

УДК 541.64:539.19

## **ИНВАРИАНТНОСТЬ СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕНДРИМЕРОВ К ЖЕСТКОСТИ ВАЛЕНТНЫХ УГЛОВ И УГЛОВ ВЕТВЛЕНИЯ**

**А.А. Даринский<sup>1</sup>, И.В. Михайлов<sup>1</sup>, О.В. Шавыкин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Тверской государственной университет

Методом Ланжевеновой динамики исследовано влияние фиксации валентных углов и углов ветвления на структурные характеристики дендримеров 3–5 генераций. Было показано, что при близких значениях средних валентных углов и углов ветвления их фиксация слабо влияет на размеры и форму дендримера. Наряду с этим было найдено различие в ориентации и растяжении спейсеров при введении угловых потенциалов в модель макромолекул.

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

Дендримеры представляют собой класс полимерных макромолекул с регулярной разветвленной микроструктурой. К настоящему времени синтезировано большое число дендримеров, различающихся по своей химической структуре. Опубликовано большое число работ, посвященных экспериментальному и теоретическому исследованию дендримеров, с целью установления связи между их структурой и свойствами. Несмотря на это, интерес к ним до сих пор не ослабевает в связи с все расширяющимся применением дендримеров в различных областях современной нанотехнологии и наномедицины [1].

С теоретической точки зрения наиболее эффективным инструментом исследования дендримеров является компьютерное моделирование. При этом используются достаточно детальные полноатомные модели, учитывающие конкретную химическую структуру, и так называемые «крупнозернистые» обобщенные модели, в которых для экономии вычислительного времени атомистическое представление макромолекулы заменяется ее мезоскопическим представлением. Иными словами, мономерные звенья полимера, включающие в себя несколько частиц, заменяются одним «суператомом». Такие модели призваны описывать универсальные свойства дендримеров, слабо чувствительные к конкретной химической структуре. В подавляющем большинстве работ по моделированию дендримеров с помощью обобщенных моделей используются свободно-сочлененные модели. В таких моделях единственными ограничениями на движения частиц–мономерных звеньев являются их связь в цепь и собственный объем. С помощью этих моделей были установлены зависимости размеров и формы дендримеров, харак-

теристик их внутренней структуры: профиля плотности мономерных звеньев и распределений концевых групп от числа поколений в дендримере, длины спейсеров и функциональности ветвления. Однако в реальных дендримерах на движения мономеров накладываются ограничения валентные углы и фиксированные углы ветвления. Возникает вопрос, в какой мере результаты, полученные для свободно-сочлененных моделей, инвариантны по отношению к введению вышеуказанных геометрических ограничений. В настоящей работе мы попытались ответить на этот вопрос. Для этого мы провели компьютерное моделирование дендримеров с помощью моделей, учитывающих ограничения, накладываемые валентными углами и углами ветвления, и сопоставили полученные характеристики с соответствующими данными, найденными для дендримеров с такой же микроструктурой, но с использованием свободно-сочлененной модели.

Как и в нашей предыдущей статье[2], применялась обобщенная «крупнозернистая» модель, где мономерные звенья дендримера были представлены «бусинками» массы  $m$ , соединенными между собой жесткими связями длины  $l$ , при этом все точки ветвления в макромолекуле являлись трехфункциональными. Для простоты все бусинки, как входящие в ядро, так и находящиеся в центрах ветвления, а также внутренние бусинки спейсеров выбирались одинаковыми.

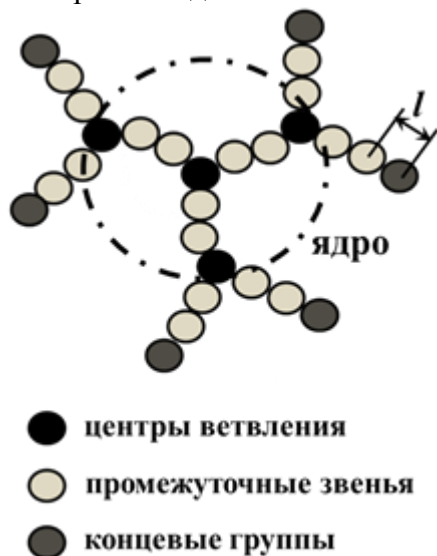


Рис. 1. Схематическое изображение модели дендримера первой генерации

Ядро дендримера состояло из центральной «бусинки» и трех выходящих из него одинаковых спейсеров, содержащих по три мономера. Длины спейсеров последующих субпоколений (число «бусинок», входящих в состав спейсера) также равнялись трем (рис. 1). Таким образом, полное число мономеров  $N$  в дендримере с числом поколений  $g$  задается выражением

$$N = 1 + 9(2^{g+1} - 1). \quad (1)$$

Объемные взаимодействия между  $i$ -м и  $j$ -м мономерными звеньями, не связанными между собой валентными связями, описывались потенциалом Вика – Чандлера – Андерсона [3]:

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

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

где  $r_{ij}$  – расстояние между взаимодействующими частицами. Данный потенциал является модифицированным потенциалом Леннарда – Джонса с радиусом обрезки по месту потенциального минимума, сведенного на нулевой уровень. Иными словами, в качестве невалентных сил в системе присутствовали только короткодействующие силы отталкивания, что соответствует атермическому растворителю. Энергия отталкивания  $\varepsilon$  принималась равной  $0.3k_B T$ , параметр  $\sigma_{ij} = 0.8l$ . Для обеспечения постоянства длин связей, применялся гармонический потенциал:

$$U_{bond}(r_{ij}) = k(r_{ij} - l)^2, \quad (3)$$

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 %.

Валентные углы между сегментами, образованными каждой тройкой последовательно соединенных мономеров, для простоты принимались одинаковыми. Для поддержания фиксированного угла  $\theta^0$  применялся потенциал вида:

$$U_{ang}(\theta) = k(\cos(\theta) - \cos(\theta^0))^2, \quad (4)$$

где  $\theta$  – значение мгновенного угла,  $k$  – коэффициент жесткости угла, который подбирался таким образом, что отклонение от равновесного значения  $\theta^0$  не превышало  $10^\circ$ . Угол  $\theta^0$  равнялся  $109.5^\circ$ . Если принимать нашу модель за прототип полиамидамидных дендримеров, то такое значение соответствует валентному углу между C-N-C и N-C-C атомами в триэтиламин [4], применяется во многих валентно-силовых полях, а также отвечает среднему значению углов в свободно-сочлененной модели дендримера.

В качестве метода моделирования была выбрана Ланжевенкова динамика. В этом методе взаимодействия между частицами полимера учитываются явно, а взаимодействия с растворителем – через случай-

ные толчки и силы трения. Движение всех частиц описывается уравнениями 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,  $R_i(t)$  – стохастическая функция, симулирующая броуновские столкновения,  $\chi$  – коэффициент трения. Случайные силы должны при этом удовлетворять определенным условиям – их среднее значение должно быть равно нулю и они должны быть некоррелированными, а их дисперсия определенным образом связана с температурой и коэффициентом трения среды:

$$\begin{aligned} \langle R_{i,\alpha}(t) \rangle &= 0, \\ \langle R_{i,\alpha}(t) R_{j,\beta}(t') \rangle &= 2T\chi \delta_{ij} \delta_{\alpha\beta} \delta(t-t'), \end{aligned} \quad (6)$$

где  $\delta_{ij}$  и  $\delta_{\alpha\beta}$  – символы Кронекера,  $\delta(x)$  – дельта-функция Дирака.

Пренебрежение дискретной природой растворителя не влияет на равновесные свойства исследуемых систем, но позволяет рассматривать каждую систему за то же машинное время на существенно большем временном масштабе и тем самым существенно улучшает статистику для расчета средних величин. При этом мы рассматриваем свободно протекаемую модель дендримера, в которой не учитываются гидродинамические взаимодействия между удаленными мономерными звеньями. Их учет потребовал бы существенно увеличить время вычислений. Поэтому эта модель, строго говоря, не пригодна для корректного описания динамических свойств дендримеров в растворе, что, однако, не мешает ей корректно описывать их статистические структурные свойства.

Масса и длина связи использовались в качестве единиц измерения массы и длины соответственно. Коэффициент трения также считался единичным. Безразмерный шаг численного интегрирования  $\Delta t$  уравнений (5) подбирался таким образом, чтобы максимальное перемещение частиц за  $\Delta t$  не превышало 10% длины связи.

Для получения начальной конфигурации дендримера применялась следующая процедура. Центральная бусинка помещалась в начало координат. Далее последовательно создавались случайно направленные в пространстве векторы длины  $l$  и складывались с уже созданными координатами других звеньев, согласно общей топологии макромолекулы. В том случае, если расстояние от нового звена до всех остальных звеньев было больше чем  $2\sigma=l$ , сгенерированные координаты принимались, в противном случае прибавлялся другой единичный вектор. Если в течение 10000 попыток новое звено так и не удавалось присоединить, вся процедура начиналась заново. Размеры расчетной ячейки выбирались так, чтобы звенья, находящиеся на периферии дендримера, не взаимодействовали со звеньями его «образа» в другой ячейке.

В качестве программной реализации настоящих расчетов использовали вычислительный пакет DL POLY версия 4.02.0 [5], разработанный специально для молекулярного моделирования И.Т.Годоровым и В.Смитом. Данное программное обеспечение свободно распространяется как интернет-ресурс вместе со своим открытым кодом и может быть откомпилировано в любой операционной системе.

В данной работе моделировались дендримеры с числом поколений от трех до шести. Для каждого конкретного случая проводилось по восемь серий расчетов. Первые 1 000 000 шагов интегрирования отводились на приведение моделируемого объекта в состояние энергетического равновесия, о котором судили по стабилизации средних значений радиуса инерции дендримера и полной энергии системы. По 10 000 000 последующих шагов рассчитывались равновесные характеристики макромолекул и усреднялись по всем восьми траекториям.

В качестве характеристик размера исследуемых макромолекул выбирались среднеквадратичное расстояние  $R$  от центра масс дендримера до концевых групп и среднеквадратичный радиус инерции

$$R_g = \left\langle R_g^2 \right\rangle^{\frac{1}{2}} :$$

$$\left\langle R_g^2 \right\rangle = \left( \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (r_i - r_c)^2 \right), \quad (7)$$

где  $N$  – число частиц в макромолекуле,  $r_i$  – координата каждой из них,  $r_c$  – координата центра масс дендримера.

В табл. 1 представлены эти величины для разного числа поколений  $g$  и типа модели дендримера: свободно-сочлененной модели (ССМ) и модели с фиксированными углами (МФУ). Размеры дендримеров естественным образом растут с увеличением числа поколений в макромолекуле, причем размеры дендримеров, отвечающих модели с фиксированными углами, несколько больше, чем размеры, полученные с применением ССМ. В табл. 1 также приведены среднеквадратичные погрешности для  $R_g$  и  $R$ , которые оценивали по полуширине функций распределения данных величин (рис. 2). Для всех случаев погрешность превышает разницу между среднеквадратичными  $R_g$  и  $R$  дендримеров одной и той же генерации, полученными для разных моделей. Таким образом, с учетом погрешности размеры дендримеров одинаковых генераций с фиксированными углами и ССМ, лежат примерно в одном интервале.

Таблица 1

Параметры, характеризующие размер дендримеров от третьей до шестой генерации (приведенные результаты соответствуют применению разного типа модели,  $g$  – номер генерации,  $N$  – общее число мономеров,  $N_{term}$  – число концевых звеньев)

$g$	$N$	$N_{term}$	тип модели	$\langle R^2 \rangle^{1/2}$	$\langle R_g^2 \rangle^{1/2}$
3	136	24	ССМ	$5.1 \pm 0.4$	$4.3 \pm 0.2$
			МФУ	$5.4 \pm 0.4$	$4.6 \pm 0.2$
4	280	48	ССМ	$6.3 \pm 0.3$	$5.5 \pm 0.2$
			МФУ	$6.6 \pm 0.3$	$5.7 \pm 0.2$
5	568	96	ССМ	$7.7 \pm 0.3$	$6.9 \pm 0.2$
			МФУ	$8.0 \pm 0.3$	$7.1 \pm 0.2$
6	1144	192	ССМ	$9.3 \pm 0.2$	$8.5 \pm 0.2$
			МФУ	$9.5 \pm 0.2$	$8.6 \pm 0.2$

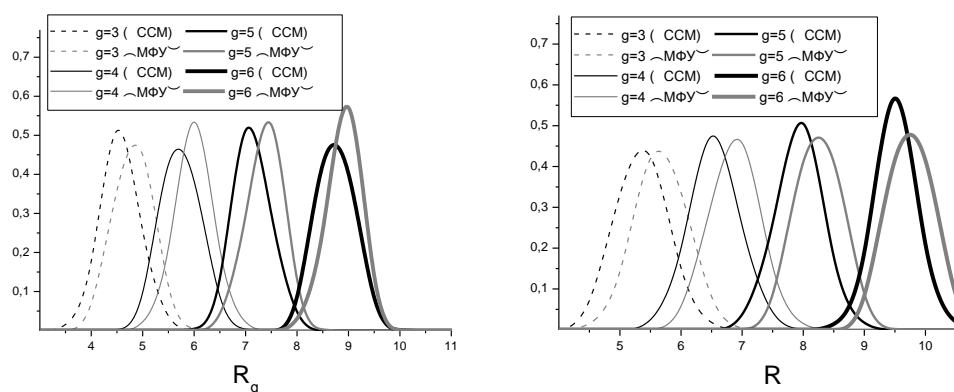
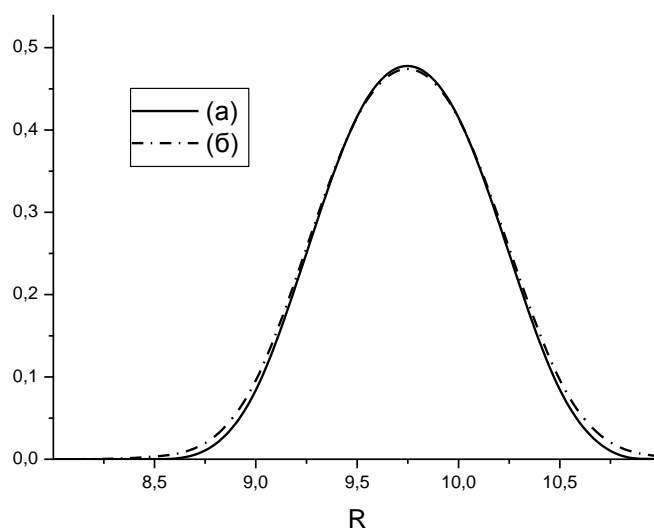


Рис. 2. Распределения радиусов инерции и расстояний от центра масс до концевых мономеров дендримеров 3–6 генерации, представленных свободно-сочлененной моделью (ССМ) и моделью с фиксированными углами (МФУ)

Чтобы удостовериться в том, что статистика наших расчетов достаточна, мы проверили, проходит ли каждый концевой мономер за время моделирования многократно путь от периферии до ядра макромолекулы. Для этого распределения  $R$  были рассчитаны также и для отдельного концевой мономера. На рис. 3 приведено сравнение полученного распределения с распределением для всех концов для дендримера 6-й генерации (МФУ). Видно, что эти распределения совпадают (рис. 3).



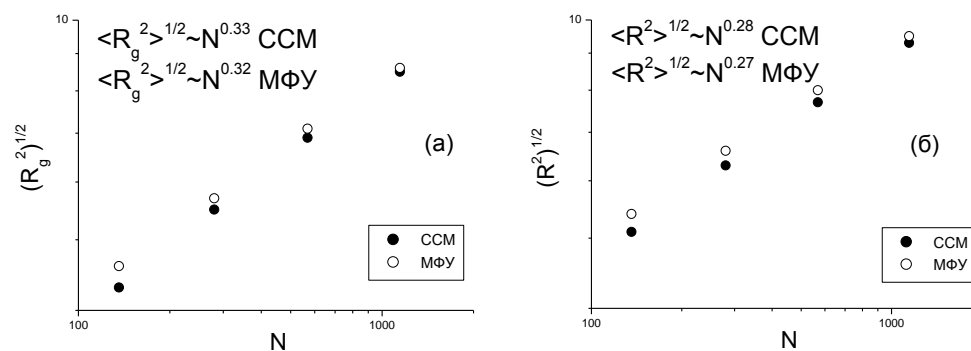
Р и с . 3. Распределения расстояний от центра масс до концевых мономеров (а) и расстояний до одиночного концевого звена (б) в дендримере 6-й генерации с фиксированными углами

Сравнение зависимостей  $R_g$  и  $R$  дендримеров от молекулярной массы (числа мономерных звеньев  $N$ ) приведено на рис. 4. Зависимости  $R_g$  и  $R$  от  $N$  описываются скейлинговыми соотношениями:

$$\langle R_g^2 \rangle^{1/2} \sim N^\nu, \quad (8)$$

$$\langle R^2 \rangle^{1/2} \sim N^\gamma, \quad (9)$$

где  $\nu \approx 0.32 - 0.33$  и  $\gamma \approx 0.27 - 0.28$  для обеих моделей.



Р и с . 4. Зависимость радиуса инерции и расстояния от центра масс до концевых мономеров от полного числа мономеров для дендримеров 3–6-й генерации, в двойных логарифмических координатах

В работе Клоза и Зоммера [6] для дендримеров в условиях хорошего растворителя в приближении среднего поля было получено следующее скейлинговое соотношение:

$$\frac{\langle R_g^2 \rangle^{1/2}}{S^{\nu}} \sim \left[ \frac{N}{S} (g+1)^2 \right]^{1/5}, \quad (10)$$

где  $S=3$  – длина спейсеров в макромолекуле,  $\nu = 3/5$ . Эта зависимость была подтверждена в той же работе на решеточной модели дендримера методом Монте-Карло.

Рис. 5 показывает, что степенная зависимость (10) хорошо описывает рост размера наших дендримеров с увеличением номера генерации при использовании обоих типов моделей: ССМ и МФУ.

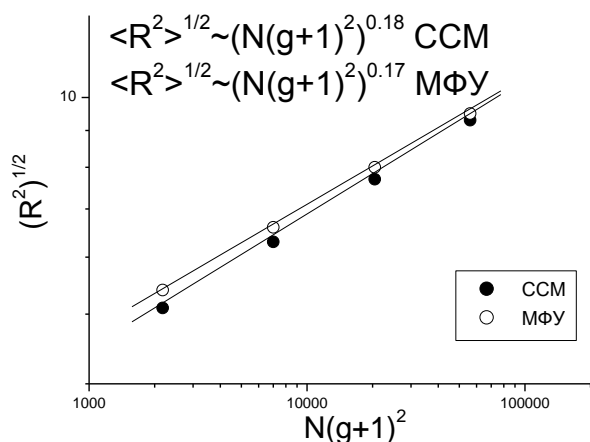


Рис. 5. Зависимости радиуса инерции рассмотренных дендримеров от их молекулярной массы  $N$  и числа поколений  $g$

Для характеристики формы дендримеров использовался параметр анизотропии:

$$\alpha = 1 - 3 \frac{I_x I_y + I_x I_z + I_y I_z}{(I_x + I_y + I_z)^2}. \quad (11)$$

Здесь  $I_x, I_y, I_z$  – главные значения тензора инерции с элементами:

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

где  $r_{\mu(\nu)i}$  и  $r_{c\mu(\nu)}$  – координаты каждого  $i$ -го мономерного звена и центра масс дендримера соответственно.



Таблица 2.

Параметры характеризующие форму исследуемых дендримеров

<i>g</i>	<i>Тип модели</i>	$\alpha$	$I_x$	$I_y$	$I_z$
3	ССМ	0.10	9.5	5.9	3.2
	МФУ	0.09	10.5	6.7	3.6
4	ССМ	0.06	14.4	9.8	6.0
	МФУ	0.06	15.4	10.8	6.8
5	ССМ	0.04	21.0	15.8	10.6
	МФУ	0.03	22.0	17.0	11.8
6	ССМ	0.02	30.1	23.8	18.3
	МФУ	0.02	30.2	24.8	19.6

Описанный параметр  $\alpha$  может принимать значения от 0 до 1.  $\alpha=0$  соответствует форме однородного идеального шара,  $\alpha=0.25$  – максимально сплюснутого эллипсоида,  $\alpha=1$  – сильно вытянутого по полюсам эллипсоида. Полученные значения  $\alpha$ , а также главные значения тензора инерции представлены в табл. 2. Видно, что значения  $\alpha$  малы и слабо отличаются для двух типов моделей. С ростом числа генераций дендримеры все более приближаются к сфере.

Для исследования внутренней структуры дендримеров были рассчитаны профили плотности  $\rho(r)$  мономеров относительно центра масс (рис. 6а):

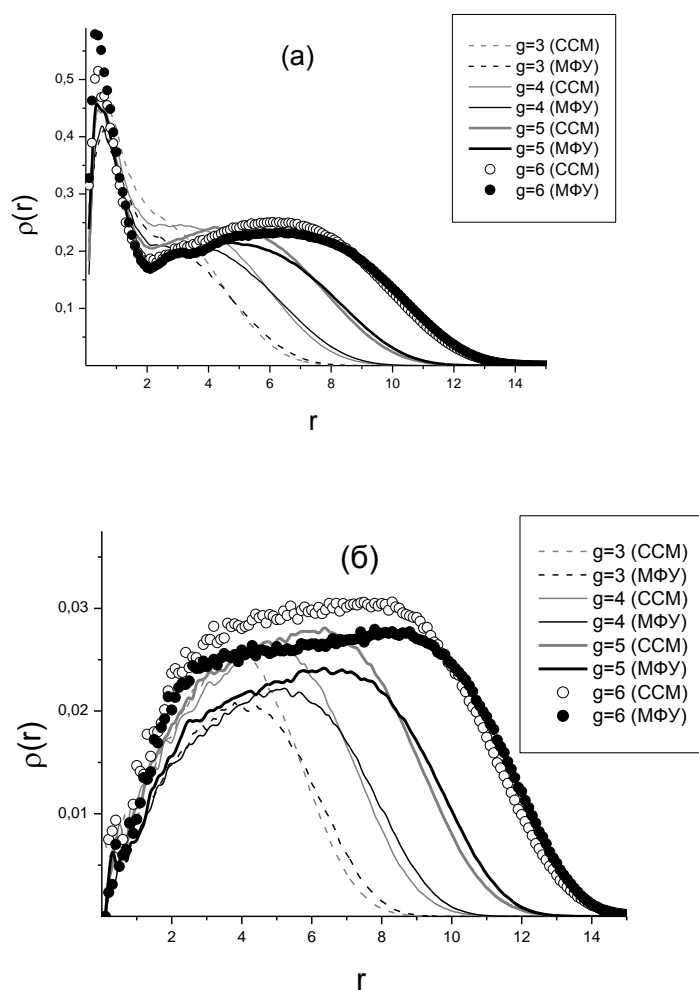
$$\rho(r) = \frac{\langle n(r) \rangle}{4\pi r^2 \Delta r}, \quad (13)$$

где  $\Delta r=0.1$  – толщина сферического слоя, находящегося на расстоянии  $r$  от центра масс,  $n(r)$  – число звеньев в каждом слое, усредненное по всем траекториям.

Видно, что профили плотности для обеих моделей практически совпадают.

На рис. 6, б изображены радиальные функции распределения плотности концевых звеньев  $\rho_{term}(r)$ . Как и для суммарной плотности, качественных различий между двумя типами дендримеров не наблюдается. Во всех случаях плотность имеет заметную величину уже вблизи ядра, что говорит о достаточно глубоком проникновении концевых мономеров внутрь макромолекулы. Однако для дендримеров с фиксированными углами распределение плотности более растянуто вдоль оси абсцисс: внутри дендримера плотность меньше, чем для ССМ, а на периферии – больше.

Проникновение концевых групп внутрь дендримеров показывает, что их ветви не полностью вытянуты в направлении от центра, а частично свернуты.



Р и с . 6. Функции распределения плотности всех (а) и только концевых (б) монономерных звеньев дендримеров

Для сопоставления степени «загиба» ветвей обоих типов дендримеров мы рассчитали число спейсеров  $b(N_{shell})$ , принадлежащих данной субгенерации, конец которых находится ближе к центру масс дендримера, чем начало (под началом и концом спейсера мы понимаем точки ветвления двух последующих субгенераций, которые соединяет данный спейсер). На рис. 7 представлены зависимости доли  $\chi(N_{shell})$  таких спейсеров от их общего числа в субпоколении:

$$\chi(N_{shell}) = \frac{b(N_{shell})}{3 \cdot 2^{N_{shell}}}. \quad (14)$$

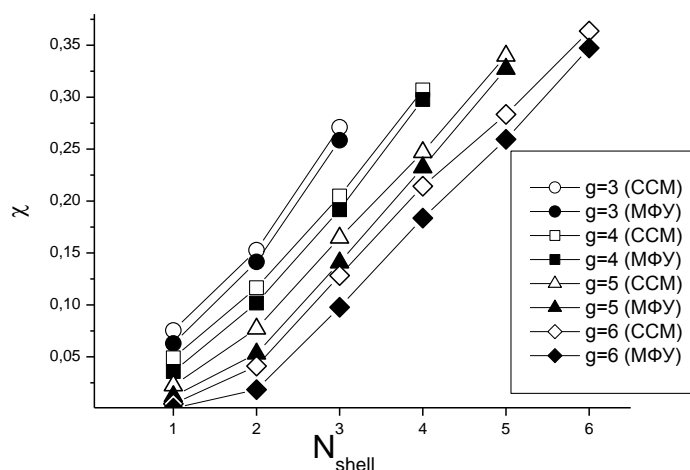


Рис. 7. Доля «повернутых назад» спейсеров различных субпоколений для дендримеров разных типов 3-6 поколения

Во всех случаях  $\chi$  монотонно растет с ростом субгенерации. Это означает, что по мере удаления от центра все большая доля спейсеров загибается назад. Этот эффект наблюдается для обеих моделей, однако кривые, отвечающие свободно-сочлененным дендримерам, лежат выше аналогичных кривых для дендримеров с фиксированными углами. Это говорит о меньшей способности спейсеров последних загибаться в глубь макромолекулы. Причем это различие растет с увеличением числа поколений в дендримерах.

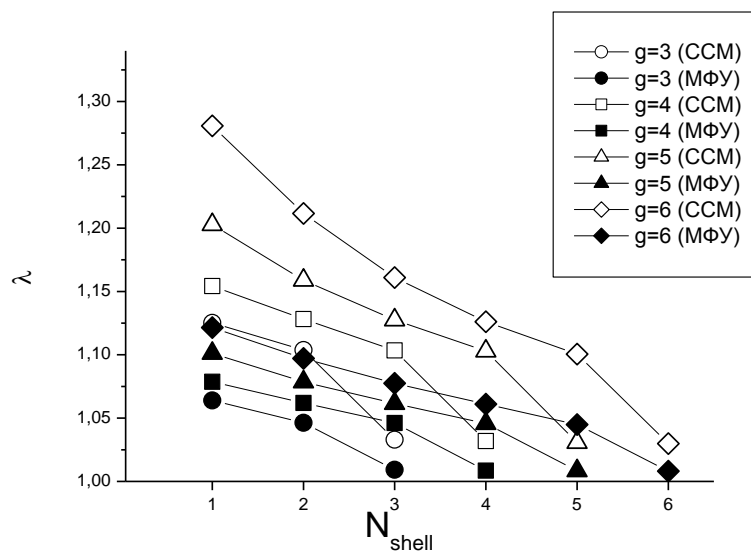


Рис. 8. Растяжение спейсеров различных субпоколений для дендримеров 3–6-й генерации для двух моделей

Кроме загиба назад спейсеры в дендримерах для обеих моделей растянуты по сравнению с их размерами в свободном состоянии. В этом проявляется деформирующее действие окружающих мономеров.

Количественно растяжение спейсеров можно характеризовать отношением средних расстояний между их концами в дендримере к расстоянию между концами в отдельно моделируемой цепочке из трех мономеров  $\lambda$ . На рис. 8 показаны зависимости  $\lambda$  от номера субгенерации. Видно, что растяжение спейсеров больше для ССМ, чем для МФУ. При этом в обоих случаях значение параметра  $\lambda$  естественным образом падает с ростом субгенерации и стремится к единице. Это означает, что концевые спейсеры слабо деформированы «рыхлым» окружением мономеров.

Сопоставляя перечисленные структурные характеристики дендримеров, исследованных с использованием ССМ и МФУ, можно сделать следующие выводы:

а) при близких значениях средних валентных углов и углов ветвления их фиксация слабо влияет на размеры и форму дендримера;

б) зависимости радиуса инерции и расстояния от центра масс до концевых звеньев от общего числа мономеров в макромолекуле описываются степенными функциями с близкими значениями экспонент;

в) для обеих моделей концевые мономеры располагаются не только на периферии, но и глубоко проникают внутрь дендримера, при этом профили плотности концевых мономеров имеют сходный вид, однако для ССМ они имеют несколько меньшую протяженность по сравнению с МФУ;

г) спейсеры в свободно-сочлененном дендримере несколько более растянуты и сильнее загибаются к центру макромолекулы по сравнению со своими аналогами в дендримере с фиксированными углами.

#### Список литературы

1. Dendrimers in Biomedical Applications / Ed. by Barbara Klajnert, Ling Peng, Valentin Cena. Royal Society of Chemistry, 2013. 256 p.
2. Михайлов И.В., Даринский А.А. Влияет ли симметрия ветвления на свойства дендримеров // Высокомолек. соед. А. 2014 (в печати).
3. Weeks J.D., Chandler D., Anderson H.C. // J. Chem. Phys. 1971. № 54. P. 5237.
4. Справочник химика /под ред. Б.П. Никольского. М.-Л., 1982. Т.1. С. 354–370.
5. [http://www.cse.scitech.ac.uk/ccg/software/DL\\_POLY](http://www.cse.scitech.ac.uk/ccg/software/DL_POLY)
6. Klos J.S., Sommer J.U. // Macromol. 2010. V. 43, № 9. P. 4418–4427.

**INVARIANCE OF STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF  
DENDRIMERS TO STIFFNESS OF BOND ANGLES AND ANGLES  
OF BRANCHING**

**A.A. Darinskii<sup>1</sup>, I.V. Mikhailov<sup>1</sup>, O.V. Shavykin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Science,  
St. Petersburg

<sup>2</sup> Tver State University

The influence of fixing of the bond angles on the structural properties of dendrimers 3-5 generations was studied by means of the Langevin dynamics method. It was shown that fixing average bond angles and angles of branching have little effect on the size and shape of the dendrimer at them similar value. Along with it difference was found in orientation and stretching of spacer at introduction of angular potentials in macromolecule model.

**Keywords:** *dendrimers, Langevin dynamics, computer simulation*

*Об авторах:*

ДАРИНСКИЙ Анатолий Анатольевич – доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник лаборатории теории и моделирования полимерных систем ИВС РАН, e-mail: a.darinskii@mail.ru

МИХАЙЛОВ Иван Викторович – аспирант, старший лаборант лаборатории теории и моделирования полимерных систем ИВС РАН, e-mail: georg\_om@mail.ru

ШАВЫКИН Олег Валерьевич – студент математического факультета кафедры компьютерной безопасности и математических методов управления ТвГУ, e-mail: kupala-89@mail.ru