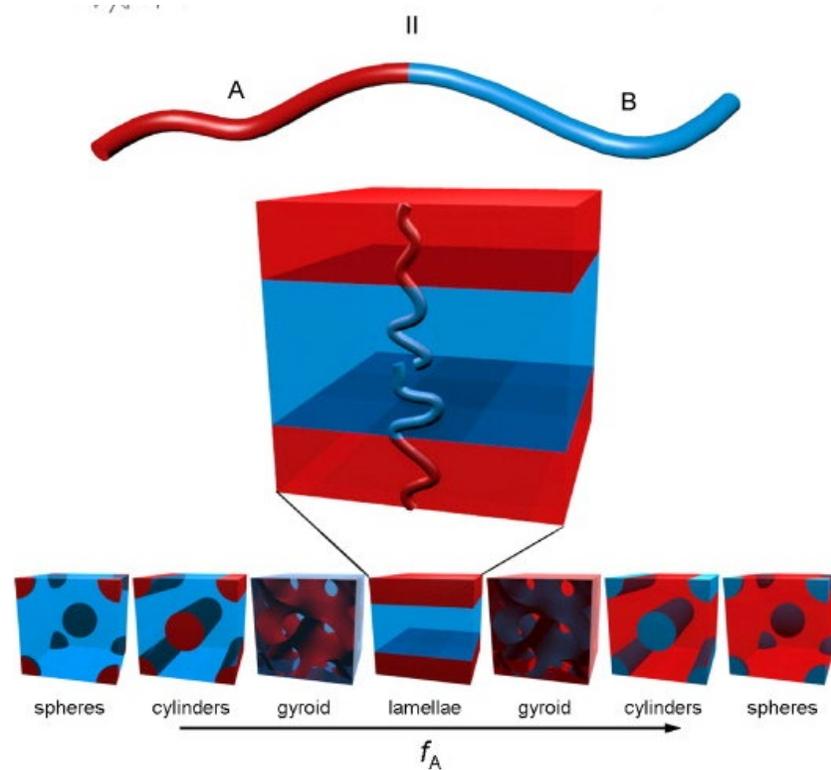


А.В.Чертович

Введение в физику полимеров, часть 2.



Микрофазное расслоение и мицеллы.

# Нобелевские премии 2024: при чем здесь полимеры? Как это связано с сегодняшней лекцией?

По физике: за искусственный интеллект, основанный на модели Изинга

По химии: за моделирование белков, прямую и обратную задачу фолдинга

В области физиологии или медицины: за открытие микроРНК и ее роли в регуляции экспрессии генов

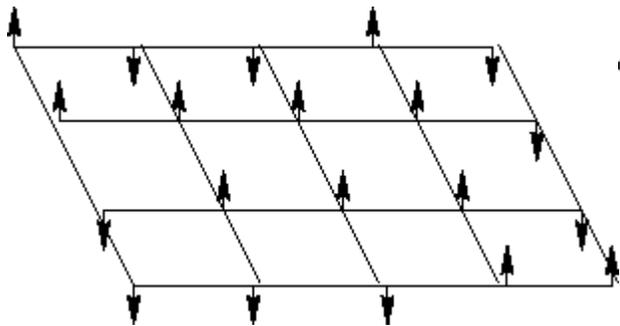
Модель Изинга (1920)

Для описания фазовых переходов у ферромагнетиков

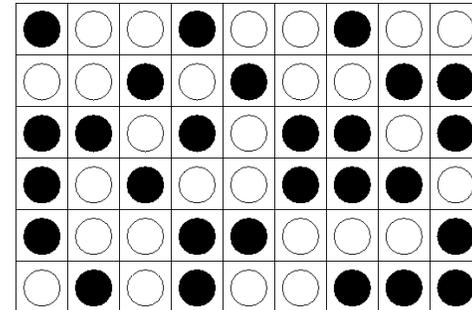
Гамильтониан:

$$E = -H \sum_i \sigma_i - \frac{J}{2} \sum_{(i,j)} \sigma_i \sigma_j$$

$$\sigma_i = \begin{cases} +1, & \text{cell } i \text{ is occupied by } A \\ -1, & \text{cell } i \text{ is occupied by } B \end{cases}$$



$$\sigma_i = \begin{cases} 1, & \text{"up"} \\ -1, & \text{"down"} \end{cases}$$



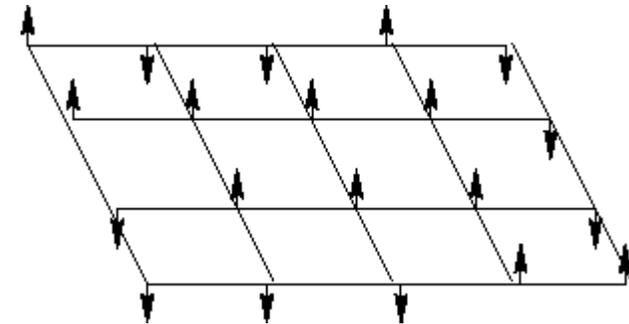
Хопфилд, 1982: применение модели изинга для распознавания изображений.

По сути он изобрел новый способ запоминания и работы с информацией, по аналогии с теорией магнетизма:

1. Образы кодируются в виде заданных значений узлов в модели Изинга, каждому образу приписывается локальный минимум энергии.
2. Новое изображение не находится в минимуме энергии, но запуская динамику оно сваливается в ближайший минимум, определяя на какой из первично закодированных образов больше всего похоже новое изображение.

Хинтон, 1985: «машина Больцмана», генеративные сетки.

На основе вероятностного подхода создается такое новое состояние сетки, при котором она наименее отличается по энергии от заложенных при «обучении» примерах.



J.J. Hopfield, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 2554 (1982)

M. Mézard, G. Parisi and M. Virasoro, Spin glass theory and beyond: An introduction to the replica method and its applications (World Scientific, Singapore, 1987)

# Гетерополимеры и жизнь

1934, Н.В.Тимофеев-Рессовский, «Радиобиологический парадокс».

Ничтожная энергия поглощенного излучения вызывает очень большие биологические изменения.

1944, Э.Шредингер, научно-популярная книга «Что такое жизнь?».

Предположение, о дискретных законах развития живого, вероятно подобных квантовой физике.

1953, Ф.Крик и Д.Уотсон, открытие двойной спирали ДНК и принципа комплементарности последовательностей.

1973, К.Анфинсен, «догма Анфинсена»: нативная структура белка определяется только его последовательностью.

Взаимное однозначное соответствие: **последовательность – конформация** основного состояния

«Прямая» задача – по последовательности предсказать конформацию

«Обратная» задача – по конформации предсказать последовательность

Парадокс Левинталя, 1968:

«промежуток времени, за который полипептид приходит к своему свёрнутому состоянию, на много порядков меньше, чем если бы полипептид просто перебирал все возможные конфигурации»

# Размеры фазовых пространств

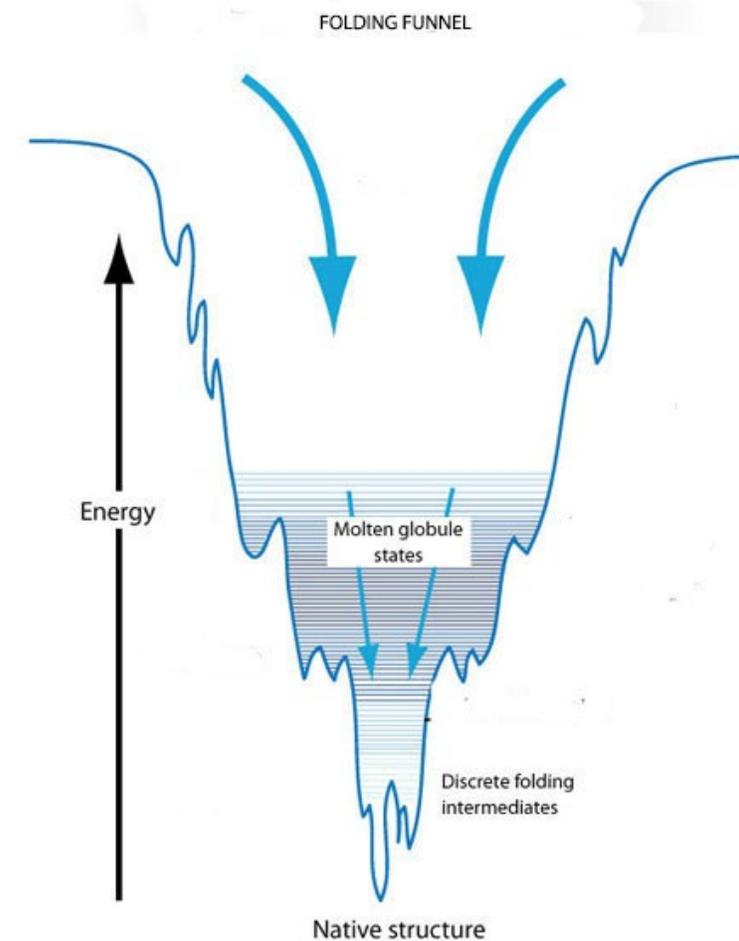
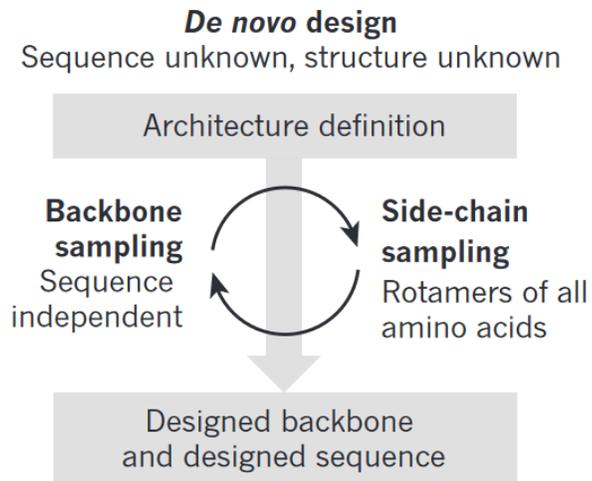
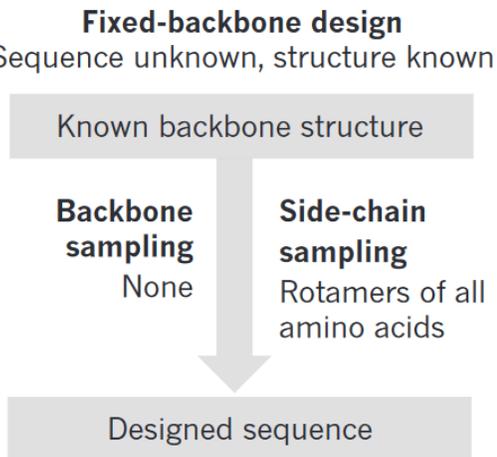
Пространство последовательностей: для  $q$  разных типов звеньев ( $q = 20$  для белков, 4 для ДНК и РНК)  $S = q^N$

Пространство конформаций: для координационного числа  $z$  ( $z = 4$  для решетки, 10 для шаров)  $S = z^N$

Уже для 40-звенных полимеров это огромные числа, недоступные для перебора.

Природа создает последовательности, которые быстро и однозначно приходят в основное (нативное) состояние. Человек научился предсказывать основное состояние с помощью компьютера (**AlphaFold**).

Обратная задача сложнее! Создание новых белковых последовательностей.



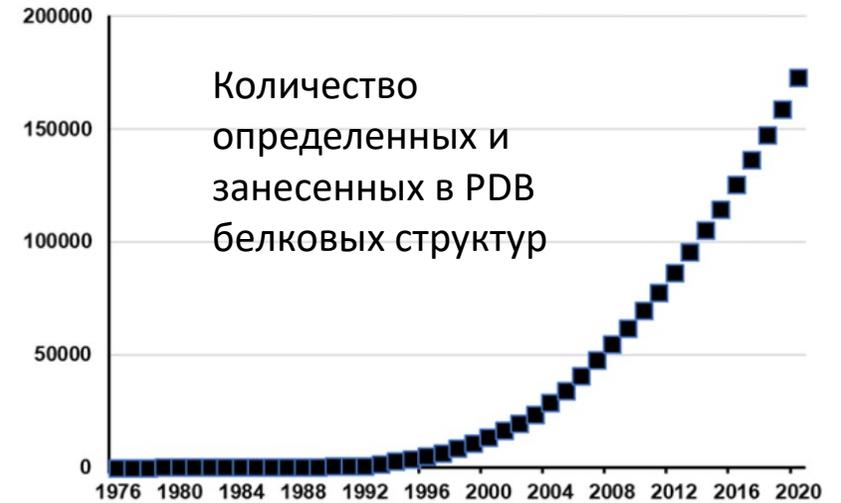
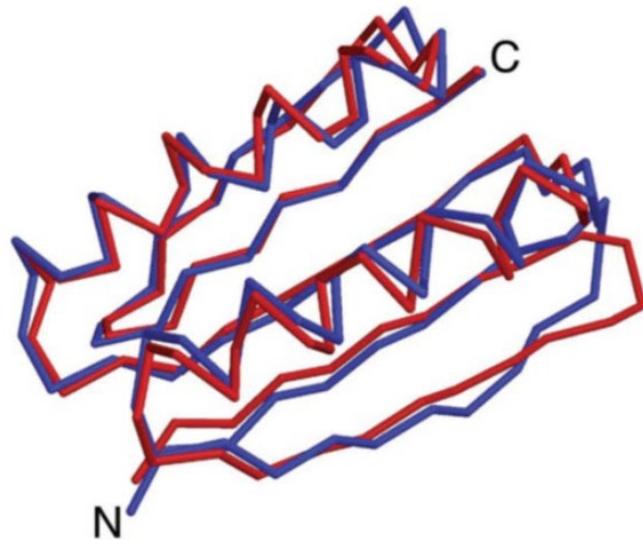
Huang, P.S., Boyken, S. & Baker, D. The coming of age of *de novo* protein design. *Nature* **537**, 320–327 (2016).

<https://doi.org/10.1038/nature19946>

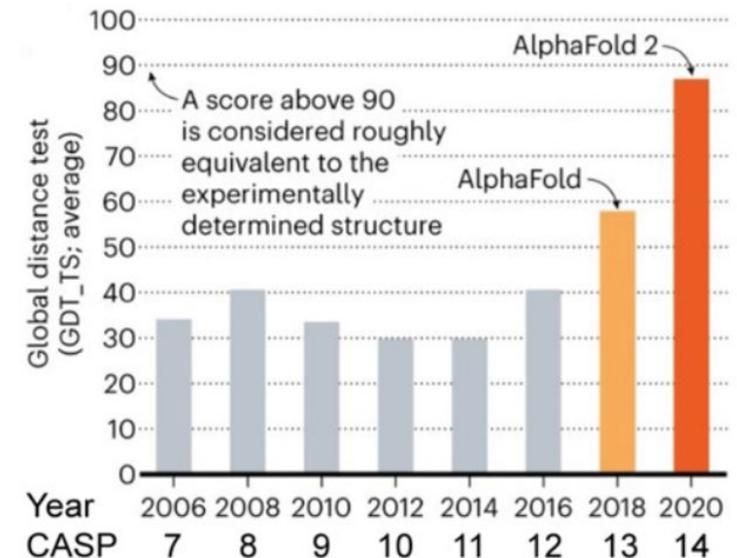
Бейкер:

1999, программа ROSETTA, решение обратной задачи с помощью метода Монте-Карло – подбор последовательности под заданную конформацию.

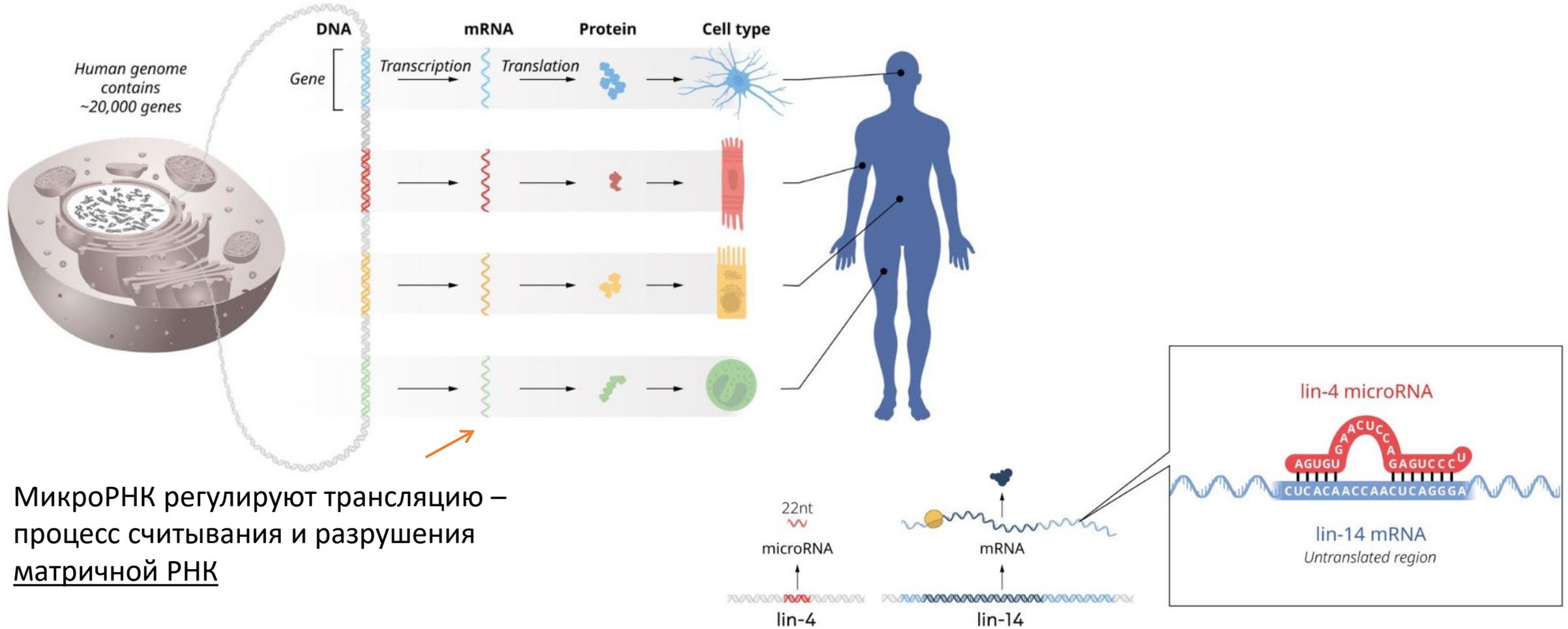
2003, предказание и синтез de novo белка Top7: 93 мономерных звена, ни на что не похожая последовательность.



Нейронная сетка «AlphaFold2», 2020: точность 1A



# Центральная догма молекулярной биологии и дифференциация клеток:



МикроРНК регулируют трансляцию – процесс считывания и разрушения матричной РНК

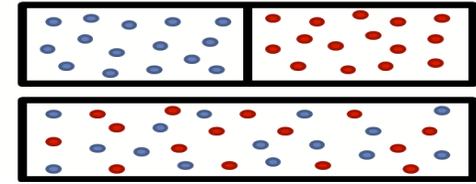
R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros. (1993). [The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14](#). *Cell*. **75**, 843;  
 B. Wightman, I. Ha, G. Ruvkun. (1993). [Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in C. elegans](#). *Cell*. **75**, 855;

Контрольные вопросы по прошлой лекции:

1. Что такое энтропия смешения? Какие у нее свойства?
2. Как записывается свободная энергия в теории Флори-Хаггинса?
3. Что такое параметр Флори-Хаггинса? Его формула и типичные значения?
4. Кто такие бинодаль и спинодаль? Как их найти?
5. Что такое критическая точка? Как выглядят фазовые диаграммы?
6. Чему равны критические состав и взаимодействие для простого раствора? Раствора полимера? Для смеси двух полимеров?

# Теория Флори-Хаггинса

$$\Delta F_{mix} = \Delta E_{mix} - T\Delta S_{mix} = kT \left( \underbrace{\frac{\varphi}{N_A} \ln \varphi + \frac{1-\varphi}{N_B} \ln(1-\varphi)}_{\text{Энтропия смешения}} + \underbrace{\chi\varphi(1-\varphi)}_{\text{Энергия}} \right)$$



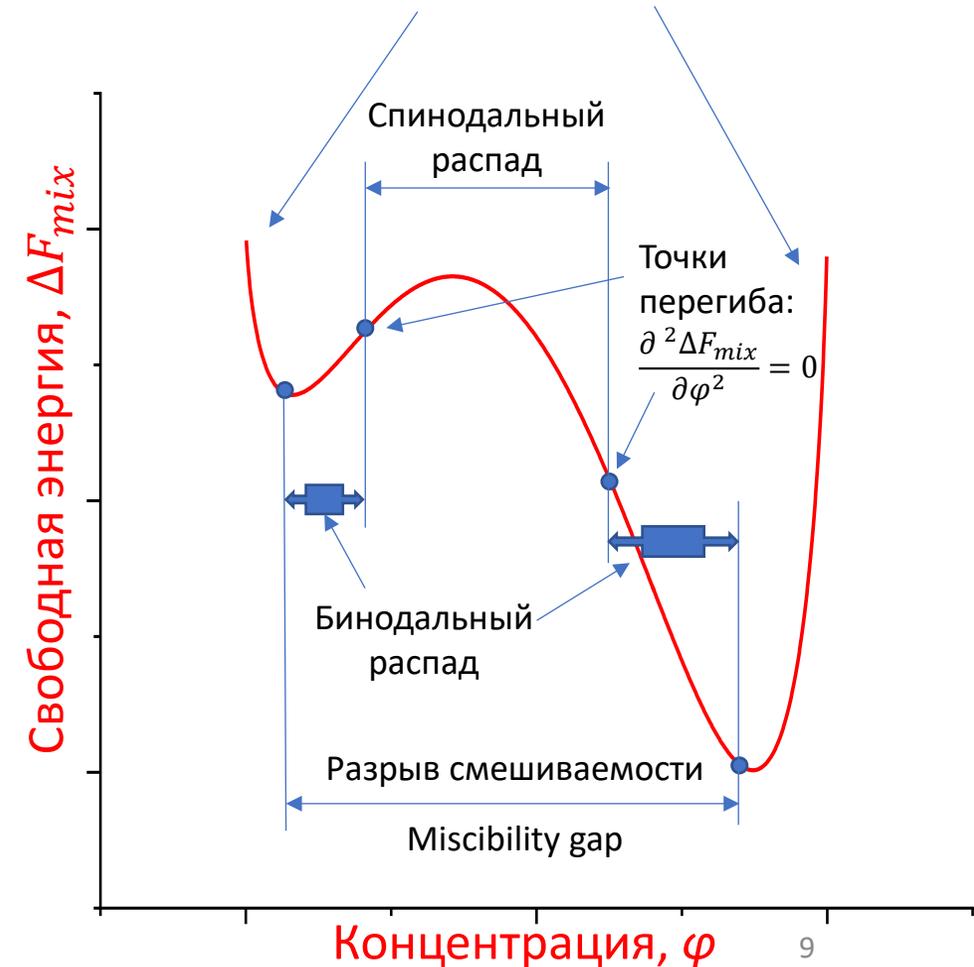
На концах всегда выгнута вверх:  
небольшие концентрации всегда совместимы

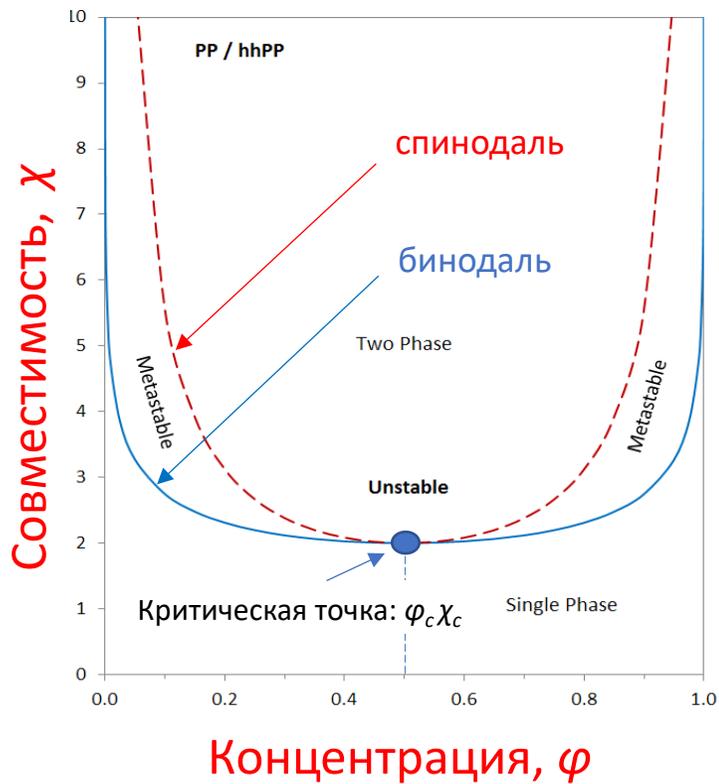
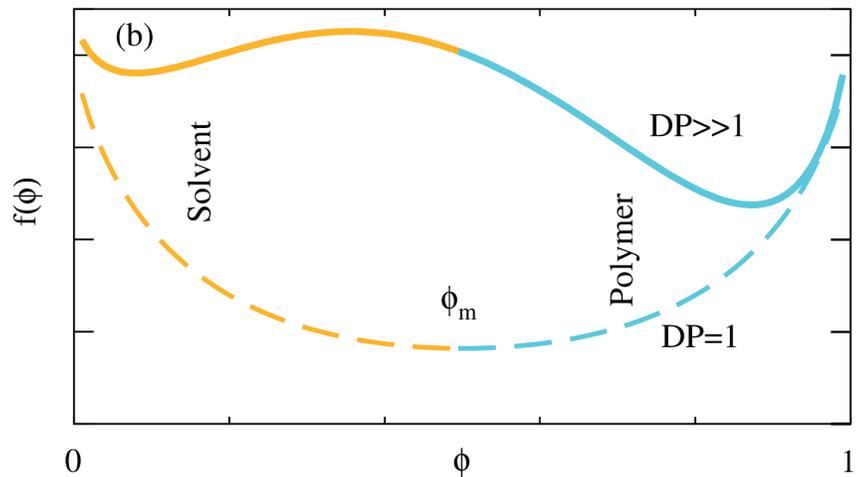
## Параметр Флори-Хаггинса

$$\chi = \frac{1}{2kT} (2\varepsilon_{AB} - \varepsilon_{AA} - \varepsilon_{BB})$$

↑ ↑ ↑  
Энергии парных контактов

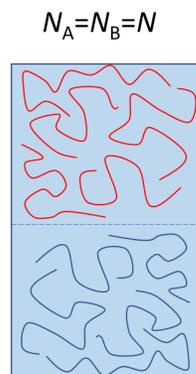
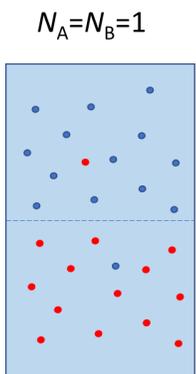
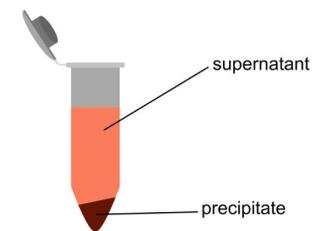
	$N_A$	$N_B$
Растворы низкомолекулярных веществ	1	1
Раствор полимера	N	1
Смесь двух полимеров	$N_A$	$N_B$





$$\chi_c = \frac{1}{2} \left( \frac{1}{\sqrt{N_A}} + \frac{1}{\sqrt{N_B}} \right)^2$$

$$\varphi_c = \frac{\sqrt{N_B}}{\sqrt{N_A} + \sqrt{N_B}}$$



	$\varphi_c$	$\chi_c$
Простой раствор ( $N_A = N_B = 1$ )	0.5	2
Раствор полимера ( $N_A = N, N_B = 1$ )	$\frac{1}{\sqrt{N}}$	$\frac{1}{2} + \frac{1}{\sqrt{N}}$
Симметричная смесь двух полимеров ( $N_A = N_B = N$ )	0.5	$\frac{2}{N}$

## Задача на зачет.

Дано: раствор полимера в растворителе, конкретные вещества в таблице. Степень полимеризации N=номер буквы алфавита на которую начинается фамилия (в kDa). Взаимодействия\*: B=1, A = количество букв в имени/100.

Требуется: нарисовать структуру, определить тип (размер, жесткость, заряженность), посчитать координаты критической точки (концентрацию и температуру), построить свободную энергию в критической точке, посчитать значения радиуса Дебая и долю свободных противоионов в этой точке.

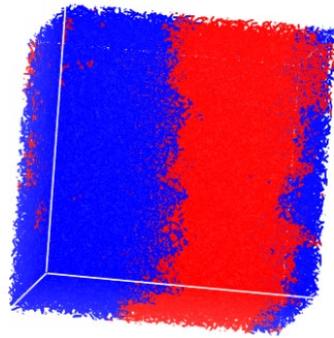
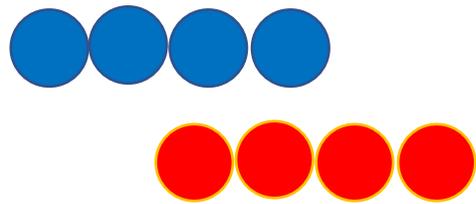
Принести на флешке (включая \*.org файл), или показать на своем ноутбуке.

$$\chi(T) \cong A + \frac{B}{T}$$

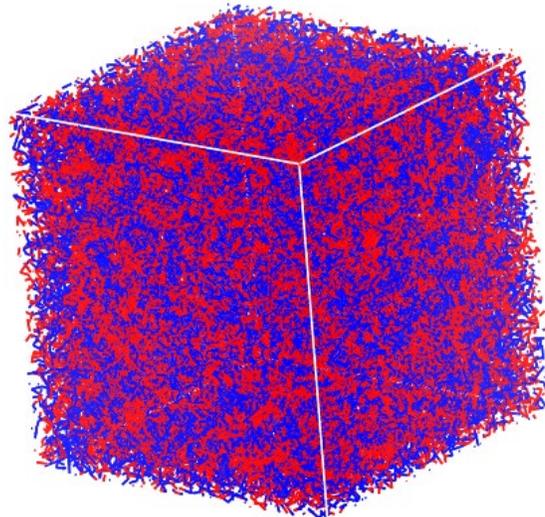
ФИО	Полимер	Растворитель
Авдошкин Дмитрий Сергеевич	Хитозан	Вода
Бородин Константин Олегович	Полиэтиленэмин (PEI)	Тетрогидрофуран
Дзёбко Владимир Владимирович	Поливинилпирролидон (PVP)	Хлороформ
Елисеева Мария Алексеевна	ДНК	Спирт этиловый
Кузнецов Федор Андреевич	Полиакриловая кислота (PAA)	Ацетон
Лим Тэву	Полистиролсульфонат (PSS)	Циклогексан
Макаров Владимир Владимирович	Полиэтиленоксид (PEO)	Метанол
Чечина Вера Сергеевна	Полиакриламид (PAM)	Бензол

# Микрофазное расслоение

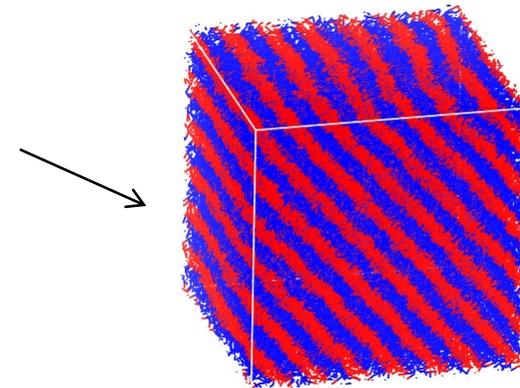
Гомополимеры макрофазно расслаиваются. **Сополимеры и блоксополимеры** из-за наличия ковалентной связи между блоками разного сорта такой возможности лишены. Однако, при сильных несовместимостях энергетически выгодно образование областей, обогащенных звеньями одного типа. Такое расслоение называется **микрофазным расслоением**.



Макрофазное расслоение



Совместимая система



Микрофазное расслоение

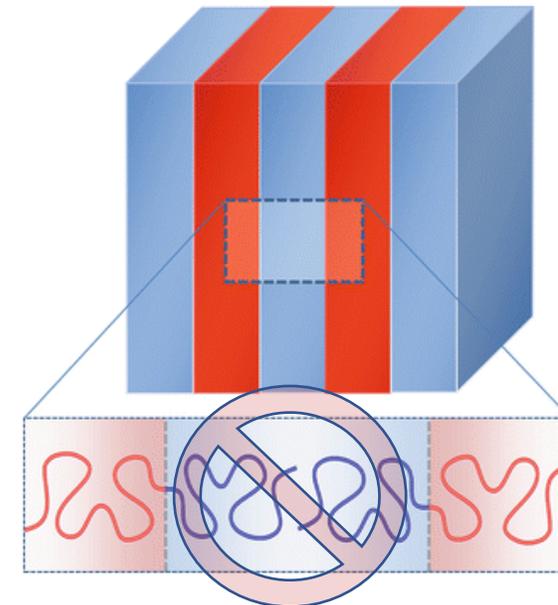
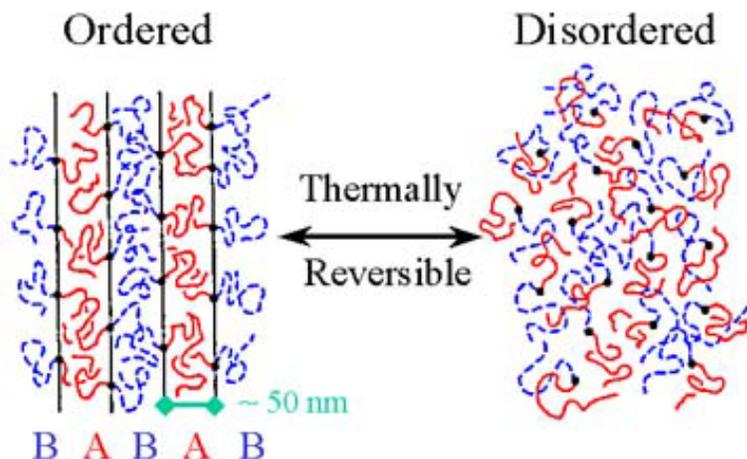
# Рассмотрим расплав. Что происходит?

Свободная энергия  $F = F_{\text{surface}} + F_A + F_B$

Потеря энтропии точек сшивки + зависит от  $\chi_{AB}$  и площади поверхности.

Описывают потери энтропии от вытяжки блоков А и В.

К основным параметрам  $\chi$  и  $N$  добавляется  $f$  – доля мономеров типа А и В в полимере (вместо  $\phi$ ).



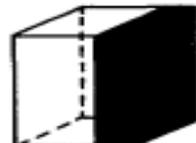
PS Spheres



PS Cylinders



PS OBDD



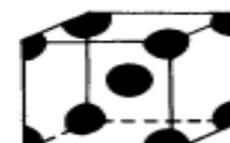
PS, PI Lamellae



PI OBDD



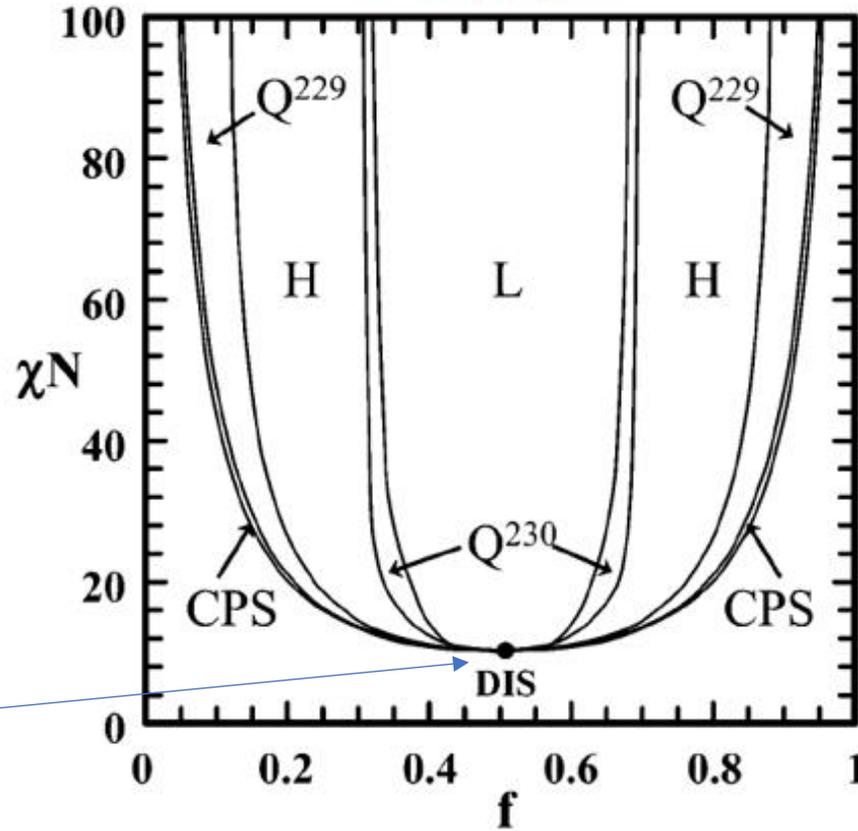
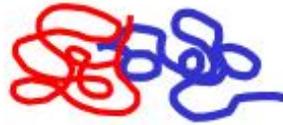
PI Cylinders



PI Spheres



# Фазовая диаграмма

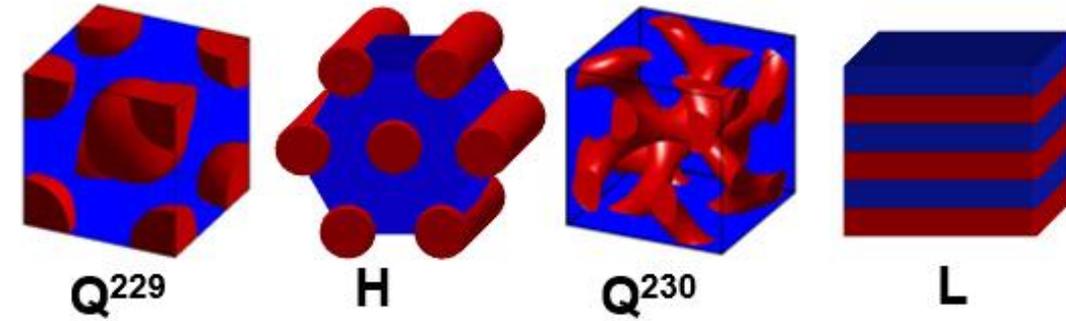


$\chi_c N = 10.5$

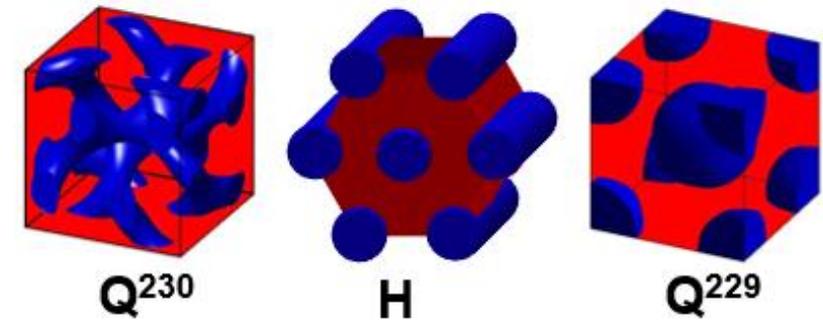
$N$  = number of segments  
 $\chi$  = interaction parameter  
 $f$  = polymer volume fraction

## Unit Cell Schematics

Red Polymer *MINORITY PHASE*



$f_{Red}$  →



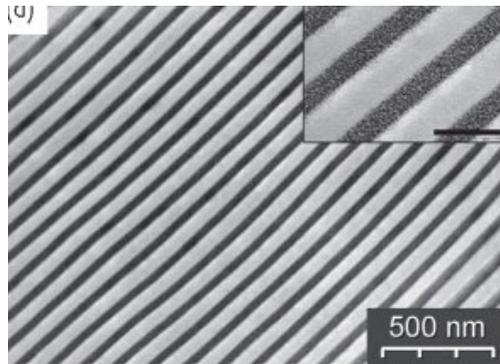
$f_{Red}$  →

Further Reading: Cochran, E. W. *et al. Macromolecules* 2006, 39, 2449.

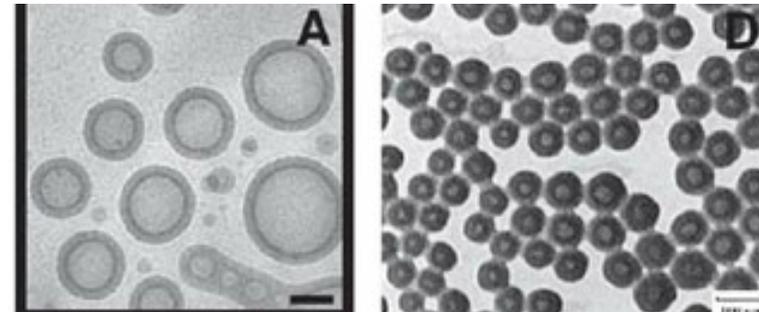
# Самоорганизация блок-сополимеров



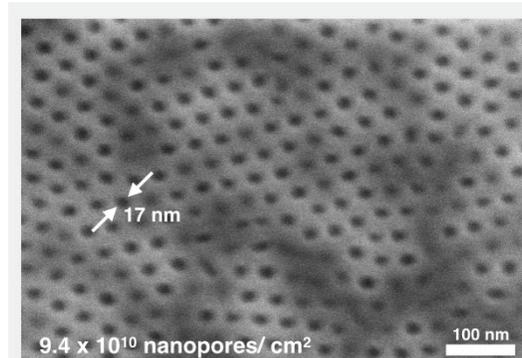
**в массе (in bulk)**



**в растворе**

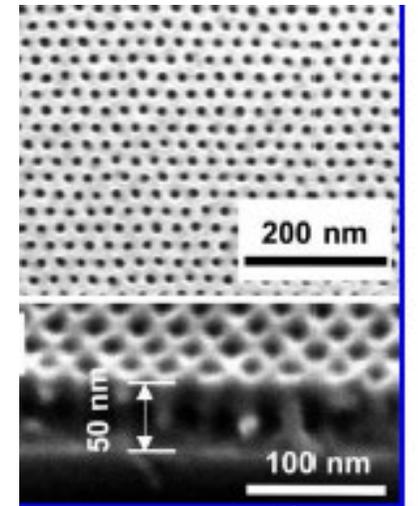
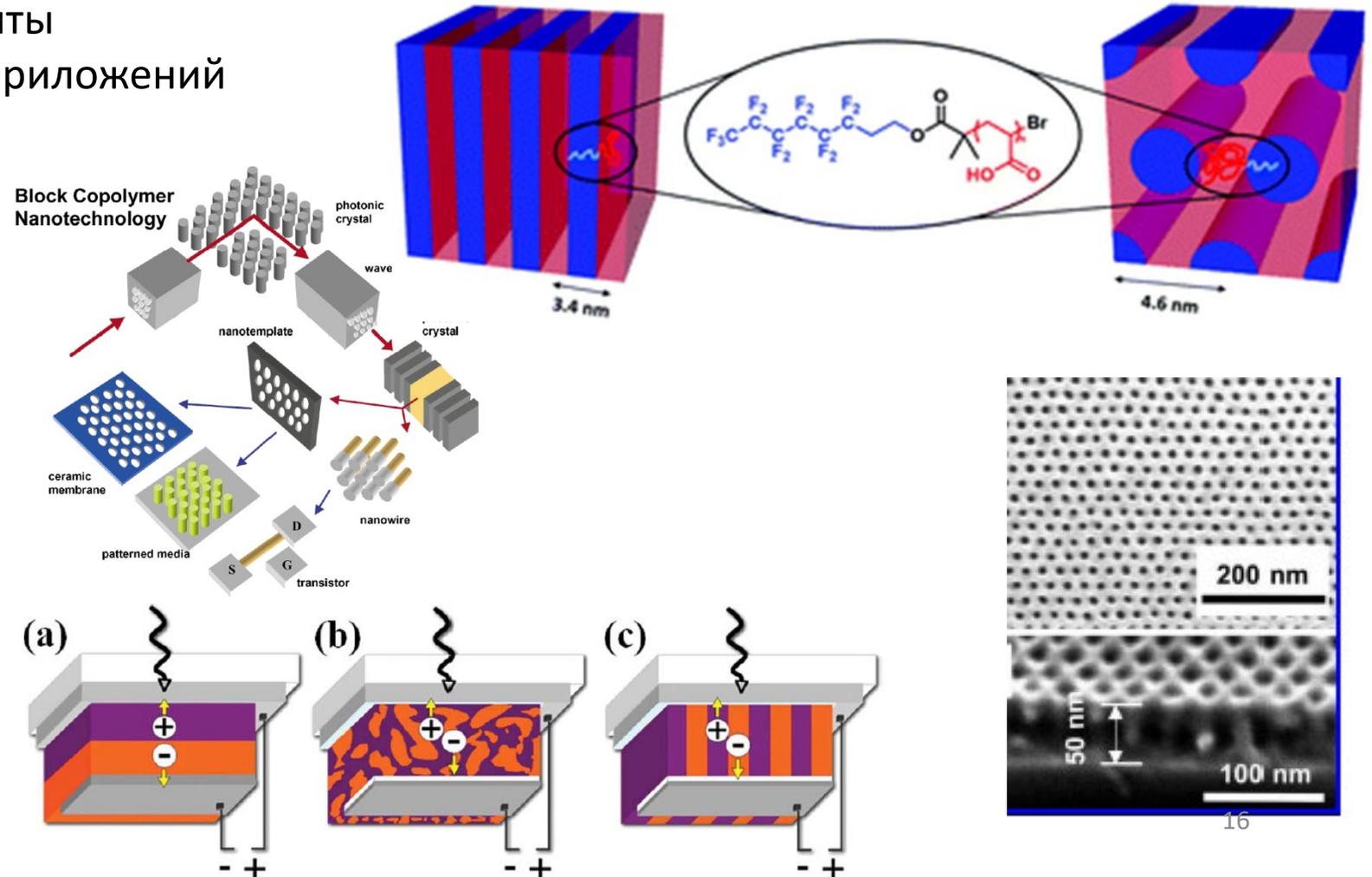
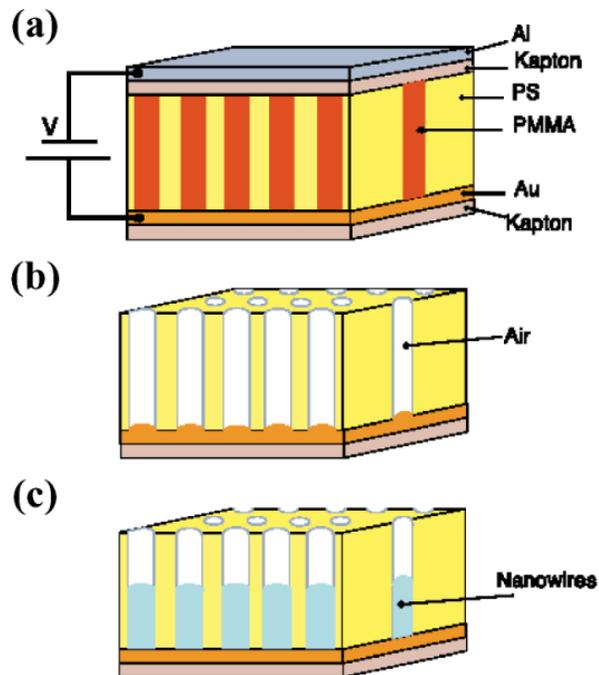


**в тонкой пленке**



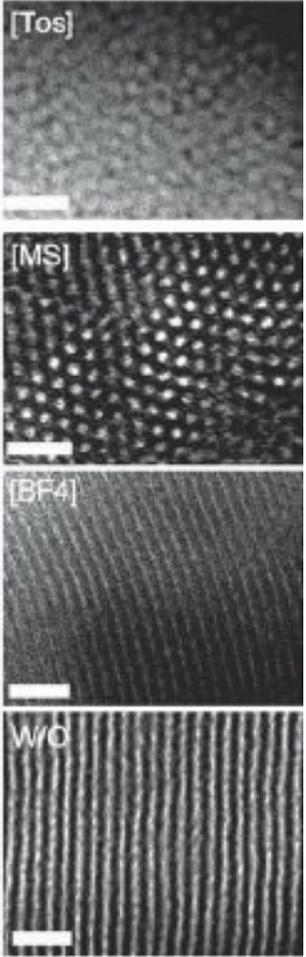
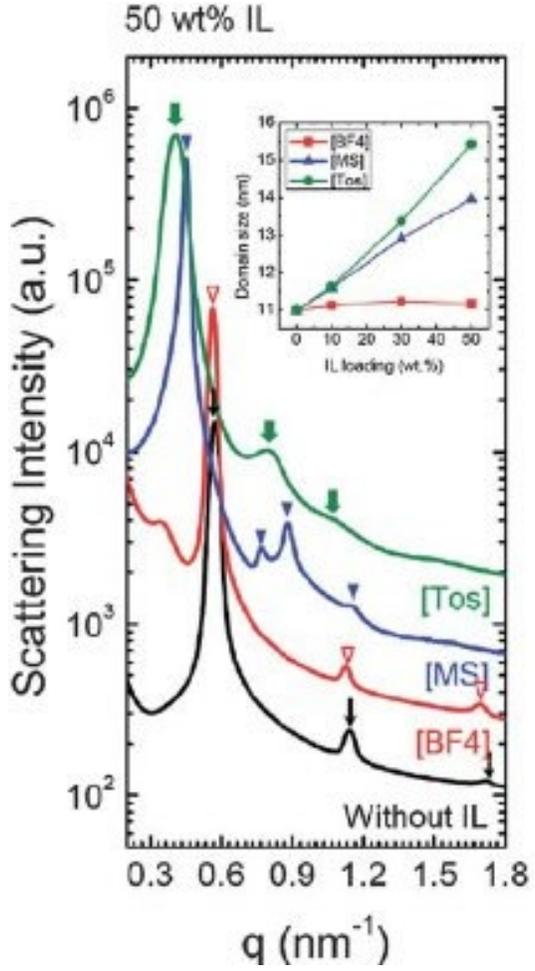
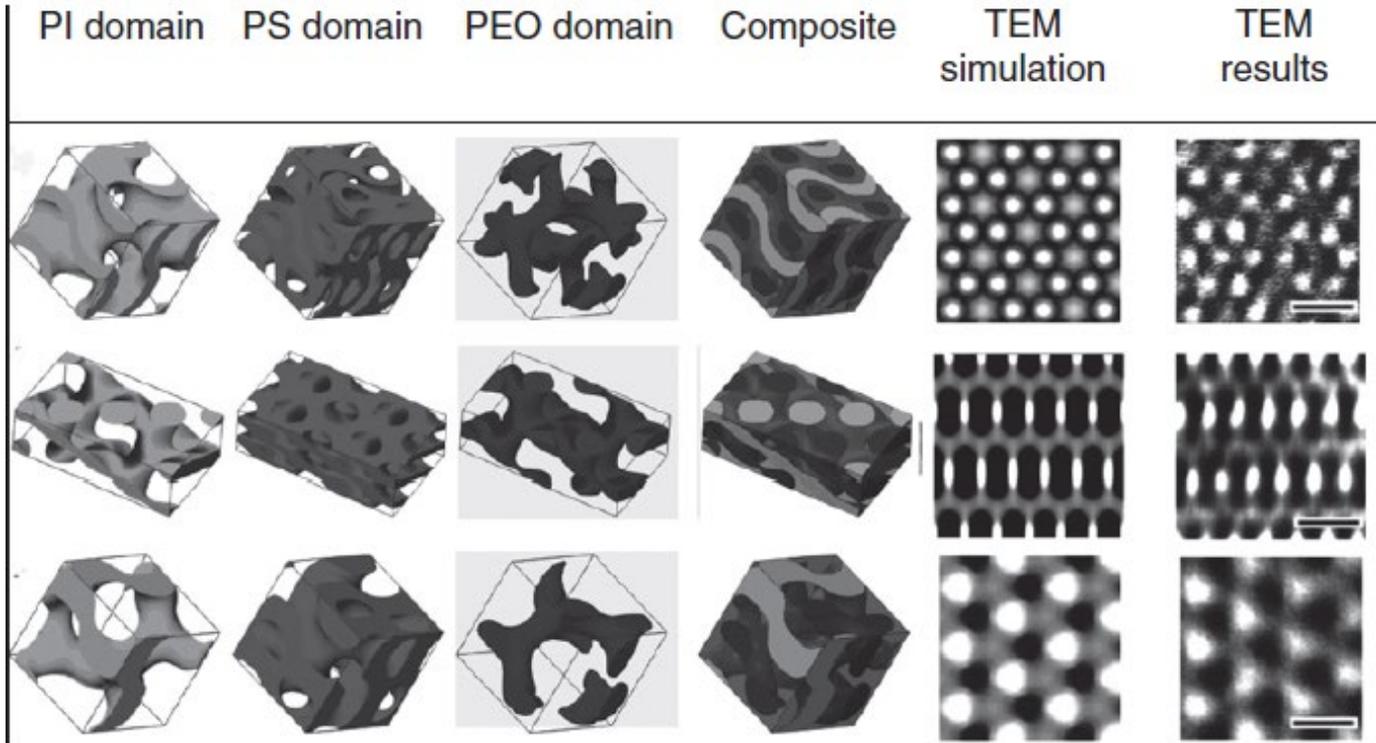
# Некоторые приложения микрофазно расслоенных систем

1. Наноструктурированные мембраны (например, для фильтрации или в качестве протонпроводящих мембран для топливных элементов)
2. Композитные материалы
3. Органические солнечные элементы
4. Шаблоны для литографических приложений
5. Фотонные кристаллы и т.д.

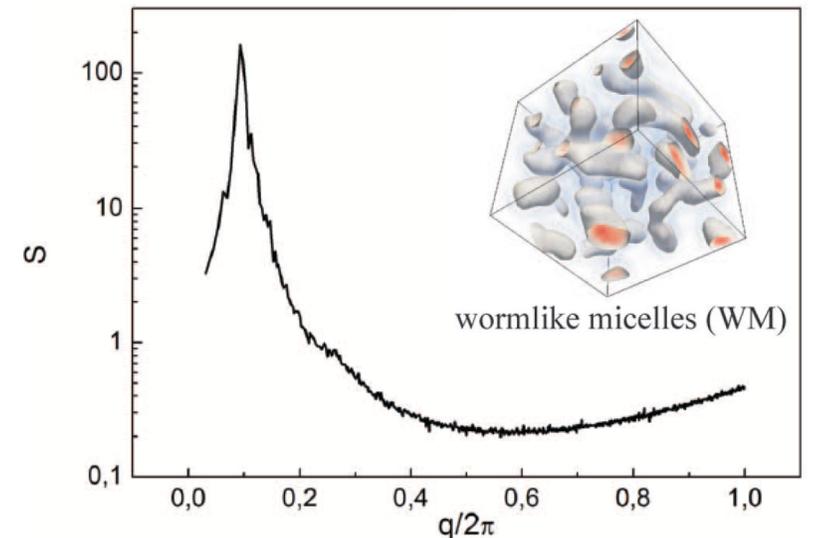
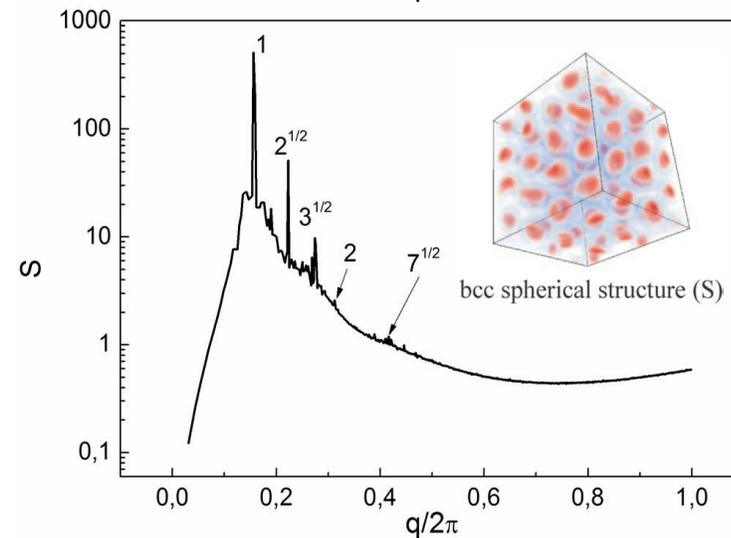
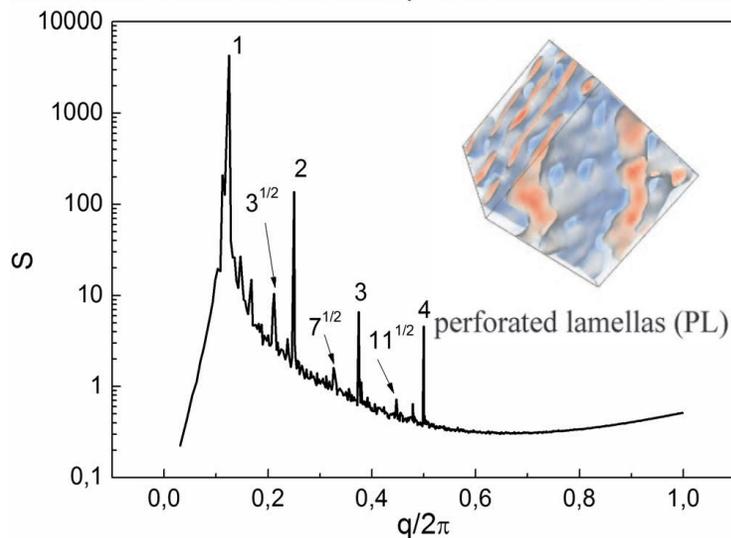
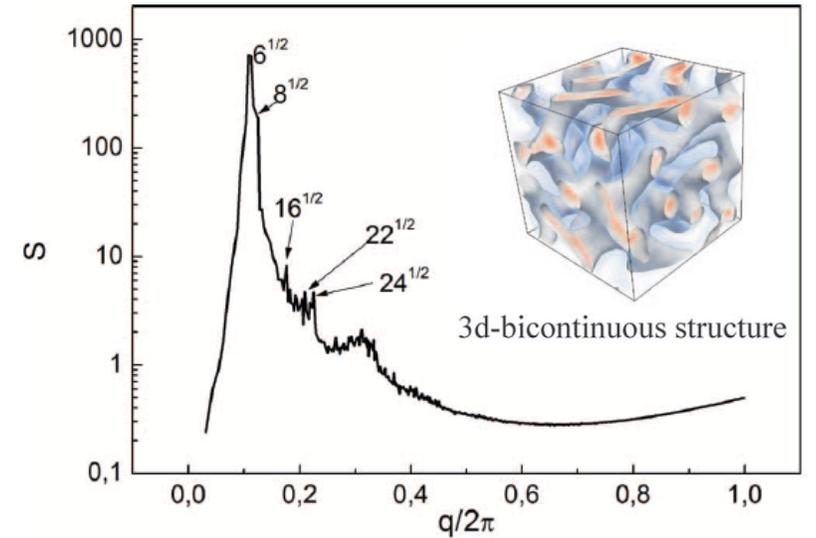
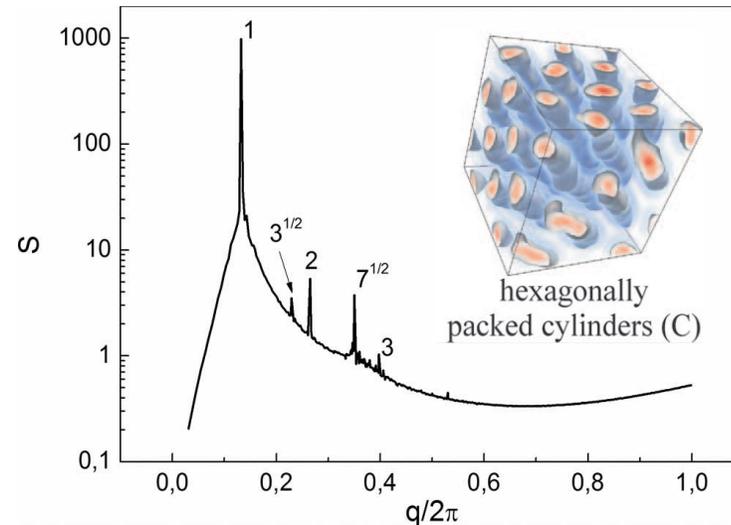
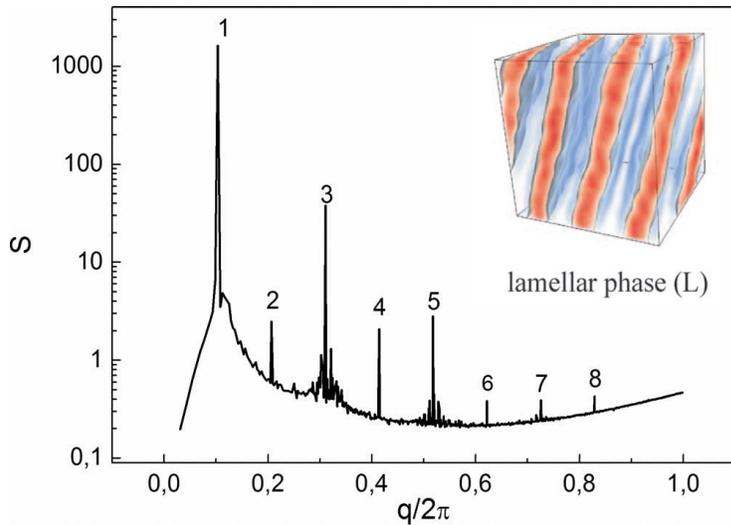


# Способы исследования микрофазного расслоения

1. Микроскопия (TEM, SEM).
2. Рассеяние (SAXS, SANS).

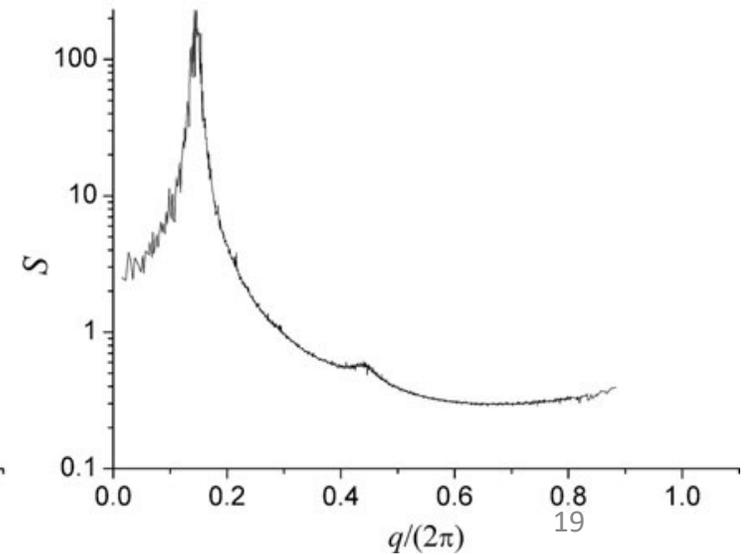
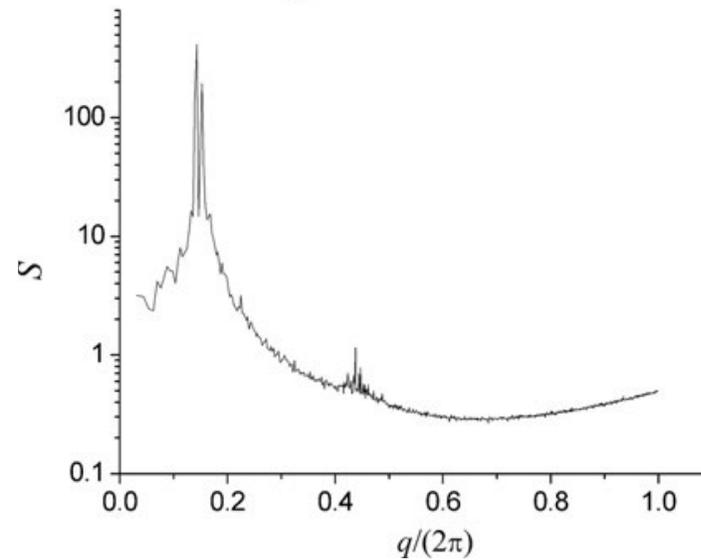
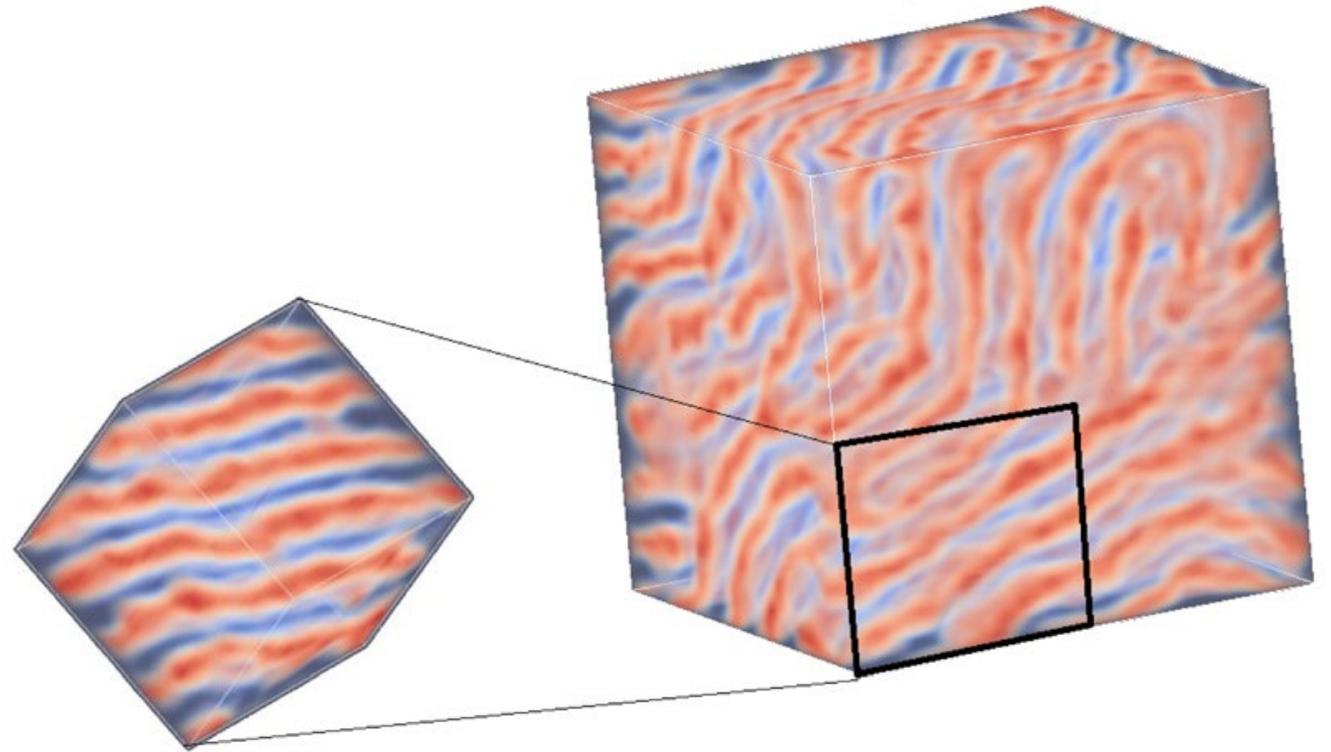
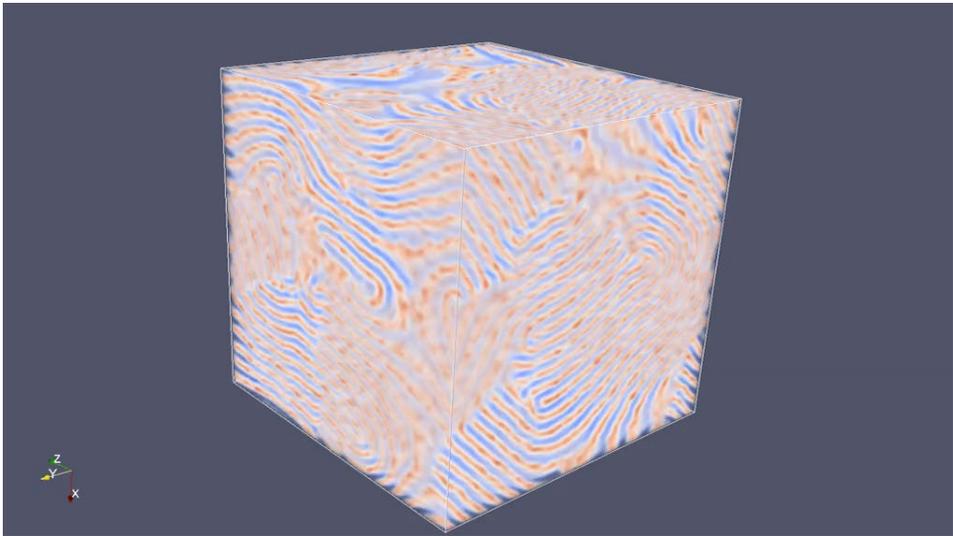


# SAXS = малоугловое рассеяние, статический структурный фактор



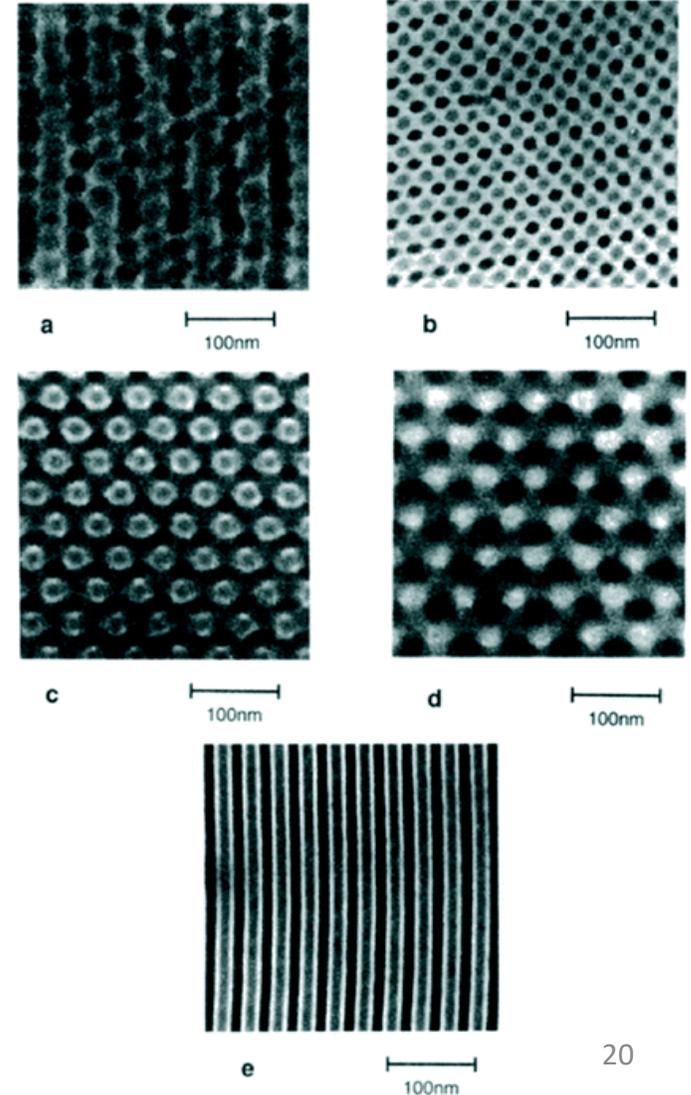
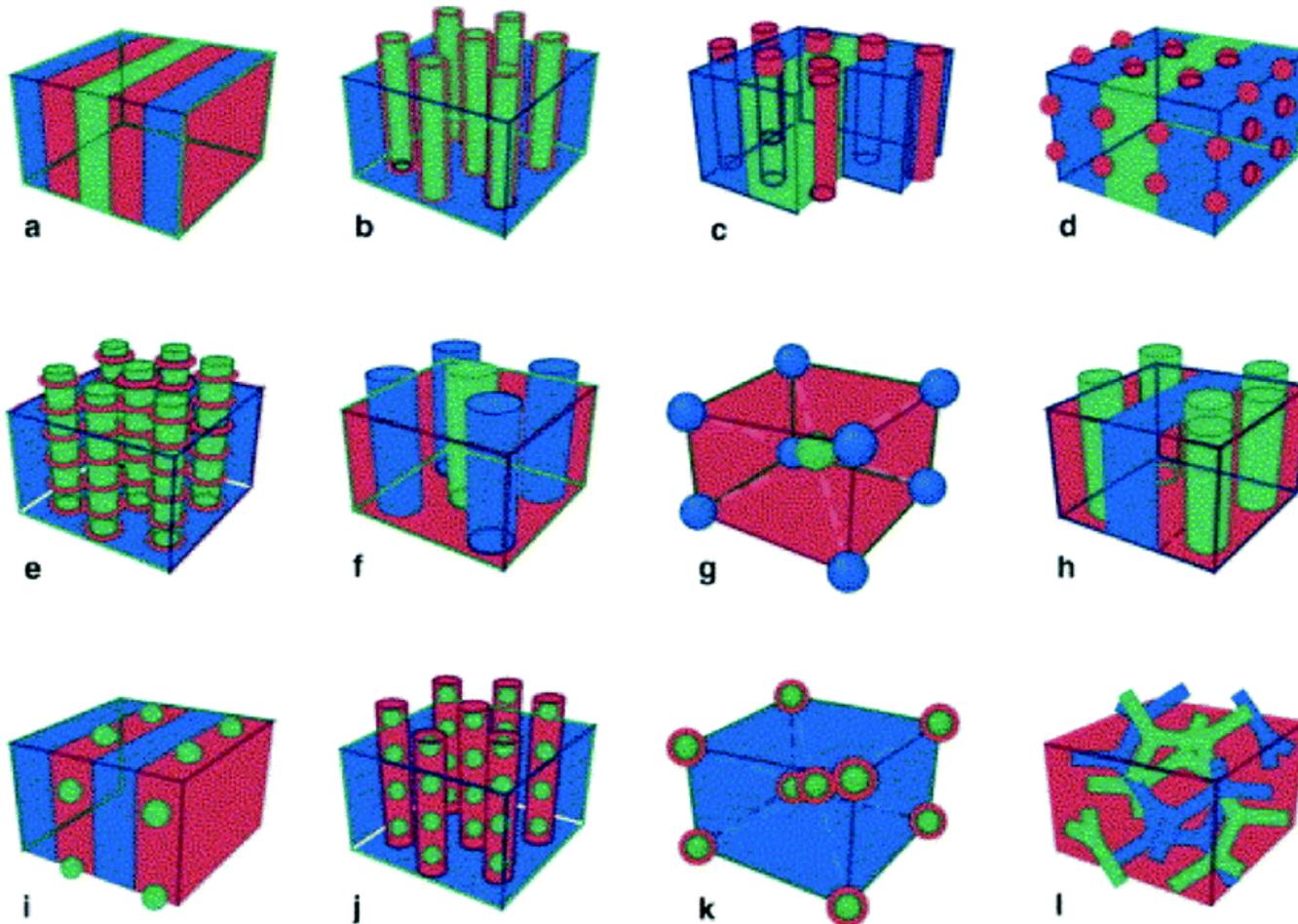
## Дополнительные осложнения.

- Полидисперсность.
- Кинетически замороженные структуры.
- Многодоменность.
- Низкий контраст.



# Что дальше? ABC-триблоксополимеры

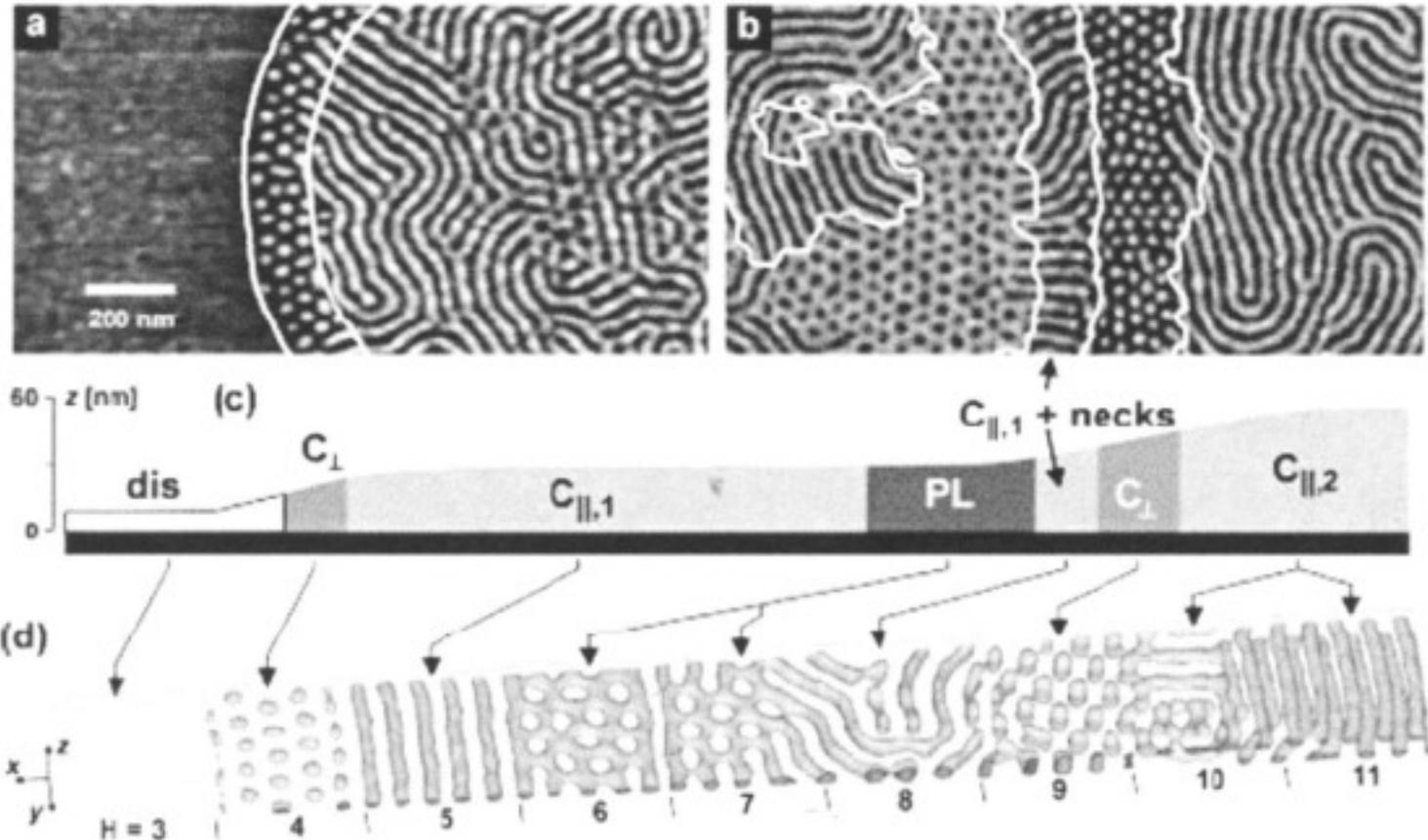
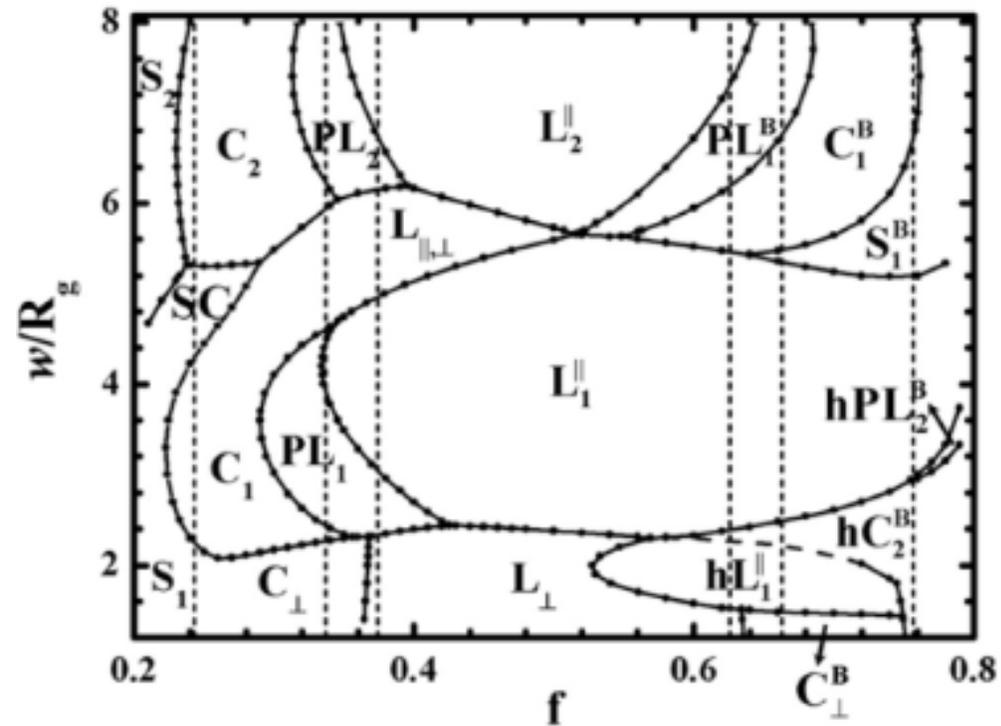
$$\chi_{AB} \neq \chi_{AC} \neq \chi_{BC}$$



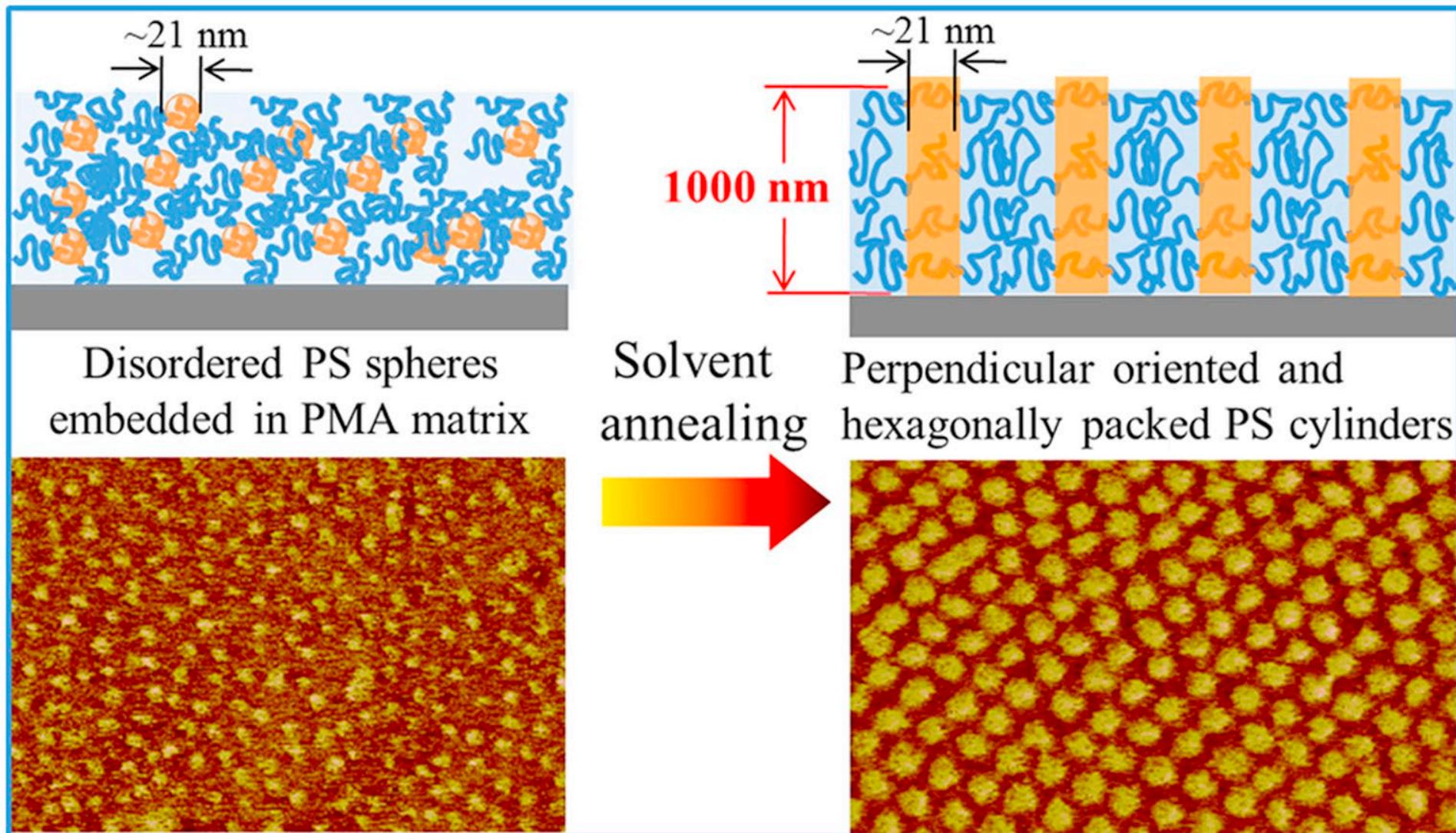
# Что дальше? Тонкие пленки

Дополнительные параметры:

- Толщина пленки  $D$ ,
- Граничные условия – взаимодействие с подложкой, поверхностное натяжение свободной границы



# Что дальше? Добавим «селективного» растворителя



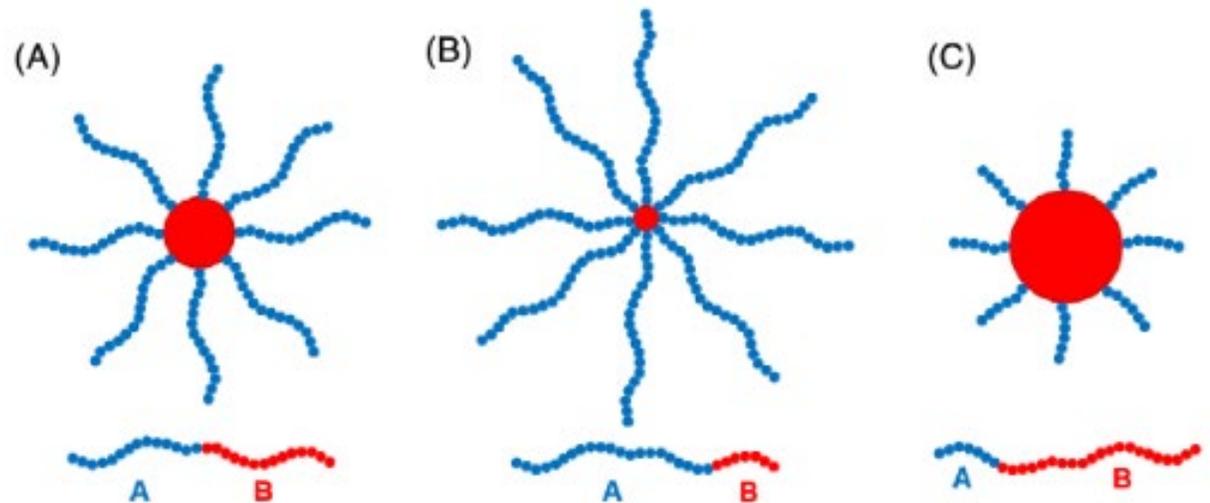
# Что будет, если дальше увеличивать количество растворителя?

Мицеллы – самоорганизующиеся в жидкости агрегаты амфифильных молекул, обычно ди- или три-блок сополимеров, один блок из которых сольвеофильный, а другой – сольвеофобный.

ККМ (англ. СМС) – критическая концентрация мицеллообразования. При превышении этой концентрации все добавленные молекулы образуют мицеллы. Сильно зависит от степени полимеризации.

1. **Амфифильный** блоксополимер – состоит из сольвофильного и сольвофобного фрагментов.
2. Полимер помещен в **селективный растворитель** – т.е. растворитель, являющийся хорошим ( $\chi < 0.5$ ) для одного типа блоков, и плохим ( $\chi > 0.5$ ) для другого типа блоков.
3. Концентрация полимера **выше критической концентрации мицеллообразования** (ККМ, англ. СМС – critical micelle concentration).

Три параметра взаимодействия:  $\chi_{AB}$ ,  $\chi_{AS}$ ,  $\chi_{BS}$  (s - solvent)



# Физика мицеллообразования

$$F = F_{\text{surface}} + F_{\text{core}} + F_{\text{shell}}$$

Потеря конформационной энтропии

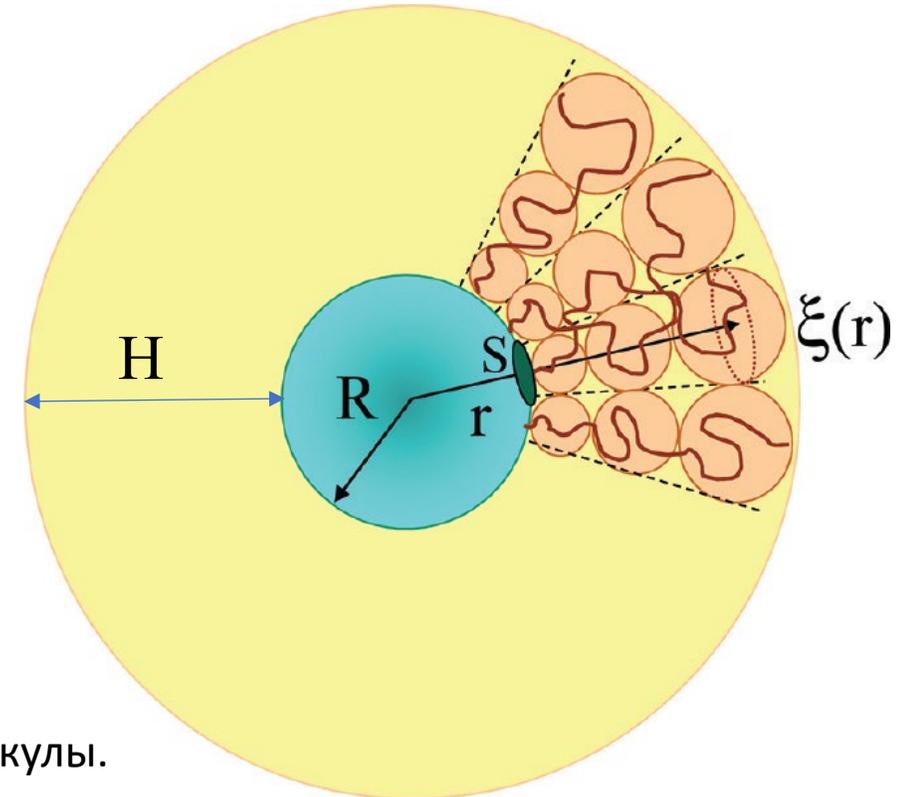
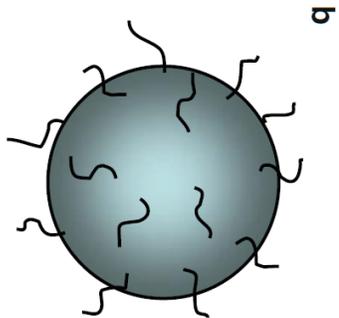
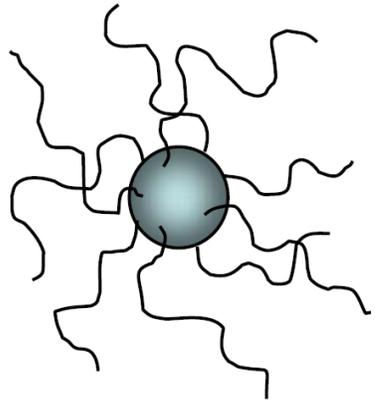
Свободная энергия опушки всегда превалирует  
Волосатые мицеллы всегда сферические!

Свободная энергия опушки сопоставима с  
энергией ядра, все определяется балансом:

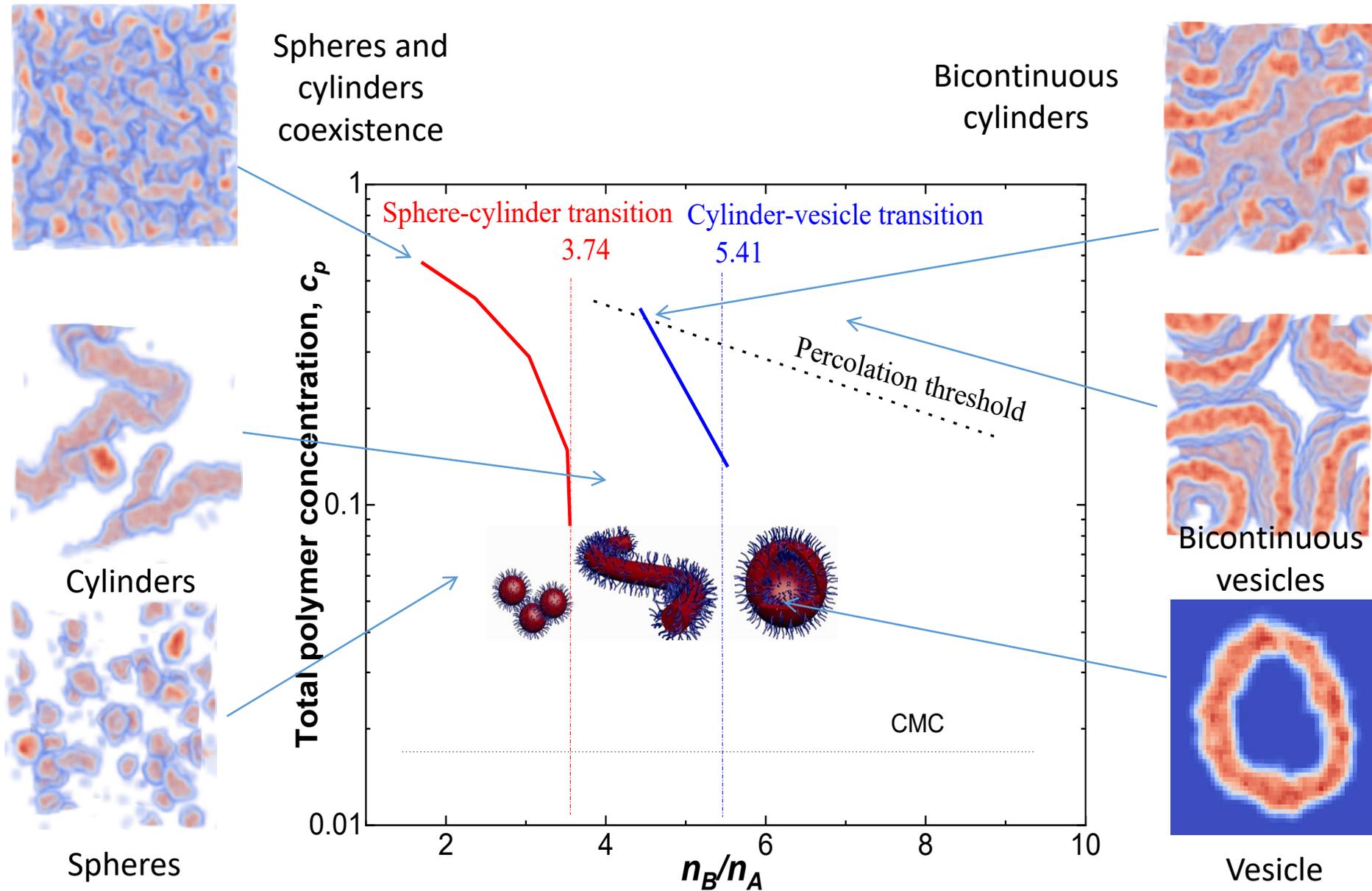
Сопоставимые длины блоков – сферы.  
Внутренний блок намного длиннее внешнего – везикулы.  
Промежуточные значения – цилиндры.

Классификация:

- Волосатые (hairy),  $H > R$
- Стриженные (crew-cut),  $H < R$

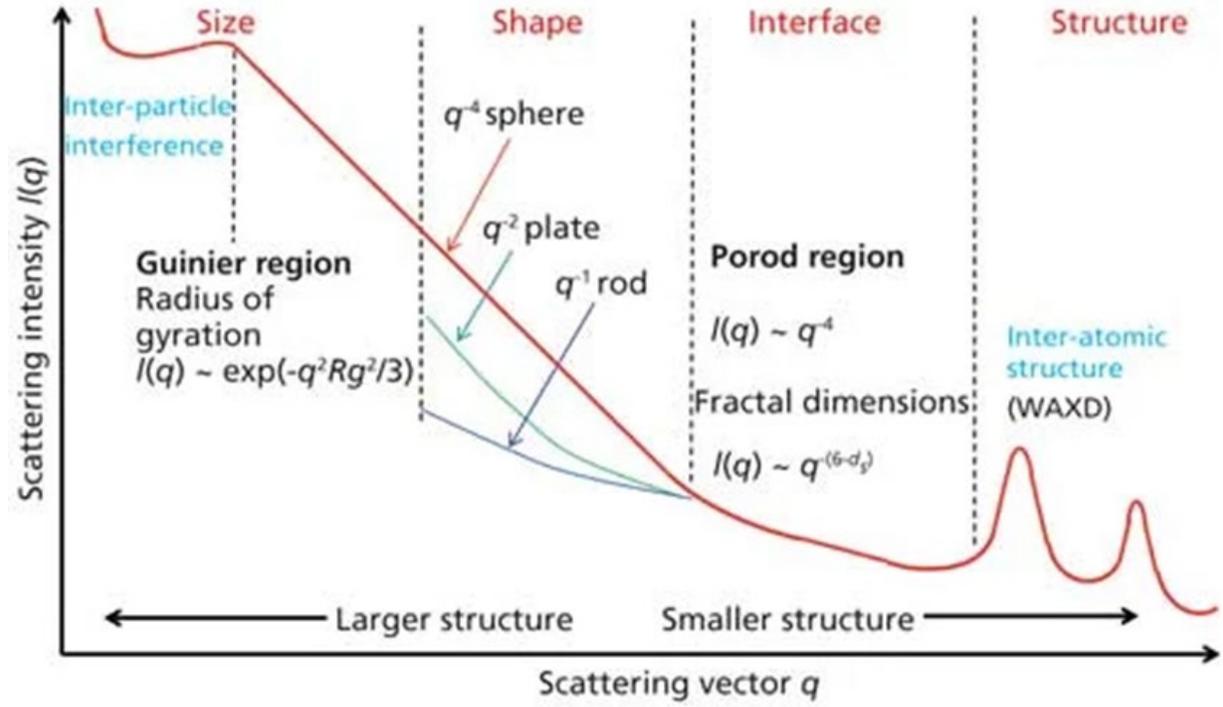
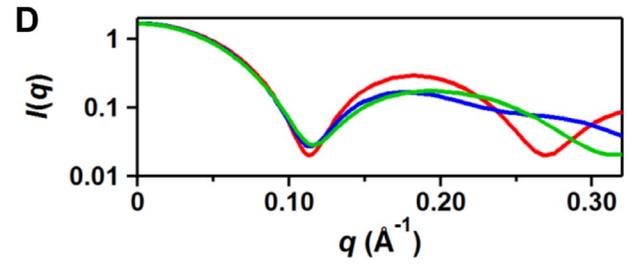
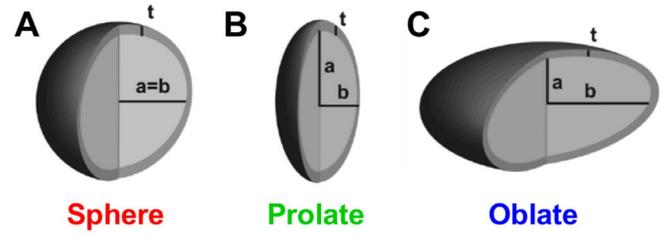
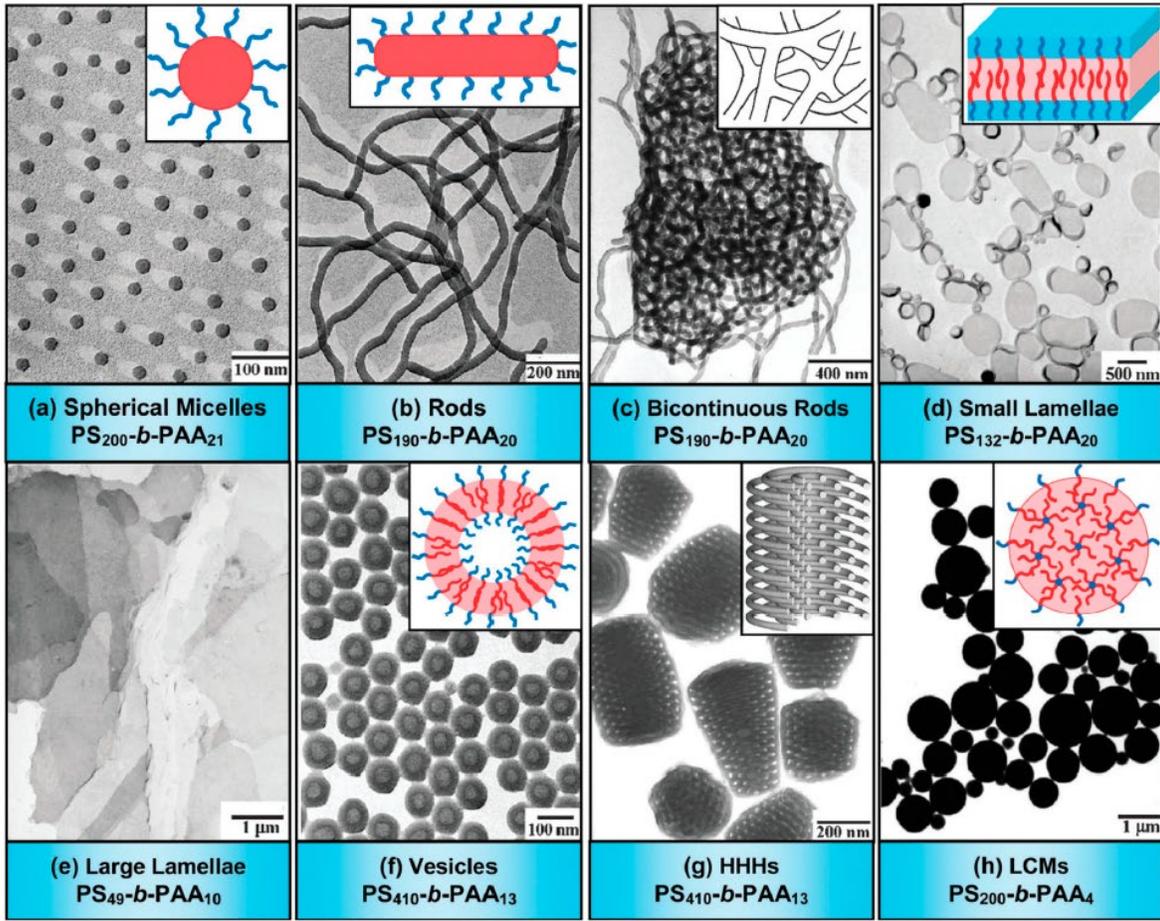


# Фазовая диаграмма для мицелл

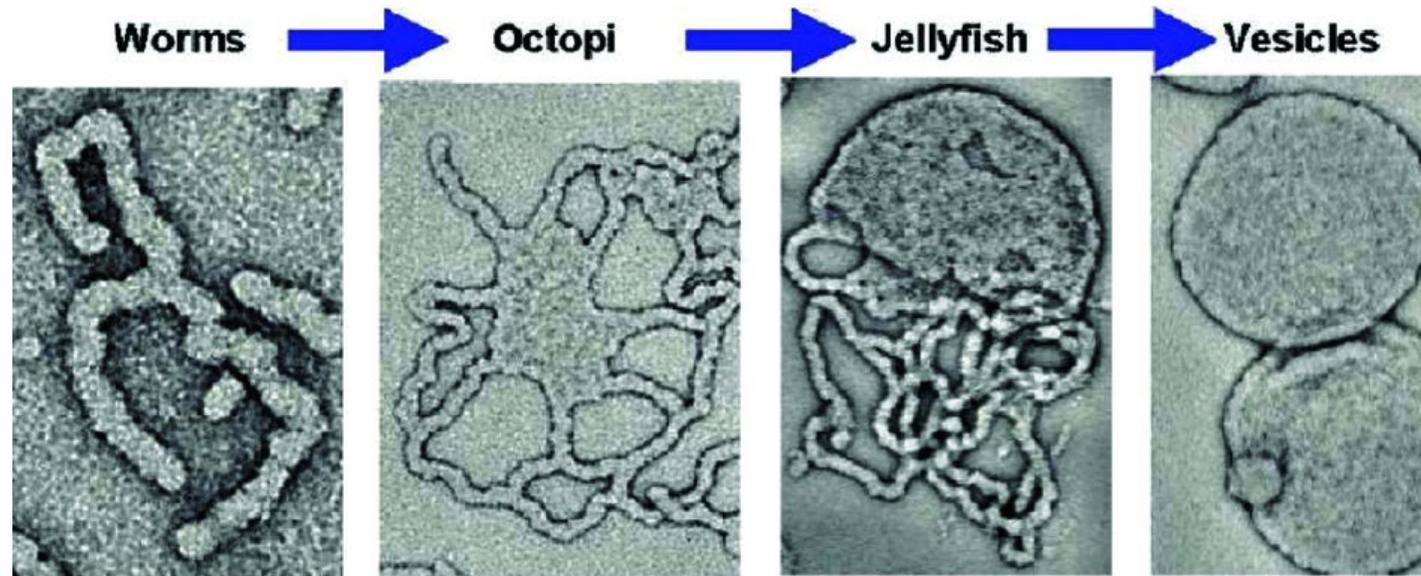
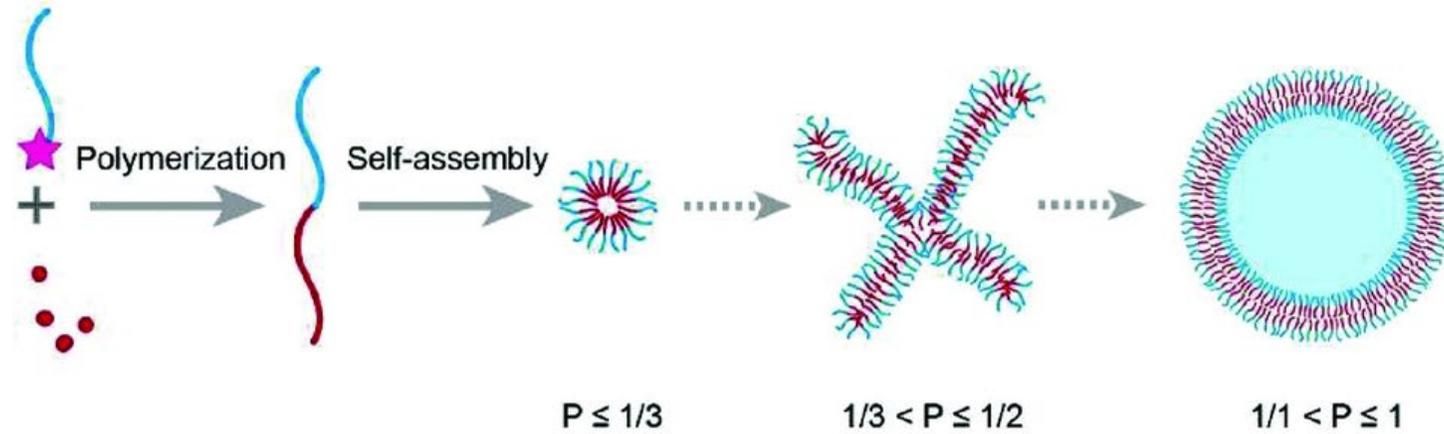


# Способы исследования морфологии мицелл

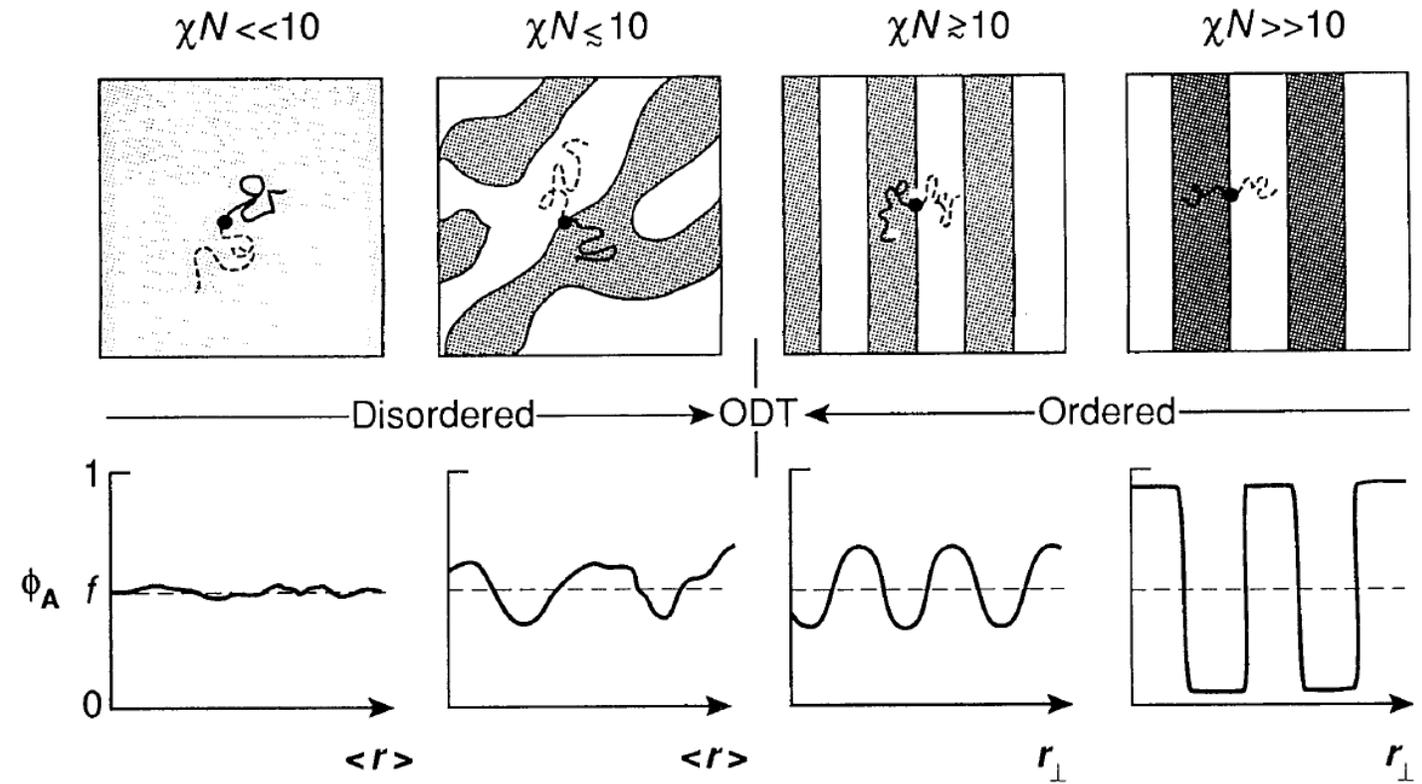
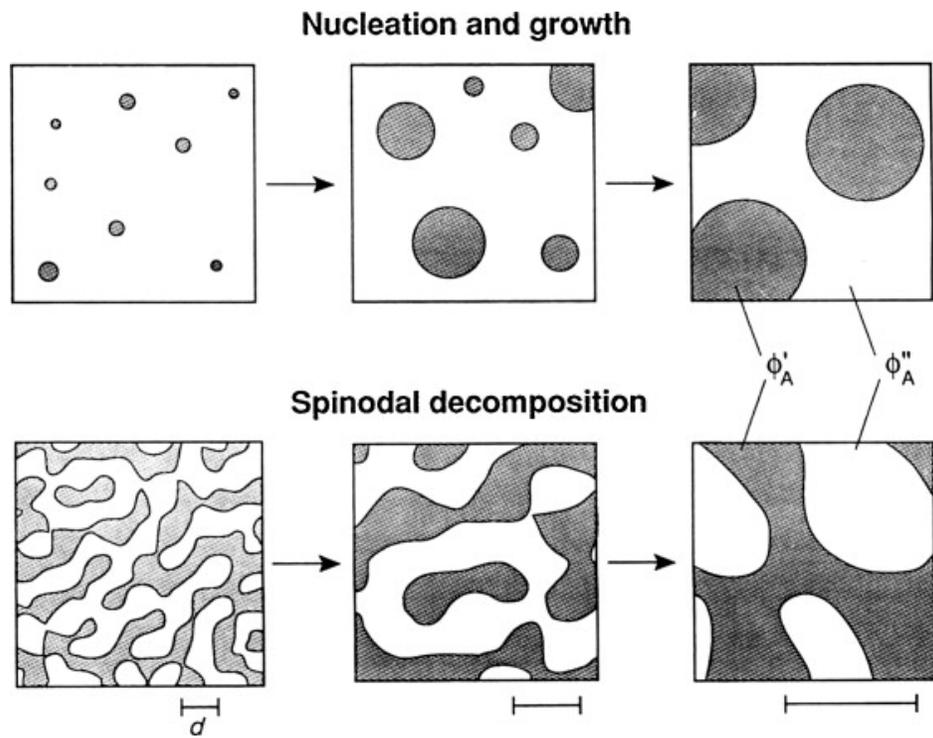
1. Микроскопия (TEM, CryoTEM, SEM).
2. Рассеяние (SAXS, SANS).



# Что дальше? Концентрированные растворы мицелл. PISA.



Осложнения: время релаксации, метастабильные состояния.



## Контрольные вопросы.

1. Что такое параметр Флори-Хаггинса? Какая формула? Какие характерные значения?
2. Как выглядит свободная энергия смеси полимеров? Какая формула?
3. Кто такие бинадаль и спинодаль? Как они выглядят на фазовой диаграмме?
4. Что такое критическая точка? Какая формула?
5. Что такое микрофазное расслоение? Какая критическая точка у расплава диблоков?
6. Какие бывают фазы у диблок-сополимера? Как выглядит фазовая диаграмма?
7. Что такое критическая концентрация мицеллообразования? Отчего она зависит?
8. Какие бывают морфологии мицелл? Почему?