

# Турбулентные явления в динамике укладки белков \*

С. В. КАЛГИН

*Новосибирский Государственный университет, 630090 Новосибирск*

e-mail: ivkalgin@gmail.com

С. Ф. ЧЕКМАРЕВ

*Институт теплофизики СО РАН, 630090 Новосибирск*

e-mail: chekmarev@itp.nsc.ru

Динамика укладки белков и турбулентность - две известные проблемы в молекулярной биологии и гидродинамике, соответственно. Теоретические исследования укладки белков и турбулентности развивались независимо и использовали различный формализм. Здесь мы показываем, что потоки укладки белков могут быть удивительно схожи с турбулентным течением жидкости. Исследуя укладку  $\text{fun SH3}$  домена, мы обнаружили, что потоки имеют фрактальную природу и наполнены 3D вихрями, которые содержат странные аттракторы. Существуют две области потоков, в которых их вариации самоподобны с показателями подобия  $h = 1/3$ , в согласии с теорией Колмогорова для инерционного масштаба интервалов. В одной области каскад структурных преобразований белка направлен от больших масштабов к малым (сворачивание белка, прямой каскад), а в другой - в противоположную сторону (разворачивание белка, обратный каскад). Потоки для быстрых траекторий укладки носят ламинарный характер и не обладают свойством самоподобия. Основываясь на результатах нашего исследования, мы делаем вывод и подтверждаем его результатами моделирования, что источником подобия динамики укладки белков и турбулентного поведения жидкости является каскадный механизм структурных преобразований, который лежит в основе этих двух явлений.

Процесс укладки (фолдинга) белков традиционно описывается в терминах химической кинетики, с учётом сложного ландшафта энергетических поверхностей и разнообразия путей укладки [1, 2]. Для теоретического исследования гидродинамической турбулентности используется аппарат нелинейной стохастической динамики [3–5]. В то же время эти явления схожи в том, что каждое из них представляет собой каскад преобразований изменяющегося масштаба. Для белков - это последовательность переходов от развёрнутого состояния белка к полукompактной глобуле и далее вниз по масштабу к нативному состоянию. В гидродинамической 3D турбулентности большие вихри распадаются на более мелкие вплоть до масштабов, где определяющую роль играет вязкость. В первом случае движущая сила по каскаду - разность свободной энергии между развёрнутым и нативным состояниями белка, а во втором - неустойчивость вихрей большого масштаба. Такое сходство динамики укладки белков и гидродинамической турбулентности позволяет предположить, что возможен единый взгляд на эти два явления.

В данной работе мы исследовали динамику укладки  $\text{fun SH3}$  домена. Этот белок является представителем широкого семейства SH3 доменов, укладка которых идет по

---

\*CRDF, RUB2-2913-NO-07, и Интеграционный проект СО РАН, № 119

похожему сценарию (см. [6] и ссылки в ней). Нативное состояние *fyn* SH3 домена, т. е. 3D структура, в которую укладывается белок, чтобы выполнять свою функцию, изображено на Рис. 1. Для огрубленного представления белка использовалась  $C_\alpha$  модель (т. е. аминокислотные остатки представлялись в виде мономеров), а для моделирования процесса укладки применялся метод дискретной молекулярной динамики [7]. Процесс укладки стартовал с развернутого состояния белка и заканчивался при достижении нативного состояния. Моделирование проводилось при температуре  $T = 300\text{K}$ .

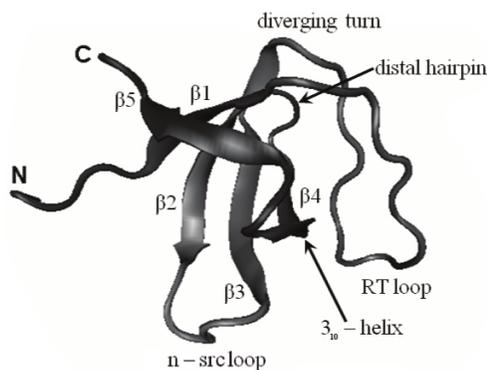


Рис. 1. Нативное состояние *fyn* SH3 домена.

Ранее было показано [6], что медленные траектории, в которых наблюдаются “турбулентные” явления в виде вихрей, обусловлены попаданием части  $\beta 1 - \beta 5$  листа между RT-петлей и  $\beta 4$  тяжем, что мешает образованию нативной структуры. Поэтому в качестве коллективных переменных, характеризующих заключительную стадию укладки, были выбраны числа нативных контактов между RT-петлей и  $\beta 4$  тяжем ( $N_{RT-\beta 4}$ ) и между  $\beta 1$  и  $\beta 5$  тяжами ( $N_{\beta 1-\beta 5}$ ), и оставшееся число нативных контактов ( $N_{\text{rest}}$ ). Поскольку эти числа контактов меняются независимо, данные переменные могут рассматриваться как “физически” ортогональные. В нативном состоянии  $N_{RT-\beta 4} = 9$ ,  $N_{\beta 1-\beta 5} = 19$  и  $N_{\text{rest}} = 108$  ( $N_{\text{nat}} = 136$ ).

Для исследования динамики укладки SH3 домена мы использовали “гидродинамическое” описание процесса укладки [6, 8]. Более конкретно, имея рассчитанные траектории укладки, мы вычисляли вектора потоков переходов  $\mathbf{j}(\mathbf{g})$  в 3D конформационном пространстве  $\mathbf{g} = (N_{RT-\beta 4}, N_{\beta 1-\beta 5}, N_{\text{rest}})$ , которые затем интерпретировались как гидродинамические потоки условной жидкости. Для визуализации картины течения в 3D пространстве использовались пассивные трассеры.

Распределение времен укладки для *fyn* SH3 домена - двухэкспоненциальное. Траектории условно делятся на медленные и быстрые. Характерное время укладки для быстрых траекторий  $\tau_{\text{fast}} = 5 \times 10^2$ , и для медленных  $\tau_{\text{slow}} = 2.3 \times 10^4$ . Среднее время укладки  $t_f = 2 \times 10^3$ . Гидродинамические потоки рассчитывались отдельно для быстрых и медленных траекторий.

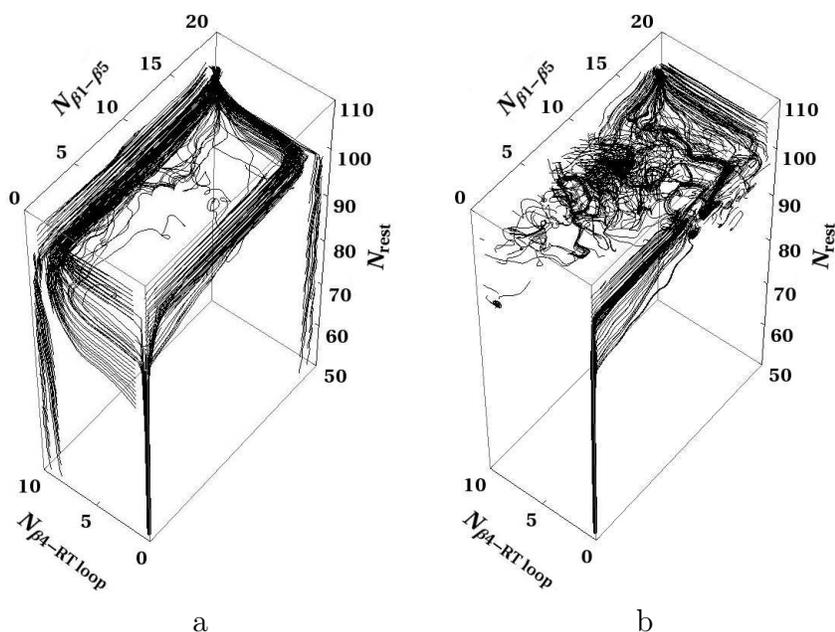


Рис. 2. Траектории трассеров для (а) быстрых и (б) медленных траекторий укладки.

На Рис. 2 показаны траектории трассеров в 3D пространстве. Трассеры для быстрых траекторий хорошо направлены к нативному состоянию (“ламинарный” поток), а для медленных проявляют стохастическое поведение (“турбулентный” поток) в области  $80 \leq N_{rest} \leq 108$ . В последнем случае наблюдается большое количество вихрей в поле течения. Пример вихря показан на Рис. 3. Вихрь содержит аттрактор, на котором трассеры ведут себя как седловые траектории, т. е. попав на аттрактор, система делает несколько оборотов, а затем покидает его. Емкостная размерность аттрактора составляет  $\approx 1.7$ , т.е. это странный аттрактор. Данное значение близко, например, к размерности аттрактора системы Лоренца ( $\approx 2.1$ ), имитирующей конвективную турбулентность в атмосфере.

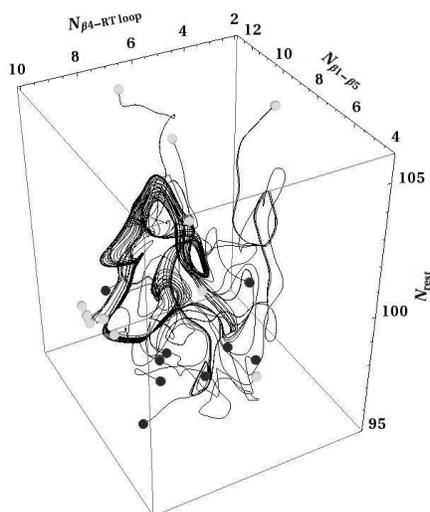


Рис. 3. Вихрь потоков укладки для медленных траекторий. Тёмные точки - начало траекторий трассеров, светлые точки - конец траекторий.

Интересно охарактеризовать потоки укладки в терминах, которые используются при

исследовании гидродинамической турбулентности, в частности, с помощью структурных функций [4]. Продольные структурные функция второго и третьего порядка определяется как

$$C_{II}(l) = \langle \delta v_{\parallel}(l)^2 \rangle \quad (1)$$

и

$$C_{III}(l) = \langle \delta v_{\parallel}(l)^3 \rangle \quad (2)$$

где  $\delta v_{\parallel}(l) = [\mathbf{v}(\mathbf{r} + \mathbf{l}) - \mathbf{v}(\mathbf{r})]l/l$ , а угловые скобки обозначают среднее по ансамблю. В соответствии с теорией Колмогорова для несжимаемой жидкости [10, 11], на инерционном интервале масштабов

$$C_{II}(l) \sim \varepsilon^{2/3} l^{2/3} \quad (3)$$

и

$$C_{III}(l) \sim \varepsilon l \quad (4)$$

где  $\varepsilon$  - средняя скорость диссипации на единицу массы жидкости.

Потоки укладки SH3 домена существенно отличаются от потоков жидкости. Наиболее существенные различия состоят в следующем: 1) используемые переменные безразмерны, что не позволяет использовать соображения размерности (как это делается в гидродинамической турбулентности), 2) “жидкость” нельзя считать несжимаемой, так как вероятность пребывания системы в разных точках конформационного пространства (т. е. плотность) отличается в  $\sim 10^3$  раз, и 3) роль “диссипативного” масштаба играет минимально возможное изменение количества контактов, т.е.  $l_0 = 1$ . В частности, высокая сжимаемость “жидкости” предполагает, что при расчете структурных функций (1) и (2) следует использовать потоки вместо скоростей. Поэтому мы вычисляли структурные функции, заменяя в уравнениях (1) и (2)  $\mathbf{r}$  и  $\mathbf{v}$  на  $\mathbf{g}$  и  $\mathbf{j}$ , соответственно.

На Рис. 4 представлены структурные функции  $C_{II}(l)$  и  $C_{III}(l)$  для медленных траекторий укладки, рассчитанные в области конформационного пространства  $N_{\text{rest}} = 50 - 108$ . Расширение этой области до  $N_{\text{rest}} = 0$  практически не влияет на результаты. Видно, что существуют две области - 1 ( $10 \lesssim l \lesssim 17$ ) и 2 ( $24 \lesssim l \lesssim 46$ ), где  $C_{II}(l) \sim l^{2/3}$  и  $C_{III}(l) \sim l$ , т. е. вариации потоков самодобны с показателем подобия  $h = 1/3$ , что удивительно согласуется с теорией Колмогорова.

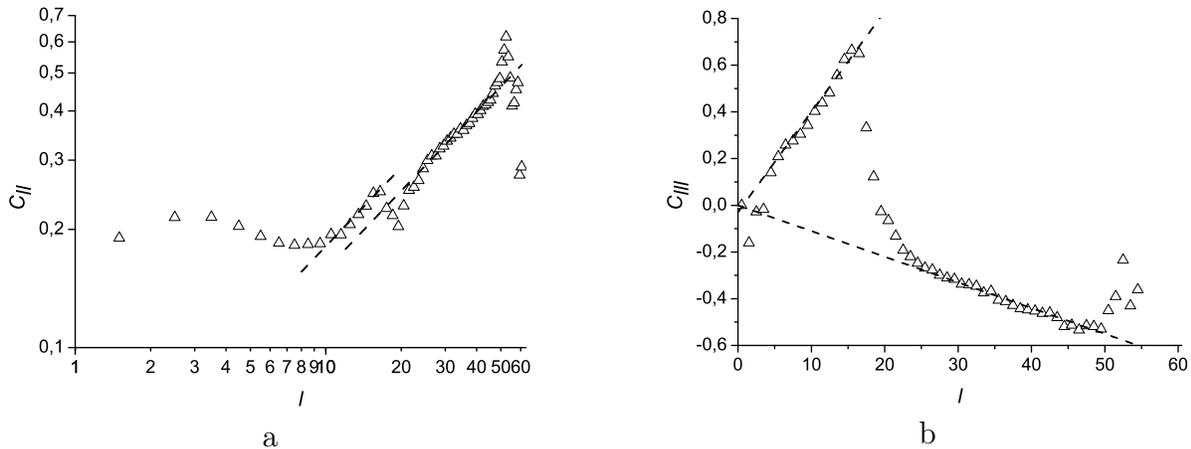


Рис. 4. Продольные структурные функции (а) - второго порядка (пунктирные линии соответствуют функциям  $C_{II} = 0.39l^{2/3}$  и  $C_{II} = 0.34l^{2/3}$ ) и (б) - третьего порядка (пунктирные линии соответствуют функциям  $C_{III} = 0.043l - 0.03$  и  $C_{III} = -0.011l$ ) для медленных траекторий в области конформационного пространства  $50 \leq N_{\text{rest}} \leq 108$ .

Поведение функции  $C_{III}(l)$  (рис. 4b) представляет особый интерес. В области 1  $C_{III}(l)$  положительна, а в области 2 - отрицательна. Отрицательность функции  $C_{III}(l)$  предполагает, что меньшие по масштабу движения генерируются движениями, большими по масштабу (прямой каскад), а ее положительность указывает на то, что процесс идет в обратном направлении (инверсный каскад). Для того чтобы установить соответствие между областями 1 и 2 для структурных функций и областями конформационного пространства (а тем самым, этапами сборки белка), мы также вычислили структурные функции в пределах  $N_{\text{rest}} = 80 - 108$ . В результате, область 2 ( $24 \lesssim l \lesssim 46$ ) практически исчезла, тогда как область 1 ( $10 \lesssim l \lesssim 17$ ) осталась почти неизменной. Поскольку при  $N_{\text{rest}} < 80$  белок только сворачивается, отсюда можно заключить, что процесс сворачивания белка характеризуется каскадом перестроек от крупномасштабных к мелкомасштабным, что согласуется с основными взглядами на механизм укладки белков. При  $N_{\text{rest}} \gtrsim 80$  происходит как сворачивание, так и разворачивание белка; поэтому область 1 (инверсный каскад) должна ассоциироваться с разворачиванием белка, а начало области 2 (прямой каскад) со сворачиванием. Каскадный характер конформационных превращений белка при его укладке подтверждается прямым вычислением скоростей сворачивания и разворачивания белка в этих областях [9].

Структурные функции для быстрых траекторий показывают, что “ламинарные” потоки укладки не проявляют свойства самоподобия, основного свойства турбулентных потоков в инерционном интервале. Структурная функция третьего порядка всюду отрицательна, что указывает на то, что события разворачивания белка для этого типа траекторий очень редки.

Процессы укладки белка и гидродинамическая турбулентность имеют совершенно разную природу, и подобное их сходство выглядит удивительно. С другой стороны, оба явления характеризуются каскадным характером структурных преобразований системы, что обуславливает их подобие. Для потока жидкости - это каскад преобразования вихрей, генерируемый потоком энергии от больших вихрей к малым (прямой каскад, 3D турбулентность [10]), либо потоком энергии в обратном направлении (инверсный каскад, 2D турбулентность [12]). Для процесса укладки белка прямой каскад генерируется разностью свободной энергии между развернутым и нативным состоянием белка, а инверсный каскад - необходимостью перестройки структуры для достижения нативного состояния [9].

## Список литературы

- [1] Dinner A. R., Šali A., Smith L. J., Dobson C. M., Karplus M. Understanding protein folding via free-energy surfaces from theory and experiment. // Trends Biochem. Sci. 2000. Vol. 25. P. 331–339.
- [2] Onuchic J. N., Luthey-Schulten Z., Wolynes P. G. Theory of protein folding: the energy landscape perspective. // Annu. Rev. Phys. Chem. 1997. Vol. 48. P. 545–600.
- [3] Монин А. С., Яглом А. М. Статистическая гидромеханика, ч. 2. М.: Наука, 1967.
- [4] Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. Гидродинамика. М.: Наука, 1986.
- [5] Frisch U. Turbulence: The Legacy of A. N. Kolmogorov. Cambridge University Press, 1995.
- [6] Kalgin I. V., Karplus M., Chekmarev S. F. Folding of a SH3 Domain: Standard and “Hydrodynamic” Analyses. // J. Phys. Chem. B. 2009. Vol. 113, №38. P. 12759–12772.

- [7] Zhou Y., Karplus M. Folding of a model three-helix bundle protein: a thermodynamic and kinetic analysis. // *J. Mol. Biol.* 1999. Vol. 293, №4. P. 917–951.
- [8] Chekmarev S. F., Palyanov A. Yu., Karplus M. Hydrodynamic Description of Protein Folding. // *Phys. Rev. Lett.* 2008. Vol. 100. P. 018107.
- [9] Kalgin I. V., Chekmarev S. F. Turbulent phenomena in protein folding. // *Phys. Rev. E.* 2011. Vol. 83. P. 011920.
- [10] Колмогоров А.Н. Локальная структура турбулентности в несжимаемой жидкости при очень больших числах Рейнольдса. // *Докл. АН СССР.* 1941. Т.30, №4. С. 299–303.
- [11] Колмогоров А.Н. Рассеяние энергии при локально изотропной турбулентности. // *Докл. АН СССР.* 1941. Т.32, №1. С. 19–21.
- [12] Kraichnan R. H. Inertial Ranges in Two Dimensional Turbulence. // *Phys. Fluids.* 1967. Vol. 10. P. 1417.