



Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова

Чертович Александр Викторович

**Влияние последовательности звеньев на морфологию
самоорганизующихся полимерных структур**

02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации
на соискание степени доктора физико-математических наук

Москва 2019

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

**Официальные
оппоненты** **Рабинович Александр Львович**, доктор физико-математических наук, Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук, главный научный сотрудник.

Бриллиантов Николай Васильевич, доктор физико-математических наук, Сколковский институт науки и технологий, профессор.

Чвалун Сергей Николаевич, доктор химических наук, Национальный исследовательский центр Курчатовский институт, главный научный сотрудник.

Защита диссертации состоится «23» мая 2019 г. в 15:30 часов на заседании диссертационного совета МГУ.01.01 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: Ленинские горы д.1. стр.2, Физический факультет МГУ, Южная физическая аудитория. E-mail: laptin@polly.phys.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» <http://istina.msu.ru/dissertations/184627853/>

Автореферат разослан «22» марта 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.01.01,
кандидат физико-математических наук

Т. В. Лаптинская

А.В.Чертович

Влияние последовательности звеньев на морфологию самоорганизующихся полимерных структур

Оглавление

Общее описание работы	4
Глава 1. Расплавы статистических сополимеров	14
Глава 2. Полимерные системы с протекающими реакциями	22
Глава 3. Первичные последовательности одиночных макромолекул	30
Глава 4. Макромолекулы с насыщающимися взаимодействиями	36
Список цитируемой литературы.....	47

Общее описание работы

Актуальность темы и 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 сенсорах, 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 совершенству организацией в них химических превращений и потоков веществ, но и тем, что необходимая организация достигнута на клеточном и макромолекулярном уровнях, а строительными блоками являются фрагменты молекул и даже отдельные атомы. Микроминиатюризация, 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-Cas9¹, появились реальные возможности вносить изменения в биологические конструкции путем тонких воздействий на последовательность генома и, таким образом, направленно изменять 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 системами 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 рассматривать 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 Пушинском 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 со стиролом 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 определёнными 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 стандартными методами «живой» радикальной или ионной полимеризации.

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 по 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 результаты в опубликованных по теме диссертации работах и все изложение в главах диссертации, хотя параллельно в работе указываются некоторые локальные постановки задачи и потенциальные приложения полученных результатов.

Научная новизна и практическая значимость

Все представленные в работе результаты являются новыми. Диссертация основана на 20 оригинальных статьях, опубликованных в период с 1999 по 2017 годы в рецензируемых научных журналах. Результаты работы нашли свое подтверждение в последующих теоретических и экспериментальных работах, а также были востребованы при проведении смежных исследований. По данным Web Of Science на ноябрь 2018 года приведенные работы процитированы более 200 раз в публикациях других авторов. Ближайшей перспективой этих работ, по всей видимости, станет применение разработанных для расплава методик изучения фазового расслоения и сополимеризации для случая эмульсий и дисперсий. Такие системы очень важны с практической стороны, поскольку именно эмульсионная полимеризация по сути объединяет подход белково-подобных глобул и сополимеризацию в гетерогенных средах. В качестве более отдаленной перспективы этих работ следует упомянуть разработки методик так-называемой «матричной» сополимеризации у подложек или в расплаве, когда окружающая среда и способ проведения полимеризации однозначно задают первичную последовательность растущей полимерной цепи.

Личный вклад соискателя

Все представляемые результаты получены диссертантом лично, в подавляющем большинстве опубликованных по теме диссертации работ А. В. Чертович является первым (основным исполнителем) или последним (научным руководителем) соавтором. Все статьи написаны в соавторстве с коллегами, преимущественно с кафедры физики полимеров и кристаллов физического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова (см. список соавторов в публикациях). Некоторые из представленных результатов ранее вошли в кандидатскую диссертационную работу А. В. Чертовича «Компьютерное моделирование биомиметических макромолекул» под руководством В. А. Иванова и А. Р. Хохлова (защищена в 2003 г. на диссертационном совете Д.501.002.01). Также следует отметить вклад к.ф.м.н. А. А. Гаврилова, О.М.Шамардиной (Ермак) и Д. В. Гусевой (все защитили кандидатские диссертации под руководством А. В. Чертовича), к.ф.м.н. Е. Н. Говорун и П. И. Коса.

Общие выводы, сформулированные в диссертации:

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 состоянию, либо к макрофазному расслоению. Только наличие некоторого внешнего гетерогенного фактора, например – паттернированной подложки, может способствовать формированию устойчивых структур в окрестности этой неоднородности. При этом, 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 мультимикроблоксополимера 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 мультимикроблок-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 блоксополимера 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.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из 362 страниц, включает 145 рисунков и 6 таблиц. Структура работы заключается в 4 смысловых главах по типу рассматриваемых систем, предваряемых общим Введением и подводящим итоги Заключением. В первой главе рассмотрены процессы самоорганизации различных типов статистических сополимеров, в том числе диблок-сополимеров с большой степенью полидисперсности, а также мультиблок-сополимеров. Во второй главе рассмотрены расплавы сополимеров с протекающими макромолекулярными реакциями: сополимеризация, обратимая сополиконденсация, полимер-аналогичная реакция и межцепной обмен. В третьей главе рассмотрены особенности морфологий некоторых специально сконструированных одиночных гетерополимеров и предложена методика итерационного отбора наиболее подходящих последовательностей. В четвертой главе исследуется конформационное поведение одиночных сополимеров с насыщающимися взаимодействиями и проведено сопоставление таких полимеров с биологическими системами.

Выносимые на защиту положения:

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.

Апробация работы.

Все результаты данной работы были доложены на международных научных конференциях, в том числе в последние годы:

In silica copolymerization of linear and network polymer systems. Авторы: Gavrilov A., Rudyak V., Kos P., Shupanov R., Frolov M., Kozhunova E., Chertovich A. World Polymer Congress "MACRO 2018", Кернс, Австралия, 1-5 июля 2018

Polymer with saturated interactions and chromatin structure. Авторы: Чертович А.В., Кос П.И. 46nd IUPAC World Chemistry Congress 2017, г. Сан-Пауло, Бразилия, 9-14 июля 2017

Microphase separation in random multiblock copolymers. Авторы: Chertovich A.V., Govorun E.N. 16th EPF European Polymer Congress, Лион, Франция, 2 июля - 7 сентября 2017

Heterogeneous copolymerization: insight from computer simulations. Авторы: Чертович А.В., Гаврилов А.А., Кос П.И., Кожунова Е.Ю., Заремский М.Ю. 9-th International Symposium "Molecular Mobility and Order in Polymer Systems", Peterhof Palac, Россия, 19-23 июня 2017

Микрофазное расслоение мультиблок-сополимеров. Авторы: Говорун Е.Н., Чертович А.В. VII Всероссийская Каргинская конференция "Полимеры-2017", Москва, химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 13-17 июня 2017

Трехмерная пространственная организация хроматина в ядре клетки. Авторы: Кос П.И., Петров А.И., Гаврилов А.А., Чертович А.В. VII Всероссийская Каргинская конференция "Полимеры-2017", Москва,

химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 13-17 июня 2017

Influence of selective substrates on copolymerization: experiment and computer simulations. Kozhunova E.Yu, Gavrilov A.A., Zaremski M.Yu, Chertovich A.V. 66th SPSJ Annual Meeting, Makuhari, Япония, 29-31 мая 2017

Studying chromosome partitioning into topologically associating domains via saturating interactions. Авторы: Кос П.И., Тамм М.В., Ульянов С.В., Гаврилов А.А., Разин С.В., Чертович А.В. Multiscale Modelling and Experimental Approaches to Genome Organization, Les Houches, Франция, 2-7 апреля 2017

Microphase separation in nanostructured thin films formed by blends of styrene - acrylic acid diblock copolymers. Авторы: Kozhunova E.Yu, Kiselyova O.I., Gavrilov A.A., Chertovich A.V. ThinFilms 2016, Сингапур, Сингапур, 12-15 июля 2016

Опубликованные по теме диссертации работы:

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 copol-ymers 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 dynam-ics simulations," Journal of Chemical Physics, vol. 139, no. 22, p. 224901, 2013.
4. A. Markina and A. Chertovich, "Stable domain size and confor-mational segregation of short and long blocks during microphase separation in random block copolymers," Chemical Physics Let-ters, vol. 624, pp. 74–77, 2015.
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. Gavrilo, and A. V. Chertovich, “Multi-block copolymers prepared by patterned modification: Analytical theory and computer simulations,” *Journal of Chemical Physics*, vol. 142, no. 20, p. 204903, 2015.

9. A. A. Gavrilo, 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. Gavrilo 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. Gavrilo, 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. Gavrilo and A. V. Chertovich, “Self-assembly in thin films during copolymerization on patterned surfaces,” *Macromolecules*, vol. 46, no. 11, pp. 4684–4690, 2013.

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.

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. Uljanov, 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. Uljanov, 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.

Глава 1. Расплавы статистических сополимеров

В первой главе диссертации рассмотрены процессы самоорганизации различных типов статистических блок-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)⁶ и применялись преимущественно для отбеливания тканей. Они представляли собой ди- и триблок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Различное сродство к воде окипропиленовой (гидрофобной) и оксиэтиленовой (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 поля⁷. 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 блоков⁸.

В последние годы фокус исследований постепенно смещается с классических ди- и триблок-сополимеров в сторону мультиблок-

сополимеров⁹. Кроме того, для практических применений и миниатюризации морфологий желательно иметь сильно сегрегирующие друг от друга блоки, так называемые «high- χ » сополимеры¹⁰. 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 доменами¹¹, что должно обеспечить высокую механическую прочность и эластичность микрофазно расслоенного материала из таких мультиблок-сополимеров. Однако, стандартные теоретические подходы оказались лишь ограничено применимы для случая мультиблок-сополимеров. Также отметим, что в экспериментальных реализациях любых блок-сополимеров, в том числе диблок-сополимеров, всегда получают отклонения от монодисперсных систем. 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 моделирование¹². 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 главе диссертации рассмотрены модели равновесных расплавов блок-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 случайного распределения типа Флори и имеют степень полидисперсности около 2.0.

В работах¹³ и ¹⁴ исследованы возможные морфологии регулярных и статистических АВ-мультиблок-сополимеров в режиме сильной сегрегации, см. Рисунок 1.1. Впервые было показано, что даже абсолютно случайная (т. н. «Марковская») последовательность АВ-сополимера

способна микрофазно расслаиваться при некоторой средней длине блока и достаточной степени несовместимости **A** и **B** блоков, а свойства получающегося микроструктурированного расплава заметно отличаются от свойств соответствующего регулярного сополимера. В работе¹⁵ это направление было обобщено построением фазовых диаграмм для регулярных и статистических diblock-сополимеров, а также статистических мультиблок-сополимеров.

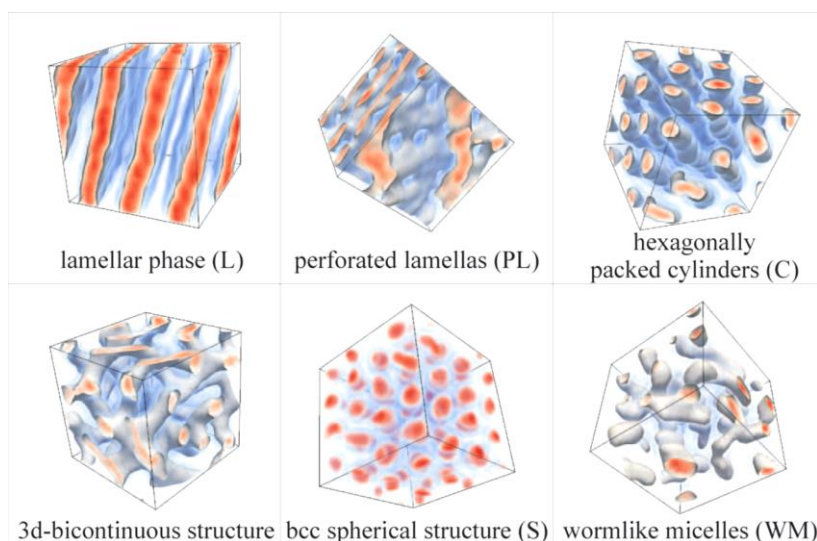


Рисунок 1.1. Наблюдаемые морфологии в расплавах статистических блок-сополимеров.

На Рисунке 1.2а приведено сопоставление перехода порядок-беспорядок (ODT – Order-Disorder Transition) для классического (монодисперсного) diblock-сополимера и статистического мультиблок-сополимера. Хорошо видно, что даже для симметричного состава точка перехода оказывается заметно выше по параметру χN , а для несимметричных составов это различие становится еще больше. Причем, для статистических мультиблок-сополимеров наблюдается только ламеллярная фаза, а все остальные фазы, присущие классическим diblock-сополимерам, оказываются неустойчивы вследствие высокой степени полидисперсности. Рисунок 1.2б выявляет важную особенность поведения статистических diblock-сополимеров по сравнению с регулярными: для статистических сополимеров масштаб микрофазного расслоения практически не зависит от степени несовместимости χN , тогда как для регулярных diblock-сополимеров отчетливо наблюдается предсказанная теоретически зависимость $D/N^{1/2} \sim \chi N^{\nu}$, где $\nu = 1/6$ для случая сильной сегрегации⁸.

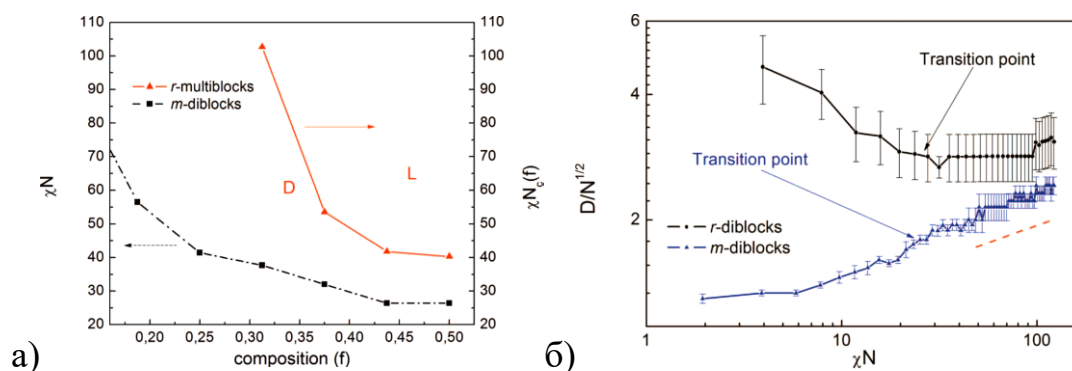


Рисунок 1.2. перехода порядок-беспорядок для классического (монодисперсного) диблоксополимера и статистического мультиблок-сополимера (а); изменение размера неоднородности от χ для регулярного и статистического диблок-сополимеров (б).

На Рисунке 1.3 результаты этих исследований суммированы в виде фазовых диаграмм для регулярных и статистических диблок-сополимеров. В отличие от других исследователей (см., например, ¹⁶), нами были получены не только ODT переходы, но также и переходы между упорядоченными фазами внутри уже расслоенной области типа цилиндры – перфорированные ламели – гироид. Это стало возможным при использовании метода диссипативной динамики частиц. Особенностью статистических диблок-сополимеров является широкая область существования неклассических фаз перфорированных ламелей (PL) и червеобразных мицелл (WM), при том, что общая закономерность ODT перехода остается практически неизменной. Кроме того, в статистических диблок-сополимерах практически отсутствует область гироидов. По всей видимости, это объясняется повышенными флуктуациями плотности в расслоенном состоянии для полидисперсных систем, что не позволяет устойчиво формировать фазы со сложной симметрией (такие как гироид), и приводит к дефектам в классических фазах (ламели и цилиндры).

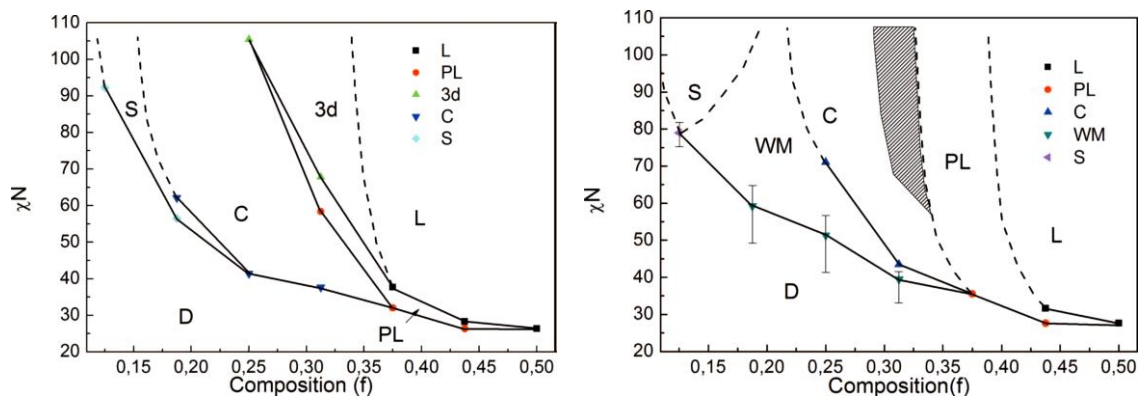


Рис. 1.3. Фазовые диаграммы для регулярных (слева) и статистических (справа) диблок-сополимеров.

В работе ¹⁷ изучено расслоение статистических диблок-сополимеров с разным распределением длин блоков: распределением Пуассона и распределением Флори, в пределе сильной сегрегации. Показано, что сополимеры с первичными последовательностями, соответствующим распределению Пуассона, очень близки к регулярным сополимерам, в то время как сополимеры с распределением Флори в режиме сильной сегрегации способны отчасти отслаивать короткие блоки от длинных. Это происходит за счет того, что много коротких блоков у поверхности раздела фаз вытягиваются и фактически переходят в режим сверхсильной сегрегации, вытесняя более длинные блоки вглубь ламеллы (или цилиндра), где они формируют грибо-подобные конформации, см. Рисунок 1.4. Это наблюдение по сути означает сосуществование разных режимов сегрегации в одной системе и отчасти объясняет слабую зависимость размера домена от χ для сильно полидисперсных систем.

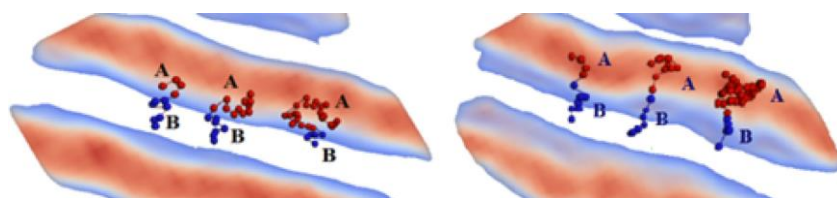


Рисунок 1.4. Расположение блоков при сильной сегрегации для сополимеров соответствующим распределению Пуассона (слева) и распределению Флори (справа).

Отдельный вопрос, лежащий на стыке микрофазного расслоения случайных сополимеров и diblock-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** ¹⁸. Известно, что такие сополимеры в принципе могут формировать структуры с дальним порядком; при этом необходимые несовместимости ненамного больше требуемых для монодисперсных diblock-сополимеров ¹⁹.

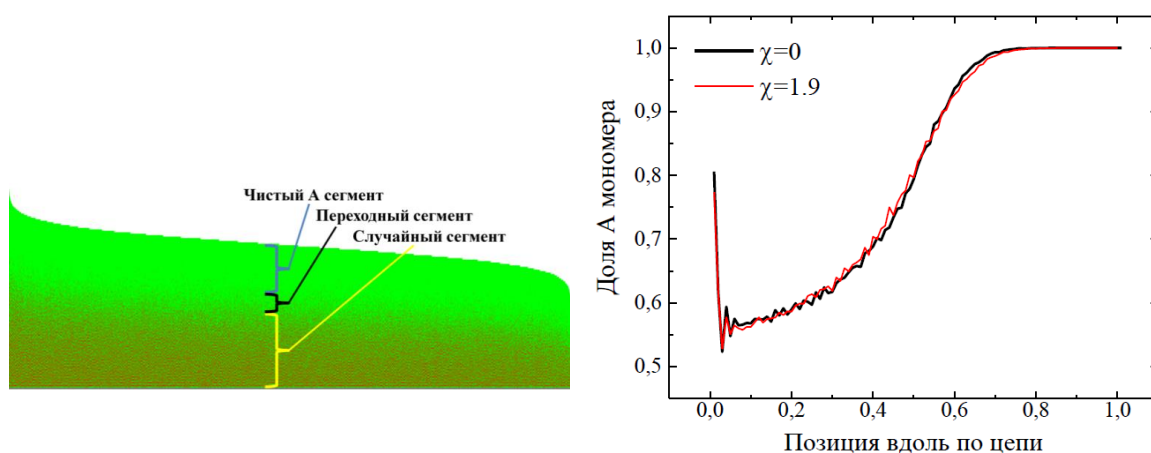


Рис.1.5. Визуальное представление ансамбля цепей для PS-grad-PAA.

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 ²⁰. 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 рисунке 1.5 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 **A** 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).

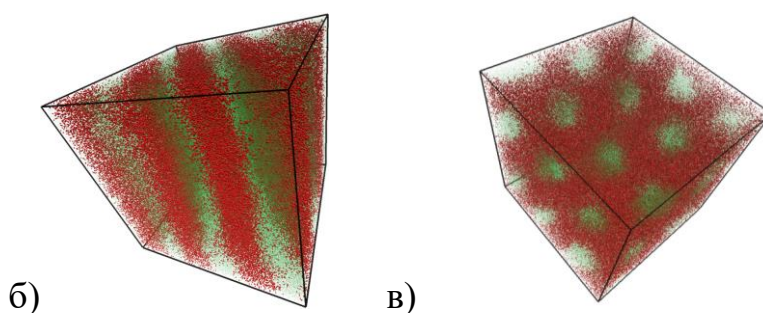
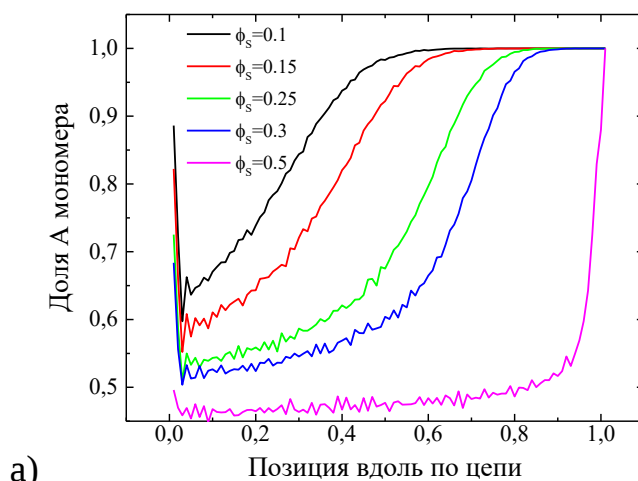


Рис.1.6 Зависимости доли **A** мономера от положения вдоль по цепи при различных ϕ_S и $\chi = 1.9$ (а). Ламеллярная структура, полученная для системы с $\phi_S = 0.2$ (б). Гексагонально упакованные цилиндры получены при $\phi_S = 0.3$ (в). Мономеры **S** показаны красным, мономеры **A** – зеленым.

Далее, можно проварьировать долю ϕ_S мономера **S** в смеси. На рис. 1.6а 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. Рисунок 1.6б), даже при том условии, что у них вообще нет чистого блока **B**. Понятно, что эффективный параметр

χ_{eff} между первым «случайным» блоком и блоком чистого **A** существенно меньше 1.9: по нашим расчетам расслоение наступает при $\chi_{\text{eff}} N > 100$, т.е. можно оценить χ_{eff} около 0.1. Данная оценка сильно зависит от состава «случайного» блока, и, как следствие, от ϕ и параметров 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 **A** блока, но и изменению состава «случайного» блока. Микрофазное расслоение не приходится ожидать для системы с $\phi_S = 0.5$ из-за практически нулевой длины чистого **A** 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 чистыми блоками, если «случайный» первый блок рассматривать как отдельный.

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

1. В ходе прямого сопоставления фазовой диаграммы регулярного и случайного диблок-сополимера показано, что общая закономерность ODT перехода остается практически неизменной, 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 полидисперсных системах, в том числе мультиблок-сополимерах, наблюдается очень слабая или вовсе отсутствующая зависимость размера 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 с одним случайным и одним «чистым» блоком, 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 ²¹, 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 короткие блоки статистического сополимера могут выступать в качестве эффективных поверхностно-активных веществ и дополнительно стабилизировать межфазную поверхность.

Глава 2. Полимерные системы с протекающими реакциями

Во второй главе диссертации рассмотрены расплавы сополимеров с протекающими макромолекулярными реакциями, такими как сополимеризация, обратимая поликонденсация и межцепной обмен.

Открытие в 1954 году контролируемой («живой») анионной полимеризации²² открыло удобный и масштабируемый способ синтеза различных полимеров. 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-сополимеров²³.

Однако, до сих пор теоретические модели сополимеризации оперируют преимущественно феноменологически подобранными параметрами и усредненными характеристиками, без учета возникающих в системе неоднородностей²⁴. Попытка связать возникающие в системе неоднородности со структурой растущей последовательности была предпринята С. И. Кучановым в²⁵, однако не получила продолжения из-за большой вычислительной сложности предложенного подхода. В тоже время известно, что структура растущей полимерной цепи зачастую сильно зависит от локального окружения активного центра. Это было продемонстрировано еще 30 лет назад в виде так-называемого «бутстреп» (англ. bootstrap) эффекта²⁶, который заключается в дополнительном обогащении растущей полимерной цепи мономерами одного сорта, хуже растворимыми в реакционной среде.

В данной главе рассмотрены особенности протекания различных макромолекулярных реакций (см. Рисунок 2.1), вызванных частичной несовместимостью мономерных звеньев или заданными извне гетерогенностями. В ключевой работе²⁷ 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 концевое звена Майо-Льюиса²⁴ неприменима, особенно когда обе константы сополимеризации близки или меньше 1.0 (т.е. растущий сополимер преимущественно случайный и чередующийся). В частности, мы показали, что «наблюдаемые» по ходу реакции константы сополимеризации существенно отличаются от изначально заложенных в модель. Еще более заметные отличия можно увидеть при сопоставлении полученного триадного состава последовательностей с рассчитанными с помощью модели Майо-Льюиса значениями. Кроме того, мы показали, что даже средний состав растущего сополимера может существенно меняться в

случае, если константы сополимеризации заметно отличаются одна от другой.

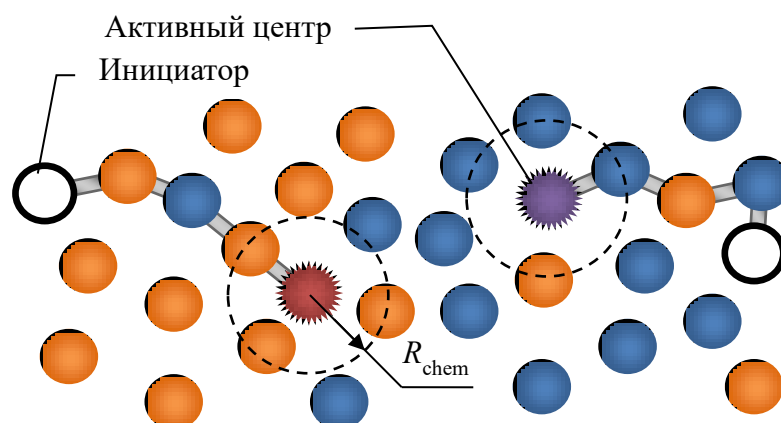


Рисунок 2.1. Общая схема моделирования реакции сополимеризации.

В работах ²⁸ и ²⁹ рассмотрены практически важные реакции обратимого и необратимого межцепного обмена и возникающие при этом блочно-массовые распределения в пространстве. Оказалось, 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. Рисунок 2.2). Впоследствии этот факт был использован при построении модели расплава сополимеров с возможностью для коротких блоков проникать в чужую фазу и эффективно увеличивать при этом длину более длинного блока (см. Главу 1 и работу ³⁰).

Также, в качестве одного из вариантов макромолекулярных реакций, нами была рассмотрена полимераналогичная реакция $A \rightarrow B$ в исходно гетерогенной, макрофазно расслоенной системе ³¹. 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 ³². Яркими примерами полимераналогичных превращений являются реакции на основе поливинилового спирта и целлюлозы. В такой системе в итоге образуется

только гомополимер **В**, 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.

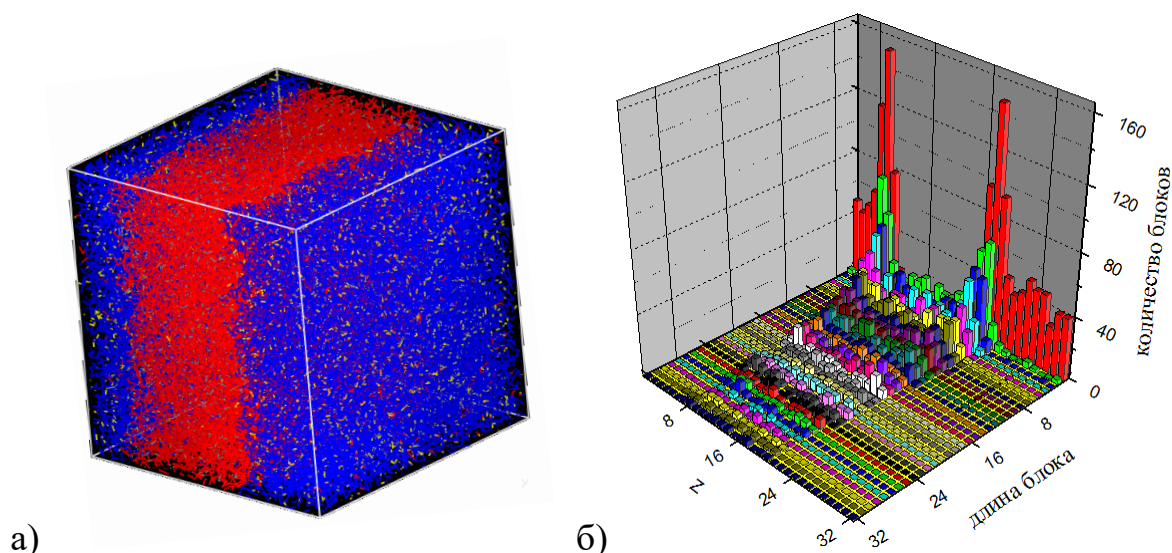


Рис. 2.2. Пример макрофазно расслоенной системы после проведения реакции межцепного обмена (а) и соответствующее пространственное распределение блоков в системе (б).

Однако, можно гипотетически предположить вариант проведения полимер-аналогичной реакции, когда модификация происходит строго в соответствии с неким заданным извне пространственным шаблоном (например – с помощью засветки и использования фотокатализаторов). В работе ³³ мы впервые рассмотрели модель, описывающую статистику первичной последовательности в таком гипотетическом эксперименте (см. Рисунок 2.3а). Полученное в этой работе аналитическое решение хорошо согласуется с данными прямого численного счета (Рисунок 2.3б).

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, возникающим при сополимеризации с одновременным расслоением системы, см. Рисунок 2.4. 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 трехмерном пространстве³⁴. Таким образом, можно утверждать, что данная степенная зависимость является универсальной для всех сополимерных последовательностей, полученных в ходе макромолекулярных реакций в гетерогенной среде.

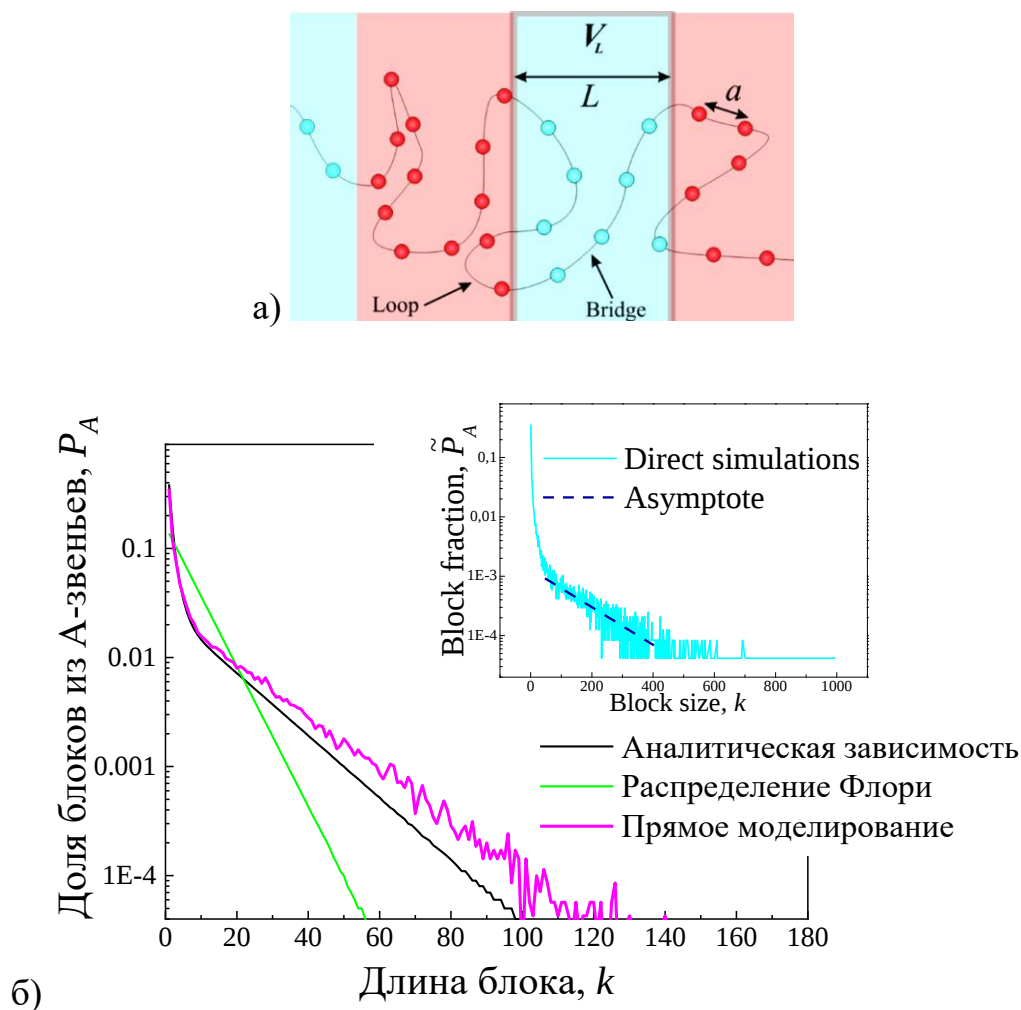


Рисунок 2.3. Схема модификации по пространственному шаблону в виде ламелл (а), расчетные и смоделированные распределения длин блоков в такой системе (б).

В работе³⁵ были сопоставлены обратимые реакции межцепного обмена и сопополиконденсации и показано, что в целом эти реакции дают одинаковую статистику первичных последовательностей (аналогичную приведенной на Рисунке 2.4), без какой-либо возможности сформировать устойчивое микрофазное расслоение с характерными неоднородностями одного размера.

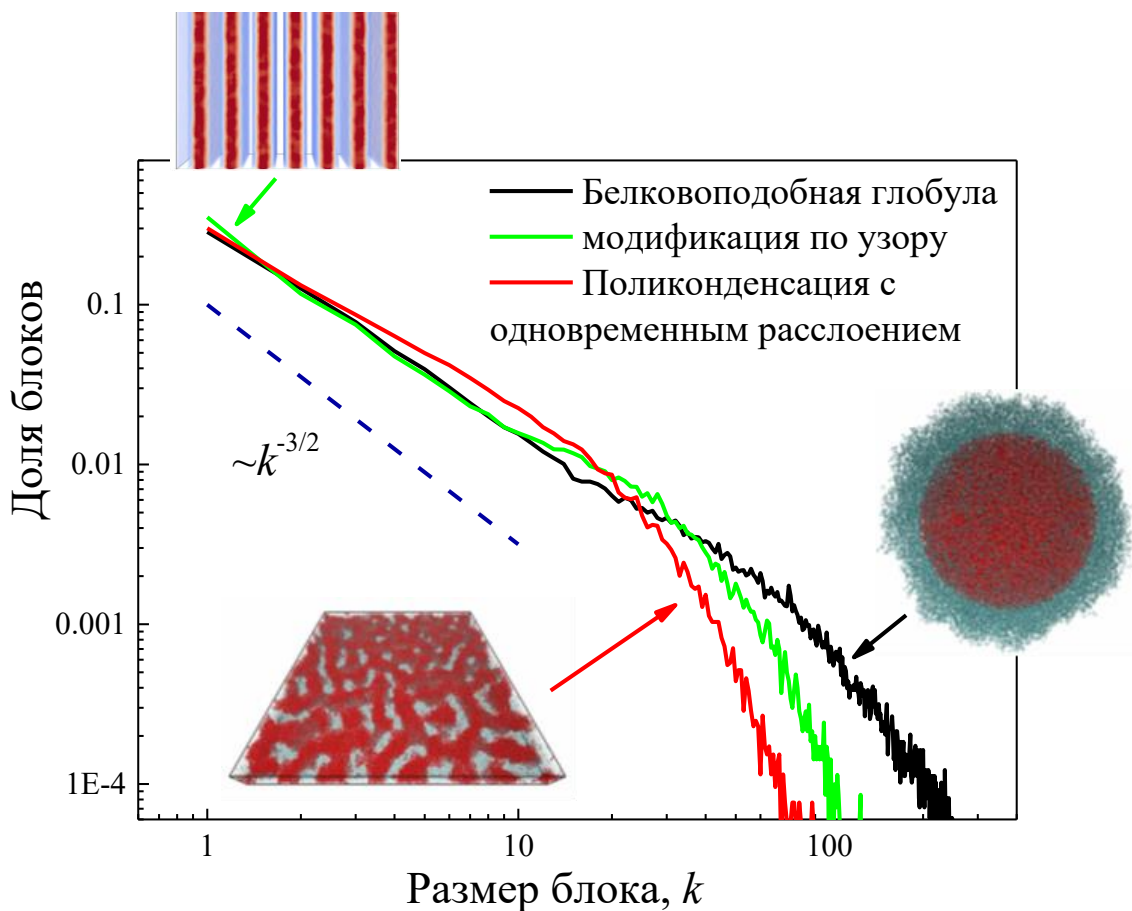


Рис. 2.4. Асимптотическая близость блочно-массового распределения для различных «особенных» статистических блок-сополимеров.

Наконец, в работах ³⁶ и ³⁷ исследовано влияние адсорбирующей подложки на структуру первичной последовательности, полученной методами поликонденсации и полимеризации. Было показано, что наличие даже гомогенной адсорбирующей подложки приводит к существенному изменению растущей последовательности (см. Рисунок 2.5) 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.

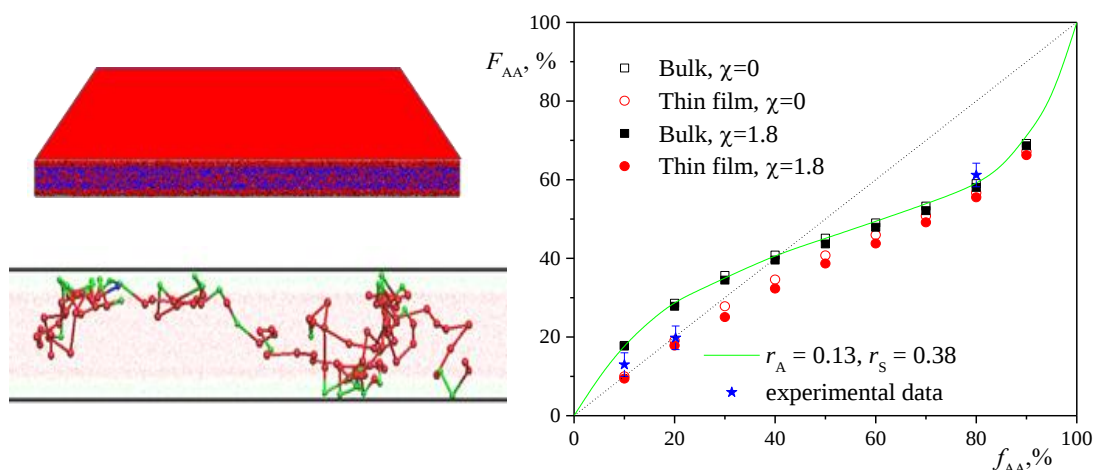


Рисунок 2.5. Иллюстрация модели сополимеризации в узких порах при наличии адсорбирующей подложки (слева) и сопоставление экспериментальных и полученных в ходе моделирования данных (справа).

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. Например, в работе ³⁶ при изучении сополиконденсации на подложках с узором (использовался узор в виде ровных параллельных полос) были выявлены необходимые и достаточные условия для воспроизведения структуры узора в толще растущего полимерного слоя (см. Рисунок 2.6). Было показано, что толщина слоя не должна превышать период узора, а необходимое значение параметра несовместимости χ не должно быть высоким чтобы предотвратить «замерзание» системы в локальном минимуме. При более толстых слоях полимера, а тем более при переходе к объемному синтезу в толще материала, всякая структура в системе пропадала и образец становился гетерогенным на всех масштабах, аналогично работе ³⁵.

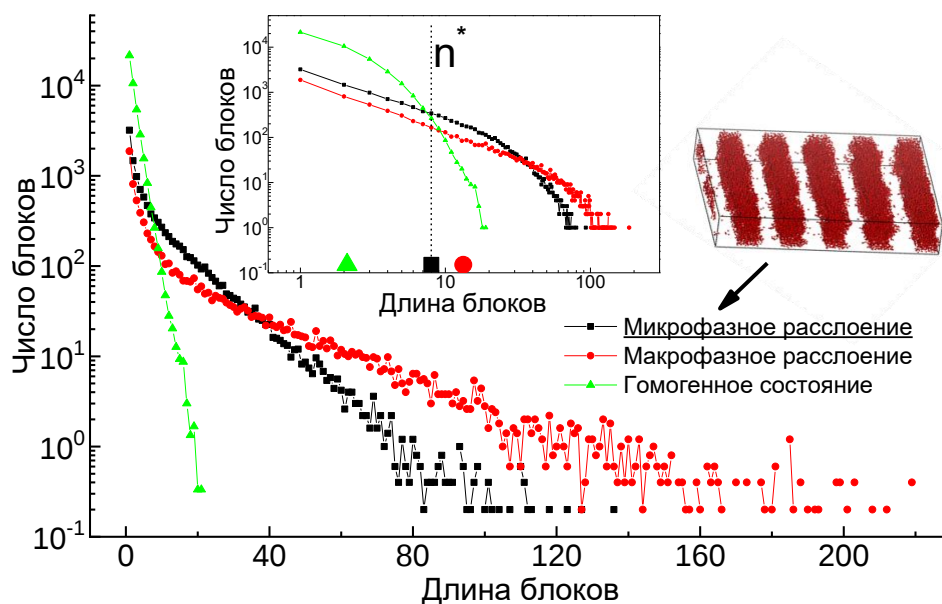


Рисунок 2.6. Распределение по длинам блоков, возникающее в ходе сополимеризации на подложке с регулярным узором.

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

1. Все получающиеся в ходе макромолекулярных реакций в гетерогенной среде последовательности имеют на начальном участке блочно-массового распределения поведение, описываемое зависимостью $k^{-3/2}$ и соответствующее вероятности первого возврата случайной трехмерной траектории на плоскую поверхность.
2. Разработана и опробована корректная модель сополимеризации для частично несовместимых сомономеров, когда классическая модель концевое звено 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 по цепи.
4. Не удалось обнаружить режима 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 представляется в дальнейшем перспективным исследовать случаи протекания реакции сополимеризации в селективных растворителях, так-называемую «Самоорганизацию, вызванную полимеризацией» (PISA, англ. Polymerization Induced Self Assembly) ³⁸. 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 процесса 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

В данной главе диссертации рассмотрены особенности конструирования последовательностей и влияние статистического разупорядочения на конформационные свойства одиночных макромолекул. Основной акцент сделан на так-называемые белковоподобные макромолекулы, основанные 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. Фундаментальный вопрос о сворачивании белков в уникальную трехмерную структуру с точки зрения статистической физики и термодинамики был сформулирован К. Левинталем в 1968 году ³⁹ и не является до конца решенным до сих пор ⁴⁰.

Основной мотивацией этой части работы стали пионерские работы А. Р. Хохлова и П. Г. Халатура по идее конформационно-зависимого синтеза белковоподобных глобул ⁴¹. Также в этой связи стоит отметить работы Е. И. Шахновича ⁴² и В. Панде ⁴³. Большое влияние на эту часть, и вообще на всю диссертацию, оказали работы А.Ю. Гросберга по неупорядоченным полимерам ⁴⁴, 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.

В работах автора ⁴⁵ и ⁴⁶ метод конформационно-зависимого синтеза впервые был реализован для АВС-сополимеров, имеющих в своем составе три типа звеньев, см. 3.1а. 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. Было показано, что сконструированные в ходе конформационно-зависимого синтеза АВС-последовательности обладают заметно более высокой вероятностью собрать все звенья активного центра в единый кластер, по сравнению с аналогичной, но статистически случайной последовательностью, см. 3.1б. Причем этот эффект наблюдается даже в том случае, когда нет никаких специфических взаимодействий между звеньями активного центра и они эквивалентны обычным гидрофобным звеньям. Это означает, что простое разделение на два типа мономерных звеньев (гидрофобный и гидрофильный) и последующее формирование структуры ядро-оболочка во многом предопределяет пространственное расположение гидрофобных сегментов в ядре и его структуру уже нельзя считать расплавленной и совершенно случайной.

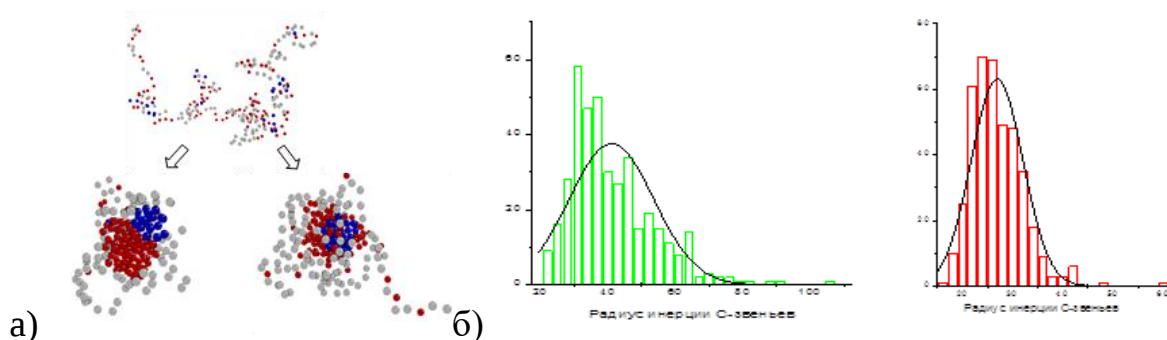


Рис. 3.1. Сборка активного центра в процессе коллапса АВС-сополимеров (а) и распределения радиуса инерции звеньев активного центра для сконструированной (справа) и случайной (слева) последовательностей (б).

В работе⁴⁷ нами был впервые разработан и опробован более реалистичный «итерационный» алгоритм конформационно-зависимого синтеза. В реальных условиях лабораторного синтеза необходимо учитывать фактор времени, так как 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, см. Рис. 3.2. 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. 3.2), т.е. такая методика синтеза не только потенциально более близка к возможной реализации конформационно-зависимого синтеза в лабораторных условиях, но и позволяет получить более «хорошие» первичные последовательности.

В работе⁴⁸ мы вводим и исследуем так-называемые «эволюционные» механизмы для отбора или синтеза первичных последовательностей, в определенном смысле имитирующие возможный ход предбиологической эволюции на Земле. За начальную конфигурацию принималась макромолекула с некоторой фиксированной первичной последовательностью, уравновешенная при внешней температуре T_{conf} .

Далее применялась следующая итерационная процедура в пространстве последовательностей (см. Рис 3.3а): через каждые τ шагов в пространстве конформаций случайным образом выбиралась пара мономерных звеньев и делался пробный шаг обмена местами выбранных мономерных звеньев (мутация). Шаг этот принимается или отвергается согласно классическому критерию Метрополиса ⁴⁹, но уже с температурой T_{seq} , поскольку этот шаг сделан в пространстве последовательностей и не изменяет конформации.

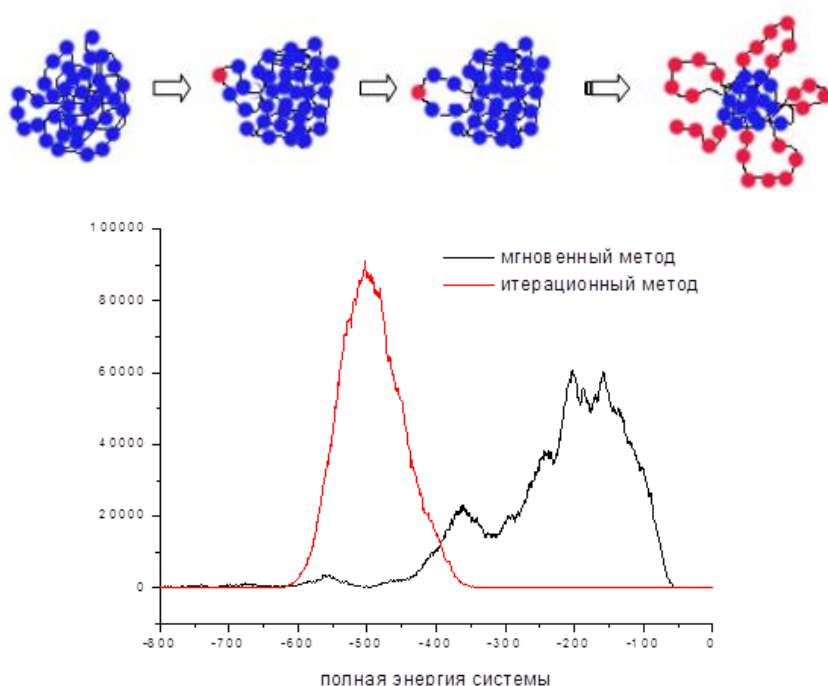


Рис. 3.2. Схема итерационного алгоритма конформационно-зависимого синтеза (вверху) и изменение распределения энергий по сравнению со стандартной процедурой (внизу).

В зависимости от соотношения T_{seq}/T_{conf} вышеописанный эволюционный процесс приводит к различным структурам последовательностей, характеризовать которые удобно с помощью энтропии Шеннона S ⁵⁰, имеющей смысл информационной сложности последовательности из букв **A** и **B**. Пусть $s_1 s_2 \dots s_N$ — символы некой последовательности S длины N . Если $f_n(s_1 s_2 \dots s_n)$ есть средняя частота подпоследовательности с символами $s_1 s_2 \dots s_n$, т.е. «слова» $s_1 s_2 \dots s_n$ длины $n < N$, тогда энтропию Шеннона всей последовательности можно записать в виде:

$$S = -k_B \sum_{\text{all words}} f_n(s_1 s_2 \dots s_n) \ln[f_n(s_1 s_2 \dots s_n)],$$

где k_B – константа Больцмана, а суммирование производится по всем возможным «словам». Для нашего случая двухбуквенной последовательности мы выбрали следующий набор «слов»: А, АА, ААА, ..., В, ВВ, ВВВ, ..., другими словами «слово» определяется его длиной n и типом (А или В). Тогда энтропия Шеннона в расчете на одно звено может быть записана в виде:

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

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

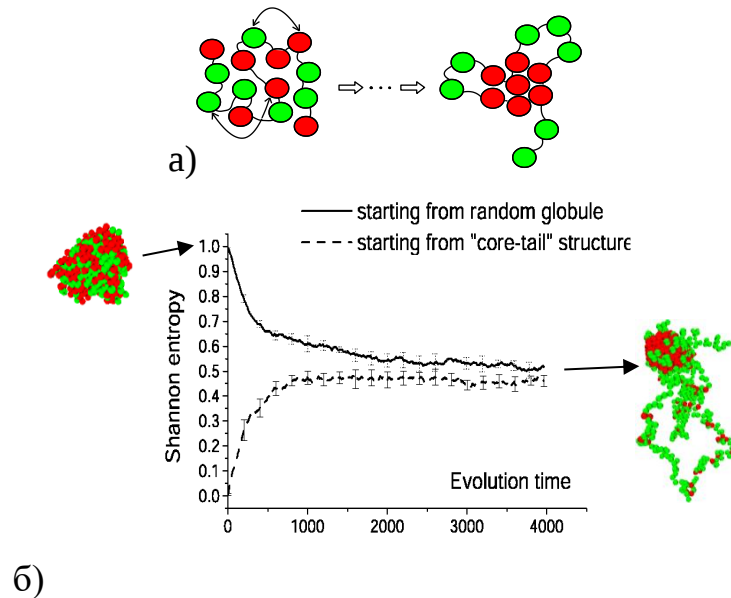


Рис. 3.3. Схема эволюционного алгоритма конформационно-зависимого синтеза (а) и изменение энтропии Шеннона от времени эволюции при старте из случайной или диблок-сополимерной последовательности (б).

Таким образом, в нашей системе одновременно присутствует как конформационная энтропия расположения полимерной цепочки в трехмерном пространстве, так и энтропия первичной последовательности одномерного расположения А и В 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 $S = 0.5$ (Рис. 3.3б). При доминировании

конформационной энтропии ($T_{seq} > T_{conf}$) получают развернутые конформации полимерного клубка со случайно-блочной последовательностью. При преобладании энтропии последовательности ($T_{seq} < T_{conf}$) получают 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 стеклах⁵¹, где используется репличный формализм с конечным числом реплик. Также отметим недавнюю работу⁵², где исследована статистическая механика системы из смеси частиц разного типа, каждый из которых находится в равновесии со своим термостатом.

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 **A** и **B** (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 конформационных 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

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 (обратимые ковалентные связи, водородные связи, сульфидные мостики) 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 температуры⁵³. 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 ⁵⁴. 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 ⁵⁵. 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 **A** и **B**), так и вариант, когда насыщающиеся связи образуются только между однотипными **A**-звеньями.

В работах ⁵⁶ и ⁵⁷ 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 называемых «Малых РНК», обострили внимание научного мира к этим объектам. Получается, что сополимер, состоящий всего 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”⁵⁸. В нашей работе молекула РНК моделировалась в виде АВ-сополимера с возможностью образовывать насыщающиеся связи между **A** и **B** сомономерами, см. Рисунок 4.1а, а также кооперативностью (т.е. дополнительной энергетической выгодой) при создании нескольких последовательных связей вдоль по цепи.

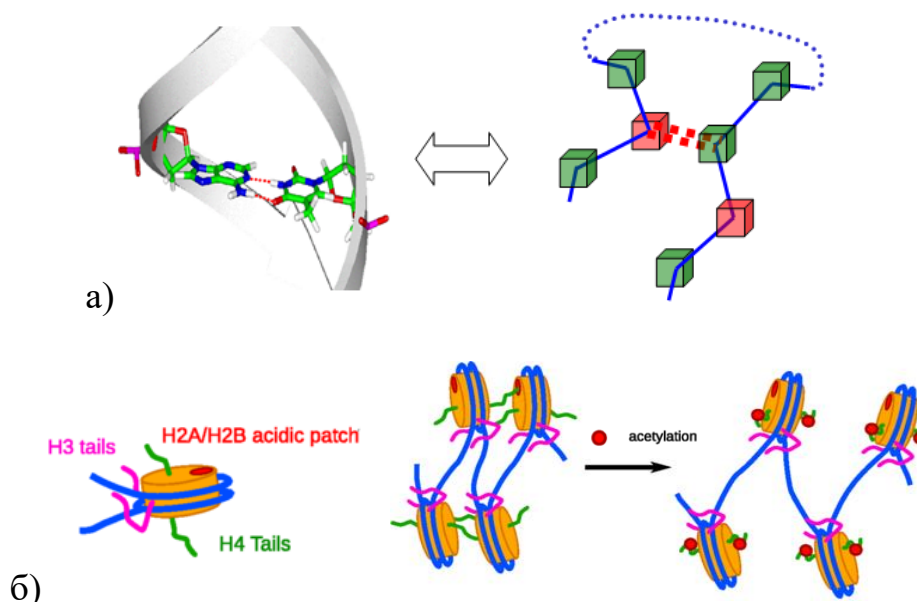


Рисунок 4.1. Аналогия между образованием комплементарной пары в РНК и насыщающейся АВ-связью в АВ-сополимере (а), образование насыщающихся связей в ходе слипания неацетилированных нуклеосом в гетерохроматине (б).

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. 4.1б. Этой системе будет соответствовать АВ-сополимер с насыщающимися взаимодействиями только между **A**-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 карт⁵⁹. 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» гетерохроматина⁶⁰.

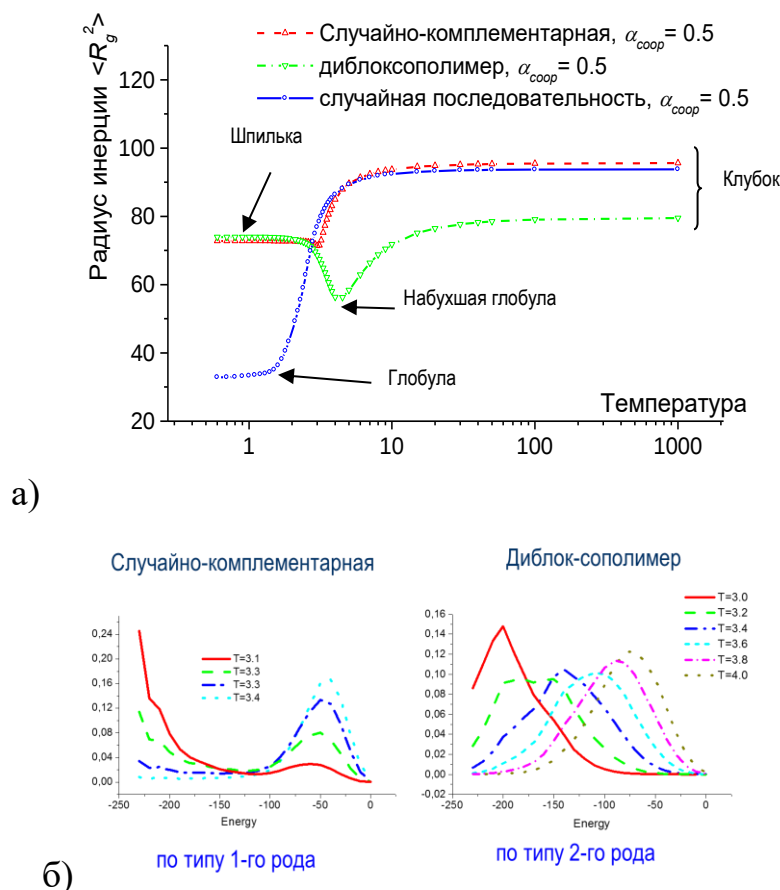


Рис. 4.2. Зависимости радиуса инерции и полной энергии для АВ-сополтимеров с насыщающимися А-В связями (а) и сопоставление гистограмм энергии для случайно-комплементарной и диблок-сополимерной последовательностей (б).

В работах^{56,57} 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» (см. Рис. 4.2а и 4.3). Причем именно для случайно-

комплементарной последовательности переход клубок-шпилька происходит лавинообразным образом по типу перехода первого рода, в отличие от последовательности диблок-сополимера, где происходит более плавный переход вначале в набухшую глобулу и потом в шпильку по типу перехода второго рода (см. Рис.4.2б). Таким образом, в этой системе первичная последовательность определяет не только конечную морфологию полимерной цепи, но и род перехода в эту морфологию из клубкового состояния. В общем виде фазовая диаграмма для системы АВ-сополимера с насыщающимися связями представлена на рисунке 4.3, где переход клубок-шпилька наблюдается только для специально приготовленных последовательностей, а последовательность трансформаций зависит от детальной структуры последовательности.

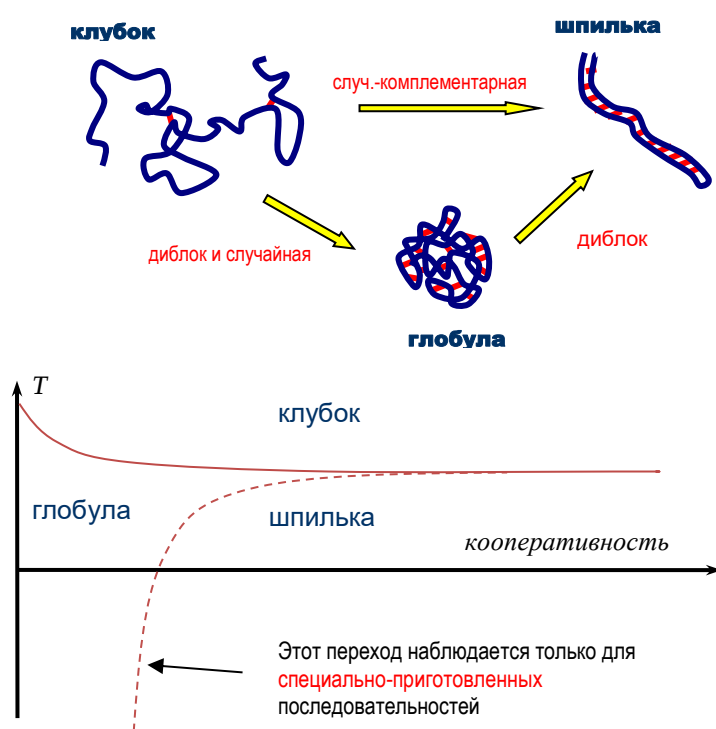


Рис. 4.3. Фазовая диаграмма АВ-сополимера с насыщающимися связями между А- и В-звеньями.

Далее мы исследовали полные энергетические спектры для коротких сополимеров с насыщающимися связями в рамках модели случайных энергий (МСЭ). При этом энергия каждого контакта бралась из равномерного распределения, что соответствует модифицированной модели независимых взаимодействий, где полное число мономерных звеньев N равно количеству различных типов мономерных звеньев q .

Соответствующая матрица взаимодействий B_{ij} строилась исходя из равномерного или гауссова распределения. В дальнейшем принимали в расчет только те конформации, в которых каждое мономерное звено обязательно взаимодействует с каким-то одним и только одним другим звеном, поскольку основное состояние может находиться только среди таких конформаций. Конформации, где одно или несколько звеньев ни с кем не взаимодействуют формируют сплошную часть энергетического спектра и не интересуют нас.

Таким образом, структура нашего гетерополимера определяется указанием всех $N/2$ пар взаимодействующих звеньев, а полная энергия данной структуры вычисляется суммированием всех значения энергий в ячейках объединенной матрицы, отвечающих карте взаимодействий. Для небольшого значения N энергетический спектр такой системы можно рассчитать простым перебором. Отметим, что во многом эта задача похожа на классическую задачу о расположении ладей на шахматной доске таким образом, чтобы ни одна ладья не била другую ⁶¹.

Дальнейшее исследование получаемых спектров для большого набора различных реализаций случайных последовательностей показало, что энергии основного состояния отвечают стандартному распределению Гамбла ⁶², а разница между энергией основного состояния и ближайшего к нему – экспоненциальному распределению (см. также Рисунок 4.4). Это полностью соответствует полученным ранее в работах по белкам свойствам МСЭ ⁶³ и доказывает, что гетерополимер с насыщающимися взаимодействиями является частным случаем более общей модели случайных энергий.

Существуют ли корреляции между тем, что энергия основного состояния некоторой последовательности заметно меньше средней энергии типичного основного состояния и тем, что разница в энергиях основного состояния и следующего за ним велика? Для ответа на этот вопрос можно построить гистограмму, изображенную на рисунке 4.4, где по оси X отложено распределение энергий основного состояния, а по оси Y отложены распределение разницы энергий между основным состоянием и следующим за ним. Видно, что действительно существует очень небольшое число последовательностей (их экспоненциально мало), для которых энергия основного состояния достаточно сильно отстоит от ближайших к нему (эта область указана стрелкой на рис. 4.4). Причем

полная энергия этого основного состояния находится не слишком глубоко, даже выше чем типичные значения основного состояния для случайной последовательности. По всей видимости, именно такие последовательности хорошо отражают два основных свойства реальных биополимеров – устойчивость основного состояния (i) и легкую достижимость этого основного состояния (ii).

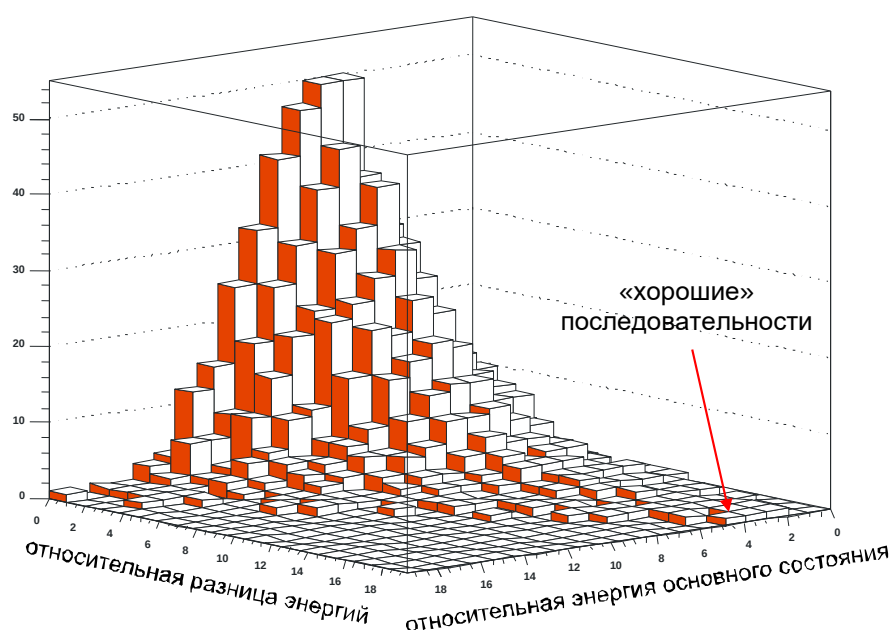


Рисунок 4.4. Гистограмма энергией основного состояния и разницей энергий основного состояния и следующего за ним, $N = 8$, $q = 8$, 10000 случайно выбранных первичных последовательностей.

В последующих работах⁶⁴ и⁶⁵ 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. Рисунок 4.1б. Было показано, что в таком случае именно насыщающиеся связи приводят к реалистичной трехмерной структуре (см. Рисунок 4.5), причем короткие блоки могут выступать в том числе в качестве эффективного стабилизатора большого домена, препятствуя агрегации таких доменов между собой.

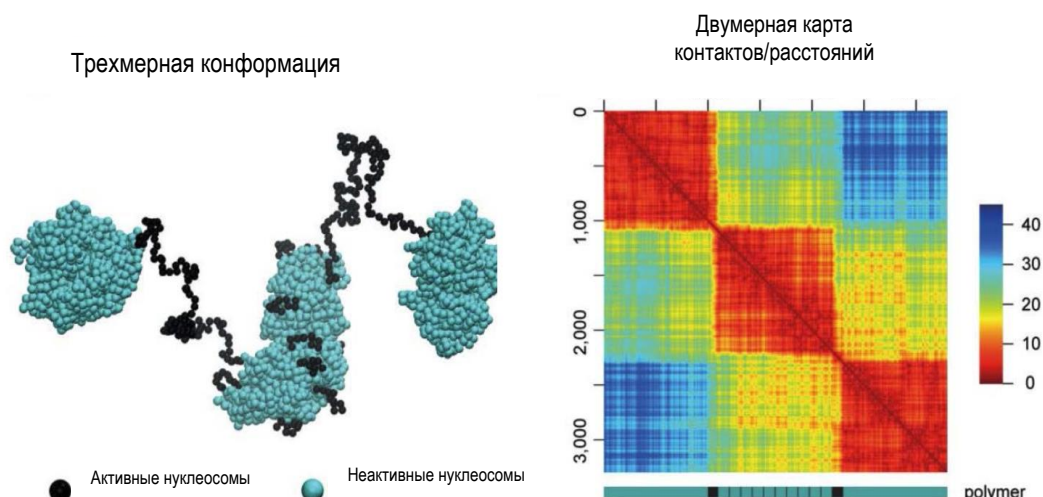


Рис. 4.5. Трёхмерная структура участка хроматина с активными и неактивными блоками (слева) и соответствующая ей контактная карта (справа).

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. Рисунок 4.6). Только усреднение по большому числу независимых реализаций позволяет выявить общие закономерности и выделить на контактной карте связанные с первичной последовательностью топологически-ассоциированные домены.

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. Рисунок 4.7. 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 Associated Domain, LAD*)⁶⁶. Было показано, что прикрепленные к поверхности домены имеют сильно уплощенную геометрию и заметно меньший объем, чем объемные домены.

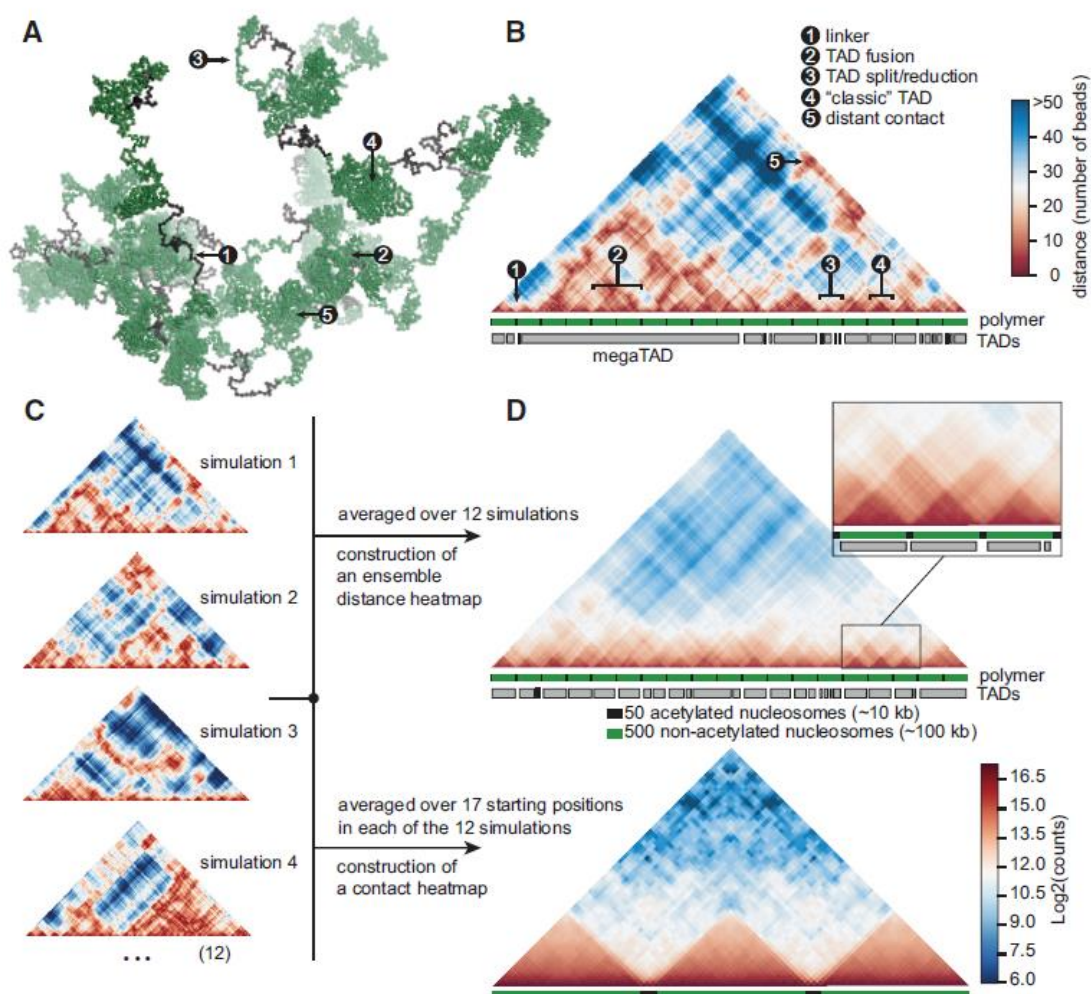


Рис. 4.6. Иллюстрация изменчивости конформаций АВ-блок-сополимера с насыщающимися связями и схема усреднения контактных карт для выявления корреляций между доменной структурой и первичной последовательностью.

При удалении адсорбирующей подложки все домены переходят в объем, что в среднем вызывает дополнительную компактизацию всех 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 «разрыхлить» ядро у клеток с большим геномом и большой долей неактивного хроматина.

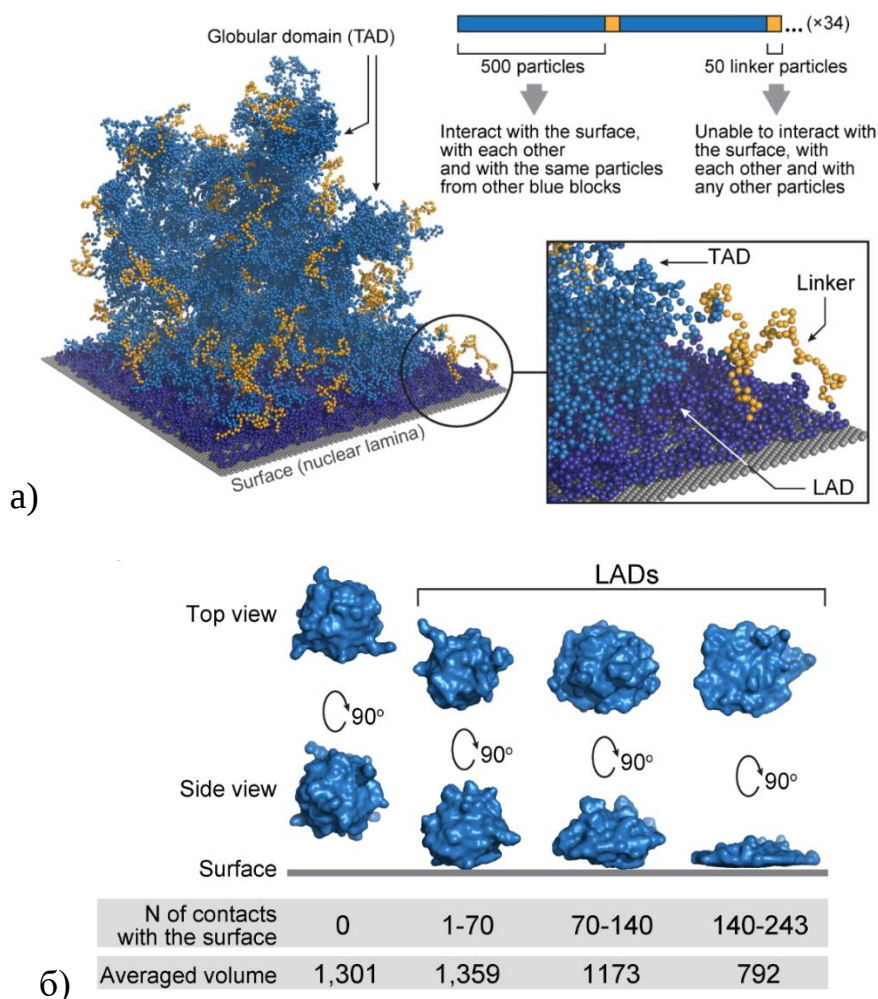


Рисунок 4.7. Модель АВ-сополимера с насыщающимися связями и дополнительным взаимодействием с подложкой (а) и изменение формы и объема домена при его прикреплении к подложке (б).

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

1. Найдено соответствие модели сополимера с насыщающимися взаимодействиями формализму МСЭ, а также достижимость основного состояния МСЭ при моделировании в явном виде в трехмерном пространстве. Этот результат представляется важным и полезным по двум причинам. Во-первых, это позволяет применять разработанные в рамках МСЭ подходы к описанию сворачивания белков⁶⁷ 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 ⁵⁹. 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 всего набора последовательностей какой-то реалистичной длины и небольшого 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 модель, введя двухвалентные насыщающиеся связи между неацетилированными **A**-звеньями и одновалентные связи между разными **A** и **B** звеньями. Это более соответствует биологической системе, поскольку в каждой нуклеосоме два подвергающихся ацетилированию гистона **H4** и связывающихся с кислотной бороздкой на поверхности гистонов **H2A/H2B**, и ацетилирование никак не влияет на наличие у нуклеосомы специфической кислотной бороздки (см. Рисунок 4.1). В таком случае мы можем ожидать проявление специфических поверхностно-активных свойств у связанных **A** и **B** сомономеров и дополнительную стабилизацию топологически-ассоциированных доменов за счет этого.

Список цитируемой литературы

1. Sontheimer, E. J. & Barrangou, R. The Bacterial Origins of the CRISPR Genome-Editing Revolution. *Hum. Gene Ther.* **26**, 413–424 (2015).
2. Shakhnovich, E. I. Proteins with selected sequences fold into unique native conformation. *Phys. Rev. Lett.* **72**, 3907–3910 (1994).
3. Otsu, T. & Kuriyama, A. Polymer Design by Iniferter Technique in Radical Polymerization: Synthesis of AB and ABA Block Copolymers Containing Random and Alternating Copolymer Sequences. *Polym. J.* **17**, 97–104 (1985).
4. Matyjaszewski, K. Macromolecular engineering: From rational design through precise macromolecular synthesis and processing to targeted macroscopic material properties. *Prog. Polym. Sci.* **30**, 858–875 (2005).
5. Lutz, J.-F., Ouchi, M., Liu, D. R. & Sawamoto, M. Sequence-Controlled Polymers. *Science (80-.)*. **341**, 1238149–1238149 (2013).
6. Mankowich, A. M. Micellar Molecular Weights of Selected Surface Active Agents. *J. Phys. Chem.* **58**, 1027–1030 (1954).
7. Helfand, E. Theory of inhomogeneous polymers: Fundamentals of the Gaussian random-walk model. *J. Chem. Phys.* **62**, 999–1005 (1975).
8. Semenov, A. N. Contribution to the theory of microphase layering in block-copolymer melts. *Zh. Eksp. Teor. Fiz* **88**, 1242–1256 (1985).
9. Bates, F. S. *et al.* Multiblock Polymers: Panacea or Pandora's Box? *Science (80-.)*. **336**, (2012).
10. Sinturel, C., Bates, F. S. & Hillmyer, M. A. High χ -Low N Block Polymers: How Far Can We Go? *ACS Macro Lett.* **4**, 1044–1050 (2015).
11. Matsen, M. W. Bridging and looping in multiblock copolymer melts. *J. Chem. Phys.* **102**, 3884 (1995).
12. Fredrickson, G. *The Equilibrium Theory of Inhomogeneous Polymers*. (Oxford University Press, 2005). doi:10.1093/acprof:oso/9780198567295.001.0001
13. Gavrilov, A. A., Kudryavtsev, Y. V., Khalatur, P. G. & Chertovich, A. V. Simulation of phase separation in melts of regular and random multiblock copolymers. *Polym. Sci. Ser. A* **53**, 827–836 (2011).
14. Gavrilov, A. A., Kudryavtsev, Y. V., Khalatur, P. G. & Chertovich, A. V. Microphase separation in regular and random copolymer melts by DPD simulations. *Chem. Phys. Lett.* **503**, 277–282 (2011).
15. Gavrilov, A. A., Kudryavtsev, Y. V. & Chertovich, A. V. Phase diagrams of block copolymer melts by dissipative particle dynamics simulations. *J. Chem. Phys.* **139**, 224901 (2013).
16. Beardsley, T. M. & Matsen, M. W. Monte Carlo Phase Diagram for a Polydisperse Diblock Copolymer Melt. *Macromolecules* **44**, 6209–6219 (2011).
17. Markina, A. & Chertovich, A. Stable domain size and conformational

- segregation of short and long blocks during microphase separation in random block copolymers. *Chem. Phys. Lett.* **624**, 74–77 (2015).
18. Pakula, T. & Matyjaszewski, K. Copolymers with controlled distribution of comonomers along the chain, 1. Structure, thermodynamics and dynamic properties of gradient copolymers. Computer simulation. *Macromol. Theory Simulations* **5**, 987–1006 (1996).
 19. Beginn, U. Gradient copolymers. *Colloid Polym. Sci.* **286**, 1465–1474 (2008).
 20. Harrisson, S., Ercole, F. & Muir, B. W. Living spontaneous gradient copolymers of acrylic acid and styrene: one-pot synthesis of pH-responsive amphiphiles. *Polym. Chem.* **1**, 326–332 (2010).
 21. Li, L., Raghupathi, K., Song, C., Prasad, P. & Thayumanavan, S. Self-assembly of random copolymers. *Chem. Commun.* **50**, 13417–13432 (2014).
 22. Szwarc, M., Levy, M. & Milkovich, R. Polymerization initiated by electron transfer to monomer. A new method of formation of block polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2656–2657 (1956).
 23. Braunecker, W. A. & Matyjaszewski, K. *Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives. Progress in Polymer Science (Oxford)* **32**, 93–146 (2007).
 24. Coote, M. L. & Davis, T. P. Mechanism of the propagation step in free-radical copolymerisation. *Prog. Polym. Sci.* **24**, 1217–1251 (1999).
 25. Kuchanov, S. I. & Russo, S. Quantitative Theory of Free-Radical Copolymerization Allowing for the Phenomenon of Preferential Sorption. *Macromolecules* **30**, 4511–4519 (1997).
 26. Harwood, H. J. Structures and compositions of copolymers. *Makromol. Chemie. Macromol. Symp.* **10–11**, 331–354 (1987).
 27. Gavrilov, A. A. & Chertovich, A. V. Copolymerization of Partly Incompatible Monomers: An Insight from Computer Simulations. *Macromolecules* **50**, 4677–4685 (2017).
 28. Kudryavtsev, Y. V., Chertovich, A. V., Guseva, D. V. & Litmanovich, A. D. Early Stages of Interchange Reactions in Polymer Blends. *Macromol. Symp.* **254**, 188–195 (2007).
 29. Chertovich, A. V., Guseva, D. V., Kudryavtsev, Y. V. & Litmanovich, A. D. Monte Carlo simulation of the interchain exchange reaction in a blend of incompatible polymers. *Polym. Sci. Ser. A* **50**, 451–461 (2008).
 30. Govorun, E. N. & Chertovich, A. V. Microphase separation in random multiblock copolymers. *J. Chem. Phys.* **146**, 034903 (2017).
 31. Chertovich, A. V., Guseva, D. V., Govorun, E. N., Kudryavtsev, Y. V. & Litmanovich, A. D. Monte Carlo simulation of a polymer-analogous reaction in a polymer blend. *Polym. Sci. Ser. A* **51**, 957–964 (2009).
 32. Roth, P. J. & Theato, P. Polymer Analogous Reactions. in *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering* (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-0-12-803581-8.01420-X

33. Govorun, E. N., Gavrilov, A. A. & Chertovich, A. V. Multiblock copolymers prepared by patterned modification: Analytical theory and computer simulations. *J. Chem. Phys.* **142**, 204903 (2015).
34. Feller, W. *An Introduction to Probability Theory and Its Applications*. (Wiley, 1971).
35. Gavrilov, A. A., Guseva, D. V., Kudryavtsev, Y. V., Khalatur, P. G. & Chertovich, A. V. Simulation of phase separation in melts of reacting multiblock copolymers. *Polym. Sci. - Ser. A* **53**, 1207–1216 (2011).
36. Gavrilov, A. A. & Chertovich, A. V. Self-Assembly in Thin Films during Copolymerization on Patterned Surfaces. *Macromolecules* **46**, 4684–4690 (2013).
37. Kozhunova, E. Y., Gavrilov, A. A., Zaremski, M. Y. & Chertovich, A. V. Copolymerization on Selective Substrates: Experimental Test and Computer Simulations. *Langmuir* **33**, 3548–3555 (2017).
38. Warren, N. J. & Armes, S. P. Polymerization-Induced Self-Assembly of Block Copolymer Nano-objects via RAFT Aqueous Dispersion Polymerization. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 10174–10185 (2014).
39. Levinthal, C. Are there pathways for protein folding? *J. Chim. Phys. Physico-Chimie Biol.* **65**, 44–45 (1968).
40. Dill, K. A. & MacCallum, J. L. The Protein-Folding Problem, 50 Years On. *Science (80-.)*. **338**, (2012).
41. Khokhlov, A. R. & Khalatur, P. G. Conformation-Dependent Sequence Design (Engineering) of AB Copolymers. *Phys. Rev. Lett.* **82**, 3456–3459 (1999).
42. Shakhnovich, E. I. Theoretical studies of protein-folding thermodynamics and kinetics. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **7**, 29–40 (1997).
43. Pande, V. S., Grosberg, A. Y. & Tanaka, T. Heteropolymer freezing and design: Towards physical models of protein folding. *Rev. Mod. Phys.* **72**, 259–314 (2000).
44. Grosberg, A. Y. Disordered polymers. *Physics-Uspekhi* **40**, 125–158 (1997).
45. Ivanov, V. A. *et al.* Computer simulation of globules with microstructure. *Macromol. Symp.* **146**, 259–265 (1999).
46. Chertovich, A. V., Ivanov, V. A., Lazutin, A. A. & Khokhlov, A. R. Sequence design of biomimetic copolymers: Modeling of membrane proteins and globular proteins with active enzymatic center. *Macromol. Symp.* **160**, 41–48 (2000).
47. Chertovich, A. V., Ivanov, V. A., Zavin, B. G. & Khokhlov, A. R. Conformation-Dependent Sequence Design of HP Copolymers: An Algorithm Based on Sequential Modifications of Monomer Units. *Macromol. Theory Simulations* **11**, 751–756 (2002).
48. Chertovich, A. V., Govorun, E. N., Ivanov, V. A., Khalatur, P. G. & Khokhlov, A. R. Conformation-dependent sequence design: evolutionary approach. *Eur. Phys. J. E* **13**, 15–25 (2004).

49. Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H. & Teller, E. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. *J. Chem. Phys.* **21**, 1087–1092 (1953).
50. Shannon, C. E. & Weaver, W. *The mathematical theory of communication*. (University of Illinois Press, 1964).
51. Dotsenko, V., Franz, S. & Mezard, M. Partial annealing and overfrustration in disordered systems. *J. Phys. A. Math. Gen.* **27**, 2351–2365 (1994).
52. Grosberg, A. Y. & Joanny, J.-F. Nonequilibrium statistical mechanics of mixtures of particles in contact with different thermostats. *Phys. Rev. E* **92**, 032118 (2015).
53. Lifshitz, I. M., Grosberg, A. Y. & Khokhlov, A. R. Some problems of the statistical physics of polymer chains with volume interaction. *Rev. Mod. Phys.* **50**, 683–713 (1978).
54. Fischer, E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. II. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **27**, 3479–3483 (1894).
55. Lifshits, I. M., Grosberg, A. Y. & Khokhlov, A. R. Structure of a Polymer-Globule Formed by Saturating Bonds. *Zhurnal Eksp. I Teor. Fiz.* **71**, 1634–1643 (1976).
56. Chertovich, A. V, Ivanov, V. A., Khokhlov, A. R. & Bohr, J. Monte Carlo simulation of AB-copolymers with saturating bonds. *J. Phys. Condens. Matter* **15**, 3013–3027 (2003).
57. Chertovich, A. V, Ivanov, V. A., Khokhlov, A. R. & Bor, Y. Copolymers with saturating bonds: Computer simulation. *Russ. J. Phys. Chem.* **78**, 1945–1949 (2004).
58. Gesteland, R. F., Cech, T. & Atkins, J. F. *The RNA world : the nature of modern RNA suggests a prebiotic RNA world*. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006).
59. Lieberman-Aiden, E. *et al.* Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science* (80). **326**, 289–293 (2009).
60. Elgin, S. C. Heterochromatin and gene regulation in Drosophila. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **6**, 193–202 (1996).
61. Гик Е. Я. *Математика на шахматной доске*. (1976).
62. Gumbel, E. Les valeurs extrêmes des distributions statistiques. *Ann. l'institut Henri Poincaré* **2**, 115–158 (1935).
63. Buchler, N. E. G. & Goldstein, R. A. Universal correlation between energy gap and foldability for the random energy model and lattice proteins. *J. Chem. Phys.* **111**, (1999).
64. Ulianov, S. V. *et al.* Active chromatin and transcription play a key role in chromosome partitioning into topologically associating domains. *Genome Res.* **26**, 70–84 (2016).
65. Gavrilov, A. A. *et al.* Unraveling the mechanisms of chromatin fibril packaging. *Nucleus* **7**, 319–324 (2016).

66. Yáñez-Cuna, J. O. & van Steensel, B. Genome–nuclear lamina interactions: from cell populations to single cells. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **43**, 67–72 (2017).
67. Shakhnovich, E. Protein Folding Thermodynamics and Dynamics: Where Physics, Chemistry, and Biology Meet. *Chem. Rev.* **106**, 1559–1588 (2006).