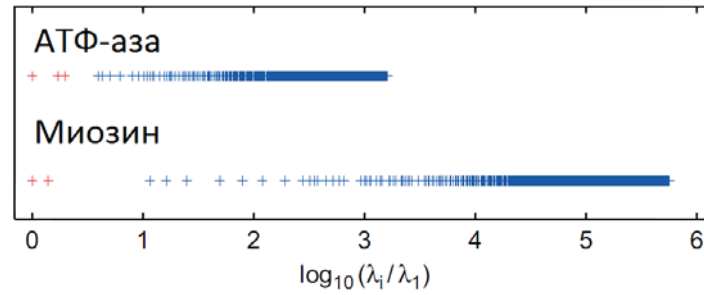


Рис. 1. Спектр собственных значений эластичных сетей домена F1 АТФ-азы и миозина, отнормированный на наименьшее ненулевое собственное значение  $\lambda_1$  (приводится по работе [42]).

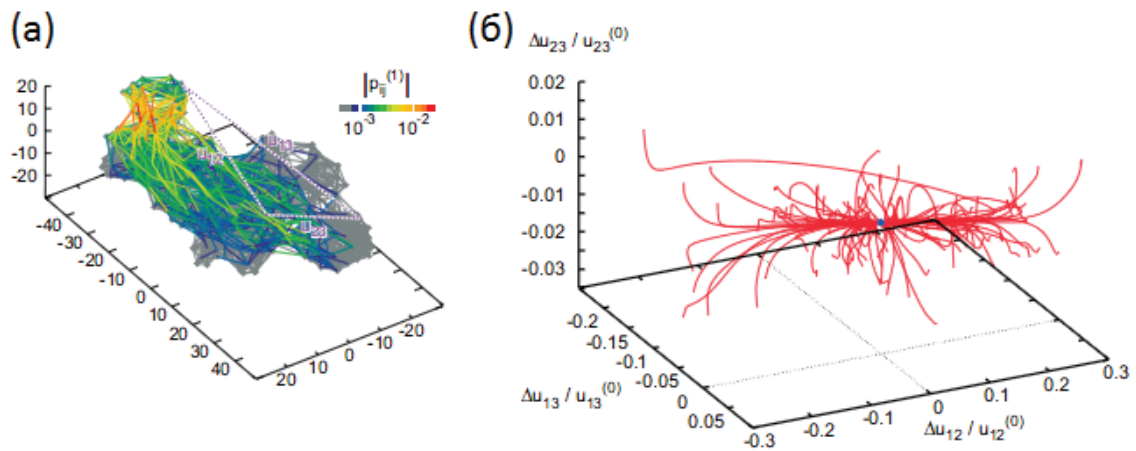


Рис. 2. (а) Эластичная сеть домена F1 АТФ-азы и (б) набор релаксационных траекторий для этой сети. Рисунки приводятся по работе [42].

и достигнув его медленно смещаются к положению равновесия не покидая этого многообразия. Притягивающее многообразие, по существу, является тем низкоразмерным динамическим пространством, на котором реализуется функция молекулярного мотора. Примечательно, что эластичные сети молекулярных моторов сильно анизотропны – масштабы движений вдоль быстрых степеней свободы много меньше масштабов смещений вдоль выделенных медленных степеней свободы ( $\frac{\Delta U_{23}}{U_{23}} \ll \frac{\Delta U_{13}}{U_{13}}, \frac{\Delta U_{12}}{U_{12}}$ ).

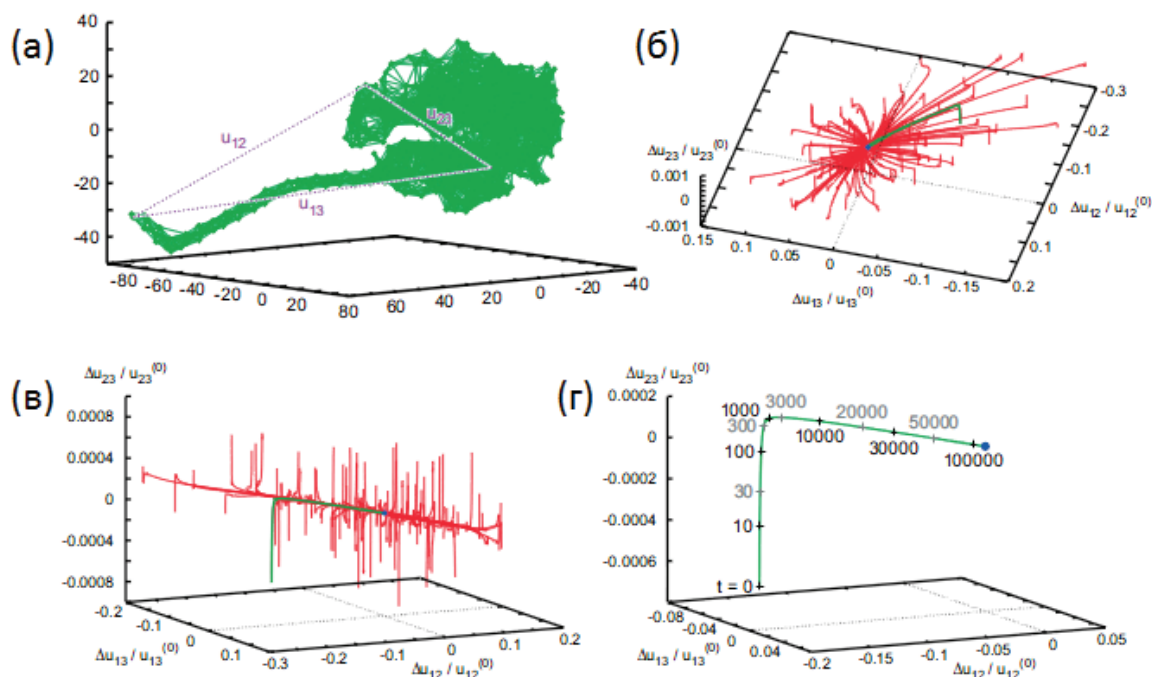


Рис. 3. (а) Эластичная сеть миозина и (б-г) набор релаксационных траекторий для этой сети. (б) и (в) – вид на траектории под разным углом, (г) – отдельная траектория с временными метками, отмеченная зеленым на рис (б) и (в). Рисунки приводятся по работе [42].

Отметим также, что спектральная щель эластичных сетей молекулярных моторов не велика и находится в интервале  $5 < \frac{\lambda_2}{\lambda_1} < 10$ .

Таким образом, модель сильно демпфированной эластичной сети позволяет установить три характерных особенности динамики молекулярных моторов: i) наличие хорошо определенного аттрактора динамических траекторий, ii) наличие широкой щели в спектре нормальных релаксационных мод, отделяющей одну-две самые медленные релаксационные моды от остальных и, наконец, iii) наличие низкоразмерного динамического многообразия с большим бассейном притяжения. Эти три характерных особенности, по существу, отражают способность молекулярной структуры трансформировать возбуждение в направленное квазимеханическое движение.

Эти свойства положены нами в основу определения понятия «молекулярная машина», которое мы используем в данной статье. Такие свойства характерны только для вполне специальных полимерных структур. Как подчеркивается в работе [42], у структур, эластичная сеть которых является случайной, медленные релаксационные моды, как правило, никак в спектре не выделены, а динамические траектории имеют множество локальных метастабильных аттракторов с небольшими бассейнами притяжения.

В работе [42] продемонстрированы примеры эластичных сетей, демонстрирующих, помимо характерной для молекулярных машин динамики, наличие «активного центра», а именно, эластичные сети имели некоторое подмножество узлов, такое, что при добавлении к нему дополнительного узла сеть релаксировала к новому положению равновесия, а убирание этого узла возвращало систему в исходное состояние, причем траектории прямого и обратного движения были различными, но низкоразмерными и хорошо определенными.

Следует подчеркнуть, что в модель эластичной сети в формулировке (18) или (19) не включены тепловые флуктуации. В то же время, современный взгляд на белки, представленный, например, концепциями «отселектированного теплового шума» (rectified thermal motion) [56, 57] и «теплового храповика» (thermal ratchet) [58,59] непосредственно связан с тепловыми флуктуациями. С этой точки зрения применение модели эластичной сети в формулировке (18) и (19) к белковым структурам может вызывать сомнения. В этой связи следует подчеркнуть, что эластичные сети молекулярных моторов относятся к так называемым «грубым» динамическим системам, поведение которых задается хорошо определенными в фазовом пространстве аттракторами. Поэтому для таких структур стохастическое возмущение динамической модели не должно менять их поведения. Действительно, как показали исследования этого вопроса в работе [44], тепловой

шум, добавленный к правой части уравнения (19), не меняет поведения эластичной сети молекулярных моторов.

Модель сильно демпфированной эластичной сети является основным инструментом изучения динамических свойств складчатых и обычных полимерных глобул, полученных нами методами компьютерного моделирования. В качестве критерия того, обладает или нет та или иная структура динамическими свойствами молекулярной машины, использовался критерий, предложенный в работе [42]. Молекулярной машиной мы называем структуру в том случае, если i) в спектре нормальных релаксационных мод ее эластичной сети одна или две наиболее медленные моды отделены щелью от остальных ( $\frac{\lambda_{i+1}}{\lambda_i} \geq 5; i = 1, 2$ ), ii) существует низкоразмерное многообразие с хорошо определенным аттрактором и большим бассейном притяжения, iii) масштабы смещений быстрых и выделенных медленных степеней свободы различаются не меньше чем на порядок.

Для получения модельных образцов полимерных структур, мы вначале исследовали имитационную модель коллапса полимерной цепи, описание которой представлено в следующем разделе. Эти исследования позволили определить те условия коллапса, при которых и были получены структуры со свойствами молекулярной машины.

## 2. Топология складчатой структуры

С точки зрения макроскопических параметров, в термодинамическом пределе ( $N \rightarrow \infty$ , где  $N$  - длина цепи) складчатая глобула [4] и обычная равновесная глобула [15] не отличаются друг от друга: характерный линейный размер глобулы  $R \sim N^{1/3}$ , радиус корреляций флуктуации концентрации звеньев много меньше  $R$  и концентрация звеньев в объеме глобулы распределена однородно.



Однако топология складчатой глобулы принципиально отличается от топологии обычной глобулы. Напомним, что обычная глобула представляет собой «расплав» заузленных клубковых субцепей. В отличие от этого, в складчатой глобуле имеется такой размер  $g^* = N_e / (a^6 \rho^2)$  ( $N_e$  – это параметр модели рептаций, имеющий смысл типичного числа звеньев между соседними по цепи зацеплениями [11],  $\rho$  – плотность глобулы и  $a$  – длина связи), что на всех масштабах  $l \geq g^*$  субцепи представляют собой незаузненные глобулярные структуры размера  $R_l \approx al^{1/3}$ , иерархически вложенные друг в друга самоподобным образом. Предложенное в [4] представление структуры складчатой глобулы, показанное на **рис. 4 (а)**, отражает идею иерархической вложенности незаузненных складок – несколько  $g^*$ -звенных участков цепи (назовем их складками 0-го уровня) образуют незаузненную глобуло-подобную структуру большего размера (складку 1-го уровня), несколько таких складок, в свою очередь, образуют складку 2-го уровня и т.д., до наибольшей складки масштаба всей глобулы.

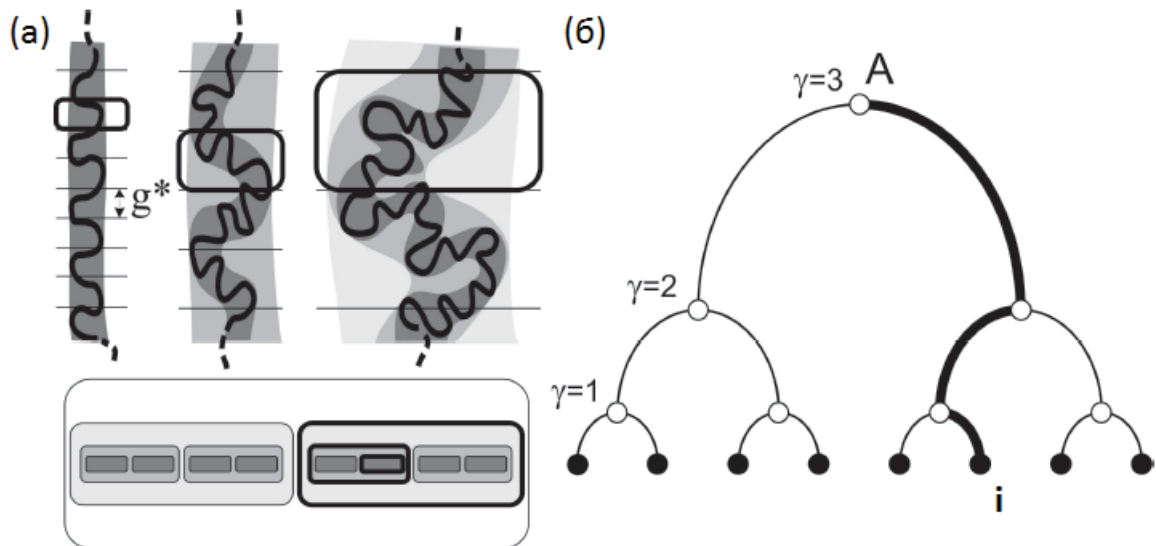


Рис. 4. а) Иерархически уложенный полимер на разных масштабах. б) Представление иерархической укладки на графе Кэли. Путь  $Ai$  соответствует набору складок, в который входит звено  $i$ .

Таким образом, складчатую глобулу отличают от обычной два важнейших свойства: i) складчатая конформация представлена иерархией незаузленных складок, в которой меньшие складки вложены в большие складки и ii) на всех масштабах рассмотрения (больше масштаба  $g^*$ ) складчатая конформация остается глобулярной, т.е. характерный масштаб укладки субцепи длины  $s$  составляет величину порядка  $\sim s^{1/3}$ , а не  $\sim s^{1/2}$ , как в обычной глобуле. Соответственно, вероятность контакта между концами субцепи длины  $s$  в складчатой глобуле убывает как  $\sim s^{-1}$ , в отличие от закона  $\sim s^{-3/2}$  для обычной глобулы.

Иерархически самоподобная организация складчатого состояния представляется важнейшим топологическим отличием складчатой глобулы.

В данном разделе строится модель, имитирующая иерархическую укладку цепи в складчатом состоянии. Само построение модели, основано на ультраметрическом описании складчатой конформации, которое изложено сразу ниже. С помощью этой модели мы определим, как в компьютерном эксперименте отличить складчатую полимерную глобулу от обычной глобулы.

## 2.1. Ультраметрическое описание складчатой конформации

Состояние каждого  $g^*$ -звенного участка цепи в складчатой конформации можно описать строкой индексов, указывающей тот набор вложенных друг в друга складок (т.е. складку 1-го уровня, вложенную в складку 2-го уровня, вложенную, в свою очередь, в складку 3-го уровня и т.д.), в которых находится рассматриваемый  $g^*$ -звенный участок. Такой набор индексов естественно сопоставить путям на древообразном графе (дереве Кэли) от общей вершины дерева к его «листьям». Поскольку каждому листу дерева соответствует только один путь, ведущий к нему от общей вершины дерева, то ко-

нечные узлы графа («листья» дерева) можно понимать как множество возможных состояний, в которых может находиться тот или иной  $g^*$ -звенный участок цепи в складчатых конформациях. Путь от общей вершины дерева ( $A$ ) к некоторому листу дерева ( $i$ ) будет тогда представлять тот набор вложенных друг в друга складок, в которых находится  $g^*$ -звенный участок в состоянии ( $i$ ) (*рис. 4 (б)*). Соответственно, каждое поддереву дерева Кэли понимается как множество состояний, определяющих некоторую складку соответствующего масштаба, а вершина поддерева, лежащая на уровне  $\gamma$ , будет представителем такой складки. Индекс ветвления ( $p$ ) дерева Кэли определяет число складок нижележащего уровня, входящих в складку вышележащего уровня. Самоподобная иерархия вложенных друг в друга складок соответствует регулярному дереву Кэли с постоянным индексом ветвления  $p$ , как, например, 2-адическое дерево складок, приведенное на *рис. 4 (б)*.

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. В этом смысле, данное описание отражает не пространственную структуру складчатой глобулы, а ее древообразную топологию.

Тем не менее, в такое описание тоже можно ввести метрические отношения между элементами цепи. В складчатой конформации для любых двух  $g^*$ -звенных фрагментов  $i$  и  $j$  всегда существует одна и только одна минимальная складка (скажем, уровня  $\gamma$ ), внутри которой находятся оба эти фрагмента. С другой стороны, всегда можно указать две разные складки уровня  $\gamma - 1$ , в каждой из которых находится только один из таких фрагментов. Это особенность древообразной структуры складок позволяет наделять пространство состояний  $g^*$ -звенных участков цепи специальной метрикой, которую, в отличие от про-

странственного расстояния, мы будем называть «конформационным расстоянием» между  $g^*$ -звеньями участками имея в виду именно складчатую конформацию. Конформационное расстояние между двумя  $g^*$ -звеньями участками, находящимися в состояниях  $i$  и  $j$ , задается масштабом *наименьшей* складки, содержащей оба  $g^*$ -звенных участка, или, эквивалентно, масштабом *наибольшей* складки, содержащей только один такой фрагмент. Для самоподобной иерархии складок (регулярно ветвящегося дерева Кэли) масштаб любой складки определяется только уровнем иерархии  $\gamma$ , к которому эта складка относится. Соответственно, уровень  $\gamma(i, j)$ , к которому относится наименьшая общая для двух  $g^*$ -звенных участков  $i$  и  $j$  складка, определяет конформационное расстояние между этими фрагментами. Так определенное расстояние подчиняется сильному неравенству треугольника,

$$d(x, z) \leq \max\{d(x, y), d(y, z)\}, \quad (21)$$

т.е. введенное нами конформационное расстояние является ультраметрическим.

Заметим, что для регулярно ветвящегося дерева складок масштаб складки уровня  $\gamma$  (число «листьев», т.е.  $g^*$ -звенных фрагментов, входящих в складку) равен  $p^\gamma$ . Ультраметрическое расстояние между  $g^*$ -звеньями фрагментами тоже удобно определить как  $p^{\gamma(i, j)}$ , где  $\gamma(i, j)$  есть номер уровня наименьшей складки, в которую входят эти  $g^*$ -звенные фрагменты. В этом случае, конформационное расстояние между двумя  $g^*$ -звеньями фрагментами просто равно масштабу наименьшей общей для них складки. При таком определении, ультраметрическое расстояние совпадает с  $p$ -адической числовой нормой [60], что удобно для описания состояний  $g^*$ -звенных фрагментов в складчатой конформации  $p$ -адическими числами.

Таким образом, в складчатой конформации полимерная цепь может пониматься как упорядоченная последовательность  $g^*$ -звенных фрагментов, расположенных в определенных точках *ультраметрического пространства*. Если складчатая структура формируется вполне случайным образом, то возникающие при этом разные складчатые конформации цепи можно описывать траекториями некоторого случайного процесса, протекающего в *ультраметрическом пространстве*.

Подчеркнем, что тут имеется полная аналогия с тем, как описывается клубковая конформация цепи в гауссовой модели. Отличие состоит только в геометрии пространства состояний элементарных фрагментов цепи. В гауссовой модели, при описании клубковой конформации, пространством состояний звеньев цепи является трехмерное (евклидово) пространство. В приведенном выше описании складчатого состояния, пространство состояний элементарных  $g^*$ -звенных фрагментов цепи является ультраметрическим. В простейшем случае, складчатые конформации можно описывать ультраметрическим случайным блужданием аналогично тому, как это делается для гауссова клубка.

Подчеркнем, что в отличие от пространственного описания клубковой конформации, которая может относиться как к полимерному клубку, так и к клубковым сегментам обычной полимерной глобулы, ультраметрическое описание иерархии вложенных друг в друга складок складчатых конформаций *a priori* подразумевает, что полимерная цепь находится в глобулярном состоянии на всех масштабах рассмотрения больше масштаба  $g^*$ -звенных фрагментов.

Перейдем теперь к описанию складчатой конформации траекториями ультраметрического случайного блуждания [1, 7] (см. также [61,62]). 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 це-

пи находится в наперед заданном состоянии  $i_0$ ). По смыслу, переходная вероятность  $\varphi(i, s)$  случайного блуждания совпадает с функцией Грина (4), **Раздела 1**, введенной для описания гауссовой модели полимерного клубка и обычной полимерной глобулы. Переходная вероятность  $\varphi(i, s)$  определяет меру всех складчатых конформаций цепи длины  $s$ , концы которых находятся в состояниях  $i_0$  и  $i$ , соответственно. В этом смысле, переходная вероятность  $\varphi(i, s)$ , так же как и функция Грина (4), имеет смысл статистической суммы по складчатым конформациям.

Пусть  $\varphi(i, s)$  есть переходная вероятность однородного марковского процесса. Подчиним ее уравнению Колмогорова-Феллера

$$\frac{d\varphi(i, s)}{ds} = \sum_{j \neq i} w(j | i) \varphi(j, s) - \sum_{j \neq i} w(i | j) \varphi(i, s), \quad (22)$$

где константы симметричных переходов  $w(j | i)$  зависят только от *ультраметрического расстояния* между состояниями  $i$  и  $j$  и имеют вид  $w(j | i) = w(i | j) \sim p^{-(\alpha+1)\gamma}$ , где  $\alpha > 0$ . Такая зависимость констант переходов от ультраметрического расстояния означает, что следующий по цепи  $g^*$ -звенный фрагмент может оказаться в новой складке  $\gamma$ -уровня с вероятностью  $p^{-\alpha\gamma}$ , а дополнительный множитель  $p^{-\gamma}$  появляется просто из за того, что в этой складке  $g^*$ -звенный фрагмент случайно выбирает одно из имеющихся  $p^\gamma$  состояний.

Особенность ультраметрического случайного блуждания, обусловленная иерархией складок, проявляется в том, что матрица переходов  $\mathbf{W}$  с элементами  $w(j | i) = w(i | j) \sim p^{-(\alpha+1)\gamma}$  имеет блочно-иерархический вид, подобный матрице Паризи [63] (см. **рис. 5**).

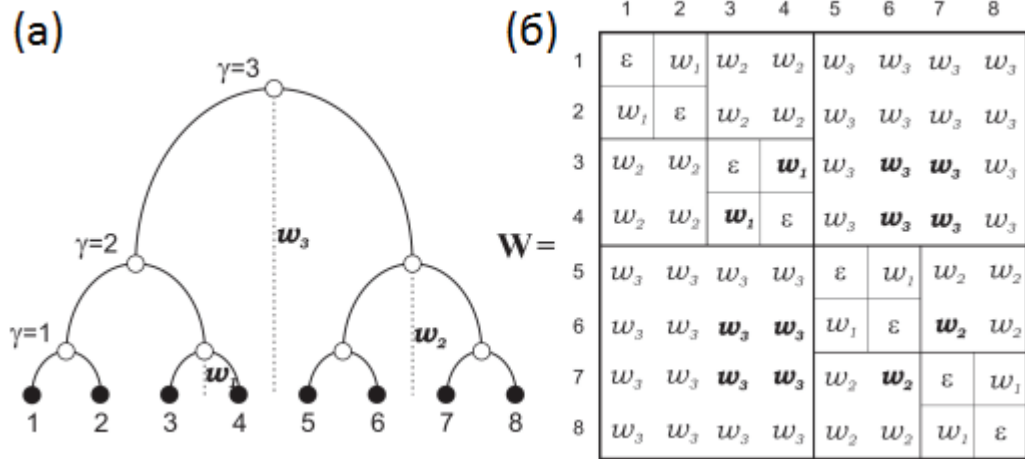


Рис. 5. Блочнo-иерархическая матрица констант переходов для ультраметрического случайного блуждания на границе 2-адического дерева Кэли.

Ненулевые собственные значения матрицы  $W$  размера  $p^{\gamma_{\max}}$  известны:

$$\lambda_{\gamma} = -p^{-\gamma} \cdot p^{-(\alpha+1)\gamma} - (1-p^{-1}) \sum_{\gamma'=\gamma+1}^{\gamma_{\max}} p^{\gamma'} p^{-(\alpha+1)\gamma'} = -a_{\gamma} p^{-\alpha\gamma},$$

где  $a_{\gamma} = \frac{1-p^{-\alpha} + (1-p^{-1})(p^{-\alpha} - p^{-\alpha(\gamma_{\max}-\gamma)})}{1-p^{-\alpha}}$ ,  $\gamma = 1, 2, \dots, \gamma_{\max}$  (см. например,

[61, 62]). Поскольку все ненулевые собственные значения оператора правой части уравнения (22) отрицательны, уравнение (22) описывает хорошо определенную, устойчивую структуру складок.

Рассмотрим теперь вопрос об условиях разрушения иерархии складок. Введем дополнительное взаимодействие между  $g^*$ -звенными фрагментами, зависящее от ультраметрического расстояния и некоторого управляющего параметра, например, температуры, и запишем основное кинетическое уравнение для случайного блуждания в виде

$$\frac{d\varphi(i,s)}{ds} = \sum_{j \neq i} w(j|i)\varphi(j,s) - \sum_{j \neq i} w(i|j)\varphi(i,s) + \frac{T-\theta}{\theta} \sum_{i \neq j} w(i|j)\varphi(i,s). \quad (23)$$

Последний член в правой части уравнения (23) отвечает формированию иерархии складок при  $T < \theta$ , а при  $T > \theta$ , наоборот, разрушению иерархии складок. В этом смысле, значение  $T = \theta$  является критической точкой.

Действительно, используя  $p$ -адическое преобразование Фурье [62] нетрудно вычислить собственные значения оператора правой части уравнения (23). В пределе бесконечно большого дерева складок, собственные значения задаются формулой:

$$\lambda_\gamma = -\frac{1-p^{-(\alpha+1)}}{1-p^{-\alpha}} \left( -p^{-\alpha\gamma} + \frac{T-\theta}{\theta} \left( -p^{-\alpha\gamma} + \frac{1-p^{-1}}{p^\alpha - p^{-1}} p^{-\alpha} \right) \right) \quad (24)$$

Отсюда видно, что при температурах выше некоторых в спектре собственных значений оператора правой части уравнения (23) появляются положительные собственные значения, т.е. складчатая структура, в целом, становится неустойчивой. Корни уравнения  $\lambda_\gamma(T) = 0$  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  $\theta$ -точки: при достижении некоторой критической температуры  $T_1$  разрушается самая большая складка, но складки нижележащих уровней, из которых была сформирована большая складка, остаются устойчивыми. При достижении  $T_2 > T_1$  разрушаются уже эти складки, но складки нижележащих уровней сохраняют устойчивость, и т.д. до максимальной критической температуры, при которой разрушаются минимальные складки 1-го уровня. Отсюда можно ожидать, что при *снижении* температуры иерархия складок формируется последовательно уровень за уровнем, соответственно прохождению критических температур в обратном порядке. Следует, однако, подчеркнуть, что рассуждения выше справедливы только если



пространство состояний  $g^*$ -звенных фрагментов является ультраметрическим, т.е. если топологические и/или энергетические ограничения, способствующие формированию иерархии складок, не снимаются во всей области температур выше и ниже  $\theta$ -точки. В противном случае пространство состояний  $g^*$ -звенных фрагментов не является ультраметрическим и цепь коллапсирует в обычную глобулу.

В наших исследованиях эти теоретические соображения лежат в основе метода моделирования коллапса полимерной цепи, который был использован с целью получения складчатого глобуло-подобного состояния. Однако сам метод моделирования таких состояний, в силу случайности их формирования, не гарантирует образование именно складчатых состояний. Необходимо также некоторый критерий, позволяющий в условиях компьютерного эксперимента отличить складчатую структуру от обычной глобулы.

Как отмечалось выше, основное отличие складчатой глобулы от обычной состоит в особой топологии укладки цепи в глобуле и, соответственно, особой топологии сети контактов между элементами цепи. Для определения характерной для складчатой структуры сети контактов мы использовали модель «попарных перекрытий», которая, по замыслу, имитирует образование контактов, возникающих по ходу вполне случайной укладки цепи в иерархию складок. Эта модель и результаты ее исследования излагаются в разделе ниже.

## 2.2. Модель попарных перекрытий

Сопоставим  $g^*$ -звенному участку линейного полимера (масштабу элементарной складки) отрезок единичной длины. Для удобства в дальнейшем положим, что имеется  $2^{\gamma_{\max}}$  таких элементарных отрезков. Это допущение просто означает, что предполагается строить 2-адическое дерево складок с числом

уровней равным  $\gamma_{\max}$ . Обобщение нижеописанной процедуры на произвольное  $p$ -адическое дерево не содержит каких-либо существенных трудностей.

Разыграем следующий пошаговый случайный процесс попарных перекрытий. На первом шаге, разобьем все множество элементарных отрезков на  $2^{\gamma_{\max}-1}$  пар, например, согласно их нумерации ( $\{1,2\}, \{3,4\} \dots$ ), и для каждой такой пары построим их перекрытие. На данном шаге перекрытие равно либо 1 с некоторой, наперед заданной вероятностью  $P_1$ , либо 0 с вероятностью  $(1-P_1)$  для всех пар. Величина  $P_1$  является параметром модели. Получившиеся суммарные отрезки будем считать элементами для попарного их перекрытия на следующем шаге. Отметим, что длина таких новых элементов случайна и принимает значения 1 или 2. На следующем шаге эти новые элементы опять разбиваются на пары (например,  $\{\{1,2\}, \{3,4\}\}, \{\{5,6\}, \{7,8\}\} \dots$ ). Заметим, что максимальная глубина перекрытия в каждой такой паре определяется длиной минимального отрезка, из двух перекрывающихся. По этой причине, нормировка функции распределения перекрытий зависит от перекрывающейся пары. В частности, на втором шаге перекрытий величина перекрытия  $n$  может меняться от 0 до 2-х с единичным шагом, а длина получающихся в результате суммарных отрезков меняется от 1 до 4. Нормируя эти перекрытия на длину меньшего элемента, мы получаем соответствующие функции распределения  $P_k(x)$  перекрытий на максимально возможные для пар длины  $k$ , заданные на стандартизованном интервале  $x \in [0,1]$ . Эта процедура попарного перекрытия растущих по длине отрезков продолжается до тех пор, пока все  $2^{\gamma_{\max}}$  начальных элементарных отрезков не объединятся в один общий отрезок (*рис. 6*). Процедура попарных перекрытий полностью определяется набором функций распределения  $P_k(x), k = 1, 2, \dots, 2^{\gamma_{\max}}$ . Подчеркнем, что величина  $k$  определяет только нормировку  $P_k(x)$ .

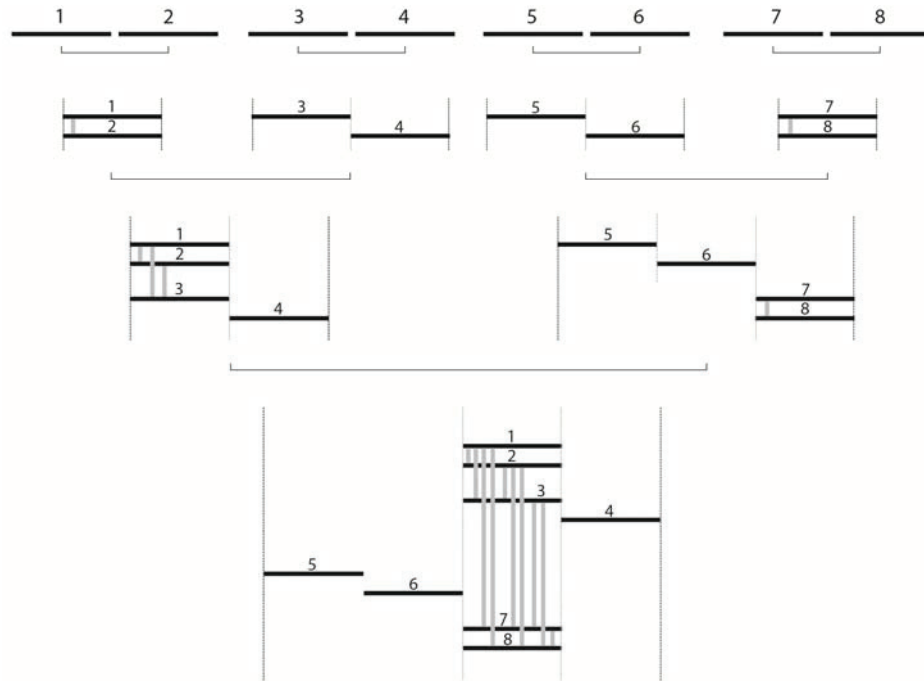


Рис. 6. Процедура попарных перекрытий. Квадратными скобками показаны пары перекрывающихся отрезков, серыми вертикальными линиями – контакты между отрезками.

Процесс попарного перекрытия имитирует образование пространственных контактов между звеньями в ходе иерархического коллапса полимерной цепи – пары складок элементарных коллапсируют в более крупные складки, те, в свою очередь, попарно коллапсируют в еще более крупные складки и т.д. вплоть до образования наибольшей складки. Отметим, что дерево складок в данной модели задается разбиением элементов на пары, которое может сохраняться (или нет) для различных реализаций, отвечающих различным складчатым конформациям.

Далее, по иерархии перекрытий элементарных отрезков строится ненаправленный сетевой граф, топологические свойства которого и моделируют структуру складок. При построении такого сетевого графа все начальные элементарные отрезки единичной длины считаются узлами сети, а ребра (связи между узлами) вводятся согласно картине перекрытий, полученной в результате реализации описанного выше случайного процесса.

Нетрудно заметить, что построение сети контактов по перекрытиям, вообще говоря, не определено однозначно. Действительно, пусть пара начальных элементарных отрезков с номерами 1 и 2 перекрылась на некотором шаге перекрытий, а на следующем шаге возникло перекрытие элементарного отрезка 2 с элементарным отрезком 3. Означает ли это, что отрезок 3 контактирует и с отрезком 1? Полезно рассмотреть оба варианта построения сетевого графа по перекрытиям отрезков. В одном из них, который обсуждается сразу ниже, связи между узлами сети строятся по всем перекрывающимся единичным отрезкам, независимо от того, в какой последовательности они перекрывались. Иначе говоря, элементарные отрезки, попадающие в одну и ту же зону попарных перекрытий, т.е. в одну и ту же часть конечного суммарного отрезка, образуют полностью связанный подграф. Этот вариант назван ниже «кластерным взаимодействием». Во втором варианте, связи строятся только по парным перекрытиям на каждом шаге описанной выше процедуры. Этот вариант назван «парным взаимодействием».

### 2.3. Кластерное взаимодействие

В этом разделе нас будут интересовать свойства матриц смежности (матриц контактов) сетей, построенных по методу «кластерного взаимодействия» из модели попарных перекрытий. Напомним, что элементы  $a_{ij}$  матрицы смежности сети принимают значение 1 если связь между узлами  $i$  и  $j$  есть и значение 0, если связи нет. Диагональные элементы матрицы смежности равны 0 по определению, поскольку в рассматриваемой сети нет узлов с самозамкнутыми связями. При «кластерном взаимодействии», узлы  $i$  и  $j$  сети считаются связанными независимо от того, на каком шаге они оказались в одном и том же месте конечного отрезка (для пояснения см. *рис. 7. (а)*). На *рис. 7 (б)* приведена матрица смежности,

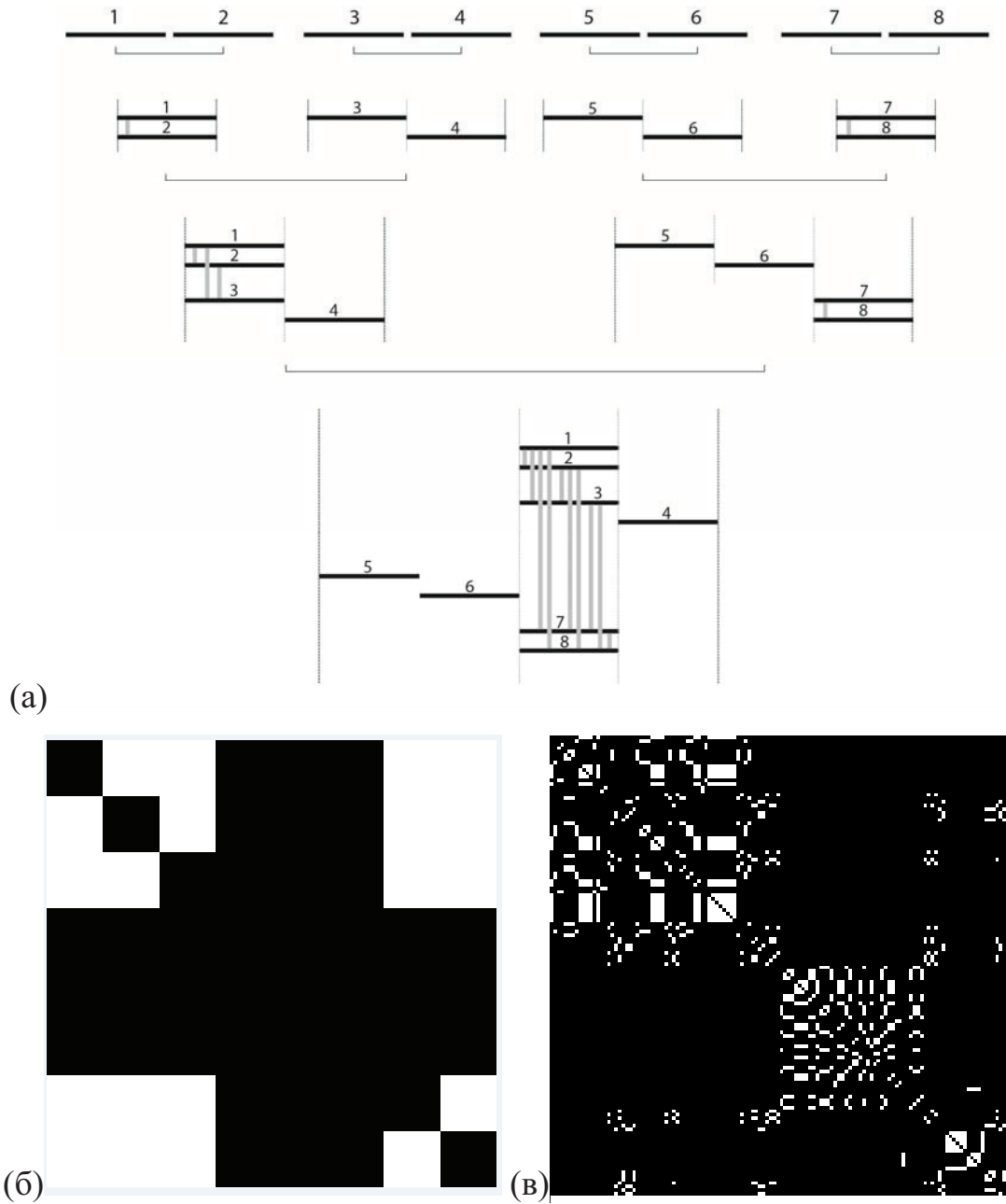


Рис. 7. а) Процедура попарных перекрытий и построения связей между отрезками. Квадратными скобками показаны пары перекрывающихся отрезков, серыми вертикальными линиями – контакты между отрезками б) матрица смежности для случая (а), (в) типичный вид матрицы смежности сети, полученной для единичной реализации. Белый цвет означает наличие связи, черный – отсутствие.

построенная по перекрытиям, изображенным на *рис. 7 (а)*. На *рис. 7 (в)* приведен типичный пример матрицы смежности, полученной методом «кластер-

ного взаимодействия» для  $\gamma_{\max} = 10$  (1024 узла) и однородного распределения вероятности перекрытий  $P_k(x)$ .

В матрицах смежности отдельных реализаций угадывается некоторая блочная структура, но сказать определенно, что они подобны блочно-иерархической матрице Паризи (*рис.8 (б)*), которая, как обсуждалось в *Разделе 2.1*, характерна для ультраметрического пространства состояний складчатой структуры, нельзя. Заметим, однако, что в уравнении (22) ультраметрического случайного блуждания блочно-иерархическая матрица констант переходов задает весь ансамбль траекторий ультраметрического случайного блуждания. Соответственно, можно ожидать, что блочно-иерархическая матрица контактов отвечает ансамблю складчатых конформаций, а не какой-то отдельной реализации. Поэтому для выявления иерархической структуры складок по сети контактов следует провести усреднение по ансамблю матриц смежности сетей для различных реализаций попарных перекрытий, построенных для одного и того же дерева перекрытий. Элемент такой усредненной матрицы смежности  $t_{ij}$  будет иметь смысл вероятности обнаружить контакт между  $i$ -ым и  $j$ -ым  $g^*$ -звенными участками цепи в складчатой глобуле.

Действительно, в матрицах смежности (см. *рис. 8*), усредненных по ансамблю реализаций, уже легко просматривается блочно-иерархическая структура. Такая структура, как показали исследования, слабо зависит от распределения длин начальных элементарных отрезков, которое, вообще говоря, может быть даже случайным, и конкретного вида функций  $P_k(x)$ . Понятно, что блочно-иерархическая структура усредненной по реализациям матрицы смежности служит индикатором собственно складчатого состояния просто потому, что она навязывается самим иерархическим деревом перекрытий, т.е. иерархической укладкой цепи.

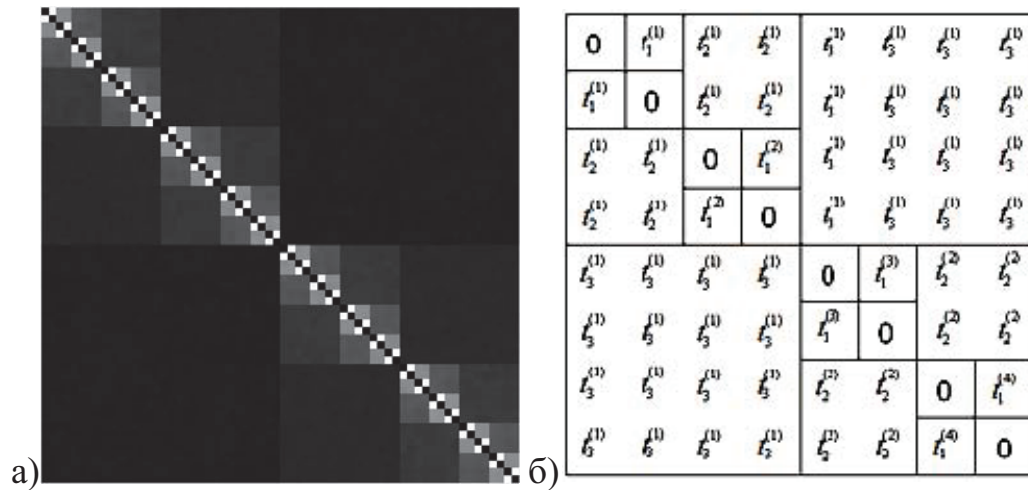


Рис. 8. а) Усредненная матрица смежности. Здесь и далее черный цвет соответствует нулям, белый – максимальным значениям. Интенсивность белого цвета пропорционально значению в данной ячейке. б) Матрица Паризи.

Как отмечалось в *Разделе 2.1*, особенность складчатого состояния заключается в том, что оно является глобулярным на всех масштабах рассмотрения, а вероятность контакта звеньев в складке обратно пропорциональна объему складки. Для регулярного  $p$ -адического дерева складок число  $g^*$ -звенных фрагментов, укладываемых в складку уровня  $\gamma$ , равно  $p^\gamma$  и, следовательно, если складки всюду плотно заматают объем, вероятность контакта между двумя  $g^*$ -звенными участками должна убывать с масштабом складок как  $p^{-\gamma}$ . Отметим, что это как раз соответствует тому, что вероятность контакта убывает с длиной фрагмента  $s$  как  $s^{-1}$ , о чем уже говорилось выше в Разделе 1.1. Однако складчатая глобула может и не заполнять весь объем максимально плотно. Соответственно вероятность контакта между двумя  $g^*$ -звенными фрагментами, вообще говоря, может убывать с масштабом складок как  $p^{-\alpha\gamma}$ , где  $\alpha \geq 1$ .

Имея это в виду, нами были исследованы зависимости элементов  $t_{ij}$  усредненных матриц смежности от уровня  $\gamma$ , полученных для различных распределений

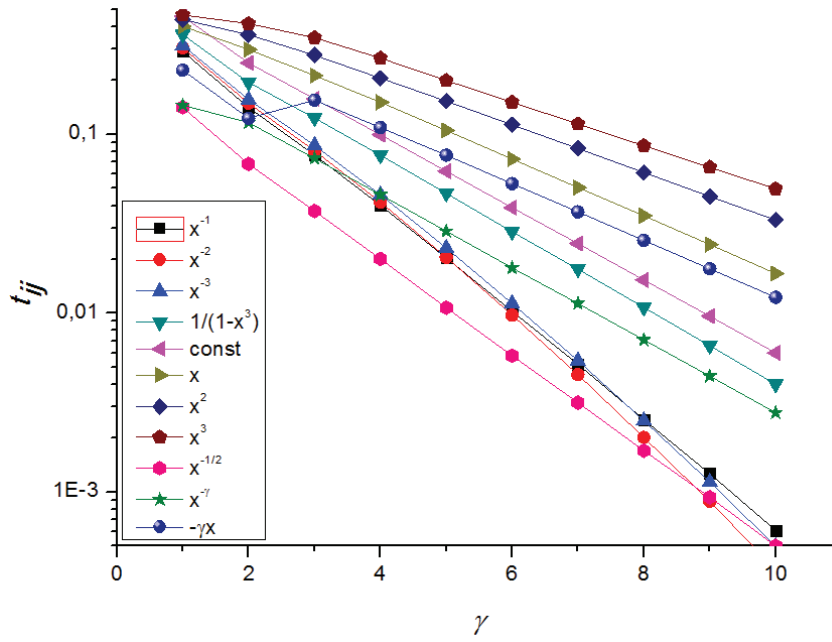


Рис. 9. Зависимость вероятности контактов  $t_{ij}$  от уровня  $\gamma$ . Ось  $t_{ij}$  представлена в логарифмическом масштабе.

Таблица 1.

Результаты аппроксимации зависимости вероятности контактов  $t_{ij}$  от уровня  $\gamma$  функцией  $t_{ij} = A \cdot 2^{-\alpha\gamma}$ .  $\Delta A$  и  $\Delta\alpha$  – погрешности измерений  $A$  и  $\alpha$ , соответственно.

$P(x)$	$A \pm \Delta A$	$\alpha \pm \Delta\alpha$
$x^{-1/2}$	$0,279 \pm 0,006$	$0,9396 \pm 0,0015$
$x^{-1}$	$0,57 \pm 0,01$	$0,9341 \pm 0,0014$
$x^{-2}$	$0,599 \pm 0,009$	$0,9222 \pm 0,0014$
$x^{-3}$	$0,6 \pm 0,01$	$0,896 \pm 0,002$
$1/(1 + x^3)$	$0,615 \pm 0,017$	$0,757 \pm 0,01$
const	$0,77 \pm 0,02$	$0,745 \pm 0,01$
$x$	$0,571 \pm 0,005$	$0,427 \pm 0,014$
$x^2$	$0,606 \pm 0,011$	$0,31 \pm 0,05$
$x^3$	$0,7 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,15$
$x^{-\gamma}$	$0,22 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,06$
$-\gamma \cdot x$	$0,29 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,3$

$P_k(x)$ , имитирующих различную плотность укладки цепи. Мы исследовали зависимости вероятности контактов  $t_{ij}$  от уровня  $\gamma$  как при убывающих



$P_k(x) \sim (x^{-1/2}; x^{-1}; \dots; x^{-2}; x^{-3})$ , имитирующих перекрытие лишь на концах отрезков, так и при  $P_k(x) \sim (const; x; x^2; x^3; -\gamma x; x^{-\gamma})$  глубоких перекрытий. Зависимости вероятности контактов  $t_{ij}$  от уровня  $\gamma$  представлены на **рис. 9**, а в таблице 1 приведены результаты аппроксимации этих зависимостей функцией  $t_{ij} = A \cdot 2^{-\alpha\gamma}$ .

Видно, что для всех исследованных  $P(x)$  зависимость вероятности контактов  $t_{ij}$  от уровня  $\gamma$  близка к экспоненциальной. При этом, значение коэффициента  $\alpha$  в показателе экспоненты всегда меньше 1, т.е. число звеньев, оказавшихся в складке уровня  $\gamma$ , больше объема самой складки. Такое поведение модели попарных перекрытий связано как раз с «кластерным» взаимодействием. Действительно, при кластерном взаимодействии, если узел  $i$  контактирует с узлами  $j$  и  $k$ , то считается, что узлы  $j$  и  $k$  контактируют и между собой, хотя при этом они могут принадлежать разным складкам. Такая картина контактов может возникать, например, при пространственном «перемешивании» складок различного масштаба.

## 2.4. Парное взаимодействие

Рассмотрение, изложенное выше, наводит на мысль, что по аналогии с исключенным объемом в полимерной глобуле в модели попарных перекрытий следует учесть то обстоятельство, что складки, не проникающие друг в друга, контактируют только своей периферией. Этого можно добиться, если изменить правило построения сети контактов в модели попарных перекрытий. А именно, на каждом шаге перекрытия, из всех элементарных отрезков, оказавшихся в одной и той же позиции на суммарном отрезке, для введения связи выбирать случайным образом лишь одну пару отрезков. Иначе говоря, если элементарный отрезок  $i$  уже перекрыт с элементарным отрезком  $j$ , т.е. между узлами сети  $i$  и  $j$

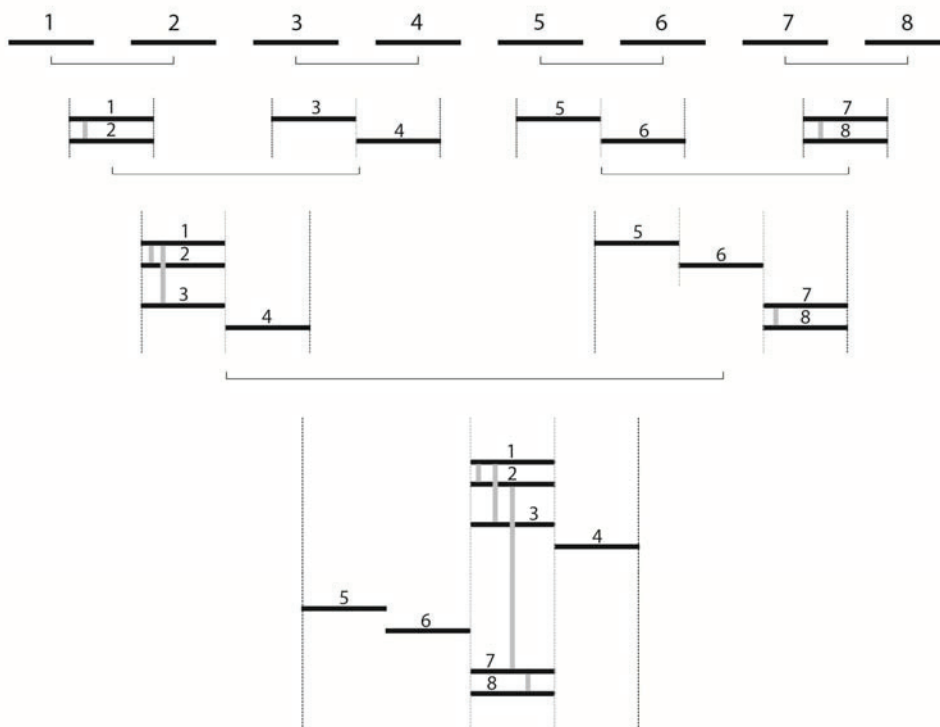


Рис. 10. Процедура попарных перекрытий и построения связей между отрезками в случае «парного» взаимодействия. Квадратными скобками показаны пары перекрывающихся отрезков, серыми вертикальными линиями – контакты между отрезками.

имеется связь, и на следующем шаге перекрытия в эту же область перекрытий попадает еще один элементарный отрезок  $k$ , то между узлом  $k$  и узлами  $i$  и  $j$  устанавливается только одна, связь – либо с узлом  $i$ , либо с узлом  $j$ , выбранная случайным образом (для пояснения см. *рис. 10*). Иначе говоря, связи между узлами (элементарными отрезками) вводятся попарно, а не кластерно.

Топология полученных таким образом сетей изучалась аналогично предыдущему случаю, т.е. строилась матрица смежности, усредненная по различным реализациям перекрытий при сохранении всех прочих параметров модели. Как и в случае кластерного взаимодействия, матрицы смежности отдельных реализаций при парных взаимодействиях не обладают явно выраженной блочно-

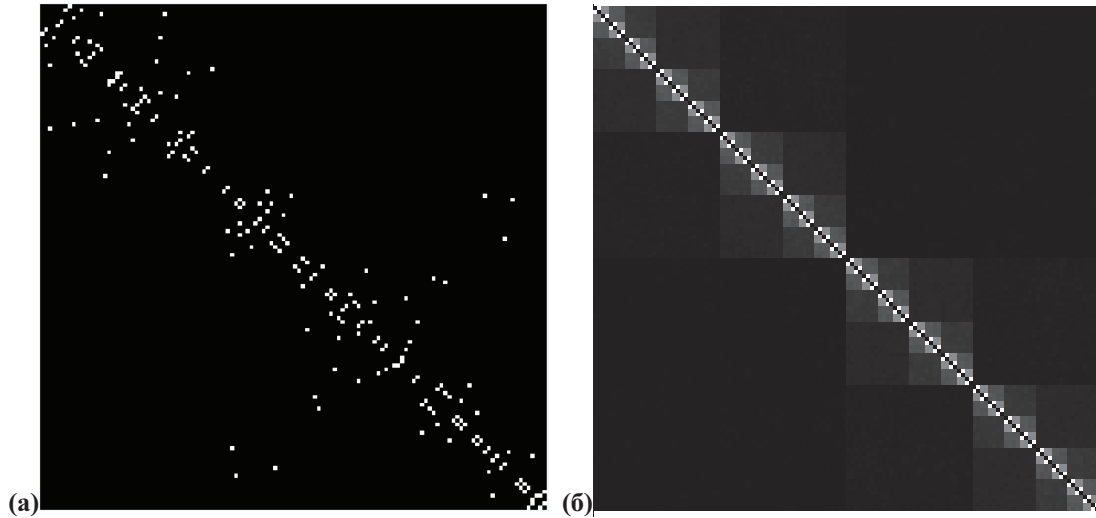


Рис. 11. а) Типичная матрица смежности единичной реализации перекрытий в случае парных взаимодействий. б) Матрица смежности, усредненная по 10000 различным реализациям перекрытий.

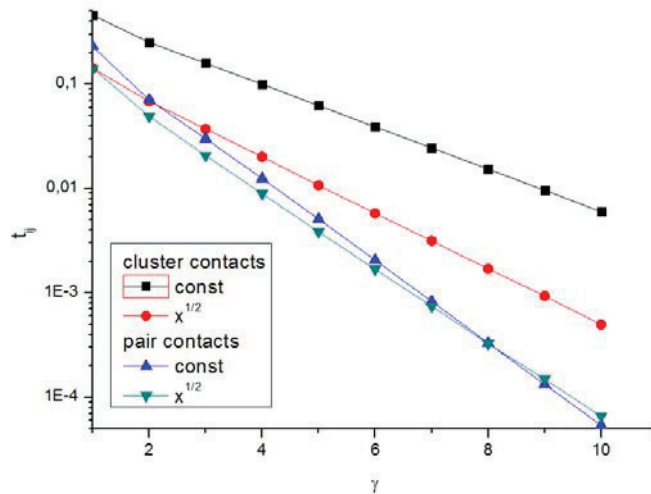


Рис. 12. Зависимость вероятности контактов  $t_{ij}$  от уровня  $\gamma$  для кластерного (черный и красный графики) и для парного (синий и зеленый графики) взаимодействий.

иерархической структурой (рис. 11 (а)). Однако в усредненной матрице смежности блочно-иерархическая структура проявляется явно (рис. 11 (б)).

На рис. 12 приведена зависимость элементов  $t_{ij}$  усредненной матрицы смежности от уровня  $\gamma$  для двух распределений вероятности перекрытий,  $P(x) \sim const$  и  $P(x) \sim \sqrt{x}$ , при кластерном (черный и красный графики) и при

Таблица 2.

Результаты аппроксимации зависимости вероятности контактов  $t_{ij}$  от уровня  $\gamma$  функцией  $t_{ij} = A \cdot 2^{-\alpha\gamma}$ .  $\Delta A$  и  $\Delta\alpha$  – погрешности измерений  $A$  и  $\alpha$  соответственно.

$P(x)$	$A \pm \Delta A$	$\alpha \pm \Delta\alpha$
const	$0,279 \pm 0,006$	$1,00475 \pm 0,00001$
$x^{-1/2}$	$0,57 \pm 0,01$	$1,00286 \pm 0,000009$

парном (синий и зеленый графики) взаимодействии. Легко видеть, что зависимость в обоих случаях экспоненциальная  $t_{ij} \sim 2^{-\alpha\gamma}$ , но для парных взаимодействий коэффициент  $\alpha$  при показателе экспоненты больше 1.

Физически это можно соотнести с такой складчатой глобулой, в которой складки одного и того же масштаба контактируют только «поверхностью», не проникая друг в друга в теле глобулы. Заметим, что для максимально плотно уложенной складчатой структуры пространственный объем, занимаемый складкой, порядка ее масштаба. С другой стороны, поскольку складчатая глобула является глобулой на всех масштабах, масштаб складки порядка числа входящих в нее  $g^*$ -звенных участков. В результате, вероятность контакта между двумя  $g^*$ -звенными участками, отстоящими друг от друга по цепи на расстоянии  $s$  должна в таком случае уменьшаться как  $s^{-1}$ . Именно такое убывание вероятности контакта получается в модели попарных перекрытий при парном взаимодействии, в случае, когда распределение перекрытий  $P_k(x)$ , быстро убывают с глубиной перекрытия  $x$ , т.е. с подавляющей вероятностью отрезки перекрываются только на краях.

## 2.5. Усреднение при неопределенной нумерации звеньев

Как показано выше, по единичной конформации полимера сказать, является она складчатой или нет, сложно. Для этого следует построить матрицу смежности сети контактов между звеньями, усредненную по ансамблю складчатых конформаций. В модели попарных перекрытий разбиение цепи элементарных отрезков на перекрывающиеся пары было одним и тем же, а отдельные реализации последовательности перекрытий различались лишь глубиной перекрытия тех или иных пар отрезков. Это тот случай, когда «дерево складок» строго привязано к нумерации элементарных звеньев в цепи. Матрица смежности сети контактов, усредненная по реализациям последовательности перекрытий, имеет характерный для складчатой глобулы вид блочно-иерархической матрицы.

С другой стороны, понятно, что в реальном ансамбле складчатых конформаций дерево складок неоднозначно соотносится с первичной структурой полимера. По этой причине усредненная матрица смежности может не иметь четко выраженной блочно-иерархической структуры даже в том случае, когда сами конформации являются складчатыми. Данный раздел посвящен исследованию именно таких ситуаций.

Мы исследовали два случая. Первый случай относится к ситуации, когда соответствие между последовательностью звеньев в полимерной цепи и деревом складок устанавливается случайным образом в каждой реализации. Это можно промоделировать при помощи модели попарных перекрытий принимая, что каждая реализация перекрытий имеет свое собственное разбиение на попарно перекрывающиеся отрезки, и это разбиение случайное. Алгоритм перекрытий и построение по ним сети контактов для этого случая отличается от алгоритма, описанного в *Разделе 2.2*, только тем, что если в последнем случае отрезки разбивались на пары фиксированным образом согласно их нумерации (например,  $\{1,2\}$ ,  $\{3,4\}$  и т.д.), то

теперь на каждом шаге пары для перекрытий мы выбирали случайным образом. В нашем случае использовался генератор случайных чисел. Таким образом, каждой реализации процесса перекрытий сопоставлялось свое дерево перекрытий, формирующееся по ходу перекрытий случайным образом. Например, в одной реализации это могут быть  $\{1,4\}$  и  $\{2,3\}$ , в другой реализации— $\{1,3\}$  и  $\{2,4\}$ , и т.д.

На *рис. 13* показан типичный вид матрицы смежности, усредненной по ансамблю перекрытий со случайным 2-адическим деревом перекрытий. Как и можно было ожидать, в том случае, когда в каждой реализации перекрытий последовательность выборки пар отрезков случайна, распределение вероятности контакта по парам узлов однородное, и такой характер распределения не зависит ни от глубины перекрытий  $P(x)$ , ни от дерева перекрытий. Хотя процедура перекрытий в каждой единичной реализации остается иерархической, никакой блочно-иерархической структуры в усредненной матрице смежности не проявляется и она не несет никакой информации о дереве складок. Отсюда можно заключить, что складчатость структуры можно выявить используя язык сетей и матриц смежности только в том случае, когда иерархическая структура складок статистически хорошо определена на большом числе складчатых конформаций.

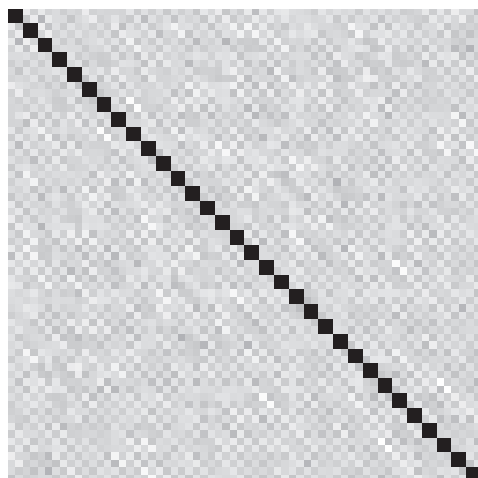


Рис. 13. Усредненная матрица смежности в случае случайного выбора пар отрезков при перекрытии.

Однако даже в том случае, когда иерархия складок статистически хорошо определена, при усреднении матриц смежности отдельных реализаций могут возникнуть сложности с соотнесением дерева складок с нумерацией звеньев вдоль по цепи. Проиллюстрируем это на примере кольцевого полимера. В работе [4] было показано, что для кольцевого полимера складчатая глобула является равновесным и статистически хорошо определенным состоянием. Складчатая глобула возникает тут просто по той причине, что для кольцевого полимера имеется топологический запрет на заузливание и обычное глобулярное состояние оказывается кинетически недостижимым. В то же время, у кольцевого полимера отсутствуют «начало» и «конец», и одна и та же складчатая конформация может по-разному быть сопоставлена с последовательностью звеньев.

Второй случай, исследуемый в данном разделе, моделирует именно такую ситуацию. В данном случае, как и в исходной модели отрезков, описанной в *Разделе 2.2*, отрезки разбиваются на пары в соответствии с их положением в цепи, однако начало нумерации в каждой реализации перекрытий устанавливается случайным образом. Например, для 4-х элементарных отрезков циклическая перестановка  $\{1,2,3,4\}$  дает следующие варианты разбиения на пары:  $(\{1,2\},\{3,4\})$ ,  $(\{2,3\},\{4,1\})$ ,  $(\{3,4\},\{1,2\})$  и  $(\{4,1\},\{2,3\})$ . Заметим, что такое изменение нумерации соответствует случайному сдвигу элементов матрицы смежности вдоль диагонали.

На *рис. 14 (а)* приведена типичная матрица, усредненная по ансамблю описанных выше реализаций. Хотя процедура перекрытий в единичной реализации остается иерархической, блочно-иерархической структуры в усредненной матрице смежности теперь тоже не наблюдается. Однако такая матрица смежности все еще содержит в себе определенную информацию о дереве складок. В данном

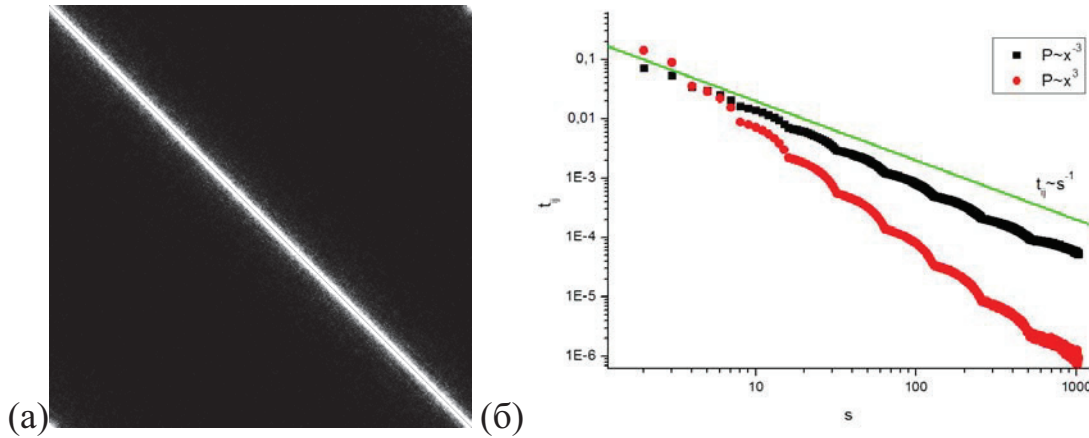


Рис. 14. (а) Усредненная матрица смежности в случае случайного выбора пар отрезков при перекрытии. (б) Зависимость вероятности контакта от расстояния вдоль по цепи, для  $P(x) \sim x^{-3}$  (черные точки) и  $P(x) \sim x^3$  (красные точки). Для сравнения зеленым показана зависимость  $t_{ij} \sim s^{-1}$ .

случае, характерной особенностью является убывание вероятности контакта от расстояния вдоль по цепи. Она показано на *рис. 14 (б)*. Видно, что вероятность контакта убывает согласно степенному закону  $t_{ij} \sim s^{-b}$ , где  $s$  расстояние между звеньями  $i$  и  $j$  вдоль по цепи, причем показатель  $b$  стремится к 1 сверху для быстро убывающих  $P(x)$ . т.е. когда отрезки перекрываются лишь на концах. Аналогичное поведение мы уже обсуждали *Разделе 2.3*. при усреднении по фиксированному дереву складок. В этом случае элементы блочно-иерархических матриц смежности сети контактов убывают от ультраметрического расстояния  $p^\gamma$  тоже степенным образом ( $t_{ij} \sim (p^\gamma)^{-\alpha}$ ) и для быстро убывающих  $P(x)$ , т.е. когда отрезки перекрываются лишь на концах, величина  $\alpha \rightarrow 1$ , масштаб складки (число входящих в складку  $g^*$ -звенных участков) становится порядка ультраметрического размера складки  $\sim p^\gamma$ , и вероятность контакта (усредненная по складкам разного масштаба) убывает от длины цепи  $s$  как  $s^{-1}$ . Таким образом, убывание вероятности контакта как  $s^{-1}$  характерно для складчатой структуры и



по этому признаку она может быть идентифицирована даже в случае неопределенности в соотношении дерева складок с началом цепи.

Суммируя исследования модели попарных взаимодействий можно заключить, что сетевая модель позволяют выявить складчатую структуру в случае, когда сама складчатая структура статистически хорошо определена на ансамбле складчатых конформаций. Вместе с этим, модель попарных перекрытий подсказывает те приемы компьютерного моделирования коллапса полимерной цепи, которые можно использовать для получения складчатых структур. Центральная идея моделирования, как представляется, должна опираться на иерархическое самоподобие и привязку дерева складок к полимерной цепи. В наших компьютерных экспериментах, которые мы излагаем ниже, для моделирования коллапса мы использовали линейные полимеры. Понятно, что складчатая структура термодинамически невыгодна для линейных полимеров и мы вынуждены были использовать дополнительные приемы, фиксирующие структуру складок.

### **3. Топология и динамика глобул, полученных при резком понижении температуры**

В данном разделе производится исследование топологических и динамических свойств глобул, полученных при скачкообразном понижении температуры. Теоретические предсказания работы [4] подсказывают, что при таком коллапсе сначала образуется незаузленная глобулярная структура, которая затем медленно релаксирует к обычной равновесной глобуле. Однако заранее утверждать, что полученная при этом структура является складчатой глобулой, нельзя. Это и являлось предметом исследований, изложенных в данном разделе. Основная цель исследований прежняя. Нас будет интересовать, можно ли при резком коллапсе

относительно коротких полимерных цепей получить структуры с динамическими свойствами молекулярной машины.

### 3.1. Методика компьютерного эксперимента

Для моделирования коллапса полимерной цепи был использован динамический континуальный метод Монте-Карло [64, 65]. В рамках данного метода полимер представляется моделью «бусинок на пружинках», где «бусинки» являются центром приложения потенциалов взаимодействий мономерных звеньев, а «пружинки» моделируют неразрывность полимерной цепи. Для такой модели полная энергия системы складывается из нескольких составляющих:

$$U = U_{bond} + U_{nonbond} + U_{wall}, \quad (27)$$

где  $U_{bond}$  – энергия ковалентных связей между звеньями цепи,  $U_{nonbond}$  – энергия объемных неэлектростатических взаимодействий между мономерными звеньями и контрионами,  $U_{wall}$  – энергия отталкивания стенок ячейки, в которой проводится моделирование. Энергия  $U_{wall}$  равна нулю внутри ячейки и бесконечна за ее пределами, ограничивая тем самым доступный для системы объем и фиксируя концентрацию контрионов в ней. Наличие стенок, безусловно, может влиять на поведение системы, однако в рамках данной работы моделирование проводилось при размерах ячейки значительно превышающих размер макромолекулы и, следовательно, этим влиянием можно пренебречь.

Энергия межатомных связей дается формулой

$$U_{bond} = \sum_{i=1}^N U(l_i), \quad (28)$$

где  $N$  – число связей в молекуле,  $l_i$  – расстояние между двумя соседними звеньями. Взаимодействие между соседними звеньями вдоль по цепи задается обречанным потенциалом гармонического осциллятора:

$$\begin{aligned} U(l) &= k_s (l - l_0)^2, & l_{\min} < l < l_{\max} \\ U(l) &= \infty, & l \leq l_{\min}, l \geq l_{\max}, \end{aligned} \quad (29)$$

$$l_0 = \frac{l_{\min} + l_{\max}}{2}$$

где  $k_s$  – коэффициент жесткости каждой «пружинки»,  $l$  – расстояние между двумя соседними «бусинками» вдоль по цепи,  $l_{\min}$  и  $l_{\max}$  – минимальная и максимальная разрешенная длина «пружинки» (*рис. 15 (а)*). Потенциалы валентных углов и углов внутреннего вращения не вводились в силу выбранной нами огрубленной модели полимера.

Объемные взаимодействия неэлектростатической природы между звеньями задаются потенциалом Морзе

$$\begin{aligned} U_{\text{nonbond}} &= \sum_{i < j} U_M(r_{ij}) \\ U_M(r) / \varepsilon_M &= \exp[-2\alpha(r - r_{\min})] - 2 \exp[-\alpha(r - r_{\min})], \end{aligned} \quad (30)$$

где параметр  $r_{\min}$  определяет положение минимума потенциала,  $\alpha$  – радиус взаимодействия (*рис. 15(б)*).

Выбирая параметры равными  $\varepsilon_M / k_B T = 1.0$ ,  $\alpha = 24$  и внутренние единицы длины таким образом, что  $r_{\min} = 0.8$ , с высокой степенью точности можно считать, что  $U_M(1) \approx 0$ . Это позволяет использовать алгоритм связанного списка для быстрого составления таблицы взаимодействующих частиц с линейным размером ячейки равным 1, что значительно повышает производительность

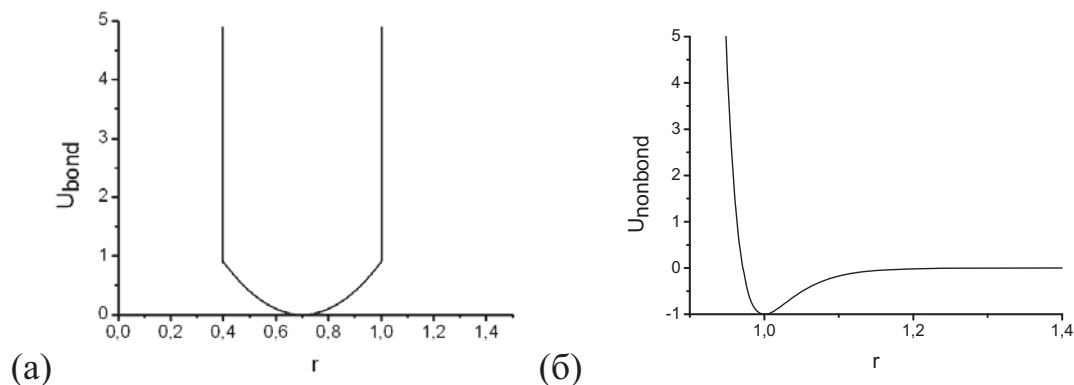


Рис. 15. Потенциалы системы. (а) – взаимодействие вдоль по цепи, (б) – объемное взаимодействие.

программы. Отметим, что при значениях параметров  $l_{\min} = 0.4, l_{\max} = 1, k_s = 10$  вероятность пересечения связей линейной цепи во время случайного перемещения звеньев пренебрежимо мала и делать эту проверку не надо, что также заметно повышает скорость счета (детали выбора параметров см. в работе [64]).

В работе использовался стандартный алгоритм Метрополиса: каждое новое положение макромолекулы получалось из предыдущего смещением произвольно выбранного звена цепи («бусинки») на произвольно выбранный вектор  $\Delta r = \{\Delta x, \Delta y, \Delta z\}$ , где  $\Delta x, \Delta y, \Delta z$  выбиралось равномерно из интервала  $-0.25 < \Delta x, \Delta y, \Delta z < +0.25$ . Вероятность перехода определялась изменением потенциальной энергии  $\Delta U$  в соответствии со стандартным алгоритмом Метрополиса, т.е. переход принимался, если величина  $W = \exp(-\Delta U/k_B T)$  превышала случайное число из интервала (0,1).

### 3.2. Коллапс одиночной цепи при резком понижении температуры

Типичный процесс коллапса линейного полимера, протекающий после скачкообразного изменения температуры, представлен на *рис. 16* (для наглядности, половина полимера раскрашена в зеленый цвет, другая половина – в красный).

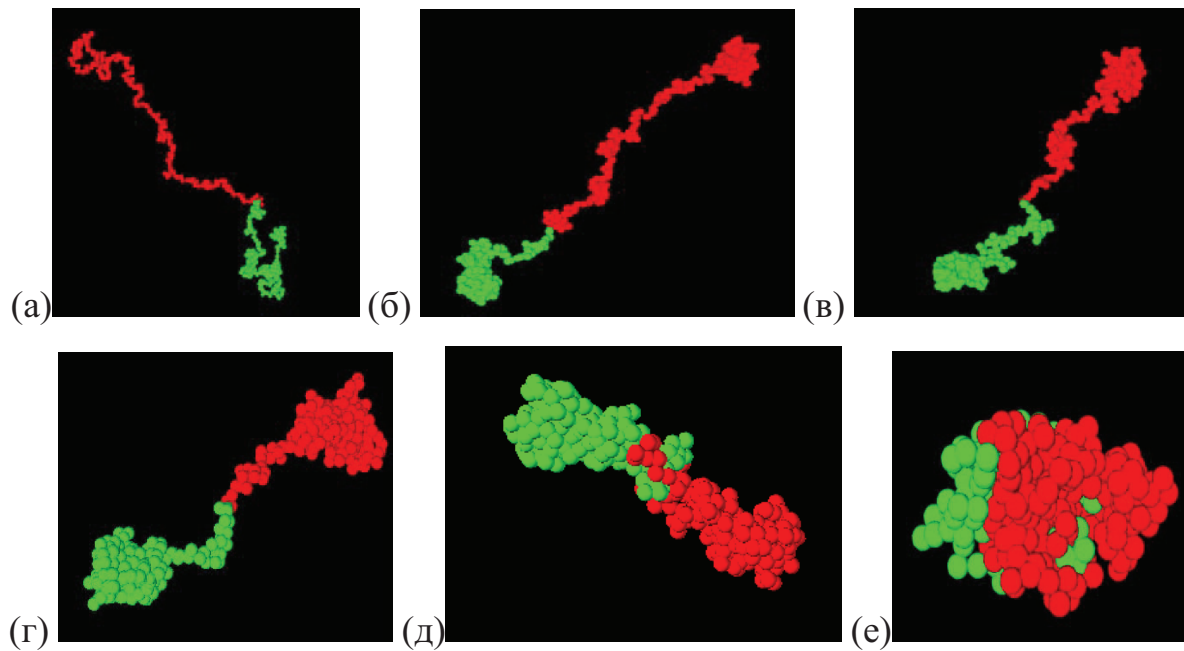


Рис. 16. Процесс коллапса линейного полимера. Для наглядности, половина полимера раскрашена в зеленый цвет, другая половина – в красный.

На начальных стадиях коллапса можно наблюдать небольшие глобулярные участки, распределенные по цепи, а затем мономерные звенья «перетекают» от одного глобулярного участка к другому через объединяющий их «мост», образуя «гантелеподобную» структуру, т.е. два глобулярных фрагмента, соединенных мостом между ними. Вслед за этим, два таких фрагмента объединяются в один общий, оставаясь пока незаузленной структурой. Такое поведение полностью согласуется с результатам работы [22].

Только потом, фрагменты образовавшейся незаузленной структуры перемещаются, в результате чего и образуется равновесное заузленное глобулярное состояние. Эта последняя стадия заузливания очень длительная и не представляет интереса в наших исследованиях. Нас будет интересовать структура и динамика долгоживущего незаузленного глобулярного состояния, образовавшегося в результате резкого коллапса полимерной цепи.

Несмотря на то, что в процессе коллапса не наблюдается образований, аналогичных складкам 1-го, 2-го и т.д. уровней, формирование в структуре достаточно больших незаузленных фрагментов является определенной предпосылкой к тому, что в спектре собственных значений матрицы эластичной сети такой структуры будет спектральная щель, отделяющая самую медленную моду от остальных. Выделенная медленная степень свободы будет соответствовать движению этих относительно больших фрагментов как целого. По этой причине неравновесные структуры, получающиеся в результате резкого коллапса полимерной цепи, тоже представляли интерес для целей нашего исследования.

### 3.3. Структура свойства глобул

Для исследования того, являются ли полученные нами структуры складчатыми или нет, мы использовали сетевую модель, описанную в *Разделе 2*. Так как нас особенно интересуют движения крупномасштабных фрагментов, сетевая модель может представлять структуру огрублено, т.е. сеть может строиться не по всем звеньям цепи, а лишь по некоторым, которые мы назвали «репрезентативным». В исследованиях этого раздела репрезентативные звенья выбирались равномерно распределенными вдоль по цепи, что по сути является всего лишь дальнейшим огрублением модели «бусинок на нити», в которой в качестве элементарного фрагмента цепи выбран  $g^*$ -звенный участок цепи.

Матрица смежности сети межзвенных контактов в структуре строилась по следующему правилу – если два репрезентативных звена (узла сети)  $i$  и  $j$  находились достаточно близко друг к другу ( $|\vec{r}_i - \vec{r}_j| < r_{\min}$ , где  $r_{\min}$  -расстояние минимума потенциала объемных взаимодействий), то считалось, что между узлами сети  $i$  и  $j$  имеется связь и соответствующий элемент матрицы смежности равен 1. В противном случае, элемент матрицы смежности равен 0.

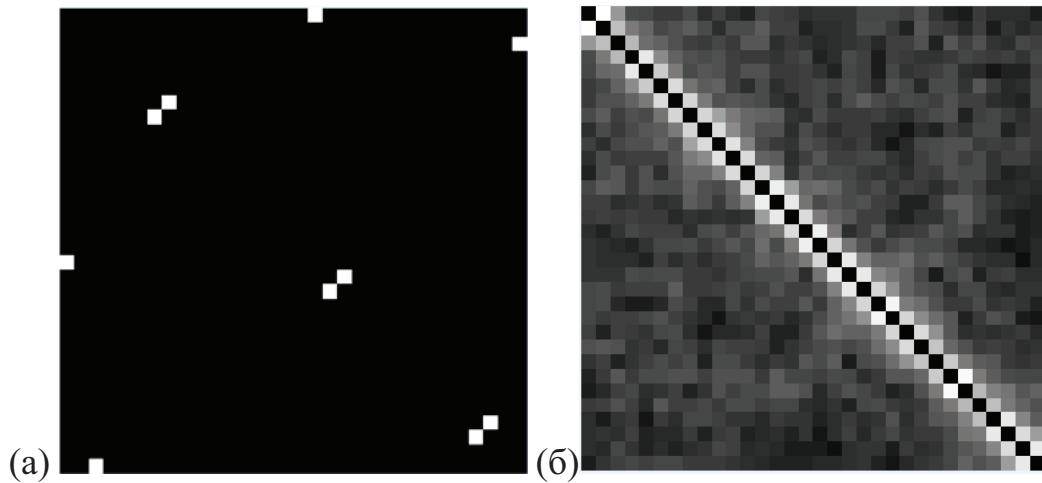


Рис. 17. (а) Типичная матрица смежности глобулы, полученных путем коллапса при резком понижении температуры, (б) усредненная по 50 таким глобулам матрица смежности.

Как указывалось в *Разделе 2*, для выявления складчатости необходимо проводить усреднение по многим реализациям матриц смежности сети межзвенных контактов. Соответственно, строилась матрица смежности сети контактов, усредненная по ансамблю структур, полученных путем коллапса при скачкообразном понижении температуры из области хорошего растворителя ( $T = 1 > \Theta \approx 0.6$ ) в область плохого растворителя ( $T = 0.5 < \Theta \approx 0.6$ ).

Типичный пример матрицы смежности структуры, полученной при резком коллапсе полимерной цепи, показан на *рис. 17 (а)*. Видно, что матрица смежности сети контактов единичного образца не имеет блочно-иерархической структуры, но из приведенной на *рис. 17. (б)* усредненной матрицы контактов видно, что усреднение по ансамблю структур тоже не дает блочно-иерархической структуры. Более того, на усредненной матрице смежности не заметно даже больших блоков.

Вообще говоря, это не удивительно. Действительно, при резком коллапсе, , как показывает *рис. 15 (е)*, в конечном состоянии присутствуют два не переме-

шанных глобуло-подобных фрагмента, но они плотно прилегают друг к другу и имеют большое количество контактов.

Таким образом, в случае резкого коллапса полимерной цепи сетевая модель образующейся незаузленной глобулярной структуры не выявляет иерархии складок. Причина в том, что при коллапсе гомогенной цепи, образующаяся по ходу коллапса структура складок формируется случайно, дерево складок не фиксировано для различных реализаций, и в этом смысле иерархия складок статистически определена недостаточно хорошо. Как было показано в *Разделе 2*, даже если полученные образцы имели бы складчатую структуру, то при усреднении матриц смежности по ансамблю реализация такая информация «размылась» бы за счет неоднозначности соотнесения дерева складок с первичной структурой полимера. Хотя полученные в результате резкого коллапса структуры нельзя явно отнести к складчатым, тем не менее, исследование их динамических свойств представляет интерес.

### 3.4. Динамические свойства глобул

Изучение динамических свойств глобулярных структур, полученных методом резкого коллапса полимерной цепи, проводилось при помощи модели эластичных сетей (см. *Раздел 1.2*), хорошо зарекомендовавшей себя в исследованиях динамических свойств белковых молекулярных машин. Мы использовали сильнодемпфированное приближение, в рамках которого скорость узла сети считается пропорциональной сумме приложенных к нему упругих сил (детали приближения описаны в *Разделе 1.2* и аналогичны использовавшимся в работе [42]). При построении эластичной сети рассматриваемой структуры, как уже отмечалось выше, использовались только репрезентативные узлы (*рис. 18 (а)*). При



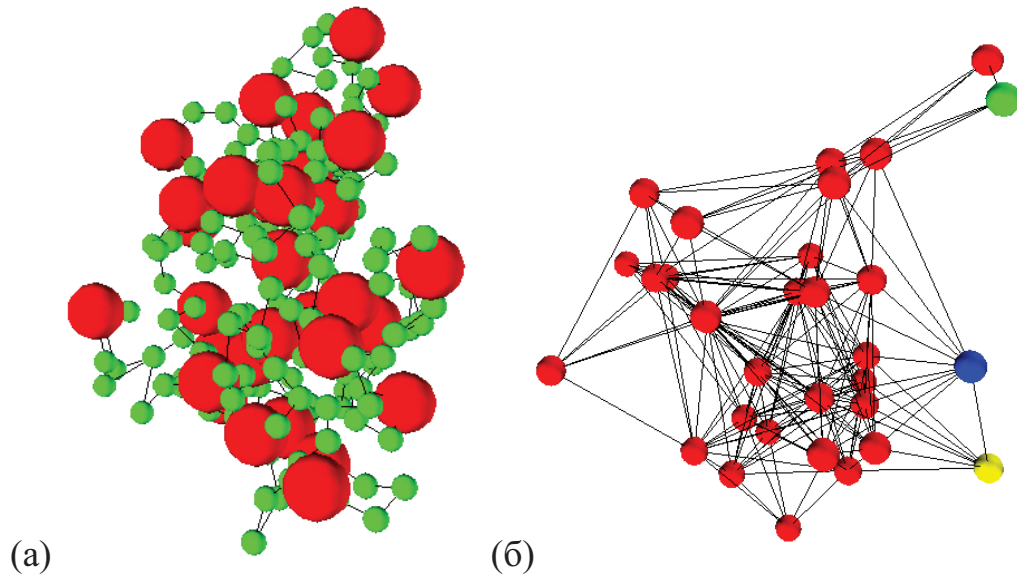


Рис. 18. Пример построения эластичной сети из полимерной цепи. а) Полимерная глобула. Зеленым помечены промежуточные звенья, красным – узловые, б) эластичная сеть, построенная из этой глобулы.

этом эластичная связь вводилась только между теми из них, расстояние между которыми не превышало радиуса обрезания  $R_{cut} = 3 * r_{min}$  где  $r_{min}$  – расстояние минимума в потенциале объемного взаимодействия (*рис. 18 (б)*). Выбор такой величины радиуса обрезания  $R_{cut}$  проводился в соответствии с работой [42].

Для наблюдения динамических траекторий выбирались 3 таких узла, у которых проекция относительного изменения расстояния между узлами 1 и 2  $\left( \frac{\delta u_{12}}{u_{12}^{(0)}} \right)$  на самую медленную степень свободы максимальна, а третий узел выбирается таким образом, что проекция относительного изменения расстояния между узлами 1 и 3  $\left( \frac{\delta u_{13}}{u_{13}^{(0)}} \right)$  на вторую медленную моду тоже максимальна. Такой выбор узлов позволяет максимально репрезентативно показать в трехмерном представлении движение вдоль самых медленных степеней свободы многомерного пространства.

В качестве критерия того, является ли структура молекулярной машиной, использовались критерии, описанные в Разделе 1.2. Для того чтобы полимерную

глобулу можно было считать молекулярной машиной необходимо, чтобы в спектре собственных значений матрицы эластичности одно или два наименьших собственных значений были отделены щелью от остального спектра. Отметим, также, что в белковых молекулярных машинах величина спектральной щели не слишком велика, поэтому в своих исследованиях мы считаем наилучшими кандидатами на роль молекулярных машин те глобулярные структуры, у которых  $5 \leq \frac{\lambda_{i+1}}{\lambda_i} \leq 10; i = 1, 2$ . Однако наличие спектральной щели не является достаточным условием. Таким условием является наличие низкоразмерного динамического многообразия выделенных медленных мод с большим бассейном притяжения.

Типичный пример глобулы, полученной путем коллапса при резком понижении температуры и обладающей выделенной медленной модой, представлен на *рис. 18 (а)*, а на *рис. 18 (б)* показана ее эластичная сеть.

Спектр нормальных релаксационных мод этого примера показан на *рис. 19*. Примечательно, что в данном случае можно говорить как об одной выделенной моде, так как  $\lambda_2 / \lambda_1 \sim 8$ , так и о двух выделенных модах, так как  $\lambda_2 / \lambda_1 \sim 8$ .

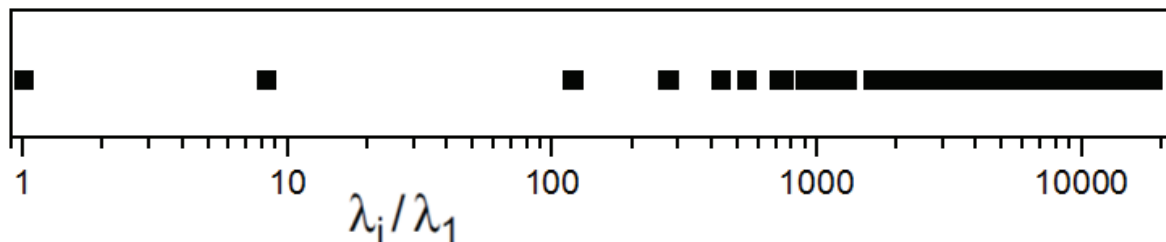


Рис. 19. Спектр нормальных мод эластичной сети, построенной по глобуле, полученной методом резкого коллапса полимерной сети. Спектр представлен в логарифмическом масштабе и отнормирован на наименьшее ненулевое собственное значение.

Изучение спектров нормальных релаксационных мод глобулярных структур, полученных при помощи коллапса при резком понижении температуры, показало, что примерно 15% из них имеют спектральную щель, для которой выполняется соотношение  $5 \leq \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \leq 10$ , а структур, у которых наблюдается две выделенные медленные моды, обнаружено не было.

Таким образом, структуры со спектральными особенностями молекулярных машин могут формироваться и при резком коллапсе цепи. Однако принципиальное значение имеет сама релаксационная динамика. Релаксационные траектории эластичной сети типичной структуры, показанной на *рис. 18*, приведены на *рис. 20*. Отметим, что эластичная сеть существенно анизотропна – растяжение вдоль быстрой моды  $\delta u_{23} / u_{23}^{(0)}$  на порядок меньше, чем вдоль медленных мод. Все релаксационные траектории достигают положения равновесия (красная точка на *рис. 20*), т.е. имеется хорошо определенный аттрактор, однако идентифицировать низкоразмерное притягивающее многообразие, оставаясь на котором система достигала бы равновесия, затруднительно.

Такое поведение вполне типично и для обычных глобул. Так как обычное глобулярное состояние термодинамически хорошо определено, на энергетическом ландшафте обычной глобулы заведомо имеется аттрактор с достаточно большим бассейном притяжения. Однако даже в случае сильно анизотропных глобул их структура достаточно однородна, достаточно крупные фрагменты структурно не выделены и на релаксационных кривых не наблюдается низкоразмерного притягивающего многообразия медленных степеней свободы. Спектральная щель, которая наблюдается у некоторых структур, отвечает подвижности выступающих петлеобразных фрагментов.

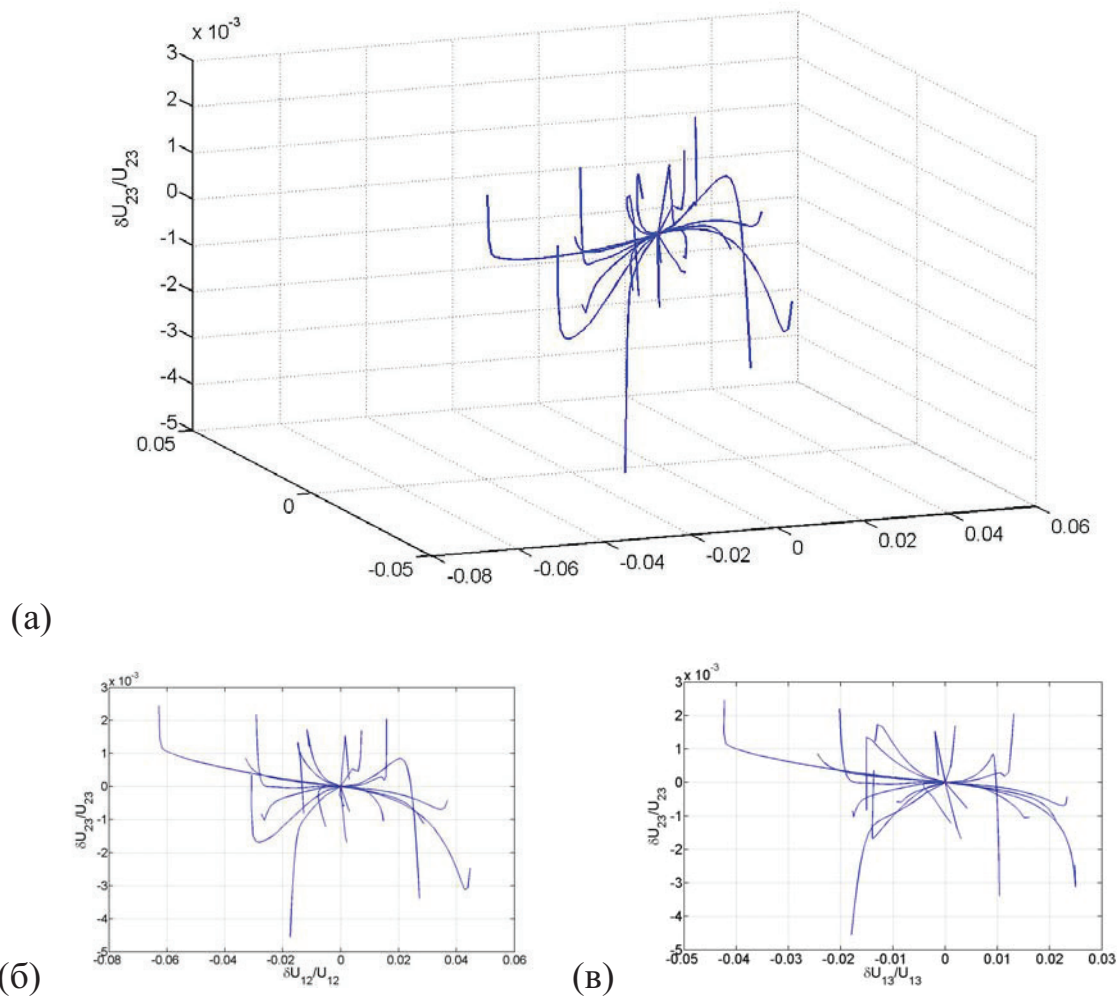


Рис. 20. Динамические траектории образца, представленного на рис. 18а 3D представление, полученное аналогично рис. 3б проекция на оси  $\delta u_{12} / u_{12}^{(0)} - \delta u_{23} / u_{23}^{(0)}$ , (в) проекция на оси  $\delta u_{13} / u_{13}^{(0)} - \delta u_{23} / u_{23}^{(0)}$  и г) проекция на оси  $\delta u_{12} / u_{12}^{(0)} - \delta u_{13} / u_{13}^{(0)}$ .

Таким образом, глобулярные структуры, полученные путем коллапса полимерных цепей при резком понижении температуры, затруднительно отнести к молекулярным машинам. Несмотря на то, что в некоторых из них выполняется необходимое условие для того, чтобы полимерную глобулу можно было считать молекулярной машиной, структур, для которых выполнялось бы достаточное условие, обнаружено не было. Это может быть связано с тем, что в процессе

коллапса складки, образующиеся на цепи, успевают перемешаться друг с другом, в результате чего конечная структура вполне однородна и не имеет хорошо структурированной системы складок.

В следующем разделе изложены наши попытки получить складчатую структуру со свойствами молекулярной машины за счет дополнительного модельного потенциала, стабилизирующего складки, сформировавшиеся в процессе коллапса одиночной цепи.

#### 4. Иерархический коллапс одиночной цепи

В *Разделе 2.1* было показано, что складчатое глобулярное состояние становится термодинамически неустойчивым не при одной критической температуре ( $\theta$ -точки), как в обычной глобуле, а серии критических температур, при которых складки «плавятся» последовательно от больших к меньшим. При достижении минимальной критической температуры  $T_1$  разрушается самая большая складка, но складки нижележащих уровней, из которых она была сформирована, остаются устойчивыми. При достижении следующей температуры  $T_2 > T_1$  плавятся складки следующего уровня, но складки всех нижележащих уровней сохраняют устойчивость, и т.д. до максимальной критической температуры  $\theta$ , при которой разрушаются минимальные складки 1-го уровня и вся цепь оказывается в клубковом состоянии. При *снижении* температуры, иерархия складок формируется последовательно уровень за уровнем от минимальных складок до минимальной складки, соответственно прохождению температур переходов  $T_1 > T_2 > \dots > \theta$  в обратном порядке. При этом подчеркивалось, что каскад переходов возможен только в том случае, когда коллапс цепи осуществляется при определенных топологических и/или энергетических ограничениях, обуславливающих образование складок. В противном случае, везде ниже  $\theta$ -точки складки оказываются не-

устойчивыми [19] и цепь коллапсирует в обычную глобулу. Как мы уже тоже отмечали выше, для получения иерархии складок топологические и/или энергетические ограничения должны способствовать образованию иерархической «кластерной» топологии, соответствующей блочно-иерархической матрице контактов.

Эти соображения лежат в основе получения модельных образцов складчатых структур методом иерархического коллапса, демонстрируемых ниже.

Как и в описанном выше случае скачкообразного понижения температуры, для моделирования коллапса полимерной цепи был использован динамический континуальный метод Монте-Карло [64,65], а полимер представлялся моделью «бусинок на пружинках», в которой «бусинки» являются центром приложения потенциалов взаимодействий мономерных звеньев, а «пружижки» моделируют неразрывность цепи. Выбор стандартных потенциалов и детали этой части моделирования подробно описаны в *Разделе 3.1*.

Принципиальное отличие моделирования иерархического коллапса от коллапса, стимулированного только резким понижением температуры, заключалось в том, что к стандартным потенциалам был добавлен модельный блочно-иерархический потенциал парных взаимодействий  $H$  вида матрицы Паризи, имитирующий иерархию энергетических ограничений, действующих на определенные звенья в ходе коллапса цепи [1,2]. Для введения таких ограничений, на цепи выбирался некоторый набор репрезентативных звеньев, которые являлись центрами приложения модельного потенциала  $H$ . Потенциал  $H$  действовал таким образом, что репрезентативные звенья, подходящие в ходе коллапса цепи достаточно близко друг к другу, могли связываться таким образом, чтобы по ходу коллапса, вначале могли возникать небольшие кластеры репрезентативных

звеньев (складки 1-го уровня), затем из этих кластеров формировались кластеры 2-го уровня, из них, далее, формировались кластеры 3-го уровня и т.д.

Модельный потенциал  $H$  действовал таким образом, что два уже образовавшихся кластера репрезентативных звеньев могли образовать больший кластер только тогда, когда эти кластеры оказывались на расстоянии, не превышающем радиуса  $r_g$  действия потенциала  $H$ . Расстоянием между кластерами считалось минимальное расстояние между репрезентативными узлами, входящими в разные кластеры. Модельный потенциал  $H$  действовал согласно алгоритму Метрополиса. А именно, если два не находящиеся в кластере репрезентативных узла подошли друг к другу на расстояние меньше чем  $r_g$ , то с вероятностью  $\sim \exp\left\{\frac{H(r,1)}{kT}\right\}$  они образуют кластер, определяющий складку первого уровня. Для последующих уровней, если две складки (кластера) уровня  $\gamma$  оказались на расстоянии меньше чем  $r_g$ , то с вероятностью  $\sim \exp\left\{\frac{H(r,\gamma+1)}{kT}\right\}$  образуется складка уровня  $\gamma+1$ . При этом допускается появление только одного энергетического барьера (одной связи), обусловленной действием модельного потенциала  $H$ . Одновременно с этим, ограничения накладывались и на разрыв связей между кластерами. Связь между кластерами могла разорваться только в том случае, если эти кластеры не были связаны в кластер большего масштаба.

Таким образом, модельный потенциал  $H$ , стимулирующий образование складок различного масштаба, зависел как от масштаба взаимодействующих кластеров, т.е. от номера уровня  $\gamma$  иерархии кластеров, так и от расстояния между кластерами  $r$  (в определенном выше смысле). В частном случае, модельный потенциал  $H$  может быть выбран в виде

$$H(r, \gamma) = \begin{cases} -\frac{g}{\gamma}, & r \leq r_g \\ 0, & r > r_g \end{cases}, \quad (25)$$

где  $g > 0$  – константа взаимодействия.

Таким образом, в отличие от рассмотренного выше коллапса при скачкообразном понижении температуры, здесь рассматривается модель гетерополимерной цепи, первичная структура которой состоит из звеньев двух видов: звеньев, которые могут связываться между собой и образую по ходу коллапса иерархию вложенных друг в друга кластеров, и промежуточных звеньев цепи, не участвующих в образовании иерархии кластеров (*рис. 21*). Распределение репрезентативных звеньев вдоль по цепи (первичную структуру) можно варьировать. В частности, можно задавать такую расстановку репрезентативных звеньев по цепи, которая уже сама создает топологические ограничения, способствующие образованию иерархии складок (*рис. 21 (б)*).

Наконец, отметим, что при моделировании иерархического коллапса мы использовали относительно короткие линейные цепи длиной 202 звена, 32 из которых являются репрезентативных. При таком выборе имеется возможность формировать пять уровней иерархической укладки кратной двум, а время моделирования остается все еще не слишком большим.

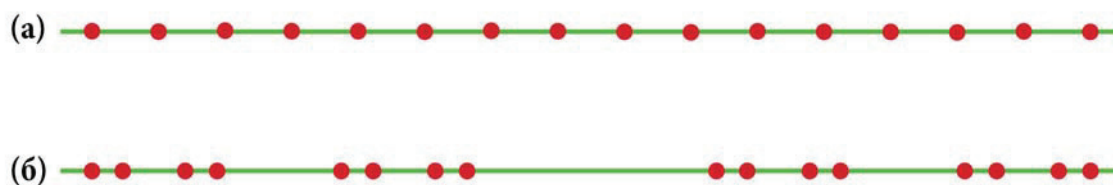


Рис. 21. Моделируемые молекулы полимера. (а) – равномерное распределение репрезентативных звеньев вдоль по цепи, (б) – распределение звеньев, способствующее образованию иерархии складок. Красным помечены узловые звенья, зеленым – промежуточные.



#### 4.1. Формирование иерархии складок

Как отмечалось в *Разделе 2.1*, складчатое состояние характеризуется набором критических температур  $\Theta < T_1 < T_2 < \dots < T_{\max}$ , при которых происходит последовательное «плавление» складок соответствующего масштаба. В этом смысле иерархия складок не характеризуется одним параметром порядка. Складчатое состояние можно охарактеризовать набором параметров порядка  $q_\gamma = \frac{W_{cur}(\gamma)}{W_{max}(\gamma)}$ , где  $W_{cur}(\gamma)$  – число образовавшихся кластеров (складок) уровня  $\gamma$ , а  $W_{max}(\gamma)$  – максимально возможное в данной структуре число кластеров уровня  $\gamma$ . Величина каждого параметра порядка  $q_\gamma$  в системе меняется от 0 (кластеров данного уровня нет) до 1 (образовались все возможные кластеры данного уровня). Меняя величину иерархического потенциала  $H$  (и/или температуры) и наблюдая за изменением параметров порядка  $q_\gamma$  можно составить представление о процессе формирования (или разрушения) складчатой структуры.

На *рис. 22* приведены равновесные состояния полимерной цепи, полученные методом иерархического коллапса при различных значениях константы взаимодействия  $g$  модельного потенциала  $H$ . Увеличение  $g$  соответствует росту энергетических барьеров, стабилизирующих складки. Из *рис. 22* можно увидеть, что при увеличении  $g$  сначала образуются складки первого уровня (кластеры, образованные парами репрезентативных звеньев, *рис. 22 (а)*), затем образуются складки второго уровня (кластеры, включающие четверки репрезентативных звеньев, *рис. 22 (б)*) и т.д. до таких значений  $g$ , при которых формируется вся иерархия складок.

Эта картина естественным образом ассоциируется с иерархией фазовых переходов типа клубок-глобула, для каждого из которых есть своя критическая

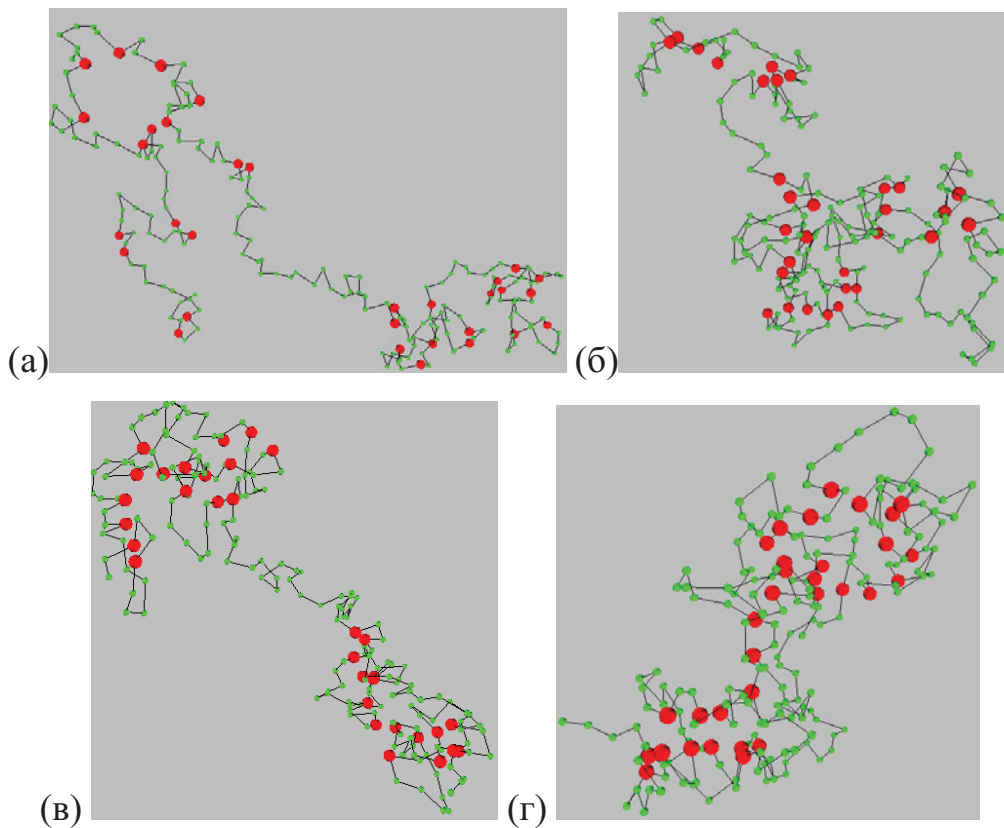


Рис. 22. Полимерная цепь под действием модельного потенциала  $H$  при  $g=1$  (а),  $g=15$  (б),  $g=30$  (в),  $g=100$  (г).

точка (значение параметра  $g = g_{кр}(\gamma)$ ), такая, что при  $g > g_{кр}(\gamma)$  образуются глобуло-подобные складки уровня  $\gamma$ , в то время как при  $g < g_{кр}(\gamma)$  складок такого масштаба практически нет.

Зависимость значений параметров порядка  $q_\gamma$  от параметра взаимодействия  $g$  иерархического потенциала  $H$  приведена на **рис. 23**. С увеличением параметра  $g$  кластеризация репрезентативных звеньев происходит последовательно, уровень за уровнем, причем следующий уровень появляется уже при практически полностью сформированном предыдущем, как это и предполагалось из картины последовательного плавления складок, описанной в **Разделе 2.1**.

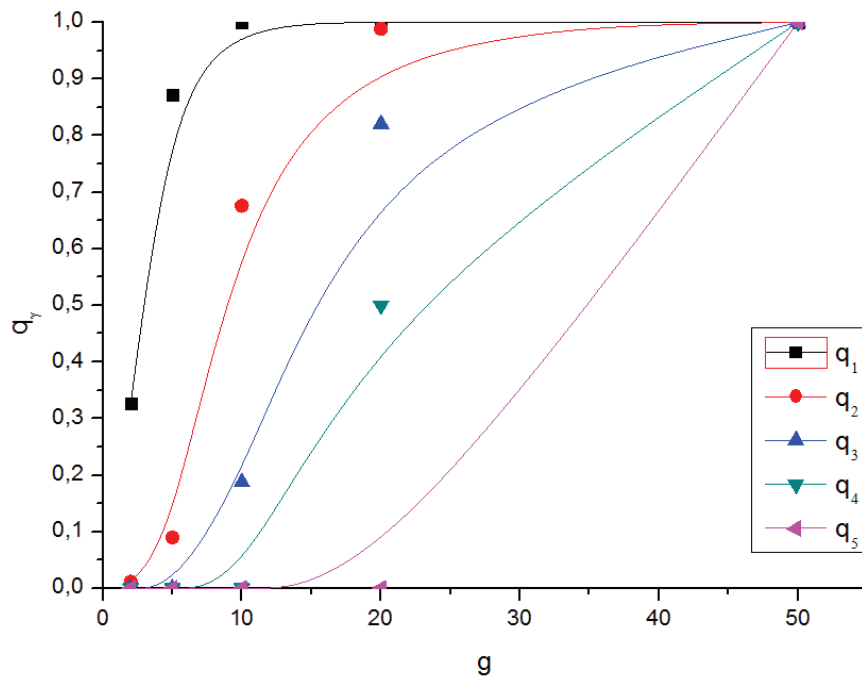


Рис. 23. Зависимость параметров порядка  $q_\gamma$  от параметра взаимодействия  $g$  в случае, когда промежуточные звенья находятся в области хорошего растворителя.

Следует отметить, что продемонстрированный выше пример иерархического коллапса цепи осуществлялся в условиях, когда все не репрезентативные звенья цепи находились в условиях «хорошего растворителя», т.е. кластеры репрезентативных звеньев формировались в условиях, когда вся остальная часть цепи находилась в клубковом состоянии. Однако даже в том случае, когда и эта часть цепи находится ниже  $\theta$ -точки, можно наблюдать картину последовательного образования иерархии складок при увеличении параметра взаимодействия  $g$  (рис. 24). В этом случае цепь изначально уже находится в глобулярном состоянии и кластеры репрезентативных звеньев образуются за счет рептаций цепи в теле глобулы. Качественно, образование иерархии складок в этих условиях аналогично тому, как это происходит в случае, когда не репрезентативная часть цепи находит-

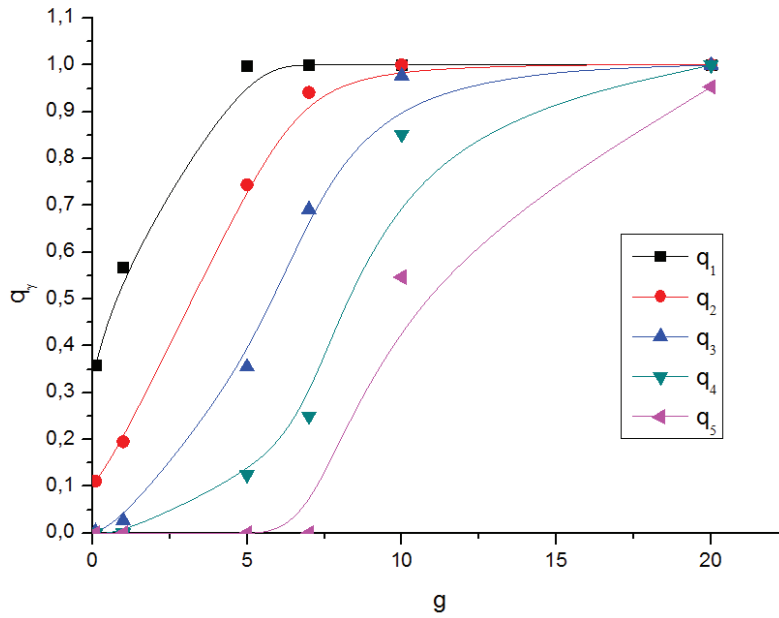


Рис. 24. Зависимость параметров порядка  $q_\gamma$  от параметра взаимодействия  $g$  в случае, когда промежуточные звенья находятся в области плохого растворителя.

ся в клубковом состоянии. Отличие лишь в том, что когда вся цепь коллапсирует ниже  $\theta$ -точки складки стабилизируются при меньших величинах иерархического потенциала  $H$ , но сам процесс формирования складчатой структуры занимает гораздо большее время.

Отметим также, что в отличие от правил образования и разрыва межкластерных связей, сама функциональная зависимость иерархического потенциала  $H$  от уровня иерархии  $\gamma$  может варьироваться достаточно широко. Для сравнения с рассмотренным выше случаем (формула (25) и *рис. 24*), на *рис. 25*, в качестве примера, приведена зависимость параметров порядка  $q_\gamma(g)$  от константы межкластерного взаимодействия для случая линейной зависимости потенциала  $H(\gamma)$  от уровня иерархии  $\gamma$ :

$$H_l(r, \gamma) = \begin{cases} g(6 - \gamma), & r \leq r_g \\ 0, & r > r_g \end{cases}. \quad (26)$$

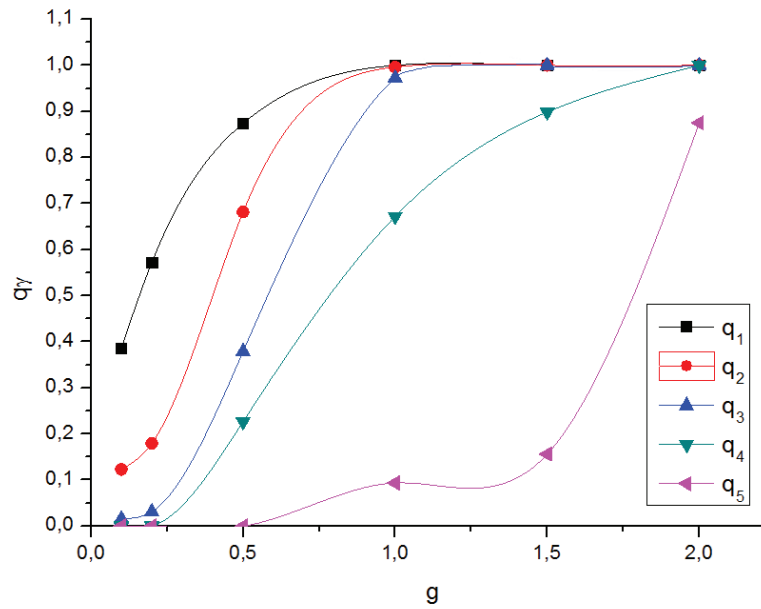


Рис. 25. Зависимость параметров порядка  $q_\gamma$  от параметра взаимодействия  $g$  при линейной зависимости  $H(\gamma)$ .

Таким образом, принципиально важным фактором в наших экспериментах является иерархическое действие потенциала, а его конкретный вид, параметры взаимодействия и внешние факторы (например, качество растворителя), не оказывают решающего влияния на процесс формирования складчатой структуры. Наличие иерархического потенциала при коллапсе цепи позволяет гарантированно получать глобулу с внутренней складчатой структурой.

## 4.2. Структура складчатых глобул

В данном разделе приведены исследования структурных свойств складчатых глобул, полученных в результате коллапса в иерархическом потенциале. Эти исследования проведены с использованием сетевой модели, описанной в *Разделе 3.3*.

Коллапс полимерных цепей осуществлялся исключительно за счет иерархического потенциала  $H(\gamma, r)$  в условиях, когда нерепрезентативные звенья находятся в области хорошего растворителя. Конечная структура при таком коллапсе такая, что репрезентативные звенья находятся в глобулярном состоянии, а остальные звенья – в клубковом состоянии. Подобную полимерную цепь можно рассматривать как сополимер, часть звеньев которого находится в области плохого растворителя, а другая часть – в области хорошего растворителя.

В данном разделе демонстрируются образцы складчатых структур, полученных при действии иерархического потенциала

$$H(r, \gamma) = \begin{cases} -\frac{g}{\gamma}, & r \leq r_g, \\ 0, & r > r_g, \end{cases} \quad (27)$$

где  $g = 100kT$  – константа взаимодействия,  $r_g = r_{\min}$  ( $r_{\min}$  – расстояние минимума потенциала объемных взаимодействий) – радиус действия потенциала, а  $T = 1 > \theta \approx 0.6$ . При таком выборе параметров главную роль в коллапсе играет потенциал  $H(\gamma, r)$ , величина которого даже для максимального 5-го уровня  $H(\gamma, r) \gg kT$ , а все не репрезентативные звенья цепи, т.е. звенья, на которые иерархический потенциал не действует, находятся в области хорошего растворителя. При таком выборе потенциала  $H(\gamma, r)$ , конечная глобулярная структура, как ожидается, должна быть складчатой и должна обладать свойством иерархического самоподобия.

#### **4.2.1. Равномерное распределение репрезентативных звеньев**

В данном разделе мы показываем топологические свойства сети контактов в глобулярных структурах, полученных путем коллапса в иерархическом потенци-

але  $H(\gamma, r)$ , в случае, когда центры приложения такого потенциала (репрезентативные звенья) распределены на цепи равномерно.

Типичный пример матрицы смежности сети, построенной по контактам репрезентативных звеньев в образующейся иерархии кластеров, представлен на *рис. 26 (а)*. Заметим, что в матрицах смежности отдельных таких реализаций угадывается блочная структура, однако сказать определенно, что отдельные матрицы смежности подобны блочно-иерархической матрице (см. *рис. 8 (б)*), которая, как обсуждалось в *Разделе 2.1*, характерна для складчатой структуры, нельзя. Напомним, что для получения информации об особенностях конформационного пространства складчатого состояния следует провести усреднение по ансамблю таких матриц. На *рис. 26 (б)* приведена матрица, полученная в результате усреднения 50 различных конформаций глобул, полученных путем коллапса в иерархическом потенциале  $H(\gamma, r)$ . Эта матрица уже имеет более выраженную блочную структуру, хотя она и проявляется не настолько хорошо, как

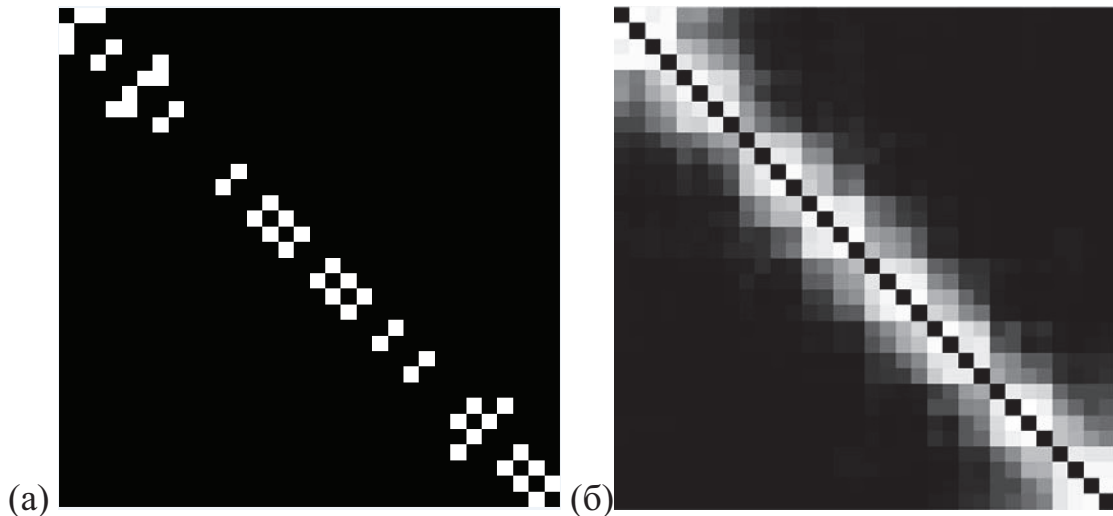


Рис. 26. Матрица смежности иерархической глобулы с равномерным распределением узлов (а) и усредненная по 50 реализациям матрица смежности (б).

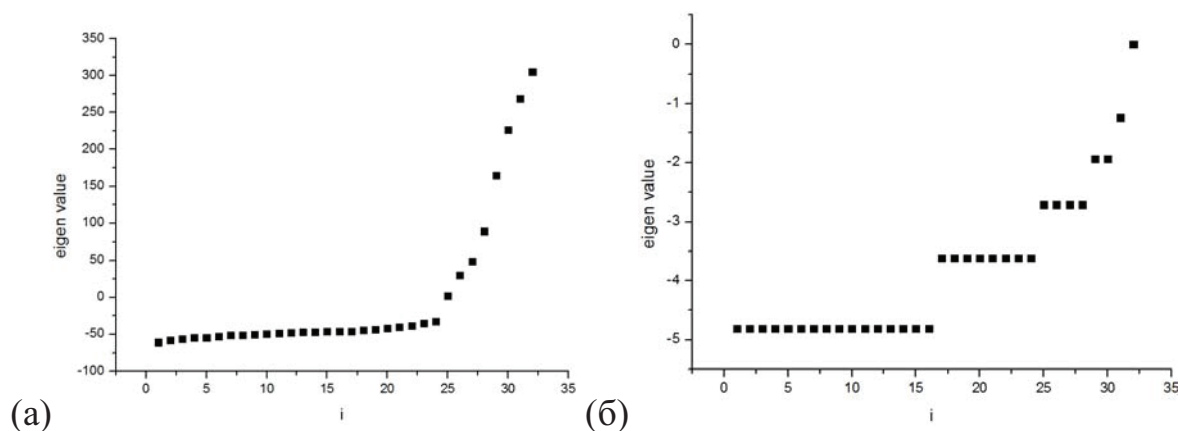


Рис. 27. (а) Спектр собственных значений матрицы смежности сети контактов при равномерном распределении репрезентативных звеньев; получен при усреднении по 50 реализациям, (б) спектр 2-адической блочно-иерархической матрицы Паризи размера  $32 \times 32$ .

в модели попарных перекрытий. Это связано с тем, что помимо иерархического потенциала, который навязывает матрице контактов кластерную структуру, присутствует еще и объемное взаимодействие, в результате чего звенья, расположенные ближе друг к другу по цепи, имеют большую вероятность контакта в пространстве, независимо от того, входят они в один и тот же кластер, или нет.

В случае равномерного распределения репрезентативных звеньев наложение двух взаимодействий – иерархического и объемного, приводит к тому, что матрица смежности сети контактов существенно отличается от блочно-иерархической матрицы. Этот факт наглядно продемонстрирован на *рис. 27*, где приведены спектр собственных значений усредненной матрицы смежности, полученной для иерархического коллапса цепи при равномерном распределении репрезентативных звеньев, и спектр 2-адической блочно-иерархической матрицы вида матрицы Паризи (см., например, [54]).

Тем не менее, матрицы смежности полученных глобулярных структур определенно указывает на неоднородную кластерную структуру глобулы, и не следует исключать, что динамические свойства этих образцов могут быть



подобны свойствам молекулярных машин. Результаты исследований динамических свойств таких образцов представлены в *Разделе 4.3.2*, а в следующем разделе обсуждаются структурные особенности глобул, полученных методом иерархического коллапса при неоднородном распределении репрезентативных звеньев.

#### **4.2.2. Иерархическое распределение репрезентативных звеньев**

В данном разделе мы показываем топологические свойства сети контактов в глобулярных структурах, полученных путем коллапса в иерархическом потенциале  $H(\gamma, r)$ , в случае, когда центры приложения такого потенциала (репрезентативные звенья) распределены на цепи таким образом, чтобы усилить эффект кластеризации. Этого можно добиться, если расстояние между репрезентативными звеньями устанавливать тем больше, чем выше уровень того минимального кластера, в который они потенциально могут войти (*рис. 28*). Например, для 4-х репрезентативных звеньев 1-2-3-4 расстояние между звеньями 2-3 выбирается больше, чем между звеньями 1-2 и 3-4. В результате, при коллапсе цепи, вначале с большей вероятностью будут образовываться кластеры, связывающие пары (1-2) и (3-4), и лишь затем эти две пары будут объединяться в больший кластер, включающий все 4 звена. Такое распределение уже само задает предпочтения для образования иерархии вложенных друг в друга кластеров (определенного дерева складок) и действие иерархического потенциала тем самым усиливается. Поскольку заданное таким образом распределение репрезентативных звеньев способствует иерархической кластеризации, будем для краткости называть его иерархическим распределением. Использование иерархического распределения

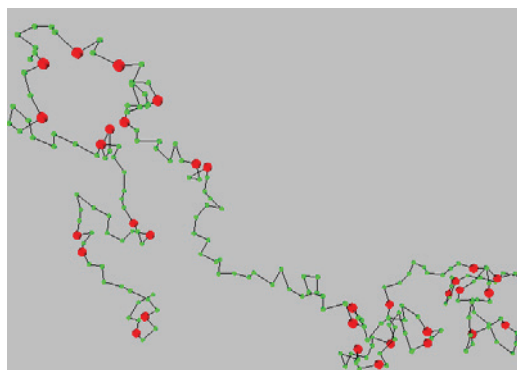


Рис. 28. Полимерная цепь с иерархическим распределением репрезентативных звеньев в состоянии клубка. Красным показаны репрезентативные звенья цепи, зеленым – нерепрезентативные звенья.

репрезентативных звеньев, задающего статистическое преимущество определенному дереву складок аналогично фиксации дерева перекрытий в модели попарных перекрытий, рассмотренной выше в *Разделе 2.2*. В этом случае, как показывает модель попарных перекрытий, иерархия складок оказывается статистически хорошо выраженной.

Остальные параметры моделирования иерархического коллапса оставлены такими же, как и для равномерного распределения репрезентативных звеньев.

Типичная матрица смежности сети контактов, построенной по репрезентативным звеньям в финальной конформации, представлена на *рис. 29 (а)*. Как и в случае равномерного распределения репрезентативных звеньев вдоль по цепи, матрица смежности сети, представляющая единичную конформацию, не является блочно-иерархической. Однако матрица смежности, полученная в результате усреднения по 100 различным конформациям, имеет четко выраженную блочно-иерархическую структуру (*рис. 29 (б)*).

Как и в случае равномерного распределения репрезентативных звеньев вдоль по цепи, в этой матрице все еще заметно, что звенья, расположенные ближе друг

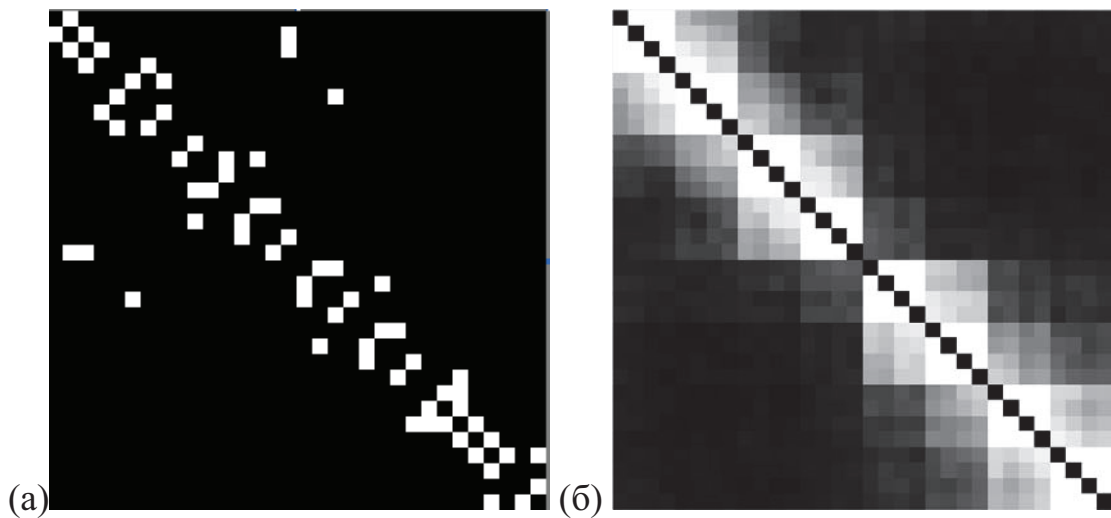


Рис. 29. Матрица смежности складчатой глобулы со специальным распределением узлов (а) и усредненная по 100 реализациям матрица смежности (б).

к другу вдоль по цепи, имеют большую вероятность контакта, однако этот эффект при иерархическом распределении репрезентативных звеньев гораздо слабее, и блочная структура матрицы проявляется ярче.

Более четкая блочно-иерархическая структура усредненной матрицы смежности сети контактов находит свое отражение и в спектре собственных значений этой матрицы (*рис. 30*). Теперь он более близок к спектру 2-адической блочно-иерархической матрицы Паризи.

Таким образом, в результате коллапса полимерной цепи при действии иерархического потенциала  $H(\gamma, r)$  и при иерархическом распределении центров приложения такого потенциала, удастся получить складчатые глобулы со статистически хорошо определенной иерархией складок.

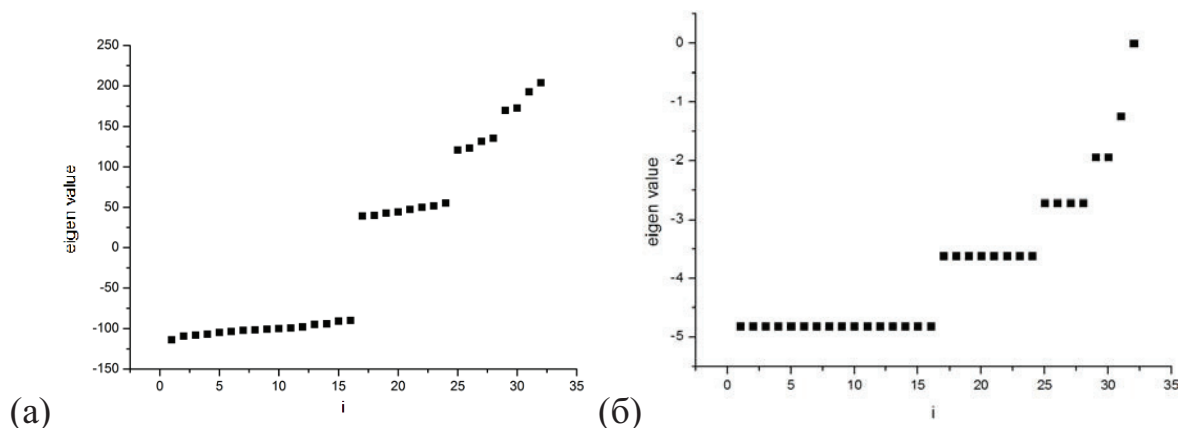


Рис. 30. (а) Спектр собственных значений усредненной по 100 реализациям матрицы межзвенных контактов, глобул, полученных путем коллапса в иерархическом потенциале при иерархическом распределении репрезентативных звеньев; (б) спектр 2-адической блочно-иерархической матрицы Паризи размера  $32 \times 32$ .

### 4.3. Динамика структур

В данном разделе изложено исследование динамических свойств структур, полученных методом иерархического коллапса одиночной цепи как при иерархическом распределении репрезентативных звеньев, так и при равномерном распределении репрезентативных звеньев. Основным вопросом в этих исследованиях является вопрос о том, обладают ли полученные структуры динамическими свойствами молекулярной машины. Как и в предыдущих случаях, исследование динамических свойств полученных структур проводилось при помощи модели эластичной сети. Все параметры моделирования, а также процедура построения эластичной сети, вычисления релаксационных траекторий и их графического представления, описаны в *Разделе 3.4*.

#### 4.3.1. Иерархическое распределение репрезентативных звеньев

В случае иерархического распределения репрезентативных звеньев влияние иерархического потенциала наиболее сильное и, исходя из результатов исследо-

вания топологических свойств полученных образцов, изложенных в *Разделе 4.2.2*, можно говорить, что получающиеся тут образцы являются складчатыми глобулами.

Для таких образцов были изучены спектры нормальных релаксационных мод их эластичных сетей. Эти исследования показали, что 17% образцов имеют широкую спектральную щель ( $5 \leq \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \leq 10$ ), отделяющую самую медленную релаксационную моду от остальных, а еще в 6% случаев наблюдается две таких выделенных медленных моды ( $5 \leq \frac{\lambda_3}{\lambda_2} \leq 10$ ). На *рис. 31* приведены спектры нормаль-

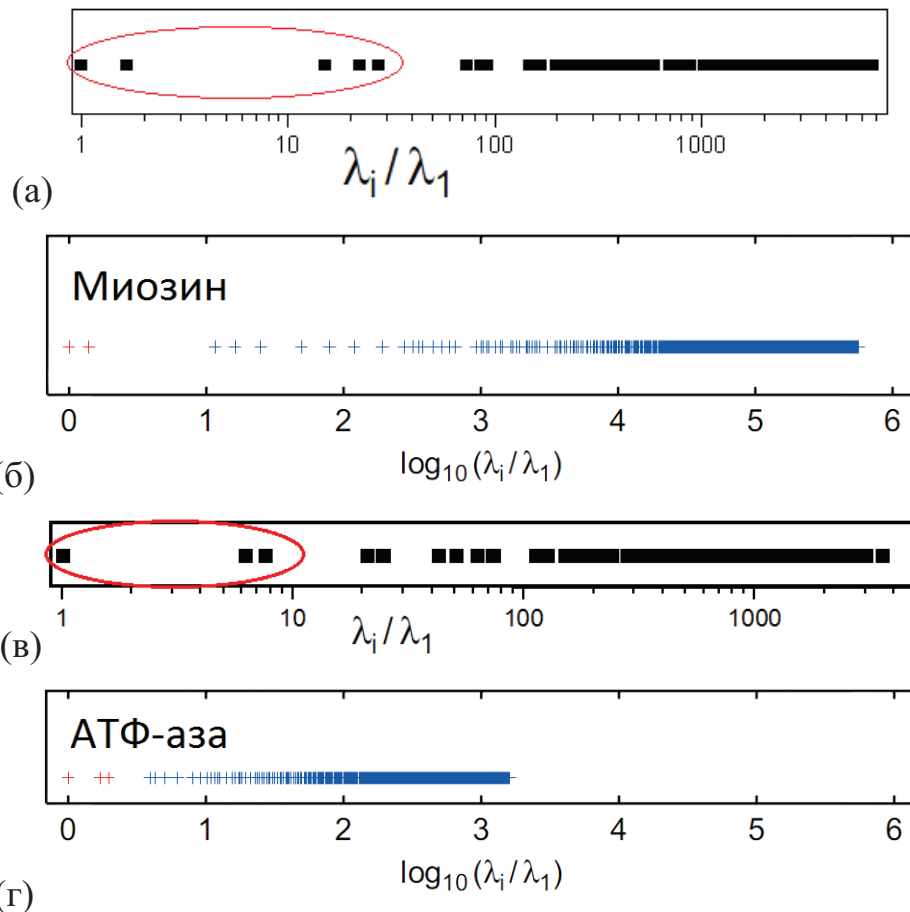


Рис. 31. Спектр собственных значений матрицы эластичности складчатой глобулы с двумя выделенными модами (а), миозина (б), складчатой глобулы с одной выделенной модой и (г) АТФ-азы [39].

ных релаксационных мод двух таких образцов. У одного из них спектральная щель отделяет две самые медленные релаксационные моды (*рис. 31 (а)*), в то время как у другого таких выделенных медленных мод одна (*рис. 31 (в)*). На этом же рисунке для сравнения приведены спектры нормальных релаксационных мод типичных молекулярных моторов –миозина (*рис. 31 (б)*) и АТФ-азы (*рис. 31 (г)*), взятые из работы [39]. Хорошо видно, что спектры релаксационных мод образцов складчатых глобул аналогичны спектрам релаксационных мод молекулярных моторов.

Напомним, что наличие щели в спектре нормальных релаксационных мод является лишь необходимым условием для динамики молекулярной машины. Для демонстрации динамических свойств складчатых глобул нами выбран один из двух показанных выше образцов, а именно тот, в спектре релаксационных мод которого имеется одна выделенная медленная мода. Структура складок у этого образца показана на *рис. 32*. Хотя некоторые промежуточные звенья (показаны

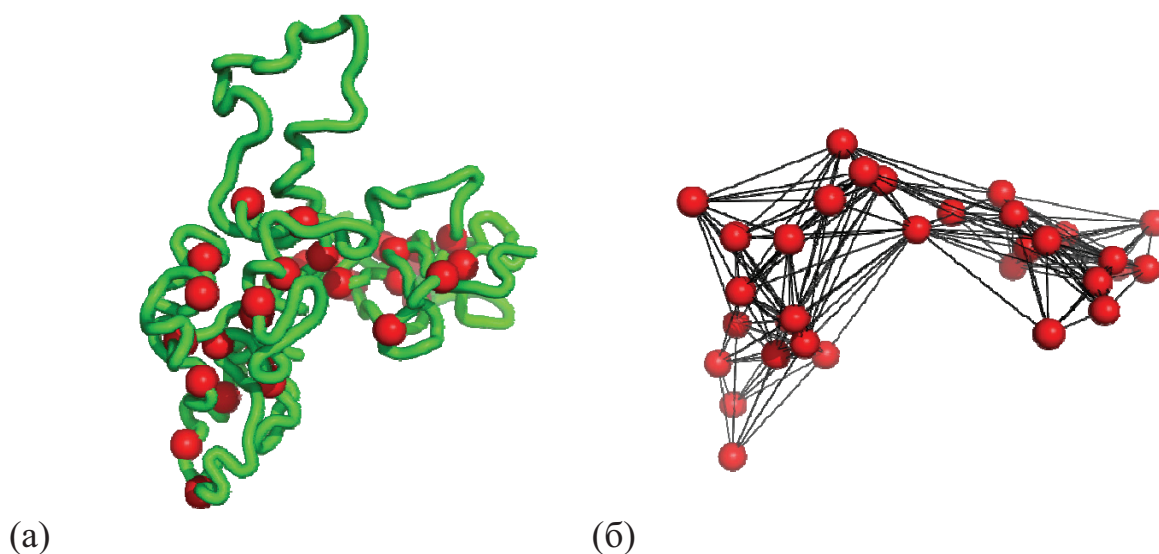


Рис. 32. (а) Изучаемая далее полимерная глобула. Зеленым помечены промежуточные звенья, красным – репрезентативные, (б) эластичная сеть, построенная из этой глобулы.

на *рис. 32 (а)* зеленым цветом) образуют достаточно большой клубковый петлеобразный фрагмент, репрезентативные звенья образуют плотную, глобулоподобную структуру. Заметим, также, что эластичная сеть показанной структуры состоит из двух больших фрагментов, соединенных друг с другом небольшим числом относительно длинных (мягких) связей. Такая структура сети, как можно предположить, соответствует динамическим особенностям молекулярных машин.

Динамические свойства эластичной сети показанного на *рис. 32(б)* образца складчатой структуры, представлены на *рис. 33 (а, б)*. Для сравнения на *рис. 33 (в, г)* также приведены релаксационные траектории F1 фрагмента АТФ-азы и миозина, взятые из работы [39].

Как видно из *рис. 33*, динамические траектории эластичной сети складчатой глобулы ведут себя аналогично траекториям эластичных сетей молекулярных моторов. Так же, как и у молекулярных моторов, динамика демонстрируемого образца складчатой глобулы существенно анизотропная – масштаб смещения вдоль быстрой степени свободы  $\frac{\delta u_{23}}{u_{23}^{(0)}}$  на один-два порядка меньше, чем масштаб смещений самой медленной степени свободы. Релаксационные траектории складчатой глобулы, как и у биологических молекулярных машин, вначале быстро достигают выделенного пути (одномерного притягивающего многообразия), а затем, двигаясь вдоль этого пути, приближаются к положению равновесия (красная точка на *рис. 33 (а, б)*). Именно такое поведение и является характерным для молекулярных машин.

Как уже отмечалось выше, в отличие от эластичных сетей неравновесных глобул, полученных в результате скачкообразного понижения температуры (см. *Раздел 3*), эластичные сети демонстрируемых складчатых глобул состоят их относительно крупных фрагментов, соединенных друг с другом небольшим

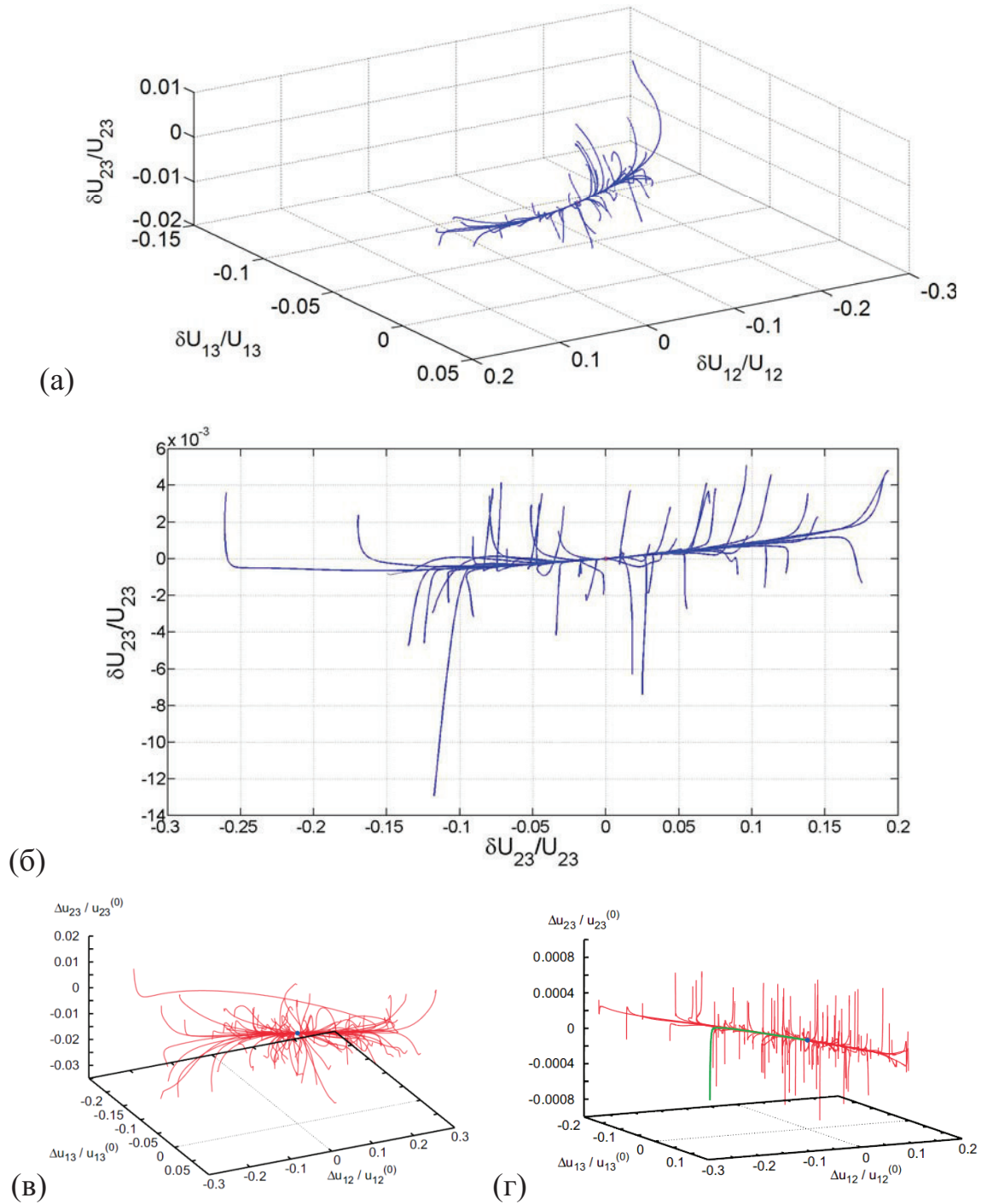


Рис. 33. а) 3-х мерное представление динамических траекторий эластичной сети складчатой глобулы относительно 2-х наиболее медленных релаксационных мод  $(\frac{\delta u_{12}}{u_{12}^{(0)}}; \frac{\delta u_{23}}{u_{23}^{(0)}})$  и одной быстрой  $(\frac{\delta u_{13}}{u_{13}^{(0)}})$ , б) проекция релаксационных траекторий на плоскость  $\frac{\delta u_{23}}{u_{23}^{(0)}} - \frac{\delta u_{13}}{u_{13}^{(0)}}$ , в), г) аналогичные кривые для F1 фрагмента АТФ-азы и миозина [39].



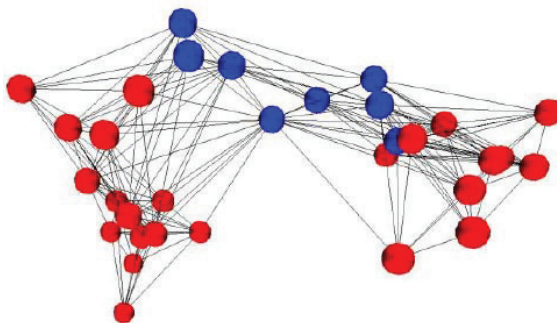


Рис. 34. Эластичная сеть глобулы, показанной на рис. 31 с выделенным активным центром.

числом мягких связей. В подобных структурах можно выделить «активный центр» – несколько звеньев, соединенных с остальными наиболее мягкими связями (синие звенья на *рис. 34*). Именно эти связи сильнее всех деформируются при возбуждении сети и медленнее других релаксируют к положению равновесия.

Динамика складчатой глобулы остается аналогичной динамике молекулярной машины и в том случае, если возбуждать не всю структуру, а только ее активный центр (*рис. 35*). Главное, чтобы были возбуждены мягкие связи между достаточно плотными большими фрагментами.

На *рис. 35 (в)* изображена отдельная релаксационная траектория с отмеченными на ней временными отметками. Как и в случае возбуждения всей структуры, система сначала быстро ( $5 \cdot 10^4$  шагов) релаксирует к низкоразмерному (одномерному) притягивающему многообразию, а затем, оставаясь на нем медленно ( $7 \cdot 10^5$  шагов) смещается к положению равновесия.

Таким образом, в случае иерархического коллапса гетерогенной полимерной цепи с иерархическим распределением репрезентативных звеньев удастся получить складчатые структуры, динамические свойства которых подобны динамическим свойствам биологических молекулярных машин. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что не любая складчатая глобула, образующаяся в таких условиях,

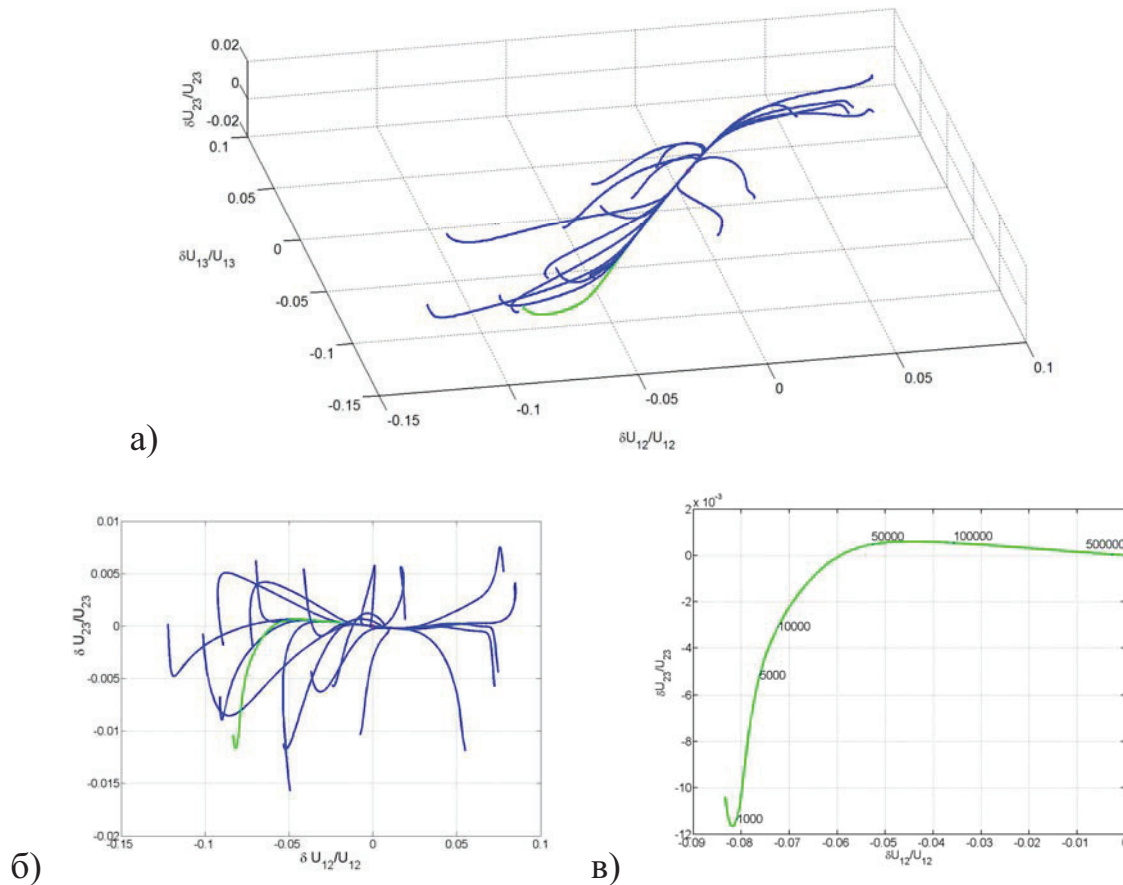


Рис. 35. Динамические траектории, полученные при возбуждении только звеньев активного центра. а) 3D представление, полученное аналогично рис. 33, б) проекция на оси  $\delta u_{12} / u_{12}^{(0)} - \delta u_{23} / u_{23}^{(0)}$ , в) отдельная траектория, отмеченная зеленым на всех графиках.

обладает такими свойствами. По нашим оценкам, подходящие структуры возникают примерно в 20% реализаций. Для абиогенных условий, т.е. условий, в которых к созданию структур не привлекаются клеточные механизмы синтеза биополимеров, это представляется достаточно высоким выходом.

#### 4.3.2. **Равномерное распределение репрезентативных звеньев**

Вернемся теперь к структурам, полученным при действии иерархического потенциала, но с равномерным распределением репрезентативных звеньев. Хотя

топологические свойства сети контактов в таких структурах, приведенные в *Разделе 4.2.1*, не показывают хорошо выраженной иерархии складок, исследование динамических свойств таких структур и сравнение их со свойствами молекулярных машин тоже представляет интерес.

Изучение спектров нормальных релаксационных мод 50-ти образцов, полученных путем иерархического коллапса полимерной цепи с равномерным распределением репрезентативных звеньев, показало, что 18% из них имеют спектральную щель, отделяющую самую медленную релаксационную моду от остальных, а еще в одном случае наблюдается две выделенных медленных моды. Такая статистика, вообще говоря, аналогична статистике появления подобных структур при иерархическом коллапсе полимерной цепи с иерархическим распределением репрезентативных звеньев. Однако между этими структурами имеются существенные отличия. В случае равномерного распределения репрезентативных звеньев, в финальных структурах, чаще всего, отсутствуют относительно крупные фрагменты, связанные небольшим числом мягких связей, и формирование функциональных доменов и активного центра тут становится проблематичным (*рис. 36*).

Эти структурные отличия приводят к существенным отличиям в динамике глобул этих двух типов. При равномерном распределении репрезентативных звеньев, система тоже быстро релаксирует вдоль быстрых степеней свободы, однако дальнейшей медленной релаксации к хорошо определенному аттрактору с большим бассейном притяжения не наблюдается. Напротив, такие структуры, чаще всего, характеризуются множественными метастабильными состояниями, в которых они могут «застрывать» по ходу релаксации. С точки зрения спектра

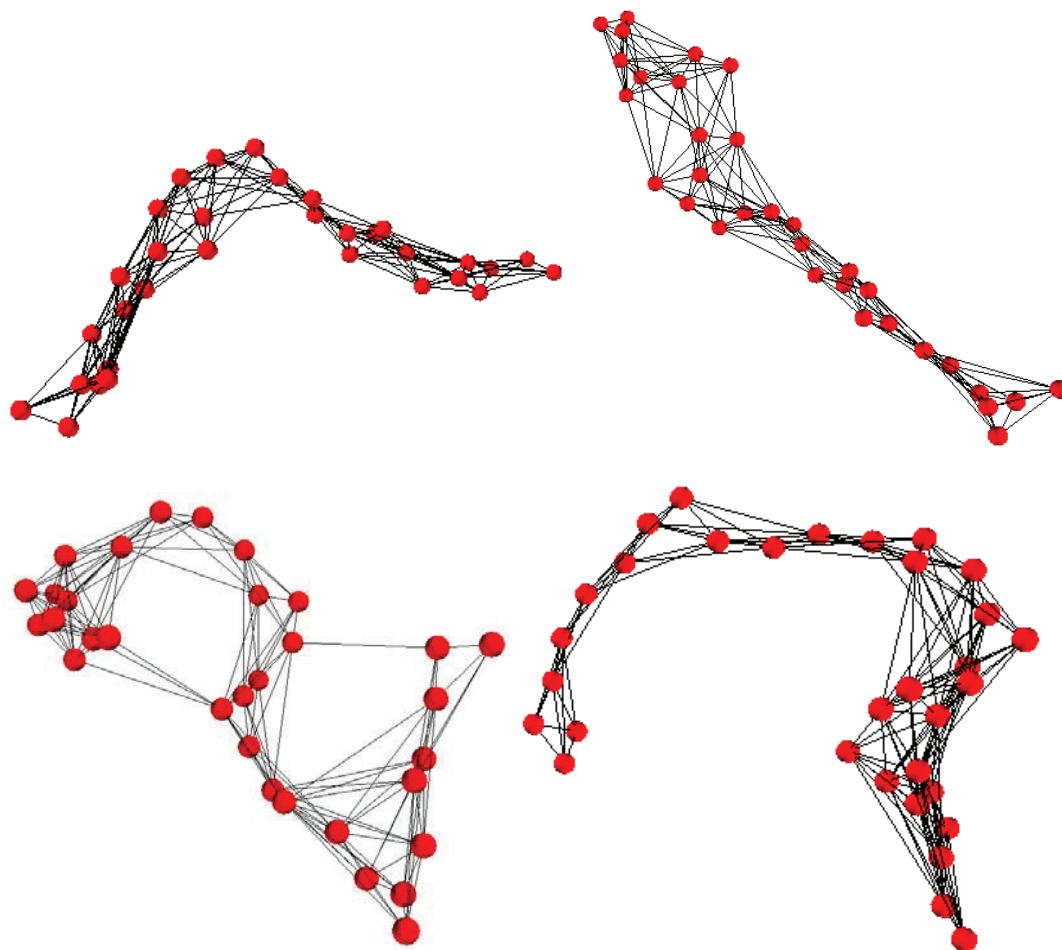


Рис. 36. Эластичные сети глобул, полученных при помощи коллапса в иерархическом потенциале с равномерным выбором узлов.

нормальных релаксационных мод это означает, что в спектре собственных значений матрицы линеаризации динамических уравнений эластичной сети имеется большое число нулевых собственных значений.

Пример с равномерно распределенными репрезентативными звеньями ясно показывает, что наличие щели в спектре нормальных релаксационных мод является необходимым, но не достаточным условием для проведения аналогии между изучаемой структурой и молекулярной машиной. Во всех случаях необходимо также изучать динамические свойства структур.

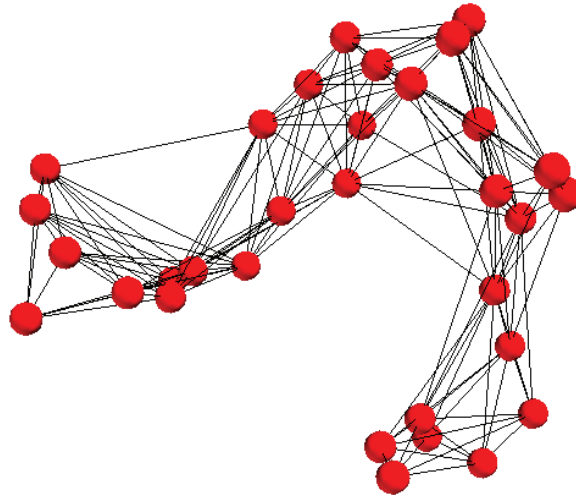
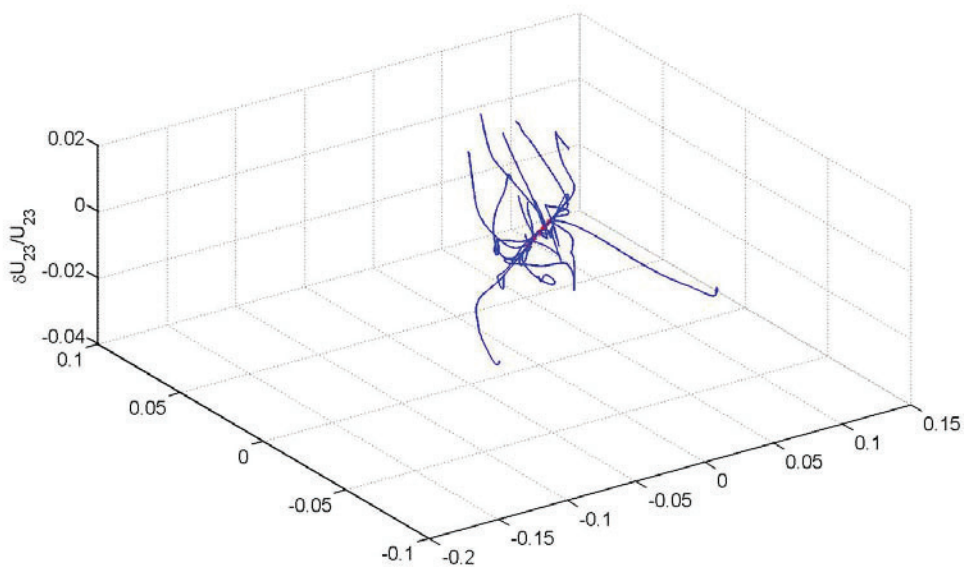


Рис. 37. Эластичная сеть глобулы, полученной при помощи коллапса в иерархическом потенциале с равномерным распределением репрезентативных звеньев.

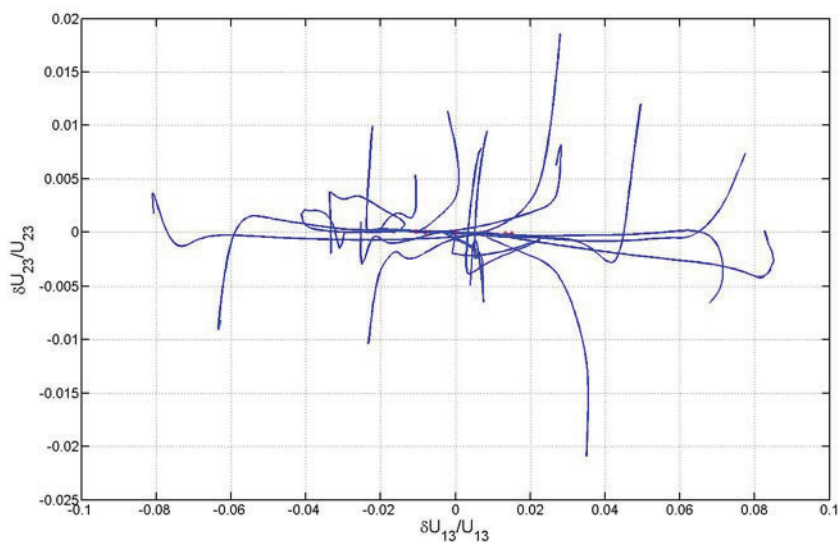
Из исследованных нами 50 образцов структур с равномерно распределенными репрезентативными звеньями 9 имели спектральную щель  $5 \leq \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \leq 10$ , но лишь один образец имел структуру, в которой два относительно жестких фрагмента были соединены мягкими связями. Эластичная сеть этого образца показана на *рис. 37*.

Такая структура имеет небольшое число квазистационарных состояний, расположенных на пути к равновесию (*рис. 38*) и ее динамические свойства оказываются близкими к свойствам молекулярных машин. А именно, динамические траектории сначала быстро устремляются к некоторой области с большим бассейном притяжения, а затем, оставаясь в ней система релаксирует к положению равновесия.

Таким образом, при коллапсе полимерной цепи под действием иерархического потенциала, вне зависимости от того, распределены репрезентативные звенья по цепи равномерно или иерархично, в принципе, возможно образование



а)



б)

Рис. 38. Динамические траектории образца, представленного на рис. 37. а) 3D представление, полученное аналогично рис.33 и б) проекция на оси  $\delta u_{12}/u_{12}^{(0)} - \delta u_{23}/u_{23}^{(0)}$ .

структур, обладающих динамическими свойствами, аналогичными свойствам молекулярных машин. Статистика появления образцов с достаточно большой спектральной щелью в спектре нормальных релаксационных мод у структур этих двух типов примерно одинакова, однако статистика появления структур со

свойствами молекулярной машины существенно различна. В случае равномерного распределения репрезентативных звеньев, вероятность образования структуры с динамическими свойствами молекулярной машины много меньше, чем для структур с иерархическим распределением звеньев.

## 5. Заключение

В данной статье мы стремились показать, что складчатое глобуло-подобное состояние относительно коротких полимерных цепей может представлять интерес для дизайна искусственных молекулярных машин.

Пока не вполне ясно, как такие структуры получать реально. Для дизайна образцов, нам пришлось использовать достаточно искусственные приемы, которые были введены при моделировании коллапса полимерной цепи из клубкового состояния в состояние складчатой глобулы. Однако основная цель наших усилий, а именно демонстрация принципиальной возможности существования определенной связи между складчатостью структуры и динамическими свойствами, присущими молекулярным машинам, как нам представляется, была достигнута.

Определенный интерес представляет сетевой подход к моделированию складчатой полимерной глобулы. Данный подход позволяет, с одной стороны, имитировать образование складчатых структур такими простыми моделями, как модель перекрытий отрезков, а с другой - идентифицировать складчатые конформации по топологическим свойствам сети контактов, представленной матриц контактов, усредненных по ансамблю реализаций.

Поучительны результаты, полученные при исследовании топологических и динамических свойства глобулярных структур, образующихся в результате коллапса полимера при резком понижении температуры. Складчатое состояние тут не типично для образующихся структур и для динамики таких структур

также не типичны свойства, характерные для молекулярных машин. Хотя незаузленные долгоживущие глобулярные состояния тут могут достигаться часто, этого оказывается недостаточным для получения структуры со свойствами молекулярной машины.

Интерес, на наш взгляд, представляет иерархический коллапс полимерной цепи, который, вообще говоря, может быть реализован разными способами. Важную роль тут, так или иначе, играет первичная структура. В данной статье мы описали только один из вариантов моделирования иерархического коллапса цепи, в котором репрезентативные звенья могли связываться в определенные кластеры иерархическим образом. В некотором смысле, кластеры могут пониматься как с элементы вторичной структуры. В более общем смысле, такие элементы вторичной структуры могут формироваться по ходу коллапса полимерной цепи по различным причинам. Одни из них могут быть связаны с гетерополимерностью, другие – с конформационными ограничениями, наконец, третьи – с дополнительными внешними воздействиями на химическую структуру полимера. Все эти направления предстоит еще изучить.

Авторы выражают глубокую признательность С. К. Нечаеву и В. А. Иванову за активное участие в выборе направлений и обсуждении результатов на всех стадиях этих исследований.



## Литература

1. *Аветисов В. А., Иванов В. А., Мешков Д. А., Нечаев С. К.*, Фрактальная глобула как молекулярная машина // Письма в ЖЭТФ, 2013, **98** (4), 270 – 274.
2. *Avetisov V. A., Ivanov V. A., Meshkov D. A., Nechaev S.K.*, Fractal Globules: A New Approach to Artificial Molecular Machines // Biophysical journal, 2014, **107** (10), 2361-2368.
3. *Мешков Д. А. Иванов В. А., Нечаев С. К., Аветисов В. А.*, Релаксационная динамика складчатой глобулы. // Химическая физика, 2014, **33**, 47-52.
4. *Grosberg A. Y., Nechaev S. K., Shakhnovich E. I.*, The role of topological constraints in the kinetics of collapse of macromolecules // Journal de physique, 1988, **49** (12), 2095-2100.
5. *Гросберг Ю.А., Хохлов Р.А.*, Статистическая физика макромолекул // Наука, 1989, 344 стр.
6. *Lieberman-Aiden E. et al.*, Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome // Science, 2009, **326** (5950), 289-293.
7. *Аветисов В.А., Бикулов А.Х., Зубарев А.П., Мешков Д.А.*, Многомасштабное математическое моделирование молекулярных машин: проблемы и современные подходы // Наноструктуры. Математическая физика и моделирование. 2012, **6** (1/2), 5-28.
8. *Аветисов В. А., Бикулов А. Х., Зубарев А. П.*, Ультраметрическое случайное блуждание и динамика белковых молекул. // Труды Математического института им. В. А. Стеклова, 2014, **285**, 3-25.
9. *Avetisov V. A., Nechaev S. K.*, Fractal polymer globules: A new insight on prebiological evolution // Geochemistry International, 2014, **52** (13), 1252-1259
10. *Lifshitz I.M., Grosberg A.Y., Khokhlov A.R.*, // Rev. Mod. Phys., 1978, **50**, 683.
11. *Гросберг А. Ю., Хохлов А. Р.*, // Наука, 1989, Статистическая физика макромолекул.
12. *Madras N., Slade G.*, The self-avoiding walk. // Springer Science & Business Media, 2013.
13. *Freed K. F.*, Polymers as self-avoiding walks // The Annals of Probability, 1981, 537-554.
14. *Peliti L., Pietronero L.*, Random walks with memory // La Rivista del Nuovo Cimento, 1987, **10** (6), 1-33.
15. *Lifshitz I. M.*, Theory of fluctuation levels in disordered systems // SOVIET PHYSICS JETP, 1968, **26** (2).

16. *De Gennes P. G.*, Wetting: statics and dynamics // *Reviews of modern physics*, 1985, **57** (3), 827.
17. *Grosberg A. Y., Kuznetsov D. V.*, Single-chain collapse or precipitation? Kinetic diagram of the states of a polymer solution // *Macromolecules*, 1993, **26** (16), 4249-4251.
18. *Milchev A., Binder K.*, Anomalous diffusion and relaxation of collapsed polymer chains // *Europhysics Letters*, 1994, **26** (9), 671.
19. *Chang R., Yethiraj A.*, Solvent effects on the collapse dynamics of polymers // *The Journal of Chemical Physics*, 2001, **114** (17), 7688-7699.
20. *Chu B., Ying Q., Grosberg A. Y.*, Two-stage kinetics of single-chain collapse. Polystyrene in cyclohexane // *Macromolecules*, 1995, **28**, (1), 180-189.
21. *Pitard E., Orland H.*, Dynamics of the swelling or collapse of a homopolymer // *Europhysics Letters*, 1998, **41** (4), 467.
22. *Obukhov S., Abrams C., Lee N. K.*, Collapse Dynamics of a Polymer Chain: Theory and Simulation // *APS Meeting Abstracts*, 2003, **1**, 18006.
23. *Rostiashvili V. G., Lee N. K., Vilgis T. A.*, Collapse or swelling dynamics of homopolymer rings: Self-consistent Hartree approach // *The Journal of chemical physics*, 2003, **118** (2), 937-951.
24. *Ostrovsky B., Bar-Yam Y.*, Irreversible polymer collapse in 2 and 3 dimensions // *Europhysics Letters*, 1994, **25** (6), 409.
25. *Ma J., Straub J. E., Shakhnovich E. I.*, Simulation study of the collapse of linear and ring homopolymers // *The Journal of chemical physics*, 1995, **103** (7), 2615-2624.
26. *Wang X., Qiu X., Wu C.*, Comparison of the coil-to-globule and the globule-to-coil transitions of a single poly (N-isopropylacrylamide) homopolymer chain in water // *Macromolecules*, 1998, **31** (9), 2972-2976.
27. *Grosberg A., Rabin, Y. Havlin, S., Neer A.*, Crumpled globule model of the three-dimensional structure of DNA // *Europhysics Letters*, 1993, **23** (5), 373.
28. *Afanasieva K. S., Chopei M. I., Sivolob A. V.*, Chromatin in fractal globule state: evidence from comet assay // *Biopolymers and Cell*, 2015, **31** (2), 97-103.
29. *Chertovich A., Kos P.*, Crumpled globule formation during collapse of a long flexible and semiflexible polymer in poor solvent // *The Journal of chemical physics*, 2014, **141** (13), 134903.
30. *Rosa A., Everaers R.*, Ring polymers in the melt state: the physics of crumpling // *Physical review letters*, 2014, **112** (11), 118302.

31. *Smrek J., Grosberg A. Y.*, Facilitated diffusion of proteins through crumpled fractal DNA globules // *Physical Review E*, 2015, **92** (1), 012702.
32. *Imakaev M. V., Tchourine K. M., Nechaev S. K., Mirny L. A.*, Effects of topological constraints on globular polymers // *Soft matter*, 2015, **11** (4), 665-671.
33. *Bancaud A., Lavelle C., Huet S., Ellenberg J. A.*, Fractal model for nuclear organization: current evidence and biological implications // *Nucleic acids research*, 2012, **40**, 8783–8792.
34. *Fudenberg G., Mirny L. A.*, Higher-order chromatin structure: bridging physics and biology // *Current opinion in genetics & development*, 2012, **22** (2), 115-124.
35. *Doi M., Edwards S. F.*, The theory of polymer dynamics // Oxford university press, 1988, 73.
36. *Hansen J. C., Skalak R., Chien S., Hoger A.*, An elastic network model based on the structure of the red blood cell membrane skeleton // *Biophysical journal*, 1996, **70** (1), 146-166.
37. *Atilgan A. R., Durell S. R., Jernigan R. L., Demirel M. C., Keskin O., Bahar I.* Anisotropy of fluctuation dynamics of proteins with an elastic network model // *Biophysical journal*, 2001, **80** (1), 505-515.
38. *Delarue M., Sanejouand Y. H.*, Simplified normal mode analysis of conformational transitions in DNA-dependent polymerases: the elastic network model // *Journal of molecular biology*, 2002, **320** (5), 1011-1024.
39. *Tama F., Wrighers W., Brooks C. L.*, Exploring global distortions of biological macromolecules and assemblies from low-resolution structural information and elastic network theory // *Journal of molecular biology*, 2002, **321** (2), 297-305.
40. *Wang Y., Rader A. J., Bahar I., Jernigan R. L.*, Global ribosome motions revealed with elastic network model // *Journal of structural biology*, 2004, **147** (3), 302-314.
41. *Chennubhotla C., Rader A. J., Yang L. W., Bahar I.*, Elastic network models for understanding biomolecular machinery: from enzymes to supramolecular assemblies // *Physical Biology*, 2005, **2** (4), 173.
42. *Togashi Y., Mikhailov A. S.*, Nonlinear relaxation dynamics in elastic networks and design principles of molecular machines // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, **104** (21), 8697-8702.
43. *Yang L., Song G., Jernigan R. L.*, How well can we understand large-scale protein motions using normal modes of elastic network models? // *Biophysical Journal*, 2007, **93** (3), 920-929.

44. *Düttmann M., Togashi Y., Yanagida T., Mikhailov A. S.*, Myosin-V as a mechanical sensor: an elastic network study // *Biophysical journal*, 2012, **102** (3), 542-551.
45. *Tirion M. M.*, Large amplitude elastic motions in proteins from a single-parameter, atomic analysis // *Physical review letters*, 1996, **77** (9), 1905.
46. *Howard J.*, *Mechanics of motor proteins and the cytoskeleton* // *Sinauer*, 2000.
47. *Kay E. R., Leigh D. A., Zerbetto F.*, Synthetic molecular motors and mechanical machines // *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, **46** (1-2), 72-191.
48. *Schliwa M.*, *Molecular motors* // *Springer Berlin Heidelberg*, 2006, 1160-1174.
49. *Bull J. L., Hunt A. J., Meyhöfer E. A.*, Theoretical model of a molecular-motor-powered pump // *Biomedical microdevices*, 2005, **7** (1), 21-33.
50. *Bahar I., Atilgan A. R., Erman B.*, Direct evaluation of thermal fluctuations in proteins using a single-parameter harmonic potential // *Folding and Design*, 1997, **2** (3), 173-181.
51. *Bahar I., Jernigan R. L.*, Inter-residue potentials in globular proteins and the dominance of highly specific hydrophilic interactions at close separation // *Journal of molecular biology*, 1997, **266** (1), 195-214.
52. *Bahar I., Jernigan R. L.*, Vibrational dynamics of transfer RNAs: comparison of the free and synthetase-bound forms // *Journal of molecular biology*, 1998, **281** (5), 871-884.
53. *Haliloglu T., Bahar I., Erman B.*, Gaussian dynamics of folded proteins // *Physical review letters*, 1997, **79** (16), 3090.
54. *Demirel M. C., Atilgan A. R., Bahar I., Jernigan R. L., Erman B.*, Identification of kinetically hot residues in proteins // *Protein Science*, 1998, **7** (12), 2522-2532.
55. *Keskin O., Jernigan R. L., Bahar I.*, Proteins with similar architecture exhibit similar large-scale dynamic behavior // *Biophysical Journal*, 2000, **78** (4), 2093-2106.
56. *Huxley A. F.*, *Muscle structure and theories of contraction* // *Prog. Biophys. Biophys. Chem.*, 1957, **7**, 255-318.
57. *Vologodskii A.*, Energy transformation in biological molecular motors // *Physics of life reviews*, 2006, **3** (2), 119-132.
58. *Feynman R. P., Leighton R. B., Sands M.*, *The Feynman Lectures on Physics* // *Basic Books*, 2013, **1**.

59. *Chowdhury D.*, Modeling stochastic kinetics of molecular machines at multiple levels: from molecules to modules // *Biophysical journal*, 2013, **104** (11), 2331-2341.
60. *Koblitz N.*, *P-adic Numbers, p-adic Analysis, and Zeta-Functions* // Springer Science & Business Media, 2012, **58**.
61. *Avetisov V. A., Bikulov A. K., Kozyrev S. V.*, Application of p-adic analysis to models of breaking of replica symmetry // *J. Phys. A: Math. Gen.*, 1999, **32**, 8785-8791.
62. *В.С.Владимиров, И.В.Волович, Е.И.Зеленов*, Р-Адический анализ и математическая физика. // Наука, 1994.
63. *Parisi G.*, Infinite number of order parameters for spin-glasses // *Physical Review Letters*, 1979, **43** (23), 1754.
64. *Gerroff I., Milchev A., Binder K., Paul W.*, A new off-lattice Monte Carlo model for polymers: A comparison of static and dynamic properties with the bond-fluctuation model and application to random media // *The Journal of chemical physics*, 1993, **98** (8), 6526-6539.
65. *Milchev A., Paul W., Binder K.*, Off-lattice Monte Carlo simulation of dilute and concentrated polymer solutions under theta conditions // *The Journal of chemical physics*, 1993, **99** (6), 4786-4798.

# FRACTAL GLOBULE AS A MOLECULAR MACHINE: DESIGN AND RESEARCH OF STRUCTURAL AND DYNAMIC PROPERTIES

D.A. Meshkov, V.A. Avetisov

*N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

[dmeshkow@gmail.com](mailto:dmeshkow@gmail.com)

Received 01.11.2015

The review presents recent studies devoted to computer designing and dynamics of crumpled polymer globules formed by relatively short chains. The primary motive of these studies was the desire to show that, in principle, molecular machines may appear under the collapse of a polymeric chain into the crumpled state. In this review, the notion of a molecular machine is specified in terms of specific relaxation of the elastic network of the structure, while identification of crumpled globules is based on an original ultrametric description of crumpled conformations. The structural and relaxation characteristics of various structures designed by collapsing of a chain in different regimes are described. It is shown that if relatively short chains form exactly the crumpled structures, then the significant part of them indeed demonstrate the dynamics typical for a molecular machine.