ХИМИЧЕСКАЯ ФИЗИКА, 2023, том 42, № 6, с. 40–62

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА В.И. ГОЛЬДАНСКОГО

УДК 577:541.124

ПОЧЕМУ БЕЛОК СВОРАЧИВАЕТСЯ В УНИКАЛЬНУЮ 3D-СТРУКТУРУ? И НЕ ТОЛЬКО ЭТО...

© 2023 г. К. В. Шайтан*

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

**E-mail: shaytan@ya.ru*

Поступила в редакцию 11.01.2023;
после доработки 18.01.2023;
принята в печать 20.01.2023

В статье кратко рассмотрена история развития представлений о динамике белков и других биополимеров и отмечен существенный вклад В.И. Гольданского в организацию и проведение этих исследований в нашей стране. Обсуждается современное развитие более ранних представлений о динамике биополимеров и фолдинге белков. Показано, что фолдинг не является изолированной проблемой и связан с фундаментальными динамическими свойствами линейных полимеров в конденсированной фазе. Аналитическими методами с использованием подходов, основанных на многомерной геометрии, показано, что вязкость среды является одним из важнейших факторов, который определяет правила движения репрезентативной точки по ультрамногомерной поверхности потенциальной энергии (ППЭ). Эти правила приводят к концентрации траекторий в тех областях конфигурационного пространства макромолекулы, которые соответствуют относительно гладким участкам ППЭ, что важно для понимания причин устойчивости результатов расчетов больших систем методом молекулярной динамики, несмотря на принципиальную неточность имеющихся силовых полей. В статье кратко описывается также новый подход к определению и изучению свойств многомерных ППЭ, который основан на особенностях топологии конфигурационного пространства линейных полимеров (биополимеров), симметрии относительно перестановок одинаковых звеньев цепи и теории Морса для изучения топографии многомерных поверхностей. При определенных условиях этот подход дает полезные результаты для топографии ППЭ и поверхности свободной энергии (ПСЭ) макромолекулы и позволяет с единых позиций связать между собой весьма разнородные результаты экспериментов по фолдингу белков. При этом появляется новая постановка для ряда принципиальных и дискуссионных вопросов, связанных с физическими закономерностями формирования живых систем. В частности, прослеживается связь между температурным режимом на планете и химической реализацией энергии невалентных взаимодействий в макромолекуле, которые необходимы для формирования уникальных пространственных структур биополимеров.

Ключевые слова: динамика белка, поверхность потенциальной энергии, энергетические ландшафты, симметрия и вязкость, фолдинг и рефолдинг белков, молекулярная динамика полимеров, силовые поля, стрела физико-химической молекулярной эволюции.

DOI: 10.31857/S0207401X23060109, **EDN:** UILUTU

ВВЕДЕНИЕ

Современная биология переживает интересный этап развития. Идет накопление огромного объема информации о самых различных биосистемах. Но этот прогресс пока не сопровождается генерацией новых идей [1]. Остаются без ответа и даже без конкретной постановки фундаментальные вопросы, связанные с физическими механизмами формирования и взаимного согласования пространственных структур биообъектов на различных уровнях организации – от макромолекулярного в клетке до макроструктур в организме. Создается впечатление, что в настоящее время мы уже достаточно много знаем, но мало что понимаем в самых базовых физических принципах целостной организации живых систем. В этом отношении показателен пример наиболее элементарного с точки зрения биологии процесса – формирования уникальных пространственных структур белков (и вообще биополимеров) в результате спонтанного фолдинга (folding – сворачивание, укладка). После известных исследований (отмеченных Нобелевской премией в 1972 г.) [2] стало понятно, что существуют физические закономерности, которые при выполнении определенных внешних условий приводят развернутую структуру длинного линейного биополимера (полипептида) в устойчивую уникальную про-

странственную конфигурацию (конформацию), причем получаемая в результате фолдинга 3D-структура определяется конкретной аминокислотной последовательностью. Считается, что белок сворачивается в пространственную структуру, которая является термодинамически равновесной [2], т.е. отвечает минимуму свободной энергии системы. В некотором смысле фолдинг биополимера напоминает кристаллизацию, когда атомы в растворе спонтанно формируют строго определенную кристаллическую решетку. Замечено, что часто пространственная укладка атомов в кристалле такова, чтобы плотность упаковки шаров (атомов) была максимально компактной. Это позволяет формулировать некие правила [3], которые неплохо работают для относительно простых соединений.

С биополимерами ситуация иная. Например, полипептидную цепь можно представить как цепь, состоящую из шариков практически одинакового размера (~3 Å) с маленькими "пупырышками" – атомами водорода. Но представления о плотной укладке шаров здесь совершенно не работают, так как атомы соединены валентными связями, которые ограничивают стерические возможности для укладки в 3D-структуру. За прошедшие несколько десятилетий с момента осознания принципиальной важности для функционирования живых систем процесса фолдинга и возникающих в связи с этим физических проблем [4–17] был накоплен большой и разнообразный экспериментальный материал [5, 6] и сформулированы весьма общие концепции для объяснения наблюдаемых явлений [5–18], о сути которых будет сказано ниже.

При обсуждении физических причин и закономерностей фолдинга мы исходим из базовых представлений о динамике линейной полимерной и биополимерной цепей и основных физических и физико-химических параметрах, которые регулируют динамическое поведение такого рода многоатомных объектов. Отметим, что понимание закономерностей фолдинга важно не только с точки зрения организации и функционирования живых систем. Другие, весьма разнообразные молекулярные системы склонны к пространственной самоорганизации. В последние годы активно изучаются так называемые "умные" полимеры и системы на их основе [17, 19]. Например, еще лет 10 назад никто и подумать не мог, что полимеры типа сополимеров стирола и малеиновой кислоты за счет тонкого баланса кулоновских сил и гидрофобных эффектов [20] способны при динамическом взаимодействии с клеточной стенкой спонтанно вырезать из биомембраны и стабилизировать липодиски размером ~150 Å, в том числе и с включенными в них мембранными белками, что можно использовать в препаративных целях и структурных исследованиях [21].

ДИНАМИКА И ЭЛЕМЕНТАРНЫЕ ПРОЦЕССЫ В БИОПОЛИМЕРАХ

Современный этап развития представлений в области физико-химической биологии, касающийся самых фундаментальных закономерностей формирования пространственной структуры и механизмов функционирования биомакромолекул и их комплексов, был в значительной степени подготовлен работами в области динамики белков, изучения их конформационной подвижности современными физическими методами и методами компьютерного молекулярного моделирования [22–24]. Активность исследований в этом направлении резко выросла во всем мире, начиная с середины 70-х и в 80-х годах прошлого века. Многие известные исследователи, работавшие в области атомной физики, в это время переключили свои интересы на область биологии и привнесли в нее разработанные в атомной и молекулярной физике методы точных физических измерений. Здесь можно упомянуть разнообразные методы мессбауэровской спектроскопии и рассеяния мессбауэровского излучения [25–30], спектрально-кинетические методы для изучения внутрибелковых процессов с использованием импульсных лазерных технологий на примере диффузии лигандов [31, 32], переносе электрона [33] и др.

В связи с этими достижениями в изучении динамики биополимеров нельзя не отметить роль академика В.И. Гольданского (см., например, [25–29, 33]), 100-летию со дня рождения которого и посвящается эта работа. Во многом именно благодаря усилиям В.И. Гольданского все эти годы наша наука была достойно представлена в международной кооперации ученых в данной области. Обращаясь к событиям почти 40-летней давности, можно сказать, что благодаря редкому дару научной дипломатии В.И. Гольданский смог организовать взаимодействие между учеными разных стран таким образом, что отечественная наука получила мощный импульс развития в самых современных по тем временам направлениях теоретической биологии и биофизики. Это было непростое время для нашей науки (впрочем, когда оно было простым?). Нарастало отставание в приборной базе, обеспечении реактивами и пр. Наше сотрудничество с такими яркими мировыми лидерами, как Нобелевский лауреат Р. Мессбауэр [26, 30] (ФРГ) и Г. Фрауэнфельдер [31, 32] (США), их учениками и коллегами, было чрезвычайно важно как для развития новых научных направлений, так и поднятия мирового престижа отечественной науки. Причем от российских ученых исходили не только первоклассные экспериментальные работы, но и принципиально новые идеи и теоретические разработки о динамическом устройстве биополимеров и связи динамики

макромолекул с функциональной активностью [34–44]. Не случайно летом 1991 г. в Черноголовке собрался первый (и, к сожалению, последний) советско-американский симпозиум по динамике белков, на котором присутствовали практически все мировые лидеры этого направления и представительная делегация Научного фонда США (подробнее см. статью Ю.Ф. Крупянского в этом выпуске журнала). Это мероприятие произвело на всех весьма благоприятное впечатление. Когда в феврале 2016 г. нам довелось по приглашению одного из активных участников этого сотрудничества У. Итона (W. Eaton) выступать на его известном семинаре по химической физике биосистем в National Institute of Health (США, Бетесда), то присутствующими высказывались пожелания, что хорошо было бы в России опять повторить такой симпозиум...

Даже после известных событий конца 1991 г. и последовавшего глубочайшего кризиса отечественной науки В.И. Гольданский продолжал оставаться центром притяжения российских и западных ученых, которые занимались передовыми исследованиями в области структурной динамики биополимеров. Благодаря созданной В.И. Гольданским атмосфере активного научного поиска и международного научного сотрудничества достижения российских ученых и сами эти направления не потерялись в кризисные годы и были продолжены. Новый этап развития работ в области структуры и динамики биополимеров и их комплексов основан на использовании современной экспериментальной базы [45], применении суперкомпьютерных технологий [46] и новых математических и физических идеях устройства биосистем на молекулярном уровне.

Ниже мы рассматриваем некоторые развиваемые нами в последние годы новые подходы к постановке задач и теоретическим представлениям о динамике биополимеров и механизмах самоорганизации их пространственной структуры [47–51]. Несмотря на повальное увлечение в последние годы молекулярным моделированием с использованием высокопроизводительных вычислений, мы полагаем, что современные аналитические (математические) методы себя далеко не исчерпали, а в ряде случаев остаются пока единственным инструментом для поиска ответов на наиболее трудные вопросы динамики биополимеров и молекулярной организации живых систем. В качестве примера перечислим 10 таких проблем, на которые непонятно как можно было бы конкретно ответить с традиционных позиций.

1. Биополимеры, которые являются основой для функционирования живых систем (ДНК, РНК, белки) представляют собой длинные линейные полимеры, каждый из которых построен из нескольких типов мономерных звеньев. Для этих полимеров и их комплексов свойственно образование специфических (уникальных) пространственных структур. Функциональная активность этих макромолекул теснейшим образом связана с возможностью формирования такого рода 3D-структур. И первый вопрос на пути понимания физических принципов, лежащих в основе живого, состоит в следующем – имеются ли у линейных полимеров некие общие физические особенности, которые могут оказаться полезными для их использования в живых системах? И если есть, то при каких условиях они могут проявиться?

2. Как известно, биополимеры построены из хиральных мономерных звеньев. Мы намеренно здесь не касаемся вопроса о причинах и механизмах выбора в процессе молекулярной эволюции мономерных единиц с определенным знаком хиральности [52–54]. Но наш вопрос заключается в поиске физической причины, которая определила использование именно хиральных структур для биополимеров или почему для биополимеров нельзя было ограничиться зеркально симметричными структурами?

3. В настоящее время известны пространственные структуры почти 200 тыс. биополимеров и их комплексов. Следует заметить, что в их укладках преобладают различные спиральные структуры. Есть ли общая для всех этих структур физическая причина столь частого использования разнообразных спиральных мотивов?

4. При сворачивании полимерной цепи репрезентативная точка движется по ультрамногомерной поверхности потенциальной энергии. Почему биополимерная цепь при сворачивании не запутывается и почему наблюдаются случаи с резко различными временами сворачивания (от относительно редких значений порядка наносекунд до типичных миллисекунд)? Этот вопрос тесно связан с другим. Для многомерной поверхности потенциальной энергии биополимеров, которые за разумное время сворачиваются в уникальные пространственные структуры, около 30 лет назад был предложен принцип определенного устройства этих поверхностей в виде относительно гладкой воронки (принцип минимальной фрустрации энергетической воронки [8–11]). Есть ли физические причины, по которым для полимерных структур определенного типа этот принцип справедлив и чем выделены эти полимеры?

5. Многомерная поверхность потенциальной энергии для биополимера, который сворачивается в уникальную пространственную структуру, должна быть устроена по принципу энергетической воронки. Вместе с тем многочисленные эксперименты по кинетике фолдинга показывают, что поверхность свободной энергии для этого процесса имеет вулканообразный профиль [5, 6], который требует преодоления некоторого энерге-

тического барьера для биополимерной цепи перед переходом в состояние, из которого возможен фолдинг. Считается, что этот барьер имеет энтропийную природу. Является ли вулканообразный профиль поверхности свободной энергии следствием общих физических закономерностей, которые регулируют процесс фолдинга для линейных полимеров? Какими физическими характеристиками биополимера определяется высота этого энтропийного барьера?

6. При мягкой денатурации белков в растворе происходит разрушение пространственной структуры и переход полимерной цепи в состояние, близкое к клубковому. После нейтрализации денатурирующего агента наблюдается процесс рефолдинга и сворачивание полимерной цепи в исходную 3D-структуру. Однако замечено, что быстрое силовое разворачивание белковой цепи, например атомно-силовым микроскопом, переводит полимерную цепь в конформации, из которых рефолдинга не происходит [55, 56]. Другими словами не все развернутые состояния полимерной цепи эквивалентны с точки зрения фолдинга или сворачивания в уникальную пространственную структуру. Возникает вопрос, при каких условиях и для каких систем могут проявиться физические закономерности дифференциации развернутых (денатурированных) состояний биополимерной цепи, которые на первый взгляд кажутся полностью случайными? В чем причина неспособности белка к рефолдингу после быстрого силового разворачивания его 3D-структуры? С этим мы тесно связываем и другой вопрос – о механизме котрансляционного фолдинга [57], когда конформации полипептидной цепи, которые получаются в процессе ее биосинтеза на рибосоме, оказываются благоприятными для последующего сворачивания этой цепи в уникальную пространственную структуру. При каких условиях возникает физическая причина для связи между механизмом биосинтеза белка и его фолдингом?

7. Существующий вариант жизни на нашей планете тесно связан с наличием достаточного количества жидкой воды. Большую роль в стабилизации пространственных структур биополимеров играют водородные связи с энергией ~5 ккал/моль [3]. С другой стороны, первичные последовательности белков построены из альфа-аминокислот. В этом случае в основной цепи каждый аминокислотный остаток имеет две степени свободы – углы поворотов вокруг двух одинарных связей (углы ϕ и ψ). В принципе, использование, например, для построения структур "белков" бета-аминокислот, у которых имеются три подобных степени свободы, могло бы дать много больше возможностей для эволюции и естественной инженерии разнообразных 3D-структур. Природа остановилась только на альфа-аминокислотах. Есть ли физическая причина (и в чем она) выбора именно альфа-аминокислот (а не, например, их бета-аналогов) при построении белковых структур?

8. В обсуждаемом выше контексте интересно оценить, насколько критичны температурные условия для формирования уникальных 3D-структур линейными полимерами? Есть ли физические и количественные связи между диапазоном температур на планете и химическим составом линейных полимеров, которые для проявления функциональной активности должны формировать уникальные 3D-структуры?

9. Характерной чертой известных нам живых систем является использование для обеспечения разнообразных функций линейных полимеров, которые в заданном диапазоне внешних условий формируют уникальные пространственные структуры. Если с этой точки зрения взглянуть на проблему возникновения жизни [58, 59], то возникает вопрос о наличии фундаментальных физических закономерностей, которые шаг за шагом в ходе физико-химической эволюции приводят к полимерным макромолекулам, способным спонтанно сворачиваться в уникальные 3D-структуры. В свою очередь, подобные макромолекулярные образования, являясь некими первичными "кирпичиками", могли бы химически эволюционировать, вступать во взаимодействия, приводя к протоформам биоструктур и далее. Тем самым возникает вопрос о возможном существовании физических закономерностей, которые могут определять конструктивное для биологии направление добиологической молекулярной эволюции.

10. Многие значимые и полезные результаты в современной биологии получены методами компьютерного молекулярного моделирования, которые в значительной мере основаны на молекулярной динамике (МД), то есть решении системы классических уравнений движения для системы из большого числа атомов. Ключевым моментом здесь является точное знание сил, которые действуют на каждый атом в текущей конфигурации системы в заданный момент времени. Эти силы задаются как отрицательные градиенты многомерной функции (поверхности) потенциальной энергии системы, которая зависит от координат всех атомов. Даже для систем, состоящих из сотни и более атомов, задание в общем виде 300-мерной функции и работа с ней непосильна для самых совершенных компьютеров без кардинальных упрощений. Одно из наиболее существенных упрощений при моделировании биополимерных систем состоит в оценке вклада невалентных взаимодействий в потенциальную энергию через сумму парных атом-атомных потенциалов [60, 61]. При этом параметры этих потенциалов определяются калибровкой (иначе говоря, подгонкой), которая работает при вычислении некоторых стандартных характеристик для узкого класса систем [62].

С другой стороны, для системы, состоящей, например, из нескольких тысяч атомов (не очень большой белок), число слагаемых в сумме парных взаимодействий будет несколько миллионов. Даже если принять, что точность определения каждого из этих парных потенциалов составляет доли процента (в самом оптимистичном варианте), то понятно, что подобные суммы мало контролируемы, не говоря уже об их градиентах. С этой точки зрения результаты молекулярной динамики можно было бы признать сплошными артефактами. Однако в целом ряде случаев (далеко не во всех) мы видим хорошую предсказательную силу расчетов методом МД [20, 63]. Налицо определенный парадокс: не должно быть, но получается. Вопрос состоит в понимании физических причин успеха правильно проведенных расчетов методом молекулярной динамики и понимании проблемы в целом – что нужно принимать во внимание, дабы избежать явных артефактов при молекулярном моделировании сложных биополимерных систем?

Мы привели пример, состоящий из 10 достаточно разнородных вопросов (их на самом деле много больше), но, как это ни странно, они могут быть рассмотрены с единых позиций на основе вполне понятной и хорошо известной физики с использованием математических идей. Последние базируются на понятиях симметрии [64, 65], топологии конфигурационного пространства линейных полимеров [66], асимптотических свойствах многомерных поверхностей [67] и теории Морса [68] для описания топографии многомерных поверхностей (в данном случае поверхностей потенциальной энергии биополимера). Ниже мы кратко обобщим полученные нами в этом направлении результаты [47–51] и наметим возможные пути дальнейшего развития этой области науки.

ЭФФЕКТЫ ВЯЗКОСТИ И КИНЕМАТИЧЕСКИЕ СВЯЗИ

Кинематические связи в вязкой среде

Эффекты вязкости в динамике и кинетике внутрибелковых процессов изучались и обсуждались в основном с точки зрения наблюдаемых зависимостей констант скоростей от вязкости [7, 31, 32, 69]. Согласно известной теории Крамерса [70], скорость преодоления активационного барьера в вязкой среде должна быть обратно пропорциональна вязкости среды. Но для внутрибелковых процессов обычно получалась обратно пропорциональная зависимость от вязкости в степени, близкой к 1/2. Этому эффекту было несколько объяснений [36, 43, 71], на которых мы не будем останавливаться. По данным работы [69] характерное время фолдинга примерно пропорционально вязкости. С другой стороны, из более

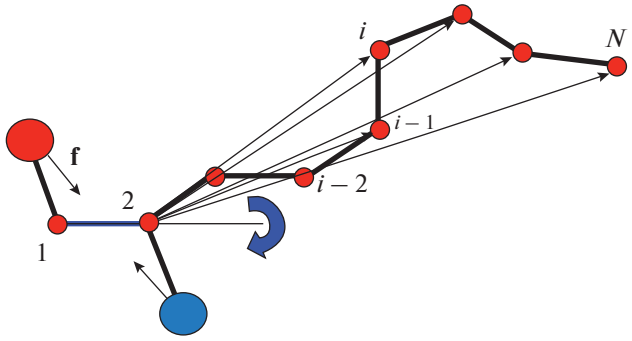

Рис. 1. Пространственная конфигурация полимерной цепи. Узлы 1 и 2 закреплены. Повороты вокруг связи 1–2 происходят под действием сил взаимодействия **f** между боковыми группами. Линейные скорости движения удаленных узлов цепи и силы трения растут пропорционально соответствующим расстояниям узлов цепи от оси поворота. Уменьшение скорости диссипации энергии и согласование этой скорости со скоростью убывания потенциальной энергии цепи возможно при уменьшении линейной скорости удаленных от оси вращения узлов за счет подстройки или корреляции поворотов по другим связям.

ранних теорий как-то совершенно выпал общий анализ влияния вязкости на конформационную динамику полимеров и биополимеров, хотя некоторые неожиданные и интересные обсуждения были [11]. Практически все биологически значимые процессы происходят в конденсированных (жидких) средах. И влияние эффектов вязкости оказывается довольно разнообразным [47, 51].

Рассмотрим длинную шарнирно-сочлененную цепь, помещенную в вязкую жидкость. Зададимся вопросом, как будут двигаться звенья такой цепи при поворотах вокруг связей, соединяющих узлы цепи? Задача кажется очень сложной (и это в самом деле так), если мы интересуемся детальным описанием движений звеньев. Подойдем к этой проблеме с другой стороны. Есть ли ограничения на движения узлов цепи (рис. 1)?

Будем поворачивать одно из звеньев цепи, которое расположено на рис. 1 горизонтально. Если вязкость среды нулевая, то вслед за этим звеном будет поворачиваться весь длинный участок до конца цепи. Если вязкость большая, то свободное движение цепи невозможно. Как известно, в системе уравнений движения для узлов цепи можно пренебречь инерциальными членами [72]

$$\gamma_i \dot{\mathbf{r}}_i = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i}, \qquad (1)$$

где γ_i – коэффициент трения i-го атома; U – потенциальная энергия, зависящая от расстояний между частицами и их взаимодействия с окружающей средой; $\mathbf{r}_i$ – радиус-векторы положений частиц в пространстве. Точка сверху переменной означает, как обычно, дифференцирование по

времени. Методом молекулярной динамики показано, что для движений атомных частиц в жидкости, например воде, среда с точки зрения динамики оказывается сильно вязкой, начиная с амплитуд движения атомов порядка и более 0.45 Å [24, 73].

Скорость поворота звеньев цепи возрастает пропорционально удалению от оси вращения и в вязкой среде будет расти сила сопротивления (вязкого трения) этих звеньев цепи, которая пропорциональна линейной скорости частиц. В результате кинематической связи между узлами цепи вынужденно начнутся взаимные согласования поворотов звеньев, чтобы минимизировать потери энергии на трение.

Закрепим на рис. 1 положения узлов 1 и 2 в начале цепи и будем полагать, что за счет взаимодействия боковых групп происходит поворот вокруг связи. В однородной вязкой среде система является изотропной относительно поворотов вокруг оси 1–2. Так как система симметрична относительно поворотов по оси вдоль связи 1–2, то проекция на эту ось суммы моментов сил взаимодействия между узлами при спонтанном сворачивании цепи равна нулю [72]:

$$\dot{\boldsymbol{\phi}}_1 \sum_i \left[\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \mathbf{r}_i \right] = 0.$$

Тем самым, согласно уравнениям (1), сохраняется и равна нулю проекция суммы моментов сил трения на эту ось:

$$\dot{\boldsymbol{\phi}}_1 \sum_{i3}^{N} \gamma_i \left[\mathbf{r}_i \dot{\mathbf{r}}_i \right] = 0. \tag{2}$$

Здесь мы ввели векторы угловых скоростей поворотов вокруг связей:

$$\dot{\boldsymbol{\phi}}_i = \frac{\mathbf{b}_i}{b_i} \frac{d\phi_i}{dt}, \ \mathbf{b}_i = \mathbf{r}_{i+1} - \mathbf{r}_i. \tag{3}$$

Так как длины связей и валентные углы полагаем фиксированными, то конформационное движение, вызванное вращением вокруг первой связи распространяется вдоль цепи, причем линейная скорость движения узла i определяется как сумма вклада от скорости движения узла $i-1$ и вклада от поворота вокруг связи между узлами $i-2$ и $i-1$ в соответствии с формулой

$$\dot{\mathbf{r}}_i = \dot{\mathbf{r}}_{i-1} + \left[\dot{\phi}_{i-2} \left(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{i-1} \right) \right] = \dot{\mathbf{r}}_{i-1} + \left[\dot{\boldsymbol{\phi}}_{i-2} \mathbf{b}_{i-1} \right]. \tag{4}$$

Подставляя выражение (4) в уравнение (2) получаем, что при произвольном распределении коэффициентов трения по узлам цепи должно выполняться соотношение

$$\left[\dot{\boldsymbol{\phi}}_1 \mathbf{r}_i \right] \left(\dot{\mathbf{r}}_{i-1} + \left[\dot{\boldsymbol{\phi}}_{i-2} \mathbf{b}_{i-1} \right] \right) = 0. \tag{5}$$

Следовательно, вклад в скорость движения узла i от поворота вокруг связи между узлами $i-2$ и $i-1$ должен определенным образом компенсировать линейную скорость движения предыдущего узла $i-1$. Наиболее наглядно эту ситуацию можно представить, если все узлы цепи находятся в одной плоскости. Линейная скорость смещения узла 3 определяется только скоростью поворота вокруг связи 1–2. Направление скорости поворота по связи 2–3 в силу соотношения (5) должно быть противоположным по отношению к предыдущему направлению скорости поворота. И так далее. В результате получаем тенденцию к формированию спиральной структуры, которая является результатом равенства нулю проекции суммарного момента сил трения в данном случае на ось вращения вокруг первой связи.

Динамические эффекты вязкости на многомерных энергетических ландшафтах. Равнораспределение средних скоростей диссипации энергии по степеням свободы

Если полимерная цепь достаточно длинная, то возникает еще один интересный эффект, который относится к статистическим свойствам динамического поведения цепи и определяет правила движения репрезентативной точки по многомерной поверхности потенциальной энергии макромолекулы [47]. Для определения этих правил движения полезно использовать методы многомерной геометрии и асимптотические свойства многомерных сфер [67].

Умножим каждое из уравнений (1) скалярно на соответствующий вектор скорости и просуммируем по всем узлам. В результате получим

$$\sum_i \gamma_i \dot{\mathbf{r}}^2 = -\sum_i \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \dot{\mathbf{r}}_i. \tag{6}$$

Слева в уравнении (6) имеем величину скорости диссипации энергии макромолекулярной цепи:

$$S = \sum_i \gamma_i \left(\dot{\mathbf{r}}_i \right)^2, \tag{7}$$

а справа – скорость уменьшения потенциальной энергии этой цепи:

$$\frac{dU}{dt} = \sum_i \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \dot{\mathbf{r}}_i. \tag{8}$$

Соотношение (6) – это просто закон сохранения энергии, который перепишем в виде

$$\frac{dU}{dt} + S = 0. \tag{9}$$

Из очевидных формул (6)–(9) можно извлечь полезную информацию о динамике длинной цепи. Дело в том, что уравнения (7) и (9) можно свести к уравнениям для гиперсфер очень большой размерности. Такие гиперсферы обладают рядом интересных асимптотических свойств [67], которые позволяют устанавливать статистические за-

кономерности для переменных в этих уравнениях. На этих свойствах гиперсфер большой размерности основаны многие широко известные закономерности в статистической физике и теории вероятностей [67].

Путем замены переменных представим выражение (7) в виде уравнения единичной гиперсферы

$$\sum_{i=1}^{N}\sum_{\alpha=1,2,3} Y_{i\alpha}^2 = 1, \tag{10}$$

где мы ввели переменные, пропорциональные компонентам скоростей узлов цепи:

$$Y_{i\alpha} = \dot{r}_{i\alpha}/(\gamma_i S)^{1/2}. \tag{11}$$

Уравнение (9) в этих переменных также является уравнением гиперсферы с радиусом 1/2 и центром, который находится на расстоянии 1/2 от начала координат:

$$\sum_{i=1}^{N}\sum_{\alpha=1,2,3} (Y_{i\alpha} - L_{i\alpha})^2 = 1/4. \tag{12}$$

Мгновенное положение центра гиперсферы (12) находится на поверхности гиперсферы радиуса 1/2, вложенной в гиперсферу, определяемую выражением (10), и определяется набором компонент сил, действующих на узлы цепи в данный момент времени:

$$L_{i\alpha} = -\frac{\partial U}{\partial r_{i\alpha}}\frac{1}{2(\gamma_i S)^{1/2}}. \tag{13}$$

Заметим, что

$$\sum_{i=1}^{N}\sum_{\alpha=1,2,3} L_{i\alpha}^2 = 1/4. \tag{14}$$

Переходя на язык многомерной геометрии в пространстве скоростей, масштабированных описанным выше способом, можно представить очень сложное динамическое поведение длинной полимерной цепи в вязкой среде в виде вращения гиперсферы сохранения энергии внутри гиперсферы диссипации энергии (рис. 2).

Решение уравнений механики (1) и значения скоростей движения узлов цепи в каждый момент времени определяются координатами точки касания этих гиперсфер. Конечно, конкретная траектория движения точки касания по гиперсфере диссипации энергии нам не известна. Для этого мы должны решить уравнения движения. Однако, если число степеней свободы велико, то мы можем сделать важные статистические выводы о характере движения рассматриваемой цепи. Ключевым моментом здесь является известная теорема, изложенная в работе [67], смысл которой состоит в следующем. Если имеется физически разумная функция большого числа переменных $f(x_1, x_2,..., x_n)$ и мы рассматриваем значения

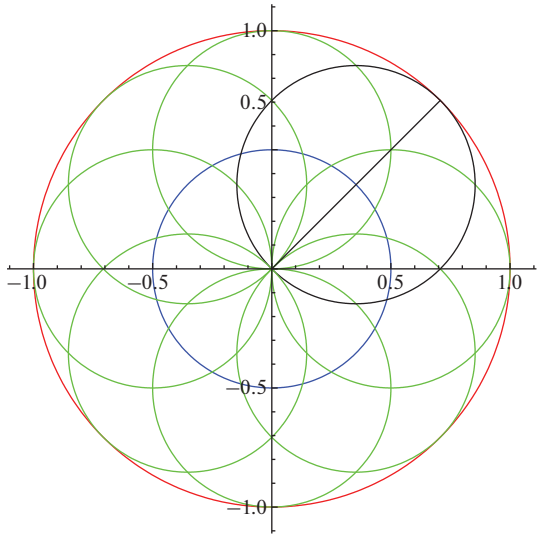

Рис. 2. Схематическое изображение единичной гиперсферы диссипации энергии (уравнение (10)) и гиперсфер (уравнение (12)) радиуса 1/2, которые касаются поверхности гиперсферы диссипации энергии и отражают закон сохранения энергии. Центр гиперсфер имеет координаты $\{L_{i\alpha}\}$ и при движении звеньев цепи движется по поверхности гиперсферы радиуса 1/2 с тем же центром в нуле, что и гиперсфера диссипации энергии.

этой функции на поверхности гиперсферы конечного радиуса a:

$$x_1^2 + x_2^2 + \ldots + x_n^2 = a^2,$$

то в пределе большой размерности $n \gg 1$ значения функции на поверхности гиперсферы будут практически постоянными. Такому факту есть не строгое, но простое объяснение. Если мы рассматриваем объем, ограниченный гиперсферой конечного радиуса, то при неограниченном возрастании размерности этот объем стремится к нулю. Это связано с тем, что в знаменателе формулы объема многомерного шара стоит гамма-функция и объем шара стремительно убывает при увеличении числа измерений.

Суть возникающего при больших размерностях эффекта состоит в следующем. При движении (поворотах вокруг связей) центр гиперсферы сохранения энергии, заданный уравнением (12), движется по поверхности гиперсферы половинного радиуса. Координаты этой точки определяются компонентами сил, которые действуют на узлы цепи, нормированы в соответствии с выражением (13) и достаточно сложным образом меняются в диапазоне от −1/2 до 1/2 как при изменении конфигурации цепи при движении, так и за счет столкновений с молекулами среды (если мы исходим из уравнений Ланжевена [47]). Некоторые отличия в распределении скоростей репрезентативной точки можно ожидать для неболь-

шого числа переменных, связанных с атомами на краях цепи, но в пределе больших значений N это принципиально не сказывается на общей физической картине конформационных движений линейного полимера. В результате при большом числе конформационных степеней свободы распределение плотности репрезентативных точек на гиперсфере диссипации энергии становится практически равномерным, что дает возможность вычислить распределение для скоростей диссипации энергии для каждого из узлов цепи.

Фиксируя одну из переменных в уравнении гиперсферы (10) и вычисляя отношение площадей соответствующих гиперсфер, получаем при $N \gg 1$ формулу для плотности вероятности скорости диссипации энергии по заданной степени свободы:

$$\rho(Y_{i\alpha}) \sim \left(1 - Y_{i\alpha}^2\right)^{3N/2} = \\ = \left(1 - \frac{\gamma_i \dot{r}_{i\alpha}^2}{3N\sigma}\right)^{3N/2} \sim \exp\left(-\frac{\gamma_i \dot{r}_{i\alpha}^2}{2\sigma}\right), \quad (15)$$

где

$$\sigma = S/3N \quad (16)$$

– средняя скорость диссипации энергии, приходящаяся на одну степень свободы.

Примечательно, что это распределение для скоростей диссипации энергии не зависит от номера узла! Иными словами, конформационные движения в вязкой среде устроены так, что диссипация энергии в среднем равномерно распределена по всем внутренним узлам и степеням свободы (естественно, значительные отклонения можно ожидать для концевых участков). То есть, *конформационные движения должны происходить таким образом, чтобы не было резких различий в скоростях диссипации энергии между различными узлами цепи, что достигается определенной согласованностью поворотов вокруг связей* (рис. 3).

Смысл средней скорости диссипации энергии (16) нуждается в некотором пояснении. Скорость диссипации энергии зависит, естественно, от конфигурации цепи или времени. Корректность вывода формулы (15) требует достаточно полного представительства репрезентативных точек в пространстве скоростей на гиперсфере диссипации энергии. Это возможно по истечении некоторого времени релаксации, когда система “забывает” о начальных значениях скоростей узлов и действующих сил. Тепловые флуктуации среды способствуют более быстрой релаксации скоростей. Результирующие силы, действующие на каждый узел, привязаны к мгновенной конфигурации цепи и весьма сложным образом изменяются при даже небольшом шевелении конфигурации длинной цепи. Нужно некоторое время, чтобы при шевелении конфигурации цепи (в результате механического движения и флуктуаций) произошла релаксация этого параметра. Можно грубо оценить диапазон этих времен релаксации. Как известно, время релаксации скорости в жидкости очень мало и составляет порядка 10^{-13} с. Время релаксации сил, действующих на узел цепи, можно оценить из расчетов методом МД. По нашим оценкам в полноатомном приближении это время лежит в диапазоне 10–100 пс [74–78]. Таким образом, в формуле (15) параметр средней парциальной скорости диссипации энергии имеет смысл усредненной величины на масштабе времени релаксации сил, действующих на узлы цепи. При значительном изменении конфигурации цепи этот параметр меняется и изменяются средние парциальные скорости диссипации энергии. Но важно, что принцип равномерного распределения средних скоростей диссипации по узлам цепи остается неизменным.

Обсуждаемый эффект равномерного распределения скоростей диссипации энергии по узлам цепи имеет принципиальное значение, так как эти величины напрямую связаны со скоростями изменения потенциальной энергии и их распределением по степеням свободы, которое оказывается также равномерным. Это означает, что при сворачивании полимерная цепь будет избегать таких изменений конфигурации, когда потенциальная энергия будет резко уменьшаться (изменяться) только по относительно небольшому числу степеней свободы. Эта особенность движения на многомерном энергетическом ландшафте чем-то напоминает поведение “начинающего горнолыжника” [45]. Как работает этот принцип наглядно показано в работах [74, 75], где методом молекулярной динамики изучалось влияние вязкости на результат сворачивания полипептидных цепей длиной до 150 остатков. В вязкой среде при сворачивании цепи имеется четкая корреляция поворотов по торсионным углам ϕ и ψ. Повороты по этим углам происходят, в основном, в противоположных направлениях, формируя спиральную пространственную структуру цепи (в соответствии с формулой (5)). Уменьшение вязкости среды ниже некоторого порога приводит к полной дезорганизации сворачивания цепи и вместо спиральной структуры получается хаотическая глобула [74].

В результате выравнивая скоростей диссипации энергии при поворотах по торсионным углам репрезентативная точка “выбирает” на многомерной поверхности потенциальной энергии относительно гладкие маршруты. В этом смысле существенно уменьшается необходимость в гипотезе минимальной фрустрации энергетической воронки [10] для ППЭ биополимеров, которые формируют уникальные пространственные структуры. Достижение глобального минимума и избегание репрезентативной точкой энергетических ловушек за счет низкой вероятности движения по траектори-

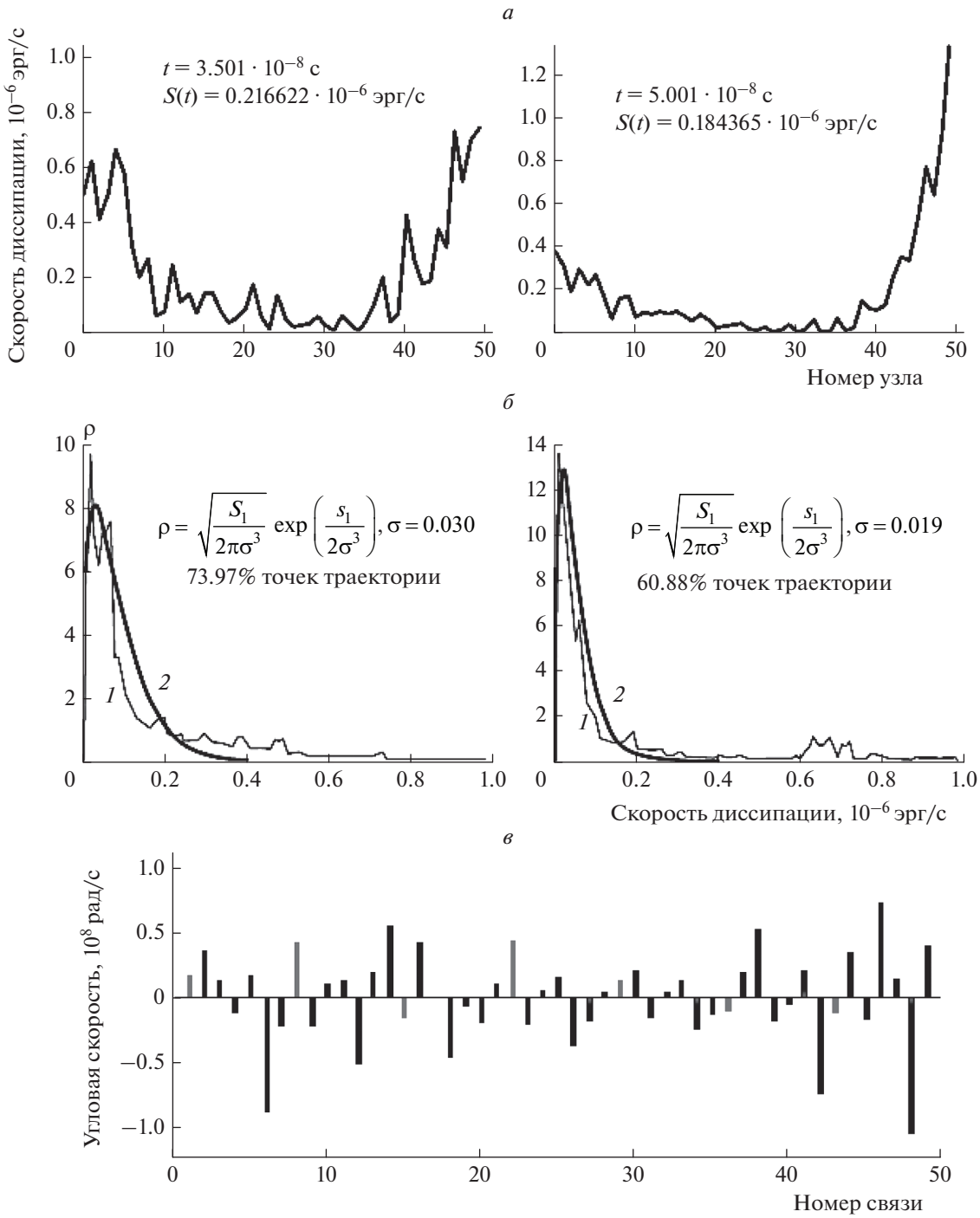

Рис. 3. Результаты численного моделирования динамики сворачивания цепи из 50 одинаковых узлов [74, 75]: *а* – скорости диссипации энергии по различным узлам цепи для двух моментов времени; *б* – функции распределения (усредненные по времени) для скоростей диссипации энергии 16-го (слева) и 26-го (справа) узлов (кривые *1*) и соответствующие им гауссовские аппроксимации (кривые 2); *в* – гистограмма распределения угловых скоростей поворотов вокруг связей в момент времени 40 нс (общая длина траектории сворачивания цепи – 340 нс, а наблюдаемое чередование направлений скоростей поворотов по двугранным углам находится в соответствии с формулой (5)); *г* – зависимость потенциальной энергии при сворачивании цепи от времени (для наглядности график профиля энергетической воронки совмещен с зеркальным отображением.

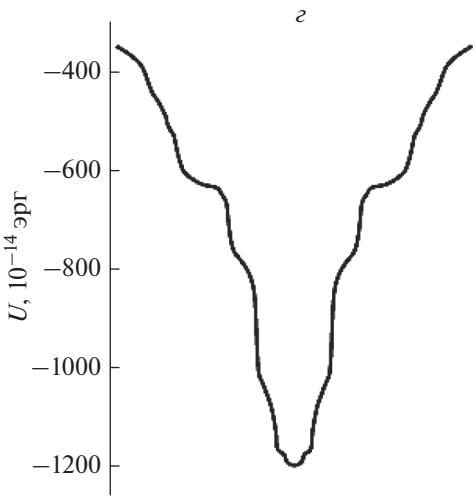

Рис. 3. Окончание.

ям с резким изменением потенциальной энергии по относительно небольшому числу степеней свободы не требует каких-то исключительных требований к гладкому устройству ППЭ для, например, белков, хотя определенные требования к топографии ППЭ белков продолжают сохраняться.

Обсудим некоторые дополнительные особенности динамики системы, описываемой уравнениями механики с сильным трением (1), которые могут быть получены рассмотрением свойств решений этой системы и условных экстремумов для скорости убывания потенциальной энергии и скорости диссипации энергии [47]. Эти свойства интуитивно понятны, но, будучи применены к конкретной ситуации, дают существенное дополнение к физической картине формирования пространственных структур в вязкой среде, в том числе и при сворачивании линейной полимерной цепи.

Мы можем задаться следующими двумя вопросами. Пусть репрезентативная точка двигается в соответствии с системой уравнений (1).

Вопрос первый – есть ли ограничения на скорость уменьшения потенциальной энергии в каждый момент времени (т.е. для каждой мгновенной конфигурации цепи)? Ответ состоит в том, что для каждой заданной конфигурации цепи *скорость убыли потенциальной энергии на механической траектории будет максимально возможной по сравнению со всеми другими виртуальными перемещениями*. Это означает, что репрезентативная точка будет спускаться по самому крутому склону многомерной(!) ППЭ в том смысле, что суммарное(!) уменьшение потенциальной энергии по всем(!) N степеням свободы будет максимальным.

Вопрос второй – есть ли ограничения на скорость диссипации энергии в каждый момент времени (т.е. для каждой мгновенной конфигурации цепи)? Ответ состоит в том, что для каждой заданной конфигурации цепи *скорость диссипации энергии на механической траектории будет минимальной по сравнению с другими виртуальными перемещениями*! Так как эти величины – скорость убыли потенциальной энергии и скорость диссипации энергии равны друг другу, то эти два утверждения можно воспринять как парадокс! На самом деле никакого парадокса нет. Дело в том, что скорость диссипации энергии и скорость убыли потенциальной энергии системы должны рассматриваться в различных подпространствах скоростей узлов цепи [47].

Таким образом, общий анализ эффектов вязкости показывает, что вязкость среды является важнейшим фактором, который непосредственным образом влияет на динамику полимерной и биополимерной цепи и способствует формированию коллективных степеней свободы и спиральных структур. Есть еще один очень важный вывод. В условиях вязкой среды движение репрезентативной точки по многомерной поверхности потенциальной энергии сильно ограничено условием равномерного распределения по степеням свободы средней скорости изменения потенциальной энергии. Поэтому реально репрезентативная точка “заметает” лишь ничтожную часть от энергетически доступного конфигурационного пространства. Иными словами, в условиях вязкой среды или имитирующих ее алгоритмов нам не нужно знать в деталях всю поверхность потенциальной энергии (что практически невозможно по техническим причинам), *а нужно быть уверенными в рельефе ППЭ только вдоль относительно гладких траекторий* (этого в неявном виде и добиваются при калибровке параметров силовых полей). Неаккуратное обращение с протоколами молекулярного моделирования и некорректный учет вязкости будут практически обесценивать результат для длинных цепей.

ТОПОЛОГИЯ КОНФИГУРАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА. СИММЕТРИЯ ПОЛИМЕРНОЙ ЦЕПИ ОТНОСИТЕЛЬНО ПЕРЕСТАНОВКИ ОДИНАКОВЫХ ЗВЕНЬЕВ

В известной статье, посвященной 50-летию проблемы фолдинга [5], обсуждались и не решенные вопросы, среди которых отмечалось отсутствие экспериментальных данных об устройстве энергетического ландшафта, необходимого для фолдинга, и отсутствие микроскопической картины понимания физики и правил фолдинга для произвольных последовательностей. Выше мы обсудили влияние вязкости среды на корреляцию конформационных движений линейных полимеров и биополимеров и связанную с этим тенденцию к формированию различных спиральных

пространственных структур. Это ни в коей мере не снимает вопроса о топографии энергетических ландшафтов и их особенностях, которые лежат в основе связи между пространственной укладкой и химической структурой отдельных биополимеров. Заметим, что обычно используемое представление поверхности потенциальной энергии макромолекулярной системы в части вклада невалентных взаимодействий в виде суммы парных или несколько модифицированных парных атом-атомных потенциалов не дает целостной картины возможных эффектов влияния последовательности на топографию энергетических ландшафтов, а приводит к рассмотрению конкретных и не очень сложных (по техническим причинам) примеров.

Как мы видели из анализа эффектов вязкости, для понимания процесса фолдинга *важно знать не все детали энергетического ландшафта, а те, которые относятся к топографии относительно гладких (в которых изменение потенциальной энергии распределено равномерно практически по всем степеням свободы) и потому доступных в вязкой среде участков поверхности потенциальной энергии*. Ниже мы рассмотрим, что можно сделать для разработки представлений о топографии энергетических ландшафтов, исходя из топологии конфигурационного пространства и соображений симметрии. Заметим, что имеются некоторые данные о том, что топография энергетических ландшафтов белков, у которых наблюдается пространственная симметрия, устроена более гладким и регулярным образом [9]. Ниже мы увидим, что совершенно другой тип симметрии – симметрия относительно перестановки одинаковых звеньев линейной полимерной цепи – оказывается важнейшим фактором для топографии многомерной энергетической поверхности макромолекулы.

Хорошо известно [17, 18, 79, 80], что пространственная структура и динамика линейных полимеров определяется поворотами по двугранным (торсионным) углам вокруг одинарных химических связей с барьерами внутреннего вращения порядка нескольких ккал/моль. Валентные колебания не вносят заметного вклада в изменение пространственной конфигурации макромолекулы. Деформация валентных углов может иметь некоторое значение для уменьшения высоты барьера в случае стерических ограничений при повороте вокруг связи [80]. Для дальнейшего рассмотрения этот эффект также не имеет принципиального значения.

Топография симметрических энергетических ландшафтов

Потенциальная энергия линейной полимерной цепи (точнее, ее часть, которая зависит от конформации) может быть представлена функцией N торсионных углов ϕ_i. Для линейного полимера это функция большого числа переменных, каждое из которых циклически меняется от $-\pi$ до $+\pi$. Область определения каждого угла – точки окружности. Область определения множества N углов – это топологическое произведение окружностей или многомерный тор (гипертор) [66], т.е. функция потенциальной энергии задана в конфигурационном пространстве с топологией многомерного тора. Это обстоятельство мы используем далее, а в данный момент рассмотрим общие эффекты симметрии, связанные с перестановкой одинаковых мономерных звеньев цепи.

До недавнего времени представления об относительно гладкой энергетической воронке (принцип минимальной фрустрации энергетической воронки) и энергетической “щели” между нативной и ближайшими конформациями макромолекулы [10, 12] были практически единственными обсуждаемыми вариантами устройства ППЭ, которые могли бы быть согласованы с наблюдаемым феноменом фолдинга биополимеров (белков). При этом никаких физических аргументов в пользу столь удачного с точки зрения фолдинга устройства многомерной ППЭ для некоторых типов макромолекул не приводилось. Вместе с тем, исходя из топологии пространства конфигураций линейного полимера и симметрии относительно перестановки одинаковых мономерных звеньев, оказывается возможным проследить закономерности формирования ППЭ с топографией, которая является “удачной” с точки зрения процесса фолдинга полимерной цепи в уникальные 3D-структуры [48–51].

Наиболее ярко симметрия относительно перестановки одинаковых мономерных звеньев или участков полимерной цепи выражена у циклических гомополимеров. Гомополимеры большой длины также обладают этой симметрией за исключением концевых участков. Рассматривая ППЭ для полипептидов, можно ожидать, что симметрия будет частично нарушенной из-за изменений в боковых группах различных аминокислотных остатков, хотя сам полипептидный остов остается неизменным и в некотором приближении эффекты симметрии будут продолжать проявляться.

Для компактности изложения и выявления общих закономерностей рассмотрим простейший случай, когда конформация каждого мономерного звена характеризуется одним двугранным углом и ППЭ симметрична относительно перестановки любых угловых переменных:

$$U\left(\phi_1,\phi_2,\ldots,\phi_i,\ldots,\phi_j,\ldots\phi_N\right) = \\ = U\left(\phi_1,\phi_2,\ldots,\phi_j,\ldots,\phi_i,\ldots\phi_N\right). \quad (17)$$

Изучение топографии многомерных поверхностей основано на теории Морса [66, 68]. Необходимо найти критические точки поверхности (где все частные производные равны нулю). Далее, в каждой критической точке вычислить и привести к диагональному виду гессиан (матрицу вторых производных) и определить индекс критической точки (иначе говоря, число отрицательных элементов на диагонали приведенного гессиана). Критические точки с индексом 0 – локальные минимумы. Критические точки с максимальным значением индекса N – локальные максимумы. Остальные – седловые точки соответствующего индекса. Седловая точка с индексом 1 – обычное седло. Пути через седловые точки с более высокими индексами можно представить как “трубки” с размерностью, равной индексу критической точки, на торе соответствующей размерности. Репрезентативная точка при движении по ППЭ перемещается между минимумами через систему энергетически доступных “трубок” различной размерности, обтекая области максимумов. Как следует из анализа эффектов вязкости, движение репрезентативной точки будет происходить преимущественно по энергетически доступным “трубкам” с максимально возможной размерностью.

Условие симметрии (17) накладывает существенные ограничения на возможные топографии многомерных ППЭ. Функции с условием (17) являются симметрическими функциями [65]. Так, если при некотором значении угла $\phi_i = \phi_{ik}$, первая производная U обращается в нуль, то и производные U по остальным углам при таких же численных значениях переменных также равны нулю и эта точка k является критической. Аналогично, значения соответствующих вторых производных в этой точке оказываются одинаковыми:

$$\left.\frac{\partial^2 U}{\partial \phi_i^2}\right|_k = 2x_k, \quad \left.\frac{\partial^2 U}{\partial \phi_i \partial \phi_j}\right|_k = 2y_k. \tag{18}$$

Тогда в окрестности критической точки k можно представить разложение ППЭ в виде

$$U = U_k + (x_k - y_k)\sum_i (\phi_i - \phi_{ik})^2 + \\ + y_k\left[\sum_i (\phi_i - \phi_{ik})\right]^2. \tag{19}$$

Таким образом, симметрия относительно перестановки звеньев цепи приводит к тому, что в окрестности критической точки топография ППЭ определяется двумя обобщенными переменными:

$$R_k^2 = \sum_i (\phi_i - \phi_{ik})^2; \quad Z_k = \sum_i (\phi_i - \phi_{ik}), \\ R_k \geq |Z_k|. \tag{20}$$

Первая переменная – радиус сферы (гиперсферы), описанной вокруг критической точки; вторая – расстояние (с точностью до знака) от критической точки до гиперплоскости, перпендикулярной к вектору с единичными компонентами в пространстве углов. Неравенство в выражении (20) означает, что только при его выполнении существуют такие значения углов, которые удовлетворяют конкретным значениям этих двух обобщенных переменных. Именно возможность выделения двух обобщенных переменных в выражении (20) в разложении ППЭ в окрестности критических точек и является причиной относительной гладкости таких ППЭ и может рассматриваться как некое обоснование принципа минимальной фрустрации для энергетической воронки в случае линейных полимеров, которые симметричны (или почти симметричны) относительно перестановки мономерных звеньев. Это дает также возможность для наглядного представления особенностей топографии ППЭ в зависимости от знака коэффициентов перед обобщенными переменными в уравнении (19). Отметим также, что в случае рассматриваемой симметрии все критические точки соответствуют различным спиральным конформациям полимерной цепи ($\phi_{ik} = \theta_k$).

Разложение уравнения (19) можно выразить и через ортогональные координаты. В окрестности критической точки k справедлива, например, следующая диагонализация квадратичной формы:

$$U = U_k + (x_k - y_k + Ny_k)\xi_1^2 + (x_k - y_k)\sum_{n=2}^{N} \xi_n^2, \tag{21}$$

где введен ортонормированный базис

$$\xi_1 = \frac{1}{\sqrt{N}}\sum_i (\phi_i - \phi_{ik}), \\ \xi_n = \frac{1}{[n(n-1)]^{1/2}}\sum_{j=1}^{n-1}(\phi_j - \phi_n); \quad n = 2, 3, \ldots, N. \tag{22}$$

Разложение выражений (19) и (21) показывает, что в случае симметричной функции потенциальной энергии (17) имеется всего четыре типа критических точек: локальный минимум, локальный максимум и два типа седловых критических точек с индексами 1 и $N - 1$. На рис. 4 представлены два типа критических (седловых) точек с индексами 1 и 2 для размерности $N = 3$.

Репрезентативная точка движется в область минимума по траектории, которая проходит через седловые точки. Как следует из анализа эффектов вязкости, переход репрезентативной точки через седловую точку осуществляется по коллективным степеням свободы, в которых задействованы повороты по множеству торсионных углов таким образом, чтобы скорости уменьшения потенциальной энергии были почти равномерно распределены по степеням свободы, а

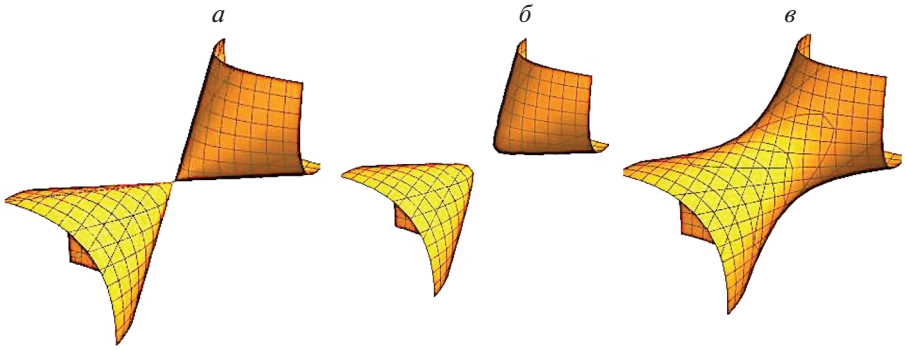

Рис. 4. Седловые точки трехмерной ($N = 3$) поверхности (в четырехмерном пространстве) индексов 1 и 2: *а* – поверхность уровня $U - U_k = 0$, который соответствует значению U в критической точке; *б* – простая седловая точка (индекса 1), $x_k = 0.5$, $y_k = -0.5$, показана поверхность уровня $U - U_k = -0.1$; *в* – седловая точка индекса 2, $x_k = -0.5$, $y_k = 0.5$, показана поверхность уровня $U - U_k = -1.5$.

скорость убыли потенциальной энергии макромолекулы при сворачивании полимера была максимальной. Из формулы (21) и рис. 4 видно, что в случае простой седловой точки уменьшение потенциальной энергии происходит при движении вдоль координаты Z_k (см. (20)). Движение по этой координате является коллективным движением с участием всех степеней свободы. Но скорость уменьшения потенциальной энергии по траектории движения через седловую точку индекса 1 будет пропорциональна сумме знакопеременных вкладов угловых скоростей. Эта сумма ожидаемо существенно меньше, чем аналогичная величина при движении через седловую точку с индексом $N - 1$. В последнем варианте задействована коллективная степень свободы R_k. Скорость уменьшения потенциальной энергии по этой степени свободы включает N слагаемых одного знака и соответствует равномерному распределению изменения потенциальной энергии по степеням свободы. Поэтому при прочих равных условиях переход через критическую точку с большим индексом является много более вероятным.

Используя формулу разложение ППЭ в окрестности критической точки (19) достаточно просто вычисляется поверхность свободной энергии макромолекулы, которая зависит от обобщенных координат R_k и Z_k. Заданным разрешенным значениям обобщенных координат из выражения (20) соответствует объем конфигурационного пространства макромолекулы, который равен объему гиперсферы размерностью $N - 1$ и радиусом

$$r_k = \left(R_k^2 - Z_k^2\right)^{1/2}. \tag{23}$$

Следуя общим правилам [81], получим выражение для энтропии состояния в окрестности критической точки k с заданными значениями обобщенных переменных R_k и Z_k в виде

$$S_k\left(R_k, Z_k\right) = k_{\text{B}}\left(N - 1\right)\ln r_k. \tag{24}$$

В формуле для энтропии имеется расходимость в точке $r_k = 0$ или в точке касания гиперсферы и гиперплоскости. Эта расходимость может быть устранена при учете квантовых поправок. Принимая во внимание нулевые колебания по конформационным степеням свободы, выражение для энтропии приобретает вид

$$\begin{gathered} S_k\left(R_k, Z_k\right) = S_0 + k_{\text{B}} N \ln\left(1 + \frac{r_k}{r_0}\right), \\ S_0 = k_{\text{B}} N \ln r_0, \;\; r_0^2 \approx \frac{1}{2} N \left\langle \phi^2 \right\rangle_0. \end{gathered} \tag{25}$$

Здесь мы полагали $N \gg 1$, а величина $\langle\phi^2\rangle_0$ – квадрат амплитуды нулевых колебаний по торсионному углу [79], который оценивается, исходя из параметров торсионного потенциала, как

$$\left\langle \phi^2 \right\rangle_0 \approx \frac{\hbar}{3l\left(Mu\right)^{1/2}} \sim 0.01, \tag{26}$$

где M – масса боковой группы, которая поворачивается при торсионных нулевых колебаниях; l – длина связи между узлом и этой группой; u – высота барьера внутреннего вращения. Полагая $M \sim 20$ а.е.м, $l \sim 1.5$ Å, u – ~ 3 ккал/моль, для квадрата амплитуды нулевых колебаний получаем значение ~ 0.01 (кв. рад).

Соответственно, формула для поверхности свободной энергии в окрестности критической точки k имеет вид

$$\begin{gathered} G_k\left(R_k, Z_k, T\right) \sim G_{0k}\left(T\right) + \left(x_k - y_k\right) R_k^2 + \\ + y_k Z_k^2 - k_{\text{B}} T N \ln\left(1 + \frac{r_k}{r_0}\right), \end{gathered} \tag{27}$$

где $G_{0k}\left(T\right) = U_k - k_{\text{B}} T S_0$.

В принципе, если задаться конкретными значениями параметров в формулах (19) и (27), мож-

но построить множество примеров топографии двумерных поверхностей свободной энергии. Однако мы подойдем к этой проблеме с другой стороны.

Представление энергетических ландшафтов многомерными рядами Фурье

Как известно, топология пространства, на котором заданы функции, оказывает существенное влияние на свойства этих функций [66, 68]. Функция, заданная на гиперторе, может быть разложена в многомерный ряд Фурье [82]

$$U(\bar{\phi}) = \sum_{\bar{n}} A(\bar{n}) e^{i\bar{n}\bar{\phi}}, \tag{28}$$

где мы для сокращения записи ввели алгебраический вектор [83] набора торсионных углов в виде

$$\bar{\phi} = (\phi_1, \phi_2, \ldots, \phi_i, \ldots, \phi_N) \tag{29}$$

и алгебраический вектор **n** соответствующих номеров гармоник ряда Фурье (здесь и всюду ниже мы будем в тексте векторы выделять жирным шрифтом, оставляя в формулах обозначения с чертой сверху):

$$\bar{n} = (n_1, n_2, \ldots, n_i, \ldots, n_N); \quad n_k = 0, \pm 1, \pm 2, \ldots \tag{30}$$

Скалярное произведение векторов определено обычным образом.

Коэффициенты разложения в выражении (28) определяются интегралом

$$A(\bar{n}) = \frac{1}{(2\pi)^N} \int_{-\pi}^{\pi} \ldots \int_{-\pi}^{\pi} U(\bar{\phi}) e^{-i\bar{n}\bar{\phi}} d^N \bar{\phi}. \tag{31}$$

Заметим, что привычные нам межатомные потенциалы имеют сингулярность в нулевой точке. Однако эта сингулярность лежит в классически запрещенной области и не мешает пользоваться разложением в ряд Фурье для ППЭ. Более подробно это обстоятельство изложено в работе [50].

В коэффициентах разложения выражения (28) содержится вся информация об устройстве многомерной ППЭ, которая связана с особенностями химического строения макромолекулы, ее электронном состоянии и свойствах ее окружения, взаимодействием с растворителем. Возможность учета таким образом вклада растворителя связана с тем, что время релаксации растворителя (для воды это время равно примерно 10^{-12} с) много меньше, чем характерные времена конформационных движений цепи. Молекулы растворителя успевают подстраиваться под мгновенные конформации цепи. В некотором смысле это аналогично адиабатическому приближению при взаимодействии быстрой и медленной подсистем.

Комплексная форма представления разложения в ряд выбрана из соображений удобства. Так как функция потенциальной энергии вещественна, то для коэффициентов разложения имеем очевидные соотношения:

$$\begin{gathered} A(\bar{n}) = |A(\bar{n})| e^{i\theta(n)}, \\ A(-\bar{n}) = A(\bar{n})^* = |A(\bar{n})| e^{-i\theta(\bar{n})}. \end{gathered} \tag{32}$$

Из вещественности суммы (28) приходим также к заключению, что амплитуды и фазы коэффициентов разложения связаны следующими условиями:

$$|A(-\bar{n})| = |A(\bar{n})|, \ \theta(-\bar{n}) = -\theta(\bar{n}). \tag{33}$$

Соотношение для фаз θ можно представить также в виде скалярного произведения вектора номеров гармоник **n** и некоторого вектора **C**(**n**), который является четной функцией векторов номеров гармоник:

$$\theta(\pm\bar{n}) = \pm\pi h(\bar{n}) - \bar{C}(\bar{n})\bar{n}. \tag{34}$$

Здесь h(**n**) принимает значение нуля, если фаза θ лежит в правой комплексной полуплоскости или единицы – в противоположном случае.

Так как в сумме (28) слагаемые для векторов **n** и –**n** встречаются всегда парой, получаем

$$U(\bar{\phi}) = \sum_{\bar{n}} (-1)^{h(\bar{n})} |A(\bar{n})| \cos[\bar{n}(\bar{\phi} - \bar{C}(\bar{n})]. \tag{35}$$

Коэффициенты разложения A(**n**) и фазы θ(**n**) членов ряда определяют сложное строение многомерной поверхности потенциальной энергии с огромным числом критических точек. Эти почти очевидные соотношения полезны для анализа общих свойств энергетической поверхности (35), заданной на многомерном торе множества углов поворотов вокруг химических связей. Так, например, для зеркально симметричных структур (т.е. линейных полимеров без хиральных звеньев) имеем

$$U_s(\bar{\phi}) = U_s(-\bar{\phi}). \tag{36}$$

В этом случае разложение для ППЭ сводится к виду

$$U_s(\bar{\phi}) = \sum_{\bar{n}} (-1)^{h(\bar{n})} |A(\bar{n})| \cos[\bar{n}\bar{\phi}]. \tag{37}$$

Среди множества теоретически возможных потенциальных поверхностей в выражении (35) выделяется класс поверхностей для хиральных линейных полимеров, которые могут иметь единственный четкий глобальный минимум, отвечающий уникальной пространственной структуре. В наиболее благоприятном случае для таких поверхностей значение фазы θ(**n**) в членах разложения может быть выбрано, например, следующим образом [48, 51]:

$$\theta(\pm\bar{n}) = \pm\pi - \bar{n}\bar{\phi}_m, \tag{38}$$

где $\boldsymbol{\phi}_m$ – вектор торсионных углов для положения глобального минимума. В этом случае поверх-

ность потенциальной энергии может быть записана в виде

$$U(\bar{\phi}) \sim -\sum_{\bar{n}} |A(\bar{n})| \cos[\bar{n}(\bar{\phi} - \bar{\phi}_m]. \quad (39)$$

Необходимым условием существования такой ППЭ, как уже отмечалось, является хиральность полимерной молекулы. Заметим, что при зеркальном отражении, когда меняются знаки всех угловых переменных и мы переходим к структуре с другой хиральностью, значение потенциальной энергии (39) не изменяется.

Такой вид потенциальной поверхности (см. (39)) при определенных условиях является оптимальным для формирования уникальной пространственной структуры с точки зрения феномена фолдинга биополимеров. В работе [51] обсуждаются возможные закономерности поэтапного формирования молекулярных конструкций, для которых ППЭ устроены по типу, аналогичному выражению (39). При некоторых условиях для коэффициентов разложения в выражении (39) можно получить рациональное объяснение многим и весьма разнородным экспериментальным фактам, которые наблюдаются в процессе фолдинга и которые, на первый взгляд, никак не связаны друг с другом [48, 49, 51].

Многомерное гауссовское приближение. Обобщенные координаты. Топография вложенных энергетических воронок

Обратимся далее к зависимости коэффициентов разложения в формуле (39) от векторов номеров гармоник в условиях симметрии полимера относительно перестановки мономерных звеньев. Есть общие соображения о том, каким образом должны быть устроены эти коэффициенты разложения. Ввиду симметрии ППЭ относительно перестановки угловых переменных (17) коэффициенты разложения в формуле (39) не должны зависеть от перестановки номеров гармоник и в этом случае они будут функциями некоторых инвариантов векторов номеров гармоник (т.е. функциями, которые не изменяются при перестановке компонент векторов **n** для звеньев цепи). Простейшими инвариантами являются: длина вектора, сумма компонент вектора (модулей компонент вектора) или, например, скалярное произведение вектора **n** на вектор, пропорциональный вектору с одинаковыми компонентами. Инвариант типа произведения компонент вектора номеров гармоник явно не годится по понятным причинам. В простейшем варианте, когда в мономере имеется только один торсионный угол, мы будем исходить из суммы гауссовских форм для коэффициентов разложения:

$$|A(\bar{n})| = \sum_k |A(\bar{n})|_k,$$
$$|A(\bar{n})|_k = u_k \frac{1}{2\lambda_k\sqrt{\pi}} \left\{ \exp\left[-\frac{1}{\lambda_k^2}(\bar{n} - \bar{a}_k)^2 \right] + \right. \quad (40)$$
$$\left. + \exp\left[-\frac{1}{\lambda_k^2}(\bar{n} + \bar{a}_k)^2 \right] \right\} \exp\left[-\varepsilon \sum_i |n_i| \right].$$

Коэффициенты разложения в выражении (40) симметричны относительно перестановок компонент вектора номеров гармоник, если алгебраические векторы $\mathbf{a}_k$ равны нулю или пропорциональны векторам с единичными компонентами. Ниже мы увидим, что все формулы также работают и при некотором нарушении идеальной симметрии в случае произвольных векторов $\mathbf{a}_k$. Результаты могут быть обобщены и на случай, когда в мономерном звене есть несколько торсионных степеней свободы [51]. Последний сомножитель в выражении (40) указывает на то, что для физически разумной функции с ростом номеров гармоник коэффициенты ряда Фурье уменьшаются примерно экспоненциально [51, 82]. Быстрота затухания коэффициентов с увеличением номера гармоники определяется параметром ε. Ниже в конечных формулах для ППЭ мы перейдем к пределу ε, стремящемся к нулю, и здесь не важны различия в этом параметре для разных степеней свободы. Параметры λ определяют масштаб допустимых отклонений величин в показателях гауссовских экспонент от нуля. При стремлении λ к нулю гауссовские экспоненты превращаются в дельта-функции.

Удобство формул типа уравнения (40) для получения аналитических результатов основано на применении интегральных представлений и производящих функций. В результате получаем для одного слагаемого в выражении (40)

$$U_1(\bar{\phi}) \sim -u_1\lambda_1^N \pi^{N/2} \exp\left\{ -\frac{\lambda_1^2}{4} \sum_i (\phi_i - \phi_{im})^2 \right\} \times$$
$$\times \cos \sum_i a_{1i}(\phi_i - \phi_{im}); \quad \lambda_1\varepsilon \ll 1. \quad (41)$$

По структуре выражения (41) видно, что целесообразно ввести две обобщенные переменные, которые аналогичны (20)

$$R^2 = \sum_i (\phi_i - \phi_{im})^2 = (\bar{\phi} - \bar{\phi}_m)^2;$$
$$Z_1 = \frac{1}{\|\bar{a}_1\|} \sum_i a_{1i}(\phi_i - \phi_{im}) = \frac{\bar{a}_1}{\|\bar{a}_1\|}(\bar{\phi} - \bar{\phi}_m); \quad R \geq |Z_1|. \quad (42)$$

Норма вектора $\mathbf{a}_1$ в выражении (42) определена обычным образом [83]. Первая переменная по геометрическому смыслу задает гиперсферы радиуса R в пространстве торсионных углов, описанных вокруг точки глобального минимума. Вторая переменная определяет гиперплоскости, перпендикулярные вектору $\mathbf{a}_1$ и находящиеся на

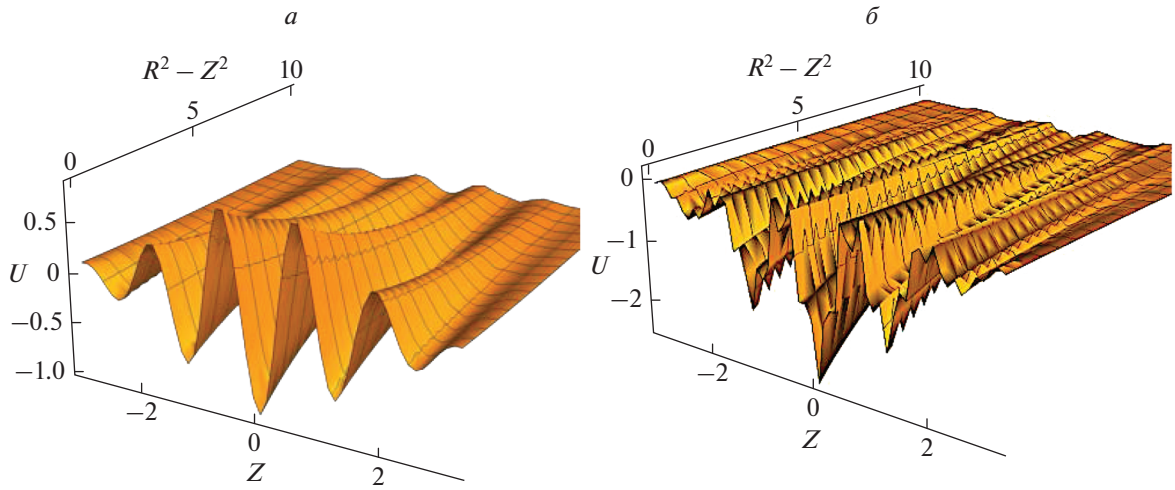

Рис. 5. Центральная и сателлитные энергетические воронки для ППЭ в обобщенных переменных R и Z: *а* – $U(R,Z) = -\exp(-R^2/4)\cos 5Z$; *б* – $U(R,Z) = -\exp(-R^2/4)(1 + \cos 5Z + 0.5\cos 20Z)$. Самая глубокая – центральная воронка, справа и слева – сателлитные воронки с уменьшающейся глубиной. Воронки отделены друг от друга барьерами, высоты которых уменьшаются по мере удаления от точки глобального минимума. На правом рисунке видны мелкие осцилляции, которые можно интерпретировать как конформационные подсостояния или “потенциальную гребенку” [30, 31, 33].

расстоянии Z_1 (с точностью до знака) от точки глобального минимума. В результате ППЭ можно переписать в простом виде

$$U_1(\bar{\phi}) = U_1(R, Z_1) = -U_{01}\exp\left(-\lambda_1^2 R^2/4\right)\cos\|\bar{a}_1\| Z_1; \quad R \geq |Z_1|. \tag{43}$$

Напомним, что соблюдение нестрогого неравенства $R \geq |Z_1|$ в формуле (43) очень важно, так как в противном случае не существует такого набора угловых переменных, которые одновременно удовлетворяют условиям (42).

Если вектор $\mathbf{a}_1$ равен нулю, то мы имеем простую гауссовскую воронку. При достаточной длине вектора $\mathbf{a}_1$ рельеф ППЭ представляет собой набор большого числа воронок (рис. 5). Имеется самая глубокая центральная воронка, которую окружают сателлитные воронки с уменьшающейся глубиной по мере удаления от центральной воронки.

Все воронки отделены друг от друга потенциальными барьерами. Если рассматриваемый полимер состоит из абсолютно одинаковых мономерных звеньев и поверхность симметрична относительно перестановки торсионных углов одинакового типа, то по соображениям симметрии этот вектор должен быть или равен нулю, или быть пропорциональным вектору с единичными компонентами. В первом случае мы имеем ППЭ с простой топографией. Такая топография ППЭ полностью соответствует принципу минимальной фрустрации и идеальна для очень быстрого сворачивания в уникальную пространственную структуру (в данном случае – спиральную), которая достижима из любой начальной конфигурации цепи. Отметим, что известны примеры очень быстрого фолдинга полипептидов за времена порядка наносекунд [7, 84].

Если вектор $\mathbf{a}_1$ не равен нулю, то формируется топография множества вложенных энергетических воронок. (Заметим, что похожее строение энергетических поверхностей, состоящих из множества воронок (энергетических “бассейнов”), возникает и при численном моделировании фрагментов биополимеров и иных многоатомных систем [61, 85]). При такой топографии ППЭ появляются определенные особенности процесса сворачивания полимера. Имеется набор обширных областей конформаций цепи (или энергетических воронок), между которыми переход репрезентативной точки сильно затруднен. В этом случае топография ППЭ *включает механизм связи между стартовой конформацией цепи, которая возникает в процессе синтеза и конечной пространственной структурой, получаемой в процессе фолдинга*. С точки зрения возможного отбора линейных полимеров, формирующих уникальные пространственные структуры, преимущество должны были бы получить макромолекулы, ППЭ которых устроено максимально симметрично и гладко. В рамках рассматриваемой гауссовской модели это структуры с ППЭ, у которых вектор $\mathbf{a}_1 = 0$. Если мономерные звенья у таких структур подвергались далее модификациям, например, в области

боковых групп, то такая идеальная симметрия для коэффициентов разложения нарушается, что в рамках рассматриваемой модели трактуется как возникновение не нулевого вектора $\mathbf{a}_1$ и усложнение топографии ППЭ. Соблюдая общие условия симметрии для коэффициентов разложения в рамках рассматриваемой гауссовской модели, мы описываем эти изменения как расщепление центра распределения коэффициентов разложения в пространстве номеров гармоник на векторы $\mathbf{a}_1$ и $-\mathbf{a}_1$. Это минимальный шаг в усложнении топографии ППЭ, который очень похож на снятие вырождения состояния при включении дополнительного возмущения.

Заметим, что добавление к коэффициентам разложения второго слагаемого в формуле (40) с много меньшей амплитудой и существенно большей нормой вектора $\mathbf{a}_2$, чем у первого слагаемого, вводит дополнительные мелкомасштабные осцилляции внутри энергетических воронок, которые могут быть интерпретированы как конформационные подсостояния [31, 32] или как “потенциальная гребенка” [34, 35].

Из полученных формул мы также видим, что имеется энергетическая “щель” [12, 13] между самым нижним состоянием и ближайшими конформациями. В простейшем варианте выражения (43) величина этой энергетической “щели” может быть определена как разность энергий между глобальным минимумом и минимумом ближайшей сателлитной воронки:

$$\delta U \sim \frac{\pi^2\lambda_1^2}{\|\bar{a}_1\|^2}U_{01}; \quad \frac{\lambda_1}{\|\bar{a}_1\|} \ll 1. \tag{44}$$

В рамках простой гауссовской модели (43) согласование порядков наблюдаемых величин в формуле (44) возможно при малых значениях отношения параметра λ_1 к длине вектора $\mathbf{a}_1$ порядка $N^{-1/2}$. При $\lambda \sim 1$ рельеф ППЭ и ПСЭ биополимера будет содержать огромное число сателлитных воронок, что согласуется с нашими интуитивными представлениями о сложной топографии ППЭ. Заметим, что использование дополнительных членов в разложении (40) (см. также рис. 5*б*) дает возможности для дополнительной интерпретации энергетической “щели”.

Вулканообразный профиль свободной энергии. Температура денатурации пропорциональна удельной энергии невалентных связей между мономерами

Перейдем далее к рассмотрению поверхности свободной энергии (ПСЭ) линейной полимерной цепи, которая формирует уникальную пространственную структуру. В реальных экспериментах по фолдингу при конечных температурах наблюдаемые эффекты определяются именно поверхностью свободной энергии макромолекул. В рамках развиваемых гауссовских моделей для ППЭ имеется достаточно простой и логичный переход от ППЭ к поверхности свободной энергии цепи (ПСЭ) в терминах обобщенных координат R и Z. Используя стандартные процедуры, что и при выводе формулы (27) получим выражение для свободной энергии:

$$G_1(R, Z_1, T) = -U_{01}\left\{\exp\left(-\lambda_1^2R^2/4\right)\cos\|\bar{a}_1\|Z_1 + \right.$$
$$\left. + \frac{T}{T_0}\ln\left[1 + \frac{\sqrt{R^2 - Z_1^2}}{r_0}\right]\right\}; \quad R \geq |Z_1|, \tag{45}$$

где мы ведем отсчет энергии от состояния глобального минимума, а параметр r_0 определяется амплитудой нулевых колебаний и формулой для энтропии (25). Мы также ввели параметр характеристической температуры T_0, который по смыслу пропорционален удельному уменьшению (выигрышу) потенциальной энергии при сворачивании, приходящемуся на одну конформационную степень свободы в основной цепи:

$$T_0 = U_{01}/k_\text{B}N. \tag{46}$$

Пример поверхности свободной энергии приведен на рис. 6.

По формуле (45) можно оценить порог температуры, при котором свободная энергия свернутого состояния перестает быть ниже, чем энергия полностью денатурированного состояния. При заданных значениях параметров в выражении (26) и значении $N \sim 200$ свернутое состояние оказывается термодинамически выгодным при $T < 0.26T_0$ (рис. 6). Заметим, что эта оценка при больших значениях N практически не зависит от длины цепи, а также параметра λ.

Полагая, например, что температурный порог денатурации белка составляет ~60°C (~333 K), оценим параметр T_0, который составит около 1280 K. Данная модель предсказывает по требуемой температуре денатурации величину выигрыша в потенциальной энергии макромолекулы за счет невалентных взаимодействий, который приходится на одну степень свободы и составляет в рассматриваемом случае около 2.56 ккал/моль. То есть энергия невалентных взаимодействий мономерных звеньев с двумя конформационными степенями свободы для сворачивания при $T < 333$ K должна составлять ~5 ккал/моль, что соответствует энергии водородной связи в водной среде. Естественно, это ориентировочные значения, которые демонстрируют разумный порядок величин. Две степени свободы в основной цепи типично для альфа-аминокислот. Например, для бета-аминокислот в основной цепи имеем три степени свободы и выигрыш в энергии для формирования уникальных пространственных струк-

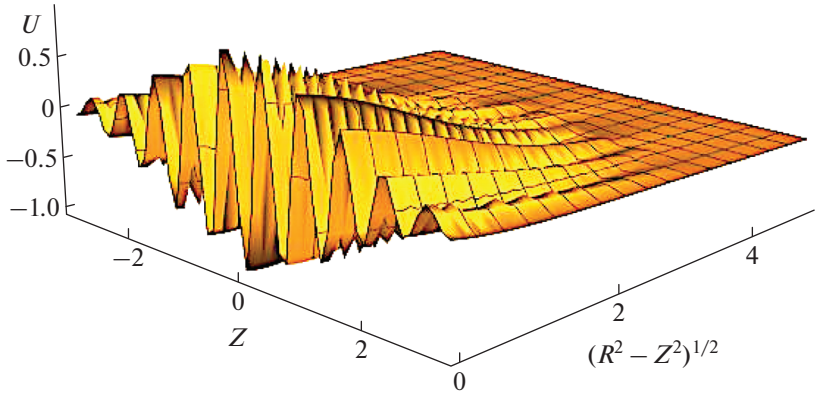

Рис. 6. Топография поверхности свободной энергии, соответствующая формуле (45), в пространстве обобщенных переменных: $G = -\exp(-R^2/4)\cos 10Z - 0.2\ln\{1 + (R^2 - Z^2)^{1/2}\}$.

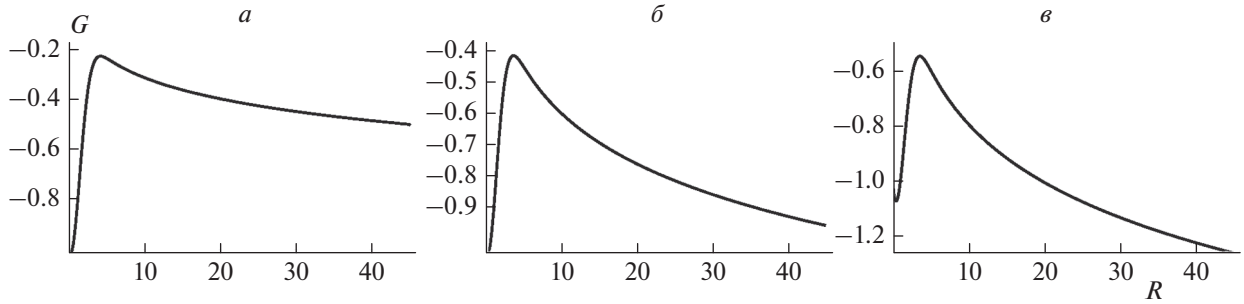

Рис. 7. Профиль свободной энергии (потенциальная энергия задана так же, как на рис. 5*а*) в центральной воронке ($Z = 0$): *а* – $T/T_0 = 0.13$; *б* – $T/T_0 = 0.25$; *в* – $T/T_0 = 0.33$; *а*, *б* – свернутое состояние термодинамически выгодно; *в* – свернутое состояние термодинамически не выгодно.

тур при той же температуре денатурации должен был бы быть ~7–8 ккал/моль в расчете на одно мономерное звено, что в сильной степени изменяет требования к химическому составу мономерных звеньев. Из рис. 7 виден также характерный вулканообразный профиль свободной энергии, который обычно наблюдается в экспериментах по фолдингу белков в растворах [5, 6]. Область энергетической воронки, приводящей к свернутому состоянию, отделена от денатурированного состояния барьером, который имеет энтропийную природу.

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вернемся к вопросам, которые были поставлены во введении и обсудим их с точки зрения полученных результатов о влиянии вязкости на динамику полимерных цепей и эффектов симметрии и топологии конфигурационного пространства для топографии поверхности потенциальной энергии.

1. Линейные полимеры реально имеют ряд особенностей, которые могут быть при определенных условиях использованы для формирования уникальных пространственных структур. Динамика конформационных движений таких полимеров в вязкой среде сопровождается эффектами корреляции поворотов по двугранным углам, что создает предпосылки для формирования и отбора пространственных структур, содержащих спиральные элементы.

2. Топология конфигурационного пространства линейного полимера оказывает непосредственное влияние на возможные варианты топографии многомерной поверхности потенциальной энергии. В частности, наличие единственного глобального минимума на многомерной ППЭ наиболее естественно возникает для зеркально несимметричных макромолекул.

3. Эффекты корреляции конформационных движений и равнораспределение средних скоростей диссипации энергии между узлами цепи в вязкой среде стимулируют формирование спиральных структур. С другой стороны, симметрия полимера относительно перестановки одинаковых мономерных звеньев также приводят к фор-

мированию различных спиральных структур. Для полимеров, симметричных относительно перестановки мономерных звеньев, критические точки ППЭ соответствуют различным спиральным структурам. Может возникнуть вопрос – почему, например, полиэтилен не формирует спиралей? Здесь есть две причины. Во-первых, конформация цепей полиэтилена обычно формируется в условиях расплава, когда цепи мешают друг другу. Во-вторых, конформация полимера при конечной температуре T определяется поверхностью свободной энергии, определяемой выражением (45), где присутствует энтропийный вклад, который при значениях T больше некоторой критической температуры выводит конформации в неупорядоченное состояние (рис. 7*в*).

4. Как известно, для феноменологического объяснения фолдинга белков была высказана гипотеза о специальной топографии энергетического ландшафта полипептидной цепи, суть которой состоит в том, что общее устройство ППЭ представляет собой относительно гладкую энергетическую воронку (принцип минимальной фрустрации энергетической воронки). При этом оставались непонятными физические аргументы в пользу столь удачного устройства ППЭ для этих биополимеров. Выше мы видели, что движение репрезентативной точки по многомерной поверхности потенциальной энергии происходит практически только по относительно гладким участкам, для которых изменение потенциальной энергии равномерно “размазано” по всем степеням свободы. При этом требования к гладкости самой ППЭ существенно снижаются. С другой стороны, топология конфигурационного пространства линейного полимера и симметрия относительно перестановки почти одинаковых мономерных звеньев приводит к определенному устройству ППЭ и ПСЭ, которые характеризуются двумя обобщенными координатами, набором энергетических воронок и относительно гладким устройством поверхностей внутри каждой из воронок. С этой точки зрения линейные полимеры оказываются удобной платформой для формирования макромолекулярных конструкций, которые могут в результате спонтанного сворачивания формировать уникальные 3D-структуры.

5. Как следует из формулы (45) для ПСЭ, вулканообразный энергетический профиль возникает вследствие энтропийных эффектов и должен быть характерен для сворачивания линейных полимеров, у которых есть выделенный глобальный энергетический минимум.

6. Из формул (43) и (45) видны условия формирования энергетических ландшафтов с множеством энергетических воронок, которые отделены друг от друга и от центральной (самой глубокой) воронки потенциальными барьерами. При этом попадание репрезентативной точки уже на стадии приготовления (синтеза) полимера в область притяжения одной из воронок фактически приводит к выбору сценария фолдинга, который диктуется данной воронкой. Что касается процессов ренатурации свернутых состояний макромолекул, то при таком устройстве энергетических ландшафтов имеется зависимость от интенсивности процесса разворачивания. При мягком варианте разворачивания 3D-структуры конформации макромолекулы остаются в пределах области притяжения начальной энергетической воронки (или группы очень близких друг к другу воронок). При жестком быстром разворачивании (например, с использованием атомно-силового микроскопа) может произойти переброс конформации макромолекулы в области притяжения удаленных от центра воронок и результат ренатурации окажется иным.

7. В формуле (45) четко прослеживается связь между температурой денатурации свернутого состояния макромолекулы и удельной энергией притяжения за счет невалентных взаимодействий мономерных звеньев. Так, при условии, что температура денатурации составляет ~60 °C, получаем необходимый выигрыш в энергии на одну конформационную степень свободы в основной цепи ~2.5 ккал/моль. В полипептидной цепи, состоящей из альфа-аминокислот, на мономер приходится две степени свободы и выигрыш в энергии невалентных взаимодействий должен составлять величину, близкую к энергии водородной связи в водной среде. Увеличение числа конформационных степеней свободы при использовании, например, бета-аминокислот потребует при тех же температурах денатурации пропорционального увеличения вклада энергии невалентных взаимодействий в стабилизацию пространственной структуры макромолекулы.

8. Приведенный выше анализ полезен для понимания связи между температурными условиями жизни на планете и возможными химическими платформами для реализации макромолекул с уникальными пространственными структурами. Процесс возникновения жизни (несмотря на имеющуюся в настоящее время неопределенность и недостаточность наших знаний о конкретных механизмах этого явления), несомненно, происходил поэтапно. С высокой вероятностью этот процесс включал в себя этапы физико-химической молекулярной эволюции и формирование некоторых протоформ биополимеров с уникальными пространственными структурами. Вариант с альфа-аминокислотами и водородными связями оказался, по-видимому, адекватным температурным условиям и наличию воды на нашей планете. Для формирования уникальных 3D-структур в другом диапазоне температур необходима “подгонка” параметров температуры денатурации, энергии

взаимодействия мономерных звеньев и числа конформационных степеней свободы мономерного звена в основной цепи.

9. Дополнительным интересным фактором в организации пространственной структуры полимеров является возможность совместного действия эффектов вязкости на конформационную динамику сворачивания макромолекул и эффектов симметрии относительно перестановки одинаковых звеньев на топографию ППЭ. Из рис. 6 видно, что, в соответствии с формулой (42), поверхность свободной энергии для развернутого состояния полимера (при больших значениях координаты R) мало чувствительна к изменению координаты Z. Это может приводить к ситуации, когда результат сворачивания полимерной цепи (попадания в одну из многочисленных энергетических воронок) был бы практически не предсказуем за счет движения репрезентативной точки по координате Z. Сходные идеи обсуждались в работе [4]. Однако в вязкой среде возникает определенная корреляция конформационных движений (формулы (5) и (15)), причем из формулы (5) и численного моделирования (рис. 3) видно, что сумма угловых скоростей поворотов по двугранным углам близка к нулю. Скорость изменения координаты Z в выражении (42) также является линейной комбинацией скоростей поворотов вокруг связей. При определенном согласовании коэффициентов (определяемых параметрами структуры мономерных звеньев) возможна ситуация, когда производная Z по времени будет практически равна нулю вследствие рассмотренных выше эффектов вязкости. Это означает, что Z – координата репрезентативной точки, не будет значительно изменяться в процессе сворачивания и результат фолдинга будет определяться областью начальных конфигураций цепи, возникающих в процессе приготовления начального состояния полимера. Такое согласование эффектов вязкости для динамики сворачивания и эффектов симметрии для топографии ППЭ могло бы создать принципиальные возможности для отбора полимерных молекул, формирующих уникальные пространственные структуры.

10. Проведенный анализ влияния эффектов вязкости на динамику репрезентативной точки по многомерной ППЭ показывает необходимость более внимательного отношения при молекулярном моделировании к выбору параметров силовых полей и алгоритмов поддержания на заданном уровне макропараметров (температура, вязкость, давление и пр.). Проблема состоит в том, что в настоящее время никаким разумным способом нельзя получить (или вычислить) многомерную ППЭ с точностью, которая необходима для надежного вычисления сил. Даже для системы, состоящей из одной сотни атомов, число необходимых операций на много порядков превосходит число гугóл (10^{100}), которое с любой практической точки зрения ассоциируется с бесконечностью. Обычно используются различные приближения для обхода этой проблемы: введение радиусов обрезания для атом-атомных потенциалов [22, 62], использование метода Эвальда для учета кулоновских взаимодействий в ситуации периодических граничных условий [86] и др. Вопрос о точности этих аппроксимаций априори остается не очень понятным и проблему обычно пытаются решить за счет калибровки параметров потенциалов для узких классов молекулярных систем [62]. В вязкой среде (заметим, что даже большинство сжиженных газов с точки зрения конформационных движений также относятся к средам с большой вязкостью [75]) репрезентативная точка движется преимущественно по гладким траекториям, т.е. областям ППЭ для которых изменение потенциальной энергии практически равномерно “размазано” по всем степеням свободы. В этом отношении понятно, что калибровка параметров силовых полей должна проводиться отдельно для макромолекул в вязких средах и, например, в вакууме, где движение репрезентативной точки ограничено лишь энергетическими возможностями. Область конфигурационного пространства, которая доступна для репрезентативной точки на многомерной ППЭ в вязкой среде неизмеримо меньше, чем в вакууме и требования к определению параметров силовых полей при этом становятся менее жесткими. Использование динамики Ланжевена [62, 87] или столкновительного термостата [88], которые имитируют вязкость [89], нам представляется более правильным для изучения конформационной динамики биополимеров с точки зрения минимизации артефактов [90, 91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье изложены сформировавшиеся у нас на данный момент общие представления о динамическом устройстве биополимеров, которые сворачиваются в уникальные пространственные структуры и которые являются естественной молекулярной платформой для реализации биологических функций. Развитие этих представлений имеет более чем 40-летнюю историю. Наше участие в этих работах началось с предложений по интерпретации парадоксальных (на первый взгляд) данных мессбауэровской спектроскопии по динамике белков [34, 35]. Механизм ограниченной диффузии для конформационных движений с амплитудами порядка или более 0.3 Å удовлетворительно описывает температурные зависимости мессбауэровских спектров белков и позволяет экспериментально определить усредненные параметры конформационных движений. Интерес к этим проблемам увеличивается

также благодаря высокой корреляции между параметрами конформационной динамики и функциональной активностью белков. Заметим, что такого рода эффекты не являются уникальными именно для биополимеров, а свойственны и другим полимерным системам [17, 19–21, 92]. Использование относительно простых модельных представлений об ограниченной диффузии [34–39] или представлений о конформационных подсостояниях [31, 32] дает физическую картину для мелкомасштабных конформационных движений. Теория крупномасштабных конформационных изменений при фолдинге белков развивалась на основе идей о минимальной фрустрации энергетической воронки [10] и энергетической "щели" [12], которые необходимы по кинетическим и термодинамическим соображениям для согласования характерных времен сворачивания и устойчивости структуры белка в уникальной пространственной конфигурации. Однако эти перечисленные физические идеи напрямую не стыкуются. Оценка сложившейся ситуации привела нас к выводу о необходимости более широкого подхода к анализу динамических свойств биополимерных систем и использования математических инструментов многомерной геометрии и топологии [66–68] уже на стадии постановки задачи. Здесь автор признателен коллегам механико-математического факультета МГУ, неформальное общение с которыми поддерживало его стремление продолжить работу в выбранном направлении.

Автор благодарен М.П. Кирпичникову за поддержку и внимание к работе.

Поддержка со стороны Междисциплинарных научно-образовательных школ Московского университета "Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология" и "Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект" стимулировала нас уделять больше внимания фундаментальным исследованиям.

Работа была бы невозможна без многолетней финансовой поддержки Российским фондом фундаментальных исследований и Российским научным фондом, а в последнее время – Минобрнауки РФ (грант № 075-15-2021-1354).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Nurse P.* // Nature. 2021. V. 597. P. 305.
2. *Anfinsen C.B.* // Science. 1973. V. 181 (4096). P. 223; https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)64176-6
3. *Pauling L.* The Nature of the Chemical Bond. 3rd Ed. Cornell Univ. Press, 1960.
4. *Levinthal C.* // J. Chem. Phys. 1968. V. 65. № 1. P. 44.
5. *Dill K.A., MacCallum J.L.* // Science. 2012. V. 338. P. 1042; https://doi.org/10.1126/science.1219021
6. *Finkelstein A.V., Bogatyreva N.S., Ivankov D.N., Garbuzynskiy S.O.* // Biophys. Rev. 2022. V. 14. P. 1255; https://doi.org/10.1007/s12551-022-01000-1
7. *Eaton W.A.* // J. Phys. Chem. B. 2021. V. 125. P. 3452; https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.1c00206
8. *Bryngelson J.D., Wolynes P.G.* // J. Phys. Chem. 1989. V. 93. P. 6902.
9. *Wolynes P.G.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. № 25. P. 14249; doi.org/ https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14249
10. *Onuchic J.N., Wolynes P.G.* // Curr. Opin. Struct. Biol. 2004. V. 14. № 1. P. 70.
11. *Wolynes P.G.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. V. 92. № 7. P. 2426; https://doi.org/10.1073/pnas.92.7.2426
12. *Shakhnovich E.I., Gutin A.M.* // Stud. Biophys (Berlin). 1989. V. 132. P. 47.
13. *Sali A., Shakhnovich E., Karplus M.* // Nature. 1994. V. 369(6477). P. 248.
14. *Jacobs W.M., Shakhnovich E.I.* // J. Phys. Chem. B. 2018. V. 122(49). P. 11126; https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.8b05842
15. *Chekmarev S.F., Krivov S.V., Karplus M.* // Ibid. 2005. V. 109(11). P. 5312; doi.org/ https://doi.org/10.1021/jp047012h
16. *Chekmarev S.F.* // Phys. Rev. E. 2019. V. 99. P. 022412; https://doi.org/10.1103/PhysRevE.99.022412
17. *Grosberg A.Y., Khokhlov A.R.* Giant Molecules: Here, There, and Everywhere. 2nd Ed. Singapore: World Scientific Publ., 2011.
18. *Лифшиц И.М., Гросберг А.Ю., Хохлов А.Р.* // УФН. 1979. Т. 127. С. 353.
19. *Khokhlov A.R., Khalatur P.G.* // Physica A. 1998. Issues 1–4. V. 249. P. 253; https://doi.org/10.1016/s0378-4371(97)00473-1
20. *Orekhov P.S, Bozdaganyan M.E., Voskoboynikova N. et al.* // Nanomaterials. 2022. V. 12. № 3. P. 361; https://doi.org/10.3390/nano12030361
21. *Voskoboynikova N., Orekhov P., Bozdaganyan M. et al.* // Intern. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 5. P. 2548; https://doi.org/10.3390/ijms22052548
22. Методы компьютерного молекулярного моделирования для исследования полимеров и биополимеров / Под ред. Иванова В.А., Рабиновича А.Л., Хохлова А.Р. М.: Книжный дом Либроком, 2009.
23. *Шайтан К.В., Турлей Е.В., Голик Д.Н. и др.* // Хим. физика. 2006. Т. 25. № 9. С. 31.
24. *Шайтан К.В.* // Хим. физика. 2014. Т. 33. № 7. С. 53; https://doi.org/10.7868/S0207401X14070085
25. *Goldanskii V.I., Krupyanskii Y.F.* // Q. Rev. Biophys. 1989. V. 22. № 1. P. 39.
26. *Krupyanskii Y.F, Goldanskii V.I., Parak F., Mössbauer R.L., Suzdalev I.P., Engelmann H.* // Z. Naturforsch., C: Biosci. 1982. V. 37. № 1–2. P. 57.
27. *Krupyanskii Yu.F., Goldanskii V.I., Nienhaus G.U., Parak F.* // Hyperfine Interact. 1990. V. 53. № 1–4. P. 59.
28. *Krupyanskiĭ Y.F., Shaĭtan K.V., Gol'danskiĭ V.I., Kurinov I.V., Rubin A.B., Suzdalev I.P.* // Biophysics. 1987. V. 32. № 5. P. 820.

29. *Krupyanskiĭ Yu.F., Goldanskiĭ V.I.* // Physics-Uspekhi. 2002. V. 45. № 11. P. 1131.

30. *Mossbauer R.L.* // Hyperfine Interact. 1987. V. 33. P. 199; https://doi.org/10.1007/BF02394109

31. *Austin R.H., Beeson K.W., Eisenstein L., Frauenfelder H., Gunsalus I.C.* // Biochem. 1975. V. 14(24). P. 5355.

32. *Frauenfelder H.* // The Physics of Proteins. Ser. Biol. Med. Phys., Biomed. Eng. / Eds. Chan S.S., Chan W.S. N.Y.: Springer, 2010; https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1044-8_12

33. *Кононенко А.А., Нокс П.П., Чаморовский С.К., Рубин А.Б., Лихтенштейн Г.И., Крупянскии Ю.Ф., Суздалев И.П., Гольданский В.И.* // Хим. физика. 1986. Т. 5. № 6. С. 795.

34. *Шайтан К.В., Рубин А.Б.* // Молекуляр. биология. 1980. Т. 14. С. 1323.

35. *Шайтан К.В., Рубин А.Б.* // Биофизика. 1980. Т. 25. С. 796.

36. *Ebeling W., Schimansky-Gefer L., Romanovsky Y.M.* Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules. Singapore: World Scientific Publ., 2003. P. 285; https://doi.org/10.1142/9789812795434_0010

37. *Rubin A.B., Shaitan K.V., Kononenko A.A., Chamorovsky S.K.* // Photosynth. Res. 1989. V. 22. P. 219.

38. *Шайтан К.В., Рубин А.Б.* // Молекуляр. биология. 1983. Т. 17. № 6. С. 1280.

39. *Шайтан К.В., Упоров И.В.* // Хим. физика. 1984. Т. 3. № 10. С. 1416.

40. *Basovets S.K., Uporov I.V., Shaitan K.V., Krupyanskii Y.F., Kurinov I.V., Suzdalev I.P., Rubin A.B., Goldanskii V.I.* // Hyperfine Interact. 1988. V. 39. № 4. P. 369; https://doi.org/10.1007/bf02397646

41. *Shaitan K.V., Mikhailyuk M.G., Plachinda A.S., Khromov V.I.* // Russ. Chem. Bull. 2002. V. 51. № 12. P. 2196.

42. *Шайтан К.В., Михайлюк М.Г.* // Хим. физика. 2001. Т. 20. № 2. С. 3.

43. *Шайтан К.В.* // Биофизика. 1994. Т. 39. № 6. С. 949.

44. *Avetisov A., Bikulov A.H., Kozyrev S.V.* // J. Phys. A: Math. Gen. 1999. V. 32. № 50. P. 8785; https://doi.org/10.1088/0305-4470/32/50/301

45. *Zabelskii D., Alekseev A., Kovalev K. et al.* // Nat. Commun. 2020. V. 11. Article 5707; https://doi.org/10.1038/s41467-020-19457-7

46. *Armeev G.A., Kniazeva A.S., Komarova G.A., Kirpichnikov M.P., Shaytan A.K.* // Nat. Commun. 2021. V. 12. Article 2387; https://doi.org/10.1038/s41467-021-22636-9

47. *Шайтан К.В.* Биофизика. 2018. Т. 63. № 1. С. 5; https://doi.org/10.1134/S0006350918010165

48. *Шайтан К.В.* // Биофизика. 2018. Т. 63. № 4. С. 629; https://doi.org/10.1134/S0006350918040152

49. *Шайтан К.В.* // Биофизика. 2018. Т. 63. № 5. С. 850; https://doi.org/10.1134/S0006350918050214

50. *Шайтан К.В.* // Биофизика. 2018. Т. 63. № 6. С. 1057; https://doi.org/10.1134/S0006350918060246

51. *Шайтан К.В.* // Биофизика. 2022. Т. 67. № 3. С. 492; https://doi.org/10.1134/S0006350922030204

52. *Гольданский В.И., Кузьмин В.В.* // УФН. 1989. Т. 157. № 1. С. 3; https://doi.org/10.3367/UFNr.0157.198901a.0003

53. *Аветисов В.А., Гольданский В.И.* // УФН. 1996. Т. 166. № 8. С. 873; https://doi.org/10.3367/UFNr.0166.199608d.0873

54. *Академик Виталий Иосифович Гольданский*. Избранные статьи, воспоминания / Под ред. акад. Берлина А.А. М.: Наука, 2007. С. 204; http://elib.biblioatom.ru/text/akademik-goldanski-y_2007/go,0/

55. *Edwards D.T., LeBlanc M.-A., Perkins T.T.* // PNAS. 2021. V. 118. № 12 e2015728118; https://doi.org/10.1073/pnas.2015728118

56. *Borgia A., Williams P.M., Clarke J.* // Ann. Rev. Biochem. 2008. V. 77(1). P. 101; https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.060706.093102

57. *Kramer G., Boehringer D., Ban N., Bukau B.* // Nat. Struct. Mol. Biol. 2009. V. 16. № 6. P. 589; https://doi.org/10.1038/nsmb.1614

58. *Бернал Д.* Возникновение жизни. Пер. с англ. М.: Мир, 1969.

59. *Кунин Е.В.* Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. Пер. с англ. М.: Центр-полиграф, 2014.

60. *Stillinger F.H.* Energy Landscapes, Inherent Structures, and Condensed-Matter Phenomena. Princeton Univ. Press, 2016.

61. *Wales D.J.* Energy Landscapes. Cambridge Univ. Press, 2003.

62. *Frenkel D., Smit B.* Understanding Molecular Simulation. Academic Press, 2002.

63. *Piana S., Klepeis J.L., Shaw D.E.* // Curr. Opin. Struct. Biol. 2014. V. 24. P. 98; https://doi.org/10.1016/j.sbi.2013.12.006

64. *Эллиот Дж., Добер П.* // Симметрия в физике. В 2 томах. Пер. с англ. Т. 1. М.: Мир, 1983.

65. *Макдональд И.* // Симметрические функции и многочлены Холла. Пер. с англ. М.: Мир, 1985.

66. *Фоменко А.Т.* // Дифференциальная геометрия и топология. Дополнительные главы. 2-ое изд. Ижевск: Ижевская республиканская тип., 1999.

67. *Зорич В.А.* // Теория вероятностей и ее применение. 2017. Т. 62. № 2. С. 292; https://doi.org/10.4213/tvp5109

68. *Milnor J.* // Morse Theory. Princeton Univ. Press, 1963.

69. *Hagen S.J.* // Curr. Protein Pept. Sci. 2010. V. 11. P. 385.

70. *Kramers H.A.* // Physica (Utrecht). 1940. V.7. P. 284.

71. *Zwanzig R.* // J. Chem. Phys. 1992. V. 97. P. 3587; https://doi.org/10.1063/1.462993

72. *Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М.* Теоретическая физика. Т. 1. Механика. М.: Наука, 1988.

73. *Шайтан К.В., Сарайкин С.С.* // Биофизика. 2000. Т. 45. № 3. С. 407.

74. *Шайтан К.В., Попеленский Ф.Ю., Армеев Г.А.* // Биофизика. 2017. Т. 62. № 3. С. 443; https://doi.org/10.1134/S0006350917030186

75. *Эрендженова А.А., Армеев Г.А., Шайтан К.В.* // Биофизика. 2020. Т. 65. № 5. С. 860; https://doi.org/10.31857/S0006302920050026

76. *Шайтан К.В., Федик И.В.* // Биофизика. 2015. Т. 60. № 3. С. 421; https://doi.org/10.1134/S0006350915030161

77. *Шайтан К.В., Ложников М.А., Кобельков Г.М.* // Биофизика. 2016. Т. 61. № 4. С. 629; https://doi.org/10.1134/S0006350916040205

78. *Шайтан К.В., Ложников М.А., Кобельков Г.М.* // Биофизика. 2017. Т. 62. № 2. С. 249; https://doi.org/10.1134/S0006350917020233

79. *Волькенштейн М.В.* Конфигурационная статистика полимерных цепей. М.-Л.: Изд. АН СССР, 1959.

80. *Финкельштейн А.В., Птицын О.В.* // Физика белка. М.: Книжный дом Ун-та, 2012. https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1319.8320

81. *Gibbs Y.W.* Elementary principles in statistical mechanics. New York: Charles Scribner's Sons, 1902; https://doi.org/10.1017/CBO9780511686948

82. *Зигмунд А.* // Тригонометрические ряды. Пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1965.

83. *Розенфельд Б.А.* // Многомерные пространства. Изд. 2-е. М.: Ленанд, 2021.

84. *Kubelka J., Hofrichter J., Eaton W.A.* // Curr. Opin. Struct. Biol. 2004. V. 14. № 1. P. 76; https://doi.org/10.1016/j.sbi.2004.01.013

85. *Roder K., Wales D.J.* // Front. Mol. Biosci. 2022. V. 9. Article 820792; https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.820792

86. *Lee H., Cai W.* Ewald summation for Coulomb interactions in a periodic supercell. Stanford Univ., 2009; http://micro.stanford.edu/mediawiki/images/4/46/Ewald_notes.pdf

87. *Хир К.* // Статистическая механика, кинетическая теория и стохастические процессы. Пер. с англ. М.: Мир, 1976.

88. *Lemak A.S., Balabaev N.K.* // Mol. Simul. 1995. V. 15. P. 223.

89. *Шайтан К.В., Сарайкин С.С.* // Журн. физ. химии. 2002. Т. 76. № 6. С. 1101; https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44545193_46227090.pdf

90. *Голо В.Л., Шайтан К.В.* // Биофизика. 2002. Т. 47. № 4. С. 611.

91. *Golo V.L., Salnikov Vl.N., Shaitan K.V.* // Phys. Rev. E. 2004. V. 70. P. 046130; https://doi.org/10.1103/PhysRevE.70.046130

92. *Yolamanova M., Meier C., Shaytan A.K. et al.* // Nat. Nanotechnol. 2013. V. 8. № 2. P. 130; https://doi.org/10.1038/nnano.2012.248