

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

ПЕТРОВСКИЙ ВЛАДИСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ

**«Изучение структурирования водных растворов полимеров и
синтетических пептидов с ПАВ и гидрофобными мономерами
методом атомистического моделирования»**

Специальность 1.4.7 -
«Высокомолекулярные соединения»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре физики полимеров и кристаллов
Физического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

- Научный руководитель** – **Потемкин Игорь Иванович**, доктор физико-математических наук, профессор РАН
- Официальные оппоненты** – **Даринский Анатолий Анатольевич**, доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Института высокомолекулярных соединений РАН
- Шайтан Алексей Константинович**, доктор физико-математических наук, профессор РАН, член-корр. РАН, доцент кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова
- Криксин Юрий Анатольевич**, доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН

Защита диссертации состоится «15» сентября 2022 г. в 15 ч. 30 мин. на заседании диссертационного совета МГУ.013.3(МГУ.01.01) Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: г. Москва, Ленинские горы, д.1 стр. 2, физический факультет, ауд._____

E-mail: malyshkinaia@my.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/464599678/>

Автореферат разослан « ___ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат физико-математических наук
И.А. Малышкина

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Взаимодействие макромолекул с поверхностно-активными веществами (ПАВ) приводит к образованию комплексов различной структуры. Как правило, физической причиной образования комплексов являются электростатические взаимодействия. Заряженные группы макромолекул притягивают к себе противоположно заряженные группы ПАВ (обычно это водорастворимые головные группы), что сопровождается высвобождением противоионов и, как следствие, достаточной прочности комплекса. Свойства таких комплексов определяются природой компонент, а также их влиянием друг на друга.

В качестве макромолекул могут выступать как линейные полиэлектролиты и полиамфолиты, так и архитектурно более сложные объекты, например, полимерные сетки, в том числе и микрогели. Процесс их синтеза сильно зависит от конкретной структуры и состава, однако является хорошо налаженным и известным процессом. С другой стороны, большой интерес представляют полипептиды. Они обладают всеми свойствами макромолекул, но при этом являются биосовместимыми, что является принципиально важным в таких сферах применения, как адресная доставка лекарств, создание имплантируемых тканей и использование медицинских адгезивов. Последние подробно рассматриваются в этой работе.

Медицинский биоклей - перспективная альтернатива как обычным медицинским адгезивам, так и классическим шовным материалам. Сильная адгезия в клеях на основе цианоакрилатов, используемых в медицинских целях, достигается за счет реакции полимеризации, которая проходит с выделением тепла, что ведет термическому повреждению

поверхности ткани. Также после деструкции полимера образуются токсичные органические соединения, ухудшающие процесс регенерации.

В последнее время в литературе появилось большое число работ по использованию биополимеров в качестве адгезивов. Физическую основу в данном случае составляет процесс коацервации заряженных компонент системы. В природе есть множество примеров использования таких полиэлектролитных комплексов для сильной адгезии, самые популярные – морские моллюски и песчаные черви. Однако выделение белков из природных источников сложный и малоэффективный процесс, а сила адгезии, обеспечиваемая такими коацерватными комплексами, недостаточна для крепления раневых поверхностей. Натуральные белки можно заменить искусственными полипептидами, полученными биокombинаторными методами. Коацервация в свою очередь обеспечивается за счет добавления ПАВ с противоположным зарядом. В силу новизны исследуемой системы, многие вопросы остаются открытыми, среди которых влияние первичной аминокислотной последовательности и химический состав ПАВ на свойства клея.

Все вышперечисленное говорит в пользу того, что изучение взаимодействия полипептидов с ПАВ является актуальной задачей.

Большой интерес также представляет синтез анизотропных или асимметричных микрогелей. Микрогели представляют собой мягкие полимерные частицы с сетчатой внутренней трехмерной структурой. Они успешно находят применение в таких областях, как стабилизация эмульсий, каталитические процессы, средства доставки и некоторые другие. В тоже время, на данный момент в большинстве прикладных вопросах используются сферические микрогели, технология создания которых наиболее проста. Создание же коллоидных частиц несферической формы является актуальной задачей. Развитие данной области способно

привести к созданию адаптивных систем адресной доставки и более эффективных носителей катализатора.

Синтетические мембраны - еще одна тема, затронутая в данной работе. Исследование таких структур охватывает широкий круг фундаментальных вопросов, например, создание искусственных клеток и даже возникновение жизни. Натуральные мембраны состоят из липидов, белков и сахаров, что приводит как к их мультифункциональности, так и делает подобные объекты сложными для воспроизведения. С другой стороны, данная система, как и описанные выше комплексы пентапептидов с поверхностно-активными веществами, является примером полиэлектролит-сурфактантного комплекса.

Цели и задачи исследования

В части, посвященной свойствам комплексов пентапептид - ПАВ, целью работы было исследование причин прочности клея. В исследовании асимметричных микрогелей главной целью было определение механизмов, ответственных за формирование таких структур. При исследовании мембран, образованных самоорганизацией гребнеобразных молекул, цель состояла в определении основных свойств такой системы. Для достижения целей данной работы необходимо решить следующие *задачи*:

1. Исследование взаимодействия заряженных полипептидов с ПАВ различной химической структуры.
2. Изучение свойств комплексов ПАВ с блок-со-пептидом, один блок которого заряжен, другой термочувствителен.
3. Влияние свойств систем, изученных в первых двух пунктах, на макроскопические свойства биоадгезивов.
4. Анализ взаимодействия ароматических мономеров в смеси воды с метанолом и в присутствии мономеров винилкапролактама.

5. Исследование самоорганизации ароматических мономеров на поверхности микрогеля до начала процесса их полимеризации.
6. Анализ структурных свойств составной мембраны в зависимости от различных типов полиэлектролитов и их концентрации.

Научная новизна

1. Разработан метод по изучению свойств биоадгезивов, состоящих из комплекса пентапептид – ПАВ. На масштабе одного полипептида комплекс имеет «слоистую» структуру, где один слой является полипептидным клубком, а другой мицеллярным доменом ПАВ. При увеличении числа пептидов в системе агрегат принимал форму трубчатой сетки с сохранением «слоистой» морфологии более мелкого масштаба. Проведена оценка прочности данного комплекса в зависимости от концентрации ПАВ. Также исследовано влияние катион-ароматического взаимодействия на прочность биоадгезива. Наличие бензольного кольца в структуре ПАВ ведет к дополнительному нековалентному взаимодействию ПАВ с полипептидом.
2. Изучен механизм термочувствительности биоадгезива с полипептидом блочной структуры. Обнаружено, что коллапс происходит в основном за счет агрегации полипептидов, а не отдельного коллапса цепей.
3. Установлен двухэтапный механизм формирования асимметричных микрогелей. На первом этапе мономеров самоорганизуются на границе фаз микрогель - растворитель, при этом характер самоорганизации зависит от химической структуры мономеров. На втором этапе же идет сшивание сетки и фиксация асимметричной структуры, изначально образованной несовместимостью с растворителем и/или микрогелем.

4. Впервые исследованы как экспериментально, так и в моделировании везикулы, сформированные щетками, которые в свою очередь получены путем физической сшивки между полиэлектролитом и ионным ПАВ. Объяснены некоторые свойства структуры такой системы в зависимости от плотности распределения заряда в этом полиэлектролите.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты имеют теоретическую значимость, так как описывают механизм коацервации полипептида с ПАВ, влияние катион-ароматического взаимодействия на этот процесс. С другой стороны, исследованная система является моделью, описывающей свойства биоадгезива, имеющего важные практические применения в медицине в сфере шовных материалов. Разработанный метод позволяет производить дальнейший поиск химической структуры, реализующей заданные свойства, не прибегая к синтезу новых полипептидов и трудоемкой экспериментальной работе.

При исследовании процесса самоорганизации мономеров на поверхности поливинилкапролактама, был установлен механизм образования асимметричных микрогелей. Обладая данными знаниями, возможно производить более тщательный отбор мономеров для создания микрогелей с отличной от полученной морфологией, а также пользоваться разработанной схемой компьютерного эксперимента для поиска оптимальной химической структуры, реализующей заданные свойства микрогелей. Такие микрогели в дальнейшем могут быть использованы как наноконтейнеры для катализа или адресной доставки.

Мембраны, образованные комплексообразованием ионных сурфактантов и полиэлектролитов, получены впервые, соответственно

компьютерный эксперимент раскрывает основные свойства и характеристики данной системы. Такие мембраны также перспективны для использования в качестве крайне устойчивых контейнеров, а также могут служить основой для синтетических клеток.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Комплекс пентапептид - ПАВ имеет слоистую структуру на масштабах нескольких пептидов и трубчатую морфологию на масштабах десятков пептидов.
2. Катион-ароматическое взаимодействие увеличивает прочность коацерватного комплекса пентапептид - ПАВ в два и более раза.
3. Термочувствительность клея, образованного блочным пентапептидом $(VPGVG)_n-(VPGKG)_m$ и ПАВ, достигается как за счет межмолекулярного взаимодействия гидрофобных частей пентапептида, так и коллапса отдельной цепи.
4. Асимметричные морфологии микрогелей могут появляться для пирозольных мономеров в случае, когда режим смачиваемости поверхности микрогеля мономерами зависит от их концентрации.
5. Параметры порядка внутренней структуры липидной мембраны зависят только от плотности заряда полиэлектролитной цепи. Цепи в полиэлектролитном слое мембраны имеют увеличенную персистентную длину, вытянутую конформацию и образуют нематический порядок.

Публикации и апробация работы.

По теме диссертационной работы автором опубликовано 4 статьи в научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Основные результаты работы докладывались на международных и

всероссийских конференциях: XV Международная Санкт-Петербургская конференция молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах» (г. Санкт-Петербург, 2019), VIII Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры-2020» (г. Москва, 2020), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (г. Москва, 2021), Зезинская школа-конференция для молодых ученых «Химия и физика полимеров» (г. Москва, 2021).

Личный вклад

Все результаты, посвященные компьютерному моделированию в диссертационной работе получены автором лично под руководством д.ф.-м.н., проф. Потемкина И.И., среди которых: разработка компьютерного эксперимента, его проведение и последующий анализ полученных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка сокращений, а также списка использованной литературы, состоящего из 104 наименований. Объем работы равен 106 страницам, включает 3 таблицы и 50 рисунков.

Содержание работы

Во **введении** описаны актуальность работы, поставлены цели и задачи исследования. Обоснована научная новизна результатов, а также их теоретическая и практическая значимость.

В **первой главе** сделан разбор актуальной литературы по исследуемым в диссертации системам. В **первом разделе** описаны искусственные и природные адгезивы. Некоторые живые организмы способны создавать белковые коацерватные комплексы, обеспечивающие

сильную адгезию к поверхностям в водных средах, к сожалению, их получение и очистка является технологически сложным процессом, однако исследование таких систем позволило выявить ряд свойств, которые затем могут быть использованы в синтетических адгезивах. В частности, в таких системах всегда присутствуют функциональные группы, вызывающие катион-ароматическое взаимодействие, армирующие коацерватные комплексы. *Второй раздел* посвящен общим свойствам катион-ароматических взаимодействий, которые также возникают и в исследованных в работе системах. В *третьем разделе* описываются характеристики пентапептидов - синтетических пептидов, которые по своему аминокислотному составу наиболее близки к природным адгезивам. *Четвертый раздел* содержит информацию о последних тенденциях в сфере синтеза асимметричных микрогелей. *Пятый раздел* посвящен искусственным клеточным мембранам, среди них можно выделить липосомы, полимерсомы и дендримерсомы. Каждый из этих типов мембран обладает как преимуществами, так и недостатками, где главным ориентиром является живые клеточные мембраны. В *шестом разделе* рассматриваются свойства полиэлектролит-сурфактантных комплексов, процессам их самоорганизации. В *седьмом разделе* описывается метод атомистического молекулярного моделирования, обосновано применение такого метода в этой работе.

Во *второй главе* рассмотрен комплекс пентапептида $(VPGKG)_n$ (или K_n) с додецилбензолсульфонатом натрия (НДБС) и додецилсульфонатом натрия (НДС). Такой комплекс в экспериментальных исследованиях образует коацерват с сильной адгезией к разному типу поверхностей, что делает его перспективным объектом в области медицинских клеев. Работа в этой главе была проведена совместно с экспериментальной группой проф. Херрманна (г. Ахен, Германия, институт DWI), поэтому в *первом*

разделе кратко описаны результаты их исследований, а именно, синтез пентапептидов, создание клея и измерение его адгезивных свойств, а также способность клея к заживлению раневых областей. Следует отметить, что по адгезивным свойствам такой клей сравним с обычным цианакрилатным клеем, а его регенеративные свойства оказываются лучше большинства современных шовных материалов (Рисунок 1).

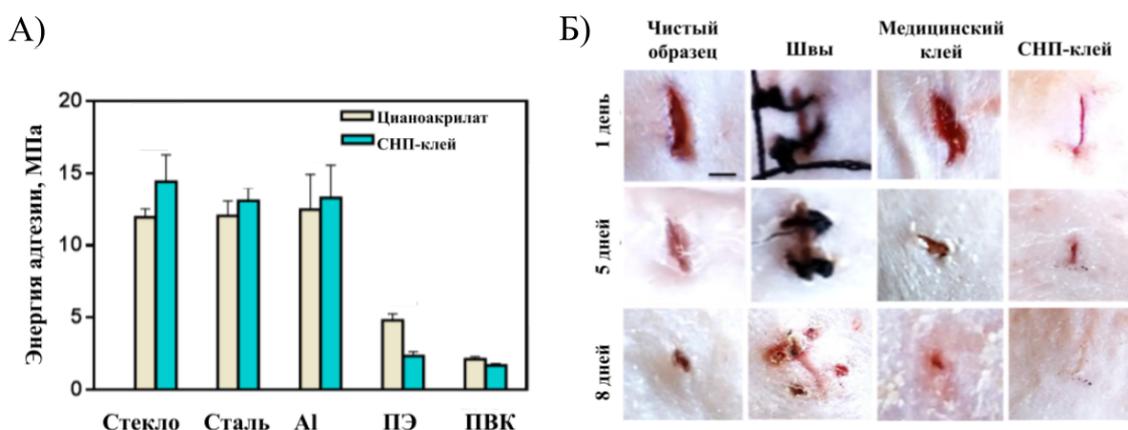


Рисунок 1. А) Измерение величины адгезии пептидного клея (зеленый цвет) к различным типа поверхностей (стекло, сталь, алюминий, а также полимерные поверхности) в сравнении с промышленным клеем (бежевый цвет). Б) Применение пептидного клея к модели крысы в сравнении с обычными швами и промышленным медицинским клеем с течением времени.

Во *втором разделе* обсуждается схема компьютерного эксперимента. Был выбран основной тип используемого пентапептида (VPGKG)₁₈ или K18, размер системы и параметры моделирования. Морфологические свойства комплексов изучались при стехиометрическом соотношении пептид - ПАВ 1:1, прочностные характеристики при разной взаимной концентрации компонент. В *третьем разделе* описываются молекулы НДС и НДС, которые используются для процесса коацервации.

Четвертый раздел посвящен структурным свойствам полученных комплексов. Были использованы пептиды K18, K36 и K72, которых в ячейке моделирования было по пять штук, для K18 также был

смоделирован комплекс, состоящий из двадцати пептидов. В случае пяти пептидов (Рисунок 2Б) была получена слоистая структура, один слой состоял из плотно свернутой цепи пептида, другой представляет собой мицеллу НДБС. При увеличении числа пептидов до двадцати (Рисунок 2В) слоистая морфология сохраняется, однако появляется уже вторичная трубчатая структура, что приводит к образованию тороидальной формы комплекса.

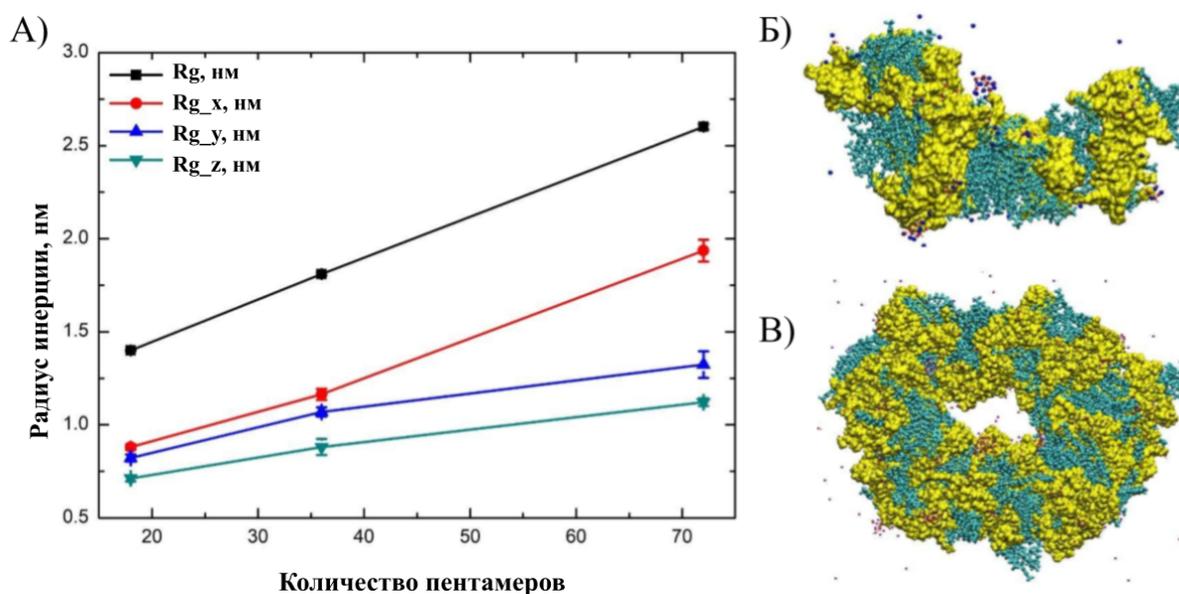


Рисунок 2. А) Радиус инерции (полный и три главных момента) пентапептидов в комплексе в зависимости от молекулярного веса. Равновесные комплексы пептидов K18 с НДБС, в случае Б) пяти и В) двадцати пептидов. Желтым цветом обозначены K18, зеленым НДБС, контрионы показаны цветными шариками, вода не показана.

Радиус инерции для пептидов показал, что с ростом молекулярного веса конформация цепи переходит от почти сферической к цилиндрической в случае K72, что объясняется электростатическим отталкиванием между заряженными группами цепи.

В пятом разделе представлены результаты исследования прочности комплекса пептид - ПАВ в зависимости от стехиометрического соотношения, а также от типа ПАВ. Эксперимент по измерению

прочности проводился всегда для комплекса из пяти пептидов. К комплексу прикладывались внешние постоянные противоположно направленные механические силы, если комплексы при этом не разрывался сила увеличивалась с шагом в 25 пН (Рисунок 3В). При небольшом уменьшении концентрации ПАВ до 0.9:1 произошло увеличение прочности комплекса (Рисунок 3А, черная кривая). Разрыв комплекса всегда происходит по мицеллярному домену, уменьшив концентрацию ПАВ, уменьшается электростатическое отталкивание внутри мицеллы, притяжение со стороны пептидов при этом сохраняется. Другим интересным результатом является существенное влияние присутствия бензольного кольца в составе ПАВ. Так, прочность комплекса с НДС уменьшается как минимум в два раза (Рисунок 3А, красная кривая). Такой эффект происходит из-за взаимодействия первичных аминов пептида с бензольными кольцами НДСБС. В водном растворе величина катион-ароматического взаимодействия может достигать величины электростатических сил, за счет сольватации ионов.

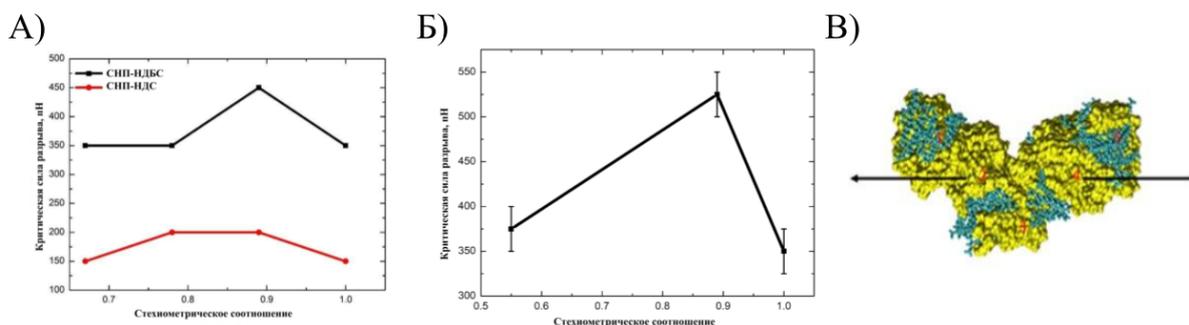


Рисунок 3. А) Сила необходимая для разрыва комплекса K18-НДБС/НДС (черная и красная кривые, соответственно) в зависимости от концентрации ПАВ. Б) Прочность комплекса пептида с НДСБС в зависимости от числа лизина в первичной последовательности. В) Схема компьютерного эксперимента измерения прочности комплекса (желтый - пептид, зеленый - НДСБС).

В *шестом разделе* подтверждается зависимость прочности комплекса от размера слоя ПАВ и, соответственно, их концентрации. Для этого изменялось содержание лизина в цепи K18, а именно были взяты K16

и K10 (Рисунок 3Б), стехиометрическое соотношение при этом было 1:1. Молекулярный вес пентапептида при этом не менялся, лизины в пентамере просто заменялись на валин регулярным образом. В случае K16 число молекул НДБС соответствует случаю K18-НДБС 1:0.9 также возникает увеличение прочности комплекса.

В третьей главе описаны результаты исследования термочувствительных эффектов в адгезивах с пентапептидами блочной структуры. Такое направление развития объясняется двумя причинами, введение гидрофобных участков в структуру пептида способно повысить прочность комплекса, с другой стороны такой гидрофобный блок (VPGVG или V) обладает термочувствительностью, что может позволить иметь внешний параметр контроля над структурой клея.

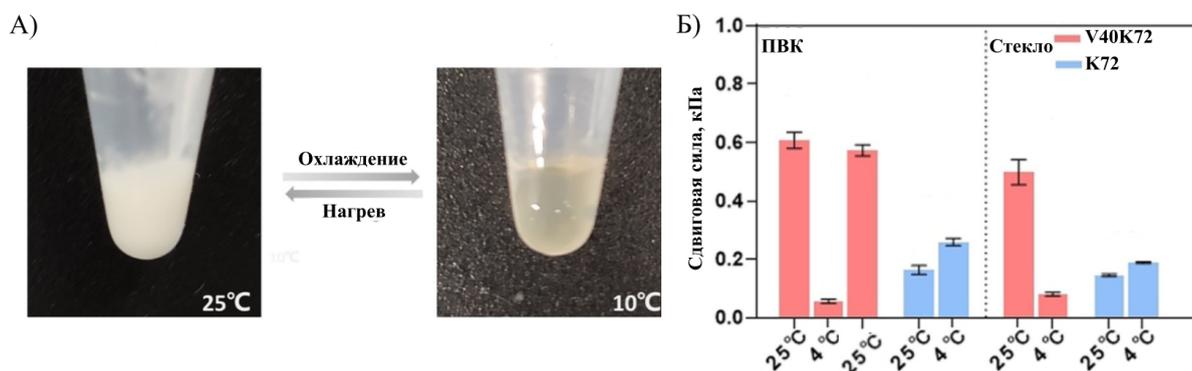


Рисунок 4. А) Клей V40K72-НДБС при температуре выше и ниже НКТР, слева и справа соответственно. Б) Измерение Величины адгезии к полимерной и стеклянной поверхностям в зависимости от температуры для системы V40K72-НДБС (красный цвет) и K72-НДБС (синий цвет).

В первом разделе описаны результаты экспериментальных исследований группы проф. Херрманна по данной теме. Пентапептид, использованный в эксперименте имел структуру $(VPGVG)_{40}-(VPGKG)_{72}$ (или V40K72), а процесс коацервации был инициирован с помощью НДБС.

При низкой температуре (10 °С) клей прозрачен, с повышением температуры до 25 °С раствор мутнеет, что наблюдается для обычных термочувствительных полимеров (Рисунок 4А). С увеличением температуры сила адгезии к поверхности значительно возрастает, и при этом превышает величину адгезии для клея К72 без гидрофобного блока (Рисунок 4Б).

Во *втором разделе* разделе опять же рассматривалась схема компьютерного эксперимента. Тут нами были выбраны пентапептиды V10K18, V20K36 и V40K72 для анализа зависимости термочувствительности от длины пептида. Также в качестве ПАВ был использован НДБС, а термочувствительность была исследована только в двух точках 5 °С и 50 °С. Верхняя температура сильно выше экспериментальной, чтобы не попасть в область перехода, которая в силу малости системы в моделировании может оказаться шире, чем для реальных систем.

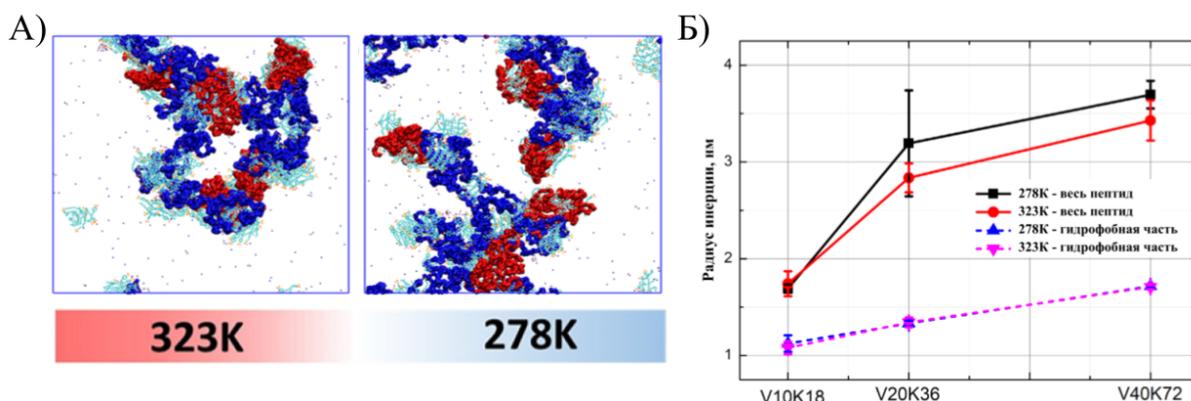


Рисунок 5. А) Равновесные конформации при высокой и низкой температурах (V40K72-НДБС). Синим цветом представлен заряженный блок, красным - гидрофобный, зелеными линиями обозначены НДБС. Б) Радиус инерции всего пептида ниже и выше НКТР (черная и красная сплошные линии, соответственно), а гидрофобного блока (синяя и розовая пунктирные линии).

В *третьем разделе* произведен анализ конформационных характеристик полученных систем. Наличие незаряженного блока привело к тому, что появились контакты между гидрофобными участками

пептидов. Таким образом комплекс стал представлять разветвленную сеть, в некоторых ситуациях замкнутую по периодике. В *четвертом разделе* представлены результаты исследования термочувствительности самих пептидов, а также коацерватного комплекса в целом. При повышении температуры коацерватный комплекс принимает более компактную форму по сравнению со случаем низкой температуры (Рисунок 5А). Термочувствительность цепей внутри комплекса зависит от молекулярной массы. Для случая V10K18 переход отсутствует вовсе, пептид V20K36 имеет классическую картину перехода клубок-глобула, когда клубковое состояние имеет широкую дисперсию в отличие от глобулярного. Случай V40K72 имеет меньшую разницу в среднем радиусе инерции, чем ожидалось, причиной тому является недостаточность размера ящика моделирования (Рисунок 5Б, сплошные линии).

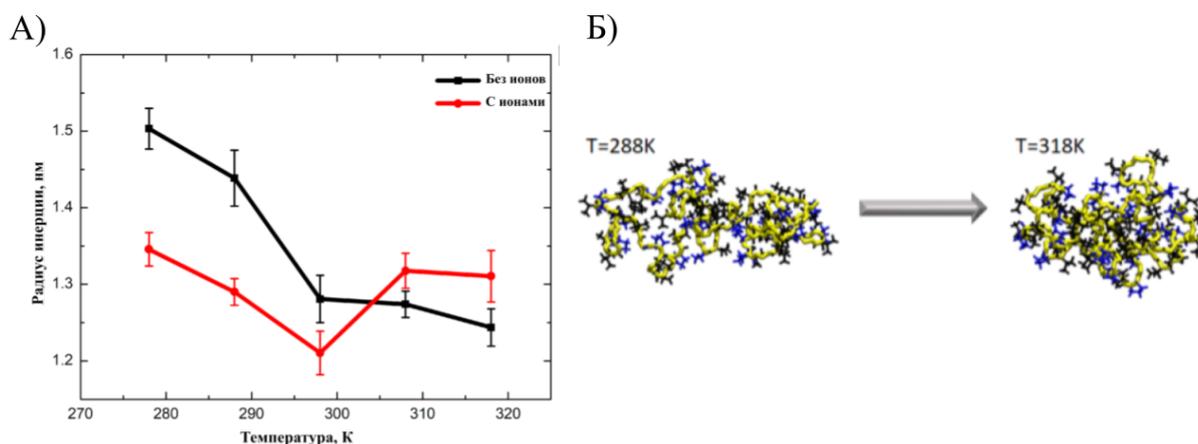


Рисунок 6. А) Радиус инерции для V20 в зависимости от температуры в присутствии ионов (красная линия) и в чистой воде (черная линия). Б) Конформации V20 ниже и выше НКТР, желтым обозначена основная цепь пептида, черным группы валина, синим - пролина.

С другой стороны термочувствительность клея зависит и от поведения коацерватного комплекса в целом, который в моделировании показал зависимость от температуры. Как уже отмечалось выше НКТР пептиды образуют более плотный комплекс. Это происходило за счет увеличения

вероятности контактов между гидрофобными блоками, что наблюдалось уже для всех длин пептидов.

Гидрофобные блоки при этом не проявили термочувствительность для всех длин (Рисунок 5Б, пунктирные линии). Причина такого поведения в наличии ионов в растворе коацерватных комплексов, как известно для термочувствительных полимеров присутствие солей может привести к смещению точки НКТР или даже к ее исчезновению. Проверке данной гипотезы в отношении блоков VPGVG посвящен *пятый раздел*. Пептид V20 был помещен в чистый водный раствор, а также в присутствии ионов хлорида натрия в концентрации, соответствующей эксперименту с V20K36. Для этих двух систем был подробно исследован конформационный переход в зависимости от температуры (Рисунок 6А). В результате было показано, что для пентапептида V20 в исследованном диапазоне температур нет характерной зависимости в присутствии ионов, как в их отсутствии.

В *четвертой главе* описаны результаты исследования самоорганизации ароматических мономеров на полимерной поверхности, которые позволяют объяснить механизм формирования анизотропных микрогелей.

В *первом разделе* приведены результаты экспериментальной работы группы проф. Пиха (г. Ахен, Германия, институт DWI), где были получены ряд асимметричных микрогелей. К растущим микрогелям из винилкапролактама добавлялись мономеры, содержащие пиразольные

группы.

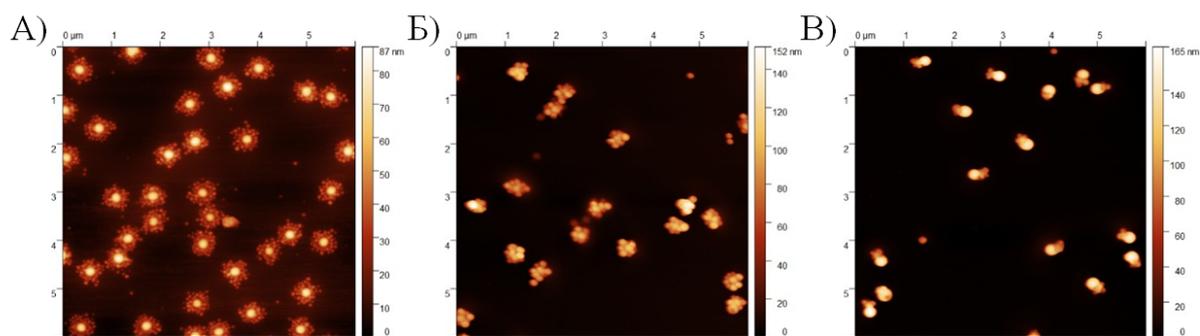


Рисунок 7. Результаты исследования асимметричных микрогелей с помощью атомно-силового микроскопа с разным содержанием пиразольных мономеров А) 5% (ядро-оболочка), Б) 10% (малиноподобная структура) и В) 15% (структура колокол).

В зависимости от концентрации пиразольных мономеров получались разные типы асимметричных микрогелей (Рисунок 7). В таком эффекте существенным является отложенное добавление гидрофобных мономеров, так как если их добавлять в раствор одновременно с мономерами ПВК, получаются микрогели со структурой ядро-оболочка, где гидрофобные мономеры образуют ядро.

Во *втором разделе* описан компьютерный эксперимент, который должен показать причину возникновения подобных морфологий микрогелей, для этого было использовано две схемы моделирования: моделирование мономеров в растворе и на поверхности. В первом случае мономеры ПВК и пиразол-содержащие мономеры были помещены в раствор. Второй подход предполагал выявить результат взаимодействия пиразольных мономеров в момент их добавления к растущему микрогелю с его поверхностью. В атомистическом приближении однозначно не будет возможности смоделировать целый микрогель, поэтому был создан монослой олигомеров ПВК, один конец которых был зафиксирован в пространстве. Таким образом появилась возможность имитировать поверхность микрогеля размером $10 \text{ нм} \times 12 \text{ нм}$, которая на таком

масштабе может быть плоской. Для лучшего понимания причины формирования подобных морфологий микрогеля структура пиразольных мономеров сильно менялась, было использовано три типа спейсеров и разное число пиразолов в одном мономере (от одного до трех), то есть мы имели девять вариантов мономеров.

Третий раздел посвящен результатам самоорганизации мономеров ПВК и пиразол-содержащих мономеров всех типов в растворе. Во всех случаях мономеры агрегировали в плотный комок с равномерным распределением мономеров внутри него. Был произведен анализ взаимного расположения пиразольных мономеров друг от друга, который показал что наиболее близкий контакт обеспечивается в случае двух пиразольных групп в мономере. Такой эффект объясняется тем, что бис-пиразол способен формировать дуплеты за счет своей планарной структуры, что не наблюдалось для случая одного и трех пиразолов. Первые обладали слишком низким выигрышем в энергии и большей трансляционной энтропией, в то время как вторые за счет своей объемной структуры располагались эффективно дальше и образовывали триплеты. Эти результаты следуют из анализа пространственных корреляционных функций для этих мономеров. Также следует отметить, что спейсеры в мономерах никак не повлияли на взаимное расположение пиразол-содержащих мономеров в растворе.

В *четвертом разделе* описаны результаты структурирования пиразольных мономеров на олигомерной поверхности. С увеличением концентрации пиразольных мономеров в системе ухудшается режим смачивания этими мономерами плоскости (Рисунок 8А-В), что в свою очередь приводит к формированию разного типа микрогелей (Рисунок 7).

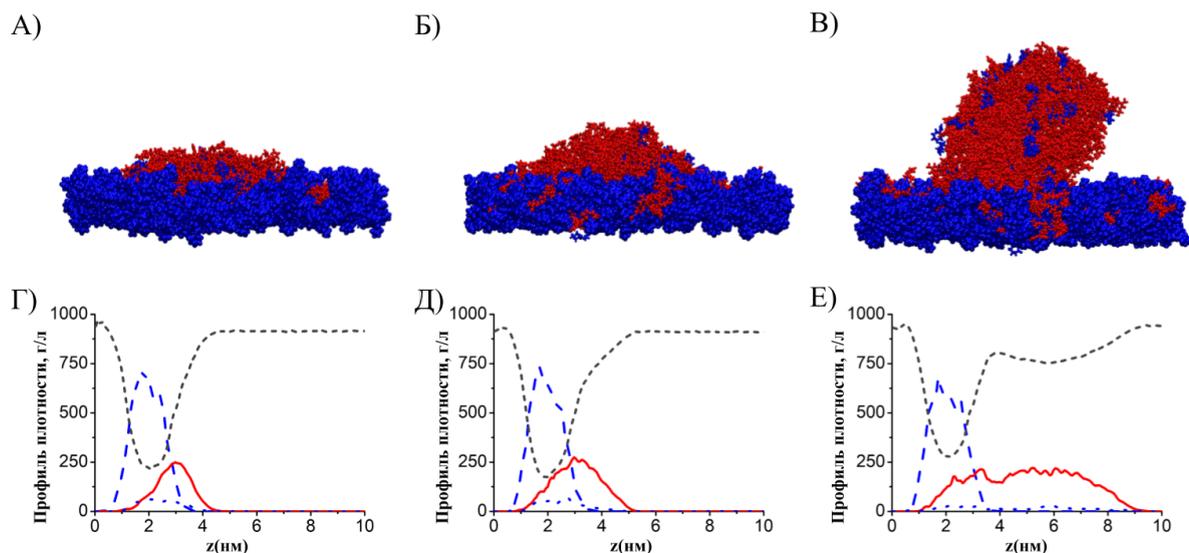


Рисунок 8. А-В) Равновесные структуры поверхностей с осажденными на них бис-пиразольными мономерами (красный цвет) и мономерами ВПК (синий цвет). Поверхность, состоящая из олигомеров ВПК также представлена в синем цвете. Г-Е) Профили плотности системы вдоль вертикальной оси. Красная сплошная линия - бис-пиразольные мономеры, синяя прерывистая - поверхность, синие точки - свободные мономеры ПВК, черная прерывистая - растворитель. Слева направо системы представлены с ростом концентрации пиразольных мономеров.

Обращаясь к профилям плотности видно, что сначала пик концентрации пиразольных мономеров приходится на область раздела фаз (Рисунок 8Г, Д), затем он смещается в раствор (Рисунок 8Е). Такое поведение зависит от баланса взаимодействия пиразольных олигомеров друг с другом, поверхностью и растворителем. Это подтверждается тем фактом, что при изменении спейсера в мономере на более гидрофобные зависимость от концентрации пропадает.

В *пятом разделе* рассмотрен результат влияния каталитически активных групп на самоорганизацию блок-сополимерных олигомеров. Группой проф. Пиха был синтезирован микрогель, где часть сшивателей была представлена группой диселенида, способных к дальнейшему окислению и, соответственно, разрыву. Непонятным оставался результат уменьшения гидродинамического радиуса микрогеля при окислении групп

диселенида. Для объяснения таких эффектов был поставлен компьютерный эксперимент, в котором было показано, что окисленные группы получив дополнительные степени свободы оказались способны к агрегации друг с другом. До окисления сшиватели были в напряженном состоянии и не имели возможности агрегировать.

Пятая глава посвящена исследованию свойств гибридной мембраны, образованной взаимодействием полиэлектролитов и ионного фосфолипида (ДДФ).

В *первом разделе* описывается экспериментальный способ получения таких мембран. Эта работа выполнена группой проф. Родригеза-Эмменеггера (г. Ахен, Германия, институт DWI). Первоначально блок-сополимерные полиэлектролиты связываются с молекулами ДДФ за счет электростатических сил в растворе хлороформа с метанолом (Рисунок 9А). Таким образом образуются физически сшитые щетки, которые затем переносятся в водный раствор, где они образуют везикулы (Рисунок 9Б). Свойства таких везикул близки к естественным клеточным мембранам, в частности, они обладают возможностью к модификации транспортными белками и встраиванию в мембраны некоторых живых клеток. Системы таких везикул имеют три управляющих параметра, первый - это степень полимеризации полиэлектролита (DP), второй - процентная доля заряженных мономеров в полиэлектролите (N) и третий - стехиометрическое соотношение между числом зарядов молекул ДДФ и полиэлектролитов (DS).

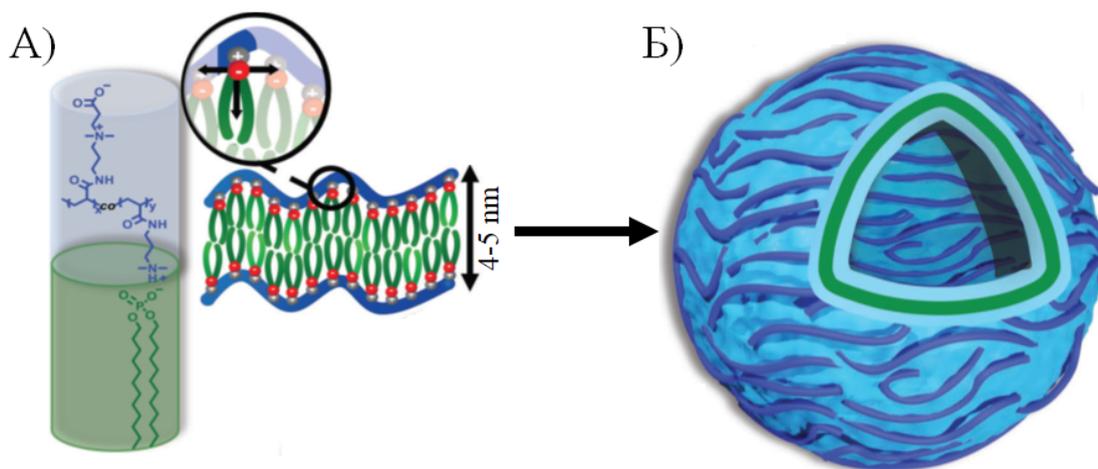


Рисунок 9. А) Химическая структура полиэлектролита и сурфактанта, схема их комплексообразования в щетки и мембраны, а затем Б) в везикулы.

Во *втором разделе* обсуждается способ моделирования подобной системы. Было выбрано три типа систем $DP_{30}N_{50}DS_{80}$, $DP_{30}N_{50}DS_{100}$ и $DP_{30}N_{70}DS_{100}$, что позволяет установить влияния плотности заряда в цепи полиэлектролита N и стехиометрического соотношения DS . Число молекул ДДФ составляло 1900, ящик моделирования при этом был кубический и имел размер 20 нм. Первоначально в компьютерном эксперименте была сформирована липидная мембрана, затем на в систему добавлялись полиэлектролитные цепи, которые в дальнейшем адсорбировались на мембрану. Таким образом фазовые пути получения двухслойной мембраны в эксперименте и моделировании отличаются, однако, как будет показано далее, равновесное состояние в обоих методах совпадает.

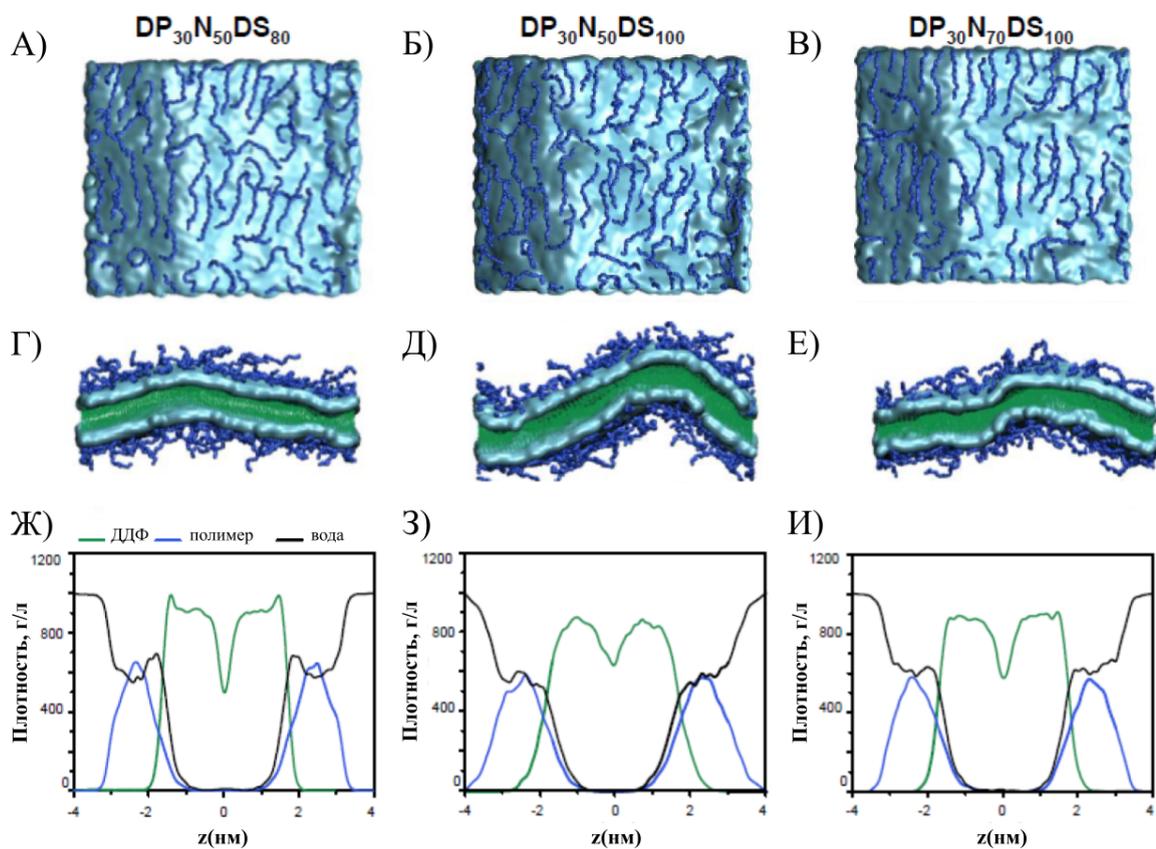


Рисунок 10. Равновесная структура мембраны вид А-В) сверху и Г-Е) сбоку. Голубая поверхность представляет границу липидной мембраны, зеленый - алкильные хвосты молекул ДДФ, темно-синий - основные цепь полиэлектролитов. Ж-З) Профили плотности системы вдоль оси перпендикулярной плоскости мембраны.

В *третьем разделе* представлены основные результаты моделирования мембран. Были получены устойчивые мембраны, центральный слой которых образован липидной мембраной, а внешний - адсорбированными полиэлектролитными цепями (Рисунок 10). Хотя отклонение мембраны от плоского состояния является нормальным поведением, система $DP_{30}N_{50}DS_{100}$ имеет достаточно сильное искривление (Рисунок 10Б, Д), что вызвано воздействием дополнительных цепей по сравнению с системой $DP_{30}N_{50}DS_{80}$.

Адсорбированные полиэлектролитные цепи эффективно находятся в двумерном пространстве и в тоже время в напряженном состоянии из-за

электростатического отталкивания. Все это приводит к тому, что эффективная персистентная длина цепей возрастает, и они имеют преимущественно конформацию стержня. Вычисление радиуса инерции полиэлектролитных цепей для всех систем показали, что отклонение от полностью вытянутой конформации отличается не более чем на 4-5%, а отклонение от среднего на два порядка меньше, что свидетельствует о сильно подавленной энтропийной энергии. Сам полимерный слой достаточно тонок и составляет не более 1 нм, что видно по профилю плотности полимера (Рисунок 10Ж-И). Центральная область профиля плотности ДДФ имеет минимум, что свидетельствует о том, что липидные хвосты не переплетаются. Результаты измерения толщины мембраны составляют порядка 5-6 нм, что согласуется с измерениями полученными в эксперименте. При этом толщина липидной мембраны при адсорбции полимеров начинает флуктуировать значительно сильнее.

Четвертый раздел посвящен параметрам порядка в этих двусоставных мембранах. Цепи в полиэлектролитном слое имеют предпочтительное направление ориентации, показывая тем самым нематический тип порядка. Такое наблюдение можно сделать относительно молекул ДДФ. Количественно это можно оценить с помощью обычного параметра порядка $S = (3\cos^2\theta - 1)/2$ (Рисунок 11А). Также для алкильных цепей липидов был рассчитан дейтериевый параметр порядка S_{CD} , который определяется с помощью того же выражения, однако не для всей молекулы, а для каждого соседних атомов углерода алкильного хвоста (Рисунок 11Б).

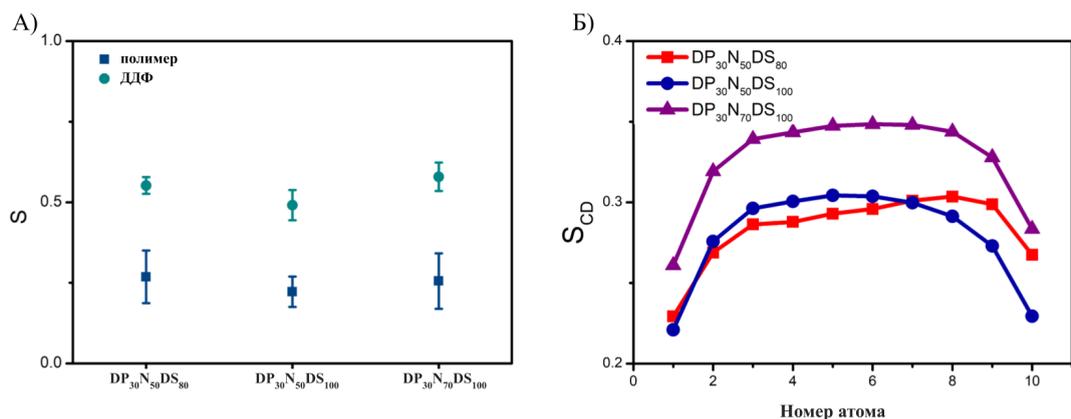


Рисунок 11. А) Жидкокристаллический параметр порядка S для молекул полиэлектролита и ДДФ. Б) Дейтериевый параметр порядка S_{CD} липидной мембраны.

Наибольшая упорядоченность внутренней структуры можно видеть для системы $DP_{30}N_{70}DS_{100}$, в то время как системы с полиэлектролитом $DP_{30}N_{50}$ имеют схожее значение параметра S_{CD} . Таким образом определяющим фактором во внутренней структуре липидной мембраны является плотность заряда в цепи. Причиной такого поведения может быть отличие в плотности зарядов липидной мембраны и полиэлектролитного слоя. Следовательно, в ситуации наименьшей разницы этих плотностей, что соответствует системе $DP_{30}N_{70}$, параметр S_{CD} будет иметь наибольшее значение.

Основные выводы

1. С помощью компьютерного моделирования исследованы комплексы $(VPGKG)_n - SDBS/SDS$. На масштабе нескольких пентапептидов комплекс имеет «слоистую» структуру. На масштабе десятков пентапептидов агрегат имеет форму трубчатой сетки.
2. Получена зависимость прочности агрегата от концентрации ПАВ. Данные результаты указывают на исключительную важность катион-ароматического взаимодействия в комплексе.

3. Исследована система с блочной структурой пентапептида (VPGVG)_n-(VPFKG)_m. Как оказалось, термочувствительность достигается как за счет межмолекулярного взаимодействия гидрофобных частей пентапептида, так и коллапса отдельной цепи.
4. В результате компьютерного моделирования установлен механизм формирования анизотропных микрогелей. Структура такого микрогеля зависит от качества взаимодействия структурных частей мономеров с растворителем и другими мономерами. Использование бис-пиразольных групп одновременно со сшивателем, содержащим полярную группу, приводит к появлению малино- и колоколоподобных структур.
5. Установлено, что в структурировании липидной мембраны определяющим фактором является плотность заряда в цепи полиэлектролита. Также показано, что полиэлектролитные цепи формируют жидкокристаллический порядок при адсорбции на поверхность липидной мембраны.

Публикации по теме диссертации

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus:

1. Xiao, L., Wang, Z., Sun, Y., Li, B., Wu, B., Ma, C., Petrovskii V.S., Gu X., Chen D., Potemkin I.I., Herrmann A., Zhang H., Liu, K. An artificial phase-transitional underwater biogel with robust and switchable adhesion performance // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2021. – V. 60. – no. 21. – P. 12082-12089. Импакт-фактор WoS **14.919**. (Вклад 0.3)
2. Ma C., Sun J., Li B., Feng Y., Sun Y., Xiang L., Wu B., Xiao L., Liu B., Petrovskii V.S., Liu B., Zhang J., Wang Z., Li H., Zhang L., Li J., Wang F., Göstl R., I.I. Potemkin, Chen D., Zeng H., Zhang H., Liu K.,

- Herrmann A. Ultra-strong bio-glue from genetically engineered polypeptides //Nature communications. – 2021. – V. 12. – no. 1. – P. 1-14. Импакт-фактор WoS **15.336**. (Вклад 0.3)
3. Tan K. H., Xu W., Stefka S., Demco D. E., Kharandiuk T., Ivasiv V., Nebesnyi R., Petrovskii V.S., Potemkin I.I, Pich, A. Selenium-Modified Microgels as Bio-Inspired Oxidation Catalysts //Angewandte Chemie International Edition. – 2019. – V. 58. – no. 29. – P. 9791-9796. Импакт-фактор WoS **15.336**. (Вклад 0.2)
4. Wagner A. M., Quandt J., Söder D., Garay-Sarmiento M., Joseph A., Petrovskii V. S., Witzdam L., Hammor T., Steitz P., Haraszti T., Potemkin I.I., Kostina N.Yu., Herrmann A., Rodriguez-Emmenegger C. Ionic Combisomes: A New Class of Biomimetic Vesicles to Fuse with Life //Advanced Science. – 2022. – P. 2200617. Импакт-фактор WoS **16.806**. (Вклад 0.3)