

# Фрактальная глобула как молекулярная машина<sup>1)</sup>

В. А. Аветисов<sup>+\*2)</sup>, В. А. Иванов<sup>×</sup>, Д. А. Мешков<sup>+</sup>, С. К. Нечаев<sup>°∇</sup>

<sup>+</sup>Институт химической физики им. Семенова РАН, 119991 Москва, Россия

<sup>\*</sup>Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, 109028 Москва, Россия

<sup>×</sup>МГУ им. Ломоносова, 119991 Москва, Россия

<sup>°</sup>Физический институт им. Лебедева РАН, 119991 Москва, Россия

<sup>∇</sup>Université Paris–Sud, CNRS, LPTMS, UMR8626, 91405 Orsay, France

Поступила в редакцию 1 июля 2013 г.

Фрактальная (складчатая) полимерная глобула, которая является необычным равновесным состоянием конденсированной незаузленной макромолекулы, экспериментально обнаруженным в укладке ДНК в хромосомах человека, сформирована путем иерархического коллапса полимерной цепи. Исследована релаксационная динамика эластичной сети, построенной по матрице контактов фрактальной глобулы. Обнаружено, что по своим динамическим свойствам фрактальная глобула подобна молекулярной машине.

DOI: 10.7868/S0370274X13160121

Сейчас конструирование молекулярных машин вызывает большой интерес, в частности в связи с перспективами создания химических операциональных систем и “алгоритмической химии”. Однако вопрос о том, могут ли структуры, образующиеся в статистически контролируемых условиях, обладать свойствами молекулярной машины, до сих пор остается открытым. В данном письме мы сообщаем о принципиальной возможности существования по крайней мере одного семейства молекулярных машин, которые могут быть созданы методами молекулярного дизайна на основе синтетических полимерных материалов.

В понимании того, что такое молекулярная машина, мы следуем работе [1] (см. также [2, 3]), где она определяется как структура, эластичная сеть которой обладает особыми динамическими свойствами. Пусть рассматриваемая структура представлена некоторой ненаправленной сетью, т.е. набором расположенных в пространстве узлов  $i = 1, 2, \dots, n$  и связей между ними. Предполагая, что связи между узлами сети эластичны и вдоль каждой из них действуют сильно демпфированные упругие силы, можно описать релаксационную динамику структуры системой нелинейных уравнений вида

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

где вектор  $\mathbf{R}_i$  задает пространственное положение  $i$ -ого узла сети в момент времени  $t$ ,  $\mathbf{R}_i^{(0)}$  – его равновесное положение, а  $a_{ij}$  – элементы матрицы смежности (*adjacency matrix*) сети, принимающие значения 1 или 0 соответственно тому, присутствует ли связь между узлами  $i$  и  $j$  ( $a_{ii} = 0$  по определению). Для малых отклонений  $|\mathbf{r}_i| = |\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_i^0|$  уравнения (1) можно линеаризовать:

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = - \sum_j \mathbf{\Lambda}_{ij} \mathbf{r}_j. \quad (2)$$

В уравнениях (2)  $\mathbf{\Lambda}_{ij}$  – тензоры растяжений эластичных связей, из которых составлена матрица линеаризации  $\mathbf{\Lambda}$  размерности  $3N \times 3N$ . Таким образом, в представлении эластичной сети динамика структуры при малых возмущениях описывается суммой независимых релаксационных мод  $\mathbf{r}_i(t) = \sum_{k=1}^{3N} \mathbf{r}_i(0) \mathbf{e}_k \exp(-\lambda_k t)$ , где  $\mathbf{e}_k$  и  $\lambda_k \geq 0$  – собственные векторы и собственные значения матрицы линеаризации  $\mathbf{\Lambda}$  уравнений (1). При сильном возмущении динамика молекулярной структуры описывается нелинейными уравнениями (1).

Данная модель была использована в [1] для выявления динамических свойств биологических молекулярных машин – белков, преобразующих энергию, высвобождаемую в активном центре белка при рас-

<sup>1)</sup>См. дополнительные материалы к данной статье на сайте нашего журнала [www.jetpletters.as.ru](http://www.jetpletters.as.ru) том 98, вып. 4.

<sup>2)</sup>e-mail: [vladik.avetisov@gmail.com](mailto:vladik.avetisov@gmail.com)

цеплении энергонасыщенного субстрата, в направленное квазимеханическое движение определенных фрагментов белковой молекулы. Оказалось, что в ответ на возмущение молекула белка вначале быстро релаксирует к низкоразмерному притягивающему многообразию, отвечающему одной-двум самым медленным степеням свободы структуры. Затем, оставаясь на этом многообразии, она медленно смещается к равновесию по определенному пути. Наличие (а) низкоразмерного многообразия с большим притягивающим бассейном и (б) широкой спектральной щели, отделяющей самые медленные релаксационные моды от остальных, является характерной чертой молекулярной машины. Наличие/отсутствие у сложной молекулярной структуры именно этих свойств рассматривается нами как критерий того, может ли данная структура быть “молекулярной машиной”. Заметим, что у макромолекулярных структур со случайной эластичной сетью, например у обычных полимерных глобул, медленные релаксационные моды, как правило, никак в спектре не выделены, а динамические траектории имеют множество локальных метастабильных аттракторов с небольшими бассейнами притяжения [1]. Такие свойства не позволяют рассматривать обычные синтетические глобулярные полимеры со случайной укладкой полимерной цепи как структуры, представляющие интерес для конструирования молекулярных машин.

Данное выше определение молекулярной машины является достаточно общим. В функциональном отношении любая макромашина может пониматься как устройство, преобразующее энергию большого числа быстрых степеней свободы в механическое движение вдоль выделенной (медленной) степени свободы. Существенное отличие заключается лишь в том, что в макромашине быстрые и медленные степени свободы относятся к физически разным составляющим устройства (“рабочему телу” и механической части). В машине же наноразмерного масштаба они совмещены в одной и той же молекулярной структуре. Понятно, что организация таких структур должна быть нетривиальной.

Направление поиска структур со свойствами молекулярной машины изначально задавалось работами [4, 5]. В них было показано, что флуктуационная динамика глобулярных белков хорошо описывается ультраметрическим случайным блужданием [6, 7] – однородным марковским процессом, переходная вероятность  $\psi_i(t)$  которого подчинена кинетическому уравнению стандартного вида:

$$\frac{d\psi_i(t)}{dt} = \sum_{i \neq j} w_{ij} \psi_j(t) - \sum_{j \neq i} w_{ji} \psi_i(t), \quad (3)$$

а вероятности переходов  $w_{ij}$  образуют блочно-иерархическую симметричную матрицу вида матрицы Паризи [8]. Для динамики белковых молекул ультраметрическое описание оказалось физически содержательным в неожиданно широкой области температур, от комнатной ( $\approx 300$  К) до криогенной ( $\approx 4$  К) [4, 5]. Это позволило предположить, что как энергетический ландшафт белка, так и его структура обладают иерархическим самоподобием. На языке теории сетей иерархически организованным структурам отвечают так называемые блочно-иерархические сети с матрицей смежности вида матрицы Паризи. Топологические особенности таких графов и их отношение к иерархически организованным системам различной природы, в частности складчатой (фрактальной) глобуле [9], впервые обсуждались в работах [10–12]. Таким образом, поиск глобулярных структур (кандидатов для молекулярных машин) определялся двумя аспектами иерархической организации: динамическим и структурным. Оба эти аспекта задавались одной и той же математической конструкцией – блочно-иерархической матрицей Паризи. Последняя выступала в роли кинетической матрицы, когда речь шла о флуктуационной динамике, и в роли матрицы смежности, когда речь шла о структурной организации. Эти соображения и привлекли наше внимание к складчатой (фрактальной) глобуле – необычному конденсированному состоянию незаузленной макромолекулы с иерархически самоподобной укладкой полимерной цепи.

Хорошо известно, что “нефантомность” полимерных цепей приводит к двум типам взаимодействий: объемным взаимодействиям, исчезающим для бесконечно тонких цепей, и топологическим взаимодействиям, сохраняющимся даже для цепей нулевой толщины. При достаточно высоких температурах полимерная молекула имеет сильно флуктуирующую клубковую структуру без достоверного термодинамического состояния. При температурах ниже некоторого критического значения  $\theta$  макромолекула коллапсирует в слабо флуктуирующую каплеобразную глобулярную структуру. В классических работах [13, 14], посвященных изучению перехода клубок–глобула без топологических взаимодействий, показано, что укладка цепи в полимерной глобуле подобна траектории броуновского случайного блуждания. Однако в глобулярной фазе, сформированной при учете топологии, укладка цепи из-за дополнительного отталкивания складок может оказаться иной [9]. Например, для незаузленных конформаций при температуре ниже  $\theta$ -точки может существовать

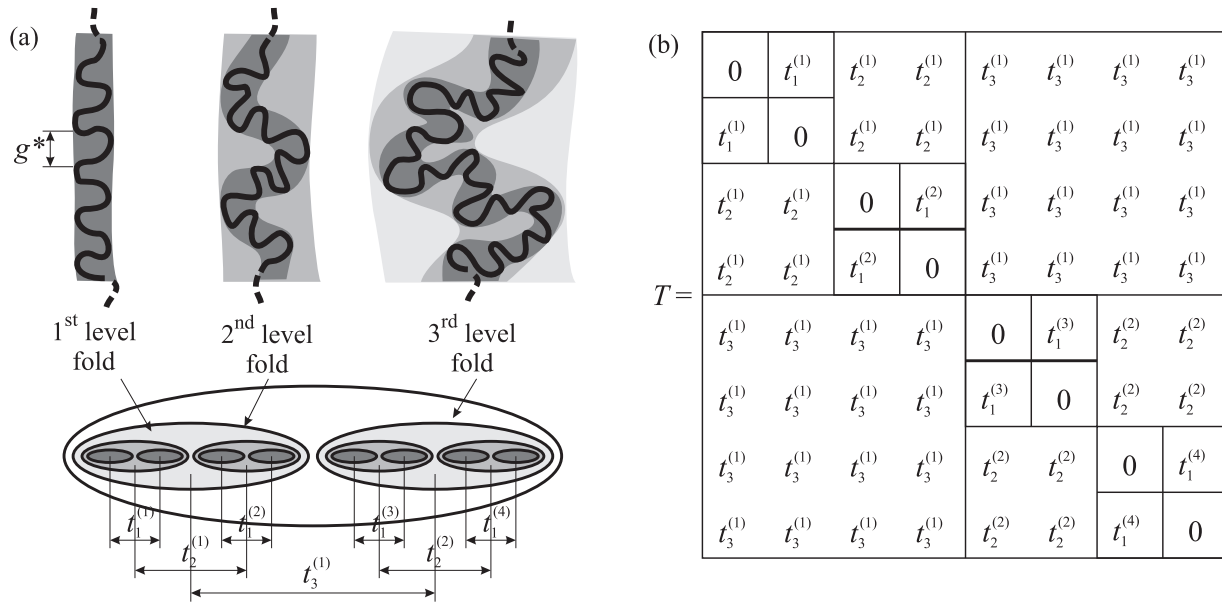


Рис. 1. (a) – Иерархия стадий образования складчатой (фрактальной) глобулы. (b) – Блочно-иерархическая матрица вида матрицы Паризи для межзвенных взаимодействий в складчатой глобуле ( $p = 2$ )

некоторая критическая длина  $g^*$ , зависящая от температуры и объемных взаимодействий, такая, что фрагменты цепи, превосходящие  $g^*$ , коллапсируют. Для достаточно длинных полимерных цепей можно определить эти  $g^*$ -звенные участки как новые “блочные мономеры” (или “складки минимального масштаба”, *1st level folds*). Участок цепи, содержащий несколько последовательных складок-блоков, может “коллапсировать в собственном объеме”, формируя складку 2-го уровня (*2nd level fold*). Затем складки 2-го уровня образуют складку 3-го уровня (*3rd level fold*) и т.д. (см. рис. 1a). Данный процесс иерархической укладки всей цепи завершится, когда все  $g^*$ -звенные участки цепи окажутся внутри одной складки. Специфическая особенность такой “фрактальной” глобулы состоит в том, что блочно-иерархическая система ее складок не разрушается и является термодинамически равновесной [9]. Масштаб складок может рассматриваться как масштаб обрезания взаимодействия (контактов) между  $g^*$ -звенными блочными “мономерами” цепи. При этом константы взаимодействия  $t_\gamma^{(n)}$  будут отвечать взаимодействию между  $g^*$ -звенными блочными мономерами в складке номера  $n$  иерархического уровня  $\gamma$ . Нетрудно понять, что определенные таким образом величины  $t_\gamma$  образуют блочно-иерархическую матрицу  $T$  вида матрицы Паризи (см. рис. 1b).

Заметим, что если укладка цепи в полимерной глобуле без топологических ограничений подобна (в силу теоремы Флори [15] об экранировке объемных взаимодействий в расплаве полимерных цепей)

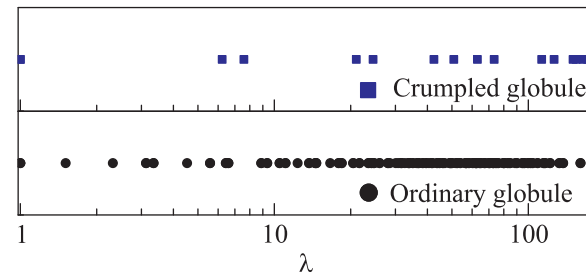


Рис. 2. Спектр нормальных мод эластичной сети фрактальной (складчатой) глобулы. Спектр представлен в виде логарифма отношений характерного времени наиболее медленной релаксационной моды к характерному времени остальных мод. Для сравнения показан типичный спектр нормальных мод эластичной сети обычной глобулы

траектории броуновского случайного блуждания, то укладка цепи в фрактальной (складчатой) глобуле подобна траектории ультраметрического случайного блуждания (3) [16].

Исследованные нами примеры фрактальных глобул были получены путем моделирования многостадийного коллапса полимерной цепи с использованием динамического непрерывного метода Монте-Карло (см., например, [17]). Полимерная цепь была представлена в виде узлов (центров приложения потенциалов), соединенных гибкими неразрывными связями. Взаимодействие между узлами определялось стандартным набором потенциалов, учитывающим жесткость цепи и объемные взаимодействия.

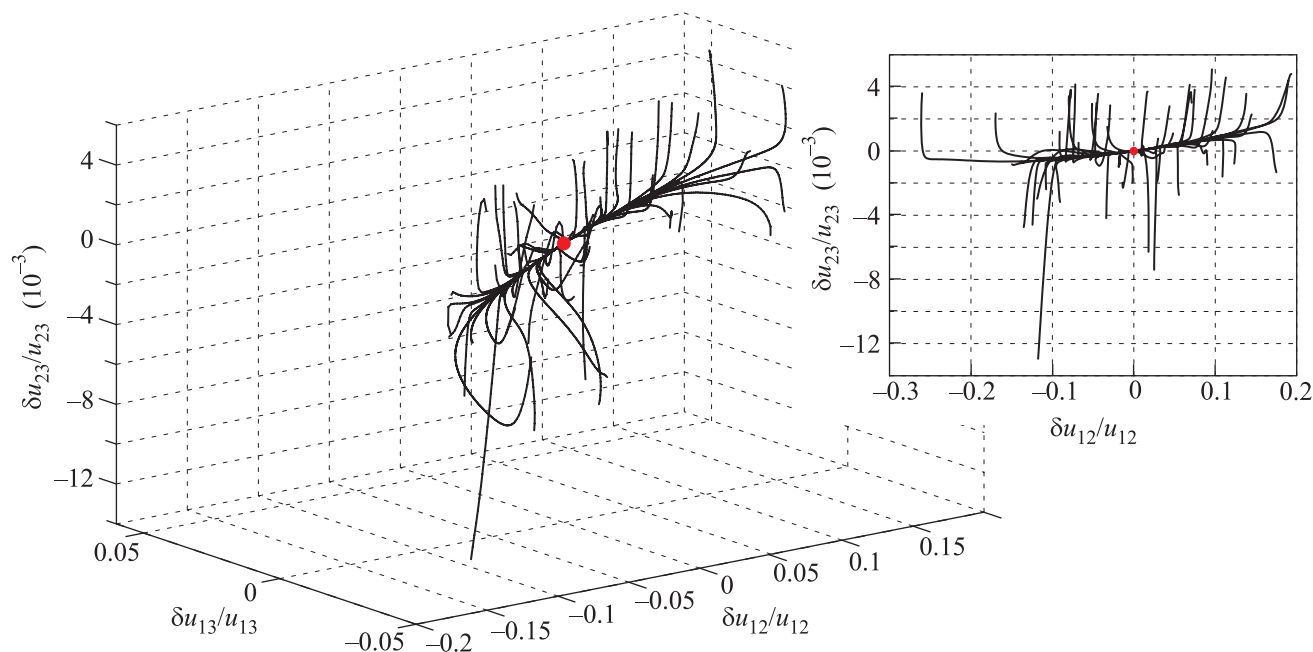


Рис. 3. Трехмерное представление динамических траекторий эластичной сети фрактальной глобулы относительно двух наиболее медленных релаксационных мод ( $u_{12}$ ,  $u_{13}$ ) и одной быстрой моды ( $u_{23}$ ). Координаты  $(x, y, z)$  соответствуют относительному смещению вершин репрезентативного треугольника, показанного на рис. S2b дополнительного материала). На вставке дано двухмерное представление динамических траекторий относительно самой медленной ( $u_{12}$ ) и быстрой ( $u_{23}$ ) степеней свободы

К стандартным потенциалам был добавлен блочно-иерархический модельный потенциал  $T$  вида матрицы Паризи, действующий между определенными (репрезентативными) узлами цепи таким образом, что переход клубок–глобула развивался как многостадийный процесс. В ходе этого процесса вначале возникали небольшие кластеры репрезентативных узлов (складки 1-го уровня). Затем из этих кластеров формировались кластеры 2-го уровня. Далее из них формировались кластеры 3-го уровня и т.д. (см. рис. S1 в дополнительных материалах). В типичном случае бралась цепь с 202 узлами, из которых 32 узла были репрезентативными. Иерархический потенциал действовал так, что два образовавшихся кластера репрезентативных узлов уровня  $\gamma$  могли образовать кластер уровня  $\gamma + 1$  только на расстоянии  $\sim r_0(\gamma + 1)$ , а именно когда находилась хотя бы одна пара репрезентативных узлов (из разных кластеров), расстояние между которыми оказывалось  $\leq r_0$ . Коллапс полимерной цепи в фрактальную глобулу моделировался в замкнутой ячейке с использованием стандартного алгоритма Метрополиса: новая конформация цепи получалась из предыдущей посредством случайного смещения в объеме ячейки случайно выбранного узла цепи.

Типичная конформация фрактальной глобулы и ее эластичная сеть показаны на рис. S2a,b в дополнительных материалах. Данная конкретная структура получена при действии иерархического потенциала  $t_\gamma \sim \gamma^{-1}$ . Однако следует подчеркнуть, что для многостадийного коллапса главную роль играют правила, по которым взаимодействуют кластеры репрезентативных узлов, а зависимость потенциала  $t_\gamma$  от  $\gamma$  может варьироваться.

Динамические свойства полученных таким способом моделей фрактальных глобул изучались в рамках модели эластичной сети. Спектр нормальных мод эластичной сети приведенного выше примера фрактальной глобулы показан на рис. 2. Хорошо видно, что самая медленная релаксационная мода отделена от остальных достаточно большой спектральной щелью ( $\lambda_2/\lambda_1 \approx 7$ ,  $\lambda_2/\lambda_3 \approx 1$ ).

На рис. 3 показаны динамические траектории, вычисленные по уравнениям (1), в трехмерном представлении, координаты которого отвечают двум самым медленным степеням свободы,  $e_1$  и  $e_2$ , и одной быстрой. Видно, что фрактальная глобула вначале быстро релаксирует к низкоразмерному притягивающему многообразию (в демонстрируемом примере это многообразие одномерное). Затем, оставаясь на нем, она медленно смещается к равновесию. В дру-

гих примерах, полученных аналогичным способом, наблюдалось несколько медленных мод, отделенных от остальных достаточно большой спектральной щелью. Соответственно притягивающее многообразие оказывалось для них двумерным, а иногда даже трехмерным.

Таким образом, фрактальные глобулы, полученные путем иерархического коллапса полимерной цепи, могут иметь свойства молекулярной машины. Следует подчеркнуть, что такие свойства наблюдаются не для всех структур, полученных в результате многостадийного иерархического коллапса полимерной цепи. Однако, в отличие от одностадийного перехода клубок–глобула, при иерархическом коллапсе полимерной цепи вероятность образования структур со свойствами молекулярной машины не мала.

В заключение заметим, что возникший в последние годы взрывной интерес к фрактальным (складчатым) полимерным глобулам, теоретически предсказанным в [9], был инициирован в основном экспериментальной работой [18, 19]. В ней было показано, что укладка ДНК в хромосоме имеет структуру складчатой глобулы. В частности, именно отсутствием квазиузлов в складчатой глобуле объясняется то, каким образом достаточно длинный участок ДНК может обратимо и быстро упаковываться/распаковываться при считывании генетической информации.

Наблюдения, изложенные выше, указывают на то, что специфическая структура фрактальной полимерной глобулы может играть важную роль не только в случае биополимеров, имеющих отношение к хранению генетической информации, но и в функциональных структурах, действующих как молекулярные машины.

Работа выполнена при частичной поддержке программы фундаментальных исследований президиума РАН # 28-1).

1. Y. Togashi and A. S. Mikhailov, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **104**, 8697 (2007).
2. Y. Togashi, T. Yanagida, and A. S. Mikhailov, PLoS Comput. Biol. **6**, e1000814 (2010).
3. M. Dumann, Y. Togashi, T. Yanagida et al., Biophysical Journal **102**, 542 (2012).
4. V. A. Avetisov, A. Kh. Bikulov, S. V. Kozyrev et al., J. Phys. A: Math. Gen. **35**, 177 (2002).
5. V. A. Avetisov and A. Kh. Bikulov, Biophys. Rev. Lett. **3**, 387 (2008).
6. A. Ogielsky and D. Stein, Phys. Rev. Lett. **55**, 1634 (1985).
7. V. A. Avetisov, A. Kh. Bikulov, and S. V. Kozyrev, J. Phys. A: Math. Gen. **32**, 8785 (1999).
8. G. Parisi, Phys. Rev. Lett. **43**, 1754 (1979).
9. A. Yu. Grosberg, S. K. Nechaev, and E. I. Shakhnovich, J. Phys. (Paris) **49**, 2095 (1988).
10. В. А. Аветисов, А. Х. Бикулов, О. А. Васильев и др., ЖЭТФ **136**(3), 566 (2009).
11. V. A. Avetisov, A. V. Chertovich, S. K. Nechaev et al., J. Stat. Mech. **07**, 07008 (2009).
12. V. A. Avetisov, S. K. Nechaev, and A. B. Shkarin, Physica A **389**, 5895 (2010).
13. I. M. Lifshitz, A. Yu. Grosberg, and A. R. Khokhlov, Rev. Mod. Phys. **50**, 683 (1978).
14. A. Yu. Grosberg and A. R. Khokhlov, *Statistical Physics of Macromolecules*, AIP Press, N.Y., 1994.
15. П. Флори, *Статистическая механика цепных молекул*, М.: Мир, 1971.
16. V. A. Avetisov, V. A. Ivanov, D. A. Meshkov et al., arXiv:1303.3898.
17. I. Geroff, A. Milchev, K. Binder et al., J. Chem. Phys. **98**, 6526 (1993).
18. E. Lieberman-Aiden, N. L. van Berkum, L. Williams et al., Science **326**, 289 (2009).
19. L. A. Mirny, Chromosome Res. **19**, 37 (2011).