

УДК 541.64

**А. А. Шагинян**, доктор химических наук, доктор физико-математических наук, академик (НАН РА, г. Ереван, Армения); **П. К. Акопян**, кандидат биологических наук, научный сотрудник (МНОЦ НАН РА, г. Ереван, Армения); **Л. Г. Арсенян**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник (МНОЦ НАН РА, г. Ереван, Армения); **А. Г. Погосян**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник (МНОЦ НАН РА, г. Ереван, Армения); **В. С. Вихренко**, доктор физико-математических наук, профессор (БГТУ); **Я. Г. Грода**, кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой (БГТУ)

### ТРАНСЛЯЦИОННАЯ И ВРАЩАТЕЛЬНАЯ ДИФФУЗИЯ МОЛЕКУЛ ПОЛИВИНИЛСПИРТА И ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА В ВОДНОМ РАСТВОРЕ \*

Рассмотрены результаты моделирования методом молекулярной динамики поведения молекул поливинилспирта и поливинилпирролидона в водном растворе, отвечающего биологическому времени в 100 нс. Определены коэффициенты трансляционной диффузии исследуемых полимеров. Предложена методика изучения вращательной диффузии макромолекул по данным молекулярно-динамического моделирования и определены коэффициенты вращательной диффузии. Отмечены качественные различия в диффузионном поведении исследуемых молекул.

The results of molecular dynamics simulation of polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone molecules in an aqueous solution corresponding to biological time of 100 ns are considered. The translational diffusion coefficients of the molecules are determined. The technique of studying the rotational diffusion of macromolecules according to molecular dynamics simulation data is proposed. The rotational diffusion coefficients are calculated. The qualitative distinction in the diffusional behavior of the molecules is pointed out.

**Введение.** Поливиниловый спирт, или поливинилспирт (ПВС), и поливинилпирролидон (ПВП) являются одними из наиболее широко используемых в различных областях науки и промышленности полимерных соединений [1]. Первый из них используется во многих промышленных отраслях (химическая и пищевая промышленность, микробиология и т. д.) [2] и часто применяется в качестве стабилизатора эмульсии при полимеризации. Он также используется в медицине, в частности в качестве лубриканта при изготовлении глазных капель и растворов для контактных линз и в качестве эмболизующего агента при нехирургическом лечении онкологических заболеваний.

В свою очередь ПВП является одним из наиболее широко применяемых фармацевтических вспомогательных веществ при изготовлении твердых лекарственных средств. Основное его применение в данном качестве – это роль связующего при влажной грануляции. ПВП находит свое применение при изготовлении шипучих таблеток, а также при прямом таблетировании.

Наиболее известно использование ПВП в медицине как заменителя плазмы крови. Препарат обладает безграничной стойкостью и может вводиться большим вне зависимости от группы их крови. В данном качестве он широко применялся во время Второй мировой и Корейской войн.

С учетом интереса с научной и промышленной точек зрения к указанным полимерам большую важность приобретает исследование их динамического поведения. В то же время следует отметить, что физический эксперимент не предоставляет возможности получить полную детальную картину системы, а позволяет сделать лишь общие предположения о ее макроструктуре. Методы же компьютерного моделирования, в частности молекулярной динамики, дают возможность на атомарном уровне рассмотреть структуру системы, особенности ее динамики как визуально, так и при помощи анализа различных характеристических макро- и микропараметров. Ранее в работе [0] на основании данных моделирования были исследованы конформационные свойства молекулы ПВС в водном растворе.

В настоящей работе приводятся результаты анализа данных молекулярно-динамического моделирования, позволяющие оценить диффузионные характеристики исследуемых макромолекул. Детали построения компьютерных моделей полимеров и процедура их моделирования подробно описаны в работе [3].

**Трансляционная диффузия молекул ПВС и ПВП.** Коэффициенты трансляционной диффузии рассматриваемых полимеров  $D_{tr}$ , имеющих смысл коэффициентов самодиффузии, могут

\* Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № X11APM-002) и Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Армении.

быть определены по данным моделирования смещения их центров масс с помощью соотношения следующего вида [4]:

$$D_{tr} = \langle (\Delta r_c)^2 \rangle / 6t, \quad (1)$$

где  $\langle (\Delta r_c)^2 \rangle$  – средний квадрат смещения центра масс полимерной молекулы за время  $t$ .

На рис. 1 в качестве примера представлена зависимость от времени квадрата смещения центра масс молекулы ПВС, полученная в ходе молекулярно-динамического моделирования, соответствующего 100 нс биологического времени.

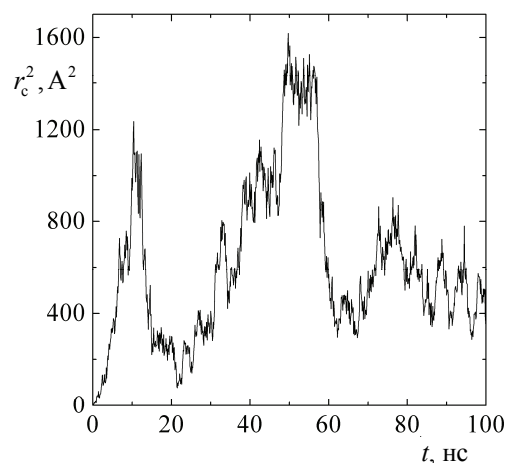


Рис. 1. Зависимость квадрата смещения центра масс молекулы ПВС от биологического времени моделирования

Полученная зависимость существенно отличается от линейной. Поэтому определение на ее основе коэффициента трансляционной диффузии приведет к существенным погрешностям. Причина этого заключается в крайне низкой статистике анализируемых результатов, поскольку ввиду высоких требований к компьютерным ресурсам (моделировалось движение свыше  $10^5$  атомов на протяжении 100 нс реального времени с шагом интегрирования 0,5 фс) была смоделирована лишь одна траектория для каждой молекулы.

Для улучшения статистики из всего интервала моделирования были отобраны отрезки различной длительности со сдвигом начальной точки отсчета времени и выполнено усреднение по полученным отрезкам. В качестве иллюстрации на рис. 2 представлены результаты нахождения среднего квадрата смещения центра масс молекулы ПВС по 41-й траектории длительностью 20 нс, полученной из исходной траектории сдвигом начального момента времени на 2 нс. Аналогичные рассуждения справедливы и при рассмотрении диффузии молекулы ПВП.

Следует отметить, что для надежного вычисления коэффициентов диффузии важны три фак-

тора: траектории должны быть достаточно длительными, чтобы центр масс молекулы успел сместиться на достаточную величину, а эффекты памяти проявлялись бы лишь на незначительной части траектории; количество траекторий должно быть достаточным для получения относительно гладкой кривой среднего квадрата смещения как функции времени; траектории должны быть независимы друг от друга. На рис. 3 и 4 показаны результаты вычисления коэффициентов трансляционной диффузии обоих полимеров в зависимости от длительности траекторий.

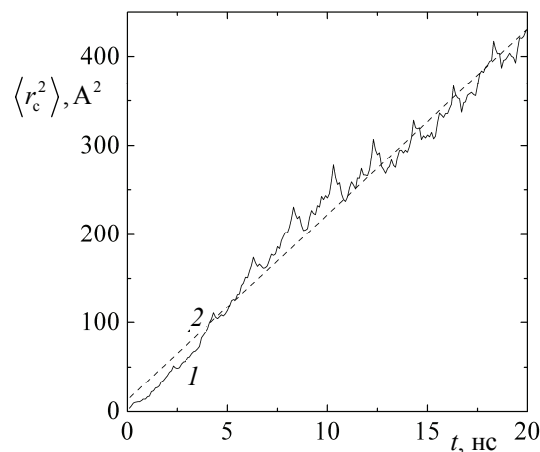


Рис. 2. Зависимость среднего квадрата смещения центра масс молекулы ПВС от биологического времени моделирования (кривая 1) и результат ее линейной аппроксимации (кривая 2)

Для ПВС значения коэффициента трансляционной диффузии лежат в интервале от 0,016 до 0,048  $\text{нм}^2/\text{нс}$ . При этом в области наиболее коротких траекторий (до 10 нс) наблюдается рост коэффициента диффузии. Траектории в 20 нс имеют достаточную длительность, поскольку в среднем центр масс за это время смещается на расстояние около 2 нм, сопоставимое с размером самой молекулы, и при этом среднеквадратичное смещение хорошо аппроксимируется прямой линией, что свидетельствует об удовлетворительной статистике, а смещение начала отсчета времени на 2 нс позволяет говорить о статистической независимости траекторий. Поэтому в качестве наиболее надежной оценки коэффициента трансляционной диффузии молекулы ПВС можно принять соответствующее этой длительности траекторий значение, равное 0,03  $\text{нм}^2/\text{нс}$  ( $3 \cdot 10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$ ), что к тому же приближенно соответствует среднему значению по всем представленным на рис. 3 траекториям. Для ПВП разброс результатов существенно больший, и при усреднении по траекториям длительностью 20 нс результат близок к 0,008  $\text{нм}^2/\text{нс}$ .

Знание коэффициента диффузии центра масс позволяет оценить время релаксации импульса

молекул ПВС и ПВП. На основании уравнения Ланжевена и флуктуационно-диссипативной теоремы время релаксации определяется соотношением [5]

$$\tau_p = \frac{mD_{tr}}{k_B T}, \quad (2)$$

где  $m = 7,48 \cdot 10^{-23}$  кг – масса каждой из молекул;  $k_B$  – постоянная Больцмана;  $T$  – абсолютная температура. В соответствии с этим соотношением для молекулы ПВС  $\tau_p \approx 0,6$  пс, и поэтому эффекты памяти могут считаться несущественными для траекторий длительностью 0,1 нс и более. Для молекулы ПВС время релаксации равно приблизительно 0,2 пс в силу более низкого значения коэффициента диффузии при примерно одинаковой массе полимеров.

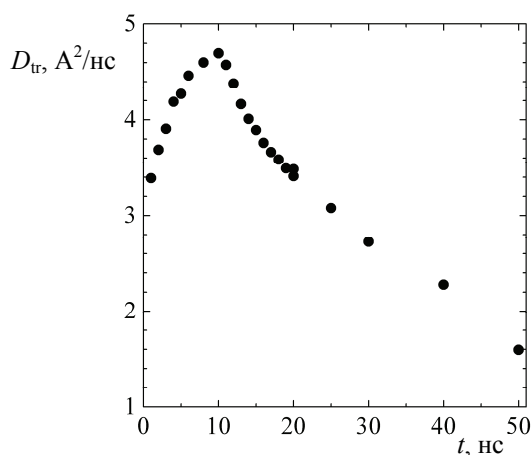


Рис. 3. Зависимость коэффициента трансляционной диффузии молекулы ПВС от длительности траекторий

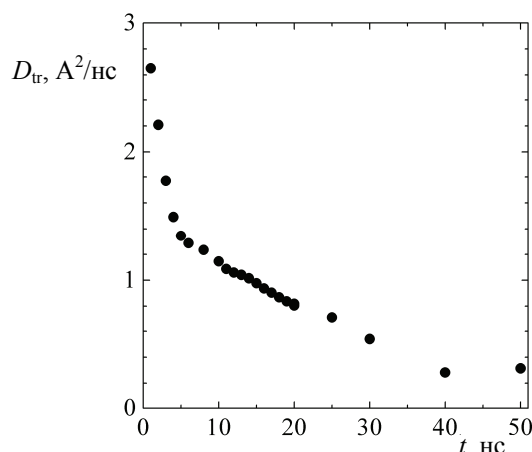


Рис. 4. Зависимость коэффициента трансляционной диффузии молекулы ПВП от длительности траекторий

**Вращательная диффузия.** Изучение вращательного движения полимера может быть выполнено путем прямого интегрирования соответ-

ствующего дифференциального уравнения. При этом основная трудность состоит в том, что полимерная молекула не является абсолютно твердым телом. Поэтому можно выбрать координатную систему с началом в центре масс молекулы, движение которой отражало бы вращательное движение молекулы. Для идентификации такой системы координат приравняем кинетические моменты моделирующего вращательное движение твердого тела и реальной молекулы:

$$\mathbf{J}_C \cdot \boldsymbol{\omega} = \sum_k m_k \mathbf{r}_k \times \mathbf{v}_k, \quad (3)$$

где  $\mathbf{J}_C$  – тензор моментов инерции полимерной молекулы, определяемый через массы и актуальные координаты ее атомов;  $\boldsymbol{\omega}$  – вектор угловой скорости модельного твердого тела;  $m_k$ ,  $\mathbf{r}_k$ ,  $\mathbf{v}_k$  – масса, радиус-вектор, скорость и декартовы координаты  $k$ -го атома молекулы, определенные в системе координат, связанной с центром масс макромолекулы.

Соотношение (3) может быть переписано как

$$\mathbf{J}_C \cdot \frac{d\boldsymbol{\varphi}}{dt} = \sum_k m_k \mathbf{r}_k \times \frac{d\mathbf{r}_k}{dt}, \quad (4)$$

и после сокращения на  $dt$  получим выражение для вектора малого угла поворота молекулы

$$\Delta\boldsymbol{\varphi} \cong \mathbf{J}_C^{-1} \cdot \sum_k m_k \mathbf{r}_k \times \Delta\mathbf{r}_k, \quad (5)$$

справедливое при достаточно малом шаге  $\Delta t$  интегрирования по времени. Необходимым условием является требование малости изменения тензора моментов инерции за время  $\Delta t$ .

По совершении  $N$  шагов по времени углы поворота вокруг каждой из координатных осей определяются соотношениями вида

$$\Delta\varphi_x(t) = \sum_{k=1}^N \Delta\varphi_x(t_k) \Delta t; \quad \Delta\varphi_y(t) = \sum_{k=1}^N \Delta\varphi_y(t_k) \Delta t; \\ \Delta\varphi_z(t) = \sum_{k=1}^N \Delta\varphi_z(t_k) \Delta t. \quad (6)$$

Соответственно квадрат суммарного угла поворота молекулы за время  $t = N\Delta t$  может быть определен как сумма квадратов углов поворота вокруг каждой из координатных осей:

$$(\Delta\varphi(t))^2 = (\Delta\varphi_x(t))^2 + (\Delta\varphi_y(t))^2 + (\Delta\varphi_z(t))^2, \quad (7)$$

а затем и коэффициент вращательной диффузии

$$D_{rot} = \langle (\Delta\varphi)^2 \rangle / 6t. \quad (8)$$

При этом, как и в случае трансляционной диффузии, для улучшения статистики можно использовать разбиение исходной траектории на отрезки различной длительности.

На рис. 5 и 6 представлены зависимости коэффициентов вращательной диффузии полимеров от длительности отрезков.

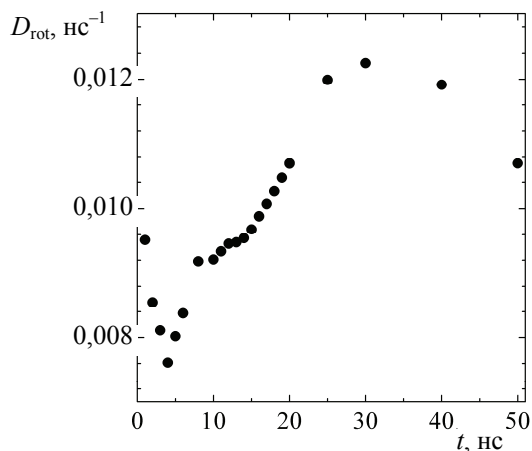


Рис. 5. Зависимость коэффициента вращательной диффузии молекулы ПВС от биологического времени моделирования

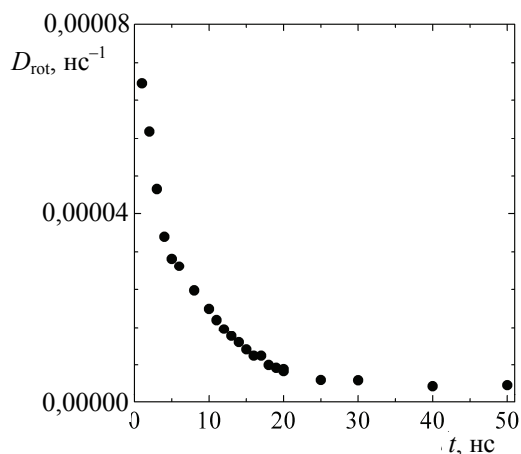


Рис. 6. Зависимость коэффициента вращательной диффузии молекулы ПВП от биологического времени моделирования

Снова, как и для трансляционной диффузии, использование траекторий длительностью 20 нс представляется наиболее целесообразным как с точки зрения их длительности, так и обеспечиваемой ими статистики. Определенные таким образом коэффициенты вращательной диффузии молекул полимеров ПВС и ПВП примерно равны  $0,01$  и  $7 \cdot 10^{-6}$  рад<sup>2</sup>/нс соответственно.

**Гидродинамическая оценка коэффициентов диффузии.** Поскольку геометрические особенности полимерных молекул могут быть оценены посредством их моментов инерции, имеется возможность сравнить результаты, полученные в ходе молекулярно-динамического моделирования, с гидродинамическими оценками коэффициентов диффузии [6].

Для молекулы ПВС, форма которой близка к сферической, гидродинамическая оценка ко-

эффициента диффузии центра масс приводит к следующим результатам:

$$D_{tr} = \frac{k_B T}{6\pi r \eta} \cong 1,03 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с} = 0,103 \text{ нм}^2/\text{нс}, \quad (9)$$

где  $\eta = 8,5 \cdot 10^{-4}$  Па·с – вязкость воды при 300 К;  $r = 1,29r_g \approx 2,5$  нм – радиус молекулы.

Для коэффициента вращательной диффузии гидродинамические оценки дают результат

$$D_{tr} = \frac{k_B T}{8\pi r^3 \eta} \cong 0,012 \text{ рад}^2/\text{нс}. \quad (10)$$

В отличие от молекулы ПВС, молекула ПВП по своей форме близка к вытянутому эллипсу вращения с большей осью, приблизительно равной 8,1 нм, и двумя примерно равными меньшими осями по 4,3 нм, т. е. коэффициент растяжения такой молекулы  $p = 8,1/4,3$  близок к 1,9. Средний коэффициент трения определяется соотношением [6]

$$f_{tr} = \frac{3\pi L \eta \sqrt{p^2 - 1}}{p \ln(p + \sqrt{p^2 - 1})} \cong 4,4 \cdot 10^{-11} \text{ кг/с}, \quad (11)$$

что позволяет вычислить коэффициент трансляционной диффузии

$$D_{tr} = \frac{k_B T}{f_{tr}} \cong 0,94 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с} = 0,094 \text{ нм}^2/\text{нс}, \quad (12)$$

и его значение оказывается близким к аналогичному результату для молекулы ПВС.

Приближенное выражение для коэффициента трения при вращении вокруг малой оси эллипсоида при  $p \gg 1$  (в точное выражение входят величины  $p^2 - 1$  и  $p^4 - 1$ , поэтому  $p = 1,9$  может рассматриваться как большая величина) определяется соотношением [6]

$$f_{rot} = \frac{\pi \eta L^3}{3(\ln p + 0,193)} \cong 5,7 \cdot 10^{-28} \text{ кг} \cdot \text{м}^3/\text{с}, \quad (13)$$

и гидродинамическая оценка коэффициента вращательной диффузии приводит к значению

$$D_{rot} = k_B T / f_{rot} \cong 0,009 \text{ рад}^2/\text{нс}. \quad (14)$$

Таким образом, гидродинамические оценки коэффициентов трансляционной и вращательной диффузии оказываются близкими в силу схожести размеров рассматриваемых молекул. С другой стороны, результаты молекулярно-динамического моделирования демонстрируют существенные различия как в значениях самих коэффициентов для разных молекул, так и их отличие от гидродинамических оценок. Фактически лишь значение коэффициента вращательной диффузии молекулы ПВС оказывается близким к его

гидродинамической оценке, в то время как другие коэффициенты диффузии оказываются значительно меньшими гидродинамических оценок. Так, например, коэффициент трансляционной диффузии молекулы ПВС оказывается в 3 раза меньшим его гидродинамического значения, а аналогичный коэффициент диффузии молекулы ПВП отличается более чем на порядок величины. Наибольшее отличие обнаруживается для коэффициента вращательной диффузии молекулы ПВП – почти три порядка величины.

Помимо количественных отличий, в диффузионных свойствах молекул ПВП и ПВС наблюдаются и существенные качественные отличия. Наиболее заметно они проявляются в зависимости среднего квадрата смещения центра масс молекулы ПВП, носящего субдиффузионный характер (рис. 7),

$$\langle (\Delta r_c)^2 \rangle \sim t^\alpha, \quad (15)$$

с  $\alpha \approx 0,5$ . Средний квадрат угла поворота молекулы ПВП также носит выраженный нелинейный характер. Такое субдиффузионное поведение может быть основной причиной сильного различия диффузионных характеристик молекул ПВС и ПВП.

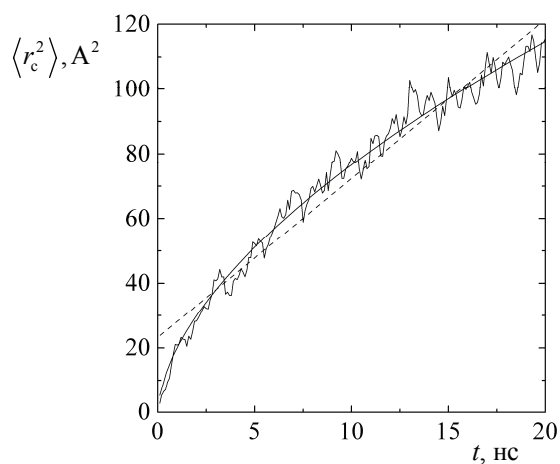


Рис. 7. Зависимость среднего квадрата смещения центра масс молекулы ПВП от времени и результат ее линейной и квадратичной аппроксимаций

Существует еще ряд причин, поясняющих расхождение результатов двух обсуждаемых подходов. Во-первых, поверхность полимерной молекулы не является гладкой, и мономерные звенья на ней могут двигаться друг относительно друга. Поэтому реальное взаимодействие между полимером и водой может существенно отличаться от гидродинамических оценок, что и приводит к отличиям при определении диффузионных коэффициентов. Во-вторых, статистика молекулярно-динамических данных недостаточна. Однако данные рис. 3–6 позволяют заключить,

что улучшение статистики может привести к поправкам порядка нескольких десятков процентов, что многократно меньше наблюдаемых отличий в значениях диффузионных коэффициентов. В-третьих, ребро кубической ячейки, в которой располагались моделируемые системы, примерно равно 10 нм, что незначительно превосходит линейные размеры молекул, особенно в случае ПВП. При использованных периодических граничных условиях это может привести к взаимодействию гидродинамических потоков растворителя (воды), существенно отличающихся от условий, создающихся в больших объемах. Для оценки влияния размера моделируемой системы на получаемые значения коэффициентов диффузии необходимо выполнить моделирование при увеличенных геометрических размерах системы, однако такое моделирование потребует значительных компьютерных ресурсов.

**Заключение.** Молекулярно-динамическое моделирование показало, что диффузионные свойства молекул полимеров ПВС и ПВП существенно различаются. Поступательное и вращательное движение молекулы ПВС соответствует представлениям об обычной диффузии, тогда как молекула ПВП демонстрирует субдиффузионное поведение с показателем, близким к 0,5. Это обуславливает снижение подвижности молекулы ПВП на рассматриваемых временных масштабах. Сопоставление результатов моделирования с гидродинамическими оценками показывает, что гидродинамическая теория недооценивает вклад эффектов трения при рассмотрении движения молекулы ПВС и оказывается неприменимой в случае молекулы ПВП.

### Литература

1. Stevens, M. P. Polymer Chemistry: An introduction / M. P. Stevens. – Oxford: Oxford University Press, 1990. – 326 p.
2. Chiellini, E. Polymers in Medicine: Biomedical and Pharmaceutical Applications / E. Chiellini, R. M. Ottenbrite. – USA: CRC Press, 1992. – 272 p.
3. Конформационные особенности молекулы поливинилспирта / А. Г. Погосян [и др.] // Труды БГТУ. – 2012. – № 6 (153): Физ.-мат. науки и информатика. – С. 48–50.
4. Uebing, C. Monte Carlo study of surface diffusion coefficients in the presence of adsorbate-adsorbate interactions / C. Uebing, R. A. Gomer // J. Chem. Phys. – 1991. – Vol. 95, No. 10. – P. 7626–7652.
5. Ван Кампен, Н. Г. Стохастические процессы в физике и химии / Н. Г. Ван Кампен. – М.: Высшая школа, 1990. – 376 с.
6. Цветков, В. Н. Жесткоцепные полимерные молекулы / В. Н. Цветков. – Л.: Наука, 1986. – 378 с.

Поступила 01.03.2013