

УДК 541.64:539.19

## **ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ДЕНДРИМЕРОВ МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

**И.В. Михайлов, А.С. Павлов**

*Тверской государственной университет  
Кафедра физической химии*

Методом броуновской динамики изучены структурные характеристики несимметричных дендримеров 3–5 генераций. Рассчитаны радиальные функции распределения плотности мономерных звеньев полимеров, радиусы инерции и анизотропии формы. Найдены общие закономерности.

**Ключевые слова:** дендримеры, броуновская динамика, компьютерное моделирование.

В настоящее время в научной среде существует оживленный интерес к разветвленным полимерным молекулам. Если ветвление в макромолекуле имеет регулярный характер, такой полимер называют дендримером (от греч. *δενδρον* — дерево), ввиду его древообразной структуры. В отличие от классических полимеров в структуре дендримеров можно выделить следующие архитектурные компоненты: полифункциональное ядро, из которого начинается ветвление, внутренние мономерные звенья и концевые (терминальные) функциональные группы, образующие поверхность молекулы.

Одним из методов синтеза дендримеров является последовательное повторение реакций присоединения и активации. При этом рост полимера, начиная с ядра, идет от центра к периферии. На первом этапе к ядру присоединяются момеры, образуя дендример первого поколения, в это время одна функциональная группа присоединяемого мономера активна, а другие (их число зависит от природы мономера) дезактивированы. На следующем этапе пассивные группы активируются путем снятия защиты или другими способами, после чего они готовы к стадии роста дендримера. Таким образом происходит рост макромолекулы слой за слоем, каждый новый слой принято называть генерацией, а линейные «отростки», соединяющие точки ветвления двух, следующих друг за другом генераций – спейсерами. В том случае, если все спейсеры в полимере одинаковы по длине и составу, образуется симметричный дендример. Если в ветвлении участвуют спейсеры различной длины, ветвление становится анизотропным и общая симметрия макромолекулы нарушается – получается несимметричный дендример. Предельные размеры и конфигурация симметричных дендримеров могут быть достаточно легко предсказаны теоретически, поскольку рост ветвей макромолекулы

во всех направлениях равновероятен. Уже после 3–4 генераций они принимают сферическую форму, причем, их генерации представляют геометрически правильные шаровые слои. Всего этого нельзя сказать о несимметричных дендримерах, структура и свойства которых по сей день остаются дискуссионными, а закономерности их внутреннего упорядочивания лишь приближительными.

Особый интерес привлекают водорастворимые дендримеры на основе природных аминокислот, так как они проявляют биологическую активность, являются биосовместимыми и биodeградирующими. Эти свойства делают их перспективными в решении ряда биологических и медицинских задач. Одной из таких задач является обеспечение эффективной доставки генетического материала в клетку. Известно, что катионные полимеры, такие, как полиэтиленимины, полилизинные производные, катионные олигопептиды, обладают высокой эффективностью при невирусной доставке гена в клетку.

Наиболее широко исследованы полиамидаминные (ПАМАМ) дендримеры (симметричные по своей структуре), которые показали высокий уровень трансфекции ДНК для широкого круга клеток [1]. Однако в работе [2] отмечен токсический эффект, проявляемый ПАМАМ–дендримерами, особенно выраженный для высоких генераций. В связи с этим представляется перспективным исследование дендримеров на основе природных  $\alpha$ -аминокислот, например лизина. Авторами работы [3] показано, что дендримеры на основе *L*-лизина (несимметричные дендримеры) обладают высокой компактизирующей способностью по отношению к ДНК и хорошей трансфекцией в клетку. В работе [4] также упоминается существенное влияние химического строения дендримера на его компактизирующие свойства и характеристики комплекса с ДНК.

При продолжающемся расширении практического применения сверхразветвленных полимеров понимание фундаментальных основ их поведения в растворах является немаловажной научной задачей. Компьютерное моделирование позволяет наиболее эффективно проводить теоретическое исследование указанных сложных полимерных систем.

Для получения структурных характеристик описанных выше разветвленных полимеров была разработана мезоскопическая модель. Мономерные звенья принимались за точки, соединенные связями единичной длины  $l$ . Все ветвления в дендримере являлись трехфункциональными, причем рассматривались различные соотношения количества звеньев в соседних спейсерах, исходящих из одной точки. Учитывая, что ядро макромолекулы принималось за нулевую генерацию, можно вывести выражение, связывающее количество мономеров  $N$  с длинами спейсеров  $s_1$ ,  $s_2$  и генерацией дендримера  $g$ :

$$N = n + 3(s_1 + s_2)(2^g - 1), \quad (1)$$

где  $n$  – число мономеров в нулевой генерации,  $n=7$  при  $s_1=2$  и  $s_2=2$ ;  $n=4$  при меньших длинах спейсеров.

Рассматривался случай полного протонирования терминальных мономеров ( $pH \sim 4$ ) и случай недиссоциированных концевых групп ( $pH > 7$ )[5]. В первом случае каждому терминальному звену присваивался заряд  $+e$ , а противоионам – такой же отрицательный заряд. Количество противоионов подбиралось таким образом, чтобы система в целом оставалась электронейтральной. Во втором случае в системе отсутствовали электростатические силы. Взаимодействие каждого  $j$ -го заряженного звена с остальными  $i$ -ми зарядами описывается потенциалом Дебая-Хюккеля

$$\frac{U_j^c}{k_B T} = \lambda_B \sum_{i=1}^n \frac{\exp\left(-\frac{r_{ij}}{r_D}\right)}{r_{ij}}, \quad (2)$$

в котором  $r_{ij}$  – расстояние между звеньями,  $\lambda_B$  – длина Бьеррума, характеризующая силу кулоновских взаимодействий,  $r_D$  – радиус Дебая, обуславливающий экранирование электростатических взаимодействий (в настоящей работе  $\lambda_B = l$ ,  $r_D = 9l$ , что соответствует концентрации ионов в растворе  $\sim 2.5$  ммоль/л при комнатной температуре),  $T$  – абсолютная температура,  $k_B$  – константа Больцмана.

Объемные взаимодействия между  $i$ -м и  $j$ -м мономерными звеньями, не связанными между собой валентными связями, описывались с помощью потенциала Вика – Чандлера – Андерсона

$$U(r_{ij}) = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \varepsilon: \quad r_{ij} < 2^{\frac{1}{6}} \sigma_{ij}, \quad (3)$$

$$U(r_{ij}) = 0: \quad r_{ij} \geq 2^{\frac{1}{6}} \sigma_{ij},$$

где  $r_{ij}$  – расстояние между взаимодействующими частицами. Данный потенциал является преобразованным потенциалом Леннарда – Джонса с радиусом обрезки по месту потенциального минимума, сведенного на нулевой уровень. Иными словами, в качестве невалентных сил в системе присутствуют только короткодействующие силы отталкивания и дальнедействующие силы Кулона, что соответствует атермическому растворителю. Глубину энергетической псевдояммы  $\varepsilon$  приняли равной  $0,3k_B T$ , параметр  $\sigma_{ij}$  рассчитывался для конкретных взаимодействий по формуле

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2}, \quad (4)$$

причем,  $\sigma_{i(j)} = 0,5l$  – для звеньев макромолекулы, а для частиц противоионов  $\sigma_{i(j)} = 0,2l$ .

В качестве инструмента моделирования была выбрана броуновская динамика, в которой взаимодействия между частицами полимера учитываются явно, а взаимодействия с растворителем – через случайные толчки и силы трения. Движение всех частиц описывается уравнением Ланжевена

$$\frac{dv_i(t)}{dt} = \frac{f_i(t) + R_i(t)}{m_i} - \chi v_i(t) \quad (5)$$

Здесь  $v_i(t)$  скорость  $i$ -й частицы в момент времени  $t$ ,  $m_i$  – масса частицы,  $f_i(t)$  – суммарная сила действующая на  $i$ -ю частицу как результат заданных невалентных и валентных силовых полей,  $R_i(t)$  – стохастическая функция, симулирующая броуновские столкновения,  $\chi$  – коэффициент трения. Массы всех частиц и коэффициент трения принимались равными единице. Шаг интегрирования уравнений (5) подбирался автоматически, допуская максимальные колебания температуры в системе 5 %.

Поскольку при таком подходе отсутствует множество низкомолекулярных частиц растворителя, модель заметно упрощается, уменьшается время расчетов и открывается возможность записывать большие траектории моделируемых объектов для лучшего усреднения вычисляемых параметров по времени.

Для обеспечения постоянных длин связей, применялся гармонический потенциал

$$U_{bond}(r_{ij}) = k(r_{ij} - l)^2, \quad (6)$$

где  $r_{ij}$  – расстояние между связанными частицами  $i$  и  $j$ ,  $k$  – коэффициент жесткости, обеспечивающий отклонения  $r_{ij}$  от величины связи  $l$  не более чем на 1 %.

Так как в полностью свободно-сочлененной модели спейсеры, состоящие из двух и более мономеров, могут принимать недопустимые с точки зрения физического смысла конфигурации, был введен дополнительный потенциал для валентных углов таких спейсеров:

$$U_{ang}(\theta) = \frac{k}{2} (\cos(\theta) - \cos(\theta_0))^2. \quad (7)$$

Здесь  $\theta$  – угол образованный звеньями спейсеров,  $\theta_0=180^\circ$ ,  $k=0,2$  эВ – коэффициент, обеспечивающий растяжение угла в пределах 0,8–0,9, под растяжением угла следует понимать отношение длины отрезка, соединяющего через один мономеры спейсера, к его предельно возможной величине  $2l$ .

Для задания начальных конфигураций была разработана следующая процедура. Первое звено помещалось в начало координат, далее генерировались три случайных вещественных числа от -1 до 1, которые нормировались, как координаты единичного вектора. Полученные векторы складывались с радиус-векторами других мономерных звеньев, согласно общей топологии макромолекулы. В том

случае, если расстояние от нового звена до всех остальных звеньев не было меньше чем  $2\sigma=l$ , сгенерированные координаты принимались, в противном случае прибавлялся другой единичный вектор. Когда в течение 10 000 попыток новое звено так и не удавалось присоединить, вся процедура начиналась заново. Затем в кубической ячейке располагались противоions без стерических перекрываний с самими собой и с частицами дендримера. Размеры расчетной ячейки выбирались так, чтобы расстояние от концевого мономера полимера до соответствующей грани ячейки превышало половину её ребра, для того чтобы противоположные терминальные группы не могли взаимодействовать через заданные граничные периодические условия. Учет кулоновских сил осуществлялся по методу SPME (Smoothed Particle Mesh Ewald) [6], который заключается в разделении пространства на действительную и эквивалентную области, разграниченные сферой с радиусом  $10l$ . Внутри эквивалентного пространства суммирование энергий взаимодействия в реальном пространстве заменяется на эквивалентное суммирование в пространстве Фурье.

В качестве программной реализации настоящих расчетов использовали вычислительный пакет DL POLY 4-я версия 4.02.0 [7], разработанный специально для молекулярного моделирования И.Т.Тодоровым и В. Смитом. Данное программное обеспечение свободно распространяется как интернет-ресурс вместе со своим открытым кодом, написанном на языке высокого уровня Fortran 90, и может быть откомпилировано в любой операционной системе. К достоинствам DL\_POLY можно отнести обширное количество предлагаемых функций, простоту запуска задач и отладки возникающих ошибок, а также возможность параллельных вычислений.

В данной статье рассматриваются несимметричные дендримеры с третьей по пятую генерацию с соотношением длин соседних спейсеров  $\frac{1}{2}$ , т. е. один спейсер содержит два звена, а второй – одно. В плане сравнения моделировались и другие объекты, представляющие собой симметричные дендримеры, содержащие в составе спейсеров по одному либо по два мономера. Для каждого случая с заряженными и нейтральными терминальными группами проводилось по три серии расчетов, 1 000 000 шагов интегрирования отводилось на приведение системы в состояние энергетического равновесия. По такому же количеству последующих шагов рассчитывали равновесные характеристики макромолекул, и усредняли их по всем трем численным опытам. О достижении равновесия судили по относительному постоянству полной энергии системы и вычисляемым структурным параметрам (например, среднеквадратичному радиусу инерции дендримера), о которых будет сказано далее.

Для изучения распределения мономеров макромолекулы в

пространстве использовалась радиальная функция распределения плотности. Для её расчета пространство делилось на сферические слои с радиусами  $r$ , толщиной  $\Delta r=0,1l$  и общим центром, находящимся в центре масс полимера. Затем определялось усредненное по всем траекториям число звеньев в каждом слое  $n(r)$ , и рассчитывалась радиальная функция распределения плотности звеньев:

$$\rho(r) = \frac{\langle n(r) \rangle}{4\pi r^2 \Delta r}. \quad (8)$$

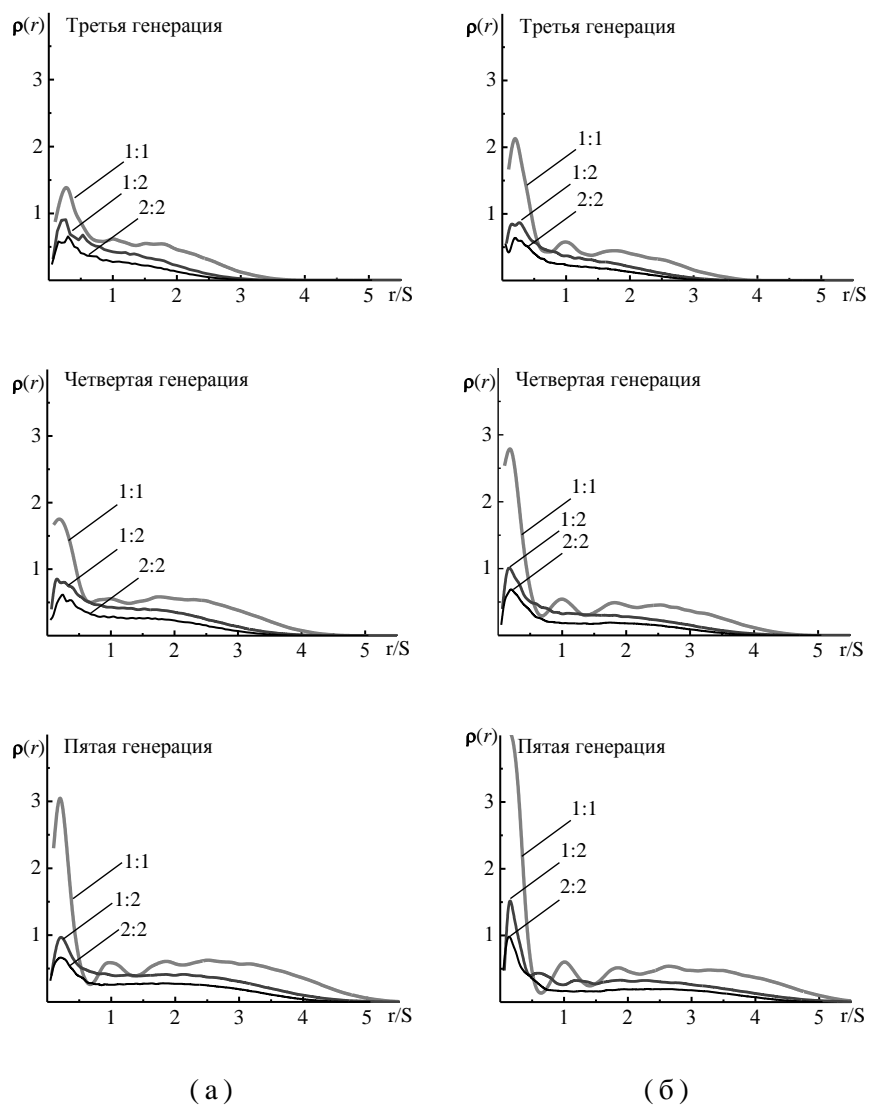
На рис. 1 изображены радиальные функции распределения плотности всех звеньев в дендримере, а на рис. 2 показаны  $\rho(r)$  только для концевых групп. Для большей наглядности функции были отложены в приведенных координатах  $r/S$ , где  $S$  – среднее число мономеров в спейсере.

Сравнивая колонки «а» и «б» рис. 1 можно отметить, что координационные сферы для дендримеров с заряженными концевыми группами четче выражены по сравнению с их электронейтральными аналогами, что говорит о неоднородности укладки мономерных звеньев в последних. Интенсивность первых пиков заметно выше последующих, это доказывает, что координаты ядра макромолекулы статистически совпадают с координатами её центра масс. Это совпадение улучшается с ростом генераций. Следует отметить также в целом более высокую интенсивность для полимеров с протонированной поверхностью (рис.1,б).

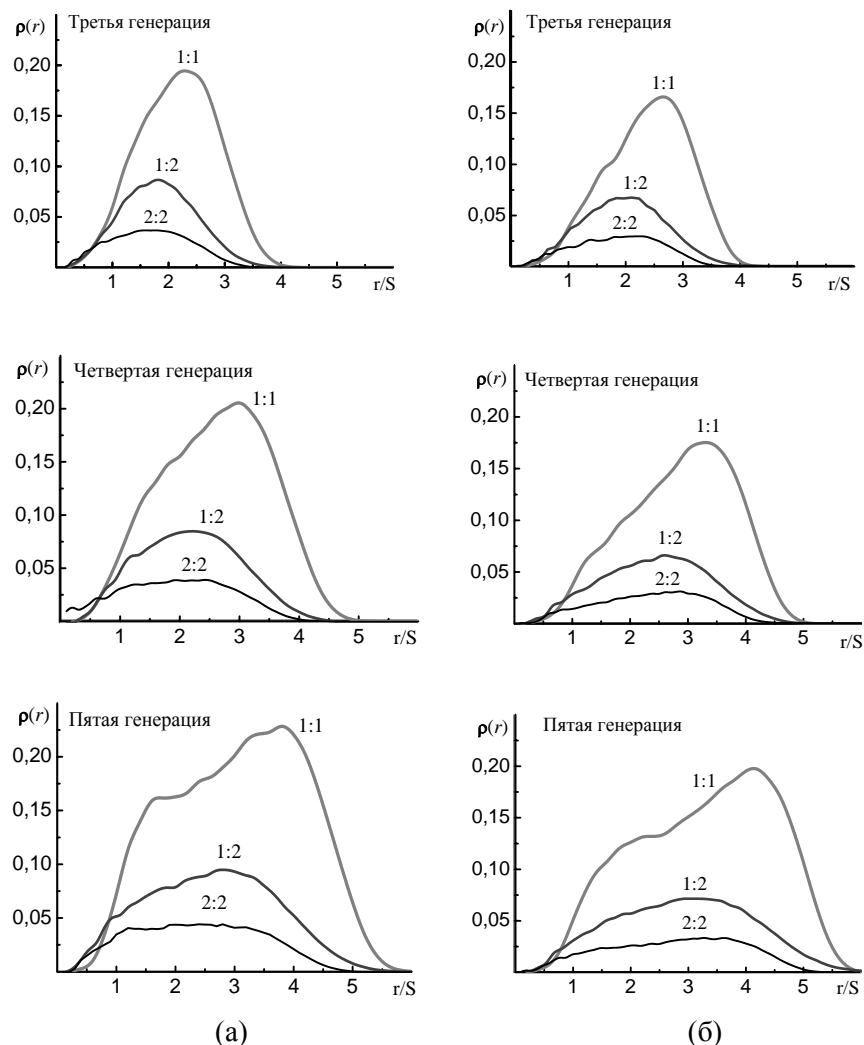
Нельзя оставить без комментария и радиальные функции распределения плотности концевых звеньев. Данные  $\rho(r)$  начинаются практически с нуля и заканчиваются предельной величиной, соответствующей длине полностью вытянутой последовательности спейсеров от нулевого до последнего поколения. Этот факт говорит о проникновении концевых мономеров вглубь макромолекулы вплоть до пределов его ядра даже при относительно высоких генерациях. Для заряженных дендримеров наблюдается смещение максимумов распределения терминальных групп по сравнению с незаряженными приблизительно на  $0,5r/S$ . Интересно и то, что с повышением генерации проявляется асимметричность распределений и практически их двухфазное разделение, которое спадает при увеличении числа мономеров в спейсере, т. е. повышении их гибкости. Распределения рис. 2, объяснимо сказываются на распределениях рис. 1, так как являются их парциальными составляющими.

Описанные явления можно объяснить кулоновским отталкиванием концевых звеньев дендримера, за счет которого равновесные расстояния между терминальными группами становятся равномерными. Отталкиваясь друг от друга мономеры последних генераций «тянут» за собой звенья предыдущих поколений, несколько

увеличивая объём, занимаемый дендримером, и уменьшая энтропийность укладки мономеров. Однако для пятой генерации поверхностная плотность зарядов становится слишком высокой и часть терминальных групп вынуждена уходить вглубь полимера, образуя вторую упорядоченную сферу, что и обуславливает асимметрию распределений на рис. 2.



Р и с. 1. Радиальные функции распределения частиц дендримера с а) заряженными и б) незаряженными терминальными группами при различном соотношении числа мономерных звеньев в соседних спейсерах – 1:1, 1:2, 1:3.



Р и с . 2. Радиальные функции распределения плотности для а) заряженных и б) незаряженных терминальных групп дендримеров с различным соотношением числа звеньев в соседних слейсерах – 1:1, 1:2, 1:3

В качестве подтверждения вышеизложенных предположений были определены размер и форма моделируемых объектов. Для этого рассчитывались следующие характеристики:

- 1) средний квадрат радиуса инерции

$$\langle R^2 \rangle = I_x + I_y + I_z, \quad (9)$$

- 2) анизотропия формы

$$a = 1 - 3 \frac{I_x I_y + I_x I_z + I_y I_z}{\langle R^2 \rangle^2}, \quad (10)$$



3) отношения главных осей тензора инерции дендримера

$$a_{xy} = \frac{I_x}{I_y}, \quad a_{xz} = \frac{I_x}{I_z}, \quad (11)$$

где  $I_x, I_y, I_z$  – собственные значения тензора с элементами

$$R_{\mu\nu} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [(r_{\mu i} - r_{cm,\mu})(r_{\nu i} - r_{cm,\nu})] \quad \mu, \nu = x, y, z, \quad (12)$$

в которых  $N$  – общее число звеньев в полимере,  $cm$  – индекс, обозначающий центр масс макромолекулы. Собственные значения тензора упорядочены в порядке убывания.

Все перечисленные параметры представлены в табл. 1 для поверхностно заряженных дендримеров и для нейтральных дендримеров – в табл. 2.

**Таблица 1.**

Параметры размера и формы незаряженных дендримеров

Генерация	$\langle R^2 \rangle$	a	$a_{xy}$	$a_{xz}$
3-я				
1:1	4,92±0,32	0,071±0,029	1,483±0,226	2,709±0,692
1:2	8,47±0,57	0,079±0,034	1,553±0,267	2,860±0,786
2:2	13,38±1,06	0,093±0,037	1,582±0,285	3,241±1,274
4-я				
1:1	7,78±0,35	0,044±0,018	1,362±0,169	2,096±0,366
1:2	13,67±0,74	0,048±0,023	1,408±0,183	2,172±0,438
2:2	21,31±1,14	0,053±0,025	1,400±0,188	2,305±0,533
5-я				
1:1	11,74±0,35	0,022±0,009	1,252±0,108	1,658±0,197
1:2	21,14±0,77	0,033±0,014	1,363±0,166	1,860±0,251
2:2	32,48±1,37	0,032±0,014	1,321±0,150	1,849±0,263

**Таблица 2.**

Параметры размера и формы заряженных дендримеров

Генерация	$\langle R^2 \rangle$	Анизотропия, a	$a_{xy}$	$a_{xz}$
3-я				
1:1	5,59±0,31	0,066±0,025	1,466±0,224	2,578±0,546
1:2	9,74±0,65	0,083±0,033	1,515±0,254	3,067±0,897
2:2	15,21±1,05	0,083±0,033	1,579±0,272	2,930±0,764
4-я				
1:1	8,83±0,34	0,036±0,013	1,313±0,138	1,959±0,274
1:2	16,23±0,74	0,047±0,020	1,384±0,182	2,157±0,406
2:2	25,75±1,16	0,047±0,017	1,343±0,167	2,191±0,363
5-я				
1:1	13,20±0,31	0,020±0,008	1,235±0,106	1,617±0,163
1:2	25,10±0,75	0,027±0,011	1,274±0,126	1,766±0,238
2:2	39,74±1,39	0,027±0,011	1,274±0,124	1,763±0,228

Радиусы инерции аналогичных по структуре и составу макромолекул, действительно, оказались стабильно выше в случае полимеров, несущих электрический заряд. Также по понятным причинам параметры анизотропии формы исследуемых дендримеров из

табл. 2 ощутимо ниже тех же параметров из табл. 1. Причем в ряду полимеров одной генерации анизотропия растет в ряду соотношений длин спейсеров 1:1, 1:2, 2:2.

Характеристические соотношения  $a_{xy}$  и  $a_{xz}$  приблизительно одинаково соотносятся для протонированных и непротонированных дендримеров, также в целом сохраняется отношение  $a_{xy}/a_{xz}$ . Из этого допустимо сделать вывод, что, несмотря на различные линейные размеры и степень упорядоченности, как симметричные, так и несимметричные по строению дендримеры стремятся принять форму, близкую сферической. Продолжая сопоставлять структурные свойства симметричных и несимметричных дендримеров, заметим следующее: практически все рассчитанные нами параметры для несимметричных макромолекул (соотношение длин спейсеров 1:2) лежат между параметрами для схожих с ними симметричных полимеров (соотношения 1:1 и 2:2). Таким образом, отличительные свойства несимметричных дендримеров следует считать заслугой повышения средней гибкости спейсеров, а не присущей им особой формы ветвления.

*Авторы статьи выражают особую признательность сотрудникам ИВС РАН г. Санкт-Петербург д-ру физ-мат. наук Анатолию Анатольевичу Даринскому и канд. физ-мат. наук Сергею Владимировичу Ларину за ценные обсуждения и интерес к работе.*

#### Список литературы

1. Kukowska-Latallo J.F., Bielinska A.U., Johnson J., Spindler R., Tomalia D.A., Baker J.R., Jr. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. P. 4897–4902.
2. Roberts J.C., Bhalgat M.K., Zera R.T. // J. Biomed. Material Res. 1996. V.30. P.53–65.
3. Ohsaki M., Okuda T., Wada A., Hirayama T., Niidome T., Aoyagi H. // Bioconjug. Chem. 2002. V.13. P. 510–517.
4. Баянова Н.В., Власов Г.П., Ануфриева Е.В., Некрасова Т.Н., Ананьева Т.Д., Краковяк М.Г. // Структура и динамика молекулярных систем. 2003. Вып. 10, ч.1. с. 21–23.
5. Lee I., Athey B.D., Wetzel, Meixner W., Baker J.R. // Macromolecules 2002. V. 35. №11. P. 4510 – 4516.
6. Todorov I.T., Smith W.. The DL POLY 4 user manual. STFC Daresbury Laboratory Daresbury, Warrington, July 2011. P. 47 – 50.
7. [http://www.cse.scitech.ac.uk/ccg/software/DL\\_POLY/](http://www.cse.scitech.ac.uk/ccg/software/DL_POLY/)

**STUDY OF STRUCTURE OF ASYMMETRICAL DENDRIMERS  
THE COMPUTER SIMULATION METHOD**

**I.V. Mikhaylov, A.S. Pavlov**

Tver State University  
*Department of Physical Chemistry*

Structural characteristics of asymmetric dendrimers 3–5 generations have been studied by Brownian dynamics, calculated radial distribution functions of the density of monomer units of polymers, radii of gyration and the shape anisotropy. The general laws are found.

**Keywords:** *Dendrimers, Brownian dynamics, computer simulation.*

*Сведения об авторах:*

МИХАЙЛОВ Иван Викторович – студент II курса магистратуры кафедры физической химии, инженер кафедры физической химии.

ПАВЛОВ Александр Сергеевич – канд. хим. наук, доцент кафедры физической химии. e-mail: [as\\_pavlov@list.ru](mailto:as_pavlov@list.ru)