

**Санкт-Петербургский политехнический университет
Петра Великого**
Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций

На правах рукописи

Лебедева Инна Олеговна

**Теория самоорганизации макромолекул сложной архитектуры в
растворах**

Направление подготовки 03.06.01 Физика и астрономия

Код и наименование

Направленность 03.06.01_12 Биофизика

Код и наименование

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

об основных результатах научно-квалификационной работы
(диссертации)

Автор работы: Лебедева Инна
Олеговна

Научный руководитель: д.ф.-м.н.
Борисов Олег Владимирович

Санкт Петербург – 2019

Научно-квалификационная работа выполнена в ВШ/на кафедре Института физики, нанотехнологий и телекоммуникаций федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»

Зав.каф. биофизики:

*Скворцов Алексей Николаевич
Д.ф.-м.н., доцент*

Научный руководитель:

*Борисов Олег Владимирович
Д.ф.-м.н.*

Рецензент:

*Полоцкий Алексей Александрович
Д. ф.-м. н,
ведущий научный сотрудник
лаборатории № 7
Теории и моделирования полимерных
систем
Института высокомолекулярных
соединений РАН*

С научным докладом можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» и на сайте Электронной библиотеки СПбПУ по адресу: <http://elib.spbstu.ru>

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Последние несколько десятилетий применение наноразмерных самоорганизованных мицелл в доставке лекарств и генной терапии стало популярной парадигмой, особенно в области противораковой терапии [1-4]. Мицеллы представляют крайне интересный объект для решения подобных задач в силу их размера, стабильности и нагрузочной емкости, которые могут быть очень тонко отрегулированы путем правильного подбора составляющих их полимеров. Каждая полимерная мицелла содержит гидрофобное ядро, в котором могут депонироваться гидрофобные лекарственные средства, и гидрофильную корону, которая определяет растворимость агрегата в воде, обеспечивает его проникающую способность и задает общий размер. Он регулирует их проникающую способность и обеспечивает эффективную доставку в ткани-мишени [5].

Функционализация гидрофильных блоков в короне с помощью лигандов позволяет использовать механизмы биораспознавания. Следовательно, замена линейных блок-сополимеров линейно-дендритными макромолекулами, включающими растворимый дендритный блок, [6-9] позволит увеличить количество потенциально функционализируемых групп при сохранении размера мицеллы в заданных пределах.

Ранее уже было доказано экспериментально, что линейно-дендритные блок-сополимеры способны собираться в наноагрегаты с различной морфологией [7-9]. Также ранее было показано, что самоорганизованные мицеллы из катионных дендронов могут быть использованы в генной терапии [10-12].

Известно, что свойства самоорганизованных мицелл зависят от состава исходных блок-сополимерных молекул, однако систематически данная взаимосвязь была изучена как теоретически, так и экспериментально, в

основном для случая линейно-линейных блок-сополимеров. [1,6,13-20]. Мицеллы, образованные из блок-сополимеров со сложной архитектурой блоков, изучены значительно меньше, [21,22] хотя именно они являются интересным объектом, поскольку, в силу ряда свойств, могут быть применены в качестве эффективных средств доставки лекарств.

Цель и задачи исследования

Поскольку предполагается, что мицеллы, образованные из амфифильных диблок-сополимеров, могут использоваться в качестве средств доставки лекарств, основной **целью** данной работы была разработка теоретической модели самоорганизации диблок-сополимерных молекул в мицеллу в случае, если один или оба блока являются дендритно-разветвленными, и установить основные зависимости между степенью разветвленности блока (блоков) и структурными свойствами образовавшихся мицелл (размер, форма, агрегационное число).

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

1. Построить модель, которая позволила бы исследовать размерные характеристики мицелл различной морфологии (сфера, цилиндр, ламель) и их изменение при переходе между морфологиями.
2. Исследовать влияние включения дендритно-разветвленного блока в диблок-сополимер на параметры, важные для эффективного применения в качестве средства доставки лекарств: общий размер мицеллы, число концевых (потенциально функционализируемых лигандами) мономерных звеньев в гидрофильном блоке, агрегационное число.

3. Изучить, каким образом будет зависеть морфология мицеллы от включения дендритно-разветвленного блока в исходный diblock-сополимер.

Научная новизна

1. Разработана теоретическая модель, позволяющая описать ключевые параметры мицелл различных морфологий в случае, если один (гидрофильный или гидрофобный) или оба блока исходной блок-сополимерной молекулы является дендритно-разветвленным.
2. Изучено влияние степени разветвленности блоков на ключевые параметры мицеллы: равновесное агрегационное число, размер мицеллы, произведено сравнение с мицеллами, включающие линейные блоки с аналогичной степенью полимеризации.
3. Показано, что включение в исходный блок-сополимер дендритно-разветвленного гидрофильного блока позволяет получить стабильные мицеллы, которые, с одной стороны, обладают небольшими размерами, с другой – большим числом потенциально функционализируемых концевых групп.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, представленные в данной работе, имеют значительную теоретическую и практическую значимость. Теоретическая модель, представленная в данной работе, позволяет предсказать основные характеристики мицелл, их конформацию в зависимости от параметров исходных блок-сополимерных молекул, один или оба блока которых является дендритно-разветвленным. С другой стороны, полученные данные относительно размеров и числа потенциально функционализируемых групп свидетельствуют о том, что подобные агрегаты могут выступать в качестве эффективных переносчиков при адресной доставке лекарств.

Апробация работы

Результаты исследования были представлены на следующих конференциях:

1. 14th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists "Modern problems of Polymer science" Lebedeva I.O., Zhulina E.B., Borisov O.V. Self-assembly of linear-dendritic and double dendritic block copolymers: from spherical micelles to dendrimersomes, 12-14 ноября 2018 года, Санкт-Петербург, Россия
2. XLVII «Неделя науки СПбПУ», 19-24 ноября 2018 года, Санкт-Петербург, Россия
3. Kolloid-Tagung 2017. „Multi-responsive polymers“, Hauptversammlung der Kolloid-Gesellschaft, O. V. Borisov, I. O. Lebedeva, E. B. Zhulina, Theory of self-assembly of hybrid linear-dendritic block copolymers, 9-11 October 2017, Technische Universität München, Garching, Germany
4. (bio)Macromolecular Ionic Systems 2017, Inna O. Lebedeva, Ekaterina B. Zhulina, Frans A. M. Leermakers and Oleg V. Borisov, Conformational

transitions in dendritic polymer brushes, May 14-18 2017, Hrubá Skála, Czech Republic

5. 9th International IUPAC Symposium Molecular Mobility and order in Polymer Systems, Inna O. Lebedeva, Ekaterina B. Zhulina, Frans A. M. Leermakers and Oleg V. Borisov, Conformational transitions in Dendron polymeric brushes in good and poor solvents, June 19-23, 2017, St-Petersburg, Russia.

Публикации

По результатам научно-квалификационной работы опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи и 5 публикаций по материалам конференций в изданиях, входящих в перечень ВАК, Scopus или Web of Science.

Представление научного доклада: основные положения

- Дендронизация коронных блоков A уменьшает равновесное агрегационное число и размер мицелл по сравнению с мицеллами, образованными линейными диблок-сополимерами с таким же числом мономеров N_B и N_A в ядре и короне мицеллы. Если равновесные мицеллы, состоящие из линейных блок-сополимеров, относительно малы, разветвление коронного блока может предотвратить мицеллообразование и сохранить молекулы блок-сополимера с разветвленным блоком A в качестве отдельных молекул в растворе.
- Несмотря на уменьшение агрегационного числа $p(\eta)$, число концевых (потенциально функционализированных) групп в дендронизированной короне мицеллы заметно увеличивается. Хотя число концевых сегментов $N_t = p(\eta)q^g$ на мицеллу растет с увеличением числа поколений g слабее, чем в одном дендроне (из-за уменьшения в $p(q)$), общее количество концевых мономеров в дендронизированной короне может быть больше, чем в одном дендроне или в короне мицеллы, образованной гомологичным линейным блок-сополимером с тем же самым N_A и N_B .

- Дендронизация обоих блоков, A и B , может сместить границу между диапазонами стабильности сферических мицелл и несферических агрегатов (цилиндрических мицелл, полимеросом) по сравнению с гомологичным линейным блок-сополимером. Однако из-за незначительного упругого вклада в свободную энергию F_{core} блоков в ядре в области стабильности сферических агрегатов влияние разветвления блока B на параметры сферической мицеллы с дендронизированной короной будет незначительным.
- Дендронизация коронных A -блоков позволяет получать стабильные мицеллы с относительно небольшими размерами, но достаточной нагрузочной способностью ядра и большим количеством концевых групп, которые могут быть функционализированы целевыми лигандами. Одновременная дендронизация блоков A и B также может значительно увеличить количество концевых мономеров в ядре (способных взаимодействовать с активными лекарственными средствами, таким образом увеличивая способность к загрузке).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты, (предмет) и методы исследования

Мицеллы. Термодинамические принципы мицеллообразования.

Спонтанное образование самоорганизующихся структур происходит в результате тонкого баланса между силами притяжения и отталкивания. Такие силы включают гидрофобное притяжение, водородные связи, стерическое или электростатическое отталкивание.

Диблок-сополимеры представляют собой молекулы, которые содержат две химически разные части (блоки), которые связаны ковалентно. Частным, но очень важным случаем являются амфифильные блок-сополимеры, содержащие гидрофильные (А) и гидрофобные (В) блоки. Такие молекулы способны к самосборке в наноразмерные агрегаты (мицеллы) в водной среде. За счет образования мицелл поверхность взаимодействия гидрофобной части с растворителем значительно уменьшается, а общая свободная энергия сводится к минимуму.

Мицелла представляет собой структуру, которая содержит два разных разделенных домена: ядро, которое состоит из гидрофобных частей блок-сополимеров, и корону, которая образована гидрофильными частями молекул. Когда граница раздела между ядром и короной узкая, и ее площадь на цепь мала (это имеет место для сильно гидрофобных блоков, образующих ядро), корону можно представить как сольватированную полимерную щетку.

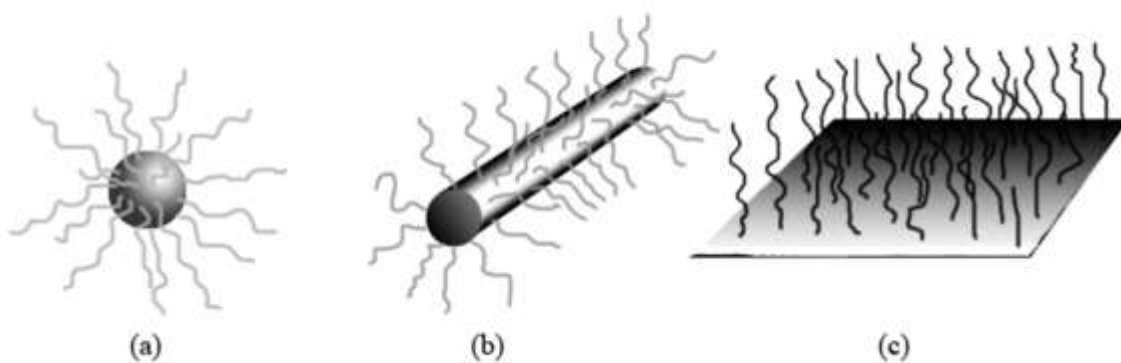


Рисунок 1. Схематическое изображение щеток различной морфологии: а) сферической б) цилиндрической с) плоской

Следует отметить, что природа и архитектура каждого из блоков, составляющих блок-сополимер, могут быть различными. Блоки могут иметь различное химическое происхождение - синтетическое или натуральное (например, полисахариды или полипептиды). Также топология блоков может

значительно отличаться: они могут быть линейными, дендритными или гиперразветвленными, гребнеобразными и т. д. Случай, когда оба блока являются линейными, подробно изучен, в то время как прочие архитектуры изучены значительно меньше. В рамках данной работы мы сфокусировались на диблок-сополимерах, один или оба блока в которых являются дендритно-разветвленными. Каждый диблок-сополимер состоит из растворимого блока А и нерастворимого блока В.

Термодинамические принципы, лежащие в основе самосборки амфифильных молекул в растворе, приводящие к образованию наноразмерных агрегатов (мицелл), подробно обсуждаются в классических книгах [23-25].

Оптимальное агрегационное число $p = p_0$ в мицеллах контролируется тонким балансом между силами притяжения и отталкивания.

$$\frac{\partial F_p(p)}{\partial p} = 0 \quad (1)$$

Здесь F_p - это свободная энергия (в расчете на 1 молекулу). В таком приближении равновесное агрегационное число p_0 соответствует минимуму функции $F_p(p)$, который не зависит от концентрации молекул в растворе.

Однако, процесс самоорганизации отдельных блок-сополимерных молекул в мицеллу приводит к потерям трансляционной энтропии. По этой причине, при концентрации раствора ниже, чем при так называемой критической концентрации мицеллообразования (ККМ), самоорганизация мицелл в растворе невозможна. ККМ напрямую зависит от свободной энергии на отдельную блок-сополимерную молекулу в мицелле (в приближении, пренебрегающем трансляционной энтропией мицеллы). Исходя из этого приближения, концентрация мономеров c_1 (концентрация амфифильных макромолекул, находящихся в неассоциированном состоянии) остается постоянным при условии $c \geq CMC$ вне зависимости от общей концентрации блок-сополимеров c .

$$c_1 = \exp \left[\frac{F_p(p_0) - F_1}{k_B T} \right] \quad (2)$$

$$c_{mic} = \frac{c - c_1}{p_0} \quad (3)$$

где c_{mic} – это концентрация монодисперсных мицелл с агрегационным числом p .

ККМ может быть представлена следующим образом:

$$k_B T \ln \left(\frac{CMC}{2} \right) = F_p(p_0) - F_1 = \left(\frac{\partial(pF_p)}{\partial p} \right)_{p=p_0} - F_1 \quad (4)$$

Согласно классическому подходу Де Жена [4], свободная энергия на цепочку в мицелле, F_{chain} , состоящей из диблок-сополимеров, может быть представлена как сумма трех основных вкладов:

$$F_{chain} = F_{interface} + F_B + F_A \quad (5)$$

где $F_{interface}$ – свободная энергия поверхности раздела ядро-корона, которая может быть представлена в виде:

$$F_{interface} = \gamma s \quad (6)$$

где s – это площадь на цепочку, а γ – это свободная энергия на единицу площади поверхности раздела (поверхностное натяжение).

В силу малой концентрации мономерных звеньев A вблизи поверхности раздела, γ будет контролироваться взаимодействиями между мономерными звеньями B нерастворимого блока с растворителем (определяется параметром взаимодействия Флори - Хаггинса χ_{BS} и $\gamma \approx \gamma_{BS}$).

F_B и F_A – это вклады, обусловленные блоками B и A в ядре и короне мицеллы, соответственно. Рассмотрим их отдельно. Вклад ядра в общую свободную энергию может быть представлен в виде суммы двух основных

частей: свободной энергии взаимодействия между мономерами и свободной энергией растяжения блоков B .

$$F_B = F_{B,interaction} + F_{B,elastic} \quad (7)$$

Распределение плотности полимера в ядре мицеллы, образованной сополимером с относительно длинными блоками ($N_A, N_B \gg 1$), практически однородно с объемной долей $\varphi_B \cong 1$.

В хорошем приближении φ_B совпадает с таковым в осадке полимера B в умеренно плохом растворителе. Хотя свободная энергия $F_{B,interaction} \sim k_B T N_B$ составляет наибольший вклад в F_B , она не зависит от размера или формы ядра и не учитывается. Свободная энергия $F_{B,elastic}$ аппроксимируется как:

$$\frac{F_{B,elastic}}{k_B T} \approx b_i \frac{R^2}{a^2 N_B} \quad (8)$$

Где $R = i N_B a^3 / (\varphi_B s)$ – это радиус ядра, a это размер мономерного звена (для простоты, предполагается, что размеры мономерных звеньев в блоках A и B равны). b_i – это числовой коэффициент, зависящий от геометрии мицеллы: $b_1 = \pi^2/8$, $b_2 = \pi^2/16$ и $b_3 = 3\pi^2/80$. ($i=1,2,3$ соответствуют ламеллярной, цилиндрической и сферической морфологиям) Они были получены Семеновым [5] в пределе, когда блоки B заметно растянуты по сравнению с Гауссовым размером, т.е. когда $R > a\sqrt{N_B}$.

Поскольку граница раздела между ядром и короной очень тонкая, предполагается, что корону можно рассматривать как сольватированную полимерную щетку, а ядро можно представить как «сухую» полимерную щетку, которые привиты к выпуклой и вогнутой поверхностям, соответственно.

В работах [14-17] анализ конформации полимерных цепей в сольватированной короне, образованной линейными блоками, был выполнен с применением глобной модели.

Внутри каждого блока сегменты цепочек не испытывают каких-либо взаимодействий с другими цепочками и, следовательно, являются гауссовыми или цепочками с исключенным объемом в θ - или хорошим растворителем, соответственно.

Профиль плотности полимера в выпуклой полимерной щетке (корона мицеллы), и по этой причине размер блока ξ становится зависимым от расстояния r от центра мицеллы. Условие плотной упаковки корреляционных блоков определяет размер блока $\xi(r)$ для заданной геометрии щетки и плотности прививки цепочек. Свободная энергия щетки затем вычисляется как общее количество блоков, умноженное на тепловую энергию $k_B T$.

Свободная энергия короны F_A может быть представлена как свободная энергия на цепь в щетке, сформированной из блоков A , которые «привиты» с плотностью прививки s к поверхности мицеллярного ядра с радиусом R . Плотная упаковка блоков внутри короны подразумевает, что размер блока $\xi(r)$ увеличивается с расстоянием r от центра мицеллы как

$$\xi(r) = \xi(R) \left(\frac{r}{R}\right)^{(i-1)/2} \simeq \sqrt{s} \left(\frac{r}{R}\right)^{(i-1)/2} \quad (9)$$

при условии, что свободные концы блоков A локализованы в самых внешних коронных блоках ($i = 1, 2, 3$ соответствуют плоской, цилиндрической и сферической форме короны соответственно).

Объемная доля $\varphi_A(r)$ мономеров A на расстоянии r от центра мицеллы связана с $\xi(r)$, как в полуразбавленном растворе полимера, $\xi(r) \simeq a\varphi_A(r)^{-\nu/(3\nu-1)}$. Здесь ν - показатель Флори, равный $3/5$ или $1/2$ при условиях хорошего или условиях тета-растворителя для коронного блока A .

Результаты и их обсуждение

В рамках данной работы мы рассматривали мицеллы, образованные в селективном растворителе диблок-сополимерами, состоящими из нерастворимого (солювофобного) линейного блока B со степенью полимеризации N_B , ковалентно связанного с фокальной точкой растворимого дендронного блока A со степенью полимеризации N_A . Предполагается, что линейный блок B , а также линейные сегменты (спейсеры и концевые ветви) блока A по своей природе являются гибкими. То есть размер мономерного звена a , который предполагается одинаковым для обоих блоков, имеет порядок длины сегмента Куна. Разветвленный дендронный блок характеризуется числом поколений $g = 0, 1, 2, \dots$ и функциональностью точек ветвления $q = 1, 2, \dots$ (при $q=1$ или/и $g=0$, соответствующих случаю линейной цепи). Число мономерных единиц в дендронном блоке равно $N_A = n(q^{g+1} - 1)/(q - 1)$, где n - число мономеров в каждом спейсере. Число концевых групп в дендроне составляет q^g , то есть оно растет в геометрической прогрессии в зависимости от числа поколений. Предполагается, что растворитель является умеренно хорошим для мономерных звеньев коронных блоков, а его термодинамическое качество характеризуется вторым вириальным коэффициентом. В разбавленных растворах с концентрациями, превышающими критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ), самопроизвольная сборка такого сополимера приводит к образованию мицелл с плотным ядром с радиусом R , образованным нерастворимыми блоками B и сольватированной короной толщиной D , состоящей из дендроновых блоков A . В дальнейшем мы предполагаем, что мицеллы имеют сферическую форму. Радиус ядра в мицелле с агрегационным числом p равен

$$R = a \left(\frac{3pN_B}{4\pi\phi} \right)^{1/3} \quad (10)$$

где $\phi \simeq 1$ - объемная доля мономерных звеньев B в ядре. В пределе сильной сегрегации (что обеспечивается плохой растворимостью блока B) граница раздела ядро-корона является узкой по сравнению как с D , так и с R ,

так что корону мицеллы можно представить как полимерную щетку, образованную дендритно разветвленными блоками А, привитыми к поверхности сферического ядра.

Площадь поверхности на дендрон в мицелле составляет

$$s = \frac{3N_B a^3}{R\phi} \quad (11)$$

Следуя теоретическому подходу, введенному для мицелл линейных диблок-сополимеров [13-17], мы получаем равновесные структурные характеристики мицелл, образованных линейно-дендритным блок-сополимером, путем минимизации свободной энергии (на молекулу),

$$F = F_{corona} + F_{interface} + F_{core} \quad (12)$$

Свободная энергия на молекулу F включает вклады свободной энергии короны, F_{corona} , избыточную свободную энергию границы раздела ядро/корона, $F_{interface} = k_B T \gamma s$ (здесь γa^2 есть безразмерная межфазная свободная энергия на единицу площади поверхности ядра), а также вклад F_{core} , обусловленный конформационными потерями энтропии блоков, образующих ядро B . В последующем анализе последний член опущен (что оправдано в области термодинамической стабильности сферических мицелл).

Свободная энергия короны рассчитывается с использованием аналитической теории самосогласованного поля для дендронных щеток. Исходя из [26-28], мы предполагаем параболическую форму самосогласованного молекулярного потенциала, действующего в короне мицеллы,

$$\frac{\delta f\{c(z)\}}{\delta c(z)} = k_B T \frac{3}{2a^5} k^2 (D^2 - z^2) \quad (13)$$

Здесь k - это так называемый топологический коэффициент, $c(z)$ - концентрация (объемная доля) мономерных звеньев А на расстоянии z от поверхности ядра, а $f\{c(z)\}$ - плотность свободной энергии объемных

взаимодействий в короне. Предполагается, что цепочки обладают гауссовой упругостью на всех масштабах длины, и в условиях хорошего растворителя $f\{c(z)\}$ аппроксимируется как $f\{c(z)\} = k_B T a^{-3} v c^2(z)$, что приводит к выраженному в явном виде концентрационному профилю полимера $c(z)$ в короне,

$$c(z) = \frac{3k^2}{4va^2} (D^2 - z^2) \quad (14)$$

Для щетки, состоящей из линейных цепочек $k_{linear} = \pi/2N_A$. Мы также используем топологическое соотношение $\eta = k/k_{linear} = 2N_A k/\pi$ в качестве количественной меры степени разветвленности дендронных блоков. Очевидно, что $\eta = 1$ для линейных цепей и $\eta \geq 1$ для дендронов. Топологическое соотношение η зависит от количества спейсеров/ветвей и их связности, но не зависит от общей молекулярной массы N_A разветвленного блока.

В дальнейшем мы систематически сравниваем свойства линейных диблок-сополимеров и линейно-дендритных блок-сополимеров с одинаковым количеством мономеров N_B и N_A в нерастворимых и растворимых блоках соответственно.

Свободная энергия короны включает два основных вклада: вклад взаимодействий исключенного объема и конформационной энтропии дендритных блоков.

$$\begin{aligned} \frac{F_{corona}}{k_B T} &= \frac{s}{R^2} \left(\int_0^D f\{c(z)\} (z+R)^2 dz + \frac{3k^2}{2a^5} \int_0^D c(z) (z+R)^2 z^2 dz \right) = \\ &= \frac{F_0}{k_B T} \left(\frac{D}{D_0} \right)^5 \left(1 + \frac{5D}{6R} + \frac{5D^2}{21R^2} \right) \end{aligned} \quad (15)$$

Здесь

$$D_0 = a \left(\frac{2N_A v a^2}{k^2 s} \right)^{1/3} \quad (16)$$

и

$$\frac{F_0}{k_B T} = \frac{9}{20} \frac{k^4 s}{v a^2} \left(\frac{D_0}{a} \right)^5 \quad (17)$$

- толщина и свободная энергия (на дендрон) плоской щетки, соответственно.

Условие нормализации профиля концентрации полимера в короне,

$$(s/R^2) \int_0^D c(z)(z+R)^2 dz = N_A a^3 \quad (18)$$

дает уравнение для толщины короны D :

$$D = D_0 \left(1 + \frac{3D}{4R} + \frac{1D^2}{5R^2} \right)^{-1/3} \quad (19)$$

Вводя безразмерное отношение $x = D/R$ и используя уравнения 15 и 19, мы выражаем площадь раздела s и свободную энергию короны F_{corona} как

$$\frac{s}{a^2} = \left(\frac{3N_B}{2\phi} \right)^{3/2} \pi \eta \frac{1}{N_A^{3/2} v^{1/2}} x^{3/2} \left(1 + \frac{3}{4}x + \frac{1}{5}x^2 \right)^{1/2} \quad (20)$$

и

$$\frac{F_{corona}}{k_B T} = \frac{3}{5} \frac{v N_A^2 \phi}{N_B} \frac{\left(1 + \frac{5}{6}x + \frac{5}{21}x^2 \right)}{x \left(1 + \frac{3}{4}x + \frac{1}{5}x^2 \right)^2} \quad (21)$$

Минимизация полной свободной энергии на цепочку $F = F_{corona}(x) + k_B T \gamma s(x)$ (уравнения 20, 21) по отношению к x дает уравнение для $x = D/R$ в равновесной мицелле как функцию от топологического отношения η и комбинации параметров $u = \gamma a^2 (N_B/\phi)^{5/2} N_A^{-7/2} v^{-3/2}$. Параметр u зависит от параметров системы: γ , ϕ , v , N_B и N_A , тогда как аналитические выражения для $\eta = \eta(g, q)$ в дендронных щетках с функциональностью точки ветвления q и $g \leq 3$ получены в [28]:

$$\eta(1, q) = \frac{2}{\pi} \cdot (1 + q) \arctan\left(\frac{1}{\sqrt{q}}\right), \quad g = 1 \quad (22)$$

$$\eta(2, q) = \frac{2}{\pi} \cdot (+q^2) \arctan\left(\frac{1}{\sqrt{q(q+2)}}\right), \quad g = 2 \quad (23)$$

$$\eta(3, q) = \frac{2}{\pi} \cdot (1 + q + q^2 + q^3) \cdot \arctan\left(\sqrt{\frac{(q^2 + 2q + 3) - \sqrt{(q^2 + 2q + 3)^2 - 4}}{2q}}\right), \quad g = 3 \quad (24)$$

В случае высокой активности ветвления $q \gg 1$ топологические отношения в уравнениях 22-24 могут быть аппроксимированы как $\eta \simeq q^{g/2}$.

Численное решение $x(\eta, u)$ уравнения

$$\frac{dF}{dx} = \frac{d[F_{corona}(x) + k_B T \gamma a^{-2} s(x)]}{dx} = 0 \quad (25)$$

задает все параметры равновесной мицеллы: площадь поверхности на молекулу s , радиус ядра R , толщину короны D и значение ККМ. Последний параметр контролируется, в первую очередь, свойствами блоков, образующих ядро B , и слабо зависит от молекулярной массы N_A и топологии растворимого блока A .

Следуя общепринятой номенклатуре, мы различаем звездообразные ($D \gg R$, то есть $x \gg 1$) и стриженные ($D \ll R$, то есть $x \ll 1$) мицеллы. Асимптотические скейлинговые зависимости для параметров равновесия звездообразных и стриженных мицелл можно получить, сохранив только доминирующий член в уравнениях 20 и 21.

Получаются следующие выражения для агрегационного числа:

$$p \cong \begin{cases} (\gamma a^2)^{15/11} (N_B/\phi_B)^{10/11} (v^2 N_A)^{-3/11} \eta^{-18/11}, & R \ll D \\ (\gamma a^2/N_A)^{9/5} (N_B/\phi_B)^2 v^{-6/5} \eta^{-6/5}, & R \gg D \end{cases} \quad (26)$$

Для толщины короны:

$$D/a \cong \begin{cases} (\gamma a^2)^{3/11} (N_B/\Phi_B)^{2/11} N_A^{6/11} v^{1/11} \eta^{-8/11}, R \ll D \\ (\gamma a^2/N_A)^{9/5} (N_B/\Phi_B)^2 v^{-6/5} \eta^{-6/5}, R \gg D \end{cases} \quad (27)$$

Для радиуса ядра:

$$R/a \cong \begin{cases} (\gamma a^2)^{5/11} (N_B/\Phi_B)^{7/11} (v^2 N_A)^{-1/11} \eta^{-6/11}, R \ll D \\ (\gamma a^2)^{3/5} (N_B/\Phi_B) N_A^{-3/5} v^{-2/5} \eta^{-2/5}, R \gg D \end{cases} \quad (28)$$

Следует отметить, что мицеллы образуются ($p \geq 1$), если $\eta \leq (\gamma a^2)^{5/6} N_A^{-1/6} v^{-1/3} (N_B/\Phi_B)^{5/9}$, и, следовательно, сильное ветвление блока A может предотвратить мицеллообразование, если мицеллы, образованные гомологичным линейным диблок-сополимером, относительно малы.

Как следует из уравнений 26, 27, 28 увеличение степени ветвления (увеличение η при постоянной N_A) приводит к уменьшению агрегационного числа p , размера мицеллярной короны и ядра (D и R) и, следовательно, мицеллы ($D + R$). Уменьшение числа агрегации p (и, следовательно, в R) объясняется увеличением отталкивания в короне. Уменьшение толщины короны D обусловлено уменьшением агрегационного числа (что приводит к более слабым отталкиваниям между гидрофильными блоками) и более высоким энтропийными потерям из-за растяжения дендронов в короне, по сравнению с линейными блоками A .

Интересно было проанализировать, как общее количество концевых сегментов (потенциально функционализируемых) $N_t = q^g p$ на мицеллу изменяется при увеличении степени ветвления, т. е. после замены линейного блока A дендроном первого, второго и более высоких поколений, сохраняющих $N_A = const$.

Число концевых групп в короне мицеллы составляет $N_t = p q^g$. Предполагая высокую функциональность ветвления ($\eta \sim q^{g/2}$) и используя уравнение 26, можно найти степенную зависимость общего числа концевых групп от числа поколений в дендронах g и функциональность точки ветвления q как:

$$N_t = pq^g \sim \begin{cases} q^{2g/11}, R \ll D \\ q^{2g/5}, R \gg D \end{cases} \quad (29)$$

Следовательно, дендронизация коронного блока А (при постоянной N_A) приводит к более слабому увеличению числа концевых групп на мицеллу, чем в отдельном дендроне q^g из-за одновременного уменьшения агрегационного числа p .

Если, наоборот, длина спейсера n остается постоянной и дендронизация коронного блока сопровождается увеличением N_A :

$$N_t = pq^g \sim \begin{cases} q^{-g/11}, R \ll D \\ q^{-7g/5}, R \gg D \end{cases} \quad (30)$$

то есть число концевых групп на мицеллу уменьшается как функция числа поколений в разветвленном блоке.

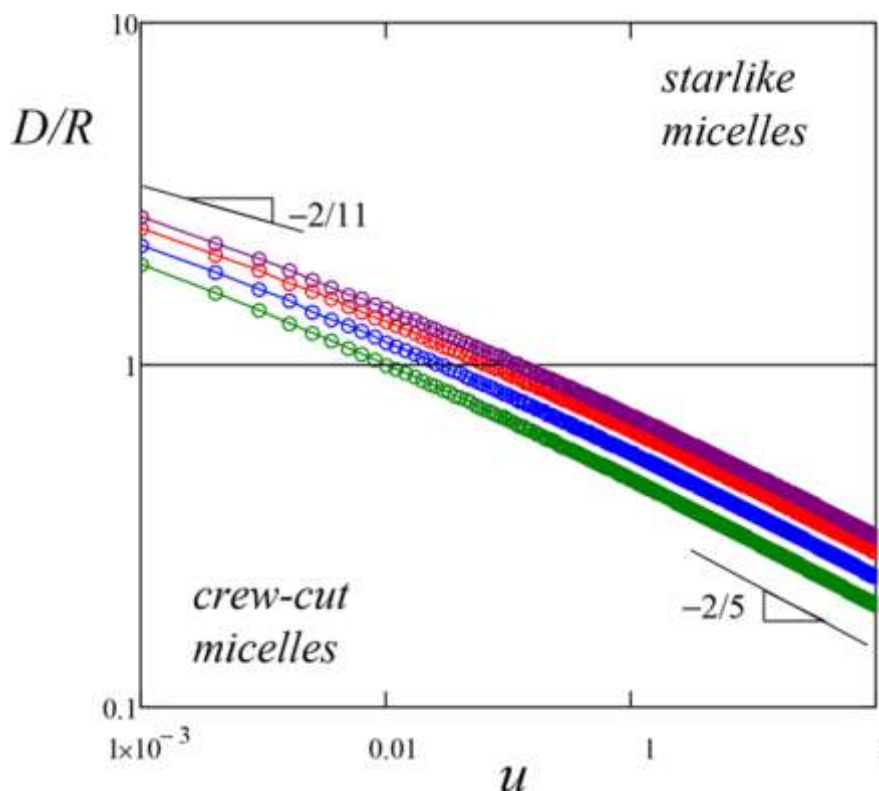


Рис. 2. Отношение толщины короны D к радиусу ядра R в мицеллах с линейным (фиолетовые кружки) и дендритным коронным блоком с одинаковым числом мономерных звеньев N_A . Функциональность точки ветвления $q = 3$ и число поколений $g = 1$ ($\eta = 1.333$, красные кружки), $g = 2$ ($\eta = 2.091$, синие кружки) и $g = 3$ ($\eta = 3.449$, зеленые кружки). Безразмерный параметр $u = \gamma a^2 (N_B / \phi)^{5/2} N_A^{-7/2} v^{-3/2}$. Горизонтальная линия $D/R = 1$

разделяет режимы звездообразных ($D \geq R$) и стриженных сферических мицелл ($D \leq R$). Наклоны соответствующих асимптотических зависимостей указаны около кривых.

На рисунке 2 представлено соотношение $x = D/R$ толщины короны D к радиусу ядра R в равновесных мицеллах с линейными ($\eta = 1$, черные кружочки) и дендритный коронный блок с числом поколений $g = 1$ ($\eta = 1.333$, красные круги), $g = 2$ ($\eta = 2.091$, синие круги) и $g = 3$ ($\eta = 3.449$, зеленые кружочки) как функция безразмерного параметра $u = \gamma a^2 (N_B/\phi)^{5/2} N_A^{-7/2} v^{-3/2}$. Функциональность точки ветвления дендронных блоков $q=3$ сохранялась одинаковой для всех значений g . Горизонтальная линия $D/R = 1$ разделяет режимы звездообразных ($D \gg R$) и сферических стриженных мицелл ($D < R$). Наклоны зависимостей асимптотического степенного закона в точках $x \gg 1$ ($x \sim u^{-2/5}$) и $x \ll 1$ ($x \sim u^{-2/11}$) указаны около кривых. Для типичных значений $\gamma a^2 \simeq 1$, $\phi \simeq 1$, $v \simeq 1$ и $N_B = N_A$, параметр $u \simeq 0,01 - 0,1$, если $10 < N_B < 100$. Однако независимые изменения в N_A и N_B могут привести к более широкому интервалу возможных значений u .

Как показано на рисунке 2, асимптотические режимы звездообразных и стриженных мицелл разделены широкой промежуточной областью, в которой кажущиеся показатели могут заметно отличаться от значений, предсказанных в уравнениях 26, 27, 28.

Хотя асимптотические аналитические выражения дают полезные рекомендации по проектированию блок-сополимеров, экспериментальные мицеллы часто существуют в промежуточном режиме между звездообразным и стриженным случаем (они имеют сопоставимые размеры ядра и короны, $D \simeq R$). Чтобы рассмотреть этот случай, требуется полное решение соответствующего уравнения, охватывающий как случай звездообразных ($x \gg 1$), так и стриженных мицелл ($x \ll 1$).

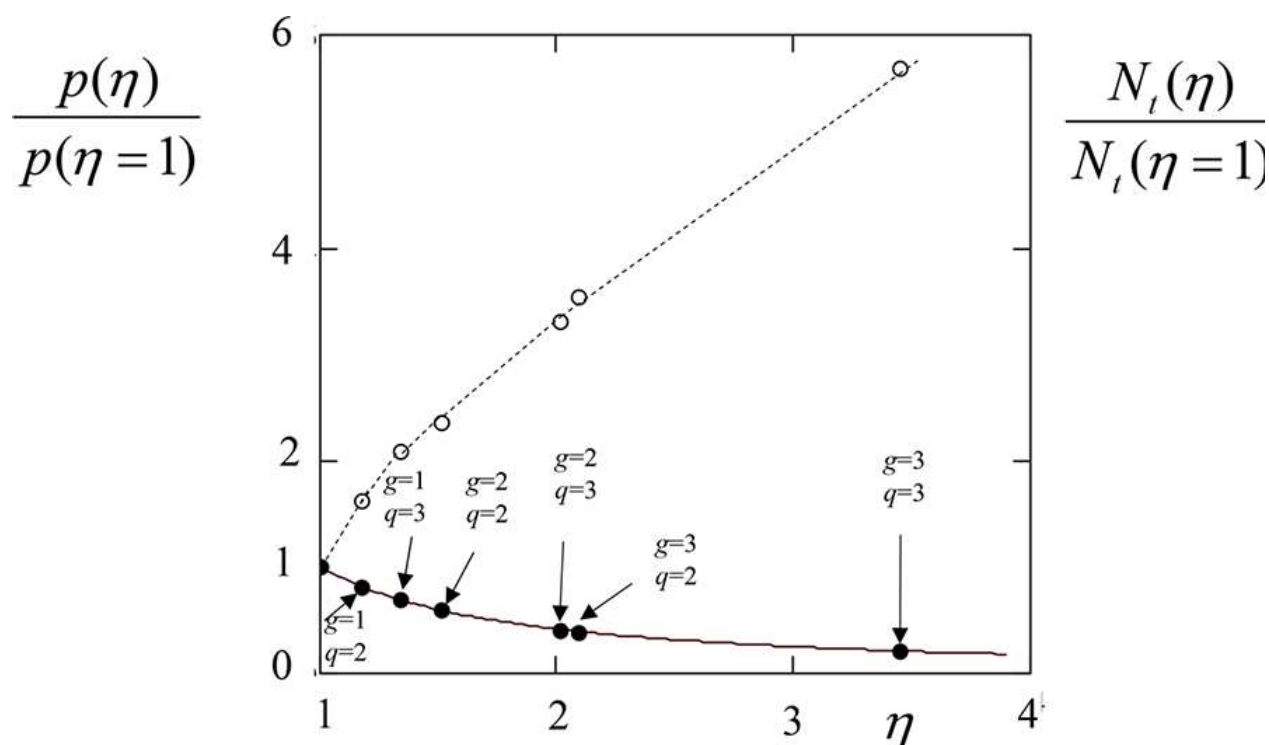


Рис. 3. Отношение агрегационного числа $p(\eta)/p(\eta = 1)$ (сплошная линия) и общего количества концевых мономерных звеньев $N_t(\eta)/N_t(\eta = 1)$ (пунктирная линия) в блок-сополимерных мицеллах с разветвленными и линейными коронными блоками в зависимости от топологического отношения η . Заштрихованные кружки указывают значения $p(\eta)/p(\eta = 1)$ для выбранных архитектур (g, q) дендритных коронных блоков. Соответствующие значения $N_t(\eta)/N_t(\eta = 1)$ показаны пустыми кружками.

На рисунке 3 представлено отношение $p(\eta)/p(\eta = 1)$ равновесного агрегационного числа для мицелл, образованных блок-сополимером с дендритно разветвленным блоком A и линейным блоком B (сплошная линия), и отношение $N_t(\eta)/N_t(\eta = 1)$ соответствующих чисел концевых мономеров в короне на мицеллу (пунктирная линия) как функция топологического отношения $\eta = 0,1$. Молекулярные массы блоков N_A и N_B были зафиксированы постоянными и в линейных, и в дендритно-разветвленных сополимерах, значения $p(\eta)/p(\eta = 1)$ и $N_t(\eta)/N_t(\eta = 1)$, соответствующие выбранным топологиям дендронного блока (соответствующие указанным g и q),

обозначены закрашенными и пустыми кружками, соответственно. Уменьшение u до $u = 0,01$ не оказывает заметного влияния на положение сплошной линии и сдвигает пунктирную линию к большим значениям при $\eta \gtrsim 2$ (не показано на рисунке 3).

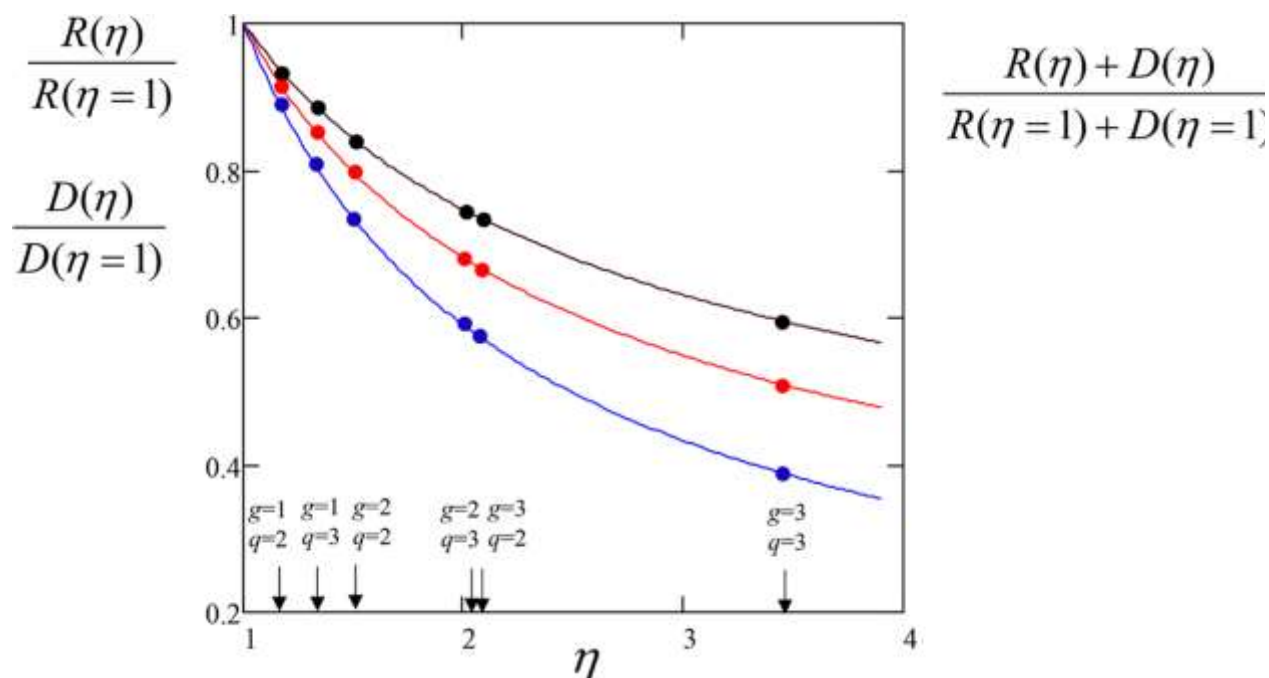


Рис. 4. Зависимости отношения радиусов ядра $R/R(\eta = 1)$ (черная линия), толщины короны $D/D(\eta = 1)$ (синяя линия) и общего размера мицеллы, $(D + R) / [D(\eta = 1) + R(\eta = 1)]$ (красная линия) для мицелл с дендритно-разветвленными и линейными корональными блоками от степени разветвлённости. Закрашенные кружки соответствуют выбранным архитектурам дендритных корональных блоков, таким же, как на рисунке 3. Соответствующие значения топологического отношения η указаны стрелками.

На рисунке 4 мы представляем отношения для равновесных размеров мицелл: $R(\eta)/R(\eta = 1)$, $D(\eta)/D(\eta = 1)$ и $[R(\eta) + D(\eta)]/[R(\eta = 1) + D(\eta = 1)]$ для тех же параметров, что и на рисунке 3.

Как следует из рисунков 3 и 4, дендронизация коронального блока A приводит к заметному уменьшению агрегационного числа p (и общего размера мицеллы), сопровождаемого умеренным (субэкспоненциальным) увеличением числа концевых групп N_t в короне. Например, агрегационное число p

уменьшается почти вдвое, если линейный блок А превращается в дендрон второго поколения, $g = 2$, $q = 3$ с $\eta(2,3) = 2.091$ или дендрон третьего поколения $g = 3$, $q = 2$ с $\eta(3,2) = 2,014$ а число N_t концевых мономеров в короне увеличивается. Следует также отметить, что геометрические параметры (размеры ядра и короны) мицелл с $g = 2$, $q = 3$ и $g = 3$, $q = 2$ довольно близки (см. Рисунки 3 и 4).

Заключение

Дендронизация обоих блоков, А и В, может сместить границу между диапазонами стабильности сферических мицелл и несферических агрегатов (цилиндрических мицелл, полимеросом) по сравнению с таковой для гомологичного линейного блок-сополимера. Однако из-за незначительного упругого вклада в свободную энергию F_{core} блоков ядра в области стабильности сферических агрегатов влияние разветвления блока В на параметры сферической мицеллы с дендронизированной короной будет незначительным. Более подробный анализ морфологий мицелл и их диапазонов стабильности будет выполнен в диссертационной работе на соискание степени кандидата наук.

Список литературы

1. Lazzari M., Liu G., Lecommandoux S. (ed.). Block copolymers in nanoscience. – John Wiley & Sons, 2007.
2. Nishiyama N., Kataoka K. Nanostructured devices based on block copolymer assemblies for drug delivery: designing structures for enhanced drug function //Polymer Therapeutics II. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2006. – С. 67-101.
3. Miyata K., Nishiyama N., Kataoka K. Rational design of smart supramolecular assemblies for gene delivery: chemical challenges in the creation of artificial viruses //Chemical Society Reviews. – 2012. – Т. 41. – №. 7. – С. 2562-2574.
4. Sakai-Kato K. et al. General considerations regarding the in vitro and in vivo properties of block copolymer micelle products and their evaluation //Journal of Controlled Release. – 2015. – Т. 210. – С. 76-83.
5. Matsumura Y., Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs //Cancer research. – 1986. – Т. 46. – №. 12 Part 1. – С. 6387-6392.
6. Wurm F., Frey H. Linear–dendritic block copolymers: The state of the art and exciting perspectives //Progress in polymer science. – 2011. – Т. 36. – №. 1. – С. 1-52.
7. Blasco E., Piñol M., Oriol L. Responsive Linear-Dendritic Block Copolymers //Macromolecular rapid communications. – 2014. – Т. 35. – №. 12. – С. 1090-1115.
8. García-Juan H. et al. Self-assembly of thermo and light responsive amphiphilic linear dendritic block copolymers //European Polymer Journal. – 2016. – Т. 81. – С. 621-633.
9. Mirsharghi S. et al. Preparation and self-assembly of amphiphilic polylysine dendrons //New Journal of Chemistry. – 2016. – Т. 40. – №. 4. – С. 3597-3611.

10. Yu T. et al. An amphiphilic dendrimer for effective delivery of small interfering RNA and gene silencing in vitro and in vivo // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – T. 51. – №. 34. – C. 8478-8484.
11. Liu X. et al. Adaptive Amphiphilic Dendrimer-Based Nanoassemblies as Robust and Versatile siRNA Delivery Systems // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – T. 53. – №. 44. – C. 11822-11827.
12. Liu X. et al. Promoting siRNA delivery via enhanced cellular uptake using an arginine-decorated amphiphilic dendrimer // *Nanoscale*. – 2015. – T. 7. – №. 9. – C. 3867-3875.
13. De Gennes P. G. Macromolecules and liquid crystals: reflections on certain lines of research // *Liquid Crystals*. – Academic Press, 1978. – C. 1-18.
14. Halperin A. Polymeric micelles: a star model // *Macromolecules*. – 1987. – T. 20. – №. 11. – C. 2943-2946.
15. Halperin A., Alexander S. Polymeric micelles: their relaxation kinetics // *Macromolecules*. – 1989. – T. 22. – №. 5. – C. 2403-2412.
16. Zhulina Y. B., Birshtein T. M. Conformations of block-copolymer molecules in selective solvents // *Polymer Science USSR*. – 1985. – T. 27. – №. 3. – C. 570-578.
17. Birshtein T. M., Zhulina E. B. Scaling theory of supermolecular structures in block copolymer-solvent systems: 1. Model of micellar structures // *Polymer*. – 1989. – T. 30. – №. 1. – C. 170-177.
18. Zhulina E. B., Borisov O. V. Theory of block polymer micelles: recent advances and current challenges // *Macromolecules*. – 2012. – T. 45. – №. 11. – C. 4429-4440.
19. Zhulina E. B. et al. Diblock copolymer micelles in a dilute solution // *Macromolecules*. – 2005. – T. 38. – №. 12. – C. 5330-5351.
20. Mai Y., Eisenberg A. Self-assembly of block copolymers // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – T. 41. – №. 18. – C. 5969-5985.
21. Borsali R. et al. From “Sunflower-like” Assemblies toward Giant Wormlike Micelles // *Langmuir*. – 2003. – T. 19. – №. 1. – C. 6-9.

22. Steinschulte A. A. et al. Facile screening of various micellar morphologies by blending miktoarm stars and diblock copolymers //ACS Macro Letters. – 2017. – Т. 6. – №. 7. – С. 711-715.
23. Tanford C. The hydrophobic effect: formation of micelles and biological membranes/ C.Tanford – J. Wiley., 1980.
24. Israelachvili, J.N. Intermolecular and Surface Forces/ J.N. Israelachvili – Academic Press, London, 1985. – 360 P.
25. Hill, T. L. Thermodynamics of small systems/ T. L. Hill – Courier Corporation, Mineola, New York, 1994. – 221 P.
26. Pickett G. T. Classical path analysis of end-grafted dendrimers: dendrimer forest //Macromolecules. – 2001. – Т. 34. – №. 25. – С. 8784-8791.
27. Zook T. C., Pickett G. T. Hollow-core dendrimers revisited //Physical review letters. – 2003. – Т. 90. – №. 1. – С. 015502.
28. Zhulina E. B., Leermakers F. A. M., Borisov O. V. Ideal mixing in multicomponent brushes of branched polymers //Macromolecules. – 2015. – Т. 48. – №. 21. – С. 8025-8035.

**Публикации по теме диссертационного исследования в изданиях,
рецензируемых ВАК, Scopus и Web of Science**

1. Lebedeva I. O., Zhulina E. B., Borisov O. V. Theory of Linear–Dendritic Block Copolymer Micelles //ACS Macro Letters. – 2018. – Т. 7. – №. 1. – С. 42-46.
2. Lebedeva I. O. et al. Dendron and hyperbranched polymer brushes in good and poor solvents //Langmuir. – 2017. – Т. 33. – №. 5. – С. 1315-1325.
3. Lebedeva I. O., Zhulina E. B., Borisov O. V. Self-consistent field theory of polyelectrolyte brushes with finite chain extensibility //The Journal of chemical physics. – 2017. – Т. 146. – №. 21. – С. 214901.

Прочие публикации

1. Dresvyanina, E., Yudenko, A., Lebedeva, I., (...), Yudin, V., Morganti, P. Comparison of electrospinning and wet-spinning methods for the production of chitosan-based composite fibers // *Materiali in Tehnologije* 2018
2. Dobrovolskaya I. P. et al. Electrospinning of composite nanofibers based on chitosan, poly (ethylene oxide), and chitin nanofibrils // *Polymer Science Series A*. – 2016. – Т. 58. – №. 2. – С. 246-254.
3. Popryadukhin P. V. et al. Vascular prostheses based on nanofibers from aliphatic copolyamide // *Cardiovascular engineering and technology*. – 2016. – Т. 7. – №. 1. – С. 78-86.
4. Dobrovolskaya I. P. et al. In vivo study of the nanofiber-based composite wound dressing intended for treatment of deep skin wounds // *Journal Applied Cosmetology*. – 2016. – Т. 1. – С. 1-7.
5. И. П. Добровольская, И.О. Лебедева, В. Е. Юдин, П.В. Попрядухин, Е. М. Иванькова, В. Ю. Елоховский Электроформование композиционных нановолокон на основе хитозана, полиэтиленоксида и нанофибрилл хитина1 // *Высокомолекулярные соединения*. – 2016. – Т. 58. – №. 2. – С. 1-9.
6. Смирнова, Н. В., Петрова, Н. О., Лебедева, И. О., Попрядухин, П. В., Добровольская, И. П., & Юдин, В. Е. (2016). Тканевая реконструкция повреждений кожи и мягких тканей методами регенеративной медицины. *Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки*, (4 (253)).
7. Forum with international participation «Week of science SPBPU – 2015», I.O. Lebedeva, Wound dressings on base of chitin nanofibers from chitosan and chitin nanofibrils, 30 November - 4 December 2015, St-Petersburg, Russia.
8. V All-Russian conference with international participation for young scientists “Macromolecular nanoobjects and polymer nanocomposites”, I. O. Lebedeva, P. V. Popryadukhin, Dobrovolskaya, V. E. Yudin, E. M. Ivan’kova,

Electrospinning of Composite Nanofibers from Chitosan and Chitin Nanofibrils,
4–9 October 2015, St-Petersburg, Russia.

Аспирант_____ **Лебедева И.О.**