

## КОРРЕЛЯЦИЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ ДВИЖЕНИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ПОЛИПЕПТИДОВ В ВЯЗКОЙ СРЕДЕ

© 2017 г. К.В. Шайтан\* \*\*, Ф.Ю. Попеленский\*, Г.А. Армеев\*

\*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы, 1/12

\*\*Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4

E-mail: shaytan49@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.11.16 г.

Методами ланжевенновской динамики и статистического корреляционного анализа изучена динамика процессов сворачивания полипептидов (Ala)<sub>50</sub>, (AlaGly)<sub>25</sub> и (AlaGly)<sub>75</sub> в альфа-спиральные структуры в зависимости от вязкости среды. Показано, что при эффективной вязкости среды, близкой к вязкости воды, за счет сил трения имеет место высокая степень корреляции поворотов по торсионным углам основной цепи. Сворачивание рассмотренных в статье полипептидов происходит преимущественно в альфа-спиральные формы. Для длинной цепи из 150 остатков формируется структура из двух контактирующих альфа-спиралей примерно одинаковой длины, соединенных участком петли. Разработан метод визуализации динамики матрицы корреляции двугранных углов полипептидной цепи для контроля эффектов динамической корреляции конформационных степеней свободы. Анализ динамики матрицы корреляций показывает, что повороты по одноименным типам углов ( $\phi$ - $\phi$  и  $\psi$ - $\psi$ ) происходят преимущественно в одном направлении. Повороты по разным типам углов ( $\phi$ - $\psi$ ) преимущественно осуществляются в противоположных направлениях и таким образом, что поворот макромолекулы в целом практически не происходит. Значительное уменьшение эффективной вязкости среды приводит к нарушению корреляции и стохастизации поворотов, в результате чего нарушается формирование регулярной (спиральной) вторичной структуры. Эффекты корреляции конформационных движений являются следствием действия сил вязкостного трения, что находится в согласии с изложенными в предыдущих работах принципом минимума скорости диссипации энергии и равномерным распределением скоростей диссипации энергии по конформационным степеням свободы.

*Ключевые слова:* полипептиды, вторичная структура, конформационная динамика, фолдинг, матрицы корреляции для двугранных углов, анализ корреляции конформационных движений в полипептидах, принцип минимума скорости диссипации энергии, эффекты вязкости.

Проблема фолдинга полипептидных структур является ярким проявлением принципов молекулярной самоорганизации в живых системах, которые активно обсуждаются в современной биофизике (см., например, [1–13]) и имеют принципиальное значение для развития биоинженерии, био- и нанотехнологий [14]. Создание эффективных алгоритмов для компьютерного фолдинга является также весьма актуальной задачей в связи с потребностями в развитии современных методов структурной биологии, направленных на проведение экспериментов с единичными молекулами и их комплексами (см., например, [15,16]). Общие представления о динамике фолдинга как движении репрезентативной точки по стенкам энергетической воронки [4–7,10] нуждаются в детализации как с точки зрения развития теории динамики линейно свя-

занных макромолекул, так и в применении к конкретным биополимерам для построения физической картины процессов и решения практических задач. Ниже рассматривается динамика процесса сворачивания полипептидных последовательностей, содержащих 50 и 150 аминокислотных остатков. Используется ланжевенновская динамика (программный пакет GROMACS [17]) при  $T = 300$  К с параметрами, которые моделируют различную вязкость, а также полноатомное силовое поле AMBER99 [18].

Алгоритм решения уравнений движения определяется следующей формулой [1,17,19]:

$$m_i \ddot{\vec{r}}_i + \gamma \dot{\vec{r}}_i + \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} = \vec{f}_i(t); \quad (1)$$

$$\langle f_{ik}(t) f_{jl}(t') \rangle = 2k_B T \gamma \delta_{ij} \delta_{kl} \delta(t - t'),$$

где  $U$  – потенциальная энергия макромолекулы, задаваемая силовым полем [18],  $\gamma_i$  – коэффициенты трения, определяемые эффективной вязкостью среды,  $(f_{ix}(t), f_{iy}(t), f_{iz}(t))$  – вектор случайной силы или тепловой шум, параметры которого определяются флуктуационно-диссипативной теоремой [20].

Параметры протокола моделирования динамики сворачивания полипептидных последовательностей выбирали исходя из развитых ранее представлений о динамических эффектах, сопровождающих конформационные движения в вязкой среде [1,2]. Как было показано [21,22], в водной среде при амплитудах движения атомов более 0,4–0,5 Å реализуется режим сильного трения и инерциальными членами в уравнениях движения можно пренебречь. В этих условиях силы трения и диссипация энергии при конформационных движениях существенно ограничивают возможные сценарии сворачивания макромолекулярных цепей и приводят к эффектам минимизации скорости диссипации энергии и равномерному распределению средней скорости диссипации энергии по степеням свободы макромолекулы [1,2,23,24]. Поэтому для изучения динамики сворачивания полипептидных последовательностей выбирали соответствующие параметры протокола ланжевеновской динамики, которые обеспечивают эффективное трение. Выбиралась эффективная вязкость среды, которая обеспечивает режим сильного затухания для конформационных степеней свободы [1], но в которой сворачивание происходит относительно быстро. Шаг интегрирования выбирался 1 фс. Длины траекторий составляли 10 нс. Длина значимого участка траекторий сворачивания рассматриваемых полипептидов из 50 остатков при заданных параметрах протокола моделирования составляет порядка 2,5 и 8 нс – для пептида, содержащего 150 остатков. Для дальнейшей обработки и анализа траекторный файл переводили в файл временной зависимости двугранных углов полипептидной цепи с шагом 5 фс. Далее временные ряды для торсионных углов подвергали фильтрации для сглаживания теплового шума, мелких и быстрых флуктуаций. После фильтрации полученные временные ряды подвергали статистическому анализу. Отметим, что при обработке траекторий используемыми в данной статье алгоритмами не возникало проблем с однозначным определением значений торсионных углов при переходе через полный угол и углы могли принимать любые значения, так как отслеживалась вся история их изменений [25].

Фильтрацию полученных временных рядов для значений двугранных (торсионных) углов

на интервале 2,5 нс, содержащих по 500000 значений для каждого двугрannого угла основной цепи, проводили следующим образом. Для сглаживания быстрых и мелких флуктуаций углов проводили процедуру гауссового усреднения траектории [26]:

$$\alpha(t) = A \int_{t-\tau/2}^{t+\tau/2} \alpha_0(t_0) \exp[-(t-t_0)^2/2\sigma^2] dt_0; \quad (2)$$

$$\frac{1}{A} = \int_{-\tau/2}^{\tau/2} \exp(-t^2/2\sigma^2) dt,$$

где  $\alpha_0(t_0)$  значения двугрannого угла на траектории в момент времени  $t_0$ . Выбор интервала усреднения  $\tau = 500$  фс и дисперсии гауссового распределения  $\sigma = (500/6)$  фс для взвешенного усреднения траектории определяли исходя из требования попадания окна усреднения в интервал, соответствующий отклонению  $3\sigma$  от среднего значения, и достаточно аккуратной обработки резких изменений углов. В принципе можно пользоваться и равномерным усреднением траектории. При этом конечные результаты для анализа корреляций динамики торсионных углов оказались практически такими же. Предпочтение было отдано гауссовому усреднению, так как в этом случае более аккуратно отслеживаются резкие изменения значений углов.

При работе с дискретными массивами вместо интеграла (2) используется соответствующая сумма с гауссовым распределением коэффициентов, нормированным на конечное число точек траектории в интервале усреднения. При работе с рассматриваемыми траекториями половина интервала усреднения составляла 49 точек (вправо и влево от фиксированной заданной точки).

Далее из получившихся сглаженных временных рядов значений торсионных углов выбирали каждую сотую точку и анализу подвергали отфильтрованные в соответствии с описанным алгоритмом траектории с шагом 0,5 пс длиной 5000 шагов (2,5 нс). Отметим, что за 0,5 пс изменение значений торсионных углов является весьма малым.

Важно, что использованная процедура фильтрации исключает перекрывание вкладов точек исходных траекторий в точки отфильтрованных временных рядов и возникновения ложных корреляций.

Для изучения возможных эффектов взаимозависимости поворотов по двугранным углам основной цепи строили матрицу коэффициентов

линейной корреляции [26]. Элементы матрицы зависят от времени и вычисляются следующим образом:

$$C_{\alpha\beta}(t) = \frac{E(\alpha\beta) - E(\alpha)E(\beta)}{\sqrt{D(\alpha)D(\beta)}}, \quad (3)$$

где  $E(x)$  – означает математическое ожидание (или среднее значение)  $x$ ,  $D(x)$  – дисперсия распределения  $x$ . Коэффициент корреляции принимает значения в промежутке  $[-1, +1]$ . Крайние значения коэффициента корреляции означают, что переменные  $\alpha$  и  $\beta$  с единичной вероятностью линейно зависимы, причем знак линейной пропорциональности совпадает со знаком коэффициента корреляции [26]. Нулевое значение коэффициента корреляции в большинстве реальных ситуаций свидетельствует о практической независимости случайных величин  $\alpha$  и  $\beta$  хотя имеются специальные примеры, когда для однозначно зависимых случайных величин коэффициент корреляции, вычисленный по формуле (3), равен 0.

Выбор для анализа именно линейной корреляции связан с тем, что в соответствии с принципом минимума скорости диссипации энергии  $S$  при конформационных движениях в вязкой среде [1] минимизация функционала  $S$  для молекул с жесткими валентными связями приводит к системе линейных уравнений для скоростей поворотов по торсионным углам с коэффициентами, зависящими от времени (от конформации).

Для практического использования формулы (3) важно определить длину временных интервалов  $(t, t + \Delta)$ , по которым будет проводиться скользящее усреднение динамических переменных (торсионных углов и их произведений) для каждого значения  $t$ :

$$E[x(t)] = \frac{1}{\Delta} \int_t^{t+\Delta} x(t) dt. \quad (4)$$

Определение параметра  $\Delta$  нужно проводить с учетом масштаба характерных изменений значений углов во времени, а также пользуясь оценками для критерия значимости коэффициента корреляции [26,27]. Так, если рассматривается выборка из  $n$  значений случайных переменных, то оценка значимости коэффициента корреляции проводится для параметра  $\lambda$ :

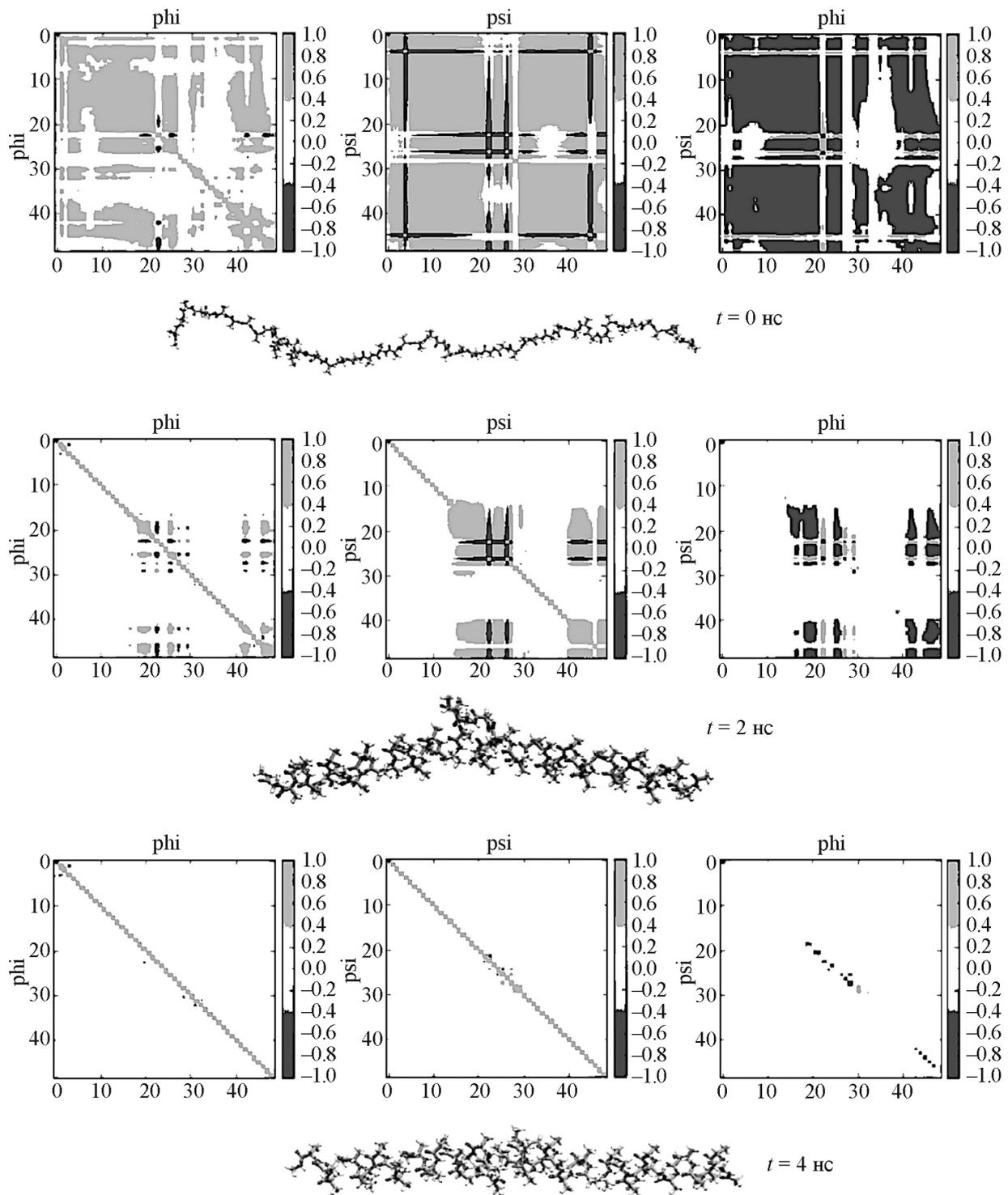
$$\lambda = C_{\alpha\beta} \sqrt{\frac{n-2}{1-C_{\alpha\beta}^2}}. \quad (5)$$

Оценка значимости важна в ситуации, когда модуль коэффициентов корреляции существенно меньше единицы. В нашем случае это имеет место на участках траектории, когда нет значительных изменений торсионных углов и распределение  $\alpha$  и  $\beta$  близко к нормальному вследствие тепловых флуктуаций. Величина  $\lambda$  при этом распределена в соответствии с распределением Стьюдента с  $n - 2$  степенями свободы [26,27]. Этот алгоритм анализа корреляций вполне позволяет выделять согласованные движения по торсионным углам на фоне тепловых флуктуаций. Что касается резких изменений углов с высоким коэффициентом корреляции (0,5 и выше), то здесь ситуация выглядит понятной и без дополнительного анализа.

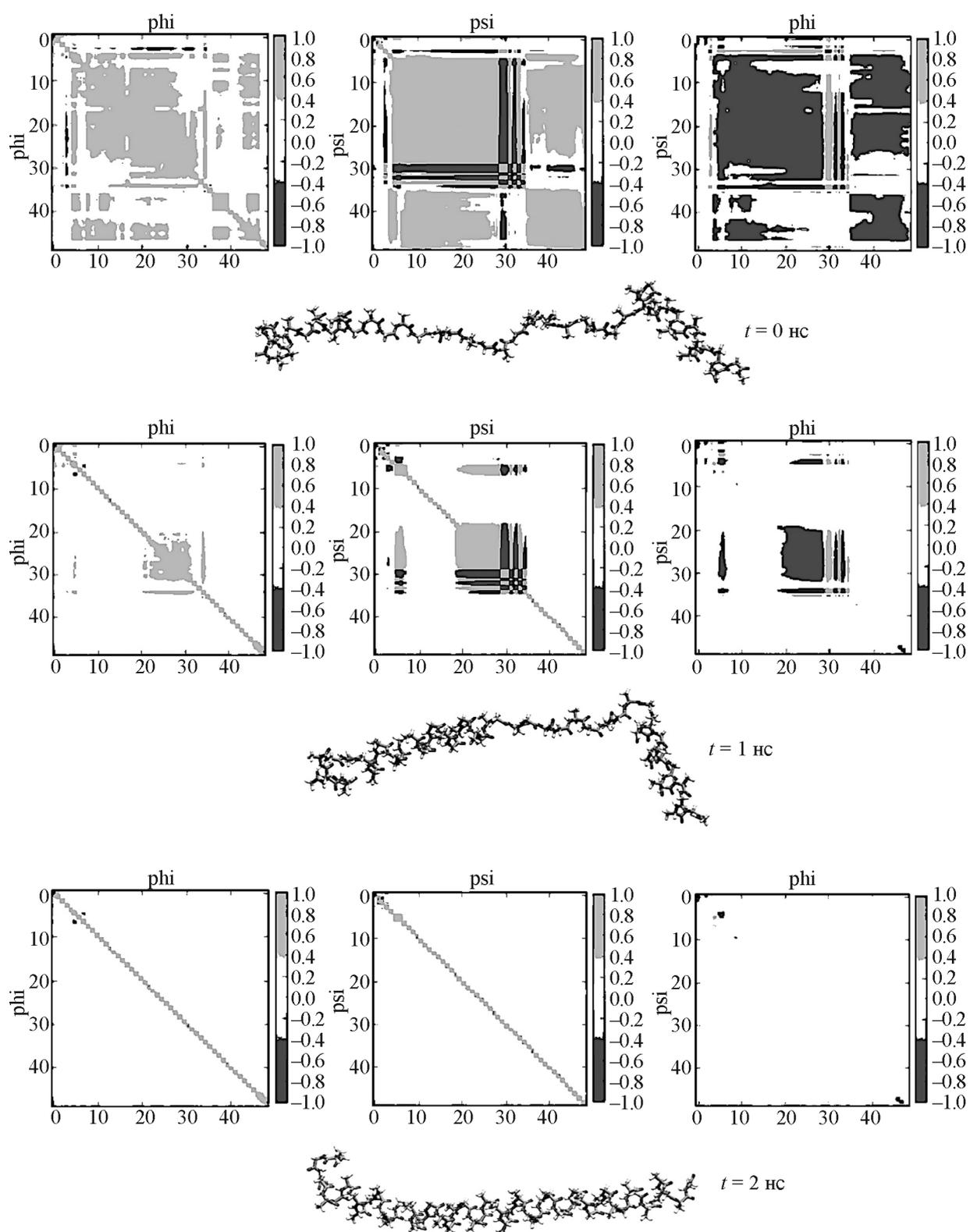
Таким образом, при хорошей статистике данных для временных рядов двугранных углов и удачного выбора параметра  $\Delta$  можно с высокой степенью вероятности установить наличие корреляции между конформационными степенями свободы. Численные эксперименты показали, что при имеющейся статистике удачным является выбор интервала усреднения  $\Delta = 1$  нс. Используемый нами в рассматриваемом случае объем выборки на  $\Delta$ -интервалах составляет  $n = 2000$  (т.е. при шаге записи углов 0,5 пс величина  $n = 2\Delta$ ;  $\Delta = 1000$  – измеряется в пс) и достоверность линейной связи пары углов выше 95% достигается при значениях коэффициента корреляции, больших 0,1 (по модулю). В большинстве рассматриваемых ниже случаях коэффициенты корреляции оказывались существенно больше и составляли по абсолютной величине порядка 0,5–0,8 и выше с достоверностью, близкой к единице.

Для визуализации эффектов корреляции поворотов по торсионным углам при спонтанном сворачивании полипептидов использовали видеоряд, в котором согласованным образом отображались структура полипептидной цепи и элементы матрицы корреляций для торсионных углов. Анализ значений торсионных углов для пептидных связей, которые совершают низкоамплитудные флуктуации, не представлял специального интереса.

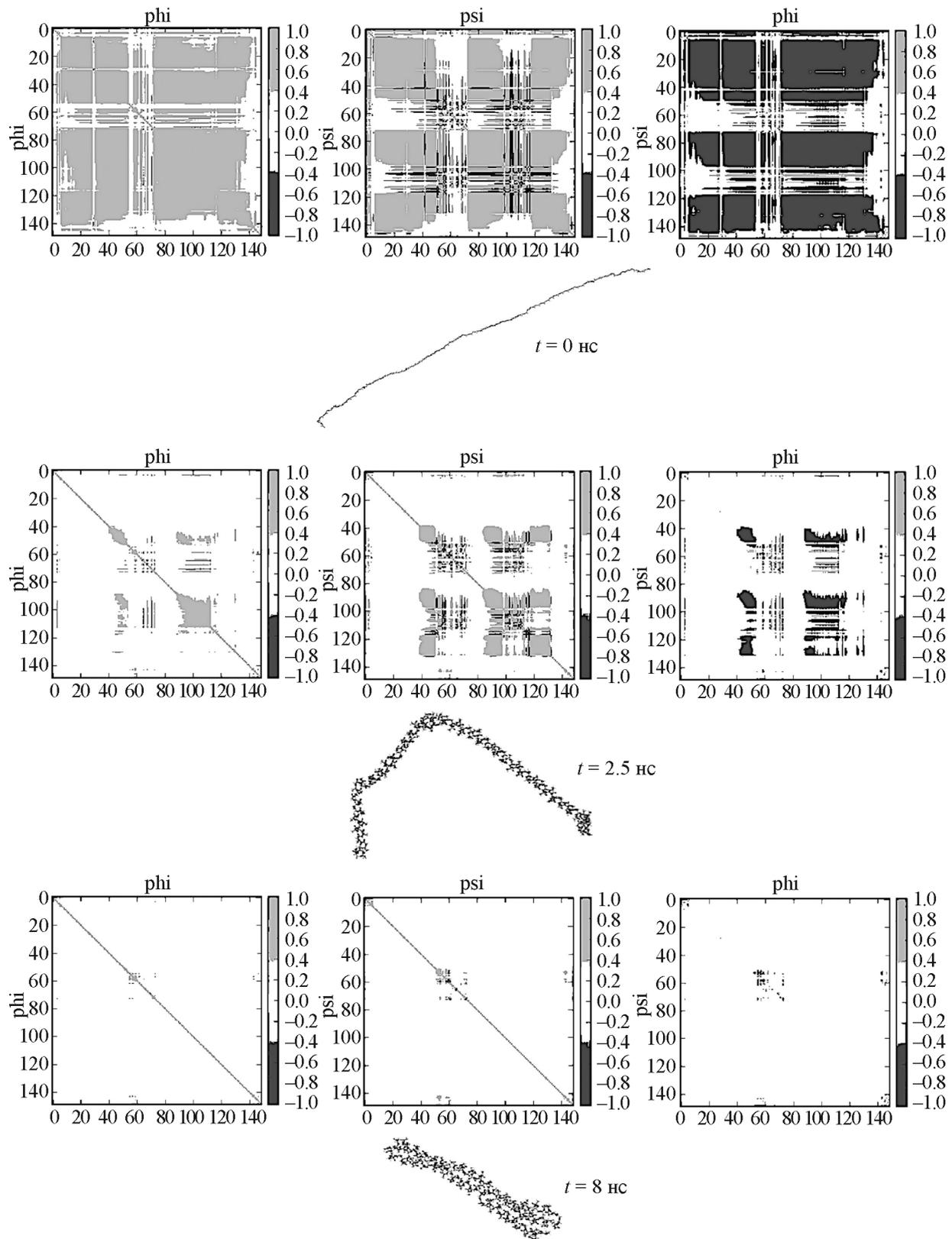
Для выделения эффектов корреляции по разным степеням свободы полипептидной цепи отдельно рассматривалась динамика матриц корреляции для следующих типов торсионных углов:  $\phi$ – $\phi$ ,  $\psi$ – $\psi$  и  $\phi$ – $\psi$ . На рис. 1–3 и 5 положительные и отрицательные значения коэффициентов корреляции отмечены различными оттенками (отрицательные – черный, положительные – серый). Интенсивность оттенка увеличивается при увеличении абсолютного значения



**Рис. 1.** Стадии сворачивания  $(Ala)_{50}$  в вязкой среде и изменение матрицы (карты) корреляции торсионных углов основной цепи. По осям отложены номера углов основной цепи. Здесь (и далее на рис. 2, 3 и 5) серый цвет – сильная положительная корреляция, черный – отрицательная, белый – относительно низкая степень корреляции. Наиболее сильно корреляция выражена на начальном этапе сворачивания в  $\alpha$ -спираль, что обусловлено невозможностью сколь-либо заметных индивидуальных поворотов по торсионным углам основной цепи в вязкой среде. Обращает внимание сильно положительная корреляция по одноименным углам основной цепи и сильно отрицательная корреляция по разноименным углам цепи. На стадиях, соответствующих окончанию процесса фолдинга, сохраняются только малоамплитудные движения по торсионным углам и корреляция существенно менее выражена.



**Рис. 2.** Стадии сворачивания  $(\text{AlaGly})_{25}$  в вязкой среде и изменения матрицы (карты) корреляции торсионных углов основной цепи. Есть лишь небольшие отличия в распределении корреляций торсионных углов по сравнению с рис. 1.



**Рис. 3.** Стадии сворачивания  $(\text{AlaGly})_{75}$  в вязкой среде и изменения матрицы (карты) корреляции торсионных углов основной цепи. Время полного сворачивания в три раза более длинной цепи также пропорционально больше. Структура карты корреляции несколько отличается от соответствующих карт для более коротких пептидов. Результат сворачивания также несколько иной: длинная  $\alpha$ -спираль ломается, два фрагмента, соединенные петлей, формируют что-то вроде суперспирали.

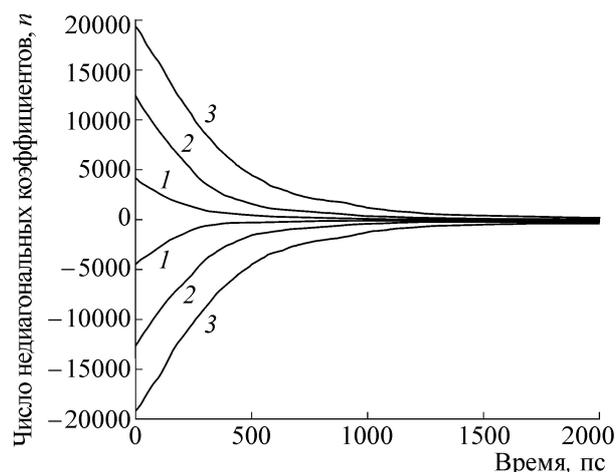
коэффициента корреляции. На рисунках 1–3 приведены стадии сворачивания полипептидов  $(\text{Ala})_{50}$ ,  $(\text{AlaGly})_{25}$  и  $(\text{AlaGly})_{75}$  из полностью развернутой конформации в вязкой среде.

На приведенных рисунках видно, что сворачивание рассматриваемых полипептидов происходит в  $\alpha$ -спиральные структуры. Для длинного пептида (150 остатков) формируется также характерный излом  $\alpha$ -спирали. На всех этапах формирования пространственной структуры наблюдается четкая корреляция поворотов по торсионным углам. При этом для одноименных углов  $\phi$ – $\phi$  и  $\psi$ – $\psi$  характерна положительная корреляция (т.е. происходят повороты в одном направлении). Для углов  $\phi$ – $\psi$  характерна отрицательная корреляция, т.е. углы  $\phi$  поворачиваются преимущественно в одном направлении, а углы  $\psi$  в противоположном направлении. При заданной вязкости среды для пептидов из 50 остатков за время порядка 2,5 нс процесс активного сворачивания заканчивается. Для пептида из 150 остатков процесс полного сворачивания занимает больше времени. При увеличении вязкости среды длительность процесса пропорционально увеличивается. Интенсивность корреляций после сворачивания полипептидов резко снижается, хотя и остается на некотором уровне для низкоамплитудных конформационных флуктуаций сформированных  $\alpha$ -спиралей.

На рис. 4 видно, что суммарное число пар углов с положительной и отрицательной корреляцией практически одинаково в каждый момент времени, что является следствием взаимной компенсации моментов сил трения и невозможностью закручивания макромолекулы как целого в процессе сворачивания [1,23].

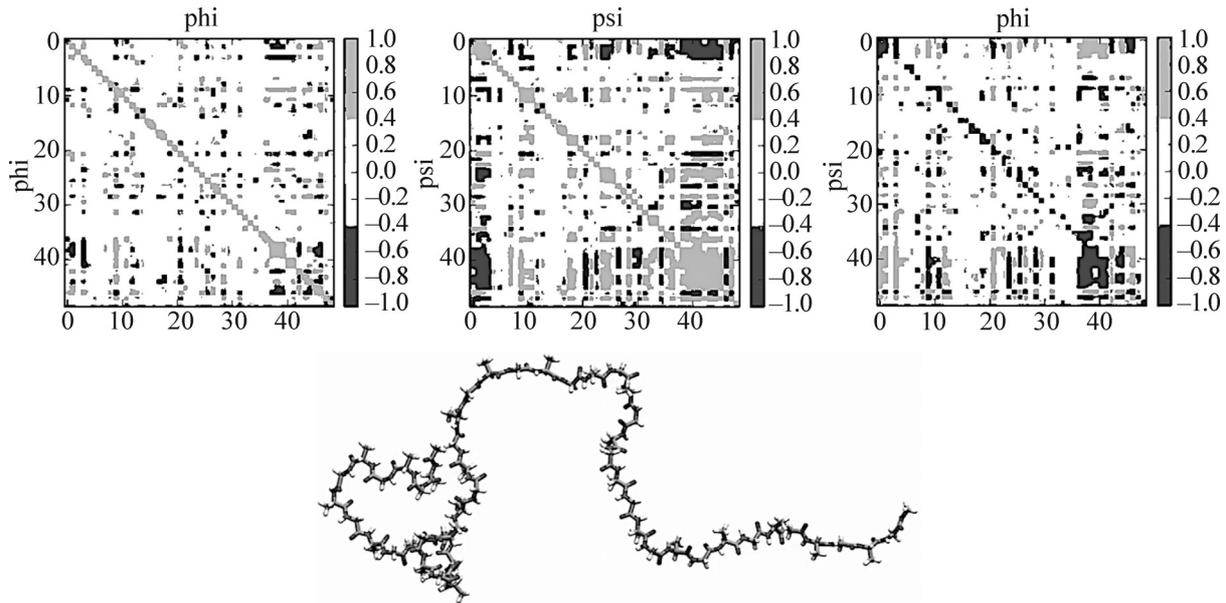
Уменьшение эффективной вязкости среды ниже критических значений переводит динамику макромолекулярной цепи в качественно иной режим, в котором становятся возможными масштабные конформационные движения (повороты по двугранным углам), которые практически не ограничены сопротивлением среды. В этом случае нарушается динамическая корреляция торсионных углов и происходит стохастизация процесса сворачивания. В результате полипептид попадает в некий случайный минимум на энергетическом ландшафте и его конформация не соответствует типичным элементам вторичной структуры белков. На рис. 5 приведен пример сворачивания  $(\text{AlaGly})_{25}$  в среде с вязкостью ниже критической. Видны практически стохастические изменения матрицы корреляции в процессе сворачивания полипептида в случайную глобулу.

Таким образом, проведенное методами молекулярной динамики исследование показало,



**Рис. 4.**  $n$  – Число положительных и отрицательных ( $-n$ ) недиагональных коэффициентов матрицы корреляции торсионных углов  $\phi$  и  $\psi$  основной цепи  $(\text{AlaGly})_{75}$  при сворачивании в вязкой среде в зависимости от времени. Номера кривых соответствуют числу элементов, больших по модулю: 1 – 0,75; 2 – 0,5; 3 – 0,25. Видно, что число пар углов с положительной корреляцией практически равно числу пар углов с отрицательной корреляцией при любых значениях уровня корреляции.

что вязкость среды имеет важнейшее значение для организации процесса фолдинга макромолекулярных (полипептидных) структур. Рассмотренные аланин- и глицинсодержащие полипептиды  $((\text{Ala})_{50}$ ,  $(\text{AlaGly})_{25}$  и  $(\text{AlaGly})_{75}$ ) в вязкой среде сворачиваются в элементы вторичной структуры белков ( $\alpha$ -спирали). Полипептид, содержащий 150 остатков, формирует две  $\alpha$ -спирали, соединенные петлей, что является часто встречающимся мотивом укладки. При этом  $\alpha$ -спиральные фрагменты имеют тенденцию к дополнительному закручиванию в суперспираль, что похоже на эффект, который наблюдался ранее [28]. Одноименные торсионные углы основной цепи ( $\phi$ – $\phi$  и  $\psi$ – $\psi$ ) имеют тенденцию к поворотам в одном направлении в процессе сворачивания. Однако разноименные углы  $\phi$  и  $\psi$  имеют тенденцию к поворотам в противоположных направлениях и, таким образом, чтобы не происходило закручивание полипептида как целого. Корреляция между поворотами по торсионным углам основной цепи в вязкой среде (сравнимой с вязкостью воды) является весьма высокой и приводит к организации процесса фолдинга за счет резкого уменьшения объема доступного конфигурационного пространства макромолекулы. Сильное уменьшение вязкости среды приводит к дезорганизации фолдинга полипептидной цепи за счет исчезновения корреляции между поворо-



**Рис. 5.** Сворачивание  $(\text{AlaGly})_{25}$  в среде с вязкостью ниже критической. Быстро формируется квазислучайная пространственная структура, матрица коэффициентов корреляции имеет стохастический вид. Показан момент времени 20 пс.

тами по торсионным углам и к сворачиванию полипептида в хаотичную пространственную структуру. Эти выводы находятся в полном соответствии с предсказаниями [1,2] и результатами изучения динамики сворачивания модельной цепи [23,24].

Авторы благодарят А.А. Тужилина, А.О. Иванова, Г.М. Кобелькова и участников постоянного совместного семинара биологического и механико-математического факультетов МГУ по структурной биологии за полезные обсуждения. Авторы благодарны также М.П. Кирпичникову и А.Т. Фоменко за внимание к работе и поддержку.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00029).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. В. Шайтан, *Биофизика* **60**, 843 (2015).
2. К. В. Шайтан, *Биофизика* **62** (1), 5 (2017).
3. C. Levinthal, *J. Chem. Phys.* **65**, 44 (1968).
4. P. G. Wolynes, *Phil. Trans. R. Soc.* **363**, 453 (2005).
5. J. N. Onuchic and P. G. Wolynes, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **14**, 70 (2004).
6. E. R. Henry, R. B. Best, and W. A. Eaton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 17880 (2013).
7. J. Kubelka, T. K. Chiu, D. R. Davies, et al., *J. Mol. Biol.* **359**, 546 (2006).
8. E. I. Shakhnovich and A. M. Gutin, *Nature (Lond.)* **346**, 773 (1990).
9. E. Shakhnovich, *Chem. Rev.* **106**, 1559 (2006).
10. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (М., 2002).
11. A. V. Finkelstein and O.V. Galzitskaya, *Physics of Life Rev.* **1**, 23 (2004).
12. K. A. Dill and J. L. MacCallum, *Science* **338**, 1042 (2012).
13. R. Lindorff-Larsen, S. Piana, R. O. Dror, and D. E. Shaw, *Science* **334**, 517 (2011).
14. Д. А. Долгих, М. П. Кирпичников, О. В. Птицын и В. В. Чемерис, *Молекуляр. биология* **30**, 261 (1996).
15. К. В. Шайтан, Г. А. Армеев и А. К. Шайтан, *Биофизика* **61**, 213 (2016).
16. К. В. Шайтан, М. П. Кирпичников, В. С. Ламзин и др., *Вестник РФФИ*, № 4 (80), 38 (2013).
17. S. Pronk, S. Páll, R. Schulz, P. Larsson, et al., *Bioinformatics* **29**, 845 (2013).
18. E. J. Sorin and V. S. Pande, *Biophys. J.* **88**, 2472 (2005).
19. D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications* (Academic Press, N.-Y., 2002).
20. К. Хир, *Статистическая механика, кинетическая теория и стохастические процессы* (Мир, М., 1976).
21. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **14**, 1323 (1980).
22. К. В. Шайтан и С. С. Сарайкин, *Биофизика* **45**, 407 (2000).

23. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **61**, 629 2016.
24. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **62** (2), 249 2017.
25. М. Лутц, *Программирование на Python* (Символ-Плюс, СПб.: 2011), т. 1.
26. Г. Крамер, *Математические методы статистики* (Мир, М.: 1975).
27. Д. Худсон, *Статистика для физиков* (Мир, М.: 1970).
28. К. В. Шайтан и И. А. Оршанский, *Биофизика* **60**, 656 (2015).

## Dynamic Correlations of Conformational Degrees of Freedom and the Polypeptides Secondary Structure Formation in the Viscous Medium

K.V. Shaitan\* \*\*, F.Yu. Popelenskii\*, and G.A. Armeev\*

\*Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/12, Moscow, 119234 Russia

\*\*Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119991 Russia

Alpha-helical structure folding dynamics for (Ala)<sub>50</sub>, (AlaGly)<sub>25</sub> and (AlaGly)<sub>75</sub> polypeptides depending on the viscosity of the medium were studied by Langevin dynamics method and statistical correlation analysis. It was shown that the viscosity of the medium close to the viscosity of water generates friction forces that cause strong correlations between the torsion angles of the main chain. Polypeptides studied in this paper mainly undergo folding into alpha-helix structure. For a long chain of 150 residues formation of the structure of two contacting alpha-helices of approximately equal length connected by loop was observed. We developed the visualization method of the correlation matrix of dihedral angles of a polypeptide chain to analyze the effects of the dynamic correlation of conformational degrees of freedom. The analysis of the dynamics of the correlation matrix showed that the rotations of the same types of angles ( $\phi$ - $\phi$  and  $\psi$ - $\psi$ ) occur predominantly in one direction. Pivots of different types of angles ( $\phi$ - $\psi$ ) occur predominantly in opposite directions so that rotation of the macromolecule as a whole does not take place. Significant reduction in the effective viscosity of the medium leads to the problems in correlation and stochastization of the rotations, whereby the formation of a regular (helical) secondary structure is impossible. The effects of correlated conformational motions are the consequences of the viscous friction forces. These effects are in agreement with previous works that outlined the principle of the minimum rate of energy dissipation and the equipartition of energy dissipation rate between the conformational degrees of freedom.

*Key words: polypeptides, secondary structure, conformational dynamics, folding, correlation matrices for dihedral angles, correlation analysis of conformational motions in polypeptides, the principle of minimum energy dissipation rate, viscosity effects*