

UNA TEORÍA MOLECULAR PARA EL AUTOENSAMBLADO DE ANFIFILOS

G. Zaldivar¹, M. B. Samad²,
M. Conda-Sheridan²,
M. Tagliazucchi^{1,*}

¹INQUIMAE-CONICET y DQIAQF, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad Autónoma de Buenos Aires C1428EHA, Argentina.

²Escuela de Farmacia, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Centro Medico de la Universidad de Nebraska, Omaha, NE 68198-6125, EE.UU.

(* Email: mario@qi.fcen.uba.ar)

Resumen

El proceso de autoensamblado es la formación espontánea de estructuras ordenadas a partir de bloques de construcción. Las moléculas anfifílicas poseen una región solvofílica y otra solvofóbica y, por ello, son propensas a autoensamblarse en distintas estructuras, incluyendo micelas, fibras y lamelas (bicapas). En estas estructuras, los anfifilos exponen sus regiones solvofílicas al solvente, y agrupan las regiones solvofóbicas lejos del solvente. El presente trabajo introduce una teoría molecular para estudiar el autoensamblado de anfifilos, la cual considera en forma explícita la forma, tamaño, conformaciones e interacciones moleculares. La teoría se empleó para el estudio de anfifilos genéricos dibloque y tribloque y se compararon los resultados con experimentos publicados en la literatura y otros modelos teóricos. Se observó que al aumentar el largo del bloque solvofóbico del anfifilo, el número o densidad de agregación predicha aumenta para micelas y fibras, pero disminuye para lamelas. Este efecto es explicado considerando los distintos tipos de curvatura de cada agregado. Además, se realizó un estudio sistemático del efecto de la estructura del anfifilo sobre la morfología del autoensamblado (micela, fibra, lamela). En el caso de anfifilos tribloque, se observaron dos familias de morfologías, las cuales difieren en cuál bloque (bloque terminal o bloque intermedio conector) se encuentra en el núcleo de las micelas, fibras o lamelas. La teoría molecular descrita en el presente trabajo constituye el primer paso de nuestro equipo de trabajo en el estudio teórico-experimental del autoensamblado de péptido-anfifilos, los cuales son anfifilos formados por una cadena peptídica hidrofílica y una cadena alquílica hidrofóbica.

Palabras clave: Autoensamblado, teoría molecular, anfifilo, micela.

Abstract

A molecular theory for self-assembly of amphiphiles. Self-assembly is the spontaneous formation of ordered structures from building blocks. Amphiphilic molecules comprise solvophilic and solvophobic regions, thus they are prone to self-assembly into different types of structures, such as micelles, fibers and lamellae (bilayers). Amphiphiles within these structures expose their solvophilic region to the solvent, and collapse their solvophobic regions together, so that these regions can avoid the solvent. In this work, a molecular theory is introduced to study the self-assembly behavior of amphiphiles. The theory explicitly considers the shape, size, conformations and molecular interactions of all molecules in the system. The theory is applied to the study of generic diblock and triblock amphiphiles and its results are contrasted against experiments in literature and other theoretical models. It is predicted that increasing the length of the solvophobic block leads to an increase of the aggregation number or density of micelles and fibers, but decreases the aggregation density of lamellae. An explanation of this effect based on the different types of curvature of the aggregates is put forward. Triblock amphiphiles are predicted to self-assembly into two different families of aggregates, depending on which block (tail or linker block) forms the core of the micelles, fibers and lamellae. The molecular theory introduced in the present work is the first step of our team towards understanding the self-assembly of peptide-amphiphiles, which are amphiphiles comprising a peptide block and an alkyl chain.

Keywords: Self-assembly, molecular theory, amphiphile, micelle.

1. Introducción

En este trabajo describimos los primeros esfuerzos de nuestro equipo de trabajo en el área de modelado de autoensamblados de anfifilos, con el objetivo final de comprender la relación entre la estructura molecular y la formación de estructuras supramoleculares [1–5]. Los anfifilos son moléculas compuestas por, al menos, dos partes: una región afín al solvente o solvofílica y una sección incompatible con el solvente o solvofóbica. Su comportamiento en solución es un ejemplo canónico de autoensamblado molecular: las regiones solvofóbicas tienden a agregarse espontáneamente para disminuir su contacto con el solvente. Por debajo de una cierta concentración umbral (conocida como concentración micelar crítica o *cmc*), los anfifilos se hayan desagregados en solución. La concentración micelar crítica depende de la estructura molecular, en general se acepta que cada grupo metileno en las cadenas alquílicas contribuye con una energía del orden de $k_B T$ (donde k_B es la constante de Boltzmann y T es

la temperatura) a la energía libre de agregación [6]. La cmc , por lo tanto, escala como $\ln(cmc) \sim -n_{\text{metilenos}}$, donde $n_{\text{metilenos}}$ es el número de metilenos en la cadena alquílica. A concentraciones mayores que la cmc ocurre la autoorganización de las moléculas en estructuras de diversas formas y tamaños, tales como micelas, vesículas, fibras o bicapas. Estas estructuras son sumamente importantes en biología (por ej. las bicapas lipídicas forman las membranas celulares y de las organelas) y aplicaciones tecnológicas, por ejemplo en la formación de emulsiones y liberación controlada de fármacos.

Un problema fundamental relacionado a la autoorganización de anfifilos consiste en predecir y explicar qué tipo de estructura formará una molécula dada sometida a ciertas condiciones experimentales (concentración, pH y fuerza iónica de la solución, temperatura, etc.). El trabajo pionero de Israelachvili [6, 7] propone un concepto simple pero poderoso para predecir el tipo de estructura autoensamblada: este autor considera a las moléculas como objetos rígidos que pueden empaquetarse de diversas formas, pero siempre exponiendo la región solvofílica al solvente. La estructura autoensamblada formada por esta moléculas será aquella que optimice su empaquetamiento. De esta forma, una molécula con “forma cónica” (en la cual la cabeza solvofílica es más grande que la región solvofóbica) formará preferentemente micelas esféricas, mientras que una molécula con “forma cilíndrica” (donde las regiones solvofóbica y solvofílica poseen tamaños similares) formará bicapas lamelares. Con el fin de realizar predicciones cuantitativas, Israelachvili propone emplear un parámetro de forma que depende del área transversal de la región hidrofílica, el largo del anfifilo y su volumen molecular. El mayor inconveniente de este modelo reside en la dificultad en definir estas variables geométricas porque los anfifilos no son moléculas rígidas, sino que poseen muchos grados de libertad conformacionales. Por lo tanto, el propio concepto de “forma molecular” es ambiguo. Por este motivo es deseable desarrollar y emplear métodos teóricos que puedan predecir la estructura autoensamblada de anfifilos con menos aproximaciones y ambigüedades que el modelo de empaquetamiento compacto y considerando explícitamente la libertad conformacional de las moléculas.

La estructura autoensamblada de distintos tipos de anfifilos puede predecirse empleando simulaciones de Montecarlo o Dinámica Molecular [8-12]. Estas técnicas permiten observar la formación de las estructuras autoensambladas simulando la evolución dinámica de las moléculas en solución. Desafortunadamente, las escalas de tiempo de autoensamblado accesible a estas técnicas ($< \text{ms}$ [11]) son aún muy cortas respecto a aquellas experimentalmente relevantes, las cuales pueden involucrar minutos a horas [13]. Incluso si uno está interesado en conocer sólo el estado final del sistema, no es seguro que las estructuras predichas en las simulaciones se correspondan a estructuras de equilibrio. Una estrategia alternativa consiste en estimar la estabilidad termodinámica de distintas estructuras preformadas y elegir luego la estructura termodinámicamente más estable. Esta es la estrategia que seguimos en este trabajo.

La sección de métodos describe en detalle la teoría molecular que hemos formulado para el estudio de autoensamblado de anfifilos. Esta teoría considera en forma explícita la forma, tamaño, libertad conformacional y estructura de las moléculas del anfifilo, así como las interacciones intra- e intermoleculares en el sistema. La teoría desarrollada representa nuestro primer esfuerzo en el modelado de sistemas autoensamblados de anfifilos, por lo cual nos limitaremos a demostrar aquí su aplicación a anfifilos genéricos simples. Describiremos las predicciones de la teoría en aspectos fundamentales del proceso de autoensamblado, tales como la dependencia de la *cmc* y el número de agregación promedio con la arquitectura molecular del anfifilo. Discutiremos también cómo dicha arquitectura afecta el tipo de estructura autoensamblada (micelas, fibras, lamelas) y compararemos nuestras predicciones con resultados experimentales de literatura y modelos previos. El objetivo a largo plazo de esta línea de investigación es comprender, mediante estudios teórico-experimentales, el proceso de autoensamblado de los péptido-anfifilos [1–5], cuyas estructuras autoensambladas resultan muy promisorias para aplicaciones en biomedicina. Los péptido-anfifilos están compuestos por una cola hidrofóbica (generalmente una cadena alquílica) y un segmento peptídico. Este segmento peptídico muchas veces puede subdividirse en una región formadora de enlaces hidrógeno y/o interacciones π - π y un segmento terminal hidrofílico. La estructura molecular de los péptido-anfifilos motiva la discusión en el presente trabajo de dos tipos de anfifilos: dibloque y tribloque (ver Fig. 1). Los anfifilos dibloque están compuestos por una cabeza solvofílica (segmentos tipo “H”) y una cola solvofóbica (segmentos tipo “T”). Los anfifilos tribloque poseen además una región de segmentos conectores solvofóbicos (segmentos tipo “C”). Es importante mencionar que, si bien el presente estudio aborda estructuras genéricas, cada segmento de nuestros anfifilos puede mapearse aproximadamente en un aminoácido de la región peptídica o dos o tres grupos metilenos de la cola alquílica de una molécula de péptido-anfifilo.

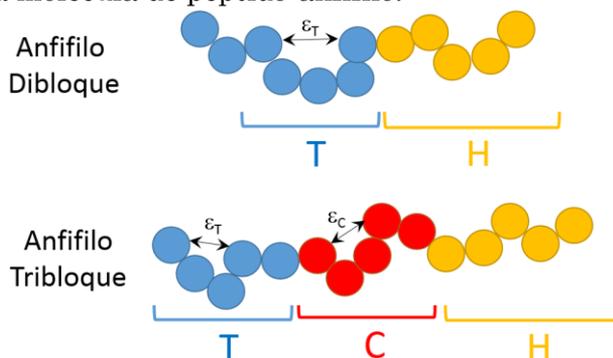


Fig. 1. Esquema de la estructura de los anfifilos genéricos estudiados en este trabajo. Los anfifilos dibloque poseen una cola solvofóbica compuesta de n_T segmentos (bloqueo T, en azul) y una cabeza solvofílica compuesta de n_H segmentos (bloqueo H, en amarillo). Los anfifilos tribloque poseen un tercer bloque que conecta la cabeza y la cola, cuya longitud es n_C (bloqueo C). En este trabajo consideramos sólo atracciones efectivas entre dos segmentos tipo T o dos segmentos tipo C. Las energías de interacción en estos casos son proporcionales a ϵ_T y ϵ_C , respectivamente.

2. Métodos Teóricos

2.1. Derivación de la Teoría Molecular

Nuestra metodología (denominada teoría molecular) se basa en métodos teóricos desarrollados previamente por el grupo de Igal Szleifer en la Universidad de Northwestern [14–16]. La formulación de la teoría comienza con un funcional de energía libre aproximado para el sistema. Este funcional depende de funciones que describen la estructura del sistema, por ejemplo las densidades de cada uno de los componentes del mismo en cada punto del espacio. Estas funciones son, en principio, desconocidas, pero se obtendrán mediante el cálculo del extremo funcional de la energía libre. En otras palabras, obtendremos las funciones que describen el estado de equilibrio del sistema. Dado que incluimos sólo los valores promedio de las densidades y los campos de interacción, pero no las correlaciones entre los mismos, nuestra metodología es una teoría de campo medio.

En nuestra descripción teórica, consideramos tres posibles estructuras del sistema: micelas esféricas, fibras cilíndricas y lamelas planas. Realizaremos la aproximación de que todas las funciones en la teoría dependen de una única coordenada, r , que describe la distancia al centro de la micela, el eje central de la fibra o al plano central de la lamela. Esta aproximación supone que las estructuras poseen simetrías perfectas y son homogéneas en las direcciones normales a la coordenada r , por ejemplo las micelas son perfectamente esféricas y sólo presentan inhomogeneidades de densidad en la dirección radial. Esta aproximación permite reducir drásticamente el tiempo de cómputo y, en nuestra experiencia, funciona muy bien siempre y cuando no exista una ruptura de la simetría lateral del sistema (por ejemplo mediante un mecanismo de segregación de microfases, ver referencias [15,17]). Nuestro modelo de molécula anfifila es simple (Fig. 1): consideramos una cadena lineal compuesta de distintos tipos de segmentos, los cuales poseen distinta afinidad por el solvente.

La energía libre total de un agregado de N_c moléculas de anfifilo es:

$$\beta F = \beta F_{mezcla,c} + \beta F_{mezcla,s} + \beta F_{conf,c} + \beta F_{atrac} \quad (1)$$

donde $\beta = (k_B T)^{-1}$. El primer término de la ecuación (1) es la contribución de la entropía translacional (entropía de mezcla) de los anfifilos libres en solución:

$$\beta F_{mezcla,c} = \int_0^{\infty} \rho_c(r) [\ln(\rho_c(r) v_{sol}) - 1] G(r) dr \quad (2)$$

En este término, $\rho_c(r)$ es la densidad de los anfifilos en r (unidades de anfifilos por unidad de volumen), donde la posición de un anfifilo está determinada por la posición de su centro de masa. La variable v_{sol} es el volumen de una molécula de solvente. Es importante notar que v_{sol} en el primer término

de la ecuación (2) cumple el rol de volumen de referencia (es decir, v_{sol}^{-1} es una concentración de referencia). La elección del estado de referencia no tiene relevancia estructural o termodinámica, dado que la misma introduce simplemente una constante aditiva al potencial químico calculado más abajo. La función $G(r)$ cumple el rol de Jacobiano en la integración y determina, por lo tanto, la geometría del sistema y el tipo de estructura. Más específicamente, $G(r)dr$ es volumen de la región comprendida entre r y $r+dr$: $G(r)dr = 4\pi r^2 dr$ para una micela esférica, $G(r)dr = 2\pi r L dr$ para una fibra cilíndrica (donde L es el largo de la fibra) y $G(r)dr = 2A dr$ para una lamela plana (donde A es el área de la lamela).

El segundo término de la ecuación (1) es la contribución de la entropía de mezcla de las moléculas de solvente:

$$\beta F_{mezcla,s} = \int_0^{\infty} \rho_{sol}(r) [\ln(\rho_{sol}(r)v_{sol}) - 1] G(r) dr \quad (3)$$

En este término, $\rho_{sol}(r)$ es la densidad de moléculas de solvente en r . El tercer término es la contribución entrópica debida a las conformaciones de los anfifilos,

$$\beta F_{conf,c} = \int_0^{\infty} \rho_c(r) \sum_{\alpha} P(\alpha, r) \ln(P(\alpha, r)) G(r) dr \quad (4)$$

En este término $P(\alpha, r)$ es la probabilidad de tener un anfifilo en conformación α cuando su centro de masa está en r . La conformación del anfifilo determina la posición de todos sus segmentos en el espacio, de esta forma, la sumatoria en este término incluye todas las conformaciones posibles de las moléculas del anfifilo.

Finalmente, el cuarto y último término en la energía libre representa las interacciones atractivas entre los distintos tipos de segmento del anfifilo,

$$\beta F_{atrac} = \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} dr dr' G(r) G(r') \langle n_i(r) \rangle \langle n_j(r') \rangle \beta \varepsilon_{ij} g_{ij}(r, r') \quad (5)$$

En este término, ε_{ij} es un factor que escala la magnitud de las interacciones atractivas entre un segmento del tipo i y otro del tipo j y $g_{ij}(r, r')$ es una función que determina la dependencia de esta interacción con la distancia. Dado que no incluimos interacciones solvente-solvente y solvente-soluto en este término, el mismo representa interacciones efectivas entre segmentos y los valores de ε_{ij} dependen por este motivo de la elección del solvente. Debe notarse además que no explicitamos el origen de las atracciones, es decir el potencial dado por $g_{ij}(r, r')$ modela en forma genérica todas las interacciones de corto alcance (van der Waals, enlace H, dipolo-dipolo, etc.). Por otro lado, este término

no permite modelar interacciones electrostáticas (las cuales son de largo alcance). Este tipo de interacciones pueden tratarse en forma explícita con la teoría molecular [14, 15], aunque no son incluidas en el presente trabajo en el cual modelamos anfifilos neutros.

En la ecuación (5), $\langle n_i(r) \rangle$ es la densidad promedio de segmentos del tipo i en la posición r , la cual está dada por:

$$\langle n_i(r) \rangle = \sum_{\alpha} \int_0^{\infty} \frac{G(r')}{G(r)} n_i(r; \alpha, r') P(r', \alpha) \rho_c(r') dr' \quad (6)$$

donde $n_i(r; \alpha, r')$ es una función que indica la distribución espacial de los segmentos de la conformación α , la cual es conocida ya que se obtiene al momento de generar las conformaciones de los anfifilos. Más específicamente, $n_i(r; \alpha, r') dr$ se define como el número de segmentos del tipo i que un anfifilo en conformación α y centro de masa en r' tiene en la región ubicada entre r y $r + dr$ (la cual es un casquete esférico, cilíndrico o una región plana para micelas, fibras y lamelas, respectivamente).

Es importante notar que en el funcional de energía libre, ecuación (1), no se incluye ninguna interacción repulsiva. Las repulsiones intramoleculares son consideradas en el momento de crear las conformaciones de los anfifilos, dado que no se incluyen conformaciones donde existan dos segmentos a una distancia menor que la longitud del enlace entre segmentos. Por otro lado, las repulsiones intermoleculares son tenidas en cuenta en una aproximación de campo medio mediante una restricción de empaquetamiento, la cual significa que la suma de las fracciones de volumen de todos los componentes en cada punto del espacio debe ser igual a uno (es decir, el sistema es incompresible localmente). Es decir:

$$n_{sol}(r) v_{sol} + \sum_i \langle n_i(r) \rangle v_i - 1 = 0; \quad \forall r \quad (7)$$

donde v_i es el volumen de un segmento del tipo i . Esta restricción se impone en el momento de minimizar el funcional F empleando el método de multiplicadores de Lagrange.

Además de la restricción de empaquetamiento, es necesario incluir como restricción la normalización de la función de distribución de probabilidades de las conformaciones del polímero, es decir, $P(\alpha, r)$:

$$\sum_{\alpha} P(\alpha, r) - 1 = 0; \quad \forall r \quad (8)$$

Por último, es necesario imponer una restricción sobre la densidad de cadenas $\rho_c(r)$ para que su integral sea igual al número total de anfifilos, N_c :

$$\int_0^{\infty} \rho_c(r)G(r)dr = N_c \tag{9}$$

Planteamos ahora un nuevo funcional incluyendo las restricciones dadas por las ecuaciones (7), (8) y (9):

$$\begin{aligned} \mathcal{L} = & \beta F + \int_0^{\infty} \beta\pi(r)G(r) \left(n_{sol}(r)v_{sol} + \sum_i \langle n_i(r) \rangle v_i - 1 \right) dr \\ & + \int_0^{\infty} \beta\lambda(r)G(r)\rho_c(r) \left[\sum_{\alpha} P(\alpha, r) - 1 \right] dr + \kappa \left[N_c - \int_0^{\infty} \rho_c(r)G(r)dr \right] \end{aligned} \tag{10}$$

en esta ecuación, $\beta\pi(r)G(r)$, $\beta\lambda(r)\rho_c(r)G(r)$ y κ son los multiplicadores de Lagrange asociados a la restricción de empaquetamiento, normalización de $P(\alpha, r)$ y restricción de la integral del número de cadenas, respectivamente. Estamos ahora en condiciones de realizar la minimización funcional de F respecto a $\rho_c(r)$, $\rho_{sol}(r)$ y $P(\alpha, r)$. Es decir, el estado de equilibrio del sistema está dado por las condiciones:

$$\begin{aligned} \frac{\delta \mathcal{L} [\rho_c(r), \rho_{sol}(r), P(\alpha, r)]}{\delta \rho_c(r)} &= \frac{\delta \mathcal{L} [\rho_c(r), \rho_{sol}(r), P(\alpha, r)]}{\delta \rho_{sol}(r)} = \\ &= \frac{\delta \mathcal{L} [\rho_c(r), \rho_{sol}(r), P(\alpha, r)]}{\delta P(\alpha, r)} = 0 \end{aligned} \tag{11}$$

La minimización respecto de $\rho_{sol}(r)$ resulta (luego de reordenar) en:

$$\rho_{sol}(r) = \exp(-\beta\pi(r)v_{sol}) \tag{12}$$

Es interesante notar el factor de Boltzman $\pi(r)v_{sol}$ en esta ecuación, el cual indica que el multiplicador de Lagrange $\pi(r)$ cumple el rol de una presión osmótica local [14]. La minimización funcional de \mathcal{L} respecto de $P(\alpha, r)$ resulta en:

$$P(\alpha, r) = q(r)^{-1} \exp \left(- \int_0^\infty dr' \sum_i n_i(r'; \alpha, r) \beta \pi(r') v_i - \int_0^\infty \int_0^\infty dr' dr'' \sum_i \sum_j n_i(r'; \alpha, r) G(r'') \langle n_j(r'') \rangle \beta \varepsilon_{ij} g_{ij}(r', r'') \right) \quad (13)$$

En esta ecuación, $q(r)$ es la función de partición interna de un anfifilo con centro de masa en la posición r , la cual se relaciona con el multiplicador de Lagrange $\lambda(r)$:

$$q(r) = \exp(1 + \beta \lambda(r)) \quad (14)$$

Finalmente, la derivada funcional de \mathcal{L} respecto a $\rho_c(r)$ resulta en:

$$\rho_c(r) v_{sol} = q(r) \exp(\kappa) \quad (15)$$

Podemos ahora obtener $\rho_c(r)$, $\rho_{sol}(r)$ y $P(\alpha, r)$ resolviendo en forma consistente las ecuaciones (12) a (15), combinadas con las restricciones (7) a (9). Este conjunto de ecuaciones es no-lineal y no existe una solución analítica, por ello debemos recurrir a métodos numéricos. En la práctica, el conjunto de ecuaciones se discretiza en la dirección r usando un paso de $\delta = 0.2$ nm y las ecuaciones discretizadas se resuelven empleando métodos numéricos [14].

Para comparar la estabilidad relativa de distintas estructuras, debemos calcular el potencial químico de los anfifilos como parte de micelas, fibras y lamelas en función del número de anfifilos. El potencial químico μ_c^o puede obtenerse como:

$$\beta \mu_c^o = \frac{dF^\dagger(N_c)}{dN_c} = \frac{\partial \mathcal{L}[\rho_{sol}, \rho_c, P, \pi, \lambda, \kappa, N_c]}{\partial N_c} = \kappa \quad (16)$$

donde $F^\dagger(N_c)$ es la energía libre de un sistema de N_c anfifilos, la cual resulta de insertar las funciones resultantes de la minimización funcional, ecuaciones (12)-(15), en el funcional de energía libre, ecuación (1). La primera igualdad en la ecuación (16) es la definición de potencial químico. La segunda igualdad se conoce como teorema de la envolvente [18] y resulta útil para obtener una expresión analítica del potencial químico. En este caso, observamos que el potencial químico es simplemente κ , el multiplicador de Lagrange que fija el valor de la integral de la densidad de anfifilos en el sistema.

Es importante discutir el significado de μ_c^o . Nuestra teoría modela agregados centrados en $r = 0$ y que, por lo tanto, carecen de sus grados de libertad translacional y rotacional. Además, no existen interacciones entre agregados. Por estos motivos, el potencial químico calculado en la ecuación (16), no es el potencial químico termodinámico de los anfifilos en la fase, sino que μ_c^o

es un potencial químico en un estado estándar donde se han impuesto las restricciones mencionadas. Empleamos para este estado estándar el superíndice “o”, siguiendo la notación introducida por Israelachvili [6, 7] y usada por otros autores [19–21]. No se debe confundir este estado estándar con otros comúnmente empleados en termodinámica, tal como el estado estándar de dilución infinita, dado que en el presente estado de referencia los anfifilos interactúan fuertemente entre sí dentro del agregado. También es importante mencionar que en el caso de fibras y lamelas, F y N_c escalan ambos linealmente con el largo de las fibras (L) o el área de las lamelas (A). Por lo tanto, el parámetro natural para μ_c^o es la densidad lineal de anfifilos (anfifilos por unidad de longitud, N/L) para las fibras y la densidad superficial de anfifilos (anfifilos por unidad de área, N/A) para las lamelas. Para una dada condición, la estructura más estable será aquella con el menor μ_c^o [19].

2.2. Modelo de acción de masas

En el caso de las micelas, es posible emplear μ_c^o en función de N_c para determinar la distribución de tamaños de los agregados empleando el modelo de acción de masas de Israelachvili [6, 7], el cual describimos brevemente a continuación. Una análisis similar para fibras o lamelas requiere la inclusión de efectos de borde (ver ref. [7]), por ejemplo considerar fibras cortas con terminaciones hemisféricas. Estos efectos no pueden ser calculados por nuestra teoría actual, porque asumimos sistemas ideales en los cuales las fibras y las lamelas son sistemas infinitos.

Consideremos el potencial químico de un anfifilo dentro de un agregado micelar de tamaño N_c . El mismo será igual a $\mu_c^o(N_c)$ más un término debido a los grados de libertad traslacionales del agregado (consideramos que la solución es suficientemente diluida como para despreciar las interacciones entre agregados):

$$\mu(N_c) = \mu_c^o(N_c) + \frac{k_B T}{N_c} \ln \left(\frac{x(N_c)}{N_c} \right) \quad (17)$$

donde $x(N_c)$ es la fracción molar de anfifilos que pertenecen a una micela de tamaño N_c . En equilibrio, los potenciales químicos de los anfifilos en agregados de distintos tamaños son todos iguales:

$$x(1) = x(2) = \dots = x(N_c) = \dots = x(\infty) \quad (18)$$

Combinando las ecuaciones (17) y (18) llegamos a la siguiente ecuación que describe la distribución de tamaños de micelas:

$$x(N_c) = N_c \exp \left[N_c \left(\beta \mu_c^o(N_c^*) - \beta \mu_c^o(N_c) \right) \right] \left(\frac{x(N_c^*)}{N_c^*} \right)^{\frac{N_c}{N_c^*}} \quad (19)$$

donde N_c^* es el número de agregación en el mínimo de μ_c^o . Esta ecuación puede combinarse con el balance del número total de anfifilos:

$$\sum_{N_c=1}^{\infty} x(N_c) = S \quad (20)$$

donde S es la concentración total de anfifilos en fracción molar. La concentración total molar, C , puede calcularse como: $C = S/(v_{\text{sol}} \cdot S \cdot v_{\text{sol}} + S \cdot n \cdot v_p)$ (en soluciones muy diluidas, esta expresión se puede aproximar a $C = S/v_w$), donde n es el número total de segmentos por anfifilo y v_p es el volumen de un segmento (en este trabajo asumimos que todos los segmentos poseen el mismo volumen).

La distribución de tamaños está dominada por anfifilos libres ($N_c = 1$) para concentraciones totales menores a la *cmc* y por anfifilos agregados para concentraciones totales mayores a la *cmc*. Si consideramos sólo el agregado con número de agregación N_c^* , entonces podemos definir la *cmc* como la concentración de anfifilos libres para la cual $x(1) = x(N_c^*)$, lo cual resulta en la ecuación:

$$\ln cmc = \left(\frac{N_c^*}{N_c^* - 1} \right) \left(\beta \mu_c^o(N_c^*) - \beta \mu_c^o(1) \right) - \left(\frac{1}{N_c^* - 1} \right) \ln(N_c^*) \quad (21)$$

Usando que $N_c^* \gg 1$, podemos aproximar la ecuación anterior a:

$$\ln cmc \approx \beta \mu_c^o(N_c^*) - \beta \mu_c^o(1) \quad (22)$$

2.2. Calculo del Radio de Giro

En el análisis de los resultados calculamos el radio de giro promedio de cada bloque de la molécula con el fin de estimar la forma molecular. Para ello, primero calculamos, para cada conformación α , la energía asociada a las atracciones intermoleculares, $U(\alpha)$. En este cálculo, consideramos explícitamente las atracciones intramoleculares en lugar de emplear la aproximación de campo medio, dado que nos interesa el radio de giro de un anfifilo aislado en solución. Modelamos las interacciones entre segmentos empleando la rama atractiva de un potencial de Lennard-Jones, por lo tanto la energía $U(\alpha)$ viene dada por:

$$U(\alpha) = -\frac{1}{2} \sum_{ij} \varepsilon_{ij} \left(\frac{a}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \right)^6 \quad (22)$$

donde ε_{ij} es el parámetro de interacción entre los segmentos i y j y \mathbf{r}_i es la posición del segmento i . Luego, para cada conformación α , calculamos el radio de giro de cada bloque k ($k = H, C$ o T),

$$R_g^k(\alpha) = \sqrt{\frac{1}{2N_k^2} \sum_{i \in k} \sum_{j \in k} (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2} \quad (23)$$

donde N_k es el número de segmentos del bloque k y la suma se realiza sólo sobre segmentos del bloque k . Finalmente, realizamos el promedio pesado de los radios de giro empleando $U(\alpha)$ como factor de Boltzmann:

$$\langle R_g^k \rangle = \frac{\sum_{\alpha} \exp[-U(\alpha)] R_g^k(\alpha)}{\sum_{\alpha} \exp[-U(\alpha)]} \quad (24)$$

2.3. Modelo molecular

Elegimos el volumen molecular del solvente como el volumen de una molécula de agua, es decir $v_{sol} = 0.03 \text{ nm}^3$. Usamos volúmenes iguales para todos los segmentos, $v_p = v_i = 0.113 \text{ nm}^3$ ($i = H, C, T$). Sólo consideramos interacciones atractivas entre segmentos del tipo T o segmentos del tipo C , por lo tanto $\varepsilon_{ij} = \varepsilon_T$ cuando i y j pertenecen al bloque T , $\varepsilon_{ij} = \varepsilon_C$ cuando i y j pertenecen al bloque C y $\varepsilon_{ij} = 0$ para cualquier otra combinación. Notar los segmentos del tipo H no interaccionan atractivamente entre sí, es decir, son segmentos solvofílicos. Nuestra teoría requiere como entrada el conjunto de todas las conformaciones de la molécula, pero en la práctica alcanza con emplear un conjunto representativo suficientemente grande. Construimos este conjunto con 10^5 conformaciones generadas al azar para cada posición del centro de masa. El modelo molecular empleado es el modelo RIS (*Rotational Isomeric State*) [22, 23], en el cual el largo de cada segmento y el ángulo entre segmentos son constantes (empleamos aquí un largo de 0.5 nm y un ángulo de 136°) y sólo son posibles tres ángulos diedros (torsiones): 0° (trans), 120° y 240° (gauche).

3. Discusión de los Resultados

3.1. Aplicación de la Teoría a Agregados Micelares

En una primera instancia, exploremos las predicciones de la teoría para la formación de agregados micelares de anfífilos dibloque. Las Figuras 2a y 2c muestran curvas típicas de potencial químico estándar μ_c° en función del tamaño del agregado (N_c) para anfífilos H_3T_6 y H_3T_{10} (donde “H” y “T” denotan segmentos en las regiones solvofílica y solvofóbica, respectivamente, y el número en subíndice indica el número de segmentos en cada una de estas regiones). Las curvas poseen mínimos bien definidos, lo que indica la formación de agregados estables. A lo largo de este trabajo, llamaremos N_c^* al número de agregación correspondiente al mínimo de μ_c° . Es interesante notar que si μ_c° fuese una función estrictamente decreciente de N_c , entonces ocurriría la formación de agregados de tamaño infinito y, por lo tanto, el sistema sufriría una separación de fases. Por otro lado, si μ_c° fuese una función estrictamente creciente de N_c , entonces los anfífilos libres serían más estables que los agregados de cualquier tamaño y, por lo tanto, estos últimos no se formarían. El mínimo de las Figuras 2a y 2c indica que, para concentraciones mayores a la *cmc*, la distribución de tamaños de micelas pasará por un máximo.

Las Figuras 2b y 2d muestran la distribución de números de agregación obtenidas mediante el modelo de acción de masas descrito anteriormente para distintas concentraciones totales de anfífilo (en todos los casos mayores a la *cmc*). Se observa que el número de agregación más probable (N_c^{\max}) depende de la concentración total del anfífilo y ocurre para números de agregación menores que N_c^* . La diferencia entre N_c^* y N_c^{\max} se debe a la contribución de la entropía de mezcla de los agregados al potencial químico total de los anfífilos (segundo término en la ecuación (17)), el cual favorece agregados pequeños. También es interesante notar que el ancho de la curva de distribución de tamaños aumenta al aumentar el ancho de la curva de μ_c° vs N_c cerca de N_c^* .

Dado que N_c^{\max} depende de la concentración total del anfífilo, estudiaremos, de aquí en adelante, las propiedades de micelas con número de agregación N_c^* . La Fig. 3 muestra la estructura de las micelas con número de agregación N_c^* para H_3T_6 y H_3T_{10} . Tal como se espera para una micela, se observa un núcleo compuesto por segmentos solvofóbicos y una corona solvofílica. Notar que la teoría predice una interfase suave entre ambas regiones. Observamos además que al aumentar el largo de la región solvofóbica, aumenta el tamaño del núcleo (ver posición del máximo de fracción de volumen de la corona para cada anfífilo), pero no ocurren cambios estructurales significativos en la organización molecular del agregado.

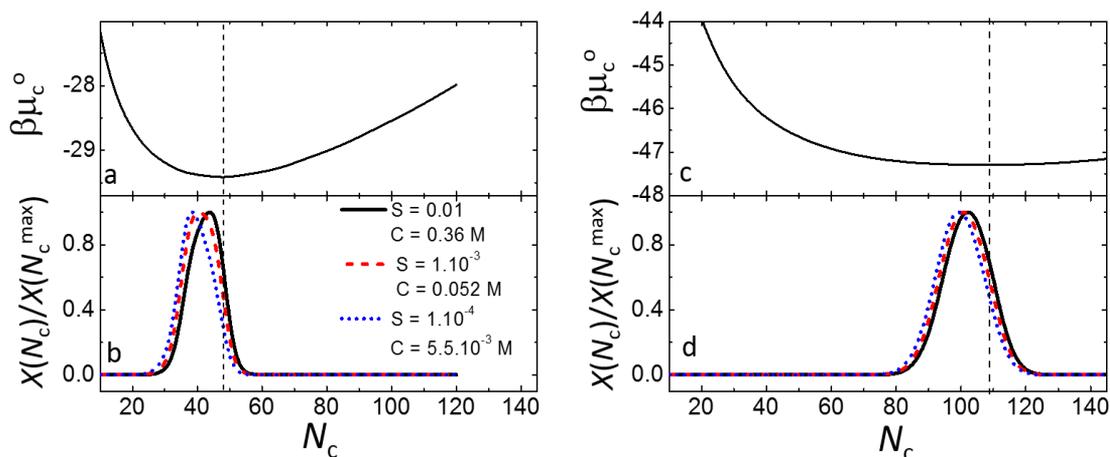


Fig. 2. (a, c) Potencial químico estándar predicho por la teoría molecular, μ_c^o , en función del número de agregación de micelas. (b, d) Distribución de número de agregación para distintas concentraciones totales de anfifilo (S indica concentración en fracción molar y C indica concentración molar). En todos los casos, las concentraciones totales de anfifilos son mayores a la cmc . Los cálculos corresponden a anfifilos con estructuras H_3T_6 (a, b) y H_3T_{10} (c, d).

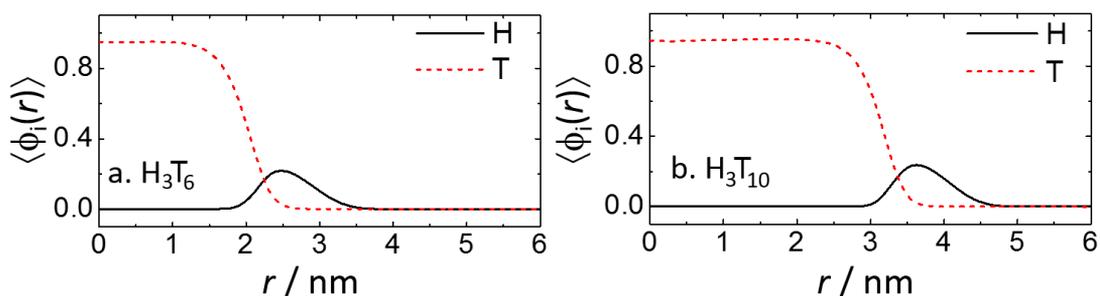


Fig. 3. Fracción de volumen de los segmentos del bloque i ($i = H$ o T) en función de la distancia al centro del agregado para las estructuras micelares con tamaño de agregado N_c^* (número de agregación correspondiente al mínimo de μ_c^o) y estructuras de anfifilo H_3T_6 (a) y H_3T_{10} (b). Las curvas corresponden a los segmentos de la región solvofílica (H, líneas negras continuas) y solvofóbica (T, líneas de trazos rojas).

En la Fig. 4a mostramos el efecto del largo de la cadena alquílica de un anfifilo dibloque sobre la cmc . En este cálculo, el número de segmentos solvofílicos se fijó en $n_H = 3$. Se observa que la teoría predice una dependencia lineal entre el logaritmo de la cmc y el número de segmentos solvofóbicos, lo cual está de acuerdo con observaciones experimentales para anfifilos neutros [6, 24] e iónicos [6]. Esta dependencia se explica considerando que cada grupo adicional en la región solvofóbica de la cadena contribuye una cantidad fija a la energía cohesiva de la micela. En nuestro modelo, la energía cohesiva se origina en las interacciones atractivas efectivas entre segmentos solvofóbicos, las cuales incluimos en el término F_{atracc} de la energía libre del sistema, ecuación (5). Por

este motivo, esperamos una relación lineal entre la energía libre de las atracciones (por molécula) y el largo de la cola solvofóbica, lo cual es corroborado por los resultados en la Fig. 4b. Por otro lado, dado que la cmc depende principalmente de las atracciones entre los segmentos solvofóbicos, es esperable que $\ln(cmc) \sim \varepsilon_T n_T$ y, por lo tanto, la pendiente del gráfico $\ln(cmc)$ vs n_T será proporcional a ε_T , lo cual se verifica en la Fig. 4c. En resumen, los cálculos de la Fig. 4 muestran que nuestro modelo captura adecuadamente la dependencia lineal del logaritmo de la cmc con el largo de la región solvofóbica que se observa experimentalmente [6, 24]. El origen de dicha dependencia en nuestro modelo también concuerda con aquel aceptado en literatura: cada segmento adicional en la región solvofóbica contribuye en una misma cantidad a la energía cohesiva total del sistema.

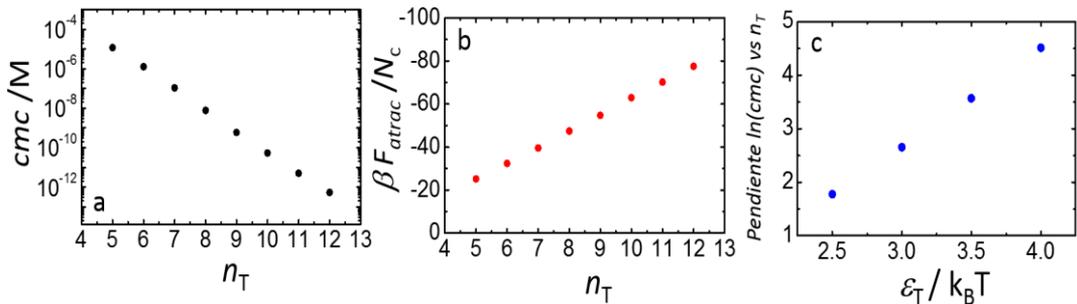


Fig. 4. (a) Concentración micelar crítica en función del largo de la cola solvofóbica, n_T . Notar que se ha usado una escala logarítmica en el eje y . (b) Energía de las atracciones entre segmentos T por anfifilo en función de n_T . (c) Pendientes del $\ln(cmc)$ vs n_T en función del parámetro de atracción entre segmentos del tipo T, ε_T . Los cálculos se realizaron para n_H (largo de la región solvofílica) = 3 y $\varepsilon_T = 4 k_B T$ (excepto panel c).

3.2 Aplicación de la Teoría a Agregados de Distinta Morfologías

En esta sección ampliaremos la discusión para incluir agregados con geometrías cilíndricas (fibras) y planares (lamelas). Nuestro modelo considera a estas estructuras como agregados infinitos, por lo tanto el parámetro relevante no es el número de agregación N_c , sino la densidad lineal de anfifilos (N_c/L) en el caso de las fibras o la densidad superficial (N_c/A) en el caso de la lamela. En estos casos, observamos que μ_c^o posee mínimos en función de N_c/L o N_c/A , similares a los reportados en la Fig. 2 para las micelas. Estos mínimos definen, por lo tanto, valores óptimos de densidad lineal o superficial.

En la Fig. 5 mostramos cómo los valores óptimos de número de agregación para micelas (N_c^*), densidad lineal (N_c^*/L) para fibras o densidad superficial (N_c^*/A) para lamelas depende del largo de la cola solvofóbica, n_T . Una observación muy interesante es que al aumentar n_T , ocurre un aumento de N_c^* y N_c^*/L para micelas y fibras, pero una disminución de N_c^*/A para la lamela. Con el fin de comprender esta diferencia, analizamos en las Figuras 5d-f los perfiles de fracción de volumen en función de la distancia al centro del agregado para las

tres morfologías y dos anfifilos distintos: H_3T_6 y H_3T_{10} . La observación más notable es que al aumentar n_T , los perfiles de fracción de volumen de micelas y fibras (Figuras 5d y 5e) se desplazan a mayores distancias del centro del agregado, pero esto no ocurre con la lamela (Fig. 5f). Podemos racionalizar esta observación con el siguiente argumento: en el caso de micelas y fibras, el elemento de volumen disponible aumenta con la distancia al centro del agregado (más formalmente, el volumen de la región comprendida entre r y $r+dr$ escala como r para fibras y como r^2 para micelas). Por lo tanto, con el fin de disminuir las repulsiones estéricas entre segmentos del bloque H en la corona solvofílica, es conveniente ubicar la corona lo más lejos posible del centro del agregado. Por ello, al aumentar n_T , la corona se desplaza a distancias mayores del centro, lo cual disminuye las repulsiones estéricas y permite aumentar el número de agregación (micelas) o densidad lineal de anfifilos (fibras). Por otro lado, en el caso de las lamelas, el elemento de volumen se mantiene constante al alejarnos del plano central de la lamela. Por ello, al aumentar n_T la posición de la corona solvofílica no varía: no existe ganancia energética en desplazar la corona hacia mayores r . Por lo tanto, al aumentar n_T ocurre una mayor repulsión lateral entre los anfifilos de la lamela y dicha repulsión lateral es responsable de que la densidad superficial óptima, N_c^*/A , decrezca con n_T (Fig. 5c). En resumen, el comportamiento de micelas y fibras es diferente al comportamiento de la lamela por el efecto de la curvatura sobre el volumen disponible en función de la distancia al centro del agregado.

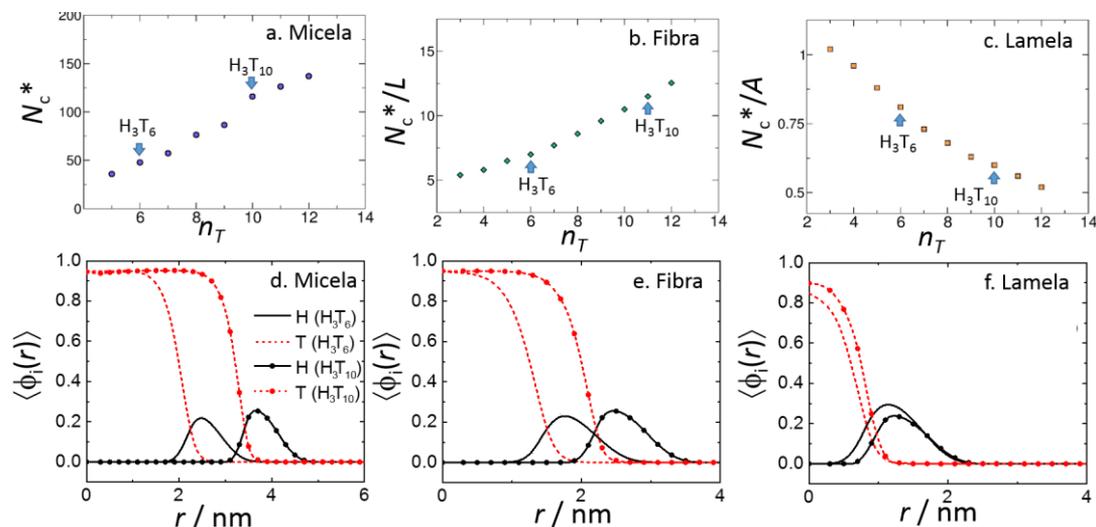


Fig. 5. (a) Número de agregación óptimo, N_c^* (número de agregación correspondiente al mínimo potencial químico estándar) en función del largo de la región solvofóbica para micelas. (b) Densidad de anfifilos por unidad de longitud óptima (N_c^*/L) para fibras en función de n_T . (c) Densidad de anfifilos por unidad de área óptima (N_c^*/A) para lamelas en función de n_T . En todos los casos $n_H = 3$ y $\epsilon_T = 4 k_B T$. (d-f) Fracción de volumen de los segmentos de cada bloque en función de la distancia al centro del agregado para las estructuras H_3T_6 y H_3T_{10} en agregados micelares (d), fibrilares (e) y lamelares (f).

En la Fig. 6, mostramos el efecto de las atracciones entre segmentos solvofóbicos (segmentos tipo T) sobre el tamaño de las micelas y la densidad de fibras y lamelas. En este caso, todos los sistemas se comportan de forma similar: al aumentar la fuerza de las atracciones (ϵ_T) las atracciones entre segmentos del tipo T pueden competir más favorablemente con las repulsiones estéricas en el sistema, lo cual conlleva un aumento del número de agregación o densidad. En el caso de micelas, esta predicción puede compararse con los experimentos de Kelley *et al* [25], quienes estudiaron el efecto del solvente sobre el tamaño de micelas de copolímeros en bloque de poli(butadieno) y poli(óxido de etileno). En agua, este copolímero forma micelas con el bloque hidrofóbico (butadieno) en el núcleo. Al agregar un solvente no polar (tetrahidrofurano, THF), los autores observaron una disminución del tamaño de las micelas. Nuestro modelo considera atracciones efectivas entre segmentos (es decir, la diferencia entre las atracciones segmento-segmento y las atracciones segmento-solvente). Por lo tanto, el agregado de THF en el experimento, se traduce en nuestro caso a una disminución de la fuerza de atracciones efectivas entre segmentos solvofóbicos, es decir, una disminución de ϵ_T . La disminución del tamaño de las micelas con el agregado de THF observado experimental es, por lo tanto, cualitativamente consistente con las predicciones de la teoría en la Fig. 6a.

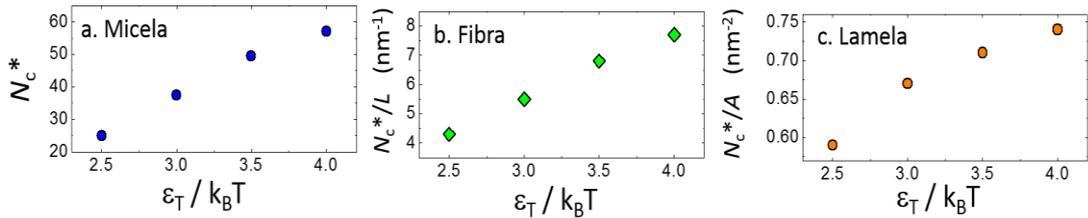


Fig. 6. (a) Número de agregación óptimo, N_c^* (número de agregación correspondiente al mínimo potencial químico estándar) en función del parámetro de atracción entre segmentos solvofóbicos, ϵ_T . (b,c). Ídem a, pero para la densidad de anfifilos por unidad de longitud óptima (N_c^*/L) para fibras (b) y la densidad de anfifilos por unidad de área óptima (N_c^*/A) para lamelas (c). Todos los cálculos corresponden a un anfifilo dibloque de estructura H_3T_7 .

3.3. Efecto de la Arquitectura Molecular sobre la Estabilidad de las Distintas Morfologías.

Hasta aquí hemos analizado la estructura de micelas, fibras y lamelas en función de las propiedades de las moléculas de anfifilo dibloque. Ahora abordaremos la pregunta de la estabilidad termodinámica de estas estructuras, es decir, nos preguntaremos cuál es la morfología más estable para una estructura molecular dada. Esta pregunta puede responderse obteniendo primero los mínimos de los potenciales químicos estándares para cada morfología, a los cuales llamaremos $\mu_c^{o,\min}$. Luego, los valores de $\mu_c^{o,\min}$ de todas las morfologías son comparados, y aquella morfología que presente el mínimo global será la más estable para las condiciones estudiadas. Por ejemplo, en la Fig. 7, mostramos $\mu_c^{o,\min}$ en función del número de segmentos en la cola

solvofóbica para micelas, fibras y lamelas. Observamos que $\mu_c^{o.min}$ es una función aproximadamente lineal de n_T (lo cual se debe a que la energía libre de atracción F_{atrac} es aproximadamente lineal con n_T , ver discusión de la Fig. 4, más arriba). Sin embargo, las pendientes y ordenas al origen de las curvas $\mu_c^{o.min}$ vs n_T son distintas para micelas, fibras y lamelas, lo cual delimita regiones de estabilidad termodinámica para cada una de estas morfologías. Las micelas son las estructuras más estables para bloques solvofóbicos cortos. Al aumentar el largo de la cola solvofóbica ocurre la estabilización de las fibras en un intervalo pequeño de n_T y, finalmente, ocurre la estabilización de la lamela para valores de n_T grandes. Este tipo de transición de micelas \rightarrow fibras \rightarrow lamelas al aumentar el largo de la región solvofóbica ha sido observada en experimentos para copolímeros dibloque [26], [27].

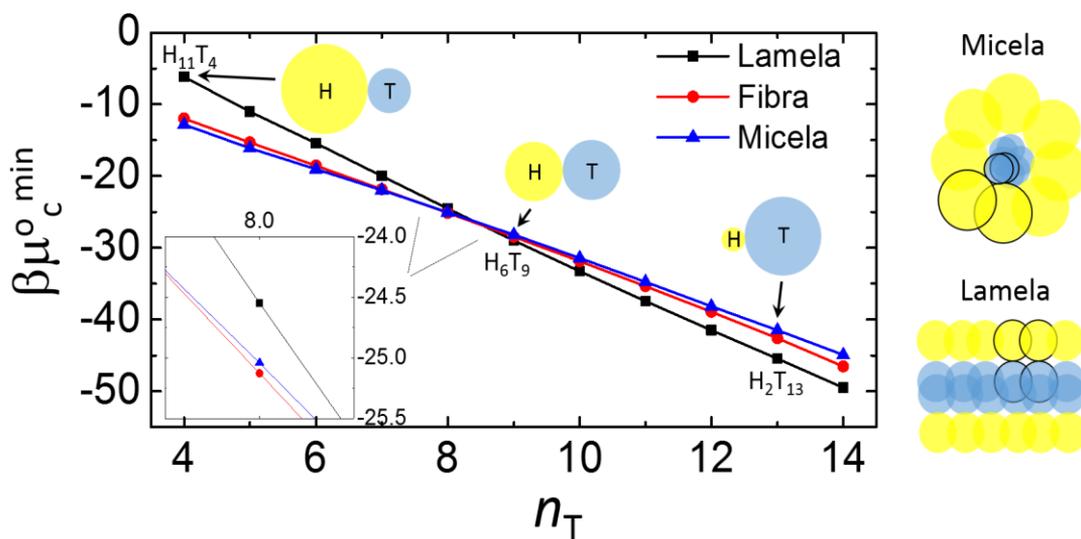


Fig. 7. Potencial químico estándar mínimo en función del largo de la región solvofóbica para micelas, fibras y lamelas. En todos los casos, se ha mantenido constante la longitud total del anfífilo: $n_T + n_H = 15$. En los esquemas indicados en el gráfico para $H_{11}T_4$, H_6T_9 y H_2T_{13} , el tamaño de los círculos se realizó a escala con el radio de giro de cada bloque en el anfífilo (ver texto), de forma tal de describir la forma promedio de la molécula. En este cálculo se ha empleado $\epsilon_T = 3 k_B T$. El esquema a la derecha muestra como la forma promedio de la molécula influye en forma cualitativa sobre el tipo de ordenamiento supramolecular (modelo de empaquetamiento de Israelachvili).

Las regiones de estabilidad para micelas, fibras y lamelas observadas en función de n_T están de acuerdo con el modelo de empaquetamiento de Israelachvili, descrito en la introducción. En este modelo, la forma promedio de la molécula determina el tipo de estructura que formará: moléculas “cónicas” formarán preferiblemente micelas o fibras, mientras que moléculas “cilíndricas” formarán lamelas. Sobre las curvas de la Fig. 7 mostramos esquemas para anfífilos seleccionados donde cada bloque se representa con un círculo cuyo radio es proporcional al radio de giro calculado para dicho bloque (para detalles del cálculo del radio de giro de los bloques, ver sección 2.3 en Métodos Teóricos).

Observamos que el anfifilo $H_{11}T_4$, posee una región solvofílica más voluminosa que la solvofóbica (forma “cónica”) y por ello el modelo de empaquetamiento predice que formará micelas, lo cual concuerda con nuestros cálculos detallados (ver esquemas a la derecha de la Fig. 7). El anfifilo H_6T_9 posee bloques solvofílico y solvofóbicos de tamaño similar (es decir posee forma “cilíndrica”) y, por lo tanto, el modelo de empaquetamiento predice que formará lamelas, también en acuerdo con las predicciones de la teoría molecular. Finalmente, notamos que el bloque H_2T_{13} posee un bloque solvofóbico mucho más grande que el bloque solvofílico. Sin embargo, en un solvente con afinidad para segmentos tipo H, este anfifilo no puede formar micelas con el bloque T en la corona expuesta al solvente y, por lo tanto, las lamelas son la estructura más estable. En presencia de un solvente afín al bloque T, el anfifilo H_2T_{13} formaría micelas inversas con un núcleo formado por segmentos tipo H y una corona formada por segmentos tipo T.

La Fig. 8 muestra el resultado de nuestro estudio sistemático del efecto de la estructura molecular sobre la morfología del sistema autoensamblado. Estos estudios se resumen en un diagrama de morfologías para anfifilos tribloque con estructura $H_{n_H}C_{n_C}T_{n_T}$, donde los ejes indican el número de segmentos en la cola solvofóbica (es decir n_T , eje x) y en el bloque conector (n_C , eje y). Es necesario recordar que en los cálculos de la Fig. 8, tanto los segmentos tipo T como tipo C (bloque conector) son solvofóbicos ($\epsilon_T = \epsilon_C = 3 k_B T$). Por otro lado, el número total de segmentos en el anfifilo se ha fijado en 15, de forma tal que el número segmentos en la cabeza solvofílica es $n_H = 15 - n_T - n_C$ (las líneas de trazo en la Fig. 8 indican estructuras con n_H constante).

Las morfologías en la Fig. 8 incluyen las micelas, fibras y lamelas descriptas más arriba para los anfifilos dibloque (morfologías M, F y L), pero también micelas, fibras y lamelas, donde el núcleo se encuentra compuesto por segmentos del bloque conector (segmentos tipo C) en lugar de segmentos de la cola solvofóbica (morfologías M^* , F^* y L^* , ver esquemas en la izquierda de la Fig. 8). La estructura interna de estas morfologías se discutirá más abajo con mayor detalle. Finalmente el diagrama incluye los casos límite P y S. El caso límite P, ocurre cuando el anfifilo no posee segmentos solvofílicos ($n_H = 0$) y, por lo tanto, las moléculas tenderán a separarse en una nueva fase en lugar de formar agregados. El caso límite S ocurre cuando el anfifilo no posee segmentos solvofóbicos y, por lo tanto, no ocurre la formación de agregados estables.

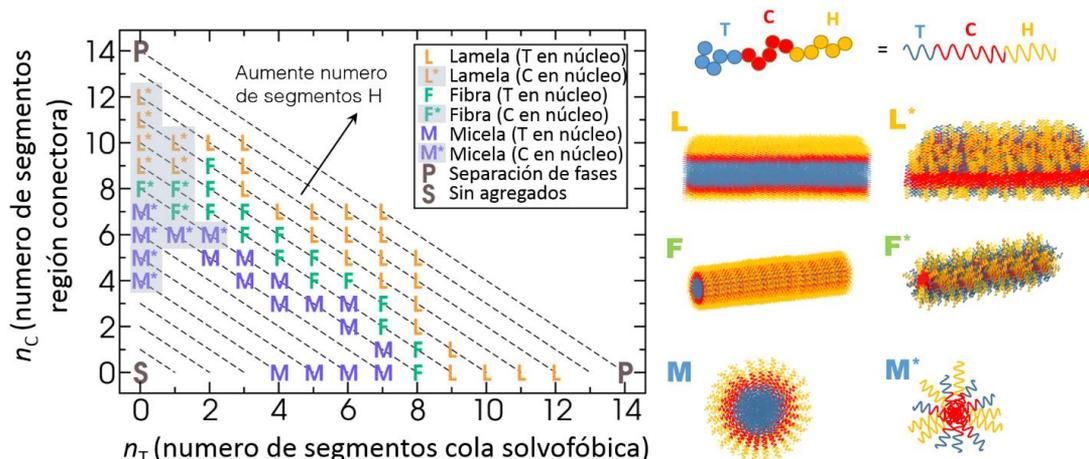


Fig. 8. Diagrama de morfologías de anfifilos tribloque con estructura $H_{n_H}C_{n_C}T_{n_T}$, donde el número total de segmentos está fijo en 15, $n_H + n_C + n_T = 15$ (las líneas de trazos indican moléculas con número constante de segmentos solvofílicos, n_H). Todos los cálculos corresponden a $\epsilon_T = \epsilon_C = 3 k_B T$. Cada punto en el diagrama indica la morfología óptima (es decir, aquella que exhibe el mínimo absoluto del potencial químico estándar) para la estructura molecular dada. Las distintas morfologías se hayan esquematizadas a la derecha. Los puntos P y S indican separación de fases y solución de anfifilos no agregados, respectivamente.

El diagrama de la Fig. 8 muestra transiciones micela \rightarrow fibra \rightarrow lamela para los anfifilos tribloque al disminuir el número de segmentos solvofílicos en el bloque H, lo cual puede explicarse con argumentos de empaquetamiento similares a los discutidos en la Fig. 7 para anfifilos dibloque. Un análisis cuantitativo de los radios de giro de cada bloque para los anfifilos tribloque respalda la aplicabilidad del modelo de empaquetamiento para los mismos y ha sido publicado recientemente [28]. Es interesante notar además que los efectos del largo de los bloques T y C sobre el diagrama de morfologías son similares, es decir el carácter solvofóbico de estos bloques resulta más importante que la conectividad de la molécula a la hora de determinar la morfología de equilibrio del sistema.

Los resultados en la Fig. 8 pueden compararse con datos experimentales para péptido-anfifilos tribloque. En esta familia de anfifilos, el incremento del largo la cola hidrofóbica alquílica puede producir transiciones micela \rightarrow fibra [29] y micela \rightarrow lamela [30], lo cual está de acuerdo con las tendencias observadas en la Figura 8. Al incrementar el largo de la cabeza solvofóbica (dejando constantes el largo de los bloques C y T), se han observado transiciones fibra \rightarrow micela [31] y lamela \rightarrow fibra [32], lo cual también está de acuerdo con las tendencias en la Fig. 8.

En la Fig. 9 describimos en mayor detalle las estructuras M*, F* y L* reportadas en el diagrama de morfologías. En estas estructuras, el núcleo se encuentra formado por segmentos del tipo C, en lugar de segmentos del tipo T.

Es importante mencionar que ambas estructuras representan mínimos independientes en las curvas de μ_c° vs N_c . Por ejemplo, la Fig. 9a muestra la curva μ_c° vs N_c obtenida al fijar el tipo de morfología en micela y la estructura del anfifilo en $H_6C_8T_1$. El primer mínimo de esta curva (menor número de agregación) corresponde a la estructura M^* (segmentos tipo C en el núcleo, ver perfiles de fracción de volumen en Fig. 9b), mientras que el segundo mínimo (mayor número de agregación) corresponde a la estructura M (segmentos tipo T en el núcleo, ver perfiles de fracción de volumen en Fig. 9c). En general, observamos dos mínimos en muchas de las estructuras estudiadas y reportamos en el diagrama de morfologías de la Fig. 8 la morfología cuyo potencial químico estándar es el mínimo global. Es interesante considerar que en la estructura M^* , la corona está formada tanto por segmentos tipo H y tipo T (ver Fig. 9c), lo cual es poco favorable debido al costo energético de colocar segmentos solvofóbicos en una región solvofílica. Por lo tanto, las estructuras M^* , F^* y L^* sólo serán más estables que las estructuras M, F y L cuando la ganancia energética de ubicar los segmentos tipo C en el núcleo (lo cual permite optimizar las interacciones atractivas entre estos segmentos) sea mayor que la penalidad energética de colocar los segmentos tipo T en la corona. Esto ocurre para anfifilos con bloques C largos y bloques T cortos. Esta conclusión concuerda con la ubicación de las morfologías M^* , F^* y L^* en el diagrama la Fig. 8.

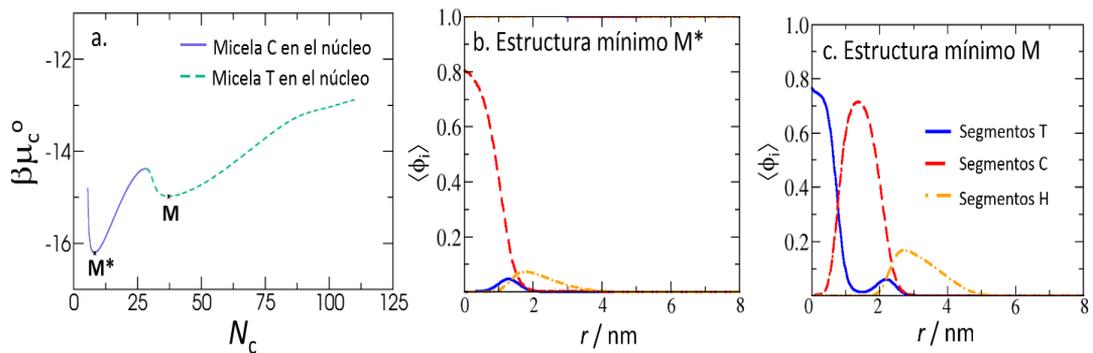


Fig. 9. (a) Potencial químico estándar de un anfifilo tribloque $H_6C_8T_1$ en función del número de agregación para micelas. La línea azul continua corresponde a una micela cuyo núcleo está compuesta de segmentos tipo C; la línea de trazos verde corresponde a una micela con un núcleo comprendido por segmentos del tipo T. Los cálculos corresponden a $\varepsilon_T = \varepsilon_C = 3 k_B T$. (b, c) Fracción de volumen de los segmentos de cada bloque en función de la distancia al centro de la micela para los mínimos M^* y M indicados en el panel a.

4. Conclusiones

En este trabajo reportamos una teoría molecular para predecir el autoensamblado de anfifilos. Esta teoría fue aplicada al estudio de anfifilos genéricos dibloque y tribloque y estudiamos los efectos de la estructura molecular del anfifilo sobre el número de agregación, concentración micelar crítica y morfología de equilibrio de los ensamblados supramoleculares. Las tendencias predichas por la teoría se encuentran en excelente acuerdo con

resultados experimentales en literatura y modelos más simples aceptados por la comunidad, por ejemplo, el modelo de empaquetamiento de Israelachvili y la dependencia logarítmica de la *cmc* con el número de segmentos en la cola solvofóbica. Las capacidades predictivas de nuestra teoría que demostramos en este trabajo nos acercan a nuestro objetivo final de comprender las propiedades de autoensamblado de los péptido-anfifilos. En futuros trabajos exploremos la parametrización de nuestra teoría para modelar específicamente anfifilos de dicha familia. Por otro lado, es importante notar que los péptido-anfifilos son moléculas cargadas, por ello una importante dirección a futuro será añadir interacciones electrostáticas a nuestro marco teórico.

Agradecimientos

MT es investigador del CONICET y docente/investigador de la UBA y agradece financiamiento de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT PICT-0099-2015 y PICT 0154-2016) y CONICET (convenio de colaboración internacional nivel 1 CONICET-NIH). MC-S agradece financiamiento de la Universidad de Nebraska. GZ agradece una beca doctoral del CONICET. MT agradece especialmente a la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales por el Premio Estimulo en Ciencias Químicas 2017.

Referencias

- [1] T. Pakalns, K.L. Haverstick, G.B. Fields, J.B. McCarthy, D.L. Mooradian & M. Tirrell, *Biomaterials* **20**, 2265 (1999).
- [2] H. Cui, M.J. Webber & S.I. Stupp, *Biopolymers* **94**, 1 (2010).
- [3] M.P. Hendricks, K. Sato, L.C. Palmer & S.I. Stupp, *Acc. Chem. Res.* **50**, 2440 (2017).
- [4] M. Conda-Sheridan, S.S. Lee, A.T. Preslar & S.I. Stupp, *Chem. Commun.* **50**, 13757 (2014).
- [5] M.B. Samad, Y.S. Chhonker, J.I. Contreras, A. McCarthy, M.M. McClanahan, D.J. Murry & M. Conda-Sheridan, *Macromol. Biosci.* **17**, 1700096 (2017).
- [6] J.N. Israelachvili, "Soft and Biological Structures". En: *Intermolecular and Surface Forces* (J. N. Israelachvili, Editor), pp. 535-576, Academic Press, San Diego, 2011.
- [7] J.N. Israelachvili, D.J. Mitchell & B.W. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2 Mol. Chem. Phys.* **72**, 1525 (1976).
- [8] R.G. Larson, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2**, 361 (1997).
- [9] M.L. Klein & W. Shinoda, *Science* **321**, 798 (2008).
- [10] W. Shinoda, R. DeVane & M.L. Klein, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **22**, 175 (2012).
- [11] O.-S. Lee, V. Cho & G.C. Schatz, *Nano Lett.* **12**, 4907 (2012).

- [12] X. Li, Y.-H. Tang, H. Liang & G.E. Karniadakis, *Chem. Commun.* **50**, 8306 (2014).
- [13] K.L. Niece, V. Sahni, V. Tysseling-Mattiace, E.T. Pashuck, J.A. Kessler & S.I. Stupp, *Biomaterials* **29**, 4501 (2008).
- [14] R. Nap, P. Gong & I. Szleifer, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **44**, 2638 (2006).
- [15] M. Tagliacruz, M. Olvera de la Cruz & I. Szleifer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 5300 (2010).
- [16] I. Szleifer & M.A. Carignano, *Adv Chem Phys* **96**, 165 (1996).
- [17] O. Peleg, M. Tagliacruz, M. Kroeger, Y. Rabin & I. Szleifer, *ACS Nano* **5**, 4737 (2011).
- [18] M. Carter, *Foundations of mathematical economics*. 1ra edición, MIT Press, Cambridge, 2001.
- [19] C.B.E. Guerin & I. Szleifer, *Langmuir* **15**, 7901 (1999).
- [20] A.D. Mackie, A.Z. Panagiotopoulos & I. Szleifer, *Langmuir* **13**, 5022 (1997).
- [21] Z.A. Al-Anber, J.B. Avalos & A.D. Mackie, *J. Chem. Phys.* **122**, 104910 (2005).
- [22] P. Flory & M. Volkenstein, *Statistical mechanics of chain molecules*. 1ra edición, Interscience Publishers, New York, 1969.
- [23] M. Rubinstein & R.H. Colby, *Polymer Physics*, Oxford University Press, New York, 2003.
- [24] A. Gezae Daful, V.A. Baulin, J. Bonet Avalos & A.D. Mackie, *J. Phys. Chem. B* **115**, 3434 (2011).
- [25] E.G. Kelley, T.P. Smart, A.J. Jackson, M.O. Sullivan & T.H. Epps, *Soft Matter*. **7**, 7094 (2011).
- [26] Y. Mai and A. Eisenberg, *Chem. Soc. Rev.* **41**, 5969 (2012).
- [27] E.B. Zhulina, M. Adam, I. LaRue, S.S. Sheiko & M. Rubinstein, *Macromolecules* **38**, 5330 (2005).
- [28] G. Zaldivar, M.B. Samad, M. Conda Shridan & M. Tagliacruz, *Soft Matter* **14**, 3171 (2018).
- [29] X.-D. Xu, Y. Jin, Y. Liu, X.-Z. Zhang & R.-X. Zhuo, *Colloids Surf. B Biointerfaces* **81**, 329 (2010).
- [30] T. Gore, Y. Dori, Y. Talmon, M. Tirrell & H. Bianco-Peled, *Langmuir* **17**, 5352 (2001).
- [31] J.E. Goldberger, E.J. Berns, R. Bitton, C.J. Newcomb & S.I. Stupp, *Angew Chem Int Ed Engl* **50**, 6292 (2011).
- [32] T.J. Moyer, H. Cui & S.I. Stupp, *J. Phys. Chem. B* **117**, 4604 (2013).

*Manuscrito recibido 30 de marzo de 2018.
Aceptado el 20 de abril de 2018.*