

ОСОБЕННОСТИ ТОПОГРАФИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ЛАНДШАФТОВ В ПРОСТРАНСТВЕ ТОРСИОННЫХ УГЛОВ ДЛЯ МАКРОМОЛЕКУЛ, ФОРМИРУЮЩИХ УНИКАЛЬНЫЕ 3D-СТРУКТУРЫ

© 2018 г. К.В. Шайтан* **

*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 10.07.18 г.

Рассмотрена топография поверхности потенциальной энергии макромолекул, заданной в конфигурационном пространстве торсионных углов. Обсуждается влияние на топографию этой поверхности потенциалов межатомного отталкивания. Показано, что сингулярности межатомных потенциалов не оказывают критического влияния на энергетические ландшафты в пространстве торсионных углов ввиду недоступности точек сингулярности при тепловых энергиях. Классически запрещенные области движения в окрестности сингулярностей приводят к экспоненциальному уменьшению коэффициентов разложения потенциальной энергии в ряд Фурье при увеличении номеров гармоник. Распространение принципа «минимальной фрустрации» энергетической поверхности (на котором основаны современные идеи о существовании энергетических воронок, обеспечивающих фолдинг биополимеров в уникальные 3D-структуры) также и на области максимумов энергетических ландшафтов приводит к поверхностям потенциальной энергии, топография которых характеризуется не только единственным глобальным минимумом, но и единственным глобальным максимумом. При этом в пространстве торсионных углов координаты данных экстремальных точек отличаются строго на величину π по каждой из угловых переменных. Получающиеся поверхности антисимметричны относительно изменения направлений действующих межатомных сил на противоположные (то есть области глобального минимума и глобального максимума меняются местами при изменении знака энергии взаимодействия). Топография таких поверхностей идеальна для обеспечения процесса фолдинга макромолекулярной цепи в уникальную 3D-структуру. Энтропийные эффекты при движении репрезентативной точки по рассматриваемым поверхностям приводят при низких температурах к образованию пологого барьера вокруг устья энергетической воронки, минимум которой соответствует уникальной пространственной структуре, а при высоких температурах энтропийные эффекты разрушают энергетическую воронку, что находится в согласии с имеющимися экспериментальными данными по кинетике фолдинга.

Ключевые слова: 3D-структура белков, топография энергетической воронки, энергетические ландшафты с глобальным минимумом и глобальным максимумом энергии, сингулярные потенциалы, фолдинг, структурная биология.

DOI: 10.1134/S0006302918060029

В предыдущих работах [1–3] с использованием представлений о топологии конфигурационного пространства двугранных углов и многомерных фурье-разложений были проанализированы общие свойства поверхности потенциальной энергии (ППЭ) [2] и поверхности свободной энергии [3] для конформационно подвижных макромолекул, формирующих уникальную пространственную структуру. Ключевым вопросом при изучении свойств этих поверх-

ностей является определение способа описания внутримолекулярных взаимодействий. В настоящее время общепринятым вариантом описания внутримолекулярных взаимодействий является представление потенциальной энергии макромолекулы в виде суммы вкладов потенциальной энергии валентных связей, парных потенциалов атом-атомных взаимодействий для валентно не связанных атомов, парных кулоновских взаимодействий для этих же атомов, если на них сосредоточен нескомпенсированный парциальный заряд [4–6]. Эти потенциалы зависят от расстояний между атомами и их па-

Сокращение: ППЭ – поверхность потенциальной энергии.

раметры калибруются для описания различных молекулярных объектов (белки, пептиды, липиды, нуклеиновые кислоты и пр.). Применение таких силовых полей для молекулярного моделирования структуры и динамики макромолекул (и их комплексов) часто дает хорошие результаты и широко используется в самых различных областях науки (см., например, работы [7–10]).

Вместе с тем имеется и ряд фундаментальных проблем, связанных с описанием молекулярных силовых полей, которые заставляют искать альтернативные варианты. В частности, преобладающий в настоящее время точечный подход к описанию энергии взаимодействия приводит нас к очевидному парадоксу, связанному с формированием уникальных пространственных структур биополимеров [2]. Кажется невероятным, что сумма многих миллионов небольших и знакопеременных слагаемых, которые описывают парные атом-атомные взаимодействия, способна дать некий строго определенный минимум на многомерной потенциальной поверхности (который и определяет форму уникальной пространственной структуры, например, белковой молекулы), и, более того, ограниченные вариации отдельных слагаемых в этой сумме будут давать правильные или нужные изменения равновесной структуры. С точки зрения математики это выглядит очень странно, так как хорошо известно, что ряды знакопеременных и близких по модулю слагаемых не сходятся или сходятся очень плохо [2, 11]. С практической точки зрения ошибка даже в доли процента для каждого потенциала в сумме из миллионов слагаемых способна сильно повлиять на конечный результат. Есть и чисто физические аспекты, которые не дают полной уверенности при использовании точечных парных взаимодействий (т.е. потенциалов, которые зависят от расстояния между парами атомов). Эффекты тройных и фрагмент-фрагментных взаимодействий давно известны [12], но эти взаимодействия трудно формализуются и соответствующие методы не получили достаточного развития. Что касается вклада кулоновских взаимодействий атомов с парциальными зарядами, то он также оказывается не очень хорошо определенным. Величины парциальных атомных зарядов зависят от способа их определения (см., например, работу [13]), а приближение Кондона (т.е. очень слабая зависимость электронной волновой функции от конфигурации атомных ядер) практически не работает при конформационных изменениях структуры макромолекулы [13]. Эти проблемы удается как-то сгладить путем калибровки параметров потен-

циалов взаимодействия, подбирая их таким образом, чтобы результаты численного моделирования с определенными параметрами протокола как можно точнее соответствовали результатам доступных структурных и динамических экспериментов с определенными типами объектов.

Отметим, что при такой калибровке мы даем описание потенциальной поверхности в ограниченной области конфигурационного пространства макромолекулы вблизи некоторых равновесных конформаций. Как уже отмечалось в работе [1], увеличение производительности суперкомпьютеров в перспективе ставит вопрос о кардинальном расширении практических возможностей вычислительной биологии, в частности, в предсказании пространственных структур биополимеров в различных функциональных состояниях. В этом случае необходимым окажется переход к силовым полям, которые достаточно хорошо описывают ППЭ во всем многомерном пространстве конфигураций. При использовании только системы точечных потенциалов эта задача кажется плохо определенной. В данной серии статей, начатой работами [1–3], мы анализируем другой подход к описанию внутримолекулярных взаимодействий, который кардинально отличается от точечных парных потенциалов и по своей сути ближе к полемому представлению о взаимодействиях.

Суть подхода состоит в том, что ППЭ макромолекулы задается в пространстве торсионных (двугранных) углов, малоамплитудными валентными колебаниями мы пренебрегаем. Конфигурационное пространство в этом случае является многомерным тором. Эта, на первый взгляд, «мелочь» задает весьма серьезные ограничения на свойства функций, которые заданы на множестве координат с топологией многомерного тора [14,15]. На рис. 1 приведен простой пример, который наглядно демонстрирует влияние топологии конфигурационного пространства на энергетическую поверхность. Если частица движется в поле отталкивающего потенциала, то в топологии евклидова пространства частица удалится на бесконечное расстояние от центра. Однако в топологии, например, тора (рис. 1) у частицы в том же поле отталкивающего потенциала возникает локальный минимум потенциальной энергии и положение равновесия. Этот пример наглядно демонстрирует, что топология конфигурационного пространства оказывает самое непосредственное влияние на свойства энергетической поверхности и результат действия межатомных сил. Можно отметить и еще один эффект. Так, изменение знака потенциальной энергии U , ко-

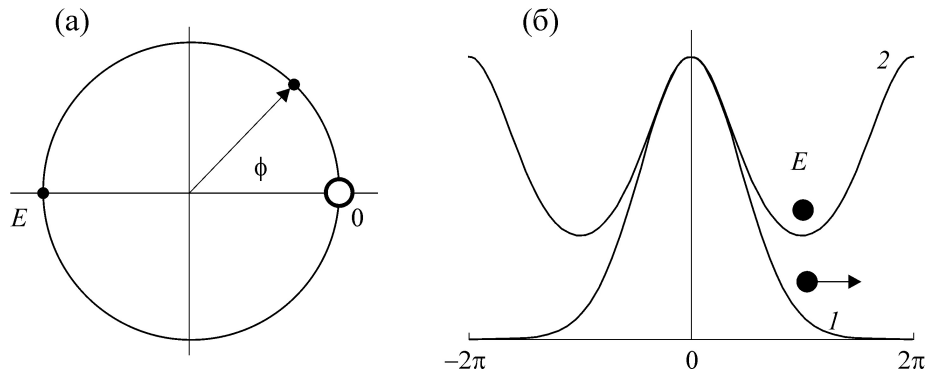


Рис. 1. Пример влияния топологии конфигурационного пространства на энергетическую поверхность: (а) – потенциальная энергия отталкивания частицы, движущейся по единичной окружности зависит от расстояния от точки 0 как $U = \exp(-r^2/4) = \exp[-(1 - \cos\phi)/2]$; (б) – зависимость потенциальной энергии частицы $U = \exp(-r^2/4)$ в топологии евклидова пространства (1) и в топологии окружности (тора) $U = \exp[-(1 - \cos\phi)/2]$ (2). В евклидовой топологии конфигурационного пространства частица уходит на бесконечность. В топологии тора для конфигурационного пространства у частицы появилось положение равновесия E несмотря на то, что действует только отталкивающая сила.

торое означает изменение векторов сил на противоположные по направлению, переводит центры отталкивания в центры притяжения. В этом случае конфигурации с минимальной и максимальной энергиями меняются местами. Во второй части статьи мы, в частности, рассмотрим обобщение подобной ситуации на многомерный случай.

Как известно, для целого ряда биополимеров характерно сворачивание в уникальные пространственные структуры [16,17]. То есть для них ППЭ, заданная на многомерном торе, имеет выделенный глобальный минимум. В этом случае возможный класс физически разумных функций суживается еще больше. Согласно развитым в работах [1,2] представлениям, ППЭ с выделенным глобальным минимумом в пространстве двугранных (торсионных) углов задается в виде

$$U(\bar{\phi}) = - \sum_{\bar{n}} a(\bar{n}) \cos[\bar{n}(\bar{\phi} - \bar{\phi}_m)], \quad (1)$$

где введен N -мерный вектор двугранных углов (заданный на N -мерном торе) и определены вектора координат узлов N -мерной кубической решетки с единичным шагом

$$\bar{\phi} = (\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_N); \quad \bar{n} = (n_1, n_2, \dots, n_N) \quad (2)$$

$$n_i = 0, \pm 1, \pm 2, \dots; \quad -\pi \leq \phi_i \leq \pi.$$

Скалярное произведение под знаком косинуса определено стандартным образом:

$$\bar{n}\bar{\phi} = \sum_{i=1}^N n_i \phi_i. \quad (3)$$

Коэффициенты разложения $a(\bar{n})$ выбраны неотрицательными, координаты глобального минимума ППЭ определены как

$$\bar{\phi}_m = (\phi_{1m}, \phi_{2m}, \dots, \phi_{Nm}). \quad (4)$$

Калибровка потенциалов в пространстве торсионных углов состоит в определении параметров разложения (1) для соответствующих типов макромолекул и сочетаний мономерных звеньев. Можно полагать, что имеются некоторые общие закономерности для коэффициентов разложения (1), которые определяются общими характеристиками топографии ППЭ в пространстве торсионных углов. К этим общим характеристикам относятся, например, наличие единственного глобального минимума, наличие глобального максимума и его расположение относительно глобального минимума, наличие сингулярных точек при возможной реализации конформаций, в которых координаты атомов совпадают и др. Эти условия накладывают ограничения на значения коэффициентов разложения $a(\bar{n})$ и на соотношения между ними, учет которых способствует более корректному описанию ППЭ.

В работе [2] были исследованы некоторые общие свойства ППЭ, задаваемые разложениями типа (1), определен возможный способ описания взаимодействия торсионных углов в виде определенных функций скалярного произведения векторов $\bar{n}$ на некоторый базовый вектор.

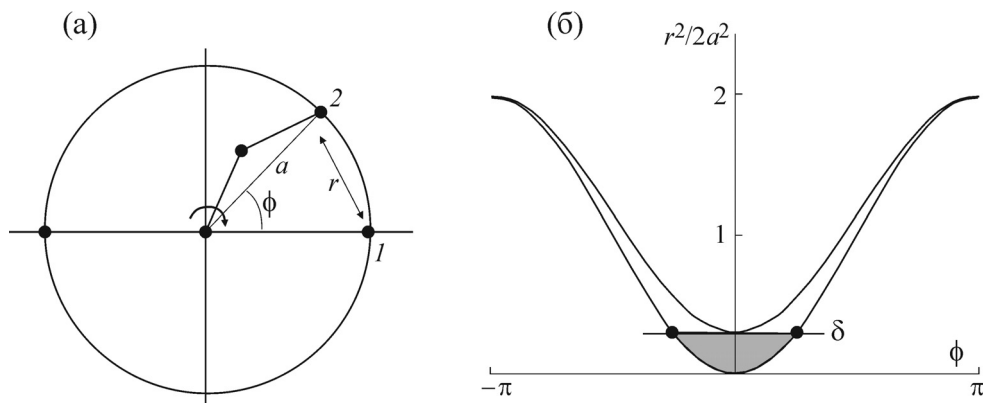


Рис. 2. К описанию сингулярных потенциалов в пространстве торсионных углов. (а) – Изменение расстояния между атомами 1 и 2 за счет поворота по торсионному углу ϕ : a – радиус поворота, r – расстояние между центрами атомов. (б) – Зависимость (б) для расстояния между атомами 1 и 2 от угла поворота ϕ (нижняя кривая). Область расстояний между атомами $r < a(2\delta)^{1/2}$ недоступна по энергетическим причинам. Верхняя кривая – гладкая аппроксимация (8).

Сопутствующие энтропийные эффекты и их влияние на общие свойства поверхности свободной энергии были рассмотрены в работе [3]. В этих работах мы акцентировали внимание только на наличие глобального минимума энергии. В данном исследовании мы демонстрируем, что тороидальная топология конфигурационного пространства делает потенциалы межатомного отталкивания и локальные максимумы на ППЭ не менее важными для понимания общих свойств энергетических ландшафтов макромолекул с конформационной подвижностью. Ниже мы рассматриваем возникающие эффекты более детально.

ПРОБЛЕМА СИНГУЛЯРНОСТЕЙ, ЗАДАВАЕМЫХ ТОЧЕЧНЫМИ ПОТЕНЦИАЛАМИ

Ряд Фурье (1) для ППЭ по смыслу задает регулярную функцию торсионных углов. С другой стороны, система парных точечных потенциалов имеет сингулярности в точках, где расстояния между атомами равны нулю. Кратко проблема сингулярности обсуждалась в работе [1], где мы исходили из того, что области конфигурационного пространства с энергиями, превышающими порядка $20\text{--}30 k_B T$, реально недоступны и поведение потенциальной энергии в этих областях не имеет никакого значения. Рассмотрим этот вопрос более аккурратно.

Необходимо сразу отметить, что с точки зрения геометрии возникновение сингулярности на поверхности потенциальной энергии за счет совпадения координат пары атомов означает образование замкнутого пространственного многоугольника, длины сторон которого соот-

ветствуют длинам химических связей, а углы α_i – валентным углам. При этом должны быть выполнены условия для формирования из узлов цепи пространственного n -угольника [18], например, условие для суммы валентных углов рассматриваемого участка цепи:

$$\sum_i \alpha_i \leq (n-2)\pi. \quad (5)$$

Знак равенства в условии (5) справедлив для плоских многоугольников. Выполнение соотношения (5) и других необходимых условий формирования пространственного многоугольника [18] не всегда возможно для заданного участка цепи с набором валентных углов, который определяется последовательностью химических связей между атомами цепи. Если же такое становится возможным, то поворот вокруг некоторого двугранного угла может в принципе совместить координаты пары атомов 1 и 2 (рис. 2а). Квадрат расстояния между атомами в соответствии с рис. 2а определяется формулой

$$r^2 = 2a^2(1 - \cos\phi). \quad (6)$$

При сближении атомов энергия отталкивания ван-дер-ваальсовых сфер в потенциале Ленард-Джонса возрастает как

$$U_{\text{rep}} \sim \frac{1}{r^{12}} \sim \frac{1}{(1 - \cos\phi)^6} = \left\{ \sum_{n=0}^{\infty} \cos^n \phi \right\}^6. \quad (7)$$

Степени косинусов могут быть преобразованы в косинусы кратных углов и ряд (7) пре-

образуется в разложение Фурье [19] для соответствующей потенциальной функции. Ряд (7) сходится, если $|\cos\phi| < 1$. Однако можно убедиться, что соответствующий ряд Фурье для функции U_{rep} расходится.

С другой стороны, ряд (7) расходится в сингулярной точке контакта атомов на рис. 2а, где $\phi = 0$ и $\cos\phi = 1$. Реально эта точка недоступна по энергетическим соображениям. На рис. 2б выделена область расстояний между атомами в окрестности сингулярности потенциала, в которой $1 - \cos\phi \leq \delta$. Атомы при конечных температурах не могут проникнуть в эту область, и мы ее исключим из возможных значений расстояний между атомами (6). Для этого аппроксимируем (6) гладкой функцией (рис. 2.2)

$$r^2 \sim 2a^2[(1 + \delta/2) - (1 - \delta/2)\cos\phi]. \quad (8)$$

С учетом выражения (8) получаем для потенциала (7) формулу с исключенной сингулярной частью:

$$U_{\text{rep}} \sim \frac{1}{r^{12}} \sim \frac{1}{\left[1 - \frac{1 - \delta/2}{1 + \delta/2}\cos\phi\right]^6} = \left\{ \sum_{n=0}^{\infty} \frac{[1 - \delta/2]^n}{[1 + \delta/2]^n} \cos^n\phi \right\}^6. \quad (9)$$

Заметим, что при $n \gg 1$ можно воспользоваться асимптотикой

$$\frac{[1 - \delta/2]^n}{[1 + \delta/2]^n} \sim \exp(-n\delta). \quad (10)$$

Ряд (9) является абсолютно сходящимся при всех значениях угла, и соответствующий ему ряд Фурье (11) также сходится:

$$U_{\text{rep}} \sim \frac{1}{\left[1 - \frac{1 - \delta/2}{1 + \delta/2}\cos\phi\right]^6} = \left\{ \sum_{n=0}^{\infty} a_n \cos n\phi \right\}^6; \quad (11)$$

$$a_n = \frac{1}{\sqrt{1 - \chi^2}} \frac{[1 - \sqrt{1 - \chi^2}]^n}{\chi^n}; \quad \chi = \frac{1 - \delta/2}{1 + \delta/2} \sim 1 - \delta.$$

При $n \gg 1$ для коэффициентов ряда Фурье (11) справедлива асимптотика

$$a_n \sim \frac{1}{\sqrt{2\delta}} \exp(-n\sqrt{2\delta}). \quad (12)$$

Таким образом, коэффициенты фурье-разложения для потенциальной энергии при условии недоступности сингулярной точки по энергетическим соображениям экспоненциально затухают с увеличением номеров гармоник. Это соответствует нашему выбору для асимптотик коэффициентов рядов Фурье (1), сделанному в работах [1–3] из общих физических соображений. Отметим, что чем точнее описываются потенциалы в области сингулярности, тем меньшее значение выбирается для δ . С другой стороны, понятно, что нет смысла увеличивать точность описания потенциала в окрестности сингулярности выше предела, который определяется возможным проникновением атомов в область отталкивания при реальных значениях температуры.

ВЛИЯНИЕ НА ТОПОГРАФИЮ ПОВЕРХНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ НАЛИЧИЯ ГЛОБАЛЬНОГО МАКСИМУМА И ПРАВИЛА ОТБОРА ДЛЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ РАЗЛОЖЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ В МНОГОМЕРНЫЙ РЯД ФУРЬЕ

Области максимумов на ППЭ могут иметь различное происхождение. Это могут быть области частичного проникновения ван-дер-ваальсовых сфер или сближения одноименно заряженных атомных групп. С другой стороны, это могут быть области, в которые система выходит по сложной траектории за счет работы против сил притяжения атомных групп. В любом случае мы рассматриваем поверхность потенциальной энергии как непрерывную функцию в пространстве торсионных углов. Эта функция задана на компактном множестве – многомерном торе. В силу известной теоремы о непрерывной функции заданной на компактном множестве [14,20] ППЭ достигает минимального и максимального значений на многомерном торе. Выбор разложения для ППЭ, имеющей единственный глобальный минимум, был обсужден нами ранее [1–3]. Мы будем полагать, что ППЭ, задаваемая уравнением (1), является достаточно хорошей функцией с точки зрения физики и имеет также непрерывную производную. В критических точках [14,15] все первые производные уравнения (1) должны быть равны нулю:

$$\frac{\partial U}{\partial \phi_i} = \sum_{\bar{n}} a_{\bar{n}} n_i \sin \bar{n}(\bar{\phi} - \bar{\phi}_m) = 0. \quad (13)$$

Решения системы уравнений (13) задают точки локальных максимумов, минимумов, критические (седловые) точки различного индекса,

которые определяются свойствами коэффициентов a_n . Обратим внимание на следующее обстоятельство. Мы рассматриваем в качестве ППЭ класс функций, который устроен достаточно сложно, но в некотором смысле регулярно, приводя к формированию определенных пространственных структур макромолекулярных цепей. На таком представлении фактически основана идея о минимальной фрустрации энергетической воронки [17,21,22] для полипептидных последовательностей, которые формируют уникальные пространственные структуры. Эта же идея о некотором регулярном устройстве ППЭ для макромолекул, которые формируют уникальные пространственные структуры, положена и в основу выбора формы разложения (1), в котором явно выделена точка глобального минимума. Ниже мы рассмотрим случай, когда представления об определенной регулярности устройства ППЭ распространяются и на области глобального максимума. В данной работе мы будем полагать, что к области глобального максимума приложимы те же соображения о минимальной фрустрации ППЭ, что и в случае глобального минимума. Это фактически означает, что решения уравнений (13) устроены таким образом, что при заданных положительных коэффициентах разложения a_n значение ППЭ в точках глобального максимума оказывается максимально возможным. Результат анализа свойств ППЭ в этом случае также оказывается вполне содержательным.

Из уравнения (13) следует, что максимально возможное значение глобального максимума ППЭ (1) гарантированно может быть достигнуто в точках $\bar{\Phi}_M$, которые удовлетворяют условию

$$\bar{n}(\bar{\Phi}_M - \bar{\Phi}_m) = (2k + 1)\pi; \quad k = 0, \pm 1, \pm 2, \dots \quad (14)$$

Таким образом, если известны точки глобального максимума $\bar{\Phi}_M$, то условие (14) есть условие отбора целочисленных векторов $\bar{n}$, для которых положительным коэффициентам разложения a_n разрешается быть не равными нулю.

Для дальнейшего анализа введем числовые вектора

$$\bar{\Delta}_s = \frac{1}{\pi}(\bar{\Phi}_{Ms} - \bar{\Phi}_m), \quad (15)$$

где $\bar{\Phi}_{Ms}$ – вектора точек глобального максимума ППЭ, для которых

$$\bar{n}\bar{\Delta}_s = 2k_s + 1. \quad (16)$$

Обратим внимание, что если рассмотреть вектора $\bar{\Phi}^m$, которые получаются суммированием или вычитанием четного числа любых векторов $\pi\bar{\Delta}_s$, то этим векторам $\bar{\Phi}^m$ соответствуют точки глобального минимума рассматриваемой ППЭ. Но так как на ППЭ (1) наложено условие наличия единственного глобального минимума, то вектора $\bar{\Phi}^m$ должны совпадать с вектором $\bar{\Phi}_m$, компоненты которого определены с точностью до 2π , умноженного на целое число. Это обстоятельство накладывает дополнительные ограничения на возможные значения компонент векторов: $|\Delta_{si}| = 1$. В топологии гипертора все вектора $\bar{\Delta}$ с компонентами $|\Delta_{si}| = 1$ соответствуют одной и той же точке на гиперторе (рис. 3а), которая в некотором смысле противоположна точке глобального минимума и координаты которой отличаются на $\pm \pi$ от координат глобального минимума. На рис. 3б приведен пример α -спирали полиаланина и структуры, в которой все углы ϕ и ψ повернуты на π . При этом возникает сильно напряженная квазиспиральная и несколько растянутая структура.

Заметим также, что если вектор $\bar{n}$ удовлетворяет условиям (14) и (16), то и вектор $-\bar{n}$ удовлетворяет тем же условиям. Эти соотношения мы будем использовать в дальнейших вычислениях, принимая во внимание, что коэффициенты разложения a_n симметричны при изменении знака $\bar{n}$.

Рассмотрим один из векторов $\bar{\Delta}$, который определяет положение глобального максимума на гиперторе. В этом случае разрешенные значения векторов $\bar{n}$ принадлежат гиперплоскостям, характеризуемых векторами $\bar{n}^{(2k+1)}$ (рис. 4), которые удовлетворяют условиям

$$\bar{\Delta}\bar{n}^{(2k+1)} = \sum_i \Delta_i n_i^{(2k+1)} = 2k + 1; \quad |\Delta_i| = 1. \quad (17)$$

В рассматриваемом случае ППЭ строится вокруг вектора $\bar{\Delta}$ по относительно простому принципу. Из рис. 4 видно, что мы должны просуммировать вклады от гиперплоскостей, соответствующих разным значениям k в формуле (17).

Для оценки вкладов гиперплоскостей (17) можно воспользоваться модификацией техники, развитой в работе [2]. Условие (17) можно было бы записать, используя δ -функцию Дирака и одно из ее представлений:

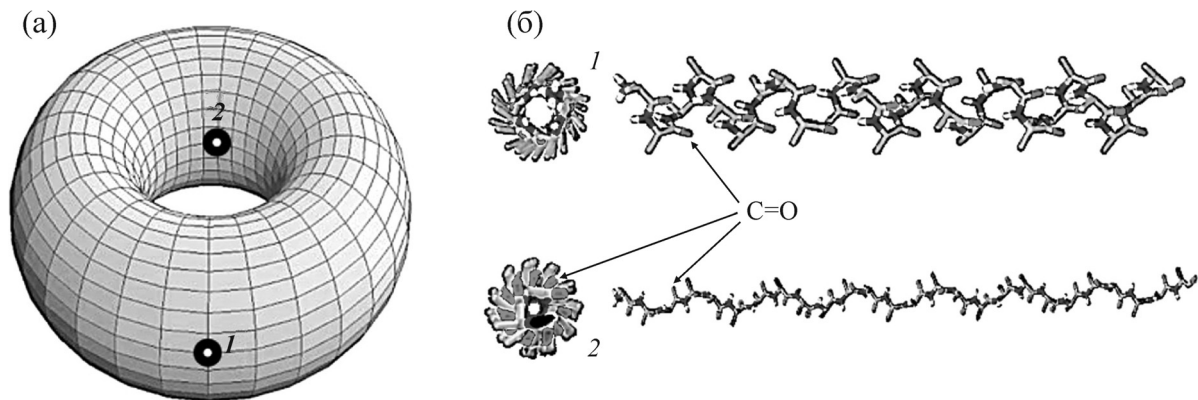


Рис. 3. Структура с глобальным минимумом и структура, которая ей «противоположна» в пространстве торсионных углов. (а) – Положения точек $(0, 0)$ – глобального минимума ППЭ (1) и (π, π) – глобального максимума ППЭ (2) на торе. (б) – Пример «противоположных» или вывернутых «наизнанку» состояний в пространстве торсионных углов (вид с торца и сбоку соответственно): α -спираль полиаланина (1); структура, которая получена из α -спирали поворотом всех углов ϕ и ψ на π (2). Стрелками обозначены некоторые атомы кислорода карбонильных групп.

$$a_n(k) \sim a_0 \delta \left[(2k+1) - \sum_i \Delta_i n_i \right] = \frac{a_0}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left\{ i \left[(2k+1) - \sum_i \Delta_i n_i \right] t \right\} dt. \quad (18)$$

Однако выражение (18) определяет сингулярную плотность коэффициентов разложения и при переходе к конечным формулам возникнут расходящиеся суммы, что не совсем удобно и потребует дополнительных рассуждений для выделения регулярного результата вычислений. Более прозрачным является вариант использования дискретного аналога δ -функции (или символа Кронекера):

$$a_n(k) \sim a_0 \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T \exp \left\{ i \left[(2k+1) - \sum_i \Delta_i n_i \right] t \right\} dt = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{\sin T \left[(2k+1) - \sum_i \Delta_i n_i \right]}{T \left[(2k+1) - \sum_i \Delta_i n_i \right]}. \quad (18a)$$

Предел в выражении (18a) равен единице, если условие (17) выполнено, но равен нулю в противоположном случае. Воспользовавшись выражением (18a), зададим коэффициенты разложения в виде

$$a_n(k) = a_0 \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T \exp \left\{ i \left[(2k+1) - \sum_i \Delta_i n_i \right] t - \sum_i \varepsilon_i (|n_i| - n_{i0}) \right\} dt; \quad |n_i| \geq n_{i0} \geq 0. \quad (19)$$

В выражении (19) учтено, что коэффициенты разложения экспоненциально убывают при увеличении номеров гармоник ряда Фурье, члены которого начинаются с некоторых минимальных значений гармоник [2]. Представляя коси-

нусы в разложении (1) через комплексные экспоненты, внося знак суммирования по $\bar{n}$ под знак интеграла (19) и суммируя далее по всем значениям k , получим разложение для ППЭ в виде

$$U(\bar{\Phi}) = -a_0 \sum_{k=-\infty}^{\infty} \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T e^{i(2k+1)t} \left\{ \prod_i F(\phi_i - \phi_{im} - t\Delta_i, \varepsilon_i, n_{i0}) + \prod_i F(\phi_i - \phi_{im} + t\Delta_i, \varepsilon_i, n_{i0}) \right\} dt, \quad (20)$$

где

$$F(\phi - \Delta t, \varepsilon, n_0) = \frac{e^\varepsilon \cos n_0(\phi - \Delta t) - \cos[(n_0 - 1)(\phi - \Delta t)]}{\operatorname{ch} \varepsilon - \cos(\phi - \Delta t)} - \delta_{0n_0}. \quad (21)$$

При $\varepsilon_i \ll 1$ функция (21) имеет резкие максимумы в точках, кратных 2π (рис. 5):

$$\phi - \Delta t = 2\pi l; \quad l = 0, \pm 1, \pm 2, \dots \quad (22)$$

Рассмотрим далее сумму по k в выражении (20) в виде

$$\begin{aligned} U(\bar{\Phi}) &= -a_0 \sum_{n=-\infty}^{\infty} \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{\pi}{2T} \int_{-T}^T (-1)^n \delta(t - \pi n) \left\{ \prod_i F(\phi_i - \phi_{im} - t\Delta_i, \varepsilon_i, n_{i0}) + \prod_i F(\phi_i - \phi_{im} + t\Delta_i, \varepsilon_i, n_{i0}) \right\} dt = \\ &= -a_0 \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{\pi}{2T} \sum_{n=-T/\pi}^{T/\pi} (-1)^n \left\{ \prod_i F(\phi_i - \phi_{im} - \pi n \Delta_i, \varepsilon_i, n_{i0}) + \prod_i F(\phi_i - \phi_{im} + \pi n \Delta_i, \varepsilon_i, n_{i0}) \right\} dt = \\ &= -\frac{a_0}{2} \left\{ \prod_i F(\phi_i - \phi_{im}, \varepsilon_i, n_{i0}) - \prod_i F(\phi_i - \phi_{im} \pm \pi \Delta_i, \varepsilon_i, n_{i0}) \right\}. \end{aligned} \quad (25)$$

При переходе к последнему равенству в выражении (25), мы учли, что функции F имеют период 2π по каждой из угловых переменных и число пар слагаемых с разным знаком во втором равенстве в выражении (25) составляет T/π . Пример соответствующей поверхности для двумерного случая и одномерный аналог приведены на рис. 6.

Функции F имеют глобальный максимум при нулевом значении аргумента. Раскладывая логарифм произведения функций F в ряд, по отклонениям углов от точки максимума F получим при $\varepsilon_i \ll 1$ асимптотическую формулу для выражения (25):

$$\begin{aligned} U(\bar{\Phi}) &\sim -|U(\bar{\Phi}_m)| \{e^{-R^2} - e^{-R_\Delta^2}\} = \\ &= -|U(\bar{\Phi}_m)| e^{-R^2} \{1 - e^{-\pi\sqrt{G}(\pi\sqrt{G} - 2|R|)}\}, \end{aligned} \quad (26)$$

где для компактности записи мы ввели величины:

$$G = \sum_i \frac{\Delta_i^2}{\varepsilon_i^2} \gg 1, \quad (27)$$

$$\begin{aligned} \sum_{k=-\infty}^{\infty} e^{i(2k+1)t} &\sim \lim_{\lambda \rightarrow 0} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \exp\{i[(2k+1)t - \lambda|k|]\} = \\ &= \lim_{\lambda \rightarrow 0} \frac{\operatorname{sh} \lambda}{\operatorname{ch} \lambda - \cos 2t} e^{it} \sim \lim_{\lambda \rightarrow 0} \frac{\lambda/2}{\sin^2 t + (\lambda/2)^2} e^{it}. \end{aligned} \quad (23)$$

Последнее соотношение в выражении (23) можно записать через δ -функции Дирака:

$$\lim_{\lambda \rightarrow 0} \frac{\lambda/2}{\sin^2 t + (\lambda/2)^2} e^{it} \sim \pi \sum_{n=-\infty}^{\infty} (-1)^n \delta(t - \pi n). \quad (24)$$

Внося знак суммы под интеграл и подставляя функцию (24) в выражение (20), после несложных преобразований получаем:

$$R^2 = \sum_i z_i^2, \quad (28)$$

$$R_\Delta^2 = \sum_i (z_i - z_i^\Delta)^2, \quad (29)$$

$$z_i = (\phi_i - \phi_{im})/\varepsilon_i; \quad z_i^\Delta = \pi \Delta_i/\varepsilon_i. \quad (30)$$

Геометрическая интерпретация формулы (26) приведена на рис. 7а. Угловые переменные принадлежат гиперсфере (28), а сумма радиусов гиперсфер (28) и (29) связана соотношением

$$R + R_\Delta = \pi\sqrt{G}, \quad (31)$$

т.е. гиперсферы (28) и (29) касаются друг друга (рис. 7а). Напомним, что в рассматриваемом случае $\Delta_i = \pm 1$. Поэтому имеется 2^N векторов $\bar{\Delta}$, которые задают направления от точки глобального минимума к точке глобального максимума. В топологии тора эти все направления эквивалентны и ведут из точки 1 в точку 2 (рис. 3). На рис. 7а представлена развертка тора на плоскость, и при ее сворачивании в

тор все вершины квадрата совместятся. Аналогичная ситуация возникает и с разверткой гипертора в гиперкуб.

Профиль энергетической воронки (26) представлен на рис. 7б. Асимптотика формулы (26) сохранила глобальные минимум и максимум U , но мелкие осцилляции U между этими точками исчезли. В точке $R = 0$ (26) с точностью до экспоненциально малой поправки дает значение U в глобальном минимуме. В точке глобального максимума $R = \pi G^{1/2}$ и формула (26) принимает максимальное положительное значение, которое равно по модулю значению выражения (26) в глобальном минимуме. Обратим внимание, что глобальный минимум для рассматриваемой ППЭ (рис. 6 и 7б) отделен от ближайших состояний большой энергетической щелью, что является условием формирования уникальной 3D-структуры [23].

Таким образом, в случае единственного глобального максимума (наряду с единственным глобальным минимумом) ППЭ удастся охарактеризовать функцией (26) от одной обобщенной переменной R (рис. 7б). Конечно, рассмотренный вариант с единственным глобальным максимумом ППЭ может рассматриваться как модельный для иллюстрации влияния сил отталкивания на формирование топографии энергетического ландшафта. Формулы (25) и (26) фактически являются обобщением ситуации, приведенной на рис. 1, на многомерный случай и развивают технику вычислений ППЭ в пространстве торсионных углов. С другой стороны, рассмотренный вариант поверхности никак не исключает и действия сил межатомного притяжения. Единственным условием для рассматриваемой топографии ППЭ является наличие одного глобального минимума и, соответственно, одного глобального максимума функции U .

Интересным свойством рассматриваемого типа ППЭ является антисимметричность глобальных экстремумов на поверхности при изменении знака U или изменения направлений векторов всех действующих внутримолекулярных сил на противоположные. Это прямо следует из формулы (25). При этом положения глобальных минимума и максимума (точки 1 и 2 на рис. 3) меняются местами. Для ППЭ такого типа оказываются также эквивалентными задачи поиска глобального минимума и глобального максимума. Нахождение одной из этих точек автоматически указывает и положение другой точки при сдвиге всех угловых переменных на π .

Наличие единственного глобального максимума на ППЭ наряду с единственным глобаль-

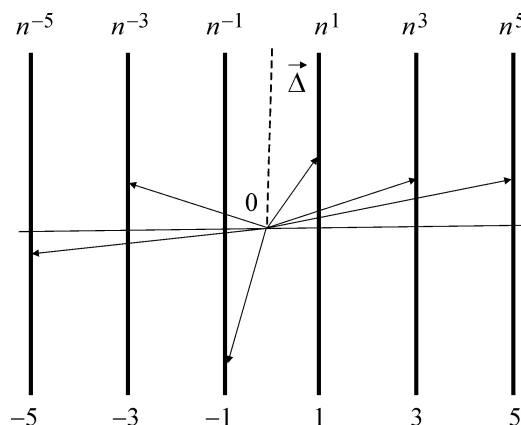


Рис. 4. Гиперплоскости $\bar{n}^{(2k+1)}$, нормальные к вектору $\bar{\Delta}$, находятся на расстоянии $2|\bar{\Delta}|$ друг от друга и удовлетворяют уравнению (17). Стрелками схематически показаны примеры соответствующих векторов $\bar{n}$.

ным минимумом создает очень хорошие условия для формирования уникальной 3D-структуры макромолекулярной цепи. В этом случае для спуска репрезентативной точки в глобальный минимум имеются траектории, которые практически не связаны с преодолением энергетических барьеров, а торможение спуска в минимум энергии при понижении температуры связано только с возрастанием сопротивления окружающей среды (сил вязкого трения) при конформационных движениях (см. также работы [24,25]).

В данном контексте интересным является вопрос о строении энергетических ландшафтов, например, для относительно коротких пептидных фрагментов, которые сворачиваются при фолдинге цепи наиболее быстро. Использование относительно коротких фрагментов цепи с обсуждаемым типом энергетических ландшафтов было бы весьма полезным для организации процесса фолдинга макромолекулярной цепи в целом.

ПОВЕРХНОСТЬ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ДЛЯ СИСТЕМ С ПОВЕРХНОСТЯМИ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ, ХАРАКТЕРИЗУЕМЫМИ ЕДИНСТВЕННЫМ ГЛОБАЛЬНЫМ МИНИМУМОМ И ЕДИНСТВЕННЫМ ГЛОБАЛЬНЫМ МАКСИМУМОМ

Если ППЭ задана формулой (26), то поверхность свободной энергии также выглядит достаточно просто и, согласно методу, развитому в работе [3], может быть записана в виде

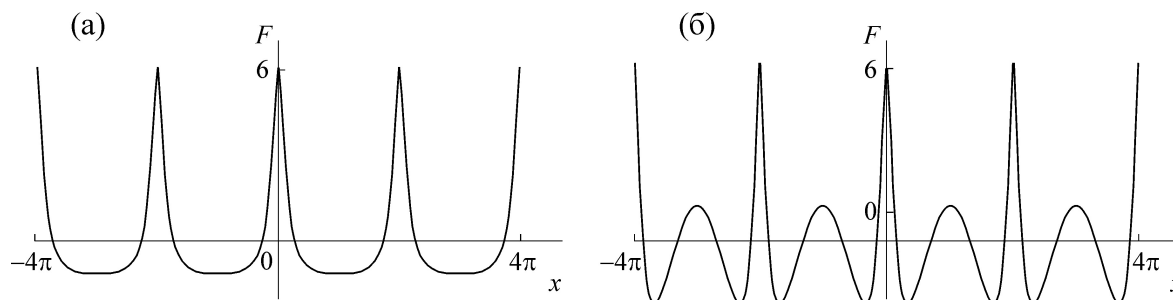


Рис. 5. Примеры зависимостей $F(x)$ функций (21) при изменении аргумента от -4π до 4π , $\varepsilon = 0,4$: (а) – $n_0 = 1$; (б) – $n_0 = 2$. Увеличение параметра n_0 приведет к увеличению числа мелких осцилляций между основными максимумами.

$$G(R, T) \sim -|U(\bar{\Phi}_m)| \left\{ e^{-R^2} [1 - e^{-\pi\sqrt{G}(\pi\sqrt{G} - 2|R|)}] + \frac{T}{T_0} \ln(1 + |R|/r_m) \right\}; T_0 = |U(\bar{\Phi}_m)|/k_B N. \quad (32)$$

В выражении (32) учтено, что энтропия состояния, характеризуемого обобщенной переменной R , пропорциональна логарифму соответствующего конфигурационного объема [3] (или поверхности гипертферы (28)). $|U(\bar{\Phi}_m)|$ – выигрыш в потенциальной энергии цепи при формировании состояния в глобальном минимуме ППЭ, N – размерность конфигурационного пространства – число задействованных в сворачивании торсионных углов, r_m пропорциональна амплитуде тепловых колебаний $\delta_0 \sim 1 - 10^0$ (именно амплитуде колебаний, а не полной амплитуде конформационных флуктуаций [25–28]) торсионных углов [3]:

$$r_m \sim \frac{\delta_0 \sqrt{N}}{\varepsilon} \sim 1 \div 10; \varepsilon \sim 0,1; N \sim 100. \quad (33)$$

Форма воронки свободной энергии изучалась в работе [3] для несколько иной структуры ППЭ. На примере, изложенном в работе [3], энтропийный вклад разрушал энергетическую воронку при температурах несколько выше T_0 , что согласуется с общими представлениями о влиянии температуры на переход полимерных цепей из глобулярного состояния в состояние статистического клубка [29]. Для рассматриваемой в данной работе ППЭ наблюдаются сход-

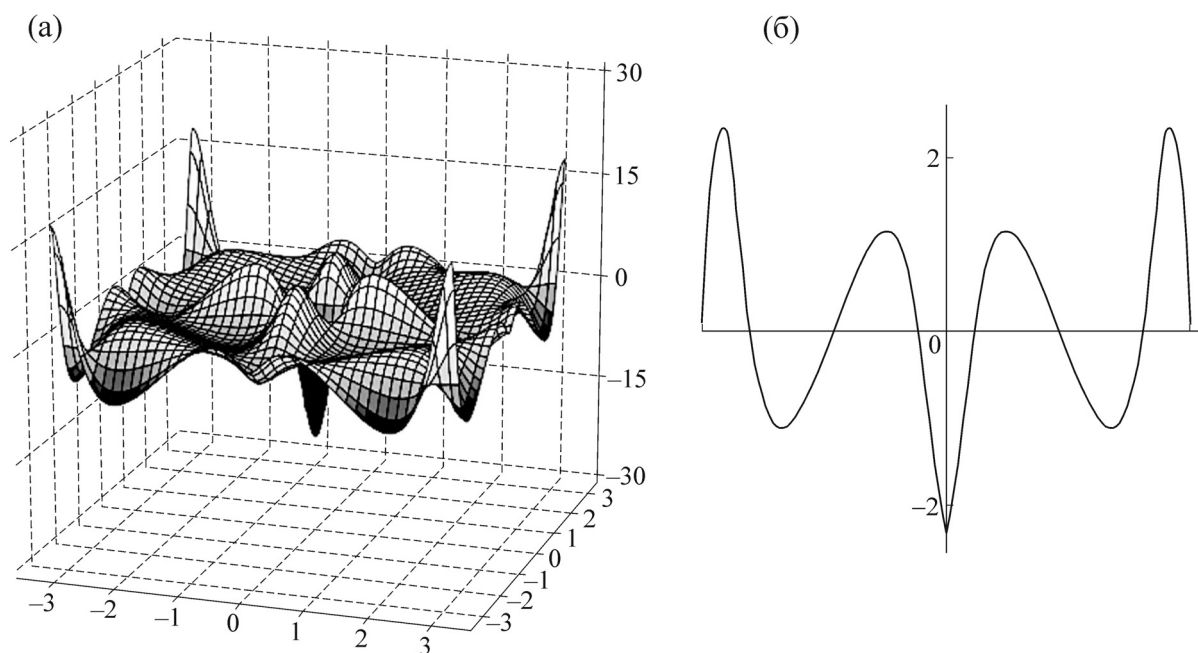


Рис. 6. (а) – Поверхность U (25) в пространстве двух торсионных углов: $\varepsilon_{1,2} = 0,4$; $n_{01} = n_{02} = 2$; $a_0 = 1$; $\bar{\Phi}_m = (0, 0)$, $\bar{\Phi}_M = (\pm\pi, \pm\pi)$. (б) – Одномерный аналог поверхности (25) при тех же значениях параметров.

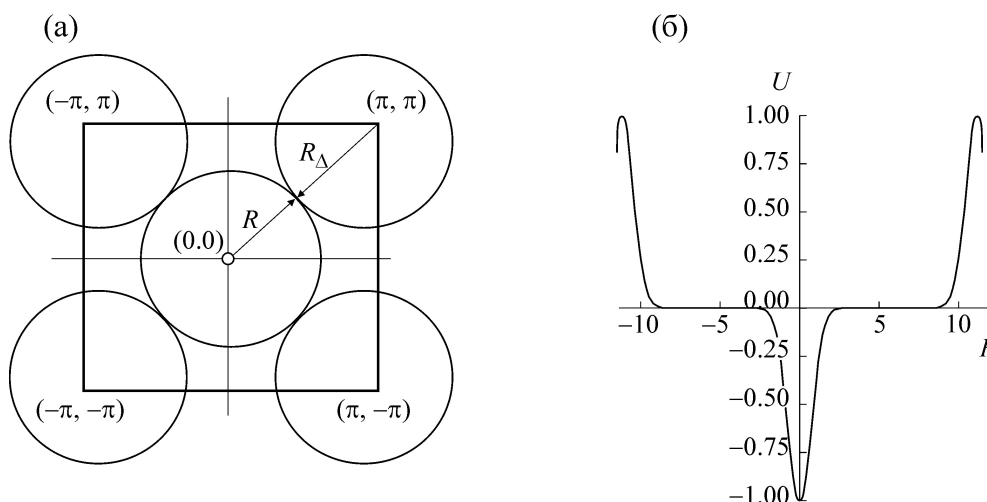


Рис. 7. (а) – Иллюстрация к формулам (26)–(30). Развертка тора на плоскости и одномерные гиперсферы (окружности) (28) и (29), которые центрированы на точках $\bar{\phi}_m = (0, 0)$ и $\bar{\phi}_M = (\pm\pi, \pm\pi)$ соответственно. $R + R_\Delta = \pi\sqrt{G}$. Показан пример, когда $G = 2$. При сворачивании развертки в тор все четыре окружности с центрами $\bar{\phi}_M = (\pm\pi, \pm\pi)$ совпадут. (б) – Профиль энергетической воронки (26). Параметр $G = 12,5$ (согласуется со значениями параметров $\varepsilon_{1,2} = 0,4$ для двумерного случая на рис. 6а).

ные эффекты (рис. 8). При относительно низких температурах профиль свободной энергии имеет характерный вид энергетической воронки, которая окружена относительно невысоким энтропийным барьером, что согласуется с данными по кинетике фолдинга [30,31]. Видно также, что область глобального минимума отделена значительной энергетической щелью от близлежащих состояний, что также соответствует имеющимся базовым представлениям о физике фолдинга [16,23]. При повышении температуры энтропийный вклад или логарифмическое слагаемое в выражении (32) разрушает как энергетическую воронку, так и энергетическую щель между уникальной пространственной структурой и ближайшими состояниями, что приведет к развалу уникальной 3D-структуры и переходу системы в рыхлое состояние с большими значениями обобщенной переменной R (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принцип минимальной фрустрации энергетического ландшафта, предложенный в работе [17] для обоснования концепции энергетической воронки в случае полипептидов, формирующих уникальные 3D-структуры, был необходим, чтобы формально связать наблюдаемое наличие огромного числа строго определенных пространственных структур белков, для которых не удастся сформулировать относительно простые правила (типа пяти кристаллохимических правил Л. Полинга для неорганических

кристаллов [32]), с общими представлениями статистической физики [33]. Изучение топографии энергетических ландшафтов конформационно лабильных макромолекул в обычно используемом многомерном евклидовом конфигурационном пространстве оказывается не очень продуктивным по сравнению с аналогичными энергетическими ландшафтами, которые характерны для обычных жидкостей или кристаллов [6]. Это обусловлено принципиальным различием топологии конфигурационного пространства макромолекул с конформационной подвижностью (топология гипертора) и евклидовой топологии многомерного конфигурационного пространства для систем без конформационной подвижности, в которых молекулярные движения обусловлены только валентными колебаниями или диффузией. Явное использование топологии пространства конформаций макромолекулы позволяет существенно продвинуться в направлении изучения топографии ППЭ и связанных с ней явлений конформационной подвижности и фолдинга [1–3]. При этом оказывается, что помимо межатома притяжения межатома отталкивание также играет очень существенную роль при формировании топографии энергетической поверхности. Наличие классически запрещенных областей конфигурационного пространства обеспечивает сходимость разложения ППЭ в многомерный ряд Фурье. Распространение принципа минимальной фрустрации также и на область максимума энергетической воронки приводит

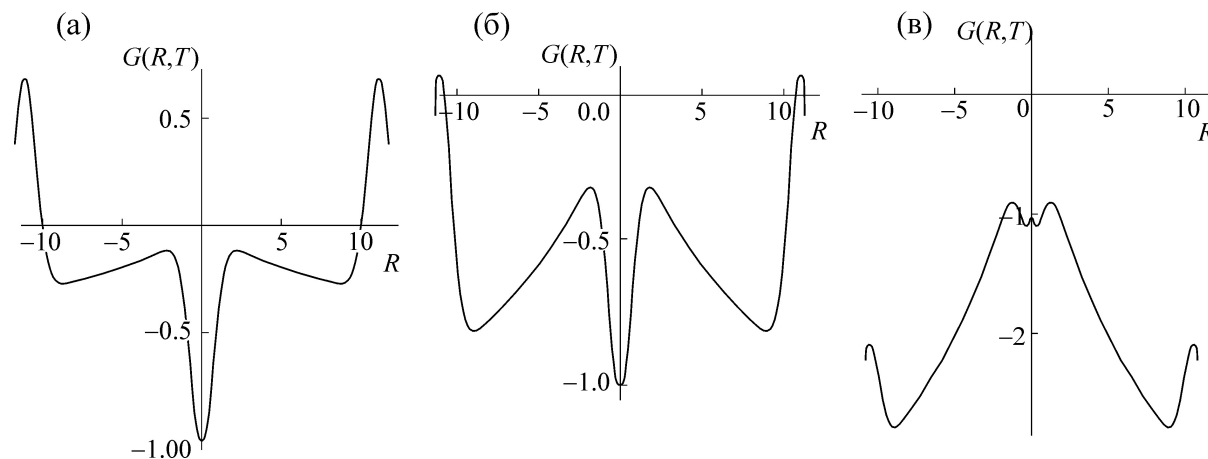


Рис. 8. Профили свободной энергии (32). Значения параметров согласуются с рис. 76. Параметр $r_m = 3$. При увеличении температуры состояние с глобальным минимумом свободной энергии разрушается. Наблюдается пологий энтропийный барьер для входа в энергетическую воронку. (а) – $T/T_0 = 0,2$ – глобальный минимум четко выражен, отделен энергетической щелью от ближайших состояний и окружен небольшим энтропийным барьером. (б) – $T/T_0 = 0,6$ – глобальный минимум все еще выражен, отделен энергетической щелью от ближайших состояний, но окружен большим энтропийным барьером. (в) – $T/T_0 = 2$ – глобальный минимум полностью разрушен – в области глобального минимума значения свободной энергии близки к максимально возможным при заданной температуре. Наиболее вероятными являются состояния, характеризуемые большими значениями обобщенной координаты R , которые приближаются к максимально возможным значениям по мере увеличения температуры.

к энергетическим ландшафтам, которые практически являются идеальными для фолдинга макромолекулы в уникальную пространственную структуру. Возможно, что использование этого принципа для олигомерных фрагментов макромолекулярной цепи является весьма полезным с точки зрения конструирования самособирающихся молекулярных конструкций. Энтропийные эффекты, которые свойственны обсуждаемому типу ППЭ, находятся в согласии с данными по кинетике фолдинга белков [30,31], где показано наличие плавного энтропийного барьера вокруг устья энергетической воронки, ведущей в глобальный минимум свободной энергии. Как и следует из общих теоретических представлений, увеличение температуры выше определенного порога разрушает глобулярное состояние макромолекулы [29] и энергетическую щель [23], которая обеспечивает устойчивость уникальной пространственной конфигурации.

Автор благодарен М.С. Сидоренко за помощь при построении графиков функций, А.Г. Армееву за составление примера вывернутой «наизнанку» альфа-спирали полиаланина (рис. 36), А.К. Шайтану за полезные обсуждения. Автор признателен А.В. Финкельштейну и Н.К. Балабаеву за стимулирующие дискуссии, а 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 (раздел «Проблема сингулярностей, задаваемых точечными потенциалами»), и Российского фонда фундаментальных исследований, гранты № 17-00-00166 (раздел «Влияние на топографию поверхности потенциальной энергии наличия глобального максимума...») и № 18-504-12045 (раздел «Поверхность свободной энергии для систем...»). Фундаментальные основы динамики конформационно подвижных систем разрабатывались в рамках Государственного задания ФАНО России (тема 0082-2014-0001, № АААА-А17-117040610310-6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. В. Шайтан, Биофизика **62**, 1084 (2017).
2. К. В. Шайтан, Биофизика **63**, 629 (2018)
3. К. В. Шайтан, Биофизика **63**, 850 (2018)
4. D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications* (Academic Press, New York, 2002).
5. D. J. Wales, *Energy Landscapes* (Univ. Press, Cambridge, 2003).
6. F. H. Stillinger, *Energy Landscapes, Inherent Structures, and Condensed-Matter Phenomena* (Univ. Press, Princeton, 2015).
7. M. Yolamanova, C. Meier, A. K. Shaytan, et al., *Nature Nanotechnol.* **8**, 130 (2013).
8. A. K. Shaytan, G. A. Armeev, A. Goncarencu, et al., *Biochem. Cell. Biol.* **95**, 183 (2017).
9. M. E. Bozdaganyan, Ph. S. Orechov, A. K. Shaytan, and K. V. Shaitan, *PloS One* **9** (7), e102487 (2014).

10. M. A. Kasimova, M. Tarek, A. K. Shaytan, et al., *Biochim. Biophys. Acta* **1838**, 1322 (2014).
11. В. А. Зорич, *Математический анализ* (МЦНМО, М., 2002), ч. 1.
12. И. Б. Голованов, В. М. Соболев, и М. В. Волькенштейн, *Журн. структур. химии* **20**, 26 (1881).
13. К. В. Шайтан, А. В. Немухин, Д. А. Фирсов и др., *Молекуляр. биология* **31**, 108 (1997).
14. А. Т. Фоменко и Д. Б. Фукс, *Курс гомотопической топологии* (Наука, М., 1989).
15. Дж. Милнор, *Теория Морса* (Мир, М., 1965).
16. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (М., Книжный дом «Университет», 2002).
17. J. D. Bryngelson, J. N. Onuchic, N. D. Socci, and P. G. Wolynes, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **21** (3), 167 (1995).
18. Ж. Адамар, *Элементарная геометрия. Часть II. Сте- реометрия* (Учпедгиз, М., 1952).
19. А. Зигмунд, *Тригонометрические ряды* (Мир, М., 1965), т. 1.
20. В. А. Зорич, *Математический анализ* (МЦНМО, М., 2002), ч. 2.
21. P. G. Wolynes, *Phil. Trans. Roy. Soc.* **363**, 453 (2005).
22. E. R. Henry, R. B. Best, and W. A. Eaton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 17880 (2013).
23. E. Shakhnovich, *Chem. Rev.* **106**, 1559 (2006).
24. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63**, 5 (2018).
25. K. V. Shaitan, in *Stochastic Dynamics of Reacting Bio- molecules*, Ed. by W. Ebeling, L. Schimansky-Gefer, and Y. M. Romanovsky (World Scientific, Singapore, 2003), pp. 283–308.
26. К. В. Шайтан и А. Б. Рубин, *Молекуляр. биология* **14**, 1323 (1980).
27. К. В. Шайтан, *Биофизика* **39**, 949 (1994).
28. К. В. Шайтан и С. С. Сарайкин, *Биофизика* **45**, 407, (2000).
29. A. Yu. Grosberg and A. R. Khokhlov, *Giant Mole- cules – 2nd Edition. Here, There, and Everywhere* (World Scientific, Singapore, 2011).
30. K. A. Dill and J. L. MacCallum, *Science* **338**, 1042 (2012).
31. A. V. Finkelstein, A. J. Badretdin, O. V. Galzitskaya, et al., *Phys. Life Rev.* **21**, 56 (2017).
32. Л. Паулинг, *Природа химической связи* (Госхимиздат, М.-Л., 1947).
33. Дж. В. Гиббс, *Основные принципы статистической механики* (ОГИЗ, М.-Л.: 1946).

Features of Energy Landscape Topography in the Torsion Angles' Space for Macromolecules that Form Unique 3D Structures

K.V. Shaitan* **

**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*

Potential energy surface topography for macromolecules in the configuration space of torsion angles is considered. The effects of interatomic repulsion on that surface topography are discussed. It is shown that singularities in the interatomic potentials do not critically affect the energy landscapes in the space of torsion angles because of inaccessibility of singularity points at thermal energies. Classically forbidden regions for the motions in the vicinity of the singularity points leads to an exponential decrease in coefficients of the Fourier series expansion of the potential energy function with an increase in harmonic numbers. The extension of the “minimal frustration” principle (on which current ideas on the existence of energy funnels that ensure biopolymer folding in unique 3D structures are based) also towards the maxima of the energy landscapes leads to the idea about potential energy surfaces whose topography is characterized not only by the single global minimum, but also by the global maximum on the energy landscape as well. In this case, it is demonstrated that in the torsion angle space the coordinates of these two extreme points differ strictly by π for each of the angular variables. The resulting surfaces are antisymmetric with respect to the reversal of the directions of the acting interatomic forces (namely, the regions of the global minimum and the global maximum interchange when the sign of the interaction energy changes). The topography of such surfaces is best suited for the macromolecular chain folding into unique 3D structure. Entropy effects during the motion of the representative point along the surfaces under consideration form smooth barrier around the entrance to the energy funnel (at low temperatures) and destroy the energy funnel (at high temperatures). These effects are in agreement with data on protein folding kinetics.

Keywords: 3D structure of proteins, energy funnel topography, energy landscapes with global minimum and global maximum, singular potentials, folding, structural biology