

На правах рукописи



Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова

Физический факультет

Чертович Александр Викторович

Влияние последовательности звеньев на морфологию самоорганизующихся полимерных структур

Диссертационная работа
на соискание ученой степени доктора физико-математических наук
МГУ имени М.В.Ломоносова

Специальность 02.00.06 - Высокомолекулярные соединения

Москва 2019

А.В.Чертович

Влияние последовательности звеньев на морфологию самоорганизующихся полимерных структур

Оглавление

Введение.....	5
i.1. Формулировка постановки задачи.	5
i.2. Опубликованные работы по теме диссертации.....	10
i.3. Положения, выносимые на защиту, и общее описание структуры диссертации	12
i.4. Наукометрические данные.....	14
i.5. Общее описание используемых методов и подходов.	16
i.6. Конструирование гетерополимеров и модель случайных энергий	26
i.7. Методы контроля последовательности в условиях химического эксперимента.	33
i.8. Микрофазное расслоение в блок-сополимерах.	39
i.9. Биологическая эволюция и мир РНК.....	44
Глава 1. Расплавы статистических сополимеров.....	50
1.1. Введение.....	50

1.2. Фазовое поведение диблок- и мультиблок-сополимерных расплавов с различной структурой последовательности.	52
1.3. Внутридоменное расслоение и влияние примеси гомополимера.	77
1.4. Микрофазное расслоение в градиентных сополимерах.	99
1.5. Заключение и выводы.	102
 Глава 2. Полимерные системы с протекающими реакциями	110
2.1. Введение	110
2.2. Сополимеризация частично несовместимых звеньев.	112
2.3. Реакции межцепного обмена и сополиконденсация.	135
2.4. Полимераналогичная реакция.	160
2.5. Влияние структурированной подложки.	171
2.6. Общие закономерности в структуре последовательностей вблизи межфазной границы.	185
2.7. Заключение и выводы.	194
 Глава 3. Первичные последовательности одиночных макромолекул ..	200
3.1. Введение	200
3.2. Конформационно-зависимый синтез АВС-сополимеров.	203
3.3. Эволюционные процедуры отбора последовательностей	211
3.4. Заключение и выводы.	229

Глава 4. Макромолекулы с насыщающимися взаимодействиями	234
4.1. Введение	234
4.2. Анализ спектров энергий сополимера с насыщающимися связями.	238
4.3. РНК-подобные сополимеры: трехмерное моделирование.	276
4.4. Заключение и выводы.....	312
 Общее заключение	322
Благодарности.	327
Список литературы	328
Приложение	342

Введение

i.1. Формулировка постановки задачи.

Сополимеры — это длинные макромолекулярные цепочки, состоящие из двух или более типов мономерных звеньев разной химической природы. Долгое время химическая промышленность интересовалась сополимерами в основном с точки зрения получения материалов с уникальными механическими свойствами: разнообразных пластиков, резины, волокон. Примерно с восьмидесятых годов прошлого века интерес сместился в сторону функциональных сополимеров: суперабсорбентов, ионообменных мембран, клеев и т.д. В конце двадцатого века начала активно развиваться тематика «интеллектуальных» сополимеров. Речь идет о восприимчивых к внешним условиям полимерах, разнообразных сенсоров, манипуляторах, системах контроля производства и окружающей среды. В этой связи, зададимся вопросом: какие полимеры, из известных на сегодняшний день, способны выполнять наиболее сложные и разнообразные функции? Ответ очевиден: это биополимеры (белки, ДНК, РНК), которые состоят из определенной последовательности нескольких различных мономерных звеньев (аминокислотных остатков, нуклеиновых кислот) и тоже являются сополимерами. Преимущества биологических систем определяются не только близкой к совершенной организацией в них химических превращений и потоков веществ, но и тем, что необходимая организация достигнута на клеточном и макромолекулярном уровнях, а строительными блока-

ми являются фрагменты молекул и даже отдельные атомы. Миниатюризация, которой достигла природа, пока недостижима привычными нам сегодня путями решения инженерно-конструкторских задач.

Наряду с этим в последние годы все чаще говорят о биоинженерии. Благодаря успехам молекулярной биологии и, в особенности, методикам редактирования генома типа CRISPR-Cas9 [1], появились реальные возможности вносить изменения в биологические конструкции путем тонких воздействий на последовательность генома и, таким образом, кардинально влиять на функционал белковых молекул и организмов в целом. В настоящее время этот подход в основном преследует фармацевтические и медико-биологические цели. Но очевидна и другая тенденция: приспособить биологические системы, изменив их в большей или меньшей степени, для решения конкретных прикладных инженерно-технических задач, в том числе задач химической промышленности. Микробиологические производства, основанные на функционировании специально выведенных штаммов микроорганизмов, – это сегодняшний день. Огромные возможности связаны с использованием в обозримом будущем «биоподобных» систем в созданных человеком инженерных системах: искусственных ферментов, специальных функциональных мембран, транспортных белков и тому подобного.

Однако, типичные исследования в области функциональных и структурированных полимерных систем пока все же базируются на традиционных представлениях о макромолекулах или ассоциатах макромолекул как о целых ансамблях, которые имеет смысл характеризовать только усредненными параметрами (средними размерами молекулярных цепей, средней концентрацией звеньев определенного типа, средним составом и т.д.). Между такими макромолекулярными систе-

мами и биополимерами, например, ферментами, существует принципиальное различие. Проблему создания искусственного фермента, строго говоря, трудно даже обсуждать, оперируя только усредненными характеристиками и игнорируя то, что одна единственная макромолекула является самостоятельным архитектурным ансамблем с уникальным набором характерных трехмерных конформаций. В случае биополимеров необходимая структурная организация определяется аминокислотным составом и первичной последовательностью в полимерной цепи. Но как добиться того же самого, хотя бы и не на столь сложном уровне, при создании полимерных материалов небиологической природы, и можно ли вообще этого добиться, не повторяя всего безнадежно долгого для практики пути, который прошла живая природа в процессе биологической эволюции?

Одним из способов ответить на этот вопрос является анализ и отбор «полезных» последовательностей сополимеров из огромного числа возможных вариантов в пространстве последовательностей. Пространство последовательностей представляет собой полный статистический набор всех возможных последовательностей и поэтому о типичных (случайных) реализациях из этого пространства говорят, как о статистических последовательностях. Среди этих последовательностей есть, конечно, и небольшое количество тех, которые сворачиваются в белковоподобные глобулы с уникальной трехмерной структурой. Но выявить именно эти последовательности методом простого перебора не представляется возможным: даже относительно короткий 100-звенный белок имеет 20^{100} различных вариантов последовательностей. Вместо перебора гораздо более эффективным способом может стать некоторая итерационная процедура отбора последовательностей, в соответствии с определённым критерием отбора. Кроме того, можно просто рассмат-

ривать достаточно большой ансамбль статистических сополимеров и пытаться выявить закономерности самоорганизации и корреляций между последовательностью и конформацией статистических сополимеров в этом ансамбле. Одними из первых в России и мире этими вопросами начали заниматься в Пушкинском научном центре РАН, где в 1967 году была создана Лаборатория физики белка, возглавляемая Олегом Борисовичем Птицыным. В сферу интересов этой лаборатории входили как теоретическая физика, в том числе статистическая физика полимеров, так и вычислительная математика, биофизика, биоинформатика, белковая и генная инженерия, а также дизайн белковых молекул. Ученик Птицына Е. И. Шахнович считается одним из основоположников направления «конструирования последовательностей» (англ. sequence design) применительно именно к белкам [2].

Другим способом взглянуть на вопрос конструирования последовательностей может стать детальный анализ и модификация механизмов полимеризации. Впервые возможность контролировать последовательности при синтезе сополимеров упоминается в работе по полимеризации случайных и чередующихся сополимеров стирола [3]. В дальнейшем процессы живой полимеризации активно применялись для контролируемого синтеза сополимеров в группе Матиашевского и многих других [4]. В последнее время появились работы по контролируемому синтезу гетерополимеров со строго заданными последовательностями [5]. Однако полностью контролировать последовательности достаточно длинных макромолекул небиологической природы пока все же не удастся. Особенно интригующей выглядит перспектива синтеза сополимеров с контролируемыми последовательностями стан-

дартными методами «живой» радикальной полимеризации и поликонденсации.

В этой связи отметим, что зачастую нет необходимости точно задавать всю первичную последовательность синтетических макромолекул, достаточно задать некоторые важные для конкретного приложения статистические особенности сополимера, например, такие как степень блочности или другие короткодействующие корреляции вдоль цепи. Даже этого было бы достаточно для того, чтобы влиять на макроскопические свойства соответствующих материалов, например, ионную проводимость, эластичность, биоразлагаемость и т.д. Поэтому разработка новых методик синтеза сополимеров высокой молекулярной массы и хотя бы с частично контролируемой последовательностью уже принесла бы ощутимый результат.

Таким образом, можно сформулировать следующую общую для всей диссертации постановку задачи: **оценить влияние полидисперсности в структуре последовательности на фазовое поведение регулярных блоксополимеров в расплаве, разработать фундаментальные основы для конструирования или отбора последовательностей статистических сополимеров, способных к самоорганизации в определенную пространственную структуру.** Именно в этом общем контексте лежат все результаты в опубликованных по теме диссертации работах и изложение в смысловых главах далее, хотя параллельно в диссертации указываются некоторые локальные постановки задачи и потенциальные приложения полученных результатов.

i.2. Опубликованные работы по теме диссертации

Расплавы статистических сополимеров

1. A. A. Gavrilov, Y. V. Kudryavtsev, P. G. Khalatur, and A. V. Chertovich, "Simulation of phase separation in melts of regular and random multiblock copolymers," *Polymer Science - Series A*, vol. 53, no. 9, pp. 827–836, 2011.
2. A. A. Gavrilov, Y. V. Kudryavtsev, P. G. Khalatur, and A. V. Chertovich, "Microphase separation in regular and random copolymer melts by dpd simulations," *Chemical Physics Letters*, vol. 503, no. 4–6, pp. 277–282, 2011.
3. A. A. Gavrilov, Y. V. Kudryavtsev, and A. V. Chertovich, "Phase diagrams of block copolymer melts by dissipative particle dynamics simulations," *Journal of Chemical Physics*, vol. 139, no. 22, p. 224901, 2013.
4. A. Markina and A. Chertovich, "Stable domain size and conformational segregation of short and long blocks during microphase separation in random block copolymers," *Chemical Physics Letters*, vol. 624, pp. 74–77, 2015.

Расплавы с протекающими реакциями

5. Y. V. Kudryavtsev, A. V. Chertovich, D. V. Guseva, and A. D. Litmanovich, "Early stages of interchange reactions in polymer blends," *Macromolecular Symposia*, vol. 254, pp. 188–195, 2007.
6. A. V. Chertovich, D. V. Guseva, Y. V. Kudryavtsev, and A. D. Litmanovich, "Monte carlo simulation of the interchain exchange reaction in a blend of incompatible polymers," *Polymer Science - Series A*, vol. 50, no. 4, pp. 451–461, 2008.
7. A. V. Chertovich, D. V. Guseva, E. N. Govorun, Y. V. Kudryavtsev, and A. D. Litmanovich, "Monte carlo simulation of the polymer-analogous reaction in polymer blend," *Polymer Science - Series A*, vol. 51, no. 8, pp. 957–964, 2009.
8. E. N. Govorun, A. A. Gavrilov, and A. V. Chertovich, "Multiblock copolymers prepared by patterned modification: Analytical theory and computer simulations," *Journal of Chemical Physics*, vol. 142, no. 20, p. 204903, 2015.

9. A. A. Gavrilov, D. V. Guseva, Y. V. Kudryavtsev, P. G. Khalatur, and A. V. Chertovich, “Simulation of phase separation in melts of reacting multiblock copolymers,” *Polymer Science - Series A*, vol. 53, no. 12, pp. 1207–1216, 2011.
10. A. A. Gavrilov and A. V. Chertovich, “Copolymerization of partly incompatible monomers: an insight from computer simulations”, *Macromolecules*, vol. 50, no. 12, pp. 4677-4685, 2017.
11. E. Yu. Kozhunova, A. A. Gavrilov, M. Yu. Zaremsky and A. V. Chertovich, “Copolymerization on selective substrates: experimental test and computer simulations”, *Langmuir*, vol. 33, no. 14, pp. 3548-3555, 2017.
12. A. A. Gavrilov and A. V. Chertovich, “Self-assembly in thin films during copolymerization on patterned surfaces,” *Macromolecules*, vol. 46, no. 11, pp. 4684–4690, 2013.

Одиночные макромолекулы

13. V. A. Ivanov, A. V. Chertovich, A. A. Lazutin, N. P. Shusharina, P. G. Khalatur, and A. R. Khokhlov, “Computer simulation of globules with microstructure,” *Macromolecular Symposia*, vol. 146, pp. 259–265, 1999.
14. A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, A. A. Lazutin, and A. R. Khokhlov, “Sequence design of biomimetic copolymers: Modeling of membrane proteins and globular proteins with active enzymatic center,” *Macromolecular Symposia*, vol. 160, pp. 41–48, 2000.
15. A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, B. G. Zavin, and A. R. Khokhlov, “Conformation-dependent sequence design of HP-copolymers: An algorithm based on sequential modifications of monomer units,” *Macromolecular Theory and Simulations*, vol. 11, no. 7, pp. 751–756, 2002.
16. A. V. Chertovich, E. N. Govorun, V. A. Ivanov, P. G. Khalatur, and A. R. Khokhlov, “Conformation-dependent sequence design: evolutionary approach,” *European Physical Journal E*, vol. 13, no. 1, pp. 15–25, 2004.

Макромолекулы с насыщающимися взаимодействиями

17. A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, A. R. Khokhlov, and J. Bohr, “Monte carlo simulation of AB-copolymers with saturating bonds,” *Journal of Physics Condensed Matter*, vol. 15, no. 19, pp. 3013–3027, 2003.
18. A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, A. R. Khokhlov, and J. Bohr, “Copolymers with saturating bonds: Computer simulation,” *Russian Journal of Physical Chemistry*, vol. 78, no. 12, pp. 1945–1949, 2004.
19. S. Ulianov, E. Khrameeva, A. Gavrilov, I. Flyamer, P. Kos, E. Mikhaleva, A. Penin, M. Logacheva, M. Imakaev, A. Chertovich, M. Gelfand, Y. Shevelyov, and S. Razin, “Active chromatin and transcription play a key role in chromosome partitioning into topologically associating domains,” *Genome Research*, vol. 26, pp. 70–84, 2016.
20. A. Gavrilov, Y. Shevelyov, S. Ulianov, E. Khrameeva, P. Kos, A. Chertovich, and S. Razin, “Unraveling the mechanisms of chromatin fibril packaging,” *Nucleus*, vol. 7, no. 3, pp. 319–324, 2016.

i.3. Положения, выносимые на защиту, и общее описание структуры диссертации

1. Показано, что полностью случайные последовательности мультиблок-сополимера способны микрофазно расслаиваться в расплаве в ламеллярную структуру. Построена фазовая диаграмма микрофазного расслоения расплава статистического сополимера. Впервые построена модель микрофазного расслоения статистического сополимера с учетом возможного проникновения коротких блоков в чужую фазу.

2. Построена численная модель расплавов статистических сополимеров с протекающими макромолекулярными реакциями и частичной несовместимостью звеньев различных типов. Показано, при каких параметрах реакции стандартные модели сополимеризации неприменимы и необходимо использовать прямой численный счет. Доказано, что в сополимерах с протекающей реакцией не наблюдается

классического микрофазного расслоения, а склонные к блочности системы всегда стремятся к макрофазно расслоенным морфологиям.

3. Показано, что специально отобранные первичные последовательности статистического сополимера оказывают значительное влияние на структуру глобулярной конформации одиночной цепи. Предложены новые итерационные механизмы изменения последовательности, которые могут еще больше усилить это влияние.

4. Доказано, что особая структура первичной последовательности с насыщающимися взаимодействиями приводит к изменению рода фазового перехода клубок-глобула одиночной цепи. Предложенная модель блок-сополимера с насыщающимися взаимодействиями хорошо описывает имеющиеся экспериментальные данные по структуре хроматина в ядре клетки.

Диссертация состоит из введения, четырех смысловых глав, заключения и приложения. Каждая глава начинается небольшим историческим обзором и обоснованием мотивации проведения исследований по тематике главы, и затем включает в себя изложение основных результатов автора по данной теме. В конце каждой главы кратко сформулированы промежуточные выводы, возможные недостатки и упущения проделанной работы, а также описано вероятное продолжение данной работы. В первой главе рассмотрены процессы самоорганизации различных типов статистических макромолекул в расплаве или концентрированном растворе. Во второй главе рассмотрены расплавы полимерных систем с протекающими макромолекулярными реакциями. В третьей главе рассмотрены особенности первичных последовательностей некоторых специально сконструированных одиночных макромолекул и предложена методика итерационного отбора наиболее

подходящих последовательностей. В четвертой главе рассмотрены одиночные макромолекулы с насыщающимися взаимодействиями и проведено сопоставления таких полимеров с биологическими системами. В приложении сформулирован личный вклад автора диссертации и других соавторов в опубликованных по теме данной диссертации научных статьях.

Все выносимые на защиту положения сформулированы и обоснованы в опубликованных по теме диссертации работах, а также были представлены на международных научных конференциях. Часть результатов получено диссертантом лично, часть – в соавторстве с коллегами, преимущественно с кафедры физики полимеров и кристаллов физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (см. список соавторов в публикациях). Особенно следует отметить вклад А. А. Гаврилова, О. М. Шамардиной (Ермак) и Д. В. Гусевой (все трое защитили кандидатские диссертации под руководством А. В. Чертовича), Е. Н. Говорун и П. И. Коса.

i.4. Наукометрические данные.

Во всем мире тематика «конструирования последовательностей полимеров» привлекает все большее внимание исследователей, количество соответствующих научных работ и их цитирование неуклонно растет, см. Рис. i.1. Самой первой работой по конструированию последовательностей сополимеров является работа японских авторов 1985 года [3], где показано влияние инициатора на синтез случайных или чередующихся последовательностей в процессе живой радикальной

сополимеризации. Самой цитируемой работой является обзор [6] посвященный применению сополимеров со специально сконструированными последовательностями для доставки генов в живые клетки. В настоящее время это понятие объединяет как процесс создания первичных последовательностей для биологических макромолекул, преимущественно белков, так и синтез сополимеров небиологической природы.

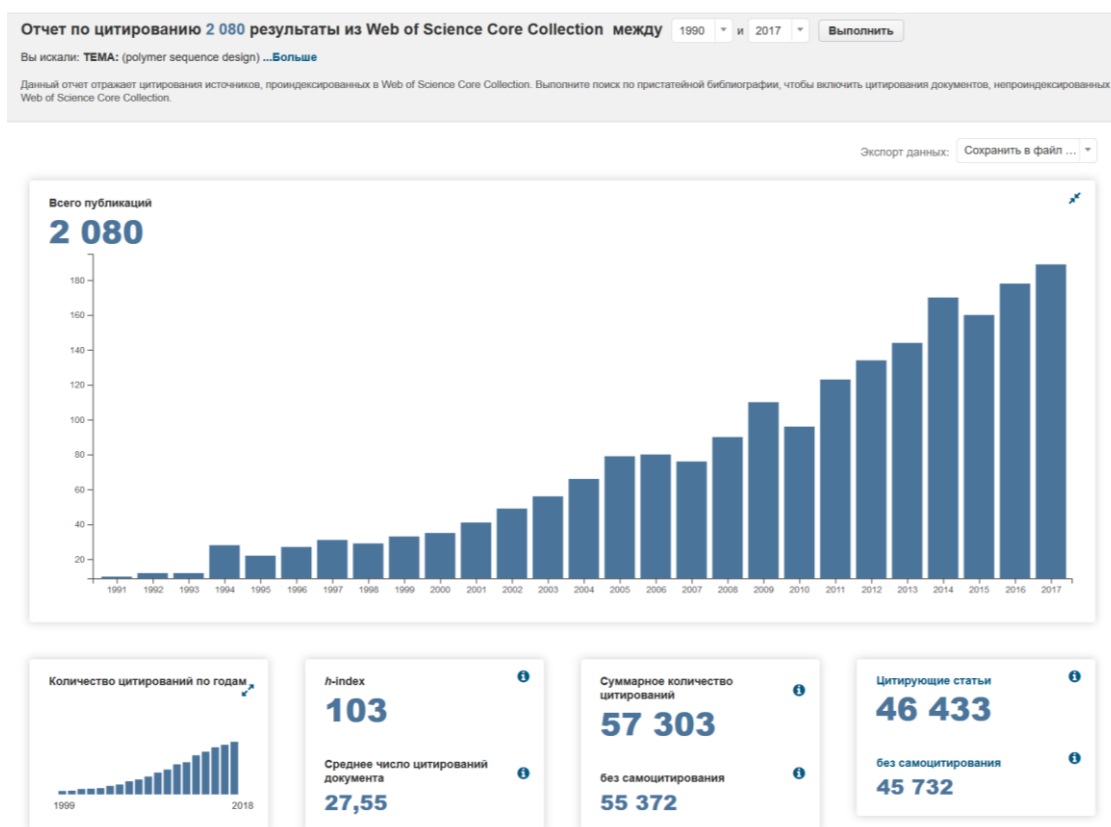


Рис. i.1. Количество публикаций в Web of Science со словосочетанием «polymer sequence design» в названии и ключевых словах.

В данной работе приведены результаты исследований одиночных макромолекул и ансамблей цепей в виде расплавов, опубликованные в 20 работах в рецензируемых научных журналах в период с 1991 по

2017 годы, см. Рис. i.2. К настоящему моменту (ноябрь 2018 г.) эти работы процитированы более 200 раз в публикациях других авторов.



Рис. i.2. Публикации А. В. Чертовича, легшие в основу данной диссертационной работы.

i.5. Общее описание используемых методов и подходов.

Во всей диссертации рассматривается огрубленное представление полимерной цепочки в виде так-называемой модели «шариков и пружинок» (см. Рис. i.3), впервые введенное Кремером и Грестом в работе [7] и учитывающей наиболее важную особенность строения полимера: связность одинаковых звеньев в единую цепочку [8]. В данной модели

используется минимальное число параметров, позволяющее описать статистические и динамические свойства полимерных систем на разных временах и масштабах [9]. Все взаимодействия в этой модели делятся на два класса: взаимодействия в трехмерном пространстве звеньев, не являющихся соседями вдоль по цепи, и взаимодействия соседних на цепи звеньев. Последние в основном характеризуются средним расстоянием в пространстве между соседними на цепи звеньями l , которое задает характерный масштаб во всей системе. Было показано, что данная модель хорошо описывает рассматриваемую в статистической физике макромолекул модель «бусинок на нитке» для свободно-сочлененной цепи [10].

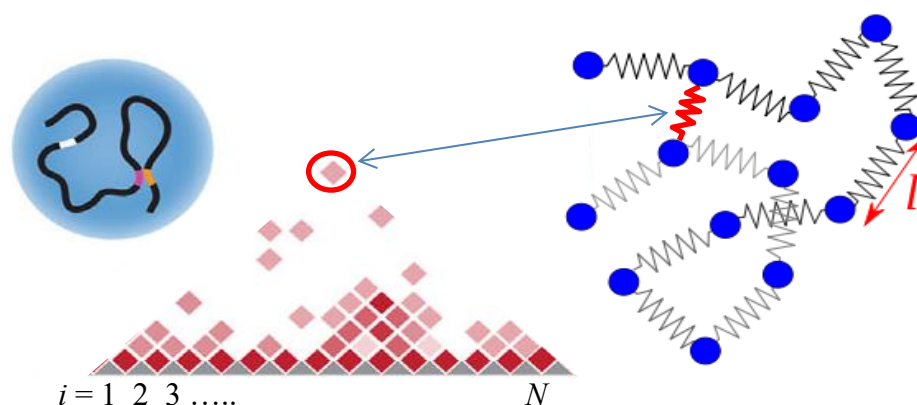


Рис. 1.3. Схематичное изображение соответствия трехмерной конформации полимерной цепочки, ее «контактной карты» и ее представление в модели «шариков и пружин».

Для описания трехмерной конформации любого полимера, помимо полного набора координат всех его звеньев, можно использовать так-называемые «контактные карты», которые представляют собой симметричные матрицы $N \cdot N$, у которых в ячейках записано значение 1 или 0, в зависимости от того, находятся ли эти два звена в непосред-

ственной близости друг от друга в трехмерном пространстве, или нет (см. Рис. i.3). Если речь идет об описании некоторого ансамбля макромолекул, или длинной термодинамической траектории отдельной макромолекулы, то в соответствующие ячейки матрицы записывается вероятность обнаружить эти два мономерных звена по соседству.

Примечательно, что в последние годы появилась специальная методика в исследованиях по молекулярной биологии, называемая Hi-C (от англ. Chromosome Conformation Capture), которая позволяет построить контактные карты для отдельной популяции клеток [11], см. Рис. i.4. Методика основана на уникальности всех отдельных участков генома и, как следствие, возможности картировать любые отдельные фрагменты на всю последовательность. Таким образом, в физике полимеров появилась уникальная возможность описать трехмерные конформации не только в усредненных терминах типа общего радиуса инерции, или четко сформированной, но замороженной кристаллической структурой глобулярного белка, но и в терминах контактных карт для находящегося вблизи локального термодинамического равновесия большого набора подвижных конформаций отдельных макромолекул. В дальнейшем изложении (Глава 4) будет рассмотрено сопоставление сгенерированных в компьютерном эксперименте контактных карт и полученных в микробиологическом эксперименте карт для плодовой мушки *Drosophila Melanogaster*.

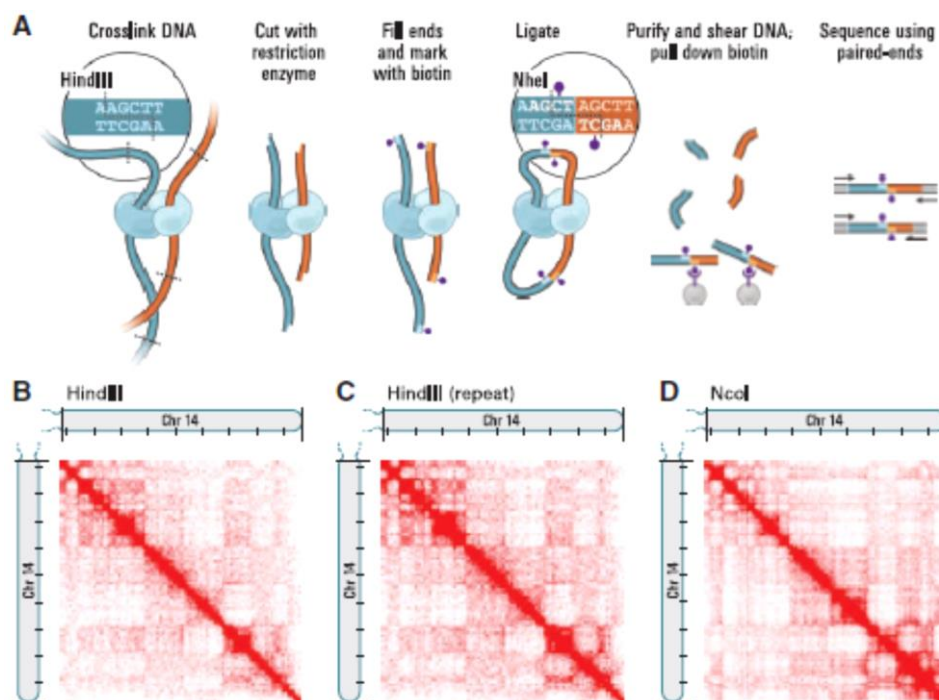


Рис. 1.4. Общая схема Hi-C экспериментов по построению «контактных карт» хроматина в эукариотах, из работы [11].

Представленные в последующих главах диссертации результаты получены, преимущественно, методами компьютерного моделирования, которые к настоящему времени заняли одно из основных мест в исследованиях по статистической физике и, особенно, так-называемой физике «мягких сред» [12]. Часть результатов получена с использованием классических методов Монте-Карло, применяемых еще во время Манхеттенского проекта в середине прошлого века [13] и прочно укрепившегося в качестве одного из основных инструментов современной статистической физики [14]. Однако большая часть результатов получена при помощи относительно новой методики диссипативной динамики частиц [15]. Далее в этом параграфе будут вкратце описаны основные используемые в диссертации методики компьютерного

моделирования и их приложения к задаче конструирования последовательностей сополимеров.

Для Монте-Карло моделирования макромолекулярных систем была использована хорошо известная решеточная модель с флуктуирующей длиной связи [16], позволяющая учесть не только условия связности, но и ввести дополнительную степень свободы вдоль этой связи. На рисунке i.5а изображено схематичное представление отрезка полимерной цепи в этой модели.

Каждый мономер занимает $8 (2^d, d - \text{размерность системы})$ узлов кубической решетки. Никакие два мономера не могут занять один и тот же узел на решетке. Поэтому минимальная длина связи L_{min} равна двум элементарным длинам ребер решетки. Если ввести условие нефантомности цепи (связи не могут пересекаться), то окажется, что набор векторов, связывающих соседние по цепи мономеры, будет ограничен. В 3-х мерном случае этот набор имеет максимально 108 векторов. Эти вектора можно распределить по шести основным группам:

$$\{b\} = \{(2,0,0), (2,1,0), (2,1,1), (2,2,1), (3,0,0), (3,1,0)\} \quad (i.1)$$

Симметричными перестановками координат и чередованием знака можно получить все оставшиеся вектора. Длины векторов связи равны:

$$b = 2, \sqrt{5}, \sqrt{6}, 3, \sqrt{10} \quad (i.2)$$

Движение цепи производится в соответствии с методом Монте-Карло случайным изменением конфигурации (см. i.5б). В случайно выбранной полимерной цепи случайным образом выбирается мономерное звено и одно из направлений решетки, и делается попытка переместить мономер на элементарную длину грани решетки. Перемещение мономера можно считать успешным, если вектора, соединяю-

щие его с соседними по цепи мономерами, останутся в массиве разрешенных векторов связи и новое положение мономера не будет занято другим мономером или какой-либо еще частицей.

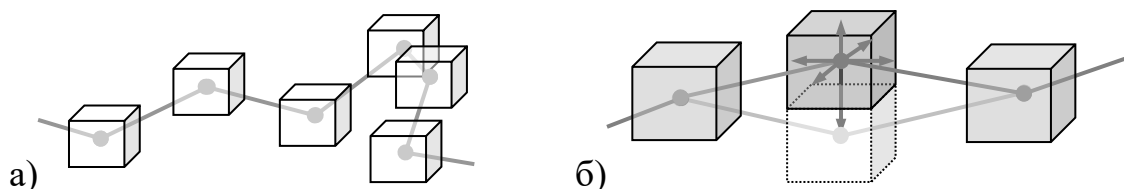


Рис. i.5. Представление полимера в виде связанных элементарных ячеек сетки (а) и пробный шаг-перемещение мономерного звена в модели с флуктуирующей длиной связи (б).

Состояние системы характеризуется энергией взаимодействия. На коротких расстояниях частицы испытывают только стерическое отталкивание, удовлетворяя условиям исключенного объема. Таким образом, потенциал объемного взаимодействия в общем виде можно записать следующим образом:

$$U(r) = \begin{cases} \infty, & r < \sigma \\ \varepsilon, & \sigma < r < \sigma_{\text{int}} \\ 0, & r > \sigma_{\text{int}} \end{cases} \quad (\text{i.3})$$

где σ – радиус частицы, σ_{int} – радиус взаимодействия, ε – энергия контакта.

Метод диссипативной динамики частиц (dissipative particle dynamics, DPD, или ДДЧ) это относительно новый метод, изначально придуманный для моделирования гидродинамики сложных жидкостей [17]. Он является разновидностью огрубленной молекулярной динамики; полимерные цепи представляются в виде последовательности то-

чечных звеньев-частиц, соединенных пружинками. Как следует из логики огрубленных методов, каждая такая частица обозначает не отдельные атомы, а некоторые группы атомов, например, мономерное звено или статистический сегмент полимерной цепочки. Внутренние степени свободы таких объектов в моделировании не рассматриваются, что позволяет существенно ускорить расчет. Частицы двигаются в континуальном пространстве, их движение подчиняется законам механики Ньютона.

В целом, метод ДДЧ позволяет изучать явления на пространственно-временных масштабах, значительно превосходящих масштабы, доступные для атомистического моделирования. Причиной этого является не только описанное выше уменьшение числа частиц, но и использование «мягких» потенциалов, не имеющих расхождения при расстоянии между частицами, стремящимся к 0, см. Рис. i.6. Как правило, используется линейно убывающая от расстояния между частицами сила [18], которая на расстояниях больше некоторого заданного значения (т.н. радиуса обрезки потенциала) становится равной 0, то есть потенциал является квадратичным. Такие потенциалы, несмотря на свою, на первый взгляд, произвольность, имеют достаточно простой физический смысл. Если в полноатомной молекулярной динамике потенциал взаимодействия между центрами масс двух относительно больших групп атомов (например, мономерными звеньями) усреднить по времени [19], то получится как раз потенциал, очень похожий на обычно применяющийся в ДДЧ. Таким образом, мы получаем своего рода «огрубление» временной и пространственной шкалы. Мягкий потенциал также позволяет использовать большие шаги интегрирования по сравнению с классической молекулярной динамикой. Другой интересной особенностью ДДЧ является то, что моделируемые цепи, вооб-

ще говоря, являются фантомными (т.е. их связи могут проходить «друг сквозь друга»), что не сказывается на фазовом поведении, но позволяет достичь в компьютерном эксперименте уравновешенных микроструктур за существенно меньшие времена. Стоит отметить, что моделирование нефантомных цепей также возможно, как с помощью модификаций численной методики расчета, так и без нее [20].

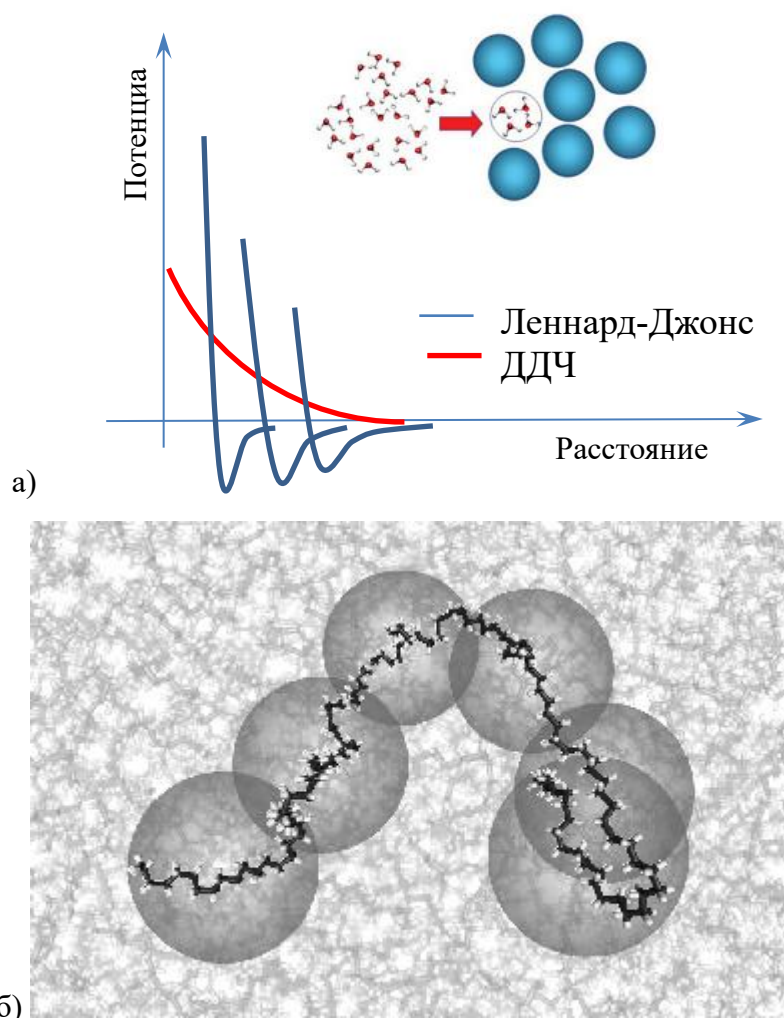


Рис. 1.6. Иллюстрация выбора силового поля в методе ДДЧ (а) и модели огрубления полимерной цепочки (б).

В общем случае система представляет собой набор взаимодействующих точечных частиц, движение которых подчиняется второму закону Ньютона:

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{v}_i; m_i \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = \mathbf{f}_i, \quad (\text{i.4})$$

где $\mathbf{r}_i$ – координата частицы с номером i , $\mathbf{v}_i$ – ее скорость, m_i – ее масса, $\mathbf{f}_i$ – действующая сила. Как правило, для упрощения вычислений масса всех частиц принимается равной 1. Действующая на каждую частицу сила представляется в следующем виде:

$$\mathbf{f}_i = \sum_{i \neq j} (\mathbf{F}_{ij}^c + \mathbf{F}_{ij}^d + \mathbf{F}_{ij}^r), \quad (\text{i.5})$$

где сумма берется по всем частицам, находящимся внутри радиуса обрезки потенциала r_c . Для системы с приведенными координатами этот радиус, как правило, принимается равным 1, что будет использоваться во всех формулах ниже. $\mathbf{F}_c$ – консервативная сила отталкивания, направленная вдоль отрезка, соединяющего центры частиц и равная

$$\mathbf{F}_{ij}^c = \begin{cases} a_{ij} (1 - r_{ij}) \hat{\mathbf{r}}_{ij}, & r_{ij} < 1 \\ 0, & r_{ij} > 1 \end{cases} \quad (\text{i.6})$$

$$\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j, r_{ij} = |\mathbf{r}_{ij}|, \hat{\mathbf{r}}_{ij} = \mathbf{r}_{ij} / r_{ij},$$

где a_{ij} – максимальная сила отталкивания между частицами i и j . Оставшиеся две силы являются диссипативной ($\mathbf{F}^d$) и случайной силой ($\mathbf{F}^r$). Они имеют вид:

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_{ij}^d &= -\gamma w^d(r_{ij}) (\hat{\mathbf{r}}_{ij} \times \mathbf{v}_{ij}) \hat{\mathbf{r}}_{ij}, \\ \mathbf{F}_{ij}^r &= \sigma w^r(r_{ij}) \zeta_{ij} \Delta t^{-1/2} \hat{\mathbf{r}}_{ij}, \\ \mathbf{v}_{ij} &= \mathbf{v}_i - \mathbf{v}_j, \end{aligned} \quad (\text{i.7})$$

где γ и σ - параметры, определяющие величину этих сил, w^d и w^r – некоторые функции от r , равные нулю при $r > 1$, ζ_{ij} – случайное число с нулевым средним, изменяющееся от -1 до 1. Множитель $\Delta t^{-1/2}$ в выражении для случайной силы необходим для того, чтобы временной интеграл квадрата случайной силы был конечен и не зависел от шага интегрирования. Рассматриваемая модель обладает свойствами канонического ансамбля, в частности, для нее выполняется флуктуационно-диссипативная теорема, если диссипативная и случайная силы w^d и w^r связаны соотношением:

$$\begin{aligned} w^d &= (w^r)^2, \\ \sigma^2 &= 2\gamma k_b T. \end{aligned} \tag{i.8}$$

В таком случае w^r может быть выбрана произвольно. Как правило, эта функция выбирается равной

$$w^r = \begin{cases} (1-r_{ij}), & r_{ij} < 1 \\ 0, & r_{ij} > 1 \end{cases}. \tag{i.9}$$

Использование такого набора потенциалов автоматически обеспечивает термостатирование системы, что является одним из важных преимуществ ДДЧ. В случае если в системе присутствуют внутримолекулярные связи (т.е. моделируются полимеры), то к консервативной силе отталкивания добавляется сила, описывающая взаимодействие связанных звеньев (не зависит от угла между связями, т.е. цепь гибкая):

$$F_{ij}^b = -k(r_{ij} - r_0)\hat{r}_{ij}, \tag{i.10}$$

В работе [21] установлена прямая связь между параметрами взаимодействия в методе ДДЧ и параметром классической теории Флори-Хаггинса в виде:

$$\chi k_b T = (0.306 \pm 0.003) \Delta a (\rho = 3). \quad (i.11)$$

В настоящее время метод ДДЧ широко используется для моделирования полимерных систем с различной концентрацией, начиная от единичных молекул и заканчивая расплавами [22]. Постепенно эта методика вытесняет классические методы молекулярной динамики и Монте-Карло. Однако, методика Монте-Карло для модели с флуктуирующей длиной связи может быть эффективно распараллелена на большом количестве процессоров [23], что может сделать ее применение более обосновано в определенных областях статистической физики полимеров.

i.6. Конструирование гетерополимеров и модель случайных энергий.

Для теоретического описания свойств гетерополимерных систем было предложено использовать заимствованную из теории спиновых стекол Модель Случайных Энергий (МСЭ) [23]. Это простейшая статистическая модель с замороженным беспорядком, которую изначально было удобно использовать для рассмотрения процесса стеклования. С точки зрения физики полимеров МСЭ с определенными оговорками представляет собой полный статистический набор энергий всевозможных конформаций гетерополимера с какой-то одной зафиксированной последовательностью. В 1987 году в работе [24] было предположено, а

затем в работе [25] с применением репличного формализма строго доказано, что МСЭ позволяет строго описать как стеклование глобулы гетерополимера со случайной последовательностью, так и конструирование последовательностей с энергетически оптимизированной конформацией основного состояния. Ниже перечислены основные свойства МСЭ, на основании выводов обзора [26]:

1. Определяющее свойство МСЭ – предположение, что распределения вероятностей для энергий всех конформаций полимерной цепочки гетерополимера статистически независимы друг от друга.
2. Энергетический спектр гетерополимера в рамках МСЭ состоит из квазинепрерывной части, которая практически не зависит от реализации беспорядка, и нескольких дискретных уровней, конкретное расположение которых индивидуально для каждой реализации последовательности (см. Рис. i.7).
3. Для типичных реализаций первичной последовательности основное состояние МСЭ находится на величину порядка $N^{1/2}$ ниже границы непрерывного спектра, которая, в свою очередь, на величину порядка N ниже середины спектра. Энергетическая разница между дискретными состояниями также порядка $N^{1/2}$.
4. Для МСЭ имеется особая температура T_{glass} такая, что при $T > T_{glass}$ система имеет малую энтропию и перебирает в ходе теплового движения состояния квазинепрерывного спектра, тогда как при $T < T_{glass}$ система имеет на выбор всего несколько индивидуальных дискретных состояний.

Особое место в анализе свойств гетерополимеров в рамках МСЭ занимает матрица взаимодействий V_{ij} , которая описывает характерную энергию от пространственного контакта двух не соседних на цепи мономеров i и j . При этом было показано, что гетерополимерные эффекты не зависят от среднего значения V_{ij} , а изменение разброса энергии V_{ij} эквивалентно изменению температуры, поэтому δV является характерным энергетическим масштабом в гетерополимерной задаче МСЭ. Также отметим, что МСЭ оказалась чрезвычайно удобна в численном эксперименте на компьютере, когда можно делать независимый перебор как по случайным конформациям, так и по последовательностям. Как правило, при этом речь идет о решеточных моделях и считаются все энергии парных контактов на решетке.

Когда был открыт переход стеклования и обнаружено наличие уникальных невырожденных основных состояний для случайных гетерополимеров [25], показалось, что это уже достаточно хорошая модель для белков и других биополимеров с четко выраженными основными состояниями. Получалось, что даже случайная последовательность дает уникальное пространственное состояние с заметной (и, главное, не зависящей от N) вероятностью. Довольно скоро, однако, стало понятно, что это состояние, хотя формально и уникальное, но совершенно недостаточно “грубое” и устойчивое. Действительно: различие энергий низко лежащих состояний в МСЭ пропорционально только $N^{1/2}$, и это при том, что эти состояния структурно абсолютно различны (с нулевым или малым перекрытием). Поэтому достаточно ничтожного (порядка $N^{-1/2}$) изменения взаимодействий (например, за счет небольшого изменения растворителя), чтобы конформация основного состояния полностью перестроилась [26]. Это, конечно, совершенно не похоже на

природные биополимеры, у которых «нативные» состояния, наоборот, замечательны своей устойчивостью. Таким образом, мы приходим к идее отбора последовательностей – изучению гетерополимеров с последовательностями, глобулярные состояния которых наиболее стабильны.

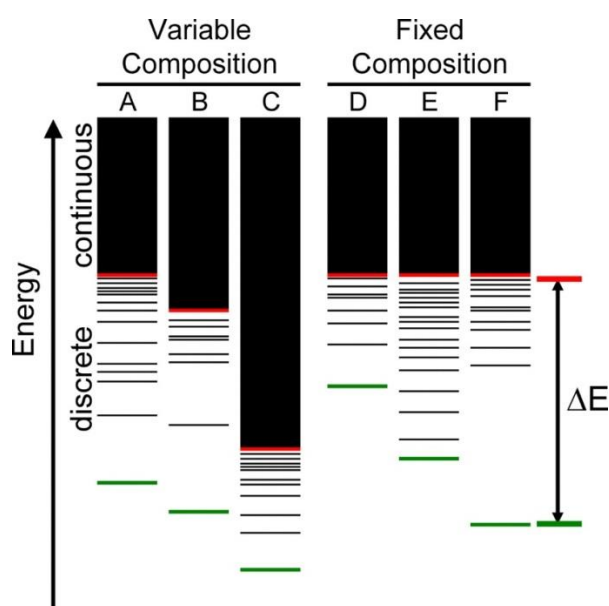


Рис. i.7. Типичные спектры энергий МСЭ для случайного гетерополимера. Красным отмечена граница непрерывного спектра, означающая переход в застеклованное состояние, зеленым – основное («нативное») состояние. Из работы [27].

Другая сторона проблемы состоит в том, что выбор основного состояния для некоторой случайной последовательности никак нельзя контролировать. Было бы очень сложно найти случайные последовательности, основные состояния которых обладали бы какими-либо конкретными желаемыми свойствами. Отсюда следует вывод о необходимости не просто отбора, а направленного конструирования последовательностей. В этой связи следует упомянуть о концепции «размо-

роженной последовательности» [28], когда суммирование в статистической сумме МСЭ проводится не только по конформациям, но и по последовательностям. Во многом описание гетерополимера с размороженной последовательностью оказывается аналогичной подходу «газа разорванных звеньев» И.М.Лифшица [10], хотя полностью посчитать статистическую сумму в данном случае все равно невозможно.

В этой связи Гросбергом с соавторами в рамках МСЭ была введена концепция температуры конструирования последовательностей T^{design} [26]. Эта величина характеризует собой уровень флуктуаций, наблюдаемых в энергии системы при случайных перестановках мономерных звеньев вдоль по цепи (в замороженном состоянии конформации). Используя эту концепцию была построена и проверена в численном эксперименте фазовая диаграмма случайного гетерополимера с «размороженной» последовательностью, см. пример такой диаграммы на Рисунке i.8.

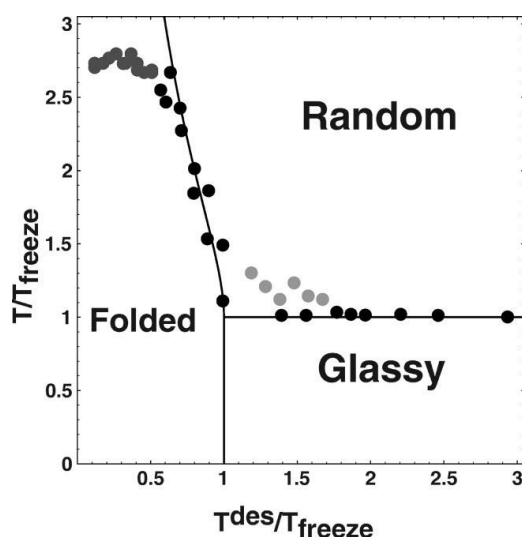


Рис. i.8. Фазовая диаграмма случайного гетерополимера с размороженной последовательностью, из работы [26].

Еще одна из особенностей биополимеров, которая позволяет им выполнять специфические функции, состоит в их способности самоорганизовываться в особые агрегаты при наличии в своем окружении нужных клеток или отдельных молекул. Функциональные агрегаты образуются благодаря способности биомолекул к узнаванию или распознаванию поверхностей. Узнавание некой особенной структуры или формы поверхности является ключевым механизмом во многих биологических процессах. Например, определенная последовательность аминокислот белка распознается клеточной или вирусной поверхностью, на которых есть особая последовательность рецепторов. Узнавание синтетическими полимерами различных объектов может применяться в различных областях, например, развитии сенсоров, хроматографических материалах, молекулярных шаблонах. Выводы МСЭ и концепция конструирования последовательностей гетерополимеров по всей видимости применима и для модели распознавания узоров полимерами [29].

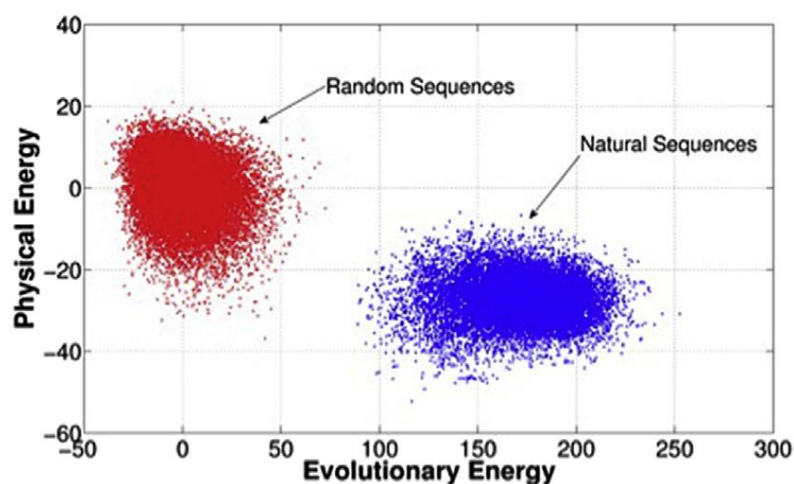


Рис. i.9. Сопоставление полной и «эволюционной» энергии для случайных (рандомизированных) и естественных (реально существующих) белков, из работы [30].

В последние несколько лет наблюдается новый рост интереса к анализу эволюционного давления на структуру реальных белковых последовательностей. Это связано с определенными успехами в оценках энергии основного состояния для практически любой довольно короткой аминокислотной последовательности методами атомистического компьютерного моделирования. Пример такой работы изображен на Рисунке i.9: показано, что энергия случайно взятой последовательности очень сильно отличается от найденной в природе последовательности [30]. Для количественной характеристики отличий в первичной последовательности между естественными белками и их случайно сгенерированными компьютерными аналогами в работе было введено понятие «эволюционной энергии», которая рассчитывалась на основе комбинаторной сложности каждой природной последовательности, по сравнению с наиболее вероятной реализацией.

Другим способом охарактеризовать различия и сходство в последовательностях различных макромолекул, в частности белковых, является построение их обобщенных «сетей связности». Это позволяет понять не просто абсолютное расстояние между двумя представителями группы в пространстве последовательностей, но и определить отдельные кластеры родственных последовательностей, и даже траектории мутаций, связывающие отдельные кластеры между собой, см. Рис. i.10. В данной работе мы не будем применять такой подход, поскольку он хорошо работает только для существенно ограниченного набора заранее известных последовательностей, а рассматриваемые нами модельные системы состоят из гораздо большего количества случайных последовательностей, построить из которых сетку связанности пока проблематично по техническим причинам.

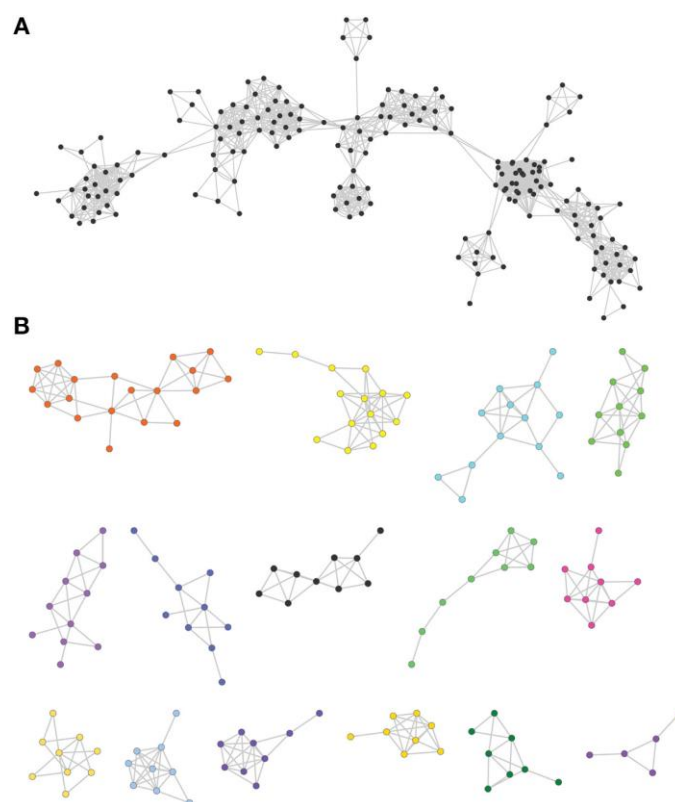


Рис. i.10. Пример общей «сетки связности» последовательностей однотипных белков из разных организмов (А) и разбиение этого кластера на отдельные родственные группы (В). Из работы [31]

i.7. Методы контроля последовательности в условиях химического эксперимента.

Сополимеризация это традиционный и самый дешевый способ получения синтетических сополимеров, заключающийся в процессе проведения реакции полимеризации из смеси двух или более мономеров, которые также называют сомономерами. Каждый сомономер придает сополимеру, в состав которого он входит, свои свойства, при этом

свойства сополимера не являются простой суммой свойств отдельных гомополимеров. Наиболее распространенная реакция полимеризации – радикальная, когда в систему вводится активный радикал – молекула у которой есть не «поделённая» электронная пара. Далее этот радикал взаимодействует с одним из мономеров и формирует с ним устойчивую ковалентную связь, как правило – за счет разрыва двойной связи $C=C$ или $C=O$ в структуре молекулы мономера, и сам мономер уже становится радикалом, продолжая процесс полимеризации далее по цепочке.

В случае наличия двух типов мономеров (M_1 и M_2) реакция их присоединения к активному радикалу (который также может быть двух типов, $M_1\cdot$ и $M_2\cdot$) будет описываться набором соответствующих скоростей k_{11} , k_{12} , k_{22} и k_{21} , из которых можно построить две независимых комбинации, называемых константами сополимеризации: $r_1 = k_{11}/k_{12}$, $r_2 = k_{22}/k_{21}$. Считая, что эти константы постоянны во времени и не зависят от локального окружения активного центра, а все концентрации реагентов моментально перераспределяются в пространстве по мере протекания реакции, можно вывести следующее уравнение на моментальный состав растущей цепи сополимера:

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{[M_1]}{[M_2]} \left(\frac{r_1[M_1] + [M_2]}{[M_1] + r_2[M_2]} \right), \quad (i.12)$$

где квадратные скобки означают моментальную концентрацию соответствующего мономера в системе. Это уравнение было впервые получено Ф. Майо и Ф. Льюисом в 1944 году [32] и носит с тех пор их имя. В дальнейшем из этого уравнения можно получить и долю мономера

F_1 в растущей полимерной цепочке, так называемое уравнение состава, справедливое для не слишком больших конверсий:

$$F_1 = 1 - F_2 = \frac{r_1 f_1^2 + f_1 f_2}{r_1 f_1^2 + 2 f_1 f_2 + r_2 f_2^2}, \quad (\text{i.13})$$

где f_1 это доля мономера M_1 в общей смеси мономеров ($f_1 = 1 - f_2$).

В последние несколько десятилетий произошло также широкое распространение контролируемой радикальной полимеризации (CRP — Controlled Radical Polymerization) [33]. В таком процессе по сути удается совместить достоинства более простой радикальной и более сложной живой анионной полимеризации в одном процессе, что долгое время казалось невозможно, прежде всего из-за высокой реакционной способности радикалов. Эту проблему удалось преодолеть, введя в систему специальные агенты, которые способны обратимо гасить активный радикал, превращая цепь в «спящую», см. Рис. i.11. При этом после «пробуждения» и до следующего акта «засыпания» процесс полимеризации идет обычным образом, в соответствии с классическими константами сополимеризации r_1 и r_2 .

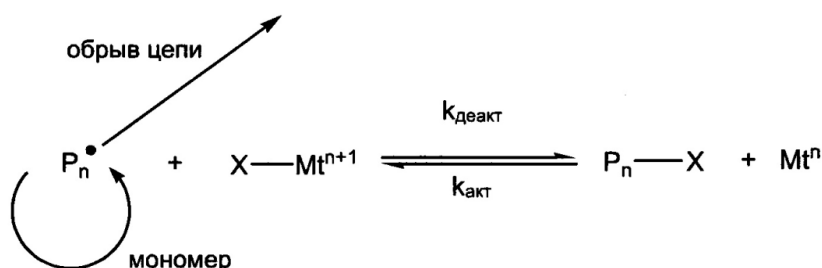


Рис. i.11 — Механизм контролируемой радикальной полимеризации типа ATRP (англ. Atom Transfer Radical Polymerization).

Наряду с развитием методов контролируемой радикальной полимеризации в мире активно идут работы и по синтезу макромолекул со строго определенными последовательностями. Общая схема такого подхода приведена на Рисунке i.12, она заключается в поочередном присоединении заданных мономерных звеньев «по одному», со специальными промежуточными процедурами между каждым циклом присоединения одного мономерного звена. В принципе такой подход вполне работоспособен и уже доказал свою пригодность во многих работах, однако он чрезвычайно трудозатратен. Кроме того, рано или поздно в процессе синтеза какая-то реакция может пройти лишь частично или вообще не пройти, и тогда многие последовательности будут нарушены. В настоящее время такой подход применим только для довольно коротких макромолекул, не более одной-двух сотен мономерных звеньев [5].

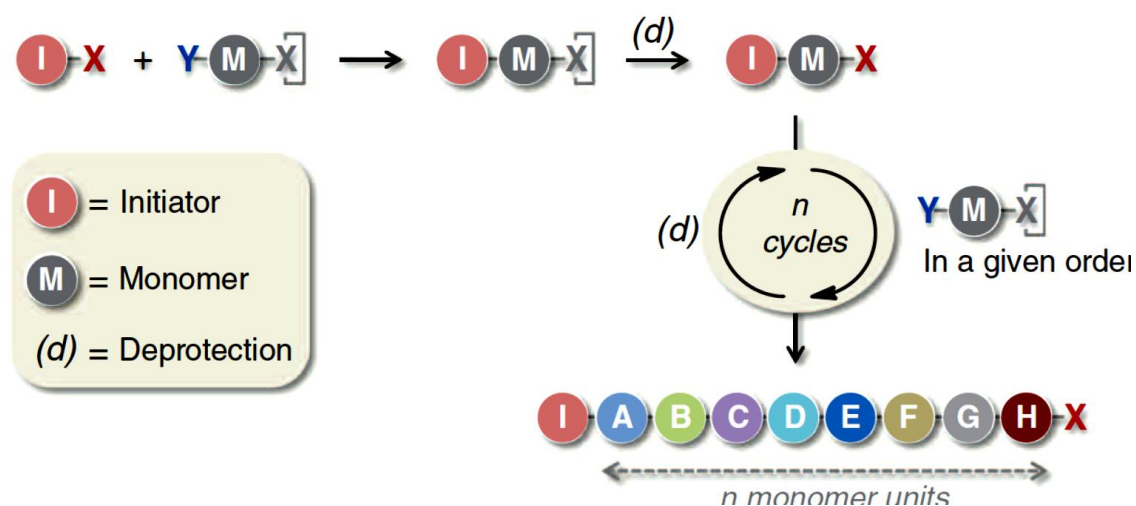


Рис. i.12. Общая схема создания макромолекул со строго заданной первичной последовательностью. Из работы [5].

Альтернативный подход к созданию макромолекул со строго заданной последовательностью называется «матричная полимеризация» и именно такой подход применяется в живой природе, см. Рис. i.13. В принципе, частично этот подход может быть реализован и в лабораторных условиях (*in vitro*), однако в любом случае речь идет о молекулах на основе рибонуклеиновых или дезоксирибонуклеиновых кислот, для которых механизмы матричного синтеза хорошо отработаны в живой природе.

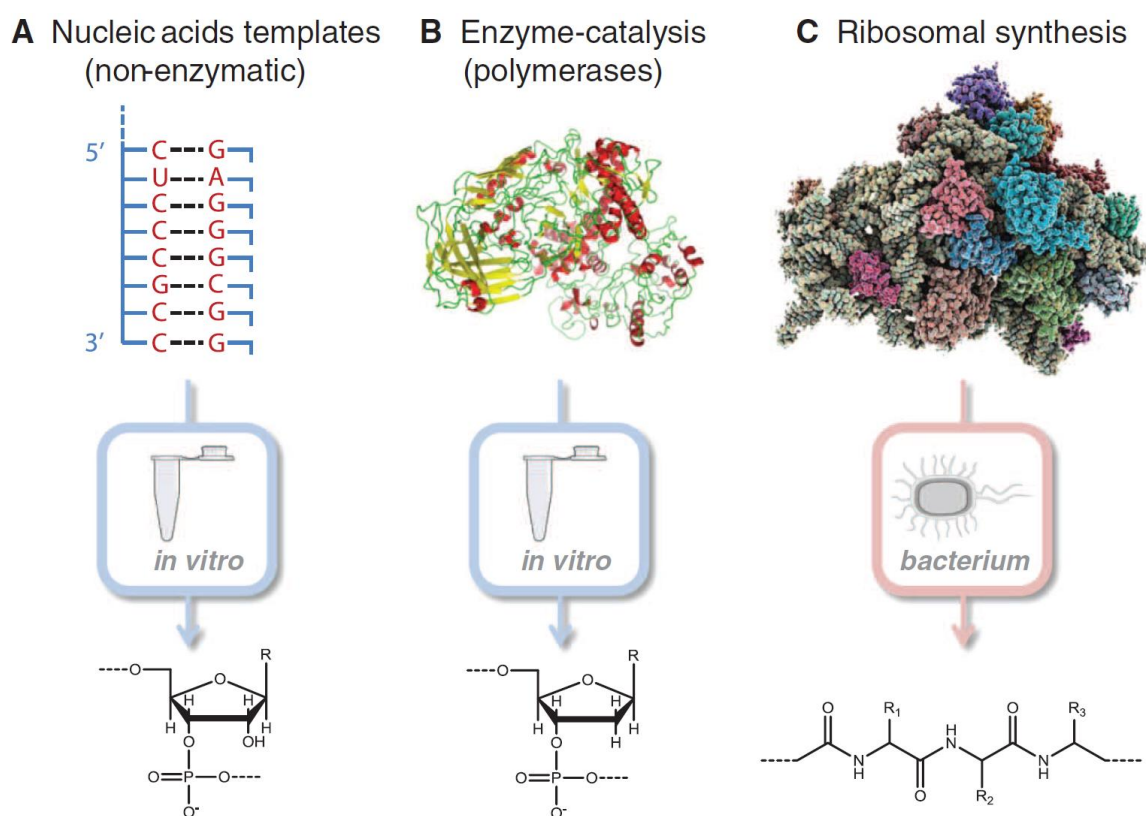


Рис. i.13. Примеры природных соединений, синтезируемых по принципам матричной полимеризации, из работы [5].

Отметим также, что совсем недавно в литературе был предложен оригинальный механизм матричного синтеза макромолекул, не осно-

ванный на существующих в природе механизмах [34]., см. также Рис. i.14.

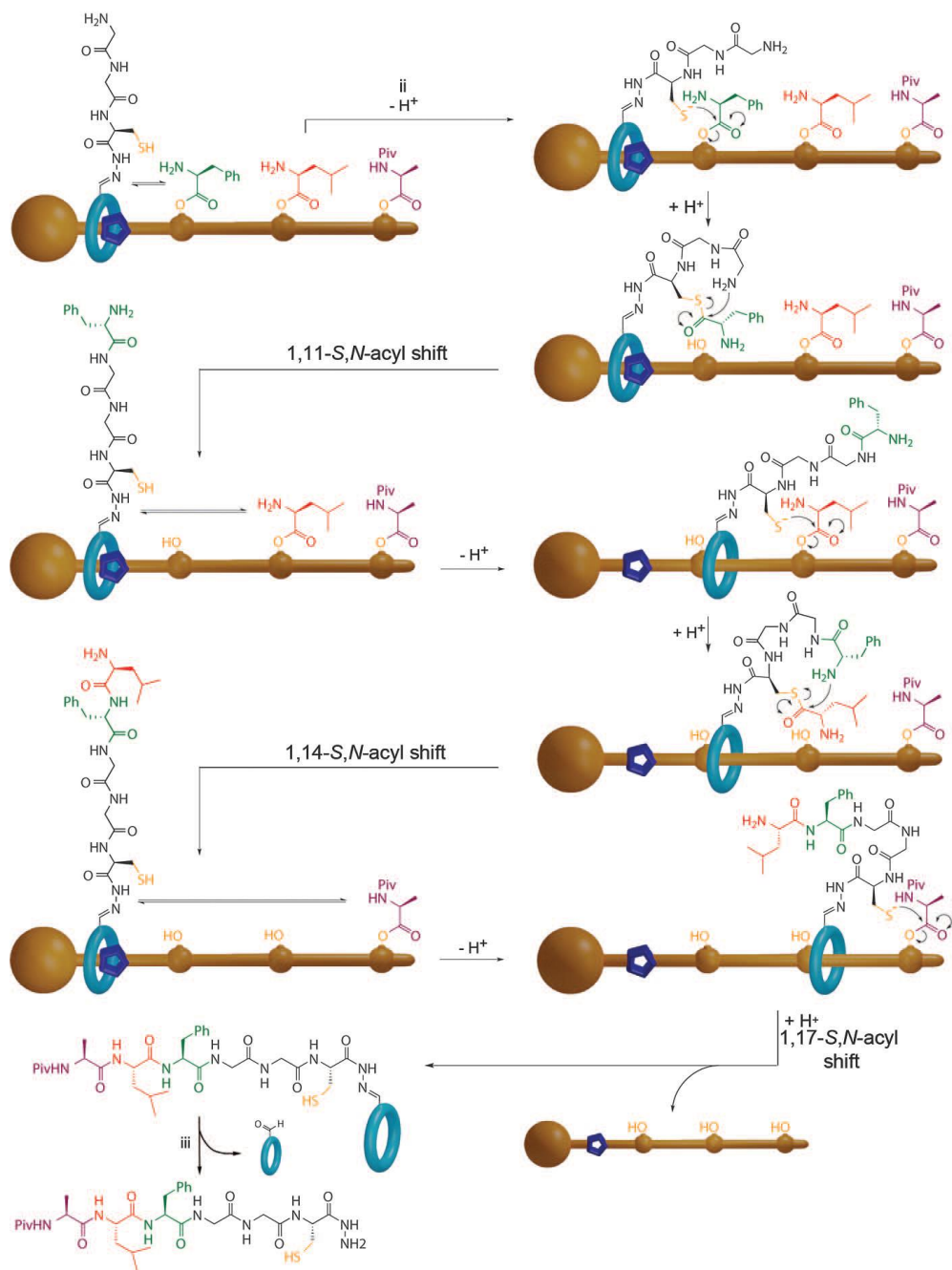


Рис. i.14. Схема матричного синтеза макромолекул, не основанная на распознавании природных полимеров, из работы [34].

i.8. Микрофазное расслоение в блок-сополимерах.

Если в сополимере взаимодействие между звеньями различных типов невыгодно по сравнению со взаимодействием одноименных звеньев, то в системе может произойти расслоение. Параметр Флори-Хаггинса χ изначально заимствован из решеточной модели полимерных растворов [35] и описывает энергию парного контакта звеньев **A** и **B** друг с другом, являясь безразмерной энергетической мерой потенциала взаимодействия:

$$\chi\left(\frac{A}{B}\right) = \frac{1}{k_b T} \left(\varepsilon_{AB} - \frac{1}{2} (\varepsilon_{AA} + \varepsilon_{BB}) \right), \quad (\text{i.14})$$

где ε_{AA} , ε_{BB} , ε_{AB} – энергии контактов звеньев A/A, B/B и A/B соответственно. Примеры численных значений этого параметра для наиболее распространенных пар мономерных звеньев приведены на Рис. i.15.

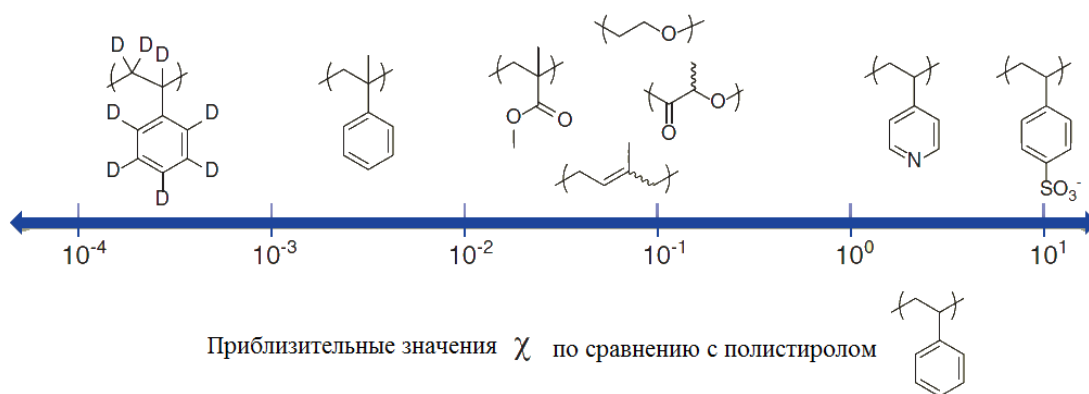


Рис. i.15. Типичные значения параметра Флори-Хаггинса для различных пар полимерных звеньев.

Особый интерес у исследователей привлекают блок-сополимеры, в особенности диблок-сополимеры. Структура последовательности в

таким полимером представляет собой два длинных гомополимерных участка, соединенных между собой ковалентной связью. В расплаве диблок-сополимеров происходит формирование микродоменной структуры, если параметр Флори-Хаггинса больше, чем некоторое критическое значение χ^* . В зависимости от величины $\chi_{AB}N$ выделяют случаи слабой сегрегации ($\chi_{AB}N \sim 10$), и случаи сильной сегрегации ($\chi_{AB}N \gg 1$). Для случая слабой сегрегации границы фаз размыты, модуляция плотности мала. В случае же сильной сегрегации наблюдается образование микроструктур с ярко выраженной границей между доменами. Стоит отметить, что именно случай сильной сегрегации представляет наибольший интерес с прикладной точки зрения.

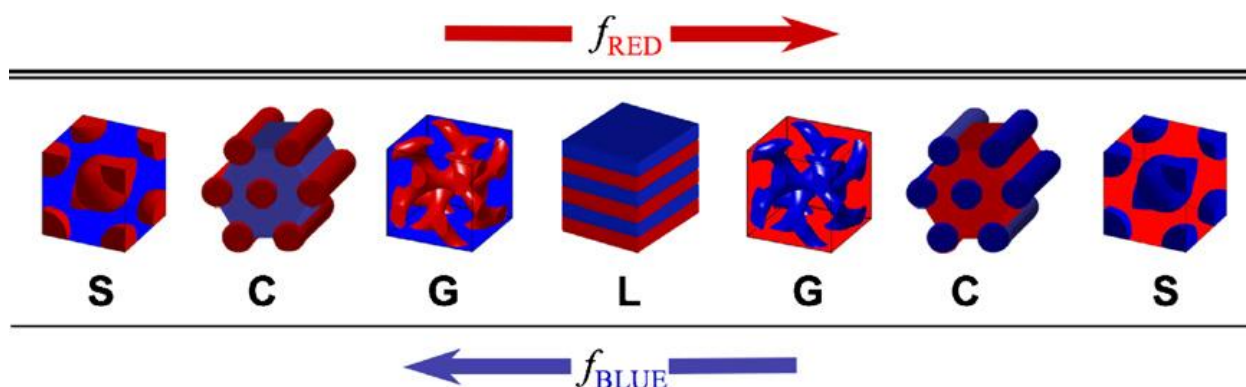


Рис. i.16. Схематическое изображение структур, возникающих при микрофазном расслоении. L - ламелярная фаза, G - гироид (биконтинуальная фаза), C - гексагонально упакованные цилиндры, S - объемно-центрированная кубическая. Из работы [36].

Геометрия и период образующейся микроструктуры в этом случае определяются соотношением двух факторов: эффективным отталкиванием между блоками **A** и **B** и растяжением цепи сополимера, в состоянии равновесия. В симметричном случае $f_A = 0.5$, система форми-

рует ламеллярную структуру (LAM), состоящую из плоских слоев **A** и **B**. Если состав блок-сополимера становится асимметричным, в системе могут формироваться массив гексагонально упакованных цилиндров, либо объемно центрированная кубическая (ВСС) решетка сферических доменов, см. Рис. i.16. Позднее было установлено, что наряду с ламеллярной фазой, гексагонально упакованными цилиндрами и объемно центрированной кубической структурой, также существует стабильная гироидная фаза, располагающаяся между ламеллярной и гексагональной фазой. Для сопоставления теоретических и экспериментальных данных на Рисунке i.17 приведены соответствующие фазовые диаграммы. В целом можно видеть неплохое качественное сопоставление этих диаграмм, при этом говорить о прямом численном сопоставлении пока не приходится.

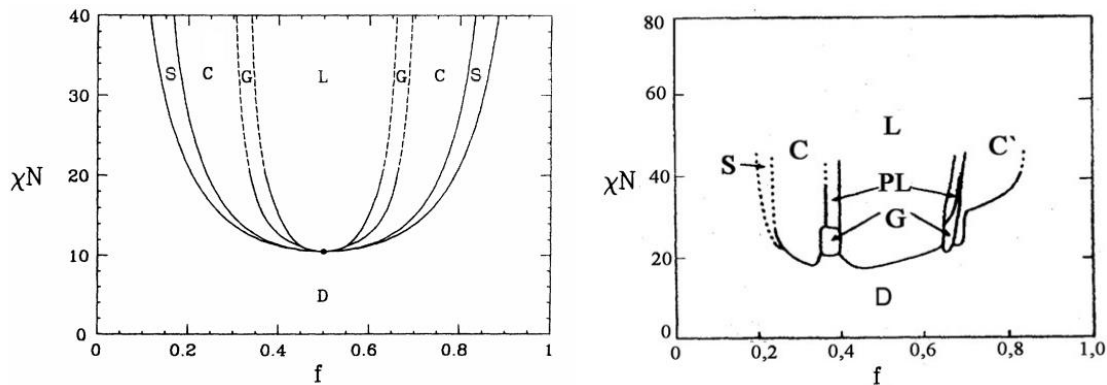


Рис. i.17. Слева теоретическая фазовая диаграмма, основанная на теории самосогласованного поля [37]. Справа экспериментальная фазовая диаграмма расплава диблок-сополимера полиизопрена-полистирола из работы [38].

В дополнение к хорошо изученному случаю диблок-сополимеров, стоит вопрос о возможности наблюдать микрофазное расслоение в

мультиблок-сополимерах. Это такие полимеры, первичная последовательность которых состоит из регулярно повторяющихся блоков одинаковой длины, см. Рис. i.18. С точки зрения построения аналитической теории расслоения таких сополимеров – их фазовая диаграмма не должна существенно отличаться от стандартных диблок-сополимеров. При этом можно рассчитывать, что наблюдаемое в таких системах микрофазное расслоение будет давать расплав с существенно более хорошими механическими характеристиками, поскольку каждый домен «прошивается» макромолекулами насквозь.

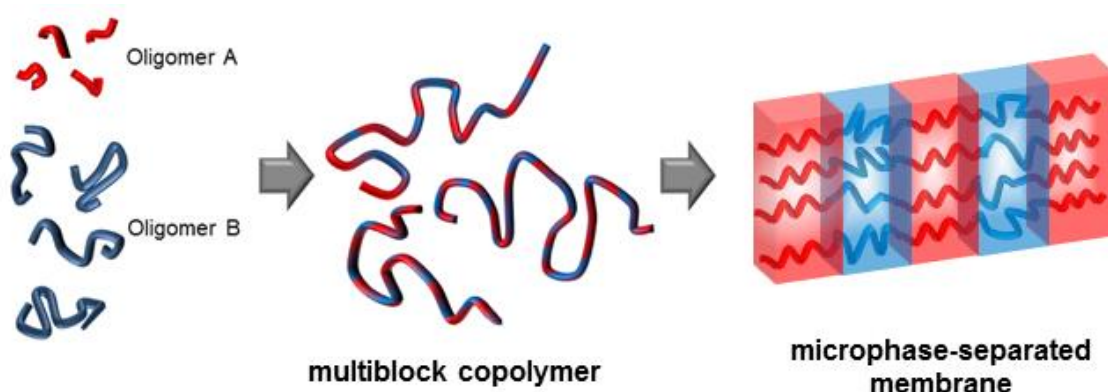


Рис. i.18. Схематичное изображение микрофазного расслоения в расплаве мультиблок-сополимера.

Естественным образом в литературе также поднимался вопрос и о влиянии полидисперсности на структуру микрофазного расслоения. Можно описать довольно много вариантов введения полидисперсности, см., например, Рис. i.19. Причем каждый из данных способов обладает некоторыми ключевыми особенностями, как с точки зрения температуры расслоения (см. Рис. i.20), так и при определении характерного масштаба расслоения.

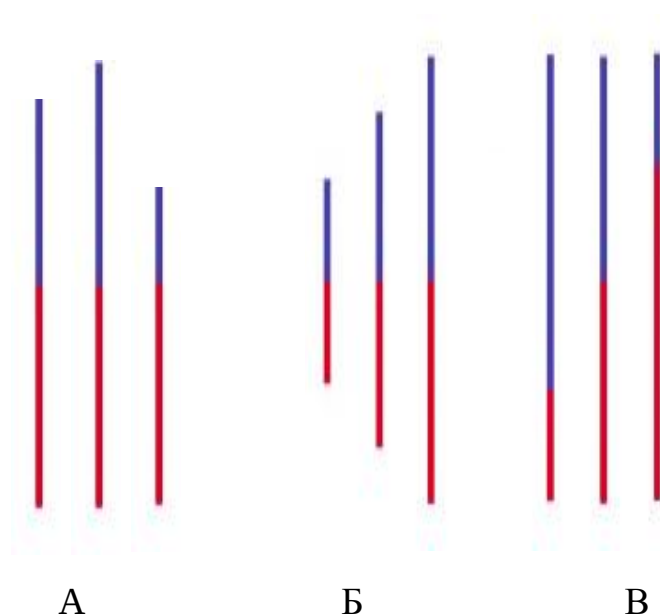


Рис. i.19. Различные варианты введения полидисперсности в систему диблок-сополимера: по одному блоку (А), по обоим блокам с сохранением относительного состава в каждой молекуле (Б) и с сохранением общей молекулярной массы (В).

Какой тип полидисперсности и какие ее численные значения будут наблюдаться в лабораторных экспериментах в большей степени зависит от выбранного способа синтеза и аккуратности процедур химической очистки, встречаются самые разные варианты. С точки зрения нашей постановки задачи, интересно рассмотреть влияние полидисперсности в самом общем виде, когда оба блока берутся из независимых распределений. Более того, интересным и пока совсем неизученным в литературе является вопрос о влиянии полидисперсности на поведение мультиблоксополимеров. Этот вопрос также обсуждается в Главе 1 диссертации.

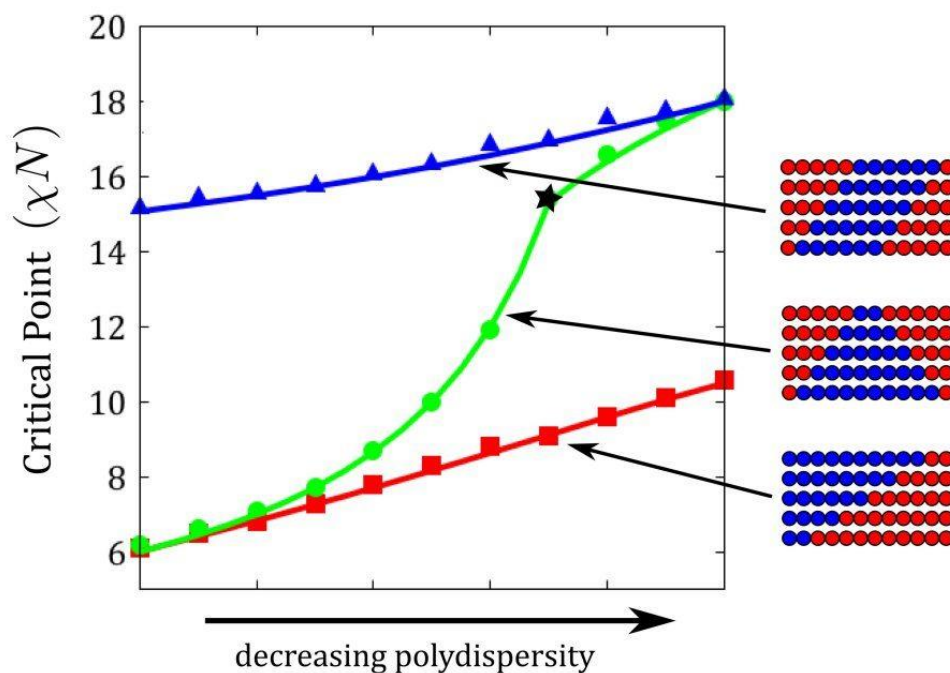


Рис. i.20. Влияние степени полидисперсности на критическую точку микрофазного расслоения, из работы [39].

i.9. Биологическая эволюция и мир РНК

В настоящее время гипотеза РНК-мира из чисто умозрительной теории превратилась в четкую теоретическую модель, имеющую хорошую доказательную и экспериментальную базу [40]. Безусловно, эта теория вызывает ряд вопросов, но, тем не менее, она по полному праву может быть названа одной из наиболее обоснованных гипотез возникновения жизни на Земле. Основа идеи была высказана в 1968 году Карлом Вёзе, а полностью сформулирована в 1986 году нобелевским лауреатом Уолтером Гильбертом. Гипотеза мира РНК стала общепризнана в 80-х годах прошлого века, после открытия в 1981 году некото-

рых особенных рибосомальных РНК способных к автосплайсингу – т.е. воспроизводству самих себя.

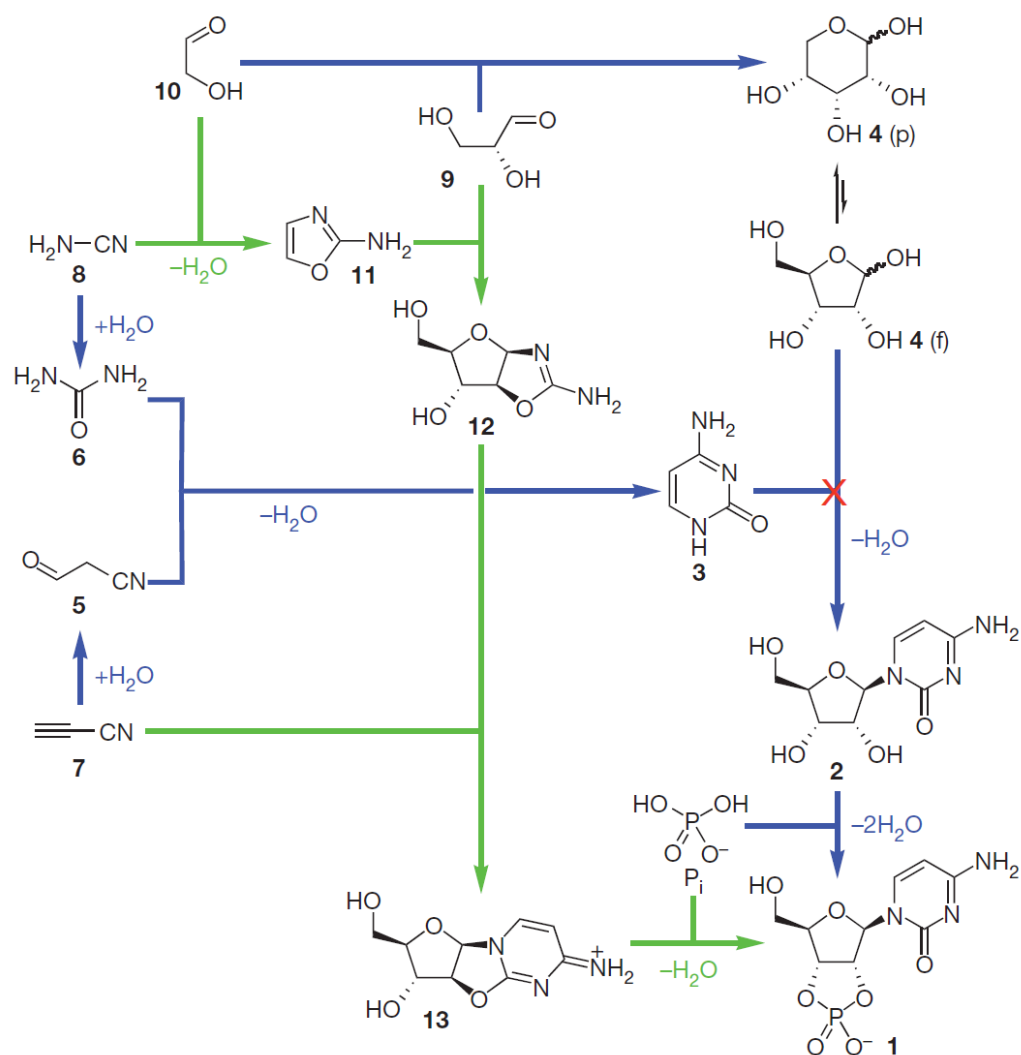


Рис. i.21. Схема первичного химического синтеза рибонуклеотидов, из работы [41]

Наибольшие вопросы у экспертов возникали к первоначальному чисто химическому этапу синтеза рибонуклеиновых кислот, большой набор которых, как предполагается, должен был присутствовать в избытке в исходном «пребиологическом бульоне». В недавней работе

[41] было показано, что активированные (т.е. готовые к полимеризации) рибонуклеотиды могут быть образованы в достаточно короткой последовательности реакций, которая идет через арабинозоаминооксазолин и ангидронуклеозидный интермедиатор (см. Рис. i.21). Исходные материалы для такого синтеза очень просты: это цианамид, цианоацетилен, гликольдегид, глицеральдегид и неорганический фосфат. При этом условия такого синтеза хорошо согласуются с геохимическими условиями модели ранней Земли.

Для матричного синтеза и самовоспроизводства из такого бульона необходима достаточно длинная и устойчивая «затравка» - начальный кусок РНК-последовательности, который уже обладает какими-то особенными ферментативными свойствами. В качестве одного из вариантов такой затравки в литературе рассматривается вариант так называемых случайно-комплементарных, или палиндромных последовательностей [42]. Палиндромами называют слова или фразы, которые читаются одинаково в обе стороны («А роза упала на лапу Азора»). В случае РНК и ДНК палиндромной последовательностью называют такую, которая читается одинаково слева направо и – после замены нуклеотидов на комплементарные – справа налево. Например, последовательность GGACCUAGGUCC будет палиндромом. В главе 4 диссертации будет уделено особое внимание изучению свойств РНК-подобных макромолекул с такой последовательностью, которые названы случайно-комплементарными.

Интересно отметить, что строение и вообще структура конформации молекулы РНК существенно отличается от ранее рассматриваемых белковых молекул. Дело в том, что мономерные звенья РНК преимущественно попарно взаимодействуют друг с другом, объединяясь в

пары по принципу комплементарности водородных связей у соответствующих оснований. В результате чего молекула РНК формирует сложную конформацию, не вполне похожую на глобулярные конформации обычных белковых молекул: возникают петли, шпильки, псевдоузлы и другие формы (Рис. i.22).

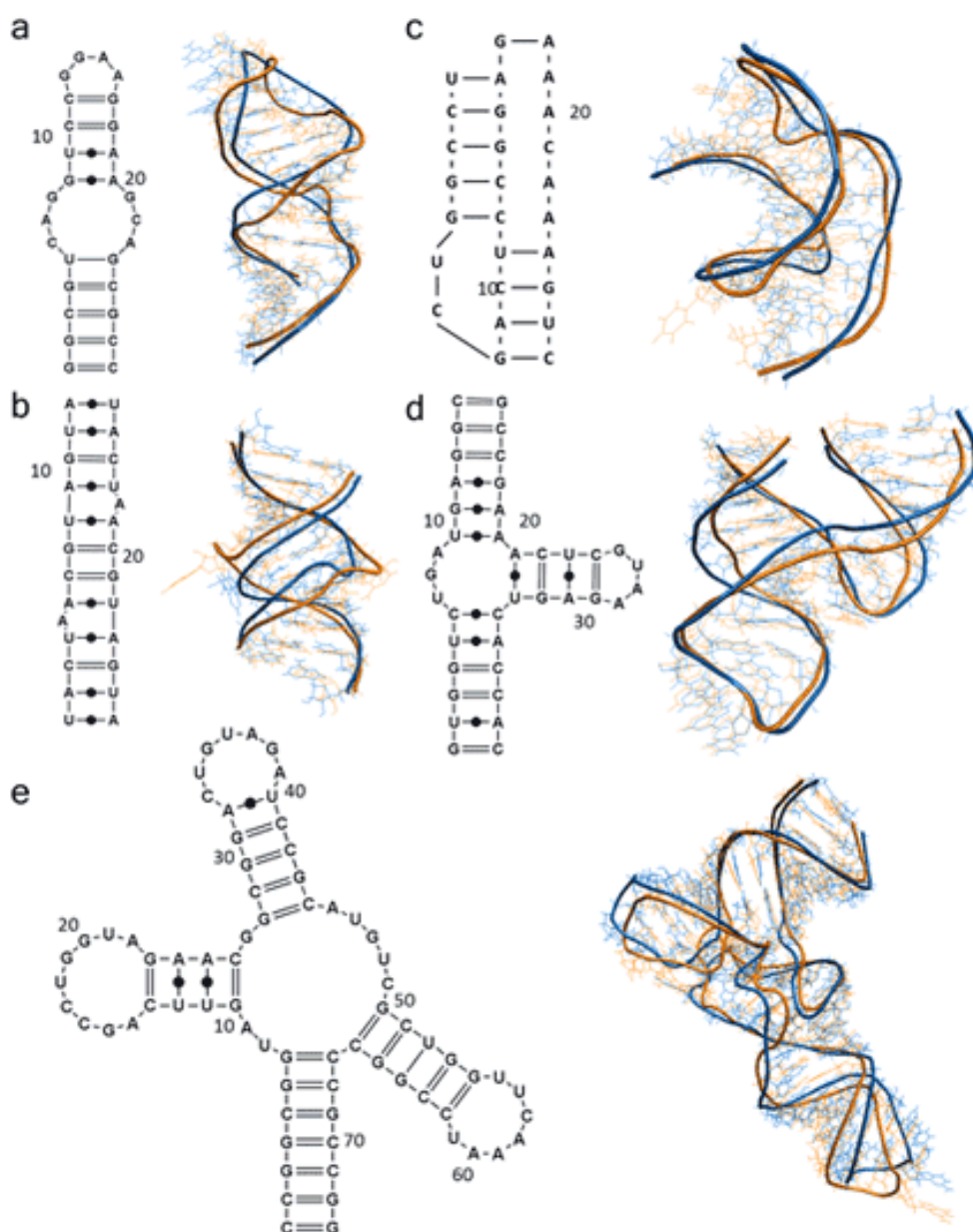
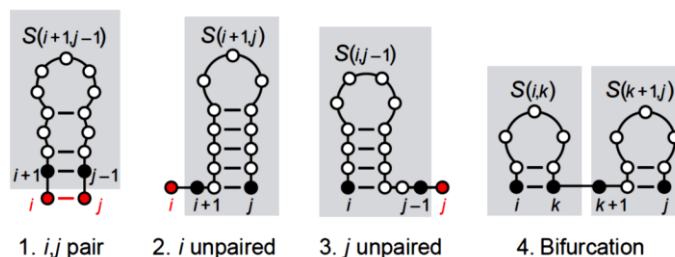


Рис. i.22. Примеры соответствия первичной последовательности РНК и ее трехмерной конформации.

Важную роль играет именно «насыщающийся» характер таких взаимодействий: если одно мономерное звено образовало устойчивую связь с каким-то другим, то эта пара уже не вовлекается в другие взаимодействия. Таким образом, полная энергия любой конформации РНК-подобной макромолекулы аддитивна и может быть разделена на отдельные парные контакты. На этом принципе основан один из методов предсказания основного состояния для РНК – так называемый метод динамического программирования (см. Рис. i.23). В этом методе с помощью последовательных итераций и простого перебора определяется какова могла бы быть наиболее оптимальная «плоская» структура основного состояния. Однако, этот метод не может учесть более сложные топологии (в частности – псевдоузлы) и подходит только для относительно простых и коротких фрагментов.

a Recursive definition of the best score for a sub-sequence i,j looks at four possibilities:



b Dynamic programming algorithm for all sub-sequences i,j , from smallest to largest:

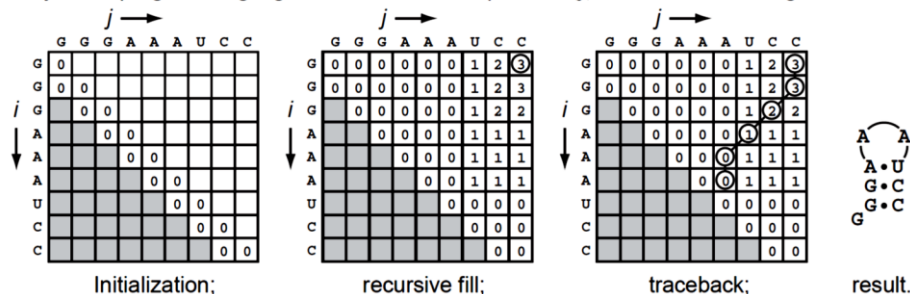


Рис. i.23. Схема работы алгоритма предсказания вторичной структуры РНК на основе динамического программирования, из работы [43].

Важность насыщающихся взаимодействий отмечал еще И. М. Лифшиц, который вместе со своими аспирантами А. Хохловым и А. Гросбергом разработал «среднеполевую» модель перехода клубок-глобула для гомополимера с насыщающимися взаимодействиями [44], см. Рис. i.24.

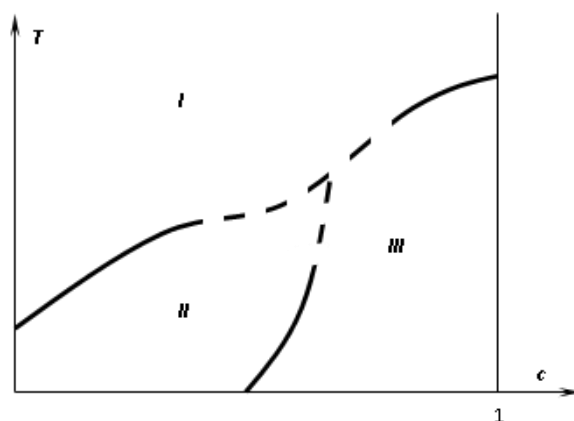


Рис. i.24: Диаграмма состояний гомополимера с насыщающимися звеньями в переменных (c, T) , I – клубок, II – глобула, III – спираль. T – температура, c – концентрация функциональных звеньев. Из работы [44].

Однако, большого развития эти работы не получили и описание фазового поведения гетерополимеров с насыщающимися связями до сих пор в литературе отсутствовало.

Глава 1. Расплавы статистических сополимеров

1.1. Введение.

В первой главе диссертации рассмотрены процессы самоорганизации различных типов статистических сополимеров, в том числе с большой степенью полидисперсности, а также мультиблок-сополимеров и градиентных сополимеров. Изначально блок-сополимеры впервые возникли в мировой научной литературе в середине 1950-х годов в виде поверхностно-активных веществ под торговой маркой «Плюроники» (pluronic, другое название - полуксамеры) [45] и применялись преимущественно для отбеливания тканей. Они представляли собой ди- и триблок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Различное сродство к воде оксипропиленовой (гидрофобной) и олиоксиэтиленовой (более гидрофильной) частей молекулы придавало этим полимерам поверхностно-активные свойства в водных средах. Однако, первая работа по теоретическому рассмотрению блок-сополимеров и их морфологии была опубликована лишь в 1975 году Е. Гельфандом в рамках подхода самогласованного поля [46]. Также следует отметить важный вклад А. Н. Семенова, который разработал ставшую теперь классической теорию сильной сегрегации блок-сополимеров на основе конкуренции поверхностного натяжения и вытяжки блоков [47].

В последние годы постепенно фокус исследований смещается с классических ди- и триблок-сополимеров в сторону мультиблок-сополимеров [48]. Кроме того, для практических применений и миниа-

тиоризации морфологий желательно иметь сильно сегрегирующие друг от друга блоки, так называемые «high- χ » сополимеры [49]. Именно мультиблок-сополимеры с достаточно сильными взаимодействиями представляются универсальными кандидатами для создания нового поколения полимерных материалов с заданной на наномасштабе морфологией. При этом часть блоков будут формировать ковалентные «мостики» между различными соседними доменами [50], что должно обеспечить высокую механическую прочность и эластичность микрофазно расслоенного материала из таких мультиблок-сополимеров. Однако, стандартные теоретические подходы оказались ограничено применимы для случая мультиблок-сополимеров [51]. Также это относится и к сильно полидисперсным и полностью случайным блок-сополимерам. Среди наиболее актуальных теоретических работ отметим работу Матсена [52], где построена фазовая диаграмма для полидисперсных систем по методу самосогласованного поля (SCFT), а также работу в рамках теории возмущений [53]. Также отметим, что в экспериментальных реализациях всегда получаются отклонения от монодисперсных систем, и, как правило, чем более случайная первичная последовательность – тем проще и дешевле процедура синтеза такого сополимера.

Вместе с тем, наравне с чисто аналитическими подходами, в последнее время все активнее применяются численные расчеты, в том числе прямое компьютерное моделирование [54]. Сложности в компьютерном моделировании сильно полидисперсных систем связаны с тем, что для описания термодинамически равновесных свойств таких систем необходимо использовать достаточно большие ячейки моделирования, вмещающие тысячи и даже десятки тысяч различных полимерных последовательностей. Только таким образом можно провести

усреднение по последовательностям, различных вариантов которых экспоненциально много даже при небольшой степени полидисперсности. В данной части диссертации рассмотрены модели равновесных расплавов сополимеров со статистическими последовательностями, в том числе мультиблок-сополимеров. В данной главе мы будем называть статистическими диблок-сополимерами системы с сильной степенью полидисперсности, т.е. такие диблок-сополимеры, у которых длины обоих блоков выбраны из распределения Флори и имеют степень полидисперсности около 2.

Изложение части 1.2. данной главы во многом соответствует соответствующему разделу кандидатской диссертации А. А. Гаврилова, а части 1.3. – диплому А. А. Маркиной. В обоих случаях А. В. Чертович являлся научным руководителем этих работ.

1.2. Фазовое поведение диблок- и мультиблок-сополимерных расплавов с различной структурой последовательности.

1.2.1. Описание исследуемых систем и деталей модели.

В данной части рассмотрен вопрос фазового поведения расплавов случайных сополимеров с различной структурой последовательности и различным распределением по длинам блоков. Поведение таких систем сопоставлялось с поведением соответствующих регулярных сополимеров (то есть с такими сополимерами, распределение по длинам блоков которых является дельта-функцией).

Отметим, что в исследуемых мультиблок-сополимерах распределение блоков в цепях не полностью случайно, а подчинялось так называемой «Марковской статистике первого порядка». Это значит, что последовательность звеньев была генерирована с помощью матрицы вероятностей P_{ij} , которая содержит простую вероятность того, что после звена типа i будет обнаружено звено типа j . Поскольку исследованные системы представляли собой сополимер, состоящий из двух типов звеньев **A** и **B**, матрица P имела размеры 2×2 . Такую матрицу можно охарактеризовать коэффициентом корреляции $\lambda = p_{AA} + p_{BB} - 1$. В основном исследовались только симметричные сополимеры (то есть состав $f = 0.5$), для которых $p_{AA} = p_{BB}$ и $p_{AB} = p_{BA}$. Были исследованы три не слишком большие средние длины блока $M = 2, 4$ и 8 , что соответствует значениям $\lambda = 1/31, 17/31$ и $25/31$, соответственно. В дальнейшем эти системы для краткости будут указываться как **ran-2**, **ran-4** и **ran-8**. При этих условиях распределения по длинам блоков являлись распределением типа Флори. Длины цепей также подчинялись распределению типа Флори со средним значением 32.

Исследованные блочно-массовые (БМР) и молекулярно-массовые (ММР) распределения представлены на Рис. 1. Конкретные цепи создавались следующим образом: (1) генерировался набор цепей в соответствии с желаемым ММР, (2) первое звено каждой цепи с вероятностью $P=0.5$ выбиралось типом **A** или **B**. После этого все остальные звенья поочередно цепи получали тип **A** или **B** в соответствии с матрицей вероятностей P . Поведение таких сополимеров было сопоставлено со свойствами регулярных (монодисперсных) мультиблок-сополимеров с такими же длинами блока M (2, 4, 8). Длина цепи в этом случае была строго зафиксирована и равнялась средней длине для случайных сополимеров, то есть точно 32 звена. В итоге регулярные сопо-

лимеры сравнения содержали 16, 8 и 4 блока длиной 2, 4 и 8, соответственно. Далее эти системы будут называться как **reg-2**, **reg-4** и **reg-8**. Все эти системы исследовались в интервале χM от 0 до 200, если не оговорено иного.

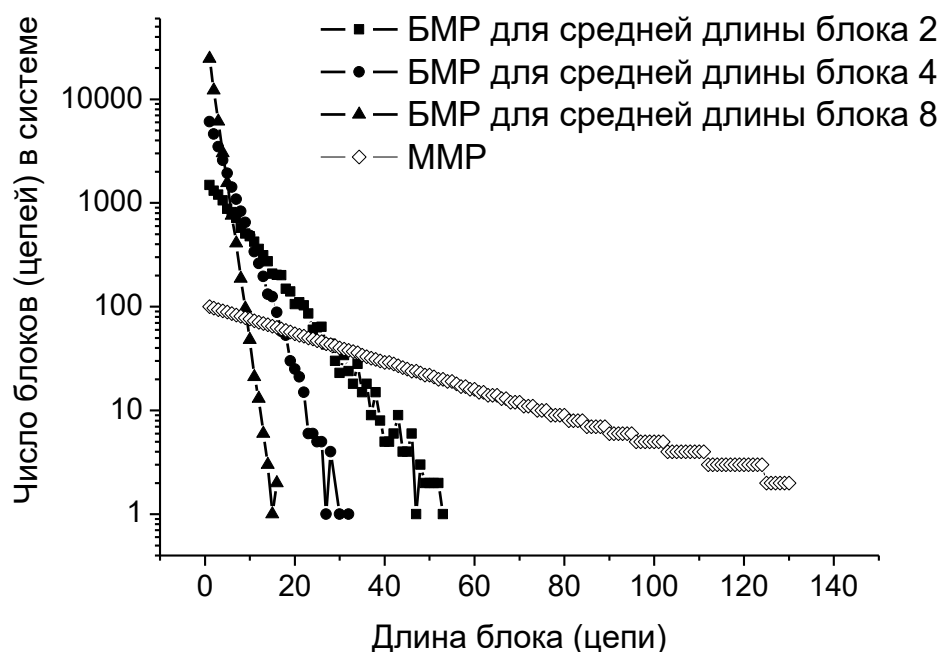


Рис. 1 - ММР и БМР в исследованных системах.

В начале работы на примере регулярных диблок-сополимеров (далее для краткости Р-диблоки) нами была разработана методика построения фазовых диаграмм методом диссипативной динамики частиц. В дальнейшем были построены диаграммы для случайных диблок-сополимеров (далее С-диблоки) и мультиблок-сополимеров с абсолютно случайной последовательностью (далее М-мультиблоки). Т.е. исследованные системы представляли собой сополимер, состоящий из 2 типов звеньев А и В. При этом регулярные диблок-сополимеры имели

общую длину цепи $N = 16$. Случайные же диблок-сополимеры имели независимые друг от друга длины обеих блоков, которые подчинялись распределению Флори (т.е. для обоих блоков параметр полидисперсности по определению был равен 2.0). Сумма двух средних по всему ансамблю длин блоков в этом случае также была равна $N = 16$. Для этих систем были исследованы семь различных композиций: от $f = 0.125$ до $f = 0.5$ с постоянным шагом 0.0625, что соответствует изменению средней длины короткого блока от 2 до 8, а длинного от 14 до 8 с шагом одно звено. Распределение по длинам блоков в случае $f = 0.5$ полностью совпадало с распределением по длинам блоков для случайных мультиблок-сополимеров со средней длиной блока 8 (см Рис. 1).

Случайные диблок-сополимеры создавались следующим образом:

- (1) отдельно генерировались набор блоков типов **A** и **B**, в соответствии с распределением типа Флори для текущей (заданной) средней длины блоков;
- (2) далее блоки типа **A** и **B** попарно сшивались случайным образом.

Аналогичные мультиблок-сополимеры с полностью случайной последовательностью являлись сополимерам со случайно скоррелированной последовательностью, за исключением того, что для них по определению $\lambda = 0.0$. Для этих систем также было исследовано семь составов: от $f = 0.125$ до $f = 0.5$ с шагом по составу 0.0625. Фазовые диаграммы строились в заданном интервале параметров χ : $\chi_{min} \leq \chi \leq \chi_{max}$, р-диблок: $\chi_{min} = 0$, $\chi_{max} = 7.65$, 64 точки; с-диблок: $\chi_{min} = 0$, $\chi_{max} = 7.65$, 32 точки; с-мультиблок: $\chi_{min} = 18.36$, $\chi_{max} = 48.96$, 64 точки. Уравновешивание *P*-диблоков производилось в течение 200 млн. шагов, остальных системы уравновешивались в течение 30 млн шагов ДПД.

Для исследуемых систем параметры взаимодействия между однотипными звеньями задавались как $a_{AA} = a_{BB} = 25$. Параметр взаимодействия между звеньями разных сортов a_{AB} варьировался, его выбор соответствовал желаемому значению параметра Флори-Хаггинса χ . Численная плотность звеньев всегда была равна 3.0, шаг интегрирования равнялся 0.04, длина связи $r_0 = 0.0$, жесткость связи $K = 4.0$. Исходное (стартовое) состояние всех систем всегда было гомогенным. Размер ячейки моделирования (если не указано иного) составлял 32x32x32 (т.е. около 100 тысяч частиц), по всем направлениям всегда применялись периодические граничные условия.

1.2.2. Расплав мультиблок-сополимера.

В этом разделе мы рассмотрим микрофазное расслоение в расплавах статистических симметричных мультиблок-сополимеров. Для сопоставления будут приведены аналогичные результаты и для регулярных мультиблок-сополимеров. Все смоделированные системы при увеличении параметра χ выше определенного критического значения претерпевали переход в сегрегированное состояние. Наблюдавшиеся при этом структуры можно разделить на три класса: (i) аккуратные и четкие ламели, наблюдались только для регулярных последовательностей, (ii) неровные и изогнутые ламели, наблюдались для случайных сополимеров с короткими длинами блоков и (iii) биконтинуальные микроструктуры. При этом последний класс структур (iii) обнаруживается только для сополимеров с большой средней длиной блока и, зачастую, рано или поздно эволюционировал в ламели. Мы предполагаем, что такие биконтинуальные структуры метастабильны и истинно рав-

новесным состоянием для расслоенного статистического мультиблок-сополимера всегда будут ламелли. Также отметим, что время установления равновесного состояния (т.е. ламелл) сильно варьировалось и сильно возрастало с увеличением длины блока.

Дополнительно мы проверили воспроизводимость результатов на ячейке моделирования размером 64x64x64, но все результаты (тип и период наблюдаемых структур) всегда хорошо совпадали с данными, полученными при использовании ячейки меньшего размера.

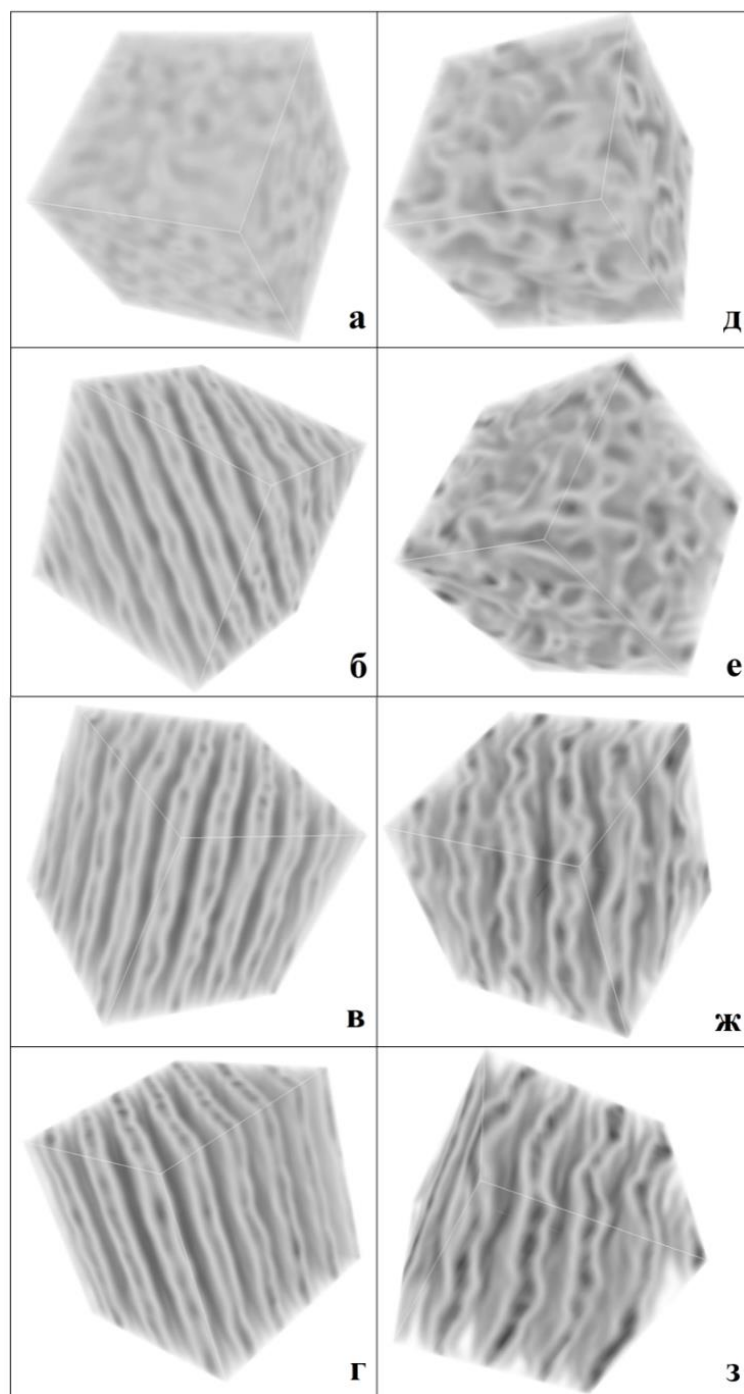


Рис. 2 - Структура регулярного расплава **reg-4** (а–г) и случайного расплава **ran-4** (д–з) для мультиблок-сополимеров при параметрах $\chi = 3.1$ (а, д), 9.2 (б, е), 15.3 (в, ж) и 42.8 (г, з).

На Рис. 2. изображены ячейки моделирования, характеризующие равновесное состояние систем **reg-4** и **ran-4** при разных значениях па-

раметра несовместимости. Можно видеть, что регулярный мультиблок-сополимер претерпевает довольно резкий переход из гомогенного в микрофазно расслоенное состояние, с четкой ламеллярной структурой. Для статистического сополимера однородное состояние становится неустойчивым при заметно большей степени несовместимости, и сам переход наблюдается при этом в широком диапазоне значений χ сначала формируется некоторая эмульсия без дальнего порядка, но уже с характерным размером домена. Далее с ростом χ система **ran-4** постепенно переходит в расслоенное состояние с дальним порядком. При этом формирующиеся ламели заметно шире и содержат большое количество дефектов, по сравнению с соответствующей регулярной системой. Это поведение объясняется эффектом полидисперсности: расслоение всегда начинается с наиболее длинных блоков, которые сразу задают характерный масштаб в возникающей структуре. При дальнейшем росте несовместимости постепенно вовлекаются все более короткие блоки, и эмульсия постепенно упорядочивается в ламелли.

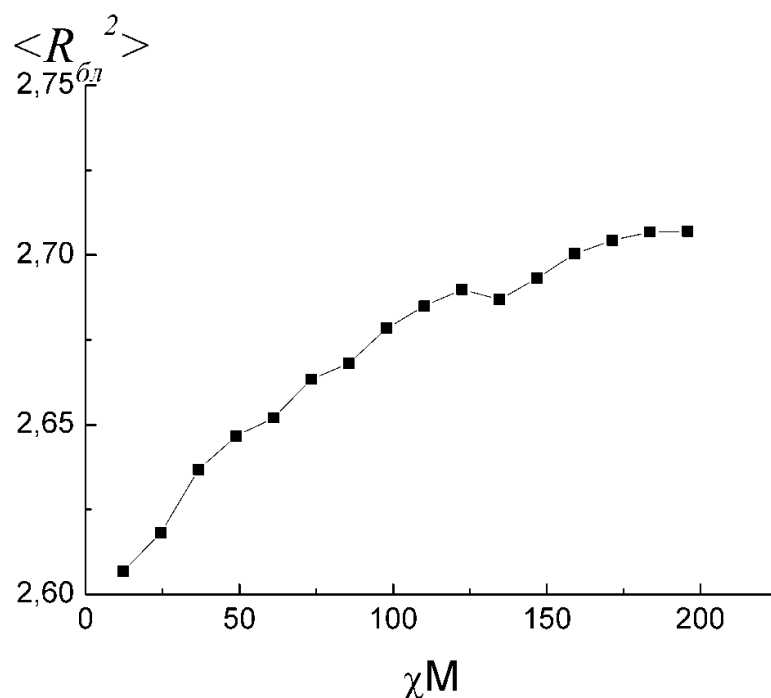


Рис. 3 – Значение квадрата длины блока от параметра χM для системы **ran-4**.

При росте несовместимости в системе среднеквадратичная длина блока $R_{\text{бл}}^2$ также плавно растет (Рис. 3), что говорит о растяжении цепей на уровне отдельных блоков. При этом точка перехода в упорядоченное сосотояние практически не отражается на этой зависимости в силу локального характера этой величины.

Увеличение средней длины блока M в статистическом сополимере, при постоянном и высоком χ , превышающем критическое значение χ^* , как будто немного ослабляет дальний порядок в системе (см. Рис. 4). Видно, что в то время как для системы **ran-2** формируется четкая ламеллярная структура, содержащая лишь отдельные дефекты типа дислокации, с ростом длины блока (**ran-4**) поверхность ламелей искажается, а при еще большем значении средней длины блока (**ran-8**) структура вовсе перестраивается и становится биконтинуальной. Это

наблюдение мы также связываем с наличием высокой полидисперсности в системе. Коротким блокам при высокой несовместимости очень невыгодно находиться внутри ламелей, ширина которых растет с ростом M . Вследствие этого они локализуются на межфазной поверхности, сначала за счет искажения гладкой поверхности ламелей, а затем путем изменения самой структуры на биконтинуальную, у которой более выгодное соотношение между размером домена и площадью границы раздела фаз.

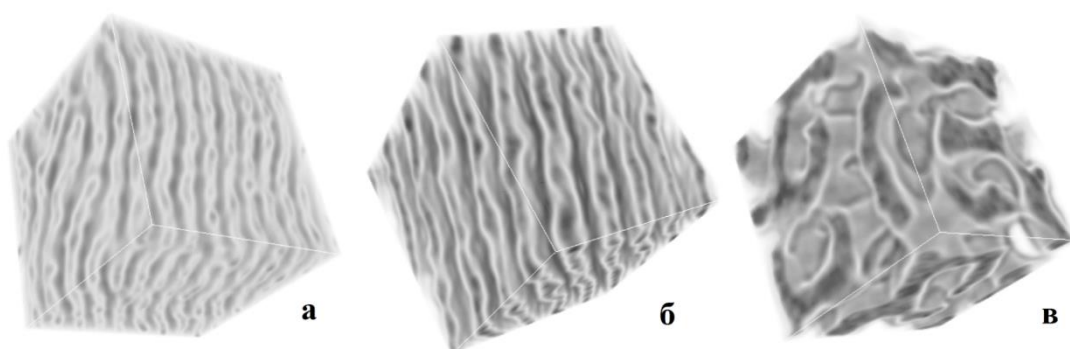


Рис. 4 – Изображения чейки моделирования систем **ran-2** (а), **ran-4** (б) и **ran-8** (в) при фиксированном значении $\chi = 30.6$.

Однако моделирование на очень больших временах показало, что биконтинуальная структура является квазиравновесной, и система **ran-8**, также как и другие сополимеры симметричного состава, в равновесии стремится образовать ламели (Рис. 5). При этом масштабы итоговой ламеллярной и биконтинуальной структур довольно близки друг к другу, хотя и не совсем совпадают. Отметим, что арактерный масштаб возникающей ламеллярной микроструктуры для **ran-8** был равен $D \approx 11$.

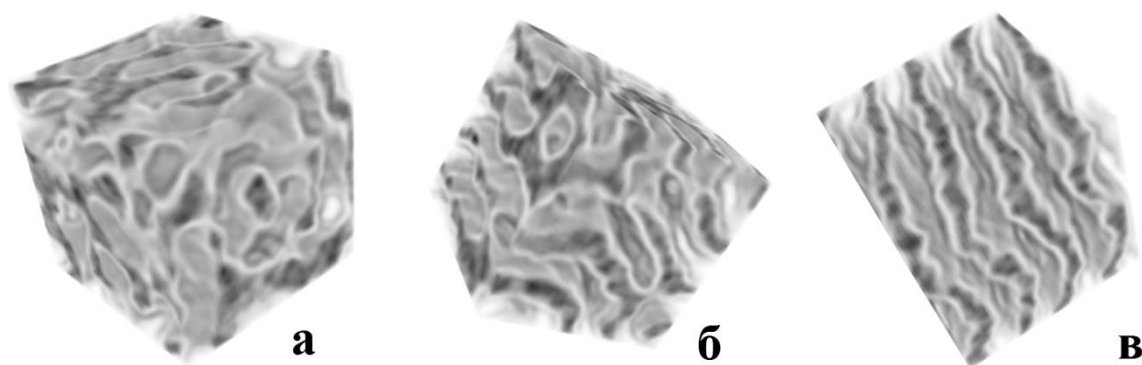


Рис. 5 – Изображения ячейки моделирования для системы **ran-8** при $\chi M = 49$ в ячейке 48x48x48 спустя 1 (а) 8 (б) и 25 (в) млн. шагов.

1.2.3. Влияние параметра несовместимости на размер домена.

На Рис. 6 показан размер домена при расслоении, рассчитанный из положения первого максимума на графике структурного фактора $S(q)$. Для системы **ran-8**, как уже было отмечено, наблюдалось очень большое время уравнивания и такие данные рассчитать не удалось. График приведен в координатах $D/M^{1/2} - \chi M$. Как следует из теории сильной сегрегации, для классического диблок-сополимера с достаточно длинными блоками в этих координатах должна быть прямая с наклоном 1/6: $D/M^{1/2} \propto (\chi M)^{1/6}$.

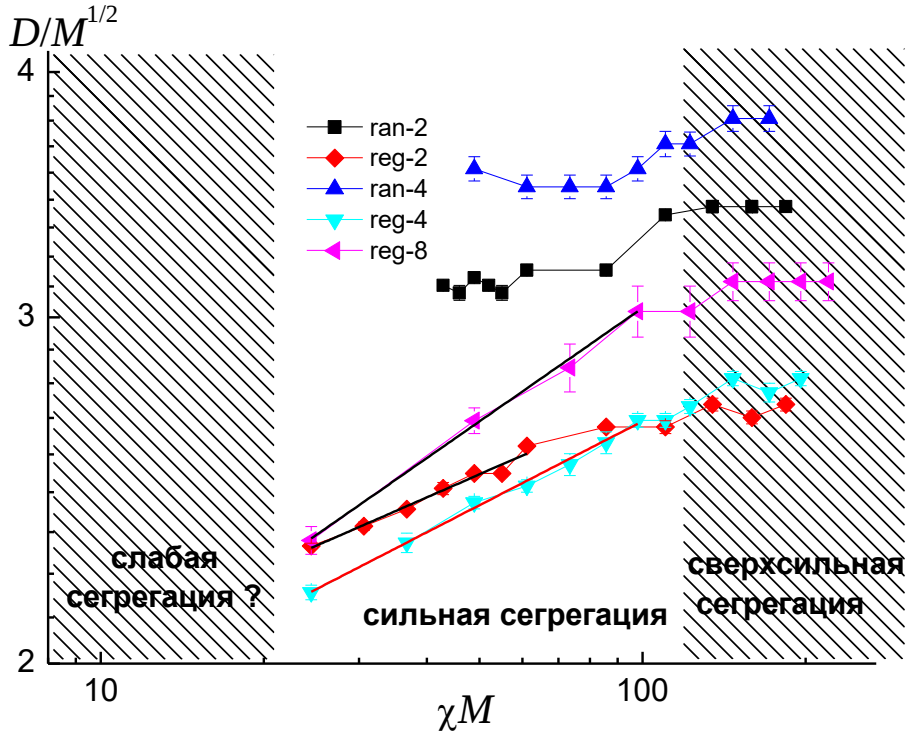


Рис. 6 – Размеры домена D в регулярных и статистических сополимерах. Также показана линейная аппроксимация систем reg-2 (наклон 0.120 ± 0.008), reg-4 (0.142 ± 0.005) и reg-8 (0.191 ± 0.008) в области сильной сегрегации.

В случае регулярного мультиблок-сополимера рост несовместимости между блоками различного приводит к росту поверхностного натяжения и вытяжке блоков, что и проявляется в увеличении размера домена D . В определенном диапазоне размер домена действительно хорошо фитируется линейной зависимостью $D/M^{1/2}$ от $\log(\chi M)$, а коэффициент пропорциональности растет с ростом длины блока.

Статистические мультиблок-сополимеры напротив не имеют выраженной зависимости размера домена D от параметра χ . Это вполне согласуется с тем, что в таких системах основную функцию управления морфологией выполняют короткие блоки, выступающие в роли

поверхностно-активных веществ и сохраняющие межфазную границу в широком диапазоне χ .

При еще больших степенях несовместимости ($\chi M > 100$) размер домена D для обеих систем не зависит от χ (Рис. 6), что является индикатором так называемого «режима сверхсильной сегрегации» [55]. В этом режиме цепи вытянуты на масштабе отдельных блоков. На Рис. 7 построены зависимости среднего расстояния между одним концом цепи и звеном с номером n . Видно, что на масштабе одного блока возникают отклонения от гауссового поведения, которые становятся более выраженными для больших M . Также отметим, что «негауссовость» проявляется даже на масштабе нескольких блоков, что косвенно говорит о корреляциях в их расположении внутри домена.

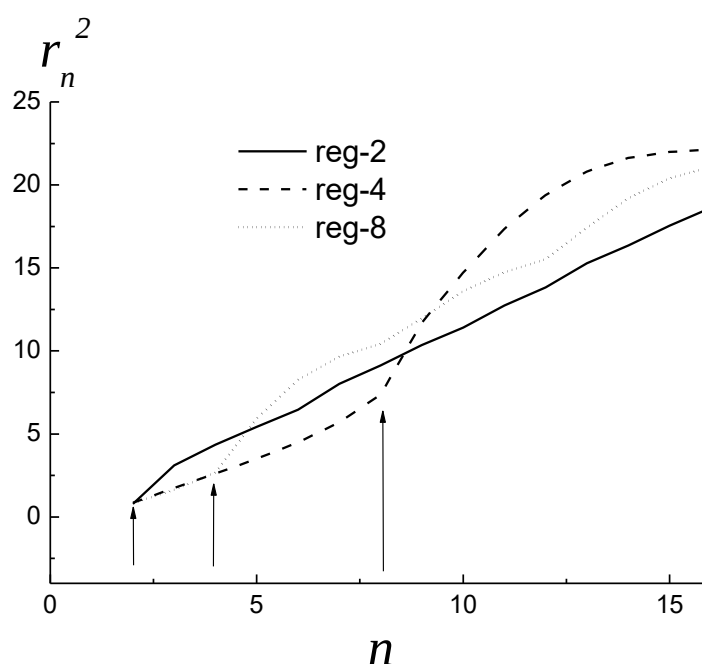


Рис. 7 – Средний квадрат расстояния между концом цепи и звеном с порядковым номером n (r_n^2) от n для систем **reg-2**, **reg-4** и **reg-8** при $\chi M = 195$ (режим сверхсильной сегрегации).

На Рис. 6 находится также область и малых значений χM , где можно ожидать установления так называемого «режима слабой сегрегации». Однако, наблюдающиеся ламеллярные домены с самого момента своего первого обнаружения оказываются сильно сегрегированными, т.е. содержали практически «чистые» фазы из **A** и **B** звеньев. При этом для размера домена в регулярных сополимерах выполнялось выведенное для случая сильной сегрегации соотношение на размер домена $D \propto \chi^{1/6} M^{2/3}$. Мы можем констатировать, что режим слабой сегрегации в наших системах отсутствует. С другой стороны, возможно что сама методика диссипативной динамики частиц не вполне подходит для исследования слабой сегрегации, поскольку применяются случайной силы с достаточно большой амплитудой (порядка нескольких kT для пары находящихся рядом частиц).

1.2.4. Статистические диблок-сополимеры.

В этом разделе построены и исследованы фазовые диаграммы для регулярных и статистических диблок-сополимеров, далее обозначенные как р-диблоки и с-диблоки, соответственно. Дополнительно результаты были сопоставлены с мультиблок-сополимерами из предыдущей главы (с-мультиблоки). Всего было обнаружено шесть типов микроструктур, все они показаны на

Рис. 8.

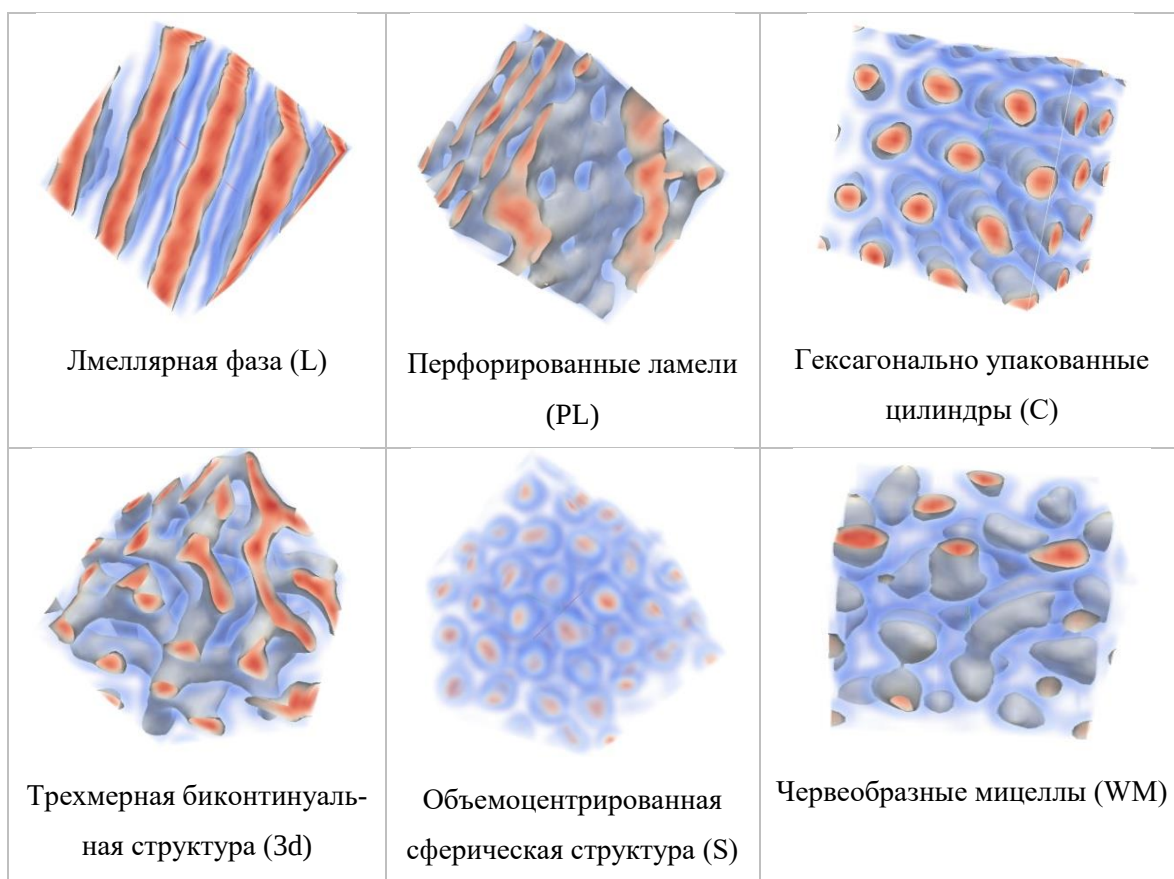


Рис. 8 – Характерные изображения всех полученных структур.

Аккуратно идентифицировать вид наблюдающейся структуры может помочь анализ структурного фактора (по положению сателлитных пиков). Также структурый фактор помогает оценить размер доменов (по положению первого пика) и ее дисперсию (по ширине первого пика на полувысоте). Типичные структурные факторы для обычных и перфорированных ламелей приведены на Рис. 9.

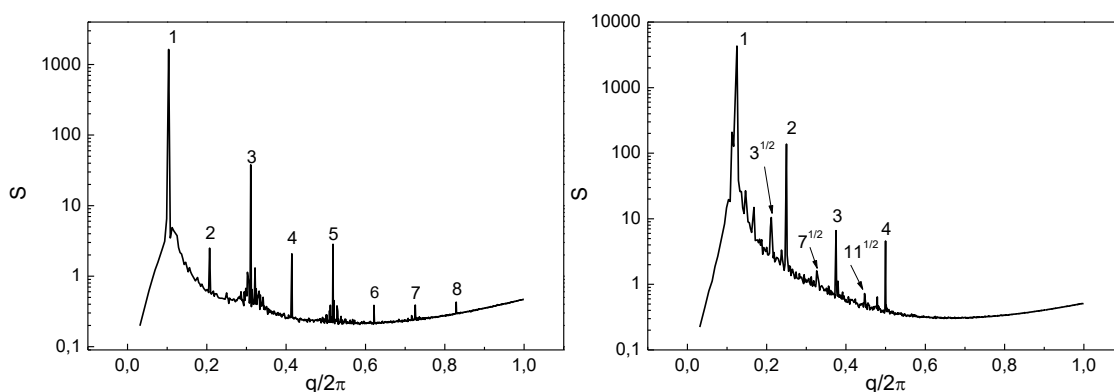


Рис. 9 - Структурные факторы для структур типа ламели (слева) и перфорированные ламели (справа).

График структурного фактора для перфорированных ламелей содержит несколько дополнительных пиков на $\sqrt{3}$, $\sqrt{7}$, $\sqrt{11}$. Мы полагаем, что они соответствуют гексагональной структуре упорядочения дырок (перфораций). Отметим, что такие перфорированные ламели считаются нестабильной фазой в классическом SCFT, однако фактически они часто наблюдаются в лабораторных экспериментах, а также компьютерном моделировании. Мы полагаем, что это можно объяснить или допущениями в теоретических моделях (напр. бесконечная длина цепей), или очень небольшой разницей в энергиях между перфорированными ламелями и конкурирующей с ней биконтинуальной структурой, которая обычно и предсказывается в SCFT на ее месте.

На Рис. 10 показаны характерные структурные факторы для гексагонально упакованных цилиндров и объемноцентрированных мицелл. Отметим, что в отличие от цилиндров и ламелл, сферические мицеллы практически никогда не наблюдались ранее в компьютерном моделировании, хотя часто встречаются в экспериментах.

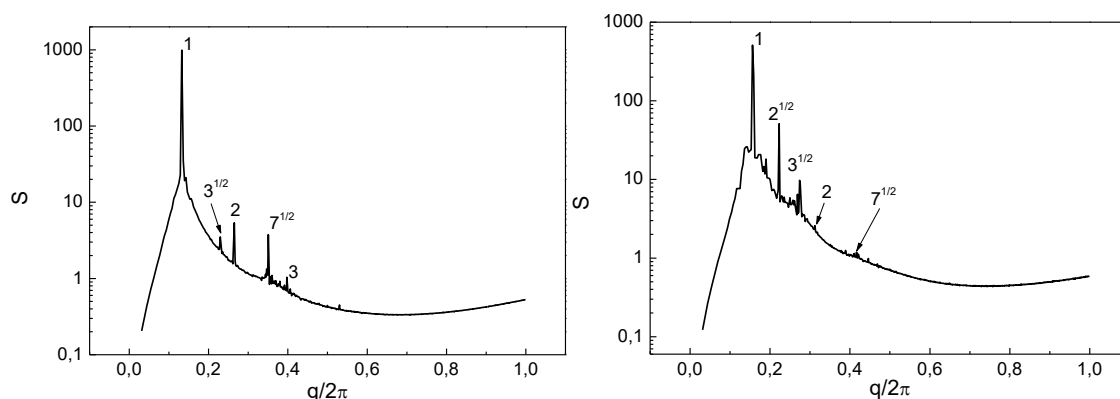


Рис. 10 - Характерные структурные факторы для гексагонально упакованных цилиндров (слева) и объемноцентрированных мицелл (справа).

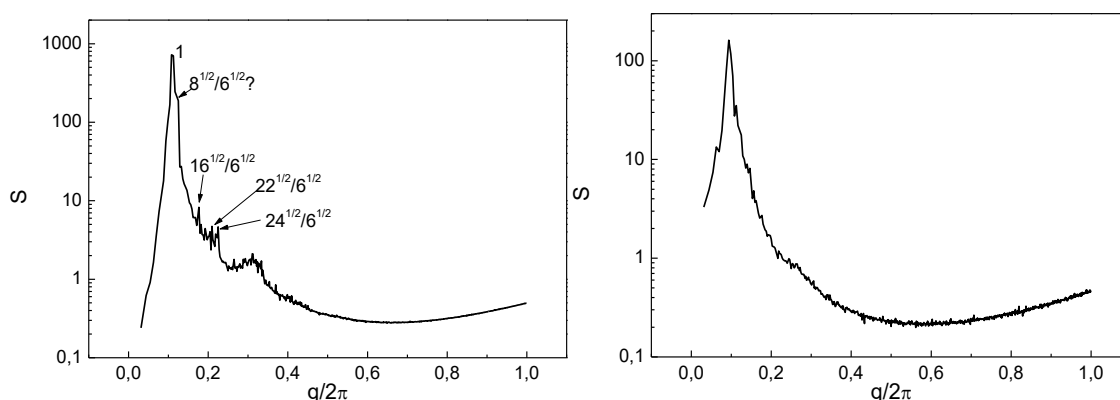


Рис. 11 - Характерные структурные факторы для биконтинуальной структуры (слева) и червеобразных мицелл (справа).

На Рис. 11 приведены характерные структурные факторы трехмерной биконтинуальной фазы и червеобразных мицелл. Данные структурные факторы с наименее четкими сателлитными пиками. На структурном факторе биконтинуальной фазы (Рис. 11, слева) мы можем выделить только 5 из 7 пиков, характерных для гироидной фазы (отсутствуют пики $14^{1/2}/6^{1/2}$ и $20^{1/2}/6^{1/2}$). Вероятно, это следствие того, что этот гироид с дефектами. Отметим, что честное получение полностью бездефектного гироида в компьютерном моделировании сопря-

жено с необходимостью точного подбора размера ячейки моделирования для каждой степени несовместимости [56]. На структурном факторе для фазы червеобразных мицелл (Рис. 11, справа) вообще отсутствуют четкие сателлитные пики; имеется лишь слабовыраженное "плечо" на волновых векторах в диапазоне 0.2-0.3. Это в явном виде говорит об отсутствии дальнего порядка в такой системе.

1.2.5. Анализ фазовых диаграмм.

Полная фазовая полученная диаграмма для р-диблоков изображена на Рис. 12. Нижняя кривая соответствует переходу порядок-беспорядок (или ODT). Ее положение может быть определено как с помощью визуального анализа ячейки, так при анализе структурного фактора. Также с помощью вириальной теоремы мы рассчитали дисперсия давления в системе, см. Рис. 13.

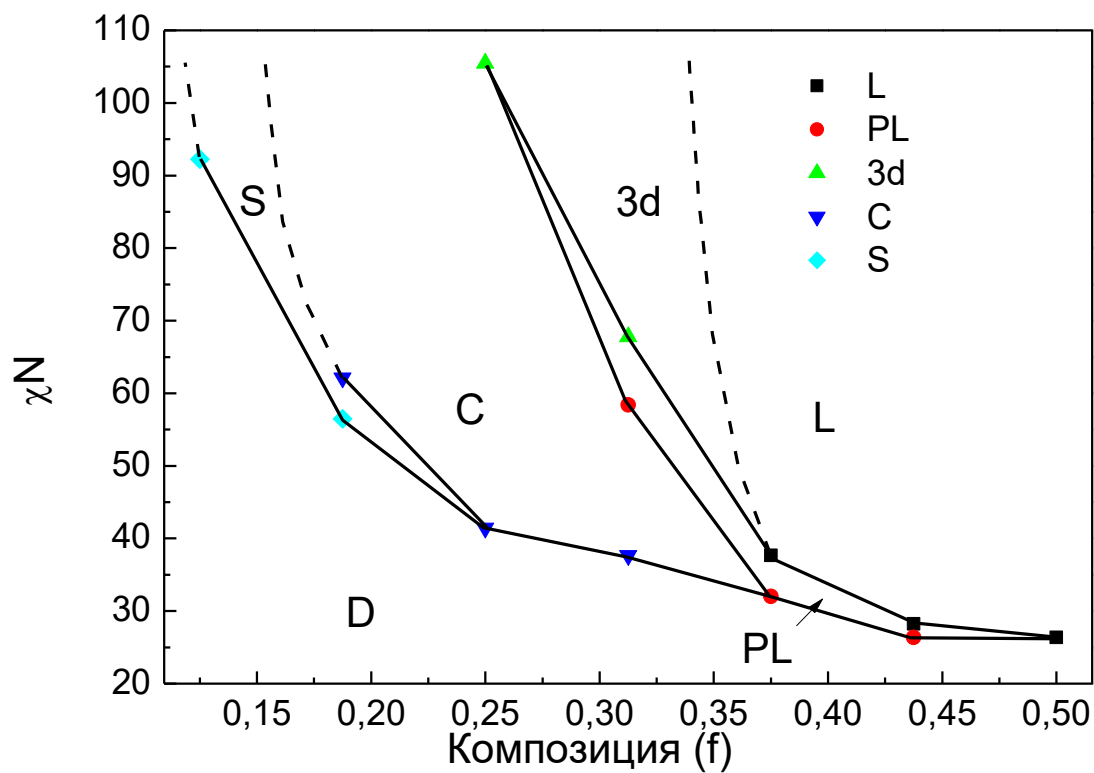


Рис. 12 - Фазовая диаграмма для регулярный монодисперсных р-диблоков. Обозначения соответствуют аналогичным на

Рис. 8.

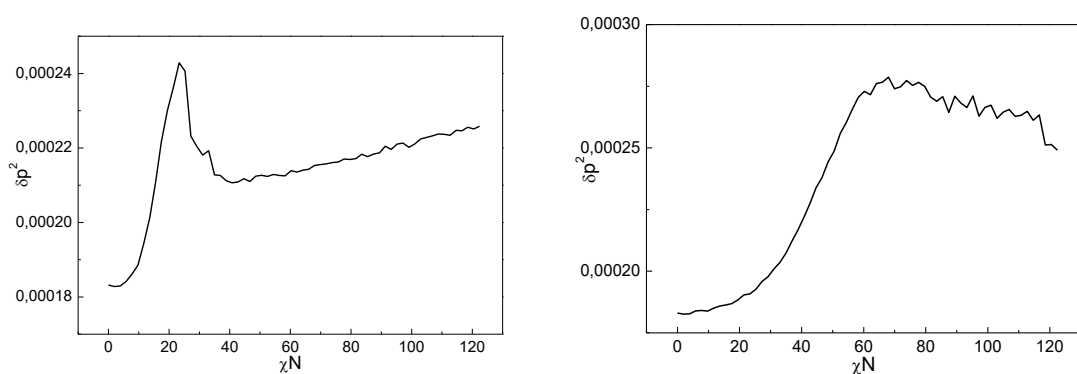


Рис. 13 - Дисперсии давления для симметричного р-диблока (слева, $f = 0.5$) и сильно асимметричного (справа, $f = 0.125$).

Зависимости дисперсии для симметричного случая имеют максимум, что говорит о переходе по типу первого рода. Отметим, что при удалении от симметричного состава этот максимум постепенно становится менее выраженным, и при $f = 0.125$ дисперсия лишь плавно снижается после точки перехода. Аналогичные зависимости наблюдались и на значениях теплоемкости, которые также были рассчитаны (графики не приведены).

Дополнительно мы рассчитали собственные значения тензора давлений и обнаружили, что во всех исследуемых случаях эти значения равны друг другу. Это указывает, система действительно пришла в равновесие. Также мы отдельно проверили наличие гистерезиса при переходе через точку ODT. Было установлено, что гистерезис, которого не может не быть в системе конечных размеров, составляет величину порядка $\Delta\chi N/2 \approx 2.0$, что достаточно мало и говорит о характерной ошибке в построении диаграммы.

Данная фазовая диаграмма вполне соответствует наиболее актуальной теоретической, полученной методом SCFT. Небольшие отличия заключаются в более узкой области гироида, на месте которой в нашем случае находятся области PL и 3d. Достоинством нашей диаграммы является то обстоятельство, что она в явном виде обозначает переходы порядок-беспорядок напрямую в фазы типа S, C, PL, и L, в отличие от стандартного приближения слабой сегрегации без учета флуктуаций. Теории с учетом флуктуаций позволяют отчасти решить эту проблему, что также приводит к сдвигу точки перехода из $(\chi N)_{cr} = 10.5$ в $(\chi N)_{cr} = 10.5 + 41.0N^{-1/3}$ (для $f = 0.5$). Оказывается, что, хотя это выражение применимо только для довольно длинных цепей, подстановка нашего

значения $N=16$ приводит к $(\chi N)_{cr} \approx 26.8$, что удивительно близко к полученному нами значению 26.4.

Эта фазовая диаграмма также хорошо коррелирует с фазовой диаграммой, полученной методом Монте-Карло. При этом использование метода типа Монте-Карло, предсказывает, что переходы между фазами могут происходить только при изменении состава, в отличие от наших данных и экспериментальных наблюдений. Кроме того, положение критической точки $(\chi N)_{cr}$, рассчитанное по методу Монте Карло, существенно отличается от предсказанного даже с учетом флуктуационных поправок.

На Рис. 14 изображена фазовая диаграмма для статистических ди-блок-сополимеров (с-диблока). Данная фазовая диаграмма построена впервые. По сравнению с р-диблоками, ламеллярная область для с-диблоков заметно уже, часть его занята существенно расширившейся областью PL. Также отметим, что вопреки ожиданиям нигде не была обнаружена устойчивая 3d фаза. Наблюдалось только сосуществование с цилиндрами, область которого отмечена штриховкой. Мы допускаем, что данная фаза может являться кинетически замороженной из-за достаточно больших значений несовместимости, поэтому она отмечена отдельно. Область цилиндров C также существенно уже, чем аналогичная область на Рис. 12. При этом большую площадь занимает фаза WM, в которой мономеры A и B хорошо сегрегированы, однако дальний порядок не существует.

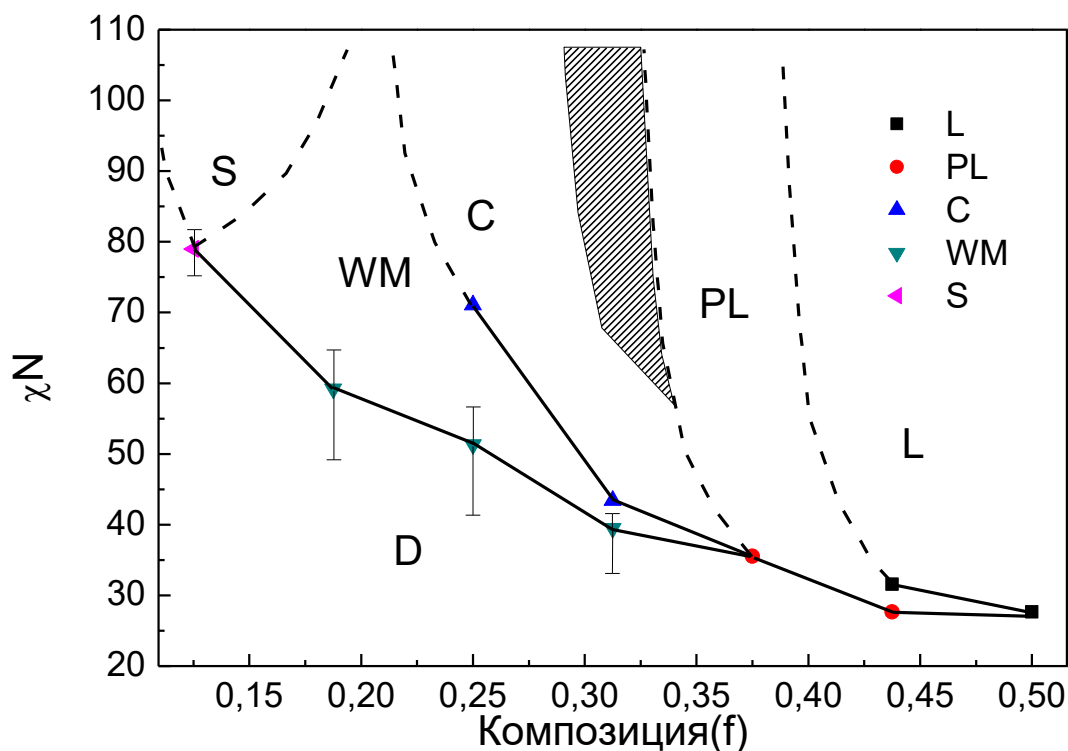


Рис. 14 - Фазовая диаграмма для с-диблоков. Обозначения соответствуют

Рис. 8, штриховые линии обозначают только предполагаемое поведение. Заштрихованная область соответствует сосуществованию цилиндров и гироида.

Линия перехода порядок-беспорядок для несимметричного состава оказывается немного сдвинута вверх, по сравнению с р-диблоками, а критическая точка имеет значение $\chi N_{cr} \approx 27.6$ (для $f = 0.5$), что практически совпадает с р-диблоками (в пределах гистерезиса). С одной стороны, это в явном виде противоречит предсказаниям аналитического рассмотрения в области слабой сегрегации, где должно наблюдаться снижение $(\chi N)_{cr}$ по сравнению с р-диблоками. Однако, результаты SCFT по уменьшению $(\chi N)_{cr}$ плохо соответствуют и имеющимся экспериментальным данным для диблок-сополимеров с одним полидисперсным блоком.

В отличие от р-диблоков, для с-диблоков в точке перехода ODT не наблюдается максимума на зависимости дисперсии давления (Рис. 15), что указывает на переход второго или более высокого рода.

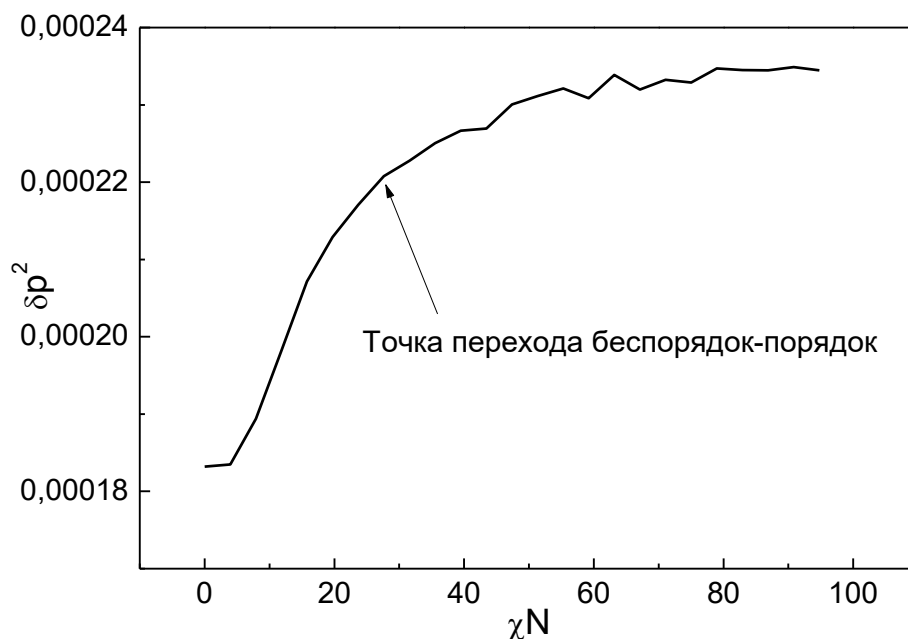


Рис. 15 - Зависимости дисперсии давления от χN для с-диблока, при $f = 0.5$

Этот факт, а также отсутствие спутанных пиков на графике структурного фактора в фазе WM, затрудняет достоверное определение положения ODT в области WM. На фазовой диаграмме это отражено в виде ошибки на линии ODT. Также заметные затруднения вызвали у нас точки перехода в фазу сфер S, поскольку для уравнивания в этой фазе требуется заметно больше времени, чем для всех остальных фаз. Дополнительно отметим, что релаксационные процессы в случайных сополимерах занимают больше времени, по сравнению с регулярными сополимерами, как это уже было показано в предыдущем разделе этой главы.

Как было показано ранее в работе [57], небольшая полидисперсность в одном блоке ($PDI = 1.3$) может приводить к стабилизации области гироида. Однако дальнейшее увеличение полидисперсности приводит к выравниванию энергий для перфорированных ламелей и гироида. В нашей фазовой диаграмме наблюдается аналогичная ситуация - на месте гироида на Рис. 14 наблюдается именно область PL.

На Рис. 16 отдельно изображена кривая перехода порядок-беспорядок в координатах $\chi N_c(f)-f$, где $N_c(f)=(N_a(f)+N_b(f))/2$, N_a и N_b - средние длины блоков А и В, соответственно. Также на этот рисунок для сопоставления нанесена кривая ОДТ для р-диблоков. Критическая точка для с-мультблоков находится при $(\chi N_c)_{cr} = 40.2$. Для сополимера с $N_c \approx 2$ критическая точка $\chi_{cr}=20.1$.

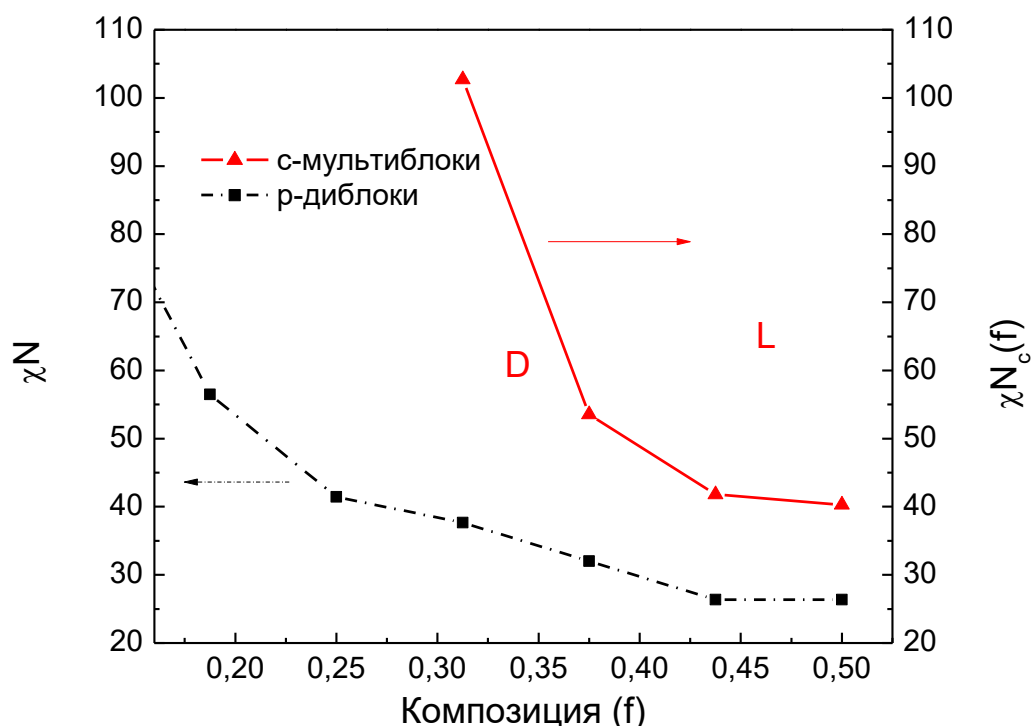


Рис. 16 - Фазовая диаграмма для р-диблоков и с-мультблоков.

Также представляется интересным сопоставить характерные размеры полученных доменов D для исследованных типов сополимеров. Полученные зависимости представлены на Рис. 17.

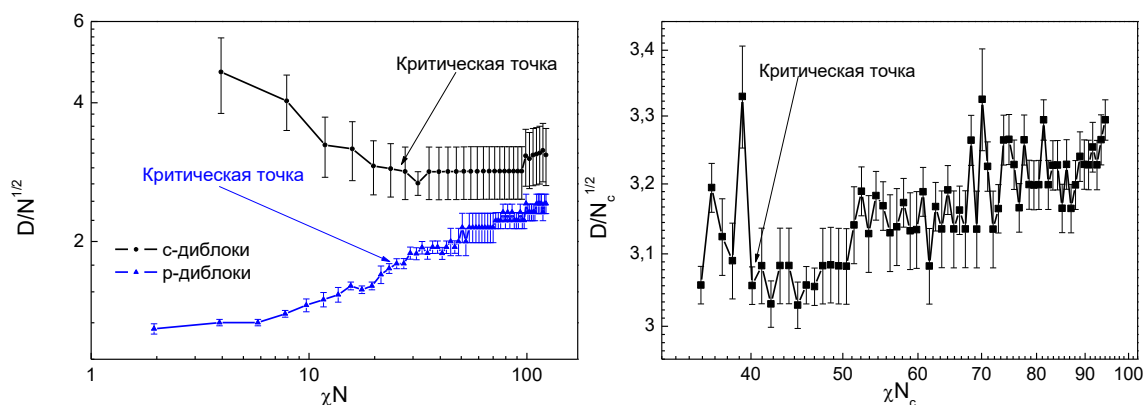


Рис. 17 - Характерные размеры доменов для с-диблоков и р-диблоков (слева) и с-мультислоков (справа) при $f = 0.5$.

Для р-диблоков размер домена слабо зависит от χN при небольших несовместимостях. Начиная с $\chi N \approx 10$ (т.е. еще до точки перехода порядок-беспорядок) $D/N^{1/2}$ соответствует степенной зависимости $(\chi N)^{0.185 \pm 0.02}$, что вполне хорошо согласуется со степенным показателем $1/6$, полученным ранее в пределе сильной сегрегации.

Размер домена для с-диблоков заметно больше, чем для р-диблоков, даже в гомогенном состоянии, что, по всей видимости, указывает на уже произошедшую сегрегацию самых длинных блоков. При увеличении несовместимости χN короткие блоки также начинают сегрегировать, что немного уменьшает размер домена. Тем не менее, при всех значениях χN размер домена для с-диблоков всегда заметно

больше, чем для р-диблоков. В целом это вполне согласуется с тем фактом, что рост полидисперсности приводит к росту размера домена. Наиболее любопытным представляется тот факт, что в широком диапазоне несовместимостей $27.6 < \chi N < 100$, т.е. во всей области сильной сегрегации, период структуры для с-диблоков вообще не зависит от χN . Вероятно, это указывает на некоторое перераспределения блоков разной длины в ламелях, что и приводит к компенсации вытяжки цепей. Этот вопрос будет исследован нами более подробно в следующем разделе. Период структуры для с-мультиблоков слабо зависит от χN , что аналогично результатам, полученным в первой части данной главы.

1.3. Внутридоменное расслоение и влияние примеси гомополимера.

1.3.1. Описание рассматриваемых систем.

В этой части сопоставлено расслоение статистических диблок-сополимеров с разным распределением длин блоков: распределением Пуассона и распределением Флори, а также с примесью гомополимера. Первая из исследуемых систем представляет собой расплав линейных диблок-сополимеров, состоящих из блоков сорта **A** и блоков сорта **B**. При этом количество звеньев в каждом блоке сорта **A** и **B** равно, соответственно, fN и $(1-f)N$, где f - доля звеньев сорта **A** ($0 \leq f \leq 1$), а N – полное число звеньев диблок-сополимера. Средняя степень полимеризации в системе выбрана $\langle N \rangle = 16$. Вторая система - это расплав линейных диблок-сополимеров, таких же, как и в первом случае, и гомополимера, сродного минорной фазе. Причем длина гомополимера фикс-

сирована и заметно больше длины диблок-сополимера $N_h \gg \langle N \rangle$, $N_h=64$.

Были рассмотрены три различных случая молекулярно-массового распределения в системе:

1. Монодисперсные диблок-сополимеры. В таких системах распределение вероятности встретить блок заданного размера описывается δ -функцией (далее Regular).

2. Полидисперсные диблок-сополимеры (см. Рис. 18):

2.1 Пуассоновское распределение вероятности встретить блок заданного размера (далее Poisson). Коэффициент полидисперсности в этом случае $PDI = 1.2$.

$$p(k) \equiv \mathbb{P}(Y = k) = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda}. \quad (1)$$

2.2 Экспоненциальное распределение вероятности встретить блок заданного размера (далее Flory). Коэффициент полидисперсности в этом случае $PDI \approx 1.9$.

$$f_X(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x} & , x \geq 0, \\ 0 & , x < 0. \end{cases} \quad (2)$$

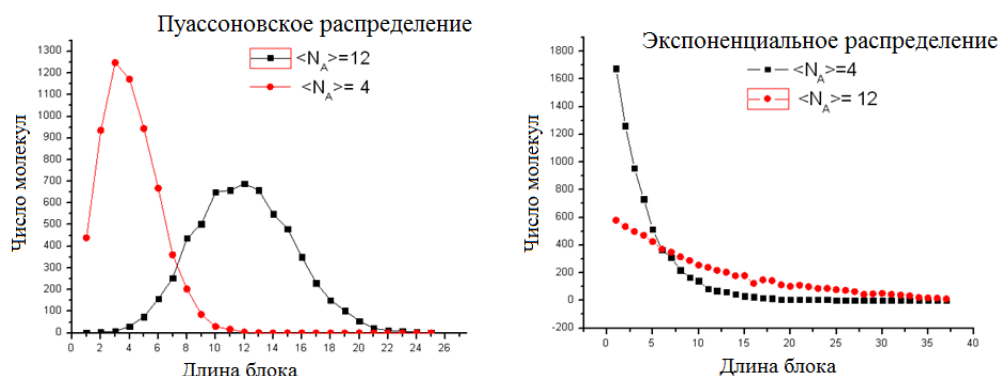


Рис. 18 - Блочно-массовое распределение diblock-сополимеров с $\langle N_A \rangle = 12$ и $\langle N_A \rangle = 4$, с распределением длины блоков по пуассоновскому (слева) и экспоненциальному закону (справа).

Мы использовали 64 различных значений χ в диапазоне от 0 до 7.65 с шагом 0.1. Объемная доля блока А бралась в диапазоне $0.125 \leq f \leq 0.5$. Ячейка моделирования имела размеры $L_x \times L_y \times L_z = 32 \times 32 \times 32$ и содержала при этом 98304 ($\sim 10^5$) частиц моделирования. Также были выбраны периодические граничные условия по всем трем направлениям. В результате моделирования строится фазовая диаграмма в координатах $\chi N(f)$. Такая диаграмма содержит 896 точек для полидисперсных diblock-сополимеров и 384 - для монодисперсных. Для смеси diblock-сополимеров и гомополимеров фазовая диаграмма строилась по 1600 точкам. Это намного больше, чем ранее описывалось в литературе для подобных вычислений. В результате моделирования наблюдалось 6 различных типов структур, показанных на Рис. 19.

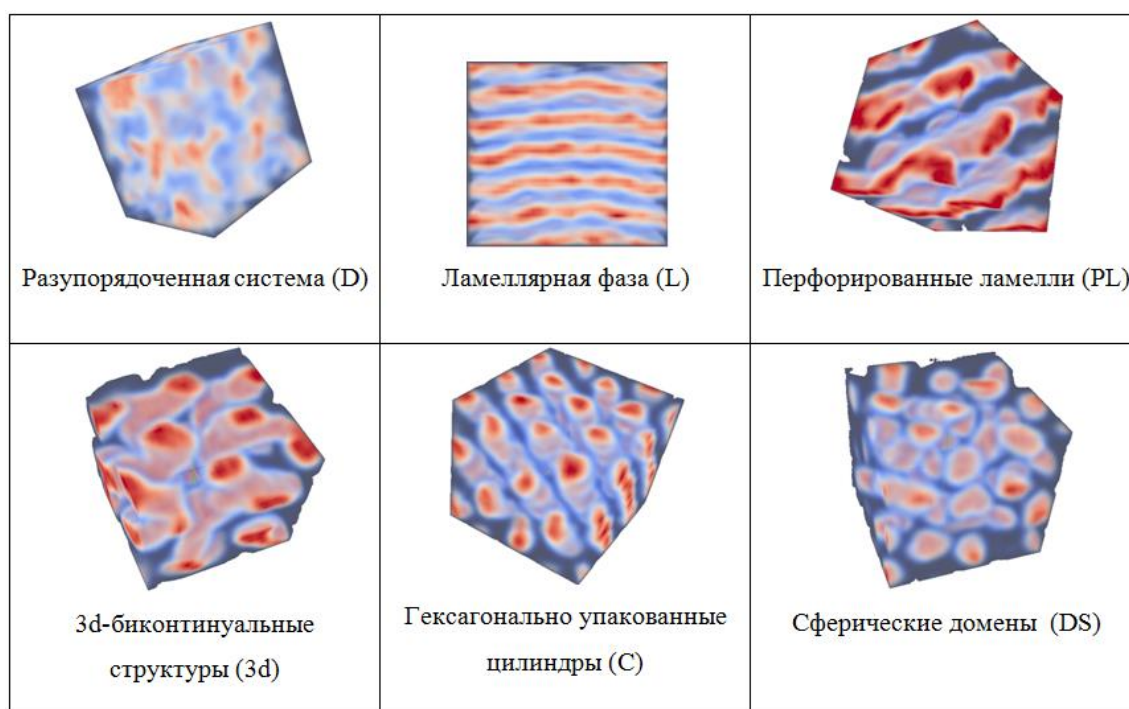


Рис. 19 - Изображения всех наблюдаемых микрофазно расслоенных структур.

Анализируя графики структурного фактора можно обнаружить, есть ли в системе дальний порядок (наличие сателлитных пиков) или ближний порядок, оценить характерный размер доменов (положение основного пика) и его дисперсии (ширина пика на полувысоте).

На Рис. 20 приведены для сравнения графики структурных факторов для обыкновенных (L) в случае монодисперсной системы и перфорированных ламелей (PL) для полидисперсной. Зависимость $S(q)$ для микроструктуры PL содержит дополнительные пики при $\sqrt{3}$, $\sqrt{7}$, $\sqrt{11}$, которые предположительно связанные с гексагональным упорядочением перфорации.

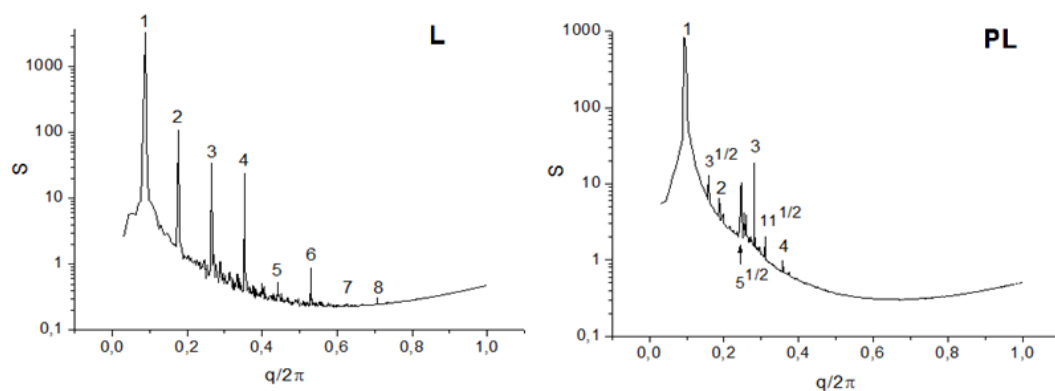


Рис. 20 - Типичный вид структурного фактора для ламеллярной структуры (слева) и для перфорированных ламелей (справа).

На Рис. 21 изображены типичные структурные факторы для гексагонально упакованных цилиндров (C) и сферических доменов (DS). Ламеллярные, цилиндрические и сферические структуры являются хорошо изученными и часто наблюдаются экспериментально. Но получить объемно центрированную кубическую (ВСС) решетку упакованных сферических доменов в компьютерном моделировании зачастую бывает затруднительно, из-за длительного времени прихода к равновесному состоянию. В нашей работе вместо ВСС структуры наблюдались, так называемые, разупорядоченные сферы, то есть в системе не наблюдался дальний порядок.

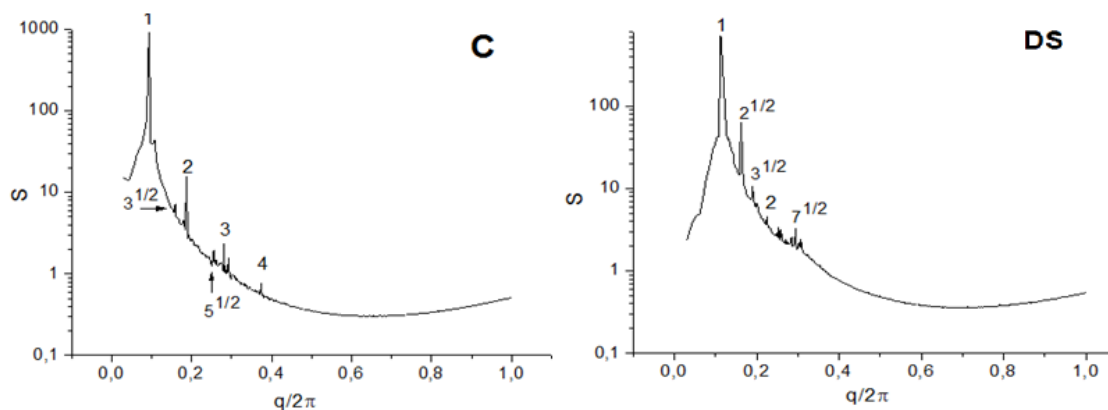


Рис. 21 - Типичный вид структурного фактора для гексагонально упакованных цилиндров (слева) и для разупорядоченных сфер (справа).

На Рис. 22 представлены статистические структурные факторы для разупорядоченной структуры (D) и для 3d-биконтинуальной структуры (3d). Зависимость $S(q)$ для 3d микроструктуры содержит пики, характерные для гироидной микроструктуры. Визуально четко определить тип наблюдаемой структуры довольно затруднительно. Опираясь на данные, полученные из графиков структурного фактора, можно определить, полученную в ходе эксперимента, структуру, предварительно, как гироидную фазу.

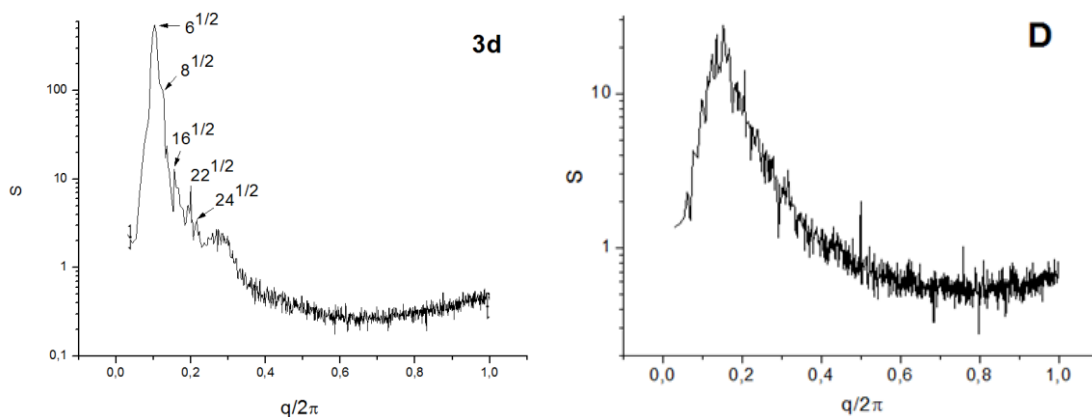


Рис. 22 - Типичный вид структурного фактора для 3d-биконтинуальной структуры (слева) и для разупорядоченной системы (справа).

1.3.2. Внутренняя структура домена при микрофазном расслоении.

Как отмечалось ранее, характерные периоды D получаемых микроструктур можно определить по положению первого пика на графике структурного фактора $S(q)$. Зависимости D от несовместимости изображены на Рис. 23, также проведено сравнение характерного размера образующейся микроструктуры для полидисперсных и монодисперсных диблок-сополимеров при $\langle N_A \rangle = 8$. Из Рис. 23 видно, что для полидисперсных диблок-сополимеров характерный размер структуры больше, чем для монодисперсных. Так же можно отметить, что максимальным размером микроструктуры обладают диблоку с распределением длин по экспоненциальному закону.

Из теории сильной сегрегации известно следующее выражение для размера домена в монодисперсном случае: $\frac{D}{N^{1/2}} \sim (\chi N)^{1/6}$. Для удобства сопоставление с этим выражением данные, полученные в нашей работе, были построены в двойных логарифмических координатах. Угол наклона полученной линейной зависимости описывает характер роста размера структуры от параметра несовместимости χ . Как видно из Рис. 23, предсказанная зависимость успешно воспроизводится в наших расчетах для монодисперсных диблоков и полидисперсных с распределением по нормальному закону. Наблюдается уменьшение доменного размера с уменьшением χN , даже ниже точки перехода порядок-беспорядок. В случае же экспоненциального распределения, как видно из Рис. 23, не наблюдается изменение доменного размера с ростом несовместимости. Мы считаем, что это связано с конформацией

длинных блоков внутри домена. При небольших значениях χN такие цепи располагаются как в объеме домена, так и на межфазной границе. С ростом несовместимости энергетически выгодно нахождение на межфазной границе только сшивок между блоками А и В, и длинные цепи вынуждены сжиматься, уменьшая тем самым размер своего клубка, в то время как короткие цепи вытягиваются.

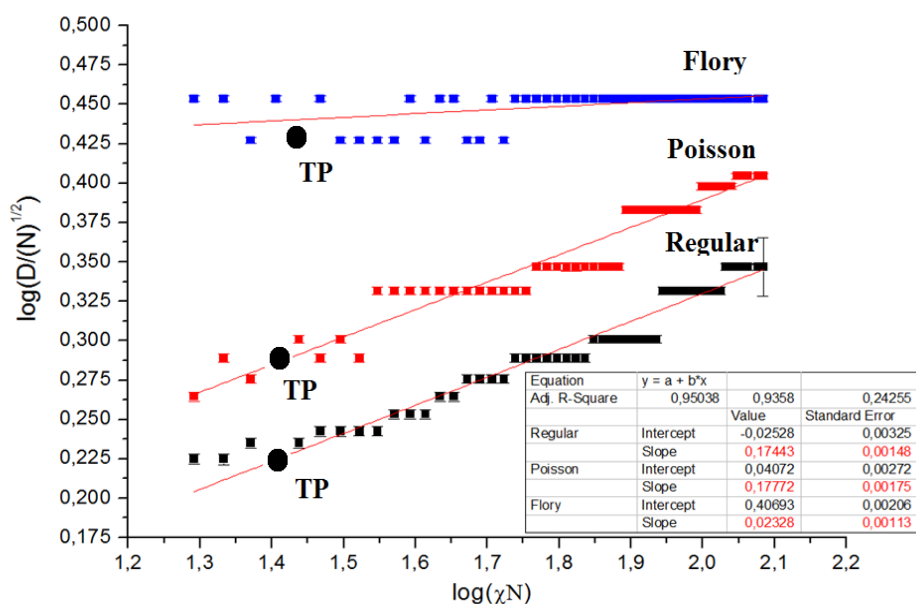


Рис. 23 - Характерный размер домена в случае полидисперсных и монодисперсных диблок-сополимеров. Flory - распределение по экспоненциальному закону, Poisson- распределение по нормальному закону, Regular - монодисперсное распределение, TP- точка перехода порядок-беспорядок.

На Рис. 24 изображено пространственное расположение молекул диблок-сополимера с распределением по нормальному закону внутри расслоенной области. Из визуального сравнения ламеллярной структуры в случае слабой несовместимости Рис. 24 (слева) и сильной

Рис. 24 (справа) видно, что размер домена справа несколько больше, что согласуется с теорией. Это происходит вследствие того, что при увеличении χN молекулы diblock-сополимера стараются сократить число контактов с межфазной границей, в следствии чего вытянутые конформации становятся более вероятными. Увеличение размеров клубка влечет за собой рост характерного размера доменной структуры.

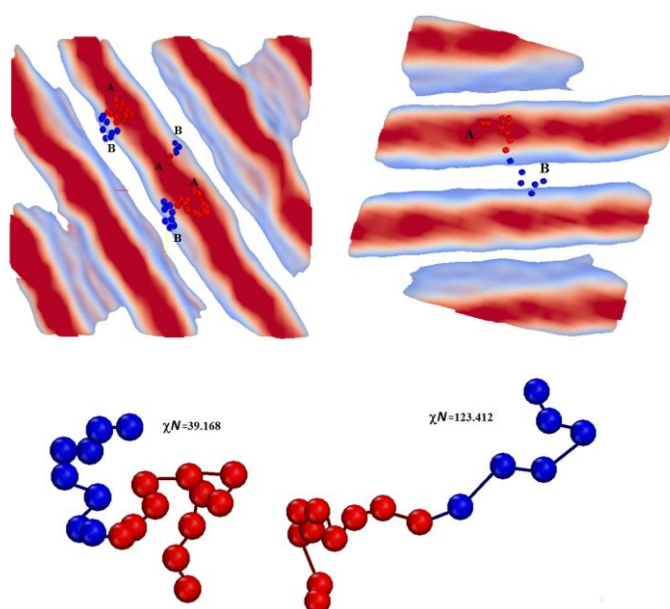


Рис. 24 - Конформации молекул diblock-сополимера с пуассоновским распределением внутри ламеллярной структуры. В случае слабой несовместимости $\chi N = 39.168$ (слева) и сильной $\chi N = 123.412$ (справа). Средняя длина блока А равна 8. А-блоки типа А, В- блоки типа В.

На Рис. 25 изображено расположение молекул diblock-сополимера с распределением по экспоненциальному закону внутри ламеллярной стурктуры. Хорошо видно, что в отличии от пуассоновского распределения, характерный размер доменов в данном

случае не изменяется с ростом несовместимости. Как уже отмечалось ранее, мы считаем, что это связано с особым расположением внутри ламелли блоков, имеющих длину больше, чем в среднем по системе. Как известно, экспоненциальное распределение дает большое число коротких блоков, очень длинные цепи встречаются довольно редко. В случае слабой несовместимости длинные цепи имеют большое количество контактов с межфазной границей. С ростом значения χN короткие блоки, как и в случае нормального распределения вытягиваются, стремясь уменьшить число контактов с межфазной границей. Длинные блоки также стремятся избежать взаимодействия с блоками другого типа, но в отличие от коротких и средних цепей, они принимают более сжатую конформацию. Это хорошо видно из Рис. 25 (вверху), где проведено сравнение конформаций коротких ($N_a=4$), средних ($N_a=11$) и длинных ($N_a=26$) цепей типа А, средняя длина блока А равна 8 в случае, когда $\chi N=39.168$ (сверху) и $\chi N=123.142$ (снизу). Таким образом из-за различного пространственного распределения коротких, средних и длинных блоков в случае экспоненциального распределения, ведет к тому, что размер домена не изменяется с ростом несовместимости. А также это является причиной того, что домены в случае экспоненциального распределения имеют больший размер по сравнению с нормальным и регулярным распределением.

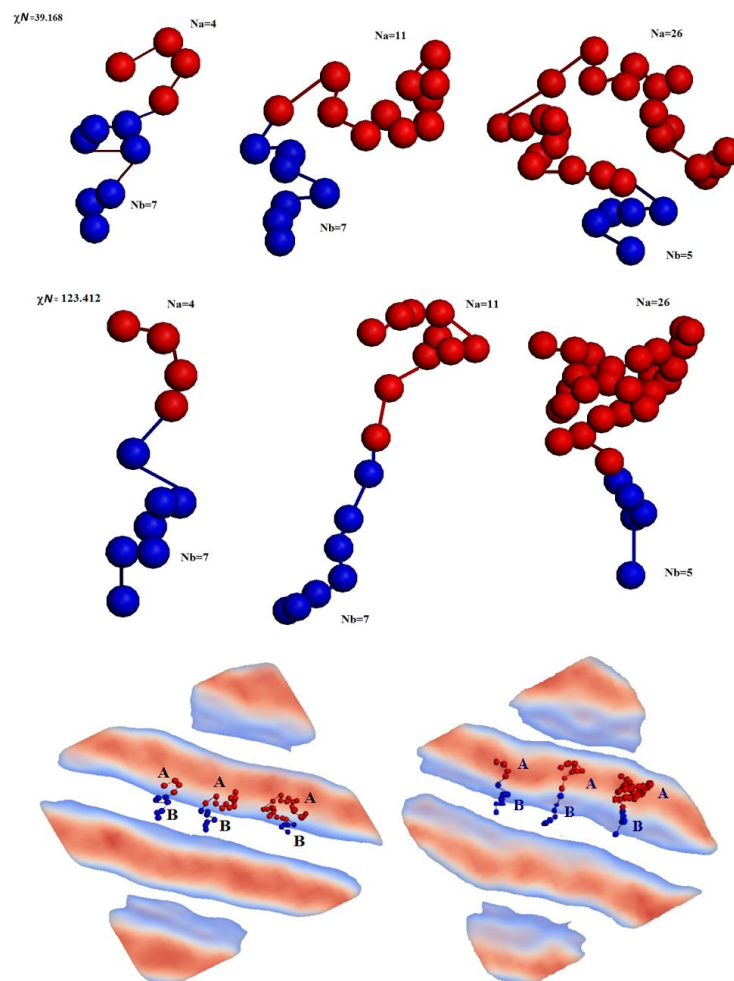


Рис. 25 - Конформации молекул диблок-сополимера с экспоненциальным распределением. В случае слабой несовместимости $\chi N = 39.168$ (сверху) и сильной $\chi N = 123.412$ (снизу). Средняя длина блока А равна 8. Na-длина блока типа А, Nb-длина блока типа В.

В ряде теоретических работ утверждается, что при введении полидисперсности в систему, точка перехода порядок-беспорядок понижается. Вероятно это связано с тем, что в системах с $PDI > 1$ можно встретить довольно длинные молекулы, для которых χN эффективно больше, чем в среднем по системе. И в результате коллапс в системе происходит раньше. Но в ряде экспериментальных работ было показано обратное. В нашей работе так же было проведено исследование по-

ложение спинодалей, кривых, ограничивающих область устойчивых состояний, для монодисперсного и полидисперсного случая, было установлено, что с ростом полидисперсности в системе точка перехода порядок-беспорядок повышается, что согласуется с экспериментальными данными. При симметричном составе переход происходит одновременно. Мы считаем, что объяснение расхождений результатов, полученных при моделировании и теории, заключатся в том, что в системе также много коротких блоков, создающих сильный тепловой шум. В результате этого энтропия системы растет и, следовательно, точка перехода порядок-беспорядок повышается.

На Рис. 26 представлено сравнение положений кривых перехода порядок-беспорядок для полидисперсных и монодисперсных диблок-сополимеров. Слева теоретическая фазовая диаграмма для полидисперсного случая $PDI = 2$ и монодисперсного $PDI = 1$. Справа представлены спинодали для монодисперсного и полидисперсного случая, полученные в рамках текущей работы. Коэффициенты полидисперсности: Regular- $PDI = 1.0$, Poisson- $PDI = 1.2$, Flory- $PDI = 1.9$. Как видно из положения спинодалей, полученных в данной работе, переход для экспоненциального распределения, в отличие от регулярного и пуассоновского происходит намного позже в сильно несимметричном случае. При симметричном составе переход для всех трех случаев происходит одновременно. Как можно заметить – положение точек перехода для регулярного и пуассоновского распределения отличается незначительно, но все-таки переход для пуассоновского распределения происходит позже. Таким образом, можно сделать вывод, что точка порядок-беспорядок повышается с увеличением коэффициента полидисперсности.

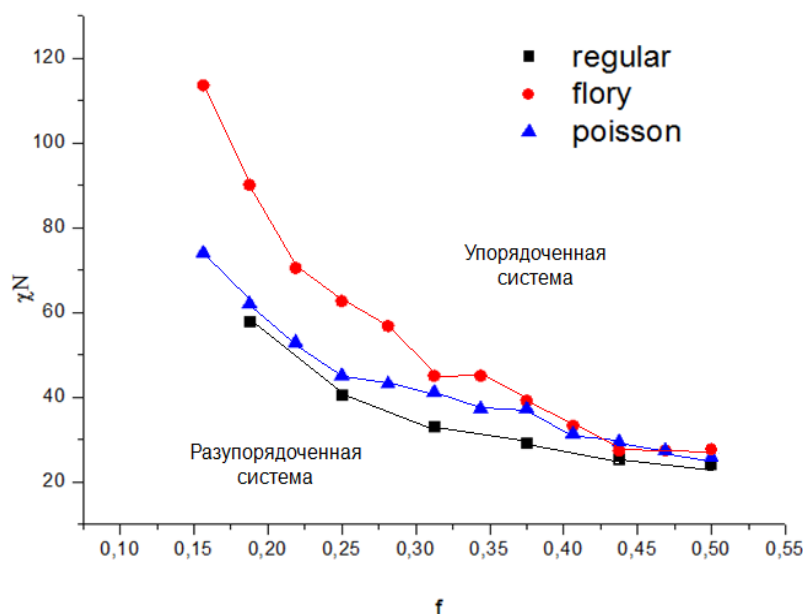


Рис. 26 - Сравнение положений спинодалей для полидисперсных и монодисперсных диблок-сополимеров. Спинодали для монодисперсного и полидисперсного случая, полученные в рамках текущей работы.

Regular-PDI=1, Poisson-PDI=1.2, Flory-PDI=1.9.

На Рис. 27 представлены фазовые диаграммы для полидисперсных диблок-сополимеров с распределением по экспоненциальному и нормальному законам. Нижняя кривая на фазовых диаграммах соответствует переходу беспорядок-порядок. Ее положение было получено как из визуального анализа, так и с помощью изучения графиков структурного фактора. Точками обозначены значение χN , при которых для каждой композиции f впервые наблюдалась та или иная фаза при увеличении χN . Из фазовой диаграммы видно, что в случае распределения по флори вообще не наблюдается биконтинуальная структура, только достаточно простые типы фаз, такие как ламелли, перфорированные ламелли, цилиндры и сферы. Мы считаем, что это связано с наличием сильных флуктуаций в составе, которые вымывают сложные

фазы и затрудняют переход порядок-беспорядок для сильно несимметричного состава. И, как уже отмечалось выше, переход для экспоненциального распределения происходит позже, чем для пуассоновского.

В случае пуассоновского распределения кроме простых типов фаз мы также можем наблюдать сложные 3d-биконтинуальные структуры, которые предварительно мы определили, как гироидную фазу. Но такие 3d структуры наблюдаются только в области высоких значений χ . Вероятно, это связано с тем, что образование гироидной структуры происходит через гексагональную фазу, а не напрямую в результате спинодального распада. Так же, как и в экспоненциальном распределении, флуктуации в составе мешают переходу в сложную 3d структуру. Но в рамках данного моделирования не представляется возможным определить, является ли полученная 3d структура гироидной фазой или это неуравновешенная цилиндрическая фаза, для которой переход гексагональную фазу еще не произошел. В экспериментальных работах гироидная фаза обычно находится над фазой перфорированных ламеллей. В нашем моделировании переход из перфорированных ламеллей в гироидную структуру не наблюдается. Вероятно, это связано с тем, что существует некоторый энергетический барьер, и переход из фазы перфорированных ламеллей в гироидную структуру также остается кинетически заморожен. В результате моделирования нами были получены описанные выше структуры, что согласуется с экспериментальными данными.

В предыдущей части данной главы также были рассмотрены фазовые диаграммы для моодисперного случая и полностью случайного распределения ($PDI = 2.0$). Качественный вид полученных фазовых диаграмм совпадает. В случае полностью случайного распределения 3d биконтинуальной структуры не наблюдается, в отличие от моодис-

персного случая. В данной работе была также построена фазовая диаграмма для промежуточного значения коэффициента полидисперсности $PDI = 1.2$, пуассоновское распределение. Как видно из Рис. 27 для этого случая 3d биконтинуальная структура присутствует. Таким образом, можно заключить, что рост коэффициента полидисперсности затрудняет переход в сложные 3d структуры.

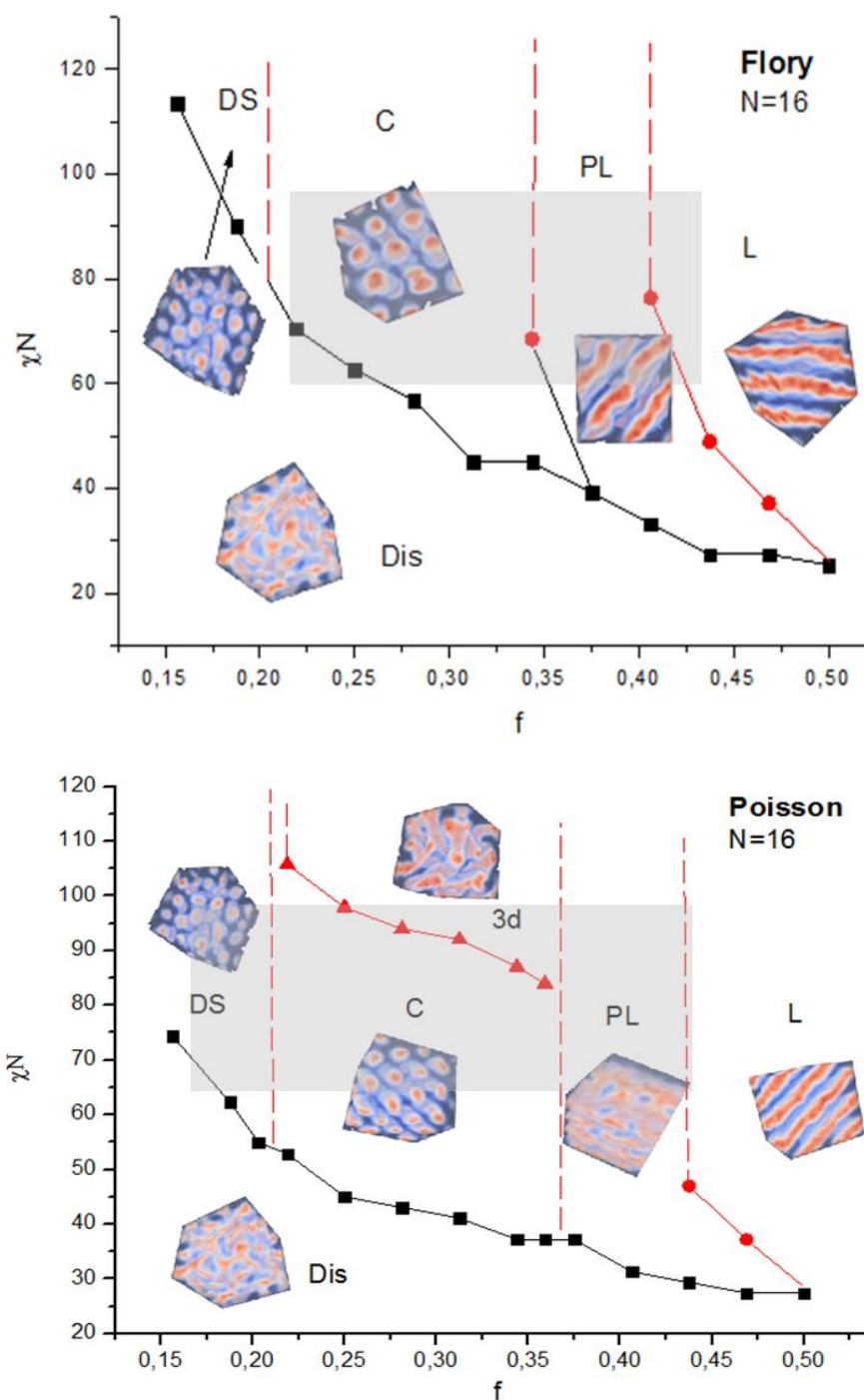


Рис. 27 - Фазовые диаграммы для полидисперсных диблок-сополимеров с распределением по экспоненциальному (вверху) и нормальному (внизу) закону. (L)-ламеллярная фаза, (PL)-перфорированные ламели, (3d)-3d-биконтинуальная структура, (C)-цилиндрическая фаза, (DS)-сферические домены. (DIS)-неупорядоченная система. Штриховые линии иллюстрируют предполагаемое поведение.

1.3.3. Влияние примеси гомополимера.

Как было отмечено в предыдущем подразделе, для экспоненциального распределения гироидная фаза не наблюдается, в случае нормального распределения область 3d структуры наблюдается только для больших значений параметра несовместимости, трудно воспроизводимых в реальном эксперименте. Для стабилизации гироидной фазы было предложено следующее решение: к расплаву полидисперсных диблок-сополимеров со средней степенью полимеризации $\langle N \rangle = 16$ добавлялся расплав гомополимеров с фиксированной длиной $N_h = 64$, сродных минорной фазе. Таким образом, длина гомополимера значительно превышала длину диблок-сополимера и размер ячейки моделирования $N_h > L_x > N$. Но при расположении гомополимера внутри ячейки моделирования играет роль не столько N_h , сколько $\sqrt{N_h}$, определяющий размер гауссова клубка. Такое соотношение длин позволяет гомополимерам особым образом встраиваться в матрицу микроструктуры, формируя при этом 3d структуры, а не 1d, как в случае сфер, и не 2d, как для ламеллярных и гексагональных фаз. Так же можно отметить, что при добавлении гомополимера к расплаву диблок-сополимеров, число варьируемых параметров в системе увеличивается. На фазовое поведение системы также теперь влияет длина гомополимера (в данной работе она фиксирована) и объемная доля гомополимера в системе $\varphi_h = \frac{V_h}{V}$, где V_h -объем гомополимера в системе, V -объем всех молекул.

При построении фазовых диаграмм φ менялось в следующих диапазонах: $\varphi_{min} < \varphi < \varphi_{max}$, для экспоненциального распределения $\varphi_{min} = 0.1$ и $\varphi_{max} = 0.2$, с шагом 0.05, а для нормального распределения $\varphi_{min} = 0.1$ и $\varphi_{max} = 0.35$, с шагом 0.05. На Рис. 28 и Рис. 30 пред-

ставлены проекции трехмерных фазовых диаграмм в координатах f - φ - χN на плоскость f - φ . Точками обозначены значения φ , при которых для каждой композиции f наблюдается соответствующий тип микроструктуры. На Рис. 30 серые прямоугольники иллюстрируют области значений параметров χN , для которых мы рассматриваем поведение смеси диблок-сополимеров и гомополимера. Как видно из этих рисунков полученные результаты неплохо согласуются с результатами, полученными ранее в теоретической работе [58].

На Рис. 29 и Рис. 31 представлены трехмерные фазовые диаграммы для смеси диблок-сополимеров и гомополимеров. Для удобства восприятия, они изображены в координатах f - φ - χN и в проекции на плоскость f - φ . Как видно из этих рисунков добавление гомополимера в систему с большим коэффициентом полидисперсности не помогло в стабилизации 3d фазы. Но в случае диблок-сополимеров с распределением по нормальному закону нам не только удалось стабилизировать 3d структуру, но и понизить точку перехода, что и показано на Рис. 30 и Рис. 31.

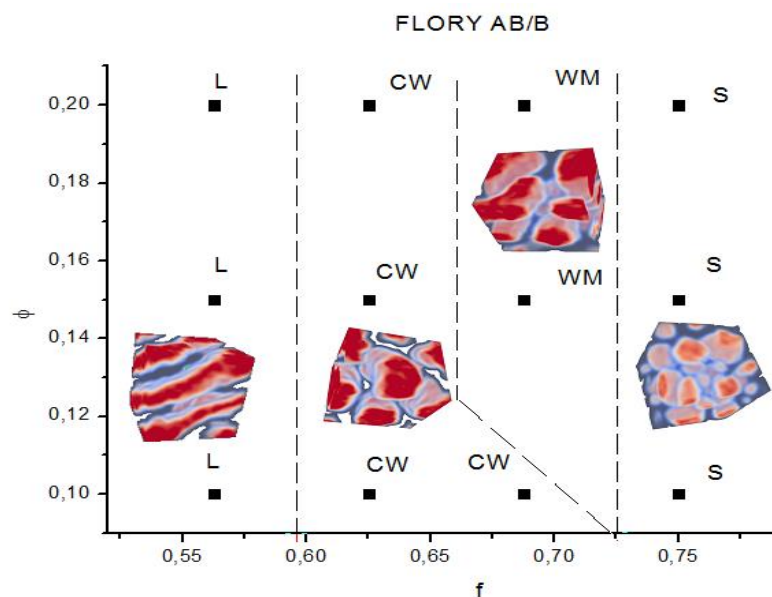


Рис. 28 - Фазовая диаграмма для полидисперсных диблок-сополимеров с экспоненциальным распределением. (L)-ламеллярная фаза, (CW)- искривленные цилиндры, (WM)-червеобразные мицеллы, (S)-сферические домены. (DIS)-неупорядоченная система. Штриховые линии иллюстрируют предполагаемое поведение.

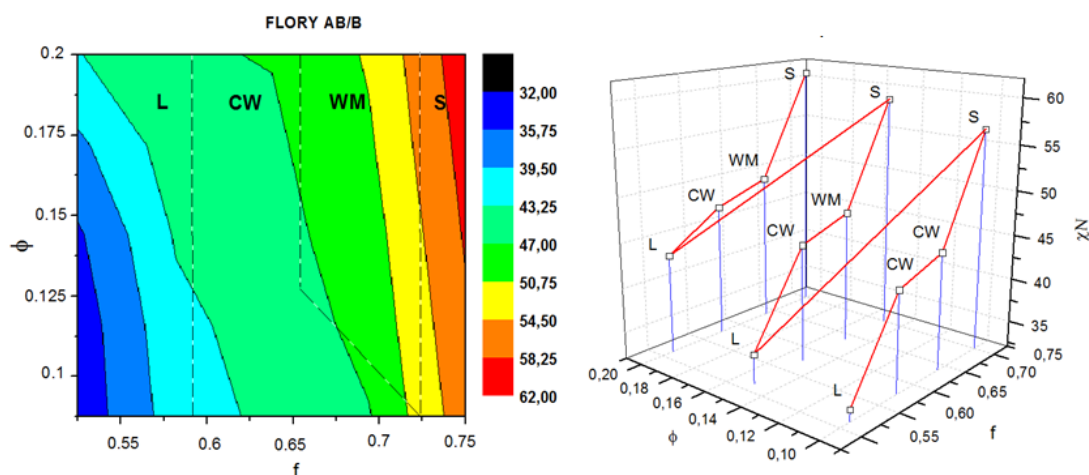


Рис. 29 - Трехмерное изображение фазовой диаграммы для смеси полидисперсных диблок-сополимеров с распределением по экспоненциальному распределению и гомополимеров. Слева фазовая диаграмма в плоскости ϕ - f , цветом отмечены значение χN , при которых для каждой композиции f впервые наблюдалась та или иная фаза при увеличении χN . Справа 3d фазовая диаграмма в координатах f - ϕ - χN .

Таким образом, было установлено, что область биконтинуальной структуры может быть стабилизирована даже для небольших χN с помощью добавления гомополимера в расплав диблок-сополимеров с нормальным распределением.

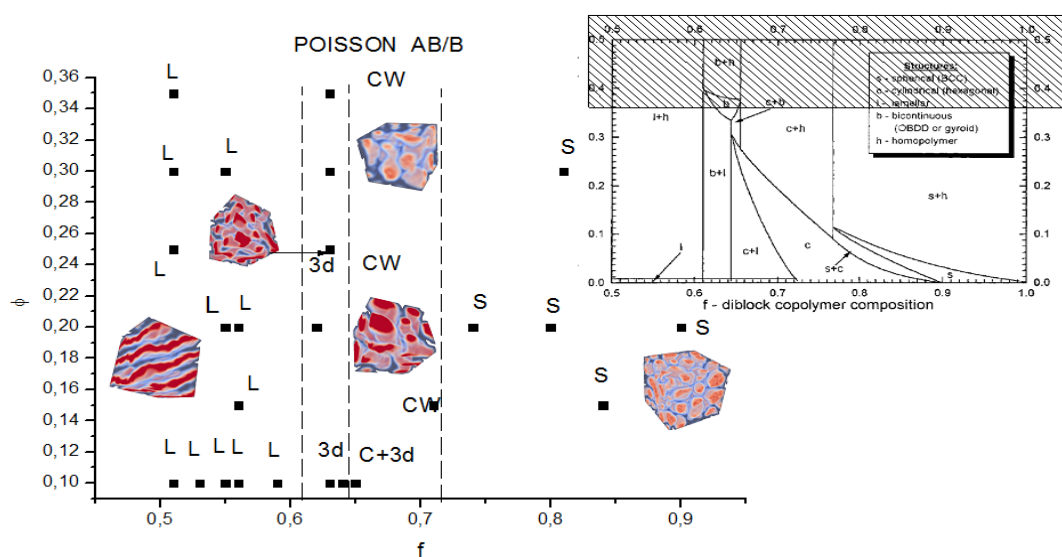


Рис. 30 - Фазовая диаграмма для полидисперсных диблок-сополимеров с нормальным распределением. (L)- ламеллярная фаза, (CW)- искривленные цилиндры, (WM)-червеобразные мицеллы, (S)- сферические домены. (DIS)- неупорядоченная система. Штриховые линии иллюстрируют предполагаемое поведение.

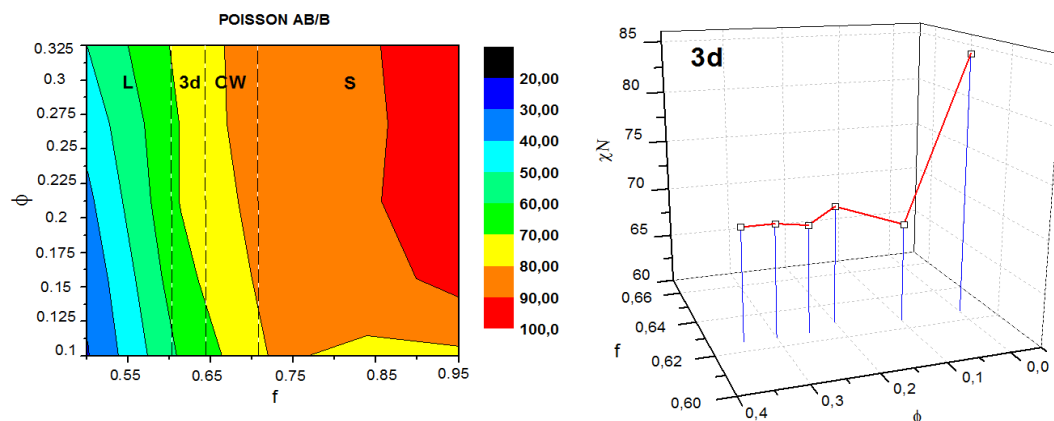


Рис. 31 - Трехмерное изображение фазовой диаграммы для смеси полидисперсных диблок-сополимеров с распределением по нормальному распределению и гомополимеров. Слева фазовая диаграмма в плоскости ϕ - f , цветом отмечены значения χN , при которых для каждой композиции f впервые наблюдалась та или иная фаза при увеличении χN . Справа в координатах f - ϕ - χN построена кривая, состоящая из точек, в которых впервые наблюдалась 3d фаза.

На Рис. 32 представлено пространственное расположение молекул гомополимера и диблок-сополимеров с распределением по экспоненциальному закону в случае ламеллярной и гексагональных фаз. Тип гомополимера выбирался таким образом, чтобы он был сроден минорной фазе. Как видно из рисунка, добавление гомополимера не привело к инвертированию типов минорной и мажорной фаз, а только увеличило размер доменных структур. Наличие гомополимера утолщает ламеллярную структуру, что приводит к искривлению межфазной поверхности и неравномерной толщине, образующихся слоев. В случае гексагональной структуры, гомополимеры образуют подцилиндры, внутри цилиндров минорной фазы. В обоих случаях гомополимеры располагаются внутри домена, стремясь снизить число контактов с межфазной границей. Таким образом можно сделать вывод

о том, что молекулы гомополимера не формируют 3d структуру, как ожидалось, а распределяются внутри домена ламеллярной или гексагональной фазы. Таким образом стабилизации 3d биконтинуальной структуры не наблюдается.

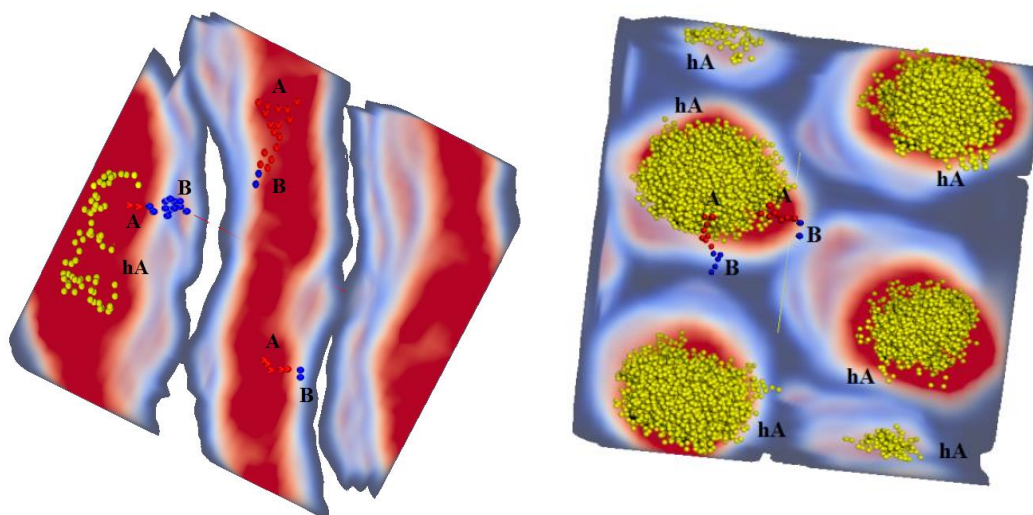


Рис. 32 - Распределение молекул гомополимера и доблок-сополимеров с распределением по экспоненциальному закону внутри расслоенной области. В случае ламеллярной структуры (слева) и цилиндрической (справа). А-блоки типа А, В- блоки типа В и hA-гомополимер сродный блокам типа А.

Вероятно, такое распределение гомополимера внутри домена связано с тем, что $\sqrt{N_h} \sim D$, где D -размер домена. Таким образом, длина гомополимера была выбрана недостаточной для 3d расположения внутри ячейки и стабилизации гироидной структуры. С другой стороны, в рамках компьютерного моделирования не представляется возможным рассматривать значительно большие длины гомополимеров, так как в моделировании накладываются периодические граничные условия и есть вероятность, что длинная цепь вступит во взаимодействие сама с собой.

1.4. Микрофазное расслоение в градиентных сополимерах.

Отдельный вопрос, лежащий на стыке микрофазного расслоения случайных сополимеров и диблок-сополимеров, состоит в возможности структурирования в расплавах так-называемых градиентных сополимеров. Градиентные сополимеры — это такие сополимеры, состав которых плавно меняется вдоль по последовательности. То есть один из концов цепи обогащен в большой степени мономером типа **A**, в то время как другой конец цепи имеет существенно большую долю мономера типа **B** [59]. Известно, что такие сополимеры в принципе могут формировать структуры с дальним порядком; при этом необходимые несовместимости ненамного больше требуемых для монодисперсных диблок-сополимеров [60].

Примером таких сополимеров можно считать систему стирол (S) –винилпирролидон (V), для которых выполняются классические условия на константы сополимеризации для формирования градиентных сополимеров $r_S > 1.0$, $r_V < 1.0$. Однако, такие пары мономеров являются скорее исключением (обычно для радикальной сополимеризации выполняются соотношения $r_1 < 1.0$, $r_2 < 1.0$), что ограничивает выбор мономеров, и, как следствие, получаемых сополимеров. Недавно в литературе был отмечен необычный эффект: при сильно асимметричном составе смеси мономеров стирола (S) и акриловой кислоты (A) в ходе живой сополимеризации также могут образовываться градиентные сополимеры [61]. На примере этой системы мы рассмотрели процесс образования градиентных сополимеров и их структурирования для систем с типичными для радикальной сополимеризации значениями

$r_1 < 1.0$, $r_2 < 1.0$. На Рис. 33 представлена визуальная картина структуры последовательностей и график доли звеньев одного типа вдоль по цепи при нескольких значениях χ . Хорошо видно, что полученные сополимеры действительно являются градиентными, при этом длина случайного «блока» и блока чистого А близки друг к другу и не зависят от параметра несовместимости, при которой происходит сополимеризация (более подробно влияние параметра χ на сополимеризацию описано в Главе 2).

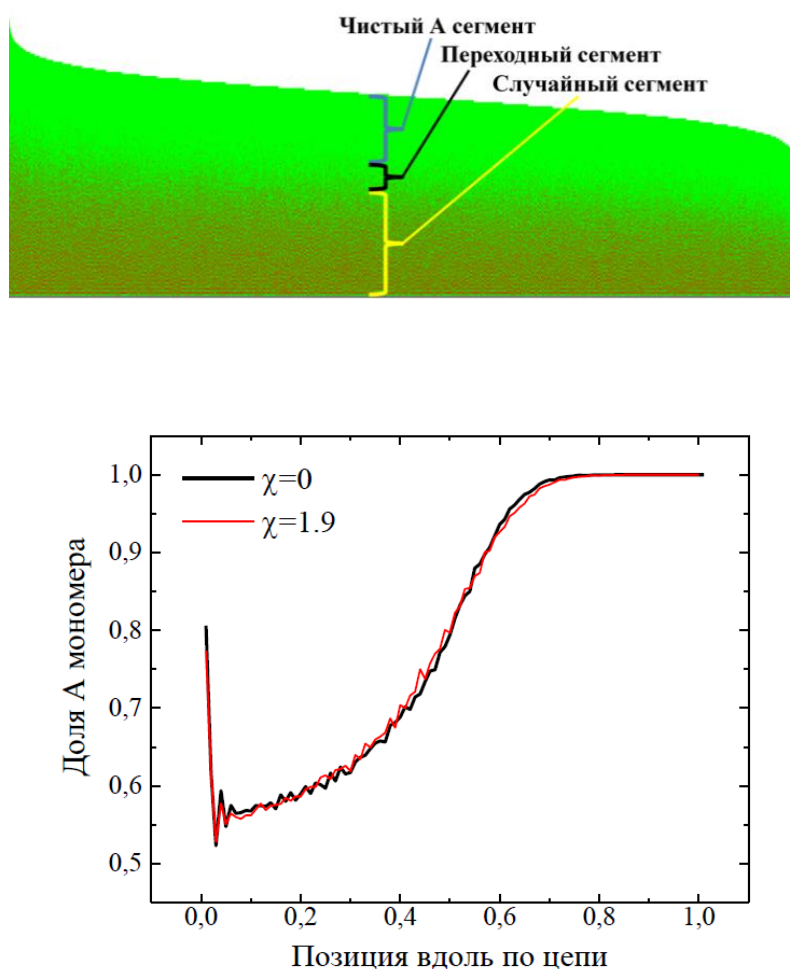


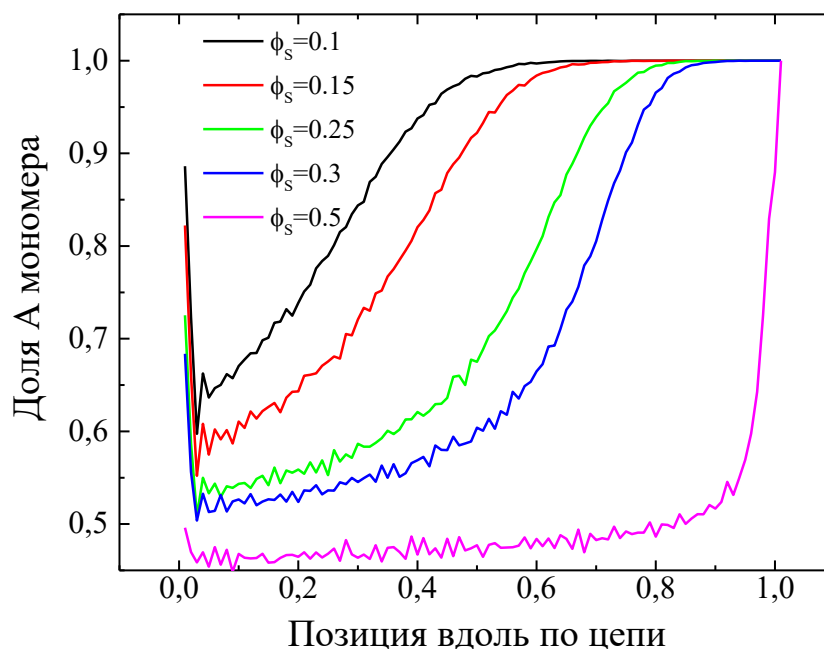
Рис. 33 - Визуальное представление ансамбля цепей для PS-grad-PAA.

Далее, можно проварьировать долю φ_S мономера S в смеси. На Рис. 34а представлены аналогичные зависимости состава от положения вдоль по цепи для разных φ_S . Мы исследовали, возникает ли какая-либо пространственная структура в такой системе с достаточно большим параметром несовместимости между мономерными звеньями $\chi = 1.9$.

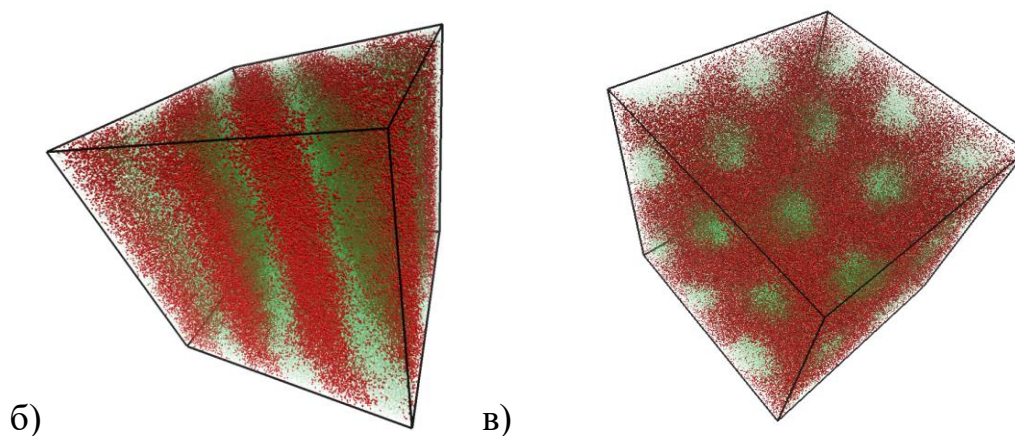
Оказалось, что такие градиентные последовательности также способны к микрофазному расслоению (см. На Рис. 34б), даже при том условии, что у них вообще нет чистого блока **В**. Понятно, что эффективный параметр χ_{eff} между первым «случайным» блоком и блоком чистого **А** существенно меньше 1.9: по нашим расчетам расслоение наступает при $\chi_{\text{eff}}N > 100$, т.е. можно оценить $\chi_{\text{eff}} \sim 0.1$. Данная оценка сильно зависит от состава «случайного» блока, и, как следствие, от φ и коэффициентов сополимеризации. Большого необходимого значения χN для микрофазного расслоения можно добиться увеличением средней длины цепей, ведь из-за случайной структуры первого участка последовательностей градиентные сополимеры, получаемые при такой сополимеризации, менее подвержены переходу в кинетически замороженные состояния.

Изменение φ_S приводит не только к изменению длины чистого **А** блока, но и изменению состава «случайного» блока. Микрофазное расслоение не приходится ожидать для системы с $\varphi_S = 0.5$ из-за практически нулевой длины чистого **А** блока: в такой системе микрофазное расслоение можно ожидать только при очень высоких значениях параметра χ , когда система будет расслаиваться как случайный мультиблок-сополимер. Таким образом, фазовое поведение таких градиентных сополимеров напоминает поведение обычных диблок-сополимеров с чи-

стыми блоками, если «случайный» первый блок рассматривать как отдельный.



а)



б)

в)

Рис. 34 - Зависимости доли А мономера от положения вдоль по цепи при различных ϕ_s и $\chi = 1.9$ (а). Ламеллярная структура, $\phi_s = 0.2$ (б).

Гексагонально упакованные цилиндры, $\phi_s = 0.3$ (в).

1.5. Заключение и выводы.

В данном разделе изучен вопрос фазового расслоения расплавов случайных сополимеров с различными последовательностями и распределениями по длинам блоков. Поведение таких систем сравнивалось с поведением регулярных сополимеров.

Впервые методами компьютерного моделирования было показано, что случайные мультиблок-сополимеры, в том числе с полностью случайной последовательностью, могут формировать структуры с дальним порядком, в частности ламели. Также были изучены случайные сополимеры с коррелированной последовательностью, поведение которых было сравнено с регулярными мультиблок-сополимерами с такой же средней длиной блока. Полидисперсность статистических сополимеров по длине блоков является фактором, в значительной степени препятствующим упорядочению этих систем. Обнаружено, что в них может формироваться метастабильная биконтинуальная микроструктура, при этом время образования равновесной ламеллярной микроструктуры резко возрастает с увеличением среднего размера блока M . При увеличении времени счета такие структуры медленно релаксируют в ламеллярные. Для регулярных сополимеров показано, что увеличение χ приводит к последовательному установлению режимов сильной и сверхсильной сегрегации, признаки которого в компьютерном моделировании впервые были получены в данной работе. Были изучены также зависимости периода микроструктуры от несовместимости, было показано, что в то время как для регулярных мультиблок-сополимеров выполняется формула (полученные показатели несколько отличались от $1/6$, что по-видимому объясняется конечной длиной блока), период микроструктуры для случайных мультиблок-сополимеров практически не зависит от несовместимости.

На примере регулярных диблок-сополимеров был разработан метод построения фазовых диаграмм методом ДДЧ. После этого были построены фазовые диаграммы для случайных диблок-сополимеров и мультиблок-сополимеров с полностью случайной последовательностью. Фазовая диаграмма для монодисперсных диблок-сополимеров соответствует теоретической, полученной методом SCFT, за исключением наличия области перфорированных ламелей. Было также показано, что на зависимости дисперсии давления от несовместимости для таких систем имеется пик при несовместимости, соответствующей переходу беспорядок-порядок, что указывает на переход первого рода. Фазовая диаграмма для полидисперсных диблок-сополимеров не является хорошо изученной в литературе, для сильно полидисперсных блоков присутствуют только теоретические предсказания в области слабой сегрегации. Было показано, что, в противоположность от теоретических предсказаний, кривая перехода беспорядок-порядок практически не сдвигается при введении полидисперсности. Однако, были обнаружены существенные изменения в расположении и размерах фазовых доменов. Так, домены ламелей и цилиндров существенно сузились, домен перфорированных ламелей увеличился, став практически одного размера с доменом ламелей, добавился домен червеобразных мицелл без дальнего порядка. Также пропал домен биконтинуальной структуры, на фазовой диаграмме присутствует лишь область сосуществования таких структур с цилиндрами, появление которой может быть вызвано "замерзанием" структуры. Аналогично случаю мультиблоксополимеров, был обнаружен значительный эффект полидисперсности на характерный размер микроструктуры. Тогда как поведение регулярных диблок сополимеров подчиняется теоретическим

предсказаниям $\frac{D}{N^{1/2}} \sim (\chi N)^{1/6}$ в пределе сильной сегрегации, размер структуры для случайных мультиблок-сополимеров практически не зависит от χN в широком интервале. Фазовая диаграмма для мультиблок-сополимеров с полностью случайной последовательностью содержит только одну упорядоченную фазу - ламели. По всей видимости, это является следствием очень маленькой средней длины блока. Кривая перехода беспорядок-порядок для этой системы существенно смещена вверх по несовместимости по сравнению с диблок-сополимерами. Период структур в этом случае слабо зависит от несовместимости, что соответствует результатам для коррелированных сополимеров. Было также обнаружено, что как для случайных диблок-сополимеров, так и для случайных мультиблок-сополимеров переходы беспорядок-порядок при всех композициях являются переходами второго или более высокого рода.

При сопоставлении диблоксополимеров с блоками, распределенными по разным распределениям установлено, что область стабильности биконтинуальной структуры существует только для нормального распределения. В рамках наших исследований не представляется возможным достоверное определить, является ли наблюдаемая 3d структура недостаточно уравновешенной гироидной фазой или это кинетически замершая цилиндрическая фаза. В случае экспоненциального распределения такие 3d фазы вообще отсутствуют – вероятно сильные флуктуации в составе вымывают структуры со сложной симметрией. Для распределения по экспоненциальному закону было показано, что размер домена практически не зависит от несовместимости. В то время как для регулярного и пуассоновского распределения наблюдается за-

висимость, схожая с $\frac{D}{N^{1/2}} \sim (\chi N)^{1/6}$. Среди этих двух распределений максимальным размером домена обладают diblock-сополимеры с распределением по экспоненциальному закону. Установлено, что положения спинодалей для регулярного и пуассоновского распределения практически совпадают. При этом точки перехода для пуассоновского распределения находятся всегда немного выше, что свидетельствует о том, что все-таки для регулярных diblock-сополимеров переход в упорядоченное состояние происходит раньше. При симметричном составе для всех трех распределений переход происходит одновременно. При отклонении от симметричного состава для экспоненциального распределения переход в упорядоченное состояние происходит гораздо позже по сравнению с регулярным и пуассоновским распределением.

Дополнительно были сопоставлены два случая с нормальным и экспоненциальным распределением по длинам блоков. Установлено, что область стабильности биконтинуальной структуры существует только для нормального распределения. В рамках данного моделирования не представляется возможным определить, является ли наблюдаемая 3d структура неуравновешенной гироидной фазой или это кинетически замершая цилиндрическая фаза. В случае экспоненциального распределения такие 3d фазы отсутствуют, вероятно, сильные флуктуации в составе вымывают сложные структуры. Также было показано, что область биконтинуальной структуры может быть стабилизирована даже для небольших χN с помощью добавления гомополимера в расплав diblock-сополимеров с нормальным распределением.

Среди потенциальных недостатков материала этой главы следует указать на многочисленные сложности с экспериментальной провер-

кой полученных здесь результатов и предсказаний. Чисто технически в лабораторных условиях полидисперсные мультиблок-сополимеры очень непросто подробно охарактеризовать по составу, а также получить на их основе хорошо описываемые и термодинамически равновесные структуры с дальним порядком. Дополнительно можно отметить некоторую неопределенность в теоретических моделях статистических сополимеров при переходе из режима слабой сегрегации в режим сильной и сверхсильной сегрегации. Прямое сопоставление с результатами компьютерного моделирования в данном случае осложняется тем фактом, что статистические сополимеры начинают расслаиваться как раз в области между слабой и сильной сегрегацией, а иногда в одной системе сосуществуют сразу несколько режимов (для более длинных и более коротких блоков).

Таким образом, в данной главе можно сделать следующие обобщающие выводы:

1. Общая закономерность ODT перехода остается практически неизменной для диблок-сополимеров с любым распределением по длинам блоков, но в статистических диблок-сополимерах затруднено формирование фаз со сложной симметрией (таких как гироид). Также в статистических диблок-сополимерах наблюдаются большие области неклассических фаз (перфорированные ламели и червеобразные мицеллы), которые, по всей видимости, получены благодаря большой концентрации дефектов в классических фазах (ламелей и цилиндров соответственно).
2. Показано, что полностью случайные последовательности мультиблок-сополимера способны микрофазно расслаиваться в расплаве только в ламеллярную структуру и только при очень

больших значениях параметра несовместимости χ . Никаких других фаз для статистических мультиблок-сополимеров не обнаружено.

3. Во всех сильно полидисперсных системах, в том числе мультиблок-сополимерах, наблюдается очень слабая или вовсе отсутствующая зависимость структуры от χ . Это наблюдение может иметь важную практическую пользу: если уж в сильно полидисперсной системе удастся получить микрофазное расслоение, то это расслоение будет очень стабильно в широкой области температур.
4. Градиентные сополимеры, получающиеся при определенном наборе параметров в обычной радикальной сополимеризации, во многом аналогичны полидисперсным диблок-сополимерам и способны микрофазно расслаиваться в классические фазы. Таким образом, можно получать пригодные для микрофазного расслоения системы за одну стадию синтеза, в отличие от классического многостадийного способа получения диблок-сополимеров.

В качестве дальнейших направлений развития этих работ, помимо проведения проверочных экспериментальных исследований, можно указать на перспективу применения разработанных подходов для случая концентрированных и полуразбавленных растворов статистических сополимеров. Самоорганизация случайных сополимеров в растворах привлекает все возрастающее внимание в последние годы [62], а области более концентрированных растворов вообще плохо изучены. Вместе с тем, можно ожидать в концентрированных растворах сополимеров интересных эффектов, связанных с разной степенью сродства блоков к растворителю (селективный растворитель). При этом корот-

кие блоки статистического сополимера могут выступать в качестве эффективных поверхностно-активных веществ и дополнительно стабилизировать межфазную поверхность.

Глава 2. Полимерные системы с протекающими реакциями

2.1. Введение

Во второй главе диссертации рассмотрены расплавы сополимеров с протекающими макромолекулярными реакциями, такими как сополимеризация, обратимая поликонденсация, межцепной обмен и полимер-аналогичная реакция. Открытие в 1954 году контролируемой («живой») анионной полимеризации [63] открыло удобный и масштабируемый способ синтеза разнообразных блок-сополимеров. В дальнейшем разработка разнообразных методик контролируемой радикальной полимеризации кардинальным образом преобразила практически все работы, связанные с синтезом новых полимерных материалов, и в том числе блок-сополимеров [33]. Среди наиболее распространенных методик контролируемой полимеризации следует выделить реакции с переносом атома и активный центр (ATRP), с применением нитроксильных радикалов (NMP) и реакции с взаимодействием активных радикалов между собой (RAFT).

Однако до сих пор теоретические модели сополимеризации оперируют преимущественно феноменологически подобранными параметрами и усредненными характеристиками, без учета возникающих в системе неоднородностей [64]. Попытка связать возникающие в системе неоднородности со структурой растущей последовательности была предпринята С. И. Кучановым в [65], однако не получила продолжения

из-за большой вычислительной сложности предложенного подхода. В тоже время, структура растущей полимерной цепи зачастую сильно зависит от локального окружения активного центра, что было продемонстрировано еще 30 лет назад в виде так-называемого «бутстреп» (англ. bootstrap) эффекта [66], который заключается в дополнительном обогащении растущей полимерной цепи мономерами одного сорта, хуже растворимыми в реакционной среде.

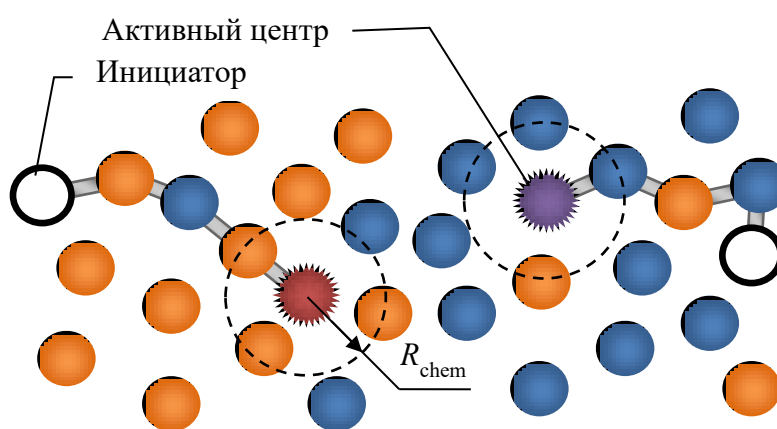


Рис. 35 - Общая схема моделирования реакции сополимеризации.

В данной главе рассмотрены особенности протекания различных макромолекулярных реакций (см. Рис. 35), вызванных частичной несовместимостью мономерных звеньев или заданными извне гетерогенностями. В нашей ключевой работе [67] представлена и подробно исследована модель радикальной контролируемой сополимеризации с возникающими неоднородностями по ходу реакции, а также описаны статистические особенности возникающих последовательностей. Оказалось, что при наличии заметной несовместимости между реагирующими звеньями стандартная модель концевго звена Майо-Льюиса [64] неприменима, особенно когда обе константы сополимери-

зации близки или меньше 1.0 (т.е. растущий сополимер преимущественно случайный и чередующийся). В частности, мы показали, что «наблюдаемые» после реакции константы сополимеризации существенно отличаются от изначально заложенных в модель. Еще более заметные отличия можно увидеть при сопоставлении полученных в ходе нашего моделирования триадного состава последовательностей, по сравнению с рассчитанными с помощью модели Майо-Льюиса значениями. Кроме того, мы показали, что и состав растущего сополимера может существенно меняться, в случае если константы сополимеризации заметно отличаются одна от другой.

Изложение разделов 2.3 и 2.4 этой главы во многом соответствует кандидатской диссертации Д.В.Гусевой, а раздела 2.5 – кандидатской диссертации А.А.Гаврилова. В обоих случаях А.В.Чертович являлся научным руководителем этих работ.

2.2. Сополимеризация частично несовместимых звеньев.

2.2.1 Реализация реакции сополимеризации

В наши дни реализация реакций полимеризации в частичных методах более менее известна в литературе [68]–[71]. Для того чтобы смоделировать эту реакцию в нашей работе мы в основном придерживались подхода, ранее описанного в [71], который с некоторыми упрощениями представлен ниже. Каждая радикальная реакция полимеризации характеризуется тремя типичными процессами: инициализация (i), рост цепи (англ. propagation) (ii) и обрыв (iii). Также в системе может происходить передача цепи, что нарушает линейный рост цепей и да-

лее этот процесс не рассматривался. Так как равновесие в процессе живой полимеризации всегда смещено в стороны спящих активных центров, в каждый конкретный момент существует только несколько активных концов цепи и обрыв цепи путем рекомбинации или диспропорционирования очень маловероятен. Следовательно, ансамбль цепей растет практически равномерно с молекулярной массой (и конверсией) которая растет линейно со временем. Также во всех таких системах без обрыва и передачи цепи будет низкий коэффициент полидисперсности.

Для самого акта реакции использовалась стандартная схема Монте-Карло, реакционный шаг запускался через каждые τ_0 шагов ДПД. В целом акт реакции заключался в последовательном выполнении следующих действий (см. также Рис. 35):

1) Каждому концу полимерной цепи приписывался статус «спящий» с вероятностью p_α^e или «живой» с вероятностью $(1 - p_\alpha^e)$, где α есть тип мономерного звена на конце цепи. Таким образом, соотношение живых/спящих концов определяется формулой $\tau_\alpha = p_\alpha^e / (1 - p_\alpha^e)$;

2) Случайным образом выбирается какой-то один активный центр или инициатор i ;

3) Если выбранное звено находится в спящем состоянии возвращаемся к шагу 2);

4) Создается список всех частиц, в том числе других «живых» концов в радиусе реакции R_{chem} вокруг выбранного звена i . Определяется наиболее близкая частица j и формируется новая связь между звеном i и j с вероятностью p_{ij} если частица j мономер, или с вероятностью p_t , если частица j это концевое звено другой полимерной цепи (т.е. происходит рекомбинация). Если вероятность образовать связь не

реализовалась, то процедура повторяется со следующей по удаленности частичкой, до тех пор, пока не исчерпается весь список соседей в радиусе реакции.

Шаги 2-4 повторяются M раз, где M это фиксированный параметр конкретной системы и есть полное число непрореагировавших инициаторов и растущих концов. Таким образом, в среднем за шаг реакции происходит один акт пропагации каждого живого конца. Здесь и дальше радиус реакции R_{chem} был выбран равным 1.0, т.е. таким же как радиус обрезки потенциала R_{cut} .

Временной интервал между шагами реакции был все время фиксирован и выбран $\tau_0 = 200$ ДПД шагов. Это значение достаточно велико для приведения системы в локальное равновесие вблизи активного центра между двумя последовательными шагами реакции. В тоже время — это значение достаточно мало для того, чтобы наблюдать практически непрерывную развертку по времени и достигать требуемых конверсий за разумное время моделирования.

Хотелось бы подчеркнуть, что в данном разделе и вообще во всей работе мы не создаем какую-то новую модель полимеризации; вместо этого мы используем стандартную терминальную модель, которая уже использовалась в ряде работ, изучающих сополимеризацию [71]–[75], и сфокусируемся именно на влиянии несовместимости между различными мономерными звеньями. Описанная модель неактивных концов в целом аналогична той, что предложена в работах [71], [72] и лучше подходит для моделирования процессов ATRP и NMP, в которых концы цепей изменяют свое состояние практически независимо друг от друга; в процессе RAFT состояние бездействия «передается» от одного конца цепи к другому. Однако, с точки зрения грубозернистых мето-

дов, эти различия довольно тонкие, так как для всех методов живой полимеризации существует просто определенная доля спящих концов цепи; кроме того, ниже мы покажем, что присутствие неактивных концов само по себе мало влияет на последовательность цепи сополимера.

2.2.2 Выбор параметров модели

Как уже было упомянуто в предыдущем разделе, каждый процесс полимеризации может быть охарактеризован следующим образом: матрица вероятности присоединения мономерных звеньев разного типа p_{ij} , отношения спящих/живых концов цепи τ_i и вероятность обрыва цепи p_t . Далее мы будем рассматривать только два предельных случая: отсутствие обрыва ($p_t = 0$) и практически моментальный обрыв ($p_t = 1$, обрыв происходит немедленно, если два конца живой цепи расположены рядом друг с другом на этапе реакции). Поскольку мы изучаем процесс сополимеризации, в системе присутствуют два типа мономеров, **A** и **B** (оранжевые и синие частицы, см. Рис. 35); полная матрица вероятности реакции определяется четырьмя параметрами: p_{BB} , p_{AA} , p_{BA} и p_{AB} . Они могут быть легко преобразованы в обычно принятый вид констант сополимеризации: $r_A = p_{AA}/p_{AB}$ и $r_B = p_{BB}/p_{BA}$. Поскольку r_A и r_B и есть основные задаваемые извне параметры нашей модели, для полного задания матрицы связывания мы по-прежнему недоопределили два других значения, например p_{BA} и p_{AB} . Сама последовательность не должна зависеть от конкретного выбора этих параметров, если только они выбраны достаточно маленькими чтобы оставаться в кинетически контролируемом режиме (т.е. до тех пор, пока локальная диффузия намного быстрее, чем шаг роста цепи, что как раз и гарантирует образование локального равновесия между соседними по времени шагами

реакции). Это также находит подтверждение в том факте, что в аналитических моделях, таких как [76], [77], триадный состав зависит только от r_A и r_B , но не от всех четырех вероятностей.

Также следует обсудить выбор времен τ_A и τ_B , а также влияние обрыва цепи на структуру растущей полимерной цепи. Мы специально в явном виде сопоставили триадный состав для системы без спящих концов ($\tau_A=0$, $\tau_B=0$) и без обрыва ($p_t=0$) с системой со значительной долей спящих концов ($\tau_A=99$, $\tau_B=9$) и моментальным обрывом ($p_t=1$). Эти два случая оказались абсолютно идентичными для значений $\chi = 0$ и даже $\chi \neq 0$, если только средняя длина цепи заметно превышает 3 (т.е. размер одной триады).

Эти результаты выглядят неожиданными только на первый взгляд. Давайте изучим модельную одноцепочечную задачу (т. е. когда система изначально содержит только 1 инициатор). Очевидно, что в таком случае на последовательность цепи влияют только константы сополимеризации и локальная концентрация мономеров; параметры пробуждения τ_A и τ_B , а также вероятности p_{BA} и p_{AB} изменяют только временной масштаб процесса (который нас не интересует). Для задачи с несколькими цепями ситуация может быть более сложной, поскольку различные цепочки могут расти немного с разной скоростью, но если средняя длина цепочки достаточно велика (т. е. наблюдается достаточная статистика вдоль по цепи), все цепочки в среднем должны быть эквивалентны друг другу и задача сводится к проблеме одиночной цепи.

Таким образом, мы будем использовать простейшую модель с $p_{BA} = p_{AB} = 0,01$, $\tau_A = 0$, $\tau_B = 0$ и $p_t = 0$, чтобы сосредоточиться только на влиянии несовместимости между мономерами. Ячейка для моделирования была выбрана кубической с периодическими граничными условиями во всех трех направлениях; мы использовали ячейку

128x128x128 (6291456 частиц), содержащую 6291 инициатора (таким образом, средняя длина цепи составила 1000 при конверсии 1.0, что является разумным значением с точки зрения сравнения с экспериментами). Если иное не указано явно, мы будем рассматривать свойства цепи при общей конверсии 0.1, что эквивалентно средней длине цепи 100. Выбранная общая конверсия, с одной стороны, позволяет получить хорошее статистическое усреднение из-за большой длины цепи и, с другой стороны, она достаточно мала, чтобы предположить, что исходный мономерный состав остается неизменным.

В дополнение к частичному моделированию по методике ДПД, мы использовали также простую модель типа Монте-Карло в пространстве последовательностей. Она заключалась в следующем: первый тип мономера в цепи выбирался случайным образом в соответствии с его долей в исходной смеси φ_A и φ_B ; вероятности присоединить следующее звено определялись параметрами r_A и r_B по следующим соотношениям:

$$\text{ношениям: } p_{AA}^{MC} = \frac{r_A \varphi_A}{1 - \varphi_A + r_A \varphi_A}, \quad p_{AB}^{MC} = \frac{1 - \varphi_A}{1 - \varphi_A + r_A \varphi_A}, \quad p_{BB}^{MC} = \frac{r_B \varphi_B}{1 - \varphi_B + r_B \varphi_B},$$

$$p_{BA}^{MC} = \frac{1 - \varphi_B}{1 - \varphi_B + r_B \varphi_B}. \text{ Таким образом у нас был реализован простой мар-$$

ковский процесс. В этой модели мы дополнительно учли, что объем реакции конечен и объемные доли мономера изменяются в процессе сополимеризации; начальное количество мономеров и инициаторов в каждом расчете Монте-Карло было равно количеству в соответствующей системе DPD. Эта модель используется в качестве дополнительного инструмента для проверки правильности результатов моделирования DPD.

2.2.3 Реакция стирол-акриловая кислота: сравнение с литературными данными.

Чтобы проверить нашу модель мы аккуратно промоделировали объемную радикальную сополимеризацию хорошо изученной системы сополимера стирола (S) - акриловой кислоты (A) (PS-PAA). Мы хотели бы отметить, что в литературе можно найти несколько различных констант сополимеризации для системы PS-PAA, и значения немного варьируются и зависят от растворителя, механизма реакции и температуры. Например, в работе [78] была реализована реакция передачи нитроксилов (NMP) и были определены следующие параметры реакции: $r_A = 0.27$ и $r_S = 0.72$; в тоже время в работе [61] был осуществлен RAFT процесс и авторы получили $r_A = 0.082$ и $r_S = 0.21$. Для дальнейшего сравнения мы выбрали константы сополимеризации из работы [76]: $r_A = p_{AA}/p_{AS} = 0.13$ и $r_S = p_{SS}/p_{SA} = 0.38$. Хотя это и был неживой процесс, полученные сополимеры были тщательно изучены с использованием ЯМР экспериментов на ядрах ^1H и ^{13}C для получения подробного триадного состава, что является наиболее удобным для дальнейшего сравнения с результатами моделирования. Мы предположили, что при этом сравнении уместно использовать параметр несовместимости $\chi = 0$, поскольку экспериментальные константы сополимеризации получены из моделей, не учитывающих наличие несовместимости между стиролом и акриловой кислотой.

Наиболее распространенным и наглядным способом охарактеризовать процесс сополимеризации является зависимость получающейся в результате реакции на небольшой конверсии композиции сополимера (средняя доля определенного мономера в последовательности при некоторой общей конверсии мономера, которая в нашем случае была равна 0,1) от исходного состава мономерной смеси (см. Рис. 36). И

сmodelированные данные, и результаты Монте-Карло хорошо согласуются с экспериментальными данными из работы [76] (также полученными при низкой конверсии) и теорией Майо-Льюиса [32]. Совсем небольшие различия между данными моделирования и теорией Майо-Льюиса связаны, предположительно, с конечным объемом ячейки моделирования и конечной длиной цепей на малых конверсиях.

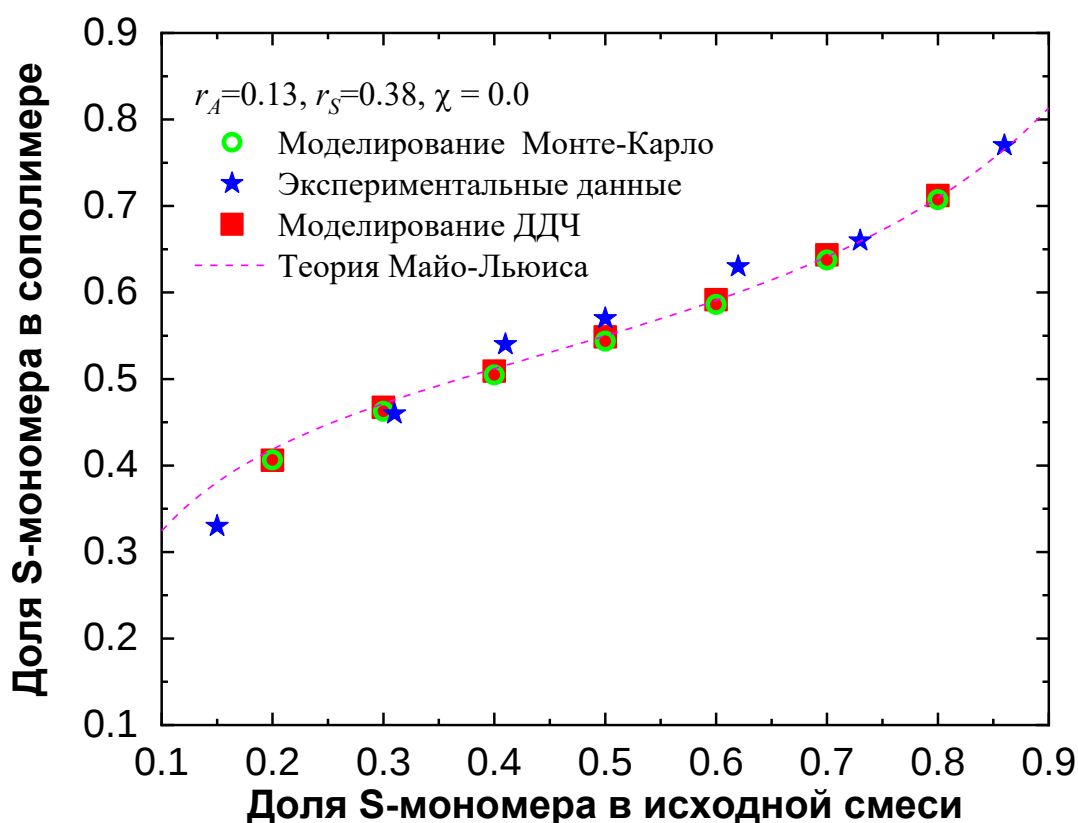


Рис. 36 - Кривые состава сополимера, полученные из моделирования, расчетов Монте-Карло, экспериментальных данных и теории Майо-Льюиса.

Далее был подробно изучен и сопоставлен триадный состав выросших полимерных цепей. Значения фракций триады, полученные из моделирования, модели Альфри-Мейо, расчетов Монте-Карло и в

сравнении с экспериментальными данными, полученными в экспериментах по ЯМР ^1H и ^{13}C для $\varphi_S = 0.5$ и $\varphi_S = 0.3$, представлены в Табл. 1 и Табл. 2 соответственно. Мы можем видеть лишь некоторые незначительные отклонения экспериментальных данных от теории и расчетов, которые могут быть объяснены либо экспериментальными неточностями, либо влиянием несовместимости мономеров; Мы изучим влияние несовместимости на цепочки последовательностей в следующем подразделе.

PS-PAА	Тип данных	f_{AAA}	f_{AAS}	f_{SAS}	f_{SSS}	f_{SSA}	f_{ASA}
$r_A = 0.13$ $r_S = 0.38$	Модель Альфрея-Майо	0.013	0.204	0.783	0.076	0.399	0.525
	Монте-Карло	0.013	0.204	0.783	0.074	0.396	0.530
	ЯМР данные [76], $\varphi_S=0.509$	0.024	0.207	0.768	0.109	0.435	0.456
	Моделирование ДДЧ	0.016	0.203	0.781	0.074	0.398	0.528

Табл. 1 Сопоставление триадного состава для $\varphi_S = 0.5$.

PS-PAА	Тип данных	f_{AAA}	f_{AAS}	f_{SAS}	f_{SSS}	f_{SSA}	f_{ASA}
$r_A = 0.13$ $r_S = 0.38$	Модель Альфрея-Майо	0.054	0.357	0.589	0.020	0.241	0.739
	Монте-Карло	0.057	0.366	0.577	0.018	0.233	0.749
	ЯМР данные [76], $\varphi_S=0.316^{(*)}$	0.094	0.337	0.569	0.078	0.284	0.619
	Моделирование ДДЧ	0.059	0.365	0.576	0.018	0.234	0.748

Табл. 2 Сопоставление триадного состава для $\varphi_S=0.3$.

(*) Сумма значений для всех трех S-центрированных триад не была равна 1.0 в исходной работе [76].

Поскольку используемая модель реакции на самом деле представляет собой самую простую терминальную модель, мы полагаем, что нет необходимости в дополнительных проверках, чтобы сделать вывод о том, что наша модель работает и дает правильные зависимости состава сополимера от состава мономерной смеси. Хорошее согласие между данными моделирования и данными, полученными из аналитических кинетических моделей и расчетов Монте-Карло, указывают на то, что используемый подход выбора мономерных звеньев в пределах радиуса реакции правильно интерпретирует изменения в локальном окружении растущих концов полимерных цепей.

2.2.4 Влияние пространственных неоднородностей.

Проведя верификацию нашей модели, далее переходим к вопросу о влиянии пространственных неоднородностей (т.е. ненулевого χ) на полученную структуру полимера. Мы будем фокусироваться на реакциях, где оба коэффициента реакции ≤ 1 , что типично для радикальной сополимеризации [33], и изучили пять модельных систем со следующими коэффициентами: 1) $r_A = r_B = 0.1$; 2) $r_A = r_B = 0.5$; 3) $r_A = r_B = 1.0$; 4) $r_A = 1.0, r_B = 0.1$; 5) $r_A = 0.1, r_B = 0.01$. Первые три случая представляют симметричные процессы сополимеризации с преимущественно чередующимися последовательностями ($r_A = r_B = 0.1$), случайными последовательностями ($r_A = r_B = 1.0$) и промежуточным случаем ($r_A = r_B = 0.5$). Последние два случая представляют асимметричные процессы сополимеризации с высокой ($r_A = 1.0, r_B = 0.1$) и низкой ($r_A = 0.1, r_B = 0.01$) степенью случайности полученных последовательностей. Мы изучили зависимости состава сополимеров от состава мономерной

смеси при двух разных несовместимостях: $\chi = 0.0$ и $\chi = 1.8$. Эти два значения представляют собой два предельных случая полностью совместимой системы ($\chi = 0.0$) и очень сильно несовместимой системы ($\chi = 1.8$, что близко к критической точке). Результаты моделирования представлены на Рис. 37.

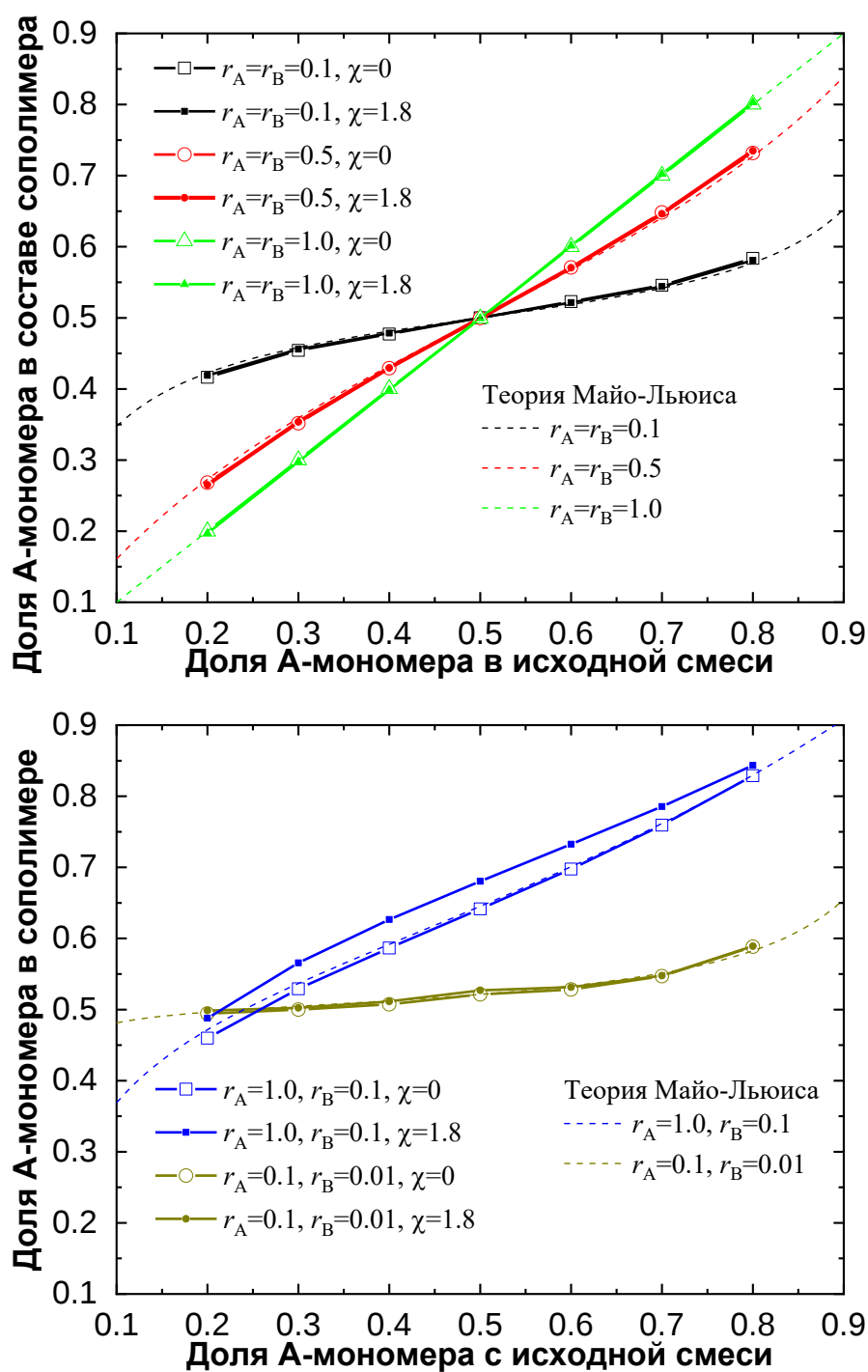


Рис. 37 - Кривые состава сополимера, полученные в результате моделирования для различных симметричных (вверху) и асимметричных (внизу) реакций при $\chi = 0.0$ и $\chi = 1.8$.

К своему большому удивлению мы не обнаружили каких-либо отклонений в составах сополимеров для симметричных реакций, рассчитанные значения состава при $\chi = 1.8$ совпадают с соответствующими значениями при $\chi = 0.0$ с хорошей точностью. Фактически единственной системой, в которой наблюдаются существенные различия в составе сополимера, является система с асимметричной реакцией с $r_A = 1.0$, $r_B = 0.1$; для второй асимметричной реакции разница между кривыми оказалась меньше, чем ошибка усреднения. Для дальнейшего исследования процесса сополимеризации в присутствии мономерных неоднородностей мы изучили локальное распределение мономера вокруг концов растущей цепи, результаты для $\varphi_A = 0,5$ представлены на Рис. 38.

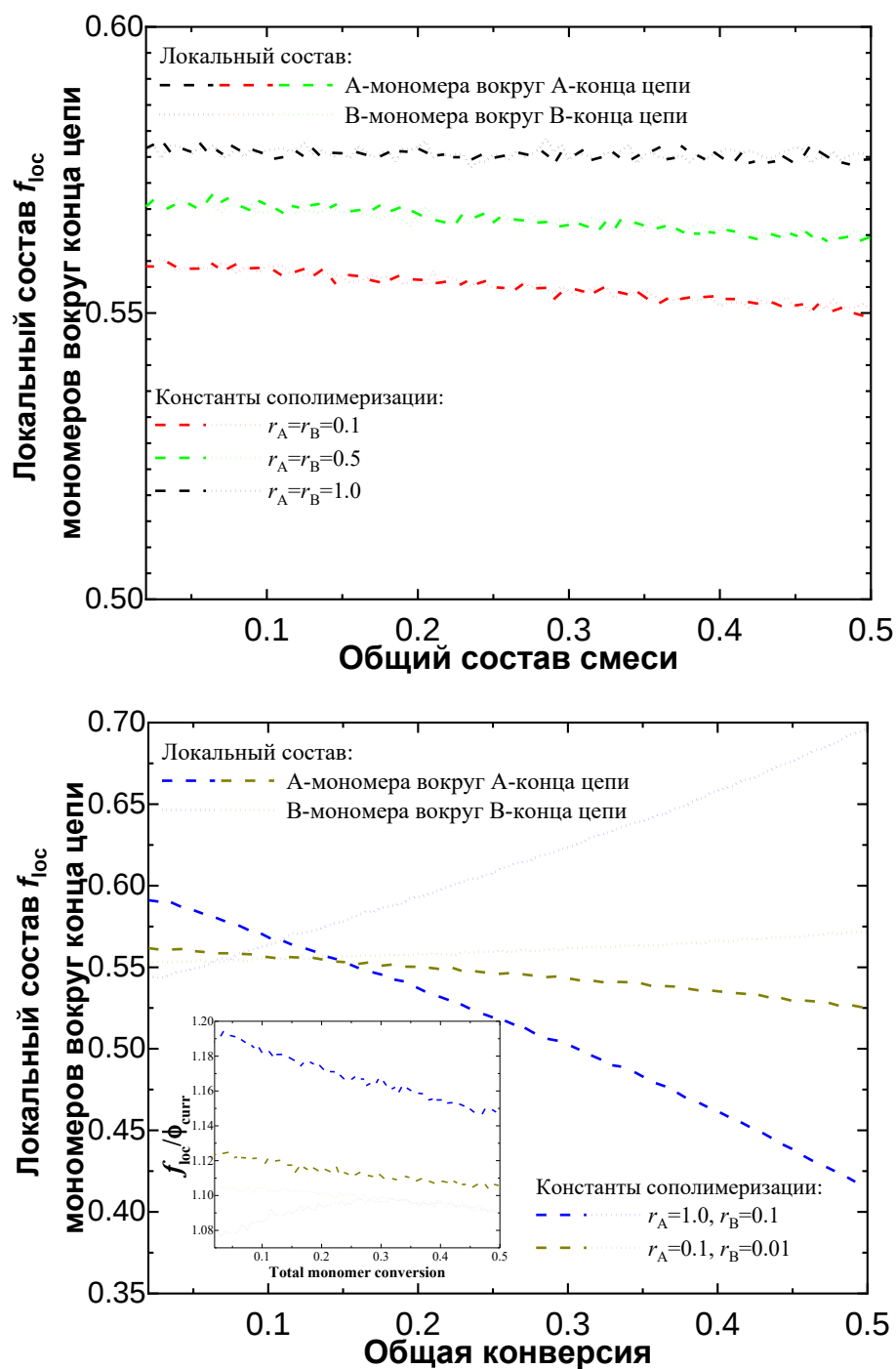


Рис. 38 - Зависимости локальной концентрации мономеров вокруг концов растущей цепи для симметричных реакций (вверху) и асимметричных реакций (внизу) от общей конверсии мономера. На вставке показаны эти же значения, нормализованные по среднему составу исходного мономера в системе ϕ_{curr} .

Для всех исследованных систем концы сополимера определенного типа окружены повышенным соотношением мономеров того же сорта. Для симметричных реакций с $r_A = r_B$ увеличение локальной концентрации мономера одинаково для концов цепей А и В (следует отметить, что среднее отношение мономеров обоих типов в системе всегда составляет 0.5). Однако величина увеличения концентрации зависит от значений коэффициентов сополимеризации: для более чередующихся последовательностей мы наблюдаем меньше локальных изменений в концентрации, т.е. более гомогенную систему. Более того, хотя при $r_A = r_B = 1.0$ значение концентрации практически не изменяется по мере протекания реакции, для систем с $r_A = r_B < 1.0$ она постепенно уменьшается с ростом общей конверсии мономера. Это может быть объяснено тем фактом, что при $r_A = r_B < 1.0$ растущие чередующиеся сополимеры в основном работают как компатибилизатор системы, уменьшая флуктуации плотности мономера.

Для асимметричных реакций ситуация чуть более сложная. Во-первых, мы видим, что увеличение локальной концентрации мономера не одинаково для концов цепей А и В; во-вторых, средняя по системе концентрация мономеров изменяется по ходу реакции: для начальной стадии при $\varphi_A = 0.5$ сополимеры, растущие при $r_A = 1.0, r_B = 0.1$ или $r_A = 0.1, r_B = 0.01$, содержат более 50% А-мономера. Поэтому для начала нам нужно отнормировать локальную концентрацию мономера по текущей средней концентрации $\varphi_{\text{сшт}}$, см вставку на Рис. 38. Мы можем видеть, что А-концы действительно «притягивают» больше А-мономера, чем В-концы «притягивают» В-мономера. Наконец, сдвиг в составе мономеров может быть объяснен тем фактом, что влияние ло-

кальной концентрации мономеров на стадии роста цепи различно для мономеров на концах цепи с различными коэффициентами реакционной способности.

Для небольших значений константы сополимеризации это влияние мало, поскольку последовательность сополимера имеет тенденцию чередоваться независимо от фракции локального мономера, тогда как когда константа сополимеризации приближается к единице, последовательность становится все более случайной и, следовательно, более зависимой от локальной концентрации мономера. Это означает, что даже если бы увеличение доли локального мономера для обоих концов было эквивалентным, для системы с $1 > r_A > r_B$ сополимер всегда содержал бы больше А-мономера, по сравнению со случаем $\chi = 0$; разница в локальной концентрации мономеров, наблюдаемая на Рис. 38, служит дополнительным фактором, меняющим состав сополимера в сторону более высокого содержания А-мономера.

Однако для $r_A = 0.1$, $r_B = 0.01$ сильная тенденция к образованию чередующихся последовательностей делает различия в составах сополимеров между $\chi = 0.0$ и $\chi = 1.8$ слишком малыми, чтобы их можно было обнаружить в наших моделях. В итоге мы можем заключить, что мы наблюдаем так называемый эффект бутстрапа (англ. bootstrap) в нашей системе, поскольку последовательности цепей сополимера влияют на концентрацию мономера вокруг их концов.

Принимая во внимание наблюдаемые изменения в локальной концентрации мономеров, можно ожидать, что мы обнаружим различия и на уровне статистики последовательностей. Прежде всего, мы можем рассчитать «наблюдаемые» константы сополимеризации r' из прямого анализа растущих последовательностей. То есть мы просто

вычислим реальную вероятность найти два последовательных А-блока, два последовательных В-блока, А-блок после В-блока и наоборот (то есть p'_{AA} , p'_{BB} , p'_{AB} и p'_{BA}) путем «сканирования» вдоль цепей (и с учетом текущего соотношения концентрации мономера при любом заданном значении конверсии), а затем рассчитаем $r'_A = p'_{AA}/p'_{AB}$ и $r'_B = p'_{BB}/p'_{BA}$. Мы отличаем эти «наблюдаемые» r'_A и r'_B от фиксированных входных параметров r_A и r_B , потому что они учитывают локальное окружение растущих цепей. Зависимости относительного увеличения r'_A и r'_B по сравнению с заданными значениями от исходного состава смеси для $\chi = 1.8$, рассчитанного при общей конверсии мономера 0,1, представлены на Рис. 39.

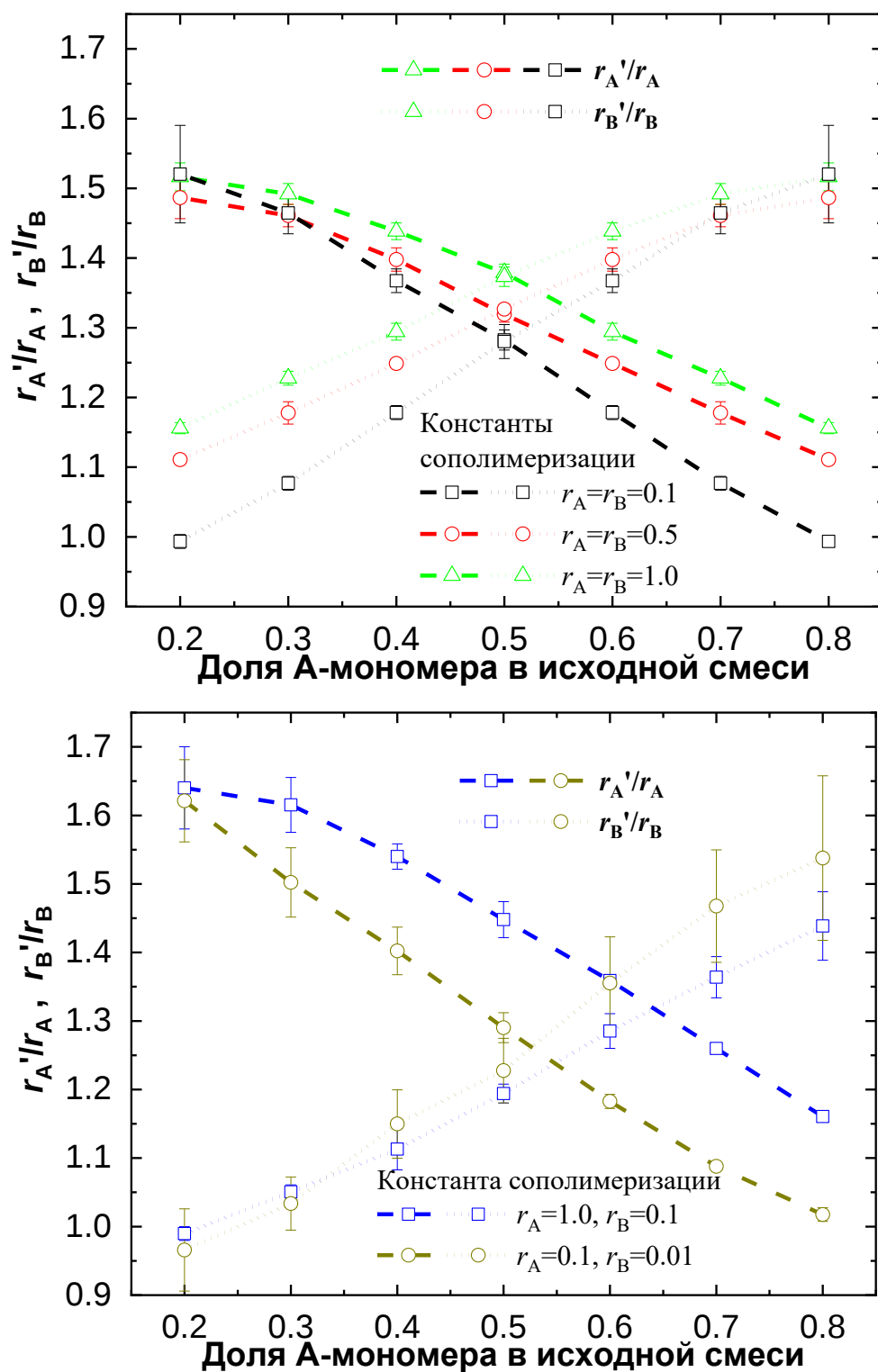


Рис. 39 - Зависимости относительного увеличения «наблюдаемых» коэффициентов реактивности r'_A и r'_B по сравнению с входными коэффициентами r_A и r_B от исходного состава мономерной смеси для симметричных (вверху) и асимметричных (внизу) реакций при $\chi = 1.8$.

Как и следовало ожидать из-за влияния локальной концентрации «своих» мономеров «наблюдаемые» константы сополимеризации оказываются больше, чем входные константы, что указывает на повышенную блочность последовательности. Очевидно, что процесс реакции более не может быть описан одним набором коэффициентов реактивности, поскольку «наблюдаемые» коэффициенты реактивности r' сильно зависят от состава исходной смеси: r'_A и r'_B уменьшаются с ростом доли мономеров φ_A и φ_B . В то время как для симметричных реакций зависимости r'_A от φ_A и r'_B от $\varphi_B = 1 - \varphi_A$ одинаковы и симметричны по составу (что видно из симметрии относительно линии $\varphi_A = 0.5$ на Рис. 39 вверху), для асимметричных реакций зависимости r'_A от φ_A и r'_B от φ_B существенно различны. Эта разница наиболее выражена для системы с $r_A = 1.0$, $r_B = 0.1$, что согласуется с данными о локальной доле мономера вокруг концов цепи и может быть объяснено сильной тенденцией к образованию чередующиеся последовательности.

Наконец, мы изучили влияние несовместимости мономеров на реакцию, используемую ранее для проверки используемой модели: сополимеризация стирола (S) - акриловой кислоты (A) с $r_S = 0,38$ и $r_A = 0,13$. На Рис. 40 показаны зависимости состава сополимеров от состава мономерной смеси при $\chi = 0.0$ и $\chi = 1.8$.

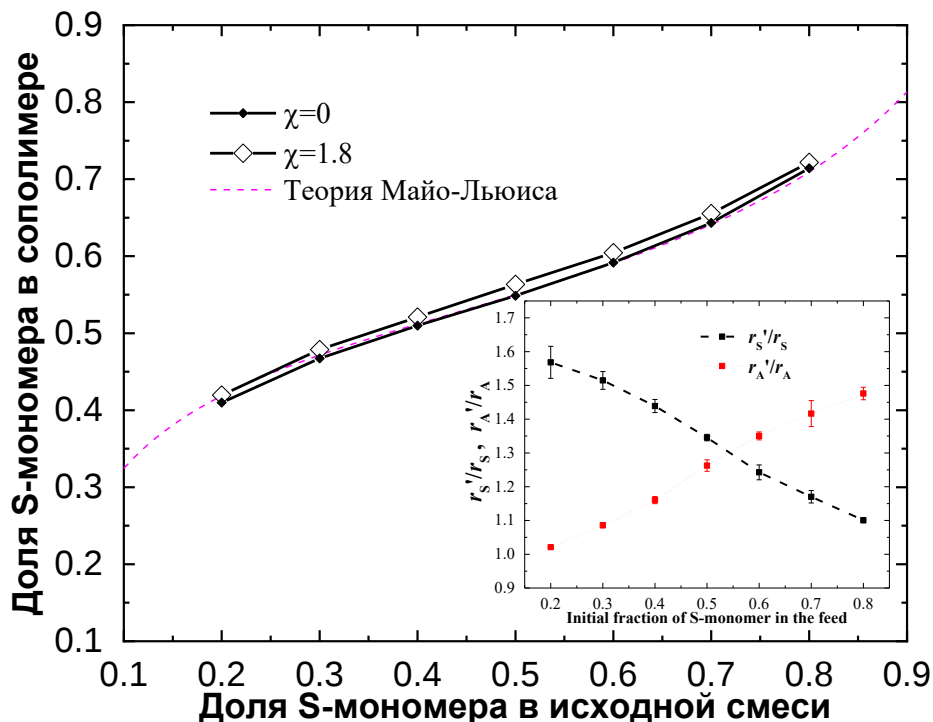


Рис. 40 - Кривые состава сополимера для сополимеризации S-A с $r_S = 0,38$ и $r_A = 0,13$ при $\chi = 0,0$ и $\chi = 1,8$. На вставке: относительное увеличение «наблюдаемых» коэффициентов реактивности r'_A и r'_S по сравнению с входными коэффициентами r_A и r_S при $\chi = 1,8$.

В полном соответствии с данными, полученными ранее для модельных реакций, для данных параметров мы видим хоть и небольшое, но вполне заметное различие в составах сополимеров, поскольку реакция асимметрична ($r_A \neq r_S$) с промежуточной тенденцией к образованию чередующихся последовательностей. «Наблюдаемые» коэффициенты реактивности r'_A и r'_S также демонстрируют слегка отличающиеся зависимости от φ_A и φ_S (никакой симметрии относительно $\varphi_S = 0,5$ не наблюдается). В Табл. 3 показано сравнение доли триад, полученных при $\chi = 0,0$ и $\chi = 1,8$ для двух исходных композиций $\varphi_S = 0,3$ и $0,5$.

PS-ПАА	Доля S-мономера в исходной смеси	f_{AAA}	f_{AAS}	f_{SAS}	f_{SSS}	f_{SSA}	f_{ASA}
$r_A = 0.13$	$\varphi_S=0.5, \chi = 0.0$	0.016	0.203	0.781	0.074	0.398	0.528
$r_S = 0.38$	$\varphi_S=0.5, \chi = 1.8$	0.023	0.239	0.738	0.121	0.428	0.451
	$\varphi_S=0.3, \chi = 0.0$	0.059	0.365	0.576	0.018	0.234	0.748
	$\varphi_S=0.3, \chi = 1.8$	0.072	0.368	0.560	0.040	0.301	0.659

Табл. 3 Сравнение триадного состава для сополимеризации стирол-акриловая кислота при $\chi = 0.0$ и $\chi = 1.8$ для $\varphi_S = 0.3$ и 0.5 .

Мы можем видеть, что в системах, смоделированных при $\chi = 1.8$, полученные сополимеры содержат больше «блочных» триад AAA, AAS, SSS, SSA и меньше чередующихся триад SAS и ASA. То же самое наблюдалось в экспериментальных данных из [76]; поэтому мы можем предположить, что различия между экспериментами и моделью Альфри-Мейо (которая является моделью терминальных единиц) могут быть отнесены не только к экспериментальным неопределенностям, но и к тому факту, что несовместимость между S и A мономерами не была принята во внимание. Можно также предположить, что, поскольку различие между кривыми состава сополимера, полученными при $\chi = 0.0$ и $\chi = 1.8$ (Рис. 40), довольно мало, значения констант сополимеризации, например полученные с использованием метода Келена-Тьюдоша [79], будут те же самые, хотя последовательности сополимера на самом деле существенно отличаются.

В качестве последнего замечания отметим, что хотя маловероятно, что реальные системы имеют такое большое значение χ между различными сортами мономеров, наблюдаемые различия будут присутствовать (но просто менее выражены) и при меньших значениях χ .

2.2.5 Предварительные выводы.

Итак, в этом разделе мы представили результаты компьютерного моделирования гетерогенной контролируемой радикальной полимеризации. В нашей модели учитывается частичная сегрегация разным типом мономерных звеньев и вокруг растущих полимерных цепей могут существовать пространственные неоднородности. Проведена верификация модели на хорошо изученной системе объемной сополимеризации стирола и акриловой кислоты; получено очень хорошее соответствие с доступными в литературе экспериментальными данными. Чтобы изучить влияние ненулевого (положительного) χ на полученные полимерные последовательности, мы исследовали пять модельных систем, охватывающих ряд различных случаев сополимеризации с обоими коэффициентами сополимеризации $r_A, r_B \leq 1$. Мы показали, что в случае симметричных реакций ($r_A = r_B$) нет заметного влияния локальных неоднородностей на состав последовательностей растущего сополимера. Однако для систем с асимметричными реакциями ($r_A \neq r_B$) возможна заметное различие в составе сополимера при $\chi = 0,0$ и $\chi = 1,8$; это можно объяснить тем фактом, что влияние локальных неоднородностей на стадии роста цепи различно для мономеров на концах цепи с разным отношением реактивности: чем ближе константа сополимеризации к 1, тем больше это влияние. Таким образом, изменения в составе сополимера более выражено для случайных процессов сополимеризации, ко-

гда отношения реакционной способности не далеки от единицы ($r \approx 1$), чем для процессов приводящих к преимущественно чередующимся последовательностям, когда $r \rightarrow 0$. Эффект бутстрепа также наблюдался: растущие полимерные цепи влияли на локальную мономерную фракцию вокруг них.

Дополнительно мы изучили статистику последовательности и обнаружили, что она существенно изменяется с ростом χ : было обнаружено, что так называемые «наблюдаемые» коэффициенты реактивности r'_A и r'_B , рассчитанные из структуры уже выросшей последовательностей, значительно больше, чем реальные входные параметры r_A и r_B . Другим параметром, который можно было бы напрямую сравнить с экспериментальными данными, является триадный состав: как и следовало ожидать, сополимеры полученные при высоком значении χ содержат значительно больше гомотриад AAA и BBB, большую долю триад AAB и BBA и меньше чередующихся триад BAB и ABA, по сравнению со случаем $\chi = 0$. Таким образом, мы однозначно можем заключить, что пространственные неоднородности приводят к повышенной блочности растущих последовательностей, без существенного изменения среднего состава цепочек.

Кроме того, наше исследование показывает важную особенность гетерогенной сополимеризации: при ненулевых значениях χ такой процесс не может быть описан простой аналитической моделью, основанной на модели концевых блоков. Это связано с тем, что «наблюдаемые» коэффициенты реактивности r'_A и r'_B не являются постоянными и зависят не только от значения χ , но и от исходного состава мономерной смеси.

2.3. Реакции межцепного обмена и сополиконденсация.

2.3.1. Методика моделирования межцепного обмена, параметры модели и рассчитываемые характеристики

В данной главе реакции межцепного обмена моделировались с помощью методики так-называемого Ронтинуального Монте-Карло (Continuous Monte Carlo). В этом методе на каждом шаге производилась попытка сдвинуть случайное мономерное звено на случайный вектор, и потом рассчитывалось изменение полной энергии и решение принималось в соответствии с критерием Метрополиса. Кроме того, через каждые τ шагов проводился так-называемый «реакционный» шаг, имитирующий химический акт реакции межцепного обмена с концевой группой (см. Рис. 41). Общая схема этого шага состояла в следующем:

- 1) Выбирается какое-то одно случайное концевое звено i ;
- 2) Среди звеньев, удаленных от звена i на единичное расстояние (радиус реакции) и меньше, а также не являющихся соседями i вдоль по цепи, выбирали случайно одно звено j , не являющееся концевым звеном.
- 3) раскрывали связь между звеном j и случайно выбранным из двух его двух соседей вдоль по цепи (справа и слева) звеном k ;
- 4) образовывали новую связь между звеньями i и j . А звено k автоматически становилось новым концевым звеном цепочки.

С помощью этой схемы за один шаг реакции перебирали поочередно все концевые звенья. Таким образом за один шаг вступало в реакцию практически каждое концевое звено. Значения параметра τ варьировались в пределах $10^3 \div 10^9$ шагов. Его небольшие значения соот-

ветствуют очень быстрой реакции (т.е. наблюдался диффузионно-контролируемый режим), а большие значения – медленной реакции (т.е. кинетически-контролируемому режиму).

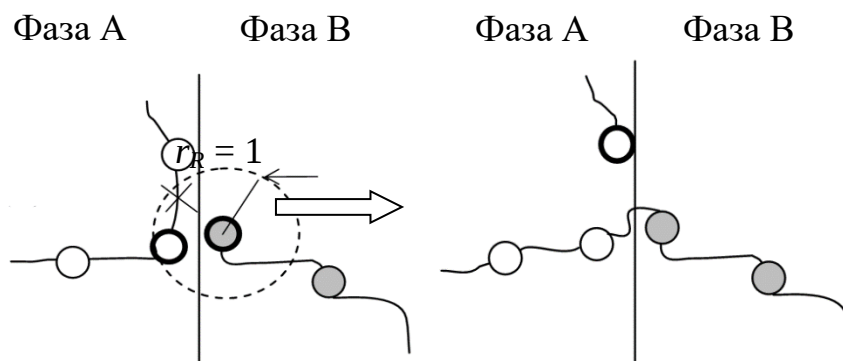


Рис. 41 – Иллюстрация алгоритма реакции межцепного обмена на межфазной границе, где $r_R = 1.0$ это радиус реакции.

Если специально не оговорено иное, все моделирование проводили в кубической ячейке размером $32 \times 32 \times 32$, содержащей 98304 мономерных звеньев, при использовании вдоль всех координатных осей периодических граничных условий. Как правило, стартовое состояние системы представляло либо гомогенный расплав. В некоторых случаях мы также использовали предварительно разделенный (макрофазно расслоенный) слой гомополимеров **A** и **B**. Во всех случаях стартовый набор цепочек гомополимеров был полидисперсным, с распределением Флори со среднечисленным значением $N = 16$. Несколько проверочных моделирований с более длинными цепочками ($N = 32$) подтвердили результаты, полученные для более коротких цепочек.

Далее в работе представлены результаты для нескольких вариантов парных вероятностей реакции межцепного обмена для случая реагирующей смеси АВ-сополимера: $p_{AA}=p_{BB}=0.01$, $p_{AB}=0.003$

(1); $p_{BB}=0.01$, $p_{AA}=p_{AB}=0.003$ (2); $p_{AA}=p_{BB}=p_{AB}=0.003$ (3), 0.01 (4) и 1 (5). В этом обозначении вероятность $p_{AA} = 0.01$, означает, что в паре контактирующих частиц типа А реакция происходит (т.е. образуется новая связь) с вероятностью 0.01. Это соответствует абсолютной скорости реакции (т.е. в единицу времени) $p_{R,AA} = 0.025$ ($p_R = p_{AA}/[10 \delta t]$), при типичном значении $\tau = 10$. Взаимодействие между звеньями разных сортов (А и В) менялось в диапазоне $\alpha_{AB} = 25 \div 50$, что ориентировочно соответствует параметру Флори-Хаггинса $\chi_{AB} = 0 \div 8$.

В момент старта задавали степень несовместимости между мономерными звеньями разного типа, и затем следили за эволюцией системы с помощью расчета статического структурного фактора:

$$S(q) = \frac{1}{n} \left\langle \left| \sum_{j=1}^n \exp(i\vec{q}\vec{r}_j) \right|^2 \right\rangle, \text{ а также по трехмерным изображениям. На графике}$$

структурного фактора $S(q)$, зачастую несложно определить наличие ближнего (локальной сегрегации) и дальнего (периодического кристалла) порядка, а также оценить характерный размер неоднородности (домена) и степень его полидисперсности (по ширине пика).

В литературных данных [79] нетрудно найти сведения о константе скорости k типичных обменных реакций, а также средней длине $\bar{N}$ реагирующих сополимеров. Оказалось, что буквально во всех представленных в литературе случаях имело место неравенство $\bar{N} k t_R < 1$, где t_R – время смещения цепи типичной длины на размер своего среднеквадратичного радиуса. Это означает, что описываемые реакции всегда протекали непременно в кинетически-контролируемом режиме. Однако, мы полагаем, что данное неравенство обязательно рано или поздно будет нарушено при дальнейшем увеличении длины цепи (как известно, для длинных цепей $t_R \sim \bar{N}^{3.4}$, а для случайного сополимера показав-

тель степени может быть еще больше [80], [81]). Кроме того, это неравенство определенно будет нарушено при добавлении какого-нибудь катализатора межцепного обмена, приводящем к резкому росту k . Именно поэтому моделирование смесей при варьируемом в широком диапазоне соотношении скорости реакции и подвижности представляет несомненный интерес.

В нашей модельной системе с небольшой средней длиной цепи (всего 16 мономерных звеньев) по ходу реакции всегда образуется очень много коротких цепей. Это явным образом приводит к улучшению «совместимости» смеси, поскольку короткие олигомеры практически всегда хорошо смешиваются друг с другом. Чтобы эффективно приблизить свойства нашей модели к реальным системам, в которых обычно цепочки гораздо более длинные и вклад коротких цепей минимален, в расчетах вводились искусственные ограничения на образование коротких цепей. Для этого были запрещены все реакции с таким звеном, который отдален от конца цепочки менее, чем на l звеньев (в приведенных далее результатах использовали $l = 4$). Дополнительно такое ограничение приводит и к уменьшению доли циклов.

Сам процесс реакционной компатибилизации изучался путем проведения реакции межцепного обмена между звеньями как одного типа (**A** и **A**, **B** и **B**), так и разных типов (**A** и **B**). Реакция проходила с несколькими наборами эффективной температуры T ($0.5 < T < 2.0$), которая участвовала в вероятности принятия решения по алгоритму Метрополиса. Параметр τ шагов между реакциями задавался как $\tau = 4.1 \times 10^3$ для быстрой реакции и $\tau = 1.0 \times 10^6$ для медленной.

2.3.2. Межцепной обмен на межфазной границе исходно несовместимых гомополимеров.

Для начала мы рассчитали среднюю длину цепи N и средние длины блоков L_A , L_B по мере роста времени t (в виде числа шагов МК от старта моделирования). Средняя длина цепи в нашей системе не изменяется со временем, что и должно наблюдаться при межцепном обмене. Зависимости средней длины блока A $L_A(t)$ изображена на Рис. 42 для нескольких различных значений T и скоростей реакции τ . Хорошо видно, что длины блоков интенсивно уменьшаются в первые моменты, а потом выходят на некоторое насыщение. В итоге средняя длина блока всегда принимает некоторое постоянное значение $L_{A \min}$, которое оказалось обратно пропорционально температуре, см Рис. 43. При этом величина $L_{A \min}$ при любых T и τ заметно превышает характерное значение 2.0, которое должно наблюдаться для однородной смеси с составом 1:1. Это однозначно означает, что в системе всегда сохраняются неоднородности, вплоть до установления кажущегося гомогенного состояния. Это отчасти согласуется с результатом работы [82], в которой авторы также полагали, что находящиеся в контакте звенья разного типа отталкиваются друг от друга.

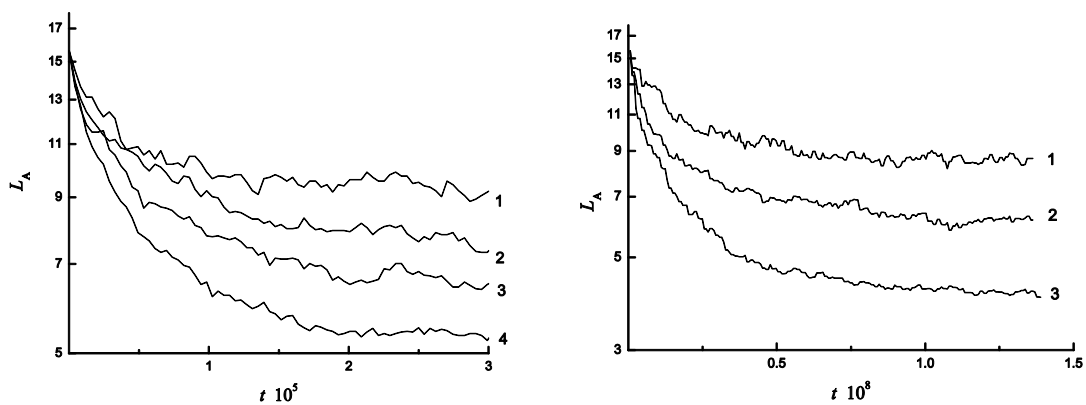


Рис. 42 - Средняя длина L_A от времени t при разных температурах: $T = 0.6$ (кривая 1), 0.8 (2), 1.5 (3) и 2.0 (4) для быстрой (слева) и медленной (справа) скорости реакции.

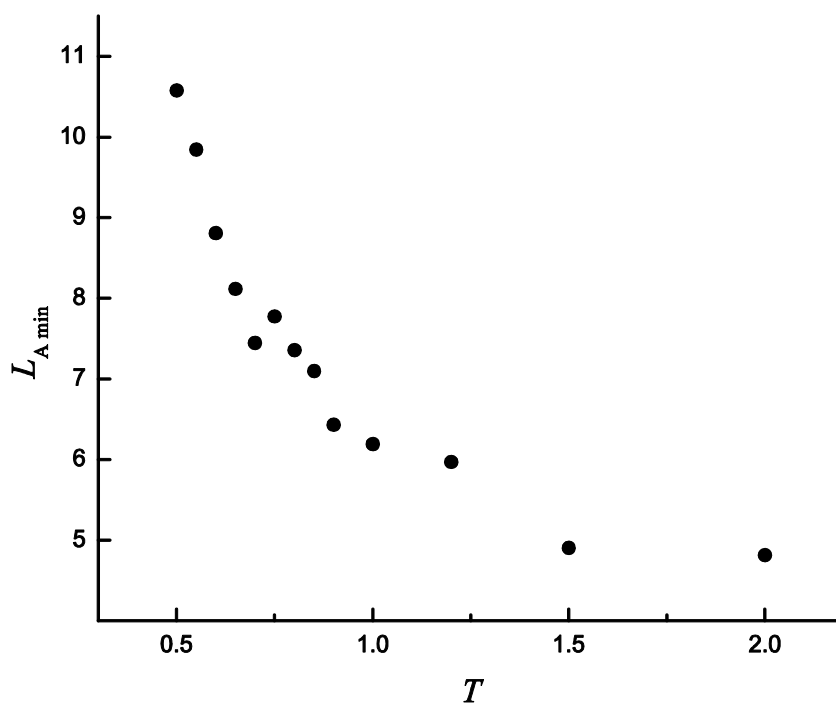


Рис. 43- Средняя длина $L_{A \min}$ в равновесии при различных значениях эффективной температуры T .

При этом в любой конкретный момент времени молекулярно-массовое и блочно-массовое распределения описываются распределением типа Флори. В качестве иллюстрации на Рис. 44 приведена зависимость числа блоков (l_{Ai}) из i звеньев типа **A** от длины этого блока i для одного случая (быстрая реакция, $T = 0.6$, $t = 2.0 \times 10^7$). Дополнительно приведено распределение Флори в виде аналитической зависимости $l_{Ai} = (l_A / L_A)(1 - 1/L_A)^{i-1}$, $l_A = 194$ и $L_A = 10.56$ - общее число блоков **A** и средняя длина блока **A** соответственно.

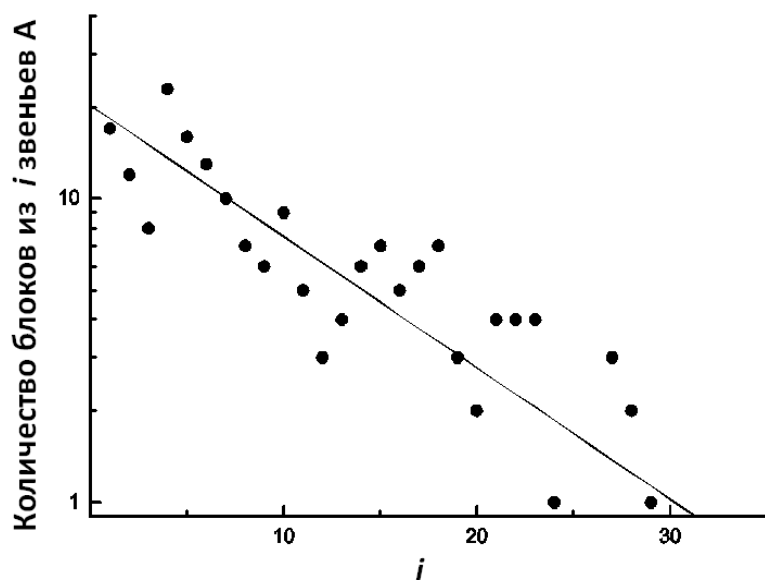


Рис. 44 – Блочно-массовое распределение звеньев типа **A** при $t = 2.0 \times 10^7$ и $T = 0.6$, и соответствующее ему распределение Флори.

Подробные данные о структуре системы по ходу реакции можно получить при анализе профилей плотности звеньев **A** и **B** (n_A , n_B), а также диад **AB** (n_{AB}) вдоль оси Z, т.е. поперек межфазной границы

(Рис. 45- Рис. 47). Далее приведены данные именно по численной плотности, которая рассчитывалась как количество звеньев (диад, блоков), приходящееся на единицу длины оси Z во всей ячейке. Профили $n_A(z)$ и $n_B(z)$ характеризуют неоднородность среднего состава в системе, а плотность диад $n_{AB}(z)$ характеризует эффективную блочность сополимера, т.е. продукта реакции обмена. Данные были усреднены по небольшому временному промежутку.

На графиках видно, что при достаточно высокой температуре ($T = 2.0$) смесь хорошо смешивается даже без реакции. Это приводит к тому, что реакция межцепного обмена почти с первого момента протекает более-менее равномерно во всем объеме. В итоговом (квазиравновесном) состоянии наша система при такой температуре макроскопически гомогенна по составу (кривая 4 на Рис. 46).

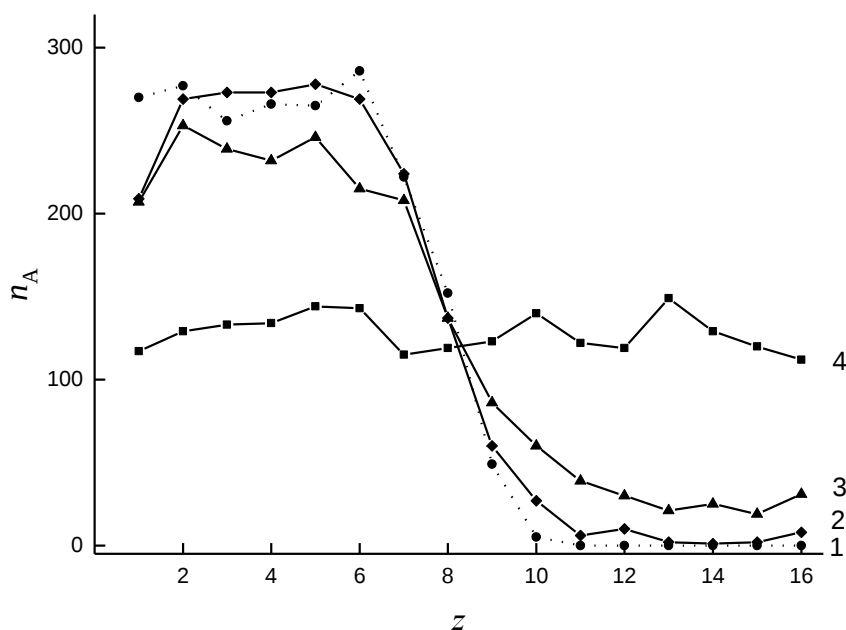


Рис. 45 – Профили плотности звеньев типа А поперек межфазного слоя. Стартовая система обозначена пунктирной кривой 1. Равновесные итоговые профили (при $t = 1.4 \times 10^8$) соответствуют: $T = 0.6$ (2), 1.0 (3), 2.0 (4).

При более низкой температуре, например $T = 1.0$ наблюдается плавное размытие границы между фазами, после чего в системе формируется некоторое неомогенное динамическое равновесие (кривая 3 на Рис. 45). Как видно на Рис. 46, на контакте двух фаз образуется АВ-сополимер. С течением времени его блочность растет и, одновременно, увеличивается концентрация диад **АВ** и в объеме исходных слоев. Рано или поздно наступает равновесие, в котором содержание диад **АВ** в толще слоя оказалось примерно вдвое ниже, у межфазной границы. Дальнейшему проникновению блоков в чужую фазу будет препятствовать их несовместимость: при возникновении достаточно длинного блока в чужой фазе он будет «вытолкнут» назад в свою фазу.

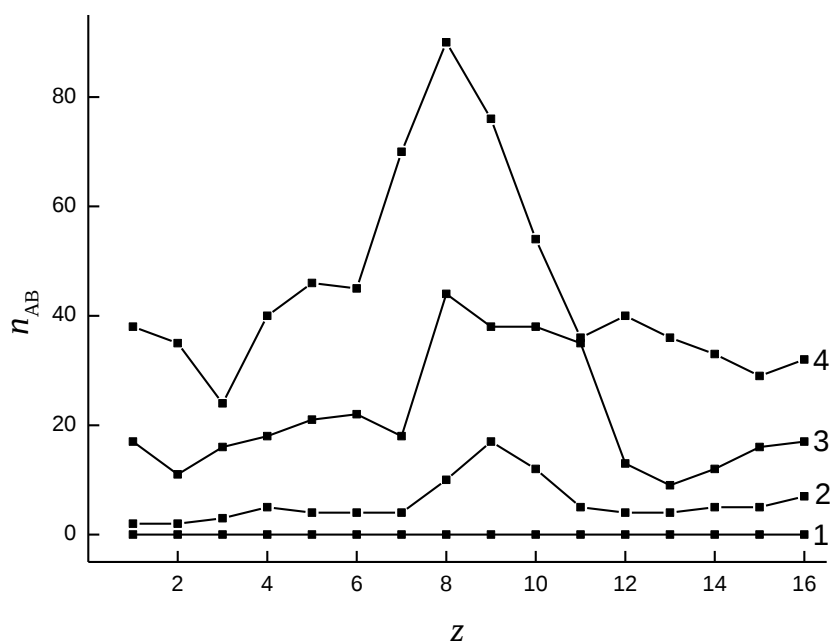
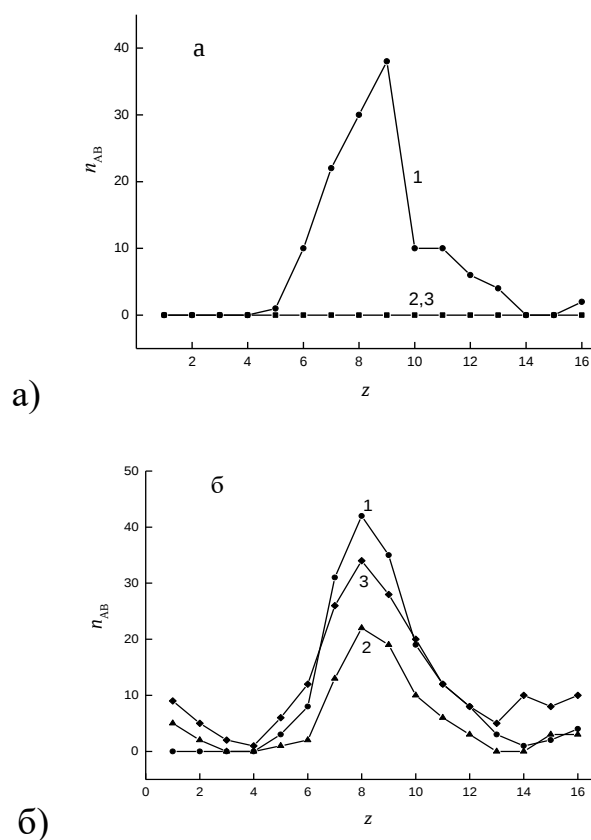


Рис. 46 - Плотность диад **АВ** в разные моменты времени при промежуточной температуре $T = 1.0$: $t = 5.9 \times 10^5$ (1), 5.2×10^6 (2), 2.0×10^7 (3) и 1.15×10^8 (4).

При еще более низкой температуре ($T < 1.0$) любая неоднородность в системе релаксирует очень слабо. Непосредственно на межфазной границе довольно быстро образуется сополимер, однако из-за того, что при такой температуре несовместимы даже очень короткие блоки вся межфазная поверхность застекловывается. Из Рис. 47, где приведено сопоставление трех характерных температур для случая быстрой реакции (ранее приведены графики для медленной реакции) можно сделать вывод о том, что на ранней стадии процесса основным фактором является скорость реакции, однако в дальнейшем основную роль начинает играть температура процесса (т.е. степень несовместимости), которая и определяет конечный вид профиля межфазной границы, занятой сополимером, в состоянии динамического равновесия.



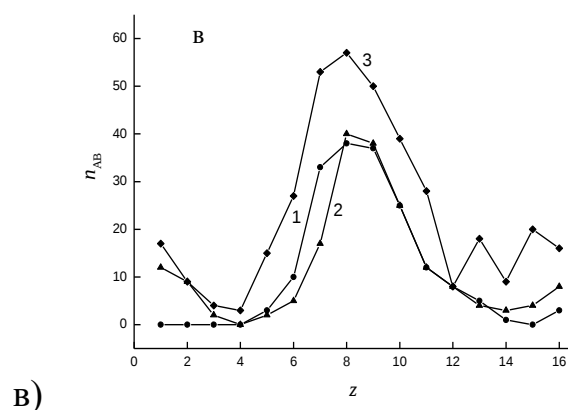


Рис. 47 - Плотность n_{AB} диад для быстрой реакции при $T = 0.6$ (кривая 1) и медленной реакции при $T = 0.6$ (2) и 0.8 (3). Профили построены для моментов времени $t = 5.9 \times 10^5$ (а), 2.0×10^7 (б) и 1.4×10^8 (в).

2.3.3. Блочно-массовое распределение на межфазной границе в реагирующей системе.

Наиболее подробные данные о ходе реакции содержатся в блочно-массовом распределении системы в отдельных областях пространства. Эти данные удобно представить в виде трехмерных гистограмм, см. Рис. 48 - Рис. 50, где по одной из координат будет расстояние поперек межфазного слоя (т.е. вдоль оси Z).

Рис. 48а-д подробно характеризуют процесс при промежуточной температуре $T = 1.0$. Начальная стадия характеризуется проникновением коротких цепей **A** в фазу **B** и наоборот. Этот процесс вызван частичной растворимостью цепей такой длины при данной температуре. Реакция при этом сама реакция еще по сути не началась, поскольку в данный момент времени ($t = 5.9 \times 10^5$) диады **AB** практически отсутствуют. На более поздних стадиях становится заметным вклад непосредственно реакции. Этот вклад в основном проявляется в уменьше-

нии числа длинных блоков в фазе **A** и, как следствие образования многих коротких **A**-блоков. Эти короткие блоки начинают проникать в фазу **B** и, в состоянии равновесия, оказываются равномерно распределенными по всему объему системы. При этом более длинные блоки (но, все же, уже более короткие чем было в стартовой конфигурации) локализуются преимущественно в своей фазе. Таким образом, в системе возникает динамическое равновесие: как только по ходу реакции в фазе **B** случайно образуется достаточно длинный блок из **A**-звеньев, он вытесняется в «свою» фазу **A**. Однако там он, со временем, может распасться на несколько более коротких блоков, которые могут продиффундировать обратно в фазу **B**. Схожее поведение можно наблюдать и при других значениях несовместимости (температуры). Однако, при уменьшении T длина блоков, способных диффундировать в чужую фазу, резко уменьшается. Например, при $T = 0.6$ становятся совместимы субцепи только из 1-3 звеньев. Но таких субцепей изначально в системе просто нет (изза специально наложенных ограничений на реакцию, см. выше), поэтому реакционное смещение не начинается, пока блоки такой длины не образуются по ходу реакции.

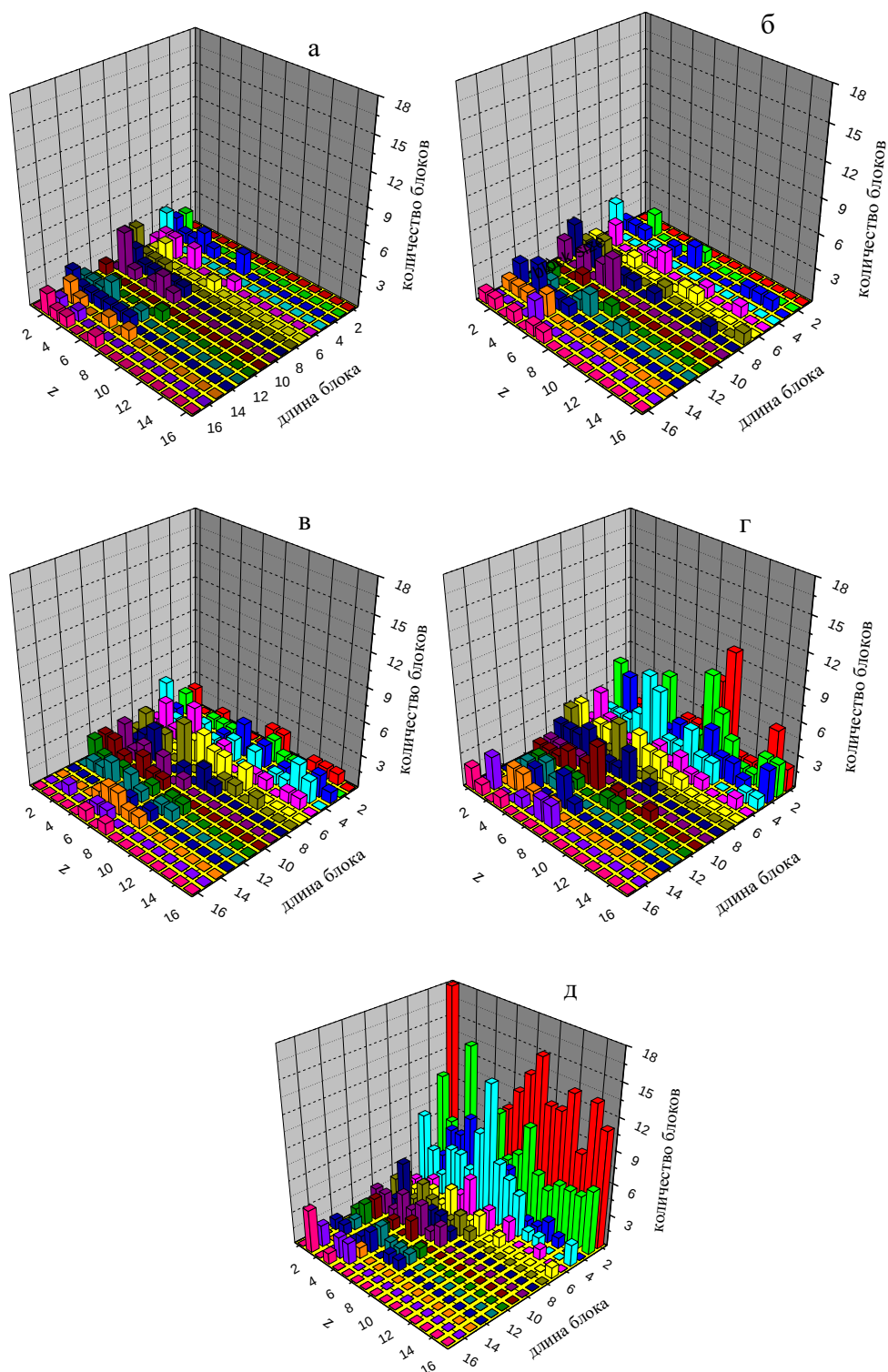


Рис. 48 – Изменение блочно-массового распределения звеньев во времени и пространстве. По вертикальной оси отложена численная плотность блока **A**, в зависимости от его длины и координаты z . $T = 1.0$, $t = 0$ (а), 5.9×10^5 (б), 5.2×10^6 (в), 2.0×10^7 (г) и 1.15×10^8 (д). Блоки разной длины показаны разными оттенками цвета.

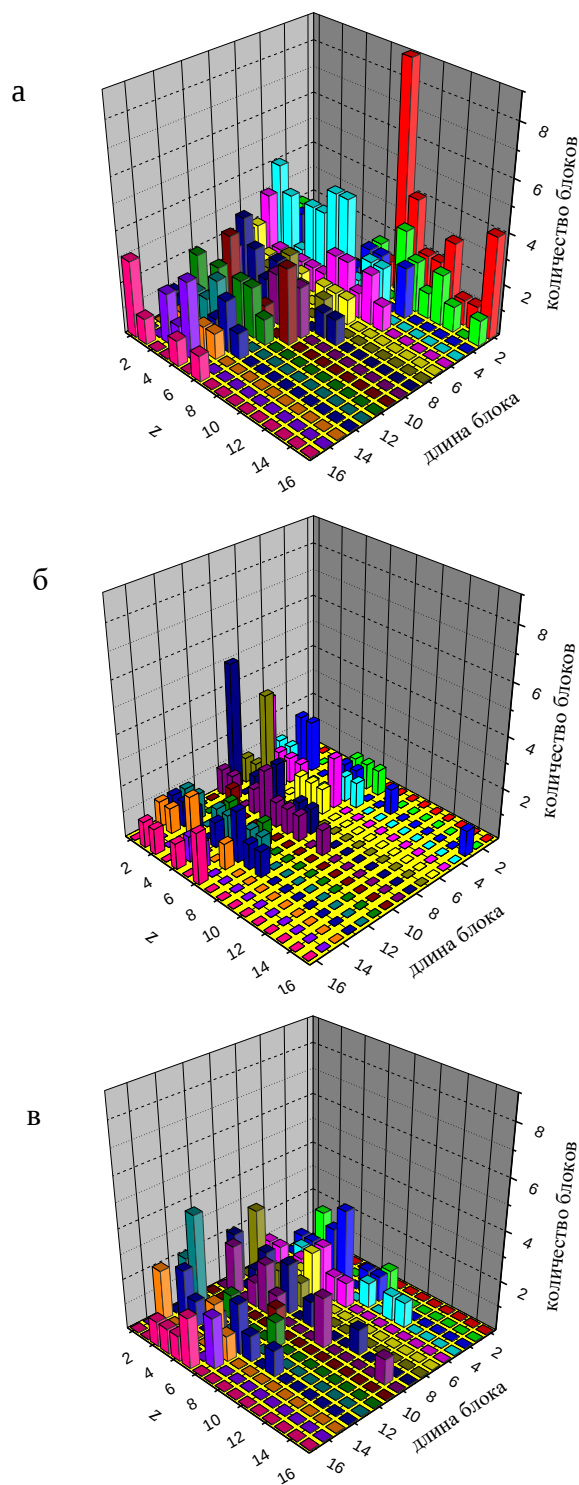


Рис. 49 - Начальная стадия реакционного смешения (компатибилизации) полимеров **А** и **В**. Показана плотность блоков из **А**-звеньев для разных длин и положения относительно межфазной границы для $t = 5.9 \times 10^5$ в случае быстрой реакции при $T = 0.6$ (а) и медленной при $T = 0.6$ (б) и 0.8 (в).

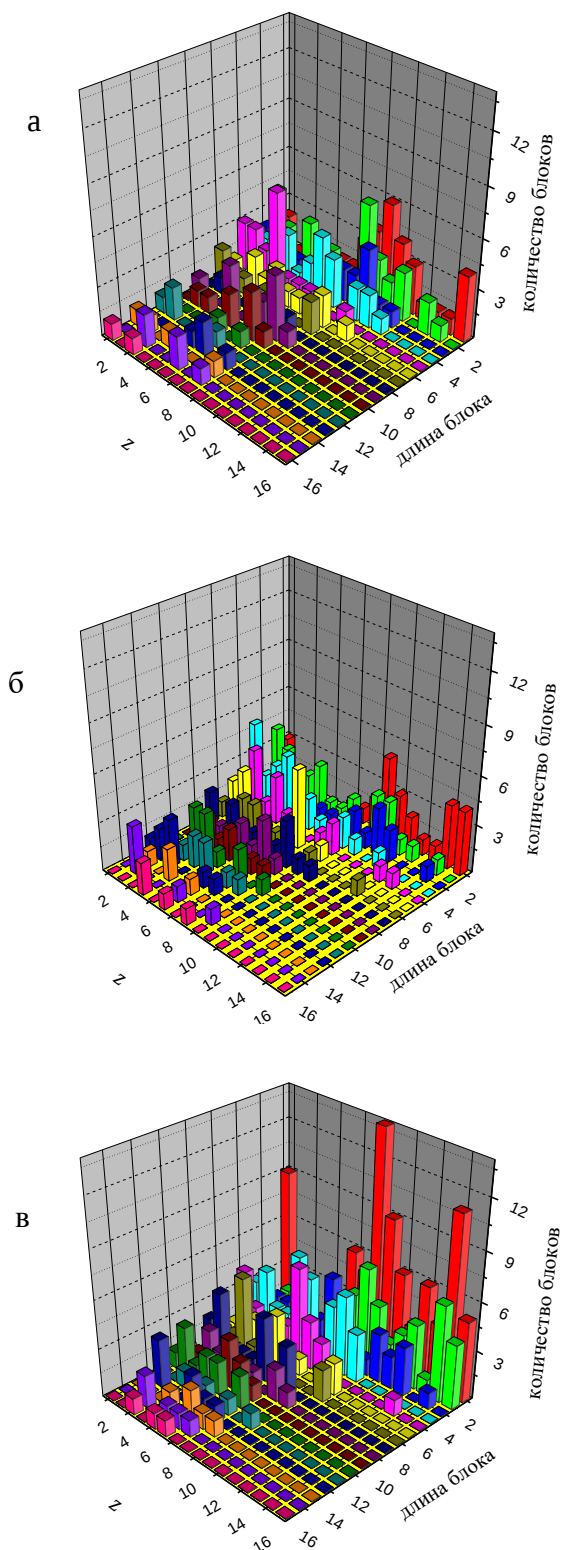


Рис. 50 – Возникающее в системе итоговое (динамическое) равновесие. Представлены плотности блоков из А-звеньев от их длины и координаты z для $t = 1.4 \times 10^8$ в случае быстрой реакции при $T = 0.6$ (а) и медленной при $T = 0.6$ (б) и 0.8 (в).

Как оказалось, скорость реакции оказывает существенное влияние только на раннюю стадию процесса. На Рис. 49 видно, что при $T = 0.6$ в случае быстрой реакции блоки из 1-2 звеньев успевают сформироваться и проникнуть в фазу **В** заметно быстрее, чем в случае медленной реакции при даже более высокой температуре $T = 0.8$. Это означает, что время установления описанного выше динамического равновесия для быстрой реакции заметно короче, чем для медленной. Но само конечное состояние определяется только температурой, т.е. степенью несовместимости блоков разного типа.

2.3.4. Межцепной обмен в исходно гомогенной смеси.

Отдельно и достаточно подробно нами был рассмотрен вопрос о протекании реакций межцепного обмена в исходно гомогенной смеси, но с некоторой несовместимостью для звеньев разного сорта. Мы обнаружили, что во всех таких системах при увеличении параметра несовместимости χ выше некоторого критического значения гомогенное состояние теряет устойчивость и возникает спонтанное макрофазное расслоение из двух фаз **А** и **В**. При этом, как и следовало ожидать, расслоение происходит раньше (т.е. при меньшем критическом значении χ) в эквимольных смесях. При макрофазном расслоении положение максимума на зависимости структурного фактора приходится на околонулевое значение волнового вектора q .

Во всех исследуемых системах жесткость пружинок, соединяющих мономеры разных сортов в цепь, одинакова (т.е. энергии связей **A-A**, **A-B** и **B-B** равны), поэтому критическое значение χ_{cr} , когда происходит разделение в смеси с размороженной последовательностью, должно соответствовать аналогичному значению для «системы разорванных звеньев» – состоящей не связанных в цепочки частиц низкомолекулярной жидкости. Это подтверждается и нашим моделированием: $\chi_{cr} = 2.5$ как для полимерной системы, так и для соответствующей ей «системы разорванных звеньев». Некоторое превышение теоретически предсказанного значения $\chi_{cr} = 2$ можно обосновать нелинейностью зависимости $\chi(a_{ij})$ вблизи линии спинодали [21].

Для характеристики перехода в макрофазно-расслоенное состояние удобно рассмотреть усредненную по всей системе длину блока из однотипных звеньев L_{bl} , (см. Рис. 51). Точка перегиба на этой зависимости отвечает непосредственно переходу через спинодаль, из гомогенного состояния в двухфазную область. Уменьшение вероятности связывания между звеньями разного типа (p_{AB}) по сравнению с реакцией между звеньями одного типа приводит к увеличению блочности и сдвигает точку перехода в область малых χ . А абсолютные значения констант реакции не влияют на равновесную величину L_{bl} .

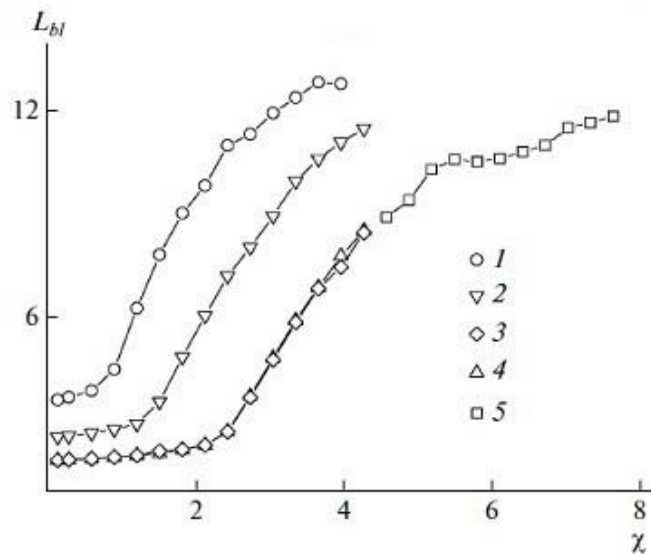


Рис. 51 - Средняя длина блока L_{bl} (для мономеров типа **A**) от параметра несовместимости χ при нескольких вероятностях реакции:
 $p_{AA} = p_{BB} = 0.01, p_{AB} = 0.003$ (1); $p_{BB} = 0.01, p_{AA} = p_{AB} = 0.003$ (2);
 $p_{AA} = p_{BB} = p_{AB} = 0.003$ (3), 0.01 (4) и 1 (5).

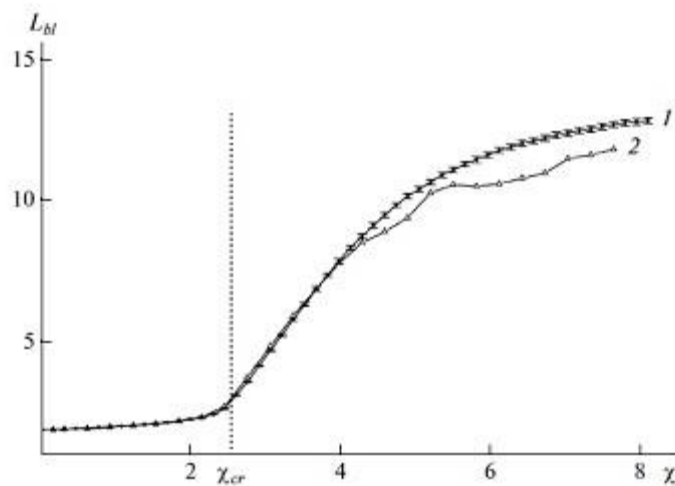


Рис. 52 – Длина блока типа **A** (L_{bl}) от степени несовместимости χ для реакции обратимой поликонденсации (1) и обратимого межцепного обмена (2). Все вероятности реакций одинаковы. Пунктиром указано ориентировочное положение точки перехода $\chi = \chi_{cr}$.

Дополнительно мы в явном виде сопоставили фазовое разделение в расплаве сополимеров с протекающими реакциями межцепного обмена и обратимой сополиконденсации, см. Рис. 52. Из рисунка следует, что зависимости $L_{bl}(\chi)$ для обоих случаев и межцепного обмена и обратимой сополиконденсации очень близки. Это говорит о едином механизме фазового разделения в этих двух существенно различных макромолекулярных системах с протекающей реакцией.

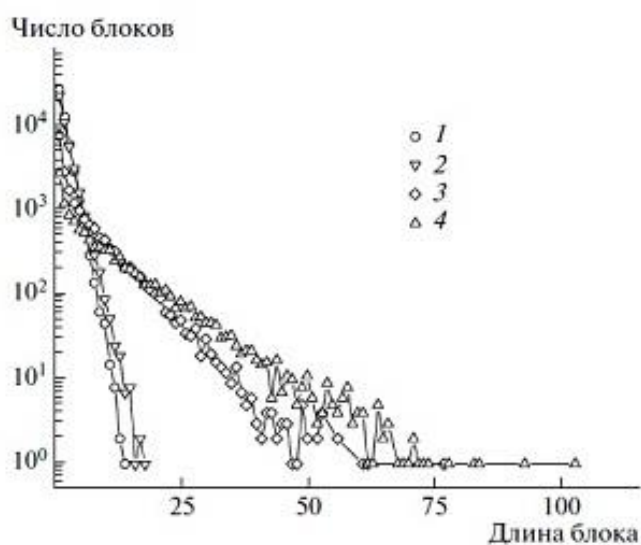


Рис. 53 - Распределение по длинам блоков из А-звеньев при значениях несовместимости $\chi = 0.153$ (1), 1.53 (2), 3.06 (3) и 4.28 (4). Вероятности элементарных реакций межцепного обмена $p_{AA} = p_{BB} = p_{AB} = 0.01$.

Подробной характеристикой итогового стационарного состояния полимерной системы с протекающей реакцией может служить распределение по длине блоков, см. Рис. 53. Для гомогенной системы это распределение близко к экспоненциальному, однако претерпевает заметные изменения при переходе в область макфазного расслоения. В первую очередь изменяется наклон, что отвечает сильному увеличению средней длины блока L_{bl} , и приближение ее к распределению по

длинам цепей. Во-вторых, наблюдаются существенные отклонения от линейности (в логарифмическом масштабе) в области малых длин блоков. Заметный рост доли коротких блоков объясняется тем, что в равновесии они могут находиться не только в «своей» фазе, но и в «чужой», в силу растворимости коротких субцепей при данных несовместимостях в обеих фазах.

Еще более детальную информацию о пространственном строении в нашей системе можно получить, анализируя *локальные* распределения по длинам блоков. На Рис. 54 приведены соответствующие распределения, отвечающие трем характерным стационарным состояниям системы – гомогенному (хорошо совместимая система), вблизи точки перехода и макрофазно расслоенное состояние (несовместимая система).

В первой системе (верхний ряд) распределение блоков по длине примерно одинаково во всех точках системы и, в среднем, соответствует экспоненциальному закону. Вблизи точки перехода (средний ряд) распределение очень негомогенно и нельзя говорить о какой-то определенной функциональной зависимости. Но после точки перехода, в уже фазово разделенной системе (нижний ряд) хорошо видно, что в фазе **В** отсутствуют длинные блоки **А**, кроме самых коротких блоков – из одного или двух звеньев. Все достаточно длинные блоки расположены исключительно в своей фазе, а многие из них на самом деле являются просто целыми цепями гомополимера **А**). Наибольшее разнообразие по длинам блоков встречается на межфазной границе: там расположены блоки всех размеров.

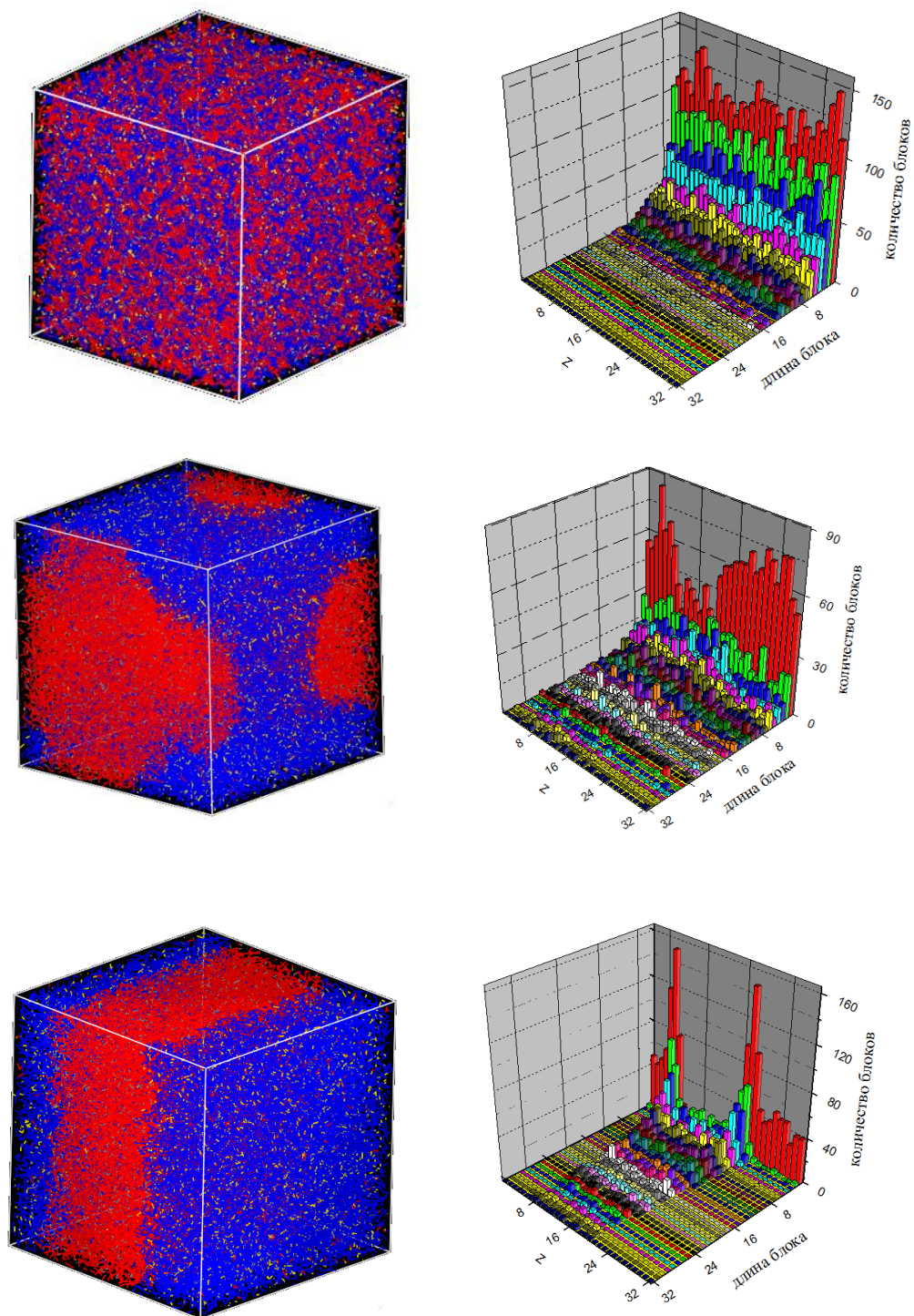


Рис. 54 – Распределение длин блоков в пространстве в (справа) и общее изображение системы при этом (слева). Верхний ряд: $\chi = 0.15$, $p_{AA} = p_{BB} = 0.01$, $p_{AB} = 0.003$; средний ряд: $\chi = 3.9$, $p_{AA} = p_{BB} = p_{AB} = 0.003$; нижний ряд: $\chi = 4.3$, $p_{AA} = p_{BB} = p_{AB} = 0.003$.

2.3.4. Реакция обратимой сополиконденсации.

В этой части приведены основные результаты для реакции обратимой сополиконденсации. При этом, как частично уже показано далее, конечное (стационарное) состояние системы не зависит от типа макромолекулярной реакции, а зависит только от параметров несовместимости между различными мономерными звеньями. Как известно, соотношение между вероятностью разрыва и образования связи в случае хорошо совместимых мономерных звеньев в целом определяет и молекулярно-массовое (ММР) и блочно-массовое распределение (БМР) в любой макромолекулярной системе [83], хорошо описываемое аналитическими зависимостями. Но, как только в системе появляется несовместимость между мономерными звеньями – аналитические зависимости по определению не применимы и как будет вести себя БМР в таком случае было неизвестно.

Далее анализировалось только влияние вероятности создания связи **А-В**. В этой связи все остальные вероятности были зафиксированы на значении 4% и соответствовали средней длины цепи около 18 звеньев. Были рассмотрены три характерных случая: равновероятное образование **А-В** связи (т.е. 4%, такое же, как и для **А-А** и **В-В**), с уменьшенной до 2% вероятностью (preferential attachment) и увеличенной до 6% (no preferential attachment). На Рис. 55 результаты моделирования суммированы в виде зависимости среднего размера блока от параметра несовместимости, а на Рис. 56 изображена соответствующая зависимость для средней длины цепи. Более подробно область вблизи перехода рассмотрена на Рис. 57.

Оказалось, что средняя длина цепи в нашей системе не зависит от параметра несовместимости только для случая равных вероятностей присоединить «свои» и «чужие» звенья. При этом средняя длина блока во всех случаях монотонно растет с ростом несовместимости, из-за образования «сгустков» из частиц одного типа. После произошедшего расслоения средняя длина блока стремится к средней длине всей цепи, так как объем межфазного слоя, а только там могут происходить реакции **A-B** после фазового разделения, пренебрежимо мал по сравнению с общим объемом системы. Все графики средней длины блока от параметра несовместимости имеют примерно одинаковый вид. Молекулярно-массовое распределение при любых несовместимостях в наших экспериментах имело вид экспоненциального распределения типа Флори.



Рис. 55 – Зависимость средней длины блока при обратимой сополиконденсации для трех рассматриваемых случаев.

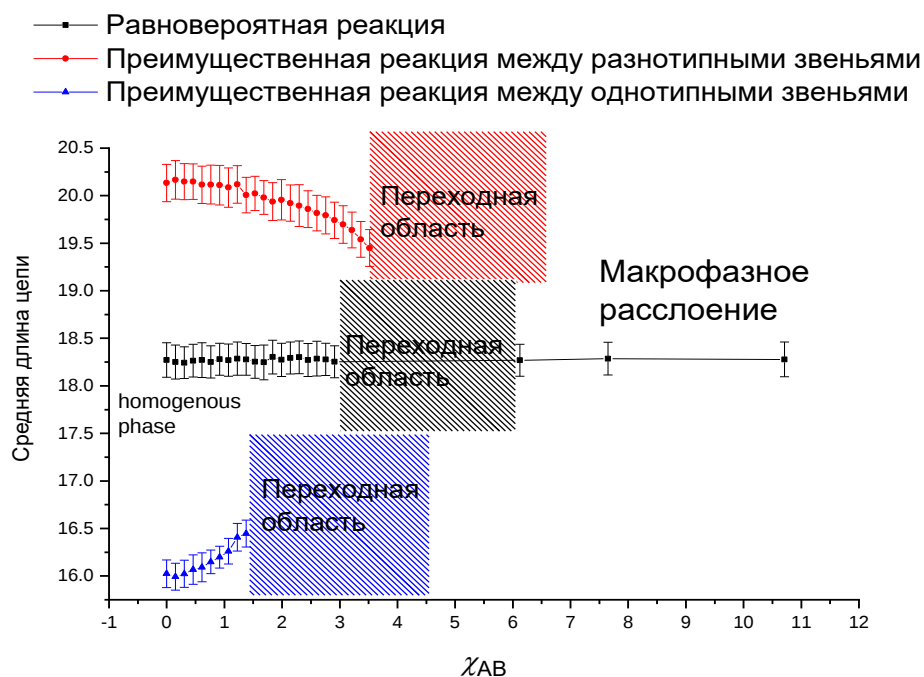


Рис. 56 – Зависимость средней длины цепи при трех рассматриваемых вариантах проведения реакции обратимой поликонденсации.

Как видно из анализа представленных графиков, для случая преимущественного присоединения «чужих» звеньев даже при абсолютно совместимой системе ($\chi = 0$) средняя длина блока всегда меньше, чем в случае равных вероятностей. Кроме того, точка перехода находится при увеличенном значении несовместимости, так как выгодность реакции **A-B** дополнительно «гомогенизирует» систему и уменьшает общие флуктуации плотности. Однако, распределение по длинам цепей и блоков (ММР и БМР) в этом случае также имеет вид экспоненциального распределения типа Флори (графики не приведены).

В случае же преимущественного присоединения «своих» звеньев, расслоение происходит при несовместимостях лишь немного больших значения $\chi = 0.5$. При этом при полностью совместимой системе ($\chi = 0$) средняя длина блока заметно больше таковой без преимуществен-

ного присоединения. Средняя длина цепи в этом случае растет с увеличением параметра несовместимости. Распределение по длинам цепей и блоков в этом случае также имеет вид распределения Флори (графики не приведены).

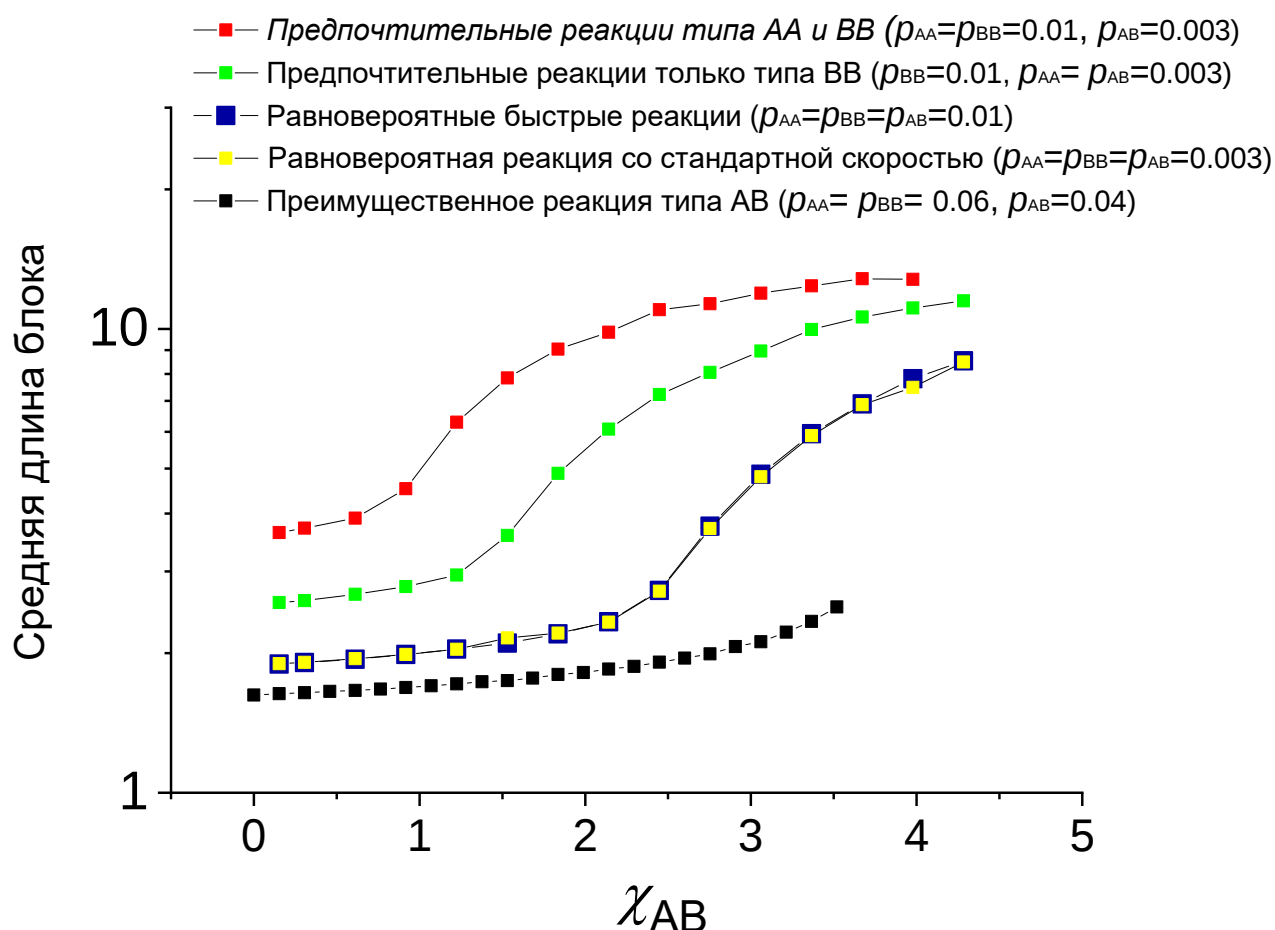


Рис. 57 – Зависимости среднего размера блока в реакции обратимой сополиконденсации для различных наборов перекрестных вероятностей.

Наиболее любопытным представляется нам тот факт, что итоговое динамическое равновесие для обоих типов реакций (межцепного обмена и обратимой поликонденсации) при одинаковых вероятностях

образования перекрестных связей с хорошей точностью совпадают. Это говорит об универсальности полученных нами закономерностей и для других видов реакций, а также, по всей видимости, применимости для таких систем концепции сополимера с размороженной последовательностью. Дополнительно отметим, что одним из возможных объяснений смещения точки спинодали в этой системе относительно точки разделения несвязанных в цепь мономерных звеньев (у которых $\chi = 2.0$) на довольно заметную величину вблизи $\chi = 0.5$, может быть эффект влияния энтропии размещения звеньев вдоль по цепи (так называемая информационная энтропия Шеннона). Более подробно этот вклад рассматривается на примере одиночных цепочек в следующей главе.

2.4. Полимераналогичная реакция.

2.4.1. Описание модели.

В данном разделе была рассмотрена полимер-аналогичная реакция в изначально расслоенной полимерной системе из гомополимеров **A** и **B**. В такой системе имитируется автокаталитическая реакция в которой происходит превращения звеньев **A** $\rightarrow$ **B**. Звенья типа **A** будем называть реагирующими, а звенья типа **B** – катализирующими. Как ранее было показано в работе [84], экспериментальная реализация такой системы существует, например, для реагирующей смеси сополимеров *трет*-бутилакрилат-стирол и акриловая кислота-стирол, где происходит превращение *трет*-бутилакрилата в акриловую кислоту, а звенья стирола просто играют роль

разбавителя, частично улучшающего общую совместимость системы. Чтобы упростить изучение процессов диффузии, будем учитывать воздействие только соседей в пространстве выбранного звена **A** из других полимерных цепочек (так называемый межцепной эффект), пренебрегая влиянием соседних с выбранным звеном внутри одной цепи (справа и слева вдоль по цепи). В гомогенной системе эта реакция быстро приводит к образованию полностью случайного (бернуллиева) **AB**-сополимера. Исключим также из рассмотрения полидисперсность по длинам цепей, чье влияние отдельно обсуждается в работе [85]. Из-за имевшихся ограничений на доступную вычислительную мощность в данной работе также не ставится вопрос о прямом сопоставлении с аналитическими приближениями, поскольку последние относятся к пространственно-временным масштабам, заметно превышающим характерные размер и время диффузионной релаксации отдельной макромолекулы.

После заданного количества τ конформационных шагов Монте Карло, проводили шаг, имитирующий полимераналогичную реакцию (см Рис. 58). Схема этого шага была следующей:

- 1) случайным образом выбиралось какое-либо одно звено типа **B** (катализирующее);
- 2) проверялось, имеются ли в единичной окрестности этого звена звенья типа **A**, одновременно не являющиеся соседями по цепи выбранного звена;
- 3) Среди всех таких звеньев случайным образом выбиралось одно звено, и его тип изменялся на **B**.

Таким образом за один шаг в пространстве последовательности перебирались все звенья типа **B**. Значения параметра τ варьировались в

диапазоне 10^2 – 10^6 , что соответствует пределам как быстрой химической реакции, так и медленной.

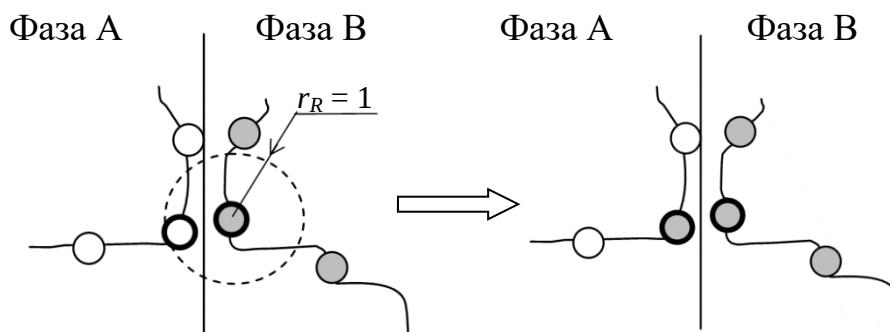


Рис. 58 – Общая схема полимераналогичной реакции на межфазной поверхности (r_R – радиус реакции).

Моделирование велось при параметрах взаимодействия $E_{AA} = E_{BB} = E_{AB}$, что соответствует приближению хорошей совместимости полимеров А и В, т.е. $\chi = 0$. Мы полагали также, что система симметрична по длинам цепей ($N_A = N_B = N = 16$) и $T = 1$.

По ходу моделирования из координат (x, y, z) и сорта (**А** или **В**) мономерного звена и их связности в цепь, рассчитывались пространственные распределения блоков из **А** и **В** звеньев, а также усредненные характеристики распределения цепей по составу и блочности.

2.4.2. Результаты и обсуждения.

На Рис. 59 представлены зависимости текущей плотности звеньев типа **А** и звеньев, которые исходно были звеньями типа **А**. Первая зависимость показывает положение фронта химической реакции, а вторая – диффузионный фронт смешения. Зависимости $n_A(z)$ и $n_{react}(z)$ по-

строены для различных скоростей реакции, путем задания существенно различных значений параметра τ , задающего соотношение диффузии и реакции в системе. В таком случае одинаковая конверсия, составляющая в рассмотренных системах около 90%, достигается за различное время t_{MC} .

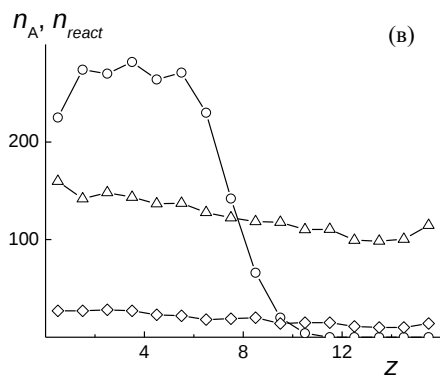
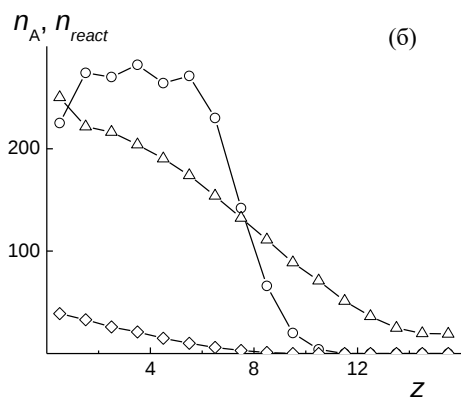
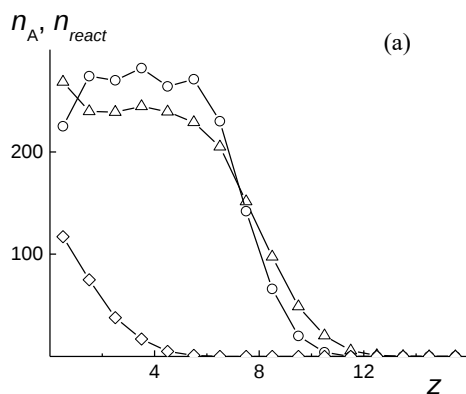


Рис. 59 - Зависимости n_{react} (треугольники) и n_A (ромбы) z при $\tau = 10^2$, $t_{MC} = 8.7 \times 10^3$ (а), $\tau = 10^4$, $t_{MC} = 9.8 \times 10^4$ (б) и $\tau = 10^6$, $t_{MC} = 5.2 \times 10^5$ (в). Конверсия $\approx 90\%$. Кругами показан исходный профиль $n_{react} = n_A$.

В случаях, изображенных на Рис. 59б и Рис. 59в, химическое превращение цепей и их диффузионное перемешивание протекают одновременно. Для быстрой реакции на Рис. 59а профиль n_{react} мало отличается от исходного: взаимодиффузия цепей за почти все время реакции практически незаметна. В последнем случае реакция распространяется в толщу слоя полимера сорта **A** только за счет контактов между звеньями **A** и **B** цепей, участвующих в реакции. Поскольку типичное расстояние между соседними в пространстве звеньями равно 1.0, т.е. как раз расстоянию, соответствующему радиусу реакции звена **A** при его контакте со звеном **B**, реакция будет протекать до высоких конверсий и в системе обездвиженных цепей, такой механизм называется механизмом «химической эстафеты».

На следующих Рис. 60 и Рис. 61 показаны характеристики реагирующих цепей – средний состав цепи $p_{1A}(z)$ и так называемая дисперсия по составу цепи $\sigma^2(z) = p_{1A}^2(z) - p_{1A}(z)$, где $p_{1A}(z)$ и $p_{1A}^2(z)$ найдены усреднением доли звеньев **A** по тем цепям, которые исходно состояли из звеньев **A** в данном пространственном интервале. Отметим, что указанные величины зависят от механизма усреднения. Во-первых, можно по-разному выбрать цепи и блоки, входящие в заданный интервал по z , поскольку шаг по этой координате (в нашем случае единица) меньше среднеквадратичного размера цепи, равного 4.0. Первый вариант – учитывать цепь если внутри интервала $[z - 0.5, z + 0.5]$ попадет хотя бы одно звено (любое) звено цепи, второй вариант – приписывать цепи конкретному слою по положению их центра масс.

Наши расчеты продемонстрировали, что при любом из этих способов никаких качественных различий в $p_{1A}(z)$ не возникает, а небольшие количественные расхождения заметны только на начальной стадии реакции, и только в области, исходно занимаемой полимером **В**. Из Рис. 60 также следует, что пренебрежимо малы и различия между $p_{1A}(z)$ и составом смеси $p_A(z) = n_A(z)/n_{react}(z)$.

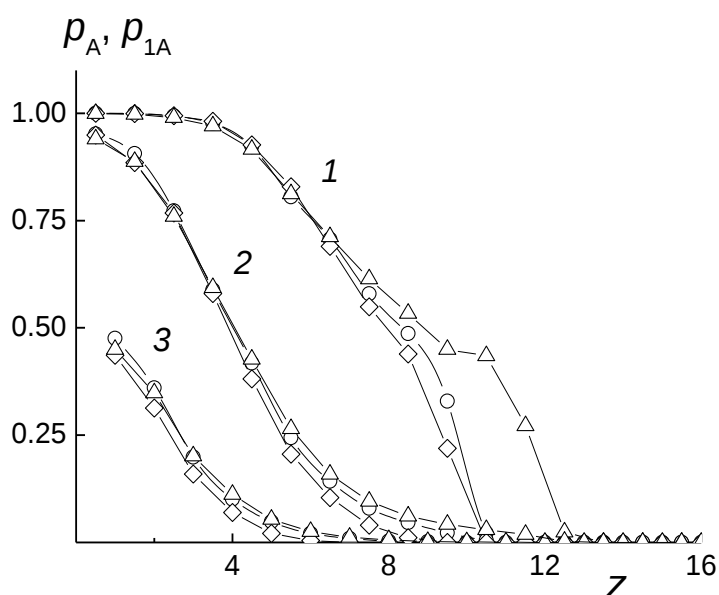


Рис. 60 - Локальный состав $p_A(z) = n_A(z)/n_{react}(z)$ (ромбы) и средний состав $p_{1A}(z)$, посчитанный через центр масс (кружки) или любое звено (треугольники)). Графики построены для $\tau = 10^2$ и для моментов $t_{MC} \times 10^{-3} = 2.6$ (1), 5.6 (2) и 8.7 (3).

Временная зависимость дисперсии по составу также очень слабо зависит от способа ее усреднения. При этом оказалось, что непосредственно вблизи фронта реакции даже спустя небольшое время после ее запуска дисперсия $\sigma^2(z)$ существенно превосходит бернуллиевскую дисперсию $\sigma_{Берн}^2(z) = p_{1A}(z)(1 - p_{1A}(z))/N$, т.е. статистического сополи-

мера с аналогичным значением среднего состава цепи $p_{1A}(z)$ (ср. Рис. 61а и Рис. 61б). Отметим, что в силу полностью случайного алгоритма поиска реакционного звена никаких корреляций между типами соседних вдоль по цепи звеньев не возникает. В то же время, разные участки какой-то конкретной цепи могут находиться в областях, характеризующихся несколько различным средним составом $p_A(z)$, и поэтому образующийся в ходе реакции сополимер **АВ**, вообще говоря, не является бернуллиевым. Дополнительным фактором, обуславливающим рост дисперсии реагирующих цепей по составу, является их диффузионное перемешивание, в результате которого состав цепей, находящихся в одном и том же слое (имеющих одну и ту же координату z), может заметно отличаться.

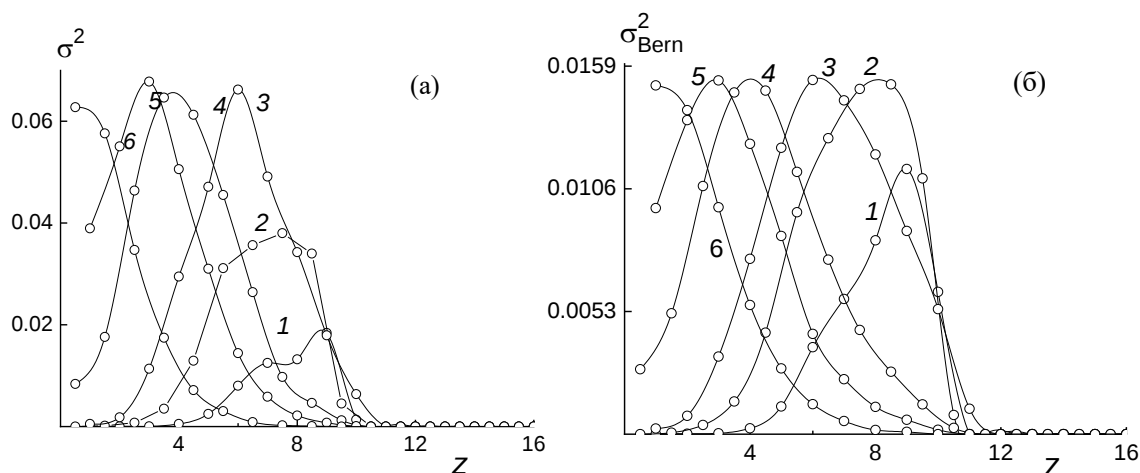


Рис. 61 - Дисперсия цепей по составу $\sigma^2(z)$ (усреднение по цепям, у которых центр масс находится в $[z - 0.5, z + 0.5]$) (а) и дисперсия статистического сополимера такого же среднего состава $\sigma_{\text{Берн}}^2(z)$ (б). Профили построены для моментов времени $t_{\text{MC}} \times 10^{-3} = 1.5$ (1), 2.6 (2), 4.1 (3), 5.6 (4), 7.2 (5) и 8.7 (6).

Наблюдаемое на графиках «уширение» дисперсии продуктов реакции на качественном уровне согласуется с теоретическими предсказаниями из работы [86]. На Рис. 62 представлены результаты аналитических расчетов при $\chi = 0$ и $N = 16$ локального состава смеси p и дисперсии по составу σ^2 от безразмерной координаты $z/(12R_0)$ для нескольких значений времени t/τ_0 . Здесь R_0 и τ_0 – среднеквадратичный радиус цепи и время диффузии ее центра масс на расстояние R_0 , соответственно.

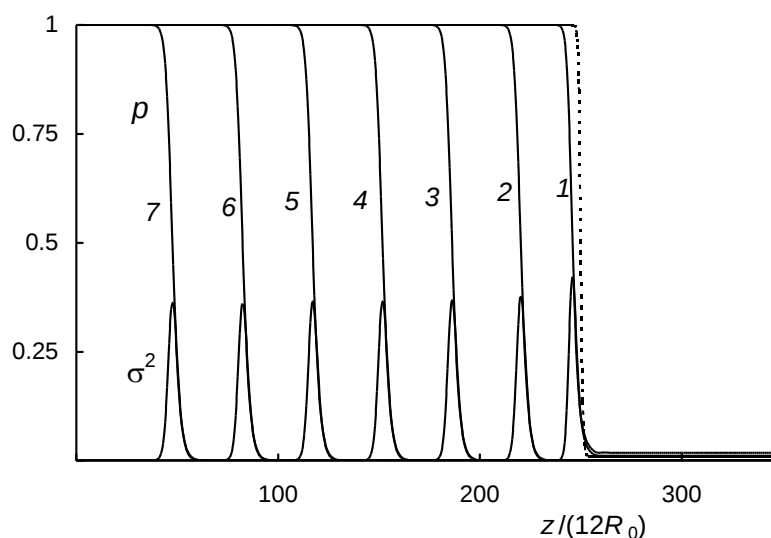


Рис. 62 - Локальный состав смеси $p(z)$ и дисперсия по составу $\sigma^2(z) \cdot 10$ – аналитический расчет при $\chi = 0$, $\gamma\tau_0 = 0.01$. Профили построены для моментов времени $(t/\tau_0) \times 10^{-3} = 0.4$ (1), 2 (2), 4 (3), 6 (4), 8 (5), 10 (6) и 12 (7). Стартовый профиль между мономерами **A** и **B** показан пунктиром.

Анализ аналитической модели (диффузионно-реакционных уравнений) из работ [87] и [88] приводит к выводу, что движение профиля реакции происходит по типу автоволнового (начиная с некоторого

момента времени) и может быть описывана в виде решения уравнения Фишера [88]. При этом мы предполагаем, что скорость профиля $c_0 = 2(D_A\gamma)^{1/2}$ и его ширина $L_0 = 4c_0/\gamma = 8(D_A/\gamma)^{1/2}$ будут оставаться постоянными. Как показали наши расчеты, возникновение автоволнового режима ожидается при любом χ , а профиль дисперсии $\sigma^2(z)$ всегда движется с той же скоростью, что и $p_A(z)$. Однако, к нашему удивлению, стационарная абсолютная величина дисперсии оказывается в несколько раз большей, чем для соответствующего статистического (т.е. бернуллиева с таким же средним составом) сополимера. И эта разница растет с ростом длины цепи N , поскольку $\sigma_{\text{Берн}}^2 \propto N^{-1}$, а $\sigma^2 \propto N^0$ [86].

Отметим также, что аналитические оценки приводят приблизительно к вдвое меньшим абсолютным значениям дисперсии, чем прямое численное моделирование, при аналогичных параметрах. Истинная причина этого расхождения нам пока не известна. Вероятно, оно может быть вызвано разницей между структурой конформаций в расплаве достаточно коротких цепей, по сравнению с гауссовой статистикой бесконечно длинных цепей в аналитическом приближении. Кроме того, в аналитической теории пренебрегается изменением состава смеси на масштабе одной цепи, вследствие чего рост композиционной неоднородности идет только за счет взаимодиффузии цепей разного состава, тогда как при моделировании неоднородность цепей по составу автоматически учтена в самой модели.

Распределения по длинам блока из мономеров типа **A** в реагирующих цепях представлены на Рис. 63 и Рис. 64. Хотя взаимодиффузия цепей сополимера и цепей гомополимера из мономеров типа **B** при $\tau = 10^2$ происходит очень медленно, средняя длина блока L_A быстро падает, причем в начальные моменты времени практически равномерно по

всему слою. Первый график (кривая 2) соответствует времени $t_{MC} = 10^3$, то есть всего лишь десяти шагам реакции. За это время за счет химической эстафеты влияние реакции уже может распространиться на весь слой исходного полимера **A**. При этом ширина области, где $L_A(z) = \text{const}$, примерно соответствует ширине области, в которой $p_A(z) \approx p_{1A}(z) \approx 1$. Мы предполагаем, что в данном случае реализуется сценарий, при котором превращенные звенья образуют тонкие нити-прожилки, быстро проходящие через весь слой исходной смеси, а более заметный фронт реакции (профиль $n_A(z)$) движется вглубь слоя несколько позже и намного более медленно.

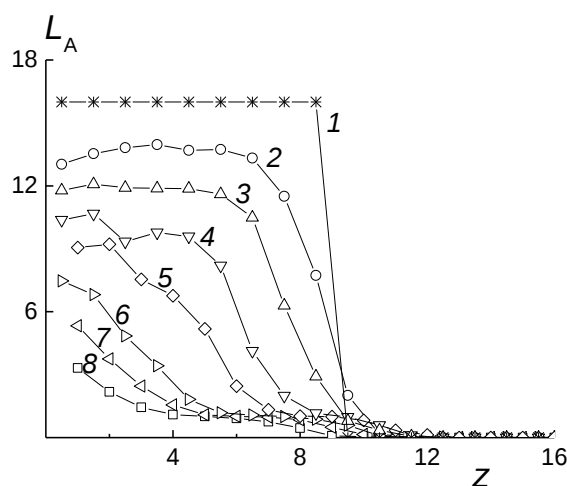


Рис. 63 - Длина блока из **A**-звеньев $L_A(z)$. Профили построены при скорости $\tau = 10^2$ для времени $t_{MC} \times 10^{-3} = 0$ (1), 1.0 (2), 1.5 (3), 2.6 (4), 4.1 (5), 5.6 (6), 7.2 (7) и 8.7 (8)

Дисперсия σ_A^2 распределения по длинам блока из **A**-мономера (см. Рис. 64) опытно существенно отличается от бернуллиева сополимера (с соответствующим средним составом). Рассмотрим небольшие численные оценки. При $p_{1A} < 1 - 1/N$ можно записать $\sigma_{A \text{ Берн}}^2 = p_{1A}/(1 - p_{1A})^2 + O(1/N)$. Рассмотрим значение $p_{1A} = 0.5$, которое дости-

гаются в точках $z \approx 9$ при $t_{MC} = 2.6 \times 10^3$, $z \approx 4$ при $t_{MC} = 5.6 \times 10^3$ и $z \approx 1$ при $t_{MC} = 8.7 \times 10^3$. В этих точках σ_A^2 принимает значение $\approx 1, 12$ и 7 соответственно (см. кривые 4, 6 и 8), в то время как $\sigma_{A_{\text{Берн}}}^2 \approx 2$. Пусть теперь $p_{1A} = 0.75$, что соответствует $z \approx 6.5$ при $t_{MC} = 2.6 \times 10^3$ и $z \approx 2.5$ при $t_{MC} = 5.6 \times 10^3$. В обеих точках $\sigma_A^2 \approx 30$ (кривые 4, 6 на 4.76), а $\sigma_{A_{\text{Берн}}}^2 \approx 12$. Наш анализ показывает, что в большинстве случаев σ_A^2 заметно больше $\sigma_{A_{\text{Берн}}}^2$, то есть распределение блоков **A** по длине также сильно уширяется в ходе распространения реакции вглубь слоя.

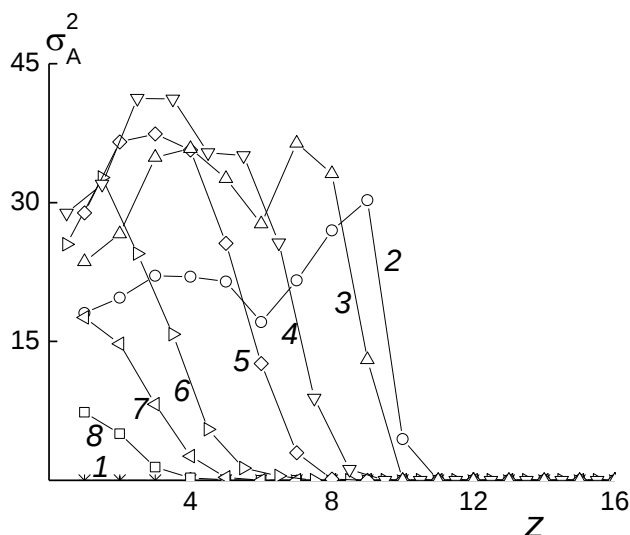


Рис. 64 - Дисперсия распределения по длине блоков из **A**-мономеров σ_A^2 . $\tau = 10^2$, моменты времени соответствуют предыдущему рисунку.

Таким образом мы детально рассмотрели характеристики реагирующей полимерной системы с реакцией типа полимер-аналогичные превращения, а также смогли сопоставить вклад реакции и диффузии в динамику процесса. Отметим, что такой анализ практически нереализуем для экспериментального изучения [89], и только компьютерное

моделирование может помочь составить полную картину происходящего.

2.5. Влияние структурированной подложки.

Отдельно следует упомянуть о наших попытках создать упорядоченную морфологию (т.е. некоторые структуры с дальним порядком – микрофазное расслоение) непосредственно в ходе реакции сополимеризации. В этом случае статистический процесс роста полимерных цепей приводил бы к спонтанной самоорганизации и, фактически, переходу в состояние свойственное только регулярным, а не случайным сополимерам. В целом мы исследовали как реакции радикальной полимеризации, так и поликонденсации (англ. «step-growth polymerization»), а также полимеризацию вблизи подложек со специальным узором. Мы надеялись, что структурированная подложка задаст в системе растущих блок-сополимеров характерный масштаб неоднородностей и, в дальнейшем, этот масштаб распространится на весь объем системы. В данном разделе изучен вопрос самоорганизации в тонких пленках, исходно представляющих собой гомогенную смесь реагирующих мономеров.

2.5.1. Описание условий моделирования.

Исходно гомогенная смесь мономеров типа **A** и **B** располагалась между двумя плоскостями с узором на них в виде полос одинаковой ширины (см. Рис. 65). Щель из двух подложек применялась чтобы избежать дополнительных артефактов, связанных с контактом со сво-

бодной поверхностью, или гомогенной подложкой, что могло бы привести к усложнению получаемых морфологий и его анализу. Полосы одного сорта имели сродство к частицам типа **A**, а другого сорта - к частицам типа **B**.

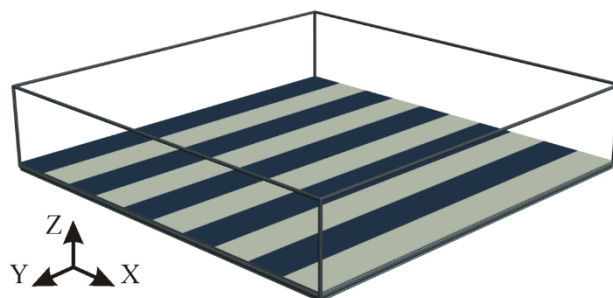


Рис. 65 – Схема ячейки моделирования и узора подложки. Верхняя подложка не показана для удобства.

Все мономеры имели функциональность равную 2 и могли реагировать по механизму необратимой поликонденсации с вероятностью p , вне зависимости от их типов. Были исследованы три разных вероятности образования связей: 0.01 (далее «медленная реакция»), 0.03 (далее «средняя реакция»), и 0.09 («быстрая реакция»). Параметры взаимодействия между однотипными частицами задавались в виде $a_{AA} = a_{BB} = 25$, а взаимодействие между разнотипными a_{AB} варьировалось от 25 до 54. Численная плотность во всех экспериментах была равна 3.0, шаг интегрирования равен 0.04, длина связи r_0 (формула (i.10)) равна 0.0, жесткости связи K - 4.0.

Размер ячейки моделирования, как правило, задавался $55.5 \times 55.5 \times 10$ (XYZ), так что вся ячейка содержала около 92 тыс. частиц. Период узора подложки был равен 11.1, т.е. ровно по 5 полос

каждого типа на плоскости. По планарным направлениям X и Y использовались периодические граничные условия, по оси поперек подложки (Z) использовались условия в виде отражающих стенок. Время моделирования всегда составляло 20 млн. шагов, что более чем достаточно для того, чтобы в системе конверсия была больше 0.999, а средняя длина цепей в этом случае превышала 1000 мономерных звеньев.

2.5.2. Условия для повторения узора подложки в объеме слоя.

Для различных значений параметра χ мы наблюдали 3 возможных состояния (см также Рис. 66):

(а): Гомогенное состояние (Рис. 66а и г). В этом состоянии параметр χ недостаточен для того, чтобы произошло расслоение. Все блоки при этом короткие. Это состояние характеризуется близким к равномерному профилю плотности.

(б): Ламелярная фаза (Рис. 66б и д). При некотором значении параметра χ длина блока и соответствующей ей период ламелей в объеме точно соответствовал периоду узора на подложке. В итоге это приводит к образованию во всей ячейке морфологии с дальним порядком. Период ламелл 11.1 соответствует средней длине блока $n^*=8$ (см предыдущий раздел). Данное состояние характеризуется профилем с ярко выраженной периодичностью: плотность частиц типа **A** резко меняется от 0 до максимальной 3.0.

(в): Макрофазное расслоение (Рис. 66в и е), или близкое к нему. Эти состояния наблюдались при больших значениях параметрах χ . На профилях плотности в этом случае не видно чистых фаз.

При этом ламелярные структуры с дальним порядком были получены только в случае средней и быстрой реакции. Также отметим, что в некоторых случаях даже структуры с дальним порядком могут иметь дефекты, такие как отдельные мостики между двумя соседними ламелями (Рис. 67).

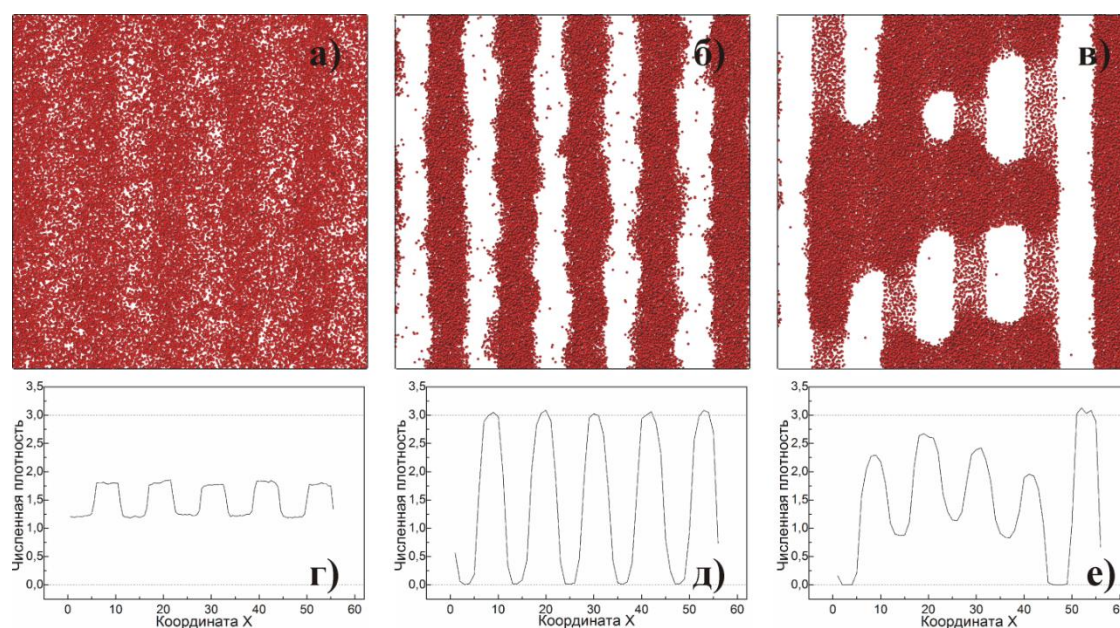


Рис. 66 – Изображение ячейки моделирования (вид сверху) и соответствующие профили плотности: (а и г) гомогенное состояние, $\chi=1.53$; (б и д) система с дальним порядком $\chi=7.77$; (в и е) макрофазное расслоение.

Рис. 67б демонстрирует расположение коротких (длиной не более 4 звеньев) блоков в ячейке с дефектами. Такие короткие блоки расположены преимущественно на поверхности раздела фаз. При этом концентрация коротких блоков рядом с дефектами поверхности локально несколько выше, чем на ровной поверхности. По всей видимости, избыток этих блоков, аналогично избытку ПАВ, способствует искривлению ровной поверхности ламелей. Более длинные блоки (более 60 зве-

ньев), наоборот преимущественно находятся в объеме фаз. Именно эти блоки, вероятно, и являются основной причиной формирования дефектов типа «перемычка»: равновесный размер гауссова клубка таких блоков заметно превышает ширину ламелей, и это приводит к дополнительному энтропийному давлению, и, в итоге, к небольшому утолщению ламелей. Некоторое количество соседствующих длинных блоков рано или поздно приводит к возникновению «перемычки» между ламелями (Рис. 67, пунктирная линия). Такие перемычки практически не изменяются со временем. При этом короткие блоки обладают довольно большой подвижностью, и поэтому небольшие искажения поверхности ламелей могут изменяться со временем.

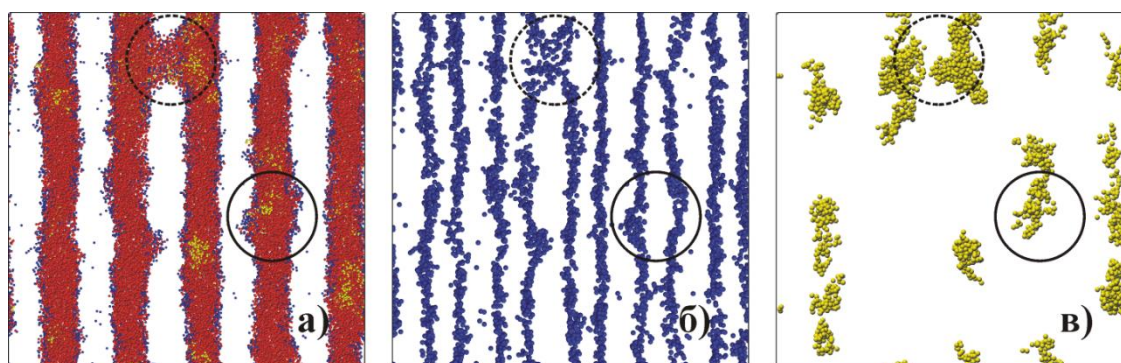


Рис. 67 - Положение блоков разной длины в дефектах ламелярной структуры: а) все частицы типа А; б) только короткие блоки типа А (длиной 1-4 звена); в) только длинные блоки типа А (длиной более 60 звеньев).

На Рис. 68 представлены характерные блочно-массовые распределения для всех рассмотренных состояний системы. Эти данные показывают, что для гомогенного состояния БМР имеет экспоненциальное распределение (распределение Флори). Средняя длина блока при этом $n < n^*$. Для системы, имеющей тенденцию к макрофазному рассло-

нию, на БМР можно выделить 2 характерных масштаба: большое количество коротких блоков, а также «тяжелый хвост» из намного более длинных блоков. Средняя длина блока в этом $n > n^*$. Ранее в этой главе уже было показано, что такое БМР характерно именно для макрофазно расслоенных систем с размороженной последовательностью. Ламеллярные структуры характеризуются некоторым промежуточным БМР, близким к распределению Флори. Однако количество коротких блоков все равно несколько выше, чем в идеальном распределении. Средняя длина блока в этом случае $n = n^*$.

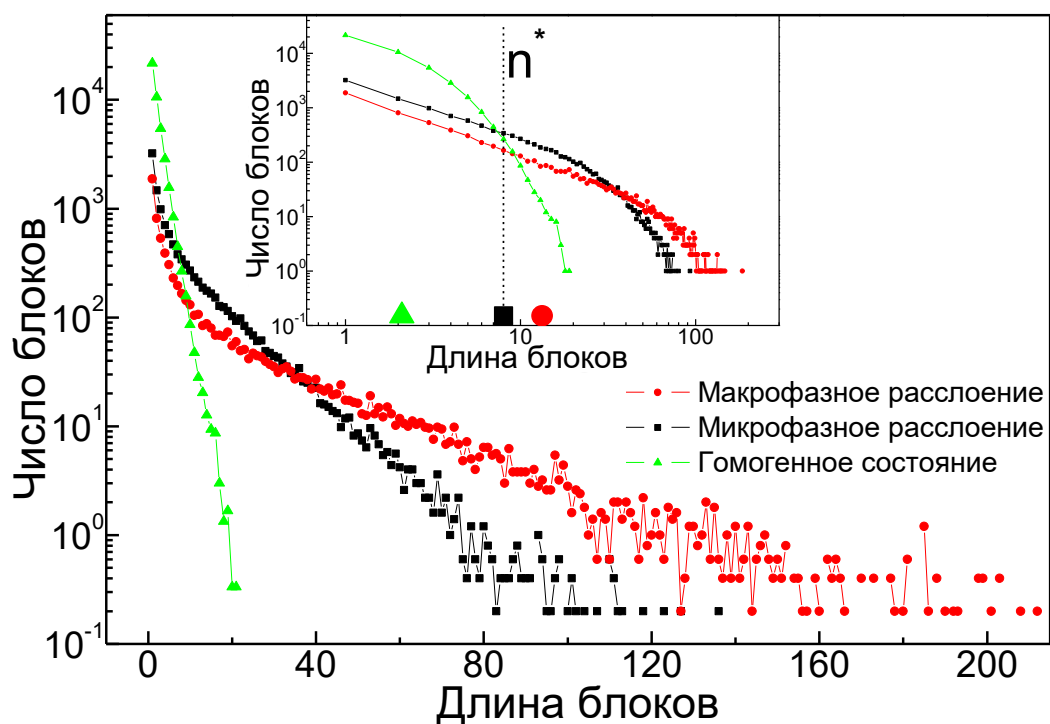


Рис. 68- Характерные блочно-массовые распределения всех наблюдающихся состояний системы. Все данные были усреднены по 6 независимым запускам, маркеры около оси X на врезке указывают на соответствующую среднюю длину блока.

На врезке Рис. 68 представлены эти же зависимости в двойном логарифмическом масштабе. Для микрофазно и макрофазно расслоенных систем хорошо видно линейный участок в области коротких блоков. Он соответствует степенной зависимости с показателем $\alpha \approx -1.1$. Такое поведение можно объяснить большим количеством коротких блоков, образованных на поверхности раздела фаз преимущественно на ранних этапах реакции.

2.5.3. Влияние скорости реакции.

Структура блочно-массового распределения в целом не изменялась при варьировании скорости реакции и зависела только от того состояния, в котором она находилась. На Рис. 69 изображена зависимость средней длины блока в реагирующей системе от параметра несовместимости χ для трех разных скоростей реакции. Штриховкой обозначена область параметров, в которой преимущественно наблюдалось состояние бездефектных ламелл. Эта область как раз соответствует средней длине блока вблизи $n = 8$ звеньев.

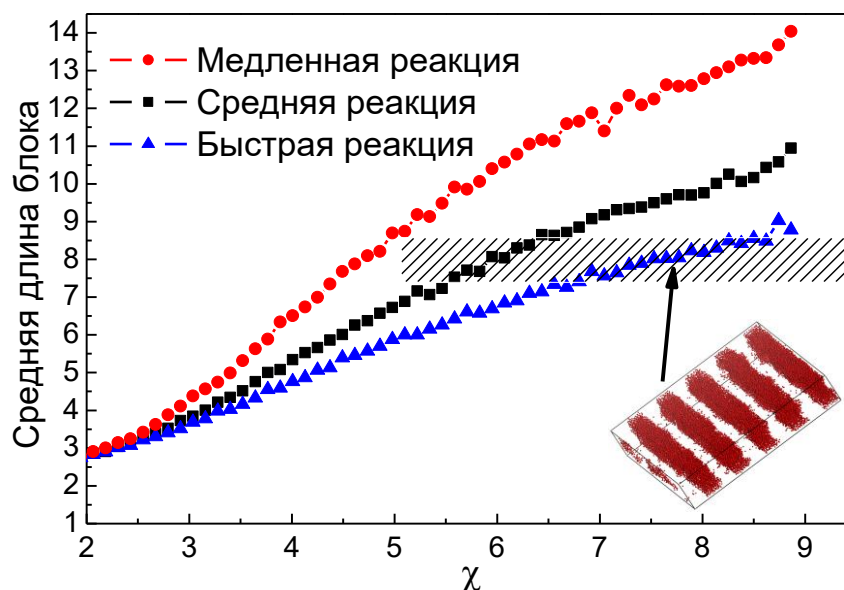


Рис. 69 - Зависимость $n(\chi)$ для трех рассматриваемых скорости реакции.

Как было показано ранее, именно статистические сополимеры со средней длиной блока $n = 8$ при высоких χ формируют ламелярную структуру с периодом $D = 11$, что хорошо совпадает с периодом узора на подложке 11.1. Более того, в Главе 1 показано, что размер ламелл для статистических сополимеров практически не зависит от χ . Все это однозначно говорит о том, что для устойчивого воспроизведения в объеме слоя структуры с периодом 11.1 растущий сополимер должен иметь как раз среднюю длину блока около 8, причем в некотором диапазоне значений параметра χ .

Рис. 69 демонстрирует также, что область параметра χ , в которой можно наблюдать минимальное количество дефектов ("окно стабильности"), по мере увеличения скорости реакции заметно сдвигается в область больших значений χ , а также расширяется. Увеличение значений χ может быть объяснено протеканием на фоне фазового разделения еще и необратимой случайной поликонденсации. При высоких

скоростях в системе всегда присутствует большое количество коротких блоков, сформированных на ранних этапах реакции, когда в системе еще просто нет больших агрегатов. Следовательно, для достижения желаемой для расслоения средней длины блока в системе необходимо увеличить скорость расслоения, что можно достичь как раз увеличением χ . При маленьких же скоростях реакции даже небольших значений параметра χ выше критической точки оказывается уже достаточно для формирования в возникающих сгустках достаточно длинных блоков и быстрого достижения средней длины блока около 8.0. Однако, одного этого оказывается недостаточно для формирования структуры с дальним порядком, поскольку статистическим мультблоксополимерам требуется довольно большие значения χ для перехода в микрофазное расслоение. В результате даже в присутствии упорядочивающей подложки в системе не наблюдалось структур с дальним порядком при маленьких скоростях реакции - несовместимость оказывалась недостаточно велика в области желаемых длин блока.

Кроме того, мы обнаружили, что в случае недостаточно быстрой реакции большая часть связей образуется только на поздних этапах сегрегации, когда в системе уже сформировались несколько крупных агрегаты. А это, в свою очередь, означает образование большого количества слишком длинных блоков внутри этих крупных агрегатов и, и слишком коротких блоков на межфазной поверхности. Все это не позволяет сформироваться нужному порядку при медленных реакциях: много коротких блоков и наличие нескольких, но очень длинных блоков, как указывалось ранее, приводит к образованию дефектов.

Для количественного описания качества восстановления узора подложки в объеме пленки была рассчитана величина двумерного

структурного фактора Q , позволяющая найти строгое соответствие структуры объема и узора на подложке. Зависимости Q при разных скоростях реакции и разных несовместимостях приведены на Рис. 70.

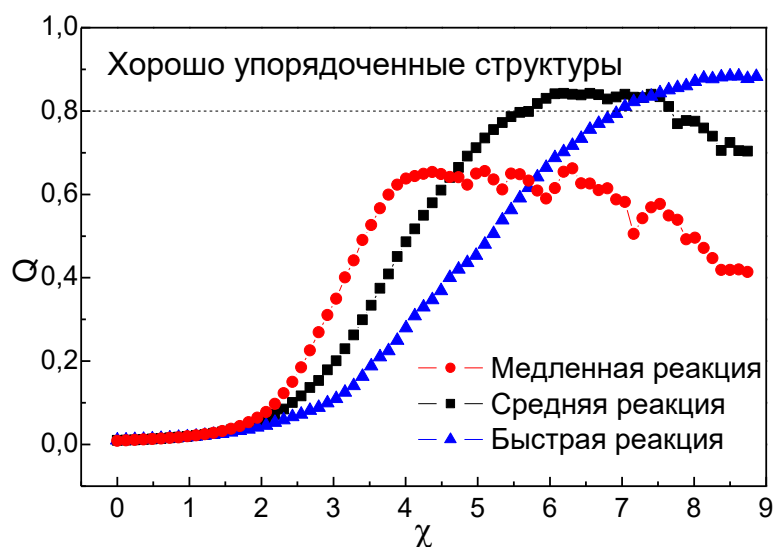


Рис. 70 - Зависимость критерия воспроизведения узора Q при разных скоростях реакции. Системы с $Q > 0.8$ считались далее хорошо упорядоченными.

Рисунок наглядно и количественно подтверждают ранее сформулированные выводы: значения χ , при которых $Q > 0.8$, примерно соответствуют "окну стабильности" на предыдущем рисунке: там средняя длина блока находится вблизи $n^* = 8$. Кроме того, Рис. 70 явно показывает, что быстрые реакции улучшают качество воспроизведения узора.

2.5.4. Влияние толщины зазора между подложками и масштабируемость.

Для проверки обоснованности сделанных выше выводов мы провели ряд дополнительных исследований с несколькими разными толщинами пленки и размерами систем. В первую очередь мы исследовали вопрос влияния толщины зазора между поверхностями на воспроизводимость узора. Были взяты системы в 2 раза толще и в 2 раза тоньше исследованных ранее, т.е. размером зазора 5 и 20 единиц DPD. Все остальные характеристики и размеры оставались прежними. Исследование проводилось при $\chi = 7.65$ и быстрой реакции, что соответствует самому центру ранее описанного "окна стабильности". На Рис. 71 показаны результаты моделирования в виде изображений ячейки и соответствующих профилей плотности.

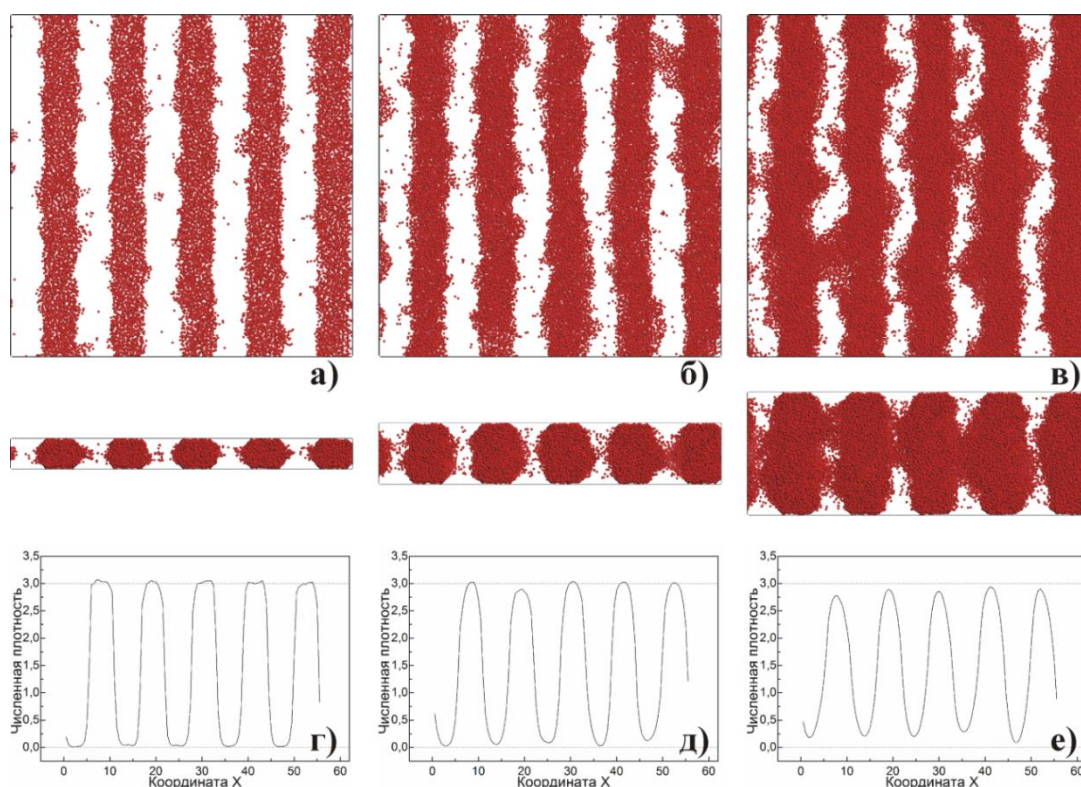


Рис. 71 – Изображения ячейки моделирования и соответствующие профили плотности при различных размерах зазора: вид сверху (верх-

ний ряд) и сбоку (средний ряд) (а-в); профили плотности (г-е) при толщинах 5, 10, 20, соответственно.

Как и следовало ожидать, воспроизводимость узора растет при уменьшении размера зазора. Этот вывод следует из анализа графиков профилей плотности: для зазора толщиной 5 профиль плотности имеет ярко выраженную периодичность с резкими границами и областями чистой фазы. При увеличении зазора до 10 профиль плотности заметно размывается, в основном из-за кривизны поверхностей раздела фаз, однако на графике все еще видны области чистых фаз. Дальнейшее увеличение зазора приводит к образованию сильно искривленных и дефектных ламелей; на профиле плотности практически нет областей чистых фаз. Блочно-массовые распределения для двух новых систем не изменились и полностью аналогичны представленным на Рис. 68. Можно обнаружить лишь незначительное уменьшение средней длины блока с ростом зазора. Мы предполагаем, что это вызвано большим «удобством» размещать длинные блоки в направлении поперек плоскости подложки для более толстых пленок.

Далее мы исследовали устойчивость ламеллярных структур при увеличении размера ячейки в латеральном направлении, т.е. площади пленки. После увеличения размеров пленки вчетверо, до 111x111 и при тех же параметрах, что и ранее, была получена структура на Рис. 72б.

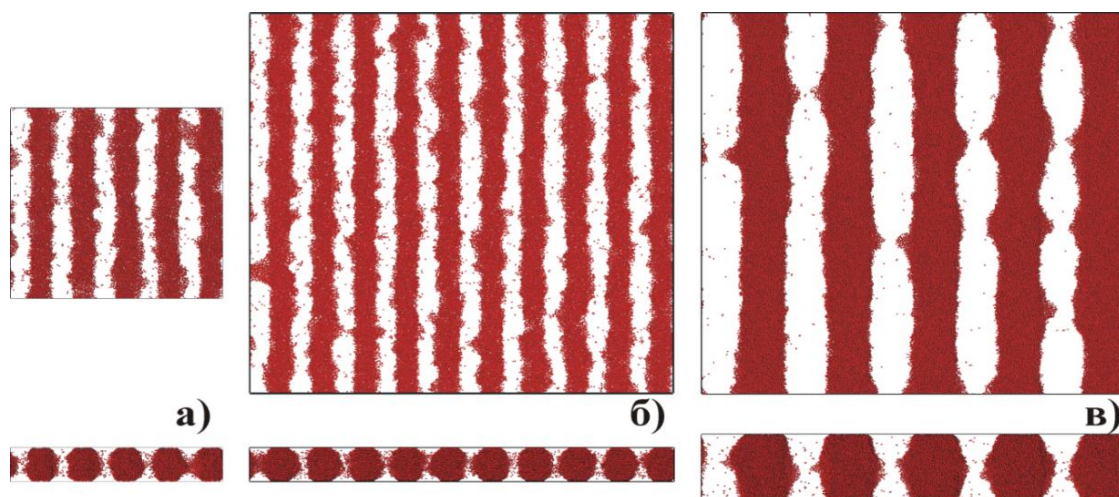


Рис. 72 – Изображения ячейки моделирования при различных площадях пленки и периодах узора. а) $55.5 \times 55.5 \times 10$, период узора 11.1, $\chi = 7.65$ (добавлено для сравнения); б) $111 \times 111 \times 10$, период узора 11.1, $\chi = 7.65$; в) $111 \times 111 \times 20$, период узора 22.2, $\chi = 13.26$ и медленная реакция.

Отдельно нами был исследован вопрос о воспроизводимости узора при изменении его периода. Для этого все размеры в системе были удвоены, то есть размер ячейки моделирования стал равен $111 \times 111 \times 20$ (всего 739260 частиц), а период узора - 22.2. Очевидно, что для воспроизведения такого узора потребуется бóльшая средняя длина блока. Чтобы получить бóльшие длины блока необходимо увеличить параметр несовместимости χ и/или уменьшить скорость реакции. Также отметим, что более длинным блокам требуются меньшие параметры χ для расслоения и формирования агрегатов, поэтому "окно стабильности" для таких систем должно сместиться в сторону меньших χ . В итоге мы выбрали скорость реакции равной 0.01 (ранее для стандартного периода узора при такой скорости вообще не наблюдалось структур с дальним порядком). Были исследованы разные значения χ в диапазоне от 0 до 15.3. Обнаружилось, что требуемая для воспроизведения такого узора в толще слоя средняя длина блоков находится вблизи значения

17, а соответствующее этому значение χ составляет около 13 (Рис. 72в). Такие значения χ , по всей вероятности, указывают на возможность еще больше снизить скорость реакции. Однако подробное исследование подобных систем затруднено из-за больших размеров ячейки моделирования и большого количества частиц.

Таким образом, этом разделе нами рассмотрен вопрос воспроизводимости узора на подложке при протекании реакции сополиконденсации. Узор в виде полос одинаковой ширины был использован с обеих сторон полимерной пленки. Эквимольная смесь мономеров типов **A** и **B** исходно находилась в гомогенном состоянии. Показано, что в таких системах по ходу реакции возможно упорядочение с дальним порядком. Наличие двух параллельных процессов, необратимой поликонденсации и фазового разделения, делает поведение таких систем сложным. В зависимости от параметра несовместимости χ и скорости реакции можно выделить три возможных состояния: (а) гомогенное состояние; (б) состояние с дальним порядком, соответствующему узору подложки; (в) макрофазное расслоение. Эти три состояния характеризуются разными блочно-массовыми распределениями. Для макрофазно расслоенных систем наблюдалось сложное двухмасштабное распределение, что объясняется наличием в системе межфазной границы. В системах с хорошим упорядочением средняя длина блока всегда была близка к $n^* = 8$, что можно объяснить правильным соответствием между периодом в объеме и периодом на подложке. Системы с дальним порядком при этом зачастую имеют дефекты, такие как флуктуирующую поверхность ламелей или перемычки между соседними ламелями. Основной причиной последних, по всей видимости, являются слишком длинные блоки.

В ходе исследований мы определили область параметров, при которых наблюдалось наименьшее количество дефектов. По мере увеличения скорости реакции эта область смещается в область больших χ и расширяется. Мы показали, что увеличение толщины зазора при сохранении периода на подложке негативно сказывается на воспроизводимости узора в объеме пленки. При этом доказано, что увеличение площади подложки не ведет к изменению качества воспроизведения узора в объеме пленки.

Системы с увеличенным вдвое периодом и, одновременно, толщиной зазора показали, что вышеприведенные заключения верны и для этой системы. При этом сопутствующий рост средней длины блока приводит к тому, что и скорость реакции для хорошей воспроизводимости этого узора может быть существенно снижена. Этот факт представляется нам весьма важным, так как более медленные (и поэтому более реалистичные) скорости реакции ближе к экспериментальной реацизации. В целом можно заключить, что основным критерием применимости этой методик получения микроструктурированных пленок является соответствие между периодом узора и размером зазора между подложками.

2.6. Общие закономерности в структуре последовательностей вблизи межфазной границы.

Есть ли какие-то дополнительные особенности в структуре последовательностей, получающихся при сополимеризации с одновременным расслоением, или они полностью характеризуются своим блочно-массовым распределением? Для ответа на этот вопрос мы детально изучили три системы, в которых получается практически иден-

тичное блочно-массовое распределение, но при сильно различающихся скоростях реакции: система с мгновенной реакцией, в которой все реакции происходили мгновенно, в результате чего получался сополимер с Марковской последовательностью, блочно-массовое распределение которого в точности являлось распределением Флори (система 1); система с достаточно быстрой реакцией, в которой в процессе реакции из-за образования длинных блоков формировались некоторые агрегаты, однако к достижению конверсии $\sim 100\%$ размер агрегатов был не слишком велик (система 2); система с медленной реакцией, в которой к достижению конверсии $\sim 100\%$ агрегаты были очень большие, сопоставимые с размером ячейки моделирования и, по сути, происходило макрофазное расслоение (система 3). Разница в скоростях между 2 и 3 системами – 10 раз. Перекрестные вероятности образования связей (т.е. между звеньями типа А и В) были специально подобраны таким образом, чтобы наклон хвоста распределений был одинаков, что было сделано для удобства сопоставления результатов (Рис. 73а). В целом получившиеся распределения для систем 2 и 3 аналогичны полученным ранее (см. напр. Рис. 68), однако несколько большая средняя длина блока получается для случая самой быстрой (мгновенной) реакции.

Все три системы демонстрируют склонность к расслоению, при этом система с мгновенной реакцией формирует в объеме ламели с дальним порядком, а для остальных двух систем дальнего порядка не наблюдается и имеется тенденция к макрофазному расслоению при высоких значениях χ . При этом мы наблюдаем увеличение характерного размера расслоения при уменьшении средней длины блока, что является достаточно неожиданным и даже контринтуитивным эффектом.

Для выявления причин этого эффекта мы провели более детальный анализ последовательностей, используя следующие методики:

1) Расчет средней длины блока, следующего сразу после блока длины M . Эта величина показывает, насколько случайно расположены блоки вдоль по цепи;

2) Автокорреляционная функции для длин блоков, т.е. функция $\langle M(i)M(i+k) \rangle / \langle M \rangle^2$, где i – номер блока вдоль по цепи, k – расстояние между двумя блоками в количестве мономерных звеньев.

Результаты такого анализа для трех рассматриваемых систем изображены на Рис. 73б-в. Эти данные демонстрируют существенные различия между исследованными системами: для быстрой и медленной реакции после длинных блоков с большей вероятностью идут короткие (в среднем короче средней длины блоков в системе), а после коротких – длинные. Кроме того, для медленной реакции длины блоков скоррелированы даже на очень большом расстоянии вдоль по цепи (более 10 блоков), тогда как для быстрой реакции корреляции спадают на расстоянии нескольких звеньев. Из этого можно сделать вывод об образовании в ходе более медленных реакций «кластеров» длинных блоков, разделенных очень короткими блоками чужого типа. Именно такие кластеры длинных блоков и приводят к исчезновению в системе дальнего порядка.

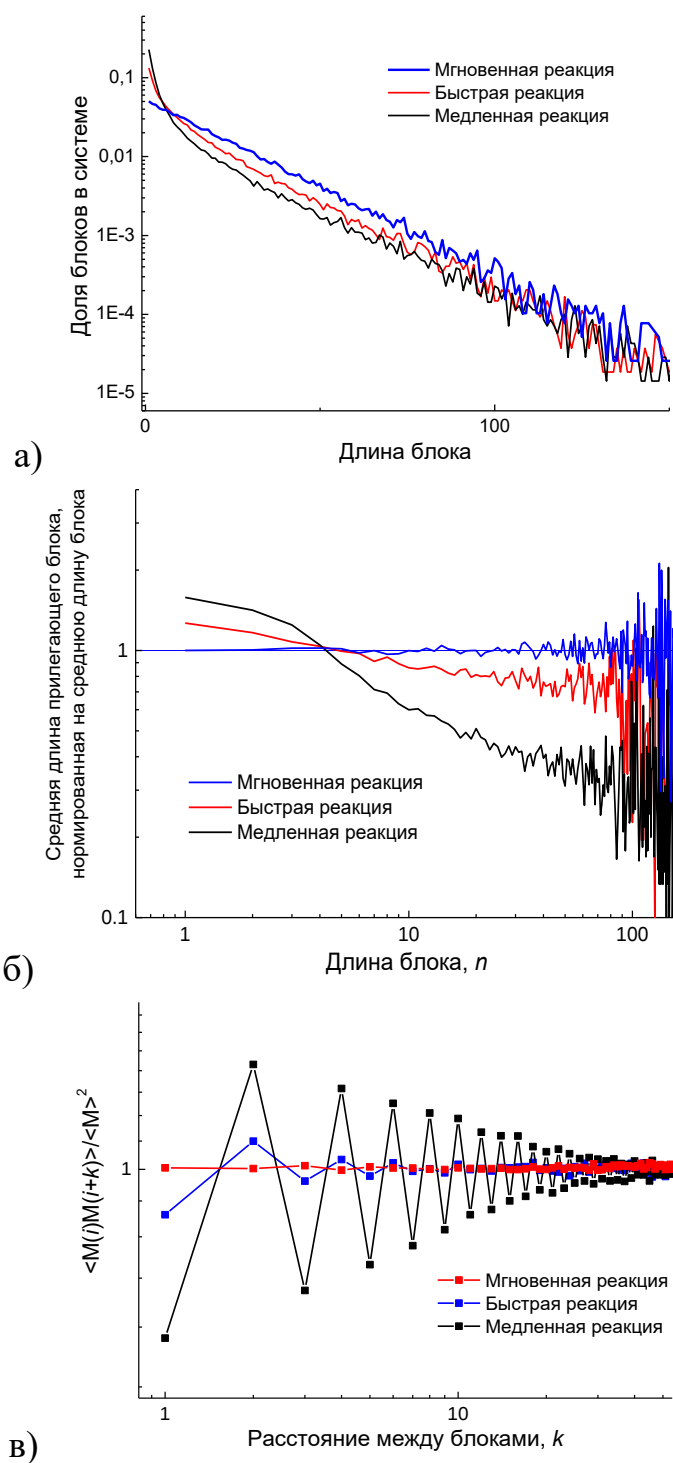
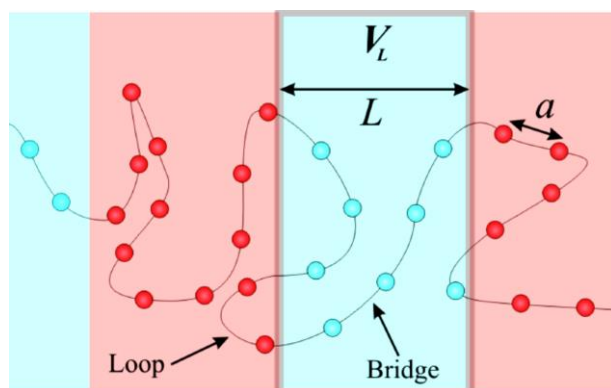
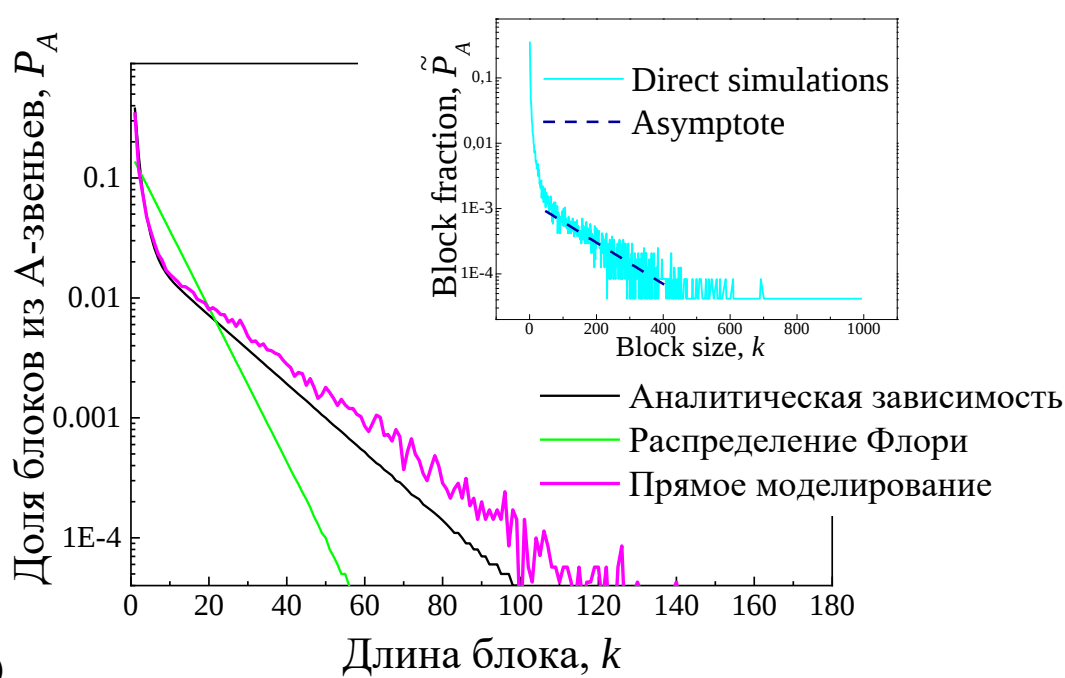


Рис. 73 - Анализ структуры последовательностей для трех разных скоростей реакции: блочно-массовые распределения (а), средняя длина блока, следующего сразу после блока длины M (б); автокорреляционная функция для длин блоков (в).

Однако, можно гипотетически предположить вариант проведения полимер-аналогичной реакции, когда в системе не возникает расплава гомополимера, а модификация происходит строго в соответствии с неким пространственным шаблоном (например – с помощью засветки и использования фотокатализаторов). В работе [90] мы впервые рассмотрели модель, описывающую статистику первичной последовательности в таком гипотетическом эксперименте (см. Рис. 74а). Полученное в этой работе аналитическое решение хорошо согласуется с данными прямого численного счета (см. Рис. 74б).



a)



б)

Рис. 74 - Схема модификации по пространственному шаблону в виде ламелл (а), расчетные и смоделированные распределения длин блоков в такой системе (б).

Кроме того, мы показали, что полученные в ходе такой полимераналогичной реакции первичные последовательности асимптотически близки и к другим «особенным» первичным последовательностям, рассматриваемым в данной диссертации: белково-подобным последовательностям для одиночной цепи и к последовательностям, возникаю-

щим при сополимеризации с одновременным расслоением системы, см. Рис. 75. Наблюдаемая на графике зависимость $k^{-3/2}$ есть не что иное как асимптотика для решения так называемой «проблемы первого возврата» на поверхность для траектории случайного блуждания в трехмерии [91]. Таким образом, можно утверждать, что данная степенная зависимость является универсальной для всех сополимерных последовательностей, полученных в ходе макромолекулярных реакций в гетерогенной среде.

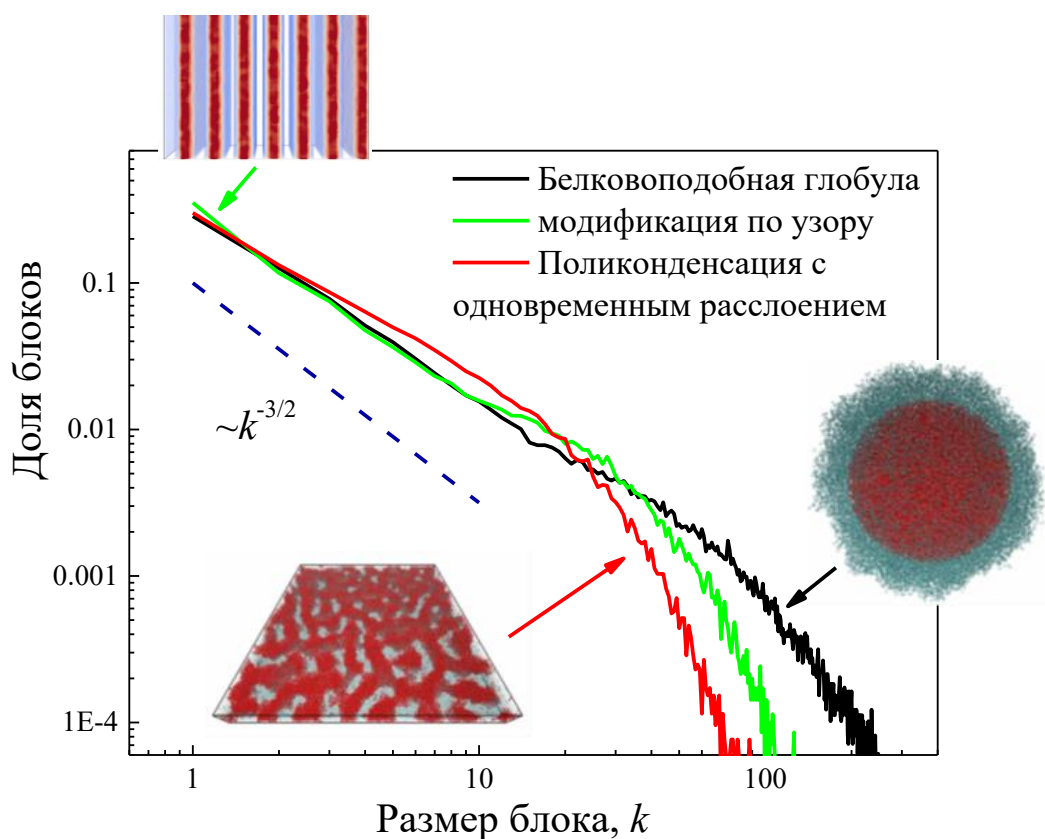


Рис. 75 - Асимптотическая близость блочно-массового распределения для различных «особенных» статистических блок-сополимеров.

В работе [68] были сопоставлены обратимые реакции межцепного обмена и сопополиконденсации и показано, что в целом эти реакции

дают одинаковую статистику первичных последовательностей (аналогичную приведенной на Рис. 74), без какой-либо возможности сформировать устойчивое микрофазное расслоение с характерными неоднородностями одного размера. Сразу после гомогенного состояния система переходила в состояние макрофазного расслоения, см. Рис. 76.

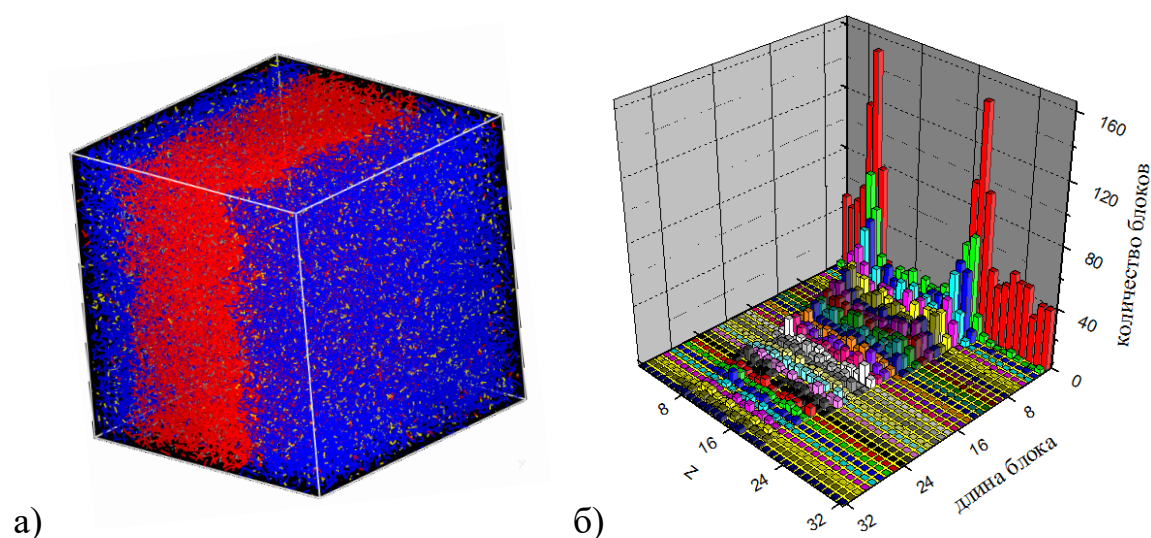


Рис. 76 - Пример макрофазно расслоенной системы после проведения реакции межцепного обмена (а) и соответствующее пространственное распределение блоков в системе (б).

Во всех случаях ни для какой системы не наблюдается микрофазное расслоение, всегда наблюдается достаточно плавный переход к макрофазно расслоенной системе. Характерные картинки и соответствующие структурные факторы приведены на Рис. 77. На графиках структурного фактора видно, что ни при каких значениях χ в системе не наблюдается максимума в отличной от нуля точке. Это однозначно говорит об отсутствии малейшей тенденции к микрофазному расслоению.

нию. Отметим зачастую наблюдающиеся метастабильные состояния. Система сильно фрустрирована.

При этом вблизи точки перехода наблюдались сильные флуктуации и временно устойчивые неоднородности, однако масштаб этих неоднородностей был самый разный и не было видно какого-то устойчивого характерного размера в виде максимума на графике статического структурного фактора $S(q)$, см. Рис. 77.

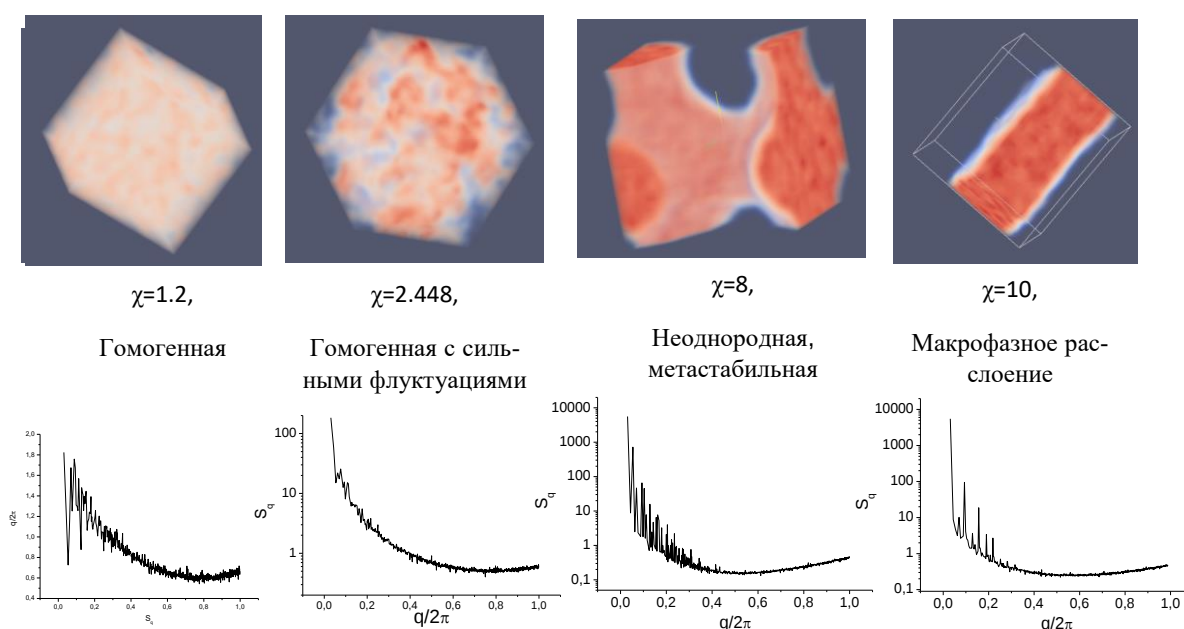


Рис. 77 – В равновесных системах с протекающими реакциями наблюдаются неоднородности всех размеров и нет характерного масштаба на структурном факторе.

Наконец, в более прикладной работе [92] было исследовано влияние адсорбирующей подложки на структуру первичной последовательности, полученной методами поликонденсации и полимеризации. Было показано, что наличие даже гомогенной адсорбирующей под-

ложки приводит к существенному изменению растущей последовательности (см. Рис. 78) и возникновению статистических особенностей в виде повышенной блочности и даже измененного среднего состава (для небольших конверсий). Это утверждение также нашло подтверждение и в лабораторных экспериментах по сополимеризации стирола и акриловой кислоты в порах кремнезема.

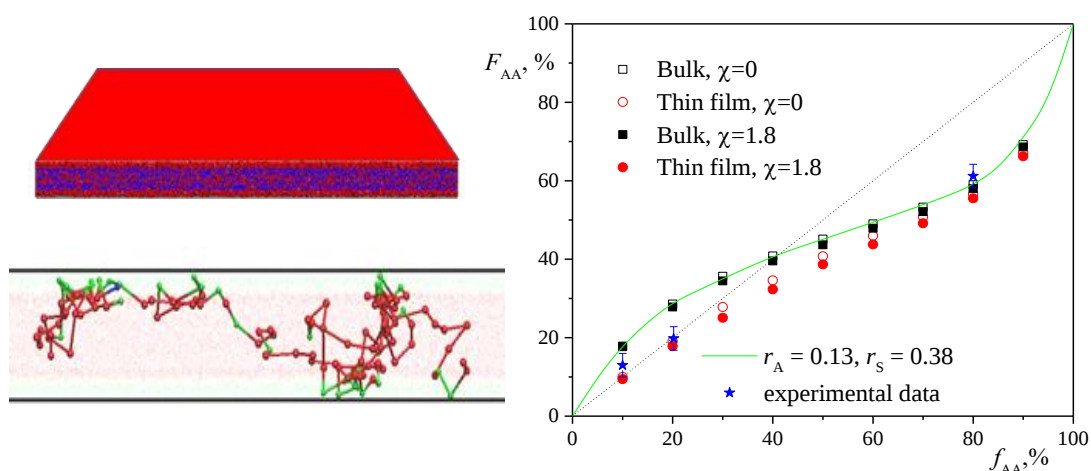


Рис. 78 - Иллюстрация к модели сополимеризации в узких порах при наличии адсорбирующей подложки (слева) и сопоставление экспериментальных и полученных в ходе моделирования данных (справа).

2.7. Заключение и выводы.

Методами Монте-Карло и диссипативной динамики частиц было проведено моделирование различных макромолекулярных реакций в гомогенных и предварительно расслоенных смесях АВ-сополимеров. При исследовании межцепного обмена между исходно несовместимыми гомополимерами А и В с помощью метода Монте-Карло впервые достигнута степень детализации численного эксперимента, позволяю-

щая проанализировать эволюцию структуры смеси не только на уровне средних по системе характеристик строения цепей, но и локальных значений ММР и БМР при различных значениях скорости реакции и температуры среды. Кроме того, мы изучили процессы, происходящие вблизи межфазного слоя смеси несовместимых полимеров на масштабах, близких к характерным параметрам всего полимерного клубка и сопоставили вклады реакции и диффузии.

В работах [93] и [94] рассмотрены практически важные реакции обратимого и необратимого межцепного обмена и возникающие при этом распределения блочно-массовые распределения в пространстве. В частности, показано, что в реакции межцепного обмена компатибилизация происходит за счет проникновения в чужую фазу как коротких цепей, обладающих повышенной совместимостью, так и коротких блоков сополимера, формирующихся в межфазном слое в ходе реакции. В системе более длинных цепей, близким к полимерным смесям, исследуемым на практике, доля коротких цепей невелика, и второй из указанных эффектов должен играть основную роль. Результаты, полученные с помощью методики диссипативной динамики частиц на качественном уровне хорошо согласуются с результатами, полученными методом Монте-Карло. Кроме того, показано, что на больших временах при низких значениях параметра Флори–Хаггинса χ в смеси с перестраиваемой за счет химической реакции последовательностью сополимера формируется гомогенное стационарное состояние, а усиление несовместимости компонентов приводит систему к макрофазно расслоенному состоянию с тонким слоем сополимера на межфазной поверхности. В целом это согласуется со сделанными ранее теоретическими предсказаниями [95].

Важным выводом можно считать тот факт, что микродоменные структуры, похожие на микрофазно-расслоенные системы, которые могут возникать в таких системах по ходу фазового разделения, не являются равновесными (стационарными). В дальнейшем это следует учитывать при исследовании подобных систем и разработке технологий получения нанокомпозитов на основе реакционно-способных сополимеров. Характеристики МФС определяются как величиной χ , так и отношениями вероятностей элементарных реакций между звеньями разного типа.

Обнаружено, что система становится неустойчивой (спинодали системы) вблизи точки перегиба на зависимости средней длины блока L_{bl} от параметра Флори–Хаггинса χ . Начальная структура системы может отчасти влиять на динамику фазового разделения, но никак не на итоговое состояние. Так, образование сополимера в ходе межцепного обмена происходит быстрее, если фазовое разделение начинается в квазиоднородной смеси, при этом средняя длина блока звеньев одного типа может меняться со временем немонотонно, в определенный момент достигая значений ниже, чем в последующем стационарном состоянии.

В целом можно констатировать, что во всех случаях возникающие длины блоков подчиняются распределению Флори, но средние длины блоков существенно отличаются: в «своей» фазе доминируют очень длинные блоки, сопоставимые по длине с полной степенью полимеризации, а в «чужой» фазе встречаются только очень короткие блоки (см. Рис. 76). Впоследствии этот факт был использован нами при построении модели расплава сополимеров с возможностью для корот-

ких блоков проникать в чужую фазу и эффективно увеличивать при этом длину более длинного блока (см. работу [96]).

Также, в качестве одного из вариантов макромолекулярных реакций, нами была рассмотрена полимераналогичная реакция $A \rightarrow B$ в исходно гетерогенной, макрофазно расслоенной системе, результаты были опубликованы в работе [97]. Полимераналогичные превращения - это химические реакции функциональных групп макромолекул или отдельных атомов основной цепи, в ходе которых длина и строение скелета макроцепи сохраняются, но изменяются состав и строение боковых групп [98]. Яркими примерами полимераналогичных превращений являются реакции на основе поливинилового спирта и целлюлозы. В такой системе в итоге образуется только гомополимер **B**, поэтому в первую очередь мы исследовали, как движется фронт реакции и какие в системе возникают пространственные неоднородности, поскольку получить эту информацию в экспериментах довольно затруднительно. Показано, что рост неоднородности по составу и длине блока реагирующих цепей в полимерной смеси происходит уже на масштабах, сопоставимых с размером цепи. Это обусловлено протеканием реакции в условиях неоднородной по составу системы, а также диффузионной подвижностью реагирующих цепей. Характер эволюции параметров композиционного распределения цепей качественно не отличается от предсказаний теории [99] для значительно больших масштабов.

В качестве узкого места приведенных здесь результатов для исследования микрофазного расслоения отметим тот факт, что, как правило, в радикальной сополимеризации обе константы сополимеризации r_1 и r_2 заметно меньше единицы, в то время как большая часть наших исследований проводилась в простейшем случае $r_1 = r_2 = 1.0$. Таким образом, возникающие в лабораторном эксперименте последо-

вательности еще более склонны к чередующимся звеньям разного типа, чем наши модели. Дополнительное влияние этого факта еще предстоит изучить в дальнейшем.

В качестве общих выводов к данной главе можно сформулировать следующие тезисы:

1. Все получающиеся в ходе гетерогенных макромолекулярных реакций последовательности имеют на начальном участке блочно-массового распределения участок, описывающийся зависимостью $k^{-3/2}$ и соответствующий вероятности первого возврата трехмерной траектории на плоскую поверхность.
2. Разработана и опробована корректная модель сополимеризации для частично несовместимых сомономеров, когда классическая модель концевой звена оказывается неприменима. Модель позволяет корректно описывать известные и новые эффекты неоднородной сополимеризации, в том числе бутстреп эффект.
3. Мы показали, что получающиеся в ходе гетерогенной сополимеризации последовательности нельзя характеризовать только с помощью блочно-массового распределения, так как очень большую роль играет и взаимное расположение блоков вдоль цепи.
4. Не удалось обнаружить режима макромолекулярных реакций, включая межцепной обмен, сополимеризации или сополиконденсации, формирующего устойчивое микрофазное расслоение в объеме расплава мультиблок-сополимера. Микрофазное расслоение удалось обнаружить только в тонких слоях вблизи структурированных подложек. Исключением можно считать описанный в прошлой главе случай градиентной сополимеризации, когда

эффективно растущий мультиблок-сополимер вырождается в диблок-сополимер, способный к микрофазному расслоению в классический набор микрофаз.

В рамках тематики этой главы в дальнейшем представляется перспективным исследовать случаи протекания реакции сополимеризации в селективных растворителях, так-называемую «Самоорганизацию, вызванную полимеризацией» (PISA, англ. Polymerization Induced Self Assembly) [100]. В настоящее время большая часть экспериментальных работ по этому направлению проводится путем гомополимеризации второго блока к заранее подготовленному олигомерному прекурсор. Однако, можно ожидать определенной самоорганизации и в ходе сополимеризации.

Также представляет интерес изучить реакции сополимеризации с константами $r_1, r_2 > 1.0$, что имитирует реакцию ионной сополимеризации. В этом случае можно надеяться, что в системе с самого начала будут формироваться блоки какого-то характерного размера и достаточно будет лишь небольшой совместимости чтобы сформировать структуру на их основе.

Глава 3. Первичные последовательности одиночных макромолекул

3.1. Введение

В данной главе диссертации рассмотрены особенности конструирования последовательностей и влияние статистического разупорядочения на конформационные свойства одиночных макромолекул. Основной акцент сделан на так-называемых белковоподобных молекулах, основанных на огрубленном представлении глобулярного белка в виде глобулы со структурой ядро-оболочка, где внутреннее ядро сформировано из преимущественно гидрофобных звеньев, а внешняя оболочка — из гидрофильных. Белковые молекулы представляют собой наиболее яркий пример прямого соответствия между структурой первичной последовательности и свойствами белковой молекулы. Все разнообразные биологические функции белка определяются только их трехмерной «нативной» конформацией, которая, в свою очередь, закодирована в одномерную первичную последовательность аминокислотных остатков. Впервые глобулярная структура белков была определена на молекулярном уровне почти 60 лет назад М. Перуцем [101] и Дж. Кендрю [102], за что в 1962 году им была вручена Нобелевская премия по химии. Как отмечали сами авторы, наиболее интригующей особенностью глобулярных белков стало отсутствие четкой симметрии в их трехмерной структуре. Обнаруженные структуры оказались чрезвычайно сложно устроены и не похожи одна на другую. Фундаментальный вопрос о сворачивании белков в уникальную трехмерную структуру с точки зрения статистической физики и термодинамики был сформули-

ровал К. Левинталем в 1968 году [103] и не является до конца решенным до сих пор [104].

Основной мотивацией этой части работы стали пионерские работы А. Р. Хохлова и П. Г. Халатура по идее конформационно-зависимого синтеза белковоподобных глобул [105]. Также в этой связи стоит отметить работы Е. И. Шахновича [106] и В. Панде [26]. Большое влияние на эту часть, и вообще на всю диссертацию, оказали работы А.Ю. Гросберга по неупорядоченным полимерам [28], а также личное обсуждение с ним представленных в этой работе результатов. Все результаты этой главы выполнены с помощью метода Монте-Карло на решеточной модели с флуктуирующей длиной связи.

Ранее было показано [107], что многие реальные белки действительно соответствуют предсказанному аналитически и полученному в компьютерном моделировании статистическому распределению гидрофобных и гидрофильных звеньев в первичной последовательности. На Рис. 79 нанесена кривая, соответствующая теоретической зависимости дисперсии D среднего числа частиц определенного сорта в окне длины L (усреднение проводится вдоль всей последовательности) из работы [107], результаты компьютерного эксперимента для наиболее поджатой материнской конформации и зависимость $D(L)$ для последовательности одного из известных белков – лизоцима (код PDB 157l). Прослеживается хорошее соответствие в качественном поведении этих кривых и можно сделать вывод о соответствии теоретической модели, результатов компьютерного эксперимента и данных из анализа последовательности реального белка.

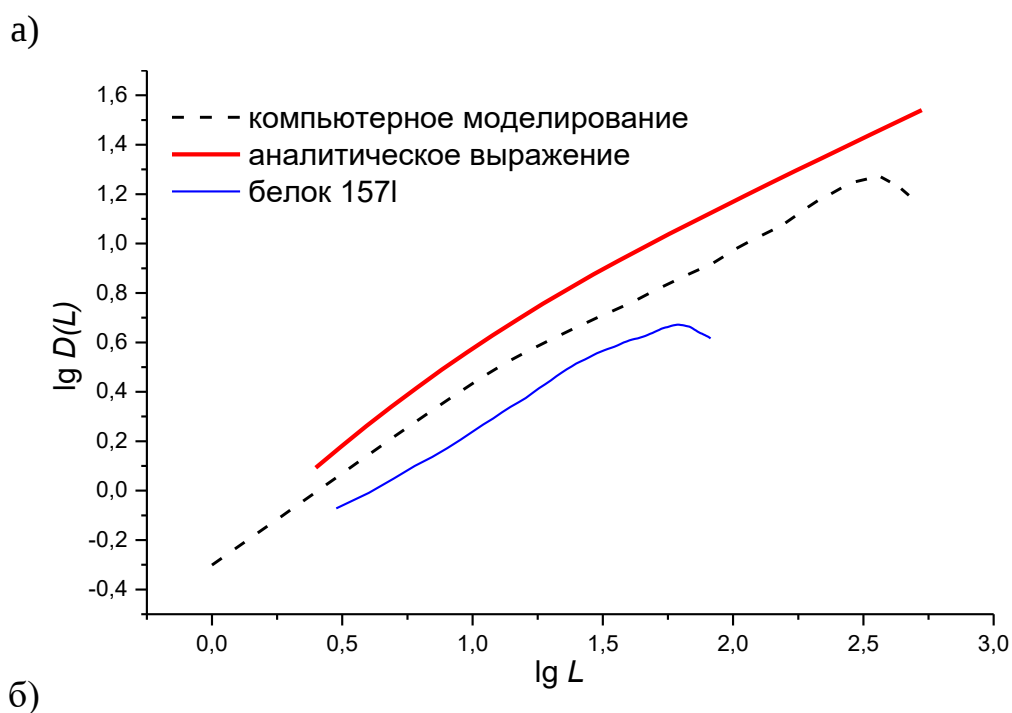
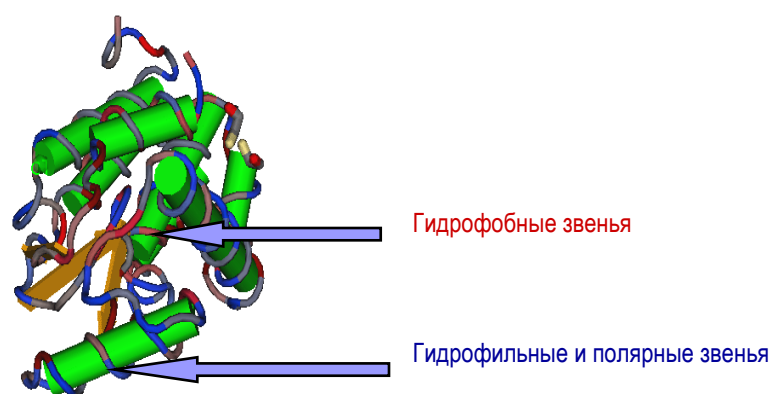


Рис. 79 - Типичная структура глобулярных белков (а) и сопоставление аналитического выражения с данными компьютерного эксперимента и реальной белковой последовательностью (б).

Изложение разделов этой главы во многом следует кандидатской диссертации А.В.Чертовича «Компьютерное моделирование биомиметических макромолекул».

3.2. Конформационно-зависимый синтез АВС-сополимеров.

В работах автора [108] и [109] метод конформационно-зависимого синтеза впервые был реализован для АВС-сополимеров, имеющих в своем составе три типа звеньев. В качестве материнской конформации бралась глобула с выделенным “активным центром” внутри. Такая глобула может служить простейшей моделью фермента или другого белка с биологически активным центром внутри гидрофобного ядра.

Для дальнейших исследований свойств конформационно-зависимых полимеров были выбраны АВС-сополимеры, состоящие из мономерных звеньев трех типов. При конструировании первичных последовательностей за основу был взят алгоритм, предложенный в пионерской работе [105]. Был добавлен лишь шаг выделения (“покраски”) звеньев третьего сорта (см. Рис. 80). Таким образом, этапы приготовления АВС-сополимера могут быть описаны следующим образом:

1. За начальную конформацию берем случайную конформацию гомополимерного клубка. Далее осуществляем коллапс в плотную глобулу, по форме близкую к сферической.
2. Делим все звенья цепи на две части – тип А (“гидрофильные”) и тип В (“гидрофобные”), помечаем типом В звенья полимера, имеющие меньше всего контактов с растворителем.
3. Среди всех звеньев выделяем тип С (“активный центр”), помечаем этим типом звенья, попавшие в сферу с центром, находящимся на определенном расстоянии от центра масс молекулы и с требуемым для процентной концентрации радиусом. Как правило, концентрация звеньев активного центра и их смещение брались достаточно

малыми и получившееся С-ядро не выходило на границу гидрофильной оболочки глобулы.

4. Запоминаем получившуюся последовательность. Таким образом, мы осуществляем конформационно-зависимый синтез. Для дальнейшей работы мы можем использовать как свежеприготовленную глобулу, уравнивая её при различных потенциалах взаимодействия между звеньями, так и саму первичную последовательность, перенося её на другие конформации полимеров.

Такой АВС-сополимер может рассматриваться как простейшая модель белковой макромолекулы, состоящей из гидрофобных и гидрофильных звеньев и имеющей, кроме того, звенья особого типа, выполняющие некие функции при кооперативном участии. В организме такой белок находится в глобулярном состоянии, с гидрофильной опушкой, не позволяющей ему выпасть в осадок, и с биологически-активным ферментативным центром внутри гидрофобной глобулы. В биологии известно огромное множество подобных белков: это и всевозможные ферменты – биокатализаторы химических реакций в организмах, и транспортные белки, распространенный пример – гемоглобин – переносчик кислорода в крови.

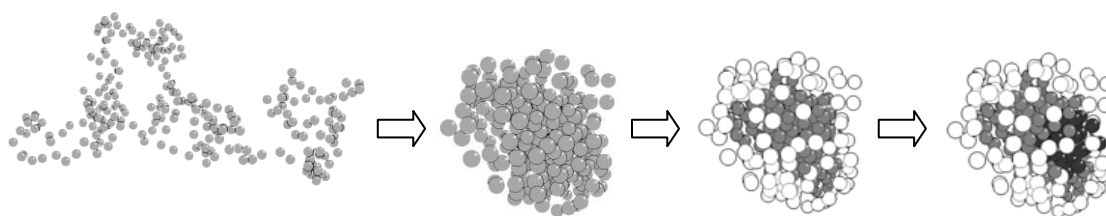


Рис. 80 – Схема приготовления («покраски») АВС-сополимера.

Были проведены исследования по изучению свойств приготовленных таким образом сополимеров при использовании следующих потенциалов: $\{\varepsilon_{BB}, \varepsilon_{BC}, \varepsilon_{CC}\} = \{-1, 0, -2\}$ (1) и $\{\varepsilon_{BB}, \varepsilon_{BC}, \varepsilon_{CC}\} = \{-1, -1, -2\}$ (2). А-звенья, формирующие опушку глобулы, считались инертными и не взаимодействовали ни с друг другом, ни с другими видами звеньев.

Эксперименты показали, что в процессе коллапса сополимера сконструированной нами последовательностью происходит сборка активного центра (см. Рис. 81). При этом при различных вариантах взаимодействия звеньев активного центра с гидрофобными В-звеньями наблюдается различное расположение активного центра относительно гидрофобной глобулы. При $\varepsilon_{BC} = 0$ молекулы активного центра являются чужеродными молекулам В-ядра и, так как $\varepsilon_{CC} = -2$, сборка С-ядра происходила, но это ядро выталкивалось из гидрофобного В-ядра наружу. Если мы считаем С-ядро «дружественным» к В ядру ($\varepsilon_{BX} = -1$), С-ядро также собирается, но находится практически в центре глобулы, по крайней мере ближе к центру глобулы, чем это задавалось при приготовлении последовательности. Это вполне понятно: $\varepsilon_{CC} = -2$ и, следовательно, эффективно С-звенья более гидрофобные чем В. Таким образом, при варьировании значения ε_{BC} от -1 до 0 с большой вероятностью получились бы конформации с положением С-ядра аналогично начальному, однако это был бы весьма искусственный эффект.

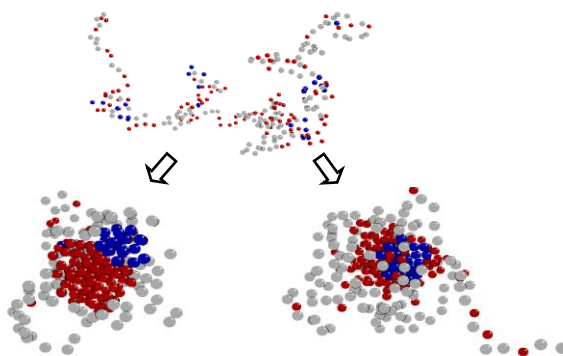


Рис. 81 - Сборка активного центра в процессе коллапса. Справа: $\varepsilon_{BC} = -1$, слева: $\varepsilon_{BC} = 0$.

Известно, что глобулярных конформаций очень много и, хотя их энергетический спектр дискретный, вероятность попасть в абсолютный минимум очень мала, к тому же это состояние наверняка вырождено. Следовательно, не имея специальной силы, вынуждающей С-ядро находится в определенном месте глобулы, получить исходную структуру глобулы практически невозможно. Кроме того, если наблюдать за такой глобулой довольно продолжительное время при температурах несколько ниже температуры перехода, то распределение положения активного центра получается довольно широкое. Это говорит о том, что С-ядро “блуждает” по большому В-ядру.

В дополнение к вышеуказанным экспериментам был проведен эксперимент по разрушению и последующему восстановлению активного центра внутри целой гидрофобной глобулы (см. Рис. 82). В начале бралась первичная конформация свежеприготовленной глобулы, уравновешенная при потенциалах с $\varepsilon_{CC} = -2$, $\varepsilon_{CB} = \varepsilon_{BB} = -1$. Если после этого выключить притяжение между активными звеньями, полагая $\varepsilon_{CC} = 0$, то

тем самым разрушается С-ядро и С-звенья выталкиваются на периферию гидрофобной глобулы. Когда равновесие устанавливалось, снова включалось притяжение между звеньями активного центра. В результате происходило восстановление разрушенного активного центра.

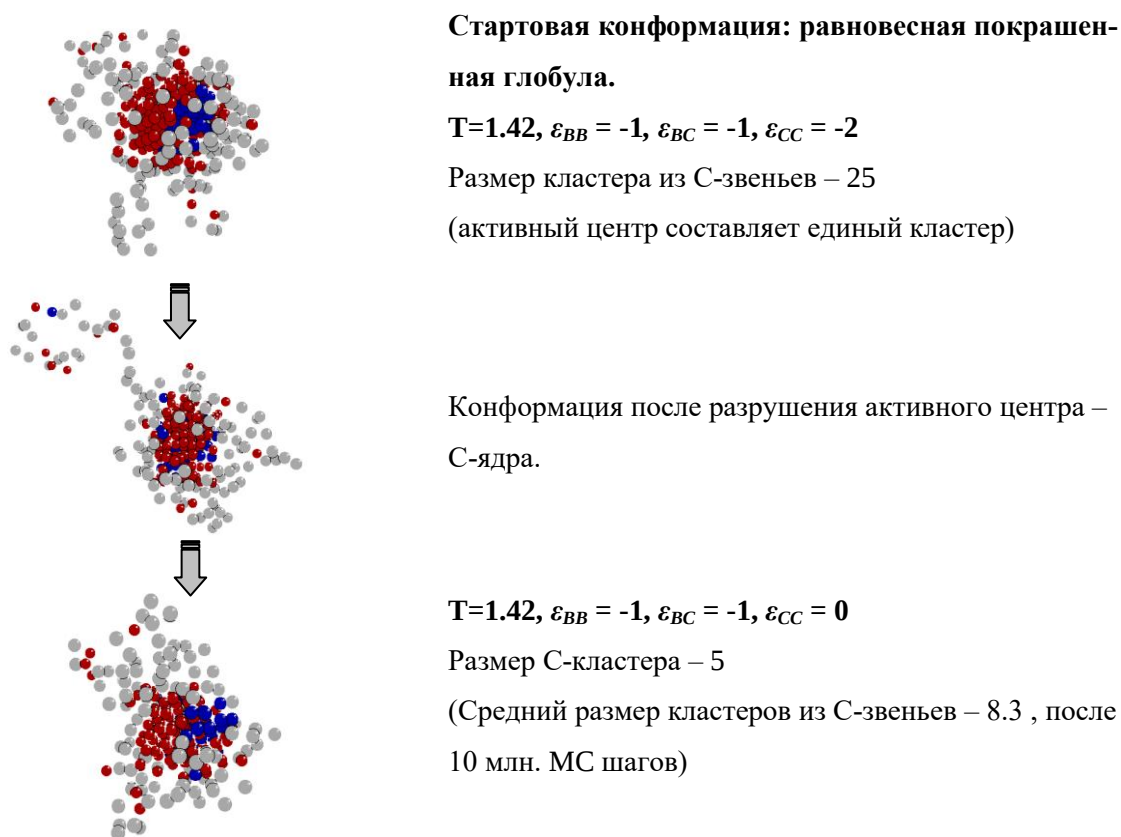


Рис. 82 - Восстановление разрушенного активного центра.

Этот эффект может получить интересное применение: например, будут созданы постоянно присутствующие в среде вещества (молекулы), которые при изменении внешних условий будут собирать активный центр, выполняющий определенную функцию, а затем, при отсутствии необходимости в нем, снова разрушать его. Другими словами,

показана возможность перестройки внутренней структуры глобулы без перехода к клубковой конформации, то есть без кардинальных изменений внешних условий. Правда, в наших экспериментах восстановление было неполным: после восстановления некоторые С-звенья не входили в кластер активного центра.

Для анализа влияния такого типа последовательностей на конформацию глобулы было проведено сравнение сополимеров с последовательностями этого типа и АВС-сополимеров со статистическим распределением звеньев различных типов вдоль по цепи, при этом сохранялось процентное соотношение между типами звеньев. Температура коллапса таких статистических сополимеров оказалась ощутимо ниже и переход клубок-глобула более резкий. Результат, однако, таков: и при белковоподобной первичной последовательности, и при случайном распределении типов звеньев по цепи в результате коллапса из клубковой конформации происходит восстановление С-ядра. Напомним, что эксперимент проводился при потенциале с $\varepsilon_{CC} = -2$. Это означает, что взаимодействие С-звеньев настолько велико, что практически при любом их расположении вдоль по цепи после коллапса они образуют кластер. Конечно, говорить так можно с некоторыми оговорками: для случайного сополимера С-ядро довольно рыхлое и несферичное. Если сравнить распределения размера максимального кластера из С-звеньев в обоих случаях, то для случайного оно оказывается более широким и его максимум немного смещен к более мелким кластерам.

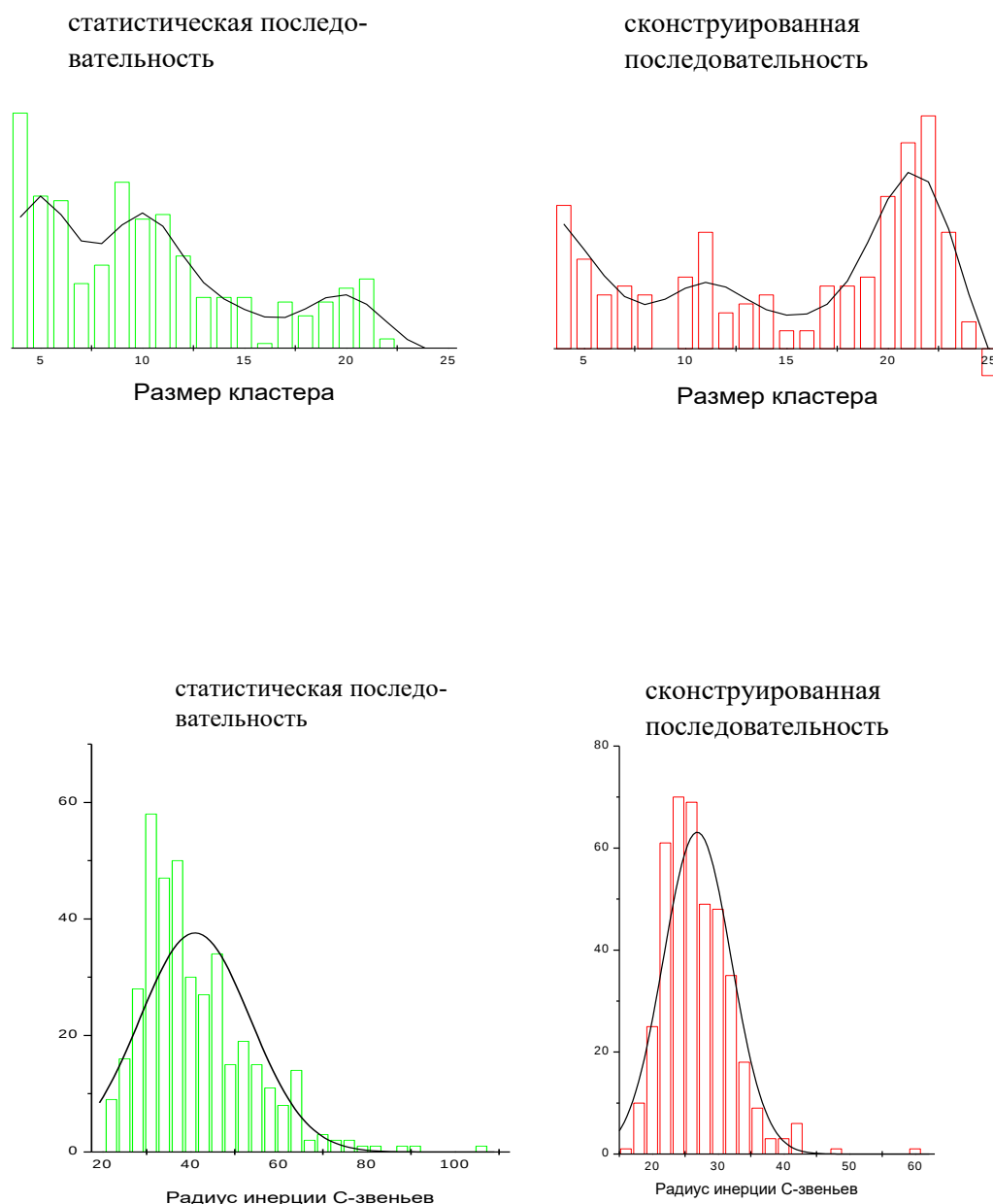


Рис. 83 - Гистограммы размеров кластеров из С-звеньев (вверху) и распределения радиуса инерции звеньев активного центра (внизу) для сконструированной и псевдослучайной

Естественным продолжением этой серии экспериментов было исследование потенциалов с более слабым притяжением между С-звеньями. Таким образом, следующим шагом было изменение $\varepsilon_{CC} = -1$ (оставляя $\varepsilon_{BC} = -1$ и $\varepsilon_{BV} = -1$). Этим фактически снимаются различия

между В- и С-звеньями, что позволяет исследовать влияние именно первичной последовательности, абстрагируясь от различий в объемных взаимодействиях. Кроме того, для окончательного прояснения влияния нашего типа первичной последовательности на конформацию глобулы вместо вышеописанной случайной первичной последовательности рассматривалась “псевдослучайная” последовательность, где случайно лишь распределение В- и С-звеньев внутри первоначального гидрофобного ВС-ядра. Это обеспечивает при коллапсе самосборку гидрофобного ядра и одинаковую концентрацию С-звеньев внутри него. Также были внесены небольшие изменения в потенциал взаимодействия между звеньями и в алгоритм идентификации кластеров.

На графиках Рис. 84 показан сравнительный анализ результатов для размеров кластера из активных звеньев и их радиуса инерции для последовательности нашего типа и псевдослучайной. Налицо различие между этими двумя первичными последовательностями: способность воспроизводить активный центр у сополимера со сконструированной нами последовательностью явно выше, чем у сополимера со статистической последовательностью, при прочих равных условиях.

Отметим, что используемый алгоритм идентификации кластеров не учитывает соседей вдоль по цепи. По всей видимости, различие между сополимерами с такими последовательностями ещё больше увеличится, если внести изменения в алгоритм для учёта соседей вдоль по цепи, вследствие существования значительных корреляций по составу у белковоподобных последовательностей.

Однако, при сравнении расположения центра масс звеньев активного центра различия между этими двумя последовательностями практически отсутствуют, что говорит о том, что в рамках предложенной

модели невозможно полностью смоделировать сборку внутренней структуры глобулы: пространственное расположение этого центра не детерминировано внутри гидрофобного ядра. Объяснение последнего факта видится в маленьком радиусе взаимодействия между мономерными звеньями. В нашей модели радиус объемного взаимодействия одного порядка с длиной связи, а чтобы создать и зафиксировать в пространстве структуру какого-либо масштаба из небольших частиц необходимо наличие потенциала, сопоставимого по радиусу с масштабом этой структуры.

3.3. Эволюционные процедуры отбора последовательностей

В работе [110] нами был впервые разработан и опробован более реалистичный алгоритм конформационно-зависимого синтеза. В реальных условиях необходимо учитывать фактор времени, так как синтез и химические превращения в лабораторных экспериментах происходят не мгновенно, а растянуты во времени. Причем, это время синтеза зачастую заметно больше, чем характерное время релаксации отдельной макромолекулы. В этой связи алгоритм компьютерного синтеза был модифицирован: конструирование первичной последовательности происходит путем повторения последовательных итераций – изменения сорта одного мономерного звена (имеющего больше всего контактов с растворителем) и уравнивания промежуточной конформации (Рис. 84, вверху). Было показано, что в результате такого итерационного алгоритма распределение полной энергии для итоговых конформаций становится более плавным и заметно смещается в сторону меньших энергий (Рис. 84), т.е. такая «итерационная» методика синте-

за не только потенциально более близка к возможной реализации конформационно-зависимого синтеза в лабораторных условиях, но и позволяет получить более «хорошие» первичные последовательности.

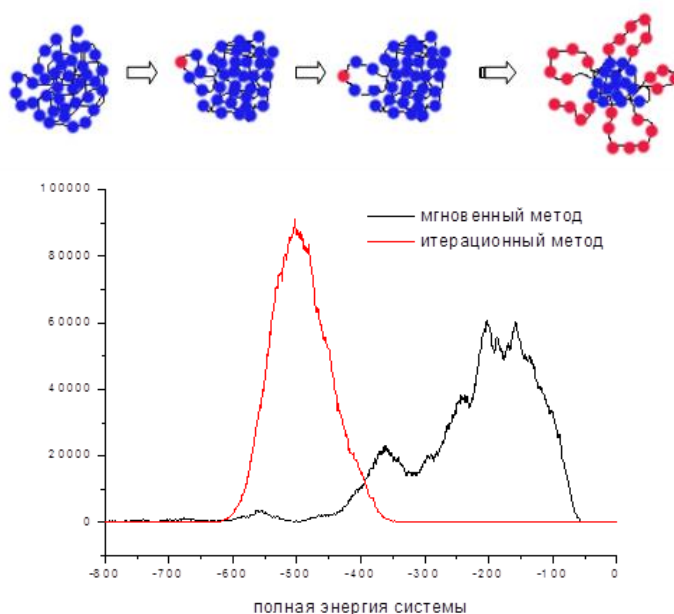


Рис. 84 - Схема итерационного алгоритма конформационно-зависимого синтеза (вверху) и изменение распределения энергий по сравнению со стандартной процедурой (внизу).

В работе [111] мы вводим и исследуем так-называемые «эволюционные» механизмы для отбора или синтеза первичных последовательностей, в каком то смысле имитирующие возможный ход предбиологической эволюции на Земле. За начальную конфигурацию принималась макромолекула с некоторой фиксированной первичной последовательностью, уравновешенная при внешней температуре T_{conf} . Применялась следующая итерационная процедура в пространстве последовательностей (см. Рис. 85а): через каждые τ шагов в пространстве конформаций случайным образом выбиралась пара мономерных звень-

ев и делался пробный шаг обмена местами выбранных мономерных звеньев (мутация). Шаг этот принимается или отвергается согласно классическому критерию Метрополиса [112], но уже с температурой T_{seq} , поскольку этот шаг сделан в пространстве последовательностей и не изменяет конформации.

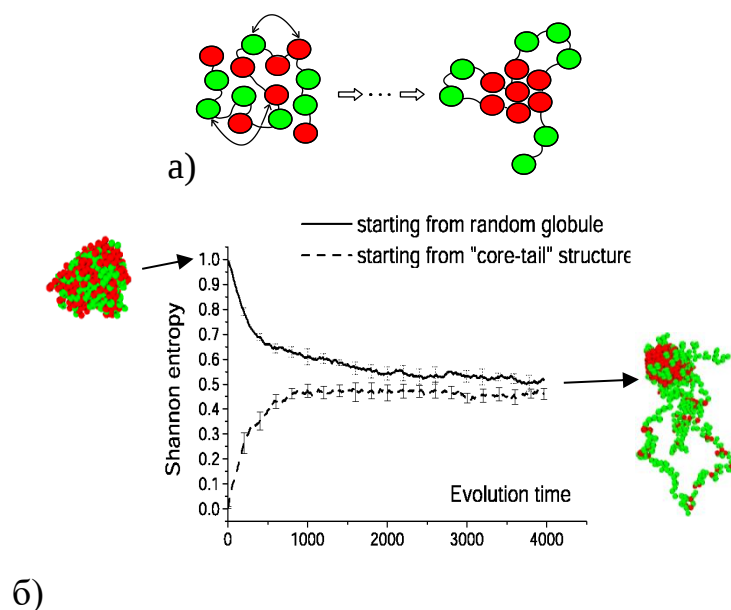


Рис. 85 - Схема эволюционного алгоритма конформационно-зависимого синтеза (а) и изменение энтропии Шеннона от времени эволюции при старте из случайной или диблок-сополимерной последовательности (б). Из работы [94].

В зависимости от соотношения T_{seq}/T_{conf} вышеописанный эволюционный процесс приводит к различным структурам последовательностей, характеризовать которые удобно с помощью энтропии Шеннона S [113], имеющей смысл информационной сложности последовательности из букв **A** и **B**. Далее рассмотрим подробнее методику вычисления энтропии Шеннона для случая нашего сополимера.

3.3.1. Расчет энтропии последовательности.

Пусть статистика последовательности характеризуется распределениями длин гидрофобных и полярных блоков $p_H(n)$ и $p_P(m)$. При этом они должны удовлетворять условиям нормировки: $\sum_{n=1}^{\infty} p_H(n) = 1$,

$\sum_{m=1}^{\infty} p_P(m) = 1$. Средний состав последовательности и вероятности найти пары (диады) HH , HP и PP определяются средней длиной гидрофобных и полярных блоков, n^* и m^* соответственно.

$$p_H = \frac{n^*}{n^* + m^*}, p_P = \frac{m^*}{n^* + m^*}, p_{HP} = p_{PH} = \frac{1}{n^* + m^*}, p_{HH} = \frac{n^* - 1}{n^* + m^*}, p_{PP} = \frac{m^* - 1}{n^* + m^*},$$

где средние длины блоков:

$$n^* = \sum_{n=1}^{\infty} n p_H(n) \quad , \quad m^* = \sum_{m=1}^{\infty} m p_P(m) \quad . \quad (3)$$

Пусть H_i и P_i обозначают подпоследовательности длиной i одного типа, а U_M обозначает последовательность длиной M . Например: $U_M = H_{n1} P_{m1} H_{n2} P_{m2} \dots H_{nk}$ обозначает последовательность длиной $M = \sum_{i=1}^k n_i + \sum_{i=1}^k m_i$, состоящую из k блоков типа H и m блоков типа P .

Вероятность встретить такую последовательность p_{UM} равна:

$$p_{UM} = p_{HP} \tilde{p}_H(n_1) p_P(m_1) p_H(n_2) p_P(m_2) \dots \tilde{p}_H(n_k), \quad (4)$$

где $\tilde{p}_H(n)$ есть вероятность найти гидрофобный конец блока длиной n . Концевой блок может рассматриваться как часть более длинного внутреннего блока, следовательно, его вероятность равна

$$\tilde{p}_H(n) = \sum_{j=n}^{\infty} p_H(j) = 1 - \sum_{j=1}^{n-1} p_H(j), \quad \tilde{p}_H(1) = 1. \quad (5)$$

аналогичное выражение справедливо и для полярного концевой блока: $\tilde{p}_P(m) = \sum_{j=m}^{\infty} p_P(j) = 1 - \sum_{j=1}^{m-1} p_P(j)$.

Кроме того, верны следующие отношения: $p_{U_i H P_m} = p_{U_i H P} \tilde{p}_P(m)$, $p_{U_i H P_m} = p_{U_i H P_{m+1}} + p_{U_i H P_m H}$. Вероятность встретить только H - или только P -последовательности может быть записана с помощью рекуррентной формулы: $p_{H_{i+1}} = p_{H_i} - p_{H_i P}$, из которой следует:

$$p_{H_{i+1}} = p_H - p_{HP} \sum_{j=1}^{i-1} \tilde{p}_H(j). \quad (6)$$

Кроме того, удовлетворяется нормирующее соотношение

$$\sum_{\{U_M\}} p_{U_M} = 1, \quad (7)$$

где $\{U_M\}$ есть полный набор последовательностей длины M .

Энтропия последовательности из двухбуквенного алфавита определяется пределом [113]:

$$S_{seq} = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} \sum_{\{U_M\}} p_{U_M} \log_2 p_{U_M}. \quad (8)$$

Введем энтропию последовательности длины M как $S_{seq}(M) = \sum_{\{U_M\}} p_{U_M} \log_2 p_{U_M}$. Это выражение может быть записано в виде:

$$S_{seq}(M) = \sum_{i=1}^{M-1} \Delta S_i + S_{seq}(1), \quad (9)$$

где $\Delta S_i = S_{seq}(i+1) - S_{seq}(i) = - \left(\sum_{\{U_{i+1}\}} p_{U_{i+1}} \log_2 p_{U_{i+1}} - \sum_{\{U_i\}} p_{U_i} \log_2 p_{U_i} \right),$

$$S_{seq}(1) = -p_H \log_2 p_H - p_P \log_2 p_P$$

Используя отношения (4) и (5) разность ΔS_i можем записать в виде:

$$\begin{aligned} \Delta S_i = & -p_{HP} \left(\sum_{n=1}^{i-1} p_H(n) \ln p_H(n) + \sum_{m=1}^{i-1} p_P(m) \ln p_P(m) \right) - p_{HP} \ln p_{HP} (\tilde{p}_H(i) + \tilde{p}_P(i)) \\ & - 2p_{HP} (\tilde{p}_H(i) \ln \tilde{p}_H(i) + \tilde{p}_P(i) \ln \tilde{p}_P(i)) - (p_{H_{i+1}} \ln p_{H_{i+1}} - p_{H_i} \ln p_{H_i} + p_{P_{i+1}} \ln p_{P_{i+1}} - p_{P_i} \ln p_{P_i}) \end{aligned} \quad (10)$$

Вероятности встретить только H - и только P -последовательности, а также вероятности $p_H(i)$, $\tilde{p}_H(i)$ и $p_P(i)$, $\tilde{p}_P(i)$ стремятся к нулю для длинных блоков: $i \gg n^*, m^*$. Следовательно:

$$\Delta S_i \rightarrow \Delta S = -p_{HP} \left(\sum_{n=1}^{\infty} p_H(n) \ln p_H(n) + \sum_{m=1}^{\infty} p_P(m) \ln p_P(m) \right), \text{ для } i \rightarrow \infty.$$

Тогда:

$$S_{seq}(M) \rightarrow M\Delta S \text{ для } M \rightarrow \infty \quad (11)$$

И, в конце концов:

$$S_{seq} = \Delta S = -p_{HP} \left(\sum_{n=1}^{\infty} p_H(n) \ln p_H(n) + \sum_{m=1}^{\infty} p_P(m) \ln p_P(m) \right). \quad (12)$$

Если принять во внимание, что $p_{HP} = \tilde{n}/N$ получится используемое далее выражение:

$$S_{seq} = -\frac{\tilde{n}}{2N} \left[\sum_k p_A(k) \log_2 p_A(k) + \sum_k p_B(k) \log_2 p_B(k) \right]$$

где $p_A(k)$ и $p_B(k)$ – вероятность встретить «слово» длины k , $\tilde{n}$ – общее количество «слов».

Далее приведено аналитическое рассмотрение факторов, влияющих на формирование структур типа «ядро-оболочка» и описаны свойства последовательности, отвечающей состоянию с наименьшей свободной энергией.

3.3.2. Аналитическое рассмотрение свободной энергии одиночной цепочки с размороженной последовательностью.

Первым условием существования структуры «ядро-оболочка» является сильная несмешиваемость гидрофобных звеньев с полярными звеньями и с растворителем. Предположим, что гидрофобные блоки формируют плотное ядро радиуса R_c , определяемого притяжением между этими звеньями и температурой, которая должна быть ниже температуры перехода клубок-глобула [10]. Полярные блоки оболочки находятся в растворителе. Предполагается, что полярные блоки могут слабо притягиваться друг с другом и их взаимодействие описывается вторым вириальным коэффициентом B_p . Чтобы оценить, перекрываются ли эти петли, надо сравнить площадь поверхности ядра, приходящуюся на один полярный блок, с квадратом длины блока в хорошем растворителе. Площадь поверхности ядра в расчете на один блок есть $S_{block} = 4\pi R_c^2 / \tilde{n}$, где $\tilde{n}$ – число полярных блоков, а средняя длина блока дается формулой $k_m = N / 2\tilde{n}$. Размер блока в хорошем растворителе R_0 может быть оценен как [114]: $R_0 \approx a k_m^{3/5} (B_p / a^3)^{1/5}$, где a – длина статистического сегмента цепи, $B_p \sim v$ для цепи в хорошем растворителе, v – объем мономерного звена. Для значений этих параметров, характерных для компьютерного моделирования в этой работе: $N = 1024$, $R_c \approx 12b$, где b – шаг решетки, $a \approx \sqrt{8}b$, $v \approx 8b^3$ (для модели цепи с флуктуирую-

щей длиной звена), получаем: $S_{block} \approx R_0^2$ для всех разумных значений k_m . Таким образом, полярные блоки погружены в растворитель, их субклубки не перекрываются друг с другом, и их вклады в свободную энергию системы аддитивны.

Если структура «ядро-оболочка» с размороженной последовательностью не отвечает термодинамическому равновесию, последовательность медленно эволюционирует в сторону увеличения или уменьшения средней длины блока. Введем свободную энергию системы $F(R_c, k_m)$ как функцию средней длины блока k_m . Свободная энергия F состоит из свободной энергии H -ядра F_{core} , вклада H (гидрофобных) и P (полярных и гидрофильных) блоков F_{block} , и энтропии последовательности F_{seq} :

$$F(R_c, k_m) = F_{core}(R_c) + F_{block}(R_c, k_m) + F_{seq}(k_m). \quad (13)$$

Вклад $F_{core}(R_c)$ соответствует свободной энергии гидрофобной глобулы радиуса R_c [10]. Вклад блоков F_{block} — свободная энергия локализации концов блоков на поверхности ядра и взаимодействия полярных звеньев. Вклад последовательности определяется энтропией Шеннона для двухбуквенной последовательности $F_{seq} = -T_{seq} S_{seq} \log 2$. Равновесная структура должна отвечать минимуму полной свободной энергии с соответствующей средней длиной блока k_m .

Свободная энергия ядра F_{core} преобладает в общей свободной энергии F , другие слагаемые предполагаются одного порядка с поверхностной энергией глобулы (для $k_m \gg 1$). В тоже время, свободная энергия ядра F_{core} не зависит от k_m в течение эволюции структуры "клубок-глобула".

Вклад блоков в свободную энергию может быть записан в виде:

$$F_{block}(R_c, k_m) = \tilde{n}(f_H(R_c, k_m) + f_P(R_c, k_m)), \quad (14)$$

где f_H и f_P свободные энергии в расчете на один блок. Свободная энергия H -блока определяется статистическим весом G_H блока длиной k_m с обоими концами, находящимися на поверхности ядра. Свободная энергия P -блока определяется соответствующим статистическим весом G_P и энергией взаимодействия полимер-растворитель f_{P-s} :

$$f_H = -k_B T_{conf} \ln G_H(R_c, k_m), f_P = -k_B T_{conf} \ln G_P(R_c, k_m) + f_{P-s}. \quad (15)$$

Концы P - и H -блоков должны быть расположены в поверхностном объеме $V_{surf} \sim R_c^2 D$, где D – толщина поверхностного слоя глобулы. Вероятность того, что конец длинного H -блока ($k_m \gg (R_c/a)^2$) вернется на поверхность, равна $G_H \approx V_{surf}/V_c$, где V_c – объем ядра: $V_c = 4\pi R_c^3/3$. Толщина поверхностного слоя D приблизительно равна $D \approx a/\phi$, где ϕ – объемная доля мономерных звеньев в ядре [10].

Вероятность того, что конец P -блока располагается на поверхности, есть $G_P \approx V_{surf}/V_0$, где $V_0 = 4\pi R_0^3/3$. Следуя подходу Флори [35], можно написать для свободной энергии блока в хорошем растворителе: $f_{P-s} \approx k_B T_{conf} k_m^{1/3} (B_P/a^3)^{2/3}$, для блока размера R_0 .

Энтропия последовательности F_{seq} может быть записана с помощью выражения (12):

$$F_{seq} = k_B T_{seq} \tilde{n} \sum_k (p_P(k) \ln p_P(k) + p_H(k) \ln p_H(k)). \quad (16)$$

Характеристическая ширина распределения длины блока предполагается одного порядка с k_m , что, в целом, соответствует результатам, полученными при моделировании. Используя очень грубое приближе-

ние, что все блоки длиной $k < k_m$ могут быть найдены с равной вероятностью $p_P(k) \approx p_H(k) \approx 1/k_m$, получаем:

$$F_{seq} = -2k_B T_{seq} \tilde{n} \ln k_m. \quad (17)$$

Характеристики равновесной последовательности должны отвечать минимуму полной свободной энергии F с соответствующей средней длиной блока k_m . Радиус ядра и объемная доля связаны через соотношение $\varphi = n\nu/2V_c$. Тогда выражение для F может быть переписано с помощью (14) и (16):

$$F(R_c, k_m) = F_{core}(R_c) + k_B T_{conf} \frac{N}{2k_m} \left(\left(\frac{9}{5} - 2 \frac{T_{seq}}{T_{conf}} \right) \ln k_m + k_m^{1/3} \tilde{B}^{2/3} + \frac{3}{5} \ln \tilde{B} - \ln \left(\frac{9R_c}{16\pi^2 \varphi^2 a} \right) \right) \quad (18)$$

где $\tilde{B} = B_p / a^3$, $k_m \gg (R_c / a)^2$.

Структура "ядро-оболочка", которая стабильна в процессе эволюции последовательности, может быть сформирована если минимум свободной энергии отвечает определенному конечному значению k_m^* ($k_m^* \gg 1$), которое, в свою очередь, зависит от размера ядра и жесткости цепи. Стабильность структуры для длинных блоков контролируется увеличением свободной энергии блоков при увеличении числа этих блоков и увеличением свободной энергии цепи при уменьшении числа блоков.

Если фактор перед $\ln k_m$ в (18) положительный и, следовательно, температура последовательности T_{seq} меньше чем переходное значение T_{th} ($T_{th}/T_{conf} = 0.9$), тогда свободная энергия (18) растет при уменьшении k_m . В этом случае структура с более длинными Р-петлями выгодна и в конечном итоге должна получиться структура с очень малым количеством длинных петель (т.н. структура "ядро-хвост"). С другой стороны,

свободная энергия (18) может расти с ростом k_m если $T_{seq} > T_{th}$ (см. Рис. 86). В этом случае формирование более коротких блоков выгоднее и должна формироваться структура "ядро-оболочка".

Кроме того, формирование таких структур контролируется взаимодействиями между P -звеньями и размером ядра, который, в свою очередь, определяется длиной цепи. Если $T_{seq} > T_{th}$, тогда свободная энергия $F_{block} + F_{seq}$ растет или уменьшается с k_m для $N = const$ в зависимости от второго вириального коэффициента B_p . Большие значения параметра B_p отвечают более сильному отталкиванию между P -звеньями, что приводит к более высокой свободной энергии на полярную петлю. Следовательно, уменьшение числа блоков становится выгодным и, в конце концов, будет образована структура типа "ядро-хвост".

Теперь рассмотрим влияние длины цепи, которое происходит в основном за счет вклада P -петель. Свободная энергия f_p меньше для больших значений $R_c \sim (N/\phi)^{1/3}$ вследствие увеличения поверхностного объема, доступного для конца петли. Этот вклад больше не ограничивает рост числа блоков. В результате структура "ядро-оболочка" формируется более легко для более длинных цепей (см. Рис. 86).

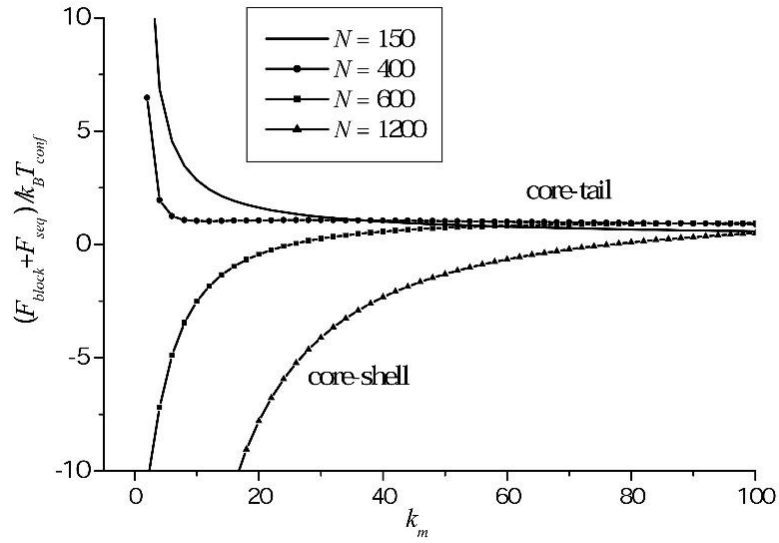


Рис. 86 - Полная свободная энергия F от средней длины блока k_m для нескольких значений длины цепи N . Из работы [94].

Выражение (18) и рисунки Рис. 86 - Рис. 88 не описывают поведение системы для средней длины блока $k_m < (R_c/a)^2$. Для случая коротких блоков необходимо производить более детальное описание системы. Тем не менее, можно получить простую оценку для свободной энергии системы со статистической последовательностью ($k_m = 2$) и проверить, реализуемо ли такое состояние. Свободная энергия статистической последовательности есть $F_{seq0} = -kT_{seq} N \ln 2$. Обозначим сумму свободной энергии взаимодействий и конформационной свободной энергии через F_0 : $|F_0| \ll |F_{core}|$ до тех пор, пока статистический сополимер формирует плотную глобулу или рыхлый клубок. Полная свободная энергия такой системы $F_{rnd} = F_0 + F_{seq0}$. Для конформации типа "ядро-оболочка" свободная энергия системы F приблизительно равна F_{core} , так как гидрофобные звенья сильно перемешаны с растворителем и полярными звеньями. Поскольку $F_{rnd} - F_{core} \gg k_B T_{conf}$ для рассматриваемых значений параметров, формирование структур с

очень короткими блоками сильно невыгодно. Следовательно, предположение о формировании структур типа "ядро-оболочка" со средней длиной блока $k_m \approx (R_c/a)^2$ выглядит оправданным.

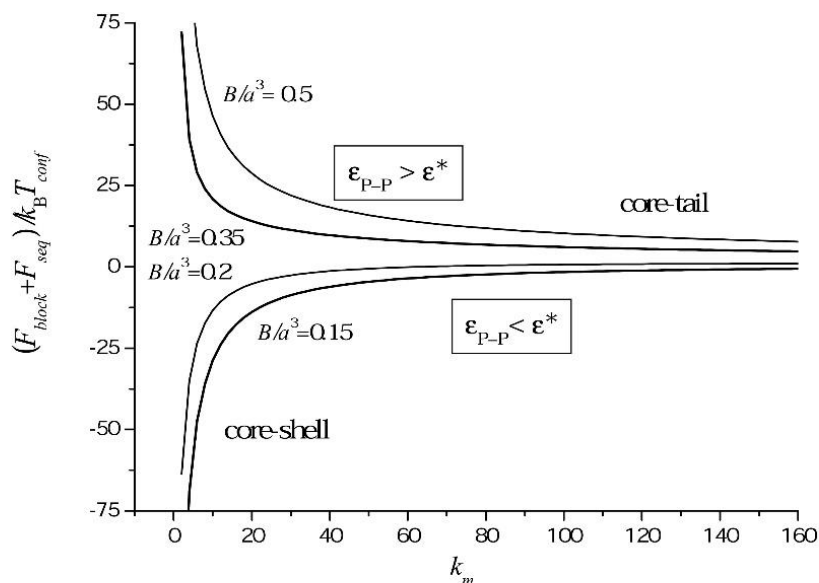


Рис. 87 - Полная свободная энергия от средней длины блока k_m для различных значений второго вириального коэффициента ВР, описывающего взаимодействия между полярными звеньями. Из работы [94].

Тем не менее, если температура последовательности T_{seq} очень высокая, свободная энергия последовательности будет доминировать в полной свободной энергии F и минимум последней будет отвечать сополимеру со случайной последовательностью. Граничная температура последовательности T_0 может быть грубо оценена путем сравнения свободной энергии структуры "ядро-оболочка" $F \approx F_{core}$ и свободной энергии, соответствующей статистической последовательности

$F_{rnd} \approx F_{seq0}$. Оценим свободную энергию ядра используя выражение Флори для энергии взаимодействия полимер-растворитель $F_{core}/V_c = k_B T_{conf}((1-\phi) \ln(1-\phi) + \phi - \chi \phi^2)$, где параметр Флори-Хаггинса $\chi = -Z\varepsilon_H/2$, Z - координационное число решетки. Для значений параметров, соответствующих параметрам моделирования в этой работе ($\varepsilon_H = -1$, $\phi = 0.6$, $Z = 27$), получаем $T_0/T_{conf} \approx 5.5$ для температуры перехода от структуры "ядро-оболочка" к статистическому сополимеру.

Таким образом из аналитического описания следует, что структура "ядро-оболочка" может быть сформирована при T_{seq} лежащей в определенных пределах: $0.9 < T_{seq}/T_{conf} < 5.5$, при условии подходящих длины цепи и энергий взаимодействий.

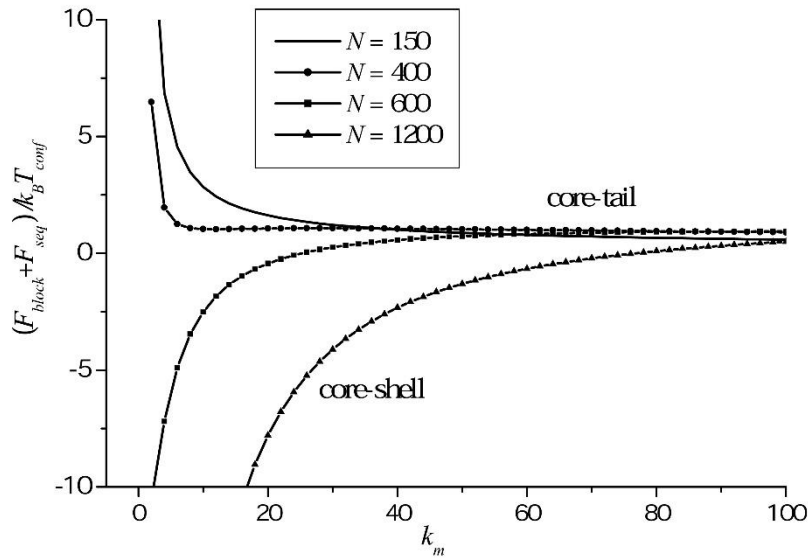


Рис. 88 - Полная свободная энергия от средней длины блока k_m для нескольких значений длины цепи N . Из работы [94].

3.3.3. Модельная система с двумя разными температурами.

Итак, в нашей системе одновременно присутствует как конформационная энтропия расположения полимерной цепочки в трехмерном пространстве, так и энтропия первичной последовательности одномерного расположения **A** и **B** звеньев вдоль по цепи. Как оказалось, наиболее интересные конформации типа ядро-оболочка получаются при $T_{seq}/T_{conf} = 1.0$, соответствующим некоторым промежуточным значениям энтропии Шеннона вблизи $S = 0.5$ (см Рис. 85б). При доминировании конформационной энтропии ($T_{seq} > T_{conf}$) получаются развернутые конформации полимерного клубка со случайно-блочной последовательностью. При преобладании энтропии последовательности ($T_{seq} < T_{conf}$) получаются глобулярные или клубковые конформации с совершенно случайной последовательностью.

Модель системы сополимера с размороженной последовательностью и двумя независимыми температурами T_{seq} и T_{conf} предложена в нашей работе впервые и не до конца изучена до настоящего времени. Некоторые аналогии по использованию в системе второй температуры в специальном подпространстве можно найти в теоретических работах по динамике в спиновых стеклах [115], где используется репличный формализм с конечным числом реплик. Также отметим недавнюю работу [116], где исследована статистическая механика системы из смеси частичек разного типа, каждый из которых находится в равновесии со своим термостатом.

Мы отдельно проанализировали поведение простейшей модельной системы с двумя температурами: одномерного сополимера без исключенного объема и с фиксированным средним составом на межфаз-

ной границе, см. Рис. 89а. Характеризовать такую систему удобно с помощью средней длины блока K_{block} (в пространстве последовательностей) и средней длины петли K_{loop} (в пространстве конформаций). Результаты с различающимися температурами T_{seq} и T_{conf} , представлены на Рис. 89б. При правильно подобранных параметрах релаксации более "низкотемпературное" пространство всегда "подстраивается" под более "высокотемпературное". Так, например, при $T_s = 0.1$ и $T_c = 0.5$, при условии, что последовательность релаксирует быстрее, чем конформация, налицо тенденция к увеличению длины петли и блока. Это объясняется тем, что конформационный вклад больше и петли вытягиваются в объем, становясь ближе к равновесному значению для гомополимера.

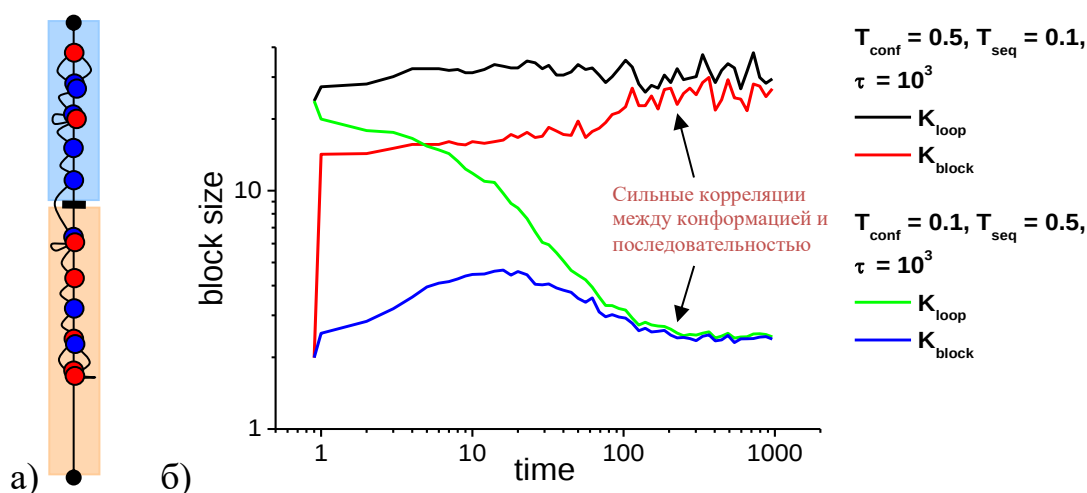


Рис. 89 - Схема одномерного сополимера без исключенного на межфазной границе (а) и результаты моделирования при разном соотношении температур в обоих подпространствах (б). $N=4096$, $A:B=1:1$.

Последовательности же ничего не остается делать, как подстраиваться под конформацию с большими петлями, что получается довольно эффективно, благодаря низкой T_s и $\tau_c \ll \tau_s$. Противоположная ситу-

ация при $T_s = 0.5$ и $T_c = 0.1$: высокая температура последовательности вынуждает ее к сдвигу в сторону более статистически вероятных последовательностей, с меньшей длиной блока, а низкотемпературная конформация принимает оптимальный для такой последовательности вид – адсорбция на поверхности с маленькими петлями. Таким образом, предельным случаем при $T_c \rightarrow 0$ (но не замороженной при $T_c \equiv 0$, наоборот – быстро меняющейся конформации) является случайный сополимер, адсорбированный на границе раздела фаз. Предельный же случай при $T_s \rightarrow 0$ (опять не путать с замороженной последовательностью) являются блочные конформации с длинными петлями и блоками, вплоть до диблока.

Обратим внимание читателя, что необходимо аккуратное обращение с временем релаксации в каждом из подпространств (параметр τ), поскольку существенное снижение одной из температур без корректировки времени релаксации в соответствующем пространстве легко приведет к неравновесному случаю, когда более "низкотемпературное" пространство не успевает подстроиться под более "высокотемпературное". Необходимое и достаточное условие достижения равновесия в таких системах – правильное соотношение времен релаксации и температур:

$$\tau \cdot \frac{\tau_c}{\tau_s} \approx \frac{T_s}{T_c}, \quad (19)$$

где τ_c/τ_s – некий эмпирический фактор, учитывающий разность в скорости релаксации в пространстве конформаций и пространстве последовательностей. В общем случае этот фактор зависит от размерности обоих пространств, а также от того, каков элементарный шаг в каждом пространстве. При таком выборе параметров релаксации более «горя-

чье» пространство будет эффективно «замедляться» и в целом система будет находиться в термодинамическом равновесии. Отметим, что с точки зрения бесконечного времени (т.е. переходя к термодинамическому пределу) это условие по сути отвечает эффективному равенству температур в обоих пространствах, а термодинамическое равновесие этого случая не вызывает сомнений. Однако, как показывают наши эксперименты, это условие не очень жесткое и вполне допустимы значительные отклонения, в пределах одного порядка в обе стороны.

Недавно подобная концепция одновременного исследования эволюционного давления и энергии основного состояния была применена при исследовании реальных белков в работе [24]. Авторы показали, что в модели с возможностью варьировать структуру последовательности более «особенные» последовательности соответствуют более устойчивым основным состояниям, см. Рис. 90. Авторы делают вывод о существовании общих корреляций между энергетическим «рельефом» (landscape) в обоих подпространствах, что в большой степени соответствует описанной выше простейшей модели сополимера с размороженной последовательностью.

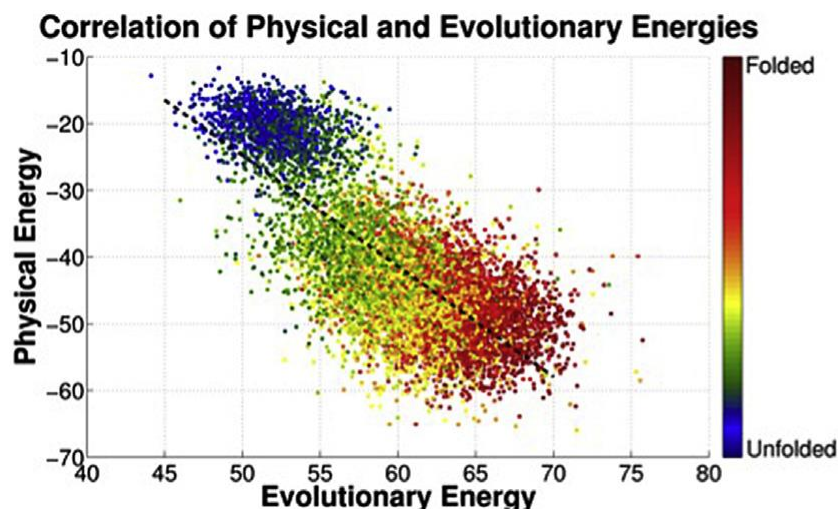


Рис. 90 - Белки с высокой степенью эволюционного отбора имеют наименьшие энергии основного состояния, из работы [24].

3.4. Заключение и выводы.

Любопытным экспериментальным примером системы с замороженной последовательностью из гидрофильных и гидрофобных звеньев могут служить полиротоксаны. В такой системе небольшие циклические макромолекулы «нанизаны» на длинную гомополимерную цепочку, например – полиэтиленоксид (ПЭО) или полиэтиленгликоль (ПЭГ), см. Рис. 91а. Циклодекстрины, впервые открытые еще в конце 19 века [117], представляют собой циклические полисахариды с гидрофильной внешней частью и частично гидрофобной внутренней поверхностью, см. Рис. 91б. За счет гидрофобности внутренней поверхности кольца такие молекулы с легкостью «насаживаются» на некоторые виды полимерных цепочек и относительно свободно перемещаются вдоль них, фактически образуя макромолекулярный комплекс с замороженной последовательностью из звеньев самого полимера и звеньев «обернутых» гидрофильным кольцом циклодекстрина. В настоя-

щий момент в литературе описано множество самых различных вариантов подобных структур, а также их практических приложений, в том числе биомедицинских [118].

В этой связи также отметим попытки оценить аналитически энтропийное давление движущихся вдоль по цепи колец (по сути – температуры последовательности) и его вклад в конформационное поведение для одиночных цепей, недавно такое исследование было представлено в работе [119]. Другим примером сополимерной системы с размороженной последовательностью может являться полиэлектролитная система из противоположно заряженных коротких и длинных цепей [120].

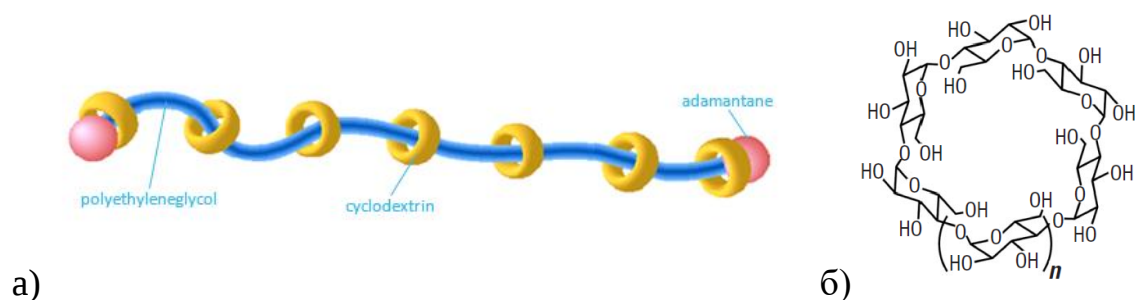


Рис. 91 - Иллюстрация полиротоксана на основе ПЭГ и циклодекстрина (а) и молекулярная структура циклодекстрина (б).

В качестве некоторых критических замечаний к представленному здесь материалу можно указать на частичное несоответствие рассматриваемой модели АВ-сополимера с единственным параметром взаимодействий типа χ_{AB} и реальной системы дифильного сополимера в растворителе. В нашей модели мы полностью игнорируем специфическое взаимодействие мономерных звеньев с растворителем, в то время как в реальных системах взаимодействия между мономерными

звеньями могут быть устроены таким образом, что гидрофильные звенья не будут стремиться уходить от гидрофобного ядра глобулы, а наоборот – будут стремиться выстилать поверхность глобулы, экранируя гидрофобную поверхность от контактов с растворителем. Примером такого полимера может служить поли-*n*-изопропил-акриламид (ПНИПА), у которого взаимодействия в воде обусловлены образованием водородных связей и наблюдается верхняя критическая точка.

Также укажем на отсутствие строгой доказательной базы (детального баланса и микроскопической обратимости) для системы с двумя независимыми температурами. Теоретически, можно придумать такую комбинацию параметров, при которой в системе с двумя температурами никогда не будет равновесия, а будет происходить постоянная «перекачка» энергии из высокотемпературного пространства в более низкотемпературное. Тем не менее, системы с двумя температурами имеют право на существование и в последнее время привлекают большое внимание исследователей именно в связи с биополимерами и так называемой «активной средой» (англ. *active matter*). В таких средах посредством потребления топлива из внешнего источника, например – переработки АТФ, определенные фрагменты или частички получают дополнительную энергию, которую могут преобразовывать в механические преобразования («моторы») или подвижность («пловцы», англ. “swimmers”). При этом известно, что активная материя может сама по себе иметь очень богатое фазовое поведение [121], и процесс исследования и анализа поведения активных сред до конца не изучен и сейчас активно развивается [116], [122]. Однако, как показано в этих первых работах, расслоение в ансамблях свободных частиц, какие-то характерные концентрационные профили и неоднородности можно ожидать только при достаточно больших различиях в активностях, сопостави-

мых с трансляционной энтропией $3/2 kT$. Но это не так в случае с полимерами, которые, как известно, бедны энтропией за счет соединения отдельных мономеров в единую цепь и практически полной деградации независимого трансляционного движения звеньев. Поэтому в полимерах из активных частиц микрофазное расслоение может быть вызвано даже небольшими отличиями в активности (эффективно выражающейся, например, в немного разных температурах частиц разного сорта, как в [123]).

В целом можно сформулировать два следующих вывода из материала этой главы:

1. Даже небольшие ограничивающие условия на конформацию одиночной макромолекулы, такие как требование на формирование структуры ядро-оболочка, приводит к во-многом предопределенной (т.е. неслучайной) структуре ядра. Тем самым, задавая двухбуквенную последовательность (точка в пространстве последовательностей) и специфические взаимодействия между мономерами А и В (внешние условия в пространстве конформаций), мы драматически уменьшаем доступный объем конформационного пространства. Однако, количественно охарактеризовать это уменьшение конформационного пространства еще предстоит в дальнейших работах, говорить о полном вырождении конформационной энтропии и формировании одного основного состояния конечно не приходится.
2. Концепция двух независимых температур в двух взаимодействующих подпространствах – пространстве конформаций и пространстве последовательностей – позволяет по-новому взглянуть на взаимное соответствие конформации макромолекулы и

ее первичной последовательности. При этом понятие температуры в пространстве последовательностей можно интерпретировать как уровень мутационного давления в ходе предбиологической эволюции, или специфические внешние условия в момент химического синтеза.

В качестве перспективных направлений развития этих работ можно указать на численный расчет и сопоставление с экспериментами и аналитическими оценками влияния энтропии расположения циклодекстринов вдоль материнской полимерной цепочки (т.е. энтропии последовательности) на конформационное поведение и механические свойства таких систем. Кроме того, представляется важным научиться как-либо численно описывать доступный конформационный объем для какой-либо одной или набора из нескольких первичных последовательностей и с учетом специфических взаимодействий между звеньями разного типа.

Глава 4. Макромолекулы с насыщающимися взаимодействиями

4.1. Введение

В заключительной главе диссертации рассмотрены одиночные гетерополимеры с насыщающимися взаимодействиями и проведено сопоставление таких полимеров с некоторыми биологическими системами. Внутрицепные и межцепные взаимодействия любой полимерной цепи делятся на два качественно различных класса: насыщающиеся связи (ковалентные, водородные) и ненасыщающиеся связи, или объемные взаимодействия (ван-дер-ваальсовы, мультипольные и т.д.). Хорошо известно, что объемные взаимодействия приводят в общем случае к образованию глобул того или иного вида при понижении температуры [10]. Особенностью насыщающихся взаимодействий является то, что такие взаимодействия в системе без линейной памяти (газе разорванных звеньев) вообще не могут вызвать фазового перехода и фазового расслоения (так как отсутствует конденсированная фаза). Однако связанность функциональных звеньев в полимерную цепочку существенным образом меняет положение вещей: в случае гомополимера наличие насыщающихся связей приводит к фазовому переходу, аналогу перехода клубок-глобула. Насыщающиеся связи чрезвычайно важны во всех биологических макромолекулах: сульфидные мостики и водородные связи играют ключевую роль в формировании уникальной пространственной структуры белков. Образование двойной спирали ДНК и комплементарное связывание участков РНК также обязано наличию насыщающихся водородных связей. Отметим, что гипотеза наличия взаимодействий типа ключ-замок, которые присущи многим

биологическим субстанциям и являются очень селективным вариантом насыщающихся взаимодействий, впервые описана Фишером еще в конце 19 века [124]. Таким образом, в данной главе мы исследовали влияние на конформационное поведение различных последовательностей гетерополимеров в условиях образования именно насыщающихся связей между звеньями.

Исторически первая модель гомополимера с редкими функциональными звеньями, обладающими насыщающимся потенциалом и способных связываться попарно, была предложена И. М. Лифшицем [44]. Такая система может служить грубой моделью для, например, глобулярных белков с большим содержанием сульфидных мостиков или полинуклеотидной цепи, способной спирализоваться «на себя». Однако, большинство биологических макромолекул являются гетерополимерами и, поэтому, далеки от этой модели гомополимера. В данной части диссертации исследованы именно гетерополимеры – статистические и регулярно блочные АВ-сополимеры. При этом мы рассмотрели, как вариант, когда насыщающиеся связи образуются только между различными типами звеньев (только между А и В), так и вариант, когда насыщающиеся связи образуются только между однотипными А-звеньями.

В работах [125] и [126] рассмотрена модель так-называемого «РНК-подобного» АВ-сополимера, когда насыщающиеся связи образуются между разными типами мономерных звеньев. РНК долгое время представлялась исследователям как нечто вспомогательное между ДНК и белками. Однако, открытие в последние десятилетия все возрастающего количества функций РНК в живых организмах, в том числе функции биохимического катализатора в рибосоме и так называемого

мых «Малых РНК», обострили внимание научного мира к этим объектам. Получается, что сополимер, состоящий из четырех типов мономерных звеньев и обладающий преимущественно насыщающимися взаимодействиями, способен реализовывать почти всю гамму функций биологических макромолекул. Некоторые исследователи даже называют РНК ключевой макромолекулой в живых организмах, имея ввиду представление о так называемом “мире РНК” [127]. В нашей работе молекула РНК моделировалась в виде АВ-сополимера с возможностью образовывать насыщающиеся связи между А и В сомономерами, см Рис. 92а, а также кооперативностью (т.е. дополнительной энергетической выгодой) при создании нескольких последовательных связей вдоль по цепи.

Другим примером насыщающихся взаимодействий в живой природе может служить попарное слипание нуклеосом в ядрах клеток эукариот, за счет специфического взаимодействия положительно заряженного конца белка **H4** и области отрицательного заряда на поверхности белков **H2A/H2B**, так-называемой кислотной бороздкой (англ. acidic patch), см Рис. 92б. Этой системе будет соответствовать АВ-сополимер с насыщающимися взаимодействиями только между А-звеньями. Такая модель имитирует строение активных и неактивных участков хроматина в ядре клетки и позволяет качественно описать трехмерную структуру хроматина, в том числе разделение на топологически-ассоциированные домены (англ. TAD – Topologically Associated Domains) и образование характерных контактных карт [11]. Экспрессирующиеся (активные) участки хроматина в функционирующей клетке обычно обладают высоким уровнем ацетилирования гистоновых белков в нуклеосоме, что предотвращает слипание таких нуклеосом и делает конформации соответствующих участков ДНК более

развернутым. В то время как неацетилированные участки преимущественно находятся в области «молчащего» гетерохроматина [128].

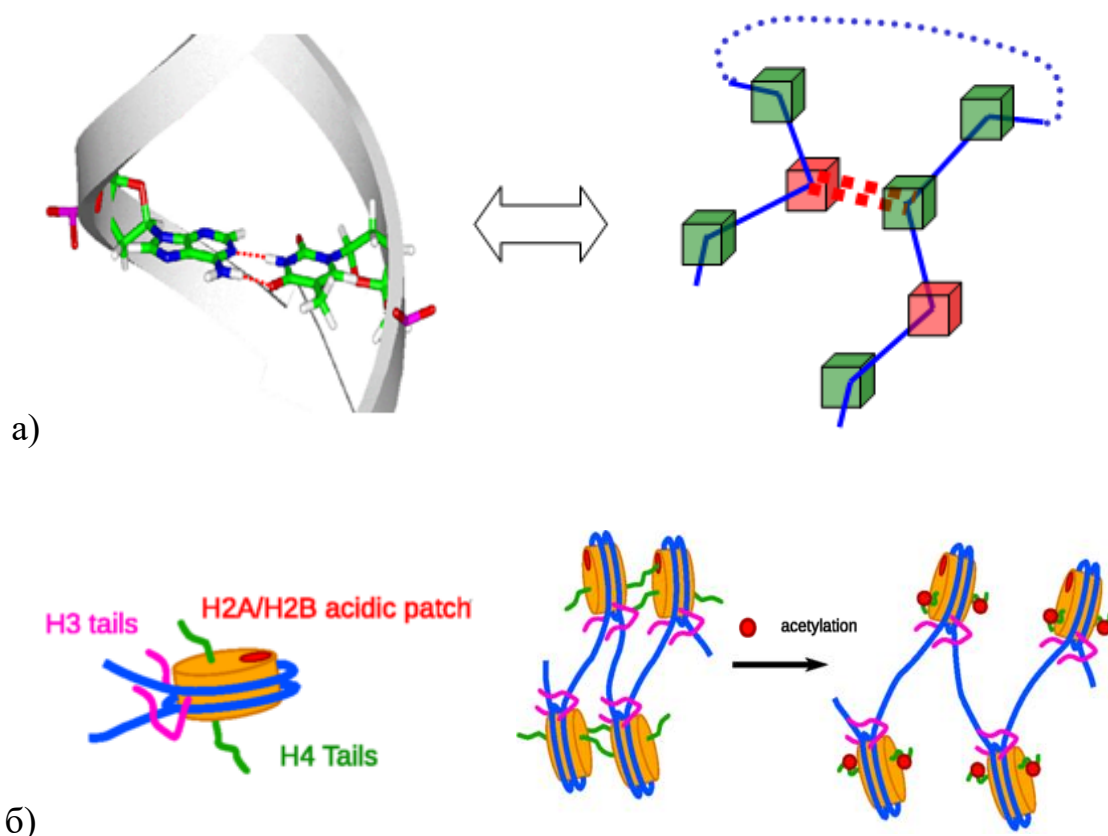


Рис. 92 - Аналогия между образованием комплементарной пары в РНК и насыщающейся АВ-связью в АВ-сополимере (а), образование насыщающихся связей в ходе сближения неацетилированных нуклеосом в гетерохроматине (б).

Изложение раздела 4.3 этой главы во многом соответствует кандидатской диссертации А.В.Чертовича, а раздела 4.2 – диплому О.М.Шамардиной (Ермак). В последнем случае А.В.Чертович являлся научным руководителем этого диплома.

4.2. Анализ спектров энергий сополимера с насыщающимися связями.

Целью этой части работы является статистическое исследование конформаций гетерополимеров, стабилизируемых насыщающимися связями между комплементарными участками. Нас в первую очередь будут интересовать состояния, отвечающие минимальной полной энергии и близкие к ним состояния.

4.2.1. Описание модели.

Как и в МСЭ, мы рассматриваем огрубленное представление о полимере как об объекте, состоящем из квазимономеров, в которых мелкомасштабные химические детали устранены при помощи перенормировки. Кроме того, как и в большинстве работ по исследованию структур РНК, никаких исследований трехмерной структуры и третичных взаимодействий в данной работе не проводится. Нас будет интересовать вторичная структура – упорядоченное строение полимерных цепей, обусловленное водородными связями между группами C=O и N-H разных мономеров (нуклеотидов), например, Рис. 2. Как известно из многочисленных экспериментов, структура типа клеверного листа тРНК образует L-образную глобулу в растворе.

Параметрами модели являются: N – длина цепочки и q – число типов мономерных звеньев, также вводится величина δ – характерный разброс в энергиях взаимодействия. Отметим, что δ параметром моде-

ли не является; было показано что, как и в МСЭ, δ влияет лишь на характерный энергетический масштаб.

Введем обозначение: s_I – тип мономерного звена, занимающего I -ое место в первичной последовательности ($I = 1 \dots N$). Таким образом, первичная последовательность полностью задается набором $\{s_I\}$. Энергия взаимодействия мономерных звеньев определяется их типами и задается матрицей взаимодействий V_{ij} размера $q \times q$. Эта матрица симметрична, так как энергия взаимодействия мономера типа **A** с мономером типа **B** равна энергии взаимодействия мономера типа **B** с мономером типа **A**.

После задания первичной последовательности составляется «объединенная» матрица взаимодействий размера $N \times N$, элемент ij которой соответствует энергии взаимодействия мономера s_I с s_J , определяемой из матрицы V_{ij} . Объединенная матрица симметрична в силу тех же причин, что и матрица V_{ij} , кроме того, диагональные элементы этой матрицы равны нулю, т.к. мономер не может вступить в насыщающееся взаимодействие с самим собой. По способу задания значений матрицы V_{ij} различают вариации МСЭ. Во многих отношениях удобна и полезна модель независимых взаимодействий (МНВ), в этой модели число типов мономерных звеньев считается равным числу мономеров в цепи ($q = N$).

Водородные связи являются насыщающимися взаимодействиями: мы будем рассматривать только те конформации, в которых каждое мономерное звено обязательно взаимодействует с каким-то одним и только одним другим мономером, пара взаимодействующих звеньев «инертна» для других звеньев. Таким образом, вторичная структура

определяется указанием $N/2$ пар взаимодействующих звеньев. Вторичные структуры, в которых есть не образующие насыщающуюся связь мономеры, не рассматриваются.

Так называемая «карта взаимодействий» определяет пары взаимодействий, составляющих одну из множества возможных вторичных структур для данной первичной последовательности и матрицы B_{ij} . Суммируя значения энергий в ячейках объединенной матрицы, отвечающих карте взаимодействий, мы получим вклад в энергию из-за насыщающихся взаимодействий для данной вторичной структуры:

$$E_{HB} = \sum_{pairs} \varepsilon_{ij}$$

Энергии всех возможных вторичных структур образуют спектр энергий нашей системы. Вторичную структуру, отвечающую минимальной энергии, мы будем называть основным состоянием системы. Для небольших N основное состояние можно найти полным перебором всех возможных состояний. Нетрудно убедиться, что число всех возможных состояний растет экспоненциально с ростом N : $n(N) = (N-1) * (N-3) \dots * 3$.

На Рис. 93 изображена обобщенная матрица взаимодействий и отмечена карта взаимодействий, соответствующая конформации типа клеверного листа для последовательности из 16 звеньев. Энергетический вклад, происходящий от насыщающихся взаимодействий, получается суммированием энергий в закрашенных ячейках матрицы. Рис. 93а.

Замечание: Если не накладывать на матрицу взаимодействий требования симметричности, наша задача становится похожа на задачу о

расположении ладьей на шахматной доске таким образом, чтобы ни одна ладья не била другую. Вариантов такого расположения $N!$

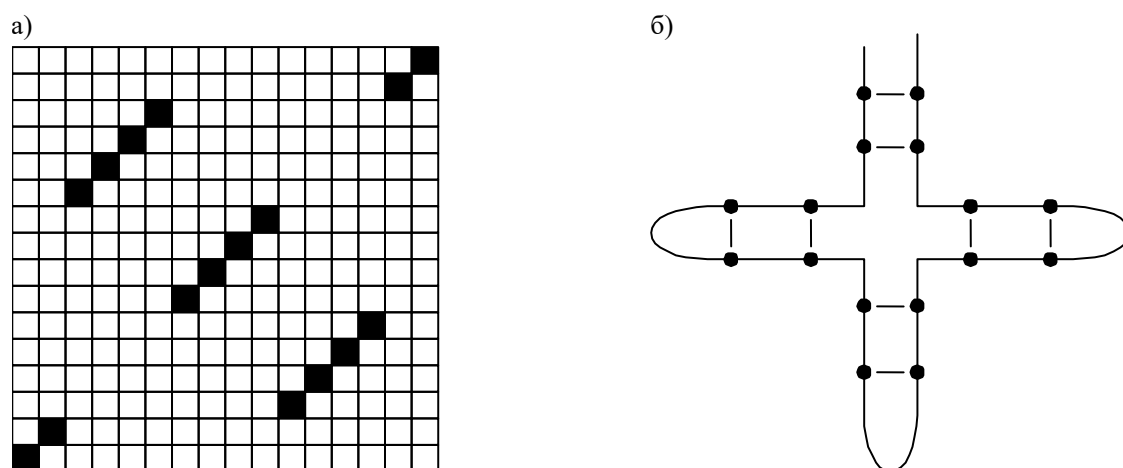


Рис. 93. На рисунке а) схематически изображена карта взаимодействий, отвечающая конформации, похожей на конформацию «клеверный лист», которая изображена на рисунке б).

В общем случае матрица взаимодействий B_{ij} заполняется числами из равномерного случайного распределения. Интервал задается выражением $\varepsilon \pm \delta/2$, в нашем случае середина интервала, ε , было выбрано равным -10 , а ширина интервала, $\delta = 20$. Помимо равномерного распределения с указанными параметрами для некоторых расчетов использовалось нормальное распределение с центром в ε .

Схема алгоритма, реализующего данную модель:

- Определяем набор мономерных звеньев и их взаимодействия, т.е. задаем матрицу взаимодействий B_{ij} .

- Задаем случайную первичную последовательность (порядок следования звеньев различных типов друг за другом).
- Составляем объединенную матрицу взаимодействий.
- Перебирая все возможные вторичные структуры для данной последовательности (наборы пар контактов), находим структуру с минимальной энергией.

Реализуется это при помощи рекурсии методом полного перебора.

Поскольку нахождение состояния с минимальной энергией полным перебором всех состояний невозможно за разумное время уже для $N \geq 20$ (число этих уровней растет с ростом N экспоненциально), для оценки основного состояния был предложен метод Монте-Карло. Элементарный шаг в таком случае состоит в случайном выборе двух пар взаимодействий i и j и попытке поменять их местами, как показано на Рис. 94. Попытка принимается согласно стандартному критерию Метрополиса: $P(E) = \exp(-\Delta E/T)$, благодаря этому осуществляется направленный поиск уровня с минимальной энергией. Этот шаг повторяется заданное число раз, причем температура, измеряемая в единицах kT , через заданное число шагов равномерно изменяется от $T_{\max}$ до $T_{\min}$. Интервал изменения температуры, количество шагов и время, через которое меняется температура, подбирались таким образом, чтобы система оказалась в устойчивом состоянии.

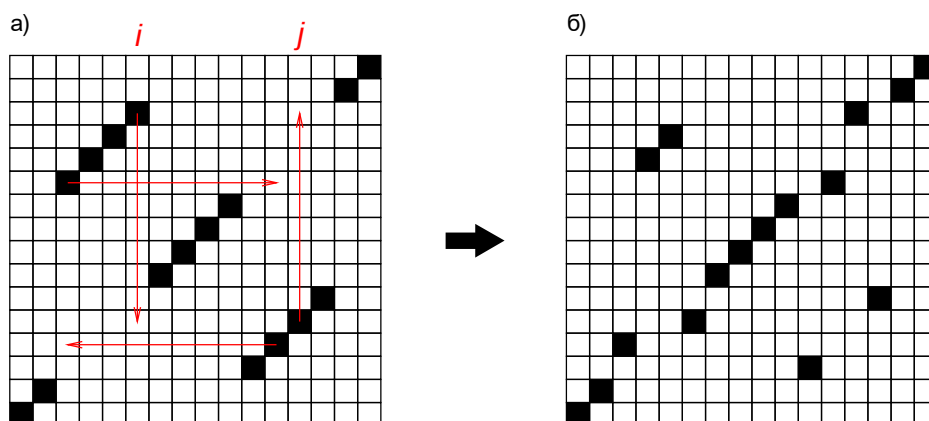


Рис. 94 - Изменение карты взаимодействий за 1 шаг Монте-Карло.

В случае цепочек небольшой длины результаты полного перебора и метода Монте-Карло совпадают. Однако следует помнить, что это статистический метод, поэтому мы не можем утверждать наверняка, что найденное этим методом состояние с минимальной энергией действительно является основным, тем более, что случайный гетерополимер, как известно, является очень фрустрированной системой. Кроме того, этот метод не позволяет построить подробную гистограмму энергий и поэтому не очень удобен при детальном исследовании статистических свойств нашей системы. В дальнейшем здесь будут представлены только точные результаты, полученные методом полного перебора.

4.2.2. Распределение Гамбла и сопоставление с моделью случайных энергий.

Начнем с феноменологии МНВ. Рассмотрим набор последовательностей, в которых все мономерные звенья различны. Согласно МСЭ, энергии основного состояния должны отвечать так называемому рас-

пределению Гамбла, впервые описанному в 1935 году в работе [129] и являющееся частным случаем обобщенного распределения экстремальных значений [130]:

$$W(E) \propto (1/\delta) e^{(\varepsilon/\delta) - \exp(\varepsilon/\delta)}, \quad (20)$$

а разница между энергией основного состояния и ближайшего к нему – экспоненциальному. Опишем более подробно взаимосвязь спектра энергий и математического ожидания для энергии основного состояния в МСЭ. Энергия основного состояния – случайная величина, т.к. она зависит от случайно выбранной последовательности. Следовательно, требуется получить математическое ожидание, усредненное по последовательностям.

Итак, рассмотрим традиционный подход МСЭ. Есть глобула, в которой образовалось N парных контактов, каждый контакт вносит вклад B_{ij} в энергию глобулы. Предполагается, что эти энергетические вклады статистически независимы, тогда полная энергия будет распределена по Гауссу:

$$w(E) \propto \exp \left[-\frac{(E - \bar{E})^2}{2N\delta B^2} \right]. \quad (21)$$

Рассматривая точку перевала интеграла статсуммы $\int w(E) e^{-E/T} dE$, находим энергию конформаций, доминирующих в равновесном состоянии при данной температуре:

$$E - \bar{E} \propto N\delta B^2/T \quad (22)$$

Всего существует e^{sN} конформаций и при температуре стеклования $w(E)e^{sN} \propto 1$ получается

$$\begin{aligned}\frac{N\delta B^2}{T^2} \approx Ns &\Rightarrow T_{freeze}^2 \approx \frac{\delta B^2}{s} \\ &\Rightarrow T_{freeze} \approx \frac{\delta B}{\sqrt{s}}\end{aligned}\quad (23)$$

Или другое представление этого результата – выражение для нижней границы непрерывного спектра, E_c , при $w(E)e^{sN} \approx 1$:

$$E_c = \bar{E} - N\sqrt{s}\delta B \quad (24)$$

Теперь найдем распределение вероятностей энергий основного состояния в МСЭ. Рассмотрим M ($M = e^{sN}$) статистически независимых энергетических уровней, каждый из которых распределен с плотностью вероятности $w(E)$. Вопрос состоит в том, каково распределение вероятностей, $W(E)$, самого нижнего из этих M уровней. Из статистической независимости следует, что

$$W(E) = Mw(E) \left(\int_E^\infty w(E') dE' \right)^{M-1} \quad (25)$$

Здесь $w(E)$ – это вероятность, что есть уровень с энергией E , $\left(\int_E^\infty w(E') dE' \right)^{M-1}$ – вероятность того, что все остальные $M-1$ уровней лежат выше уровня E , множитель M связан с тем, что любой из M уровней может оказаться уровнем с минимальной энергией.

Если число уровней, распределенных по $w(E)$ велико ($M \gg 1$), то минимальный уровень должен находиться в низкоэнергетическом хвосте распределения $w(E)$. В этой области $\int_E^\infty w(E') dE'$ очень близок к единице, другими словами, $\int_E^\infty w(E') dE' = 1 - \int_{-\infty}^E w(E') dE' \approx \exp\left[-\int_{-\infty}^E w(E') dE'\right]$. Пренебрегая единицей по сравнению с M в $M-1$, перепишем уравнение (25):

$$W(E) \approx Mw(E)e^{-M \int_{-\infty}^E w(E') dE'}. \quad (26)$$

Максимизируя $W(E)$, найдем наиболее вероятную энергию основного состояния, E_m . Из условия $W'(E)=0$ следует, что

$$Mw(E_m) = (\ln w(E_m))'. \quad (27)$$

Не считая логарифмической коррекции, получается уже знакомое выражение $Mw(E)=1$, которое определяет E_c .

Теперь вспомним о том, что $w(E)$ – это распределение Гаусса:

$$w(E) = \frac{1}{\sqrt{2\pi N\delta B^2}} e^{-E^2/2N\delta B^2}. \quad (28)$$

Подставив это выражение в формулу (27), получим

$$Mw(E_m) = -E_m/N\delta B^2, \quad (29)$$

откуда следует, что

$$E_m = -\sqrt{2N\delta B^2 \left\{ \ln M - \ln \left[\frac{-E_m}{N\delta B^2} \sqrt{2\pi N\delta B^2} \right] \right\}} \quad (30)$$

После разложения получаем

$$E_m \approx -\sqrt{2s}N\delta B + \frac{\delta B}{2\sqrt{2s}} \ln(4\pi Ns) \approx -\sqrt{2s}N\delta B + O(\ln N). \quad (31)$$

Очевидно, что $W(E)$ сконцентрирована около E_m . Поэтому можно положить $E = E_m + \varepsilon$, где $|\varepsilon| \ll |E_m|$. При малых ε можно упростить Гауссиану $w(E)$:

$$Mw(E) = \frac{M}{\sqrt{2\pi N\delta B^2}} e^{-(E_m+\varepsilon)^2/2N\delta B^2} \approx \underbrace{Mw(E_m)}_{\sqrt{2s}/\delta B} e^{-\varepsilon E_m/N\delta B^2} \approx \frac{1}{\delta} e^{\varepsilon/\delta}, \quad (32)$$

где $\delta = \frac{\delta B}{\sqrt{2s}}$. Используя гауссову форму $w(E)$ и асимптотику функции

ошибок, можно записать

$$M \int_{-\infty}^E w(E') dE' \approx Mw(E) \frac{N\delta B^2}{-E} \approx e^{\varepsilon/\delta}. \quad (33)$$

Подставляя (32) и (33) в уравнение (26), получим следующее распределение вероятностей для энергии основного состояния

$$W(E) \approx (1/\delta) e^{(\varepsilon/\delta) - \exp(\varepsilon/\delta)}, \quad (34)$$

где

$$\varepsilon = (E - E_m), \quad \delta = \frac{\delta B}{\sqrt{2s}} \quad (35)$$

Как и ожидалось, $W(E)$ не является симметричной функцией. Это распределение называется распределением Гамбла.

Как показало моделирование, в пределе только насыщающихся взаимодействий наша модель обладает теми же свойствами. Это вполне закономерно, т.к. в этом случае наша модель является частным случаем МСЭ. На Рис. 95 - Рис. 98 изображены гистограммы с фиттированием для различных наборов мономерных звеньев, отражающие эти свойства. В случае гауссовых энергий основного состояния (Рис. 96 - Рис. 98) гистограммы получаются более сжатыми по энергетической шкале, т.к. энергии взаимодействия имеют очень близкие значения, тогда как в случае выбора энергий из равномерного случайного распределения (Рис. 95, Рис. 97) разброс в энергиях гораздо больше ($\delta = 20$).

Как видно из графиков, основное состояние одной последовательности может сильно отличаться в энергии от основного состояния другой последовательности (Рис. 97, Рис. 98). Важно то, что существует экспоненциально малая доля последовательностей, для которых энергия основного состояния существенно меньше средней энергии основного состояния данного класса последовательностей. Также видно, что

существует экспоненциально мало реализаций первичной последовательности, для которых разница в энергии между основным состоянием и энергетически ближайшем к нему велика.

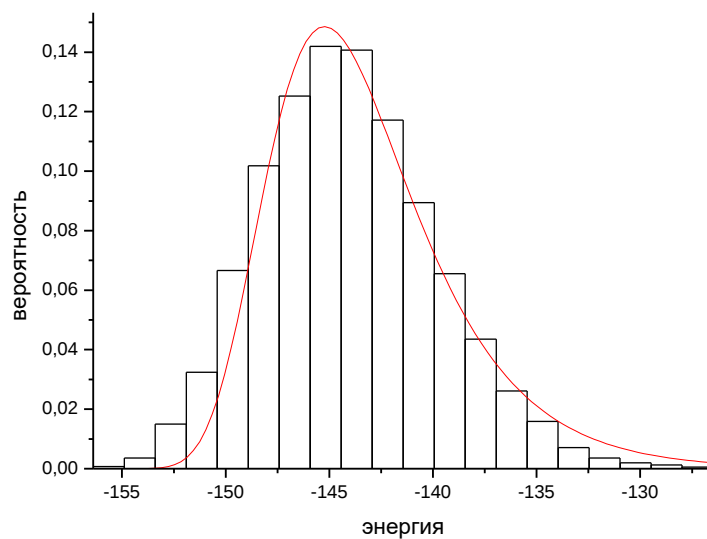


Рис. 95. Распределение энергий основного состояния. $N = 16$, $q = 16$, 10000 первичных последовательностей, энергии взаимодействия мономеров принадлежат равномерному случайному распределению.

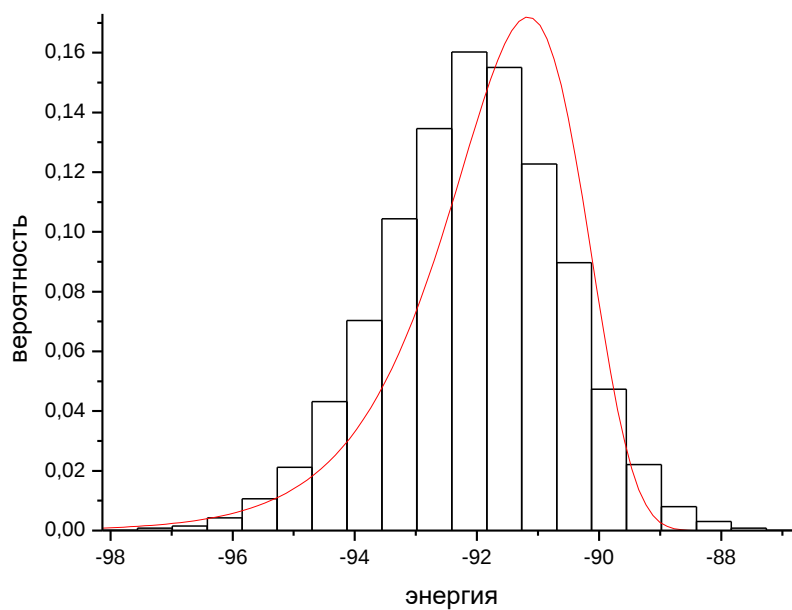


Рис. 96. Распределение энергий основного состояния. $N = 16$, $q = 16$, 10000 первичных последовательностей, энергии взаимодействия мономеров принадлежат нормальному случайному распределению.

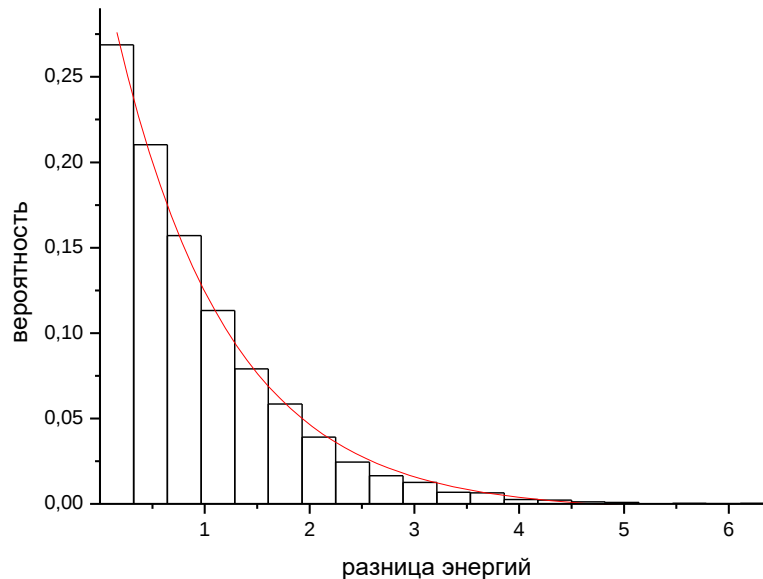


Рис. 97. Распределение разницы энергий. $N = 16$, $q = 16$, 10000 первичных последовательностей, энергии взаимодействия мономеров принадлежат равномерному случайному распределению.

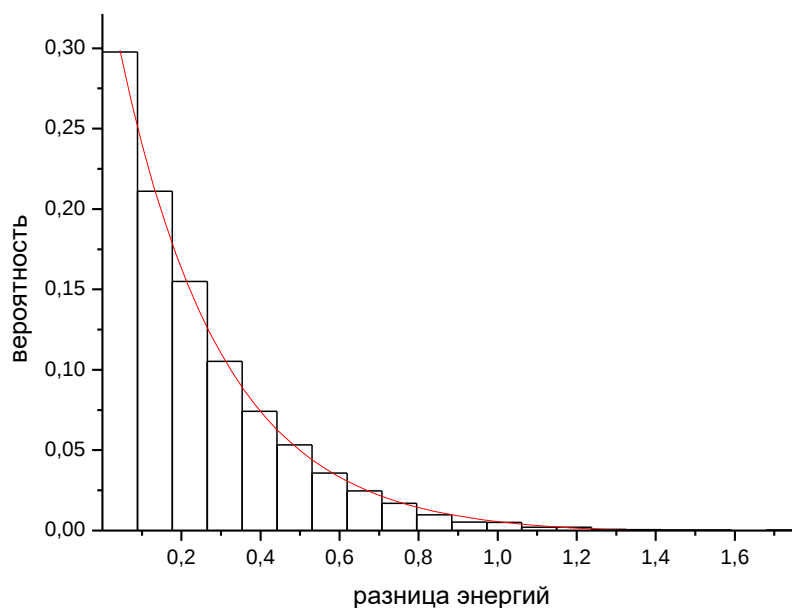


Рис. 98. Распределение разницы энергий. $N = 16$, $q = 16$, 10000 первичных последовательностей, энергии взаимодействия мономеров принадлежат нормальному случайному распределению.

Существуют ли корреляции между тем, что энергия основного состояния последовательности меньше средней энергии основного состояния и тем, что разница в энергиях основного состояния и следующего за ним велика? Для ответа на этот вопрос была построена гистограмма, изображенная на Рис. 99. По оси X отложены номера бинов для распределения энергий основного состояния, а по оси Y отложены номера бинов для распределения разницы энергий между основным состоянием и следующим за ним. В каждый x -овый бин этой гистограммы добавляется единица, если для последовательности энергия основного состояния попадает в бин по x , а разница энергий в бин по y .

Видно, что действительно существуют последовательности (их экспоненциально мало), для которых энергия основного состояния существенно меньше средней энергии основного состояния, а также основное состояние сильно отстоит от ближайших к нему, эта область на

диаграмме указана стрелкой. Такие последовательности хорошо отражают свойства реальных биополимеров – устойчивость основного состояния.

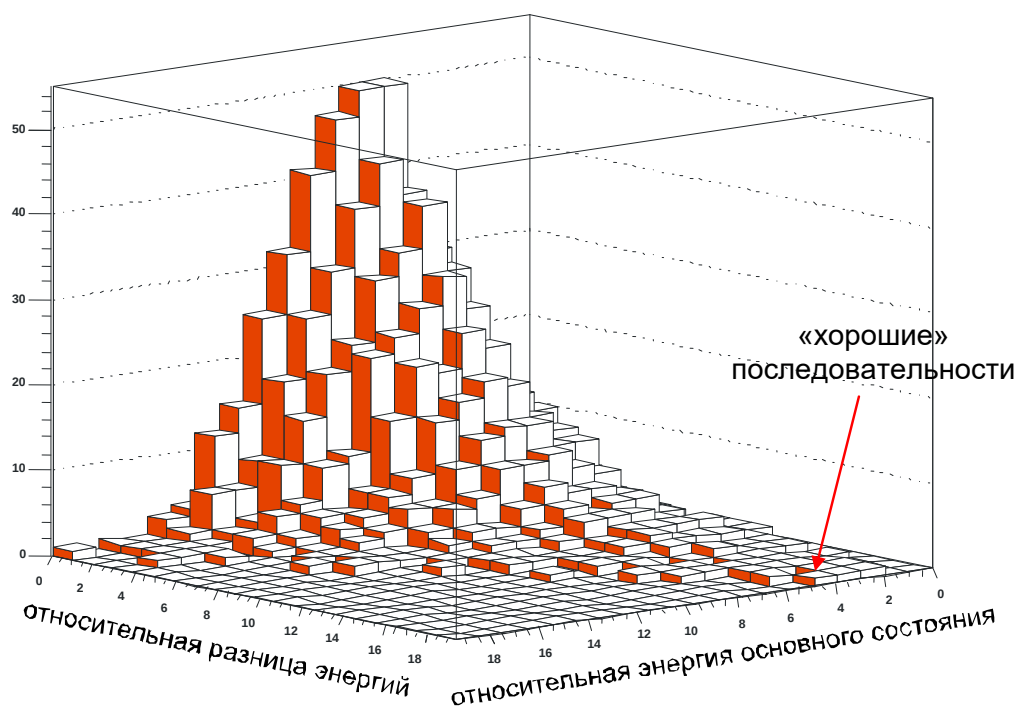


Рис. 99. Гистограмма, отражающая корреляцию между энергией основного состояния и разницей энергий основного состояния и следующего за ним. $N = 8$, $q = 8$, 10000 первичных последовательностей. По осям X и Y отложены номера бинов. По оси Z отложено число последовательностей. Стрелкой указана область, в которую попадают последовательности, основное состояние которых похоже на основное состояние для реальных биополимеров.

4.2.3. Сравнение с трехмерным моделированием.

Отдельно было поведено сравнение результатов предложенной модели с результатами полноценного трехмерного моделирования. Срав-

нение проводилось при $N=8, q=8, \varepsilon=-10, \delta=20$, причем половина звеньев (подтип 1) не могла взаимодействовать с другой половиной (подтип 0). В нашей модели это можно реализовать, если в соответствующие ячейки матрицы взаимодействий поместить очень большие положительные числа, что автоматически сделает очень невыгодным образование соответствующих связей. Число состояний, в которых нет запрещенных связей, $(N/2)! = 4! = 24$.

Спектры энергий, полученные двумя способами показаны на Рис. 100. Для одного из спектров указана карта взаимодействий в основном состоянии и первичная последовательность подтипов мономерных звеньев – 0 или 1. Наблюдаемая разница в спектрах связана с тем, что метод полного перебора не запрещает связи между последовательными мономерными звеньями, чего не происходит в трехмерном моделировании, и что в методе полного перебора предполагается, что связи образуют все мономеры, поэтому энергетических уровней найдено гораздо меньше. Тем не менее, основные состояния, найденные двумя способами, совпадают. На Рис. 101 показана карта взаимодействий в основном состоянии для матрицы 2, последовательности 1 (синий спектр Рис. 100).

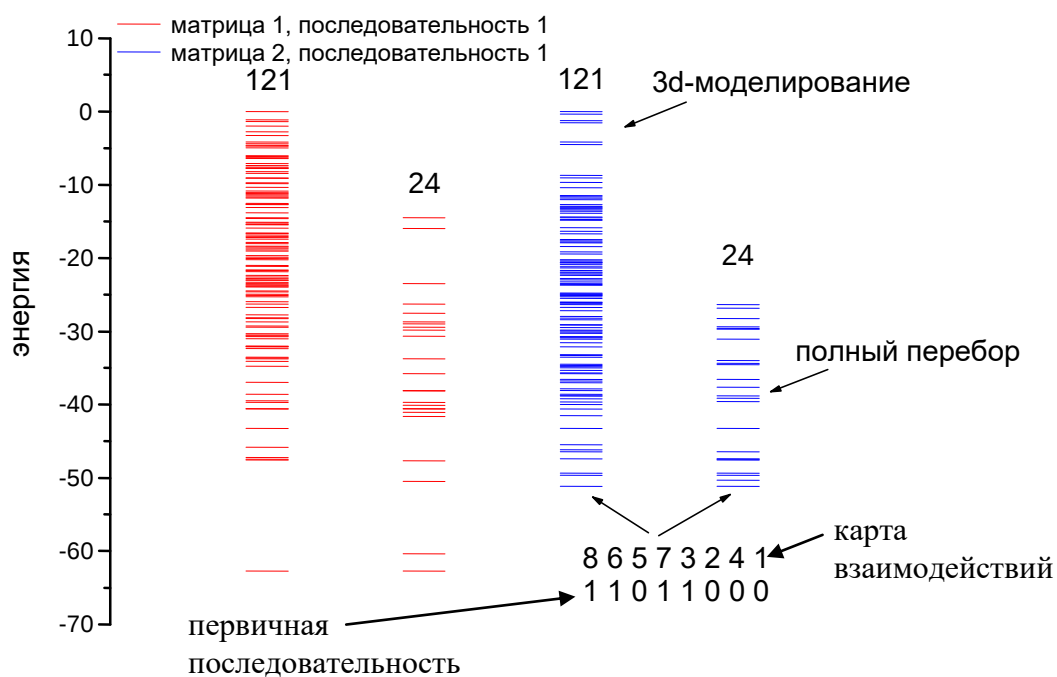


Рис. 100. Результаты сравнения трехмерного моделирования и матричного подхода. $N=8$, все мономерные звенья различны. Над спектрами указано число уровней энергии.

	1	1	0	1	1	0	0	0
1								
1								
0								
1								
1								
0								
0								
0								

Рис. 101. Карта взаимодействий. И первичная последовательность мономеров двух типов.

При небольшом числе типов мономерных звеньев (в РНК и ДНК их 4), большинство энергетических уровней спектра получатся сильно вырожденными: такое значение энергии может реализоваться при многих различных вторичных структурах системы. На Рис. 102 приведены типичные спектры энергий для двух различных последовательностей, состоящих из одинакового набора мономерных звеньев; каждый энергетический уровень сильно вырожден.

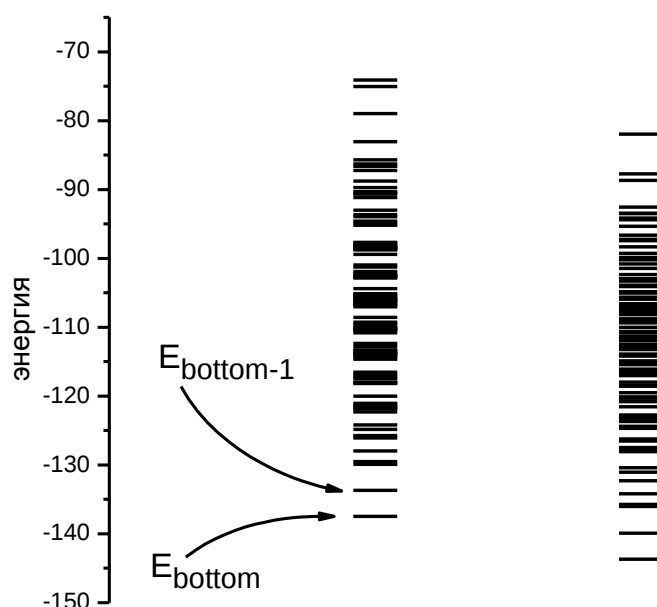


Рис. 102. Спектры для двух различных последовательностей. $N=16$, $q=4$. Стрелками указано основное состояние и следующее за ним.

Для того, чтобы биомолекула могла выполнять свою роль в клетке, необходимо, чтобы она могла узнавать и взаимодействовать с другими биологическими молекулами. Такие взаимодействия возможны только если молекула находится в определенной «правильной» конформации

Это представление плохо несовместимо с вырожденностью основного состояния. Далее будут рассмотрены дополнительные факторы, которые позволяют влиять на вырожденность основного состояния: кооперативность, жесткость вдоль по цепи, а также запрет на псевдоузлы.

4.2.4. Влияние кооперативности и жесткости.

Известно, что сама по себе водородная связь слаба, но образование нескольких таких связей подряд уже довольно выгодно с энергетической точки зрения. Этот эффект мы будем называть кооперативностью. Кооперативность в нашей модели учитывается за счет энергетического выигрыша на каждую последующую водородную связь (см. Рис. 103). Группу последовательных водородных связей мы будем называть «шпилькой».

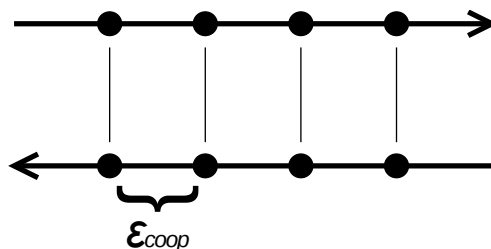


Рис. 103. Учет кооперативности. Стрелками указано направление цепи.

Выигрыш в энергии за счет кооперативности в случае шпильки длиной m рассчитывается по формуле: $E_{coop} = (m-1)\epsilon_{coop}$. Кроме специально оговоренных случаев, параметр кооперативности в данной рабо-

те равен среднему значению энергии насыщающейся связи:

$$\varepsilon_{coop} = \varepsilon = -10.$$

Биополимерные молекулы в целом достаточно жесткие. В нашу модель можно ввести учет жесткости определением энергетических «штрафов» для конформаций, в которых близкие по цепи звенья образуют насыщающиеся связи (Рис. 104). Проигрыши в энергии при образовании насыщающейся связи между звеньями i и j показаны в Табл. 4.

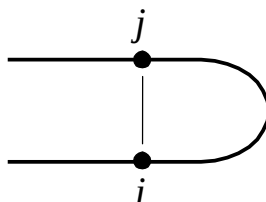


Рис. 104. Насыщающуюся связь образовали близкие по цепи звенья.

j	Проигрыш в энергии
$i+1$	$(\varepsilon + \frac{\delta}{2}) * \frac{N}{2}$
$i+2$	$ \varepsilon + \frac{\delta}{2}$
$i+3$	$ \varepsilon $

Табл. 4. Энергетические "штрафы" для учета жесткости. В первом столбце указаны номера мономеров, с которыми образует связь i -ый мономер.

Очевидно, что введение факторов кооперативности и жесткости должно понизить энергию основного состояния системы, т.к. наиболее выгодным состоянием будет являться то, в котором выигрыш за счет кооперативности максимален (максимально возможные длины шпилек), а проигрыш из-за жесткости – минимален (не образуется связей между близкими по цепи звеньями).

На Рис. 105 приведены распределения энергий основного состояния для двух случаев: при учете жесткости и кооперативности и без учета этих дополнительных факторов. Как видно из рисунка, форма распределения сохраняется, но в случае учета кооперативности и жесткости распределение действительно в целом сдвинуто в сторону меньших энергий.

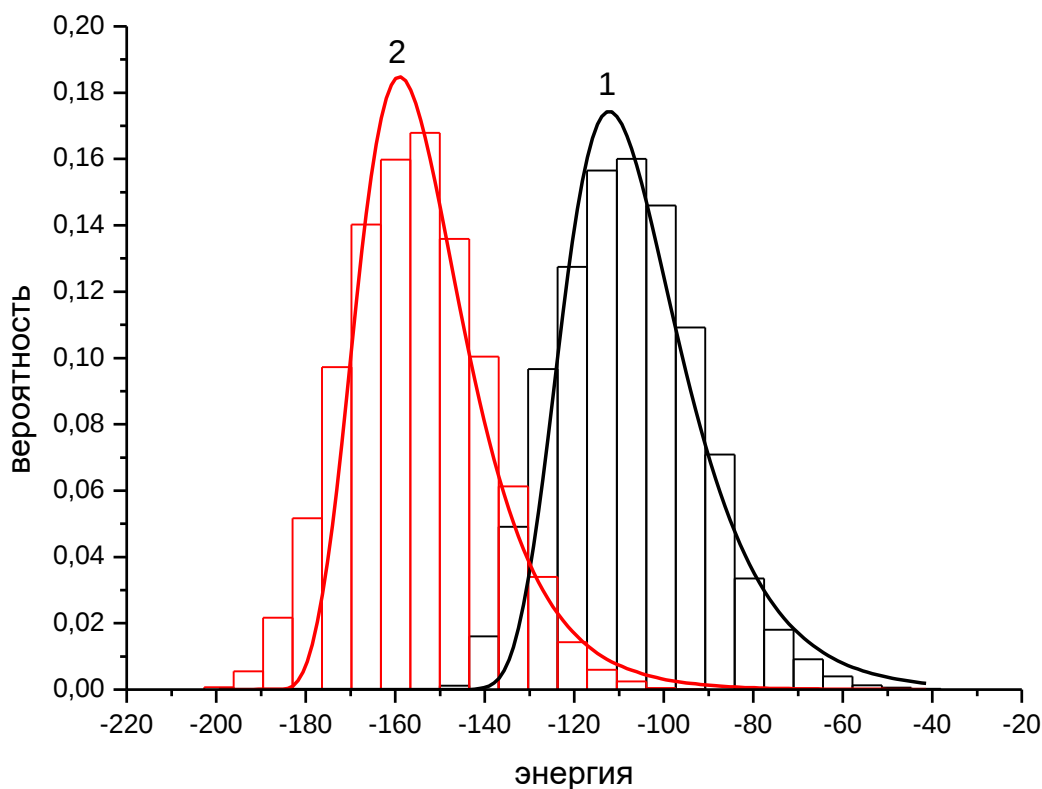


Рис. 105. Распределение энергий основного состояния для 10000 случайных первичных последовательностей ($N=16$, $q=4$). 1 – вклад в энергию вносят только насыщающиеся взаимодействия. 2 – помимо насыщающихся взаимодействий учитывается вклад в энергию от жесткости и кооперативности. Распределения аппроксимированы функцией Гамбла.

4.2.5. Исключение псевдоузлов.

Предположим, что образовались водородные связи между звеньями ij и kl . Возможны 3 различных случая: $i < j < k < l$, $i < k < l < j$ и $i < k < j < l$. Последний называется псевдоузлом (см. Рис. 106). Относительно псевдоузлов известно, что их практически нет в основном со-

стоянии РНК, т.к. они энергетически и кинетически подавляются. Обычно псевдоузлы рассматриваются как часть третичной структуры, поэтому могут не учитываться при исследованиях вторичной структуры.

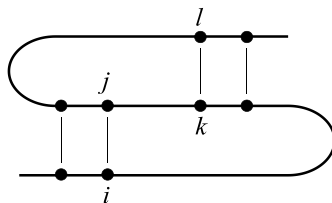


Рис. 106. Схематическое изображение псевдоузла.

Введение запрета на псевдоузлы в нашей модели существенно уменьшает число возможных вторичных структур (Рис. 107), помимо улучшения самой модели, мы увеличили скорость работы программы.

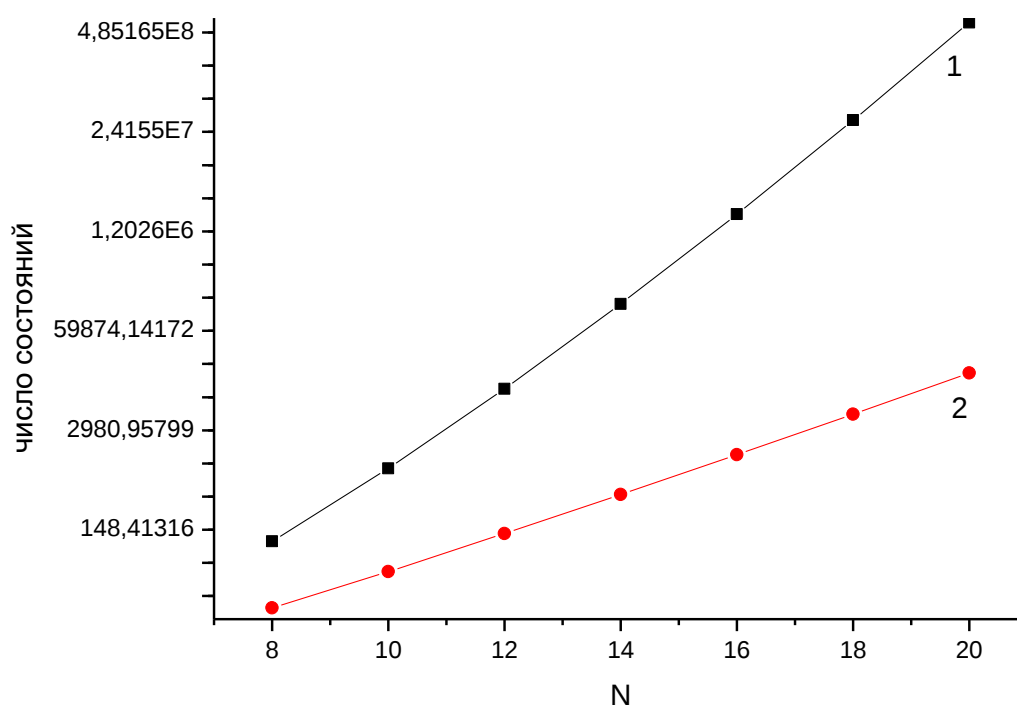


Рис. 107. Полное число вторичных структур в зависимости от длины последовательности. Кривая 1 – псевдоузлы разрешены, кривая 2 – псевдоузлы запрещены.

Очевидно, что введение каких-то из дополнительных факторов, полностью меняет спектр энергий. На Рис. 108 показано, как изменится основное состояние при введении кооперативности и запрета псевдоузлов.

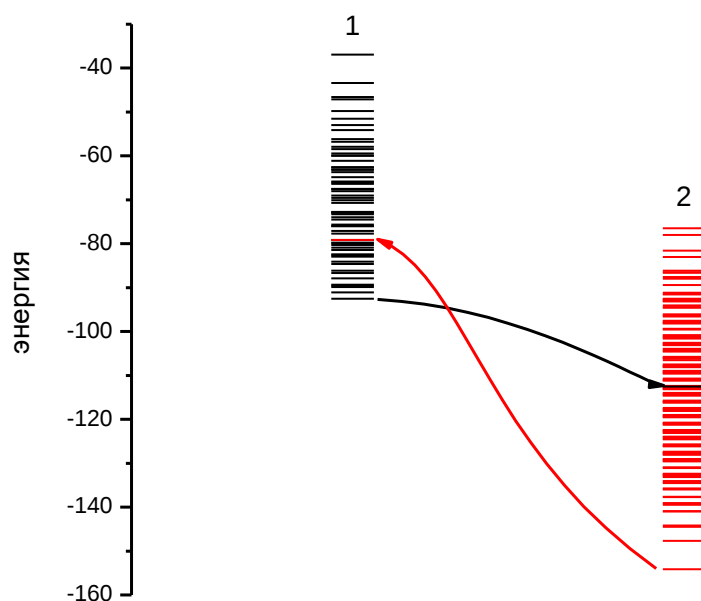


Рис. 108. Изменение спектра энергий при введении дополнительных факторов: 1 – только насыщающиеся взаимодействия, 2 – насыщающиеся взаимодействия, кооперативность и запрет псевдоузлов. $N = 16, q = 4$. Стрелками указано, куда перейдет основное состояние в соответствующем случае.

4.2.6. Вырожденность основного состояния.

Биополимеры в природе выполняют свои функции во многом благодаря правильности их пространственной формы. Рассмотрим, при каких соотношениях параметров системы основное состояние невырождено, т.е. реализуется только одной вторичной структурой.

Для начала, определимся с теми факторами, которые должна учитывать модель. На Рис. 109 и Рис. 110 показана вероятность того, что основное состояние последовательности окажется невырожденным

в зависимости от числа типов мономерных звеньев, длины последовательности, и дополнительных факторов.

Если в системе есть только насыщающиеся взаимодействия (кривые 1 на Рис. 109), вероятность невырожденности основного состояния при небольшом числе типов мономерных звеньев в целом мала. Для двух типов звеньев она больше, чем для 3 и 4, т.к. в этом случае существует вероятность того, что случайная последовательность сможет образовать самые выгодные контакты только 1 способом. Понятно, что при запрете псевдоузлов (черная пунктирная кривая) вероятность вырожденности основного состояния уменьшается, поскольку число состояний в целом существенно сокращается.

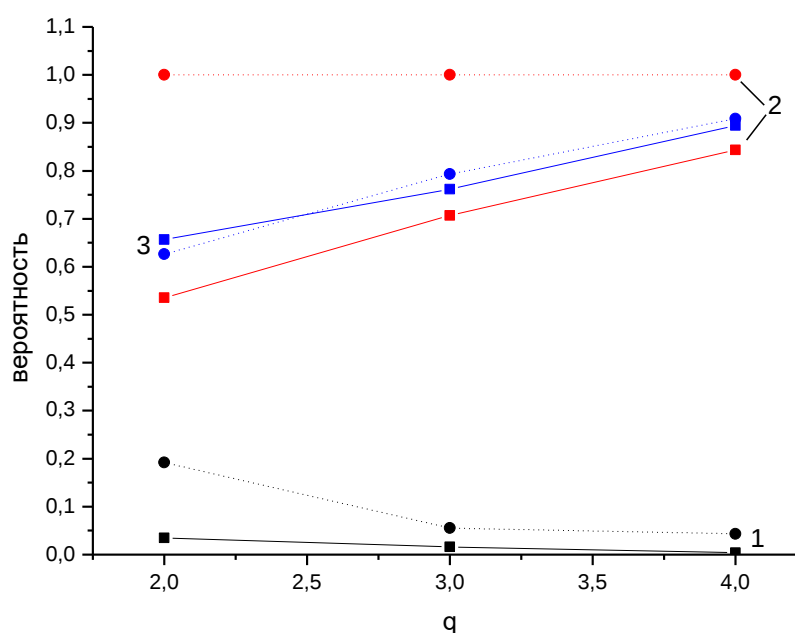


Рис. 109. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от числа типов мономерных звеньев. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $N=16$. Здесь и далее пунктиром обозначены кривые для случая запрета псевдоузлов. Кривые 1 –

только насыщающиеся взаимодействия, кривые 2 - насыщающиеся взаимодействия, жесткость и кооперативность, кривые 3 – насыщающиеся взаимодействия и кооперативность.

С дальнейшим ростом числа типов мономерных звеньев (на графике это не отражено, потому что в интересующей нас системе, РНК, именно 4 типа мономеров) вероятность невырожденности основного состояния постепенно увеличится до 1, ведь если все мономерные звенья в последовательности различны и различны их энергии взаимодействия, то только 1 вторичная структура будет иметь минимальную энергию.

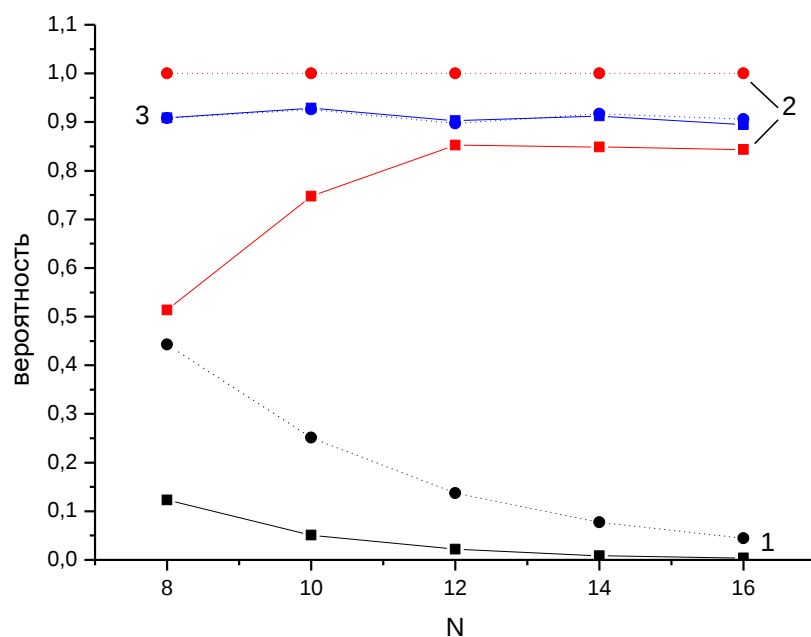


Рис. 110. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от длины цепочки. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $q=4$. Кривые 1 – только насыщающиеся взаимодействия, кривые 2 - насыщающиеся взаимодействия, жесткость и

кооперативность, кривые 3 – насыщающиеся взаимодействия и кооперативность.

Рассмотрим теперь поведение кривых 1 на графике Рис. 110. Понятно, что, если есть только насыщающиеся взаимодействия и всего 4 типа звеньев, с ростом длины цепочки вероятность того, что основное состояние не вырождено, быстро убывает до нуля. При введении кооперативности и жесткости поведение кривых меняется, вероятность невырожденности основного увеличивается. Замечательно то, что при введении только кооперативности вероятность практически не зависит от наличия или отсутствия псевдоузлов (кривые 3 на обоих графиках), а так же то, что в присутствии кооперативности, вероятность не зависит от длины цепочки при фиксированном числе типов звеньев. Эти факты подчеркивают важность кооперативности в предложенной модели. Если вводить и кооперативность, и жесткость (кривые 2), то в случае запрета псевдоузлов (пунктирные красные кривые), близкие по цепи звенья вынуждены будут образовывать насыщающиеся связи при рассматриваемых длинах последовательностей, несмотря на невыгодность этих связей. Как видно из графиков, основное состояние в таком случае всегда будет невырожденным, т.е. для любой последовательности существует только одна вторичная структура с минимальным числом невыгодных контактов, эта структура и будет основным состоянием.

А что происходит с распределением энергий основного состояния в зависимости от комбинаций этих факторов? Рассмотрим соответствующие гистограммы на Рис. 111 и Рис. 112. Запрет псевдоузлов практически не сказывается виде распределения в случае наличия

только насыщающихся связей и в случае добавления кооперативности (гистограммы 1, 3 на Рис. 111 и Рис. 112). В то же время, при запрете псевдоузлов в системе с жесткостью и кооперативностью происходят сильные изменения. Сдвиг гистограммы 2 на Рис. 112 в сторону положительных энергий объясняется тем, что, несмотря на невыгодность образования связей между близкими по цепи мономерами (см. предыдущий пункт), такие связи присутствуют в большом количестве даже в основном состоянии. Следовательно, добавление фактора жесткости в нашу модель не имеет смысла, жесткость имеет смысл вводить, если рассматриваются конформации с петлями, мы же рассматриваем только вторичные структуры, в которых все звенья образовали насыщающиеся связи.

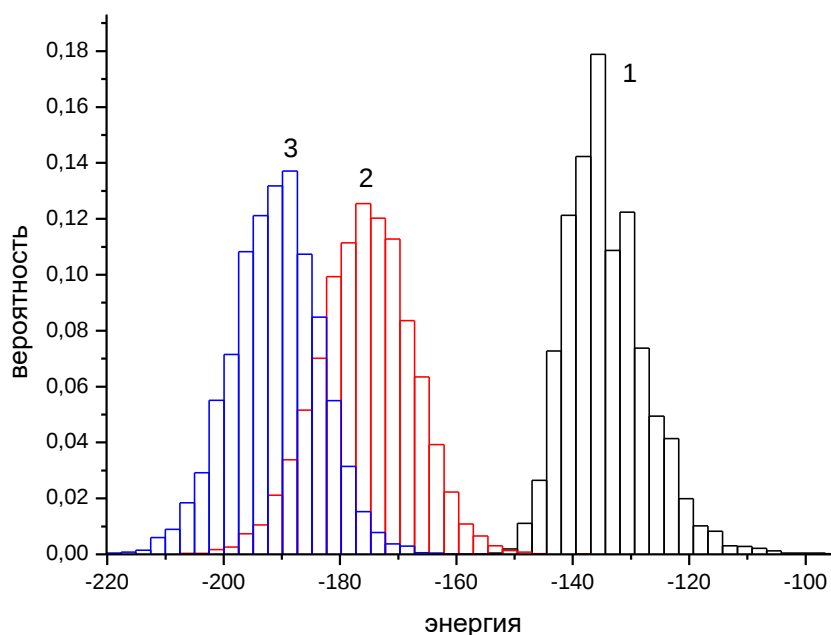


Рис. 111. Распределение энергий основного состояния в зависимости от факторов модели. $N=16$, $q=4$, 10000 реализаций первичной последовательности, нет запрета на псевдоузлы. Гистограмма 1: только насы-

щающиеся взаимодействия, 2: насыщающиеся взаимодействия, кооперативность и жесткость, 3: насыщающиеся взаимодействия и кооперативность.

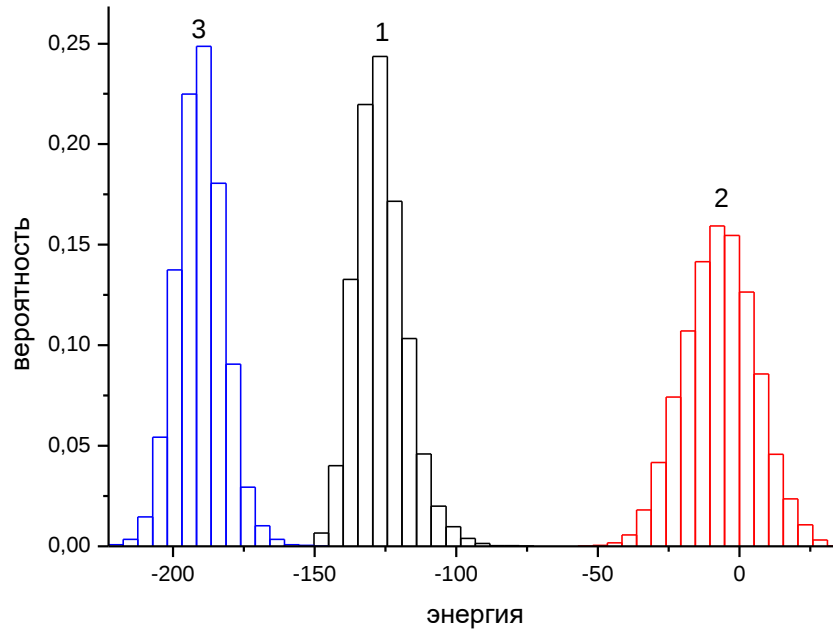


Рис. 112. Распределение энергий основного состояния в зависимости от факторов модели. $N=16$, $q=4$, 10000 реализаций первичной последовательности, псевдоузлы запрещены. Гистограмма 1: только насыщающиеся взаимодействия, 2: насыщающиеся взаимодействия, кооперативность и жесткость, 3: насыщающиеся взаимодействия и кооперативность.

В дальнейшем мы будем исследовать системы без жесткости. Рассмотрим поведение системы с кооперативностью в зависимости от параметра ε_{coop} . На Рис. 113 показана вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от числа типов мономерных звеньев, а на Рис. 114 – от длины последовательностей при различных параметрах кооперативности. С повышением параметра кооперативности вероятность невырожденности основного состояния растет. Т.е.

уменьшается число последовательностей, для которых основное состояние реализуется различными вторичными структурами, одинаково выгодными с точки зрения максимизации длин шпилек.

Для фиксированных длин последовательностей и числа типов мономерных звеньев вероятность невырожденного основного состояния показана на Рис. 115.

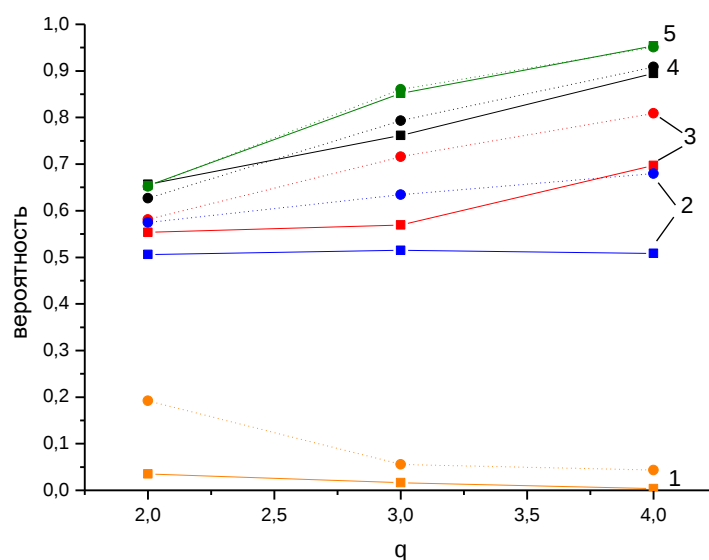


Рис. 113. Вероятность невырожденности основного состояния для различных параметров кооперативности в зависимости от числа типов мономерных звеньев. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $N=16$. Кривые 1: $\varepsilon_{coop} = 0$ (т.е. есть только насыщающиеся взаимодействия), 2: $\varepsilon_{coop} = 1$, 3: $\varepsilon_{coop} = 5$, 4: $\varepsilon_{coop} = 10$, 5: $\varepsilon_{coop} = 20$.

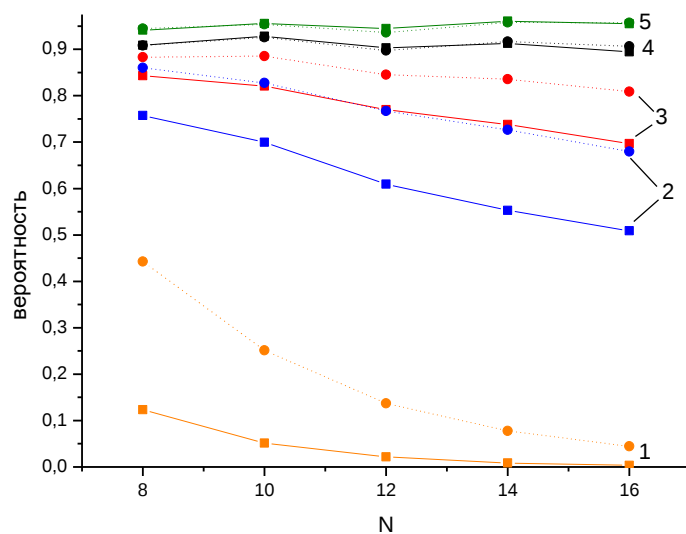


Рис. 114. Вероятность невырожденности основного состояния для различных параметров кооперативности в зависимости от длины цепочки. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $q=4$.
Кривые 1: $\varepsilon_{coop} = 0$, 2: $\varepsilon_{coop} = 1$, 3: $\varepsilon_{coop} = 5$, 4: $\varepsilon_{coop} = 10$, 5: $\varepsilon_{coop} = 20$.

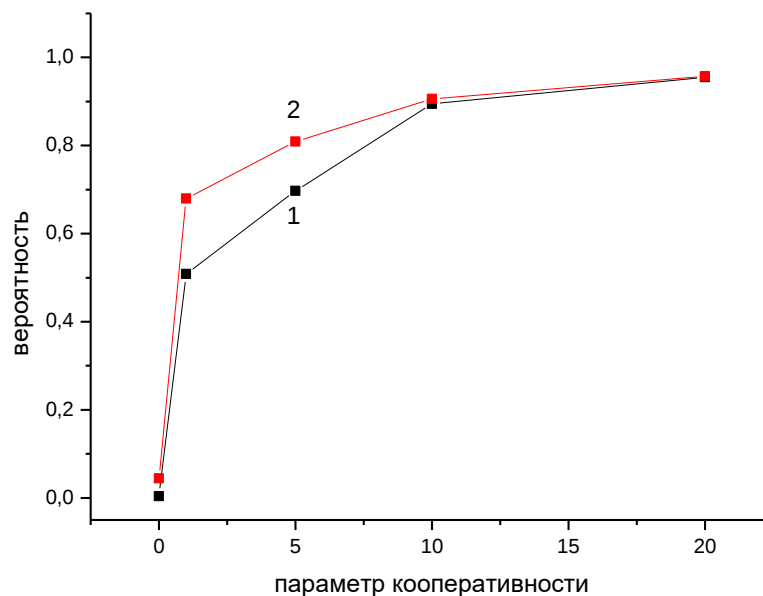


Рис. 115. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от параметра кооперативности. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $N=16$, $q=4$, кривая 1: нет запрета на псевдоузлы, 2: псевдоузлы запрещены.

Основное состояние может быть невырожденным, но интересен также вопрос об устойчивости основного состояния. Косвенно об этом можно судить по разнице энергий между основным состоянием и следующим за ним ($E_{bottom-1} - E_{bottom}$). Как мы уже указывали, для реальных биополимеров эта разница достаточно велика. Зависимость этой величины от кооперативности представлена на Рис. 116. С увеличением параметра ε_{coop} закономерно растет и разброс в возможных значениях энергетического расстояния между основным состоянием и следующим за ним.

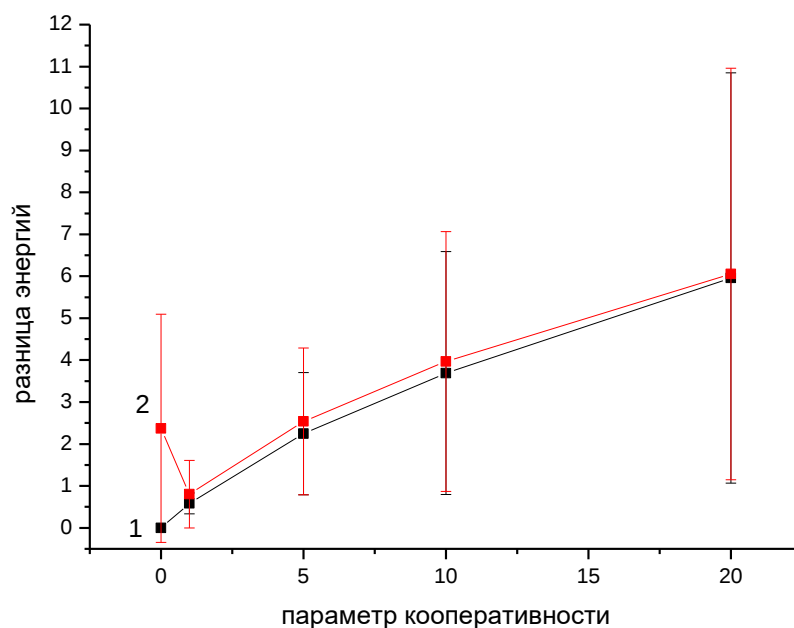


Рис. 116. Разница в энергиях между основным состоянием и ближайшим к нему с указанием стандартного отклонения. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $N=16$, $q=4$, кривая 1: нет запрета на псевдоузлы, 2: псевдоузлы запрещены.

Предыдущие результаты получены для одной фиксированной случайной матрицы взаимодействий, т.е. все последовательности составлялись из одного набора мономерных звеньев. Изменится ли картина, если изменить этот набор мономерных звеньев? На Рис. 117 и Рис. 118 представлены вероятности неврожденного основного состояния для двух различных наборов мономерных звеньев (M1 и M2) в случае только насыщающихся взаимодействий. В зависимости от набора мономерных звеньев может несколько изменяться вероятность невырожденности основного состояния.

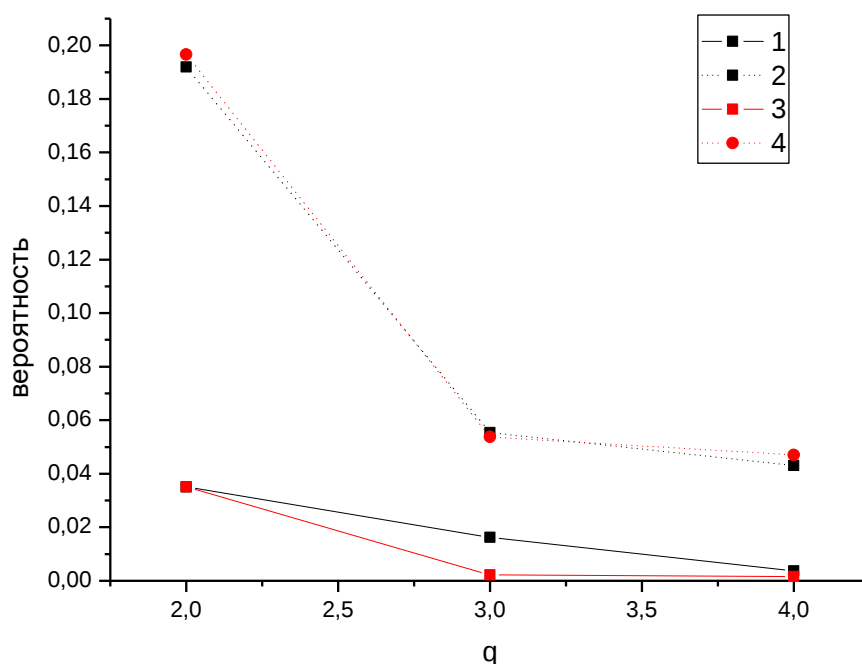


Рис. 117. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от числа типов мономерных звеньев для случая только насыщающихся связей. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $N=16$. Кривая 1: матрица M1, нет запрета псевдоузлов, 2: M1, псевдоузлы запрещены, 3: матрица M2, нет запрета псевдоузлов, 4: M2, псевдоузлы запрещены.

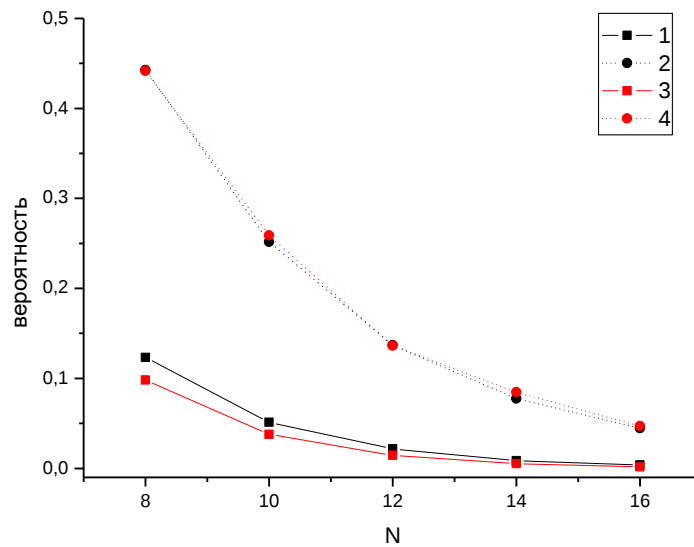


Рис. 118. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от длины цепочки для случая только насыщающихся связей. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $q=4$. Кривая 1: матрица M1, нет запрета псевдоузлов, 2: M1, псевдоузлы запрещены, 3: матрица M2, нет запрета псевдоузлов, 4: M2, псевдоузлы запрещены.

Если помимо насыщающихся связей учитывать кооперативность, различия становятся более заметными (Рис. 119 и Рис. 120), но все же невелики.

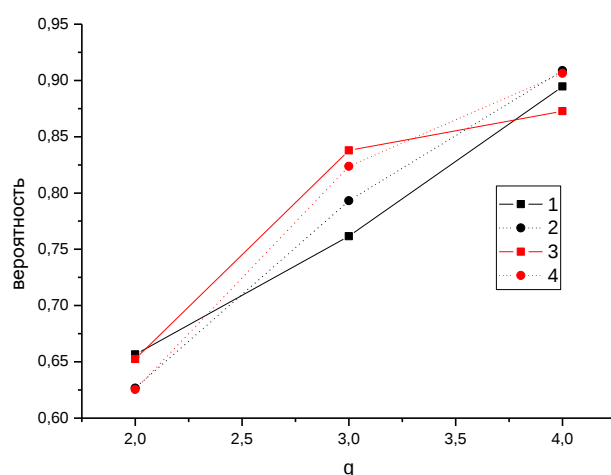


Рис. 119. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от числа типов мономерных звеньев для случая насыщающих связей и кооперативности. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $N=16$. Кривая 1: матрица $M1$, нет запрета псевдоузлов, 2: $M1$, псевдоузлы запрещены, 3: матрица $M2$, нет запрета псевдоузлов, 4: $M2$, псевдоузлы запрещены.

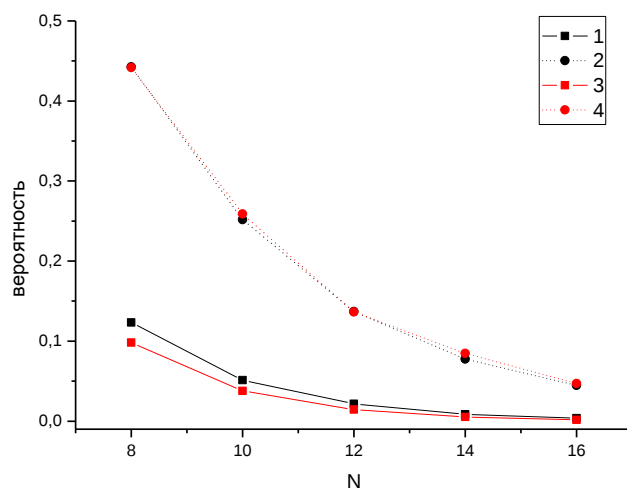


Рис. 120. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от длины цепочки для случая насыщающих связей и кооперативности. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $q=4$. Кривая 1: матрица $M1$, нет запрета псевдоузлов, 2: $M1$, псевдоузлы запрещены, 3: матрица $M2$, нет запрета псевдоузлов, 4: $M2$, псевдоузлы запрещены.

Само по себе наличие разницы между кривыми на этих графиках означает неравноценность различных случайных матриц взаимодействий. Другими словами - существуют такие наборы «типов» мономерных звеньев, для которых вероятность того, что основное состояние случайной последовательности окажется невырожденным, больше, чем для других наборов. Этот факт очень важен, если рассматривать вопросы конструирования последовательностей.

В МСЭ δV выполняет роль только энергетического масштаба. Рассмотрим, как изменится поведение системы, если энергии взаимодействия уменьшить в 10 раз (отметим, что в этом случае они станут более похожи на реальные взаимодействия в РНК). В случае наличия только насыщающихся взаимодействий различий не наблюдается (Рис. 121 и Рис. 122).

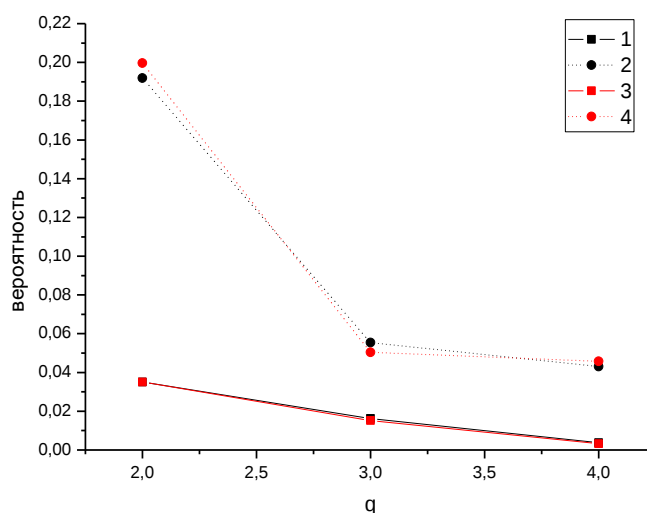


Рис. 121. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от числа типов мономерных звеньев для случая только насыщающихся связей. Статистика по 10000 реализаций первичной после-

довательности, $N=16$. Кривая 1: матрица $M1$, нет запрета псевдоузлов, 2: $M1$, псевдоузлы запрещены, 3: матрица $M1$, в которой все энергии уменьшены в 10 раз ($M1_{1/10}$), нет запрета псевдоузлов, 4: $M1_{1/10}$, псевдоузлы запрещены.

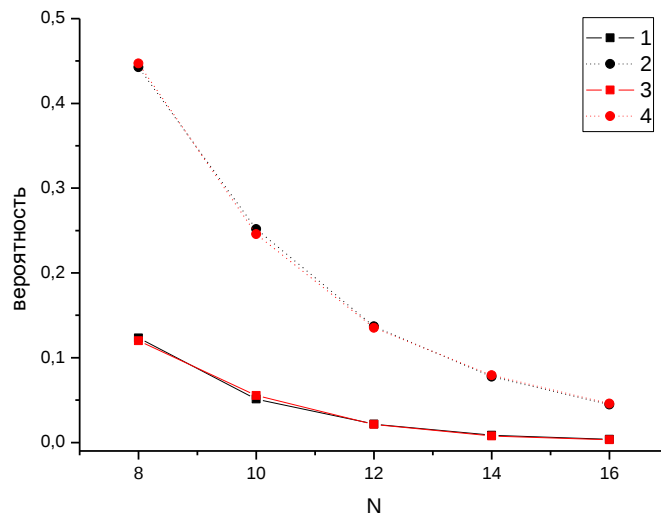


Рис. 122. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от длины цепочки для случая только насыщающихся связей. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $q=4$. Кривая 1: матрица $M1$, нет запрета псевдоузлов, 2: $M1$, псевдоузлы запрещены, 3: матрица $M1$, в которой все энергии уменьшены в 10 раз ($M1_{1/10}$), нет запрета псевдоузлов, 4: $M1_{1/10}$, псевдоузлы запрещены.

Введение дополнительного фактора, кооперативности, как и в предыдущем случае, делает различия несколько более заметными, но принципиально ничего не меняет (Рис. 123, Рис. 124).

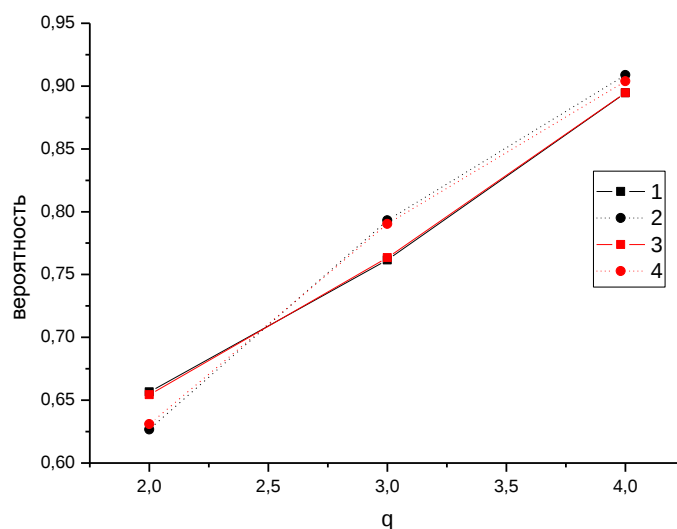


Рис. 123. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от числа типов мономерных звеньев для случая насыщающихся связей и кооперативности. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $N=16$. Кривая 1: матрица $M1$, нет запрета псевдоузлов, 2: $M1$, псевдоузлы запрещены, 3: матрица $M1$, в которой все энергии уменьшены в 10 раз ($M1_{1/10}$), нет запрета псевдоузлов, 4: $M1_{1/10}$, псевдоузлы запрещены.

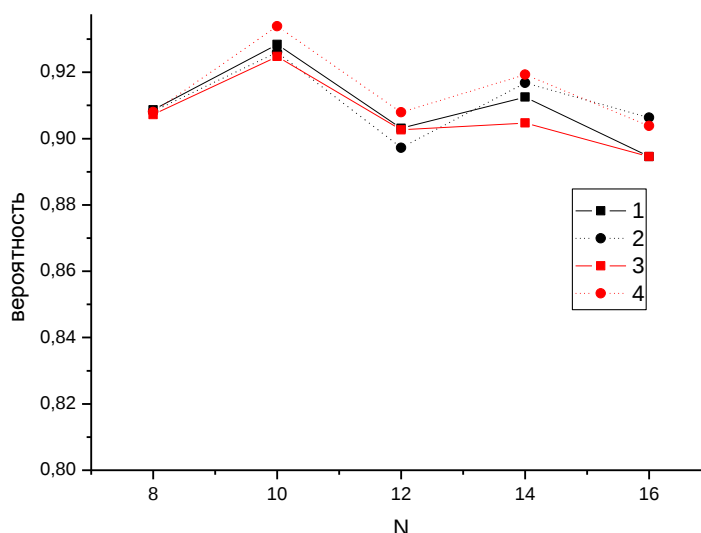


Рис. 124. Вероятность невырожденности основного состояния в зависимости от длины цепочки для случая насыщающихся связей и коопе-

ративности. Статистика по 10000 реализаций первичной последовательности, $q=4$. Кривая 1: матрица $M1$, нет запрета псевдоузлов, 2: $M1$, псевдоузлы запрещены, 3: матрица $M1$, в которой все энергии уменьшены в 10 раз ($M1_{1/10}$), нет запрета псевдоузлов, 4: $M1_{1/10}$, псевдоузлы запрещены.

Таким образом, нами проанализировано влияние жесткости, кооперативности и запрета псевдоузлов на свойства основного состояния РНК-подобного сополимера в матричной модели.

4.3. РНК-подобные сополимеры: трехмерное моделирование.

В предыдущем разделе была рассмотрена наиболее простая модель, позволяющая учесть только полную энергию системы как сумму всех сформировавшихся насыщающихся связей. При этом лишь в одном месте было проведено сопоставление такой простой модели с результатами трехмерного компьютерного моделирования, Рис. 100. В этом разделе мы рассмотрим задачу в трехмерии. В работах [125], [126] по исследованию РНК-подобных сополимеров исследовались конформационные свойства некоторых характерных первичных последовательностей, в том числе диблок-сополимера и случайно-комплементарной последовательности, для которых имеется устойчивое основное состояние сложенной вдвое цепочки типа «шпилька».

4.3.1. Описание модели.

Объект исследования в этой главе – одиночные N -звенные макромолекулы, состоящие из N_A мономерных звеньев типа A и N_B мономерных звеньев типа B ($N = N_A + N_B$). При моделировании, как и прежде, использовалась решеточная модель с флуктуирующей длиной связи. Два мономерных звена A и B , находящиеся в контакте, могут образовывать насыщающуюся связь, то есть, если такая связь уже существует, ни одно из участвующих в ней мономерных звеньев не может взаимодействовать с другими частицами. Образование каждой такой связи добавляет $\varepsilon_{SB} < 0$ к полной энергии E системы. Несколько таких насыщающихся связей последовательно вдоль по цепочке образуют комплементарный участок.

Каждая граница комплементарного участка добавляет $-\varepsilon_{SB} \cdot \alpha_{coop} > 0$ к полной энергии системы, где α_{coop} – фактор кооперативности. Таким образом, границы комплементарных участков энергетически невыгодны. Это условие возникло из аналогии с молекулами РНК, у которых кооперативные эффекты сильны и играют важную роль.

Кроме того, накладывается внешнее условие: комплементарные участки могут формироваться только антипараллельным способом. Эта особенность аналогична свойству реальных молекул РНК, которые являются направленными полимерами. Примеры использованных потенциалов можно видеть в Табл. 5. Отметим, что условие антипараллельности комплементарных участков пропадает при $\alpha_{coop} = 0$.

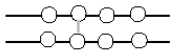
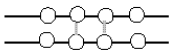
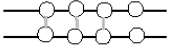
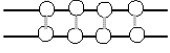
	$\alpha_{coop} =$	1	0.5	0.0	general formula
	$E =$	$-\epsilon_{SB}$	0	ϵ_{SB}	$E = \epsilon_{SB} \cdot (1 - 2\alpha_{coop})$
	$E =$	0	ϵ_{SB}	$2\epsilon_{SB}$	$E = \epsilon_{SB} + \epsilon_{SB} \cdot (1 - 2\alpha_{coop})$
	$E =$	ϵ_{SB}	$2\epsilon_{SB}$	$3\epsilon_{SB}$	$E = 2\epsilon_{SB} + \epsilon_{SB} \cdot (1 - 2\alpha_{coop})$
	$E =$	$2\epsilon_{SB}$	$3\epsilon_{SB}$	$4\epsilon_{SB}$	$E = 3\epsilon_{SB} + \epsilon_{SB} \cdot (1 - 2\alpha_{coop})$

Табл. 5 - Пример зависимости энергии системы от параметра кооперативности α_{coop} .

Опишем вкратце шаг Монте-Карло моделирования:

- (i) выбираем случайным образом мономерное звено.
- (ii) сдвигаем его на 1 ячейку в одном из 6 случайных направлений.
- (iii) если этот мономер участвовал в формировании насыщающейся связи – удаляем эту связь.
- (iv) рассматриваем список всех пространственных соседей выбранного мономера в новой позиции, максимальное количество соседей мы положили равным 19.
- (v) выбираем случайное число из интервала $[0;19]$ и пытаемся сформировать связь с соответствующим соседом (если выбранное число равно 0, то связь не образовываем). Если выбранное число больше, чем номер максимального соседа в списке соседей, шаг не принимается. Если выбранный сосед уже формирует связь с другим соседом или не подходит по типу (могут обра-

зовываться только $A-B$ связи), отвергаем такой шаг. Если все эти условия выполнены, то шаг принимается исходя из критерия Метрополиса: вероятность принять шаг пропорциональна $\exp\{-dE/T\}$, где dE – разница в энергиях между старым и новым состоянием.

Описанный алгоритм удовлетворяет условию детального баланса (микроскопической обратимости), которое может быть записано в виде: $p_{12} \cdot e^{-\frac{E_1}{kT}} = p_{21} \cdot e^{-\frac{E_2}{kT}}$, где p_{12} – вероятность перехода из состояния 1 (с энергией E_1) в состояние 2 (энергия E_2) и p_{21} – вероятность обратного перехода. Представим p_{12} в виде произведения $p_{12} = \alpha_{12} \cdot \tilde{p}_{12}$, где α_{12} есть вероятность выбрать состояние 2 находясь в состоянии 1, а $\tilde{p}_{12}$ – вероятность принять переход $1 \rightarrow 2$.

В нашей модели для $\tilde{p}_{12}$ мы используем стандартный критерий Метрополиса: $\tilde{p}_{12} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}$. Таким образом, для соблюдения детального баланса и получения правильных распределений всех измеряемых величин вероятность α_{12} должна быть константой. α_{12} , в свою очередь, состоит из двух частей: $\alpha_{12} = \alpha_{12}^{(1)} \cdot \alpha_{12}^{(2)}$, где $\alpha_{12}^{(1)}$ – вероятность выбрать новую позицию в пространстве при пробном шаге $1 \rightarrow 2$, а $\alpha_{12}^{(2)}$ – вероятность выбрать соседа в пространстве для образования насыщающейся связи в состоянии 2. Вероятность $\alpha_{12}^{(1)}$ – константа, поскольку мы выбираем направления пробного шага каждый раз одинаково: случайным образом из 6 возможных направлений, шаг смещения тоже одинаковый – 1 ячейка решетки. Следовательно, константой должна быть и вероятность $\alpha_{12}^{(2)}$. Логично выбрать эту вероятность равной $1/N_{\max}$, где $N_{\max}$ есть максимально возможное число соседей, включая 0, когда связь не образуется.

Для модели с флуктуирующими связями это число равно 26 (исключая всегда имеющихся соседей вдоль по цепи, так как с ними насыщающаяся связь образоваться не может). Но на практике никогда не наблюдалось количество соседей больше 19 (следует учесть, что с помощью одних только насыщающихся связей нельзя образовать конденсированную фазу), поэтому мы выбрали $\alpha^{(2)} = 1/20$. Заметим, что выбранная модель искусственно увеличивает время жизни каждой водородной связи и, как следствие, общее время релаксации системы. При больших температурах ($T = 1000$) среднее время жизни одной связи около 100 МС шагов, а время релаксации всей системы – приблизительно 10^5 МС шагов.

Существенно то, что, как следует из модели, эффективно пробный шаг принимается с очень малой вероятностью, не более 0.05. Как следствие алгоритма возникает эффективное притяжение между мономерными звеньями, способными образовывать связи, особенно при высокой температуре. При сравнении с тестовой системой, в которой нет никаких взаимодействий, моделирование подтвердило уменьшение радиуса инерции системы с насыщающимися связями, даже при высоких температурах. Если мономерное звено вовлечено в образование связи и окружено несколькими другими кандидатами на формирование связи, вероятность перейти в несвязанное состояние будет меньше, чем в связанное, при любых ε_{SB} и T (вероятность пропорциональна количеству потенциальных партнеров). Постоянное наличие даже малого числа водородных связей и приводит к уменьшению радиуса инерции, как в полимерах с несколькими сшивками. Более того, радиус инерции даже при высоких температурах будет зависеть от первичной последовательности. В случае диблоксополимера могут образовываться связи только между далекими друг от друга по цепи звеньями, а для стати-

стической последовательности наиболее вероятно образование связей с близкими вдоль по цепи соседями. Таким образом, радиус инерции случайного сополимера будет несколько выше, чем у диблока.

Для характеристики свойств системы использовались следующие параметры: полная энергия системы E , флуктуации энергии $\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2$, радиус инерции Rg , количество сформированных насыщающихся связей N_{SB} . Кроме того, использовались следующие дополнительные характеристики образующихся шпилек: 1) количество отдельных А-В связей N_i , у которых нет соседних связей ни справа, ни слева вдоль по цепи; 2) количество границ комплементарных участков N_b , или количество связей, у которых только один сосед; 3) количество кооперативных связей N_s , т.е. у которых имеется обе соседние вдоль по цепи связи. Общее количество образовавшихся связей в системе есть сумма этих трех значений: $N_{SB} = N_i + N_s + N_b$.

4.3.2. Полностью случайная последовательность..

В начале был изучен случай статистической случайной последовательности АВ-сополимера (с Бернуллиевской статистикой). На Рис. 125 - Рис. 126 показаны температурные зависимости среднеквадратичного радиуса инерции и полной энергии системы. Длина цепочки $N = 50$ звеньев, $N_A = N_B = 25$. Энергетический параметр $\varepsilon_{SB} = -10$ (в единицах kT). Приведены результаты моделирования для трех различных значений α_{coop} (фактора кооперативности): $\alpha_{coop} = 0.0, 0.5$, и 1.0 .

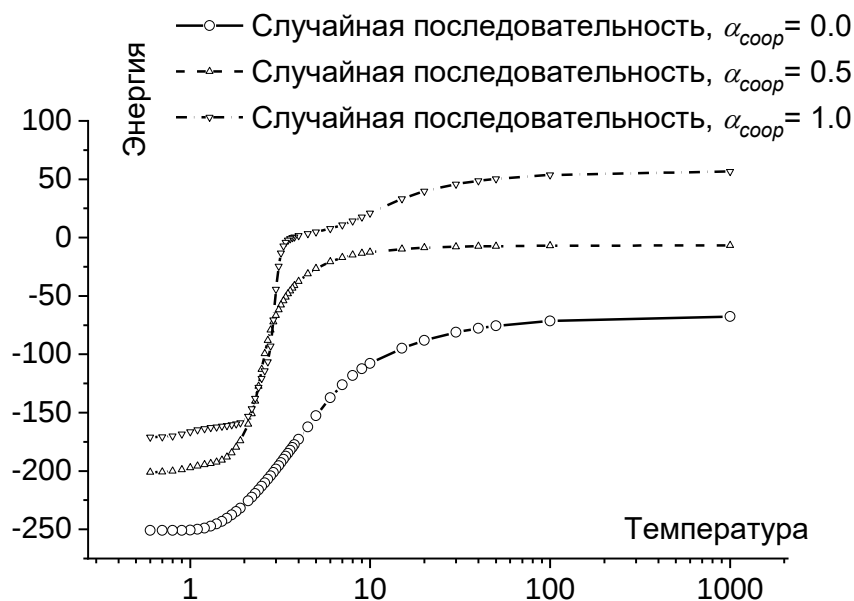


Рис. 125 – Зависимость энергии системы от температуры для сополимера со случайной последовательностью при различных значениях α_{coop} .

На графиках изображены результаты только для одной конкретной статистической первичной последовательности, однако мы исследовали также 4 других реализации и обнаружили, что кривые переходов для разных реализаций очень близки. Имеются только небольшие отличия в области низких температур, которые вызваны индивидуальностью каждой реализации и, следовательно, индивидуальными основными состояниями.

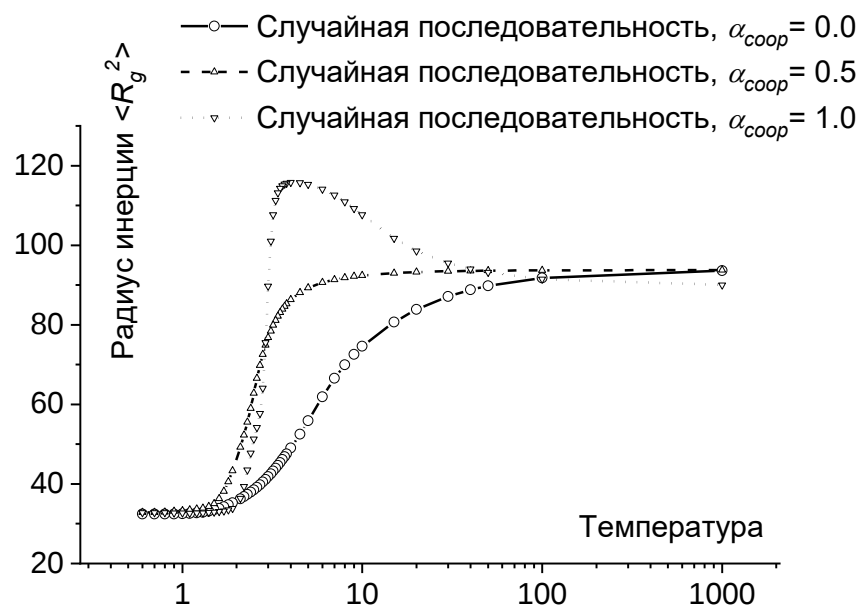


Рис. 126 - Температурные зависимости среднеквадратичного радиуса инерции для сополимера со случайной последовательностью при различных значениях α_{coop} .

Система без кооперативности демонстрирует плавный переход клубок-глобула при понижении температуры. Следует отметить, что получаемые глобулы не сферические и их плотность далека от 1 (насыщающиеся взаимодействия не образуют конденсированной фазы). Общее количество связей плавно увеличивается с ~ 7 (равновесное количество водородных связей при большой температуре) до 25 (максимально возможное количество связей в 50-звенной цепи). Для значений $\alpha_{coop} = 0.5$ и 1.0 температура перехода существенно ниже, переход – более острый.

Глобулярное состояние имеет большую энергию, поскольку имеется проигрыш в энергии за счет наличия границ кооперативных участков. Для $\alpha_{coop} = 1.0$ наблюдается даже своеобразное предколлапсовое набухание, которое может быть объяснено следующим образом:

перед коллапсом разрушаются все насыщающиеся связи, поскольку при $\alpha_{coop} = 1.0$ одиночная связь невыгодна (см. Табл. 5 - Пример зависимости энергии системы от параметра кооперативности α_{coop} . Табл. 5), а спаренные связи еще не образовались.

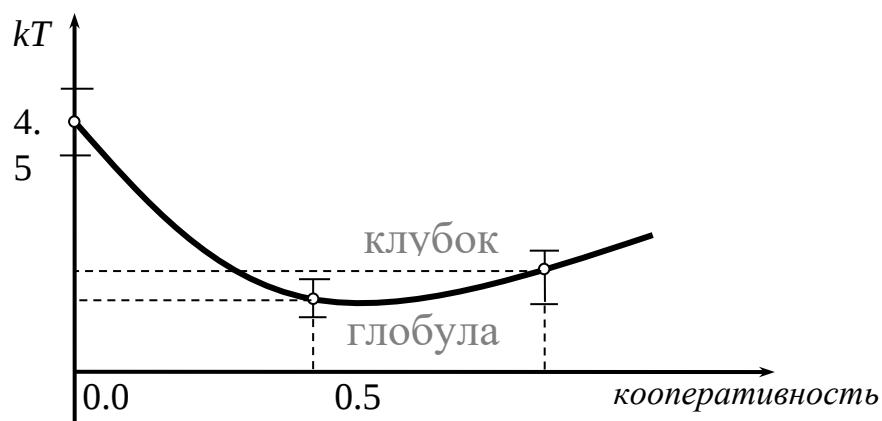


Рис. 127 - Примерный вид диаграммы состояний для сополимера со случайной последовательностью.

На Рис. 127 показан примерный вид фазовой диаграммы состояний статистического сополимера в переменных температура-кооперативность. Кроме того, были проанализированы гистограммы энергий для различных температур. В области перехода эти гистограммы демонстрируют типичную картину фазового перехода 2-го рода: плавное смещение единственного пика в область низких энергий.

4.3.3. Влияние первичной последовательности.

После анализа сополимеров со случайными последовательностями исследования были продолжены над сополимерами со специально подготовленными последовательностями. В качестве таких специально подготовленных последовательностей рассматривались:

1) последовательность диблока – одна половина цепи состоит из звеньев типа А, другая – типа В;

2) случайно-комплементарная последовательность, у которой первая половина последовательности статистическая случайная, а вторая – комплементарна к первой половине.

Как следует из структуры первичной последовательности, такие сополимеры «настроены» на формирование шпильки – основного структурного элемента вторичной структуры РНК.

На Рис. 128 представлены температурные зависимости средне-квадратичного радиуса инерции для случайной, случайно-комплементарной и диблочной последовательностей для трех значений параметра кооперативности $\alpha = 0.0$ (а), 0.5 (б), и 1.0 (в). На Рис. 129 изображены значения средней энергии системы для различных последовательностей и значений кооперативности. Рис. 130 дает представление о температурных зависимостях параметров вторичной структуры. В частности, изображено количество границ комплементарных участков N_b , индивидуальных связей N_i и кооперативных связей N_s . Кроме того, были проанализированы температурные зависимости флуктуаций энергии (графики не приведены).

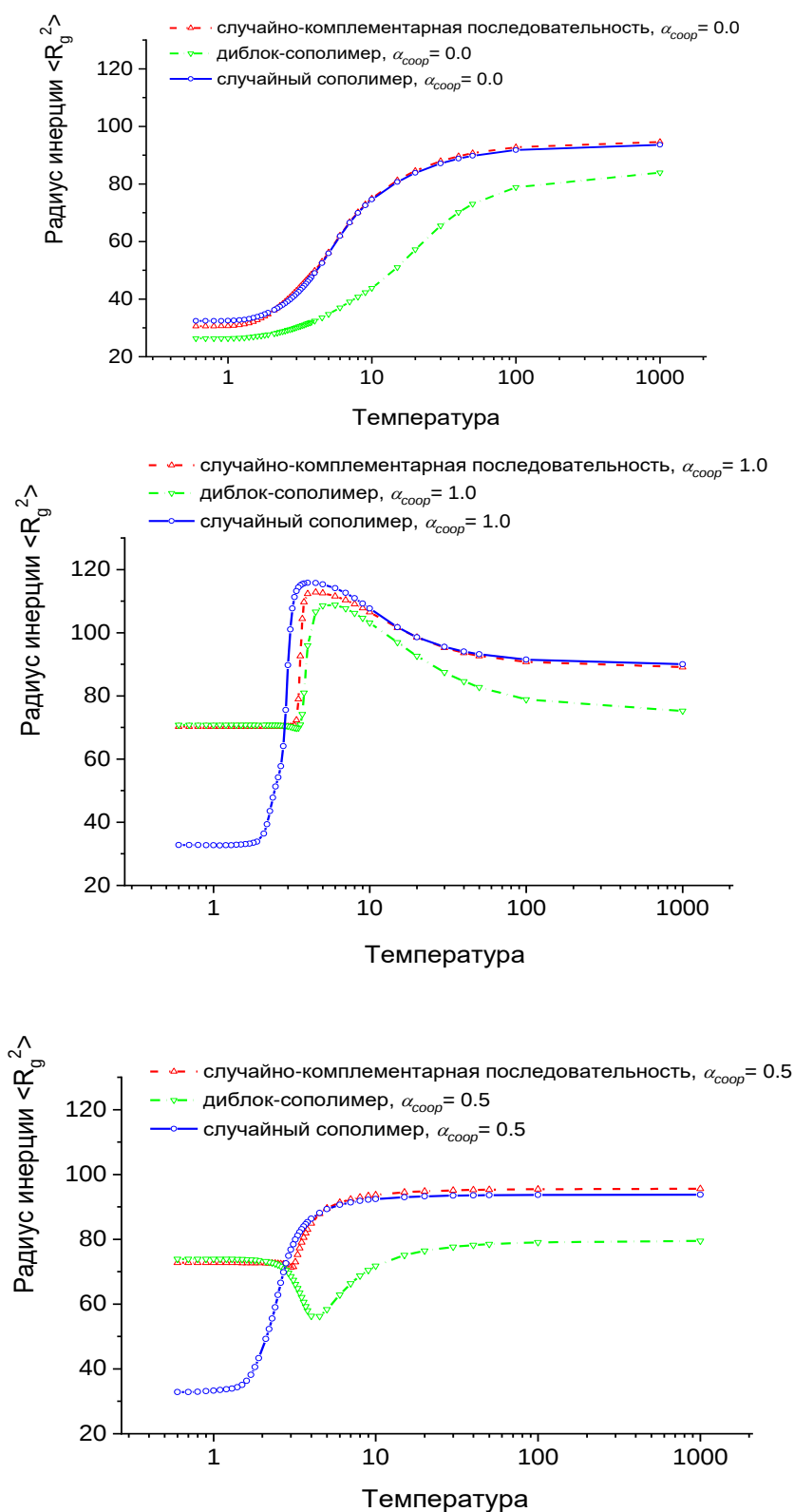


Рис. 128 - Зависимости среднеквадратичного радиуса инерции от температуры для различных первичных последовательностей и значений параметра кооперативности α_{coop} .

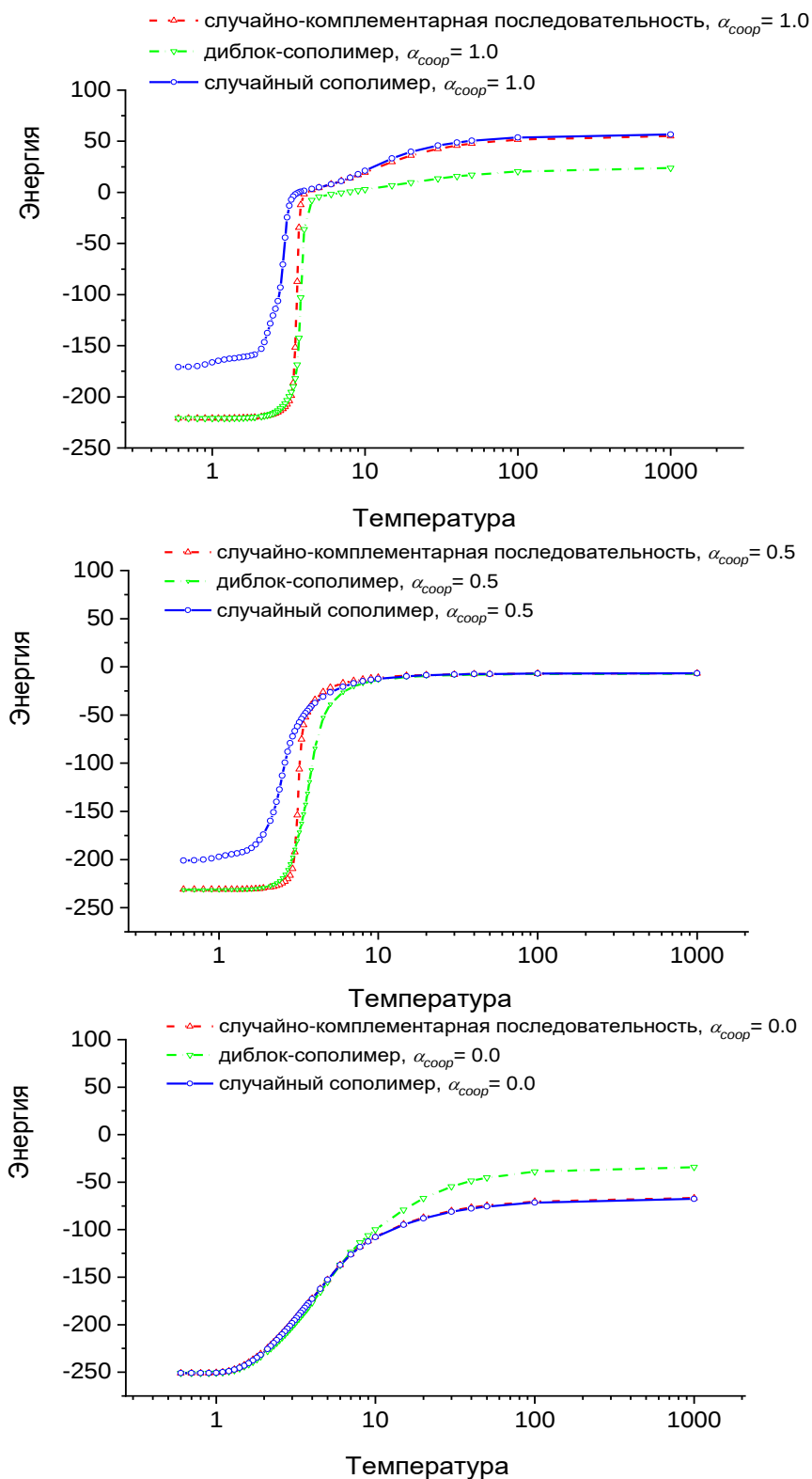


Рис. 129 - Зависимости энергии от температуры для различных первичных последовательностей и значений параметра кооперативности α_{coop} .

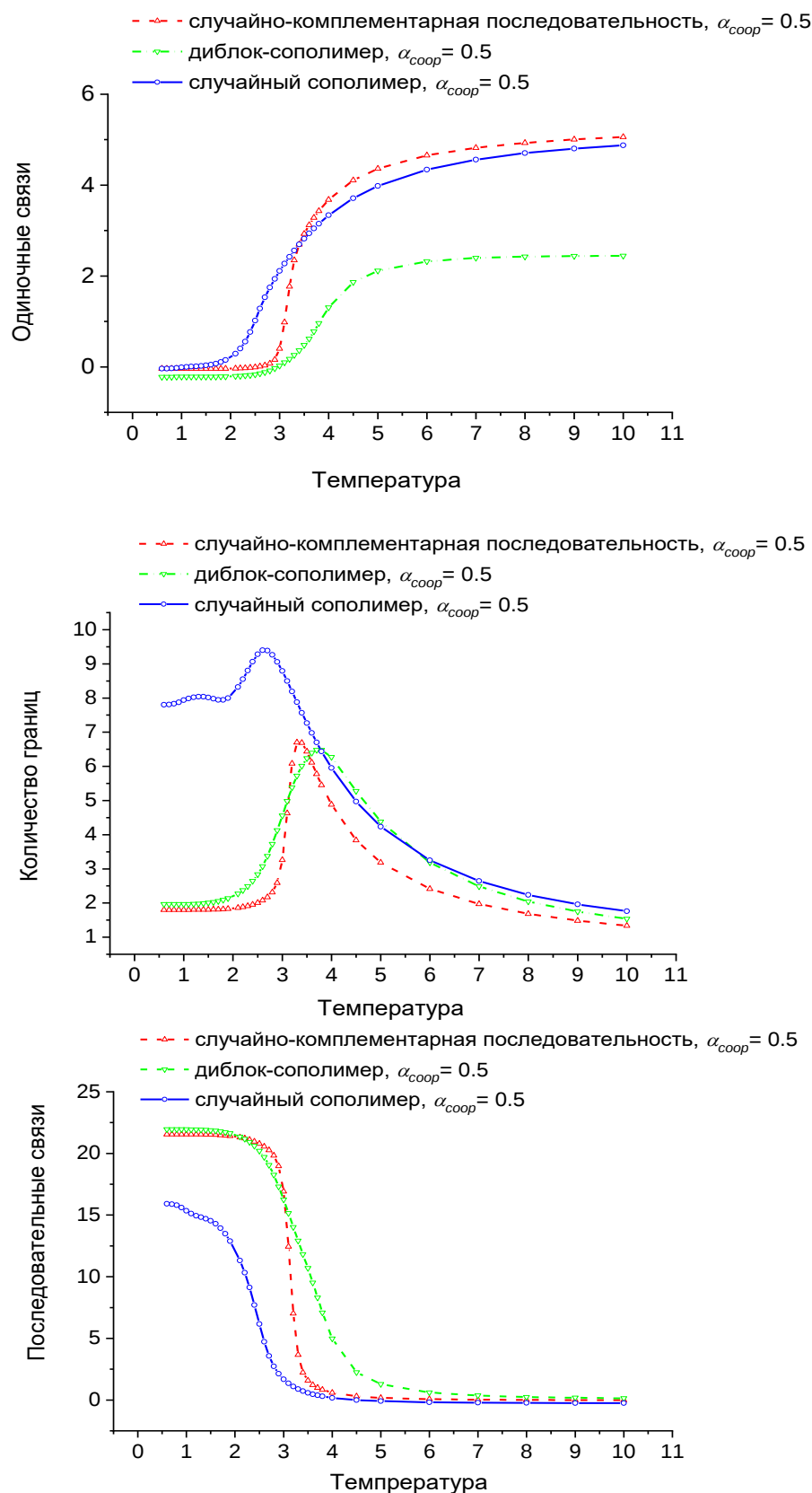


Рис. 130 - Характеристики вторичной структуры для различных типов последовательностей ($\alpha_{coop}=0.5$): количество одиночных, кооперативных и граничных связей.

Такой анализ позволил сделать следующие выводы. Без кооперативности ($\alpha_{coop} = 0.0$) свойства систем со случайной и случайно-комплементарной последовательностями практически идентичны: наблюдается плавный переход клубок-глобула. Немного отличаются данные для последовательности диблока (в основном – количественно), что вызвано возможностью образовывать связи только между далекими вдоль по цепи звеньями.

При повышении кооперативности системы со специально синтезированными последовательностями демонстрируют очень интересное поведение. Рассмотрим случай $\alpha_{coop} = 0.5$. Такое значение параметра кооперативности делает наиболее выгодной конформацию шпильки для последовательностей диблока и случайно-комплементарной. Но, естественно, это неверно для случайной последовательности, где конформации с наименьшей энергией состоят из большого количества отдельных шпилек. Интересное поведение демонстрирует при $\alpha_{coop} = 0.5$ система с последовательностью диблока: сначала происходит значительное уменьшение радиуса инерции, практически переход клубок-глобула, но затем радиус инерции вновь вырастает до значений, свойственным одиночной шпильке. Таким образом, наблюдается два близко лежащих перехода: клубок-глобула и глобула-шпилька. Для случайно-комплементарной последовательности этот эффект отсутствует, наблюдается только одиночный переход клубок-шпилька. Подтверждением тому, что формируются шпильки, служат графики N_b : для обоих «специальных» последовательностей $N_b = 2$ в низкотемпературном диапазоне.

При дальнейшем повышении параметра кооперативности ($\alpha_{coop} = 1.0$) обе системы со специально приготовленными последовательностями демонстрируют резкий переход клубок-глобула без каких-либо промежуточных переходов. Для всех типов последовательностей наблюдается предколлапсовое набухание, более подробно описанное в предыдущем разделе.

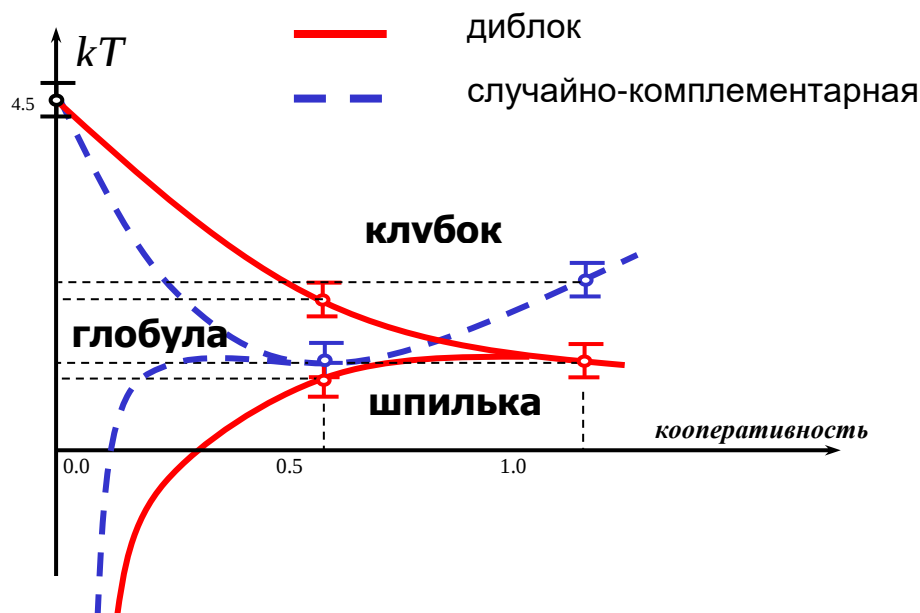


Рис. 131 – Уточненная диаграмма состояний для диблоксополимера (сплошная линия) и сополимера со случайно-комплементарной последовательностью (штриховая линия) в переменных температура-кооперативность.

Отдельно проанализируем температуру и резкость перехода. При $\alpha_{coop} = 0.0$ все системы демонстрируют плавное поведение. На графиках флуктуаций энергии имеется невысокий и широкий пик, переход происходит по типу фазового перехода 2-го рода. При $\alpha_{coop} = 0.5$

наблюдается понижение температуры перехода и одновременное увеличение резкости перехода. Существенно различаются температуры переходов для различных последовательностей. Переход для случайной последовательности происходит наиболее плавно и при наиболее низкой температуре. Случайно-комплементарная последовательность коллапсирует при чуть более высокой температуре и наиболее резким образом. Диблоксополимер начинает коллапсировать при еще более высокой температуре, но более плавно, чем случайно-комплементарный.

В результате диблок окончательно формирует шпильку при более низкой температуре, чем случайно-комплементарная. Похожее поведение наблюдается и при дальнейшем повышении кооперативности ($\alpha_{coop} = 1.0$), однако температуры переходов немного увеличиваются. На Рис. 131 эти результаты представлены в виде предварительной фазовой диаграммы в переменных температура-кооперативность. Однако, этот рисунок следует рассматривать скорее как иллюстрацию к описанию графиков, а не попытку построения точной фазовой диаграммы.

Рассмотрим более подробно вопрос о роде наблюдаемых нами переходов. Для этих целей мы анализировали гистограммы энергий для последовательностей диблока и случайно-комплементарной при $\alpha_{coop} = 0.0$ и 0.5 (см. Рис. 132). Гистограммы для $\alpha_{coop} = 0.0$ не приводятся, поскольку, как было отмечено, наблюдаемые переходы были определены переходами по типу фазовых переходов второго рода.

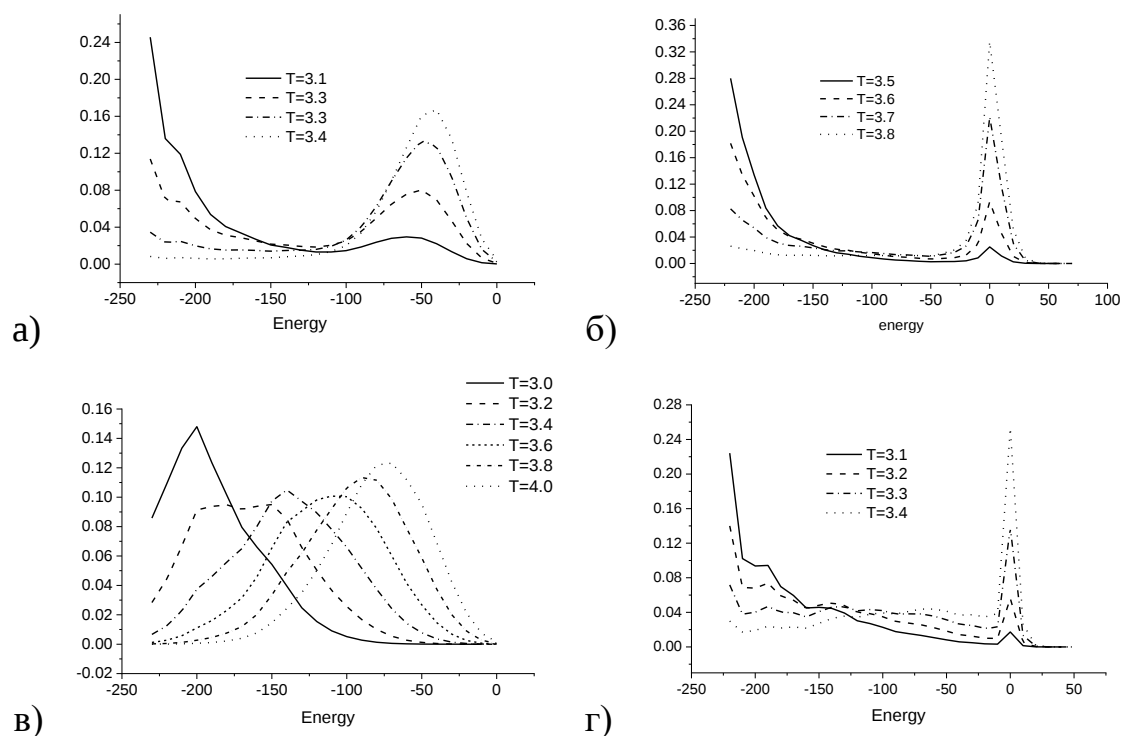


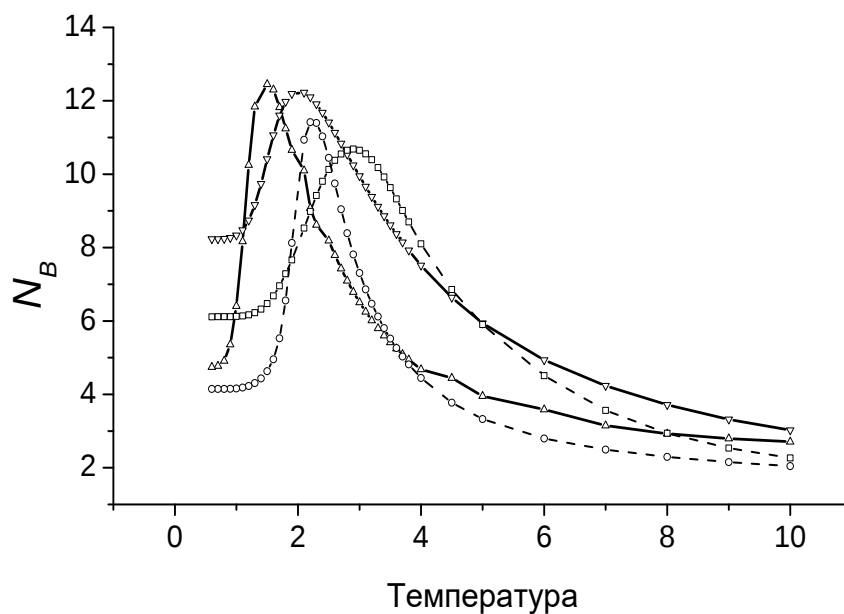
Рис. 132 - Гистограммы энергии, снятые при различных температурах для случайно-комплементарной последовательности $\alpha_{coop} = 0.5$ (а), $\alpha_{coop} = 1.0$ (б) и диблоксополимера $\alpha_{coop} = 0.5$ (в), $\alpha_{coop} = 1.0$ (г).

Случайно-комплементарная последовательность демонстрирует переходы по типу первого рода для обоих значений параметра кооперативности. Это ясно видно из анализа гистограмм: происходит «перекатка» энергетических пиков между областями высоких и низких энергий (клубок и шпилька соответственно), промежуточные значения энергии практически отсутствуют. Диблоксополимер выявляет особенности перехода второго рода при $\alpha_{coop} = 0.5$ и $T = 3.6$ (это наиболее широкий пик), однако при $T = 3.2$ появляется намек на двухпиковость гистограммы. Сопоставляя эти данные с предыдущими графиками, можно сделать вывод о том, что переход клубок-глобула происходит по типу перехода второго рода, а близко расположенный к нему переход глобула-шпилька – по типу перехода первого рода. При $\alpha_{coop} = 1.0$

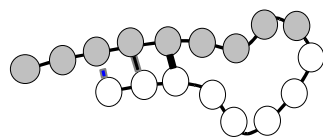
для диблоксополимера наблюдается переход клубок-шпилька аналогично переходу первого рода, хотя всегда имеется определенная фракция состояний с промежуточными энергиями. Отметим, что конечномерное масштабирование не проводилось и в термодинамическом пределе результаты могут существенно отличаться.

Каково поведение таких систем при малых значениях α_{coop} ? Анализ ситуации в области, где поведение системы претерпевает качественные изменения (переходы клубок-шпилька вместо клубок-глобула) может помочь понять разницу между последовательностями диблока и случайно-комплементарной. На Рис. 133а показаны результаты компьютерного моделирования этих двух последовательностей при $\alpha_{coop} = 0.1$ и 0.2 . Изображена температурная зависимость количества границ отдельных комплементарных участков. Видно, что даже такое небольшое значение параметра кооперативности вынуждает системы со «специальными» последовательностями формировать похожие на шпильку структуры. Хорошо различимы два последовательных перехода клубок-глобула и глобула-шпилька. В конечном итоге получается, правда, не единая шпилька, а несколько более коротких: 4 для диблока и 2 для случайно-комплементарной последовательности (при $\alpha_{coop} = 0.1$).

- а)
- △— случайно-комплементарная последовательность, $\alpha_{coop} = 0.1$
 - ▽— посоедовательность диблока, $\alpha_{coop} = 0.1$
 - -□- - случайно-комплементарная последовательность, $\alpha_{coop} = 0.2$
 - -○- - посоедовательность диблока, $\alpha_{coop} = 0.2$

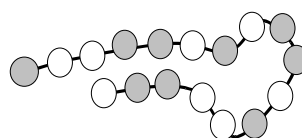


б)



диблок

в)



Случайно-
комплементарная

Рис. 133 - Количество границ N_B для последовательностей диблока и случайно-комплементарной при малых значениях кооперативности (а), схематичное изображение возможных промежуточных состояний для случая диблока (б) и случайно-комплементарной последовательности (в).

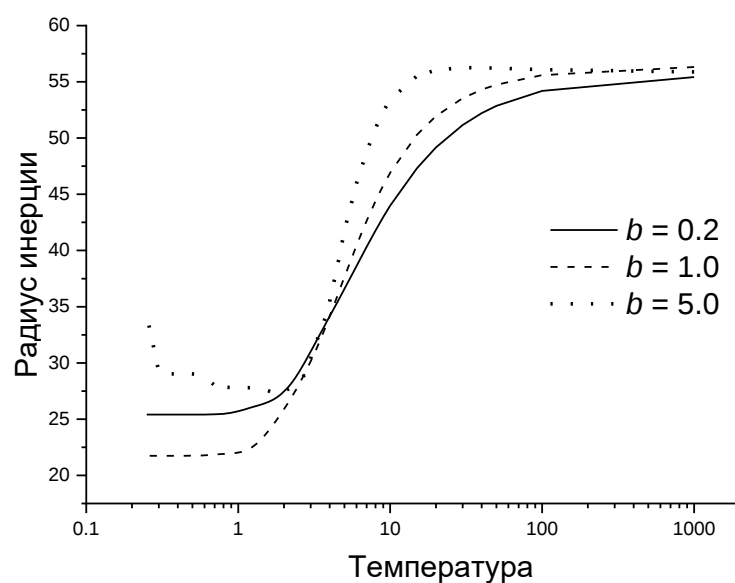
Похожие тенденции и при $\alpha_{coop} = 0.2$: количество шпилек, образованных последовательностью диблока, всегда больше, чем соответствующее количество для случайно-комплементарных последовательностей. Более того, область глобулярных конформаций для случайно-комплементарных последовательностей более узкая и переходы более резкие, чем у последовательности диблока. Возможное объяснение этого факта – отсутствие промежуточных состояний для случайно-комплементарной последовательности (см. Рис. 133б и Рис. 133в). Этим, по всей видимости, объясняется и понижение рода перехода клубок-спираль.

4.3.4. Влияние жесткости вдоль по цепи.

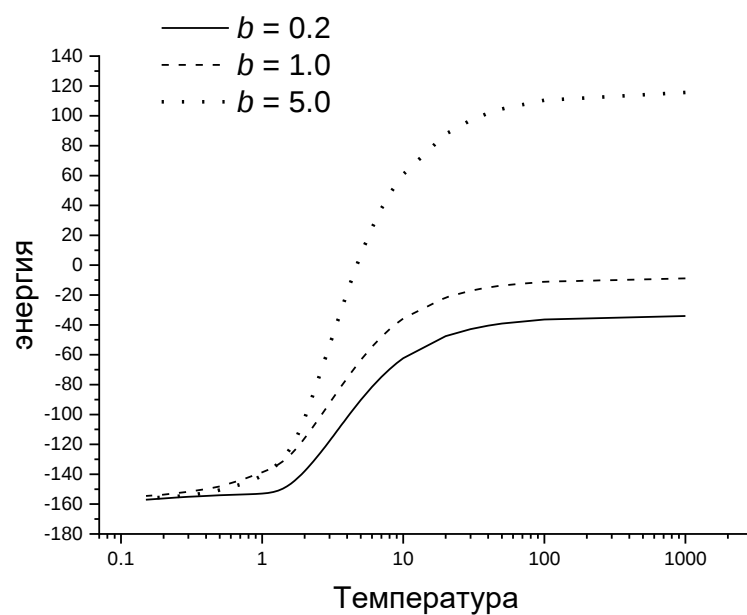
Далее в этом разделе рассмотрено влияние жесткости на конформационные переходы в АВ-сополимере с насыщающимися связями. Исследование влияния жесткости в таких системах представляется чрезвычайно интересным. Во-первых, как известно, макромолекулы РНК (и ДНК), которые послужили основой для нашей модели РНК-подобных сополимеров, являются довольно жесткими макромолекулами (в основном, правда, за счет электростатики), и учет фактора жесткости может существенным образом повлиять на свойства нашей модели и ее адекватность реальным системам. Во-вторых, жесткость полимерной цепи нетрудно контролировать в лабораторных экспериментах, а значит необходимо рассмотреть возможность контролировать конформационные переходы в системе с помощью жесткости. В нашей модели жесткость полимерной цепочки не зависит от типа мономерного звена и вводится следующим образом: $U_a = b_*(\cos(\theta) - \cos(\theta_0))^2$, где

угол θ это угол между двумя соседними связями, $\cos(\theta_0) = -1$ – константа, b – изменяемый параметр. Таким образом, каждое искривление полимерной цепочки вносит положительную добавку к значению полной энергии системы. Значения параметра b варьировались в пределах $[0 \div 20]$, исследования проводились на 32-х звенных цепочках методом мультиканонического моделирования.

На Рис. 134 приведены графики зависимостей полной энергии и радиуса инерции от температуры для сополимера со случайной последовательностью при разных значениях параметра жесткости b . Видно, что наличие небольшой жесткости никаких существенных изменений не вносит, наблюдается небольшой равномерный сдвиг графика полной энергии вверх, вызванный положительным вкладом энергии U_a в полную энергию системы. Таким образом, небольшое ожестчение полимерной цепочки при наличии насыщающихся связей в целом аналогично влиянию жесткости на переход клубок-глобула при наличии ненасыщающихся связей и не ведет ни к каким существенным изменениям в системе.



а)



б)

Рис. 134 - Радиус инерции и энергия в зависимости от температуры для сополимера со случайной последовательностью и различной степенью жесткости.

При более существенной жесткости цепи переход происходит при тех же температурах, но более резким образом. При $b = 5.0$ наблюдается даже небольшое предколлапсовое набухание, вызванное усиливаю-

щейся конкуренцией между желанием принять стержнеобразную конформацию с минимальной U_a и желанием образовать глобулу за счет насыщающихся связей. При конечных температурах побеждает второе: образуется компактная структура с большим количеством связей. Однако, при дальнейшем понижении температуры в такой системе возможны перестройки вторичной структуры, приводящие к отбору менее напряженных конформаций. Об этом свидетельствует характерный вид зависимости радиуса инерции при $b = 5.0$ и очень малых T . На практике такое поведение вряд ли реализуемо: при таких температурах система просто «замерзнет», да и влияние первичной последовательности в этой области представляется нам значительным и плохо контролируемым.

Далее будут сопоставлены свойства АВ-сополимеров с насыщающимися связями и различными первичными последовательностями при одновременном учете жесткости вдоль по цепи. Как и ранее, сравнивались три типа последовательностей: 1) случайная последовательность, 2) последовательность диблоксополимера и 3) случайно-комплементарная последовательность. Сравнение проводилось при средней жесткости $b = 1.0$.

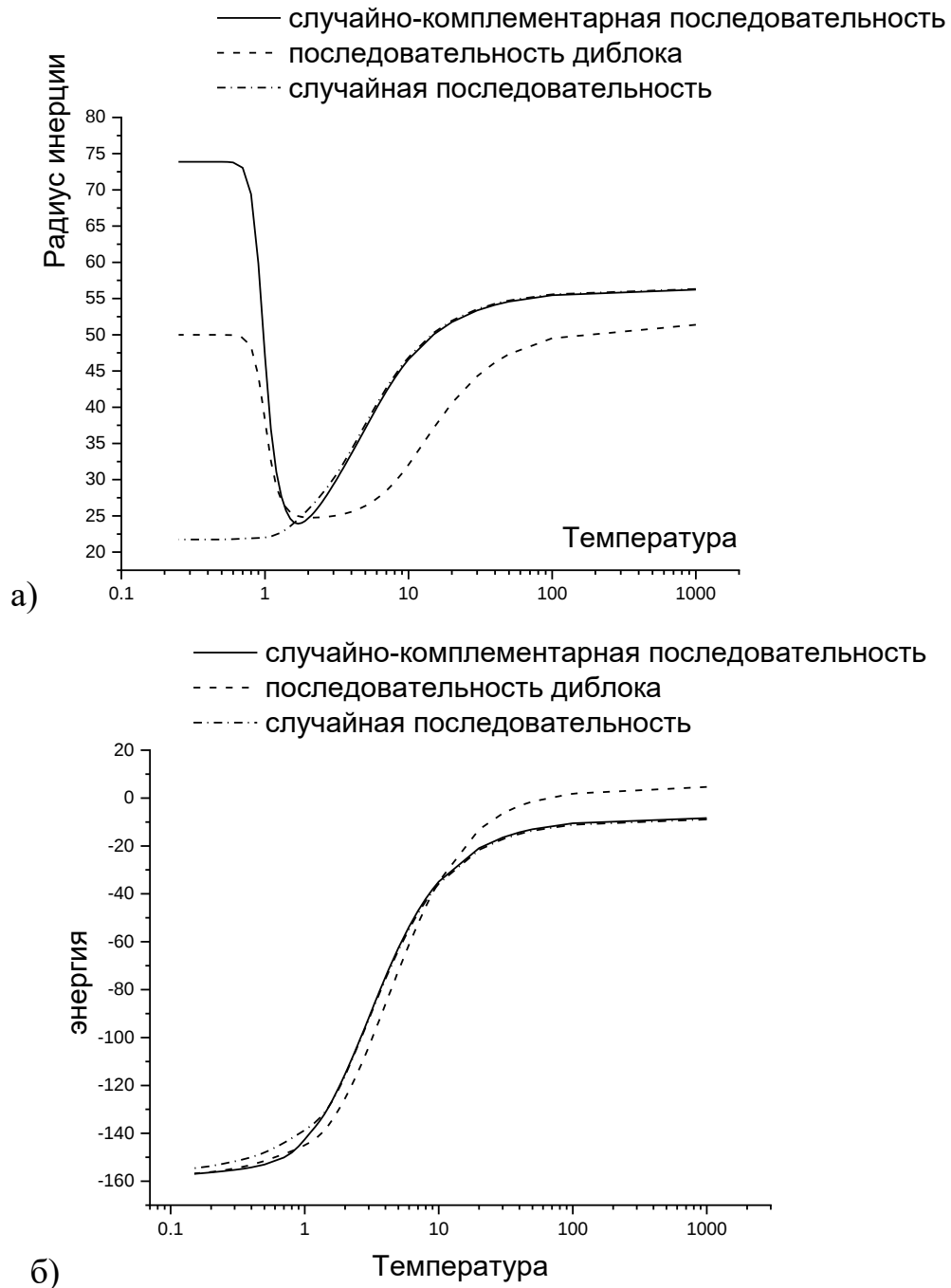


Рис. 135 - Зависимость радиуса инерции (а) и полной энергии (б) от температуры для различных типов последовательности, $N = 32$, $b = 1.0$, кооперативность $\alpha_{coop} = 0$.

На Рис. 135 показаны графики радиуса инерции и энергии для этих трех последовательностей, $N = 32$. Как видно из графиков, системы с неслучайными последовательностями демонстрируют очень ин-

интересное поведение: обе «специальные» последовательности при понижении температуры претерпевают переход клубок-глобула, а потом их радиус инерции резко увеличивается. Очевидно сопоставление и некоторая аналогия этих графиков с рисунками Рис. 128 - Рис. 130: жесткость в рассматриваемом случае играет роль эффективной кооперативности. Причем, согласно Рис. 135б ни температура, ни резкость переходов существенно не зависят от первичной последовательности, однако, согласно графикам радиуса инерции, при низкой температуре такие системы находятся в существенно различных состояниях. Какие же это состояния? На Рис. 136 приведены несколько типичных низкотемпературных конформаций АВ-сополимеров с жесткостью для различных типов последовательностей, более подробно этот вопрос обсуждается в следующем параграфе.

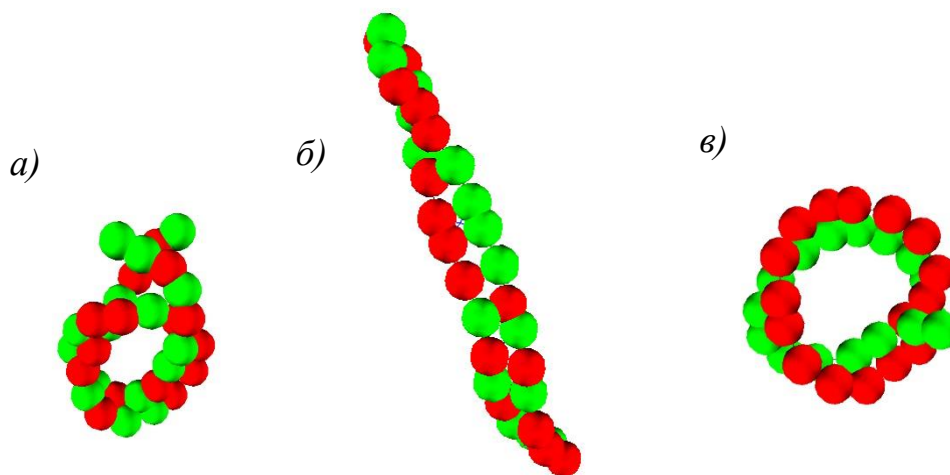


Рис. 136 - Типичные низкотемпературные конформации жесткоцепных сополимеров с различными первичными последовательностями: случайная (а), случайно-комплементарная (б) и диблок (в).

4.3.5. Вырожденность вторичной структуры в основном состоянии.

Интересным представляется вопрос, насколько вырождена вторичная структура состояния с минимальной энергией. Как известно, большинство биологических макромолекул имеют уникальную вторичную структуру. Именно это позволяет им формировать жесткую третичную структуру и выполнять свои функции. В этом разделе сделана попытка оценить, какова степень вырождения вторичных структур (набора образующихся насыщающихся связей) при достижении состояния с минимальной энергией. Для этих целей была использована следующая схема:

- 1) С помощью метода мультиканонического моделирования оцениваем энергетический спектр системы и определяем минимальную энергию системы ($N = 32$).
- 2) Запускаем длинное моделирование, просматриваем встретившиеся конформации и вторичные структуры. Если встретившаяся конформация имеет определенную ранее минимальную энергию рассматриваем ее вторичную структуру. Если такая структура уже встречалась – увеличиваем индекс соответствующей структуры, если структура встретилась первый раз – увеличиваем индекс вырожденности и запоминаем эту структуру с индексом 1. На практике, на этом этапе мы набирали статистику в течение $2 \cdot 10^9$ шагов Монте Карло, просматривая при этом 10^7 вторичных структур. Как правило, от 1% до 10% (в зависимости от системы) из просмотренных конформаций имели минимальную

энергию и рассматривались для анализа вырожденности вторичной структуры.

В начале исследовалась степень вырожденности вторичных структур для гибкоцепных макромолекул без кооперативности. Как и ожидалось, состояние с наименьшей энергией у таких систем сильно вырождено. Более того, мы не смогли оценить с достаточной точностью, сколько вторичных структур отвечает минимальной энергии: число различных вторичных структур не вышло на насыщение за время моделирования. Таким образом, мы можем оперировать лишь оценочными данными для сравнения различных последовательностей и численными оценками снизу. Оценка сверху (без учета топологических ограничений) может быть получена из комбинаторных методов: $M \sim (N/2)! \approx 2 \cdot 10^{13}$. В результате моделирования оказалось, что степень вырожденности для всех трех последовательностей сопоставима (все результаты сведены в Табл. 6). Наименьшая степень вырожденности у последовательности диблоксополимера, далее с небольшим отрывом идут случайно-комплементарная и случайная последовательности. Как видно из этих оценок – чем более случайна наша последовательность, тем более вырождена ее вторичная структура. Окончательных выводов делать, однако, не следует, поскольку метод плохо пригоден для систем с большой вырожденностью.

Следующим шагом было исследование этих последовательностей в системах с кооперативностью (вторая строка в Табл. 6). Оказалось, что в этом случае случайная последовательность имеет 77 вторичных структур, соответствующих минимальной энергии. Причем 13 из этих 77 встречались подавляющее количество раз (больше 99%), что говорит о том, что остальные вторичные структуры хотя и

возможны, но очень маловероятны. Более наглядно это видно из рассмотрения последовательности диблоксополимера: обнаружено 15 уникальных вторичных структур, соответствующих минимальной энергии. Три из них наиболее вероятны и схематично изображены на Рис. 137. Там же справа изображена одна из маловероятных вторичных структур. Единственная последовательность, основное состояние которой не вырождено – случайно-комплементарная последовательность. Сама структура последовательности навязывает характерный вид вторичной структуры, энергия которой оказывается ощутимо ниже, чем энергия всех остальных структур. Этим случайно-комплементарная последовательность принципиально отличается от двух других рассматриваемых видов последовательностей.

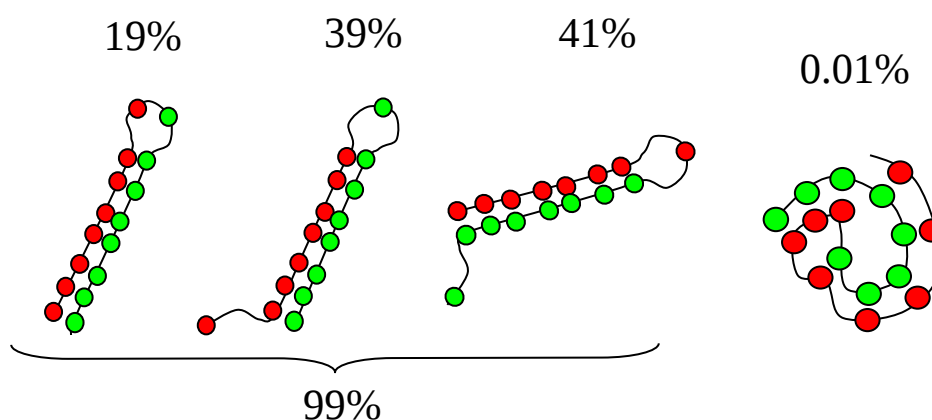


Рис. 137 - Схематичное изображение наиболее вероятных вторичных структур для основного состояния диблоксополимера (слева) и пример маловероятной структуры (справа). Все эти структуры имеют одинаковую энергию $E = -150$.

Далее была проведена оценка вырожденности вторичных структур для сополимеров без кооперативности, но с жесткостью

($b = 1.0$, $\alpha_{coop} = 0.0$). Как оказалось, несмотря на то, что графики радиуса инерции свидетельствуют о переходах клубок-глобула-шпилька (аналогично системам с кооперативностью), ни одна из исследуемых последовательностей не обладает уникальной вторичной структурой в основном состоянии. Наибольшая вырожденность наблюдается у последовательности диблока, далее идут случайно-комплементарная и случайная последовательности (в полной противоположности к случаю $b = 0.0$, $\alpha_{coop} = 0.0$).

Если, однако, присмотреться к этим вырожденным конформациям повнимательнее, две из трех этих последовательностей имеют невырожденное основное состояние. Во-первых, это случайная последовательность, у которой наиболее вероятна лишь одна вторичная структура, вероятность встретить все остальные – менее одного процента. Во-вторых, это случайно-комплементарная последовательность, у которой все наблюдаемые вторичные структуры топологически одинаковы: это шпилька. Возможность существования топологически инвариантных вторичных структур проиллюстрирована на Рис. 138. Еще сложнее картина в случае диблоксополимера. Помимо склонности к образованию топологически эквивалентных вторичных структур в этом случае наблюдается большая фракция торов различных конфигураций. Этим и объясняется значительно меньший радиус инерции у таких последовательностей. Очевидно, что энергия жесткости у тора сопоставима с энергией шпильки, а структура последовательности диблока лишь способствует образованию таких структур.

	Случайная последовательность	Случайно-комплементарная	Диблоксополимер
$b = 0.0$ $\alpha_{coop} = 0.0$	> 14181	> 14098	> 11628
$b = 0.0$ $\alpha_{coop} = 0.5$	77 (13)	1	15 (3)
$b = 1.0$ $\alpha_{coop} = 0.0$	6 (1)	11	38

Табл. 6 - Вырожденность вторичной структуры состояния с минимальной энергией. В скобках указано количество вторичных структур, которые встречались подавляющее количество раз (если такие можно было выделить).

Следует учесть, что при введении в систему жесткости спектр энергий перестает быть дискретным, пропадает четкая граница спектра (отсутствует плато при низких температурах на графиках полной энергии, см. Рис. 134б). Для анализа вырожденности в этом случае рассматривались все конформации, энергии которых меньше некой фиксированной, в нашем случае $E_{bottom} = -157$. Напомним также, что моделирование проводилось с конкретными реализациями беспорядка в последовательности (рассматривалась одна случайная и одна случайно-комплементарная последовательности). При работе с другими последовательностями или при усреднении по ансамблю,

возможны несколько другие результаты, однако на качественном уровне результаты не должны измениться.

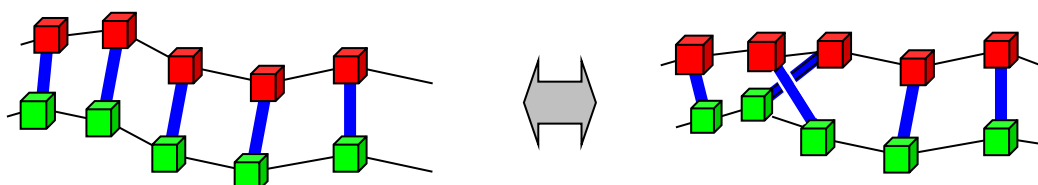


Рис. 138 - К объяснению инвариантности топологии при различных вторичных структурах

4.3.6. Влияние флуктуаций на свойства сополимера с насыщающимися связями.

При создании огрубленных моделей реальных систем всегда важно знать, что может измениться при переходе к более точным моделям, учете новых факторов. Однако, для ответа на такие вопросы зачастую не требуется модифицировать модель, вводить новые типы взаимодействий или частиц. Как правило, если наиболее принципиальные факторы уже присутствуют в модели, достаточно ввести в систему флуктуации и оценить, насколько исследуемые свойства подвержены влиянию неконтролируемых дополнительных возмущений. Если такое влияние мало или легко прогнозируемо – наша огрубленная модель имеет определенный «запас прочности» и дальнейшее уточнение (читай: усложнение, т.к. зачастую это приводит к значительному росту вычислительных ресурсов задачи) модели не требуется.

Основываясь примерно на таких рассуждениях, было решено ввести флуктуации в модель сополимера с насыщающимися взаимодействиями. Вообще, флуктуации в систему можно вводить разными способами. Использовались два различных способа.

- 1) Флуктуации во взаимодействиях. На каждом шаге образования насыщающейся связи энергия такой связи выбирается согласно выражению $E = \varepsilon_{SB} + \sigma$, где $\sigma \in [-\delta/2; \delta/2]$ – случайное число. При разрушении этой связи из общей энергии системы вычиталась именно такая энергия, чтобы полная энергия системы сохранялась (с точностью до $N_{SB} * [\varepsilon_{SB} + \delta/2]$).
- 2) Флуктуации в составе. Перед началом моделирования флуктуации вносились в матрицу взаимодействия $B_{ij} = \varepsilon_{SB} + \sigma$, где $\sigma \in [-\delta/2; \delta/2]$ – случайное число. Эта матрица использовалась в дальнейшем в течение всего моделирования.

Второй способ внесения флуктуаций в систему интересен тем, что, по сути, мы контролируем степень гетерогенности нашей последовательности. Вводя таким образом матрицу взаимодействия B_{ij} , мы увеличиваем число типов мономерных звеньев до N – общего количества звеньев в цепочке, а варьируя дополнительный параметр δ мы можем контролировать насколько в среднем мономерные звенья отличаются друг от друга.

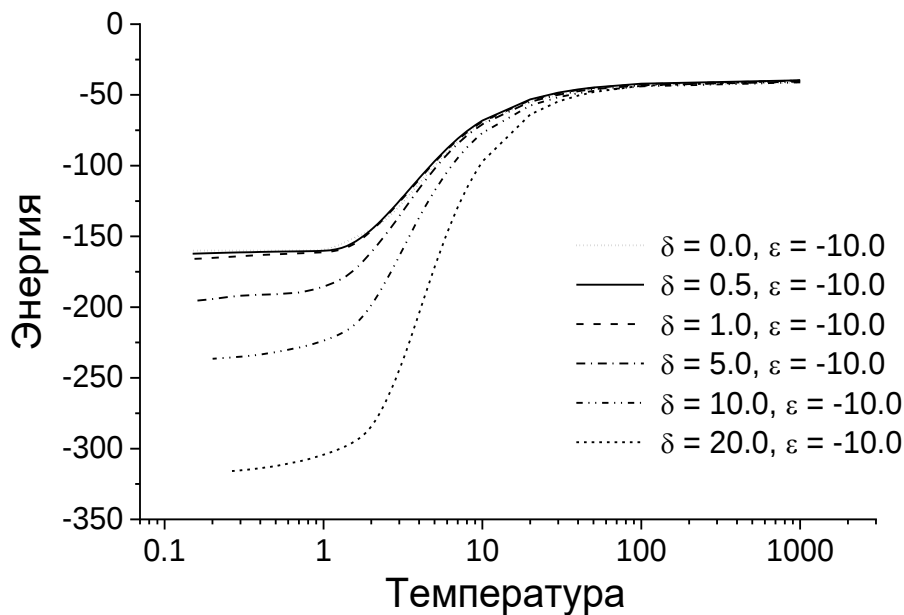


Рис. 139 - Зависимость полной энергии системы от температуры для различных значений параметра размера флуктуаций δ . Случай флуктуаций во взаимодействиях.

На Рис. 139 представлены графики зависимости энергии системы в зависимости от температуры для случая 1 (флуктуации в составе) при различных параметрах δ . Здесь и далее в этом разделе длина цепочки $N = 32$, кооперативность отсутствует, как и раньше приведены графики для одной конкретной случайной первичной последовательности, однако проверенные нами несколько других реализаций давали практически идентичные кривые (тем более при отсутствии кооперативности). Видно, что при малых флуктуациях ($\delta \in [0;1]$) графики остаются практически без изменений. При значительных флуктуациях энергия системы в низкотемпературной области существенно понижается, переход начинается при немного более высоких температурах. Это вызвано тем, что с наибольшей вероятностью образуются связи, энергия которых «сдвинута» за счет флуктуаций в сторону меньших

значений. Однако, если обратить внимание на резкость перехода (тангенс угла наклона графика энергии), отнесенную к перепаду энергий, то эта величина остается практически неизменной. Характерной особенностью этих графиков является отсутствие плато при низких температурах: при уменьшении температуры система постоянно выбирает состояния с наиболее выгодными флуктуациями. Наиболее низкая энергия, достигаемая системой, соответствует минимально возможной энергии $E_{min} = 16 * [\varepsilon_{SB} + \delta/2]$, где 16 – максимально возможное количество связей для 32-х звенной цепочки.

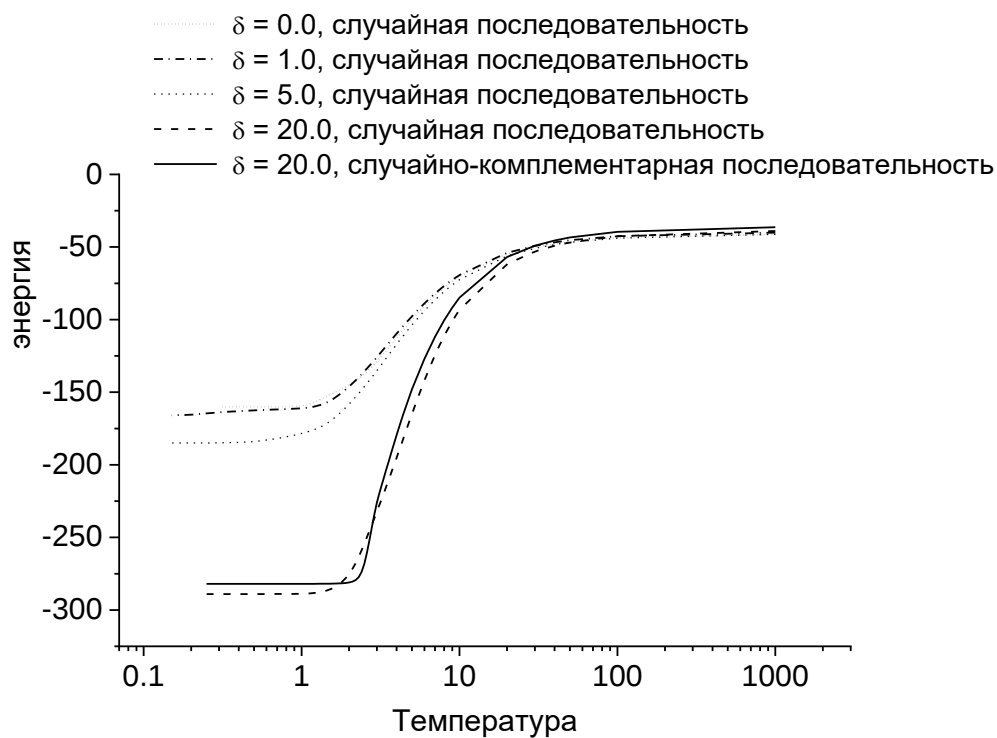


Рис. 140 - Зависимость полной энергии системы от температуры для различных значений параметра размера флуктуаций δ . Случай флуктуаций по составу.

Далее рассмотрен второй вариант введения флуктуаций в систему (флуктуации в составе). Этот тип флуктуаций нам особенно интересен,

поскольку мы сможем качественно оценить, насколько адекватно представление РНК-подобных макромолекул с помощью двухбуквенного алфавита. И как вообще влияют неоднородности в последовательности на свойства системы с насыщающимися связями.

На Рис. 140 представлены соответствующие температурные зависимости полной энергии системы. В целом, эти зависимости схожи с представленными на предыдущем рисунке (для случая флуктуаций во взаимодействиях): при внесении в систему значительных флуктуаций энергия низкотемпературных состояний понижается, однако резкость и температура перехода остаются практически неизменными. Тем не менее, имеется ряд отличий. Основное отличие – наличие характерного плато в низкотемпературной области. Это говорит о том, что система достигает состояний с минимальной энергией уже при конечных температурах. Плато тем заметнее, чем больше параметр δ (при $\delta = 1.0$ плато не наблюдается вообще). Отметим также, что минимальные энергии, наблюдаемые в системе при различных способах введения флуктуаций, не одинаковы. Во втором случае энергия выше, поскольку у системы нет возможности перебрать все возможные варианты энергии связи, эти энергии фиксированы матрицей взаимодействия $B_{ij} = \varepsilon_{SB} + \sigma$, задаваемой в начале моделирования.

Итак, при отсутствии флуктуаций в системе существует выраженное плато – состояния с минимальной энергией достигаются при конечных температурах, вскоре после перехода клубок-глобула. Как было показано ранее, это состояние сильно вырождено, одной и той же минимальной энергии соответствует большое количество различных вторичных структур. При введении в систему незначительных флуктуаций по составу плато пропадает, состояния с минимально возможной

энергией становятся недостижимы при конечных температурах. Однако, дальнейшее увеличение флуктуаций опять приводит к появлению плато при конечных температурах, причем чем больше эти флуктуации – тем доступнее становится состояние с минимальной энергией.

Вырожденно ли это состояние с минимальной энергией? Ответ на этот вопрос затрудняет очень плотный спектр энергий при малых температурах. Вообще говоря, этот спектр дискретный, поскольку энергии взаимодействий фиксированы и количество возможных вариантов ограничено. Однако шаг изменения энергии – случайное число, количество конформаций, когда все связи образованы, – велико (см. Табл. 6), а измерять энергии при использовании мультиканонического метода можно только в целых числах. Все это делает выбор энергии, ниже которой состояние можно считать основным, очень неоднозначным. Мы выбрали эту граничную энергию на единицу выше границы спектра. При этом степень вырожденности оказалась равной двум, причем 99% занимает одно состояние.

Напомним, что все приведенные результаты рассчитаны для одной 32-х звенной цепочки АВ-сополимера со случайным распределением звеньев вдоль по цепи. Однако, в данном случае влияние первичной последовательности оказалось не столь велико, как в случаях с дополнительной кооперативностью или жесткостью. Сплошная линия на Рис. 140 соответствует случайно-комплементарной первичной последовательности. Видны лишь небольшие отличия: переход чуть более резкий и энергия основного состояния выше, чем соответствующая энергия для случайной последовательности. Такие различия могут быть вызваны конкретным выбором матрицы взаимодействий или реализацией беспорядка в последовательности. Согласно радиусу инерции

и визуализации конформаций, основное состояние обоих последовательностей – глобулярное.

Таким образом, значительная степень гетерогенности в системе приводит к «оттягиванию» низкоэнергетических конформаций, появляется достижимое при конечных температурах основное состояние, степень вырожденности которого мала. Первичная последовательность, по всей видимости, не оказывает существенного влияния на свойства систем с большой степенью гетерогенности. Данные этого параграфа лишь начало исследований по этой тематике, вопросы о вырожденности основного состояния и влияния первичной последовательности нуждаются в дальнейшем изучении.

4.4. Заключение и выводы.

В этой главе рассмотрены сополимеры с особым типом взаимодействий – насыщающимися связями. Такие взаимодействия не приводят к конденсированной фазе в системе разорванных звеньев, но связанность мономерных звеньев в цепь позволяет осуществлять переход типа клубок-глобула. Наличие нескольких типов звеньев и специальных правил образования насыщающихся связей между ними делает конформационное поведение такой системы очень богатым и наделяет ее необычными свойствами.

В первой части главы мы рассмотрели упрощенную «матричную» модель для АВ-сополимера с насыщающимися связями, рассматривая только энергетическую составляющую образования насыщающихся связей между разными сортами мономерных звеньев. Нами продемон-

стрирована принципиальная возможность использования предложенной «матричной» модели для решения некоторого класса задач, связанных со случайными гетерополимерами с насыщающимися связями. В рамках предложенной модели можно предложить следующий гипотетический алгоритм конструирования последовательности сополимера с насыщаемыми взаимодействиями:

1. Задаем требуемый трафарет насыщающихся взаимодействий, т.е. желаемую вторичную структуру в виде набора ячеек в контактной матрице $N \times N$, которая должна соответствовать желаемому основному состоянию.
2. Исходя из имеющихся химических веществ выбираем разумное число типов мономерных звеньев q и задаем соответствующую матрицу взаимодействий V_{ij} .
3. Простым перебором или по методу Монте-Карло подбираем последовательность мономеров (т.е. различные варианты реализации контактных матриц $N \times N$) таким образом, чтобы основное состояние соответствовало требуемому трафарету.

Во второй части главы было подробно рассмотрено поведение таких систем в трехмерии, с учетом конформационной энтропии и конечной температуры системы. Особое внимание было уделено сопоставлению двух комплементарных последовательностей: диблок-сополимера и случайно-комплементарной. Построена обобщенная фазовая диаграмма для систем такого типа, см. Рис. 141.

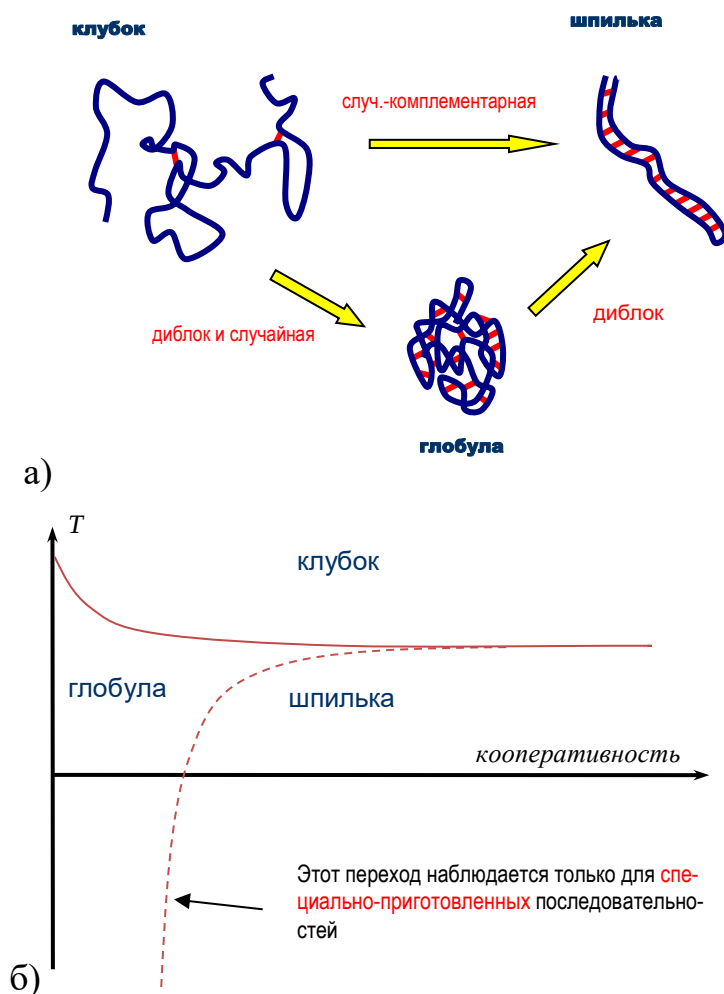


Рис. 141 - Фазовая диаграмма АВ-сополимера с насыщающимися связями между А- и В-звеньями.

В последующих наших работах [131] и [132] рассматривалась модель АВ-блок-сополимера, где образование насыщающихся связей возможно только между А-звеньями. Это имитирует разделение хроматина в ядре клетки на «пассивный» (не ацетилированные и попарно слипающиеся А-звенья) и «активный» (ацетилированные В-звенья), см. Рис. 92б. Было показано, что в таком случае именно насыщающиеся связи приводят к реалистичной трехмерной структуре (см. Рис. 142), причем короткие блоки могут выступать в том числе в качестве эффек-

тивного стабилизатора большого домена, препятствуя агрегации таких доменов между собой.

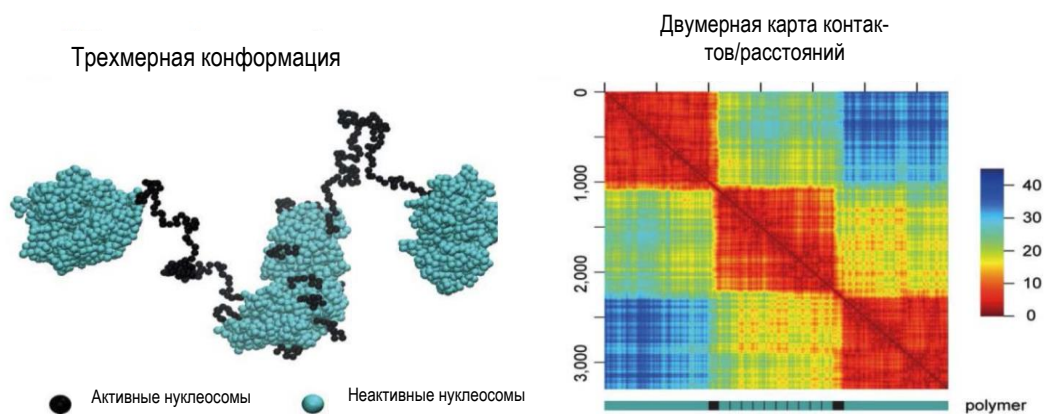


Рис. 142 - Трёхмерная структура участка хроматина с активными и неактивными блоками (слева) и соответствующая ей контактная карта (справа).

Также было показано, что трёхмерная структура блок-сополимера с насыщающимися связями чрезвычайно динамична и изменчива. Разные запуски моделирования дают совершенно непохожие, на первый взгляд, конформации и соответствующие контактные карты (см. Рис. 143). Только усреднение по большому числу независимых реализаций позволяет выявить общие закономерности и выделить на контактной карте связанные с первичной последовательностью топологически-ассоциированные домены.

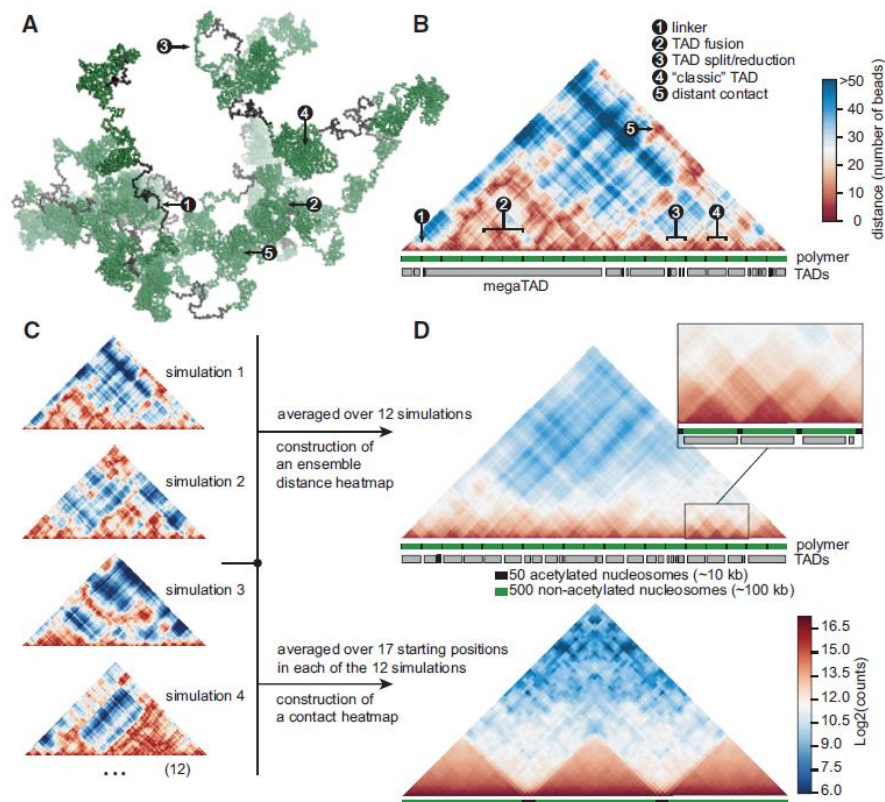


Рис. 143 - Иллюстрация изменчивости конформаций АВ-блок-сополимера с насыщающимися связями и схема усреднения контактных карт для выявления корреляций между доменной структурой и первичной последовательностью. Из работы [131].

В продолжении развития модели сополимера с насыщающимися связями для исследования структуры и свойств хроматина в ядре клетки мы ввели в систему адсорбирующую подложку, имитирующую взаимодействие нуклеосом с активными белками ядерной оболочки – так называемой «ламинай» (англ. *lamina*), см. Рис. 144. При этом на подложке были расположены специальные адсорбирующие сайты, образующие насыщающие связи только с пассивным хроматином (А-звенья) и, тем самым, образующие на поверхности особые адсорбированные домены – ламина-ассоциированные домены (англ. *Lamina As-*

sociated Domain, LAD) [133]. Было показано, что прикрепленные к поверхности домены имеют сильно уплощенную геометрию и заметно меньший объем, чем объемные домены.

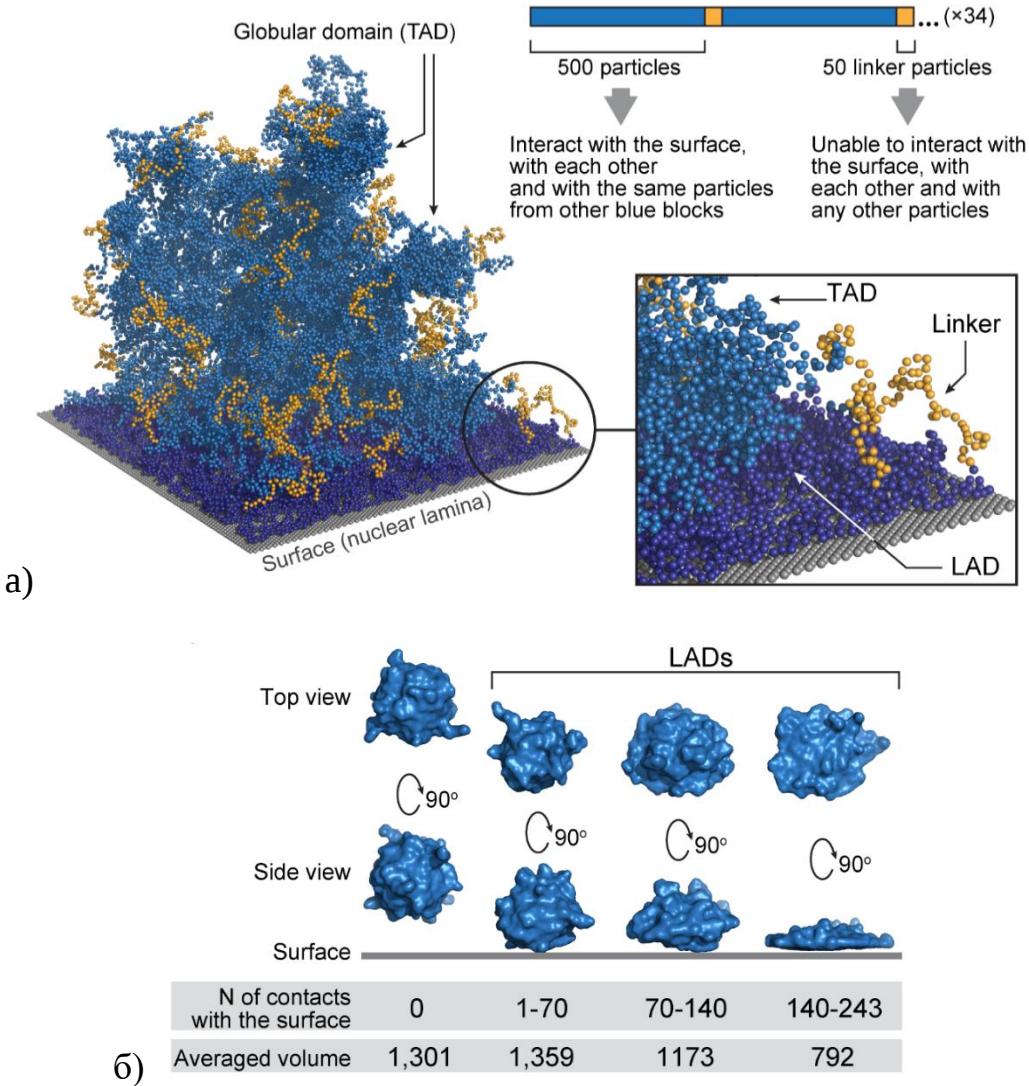


Рис. 144 - Модель АВ-сополимера с насыщающимися связями и дополнительным взаимодействием с подложкой (а) и изменение формы и объема домена при его прикреплении к подложке (б). Из работы [134].

При удалении адсорбирующей подложки все домены переходят в объем, что в среднем вызывает дополнительную компактизацию всех

объемных доменов. Этот эффект хорошо согласуется с последними экспериментальными результатами группы профессора С.М.Разина. Возможно, механизм специфического взаимодействия пассивного хроматина с выступающими внутреннюю поверхность ядерной мембраны белками специально отобран в ходе биологической эволюции для того чтобы дополнительно «разрыхлять» ядро у клеток с большим геномом и большой долей неактивного хроматина.

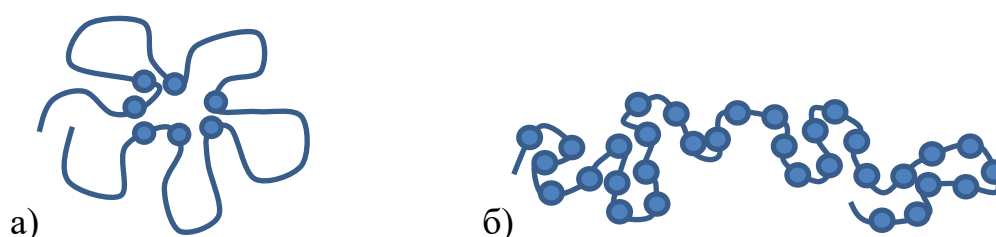


Рис. 145 - Формирование компактных структур из сополимера с насыщающимися взаимодействиями с редко расположенными (а) и часто расположенными (б) активными звеньями.

Однако, наличие в системе насыщающихся связей не сводится только к формированию более или менее плотных участков конформаций, в зависимости от количества сформированных насыщающихся связей на данном участке. Дополнительная сложность может проявиться при существенно различной плотности расположения способных формировать насыщающиеся связи звеньев вдоль по цепи, см Рис. 145. Так, при довольно редких активных звеньях, но большой доли образованных ими связей, будут получаться в среднем сферические структуры, отдаленно напоминающие белковоподобные глобулы со структурой типа ядро-оболочка из предыдущей главы. В то время как очень плотно вдоль по цепи расположенные активные звенья будут форми-

ровать более рыхлые вытянутые или даже фрактальные структуры (см. Рис. 145б). В дальнейшем нам еще предстоит разобраться с влиянием этого эффекта на структуру блок-сополимера с насыщающимися связями и с тем насколько это проявляется в структуре хроматина.

Также можно отметить сложности с усреднением и вообще описанием систем с насыщающимися связями в терминах статистической физики. В работе [135] было показано, что система с насыщающимися связями может быть описана в рамках «среднеполевого» приближения и/или диаграммной техники только при $\sqrt{n_s} \gg 1$, где n_s это число сформированных связей. Это означает, что даже при максимально плотном расположении активных звеньев вдоль по цепи, и всех возможных сформированных связях полная длина полимера должна быть по крайней мере $N \approx 200$ мономерных звеньев. А более подходящий для модели статистической физики случай редко расположенных функциональных звеньев (например – 10%) и лишь частью сформированных связей (например – 50%) дает оценку $N \approx 4000$ звеньев.

В целом можно сформулировать два следующих общих вывода из материала этой главы:

1. Соответствие модели сополимера с насыщающимися взаимодействиями формализму МСЭ, а также достижимость основного состояния МСЭ при моделировании в явном виде в трехмерии. Этот результат представляется важным и полезным по двум причинам. Во-первых, это позволяет применять разработанные в рамках МСЭ подходы к описанию сворачивания белков [8] и для сополимеров с насыщающимися взаимодействиями, а значит и для описания биологических систем на основе РНК, таких как

рибосома или транспортные РНК. Во-вторых, он показывает преимущество насыщающихся взаимодействий для получения или конструирования основного состояния гетерополимеров: из-за меньшего количества участвующих в полной энергии контактов (максимум $N/2$ контактов, по сравнению с N^2 для случая объемных взаимодействий) основное состояние имеет меньше топологических и пространственных ограничений, а значит – с большей вероятностью достижимо.

2. Найденные корреляции между простой моделью сополимера с насыщающимися связями и такими сложными и практически важными реальными биологическими объектами как хроматин в ядре клетки. Особенно актуальным это становится в свете новой экспериментальной методики Hi-C, позволяющей получать прямую информацию о пространственной близости различных участков хроматина в живой клетке [11]. Таким образом, через сравнение контактных карт мы можем напрямую сопоставлять результаты моделирования и микробиологических экспериментов.

В качестве возможных направлений развития работ этой главы можно указать на реальную перспективу посчитать энергетические спектры для всех последовательностей какой-то реалистичной длины и разумного количества типов мономерных звеньев, например – для системы подобной *t*-РНК. С экспоненциальным ростом вычислительных мощностей в последние десятилетия это кажется вполне достижимым. Также, в рамках подхода о сопоставлении нашей полимерной модели со структурой хроматина, представляется интересным усложнить мо-

дель, введя двухвалентные насыщающиеся связи между неацетилированными А-звеньями и одновалентные связи между разными А и В звеньями. Это более соответствует биологической системе, поскольку в каждой нуклеосоме два подвергающихся ацетилированию гистона Н4 и связывающихся с кислотной бороздкой на поверхности гистонов Н2А/Н2В, и ацетилирование никак не влияет на наличие у нуклеосомы специфической кислотной бороздки. В таком случае мы ожидаем проявление специфических поверхностно-активных свойств у связанных А и В сомономеров и дополнительную стабилизацию топологически-ассоциированных доменов за счет этого.

Общее заключение

В первую очередь стоит еще раз напомнить общую формулировку задачи, поставленной во Введении: понять влияние первичной последовательности на свойства систем из сополимеров, а также попытаться разработать фундаментальные основы для конструирования или отбора последовательностей, обладающих определенной пространственной структурой и способных к самоорганизации в эту структуру. В результате проделанной автором работы и изложенных в данной диссертации результатах по теме «Влияние последовательности звеньев на морфологию самоорганизующихся полимерных структур» можно сделать нижеследующее обобщающее заключение.

Некоторые “особенные” первичные последовательности статистического сополимера оказывают значительное влияние на конформационное поведение полимерных систем на их основе, по сравнению с аналогичными, но полностью случайными последовательностями. Причем эти особенные последовательности не описываются одним лишь блочно-массовым распределением звеньев, важно также взаимное расположение этих звеньев вдоль по цепи. В работе предложены и опробованы новые механизмы формирования или отбора таких особенных последовательностей, которые могут еще больше усилить это влияние, в том числе пока чисто гипотетический «эволюционный» механизм. Показано, что в некоторых случаях особая структура первичной последовательности может не только привести к новым морфологиям полимерной системы, но и к изменению рода перехода клубок-глобула (в случае случайно-комплементарной последовательности для

сополимера с насыщающимися связями). Сформулированная в работе концепция двух независимых температур (в пространстве последовательностей и в пространстве конформаций) помогает более полно взглянуть на взаимосвязь между последовательностью и соответствующей для такой последовательности оптимальной конформацией (и наоборот), а также изучать предельные случаи и простые модели. Кроме того, концепция двух температур может оказаться полезной в дальнейшем при рассмотрении предбиологической эволюции или мутационного давления на биополимеры.

Универсальным и наиболее простым химическим способом синтеза таких «особенных» последовательностей являются макромолекулярные реакции, проводимые в особых условиях. В таком случае можно получать не полностью случайные сополимеры, а более функциональные последовательности, как с равномерной структурой, так и градиентные. В работах по исследованию макромолекулярных реакций с частичной несовместимостью звеньев различного типа в явном виде было показано, что склонные к расслоению системы с обратимыми или медленно протекающими реакциями в свободных условиях всегда стремятся либо к гомогенному, либо к макрофазному расслоению. Только наличие некоторого внешнего гетерогенного фактора, например – паттернированной подложки, может способствовать формированию устойчивых структур в окрестности этой гетерогенности. Однако, наши работы показали явную неприменимость стандартной модели сополимеризации для сомономеров с частичной несовместимостью, что может представлять значительный интерес для многих областей синтетической химии полимеров. Кроме того, нам впервые удалось продемонстрировать, что при достаточно сильных взаимодействиях даже полностью случайные последовательности мультиблок-

сополимера способны микрофазно расслаиваться в расплаве в ламеллярную структуру, и только в ламеллярную. Ранее эта гипотеза подвергалась сомнениям. Построенная фазовая диаграмма состояний расплава статистического сополимера и сопутствующие модели микрофазного расслоения сильно полидисперсного мультиблок-сополимера (с учетом возможного проникновения коротких блоков в чужую фазу) дают исчерпывающее представление о возможных морфологиях расслоения в таких системах.

Следует также упомянуть о прикладных результатах работ по сополимерам с насыщающимися связями. Предложенная в сотрудничестве с экспериментаторами модель блок-сополимера с насыщающимися взаимодействиями впервые позволила хорошо описать имеющиеся экспериментальные данные по структуре хроматина в ядре клетки на основе эффекта самоорганизации, без привлечения специальных внешних механизмов. Вообще, сополимеры с насыщающимися связями оказываются очень перспективной моделью для отбора «особенных» последовательностей, и в живой природе эти их свойства в полной мере используются. Потенциал использования систем с насыщающимися связями в синтетических полимерах представляется пока совсем не раскрытым.

Таким образом, все выносимые на защиту положения, сформулированные во введении, изложены в этом тексте, дополнительно обоснованы в опубликованных по теме диссертации статьях и представляются доказанными.

Отметим, что часть представленных здесь работ была сделана достаточно давно, более 15 лет назад. И, хотя все расчеты верны и сделанные ранее выводы по-прежнему справедливы, современный уро-

вень вычислительных мощностей позволил бы проделать намного больший объем работы и получить более статистически значимый результат.

Также отметим несколько неоправдавшиеся ожидания от полученных в ходе работы по теме диссертации результатов. В первую очередь мы надеялись определить условия и описать область параметров для «автоматического» формирования устойчивых структур с четким порядком в ходе проведения макромолекулярных реакций, будь то последовательная модификация одиночных макромолекул, или реакция сополимеризации в расплаве. Однако, следует признать, что нам пока не удалось найти такой системы в явном виде. Некоторым счастливым исключением можно считать обнаруженную систему самоорганизующихся в ходе сополимеризации градиентных сополимеров. Кроме того, мы ожидали увидеть в полидисперсных diblock- и мультиблок-сополимерах наличие устойчивой биконтинуальной фазы, за счет большого количества коротких блоков, играющих роль эффективных ПАВ на межфазной границе и стабилизирующих структуры с большой площадью межфазной поверхности, такие как гироид. Однако этого также не случилось.

Помимо описанных общих выводов, попробуем очертить также возможное продолжение работ по теме диссертации, а также оценить их приоритет. Наиболее ближайшей перспективой этих работ, вероятно, станет применение разработанных для расплава методик для случая эмульсий и дисперсий. Такие системы очень важны и популярны с практической стороны, поскольку именно эмульсионная полимеризация по сути объединяет подход белково-подобных глобул и сополимеризацию в гетерогенных средах.

Более отдаленная перспектива и, на мой взгляд, пока не очень высокая востребованность – расширить модель сополимеров с насыщенными связями, введя несколько активных валентностей и специфические взаимодействия между различными типами мономерных звеньев. В таком случае можно ожидать появление в системе поверхностно-активных свойств и богатого фазового поведения.

Наконец, многие разработанные в рамках этой диссертации методики и подходы, включая концепцию двух температур и разнообразное микрофазное расслоение, можно применять не только к линейным макромолекулам, но и к разветвленным, и даже сетчатым. При этом помимо структуры последовательности, которая может быть и гомополимерной, появляется еще топологическая структура молекулы или сетки, которая, в свою очередь, также может ключевым образом влиять на структуру и механические свойства полимерной системы на ее основе.

Благодарности.

В первую очередь хочу выразить искреннюю благодарность и признательность своему первому научному руководителю В. И. Иванову, за чуткое руководство началом моей научной деятельности и привитое мне умение легко и с удовольствием заниматься научной работой, А. Р. Хохлову за наставничество и непревзойденный пример высокой трудоспособности и морально-волевых качеств, А. А. Гаврилову за постоянную поддержку, профессионализм и принципиальность в проведении исследований. Без этих людей написание данной диссертации было бы невозможным.

Кроме того, хочу выразить благодарность своим соавторам и ближайшим коллегам: Е. Н. Говорун, П. И. Косу, Е. Ю. Кожуновой, Я. В. Кудрявцеву, О. М. Шамардиной, Д. В. Гусевой, М. В. Тамму и И. Р. Насимовой. А также всех остальных сотрудников кафедры и МГУ, с кем мне приходилось общаться и обсуждать свою научную работу.

Список литературы

- [1] E. J. Sontheimer and R. Barrangou, “The Bacterial Origins of the CRISPR Genome-Editing Revolution,” *Hum. Gene Ther.*, vol. 26, no. 7, pp. 413–424, Jul. 2015.
- [2] E. I. Shakhnovich, “Proteins with selected sequences fold into unique native conformation,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 72, no. 24, pp. 3907–3910, Jun. 1994.
- [3] T. Otsu and A. Kuriyama, “Polymer Design by Iniferter Technique in Radical Polymerization: Synthesis of AB and ABA Block Copolymers Containing Random and Alternating Copolymer Sequences,” *Polym. J.*, vol. 17, no. 1, pp. 97–104, Jan. 1985.
- [4] K. Matyjaszewski, “Macromolecular engineering: From rational design through precise macromolecular synthesis and processing to targeted macroscopic material properties,” *Prog. Polym. Sci.*, vol. 30, no. 8–9, pp. 858–875, Aug. 2005.
- [5] J.-F. Lutz, M. Ouchi, D. R. Liu, and M. Sawamoto, “Sequence-Controlled Polymers,” *Science (80-.)*, vol. 341, no. 6146, pp. 1238149–1238149, Aug. 2013.
- [6] D. W. Pack, A. S. Hoffman, S. Pun, and P. S. Stayton, “Design and development of polymers for gene delivery,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 4, no. 7, pp. 581–593, Jul. 2005.
- [7] G. S. Grest and K. Kremer, “Molecular dynamics simulation for polymers in the presence of a heat bath,” *Phys. Rev. A*, vol. 33, no. 5, pp. 3628–3631, May 1986.
- [8] E. Shakhnovich, “Protein Folding Thermodynamics and Dynamics: Where Physics, Chemistry, and Biology Meet,” *Chem. Rev.*, vol. 106, no. 5, pp. 1559–1588, May 2006.
- [9] K. Kremer and G. S. Grest, “Dynamics of entangled linear polymer melts: A molecular-dynamics simulation,” *J. Chem. Phys.*, vol. 92, no. 8, pp. 5057–5086, Apr. 1990.
- [10] I. M. Lifshitz, A. Y. Grosberg, and A. R. Khokhlov, “Some problems

- of the statistical physics of polymer chains with volume interaction,” *Rev. Mod. Phys.*, vol. 50, no. 3, pp. 683–713, Jul. 1978.
- [11] E. Lieberman-Aiden *et al.*, “Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome,” *Science* (80-.), vol. 326, no. 5950, pp. 289–293, Oct. 2009.
 - [12] R. Potestio, C. Peter, and K. Kremer, “Computer simulations of soft matter: Linking the scales,” *Entropy*, vol. 16, no. 8, pp. 4199–4245, Jul. 2014.
 - [13] K. Binder, *The Monte Carlo Method in Condensed Matter Physics*. Springer Berlin Heidelberg, 1995.
 - [14] K. Binder, “Applications of Monte Carlo methods to statistical physics,” *Reports Prog. Phys.*, vol. 60, no. 5, pp. 487–559, May 1997.
 - [15] P. Espanol and P. Warren, “Statistical Mechanics of Dissipative Particle Dynamics,” *Europhys. Lett.*, vol. 30, no. May, pp. 191–196, May 1995.
 - [16] I. Carmesin and K. Kremer, “The bond fluctuation method: a new effective algorithm for the dynamics of polymers in all spatial dimensions,” *Macromolecules*, vol. 21, no. 9, pp. 2819–2823, Sep. 1988.
 - [17] P. J. Hoogerbrugge and J. M. V. A. Koelman, “Simulating Microscopic Hydrodynamic Phenomena with Dissipative Particle Dynamics,” *Europhys. Lett.*, vol. 19, no. 3, pp. 155–160, Jun. 1992.
 - [18] P. Español and P. Warren, “Statistical Mechanics of Dissipative Particle Dynamics,” *Europhys. Lett.*, vol. 30, no. 4, pp. 191–196, May 1995.
 - [19] B. M. Forrest and U. W. Suter, “Accelerated equilibration of polymer melts by time-coarse-graining,” *J. Chem. Phys.*, vol. 102, no. 18, pp. 7256–7266, May 1995.
 - [20] F. Goujon, P. Malfreyt, and D. J. Tildesley, “Mesoscopic simulation of entanglements using dissipative particle dynamics: Application to polymer brushes,” *J. Chem. Phys.*, vol. 129, no. 3, p. 034902, Jul. 2008.

- [21] R. D. Groot and P. B. Warren, “Dissipative particle dynamics: Bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation,” *J. Chem. Phys.*, vol. 107, no. 11, Jun. .
- [22] P. Español and P. B. Warren, “Perspective: Dissipative particle dynamics,” *J. Chem. Phys.*, vol. 146, no. 15, p. 150901, Apr. 2017.
- [23] C. Jentzsch, R. Dockhorn, and J. U. Sommer, “A highly parallelizable bond fluctuation model on the body-centered cubic lattice,” in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 2016, vol. 9574, pp. 301–311.
- [24] F. Morcos, N. P. Schafer, R. R. Cheng, J. N. Onuchic, and P. G. Wolynes, “Coevolutionary information, protein folding landscapes, and the thermodynamics of natural selection,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 111, no. 34, pp. 12408–12413, Aug. 2014.
- [25] E. I. Shakhnovich and A. M. Gutin, “Formation of unique structure in polypeptide chains. Theoretical investigation with the aid of a replica approach,” *Biophys. Chem.*, vol. 34, no. 3, pp. 187–99, Nov. 1989.
- [26] V. S. Pande, A. Y. Grosberg, and T. Tanaka, “Heteropolymer freezing and design: Towards physical models of protein folding,” *Rev. Mod. Phys.*, vol. 72, no. 1, pp. 259–314, Jan. 2000.
- [27] O. Alvizo and S. L. Mayo, “Evaluating and optimizing computational protein design force fields using fixed composition-based negative design,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 34, pp. 12242–12247, Aug. 2008.
- [28] A. Y. Grosberg, “Disordered polymers,” *Uspekhi Fiz. Nauk*, vol. 167, no. 02, pp. 129–166, Feb. 1997.
- [29] A. K. Chakraborty, “Disordered heteropolymers: models for biomimetic polymers and polymers with frustrating quenched disorder,” *Phys. Rep.*, vol. 342, no. 1, pp. 1–61, Feb. 2001.
- [30] P. G. Wolynes, “Evolution, energy landscapes and the paradoxes of protein folding,” *Biochimie*, vol. 119, pp. 218–230, Dec. 2015.
- [31] S. Cheng, S. Karkar, E. Baptiste, N. Yee, P. Falkowski, and D.

- Bhattacharya, “Sequence similarity network reveals the imprints of major diversification events in the evolution of microbial life,” *Front. Ecol. Evol.*, vol. 2, Nov. 2014.
- [32] F. R. Mayo and F. M. Lewis, “Copolymerization. I. A Basis for Comparing the Behavior of Monomers in Copolymerization; The Copolymerization of Styrene and Methyl Methacrylate,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 66, no. 9, pp. 1594–1601, Sep. 1944.
- [33] W. A. Braunecker and K. Matyjaszewski, *Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives*, vol. 32, no. 1. 2007, pp. 93–146.
- [34] B. Lewandowski *et al.*, “Sequence-Specific Peptide Synthesis by an Artificial Small-Molecule Machine,” *Science (80-.)*, vol. 339, no. 6116, pp. 189–193, Jan. 2013.
- [35] Paul L. Flory, *Principles of Polymer Chemistry*. Ithaca, New york, New york, 1953.
- [36] N. A. Lynd, A. J. Meuler, and M. A. Hillmyer, “Polydispersity and block copolymer self-assembly,” *Prog. Polym. Sci.*, vol. 33, no. 9, pp. 875–893, Sep. 2008.
- [37] M. W. Matsen and M. Schick, “Stable and unstable phases of a diblock copolymer melt,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 72, no. 16, pp. 2660–2663, Apr. 1994.
- [38] A. K. Khandpur *et al.*, “Polyisoprene-Polystyrene Diblock Copolymer Phase Diagram near the Order-Disorder Transition,” *Macromolecules*, vol. 28, no. 26, pp. 8796–8806, Dec. 1995.
- [39] G. Vanderwoude and A.-C. Shi, “Effects of Blockiness and Polydispersity on the Phase Behavior of Random Block Copolymers,” *Macromol. Theory Simulations*, vol. 26, no. 1, p. 1600044, Jan. 2017.
- [40] H. S. Bernhardt, “The RNA world hypothesis: the worst theory of the early evolution of life (except for all the others)a,” *Biol. Direct*, vol. 7, no. 1, p. 23, 2012.
- [41] M. W. Powner, B. Gerland, and J. D. Sutherland, “Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible

- conditions,” *Nature*, vol. 459, no. 7244, pp. 239–242, May 2009.
- [42] Михаил Никитин, *Происхождение жизни. От туманности до клетки.*, 2-е издани ed. Москва: Альпина Нон-Фикшн, 2018.
- [43] S. R. Eddy, “How do RNA folding algorithms work?,” *Nat. Biotechnol.*, vol. 22, no. 11, pp. 1457–1458, Nov. 2004.
- [44] I. M. Lifshits, A. Y. Grosberg, and A. R. Khokhlov, “Structure of a Polymer-Globule Formed by Saturating Bonds,” *Zhurnal Eksp. I Teor. Fiz.*, vol. 71, no. 10, pp. 1634–1643, 1976.
- [45] A. M. Mankowich, “Micellar Molecular Weights of Selected Surface Active Agents,” *J. Phys. Chem.*, vol. 58, no. 11, pp. 1027–1030, Nov. 1954.
- [46] E. Helfand, “Theory of inhomogeneous polymers: Fundamentals of the Gaussian random-walk model,” *J. Chem. Phys.*, vol. 62, no. 3, pp. 999–1005, Feb. 1975.
- [47] A. N. Semenov, “Contribution to the theory of microphase layering in block-copolymer melts,” *Zh. Eksp. Teor. Fiz.*, vol. 88, no. November 1984, pp. 1242–1256, 1985.
- [48] F. S. Bates, M. A. Hillmyer, T. P. Lodge, C. M. Bates, K. T. Delaney, and G. H. Fredrickson, “Multiblock Polymers: Panacea or Pandora’s Box?,” *Science (80-.)*, vol. 336, no. 6080, 2012.
- [49] C. Sinturel, F. S. Bates, and M. A. Hillmyer, “High χ –Low N Block Polymers: How Far Can We Go?,” *ACS Macro Lett.*, vol. 4, no. 9, pp. 1044–1050, Sep. 2015.
- [50] M. W. Matsen, “Bridging and looping in multiblock copolymer melts,” *J. Chem. Phys.*, vol. 102, no. 9, p. 3884, 1995.
- [51] M. W. Matsen and M. Schick, “Stable and Unstable Phases of a Linear Multiblock Copolymer Melt,” *Macromolecules*, vol. 27, no. 24, pp. 7157–7163, Nov. 1994.
- [52] M. W. Matsen, “Effect of large degrees of polydispersity on strongly segregated block copolymers,” *Eur. Phys. J. E*, vol. 21, no. 3, pp. 199–207, Nov. 2006.

- [53] D. M. Cooke and A.-C. Shi, "Effects of Polydispersity on Phase Behavior of Diblock Copolymers," *Macromolecules*, vol. 39, no. 19, pp. 6661–6671, Sep. 2006.
- [54] G. Fredrickson, *The Equilibrium Theory of Inhomogeneous Polymers*. Oxford University Press, 2005.
- [55] S. Zhu, W. F. Edmonds, M. A. Hillmyer, and T. P. Lodge, "Synthesis and self-assembly of highly incompatible polybutadiene-poly(hexafluoropropylene oxide) diblock copolymers," *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.*, vol. 43, no. 24, pp. 3685–3694, Dec. 2005.
- [56] F. J. Martínez-Veracoechea and F. A. Escobedo, "Simulation of the gyroid phase in off-lattice models of pure diblock copolymer melts," *J. Chem. Phys.*, vol. 125, no. 10, p. 104907, Sep. 2006.
- [57] A. J. Meuler, C. J. Ellison, M. A. Hillmyer, and F. S. Bates, "Polydispersity-Induced Stabilization of the Core-Shell Gyroid," *Macromolecules*, vol. 41, no. 17, pp. 6272–6275, Sep. 2008.
- [58] A. E. Likhtman and A. N. Semenov, "Theory of Microphase Separation in Block Copolymer/Homopolymer Mixtures," *Macromolecules*, vol. 30, no. 23, pp. 7273–7278, Nov. 1997.
- [59] T. Pakula and K. Matyjaszewski, "Copolymers with controlled distribution of comonomers along the chain, 1. Structure, thermodynamics and dynamic properties of gradient copolymers. Computer simulation," *Macromol. Theory Simulations*, vol. 5, no. 5, pp. 987–1006, Sep. 1996.
- [60] U. Beginn, "Gradient copolymers," *Colloid Polym. Sci.*, vol. 286, no. 13, pp. 1465–1474, Nov. 2008.
- [61] S. Harrisson, F. Ercole, and B. W. Muir, "Living spontaneous gradient copolymers of acrylic acid and styrene: one-pot synthesis of pH-responsive amphiphiles," *Polym. Chem.*, vol. 1, no. 3, pp. 326–332, 2010.
- [62] L. Li, K. Raghupathi, C. Song, P. Prasad, and S. Thayumanavan, "Self-assembly of random copolymers," *Chem. Commun.*, vol. 50, no. 88, pp. 13417–13432, Oct. 2014.

- [63] M. Szwarc, M. Levy, and R. Milkovich, "Polymerization initiated by electron transfer to monomer. A new method of formation of block polymers," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 78, no. 11, pp. 2656–2657, Jun. 1956.
- [64] M. L. Coote and T. P. Davis, "Mechanism of the propagation step in free-radical copolymerisation," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 24, no. 9, pp. 1217–1251, 1999.
- [65] S. I. Kuchanov and S. Russo, "Quantitative Theory of Free-Radical Copolymerization Allowing for the Phenomenon of Preferential Sorption," *Macromolecules*, vol. 30, no. 16, pp. 4511–4519, Aug. 1997.
- [66] H. J. Harwood, "Structures and compositions of copolymers," *Makromol. Chemie. Macromol. Symp.*, vol. 10–11, no. 1, pp. 331–354, Oct. 1987.
- [67] A. A. Gavrilov and A. V. Chertovich, "Copolymerization of Partly Incompatible Monomers: An Insight from Computer Simulations," *Macromolecules*, vol. 50, no. 12, pp. 4677–4685, Jun. 2017.
- [68] A. A. Gavrilov, D. V. Guseva, Y. V. Kudryavtsev, P. G. Khalatur, and A. V. Chertovich, "Simulation of phase separation in melts of reacting multiblock copolymers," *Polym. Sci. - Ser. A*, vol. 53, no. 12, pp. 1207–1216, 2011.
- [69] M. K. Glagolev, A. A. Lazutin, V. V. Vasilevskaya, and A. R. Khokhlov, "Influence of cross-linking rate on the structure of hypercrosslinked networks: Multiscale computer simulation," *Polymer (Guildf)*, vol. 86, pp. 168–175, Mar. 2016.
- [70] X. Yong, O. Kuksenok, and A. C. Balazs, "Modeling free radical polymerization using dissipative particle dynamics," *Polym. (United Kingdom)*, vol. 72, pp. 217–225, Aug. 2015.
- [71] J. Genzer, "In silico polymerization: Computer simulation of controlled radical polymerization in bulk and on flat surfaces," *Macromolecules*, vol. 39, no. 20, pp. 7157–7169, 2006.
- [72] S. Turgman-Cohen and J. Genzer, "Simultaneous bulk- and surface-

- initiated controlled radical polymerization from planar substrates,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 44, pp. 17567–17569, 2011.
- [73] J. M. Ting, T. S. Navale, F. S. Bates, and T. M. Reineke, “Precise compositional control and systematic preparation of multimonomeric statistical copolymers,” *ACS Macro Lett.*, vol. 2, no. 9, pp. 770–774, 2013.
- [74] K. Matyjaszewski, “Factors Affecting Rates of Comonomer Consumption in Copolymerization Processes with Intermittent Activation,” *Macromolecules*, vol. 35, no. 18, pp. 6773–6781, Aug. 2002.
- [75] P. H. M. Van Steenberge *et al.*, “Linear gradient quality of ATRP copolymers,” *Macromolecules*, vol. 45, no. 21, pp. 8519–8531, 2012.
- [76] S. Wang and G. W. Poehlein, “Investigation of the Sequence Distribution of Bulk and Emulsion Styrene-Acrylic Acid Copolymers by ^1H - and ^{13}C -NMR,” *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 49, no. 6, pp. 991–1001, 1993.
- [77] G. H. J. Van Doremaele, A. L. German, N. K. De Vries, and G. P. M. Van der Velden, “Hydrogen and carbon-13 nuclear magnetic resonance investigation of the intramolecular structure of solution and emulsion styrene-methyl acrylate copolymers,” *Macromolecules*, vol. 23, no. 19, pp. 4206–4215, Sep. 1990.
- [78] L. Couvreur, B. Charleux, O. Guerret, and S. Magnet, “Direct Synthesis of Controlled Poly(styrene-co-acrylic acid)s of Various Compositions by Nitroxide-Mediated Random Copolymerization,” *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 204, no. 17, pp. 2055–2063, Nov. 2003.
- [79] A. D. Litmanovich, N. A. Platé, and Y. V. Kudryavtsev, “Reactions in polymer blends: interchain effects and theoretical problems,” *Prog. Polym. Sci.*, vol. 27, no. 5, pp. 915–970, Jun. 2002.
- [80] A. N. Semenov, “Dynamics of irregular copolymers,” *Phys. Rev. E*, vol. 60, no. 3, pp. 3076–3085, Sep. 1999.
- [81] J. P. Bouchaud and M. E. Cates, “Remarks on the dynamics of random copolymers,” *J. Phys. II*, vol. 3, no. 8, pp. 1171–1177, Aug. 1993.

- [82] J. H. Youk and W. H. Jo, "Origin of miscibility-induced sequential reordering and crystallization-induced sequential reordering in binary copolyesters: a Monte Carlo simulation," *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.*, vol. 39, no. 12, pp. 1337–1347, Jun. 2001.
- [83] A. John, J. Nagel, and G. Heinrich, "Monte Carlo Simulation of Polymer Reactions at Interfaces," *Macromol. Theory Simulations*, vol. 16, no. 4, pp. 430–440, May 2007.
- [84] N. Platé, A. Litmanovich, V. Yashin, Y. Kudryavtsev, and E. Govorun, "Modern problems of the theory of macromolecular reactions in polymer blends," *Macromol. Symp.*, vol. 118, no. 1, pp. 347–362, Jun. 1997.
- [85] V. V. Yashin and A. C. Balazs, "Interdiffusion in a polydisperse polymer blend," *J. Chem. Phys.*, vol. 121, no. 6, p. 2833, 2004.
- [86] Y. V. Kudryavtsev and E. N. Govorun, "Diffusion-induced growth of compositional heterogeneity in polymer blends containing random copolymers," *Eur. Phys. J. E*, vol. 21, no. 3, pp. 263–276, Nov. 2006.
- [87] V. Yashin, Y. Kudryavtsev, E. Govorun, and A. Litmanovich, "Macromolecular reaction and interdiffusion in a compatible polymer blend," *Macromol. Theory Simulations*, vol. 6, no. 1, pp. 247–269, Jan. 1997.
- [88] R. A. Fisher, "The wave of advance of advantageous genes," *Ann. Eugen.*, vol. 7, no. 4, pp. 355–369, Jun. 1937.
- [89] S. Fakirov, Ed., *Transreactions in Condensation Polymers*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 1999.
- [90] E. N. Govorun, A. A. Gavrilov, and A. V. Chertovich, "Multiblock copolymers prepared by patterned modification: Analytical theory and computer simulations," *J. Chem. Phys.*, vol. 142, no. 20, p. 204903, May 2015.
- [91] W. Feller, *An Introduction to Probability Theory and Its Applications*, no. т. 2. Wiley, 1971.
- [92] E. Y. Kozhunova, A. A. Gavrilov, M. Y. Zaremski, and A. V. Chertovich, "Copolymerization on Selective Substrates: Experimental

- Test and Computer Simulations,” *Langmuir*, vol. 33, no. 14, pp. 3548–3555, Apr. 2017.
- [93] Y. V. Kudryavtsev, A. V. Chertovich, D. V. Guseva, and A. D. Litmanovich, “Early Stages of Interchange Reactions in Polymer Blends,” *Macromol. Symp.*, vol. 254, no. 1, pp. 188–195, Aug. 2007.
- [94] A. V. Chertovich, D. V. Guseva, Y. V. Kudryavtsev, and A. D. Litmanovich, “Monte Carlo simulation of the interchain exchange reaction in a blend of incompatible polymers,” *Polym. Sci. Ser. A*, vol. 50, no. 4, pp. 451–461, Apr. 2008.
- [95] A. N. Semenov, “Secondary super-structures in random copolymers,” *Eur. Phys. J. B*, vol. 10, no. 3, pp. 497–507, Aug. 1999.
- [96] E. N. Govorun and A. V. Chertovich, “Microphase separation in random multiblock copolymers,” *J. Chem. Phys.*, vol. 146, no. 3, p. 034903, Jan. 2017.
- [97] A. V. Chertovich, D. V. Guseva, E. N. Govorun, Y. V. Kudryavtsev, and A. D. Litmanovich, “Monte Carlo simulation of a polymer-analogous reaction in a polymer blend,” *Polym. Sci. Ser. A*, vol. 51, no. 8, pp. 957–964, Aug. 2009.
- [98] P. J. Roth and P. Theato, “Polymer Analogous Reactions,” in *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*, Elsevier, 2016.
- [99] С.И.Кучанов, *Методы кинетических расчетов в химии полимеров*. Москва: Химия, 1978.
- [100] N. J. Warren and S. P. Armes, “Polymerization-Induced Self-Assembly of Block Copolymer Nano-objects via RAFT Aqueous Dispersion Polymerization,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, no. 29, pp. 10174–10185, Jul. 2014.
- [101] M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, and A. C. T. North, “Structure of Hæmoglobin: A three-dimensional fourier synthesis at 5.5-Å resolution, obtained by X-ray analysis,” *Nature*, vol. 185, no. 4711, pp. 416–422, 13-Feb-1960.
- [102] J. C. Kendrew, G. Bodo, H. M. Dintzis, R. G. Parrish, H. Wyckoff,

- and D. C. Phillips, “A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis,” *Nature*, vol. 181, no. 4610, pp. 662–666, Mar. 1958.
- [103] C. Levinthal, “Are there pathways for protein folding?,” *J. Chim. Phys. Physico-Chimie Biol.*, vol. 65, pp. 44–45, 1968.
- [104] K. A. Dill and J. L. MacCallum, “The Protein-Folding Problem, 50 Years On,” *Science (80-.)*, vol. 338, no. 6110, 2012.
- [105] A. R. Khokhlov and P. G. Khalatur, “Conformation-Dependent Sequence Design (Engineering) of AB Copolymers,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 82, no. 17, pp. 3456–3459, Apr. 1999.
- [106] E. I. Shakhnovich, “Theoretical studies of protein-folding thermodynamics and kinetics,” *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 7, no. 1, pp. 29–40, Feb. 1997.
- [107] E. N. Govorun, V. A. Ivanov, A. R. Khokhlov, P. G. Khalatur, A. L. Borovinsky, and A. Y. Grosberg, “Primary sequences of proteinlike copolymers: Levy-flight-type long-range correlations,” *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.*, vol. 64, no. 4 Pt 1, p. 040903, 2001.
- [108] V. A. Ivanov, A. V Chertovich, A. A. Lazutin, N. P. Shusharina, P. G. Khalatur, and A. R. Khokhlov, “Computer simulation of globules with microstructure,” *Macromol. Symp.*, vol. 146, pp. 259–265, 1999.
- [109] A. V Chertovich, V. A. Ivanov, A. A. Lazutin, and A. R. Khokhlov, “Sequence design of biomimetic copolymers: Modeling of membrane proteins and globular proteins with active enzymatic center,” *Macromol. Symp.*, vol. 160, pp. 41–48, 2000.
- [110] A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, B. G. Zavin, and A. R. Khokhlov, “Conformation-Dependent Sequence Design of HP Copolymers: An Algorithm Based on Sequential Modifications of Monomer Units,” *Macromol. Theory Simulations*, vol. 11, no. 7, pp. 751–756, Sep. 2002.
- [111] A. V Chertovich, E. N. Govorun, V. A. Ivanov, P. G. Khalatur, and A. R. Khokhlov, “Conformation-dependent sequence design: evolutionary approach,” *Eur. Phys. J. E*, vol. 13, no. 1, pp. 15–25,

2004.

- [112] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, and E. Teller, “Equation of State Calculations by Fast Computing Machines,” *J. Chem. Phys.*, vol. 21, no. 6, pp. 1087–1092, Jun. 1953.
- [113] C. E. Shannon and W. Weaver, *The mathematical theory of communication*. University of Illinois Press, 1964.
- [114] A. I. Grosberg and A. R. Khokhlov, *Statistical physics of macromolecules*. AIP Press, 1994.
- [115] V. Dotsenko, S. Franz, and M. Mezard, “Partial annealing and overfrustration in disordered systems,” *J. Phys. A. Math. Gen.*, vol. 27, no. 7, pp. 2351–2365, Apr. 1994.
- [116] A. Y. Grosberg and J.-F. Joanny, “Nonequilibrium statistical mechanics of mixtures of particles in contact with different thermostats,” *Phys. Rev. E*, vol. 92, no. 3, p. 032118, Sep. 2015.
- [117] A. Villiers, “Sur la fermentation de la fécule par l’action du ferment butyrique.,” *Comptes Rendus l’Academie des Sci.*, vol. 112, pp. 536–538, 1891.
- [118] Y. Zheng and I. Wyman, “Supramolecular Nanostructures Based on Cyclodextrin and Poly(ethylene oxide): Syntheses, Structural Characterizations and Applications for Drug Delivery,” *Polymers (Basel)*, vol. 8, no. 5, p. 198, May 2016.
- [119] M. B. Pinson, E. M. Sevick, and D. R. M. Williams, “Mobile Rings on a Polyrotaxane Lead to a Yield Force,” *Macromolecules*, vol. 46, no. 10, pp. 4191–4197, May 2013.
- [120] O. S. Pevnaya, E. Y. Kramarenko, and A. R. Khokhlov, “AB-Block Copolymer with Moving B Blocks as a Model for Interpolymer Complexes,” *Macromol. Theory Simulations*, vol. 19, no. 5, pp. 240–248, Apr. 2010.
- [121] J. Stenhammar, R. Wittkowski, D. Marenduzzo, and M. E. Cates, “Activity-Induced Phase Separation and Self-Assembly in Mixtures of Active and Passive Particles,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 114, no. 1, p. 018301, Jan. 2015.

- [122] B. Trefz, S. K. Das, S. A. Egorov, P. Virnau, and K. Binder, “Activity mediated phase separation: Can we understand phase behavior of the nonequilibrium problem from an equilibrium approach?,” *J. Chem. Phys.*, vol. 144, no. 14, p. 144902, Apr. 2016.
- [123] J. Smrek and K. Kremer, “Small Activity Differences Drive Phase Separation in Active-Passive Polymer Mixtures,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 118, no. 9, p. 098002, Mar. 2017.
- [124] E. Fischer, “Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. II,” *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 27, no. 3, pp. 3479–3483, Oct. 1894.
- [125] A. V Chertovich, V. A. Ivanov, A. R. Khokhlov, and J. Bohr, “Monte Carlo simulation of AB-copolymers with saturating bonds,” *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 15, no. 19, pp. 3013–3027, May 2003.
- [126] A. V Chertovich, V. A. Ivanov, A. R. Khokhlov, and Y. Bor, “Copolymers with saturating bonds: Computer simulation,” *Russ. J. Phys. Chem.*, vol. 78, no. 12, pp. 1945–1949, 2004.
- [127] R. F. Gesteland, T. Cech, and J. F. Atkins, *The RNA world : the nature of modern RNA suggests a prebiotic RNA world*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006.
- [128] S. C. Elgin, “Heterochromatin and gene regulation in *Drosophila*,” *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol. 6, no. 2, pp. 193–202, Apr. 1996.
- [129] E.J.Gumbel, *LES VALEURS EXTREMES DES DISTRIBUTIONS STATISTIQUE*. Paris, 1935.
- [130] S. Coles, *An Introduction to Statistical Modeling of Extreme Values*. London: Springer-Verlag, 2013.
- [131] S. V. Ulianov *et al.*, “Active chromatin and transcription play a key role in chromosome partitioning into topologically associating domains,” *Genome Res.*, vol. 26, no. 1, pp. 70–84, Jan. 2016.
- [132] A. A. Gavrilov *et al.*, “Unraveling the mechanisms of chromatin fibril packaging,” *Nucleus*, vol. 7, no. 3, pp. 319–324, May 2016.
- [133] J. O. Yáñez-Cuna and B. van Steensel, “Genome–nuclear lamina interactions: from cell populations to single cells,” *Curr. Opin. Genet.*

Dev., vol. 43, pp. 67–72, Apr. 2017.

[134] S. V. Ulianov *et al.*, “Nuclear lamina integrity is required for proper spatial organization of chromatin in *Drosophila*,” *Nat. Commun.*, vol. 10, no. 1, p. 1176, Dec. 2019.

[135] Ерухимович И.Я., “О размерах и некоторых структурных характеристиках умеренно сшитых длинных полимерных цепей,” *Высокомолек. соед.*, vol. Т.20Б, pp. 10–13, 1978.

Приложение

В данном приложении приведена справка о вкладе автора в каждую из статей, легших в основу данной диссертации. Статьи расположены в порядке выхода из печати.

Computer simulation of globules with microstructure

V. A. Ivanov, A. V. Chertovich, A. A. Lazutin, N. P. Shusharina, P. G. Khalatur, and A. R. Khokhlov, *Macromolecular Symposia*, vol. 146, pp. 259–265, 1999.

В данной работе рассмотрено поведение целого ряда сополимеров, образующих глобулу со специфической структурой: белковоподобной глобулы, мембранно-подобного белка и глобулы с активным центром. А.В.Чертович на момент публикации был студентом В.А.Иванова и развивал идеи А.Р.Хохлова и П.Г.Халатура по конформационно-зависимому синтезу применительно к «трехбуквенным» АВС-сополимерам, способным формировать единый кластер из С-звеньев в гидрофобном В-ядре. Он лично модифицировал код программы для учета нескольких типов мономерных звеньев (больше двух), запускал программу, обрабатывал результаты вычислений и строил графики, принимал участие в написании текста статьи. Данные результаты описаны в третьей главе диссертации.

Sequence design of biomimetic copolymers: Modeling of membrane proteins and globular proteins with active enzymatic center

A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, A. A. Lazutin, and A. R. Khokhlov, *Macromolecular Symposia*, vol. 160, pp. 41–48, 2000.

В этой работе исследована идея конформационно-зависимого синтеза путем не простого формирования структуры ядро-оболочка, но и более сложных систем типа мембранных белков и белков с активным центром. А.В.Чертович на тот момент был студентом физического факультета и основным исполнителем части работ по белкам с активным центром, которые вошли в Главу 3 данной диссертации. В.А.Иванов являлся научным руководителем студентов А.В.Чертовича и А.А.Лазутина, а А.Р.Хохлов осуществлял общее руководство работами по этой тематике.

Conformation-dependent sequence design of HP-copolymers: An algorithm based on sequential modifications of monomer units

A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, B. G. Zavín, and A. R. Khokhlov, *Macromolecular Theory and Simulations*, vol. 11, no. 7, pp. 751–756, 2002.

В работе впервые введена идея использовать более реалистичный с точки зрения проведения эксперимента механизм последовательной модификации мономерных звеньев. А.В.Чертович был основным исполнителем данной работы. В.А.Иванов являлся его научным руководителем, Б.Г.Завин осуществлял сопоставление с экспериментальными данными, А.Р.Хохлов осуществлял общую координацию работ. Результаты этой работы описаны в третьей главе диссертации.

Monte Carlo simulation of AB-copolymers with saturating bonds

A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, A. R. Khokhlov, and J. Bohr, *Journal of Physics Condensed Matter*, vol. 15, no. 19, pp. 3013–3027, 2003.

В этой работе исследовано поведение РНК-подобных сополимеров с насыщающимися связями между звеньями разного типа, вошедшее в Главу 4 диссертации. А.В.Чертович являлся основным исполнителем данной работы. Работа была проведена во время совместной аспирантуры А.В.Чертовича между Физическим факультетом МГУ и Датским техническим университетом (DTU). Профессор Якоб Бор являлся научным руководителем А.В.Чертовича со стороны DTU, В.А.Иванов и А.Р.Хохлов координировали работу А.В.Чертовича со стороны МГУ.

Conformation-dependent sequence design: evolutionary approach

A. V. Chertovich, E. N. Govorun, V. A. Ivanov, P. G. Khalatur, and A. R. Khokhlov, *European Physical Journal E*, vol. 13, no. 1, pp. 15–25, 2004.

Результаты этой работы, начатой во время обучения А.В.Чертовича в аспирантуре и законченной уже после защиты кандидатской диссертации, вошли в Главу 3 диссертации. А.В.Чертовичу принадлежит основная идея, также он выполнил все компьютерное моделирование. Е.Н.Говорун разработала аналитическую модель и рассчитала свободную энергию системы с частично размороженной последовательностью. Часть работ была выполнена во время стажировки А.В.Чертовича в Ульмский университет (Германия), где его руководителем был профессор П.Г.Халатур.

Copolymers with saturating bonds: Computer simulation

A. V. Chertovich, V. A. Ivanov, A. R. Khokhlov, and J. Bohr, *Russian Journal of Physical Chemistry*, vol. 78, no. 12, pp. 1945–1949, 2004.

В этой работе обобщено поведение РНК-подобных АВ-сополимеров с насыщающимися связями между **A** и **B** звеньями, в том числе исследовано фазовое поведение для разных типов последовательностей, вошедшее в Главу 4 диссертации. А.В.Чертович являлся основным исполнителем данной работы. Работа была проведена во время совместной аспирантуры А.В.Чертовича между Физическим факультетом МГУ и Датским техническим университетом (DTU). Профессор Якоб Бор являлся научным руководителем А.В.Чертовича со стороны DTU, В.А.Иванов и А.Р.Хохлов координировали работу А.В.Чертовича со стороны МГУ.

Early stages of interchange reactions in polymer blends

Y. V. Kudryavtsev, A. V. Chertovich, D. V. Guseva, and A. D. Litmanovich, *Macromolecular Symposia*, vol. 254, pp. 188–195, 2007.

Основные результаты этой работы в области компьютерного моделирования, вошедшей в Главу 2 диссертации, получены непосредственно А.В.Чертовичем. Часть работы по численному счету выполнены студенткой физического факультета МГУ Д.В.Гусевой, научным руководителем которой являлся А.В.Чертович. А.В.Чертовичу принадлежит формулировка выводов по результатам численных экспериментов. Я.В.Кудрявцев является автором аналитического рассмотрения и сопоставления с результатами компьютерного моделирования. Общая идея работы и формулировка постановки задачи принадлежала А.Д.Литмановичу.

Monte Carlo simulation of the interchain exchange reaction in a blend of incompatible polymers

A. V. Chertovich, D. V. Guseva, Y. V. Kudryavtsev, and A. D. Litmanovich, *Polymer Science - Series A*, vol. 50, no. 4, pp. 451–461, 2008.

Основные результаты этой работы по исследованию влияния межцепного обмена на морфологию полимерного расплава вошли в Главу 2 диссертации. Основные результаты получены лично А.В.Чертовичем, часть результатов получена студенткой физического факультета МГУ Д.В.Гусевой, научным руководителем которой являлся А.В.Чертович. А.В.Чертовичу принадлежит формулировка выводов по результатам численных экспериментов. Я.В.Кудрявцев проводил сопоставление с результатами аналитической модели. Общая идея работы и формулировка постановки задачи принадлежала А.Д.Литмановичу.

Monte Carlo simulation of the polymer-analogous reaction in polymer blend

A. V. Chertovich, D. V. Guseva, E. N. Govorun, Y. V. Kudryavtsev, and A. D. Litmanovich, *Polymer Science - Series A*, vol. 51, no. 8, pp. 957–964, 2009.

Основные результаты этой работы по исследованию процесса полимер-аналогичной реакции вошли в Главу 2 диссертации. Основные результаты получены лично А.В.Чертовичем, часть результатов получена аспиранткой физического факультета МГУ Д.В.Гусевой, научным руководителем которой являлся А.В.Чертович. А.В.Чертовичу принадлежит формулировка выводов по результатам численных экспериментов. Е.Н.Говорун разработала соответствующую аналитическую модель. Я.В.Кудрявцев проводил сопоставление с результатами аналитической модели. Общая идея работы и формулировка постановки задачи принадлежала А.Д.Литмановичу.

Simulation of phase separation in melts of reacting multiblock copolymers

A. A. Gavrilov, D. V. Guseva, Y. V. Kudryavtsev, P. G. Khalatur, and A. V. Chertovich, “,” *Polymer Science - Series A*, vol. 53, no. 12, pp. 1207–1216, 2011.

Основные результаты этой работы, вошедшей в Главу 2 диссертации, получены аспирантами физического факультета МГУ А.А.Гавриловым и Д.В.Гусевой, научным руководителем которых являлся А.В.Чертович. Также А.В.Чертовичу принадлежит основная идея этой работы и формулировка выводов по результатам численных экспериментов. Я.В.Кудрявцев и П.Г.Халатур внесли большой вклад в методологическую часть работы и сопоставление полученных данных с результатами соответствующих теоретических исследований.

Simulation of phase separation in melts of regular and random multi-block copolymers

A. A. Gavrilov, Y. V. Kudryavtsev, P. G. Khalatur, and A. V. Chertovich, *Polymer Science - Series A*, vol. 53, no. 9, pp. 827–836, 2011.

Эта работа по сути легла в основу Главы 1 диссертации. Основные результаты получены аспирантом физического факультета МГУ А.А.Гавриловым, научным руководителем которого являлся А.В.Чертович. Также А.В.Чертовичу принадлежит основная идея этой работы и формулировка выводов по результатам численных экспериментов. Я.В.Кудрявцев и П.Г.Халатур внесли большой вклад в методологическую часть работы и сопоставление полученных данных с результатами соответствующих теоретических исследований.

Microphase separation in regular and random copolymer melts by DPD simulations

A. A. Gavrilov, Y. V. Kudryavtsev, P. G. Khalatur, and A. V. Chertovich, *Chemical Physics Letters*, vol. 503, no. 4-6, pp. 277–282, 2011.

Эта работа вошла в Главу 1 диссертации. Основные результаты получены аспирантом физического факультета МГУ А.А.Гавриловым, научным руководителем которых являлся А.В.Чертович. Кроме того, А.В.Чертовичу принадлежит основная идея этой работы и формулировка выводов по результатам численных экспериментов. Я.В.Кудрявцев и П.Г.Халатур внесли большой вклад в методологическую часть работы и сопоставление полученных данных с результатами соответствующих теоретических исследований.

Phase diagrams of block copolymer melts by dissipative particle dynamics simulations

A. A. Gavrilov, Y. V. Kudryavtsev, and A. V. Chertovich, *Journal of Chemical Physics*, vol. 139, no. 22, p. 224901, 2013.

Основные результаты этой работы, вошедшей в Главу 1 диссертации, выполнены аспирантом физического факультета МГУ А.А.Гавриловым, научным руководителем которого являлся А.В.Чертович. Также А.В.Чертовичу принадлежит основная идея этой работы и формулировка выводов по результатам численных экспериментов. Я.В.Кудрявцев внес большой вклад в методологическую часть работы, сопоставление с результатами соответствующих теоретических исследований и написание основного текста.

Self-assembly in thin films during copolymerization on patterned surfaces

A. A. Gavrilov and A. V. Chertovich, *Macromolecules*, vol. 46, no. 11, pp. 4684–4690, 2013.

Основные результаты этой работы, вошедшей в Главу 2 диссертации, выполнены А.А.Гавриловым, на тот момент аспирантом физического факультета МГУ (научный руководитель – А.В.Чертович). А.В.Чертовичу принадлежит основная идея этой работы, постановка задачи, формулировка выводов по результатам численных экспериментов и участие в написании текста.

Stable domain size and conformational segregation of short and long blocks during microphase separation in random block copolymers

A. Markina and A. Chertovich, *Chemical Physics Letters*, vol. 624, pp. 74–77, 2015.

Основные результаты этой работы, вошедшей в Главу 1 диссертации, выполнены студенткой А.Маркиной (научный руководитель – А.В.Чертович). А.В.Чертовичу принадлежит основная идея этой работы, постановка задачи, формулировка выводов и написание текста статьи.

Multiblock copolymers prepared by patterned modification: Analytical theory and computer simulations

E. N. Govorun, A. A. Gavrilov, and A. V. Chertovich, *Journal of Chemical Physics*, vol. 142, no. 20, p. 204903, 2015.

Данная работа, выполненная в рамках проекта РНФ «Новый способ самоорганизации блок-сополимеров в ходе синтеза вблизи структурированной поверхности: компьютерный эксперимент, теория и экспериментальная проверка» (научный руководитель – А.В.Чертович), вошла в Главу 2 диссертации. Е.Н.Говорун разработала аналитическую модель и получила с ее помощью основные результаты, А.А.Гаврилов провел компьютерное моделирование и подтвердил соответствующие теоретические предсказания. А.В.Чертович предложил основную идею работы, сформулировал все выводы и написал основную часть текста этой статьи.

Active chromatin and transcription play a key role in chromosome partitioning into topologically associating domains

S. Ulianov, E. Khrameeva, A. Gavrilov, I. Flyamer, P. Kos, E. Mikhaleva, A. Penin, M. Logacheva, M. Imakaev, A. Chertovich, M. Gelfand, Y. Shevelyov, and S. Razin, *Genome Research*, vol. 26, pp. 70–84, 2016.

Эта работа, выполненная в тесном сотрудничестве с биологами-экспериментаторами и биоинформатиками, частично вошла в Главу 4. Основные результаты моделирования в данной работе получены аспирантом физического факультета МГУ П.И.Косом (научный руководитель – А.В.Чертович). А.В.Чертовичу принадлежит идея использовать насыщающиеся взаимодействия из физики полимеров для описания сконденсированного состояния гетерохроматина и руководство работами по компьютерному моделированию. Основная идея работы и общее руководство осуществлял зав. кафедрой молекулярной биологии биологического факультета МГУ С.В.Разин, Ю.Я.Шевелев координировал работы по эпигенетике, М.С.Гельфанд – по биоинформатике.

Unraveling the mechanisms of chromatin fibril packaging

A. Gavrilov, Y. Shevelyov, S. Ulianov, E. Khrameeva, P. Kos, A. Chertovich, and S. Razin, *Nucleus*, vol. 7, no. 3, pp. 319–324, 2016.

Эта работа, выполненная в тесном сотрудничестве с биологами-экспериментаторами и биоинформатиками, частично вошла в Главу 4. Основные результаты моделирования в данной работе получены аспирантом физического факультета МГУ П.И.Косом (научный руководитель – А.В.Чертович). А.В.Чертовичу принадлежит идея использовать первичную последовательность специальной структуры, когда в длинном «неактивном» блоке находятся редкие и короткие «активные» блоки. Основная идея работы и общее руководство осуществлял зав. кафедрой молекулярной биологии биологического факультета МГУ С.В.Разин.

Copolymerization of partly incompatible monomers: an insight from computer simulations

A. A. Gavrilov and A. V. Chertovich, *Macromolecules*, vol. 50, no. 12, pp. 4677-4685, 2017.

Данная работа вошла в Главу 2 диссертации. Основные результаты получены А.А.Гавриловым. А.В.Чертовичу принадлежит основная идея работы, формулировка выводов, участие в постановке задачи и написании основного текста.

Copolymerization on selective substrates: experimental test and computer simulations

E. Yu. Kozhunova, A. A. Gavrilov, M. Yu. Zaremsky and A. V. Chertovich, *Langmuir*, vol. 33, no. 14, pp. 3548-3555, 2017.

Данная работа вошла в Главу 2 диссертации. Основные экспериментальные результаты получены Е.Ю.Кожуновой и М.Ю.Заремским, результаты компьютерного моделирования получены А.А.Гавриловым. А.В.Чертовичу принадлежит основная идея работы и постановка задачи, формулировка выводов, участие и написании основного текста.

Кафедра физики полимеров и кристаллов
Физический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова
Москва 2019