

УДК: 544.4, 577.3

Оценка времени преодоления длинного свободно-энергетического барьера

Финкельштейн А.В.*

Институт белка, Российская академия наук, Пущино, Московская область, 142290, Россия

Аннотация. В этом сообщении представлена простая, но достаточно общая аналитическая оценка характерного времени пересечения длинного, высокого и произвольно ухабистого свободно-энергетического барьера в ходе последовательной химической, биохимической или физической реакции.

Ключевые слова: свободная энергия барьера, время пересечения барьера, полимеризация, одномерная диффузия, квазистационарное приближение, обобщенное квазистационарное приближение, образование вторичной структуры, населенность промежуточных состояний.

ВВЕДЕНИЕ

Многие важные химические, биохимические и биофизические реакции, такие как образование вторичной структуры в полипептидах (рис. 1), полимеризация (рис. 2) или агрегация белков, или самоорганизация белка или РНК, включают ряд последовательных шагов, связанных с пересечением длинного свободно-энергетического барьера [1–5; 6, лекц. 8, 19–21].

В 1907 году московский ученый А. Раковский дал общее решение [7] систем кинетических уравнений, описывающих последовательные реакции (рис. 3). Оно основано на численном расчете собственных значений многомерных матриц, отвечающих таким системам уравнений.



Рис. 1. Схема изменения свободной энергии вдоль пути образования β -листа [6, лекц. 9]. Каждый поворот цепи увеличивает ее свободную энергию, так же как и первый (или отдельный) вытянутый β -участок в то время, как каждый последующий β -участок листа уменьшает его свободную энергию так, что большой β -лист стабилен.

*afinkel@vega.protres.ru

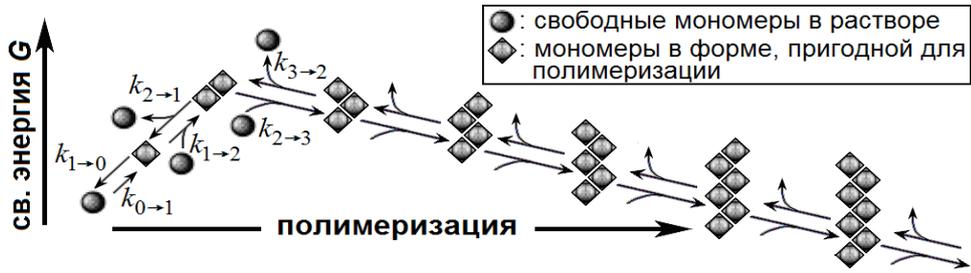


Рис. 2. Схема процесса полимеризации белков [1, 2, 5]. Форма, пригодная для полимеризации, неустойчива в отдельно взятой молекуле и в очень коротком полимере, длинные же полимеры стабильны. $k_{i \rightarrow i+1}$ – константа скорости перехода из состояния i в следующее состояние $i+1$ вдоль пути реакции ($k_{i \rightarrow i+1} \equiv ck_{i \rightarrow i+1}^0$, где c – концентрация свободных мономеров, а $k_{i \rightarrow i+1}^0$ – константа скорости бимолекулярной реакции); $k_{i+1 \rightarrow i}$ – константа скорости обратного перехода из $i+1$ в i .

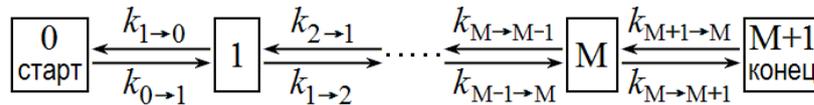


Рис. 3. Схема линейной обратимой реакции. $k_{i \rightarrow i+1}$ – константа скорости перехода из состояния i в $i+1$, а $k_{i+1 \rightarrow i}$ – перехода из $i+1$ в i . Предполагается, что G_0 , свободная энергия состояния 0 выше, чем G_{M+1} , свободная энергия состояния $M+1$.

Однако в том случае, когда свободные энергии промежуточных состояний много выше, чем свободные энергии и начального, и конечного состояний, простая оценка времени преодоления барьера может быть получена [2, 5, 8] в классическом квазистационарном («steady-state») приближении, широко используемом в химической кинетике [9; 10, гл. III (§ 2), V (§§ 2, 5)]. Так как свободные энергии G_i всех промежуточных состояний $i=1, \dots, M$ высоки, число молекул n_i в каждом из промежуточном состояний очень мало по сравнению с их числом $n_0 + n_{M+1}$ в начальном и конечном состояниях. Таким образом, n_i меняется с очень низкой скоростью по сравнению со скоростью изменения n_0 или n_{M+1} . Таким образом, в «нулевом» приближении, можно положить [9; 10, гл. V (§ 5)], что $\frac{dn_i}{dt} = 0$ для $i=1, \dots, M$ и, следовательно, скорость потока постоянна вдоль всего пути реакции:

$$-\frac{dn_0}{dt} \equiv k_{0 \rightarrow 1}n_0 - k_{1 \rightarrow 0}n_1 = k_{1 \rightarrow 2}n_1 - k_{2 \rightarrow 1}n_2 = \dots = k_{M \rightarrow M+1}n_M - k_{M+1 \rightarrow M}n_{M+1} = \frac{dn_{M+1}}{dt} \quad (1)$$

Обозначив $\frac{dn_0}{dt}$, как I , и $\frac{1}{k_{i-1 \rightarrow i}}$, как τ_i , получаем систему уравнений:

$$\begin{cases} n_0 - (k_{1 \rightarrow 0} / k_{0 \rightarrow 1})n_1 = I\tau_1, \\ \dots, \\ n_{i-1} - (k_{i \rightarrow i-1} / k_{i-1 \rightarrow i})n_i = I\tau_i, \\ \dots, \\ n_M - (k_{M+1 \rightarrow M} / k_{M \rightarrow M+1})n_{M+1} = I\tau_{M+1}. \end{cases} \quad (2)$$

Умножая уравнения с каждым τ_i ($i > 1$) на $(k_{1 \rightarrow 0} / k_{0 \rightarrow 1}) \dots (k_{i-1 \rightarrow i-2} / k_{i-2 \rightarrow i-1})$ и суммируя их, получаем:

$$n_0 - (k_{1 \rightarrow 0} / k_{0 \rightarrow 1}) \dots (k_{M+1 \rightarrow M} / k_{M \rightarrow M+1}) n_{M+1} = [\tau_1 + \dots + \tau_{M+1} (k_{1 \rightarrow 0} / k_{0 \rightarrow 1}) \dots (k_{M \rightarrow M-1} / k_{M-1 \rightarrow M})] I. \quad (3)$$

Используя известное соотношение $k_{i \rightarrow j} / k_{j \rightarrow i} = \exp \frac{G_i - G_j}{k_B T}$, следующее из того, что равновесные населенности n_i^0 и n_j^0 должны удовлетворять как кинетическому уравнению $n_i^0 k_{i \rightarrow j} = n_j^0 k_{j \rightarrow i}$, так и термодинамическому соотношению $n_i^0 / n_j^0 = \exp \left[-\frac{G_i - G_j}{k_B T} \right]$, где T – температура и k_B – постоянная Больцмана, получаем

$$n_0 - n_{M+1} \exp \frac{G_{M+1} - G_0}{k_B T} = (\tau_1 + \dots + \tau_{M+1} \exp \frac{G_M - G_0}{k_B T}) I, \quad (4)$$

откуда можно найти поток

$$I = \frac{n_0 \exp \frac{G_0}{k_B T} - n_{M+1} \exp \frac{G_{M+1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}. \quad (5)$$

Здесь член, пропорциональный n_0 , соответствует потоку от состояния 0 в $M+1$, а член, пропорциональный n_{M+1} – обратному потоку из $M+1$ в состояние 0.

Используя рекуррентии, следующие из системы (2) и уравнения (5), можно выразить через n_0 , n_{M+1} населенности всех состояний $i = 0, 1, \dots, M+1$ в ходе реакции:

$$\begin{aligned} n_i &= (k_{i-1 \rightarrow i} / k_{i \rightarrow i-1}) n_{i-1} - (k_{i-1 \rightarrow i} / k_{i \rightarrow i-1}) \tau_i I = \exp \frac{G_{i-1} - G_i}{k_B T} (n_{i-1} - \tau_i I) = \\ &= n_0 \exp \frac{G_0 - G_i}{k_B T} - I \sum_{j=1}^i \tau_j \exp \frac{G_{j-1} - G_i}{k_B T} = \\ &= \exp \frac{G_0 - G_i}{k_B T} n_0 \frac{\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}} + \exp \frac{G_{M+1} - G_i}{k_B T} n_{M+1} \frac{\sum_{j=1}^i \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}. \end{aligned} \quad (6)$$

При этом n_i может быть представлено как

$$n_i = n_i^0 \frac{\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}} + n_i^* \frac{\sum_{j=1}^i \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}, \quad (7)$$

Где $n_i^0 = n_0 \exp \frac{G_0 - G_i}{k_B T}$ – населенность состояния i , отвечающая его термодинамическому равновесию с населенностью n_0 состояния 0, а $n_i^* = n_{M+1} \exp \frac{G_{M+1} - G_i}{k_B T}$ – населенность состояния i , отвечающая его

термодинамическому равновесию с населенностью n_{M+1} состояния $M + 1$.

Однако это решение кажется не вполне корректным, так как уравнения (1) и (2) получены в предположении [9; 10, гл. V (§ 5); 11], что $\frac{dn_i}{dt} = 0$ для всех промежуточных

состояний $i = 1, \dots, M$, которое вполне корректно, только если и $\frac{dn_0}{dt} = 0$, и $\frac{dn_{M+1}}{dt} = 0$

(см. ниже), т.е. если населенности «крайних» состояний 0 и $M + 1$ каким-то искусственным образом поддерживаются постоянными. Однако, если предполагается,

что $\frac{dn_i}{dt} = 0$ для всех промежуточных состояний и только $\frac{dn_0}{dt} = -\frac{dn_{M+1}}{dt} = -I \neq 0$ (что

соответствует условию сохранения числа частиц в системе), то полученное решение содержит противоречие. В самом деле, уравнение (6) приводит к ненулевым

производным $\frac{dn_i}{dt}$ для промежуточных состояний, потому что

$$\begin{aligned} \frac{dn_i}{dt} &= \frac{dn_0}{dt} \exp \frac{G_0 - G_i}{k_B T} \cdot \frac{\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}} + \frac{dn_{M+1}}{dt} \cdot \exp \frac{G_{M+1} - G_i}{k_B T} \cdot \frac{\sum_{j=1}^i \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}} = \\ &= -I \cdot \frac{\exp \frac{G_0 + G_{M+1} - G_i}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}} \left(\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1} - G_{M+1}}{k_B T} - \sum_{j=1}^i \tau_j \exp \frac{G_{j-1} - G_0}{k_B T} \right), \end{aligned} \quad (8)$$

а значение выражения $\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1} - G_{M+1}}{k_B T} - \sum_{j=1}^i \tau_j \exp \frac{G_{j-1} - G_0}{k_B T}$ никак не может быть нулевым для более, чем одного из $i = 1, \dots, M$ промежуточных состояний.

Следовательно, необходимо рассмотреть следующее, более высокое приближение – «обобщенное квазистационарное приближение», принимающее во внимание изменение населенностей промежуточных состояний в ходе реакции и снимающее отмеченное выше противоречие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как уже было отмечено при обсуждении уравнения (5), результирующий поток I может быть представлен в виде разности двух потоков, т.е. $I = I' - I''$: «прямого» I' , идущего от 0 к $M + 1$ и «обратного» I'' , идущего от $M + 1$ к 0.

Прямой поток

$$I' = \frac{n_0 \exp \frac{G_0}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}. \quad (9)$$

соответствует первому слагаемому в уравнении (5), оно может быть получено из системы (2) с $k_{M+1 \rightarrow M} n_{M+1} = 0$, то есть соответствует необратимой реакции, показанной на рис. 4.

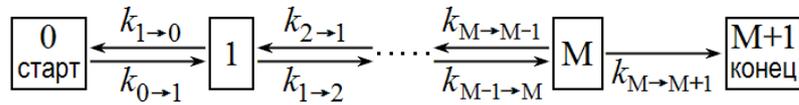


Рис. 4. Схема линейного необратимого процесса, аналогичного показанному на рис. 3, но с $k_{M+1 \rightarrow M} n_{M+1} = 0$. Поток I' идет от состояния 0 в состояние $M+1$.

Характерное время этой реакции, т.е. время, необходимое для перехода всех n_0 частиц из начального состояния 0 в $M+1$:

$$t_{0 \rightarrow \dots \rightarrow M+1} = n_0 / I' \cong \sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1} - G_0}{k_B T}. \quad (10)$$

Здесь $G_{j-1} - G_0$ – свободная энергия состояния $j-1$, отсчитанная от свободной энергии начального состояния 0. Отметим, что промежуточные состояния с высокой свободной энергией $G_{j-1} - G_0$ вносят основной вклад в величину времени перехода, а вклад состояний с низкой свободной энергией (см. правую часть рис. 1, 2) настолько мал, что им можно пренебречь.

Обратный поток

$$-I'' = - \frac{n_{M+1} \exp \frac{G_{M+1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}. \quad (11)$$

соответствует второму слагаемому в уравнении (5), оно может быть получено из системы (1) с $k_{0 \rightarrow 1} n_0 = 0$, т.е. соответствует необратимой реакции, показанной на рис. 5.

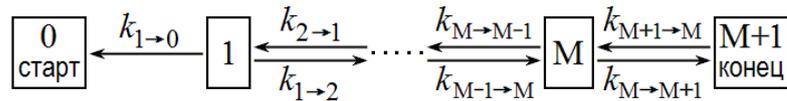


Рис. 5. Схема процесса, обратного показанному на рис. 4. Он похож на процесс, показанный на рис. 3, но с $k_{0 \rightarrow 1} = 0$. Поток I'' идет от состояния $M+1$ в состояние 0.

Характерное время этой реакции, т.е. время, необходимое для перехода n_{M+1} частиц из начального состояния $M+1$ в 0:

$$t_{M+1 \rightarrow \dots \rightarrow 0} = n_{M+1} / I'' \cong \sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1} - G_{M+1}}{k_B T} = \sum_{j=1}^{M+1} \tau_j^* \exp \frac{G_j - G_{M+1}}{k_B T}, \quad (12)$$

где $\tau_j^* \equiv 1/k_{j \rightarrow j-1} \equiv \exp \frac{G_{j-1} - G_j}{k_B T} \tau_j$ – время перехода из j в $j-1$, а $\tau_j \equiv 1/k_{j-1 \rightarrow j}$ – из $j-1$ в j .

Теперь наша цель – получить более точную оценку потоков I' и I'' . Чтобы вычислить поток I' , нужно рассмотреть систему, аналогичную (1), но с учетом не только того, что $k_{M+1 \rightarrow M} = 0$ (рис. 4), но и того, что $\frac{dn_i}{dt}$ может отличаться от нуля для промежуточных состояний $1, \dots, M$, и, следовательно, того, что поток I' может быть разным на разных ступенях реакции (рис. 6):

$$\begin{cases} k_{0 \rightarrow 1} n_0 - k_{1 \rightarrow 0} n_1 = I'_1, \\ \dots, \\ k_{i-1 \rightarrow i} n_{i-1} - k_{i \rightarrow i-1} n_i = \lambda_i I'_1, \\ \dots, \\ k_{M \rightarrow M+1} n_M - 0 = \lambda_{M+1} I'_1. \end{cases} \quad (13)$$

Здесь $I'_1 \equiv -\frac{dn_0}{dt}$, а множитель $\lambda_1 \equiv 1$. Поток $I'_{M+1} = \lambda_{M+1} I'_1$ – полный поток из системы, охватывающей состояния 0 – M в конечное состояние M + 1 (в то время как I'_1 – поток из одного начального состояния 0).

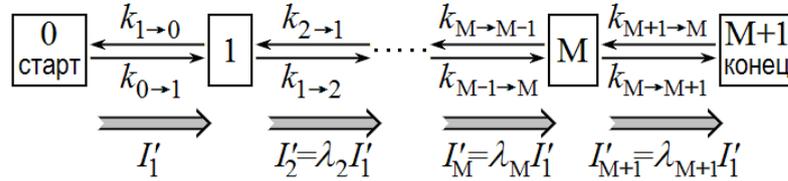


Рис. 6. Схема потока, соответствующего необратимому процессу, показанному на рис. 4, и описываемому с помощью системы (13).

Разделив каждое уравнение системы (13) на соответствующую величину $k_{i-1 \rightarrow i}$, получаем

$$\begin{cases} n_0 - (k_{1 \rightarrow 0} / k_{0 \rightarrow 1}) n_1 = \tau_1 I'_1, \\ \dots, \\ n_{i-1} - (k_{i \rightarrow i-1} / k_{i-1 \rightarrow i}) n_i = \tau_i \lambda_i I'_1, \\ \dots, \\ n_M = \tau_{M+1} \lambda_{M+1} I'_1. \end{cases} \quad (14)$$

(ср. с (2)). Теперь, умножив уравнение с каждым τ_i (где $i > 1$) на $(k_{1 \rightarrow 0} / k_{0 \rightarrow 1}) \dots (k_{i-1 \rightarrow i-2} / k_{i-2 \rightarrow i-1})$ и, суммируя их всех, получаем:

$$n_0 = [\tau_1 \lambda_1 + \dots + \tau_{M+1} \lambda_{M+1} (k_{1 \rightarrow 0} / k_{0 \rightarrow 1}) \dots (k_{M \rightarrow M-1} / k_{M-1 \rightarrow M})] I'_1 \quad (15)$$

(ср. с (4)). Таким образом,

$$I' = \frac{n_0 \exp \frac{G_0}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}, \quad (16)$$

так что более точной оценкой характерного времени реакции является

$$t_{0 \rightarrow \dots \rightarrow M+1} = n_0 / I' \cong \sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1} - G_0}{k_B T} \quad (10a)$$

(ср. с (5), (9), (10)) и населенности промежуточных состояний составляют

$$n_i = \exp \frac{G_0 - G_i}{k_B T} n_0 \frac{\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}} = n_i^0 \exp \frac{G_0 - G_i}{k_B T} n_0 \frac{\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}} \quad (17)$$

(ср. с (6), (7)).

До сих пор мы не делали никаких приближений. Теперь введем «обобщенное квазистационарное приближение», т.е. предположим, что для всех $i = 1, \dots, M$

$$\frac{d\lambda_i}{dt} = 0.$$

Без этого, мы должны были бы решать полную систему линейных дифференциальных уравнений, рассмотренных в [7; 12, гл. II, прил. 2]. Это означает постоянное «самоподобие» медленного «главного» потока (из состояния 0 в $M+1$) и пренебрежение быстрыми локальными потоками. В результате (ср. (8)),

$$\frac{dn_i}{dt} = \exp \frac{G_0 - G_i}{k_B T} \cdot \frac{dn_0}{dt} \cdot \frac{\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}} = -I'_1 \cdot \frac{n_i}{n_0}. \quad (18)$$

Система (13) и рис. 6 показывают, что $I'_i \equiv \lambda_i I'_1 = -\frac{d}{dt} \left(\sum_{j=0}^{i-1} n_j \right)$. Значит [8]

$$\lambda_i I'_1 = I'_1 \sum_{j=0}^{i-1} \frac{n_j}{n_0} \text{ или}$$

$$\lambda_i = 1 + \sum_{j=1}^{i-1} \frac{n_j}{n_0}, \quad (19)$$

т.е. λ_i растет с ростом i . Однако, поскольку каждая населенность n_j в ходе рассматриваемого процесса не превосходит термодинамически-равновесную населенность n_j^0 состояния j (см. (17)), имеем:

$$\lambda_i \leq \sum_{j=0}^{i-1} \exp \frac{n_j^0}{n_0} \equiv 1 + \sum_{j=1}^{i-1} \exp \frac{G_0 - G_j}{k_B T}. \quad (20)$$

Таким образом, все значения λ_i остаются близкими к 1, пока $\sum_{j=1}^{i-1} \exp \frac{G_0 - G_j}{k_B T} \ll 1$, т.е., пока свободные энергии всех интермедиатов $j = 1, \dots, i-1$ на много $k_B T$ выше, чем G_0 .

То же относится, конечно, к обратному потоку I'' (из $M+1$ в 0), показанному на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что оценка (10) характерного времени реакции достаточно точна, при условии, что (а) свободная энергия барьера на пути реакции высока ($\gg k_B T$), и (б) этот высокий барьер начинается сразу же за начальным состоянием 0 (рис. 1, 2).

Однако ситуация меняется, если перед барьером с высокой свободной энергией находится ряд состояний с низкой (рис. 7).

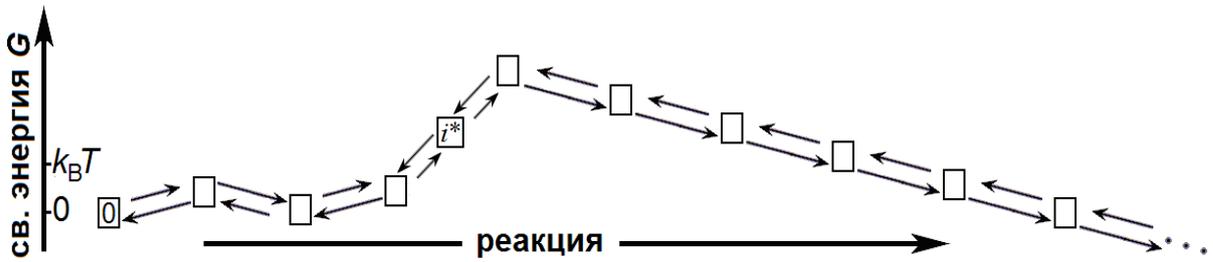


Рис. 7. Схема реакции, где состояния с низкой свободной энергией предшествуют состоянию i^* , с которого начинается высокая ($\gg k_B T$) свободная энергия барьера.

В этом случае $\lambda_i \approx \sum_{j=0}^{i-1} \exp \frac{G_0 - G_j}{k_B T}$ до значительного ($\gg k_B T$) роста свободной энергии в состоянии i^* (рис. 7). Здесь величина λ практически достигает своего максимума $\lambda_{i^*} \approx \sum_{j=0}^{i^*-1} \exp \frac{G_0 - G_j}{k_B T}$. После этого λ остается практически постоянной, т.к.

после начала высокого барьера все $\frac{n_i}{n_0}$ малы (17): вблизи верха барьера G_i высока, и $\frac{n_i}{n_0}$ не превосходит малой величины $\exp \frac{G_0 - G_i}{k_B T}$; после верха барьера (где G_i может быть

уже не столь мала) $\frac{n_i}{n_0}$ мала, т.к. именно вершина барьера обеспечивает основной вклад

в $\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}$ и, таким образом, $\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T} \ll \sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}$. Поэтому

окончательной формулой для характерного времени пересечения высокого и произвольно ухабистого свободно-энергетического барьера является

$$t_{0 \rightarrow \dots \rightarrow M+1} \approx \sum_{j=0}^{i^*-1} \exp \frac{-G_j}{k_B T} \cdot \sum_{i^*}^{M+1} \tau_j \exp \frac{G_{j-1}}{k_B T}. \quad (21)$$

(ср. с формулами (10), (10а), (20)).

Это уравнение можно обобщить, и получить оценку времени пересечения энергетического барьера в процессе одномерной диффузии. Развивая соображения, изложенные Фейнманом [13, гл. 43 (§ 5)], имеем

$$t_{\text{diff-barrier}} \approx \frac{1}{l_0} \int_0^{l^*} \exp \frac{-E(l)}{k_B T} dl \cdot \frac{1}{|\bar{v}|} \int_{l^*}^{l^{**}} \exp \frac{E(l)}{k_B T} dl, \quad (22)$$

где $E(l)$ – потенциальная энергия молекулы в точке l ; l^* , l^{**} – границы энергетического барьера; l_0 – длина свободного пробега молекулы; $|\bar{v}|$ – средняя скорость диффузии

молекул (причем $D = \frac{1}{3} l_0 \cdot |\bar{v}|$ – коэффициент диффузии).

Я благодарен Филимонову В.В., Croce A. и Vander Zwan G. за ценные советы. Работа была поддержана грантом № 14-24-00157 Российского научного фонда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oosawa F., Asakura S., Hotta K., Imai N., Ooi T. G–F transformation of actin as a fibrous condensation. *J. Polym. Sci.* 1959. V. 37. P. 323–336.
2. Goldstein R.F., Stryer L. Cooperative polymerization reactions. *Biophys. J.* 1986. V. 50. P. 583–599.
3. Thirumalai D. From minimal models to real proteins: time scales for protein folding kinetics. *J. Physique I (Paris)*. 1995. V. 5. P. 1457–1469.
4. Finkelstein A.V., Badretdinov A.Y. Rate of protein folding near the point of thermodynamic equilibrium between the coil and the most stable chain fold. *Fold. Des.* 1997. V. 2. P. 115–121.
5. Ferrone F. Analysis of protein aggregation kinetics. *Methods Enzymol.* 1999. V. 309. P. 256–274.
6. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. *Физика белка*. М.: Книжный Дом Университет, 2012.
7. Rakowski A. Kinetik der folgereaktionen erster ordnung. *Z. Phys. Chem.* 1907. V. 57. P. 321–340.
8. Finkelstein A.V. Characteristic time of crossing a long ragged free energy barrier: preprint. *ArXiv*. 2014. URL: <http://arxiv.org/abs/1405.1621v1> (дата обращения: 20.09.2014).
9. Pelzer H., Wigner E. Über die Geschwindigkeitskonstante von Austauschreaktionen. *Z. Phys. Chem.* 1932. V. B15. P. 445–471.
10. Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. *Курс химической кинетики*. М.: Высшая школа, 1984.
11. Becker R., Döring W. Kinetische Behandlung der Keimbildung in übersättigten Dämpfen. *Ann. Physik.* 1935. V. 24. P. 719–749.
12. Capellos C., Bielski B.H.J. *Kinetic Systems: Mathematical Description of Chemical Kinetics in Solution*. New York: Wiley-Interscience, 1972.
13. Фейнман Р., Лейтон Р., Сэндс М. *Фейнмановские лекции по физике*. Т. 4. М.: Мир, 1976.

Материал поступил в редакцию 31.10.2014, опубликован 18.12.2014.