

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ РФ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА СТАТИСТИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

Магистерская диссертация

**Механическое разворачивание гомополимерной глобулы: теория
и моделирование**

Смолякова Елизавета Евгеньевна

Научные руководители: д. ф.-м. н. проф. Т.М. Бирштейн

к. ф.-м. н. А.А. Полоцкий

Рецензент: к. ф.-м. н. С.Г. Фалькович

Санкт-Петербург, 2012

Contents

I. Введение	3
А. Исследование одиночных макромолекул	3
В. Два способа механического воздействия на макромолекулы и соответствующие им сопряженные термодинамические ансамбли	5
С. Кривые деформации биополимеров	6
D. Разворачивание гомополимерной глобулы в ансамбле постоянного растяжения: внутримолекулярные переходы и сосуществование фаз	7
Е. Растяжение гомополимерной глобулы приложенной силой	9
II. Моделирование разворачивание глобулы методом самосогласованного поля, или “моделирование без моделирования”	10
А. Связь между f -и D -ансамблями и “перевод” результатов	10
В. Свободная энергия и кривые деформации	12
С. Сравнение кривых деформации для двух ансамблей	13
III. Аналитическая теория разворачивания глобулы приложенной силой	15
А. Слабо деформированная глобула	16
В. (Сильно) Растянутая цепь	18
С. Параметры теории	19
D. Микрофазно-разделённое состояние	20
IV. Среднеполевой подход	22
А. Свободная энергия Гиббса как функция приложенной силы.	22
В. Кривые деформации	23
С. Точка перехода	24
V. ФЛУКТУАЦИОННЫЙ ПОДХОД.	27
VI. Заключение	31
VII. Публикации	36
Список литературы	37

I. ВВЕДЕНИЕ

A. Исследование одиночных макромолекул

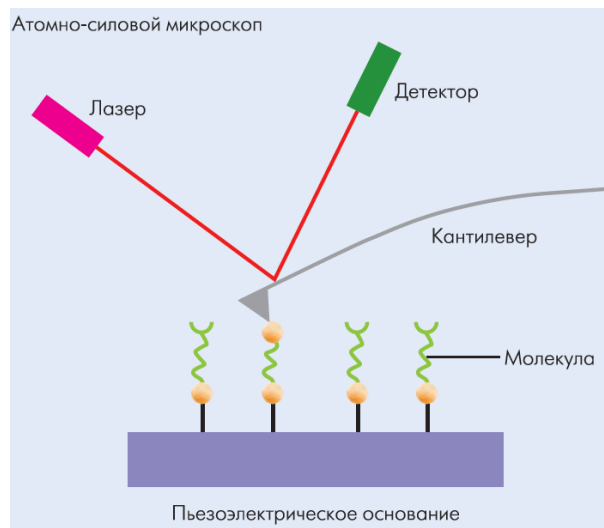


Рис. 1: Атомно-силовой микроскоп

В последнее время в связи бурным развитием нанотехнологий возникла техника, позволяющая исследователям работать с одиночными макромолекулами. Использование таких инструментов как оптические пинцеты, атомно-силовые микроскопы [1–3] и магнитные ловушки [4, 5], делает возможным изучение механических свойств и изменений конформаций индивидуальных (био)макромолекул и их комплексов. Вышеупомянутые методы не только стали в своем роде стандартными в биофизике, полимерной физике, молекулярной биологии, но и привели к возникновению новой междисциплинарной области науки - наномеханики одиночных макромолекул.

Выбор конкретного метода исследования зависит от изучаемого объекта и поставленной задачи. Каждый прибор характеризуется рабочим диапазоном измеряемых сил и растяжений, а также обычно имеет несколько режимов работы. Рассмотрим принцип работы каждого инструмента по отдельности.

При изучении макромолекулы с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ) Рис.1, один конец макромолекулы прикрепляется к плоской подложке, а второй к игле кантилевера АСМ. Кантилевер и подложка движутся относительно друг друга, а возникающая сила реакции измеряется по изгибу кантилевера. Основным режимом работы

АСМ является режим постоянной скорости, когда плоская подложка и кантилевер перемещаются друг относительно друга с постоянной скоростью. Однако использование петли обратной связи позволяет контролировать изгиб кантилевера (а значит и приложенную силу) и работать в режиме постоянной приложенной силы или же в режиме с постоянно линейно растущей приложенной силой [6–8]. АСМ характеризуется широким диапазоном измеряемых и прикладываемых сил: от 10 пН до 100 нН.

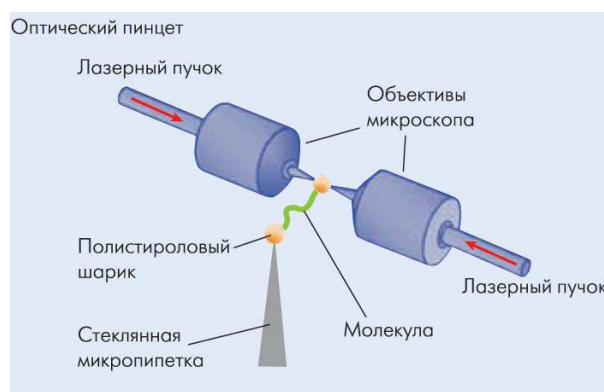


Рис. 2: Оптический пинцет

В оптических пинцетах (ОП) Рис.2 один (или оба) конца макромолекулы пришивают к диэлектрическому шарик, находящемуся в фокусе лазерного пучка. При фокусировке лазерного пучка напряженность электрического поля вблизи фокуса резко увеличивается, поэтому диэлектрический шарик, помещенный в фокус, находится в устойчивом равновесии, и при смещении лазерного пучка перемещается вместе с ним. Базовым режимом работы оптического пинцета является режим постоянного растяжения, где фиксируется расстояние между подложкой и ОП или между двумя ОП. Однако, использование петли обратной связи также позволяет ОП работать в режиме постоянной силы [9].

Магнитная ловушка (магнитный пинцет) Рис.3 состоит из набора магнитов, создающих сильный градиент магнитного поля, посредством которого оказывается силовое воздействие на магнитные шарики, связанные с исследуемой макромолекулой. С помощью этой установки наиболее естественно изучать объекты под действием постоянной приложенной силы (режим постоянной силы). В то же время магнитные ловушки имеют высокое разрешение, что позволяет измерять реакцию макромолекулы на слабые приложенные силы, порядка 1 пН. С другой стороны, максимальная сила может быть

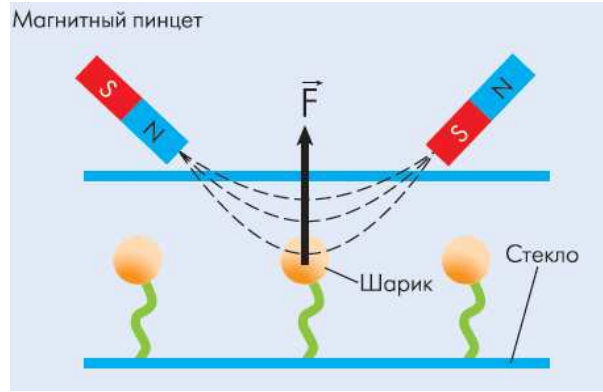


Рис. 3: Магнитный пинцет

увеличена (до 160 пН) с помощью использования бóльших шариков . Следует также отметить, что магнитные ловушки и оптические пинцеты позволяют изучать вращательные степени свободы одиночной макромолекулы, прикладывая (или измеряя) к ней крутящий момент. Этот режим особенно полезен в изучении спиральной структуры ДНК и комплексов ДНК-белок.

В. Два способа механического воздействия на макромолекулы и соответствующие им сопряженные термодинамические ансамбли

Приведенные выше примеры показывают, что существует два основных способа воздействия на одиночные макромолекулы: к макромолекуле можно приложить силу f и измерять расстояние между концами D или задать растяжение D , а измерять силу реакции f . Экспериментальные данные удобно представлять в виде *кривых деформации* $D = D(f)$ в первом случае и $f = f(D)$ во втором случае.

С точки зрения статистической механики, режимы постоянной силы и растяжения могут быть интерпретированы как два сопряженных эквивалентных термодинамических ансамбля [10]: ансамбль фиксированного растяжения, или D -ансамбль, и ансамбль фиксированной силы, или f -ансамбль, соответственно. Эквивалентность ансамблей означает, что соответствующие кривые деформации $f = f(D)$ и $D = D(f)$ должны совпадать, с точностью до инверсии осей, например, $D(f) \rightarrow f(D)$. Однако, статистическая механика имеет дело с макроскопическими системами. Для одиночных макромолекул такой предел (который называется “термодинамической предел”) достигается,

когда длина цепи N стремится к бесконечности, $N \rightarrow \infty$. Макромолекулы конечной длины представляют собой *малые* системы (или наносистемы), поэтому их поведение в каждом термодинамическом ансамбле требует индивидуального рассмотрения [11].

С. Кривые деформации биополимеров

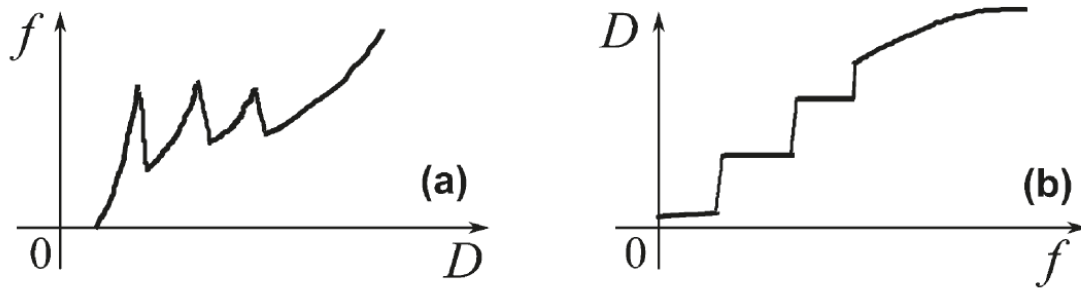


Рис. 4: Схематическое представление кривых деформаций при механическом разворачивании глобулярного белка в f -ансамбле (b) и D -ансамбле (a)

Экспериментальные зависимости сила-растяжение $f = f(D)$, полученные для растяжения макромолекул в режиме постоянного растяжения (или в режиме постоянной скорости, при очень низких скоростях) имеют довольно сложную структуру. Например, для двойной спирали ДНК, сила реакции растет с увеличением растяжения D при малых и при больших растяжениях. Эти две возрастающие ветви разделены областью плато при умеренном растяжении. Постоянная сила на плато указывает на постепенное расплетение двойной спирали ДНК при увеличении расстояния.

Для глобулярных белков кривые деформации имеют более сложный вид, который, кроме того, зависит от способа механического воздействия. Механическое воздействие на разные части глобулы белка (или компьютерное моделирование такого воздействия) приводит к появлению одного или нескольких максимумов на кривой сила-растяжение, сопровождающихся последующим уменьшением силы реакции с увеличением растяжения, Рис. 4(a). Каждый пик такой “пилообразной” кривой соответствует разворачиванию отдельного домена белка.

В режиме постоянной силы кривые деформации глобулярных белков носят другой, “лестничный” характер. Кривая деформации сопровождается последовательностью скачков растяжения при увеличении приложенной силы, Рис.4(b). Каждая ступень этой “лестницы” также может быть связана с разворачиванием отдельных доменов [7, 8].

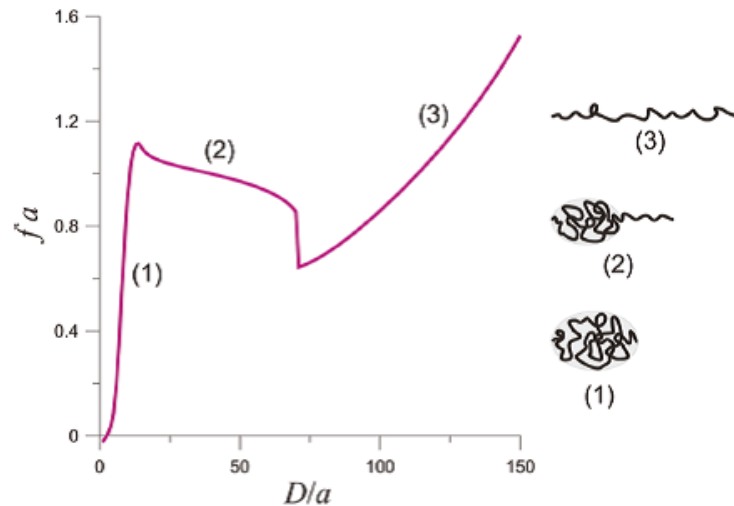


Рис. 5: Примеры кривых деформации гомополимерной глобулы в D -ансамбле при $N = 200$ и $\chi = 1.4$ [12]

D. Разворачивание гомополимерной глобулы в ансамбле постоянного растяжения: внутримолекулярные переходы и сосуществование фаз

Глобула, образованная цепью гомополимера, помещенной в плохой растворитель, подобна капле жидкости и, следовательно, имеет более простую структуру, нежели глобулярный белок, который, по Шредингеру есть “... аperiодический кристалл”. Тем не менее, форма кривых сила-деформация в режиме постоянного растяжения для гомополимерной сферической глобулы оказывается нетривиальной, как можно было бы ожидать.

Рассмотрим гибкую полимерную цепь, состоящую из N мономерных звеньев размером a , погруженную в плохой растворитель. В условиях плохого растворителя макромолекула коллапсирует и образует сферическую глобулу. Качество растворителя характеризуется параметром Флори-Хаггинса, введенным для решеточной модели, который

описывает взаимодействие полимера (P) и растворителя (S) друг с другом:

$$\chi(P/S) = \frac{Z}{k_B T} (\varepsilon_{PS} - \frac{1}{2}(\varepsilon_{PP} + \varepsilon_{SS}))$$

где ε_{PS} , ε_{SS} , ε_{PP} - энергии контактов фаз P/S , S/S , P/P соответственно; Z - координационное число. Парметры Флори-Хаггинса $\chi \geq 0.5$ соответствуют плохому растворителю, а $\chi \leq 0.5$ хорошему.

Концы макромолекулы зафиксированы на расстоянии D . При увеличении этого расстояния макромолекула изменяет свою форму, а также меняется сила реакции на растяжение f . Типичная равновесная кривая сила-растяжение для разворачивания полимерной глобулы в ансамбле постоянного растяжения представлена на рисунке 5(a). Здесь и далее $k_B T$ берется за единицу энергии, а a за единицу длины. При малых растяжениях глобула деформируется как целое и принимает эллипсоидальную форму с увеличивающейся асимметрией с ростом растяжения - это соответствует первой растущей части кривой (1). В широком диапазоне растяжений наблюдается микрофазное разделение - глобула превращается в "головастика" с вытянутой глобулярной "головой" и растянутым "хвостом". На кривой сила-растяжение такое состояние отвечает слабо убывающему квази-плато (2). Микрофазное разделение в растянутой глобуле аналогично неустойчивости Рэлея в капле жидкости [13]; это явление было предсказано в работе Гальперина и Жулиной [14] - первом теоретическом исследовании растяжения глобулы. Дальнейшая деформация "головастика" сопровождается резким раскрытием глобулярного ядра, при сильных деформациях конформация "головастика" становится неустойчивой, и при определенном растяжении глобула полностью разворачивается, превращаясь в равномерно растянутую "открытую" цепь. Этот переход сопровождается резким уменьшением силы реакции, число мономерных звеньев в "разваливающейся" глобулярной "голове" довольно большое: $n \sim N^{3/4}$. Такой "разваливающийся" переход был впервые обнаружен Куком и Вильямсом в 2003 году [15]. Вторая возрастающая часть кривой сила-растяжение (3) отвечает последующему растяжению "открытой" цепи.

Такая сложная картина разворачивания полимерной глобулы обусловлена тремя факторами. Во-первых, разворачивание глобулы происходит как внутримолекулярный фазовый переход. Во-вторых, глобула является наноразмерной системой (наносистемой). В отличие от (бесконечно) больших макроскопических систем, доля частиц (например, мономерных единиц в макромолекуле) на границе не является малой и растет

вместе с увеличением размера цепи. Наконец, макромолекула обладает “линейной памятью” (И.М.Лифшиц [16]): все ее элементы объединены в единую цепь при любом растяжении D , которое не может превышать контурной длины N .

При растяжении гомополимерной глобулы в режиме фиксированного растяжения существует критическая степень полимеризации N_{cr} : минимальная длина цепи при которой состояние “головастика” в принципе возможно [17]. В закритической области $N < N_{cr}$ глобула растягивается как целое: становится более асимметричной и плотность ее ядра уменьшается. Аномальное уменьшение силы реакции f с ростом D в этом случае сохраняется.

Е. Растяжение гомополимерной глобулы приложенной силой

К настоящему времени растяжение глобулы в D -ансамбле изучено достаточно хорошо [12, 14, 15, 17–20]. Целью настоящей работы является теоретическое исследование разворачивания гомополимерной глобулы приложенной постоянной силой. Как было отмечено выше, для классических макроскопических систем f -и D -ансамбли эквивалентны, в то время как в данной работе рассматривается малая система. Поэтому задачами настоящей работы будут разработка теории механического разворачивания глобулы в f -ансамбле и сравнение полученных результатов с результатами D -ансамбля.

Задача будет решаться тремя способами:

1. В главе *II* будет проведен расчёт зависимостей свободной энергии Гиббса и среднего расстояния между концами макромолекулы от приложенной силы на основе данных моделирования растяжения глобулы в сопряженном D -ансамбле (в режиме заданной деформации). Моделирование было выполнено с помощью численного метода самосогласованного поля в работе [12]. Применение преобразования Лежандра, связывающего два ансамбля, позволит получить искомые зависимости, не проводя специального моделирования в f -ансамбле.
2. В главах *III, IV* будет представлена аналитическая теория разворачивания глобулы под действием приложенной силы. Теория основана на расчёте свободных энергий трёх возможных состояний деформированной глобулы – (i) слабо вытянутой глобулы, (ii) сильно растянутой «открытой» цепи и (iii) микрофазно-

разделенного состояния “головастика”. Состояние с наименьшей свободной энергией является равновесным состоянием глобулы при данном значении приложенной силы.

3. В главе V представлена теория, учитывающая вклады неравновесных состояний деформируемой глобулы и позволяющая тем самым исследовать эффекты флуктуаций при деформации глобулы.

II. МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗВОРАЧИВАНИЕ ГЛОБУЛЫ МЕТОДОМ САМОСОГЛАСОВАННОГО ПОЛЯ, ИЛИ “МОДЕЛИРОВАНИЕ БЕЗ МОДЕЛИРОВАНИЯ”

A. Связь между f -и D -ансамблями и “перевод” результатов

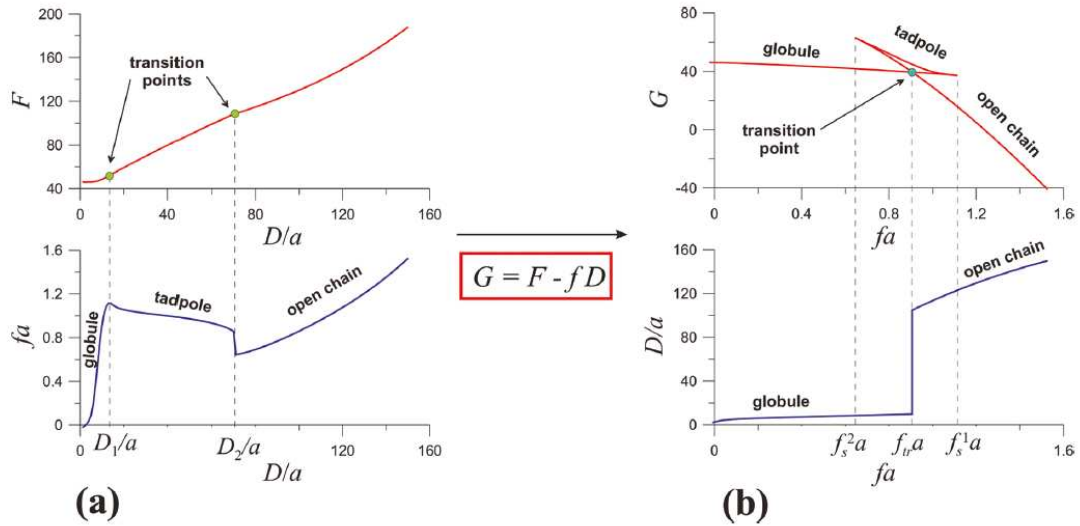


Рис. 6: Преобразование энергии Гельмгольца для D -ансамбля в энергию Гиббса для f -ансамбля для $\chi = 1.4$ и $N = 200$.

В работе [12] было выполнено моделирование разворачивания гомополимерной глобулы в D -ансамбле численным методом самосогласованного поля Схойтенса-Флира для решеточной модели. Интересно было бы провести подобное моделирование для разворачивания гомополимерной глобулы в f -ансамбле. Оказывается, осуществить такое моделирование можно без фактического проведения моделирования.

Растяжение гомополимерной глобулы в двух возможных режимах (постоянной силы и постоянного растяжения) отвечает двум статистически сопряженным термодинамическим ансамблям. Каждый термодинамический ансамбль имеет свои независимые переменные и отвечающий им термодинамический потенциал. Ансамблю постоянного растяжения соответствует свободная энергия Гельмгольца $F(D)$, а ансамблю постоянной силы свободная энергия Гиббса $G(f)$. Эти термодинамические потенциалы связаны между собой преобразованием Лапласа[21–23]:

$$G(f) = -k_B T \log \left[\int dD e^{-(F(D)-fD)/k_B T} \right] \quad (1)$$

где интеграл берется по всем возможным состояниям - по всем реализуемым расстояниям между концами макромолекулы D . В приближении самосогласованного поля флуктуации исключаются из рассмотрения и рассматривается только самый главный вклад - от наиболее вероятного состояния. В (1) интеграл заменяется на подынтегральное выражение в точке, отвечающей наиболее вероятному состоянию. В таком случае уравнение (1) примет вид преобразования Лежандра:

$$G = F - fD \quad (2)$$

Преобразование (2) позволяет легко обобщить результаты моделирования, полученные ранее в [12] для растяжения гомополимерной глобулы в D -ансамбле, на ансамбль постоянной силы. При этом не возникает необходимости заново проводить трудоемкое моделирование растяжения гомополимерной глобулы под действием постоянной силы для получения зависимостей свободной энергии Гиббса и расстояния между концами от приложенной силы, достаточно воспользоваться (2) и ранее полученными зависимостями свободной энергии Гельмгольца и возвращающей силы от расстояния между концами. Схематически этот метод и результат преобразования представлен на Рис.6. Каждый участок “переведенной” кривой можно однозначно сопоставить одному из возможных конформационных состояний глобулы: деформированной глобуле, микрофазно-разделенному “головастiku” или растянутой цепи. Согласно Рис.6(b) минимум свободной энергии всегда соответствует одному из чистых состояний - либо деформированной глобуле, либо растянутой цепи; свободная энергия же промежуточного состояния “головастика” всегда больше свободных энергий других возможных состоя-

ний и, поэтому, не реализуется в рамках самосогласованного поля.

В. Свободная энергия и кривые деформации

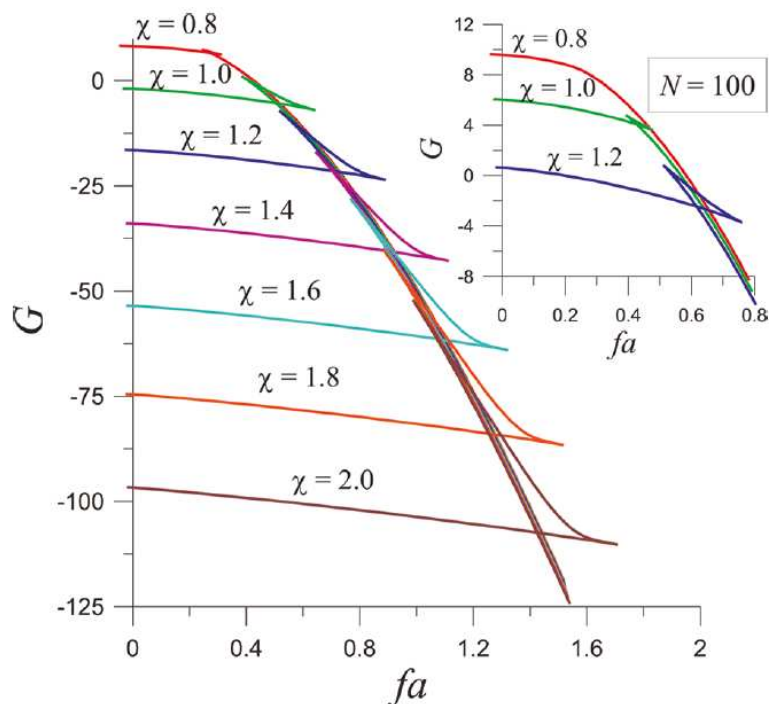


Рис. 7: Энергия Гиббса растягиваемой полимерной глобулы при различных значениях параметра Флори χ и $N = 100, 200$

Описанная выше процедура пересчета характеристик D -ансамбля в соответствующие характеристики для f -ансамбля была проведена для степеней полимеризации цепи $N = 100, 200, 500$, данные для которых были получены в работе [12] и для различных параметров Флори $\chi = 0.8, 1.0, \dots 2.0$.

На Рис.7 изображена свободная энергия Гиббса как функция приложенной силы для степени полимеризации цепи $N = 100$ и 200 и различных значений χ . Практически все кривые имеют петлеобразную форму, а ветви, отвечающие состоянию открытой цепи “сливаются” в одну. Ветвь, отвечающая деформированному глобулярному состоянию, практически линейна. С увеличением значения параметра χ свободная энергия Гиббса глобулярного состояния уменьшается (соответствующая ветвь кривой сдвигается вниз), следовательно критическая сила перехода (точка пересечения с ветвью растянутой це-

пи) сдвигается в область больших значений.

Нестабильные части петель при $N = 200$, $\chi > 0.8$ и $N = 100$, $\chi > 1.0$ соответствуют двухфазному состоянию “головастика”, которое стабильно при разворачивании глобулы в D -ансамбле. С другой стороны при $N = 200$, $\chi = 0.8$ и $N = 100$, $\chi = 1.0$ разворачивание гомополимерной глобулы D -ансамбле не сопровождается микрофазным разделением и образованием “головастика” [12], в связи с тем, что система находится ниже критической точки и петля отвечает состоянию “обедненной” глобулы. При $N = 100$, $\chi = 0.8$ даже состояние невозмущенной глобулы находится на грани стабильности и переход становится непрерывным.

Кривые деформации (кривые сила - растяжение) для моделирования методом SCF , полученные для различных значений $N = 200$ и χ согласно процедуре описанной выше и проиллюстрированной на Рис.6, представлены сплошными линиями на Рис.8. Анализ этих кривых показывает, что разворачивание глобулы приложенной силой происходит скачкообразно. При малых приложенных силах глобула слабо деформируется, изменяя сферическую форму на эллипсоидальную. Расстояние между концами макромолекулы слабо растет с увеличением приложенной силы, уменьшаясь с увеличением χ . При некотором значении силы $f = f_{tr}$ глобула полностью “разворачивается” и переходит в сильно растянутую цепь. Расстояние между концами в состоянии открытой цепи зависит только от силы и не зависит от параметра Флори χ : участок кривой сила-растяжение, при силах $f > f_{tr}$ имеет универсальный характер и совпадает для всех χ . Положение точки перехода f_{tr} (в которой расстояние между концами макромолекулы скачкообразно изменяется) увеличивается с ухудшением качества растворителя, то есть с увеличением χ ; размер скачка в расстоянии между концами также увеличивается с ростом значения χ .

С. Сравнение кривых деформации для двух ансамблей

Одной из основных целей данной работы является сравнение кривых деформации растяжения гомополимерной глобулы для ансамблей постоянной силы и постоянно-го растяжения. Осуществить такое сравнение просто: достаточно построить кривые деформации для D -и f -ансамблей в координатах сила - растяжение, но при этом следует перевернуть оси координат для кривых деформации, отвечающих f -ансамблю.

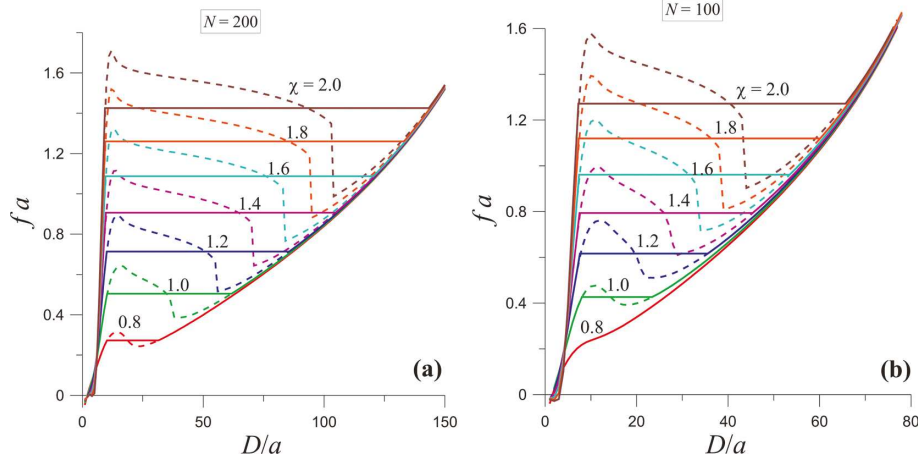


Рис. 8: Сопоставление кривых деформации для f -ансамбля (сплошные линии) и D -ансамбля (пунктирные линии), полученные методом SCF при $N = 200$ и $N = 100$ и различных χ

На Рис. 8 представлены равновесные кривые деформации, полученные при моделировании SCF методом, для $N = 100/200$ и различных χ . Для слабых и сильных растяжений кривые, отвечающие различным ансамблям совпадают; отличия наблюдается в промежуточном диапазоне сил. В этой области, в ансамбле постоянного растяжения, образовывается промежуточное состояние “головастика” и на кривой деформации наблюдается аномальный спад, а затем скачок в момент распада “головастика”. Если же глобула растягивается постоянной приложенной силой, то промежуточное состояние “головастика” не образуется - макромолекула “проскакивает” такие состояния. Таким образом, горизонтальное плато (сплошные линии) на Рис. 8 обозначают скачкообразный переход от состояния деформированной глобулы к состоянию растянутой цепи. Такая “аномальная” форма кривых обусловлена малым размером рассматриваемой системы (наносистемы). Можно показать, что значение силы в точке перехода f_{tr} может быть найдено из кривых деформации для D -ансамбля и правила Максвелла[21]. В самом деле, в точке перехода выполняется равенство $G_{globule}(f_{tr}) = G_{chain}(f_{tr})$. Более того, используя преобразование Лежандра (2):

$$G_{chain}(f_{tr}) - G_{globule}(f_{tr}) = F_{chain}(f_{tr}) - F_{globule}(f_{tr}) - f_{tr}(D_{chain} - D_{globule}) \quad (3)$$

поскольку

$$F_{chain}(f_{tr}) - F_{globule}(f_{tr}) = \int_{D_{globule}^{chain}} \frac{\partial F}{\partial D} dD = \int_{D_{globule}^{chain}} f dD \quad (4)$$

то

$$G_{chain}(f_{tr}) - G_{globule}(f_{tr}) = \int_{D_{globule}^{chain}} (f - f_{tr}) dD = 0 \quad (5)$$

что означает, что площадь между горизонтальной сплошной линией и штрихованной линией сверху равна площади между сплошной горизонтальной линией и штрихованной линией снизу. Выполнение правила Максвелла в этой ситуации есть прямое доказательство корректности применения преобразования Лежандра. Критическая сила f_{tr} перехода в f -ансамбле меньше силы, при которой возникает состояние растянутой цепи, но больше силы при которой исчезает состояние деформированной глобулы в D -ансамбле. Другими словами, в f -ансамбле переход от слабо деформированной глобулы к растянутой цепи происходит при меньших силах и/или деформациях, нежели образование промежуточного (микрофазно-разделенного) состояния “головастика” в D -ансамбле. Это означает, что в режиме постоянного растяжения могут быть получены более вытянутые глобулы, нежели в режиме постоянной приложенной силы. В области более сильных деформаций, наблюдается похожий эффект: в D -ансамбле достигаются меньшие растяжения состояния “открытой” цепи, нежели в f -ансамбле. Кривые деформации для f -ансамбля и D -ансамбля совпадают лишь при $N = 100$, $\chi = 0.8$.

III. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ РАЗВОРАЧИВАНИЯ ГЛОБУЛЫ ПРИЛОЖЕННОЙ СИЛОЙ

Как известно из предыдущих работ, при деформации глобула может находиться в одной из следующих конформаций: слабо деформированной глобулы, растянутой цепи или микрофазно-разделенной (“головастик”) Рис.5.

Построение аналитической теории основано на вычислении свободной энергии Гиббса каждого из возможных состояний (каждой из конформаций) как функции приложенной силы и сравнении свободных энергий при каждом значении силы для определения равновесного (глобально стабильного) состояния глобулы.

А. Слабо деформированная глобула

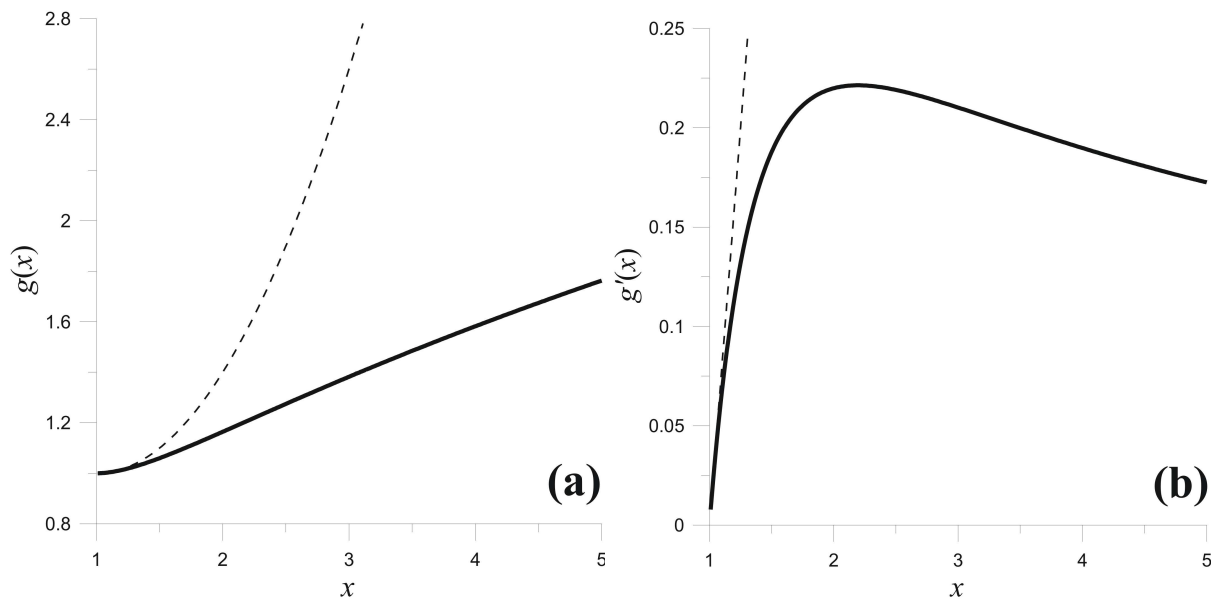


Рис. 9: Относительное увеличение площади поверхности эллипсоида $g = S/S_0$ как функция относительного удлинения $x = D/(2R_0)$ (а) и его производная (б). Сплошные линии - точные результаты, пунктирные линии - аппроксимации.[17]

Невозмущенная гомополимерная одиночная глобула (при $f = 0$) в растворе имеет сферическую форму (форму шарика), что позволяет ей минимизировать площадь поверхности и связанные с ней энергетические потери. Объем невозмущенной глобулы $V_0 = \frac{4}{3}\pi R_0^3$, концентрация полимера в глобуле выражается через объем как $\varphi = N/V_0$, поэтому радиус невозмущенной глобулы определяется плотностью полимера в глобуле φ и степенью полимеризации N :

$$R_0 = \left(\frac{3N}{4\pi\varphi} \right)^{1/3}. \quad (6)$$

При малых деформациях глобула имеет слабо вытянутую форму, которую можно аппроксимировать вытянутым эллипсоидом вращения. В работе [12] была вычислена свободная энергия Гельмгольца слабо деформированной глобулы в ансамбле постоянного растяжения (D -ансамбле).

$$F_{globule} = \mu N + \gamma S = \mu N + \gamma \cdot 4\pi R_0^2 g(x), \quad (7)$$

где $g(x)$ -универсальная функция параметра $x \equiv D/(2R_0)$

$$g(x) = \frac{S}{4\pi R_0^2} = \frac{1}{2x} + \frac{1}{2} \frac{x^2}{\sqrt{x^3 - 1}} \arcsin \sqrt{\frac{x^3 - 1}{x^3}} \quad (8)$$

В выражении (7) первое слагаемое учитывает выгодность нахождения мономеров в глобуле, коэффициент пропорциональности $\mu < 0$ представляет собой химический потенциал мономера в глобулярной фазе. Второе слагаемое описывает потери, связанные с поверхностью глобулы, этот вклад пропорционален площади поверхности S , γ - коэффициент поверхностного натяжения глобулы, имеющий положительное значение. Для перехода от D - к f -ансамблю, воспользуемся преобразованием Лежандра [21], это даёт

$$G_{globule} = F_{globule} - f \cdot D = \mu N + \gamma \cdot 4\pi R_0^2 g(x) - f \cdot D, \quad (9)$$

Полученное выражение помимо силы f содержит расстояние между концами цепи (размер большой оси эллипсоида) D как дополнительный параметр. Поэтому выражение (9) должно быть дополнительно минимизировано по D : $\partial G_{globule}/\partial D = 0$. Это даёт следующее уравнение

$$2\pi R_0 \gamma g'(x) = f, \quad (10)$$

где $g'(x)$ - производная функции $g(x)$ по параметру x .

$$g'(x) = \frac{1}{2} \left[-\frac{1}{x^2} + \frac{3x}{2(x^3 - 1)} + \frac{x(x^3 - 4)}{2(x^3 - 1)^{3/2}} \arcsin \sqrt{\frac{x^3 - 1}{x^3}} \right] \quad (11)$$

Анализ зависимости $g'(x)$ показывает, что эта функция ведет себя немонотонно Рис.9, возрастая от нулевого значения при $x = 0$, она проходит через максимум при $x = x^* \approx 2.1942$, что соответствует максимальному значению функции $g^* \equiv g'(x^*) \approx 0.2214$ и далее убывает, асимптотически стремясь к нулю. Таким образом, область значений функции $g'(x)$ ограничена в интервале $0 \leq g'(x) \leq g^*$, и уравнение (10) будет иметь решение только при

$$f \leq f^* = 2\pi R_0 \gamma g^* \quad (12)$$

(отметим, что в случае строгого неравенства $f < f^*$ ур.(10) имеет, вообще говоря, два решения - при малых и больших x , но физически корректным будет только первое).

В. (Сильно) Растянутая цепь

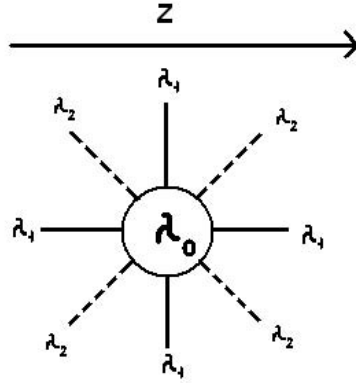


Рис. 10: Распределение вероятностей блуждания для растянутой цепи

Теперь рассмотрим ситуацию больших растяжений, когда глобула переходит в развернутую цепь. В этом случае свободную энергию легко найти в ансамбле постоянной силы. Следуя работе [17] рассмотрим цепь как блуждание на цилиндрической решетке, Рис.10. Предположим, что сила направлена вдоль оси z . Пусть вероятность сделать шаг по оси z или по оси r равна λ_1 , вероятность сделать rz - шаг, т.е. одновременно изменить координату по r и по z на ± 1 , равна λ_2 , а вероятность шага по угловой оси есть $\lambda_0 = 1 - 4\lambda_1 - 4\lambda_2$.

Тогда статистический вес мономера будет иметь вид:

$$\omega = (\lambda_0 + 2\lambda_1)e^0 + (\lambda_1 + 2\lambda_2)e^f + (\lambda_1 + 2\lambda_2)e^{-f} = 1 - 2\lambda_1 - 4\lambda_2 + 2(\lambda_1 + 2\lambda_2) \cosh(f) \quad (13)$$

Теперь запишем статсумму для цепи, состоящей из N мономеров :

$$Z = (1 - 2\lambda_1 - 4\lambda_2 + 2(\lambda_1 + 2\lambda_2) \cosh(f))^N \quad (14)$$

Прологарифмировав функцию распределения, получим свободную энергию Гиббса свободно-сочленённой цепи, состоящей из N звеньев в поле растягивающей силы f :

$$G_{chain} = -N \log[1 - 2\lambda_1 - 4\lambda_2 + 2(\lambda_1 + 2\lambda_2) \cosh(f)] \quad (15)$$

или же

	$\chi = 0.8$	$\chi = 1.0$	$\chi = 1.2$	$\chi = 1.4$	$\chi = 1.6$	$\chi = 1.8$	$\chi = 2.0$
μ	-0.10	-0.23	-0.37	-0.54	-0.71	-0.89	-1.08
φa^3	0.54	0.70	0.80	0.87	0.92	0.94	0.96
γa^2	0.088	0.18	0.27	0.38	0.48	0.58	0.67

Таблица I: Параметры системы

$$G_{chain} = -\log Z = -N \cdot \log \left\{ 1 + \frac{1}{2k} [\cosh(fa) - 1] \right\} \quad (16)$$

В выражении (16) k - параметр жёсткости цепи, связанный с законом блуждания цепи по решётке. В данном случае: $k := 1/(4\lambda_1 + 8\lambda_2)$.

Выражение для среднего расстояния между концами цепи при заданной силе получается путём дифференцирования свободной энергии (16) по силе

$$D = -\frac{\partial G_{chain}}{\partial f} = Na \cdot \frac{\sinh(fa)}{2k + \cosh(fa) - 1} \quad (17)$$

С. Параметры теории

Модель, описанная выше, зависит от параметров φ (плотность полимера в глобуле), μ (химический потенциал мономера в глобуле) и γ (коэффициент поверхностного натяжения) характеризующих глобулярное состояние. Предполагается, что эти параметры практически не зависят от степени полимеризации N и могут быть найдены как функции только параметра Флори-Хаггинса χ . В работе [17] показано, что зависимость φ , μ могут быть найдены в рамках решеточной модели Флори полимерного раствора:

$$\chi = -\frac{\log(1 - \varphi a^3)}{(\varphi a^3)^2} - \frac{1}{\varphi a^3} \quad (18)$$

$$\mu = 2 + \frac{2 - \varphi a^3}{\varphi a^3} \log(1 - \varphi a^3) \quad (19)$$

Для коэффициента поверхностного натяжения γ известно приближенное выражение для не очень плохого растворителя:

$$\gamma a^3 = \frac{3}{16}(1 - 2\chi)^2 \quad (20)$$

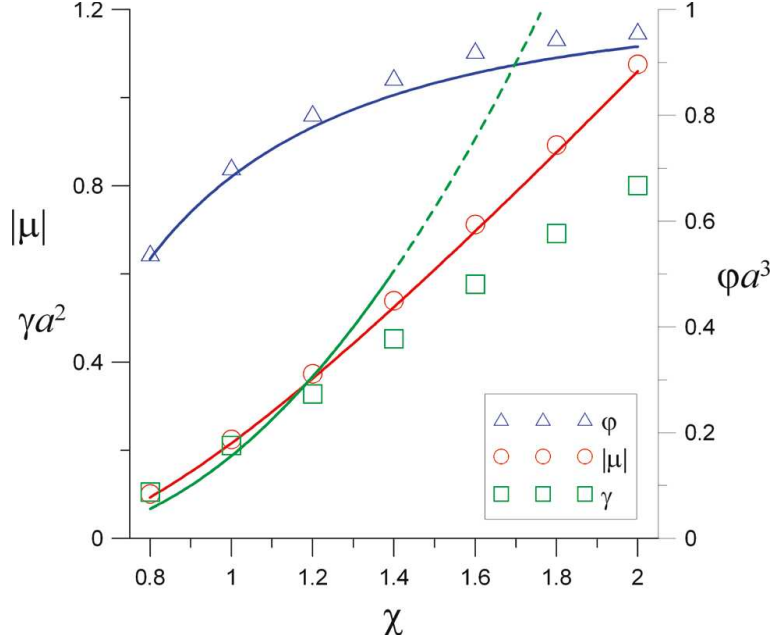


Рис. 11: Зависимость параметров системы ϕ , γ , μ от качества раствора χ : теория Флори (сплошные линии) и SCF моделирование (символы)[17]

Кроме того, значения ϕ , γ , μ были получены из моделирования SCF в [12], они представлены в таблице I. Численные результаты для ϕ и μ хорошо согласуются с результатами теории Флори Рис.11 для целого ряда значений χ , тогда как для γ согласие с аналитическими результатами наблюдается, как и ожидалось, только при малых χ . Далее в численных расчетах будут использоваться значения ϕ , γ , μ , приведенные в таблице I.

D. Микрофазно-разделённое состояние

Рассмотрим теперь смешанное микрофазно-разделенное состояние, в котором сосуществуют глобулярная и растянутая части, образуя конформацию “головастика”. Пусть глобулярная часть (“голова” “головастика”) содержит n звеньев, а растянутая часть (то есть “хвост”) - соответственно, $N - n$ звеньев. И к голове, и к хвосту приложена сила f . Тогда, свободную энергию микрофазно-расслоённой структуры можно записать, используя выражения (8)-(9) и (16):

$$G_{tadpole} = G_{globule}(n, f) + G_{chain}(N - n, f) \quad (21)$$

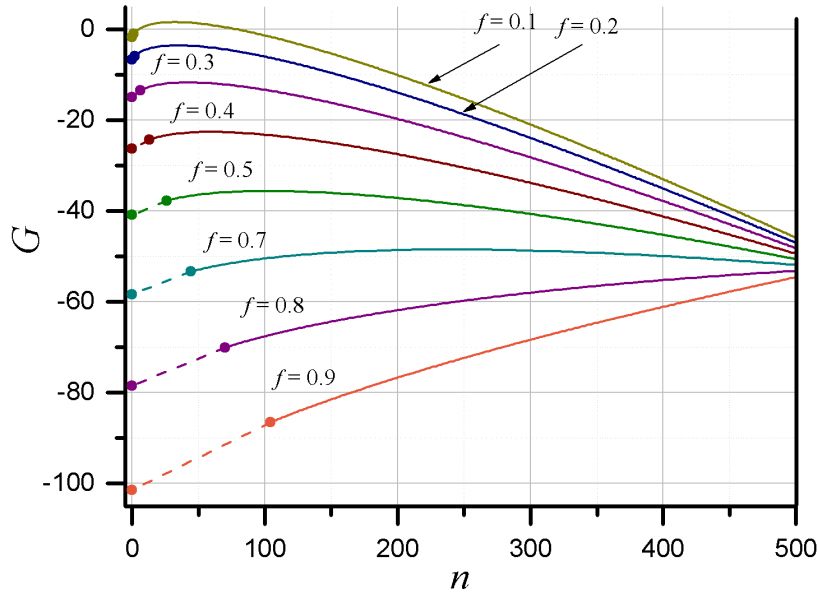


Рис. 12: График зависимости свободной энергии Гиббса для состояния “головастика” от степени полимеризации “головы” для $N = 500$, $\chi = 1$ и различных приложенных сил.

(соответственно, в выражения для $G_{globule}$ (9) и G_{chain} (16) мы подставляем вместо N в качестве аргумента n и $N - n$). Равновесное значение n получается с помощью минимизации выражения (21) должно быть минимизировано по n . Давайте сперва рассмотрим саму зависимость $G_{tadpole}(n)$. На рисунке 12 представлена серия таких зависимостей при $N = 500$ и $\chi = 1$ для различных приложенных сил. Мы видим, что кривая зависимости $G_{tadpole}(n)$ выпукла вверх, то есть имеет только краевые минимумы, отвечающие “чистым” состояниям глобулы или открытой цепи. Отметим, что кривые обрываются в области малых n , это связано с условием (12), вследствие которого глобулярная голова малого размера оказывается нестабильной при приложении силы.

Таким образом, в равновесии глобула будет находиться в одном из двух “чистых” состояний: слабо вытянутой компактной глобулы при малых силах и развернутой цепи при больших f , а микрофазно-разделённое состояние с $0 < n < N$ оказывается нестабильным, и поэтому не реализуется в системе, что соответствует выводу, сделанному в предыдущей главе, посвященной SCF моделированию.

Зависимость Рис.12 предполагает два способа для дальнейшего анализа задачи:

- Среднеполевой подход (СПП): учитывать только состояния, отвечающие краевым минимумам свободной энергии $G_{tadpole}(n)$, исключить из рассмотрения неравновесные состояния “головастиков”
- Флуктуационный подход (ФП): учитывать энергию всех возможных промежуточных состояний, рассчитывать функцию распределения (статсумму) и усреднять исследуемые характеристики процесса с полученной функцией распределения.

IV. СРЕДНЕПОЛЕВОЙ ПОДХОД

A. Свободная энергия Гиббса как функция приложенной силы.

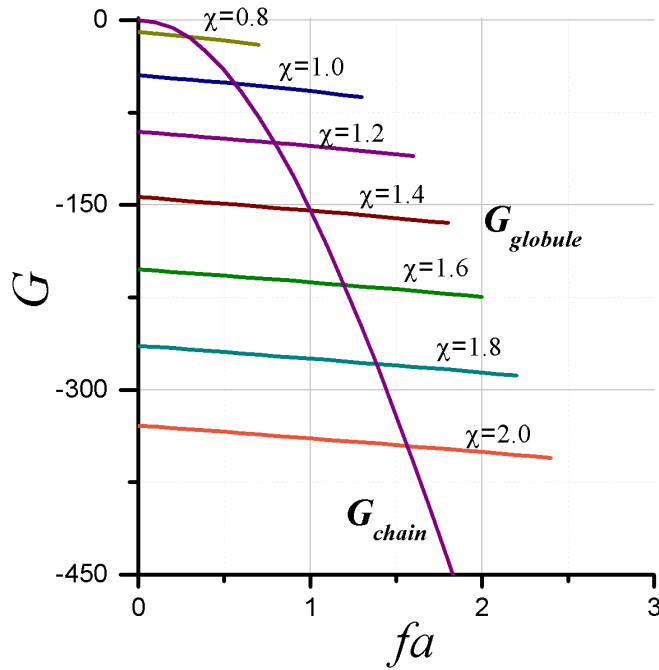


Рис. 13: Свободная энергия Гиббса глобулярного состояния и состояния растянутой цепи при $N = 500$ и различных χ

На Рис.13 изображена зависимость свободной энергии Гиббса двух “чистых” состояний для $N = 500$ и различных χ , рассчитанная на основе аналитических формул (16), (9). При малых приложенных силах f энергия глобулярной фазы меньше энергии растянутой фазы $G_{glob} < G_{chain}$, т.е. глобула находится в слабо деформированном состоянии и имеет вытянутую эллипсоидальную форму. В области больших сил энергия гло-

булярного состояния доминирует, и макромолекула находится в состоянии растянутой цепи. Свободная энергия Гиббса деформированной глобулы равна энергии растянутой цепи только при одном значении приложенной силы $f = f_{tr}$ - это и есть критическая сила перехода. Согласно (16), свободная энергия Гиббса имеет универсальный характер и не зависит от параметра Флори χ . С увеличением значения параметра Флори χ увеличивается и значение критической силы перехода f_{tr} . Полученные результаты хорошо согласуются результатами *SCF* моделирования.

Стоит отметить, что для случая малых значений $\chi = 0.8$ и $N = 100/200$ энергия состояния открытой цепи всегда меньше энергии глобулярного состояния. Это означает, что макромолекула не образует глобулу и разворачивается непрерывно, без скачкообразного перехода (это обусловлено спецификой простой модели). В отличие от кривых деформации, полученных при моделировании разворачивания гомополимерной глобулы методом *SCF* при $\chi = 0.8$ и малых степенях полимеризации цепи переход происходит по обычному сценарию: две ветви энергии пересекаются в точке перехода. Но в *D*-ансамбле при моделировании методом *SCF* и тех же параметрах системы не возникает микрофазно-разделенного состояния “головастика” [12].

В. Кривые деформации

На Рис.14 представлена зависимость среднего расстояния между концами макромолекулы D от приложенной силы f для аналитической теории (сплошные линии) и моделирования *SCF* (пунктирные линии). С ухудшением качества растворителя (увеличением параметра Флори χ) теоретические кривые лучше согласуются с кривыми моделирования *SCF*. При малых силах модель эллипсоидальной глобулы с постоянной плотностью хорошо описывает деформацию макромолекулы; также состояние растянутой цепи хорошо описывается моделью свободного блуждания по решетке. Значение критической силы перехода для *SCF* моделирования чуть ниже соответствующего значения для аналитической теории. С увеличением параметра χ значение критической силы перехода $f = f_{tr}$ увеличивается.

Полученные результаты демонстрируют хорошую согласованность между *SCF* моделированием и аналитической теорией, основанной на простой модели. Эта согласованность важна по двум причинам. С одной стороны, данные моделирования *SCF* не были

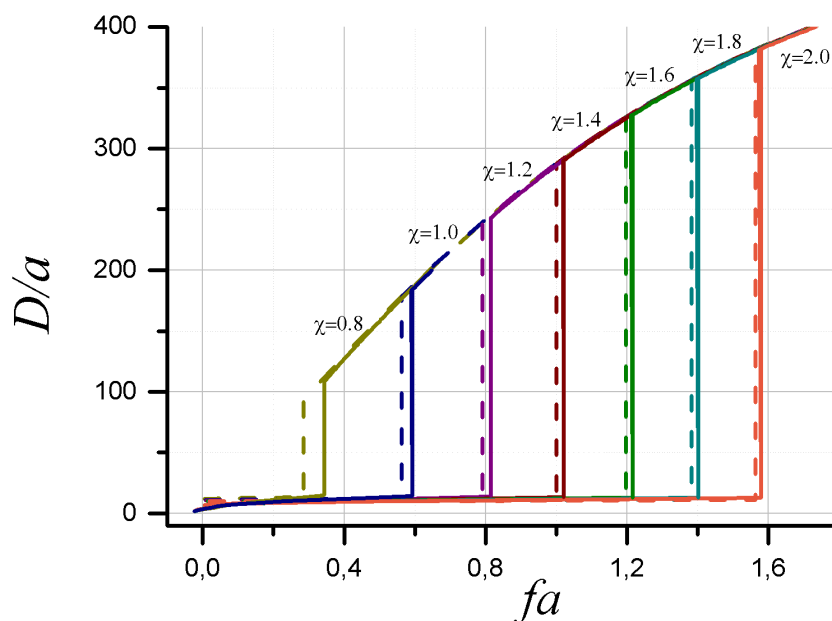


Рис. 14: Сопоставление кривых деформации для f -ансамбля: аналитическая теория (сплошная линия) и SCF -моделирование (штрихованная линия) при $N = 500$ и различных χ

получены непосредственно моделированием разворачивания глобулы в f -ансамбле, а были получены из результатов SCF моделирования в D -ансамбле с использованием принципов статистической физики и итоговое совпадение результатов свидетельствует о правильности такого подхода. С другой стороны, согласованность результатов открывает огромный диапазон применения аналитической теории и позволяет использовать результаты аналитической модели для анализа поведения системы.

С. Точка перехода

Отличительной особенностью аналитической теории является возможность более детального исследования точки перехода. Используя описанную выше модель, можно получить зависимости значения силы, средних расстояний между концами макромолекулы, асимметрии глобулы в точке перехода от степени полимеризации цепи N при различных параметрах χ . Такие зависимости представлены на Рис. 15, 17, 16 соответственно.

Зависимость критической силы перехода от степени полимеризации цепи определя-

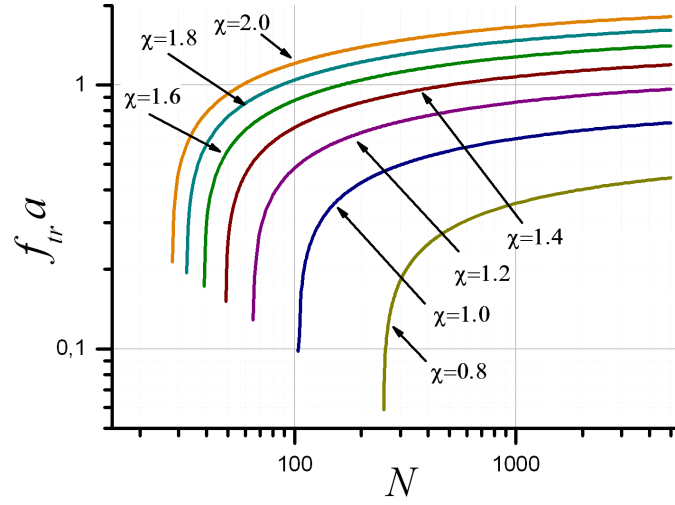


Рис. 15: Зависимость критической силы перехода f_{tr} от степени полимеризации цепи N и различных χ .

ется следующим уравнением:

$$G_{glob}(N, f_{tr}) = G_{chain}(N, f_{tr}) \quad (22)$$

С увеличением степени полимеризации N и/или параметра Флори χ и значение критической силы перехода f_{tr} и скачок расстояний между концами макромолекулы в точке перехода ($D_{chain} - D_{glob}$) увеличивается. При малых степенях полимеризации две ветви зависимости на Рис.16 сходятся в одну точку $N = N_{cr}$; ниже этой точки уравнение (22) не имеет решения.

Рассмотрим теперь еще одну характеристику глобулы в точке перехода - асимметрию. Асимметрия есть отношение большой оси эллипсоида, описывающего глобулу, к его малой оси:

$$\delta = \frac{D}{2R^*} \quad (23)$$

Зависимость коэффициента δ в точке перехода от степени полимеризации цепи представлена на Рис.17. Видно, что асимметрия в точке перехода является немонотонной функцией N : с ростом N увеличивается, достигает максимума, а затем спадает. Положение максимума зависит от значения параметра Флори: увеличивается $\chi \rightarrow$ максимум

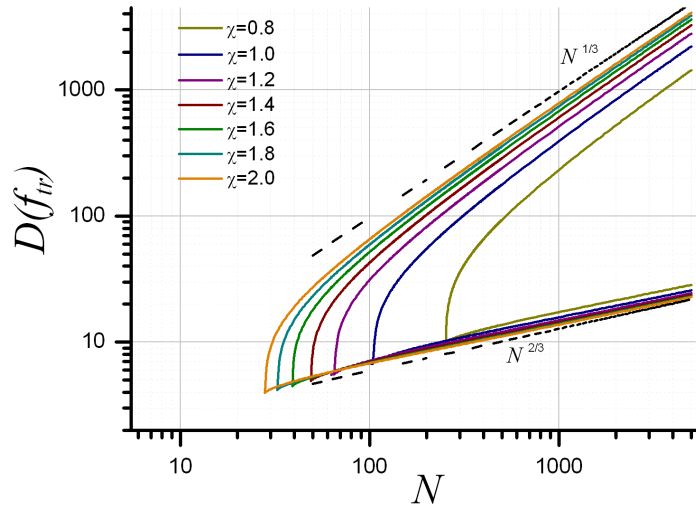


Рис. 16: Зависимость средних расстояний между концами деформированной глобулы D_{glob} (нижняя ветвь) и растянутой цепи D_{chain} (верхняя ветвь) в точке перехода от степени полимеризации цепи N и различных χ .

смещается в область меньших N . Высота максимума несколько превосходит 1,25, то есть форма глобулы в точке перехода незначительно отличается от сферической ($\delta = 1$).

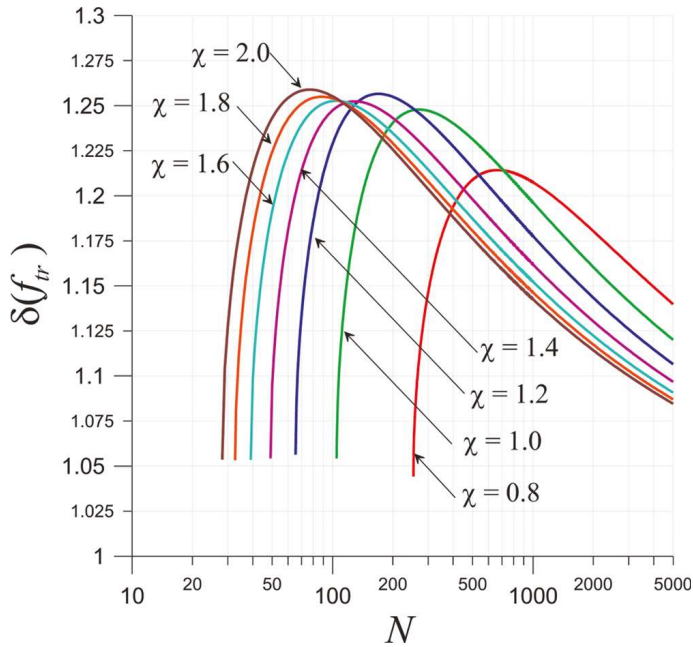


Рис. 17: Зависимость асимметрии глобулы δ в точке перехода от степени полимеризации цепи N и различных χ .

V. ФЛУКТУАЦИОННЫЙ ПОДХОД.

Как было указано в главе III, существует более строгий подход к описанию разворачивания гомополимерной глобулы приложенной силой, учитывающий статистические веса промежуточных состояний “головастиков” и позволяющий описать эффекты флуктуаций.

Как известно из основного курса статистической физики [21], для описания системы с множеством возможных состояний вычисляется статистическая сумма, зная которую можно получить различные характеристики.

Для “чистых” состояний при фиксированной приложенной силе макромолекула может иметь различное расстояние между концами D (в самосогласованном подходе проводилась дополнительная минимизация по параметру D), что дает возможность записать явные выражения для статистической суммы и остальных характеристик системы. В общем виде [21]:

$$Z(f) = \sum_D e^{-G(D,f)} \quad (24)$$

Свободная энергия есть логарифм статистической суммы ($k_B = 1$):

$$G(f) = -T \log Z \quad (25)$$

Среднее расстояние между концами макромолекулы есть производная свободной энергии по силе:

$$\langle D \rangle = \frac{\partial G}{\partial f} = -\frac{1}{Z} \frac{\partial Z}{\partial f} \quad (26)$$

Флуктуация расстояния между концами макромолекулы есть вторая производная логарифма статистической суммы по силе:

$$\langle (\delta D)^2 \rangle = \frac{\partial^2 \log Z}{\partial f^2} = \langle D^2 \rangle - \langle D \rangle^2 \quad (27)$$

В случае состояния “открытой” цепи расстояние между концами макромолекулы описывается следующим законом:

$$D = -\frac{\partial G_{chain}}{\partial f} = Na \cdot \frac{\sinh(fa)}{2k + \cosh(fa) - 1} \quad (28)$$

Подстановкой (28) в (27) получается явное выражение для флуктуаций растянутой цепи:

$$\langle |\delta D|^2 \rangle = \frac{\partial D}{\partial f} = Na \cdot \frac{1 + \cosh(fa)(2k - 1)}{(2k + \cosh(fa) - 1)^2} \quad (29)$$

Очевидно, поведение растянутой цепи универсально и не зависит от параметра Флори-Хаггинса χ .

Для глобулярного состояния записать закон флуктуаций сложнее. Это связано с невозможностью получить явную зависимость расстояния между концами макромолекулы от приложенной силы. В этом случае среднее расстояние между концами и характерный размер флуктуаций вычисляется численно:

$$Z_{globule} = \sum_D e^{-F_{globule}(D,f)+fD} \quad (30)$$

$$\langle D \rangle = \frac{1}{Z} \sum_D D e^{-F_{globule}(D,f)+fD} \quad (31)$$

$$\langle D^2 \rangle = \frac{1}{Z} \sum_D D^2 e^{-F_{globule}(D,f)+fD} \quad (32)$$

$$\langle |\delta D|^2 \rangle = \langle D^2 \rangle - \langle D \rangle^2 \quad (33)$$

$$F_{globule} = \mu N + \gamma \cdot 4\pi R_0^2 g(x), \quad (34)$$

В случае микрофазно-разделенного состояния, при фиксированной приложенной силе, возможны не только флуктуации расстояния между концами D (d - размер “головы”), но также и флуктуации количества мономерных звеньев в “голове” n промежуточного состояния может меняться:

$$Z_{tadpole} = \sum_n \sum_d e^{-F_{globule}(d,f)+fd-G_{chain}(f,N-n)} \quad (35)$$

В точке сосуществования глобулярной и растянутой фаз должно выполняться условие равенства сил:

$$\frac{\partial F_{globule}}{\partial d} = f \quad (36)$$

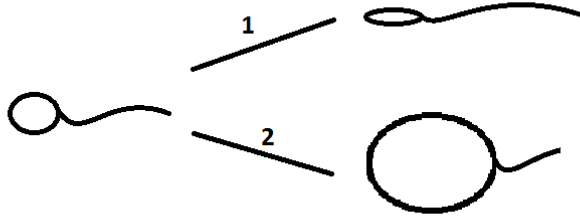


Рис. 18: Возможные флуктуации “голоവാстика”: (1) флуктуация растяжения, (2) флуктуация размера “голови”

Благодаря этому условию в (35) исчезает суммирование по d и итоговое выражение для статистической суммы промежуточного состояния принимает вид:

$$Z_{tadpole} = \sum_n e^{-F_{globule}(d,f)+fd-G_{chain}(f,N-n)} \quad (37)$$

где d определяется условием (36). Тогда для флуктуации расстояния между концами микрофазно-разделенного состояния:

$$\begin{aligned} \langle |(\delta D)^2 \rangle &= \frac{\partial^2 \log Z}{\partial f^2} = \frac{\partial \langle D \rangle}{\partial f} = \frac{\partial}{\partial f} \left[-\frac{1}{Z} \sum_n \left(d - \frac{\partial G_{tadpole}}{\partial f} \right) e^{-F_{globule}(d,f)+fd-G_{chain}(f,N-n)} \right] \\ &= -\frac{1}{Z} \left(\left(d - \frac{\partial G_{tadpole}}{\partial f} \right)^2 - \frac{\partial^2 G_{tadpole}}{\partial f^2} \right) e^{-F_{globule}(d,f)+fd-G_{chain}(f,N-n)} + \langle D \rangle^2 \end{aligned} \quad (38)$$

На Рис.19 представлена зависимость функции распределения $\rho = \frac{1}{Z} e^{-F_{globule}(d,f)+fd-G_{chain}(f,N-n)}$ микрофазно-разделенного состояния при различных приложенных силах f и различном количестве мономерных звеньев в “голове” n , при общей степени полимеризации $N = 500$, $\chi = 1.0$. Наибольший вес всегда имеют крайевые точки: при $f \leq 0.5$ доминирует состояние с $n = N = 500$, отвечающее чисто глобулярному состоянию, при $f > 0.5$ доминирует состояние с $n = 0$, отвечающее состоянию растянутой цепи.

С использованием функций распределения ρ рассчитано среднее расстояние между концами глобулы в зависимости от растягивающей силы Рис.20 (сплошные линии) и проведено сопоставление с кривыми деформации, полученными среднеполевом приближении (пунктирные линии). При малых и больших приложенных силах (соответствующих “чистым” состояниям) результаты ФП (флуктуационного подхода) и СПП

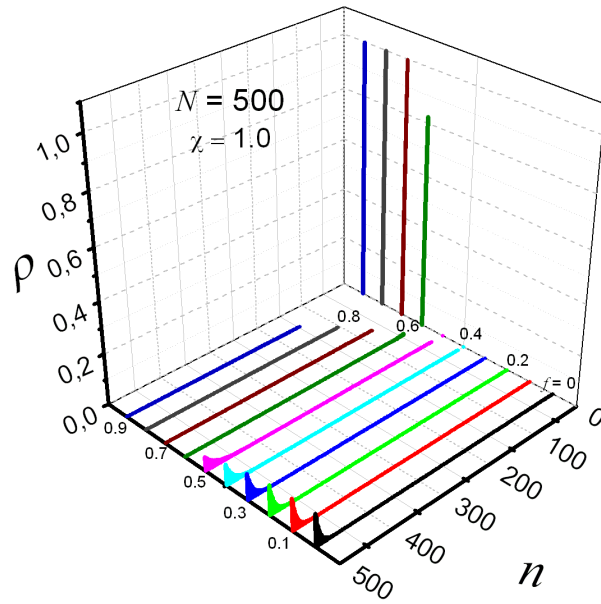


Рис. 19: Функция распределения для микрофазно-разделенного состояния при различных приложенных силах f и различном количестве мономерных звеньев в “голове” n

(среднеполевого подхода) совпадают; отличие наблюдается только в диапазоне средних приложенных сил: флуктуации “размывают” переход, делая его более плавным, а не скачкообразным (как в СПП). С ухудшением качества растворителя различие в результатах ФП и СПП стираются, также можно показать, что с ростом степени полимеризации глобулы различие ФП и СПП уменьшается.

Сопоставление зависимостей среднего числа мономерных звеньев в “голове” $\langle n \rangle$ для СПП (штрихованные линии) и ФП (сплошные линии) при $N = 500$ и различных χ представлено на 21. Переход, отвечающий СПП носит более резкий, скачкообразный характер, флуктуации “размазывают” переход и в системе появляются “промежуточные” состояния; для $\chi = 0.8$ для ФП макромолекула даже при отсутствии внешней силы сильно флуктуирует, вклады в статсумму от микрофазно-разделенных головастиков сравнимы с вкладом “чистого” глобулярного состояния $n = N = 500$ и поэтому усредненное число звеньев в “голове” $\langle n \rangle$ при $\chi = 0.8$ оказывается меньше $N = 500$.

Рассмотрим теперь характерный размер флуктуаций изменяющегося (флуктуирующего) параметра. В рассматриваемой в данной работе модели флуктуируют два параметра: количество мономерных звеньев в “голове” микрофазно-разделенного состояния

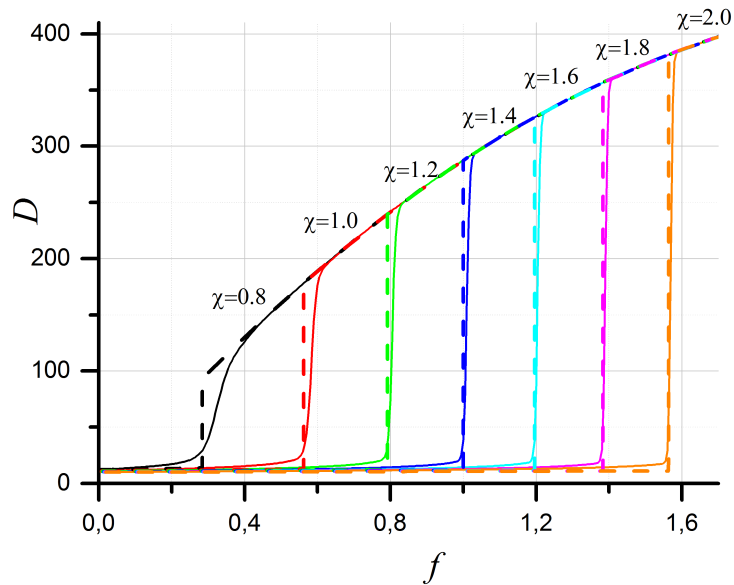


Рис. 20: Сопоставление кривых деформации среднеполевого аналитического подхода (пунктирные линии) и флуктуационного подхода (сплошные линии) при $N = 500$ и различных χ

n и расстояние между концами макромолекулы D при постоянной приложенной силе f . На 22 представлены флуктуации параметров n и D (в относительных величинах) при $N = 500$ и различных χ . С ростом χ характерная ширина флуктуационной области сужается и для флуктуации расстояния и для флуктуации числа мономерных звеньев в “голове”; флуктуации в области “открытоцепных” состояний носят универсальный характер, тогда как флуктуации для состояния деформированной глобулы убывают с ростом χ . Характерный размер флуктуации расстояния между концами увеличивается с ухудшением качества раствора.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведено теоретическое исследование разворачивания гомополимерной глобулы под действием приложенной силы, или в f –ансамбле. Проблема исследовалась двумя методами:

- Во-первых, результаты SCF моделирования разворачивания глобулы в сопряженном D –ансамбле [12] были переведены в f –ансамбль. А именно, зависимости

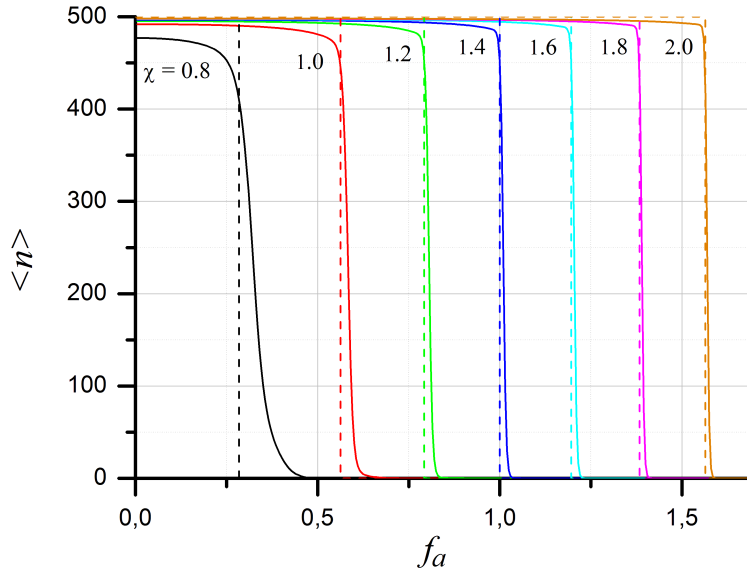


Рис. 21: Сопоставление зависимостей среднего числа мономерных звеньев в “голове” $\langle n \rangle$ для среднеполевого аналитического подхода (штрихованные линии) и флуктуационного подхода (сплошные линии) при $N = 500$ и различных χ

свободной энергии Гельмгольца и силы реакции на заданное расстояние между концами D были преобразованы в соответствии с правилом Лежандра (2) в зависимости свободной энергии Гиббса и равновесного расстояния между концами макромолекулы от приложенной силы, схематическое изображение этого “перехода” представлена на Рис.6.

- Во-вторых, на основе простой модели деформированной глобулы, представленной в [12], разработана аналитическая теория среднего поля и флуктуационная теория для разворачивания гомополимерной глобулы в режиме фиксированной силы. Аналитическая теория позволяет выйти за пределы SCF расчетов: в первую очередь, она позволяет проводить расчеты для больших N , т.е. когда система имеет большой размер и SCF моделирование становится трудо- и времязатратными. Более того, в рамках развитой аналитической теории, легко рассчитать характеристики макромолекулы в точке перехода при широком диапазоне N и .

Одной из основных целей данной работы является сравнение разворачивания глобулы в двух возможных режимах воздействия. Проведенное сравнение показывает, что глобу-

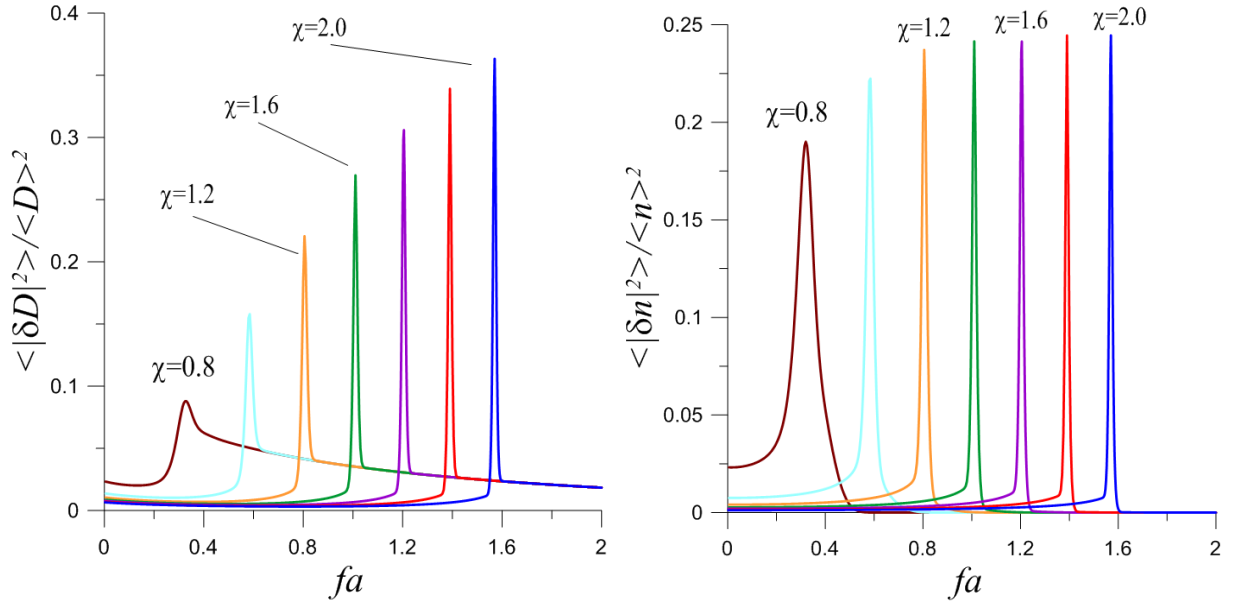


Рис. 22: Относительные флуктуации расстояния между концами (левый рисунок) и числа мономерных звеньев в “голове” (правый рисунок) при $N = 500$ и различных χ

ла ведет себя принципиально различно в этих двух ситуациях. В режиме фиксированного растяжения, разворачивание глобулы происходит через образование микрофазно-разделенного состояния с эллипсоидальной головой и растянутым хвостом, являющимся равновесным в широком диапазоне растяжений. С увеличением растяжения увеличивается и размер растянутой “хвостовой” части, а “голова”, напротив, уменьшается, и это сопровождается “аномальным” снижением силы реакции с увеличением расстояния между концами макромолекулы. Но когда в “голове” промежуточного состояния содержится $\sim N^{3/4}$ мономерных звеньев, она становится неустойчивой и скачкообразно раскрывается. В результате кривые деформации имеют сложную структуру. Такое поведение в режиме фиксированного растяжения обусловлено малостью рассматриваемой системы, фактически наносистмы: поверхностные эффекты играют важную роль, ими нельзя пренебречь по сравнению с объемными эффектами. Также, важную роль играет строение макромолекулы, а именно линейная память. В режиме фиксированной приложенной силы такие особенности *не наблюдаются*. Механическое разворачивание глобулы приложенной силы происходит без возникновения промежуточного состояния “головастика”: при некотором критическом значении силы *глобула разворачивается*

полностью. Такой переход (“все или ничего”) сопровождается скачком расстояния между концами макромолекулы. Значение критической силы перехода и размер скачка в расстоянии растет с увеличением χ/N .

В работе [12] обсуждается аналогия между разворачиванием глобулы в D -ансамбле и переходом газ-жидкость в газе Ван-дер-Ваальса в (V, T) -ансамбле ниже критической температуры $T < T_k$. Не смотря на очевидное сходство фазовых состояний обеих систем (глобулярное состояние \leftrightarrow жидкость, состояние растянутой цепи \leftrightarrow газ), управляющих параметров (расстояние между концами $D \leftrightarrow$ объем V) и последовательности переходов между состояниями (плотная фаза (глобула или жидкость) \rightarrow сосуществование фаз \rightarrow фаза низкой плотности (растянутая цепь или газ)) сравнение фазовых диаграмм $f = f(D)$ и $p = p(V)$ демонстрируют различное поведение микроскопической (глобула) и макроскопической (газ-жидкость) систем в области сосуществования фаз. В макросистеме давление постоянно при любом объеме в области сосуществования фаз, в то время как в микросистеме при увеличении расстояния между концами сопровождается аномальным снижением силы реакции. Однако, в термодинамическом пределе сила реакции в области сосуществования фаз постоянна. В f -ансамбле (режиме постоянной приложенной силы), рассмотренном в данной работе, микросистема (глобула) переходит из плотной фазы (глобулярной) в фазу пониженной плотности (растянутая цепь) скачком, аналогично макросистеме. Кривые состояния для сопряженных ансамблей в (p, V) координатах совпадают для макросистемы, в то время как для глобулы кривые отличаются в сопряженных ансамблях и удовлетворяет правилу Максвелла. Сравнение кривых деформации в двух ансамблях также показывает, что не только микрофазно-разделенное состояние “головастика”, но также некоторые из чистых состояний, устойчивых в D -ансамбле не доступны в f -ансамбле. Более конкретно, в D -ансамбле глобула может достигать более растянутых состояний, а открытая цепь может быть менее растянута, чем в f -ансамбле.

Показано, что скачок при разворачивании глобулы в режиме фиксированной приложенной силы напрямую связан с «аномальной» частью на кривой сила-растяжение для режима фиксированного расстояния: соответствующие силы раскрытия оказываются неблагоприятными для глобулы в f -ансамбле и система “проскакивает” эти значения.

Обе рассмотренные теории (SCF моделирование и аналитическая модель) являются среднеполевыми, т.е. пренебрегающими колебаниями вокруг основного состояния.

Однако, расширение аналитической теории дает возможность точно рассчитать статистическую сумму и, таким образом, учесть все неравновесные состояния системы. В работе показано, что учет флуктуации расстояния между концами, а также флуктуаций размера “головы” “головастика”, приводит к размытию скачкообразного перехода между состоянием растянутой цепи и состоянием деформированной глобулы.

Разработанная теория может также помочь в понимании процесса растягивания более сложных глобулярных структур. Действительно, в режиме фиксированного растяжения кривые сила - растяжение и для гомополимерной глобулы и для глобулярных белков являются немонотонными, состоящими из возрастающих и «аномально» убывающих по силе участков. В случае гомополимерной глобулы есть только одна «аномальная» часть, тогда как в случае белков такие «аномальные» участки разделены возрастающими частями, что приводит к появлению "пилообразной" зависимости (рис. 4а). Такой вид кривых можно связать с разворачиванием отдельных доменов белковой структуры. В режиме фиксированной приложенной силы кривые деформации (растяжение vs сила) для гомополимерной глобулы и для глобулярного белка носят, опять же, схожий характер. Гомополимерная “лестница” имеет только одну ступеньку, в то время как белковая “лестница” имеет несколько ступенек, связанных с разворачиванием отдельных доменов.

VII. ПУБЛИКАЦИИ

Статьи в журналах:

1. Polotsky, A. A.; Smolyakova, E. E.; Borisov, O. V.; Birshstein, T. M. A Quantitative Theory of Mechanical Unfolding of a Homopolymer Globule // *Macromol. Symp.* 2010, 296, pp 639–646

2. Polotsky, A. A. Smolyakova, E. E Birshstein, T. M. Theory of Mechanical Unfolding of Homopolymer Globule: All-or-None Transition in Force-Clamp Mode vs Phase Coexistence in Position-Clamp Mode // *Macromolecules*, 2011, 44 (20), pp 8270–8283

Тезисы докладов на конференциях:

3. Smolyakova E.E., Polotsky A.A., Birshstein T.M. Mechanical unfolding of a homopolymer globule in the constant force ensemble // *Modern Problems of Polymer Science. 5th International Young Scientists Conference, Saint-Petersburg, October, 19-22, 2009. Program and abstract book.* P. 80

4. Polotsky A.A., Smolyakova E.E., Borisov O.V., Birshstein T.M. Mechanical unfolding of a homopolymer globule: Theory and self-consistent field modeling // *International Workshop "Theory and Computer Simulation of Polymers: New Developments". Moscow, May 31 – June 6, 2010. Program and abstract book.* P. 43.

5. Полоцкий А.А., Смолякова Е.Е., Борисов О.В., Бирштейн Т.М. Механическое разворачивание полимерной глобулы: теория и моделирование методом самосогласованного поля // *Пятая всероссийская Каргинская конференция «Полимеры-2010». Москва, 21-25 июня 2010 г. Программа и сборник тезисов докладов.* С. 277.

6. Смолякова Е.Е., Полоцкий А.А., Бирштейн Т.М. Теория механического разворачивания полимерной глобулы под действием приложенной силы // *6-я Санкт-Петербургская конференция молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах». Санкт-Петербург, 18-21 октября 2010 г. Программа и тезисы докладов.* С. 101.

7. E.E. Smolyakova, A.A. Polotsky, T.M. Birshstein. Fluctuations in small system: mechanical unfolding of homopolymer globule // *7th International Symposium "Molecular Mobility and Order in Polymer Systems", Saint-Petersburg, June 6-10, 2011. Book of abstracts,* P. P-004.

-
- [1] J R Forman and J Clarke. Mechanical unfolding of proteins: insights into biology, structure and folding. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 17(1):58 – 66, 2007.
- [2] A Borgia, P M Williams, and J Clarke. Single-molecule studies of protein folding. *Annu. Rev. Biochem.*, 77(1):101–125, 2008.
- [3] E M Puchner and H E Gaub. Force and function: probing proteins with AFM-based force spectroscopy. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 19(5):605 – 614, 2009.
- [4] M C Williams and I Rouzina. Force spectroscopy of single DNA and RNA molecules. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 12(3):330 – 336, 2002.
- [5] J R Moffitt, Y R Chemla, S B Smith, and C Bustamante. Recent advances in optical tweezers. *Annu. Rev. Biochem.*, 77(1):205–228, 2008.
- [6] B Samori, G Zuccheri, and P Baschieri. Protein unfolding and refolding under force: Methodologies for nanomechanics. *ChemPhysChem*, 6(1):29–34, 2005.
- [7] A F Oberhauser, P K Hansma, M Carrion-Vazquez, and J M Fernandez. Stepwise unfolding of titin under force-clamp atomic force microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98(2):468–472, 2001.
- [8] M Schlierf, H Li, and J M Fernandez. The unfolding kinetics of ubiquitin captured with single-molecule force-clamp techniques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101(19):7299–7304, 2004.
- [9] A Meglio, E Praly, F Ding, J.-F Allemand, D Bensimon, and V Croquette. Single DNA/protein studies with magnetic traps. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 19(5):615 – 622, 2009.
- [10] R. Balescu. *Equilibrium and Nonequilibrium Statistical Mechanics*. Wiley-Blackwell, 1975.
- [11] A M Skvortsov, L I Klushin, and F A M Leermakers. Negative compressibility and nonequivalence of two statistical ensembles in the escape transition of a polymer chain. *J. Chem. Phys.*, 126:024905, 2007.
- [12] A A Polotsky, M I Charlaganov, F A M Leermakers, M Daoud, O Borisov, and T M Birshtein. Mechanical unfolding of a homopolymer globule studied by self-consistent field modelling. *Macromolecules*, 42:5360–5371, 2009.
- [13] L Rayleigh. On the Equilibrium of Liquid Conducting Masses charged with Electricity. *Phylos. Mag.*, 14:184–186, 1882.
- [14] A Halperin and E B Zhulina. On the Deformation Behavior of Collapsed Polymers. *Europhys.*

- Lett.*, 15:417, 1991.
- [15] R Cooke and D R M Williams. Stretching Polymers in Poor and Bad Solvents: Pullout Peaks and an Unraveling Transition. *Europhys. Lett.*, 64:267–273, 2003.
- [16] I M Lifshitz. Some problems of the statistical theory of biopolymers. *Sov. Phys. JETP*, 55:2408–2422, 1968.
- [17] A A Polotsky, M Daoud, O Borisov, and T M Birshtein. A Quantitative Theory of Mechanical Unfolding of a Homopolymer Globule. *Macromolecules*, 43:1629–1643, 2010.
- [18] A Craig and E M Terentjev. Stretching globular polymers. I. Single chains. *J. Chem. Phys.*, 122:194901, 2005.
- [19] A Halperin and E B Zhulina. Stretching Polymer Brush in Poor Solvent. *Macromolecules*, 24:5393–5397, 1991.
- [20] A A Polotsky, E E Smolyakova, O V Borisov, and T M Birshtein. Mechanical Unfolding of a Homopolymer Globule: Applied Force versus Applied Deformation. *Macromol. Symp.*, 296:639–646, 2010.
- [21] L D Landau and E M Lifshitz. *Statistical Physics*. Nauka, Moscow, 1976.
- [22] S Sinha and J Samuel. Inequivalence of statistical ensembles in single molecule measurements. *Phys. Rev. E*, 71(2):021104, Feb 2005.
- [23] Roland G. Winkler. Equivalence of statistical ensembles in stretching single flexible polymers. *Soft Matter*, 6:6183–6191, 2010.