## БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

# Характер коллективных низкочастотных колебаний в модели биополимера

А. Ю. Чикишев<sup>1,*a*</sup>, О. А. Чичигина<sup>2</sup>, С. А. Шубина<sup>2</sup>

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. <sup>1</sup> Международный лазерный центр; <sup>2</sup> физический факультет, кафедра общей физики и волновых процессов. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 62. E-mail: <sup>a</sup> ach@lasmed.phys.msu.ru

Статья поступила 11.12.2009, подписана в печать 18.03.2010

Представлены результаты расчета колебаний в модели биополимера при различных способах возбуждения. Рассмотрен характер относительно медленных коллективных движений, которые можно уподобить конформационным переходам биологической макромолекулы из одного устойчивого состояния в другое.

*Ключевые слова*: модели биополимеров, низкочастотные колебания биомолекул, бистабильные состояния. УДК: 577.31, 577.32. PACS: 87.15.Aa, 87.15.hp, 87.15.La.

#### Введение

Важной актуальной проблемой современной физики живых систем является проблема взаимосвязи структурных изменений сложных макромолекул (прежде всего белков) с их функциональной активностью (проблема «структура-функция») [1]. В соответствии с концепцией «белок-машина» [2, 3] существуют немногие выделенные степени свободы, движение по которым и определяет функциональную активность. В движения такого рода могут быть вовлечены значительные части молекулы (например, фрагменты с определенной вторичной структурой в молекуле белка), т.е. движения могут быть коллективными. Ясно, что характерные частоты таких движений должны быть существенно ниже, чем частоты колебаний небольших групп атомов. Оценки показывают, что характерные частоты могут принадлежать терагерцовому диапазону [4].

Одной из моделей, применяемых для качественного анализа коллективных движений в макромолекулах, является модель цепочки осцилляторов со внешними связями [5-7]. Так, например, рассматривается цепочка «маятников», прикрепленных к упругому стержню; при этом точечная масса каждого «маятника» т находится в потенциале, создаваемом соответствующим неподвижным центром (рис. 1) [6]. Движение каждого маятника с длиной h происходит в плоскости, перпендикулярной стержню, и характеризуется углом  $\theta_i$ . Взаимодействие маятников через упругость стержня может моделировать взаимодействия мономерных звеньев в биополимере (например, аминокислотных остатков в белке или оснований нуклеиновых кислот в ДНК), а потенциалы взаимодействия с неподвижными центрами могут соответствовать потенциалам связей, стабилизирующих пространственную структуру биополимера (например, внутримолекулярных водородных связей).

Для описания взаимодействия со внешними центрами применяется набор потенциалов Морзе вида  $E_1 = \sum_{i=1}^{N} D\{1 - \exp[-a(h(1 - \cos \theta_i) - x_0)]\}^2$ , где N —



Рис. 1. Схема модели для расчетов



Рис. 2. Потенциалы модели: упругая составляющая (пунктир) и потенциал Морзе для одной частицы (сплошная кривая)

число «маятников» (сплошные кривые на рис. 2), а упругие взаимодействия описываются при помощи потенциала  $E_2 = \sum_{i=1}^{N} S(\theta_{i-1} - \theta_i)^2/2$  (пунктирные кривые на рис. 2). Цепочка считается замкнутой, так что  $\theta_0 = \theta_N$  и  $\theta_{N+1} = \theta_1$ . В соответствии с приведенными аналогиями авторы модели предложили определенное соотношение между параметрами потенциалов (S/D = 100, a = 0.7, h = 10,  $x_0 = 3$ ). Видно, что при изменении углового отклонения одного маятника относительно равновесного положения энергия упругого взаимодействия возрастает существенно быстрее, чем энергия, соответствующая потенциалу Морзе, что качественно соответствует поведению молекулярной системы с валентными и водородными связями. Видно также, что система маятников имеет два положения устойчивого равновесия, соответствующие углам  $\theta_i = \vartheta_0 = \pi/4$  (i = 1,...,N) и  $\theta_i = -\vartheta_0$  (i = 1,...,N), и два положения неустойчивого равновесия, соответствующие углам  $\theta_i = 0$   $(2\pi)$  (i = 1, ..., N) и  $\theta_i = \pi$ (i = 1, ..., N). Параметры модели подобраны таким образом, что энергетически выгодным в первую очередь является минимизация относительного углового рассогласования между отдельными маятниками. Так, например, при начальном условии, соответствующем нулевым скоростям и значительному отклонению одного маятника от положения равновесия, колебательная динамика системы через относительно небольшой интервал времени приводит к квазисинхронному переходу всех маятников из одного положения равновесия в другое. Таким образом реализуется модель коллективного движения в макромолекуле. Авторы модели интерпретируют коллективные переходы как переходы из одного устойчивого конформационного состояния в другое. В опубликованных ранее работах приведен достаточно подробный анализ зависимости времени перехода от начальной энергии, вложенной в систему, и от способа возбуждения системы.

Целью настоящей работы являлось определение особенностей временной динамики системы при различных способах возбуждения и выявление характерных частот для относительно медленных коллективных движений в системе. Такого рода анализ в опубликованных ранее работах не проводился.

# Результаты численного моделирования и обсуждение

При проведении численного моделирования мы использовали модель и параметры, представленные в [6]. Расчеты проводились для цепочки, состоящей из десяти маятников. (Автором модели было показано, что варьирование количества маятников в диапазоне 4–100 не приводит к появлению качественно новых эффектов.) Расчеты колебательной динамики проводились при помощи численного решения уравнений движения с заданными потенциалами в пакете Matlab. В расчетах контролировалось сохранение полной энергии (ее относительные изменения не превышали 10<sup>-10</sup>). Все результаты расчетов, представленные в этой работе, являются оригинальными.

Для дальнейшего сопоставления данных по частотам/периодам колебаний заметим, что период синхронных малых колебаний маятников в потенциалах Морзе (или колебаний одного маятника в потенциала Морзе) составляет 0.89, а соответствующая частота, рассчитываемая как величина, обратная периоду, составляет 1.13. Расчеты велись в безразмерном времени при нормировке времени на величину  $\sqrt{mh^2/D}$ . Если рассматривать массу *m* как массу одного аминокислотного остатка (для оценки по порядку величины возьмем  $m \approx 100$  а.е.м.), *h* как линейный размер одного аминокислотного остатка ( $h \approx 5$  Å), а D как энергию водородной связи ( $D \approx 5$  ккал/моль), то нормировочная величина составит  $\sqrt{mh^2/D} \approx 1$  пс.

На рис. З представлена зависимость основной частоты синхронных колебаний, соответствующих переходам системы из одного равновесного состояния в другое, от энергии колебаний при нулевых начальных скоростях и одинаковых начальных отклонениях всех маятников. При рассматриваемых колебаниях «не работают» силы упругости, так как разность угловых координат для любой пары маятников всегда равна нулю. Мы говорим об основной частоте, так как колебания не являются гармоническими, но при этом вклад высших гармоник относительно невелик. Стремление основной частоты таких колебаний к нулю на границах представленного диапазона соответствует очень медленным движениям при малых превышениях над барьером между ямами (левая граница) и положению неустойчивого равновесия на вершине потенциала при  $\theta_i = 0$  (2  $\pi$ ) (правая граница). Таким образом, частота синхронных колебаний при переходах из одного равновесного состояния в другое существенным образом зависит от полной энергии системы и всегда меньше, чем частота колебаний в одной потенциальной яме.



Рис. 3. Зависимость частоты колебаний, соответствующих переходу системы из одного равновесного состояния в другое, от энергии колебаний при начальных условиях  $\partial \theta_i / \partial t = 0$  (i = 1, ..., N) и  $\theta_i = \theta_i$   $(i \neq i)$ 

Рассмотрим случай, при котором полная энергия системы недостаточна для коллективного движения с преодолением всеми частицами потенциального барьера между двумя устойчивыми состояниями. Заметим, что выбранные параметры потенциалов не допускают сценария, при котором лишь один маятник преодолевает потенциальный барьер (такой переход сопряжен с очень большим возрастанием упругой энергии). Таким образом, все частицы колеблются в одной яме потенциала Морзе, и при относительно небольших начальных отклонениях любое колебание может быть представлено в виде суперпозиции нормальных мод. Расчеты показывают, что частоты колебаний, соответствующие нормальным модам, составляют 1.13, 1.50, 2.19, 2.81, 3.23 и 3.38. Низшая мода соответствует синхронному движению всех частиц, а высшая — движению, при котором соседние частицы движутся в противофазе. Простейший способ возбуждения движения, в котором



Рис. 4. Временные зависимости угловых координат (сплошная)  $\theta_1$  и (точки)  $\theta_2$  для колебаний, соответствующих начальным условиям (a)  $\partial \theta_i / \partial t = 0$  (i = 1, ..., N),  $\theta_i = \vartheta_0$  (i = 2, ..., N),  $\theta_1 = \vartheta_0 + 1.21$  (многомодовое возбуждение) и (б)  $\partial \theta_i / \partial t = 0$  (i = 1, ..., N),  $\theta_i = \vartheta_0 + 0.25$  (i = 1, 3, ..., N-1),  $\theta_j = \vartheta_0 - 0.25$  (j = 2, 4, ..., N) (одномодовое возбуждение). На верхних панелях приведены соответствующие фрагменты зависимостей с изменением масштабов

участвуют все моды, состоит в задании начального условия с нулевыми скоростями и отклонением одного маятника от положения равновесия.

Перейдем к рассмотрению движения, при котором «работают» обе компоненты потенциальной энергии. На рис. 4 представлены временные зависимости угловых координат двух соседних частиц (условно первой и второй) при разных начальных условиях. В первом случае (рис. 4, a) начальные скорости всех частиц равны нулю и задано начальное отклонение лишь одного (условно первого) маятника. Во втором случае (рис. 4, d) начальные скорости заданы равные по величине и противоположные по направлению угловые смещения сосседних частиц (в случае малых отклонений это соответствует возбуждению самой высокочастотной

моды). Отметим, что начальные отклонения подобраны таким образом, что полные энергии системы в двух случаях равны ( $E \approx 148$ ). Во втором случае начальные отклонения составляют  $\pm 0.25$  относительно положения равновесия, и из рис. 2 видно, что энергии соседних частиц в потенциале Морзе существенно отличаются друг от друга, в то время как по отношению к упругому потенциалу возбуждение симметрично. Из сопоставления представленных временных зависимостей видно, что второй способ возбуждения приводит к гораздо более регулярным переходам из одного устойчивого состояния в другое с сохранением противофазности колебаний соседних частиц (см. фрагмент зависимости в малом временном окне). Такое поведение отвечает вышеупомянутой определяющей ро-



Рис. 5. Спектральная плотность энергии в двух диапазонах для колебаний, соответствующих начальным условиям  $\partial \theta_i / \partial t = 0$  (i = 1, ..., N),  $\theta_i = \vartheta_0$  (i = 2, ..., N),  $\theta_1 = \vartheta_0 + 1.21$  (многомодовое возбуждение) для временных выборок длиной (пунктир) 200 и (сплошная) 1000



Рис. 6. Спектральная плотность энергии для колебаний, соответствующих начальным условиям  $\partial \theta_i / \partial t = 0$ (i = 1, ..., N),  $\theta_i = \vartheta_0 + 0.25$  (i = 1, 3, ..., N-1),  $\theta_j = \vartheta_0 - 0.25$  (j = 2, 4, ..., N) (одномодовое возбуждение) для временных выборок длиной (пунктир) 300 и (сплошная) 4000

ли упругой части потенциальной энергии в динамике системы.

Пользуясь зависимостью, представленной ни рис. 4, б, легко оценить период и частоту переходов между устойчивыми состояниями:  $T \approx 24$  и  $\nu \approx 0.042$ . Отметим, что эта частота существенно меньше, чем частота, соответствующая заданной полной энергии на рис. 3, где представлены данные расчета динамики системы с нулевым вкладом упругой части потенциальной энергии. Сохраняется зависимость частоты переходов между ямами от полной энергии системы. Так, при увеличении энергии до  $E \approx 202$  (начальные отклонения составляют  $\pm 0.29$ ) частота возрастает до  $\nu \approx 0.12$ .

В спектре, соответствующем достаточно сложной зависимости координаты (например, первой частицы) от времени (рис. 4, *a*), присутствует низкочастотный пик при  $\nu \approx 0.05$  (частота близка к частоте колебаний на рис. 4, *б*). Однако этот пик не единственный в низкочастотной области.

Для определения частот, соответствующих переходам из одного устойчивого состояния в другое, были проведены расчеты динамики системы при различных способах возбуждения на значительно больших временных интервалах (до 4000). Полученные спектры представлены на рис. 5 и 6. Все распределения спектральной плотности энергии нормированы на полные площади под соответствующими кривыми. Спектральные пики на частотах  $\nu > 0.5$  соответствуют нормальным модам колебаний в потенциале Морзе с поправкой, вносимой упругим потенциалом. Таким образом, полученные частоты несколько отличаются от вышеприведенных частот, соответствующих колебаниям уединенного маятника.

Видно, что увеличение времени расчета приводит к уширению спектральных компонент. Это уширение

гораздо значительнее в случае многомодового возбуждения. Обогащение спектра свидетельствует об отсутствии одной характерной частоты переходов между устойчивыми состояниями и о стохастизации движения с увеличением длины временной выборки. Отметим также изменение положения центральных частот спектральных полос на представленных распределениях. Дополнительным подтверждением стохастизации движения могут служить результаты расчета, представленные на рис. 7. Видно, что малое изменение начальных условий (относительное изменение начального отклонения первой частицы составляет  $\approx 10^{-3}$ ) приводит к существенному различию временных зависимостей угловых координат).



Рис. 7. Изменение во времени разности угловых координат первой частицы, соответствующих двум реализациям при начальных условиях  $\partial \theta_i / \partial t = 0$   $(i = 1, ..., N), \quad \theta_i = \vartheta_0 \quad (i = 2, ..., N), \quad \theta_1 = \vartheta_0 + \Delta \vartheta,$  где  $\Delta \vartheta = 1.210$  и 1.212

#### Заключение

В рассмотренной модели коллективных движений в биологических макромолекулах частота синхронных колебаний при переходах из одного равновесного состояния в другое существенным образом зависит от полной энергии системы. Многомодовое возбуждение, реализующееся в модели из-за начального отклонения одной частицы, представляется более реалистичным, если рассматривать соответствующую динамику как модельную динамику биологической макромолекулы.

Представленные результаты указывают на существования относительно медленных коллективных движений, которые можно уподобить конформационным переходам биологической макромолекулы из одного устойчивого состояния в другое. Особенностью таких движений в рассмотренной модели является невозможность определения одной характерной частоты. Результаты расчетов, проводимых с увеличением длины временной выборки, свидетельствуют о стохастизации низкочастотных колебаний.

Полученные результаты будут использоваться в дальнейших численных экспериментах при моделиро-

вании внешнего воздействия и при интерпретации имеющихся экспериментальных данных по низкочастотной колебательной спектроскопии больших молекул.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 08-03-00595).

#### Список литературы

- Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules / Ed. by W. Ebeling, L. Schimansky-Geier, Yu. M. Romanovsky. Singapore, 2002.
- Чернавский Д.С., Хургин Ю.И., Шноль С.Э. // Молек. биология. 1967. 1, № 3. С. 419.
- Чернавский Д.С. Принципы биологического катализа // Итоги науки и техники. Математическая биология и медицина. Т. 1. М., 1978.
- 4. Brandt N.N., Chikishev A.Yu., Dolgovskii V.I. et al. // Eur. Phys. J. B. 2008. 65. P. 419.
- Peyrard M., Bishop A.R. // Phys. Rev. Lett. 1989. 62, N 23. P. 2755.
- 6. Mezic I. // Proc. Natl. Acad. Sci. 2006. 103, N 20. P. 7542.
- 7. *Якушевич Л.В.* Нелинейная физика ДНК. М.; Ижевск, 2007.

### Character of cooperative low-frequency oscillations in a model of biopolymer

## A. Yu. Chikishev<sup>1,a</sup>, O. A. Chichigina<sup>2</sup>, S. A. Shubina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International Laser Center, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia. <sup>2</sup>Department of General Physics and Wave Processes, Faculty of Physics, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia. E-mail: <sup>a</sup> ach@lasmed.phys.msu.ru.

The oscillations in a model of biopolymer are calculated under various excitation conditions. Relatively slow cooperative motions that can be used to simulate conformational transitions in a biological macromolecule from one stable state to another are analyzed.

*Keywords*: models of biopolymers, low-frequency oscillations of biomolecules, bistability. PACS: 87.15.Aa, 87.15.hp, 87.15.La. *Received 11 December 2009*.

English version: Moscow University Physics Bulletin 4(2010).

#### Сведения об авторах

- 1. Чикишев Андрей Юрьевич докт. физ.-мат. наук, доцент; тел.: (495) 939-17-53, e-mail: ach@lasmed.phys.msu.ru; ach58@yandex.ru.
- 2. Чичигина Ольга Александровна канд. физ. мат. наук, доцент; тел.: (495) 939-26-12, e-mail: chichigina@ilc.edu.ru
- 3. Шубина Светлана Александровна студентка; тел.: (495) 939-17-53.