

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*

**Портнов Иван Владимирович**

**ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ  
НА САМОСБОРКУ И АДСОРБЦИЮ ЛИНЕЙНЫХ ЦЕПЕЙ И  
МИКРОГЕЛЕЙ.**

Специальность 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель –  
доктор физико-математических  
наук, профессор  
Потёмкин Игорь Иванович

Москва – 2021

**СОДЕРЖАНИЕ**

СОДЕРЖАНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	12
1.1 Полиэлектролиты .....	12
1.2 Полиэлектролитные цепи в сильно разбавленном растворе.....	16
1.2.1 Условия образования сферической глобулы полиэлектролитной цепи в плохом растворителе.....	16
1.2.2 Условия образования цилиндрической глобулы полиэлектролитной цепи в плохом растворителе .....	19
1.2.3 Ожерельеподобная конформация полиэлектролитной цепи в плохом растворителе .....	21
1.2.4 Исследования полиэлектролитов методами компьютерного моделирования.....	24
1.3 Адсорбция полимерных цепей на поверхность.....	26
1.3.1 Полиэлектролитные комплексы .....	26
1.3.2 Адсорбция полиэлектролитов на заряженную поверхность .....	28
1.3.3 Моделирование адсорбции полиэлектролитов .....	34
1.4 Полимерные микрогели .....	36
ГЛАВА 2. МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЛИНЕЙНЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ В УСЛОВИЯХ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИ ПЛОХОГО РАСТВОРИТЕЛЯ .....	43
2.1 Метод моделирования и модель. ....	43
2.2 Образование полиэлектролитных кластеров конечного размера.....	46

2.3	Образование кластеров полиэлектролитных цепей конечного размера в плохом растворителе.....	48
2.4	Выводы ко второй главе .....	63
ГЛАВА 3. АДСОРБЦИЯ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОЙ ЦЕПИ НА ПРОТИВОПОЛОЖНО ЗАРЯЖЕННОЙ ПОВЕРХНОСТИ И ЕЕ ДЕСОРБЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ СОЛИ.....		
3.1	Метод моделирования и модель. ....	64
3.2	Обсуждения и результаты. ....	68
	Выводы по главе 3.....	79
ГЛАВА 4. ПОЛИАМФОЛИТНЫЕ МИКРОГЕЛИ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЗАРЯЖЕННЫМИ МОЛЕКУЛАМИ БЕЛКОВ. ..		
4.1	Модель .....	80
4.2	Свойства полиамфолитных микрогелей .....	85
4.3	Захват белков микрогелями.....	86
4.4	Высвобождение белка из микрогеля. ....	90
	Выводы по главе 4.....	97
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	98
	БЛАГОДАРНОСТИ .....	100
	СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ. ....	101
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Полиэлектролиты - макромолекулы, содержащие группы, которые диссоциируют в полярных растворителях с образованием зарядов на цепи и противоположно заряженных ионов (противоионов), мобильность которых определяется их валентностью. Как следствие, наличие дальнедействующего отталкивания между одноименно заряженными группами, а также конкуренция этого отталкивания с короткодействующим притяжением (гидрофобной или Ван-дер-Ваальсовой природы, а также за счет водородных связей), ответственно за ряд эффектов, которые присущи исключительно полиэлектролитам. К ним можно отнести вытянутую конформацию и увеличенную («наведенную») персистентную длину макромолекул в разбавленных растворах, способность к самоорганизации с образованием агрегатов и нанодоменных структур в полуразбавленных и концентрированных растворах. Полиэлектролитные гели известны как суперабсорбенты воды. Наличие заряженных групп на цепи позволяет притягивать противоположно заряженные макромолекулы и формировать так называемые интерполиэлектролитные комплексы. Тот факт, что многие биологические макромолекулы (нуклеиновые кислоты, белки и полипептиды, некоторые полисахариды и др.) также являются полиэлектролитами, предопределяет широкий спектр их применений. Например, полиэлектролитные макромолекулы и макромолекулярные объекты активно тестируются в качестве носителей лекарственных средств для их адресной доставки. Примерами служат разветвленные макромолекулы и дендримеры, нано- и микрогели, полимерные мицеллы и др., которые могут образовывать комплексы с противоположно заряженными (макро)молекулами, доставлять их и высвободить при локальном изменении кислотности. При этом заряд полиэлектролитного носителя обеспечивает наиболее эффективное взаимодействие с поверхностью клетки, что обеспечивает проникновение внутрь клетки лекарственного препарата. В этой связи важно понимать, как

геометрия носителя, распределение заряженных групп и многие другие аспекты влияют на степень связывания гостевых молекул и условия для их высвобождения.

Если говорить о конкретных веществах, то хорошими перспективами обладает хитозан. Биополимер хитозан – достаточно дешевый катионный полиэлектролит, который содержит как растворимые, так и нерастворимые в воде группы. Его получают из хитина панцирей ракообразных. Хитозан является нетоксичным и биосовместимым с тканями живых организмов, обладает антимикробной активностью, а также широко используется для модификации поверхностей путем адсорбции, что придает им желаемые свойства. При его осаждении возникает проблема равномерного распределения полимера по поверхности, которая зависит как от способа нанесения (центрифугирование, струйная печать и др.), так и от способности полимера к самоорганизации в растворах в разнообразные наноструктуры (кластеры и домены нанометрового масштаба). В этой связи важно понимать как конкуренция дальнедействующего кулоновского отталкивания (растворимых групп) и короткодействующих сил притяжения (между нерастворимыми группами), а также молекулярные параметры (степень полимеризации, доля заряженных групп) влияют на самоорганизацию в растворе, а значит и на структуру покрытия.

Более сложными по отношению к полиэлектролитам в плане организации заряженных групп являются полиамфолиты - макромолекулы, которые содержат в своей структуре катионные и анионные группы. Если в полиэлектролитах заряженные группы на цепях всегда отталкиваются друг от друга, то в полиамфолитах, в зависимости от соотношения и распределения зарядов разного знака, всегда конкурируют электростатические силы отталкивания и притяжения. Как следствие, линейные макромолекулы могут иметь компактную глобулярную конформацию (если доли зарядов разного знака близки друг к другу) или вытянутую (в противоположном случае). Если

полиамфолиты являются рН-чувствительными и долю ионизованных групп можно варьировать путем изменения рН среды (например, одновременно «включать» катионные и «выключать» анионные группы), то возможно управлять формированием комплексов с гостевыми молекулами. Например, если в качестве носителя рассматривать полиамфолитные нано- или микрогели, то можно эффективно абсорбировать гостевые макромолекулы в состоянии, когда микрогель имеет противоположный гостевым молекулам заряд, а высвободить их - при одноименном заряде. При этом ожидается, что высвобождение будет происходить быстрее по отношению к полиэлектролитному микрогелю за счет дальнедействующего отталкивания. Однако, остается много вопросов, связанных с влиянием распределения катионных и анионных групп в микрогеле, состояния гостевых молекул (глобулярное или клубковое) и др. на структуру комплекса и его способность высвободить гостевые молекулы.

В настоящей диссертационной работе предлагается решение задач, которые позволят приблизиться к пониманию свойств ряда полиэлектролитных и полиамфолитных систем.

### **Цель и задачи исследования**

*Целью работы* является изучение влияния электростатических взаимодействий на самосборку в растворах, адсорбцию на противоположно заряженную поверхность, а также комплексообразование с микрогелями линейных полиэлектролитных цепей.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие *задачи*:

1. Изучение влияния дальнедействующих электростатических сил отталкивания и короткодействующих сил притяжения на агрегацию

полиэлектролитных цепей в разбавленном растворе в термодинамически плохом растворителе.

2. Изучение адсорбции и десорбции полиэлектролитной цепи на противоположно заряженную поверхность в присутствии низкомолекулярной соли в растворе.
3. Изучение влияния распределения катионных и анионных групп в полиамфолитных микрогелях на структуру комплекса, формирующегося при взаимодействии с заряженными наночастицами, моделирующими белки в глобулярном состоянии, а также на способность высвобождения белков при изменении рН среды, вызывающей изменение степени заряженности микрогеля.
4. Построить диаграмму состояний разбавленного раствора полиэлектролитных цепей при изменении степени заряженности полимера и качества растворителя.
5. Выделить области образования цилиндрических и сферических агрегатов и сравнить агрегационные числа при разной степени заряженности полимера.
6. Методом оценки зависимости среднего расстояния между центрами масс полимерных цепей от времени определить концентрацию соли, при которой наблюдается диссоциация полиэлектролитного комплекса.
7. Построить диаграмму состояний цепи вблизи противоположно заряженной плоскости с подвижными точечными зарядами, позволяющую предсказывать адсорбцию или десорбцию цепи в зависимости от ее степени заряженности и концентрации соли.
8. Построить диаграмму состояний комплекса на основе двух противоположно заряженных линейных цепей в зависимости от степени заряженности цепей и концентрации соли. Найти условия стабильности комплекса и его диссоциации. Сравнить данную диаграмму с диаграммой состояния цепи вблизи поверхности.

9. Провести сравнение данных компьютерного моделирования с экспериментальными данными, полученными при анализе десорбции линейных заряженных цепей с поверхности липосомы при добавлении низкомолекулярной соли.
10. Провести моделирование захвата, удержания и высвобождения молекул белка цитохрома-с полиамфолитными микрогелями со случайным распределением и распределением типа ядро-оболочка анионных и катионных групп при изменении кислотности растворителя.

### **Научная новизна**

Методами компьютерного моделирования были изучены системы полиэлектролитных цепей в плохом растворителе в режиме разбавленного раствора. Была показана зависимость размера и формы образовавшихся в системе полимерных агрегатов от степени заряженности полиэлектролитных цепей и качества растворителя. Найдено соответствие с экспериментальными данными.

Впервые методами компьютерного моделирования было исследовано влияние подвижности зарядов на плоской поверхности, моделирующей поверхность липосом с подвижными в плоскости заряженными липидами, на адсорбцию противоположно заряженной линейной цепи с образованием комплекса и его структуру в зависимости от молекулярных параметров. Изучена десорбция (диссоциация) цепи при добавлении низкомолекулярной соли и проведено сравнение с диссоциацией интерполиэлектролитного комплекса на основе двух противоположно заряженных эквивалентных цепей. Было показано, что для диссоциации полиэлектролита с поверхности необходима большая концентрация соли, чем в случае интерполиэлектролитного комплекса, и предложено объяснение эффекта. Проведено сравнение с экспериментальными данными и получено качественное соответствие.

Впервые методами компьютерного моделирования изучено образование комплексов на основе полиамфолитных микрогелей и заряженных наночастиц, моделирующих белки в глобулярном состоянии. Изучено два типа распределения анионных и катионных групп – случайное и распределение типа ядро-оболочка. Рассматривались рН-чувствительные микрогели, у которых доли катионных и анионных групп менялись с изменением рН, а состояние микрогелей варьировалось от полностью анионного до полностью катионного. Захват поликатионов белка осуществлялся полностью анионным микрогелем, а высвобождение изучалось при «переключении» микрогеля в катионное состояние (при других значениях рН). Нами впервые было показано, что распределение анионных и катионных групп существенно влияет на кинетику высвобождения. Очень быстрое (по сравнению с эквивалентным полиэлектролитным микрогелем) высвобождение «гостевых» белков наблюдается при случайном распределении групп за счет дополнительного отталкивания молекул белка от катионов микрогеля. Однако, если только оболочка является катионной, то было впервые показано, что одноименно заряженные молекулы белка могут быть блокированы внутри нейтрального ядра, и микрогель служит кулоновской ловушкой, удерживая молекулы белка в ядре в метастабильном состоянии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые выявлена роль электростатических взаимодействий на агрегацию линейных макромолекул в кластеры оптимального размера как сферической, так и несферической формы. Впервые изучено влияние низкомолекулярной соли на диссоциацию разнообразных комплексов на основе противоположно заряженных объектов (полимер-полимер, полимер-поверхность). Впервые объяснён механизм захвата и высвобождения гостевых(заряженных) макромолекул(цитохром-с) полиамфолитными

микрогелями с различным распределением катионных и анионных групп (случайное и распределение типа ядро-оболочка).

Полученные результаты позволили объяснить ряд экспериментальных результатов по модификации поверхностей макромолекулами хитозана, что перспективно для получения новых материалов и их использования в медицине. Результаты по диссоциации комплексов позволили объяснить экспериментальные результаты по адсорбции и десорбции заряженных линейных макромолекул на поверхность липосом с кардиолипидами, что поможет оптимизировать дальнейшие исследования по созданию наноконтейнеров для доставки лекарств. Эту же проблему можно решить при помощи использования полиамфолитных микрогелей. В частности, впервые удалось продемонстрировать, что высвобождение гостевых молекул (цитохром-с) может быть вызвано адсорбцией микрогеля.

### **Достоверность результатов**

Воспроизводимость результатов компьютерных экспериментов и их согласованность с данными, полученными в ходе реальных экспериментов, а также с теоретическими расчетами обеспечивают достоверность результатов диссертационной работы.

### **Личный вклад**

Научно-квалификационная работа (диссертация) «Влияние электростатических взаимодействий на самосборку и адсорбцию линейных цепей и микрогелей» выполнена Портновым И.В. лично, под руководством д.ф.-м.н., проф. Потёмкина И.И. по специальности 02.00.06 – высокомолекулярные соединения, физико-математические науки. Работа выполнена в лаборатории теории полимерных систем и "мягких" сред кафедры физики полимеров и кристаллов, физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

## **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы докладывались на следующих международных и всероссийских научных конференциях: Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов–2015» (г. Москва, 2015), международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов–2017» (г. Москва, 2017), 9-м Международном симпозиуме «Молекулярная подвижность и порядок в полимерных системах» (г. Санкт-Петербург, Петергоф, 2017), 2-м Международном семинаре «Био-макромолекулярные ионные системы» (г. Прага, Чехия, 2017), 25-м Всемирном форуме по перспективным материалам POLYCHAR 2017 (г. Куала Лумпур, Малайзия, 2017), 255-м Симпозиуме Американского химического общества (Новый Орлеан, США, 2018), Международном конгрессе по фундаментальной и прикладной химии (Сиен Рип, Камбоджа, 2018), всемирном полимерном конгрессе MACRO 2018 (Кэрнс, Австралия, 2018), 2-ой Летней школе «Функциональные микрогели и микрогелевые системы» (Моншау, Германия, 2018).

## **Публикации**

Автором опубликованы 4 статьи в высокорейтинговых научных журналах, входящих в список Топ–25% по версии Thomson Reuters

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация включает введение, четыре главы, основные выводы, благодарности, список опубликованных работ и библиографический список использованной литературы, состоящий из 112 наименований.

Работа изложена на 112 страницах, содержит 4 таблицы и 36 рисунков.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1 Полиэлектролиты

Полиэлектролитами называют полимерные цепи, в состав которых входят заряженные группы способные к диссоциации в растворе. Одним из наиболее значимых свойств является растворимость полиэлектролитов в воде. Вода является термодинамически плохим растворителем для многих полимеров, мономерные звенья которых сильно взаимодействуют друг с другом посредством Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, за счет образования водородных связей или гидрофобных взаимодействий. В заряженных полимерах такие взаимодействия конкурируют с электростатическим отталкиванием заряженных групп, расположенных вдоль по цепи. Отличие электростатических взаимодействий от упомянутых выше связано с их дальнедействующим характером, который определяется радиусом экранировки (концентрацией низкомолекулярных ионов). Поэтому, если в условиях плохого растворителя полимерные цепи на малых масштабах могут быть сколлапсированы, то на больших масштабах цепь может вытягиваться за счет электростатического отталкивания заряженных групп (формирование несферических глобул). Рассматривая нейтральную систему в плохом растворителе нам известно, что полимерная цепь будет коллапсировать в сферическую глобулу [1]. В свободной энергии такой сферической глобулы будет доминировать вклад энергии поверхностного натяжения, так как полимерная цепь будет стремиться минимизировать площадь контакта с плохим растворителем. Действие электростатического отталкивания можно представить как приложение к концам цепи растягивающей силы. Если приложить внешнюю силу к концам цепи, то сферическая глобула будет удлиняться, образуя эллипсоид [2]. Продолжая вытягивать цепь, такая эллиптическая глобула будет становиться нестабильной. В результате чего образуются локальные сферические глобулы, соединенные между собой вытянутой цепью, подобно бусинам на нити [3].

Если говорить о прикладных задачах, то наиболее часто используются такие соединения как полиакриловая кислота, поли-виниламинные основания, поливинилпирролидин [4]. Отдельно стоит выделить применение полиэлектролитов в биомедицине. Такие природные полиэлектролиты как хитозан, пектин, аланин, производные целлюлозы могут быть использованы в системах доставки лекарств, при создании специализированных антибактериальных материалов, противогрибковых и противовирусных препаратов. Наиболее часто используемым биополиэлектролитом является полисахарид хитозан. Он используется в системах доставки лекарств, при диагностике опухолевых заболеваний и в тканевой инженерии. Хорошо известно, что хитозан растворим в кислотных растворах pH которых меньше, чем 6 [5]. Уксусная, муравьиная, молочная, пропионовая и соляная кислота также могут растворять хитозан [6,7]. Благодаря этому возможно осаждать хитозан из кислотных растворов на поверхность, тем самым модифицируя ее. Для того, чтобы хитозан стал водорастворимым, его нейтрализуют щелочью. Однако даже в растворенном состоянии в растворе наблюдается агрегация одиночных молекул биополимера, это неоднократно подтверждалось в экспериментах [8–13]. Принято считать, что наличие остаточных N-ацетиловых групп может вызывать агрегацию полимера в растворе, так как несмотря на то, что хитозан растворен в кислотных растворах, такая среда является плохим растворителем для N-ацетиловых групп, расположенных вдоль основной цепи полимера, которые начинают агрегировать между собой. Так же стоит учитывать тот факт, что во внутрицепных и межполимерных взаимодействиях могут участвовать и водородные связи. Таким образом допускается возможность образования агрегатов хитозана даже в кислотных растворах. Такая агрегация негативно влияет на создание специализированных хитозановых покрытий для решения медицинских задач, так как покрытие становится менее однородным, рыхлым, имеющим сетчатую структуру. Для удаления больших агрегатов хитозана из раствора могут быть использованы ультрацентрифугирование, фильтрация, дополнительная модификация

растворителя, термическое воздействие. Однако ни один метод не позволяет полностью избавиться от агрегации полисахарида в растворе. Более того, для того, чтобы использовать хитозан в медицинских приложениях, необходимо, чтобы в полученных образцах отсутствовали посторонние примеси. В таком случае необходимо найти среду, которая абсолютно биосовместима и в тоже время может растворить хитозан без образования больших агрегатов, с возможностью и пониманием механизма контроля агрегационного числа полученных структур. Для решения подобной задачи хорошо подходит раствор углекислоты в сверхкритическом состоянии [14].

Из теории незаряженных полимеров мы знаем, что в плохом растворителе второй вириальный коэффициент в выражении для свободной энергии отрицательный [15]. Это соответствует тому, что полимерные цепи притягиваются друг к другу, образуя между собой сферические агрегаты. В конечном счете в растворе образуется осадок. Первое теоретическое описание сферической конформации нейтральной полимерной цепи в плохом растворителе встречается в работах В. Куна [15]. Наличие заряженных групп в цепи полимера значительно улучшает его растворимость в воде, но не всегда приводит к стабилизации системы. Конформация полиэлектролита в плохом растворителе определяется балансом электростатического отталкивания заряженных мономерных групп и сил поверхностного натяжения. Силы электростатического отталкивания тем сильнее, чем сильнее степень заряженности полиэлектролита, в то время как термодинамические качества растворителя отвечают за вклад сил поверхностного натяжения. По мере того, как увеличивается степень заряженности полиэлектролита, сферическая структура глобулы, образованная в условиях плохого растворителя, начинает вытягиваться, принимая эллипсоидальную форму. Впервые это явление наблюдалось в экспериментах 1951 года [16], а первые попытки объяснить такое конформационное поведение заряженных полимеров были предприняты А.Р. Хохловым в 1980 году – была предложена теория, в которой полиэлектролитная цепь принимает форму вытянутой цилиндрической

глобулы [2]. Позже, была показана способность концентрированного раствора полиэлектролитов к микрофазному расслоению [17]. В работах Кантора впервые упоминается о еще одной конформации полиэлектролита в плохом растворителе – так называемая ожерельеподобная конформация [3]. В начале XXI века, были получены первые экспериментальные подтверждения существования ожерельеподобной конформации полиэлектролитов, которые согласовывались с теорией [18–20]. Помимо классических методов аналитического решения задач, в конце 1980-х годов начал набирать популярность метод компьютерного моделирования высокомолекулярных систем. Хотя такой подход зачастую показывал только качественные сравнения, но, в отличие от реальных экспериментов, позволял точно регулировать как внутренние, так и внешние параметры исследуемых систем. Первые компьютерные эксперименты по изучению полиэлектролитных систем в плохом растворителе были предложены в начале 90-х годов XX века [21,22], они основывались на методе моделирования Монте Карло [21]. Согласно этим исследованиям полиэлектролитная цепь подвергается резкому конформационному переходу из глобулярного состояния в растянутое при увеличении степени заряженности полиэлектролита  $f$ . Более подробно эта система была изучена в 1999 году. В статьях [23,24] впервые было проведено компьютерное моделирование полиэлектролитной цепи в плохом растворителе, в котором получена ожерельеподобная конформация. Аналогичное компьютерное исследование с использованием более точных методов моделирования обсуждается в статьях [25,26], получены наиболее точные параметры, при которых полиэлектролитная цепь испытывает различные конформационные переходы.

## 1.2 Полиэлектrolитные цепи в сильно разбавленном растворе

### 1.2.1 Условия образования сферической глобулы полиэлектролитной цепи в плохом растворителе

Рассмотрим нейтральную полимерную цепь в термодинамически плохом растворителе в сильно разбавленном режиме. В такой системе конформация полимера принимает форму сферической глобулы. Основным вкладом в свободную энергию такой системы является вклад мономер-мономерного взаимодействия  $F_{int}(R)$ . Этот вклад можно разложить в ряд по параметру плотности  $\rho = N/R_{globule}^3$

$$F_{int} \approx kT(NB\rho + NC\rho^2) \quad (1.1)$$

где  $B$  и  $C$  — второй и третий вириальные коэффициенты. Они определяются короткодействующим потенциалом взаимодействия между мономерными звеньями. Для потенциала взаимодействия Ленард-Джонса  $U_{LJ}$  второй вириальный коэффициент представляется в виде:

$$B(T) = \frac{1}{2} \int d r \left( 1 - \exp - \frac{U_{LJ}(r)}{k_b T} \right) \approx \sigma^3 \left( 1 - \frac{\theta}{T} \right) \approx \sigma^3 \quad (1.2)$$

где  $\theta$  — температура тета точки,  $\tau = 1 - \theta/T$  — отклонение температуры от тета точки или эффективная температура. В  $\theta$ -точке второй вириальный коэффициент равен нулю  $B(T) = 0$ . Для температуры выше  $\theta$ -точки второй вириальный коэффициент становится отрицательным  $B(T) < 0$ . Это говорит о том, что в термодинамически плохом растворителе мономерные звенья начинают притягиваться друг с другом. Третий вириальный коэффициент  $C$  в таком случае пропорционален  $\sigma^6$ .

Предположим, что размер мономерного звена  $\alpha$ , длина цепи  $N$ . Тогда, минимизируя вклад объемных взаимодействий  $F_{int}$ , получим размер глобулы в равновесном состоянии  $R_{glob}$ . Он будет равен:

$$R_{glob} \approx \alpha |\tau|^{-\frac{1}{3}} N^{\frac{1}{3}} \quad (1.3)$$

Еще одним важным параметром в глобуле является размер термического блока  $\xi_T$ . На расстояниях меньше  $\xi_T$  цепь ведет себя как гауссова. Размер блока  $\xi_T$  связан с количеством мономеров в нем  $g_T$  соотношением  $\xi_T \approx \alpha g_T^{1/2}$ . С другой стороны,  $\xi_T \approx \alpha/|\tau|$ . Отсюда следует, что количество мономеров  $g_T$  определяется эффективной температурой  $\tau$ :  $g_T \approx 1/|\tau|^2$ .

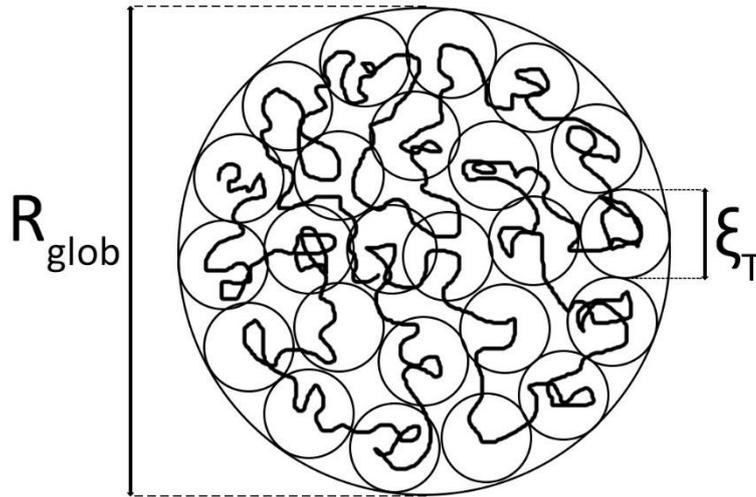


Рисунок 1.1 – Схематичное изображение глобулы радиуса  $R_{glob}$  с термическими блоками размера  $\xi_T$ .

В случае нейтральной полимерной цепи в термодинамически плохом растворителе основным вкладом в свободную энергию являлся вклад объемных взаимодействий  $F_{int}$ . Но при наличии в цепи заряженных мономеров он становится незначительным, так как появляется вклад от электростатического взаимодействия таких мономеров  $F_{coul}$ . Так же стоит учитывать вклад поверхностной энергии  $F_{surf}$ , который в случае с нейтральной полимерной цепью мы не учитывали, так как он был мал по сравнению с объемными взаимодействиями. Таким образом геометрия полиэлектролитной цепи в плохом растворителе определяется конкуренцией двух вкладов – электростатического взаимодействия  $F_{coul}$  и поверхностной энергией  $F_{surf}$ .

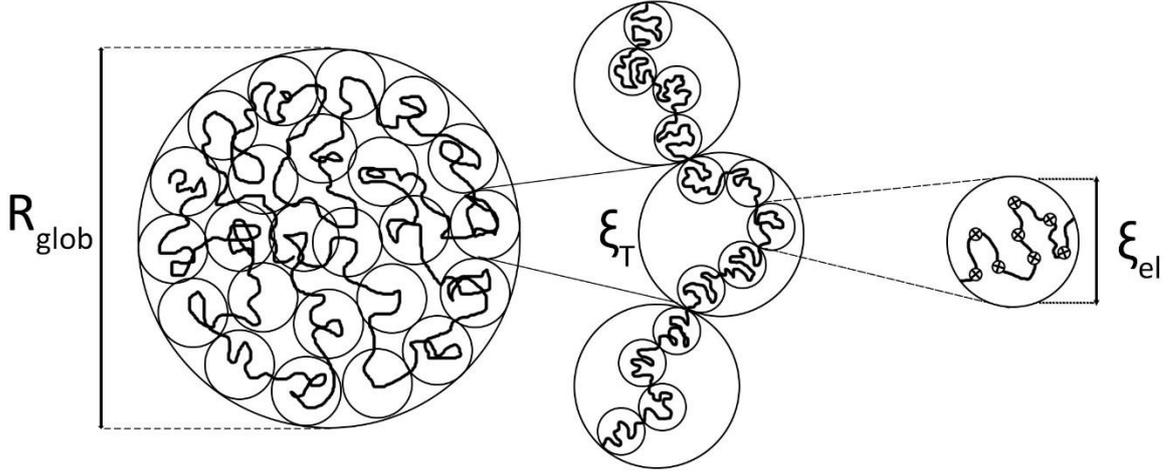


Рисунок 1.2 – Схематичное изображение глобулы радиуса  $R_{glob}$  с электростатическими блоками размера  $\xi_{el}$ .

Найдем размер полиэлектролитной цепи в плохом растворителе.

$$F_{surf} \approx F_{coul} \quad (1.4)$$

$$F_{surf} = \frac{\gamma \xi_{el}^2}{k + BT} \quad (1.5)$$

$$F_{coul} = \frac{(f g_{el})^2 l_B}{\xi_{el}} \quad (1.6)$$

здесь  $\gamma$  – коэффициент поверхностного натяжения,  $\xi_{el}$  – характерный размер электростатического блока,  $g_{el}$  – количество мономеров в электростатическом блоке,  $l_B$  длина Бьеррума. С учетом того, что  $\xi_{el} = \alpha g_{el}^{1/2}$  получим:

$$g_{el} = \tau f^{-2} u^{-1} \quad (1.8)$$

$$\xi_{el} = f^{-2/3} u^{-1/3} \quad (1.9)$$

Тогда радиус цепи полиэлектролита в термодинамически плохом растворителе будет равен:

$$R = \left( \frac{N}{g_{el}} \right) \xi_{el} = N \alpha f^{4/3} u^{2/3} \quad (1.10)$$

где  $u = l_B/$ . Далее, рассмотрим условие, при котором глобула, образованная полиэлектролитной цепью, будет оставаться сферической. Это означает, что поверхностная энергия для сферической нейтральной глобулы должна быть больше, чем электростатическое отталкивание заряженных звеньев. Покажем это:

$$F_{surf} \geq F_{coul} \quad (1.11)$$

$$F_{surf} = \frac{R^2}{\xi_T} k_B T \quad (1.12)$$

$$F_{coul} = \frac{(eNf)^2}{\epsilon R} \quad (1.13)$$

Учитывая выражения для радиуса полиэлектролитной цепи в термодинамически плохом растворителе, получим условие для существования сферической глобулы цепи полиэлектролита

$$(Nf)^2 u \gtrsim \frac{\alpha N}{\xi_T} \quad (1.14)$$

### 1.2.2 Условия образования цилиндрической глобулы полиэлектролитной цепи в плохом растворителе

При увеличении степени заряженности полиэлектролита  $f$  в плохом растворителе, электростатические силы начинают доминировать над силами поверхностного натяжения. Сферическая глобула начинает вытягиваться, приобретая сигарообразную форму или форму цилиндрической глобулы. Рассмотрим это явление подробнее. Свободную энергию системы, так же, как и в случае сферической глобулы, составляют электростатический вклад и вклад энергии поверхностного натяжения. Однако в данном случае, поверхностная энергия будет иметь несколько иной вид, так как мы имеем дело с цилиндрической конформацией глобулы.

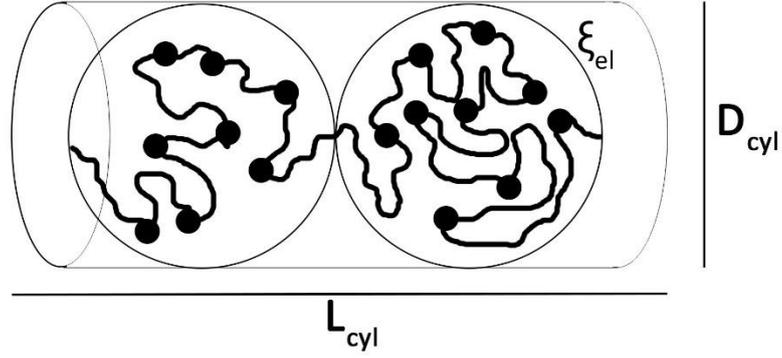


Рисунок 1.3 – Схематичное изображение цилиндрической глобулы диаметром  $D_{cyl}$ , длиной  $L_{cyl}$ .  $\xi_{el}$  размер электростатического блока.

Запишем полное выражение для свободной энергии:

$$F_{cyl} = F_{coul} + F_{surf} = \frac{(eNf)^2}{\epsilon R} D_{cyl}^2 + k_B T \frac{R^3}{L_{cyl}} \frac{|\tau|^2}{\alpha^2} \quad (1.15)$$

где  $L_{cyl}$  – длина цилиндра, а  $D_{cyl}$  – его диаметр. Минимизируя выражение свободной энергии цилиндра, найдем диаметр и длину цилиндрической глобулы полиэлектролитной цепи:

$$D_{cyl} = (uf^2)^{(-1/2)} \quad (1.16)$$

$$L_{cyl} = N|\tau|^{-1}(uf^2)^{2/3} \quad (1.17)$$

Важно отметить, что диаметр цилиндра  $D_{cyl}$  является характерным масштабом, на котором кулоновское отталкивание между зарядами становится порядка сил поверхностного натяжения. Тем самым диаметр  $D_{cyl}$  задает размер для электростатического блока  $\xi_{el}$ . Запишем выражения для полной свободной энергии цилиндра с учетом выражений для диаметра и длины цилиндрической глобулы  $D_{cyl}$  и  $L_{cyl}$ :

$$F_{cyl} \approx \frac{l_B f^2 N^2}{L_{cyl}} \approx \tau (uf^2)^{1/3} N \quad (1.17)$$

Данная теория была впервые предложена А.Р. Хохловым в статье [2] и, далее, рассматривается в статьях [22,27].

### 1.2.3 Ожерельеподобная конформация полиэлектролитной цепи в плохом растворителе

Из классической задачи Релея, мы знаем, что если попытаться вытянуть заряженную каплю между двумя поверхностями так, чтобы образовался цилиндрический мостик, то в некоторый момент равновесное состояние системы будет таково, что вместо мостика мы увидим совокупность маленьких сферических капель, которые соединены между собой. Это же явление произойдет и с полиэлектролитной цепью в плохом растворителе при степени заряженности цепи  $f$  несколько превышающей некоторую критическую величину  $f_{crit}$ . Рассмотренная ранее нами цилиндрическая конформация полиэлектролитной цепи в плохом растворителе, не является стабильным состоянием системы [3]. Для того, чтобы понизить свою свободную энергию, полиэлектролитная цепь разделится на сферические глобулы, которые соединены между собой вытянутыми участками цепи — струнами. В результате, в таком режиме полиэлектролитная цепь в плохом растворителе имеет конформацию ожерелья. Это явление впервые было рассмотрено в статье Кантора в 1994 [3] и, далее, подробно изучено в статьях [25,26,28]. Исследуем подробнее предложенную структуру полиэлектролита.

Будем рассматривать цепь полиэлектролита как совокупность  $n_b$  сферических глобул, диаметром  $D_b$ , состоящих из  $m_b$  мономеров, и вытянутых струн, каждая из которых имеет  $m_{str}$  мономеров. Диаметр каждой глобулы определяется как

$$D_b \approx \alpha |\tau|^{-1/3} m_b^{1/3} \quad (1.18)$$

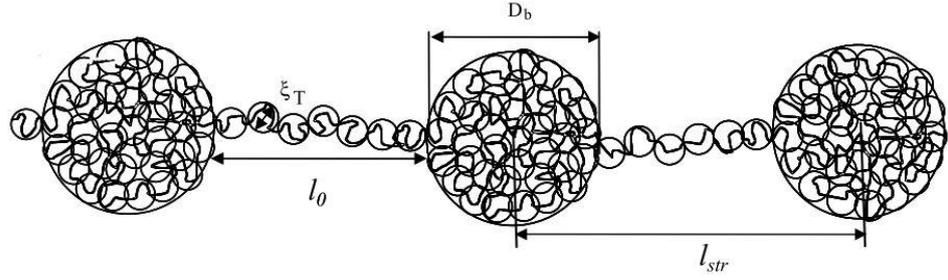


Рисунок 1.4 – Схематичное изображение ожерельеподобной глобулы.  $D_b$  – диаметр сферической глобулы,  $l_0$  –длина струны,  $l_{str}$  –расстояние между центрами сферических глобул,  $\xi_T$  –размер термического блока [29].

Запишем выражение для свободной энергии поверхностного натяжения. Она будет составлять сумму вкладов поверхностной энергии от каждого мономера на поверхности глобулы:

$$\frac{F_b^{surf}}{k_B T} \approx n_b \frac{D_b^2}{\xi_T^2} \approx n_b |\tau|^{4/3} m_b^{2/3} \quad (1.19)$$

Вклад в свободную энергию ожерелья так же вносит и свободная энергия струн. Она включает в себя поверхностную энергию и вклад упругих взаимодействий. Каждая из таких струн дает вклад в свободную энергию поверхностного натяжения равный  $k_B T m_{str} / g_T$ . Всего в ожерелье  $(n_b - 1)$  струн. Упругий вклад определяется как  $(l_0^2 / b^2 m_{str})$ , тогда:

$$\frac{F_{str}}{k_B T} \approx (n_b - 1) \left( \frac{l_0}{b^2 m_{str}} + \tau^2 m_{str} \right) \quad (1.20)$$

Минимизируя (2.14) по параметру  $m_{str}$ , с учетом того, что длина  $l_0$  постоянна, получим:

$$m_{str} = \frac{l_0}{|\tau| \alpha} \quad (1.21)$$

Подстановка этого соотношения в уравнение (1.20) приводит к тому, что свободная энергия струны  $F_{str}$  линейно зависит от ее длины  $l_0$

$$\frac{F_{str}}{k_B T} \approx (n_b - 1) |\tau| \frac{l_0}{\alpha} \quad (1.22)$$

Так как вдоль всей цепи присутствуют заряженные мономеры, то вклад в электростатическую энергию будут вносить как мономеры, находящиеся в глобуле, так и мономеры, принадлежащие струнам. Рассмотрим каждый из них. Реальная геометрия глобулы близка к сфере, тогда электростатический вклад между заряженными мономерами в глобуле можно описать, как

$$\frac{U_b^{coul}}{k_B T} \approx \frac{l_B (f m_b)^2}{D_b} \approx \frac{l_B |\tau|^{1/3} f^2 m_b^{5/3}}{b} \quad (1.23)$$

С учетом того, что в системе  $n_b$  глобул, полная электростатическая энергия данных структур будет определяться как произведение (1.23) на их количество  $n_b$ . Далее рассмотрим электростатический вклад от каждой из струн. Геометрию струны можно аппроксимировать тонким стержнем, тогда

$$\frac{U_b^{coul}}{k_B T} \approx \frac{l_B (f N)^2}{(n_b - 1) l_{str}} \ln(n_b) \quad (1.24)$$

С учетом всех приведенных выше рассуждений (1.19 – 1.24) можем записать полную свободную энергию ожерельеподобной конформации полиэлектролита в плохом растворителе:

$$\begin{aligned} \frac{F_{neckless}}{K_B T} \approx & \frac{l_B (f N)^2}{(n_b - 1) l_{str} \ln(n_b)} + (n_b - 1) |\tau| \frac{l_0}{\alpha} + \\ & + n_b m_b \left( n_b |\tau|^{4/3} m_b^{-1/3} + \frac{l_B f^2 |\tau|^{1/3} m_b^{2/3}}{b} \right) \end{aligned} \quad (1.25)$$

Равновесное расстояние между двумя глобулами  $l_{str}$  находится при минимизации. Учтем, что  $l_{str} = l_0 + D_b$ . При  $l_{str} \gg D_b$  длины  $l_0 \approx l_{str}$

$$l_{str} \approx \frac{\alpha f N}{n_b} \sqrt{\left(\frac{u}{|\tau|}\right) \ln(n_b)} \quad (1.26)$$

здесь мы предполагаем  $n_b \gg 1$ . Уравнение (1.26) показывает линейную зависимость расстояния между двумя центрами масс глобул удельного заряда струны  $fN/n_b$  для заданного количества глобул. Количество глобул в цепи  $n_b$  приблизительно равно  $N/m_b$ , тогда длина ожерелья будет определяться как

$$L_{neckless} \approx n_b l_{str} \approx b f N \sqrt{\left(\frac{u}{|\tau|}\right) \ln(n_b)} \quad (1.27)$$

Заметим, что количество глобул  $n_b$  может быть только целым числом. Далее найдем количество мономеров в каждой из глобул. Для этого минимизируем (1.25) по параметру  $m_b$ . В результате получим

$$m_b \approx \frac{|\tau|}{u f^2} \quad (1.28)$$

Тем самым, можно видеть, что количество мономеров в глобуле растет с увеличением эффективной температуры  $\tau$  и уменьшается с ростом степени заряженности полиэлектролитной цепи  $f$ . С учетом того, что  $n_b = N/m_b$  запишем (1.28) в виде:

$$f \approx \left(\frac{|\tau| n_b}{u N}\right)^{1/2} \quad (1.29)$$

Изменяя долю заряженных мономеров  $f$  и эффективную температуру (качество растворителя)  $\tau$  ожерельеподобная структура испытывают каскад переходов между состояниями с разным количеством глобул  $n_b$  на ней.

#### 1.2.4 Исследования полиэлектролитов методами компьютерного моделирования

Как упоминалось выше, теоретически задача о существовании структуры, напоминающей ожерелье, была успешно решена [3], но долгое время она не находила подтверждения в экспериментах. В отличие от реального эксперимента, в компьютерном моделировании можно исключить влияние как внешних, так и внутренних сторонних факторов в исследуемой

системе. Поэтому такой подход оказывается весьма эффективным при изучении высокомолекулярных соединений. В частности, подтверждение этому является ряд работ [23–26,28], посвященных моделированию полиэлектролитной цепи в плохом растворителе. Компьютерное моделирование формирования ожерельеподобной структуры полиэлектролита в плохом растворителе и конденсация противоионов, а также расчёт структурного фактора были впервые продемонстрированы в работах Кремера [30]. Было показано, что режим, в котором наблюдается ожерельеподобная структура весьма ограничен [31]. Именно этот факт затрудняет обнаружение такой конформации полиэлектролита в экспериментах. Изучая вопрос конформации единичной заряженной цепи при изменении качества растворителя возникает вопрос о поведении полиэлектролитных цепей в полуразвалённых растворах, когда не только заряженные звенья одной цепи влияют на ее конформацию, но и заряды соседних цепей так же вносят свой вклад в свободную энергию системы. В случае термодинамически хорошего растворителя такая система будет хорошо стабилизирована. Однако при изменении качества растворителя, цепи должны начать агрегировать друг с другом за счет вклада объемных взаимодействий с одной стороны и наоборот стабилизироваться в растворе за счет электростатического отталкивания с другой. В конечном счете остается неясна конформация итоговых полиэлектролитных агрегатов, которая как нам известно до сих пор не подвергалась детальному исследованию.

### 1.3 Адсорбция полимерных цепей на поверхность

Адсорбция полиэлектролитов на заряженные поверхности является классической задачей физики полимеров [32–34]. Этот метод позволяет легко модифицировать поверхности для придания им необходимых свойств. Так же адсорбированные полиэлектролиты на поверхность коллоидных частиц в растворах способствуют стабилизации такой системы. Стоит отметить развитие различных методов доставки физиологических веществ в организме человека с использованием адсорбционных эффектов. Интерес к этой проблеме обусловлен как прикладным значением, так и общими фундаментальными задачами изучения механизма адсорбции, влияния различных факторов (ионная сила и рН раствора, плотность заряда поверхности и степень заряженности полиэлектролитов) на формирование и структуру адсорбционных слоев полиэлектролитов. Рассматривая адсорбцию полиэлектролита на противоположно заряженную поверхность, можно сравнить ее с задачей классического комплексообразования двух противоположно заряженных полимерных цепей.

#### 1.3.1 Полиэлектролитные комплексы

Одной из главных проблем в теории формирования полиэлектролитных комплексов является оценка электростатической свободной энергии. Первое теоретическое решение этой проблемы было предложено Овербеком и Ворном [35]. В данной работе полная свободная энергия системы рассматривается в виде двух вкладов — объемного и электростатического взаимодействий. Для описания вклада объемных взаимодействий используется подход Флори-Хаггинса. Электростатический вклад взаимодействия мономерных звеньев аппроксимируется свободной энергией раствора электролита, в соответствии с теорией Дебая-Хюккеля, связность зарядов на цепи не учитывается. Такой подход применим в сильно концентрированных полиэлектролитных растворах, и не уместен в случае разбавленных полиэлектролитных растворов. Так же теория Овербека и Ворна не учитывает конденсацию контрионов [36].

В статьях [37–39] методом приближения случайных фаз электростатический вклад в свободную энергию рассчитан более точно, описаны теоретические зависимости плотности комплекса от концентрации соли в растворе. Несмотря на то, что представленные результаты хорошо коррелируют с экспериментом [40,41], стоит учесть, что при низкой степени заряженности полиэлектролитных цепей, данная теория работать не будет, так как флуктуации электростатического взаимодействия будут малы. Распределение контрионов вокруг цепи полиэлектролита было учтено в работах Бишевеля и Кохена [42,43]. Авторами использовалась цилиндрическая модель распределения контрионов вокруг каждой молекулы полиэлектролита. Распределение зарядов в такой области вычислялось при помощи уравнения Пуассона-Больцмана. Так же была исследована плотность полиэлектролитного комплекса как функция концентрации соли в растворе. Трудность создания теории данного явления связана с большим количеством связанных параметров системы, поэтому в теоретических работах приходится делать различные пренебрежения, что в конечном счете ограничивает применимость теории к реальным задачам.

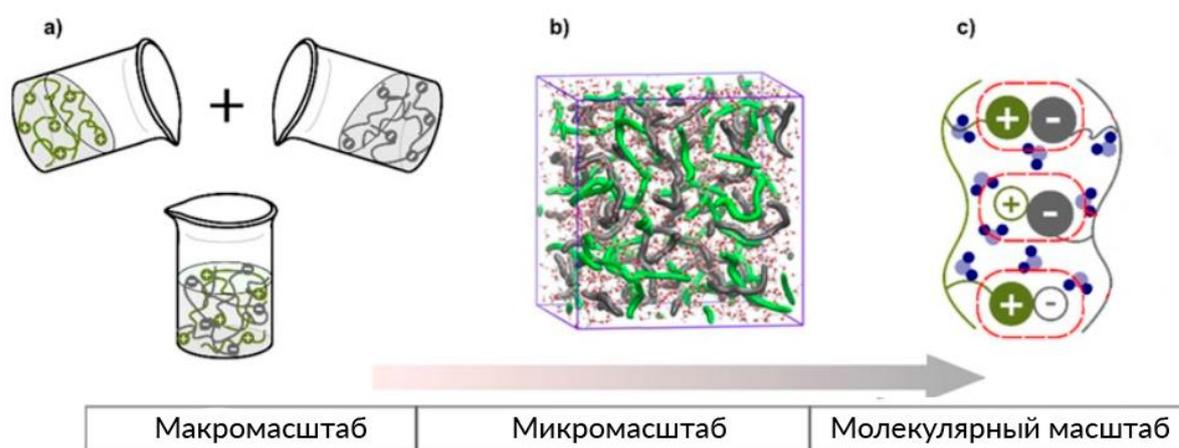


Рисунок 1.5 – Схематическое изображение образования полиэлектролитного комплекса на различных масштабах [44].

Существенный вклад в развитие теории формирования полиэлектролитных комплексов внесло компьютерное моделирование.

Методами Монте-Карло [45,46] и молекулярной динамики [47,48] было изучено поведение комплексов в широком диапазоне параметров концентрации низкомолекулярной соли в растворе, степени заряженности полиэлектролитных цепей.

### **1.3.2 Адсорбция полиэлектролитов на заряженную поверхность**

Однако адсорбция полиэлектролита на противоположно заряженную поверхность, в отличие от комплексообразования противоположно заряженных цепей, представляет собой более сложную задачу. Одним из первых, аналитическое решение задачи адсорбции полиэлектролита на заряженную поверхность было предложено в работах Вигеля [49,50]. Считая цепь полиэлектролита гауссовой, был вычислен адсорбционный порог и толщина адсорбированного слоя на плоской поверхности, как функция концентрации соли. Аналогичным образом, рассмотрена адсорбция гибких заряженных молекул на противоположно заряженную поверхность цилиндра в работах Одайка [50]. Однако в этих работах не учитывалось электростатическое взаимодействие заряженных мономеров друг с другом. Впервые, решение этой проблемы было показано в публикациях Мутукумара [51], который рассчитал общий случай адсорбции полиэлектролита на различные поверхности, с учетом электростатического взаимодействия заряженных мономеров с другими мономерами и поверхностью. В дальнейшем была предложена теория адсорбции полиэлектролита на поверхность, расположение зарядов которой представляют собой искусственно созданные узоры [52]. Позже, в статье Борисова [53] была описана конформация слабозаряженной цепи полиэлектролита вблизи заряженной поверхности с использованием метода скейлинга. Стоит отметить, что в данной скейлинг модели использовалось некоторое допущение, а именно то, что цепь полиэлектролита одним концом была прикреплена к заряженной поверхности. Эта проблема была решена в работах Добрынина [54]. Среди прочих, стоит отметить развитие теории мультислойной адсорбции полиэлектролитов на поверхность. Первые теоретические описания таких

систем появляются в работах Дехера [55–57], которые подтверждаются как экспериментально [58], так и методами компьютерного моделирования [59]

Основная трудность при аналитическом описании адсорбции полиэлектролитов на заряженную поверхность представляет собой расчет электростатического взаимодействия между заряженными объектами системы. Точные решения задачи адсорбции полиэлектролита на заряженную поверхность для сферических и плоских поверхностей были представлены в работе Винклера и Кристи [60,61]. Для расчета электростатического поля, создаваемого заряженной поверхностью, авторы использовали метод вычисления плотности заряда Вентцеля—Крамерса—Бриллюэна (ВКБ), который часто используется в квантовой механике [62]. Согласно разработанной теории, авторы рассчитали состояния адсорбции и десорбции для плоской, сферической и стержнеобразной поверхности при различной концентрации соли. Также для решения этой задачи активно использовалось компьютерное моделирование, результаты которого не только в точности совпадали с теоретическими предположениями [52,63], но и показывали новые явления, например, в работе [64] было показано, что адсорбированная полиэлектролитная цепь формирует на поверхности своеобразный поезд, состоящий из петель и участков, которые контактируют с поверхностью.

Рассмотрим гибкую цепочку полиэлектролита со степенью поляризации  $N$ , долей заряженных групп  $f$  и размером мономерных звеньев  $a$ . В растворителе с длиной Бьерума

$$l_b = e^2 / \epsilon kT \quad (1.30)$$

Электростатическое взаимодействие между двумя элементарными зарядами  $e$ , находящимися на расстоянии длины Бьерума  $l_b$  друг от друга в растворителе с диэлектрической проницаемостью  $\epsilon$  равняется энергии теплового движения  $kT$ . Взаимодействие зарядов на цепи в разбавленном бессолевым растворе описывается при помощи незранированного потенциала Кулона. Такое электростатическое отталкивание ведет к вытяжке цепи на

масштабе длины больше, чем размер электростатического блока  $D_e$  [1,65]. Конформация цепи внутри электростатического блока не зависит от наличия зарядов на цепи. Количество мономерных звеньев в Электростатическом блоке определяется как  $g_e = (D_e/a)^2$  в  $\theta$ -растворителе. Размер электростатического блока, состоящего из  $g_e$  мономеров может быть найден из тех соображений, что электростатическая энергия блока  $e^2 g_e^2 f^2 / \epsilon D_e$  будет соразмерна с энергией теплового движения  $kT$ . В таком случае размер электростатического блока определяется как

$$D_e \approx a(uf^2)^{-1/3} \quad (1.31)$$

а число мономеров в нем

$$g_e \approx (uf^2)^{-2/3} \quad (1.32)$$

где  $u = l_b/a$  определяется отношением длины Бьеррума к размеру мономера  $a$ . В бессолевом растворе конфигурация полиэлектролитной цепи будет представлять собой массив из  $N/g_e$  электростатических блоков с контурной длиной  $L$  (Рис. 2.2)

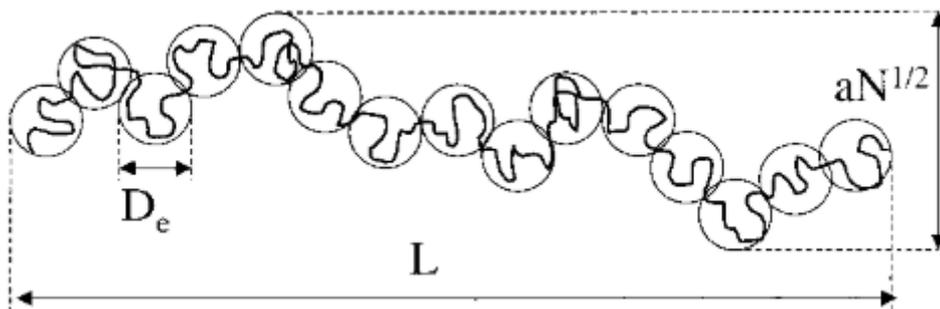


Рисунок 1.6 – Схематическое представление полиэлектролитной цепи в виде связанных электростатических блоков.

$$L \approx \frac{N}{g_e} D_e \approx aN(uf^2)^{1/3} \quad (1.33)$$

Электростатическая энергия полиэлектролитной цепи  $W_{elec}$  пропорциональная тепловой энергии, умноженной на количество электростатических блобов  $N/g_e$

$$W_{elec} \approx kT \frac{N}{g_e} \approx kTN(uf^2)^{2/3} \quad (1.34)$$

Заряды полиэлектролитной цепи адсорбируясь на противоположно заряженную поверхность с поверхностной плотностью  $\sigma$  вытесняют собой связанные с поверхностью контрионы. Профиль плотности полиэлектролита вблизи цепи будет равен

$$c_{ch}(z) = \frac{1}{fN} \frac{\sigma \lambda_{fN}}{(\lambda_{fN} + z)^2} \quad (1.35)$$

где  $\lambda_{fN}$  – длина Гуи-Чепмна для полиионов с зарядом  $fN$

$$\lambda_{fN} = (2\pi l_b fN \sigma)^{-1} \quad (1.36)$$

Вблизи поверхности, при  $z < \lambda_{fN}$

$$c_h \approx \frac{\sigma}{fN \lambda_{fN}} \approx l_b \sigma^2 \quad (1.37)$$

Стоит отметить независимость  $c_h$  от заряда полиэлектролита  $fN$ . На расстоянии от поверхности больше, чем длина Гуи-Чепмена  $\lambda_{fN}$  плотность полиэлектролита убывает как  $z^{-2}$ . Работа в рамках такой теории поля справедлива до тех пор, пока толщина слоя Гуи-Чепмена  $\lambda_{fN}$ , больше, чем расстояние между адсорбированными цепями  $R \approx c_{ch}^{-1/3} \approx l_b^{-1/3} \sigma^{-2/3}$ , тогда поверхностная плотность заряда

$$\sigma_{wc} \approx \frac{1}{l_b^2 (fN)^3} \quad (1.38)$$

Классическое приближение Пуассона-Больцмана работает в режиме преадсорбции  $\sigma < \sigma_{WC}$ . Средняя энергия отталкивания  $W_{rep}$  между соседними заряженными звеньями цепи

$$\frac{W_{rep}}{kT} \approx \frac{l_b (fN)^2}{R} \approx l_b^{4/3} (fN)^2 \sigma^{2/3} \approx \left( \frac{\sigma}{\sigma_{WC}} \right)^{2/3} \quad (1.39)$$

Что меньше, чем  $kT$  в этом режиме.

Для степени заряженности  $\sigma > \sigma_{WC}$  расстояние между полимерными цепями  $R$  становится больше, чем расстояние до поверхности  $D \approx \lambda_{fN}$ . В таком случае вклад электростатического отталкивания между цепями гораздо больше тепловых флуктуаций  $W_{rep} \gg kT$ , в результате полиэлектролитные цепи самоорганизуются в Вигнеровскую жидкость [66–69] на заряженной поверхности.

Для оценки энергии адсорбции полимера можно рассмотреть элементарные ячейки Вигнера-Зейтса размера

$$R \approx \sqrt{\frac{fN}{\sigma}} \quad (1.40)$$

Которая определяется соотношением  $\sigma R^2 \approx fN$ . Энергия адсорбции  $W_{ads}$  полиэлектролитной цепи с центром масс, расположенным на расстоянии  $z$  ( $x \ll R$ ) от поверхности, определяется вкладами электростатического притяжения цепи к противоположно заряженной поверхности и электростатическим отталкиванием между соседними заряженными цепями. Можно предположить, что энергия электростатического притяжения между заряженным диском радиуса  $R$  и заряженной цепью с общим зарядом  $fN$  [66,67]

$$W_{ads}(z) \approx -kT l_b fN \sigma \int_0^R \frac{r dr}{\sqrt{r^2 + z^2}} \approx W_{ads}(0) \left( 1 - \frac{z}{R} \right) \quad (1.41)$$

где

$$W_{ads}(0) \approx -kTl_b(fN)^{3/2}\sigma^{1/2} \approx -kT\left(\frac{\sigma}{\sigma_{WC}}\right)^{1/2} \quad (1.42)$$

Полиэлектролитные цепи сильно притягиваются к поверхности с энергией  $|W_{ads}(0)| \gg kT$  до тех пор, пока поверхностная плотность заряда  $\sigma$  будет больше порогового значения  $\sigma_{WC}$ . Электростатическое притяжение полиэлектролитной цепи к заряженной поверхности  $W_{ads} \approx W_{elc}L/R$  слабее чем электростатический вклад в свободную энергию цепи  $W_{elec}$  при ( $L < R$ ). Такое притяжение недостаточно сильно, чтобы изменить конформацию полиэлектролитной цепи, которая определяет в основном за счет электростатического отталкивания между заряженными группами. В таком случае полиэлектролиты будут адсорбировать на заряженную поверхность в слое толщиной

$$D \approx R \frac{kT}{|W_{ads}(0)|} \approx (l_b f N \sigma)^{-1} \quad (1.43)$$

внутри которого изменение энергии адсорбции сопоставимы порядку энергии тепловых флуктуаций  $kT$ . Вероятность найти полиэлектролит вне пределов слоя толщины  $D$  уменьшается по экспоненте [67].

Сильное электростатическое притяжение цепи полиэлектролита к заряженной поверхности начинает влиять на ориентационную степень свободы цепи, на масштабах, когда характерная толщина слоя становится сопоставима размеру цепи  $D \approx L$ . Это происходит при плотности поверхностного заряда  $\sigma \approx \sigma_L$

$$\sigma_L \approx (a^2 u^{4/3} f^{5/3} N^2)^{-1} \quad (1.44)$$

Полиэлектролиты адсорбируются на поверхность и формируют собой равномерный слой, когда толщина слоя  $D$  становится сопоставимой с поперечным размером цепей  $aN^{1/2}$ . Это происходит при значениях  $\sigma = \sigma_{def}$

$$\sigma_{def} \approx \frac{1}{a^2 u f N^{3/2}} \quad (1.45)$$

При большей поверхностной плотности заряда  $\sigma > \sigma_{def}$  электростатическое притяжение заряженных групп цепей к поверхности оказывает влияние на конформацию полиэлектролитов. Толщина адсорбированных цепей определяется энтропийным вкладом  $kT a^2 N / D^2$  внутри слоя, толщиной

$$D \approx a N^{1/2} \left( \frac{\sigma_{def}}{\sigma} \right)^{1/3} \approx a^{2/3} l_b^{-1/3} f^{-1/3} \sigma^{-1/3} \quad (1.46)$$

Как мы видим, толщина адсорбированных полиэлектролитных цепей не зависит от степени полимеризации  $N$ . Цепи локализуются в центре ячеек Вигнера-Зейца и благодаря сильному электростатическому отталкиванию разделены между собой на расстоянии  $R \gg L$ .

### 1.3.3 Моделирование адсорбции полиэлектролитов

Для изучения адсорбции полиэлектролитов на заряженные поверхности используется в том числе и компьютерное моделирование [64,70,71]. Исследования конформации одиночной адсорбированной полиэлектролитной цепи проводились в растворах с различной концентрацией низкомолекулярной соли. При низкой концентрации соли цепь была сильно прижата к заряженной поверхности, в то время как при высокой концентрации соли наблюдалась гауссова конформация полиэлектролита [70]. Также было показано, что полиэлектролит перестает адсорбироваться на заряженную поверхность при достижении некоторой критической концентрации соли в растворе. Помимо адсорбции на плоские поверхности, методами компьютерного моделирования рассматривают адсорбцию на иные геометрии, например адсорбция полиэлектролита на сферическую поверхность [72].

Однако в работах по адсорбции полиэлектролитной цепи на противоположно заряженную поверхность рассматривается модель, в которой заряды на поверхности фиксированы либо поверхность имеет сплошной заряд,

что не совсем точно повторяет реальные системы, поверхностные заряды которых остаются подвижными и могут совершать движение по поверхности, например, таким объектом может быть клеточная мембрана с белками или липидами, обладающими электрическим зарядом. За счет такого движения, при адсорбции полиэлектролитной цепи с противоположным поверхности зарядом, происходит локальное перераспределение плотности заряда на поверхности. Данный эффект ранее не рассматривался как теоретически, так и при помощи компьютерного моделирования.

## 1.4 Полимерные микрогели

Термин «гель» находит свое происхождение в слове желатин (англ. gelatin) и указывает на идею о существовании жидких, твердых и полутвердых частиц, которые сохраняют свою структуру [73,74]. Однако использование этого термина имеет свое начало в конце 19-ого века, когда большинство химиков и инженеров классифицировали полутвердые материалы на основе их феноменологических свойств [75]. Говоря о гелях, как об объектах с организованной внутренней полимерной структурой стоит упомянуть определение геля, как сшитой полимерной сетки, способной набухать в жидкой среде [76]. В общем случае полимерный гель представляют собой систему полимер\растворитель в которой существует трехмерная сетка, состоящая из полимерных макромолекул [77]. Одна из основных классификаций определяет гели относительно их размеров. В настоящей главе речь будет идти о таких полимерных сетках как микрогели, первое упоминание которых встречается в середине 20-го столетия [78]. Микрогелями называются сшитые сферические полимерные структуры, размер которых варьируется от десятка до нескольких сотен нанометров в набухом состоянии [79]. В рамках коллоидной химии такие полимерные макромолекулы рассматривают как переходное звено между полимерными молекулами и твердой коллоидной структурой [80]. Наличие внутренней структуры в виде сшитой полимерной сетки ограничивает возможные конформации субцепей, что способствует к упругому взаимодействию микрогелей между собой [81]. Напротив, набухание микрогелей в жидкой среде, говорит о том, что они являются лиофильными частицами, которые образуют стабильные растворы, в отличие от твердых лиофобных коллоидных частиц, требующих дополнительной электростатической или стерической стабилизации в растворе. Микрогели широко применяются в различных биомедицинских приложениях, таких как тканевая инженерия, создание биологических имплантов, доставка лекарственных средств [75].

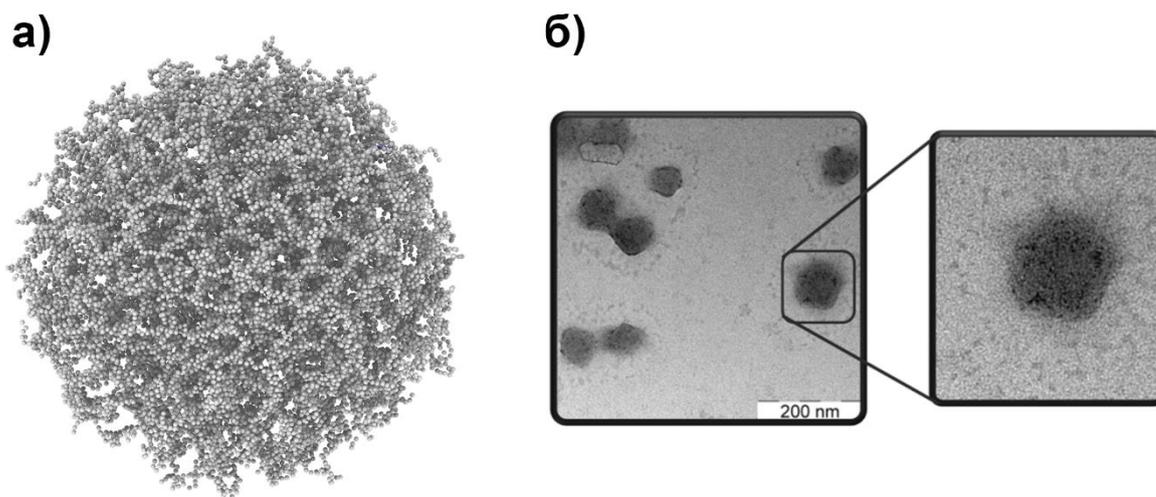


Рисунок 1.7 – а) Характерное изображение набухшего полимерного микрогеля б) Изображение микрогеля, полученное при помощи просвечивающего электронного микроскопа [82]

Важный параметр, определяющий коллоидный или макромолекулярный характер поведения микрогелей, является количество сшивок в структуре. В дополнение к этому микрогели в набухшем состоянии являются мягкими, что с одной стороны означает наличие мягкого потенциала взаимодействия, аналогичного коллоидным системам, с другой сама полимерная сетка является хорошо деформируемой, при этом в результате деформаций структурная целостность полимерной сетки не нарушается. Микрогели проявляют высокую чувствительность к изменению внешних воздействия, таких как температура растворителя, его селективность или кислотность.

Сами микрогели могут сочетать в себе различные механизмы отклика на изменение внешних параметров исключительно за счет контроля диффузии растворителя внутри структуры микрогеля. Необходимые свойства микрогелям задают на стадии синтеза, где определяется выбор веществ, из которых будут синтезированы микрогели, последовательность химических реакций и условий, в которых они будут проходить. Все это будет оказывать прямое влияние на то, с каким откликом микрогель будет реагировать на

внешние изменения, какова будет его форма и размер, а также какой топологический состав он будет иметь.

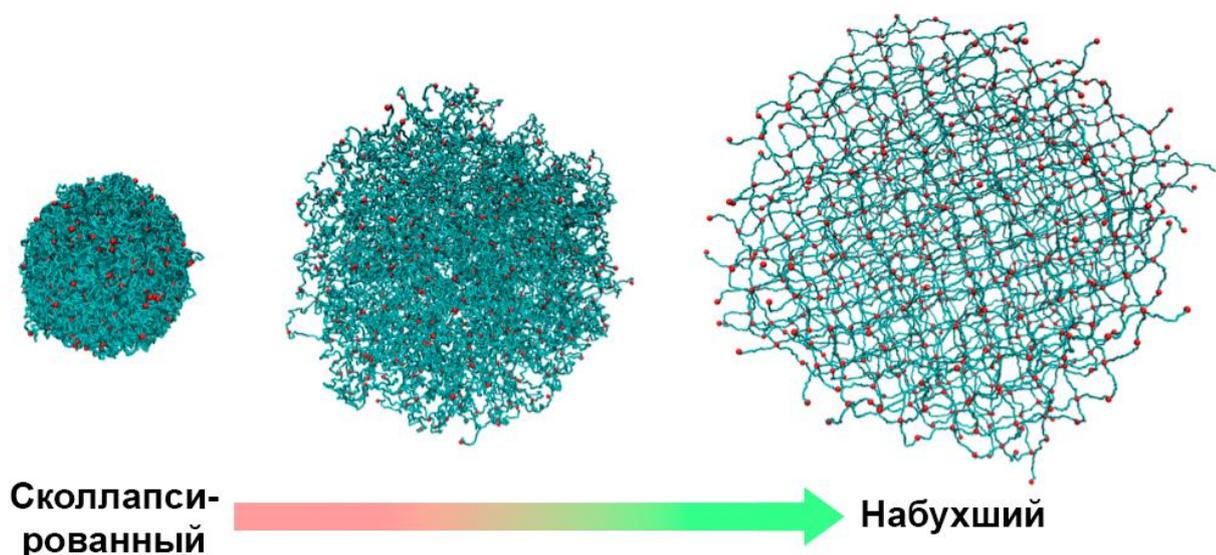


Рисунок 1.8 – Изображения состояния микрогелей, полученные при помощи компьютерного моделирования. В зависимости от условий растворителя микрогель может менять свое состояние от сколлапсированного до набухшего [83].

Большое количество синтезируемых микрогелей в той или иной степени проявляют чувствительность к температуре. Для того, чтобы классифицировать и различать такие макромолекулы помимо прочих вводится понятие температуры объемного фазового перехода (ТФП), которая близка по значению к критической температуре растворения (КТР) для соответствующего полимера. При температуре ниже НКТР значения будет наблюдаться сильное набухание полимерной, если температура внешней среды будет выше НКТР, полимерная сетка будет находиться в сколлапсированном состоянии вследствие возросших гидрофобных взаимодействий. Наиболее известным примером термочувствительного водорастворимого микрогеля является макромолекулярная сетка на основе поли-N-изопропилакриламида (ПНИПА), впервые описанная в работе [84].

Подобные микрогели синтезируются методом осадительной полимеризации, где в качестве сшивателя применяется N, N'-метилден-бис-акриламид. Ввиду того, что скорость реакции молекул сшивателя больше, чем у основного мономера, распределение сшивков в структуре становится неоднородным, плавно спадая от центра к периферии [85,86]. Высокая полидисперсность субцепей обуславливает различие между ТФП и НКТР. Фазовый переход молекулы микрогеля в глобулярное состояние будет происходить постепенно и в более широком интервале температур [87]. В общем случае структура геля будет зависеть от выбора конкретного сшивателя, его концентрации и условий синтеза [88].

Для теоретического описания набухания микрогелей часто используется теория Флори-Ренера, которая, в частности, позволяет оценить плотность сшивки в полимерной системе [89]. Несмотря на то, что эта теория была разработана для макроскопических гелей, она может быть применена для всех видов полимерных сеток.

Согласно теории Флори-Ренера химические потенциалы растворителя внутри и снаружи термодинамически уравновешенного микрогеля равны:

$$\mu_s^{in} = \mu_s^{out} \quad (1.47)$$

Если рассматривать осмотическое давление микрогеля в растворителе, то:

$$\Pi = -\frac{\mu_s^{in} - \mu_s^{out}}{v_s} = 0 \quad (1.48)$$

где  $v_s$  молярный объем растворителя. С другой стороны осмотического давления рассчитывается из свободной энергии системы  $\Delta F$ :

$$\Pi = -\frac{N_A}{v_s} \frac{d\Delta F}{d\Delta N_s} \quad (1.49)$$

где  $N_A$  постоянная Авогадро и  $N_s$  количество молекул растворителя. Здесь, согласно теории Флори-Ренера выражение свободной энергии для полимерных сеток может быть записано следующим образом:

$$\Delta F = \Delta F_{vol} + \Delta F_{el} + \Delta F_{ion} \quad (1.50)$$

$\Delta F_{vol}$  отвечает за вклад объемных взаимодействий,  $\Delta F_{el}$  – упругий вклад в свободную энергию,  $\Delta F_{ion}$  – вклад, обусловленный наличием заряженных мономерных звеньев в структуре микрогеля. Исходя из этого осмотическое давление может быть расписано на три составляющих:

$$\Pi = \Pi_{mix} + \Pi_{el} + \Pi_{ion} \quad (1.51)$$

Распишем подробно каждый из членов свободной энергии микрогеля. Свободная энергию объемных взаимодействий:

$$\Delta F_{vol} = N_s k_B T [\ln(1 - \phi) + \chi \phi] \quad (1.52)$$

где  $k_B$  постоянная Больцмана,  $\phi$  – объемная доля геля и  $\chi$  -параметр взаимодействия Флори-Хаггинса, характеризующий совместимость мономеров субцепей с молекулами растворителя. В таком случае осмотическое давление будет равно

$$\Pi_{vol} = -\frac{N_A k_B T}{v_s} [\phi - \ln(1 - \phi) + \chi \phi^2] \quad (1.53)$$

Если рассматривать вклад упругих взаимодействий в свободную энергию микрогеля, то стоит отметить предположения Флори и Ренера о том, что при деформации каждая субцепь сетки изменяется линейно, то есть деформация микрогеля аффинна. В таком случае энтропия может быть записана как

$$\Delta S_{el} = \frac{3N_c k_B}{2} (\ln \alpha - \alpha^2 + 1) \quad (1.54)$$

где  $N_c$  – количество субцепей в микрогеле,  $\alpha$  – коэффициент набухания, определяемый как:

$$\alpha \equiv \left(\frac{V}{V_0}\right)^{1/3} = \left(\frac{\phi_0}{\phi}\right)^{1/3} \quad (1.54)$$

Запишем свободную энергию упругого вклада

$$\Delta F_{el} \cong -T\Delta S_{el} = -\frac{3N_c k_B T}{2} (\ln \alpha - \alpha^2 + 1) \quad (1.55)$$

Осмотическое давление при этом будет иметь вид:

$$\Pi_{el} = \frac{N_c k_B T}{V_0} \left[ \frac{\Phi}{2\Phi_0} - \left( \frac{\Phi}{\phi_0} \right)^{1/3} \right] = n_c k_B T \left[ \frac{\Phi}{2\Phi_0} - \left( \frac{\Phi}{\phi_0} \right)^{1/3} \right] \quad (1.56)$$

Для определения электростатического вклада в свободную энергию микрогеля рассмотрим осмотическое давление ионов исходя из их трансляционной энтропии

$$\Pi_{ion} = k_B T \sum_i (n_i^{in} - n_i^{out}) \quad (1.57)$$

где  $n_i^{in}$  и  $n_i^{out}$  концентрации ионов внутри и снаружи микрогеля соответственно. В бессолевом растворе концентрацию ионов можно выразить через степень заряженности микрогеля  $f$ :  $n_i^{in} = f n_c V_0 / V = f n_c \Phi / \Phi_0$ . Следовательно,

$$\Pi_{ion} = k_B T f n_c \Phi / \Phi_0 \quad (1.58)$$

Физические свойства микрогелей могут быть изменены как путем изменения молекулярной архитектуры, так и путем присоединения различных функциональных групп в процессе полимеризации. Например, если при полимеризации использовать твердую наночастицу (кремнезем) в качестве ядра структуры, а затем удалить ее плавиковой кислотой или раствором гидроксида натрия на завершающей стадии синтеза, то конечная сетчатая молекула будет полый внутри (тип «полость-оболочка») [90,91]. В случае микрогелей с двумя оболочками (типа «полость-оболочка-оболочка») на основе полимеров с различной КТР можно подобрать такой диапазон температур, что внутренняя оболочка будет сколлапсированной, выполняющей роль контейнера, а внешняя – набухшей, обеспечивающей коллоидную стабильность [91]. Если же в процессе синтеза к основным

мономерам добавить сомомеры акриловой или метакриловой кислот, то полученный микрогель станет чувствительным к уровню pH растворителя. Вместе с тем, поверхностный заряд гелей и их стабильность в растворе будут существенно зависеть от расположения функциональных групп внутри сетки [92,93]. Если группы будут сосредоточены на поверхности микрогеля, то pH зависящая ионизация приведет к набуханию частиц преимущественно в этой области. Эффективный заряд микрогеля также повысится, поскольку часть противоионов покинет молекулу для достижения со средой доннановского равновесия. Если же заряженные группы будут сконцентрированы в ядре, то при увеличении осмотического давления противоионы будут все равно оставаться внутри микрогеля, а эффективный заряд будет пренебрежимо малым [94]. Представляет интерес и обратная ситуация, когда гомогенное распределение зарядов приводит к неравномерному набуханию субцепей. Как показали недавние теоретические исследования [95,96], в структурно однородных полиэлектролитных микрогелях с увеличением радиуса Дебая будет наблюдаться неоднородное распределение плотности полимера: субцепи оказываются вытянутыми в центре молекулы и сжатыми на периферии [96]. Такое внутримолекулярное фазовое разделение происходит в зависимости от конечных размеров геля и не реализуется в случае макроскопических сеток.

## ГЛАВА 2. МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЛИНЕЙНЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ В УСЛОВИЯХ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИ ПЛОХОГО РАСТВОРИТЕЛЯ

### 2.1 Метод моделирования и модель.

В качестве инструмента исследования поведения линейных полиэлектролитов в плохом растворителе использовалась компьютерное моделирование методом молекулярной динамики частиц. Для получения представления о динамике эволюции взаимодействующих частиц и их конечных состояний метод молекулярной динамики частиц подразумевает решение классических уравнений Ньютона [97]:

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = \sum_j F_{ij} = F_j^c + F_j^{fric} + F_j^r, \quad (2.1)$$

где  $m_i$  – масса  $i$ -ой частицы,  $d^2 r_i / dt^2$  – ее ускорение,  $\sum_j F_{ij}$  – сумма всех энергий, действующих на данную частицу, при чем эта сила представляет собой сумму сил, которую в общем случае рассматривают как вклады консервативной силы  $F_j^c = -\Delta_{r_i} U$ , силы трения  $F_j^{fric}$  и некоторой случайно силы, которая действует на частицу  $F_j^r$ .

Для моделирования методом молекулярной динамики, необходимо определиться с пространственно-временными параметрами эксперимента – от этого зависит выбор модели огрубления описываемой системы. Различают полноатомное моделирование, когда каждый элементарный объект модели эквивалентен масштабу атома, и случай модели бусин на нити, когда группа атомов моделируется одним объектом. Переключение двух режимов происходит в том числе за счет задания масштаба элементарной единицы моделирования (часто, в иностранной литературе ее обозначают словом “bead” – шарик)

Стоит понимать, что полимерные системы – это системы большого количества частиц, которые требуют существенных вычислительных мощностей, так как несмотря на то, что метод подразумевает некоторое пространственно-временное огрубление модели реальных объектов, для каждой элементарной частицы моделирования решается система уравнений Ньютона. Поэтому, в большинстве случаев, когда используется моделирование полимерных систем методом молекулярной динамики частиц, можно встретить упоминание о неявно заданном растворителе. В таком случае свойства растворителя задаются через потенциалы взаимодействия частиц моделирования между собой.

В данной работе все структурные единицы линейных полимерных цепей (заряженные и нейтральные мономеры) и контрионы моделировались как частицы с одинаковым радиусом  $\sigma = 1$  и массой  $m = 1$ . Объемные взаимодействия между всеми частицами задаются при помощи потенциала Ленард-Джонса:

$$U_{LJ} = \begin{cases} 4\epsilon_{LJ} \left[ \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 - \left(\frac{\sigma}{R_c}\right)^{12} + \left(\frac{\sigma}{R_c}\right)^6 \right]; r < R_{cut} \\ 0; r > R_{cut} \end{cases} \quad (2.2)$$

где  $r$  – радиус вектор между двумя частицами,  $R_c$  – радиус обрезки потенциала,  $\epsilon_{LJ}$  – параметр взаимодействия частиц, который определяется в единицах  $k_b T$ , где  $k_b$  – постоянная Больцмана, а  $T$  – абсолютная температура.

Радиусы обрезки потенциала взаимодействия всех частиц системы были заданы как  $R_{cut} = 2.5\sigma$ . Так как растворитель в методе молекулярной динамики частиц задается неявным образом, то селективность растворителя устанавливается при помощи параметра взаимодействия потенциала  $\epsilon_{LJ}$ , действующим между мономерными группами цепей. Для моделирования условий плохого растворителя необходимо задать параметр взаимодействия частиц  $\epsilon_{LJ}$  таким образом, чтобы частицы притягивались друг другу, такое условие соответствует лиофобным частицам, которые за счет объемных

взаимодействий притягиваются друг к другу, минимизируя при этом площадь контакта с растворителем. Электростатические взаимодействия между двумя моновалентными заряженными группами  $q_{ij} = \pm 1$  на расстоянии  $r_{ij}$  в системе задается при помощи потенциала Кулона:

$$U_{coul}(r_{ij}) = \frac{l_B k_b T q_i q_j}{r_{ij}} \quad (2.3)$$

где  $l_B$  – длина Бьеррума. Установленное значение длины Бьеррума в моделировании  $l_B = 7\sigma$ , что соответствует водному раствору [98,99]. Связи между мономерами задаются потенциалом FENE (Finite Extensible Nonlinear Elastic–конечно растяжимая нелинейная пружинка) [100]:

$$U_{FENE}(r_{ij}) = -\frac{1}{2} k R_0^2 \ln \left( 1 - \frac{r_{ij}^2}{R_0^2} \right) \quad (2.4)$$

где  $k$  – жесткость пружины,  $R_0$  – величина максимального растяжения. В данной работе нами были выбраны параметры  $k = 10$  и  $R_0 = 2\sigma = 2.0$ .

Моделирование проводилось с использованием программного обеспечения с открытым исходным кодом LAMMPS [79,101]. Расчёты велись с использованием канонического ансамбля, в котором сохраняется количество частиц и средняя энергия ( $NVT$  ансамбль). Электростатические взаимодействия между заряженными группами рассчитывались с использованием метода PPPM (particle–particle/particle–mesh) [102,103] с точностью расчета  $10^{-5}$ . Шаг интегрирования для расчёта уравнений движений  $\Delta\tau = 0.005\tau$ , где  $\tau$  является стандартным временем релаксации для потенциала Ленард-Джонса.

Большую роль в компьютерном моделировании играет стартовая конформация системы. В зависимости от того, как в пространстве распределены молекулы, промежуток времени, за который система приблизится к равновесному состоянию (глобальный минимум потенциальной энергии системы), будет различным. Так же выбор начального

распределения необходим для того, чтобы избежать попадания в локальные минимумы свободной энергии системы, в таком случае время моделирования увеличивается в несколько раз.

В настоящей главе было выбрано начальное распределение, представляющее собой массив вытянутых полиэлектролитных цепей, параллельно ориентированных друг к другу (Рисунок 2.1в). Такой выбор обеспечивает быстрый поиск состояния равновесия системы, что затруднительно в случае начального равномерного распределения (Рисунок 2.1а), а так же обеспечивает динамичность в системе при больших  $\epsilon$ , в то время как в системе с начальной конфигурацией вытянутых цепей полиэлектролита, образующих лист (Рисунок 2.1б), молекулы запутываются между собой, что делает невозможным дальнейшее моделирование.

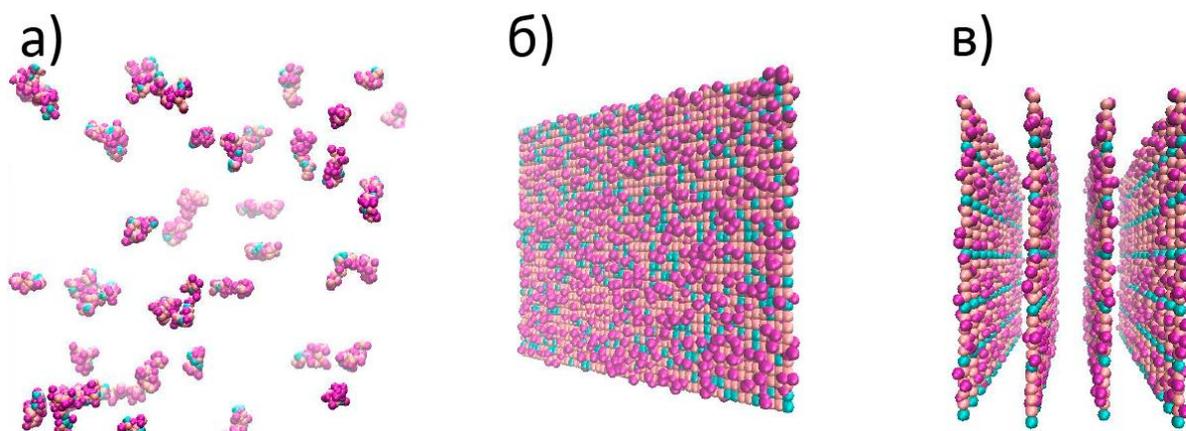


Рисунок 2.1 – Начальные конформации концентрированной системы полиэлектролитов в плохом растворителе. а) Равномерное распределение, б) Распределение в виде листа, в) Массив вытянутых листов. Доля зарядов, приходящихся на одну цепь  $f = 80\%$ , количество цепей  $N_{chains} = 50$ , длина цепи  $N = 30$ .

## 2.2 Образование полиэлектролитных кластеров конечного размера

Для того, чтобы откалибровать параметры системы и найти диапазон значений параметра взаимодействия  $\epsilon_{LJ}$ , было проведено моделирование системы одиночной полиэлектролитной цепи. Так как данная система достаточно хорошо изучена теоретически и методами компьютерного

моделирования. Моделирование проводилось в кубической ячейке  $Lx = Ly = Lz = 50\sigma$ . Одиночная полиэлектролитная цепь состоит из  $N = 300$  частиц. Степень заряженности цепи постоянна  $f = 30\%$ . Значение длины Бьеррума  $l_B$  варьировалось от  $l_B = 1\sigma$  до  $l_B = 15\sigma$ . Величина  $\epsilon$  варьировалась между значениями  $\epsilon = 0.1k_B T$  и  $\epsilon = 1.5k_B T$ .

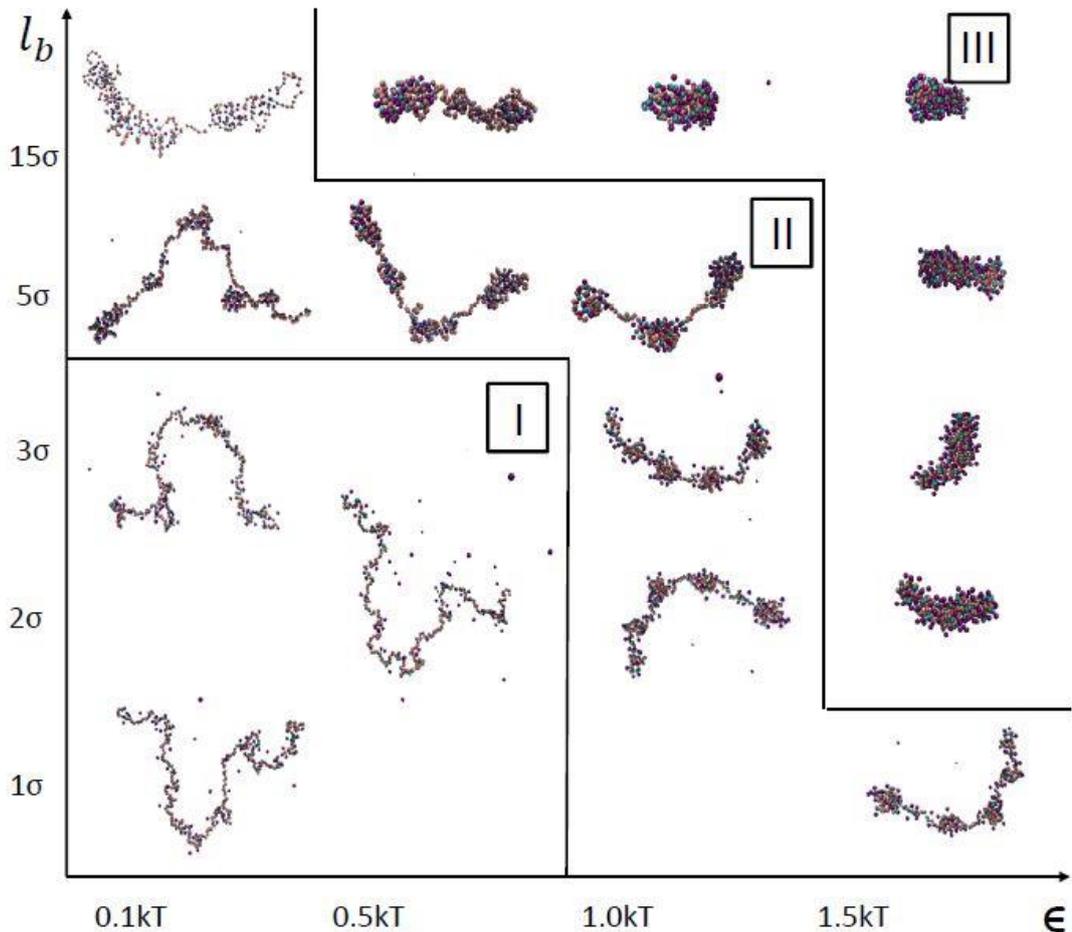


Рисунок 2.2 – Конформации полиэлектролитной цепи в зависимости от качества растворителя  $\epsilon$  и длины Бьеррума  $l_B$ . Область I – вытянутые полиэлектролитные цепи. Область II – ожерельеподобная конформация. Область III – конформация вытянутой глобулы.

Результаты моделирования представлены на диаграмме состояний (Рисунок 2.2). На ней можно выделить три области. Состоянию вытянутой полиэлектролитной цепи соответствует область I. Здесь значение  $\epsilon$  меняется от  $\epsilon > 0.1k_B T$  до  $\epsilon = 2k_B T$ . Длина Бьеррума так же меняется в диапазоне от

$l_B = 1\sigma$  до  $l_B = 3\sigma$ . Электростатический вклад в свободную энергию определяется кулоновскими взаимодействиями и линейно зависит от величины  $l_B$ ,  $U_{coul}(r_{ij}) = l_B k_B T q_i q_j / r_{ij}$ . В данной области конформацию полиэлектролитной цепи описывают вклады упругой энергии, мономер-мономерного притяжения и электростатического отталкивания. Ожерельеподобная конформация наблюдается в области II. Наконец, в области III заряженная цепь коллапсирует в глобулу. Определяющими вкладом свободной энергии являются электростатический вклад и вклад поверхностного натяжения. Представленные результаты полностью совпадают с уже проверенными исследованиями одиночной заряженной полимерной цепи в сильно разбавленном растворе методами компьютерного моделирования [104].

### **2.3 Образование кластеров полиэлектролитных цепей конечного размера в плохом растворителе.**

Далее рассмотрим систему разбавленного раствора полиэлектролитов в термодинамически плохом растворителе. В компьютерном эксперименте величина  $\epsilon$  варьировалась между значениями  $\epsilon = 1k_B T$  и  $\epsilon = 3k_B T$ , что соответствует режиму плохого растворителя и отвечает за силу притяжения мономерных групп полимера между собой. Каждая полиэлектролитная цепь состоит из  $N = 30$  бидов. Степень заряженности цепи  $f$  варьируется от 10% до 80%. Заряды на цепи распределены произвольным образом. Электронейтральность системы обеспечивается добавлением в систему  $fN$  контрионов с зарядом противоположным заряду мономеров в цепи. Значение длины Бьеррума постоянно  $l_B = 7\sigma$ , такому параметру соответствуют водные растворы. Система моделировалась в кубической ячейке  $Lx = Ly = Lz = 40\sigma$ . Количество полиэлектролитных цепей в ячейке было постоянным и равнялось 50, это соответствует разбавленному режиму. В зависимости от параметров системы (качество растворителя и степени заряженности цепи), количество шагов моделирования варьировалось между  $4 \times 10^7 \tau$  и  $10^8 \tau$ .

Говоря о разбавленных полимерных растворах, в которых наблюдается агрегация цепей, стоит детально изучить агрегационные числа как отдельных кластеров, так и их средние значения. Будем использовать усреднение с учетом вклада в общую массовую долю системы каждого агрегата, иными словами, будем рассматривать средневзвешенные значения агрегационных чисел для выбранных систем  $Q_{\text{weight}}$ , где в качестве весов используется массовая доля агрегатов.

$$Q_{\text{weight}} = \frac{\sum_i^N (m_i \times Q_i)}{\sum_i^N m_i} \quad (2.5)$$

где  $N$  – количество агрегатов в системе,  $Q_i$  – агрегационное число каждого агрегата,  $m_i$  – массовая доля каждого агрегата

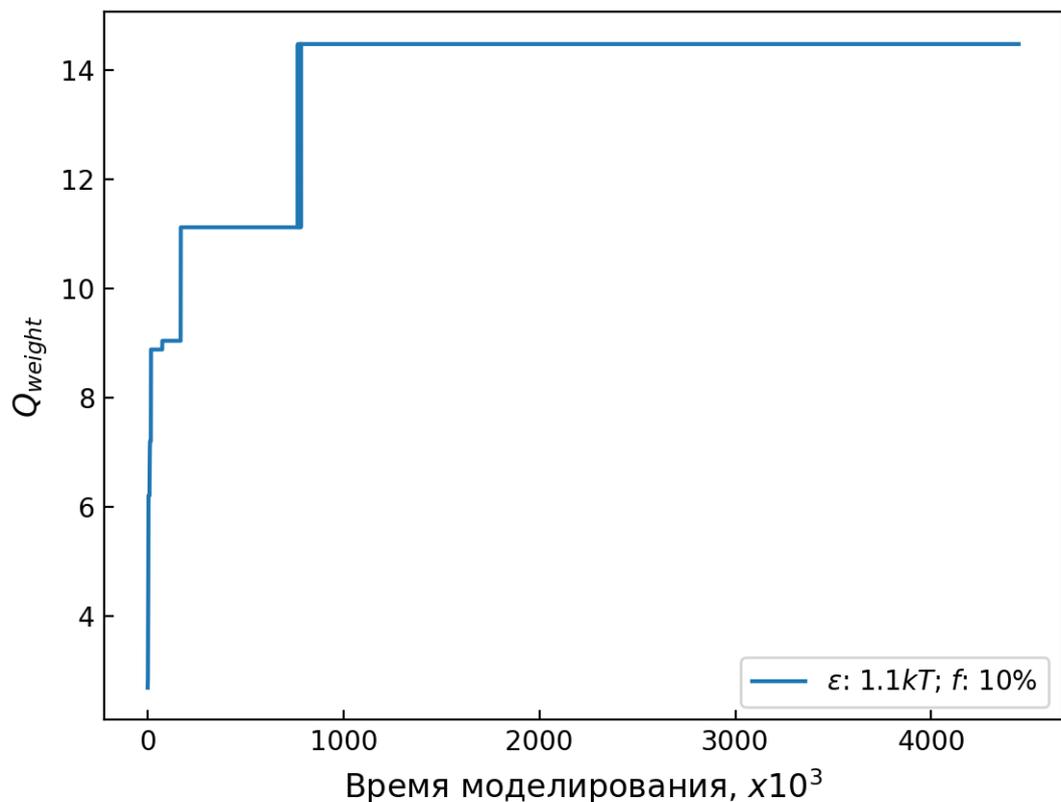


Рисунок 2.3 – Динамика средневзвешенного агрегационного числа относительно времени моделирования в системе с параметрами притяжения цепей  $\epsilon = 1.1 kT$  и степенью заряженности цепей  $f = 10\%$ .

На рисунке 2.3 показано средневзвешенное значение агрегационного числа относительно времени проведения моделирования для системы с параметром притяжения цепей  $\epsilon = 1.1 kT$  и степенью заряженности цепей  $f = 10\%$ . Видно, что первые  $1000 \times 10^3$  шагов моделирования агрегационное число возрастает. Неравномерность графика объясняется существенным вкладом электростатических сил, которые в свою очередь способствуют увеличению отталкивания между агрегатами по мере увеличения их размера. Далее можно отметить неизменность средневзвешенного агрегационного числа  $Q_{weight} = 14.5$ . Выход средневзвешенного агрегационного числа на такое плато, говорит нам о достижении состояния равновесия в системе.

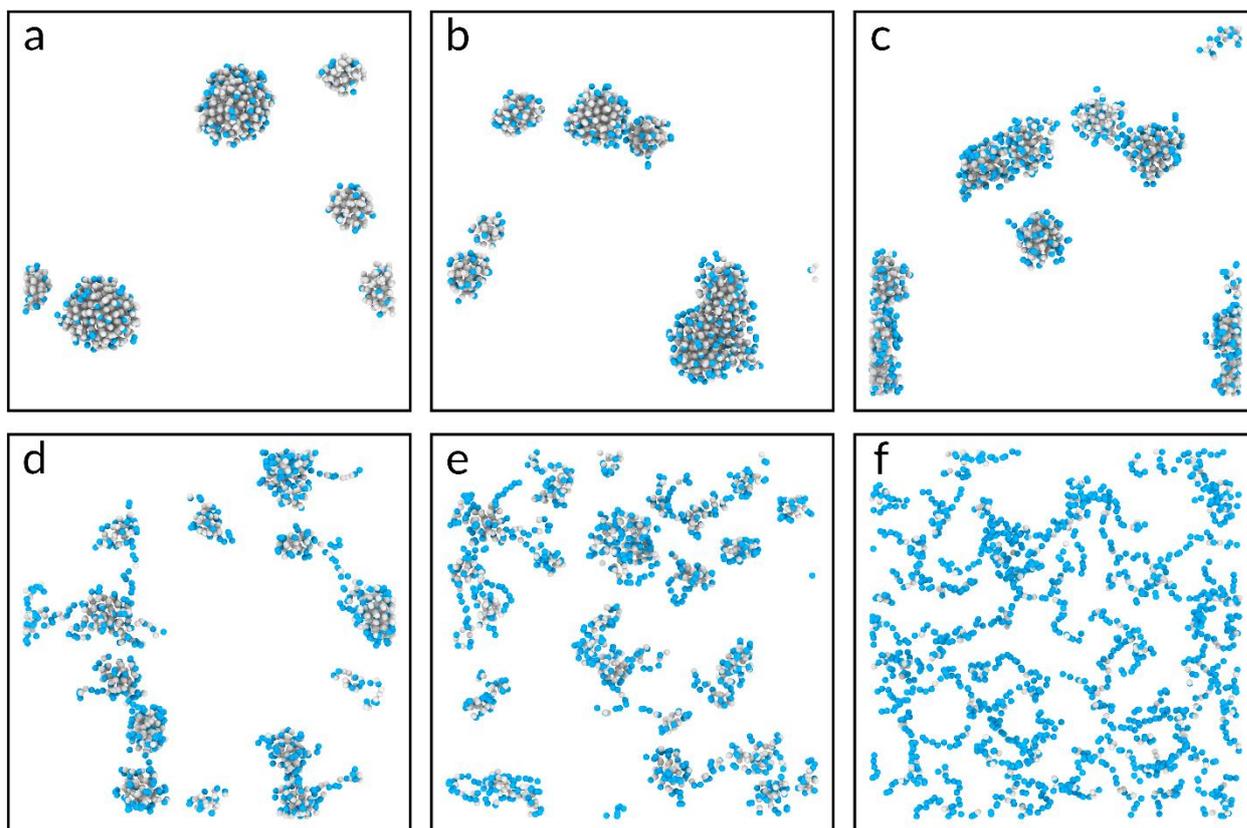


Рисунок 2.4 – Визуализация конечных состояний системы полиэлектrolитов. Степень взаимодействия цепей  $\epsilon_{bb} = 1.1kT$ . Степень заряженности цепей варьируется а)  $f = 10\%$ ; б)  $f = 20\%$ ; в)  $f = 30\%$ ; г)  $f = 40\%$ ; д)  $f = 50\%$ ; е)  $f = 80\%$ .

На рисунке снимков состояний системы (Рисунок 2.4) для параметра взаимодействия  $\epsilon = 1.1kT$  видно, что при увеличении степени заряженности

полимерных цепей (от а)  $f = 10\%$  до ф)  $f = 80\%$ ) система становится мелкодисперсной, сформированные при низких степенях заряженности агрегаты разваливаются на более мелкие, пока в конечном счете система не становится монодисперсной с хорошо вытянутыми одиночными полиэлектролитными цепями.

Отдельно посмотрим на распределение агрегационных чисел в каждой системе (Рисунок 2.5). Уже на статистических данных видим, что при степени заряженности  $f = 10\%$  в системе находятся кластеры с агрегационными числами  $Q = 3; 4; 7; 17; 19$ . При увеличении степени заряженности до  $f = 40\%$ , система становится менее более диспергированной, агрегационные числа снижаются  $Q = 1; 2; 3; 4; 6$ , а количество агрегатов в системе увеличивается. Наконец при наибольшей степени заряженности  $f = 80\%$  наблюдаем монодисперсное распределение агрегатов с агрегационным числом  $Q = 1$ , это говорит нам о том, что все кластеры представляют собой свободные несвязанные одиночные цепи.

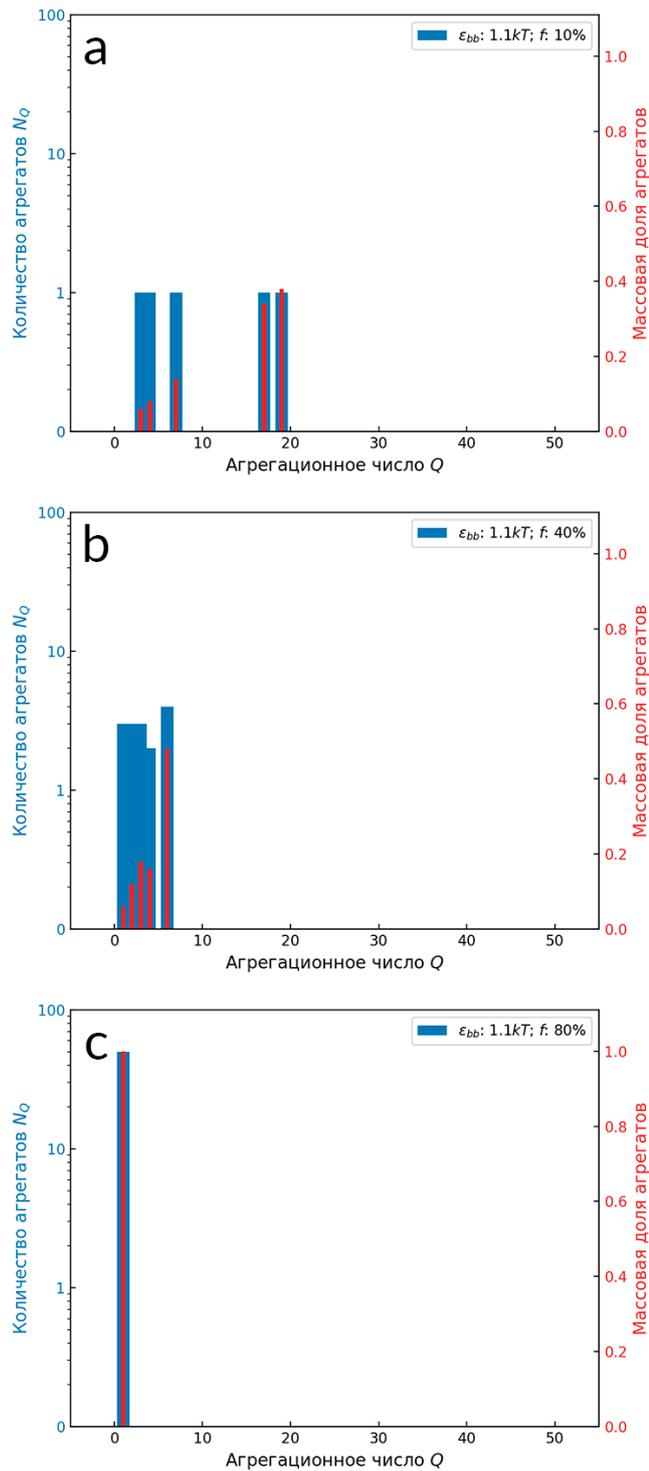


Рисунок 2.5 – Графики распределения агрегационных чисел  $Q$  для системы с параметром взаимодействия цепей  $\epsilon = 1.1kT$  при различных степенях заражённостей цепей а)  $f = 10\%$ ; б)  $f = 40\%$ ; в)  $f = 80\%$ . Синие столбцы показывают количество агрегатов  $N_Q$  соответствующие одному агрегационному числу, красные столбцы соответствуют массовой доле агрегатов.

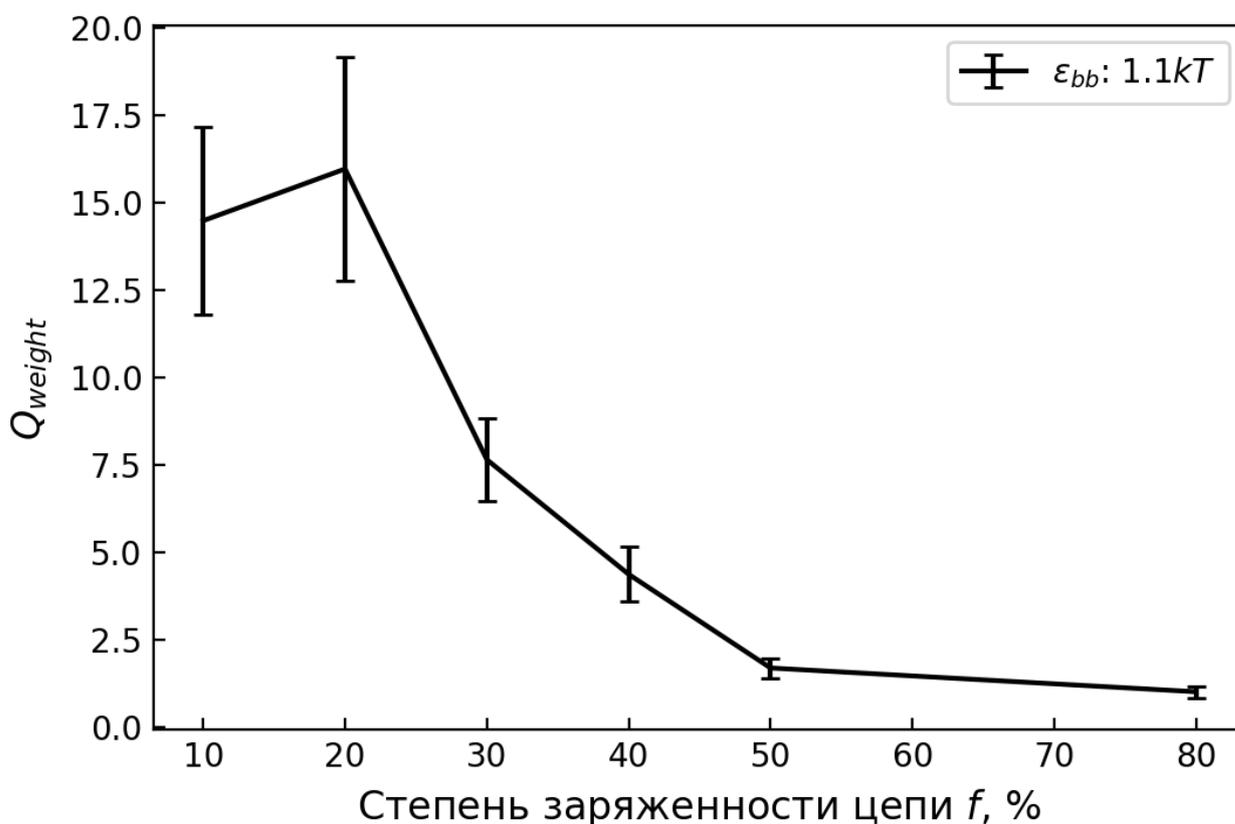


Рисунок 2.6 – График распределения средневзвешенного агрегационного числа  $Q_{weight}$  относительно степени заряженности цепи  $f$  для параметра взаимодействия цепей  $\epsilon_{bb} = 1.1kT$ .

Обобщая наши рассуждения о полученных агрегатах в системе, построим график средневзвешенного агрегационного числа  $Q_{weight}$  относительно степени заряженности цепи  $f$  для параметра взаимодействия цепей  $\epsilon_{bb} = 1.1kT$  (Рисунок 2.6). На графике можно наблюдать вполне ожидаемую убывающую зависимость средневзвешенного агрегационного числа  $Q_{weight}$  от степени заряженности цепи  $f$ . Такая зависимость главным образом объясняется существенным вкладом в свободную энергию системы сильного электростатического отталкивания между одноименно заряженными зарядами полиэлектролитов. Соответственно, чем больше степень заряженности, тем больше вклад электростатического отталкивания в

свободную энергию системы и тем меньшее агрегационное число у наблюдаемых структур.

Далее обратим внимание на распределение контрионов в системе.

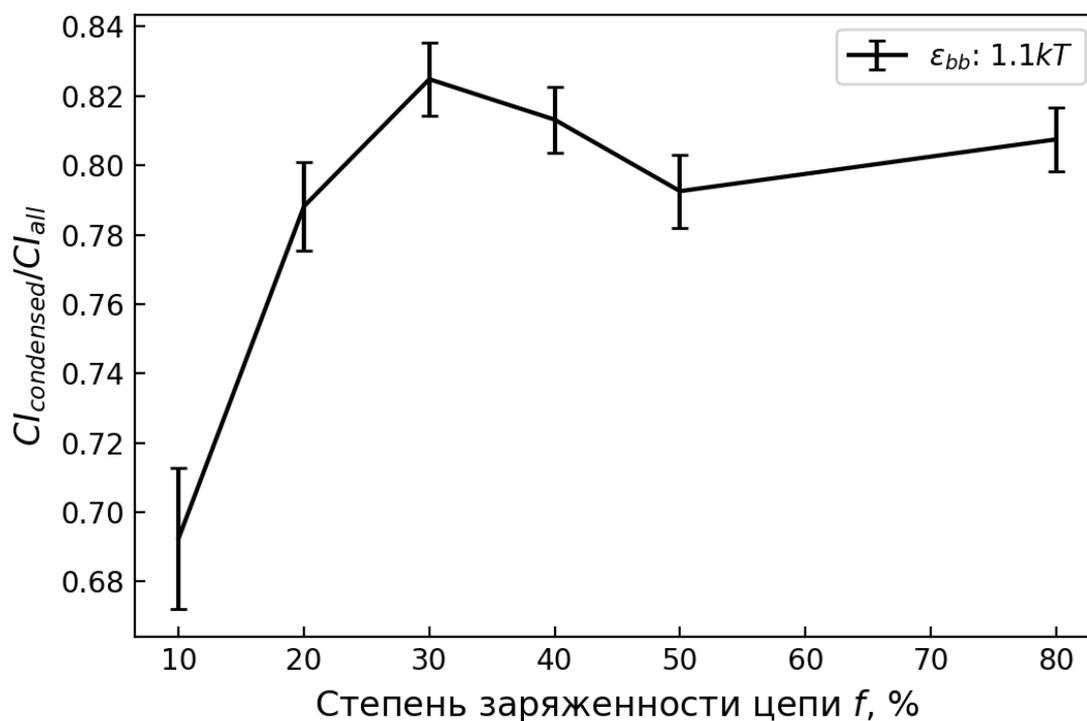


Рисунок 2.7 – График зависимости доли конденсированных контрионов на цепях при изменении степени заряженности цепей. Параметр взаимодействия  $\epsilon_{bb} = 1.1kT$ .

На графике (Рисунок 2.7) видно, что чем больше степень заряженности цепей, тем больше контрионов образуют ионные пары с зарядами на цепях полимера. Кривая после степени заряженности  $f = 30\%$  выходит на плато насыщения.

Подобный анализ агрегационных и средневзвешенных агрегационных чисел был проведен для остальных параметров взаимодействия полимерных цепей  $\epsilon = 1.1kT; 1.2kT; 1.4kT; 1.5kT; 1.7kT; 1.9kT; 2.0kT; 2.5kT; 3.0kT$ .

Для наглядности построим основные результаты моделирования на матрице состояний системы (Рисунок 2.8). Вертикальная ось показывает

степень заряженности полиэлектролитной цепи  $f$ , горизонтальная — энергию взаимодействия полимерных цепей  $\epsilon$ .

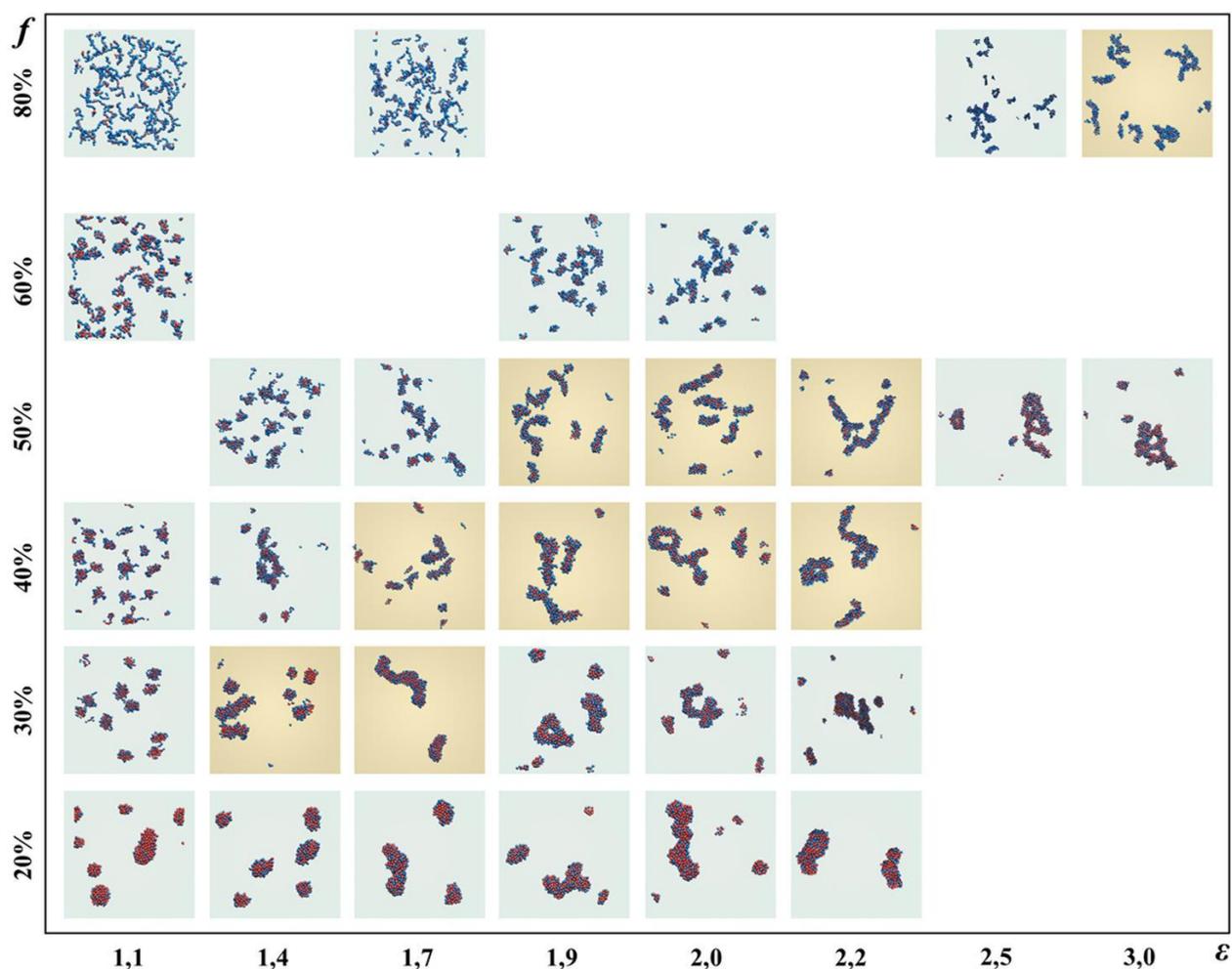


Рисунок 2.8 – Результаты моделирования полиэлектролитных цепей в плохом растворителе для различных значений степени заряженности цепей  $f$  и параметра взаимодействия между мономерными звеньями  $\epsilon$ . Выделенные желтым области показывают системы, где большинство кластеров имеют цилиндрическую форму.

Рассмотрим область, где  $\epsilon = 1.1k_B T$ , а  $f$  принимает значения от 20% до 80%. Здесь можно наблюдать как стабильные сферические агрегаты ( $\epsilon = 1.1$ ,  $f = 20\% - 40\%$ ), так стабилизированные одиночные молекулы ( $\epsilon = 1.1$ ,  $f = 80\%$ ). Другой особенностью результатов моделирования является наличие области, в которой присутствуют цилиндрические кластеры. При увеличении взаимодействия между звеньями цепи (увеличении  $\epsilon$ ) сферические кластеры агрегируют друг с другом, образуя при этом цилиндрические структуры.

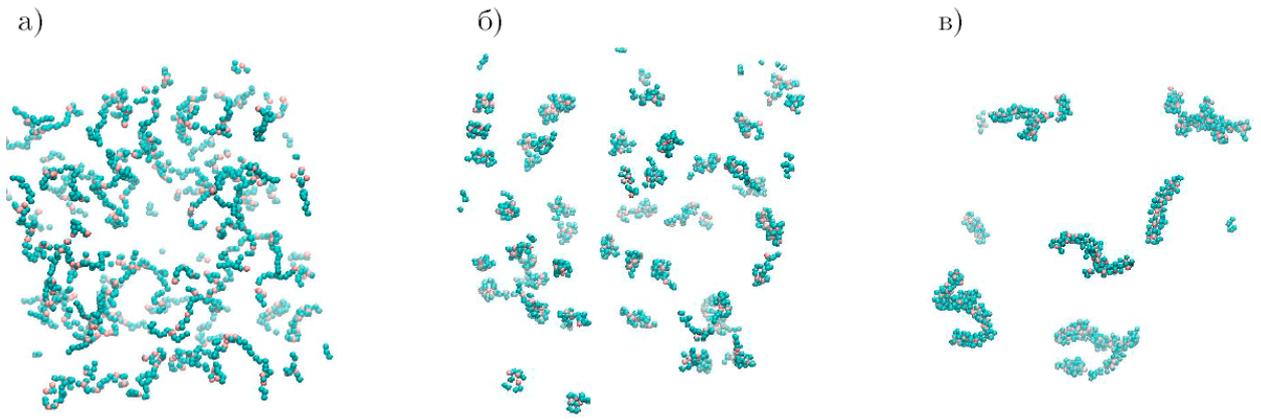


Рисунок 2.9 – Конечные конформации концентрированной системы полиэлектrolитов в плохом растворителе. а)  $\epsilon = 1.1k_B T, f = 80\%$ , б)  $\epsilon = 2.0k_B T, f = 80\%$ , в)  $\epsilon = 3.0k_B T, f = 80\%$ . Количество частиц в цепи  $N = 30$ , размер ребра кубической ячейки  $L = 40\sigma$ .

Так, например, обратим внимание на системы со степенью заряженности  $f = 80\%$ . В них существенным оказывается вклад электростатического отталкивания. При малых параметрах взаимодействия  $\epsilon$ , цепи принимают вытянутую форму Рисунок 2.9 а), по мере увеличения взаимодействия в системе начинают появляться агрегаты Рисунок 2.9 б). В конечном счете при большом значении  $\epsilon = 3k_B T$  образуются цилиндрические кластеры Рисунок 2.9 в). Область, соответствующая таким образованиям, выделена желтым цветом на Рисунок 2.8. Как и в случае со сферическими кластерами, увеличение степени заряженности ведет к уменьшению диаметра  $D_{cyl}$  цилиндрических кластеров, например, в системе  $\epsilon = 2, f = 40\%$  —  $D_{cyl} = 3.8\sigma$ , в то время как при  $\epsilon = 2, f = 50\%$  —  $D_{cyl} = 2.2\sigma$ . Так же заметим, что дисперсия толщины кластеров в системе  $\epsilon = 2, f = 50\%$  мала:  $D_{cyl} = 2.1\sigma, 1.9\sigma, 2.5\sigma, 2.1\sigma$ . Стоит обратить внимание на то, что с увеличением  $\epsilon$  растет и средняя длина цилиндрических кластеров ( $f = 50\%$  Рисунок 2.8). Достигая некоторого критического параметра  $\epsilon$  цилиндрические кластеры коллапсируют, так как растет вклад энергии поверхностного натяжения, которая стремится минимизировать площадь контакта молекул с растворителем.

Полученные результаты подтверждаются экспериментально. Как упоминалось выше биополиэлектролиты находят широкий спектр применения в нашей жизни. В частности, обратимся к эксперименту, посвященному решению проблемы кальцификации искусственных сердечных клапанов на основе бычьего перикарда. При трансплантации такого импланта в сердце человека с течением времени наблюдается повышенное осаждение кальция из крови на поверхность искусственного клапана. Это происходит в результате комплекса причин, в том числе из-за нарушение ламинарного потока крови и наличие турбулентных потоков при работе клапана. Для уменьшения процесса кальцификации и продления службы импланта, во-первых, ведется работа по оптимизации его формы и, во-вторых, используются различные составы для уменьшения адсорбции кальция на поверхности клапана. Конечно, интересными для нас является исследования по изучению конкретных составов и их адсорбции на поверхность клапана. Учитывая, что такой состав должен находиться в контакте с кровью, а так же надежно удерживаться на подвижном протезе, выделяются основные требования к такому веществу – оно должно быть биосовместимое, иметь хорошую адсорбцию на поверхность протеза из бычьего перикарда, а так же быть экономически доступным для того, чтобы затронуть как можно большее количество нуждающихся в замене сердечного клапана людей. В качестве такого вещества экспериментальной группой был выбран природный биополиэлектролит хитозан. Хитозан является труднорастворимым веществом и представляет собой мелкий порошок белого цвета. В качестве растворителя использовался раствор углекислого газа в сверхкритическом состоянии. Прежде всего это обусловлено тем, что в растворе угольной кислоты молекулы хитозана протонируются, в результате амино группы хитозана становятся положительно заряженными. Отрицательно заряженные ионы угольной кислоты  $\text{HCO}_3^-$  формируют ионные пары с положительно заряженными амино группами хитозана  $\text{NH}_3^+$



Рисунок 2.10 – Схематичное изображение вытянутой глобулы, состоящей из нескольких макромолекул хитозана.

В результате формирования подобных ионных пар частично нейтрализует заряд молекулы хитозана вдоль его цепи, что ведет к агрегации хитозановых цепей между собой. Кроме того, наличие гидрофобных групп вдоль цепи полимера и возможность молекул хитозана формировать между собой водородные связи приводит к дополнительной агрегации макромолекул. Тем не менее некоторые заряженные амино группы остаются не спаренными, таким образом оставляя макромолекулу с некоторым зарядом, что ведет к наличию электростатического отталкивания и формированию вытянутой сигароподобной формы глобулярных агрегатов в растворе угольной кислоты (Рисунок 2.10).

Образец хитозана	$M_w$ (кг/моль)	$M_n$ (кг/моль)	$M_\eta$ (кг/моль)	$l$ (нм)	$h$ (нм)	$DD$ (%)	$DD_1$ (%)
448877	1300	240	270	50	0,9	74	72
48165	2300	680	790	45	0,9	74	70
448869	210	80	80	45	0,8	84	74
417963	990	210	320	35	0,7	70	68
c3646	1400	380	320	35	0,7	67	71
419419	1300	130	150	35	0,6	70	70

Таблица 2.1 – Образцы хитозана для эксперимента и их характеристики.  $M_w$  – средневесовая молекулярная масса,  $M_n$  – среднеарифметическая молекулярная масса,  $M_\eta$  – средне вязкостная молекулярная масса, характерная длина  $l$  (нм) и высота  $h$  (нм) стержнеподобных агрегатов, измеренных при помощи атомно силовой микроскопии (АСМ). Степень деацетилирования измеренная с помощью рН титрования  $DD$  (%) и ИК спектроскопии  $DD_1$  (%).

В эксперименте использовались образцы хитозана с различной молекулярной массой и степенью деацетилирования макромолекул. Из таблицы 1 видно, что при различных молекулярных массах и степенях деацетилирования образцов хитозана длина  $l$  (нм) и высота  $h$  (нм) полученных стержнеобразных агрегатов, адсорбированных на поверхность в растворе карбоксильной кислоты, не зависит от молекулярной массы образца. Это подтверждается нашими результатами компьютерного моделирования.

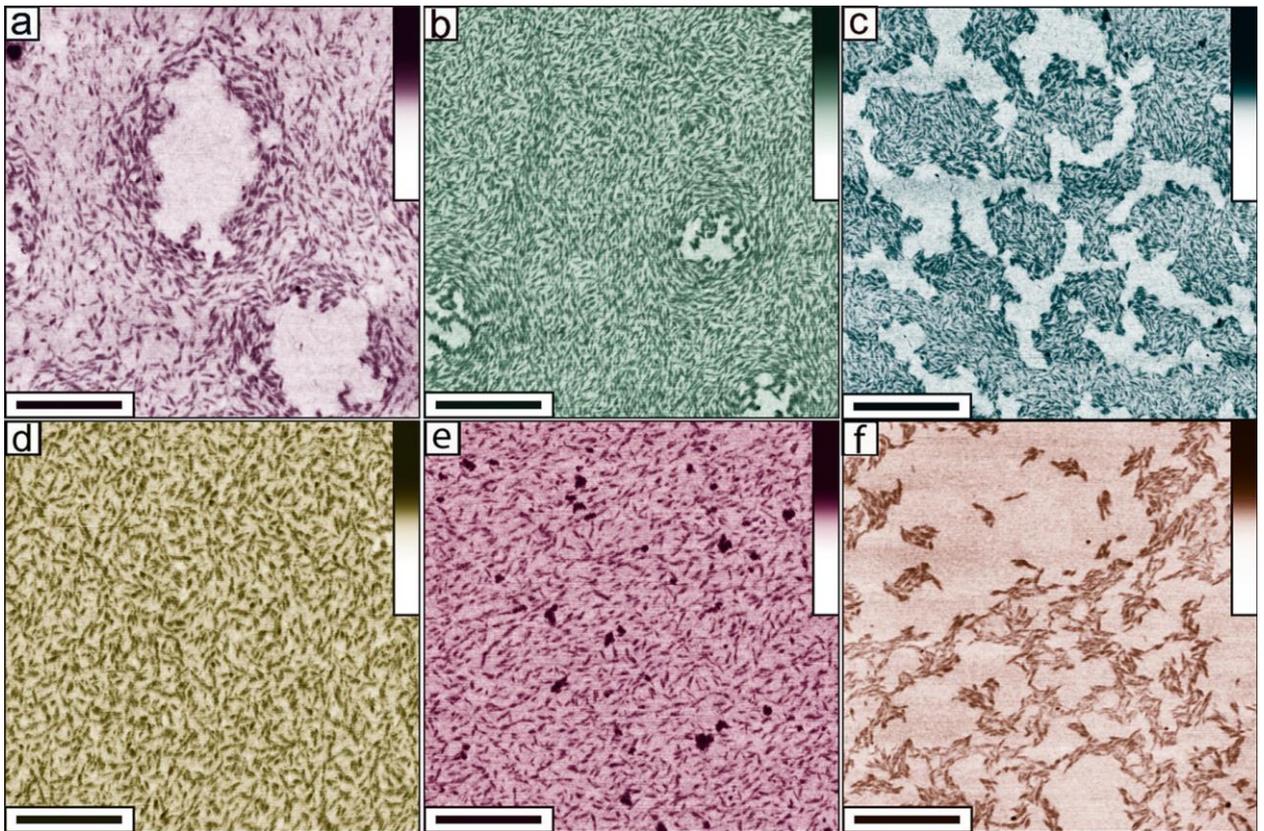


Рисунок 2.11 – Снимки наноструктур хитозана на поверхности слюды, адсорбированных из раствора угольной кислоты. Снимки различаются молекулярной массой хитозана  $M_n$  и его степенью деацетилирования  $DD$ : (a) 80 кг/моль, 84%; (b) 130 кг/моль, 70%; (c) 210 кг/моль, 70%; (d) 240 кг/моль, 74%; (e) 380 кг/моль, 67%; и (f) 680 кг/моль, 74% [105].

Такая агрегация может быть объяснена с помощью минимизации свободной энергии полиэлектролитного агрегата. Как было показано, конечная форма и размер кластеров полиэлектролитов определяются вкладами дальнедействующего кулоновского отталкивания и короткодействующего притяжения объемных взаимодействий. В случае сферических агрегатов их размер не зависит от массы полимерных цепей или их длины, а определяется лишь степенью заряженности цепей: чем больше степень заряженности полиэлектролита, тем меньше размер агрегата [106,107]. Рассмотрим сферический агрегат радиуса  $R$ , который сформирован из  $t$  гибких полимерных цепей. Размер мономерного звена  $a$ . Исключённый объем  $v \approx a^3$ . Объемная доля полимера в растворе  $\phi$  зависит от качества растворителя.  $\tilde{f}$  – доля некомпенсированных зарядов цепи, которые отвечают

за дальнедействующее кулоновское взаимодействие. Короткодействующее диполь-дипольное взаимодействие ионных групп с контрионами, водородные связывания и гидрофобные взаимодействия качественно отписываются коэффициентом поверхностного натяжения  $\gamma$ . Свободная энергия кластера из расчёта на одну полиэлектролитную цепь  $F/m$  может быть записана как сумма поверхностной и электростатической энергий [26,106–108]:

$$\frac{F}{mk_B T} = \frac{4\pi R^2 \gamma}{mk_B T} + \text{const} \frac{(e\tilde{f}Nm)^2}{\epsilon R mk_B T} = \frac{3\bar{\gamma}Na}{R\phi} + \text{const} \frac{4}{3} \pi N \phi \tilde{f}^2 \frac{l_B R^2}{v} \quad (2.6)$$

где последнее равенство получено с учетом того, что  $4\pi R^3 \phi / 3 = vmN$ . Здесь,  $k_B T$  – тепловая энергия,  $\gamma$  – безразмерных коэффициент энергии поверхностного натяжения,  $l_B$  – длина Бьеррума. Минимизация уравнения по радиусу  $R$  приводит к тому, что размер агрегата теряет зависимость от длины полимерной цепи  $N$ ,  $R \sim a(a\bar{\gamma}/l_B \tilde{f}^2 \phi^2)^{1/3}$  и напротив, зависимости агрегационного числа от  $N$ ,  $m \sim (1/N)(a\bar{\gamma}/l_B \tilde{f}^2 \phi^2)$ . Агрегация цепей в кластеры возможна при условии, если  $a\bar{\gamma} > l_B N \tilde{f}^2 \phi$ , то есть коэффициент поверхностного натяжения должен достаточно большим, а доля заряженных групп наоборот – небольшой. В противном случае мы можем получить ожерельеподобную конформацию.

Похожим образом запишем свободную энергию для сигароподобного (цилиндрического) полиэлектролитного агрегата длиной  $L$  и толщиной  $R \ll L$ :

$$\frac{F}{mk_B T} \approx \frac{2\pi RL\gamma}{mk_B T} + \text{const} \frac{(e\tilde{f}Nm)^2}{\epsilon L mk_B T} = \frac{2\bar{\gamma}Na}{R\phi} + \text{const} \pi N \phi \tilde{f}^2 \frac{l_B R^2}{v} \quad (2.7)$$

с учетом того, что  $\pi R^2 L \phi = vmN$ . Минимизируя свободную энергию по  $R$ , получим выражения для толщины цилиндрического агрегата  $R \sim a(a\bar{\gamma}/l_B \tilde{f}^2 \phi^2)^{(1/3)}$ , оно совпадает с аналогичными вычислениями для сферических агрегатов и так же не зависит от длины цепи  $N$ . Можем сделать вывод о том,

что стабилизация цилиндрических агрегата обеспечивается двумя конкурирующими вкладами – вкладом электростатического отталкивания и вкладом короткодействующего притяжения нерастворимых мономерных звеньев цепи. Контурную длину агрегатов  $L$  можно оценить при помощи поверхностной энергии концов цилиндрического агрегата. Она стремится минимизировать контакт концов полимера с растворителем, что в свою очередь ведет к образованию длинных агрегатов. Однако это не выгодно с точки зрения энтропийного вклада, так как более короткие агрегаты имеют больше степеней свободы. Для расчёта оптимальной длины цилиндрического кластера запишем малую поправку  $\delta F$ ,  $\delta F \ll F$

$$\frac{\delta F}{mk_B T} \approx \frac{4\pi R^2 \gamma}{mk_B T} + \frac{1}{m} \ln \frac{\bar{\phi}}{mNe} = \frac{4\gamma Na}{L\bar{\phi}} + \frac{Nv}{\bar{\phi}\pi R^2 L} \times \ln \frac{\bar{\phi}v}{\bar{\phi}\pi R^2 L e} \quad (2.8)$$

минимизируя по  $L$ :

$$L = \frac{\bar{\phi}v}{\bar{\phi}\pi R^2} \exp \frac{4\pi R^2 \gamma}{a^2} \quad (2.9)$$

Здесь  $\bar{\phi}$  – средняя доля полимера в разбавленном растворе,  $\bar{\phi} \ll 1$ . Можем заметить, что точно так же, как и толщина цилиндрического агрегата  $R$ , его длина  $L$  не зависит от длины цепи  $N$ . Агрегационное число в данном случае будет обратно пропорционально  $N$ :

$$m = \frac{\bar{\phi}}{N} \exp \frac{4\pi R^2 \gamma}{a^2} \quad (2.10)$$

Из уравнений (2.7) и (2.8) можно увидеть, что вклад энергии поверхностного натяжения в случае цилиндрических агрегатов ниже, чем в сферических, а электростатическая составляющая в обоих уравнениях имеют аналогичные зависимости. Поэтому можно ожидать повышения коэффициента поверхностного натяжения, что эквивалентно ухудшению качества растворителя и может привести к преобразованию сферических кластеров в

цилиндрические. Именно такое поведение полиэлектролитов мы можем видеть из результатов моделирования.

## **2.4 Выводы ко второй главе**

В данной главе методом молекулярной динамики частиц было изучено влияние степени заряженности полиэлектролитных цепей в разбавленном режиме и термодинамического качества растворителя на форму и размер агрегатов в растворе.

Показано, что в плохом растворителе, наряду с образованием макрофазного расслоения, возможно формирование кластеров конечного размера сферической и цилиндрической (червеобразной) формы. Найдены условия (доля заряженных групп в полимерной цепи и качество растворителя) формирования агрегатов и построена диаграмма состояний. Решающим фактором в формирование подобных структур является дальнедействующий характер электростатических взаимодействий.

Результаты компьютерного моделирования хорошо воспроизводят полученные экспериментальные данные на качественном уровне, а также подтверждаются теоретически.

### ГЛАВА 3. АДСОРБЦИЯ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОЙ ЦЕПИ НА ПРОТИВОПОЛОЖНО ЗАРЯЖЕННОЙ ПОВЕРХНОСТИ И ЕЕ ДЕСОРБЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ СОЛИ

#### 3.1 Метод моделирования и модель.

Для проведения исследования адсорбции полиэлектролитной цепи на противоположно заряженную поверхность использовался метод молекулярной динамики частиц. Полимерная структура описывалась при помощи модели бусин на нити. Растворитель в системе учитывался неявным образом. Все структурные единицы линейных полимерных цепей (заряженные и нейтральные мономерные звенья), контрионы и ионы низкомолекулярной соли моделировались как частицы с одинаковым радиусом  $\sigma = 1$  и массой  $m = 1$ , взаимодействующие друг с другом при помощи потенциала Леннарда-Джонса:

$$U_{LJ} = \begin{cases} 4\epsilon_{LJ} \left[ \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 - \left(\frac{\sigma}{R_c}\right)^{12} + \left(\frac{\sigma}{R_c}\right)^6 \right]; & r < R_{cut} \\ 0; & r > R_{cut} \end{cases} \quad (3.1)$$

где  $r$  – радиус вектор между двумя частицами,  $R_c$  – радиус обрезки потенциала,  $\epsilon_{LJ}$  – параметр взаимодействия частиц, который определяется в единицах  $k_b T$ , где  $k_b$  – постоянная Больцмана, а  $T$  – абсолютная температура. Радиусы обрезки взаимодействия мономеров цепей и свободных ионов (контрионы и ионы низкомолекулярной соли) были заданы как  $r_{cut} = 2.5\sigma$  и  $r_{cut}^{ions} = 2^{1/6}\sigma$  соответственно. Качество растворителя задается параметром взаимодействия частиц  $\epsilon_{LJ}$ , действующим между мономерными группами цепей. В данном исследовании было необходимо провести моделирование в условиях хорошего растворителя, где все полимерные структуры системы гидрофильны. В таком случае между всеми мономерными единицами системами преобладает отталкивание, поэтому параметр взаимодействия потенциала  $\epsilon_{LJ}$  равен  $0.01k_b T$ .

Электростатические взаимодействия между двумя моновалентными заряженными группами  $q_{ij} = \pm 1$  на расстоянии  $r_{ij}$  в системе задается при помощи потенциала Кулона:

$$U_{coul}(r_{ij}) = \frac{l_B k_b T q_i q_j}{r_{ij}} \quad (3.2)$$

где  $l_B$  – длина Бьеррума. Установленное значение длины Бьеррума в моделировании  $l_B = 7\sigma$ , что соответствует водному раствору [98,99]. Были рассмотрены как анионные, так и катионные линейные цепи одинаковой длины  $N = 100$  частиц. Доля заряженных групп в них менялась в диапазоне от 5% до 20%.

Связи между мономерами задаются потенциалом FENE (Finite Extensible Nonlinear Elastic–конечно растяжимая нелинейная пружинка) [100]:

$$U_{FENE}(r_{ij}) = -\frac{1}{2} k R_0^2 \ln \left( 1 - \frac{r_{ij}^2}{R_0^2} \right) \quad (3.3)$$

где  $k$  – жесткость пружины,  $R_0$  – величина максимального растяжения. В данной работе нами были выбраны параметры  $k = 30k_B T / \sigma^2$  и  $R_0 = 1.5\sigma = 1.5$ .

Моделирование проводилось с использованием программного обеспечения с открытым исходным кодом LAMMPS [79,101]. Расчёты велись с использованием канонического ансамбля, в котором сохраняется количество частиц и средняя энергия ( $NVT$  ансамбль). Электростатические взаимодействия между заряженными группами рассчитывались с использованием метода PPPM (particle–particle/particle–mesh) [102,103] с точностью расчета  $10^{-5}$ . Шаг интегрирования для расчёта уравнений движений  $\Delta\tau = 0.005\tau$ , где  $\tau$  является стандартным временем релаксации для потенциала Ленард-Джонса.

Результаты представляют собой моделирование двух систем. В первой рассматривается образование полиэлектролитного комплекса на основе двух

вытянутых заряженных цепей. Ячейка моделирования выбрана с периодическими граничными условиями и размером ребер  $L_x = L_y = 50$  и  $L_z = 75\sigma$ . Начальная конформация системы представляла собой систему двух вытянутых цепей, расположенных друг от друга на расстоянии  $5\sigma$ . Степень заряженности цепей одинакова и определяется параметром  $f$ , однако заряды цепей противоположны по знаку. Электронейтральность системы достигается за счет добавления контрионов.

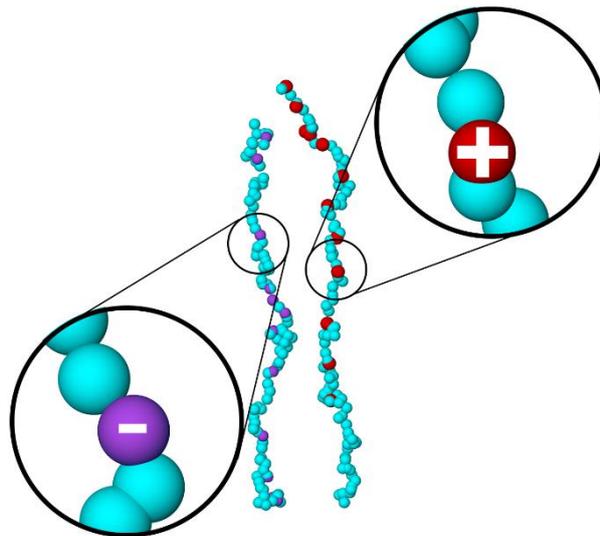


Рисунок 3.1 – Изображение стартовой конформации для моделирования образования полиэлектролитного комплекса. Бирюзовые частицы нейтральны, красные и фиолетовые частицы – заряженные.

Вторая система представляет собой заряженную поверхность – плоский двойной слой жестко фиксированных частиц одинакового радиуса (такой же, как и у частиц полимерных цепей  $\sigma = 1$ ) и полиэлектролитную цепь над поверхностью. Каждый слой представляет собой поверхность с гексагональным упорядочением частиц. Слои сдвинуты друг относительно друга по осям  $x$ ,  $y$  и  $z$  на расстояние  $0.5\sigma$  [81]. Заряженные группы на поверхности фиксированы вдоль оси  $z$ , однако могут свободно перемещаться вдоль плоскости  $xu$ . Такая модель поверхности учитывает подвижность заряженных кардиолипидов на поверхности липосом. Доля заряженных групп

задается параметром  $\nu$ , определяющим отношение площади зарядов к площади поверхности. Степень заряженности цепи определяется параметром  $f$ . Заряды цепи противоположны по знаку зарядам поверхностного слоя. Добавление соли в систему для экранирования электростатических взаимодействий осуществлялось при помощи добавления свободных заряженных частиц концентрации  $c_{salt}$ . Электронейтральность системы достигается за счет добавления контрионов. Моделирование адсорбции и десорбции полимерной цепи на поверхность производилось в ячейке с размером  $L_x = L_y = 40\sigma$  и  $L_z = 100\sigma$ , однако пространство по оси  $z$  было ограничено на расстоянии  $40\sigma$ . Это сделано для того, чтобы заряженная поверхность не оказывала влияния на заряженные цепи через периодические границы по оси  $z$ . Параметр взаимодействия между полимерными цепями, частицами поверхности и подвижными зарядами на поверхности  $\epsilon_{LJ} = 0.01k_B T$ . В таком случае адсорбция цепей на поверхность происходит только благодаря электростатическим взаимодействиям.

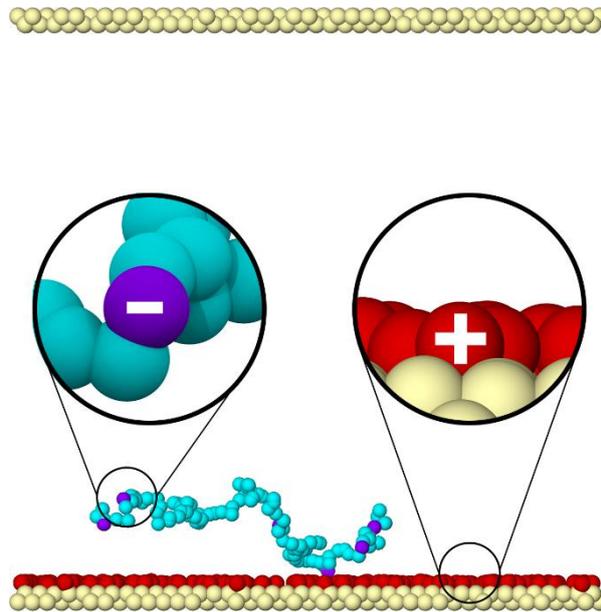


Рисунок 3.2 – Изображение стартовой конформации для моделирования адсорбции полиэлектролитной цепи на противоположно заряженную поверхность. Бирюзовые частицы цепи и желтые частицы поверхности нейтральны, красные и фиолетовые частицы – заряженные.

### 3.2 Обсуждения и результаты.

Для анализа взаимодействия между двумя противоположно заряженными цепями в присутствии ионов низкомолекулярной соли измерялось расстояние между центрами масс цепей  $\Delta R$  в зависимости от времени  $t$ . В бессолевом растворе полимерные цепи с противоположно заряженными мономерными группами образуют плотный, слабо коррелирующий комплекс при любой степени заряженности цепей ( $f = 5-20\%$ ). В этом случае расстояние между центрами масс цепей слабо меняется в зависимости от времени, а его среднее значение постоянно. Такое поведение системы означает, что мы имеем дело с «конденсированным», связанным состоянием цепей или стабильным интерполиэлектrolитным комплексом. Характерная зависимость  $\Delta R(t)$  в конденсированном состоянии показана на Рисунке 3.3, где кривые (синяя и желтая кривые) слабо меняют свое значение вокруг постоянного среднего. Аналогичное поведение  $\Delta R$  наблюдается в присутствии соли, если ее концентрация не превышает пороговых значений. Если концентрация соли будет выше порогового значения, то функция  $\Delta R(t)$  будет расти со временем, что означает увеличение межцепного расстояния, таким образом мы можем говорить о диссоциации комплекса (красная кривая Рисунок 3.3). Физическая причина такого поведения заключается в экранировании Кулоновского притяжения между зарядами мономеров цепей ионами низкомолекулярной соли (3.4), так как увеличение концентрации соли ведет к уменьшению длины Дебая (3.5) и отталкивания между цепями из-за объемных мономер-мономерных взаимодействий.

$$U_{coul}(r_{ij}) = \frac{l_B k_B T q_i q_j}{r_{ij}} \exp(-r_{ij}/\lambda_D) \quad 3.4$$

$$\lambda_D = \sqrt{1/4\pi l_B (n_+ + n_-)} \quad 3.5$$

где  $n_+$  и  $n_-$  – концентрация положительных и отрицательных частиц в системе.

Пространственное расположение цепей при достижении некой критической концентрации соли становится слабо коррелированным (практически независимое движение заряженных цепей друг относительно друга). Таким образом изменение поведение кривой  $\Delta R(t)$ , можно рассматривать как меру перехода состояния системы от связанного к диссоциированному.

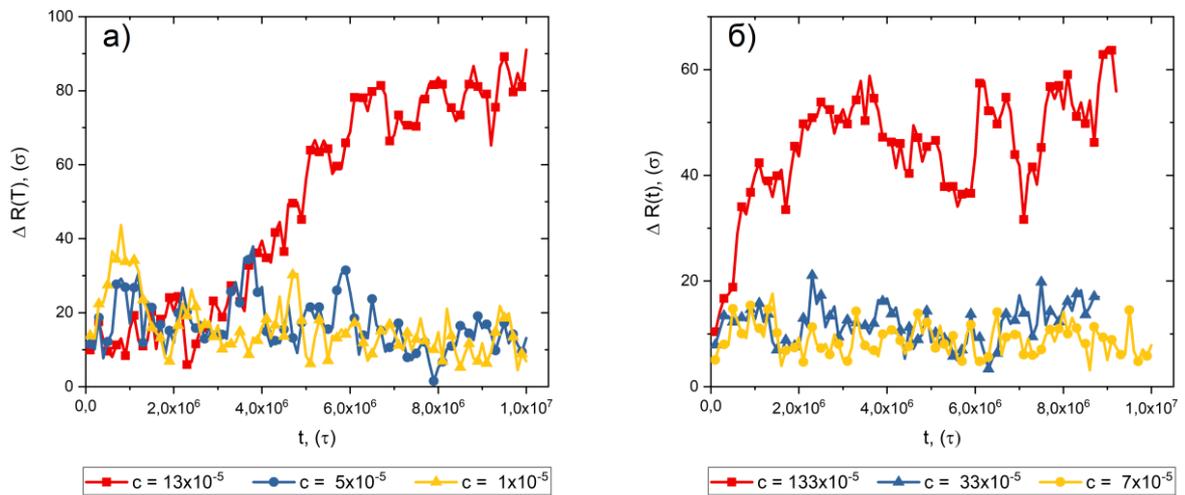


Рисунок 3.3 – Зависимость расстояния между центрами масс двух цепей  $\Delta R(t)$  от времени  $t$  при различных концентрациях соли. Доля заряженных групп на цепях (а)  $f = 5\%$  и (б)  $f = 10\%$ .

Рисунок 3.4 представляет собой диаграмму состояния двух цепей в зависимости от доли заряженных групп на цепях  $f$  и концентрации ионов низкомолекулярной соли в растворе  $c$ , которая построена на основе анализа функции  $\Delta R(t)$ . Для каждой степени заряженности цепей, повышение концентрации соли в растворе приводит к переходу от связанного состояния (голубая область Рисунок 3.4) к диссоциированному (бежевая область Рисунок 3.4). При этом, чем выше степень заряженности цепей  $f$ , тем больше концентрации соли  $c$  необходимо для диссоциации полиэлектролитного комплекса. Также можно отметить, что зависимость  $f(c)$  для точек перехода системы из связанного состояния к диссоциированному нелинейна. Например,

на Рисунке 3.4б показано, что увеличение степени заряженности цепей  $f$  от 5% до 10% ведет к более чем в 20 раз большему увеличению концентрации соли для диссоциации комплекса.

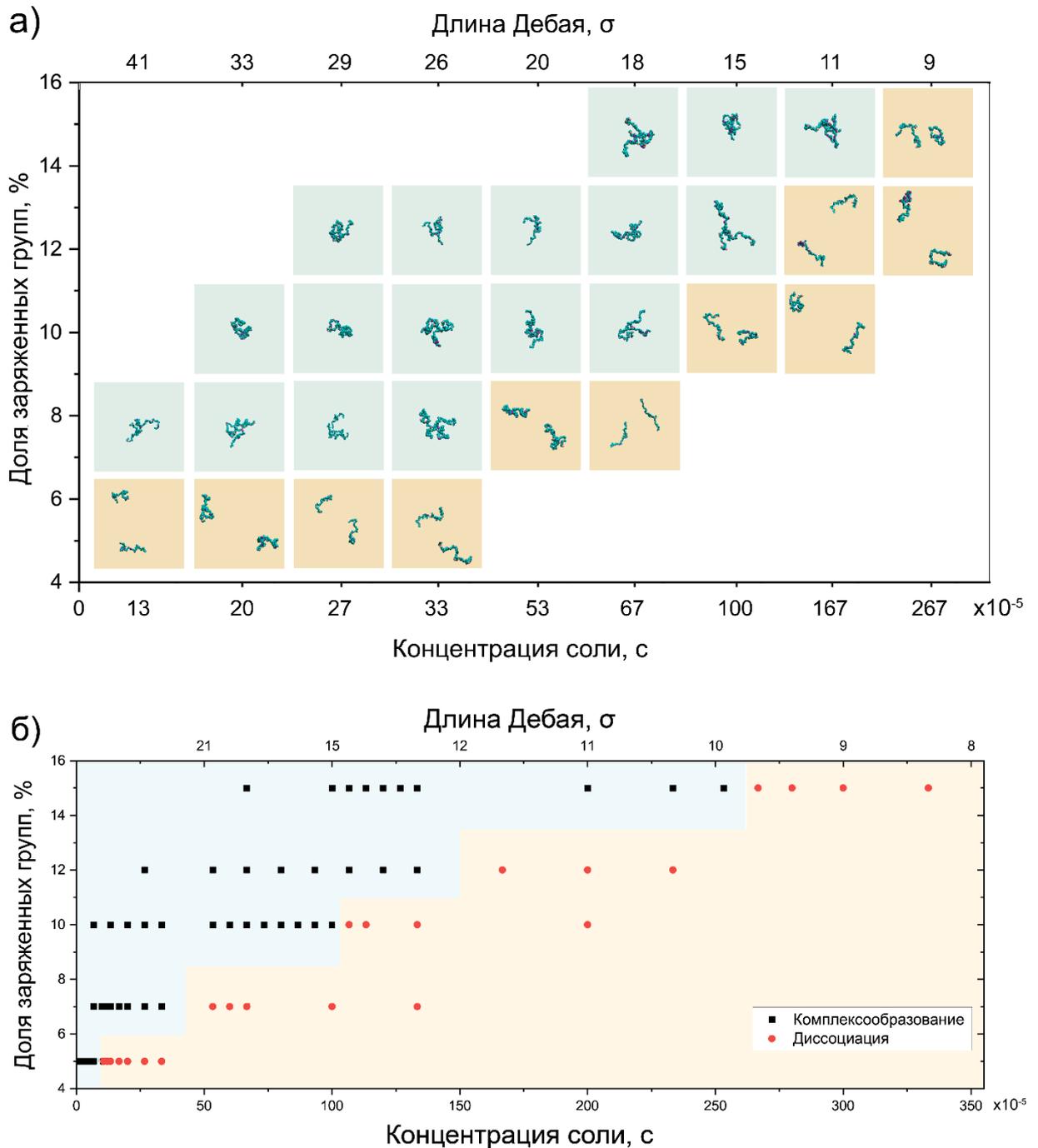


Рисунок 3.4 – Схематичная (а) и детальная (б) диаграмма состояний двух противоположно заряженных цепей в координатах степени заряженности цепей  $f$  и концентрации ионов соли  $c$ . Голубым цветом (черные квадратные точки) выделена область, в которой наблюдается комплексообразование, бежевым (красные круглые точки) показана область, где происходит диссоциация полиэлектролитного комплекса.

Электростатическая адсорбция заряженных полимерных цепей на противоположно заряженной поверхности проводилась для цепи со степенью заряженности  $f$  изменялось в диапазоне от 5% до 20%. Количественным измерением десорбции цепи с поверхности относительно концентрации ионов соли в растворе служила функция изменения расстояния центра масс цепи от поверхности по нормали  $Z(t)$  от времени  $t$  (Рисунок 3.5).

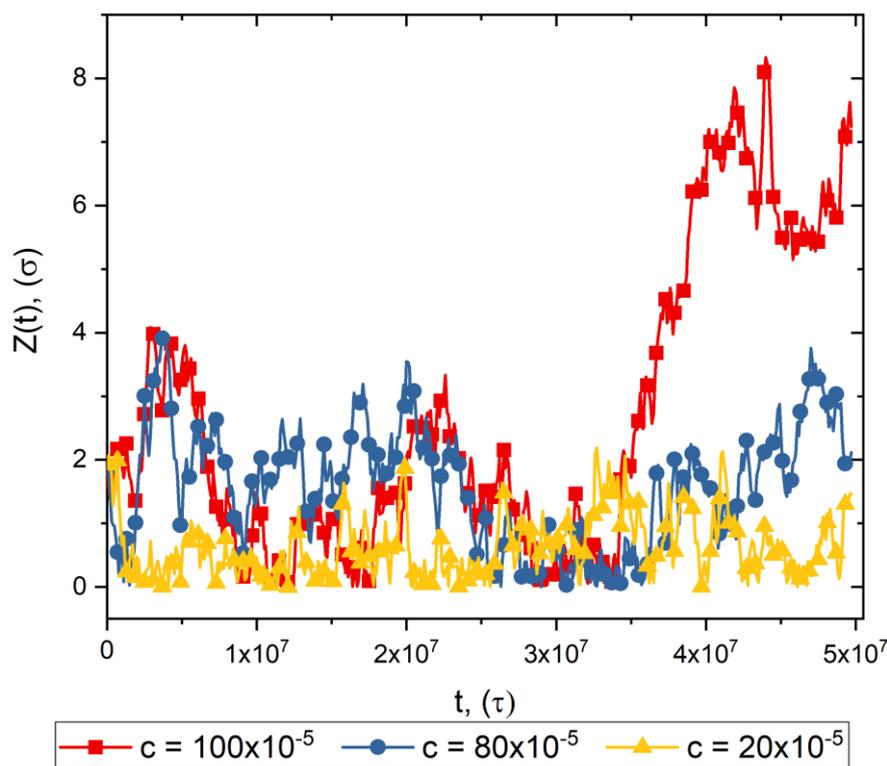


Рисунок 3.5 – Зависимость расстояния между центром масс цепи и поверхностью  $Z(t)$  от времени  $t$  для различных концентраций соли. Доля заряженных групп цепи  $f$  и поверхности  $v$  равна 5.

При слабых колебаниях кривой  $Z(t)$  около константы, мы имеем дело с адсорбцией цепи на поверхность (желтая и синяя кривые Рисунок 3.5). Рост расстояния цепи от поверхности  $Z$  с течением времени (красная кривая Рисунок 3.5) означает, что цепь десорбировалась с поверхности.

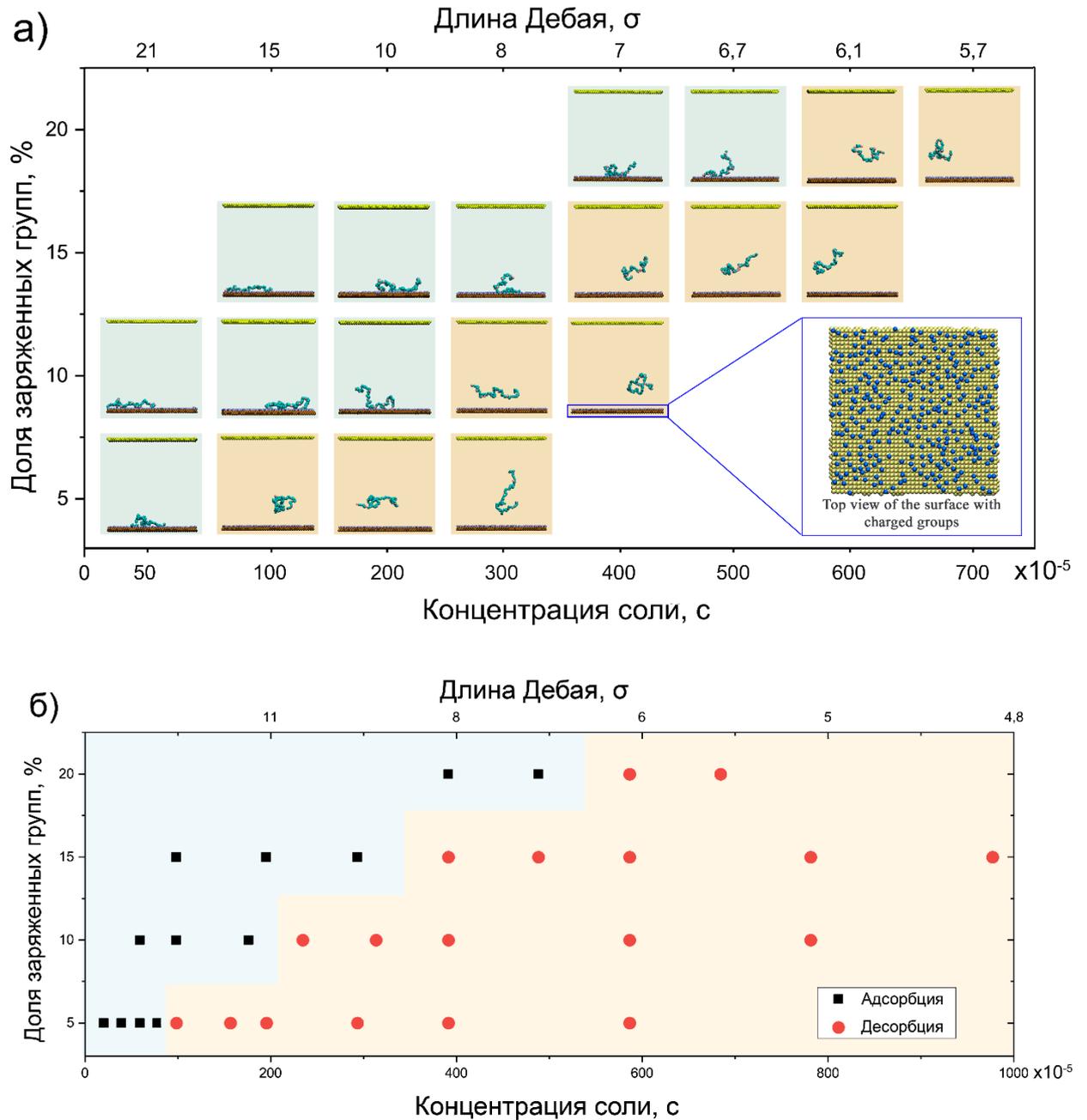


Рисунок 3.4 – Схематичная (а) и детальная (б) диаграмма состояний заряженной полимерной цепи вблизи противоположно заряженной поверхности. Доля заряженных групп цепи  $f$ , концентрация соли  $c$ . Голубым цветом (черные квадратные точки) выделена область, в которой наблюдается адсорбция цепи на поверхность, бежевым (красные круглые точки) показана область, где происходит десорбция цепи. Увеличенное изображение поверхности (а) показывает подвижные заряженные группы на поверхности (изображены синим цветом). Доля заряженных групп на поверхности  $\nu=5\%$ .

Диаграмма состояний такой системы представлена на рисунке 3.4, в зависимости от степени заряженности цепи  $f$  и концентрации соли в системе  $c$ , при постоянной степени заряженности поверхности  $\nu = 5\%$ . Так же, как и в случае с полиэлектролитным комплексом, десорбция цепи с поверхности происходит с увеличением концентрации ионов соли в системе: чем больше доля заряженных групп на цепи, тем большая концентрация соли необходима для десорбции. Тем не менее, можно обнаружить два аспекта поведения цепи вблизи поверхности. Во-первых, для десорбции цепи с поверхности требуется значительно больше концентрации соли в растворе в сравнении с диссоциацией полиэлектролитного комплекса при одинаковой доле зарядов цепей (Рисунок 3.3 и Рисунок 3.4). Этот эффект хорошо виден на рисунке 3.5, где показаны границы перехода между связанным и конденсированным состояниями для обоих систем, изображенных на одном графике. Во-вторых, при увеличении доли заряженных групп цепи в 4 раза, увеличение концентрации соли для десорбции цепи с заряженной поверхности достигается при увеличении соли в 5 раз от начальной концентрации, что существенно меньше при сопоставимых параметрах для полиэлектролитного комплекса, рисунок 3.5. Увеличение абсолютного значения концентрации соли для десорбции цепи с поверхности связано с изменением симметрии электрического поля поверхностных зарядов в сравнении с зарядами полиэлектролитного комплекса. Для того чтобы объяснить эту разницу разберем случай бессолевого раствора. Представим, что мы начинаем применять внешнюю силу к центрам масс полимерных цепей для того, чтобы преодолеть электростатическое притяжение зарядов на цепях и разрушить полиэлектролитный комплекс. При этом разведем цепи друг от друга на расстояние  $R$ , которое больше, чем размер одиночной набухшей заряженной цепи. Тогда каждая из цепей будет представлять собой точечный сферический заряд с зарядом равным суммарному заряду всех мономеров цепи  $\pm qNf$  ( $q$  элементарный заряд равный абсолютному значению заряда заряженных групп цепи). В таком случае сила электростатического притяжения между цепями

$F = -(qNf)^2/\epsilon R^2$ , здесь мы предполагаем, что все контрионы находятся вдали от цепей в разбавленном растворе. Таким образом сила электростатического притяжения между цепями пропорциональна  $\approx R^{-2}$ . В случае поверхностного распределения зарядов электрическое поле имеет постоянное значение, которое обусловлено плотностью зарядов на поверхности  $E = 4\pi Q/\epsilon S \sim qv/\epsilon\sigma^2$ , где Q и S полный заряд и площадь поверхности соответственно,  $\epsilon$  - диэлектрическая проницаемость воды. Это означает, что электростатическая сила между заряженной поверхностью и цепью не зависит от расстояния между ними  $F = -qNfE \sim -q^2Nfv/\epsilon\sigma^2$ . Поэтому можно ожидать, что для экранирования электростатической силы между поверхностью и цепью требует большей концентрации ионов соли в сравнении с системой полиэлектролитного комплекса. Более резкий рост концентрации соли при увеличении степени заряженности цепи  $f$  для диссоциации полиэлектролитного комплекса в сравнении с десорбцией заряженной цепи с заряженной поверхностью связан с фиксированным значением поверхностных зарядов  $v$ , так как в бессолевым режиме сила взаимодействия цепи с поверхностью пропорциональна  $fv$ , в то время как сила взаимодействия двух цепей пропорциональна  $f^2$ .

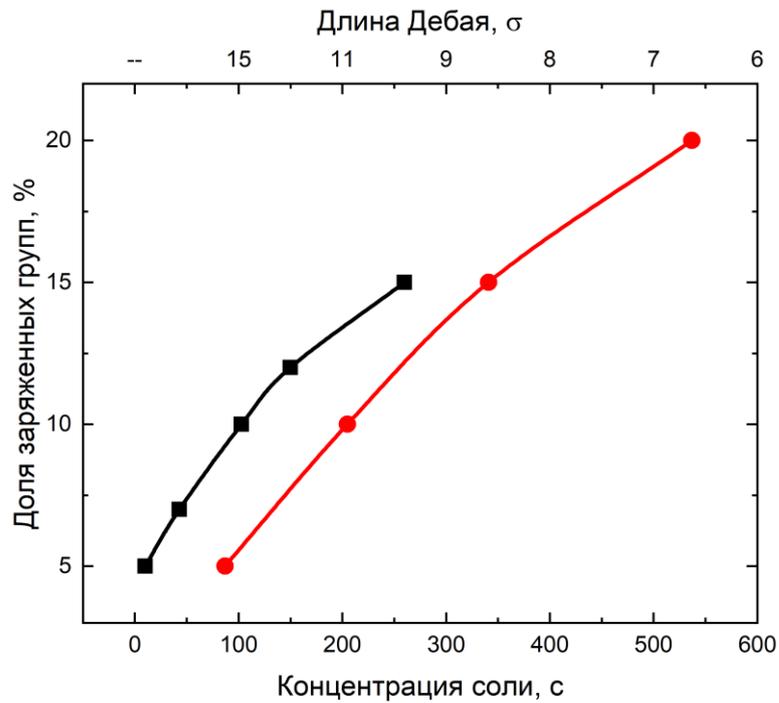


Рисунок 3.5 – Граница перехода между связанным состоянием и диссоциацией для двух противоположно заряженных цепей (черная кривая с квадратными маркерами) и заряженной цепи вблизи противоположно заряженной поверхности (красная кривая с круглыми маркерами) для различных степеней заряженности цепей  $f$  и концентрации соли  $c$ .

Результаты компьютерного моделирования хорошо коррелируют с данными, полученными экспериментальной группой проф. А. А. Ярославова (Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Россия).



Рисунок 3.6 – Схематичное изображения процесса диссоциации и комплексообразования поликатиона с противоположно заряженной поверхностью липосомы при изменении концентрации соли в растворе [109].

Методами лазерного микроэлектрофореза, динамического светорассеяния, флуоресцентной и УФ-спектроскопии была исследована адсорбция синтетического поликатиона поли-N-этил-4-винилпиридиний бромида на поверхности бислойных липидных везикул (липосом), сформированных из смеси анионного фосфатидилсерина и электронейтрального фосфатидилхолина (Рисунок 3.6). Адсорбция поликатиона сопровождалась нейтрализацией заряда липосом и их агрегацией. Последующее добавление раствора низкомолекулярной соли (NaCl) к суспензии комплекса приводило к его диссоциации на составляющие компоненты, причем с увеличением доли анионного липида в липосомальной мембране стабильность комплексов к действию соли повышалась.

<i>Поликатион</i>	<i>Степень заряженности</i>	<i>Степень полимеризации</i>	<i>Концентрация соли [NaCl] при диссоциации, 10<sup>-4</sup>М</i>
P1	96	600	0.146
P2	76	600	0.096
P3	67	600	0.079
P4	40	600	0.048

Таблица 3.1 – Характеристики используемых в эксперименте образцов поликатиона поли-N-этил-4-винилпиридиний бромида и значения концентрации соли [NaCl], при которой происходит диссоциация комплекса полианионов с заряженной липосомой [109].

Заряженные молекулы поликатиона адсорбировались за счет электростатических сил на поверхность липосомы, диаметр которой варьировался в пределах 40-60нм долей заряженных анионных липидов  $\nu = 10\%$ . Концентрация соли NaCl при которой происходит десорбция варьировалась от 0.048М до 0.146М (Таблица 3.1). Данные результаты были получены при помощи измерения интенсивности флуоресценции маркеров на поверхности липосом при добавлении соли в раствор (Рисунок 3.7). Это

означает, что увеличение степени заряженности цепи в 2.4 раза приводит к увеличению концентрации соли, необходимой для десорбции в 3 раза.

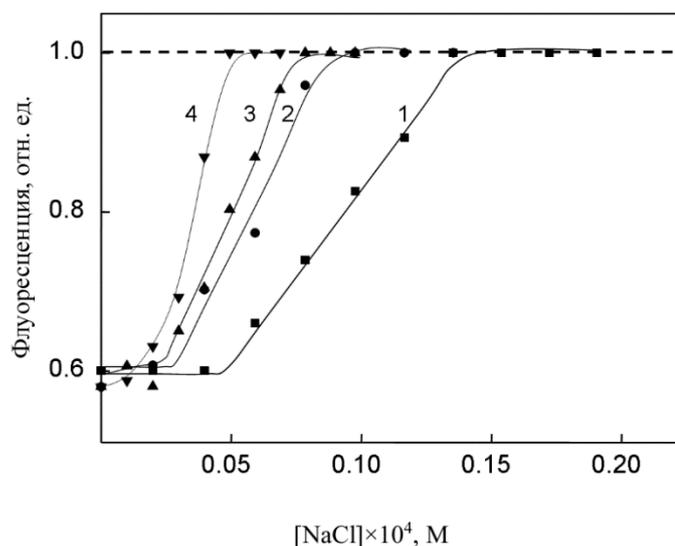


Рисунок 3.7 – Относительная интенсивность флуоресценции маркеров липосомы относительно концентрации соли NaCl в растворе для разных образцов поликатиона P1 (1), P2 (2), P3 (3) и P4 (4) [109].

Так как результаты моделирования являются качественными, для сравнения результатов с экспериментом предлагается ввести некоторую степенную функцию степени заряженности поликатиона от концентрации соли, при которой наблюдается диссоциация комплекса с липосомой и сравнить полученные степенные коэффициенты.

$$f = a \times c_{salt}^b \quad 3.6$$

Или в логарифмическом виде:

$$\ln f = \ln a + b \ln c_{salt} \quad 3.7$$

Затем построим зависимость  $\ln f$  от  $\ln c_{salt}$  для результатов компьютерного моделирования и эксперимента (Рисунок 3.8).

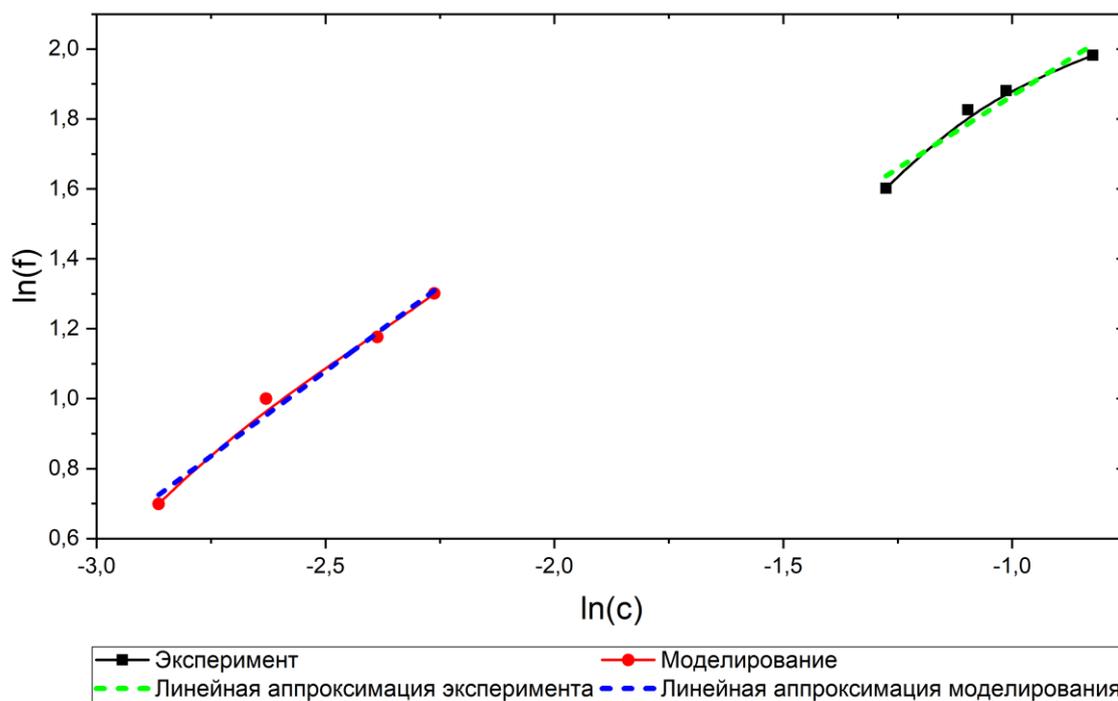


Рисунок 3.8 – График зависимости  $\ln f$  от  $\ln c_{salt}$  для результатов компьютерного моделирования и эксперимента. Красная кривая представляет результаты моделирования, синяя прерывистая кривая их линейную аппроксимацию. Черная кривая представляет результаты эксперимента, зеленая прерывистая кривая их линейную аппроксимацию.

Анализируя графики зависимости  $\ln f$  от  $\ln c_{salt}$  для результатов эксперимента и компьютерного моделирования (Рисунок 3.8), необходимо найти степенной показатель  $b$  в уравнении 3.7. Для этого мы провели линейную аппроксимацию кривых и нашли их коэффициент наклона. Для экспериментальной кривой  $b_{experimental} = 0.83$ . Для кривой, полученной методом компьютерного моделирования  $b_{simulation} = 0.97$ . Это говорит нам о том, что полученные в настоящей главе результаты при помощи компьютерного моделирования на качественном уровне хорошо повторяют экспериментальные результаты.

### Выводы по главе 3

Методом молекулярной динамики частиц был проведен сравнительный анализ диссоциации полиэлектролитного комплекса и десорбции полиэлектролитной цепи с противоположно заряженной поверхности в условиях хорошего растворителя. Полиэлектролитный комплекс представлял собой две противоположно заряженные цепи одинаковой длины и долей заряженных групп. Заряженные группы поверхности были подвижны, имитируя заряженные кардиолипиды на поверхности липосом. Было показано, что в бессолевом растворе образование полиэлектролитного комплекса и адсорбция полиэлектролитной цепи на противоположно заряженную поверхность происходит за счет электростатических взаимодействий. Добавление низкомолекулярной соли ведет к диссоциации комплекса и десорбции полимерной цепи с поверхности ввиду экранировки электростатического притяжения. Увеличение доли заряженных групп в полимере ведет к увеличению концентрации соли в растворе для диссоциации или десорбции комплексов. Более того диссоциация полиэлектролитного комплекса происходит при меньших концентрациях соли, в сравнении с десорбцией полиэлектролитной цепи с противоположно заряженной поверхности при равных долях заряженных групп на цепях. Такое поведение обусловлено разницей в симметрии электростатического поля двух систем. В случае заряженной поверхности электростатическое поле не зависит от расстояния от поверхности (является постоянной), следовательно требуется больше концентрации соли для экранировки, чем в случае диссоциации полиэлектролитного комплекса. Полученные результаты хорошо коррелируют с экспериментальными данными для адсорбции катионной цепи поли(4-винилпиридина) на поверхности липосомы с анионными кардиолипидами [109].

## ГЛАВА 4. ПОЛИАМФОЛИТНЫЕ МИКРОГЕЛИ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЗАРЯЖЕННЫМИ МОЛЕКУЛАМИ БЕЛКОВ.

### 4.1 Модель

Компьютерное моделирование производилось с использованием программного обеспечения LAMMPS. Моделирование производилось в безразмерных единицах, такие фундаментальные величины, как масса  $m$ , диаметр биды  $\sigma$ , постоянная Больцмана  $k_B$  предопределены и равны 1. Все биды в микрогеле (включая мономерные звенья, сшивки и заряженные группы), молекулы белков и контрионы в системе взаимодействуют друг по средством использования потенциала Ленард-Джонса с диаметром биды  $\sigma = 1$  и массой  $m = 1$ . Уравнения движения имеют шаг интеграции  $\Delta t = 0.005\tau$ , где  $\tau = \sigma(m/\epsilon)^{1/2}$  является стандартным временем релаксации для потенциала Ленард-Джонса. Температура в системе была задана как  $T = 1.0\epsilon$ . Расчёты проводились с использованием канонического ансамбля, в котором сохраняется количество частиц и средняя энергия ( $NVT$  ансамбль). Для расчёта электростатических взаимодействий использовался метод Эвальда с точностью расчёта  $10^{-5}$ . Полностью вытянутые субцепи микрогеля были соединены между собой узлами, которые повторяют расположение узлов идеальной кристаллической решетки алмазного кристалла. Такая конструкция представляет собой элементарную сетку, которая для создания микрогелей разного размера реплицируется в пространстве заданное количество раз. В данном исследовании итоговый микрогель состоит из  $15 \times 15 \times 15$  повторяющихся элементарных сеток, описанных выше. Таким образом мы получаем кубический микрогель. Доля сшивок в микрогеле равняется 5%, это значит, что количество бидов, составляющий субцепь равно 10. Для того, чтобы придать сферическую форму микрогелю, внутрь кубической структуры была вписана сфера, за пределами которой были удалены все биды. Таким образом в системе остается сферически микрогель с длиной сшивки 10.

Введем обозначение такого микрогеля как  $V$  (по аналогии с экспериментом поли- $N$ -винилкапролактама  $PVCL$ ). В случае моделирования микрогеля типа ядро-оболочка, в кубический микрогель вписываются две сферы. Все биды вне внешней сферы удаляются. Биды находящиеся между сфер формируют оболочку микрогеля и обозначаются  $N$  (поли- $N$ -изопропилациламид  $PNIPAm$ ). Биды внутренней сферы формируют ядро микрогеля и обозначаются  $V$ . Радиусы сфер определяются массовым соотношением бидов  $V$  и  $N$ . В результате мы имеем серию микрогелей:  $V = (3500:0)$  однородный микрогель, состоящий из 3500 бидов,  $VN = (3500:3500)$  симметричные микрогель типа ядро оболочка,  $V3N = (3500:10500)$  и  $V7N = (3500:24500)$  ассиметричные микрогели с массой оболочки большей массы ядра в три и семь раз соответственно. Обозначение перед  $N$  типом бидов показывает во сколько раз масса оболочки больше массы ядра. В данной системе микрогели являются полиамфолитными, то есть несут в себе как положительные, так и отрицательные заряды, которые включаются и выключаются в зависимости от  $pH$  раствора. При  $pH = 3$  «включаются» только катионные (имеющие положительный заряд) группы и анионные (имеющие отрицательный заряд) при  $pH = 8$ . В промежуточных состояниях, между  $pH = 3$  и  $pH = 8$ , в микрогеле присутствуют как положительные, так и отрицательно заряженные группы, их доля зависит от текущего значения  $pH$  [82,110].

Максимальная доля зарядов катионных (при  $pH = 3$ ) и анионных (при  $pH = 8$ ) групп в микрогеле составляет 10% от количества бидов в ядре и оболочке соответственно (Таблица 4.1)

	Количество нейтральных бидов		Количество заряженных бидов		Доля заряженных бидов		
	$n_V$	$n_N$	$n_+$	$n_-$	$\phi_+$	$\phi_-$	$n_+:n_-$
Микрогель							
$V^\pm$	3500	0	350	350	0.1	0.1	1:1
$V^-N^+$	3500	3500	350	350	0.1	0.1	1:1
$V^-3N^+$	3500	10500	350	1050	0.1	0.1	1:3
$V^-7N^+$	3500	24500	350	2450	0.1	0.1	1:7

Таблица 4.1 – Характеристики микрогелей

В случае полиамфолитного геля со статистическим распределением ионизирующих групп  $V^\pm$ , как катионные, так и анионные группы однородно распределены вдоль всего объёма микрогеля. Для полиамфолитных микрогелей типа ядро-оболочка  $V^-N^+$ ,  $V^-3N^+$  и  $V^-7N^+$  анионные группы распределены только в оболочке, в то время как катионные группы распределяются только в ядре. Каждая из заряженных групп имеет абсолютный заряд  $q = \pm 1$ . Электронейтральность системы достигается наличием контрионов в системе. Исследуемый белок цитохром-с имеет глобулярную конформацию. Первичные, вторичные и третичные структуры белка уже хорошо изучены, известны распределения гидрофильных и заряженных групп в структуре белка. Для моделирования такого белка предлагается взять простую модель сферического белка, повторяющего основные свойства цитохрома-с.

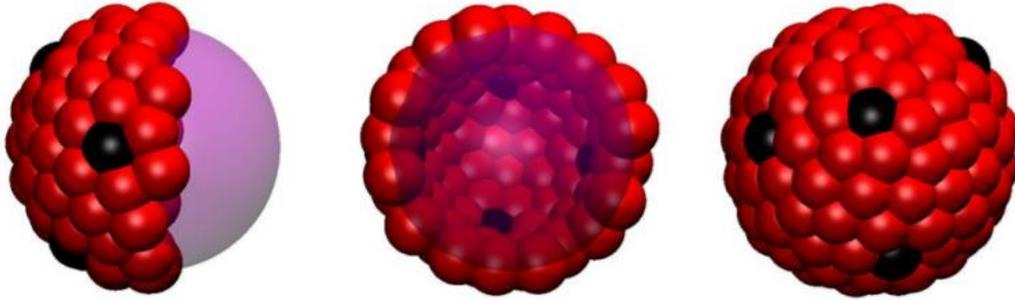


Рисунок 4.1 – Разработанная модель белка цитохрома-с в глобулярном состоянии. Черные биды соответствуют заряженным группам на поверхности белка. На рисунке представлены снимки как модели белка целиком, так и изображения внутренней части объекта.

Модель цитохрома-с (Рисунок 4.1) разработана следующим образом: каждый белок состоит из 123 бидов трех типов. 122 биды формируют оболочку белка радиуса  $2.5\sigma$ , из которых 8 бидов имеют заряд. Оставшийся центральный бид позволяет «раздуть» оболочку и придать ей необходимую жесткость. Все биды в модели взаимодействуют друг с другом при помощи потенциала Ленард-Джонса и связаны друг с другом потенциалом FENE. Каждый бид поверхности имеет 5 связей с соседними бидами, коэффициент жесткости связей  $k_0 = 20\epsilon\sigma^2$  и максимальная длина вытяжки  $R_0 = 2\sigma$ . Центральный бид белка связан со всеми бидами оболочки коэффициент жесткости этих связей  $k_0 = 30\epsilon\sigma^2$  и максимальная длина вытяжки  $R_0 = 4\sigma$ . Биды оболочки взаимодействуют между собой с параметром потенциала Ленард-Джонса  $\epsilon_1 = 0.01\epsilon$ ,  $r_{min} = 1\sigma$ . Взаимодействие между центральным бидом и бидами оболочки задается как  $\epsilon_2 = 0.01\epsilon$ ,  $r_{min} = 4\sigma$ . Такой выбор обусловлен тем, чтобы задать жесткую, недеформируемую сферическую частицу. Частицы белка не агрегируют между собой, свободно перемещаясь внутри микрогеля. В рамках такой модели мы получаем сферические частицы белка с заданным рисунком заряда на поверхности. Модель имеет ряд преимуществ перед однородной частицей, полностью состоящей из

одинаковых бидов диаметром  $1\sigma$ , так как наличие внутренней структуры белка, которая никак не оказывает влияние на систему, так как рассматриваемый белок находится в глобулярном состоянии, влечет за собой большее количество частиц в модели и ведет к замедлению процесса моделирования.

Взаимодействия между любой парой бидов в системе было описано через потенциал Ленард-Джонса. В качестве параметров взаимодействия применялись  $\epsilon_V$ ,  $\epsilon_N$  и  $\epsilon_{VN} = (\epsilon_V + \epsilon_N)/2$ , описывающие взаимодействие бидов внутри ядра ( $\epsilon_V$ ), оболочки ( $\epsilon_N$ ) и на границе ядра и оболочки ( $\epsilon_{VN}$ )

В данном исследовании мы ограничились моделированием системы в условиях термодинамически хорошего растворителя. В таком случае параметры взаимодействия частиц микрогеля равны  $\epsilon_V = \epsilon_N = \epsilon_{VN} = 0.01\epsilon$ ,  $r_{min} = 0.01\epsilon$ . Основываясь на результатах эксперимента, мы считаем, что в случае отсутствия зарядов в системе между ядром микрогеля и частицами белка будет присутствовать небольшое отталкивание  $\epsilon_{V-cyt} = 0.1\epsilon$ ,  $r_{min} = 1$ . Согласно эксперименту, часть белков задерживается в оболочке нейтрального микрогеля, это говорит нам о том, что существует небольшое притяжение между бидами оболочки и бидами частицы белка. Для моделирования этого эффекта выберем три параметра притяжения белка к оболочке  $\epsilon_{N-cyt} = [0.1; 0.3; 0.5]\epsilon$ ,  $r_{min} = 1$ . При  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1\epsilon$  захват белка микрогелем происходит за счет электростатики. Полное число частиц белка в ящике моделирования ( $150\sigma$ ) равно 150. Полный заряд частиц цитохрома-с  $Q_{tot} = 150 \times (+8) = +1200$ , гораздо больше, чем заряд ядра микрогеля ( $Q_{core} = -350$ ). Такой дисбаланс был выбран намеренно для того, чтобы точно убедиться, что при захвате частиц, в ядро войдет максимально возможное количество белков. В результате чего, после захвата белков ядром, часть из них остается несвязанными и свободно движется в растворителе. Моделирование проводилось в несколько этапов. На первом этапе белки цитохрома-с были размещены вокруг микрогеля, такое размещение не несет

за собой никакой информации о самом процессе поглощения белков ядром, однако существенно оптимизирует время проведения моделирования. В результате моделирования, ядро насыщается белками и процесс захвата прекращается. Несвязанные с ядром белки удаляются из раствора. После чего наступал второй этап моделирования – изучение механизма высвобождения белков при изменении кислотности раствора. Для этого рН раствора изменяется с 8 до 6 и 3, затем происходил расчет количества частиц белка, которые вышли из микрогеля в раствор и тех, которые остались внутри ядра.

#### **4.2 Свойства полиамфолитных микрогелей**

Перед тем как обсуждать результаты по захвату и высвобождению частиц белка цитохрома-с микрогелями, рассмотрим результаты поведения полиамфолитных микрогелей в условия термодинамически хорошего растворителя при изменении кислотности среды. Полиамфолитный микрогель находится в набухшем состоянии как при больших значениях рН, так и при маленьких, так как в обоих случаях в микрогеле «активируются» заряженные группы. Несмотря на то, что заряды самих групп, так же, как и заряды контрионов, противоположны, набухание микрогеля обеспечивается за счет электростатического отталкивания одноименно заряженных групп, находящихся вдоль субцепей микрогеля. Стоит отметить существенных вклад при изменении размеров микрогеля осмотическое давление, которое создается за счет наличия контрионов внутри микрогеля. При промежуточных значения рН, когда «активируются» как катионные, так и анионные заряженные группы, размеры микрогеля уменьшаются. Такое поведение обусловлено уменьшением вклада электростатического отталкивания заряженных групп, расположенных вдоль субцепей микрогеля, так как в таком случае присутствуют как положительно, так и отрицательно заряженные мономеры микрогеля. Как результат – размер микрогеля уменьшается, вместе с тем уменьшается и осмотическое давление контрионов. Значение кислотности раствора, при котором наблюдается минимальный размер микрогеля,

назваться изоэлектрической точкой. В случае симметричной доли распределения катионных и анионных групп в микрогеле кривая набухания полиамфолитного микрогеля в зависимости от кислотности раствора будет иметь V-образную форму [111] Если рассматривать аналогичное поведение микрогеля типа ядро-оболочка  $V^-N^+$ , то при изменении pH будет наблюдаться явная асимметрия кривой относительно изоэлектрической точки. Асимметрия будет тем больше, чем больше отношения массы оболочки к массе ядра. Это обусловлено прежде всего тем, что массовая доля зарядов рассматриваемых композиций микрогеля в оболочке больше, чем в ядре, следовательно при «активации» заряда на оболочке мы получаем больший электростатический вклад. Особенной чертой полиамфолитных микрогелей является то, что при промежуточных значениях pH наблюдается формирование электростатических комплексов противоположно заряженных мономерных групп в сетке микрогеля. В случае микрогелей типа ядро-оболочка прослеживается уплотнение и взаимопроникновение оболочки в область ядра микрогеля.

### 4.3 Захват белков микрогелями

Для того, чтобы понять природу захвата частиц белка цитохрома-с микрогелями, сперва было проведено моделирование нейтральных микрогелей в растворе частиц белка цитохрома-с. Все нейтральные микрогели  $VN, V3N$  и  $V7N$  при  $\epsilon V = \epsilon N = 0.01\epsilon$  и  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1$  не адсорбировали частицы белка. В то время как при аналогичных внешних параметрах, но в случае полиамфолитных микрогелей  $V^-N^+, V^-3N^+$  и  $V^-7N^+$  при pH = 8, наблюдался захват частиц белка микрогелями (Таблица 4.2)

	Количество цитохрома- <i>c</i> в ядре			Общее количество цитохрома- <i>c</i> в геле		
	$\epsilon_{N-cyt}$			$\epsilon_{N-cyt}$		
Микрогель	0.1	0.3	0.5	0.1	0.3	0.5
$V^{\pm}$	-	-	-	$43 \pm 1$	-	-
$V^{-}N^{+}$	$32 \pm 2$	$21 \pm 2$	$17 \pm 3$	$43 \pm 1$	$52 \pm 1$	$52 \pm 1$
$V^{-}3N^{+}$	$33 \pm 2$	$18 \pm 1$	0	$42 \pm 1$	$66 \pm 1$	$70 \pm 0$
$V^{-}7N^{+}$	$34 \pm 2$	$20 \pm 1$	0	$40 \pm 1$	$75 \pm 1$	$82 \pm 0$

Таблица 4.2 – Количество молекул белка цитохрома-*c* захваченного микрогелями различной композиции в зависимости от параметра  $\epsilon_{N-cyt}$

Таким образом, можем дать объяснение захвату молекул белка цитохрома-*c* полиамфолитными гелями, которое обусловлено электростатическим притяжением между противоположно заряженными группами ядра микрогеля и заряда на поверхности белка. Принимая во внимание, что ядро микрогеля имеет 350 заряженных групп, то для его нейтрализации теоретически нужно  $350/8 \approx 43$  частицы белка. В случае композиции микрогеля  $V^{\pm}$  при  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1\epsilon$  (Таблица 4.2) достигается максимальная загрузка микрогеля цитохромом-*c* равная 43 молекулам. Это означает, полный заряд анионных групп микрогеля полностью нейтрализовался за счет катионных групп на поверхности молекул белка цитохрома-*c*. Захват белков сопровождается небольшим уменьшением размера микрогеля (Рисунок 4.2). Это связано с экранировкой свободных зарядов микрогеля зарядами захваченных молекул белка.

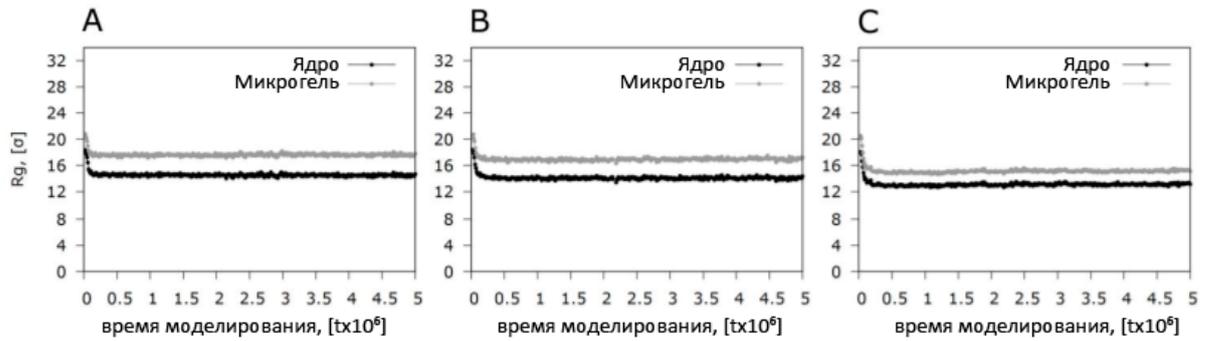


Рисунок 4.2 – Кривые радиуса гирации микрогеля (серая кривая) и ядра (черная кривая) композиции ядро-оболочка  $V^+N^-$  относительно времени проведения моделирования при  $pH=8$ . А)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1\epsilon$  небольшое отталкивание белка от оболочки В)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.3\epsilon$  небольшое притяжение белка к оболочке С)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.5\epsilon$  сильное притяжение белка к оболочке.

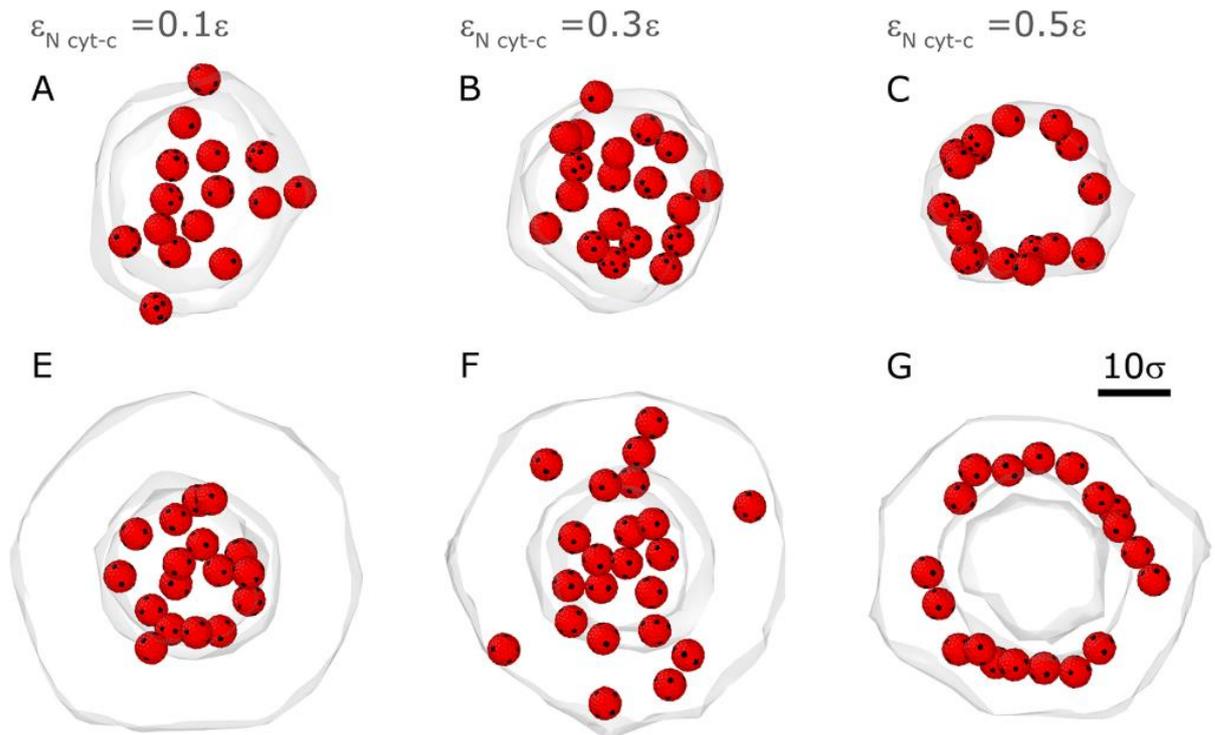


Рисунок 4.3 – Результаты компьютерного моделирования для микрогелей типа ядро-оболочка с композицией  $V^+N^-$  (А-С) и  $V^+7N^-$  (Е-Г) при  $pH = 8$ . В зависимости от коэффициента взаимодействия оболочки и ядра  $\epsilon_{N-cyt}$ : (А, Е)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1\epsilon$  небольшое отталкивание белка от оболочки (В, F)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.3\epsilon$  небольшое притяжение белка к оболочке (С ,G)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.5\epsilon$  сильное притяжение белка к оболочке. Границы ядра и оболочки микрогели выделены серым цветом.

В случае микрогеля с однородным распределением заряженных групп, белки распространяются равномерно вдоль всего объема полимерной сетки, в то время как в микрогеле типа ядро-оболочка, белки при захвате устремляются к заряженному ядру, либо располагаются в непосредственной близости к нему (Рисунок 4.3).

Увеличение размера оболочки микрогеля ведет к уменьшению числа связанных с ядром белков (Таблица 4.2, Рисунок 4.3[B1, C1]) из-за наличия стерического барьера, создаваемого оболочкой. При среднем ( $\epsilon_{N-cyt} = 0.3\epsilon$ ) и сильном ( $\epsilon_{N-cyt} = 0.5\epsilon$ ) притяжении между белком и оболочкой микрогеля абсолютное количество связанных белков в микрогеле увеличивается, но их локализация зависит от параметра  $\epsilon_{N-cyt}$  и композиции микрогеля (Рисунок 4.3). При  $\epsilon_{N-cyt} = 0.3\epsilon$  молекулы цитохрома-*c* локализуются как в ядре микрогеля, так и в его оболочке (Таблица 4.2, Рисунок 4.3F). Если взять параметр  $\epsilon_{N-cyt} = 0.5\epsilon$ , то в таком случае все частицы белка будут локализованы в оболочке, не достигая при этом ядра (Рисунок 4.3[C, G]). Для дальнейшего выполнения исследования остановимся на параметре  $\epsilon_{N-cyt} = 0.3\epsilon$ , так как результаты, полученные при захвате частиц цитохрома-*c* для этого случая, хорошо коррелируют с экспериментальными данными.

В случае среднего гидрофобного взаимодействия между белком и оболочкой микрогеля  $\epsilon_{N-cyt} = 0.3\epsilon$  большинство молекул цитохрома-*c* сосредотачивается в оболочке (Рисунок 4.3). При изменении в таком случае pH раствора с 8 до 6 или 3 наблюдается значительный выход молекул белка из микрогеля (Рисунок 4.5 A2, B2 и C2), как в случае с однородным распределением заряженных групп в микрогеле. При значении  $\epsilon_{N-cyt} = 0.5\epsilon$  объемные взаимодействия между оболочкой и белком настолько велики, что электростатический вклад не способен вытолкнуть захваченные белки в раствор.

#### 4.4 Высвобождение белка из микрогеля.

При понижении кислотности раствора в системе полиамфолитный гель меняет суммарный заряд на противоположный. В нашем случае «деактивируется» анионные группы микрогеля и «активируются» катионные группы. Так как заряженные группы белка цитохрома-с имеют положительный заряд, то при «активации» катионных групп микрогеля резко возрастает электростатическое отталкивание между зарядами рассматриваемых объектов. Понижение кислотности в растворе производится после того, как микрогели совершили захват частиц белка. В случае микрогеля с равномерным распределением заряженных групп, такое переключение Ph ведет к высвобождению захваченных белков в раствор (Рисунок 4.4). В случае, когда рН раствора соответствует изоэлектрической точке  $pI$  для данного микрогеля, все 44 белка высвобождаются из микрогеля, при последующем понижении рН до 3, мы видим, что так же, как и в предыдущем случае все 44 белка высвободились из микрогеля благодаря сильному отталкиванию зарядов белка и зарядов микрогеля.

Наличие катионных групп изменяет электрические поля внутри микрогеля, результирующая сила, воздействующая на заряды белка в любой точке микрогеля с равномерным распределением зарядов выталкивает частицу белка наружу. Таким образом доказано, что в полиамфолитном микрогеле с равномерным распределением заряженных групп высвобождение белка цитохрома-с происходит за счет изменения уровня кислотности среды.

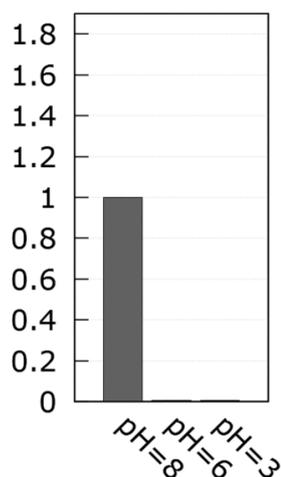


Рисунок 4.4 – Относительное количество молекул цитохрома-*c* в микрогелях с равномерным распределением заряженных групп  $V^{\pm}$  при различном значении рН.

Аналогичным образом было изучено высвобождение захваченного белка из микрогелей с распределением заряженных групп по типу ядро-оболочка. В случае измерения кислотности среды в меньшую сторону, заряженное анионное ядро «деактивируется», в то время как катионные группы оболочки «активируются». Не будем забывать о том, что белки и оболочка микрогеля взаимодействуют друг с другом по средством притяжения.

Результаты моделирования микрогелей типа ядро-оболочка с композицией  $V^+N^-$ ,  $V^+3N^-$  и  $V^+7N^-$  представлены на рисунке 4.5. Рассмотрим случай слабого отталкивания между оболочкой и белком  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1\epsilon$  (Рисунок 4.5[A1, B1, C1]). Как было упомянуто выше, после захвата частиц белка при  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1\epsilon$ , молекулы цитохрома-*c* локализовались в области ядра микрогеля. Изменение рН до 6, привело к уменьшению заряда ядра и появлению противоположно заряженных групп в оболочке. В результате, ослабления электростатического притяжения со стороны ядра в микрогеле с композицией  $V^+N^-$ , более чем 80% частиц белка высвободились из микрогеля. Остальная часть частиц осталась в ядре. Аналогичным образом ведут себя системы с более толстой оболочкой. Однако при повышении

относительной массы оболочки количество удерживающихся частиц внутри ядра так же увеличивается, и этот эффект не может быть объяснён лишь стерическим взаимодействием между оболочкой и белками.

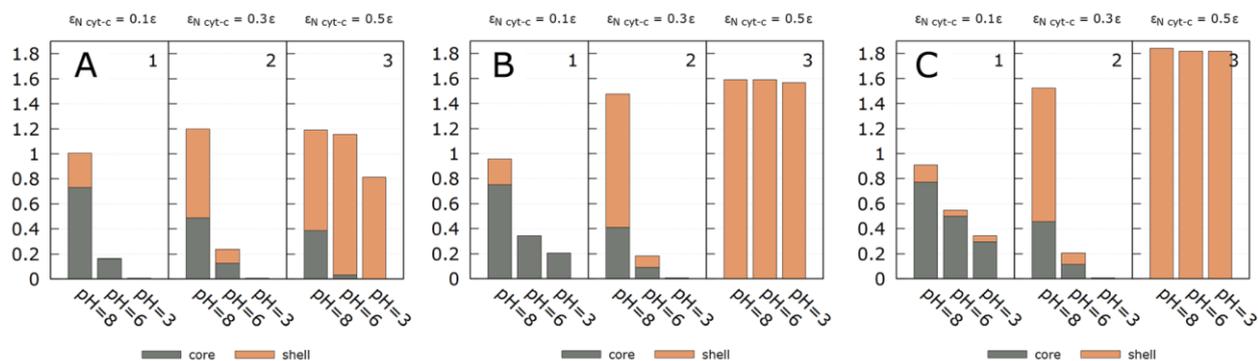


Рисунок 4.5 – Относительное количество молекул цитохрома-с в микрогелях типа ядро-оболочка с композицией  $V^+N^-$  (А),  $V^+3N^-$  (В),  $V^+7N^-$  (С) при различном значении рН. Номер 1, 2 и 3 соответствуют разным коэффициентам взаимодействия оболочки и ядра  $\epsilon_{N-cyt}$ : (1)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1\epsilon$  небольшое отталкивание белка от оболочки, (2)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.3\epsilon$  небольшое притяжение белка к оболочке, (3)  $\epsilon_{N-cyt} = 0.5\epsilon$  сильное притяжение белка к оболочке.

При рН = 3 все заряды анионных групп микрогеля «деактивируются», а катионные, напротив - «активируются». Напомним, что заряженные группы белка и катионные группы микрогеля имеют один знак. При распределении ионизирующих групп в микрогеле по типу ядро-оболочка, при рН = 3, ядро микрогеля полностью нейтрализуется, в то время как оболочка будет заряжена. Рассмотрим все композиции микрогеля типа ядро-оболочка на предмет высвобождения ранее захваченных молекул белка цитохрома-с. В случае микрогеля с композицией  $V^+N^-$  все захваченные частицы белка вышли во внешнюю среду благодаря отталкиванию со стороны оболочки микрогеля. Для  $V^+3N^-$  и  $V^+7N^-$  микрогелей 21% и 32% белков соответственно остались внутри ядра. Такой эффект был назван «левитацией», так как при первом рассмотрении частицы белка будто «плавают» и удерживаются в ядре микрогеля без каких-либо физических причин (увеличенная часть Рисунок 4.6).

Несмотря на то, что белки находятся в достаточно ограниченном пространстве, они не агрегируют ни с друг другом, ни с оболочкой. Ко всему прочему заряды оболочки оказывают весьма сильное взаимодействие на белки внутри ядра. Тогда возникает вопрос – благодаря чему частицы белка удерживаются внутри ядра микрогеля. Если представить, что оболочка микрогеля представляет собой сплошную заряженную поверхность, то можно утверждать, что оболочка не в состоянии удержать частицы белка, так как потенциальный профиль распределения электростатического поля будет однороден внутри оболочки и спадать вне ее. Таким образом, если положительно заряженные частицы будут находится в поле такого потенциала, то единственным результатом будет выход заряженных частиц из оболочки на бесконечность, так как двигаясь до бесконечности частицы будут стремиться уменьшить свободную энергию, так как движение осуществляется в сторону более низкого электростатического потенциала. Однако в реальности, распределение зарядов на оболочке не является сплошным и равномерным, напротив, заряды на оболочке микрогеля распределены дискретным образом и не могут быть аппроксимированы «размазыванием» однородного заряда вдоль всей оболочки. Тогда, при построении профиля электростатического поля точечных зарядов, распределенных по кругу (поперечное сечение сферы), поле внутри полости не будет равняться нулю (Рисунок 4.6В).

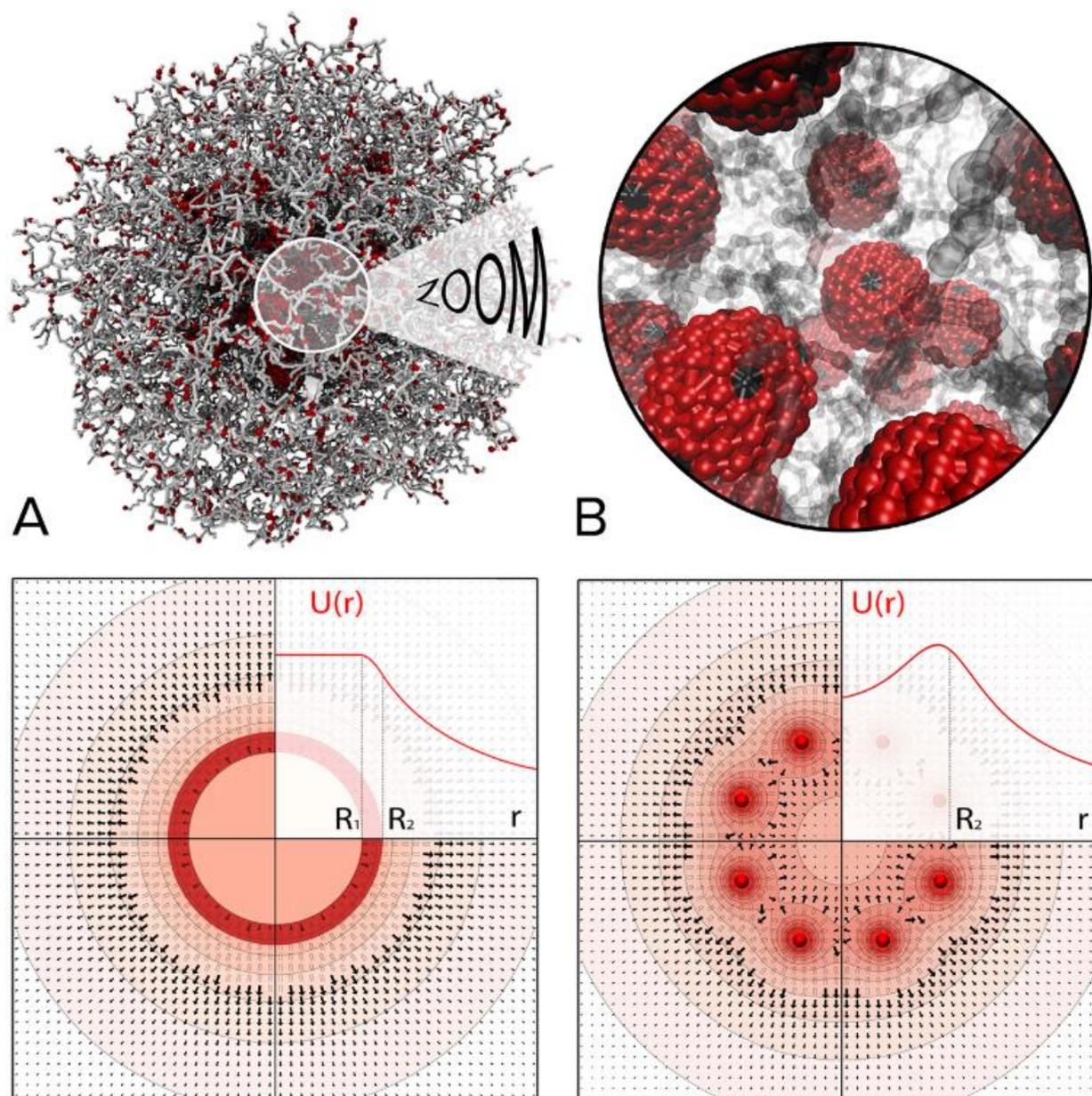
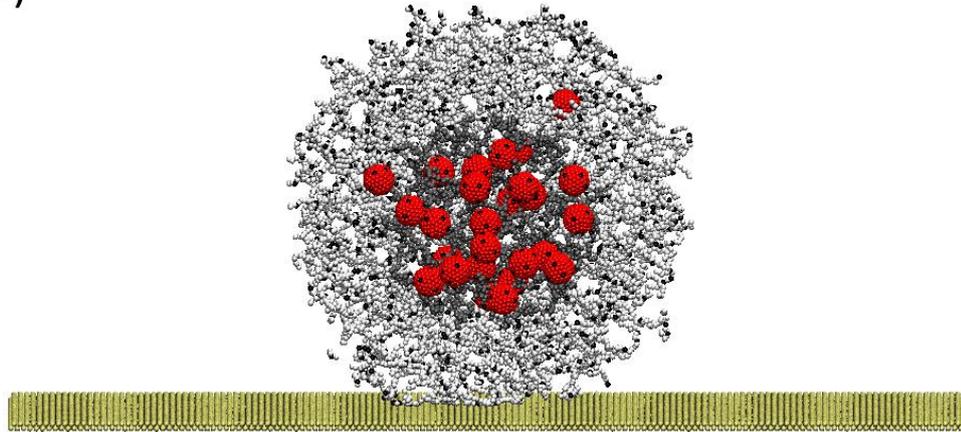


Рисунок 4.6 – Верхняя часть – микрогель  $V^+3N^-$  с захваченными молекулами белка цитохрома-*c* при  $pH = 3$  (нейтральное ядро, оболочка с тем же зарядом, что и заряды белка). Случай слабого гидрофобного взаимодействия между белками и оболочкой микрогеля  $\epsilon_{N-cyt} = 0.1\epsilon$ . Увеличенная область показывает эффект «левитации» частицы белка в ядре. Нижняя часть показывает эквипотенциальные кривые (А) однородно заряженной сферы радиуса  $R_2$  и (В) дискретно распределенных зарядов вдоль сферы радиуса  $R_2$ . Значение потенциала соответствует насыщенности цвета – чем ярче цвет, тем выше потенциал. Стрелки отображают направление и интенсивность электрического поля. Дополнительно показаны графики зависимости потенциала от радиуса  $U(r)$ .

Потенциал приобретает максимум вблизи расположения зарядов и далее спадает. Если мы рассмотрим график потенциала, то увидим наличие двух минимумов, локального при  $r = 0$  и абсолютный минимум при  $r = \infty$ . Эти два минимума разделены потенциальным барьером, высота которого зависит от плотности точечных зарядов, то есть чем выше плотность зарядов, тем выше барьер. Тогда, если поместить заряженную частицу в центр такого потенциала, то она сможет достичь глобального минимума (при  $r = \infty$ ), только преодолев потенциальный барьер, в противном случае такая заряженная частица займет положение локального минимума (при  $r = 0$ ). Возвращаясь к характеристикам микрогелей, обратим внимание на плотность зарядов в оболочке при различных композициях микрогелей. В нашем случае при  $pH = 3$ , общее количество зарядов в оболочке будет равным:  $Q_{shell}(V^-N^+) = +350$ ,  $Q_{shell}(V^-3N^+) = +1050$  и  $Q_{shell}(V^-7N^+) = +2450$ . Из этого следует, что физической причиной захвата молекул белка цитохрома-с микрогелями в случае микрогелей ядро-оболочка с  $V^-3N^+$  и  $V^-7N^+$  композициями является присутствие большого электростатического потенциального барьера, создаваемого дискретными зарядами, расположенными вдоль всей оболочки. В то же время для композиции  $V^-N^+$  количество зарядов в оболочке оказывается недостаточно большим, чтобы создать удерживающий молекулы белка потенциальный барьер. Как выяснилось, что размер и форма загружаемых внутрь таких микрогелей объектов играет роль, так как при аналогичном исследовании захвата полиэлектролитных цепей, все захваченные полимерные цепи при смене режима кислотности выходили из микрогеля. Это может объясняться тем, что энтропия цепей имеет более высокий порядок, нежели энтропия молекул белка. Это приводит к локальным перераспределениям заряда в оболочке микрогеля, что способствует проникновению цепей через заряженную пористую оболочку [112]. Также было показано, что нарушение сферической симметрии распределения зарядов в оболочке приводит к высвобождению молекул белка из микрогеля. При адсорбции микрогеля типа ядро-оболочка с распределением  $V^-7N^+$  и

загруженными внутрь ядра микрогеля молекул белка, сильная долгодействующая деформация приводила к нарушению симметричного распределения зарядов в оболочке и снижению сдерживающего цитохром-*c* в ядре электростатического потенциального барьера, что в свою очередь провоцировало выход частиц в раствор.

а)



б)

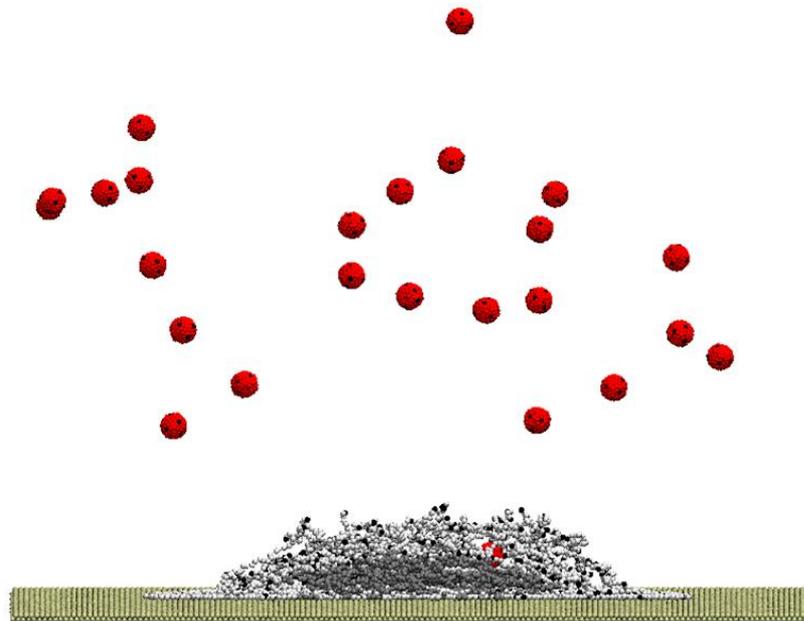


Рисунок 4.6 – Адсорбции микрогеля типа ядро-оболочка с массовым распределением  $V^{-7}N^{+}$  и загруженными внутрь ядра микрогеля молекул белка. а) стартовая конформация адсорбции микрогеля на поверхность. б) результат моделирования спустя  $5 \times 10^6$  шагов.

## Выводы по главе 4

Методами компьютерного моделирования было показано, что полиамфолитные микрогели являются эффективными коллоидными контейнерами для захвата и высвобождения белков. В качестве белка использовалась модель белка цитохрома-*c*. Был продемонстрирован эффект влияния распределения ионизирующих групп в полиамфолитном микрогеле (случайное распределение и распределение по типу ядро-оболочка) на взаимодействие такого микрогеля с молекулами белка от состояния их захвата или «левитации» до высвобождения с изменяемой скоростью диффузии. Полиамфолитные микрогели демонстрируют зависимость степени набухания от значения кислотности  $pH$  растворителя и изменяют свой заряд с положительного (низкий  $pH$ ) на отрицательный (высокий  $pH$ ). Захват частиц был продемонстрирован для диапазона кислотности  $pH = 3, 6$  и  $8$ . Для микрогелей со случайным распределением ионизирующих групп высвобождение цитохрома-*c* происходило при значениях  $pH = 3$  и  $pH = 6$ . Для полиамфолитного микрогеля со структурой ядро-оболочка ионизирующие группы расположены так, что ядро имеет отрицательный заряд, в то время как оболочка заряжена положительно. Было показано, что положительно заряженная оболочка микрогеля может выступать в качестве потенциального барьера для положительно заряженных молекул белка, находящихся внутри ядра. Частицы цитохрома-*c*, которые задерживаются оболочкой при их захвате микрогелем и не проникают внутрь ядра, в случае изменения кислотности растворителя выталкиваются оболочкой в раствор ввиду электростатических сил. Полученные результаты находят полное подтверждение в эксперименте и показывают, что контроль количества ионизирующих групп и их распределение внутри микрогеля позволяет эффективно разрабатывать функциональные средства доставки лекарств и биоматериалов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной диссертационной работе изучалось влияние электростатических взаимодействий как в растворах «простых» линейных заряженных полимерных цепей, так и в более высокоорганизованных сетчатых структурах – полимерных микрогелях.

В результате выполнения настоящей работы были получены следующие результаты:

1. При исследовании влияния термодинамического качества растворителя и степени заряженности линейных полиэлектролитных цепей в растворе была построена диаграмма состояний системы. Было показано, что в отличие от нейтральных макромолекул, конкуренция короткодействующего притяжения между нейтральными группами и дальнедействующего отталкивания между заряженными группами ответственна за формирование агрегатов конечного размера сферической и цилиндрической (червеобразной) формы. Найдены условия (доля заряженных групп и качество растворителя) термодинамической стабильности агрегатов.
2. Проведен сравнительный анализ диссоциации интерполиэлектролитного комплекса на основе двух противоположно заряженных цепей и десорбции полимерной цепи с противоположно заряженной поверхности, вдоль которой свободно двигались заряды, при добавлении низкомолекулярной соли. Показано, что интерполиэлектролитный комплекс диссоциирует при меньшей концентрации соли, чем десорбирует эквивалентная полимерная цепь с плоской поверхности с подвижными зарядами. Предложено объяснение наблюдаемого эффекта и показано качественное экспериментальными данными.
3. Изучалось взаимодействие рН-чувствительных полиамфолитных микрогелей с белком цитохром-с. Моделировался захват, удержание и

высвобождение молекул белка цитохрома-*c* полиамфолитными микрогелями за счет электростатического взаимодействия. Захват осуществлялся в условиях (уровень pH), когда заряженные группы микрогеля имели противоположный белку заряд. Высвобождение изучалось при условиях одноименного заряда. Рассматривалось два типа распределения ионизирующихся групп в микрогеле – случайное и типа «ядро-оболочка». В случае случайного распределения молекулы белка равномерно заполняли объем микрогеля и их высвобождение происходило быстрее по отношению к эквивалентному полиэлектролитному микрогелю за счет электростатического отталкивания между одноименными зарядами. Напротив, в случае распределения типа «ядро-оболочка», молекулы белка локализовались при захвате в противоположно заряженном ядре, а «включение» одноименного заряда в оболочке и «выключение» заряда ядра не способствовало выходу белка из ядра. Определенная его доля была блокирована в микрогеле за счет формирования потенциального барьера (эффект кулоновской ловушки). Полученные результаты компьютерного моделирования качественно согласуются с экспериментальными данными.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность своему научному руководителю д.ф.-м.н., профессору РАН Потемкину Игорю Ивановичу за постановку оригинальных научных задач, обсуждение полученных результатов и всестороннюю поддержку на всех этапах выполнения работы. Кроме того, автор благодарит коллег лаборатории теории полимерных систем и «мягких» сред за дружественную атмосферу, в частности, А. А. Рудова за плодотворную совместную работу. Также, автор выражает благодарность сотрудникам кафедры физики полимеров и кристаллов за организацию полезных научных курсов, семинаров и за ценные замечания при подготовке диссертации. Отдельно автор благодарит д.ф.-м.н., профессора РАН Крамаренко Елену Юльевну за поддержку и организационную работу в качестве куратора курса на протяжении всего периода обучения автора в аспирантуре.

Результаты моделирования были получены с использованием ресурсов суперкомпьютеров «Ломоносов» и «Ломоносов-2» суперкомпьютерного комплекса МГУ им М.В. Ломоносова.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ  
ДИССЕРТАЦИИ**

Статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности:

1. Pigaleva M.A., **Portnov I.V.**, Rudov A.A., Blagodatskikh I.V., Grigoriev T.E., Gallyamov M.O., Potemkin I.I. Stabilization of Chitosan Aggregates at the Nanoscale in Solutions in Carbonic Acid // *Macromolecules*. 2014. Vol. 47, № 16. P. 5749–5758. Импакт-фактор 5.918 (Web of Science, RSCI).
2. **Portnov I. V.**, Möller M., Richtering W., Potemkin I. I. Microgel in a Pore: Intraparticle Segregation or Snail-like Behavior Caused by Collapse and Swelling // *Macromolecules*. 2018. Vol. 51, № 20. P. 8147–8155. Импакт-фактор 5.918 (Web of Science, RSCI).
3. Xu W., Rudov A.A., Schroeder R., **Portnov I.V.**, Richtering W., Potemkin I.I. Pich A. Distribution of ionizable groups in polyampholyte microgels controls interactions with captured proteins: from blockade and “levitation” to accelerated release: research-article // *Biomacromolecules*. ACS, 2019. Vol. 20. P. 1578–1591. Импакт-фактор 6.092 (Web of Science, RSCI).
4. **Portnov I.V.**, Potemkin I.I. Interpolyelectrolyte Complex Dissociation vs Polyelectrolyte Desorption from Oppositely Charged Surface upon Salt Addition // *J. Phys. Chem. B*. 2020. Vol. 124, № 5. Импакт-фактор 2.991 (Web of Science, RSCI).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. de Gennes P.G., Witten T.A. Scaling Concepts in Polymer Physics // *Phys. Today*. 1980. Vol. 33, № 6. P. 51–54.
2. Khokhlov A.R. On the collapse of weakly charged polyelectrolytes // *J. Phys. A. Math. Gen.* 1979. Vol. 13, № 3. P. 979–987.
3. Kantor Y., Kardar M. Excess Charge in Polyampholytes // *Europhys. Lett.* 1994. Vol. 27, № 9. P. 643–648.
4. Nagvekar M., Tihminlioglu F., Danner R.P. Colligative properties of polyelectrolyte solutions // *Fluid Phase Equilib.* 1998. Vol. 145, № 1. P. 15–41.
5. Pillai C.K.S., Paul W., Sharma C.P. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation // *Prog. Polym. Sci.* 2009. Vol. 34, № 7. P. 641–678.
6. Rinaudo M., Pavlov G., Desbrières J. Influence of acetic acid concentration on the solubilization of chitosan // *Polymer (Guildf)*. 1999. Vol. 40, № 25. P. 7029–7032.
7. Rinaudo M., Pavlov G., Desbrières J. Solubilization of Chitosan in Strong Acid Medium // *Int. J. Polym. Anal. Charact.* 1999. Vol. 5, № 3. P. 267–276.
8. Wu C., Zhou S., Wang W. A dynamic laser light-scattering study of chitosan in aqueous solution // *Biopolymers*. 1995. Vol. 35, № 4. P. 385–392.
9. Schatz C., Pichot C., Delair T., Viton C., Domard A. Static Light Scattering Studies on Chitosan Solutions: From Macromolecular Chains to Colloidal Dispersions // *Langmuir*. 2003. Vol. 19, № 23. P. 9896–9903.
10. Korchagina E. V., Philippova O.E. Multichain Aggregates in Dilute Solutions of Associating Polyelectrolyte Keeping a Constant Size at the Increase in the Chain Length of Individual Macromolecules // *Biomacromolecules*. 2010. Vol. 11, № 12. P. 3457–3466.
11. Chen W.Y., Hsu C.H., Huang J.R., Tsai M.L., Chen R.H. Effect of the ionic

- strength of the media on the aggregation behaviors of high molecule weight chitosan // *J. Polym. Res.* 2011. Vol. 18, № 6. P. 1385–1395.
12. Novoa-Carballal R., Riguera R., Fernandez-Megia E. Chitosan hydrophobic domains are favoured at low degree of acetylation and molecular weight // *Polymer (Guildf)*. 2013. Vol. 54, № 8. P. 2081–2087.
  13. ANTHONSEN M., VARUM K., HERMANSSON A., SMIDSROD O., BRANT D. Aggregates in acidic solutions of chitosans detected by static laser light scattering // *Carbohydr. Polym.* 1994. Vol. 25, № 1. P. 13–23.
  14. Khokhlova M.A., Gallyamov M.O., Khokhlov A.R. Chitosan nanostructures deposited from solutions in carbonic acid on a model substrate as resolved by AFM // *Colloid Polym. Sci.* 2012. Vol. 290, № 15. P. 1471–1480.
  15. Kuhn W., Kunzle O., Katchalsky A. Verhalten polyvalente fadenmolekelionen in losung // *Helv Chim Acta.* 1948. Vol. 154, № April 1948. P. 1994–2037.
  16. Katchalsky A., Eisenberg H. Molecular weight of polyacrylic and polymethacrylic acid // *J. Polym. Sci.* 1951. Vol. 6, № 2. P. 145–154.
  17. Dormidontova E.E., Erukhimovich I.Y., Khokhlov A.R. Microphase Separation in Poor-Solvent Polyelectrolyte Solutions - Phase-Diagram // *Macromol. Theory Simulations.* 1994. Vol. 3, № 4. P. 661–675.
  18. Minko S., Kiriy A., Gorodyska G., Stamm M. Single flexible hydrophobic polyelectrolyte molecules adsorbed on solid substrate: Transition between a stretched chain, necklace-like conformation and a globule // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124. P. 3218–3219.
  19. Kiriy A., Gorodyska G., Minko S., Jaeger W., Štěpánek P., Stamm M. Cascade of coil-globule conformational transitions of single flexible polyelectrolyte molecules in poor solvent // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124, № 7. P. 13454–13462.
  20. Minko S., Gorodyska G., Kiriy A., Jaeger W., Stamm M. Visualization of Single Polyelectrolyte Molecules // *Polym. Mater. Sci. Eng.* 2002. Vol. 87. P. 185–186.

21. Hooper H.H., Beltran S., Sassi a P., Blanch H.W., Prausnitz J.M. Monte Carlo simulations of hydrophobic polyelectrolytes. Evidence for a structural transition in response to increasing chain ionization // *J. Chem. Phys.* 1990. Vol. 93, № May 2015. P. 2715.
22. Higgs P.G., Orland H., Cedex G.-Y., Introduction I. Scaling behavior of polyelectrolytes and polyampholytes: Simulation by an ensemble growth method // *J. Chem. Phys.* 1991. Vol. 95, № September. P. 4506–4518.
23. Chodanowski P., Stoll S., Introduction I. Monte Carlo simulations of hydrophobic polyelectrolytes: Evidence of complex con gurational transitions // *Chem. Phys.* 1999. Vol. 111, № 13. P. 6069–6081.
24. Lyulin A. V, Dunweg B., Borisov O. V., Darinskii A. a. Computer Simulation Studies of a Single Polyelectrolyte Chain in Poor Solvent // *Macromolecules.* 1999. Vol. 32, № 10. P. 3264–3278.
25. Dobrynin A. V., Colby R.H., Rubinstein M. Polyampholytes // *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* 2004. Vol. 42, № 19. P. 3513–3538.
26. Venev S. V., Reineker P., Potemkin I.I. Direct and Inverse Micelles of Diblock Copolymers with a Polyelectrolyte Block: Effect of Equilibrium Distribution of Counterions // *Macromolecules.* 2010. Vol. 43, № 24. P. 10735–10742.
27. Raphael E., Joanny J.-F. Annealed and Quenched Polyelectrolytes // *Europhys. Lett.* 1990. Vol. 13, № 7. P. 623–628.
28. Vasilevskaya V. V., Kalatur P.G., Khokhlow A.R. Conformational Polymorphism of Amphiphilic Polymers in a Poor Solvent // *Macromolecules.* 2003. Vol. 36. P. 10103–10111.
29. Dobrynin A. V, Rubinstein M., Obukhov S.P. Cascade of Transitions of Polyelectrolytes in Poor Solvents // *Macromolecules.* 1996. Vol. 29, № 8. P. 2974–2979.
30. Micka U., Holm C., Kremer K. Strongly charged, flexible polyelectrolytes in poor solvents: Molecular dynamics simulations // *Langmuir.* 1999. Vol. 15, № 12. P. 4033–4044.
31. Limbach H.-J., Holm C. Single chain properties of polyelectrolytes in poor

- solvent. 2003.
32. Xie F., Nylander T., Piculell L., Utsel S., Wågberg L., Åkesson T., Forsman J. Polyelectrolyte adsorption on solid surfaces: theoretical predictions and experimental measurements. // *Langmuir*. 2013. Vol. 29, № 40. P. 12421–12431.
  33. Van De Ven T.G.M. Kinetic aspects of polymer and polyelectrolyte adsorption on surfaces // *Adv. Colloid Interface Sci.* 1994. Vol. 48. P. 121–140.
  34. Joanny J.F. Polyelectrolyte adsorption and charge inversion // *Eur. Phys. J. B.* 1999. Vol. 9, № 1. P. 117–122.
  35. Overbeek J.T., Voorn M.J. Phase separation in polyelectrolyte solutions; theory of complex coacervation. // *J. Cell. Physiol. Suppl.* 1957. Vol. 49, № Suppl 1. P. 7–22; discussion, 22–26.
  36. Manning G.S. The molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to the electrostatic properties of polynucleotides. // *Q. Rev. Biophys.* 1978. Vol. 11, № 2. P. 179–246.
  37. Borue V.Y., Erukhimovich I.Y. A Statistical-Theory of Globular Polyelectrolyte Complexes // *Macromolecules*. 1990. Vol. 23, № 15. P. 3625–3632.
  38. Castelnovo M., Joanny J.-F. Formation of Polyelectrolyte Multilayers // *Langmuir*. 2000. Vol. 16, № 19. P. 7524–7532.
  39. Kudlay A., Ermoshkin A. V., de la Cruz M.O. Complexation of oppositely charged polyelectrolytes: effect of ion pair formation // *Macromolecules*. 2004. Vol. 37. P. 9231–9241.
  40. Dautzenberg H. Polyelectrolyte Complex Formation in Highly Aggregating Systems. 1. Effect of Salt: Polyelectrolyte Complex Formation in the Presence of NaCl // *Macromolecules*. 1997. Vol. 30, № 25. P. 7810–7815.
  41. Dautzenberg H., Jaeger W. Effect of charge density on the formation and salt stability of polyelectrolyte complexes // *Macromol. Chem. Phys.* 2002. Vol. 203. P. 2095–2102.
  42. Biesheuvel P.M., Stuart M. a C. Cylindrical cell model for the electrostatic free

- energy of polyelectrolyte complexes // *Langmuir*. 2004. Vol. 20, № 11. P. 4764–4770.
43. Biesheuvel P.M., Cohen Stuart M.A. Electrostatic Free Energy of Weakly Charged Macromolecules in Solution and Intermacromolecular Complexes Consisting of Oppositely Charged Polymers // *Langmuir*. 2004. Vol. 20, № 7. P. 2785–2791.
  44. Gomez I.J., Arnaiz B., Cacioppo M., Arcudi F., Prato M. Nitrogen-doped Carbon Nanodots for bioimaging and delivery of paclitaxel // *J. Mater. Chem. B*. 2020. Vol. 6, № 35.
  45. Hayashi Y., Ullner M., Linse P. Complex Formation in Solutions of Oppositely Charged Polyelectrolytes at Different Polyion Compositions and Salt Content† // *J. Phys. Chem. B*. 2003. Vol. 107, № 32. P. 8198–8207.
  46. Hayashi Y., Ullner M., Linse P. Oppositely charged polyelectrolytes. Complex formation and effects of chain asymmetry // *J. Phys. Chem. B*. 2004. Vol. 108, № 39. P. 15266–15277.
  47. Long H., Kudlay A., Schatz G.C. Molecular Dynamics Studies of Ion Distributions for DNA Duplexes and DNA Clusters: Salt Effects and Connection to DNA Melting // *J. Phys. Chem. B*. 2006. Vol. 110, № 6. P. 2918–2926.
  48. Hoda N., Larson R.G. Explicit- and implicit-solvent molecular dynamics simulations of complex formation between polycations and polyanions // *Macromolecules*. 2009. Vol. 42, № 22. P. 8851–8863.
  49. Wiegel F.. Diffusion and the physics of chemoreception // *Phys. Rep.* 1983. Vol. 95. P. 283–319.
  50. Odijk T. Binding of Long Flexible Chains to a Rodlike Macromolecule // *Macromolecules*. 1980. Vol. 13, № 6. P. 1542–1546.
  51. Muthukumar. Adsorption of a polyelectrolyte chain to a charged surface M. // *J. Chem. Phys.* 1987. Vol. 01003, № June.
  52. Muthukumar M. Pattern recognition by polyelectrolytes // *J. Chem. Phys.* 1995. Vol. 103, № 11. P. 4723–4731.

53. Borisov O. V., Zhulina E.B., Birshtein T.M. Polyelectrolyte molecule conformation near a charged surface // *J. Phys.* 1994. Vol. 4. P. 913–929.
54. Dobrynin A. V., Deshpande A., Rubinstein M. Adsorption of Polyelectrolytes at Oppositely Charged Surfaces // *Macromolecules*. 2001. Vol. 34, № 10. P. 3421–3436.
55. Decher G., Lehr B., Lowack K., Lvov Y., Schmitt J. New nanocomposite films for biosensors: Layer-by-layer adsorbed films of polyelectrolytes, proteins or DNA // *Biosens. Bioelectron.* 1994. Vol. 9, № 9–10. P. 677–684.
56. Decher G. Fuzzy Nanoassemblies: Toward Layered Polymeric Multicomposites // *Science* (80-. ). 1997. Vol. 277, № 5330. P. 1232–1237.
57. Decher G., Schmitt J. Fine-Tuning of the film thickness of ultrathin multilayer films composed of consecutively alternating layers of anionic and cationic polyelectrolytes // *Trends in Colloid and Interface Science VI*. Darmstadt: Steinkopff. P. 160–164.
58. Caruso F., Niikura K., Furlong D.N., Okahata Y. 1. Ultrathin Multilayer Polyelectrolyte Films on Gold: Construction and Thickness Determination // *Langmuir*. 1997. Vol. 13, № 13. P. 3422–3426.
59. Carrillo J.-M.Y., Dobrynin A. V. Layer-by-layer assembly of charged nanoparticles on porous substrates: molecular dynamics simulations. // *ACS Nano*. 2011. Vol. 5, № 4. P. 3010–3019.
60. Cherstvy A.G., Winkler R.G. Polyelectrolyte adsorption onto oppositely charged interfaces: unified approach for plane, cylinder, and sphere. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011. Vol. 13, № 24. P. 11686–11693.
61. Winkler R.G., Cherstvy A.G. Strong and Weak Polyelectrolyte Adsorption onto Oppositely Charged Curved Surfaces // *Advances in Polymer Science*. 2013. № May 2012. P. 1–56.
62. Wentzel G. Zur Theorie des photoelektrischen Effekts // *Zeitschr. Phys.* 1926. Vol. 40, № 8. P. 574–589.
63. Yamakov V., Milchev A., Borisov O., Dunweg B. Adsorption of a polyelectrolyte chain on a charged surface: a Monte Carlo simulation of

- scaling behaviour // *J. Physics Condensed Matter*. 1999. Vol. 11, № 49. P. 9907.
64. Ellis M., Kong C., Muthukumar M. Polyelectrolyte adsorption on heterogeneously charged surfaces // *J. Chem. Phys.* 2000. Vol. 112, № 19. P. 8723–8729.
65. Dobrynin A. V., Colby R.H., Rubinstein M. Scaling Theory of Polyelectrolyte Solutions // *Macromolecules*. 1995. Vol. 28, № 6. P. 1859–1871.
66. Rouzina I., Bloomfield V.A. Macroion Attraction Due to Electrostatic Correlation between Screening Counterions. 1. Mobile Surface-Adsorbed Ions and Diffuse Ion Cloud // *J. Phys. Chem.* 1996. Vol. 100, № 23. P. 9977–9989.
67. Perel V., Shklovskii B.. Screening of a macroion by multivalent ions: a new boundary condition for the Poisson–Boltzmann equation and charge inversion // *Phys. A Stat. Mech. its Appl.* 1999. Vol. 274, № 3–4. P. 446–453.
68. Bonsall L., Maradudin A.A. Some static and dynamical properties of a two-dimensional Wigner crystal // *Phys. Rev. B*. 1977. Vol. 15, № 4. P. 1959–1973.
69. Shklovskii B.I. Wigner Crystal Model of Counterion Induced Bundle Formation of Rodlike Polyelectrolytes // *Phys. Rev. Lett.* 1999. Vol. 82, № 16. P. 3268–3271.
70. Kong C.Y., Muthukumar M. Monte Carlo study of adsorption of a polyelectrolyte onto charged surfaces // *J. Chem. Phys.* 1998. Vol. 109, № 4. P. 1522.
71. Carrillo J.M.Y., Dobrynin A. V. Molecular dynamics simulations of polyelectrolyte adsorption // *Langmuir*. 2007. Vol. 23, № 5. P. 2472–2482.
72. Chodanowski P., Stoll S. Polyelectrolyte Adsorption on Charged Particles in the Debye–Hückel Approximation. A Monte Carlo Approach // *Macromolecules*. 2001. Vol. 34, № 7. P. 2320–2328.
73. Graham T. X. Liquid diffusion applied to analysis // *Philos. Trans. R. Soc. London*. 1861. Vol. 151. P. 183–224.
74. Graham T. XIV. On the properties of silicic acid and other analogous colloidal substances // *Proc. R. Soc. London*. 1864. Vol. 13. P. 335–341.

75. Nayak A.K., Das B. Introduction to polymeric gels // *Polymeric Gels*. Elsevier, 2018. 3–27 p.
76. Tanaka T., Finch C.A. Encyclopedia of polymer science and engineering // *Br. Polym. J.* 1987. Vol. 19, № 6. P. 543–543.
77. Роговина Л.З., Васильев В.Г., Браудо Е.Е. К определению понятия “полимерный гель” // *Высокомолекулярные соединения*. 2008. Vol. 50, № 7.
78. Baker W.O. Microgel, a New Macromolecule. Relation to Sol and Gel as Structural Elements of Synthetic Rubber // *Rubber Chem. Technol.* 1949. Vol. 22, № 4. P. 935–955.
79. Pelton R. Temperature-sensitive aqueous microgels // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2000. Vol. 85, № 1. P. 1–33.
80. Senff H., Richtering W. Temperature sensitive microgel suspensions: Colloidal phase behavior and rheology of soft spheres // *J. Chem. Phys.* 1999. Vol. 111, № 4. P. 1705–1711.
81. Eckert T., Richtering W. Thermodynamic and hydrodynamic interaction in concentrated microgel suspensions: Hard or soft sphere behavior? // *J. Chem. Phys.* 2008. Vol. 129, № 12. P. 124902.
82. Schroeder R., Rudov A.A., Lyon L.A., Richtering W., Pich A., Potemkin I.I. Electrostatic Interactions and Osmotic Pressure of Counterions Control the pH-Dependent Swelling and Collapse of Polyampholyte Microgels with Random Distribution of Ionizable Groups // *Macromolecules*. 2015. Vol. 48, № 16. P. 5914–5927.
83. Ghavami A., Kobayashi H., Winkler R.G. Internal dynamics of microgels: A mesoscale hydrodynamic simulation study // *J. Chem. Phys.* 2016. Vol. 145, № 24.
84. Pelton R.H., Chibante P. Preparation of aqueous latices with N-isopropylacrylamide // *Colloids and Surfaces*. 1986. Vol. 20, № 3. P. 247–256.
85. Guillermo A., Cohen Addad J.P., Bazile J.P., Duracher D., Elaissari A., Pichot C. NMR investigations into heterogeneous structures of thermosensitive

- microgel particles // *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* 2000. Vol. 38, № 6. P. 889–898.
86. Richtering W. Responsive Emulsions Stabilized by Stimuli-Sensitive Microgels: Emulsions with Special Non-Pickering Properties // *Langmuir*. 2012. Vol. 28, № 50. P. 17218–17229.
87. Wu C., Zhou S., Au-yeung S.C.F., Jiang S. Volume phase transition of spherical microgel particles // *Angew. Makromol. Chemie*. 1996. Vol. 240. P. 123–136.
88. Pich A., Richtering W. Microgels by Precipitation Polymerization: Synthesis, Characterization, and Functionalization. 2010. P. 1–37.
89. Quesada-Pérez M., Maroto-Centeno J.A., Forcada J., Hidalgo-Alvarez R. Gel swelling theories: The classical formalism and recent approaches // *Soft Matter*. 2011. Vol. 7, № 22. P. 10536–10547.
90. Dubbert J., Nothdurft K., Karg M., Richtering W. Core-Shell-Shell and Hollow Double-Shell Microgels with Advanced Temperature Responsiveness // *Macromol. Rapid Commun*. 2015. Vol. 36, № 2. P. 159–164.
91. Schmid A.J., Dubbert J., Rudov A.A., Pedersen J.S., Lindner P., Karg M., Potemkin I.I., Richtering W. Multi-Shell Hollow Nanogels with Responsive Shell Permeability // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6, № 1. P. 22736.
92. Kleinen J., Richtering W. Polyelectrolyte microgels based on poly-N-isopropylacrylamide: influence of charge density on microgel properties, binding of poly-diallyldimethylammonium chloride, and properties of polyelectrolyte complexes // *Colloid Polym. Sci.* 2011. Vol. 289, № 5–6. P. 739–749.
93. Schneider S., Linse P. Swelling of cross-linked polyelectrolyte gels // *Eur. Phys. J. E*. 2002. Vol. 8, № S1. P. 457–460.
94. Quesada-Pérez M., Martín-Molina A. Monte Carlo simulation of thermo-responsive charged nanogels in salt-free solutions // *Soft Matter*. 2013. Vol. 9, № 29. P. 7086.
95. Kobayashi H., Winkler R. Structure of Microgels with Debye–Hückel

- Interactions // *Polymers* (Basel). 2014. Vol. 6, № 5. P. 1602–1617.
96. Rumyantsev A.M., Rudov A.A., Potemkin I.I. Communication: Intraparticle segregation of structurally homogeneous polyelectrolyte microgels caused by long-range Coulomb repulsion // *J. Chem. Phys.* 2015. Vol. 142, № 17. P. 1–6.
  97. Berendsen H.J.C., Gunsteren W.F. *Molecular Dynamics Simulations: Techniques and Approaches // Molecular Liquids*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1984. P. 475–500.
  98. Stevens M.J., Kremer K. The nature of flexible linear polyelectrolytes in salt free solution: A molecular dynamics study // *J. Chem. Phys.* 1995. Vol. 103, № 4. P. 1669–1690.
  99. Jeon J., Dobrynin A. V. *Molecular Dynamics Simulations of Polyelectrolyte–Polyampholyte Complexes. Effect of Solvent Quality and Salt Concentration // J. Phys. Chem. B.* 2006. Vol. 110, № 48. P. 24652–24665.
  100. Kremer K., Grest G.S. Dynamics of entangled linear polymer melts: A molecular-dynamics simulation // *J. Chem. Phys.* 1990. Vol. 92, № 8. P. 5057–5086.
  101. Plimpton S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics // *Journal of Computational Physics*. 1995. Vol. 117, № 1. P. 1–19.
  102. Beckers J.V.L., Lowe C.P., De Leeuw S.W. An Iterative PPPM Method for Simulating Coulombic Systems on Distributed Memory Parallel Computers // *Mol. Simul.* 1998. Vol. 20, № 6. P. 369–383.
  103. Hockney R.W., Eastwood J.W. *Computer Simulation Using Particles*. IOP Publishing Ltd, 1988.
  104. Jeon J., Dobrynin A. V. Necklace globule and counterion condensation // *Macromolecules*. 2007. Vol. 40, № 21. P. 7695–7706.
  105. Pigaleva M.A., Portnov I.V., Rudov A.A., Blagodatskikh I.V., Grigoriev T.E., Gallyamov M.O., Potemkin I.I. Stabilization of Chitosan Aggregates at the Nanoscale in Solutions in Carbonic Acid // *Macromolecules*. 2014. Vol. 47, № 16. P. 5749–5758.

106. Limberger R.E., Potemkin I.I., Khokhlov A.R. Microphase separation in solutions of associating polyelectrolytes: Strong segregation approximation // *J. Chem. Phys.* 2003. Vol. 119, № 22. P. 12023–12028.
107. Potemkin I.I., Andreenko S.A., Khokhlov A.R. Associating polyelectrolyte solutions: Normal and anomalous reversible gelation // *J. Chem. Phys.* 2001. Vol. 115, № 10. P. 4862–4872.
108. Potemkin I.I., Vasilevskaya V. V., Khokhlov A.R. Associating polyelectrolytes: Finite size cluster stabilization versus physical gel formation // *J. Chem. Phys.* 1999. Vol. 111, № 6. P. 2809–2817.
109. Yaroslavov A.A., Sybachin A. V., Efimova A.A. Stabilization of electrostatic polymer-colloid complexes // *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 2018. Vol. 558, № June. P. 1–7.
110. Rudov A.A., Gelissen A.P.H., Lotze G., Schmid A., Eckert T., Pich A., Richtering W., Potemkin I.I. Intramicrogel Complexation of Oppositely Charged Compartments As a Route to Quasi-Hollow Structures // *Macromolecules.* 2017. Vol. 50, № 11. P. 4435–4445.
111. Ogawa K., Nakayama A., Kokufuta E. Preparation and Characterization of Thermosensitive Polyampholyte Nanogels // *Langmuir.* 2003. Vol. 19, № 8. P. 3178–3184.
112. Gelissen A.P.H., Scotti A., Turnhoff S.K., Janssen C., Radulescu A., Pich A., Rudov A.A., Potemkin I.I., Richtering W. An anionic shell shields a cationic core allowing for uptake and release of polyelectrolytes within core–shell responsive microgels // *Soft Matter.* 2018. Vol. 14, № 21. P. 4287–4299.