

УДК 541.64:539.2

## КОНФОРМАЦИОННО ЗАВИСИМЫЙ ДИЗАЙН БЕЛКОВОПОДОБНЫХ СОПОЛИМЕРОВ: МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

© 2005 г. А. В. Березкин\*, П. Г. Халатур\*, А. Р. Хохлов\*\*

\*Тверской государственный университет  
170002 Тверь, Садовый пер., 35

\*\*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
Физический факультет  
119992 Москва, Ленинские горы

Поступила в редакцию 24.02.2004 г.  
Принята в печать 28.07.2004 г.

Найдены условия перехода от статистической сополимеризации к конформационно зависимому дизайну: пороговые значения степени полимеризации макрорадикала, состава сополимера и скорости реакции. Показано, что при сополимеризации, сопровождающейся конформационно зависимым дизайном, сополимеры формируют белковоподобную глобулу, состоящую из гидрофобного ядра и полярной оболочки. Вследствие избирательной сорбции ядром глобулы гидрофобных мономеров последние вступают в полимеризацию предпочтительнее. Первичные последовательности сополимеров градиентны вследствие смены режима сополимеризации с ростом длины макрорадикала. Распределение по длине блоков в первичных последовательностях подчиняется степенному закону. Предполагается, что причина этого состоит в тесной связи между положением активного центра относительно границы глобула–раствор и типом преимущественно присоединяемых в ходе полимеризации мономеров.

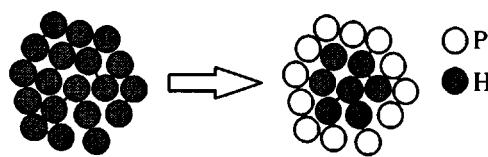
Известно, что глобулярные белки способны сохранять в растворе агрегативную устойчивость, формируя при этом глобулярную конформацию. Одна из причин такого сочетания свойств – особенность распределения аминокислотных остатков в нативной конформации белка. Если условно разделить аминокислотные остатки на полярные (Р-звенья) и гидрофобные (Н-звенья), то оказывается, что ядро белковой глобулы построено преимущественно из гидрофобных звеньев, придающих ей структурную устойчивость, а оболочка – из полярных, препятствующих межмолекулярной агрегации.

Простейшей моделью глобулярного белка может служить двухбуквенный НР-сополимер. Эти сополимеры способны образовывать в растворе разнообразные структуры [1–3], морфология которых определяется первичной последовательностью звеньев в сополимере. Сополимеры, подобно глобулярным белкам образующие в растворе глобулу с гидрофобным ядром и полярной об-

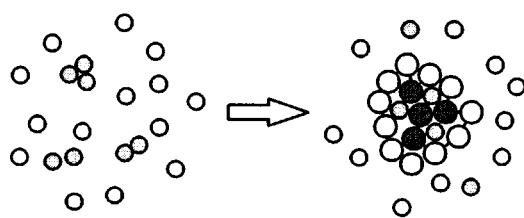
олочкой, интересны как возможные носители катализитических центров, нанокапсулы для низкомолекулярных веществ, молекулярные дозаторы [4] и т.п. Однако синтез сополимеров с первичными последовательностями, приводящими к белковоподобному фазовому поведению макромолекул, остается сложной теоретической и экспериментальной проблемой.

В течение длительного времени конформационная структура и статистика первичных последовательностей белковоподобных сополимеров была объектом исключительно теоретических исследований [5–17], пока сравнительно недавно не была сформулирована концепция конформационно зависимого дизайна первичных последовательностей, открывающая путь к их экспериментальному получению [18–20]. Суть этой концепции состоит в создании таких условий полимеризации или полимераналогичного превращения, в которых первичная последовательность НР-сополимера определялась бы его равновесной конформацией в момент синтеза.

E-mail: berezkin.anatoly@rambler.ru (Березкин Анатолий Викторович).



**Рис. 1.** Схема синтеза белковоподобного сополимера модификацией гидрофобной гомополимерной глобулы.



**Рис. 2.** Схема синтеза белковоподобного сополимера сополимеризацией с одновременным образованием глобулы.

Предложено два способа синтеза белковоподобных сополимеров, обладающих в глобулярном состоянии двуслойной белковоподобной структурой. Один из них состоит в химическом превращении поверхностных звеньев глобулы изначально полностью гидрофобного гомополимера в полярные (рис. 1). Свойства сополимеров, полученных модификацией гомополимерной глобулы, теоретически исследованы в работах [18–28]. Экспериментальный синтез [29–32] подтвердил теоретически предсказанную способность этих сополимеров к формированию глобулярной конформации и лучшую агрегативную устойчивость по сравнению со статистическими сополимерами того же состава.

Другой, менее изученный метод синтеза белковоподобных сополимеров, – сополимеризация Н- и Р-мономеров, не меняющих степени своего сродства к растворителю при включении в сополимерную цепь (рис. 2). Образующийся в таком процессе НР-сополимер непосредственно в процессе синтеза формирует белковоподобную глобулу, гидрофобное ядро которой избирательно сорбирует из раствора Н-мономеры. Активный центр макромолекулы, оказываясь в гидрофобном ядре, присоединяет лишь Н-мономеры, а на поверхности глобулы – мономеры обоих типов в соотношении, определяемом их концентрациями в растворе. Таким образом, подбирая концентрации мономеров, можно добиться образования и постепенного роста желаемой белковоподобной структуры.

Полимеризационные белковоподобные сополимеры (**БСП**) на основе винилкапролактама (Н-мономер) и винилимидазола (Р-мономер) впервые экспериментально получены в работе [33] и затем более подробно исследованы в работе [34]. Аналогичный синтез с использованием в качестве Н- и Р-мономеров соответственно изопропил-

акриламида и винилпирролидона осуществлен в работах [35, 36]. Перечисленные исследования продемонстрировали заметные различия в фазовом и конформационном поведении БСП и статистических сополимеров того же состава. Однако подбор условий синтеза БСП и интерпретация результатов заметно затруднены отсутствием теоретических предсказаний относительно конформационного и фазового поведения этих сополимеров.

Последующее моделирование синтеза БСП методом Монте-Карло с неявным учетом мономеров [37] подтвердило возможность получения сополимеров, формирующих белковоподобную глобулу, конформационно зависимой полимеризацией. Однако поскольку в работе [37] мономеры учитывались неявно, эта модель не рассматривала динамику сорбции мономеров, приближенно описывала их распределение в объеме глобулы и пренебрегала связью между энергией гидрофобных взаимодействий и степенью сорбции Н-мономеров. В настоящем исследовании используется более достоверная модель, явно учитываяшая присутствие мономеров в реакционной системе.

## МОДЕЛЬ И МЕТОД РАСЧЕТА

Рассмотрим полимеризацию Н- и Р-мономеров в растворе, разбавленном по полимеру. Последнее означает, что рост каждой из цепей идет независимо, рекомбинация и диспропорционирование между макрорадикалами исключены, а изменением концентраций мономеров в растворе в процессе синтеза можно пренебречь. Поэтому модельная кубическая ячейка с периодическими граничными условиями содержит одну растущую цепь и постоянное число мономеров, часть которых гидрофобны, а остальные полярны. Движение частиц осуществляется в соответствии с методом броуновской динамики [38]. Мономеры и звенья

цепи представлены точечными источниками потенциала, причем звенья связаны друг с другом жесткими связями постоянной длины  $\sigma$ . Потенциалы межчастичных взаимодействий взяты из работы [37] без изменений: все частицы имеют исключенный объем, описываемый отталкивателевой частью потенциала Леннарда–Джонса

$$u(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left[ \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 + \frac{1}{4} \right], & r \leq 2^{1/6}\sigma \\ 0, & r > 2^{1/6}\sigma, \end{cases} \quad (1)$$

где  $\epsilon$  – энергетический параметр ( $\epsilon = k_B T$ , где  $k_B$  – константа Больцмана,  $T$  – абсолютная температура),  $r$  – расстояние между частицами. Поскольку растворитель учитывается нейтрально, гидрофобные взаимодействия между частицами моделируются эффективным притягивающим потенциалом, действующим в дополнение к потенциальному (1)

$$u_{\alpha\beta}(r) = \begin{cases} -\epsilon_{\alpha\beta} \left(\frac{\sigma}{r}\right) [1 - (r/r_c)^2]^2, & r \leq r_c \\ 0, & r > r_c \end{cases} \quad (2)$$

Здесь  $\epsilon_{\alpha\beta}$  – энергетический параметр,  $\epsilon_{\alpha\beta} \in \{\epsilon_{HH}, \epsilon_{HP}, \epsilon_{PP}\}$ ;  $r_c$  – радиус действия притягивающего потенциала ( $r_c = 2.8 \sigma$ ). Энергетические параметры потенциала (2):  $\epsilon_{HH} = 1.62 k_B T$ ,  $\epsilon_{PP} = \epsilon_{HP} = 0$ . Интегрирование уравнений движения выполняется по алгоритму Верле [38] с шагом по времени  $\Delta t = 0.01\sigma\sqrt{m/\epsilon}$ , где  $m$  – масса частицы.

Подробного обсуждения заслуживает моделирование реакций роста цепи. Для простоты будем считать, что скорость полимеризации не зависит от типа мономеров, а также от химической структуры и длины макрорадикала. В таком случае вероятности присоединения мономеров определяются только их средними локальными концентрациями в ближайшем окружении реакционного центра. Если допустить, что вокруг реакционного центра существует сферический реакционный объем радиусом  $r_R$  ( $r_R = r_c$ ), среднее соотношение концентраций мономеров в котором определяет вероятности их присоединения, последние записываются в виде

$$v_P = \frac{n_P}{n_H + n_P}, \quad v_H = \frac{n_H}{n_H + n_P}, \quad v_P + v_H = 1, \quad (3)$$

где  $n_P$ ,  $n_H$  – число Р- и Н-мономеров в реакционном объеме, усредненное по времени между актами роста цепи  $t_R$ .

Время  $t_R$  является случайной величиной, описываемой выражением

$$t_R \propto \frac{\ln(1/\eta)}{w}$$

Здесь  $\eta$  – случайное число, равномерно распределенное на единичном интервале,  $w$  – скорость химической реакции. Однако для удобства моделирования время  $t_R$  считали постоянным и равным среднему времени между актами роста  $\langle t_R \rangle$ , положив  $t_R = \langle t_R \rangle = \text{const}$ . Это допущение обосновывается ниже.

Таким образом, полимеризация моделируется как последовательность периодов релаксации системы в течение постоянного для данной цепи числа шагов интегрирования ( $t_R$ ), чередующихся с наращиванием макрорадикала на одно звено. Зная число Н- и Р-мономеров, побывавших в реакционном объеме за время  $t_R$ , предшествующее присоединению звена, из выражения (3) легко найти вероятности  $v_P$  и  $v_H$ . В соответствии с этими вероятностями генератором случайных чисел определяется тип нового звена.

Подчеркнем, что мономеры в описываемой модели необходимы лишь для определения типа присоединяемого звена с использованием формул (3). Непосредственно в наращивании цепи мономеры не участвуют. Рост цепи состоит в добавлении к ней в случайном направлении нового Н- или Р-звена. Затем в течение 100 шагов интегрирования силы взаимодействия этого звена с остальными частицами линейно возрастают от нуля до номинального значения, даваемого потенциалами (1) и (2), что обеспечивает устойчивость схемы интегрирования уравнений движения.

Во всех расчетах модельная система содержала 100 мономеров (менялось соотношение Н- и Р-мономеров). Полимеризация продолжалась до достижения длины цепи  $N = 512$  звеньев. Затем в течение 10000 шагов рассчитывали средние характеристики системы.

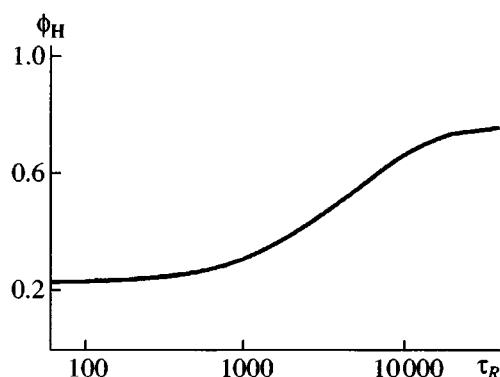


Рис. 3. Влияние времени реакции на среднюю долю гидрофобных звеньев в сополимере.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из общих соображений ясно, что переход от обычной статистической сополимеризации к конформационно зависимому дизайну возможен при трех условиях. Во-первых, длина макрорадикала должна быть достаточно велика для формирования двуслойной глобулы, в пределах которой среднее соотношение сомономеров отличается от их соотношения в окружающем растворе. Для формирования гидрофобного ядра такой глобулы сополимер должен содержать достаточное число Н-звеньев, что является вторым условием. Наконец, в-третьих, полимеризация, имеющая характерное время реакции  $\tau_R$ , должна идти медленнее, чем перераспределение мономеров между глобулой и раствором (характеризуемое временем диффузии  $\tau_D$ ) и переход растущей цепи в равновесную конформацию (характеризуемый временем релаксации  $\tau_{Rel}$ ). Следовательно, конформационно зависимый дизайн накладывает на скорость полимеризации два условия  $\tau_D < \tau_R$  и  $\tau_{Rel} < \tau_R$ . Поскольку для длинных цепей  $\tau_D < \tau_{Rel}$ , окончательно получим

$$\tau_D < \tau_{Rel} < \tau_R \quad (4)$$

Таким образом, режим конформационно зависимого дизайна сильнее ограничивает максимально допустимую скорость реакции, чем кинетический режим, где достаточно соблюсти условие  $\tau_D < \tau_R$ .

Характерное время реакции роста цепи или просто время реакции  $\tau_R$  пропорционально среднему времени между актами роста  $\langle t_R \rangle$ . Очевидно, что при выполнении неравенства (4) значение  $\tau_R$ , а, следовательно, и  $\langle t_R \rangle$  не влияют на свойства системы, поскольку прекращается конкуренция

между полимеризацией и релаксацией макрорадикала. В результате одновременно перестает исказять поведение системы допущение модели о постоянстве  $t_R$ . Поэтому в режиме конформационно зависимого дизайна названное допущение не должно отражаться на результатах моделирования. Далее при анализе результатов будем использовать понятие времени реакции  $\tau_R$ , подразумевая интервал между актами роста цепи  $t_R$ , выраженный в числе шагов интегрирования.

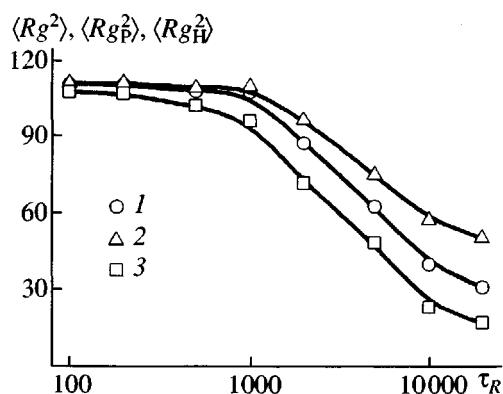
Ниже рассматривается влияние на интенсивность конформационно зависимого дизайна каждого из перечисленных факторов: скорости полимеризации (времени реакции), состава сополимера и степени полимеризации.

Время реакции варьировалось от 100 до 20000 шагов интегрирования при постоянной доле гидрофобных мономеров в мономерной смеси  $\phi_H^0 = 0.2$  (система содержала 80 Р-мономеров и 20 Н-мономеров).

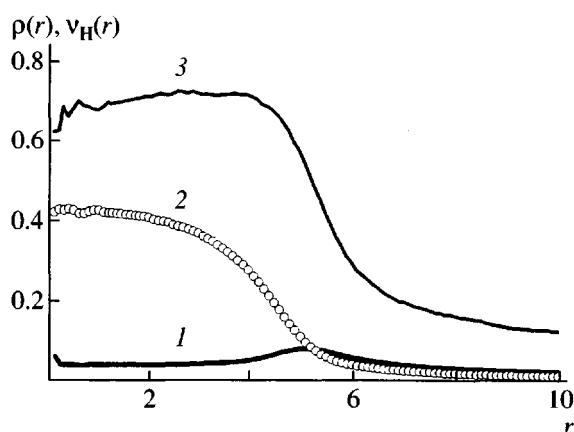
Из рис. 3 видно, что зависимость содержания гидрофобных звеньев в сополимере от времени реакции имеет два асимптотических предела. В пределе  $\tau_R \rightarrow 0$  состав сополимера стремится к ожидаемому для статистической сополимеризации, т.е.  $\phi_H \rightarrow \phi_H^0 = 0.2$ . В пределе  $\tau_R \rightarrow \infty$ , предположительно соответствующем режиму конформационно зависимого дизайна, образуется сополимер с содержанием гидрофобных звеньев, значительно превышающим  $\phi_H^0$ .

Зависимости средних квадратов радиусов инерции (рис. 4) показывают, что при малых временах реакции размеры макрорадикала велики – не успевая релаксировать, он сохраняет конформацию статистического клубка. Это делает невозможным конформационно зависимый дизайн, и сополимеризация действительно идет только статистически. Близость значений квадратов парциальных радиусов инерции указывает на то, что Н- и Р-звенья несегрегированы, т.е. занимают одну и ту же область пространства, что также возможно только в статистическом клубке.

С увеличением  $\tau_R$  размеры макромолекул уменьшаются, в то время как различие в значениях квадратов парциальных радиусов инерции растет: макрорадикал формирует компактную структуру, Н- и Р-звенья в которой пространст-



**Рис. 4.** Влияние времени реакции на среднее значение квадрата радиуса инерции макромолекулы  $\langle Rg^2 \rangle$  (1), а также квадратов радиусов инерции подсистем полярных  $\langle Rg_p^2 \rangle$  (2) и гидрофобных  $\langle Rg_H^2 \rangle$  (3) звеньев.



**Рис. 5.** Распределение среднечисленной плотности Р-звеньев (1), Н-звеньев (2), а также доли Н-мономеров в мономерной смеси (3) относительно центра масс макрорадикала.  $\tau_R = 10000$ ,  $\phi_H = 0.5$ .

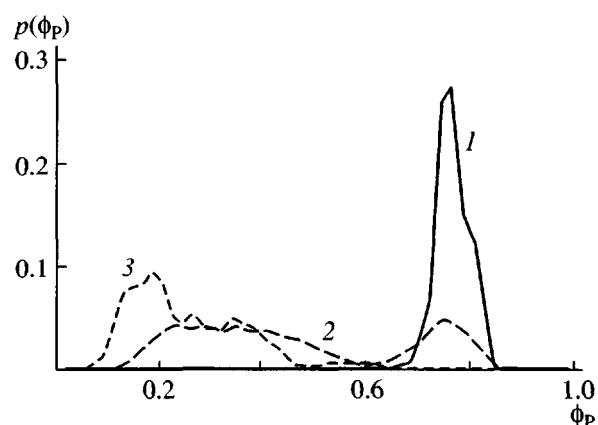
венно разделены. Рисунок 5 подтверждает, что это требуемая белковоподобная глобула с гидрофобным ядром и полярной оболочкой. Относительно низкая плотность и размытость глобулы объясняются, видимо, образованием одновременно с БСП и обычных статистических сополимеров, имеющих клубковую конформацию. Изменение вероятности присоединения Н-мономеров по радиусу глобулы (рис. 5, кривая 3), найденное из распределения концентраций мономеров, соответствует ожидаемому: в ядре глобулы сосредоточены преимущественно Н-мономеры, тогда как в растворе создается избыток Р-мономеров.

Следствием преимущественной сорбции Н-мономеров гидрофобным ядром глобулы является повышение вероятности их вступления в сополимеризацию и наблюдаемый на рис. 3 рост содержания гидрофобных звеньев в сополимере. Сказанное выше позволяет заключить, что в модельной системе при больших временах реакции действительно создаются условия для конформационно зависимого дизайна.

Механизм перехода от статистической сополимеризации в режим конформационно зависимого дизайна становится ясен из рис. 6, где показано распределение цепей по составу при разных временах реакции. В предельных случаях  $\tau_R = 100$  и 20000 кривые мономодальны, что указывает на сополимеризацию лишь по одному из возможных механизмов: статистическому и конформационноциальному соответственно.

В переходном режиме (при  $\tau_R = 5000$ ) распределение бимодально, что, видимо, вызвано одновременным протеканием полимеризации по двум конкурирующим механизмам, соотношение которых определяется соотношением времен реакции и релаксации каждой макромолекулы. Полимеризация быстро сворачивающихся цепей подчиняется принципам конформационно зависимого дизайна, тогда как цепи, остающиеся в состоянии клубка, растут как статистические сополимеры. Поэтому в переходном режиме следует ожидать наибольшего разброса цепей по составу, статистике первичных последовательностей и конформационному поведению.

Рисунки 3 и 4 показывают, что переход от статистической к конформационно зависимой сопо-



**Рис. 6.** Распределение сополимерных цепей по составу.  $\tau_R = 100$  (1), 5000 (2) и 20000 (3).

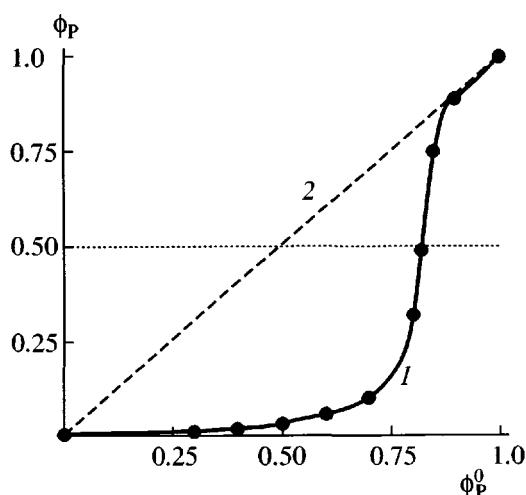


Рис. 7. Зависимость доли Р-звеньев в сополимере от доли Р-мономеров в исходной мономерной смеси: 1 – расчет для белковоподобного сополимера, синтезированного в условиях конформационно зависимого дизайна ( $\tau_R = 10000$ ), 2 – статистический сополимер.

лимеризации начинается при  $\tau_R \sim 1000$  и завершается при  $\tau_R \geq 20000$ . Хотя времени реакции  $\tau_R \sim 10000–20000$  шагов интегрирования, по-видимому, все же недостаточно для завершения указанного перехода, закономерности конформационно зависимого дизайна проявляются в таких условиях уже достаточно отчетливо. Поэтому ниже обсуждаются результаты расчетов, выполненных именно с такими временами реакции.

Соотношение мономеров в исходной мономерной смеси варьировали при  $\tau_R = 10000$  шагов интегрирования. Кривая состава сополимера (рис. 7) демонстрирует отмеченное выше предпочтительное присоединение гидрофобных мономеров в режиме конформационно зависимого дизайна при их доле в мономерной смеси  $\phi_H^0 > 0.1$  (по определению  $\phi_H^0 = 1 - \phi_P^0$ , где  $\phi_P^0$  – доля в мономерной смеси полярных звеньев). При меньшем содержании Н-мономеров состав образующегося сополимера совпадает со статистическим. Следовательно, здесь из-за недостаточного для формирования глобулы содержания Н-звеньев в сополимере возможна лишь статистическая сополимеризация.

Известно, что агрегативной устойчивостью при степени поликонденсации  $N = 512$  обладают БСП с примерно равным содержанием Н- и Р-зве-

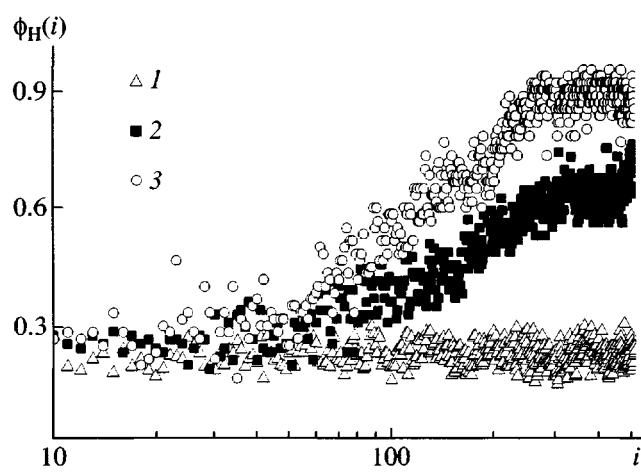


Рис. 8. Зависимость доли Н-звеньев в последовательностях БСП от порядкового номера звена.  $\tau_R = 100$  (1), 5000 (2) и 20000 (3);  $\phi_H^0 = 0.2$ .

ньев. Рисунок 7 показывает, что такие сополимеры образуются при  $\phi_P^0 = 0.82$  – при избытке Р-мономера, причем область допустимых соотношений мономеров узка.

Пределы влияния степени полимеризации на интенсивность конформационно зависимого дизайна прослеживаются из рис. 8, где показана вероятность того, что звено с порядковым номером  $i$  гидрофобно. В коротких цепях (при  $i < 50$ ) средний состав сополимеров, синтезируемых при  $\tau_R > 100$ , совпадает с составом статистического сополимера, образовавшегося при  $\tau_R = 100$ . Другими словами, конформационно зависимый дизайн невозможен в макрорадикалах, длина которых недостаточна для формирования глобулы. Расхождение составов кривых с увеличением их длины указывает на начало конформационно зависимого дизайна. Выход составов на асимптотику наблюдается при  $i > 300$ , когда белковоподобная глобула окончательно сформирована, и ее дальнейший рост принципиально не меняет поведения системы.

Статистика первичных последовательностей анализировалась для цепей, полученных в режиме конформационно зависимой сополимеризации при  $\tau_R = 10000$  и  $\phi_P^0 = 0.82$ , когда среднее соотношение Н- и Р-звеньев в макромолекулах равно 1 : 1.

Как видно из рис. 8, БСП в отличие от статистических сополимеров градиентны, что является следствием перехода в процессе роста макрорадикала от статистической сополимеризации к конформационно зависимой. Однако первичные последовательности БСП специфичны не только градиентностью.

На рис. 9 показаны распределения по длине блоков для БСП, статистического и градиентного статистического сополимеров с равным содержанием Н- и Р-звеньев. Для статистического сополимера это распределение экспоненциально:

$$\omega_{st}(l) = [\langle l \rangle \exp(l/\langle l \rangle)]^{-1},$$

где  $l$  – длина блока,  $\langle l \rangle$  – средняя длина блока ( $\langle l \rangle = 2$ ).

В то же время из рис. 9 очевидно, что распределение по длине блоков для БСП экспоненциальным не является. Поэтому представлялось интересным сравнить его с распределением для градиентного статистического сополимера, в котором средняя вероятность того, что звено с порядковым номером  $i$  окажется гидрофобным, линейно меняется от  $\phi_H(1) = 0$  для первого звена до  $\phi_H(N) = 1$  для последнего по уравнению

$$\phi_H(i) = \frac{i-1}{N-1} \quad (5)$$

Распределение для градиентного статистического сополимера построено на рис. 9 усреднением по 5000 сгенерированным в соответствии с уравнением (5) первичным последовательностям. Сравнение кривых на рис. 9 показывает, что градиентный статистический сополимер несколько ближе к БСП, чем “обычный” статистический. Тем не менее, в БСП средняя длина блоков  $\langle l \rangle = 4.44$  выше, чем в градиентном статистическом сополимере с  $\langle l \rangle = 3.0$  и в статистическом сополимере с  $\langle l \rangle = 2.0$ . Главной особенностью распределения БСП является его степенной характер:

$$\omega(l) \sim l^{-\alpha}. \quad (6)$$

( $\alpha = 1.55$ ). Рассматривая выражение (6), можно заметить аналогию с так называемой проблемой “первого возврата” [39], где по степенному закону с  $\alpha = 3/2$  распределено время случайного блуждания частицы от момента, когда она покидает некоторую плоскую поверхность, до момента, когда она впервые к ней возвращается. Посколь-

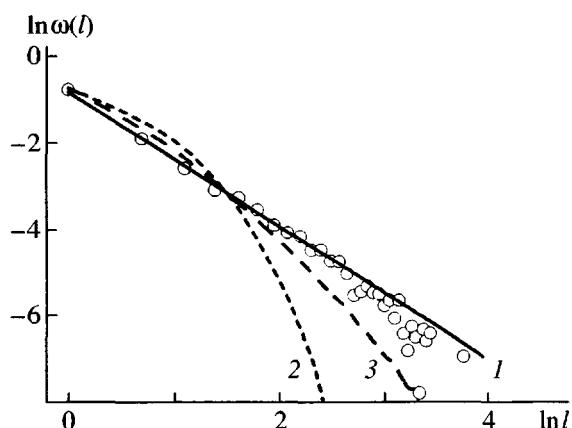


Рис. 9. Распределения блоков по длине в билогарифмических координатах: 1 – полимеризационный БСП ( $\tau_R = 10000$ ,  $\phi_P^0 = 0.82$ ), 2 – статистический сополимер, 3 – градиентный статистический сополимер.  $\phi_H = 0.5$ ,  $N = 512$ . Пояснения в тексте.

ку найденное для БСП  $\alpha = 1.55 \approx 3/2$ , можно заключить, что перемещение активного центра цепи в процессе роста блоков БСП сходно со случайным блужданием частицы вблизи поверхности. Подобием такой поверхности в условиях полимеризации, по-видимому, является граница между гидрофобным ядром белковоподобной глобулы, насыщенным Н-мономерами, и окружающим глобулой раствором, в избытке содержащим Р-мономеры. Можно допустить, что рост Н-блоков в гидрофобном ядре происходит с момента возникновения первого Н-звена на границе глобула–раствор до момента, когда активное звено макрорадикала, “прорастающее” сквозь ядро глобулы, снова не вернется на ее поверхность. Затем в контакте активного звена с раствором начинается рост Р-блока, продолжающийся в растворе до первого возвращения активного центра к поверхности глобулы.

Средняя длина блока в смоделированном нами БСП меньше, чем в БСП той же степени полимеризации, полученным полимераналогичным превращением, где  $\langle l \rangle \sim 5$ –6. Тем не менее, в силу особенностей распределения (6) средняя длина блока в БСП может быть и значительно выше. Поскольку по определению средняя длина блоков для цепей длиной  $N$

$$\langle l \rangle = \int_0^N l \omega(l) dl,$$

для распределения (6) при больших  $N$  средняя длина блоков оказывается степенной функцией длины цепи

$$\langle l \rangle \sim N^{2-\alpha}$$

В частности в БСП при  $\alpha \approx 3/2$  средняя длина блоков пропорциональна квадратному корню из степени полимеризации и, следовательно, в реальном эксперименте она может принимать значения, намного превышающие рассчитанные.

## ВЫВОДЫ

Предложена модель конформационно зависимого дизайна первичных последовательностей белковоподобных сополимеров путем сополимеризации гидрофобных и полярных мономеров. С ее помощью установлено, что конформационно зависимый дизайн возможен, если степень полимеризации макрорадикала  $N > 50$ , доля гидрофобных звеньев в сополимере  $\phi_H > 0.1$ , а время между актами роста цепи  $\tau_R \geq 10000$  шагов интегрирования. Статистическая сополимеризация и конформационно зависимый дизайн являются конкурирующими процессами, соотношение интенсивностей которых определяется перечисленными факторами.

Сополимеры в условиях конформационно зависимого дизайна действительно образуют белковоподобную глобулу, состоящую из гидрофобного ядра и полярной оболочки. Вследствие того, что гидрофобные мономеры избирательно сорбируются ядром глобулы, они вступают в полимеризацию предпочтительнее.

Поскольку рост цепи начинается как статистическая сополимеризация и лишь при достижении значительной длины макрорадикала сменяется конформационно зависимым дизайном, первичные последовательности сополимеров градиентны. Средняя длина полярных и гидрофобных блоков в них больше, чем в статистических сополимерах, но меньше, чем в белковоподобных сополимерах, получаемых модификацией части звеньев гомополимерных глобул. Распределение по длине блоков подчиняется степенному закону. Это позволило предположить, что в ходе полимеризации активный центр движется вблизи границы глобула–раствор подобно частице, диффундирующей вблизи плоской стенки, попеременно оказываясь то в ядре глобулы, где формируются гидрофобные блоки, то в растворе, где образуются полярные блоки.

Авторы благодарят за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований (код проекта 04-03-32185a), Фонд Александра-фон-Гумбольдта и организаторов проекта "The NATO Science for Peace Programme".

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fredrickson G.H., Bates F.S.* // *Ann. Rev. Mater. Sci.* 1996. V. 26. P. 501.
2. *Bates F.S., Fredrickson G.H.* // *Ann. Rev. Phys. Chem.* 1996. V. 41. P. 525.
3. *Davis K.A., Matyjaszewski K.* Statistical, Gradient, Block and Graft Copolymers by Controlled/Living Radical Polymerizations. Berlin; New York: Springer, 2002.
4. *Khokhlov A.R., Khalatur P.G., Ivanov V.A., Cherto-vich A.V., Lazutin A.A.* // *SIMU newsletter*. 2002. V. 4. P. 79.
5. *Shakhnovich E.I., Gutin A.M.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. V. 90. P. 7195.
6. *Shakhnovich E.I., Gutin A.M.* // *Protein Eng.* 1993. V. 6. P. 793.
7. *Pandle V.S., Grosberg A.Yu., Tanaka T.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. V. 91. P. 12 972.
8. *Morrissey M.P., Shakhnovich E.I.* // *Folding Des.* 1996. V. 1. P. 391.
9. *Pandle V.S., Grosberg A.Yu., Tanaka T.* // *Rev. Mod. Phys.* 2000. V. 72. P. 259.
10. *Irbäck A., Peterson C., Potthast F., Sandelin E.* // *Phys. Rev. E*. 1998. V. 58. № 5. P. R5249.
11. *Irbäck A., Peterson C., Potthast F., Sandelin E.* // *Structure*. 1999. V. 7. P. 347.
12. *Iba Y., Tokida K., Kikuchi M.* // *J. Phys. Soc. Jpn.* 1998. V. 67. P. 3985.
13. *Abkevich I., Gutin A.M., Shakhnovich E.I.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. V. 93. P. 839.
14. *Broglia R.A., Tiana G., Pasquali S., Roman H.E., Vigezzi E.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 12 930.
15. *Gupta P., Hall C.K., Voegler A.C.* // *Protein Sci.* 1998. V. 7. № 12. P. 2642.
16. *Israil S., Schwartz R., King J.* // *J. Comput. Biol.* 1999. V. 6. P. 143.
17. *Giugliarelli G., Micheletti C., Banavar J.R., Marian A.* // *J. Chem. Phys.* 2000. V. 113. № 12. P. 5072.
18. *Khokhlov A.R., Khalatur P.G.* // *Phys. A*. 1998. V. 249. P. 253.

19. Khokhlov A.R., Khalatur P.G. // Phys. Rev. Lett. 1999. V. 82. № 17. P. 3456.
20. Chertovich A.V., Ivanov V.A., Lazutin A.A., Khokhlov A.R. // Macromol. Symp. 2000. V. 160. P. 41.
21. Govorun E.N., Ivanov V.A., Khokhlov A.R., Khalatur P.G., Borovinsky A.L., Grosberg A.Yu. // Phys. Rev. E. 2001. V. 64. № 4. 040903.
22. Kriksin Yu.A., Khalatur P.G., Khokhlov A.R. // Macromol. Theory Simul. 2002. V. 11. № 2. P. 213.
23. Van der Oever J.M.P., Leemakers F.A.M., Fleer G.J., Ivanov V.A., Shusharina N.P., Khokhlov A.R., Khalatur P.G. // Phys. Rev. E. 2002. V. 65. № 4. 041708.
24. Chertovich A.V., Ivanov V.A., Zavin B.G., Khokhlov A.R. // Macromol. Theory Simul. 2002. V. 11. № 7. P. 751.
25. Жеренкова Л.В., Талицких С.К., Халатур П.Г., Хохлов А.Р. // Докл. РАН. 2002. Т. 382. № 3. С. 358.
26. Khokhlov A.R., Khalatur P.G., Ivanov V.A., Chertovich A.V. Conformation-dependent Sequences Design: a Review of the Method and Recent Theoretical and Computer Simulation Results. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2002. P. 408.
27. Khalatur P.G., Novikov V.V., Khokhlov A.R. // Phys. Rev. E. 2003. V. 67. № 5. 051901.
28. Kuchanov S.B., Khokhlov A.R. // J. Chem. Phys. 2003. V. 118. № 10. P. 4672.
29. Zavin B.G., Ronova I.A., Larin S.G., Chertovich A.V., Khokhlov A.R. // World Polymer Congress IUPAC MACRO. Warshaw, Poland, 2000. P. 44.
30. Virtanen J., Baron C., Tenhu H. // Macromolecules. 2000. V. 33. P. 336.
31. Virtanen J., Tenhu H. // Macromolecules. 2000. V. 33. P. 5970.
32. Virtanen J., Lemmetynen H., Tenhu H. // Polymer. 2001. V. 42. P. 9487.
33. Лозинский В.И., Сименел И.А., Курская Е.А., Кулакова В.К., Гринберг В.Я., Дубовик А.С., Галаев И.Ю., Маттиассон В., Хохлов А.Р. // Докл. РАН. 2000. Т. 35. № 5. С. 637.
34. Lozinsky V.I., Simenel I.A., Kulakova V.K., Kurskaya E.A., Babushkina T.A., Klimova T.P., Burova T.V., Dubovik A.S., Grinberg V.Ya., Galaev I.Yu., Mattiasson B., Khokhlov A.R. // Macromolecules. 2003. V. 36. № 19. P. 7308.
35. Siu M.-H., Zhang G., Wu Ch. // Macromolecules. 2002. V. 35. P. 2723.
36. Siu M.-H., He Ch., Wu Ch. // Macromolecules. 2003. V. 36. P. 6588.
37. Berezkin A.V., Khalatur P.G., Khokhlov A.R. // J. Chem. Phys. 2003. V. 118. № 17. P. 8049.
38. Allen M.P., Tildesley D.J. Computer Simulation of Liquids. Oxford: Clarendon Press, 1990.
39. Feller W. An Introduction to Probability Theory and its Applications. New York: Wiley, 1970.

## Conformation-Dependent Design of Protein-Like Copolymers: Molecular-Dynamic Modeling

A. V. Berezkin\*, P. G. Khalatur\*, and A. R. Khokhlov\*\*

\*Tver State University,  
Sadovy per. 35, Tver, Russia

\*\*Faculty of Physics, Moscow State University,  
Leninskie gory, Moscow, 119992 Russia

**Abstract**—A transition from random copolymerization to conformation-dependent design is found to be controlled by the following conditions: the threshold degree of polymerization of a macroradical, the copolymer composition, and the reaction rate. In the case of copolymerization accompanied by conformation-dependent design, copolymers form a protein-like globule that is composed of a hydrophobic core and a polar shell. As hydrophobic monomers are selectively sorbed by the globule core, their involvement in polymerization is preferential. Primary sequences of copolymers are not uniform due to a change in the copolymerization regime with increasing the macroradical length. The size distribution of blocks in primary sequences is described by a power law. The reason behind this behavior is likely related to a close connection between the position of active site relative to the globule–solution boundary and the type of monomers that are preferentially added during polymerization.