Math-Net.Ru

Общероссийский математический портал

А. Ниemi, Калибровочные поля, струны, солитоны, аномалии и скорость жизни, *ТМФ*, 2014, том 181, номер 1, 121–154

DOI: <https://doi.org/10.4213/tmf8756>

Использование Общероссийского математического портала Math-Net.Ru подразумевает, что вы прочитали и согласны с пользовательским соглашением <http://www.mathnet.ru/rus/agreement>

Параметры загрузки:

IP: 54.162.85.209

26 апреля 2023 г., 17:25:30

© 2014 г.

А. Й. Ниemi^{*†‡}

КАЛИБРОВОЧНЫЕ ПОЛЯ, СТРУНЫ, СОЛИТОНЫ, АНОМАЛИИ И СКОРОСТЬ ЖИЗНИ

Джозель Коэн говорил, что математика станет микроскопом для биологии, только лучше; биология станет физикой для математики, только лучше. Здесь мы нацелены на нечто, что еще лучше. Мы пытаемся объединить математическую физику и биологию в пикоскоп жизни. Для этого мы соединяем методы, введенные и развитые в современной математической физике, главным образом Людвигом Фаддеевым, для описания таких объектов, как солитоны и бозоны Хиггса, и объяснения таких явлений, как аномалии в калибровочных полях. Мы предлагаем некий синтез, который может помочь в решении проблемы укладки белка, одной из наиболее важных загадок во всей науке. Мы применяем понятие калибровочной инвариантности для тщательного исследования внешней геометрии струн в трехмерном пространстве. Мы прибегаем к основным принципам симметрии в сочетании с вильсоновской универсальностью и выводим фактически единственную энергию Ландау–Гинзбурга, которая описывает динамику общей струноподобной конфигурации в дальнем инфракрасном диапазоне. Мы показываем, что энергия допускает существование топологических солитонов, которые соотносятся с аномалиями тем же способом, каким вводится репер на струне в окрестностях ее точек перегиба. Мы объясняем, почему солитоны проявляют себя как модульные блоки, из которых состоят уложенные белки. С экспериментальной точностью мы описываем кристаллографические структуры белка с помощью мультисолитонов и изучаем неравновесную динамику белков при изменении температуры. Мы моделируем процесс укладки белка со скоростью *in vivo* и с точностью, близкой к пикомасштабной, используя стандартный ноутбук. Следующим объектом притяжения в математической физике будет пикобиология, и всё пойдет еще лучше.

Ключевые слова: физика белка, солитоны, нелинейное уравнение Шредингера, внешняя геометрия струны.

DOI: 10.4213/tmf8756

^{*}Laboratoire de Mathematiques et Physique Theorique CNRS UMR, Université de Tours, Tours, France

[†]Department of Physics and Astronomy, Uppsala University, Uppsala, Sweden.
E-mail: Antti.Niemi@physics.uu.se

[‡]Department of Physics, Beijing Institute of Technology, Beijing, China

*Статья посвящается Людвигу Фаддееву
по случаю его восьмидесятилетия.*

1. ВВЕДЕНИЕ

Не так давно в работе [1] было сказано, что математика станет микроскопом для биологии, только лучше, биология станет физикой для математики, только лучше. Задолго до этого Людвиг Фаддеев был первым, кто привлек мое внимание к следующему высказыванию во введении ошеломляющей статьи Дирака 1931 г. [2]: “В настоящее время существуют фундаментальные проблемы теоретической физики, ожидающие своего решения, например релятивистская формулировка квантовой механики и природа атомного ядра (за которыми последуют более трудные, такие как проблема жизни)”. Это высказывание резюмирует то, что можно провозгласить в виде *трех проблем Дирака в теоретической физике*. Первая проблема Дирака была фактически решена во время написания указанной статьи. Дирак ввел свое уравнение в 1928 г. Возможно, он уже думал о квантовой гравитации; в узких кругах говорят, что эта проблема решается в рамках теории струн. На решение второй проблемы Дирака, *о природе атомного ядра*, ушло почти столетие совместных усилий. Сегодня мы верим в то, что эксперименты на Большом адронном коллайдере в лаборатории CERN демонстрируют, каким образом все четыре известных фундаментальных взаимодействия могут быть описаны стандартной моделью Вайнберга–Салама вместе с квантовой хромодинамикой плюс гравитация Эйнштейна. Однако еще остаются важные загадки, ожидающие своего решения, включая проблему кваркового (цветового) конфайнмента.

Теперь на первый план выходит третья проблема Дирака, *проблема жизни*. То, что Дирак ее поставил, демонстрирует очень высокий уровень его целеустремленности и веру в могущество теоретической физики. Каким образом Дирак мог предвидеть, что понятие “жизнь” можно сформулировать как проблему теоретической физики? Предполагал ли он, что в конечном итоге жизнь можно описать с концептуальной ясностью, сравнимой с квантовой механикой?

В наши дни мы достигли того момента, когда можно попытаться дать точное определение проблемы жизни. Мы понимаем, что белки являются основополагающими компонентами всех живых клеток. Они принимают участие во всех видах метаболической активности, которая образует жизнь в том виде, в каком мы ее знаем. Мы выяснили, что биологическая функция белка тесно связана с его формой. Таким образом, можно утверждать, что решение *проблемы укладки белка* – это способ приступить к решению проблемы жизни по Дираку. Предмет поиска заключается в описании укладки и динамики белков с красноречивостью, присущей уравнениям в статье Дирака, опубликованной в 1931 г.

2. АБЕЛЕВА МОДЕЛЬ ХИГГСА

Абелева модель Хиггса (АМХ) и ее обобщения [3] включает систему теоретических понятий, необходимых для описания различных физических сценариев, от космических струн до вихрей в сверхпроводниках. Модель Вайнберга–Салама электрослабых взаимодействий представляет собой неабелев образец АМХ, как и различные варианты Теории великого объединения, нацеленной на объединение всех

субатомных сил. Далее мы покажем, что дискретная версия АМХ может описать даже динамику и укладку белков с субатомной точностью и со скоростью жизни.

Элементарная АМХ содержит одно комплексное скалярное поле ϕ и векторное поле A_i . Эти поля подвергаются $U(1)$ -калибровочному преобразованию

$$\phi \rightarrow e^{ie\vartheta} \phi, \quad A_i \rightarrow A_i + \partial_i \vartheta, \quad (1)$$

где ϑ – некоторая функция, а e – некий параметр. Можно также ввести другой набор переменных (J_i, ρ, θ) , связанный с (A_i, ϕ) с помощью следующей замены:

$$\phi = \rho e^{i\theta}, \quad J_i = \frac{i}{2e|\phi|^2} [\phi^* (\partial_i - ieA_i) \phi - \text{к.с.}]. \quad (2)$$

Эти новые переменные можно ввести всякий раз, когда $\rho \neq 0$. Как ρ , так и J_i калибровочно-инвариантны, они не меняются под воздействием преобразования (1), но $\theta \rightarrow \theta + \vartheta$.

Стандартный гамильтониан АМХ имеет вид

$$\mathcal{H} = \frac{1}{4} F_{ij}^2 + |(\partial_i - ieA_i) \phi|^2 + \lambda(|\phi|^2 - v^2)^2, \quad (3)$$

где $F_{ij} = \partial_i A_j - \partial_j A_i$. Это единственный гамильтониан Ландау–Гинзбурга мультиплета АМХ, удовлетворяющий требованиям вильсоновской универсальности [4], [5] и инвариантности относительно $U(1)$ -калибровочного преобразования (1), за исключением того, что при нечетной размерности D можно добавить член Черна–Саймонса ChS, чтобы разрушить четность:

$$\begin{aligned} D = 1: \quad \text{ChS} &\sim A, \\ D = 3: \quad \text{ChS} &\sim A dA, \\ D = 5: \quad \text{ChS} &\sim A dA dA \end{aligned} \quad (4)$$

и т. д.

Калибровочная инвариантность гамильтониана (3) становится очевидной, если переписать его в новых переменных (2):

$$\mathcal{H} = \frac{1}{4} \left(J_{ij} + \frac{2\pi}{e} \sigma_{ij} \right)^2 + (\partial_i \rho)^2 + \rho^2 J_i^2 + \lambda(\rho^2 - \eta^2)^2 + \text{ChS}, \quad (5)$$

где $J_{ij} = \partial_i J_j - \partial_j J_i$ и

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2\pi} [\partial_i, \partial_j] \theta. \quad (6)$$

Здесь σ_{ij} – ток струны, его носитель совпадает с мировым листом ядер вихрей Абрикосова. Если гамильтониан (5) описывает вихрь, то наличие слагаемого с (6) приводит к вычитанию сингулярного вклада струны, появляющегося в J_{ij} . Далее нерегулярный вклад появляется в третьем члене гамильтониана (5), но он устраняется с помощью плотности ρ , которая равна нулю на мировом листе ядра вихря. Заметим, что, за исключением направления вдоль линии вихря, гамильтониан (5) содержит только такие переменные, которые с очевидностью $U(1)$ -калибровочно-инвариантны. В частности, в отличие от выражения (3), в гамильтониане (5) полностью устранена локальная калибровочная инвариантность. Это произошло не благодаря фиксированной калибровке, а вследствие замены переменных [6].

3. СТРУНЫ И УРАВНЕНИЕ ФРЕНЕ

Белки – это струноподобные объекты. Поэтому для описания их физических свойств нужно развивать формализм теории струн. Начнем с непрерывного (дифференцируемого) случая.

Геометрия C^3 -дифференцируемой струны $\mathbf{x}(z)$ в пространстве $\mathbb{R}^3$ описывается уравнением Френе [7]. Здесь $z \in [0, L]$, а L – длина струны в $\mathbb{R}^3$, которая вычисляется по формуле

$$L = \int_0^L dz \|\mathbf{x}_z\| = \int_0^L dz \sqrt{\mathbf{x}_z \cdot \mathbf{x}_z} \equiv \int_0^L dz \sqrt{g}. \quad (7)$$

В данной формуле можно распознать (статическое) действие Намбу–Гото; параметр $z \in [0, L]$ находится в общем положении. Всегда можно параметризовать струну и выразить ее через длину дуги $s \in [0, L]$ в окружающем пространстве $\mathbb{R}^3$. Это достигается заменой переменных

$$s(z) = \int_0^z dz' \|\mathbf{x}_z(z')\|.$$

Далее мы используем параметризацию длиной дуги. Мы также будем рассматривать одиночную открытую струну и предполагать, что она не пересекает саму себя.

В произвольной точке вдоль струны введем единичный касательный вектор

$$\mathbf{t} = \frac{d\mathbf{x}(s)}{ds} \equiv \mathbf{x}_s, \quad (8)$$

единичный вектор бинормали

$$\mathbf{b} = \frac{\mathbf{x}_s \times \mathbf{x}_{ss}}{\|\mathbf{x}_s \times \mathbf{x}_{ss}\|} \quad (9)$$

и единичный вектор нормали

$$\mathbf{n} = \mathbf{b} \times \mathbf{t}. \quad (10)$$

Три вектора $(\mathbf{n}, \mathbf{b}, \mathbf{t})$ образуют правосторонний ортонормированный репер Френе. Такой репер можно ввести в любой точке, в которой

$$\mathbf{x}_s \times \mathbf{x}_{ss} \neq 0. \quad (11)$$

Мы продолжим наши рассуждения, временно считая, что это условие выполнено.

Уравнение Френе [7] переносит реперы вдоль струны:

$$\frac{d}{ds} \begin{pmatrix} \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \\ \mathbf{t} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \tau & -\kappa \\ -\tau & 0 & 0 \\ \kappa & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \\ \mathbf{t} \end{pmatrix}, \quad (12)$$

где

$$\kappa(s) = \frac{\|\mathbf{x}_s \times \mathbf{x}_{ss}\|}{\|\mathbf{x}_s\|^3} \quad (13)$$

представляет собой кривизну струны в касательной плоскости, натянутой на векторы $\mathbf{t}$ и $\mathbf{n}$, а величина

$$\tau(s) = \frac{(\mathbf{x}_s \times \mathbf{x}_{ss}) \cdot \mathbf{x}_{sss}}{\|\mathbf{x}_s \times \mathbf{x}_{ss}\|^2} \quad (14)$$

Рис. 1. Поворот от репера Френе к реперу общего положения в плоскости, перпендикулярной к струне.

является кручением, определяющим, насколько струна отклоняется от своей касательной плоскости. Оба параметра $\kappa(s)$ и $\tau(s)$ определяются исключительно внешней геометрией, т. е. формой струны. Согласно уравнению (12) кривизна и кручение также задают струну: если обе эти величины известны, мы можем вычислить $\mathbf{t}(s)$, решая уравнение Френе, и далее найти струну, интегрируя уравнение (8). Решение является единственным с точностью до параллельного переноса струны как целого и вращения струны.

Отметим, что кривизна (13) и кручение (14) после параметризации оказываются скалярными величинами. Под воздействием инфинитезимального локального диффеоморфизма вдоль струны, который получается деформацией s в соответствии с

$$s \rightarrow s + \epsilon(s), \quad (15)$$

где $\epsilon(s)$ – произвольная бесконечно малая функция такая, что

$$\epsilon(0) = \epsilon(L) = 0, \quad \epsilon_s(0) = \epsilon_s(L) = 0,$$

имеем

$$\delta\kappa(s) = -\epsilon(s)\kappa_s, \quad \delta\tau(s) = -\epsilon(s)\tau_s. \quad (16)$$

Алгебра Ли диффеоморфизмов (15) представляет собой классическую алгебру Вирасоро (Витта).

4. АБЕЛЕВЫ КАЛИБРОВОЧНЫЕ ПОЛЯ

Исходя из внешней геометрии струны можно построить образец мультиплета АМХ [8]–[10]. Для этого заметим, что формула (8) не содержит нормальный и бинормальный векторы. Таким образом, $SO(2)$ -вращение вокруг вектора $\mathbf{t}(s)$, которое переводит 2-репер $(\mathbf{n}, \mathbf{b})$ в другой 2-репер $(\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2)$, как показано на рис. 1, оставляет струну неизменной.

Следующая формула показывает, как 2-репер общего положения получается из 2-репера Френе:

$$\begin{pmatrix} \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} \mathbf{e}_1 \\ \mathbf{e}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \eta(s) & \sin \eta(s) \\ -\sin \eta(s) & \cos \eta(s) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \end{pmatrix}. \quad (17)$$

Для уравнения Френе получим отсюда

$$\frac{d}{ds} \begin{pmatrix} \mathbf{e}_1 \\ \mathbf{e}_2 \\ \mathbf{t} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & (\tau + \eta_s) & -\kappa \cos \eta \\ -(\tau + \eta_s) & 0 & \kappa \sin \eta \\ \kappa \cos \eta & -\kappa \sin \eta & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{e}_1 \\ \mathbf{e}_2 \\ \mathbf{t} \end{pmatrix}. \quad (18)$$

Интересно отметить, что, интерпретируя $\kappa(s)$ как модуль комплексной величины,

$$\kappa \xrightarrow{\eta} \kappa e^{i\eta}, \quad (19)$$

можно считать изменение κ , τ в (17) одномерным примером $U(1)$ -калибровочного преобразования (1), при этом кривизна отождествляется с полем Хиггса, а кручение – с калибровочным полем,

$$\begin{aligned} \kappa \sim \phi &\rightarrow \kappa e^{i\eta} \equiv \phi e^{i\eta}, \\ \tau \sim A_i &\rightarrow \tau + \eta_s \equiv A_i + \eta_s. \end{aligned} \quad (20)$$

Отметим, что выбор

$$\eta(s) = - \int_0^s d\tilde{s} \tau(\tilde{s}) \quad (21)$$

приводит к унитарной калибровке, что соответствует реперу параллельного переноса [11]. В отличие от репера Френе, который нельзя ввести в точках (или на интервалах), где не выполнено условие (11), репер параллельного переноса все же можно определить непрерывным образом [12]. Однако существует скрытая аномалия, которую мы скоро выявим.

5. СПИНОРНОЕ УРАВНЕНИЕ ФРЕНЕ

Иногда бывает целесообразно принять во внимание, что уравнение Френе допускает спинорное представление [10]. Для этого введем двухкомпонентный комплексный спинор

$$\psi = \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \end{pmatrix}. \quad (22)$$

Введем также сопряженный спинор $\bar{\psi}$; эти два спинора связаны между собой операцией зарядового сопряжения $\mathcal{C}$,

$$\bar{\psi} = \mathcal{C}\psi = -i\sigma^2 \psi^* = \begin{pmatrix} -z_2^* \\ z_1^* \end{pmatrix}. \quad (23)$$

Отметим, что $\mathcal{C}^2 = -\mathbb{I}$. Наложим условия нормировки

$$\psi^\dagger \psi \equiv \langle \psi, \psi \rangle = 1, \quad \bar{\psi}^\dagger \bar{\psi} = \langle \bar{\psi}, \bar{\psi} \rangle = 1, \quad \langle \psi, \bar{\psi} \rangle = 0. \quad (24)$$

Введем вектор спиновой поляризации $\mathbf{t}$ такой, что

$$\mathbf{t} \cdot \hat{\sigma} \psi = \psi \iff \mathbf{t} \cdot \hat{\sigma} \bar{\psi} = -\bar{\psi}. \quad (25)$$

Получим $\mathbf{t} = \psi^\dagger \hat{\sigma} \psi = \langle \psi, \hat{\sigma} \psi \rangle$. Введем также следующий комплексный вектор:

$$\mathbf{e}_+ = \mathbf{e}_1 + i\mathbf{e}_2 = \langle \bar{\psi}, \hat{\sigma} \psi \rangle \equiv \bar{\psi}^\dagger \hat{\sigma} \psi,$$

где $\mathbf{e}_1$ и $\mathbf{e}_2$ – вещественные векторы. Можно проверить, что $\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{e}_j = \delta_{ij}$ и $\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{t} = 0$. Таким образом, мы приходим к выводу, что $(\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{t})$ – правосторонняя ортонормированная система. Ее можно отождествить с репером Френе на струне, заданной вектором $\mathbf{t}(s)$ в качестве касательного, возможно, по модулю глобального $SO(2)$ -вращения системы координат.

Рассмотрим следующее локальное $U(1)$ -вращение:

$$\psi \rightarrow e^{i\eta} \psi, \quad \bar{\psi} \rightarrow e^{i\eta} \bar{\psi}. \quad (26)$$

Тогда

$$\langle \psi, \partial_s \psi \rangle = \psi^\dagger \partial_s \psi \rightarrow \langle \psi, \partial_s \psi \rangle + i \partial_s \eta.$$

Это наводит на мысль о необходимости введения гипотетического *кручения*

$$\tau \sim -i \langle \psi, \partial_s \psi \rangle. \quad (27)$$

Более того, поскольку

$$\langle \bar{\psi}, \partial_s \psi \rangle = \bar{\psi}^\dagger \partial_s \psi \rightarrow e^{2i\theta} \langle \bar{\psi}, \partial_s \psi \rangle,$$

определим

$$\kappa \sim \langle \bar{\psi}, \partial_s \psi \rangle \quad (28)$$

как гипотетическую (комплексную) *кривизну*. Таким образом, мы получаем спинорное уравнение Френе:

$$\partial_s \psi = i\tau \psi + \kappa \bar{\psi}. \quad (29)$$

Если в этом уравнении кривизна и кручение известны, то его можно решить относительно ψ и вычислить $\mathbf{t} = \langle \psi, \hat{\sigma} \psi \rangle$. Тогда струну, параметризованную длиной дуги, можно определить, как и ранее, из уравнения

$$\frac{d\mathbf{x}}{ds} = \mathbf{t}.$$

6. НЕАБЕЛЕВЫ КАЛИБРОВОЧНЫЕ ПОЛЯ

Геометрическая интерпретация кривизны и кручения через мультиплет АМХ распространяется на неабелевы структуры. Это приводит к связи между внешней геометрией струны и структурой неабелевых калибровочных теорий (представленных в разложенном формате [13]–[16]). Эти взаимосвязи существенны с точки зрения более широкой перспективы, выходящей за ближайшие границы данной статьи.

Начнем с введения трех матриц

$$T_1 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad T_2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad T_3 = \begin{pmatrix} 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (30)$$

которые определяют каноническое сопряженное представление алгебры Ли $\underline{so}(3)$:

$$[T_a, T_b] = \epsilon_{abc} T_c.$$

Воздействие $SO(2) \sim U(1)$ -вращения репера на κ и τ можно представить следующим образом:

$$\kappa T_2 \rightarrow e^{-\eta T_3} (\kappa T_2) e^{\eta T_3} = \kappa (\cos \eta T^2 - \sin \eta T^1), \quad (31)$$

$$\tau T_3 \rightarrow (\tau + \eta') T_3. \quad (32)$$

Это предлагает нам задать комбинацию (для общего репера) кривизны и вращения как неабелевое $SO(3)$ -калибровочное поле

$$A^a T^a = A^1 T^1 + A^2 T^2 + A^3 T^3 = \kappa \sin \eta T^1 + \kappa \cos \eta T^2 + \tau_\eta T^3. \quad (33)$$

$SO(3)$ -калибровочное преобразование $A^a T^a \rightarrow g^{-1} (A^a T^a + i \partial_s) g$ соответствует общему вращению системы координат, в то время как формулы (31), (32) определяют подмножество $SO(2)$ -калибровочных преобразований в картановом направлении $g = e^{\eta T^3}$.

Спинорное уравнение Френе можно интерпретировать следующим образом. Мы комбинируем два спинора (22), (23) и задаем четырехкомпонентный спинор Майораны

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} \psi \\ \bar{\psi} \end{pmatrix}.$$

Используя формулы (27), (28), восстановим связь (33), теперь в $SU(2)$ -базисе:

$$\begin{aligned} A^a T^a &\sim \mathcal{A}_{\alpha\beta} = \Psi_\alpha^\dagger \partial_s \Psi_\beta = \begin{pmatrix} \tau & -i\kappa \\ i\kappa^* & -\tau \end{pmatrix} = \mathcal{A} \cdot \hat{\sigma} = \\ &= \tau \sigma^3 + \kappa_1 \sigma^1 + \kappa_2 \sigma^2 \equiv \tau \sigma^3 + \kappa \sigma^+ + \kappa^* \sigma^-, \end{aligned} \quad (34)$$

где $\kappa_1 = \text{Re } \kappa$, $\kappa_2 = \text{Im } \kappa$. Отсюда мы получаем уравнение Френе (29) в форме

$$(i \partial_s + \mathcal{A} \cdot \hat{\sigma}) \Psi = 0, \quad (35)$$

которая остается ковариантной относительно $SU(2)$ -калибровочных преобразований

$$\Psi \rightarrow g \Psi \equiv \Psi_g \implies \mathcal{A} \rightarrow g(\mathcal{A} + i \partial_s) g^{-1} \equiv \mathcal{A}_g,$$

соответствующих общему $SO(3) \simeq SU(2)$ -вращению реперов вдоль струны. Особый интерес представляет калибровочное преобразование, которое задается с помощью $g \in SU(2)$ так, что

$$\begin{aligned} g \sigma^3 g^{-1} &= \mathbf{t} \cdot \hat{\sigma} \equiv \hat{\mathbf{t}}, \\ g(\sigma^1 + i \sigma^2) g^{-1} &= (\mathbf{n} + i \mathbf{b}) \cdot \hat{\sigma} \equiv \mathbf{e}_+ \cdot \hat{\sigma} = \hat{\mathbf{e}}_+. \end{aligned}$$

Это определяет репер Френе и переводит (34) в

$$\mathcal{A} \cdot \hat{\sigma} \rightarrow (\tau \hat{\mathbf{t}} + \kappa \hat{\mathbf{e}}_+ + \kappa^* \hat{\mathbf{e}}_-) + \mathbf{a} \hat{\mathbf{t}} + \frac{1}{2i} [\partial_s \hat{\mathbf{t}}, \hat{\mathbf{t}}], \quad (36)$$

где $\mathbf{a} = 2i\langle \mathbf{e}^+, \partial_s \mathbf{e}^- \rangle$. $SU(2)$ -связь (36) имеет функциональную форму разложенной связи, введенной в [13], включая вклад “монополей”. В частности, $U(1) \in SU(2)$ -калибровочное вращение $g = e^{i(\eta/2)\hat{\mathbf{t}}}$ вокруг картанова направления $\hat{\mathbf{t}}$ [13] приводит к преобразованиям

$$\kappa \rightarrow e^{i\eta}\kappa, \quad \tau \rightarrow \tau + \partial_s \eta, \quad \mathbf{a} \rightarrow \mathbf{a} + \partial_s \eta.$$

Это то же самое, что и формулы (17), (18). Предложенная конструкция раскрывает, что существует внутреннее строение струны, скрытое в неабелевых калибровочных теориях.

7. ЭНЕРГИЯ СТРУНЫ

Для описания динамики струны и, в конечном итоге, белков нам нужна энергия как функция, зависящая от кривизны и кручения. Для этого вспомним, что энергия Ландау–Гинзбурга (3) элементарной АМХ единственна в смысле вильсоновской универсальности. Она возникает исключительно на основании общих рассуждений и принципов симметрии. Вспомним также, что форма струны не зависит от способа введения системы отсчета на ней. Соответственно, энергия струны может выражаться через очевидно не зависящие от системы координат комбинации кривизны и кручения (20). Гамильтониан (3) является универсальной $SO(2) \sim U(1)$ -инвариантной энергией, которая зависит от комплексного поля Хиггса $\phi \sim \kappa$ и калибровочного поля $A \sim \tau$, поэтому он должен выступать в качестве гамильтониана, описывающего струны и их динамику в дальнем инфракрасном диапазоне. Таким образом, введем

$$H = \int_0^L ds \{ |(\partial_s + ie\tau)\kappa|^2 + \lambda(|\kappa|^2 - m^2)^2 \} + a \int_0^L ds \tau. \quad (37)$$

Мы включили одномерную версию члена Черна–Саймонса (4), с помощью которого в струну вводится киральность; в одномерном случае F_{ij} отсутствует.

В гамильтониане (37) кривизна κ и кручение τ выражены в произвольной системе координат общего положения на струне. Вытекающие отсюда калибровочно-инвариантные переменные (2) совпадают с кривизной (13) и кручением (14) репера Френе, которые характеризуют внешнюю геометрию струны. В этих калибровочно-инвариантных переменных, которые мы в дальнейшем обозначаем через (κ, τ) , гамильтониан (37) приобретает вид

$$H = \int_0^L ds \{ (\partial_s \kappa)^2 + e^2 \kappa^2 \tau^2 + \lambda(\kappa^2 - m^2)^2 \} + a \int_0^L ds \tau. \quad (38)$$

Это наш явно калибровочно-инвариантный гамильтониан Ландау–Гинзбурга для струн (см. формулу (5)).

Наконец, укажем неабелев вариант энергии. Решение уравнения (35) минимизирует функционал

$$S = \int ds |(\partial_s + A)\Psi|^2.$$

Это образец $SU(2)$ -калиброванной нелинейной сигма-модели; вспомним, что на спинор Майораны налагается нормировочное условие, которое выводится из (24). Можно ввести дополнительные $SU(2)$ -калибровочно-инвариантные функционалы от переменных Ψ , A . Это приводит к калиброванным нелинейным сигма-моделям в качестве энергетических функций струны.

8. ИНТЕГРИРУЕМАЯ ИЕРАРХИЯ

Существует связь между гамильтонианом (38), интегрируемой иерархией нелинейного уравнения Шредингера (НУШ) и спиновой цепочкой Гейзенберга. Чтобы показать это, будем следовать работе Хасимото [17], введя комбинацию кривизны и кручения как комплексную переменную

$$\psi(s) = \kappa(s) \exp \left\{ i e \int_0^s ds' \tau(s') \right\}. \quad (39)$$

Это приводит к стандартной плотности гамильтониана НУШ [18], [19]

$$\mathcal{H}_3 = \kappa_s^2 + e^2 \kappa^2 \tau^2 + \lambda \kappa^4 = \bar{\psi}_s \psi_s + \lambda (\bar{\psi} \psi)^2. \quad (40)$$

Низшими сохраняющимися плотностями интегрируемой иерархии НУШ являются спиральность, длина (т. е. действие Намбу–Гото), оператор числа частиц и импульс:

$$\mathcal{H}_{-2} = \tau, \quad \mathcal{H}_{-1} = L, \quad \mathcal{H}_1 = \kappa^2, \quad \mathcal{H}_2 = \kappa^2 \tau. \quad (41)$$

Энергия (38) представляет собой комбинацию операторов $\mathcal{H}_{-2}$, $\mathcal{H}_1$ и $\mathcal{H}_3$. С точки зрения иерархии НУШ также можно включить импульс $\mathcal{H}_2$. Если нужны поправки высших порядков, следующим кандидатом является плотность гамильтониана модифицированного уравнения Кортевега–де Фриза

$$\mathcal{H}_4 = \kappa \kappa_{ss} \tau + 4 \kappa^2 \tau^3 - 4 e^2 \kappa^2 \tau + 3 \lambda \kappa^4 \tau,$$

которая появляется как следующая сохраняющаяся плотность в иерархии НУШ.

Спиновая цепочка Гейзенберга получается непосредственно из $\mathcal{H}_1$ в терминах уравнения Френе

$$\int_0^L ds \mathcal{H}_1 = \int_0^L ds \kappa^2 = \int_0^L ds |\mathbf{t}_s|^2.$$

Комбинация $\mathcal{H}_{-1}$ и $\mathcal{H}_1$ приводит к действию жесткой струны [20], она также связана с моделью Кратки–Порода в физике полимеров [21]. В работе [20] вильсоновская универсальность используется на пертурбативном уровне, чтобы показать, что в инфракрасном приближении не появляются дополнительные члены. Однако пертурбативный подход не переходит в непертурбативный. Известно, что гамильтониан НУШ (40) имеет в качестве решения солитоны, которые являются основой при описании многочисленных физических явлений в дальнем инфракрасном диапазоне.

9. СОЛИТОНЫ

Солитоны представляют собой образец самоорганизующихся структур в физическом мире. Они реализуются в многочисленных ситуациях [18], [19], [22], [23]: солитоны передают информацию по трансокеаническим кабелям, проводят электричество в органических полимерах и переносят химическую энергию в белках. Солитоны объясняют эффект Мейснера в сверхпроводимости и дислокации в жидких кристаллах. Солитоны моделируют адронные частицы, космические струны и магнитные монополи в физике высоких энергий. В дальнейшем мы покажем, что солитоны могут даже описывать жизнь: около 10^{20} солитонов находится в нашем человеческом теле. Они принимают участие во всех метаболических процессах, которые заставляют нас быть взволнованными, вдохновленными и живыми.

Полученное из (40) НУШ является образцом уравнений, которое имеет решение в виде солитонов [18], [19], [22], [23]. В зависимости от знака λ это либо темные ($\lambda > 0$), либо светлые ($\lambda < 0$) солитоны. Более того, на действительной оси $\mathbb{R}$ не зависящий от кручения вклад в гамильтониан (38)

$$H = \int_{-\infty}^{\infty} ds \{ \kappa_s^2 + \lambda(\kappa^2 - m^2)^2 \} \quad (42)$$

описывает кинк с двумя ямами, известный как пример топологического солитона. При положительном m^2 , когда κ принимает как положительные, так и отрицательные значения, получающееся уравнение движения

$$\kappa_{ss} = 2\lambda(\kappa\kappa^2 - m^2)$$

имеет решение

$$\kappa(s) = m \operatorname{th}[m\sqrt{\lambda}(s - s_0)]. \quad (43)$$

Энергия

$$\mathcal{E} = \int ds \left\{ \kappa_s^2 + \lambda(\kappa^2 - m^2)^2 + \frac{d}{2}\kappa^2\tau^2 - b\kappa^2\tau - a\tau + \frac{c}{2}\tau^2 \right\} \quad (44)$$

представляет собой наиболее общую линейную комбинацию всех плотностей (40), (41). Кроме того, мы включили в энергию член, соответствующий массе Прока (последнее слагаемое) [9], [10]. Хотя масса Прока и не появляется в интегрируемой иерархии НУШ, она претендует на калибровочную инвариантность и поэтому часто принимается во внимание. Поскольку выражение (44) квадратично относительно кручения, можно исключить τ , используя следующее уравнение движения:

$$\frac{\delta\mathcal{E}}{\delta\tau} = d\kappa^2\tau - b\kappa^2 - a + c\tau = 0. \quad (45)$$

Это приводит к выражению

$$\tau[\kappa] = \frac{a + b\kappa^2}{c + d\kappa^2}. \quad (46)$$

Таким образом, мы получили *эффективную энергию* для кривизны,

$$\mathcal{E}_\kappa = \int ds \left\{ \frac{1}{2}\kappa_s^2 + V[\kappa] \right\}, \quad (47)$$

вместе с уравнением движения

$$\frac{\delta \mathcal{E}_\kappa}{\delta \kappa} = -\kappa_{ss} + V_\kappa = 0, \quad (48)$$

где

$$V[\kappa] = -\left(\frac{bc - ad}{d}\right) \frac{1}{c + d\kappa^2} - \left(\frac{b^2 + 8\lambda m^2}{2b}\right) \kappa^2 + \lambda \kappa^4 \quad (49)$$

представляет собой деформированный потенциал в выражении (42); оба потенциала имеют одну и ту же асимптотику при больших κ .

Мы полагаем, что при надлежащем выборе параметров уравнения (45), (48), (49) по-прежнему имеют решениями топологические солитоны. Но нам неизвестно их явное выражение в элементарных функциях. В дальнейшем мы строим солитоны численно.

10. АНОМАЛИЯ СИСТЕМЫ ОТСЧЕТА

Рассмотрим теперь аномалию системы отсчета. Это доктрина топологического солитона, движущегося вдоль струны. До сих пор мы неявно подразумевали условие (11), которое гарантирует, что кривизна Френе (13) не равна нулю. Но мы уже указывали, что в АМХ в ядре вихревой линии $\rho = 0$. Более того, явный профиль (43) может быть как положительным, так и отрицательным, а при $s = s_0$ он равен нулю. Таким образом, нужно исследовать, какие последствия влечет за собой условие $\kappa = 0$ для струны. Для этого может быть целесообразно обобщить кривизну Френе $\kappa(s)$ так, чтобы она принимала как положительные, так и отрицательные значения. Из (19) следует, что отрицательные и положительные значения κ связаны между собой вращением системы координат на угол $\eta = \pm\pi$:

$$\kappa \xrightarrow{\eta=\pm\pi} e^{\pm i\pi} \kappa = -\kappa. \quad (50)$$

Поэтому вместо обобщения κ на отрицательные значения мы привлечем дискретную $\mathbb{Z}_2$ -симметрию [24].

Точка (изолированная), в которой кривизна $\kappa(s)$ равна нулю, является точкой перегиба. На рис. 2 показан пример точки перегиба. Обратим внимание на то, что система реперов Френе испытывает резкое изменение: при переходе через точку перегиба происходит отражение 2-репера $(\mathbf{n}, \mathbf{b})$ по правилу

$$(\mathbf{n} + i\mathbf{b}) \rightarrow -(\mathbf{n} + i\mathbf{b}) = e^{\pm i\pi}(\mathbf{n} + i\mathbf{b}). \quad (51)$$

В самой точке перегиба репер Френе не определен. Поэтому мы не можем непосредственно определить, произошел ли на рис. 2 скачок на угол $\eta = +\pi$ или на угол $\eta = -\pi$, другими словами, повернулся ли репер в точке перегиба на угол π влево или вправо. Мы получили *аномалию системы отсчета*. Чтобы внимательно изучить эту аномалию, рассмотрим струну $\mathbf{x}(s)$, имеющую простую точку перегиба при $s = s_0$ такую, что $\kappa(s_0) = 0$, а $\kappa_s(s_0) \neq 0$; для упрощения обозначений, переопределим параметр s так, чтобы $s_0 = 0$. Поскольку в общем случае струна в пространстве $\mathbb{R}^3$ не имеет точки перегиба, мы также можем убрать ее и из $\mathbf{x}(s)$, прибегая к обычной деформации. Введем две такие деформации:

$$\mathbf{x}(s) \rightarrow \mathbf{x}(s) + \delta \mathbf{x}_{1,2}(s) = \mathbf{x}_{1,2}(s). \quad (52)$$

Рис. 2. Струна с точкой перегиба (показанной шариком). В каждой точке струны вектор нормали репера Френе указывает на центр касательной окружности. В точке перегиба наблюдается разрыв направлений векторов нормали: радиус касательной окружности расходится, и вектор нормали отражается в касательной плоскости, переходя с одной стороны струны на другую.

На рис. 2 эти деформации означали бы смещение струны либо немного вверх, либо немного вниз относительно плоскости, чтобы точка перегиба исчезла; смещение в плоскости может только сдвинуть точку перегиба. Предположим, что деформации очень малы и имеют компактный носитель,

$$\delta \mathbf{x}_{1,2}(\pm \varepsilon_{\pm}) = 0.$$

Здесь величины $\varepsilon_{\pm} > 0$ малы и определяют значения параметра, при которых деформации $\mathbf{x}_{1,2}(s)$ разветвляются.

Рассмотрим замкнутую струну Γ , которая начинается в точке $\mathbf{x}(-\varepsilon_-)$, проходит вдоль $\mathbf{x}_1$ к $\mathbf{x}(+\varepsilon_+)$ и потом возвращается вдоль $\mathbf{x}_2$ назад к $\mathbf{x}(-\varepsilon_-)$. Введем векторы нормали реперов Френе на Γ , чтобы определить вторую замкнутую струну $\tilde{\Gamma}$. Она получается небольшим смещением струны Γ в направлении нормалей ее реперов Френе. Пусть $\mathbf{t}, \tilde{\mathbf{t}}$ – соответствующие касательные векторы. Рассчитаем коэффициент зацепления Гаусса

$$\text{Lk} = \frac{1}{4\pi} \oint_{\Gamma} \oint_{\tilde{\Gamma}} ds d\tilde{s} \frac{\mathbf{x} - \tilde{\mathbf{x}}}{|\mathbf{x} - \tilde{\mathbf{x}}|^3} \cdot (\mathbf{t} \times \tilde{\mathbf{t}}).$$

Когда мы проходим вдоль $\mathbf{x}_{1,2}(s)$, соответствующие реперы Френе непрерывно поворачиваются на углы $\eta_{1,2} \approx \pm\pi$; в пределе $\delta \mathbf{x}_{1,2} \rightarrow 0$ получим разрывный скачок (51). При продолжении по непрерывности системы реперов Френе вблизи точки перегиба коэффициент зацепления принимает значения $\text{Lk} = \pm 1$ при изменении углов $\eta_{1,2}$ в одном и том же направлении; напомним, что струна Γ проходит “в обратном направлении” вдоль $\mathbf{x}_2$. Однако если системы реперов $\mathbf{x}_1(s)$ и $\mathbf{x}_2(s)$, вращаются в противоположных направлениях, то $\text{Lk} = 0$. Принципиально, что относительный знак углов $\eta_{1,2}$, оказывается, зависит от пути обхода точки перегиба. Таким образом, наблюдается аномалия системы координат при $\delta \mathbf{x}_{1,2} \rightarrow 0$. Значение коэффициента Lk зависит от способа определения $\delta \mathbf{x}_{1,2}(s)$.

11. ПЕРЕСТРОЙКИ

Если точка перегиба существует и наблюдается аномалия системы реперов, то имеет место специфическая бифуркация струны, называемая *перестройка точки перегиба* [25]–[29]. Попытки однозначно определить репер струны $\mathbf{x}(s)$ в точке перегиба оказываются бесполезными, но существует другой тип перестройки в точке перегиба, который мы сейчас объясним.

Начнем с длинного плоского сегмента струны, так что кручение $\tau(s)$ сегмента отсутствует. Это равнозначно тому, что сегмент лежит в плоскости, например так, как показано на рис. 2. Для струны на плоскости, вообще говоря, где-нибудь на струне существует простая изолированная точка перегиба. Более того, если мы деформируем струну, но исключительно таким образом, что она остается в плоскости, то простая точка перегиба не может исчезнуть. Она перемещается с места на место, если только не уходит через концы струны, чего, по нашему предположению, не происходит. Единичная точка перегиба является топологическим инвариантом струны на плоскости.

Рассмотрим теперь струну в $\mathbb{R}^3$. В общем случае она не имеет точек перегиба. Однако если струна свободно перемещается, то простая изолированная точка перегиба, вообще говоря, появляется при некотором отдельном значении параметра. Более того, когда происходит последующая перестройка точки перегиба вдоль движущейся струны, она оставляет за собой хвост: мгновенная перестройка точки перегиба навсегда изменяет число *точек уплощения* – точек вдоль струны, в которых кручение $\tau(s)$ равно нулю [28], [29].

В простой точке уплощения кривизна $\kappa(s)$, вообще говоря, не равна нулю, а кручение $\tau(s)$ изменяет свой знак. Таким образом, перестройка точки перегиба может изменить число простых точек уплощения только на два. Очевидно, это всегда так происходит [28], [29].

В отличие от точки перегиба точка уплощения – типичный объект для струны в статическом пространстве. Более того, в отличие от простой точки перегиба единичная простая точка уплощения, существующая для однопараметрического семейства струн в $\mathbb{R}^3$, является топологическим инвариантом. Она не может исчезнуть сама по себе под воздействием локальных деформаций, которые не затрагивают концы струны. Но пара точек уплощения может быть объединена в одну точку биуплощения, которая может исчезнуть. Если это происходит, то имеет место вторая специфическая бифуркация струны, названная *перестройкой биуплощения*.

Очевидно, что перестройка точки перегиба и перестройка биуплощения – это и есть две и только две бифуркации, в которых число точек уплощения может измениться [29]. Число простых точек уплощения является локальным инвариантом струны. Кроме числа уплощений и коэффициента самозацепления в случае струны с системой реперов, в общем случае гладкая струна не обладает другими существенными локальными инвариантами [28]. При этом указанные два инварианта являются независимыми, хотя часто они действуют сообща. Например, коэффициент самозацепления струны увеличивается на единицу в том случае, когда кручение положительно при приближении струны к своей простой точке перегиба и если две простые точки уплощения исчезают после прохождения точки перегиба. Вместе с тем, если кручение отрицательно, то коэффициент самозацепления уменьшается

на единицу в случае исчезновения двух точек уплощения после прохождения точки перегиба [28]. Однако, если две простые точки уплощения исчезают в процессе перестройки биуплощения, коэффициент самозацепления, вообще говоря, не изменяется.

Мы завершим этот раздел следующим утверждением. Бифуркации являются причинами изменяющих структуру переходов в любой динамической системе. Перестройки – это единственные известные струнные версии бифуркаций. Поэтому перестройки обладают потенциально сильным влиянием на физическое поведение струноподобных структур. Более того, перестройки связаны с аномалией системы отсчета, что является структурным атрибутом струны. Это определяет перестройки как такие бифуркации, которые управляют характерными для струн фазовыми переходами, включающими структурные реорганизации. В частности, перестройки вызывают появление на струне таких топологических солитонов, как (43), и их движение вдоль струны. Подобные процессы наблюдаются всякий раз, когда наша энергия имеет вид (44). Оказывается, что в случае струны, моделирующей белки, это всегда так. В белках солитоны и перестройки встречаются повсюду.

12. ДИСКРЕТНЫЕ СИСТЕМЫ ОТЧЕТА ФРЕНЕ

Белки представляют собой линейные макромолекулы с весьма сложным химическим строением. Белки состоят из двадцати различных ковалентно связанных молекул аминокислот (остатков), которые соединены друг за другом в один ряд. Однако, несмотря на разнообразие аминокислот, большинство белков имеют много общих конформационных черт, в некоторой степени благодаря тому, что их структура и динамика описываются одной и той же теоретической моделью, которая согласуется с определенным классом универсальности в смысле Каданоффа и Вильсона [4], [5].

Однако белки в действительности не являются непрерывными дифференцируемыми струнами. Таким образом, нам нужно соответствующим образом расширить наше рассмотрение. Начнем с уравнений Френе. В “скейлинговом пределе”, когда применимо понятие вильсоновской универсальности, белок близок к кусочно-линейной многоугольной струне. Ее вершины совпадают с положениями центральных атомов альфа-углерода $C\alpha$ (см. рис. 3). Априори такое сведение целой белковой цепочки к скелетному остову из атомов $C\alpha$ является огромным упрощением. Но, как будет показано далее, этого тем не менее достаточно для описания структуры и динамики белков с субатомной точностью. Точность предлагаемого нами подхода сравнима с точностью, полученной в экспериментах с привлечением рентгеноскопической кристаллографии сверхвысокого разрешения.

Итак, приступим к обобщению формализма реперов Френе на случай многоугольных струн, являющихся кусочно-линейными. Пусть $\mathbf{r}_i$ – вершины, $i = 1, \dots, N$. В каждой вершине введем единичный касательный вектор

$$\mathbf{t}_i = \frac{\mathbf{r}_{i+1} - \mathbf{r}_i}{|\mathbf{r}_{i+1} - \mathbf{r}_i|}, \quad (53)$$

единичный вектор бинормали

$$\mathbf{b}_i = \frac{\mathbf{t}_{i-1} - \mathbf{t}_i}{|\mathbf{t}_{i-1} - \mathbf{t}_i|} \quad (54)$$

Рис. 3. Все белки устроены аналогично и имеют одинаковую и очень жесткую структуру пептидных плоскостей, что обеспечивает применимость вильсоновской универсальности. Центральные атомы альфа-углерода $C\alpha$, к которым присоединяются двадцать различных аминокислот (остатков R), образуют вершины, объединяющие пептидные плоскости в одномерную дискретную струну. Расстояние между двумя соседними атомами $C\alpha$ равно $3.8 \text{ \AA}$, за исключением редкого случая цис-пролина, для которого это расстояние составляет $2.8 \text{ \AA}$.

и единичный вектор нормали

$$\mathbf{n}_i = \mathbf{b}_i \times \mathbf{t}_i. \quad (55)$$

Ортонормированный триплет $(\mathbf{n}_i, \mathbf{b}_i, \mathbf{t}_i)$ определяет дискретную версию реперов Френе, заданных формулами (8)–(10), в каждой точке $\mathbf{r}_i$ вдоль струны.

Вместо кривизны и кручения мы имеем углы связи и углы кручения (см. рис. 4). Углы связи суть

$$\kappa_i \equiv \kappa_{i+1,i} = \arccos(\mathbf{t}_{i+1} \cdot \mathbf{t}_i), \quad (56)$$

а углы кручения имеют вид

$$\tau_i \equiv \tau_{i+1,i} = \text{sgn}(\mathbf{b}_{i-1} \times \mathbf{b}_i \cdot \mathbf{t}_i) \arccos(\mathbf{b}_{i+1} \cdot \mathbf{b}_i). \quad (57)$$

Если все эти углы известны, мы можем записать дискретное уравнение Френе

$$\begin{pmatrix} \mathbf{n}_{i+1} \\ \mathbf{b}_{i+1} \\ \mathbf{t}_{i+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \kappa \cos \tau & \cos \kappa \sin \tau & -\sin \kappa \\ -\sin \tau & \cos \tau & 0 \\ \sin \kappa \cos \tau & \sin \kappa \sin \tau & \cos \kappa \end{pmatrix}_{i+1,i} \begin{pmatrix} \mathbf{n}_i \\ \mathbf{b}_i \\ \mathbf{t}_i \end{pmatrix}. \quad (58)$$

Таким образом, можно получить репер в точке $i+1$ из репера в точке i . После построения всех реперов полная струна получается из уравнения

$$\mathbf{r}_k = \sum_{i=0}^{k-1} |\mathbf{r}_{i+1} - \mathbf{r}_i| \cdot \mathbf{t}_i. \quad (59)$$

Рис. 4. Углы связи κ_i и кручения τ_i вдоль дискретной струны атомов Ca .

Без какой-либо потери общности можно положить $\mathbf{r}_0 = 0$, выбрать вектор $\mathbf{t}_0$ в положительном направлении оси z и расположить вектор $\mathbf{t}_1$ в плоскости (y, z) .

В соотношение (59) не входят векторы $\mathbf{n}_i$ и $\mathbf{b}_i$. Как и непрерывная струна, наша дискретная струна не меняется при вращении 2-репера $(\mathbf{n}_i, \mathbf{b}_i)$ вокруг вектора $\mathbf{t}_i$. Такое локальное $SO(2)$ -вращение действует на реперы следующим образом:

$$\begin{pmatrix} \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \\ \mathbf{t} \end{pmatrix}_i \rightarrow e^{\Delta_i T^3} \begin{pmatrix} \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \\ \mathbf{t} \end{pmatrix}_i = \begin{pmatrix} \cos \Delta_i & \sin \Delta_i & 0 \\ -\sin \Delta_i & \cos \Delta_i & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{n} \\ \mathbf{b} \\ \mathbf{t} \end{pmatrix}_i. \quad (60)$$

Здесь Δ_i – угол вращения в вершине i , и мы ввели $SO(3)$ -генераторы (30). Это приводит к следующему преобразованию углов связи и кручения (31), (32):

$$\kappa_i T^2 \rightarrow e^{\Delta_i T^3} (\kappa_i T^2) e^{-\Delta_i T^3}, \quad (61)$$

$$\tau_i \rightarrow \tau_i + \Delta_{i-1} - \Delta_i. \quad (62)$$

Поскольку $\mathbf{t}_i$ не меняется под воздействием преобразования (60), такое преобразование переменных (κ_i, τ_i) не влияет на геометрию дискретной струны.

Априори основной диапазон углов связи есть $\kappa_i \in [0, \pi]$, а диапазон углов кручения есть $\tau_i \in [-\pi, \pi)$. Таким образом, определим (κ_i, τ_i) как канонические широту и долготу на двумерной сфере $\mathbb{S}^2$. Как и в непрерывном случае, полезно расширить диапазон изменения κ_i на отрицательные значения $\kappa_i \in [-\pi, \pi] \pmod{2\pi}$. Как и в соотношении (50), такое двукратное покрытие сферы $\mathbb{S}^2$ мы заменим на дискретную $\mathbb{Z}_2$ -симметрию:

$$\tau_i \rightarrow \tau_i - \pi, \quad \kappa_k \rightarrow -\kappa_k \quad \text{при всех} \quad k \geq i. \quad (63)$$

Отметим, что это специальный случай преобразований (61), (62), в котором

$$\Delta_k = \begin{cases} \pi, & k \geq i+1, \\ 0, & k < i+1. \end{cases}$$

13. ДИСКРЕТИЗИРОВАННАЯ ЭНЕРГИЯ

Согласно уравнению (58) углы связи и кручения являются естественными переменными при построении энергетической функции для дискретных кусочно-линейных струн. Аналогично непрерывному случаю энергия должна быть инвариантна относительно локальных $SO(2)$ -вращений репера (61), (62). Рассмотрим общую энергетическую функцию $H(\kappa, \tau)$, инвариантную относительно группы $SO(2)$. Предположим, что $H(\kappa, \tau)$ имеет экстремум при значениях углов связи и кручения $\kappa_i = \kappa_{i0}$ и $\tau_i = \tau_{i0}$. Введем (малые) деформации

$$\Delta\kappa_i = \kappa_i - \kappa_{i0}, \quad \Delta\tau_i = \tau_i - \tau_{i0}$$

и разложим энергию в окрестности экстремума:

$$\begin{aligned} H(\kappa_i, \tau_i) = & H(\kappa_{i0}, \tau_{i0}) + \sum_k \left\{ \frac{\partial H}{\partial \kappa_k} \Delta\kappa_k + \frac{\partial H}{\partial \tau_k} \Delta\tau_k \right\} + \\ & + \sum_{k,l} \left\{ \frac{1}{2} \frac{\partial^2 H}{\partial \kappa_k \partial \kappa_l} \Delta\kappa_k \Delta\kappa_l + \frac{\partial^2 H}{\partial \kappa_k \partial \tau_l} \Delta\kappa_k \Delta\tau_l + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 H}{\partial \tau_k \partial \tau_l} \Delta\tau_k \Delta\tau_l \right\} + O(\Delta^3). \end{aligned} \quad (64)$$

Первый член определяет энергию в точке экстремума. Точка (κ_{i0}, τ_{i0}) является экстремумом, поэтому каждое слагаемое в первой сумме равно нулю. Далее, вспомним, что энергия и, следовательно, ее разложение (64) зависят от κ_i и τ_i только $SO(2)$ -калибровочно-инвариантным образом. Соответственно, главный нетривиальный порядок разложения должен совпадать с дискретизованной версией энергетической функции (44). Переименуем величины $\Delta\kappa$ и $\Delta\tau$ как κ и τ и отождествим их с геометрически определенными углами связи и кручения, показанными на рис. 4. Повторяя шаги от формулы (3) к (5), с точностью до общего нормировочного множителя получим

$$H(\kappa, \tau) = \sum_{i=1}^{N-1} (\kappa_{i+1} - \kappa_i)^2 + \sum_{i=1}^N \left\{ \lambda(\kappa_i^2 - m^2)^2 + \frac{d}{2} \kappa_i^2 \tau_i^2 - b \kappa_i^2 \tau_i - a \tau_i + \frac{c}{2} \tau_i^2 \right\}. \quad (65)$$

За подробным обсуждением данного выражения мы отсылаем к статьям [9], [10]. Поскольку аргументы, приводящие к выражению (65), полностью основаны на общих принципах симметрии, которые всегда верны, итоговая формула (65) единственна при малых флуктуациях относительно заданного фона. Энергия (65) включает в себя полный набор калибровочно-инвариантных величин, выраженных через углы связи и кручения, которые появляются в главном порядке разложения по формуле Тейлора полной энергии в окрестности ее локального экстремума.

При выводе выражения (65) использовались только общие принципы. Оно описывает структуру и динамику любой кусочно-линейной многоугольной струны в главном порядке флуктуаций относительно заданного фона как экстремум свободной энергии. В частности, в случае белков любая энергетическая функция, описывающая динамику либо на уровне всех атомов, либо на грубом уровне, должна воспроизвести энергию (65) в соответствующем пределе малых флуктуаций.

Для полного описания гамильтоновой динамики нужно определить скобки Пуассона для переменных (κ_i, τ_i) . При этом можно использовать скобки, которые появляются в интегрируемой иерархии дискретного НУШ (дНУШ) [18], [19].

14. ДИСКРЕТИЗИРОВАННЫЕ РЕШЕНИЯ

Энергия (65) относится к тому типу энергетических функций, которые приводят к дНУШ [18], [19], [23]. Первый член в правой части (65) вместе с членами, зависящими от λ и d , представляет собой (примитивно) дискретизованный гамильтониан модели НУШ в переменных Хасимото. Известно, что обычное дНУШ имеет солитонные решения. Поэтому мы можем попытаться найти солитонные решения для гамильтониана (65).

Как и в (46), сначала исключим угол кручения:

$$\tau_i[\kappa] = \frac{a + b\kappa_i^2}{c + d\kappa_i^2} = a \frac{1 + \hat{b}\kappa_i^2}{\hat{c} + d\kappa_i^2} \equiv a\hat{\tau}_i[\kappa]. \quad (66)$$

Тогда для углов связи имеем

$$\kappa_{i+1} = 2\kappa_i - \kappa_{i-1} + \frac{dV[\kappa]}{d\kappa_i^2} \kappa_i, \quad i = 1, \dots, N, \quad (67)$$

где мы положили $\kappa_0 = \kappa_{N+1} = 0$, а потенциал $V[\kappa]$ задан выражением (49). Это уравнение представляет собой деформацию общепринятого дНУШ, оно заведомо неинтегрируемо. Чтобы найти численное решение, преобразуем (67) в следующее итерационное уравнение [30], [31]:

$$\kappa_i^{(n+1)} = \kappa_i^{(n)} - \epsilon \{ \kappa_i^{(n)} V'[\kappa_i^{(n)}] - (\kappa_{i+1}^{(n)} - 2\kappa_i^{(n)} + \kappa_{i-1}^{(n)}) \}. \quad (68)$$

Здесь $\{\kappa_i^{(n)}\}_{i \in \mathbb{N}}$ означает n -ю итерацию начальной конфигурации $\{\kappa_i^{(0)}\}_{i \in \mathbb{N}}$, а параметр ϵ – некоторая достаточно малая произвольная числовая константа; часто полагают $\epsilon = 0.01$. Ясно, что неподвижная точка уравнения (68) является решением уравнения (67). Если численно получена неподвижная точка, то можно найти соответствующие углы кручения из соотношения (66). Затем мы получаем реперы, используя уравнение (58) и строим дискретную струну с помощью формулы (59).

В настоящее время мы ничего не знаем об аналитических представлениях солитонного решения уравнения (67). Но мы нашли [32]–[34], что отличное приближенное решение можно получить дискретизацией топологического солитона (43):

$$\kappa_i \approx \frac{m_1 e^{c_1(i-s)} - m_2 e^{-c_2(i-s)}}{e^{c_1(i-s)} + e^{-c_2(i-s)}}, \quad (69)$$

где c_1, c_2, m_1, m_2, s – параметры. Параметры m_1 и m_2 задают асимптотические значения величин κ_i для солитона. Следовательно, эти параметры полностью определяются характерными особенностями примыкающих к солитону структур с обычными (постоянными) углами связи и кручения: эти параметры характерны не для самого солитона, а для соседних регулярных структур. Параметр s определяет локализацию солитона вдоль струны. Нам остаются два специфических петлевых параметра c_1 и c_2 . Значения этих параметров определяют длину профиля угла связи, который описывает солитон.

Что касается угла кручения, в формулы (66) входит один параметр a , который мы вынесли как общий относительный масштаб вкладов в энергию от углов связи и кручения. Далее, есть три дополнительных параметра $b/a, c/a, d/a$ в множителе $\hat{\tau}[\kappa]$.

Два из них снова определяются характерными особенностями регулярных структур, примыкающих к солитону. Будучи таковыми, эти параметры не характерны для солитона. Единственный оставшийся параметр определяет масштаб флуктуаций угла кручения.

Профиль (69) является трансляционно-инвариантным. Но на решетке трансляционная инвариантность обычно разрушается барьером Пайерлса–Набарро [35]: при движении солитона вдоль остова решетки вслед за ним испускаются волны квазичастиц. Эти волны уносят кинетическую энергию солитона и заставляют его замедляться. В конце концов солитон оказывается прижатым к какой-нибудь стороне остова и становится неспособным к передвижению.

Если профиль солитона (κ_i, τ_i) известен, из уравнений (58), (59) можно получить соответствующую струну в дискретном пространстве. Для белкового остова, изображенного на рис. 3, 4, где вершины $\mathbf{r}_i$ совпадают с положениями скелетных атомов $\text{C}\alpha$, мы используем в уравнении (59) значение $|\mathbf{r}_{i+1} - \mathbf{r}_i| = 3.8 \text{ \AA}$ для расстояния между соседними вершинами. Единственным исключением является цис-пролин, для которого нужно использовать расстояние $2.8 \text{ \AA}$; это встречается очень редко. Также на наши расчеты следует наложить пространственное условие, чтобы избежать самопересечения остова, условие самоизбегания [36]

$$|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_k| > 3.8 \text{ \AA} \quad \text{при} \quad |i - k| \geq 2. \quad (70)$$

В областях, примыкающих к солитону, величины κ_i, τ_i постоянны. Для белка эти области соответствуют стандартным регулярным вторичным структурам. Например, для стандартной α -спирали

$$\kappa \approx \frac{\pi}{2}, \quad \tau \approx 1, \quad (71)$$

а для стандартной β -нити

$$\kappa \approx 1, \quad \tau \approx \pi. \quad (72)$$

Аналогично, все другие известные вторичные структуры, такие как 3/10-спирали, левовинтовые спирали и т. д., описываются конкретными постоянными значениями κ_i и τ_i . Белковые петли представляют собой области, которые описываются солитоном как таковым. Солитоны дают интерполяцию между регулярными структурами, вдоль белковой петли значения величин κ_i, τ_i изменяются.

Наконец, в случае супервторичной структуры гамильтониан (65) нужно понимать как внутреннюю свободную энергию Ландау на фоне регулярных вторичных структур с постоянными κ_i и τ_i .

15. БЕЛКИ И ДИРАКОВСКАЯ ПРОБЛЕМА ЖИЗНИ

Белки – чувствительные наномасштабные машины. Как и для других высокоточных машин, способ их функционирования может быть очень чувствительным к их конфигурации. Проблема укладки белка впервые была поставлена примерно 50 лет назад, и с тех пор возникло много различных ее воплощений [37]–[39]. Эта проблема стоит в течение длительного времени как одна из наиболее важных нерешенных научных проблем, она нацелена на объяснение того, что такое жизнь.

В качестве Сампо¹⁾ могла бы выступить теоретическая и вычислительная конструкция, предсказывающая форму и описывающая динамику белка в его биологическом окружении. Масштаб, сложность и престиж этого амбициозного начинания чрезвычайны: существуют примерно 25 миллионов белков, идентифицированных в последовательности ДНК. Но до сих пор структура только примерно 100 тысяч из них была экспериментально определена [40]. Средняя цена определения структуры с помощью рентгеновской кристаллографии составляет около \$ 100 000, а кристаллизация белка иногда может занять годы, если вообще возможна. Едва ли можно ожидать, что структуры, состоящие из намного более длинных последовательностей, могут быть когда-либо определены с помощью имеющейся в настоящее время экспериментальной техники. Поэтому развитие точного и надежного теоретического и вычислительного подхода является центральным пунктом для возможности понять белки, решить проблему жизни.

Более того, считается, что неправильная укладка является общей причиной потери белком своих функций. Неправильно уложенные белки могут быть опасны и даже смертельны для биологического организма. Например, нейродегенеративные заболевания, такие как болезни Альцгеймера и Паркинсона, диабет второго типа и многие формы рака – все они вызваны неправильной укладкой соответствующих белков. В то же время способность выявить контролируемые неправильные укладки белка может позволить нам вступить в поединок с вирусными заболеваниями, такими как ВИЧ и коронавирусы (атипичная пневмония), для которых в настоящее время не существует эффективных методов лечения. В конечном итоге контролируемая неправильная укладка может даже распахнуть дверь новому поколению антибактериальных препаратов молекулярного уровня, которые смогут нейтрализовать возникающую в процессе эволюции устойчивость вирусов, делающую неэффективными многие современные антибиотики.

Разумеется, существует очень много вполне разумных причин, чтобы обратиться к третьей проблеме Дирака.

16. ТОСКА О СКОРОСТИ ЖИЗНИ

Одна из целей молекулярной динамики (МД) всех атомов – дать описание укладки белка и его динамику исходя из первоначальных принципов. МД использует точно настроенные силовые поля, такие как CHARMM [41] и AMBER [42], которые претендуют на моделирование всех известных (полу)классических взаимодействий между атомами как в белке, так и в окружающем растворителе (в воде). Уравнения движения Ньютона вводятся для абсолютно всех атомов включая атомы растворителя. Уравнения интегрируются численно с шагом по времени, примерно равным фемтосекунде, что является характерным масштабом времени вибраций пептидных связей. При использовании специально сконструированного суперкомпьютера, такого как Anton [43], [44], и программ с распределенной памятью, подобных описанной в работе [45], самое быстрое моделирование МД может достичь нескольких микросекунд времени укладки in-vivo за один день численного эксперимента [44].

¹⁾Сампо (фин. Sampon) – в карело-финской мифологии единственный в своем роде чудо-предмет, обладающий магической силой, являющийся источником счастья, благополучия и изобилия.

Это позволяет моделировать относительно короткие и очень быстрые укладки таких белков, как вилиновая головка (HP35) и белок λ -репрессора номер 1LMB в базе данных белков PDB (Protein Data Bank) [40], вплоть до временного интервала, необходимого для укладки этих белков.

Но большинство белков значительно длиннее и укладываются в течение гораздо больших промежутков времени. Например, миоглобин – белок, описанный во всех учебниках по биохимии – имеет 154 остатка и укладывается в течение примерно 2.5 сек. [46]. Таким образом, если производить расчеты с наивысшей скоростью (расчитывая несколько микросекунд в день), то компьютеру Anton потребовалось бы более 1000 лет, чтобы смоделировать укладку миоглобина [44]. При этом Anton является, безусловно, самым быстрым из всех компьютеров, когда-либо специально сконструированных для расчетов МД. Соответственно, нам нужно увеличить компьютерную скорость примерно в 10^{11} раз, прежде чем станет возможным осуществить компьютерное моделирование МД белков, подобных миоглобину, со скоростью жизни, и это при условии отсутствия настоящей необходимости существенно увеличить число вовлеченных атомов. Очевидно, что темпы создания процессоров со все более растущей тактовой частотой замедляются. Как следствие, моделирование долговременной динамики белков со скоростью жизни с использованием МД всех атомов не кажется реалистичным в обозримом будущем.

Кроме того, по-видимому, имеющиеся в настоящее время компьютеры не в состоянии обработать достаточно большое количество индивидуальных атомов. Как следствие, вместо учета динамики всех атомов, в явных и эффективных методах следует выделять динамику только нескольких существенных ингредиентов. Важным примером является кислотность в случае чистой воды. Нужный уровень кислотности является решающим фактором для многочисленных биологических процессов. Иногда даже незначительное смещение кислотности приводит к важным изменениям в структуре и функции белка. Хорошим примером является амилин [47]. Это короткий полипептидный гормон, который связан с возникновением диабета второго типа. Многое еще нужно сделать для понимания функционирования амилина. Чтобы всесторонне моделировать его свойства на компьютере, нужно численно воспроизвести модель амилина как внутри гранул β -клетки поджелудочной железы, где $\text{pH} \approx 5.5$, так и во внеклеточной области, где $\text{pH} \approx 7.4$ и где возникает амилоидоз, вызывающий болезнь; плюс внутри клеточной мембраны. По-видимому, структура амилина сильно различается в двух средах с различным содержанием pH . Предположим, что для изучения этого различия, используя моделирование с учетом всех атомов, мы взяли 10^9 молекул воды, а это на 4–5 порядков больше, чем возможно в настоящее время даже при использовании суперкомпьютера Anton. Однако это дает запас всего лишь в несколько десятков ионов водорода для моделирования физиологического значения $\text{pH} \approx 7.4$ на уровне описания всех атомов. Этого едва ли достаточно. Что касается кислотности, то современный метод описания всех атомов далек от реальности.

Подводя итог, мы осмелимся предположить, что для реального плодотворного и аккуратного описания укладки белков со скоростью жизни с помощью моделирования динамики всех атомов необходимо увеличение скорости компьютерных вычислений примерно на 15 порядков или даже больше. Это огромное число, очевидно, сравнимое или даже превосходящее совместный национальный долг США и стран

Европейского союза в рублях. С этой точки зрения, проблема укладки белка среди выдающихся нерешенных научных проблем кажется на долгое время обреченной на неудачу. Однако эта огромная брешь между скоростью жизни и доступной скоростью компьютерного моделирования является также отличной перспективой. Для всего человечества Земли имеется простор развития альтернативных эффективных вычислительных подходов. С этой целью создаются различные грубые модели. Например, исключаются вклады в силовые поля всех атомов, которые предполагаются менее значимыми. Также используется упрощенная геометрия. Так, силовое поле UNRES [48] предоставляет очень обстоятельную и точно настроенную грубую потенциальную энергию с 15 различными членами в сочетании с упрощенной геометрией. Современное “огрубление” может увеличить возможности моделирования МД всех атомов примерно на 4–5 порядков. Этот существенный успех огрубления вызывает вопрос, что же вносит действительно важный вклад в функцию свободной энергии?

Отметим также существование чрезвычайно упрощенных подходов, таких как модель из работы [49] и ее варианты. В модели этого типа функция энергии строится на основе знания положения всех атомов и естественных связей в интересующем нас белке. Существует столько же или даже больше параметров, сколько атомных координат. Как следствие, эти подходы не имеют какой-либо предсказательной силы для реализации естественной укладки. Но все же они могут быть полезными, например, для изучения того, каким образом могла бы происходить укладка.

Кроме того, существует ряд весьма успешных нефизических подходов к проблеме укладки белка. Структурные классификационные схемы [50], [51] показывают, что, несмотря на огромное разнообразие последовательностей аминокислот, число различных укладок, наблюдаемых в структурах базы данных PDB, весьма невелико. Это эмпирическое наблюдение формирует концептуальный базис для новых методов, основанных на структурных предсказаниях [52]. Основная идея заключается в том, что мы используем для построения уложенного белка нужным образом выбранные фрагменты, найденные в тех белковых конфигурациях, которые уже установлены в базе PDB, как модульные блоки, очень похожие на кубики Лего. В настоящее время эти сравнительные методы имеют наилучшую предсказательную способность [53] для кристаллографически уложенных белковых структур. Однако отсутствие хорошо обоснованной энергетической функции препятствует их использованию при исследовании динамических задач, подобных проблеме укладки.

Наконец, что может некоторым показаться символом безысходности, упомянем и рекомендуем опыт on-line игры Foldit (<http://fold.it>). Игроки помогают ученым обнаружить и определить, как может укладываться данный белок. Лучшие игроки показывают впечатляющую способность сделать это, иногда они даже побеждают научные подходы.

17. ТЕРМОСТАТЫ

Одним из теоретических направлений, в которых, по нашему убеждению, должно произойти большое продвижение вперед, является развитие термостатов [54]. МД объединяет уравнения движения Ньютона для всех атомов, поэтому полная энергия является сохраняющейся величиной. Как следствие, МД описывает белки в микрочаноническом ансамбле. Но это не соответствует живому организму: биологическое окружение белка характеризуется постоянной температурой, сбалансированная

естественная окружающая среда проживания организма является каноническим ансамблем. Естественное состояние белка, находящегося в (локальном) термодинамическом равновесии с окружением, соответствует локальному минимуму свободной энергии Гельмгольца

$$H = E - TS, \quad (73)$$

где E – соответствующая внутренняя энергия, T – температура и S – энтропия; мы пренебрегаем объемным эффектом. Отметим, что энтропийные силы, полученные из S , являются основными для формирования белка. Для описания этого процесса *in vivo* гамильтоновы уравнения Ньютона для всех атомов нужно модифицировать так, чтобы имитировать постоянную температуру. Для этой цели были созданы разнообразные термостаты. Они упрощают МД-моделирование укладки белка, в основном при стационарных неравновесных условиях. Построение чисто гамильтонова термостата, который одновременно воспроизводит бы канонический ансамбль исходной системы и позволял бы осуществить эффективную компьютерную дискретизацию для быстрых и надежных расчетов, остается затруднительной проблемой.

Термостатирование часто предполагает преобразование уравнений Ньютона для всех атомов в уравнение Ланжевена. Однако такое уравнение недетерминировано, и в нем отсутствует необратимость времени, при этом теряется изначальное намерение рассматривать проблему в рамках гамильтонова формализма. К сожалению, оказалось невозможным создание канонического термостатического гамильтониана, который имел бы конечное число термостатических переменных и несингулярный потенциал. Возможно, наиболее распространенным каноническим термостатом при МД-моделировании укладки белка является термостат Носе и Гувера [55], [56]. Этот термостат в своей простейшей реализации имеет гамильтонов характер, несмотря на сингулярность. Фазовое пространство всех атомов расширяется на одну “призрачную” частицу с логарифмически расходящимся потенциалом, ее роль – создать температуру для всех остальных.

Рассмотрим термостатическое обобщение гамильтониана (42)

$$S = \int_{-\infty}^{\infty} dt \left\{ \frac{1}{2} q^2 \kappa_t^2 + V[\kappa] + \frac{1}{2} q_t^2 + T \ln q \right\}. \quad (74)$$

Предположим, что $V[\kappa]$ имеет профиль типа двойной ямы. Если $q(t) = 1$, то S можно понимать как евклидово действие, зависящее от κ . Переменная q родственна термостату Носе–Гувера, при этом κ – единственная общая координата термостатированной системы.

Ограниченность величины (74) является обязательной, поэтому ограниченной будет и квазиклассическая амплитуда координаты κ , необходимая для перехода через потенциальный барьер между двумя отдельными минимумами потенциала $V[\kappa]$. Интересно узнать, как влияет термостат q на амплитуду пересечения барьера. Уравнения движения таковы:

$$q^2 \kappa_{tt} = V_\kappa - 2qq_t \kappa_t \simeq V_\kappa - \gamma \kappa_t, \quad (75)$$

$$qq_{tt} = q^2 \kappa_t^2 + T. \quad (76)$$

Отметим, что связь между κ и термостатической переменной $q(t)$ приводит к эффективному коэффициенту $\gamma(t)$, подобному трению. В отсутствие q будем предполагать,

что уравнение (75) обладает решением в виде инстантона с конечным действием, т. е. с профилем, похожим на (43). Интересно узнать, существует ли для гамильтониана (74) инстантон с конечным действием и в присутствии термостата. Пусть

$$\kappa(t) \xrightarrow{t \rightarrow \pm\infty} \kappa_{\pm},$$

где $\kappa_{\pm}$ — значения координаты κ на противоположных сторонах потенциального барьера. Тогда для конечного действия получим структуру Гиббса

$$q(t) \xrightarrow{t \rightarrow \pm\infty} q_{\pm} = e^{-V[\kappa_{\pm}]/T}. \quad (77)$$

Это говорит о том, что параметр T похож на температуру, если он принимает положительные значения. Проинтегрируем уравнение (76):

$$\int_{-\infty}^{\infty} dt (q_t^2 + q^2 \kappa_t^2) = - \int_{-\infty}^{\infty} dt T. \quad (78)$$

Для ограниченного евклидова действия (74) интеграл в левой части последнего равенства ограничен. Поскольку он неотрицателен, температура T , если она действительно положительна, должна стремиться к нулю. Для ограниченного значения S установлено, что $q(t)$ нельзя рассматривать как переменную, приводящую к уравнению движения, это всего лишь фиксированное фоновое поле с фиксированным профилем и без динамики. Чтобы инстантон продолжал существовать, любое динамическое термостатическое поле $q(t)$ должно стать полностью несвязанным.

Мы приходим к выводу, что термостатирование следует делать с осторожностью. Поспешное термостатирование может исказить невозмущенную структуру даже до такой степени, что солитоноподобные конфигурации полностью исчезнут. Это было бы трагедией. Мы приступаем к обсуждению того, что топологические солитоны представляют собой модульные строительные блоки, каковыми являются свернутые белки.

18. СОЛИТОНЫ И БЕЛКИ

Различные классификационные схемы, такие как CATN и SCOP [50], [51], показывают, что уложенные белки имеют модульное строение. Новые топологии редки до такой степени, что некоторые авторы считают уже известными большинство модульных блоков [57], [58]. Это сходство в архитектуре белков является очевидным проявлением того, что укладка белка подчиняется универсальному структурному принципу самоорганизации.

Мы утверждаем, что солитон дНУШ является “главным возничим”. Действительно, было показано, что свыше 92% всех C α -остатков белков из базы PDB можно описать с помощью двухсот различных параметризаций дискретизованного кинка НУШ (69) с высокой точностью: квадратный корень из среднеквадратичного расстояния (root-mean-square-distance, RMSD) между известной конфигурацией и кинковым приближением не превышает 0.5 Å [34]. Таким образом, мы начинаем описание блоков модульной структуры белков, используя различные параметризации профиля солитона дНУШ, который задается уравнениями (68), (66), (58) и (59).

Рис. 5. Спектры угла связи κ и угла кручения τ для λ -репрессора 1LMB; индексация соответствует базе PDB.

Используя координаты атомов $C\alpha$ для заданного белка из базы PDB, вычислим углы связи и кручения остова. Для этого сначала фиксируем $\mathbb{Z}_2$ -калибровку в (63) так, чтобы все углы связей принимали положительные значения. Общий профиль состоит из набора координат κ_i , лежащих обычно в интервале $1 \lesssim \kappa_i \lesssim \pi/2$, причем верхнее значение определяется пространственными ограничениями. Значения углов кручения τ_i разбросаны гораздо сильнее, они прыгают по всему интервалу $[-\pi, +\pi]$. На рис. 5 в качестве примера показан спектр значений (κ_i, τ_i) в случае белка λ -репрессора, имеющего код 1LMB в базе PDB. Такой спектр вполне типичен для конфигурации из базы PDB.

Остов атомов $C\alpha$ в белке является кусочно-линейным, спектр углов (κ_i, τ_i) дискретный. Общий бифуркационный анализ, проведенный в разделах 10 и 11, относится к непрерывной струне, имеющей дифференцируемые кривизну и кручение. Поэтому нужно расширить полученные общие результаты на частный случай кусочно-линейной струны. Мы продолжаем интерпретировать изменение знака τ_i в терминах точки уплощения. Это указывает на то, что существует перестройка точки перегиба. Поэтому мы применим ряд $\mathbb{Z}_2$ -калибровочных преобразований (63) вблизи предполагаемых точек уплощения, в которых τ_i меняет знак или, в противном случае, не определена, чтобы найти предполагаемый многосолитонный профиль κ_i . Например, в случае белка 1LMB существуют четыре области с нерегулярным профилем τ_i . Правильно выбирая $\mathbb{Z}_2$ -калибровочные преобразования (см. рис. 6), мы определим семь различных солитонов (69). Ясно, что каждый из солитонных про-

Рис. 6. $\mathbb{Z}_2$ -калибровочные преобразования спектров угла связи κ и угла кручения τ для λ -репрессора 1LMB; индексация соответствует базе PDB.

филей сопровождается предполагаемой точкой уплощения; отметим многозначность значений τ_i . Общие соображения разделов 10 и 11, хотя и развиты для случая непрерывных струн, во многом применимы к анализу дискретного профиля общего положения для атомов Ca белка. Мы приходим к выводу, что укладка белка происходит из-за перестроек точки перегиба и точки уплощения. Эти бифуркации деформируют Ca -остов и создают вдоль него солитон дНУШ.

Для нашего примера белка 1LMB семь солитонных профилей, подверженных $\mathbb{Z}_2$ -калибровочным преобразованиям, создают фон, вокруг которого мы проведем разложение (64), (65). С этой целью мы сначала сформируем энергетическую функцию для описания фона. На практике это осуществляется за счет требования, чтобы фиксированная точка итерационного уравнения (68) моделировала Ca -остов в виде многосолитонного решения дНУШ с заданной точностью. Мы разработали программу GaugeIT, в которой $\mathbb{Z}_2$ -калибровочные преобразования применяются для определения фона, и программу PropoUI для формирования энергетической функции такой, что ее экстремум моделирует фон в виде мультисолитона. Описание программ можно найти по адресу <http://www.folding-protein.org>.

В случае белка, структура которого в базе PDB определена с ультравысоким разрешением (обычно менее $1.0 \text{ \AA}$), программа PropoUI обычным способом строит многосолитонное решение, описывающее Ca -остов с точностью, сравнимой с экспериментальной; последнюю можно оценить из В-факторов, используя формулу Дебая–Уоллера. Она связывает экспериментальный В-фактор со среднеквадратичным

флуктуационным отклонением положения атомов $C\alpha$:

$$\sqrt{\langle \mathbf{x}^2 \rangle} \approx \sqrt{\frac{B}{8\pi^2}}. \quad (79)$$

В-факторы предоставлены в базе PDB. На рис. 7 сопоставляются расстояние между атомами $C\alpha$ -остова и солитонным решением дНУШ, и флуктуационное расстояние, связанное с В-фактором для экспериментальной структуры 1LMB. Как показано на рис. 7, солитон дНУШ описывает остов с точностью, вполне сравнимой с экспериментальной погрешностью. Серая область вокруг солитонного профиля означает нашу наилучшую оценку меры квантово-механических нулевых колебаний. Анализируя доступные кристаллографические структуры из базы PDB, мы приходим к выводу, что квантово-механические флуктуации положений атомов $C\alpha$ не должны превышать 15 пм. Эта оценка совпадает с исторически используемым значением для граничной длины волны между рентгеновским и γ -излучением.

Расчеты, проведенные с использованием силового поля UNRES, подтверждают предположение о том, что структурная самоорганизация уложенных белков описывается солитонами. Более того, причину укладки белка можно соотнести с комбинацией перестроек точки перегиба и точки биуплощения, по крайней мере, в случае А-протеина [59].

19. УКЛАДКА СО СКОРОСТЬЮ ЖИЗНИ

По построению выражение (65) для энергии является универсальным. Это главный инфракрасный вклад в разложение (64) полной свободной энергии Гельмгольца (73) вокруг некоторого, но заранее определенного экстремума. Таким образом, выражение (65) описывает энергетический ландшафт белка не только в экстремуме, но также и в его окрестности. Разложением (65) можно воспользоваться для объяснения динамики вблизи положения равновесия, например отклика белка на флуктуации температуры и изменения внешних параметров, кислотности и др.

В частности, настоящий подход предназначен для облегчения описания динамики белка на интервалах времени, соразмерных со временами биологических процессов. Динамика усредняется по всем очень коротким масштабам осцилляций атомных уровней, вибраций и тех малых флуктуаций и деформаций положений индивидуальных атомов, которые в большей или меньшей степени не имеют отношения к способу укладки белка на биологически значимых временных интервалах.

Описывая неравновесную динамику, выберем марковский метод Монте-Карло (МК) для эволюции во времени и используем универсальное термостатное распределение вероятности (глауберова динамика) [60], [61]

$$\mathcal{P} = \frac{x}{1+x}, \quad x = e^{\Delta E/kT}. \quad (80)$$

Здесь ΔE – разница энергий между последующими шагами по времени в методе МК, которая вычисляется по формуле (65). Можно показать [62], [63], что результат моделирования методом МК с использованием формулы (80) приближается к распределению Гиббса с экспоненциальной скоростью. Следовательно, такой метод должен дать статистически осмысленное описание динамики укладки белка вблизи положения равновесия, по крайней мере, в условиях адиабатических изменений температуры.

Рис. 7. Расстояние между остовом первой цепочки 1LMB и ее аппроксимацией семисолитонным решением. Жирная линия – расстояние между солитоном и соответствующей конфигурацией из базы PDB. Серая область вокруг жирной линии отвечает нашей (по сути, квантово-механической) оценке 15 пм для флуктуационного расстояния нулевых колебаний вокруг каждого солитона. Тонкая линия – флуктуационное расстояние Дебая–Уоллера (79).

Моделируя белки вблизи положения равновесия, мы перенормируем численное значение температурного фактора kT так, чтобы он совпадал с экспериментально наблюдаемой температурой θ -точки [64]. Процедура следующая. Начнем с задания гамильтонианов (64), (65), чтобы описать данную типичную очень низкотемпературную кристаллографическую конфигурацию белка из базы PDB в виде мультисолитона. Для этого мы используем программу **Propro**, описание которой можно найти по адресу <http://www.folding-protein.org>. Построенный мультисолитон подвергнем преобразованию, моделирующему интенсивное нагревание и охлаждение. Начнем с исчезающе малого значения температуры без явных термических флуктуаций положений атомов $C\alpha$. Будем медленно повышать температуру до тех пор, пока не появится структурный переход, подобный фазовому, выше которого конфигурация становится похожей на случайное блуждание. Этот переход определяет точку перенормировки температурного фактора и происходит при температуре θ -точки. Удобным параметром порядка для определения θ -точки является усредненный по всем атомам $C\alpha$ радиус инерции [65], [66]:

$$R_g^2 = \frac{1}{2N^2} \sum_{i,j} (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2 \stackrel{N \rightarrow \infty}{\sim} R_0^2 N^{2\nu}. \quad (81)$$

Здесь ν – показатель компактности, который управляет асимптотикой уравнения (81) при больших N , а R_0 – формфактор, характеризующий эффективное расстояние между атомами $C\alpha$ в пределе больших N . Показатель компактности ν является универсальной величиной в отличие от формфактора R_0 . В принципе формфактор – это величина, которую можно вычислить, зная атомную структуру белка и окружающего растворителя.

На рис. 8 в качестве примера показано, как эволюционирует величина RMSD между положениями атомов $C\alpha$ миоглобиновой структуры номер 1ABS из базы PDB, полученной с помощью рентгеновской кристаллографии, и мультисолитонным приближением этой структуры, построенным по формулам (64), (65), при увеличении и уменьшении температуры. В этих расчетах мы сначала нагрели мультисолитон, подвергли его термической обработке в θ -режиме, затем остудили его снова до низких значений температур, при которых сохраняется только очень слабое тепловое движение.

Вообще говоря, в случае белков с четко выраженным естественным состоянием, таких как миоглобин и λ -репрессор, которые были рассмотрены в качестве примеров, изначальная конфигурация восстанавливается с очень высокой точностью, как видно из рис. 8. Но для белков, которые внутренне разупорядочены, например для амилина, описанного нами в разделе 16, это не так. Для внутренне разупорядоченных белков обычно строится сложный конформационный ландшафт в пределе низкой температуры.

В случае миоглобина, когда мы начинаем со случайной конфигурации выше температуры θ -точки, скажем, 380 К, как на рис. 8, естественное состояние достигается в более чем 99% смоделированных охлаждений в течение 3.5 с при использовании одного процессора серии MacBook Air. Этот результат можно сопоставить с экспериментально измеренным временем укладки *in vivo*, которое составляет 2.5 с [46]. Таким образом, описывая белки в виде мультисолитонов, вполне возможно достичь

Рис. 8. Эволюция RMSD между остовом миоглобина номер 1ABS из базы PDB и мультисолитонной конфигурацией, полученной в результате моделирования. Центральная линия представляет собой усреднение по 1000 симуляциям, а окружающая серая область показывает размер одного среднеквадратичного флуктуационного отклонения. Вдоль верхней оси температура преобразована в градусы Кельвина с использованием описанной в работе [67] процедуры перенормировки.

скорости жизни, используя доступный в наше время стандартный ноутбук, и даже превзойти ее при наличии хорошего компьютера.

20. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Формирование белка представляет собой сложное физическое явление, включающее в себя массу различных временных и пространственных масштабов. В частности, существует много высокоэнергетических барьеров, которые белок должен суметь преодолеть в процессе развития от разупорядоченной струны до своей естественной укладки. Это заставляет взаимодействовать тысячи атомов в течение довольно длинных интервалов времени, чтобы происходили сложные совокупные многомoleкулярные движения и структура могла преодолевать различные крутые барьеры и препятствия. Эти препятствия, которые появляются из-за различных масштабов и разнообразных структур, создают основные труднопроходимые места при любом подходе к проблеме укладки белка, основанном на описании динамики

всех атомов. Как следствие, подробное МД-моделирование всего процесса укладки остается огромной проблемой. Но, казалось бы, парадоксальным образом [68] белки успешно укладываются в громадном количестве наших клеток, очень надежно и с довольно высокой скоростью.

Подобный тип кажущихся парадоксов встречается повсюду в физическом мире. Возьмем воду – как быстро она находит способ самоорганизоваться в волну. Или тайфун, который обычно появляется в атмосфере. Каждое из этих явлений вовлекает в коллективное взаимодействие огромное число компонент на атомном уровне, намного большее чем в белке. Любая попытка описания динамики всех атомов была бы нелепой. Но в каждом из этих случаев, как и в многочисленных других, имеется чрезвычайно прочная теоретическая основа: уравнение Кортевега–де Фриза со своими солитонными решениями в первом случае и вихри уравнения Навье–Стокса во втором. Почему бы не попытаться применить подобный подход к структурной самоорганизации и в случае белков?

Благодарности. Я признателен Людвигу Фаддееву за нашу продолжающуюся дружбу и научное сотрудничество, которое охватывает более 25 лет. Большинство результатов, представленных в этой статье, основывается, по крайней мере, косвенно, на нашей совместной работе. Все сделанное – это описание того, чему я научился, работая с ним. Людвиг знаком с искусством жить полной жизнью и наслаждаться ею на полной скорости, иногда едва касаясь тормозов (см. благодарность в работе [15]). Я хочу поблагодарить С. Чена, М. Чернодуба, У. Даниелсона, М.-Л. Ге, Дж. Хе, К. Хинсена, Ю. Хоу, С. Ху, Н. Илиеву, Т. Иоанниду, Ю. Жанга, Д. Джина, Г. Кнеллера, А. Крохотина, Ж. Лиу, А. Ливо, М. Лундгрена, Г. Майсурадзе, Н. Молкентина, К. Нгу-Йена, М. Николиса, К. Пенга, Х. Шерагу, Ф. Ша, А. Сиерадзана, А. Синелкову, М. Улыбышева и многих других за многочисленные обсуждения различных аспектов описанного здесь исследования. Я благодарен поддержке Region Centre Recherche d'Initiative Academique, Sino–French Cai Yuanpei Exchange Program (Partenariat Hubert Curien), Vetenskapsrådet, Carl Trygger's Stiftelse för vetenskaplig forskning и Qian Ren Grant (BIT).

Список литературы

- [1] J. E. Cohen, *PLoS Biology*, **2**:12 (2004), e439, 7 pp.
- [2] P. A. M. Dirac, *Proc. Roy. Soc. London Ser. A*, **133**:821 (1931), 60–72.
- [3] Л. Д. Фаддеев, А. А. Славнов, *Введение в квантовую теорию калибровочных полей*, Наука, М., 1988.
- [4] L. P. Kadanoff, *Physics*, **2**:6 (1966), 263–272.
- [5] K. G. Wilson, *Phys. Rev. B*, **4**:9 (1971), 3174–3183.
- [6] M. N. Chernodub, L. D. Faddeev, A. J. Niemi, *JHEP*, **12** (2008), 014, 13 pp., arXiv: 0804.1544.
- [7] F. Frenet, *J. de Math.*, **17** (1852), 437–447.
- [8] A. J. Niemi, *Phys. Rev. D*, **67**:10 (2003), 106004, 3 pp.
- [9] S. Hu, Y. Jiang, A. J. Niemi, *Phys. Rev. D*, **87**:10 (2013), 105011, 18 pp.
- [10] T. Ioannidou, Y. Jiang, A. J. Niemi, *Phys. Rev. D*, **90**:2 (2014), 025012, 30 pp., arXiv: 1403.4401.
- [11] R. L. Bishop, *Amer. Math. Monthly*, **82**:3 (1975), 246–251.
- [12] A. J. Hanson, *Visualizing Quaternions*, The Morgan Kaufmann Series in Interactive 3D Technology, Elsevier, London, 2006.

- [13] L. Faddeev, A. J. Niemi, *Phys. Rev. Lett.*, **82**:8 (1998), 1624–1627.
- [14] L. Faddeev, A. J. Niemi, *Phys. Lett. B*, **449**:3–4 (1999), 214–218.
- [15] L. Faddeev, A. J. Niemi, *Phys. Lett. B*, **464**:1–2 (1999), 90–93.
- [16] L. Faddeev, A. J. Niemi, *Nucl. Phys. B*, **776**:1 (2007), 38–65.
- [17] H. Hasimoto, *J. Fluid. Mech.*, **51**:3 (1972), 477–485.
- [18] Л. Д. Фаддеев, Л. А. Тахтаджян, *Гамильтонов подход в теории солитонов*, Наука, М., 1986.
- [19] M. J. Ablowitz, B. Prinari, A. D. Trubatch, *Discrete and Continuous Nonlinear Schrödinger Systems*, London Mathematical Society Lecture Note Series, **302**, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 2003.
- [20] A. M. Polyakov, *Nucl. Phys. B*, **268**:2 (1986), 406–412.
- [21] O. Kratky, G. Porod, *Rec. Trav. Chim.*, **68** (1949), 1106–1122.
- [22] N. Manton, P. Sutcliffe, *Topological Solitons*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 2004.
- [23] P. G. Kevrekidis, *The Discrete Nonlinear Schrödinger Equation: Mathematical Analysis, Numerical Computations and Physical Perspectives*, Springer, Berlin, 2009.
- [24] S. Hu, M. Lundgren, A. J. Niemi, *Phys. Rev. E*, **83**:6 (2011), 061908, 13 pp.
- [25] V. I. Arnold, *Singularities of Caustics and Wave Fronts*, Kluwer, Dordrecht, 1990.
- [26] В. И. Арнольд, *УМН*, **50**:1(301) (1995), 3–68.
- [27] V. I. Arnold, *Amer. Math. Soc. Transl. Ser. 2*, **171** (1996), 11–22.
- [28] Ф. Айкарди, *Функц. анализ и его прил.*, **34**:2 (2000), 1–8.
- [29] R. Uribe-Vargas, *Enseign. Math.*, **50**:1–2 (2004), 69–101.
- [30] N. Molkenhain, S. Hu, A. J. Niemi, *Phys. Rev. Lett.*, **106**:7 (2011), 078102, 4 pp.
- [31] M. Herrmann, *Appl. Anal.*, **89**:10 (2010), 1591–1602.
- [32] M. Chernodub, S. Hu, A. J. Niemi, *Phys. Rev. E*, **82**:1 (2010), 011916, 5 pp.
- [33] S. Hu, A. Krokhotin, A. J. Niemi, X. Peng, *Phys. Rev. E*, **83**:4 (2011), 041907, 6 pp.
- [34] A. Krokhotin, A. J. Niemi, X. Peng, *Phys. Rev. E*, **85**:3 (2012), 031906, 8 pp.
- [35] A. Sieradzhan, A. J. Niemi, preprint, Uppsala Univ., Uppsala, 2014 (to appear).
- [36] U. H. Danielsson, M. Lundgren, A. J. Niemi, *Phys. Rev. E*, **82**:2 (2010), 021910, 5 pp., arXiv:0902.2920.
- [37] K. A. Dill, S. B. Ozkan, M. S. Shell, T. R. Weikl, *Ann. Rev. Biophys.*, **37** (2008), 289–316.
- [38] K. A. Dill, J. L. MacCallum, *Science*, **338**:6110 (2012), 1042–1046.
- [39] B. M. Pettitt, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **31**:9 (2013), 1024–1027.
- [40] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, *Nucl. Acids Res.*, **28**:1 (2000), 235–242.
- [41] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, **4**:2 (1983), 187–217.
- [42] J. W. Ponder, D. W. Case, *Adv. Prot. Chem.*, **66** (2003), 27–85.
- [43] K. Lindorf-Larsen, S. Piana, R. Dror, D. Shaw, *Science*, **334**:6055 (2011), 517–520.
- [44] D. P. Scarpazza, D. J. Ierardi, A. K. Lerer, K. M. Mackenzie, A. C. Pan, J. A. Bank, E. Chow, R. O. Dror, J. P. Grossman, D. Killebrew, M. A. Moraes, C. Predescu, J. K. Salmon, D. E. Shaw, “Extending the generality of molecular dynamics simulations on a special-purpose machine”, *Proceedings of the 27th IEEE International Parallel and Distributed Processing Symposium (IPDPS '13)* (Boston, MA, USA, May 20–24, 2013), IEEE Computer Society, Boston, MA, 2013, 933–945.
- [45] V. S. Pande, I. Baker, J. Chapman, S. P. Elmer, S. Khaliq, S. M. Larson, Y. M. Rhee, M. R. Shirts, C. D. Snow, E. J. Sorin, B. Zagrovic, *Biopolymers*, **68**:1 (2003), 91–109.
- [46] P. A. Jennings, P. E. Wright, *Science*, **262**:5135 (1993), 892–896.
- [47] P. Westermarck, C. Wernstedt, E. Wilander, D. W. Hayden, T. D. O’Brien, K. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**:11 (1987), 3881–3885.

- [48] A. Liwo, Y. He, H. A. Scheraga, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13** (2011), 16890–16901.
- [49] N. Gō, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, **12** (1983), 183.
- [50] T. E. Lewis, S. Addou, A. Cuff, T. Dallman, M. Dibley, O. Redfern, F. Pearl, R. Nambudiry, A. Reid, I. Sillitoe, C. Yeats, J. M. Thornton, C. A. Orengo, *Nucl. Acids Res.*, **35**:1(suppl.) (2007), D291–D297.
- [51] A. G. Murzin, S. E. Brenner, T. Hubbard, C. Chothia, *J. Mol. Biol.*, **247**:4 (1995), 536–540.
- [52] G. A. Khoury, J. Smadbeck, C. A. Kieslich, C. A. Floudas, *Trends in Biotech.*, **32**:2 (2014), 99–109.
- [53] *Protein Structure Prediction Center*, <http://www.predictioncenter.org/index.cgi>.
- [54] P. H. Hünenberger, “Thermostat algorithms for molecular dynamics simulations”, *Advanced Computer Simulation Approaches for Soft Matter Sciences I*, Advances in Polymer Science, **173**, eds. C. Holm, K. Kremer, Springer, Berlin, 2005, 105–149.
- [55] S. Nosé, *J. Chem. Phys.*, **81**:1 (1984), 511–519.
- [56] W. G. Hoover, *Phys. Rev. A*, **31**:3 (1985), 1695–1697.
- [57] S. Rackovsky, *Proteins Struct. Funct. Genet.*, **7**:4 (1990), 378–402.
- [58] J. Skolnick, A. K. Arakaki, S. Y. Lee, M. Brylinski, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**:37 (2009), 15690–15695.
- [59] A. Krokhotin, A. Liwo, G. Maisuradze, A. J. Niemi, H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.*, **140**:2 (2014), 025101.
- [60] R. J. Glauber, *J. Math. Phys.*, **4** (1963), 294–307.
- [61] A. B. Bortz, M. H. Kalos, J. L. Lebowitz, *J. Comput. Phys.*, **17**:1 (1975), 10–18.
- [62] F. Martinelli, E. Olivieri, *Commun. Math. Phys.*, **161**:3 (1994), 447–486.
- [63] F. Martinelli, E. Olivieri, *Commun. Math. Phys.*, **161**:3 (1994), 487–514.
- [64] A. Krokhotin, M. Lundgren, A. J. Niemi, X. Peng, *J. Phys.*, **25**:32 (2013), 325103.
- [65] П. де Жен, *Идеи скейлинга в физике полимеров*, Мир, М., 1982.
- [66] L. Schäfer, *Excluded Volume Effects in Polymer Solutions: As Explained by the Renormalization Group*, Springer, Berlin, 1999.
- [67] A. Krokhotin, A. J. Niemi, X. Peng, *J. Chem. Phys.*, **138**:17 (2013), 175101.
- [68] C. Levinthal, “How to fold graciously”, *Mössbauer Spectroscopy in Biological Systems* (Allerton House, Monticello, March 17–18, 1969), eds. J. T. P. Debrunner, J. C. M. Tsibris, E. Munck, UIP, Champaign, IL, 1969, 22–24.

Поступила в редакцию 28.06.2014