



Магистерская программа

«Математические методы моделирования и компьютерные технологии»

*Статистическая топология: биополимеры,
сложные сети, молекулярные машины*

Вальба Ольга Владимировна,

Департамент прикладной математики МИЭМ ВШЭ

Зимняя инженерно-техническая школа МИЭМ

7 февраля 2016

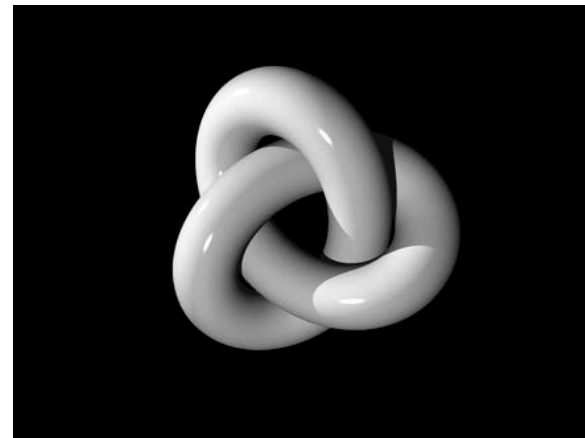
Введение

Статистическая (вероятностная) топология – раздел современной теоретической и математической физики, изучающий статистические и топологические свойства систем сложной архитектуры.

1981 год, М.Д. Франк-Каменецкий, А.В. Вологодский
«Топологические аспекты физики полимеров: теория и ее биофизические приложения», УФН, Том 134, вып. 4

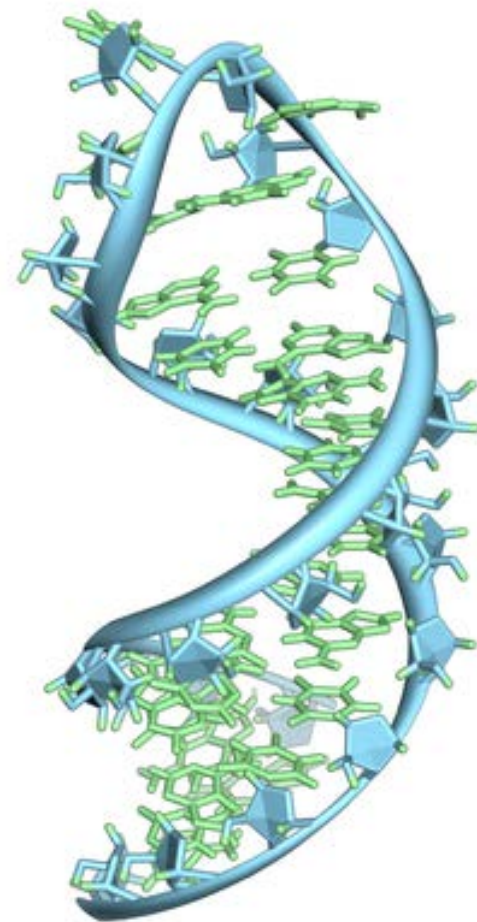
1998 год, С.К. Нечаев
«Проблемы вероятностной топологии: статистика узлов и некоммутативных случайных блужданий», УФН, Том 168, № 4

наст. время: network topology (368), biopolymer structure (213), random polymers (291), random networks (428), molecular machines (347)
(количество статей в arXiv.org за 2015-2016 гг)



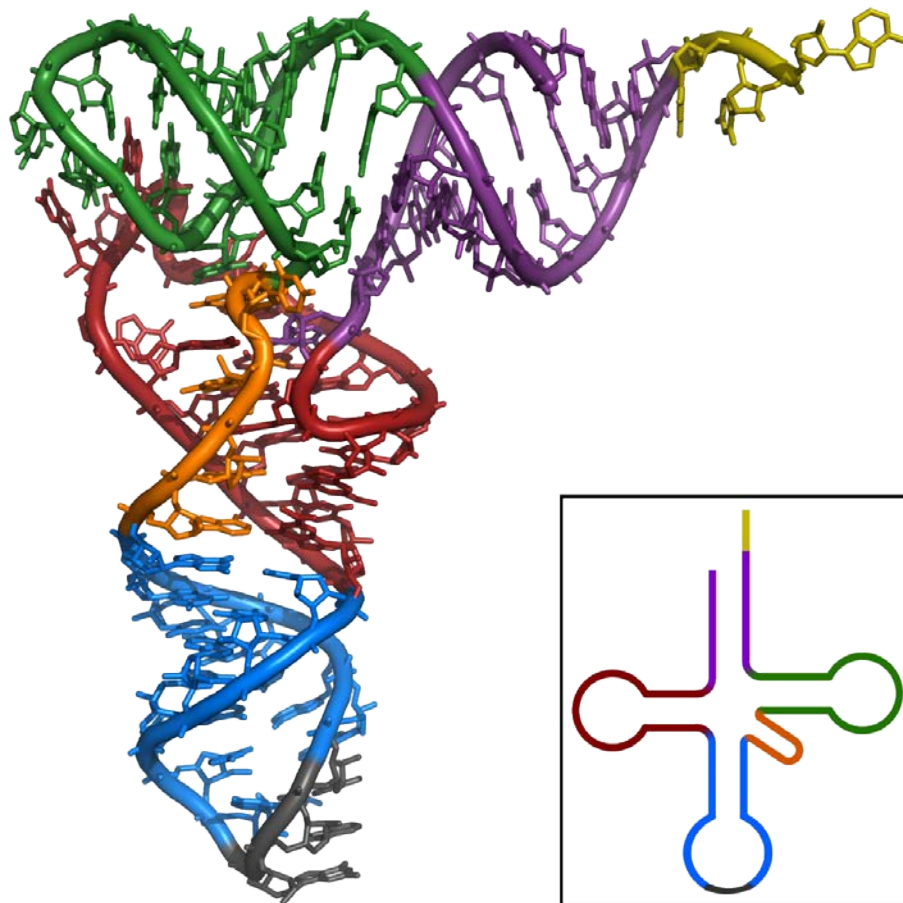
План

1. Топологические свойства случайных РНК-подобных молекул.
2. Фазовые переходы в случайных сетях.
Выращивание сетей заданной топологии
3. Молекулярные машины: моделирование



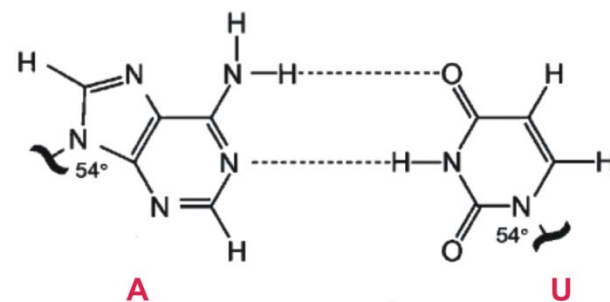
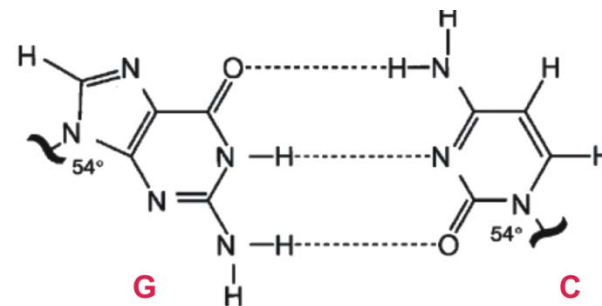
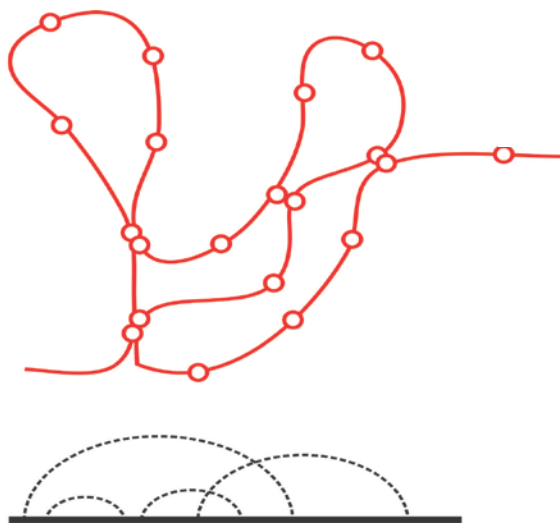
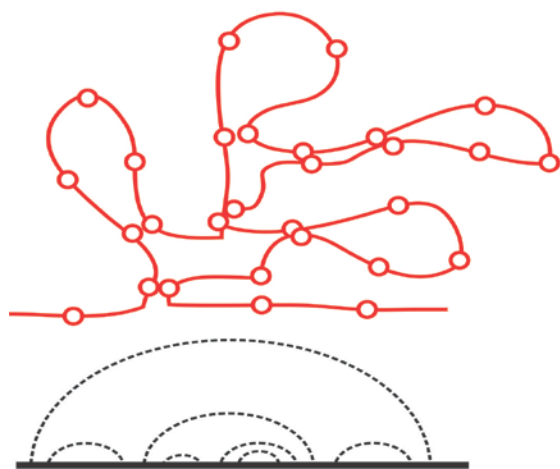
РНК-подобные молекулы

- ключевая роль пространственной структуры биологических макромолекул (ДНК, РНК, белки) в их правильном функционировании
- биомacroмолекулы как «слабо отредактированные случайные гетерополимеры»



Описание модели

- Связи между мономерами во вторичной структуре образуются согласно правилам комплементарности
- Вторичные структуры с топологией иерархически вложенных петель

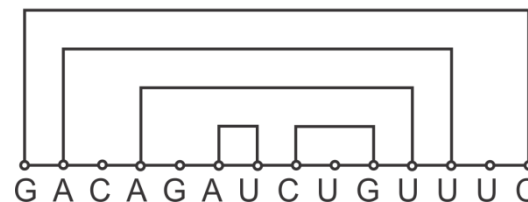
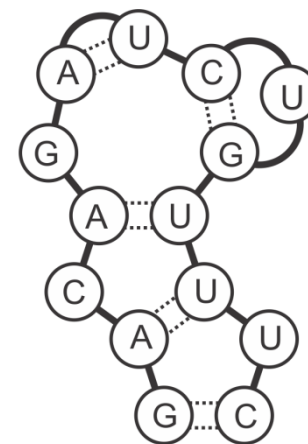


Описание модели

$$g_{i,i+k} = g_{i+1,i+k} + \sum_{s=i+1}^{i+k} e^{\varepsilon_{i,s}/T} g_{i+1,s-1} g_{s+1,i+k}$$

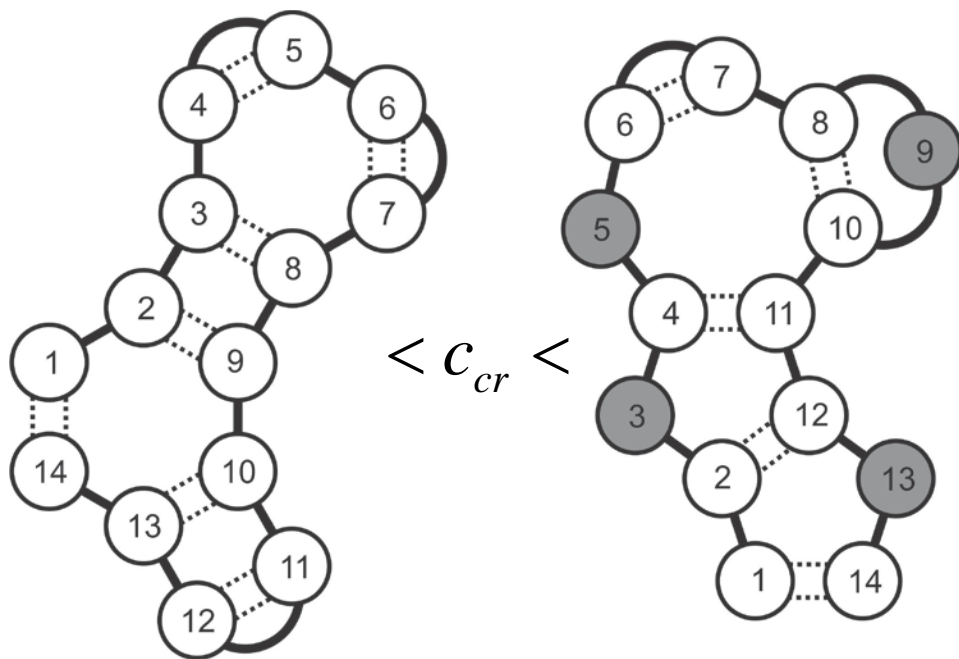


$$T \rightarrow 0: F_{i,i+k} = \max_{s=i+1}^{i+k} [F_{i+1,i+k}; \varepsilon_{i,s} + F_{i+1,s-1} + F_{s+1,i+k}]$$



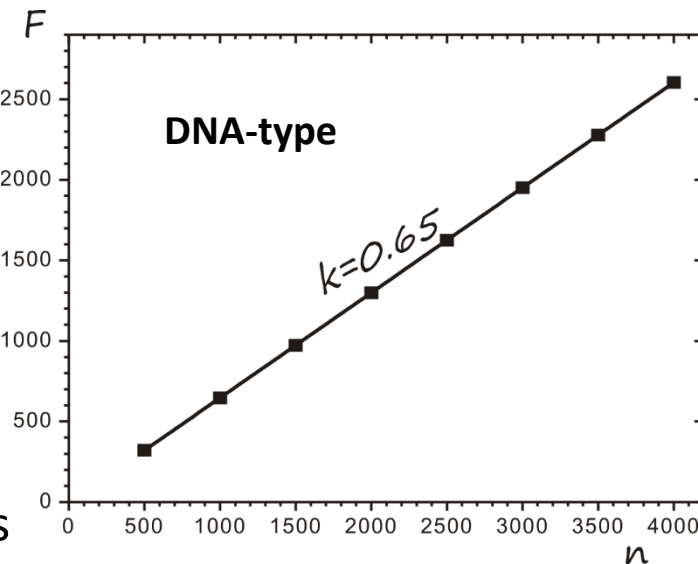
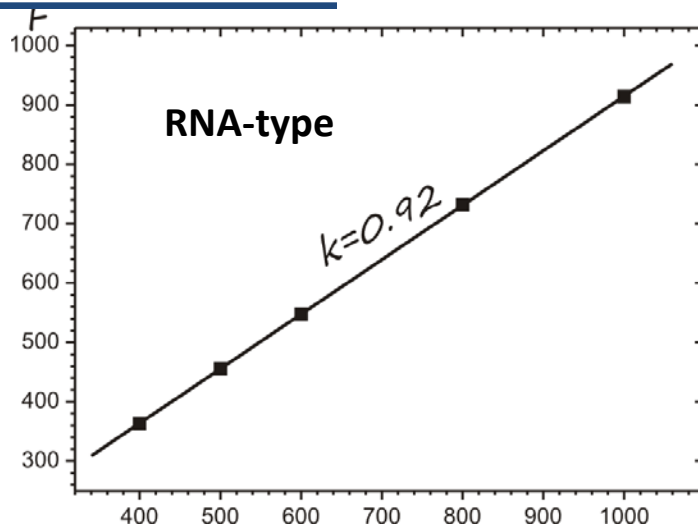
Статистика случайных биополимеров

- высокая степень связывания
- Топологический переход?

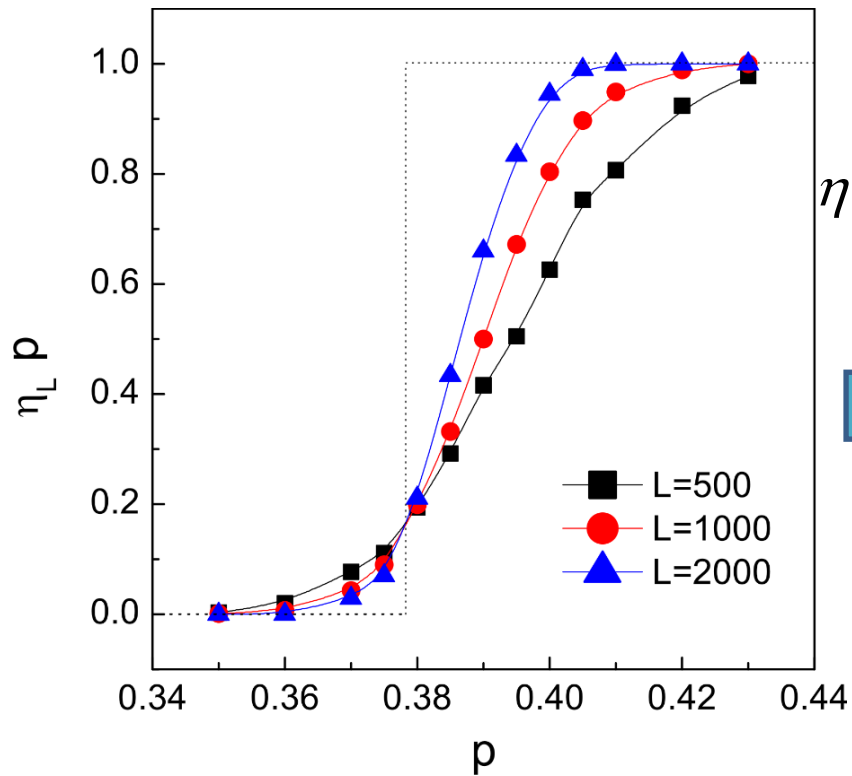


perfect matching

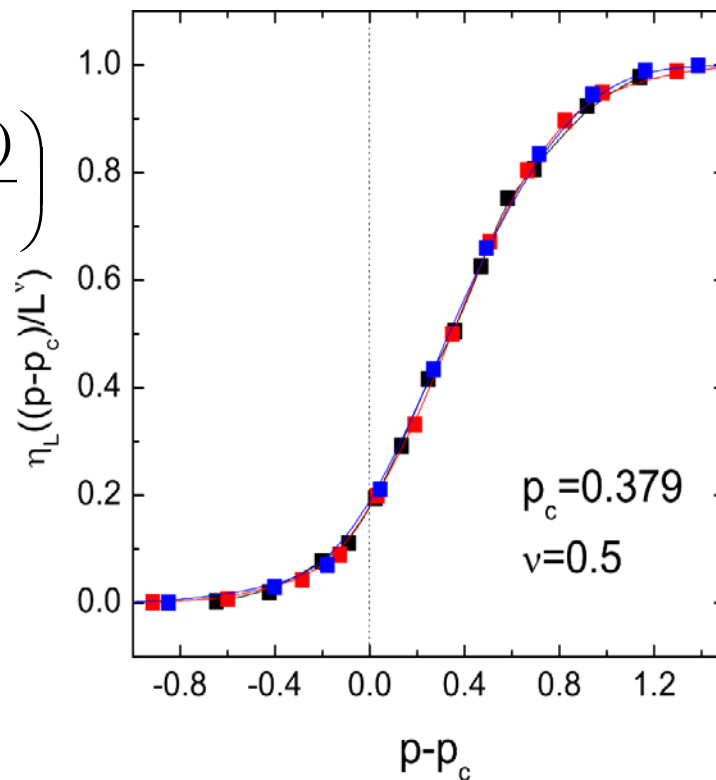
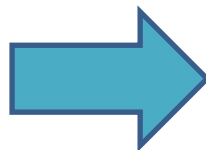
structure with gaps



Критический алфавит: численное моделирование



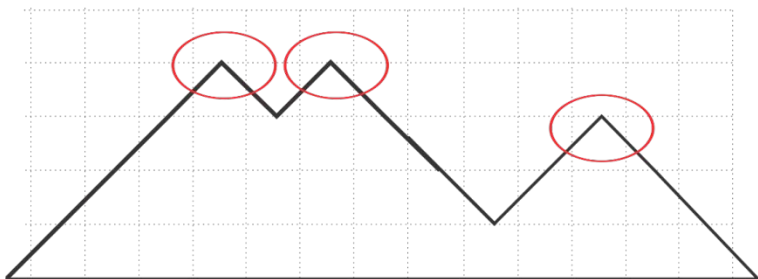
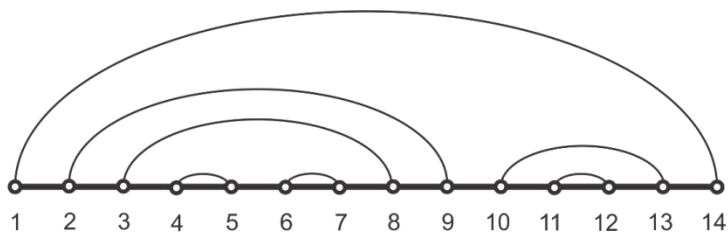
$$\eta \left(\frac{(p - p_c)}{L^\nu} \right)$$



$$\underline{c_c \approx 2.66}$$

Критический алфавит: аналитические оценки

- **Нижняя граница:** на случайном слове алфавита $c=2$ всегда можно построить вложенную конфигурацию с $o(L)$ пропусками
- **Верхняя граница:** сравнение с ансамблем всех возможных полно-связанных конфигураций (путей Дика)



AABBBABABBAABA

AAABBBABABBAABA

BBBABABBAABA

BABAB**BB**AABA

BAB**AA**AABA

BABABA

ABA

AABBBABABBAABA

□
AABBBABABBAABA

□□
AABBBABABBAABA

□□ □
AABBBABABBAABA

□□ □□
AABBBABABBAABA

□□ □□ □□
AABBBABABBAABA

□□ □□ □□ □□
AABBBABABBAABA

“Среднее поле”

$$W(p, L) = p^{L/4} Z_{\wedge}(p)$$

$$c_c \approx 2.87$$

Комбинаторика кратчайших арок

$$Z_{\wedge}(p) = \frac{Z(p)}{Z(p=1)} = \frac{C_{p(3L/4-1)}^{L/4}}{C_{3L/4-1}^{L/4}}$$

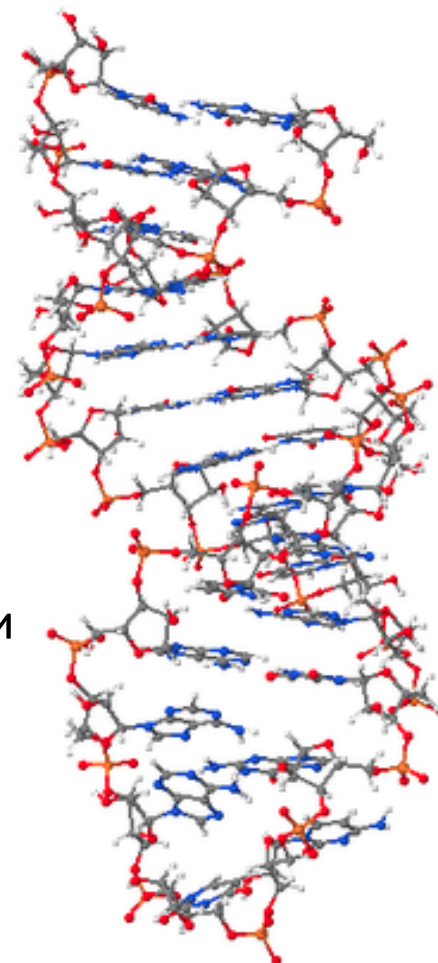
Алфавит реальных РНК

□ Алфавит показывает вероятность связывания во вторичной структуре РНК, в реальных молекулах:

- корреляции в распределении мономеров первичной структуры, петлевой фактор
- неканонические пары, стэкинг-взаимодействие, псевдоузлы

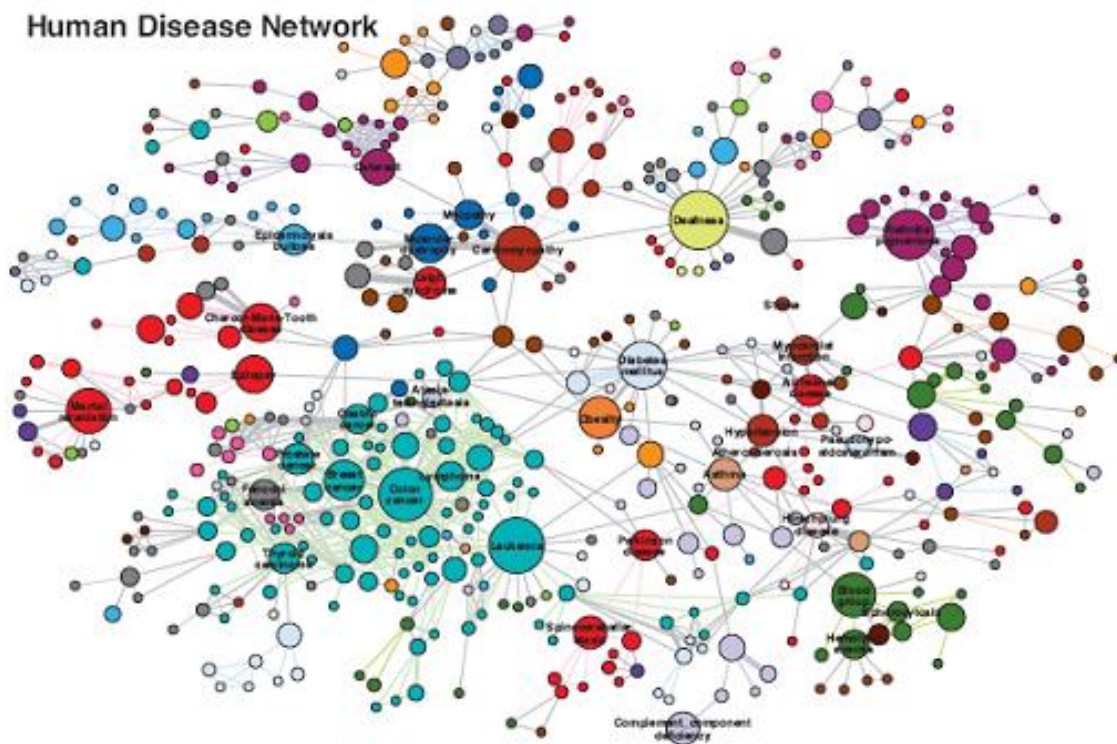
□ Почему алфавит должен быть вблизи критического?

- большие алфавиты: флуктуирующие свободные петли во вторичной структуре
- малые алфавиты: вырожденность основного состояния, «негибкая» вторичная структура



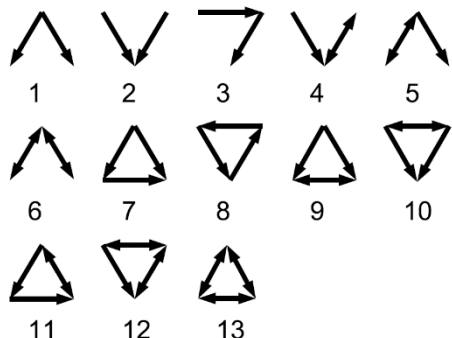
Сложные сети

Сеть (граф) – совокупность непустого множества вершин и наборов пар вершин (связей между вершинами)



- ✓ (реальные сети)
топологические свойства
и задачи предсказания
- ✓ модели случайных сетей

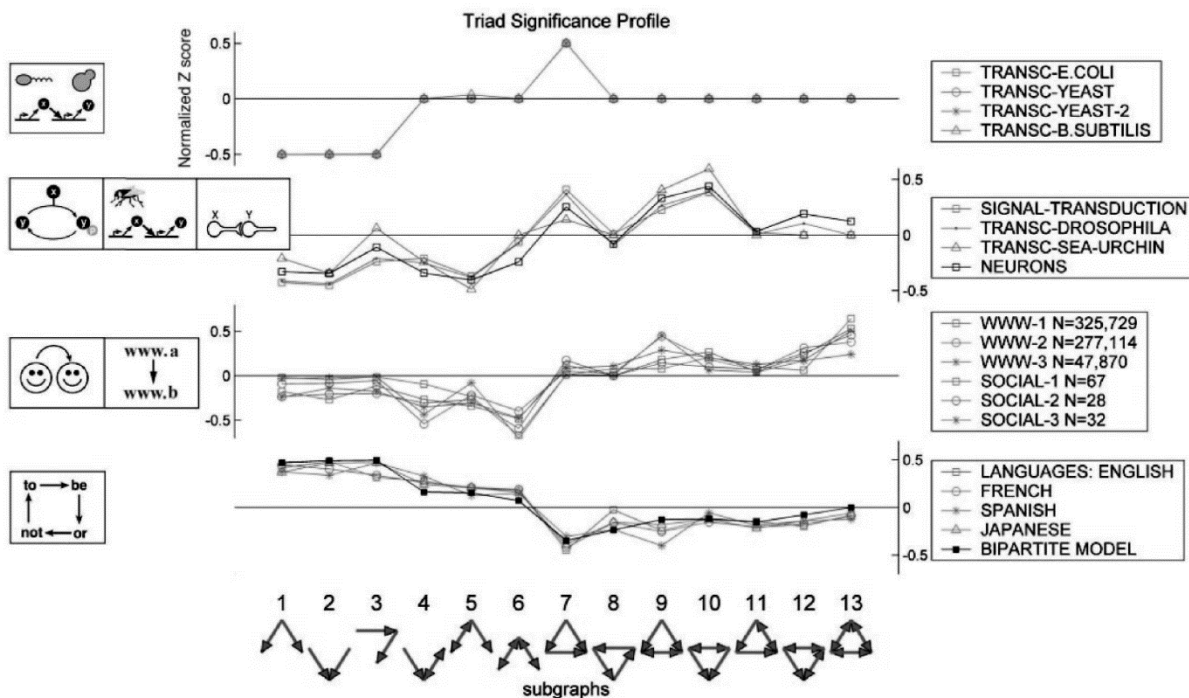
МОТИВЫ В СЕТИ







$$z_i = \frac{N_i - \langle N_i \rangle}{\sigma_i}; i = [1 \dots m]$$

$$Z = \frac{z_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^m z_i^2}}; i = [1 \dots m]$$

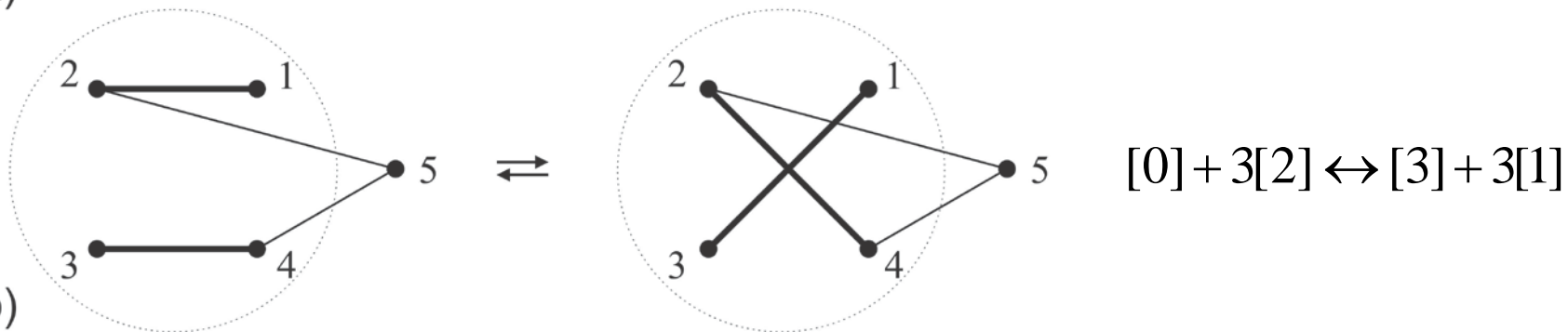
- Мотив как локальная топологическая характеристика сети
- «Суперсемейства»



Моделирование: граф Эрдеша-Реньи

undirected subgraphs-triads	 [0]	 [1]	 [2]	 [3]
concentration	c_0	c_1	c_2	c_3

(a)

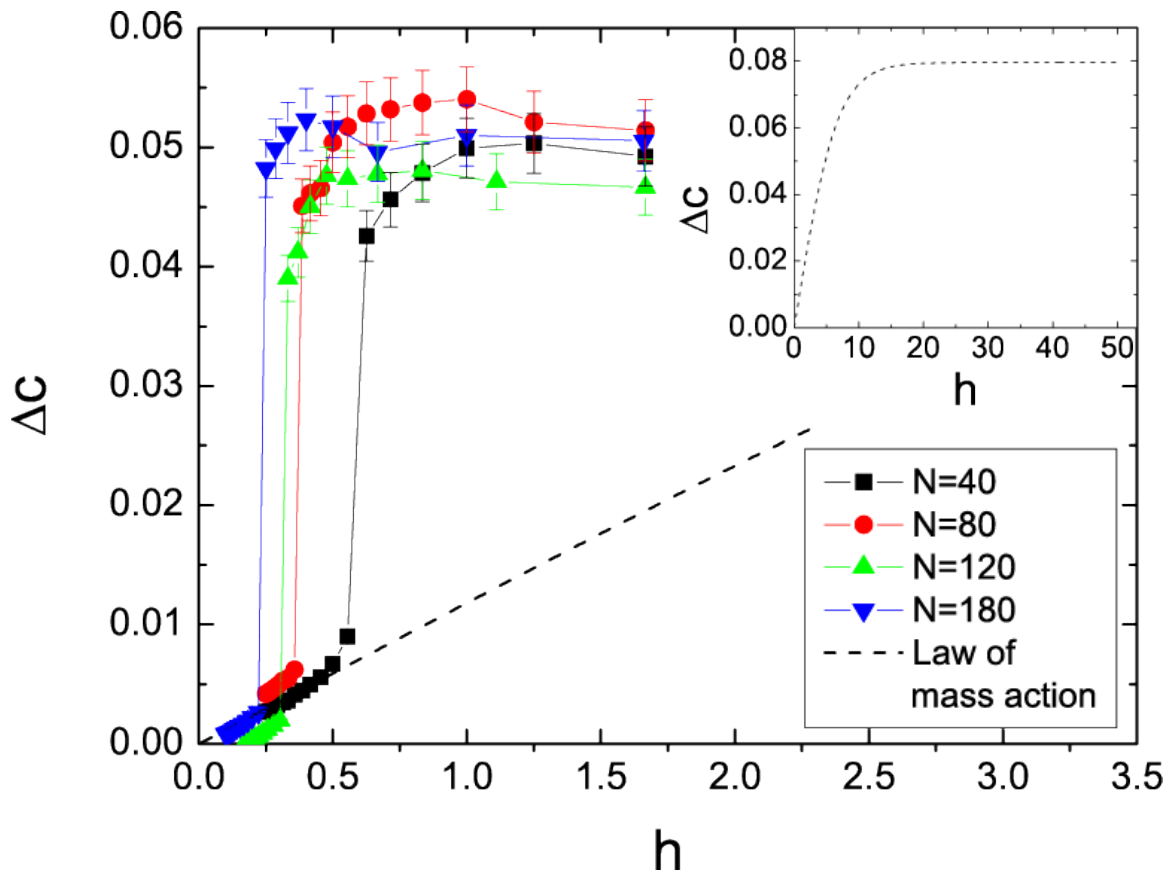


(b)

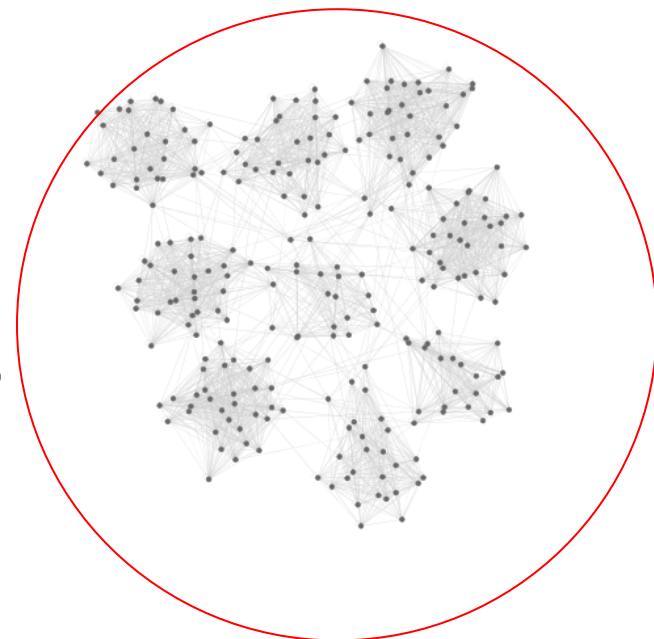
- «Притяжение» к мотиву [3] в пространстве мотивов

$$\frac{p_+}{p_-} = e^{-\Delta E/T}; \quad \Delta E = -\frac{1}{2}h(\Delta M_3 - \Delta M_0)$$

Результаты численного моделирование

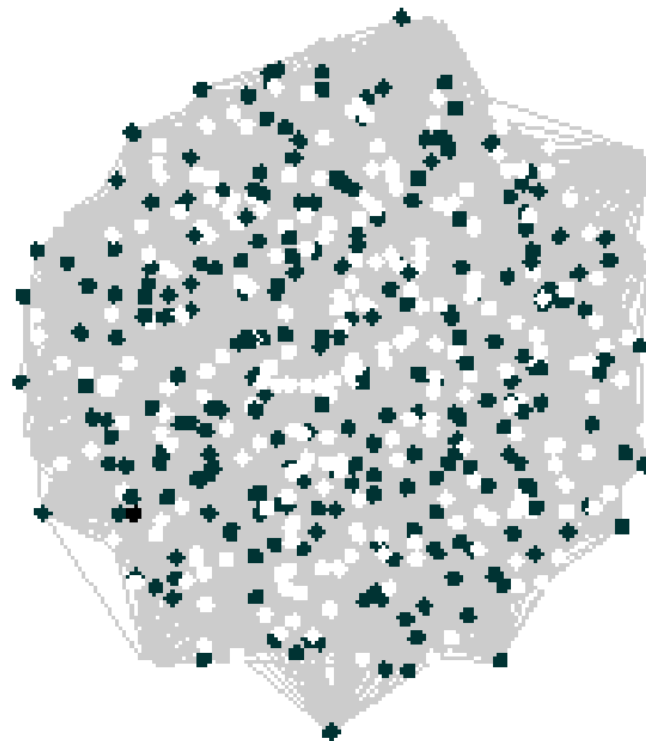


- Нарушение закона действующих масс: фазовый переход
- Кластеризация сети



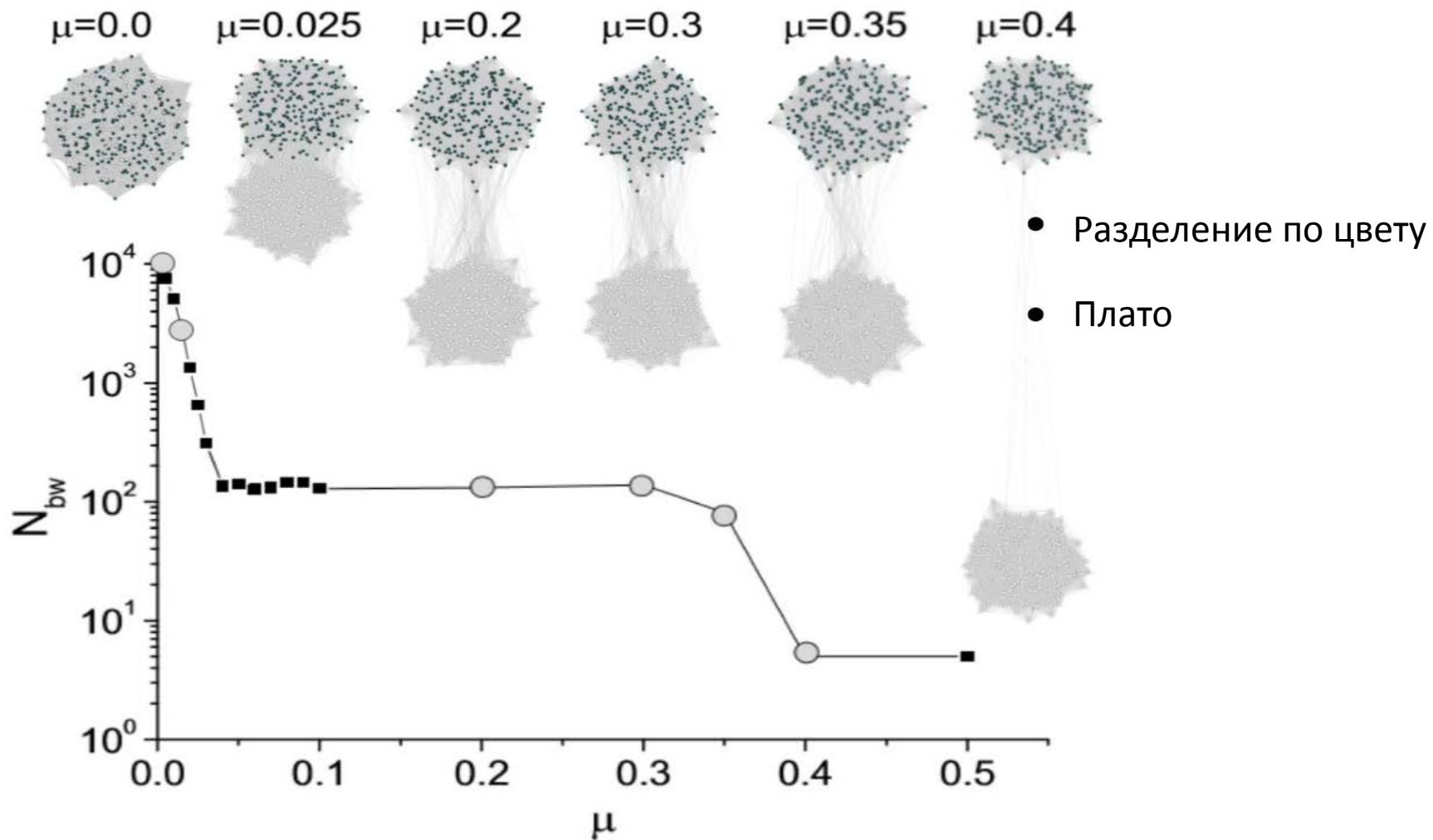
Двухцветные случайные сети

- два типа вершин
- энергия системы определяется попарным взаимодействием троек вершин одного цвета
- Алоновская динамика переключения связей

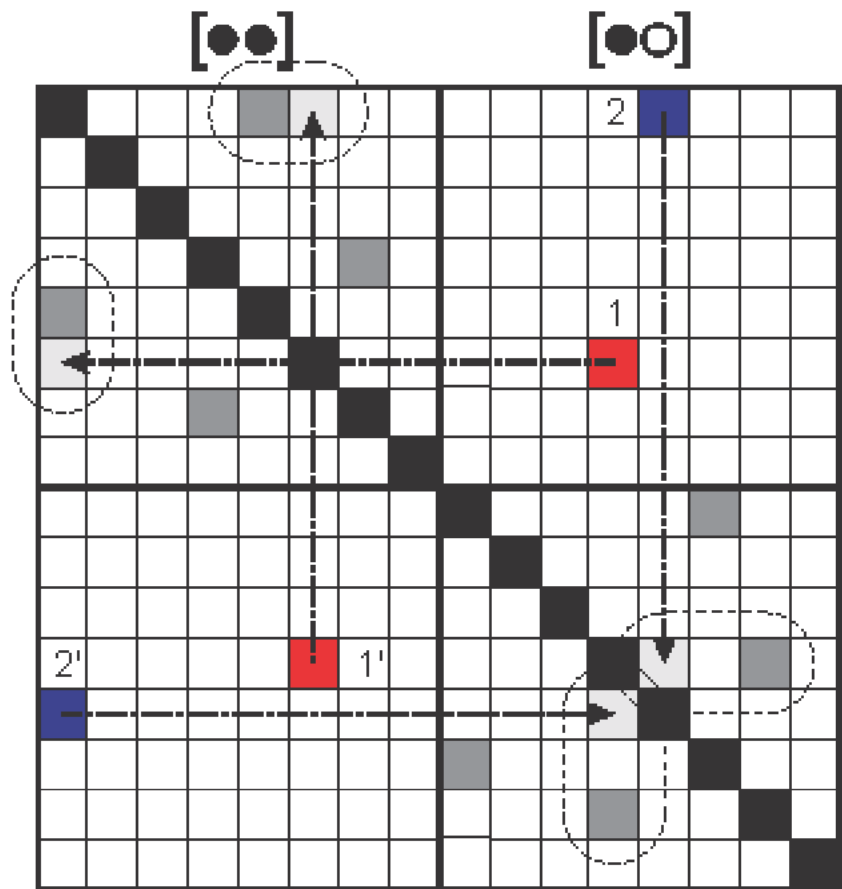


$$P = e^{\beta \Delta N}; \quad \Delta N = N^1_{\text{triads}} - N^2_{\text{triads}}$$

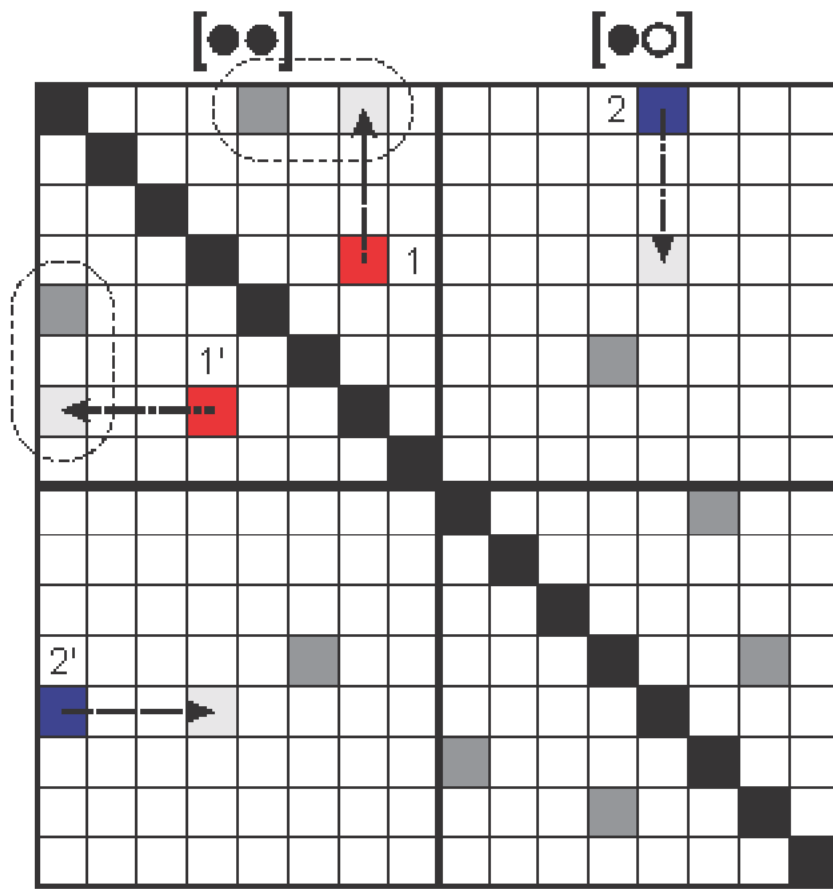
Численное моделирование: «плато»



Аналитическое описание



(a) [○•] [○○]



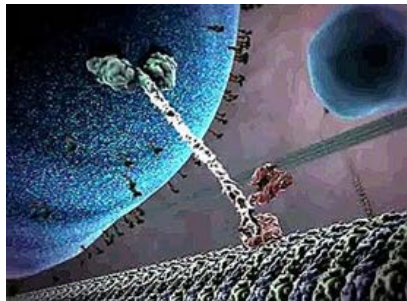
(b) [○•] [○○]

Молекулярные машины

Машина – это устройство, преобразующее тепловую энергию в механическое движение,

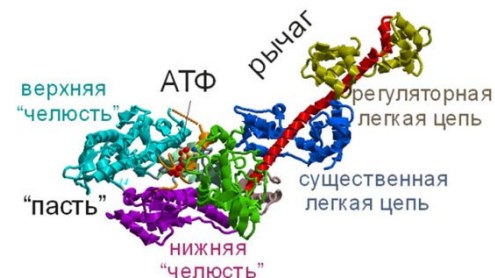
...

Молекулярная машина - структура, преобразующая возмущение быстрых степеней свободы (не обязательно локальное) в направленное “квазимеханическое” движение определенных субъединиц вдоль определенных медленных степеней свободы (одной, двух, в общем, нескольких) .



кинезин – действует как “шагающий тягач”. Осуществляет перемещение клеточных субъединиц по микротрубочкам, “сжигая” АТФ

миозин – действует как “шарнирный рычаг”. Осуществляет функцию мышечного сокращения, “сжигая” АТФ



Эластичные сети

Nonlinear relaxation dynamics in elastic networks and design principles of molecular machines

Yuichi Togashi, and Alexander S. Mikhailov

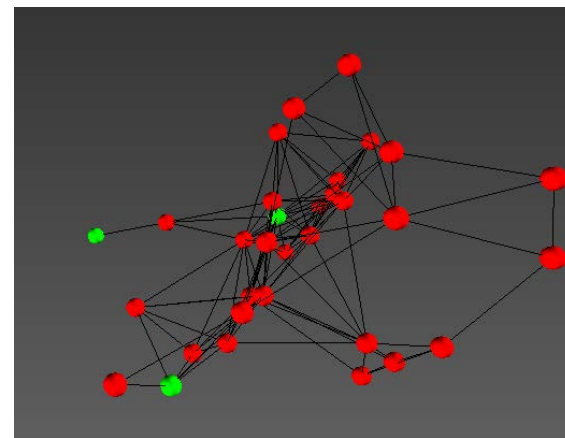
PNAS 2007;104:8697-8702; originally published online May 16, 2007;
doi:10.1073/pnas.0702950104

Уравнения для движения узлов под действием упругих сил (в сильно демпфированном приближении):

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

\mathbf{R}_i - положение i -ого узла сети, $\mathbf{R}_i^{(0)}$ -его равновесное положение, a_{ij} -элемент матрицы смежности (связей) сети.

Представление молекулярной структуры сетью (набор узлов со связями)



Для малых отклонений $\mathbf{r} = |\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_i^{(0)}|$ ($|\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_i^{(0)}| / |\mathbf{R}_i^{(0)}| \ll 1$):

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

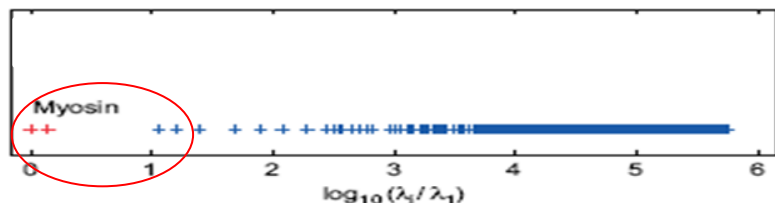
Спектр собственных значений матрицы линеаризации Λ определяет характерные времена релаксации нормальных релаксационных мод.

Динамические свойства

Yuichi Togashi, and Alexander S. Mikhailov

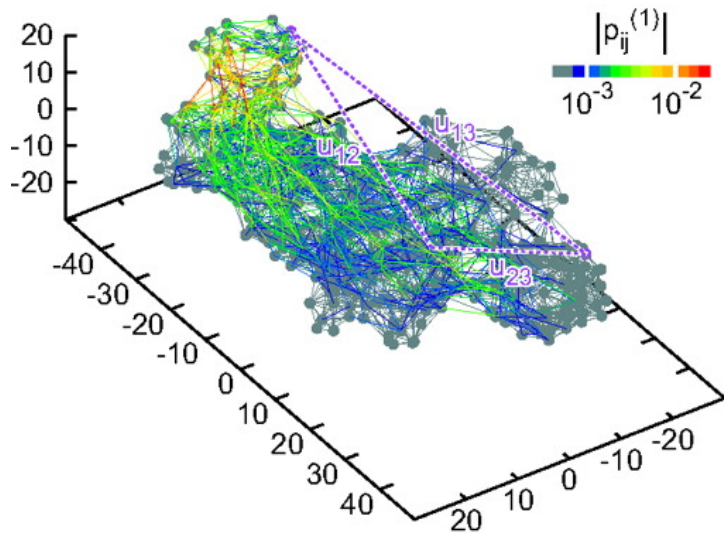
PNAS 2007; 104:8697-8702; originally published online May 16, 2007;

1. Большая спектральная щель, отделяющая самыми медленные релаксационные моды от остальных.

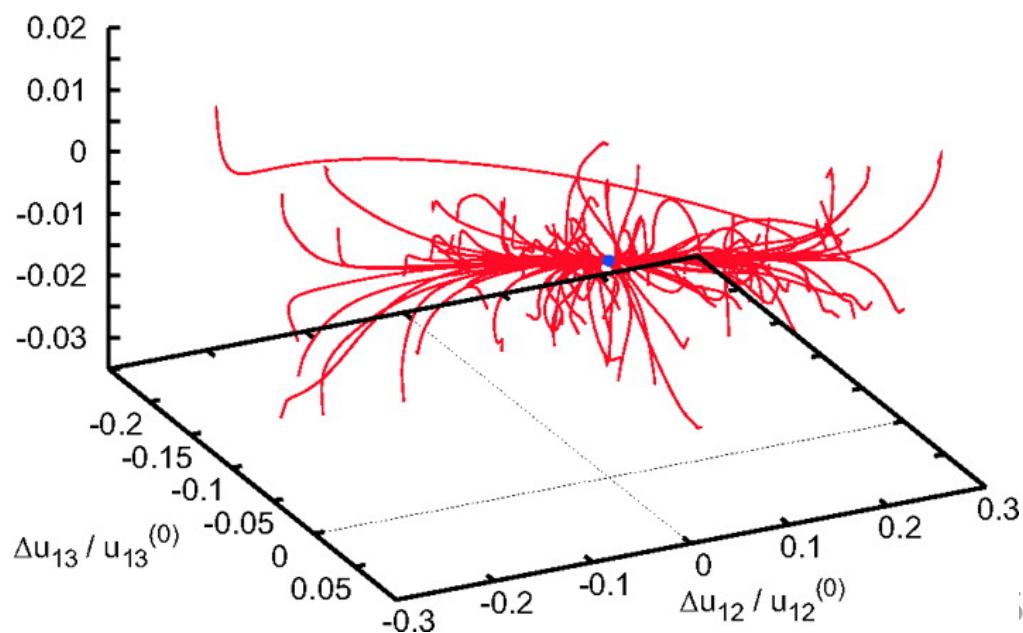


2. Низкоразмерное притягивающее многообразие: - траектории вначале быстро притягиваются к низкоразмерному подпространству самых медленных степеней свободы, и затем, оставаясь в нем, медленно стягиваются к точке равновесия .

a



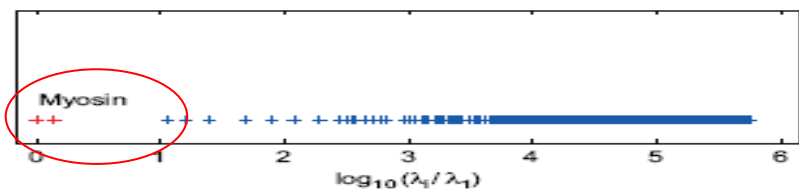
b $\Delta u_{23} / u_{23}^{(0)}$



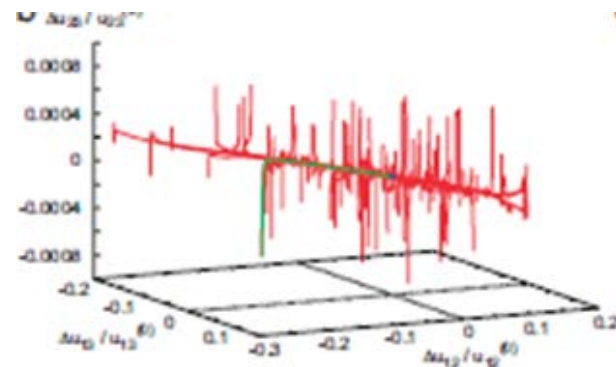
Построение нано-машины: равновесная глобула

спектр релаксационных мод

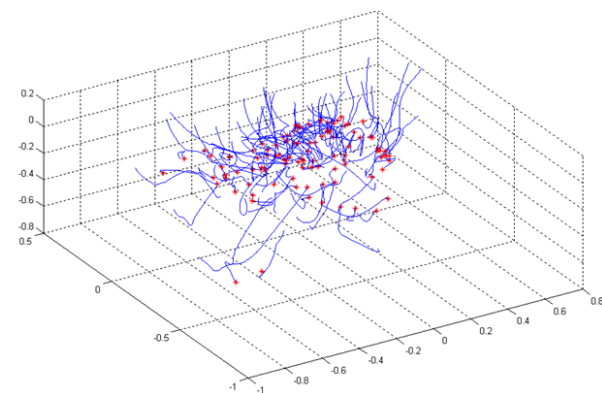
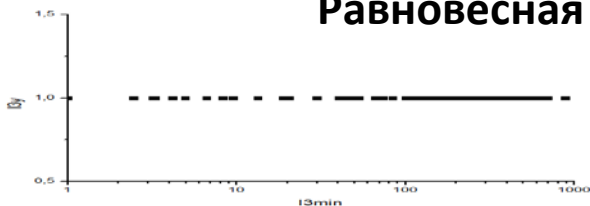
Белок - нано-машина



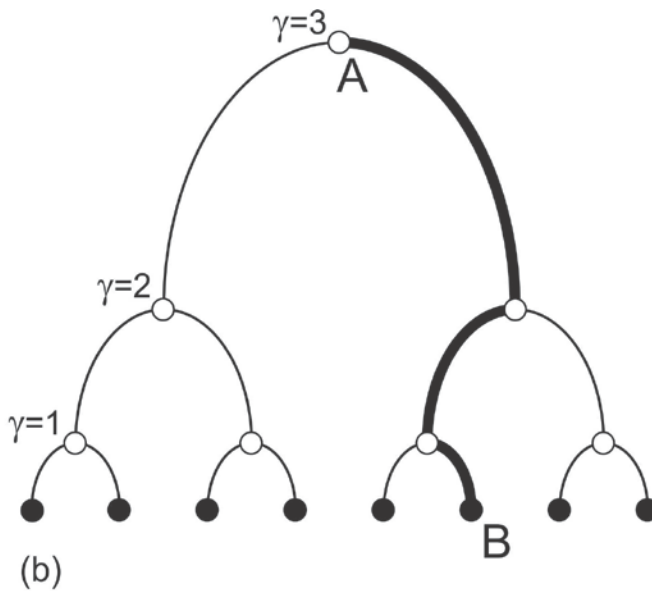
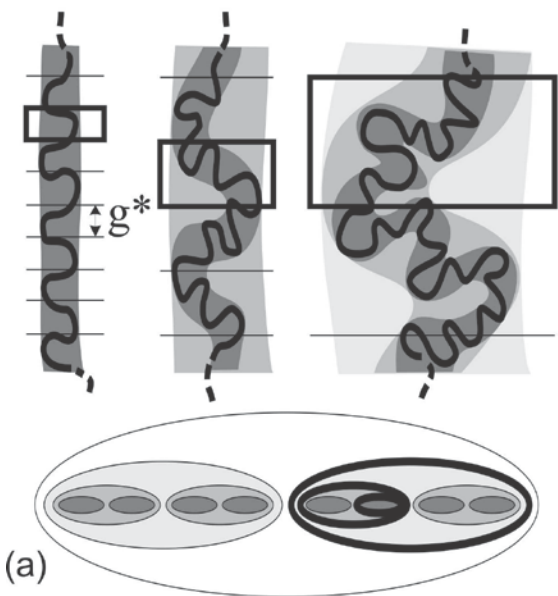
динамика



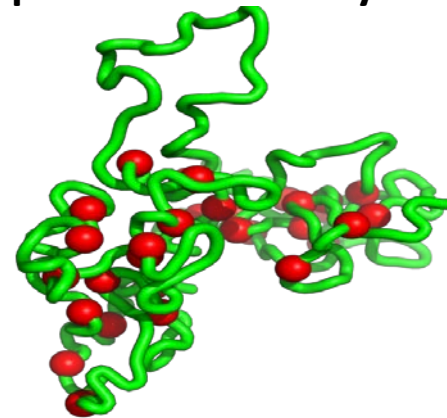
Равновесная полимерная глобула



Построение наномашины: фрактальная глобула

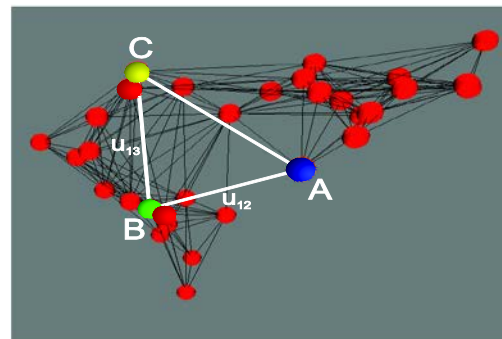
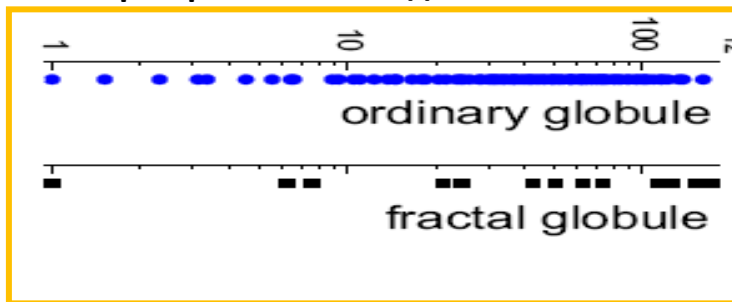


фрактальная глобула



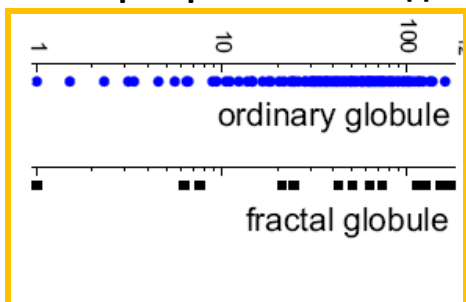
и ее эластичная сеть

спектр нормальных мод



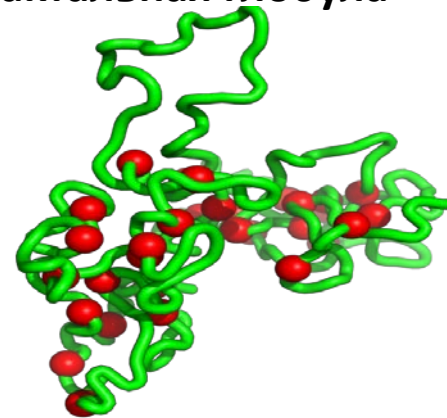
Молекулярные машины

спектр нормальных мод



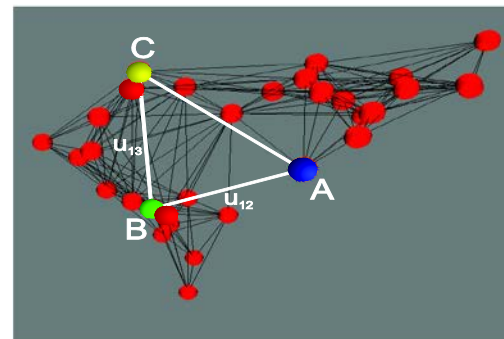
Большая спектральная щель,
отделяющая самую медленную
релаксационную моду от остальных

фрактальная глобула



Низкоразмерное
(одномерное) динамическое
многообразие с большим
бассейном притяжения

и ее эластичная сеть



чем-то напоминает
МИОЗИН

Базовые публикации

1. S. K. Nechaev, M.V. Tamm, O.V. Valba *"Statistics of noncodingRNAs: alignment and secondary structure prediction"*, J. Phys. A: Math. Theor. 44 (2011)
2. O.V. Valba, M.V. Tamm, S. K. Nechaev, *"New Alphabet-Dependent Morphological Transition in Random RNA Alignment"* Physical Review Letters, 109, 018102 (2012)
3. A.Y. Lokhov, O.V. Valba, S. K. Nechaev, M.V. Tamm, *"Phase transition in random planar diagrams and RNA-type matching"*, Physical Review E, 88, 052117 (2013)
4. M.V. Tamm, A.B. Shkarin, V.A. Avetisov, O.V. Valba, S.K. Nechaev, *"Islands of stability in motif distributions of random networks"*, Physical Review Letters, 113, 095701 (2014).
5. V. A. Avetisov, V. I. Ivanov, D. A. Meshkov, S. K. Nechaev. *Fractal Globules: A New Approach to Artificial Molecular Machines.*// Biophysical J. , V. 107, pp 2361-2368

Темы исследований

1. Проект искусственной молекулярной машины (Аветисов В.А.)
2. Исследование сложных сетей с безмасштабным распределением узлов по связности в большом каноническом ансамбле (Тамм. М.В.)
3. Исследование процесса локализации на графах сложной топологии (Тамм. М.В.)
4. Кластеризация в случайных сетях различной топологии (Вальба О.В.)
5. Анализ алгоритмов поиска кластеров в сети (Вальба О.В.)