

中图分类号: O648

单位代码: 10425

学 号: S15090916



中國石油大學

硕士学位论文

China University of Petroleum Master Degree Thesis

聚合物囊泡形成机理及结构调控的耗散粒子
动力学模拟研究

Dissipative Particle Dynamics Simulations of Vesicle Formation
Mechanism and Structure Regulation

学科专业: 材料科学与工程

研究方向: 高分子功能材料

作者姓名: 裴 帅

指导教师: 张 军 教授

二〇一八年三月

Dissipative Particle Dynamics Simulations of Vesicle Formation Mechanism and Structure Regulation

A Thesis Submitted for the Degree of Master

Candidate: Pei Shuai

Supervisor: Prof. Zhang Jun

College of Science

China University of Petroleum (East China)

关于学位论文的独创性声明

本人郑重声明：所提交的论文是本人在指导教师指导下独立进行研究工作所取得的成果，论文中有关资料和数据是实事求是的。尽我所知，除文中已经加以标注和致谢外，本论文不包含其他人已经发表或撰写的研究成果，也不包含本人或他人为获得中国石油大学（华东）或其它教育机构的学位或学历证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对研究所做的任何贡献均已在论文中作出了明确的说明。

若有不实之处，本人愿意承担相关法律责任。

学位论文作者签名：_____ 日期： 年 月 日

学位论文使用授权书

本人完全同意中国石油大学（华东）有权使用本学位论文（包括但不限于其印刷版和电子版），使用方式包括但不限于：保留学位论文，按规定向国家有关部门（机构）送交、赠送和交换学位论文，允许学位论文被查阅、借阅和复印，将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，采用影印、缩印或其他复制手段保存学位论文。

保密学位论文在解密后的使用授权同上。

学位论文作者签名：_____ 日期： 年 月 日

指导教师签名：_____ 日期： 年 月 日

摘要

囊泡是一种重要的自组装体,由于其独特的中空结构(中间疏水层和内外亲水表面)在药物运输、微反应器等领域有着广泛的应用。此外,研究人员发现囊泡双分子层内的物质交换行为与生物细胞膜十分类似,这也使得囊泡在生物仿生领域有着重要的研究价值。在 2013 年,囊泡运输机制调控的相关研究获得了诺贝尔医学奖,由此可以看出囊泡在生物、化学领域有着重要的研究价值。通过对囊泡形成机理的研究并实现对其微观结构的调控,可以进一步拓展囊泡的应用潜力。基于此,本论文采用耗散粒子动力学模拟的方法,以两亲性嵌段聚合物 PAA-*b*-PS 为研究对象,考察了不同嵌段比例及浓度下不同形态囊泡的形成机理;进一步地通过在聚合物末端引入端基,探索了端基亲疏水性、位置和数量对囊泡结构影响的变化规律。

本文首先考察了聚合物分子的亲疏水嵌段比例和浓度变化对聚合物自组装形貌和尺寸的影响。模拟结果显示:在相同浓度下,随着聚合物疏水嵌段与亲水嵌段比例的增加,自组装体依次出现球、棒、片层、囊泡、复合胶束的形貌转变。这一变化规律与已有的实验结果一致。此外,浓度的变化对球、棒、复合胶束的形貌不会造成影响。但对于囊泡,随着浓度的增加囊泡可以进一步融合,最终形成球形和管状两种不同形态囊泡。对不同形态囊泡的形成机理分析发现,囊泡融合前后内外两层分子个数比存在差异。因此,我们得出结论在囊泡融合过程中的分子迁移是影响囊泡形态的关键因素。

囊泡的结构如空腔大小和壁厚是决定其作为药物载体关键因素,已有研究表明改变聚合物分子的端基性质可以对囊泡结构进行调控,但目前这一领域仍处于起步阶段,研究较少。本论文模拟了端基的亲疏水性、位置和数量对囊泡结构的影响。研究结果表明:当端基连接在疏水嵌段末端时,随着其疏水性的增强,囊泡的壁厚增加空腔尺寸减少;改变端基位置将其连接到亲水末端后,囊泡空腔体积增大但壁厚不变;随着疏水嵌段末端连接端基数量的增加,聚合物囊泡的空腔体积减小同时壁厚增大。在调控端基数量的研究中,当同时连接三个端基时,自组装体呈现出多室囊泡这种复杂的形貌。

在本论文中,我们采用耗散粒子动力学模拟方法研究了聚合物嵌段比例和浓度对其自组装的影响,并从分子尺度上揭示了造成囊泡形态差异的原因。此外,通过引入端基对囊泡的空腔和壁厚进行了调控,并总结了端基亲疏水性、位置和数量对囊泡结构的影响规律。本论文的研究结果可为囊泡结构调控和应用提供参考。

关键词: 囊泡, 形成机理, 结构调控, 耗散粒子动力学模拟

Dissipative Particle Dynamics Simulations of Vesicle Formation Mechanism and Structure Regulation

Pei Shuai(Materials Science and Engineering)

Directed by Prof. Zhang Jun

Abstract

Vesicles are important assemblies. They possess hollow structure with a hydrophobic bilayer membrane and hydrophilic internal and external coronas. Because of the unique structure, vesicles have attracted considerable attention for their potential applications, such as drug delivery, microcapsules, nanoreactors and so forth. Researchers found that the material exchange through the vesicle membrane is similar to cell membrane, so the vesicles can be viewed as valuable systems for mimicking cell machinery. In 2013, the research on the mechanism of vesicle transport had won the Nobel prize for medicine. This proves, the research of vesicles is important in the field of biology and chemistry. Understanding of the vesicular structure and formation process is benefit for vesicle potential applications. In this paper, dissipative particle dynamics (DPD) simulation was used to study the vesicles self-assembly mechanism of amphiphilic poly(acrylic acid)-*b*-polystyrene (PAA-*b*-PS) copolymers at different concentrations and PS/PAA block ratio. Then the terminal groups were connected to the polymer chain, the effect of hydrophobicity, location and number of terminal groups on the vesicle structure had been revealed.

Firstly, we studied the effect of polymer block ratio and concentration on polymer self-assembly morphology and size. The simulation results show, at the same polymer concentration, with the increase ratio of the hydrophobic block, the self-assemblies transfer from spheres, rods, membrane and vesicles to compound micelles. This changing tendency is good consistent with the experiment result. Furthermore, concentration had no effect on the morphology of spheres, rods and compound micelles. But the vesicles will be further fusion to form spherical and tube-like vesicles with the increasing concentration. Through the analysis of spherical and tube-like vesicles, we found that the ratio of polymers in outer and inner layer is difference during the fusion process. So we come to the conclusion that the polymer

movements between the inner and outer layer is the key factor governing the vesicle morphology.

The structure of vesicle is the key factor to determine its application as a drug carrier. Recently researchers show that the terminal group can affect the structure of the vesicles, but the research in this area is still at an early stage. Through the study of this paper, we found that when the terminal group connected to the hydrophobic block, with the hydrophobicity of the terminal group increased, the vesicular wall thickness increases and cavity size decreases. Reversely, changing the location of the terminal group and connected to the hydrophilic block, the vesicular cavity size increased but membrane nearly unchanged. Increasing the number of the terminal groups that connected to the hydrophobic block, the vesicular wall thickness also increase and cavity size decrease. When the number of the terminal group increased to 3, The aggregates become complicated that are multi-compartment vesicles.

In this paper, the DPD simulation is employed to study the effect of polymer block ratio and concentration on polymer self-assembly. The difference of vesicle morphology was revealed in molecular level. What's more, through the investigation of hydrophobicity, location and number of terminal groups, we summarized the change regulation of vesicle structure. The simulation findings can provide a reference for vesicle structure regulation and application.

Key words: Vesicle, formation mechanism, structure regulation, dissipative particle dynamics simulation

目 录

第一章 引言	1
1.1 聚合物自组装	2
1.1.1 自组装简介	2
1.1.2 嵌段共聚物	2
1.1.3 自组装形貌	3
1.2 聚合物囊泡	4
1.2.1 囊泡性能特点	4
1.2.2 囊泡应用现状	4
1.3 聚合物囊泡结构调控	6
1.3.1 聚合物浓度影响	6
1.3.2 溶剂的影响	7
1.3.3 添加剂的影响	7
1.3.4 端基的影响	8
1.4 选题目的及意义	9
第二章 研究方法 with 方案	11
2.1 耗散粒子动力学	11
2.1.1 耗散粒子动力学发展概述	11
2.1.2 耗散粒子动力学理论基础	12
2.1.3 耗散粒子动力学模拟的应用	13
2.2 研究方案	14
2.2.1 研究对象及粗粒化模型	14
2.2.2 模拟参数设置	15
2.2.2 研究思路	16
第三章 聚合物自组装规律研究	17
3.1 初始模型	17
3.2 模拟细节	18
3.3 结果与讨论	18
3.3.1 自组装相图	18

3.3.2 自组装过程分析	20
3.4 本章小结	26
第四章 不同形态囊泡融合理研究	27
4.1 模拟细节	27
4.2 结果与讨论	27
4.2.1 囊泡与片层融合过程分析	27
4.2.2 囊泡与囊泡融合过程分析	29
4.2.3 球形囊泡与管状囊泡形成机理分析	33
4.3 本章小结	38
第五章 端基影响下囊泡结构变化规律研究	40
5.1 初始模型	40
5.2 模拟细节	41
5.3 结果与讨论	错误!未定义书签。
5.3.1 端基亲疏水性对囊泡结构影响	42
5.3.2 端基位置对囊泡结构影响	46
4.3.3 端基个数对囊泡结构影响	48
5.4 本章小结	50
结 论	51
参考文献	52
攻读硕士学位期间取得的学术成果	59
致 谢	60

第一章 引言

自组装一直是纳米科技领域的研究热点，所谓自组装是指体系中的基元如小分子、聚合物、纳米颗粒等物质在无人干预情况下，通过弱相互作用自发形成有序结构的过程。自组装普遍存在于自然界和人们的生活中，例如活性细胞膜是通过磷脂分子组装而成，洗涤用品产生的泡沫是通过表面活性剂分子组装而成，这些分子都具有亲水和疏水的两亲性结构，针对这些两亲性分子的自组装行为已进行了充分的研究，并已获得了多种形貌的聚集体^[1]。相比于这些两亲性小分子，聚合物由于具有更好的机械和物理性能，它们的聚集体展现出更好的稳定性和适应性，有着更好的应用潜力。因此聚合物的相关问题研究引起了科研人员更广泛的关注。

两亲性共聚物由于其含有亲水和疏水两种嵌段，在溶液中可自发形成球、螺旋状胶束^[2]、棒^[3]、片层^[4]、管^[5]、囊泡^[6-9]等多种形貌。其中囊泡由于其独特的中空结构（疏水中间层和亲水内外表面），在药物运输^[10-12]、微反应器^[13-15]等领域有着广泛的应用。此外，研究人员发现囊泡双分子层内外的物质交换行为与生物细胞膜十分类似，这也使得囊泡在生物仿生领域有着重要的研究价值^[16-18]。在 2013 年，囊泡运输机制调控的相关研究获得了诺贝尔医学奖^[19]。正是因为囊泡独特的结构特点和应用价值，其相关问题的研究一直是生物、化学领域的热点。

不同结构的囊泡与其形成过程有着密不可分的联系。囊泡的结构，尤其是空腔大小和壁厚是决定其应用的关键因素^[20-22]。因此深入了解囊泡的形成过程及机理可以帮助我们制备所需结构的囊泡，深入挖掘囊泡应用潜力，充分实现其应用价值。例如在囊泡载药过程中，大的空腔可以提高亲水药物的载药量而疏水壁厚的增加可提高其对疏水药物的包载能力。因此对囊泡的结构进行合理的调控具有重要的实际意义。众多科研人员的研究表明，pH^[23, 24]、嵌段长度^[25]、添加剂^[26]、溶剂^[27, 28]、温度^[29]等因素均会对囊泡的结构产生影响，但这些外部影响因素也存在着影响体系稳定性等问题。从聚合物分子入手对囊泡结构进行调控则可以有效避免以上问题。目前，有研究发现通过对聚合物链段连接端基^[30-31]也可对囊泡结构造成影响，但在该领域仍然缺乏系统性的规律研究。因此，深入研究囊泡的形成机理并从分子层次对囊泡结构进行调控具有重要研究意义和应用价值。但由于实验上时间尺度与空间尺度的限制，目前对囊泡形成机理研究仍然存在困难，随着模拟技术的兴起，其在描述聚合物自组装的微观过程以及揭示自组装机理方面有着巨大优势^[32, 33]。

1.1 聚合物自组装

1.1.1 自组装简介

自组装是指物质在无人干预情况下通过弱相互作用自发形成有序结构的一种行为，自组装现象普遍存在于自然界和科学研究中。在 2005 年，*Science* 创刊 125 周年之时曾提出“未来 25 年人类亟待解决的 125 个科学问题^[34]”其中自组装赫然在列。自组装问题的相关研究已吸引了科研人员的广泛关注，具有重要的科学价值。可发生自组装的物质包括表面活性剂、聚合物、纳米颗粒、凝胶等。由于聚合物稳定性高并且具有好的生物相容性，聚合物自组装问题在生物医学和材料研发等领域具有重要的研究意义。

1.1.2 嵌段共聚物

在溶液中，嵌段共聚物的彼此间不相溶的组分会发生排斥导致相分离结构。但由于聚合物嵌段间通过共价键相连接，因此不会发生宏观上的相分离，而是以微相分离的形式产生各种形貌，如球、棒、片层等如图 1-1。自组装过程是由熵和焓共同驱动的，由于自组装是无序到有序的变化过程会伴随着熵的减少，因此多数自组装过程以焓驱动为主。但在涉及到疏水作用的体系中，由于组装过程会引发结构水到自由水的转变，因此这个过程熵的增加也是自组装驱动力的一部分。

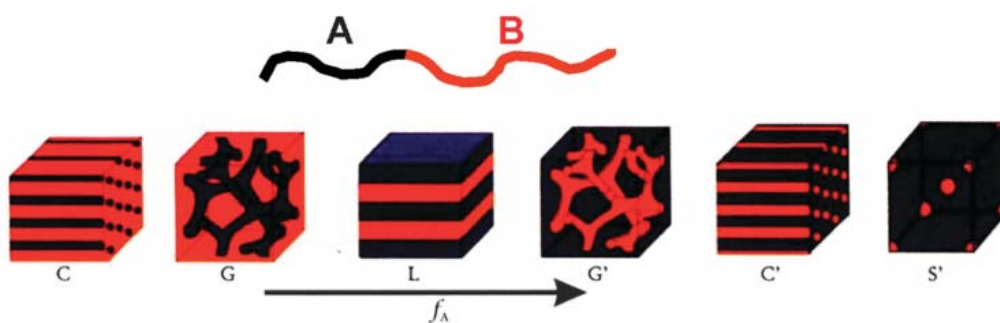


图 1-1 AB 两嵌段聚合物在溶液中的自组装形貌^[35]

Fig1-1 Equilibrium morphologies of AB diblock copolymers in bulk^[35]

两嵌段共聚物的微相分离主要取决于三种影响参数：(1) A（亲水）嵌段和 B（疏水）嵌段的体积分数 (f_A 和 f_B , $f_A + f_B = 1$)，(2) 聚合物的总聚合度 ($N = N_A + N_B$)，(3) Flory-Huggins 参数。 χ_{AB} 参数代表了 A 和 B 两嵌段间的不相容度，这是相分离的主要驱动力。为了更好的理解相行为，参数间的关系如公式(1-1)所示

$$\chi_{AB} = \left(\frac{z}{k_B T} \right) \left[\epsilon_{AB} - \frac{1}{2} (\epsilon_{AA} + \epsilon_{BB}) \right] \quad (1-1)$$

z 是邻近的聚合物重复单元的个数, k_B 为玻尔兹曼常数, $k_B T$ 为热能。 ϵ_{AB} , ϵ_{AA} 和 ϵ_{BB} 为重复单元的相互作用能。例如对于嵌段共聚物 $PI-b-PS$, 嵌段间没有强相互作用比如氢键、静电作用等, 此时 χ_{AB} 的值较小并且与温度呈反比。随着温度升高, 嵌段间互相溶解性增强结合熵增加, 共聚物链段由有序到无序转变。这个温度定义为聚合物链的有序转变温度。

1.1.3 自组装形貌

两嵌段共聚物在溶液中可以自组装形成多种形貌。自从 1995 年开始, 由两嵌段聚合物自组装形成的一系列“平头胶束”被逐渐制备出来^[35, 36]。这些形貌包括: 球形、棒、片层、囊泡、复合胶束、复合囊泡、管、洋葱状等, 目前已有 20 余种形貌得到确认。两嵌段聚合物 $PS-b-PAA$ 在不同条件下可形成一系列形貌如球、棒、双层结构、复合胶束等如图 1-2。

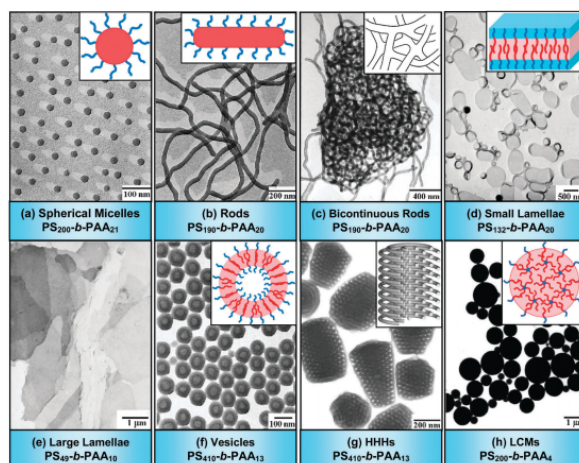


图 1-2 $PAA_m b-PS_n$ 在电镜下的自组装形貌图^[36]

Fig1-2 Transmission electron microscopy (TEM) micrographs and corresponding schematic diagrams of various morphologies formed from amphiphilic $PS_m-b-PAA_n$ copolymer^[36]

球形胶束由疏水内核和亲水外壳组成, 其中亲水外壳能够保持球形胶束的稳定性, 而疏水内核能够提供包裹能力, 因此球形胶束可用来包载疏水药物, 以及蛋白质和基因等结构。棒状胶束由柱状内核以及亲水外壳组成, 棒状胶束的直径与球形胶束类似(30 nm)但是胶束的长度可达到几微米。棒状胶束可以作为模板指导半导体材料以及磁性纳米材料的制备。囊泡通常含有球形的中空结构, 以及疏水外壁。两嵌段共聚物形成的囊泡通常为双层结构。而三嵌段共聚物或多嵌段共聚物通常可形成单层或多层囊泡。正是由于囊泡独特的结构以及优良的稳定性, 囊泡在生物和材料领域有着重要的应用价值

和研究意义。本文也选取了囊泡作为研究对象，关于的囊泡的背景介绍以及研究内容将在下文中详细介绍。

1.2 聚合物囊泡

1.2.1 囊泡性能特点

嵌段共聚物也可以看作是“超”两亲性分子，因为它们的分子量相比于小分子表面活性剂高出了几个量级。因此聚合物囊泡与小分子磷脂囊泡相比展现出很多优点，例如稳定性好、机械性能好等特点^[37]。聚合物的囊泡膜可以展现出良好的弹性，囊泡在破裂前能够承受比小分子磷脂囊泡更高的张力以及局部的拉伸^[38]，通过微观操作方法测量的囊泡膜的扩散性和粘度^[39, 40]如图 1-3 所示。

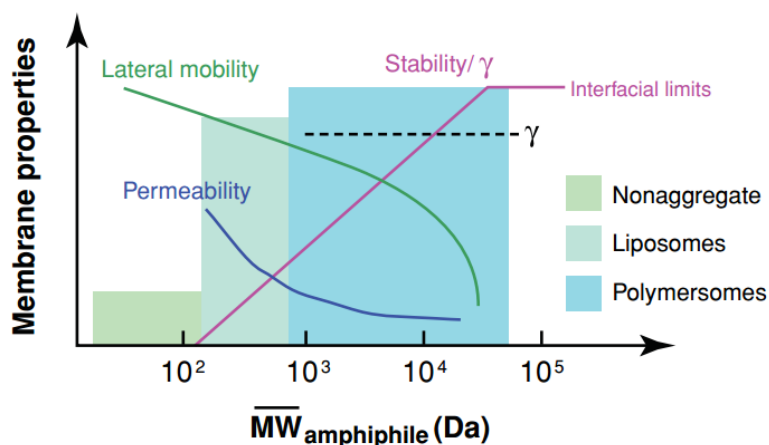


图 1-3 囊泡物理性质与两亲性聚合物分子量的关系^[38]

Fig1- 3 Schematic plot of typical physical properties of vesicles versus molecular weight of the constituent amphiphiles^[38]

囊泡膜的扩散系数要比磷脂类囊泡低一个数量级($D \sim 1 \text{ um}^2 \text{ S}^{-1}$)^[41]，但其稳定性更高。对于磷脂类囊泡，囊泡由片层卷曲形成时主要受弯曲系数的影响；但是，对于嵌段共聚物囊泡则存在一种热力学的曲率稳定机制。例如由 PAA-*b*-PS 形成的囊泡，曲率的稳定主要由 PAA 链段的分散性决定。长链的 PAA 更易于分散在囊泡的外表面而短的 PAA 链分布在内部。因此处于外表面的 PAA 链段的排斥作用更大、分散性更好。

1.2.2 囊泡应用现状

囊泡膜具有稳定性好和相容性高等优点，被广泛应用在生物和材料等领域。通过对囊泡表面进行修饰可以改变其与环境的相互作用。例如亲水链段为 PEO 的聚合物，由

于它是非离子型的水合嵌段，与蛋白质的相互作用较弱。因此它在作为囊泡载药时具有更高的生物相容性，不会与免疫系统发生作用。这可以增加囊泡在生物体内的循环时间^[42, 43]。通过对囊泡进行功能化的修饰，可以调整囊泡亲水表面与受体间的结合。例如在囊泡表面进行抗体的修饰可以实现囊泡针对特定细胞的靶向输运^[44, 45]。通过对囊泡壁的修饰能够使囊泡具有包裹疏水分子、纳米颗粒、蛋白质等分子的能力。此时囊泡壁可以与亲水空腔进行合作，使囊泡同时具有包载亲水物质和疏水物质的双输运能力。

刺激响应型囊泡具有控制内部药物释放的能力。这种囊泡的响应性可以通过引入响应型嵌段，或者修饰响应性基团来实现。这些基团通过外部刺激改变其水溶性或者分子构型，进而实现囊泡解组装、形貌转变或者坍塌。目前的这些响应主要有 pH 响应^[46]、温度响应^[47]、光响应^[48]等。关于刺激响应型囊泡的研究目前已有详细的综述研究^[49-51]，这里我们不再详细讨论。

目前利用囊泡来包载抗癌药物对肿瘤进行治疗已经在动物体内进行了临床试验^[52]。实验证明，利用囊泡包裹亲水或者疏水药物确实可以提高治疗效果。Discher 团队通过将生物相容性 PB-*b*-PEO 聚合物与可降解的 PLA-*b*-PEO 聚合物进行混合制备刺激响应型囊泡，进而包裹抗癌型药物。其中亲水性药物(DOX)包裹在内腔中、疏水性药物(TAX)嵌入到囊泡壁中。在肿瘤病原体老鼠体内注入此药物后，PLA 嵌段会发生降解，DOX 和 TAX 药物会随着囊泡的破裂而释放。结果表明，相比于注射自由药物，利用囊泡携带药物后老鼠体内的肿瘤细胞会在五天后以两倍的速度死亡。这也证明了利用囊泡来进行疾病的治疗是一种十分有潜力的方法^[53]。

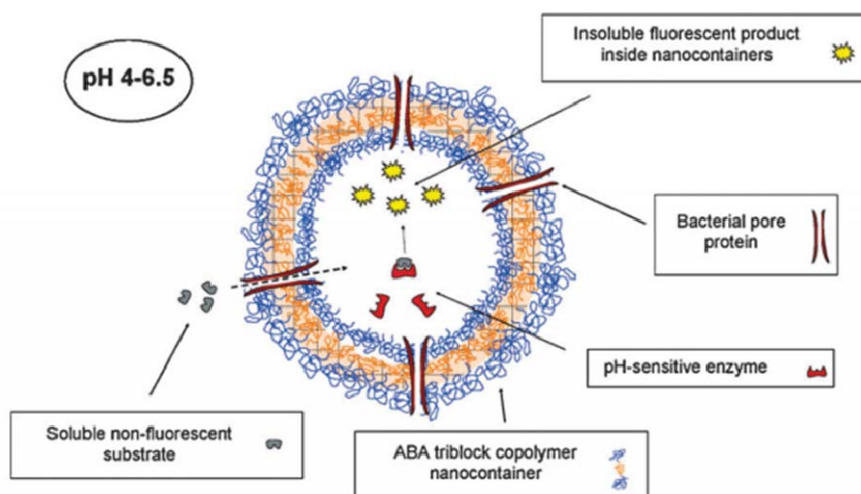


图 1-4 囊泡微反应器催化非荧光物质转化为荧光物质^[53]

Fig1-4 Illustrations of enzymatic nanoreactor in the processing of the external non-fluorescent substrate into an internalized fluorescent^[53]

除了上述提到的将囊泡应用到药物释放领域外，囊泡还可以作为纳米反应器。囊泡可以利用选择渗透性的膜将内部空腔与外部环境分隔开^[54, 55]。Hunziker 和他的团队对囊泡的微反应器做了研究^[56]。如图 1-4，在囊泡的膜上修饰蛋白质，形成活性通道。将 pH 响应的酶包裹在囊泡内部，这样就使得囊泡内部具有催化活性。在低 pH 下，囊泡的蛋白质通道具有活性，允许水溶性非荧光性物质从通道进入囊泡内部。由于囊泡内的酶具有催化活性，非荧光物质便被催化形成了不易溶解的荧光性物质。

将聚合物囊泡应用到生物材料领域已经发展成为囊泡研究的一个热门方向。通过上面的介绍，可以看出囊泡在疾病靶向治疗方面有着巨大的潜力。而囊泡的结构决定了囊泡的应用范围，例如囊泡的空腔大小和壁厚会对其载药量造成影响。如何制备出人们所期待的囊泡结构，已然成为决定囊泡应用的重要前提。

1.3 聚合物囊泡结构调控

1.3.1 聚合物浓度影响

囊泡的尺寸与聚合物组成之间有着密切的联系。Wang 等人报道了单层囊泡尺寸与聚合物分子量之间的关系^[57]。当聚合物的分子量在 31000 到 276000 之间时，超声处理后得到的囊泡直径为 200 nm-480 nm，囊泡的直径与分子量成正比。Terreau 等人报道了分子量分布对囊泡尺寸的影响^[58]。对于 PS-*b*-PAA 自组装形成的胶束，随着 PAA 嵌段分子量分布的增加囊泡的尺寸减少。这主要是由于分子量分布较宽时，不同长度链段间会发生分离，较长的 PAA 嵌段分布在囊泡外侧而短的嵌段更倾向分布在囊泡内部^[59]。Greenall 和 Marques^[60]采用粗粒度分子动力学模拟的方法揭示了囊泡膜的曲率和囊泡半径与共聚物结构之间的关系，并设计出了所需尺寸的聚合物。

浓度也会对聚合物自组装产生重要影响。以嵌段共聚物 PS₄₁₀-*b*-PAA₂₄ 为例，在 DMF 溶剂中以 2 wt % 的浓度发生自组装生成球形聚集体。当浓度增加到 2.6 wt % 时形貌为柱状胶束，当浓度达到 4 wt % 时得到的囊泡尺寸为 50-500 nm^[61]。而对于聚合物 PS₃₁₀-*b*-PAA₅₂ 体系，在水含量为 25 wt % 时囊泡只有在聚合物浓度超过 0.6 wt % 时才会出现。而当浓度从 0.6 增加到 5 wt % 时，囊泡的尺寸由 90 增加到了 124 nm。对于聚三亚甲基碳酸酯-*b*-聚谷氨酸在 DMSO 中形成的囊泡，当聚合物浓度从 1 增加到 100 mg/mL 时，得到囊泡的水化半径在 72 nm 到 176 nm 之间^[62]。除了实验研究外，Shillcock 用模拟的方法同样验证了实验结果：随着聚合物初始浓度的增加，囊泡尺寸会增加。

1.3.2 溶剂的影响

对于嵌段共聚物来说,溶剂对亲水和疏水嵌段的溶解度差异也是决定形貌和尺寸的关键因素^[63-65]。溶剂与聚合物间的相互作用决定了嵌段间的缠绕,这与自组装时的堆积参数是密不可分的。Yu 和 Eisenberg^[66]讨论了嵌段共聚物 PS-*b*-PAA 在 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲醇等溶剂中的聚集形貌以及尺寸。结果表明,当溶剂的极性较弱时 PAA 与溶剂间的弱相互作用以及胶束表面链段间的弱排斥作用导致了胶束聚集数目以及伸展程度的增加。这主要是由于溶剂和形成胶束核的嵌段间的相似相溶性决定的,当处于胶束核中的溶剂含量较高时,胶束核区域的链段伸展程度增加。

囊泡也可以通过共溶剂的方法来制备,如果把聚合物溶液加入到大量的过剩水相中,由于疏水嵌段与水的强烈排斥作用,体系会自组装形成一系列大尺寸的囊泡。如果改变加入顺序,将水逐渐加入到聚合物溶液中,由于溶剂与水的溶解性,粘度,聚合物溶解性等影响因素的存在,囊泡的尺寸呈现不同的规律性变化。Sanson 和他的团队^[67]做了两组对比实验,他们将聚三甲基碳酸酯-*b*-聚 L-谷氨酸分别溶解在 DMSO 溶剂以及四氢呋喃和甲醇的共混溶剂中。在四氢呋喃和甲醇的共混溶剂中得到的囊泡尺寸(200 nm)大约是在四氢呋喃溶剂中(100 nm)的两倍。这主要是因为共混溶剂与水更相似,聚合物在溶剂中会迅速发生聚集,形成大尺寸的聚集体。

在共溶剂中发生自组装时,向其中加入水的含量也是一个重要的影响因素^[68]。它与聚合物的分子量、聚合物浓度以及共溶剂的性质有着密切关系。随着加入水含量的增加,聚集体形貌由球转变成碟状最终形成囊泡。而且随着水含量的增加,最终得到的囊泡尺寸也进一步增大。同时,若以缓慢的速度加入水,那么得到的囊泡尺寸以及聚集体的个数也会随之增大。

1.3.3 添加剂的影响

向聚合物自组装体系中加入添加剂如离子、均聚物、表面活性剂等也能够对囊泡的尺寸起到调控的作用。Zhang 和 Esienberg 的研究表面,向 PS₄₁₀-*b*-PAA₂₅ 的 DMF 溶液中加入一定量的 CaCl₂、HCl、NaCl 等分子,聚集体的形貌发生球、棒到囊泡的转变^[69]。这种排斥主要是由于亲水嵌段 PAA 的静电排斥作用引起的。Burke 通过向 PS₃₁₀-*b*-PAA₅₃ 的溶液中加入表面活性剂十二烷基硫酸钠(SDS)后,发现发生形貌转变所需要的水含量降低^[70]。这种现象主要由两种因素决定:钠离子对 PAA 嵌段的静电屏蔽作用以及表面活性剂的碳链与胶束疏水内核的相互作用。对于不同的 PS-*b*-PAA 体系,向其中加入

均聚物也会对自组装结果造成影响。通过向体系中加入聚苯乙烯，形貌发生由片层、棒状、球形的转变。随着聚苯乙烯量的进一步增加，球形胶束形貌不变但是尺寸增大，聚苯乙烯集中分布在胶束的疏水内核中^[71]。

1.3.4 端基的影响

除了上述等影响因素外，最新的研究结果表明两亲性聚合物的端基也是可以自组装的结果造成影响的。通常情况下，形成囊泡的聚合物浓度是 2000 到 60000 g/mol 而端基的浓度是低于 200 g/mol 的。例如对于 10000 g/mol 的 AB 型聚合物，端基只占 1% 而对于 ABA 型聚合物端基占 2%，因此在自组装过程中，端基这一影响因素经常被人们忽视。

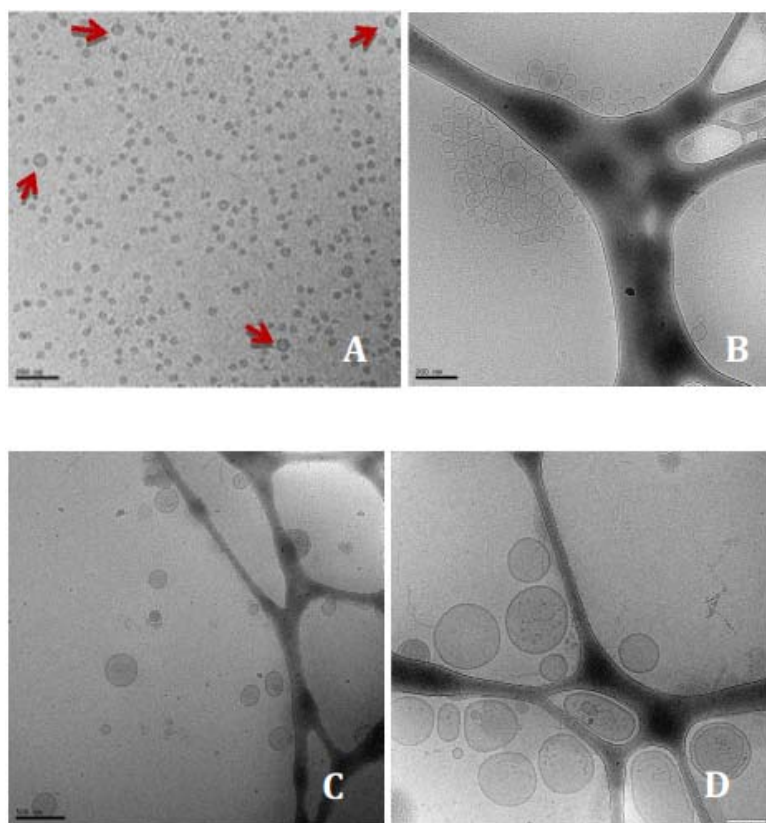


图 1-5 端基型 ABA 聚合物胶束的 cryo-TEM 相图^[72]

Fig1-5 cryo-TEM images of the micelles from ABA with different groups^[72]

M.Grzelakowski 和 K.Kita-Tokarczyk^[72]通过研究发现，对于 ABA 型聚合物，连接不同的端基所得到的形貌有所差异，结果如图 1-5。当连接的端基为羟基时，得到的形貌主要为球形胶束和囊泡，胶束的尺寸大约在 100 nm 左右如图 1-5(A)。当连接的端基为氨基如图 1-5(C)和羧基如图 1-5(D)时，得到的聚集体为分散性较好的囊泡，尺寸为 200

nm。而当连接的端基为甲基丙烯酸酯时得到的囊泡尺寸最大为 500 nm 如图 1-5(B)。同济大学的杜建忠团队^[73]研究了亲水性均聚物 PNIPAM 以炔基为端基情况下的自组装行为,通过调整端基性质与链长得到了多室囊泡、球形复合囊泡、花状复杂颗粒、中空囊泡等多种复杂形貌。这也进一步证明了对于均聚物而言,利用端基来调控聚合物自组装可以得到多种形貌复杂的纳米材料。此外,端基的个数也会影响聚合物的性质,例如 Moon Jeong Park 的研究团队发现^[74],通过在 PS-*b*-PEO 聚合物的 PEO 链末端连接双羟基端基,会导致聚合物链的自由体积增大,进而改变聚合物链段构型,形成非连续的非晶态 PEO 相。在室温下,这种连接端基的聚合物溶液的线性粘弹性与原溶液相比增大 3-7 倍。

通过以上研究我们发现,端基作为一种新兴的影响因素,对聚合物自组装形貌以及囊泡的结构都有着重要的影响。利用端基效应作为驱动力去制备形貌可控的纳米材料,可以在药物运输、生物传感器、纳米反应器以及酶催化等领域有着重要应用。但目前,对于不同性质端基与聚合物自组装形貌间的变化规律仍缺乏系统的研究和机理解释。因此本文选取端基效应为研究对象,利用耗散粒子动力学模拟的方法揭示了端基性质变化对囊泡结构间的规律的影响。

1.4 选题目的及意义

通过对研究背景的介绍,对聚合物的自组装行为可以总结为:(1) 聚合物自组装体的形貌决定了其应用价值,研究聚合物的自组装机理、探索聚合物自组装形貌的调控机制对实际应用有着重要的意义。(2) 对于众多自组装形貌中,囊泡因其独特的结构特点,其在生物、材料等领域有着重要的应用。而囊泡的应用条件主要由其结构决定,如囊泡的壁厚和空腔大小等。因此如何对囊泡的结构进行高效的调控,是囊泡研究领域的关键问题。(3) 最新的实验发现,在聚合物链末端连接端基会对其自组装形貌产生重要影响,并且在一定程度上会改变囊泡的尺寸。但目前针对端基对聚合物自组装影响规律仍缺乏系统性的研究,并对其影响机理缺乏解释。(4) 计算机模拟已经成为了研究聚合物自组装的一种有效方法,它可以利用大尺度的高效运算推演实验上的变化规律,指明实验研究方向,节约实验资源。因此,采用计算机模拟技术研究聚合物自组装,解释囊泡形成机理以及囊泡在端基效应下的结构变化规律,对深入挖掘囊泡的应用潜力有着重大意义。

在本论文中我们将采用耗散粒子动力学模拟的方法(见第二章),研究聚合物

PAA-*b*-PS 的体相自组装行为，总结自组装形貌出现规律、揭示不同形态囊泡的形成机理。并探索端基效应对聚合物自组装以及囊泡结构的影响规律，研究变量包括端基亲疏水性、端基连接位置、端基个数等。

通过本文的研究我们希望达到两个目标：第一，在两嵌段聚合物自组装行为的研究中，对囊泡的形成过程及形成机理有更深层次的认识，完善囊泡形成问题的微观尺度研究。第二，通过对聚合物链段连接端基，研究聚合物端基对囊泡结构的影响，总结端基效应下的囊泡结构的变化规律。希望本文工作可对未来囊泡的定向设计和结构调控提供指导。

第二章 研究方法与方案

2.1 耗散粒子动力学

在工程应用以及科学研究过程中，计算机模拟技术展现出其独特的优势，它可以辅助实验对一些昂贵、费时甚至危险的实验进行模拟，进而节约实验资源。同时对于一些不能直接观测、计算的信息数据，计算机模拟比传统的实验更加有效。最常见的模拟方法主要有 Monte carlo 模拟^[75]、退火模拟^[76, 77]、自洽场理论^[78, 99]等。而近年来一种重要的介观尺度模拟方法—耗散粒子动力学模拟(DPD)引起了科研人员的浓厚兴趣。DPD 模拟以粗粒化模型为基础，在珠子间设定键势，简化物质的理化性质，进而实现更大时间尺度以及空间尺度的运算，目前该方法已经成功应用到了大分子自组装体系的研究中，引起了科研人员的高度重视。下面将详细介绍该方法的发展过程、理论基础以及应用实例。

2.1.1 耗散粒子动力学发展概述

耗散粒子动力学(DPD)模拟是由荷兰科学家 Hoogerbrugge 和 Koelmanz^[80, 81]在 1992 年提出的一种介观尺度的模拟，以描述粒子运动的方式来反映介观时间和空间尺度上的流体问题。DPD 模拟力求在保证物质理化性质正确的基础上，尽可能的简化运算。因此在 DPD 模拟中的珠子不在代表真实的单个原子，而是对应着整个分子或者高分子嵌段，并且不考虑原子的行为细节。采用 DPD 方法简化后的珠子的运动以牛顿方程为基础，所受到的力通过耗散力，随机力和保守力表示。随后在 1997 年，Groot 和 Warren^[82]对 DPD 方法进行了进一步发展与应用，他们利用 Floy-Huggins 理论计算了高分子的自由能，并将这一结果与 DPD 模拟所得到的的自由能进行对比，发现二者之间存在着对应关系。这一发现说明 DPD 模拟与实际高分子体系间存在着对应关系，这使得 DPD 模拟可以作为连接介观尺度模拟与实验间的桥梁。

随后，又有多位科研人员对 DPD 理论进行了衍生研究。为处理多尺度问题，Conveny 和 Fabritiie^[83]将模拟过程中质量和大小固定的珠子调整为质量与大小都可变的 Voronoi 格子，并通过提取体系在平衡态的性质参数，发现模拟结果与实验一致。Evans^[84]研究了 DPD 体系的传递特性，使得 DPD 模拟可以进行自扩散系数和剪切粘度的技术。随后 Groot^[85]通过引入静电作用使得 DPD 可以模拟带电体系。Amitesh^[86]通过研究珠子尺寸与相互作用参数之间的关系，发现了珠子间的相互作用参数可以通过表面张力来计算。

2.1.2 耗散粒子动力学理论基础

DPD 模拟结合了分子动力学、格子气动机、郎之万动力学等方法，遵守伽利略不变性、各向异性、质量守恒以及动量守恒等理论，模拟方法与粗粒度分子动力学模拟类似，用一个珠子来代表一个整体分子或一个基团来简化运算。珠子的质量用 m 表示代表一个嵌段或一个团簇的原子。所有珠子间的运动可用牛顿速度方程来描述。

对于每一个珠子它的受力分为三种，包括守恒力、耗散力和随机力，每一种都是成对出现的。珠子所受到的合力就是在截断半径内每一对力进行一次叠加。因此第 i 个珠子的受力可以用如下公式表示：

$$f_i = \sum_{j \neq i} (F_{ij}^C + F_{ij}^D + F_{ij}^R) \quad (2-1)$$

其中保守力是不同珠子间的排斥作用， α_{ij} 表示珠子 i 和 j 间的相互作用力，当 $\alpha_{ij} - \alpha_{ii} > 0$

$$F_{ij}^C = \alpha_{ij} \left(1 - \frac{r_{ij}}{r_c}\right) \hat{r}_{ij} \quad (2-2)$$

时，表示此时力为排斥作用。 r_{ij} 代表珠子 i 与 j 之间的距离， r_c 代表截断半径。耗散力是一种摩擦阻力，它可以减少不同 DPD 珠子间的速度。式中的 γ 为耗散系数表示不同

$$F_{ij}^D = -\gamma \omega^D(r_{ij}) (r_{ij} \cdot \hat{v}_{ij}) \hat{r}_{ij} \quad (2-3)$$

珠子间的作用强度， $\omega(r_{ij})$ 为权函数它可以判断不同 DPD 珠子间的受力范围。由此可见耗散力其为一种简单的线性函数。而随机力可以表示为公式(2-4)， σ 是混乱系数， $\omega^R(r_{ij})$ 是与距离相关的权函数，它可以表示耗散力和随机力的作用范围。而 θ_{ij} 是具有高斯分

$$F_{ij}^R = \sigma \omega^R(r_{ij}) \theta_{ij} \hat{r}_{ij} \quad (2-4)$$

布的且具有单位方差的，属于 0-1 之间的一个随机数，并满足如下关系式。这就保证了不同珠子间不存在相互作用的珠子间的随机力是彼此独立的。耗散力和随机力与温度之

$$\langle \theta_{ij}(t) \theta_{kl}(t') \rangle = (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) \delta(t - t') \quad (2-5)$$

间的关系可由如下公式(2-6)计算，其中 k_B 为玻尔兹曼常数， T 是绝对温度。除此之外

$$\sigma^2 = 2\gamma k_B T \quad (2-6)$$

相邻珠子间还存在着弹性力，在公式(2-7)中的弹性常数 $C = 10$ ，键之间的平衡距离设为

0.8。

$$F_{ij}^S = C(1 - r_{ij}/r_{eq})^{\wedge} r_{ij} \quad (2-7)$$

2.1.3 耗散粒子动力学模拟的应用

聚合物在溶液中的自组装受到分子结构、嵌段长度、溶解性等因素控制。在实验上全面研究各种因素对复杂胶束形貌的影响是较为困难的。采用模拟技术可以对自组装规律进行预测可以节约实验资源，并且有利于对复杂形貌进行微观尺度的分析。DPD 模拟方法十分适用于较大自组装体系的介观尺度模拟研究，相比于全原子模拟它能够将时间尺度和空间尺度提高数个量级。DPD 模拟能够更有效的研究嵌段共聚物在溶液中的自组装行为，目前 DPD 模拟已经被广泛应用到了聚合物囊泡自组装的研究当中。

Wang^[87]等人利用 DPD 模拟方法研究了 ABABA 型热敏性交替嵌段聚合物的自组装行为，其中 A 嵌段具有温度响应性。研究表明在高温情况下，形成的胶束形貌多为球形，在低温情况下球形胶束转变为囊泡。囊泡是通过成核再增长的方式形成，随着温度的升高囊泡空腔和尺寸均变小，但囊泡膜的厚度增加。此外囊泡的亲水/疏水嵌段比例变化也会对囊泡的尺寸、空腔大小和膜的厚度造成影响。当疏水链长较短时或者 A 嵌段亲水性更强时，得到的囊泡空腔较大但囊泡尺寸和壁厚较小。相反，若增加 A 嵌段长度囊泡的尺寸增大但是空腔减小。此外利用模拟对囊泡微观结构进行观察发现，分子结构的不同也会影响聚合物链的排列方式。

Lin 和课题组成员^[88]对 ABC 三嵌段共聚物在选择性溶剂中的自组装行为进行了研究，其中 A 嵌段为亲水，B、C 嵌段为疏水。结果表明 B 嵌段的亲水性以及嵌段长度会对自组装结构造成影响。当改变 B 嵌段溶解性，使其疏水性大于 C 嵌段，此时 C 嵌段更易于堆积在 B 嵌段表面，形成“草莓”状结构的胶束，这种结构的出现主要由焓驱动导致。当 B 嵌段较长时形成的是同心胶束，随着 C 嵌段长度减少，B、C 嵌段间发生分离，出现内部贯通的囊泡结构，这一变化主要由熵驱动。随着深入研究发现，这种囊泡具有“活性”，它可以在环境响应条件下选择性开关内部通道，实现药物的智能释放。

美国内布拉斯加大学林肯分校的曾晓成课题组^[89]利用 DPD 方法构建了最小化的两亲性聚合物模型并研究了其自组装行为。在不同温度、浓度以及珠子的亲水性等条件下得到了一系列形貌。研究发现，珠子的亲水性是影响洋葱状多层囊泡形成的主要原因，通过追踪多层囊泡中每层水的释放路径，发现处于囊泡中心的水分子会因为聚合物分子

量的减少而率先流出。这一发现为实验上控制囊泡的包载量以及物质释放提供了一种新的方法。

台湾大学的 Sheng^[90]通过 DPD 模拟了两亲性梳状聚合物 $B_x\text{-comb-(A}_y)_m$ 的自组装行为, 调整侧链 A 的亲水性, 浓度以及侧链 A 的长度得到了棒状胶束、片层、多孔囊泡以及洋葱状多层囊泡等形貌, 这一系列形貌变化规律与实验结果一致。通过对多层囊泡的重点研究发现, 随着浓度的增加囊泡总层数增多, 增加侧链长度以及侧链密度囊泡的尺寸以及膜的厚度增加。此外本文通过 DPD 模拟对囊泡的融合过程也给出了细致的分析, 模拟结果显示囊泡间的融合通过“茎”的方式形成的。本文利用 DPD 模拟不仅解释了在不同条件下两亲性梳状聚合物自组装形貌变化规律, 同时还从微观角度揭示了的囊泡的融合机理, 对实验上囊泡的研究提供了补充。

随着模拟技术的进一步发展, DPD 方法不仅可以解决体相中聚合物自组装的相关问题, 还可以对动态的聚合诱导自组装进行模拟。Lin 的课题组就开发了这种动态链增长的模拟方法^[91], 通过对聚合物链引入活性末端, 使在溶液中的单体在模拟开始后可以逐渐的连接到聚合物链末端, 实现链的增长。在这一动态变化过程中伴随着链长的增长, 聚合物的亲疏水平衡被破坏, 实现聚合物的自组装。Lin 等人通过对聚合诱导自组装过程的模拟发现, 随着聚合物链长的增加, 自组装形貌发生球形胶束—蠕虫胶束—囊泡—复合胶束的转变。通过深入研究发现, 在聚合诱导自组装过程初始阶段聚合速率较大, 随着聚合的逐渐进行速率降低。大分子链转移剂的长度会决定聚合诱导自组装的过程, 这一工作也进一步拓展了 DPD 模拟在聚合物自组装领域的应用范围。

通过以上实例我们可以看出, DPD 技术已经广泛应用到了聚合物自组装领域。据我们对这一领域的文献掌握可知, 不同形态囊泡的形成机理仍然缺乏深度研究并且针对聚合物端基对囊泡结构的影响模拟上暂无报道。因此, 本文的工作仍具有重要的研究意义。

2.2 研究方案

2.2.1 研究对象及粗粒化模型

在研究两亲性嵌段共聚物自组装的过程中, 我们选取聚丙烯酸-*b*-苯乙烯为研究对象对其进行粗粒化, 其中亲水的丙烯酸和疏水的苯乙烯分别粗粒化为一个珠如图 2-1(a), 粗粒化后的聚合物模型用 $PAA_x\text{-}b\text{-}PS_y$ 来表示, 这里聚合物的亲疏水嵌段比例可以通过调整亲疏水珠子的个数 x 和 y 来实现, 在后文的研究中我们用这种方法来代表不同结构的嵌段共聚物。如图 2-1(b), 聚合物 $PAA_2\text{-}b\text{-}PS_4$ 表示亲水嵌段与疏水嵌段的比为 2:4。

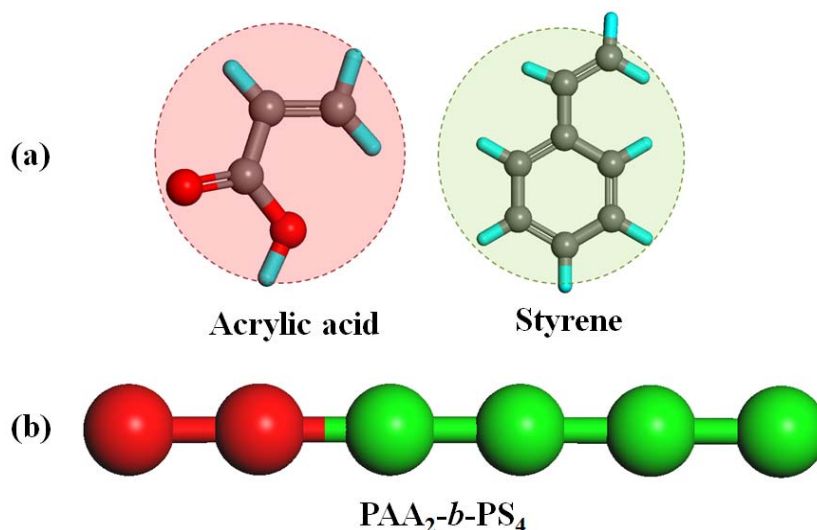


图 2-1 (a) 丙烯酸与苯乙烯的粗粒化珠子; (b) 聚合物 PAA₂-b-PS₄ 的粗粒化模型

Fig2-1 The coarse-grain mapping of (a) PAA and PS; (b) polymer PAA₂-b-PS₄

2.2.2 模拟参数设置

在 DPD 模拟的过程中，力场参数的设定显得尤为重要，它直接关系到模拟结果的准确性。在本文研究中，DPD 珠子代表一个聚合物嵌段，为了简化运算 DPD 模拟中每个珠子的质量单位、截断半径、长度单位均设定为 1。整个体系在 NVT 的系宗下进行模拟，为了消除体系的边界效应，在盒子的三维方向上都施加了周期性边界条件。模拟的盒子是边长为 30 的立方体，将体系的密度设为 3，此时体系中能够容纳的总珠子数为 81000 个，水珠子的个数以及聚合物分子个数间的关系可由如下公式表示： $81000=M+N(x+y)$ 其中 M 为水分子的个数，N 为聚合物分子的个数，x 和 y 分别表示亲水珠子和疏水珠子的个数。由此我们可以看出，当聚合物嵌段比例不变即 x 和 y 为定值，我们研究聚合物浓度这一影响因素时，随着体系聚合物分子数的变化水珠子个数也会相应改变，以保证建模之后体系珠子总数为定值 81000。而当体系浓度不变，我们研究聚合物嵌段比例对自组装影响时，随着 x 和 y 的变化每个分子的链长会发生改变，此时根据聚合物总珠子数的变化，体系中溶剂分子在建模时仍需要相应做出调整。具体每个体系中，各种珠子的个数如何分配将在后文的模型建立环节详细介绍。

在整个模拟过程中，对模拟结果影响最大的就是珠子之间的排斥作用参数，它可以一定程度上反映高分子链的物理、化学性质。因此，选择正确的排斥参数对聚合物自组装的模拟尤为重要，目前珠子间的排斥力参数主要以 α_{ij} 表示，它是以 Flory-Huggins 理论中的相互作用参数来确定的：

$$x_{ij} = (0.286 \pm 0.002)(\alpha_{ij} - \alpha_{ii}) \quad (2-8)$$

公式左侧的为溶解度参数，它是衡量液体分子间相互作用的重要参数，也是将分子的性质反应到模拟上的重要桥梁。测定溶解度参数方法通常有直接法和间接法。一些小分子物质可以通过摩尔汽化热测得。但是由于聚合物分子量较大难以汽化，因此对于聚合物通常需要间接法，通过实验测量其内聚能密度可以间接获得溶解度参数，这种方法较为复杂操作难度较大。而随着计算机技术的发展，采用分子动力学模拟来计算溶解度参数则更为简单高效。利用 Materials Studio 软件中的 Construction 工具构建 NVT 系宗下的体系，之后利用 Amorphous Cell 模块中 Analysis 对结果进行内聚能密度分析，最终获取所需物质的溶解度参数。此时等式左侧数值已经确定，据此我们可以进一步计算出模拟中的排斥力参数。若等式右侧 $\alpha_{ij}-\alpha_{ii}>0$ ，那么表示 i 和 j 类型的 DPD 珠子间存在排斥作用。相反小于 0 时，则表示 i 和 j 两种珠子之间为吸引作用。因为体系的密度为 3，通过换算水的压力可以得到同类珠子间的作用参数为 25，根据此结论我们也可以看出当 α_{ij} 越小的时，说明 i 和 j 两种珠子相互之间作用越强，而当 α_{ij} 增大超过 25 后两者之间排斥作用增强。针对我们所研究的 PAA-*b*-PS 聚合物体系中的三种类型珠子：亲水嵌段、疏水嵌段、溶剂它们间的排斥力参数已经由先前的科研工作者做出了精确地推算^[92]，这里我们将不在重复计算，在后文的研究中将直接引用

2.2.2 研究思路

本文的研究思路共分为两部分：

首先，研究两亲性聚合物在体相中的自组装行为，改变聚合物浓度、嵌段比例观察自组装形貌变化规律。并重点分析囊泡的形成机理，针对不同形态囊泡如球形囊泡、管状囊泡揭示造成其形态差异的原因。

随后我们将重点放在囊泡的结构（壁厚、空腔体积）调控上，通过在聚合物分子链末端连接端基，研究端基性质对囊泡结构的影响规律。首先研究端基的亲水性变化对囊泡结构影响，随后改变端基位置，将端基连接到亲水嵌段末端，对比端基位置变化对囊泡结构影响。最后，依次增加端基数目至双端基、三端基，研究端基数目变化对囊泡的结构的影响。通过对端基效应的研究，总结出囊泡结构随端基性质的变化规律。

第三章 聚合物自组装规律研究

聚合物自组装速度快并且处于微观尺度，采用传统实验手段难以详细刻画聚合物自组装的连续过程，因此在本章中我们采用耗散粒子动力学模拟的方法揭示聚合物自组装规律以及形成过程。在实验研究中，聚合物溶液体系置于容器当中，其中聚合物所处环境可视为纯液相，容器的器壁以及界面为宏观尺度对内部的聚合物自组装影响可以忽略不计。在耗散粒子动力学模拟过程中，构建纯液相的聚合物水溶液盒子，外加周期性边界条件，可将模型看做是无限放大的溶液体系，符合实验研究条件。

据模拟和实验上已有的相关报道。聚合物浓度、嵌段比例等因素均会对最终的自组装体形貌产生影响。在本章的研究中，我们选择了聚合物浓度和嵌段比例这两种影响因素，绘制自组装形貌与影响因素间的二维相图，总结自组装形貌出现规律，并针对相图中出现的形貌着重分析其自组装过程。

3.1 初始模型

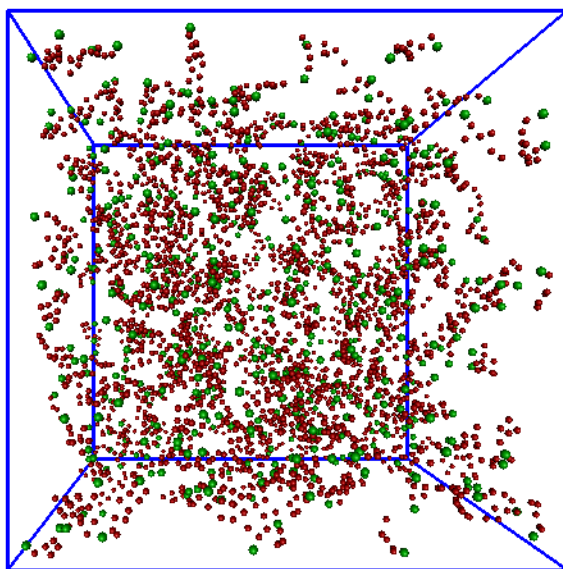


图 3-1 聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 在分子数为 600 时的初始模型

Fig3-1 The initial model for the polymer PAA₂-*b*-PS₄ at 600 numbers

本章中，我们研究了浓度和嵌段比例对聚合物 PAA-*b*-PS 自组装的影响。共选取了 PAA₅-*b*-PS₁、PAA₄-*b*-PS₂、PAA₃-*b*-PS₃、PAA₂-*b*-PS₄、PAA₁-*b*-PS₅ 这 5 种不同嵌段比例的共聚物，每种类型的聚合物分低、中、高 3 种浓度。通过对这 15 种不同体系进行模

拟,并根据所出现的形貌绘制成相图。针对这 5 种不同嵌段比例的聚合物,利用 Packmol 进行建模,将聚合物和水分子以随机状态分布在盒子中,聚合物分子数设定为 300、600、900 个来代表三种不同浓度,盒子大小为 $300 \times 300 \times 300$ 。以聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 为例,每个分子含有 2 个红色的亲水珠子以及 4 个绿色的疏水珠子。在浓度为 300 时所对应的水珠子为 79200,在浓度为 600 时对应的水珠子为 77400,在浓度为 900 时对应的水珠子为 75600,这里我们选取浓度 600 时作为代表,其建模之后的体系如图 3-1 所示,为了显示更加清晰我们隐藏了水分子。对于其他四种不同的聚合物体系,在建模时不同浓度下的水分子数均按照以上数据建立。在动力学模拟过程中,每个体系计算 100000 步,时间步长为 0.01 采用 NVT 系综。

3.2 模拟细节

在聚合物自组装的模拟研究中,各个珠子间的排斥力参数选择合理与否直接决定了最终模拟结果的准确性,在本文中我们引用之前研究者开发出来的力场参数如下表 2-1。相同珠子间排斥力参数为 25,亲水嵌段珠子与水分子作用力设为 23,疏水嵌段珠子与水分子间作用力设为 60,亲水嵌段与疏水嵌段间相互作用设为 40。在后续我们也会将模拟结果与实验比对,来进一步验证以上力场选择的正确性。此外,由于 DPD 模拟采用的是约化单位,在下文数据提取的过程中我们默认聚合物的长度单位为 1。

表 3-1 聚合物在溶剂中的相互作用参数

Table3-1 Interactions parameter (α_{ij}) for amphiphilic polymer in aqueous solution

α_{ij}	W	A	B
W	25	25	60
A	23	25	40
B	60	40	25

3.3 结果与讨论

3.3.1 自组装相图

通过对前面介绍的 15 中体系进行模拟,我们得到了多种自组装形貌并将其绘制了二维相图如图 3-2。为了显示更加清晰,我们隐藏了水分子和边界盒子并将自组装体截选出来。当同一区域内不同浓度下所出现的自组装的形貌相同,那么只选择其中的一种自组装体作为代表。

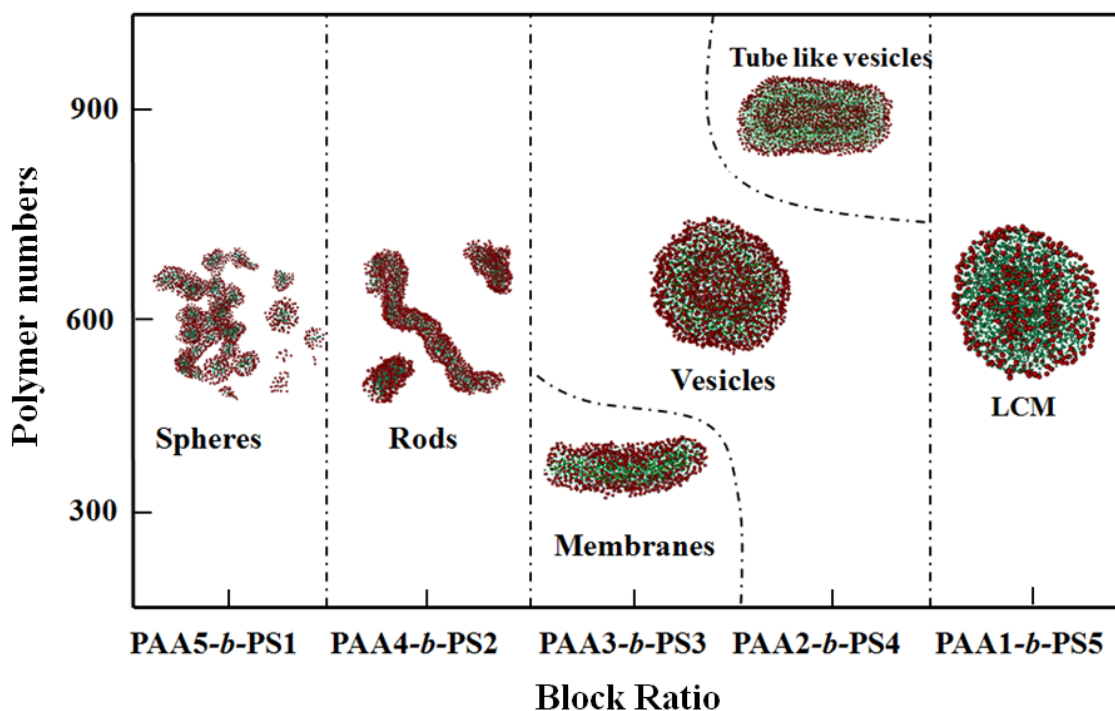


图 3-2 聚合物 PAA-b-PS 在不同浓度和嵌段比例下的自组装相图

Fig3-2 Phase diagram of PAA-b-PS at different copolymer numbers and block length ratio

图 3-2 为以浓度和嵌段比例为变量的自组装相图。从图中可以看出，随着横坐标嵌段比例、纵坐标聚合物分子数的变化出现的形貌总共有球形、棒、片层、囊泡、管状囊泡以及复合胶束。我们将采用控制变量的方法，分别从浓度和嵌段比例去探究变化规律。首先当固定聚合物浓度即分子数为 600 时，依次增加疏水嵌段的比例由 PAA₅-b-PS₁ 到 PAA₁-b-PS₅。自组装形貌发生由球形，棒，囊泡，复合胶束的转变，将这一变化规律与实验结果符合^[93]，这也进一步证明了我们选择的力场参数是正确的，增强了后续研究结果的合理性和可信度。当 PAA/PS 的嵌段比例为 5:1 和 4:2 时，这时出现的形貌依次为球形和棒状胶束。但是随着 PAA 嵌段长度减少以及 PS 嵌段长度的增加，体系所取得的形貌均为双层结构，包括片层、球形囊泡以及管状囊泡等。进一步减少 PAA/PS 比例至 1:5，最终的形貌为大复合胶束，其内部由多个亲水核组成。因此我们可以发现在浓度不变的情况下，降低 PAA/PS 的比值可以获得更复杂的形貌。

与聚合物嵌段比例不同，浓度对形貌的影响具有选择性。对于聚合物 PAA₅-b-PS₁，PAA₄-b-PS₂ 和 PAA₁-b-PS₅ 最终形成的自组体为球形、棒、复合胶束，随着浓度的增加形貌维持不变，但是尺寸增大。对于聚合物 PAA₃-b-PS₃，在低浓度分子数为 300 时形貌为片层，当聚合物分子增加到 600 和 900 时，自组装体均为球形囊泡，这些球形囊泡是由片层卷曲而来。这一变化过程主要是由于随着分子个数的增加片层体积增大，在片层的

边界处其疏水嵌段与水分子的接触面积会增大，此时片层是不稳定的。并且当片层尺寸较大时，膜的流动性更强更易于发生弯曲，因此片层逐渐卷曲形成封闭的囊泡结构。当 PAA/PS 为 2:4 时，在分子数为 300 和 600 时最终的形貌仍然是球形囊泡，而在高浓度分子数为 900 时，最终形貌为管状囊泡。如图中所示其结构为类似棒状的中空双层体。在嵌段比例为 2:4 这种情况下，随浓度变化，这三种囊泡的形成过程也是互不相同，在后续的研究中我们将逐一分析。

通过相图分析可得出结论，当聚合物浓度一定时，随着聚合物疏水嵌段比例的增加聚合物自组装体形貌会发生由球、棒、片层、囊泡以及复合胶束的转变。由此可知疏水嵌段比例的增大会使自组装形貌更加复杂。而当嵌段比例不变时，依次从低到高增加聚合物分子浓度，我们可以发现对于球、棒、复合胶束这三种自组装体的形貌不发生转变。而对于片层、囊泡这种双层结构体，随着浓度的增加最终自组装体的形态会发生变化，由此可知浓度对囊泡的形成会产生影响。

3.3.2 自组装过程分析

由于自组装过程迅速，自组装体结构微观，在实验现有空间和时间尺度下若想对其进行连续的动态研究仍存在着技术难度。而模拟技术则具有方法简单，易于操作，结果直观的优点，借助模拟技术可以从微观的视角，对聚合物自组装过程进行细致的观测，并可以对自组装体的微观结构进行详细的剖析，明确分子的排列方式。本节将针对图 3-2 中的球形、棒、片层、囊泡、以及复合胶束等形貌的动态自组装过程进行详细的分析。

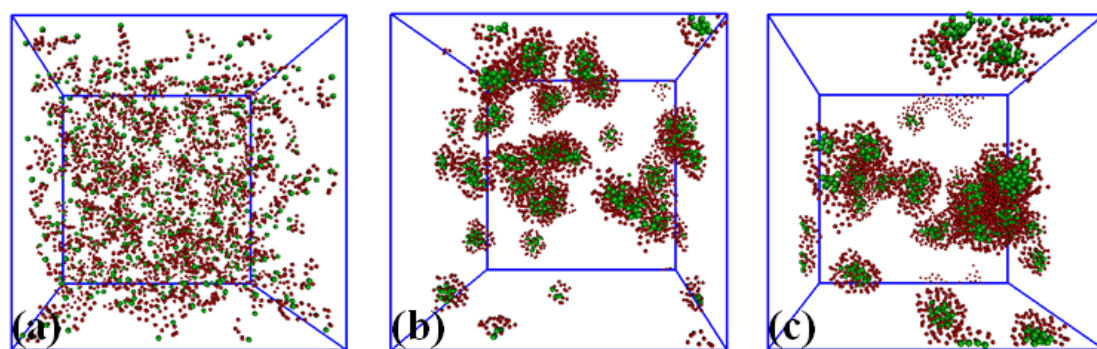


图 3-3 聚合物 PAA₅-b-PS₁ 分子数 600 时的自组装过程

Fig3-3 The snapshots of morphologies from 600 PAA₅-b-PS₁

球形胶束作为结构较为简单的初始自组装体是众多复杂形貌的形成基础，我们选取了 PAA₅-b-PS₁ 分子数为 600 时所形成的球形胶束为研究对象，其动态自组装过程如图 3-3 所示。图 3-3(a)为建模的初始状态，为了显示的更加清晰我们隐藏了水分子，图中的

聚合物分子散乱的分布在体系中。随后在疏水作用下，体系的聚合物分子开始聚集出现球形胶束如图 3-3(b)。模拟结束后，在图 3-3(c)中出现了多个大的球形胶束。这是因为在自组装的过程中，两个小的球形胶束彼此仍会相互靠近并接触，之后两个胶束的疏水内核贯通并融合为一个大的细长疏水核，通过胶束自身的不断调整最终形成融合后的球形胶束。由于聚合物 PAA₅-b-PS₁ 亲水嵌段比例很高，所以形成的疏水内核体积较小，较长的亲水链可以起到很好的包裹作用，因此最终的体系中形成多个稳定的球形胶束。

聚合物 PAA₄-b-PS₂ 在分子数为 600 时的自组装体为棒状胶束。它由柱状疏水核以及外部包裹的亲水外壳组成，直径与球形胶束类似但长度可达到直径的数个量级。棒状胶束可用作半导体、磁性材料，因此有着重要的研究价值。

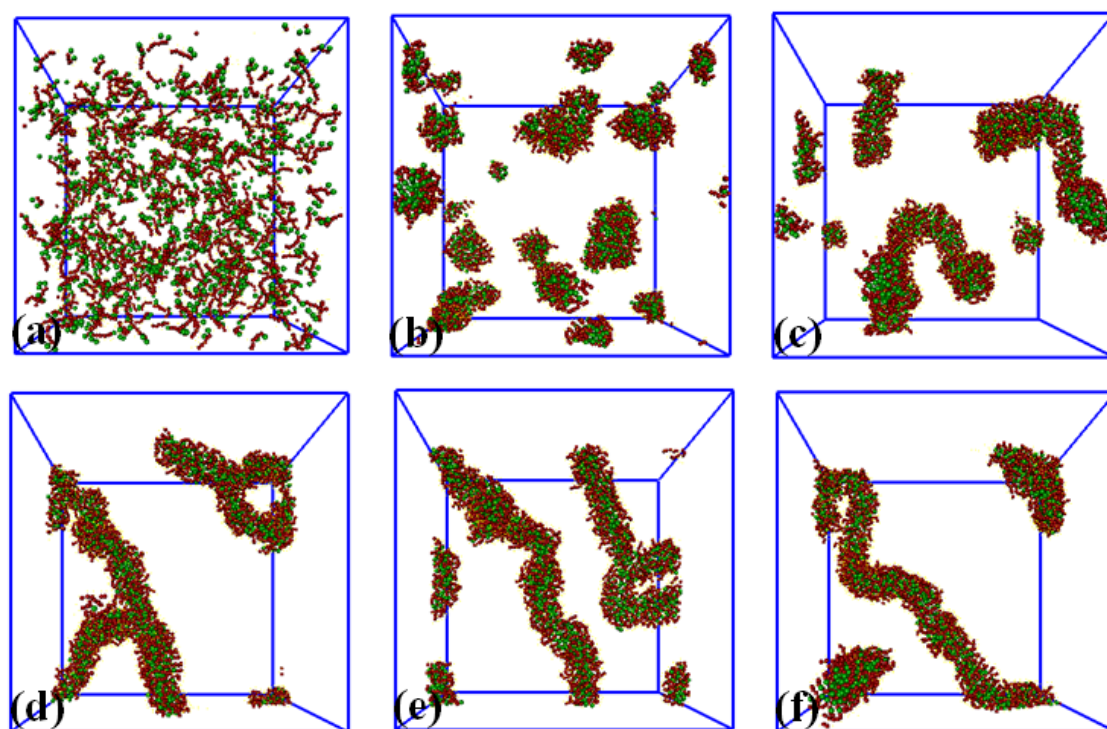


图 3-4 聚合物 PAA₄-b-PS₂ 分子数 600 时的自组装过程

Fig3-4 The snapshots of morphologies from 600 PAA₄-b-PS₂

图 3-4 展示了棒状胶束的自组装过程，由图 3-4(a)到图 3-4(b)为球形胶束的自组装，其过程与前文叙述类似，不再赘述。而在图 3-4(c)中，首次出现了棒状胶束，这些棒状胶束是由球形胶束融合而来。因为当聚合物疏水嵌段长度增加时，形成的疏水核体积较大，球形胶束的亲水链不能够将疏水内核完全包裹，此时的球形胶束是不稳定的。因此它们彼此间会采用融合的方式形成曲率更小的棒状胶束。随后的这些短棒胶束会进一步融合，在图 3-4(d)中形成了两个接枝状棒状胶束。这种接枝状胶束正是反映了棒状胶束

间彼此融合的中间状态，我们可知棒状胶束的融合不是通过末端的直接对接进行的，而是一根胶束末端与另一根胶束的主体部分接触形成支化结构，随后支化的棒状胶束会逐渐融合到主体棒状胶束里，最终形成一根较长的棒状胶束。如图 3-4(e)，我们可以看到图中存在两个棒状胶束，右上角的接枝胶束仍处在融合过程中保持支化状态不变，而左下角的棒状胶束已由图 3-4(d)中的支化状态融合为一根非支化的棒状胶束，并且融合后棒状胶束长度是明显增加的。最终通过图 3-4(e)中两根胶束的进一步融合形成了图 3-4(f)中的一整根完整棒状胶束。通过对棒状胶束自组装过程的分析可知，当体系中存在多个短棒状胶束时，它们彼此间会通过支化胶束这种中间态而完成融合，融合后的体系会以一根较长的棒状胶束而稳定存在。

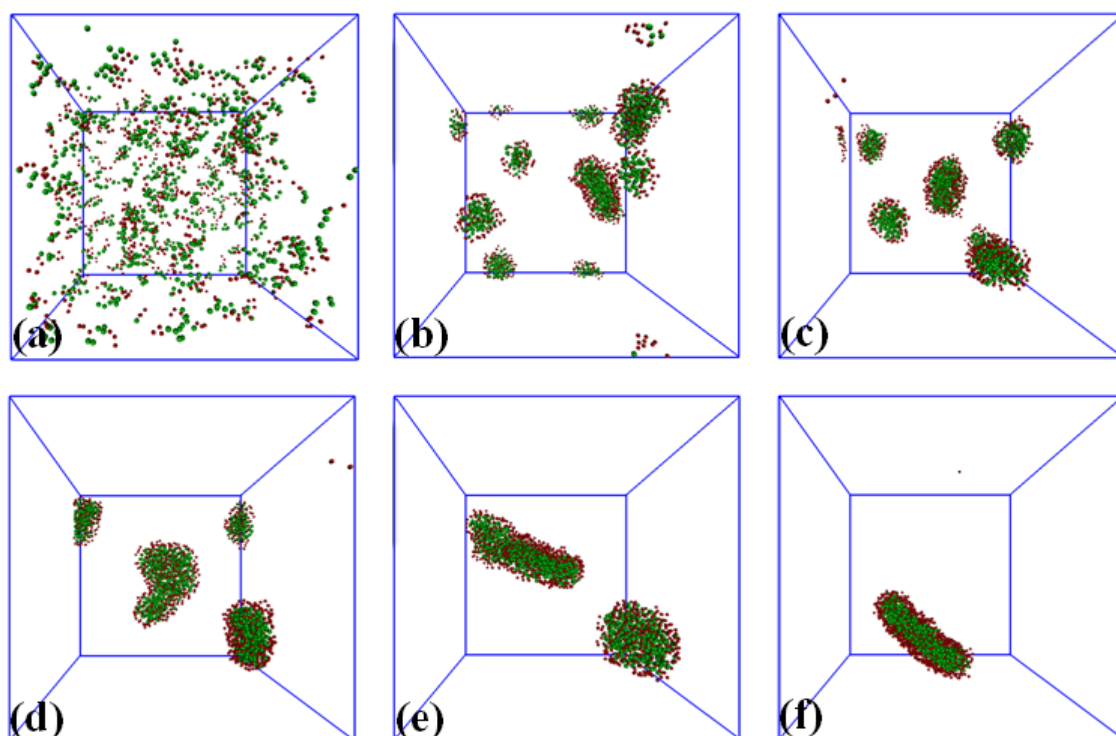


图 3-5 聚合物 PAA₃-b-PS₃ 分子数 300 时的自组装过程

Fig3-5 The snapshots of morphologies from 300 PAA₃-b-PS₃

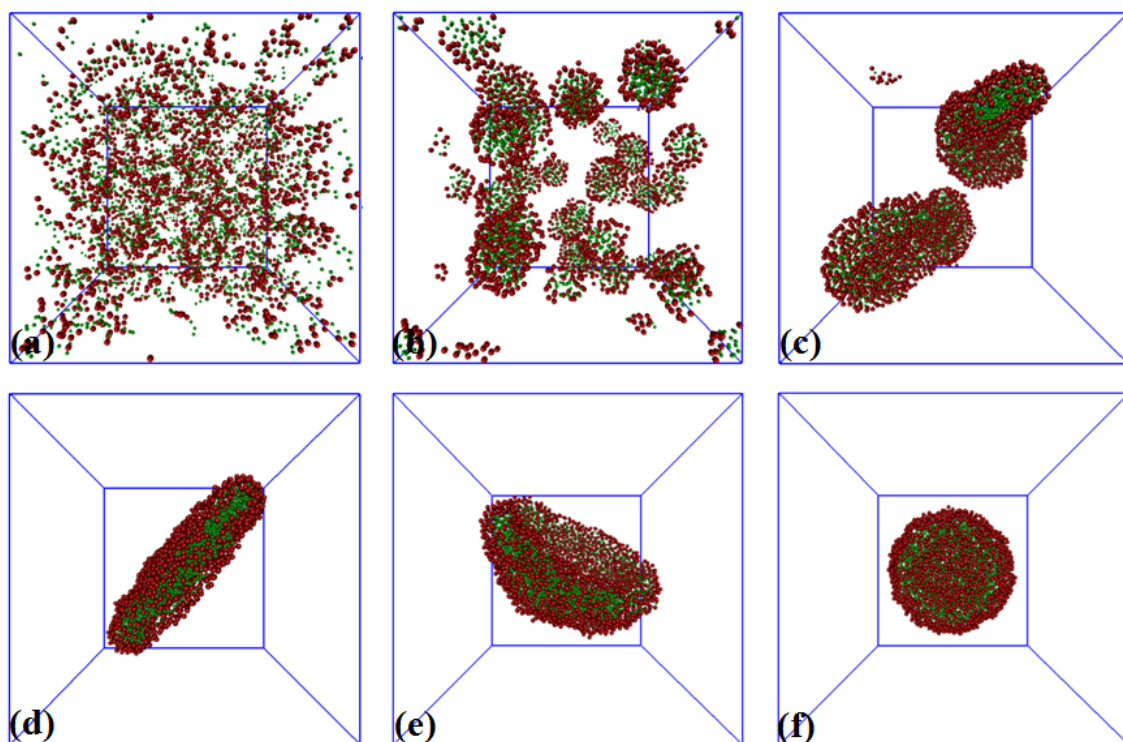
对于聚合物 PAA₃-b-PS₃ 在分子数为 300 时，形成的胶束形貌为片层，片层状胶束是一种双层结构，它是聚合物分子尾链与尾链相对平行排布，亲水部分朝向外侧，并按照这种形式沿着一个平面铺展最终进行的。片层的上下两个表面是由亲水链覆盖住，而侧面的疏水部分则暴露在了水中，按照这种方式排布能够最大程度的减少疏水部分与水的接触面积，保证结构的稳定。

片层自组装动态过程如上图 3-5 所示，图 3-5(a)为聚合物分子散乱分布的初始状态，随后在疏水作用促使下分子开始发生聚集，它们首先形成小的球形胶束，而由于疏水部

分体积较大,亲水链长难以将它们完全包裹,因此会继续聚集形成短的棒状胶束,如图 3-5(b)。这一过程与 PAA₄-*b*-PS₂ 的短棒状胶束形成类似。此时由于疏水嵌段过长,疏水嵌段裸露在外面的体积过大,因此短棒状胶束仍然是一种不稳定的状态,相互邻近的棒状胶束会靠近。因为棒状胶束亲水链不能将面积较大的疏水侧面完全覆盖,所以在融合过程中两个棒状胶束以平行的方式从侧面进行融合。最终通过胶束自身的结构调整形成扁平状的片层胶束如图 3-5(c)。这一棒状胶束的融合过程与 PAA₄-*b*-PS₂ 的形成接枝棒状胶束的融合过程不同,这也主要是因为裸露的疏水部分体积不同导致的,自组装体系会自发的选择能量最低、最易于其达到最终稳定状态的方式进行融合。

当体系中形成了多个小的片层胶束后,由于片层胶束数目较多,它们与水接触的疏水侧面积也是比较大的,这种情况下难以维持体系的稳定,因此它们需要进一步融合。利用 DPD 模拟技术我们就捕捉到了片层融合的这一动态过程,如图 3-5(d)所示,在盒子的中间存在两个相连的片层,它们是由图 3-5(c)中的片层胶束相互靠近并接触形成的。仔细观察这个胶束的结构,我们可以发现,片层的融合并不是两个小的片层胶束平行靠近,并通过疏水的侧面直接对接形成的。而是当两个片层胶束相互靠近后,以疏水侧面相互垂直接触的方式来进行融合的。按这种方式进行融合时,由于这两个胶束的疏水链段间的疏水相互作用力很强,当两个片层胶束相互运动靠近并且疏水部分接触后,这些疏水链会通过彼此间的吸引进入对方疏水片层内部。并且在这种接触的方式下,两个胶束中的分子彼此间是相互垂直的,这将会最大程度的扰乱局部范围内的分子排布,因此可以进一步促进胶束的融合,加快融合进度。图 3-5(e)中左侧的片层胶束为融合后的状态,可以看出虽然在融合前两个胶束以垂直的方式接触,但是在完成融合后,通过内部胶束排布的调整最终仍然会形成扁平片层。最终图 3-5(e)中的这两个片层胶束仍按照垂直接触的方式进行融合,形成了如图 3-5(f)中的一个完整的大片层胶束,此时的体系达到了稳定的状态。

当聚合物 PAA₃-*b*-PS₃ 的分子数从 300 增加到 600 和 900 后,最终的自组装的形貌均为囊泡结构。同样作为双层结构囊泡与片层之间存在着千丝万缕的联系。囊泡是中空的三维球体结构,而片层则是二维双层平面结构。片层可以看作是囊泡形成的一个前驱体,了解囊泡与片层之间的联系,可以为我们深入分析囊泡形成机理提供有力的支持。在这里我们选取了聚合物 PAA₃-*b*-PS₃ 分子数为 900 的这种高浓度情况下作为研究对象,详细地刻画由片层到囊泡的一系列动态过程,具体自组装过程如图 3-6 所示。

图 3-6 聚合物 PAA₃-b-PS₃ 分子数 900 时的自组装过程Fig3-6 The snapshots of morphologies from 900 PAA₃-b-PS₃

从图中可以看出囊泡的形成可以分成两个阶段，首先是形成片层阶段随后是片层卷曲形成囊泡阶段。图 3-6(a)是模型的初始阶段，由于此时溶液中的分子数为 900，可以很明显的看出此时盒子中聚合物的密度更大。图 3-6(b)是聚合物分子通过疏水作用，形成球形胶束这一过程与之前介绍的类似，但可以发现此时的球形胶束体积更大并且数目更多。随后球形胶束进一步融合形成片层，中间的棒状胶束形成过程与前文类似在这里我们直接省略，棒状胶束融合后形成了两个较大的片层如图 3-6(c)所示，随后这两个较大的片层仍会通过垂直接触的方式进行融合，最终稳定后大片层如图 3-6(d)所示。随着模拟的进一步进行，这种片层结构仍不是体系的最终稳定状态，片层的四周会开始自发的向片层的中心位置发生弯曲，如图 3-6(e)所示形成碗状胶束，最终随着弯曲程度的进一步加强碗状开口逐渐减小，以至于最终封闭形成完整的囊泡结构。虽然在自组装过程中均出现了片层胶束，那么为什么当分子数较低为 300 时的最终形貌为片层如图 3-5(f)，而当体系分子数增多时片层会卷曲形成囊泡呢？这主要是片层的弯曲能与边界处疏水作用共同导致的结果。当浓度较低形成的片层尺寸较小时，此时片层流动性较差、弯曲能较高难以发生卷曲。并且在片层尺寸较小时，片层侧面疏水链与水的接触面积也是较小的，因此在这种情况下保持片层结构不发生弯曲反而是体系能量较低的一种状态。相反，当体系中分子数较多时，此时形成的片层尺寸更大，其疏水侧面与水的接触面积较

大，因此疏水作用能较高。而较大尺寸的片层其流动性也更强，因此弯曲所需要的能量较低，在疏水作用的驱使下片层会趋向于弯曲最后形成能量更低的封闭的囊泡结构。聚合物 PAA₃-*b*-PS₃ 在分子数 600 时囊泡的形成过程与 900 时相同，均为片层卷曲而来。

对于聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 分子数为 300 时，其自组装形貌为囊泡结构，其形成过程如图 3-5 通过片层卷曲形成。但是当聚合物分子数为 600 和 900 时，其最终的聚集形貌为球形囊泡和管状囊泡如图 3-2。可以发现，浓度的变化会对囊泡的最终形态产生一定的影响。那么不同形态囊泡的形成路径存在哪些差异，造成形态差异的原因是什么，为了深入了解囊泡的形成过程及机理，以上问题我们将在下一章中详细分析。

当疏水嵌段比例增加到最大即聚合物分子为 PAA₁-*b*-PS₅ 时，其自组装最终形貌均为大的复合胶束，形貌随浓度的增加变化不，但是浓度会影响复合胶束内部的亲水核的个数。

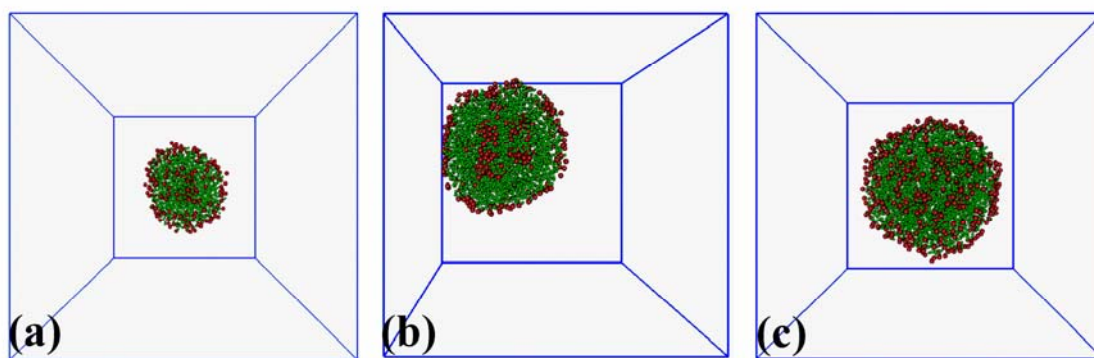
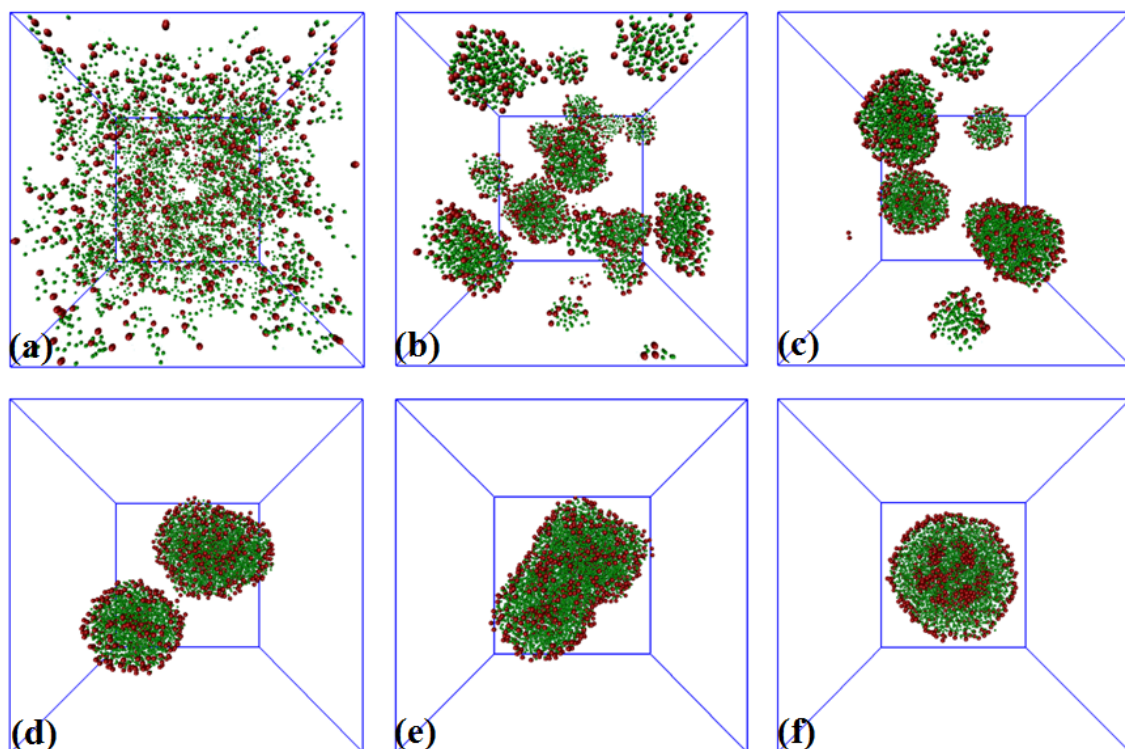


图 3-7 不同浓度下复合胶束的截面图 (a) PAA₁-*b*-PS₅ 分子数为 300; (b) PAA₁-*b*-PS₅ 分子数为 600; (c) PAA₁-*b*-PS₅ 分子数为 900

Fig3-7 The snapshots of LCMs obtained from (a) 300 PAA₁-*b*-PS₅, (b) 600 PAA₁-*b*-PS₅, and (c) 900 PAA₁-*b*-PS₅

图 3-7 为复合胶束的截面图。如图所示随着浓度的增大，组成胶束的聚合物分子数增加，最终复合胶束的尺寸会显著的增加。并且通过观察复合胶束内部亲水核的个数可以发现随着，随着浓度的增加内部亲水核的个数也会进一步增多。复合胶束的自组装过程展现在了图 3-8 中，初始散乱分布的分子会迅速聚集成小的球形胶束如图 3-8(b)，这些小的球形胶束通过彼此靠近并开始融合，因为此时的疏水链较长所以在融合的过程中会有部分较短的亲水链被包裹在胶束内部形成亲水内核，这也就形成了如图 3-8(c)中多个小复合胶束共存的状态。随后通过复合胶束间的进一步融合，最终稳定后的自组装体系会以大复合胶束的形式独立存在，如图 3-8(f)。

图 3-8 聚合物 $\text{PAA}_1\text{-}b\text{-PS}_5$ 分子数 600 时的自组装过程Fig3-8 The snapshots of morphologies from 600 $\text{PAA}_1\text{-}b\text{-PS}_5$

3.4 本章小结

在本章中我们首先分析了不同浓度和嵌段比例的影响下聚合物 $\text{PAA-}b\text{-PS}$ 的自组装相图，研究发现在相同浓度下随着疏水嵌段比例增加，形貌出现的变化规律为球形、棒、片层、囊泡、大复合胶束。这一变化规律与实验结果相一致，这进一步证明了我们模拟参数选择的合理性，并为后续的研究结果提供可信性。而当聚合物嵌段比例固定，从低到高改变聚合物浓度时，我们可以发现对于球、棒、复合胶束体系浓度的增加不会影响胶束的最终形态，但胶束的尺寸会随之增大。而对于双层结构的片层胶束，随着浓度的增大片层边界处疏水作用增强，最终片层会卷曲形成封闭的囊泡结构。而对于囊泡结构，浓度的增加会影响其最终的形态，例如对于聚合物 $\text{PAA}_2\text{-}b\text{-PS}_4$ 随着浓度的增加，发生了由球形囊泡到管状囊泡的形态转变。

第四章 不同形态囊泡融合机理研究

由于囊泡其独特的结构特点，在众多自组装体中，囊泡的应用价值最高并且应用范围最广，具有重要的研究意义。学习囊泡的自组装过程及机理，有助于我们更进一步挖掘囊泡的应用潜力，并按照实际需求对囊泡的结构进行合理的设计和调控。在本章中我们将针对聚合物自组装相图中球形囊泡和管状囊泡，借助耗散粒子动力学模拟方法，详细分析造成其最终形态差异的原因，从微观视角揭示融合方式的差异对囊泡最终形态的影响。

4.1 模拟细节

在本章中我们选取了聚合物 $\text{PAA}_2\text{-}b\text{-PS}_4$ 分子数为 600 水分子为 77400 和聚合物 $\text{PAA}_2\text{-}b\text{-PS}_4$ 分子数为 900 水分子数为 75600 这两种体系作为研究对象。选取表 3-1 中的力场参数，其模拟细节如第二章所介绍，这里不再重复。最终的模拟结果展现在相图 3-2 中。分子数为 600 时，其最终的形态为球形囊泡，而分子数为 900 时最终形态为管状囊泡。下面我们将对比分析两种不同形态囊泡的自组装过程以及产生形态差异的机理。

4.2 结果与讨论

4.2.1 囊泡与片层融合过程分析

聚合物 $\text{PAA}_2\text{-}b\text{-PS}_4$ 分子个数为 600 时，其动态自组装过程如图 4-1 所示。在图 4-1(a) 中存在着一个片层和一个囊泡，片层是通过球形胶束和棒状胶束融合而来的，囊泡是通过片层卷曲形成的。因为这些过程在之前的研究中已经有所介绍，这里我们直接选取了片层与囊泡的共存状态为自组装过程起点，省略了前面的自组装过程。体系中之所以会首先形成囊泡和片层，是因为聚合物的疏水嵌段比例较高时，聚集能力更强，因此散乱分布的聚合物分子形成了两个片层胶束，一个体积较大另一个体积较小。而由于疏水链较长，因此片层侧面暴露在溶剂中的面积会更大，体积较大的片层会首先发生弯曲形成囊泡。而体积较小的片层由于其弯曲能较高，不易于发生弯曲，因此在图 4-1(a) 中存在着片层和囊泡共存的这种中间态。但这种情况下仍然不够稳定，这二者会进一步发生融合。为使体系能量达到最低，片层与囊泡通过运动相互靠近，随后片层的疏水侧面与囊泡的表面接触准备进行融合。因为片层的侧面为疏水链段，而囊泡的表面为亲水链段，因此在融合的过程中片层并不能直接融入接到囊泡内部。随着模拟的进一步进行，片层

开始在囊泡的表面发生弯曲，随着弯曲程度的进一步增大，片层由图 4-1(b)中的扁平状态转变为图 4-1(c)中朝向囊泡一侧弯曲状态。随后，片层的亲水内表面的和囊泡的亲水外表面会逐渐发生接触，随着片层朝向囊泡弯曲程度的增加，这两亲水部分接触的面积越来越大，逐渐在囊泡的表面形成了一片亲水链密度很高的区域，如图 4-1(d)所示。而当片层弯曲达到一种极限状态时，片层的上半部分会完全与囊泡接触，此时的片层已经完全贴附在了囊泡的表面上。在这种情况下，片层凹面的亲水链会与囊泡表面的亲水链接触，并形成了亲水内核，并且亲水内核被片层完全包裹形成双核结构。图 4-1(e)中呈现的就是这种双核胶束过渡态，它存在着两个亲水内核，处在上部的亲水核即为由囊泡外表面和片层内表面融合而来，而下部的亲水核为原囊泡中的亲水内核。随后双核胶束会进一步调整结构，内部的双核逐渐靠近最终融为一体形成一个大的亲水内核。胶束的轮廓也由细长的椭球型最终变成了规整球形，融合后体系达到稳定的形貌为球形囊泡，如图 4-1(f)所示。

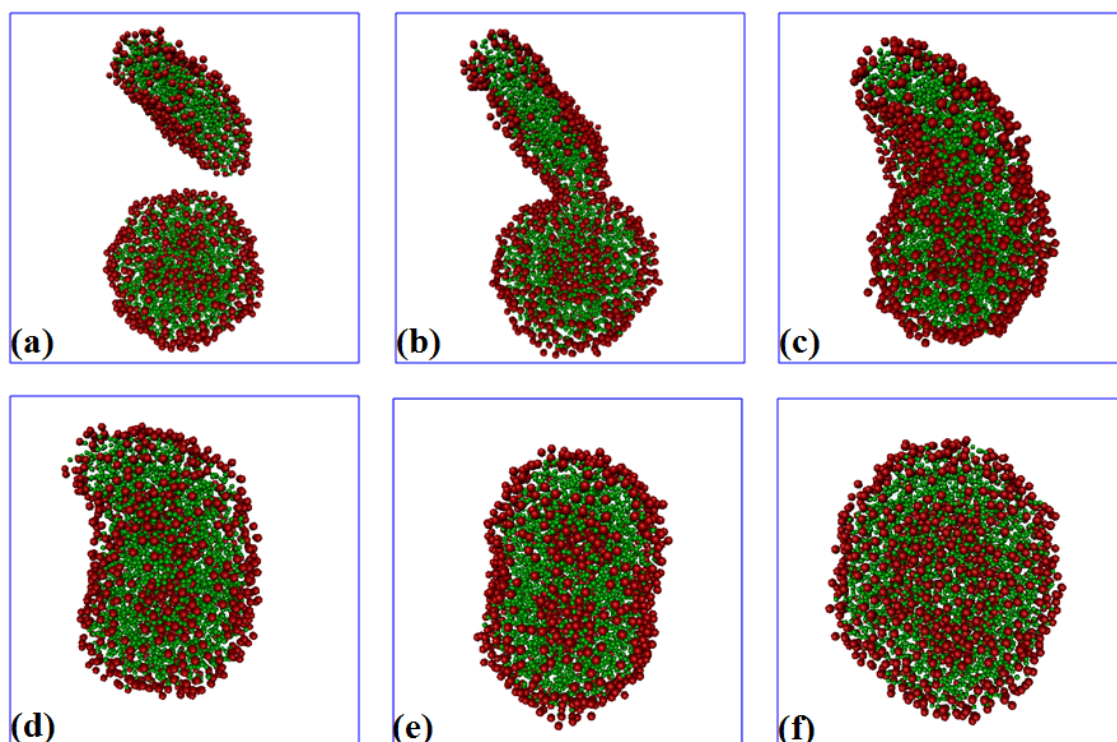


图 4-1 聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 分子数 600 时的自组装过程

Fig4-1 The snapshots of morphologies from 600 PAA₂-*b*-PS₄

为了更加详细的描述囊泡与片层的这一融合过程，我们提取了自组装过程中最大胶束聚合物分子数目(N_m)，如图 4-2 所示。在模拟的初始阶段，我们可以看到最大胶束中所含有的聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 分子数目(N_m)经历了三个阶段。首先是当分子数目 N_m 达到 200 个前，最大胶束分子数迅速增加，这一阶段表明当模拟开始后，由于聚合物疏水

链较长在疏水作用下，单个的聚合物分子会快速的聚集成小的球形胶束，因此这个阶段的曲线会快速的的增长。随后最大胶束聚合物分子数(Nm)从 200 到 600 呈阶梯状增长，处在阶梯状曲线平直阶段代表着胶束的融合阶段。例如在纵坐标为 200 的阶梯处，代表由球形胶束聚集成多个片层的过程，此时所消耗的时间较短大约为 80000 个时间步。随后的纵坐标为 350 个时，代表图 4-2(a)中片层和囊泡的融合阶段，这一过程耗时较长大约为 180000 个时间步。而第三个阶段，则为稳定阶段，此时最大胶束聚合物分子数目不再发生变化，曲线处于纵坐标为 600 的平直阶段。体系中只存在一个大的胶束。由初始模型中散乱分布的 600 个分子组成。在最后曲线平直的稳定阶段，胶束仍然会自发的进行结构调整，以达到最终的稳定结构。通过对聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 在分子数 600 时自组装过程的分析，我们发现了囊泡形成的一种新路径，借助 DPD 模拟技术我们发现了囊泡与片层的融合是通过片层在囊泡表面弯曲，形成双核结构这一中间过渡态完成的，这一系列过程也是我们利用 DPD 模拟首次发现的，具有一定的创新性。通过这一研究发现，补充了我们对囊泡融合过程的认识，有利于我们对囊泡进行更深层次的机理研究。

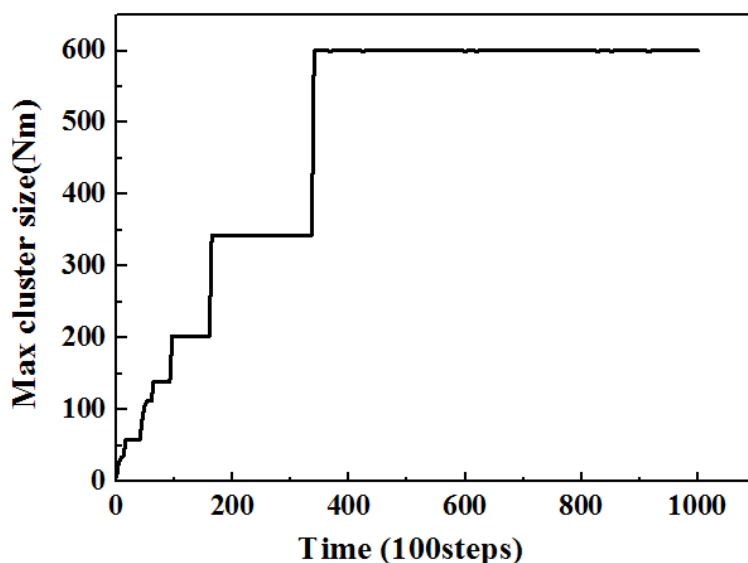


图 4-2 聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 的最大胶束聚合物分子数(Nm)随时间的变化规律

Fig4-2 The evolution of the max cluster size of polymer PAA₂-*b*-PS₄ during the simulations

4.2.2 囊泡与囊泡融合过程分析

当聚合物分子 PAA₂-*b*-PS₄ 个数增加到 900 时，聚合物的自组装形貌以及自组装过程均会发生改变，如图 4-3 所示。聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 分子在高浓度下其自组装最终形貌为管状囊泡。管状物质通常是通过无机材料来制备的例如 ZnO、MoS₂、TiO₂，管状物质可在物质分离、离子运输。催化等领域有着诸多应用，具有重要的研究意义。但目前为止，

利用聚合物有机体去制备管状纳米材料仍存在着技术难题，目前的研究报道较少。深入了解管状胶束的自组装过程，可以为我们的管状胶束制备提供重要的参考和借鉴意义。

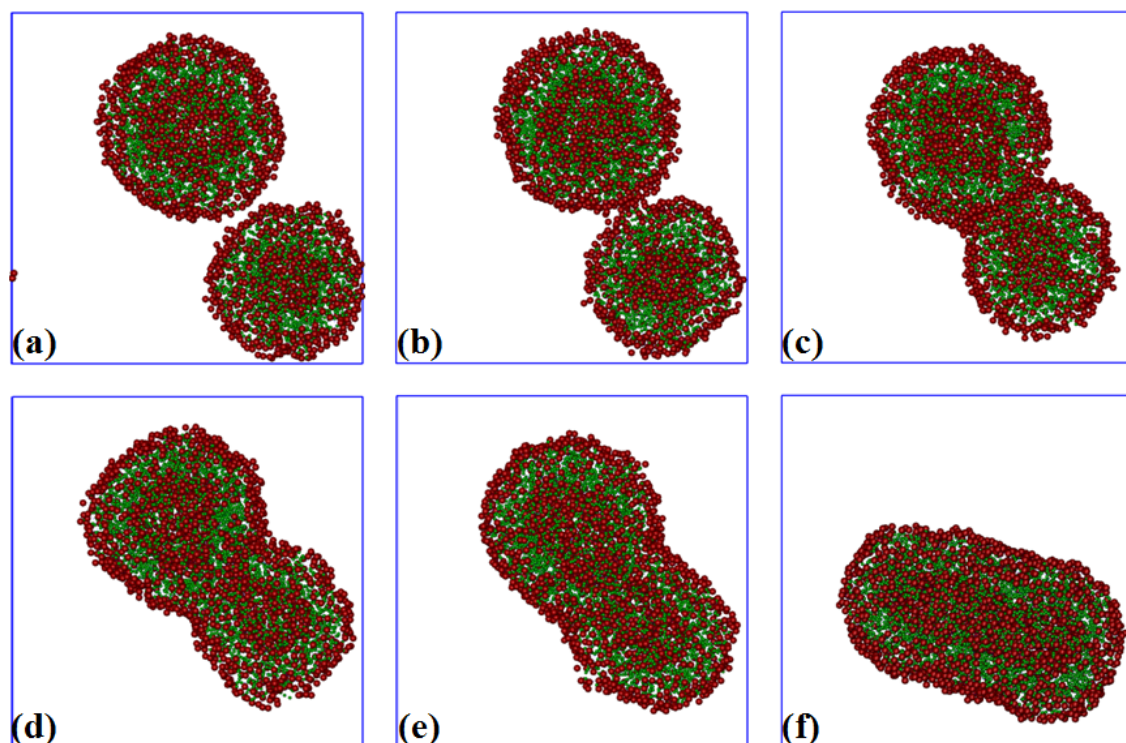


图 4-3 聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 分子数 900 时的自组装过程

Fig4-3 The snapshots of morphologies from 900 PAA₂-*b*-PS₄

下面我们将详细地分析管状囊泡的自组装过程。在此之前，初始状态下散乱分布的聚合物分子在疏水作用下会首先形成球形胶束，随后球形胶束融合成为片层，最终通过片层的卷曲在体系中形成了两个尺寸不一的球形囊泡。这一系列过程在之前的自组装过程描述中已有了详细介绍，这里不再重复，我们直接选取了体系中存在两个囊泡时为初始状态如图 4-3(a)。随后这两个囊泡在模拟的盒子中以非外力作用下，会通过布朗运动自发靠近。当两个囊泡的距离足够小后，两个囊泡表面的分子会发生接触如图 3-9(b)。此时在分子间相互作用下，囊泡表面的分子排布会进一步发生变化。为了更清晰的观察分子排布变化，我们放大了图 4-3(b)并选取了代表性的分子进行了重点分析，充分发挥模拟的优势，从分子尺度去观察分子的排布。

如图 4-4 所示，图中左侧的 Vesicle1 和 Vesicle2 即为融合前的两个球形囊泡，从图中我们也可以很直观的看出这两个囊泡的尺寸存在差异。箭头右侧的囊泡为融合后的管状囊泡，在此图中我们重点分析箭头左侧的融合部分。图中圆圈标注处即为两个囊泡最先接触的部分。将此部分放大如斜箭头所指，选取融合处的一个聚合物分子，并将其

加粗显示后我们可以发现，这个分子的排列方式发生了变化。与周围的分子不同，它并不是与内层分子尾对尾指向囊泡中心的平行排布，而是与两个囊泡的表面呈相切的方式分布。这是由于在囊泡接触之后，属于两个囊泡的分子间相互作用力增强，分子将从囊泡外层的有序堆积中吸引出来，因此呈现出图中的分布状态。而这种分布的好处就是随着分子排列方式的变化，会引起囊泡接触区域分子混乱度增加，这种混乱分布的状态会使两个囊泡内的聚合物分子更容易接触，这样更有利于促进两个囊泡的融合。

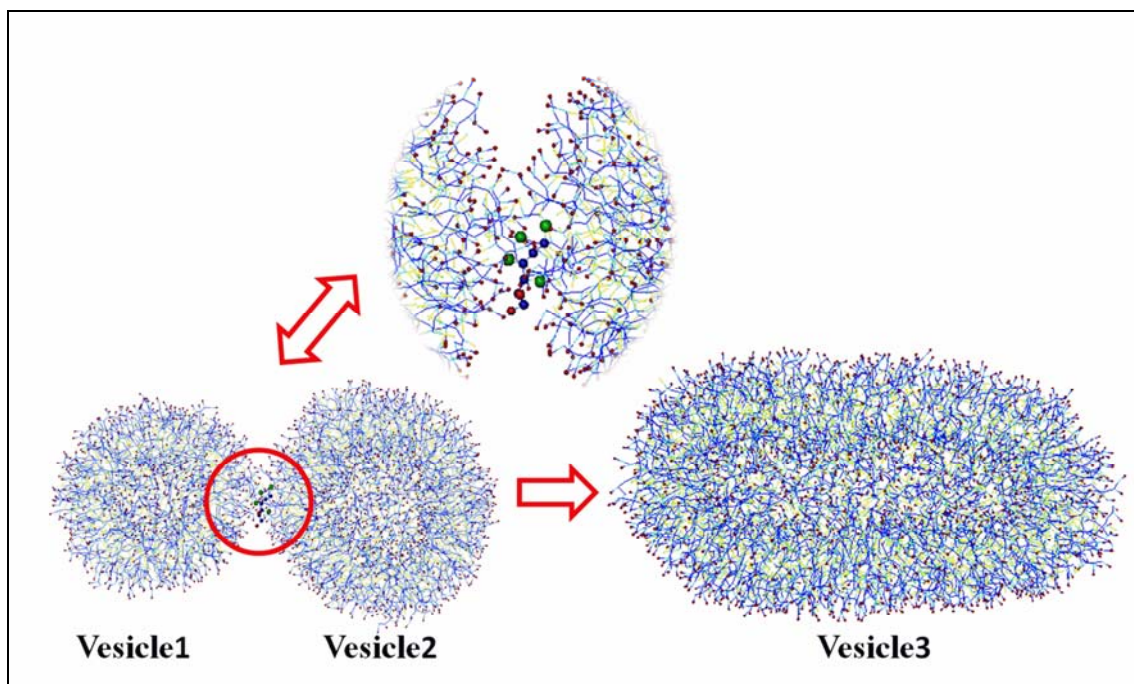


图 4-4 囊泡融合过程的分子构型

Fig4-4 The snapshot of the molecular structure in the fusion process. Vesicle 1 and Vesicle 2 are the sphere vesicles before fusion; Vesicle 3 is the tube-like vesicle after fusion

当两个囊泡表面有更多的分子接触在一起后，在接触部分的两侧会出现“茎”的结构，分布在两个囊泡相接触的边界处，在这一区域的分子会更容易造成囊泡的形变进而促进融合，因此囊泡更容易在接触的边界处开始发生融合。“茎”在形成的初始状态是一个亚稳定的状态，它会不断调整形态并且存在着消失以及发生形变的可能。“茎”继续沿着囊泡接触的表面区域开始扩张并逐渐趋向于稳定，最终的结果如图 4-3(c)所示。这一发现与 Sheng 等人的研究结果一致^[90]。融合的初始阶段在囊泡接触的区域形成“茎”后，会紧接着出现孔洞结构，它们的位置更多分布在接触区域的边界处而不是中心位置，并且这些孔会将囊泡的“茎”分隔开。随着融合程度的进一步加剧，这些出现的“茎”会快速弯曲，致使两个囊泡的内层分子发生接触，这样会逐渐破坏内部的空腔结构，使

原处在两个囊泡内部的水分子发生交换，此时两个封闭囊泡的内部环境已经出现半连通状态，胶束以双核结构的状态呈现在图 4-3(d)中。在外层逐渐完成融合之后，胶束此时呈现的是一种长棒状的形貌，由于囊泡外层的限制作用，当囊泡内层逐渐完成融合后，其形状轮廓会与外层保持一致。如图 4-3(e)所示，此时的胶束的内外两层已经初步呈现出管状轮廓，两个囊泡的内部空腔已经完全打开。但也可以发现此时囊泡的融合仍未完成，上下两个表面没有完全的对接，囊泡接触的界面处存在较大夹角。随着融合的继续进行，胶束会对其形态进行调整，以达到最终的稳定状态。如图 4-3(f)显示，此时的两个囊泡已经完全融合，最终形貌为管状囊泡。此时囊泡外层像平顺“套管”将内部空腔完美的包裹住，同时原囊泡的两个空腔也完全连通，在囊泡外层软受限空间的作用下，形成长管状内腔。

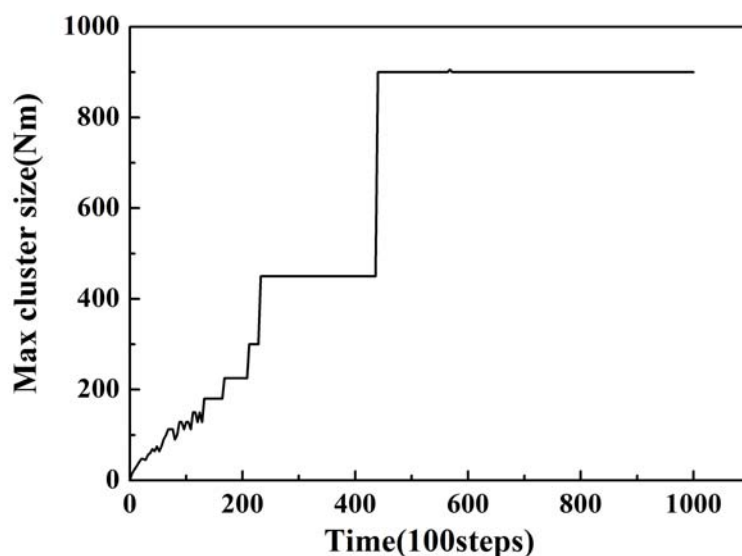


图 4-5 聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 的最大胶束聚合物分子数(Nm)随时间的变化规律

Fig4-5 The evolution of the max cluster size of polymer PAA₂-*b*-PS₄ during the simulations

为进一步分析管状囊泡的形成过程，我们提取了在融合过程中，最大胶束聚合物分子数目(Nm)。如图 4-5 所示，我们可以发现在自组装的初始阶段，最大胶束聚合物分子数(Nm)增长的很快，而此时正是散乱分布的聚合物分子聚集在一起形成小胶团的过程，这一过程是连续而快速进行的，因此曲线没有出现平台。而当时间超过 20000 个时间步时，曲线开始呈阶梯状增长，这一阶段为小的胶团融合为大胶束的过程，因此所需时间较长曲线会出现平台。而值得注意的是，当模拟时间约为 22000 个时间步时曲线开始出现一个大的平台，这一过程代表的是体系中的两个大片层卷曲形成囊泡，并且囊泡通过

运动相互靠近的过程，这一过程共持续了 23000 个时间步。此时纵坐标对应的最大的胶束聚合物分子数为 430，代表着体系中较大那个囊泡内所含有的分子数约为 430 个。当模拟的时间达到 42000 时间步时，曲线平台的纵坐标达到了 900 并一直保持了下去，此时两个球形囊泡已完成接触并开始融合形成管状囊泡。

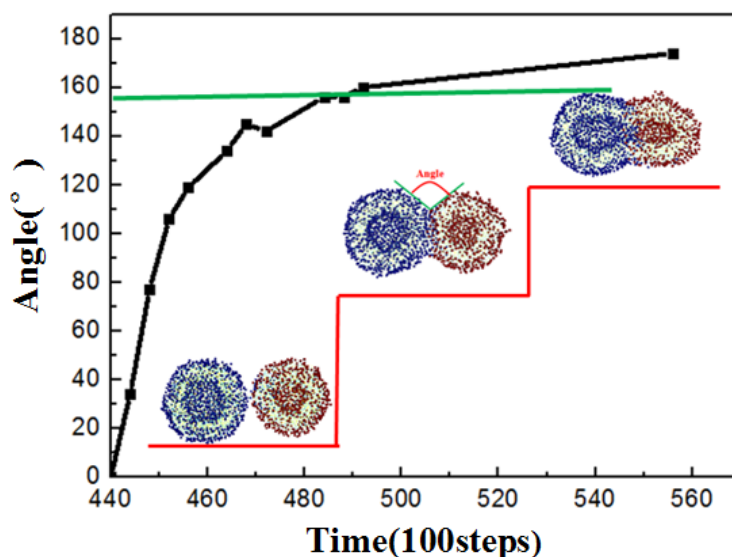


图 4-6 囊泡融合过程中接触角随时间的变化规律

Fig4-6 The evolution of the contact angle of the vesicles during the fusion

在球形囊泡形成管状囊泡的过程中，我们希望能够对囊泡的融合程度做一个定义，来定量的表征囊泡的融合进度。在这里我们提取了两个囊泡接触后的夹角，以两个囊泡接触位置的最上端为起点，分别向两侧的囊泡表面做切线，并计算切线间的夹角。如图 4-6 所示，夹角的变化可分为三个阶段，第一阶段为 44000 时间步到 45000 时间步阶段，此时的夹角随时间变化近似于线性增加最终达到 110° ，在这一阶段是囊泡融合前的“茎”结构的形成阶段。随后可以看出角度随时间变化曲线的斜率逐渐降低，角度增速下降。这一阶段为两个囊泡接触部位开始出现孔洞并进行融合，这一阶段的时间跨度也是最长的，共有 4000 个时间步。说明两个囊泡内部联通并完成融合速度较慢且耗时最长。当囊泡的内部联通后便开始进行最后的结构调整，此时夹角线性平稳增加至 180° ，最终形成平滑的管状囊泡。

4.2.3 球形囊泡与管状囊泡形成机理分析

通过上一节的分析，我们知道对于聚合物 $\text{PAA}_2\text{-}b\text{-PS}_4$ 在不同浓度下，自组装形成囊泡的路径以及最终形态存在差异。但造成囊泡形成路径和最终结构差异的原因是怎样的？不同形态囊泡间的结构存在怎样的不同？针对这些问题，在本节中我们会进行一一

解答。

由我们得到的图 3-2 可知，聚合物 $\text{PAA}_2\text{-}b\text{-PS}_4$ 和 $\text{PAA}_3\text{-}b\text{-PS}_3$ 在不同浓度下共形成了 5 个囊泡，其中 4 个是球形囊泡以及 1 个管状囊泡。不同嵌段比例以及浓度下的囊泡结构也存在差异，我们将通过径向分布函数来分析球形囊泡的结构信息。这里我们选择分子数为 600 时的聚合物 $\text{PAA}_3\text{-}b\text{-PS}_3$ 形成的囊泡为代表，它的径向函数分布曲线如图 4-7 所示。由于 DPD 模拟采用的是约化单位，在下文中涉及到长度的单位均为 1。

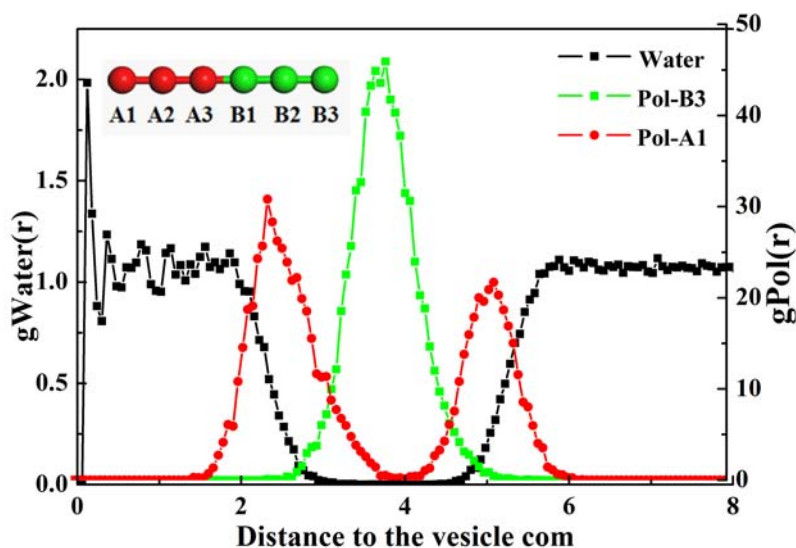


图 4-7 聚合物珠子和水分子相对于囊泡质量中心的径向分布函数

Fig4-7 The radial distribution function $g(r)$ of A1 (PAA), B3 (PS) and water beads as a function of distance from the vesicular center of mass

径向分布函数可以用来反应某一位置局部范围内各粒子出现的概率。在图 4-7 中，我们选取囊泡的质心作为径向分布函数的参照点，以此点为基准进行分析。图中左侧的纵坐标对应着体系中水珠子的径向分布函数，图中右侧坐标对应着亲水珠子 A1 以及疏水链珠子 B3 的径向分布函数。图中红色曲线表示的是亲水珠子 A1 的径向分布函数，可以直观地发现图中曲线出现了两个峰，其中第一个峰表示的是内层空腔的亲水珠子密度最大的位置，而第二个峰则表示囊泡外表面的亲水珠子密度最大的位置。第一个峰的高度明显高于第二个峰，这说明在囊泡结构中处在内层的亲水链的密度要大于囊泡外表面。而绿色的曲线为疏水 B3 珠子的径向分布函数，可以看出其只有一个峰并且峰高几乎是 A1 珠子的两倍。这是因为当囊泡形成双层结构时，两层分子以尾对尾的方式排列，因此其峰值最高几乎是 A1 的两倍，并且其横坐标位置也处于 A1 珠子两个峰的中间。图中左侧纵坐标为水珠子径向分布函数曲线，由图中黑色曲线可知，初始阶段水分子径向分布函数在 1 的范围内波动，这一阶段的水分子均处在囊泡空腔内部。而随着与囊泡

质心的距离增加，曲线开始下降并在 0 处到达平台，这一出现平台的出现是由于囊泡的疏水层的存在阻隔了水分子，因此这一范围内水分子出现概率降为 0。根据这一范围内的长度我们可以计算出囊泡膜的厚度，对于其他条件下形成的囊泡我们仍将按此方法计算。计算的结果如表 4-1， $R(in)$ 表示囊泡亲水空腔的半径，而 d 则表示囊泡膜的厚度。当聚合物嵌段比例相同且总链长也相同时，随着浓度增大囊泡的空腔体积增大，但是壁厚维持不变。相反当聚合物浓度相同时，随着疏水嵌段比例的提高囊泡的空腔体积减小，但囊泡的壁厚会增加。由以上结果可知，囊泡空腔的尺寸受浓度影响最大，而壁厚则主要受聚合物疏水嵌段比例的控制。

表 4-1 囊泡的壁厚和空腔尺寸

Table4-1 The cavity size and membrane thickness of the vesicles

Parameters	PAA ₃ -b-PS ₃ (600)	PAA ₃ -b-PS ₃ (900)	PAA ₂ -b-PS ₄ (300)	PAA ₂ -b-PS ₄ (600)
R(in)	2.4	3.24	1.32	2.20
d	1.64	1.60	2.04	2.04

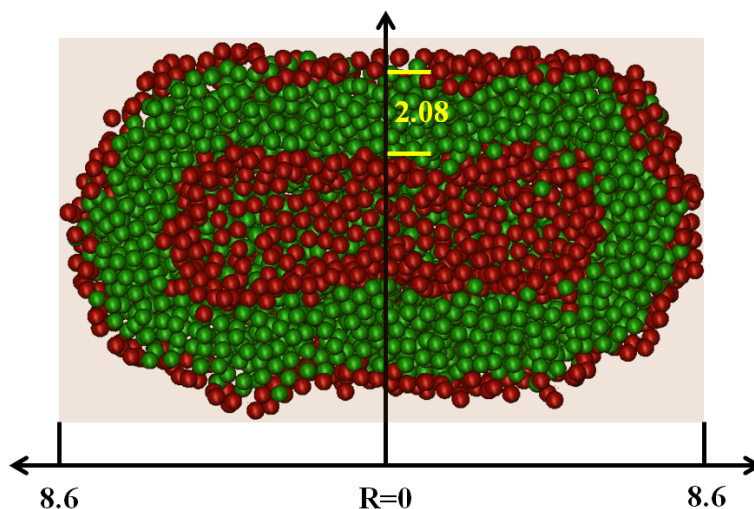


图 4-8 聚合物 PAA₂-b-PS₄ 形成管状囊泡的侧面图

Fig4-8 The side view of the segmentation map of tube-like vesicle from 900 PAA₂-b-PS₄

对于 PAA₂-b-PS₄ 在 900 分子时形成的管状囊泡，由于其为细长结构，不同于球形囊泡，因此难以用径向分布函数对其结构进行分析。这里我们截取了管状囊泡的横截面如图 4-8，对其结构进行了测量。由图中参数可知，管状囊泡的长度为 17.2，壁厚为 2.08。与 PAA₂-b-PS₄ 在 600 个分子时形成的球形囊泡壁厚 2.04 相比，壁厚的变化不明显。这也进一步说明了，胶束形状变化对最终形成囊泡壁厚的影响较小，而壁厚主要是受到聚合物分子中疏水嵌段比例的影响。

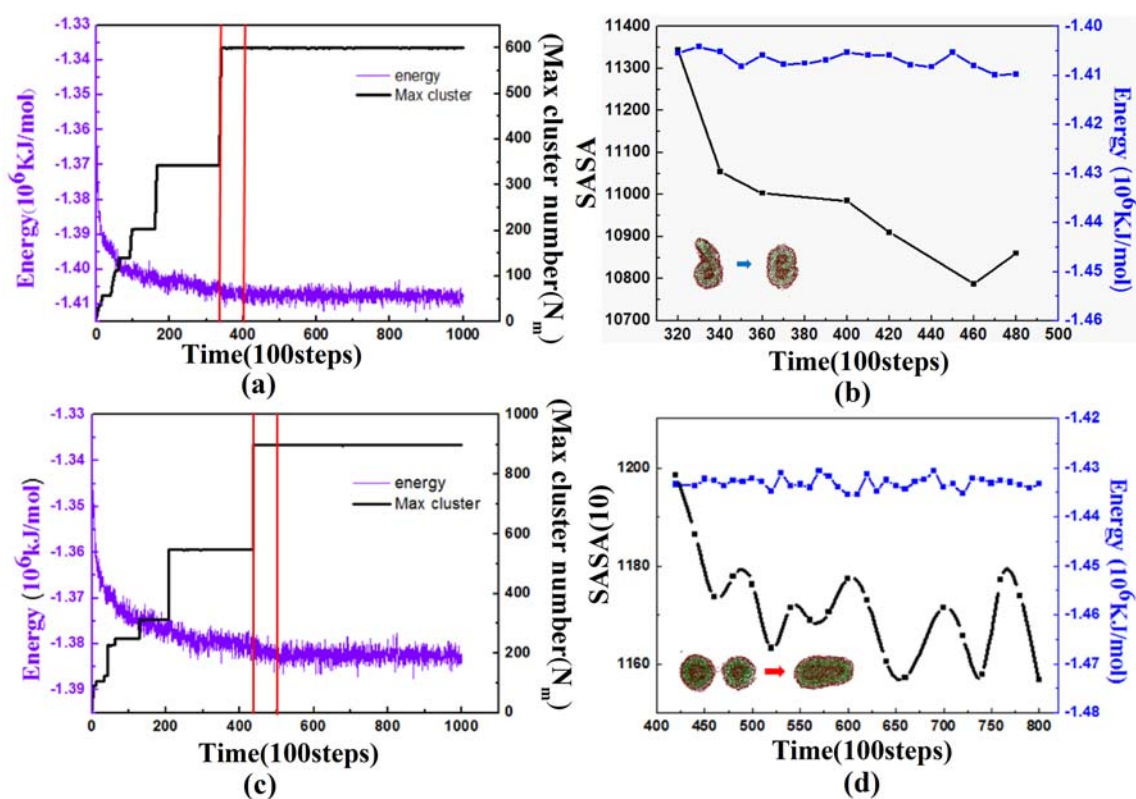


图 4-9 囊泡融合过程能量和溶液可极表面积

Fig4-9 The evolution of the total energy and the solvent accessible surface area in the process of vesicles fusion

在上一节中我们分析囊泡自组装过程时，我们发现其存在两种融合方式，在聚合物 PAA₂-b-PS₄ 分子数为 600 的情况下囊泡会与片层发生融合，而聚合物分子为 900 时囊泡与囊泡间会发生融合。那么囊泡在融合以及形成最终形貌的过程中它的驱动力是如何的呢？在图 4-9 中，我们对融合过程中的能量变化以及溶液可极表面积进行了分析。图 4-9(a)代表的是 PAA₂-b-PS₄ 分子个数为 600 时自组装过程中的能量变化，为了易于找到与自组装各阶段匹配的能量，我们将最大胶束聚合物分子数(N_m)这一曲线也附着在图 4-9(a)中与之参考。由能量曲线在初始阶段的快速下跌我们可知，聚合物在初始阶段的聚集更多是以能量为驱动力的。在图 4-9(a)中竖线截取的区域为片层与囊泡接触后开始融合时的能量变化，在图中可以看出在这一阶段的能量曲线是下降的。但在片层开始在囊泡表面发生弯曲这一过程中，能量只有微小的变化，如图 4-9(b)中曲线所示。同时我们计算了聚合物胶束在溶液中的可极化表面积(SASA)，发现这一数值随着片层在囊泡表面的弯曲而迅速下降，这说明此时聚合物胶束的排水体积是减少的。相反此时溶剂的自由运动的体积会增大，整个体系的熵是增加的。这也进一步说明了在片层与囊泡接触后进行卷曲的过程，是以熵驱动为主导的。通过对聚合物 PAA₂-b-PS₄ 分子数为 900 时的能

量变化进行研究，我们发现了相似的变化规律，如图 4-9(c)和(d)。当两个囊泡在开始接触后能量会有小幅下降，而随着融合的进一步加深能量变化趋向平稳，溶液可极化表面积下降，熵成为主要驱动力。由于两个囊泡的空腔内也存在着水分子因此溶液可极化表面积成震荡下降趋势。以上研究也说明，对于囊泡的融合而言，促使两个自组装体进行接触时的直接驱动力是能量，而当两个胶束接触后进一步进行融合时，此时的体系以熵驱动为主。因此我们可以得出结论，关于囊泡的两种融合方式，均是以能量和熵共同作用的结果。

通过观察在上一节得到的聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 在分子数为 600 以及 900 情况下的自组装过程，发现在图 4-1(e)和图 4-3(e)中虽然均存在着双核胶束这一相同中间过渡态，但为什么自组装结束后的最终形貌，在分子数 600 时为球形囊泡而在分子数 900 时为管状囊泡呢？我们推测，在囊泡融合前后内外层的分子交换是造成这种结果的主要原因。为此我们计算了囊泡在融合前后的内外层分子数目，表 4-2 展示聚合物分子数为 900 时，融合前后囊泡内外层分子个数以及外层与内层的分子比例，其中 Vesicle1、Vesicle2 和 Vesicle3 可参考图 4-4。

表 4-2 聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 在分子数 900 时形成囊泡的结构信息

Table4-2 The structural data of the vesicles form 900 PAA₂-*b*-PS₄

Parameters	Polymer Number in Inner Layer	Polymer Number in Outer Layer	Ratio (Outer/inter)
Vesicle 1	163	384	2.35
Vesicle2	85	268	3.15
Vesicle3	263	637	2.42

在计算囊泡内外层分子比例时，我们参考公式(4-1)，R 为囊泡外径，d 为壁厚，

$$ratio = \frac{4\pi R^2}{4\pi(R-d)^2} = \frac{N_{out}}{N_{in}} \quad (4-1)$$

N_{out} 和 N_{in} 为构成囊泡外层和内层的分子个数。因为在囊泡的结构中，每个分子的体积是近似相同的，因此内外层表面积之比可近似看作是分子数的比。由此公式我们可以看出，对于同一种类型聚合物自组装形成的囊泡，囊泡的尺寸越大其外层与内层的面积比越小。因为面积比与内外层分子数比直接关联，所以我们可以推出外层与内层的分子个数比会减小。若要实现此比例的减小则在融合的过程中外层与内层分子间必然会存在大

量分子的迁移，使融合后的囊泡分子个数比例小于融合前的囊泡。而根据表 4-2 数据显示，Vesicle1 含有 547 个分子，Vesicle2 共含有 353 个分子，可见 Vesicle1 的尺寸大于 Vesicle2 而 Vesicle1 的比例小于 Vesicle2，这一结果与我们按照公式(3-1)的推论是正确的。当 Vesicle1 和 Vesicle2 融合形成 Vesicle3 后，若最终的形貌仍然是球形囊泡那么其最终尺寸一定是增加的，并且会存在大量最的外层分子进入内部导致最终分子个数比例要小于 Vesicle1 和 Vesicle2。但是根据我们表中计算的结果发现，最终的比例为 2.42，介于 Vesicle1 和 Vesicle2 之间并且通过对比内外层分子个数，发现仅有 15 个分子发生了迁移，不满足融合后为球形囊泡的条件，因此最终形成的结果为管状囊泡。

表 4-3 聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 在分子数 600 时形成囊泡的结构信息

Table4-3 The structural data of the vesicles form 600 PAA₂-*b*-PS₄

Parameters	Inner Layer Number	Outer Layer Number	Ratio (Outer/inter)
Vesicle before fusion	84	260	3.1
Vesicle after fusion	173	427	2.46

对于 PAA₂-*b*-PS₄ 在分子数为 600 时通过囊泡与片层融合形成球形囊泡这一过程，我们也计算了融合前后的分子个数如表 4-3 所示。由表中数据可以明显看出融合前囊泡含有总分子数为 344，内外层比例为 3.1，片层分子数为 256。而融合后尺寸增加的球形囊泡的分子总数为 600，比例为 2.46 小于融合前的 3.1，这跟我们之前推论的结果一致，所以在这种情况下融合后的最终结果为球形囊泡。通过以上的对比研究，我们揭示了囊泡最终呈现不同形态的原因，即融合过程中的聚合物分子在囊泡外层与内层间的迁移，造成组成囊泡内外层分子个数比的变化，是导致融合过程中出现球形囊泡与管状囊泡形态差异的根本原因。

4.3 本章小结

在本章中我们主要分析了聚合物 PAA₂-*b*-PS₄ 在分子个数为 600 和 900 两种情况下囊泡的形成路径，以及造成最终形态差异的机理。在低浓度下通过囊泡与片层融合形成球形囊泡，而在较高浓度下囊泡与囊泡融合最终形成了管状囊泡。这两种方式的融合过程中均出现了双核胶束的中间过渡态，但最终形成的囊泡形态有所差异。针对这一问题我们对其进行了机理研究。我们发现融合过程中聚合物分子在囊泡内外层的分子迁移，

造成内外层分子个数比的变化是影响囊泡最终形态的关键因素。根据我们的计算结果可知，球形囊泡与球形囊泡融合时只有少量分子发生了迁移，外层分子与内层分子个数比值较高，不满足形成球形囊泡的条件所以最终稳定后的结构为管状囊泡。相反，当片层与囊泡融合后外层分子与内层分子的比值明显低于融合前，所以最终融合结果为体积增大的球形囊泡。

第五章 端基影响下囊泡结构变化规律研究

聚合物囊泡因其独特的结构和优良的性质被广泛应用到生物、医学等领域。在实际的应用过程中，囊泡的结构是影响其功能的关键因素，而如何对囊泡的结构进行合理的调控是关系到挖掘囊泡应用潜力的关键问题。本章中，我们将含有不同疏水链长的两亲性聚合物链末端引入端基这一影响因素，通过耗散粒子动力学模拟的方法，研究了端基的亲水性变化、端基位置变化以及端基个数变化这三种情况下的聚合物自组装行为，并总结了端基性质对囊泡空腔和壁厚的影响规律。希望本章的研究能够为为实验上不同结构囊泡的设计提供理论指导。

5.1 初始模型

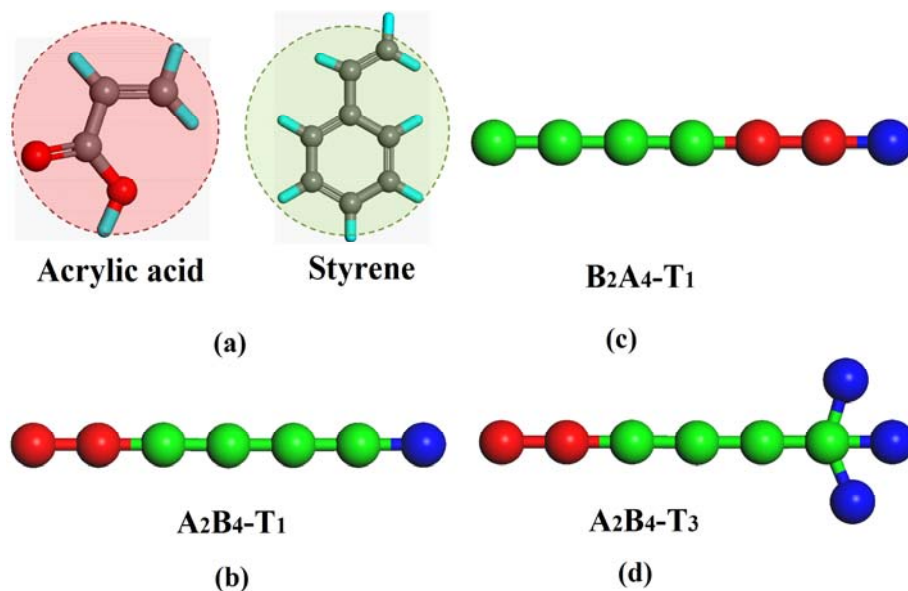


图 5-1 (a)苯乙烯和丙烯酸粗粒化模型；(b)聚合物 A₂B₄-T₁ 的粗粒化模型；(c)聚合物 B₄A₂-T₁ 的粗粒化模型；(d)聚合物 A₂B₄-T₃ 的粗粒化模型

Fig5-1 The coarse grained mapping of (a) styrene and acrylic acid. (b) The chain structure of polymer A₂B₄-T₁. (c) The chain structure of polymer B₄A₂-T₁. (d) The chain structure of polymer A₂B₄-T₃

我们在第二章所介绍的两亲性聚合物 PAA-*b*-PS 模型的基础上添加了端基，端基用珠子 T 表示。每个聚丙烯酸(A)和聚苯乙烯(B)嵌段仍用一个珠子来代替，为了方便表示我们分别用 A 和 B 来表示如图 5-1(a)，下文中我们均用 A_xB_y 来表示聚合物 PAA-*b*-PS。

以聚合物 PAA₂-b-PS₄ 为例，我们将其简化为 A₂B₄。如图 5-1(b)表示在聚合物 PAA₂-b-PS₄ 的疏水链末端连接一个端基，将其简化表示为 A₂B₄-T₁。在研究其位置变化时，我们将端基 T 连接到亲水链末端如图 5-1(c)所示，将其简化表示为 B₄A₂-T₁。当研究端基个数变化时，我们需要将多个端基连接在链段末端的同一位置上，如图 5-1(d)所示，此时表示共有三个端基连接到了疏水链段的末端，简化表示为 A₂B₄-T₃。同理若要研究双端基影响时，只需将此模型端基减少一个即可。此外，本章中聚合物体系仍处在水相环境中，溶剂用一个粗粒化珠子表示。

5.2 模拟细节

表 5-1 聚合物在溶剂中的相互作用参数

Table5-1 Interactions parameter (α_{ij}) for amphiphilic polymer in aqueous solution

α_{ij}	W	A	B	T
W	25	23	60	α_{T-W}
A	23	25	40	30
B	60	40	25	50
T	α_{T-W}	30	50	25

表 5-1 展示了在含有端基情况下的聚合物各珠子间的排斥力参数，此时聚合物 A，B 珠子以及水珠子 W 间的相互作用参数均与第三章相同。端基与聚合物 A，B 嵌段间的相互作用参数设分别为 30 和 50，而端基与水之间的相互作用参数 α_{T-W} 为变量，取值依次为 25，35，45，55，65，75，用来反应端基疏水性的增强。在本节的研究中聚合物的浓度均为定值，分子个数固定在 900 个，亲水嵌段长度也固定为 2，疏水链段长度依次为 4，6，8，10，12。连接端基后依次表示为 A₂B₄-T₁，A₂B₆-T₁，A₂B₈-T₁，A₂B₁₀-T₁，A₂B₁₂-T₁。盒子的大小为 300×300×300，对应的水分子数分别为 74700，72900，71100，69300，67500。当研究端基数目变化时以上水分子个数需要再次调整，如研究双端基时每个体系水分子依次减少 900 个，研究三端基时每个体系水分子依次减少 1800 个。在模拟过程中，每个体系计算 100000 步，时间步长为 0.01 采用 NVT 系宗。

5.3 结果与讨论

5.3.1 端基亲疏水性对囊泡结构影响

本节我们采用耗散粒子动力学模拟方法研究了聚合物 $A_2B_N-T_1$ 的自组装行为,在端基亲疏水性以及疏水嵌段长度这两个因素的影响下,我们共模拟了 30 种不同的体系,并将其自组装形貌绘制成了二维相图,如图 5-2 所示。为了显示更加清晰我们隐藏了水分子和盒子边界,只显示了聚合物自组装体,通过虚线将各部分形貌分割开,每一形貌区域内只选取一种自组装体作为代表。

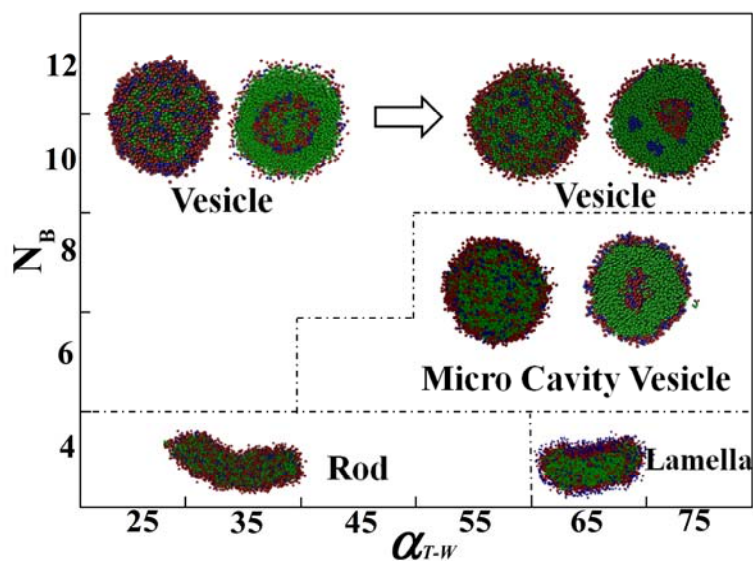


图 5-2 聚合物 $A_2B_y-T_1$ 在不同亲水性端基和不同疏水链长下的自组装相图

Fig5-2 Phase diagram of morphologies obtained from polymer $A_2B_y-T_1$ at different hydrophobic lengths N_B and different α_{T-W}

由相图显示可知在连接端基后的自组装的形貌共有四种棒、片层、囊泡以及微室囊泡。当聚合物为 $A_2B_4-T_1$ 时,自组装体在端基亲水性较强时为棒状胶束,而随着端基疏水性的增强当 α_{T-W} 数值超过 55 时棒状胶束会转变为片层。当聚合物疏水嵌段长度超过 4 之后,相图中的自组装形貌均为囊泡,但是这些囊泡的结构存在差异。对于 $A_2B_6-T_1$ 和 $A_2B_8-T_1$ 这两种情况,当端基亲水性较强时得到的形貌为内部空腔较大的囊泡,但随着端基疏水性的增加,这些囊泡的内部空腔会变得异常微小,仅仅能包含少量的水分子。我们称这种形貌的自组装体为微室囊泡。聚合物 $A_2B_6-T_1$ 在 α_{T-W} 数值超过 35 后,其自组装体的形貌由常规囊泡转变为微室囊泡,而聚合物 $A_2B_8-T_1$ 则在 α_{T-W} 数值超过 45 后出现微室囊泡结构。由相图我们也可以发现,微室囊泡所出现的区域会随着疏水链长的增加呈阶梯状减小。当疏水链长增加到 10 和 12 时,此时聚合物的自组装形貌均为囊泡,而从图中的形貌截图可看出,囊泡空腔是随着端基的疏水性增强而减小的,具体的囊泡结

构变化我们将通过数据的计算进行详细分析。

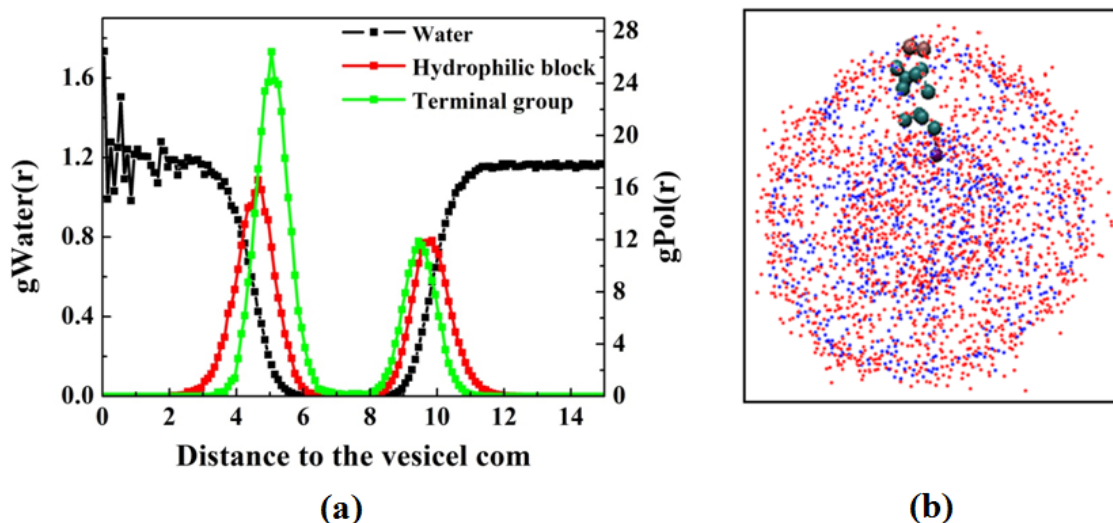


图 5-3 (a) 聚合物和水分子相对于囊泡质量中心的径向分布函数；(b) 分子在囊泡囊泡中的结构图

Fig5-3 (a) The radial distribution function $g(r)$ of polymer and water beads as a function of distance from the vesicular center of mass; (b) The structure of the polymer molecule in the vesicle

为分析聚合物 $A_2B_4-T_1$ 在端基影响下囊泡的结构变化规律，我们采用径向分布函数的方式来反映其结构变化。我们选取了相图中聚合物 $A_2B_{10}-T_1$ 在端基的 $\alpha_{r,w}$ 为 35 时形成的囊泡为例，计算了其径向分布函数如图 5-3(a)。由图中纵坐标可以看出我们计算了体系中三种珠子的径向分布函数：亲水嵌段珠子、端基珠子以及水珠子。横坐标是各个珠子相对于囊泡质心的位置（由于 DPD 采用的是约化单位，这里的横坐标单位为 1）。由曲线我们可以看出，图中共出现了四种峰，其中亲水嵌段共有两个峰，分别分布在囊泡的内外面。但是对于端基而言，此时也出现了两个峰，这与我们上一章介绍的聚合物 PAA_2-b-PS_4 的末端珠子仅存在一个单峰的情况不同，这说明此时的端基在囊泡的内外面均有分布。而水分子的径向分布函数依然是先维持在 1 左右，随着与囊泡中心距离的增加，水分子的径向分布函数会急剧下降，当经过囊泡的疏水膜时，径向分布函数的纵坐标降为 0，这一横坐标跨度可以表示囊泡的疏水层厚度。根据图中得到的径向分布函数我们可以推测，此时囊泡内的分子排列不同于两嵌段共聚物“尾对尾”的双层结构，而是以一种单层囊泡的形式存在，即每个分子间是平行排列的。为了验证这一结论我们显示了囊泡的内部结构图，如图 5-3(b)。图中的端基和亲水珠子我们用较小的点来表示，为了显示更加清晰我们将水分子以及聚合物疏水珠子隐藏。随机选取囊泡中的一条聚合物链，并将其含有的聚合物珠子放大加粗。如图 5-3(b)中处在囊泡顶部的这一聚合物分子，我们可以很清晰的看到，它是以单层的方式分布在囊泡中，亲水嵌段分布在囊泡外

层而端基则处在囊泡内层，中间的 10 个疏水嵌段填充囊泡的疏水膜，通过对囊泡结构的观察也验证了囊泡为单层结构的猜想。对于含有端基的 A_xB_y-T 型聚合物，我们可以将其看做是 ABC 型三嵌段聚合物，而对于三嵌段聚合物的诸多研究表明，其自组装过程中更容易以单层囊泡的形式存在，这与两嵌段聚合物是不同的，因此也可以进一步说明我们的模拟结果具有一定的可信度。

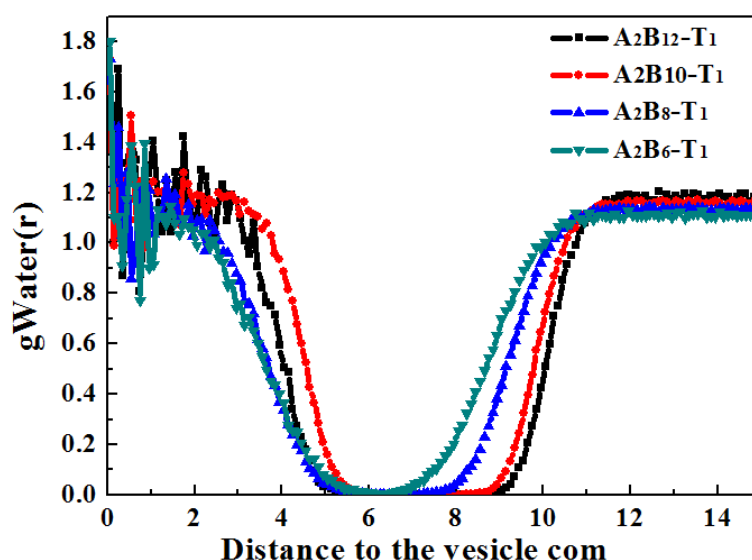


图 5-4 聚合物 $A_2B_y-T_1$ 在端基 $\alpha_{T-W}=35$ 时，水分子相对于囊泡质心的径向分布函数

Fig5-4 The radial distribution function $g(r)$ of water beads, the different hydrophobic block length of polymer $A_2B_y-T_1$ at $\alpha_{T-W}=35$, as a function of distance from the vesicular center of mass

在分析了囊泡的内部结构后，我们将研究端基和疏水链长的变化对囊泡结构的影响规律。由图 5-3(a)中的径向分布函数可知，水分子在囊泡疏水层中出现的纵坐标为 0 的平台，我们可以利用这一平台的长度来反映囊泡的疏水壁厚，同时当水分子出现的概率第一次降为 0 时的横坐标可表示为囊泡的空腔半径。我们按照图 5-3(a)的方式计算了形成不同囊泡体系中的水分子径向分布函数。根据相图结果，我们采用控制变量的方法，首先研究当囊泡端基的排斥力参数 α_{T-W} 固定为 35 不变，疏水链长依次增加为 6、8、10、12 时对囊泡结构的影响。此时水分子的径向分布函数如图 5-4 所示，从图中可以直观看出水分子在纵坐标为 0 时出现的平台长度会随着疏水链长的增加而变长。这说明当聚合物疏水链长增加时，囊泡的疏水膜厚度是增加的，反应出聚合物的疏水链是构成囊泡膜的重要组成部分，并且根据水分子概率从 0 开始增加时的曲线变化可以看出，囊泡的尺寸也是增加的。此外，观察图中左侧当水分子纵坐标降为 0 时，曲线的位置基本重合，这表明此时囊泡的空腔体积是维持不变的。通过对图 5-4 的分析我们可以得出结论，当

聚合物分子的端基性质不变时，随着其疏水链长的增加，囊泡的壁厚和尺寸显著增大，但空腔体积不变。

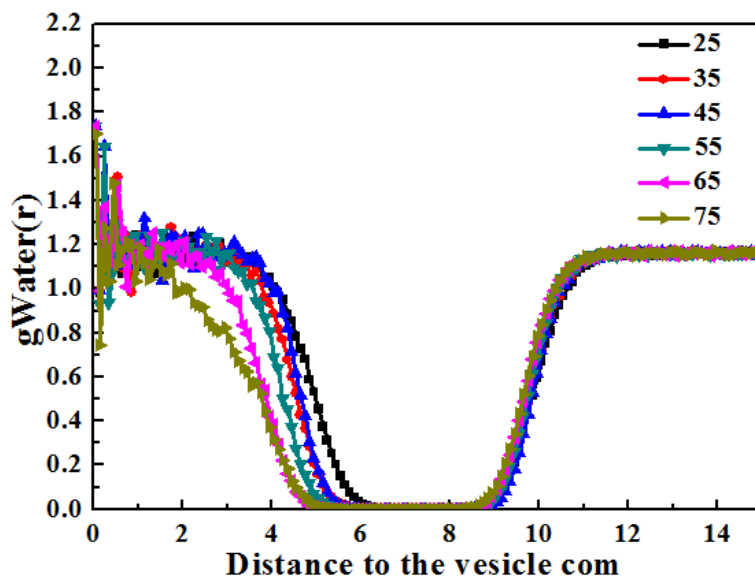


图 5-5 聚合物 $A_2B_{10}-T_1$ 在端基 α_{T-W} 不同时，水分子相对于囊泡质心的径向分布函数

Fig5-5 The radial distribution function $g(r)$ of water beads, the polymer $A_2B_{10}-T_1$ at different α_{T-W} , as a function of distance from the vesicular center of mass

在研究了聚合物疏水链长的影响后，我们固定聚合物疏水链长不变，选择聚合物 $A_2B_{10}-T_1$ 为研究对象，研究其端基排斥力参数由 25 增加到 75 这一变化过程中，囊泡结构的变化规律。这 6 种囊泡的水分子径向分布函数如图 5-5 所示。直接观察可以发现，图 5-5 与图 5-4 的结果是截然相反的，当聚合物端基的疏水性依次增大时，水分子径向分布函数降为 0 时的横坐标依次右移，这说明此时囊泡的空腔是依次变小的。相反，这些曲线的末端是重合的，这表明囊泡的最终尺寸无明显变化。此外，由水分子径向分布函数为 0 时的横坐标跨度可知，当聚合物分子端基的疏水性增强时，囊泡的壁厚是增加的。这种变化结果是由分子结构来决定的，由于聚合物的端基连接到了疏水链段的末端，所以当聚合物端基为亲水时，它的作用是在自组装过程中稳定聚合物胶束。而随着端基疏水性增强，它就成为了疏水链段的一部分，此时的聚合物分子更像是传统的两嵌段聚合物。而端基的作用是与疏水链一起构成囊泡的疏水膜。所以当端基的疏水性增大时，囊泡的空腔会减小而壁厚会增加，但是由于此时聚合物分子的总长度没有发生变化，因此囊泡的尺寸维持恒定。这一研究结果具有一定的实际意义，通过端基的引入我们可以在不改变囊泡尺寸的前提下对其内部空腔大小进行调整，这可以对囊泡在物质运输领域的应用提供新的思路。

5.3.2 端基位置对囊泡结构影响

在上文，当聚合物分子的端基连接在疏水链段末端时，端基性质对囊泡结构的影响已经进行了讨论。在这一节中，我们从改变聚合物的分子结构，模型如图 5-1(c)，将端基连接到亲水嵌段末端，并讨论当端基的位置改变后它的亲水性以及疏水链长变化对聚合物自组装以及囊泡结构的影响。

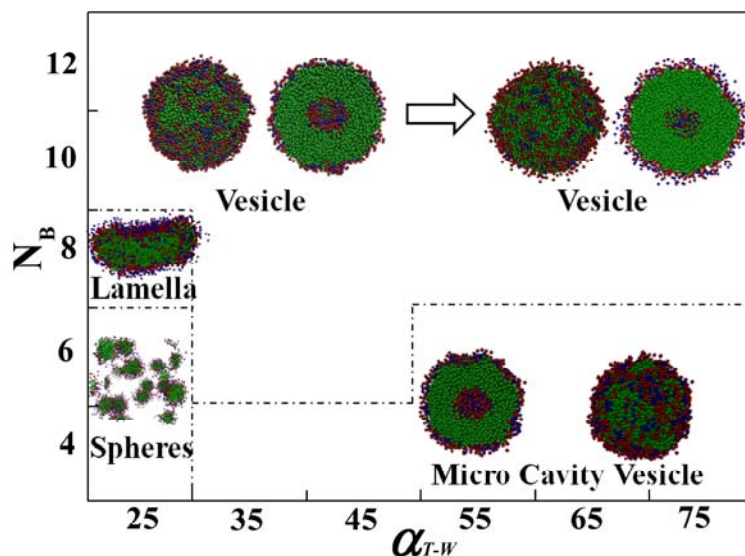


图 5-6 聚合物 $B_yA_2-T_1$ 在不同亲水性端基和不同疏水链长下的自组装相图

Fig5-6 Phase diagram of morphologies obtained from polymer $A_2B_y-T_1$ at different hydrophobic lengths N_B and different α_{T-W}

在改变了端基连接位置后的自组装相图如图 5-6 所示，此时相图的横坐标仍然代表端基的排斥力参数，变化范围从 25 到 75，纵坐标表示疏水链长，变化范围从 4 到 12。通过与图 5-3 的对比可以发现，端基连接到亲水端时，自组装的形貌种类有球、片层、囊泡以及微室囊泡。但随着端基位置改变后，自组装相图的变化规律与图 5-4 存在明显差异。当 α_{T-W} 的数值为 25 时，随着疏水嵌段长度的增加，形貌由最初的球形转变成片层，最终在疏水链长增加到 10 和 12 时形成囊泡。这主要是因为，端基连接到亲水链时，当端基的亲水性较强时，此时的聚合物可以看做是亲水链为 3 的聚合物分子，所以当疏水链较短时会率先形成球形聚集体。但当聚合物分子的疏水链长增加时，此时胶束的聚集能力增强，自组装的形貌也发生由片层到囊泡的转变。这一变化规律与第三章的图 3-2 得出的结论一致，这也进一步证明了我们模拟结果的可信性。对于聚合物 $B_4A_2-T_1$ 和 $B_6A_2-T_1$ ，当端基的疏水性增大后，形成自组装形貌均有微室囊泡，而随着疏水链长的增加到 10 和 12，微室囊泡结构消失，形貌均为常规囊泡。

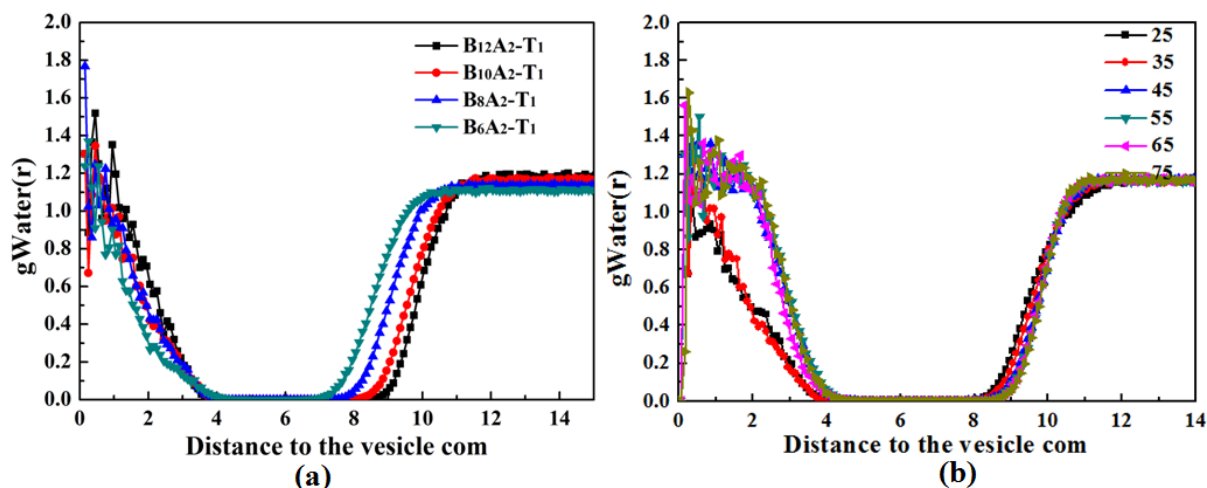


Fig5-7 (a) 聚合物 $B_yA_2-T_1$ 在端基 $\alpha_{T-W}=35$ 时，水分子相对于囊泡质心的径向分函数；(b) 聚合物 $B_{10}A_2-T_1$ 在端基 α_{T-W} 不同时，水分子相对于囊泡质心的径向分布函数

图 5-7 (a) The radial distribution function $g(r)$ of water beads, the different hydrophobic block length of polymer $B_yA_2-T_1$ at $\alpha_{T-W}=35$, as a function of distance from the vesicular center of mass; (b) The radial distribution function $g(r)$ of water beads, the polymer $B_{10}A_2-T_1$ at different α_{T-W} , as a function of distance from the vesicular center of mass

针对相图中出现的囊泡，我们依然用水分子径向分布函数的方式对其结构进行分析。图 5-7(a)所示，我们选择端基的排斥力参数为 35 时的囊泡为研究对象，当疏水聚合物链长增加时，水分子径向分布函数的左侧曲线基本是重合的，这说明囊泡的空腔大小未发生改变。而随着疏水链长增加，水分子径向分布函数概率为 0 时的横坐标跨度是增加的增加，这一结果反映出囊泡的壁厚和尺寸会随着疏水链长的增加而增大。

表 5-2 聚合物 $B_{10}A_2-T_1$ 在不同 α_{T-W} 下所形成囊泡的空腔大小和尺寸

Table5-2 The cavity size and wall thickness of vesicles formed by polymer $B_{10}A_2-T_1$ at different α_{T-W}

Parameters	$\alpha_{T-W}=25$	$\alpha_{T-W}=35$	$\alpha_{T-W}=45$	$\alpha_{T-W}=55$	$\alpha_{T-W}=65$	$\alpha_{T-W}=75$
Cavity size	4.55	4.75	5.05	5.15	5.15	5.25
Wall thickness	2.7	2.8	2.6	2.5	2.7	2.7

聚合物 $B_{10}A_2-T_1$ 在不同亲水性端基下自组装形成囊泡的径向分布函数如图 5-7(b)所示，细致观察图中曲线可以发现，随着端基疏水性的增强，当水分子的纵坐标降为 0 时所对应的横坐标右移这说明此时囊泡的空腔体积有小幅增加。并且，当水分子的概率从 0 开始增加时所对应的横坐标也随着端基疏水性的增强有微弱的增加，这说明囊泡的尺寸也发生了变化。从图中可以看出，改变端基位置当端基连接到亲水链后，水分子的径

向分布函数曲线的变化不再如图 5-5 那样明显, 我们根据曲线计算出囊泡的结构信息数据如表 5-2。由表中数据可知, 随着端基疏水性的增加, 空腔半径从 4.55 增加到 5.25, 增幅为 15%。这主要是由于分子的结构造成的, 对于 $BxAy-T1$ 型聚合物的亲水珠子将疏水珠子和端基分隔开, 所以当端基疏水性增强时处在囊泡空腔处的端基为了减少与水分子的接触, 端基会引发聚合物链向内发生弯曲, 更倾向于将分布在囊泡内部的亲水嵌段暴露出来, 因此囊泡的空腔会有微弱的增加。而囊泡壁厚变化趋势则不明显, 这是因为疏水嵌段是构成壁厚的主要部分, 端基与疏水嵌段被分隔开后, 端基不能够和疏水链段发生协同作用, 因此壁厚的变化不明显。

4.3.3 端基个数对囊泡结构影响

目前实验上已经可以合成出双端基和三端基类高分子聚合物, 端基个数的增加使聚合物有更良好的物理化学性质。但对它们的自组装行为暂无报道, 在本节中我们增加连接在聚合物疏水链末端的端基数量, 研究端基个数对自组装体形貌以及囊泡结构的影响。

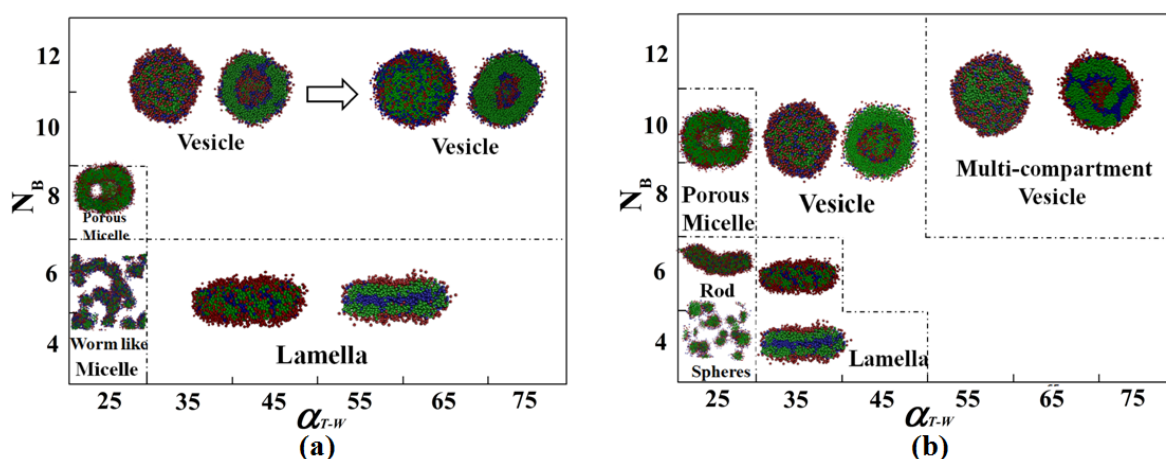


图 5-8 (a) 聚合物 $A_2B_{10}-T_2$ 在不同亲水性端基和不同疏水链长下的自组装相图; (b) 聚合物 $A_2B_{10}-T_3$ 在不同亲水性端基和不同疏水链长下的自组装相图

Fig5-8 (a) Phase diagram of morphologies obtained from polymer $A_2B_{10}-T_2$ at different hydrophobic lengths N_B and different α_{T-W} ; (b) Phase diagram of morphologies obtained from polymer $A_2B_{10}-T_3$ at different hydrophobic lengths N_B and different α_{T-W}

在本节中我们研究了双端基和三端基两种聚合物自组装体系。以 $A_2B_4-T_3$ 为例, 图 5-3(d)表示三个端基共同连接到疏水嵌段末端后的三端基聚合物的初始模型。而对于双端基聚合物 $A_2B_4-T_2$ 其模型与三端基类似, 由两个端基同时连接到疏水链末端。双端基

聚合物的自组装相图如图 5-8 所示，图中共出现了四种形貌，并且囊泡和片层所占的面积最大。聚合物 $A_2B_4-T_2$ 和 $A_2B_6-T_2$ 在端基亲水性较强时形成的形貌为蠕虫状胶束，随着端基疏水性增加蠕虫状胶束转变成片层。而当聚合物的疏水链长为 8, 10, 12 时，自组装的形貌以囊泡为主，但聚合物 $A_2B_8-T_2$ 在 $\alpha_{T-W}=25$ 时的形貌为多孔胶束。当聚合物末端连接三端基时，其形貌相图要更加复杂，如图 5-8(a)。其中的自组装胶束共出现了六种形貌，球、棒、片层、囊泡以及多室囊泡。当聚合物端基的排斥力参数为 $\alpha_{T-W}=25$ 时，随着疏水链长的增加自组装形貌会出现由球、棒、多孔胶束以及囊泡的依次转变，其中囊泡只有在疏水链长达到 12 时才会出现，这主要是因为当亲水端基个数较多时，胶束的稳定性更强，不易于囊泡的形成。而随着端基疏水性的增强，球、棒等胶束转变成了片层而多孔胶束则形成了囊泡，并且当端基的疏水性增强时囊泡可以由更短的疏水链长的聚合物自组装形成，例如聚合物 $A_2B_4-T_3$ 在端基排斥力参数大于 55 时就可以形成聚合物囊泡。当聚合物疏水链较长并且端基疏水性较强时，自组装形成的胶束为多室囊泡，图 5-8(b)的右上角给出了多室胶束的截面图，仔细观察可以发现此时的端基聚集在一起，并将囊泡的疏水层分隔开。多室囊泡在药物释放领域有着重要应用，通过调节端基的性质，可以改变各腔室的大小和开关，因此这类囊泡在药物的靶向释放领域有着重要的应用潜力。

表 5-3 不同端基个数聚合物在 $\alpha_{T-W}=35$ 时所形成囊泡的空腔大小和尺寸

Table5-3 The cavity size and membrane thickness of polymer $A_2B_{10}-T_1, A_2B_{10}-T_2, A_2B_{10}-T_3$

Parameters	$A_2B_{10}-T_1$	$A_2B_{10}-T_2$	$A_2B_{10}-T_3$
Cavity size	6.55	6.15	5.75
Membrane thickness	2.60	2.80	3.20

为了分析端基的个数对囊泡结构的影响，我们选取了聚合物 $A_2B_{10}-T_1$ 、 $A_2B_{10}-T_2$ 、 $A_2B_{10}-T_3$ 在端基排斥力参数 $\alpha_{T-W}=35$ 时自组装形成的囊泡，并利用水分子的径向分布函数计算了囊泡的空腔以及壁厚等结构信息如表 5-3。根据表中的数据可以看出，随着端基个数的增加，囊泡的空腔会减小。这是因为聚合物的端基多数分布在囊泡内表面，而随着端基个数增加，端基会堆积的更紧密并占据一定的空腔体体积，所以空腔会减小。并且端基直接与疏水链末端相连，它可以同疏水链一起成为囊泡壁的一部分，所以当端基个数增加后，囊泡的壁厚也会增加。

5.4 本章小结

在本章中我们研究了端基亲水性、端基位置以及端基个数对两亲性聚合物 PAA-*b*-PS 自组装行为的影响，并重点分析了端基的性质变化对囊泡结构的影响规律。

研究发现端基是影响囊泡结构的一个关键因素，当聚合物的端基连接在疏水链段末端时，随着端基疏水性的增强，囊泡的壁厚增加，空腔体积减小。调整端基的位置，将其连接到亲水链的末端，随着端基疏水性的增强，囊泡的空腔体积增大，而由于亲水链起到了一定分隔作用，所以壁厚基本不变。最后当连接在疏水链末端的端基个数增加时，囊泡的空腔减小壁厚增加，并且自组装的形貌会变得更复杂。在三端基情况下，聚合物自组装形成了端基分隔的多室囊泡。

通过本章的研究，我们提出了一种改变囊泡结构的新方法即端基效应，并总结了囊泡在其影响下的结构变化规律。本工作为实验上不同结构囊泡的设计提供了新的方向，有助于我们进一步挖掘囊泡的应用潜力。

结 论

本论文采用了耗散粒子动力学模拟的方法,首先研究了两亲性聚合物 PAA-*b*-PS 在不同浓度和嵌段比例下的自组装行为,总结了形貌转变规律。并重点分析了球形囊泡和管状囊泡形成过程以及融合机理,解释了造成囊泡形态差异的原因。并在此两亲性聚合物的基础上,在分子链末端连接端基,研究端基的亲疏水性、位置和数量对囊泡结构的影响规律。通过以上的研究,我们得出了如下结论:

(1) 对于聚合物 PAA-*b*-PS 当浓度不变时,随着聚合物疏水与亲水嵌段比例从 1:5 增加到 5:1,自组装形貌发生由球、棒、片层、囊泡以及复合胶束的一系列转变,这一变化过程与已有实验结果一致。对于球、棒以及复合胶束,浓度的增加不会影响其最终形貌但会使胶束的尺寸增大。对于片层和囊泡等双层结构,随着浓度的增后片层胶束会卷曲形成囊泡。而对于囊泡,随着浓度的增大会促进囊泡的进一步融合,最终形成球形和管状两种不同形态的囊泡。

(2) 通过分析管状囊泡和球形囊泡的自组装过程,我们发现在其融合路径存在差异。在分子数为 600 时,囊泡与片层融合形成大的球形囊泡。在分子数为 900 时,囊泡与囊泡融合最终形成管状囊泡。在这两种融合过程中,均出现了双核胶束这一中间过渡态,但最终囊泡的形态有所差异。通过分析造成这种形态差异的原因我们发现,在融合前后,囊泡外层分子个数与内层分子个数的比值不同,当外层与内层分子个数比大于融合前时可以形成管状囊泡,反之则形成球形囊泡。这种内外层分子个数比的不同是由融合过程中的分子迁移导致的。

(3) 在明确了囊泡的形成机理后,我们探究了端基的亲疏水性、位置和数量对囊泡结构的影响。当端基连接在疏水链末端时,随着其疏水性的增强囊泡空腔体积减小但是壁厚会增加,这主要是由于端基与疏水链的协同作用导致的。改变端基的位置,将其连接到亲水链末端后,随着端基疏水性的增加,囊泡的壁厚不变而囊泡的空腔会增大,此时的亲水链会在端基和疏水链间起到分隔作用。增加连接在疏水链末端的端基个数,此时囊泡的壁厚增加空腔体积减小,并且自组装的形貌会变得更加复杂。在端基的数量为 3 时,出现了多室囊泡这一形貌。

在本论文中,我们从分子尺度揭示了球形囊泡和管状囊泡形态差异的原因。并通过引入端基对囊泡的结构进行了调控。本论文可为囊泡的形成机理研究和结构调控提供新的思路。

参考文献

- [1] Whitesides G. M., Grzybowski B. Self-Assembly at All Scales. *Science*, 2002, 295(5564): 2418-2421: 0036-8075.
- [2] Engelkamp H, Middelbeek S. Self-Assembly of Disk-Shaped Molecules to Roiled-Coil Aggregates With Tunable Helicity[J]. *Science*, 1999, 284(5415): 785-788.
- [3] Kato T. Self-Assembly of Phase-Segregated Liquid Crystal Structures[J]. *Science*, 2002, 295(5564): 2414-2418.
- [4] Jenekhe S A, Chen X L. Self-Assembly of Ordered Microporous Materials From Rod-Coil Block Copolymers[J]. *Science*, 1999, 283(5400): 372-375.
- [5] Blau W J, Fleming A J. Designer Nanotubes By Molecular Self-Assembly[J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1457-1458.
- [6] Discher B M, Won Y Y, Ege D S, et al. Polymersomes: Tough Vesicles Made From Diblock Copolymers[J]. *Science*, 1999, 284(5417): 1143-1146.
- [7] 韩媛媛,姜伟.聚合物囊泡及其形成机理[J].*科学通报*,2012,57(13):1081-1090.
- [8] 苏伟.光响应聚合物囊泡的制备与性质研究[D].中国科学技术大学,2007.
- [9] Discher D E, Ahmed F. Polymersomes[J]. *Annual. Review. Biomedicial. Engineering.*, 2006, 8: 323-341.
- [10] Liu Z, Dong C, Wang X, et al. Self-Assembled Biodegradable Protein–Polymer Vesicle as a Tumor-Targeted Nanocarrier[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 6(4): 2393-2400.
- [11] Zhu Y, Yang B, Chen S, et al. Polymer Vesicles: Mechanism, Preparation, Application, and Responsive Behavior[J]. *Progress in Polymer Science*, 2017, 64: 1-22.
- [12] 马明放,邢鹏遥,李尚洋等.主客体超分子囊泡及其药物载运性能研究[J].*化学进展*,2014,26(08):1317-1328.
- [13] Nourian Z, Roelofsen W, Danelon C. Triggered Gene Expression in Fed-Vesicle Microreactors with a Multifunctional Membrane[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(13): 3114-3118.
- [14] 吴骊珠,张丽萍,李红茹等.微反应器控制的化学反应的选择性[J].*感光科学与光化学*,2000(04):348-356.

- [15]. Elani Y, Law R V, Ces O. Vesicle-Based Artificial Cells as Chemical Microreactors With Spatially Segregated Reaction Pathways[J]. Nature Communications, 2014, 5: 5305.
- [16] 刘公岩.细胞膜仿生聚合物囊泡作为药物微载体的研究[D].浙江大学,2012.
- [17] Hanczyc M M, Szostak J W. Replicating Vesicles as Models of Primitive Cell Growth and Division[J]. Current Ppinion in Chemical Biology, 2004, 8(6): 660-664.
- [18] Haluska C K, Riske K A, Marchi-Artzner V, et al. Time Scales of Membrane Fusion Revealed by Direct Imaging of Vesicle Fusion With High Temporal Resolution[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006, 103(43): 15841-15846.
- [19] 张晨,周专.细胞的囊泡运输机制——浅释 2013 年诺贝尔生理学或医学奖[J].科技导报,2013,31(34):22-23.
- [20] Battaglia G, Ryan A J. Bilayers and Interdigitation in Block Copolymer Vesicles[J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(24): 8757-8764.
- [21] Bermudez H, Brannan A K, Hammer D A, et al. Molecular Weight Dependence of Polymersome Membrane Structure, Elasticity, and Stability[J]. Macromolecules, 2002, 35(21): 8203-8208.
- [22] Azzam T, Eisenberg A. Control of Vesicular Morphologies Through Hydrophobic Block Length[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2006, 45(44): 7443-7447.
- [23] Jiang F, Chen S, Cao Z, et al. A Photo, Temperature, and pH Responsive Spiropyran-Functionalized Polymer: Synthesis, Self-Assembly and Controlled Release[J]. Polymer, 2016, 83: 85-91.
- [24] Agut W, Brûlet A, Schatz C, et al. pH and Temperature Responsive Polymeric Micelles and Polymersomes by Self-Assembly of Poly [2-(dimethylamino) Ethyl Methacrylate]-b-Poly (Glutamic Acid) Double Hydrophilic Block Copolymers[J]. Langmuir, 2010, 26(13): 10546-10554.
- [25] Choucair A, Lavigueur C, Eisenberg A. Polystyrene-*b*-Poly (Acrylic Acid) Vesicle Size Control Using Solution Properties and Hydrophilic Block Length[J]. Langmuir, 2004, 20(10): 3894-3900.
- [26] Jain S, Bates F S. On the Origins of Morphological Complexity in Block Copolymer Surfactants[J]. Science, 2003, 300(5618): 460-464.
- [27] Shen H, Eisenberg A. Block Length Dependence of Morphological Phase Diagrams of

- the Ternary System of PS-*b*-PAA/Dioxane/H₂O[J]. *Macromolecules*, 2000, 33(7): 2561-2572.
- [28] Shen H, Eisenberg A. Morphological Phase Diagram for a Ternary System of Block Copolymer PS₃₁₀-*b*-PAA₅₂/Dioxane/H₂O[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 1999, 103(44): 9473-9487.
- [29] Burke S, Shen H, Eisenberg A. Multiple Vesicular Morphologies From Block Copolymers in Solution[C]. *Macromolecular Symposia*, 2001, 175(1): 273-284.
- [30] Xu J, Tao L, Boyer C, et al. Facile Access to Polymeric Vesicular Nanostructures: Remarkable ω -end Group Effects in Cholesterol and Pyrene Functional (co) Polymers[J]. *Macromolecules*, 2010, 44(2): 299-312.
- [31] Du J, Willcock H, Patterson J P, et al. Self-Assembly of Hydrophilic Homopolymers: A Matter of Raft End Groups[J]. *Small*, 2011, 7(14): 2070-2080.
- [32] Cai C, Li Y, Lin J, et al. Simulation-Assisted Self-Assembly of Multicomponent Polymers into Hierarchical Assemblies with Varied Morphologies[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(30): 7732-7736.
- [33] Han Y, Yu H, Du H, et al. Effect of Selective Solvent Addition Rate on the Pathways for Spontaneous Vesicle Formation of ABA Amphiphilic Triblock Copolymers[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 132(3): 1144-1150.
- [34] Service R. F. How Far Can We Push Chemical Self-Assembly[J]. *Science*, 2005, 309: 95.
- [35] Cameron N S, Corbierre M K, Eisenberg A. 1998 EWR Steacie Award Lecture Asymmetric Amphiphilic Block Copolymers in Solution: a Morphological Wonderland[J]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1999, 77(8): 1311-1326.
- [36] Zhang L, Eisenberg A. Multiple Morphologies and Characteristics of “Crew-Cut” Micelle-Like Aggregates of Polystyrene-*b*-Poly (Acrylic Acid) Diblock Copolymers in Aqueous Solutions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1996, 118(13): 3168-3181.
- [37] Jiang W, Zhou Y, Yan D. Hyperbranched Polymer Vesicles: From Self-assembly, Characterization, Mechanisms, and Properties to Applications[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(12): 3874-3889.
- [38] Dimova R, Seifert U, Pouligny B, et al. Hyperviscous Diblock Copolymer Vesicles[J]. *The European Physical Journal E*, 2002, 7(3): 241-250.

- [39] Lee J C M, Santore M, Bates F S, et al. From Membranes to Melts, Rouse to Reptation: Diffusion in Polymersome Versus Lipid Bilayers[J]. *Macromolecules*, 2002, 35(2): 323-326.
- [40] Dalhaimer P, Bermudez H, Discher D E. Biopolymer Mimicry With Polymeric Wormlike Micelles: Molecular Weight Scaled Flexibility, Locked-in Curvature, and Coexisting Microphases[J]. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 2004, 42(1): 168-176.
- [41] Bangham A D. Liposomes: the Babraham Connection[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 1993, 64(1-3): 275-285.
- [42] Kreft O, Javier A M, Sukhorukov G B, et al. Polymer Microcapsules as Mobile Local pH-Sensors[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2007, 17(42): 4471-4476.
- [43] Janib S M, Moses A S, MacKay J A. Imaging and Drug Delivery Using the Ranostic NanoParticles[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, 62(11): 1052-1063.
- [44] Kim Y, Tewari M, Pajeroski J D, et al. Polymersome Delivery of RNA and Antisense Oligonucleotides[J]. *Journal of Controlled Release*, 2009, 134(2): 132-140.
- [45] Yang X, Grailer J J, Rowland I J, et al. Multifunctional Stable and pH-Responsive Polymer Vesicles Formed by Heterofunctional Triblock Copolymer for Targeted Anticancer Drug Delivery and Ultrasensitive MR Imaging[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(11): 6805-6817.
- [46] Du J, Tang Y, Lewis A L, et al. pH-Sensitive Vesicles Based on a Biocompatible Zwitterionic Diblock Copolymer[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127(51): 17982-17983.
- [47] Li Y, Lokitz B S, McCormick C L. Thermally Responsive Vesicles and Their Structural “Locking” Through Polyelectrolyte Complex Formation[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, 45(35): 5792-5795.
- [48] Hu J, Yu H, Gan L H, et al. Photo-Driven Pulsating Vesicles from Self-Assembled Lipid-Like Zzopolymers[J]. *Soft Matter*, 2011, 7(24): 11345-11350.
- [49] Blanz A, Armes S P, Ryan A J. Self-Assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelles to Vesicles and Their Biological Applications[J]. *Macromolecular Rapid Communications*, 2009, 30(4-5): 267-277.
- [50] Meng F, Zhong Z, Feijen J. Stimuli-Responsive Polymersomes for Programmed Drug Delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2009, 10(2): 197-209.

- [51] Smith A E, Xu X, McCormick C L. Stimuli-Responsive Amphiphilic (co) Polymers via RAFT Polymerization[J]. Progress in Polymer Science, 2010, 35(1-2): 45-93.
- [52] Discher D E, Ahmed F. Polymersomes[J]. Annual. Review. Biomedical. Engineering., 2006, 8: 323-341.
- [53] Ahmed F, Pakunlu R I, Brannan A, et al. Biodegradable Polymersomes Loaded with Both Paclitaxel and Doxorubicin Permeate and Shrink Tumors, Inducing Apoptosis in Proportion to Accumulated Drug[J]. Journal of Controlled Release, 2006, 116(2): 150-158.
- [54] LoPresti C, Lomas H, Massignani M, et al. Polymersomes: Nature Inspired Nanometer Sized Compartments[J]. Journal of Materials Chemistry, 2009, 19(22): 3576-3590.
- [55] Tanner P, Baumann P, Enea R, et al. Polymeric Vesicles: From Drug Carriers to Nanoreactors and Artificial Organelles[J]. Accounts of Chemical Research, 2011, 44(10): 1039-1049.
- [56] Broz P, Driamov S, Ziegler J, et al. Toward Intelligent Nanosize Bioreactors: a pH-Switchable, Channel-Equipped, Functional Polymer Nanocontainer[J]. Nano letters, 2006, 6(10): 2349-2353.
- [57] Wang W, McConaghy A M, Tetley L, et al. Controls on Polymer Molecular Weight may be Used to Control the Size of Palmitoyl Glycol Chitosan Polymeric Vesicles[J]. Langmuir, 2001, 17(3): 631-636.
- [58] Terreau O, Luo L, Eisenberg A. Effect of Poly (Acrylic Acid) Block Length Distribution on Polystyrene-*b*-Poly (Acrylic Acid) Aggregates in Solution[J]. Langmuir, 2003, 19(14): 5601-5607.
- [59] Luo L, Eisenberg A. Thermodynamic Stabilization Mechanism of block Copolymer Vesicles[J]. Journal of the American Chemical Society, 2001, 123(5): 1012-1013.
- [60] Greenall M J, Marques C M. Can Amphiphile Architecture Directly Control Vesicle Size?[J]. Physical Review Letters, 2013, 110(8): 088301.
- [61] Zhang L, Eisenberg A. Structures of “Crew-Cut” Aggregates of Polystyrene-*b*-Poly (Acrylic Acid) Diblock Copolymers[C]. Macromolecular Symposia, 1997, 113(1): 221-232.
- [62] Sanson C, Schatz C, Le Meins J F, et al. Biocompatible and Biodegradable Poly (Trimethylene Carbonate)-*b*-Poly (L-Glutamic Acid) Polymersomes: Size Control and Stability[J]. Langmuir, 2009, 26(4): 2751-2760.

- [63] Yu Y, Zhang L, Eisenberg A. Morphogenic Effect of Solvent on Crew-Cut Aggregates of Amphiphilic Diblock Copolymers[J]. *Macromolecules*, 1998, 31(4): 1144-1154.
- [64] Zhang L, Eisenberg A. Formation of Crew-Cut Aggregates of Various Morphologies from Amphiphilic Block Copolymers in Solution[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 1998, 9(10-11): 677-699.
- [65] Shen H, Eisenberg A. Block Length Dependence of Morphological Phase Diagrams of the Ternary System of PS-*b*-PAA/dioxane/H₂O[J]. *Macromolecules*, 2000, 33(7): 2561-2572.
- [66] Lim Soo P, Eisenberg A. Preparation of Block Copolymer Vesicles in Solution[J]. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 2004, 42(6): 923-938.
- [67] Sanson C, Schatz C, Le Meins J F, et al. Biocompatible and Biodegradable Poly (Trimethylene Carbonate)-*b*-Poly (L-Glutamic Acid) Polymersomes: Size Control and Stability[J]. *Langmuir*, 2009, 26(4): 2751-2760.
- [68] Shen H, Eisenberg A. Morphological Phase Diagram for a Ternary System of Block Copolymer PS₃₁₀-*b*-PAA₅₂/Dioxane/H₂O[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 1999, 103(44): 9473-9487.
- [69] Zhang L, Eisenberg A. Morphogenic Effect of Added Ions on Crew-Cut Aggregates of Polystyrene-*b*-Poly (Acrylic Acid) Block Copolymers in Solutions[J]. *Macromolecules*, 1996, 29(27): 8805-8815.
- [70] Burke S E, Eisenberg A. Effect of Sodium Dodecyl Sulfate on the Morphology of Polystyrene-*b*-Poly (Acrylic Acid) Aggregates in Dioxane–Water Mixtures[J]. *Langmuir*, 2001, 17(26): 8341-8347.
- [71] Zhang L, Eisenberg A. Multiple Morphologies and Characteristics of “Crew-Cut” Micelle-Like Aggregates of Polystyrene-*b*-Poly (Acrylic Acid) Diblock Copolymers in Aqueous Solutions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1996, 118(13): 3168-3181.
- [72] Grzelakowski M, Kita-Tokarczyk K. Terminal Groups Control Self-Assembly of Amphiphilic Block Copolymers in Solution[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(12): 6674-6683.
- [73] Liu T, Tian W, Zhu Y, et al. How Does a Tiny Terminal Alkynyl end Group Drive Fully Hydrophilic Homopolymers to Self-Assemble into Multicompartment Vesicles and Flower-Like Complex Particles?[J]. *Polymer Chemistry*, 2014, 5(17): 5077-5088.
- [74] Jung H Y, Mandal P, Jo G, et al. Modulating Ion Transport and Self-Assembly of

- Polymer Electrolytes via End-Group Chemistry[J]. *Macromolecules*, 2017, 50(8): 3224-3233.
- [75] Cui J, Jiang W. Vesicle Formation and Microphase Behavior of Amphiphilic ABC Triblock Copolymers in Selective Solvents: A Monte Carlo Study[J]. *Langmuir*, 2010, 26(16): 13672-13676.
- [76] Kong W, Li B, Jin Q, et al. Helical Vesicles, Segmented Semivesicles, and Noncircular Bilayer Sheets from Solution-State Self-Assembly of ABC Miktoarm Star Terpolymers[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(24): 8503-8512.
- [77] Yin Y, Jiang R, Li B, et al. Self-Assembly of Grafted Y-Shaped ABC Triblock Copolymers in Solutions[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2008, 129(15): 154903.
- [78] Wang R, Tang P, Qiu F, et al. Aggregate Morphologies of Amphiphilic ABC Triblock Copolymer in Dilute Solution Using Self-Consistent Field Theory[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2005, 109(36): 17120-17127.
- [79] Ma Z, Jiang W. Simulation Study of Aggregate Morphologies Formed by ABC Linear Triblock Copolymers in a Selective Solvent Through the self-Consistent Field Theory[J]. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 2009, 47(5): 484-492.
- [80] Hoogerbrugge P J, Koelman J. Simulating Microscopic Hydrodynamic Phenomena with Dissipative Particle Dynamics[J]. *Europhysics Letters*, 1992, 19(3): 155.
- [81] Koelman J, Hoogerbrugge P J. Dynamic Simulations of Hard-Sphere Suspensions Under Steady Shear[J]. *Europhysics Letters*, 1993, 21(3): 363.
- [82] Groot R D, Warren P B. Dissipative Particle Dynamics: Bridging the Gap Between Atomistic and Mesoscopic Simulation[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1997, 107(11): 4423-4435.
- [83] Flekkøy E G, Coveney P V. From Molecular Dynamics to Dissipative Particle Dynamics[J]. *Physical Review Letters*, 1999, 83(9): 1775.
- [84] Evans G T. Dissipative Particle Dynamics: Transport Coefficients[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1999, 110(3): 1338-1342.
- [85] Avalos J B, Mackie A D. Dissipative Particle Dynamics With Energy Conservation[J]. *Europhysics Letters*, 1997, 40(2): 141.
- [86] Maiti A, McGrother S. Bead-Bead Interaction Parameters in Dissipative Particle Dynamics: Relation to Bead-Size, Solubility Parameter, and Surface Tension[J]. *The Journal*

of Chemical Physics, 2004, 120(3): 1594-1601.

[87] Ma S, Xiao M, Wang R. Formation and Structural Characteristics of Thermosensitive Multiblock Copolymer Vesicles[J]. Langmuir, 2013, 29(51): 16010-16017.

[88] Jiang T, Wang L, Lin S, et al. Structural Evolution of Multicompartment Micelles Self-Assembled From Linear ABC Triblock Copolymer in Selective Solvents[J]. Langmuir, 2011, 27(10): 6440-6448.

[89] Arai N, Yasuoka K, Zeng X C. Self-Assembly of Janus Oligomers into Onion-Like Vesicles With Layer-by-Layer Water Discharging Capability: A Minimalist Model[J]. ACS nano, 2016, 10(8): 8026-8037.

[90] Chang H Y, Lin Y L, Sheng Y J, et al. Structural Characteristics and Fusion Pathways of Onion-Like Multilayered Polymersome Formed by Amphiphilic Comb-Like Graft Copolymers[J]. Macromolecules, 2013, 46(14): 5644-5656.

[91] Huang F, Lv Y, Wang L, et al. An Insight Into Polymerization-Induced Self-Assembly by Dissipative Particle Dynamics Simulation[J]. Soft Matter, 2016, 12(30): 6422-6429.

[92] Yu H, Qiu X, Moreno N, et al. Self-Assembled Asymmetric Block Copolymer Membranes: Bridging the Gap from Ultra to Nanofiltration[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2015, 54(47): 13937-13941.

攻读硕士学位期间取得的学术成果

[1] Xiao-Li Sun, **Shuai Pei**, Jun-Feng Wang, Zhi-Bin Liu, Jun Zhang. Coarse-grained

Molecular Dynamics Simulation Study on Spherical and Tube-like Vesicles Formed by Amphiphilic Copolymers[J]. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 2017, 55(16): 1220-1226.

[2] Pan Wang, **Shuai Pei**, Muhan Wang, Youguo Yan, Xiao-Li Sun, and Jun Zhang. Study on the transformation from linear to branched wormlike micelles: An insight from molecular dynamics simulation[J]. *Journal of colloid and interface science*, 2017, 494: 47-53.

[3] Pan Wang, **Shuai Pei**, Muhan Wang, Youguo Yan, Xiao-Li Sun, and Jun Zhang Coarse-grained molecular dynamics study on the self-assembly of Gemini surfactants: the effect of spacer length[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2017, 19(6): 4462-4468.

[4] Xiao-Li Sun, Dong-Ming Liu, **Shuai Pei**, Kang-Kang Li, and Wen-Ming Wan. Versatile Method to Expand the Morphology Library of Block Copolymer Solution Self-Assemblies with Tubular Structures[J]. *ACS Macro Letters*, 2016, 5(10): 1180-1184.

[5] Zhibin Liu, Pan Wang, **Shuai Pei**, Bing Liu, Xiaoli Sun, Jun Zhang. Molecular insights into the pH-induced self-assembly of CTAB/PPA system[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2016, 506: 276-283.

[6] Pan Wang, Jialin Tan, **Shuai Pei**, Junfeng Wang, Yan Zhang, Xiaoli Sun, Jun Zhang. Dual effects of cationic surfactant on the wormlike micelle formation of catanionic surfactants mixtures: An experiment and simulation study[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2017, 529: 95-101.

[7] Xiaoli Sun, Shunshun Li, Zhibin Liu, Pan Wang, **Shuai Pei**, Jun Zhang. Design of pH-responsive “on-off” emulsions using CTAB/PPA emulsifiers by simulations and experiments[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2017, 533: 140-146.

致 谢

大学生活一晃而过，回首走过的岁月，心中倍感充实，当我完成这篇毕业论文时，

心中感慨万千。在人的一生中，总会遇到那么几个可以改变自己人生轨迹的人，张老师之于我便是十分重要的那一位。还清晰的记得第一次接触张老师，当时跟张老师聊了整整一个上午，谈了关于人的成长和职业规划的话题，老师的建议和鼓励让我刻骨铭心，使我深刻认识到树立明确的目标并为之奋斗的重要性。在随后的科研道路上，张老师教给了解决问题的方法，改变了我的思维方式。张老师对我的影响远不止科研，张老师教给我的是如何做人、如何做事。在遇到困难时，张老师鼓励我、开导我，让我愿意敞开心扉，讲出自己的问题。在我取得一点成绩时，也是张老师提醒我，要树立更长远的目标，开拓自己的事视野，提高自己的格局。对于张老师的教导，或许我理解的还不够深刻，但是张老师渊博的知识，谦逊待人的高贵品质，宽广博大的胸怀在我的内心留下深深的烙印。我相信这一切在我走向社会后都会成为我宝贵的人生财富。借此机会，我想衷心的对张老师说一句，谢谢您。

课题组的孙晓丽老师和燕友果老师也在我的科研和生活上提供了很大的帮助。特别是负责我的研究方向的孙老师，不管是在科研方向上的指引，还是文章的写作上，孙老师都给予了我巨大的帮助。孙老师精湛的学术技能以及渊博的专业知识让我深深的折服。也要感谢课题组的王攀师兄、李文师兄、王慕涵师兄、房体明师兄、张英男师兄等课题组所以同学的帮助和陪伴，特别是王攀师兄。王攀师兄在科研和生活上给予了我太多的帮助，让我快速的适应了研究生生活，融入到课题组这个集体中，衷心的祝愿他工作顺利，再创佳绩。还有我的师弟们，张琰、梁绍祥、王俊峰、王文森等，也希望你们能够学有所成，为自己的梦想而奋斗。同时，也要感谢同一级的董子晗和李嘉伟同学，我们是科研路上的战友，感谢你们的扶持和帮助，祝愿你们在各自的道路上勇往直前，突破自我。

最后，感谢我的父母在我二十年求学生涯中始终如一的无限支持，是你们的关心和帮助让我能够幸福健康的成长。在今后的生活和工作中，我会加倍努力来报答你们的养育之恩。