

УДК 577.3

ЭФФЕКТЫ СКРЫТОЙ СИММЕТРИИ В ДИНАМИКЕ ЛИНЕЙНЫХ ПОЛИМЕРОВ И БИОПОЛИМЕРОВ

© 2022 г. К.В. Шайтан*, **

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/1

**Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН,
119991, Москва, ул. Косыгина, 4

E-mail: shaytan49@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.02.2022 г.

После доработки 28.02.2022 г.

Принята к публикации 09.03.2022 г.

Рассмотрены эффекты двух типов симметрии для линейных полимеров: пространственной симметрии относительно трансляций и вращения макромолекулы как целого в однородной вязкой среде и симметрии относительно перестановки в цепи одинаковых мономерных звеньев (или одинаковых по химическому строению участков полимерной цепи). Показано, что в однородной вязкой среде для макромолекулы с жесткими связями при релаксационном фолдинге выполняется закон сохранения — сумма векторов поворотов по торсионным углам равна нулю. Симметрия относительно перестановок в полимерной цепи одинаковых мономерных звеньев при определенных условиях приводит к образованию энергетических воронок, удовлетворяющих принципу минимальной фрустрации, которые соответствуют спиральным или мультиспиральным пространственным структурам. При этом имеется самая глубокая центральная воронка и менее глубокие сателлитные воронки, отделенные друг от друга энергетическими барьерами. Такая топография энергетической воронки соответствует целому ряду эффектов, которые наблюдаются в кинетике фолдинга белков (вулканообразный профиль поверхности свободной энергии, чувствительность рефолдинга белков к способу денатурации и др.). При вычислении топографии поверхности свободной энергии возникает параметр характеристической температуры T_0 , который определяется как выигрыш в энергии при сворачивании цепи в расчете на одну конформационную степень свободы. Показано, что при температуре $T > 0.26T_0$ происходит разрушение пространственной структуры свернутого полимера. Параметр T_0 и температура денатурации в рассматриваемой системе возникают из базовых математических принципов устройства энергетических ландшафтов в конфигурационном пространстве торсионных углов с топологией многомерного тора и соображений симметрии относительно перестановки одинаковых мономерных звеньев. Например, при температурах денатурации биополимеров порядка 60°C это соотношение приводит к оценке энергии невалентных связей мономеров порядка 2.5 ккал/моль, приходящихся на одну конформационную степень свободы, что очень похоже на водородные связи в водной среде. Два типа обсуждаемых симметрий и их влияние на динамику макромолекул и топографию энергетических ландшафтов линейных полимеров при определенных условиях могут действовать совместно. Возникающие при этом эффекты могут оказаться интересными с точки зрения добиологической физико-химической эволюции макромолекул в направлении формирования пула линейных полимеров с уникальными пространственными структурами.

Ключевые слова: закономерности динамики линейных полимеров в вязкой среде, энергетические ландшафты линейных полимеров и биополимеров, пространственная структура биополимеров, динамика фолдинга, принцип минимальной фрустрации для энергетической воронки, проблема калибровки силовых полей, многомерные ряды Фурье, свободная энергия биополимера, критическая температура денатурации, физико-химическая молекулярная эволюция.

DOI: 10.31857/S0006302922030085, EDN: ANNCQS

Проблемы формирования пространственной структуры и динамики полимеров и биополиме-

ров находятся в фокусе внимания в течение многих лет и изучаются различными экспериментальными и теоретическими методами (см., например, работы [1–13]). Прогресс в понимании фундаментальных закономерностей, лежащих в основе принципов формирования простран-

Сокращения: ППЭ — поверхность потенциальной энергии, ИППЭ — идеальная поверхность потенциальной энергии, ПСЭ — поверхность свободной энергии.

ственной структуры и динамического поведения биополимеров, в настоящее время ограничен достаточно простыми феноменологическими представлениями (см., например, работы [3–5, 7–10, 12]) и результатами компьютерного молекулярного моделирования отдельных биополимерных структур с использованием различных силовых полей и протоколов [15–18]. Накоплен огромный объем численных экспериментов по моделированию различных биополимеров, критическое осмысление которого в направлении фундаментальных физических закономерностей, лежащих в основе структурной и динамической организации биополимерных систем, невозможно без дальнейшей разработки общих теоретических представлений о динамике такого рода объектов и соответствующих математических инструментов. Заметим также, что до настоящего времени отсутствует и физически осмысленная постановка задачи для ряда принципиальных вопросов, лежащих в основе возникновения и функционирования живых систем. Так, не очень понятными являются физические принципы, которые лежат в основе формирования строго определенных (уникальных) пространственных структур линейных полимеров, в частности, биополимеров. Являются ли, например, наблюдаемые пространственные структуры белков игрой случая, когда некие аминокислотные последовательности имеют единственный глобальный минимум свободной энергии и возможность его достижения за разумное время. Или имеются некие физические закономерности, которые определяют и регулируют это явление? Около 30 лет назад возникла гипотеза или принцип минимальной фрустрации энергетической воронки [14] в применении к топографии многомерной энергетической поверхности полипептидов, которые формируют пространственные белковые структуры. Однако до настоящего времени не было никаких физических или математических аргументов в пользу именно такого устройства энергетической поверхности, в частности, белков. Более того, в варианте полностью случайного формирования достаточно сложных макромолекул, которые могут сформировать уникальные пространственные структуры, становится практически неразрешимой проблема их первоначального возникновения в неживой природе. Имеющаяся неясность в самых фундаментальных вопросах, касающихся физических механизмов образования прототипов биополимеров на добиологическом этапе эволюции и в физических основах формиро-

вания уникальных пространственных структур конформационно лабильных биомacroмолекул в живых системах заставляет нас искать и анализировать самые базовые принципы, которые могут быть использованы Природой для решения таких структурных задач.

Ранее в серии работ мы обсуждали закономерности, вызванные влиянием вязкости среды на динамику линейных полимеров [19], а также роль топологии конфигурационного пространства линейных полимеров при формировании поверхности потенциальной энергии и поверхности свободной энергии макромолекул [20–22]. Ниже мы рассматриваем эти проблемы с точки зрения симметрии полимера (биополимера) относительно трансляций и поворотов макромолекулы как целого в однородной вязкой среде и симметрии относительно перестановок одинаковых звеньев в линейной полимерной цепи. Различного рода симметрии являются одними из наиболее фундаментальных характеристик для понимания свойств и физического устройства самых разных объектов [23]. Обсуждаемые в статье эффекты симметрии, насколько нам известно, ранее не рассматривались. Как мы увидим, две столь различные по своей природе симметрии при определенных условиях могут действовать вместе и оказаться важным фактором в молекулярной физико-химической эволюции в направлении формирования линейных полимеров с уникальной пространственной структурой.

ЭФФЕКТЫ СИММЕТРИИ ОТНОСИТЕЛЬНО ТРАНСЛЯЦИЙ И ПОВОРОТОВ МАКРОМОЛЕКУЛЫ КАК ЦЕЛОГО В ОДНОРОДНОЙ ВЯЗКОЙ СРЕДЕ

Как известно, система уравнений движения атомов в линейной полимерной цепи (как и практически любой системы взаимодействующих материальных точек) в однородной вязкой среде может быть записана в следующем виде [24]:

$$\dot{p}_i + \Gamma_i p_i = F_i, \quad (1)$$

где p_i – компонента импульса i -го атома в цепи, Γ_i – затухание, равное отношению коэффициента γ_i вязкого трения i -го атома к его массе m_i , F_i – компонента суммы сил, которые действуют на i -й атом. Точка над переменной означает взятие полной производной по времени. Решение уравнений (1) можно представить в общем виде

$$\begin{aligned} p_i(t) &= p_i(0)e^{-\Gamma_i t} + e^{-\Gamma_i t} \int_0^t F_i(\tau)e^{\Gamma_i \tau} d\tau = \\ &= \frac{1}{\Gamma_i} F_i(t) + [p_i(0) - \frac{1}{\Gamma_i} F_i(0)]e^{-\Gamma_i t} - \frac{1}{\Gamma_i} e^{-\Gamma_i t} \int_0^t \dot{F}_i(\tau)e^{\Gamma_i \tau} d\tau. \end{aligned} \quad (2)$$

Зависимость компонент сил от времени в уравнении (2) нужно понимать таким образом, что в функции F_i , которая определяет зависимости сил от координат атомов мы подставляем реальные траектории или зависимости координат от времени из решения системы уравнений (1). Производная силы по времени под интегралом в правой части формулы (2) имеет порядок отношения величины силы к характерному времени изменения силы или характерному времени изменения межатомных расстояний τ . Для конформационных движений в водной среде это время лежит в наносекундном и более длительных временных диапазонах [2–8]. Время затухания $1/\Gamma_i$, как это видно из первого слагаемого в формуле (2), есть характерное время релаксации скорости частиц, которое в жидкости (воде) лежит в субпикосекундном диапазоне [25]. Поэтому порядок величины отношения последнего и первого слагаемых во второй части формулы (2) составит $1/(\tau\Gamma_i) \sim 10^{-4}$. Тем самым, на временах $t > 1/\Gamma_i \sim 10^{-13}$ с с высокой точностью решение системы уравнений (1) становится эквивалентным решению этой системы уравнений без первого (инерциального) члена. Заметим, что за время порядка $1/\Gamma_i \sim 10^{-13}$ с стартовая конформация макромолекулы практически не изменяется. С точностью до членов порядка $1/(\tau\Gamma_i)$ при временах $t \gg 1/\Gamma_i \sim 10^{-13}$ с получаем уравнения движения в привычной форме:

$$\gamma_i \dot{\vec{r}}_i = -\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i}, \quad (3)$$

где U – потенциальная энергия, зависящая от расстояний между частицами и их взаимодействия с окружающей средой, \vec{r}_i – радиусы-вектора положений частиц в пространстве. Уравнение (3) для движения в сильно вязкой среде используют обычно без указания асимптотических условий его применимости. Однако эти условия необходимо иметь в виду при выводе различных соотношений с использованием решений (3), принимая во внимание, что получаемые при этом формулы работают с точностью порядка $1/(\tau\Gamma_i)$.

Ранее мы обсуждали эффекты, связанные с добавлением к уравнениям типа (3) стохастической силы (теплового шума) и жестких связей [19]. Эти дополнительные факторы не сказываются принципиально на основных выводах, и мы в данной работе не будем усложнять проводимые ниже выкладки.

Если среда, в которой находится макромолекула, однородна, то потенциальная энергия и система уравнений (3) инвариантны относительно перемещения всей системы как целого на некий вектор \vec{d} . Полагая вектор \vec{d} малым, запишем

изменение потенциальной энергии при трансляции системы как целого

$$\delta U = \vec{d} \sum_i \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} = 0,$$

или

$$\sum_i \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} = 0. \quad (4)$$

Формула (4) отражает тот факт, что сумма всех сил внутри макромолекулы равна 0. Следовательно, из инвариантности системы относительно трансляций как целого в однородной вязкой среде получаем закон сохранения

$$\sum_i \gamma_i \dot{\vec{r}}_i = 0, \quad (5)$$

или

$$\sum_i \gamma_i \vec{r}_i = c\vec{R} = const, \quad (6)$$

где c – некоторое число размерности коэффициента трения. Физический смысл этой величины можно определить из следующих соображений. Приложим к каждой частице постоянную внешнюю силу \vec{f}_i . Тогда в правой части (5) будет стоять сумма внешних сил \vec{f} , приложенных к системе частиц, и уравнение для движения всей системы в вязкой среде будет иметь вид

$$c\dot{\vec{R}} = \vec{f}. \quad (7)$$

Из уравнения (7) понятно, что коэффициент c есть суммарный коэффициент трения:

$$c = \sum_i \gamma_i. \quad (8)$$

Другими словами, при конформационных движениях в отсутствие внешних сил точка \vec{R} (условно – динамический центр молекулы) не смещается. Положение этой точки определяется начальной конфигурацией системы. Физически это может быть понято как невозможность придания молекуле направленного движения только за счет сил вязкого трения. Если все коэффициенты трения одинаковы, то эта точка имеет тот же смысл, что и центр масс системы частиц с одинаковой массой. В случае одинаковых значений $\Gamma_i = \Gamma$ из системы уравнений (1) также наглядно получаем уравнение для изменения полного импульса макромолекулы в вязкой среде

$$\vec{P}(t) = \sum_i \vec{p}_i(t) = \vec{P}(0)e^{-\Gamma t}. \quad (9)$$

Иначе говоря, на временах, существенно больших времени релаксации скорости частиц, поступательное движение молекулы как целого прекращается.

Умножим далее векторно правую и левую часть уравнений (3) на соответствующие радиус-вектора и просуммируем уравнения:

$$\sum_i \gamma_i [\dot{\vec{r}}_i \times \vec{r}_i] = -\sum_i \left[\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} \times \vec{r}_i \right]. \quad (10)$$

Принимая во внимание, что в однородной среде потенциальная энергия инвариантна относительно поворотов молекулы как целого и вводя вектор поворота вокруг некоторой оси $\delta\phi$ таким образом, что направление вектора совпадает с направлением оси, а длина вектора равна углу поворота [24], получаем для малых углов изменение радиусов-векторов частиц:

$$\delta\vec{r} = [\delta\phi \times \vec{r}]. \quad (11)$$

где мы воспользовались правилом циклической перестановки векторов в смешанном произведении. Так как вектор $\delta\phi$ произволен, то получаем из уравнений (10) и (12), что сумма моментов сил трения (так же как и сумма внутренних моментов сил в макромолекуле) равна 0:

$$\sum_i \gamma_i [\dot{\vec{r}}_i \times \vec{r}_i] = 0. \quad (13)$$

Физически это означает, что за счет сил трения нельзя закрутить молекулу как целое. В простейшем случае одинаковых значений Γ_i из системы уравнений (1) получаем для полного момента импульса системы:

$$\vec{M}(t) = \sum_i [\vec{p}_i(t) \times \vec{r}_i(t)] = \vec{M}(0) e^{-\Gamma t}, \quad (14)$$

то есть за время, большее времени релаксации скорости частиц, вращение молекулы как целого прекращается.

Соотношения (5) и (13) являются вполне очевидными, но на их основе можно получить и другой интересный интеграл движения для линейной полимерной цепи с жесткими связями в вязкой среде.

Рассмотрим линейную полимерную цепь (рис. 1), в которой длины валентных связей и валентные углы практически не изменяются при движении. Заметим, что добавление в уравнение (1) жестких связей, которые фиксируют

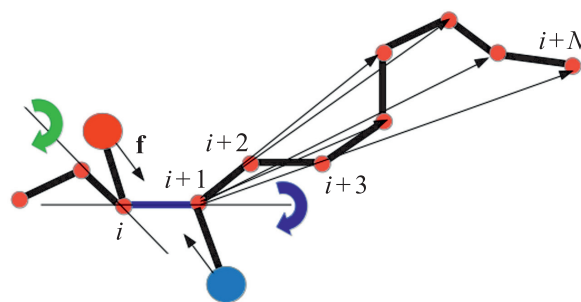


Рис. 1. Повороты вокруг связей в полимерной цепи в результате действия силы притяжения f боковых групп. В вязкой среде при заданной угловой скорости поворота вокруг связи между узлами i и $i + 1$ силы трения будут возрастать по мере увеличения расстояния узлов цепи от оси поворота. Тем самым силы трения узлов цепи будут вызывать также и повороты по другим связям.

Тогда для изменения потенциальной энергии при повороте получаем:

$$\delta U = \sum_i \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} \delta \vec{r}_i = \sum_i \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} [\delta \phi \times \vec{r}_i] = -\delta \phi \sum_i \left[\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} \times \vec{r}_i \right] = 0, \quad (12)$$

геометрические параметры химических связей не влияет на суммы соотношений (5) или (13). При фиксированных длинах связей и валентных углах суммарное смещение произвольного i -го узла происходит в соответствии с уравнениями (3) только за счет поворотов вокруг связей между узлами цепи.

Введем вектора угловых скоростей поворота по торсионному углу ϕ_i , которые направлены вдоль связи от i -го узла цепи к $(i + 1)$ -му узлу:

$$\dot{\phi}_i = \frac{\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i}{|\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i|} \frac{d\phi_i}{dt}.$$

Линейная скорость движения i -го узла определяется как сумма вкладов от поворотов вокруг всех связей в соответствии с формулой (11):

$$\dot{\vec{r}}_i = \sum_{k=1}^N [\dot{\phi}_k \times (\vec{r}_i - \vec{r}_k)]. \quad (15)$$

Заметим, что при рассмотрении мгновенных значений скоростей у нас не возникает проблем, связанных с некоммутативностью поворотов вокруг связей. Повороты вокруг первой и последней связи в случае линейной цепи приводят к поворотам макромолекулы как целого вокруг соответствующих осей. За исключением концевых атомов, минимум два члена в сумме (15), связан-

ные с поворотами по смежным к i -му узлу связям, равны 0.

Воспользуемся далее инвариантностью системы относительно трансляций в однородной вязкой среде. Подставляя выражение (15) в соотношения (5), получим

$$\begin{aligned} \sum_i \gamma_i \dot{\vec{r}}_i &= \sum_i \gamma_i \sum_k \{[\dot{\vec{\phi}}_k \times \vec{r}_i] - [\dot{\vec{\phi}}_k \times \vec{r}_k]\} = \\ &= \sum_k [\dot{\vec{\phi}}_k \times c\vec{R}] - (\sum_i \gamma_i) \sum_k [\dot{\vec{\phi}}_k \times \vec{r}_k] = 0. \end{aligned} \quad (16)$$

Вводя вектор суммы векторов угловых скоростей поворотов вокруг связей

$$\begin{aligned} \sum_i \gamma_i \sum_k \{[[\dot{\vec{\phi}}_k \times \vec{r}_i] \times \vec{r}_i] - [[\dot{\vec{\phi}}_k \times \vec{r}_k] \times \vec{r}_i]\} &= \\ = \sum_i \gamma_i [[\dot{\vec{\Phi}} \times \vec{r}_i] \times \vec{r}_i] - \sum_i \gamma_i [[\dot{\vec{\Phi}} \times \vec{R}] \times \vec{R}] &= \\ = \sum_i \gamma_i (\dot{\vec{\Phi}} \cdot \vec{r}_i) \vec{r}_i - \dot{\vec{\Phi}} \sum_i \gamma_i \vec{r}_i^2 + \sum_i \gamma_i \{\dot{\vec{\Phi}} \vec{R}^2 - \vec{R}(\dot{\vec{\Phi}} \cdot \vec{R})\} &= 0. \end{aligned} \quad (19)$$

Выделяя члены с суммой векторов угловых скоростей получим

$$\dot{\vec{\Phi}} (\sum_i \gamma_i \vec{r}_i^2 - \sum_i \gamma_i \vec{R}^2) = \sum_i \gamma_i (\dot{\vec{\Phi}} \cdot \vec{r}_i) \vec{r}_i - \sum_i \gamma_i (\dot{\vec{\Phi}} \cdot \vec{R}) \vec{R}. \quad (20)$$

$$\begin{aligned} \dot{\vec{\Phi}} (\sum_i \gamma_i (\vec{r}_i - \vec{R}_0)^2 - \sum_i \gamma_i (\vec{R} - \vec{R}_0)^2) &= \\ = \sum_i \gamma_i (\dot{\vec{\Phi}} \cdot (\vec{r}_i - \vec{R}_0)) (\vec{r}_i - \vec{R}_0) - \sum_i \gamma_i (\dot{\vec{\Phi}} \cdot (\vec{R} - \vec{R}_0)) (\vec{R} - \vec{R}_0). \end{aligned} \quad (21)$$

Поэтому, выбирая в качестве начала координат неподвижную точку с вектором \mathbf{R} (6), получаем:

$$\dot{\vec{\Phi}} \sum_i \gamma_i (\vec{r}_i - \vec{R})^2 - \sum_i \gamma_i (\dot{\vec{\Phi}} \cdot (\vec{r}_i - \vec{R})) (\vec{r}_i - \vec{R}) = 0. \quad (22)$$

Полагая суммарный вектор угловой скорости не равным 0 и умножая скалярно на него уравнение (22), приходим к соотношению

$$\dot{\vec{\Phi}}^2 \sum_i \gamma_i (\vec{r}_i - \vec{R})^2 \sin^2 \alpha_i = 0, \quad (23)$$

где α_i — углы между суммарным вектором угловых скоростей и радиус-векторами частиц относительно начала координат (точки \mathbf{R}). Множитель при квадрате суммарной угловой скорости может быть равен 0 только в исключительном случае строго линейной конфигурации макромолекулы. В любом ином случае получаем противоречие.

$$\dot{\vec{\Phi}} = \sum_k \dot{\vec{\phi}}_k, \quad (17)$$

в соответствии с выражениями (8) и (16) получаем:

$$[\dot{\vec{\Phi}} \times \vec{R}] = \sum_k [\dot{\vec{\phi}}_k \times \vec{r}_k]. \quad (18)$$

Заметим, что уравнение (18) не зависит от выбора начала координат.

Воспользуемся далее изотропностью однородной вязкой среды и подставим выражение (15) в соотношения (13). С учетом свойства двойного векторного произведения и соотношения (18), а также уравнений (6) и (8), получаем:

Заметим, что соотношение (20), так же как и соотношение (18), не зависит от выбора начала системы отсчета \mathbf{R}_0 :

Следовательно, сумма векторов угловых скоростей поворотов в линейном полимере в вязкой среде должна быть равна 0:

$$\dot{\vec{\Phi}} = \sum_k \dot{\vec{\phi}}_k = \sum_k \dot{\phi}_k \vec{b}_k / b_k = 0. \quad (24)$$

В формуле (24) мы также для наглядности ввели величины угловых скоростей и вектора \mathbf{b}_k вдоль связей между узлами цепи. Реально выполнение условия (24) означает, что при релаксационном сворачивании полимерной цепи процесс идет таким образом, что направления поворотов вокруг связей неким образом чередуются так, чтобы в сумме компенсировать друг друга (это мы интуитивно чувствовали при разборе ситуации на рис. 1). В результате имеет место тенденция к формированию спиральных или спиралеподобных структур. Этот эффект мы наблюдали ранее при моделировании динамики сворачивания по-

липептидных цепей [17,18] и модельных линейных полимеров в вязкой среде [16].

Дополнительную информацию о характере конформационных движений цепи можно получить, умножая (24), например, скалярно на специально сконструированные векторы. Так, например, если умножить (24) на вектор \vec{l} :

$$\vec{l} = \sum_i \vec{b}_i,$$

который соединяет концы цепи, получим

$$\sum_k \dot{\phi}_k l_k = 0; \quad l_k = (\vec{b}_k \vec{l}) / b_k. \quad (24.1)$$

Отметим, что обсуждаемые закономерности динамики полимерной цепи в однородной вязкой среде наиболее применимы к условиям, когда все узлы цепи экспонированы в раствор, то есть в ситуации развернутого состояния или достаточно рыхлого клубка. Если цепь находится в развернутом состоянии, то скалярные произведения l_k в сумме (24.1) преимущественно положительные. Следовательно, угловые скорости должны часто менять знак для выполнения условия (24.1). По мере сворачивания цепи ориентация направления векторов связей относительно вектора \vec{l} будет изменяться и чередование знаков угловых скоростей станет не столь выраженным. Эта ситуация наблюдалась ранее при моделировании сворачивания длинной полипептидной цепи [17].

Заметим, что при учете в уравнениях движения флуктуаций среды и переходе от уравнений (1) к уравнениям Ланжевена [19, 25] полученные выше соотношения выполняются лишь в среднем по ансамблю. С другой стороны, соотношения типа (24) могут дать идеи для проведения численных и обычных экспериментов для дополнительного выяснения механизмов самоорганизации пространственной структуры макромолекул и их комплексов в различных условиях. Отметим также, что сочетание полученных здесь и в работе [19] правил движения репрезентативной точки при конформационных движениях в вязкой среде и особенностей топографии энергетических ландшафтов биополимеров и подобных им структур [20–22] может оказаться существенным для понимания физических принципов формирования линейных полимеров с уникальными пространственными структурами (см. ниже).

В известной работе [9], посвященной 50-летию проблемы фолдинга, отмечались нерешенные вопросы, среди которых в данном контексте актуально также следующее. Это практическое отсутствие экспериментальных данных об устройстве энергетического ландшафта, необходимого для фолдинга и отсутствие количественной микроскопической картины понимания фи-

зики и правил фолдинга для произвольных последовательностей. Ниже мы рассмотрим, что дополнительно можно сделать в этих направлениях, отталкиваясь от топологии конфигурационного пространства и соображений симметрии относительно перестановки одинаковых звеньев линейной полимерной цепи.

ЭФФЕКТЫ СИММЕТРИИ ОТНОСИТЕЛЬНО ПЕРЕСТАНОВКИ ОДИНАКОВЫХ ЗВЕНЬЕВ В ЛИНЕЙНОЙ ПОЛИМЕРНОЙ ЦЕПИ

Как хорошо известно [26], 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 [11]. Для дальнейшего рассмотрения этот эффект также не имеет принципиального значения.

Таким образом, 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, каждая из которых циклически меняется от $-\pi$ до $+\pi$. Область определения каждого угла – это точки окружности. Область определения множества N углов – это топологическое произведение окружностей или многомерный тор (гипертор) [27] (рис. 2). Иначе говоря, функция потенциальной энергии задана в конфигурационном пространстве с топологией многомерного тора.

Тор (и гипертор) можно развернуть, сделав в евклидовом пространстве соответствующей размерности ячейки с периодическими граничными условиями (рис. 2б). Такая развертка может быть более удобна для восприятия общих геометрических соотношений и мы по умолчанию будем ей пользоваться ниже, обращая внимание на те моменты, где периодичность ячеек играет существенную роль.

Как известно, топология пространства, на котором заданы функции, оказывает существенное влияние на свойства этих функций [27]. Функция, заданная на гиперторе, может быть разложена в многомерный дискретный ряд Фурье [28]

$$U(\vec{\varphi}) = \sum_{\vec{n}} A(\vec{n}) e^{i\vec{n}\vec{\varphi}}, \quad (25)$$

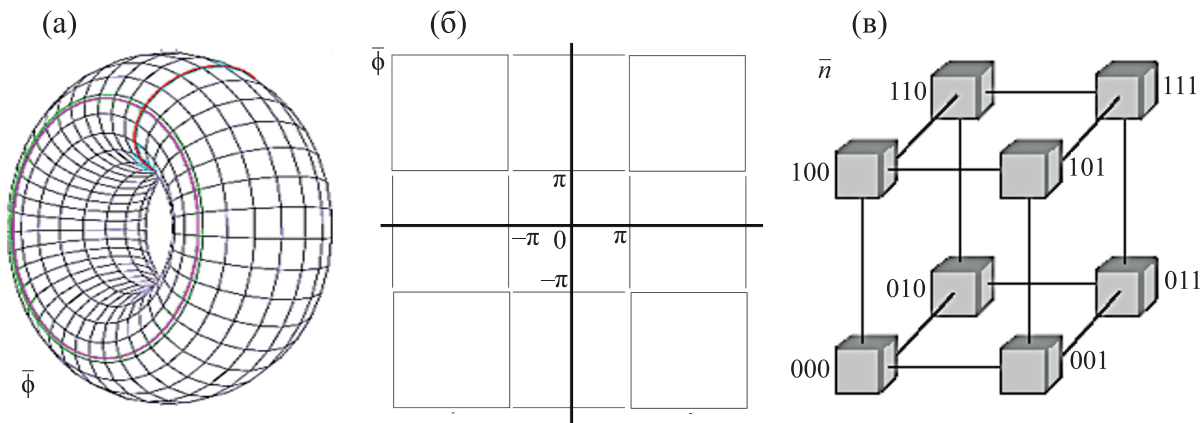


Рис. 2. Схематическое изображение: (а) – топологии конфигурационного пространства торсионных углов (для двух измерений); (б) – развертки тора в евклидовом пространстве (пример двумерных ячеек с периодическими граничными условиями); (в) – векторного пространства номеров гармоник (для трех измерений), показана единичная ячейка.

где мы для сокращения записи ввели алгебраический вектор набора торсионных углов

$$\bar{\varphi} = (\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_i, \dots, \varphi_N) \quad (26)$$

и алгебраический вектор соответствующих номеров гармоник ряда Фурье

$$\bar{n} = (n_1, n_2, \dots, n_i, \dots, n_N); \quad n_k = 0, \pm 1, \pm 2. \quad (27)$$

Скалярное произведение векторов определено обычным образом:

$$\bar{n}\bar{\varphi} = \sum_{k=1}^N n_k \varphi_k. \quad (28)$$

Коэффициенты разложения (25) определяются интегралом

$$A(\bar{n}) = \frac{1}{(2\pi)^N} \int_{-\pi}^{\pi} \dots \int_{-\pi}^{\pi} U(\bar{\varphi}) e^{-i\bar{n}\bar{\varphi}} d^N \bar{\varphi}. \quad (29)$$

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 поверхности потенциальной энергии (ППЭ). Более подробно это обстоятельство рассмотрено в работе [22]. Заметим также, что разложением, например, в трехмерный ряд Фурье часто пользуются для вычисления вклада кулоновских взаимодействий при моделировании динамики систем с периодическими граничными условиями (суммы Эвальда).

В коэффициентах разложения в выражении (25) содержится вся информация об устройстве многомерной ППЭ, которая связана с особенностями химического строения макромолекулы, ее электронном состоянии и свойствах ее окружения. Комплексная форма представления разложения выбрана из соображений удобства. Так как функция потенциальной энергии вещественна, то для коэффициентов разложения имеем очевидные соотношения (ниже в тексте жирным шрифтом мы обозначаем многомерные алгебраические вектора, а в формулах сохраняем обозначение с чертой сверху):

$$A(\bar{n}) = |A(\bar{n})| e^{i\theta(\bar{n})}; \quad A(-\bar{n}) = A(\bar{n})^* = |A(\bar{n})| e^{-i\theta(\bar{n})}. \quad (30)$$

Аргумент комплексной амплитуды $A(\mathbf{n})$ в выражениях (30) изменяется в пределах

$$-\pi < \theta(\bar{n}) \leq \pi. \quad (31)$$

Из вещественности суммы в выражении (25) приходим также к заключению, что амплитуды и фазы коэффициентов разложения связаны условиями

$$|A(-\bar{n})| = |A(\bar{n})|; \quad \theta(-\bar{n}) = -\theta(\bar{n}). \quad (32)$$

Соотношение для фаз θ можно представить также в виде скалярного произведения вектора номеров гармоник \mathbf{n} (27) и некоторого вектора $\mathbf{C}(\mathbf{n})$, который является четной функцией векторов номеров гармоник:

$$\theta(\pm\bar{n}) = \pm h(\bar{n}) - \bar{C}(\bar{n})\bar{n}. \quad (33)$$

Здесь $h(\mathbf{n})$ принимает значение 0, если фаза θ лежит в правой комплексной полуплоскости (действительная часть амплитуды в выражении

(30) положительна) или 1 в противоположном случае.

Эти почти очевидные соотношения будут весьма полезны для понимания общих свойств энергетической поверхности (25), заданной на многомерном торе множества углов поворотов вокруг химических связей. Так как в сумме в выражении (25) слагаемые для векторов \mathbf{n} и $-\mathbf{n}$ всегда встречаются парой, получаем

$$U(\vec{\varphi}) = \sum_{\vec{n}} (-1)^{h(\vec{n})} |A(\vec{n})| \cos[\vec{n}(\vec{\varphi} - \vec{C}(\vec{n}))]. \quad (34)$$

Заметим, что в выражении (34) мы учли соотношения (32) и (33) и то, что при суммировании по всем возможным векторам \mathbf{n} в выражении (34) каждое слагаемое разложения (25) встречается два раза. Коэффициенты разложения $A(\mathbf{n})$ и фазы $\theta(\mathbf{n})$ членов ряда определяют, вообще говоря, очень сложное строение многомерной поверхности потенциальной энергии с огромным числом критических точек [29].

Отметим важный момент. Такое представление ППЭ принципиально отличается от обычно используемых при молекулярном моделировании методов расчета ППЭ с использованием атом-атомных потенциалов и чем-то отдаленно напоминает использование сумм Эвальда [30, 31]. Тщательная калибровка параметров силовых полей для конкретных типов молекулярных структур часто позволяет добиваться хороших результатов и определенного согласия экспериментальных и расчетных данных. Однако, как уже отмечалось [20], расчет ППЭ путем суммирования вкладов атом-атомных потенциалов имеет очевидное внутреннее противоречие, связанное с точностью вычислений. Для системы, например, из 1000 атомов мы имеем порядка миллиона слагаемых, каждое из которых имеет ошибку, составляющую порядка процента. Поэтому точность вычисления ППЭ (а тем более, градиентов ППЭ) оказывается в общем случае под большим вопросом. Вместе с тем парадоксальным образом методы молекулярной динамики для больших молекул все же работают, несмотря на то, что точность определения всей ППЭ и ее градиентов плохо контролируется. Объяснение этого парадокса мы видим в том, что согласно общим закономерностям для конформационных движений в вязкой среде [19] и результатам первой части статьи реально доступными оказываются лишь относительно небольшие области конфигурационного пространства и для молекулярного моделирования нужна аппроксимация ППЭ только на очень ограниченных и относительно гладких участках ППЭ [19]. Такая аппроксимация, по-видимому, оказывается возможной за счет калибровки параметров силовых полей для конкретных типов систем. (Заметим, что роль вязкой среды во многих расчетах выполняет термостат). С другой

стороны, понятно, что такой вариант расчета ППЭ не годится для постановки задачи при изучении общих вопросов, связанных с формированием пространственной структуры и динамических свойств систем макромолекул. В этом случае мы должны строго придерживаться внутренне непротиворечивой схемы описания ППЭ, основанной на базовых принципах. Использование приведенных выше многомерных разложений Фурье кажется чрезмерно сложным (в общем случае так и есть) по сравнению с использованием точечных атом-атомных потенциалов. С другой стороны, представление энергетического ландшафта в виде суммы таких потенциалов не дает возможности анализировать общие закономерности устройства ультрамногомерных ППЭ, которые связаны с топологией конфигурационного пространства, симметрией систем относительно перестановок одинаковых звеньев, возможной химической эволюцией структур линейных полимеров и др. С точки зрения обычно принятых методов представления ППЭ в виде суммы парных потенциалов кажется весьма странным или игрой невероятного случая само возникновение макромолекулярных структур с ППЭ, которые имеют единственный глобальный минимум и удовлетворяют условиям фолдинга за разумное время. Тем более не возникает и никаких идей относительно топографии ППЭ. Ниже, используя аналитическую структуру ППЭ, описываемую выражением (25), мы обсудим принципиальную возможность реализации в процессе формирования, отбора и эволюции линейных полимеров относительно гладких энергетических поверхностей с четко выраженным единственным глобальным минимумом.

Отметим сразу важную особенность ППЭ, определяемой формулой (34) в случае зеркально симметричных структур (т.е. линейных полимеров без хиральных звеньев). Так как при зеркальном отражении знаки углов меняются на противоположные, то для зеркально симметричных структур имеем

$$U_s(\vec{\varphi}) = U_s(-\vec{\varphi}). \quad (35)$$

В этом случае коэффициенты разложения в выражении (25) являются вещественными и в формулах (33) и (34) мы должны положить

$$\vec{C}_s(\vec{n}) = 0 \quad (36)$$

для всех векторов гармоник многомерного Фурье-разложения (25). В этом случае разложение для ППЭ сводится к виду

$$U_s(\vec{\varphi}) = \sum_{\vec{n}} (-1)^{h(\vec{n})} |A(\vec{n})| \cos[\vec{n}\vec{\varphi}]. \quad (37)$$

Среди множества теоретически возможных потенциальных поверхностей, описываемых выражениями (25) или (34), выделяется класс по-

верхностей для хиральных линейных полимеров, которые могут иметь единственный четкий глобальный минимум, отвечающий уникальной пространственной структуре. Для таких поверхностей значение фазы $\theta(\mathbf{n})$ в членах разложения может быть выбрано, например, следующим образом [20]:

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

где $\bar{\varphi}_m$ — вектор торсионных углов для положения глобального минимума. Соотношения (32) и (33) для фаз $\theta(\mathbf{n})$ при этом, очевидно, выполняются. В этом случае поверхность потенциальной энергии может быть записана в виде

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

Необходимым условием такого аналитического представления ППЭ, как уже отмечалось, является хиральность полимерной молекулы. Если бы молекула была зеркально симметрична, то у нее должен наблюдаться, по меньшей мере, второй симметричный минимум с координатами в точке $-\bar{\varphi}_m$. Заметим также, что при зеркальном отражении, когда меняются знаки всех угловых переменных и мы переходим к структуре с другой хиральностью, значение потенциальной энергии (39) не изменяется в силу выполнения условия (32) для модуля коэффициентов разложения и четности косинуса.

Аналитическая структура потенциальной поверхности (39) является оптимальной среди прочих для описания уникальной пространственной структуры с точки зрения феномена фолдинга, например, полипептидных цепей в уникальные пространственные белковые структуры. Поверхности, для которых имеется аналитическое представление (39), ниже мы будем называть идеальными поверхностями потенциальной энергии (ИППЭ). Возможные причины формирования и отбора в ходе молекулярной эволюции таких ИППЭ мы обсудим несколько ниже. Для реальных систем в сумме выражения (39), конечно, могут присутствовать слагаемые, которые не укладываются в идеальную картину устройства фаз коэффициентов разложения (38). Но общая структура ППЭ сохраняется, если вклад таких слагаемых не является определяющим.

Ранее мы обнаружили, что 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 [20, 21]. Анализ общей структуры энергетических ландшафтов линейных полимеров, задаваемых выражением (34), показывает условия, при которых может

возникнуть вполне определенная физическая закономерность, приводящая к такого рода энергетическим ландшафтам. С точки зрения общей структуры энергетической поверхности можно было бы думать, что физико-химический этап эволюции линейных полимеров привел к максимальному упрощению зависимостей $h(\mathbf{n})$ и векторов $\mathbf{C}(\mathbf{n})$ и превращению этих функций в константы для наиболее значимых членов разложения (34):

$$\bar{C}(\bar{n}) = \bar{C}_m; \quad h(\bar{n}) = 1. \quad (40)$$

Рассмотрим возможные причины формирования полимерных структур с энергетическими ландшафтами, которые могли бы быть предшественниками ППЭ со структурой типа (39). Обратим внимание на линейные полимеры, строение которых полностью симметрично относительно перестановки в цепи мономерных звеньев. Речь, очевидно, в первую очередь идет о циклических гомополимерах следующего вида:

$$|-L - L - \dots \dots - L -|. \quad (41)$$

Вместе с этими структурами можно также рассматривать очень длинные почти гомополимерные цепи. В этом случае можно считать, что система полностью симметрична относительно перестановки одинаковых мономерных звеньев вдали от концов цепи. Этот тип симметрии, насколько нам известно, не рассматривался ранее в молекулярной биофизике. Каждое мономерное звено может содержать также несколько внутренних элементов с соответствующими конформационными степенями свободы (как, например, у аминокислотных остатков или одинаковых последовательностей из аминокислотных остатков). Для более компактного изложения мы будем обозначать набор из k внутренних торсионных углов в мономере L_i алгебраическим вектором

$$\bar{\Psi}_i = (\Psi_{i1}, \Psi_{i2}, \dots, \Psi_{ik}). \quad (42)$$

Соответствующий этому набору торсионных углов алгебраический вектор номеров гармоник обозначим следующим образом:

$$\bar{m}_i = (m_{i1}, m_{i2}, \dots, m_{ik}). \quad (43)$$

В этом случае алгебраический вектор торсионных углов полимерной цепи определим как

$$\bar{\Phi} = (\bar{\Psi}_1, \bar{\Psi}_2, \dots, \bar{\Psi}_N) \quad (44)$$

и соответственно вектор номеров гармоник для Фурье-разложения потенциальной энергии как

$$\bar{n} = (\bar{m}_1, \bar{m}_2, \dots, \bar{m}_N). \quad (45)$$

В случае циклического гомополимера потенциальная энергия симметрична относительно перестановок торсионных углов любых мономерных звеньев:

$$U(\bar{\Psi}_1, \bar{\Psi}_2, \dots, \bar{\Psi}_i, \dots, \bar{\Psi}_j, \dots, \bar{\Psi}_N) = U(\bar{\Psi}_1, \bar{\Psi}_2, \dots, \bar{\Psi}_i, \dots, \bar{\Psi}_j, \dots, \bar{\Psi}_N). \quad (46)$$

В этом случае коэффициенты разложения потенциальной энергии в ряд Фурье инвариантны относительно любой перестановки номеров гармоник

$$A(\bar{n}_1, \bar{n}_2, \dots, \bar{n}_i, \dots, \bar{n}_j, \dots, \bar{n}_N) = \left| A(\bar{n}_1, \bar{n}_2, \dots, \bar{n}_j, \dots, \bar{n}_i, \dots, \bar{n}_N) \right|; \quad (47)$$

$$\theta(\bar{n}_1, \bar{n}_2, \dots, \bar{n}_i, \dots, \bar{n}_j, \dots, \bar{n}_N) = \theta(\bar{n}_1, \bar{n}_2, \dots, \bar{n}_j, \dots, \bar{n}_i, \dots, \bar{n}_N).$$

Заметим, что при выполнении условия (46) координаты критических точек [29] (локальные и глобальный минимумы, максимумы, седловые точки различного индекса) будут соответствовать различным спиральным конфигурациям, так как

соответствующие угловые переменные в этих точках принимают одинаковые численные значения. Формулы (46) и (47) показывают также, что при перестановке компонент в векторе номеров гармоник не изменяются значения скалярного произведения векторов $\mathbf{nC}(\mathbf{n})$ и значения $h(\mathbf{n})$ в выражении (33).

Разобьем все множество векторов \mathbf{n} на непересекающиеся подмножества $P_i(\mathbf{n})$, которые для некоторого вектора \mathbf{n} объединяют тип векторов, отличающихся друг от друга только перестановкой компонент. Тогда можем переписать для гомополимеров разложение (34) в виде

$$U(\bar{\varphi}) = \sum_i (-1)^{h(n_i)} |A(\bar{n}_i)| \sum_{\bar{n} \in P_i(\bar{n})} \cos[\bar{n}(\bar{\varphi} - \bar{C}_i(\bar{n}))]. \quad (48)$$

где \mathbf{n}_i — один из векторов из множества $P_i(\mathbf{n})$. Элементы множества векторов $P_i(\mathbf{n})$, по которым ведется внутреннее суммирование, отличаются перестановкой компонент заданного вектора гармоник \mathbf{n} . Если все компоненты вектора гармоник \mathbf{n} различны, то число таких элементов равняется $N!$. Если в векторе \mathbf{n} имеются совпадающие номера гармоник, то число элементов N_i получается делением $N!$ на произведение факториалов числа соответствующих одинаковых компонент k_i вектора \mathbf{n}

$$N_i = \frac{N!}{k_1! k_2! \dots}. \quad (49)$$

Максимально возможное число групп одинаковых номеров гармоник — это $N/2$ различных пар одинаковых чисел (если N четное). Если N нечетное, то это целая часть от $N/2$ пар. Если данный номер гармоники встречается в векторе один раз, то $k_i = 1$. Если данный номер гармоники встречается N раз (вектор вида (n, n, n, \dots, n)), то $k_1 = N$, остальные $k_i = 0$ и т.д.

Вектор $\mathbf{C}_i(\mathbf{n})$ в формуле (48) устроен следующим образом. Компоненты вектора $\mathbf{C}_i(\mathbf{n})$ при перестановке компонент вектора номеров гармоник \mathbf{n} также переставляются таким образом, чтобы скалярное произведение этих векторов не изменялось. Для циклического гомополимера, построенного из нехиральных мономеров, вектор $\mathbf{C}_i(\mathbf{n})$ просто равен 0. Заметим также, что внутренняя сумма в формуле (48) симметрична относительно перестановки компонент вектора торсионных углов (44).

В общем случае внутренняя сумма в формуле (48) содержит очень большое число осциллирую-

щих слагаемых с одинаковой амплитудой, фазы которых не коррелированы. Такая сумма не выделяет четких экстремумов, и линейный гомополимер, построенный даже из хиральных мономеров, может сформировать уникальную пространственную структуру только при специальных условиях. Это условие наглядно прослеживается из формулы (48). Для формирования четкого глобального минимума необходимо, чтобы компоненты вектора $\mathbf{C}_i(\mathbf{n})$ были одинаковы и не зависели от перестановок компонент в векторе \mathbf{n} . В этом случае во внутренней сумме формулы (48) возникает корреляция фаз и резкое усиление экстремума (пропорциональное, максимум, в $N_i!$ раз) в конфигурации, определяемой векторами $\mathbf{C}_i(\mathbf{n})$ с одинаковым набором различных компонентов.

Так как эти вектора в пространстве углов имеют одинаковые (для каждого типа торсионных углов) компоненты, то соответствующая конфигурация является спиралью. Таким образом, если химическая структура гомополимерной цепи такова, что при формировании спирали уменьшается потенциальная энергия, то внутренняя сумма в формуле (48) дает четкий минимум ППЭ. Вид этой спирали может быть весьма разнообразный, особенно, если мономерное звено содержит много внутренних конформационных степеней свободы. Кроме того, если полимерная цепь получает некий выигрыш в энергии при формировании нескольких типов спиралей, обозначаемых ниже α , β и т.д. (совпадение обозначений с известными типами спиралей в полипептидах в данном случае не несет никакой смысловой нагрузки), то сумму (48) мы можем представить в виде

$$U(\bar{\varphi}) \sim - \sum_{i=\alpha,\beta,\dots} |A(\bar{n}_i)| \sum_{n \in P_i(n)} \cos[\bar{n}(\bar{\varphi} - \bar{C}_i)] + \sum_{i \neq \alpha,\beta,\dots} (-1)^{h(n_i)} |A(\bar{n}_i)| \sum_{n \in P_i(n)} \cos[\bar{n}(\bar{\varphi} - \bar{C}_i(\bar{n}))] \quad (50)$$

$$\bar{C}_i = (\bar{C}_{im}, \bar{C}_{im}, \dots, \bar{C}_{im}).$$

Напомним, что векторное обозначение компонент \bar{C}_{im} связано с тем, что оно отражает набор значений внутренних торсионных углов в мономерах. Первая группа слагаемых — это вклады в ППЭ от спиральных структур, каждая из которых имеет четко определенную фазу в пространстве конформаций и отрицательный знак. Вторая группа слагаемых не имеет четко определенной фазы и знака и воспринимается скорее как шум. Это приводит нас к выводу, что гомополимерные цепи в силу симметрии относительно перестановки одинаковых мономерных звеньев создают предпосылки (при определенном химическом строении) к формированию уникальных спиральных пространственных структур. Возможно, этот эффект мог быть первичным этапом эволюции энергетических ландшафтов, с чем и может быть связано обилие спиральных структур (а также кольцевых структур у простейших организмов) в пространственной организации биополимеров. Мы никак не связываем обсуждаемые возможные типы протоформ линейных полимеров с протеинами или нуклеиновыми кислотами в живых системах. Модификация и настройка химических форм мономеров происходила, по-видимому, в ходе длительной физико-химической эволюции.

Рассмотрим далее, что реально можно получить из вышеописанных соображений симметрии для понимания процессов фолдинга белков, которые все еще оставляют достаточно много загадок.

Мы исходим из общепринятой концепции, что ППЭ для макромолекулы, формирующей уникальную пространственную структуру, имеет глобальный минимум и процесс сворачивания устроен так, что репрезентативная точка имеет возможность достичь глобального минимума энергии. Мы полагаем также, что общий аналитический вид многомерной ППЭ близок к структуре, которая была условно названа идеальной (ИППЭ) и описывается формулой (39). Выше были высказаны соображения в пользу отбора таких форм ППЭ в ходе физико-химической эволю-

ции, основанные на соображениях симметрии относительно перестановки одинаковых (или почти одинаковых) мономерных звеньев. С другой стороны, было бы очень странным, если обширный класс линейных биополимеров с уникальной пространственной структурой, например, белков, которые синтезируются по единым физико-химическим механизмам, был бы представлен объектами, у которых глобальный минимум ППЭ сформирован для каждого объекта неким случайным образом. Ранее мы показали [20, 21], что, используя структуру ИППЭ, описываемую формулой (39), мы можем получить результаты, которые позволяют интерпретировать самые разнородные эффекты для фолдинга белков.

Обратимся далее к зависимости коэффициентов разложения в формуле (39) от векторов номеров гармоник. В настоящее время есть достаточно общие соображения, каким образом должны быть устроены эти коэффициенты разложения. Как мы отмечали выше, в разложениях для ППЭ (формула (48)) или регулярной части разложения (50) в силу симметрии относительно перестановки одинаковых мономерных звеньев коэффициенты ряда должны быть функциями некоторых инвариантов векторов номеров гармоник (т.е. функциями, которые не изменяются при перестановке компонент векторов \mathbf{n} для одинаковых звеньев цепи). Простейшими инвариантами являются длина вектора или, например, скалярное произведение вектора \mathbf{n} на вектор, пропорциональный единичному вектору. Последний случай в более общем варианте был нами обсужден ранее в работах [20, 21]. Ниже мы рассмотрим модель гауссовой зависимости коэффициентов разложения от длины вектора номеров гармоник, что дает результаты качественно близкие к полученным в работах [20, 21], но позволяет получить более компактные формулы, из которых видны интересные следствия.

В простейшем варианте, когда в мономере имеется только один торсионный угол, мы будем исходить из следующей гауссовой формы для коэффициентов разложения:

$$|A(\bar{n})| = a_0 \frac{1}{2\lambda\sqrt{\pi}} \left\{ \exp\left[-\frac{1}{\lambda^2}(\bar{n} - \bar{a})^2\right] + \exp\left[-\frac{1}{\lambda^2}(\bar{n} + \bar{a})^2\right] \right\} \exp\left[-\sum_i \varepsilon_i n_i\right]. \quad (51)$$

Коэффициенты разложения в формуле (51) будут симметричны относительно перестановок компонент вектора номеров гармоник, если многомерный алгебраический вектор \mathbf{a} равен нулю или пропорционален единичному вектору. Ниже мы увидим, что все формулы также работают и

при некотором нарушении идеальной симметрии в случае произвольного вектора \mathbf{a} . Если в мономерных звеньях имеется k торсионных углов, то формула несколько усложняется в соответствии с обозначениями в формулах (42)–(45):

$$|A(\bar{n})| = \frac{a_0}{2^k \pi^{k/2}} \left\{ \sum_{j=1}^k \frac{1}{\lambda_j} \exp\left[-\frac{1}{\lambda_j^2} (\bar{m}_j - \bar{a}_j)^2\right] + \sum_{j=1}^k \frac{1}{\lambda_j} \exp\left[-\frac{1}{\lambda_j^2} (\bar{m}_j + \bar{a}_j)^2\right] \right\} \exp\left[-\varepsilon \sum_i |n_i|\right]. \quad (52)$$

Поясним смысл и возможности этих формул. Прежде всего, последний множитель отражает то обстоятельство, что для физически разумной функции коэффициенты ряда Фурье примерно экспоненциально уменьшаются с ростом номеров гармоник [22, 28]. Быстрота затухания коэффициентов с увеличением номера гармоники определяются параметрами ε . Ниже в конечных формулах для ППЭ мы перейдем к пределу $\varepsilon \rightarrow 0$ и нам не важны различия в этом параметре для разных степеней свободы.

Сумма двух гауссовых экспонент и знак модуля в показателе последней экспоненты введены для обеспечения симметрии коэффициентов разложения при изменении знака вектора номеров гармоник в соответствии с общими требованиями к формулам (30) и (32). Отметим, что суммирование ряда (39) происходит по всем значениям номеров гармоник, как положительным, так и отрицательным. Поэтому добавление второй гауссовой экспоненты в формулах (51) и (52) носит

декоративный характер. Параметры λ определяют масштаб допустимых отклонений величин в показателях гауссовых экспонент от 0. При стремлении λ к 0 гауссовы экспоненты превращаются в дельта-функции. Несмотря на относительную простоту формул (51) и (52), они дают возможности для генерации весьма разнообразных типов ИППЭ при вариации значений введенных параметров. Важно, что такие поверхности допускают изучение аналитическими методами. Ранее были подробно исследованы возможности зависимостей, аналогичных описываемым формулами (51) и (52), для описания топографии ППЭ и топографии поверхности свободной энергии [20–22]. Предлагаемый ниже вариант более удобен для обсуждения общих эффектов влияния симметрии относительно перестановки в полимерной цепи мономерных звеньев на топографию ППЭ.

Удобство формул типа (51) для получения аналитических результатов основано на применении интегрального представления

$$\exp[-(n_i \mp a_i)^2 / \lambda^2] = \frac{\lambda}{2\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[-\frac{\lambda^2}{4} t^2 \pm i(n_i \mp a_i)t\right] dt \quad (53)$$

и использования суммы ряда

$$F_0(\phi, \varepsilon) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} e^{-\varepsilon|n| \pm n\phi} = \frac{\text{sh}\varepsilon}{\text{ch}\varepsilon - \cos\phi} \sim \frac{2\varepsilon}{\varepsilon^2 + 4\sin^2(\phi/2)}; \quad \varepsilon \ll 1. \quad (54)$$

Подставляя коэффициенты из формулы (51) в формулу (39), выбирая для косинусов в формуле (39) представление в виде суммы комплексных экспонент, представляя гауссовы экспоненты в формуле (51) в виде произведения множителей

из формулы (53), а также учитывая, что сумма всевозможных произведений равна произведению сумм, и пользуясь формулой (54), получим для ППЭ:

$$U(\bar{\phi}) = -\frac{a_0}{2} \frac{\lambda^N}{2^N \pi^{N/2}} \prod_{i=1}^N \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[-\frac{\lambda^2}{4} t_i^2 - ia_i t_i\right] F_0(t_i + \phi_i - \phi_{mi}, \varepsilon) dt_i + CC. \quad (55)$$

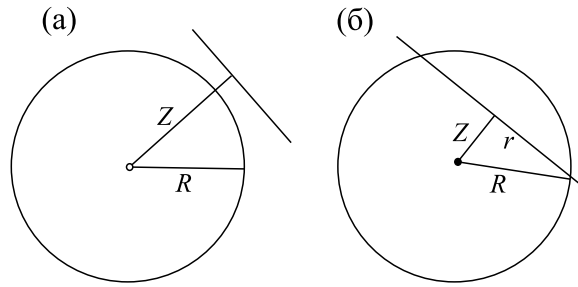


Рис. 3. Пояснение к выполнению условия $R > Z$: (а) – радиус сферы меньше расстояния до плоскости и нет точек пересечения угловых переменных, которые удовлетворяют условиям (58); (б) – радиус сферы больше расстояния до плоскости и есть множество точек пересечения, удовлетворяющих условиям (58), которое представляет собой сферу размерности меньшей на единицу и радиусом $r = (R^2 - Z^2)^{1/2}$. Если $R = Z$, то имеется точка касания.

СС в формуле (55) обозначает комплексно сопряженное слагаемое. При $\epsilon \ll 1$ основной вклад в интегралы дает окрестность нуля для аргумента функции F_0 , и мы получаем

$$U(\bar{\phi}) \sim a_0 \lambda^N \pi^{N/2} e^{-\frac{\lambda^2}{4} \sum_i (\phi_i - \phi_{im})^2} \cos \sum_i a_i (\phi_i - \phi_{im}); \quad \lambda \epsilon \ll 1. \tag{56}$$

По структуре выражения (56) видно, что целесообразно ввести две обобщенные переменные

$$R^2 = \sum_i (\phi_i - \phi_{im})^2 = (\bar{\phi} - \bar{\phi}_m)^2; \quad Z = \frac{1}{\|\bar{a}\|} \sum_i a_i (\phi_i - \phi_{im}) = \frac{\bar{a}}{\|\bar{a}\|} (\bar{\phi} - \bar{\phi}_m), \tag{57}$$

$$\|\bar{a}\|^2 = \sum_i a_i^2.$$

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} и находящиеся на расстоянии Z (с точностью до знака) от точки глобального минимума.

В результате ППЭ, описываемую формулой (56), можно переписать в простом виде

$$U(\bar{\phi}) = U(R, Z) = -U_0 e^{-\frac{\lambda^2 R^2}{4}} \cos \|\bar{a}\| Z; \quad R \geq |Z|. \tag{58}$$

Соблюдение нестрогого неравенства $R \geq Z$ в формуле (58) очень важно, так как в противном случае не существует такого набора угловых переменных, которые одновременно удовлетворяют условиям (57). Это наглядно видно из рис. 3.

Если проделать все то же самое с формулой (52), то получим немногим более сложную формулу:

$$U(\bar{\phi}) = U(R, Z) = -U_0 e^{-\frac{\lambda^2 R^2}{4}} \cos \|\bar{a}_\lambda\| Z; \quad R \geq |Z|. \tag{59}$$

Структура формулы (58) сохранилась, но входящие в нее параметры приняли следующий вид:

$$R^2 = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^k (\xi_{ij} - \xi_{ijm})^2; \quad Z = \frac{1}{\|\bar{a}_\lambda\|} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^k \frac{a_{ij}}{\lambda_j} (\xi_{ij} - \xi_{ijm}); \quad \xi_{ij} = \lambda_j \Psi_{ij}. \tag{60}$$

Здесь индекс i нумерует в цепи мономеры, а индекс j нумерует в мономере типы торсионных углов. Видно, что общие принципы устройства топографии ППЭ сохраняются. Масштабным преобразованием угловых переменных мы можем перейти к знакомой ситуации сечения гиперсфе-

ры размерностью $N \cdot k$ гиперплоскостью, которая находится на расстоянии Z от центра – точки глобального минимума ППЭ, перпендикулярна вектору с компонентами (a_{ij}/λ_j) и получить аналогичные ограничения на значения R . Обозначения понятны из контекста. Основные характеристики

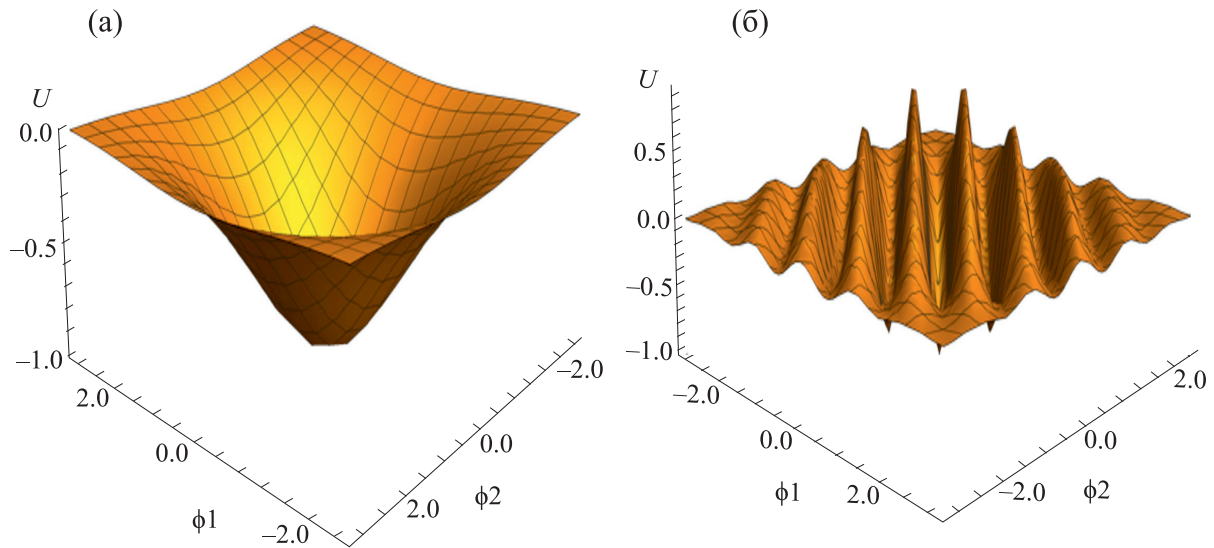


Рис. 4. Характерные топографии ППЭ в гауссовом приближении для двух угловых переменных

$$U(\bar{\phi}) = -\exp\left[-\frac{1}{4}(\phi_1^2 + \phi_2^2)\right] \cos[\|a\|(\phi_1 + \phi_2)] : \text{(a) } - \|a\| = 0, \text{(б) } - \|a\| = 5.$$

топографии ППЭ мы можем проследить и на более простом варианте поверхности, задаваемом формулой (58).

Характерные примеры топографии ППЭ в случае двух угловых переменных приведены на рис. 4. Если вектор \mathbf{a} равен 0, то мы имеем просто гауссову воронку. При конечной длине вектора \mathbf{a} рельеф ППЭ представляет собой набор воронок. Имеется самая глубокая центральная воронка, которую окружают сателлитные воронки с умень-

шающей глубиной по мере удаления от центральной воронки. Все воронки отделены друг от друга потенциальными барьерами.

У рассматриваемых формул есть следующее полезное свойство: даже если угловых переменных больше двух, то мы все равно можем изучать топографию ППЭ в терминах обобщенных переменных R и Z .

Пример топографии ППЭ в переменных R и Z приведен на рис. 5. Мы видим, что при конечной длине вектора \mathbf{a} пространство конфигураций полимерной цепи оказывается разрезанным на области с относительно низкой конформационной энергией, которые отделены друг от друга потенциальными барьерами (рис. 6).

Как и в случае, описанном в работе [20], топография ППЭ представляет собой систему энергетических воронок (рис. 7). В обобщенных переменных R и Z имеется центральная и самая глубокая воронка, которая ведет к глобальному минимуму ППЭ. Имеется также множество сателлитных воронок, глубина которых уменьшается по мере удаления от центральной воронки. Сателлитные воронки в обобщенных переменных, так же как и в угловых переменных, отделены от центральной воронки и друг от друга потенциальными барьерами.

Обсудим далее в рамках рассматриваемого гауссового приближения роль и значение вектора \mathbf{a} . Если рассматриваемый полимер состоит из абсолютно одинаковых мономерных звеньев и поверхность симметрична относительно

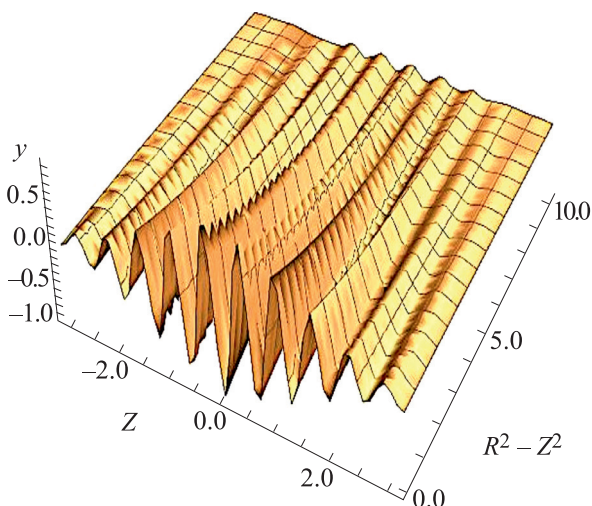


Рис. 5. Топография ППЭ по формуле (58) в обобщенных переменных Z и $R^2 - Z^2$. Модельное ППЭ вида $U(R, Z) = -\exp(-0.25R^2)\cos(10Z)$.

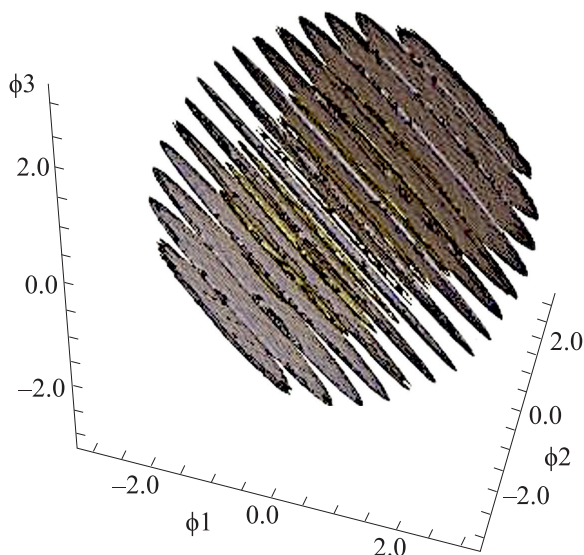


Рис. 6. Пространственное сечение трехмерной ППЭ. Пример расслоения конфигурационного пространства на разрешенные (в окрестности локальных минимумов) и запрещенные по энергии области (на рисунке не покрашены) слои для ППЭ модельного вида (согласно рис. 5).

перестановки переменных торсионных углов одинакового типа, то по соображениям симметрии этот вектор должен быть или равен нулю, или быть пропорциональным единичному вектору. В первом случае мы имеем ППЭ с простой топографией, как на рис. 4а. 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 [12]. Если вектор \mathbf{a} не равен нулю, то формируется топография множества вложенных энергетических воронок (рис. 4б). При этом проявляются определенные особенности процесса сворачивания полимера. Внутри центральной воронки (так же как и внутри спутных воронок) топография энергетической поверхности удовлетворяет принципу минимальной фрустрации. Координаты и значение энергии в минимуме спутной воронки определяются согласно формуле (58) следующим соотношением:

$$\|\bar{\mathbf{a}}\|Z = \sum_i a_i(\phi_i - \phi_{im}) = 2\pi k; k = \pm 1, \pm 2... \quad (61)$$

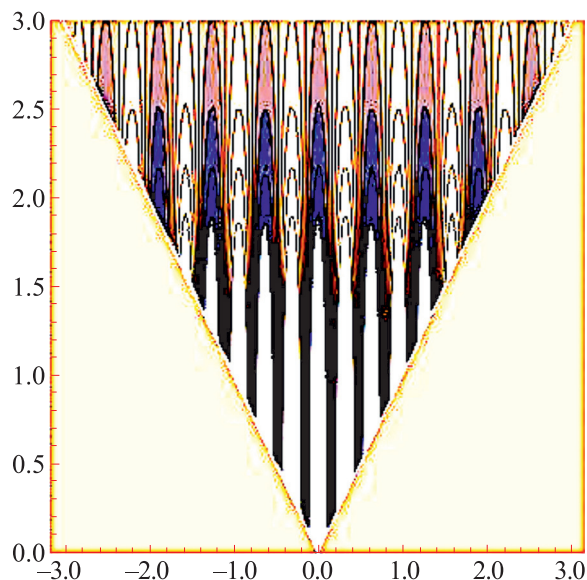


Рис. 7. Энергетические воронки для ППЭ (согласно рис. 5) в обобщенных переменных R и Z . Ось Z – по горизонтали, $R^2 > Z^2$. Самая глубокая – центральная воронка, справа и слева спутные воронки с уменьшающейся глубиной. Воронки отделены друг от друга барьерами, высоты которых уменьшаются по мере удаления от точки глобального минимума.

Значение координаты R в точке минимума определяется согласно (58) значением $R = Z$ (или $R = -Z$). Соответственно значения энергии в ложбинах спутных воронок определяются формулой

$$U_k = -U_0 \exp(-\pi^2 \lambda^2 k^2 / \|\bar{\mathbf{a}}\|^2) \cdot e^{-\frac{\lambda^2 R^2}{4}}; R \geq 2\pi k. \quad (62)$$

Смещения координат положений минимумов энергии в спутных воронках относительно положения глобального минимума составляют

$$\phi_{ik} - \phi_{im} = 2\pi k a_i / \|\bar{\mathbf{a}}\|^2. \quad (63)$$

Заметим, что число спутных воронок ограничено очевидными условиями:

$$|\phi_{ik} - \phi_{im}| < \pi; |k| < \|\bar{\mathbf{a}}\|^2 / 2|a_i|. \quad (64)$$

Значения энергии для высоты потенциальных барьеров между воронками k и $k-1$ (рассматриваем только положительные $k \geq 1$, для отрицательных k ситуация симметрична) определяются формулами

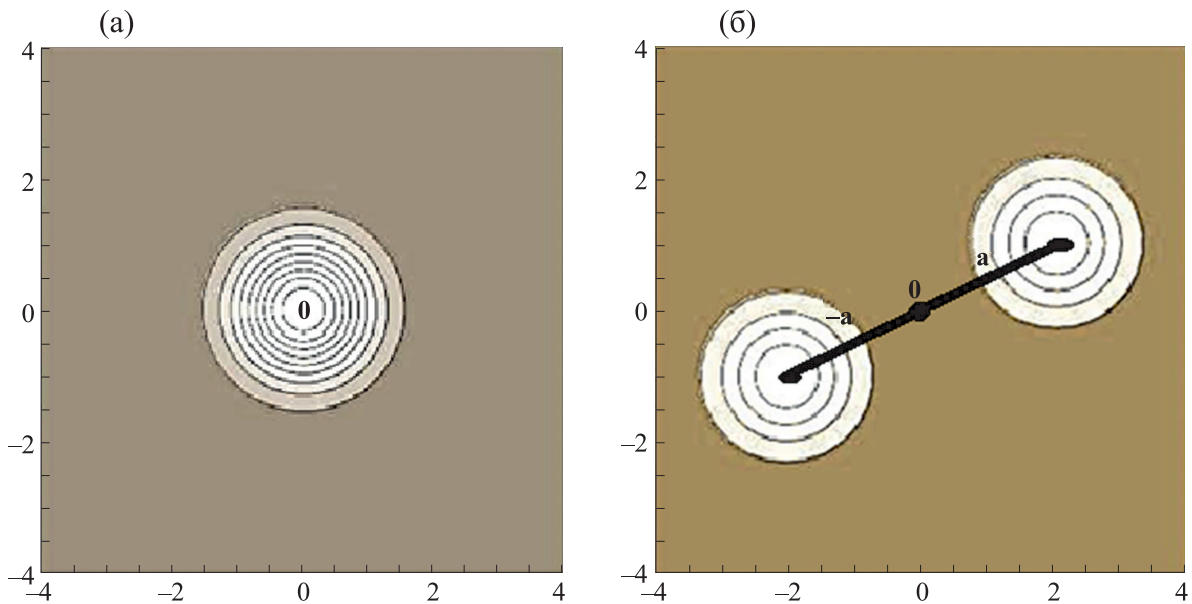


Рис. 8. Распределение вкладов от областей пространства номеров гармоник в случае идеальной симметрии $\mathbf{a} = 0$ полимерной цепи относительно перестановки мономерных звеньев (а) и слабой симметрии (б) в гауссовом приближении.

$$B_k(R) = U_0 \exp[-\pi^2 \lambda^2 (2k-1)^2 / 4 \|\bar{\mathbf{a}}\|^2] e^{-\frac{\lambda^2 R^2}{4}}; R \geq (2k-1)\pi. \quad (65)$$

Вычитая из высоты барьера (65) значение энергии в ложбине сателлитной воронки (62), видим, что возможность перехода репрезентативной точки между соседними воронками быстро возрастает с увеличением номера воронки и значения обобщенной координаты R . Увеличение длины вектора \mathbf{a} способствует более резкому рельефу ППЭ с более выраженными барьерами и более глубокими ложбинами. Увеличение параметра λ , напротив, сглаживает рельеф ППЭ, не изменяя глубину центральной воронки.

Таким образом, в рамках рассматриваемой гауссовой модели имеется обширная область значений параметров, когда переход репрезентативной точки между энергетическими воронками сильно затруднен; такое строение ППЭ включает механизм связи между стартовой конформацией цепи, которая возникает в процессе синтеза и конечной пространственной структурой, получаемой в процессе фолдинга за разумное время. С точки зрения отбора линейных полимеров, которые формируют строго определенные пространственные структуры преимущество на первом этапе должны были бы получить макромолекулы, ППЭ которых устроено максимально симметрично и гладко. В рамках рассматриваемой гауссовой модели это структуры с ППЭ, у которых вектор \mathbf{a} равен нулю. Если мономерные звенья у таких структур подвергались далее модификациям, например, в области боковых групп, то такая иде-

альная симметрия для коэффициентов разложения и ППЭ нарушается, что в рамках рассматриваемой модели трактуется как возникновение ненулевого вектора \mathbf{a} и усложнение топографии ППЭ. Соблюдая общие условия симметрии для коэффициентов разложения (32), в рамках рассматриваемой гауссовой модели мы описываем эти изменения как смещения центра распределения коэффициентов разложения в пространстве номеров гармоник на вектора \mathbf{a} и $-\mathbf{a}$ (рис. 8). Это минимальный шаг в усложнении топографии ППЭ, который очень похож на снятие вырождения многократно вырожденного состояния при включении дополнительного возмущения. В этом случае, как мы видели выше, топография ППЭ имеет вид системы воронок, разделенных энергетическими барьерами. При этом однозначность результата сворачивания полимера за разумное время требует соблюдения определенных условий для стартовых конфигураций цепи. Эти пространственные конфигурации для успешного сворачивания и перемещения репрезентативной точки в глобальный минимум должны принадлежать к хотя и весьма обширному, но определенному множеству начальных состояний, которые находятся в области притяжения центральной энергетической воронки. С точки зрения развиваемых представлений в современных живых системах это может быть реализовано, по-видимому, в варианте котрансляционного сворачивания,

когда стартовый набор конфигураций полипептидной цепи определяется механизмами биосинтеза. Определенную роль в формировании таких стартовых конфигураций играют, по-видимому, также шапероны, которые фиксируют определенные конфигурации цепи [32] и направляют тем самым траекторию сворачивания в нужном направлении.

ПОВЕРХНОСТЬ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ЛИНЕЙНОЙ ПОЛИМЕРНОЙ ЦЕПИ

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 гауссовых моделей для ППЭ имеется достаточно простой и логичный переход от ППЭ к поверхности свободной энергии цепи (ПСЭ) в терминах обобщенных координат R и Z . Как известно, свободная энергия системы в состоянии равновесия при заданных условиях (значениях R и Z) определяется через сумму по состояниям [33]:

$$G(R, Z) = -k_B T \ln W(R, Z)$$

$$W(R, Z) = \int_{\{\phi\}} \exp[-U(\bar{\phi}) / k_B T] \times \delta(R - \|\bar{\phi} - \bar{\phi}_m\|) \times \delta(Z - \bar{a}(\|\bar{\phi} - \bar{\phi}_m\|) / \|\bar{a}\|) \times \theta(R - |Z|) d^N \bar{\phi}. \quad (66)$$

Дельта-функции в интеграле (66) вырезают области N -мерного конфигурационного пространства торсионных углов, которые определяются уравнениями (57), а тета-функция Хевисайда вырезает значения переменных R и Z в соответствии с условием (58). Несмотря на сложный вид интеграла (66), его вычисление в рамках рассматрива-

емой гауссовой модели и ППЭ не составляет труда. Дельта-функции и функция Хевисайда вырезают при заданном значении потенциальной энергии из фазового пространства объем гиперсферы с радиусом $r = (R^2 - Z^2)^{1/2}$ (см. рис. 3), и для суммы по состояниям получаем

$$W(R, Z) \sim (R^2 - Z^2)^{(N-1)/2} e^{-U(R, Z)/k_B T} = e^{-G(R, Z)/k_B T}; R \geq |Z|, \quad (67)$$

соответственно для свободной энергии получаем

$$G(R, Z) = U(R, Z) - k_B T(N - 1) \ln \sqrt{R^2 - Z^2}; R \geq Z. \quad (68)$$

Энтропия состояния с фиксированными R и Z пропорциональна логарифму фазового объема этих состояний:

$$S(R, Z) = k_B(N - 1) \ln \sqrt{R^2 - Z^2}; R \geq |Z|. \quad (69)$$

Численный множитель в формуле (67) мы опустили, так как после логарифмирования он влияет лишь на начало отсчета свободной энергии в формуле (68). В формуле (68) есть проблема в точке $R^2 = Z^2$, где свободная энергия обращается в минус бесконечность, так как фазовый объем точки касания гиперсферы R и гиперплоскости Z равен нулю. В этом случае нам необходимо будет учесть квантовые поправки, обусловленные нулевыми колебаниями по торсионным углам с конечной амплитудой. При этом $(R^2 - Z^2)$ не может быть меньше некоторой конечной величины, пропорциональной квадрату амплитуды нулевых

колебаний по торсионным углам. Оценим эти величины. Полагаем, что амплитуды нулевых колебаний одинаковы для всех углов, и согласно формуле (57) имеем:

$$\langle R^2 \rangle_0 = \langle \|\bar{\phi} - \bar{\phi}_m\|^2 \rangle_0 = N \langle \phi^2 \rangle_0$$

$$\langle Z^2 \rangle_0 = \langle \|\bar{\phi} - \bar{\phi}_m\|^2 \cos^2 \alpha [\bar{a}, (\bar{\phi} - \bar{\phi}_m)] \rangle_0 = \frac{1}{2} N \langle \phi^2 \rangle_0. \quad (70)$$

Угол α в формулах (70) есть угол между векторами, и при усреднении происходит усреднение квадрата косинуса по всем ориентациям. Таким образом, получаем:

$$\langle R^2 - Z^2 \rangle_0 = \frac{1}{2} N \langle \phi^2 \rangle_0. \quad (71)$$

$$\langle \phi^2 \rangle_0 = \frac{\hbar}{3l\sqrt{Mu}}, \quad (73)$$

Оценим далее квадрат амплитуды нулевых колебаний по торсионным углам, следуя обычно используемой процедуре [26]. Полагая, что потенциальная энергия при повороте вблизи минимума имеет вид

$$U(\phi) \sim \frac{1}{2} u(1 - \cos 3\phi) \sim \frac{9}{4} u\phi^2, \quad (72)$$

получим для квадрата амплитуды нулевых колебаний:

где M – масса боковой группы, которая поворачивается при торсионных нулевых колебаниях, l – длина связи между узлом и этой группой. Полагая, что масса M составляет порядка 20 а.е.м, l – порядка 1.5 Å и u – порядка 3 ккал/моль, получаем для квадрата амплитуды нулевых колебаний значение порядка 0.01 квадратных радиан.

Для устранения расходимости в формуле для энтропии (69) добавим к значению радиуса гиперсферы под знаком логарифма вклад амплитуд нулевых колебаний по торсионным углам, определяемый из формулы (71). В результате получим:

$$G(R, Z) = -U_0 \{ e^{-\frac{\lambda^2 R^2}{4}} \cos \| \bar{a} \| Z + \frac{T}{T_0} \ln [1 + \frac{\sqrt{R^2 - Z^2}}{\sqrt{\langle R^2 - Z^2 \rangle_0}}] \}; R \geq Z, \quad (74)$$

где мы ввели параметр характеристической температуры

$$T_0 = U_0 / k_B N, \quad (75)$$

который по смыслу пропорционален удельному уменьшению потенциальной энергии при сворачивании, приходящемуся на одну степень свободы. Пример поверхности свободной энергии приведен на рис. 9.

Из формулы (74) с учетом формулы (73) можно оценить порог температуры, при котором свободная энергия свернутого состояния будет ниже,

чем полностью денатурированного состояния. Заметим, что предельное значение параметра R^2 составляет порядка $N\pi^2$, а предельное значение величины под знаком логарифма не зависит от $N(!)$ и составляет порядка 45. Иначе говоря, в рамках рассматриваемой гауссовой модели при заданных значениях параметров свернутое состояние оказывается термодинамически выгодным при $T < 0.26 T_0$ (рис. 10). Заметим, что эта оценка при больших N практически не зависит от длины цепи, а также параметра λ .

Полагая, например, что температурный порог денатурации белка составляет порядка 60°C (~333 К), оценим параметр T_0 , который составит около 1280 К. Таким образом, данная модель предсказывает по температуре денатурации выигрыш в потенциальной энергии макромолекулы, который приходится на одну степень свободы и составляет в данном конкретном случае порядка 2.56 ккал/моль. Получаем, что энергия невалентных взаимодействий двух многомерных звеньев при сворачивании в данном случае составляет порядка 5 ккал/моль или порядка энергии водородной связи в водной среде. Естественно, это ориентировочные значения, которые демонстрируют разумный порядок величин.

Из рис. 10 виден также характерный вулканообразный профиль свободной энергии, который наблюдается в экспериментах по фолдингу белков в растворах [9, 10]. Область энергетической воронки, которая ведет к свернутому состоянию, отделена от денатурированного состояния барье-

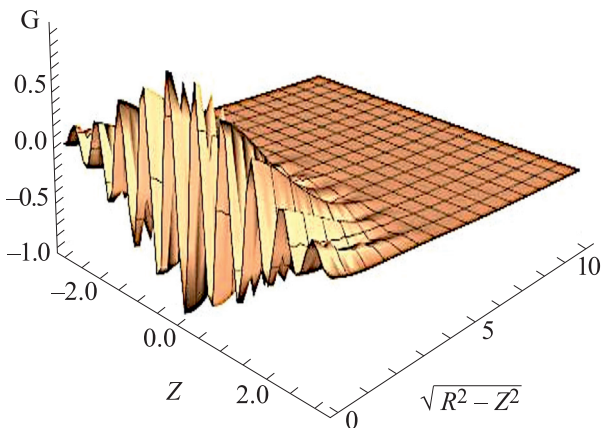


Рис. 9. Топография поверхности свободной энергии (74) в пространстве обобщенных переменных

$$G = -\exp(-0.25R^2) \cos 10Z - 0.15 \ln(1 + \sqrt{R^2 - Z^2}).$$

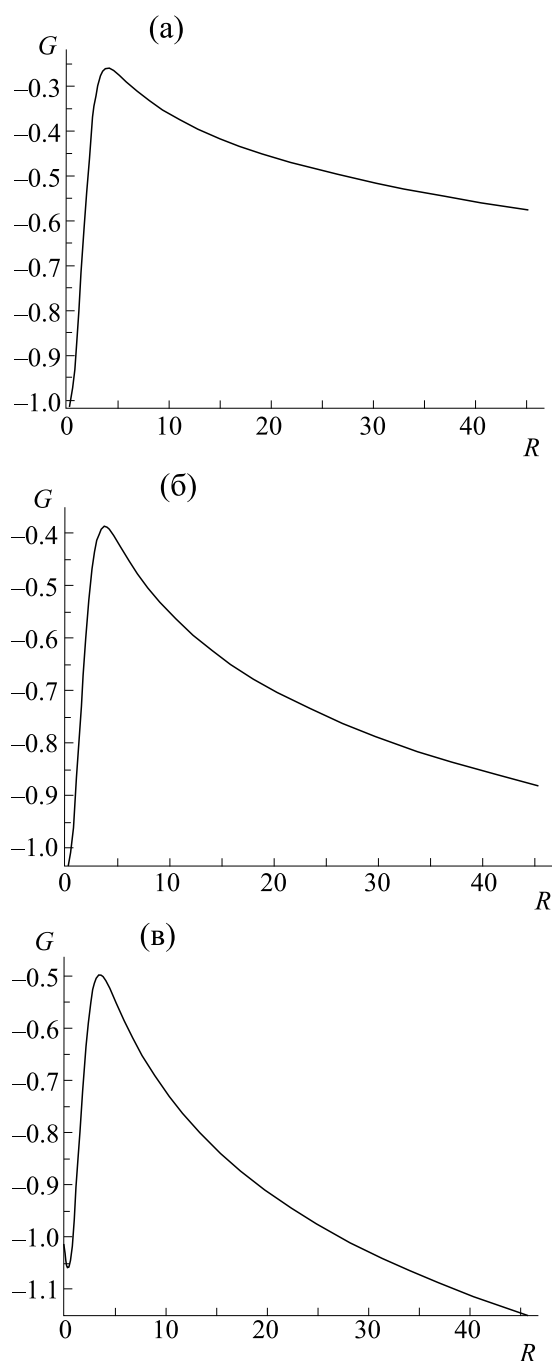


Рис. 10. Профиль свободной энергии (согласно рис. 9) в центральной воронке ($Z = 0$): (а) – $T/T_0 = 0.15$, (б) – $T/T_0 = 0.23$, (в) – $T/T_0 = 0.3$; (а) и (б) – свернутое состояние термодинамически выгодно, (в) – свернутое состояние термодинамически не выгодно.

ром, который имеет энтропийную природу. В принципе, сравнивая экспериментальные значения высоты энтропийного барьера и зависимости на рис. 10, можно оценить диапазон значений обобщенной координаты R для состояния денатурированного белка в растворе.

О ВОЗМОЖНОСТИ И ПРИЧИНАХ НАПРАВЛЕННОЙ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭВОЛЮЦИИ В СТОРОНУ ФОРМИРОВАНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛ С УНИКАЛЬНОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРОЙ

Отметим далее важное обстоятельство, которое объединяет все изложенные выше соображения о топографии ППЭ, ПСЭ и правилах движения репрезентативной точки по многомерной поверхности потенциальной энергии макромолекулы в вязкой среде, изложенных в первой части данной работы и дополнительно в работе [19]. Все изложенные выше принципы, по-видимому, могут работать в комплексе и быть направлены на решение задачи молекулярной эволюции – отбору молекулярных конструкций, формирующих уникальные пространственные структуры в определенном диапазоне значений параметров внешней среды и химического состава полимеров.

Как уже отмечалось, успешный результат фолдинга или попадание репрезентативной точки в глобальный минимум свободной (или потенциальной) энергии в нетривиальной ситуации, когда вектор \mathbf{a} не равен нулю, во многом определяется стартовым положением репрезентативной точки, которой очень желательно оказаться в области притяжения центральной энергетической воронки. Мы видим, например, на рис. 9, что поверхность свободной энергии (так же, как и ППЭ) для денатурированных состояний вдали от дна энергетических воронок (большие значения R) достаточно гладкая и попадание в центральную воронку даже при правильном выборе стартовой конфигурации в области притяжения этой воронки будет возможно при условии не слишком сильного изменения параметра Z при движении репрезентативной точки. Следовательно, весьма полезным для процесса правильного фолдинга является условие практически нулевого значения производной по времени обобщенной переменной Z , особенно в области больших значений обобщенной переменной R , там, где формируется начальная конфигурация полимера в процессе синтеза и появляется возможность «правильного» выбора стартовой конфигурации. Это значит, что в области больших R и в зоне притяжения центральной воронки условие начала правильного сворачивания выглядит следующим образом:

$$\frac{dZ}{dt} = \sum_i a_i \dot{\phi}_i \sim 0. \quad (76)$$

Напомним, что точка над торсионным углом означает дифференцирование по времени. Таким образом, весьма благоприятным для правильного фолдинга является вариант процесса сворачивания, когда определенная линейная комбинация

угловых скоростей поворота по торсионным углам близка к нулю. С аналогичной ситуацией мы практически сталкивались в формуле (24.1) при обсуждении корреляции конформационных движений полимерной цепи в вязкой среде:

$$\sum_k \dot{\phi}_k l_k = 0; l_k = (\vec{b}_k \vec{l}) / b_k.$$

Напомним, что \vec{l} — это вектор, соединяющий начало и конец цепи, а \vec{b}_k — вектора связей между узлами цепи. Если, например, все компоненты вектора \vec{a} имеют один знак (как в полимерах, которые симметричны относительно перестановки мономерных звеньев), то вариант, например, вытянутой стартовой конформации, который приводит к знакопеременным направлениям поворотов по двугранным углам в соответствии с формулой (24.1) оказывается благоприятным и для достижения репрезентативной точкой глобального минимума. Такой вариант динамики сворачивания мы наблюдали для полипептидной цепи в вязкой среде [17]. В случае старта сворачивания из конфигурации развернутой цепи преимущество будут получать полимеры, которые сворачиваются в центральной воронке в спиралеподобные структуры.

Формулы (76) и (24.1) показывают возможность существования эффекта положительной корреляции между областью стартовых конфигураций цепи, возникающих при синтезе и топографией энергетической поверхности (в рассмотренной гауссовой модели это определяется компонентами вектора \vec{a}_j), которая определяется химическим составом и последовательностью мономеров в цепи. Благоприятная реализация такой корреляции, по-видимому, может при определенных условиях привести к тенденции формирования полимерных молекул с уникальной пространственной структурой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выше мы рассмотрели эффекты двух типов симметрии, которые нетривиальным образом сказываются на динамике линейных полимеров в вязкой среде и на топографии их энергетических ландшафтов.

В приближении однородной вязкой среды динамика макромолекулы инвариантна относительно трансляций и поворотов объекта как целого. Это приводит к достаточно очевидным законам сохранения (5) и (13). Менее очевидный, но полезный результат можно получить как следствие этих формул для полимерной цепи с жесткими связями и валентными углами. Сумма векторов угловых скоростей поворотов вокруг связей (или вращений по торсионным углам) оказывается равной нулю. В принципе, этот результат не является неожиданным, так как из уравнений движе-

ния в сильно вязкой среде следует, что суммарный момент вращения макромолекулы должен быть равен нулю. Формула (24) имеет и дополнительные интерпретации, если ее умножить на специально сконструированный вектор, например, вектор, связывающий начальный и конечный узел линейной цепи (24.1). Полученные соотношения наглядно показывают, что на начальном этапе сворачивания развернутой линейной цепи должны наблюдаться четкие эффекты корреляции поворотов по двугранным углам с достаточно регулярным изменением знака угловых скоростей. Как результат — появляется тенденция к формированию спиральных структур, если такие структуры разрешены по энергетическим соображениям. Такого типа эффекты мы наблюдали ранее при моделировании методами молекулярной динамики сворачивания полипептидных [17, 18] и модельных полимерных структур [16, 34, 35] в вязкой среде (в определенных случаях роль вязкости могут выполнять, например, термостаты [37]). Заметим, что учет тепловых флуктуаций и переход от уравнений механики для частиц в вязкой среде к уравнениям Ланжевена [19] делает картину сворачивания цепи менее детерминированной и обсуждаемые соотношения выполняются лишь в среднем по ансамблю. Но вдали от положения равновесия, там, где имеются большие градиенты потенциальной энергии, описанный выше эффект вполне может выполнять функцию направления траектории репрезентативной точки, например, в сторону формирования спиральных структур. Отметим еще одно важное обстоятельство, связанное с правилами движения репрезентативной точки по ультрамногомерным энергетическим поверхностям. Ограничения, которые накладываются на конформационные движения в вязкой среде соотношениями типа (24) и (24.1) вместе с ограничениями на распределение скоростей диссипации энергии по узлам цепи, которые были изложены ранее в работе [19], делают недоступным для репрезентативной точки большую часть энергетической поверхности даже если на это нет энергетических запретов. Это, по-видимому, сильно упрощает проблему калибровки параметров силовых полей, которые используются при вычислении траекторий в молекулярной динамике больших систем. При этом приемлемо точная аппроксимация всей ультрамногомерной и энергетически доступной области поверхности потенциальной энергии не нужна (реально это и невозможно), а оказывается достаточно точным калибровкой потенциалов аппроксимировать лишь относительно небольшую и динамически доступную для репрезентативной точки область ППЭ.

Проблема топографии ультрамногомерной энергетической поверхности полимеров и биополимеров имеет несколько непростых аспектов.

Физическая теория в этой области в настоящее время была практически ограничена феноменологическими представлениями об относительно гладком устройстве многомерной энергетической поверхности в форме потенциальной воронки (принцип минимальной фрустрации энергетической воронки [14]). Не существует и четких физических соображений, почему одни линейные полимеры сворачиваются в уникальные пространственные структуры, а другие (даже очень похожие по химическому составу) – нет. Выше мы кратко обсудили почему нельзя решить проблему вычисления ППЭ путем суммирования обычно используемых атом-атомных потенциалов из-за неконтролируемой ошибки при суммировании огромного числа слагаемых. С чисто технической точки зрения вычисление, например, 100-мерной поверхности с приемлемой точностью (даже отвлекаясь от точности задания потенциалов) с шагом, например, 3.6° по каждому углу потребует вычисления 10^{200} чисел, что совершенно нереально даже при самых смелых прогнозах о развитии производительности суперкомпьютеров. Вместе с тем без понимания основных принципов устройства таких многомерных ППЭ практически невозможно дальнейшее развитие физической теории формирования уникальных пространственных структур биополимеров и пространственной укладки их комплексов, например, в хроматине. В этой ситуации, по нашему мнению, внимание необходимо уделить установлению аналитической структуры такого типа многомерных поверхностей с учетом особенностей рассматриваемых макромолекулярных объектов.

Как известно, валентные связи и валентные углы практически не дают вклада в изменение пространственной конфигурации линейных полимеров и биополимеров, в то время как изменение их пространственной структуры происходит за счет поворотов вокруг одинарных связей. Тем самым топология конфигурационного пространства таких полимеров соответствует топологии многомерного тора, и функция потенциальной энергии, которая задана на этом торе, должна быть представлена в виде многомерного ряда Фурье. При рассмотрении общих свойств многомерной поверхности мы фактически обязаны отталкиваться от этого аналитического представления многомерной ППЭ и учитывать различные конкретные обстоятельства, которые накладывают определенные ограничения на коэффициенты разложения ППЭ в ряд Фурье. Ранее мы показали [20, 21], что определенные ограничения на коэффициенты разложения приводят к таким типам топографии поверхности свободной энергии, которые позволяют интерпретировать достаточно разнородные факты, наблюдаемые при фолдинге белковых структур. Выше во второй части данной

статьи было показано, каким образом симметрия линейных полимеров относительно перестановки одинаковых звеньев ограничивает возможный вид коэффициентов разложения ППЭ в ряд Фурье. В идеальном варианте гомополимера коэффициенты разложения инварианты относительно перестановки номеров гармоник для различных угловых переменных. Наиболее естественными инвариантами векторов гармоник являются длины, а также суммы компонент этих векторов. Выше мы рассмотрели зависимости коэффициентов разложения от этих инвариантов алгебраических векторов номеров гармоник. Рассматриваемые эффекты симметрии для гомополимерных структур приводят к тому, что глобальные минимумы потенциальной энергии (при их наличии) отвечают спиральным структурам. При учете температурных эффектов и рассмотрении состояний с минимумом свободной энергии спиральные структуры будут определенным образом деформироваться. При изучении возможных вариантов топографии многомерных поверхностей потенциальной энергии, а также поверхностей свободной энергии мы перешли к рассмотрению частных случаев или моделей, обладающих требуемыми свойствами симметрии. В качестве базовой модели была выбрана гауссова зависимость коэффициентов разложения от длины вектора номеров гармоник с поправкой на возможное смещение максимума распределения на некоторый вектор в пространстве номеров гармоник. Гауссова зависимость описывает ситуацию, когда в пространстве номеров гармоник имеется область с некоторым объемом, которая дает главный вклад в ряд Фурье. Аналитически гауссова зависимость удобна тем, что позволяет получить компактные формулы, из которых наглядно прослеживаются свойства соответствующих макромолекулярных структур и которые можно сравнить с имеющимися общими экспериментальными фактами, например, для процессов фолдинга и денатурации белков.

Как оказалось, ППЭ в рамках гауссовой модели зависит от двух обобщенных переменных (57), которые имеют простой геометрический смысл в пространстве торсионных углов – радиус гиперсферы вокруг точки глобального минимума и расстояние от точки глобального минимума до гиперплоскости, перпендикулярной вектору, проведенному в точку максимума гауссового распределения в пространстве номеров гармоник. Столь удачная параметризация ППЭ в рамках гауссовой модели позволяет понять возможные причины, которые лежат в основе обсужденного выше принципа минимальной фрустрации энергетической воронки [14]. Получаемая топография многомерной ППЭ удовлетворяет этому принципу и при определенных условиях дает возможность для достаточно быстрого фолдинга в уни-

кальную пространственную структуру. С другой стороны, рассматриваемые топографии ППЭ в общем случае показывают, что все многомерное конфигурационное пространство полимера в общем случае разрезано на отдельные и весьма обширные области, которые разделены достаточно высокими потенциальными барьерами. В результате сворачивание полимерной цепи может быть весьма чувствительно к стартовой конфигурации (конформации) цепи, которая получается, например, в процессе синтеза полимера или биополимера или его силовой денатурации. Такие эффекты наблюдались ранее при сравнении результатов рефолдинга белков в зависимости от способа разворачивания полипептидной цепи. При силовом способе разворачивания с использованием атомно-силовых микроскопов рефолдинг в нативное состояние был затруднен [38, 39]. Возможно, что котрастяционное сворачивание полипептидной цепи [36] связано с возможностью согласования областей конфигурационного пространства, которые, с одной стороны, оптимальны для сворачивания в глобальный минимум энергии и, с другой стороны, являются результатом конкретного механизма синтеза полипептида на рибосоме.

Учет энтропийных эффектов и переход к поверхности свободной энергии сохраняет в целом основные черты топографии энергетической поверхности. При этом появляется важный новый аспект – вулканообразный профиль ПСЭ, который обычно и наблюдается в экспериментах по фолдингу [9, 10]. При переходе к ПСЭ автоматически появляется также новый параметр – характеристическая температура макромолекулы, которая пропорциональна удельному на один мономер (или на одну угловую переменную) выигрышу в потенциальной энергии при переходе в точку глобального минимума ППЭ. Здесь также мы имеем относительно простые аналитические выражения, которые позволяют подробно проследить за возможными эффектами. В частности, можно определить температуру, при которой свернутое состояние становится неустойчивым. Выбирая температуру денатурации, свойственную белковым структурам, можно оценить требуемые значения энергии взаимодействия мономерных звеньев, которая оказывается в рамках рассматриваемого подхода порядка 5 ккал/моль или порядка энергии водородной связи в водной среде. Отметим, что эта оценка получается автоматически как результат, который основан на топологии конфигурационного пространства линейного полимера, некоторой симметрии относительно перестановки мономерных звеньев, модельной гипотезы о наличии в пространстве векторов гармоник области, которая дает главный вклад в ряд Фурье и без дополнительных физико-химических соображений.

Очевидно, что далеко не каждый линейный полимер способен к формированию уникальных пространственных структур, которые необходимы для функционирования живых систем. Проведенные выше рассуждения о роли эффектов симметрии в топографии ППЭ и некотором динамическом упорядочении конформационной динамики в вязкой среде приводят к мысли о возможных механизмах формирования и отбора в ходе физико-химической эволюции макромолекул, которые имеют тенденцию к формированию уникальных пространственных структур. Мы исходим из необходимости добиологического этапа молекулярной эволюции, когда в результате химических процессов и определенных физических закономерностей отбирались макромолекулы, стабильно сворачивающиеся в уникальные пространственные структуры, которые могли в дальнейшем формировать надмолекулярные структуры с некоторыми функциями. Подчеркнем, что мы не имеем в виду конкретные биополимеры в современном виде, механизмы образования и отбора которых являются отдельной и до конца не очень понятной задачей даже по своей постановке. Предыдущий этап формирования из некоего первичного «бульона» неких молекулярных «конструкций» со стабильной пространственной структурой и функционалом видится в числе весьма возможных вариантов эволюционного перехода к простейшим формам комплексов макромолекул, имеющих некоторые признаки, свойственные живым системам. Принципиальный вопрос состоит в следующем – имеются ли и при каких условиях объективные физико-химические причины направленной эволюции макромолекул в сторону формирования объектов с уникальной пространственной структурой? Мы предлагаем рассматривать этот вопрос с точки зрения эволюции энергетических ландшафтов линейных полимеров и динамики сворачивания в направлении уникальных пространственных структур, т.е. пространственных структур с единственным глобальным минимумом, попадание в который возможно за разумное время и при вполне достижимых условиях. В этой связи выше мы обратили внимание на возможный эффект совместного действия двух типов симметрии. Первое – это формирование энергетического ландшафта с множеством энергетических воронок согласно формуле (74). Такой тип ПСЭ вполне может сформироваться, как показано выше, в случае линейного гомополимера или полимера с не слишком сильно различающимися боковыми группами у мономерных звеньев. Для фолдинга такого полимера в уникальную пространственную структуру необходимо, чтобы репрезентативная точка оказалась в области притяжения центральной энергетической воронки. Удержанию репрезентативной точки в области притяжения цен-

тральной воронки могут способствовать эффекты частичного упорядочения конформационных движений в вязкой среде. В статье приведены рядом две формулы: формула (76) и повтор формулы (24.1), из которых видно каким образом могут корреспондироваться условия, накладываемые на линейные комбинации угловых скоростей поворотов по торсионным углам в результате эффектов двух обсуждаемых типов симметрии. Заметим, что эффекты вязкости в конформационной динамике, которые описаны в работе [19] и приводят к примерному равномерному распределению скоростей диссипации энергии (равно как и скоростей изменения потенциальной энергии) по узлам цепи, вносят дополнительный вклад в динамическое упорядочение конформационных степеней свободы макромолекулы и делают более строгими правила движения репрезентативной точки по многомерным энергетическим поверхностям. Таким образом, в рамках развиваемых теоретических представлений мы видим определенные физические предпосылки к направленной физико-химической эволюции в сторону образования полимерных макромолекул с уникальными пространственными структурами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор признателен Ю.А. Бахтуруину за полезное обсуждение, а также М.П. Кирпичникову и А.Т. Фоменко за внимание к работе.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 19-74-30003 (эффекты вязкости) и Министерства образования и науки РФ, грант № 075-15-2021-1354 (топография энергетических ландшафтов).

Выполнению работы способствовала поддержка Междисциплинарных научно-образовательных школ Московского университета «Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология» и «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. М. Лифшиц, А. Ю. Гросберг и А. Р. Хохлов, *Успехи физ. наук* **127** (3), 353 (1979).
2. A. Y. Grosberg and A. R. Khokhlov, *Giant Molecules. Here, There, and Everywhere*, 2nd Ed. (World Scientific, 2011).
3. Н. Frauenfelder, *The Physics of Proteins. Biological and Medical Physics*, Biomedical Engineering (Springer, N.-Y., 2010).
4. R. L. Mossbauer, *Hyperfine Int.*, **33**, 199 (1987).
5. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **14** (6), 1323 (1980).
6. К. В. Шайтан и М. Г. Михайлюк, *Хим. физика* **20** (2), 3 (2001).
7. К. В. Шайтан, *Биофизика* **39** (6), 949 (1994).
8. K. V. Shaitan, in *Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules*, Ed. by W. Ebeling, L. Schimansky-Gefer, and Y. M. Romanovsky (World Scientific, Singapore, 2003), pp. 283–308.
9. K. A. Dill and J. L. MacCallum, *Science* **338**, 1042 (2012).
10. А. В. Финкельштейн, *Успехи биол. химии* **58**, 7 (2018).
11. А. В. Финкельштейн и О. В. Птицын, *Физика белка* (КДУ, М., 2012).
12. W. A. Eaton, *J. Phys. Chem. B* **125**, 3452 (2021).
13. Ю. Ф. Крупянский и В. И. Гольданский, *Успехи физ. наук* **172** (11), 1247 (2002).
14. J. N. Onuchic and P. G. Wolynes, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **14**, 70 (2004).
15. S. Piana, J. L. Klepeis, and D. E. Shaw, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **24**, 98 (2014).
16. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **62** (2), 249 (2017).
17. К. В. Шайтан, Ф. Ю. Попеленский и Г. А. Армеев, *Биофизика* **62** (3), 443 (2017).
18. А. А. Эрендженова, Г. А. Армеев и К. В. Шайтан, *Биофизика* **65** (5), 860 (2020).
19. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63** (1), 5 (2018).
20. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63** (4), 629 (2018).
21. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63** (5), 850 (2018).
22. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63** (6), 1057 (2018).
23. Дж. Эллиот и П. Добер, *Симметрия в физике*, т. 1. (Мир, М., 1983).
24. Л. Д. Ландау и Е. М. Лифшиц, *Механика* (Наука, М., 1988).
25. К. Хир, *Статистическая механика, кинетическая теория и стохастические процессы* (Мир, М., 1976).
26. М. В. Волькенштейн, *Конфигурационная статистика полимерных цепей* (Изд. АН СССР, М.-Л., 1959).
27. А. Т. Фоменко, *Наглядная геометрия и топология. Математические образы в реальном мире*, Изд. 3 (URSS, 2018).
28. А. Зигмунд, *Тригонометрические ряды*, т. 2 (Мир, М., 1965).

29. Дж. Милнор, *Теория Морса* (URSS, 2011).
30. D. J. Wales, *Energy Landscapes* (Univ. Press, Cambridge, 2003).
31. F. H. Stillinger, *Energy Landscapes, Inherent Structures, and Condensed-Matter Phenomena* (Univ. Press, Princeton, 2016).
32. V. V. Marchenkov and G. V. Semisotnov, *Int. J. Mol. Sci.* **10**, 2066 (2009).
33. Дж. В. Гиббс, *Основные принципы статистической механики* (Наука, М., 1982).
34. К. В. Шайтан и И. В. Федик, *Биофизика* **60** (3), 421 (2015).
35. К. В. Шайтан и И. В. Федик, *Биофизика* **53** (1), 61 (2008).
36. G. Kramer, D. Boehringer, N. Ban, and B. Bukau, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **16** (6), 589, (2009).
37. A. S. Lemak and N. K. Balabaev, *Mol. Simulation* **15**, 223 (1995).
38. D. T. Edwards, M.-A. LeBlanc, and T. T. Perkins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **118** (12), e2015728118 (2021).
39. A. Bordgia, P. M. Williams, and J. Clarke, *Annu. Rev. Biochem.* **77** (1), 101 (2008).

Hidden Symmetry Effects in the Dynamics of Linear Polymers and Biopolymers

K.V. Shaitan*, **

**Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/1, Moscow, 119991 Russia*

***Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia*

The effects of two types of symmetry for linear polymers are considered: spatial symmetry with respect to translations and rotation of the macromolecule as a whole in a homogeneous viscous medium and symmetry with respect to permutations of identical monomer units (or sections of the polymer chain with the same chemical structure) in the chain. It is shown that, in a homogeneous viscous medium, for a macromolecule with rigid bonds during relaxation folding, the conservation law is carried out – the sum of the rotation vectors over torsion angles is equal to zero. Symmetry with respect to permutations in the polymer chain of identical monomer units under certain conditions leads to the formation of energy funnels that satisfy the principle of minimal frustration and correspond to helical or multihelical spatial structures. In this case, there is the deepest central funnel and less deep satellite funnels, separated from each other by energy barriers. This topography of the energy funnel corresponds to a number of effects that are observed in the kinetics of protein folding (a volcano-like profile of the free energy surface, the sensitivity of protein refolding to denaturing steps etc.). When calculating the topography of the free energy surface, the characteristic temperature parameter T_0 arises and this is defined as energy gain due to chain folding per one conformational degree of freedom. It is shown that at $T > 0.26T_0$, the spatial structure of the folded polymer is destroyed. The parameter T_0 and the denaturation temperature in the system under consideration arise from the basic mathematical principles of the arrangement of energy landscapes in the configuration space of torsion angles with the topology of a multidimensional torus and symmetry considerations regarding the permutation of identical monomer units. At biopolymer denaturation temperatures, for example, of the order of 60°C, this ratio leads to an estimate of the energy of nonvalent bonds of monomers of the order of 2.5 kcal/mol per one conformational degree of freedom, that is very similar to hydrogen bonds in aqueous medium. The two types of symmetries under study and their influence on the dynamics of macromolecules and the topography of the energy landscapes of linear polymers can occur simultaneously under certain conditions. The observation of effect occurrence may provide additional information about the prebiological physical-chemical evolution of macromolecules in association with the formation of a pool of linear polymers with unique spatial structures.

Keywords: regularities in the dynamics of linear polymers in a viscous medium, energy landscapes of linear polymers and biopolymers, spatial structure of biopolymers, folding dynamics, minimum frustration principle for an energy funnel, problems of calibration of force fields, multidimensional Fourier series, free energy of a biopolymers, critical temperature of denaturation, physical-chemical molecular evolution