

УДК 541.64:539.2

## АНАЛИЗ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ГЛОБУЛ СОПОЛИМЕРОВ, СОСТОЯЩИХ ИЗ АМФИФИЛЬНЫХ И ГИДРОФИЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ: КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ<sup>1</sup>

© 2007 г. В. А. Ермилов, В. В. Василевская, А. Р. Хохлов

Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук

119991 Москва, ул. Вавилова, 28

Поступила в редакцию 25.04.2006 г.

Принята в печать 25.07.2006 г.

Методом компьютерного эксперимента исследован переход клубок–глобула в сополимерах, состоящих из амфи菲尔ных и гидрофильных мономерных звеньев. Показано, что структура глобул, образованных в таких системах, существенно зависит от скорости ухудшения качества растворителя. Полученная при “медленном охлаждении” глобула имеет цилиндрическую форму, ее ядро содержит большое количество гидрофильных групп. Глобула, сформированная при “быстром охлаждении”, имеет спиральную конформацию, в которой все гидрофильные группы вытеснены на периферию. На один виток спирали в таких глобулах приходится от трех до пяти звеньев. Остов полимерной цепи в обоих случаях образует характерную зигзагообразную структуру со средним углом между соседними векторами связи около 60°. Это позволяет утверждать, что в глобулах сополимеров из амфи菲尔ных и гидрофильных звеньев наблюдаются детали вторичной структуры.

### ВВЕДЕНИЕ

Важнейшая особенность глобулярных белков, делающая их отличными от глобул синтетических полимеров – растворимость и стабильность (отсутствие всяческих агрегатов) отдельных глобул в растворе даже при достаточно высоких концентрациях. Причиной растворимости белковых глобул является их особая организация, при которой ядро глобулы составляют гидрофобные звенья, а оболочку – гидрофильные. При этом плотность гидрофильной оболочки достаточна, чтобы защитить гидрофобные ядра белков от взаимодействия между собой [1–3].

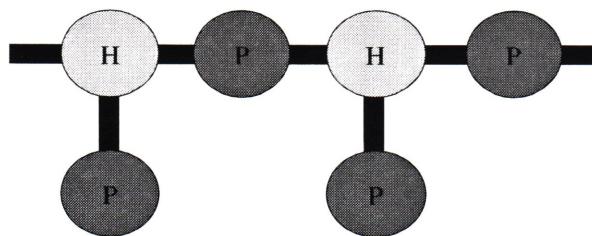
Глобулы обычных синтетических полимеров, как правило, не имеют защитной гидрофильной оболочки и агрегируют в растворе даже при очень низких концентрациях. В серии недавних работ [4–9] было показано, что для сегрегации

глобул синтетических макромолекул необходимо, чтобы макромолекула отвечала трем основным требованиям. Во-первых, это должен быть сополимер из гидрофобных Н и гидрофильных Р звеньев. Во-вторых, распределение звеньев Н и Р в макромолекуле должно отвечать особой так называемой белковоподобной статистике [4–7]. В-третьих, необходимо, чтобы гидрофильные мономерные звенья содержали как собственно гидрофильные, так и гидрофобные группы, т.е. были амфи菲尔ными на уровне отдельного мономерного звена [8, 9].

Вообще говоря, особенностью нести в одном звене одновременно гидрофильные и гидрофобные группы обладают многие синтетические полимеры (поли-1-винилимидазол, поли-N-изопропилакриламид, поли-2-этилакриловая кислота и т.д.). Амфи菲尔ными в этом смысле являются также молекулы белков. Будучи помещенными в непрерывную фазу эмульсии, мономерные звенья амфи菲尔ных макромолекул зачастую предпочтитаю размещаться не в объемах фаз, а на межфазных поверхностях, экспонируя соответствующие части звеньев в фазы с предпочтительными для них взаимодействиями. Такой взгляд на строение мономерных звеньев позволил ввести

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 05-03-33077), Программы фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах Российской академии наук и Федерального агентства по науке и инновациям Российской Федерации (контракты 02.434.11.3008 и 02.442.11.7427).

E-mail: vvvav@ineos.ac.ru (Василевская Валентина Владимиrowна).



**Рис. 1.** Схематическое представление модели сополимера, состоящего из амфи菲尔ных и гидро菲尔ных мономерных звеньев.

новую двумерную классификацию синтетических полимеров и аминокислот [10, 11].

Чтобы теоретически учесть дуалистическую природу мономерных звеньев реальных амфи菲尔ных полимеров, в работе [8] нами была введена новая модель амфи菲尔ного мономерного звена А. В такой модели мономерное звено А представляется в виде гантельки, состоящей из гидрофобной Н и гидро菲尔ной Р бусинок, соединенных связью фиксированной длины.

Методом молекулярной динамики нами был исследован коллапс макромолекул, состоящих из амфи菲尔ных мономерных звеньев А в плохом для бусинок Н растворителе [8]. Оказалось, что в зависимости от величин энергетических параметров взаимодействий в системе реализуется огромное число разнообразных термодинамически стабильных конформаций, таких как дискообразные и цилиндрические глобулы, конформации в виде внутримолекулярных бусинок-мицелл, связанных между собой нитью. Было показано, что глобулы сополимеров из гидрофобных Н и амфи菲尔ных А звеньев имеют характерную структуру плотное гидрофобное ядро—плотная гидро菲尔ная оболочка [9]. В случае белковоподобной статистики распределения звеньев глобула из звеньев Н и А имеет сферическую форму. При этом плотная гидро菲尔ная оболочка практически полностью защищает глобулы от агрегации в плохом растворителе. Жесткие амфи菲尔ные макромолекулы формируют как цилиндрические глобулы с ярко выраженной блобной организацией цепи, так и коллагеноподобные и тороидальные глобулы [12]. В цилиндрических глобулах основная цепь заполняет последовательно части (блобы) цилиндрической глобулы, причем внутри каждого блоба цепь несколько раз меняет направление,

а участки цепи, принадлежащие различным блобам, практически не пересекаются.

Необычность глобулярных структур амфи菲尔ных макромолекул делает компьютерные исследования таких систем очень привлекательными, поэтому мы продолжили свои исследования в данной области.

В настоящей работе мы рассмотрели регулярный сополимер, состоящий из гидро菲尔ных Р и амфи菲尔ных А звеньев (рис. 1), и исследовали особенности перехода клубок—глобула и получаемых глобулярных структур в таких системах. Выбор модели обусловлен прежде всего логикой последовательности выполняемых нами исследований. С другой стороны, можно провести параллель между строением рассматриваемого нами модельного сополимера и строением реальных белков, если предположить, что амфи菲尔ные звенья А в модели соответствуют гидро菲尔ным аминокислотным остаткам, а гидро菲尔ные Р — атомным группировкам поляризованных пептидных связей. Разумеется, эта аналогия является весьма далекой и грубой. Тем неожиданнее оказалось, что, как будет показано ниже, макромолекула, состоящая из амфи菲尔ных и гидро菲尔ных звеньев, в ряде случаев формирует глобулы с локальным порядком цепи, характерным для вторичной структуры некоторых реальных белков.

## МОДЕЛЬ И ТЕХНИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В соответствии со сформулированной задачей был рассмотрен сополимер, состоящий из амфи菲尔ных А и гидро菲尔ных Р звеньев. Амфи菲尔ные звенья моделировали в виде гантельки А, состоящей из гидрофобной Н и гидро菲尔ной Р бусинок, связанных между собой жесткой связью с фиксированной длиной. Схематическое представление модели приведено на рис. 1.

Временную эволюцию системы находили посредством решения системы уравнений Ньютона методом молекулярной динамики. Для моделирования связей фиксированной длины использовали алгоритм RATTLE [13]. Длину связи принимали равной единице.

Взаимодействия исключенного объема несвязанных бусинок задавали потенциалом отталкивания типа Леннарда–Джонса:

$$u_{ev} = \begin{cases} 4\epsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 + \frac{1}{4} \right], & r_{ij} \leq r_0 \\ 0, & r_{ij} > r_0 \end{cases} \quad (1)$$

Здесь  $r_{ij}$  – расстояние между взаимодействующими центрами  $i$  и  $j$ ,  $\sigma = \epsilon = 1$ , а  $r_0 = 2^{1/6}$  – радиус обрезки потенциала. Параметры  $\sigma$  и  $\epsilon$  задают метрическую и энергетическую шкалы соответственно.

Наводимые растворителем внутрицепные гидрофобно-гидрофильные взаимодействия определяли потенциалом типа Юкавы:

$$u_S(r_{ij}) = \frac{\epsilon_{ab}\sigma}{r_{ij}} f(r_{ij}, r_C) h(r_C - r_{ij}), \quad (2)$$

где  $f(r_{ij}, r_C) = \left[ 1 - \left( \frac{r_{ij}}{r_C} \right)^2 \right]^2$  – экранирующая функция,  $h(r)$  – функция Хевисайда; параметры  $\epsilon_{ab}$  ( $= \epsilon_{HH}, \epsilon_{PP}, \epsilon_{HP}$ ) задают амплитуды взаимодействий между бусинками соответствующих типов;  $r_C = 4\sigma$  – радиус экранировки этих взаимодействий.

Энергетические параметры взаимодействий  $\epsilon_{HH}, \epsilon_{PP}, \epsilon_{HP}$  вводили как изменяемые параметры, варьируя которые можно управлять конформационными состояниями системы. Природа гидрофобных сил сложна, но в нашем случае достаточно моделировать их как короткодействующее притяжение, задаваемое потенциалом (2), где параметр  $\epsilon_{HH}$  выбирается положительным в целях обеспечения коллапса цепи. Ненулевой отрицательный параметр  $\epsilon_{HP}$  характеризует отталкивание звеньев H и P, которое обеспечивает внутримолекулярную сегрегацию. В наших вычислениях параметры  $\epsilon_{HP}$  и  $\epsilon_{PP}$  были приняты равными  $-0.5$  и оставались постоянными во всех вычислениях. Систему уравнений движения в совокупности с условием фиксированной длины связей решали методом итераций Ньютона с шагом по времени  $\Delta t = 0.001\sigma(m/\epsilon)^{1/2}$ , где  $m = 1$  – масса бусинки. Были исследованы макромолекулы со степенью полимеризации  $N = 128$  и  $256$ . Параметр качества растворителя  $\epsilon_{HH}$  варьировали в пределах  $1-10$ , причем изменяли его как постепенно, с шагом  $\Delta\epsilon_{HH} = 0.5$  и длительным уравновешиванием в каждой точке, так и резко, со скачком параметра качества растворителя  $\Delta\epsilon_{HH} = 2$ . Первый способ изменения качества растворителя эксперимен-

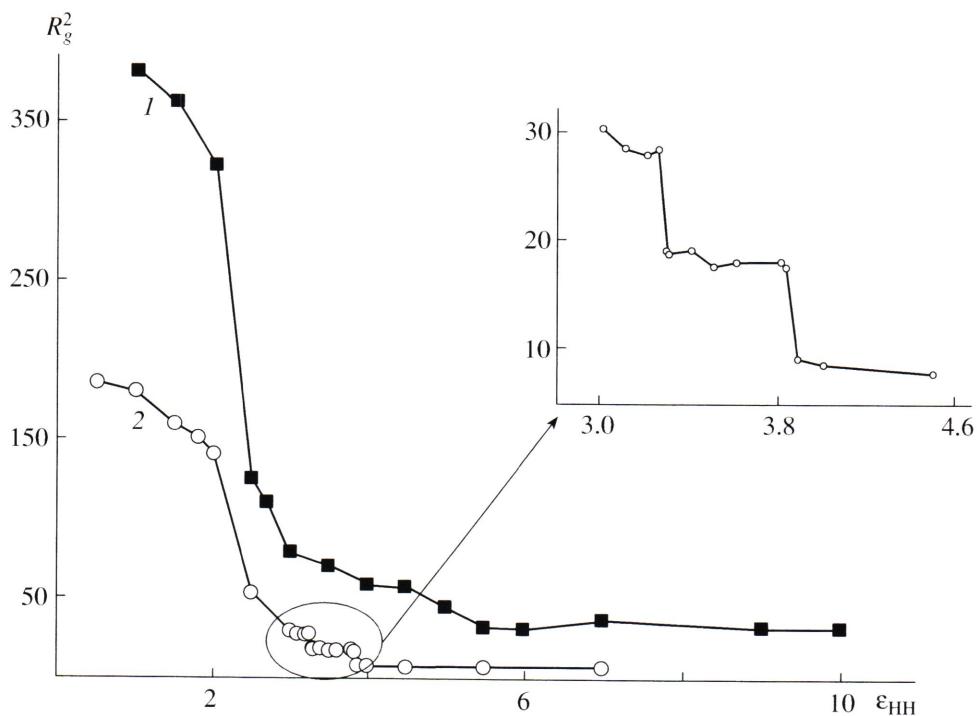
тально соответствует медленному изменению температуры или “медленному охлаждению”, второй – “быстрому охлаждению”. Расчет включал уравновешивание системы в течение  $10^6$  временных шагов и последующий сбор информации, который проводили в течение  $5 \times 10^6$  шагов для каждой конформации. Для детального изучения конформационного состояния макромолекулы вычисляли ее радиус инерции  $R_g$ , угол  $\beta$  между последовательными векторами связи, а также введенный нами параметр спиральности  $\eta$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

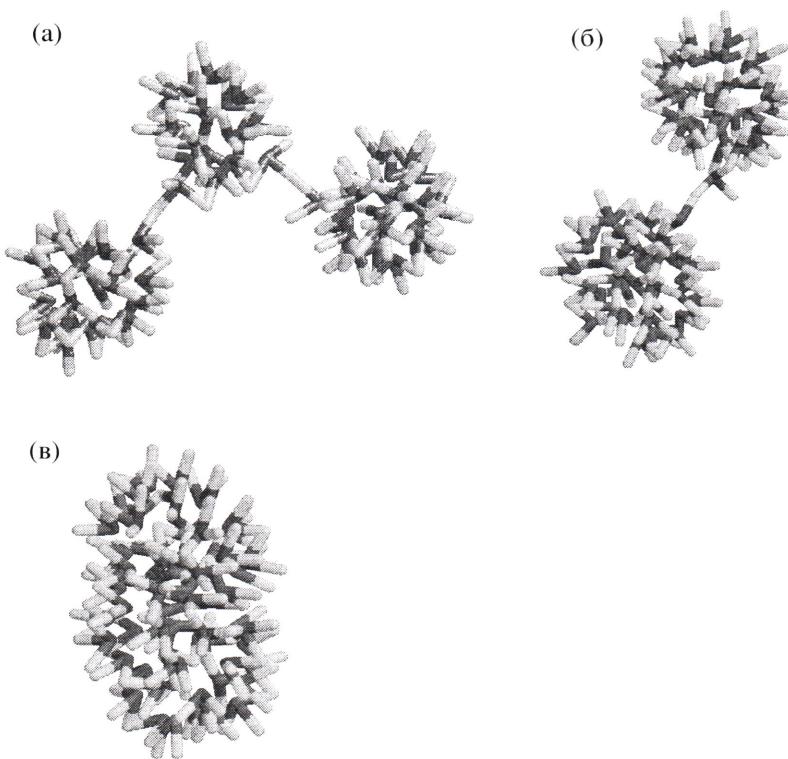
На рис. 2 представлены зависимости радиуса инерции  $R_g$  от параметра качества растворителя  $\epsilon_{HH}$ , полученные при “медленном охлаждении”. Приведены результаты для макромолекул с  $N = 128$  и  $256$ . Видно, что по мере ухудшения качества растворителя (росте параметра  $\epsilon_{HH}$ ) радиус инерции  $R_g$  уменьшается, и макромолекула претерпевает конформационный переход клубок–глобул. Интересно, что процесс коллапса макромолекулы проходит в две стадии.

Первая стадия коллапса совершается в относительно узком энергетическом интервале  $\epsilon_{HH}$  и характеризуется значительным изменением радиуса инерции  $R_g$ . Она завершается формированием конформации ожерелья из мицеллоподобных структур ( $\epsilon_{HH} \sim 2.5, N = 256$ ). Примеры таких конформаций приведены на рис. 3а, 3б. По мере дальнейшего ухудшения качества растворителя в результате компактизации ожерельеподобной конформации образуется цилиндрическая глобула, что можно рассматривать как вторую стадию коллапса.

Физическая картина образования ожерельеподобной конформации на первой стадии коллапса во многом схожа с процессом мицеллообразования в разбавленном растворе ПАВ [14]. Структурно внутрицепные мицеллы, составляющие ожерельеподобные конформации, сходны с мицеллами обычных низкомолекулярных ПАВ. Однако в случае низкомолекулярного ПАВ мицеллообразование происходит только при достижении раствором определенной концентрации, при которой трансляционная энтропия молекул ПАВ становится слишком малой, чтобы препятствовать образованию агрегатов. В случае амфи菲尔ной макромолекулы для формирования



**Рис. 2.** Зависимость радиуса инерции цепи  $R_g$  от параметра гидрофобного притяжения  $\epsilon_{\text{HH}}$  для цепей  $N = 128$  (1) и  $256$  (2).



**Рис. 3.** Мгновенные снимки конформаций цепи из  $N = 128$  звеньев при  $\epsilon_{\text{HH}} = 2.5$  (а),  $3.5$  (б) и  $5$  (в).

внутримолекулярных мицелл не нужна никакая критическая концентрация мономеров, поскольку из-за связаннысти в цепь их трансляционная энтропия мала и вносит несущественный вклад в свободную энергию по сравнению с агрегационным членом. Это делает выгодным внутрицепное мицеллообразование в амфи菲尔ных макромолекулах на начальном этапе коллапса, когда цепь находится в “разреженном” клубковом состоянии.

На второй стадии коллапса, когда осуществляется переход ожерельеподобной конформации в цилиндрическую глобулу, в случае коротких цепочек ( $N = 128$ ) при ухудшении качества растворителя (увеличении  $\epsilon_{\text{HH}}$ ) агрегационное число мицелл растет, мицеллы укрупняются, а их количество сокращается (рис. 3). Радиус инерции  $R_g$  изменяется при этом дискретным образом (рис. 2, врезка). Скачки на зависимости радиуса инерции  $R_g$  от параметра  $\epsilon_{\text{HH}}$  наблюдаются в тех точках, где уменьшается на единицу количество мицелл. В случае более длинных цепочек ( $N = 256$ ) скачки на зависимостях  $R_g(\epsilon_{\text{HH}})$  не были замечены (рис. 2). При увеличении параметра  $\epsilon_{\text{HH}}$  отдельные мицеллы ожерельеподобной конформации сближаются и образуют в итоге цилиндрическую глобулу. Полученная в результате этого процесса глобула имеет ярко выраженную блочную структуру.

Компьютерные исследования показали, что формирование вытянутых цилиндрических глобул типично для макромолекул с амфи菲尔ными мономерными звенями А. Так, нами было показано [8, 9], что цилиндрическими являются глобулы гомополимеров из амфи菲尔ных звеньев А и глобулы регулярных сополимеров  $A_xH_x$  из амфи菲尔ных А и гидрофобных Н звеньев. Причина формирования цилиндрических глобул во всех этих случаях следующая: при такой форме глобулы вследствие большой поверхности обеспечивается более полная сегрегация гидрофобных Н и гидрофильных Р групп звена. Отметим, что в исследуемом случае макромолекула содержит сильно не совместимые с гидрофобными группами Н гидрофильные группы Р не только в мономерном звене А, но и в основной цепи, и потому данный эффект становится еще более выраженным.

Наши вычисления показали, что для сополимера из амфи菲尔ных А и гидрофильных Р зве-

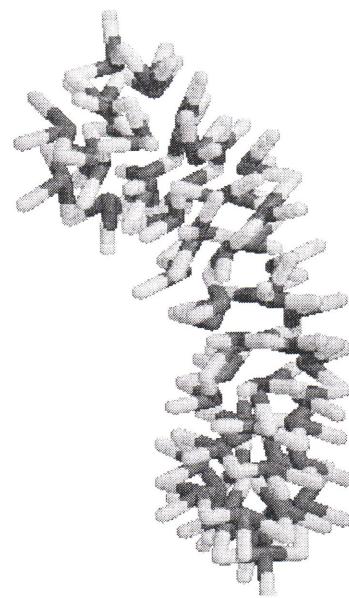
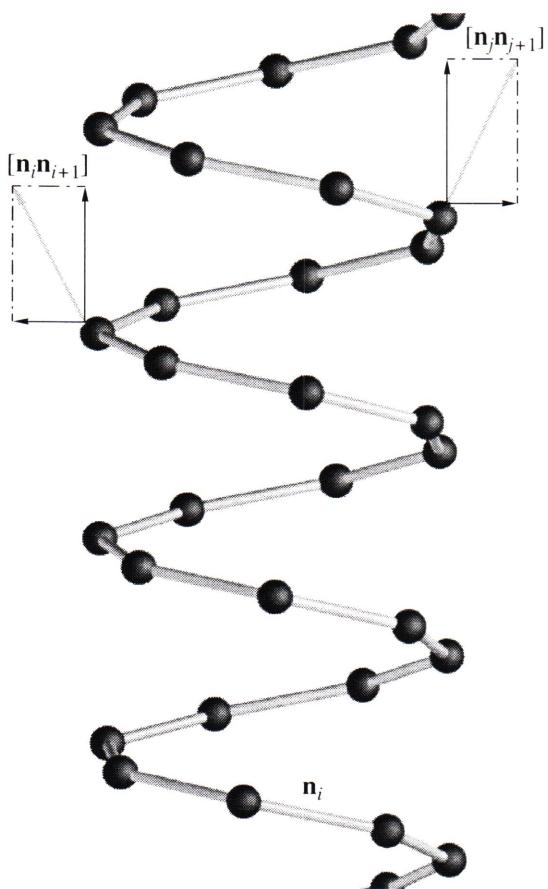


Рис. 4. Мгновенный снимок глобулы, полученной в результате “быстрого охлаждения”.  $N = 128$ .

ньев форма глобулы макромолекулы, образованной в результате “быстрого охлаждения” (т.е. при резком ухудшении качества растворителя), существенно отличается от формы глобулы, полученной при “медленном охлаждении”. “Быстрое охлаждение” системы осуществляли следующим образом. Клубковая конформация системы уравновешивалась при некотором значении параметра  $\epsilon_{\text{HH}}$ . Затем выставляли значение параметра  $\epsilon_{\text{HH}} = \epsilon_{\text{HH}} + \Delta\epsilon_{\text{HH}}$ , где  $\Delta\epsilon_{\text{HH}} = 2$ , и проводили уравновешивание системы при новом значении параметра гидрофобного притяжения.

На рис. 4 представлен мгновенный снимок глобулы, образованной при “быстром охлаждении”. Видно, что такая глобула имеет более вытянутую форму (для сравнения см. рис. 3в), и в ней явно просматривается спиральный характер упаковки цепи. Вычисления показали, что энергетически более выгодным является состояние глобулы, сформированной при “медленном охлаждении”. Так, энергия глобулы из  $N = 128$  звеньев, образованной при “медленном охлаждении”, равна  $-8.05$ , а энергия глобулы из такой же цепи, сформированной “быстрым охлаждением” при изменении параметра  $\epsilon_{\text{HH}}$  от 2 до 4, составляет  $-6.94$ . Таким образом, в последнем случае состояние глобулы отвечает не абсолютному, а локальному минимуму энергии. Наши вычисления показали



**Рис. 5.** Идеальная спиральная конформация;  $\mathbf{n}_i$  – вектор связи между соседними по цепи звеньями.

(см. ниже), что это состояние является достаточно стабильным: оно не разрушается при длительных компьютерных расчетах. Иными словами, однажды попав в такое состояние, цепь никогда не сможет выйти из него.

Для детальной характеристики внутренней структуры глобул был введен специальный параметр, характеризующий степень спирализации конформации – спиральный параметр  $\langle \eta \rangle$ .

Чтобы пояснить его физический смысл, рассмотрим правильную “идеальную” спиральную конформацию, образованную мономерными звеньями согласно параметрическому уравнению

$$\begin{cases} x(i) = a \sin(2\pi i/q) \\ y(i) = a \cos(2\pi i/q) \\ z(i) = iz_0 \end{cases} \quad (3)$$

Здесь  $a = \frac{\sqrt{1-z^2}}{2 \sin(\pi/q)}$  – нормировочный параметр, который обеспечивает единичную длину векторов связи;  $q$  – число звеньев, приходящихся на один виток спирали;  $z_0$  – шаг спирали. Шаг спирали  $z_0$  показывает смещение последовательных в цепи звеньев вдоль оси  $OZ$ , по которой ориентирована спираль, и характеризует ее вытянутость.

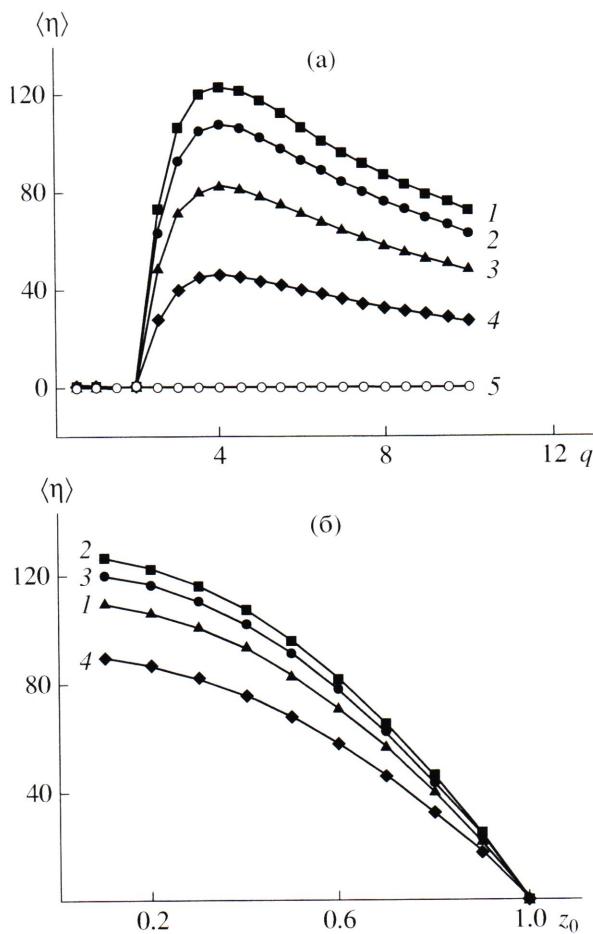
Пример идеальной спиральной конформации, полученной согласно уравнению (3), приведен на рис. 5. Бусинками показаны звенья полимерной цепи, векторы связи  $\mathbf{n}_i$  ( $n_i = 1$ ) соединяют соседние по цепи звенья.

Определим спиральный параметр  $\langle \eta \rangle$  как модуль суммы векторных произведений соседних по цепи векторов связи:

$$\langle \eta \rangle = \left| \sum_{i=0}^{N-1} [\mathbf{n}_i \mathbf{n}_{i+1}] \right| \quad (4)$$

Ясно, что в случае идеальной спиральной конформации суммарный вектор  $\left| \sum_{i=0}^{N-1} [\mathbf{n}_i \mathbf{n}_{i+1}] \right|$  направлен по оси спирали (в силу симметрии системы все перпендикулярные оси спирали составляющие векторного произведения векторов связи взаимно компенсируются), а его величина (модуль вектора  $\langle \eta \rangle$ ) зависит от параметров спирали. На рис. 6 представлены зависимости спирального параметра  $\langle \eta \rangle$  от шага  $z_0$  и числа звеньев  $q$ , приходящихся на один виток.

Эти зависимости показывают, что величина параметра спиральности  $\langle \eta \rangle$  может меняться в широких пределах в зависимости от значений параметров  $q$  и  $z_0$ . При увеличении шага спирали  $z_0$ , вытягивании спирали вдоль оси  $OZ$ , угол между соседними векторами связи  $\mathbf{n}_i$  (рис. 5) растет, их векторное произведение уменьшается и соответственно падает значение параметра спиральности  $\langle \eta \rangle$ . При высоких значениях  $z_0$  происходит постепенное вырождение спирали в прямую линию, для которой спиральный параметр  $\langle \eta \rangle$  равен нулю. Параметр спиральности  $\langle \eta \rangle$  уменьшается также при увеличении числа звеньев  $q$  на виток. В этом случае угол между соседними по цепи векторами связи растет вследствие уменьшения радиуса кривизны витка. Максимальное значение параметра спиральности  $\langle \eta \rangle$  принимает при  $q \sim 3-5$ ,

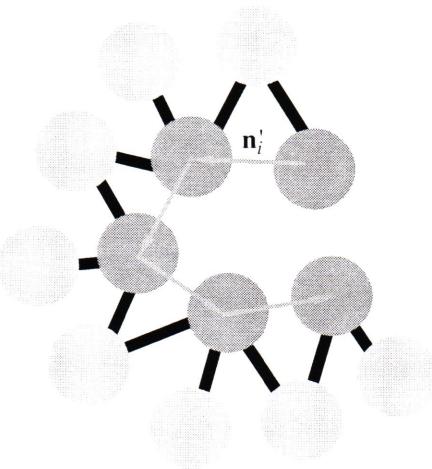


**Рис. 6.** Зависимости параметра спиральности  $\langle \eta \rangle$  от параметров идеальной спирали  $q$  (а) и  $z_0$  (б). а:  $q = 3$  (1), 4 (2), 5 (3) и 8 (4). б:  $z_0 = 0.2$  (1), 0.4 (2), 0.6 (3), 0.8 (4) и 1.0 (5).

$z_0 \sim 0.2$ , т.е. когда на виток приходится от трех до пяти звеньев, шаг ее невелик.

Если мы соединим звенья одного сорта (для определенности гидрофобные части амфи菲尔ных мономерных звеньев) глобулы, полученной в результате “быстрого охлаждения”, то получим структуру, близкую к спиральной (рис. 7). Соединим векторами связи  $n_i$  последовательные вдоль цепи бусинки Н и введем параметр спиральности  $\langle \eta \rangle$  как сумму векторных произведений последовательных вдоль цепи векторов связи  $n_i$  согласно уравнению (4).

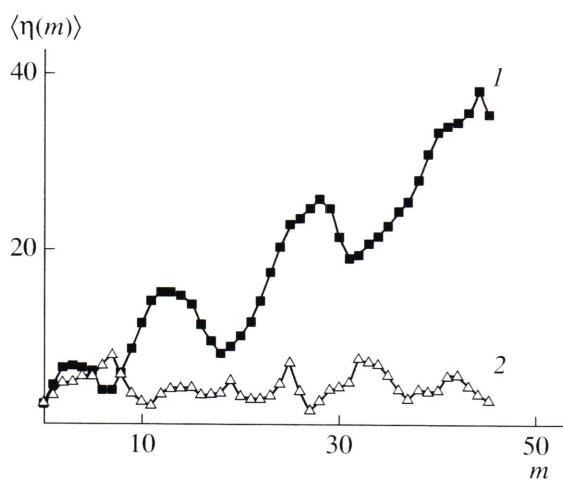
Нами были рассчитаны усредненные значения параметров спиральности  $\langle \eta \rangle$  для различных типов конформаций, характерных для исследуемой системы. Для спиральной конформации глобулы, полученной в результате “быстрого охлаждения”



**Рис. 7.** Схематическое изображение витка спиральной конформации в глобуле, полученной в результате “быстрого охлаждения”.

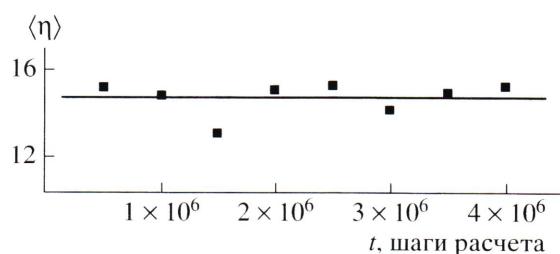
( $N = 128$ ), параметр спиральности  $\langle \eta \rangle$  изменялся в пределах 15–20. Для глобул, полученных при “медленном охлаждении”, параметр спиральности меньше ( $\langle \eta \rangle \sim 5$ ). Для клубковых конформаций параметр спиральности  $\langle \eta \rangle = 0$ . Поскольку в этом случае векторные произведения соседних векторов связи не скоррелированы друг с другом, они могут принимать любые значения и при усреднении по времени взаимно компенсируются.

Спиральная конформация, соответствующая глобуле, сформированной при “быстром охлаждении”, имеет от трех до пяти амфи菲尔ных мономерных звеньев на виток:  $q = 3–5$ . Отметим, что значение параметра  $\langle \eta \rangle$  для глобулы, сформированной при “быстром охлаждении”, все-таки несколько ниже значения, рассчитанного для идеальных спиралей из 128 звеньев, для которых расчет дает  $\langle \eta \rangle \sim 100$  для  $z_0 = 0.4$  и  $q = 3–5$ . Заниженное значение спирального параметра  $\langle \eta \rangle$ , полученное нами, объясняется наличием в спиральной глобуле участков с разным направлением закрутки цепи. Такие участки дают противоположные вклады в спиральный параметр  $\langle \eta \rangle$ , уменьшая его. Это связано с тем, что направленные вдоль оси спирали компоненты векторных произведений, входящие в состав параметра спиральности (рис. 5), меняют свой знак при смене направления закрутки. В то же время неосевые составляющие в силу выбора спирального параметра и симметрии спиральной конформации взаимно компенсируются при суммировании, не внося значительного вклада в значение параметра спиральности.



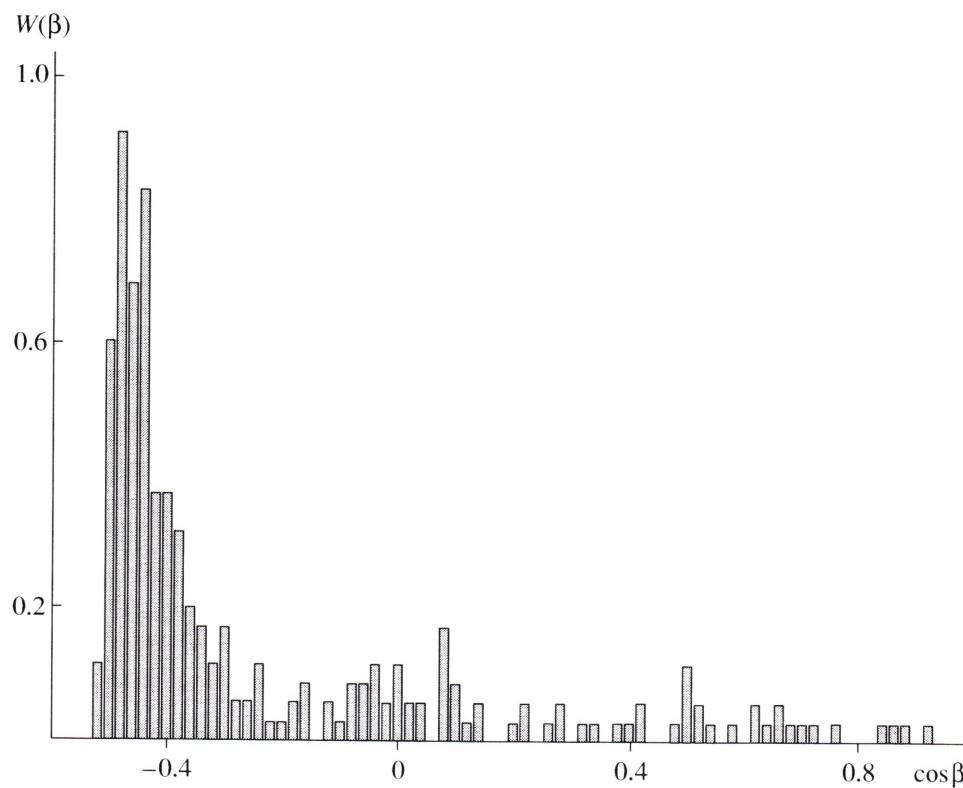
**Рис. 8.** Зависимость параметра спиральности  $\langle \eta(m) \rangle$  начального участка цепи из  $2m$  звеньев от номера пары звеньев  $m$  для спиральной глобулы (1) и клубка (2).

На рис. 8 приведены зависимости параметра спиральности  $\langle \eta(m) \rangle$  начального участка цепи из  $2m$  мономерных звеньев от номера  $m$  пары векторов связи для случаев спиральной глобулы и клубковой конформации цепочки с длиной



**Рис. 9.** Зависимость параметра  $\langle \eta \rangle$  для спиральной конформации от времени  $t$ .  $N = 128$ ,  $\varepsilon_{\text{HH}} = 7$ .

$N = 128$ . Видно, что в случае спиральной глобулы (кривая 1) с увеличением номера пары  $m$  параметр спиральности  $\langle \eta(m) \rangle$  может как расти, так и уменьшаться. Изменение характера функции  $\langle \eta(m) \rangle$  (увеличение, убывание) соответствует смене направления закрутки спирали. Видно, что спираль, как правило, является правозакрученной, но есть небольшие участки (от 13-го до 19-го, от 26-го до 30-го и от 44-го до 50-го мономерного звена), где спираль меняет направление и становится левозакрученной. В случае клубковой конформации (кривая 2) параметр спиральности с увеличением номера звена не возрастает, а вслед-



**Рис. 10.** Гистограмма угла  $\beta$  между соседними по цепи векторами связи для глобулы из  $N = 128$  звеньев при  $\varepsilon_{\text{HH}} = 7$  (случай “медленного охлаждения”).

ствие хаотичной структуры клубкового состояния флюктуирует около некоторой малой величины.

Мы также использовали спиральный параметр  $\langle \eta \rangle$  для оценки устойчивости полученных в результате “быстрого охлаждения” спиральных конформаций. На рис. 9 представлена временная зависимость спирального параметра  $\langle \eta \rangle$  глобулярной конформации, полученной в результате коллапса цепи из 128 мономерных звеньев при резком изменении качества растворителя от  $\epsilon_{\text{HH}} = 2$  до 4. Видно, что параметр  $\langle \eta \rangle$  в этом случае достаточно высок ( $\langle \eta \rangle = 15.3$ ) и остается стабильным в длительном временном интервале проведения эксперимента ( $5 \times 10^6$  шагов расчета). Это позволяет говорить о высокой стабильности спиральных конформаций глобул, сформированных при “быстром охлаждении” сополимеров из гидрофильных и амфи菲尔ных звеньев.

При детальном рассмотрении мгновенных снимков глобулярных и ожерельеподобных конформаций можно заметить, что эти указанные компактные конформации обладают вторичной структурой, а именно, имеет место зигзагообразный локальный порядок упаковки остова молекулы в глобулу. Для количественной оценки данного явления нами были построены гистограммы углов  $\beta$  между соседними по цепи векторами связи. Пример гистограммы приведен на рис. 10.

Видно, что на гистограмме существует ярко выраженный максимум при  $\cos \beta \sim 0.5$ , при этом угол  $\beta \sim 60^\circ$ . Иными словами, соседние векторы связи ориентируются по отношению друг к другу преимущественно под одинаковыми углами. Такая упаковка остова молекулы обусловлена внутримолекулярной сегрегацией звеньев Н и Р остова, а характерное значение угла обусловлено тем, что соседние по цепи гидрофобные звенья остова вследствие сильного притяжения сближаются на минимальное возможное расстояние и выталкивают гидрофильные звенья остова на периферию глобулы, позволяя им экспонировать непосредственно в растворитель и экранировать гидрофобные группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено компьютерное моделирование макромолекул, состоящих из амфи菲尔ных и

гидрофильных звеньев. При ухудшении качества селективного растворителя для звеньев Н макромолекула претерпевает переход клубок–глобула. В зависимости от скорости “охлаждения”, с которой формируются глобулы, они могут иметь цилиндрическую форму либо закручиваться в спираль. Спиральные конформации, наблюдавшиеся в наших экспериментах, не являются идеальными. В некоторых точках изменяется направление закрутки спирали, что приводит к значительному снижению параметра спиральности по сравнению с таковым для соответствующих идеальных спиралей. Интересно, что в глобулах наблюдается зигзагообразный локальный порядок упаковки остова с наиболее вероятным углом между соседними векторами связи порядка  $60^\circ$ . Расчеты показали, что в спиральных конформациях на один виток приходится от трех до пяти амфи菲尔ных звеньев. Это число оказалось неожиданно близким к числу аминокислот, приходящихся на один виток в  $\alpha$ -спирале, где оно равно 3.6. Сложно судить, насколько случайно или закономерно такое совпадение, и, по-видимому, для этого нам потребуется провести дополнительные углубленные исследования сополимеров из амфи菲尔ных и гидрофильных звеньев.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1981.
2. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principles of Biochemistry. New York.: Worth Publ., 2000.
3. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка. М.: Книжный дом “Университет”, 2002.
4. Khokhlov A.R., Khalatur P.G. // Physica. A. 1998. V. 249. № 1–4. P. 253.
5. Khokhlov A.R., Khalatur P.G. // Phys. Rev. Lett. 1999. V. 82. № 17. P. 3456.
6. Gvorun E.N., Ivanov V.A., Khokhlov A. R., Khalatur P.G., Borovinsky A.L., Grosberg A.Y. // Phys. Rev. E. 2001. V. 64. № 4. P. 040903.
7. Gusev L.V., Vasilevskaya V.V., Makeev V.Ju., Khalatur P.G., Khokhlov A.R. // Macromol. Theor. Simul. 2003. V. 12. № 8. P. 604.
8. Vasilevskaya V.V., Khalatur P.G., Khokhlov A.R. // Macromolecules. 2003. V. 36. № 21. P. 10103.

9. Vasilevskaya V.V., Klochkov A.A., Lazutin A.A., Khalatur P.G., Khokhlov A.R. // *Macromolecules*. 2004. V. 37. № 14. P. 5444.
10. Okhapkin I.M., Makhaeva E.E., Khokhlov A.R. // *Coll. Polym. Sci.* 2005. V. 284. № 2. P. 117.
11. Okhapkin I.M., Makhaeva E.E., Khokhlov A.R. // *Colloid. Polym. Sci.* 2006. V. 284. P. 575.
12. Vasilevskaya V.V., Markov V.A., Khalatur P.G., Khokhlov A.R. // *J. Chem. Phys.* 2006. V. 124. P. 144914.
13. Andersen H.C. // *J. Comput. Phys.* 1983. V. 52. № 1. P. 24.
14. Фролов Д.Г. Курс коллоидной химии. М.: Химия, 1989.

## Secondary Globular Structure of Copolymers Containing Amphiphilic and Hydrophilic Units: Computer Simulation Analysis

V. A. Ermilov, V. V. Vasilevskaya, and A. R. Khokhlov

*Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 28, Moscow, 119991 Russia  
e-mail: vvvas@ineos.ac.ru*

**Abstract**—The coil–globule transition in copolymers composed of amphiphilic and hydrophilic monomer units has been studied by the computer simulation technique. It has been shown that the structure of globules formed in such systems substantially depends on the rate at which the solvent quality worsens. The globule resulting from slow cooling is cylinderical in shape, and its core contains a large amount of hydrophilic groups. The globule formed upon rapid cooling takes the helical conformation, in which all hydrophilic groups are displaced to the periphery. One helix turn of such globules contains 3–5 units. In both cases, the backbone of the polymer chain forms a typical zigzag-shaped structure with an average angle between neighboring bond vectors of about 60°. This fact implies that globules of copolymers consisting of amphiphilic and hydrophilic units comprise secondary structure components.