

На правах рукописи

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук
Институте высокомолекулярных соединений РАН

Гуртовенко Андрей Алексеевич

**ДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ
СИСТЕМ СЛОЖНОЙ ВНУТРЕННЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ.
ТЕОРИЯ И КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

Специальность 02.00.06 — высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Санкт-Петербург – 2011

Официальные оппоненты:

доктор физико-математических наук *В. Е. Юдин*

доктор физико-математических наук *А. Л. Рабинович*

доктор химических наук, профессор *А. И. Викторов*

Ведущая организация:

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
физический факультет

Защита состоится «6» октября 2011 г. в 10ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 002.229.01 при Учреждении Российской Академии наук Институте высокомолекулярных соединений РАН по адресу: 199004, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой пр., д.31, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской Академии наук Института высокомолекулярных соединений РАН.

Автореферат диссертации разослан «2» сентября 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.229.01
кандидат физико-математических наук

Н.А.Долотова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Установление взаимосвязи между особенностями структурной организации полимерных систем и их свойствами является фундаментальной проблемой физики полимеров. С точки зрения практического применения одними из наиболее важных свойств полимеров являются их динамические свойства (например, механические), которые весьма чувствительны к внутренней архитектуре полимерной системы. Классической иллюстрацией этого является вулканизация каучука, в результате которой полимерные цепи соединяются (сшиваются) в трехмерную сетчатую структуру, что кардинально меняет механические свойства системы, приводя к появлению высокоэластичности.

В последнее время проблема взаимосвязи структуры и динамики становится особенно актуальной в связи с появлением все более сложных организованных высокомолекулярных систем. Фактически речь идет о гибридных полимерных материалах с несколькими уровнями структурной организации. Типичными примерами такого рода материалов являются недавно синтезированные полимерные сетки, сшитые из дендримерных блоков, а также самоорганизующиеся наноструктуры из амфифильных макромолекул (полимеросомы), используемые для адресной доставки лекарственных препаратов. При этом в первом случае можно говорить о формировании достаточно упорядоченной (регулярной) структуры из молекулярных блоков (дендримеров), размер которых может контролироваться с высоким уровнем точности, тогда как в случае полимеросом супрамолекулярная структура образуется (самособирается) случайным образом из водного раствора под действием гидрофобных взаимодействий.

В связи с появлением таких сложноорганизованных макромолекулярных систем особенно остро встает проблема теоретического предсказания их динамических свойств в зависимости от внутренней организации входящих в их состав полимерных (или олигомерных) элементов (фрагментов цепей, молекулярных блоков и т.д.). Это исключительно важно не только с точки зрения дальнейшего развития фундаментальных представлений науки о полимерах, но также и для создания новых полимерных материалов с заданными свойствами. При этом очевидно, что динамика высокомолекулярных систем, характеризующихся единой пространственной структурой, будет в большой степени определяться тем, насколько упорядочено (предопределено) взаимное расположение элементов системы.

В случае *упорядоченных* макромолекулярных систем, таких как упоминавшиеся выше сетки, сшитые из дендримерных блоков, можно говорить о формировании в результате сшивания достаточно однородной сетчатой структуры. Похожие упорядоченные сетчатые структуры с несколькими уровнями пространственной организации образуются при концевой сшивке цепей с боковыми дендримерными группами. Эти сетки обладают рядом уникальных свойств, в частности, подвижностью линейных цепей между узлами можно управлять посредством изменения размера дендримерных привесков. К сожалению, применение существующих динамических теорий полимерных сеток к таким системам невозможно, так как в гибридных полимерных системах пространственная сетчатая структура образуется макромолекулярными блоками, имеющими сложную внутреннюю архитектуру, а не полимерными цепями, как в случае традиционных полимерных сеток. Поэтому, несмотря на значительный прогресс, достигнутый к настоящему времени в теоретическом описании динамических свойств полимерных сеток (как ячеистой, так и разветвленной топологии), проблема построения динамической теории для новых структурированных сетчатых полимеров остается нерешенной.

В случае, когда формирование полимерной сетки происходит в разбавленном растворе, образующаяся структура характеризуется наличием неоднородностей вследствие статистического характера сшивания цепей (пространственные флуктуации плотности сшивок, возникновение агломератов сшивок и т.д.). Такие системы являются *частично разупорядоченными*, так как они сочетают в себе локальную упорядоченность (например, внутри агломератов сшивок) и крупномасштабную разупорядоченность (широкое распределение по размерам агломератов). Поэтому изучение эффектов, связанных со структурными неоднородностями, важно для понимания особенностей динамики реальных полимерных сеток. Однако к настоящему времени существует ограниченное количество теоретических исследований сеток, в которые введены элементы неоднородности. Это связано с многочисленными трудностями, возникающими при теоретическом рассмотрении таких моделей сшитых полимеров. В частности, остаются открытыми вопросы модельного описания вязкоупругих динамических свойств неоднородных сеток, состоящих из сшитых агрегатов (доменов), а

также частично разупорядоченных сеток, образованных статистическим сшиванием длинной полимерной цепи.

Наконец, упоминавшиеся выше супрамолекулярные структуры, образованные амфифильными молекулами в результате самосборки из раствора, являются типичными представителями *самоорганизующихся* высокомолекулярных систем, в которых взаимное расположение составных элементов системы заранее не предопределено. Из всего многообразия таких систем наибольший интерес представляют липосомы. Их изучение дает возможность не только установить общие закономерности поведения самоорганизующихся структур (в том числе – полимеросом), но является актуальным также и для полимерных систем живой природы, поскольку липидные молекулы составляют структурную основу клеточных мембран. В целом, самоорганизующиеся системы являются столь сложными молекулярными образованиями, что для их теоретического изучения требуется привлечение современных методов компьютерного моделирования и значительных вычислительных ресурсов. Такие ресурсы стали доступны только в самое последнее время, поэтому в данной области остается большое количество нерешенных проблем. В частности, не до конца понятен механизм взаимодействия липидных мембран с однозарядными ионами, которые, как правило, всегда присутствуют в цитоплазме клетки и в окружающей клетку среде. Требуется дополнительное теоретическое изучение поведения катионных липидных бислоев в связи с их использованием в качестве синтетических векторов доставки фрагментов ДНК в клетки. Остается открытым вопрос о *молекулярном механизме* формирования структурных дефектов в липидных мембранах под действием амфифильных молекул и электрического поля, а также о сопутствующем переносе вещества через мембраны.

Таким образом, **актуальность диссертационной работы** определяется необходимостью дальнейшего развития теоретических подходов и методов (включая методы компьютерного моделирования) для описания динамических свойств полимеров в связи с появлением новых высокомолекулярных систем, характеризующихся несколькими уровнями структурной организации.

Данная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ИВС РАН по темам «Экспериментальное и теоретическое исследование супрамолекулярных полимерных

систем» и «Структура и динамика наноразмерных полимерных систем. Эксперимент, теория и компьютерное моделирование» и была поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований, Правительством Санкт-Петербурга, фондом ИНТАС и фондом им. Гумбольдта.

Цель работы состояла в формировании научных представлений о динамических свойствах высокомолекулярных систем сложной внутренней организации с привлечением теоретических подходов, а также методов компьютерного моделирования.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Построение динамической теории *упорядоченных* макромолекулярных систем, применимой для описания динамики широкого класса сетчатых полимеров, таких как структурированные полимерные сетки, состоящие из дендримерных блоков, а также сетки, образованные концевой сшивкой линейных макромолекул с боковыми дендримерными группами.
2. Теоретическое описание динамики *частично разупорядоченных* полимерных сеток, характеризующихся структурной неоднородностью вследствие статистического характера сшивания цепей (полимерные сетки и гели, имеющие доменную структуру, а также неоднородные сетки, образованные нерегулярным сшиванием длинной полимерной цепи).
3. Исследование динамических процессов в *самоорганизующихся* супрамолекулярных системах, образованных в результате самосборки из раствора, с использованием методов компьютерного моделирования (кинетика формирования структурных дефектов и переноса вещества через мембраны, латеральная диффузия амфифильных молекул липидов и т.д.).

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что в ней впервые:

1. Разработан общий теоретический подход, который позволяет свести проблему предсказания вязкоупругого поведения структурированных полимерных материалов, состоящих из одинаковых ячеек сложной внутренней топологии, к описанию свойств отдельных ячеек при условии, что ячейки соединены в регулярную сетку.
2. Предложено теоретическое описание вязкоупругих свойств гибридных линейно-дендритных полимеров и показано, что

механическая релаксация таких полимеров ускоряется с увеличением размера боковых дендримерных групп.

3. Разработана динамическая теория неоднородных полимерных сеток и гелей, имеющих доменную структуру, и продемонстрировано, что релаксационный модуль как функция времени спадает для таких систем по закону затянутой экспоненты, что существенно отличается от степенного спада, характерного для регулярных полимерных сеток.

4. Проведено компьютерное моделирование самоорганизующихся агрегатов (бислоев) из катионных и цвиттерийных липидов и показано, что структурные и динамические свойства таких агрегатов изменяются немонотонно с увеличением содержания катионных липидов в агрегате.

5. С помощью методов компьютерного моделирования обнаружено формирование структурных дефектов (пор) в липидных мембранах под действием электрического поля и амфифильных молекул и продемонстрировано, что такие дефекты облегчают пассивный транспорт вещества через мембраны.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сшивание полимерных блоков сложной внутренней топологии в единую сетчатую структуру приводит к возникновению в системе двух типов релаксационных процессов, отвечающих релаксации внутри полимерного блока и кооперативной релаксации соединенных между собой блоков. Такое разделение релаксационных процессов в полимерных материалах с несколькими уровнями структурной организации проявляется в различных динамических характеристиках, таких как модуль упругости, релаксационный модуль, динамическая вязкость и фактор диэлектрических потерь.

2. В гибридных линейно-дендритных полимерах, представляющих собой полимерные цепи с боковыми дендримерными группами, модуль упругости и динамическая вязкость демонстрируют необычное поведение, а именно – уменьшаются с увеличением поколения дендримерного привеска, что согласуется с данными реологических экспериментов.

3. Нерегулярно сшитые полимерные сетки и гели, имеющие доменную структуру, характеризуются различным динамическим поведением на разных масштабах. На малых масштабах их релаксация определяется сравнительно регулярной внутренней архитектурой доменов и потому близка к релаксации однородных

сетчатых структур. На больших масштабах, превышающих средний размер домена, на динамическое поведение оказывает влияние крупномасштабная неоднородность системы вследствие статистического характера сшивания цепей.

4. У самоорганизующихся бислоевых систем, состоящих из смеси катионных и цвиттерийных липидных молекул, наблюдается немонотонное изменение большинства структурных и динамических характеристик с увеличением содержания катионных липидов в агрегате.

5. Однозарядные ионы оказывают существенное влияние на широкий спектр структурных и динамических характеристик липидных мембран, а именно – уменьшают площадь мембран, делают углеводородные цепи липидных молекул более упорядоченными и замедляют латеральную диффузию липидов.

6. В липидных бислоях под действием электрического поля и амфифильных молекул могут формироваться заполненные водой структурные дефекты (поры), которые в значительной степени облегчают пассивный перенос вещества (например, ионов и липидов) через бислой.

Практическая значимость работы определяется тем, что предложенные в ней теоретические подходы могут быть использованы для предсказания механических свойств новых полимерных материалов с несколькими уровнями структурной организации (в том числе композиционных), а также для мониторинга структурных неоднородностей, возникающих в сложных макромолекулярных системах. Установленные с помощью методов компьютерного моделирования молекулярные механизмы, лежащие в основе контролируемого изменения проницаемости клеточных мембран, представляют значительный интерес для современной биотехнологии и фармацевтики (генная инженерия, системы с регулируемым транспортом, целевая доставка лекарственных веществ в клетки-мишени и др.).

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов основана на использовании для описания высокомолекулярных систем сложной внутренней организации теоретических моделей и методов, развитых и успешно апробированных ранее для более простых полимерных систем. Основные выводы, сделанные в работе, находятся в хорошем согласии с существующими экспериментальными данными.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на международной конференции

"Nano-Structure and Self-Assemblies in Polymer Systems" (Санкт-Петербург – Москва, 1995), 2-ом, 3-ем и 5-ом международных симпозиумах "Molecular Order and Mobility in Polymer Systems" (Санкт-Петербург, 1996, 1999, 2005), III Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем", (Казань, 1996), международной конференции "Polymer Networks'96" (Дорн, Нидерланды, 1996), международной конференции, посвященной памяти академика В. А. Каргина "Фундаментальные проблемы физики полимеров" (Москва, 1997), 8-ой международной конференции "Colloid and Molecular Electrooptics" (Санкт-Петербург, 1997), 4-ой международной конференции "Polymers for Advanced Technologies PAT'97" (Лейпциг, Германия, 1997), 3-ем международном совещании по релаксации сложных систем (Виго, Испания, 1997), Итоговом семинаре по физике и астрономии победителей конкурса грантов 1997 года для молодых ученых Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, 1997), 5-ой международной реологической конференции (Портороз, Словения, 1998), Европейской конференции по макромолекулярной физике EPS'98 "Morphology and Micromechanics of Polymers" (Мерзебург, Германия, 1998), международной конференции "Polymer Networks'2000" (Краков, Польша, 2000), XX симпозиуме по реологии Реологического Общества им. Г. В. Виноградова (Карачарово, 2000), международной конференции "Polymerwerkstoffe 2000" (Халле/Заале, Германия, 2000), международной конференции "Dynamical Networks in Complex Systems" (Киль, Германия, 2001), международной конференции SIMU "Bridging the Time-Scale Gap" (Констанц, Германия, 2001), международной научной летней школе "Hairy Interfaces and Stringy Molecules" (Оденсе, Дания, 2003), 38-ой и 39-ой ежегодных конференциях физического общества Финляндии (Оулу, Финляндия, 2004; Эспоо, Финляндия, 2005), 22-ой международной конференции "Carbohydrate Symposium" (Глазго, Великобритания, 2004 г.), 39-ой ежегодной конференции физического общества Финляндии (г.), 49-ой и 50-ой ежегодных конференциях Биофизического Общества (Лонг Бич, США, 2005; Солт-Лэйк Сити, США, 2006), международной конференции CCP5 "Phase Behaviour From Molecular Simulation" (Брэдфорд, Великобритания, 2006 г.), международной конференции "ESF Exploratory Workshop HYPER-NANO-2008" (Крит, Греция, 2008) и международной научной школе "Computer Simulation Methods for Dendrimers" (Эйндховен, Нидерланды, 2010 г.). Кроме того, результаты диссертационной работы представлялись на семинарах

Института высокомолекулярных соединений РАН (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургского Государственного Университета, Университета г. Ульм (Германия), Университета г. Фрайбург (Германия), Технического Университета г. Хельсинки (Финляндия), Университета г. Брэдфорд и Университета г. Лидс (оба – Великобритания).

Личный вклад автора состоял в определении общей концепции работы, постановке конкретных задач исследования, выборе методов для решения этих задач, проведении теоретических расчетов, подготовке и проведении компьютерных экспериментов, анализе и интерпретации полученных результатов, написании научных статей.

Публикации. По теме диссертации опубликована 41 статья в ведущих российских и международных научных журналах (в том числе 2 обзора), 2 главы в книгах, а также тезисы 31 доклада на конференциях.

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, трех основных частей, выводов и списка литературы (382 наименования). Работа изложена на 379 страницах и содержит 92 рисунка и 10 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, а также научная новизна и практическая значимость работы.

ЧАСТЬ 1 посвящена теоретическому описанию динамических свойств макромолекулярных систем *регулярной* внутренней топологии. Основное внимание в данной части работы уделено системам, полимерные или олигомерные компоненты которых соединены между собой в однородную сетчатую структуру.

Глава 1.1 представляет собой краткое введение, в котором обсуждаются основные способы образования макромолекулярных сетчатых структур и, соответственно, два основных типа их внутренней архитектуры – ячеистой и разветвленной. Эти два типа внутренней топологии являются основными для большинства существующих динамических теорий полимерных сеток, которые в качестве первого приближения, как правило, рассматривают идеализированные модельные системы, характеризующиеся *регулярностью* сетчатой структуры.

Глава 1.2 посвящена построению динамической теории для однородных полимерных сеток ячеистой топологии.

Раздел 1.2.1 содержит обзор литературы, посвященной теоретическому описанию динамических свойств ячеистых полимерных сеток. В большинстве существующих теоретических работ описание полимерной динамики строилось на основе модифицированной модели гауссовых субцепей. В основном изучалась динамика ячеистых сеток (как топологически двумерных, так и трехмерных), образованных концевой сшивкой полимерных цепей. При этом на данный момент отсутствует теоретическое описание динамических свойств структурированных полимерных систем, когда в единую упорядоченную структуру сшиваются не полимерные цепи, а макромолекулярные блоки, имеющие сложную внутреннюю архитектуру. Кроме того, даже в случае ячеистых сеток, сшитых из полимерных цепей за концы, остается открытым вопрос о сравнительных вкладах внутри- и межцепных релаксационных процессов в различные динамические характеристики сетчатых полимеров.

Раздел 1.2.2 посвящен построению динамической теории для полимерных сеток, состоящих из одинаковых ячеек сложной внутренней топологии. Пример такой системы представлен на Рис. 1. Динамическое поведение системы описывалось с помощью обобщенной модели гауссовых субцепей, в рамках которой полимерная сетка представляется в виде ансамбля «бусин» (центров вязкого сопротивления), связанных между собой упругими гауссовыми пружинами (субцепями). Спектр времен релаксации такой системы, а вместе с ним и большинство макроскопических динамических характеристик, таких как модули упругости и потеря, однозначно определяются набором собственных значений соответствующей матрицы связности. Для полимерных сеток, состоящих из одинаковых ячеек, с помощью аналитических методов удастся свести проблему диагонализации матрицы связности сетки как целого к диагонализации соответствующих матриц связности отдельных ячеек при условии, что ячейки являются (топологически) одинаковыми и соединены в регулярную сетчатую структуру. При этом построенная теория носит общий характер и может быть применена к однородным сеткам, сшитым из одинаковых ячеек произвольной внутренней архитектуры.

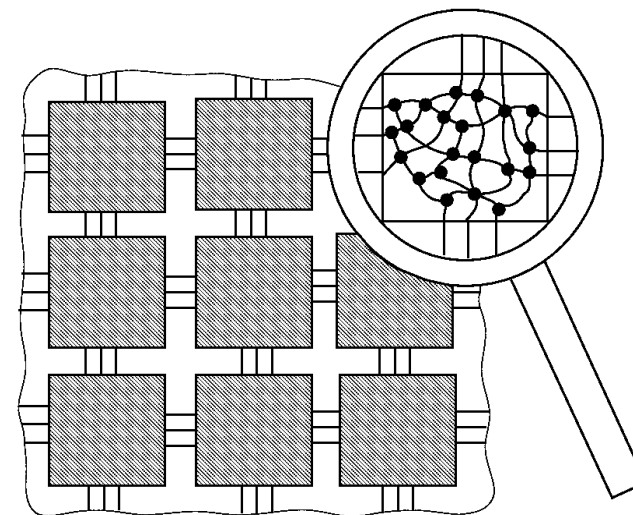


Рис. 1. Регулярная полимерная сетка, сшитая из одинаковых ячеек. Каждая ячейка состоит из «бусин», связанных между собой гауссовыми пружинами произвольным, но одинаковым для всех ячеек образом. Для наглядности изображен случай, когда ячейки сшиты в (топологически) двумерную сетку.

Раздел 1.2.3 посвящен регулярным сеткам, образованным концевой сшивкой полимерных цепей. С помощью таких идеализированных сеток можно выявить основные отличия динамических свойств сшитых полимеров от свойств расплава несшитых цепей той же молекулярной массы, а именно – проследить, на каких временных и пространственных масштабах проявляется связанность цепей в единую сетчатую структуру, т.е. начинают играть роль кооперативные релаксационные процессы. Для изучения динамических свойств регулярных ячеистых сеток, сшитых из многосегментных гауссовых цепей за концы, может быть использована общая теория, развитая в разделе 1.2.2. Однако оказалось, что при определенных условиях (в случае кубической сетки – если коэффициент трения узла сетки в три раза больше коэффициента трения неузлового сегмента цепей сетки) уравнения движения системы могут быть решены аналитически, что дает возможность явным образом выделить вклады внутри- и межцепных релаксационных процессов в динамику полимерной сетки. Анализ полученных выражений для времен релаксации кубической сетки, образованной концевой сшивкой

многосегментных гауссовых цепей, показал, что релаксационный спектр такой сетки состоит из трех ветвей. Одна из ветвей включает в себя оба типа релаксационных процессов – внутрицепные и межцепные. Оставшиеся две являются сугубо внутрицепными ветвями спектра, они не зависят от сдвига фаз между ячейками сетки и отвечают релаксации полимерных цепей при неподвижных узлах сетки. На основе полученных в данном разделе времен релаксации сетки в последующих двух разделах подробно обсуждаются механические и диэлектрические свойства регулярных ячеистых сеток на различных масштабах движений.

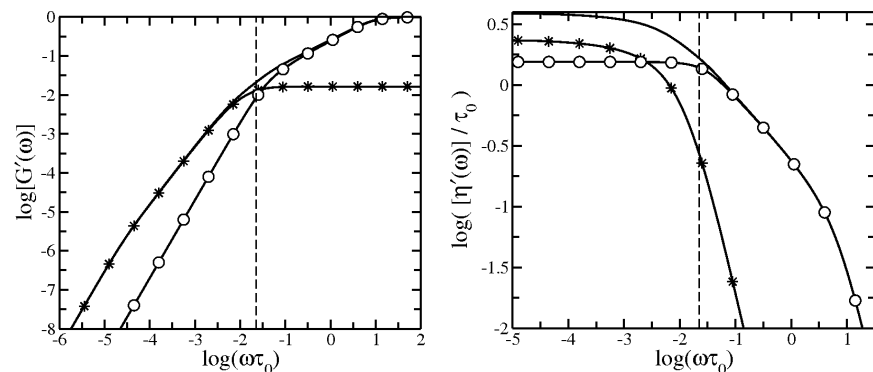


Рис. 2. Приведенные модуль упругости (слева) и динамическая вязкость (справа) как функция частоты для кубической сетки, сшитой из многосегментных гауссовых цепей за концы. Кривые с окружностями и звездами изображают вклады внутри- и межцепных релаксационных процессов, соответственно.

В разделе 1.2.4 обобщены результаты изучения вязкоупругих динамических свойств регулярных ячеистых сеток, сшитых из многосегментных гауссовых цепей. В начале раздела проводится общий вывод аналитических выражений для динамических модуля и вязкости полимерной системы, состоящей из гауссовых субцепей. Эти выражения затем используются для расчета вязкоупругих динамических характеристик полимерных сеток, сшитых из многосегментных гауссовых цепей за концы, и для анализа относительных вкладов в эти характеристики внутри- и межцепных релаксационных процессов.

На Рис. 2 представлена частотная зависимость приведенного модуля упругости $[G'(\omega)] = G'(\omega)/\nu k_B T$ (где ν - число

сегментов сетки в единице объема) для кубической сетки, сшитой из гауссовых цепей за концы. Показанная на Рис. 2 пунктирной линией характерная частота $\omega = 1/\tau_{chain}$ соответствует времени релаксации гауссовой цепи между узлами сетки τ_{chain} , пропорциональному квадрату молекулярной массы цепи. Аналитические выражения для спектра времен релаксации, полученные в предыдущем разделе, позволяют проанализировать вклады внутри- и межцепных релаксационных процессов в модуль упругости $[G'(\omega)]$. Как видно из Рис. 2, релаксационные процессы различного типа практически полностью разделяются. Внутрицепная релаксация доминирует в высокочастотной области ($\omega > 1/\tau_{chain}$), поэтому частотное поведение модуля упругости совпадает с модулем несшитых гауссовых цепей: $[G'(\omega)] \sim \omega^{1/2}$. В области низких частот ($\omega < 1/\tau_{chain}$) модуль упругости $[G'(\omega)]$ определяется, главным образом, кооперативными (межцепными) релаксационными процессами, при этом его частотное поведение изменяется: $[G'(\omega)] \sim \omega^{3/2}$. Кроме того, существует достаточно узкая переходная область, в которой внутри- и межцепные релаксационные процессы дают сравнимые вклады в $[G'(\omega)]$. Схожая картина наблюдается и для приведенной динамической вязкости $[\eta'(\omega)] = \eta'(\omega)/\nu k_B T$, представленной на Рис. 2, а также для других механических характеристик, таких как релаксационный модуль $G(t)$ и модуль потерь $G''(\omega)$.

Раздел 1.2.5 посвящен диэлектрическим релаксационным свойствам регулярных ячеистых сеток, образованных концевой сшивкой многосегментных гауссовых цепей. В случае, когда полимерные цепи обладают ненулевой продольной составляющей дипольного момента и сшиваются в сетчатую структуру в среднем изотропно, удастся получить аналитические выражения для комплексной диэлектрической проницаемости полимерной сетки $\varepsilon^*(\omega)$. Сравнительный анализ особенностей диэлектрической релаксации полимерной сетки и расплава несшитых цепей той же молекулярной массы, что и масса цепей сетки между сшивками, позволяет детально изучить эффекты, связанные с сшиванием цепей. Наиболее ярко эффект сшивания проявляется в частотной зависимости фактора диэлектрических потерь $\Delta\varepsilon''(\omega)$, которая характеризуется наличием максимума. Так, в случае полимерной

сетки наблюдается заметное уширение частотной зависимости $\Delta\varepsilon''(\omega)$ в области низких частот (слева от максимума) по сравнению с расплавом несшитых цепей, что объясняется появлением в результате сшивания больших времен релаксации, отвечающих кооперативным движениям полимерных цепей. Данный теоретический результат находится в качественном согласии с экспериментальными данными по диэлектрической релаксации сшитого расплава макромолекул полиизопрена низкой молекулярной массы (Fytas G., Karatasos K., Vamvekis K., 1995).

Глава 1.3 посвящена теоретическому описанию динамических свойств однородных полимерных систем, имеющих в своем составе участки разветвленной топологии.

Раздел 1.3.1 содержит обзор существующих динамических теорий для регулярных разветвленных полимеров. В теоретических исследованиях рассматривались, в основном, релаксационные свойства гауссовых разветвленных полимеров, имеющих архитектуру идеального симметричного «дерева», берущего свое начало в центральном сегменте, так называемом ядре (реже – в центральной цепи). При этом изучалось, главным образом, поведение индивидуальных разветвленных полимеров или древовидных участков полимерных сеток. Однако в последнее время появился ряд экспериментальных работ, в которых разветвленные полимеры используются как для синтеза гибридных полимеров (например, линейно-разветвленных полимеров), так и в качестве строительных блоков для создания сложных структурированных систем, характеризующихся несколькими уровнями структурной организации. Несмотря на большой практический интерес к сложноорганизованным системам на основе разветвленных полимеров, к настоящему времени в литературе практически отсутствуют соответствующие теоретические работы, и следующие несколько разделов диссертационной работы будут посвящены теоретическому описанию релаксационных свойств таких систем.

Раздел 1.3.2 посвящен теоретическому описанию динамических свойств идеального разветвленного полимера – дендримерной макромолекулы, которая является структурной субъединицей при построении более сложных (гибридных) полимерных систем, рассматриваемых в последующих трех разделах работы. Изучается ситуация, когда функциональность центрального сегмента (ядра) дендримера f_c может отличаться от функциональности внутренних точек ветвления f . Динамическая

теория для такой дендримерной макромолекулы строится на основе модели гауссовых субцепей с использованием подхода, развитого ранее для дендримеров, у которых функциональность всех точек ветвления одинакова. Отличительной особенностью данного подхода является то, что он позволяет обойтись без численной диагонализации соответствующих матриц связности. В целом, внутренняя симметрия дендримера приводит к тому, что его спектр времен релаксации оказывается многократно вырожденным и достаточно узким. При этом, только времена релаксации, соответствующие смещениям дендримерных субветвей как целого друг относительно друга, зависят от размера (молекулярной массы) макромолекулы.

В **разделе 1.3.3** рассмотрены вязкоупругие динамические свойства нового класса гибридных линейно-разветвленных полимеров, представляющих собой полимерные цепи с боковыми дендримерными группами (дендронами). Рассмотрена ситуация, когда дендримерная группа, состоящая из гауссовых субцепей, привита к середине длинной гауссовой цепи, при этом максимальное время релаксации линейной цепи значительно превышает соответствующее характерное время дендримерного привеска.

На Рис. 3 представлен приведенный модуль упругости $[G'(\omega)] = G'(\omega)/\nu k_B T$ для нескольких линейно-разветвленных полимеров одинаковой длины с боковыми дендримерными группами, размер (поколение) которых менялся от $g=3$ до $g=6$. Как видно из Рис. 3, модуль упругости демонстрирует необычное поведение с изменением размера привитого дендрона, а именно – уменьшается с увеличением поколения дендримерного привеска. Данный эффект также проявляется в модуле потерь $G''(\omega)$ и динамической вязкости $\eta'(\omega)$ гибридного полимера и может быть объяснен тем, что массивная дендримерная группа препятствует возбуждению крупномасштабных мод линейной полимерной цепи, асимметричных по отношению к центру цепи (месту прививки дендрона), ускоряя тем самым релаксацию системы. Отметим, что такое поведение качественно согласуется с реологическими данными для гибридных линейно-дендритных полимеров (Jahromi S., Palmen J.H.M., Steeman P.A.M. *Macromolecules*. 2000. V.33. P. 577-581).

В **разделе 1.3.4** изучаются вязкоупругие свойства регулярных полимерных сеток, которые образованы концевой

сшивкой гибридных линейно-дендритных полимеров, рассмотренных в предыдущем разделе. Такие сетчатые полимеры были синтезированы сравнительно недавно и обладают рядом уникальных свойств; в частности, путем изменения размера привитых к цепям дендримерных групп можно управлять подвижностью цепей таких сеток. Для описания динамических свойств однородных полимерных сеток, сшитых из гибридных линейно-дендритных полимеров, была применена развитая в разделе 1.2.2 общая динамическая теория сеток, сшитых из одинаковых ячеек. Применительно к рассматриваемому случаю, в качестве ячейки был выбран узел регулярной сетки и непосредственно прилегающие к нему цепи с боковыми дендримерными группами.

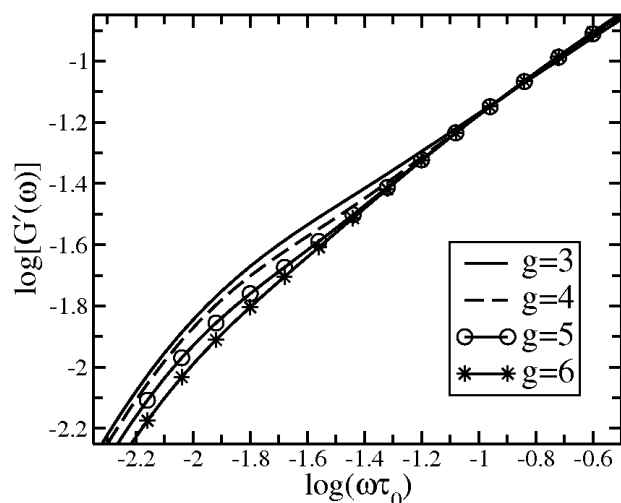


Рис. 3. Приведенный модуль упругости как функция частоты для линейной гауссовой цепи с боковыми трехфункциональными дендримерными группами, привитыми к центральному сегменту цепи. Поколение дендронов g варьировалось от 3 до 6, линейная гауссова цепь во всех случаях состояла из 51 сегмента.

Анализ рассчитанных с помощью такого подхода вязкоупругих динамических характеристик показывает, что область внутренней релаксации линейно-дендритных полимеров между узлами сетки достаточно хорошо разнесена по шкале частот/времен с кооперативной, собственно сетчатой релаксацией.

При этом обнаруженное для несшитых линейно-дендритных полимеров ускорение релаксации с увеличением размеров дендримерных привесков (см. раздел 1.3.3) проявляется и в сшитых полимерах – в области внутренней релаксации цепей сетки. Интересно, что область межцепной крупномасштабной релаксации сетки оказывается нечувствительной к изменению размера боковых дендримерных групп.

Раздел 1.3.5 посвящен вязкоупругим динамическим свойствам однородных полимерных сеток, сшитых из дендримерных макромолекул. В целом, дендримеры являются многообещающими кандидатами на роль "строительных" блоков для создания новых материалов. В силу симметричной разветвленной архитектуры дендримера число мономерных звеньев его периферийного поколения увеличивается экспоненциально с ростом определенных условий могут обладать химической активностью, а потому могут взаимодействовать с периферийными мономерными звеньями других дендримерных макромолекул, что, в конечном счете, приводит к формированию единой сетчатой структуры, т.е. фактически нового гибридного полимерного материала с двумя уровнями структурной организации.

Для описания динамических свойств однородных сеток, сшитых из дендримерных блоков, используется общая динамическая теория, развитая для полимерных сеток, состоящих из одинаковых ячеек (см. раздел 1.2.2). В данном случае в качестве ячейки может быть выбран отдельный дендримерный блок. В качестве иллюстрации на Рис. 4 показан приведенный модуль упругости $[G'(\omega)] = G'(\omega)/\nu k_B T$ для топологически двумерной полимерной сетки, сшитой из четырехфункциональных дендримерных блоков третьего поколения. Количество сшивок между соседними блоками M_{cr} варьируется от 1 до 9 - максимально возможного значения, когда все сегменты периферийного поколения дендримерных блоков данного типа участвуют в сшивании.

Как видно из Рис. 4, увеличение числа сшивок между дендримерными блоками приводит к систематическому сужению высокочастотной области модуля упругости, отвечающей внутренней релаксации дендримерных блоков. Это объясняется тем, что самые большие времена релаксации дендримера определяются смещениями субветвей дендримера как целого (см.

раздел 1.3.2). Сшивание дендримеров в сетчатую структуру делает такие смещения невозможными, и с ростом M_{cr} большие времена внутридендримерной релаксации постепенно исключаются из релаксационного спектра дендримерного блока. Отметим, что увеличение количества швов между дендримерными блоками практически не сказывается на характере крупномасштабной релаксации, которая определяется, главным образом, типом регулярной сетки, в которую сшиваются дендримерные макромолекулы ($[G'(\omega)] \sim \omega$ для случая топологически двумерной сетки, представленном на Рис. 4).

В главе 1.4 сформулированы выводы ЧАСТИ 1.

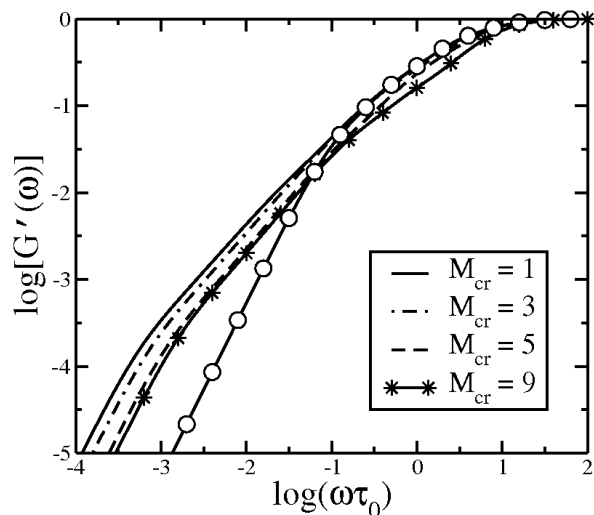


Рис. 4. Приведенный модуль упругости как функция частоты для топологически двумерной полимерной сетки, сшитой из четырехфункциональных дендримерных блоков третьего поколения. Количество швов между соседними блоками M_{cr} варьируется от 1 до 9. Также показан модуль упругости отдельного (несшитого) дендримерного блока (кривая с окружностями).

ЧАСТЬ 2 посвящена теоретическому описанию динамики *неоднородных* макромолекулярных систем. По сравнению с идеализированными регулярными сетками, рассмотренными в части 1, данные системы являются более сложноорганизованными, так как сочетают в себе как частичную упорядоченность внутренней

топологии, так и структурную неоднородность вследствие статистического характера сшивания цепей. Другими словами, взаимное расположение элементов таких систем является *частично* упорядоченным (предопределенным).

Глава 2.1 представляет собой краткое введение, посвященное основным типам неоднородностей, которые возникают в реальных сетчатых полимерах вследствие статистического характера сшивания цепей. Так, внутренняя структура сшитого полимера может характеризоваться существованием широкого распределения длин цепей между шивками, наличием цепей, включенных в сетку одним концом, пространственными флуктуациями плотности швов, возникновением агломератов швов и т.д. Все это в значительной степени затрудняет построение единого теоретического подхода к описанию динамических свойств неоднородных полимерных сеток. Тем не менее, значение модельного описания динамики неоднородных сеток трудно переоценить, так как проблема влияния неоднородностей на динамику сетки является ключевой для понимания релаксационных процессов в реальных сшитых полимерных системах.

Глава 2.2 содержит обзор литературы, посвященной теоретическому описанию динамических свойств неоднородных полимерных сеток. Отметим, что количество существующих к настоящему времени теоретических работ в данной области ограничено, что связано, прежде всего, с тем, что введение элементов неоднородности в идеализированные регулярные модели сетки в значительной степени затрудняет анализ их динамических свойств. Зачастую проблема определения динамических характеристик неоднородно сшитых полимеров может быть решена только с привлечением численных методов. Анализ существующих в литературе теоретических подходов показывает, что практически неисследованными остаются вопросы модельного описания вязкоупругих динамических свойств неоднородных сеток, имеющих доменную структуру, т.е. состоящих из агломератов швов. Другим примером интересных, но малоисследованных неоднородных полимерных систем являются частично разупорядоченные сетки, образованные статистическим сшиванием длинной полимерной цепи.

Глава 2.3 посвящена теоретическому описанию вязкоупругих динамических свойств неоднородных микросеток, образованных статистическим сшиванием длинной полимерной

цепи. Такие сетки могут быть получены радиационно-химическим сшиванием разбавленного раствора гибкоцепного полимера. В качестве теоретической модели нерегулярной сетки рассматривается длинная полимерная цепь из N гауссовых субцепей, к которой случайным образом добавляются дополнительные упругие субцепи, а именно – каждая бусина цепи с вероятностью q/N может быть соединена дополнительной гауссовой субцепью с любой другой бусиной той же цепи. Очевидно, что образовавшаяся сетка топологически является промежуточным звеном между регулярными решетками (в данном случае одномерными) и случайными графами.

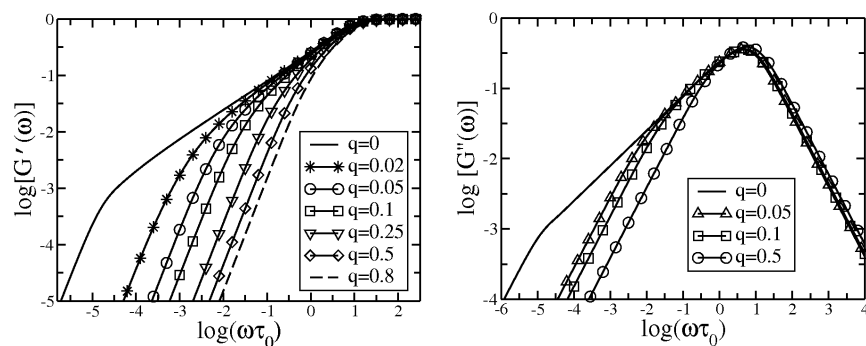


Рис. 5. Приведенный модуль упругости (слева) и модуль потерь (справа) как функция частоты для микросеток, образованных статистическим сшиванием длинной гауссовой цепи ($N=1000$), при различных значениях вероятности сшивания q . Все кривые усреднены по 100 различным реализациям статистически сшитых сеток.

На Рис. 5 представлен приведенный модуль упругости $[G'(\omega)] = G'(\omega)/\nu k_B T$ для сеток, образованных статистическим сшиванием длинной гауссовой цепи, при разных значениях вероятности сшивания q . Случай $q=0$ соответствует обычной многосегментной гауссовой цепи, для которой в частотной зависимости модуля упругости можно выделить несколько характерных областей степенного поведения (от низких частот к высоким): ω^2 , $\omega^{1/2}$ и ω^0 . Поведение модуля упругости кардинальным образом меняется при ненулевых значениях q : даже небольшое количество дополнительных упругих связей, статистически введенных в многосегментную гауссову цепь,

приводит к исчезновению области, в которой модуль упругости характеризуется степенной частотной зависимостью $\omega^{1/2}$. Кроме того, область внутренней релаксации системы заметно сужается. Это связано с тем, что введение в цепь дополнительных упругих связей увеличивает "жесткость" системы (точнее, ее общую упругость) и ведет к исчезновению крупномасштабных мод. Таким образом, увеличение вероятности сшивания q приводит к заметному сдвигу конечной области релаксации модуля упругости ($[G'(\omega)] \sim \omega^2$) в область высоких частот. Этот эффект может быть использован, к примеру, для экспериментального мониторинга изменений в полимерной системе, вызванных сшиванием. Похожая картина наблюдается также и для приведенного модуля потерь $[G''(\omega)] = G''(\omega)/\nu k_B T$, см. Рис. 5.

В Главе 2.4 изучаются вязкоупругие динамические свойства нерегулярных полимерных сеток, характеризующихся двумя уровнями структурной организации, а именно – на малых масштабах сетки разупорядочены (неоднородны), но образуют достаточно однородную единую структуру на больших масштабах. Теоретически данная ситуация может быть описана в рамках динамической модели сетки, регулярным образом сшитой из внутренне неоднородных элементов (кластеров). В качестве такого элемента использовалась рассмотренная в предыдущей главе неоднородная микросетка, образованная статистическим сшиванием длинной полимерной цепи. Структурированная неоднородная сетка как целое получалась путем концевой сшивки таких разупорядоченных элементов (микросеток) в регулярную, топологически дву- или трехмерную структуру. В случае, когда все неоднородные элементы системы одинаковы, к рассматриваемой системе можно применить теоретический подход, разработанный в разделе 1.2.2 для сеток, состоящих из одинаковых ячеек произвольной внутренней топологии, что позволяет существенно упростить процедуру нахождения времен релаксации системы.

На Рис. 6 представлена зависимость от времени приведенного релаксационного модуля $[G(t)] = G(t)/\nu k_B T$ топологически двумерной сетки, сшитой из неоднородных элементов (микросеток), при разных значениях вероятности добавления дополнительных связей q в микросетки между сшивками. Случай $q=0$ соответствует регулярной полимерной сетке, образованной концевой сшивкой многосегментных гауссовых цепей – динамические свойства таких сеток подробно изучались в

разделах 1.2.3, 1.2.4 и 1.2.5. Для системы с $q=0$ сразу за областью начальной релаксации ($t < 10^{-1}\tau_0$ на Рис. 6) располагается широкая область внутренней релаксации $[G(t)] \sim t^{-1/2}$ гауссовой цепи между узлами сетки, которая простирается до максимального времени релаксации цепи τ_{chain} , показанном на Рис. 6 пунктирной линией. При временах $t > \tau_{chain}$ начинается область кооперативной релаксации сетки, в которой – в случае регулярной сетки – релаксационный модуль вновь характеризуется степенным поведением $[G(t)] \sim t^{-1}$, типичным для топологически двумерных сеток (для кубической сетки спад модуля будет более быстрым: $[G(t)] \sim t^{-3/2}$). При самых больших временах можно наблюдать экспоненциальный спад релаксационного модуля, характерный для гауссовых структур конечного размера.

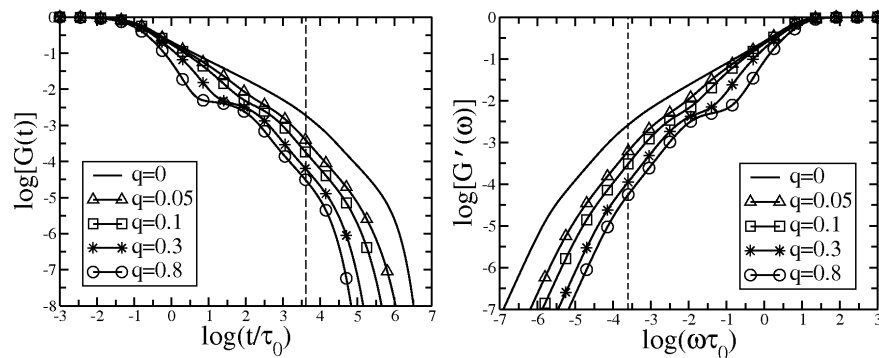


Рис. 6. Приведенный релаксационный модуль (слева) и модуль упругости (справа) для регулярных, топологически двумерных сеток, сшитых из неоднородных элементов, при разных значениях вероятности сшивания q . Все кривые для модулей усреднены по 100 различным реализациям неоднородных (статистически сшитых) элементов. Пунктирной линией показано характерное время (частота), соответствующее времени релаксации τ_{chain} гауссовой цепи между узлами сетки при $q=0$.

Временная зависимость релаксационного модуля сильно меняется, когда вероятность добавления дополнительных связей в гауссову цепь между узлами полимерной сетки отлична от нуля ($q \neq 0$). С ростом q область внутренней релаксации неоднородного

элемента между узлами сетки становится более узкой из-за увеличения общей упругости (жесткости) элемента. При этом в отличие от системы с $q=0$, в этой области релаксационный модуль уже не характеризуется степенной зависимостью от времени. Кроме того, в случае больших значений вероятности q можно наблюдать возникновение платообразного участка во временной зависимости $[G(t)]$, в котором внутренняя релаксация неоднородного элемента (микросетки) между узлами уже закончилась, а кооперативная, собственно сетчатая релаксация еще не началась. Другими словами, в данном случае можно говорить о существовании незаполненного интервала в релаксационном спектре полимерной сетки – этот интервал располагается между максимальным временем релаксации неоднородного элемента между узлами сетки и минимальным временем крупномасштабной релаксации. Отметим, что похожая картина наблюдается и для других макроскопических вязкоупругих характеристик – в частности, для модуля упругости $G'(\omega)$, показанного на Рис. 6, и модуля потерь $G''(\omega)$, а также для локальных динамических характеристик, таких как смещение сегмента сетки под действием внешней силы.

В **Главе 2.5** рассматриваются динамические вязкоупругие свойства неоднородных полимерных сеток, характеризующихся доменной структурой.

В **разделе 2.5.1** развита общая динамическая теория для неоднородных полимерных систем, состоящих из доменов сложной внутренней архитектуры. В реальных полимерных системах статистический характер сшивания цепей в пространственную сетчатую структуру может приводить к образованию агломератов сшивков, т.е. плотно сшитых областей (доменов), отличающихся своими свойствами от менее плотного полимерного окружения. В случае, когда концентрации сшивков в полимерном растворе ниже критической, можно считать, что плотно сшитые области (домены) не связаны друг с другом, что делает возможным разработку теоретического подхода, который не требует условия идентичности всех доменов сетки, как это было в Главе 2.4. Исходя из этого, предложена теоретическая модель неоднородной полимерной сетки, которая представляет собой ансамбль областей (доменов) конечного размера, двигающихся на фоне эффективной вязкой среды (раствора несшитых полимерных цепей), см. Рис. 7. При этом предполагается, что домены не взаимодействуют друг с

другом, и внутренняя архитектура доменов считается одинаковой для всех доменов сетки, т.е. домены отличаются друг от друга только размером (или числом структурных элементов внутри домена N).

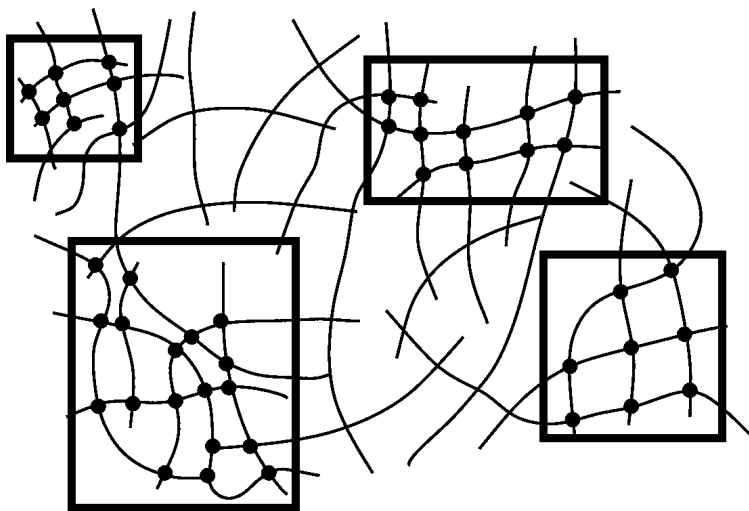


Рис. 7. Схематичное представление модели неоднородной полимерной сетки, состоящей из сетчатых доменов разного размера.

Вследствие того, что комплексный динамический модуль $G^*(\omega)$ и, соответственно, релаксационный модуль $G(t)$ полимерных сеток и гелей часто характеризуются степенным поведением, в работе рассматривается класс сетчатых доменов, состоящих из гауссовых субцепей, для которых приведенный релаксационный модуль $[G(N;t)] = G(N;t)/\nu k_B T$ в области внутридоменной релаксации спадает по степенному закону: $[G(N;t)] \sim (t/\tau_0)^{-1/\alpha}$, где α – положительная константа и τ_0 – характерное (минимальное) время релаксации элементов, из которых состоит домен. Отметим, что, так как домен имеет конечный размер, степенное поведение релаксационного модуля в области внутридоменной релаксации простирается вплоть до максимального времени релаксации домена $\tau_{\max}(N) \cong \tau_0 N^\alpha$, переходя при больших временах экспоненциальный спад. Релаксационный модуль неоднородной

сетки как целого может быть рассчитан путем усреднения $[G(N;t)]$ по доменам разного размера. Если предположить, что функция распределения по размерам доменов $P(N)$ имеет следующий, достаточно общий вид: $P(N) \cong N^\sigma \cdot \exp(-C(N/N_d)^\delta)$, то релаксационный модуль неоднородной полимерной сетки как целого асимптотически ведет себя следующим образом:

$$[G(t)] \sim \frac{1}{N_d} \left(\frac{t}{\tau_d} \right)^{(\sigma-3\delta/2)/(\alpha+\delta)} \cdot \exp \left[-C' \left(\frac{t}{\tau_d} \right)^{\delta/(\alpha+\delta)} \right],$$

где τ_d – максимальное время релаксации домена, который реализуется с наибольшей вероятностью, т.е. домена среднего размера, состоящего из N_d структурных элементов. Таким образом, если в области сравнительно небольших времен релаксационный модуль неоднородной сетки, состоящей из невзаимодействующих между собой доменов разного размера, спадает по степенному закону, то в области больших времен ($t \gg \tau_d$) релаксационный модуль характеризуется спадом по типу затянутой экспоненты (stretched exponent). Отметим, что показатель затянутой экспоненты $\delta/(\alpha+\delta)$ всегда находится в интервале от 0 до 1 для любых положительных ненулевых значений параметров δ и α , т.е. соответствующий спад модуля всегда медленнее экспоненциального.

В разделе 2.5.2 общая динамическая теория, развитая для неоднородных полимерных систем, имеющих доменную структуру, была применена к нескольким частным случаям. Прежде всего, это полидисперсная полимерная сетка, т.е. сетка, которая характеризуется распределением по длинам цепей между шивками (узлами сетки). Использование доменной сетчатой модели для описания динамики полидисперсных сеток возможно в случае, когда рассматривается только внутрицепная релаксация. Тогда полидисперсная полимерная сетка эквивалентна системе невзаимодействующих между собой доменов, каждый из которых состоит из отдельной полимерной цепи. Другими словами, распределение по длинам цепей между шивками сетки напрямую трансформируется в распределение по размерам доменов, состоящих из отдельных цепей сетки. При использовании теории, развитой в разделе 2.5.1, в совокупности с предположением о том, что распределение сегментов в цепях между узлами сетки является

пуассоновским, было показано, что релаксационный модуль полидисперсной сетки при больших временах спадает по закону затянутой экспоненты с показателем $\delta/(\alpha + \delta) = 1/3$. Интересно, что такое поведение $G(t)$ согласуется с результатами теории, развитой ранее для полидисперсных гауссовых сеток (Sommer J.-U. J. Chem. Phys. 1991, V. 95, P. 1316-1317).

Еще одним примером систем, к которым может быть применена доменная модель, являются неоднородно сшитые полимерные гели, особенно при концентрациях сшивок ниже критической, когда достаточно большие сшитые фрагменты двигаются на фоне несшитых полимерных цепей и растворителя. Согласно существующим экспериментальным данным, в полимерных гелях из достаточно коротких цепей частотная зависимость динамического комплексного модуля $G^*(\omega)$ в районе точки гелеобразования носит степенной характер: $G^*(\omega) \sim (i\omega)^\gamma$. Микроскопически, динамическое вязкоупругое поведение гелей может быть описано с помощью фрактальных моделей, поэтому в качестве домена был выбран фрактальный элемент, релаксационный модуль которого в общем случае спадает по степенному закону $G(t; N) \sim t^{-\gamma}$. Тогда, согласно общей теории, развитой в предыдущем разделе, релаксационный модуль неоднородно сшитого геля как целого будет спадать на больших временах по закону затянутой экспоненты с показателем экспоненты $\gamma/(1+\gamma)$. Отметим, что для гелей стехиометрически сбалансированного состава показатель степени γ часто близок к $1/2$ и, соответственно, показатель затянутой экспоненты $\gamma/(1+\gamma)$ равен $1/3$, т.е. совпадает с показателем экспоненты, обнаруженной ранее для полидисперсной сетки.

В главе 2.6 сформулированы выводы ЧАСТИ 2.

ЧАСТЬ 3 посвящена исследованию динамических процессов в самоорганизующихся системах. Рассмотренные в предыдущих частях работы макромолекулярные системы характеризовались разным уровнем структурной упорядоченности. Так, регулярные сетчатые системы, рассмотренные в ЧАСТИ 1, представляли собой идеализированные, полностью упорядоченные структуры с зафиксированным в результате сшивания расположением элементов, тогда как в ЧАСТИ 2 изучались неоднородные системы, взаимное расположение элементов

которых вследствие статистического характера сшивания цепей было предопределено лишь частично. Следуя данной классификации высокомолекулярных систем сложной внутренней организации, в ЧАСТИ 3 будут рассматриваться самоорганизующиеся системы, в которых взаимное расположение входящих в их состав элементов заранее не предопределено.

Глава 3.1 представляет собой краткое введение в проблему теоретического описания динамики самоорганизующихся систем, которые являются наиболее сложноорганизованными из всех высокомолекулярных систем, рассмотренных в работе. Многочисленные примеры таких систем включают в себя наноструктуры из амфифильных блок-сополимеров (мицеллы, наносферы, нанокапсулы и полимеросомы), а также биологические системы (глобулярные белки, клеточные мембраны). В рамках данной работы изучались липосомы – природные самоорганизующиеся системы из липидных молекул. Это позволило не только установить общие закономерности динамического поведения самоорганизующихся структур из амфифильных молекул, но и исследовать свойства клеточных мембран, структурную основу которых составляют липидные бислои. Вследствие того, самоорганизующиеся системы являются очень сложными молекулярными образованиями, для их изучения применялись методы компьютерного моделирования. При этом в данной работе были использованы наиболее реалистичные на сегодняшний день атомистические модели. Высокое разрешение этих моделей ограничивает размер рассматриваемых систем, поэтому в работе изучались, в основном, небольшие участки мембранных стенок липосом (липидные бислои).

В **Главе 3.2** изучаются динамические свойства липидных агрегатов (бислоев) в равновесном состоянии.

Раздел 3.2.1 содержит обзор литературы по компьютерному моделированию липидных бислоев в равновесном состоянии. Особый упор сделан на атомистическом моделировании липидных агрегатов с использованием метода молекулярной динамики (МД). В рамках этого метода система представляется в виде ансамбля атомов, взаимодействие между которыми описывается законами классической механики. Изменение положения атомов со временем определяется путем численного интегрирования соответствующих уравнений движения Ньютона. Бурное развитие компьютерной техники и появление реалистичных моделей, позволяющих с высокой точностью воспроизводить экспериментальные данные,

привело к тому, что на сегодняшний день в литературе имеется большое количество работ по моделированию липидных бислоев. Несмотря на это, в атомистическом компьютерном моделировании равновесных свойств липидных бислоев существует ряд фундаментальных проблем, которые либо недостаточно изучены, либо не изучались вообще. Это, в частности, проблема влияния ионов на свойства липидных агрегатов, а также круг проблем, связанный с асимметрией трансмембранного распределения липидов. Кроме того, значительный интерес представляет изучение катионных липидных бислоев, которые являются многообещающими кандидатами для использования в качестве векторов доставки генного материала в клетки.

В разделе 3.2.2 представлены результаты исследования эффекта однозарядных ионов (Na^+ , K^+ и Cl^-) на свойства липидных бислоев. Рассматривались цвиттерионные фосфолипиды двух типов: фосфатидилхолин (ФХ) и фосфатитидилэтаноламин (ФЭ). Первый является основным липидным компонентом внешнего монослоя плазматических мембран, второй, соответственно, – внутреннего монослоя. Компьютерное моделирование ФХ и ФЭ бислоев в присутствии 0.2 М NaCl или KCl проводилось методом молекулярной динамики (МД) с использованием атомистического силового поля (Berger O., Edholm O., Jahnig F. Biophys. J. 1997. V. 72. P. 2002-2013). В рамках данной модели учитываются исключенный объем, электростатические взаимодействия, фиксированная длина связей, фиксированные валентные углы и потенциал вращения двугранного угла. 200-нс МД моделирование проводилось при физиологической температуре (310 К) и давлении в 1 бар.

Компьютерное моделирование липидных бислоев в присутствии ионов показало, что однозарядные катионы взаимодействуют с поверхностью ФХ бислоев, связываясь преимущественно с карбонильными атомами кислорода липидных молекул (и в меньшей степени с их фосфатными группами). Наиболее сильный эффект наблюдается для катионов натрия – в среднем, ион Na образует липидо-ионный комплекс с тремя ФХ липидами, что приводит к заметному уменьшению площади мембраны, более вертикальной переориентации полярных головных групп липидов и замедлению латеральной липидной диффузии (см. табл. 1). По сравнению с натрием взаимодействие катионов калия с ФХ бислоями оказывается более слабым, поэтому они в меньшей степени влияют на структурные и динамические

свойства ФХ бислоев. Что касается ФЭ бислоев, то эффект, производимый на них однозарядными катионами, значительно слабее, что объясняется более плотной (по сравнению с ФХ) упаковкой ФЭ липидов в бислое вследствие наличия внутри- и межмолекулярных водородных связей. Подчеркнем, что большинство результатов, полученных в данном разделе, качественно согласуются с экспериментальными данными.

Таблица 1

Структурные и динамические характеристики ФХ и ФЭ липидных бислоев, рассчитанные на основе компьютерного моделирования

| липид | соль | $\langle A \rangle$ [нм ²] | $\langle N_C \rangle$ | $\langle \chi_C \rangle$ | $\langle \phi_{PN} \rangle$ [град] | D_L [10 ⁻⁸ см ² /с] |
|-------|------|--|-----------------------|--------------------------|------------------------------------|---|
| ФХ | – | 0.652 | – | – | 77.9 | 5.68 |
| ФХ | NaCl | 0.604 | 3.09 | 0.87 | 71.3 | 3.11 |
| ФХ | KCl | 0.648 | 1.17 | 0.07 | 77.3 | 6.36 |
| ФЭ | – | 0.519 | – | – | 92.8 | 1.16 |
| ФЭ | NaCl | 0.509 | 2.99 | 0.24 | 89.9 | 0.98 |
| ФЭ | KCl | 0.511 | 0.16 | 0.01 | 93.1 | 0.71 |

$\langle A \rangle$ - площадь, приходящаяся на липид; $\langle N_C \rangle$ - координационное число катионов с карбонильными атомами кислорода липидных молекул; $\langle \chi_C \rangle$ - фракция связанных катионов; $\langle \phi_{PN} \rangle$ - угол между P-N вектором диполя головной липидной группы и исходящей нормали бислоя; D_L - коэффициент латеральной диффузии липидов.

В связи с тем, что биологические мембраны, как правило, характеризуются трансмембранной асимметрией, **Раздел 3.2.3** посвящен изучению асимметричных липидных бислоев. Атомистическое моделирование бислоев, противоположные монослои которых состояли из ФХ и ФЭ липидов, показало, что их свойства в значительной степени отличаются от свойств соответствующих симметричных липидных агрегатов. В частности, электростатический потенциал асимметричных ФХ/ФЭ мембран характеризуется ненулевой (~100 мВ) трансмембранной разницей потенциала, которая возникает вследствие асимметричной ориентации полярных головных групп липидов на противоположных сторонах ФХ/ФЭ мембраны. Помимо ФХ/ФЭ мембран ненулевой трансмембранный потенциал также наблюдался в компьютерном моделировании асимметричных мембран, один монослой которых

состоял из цвиттерионных липидов (ФХ или ФЭ), а другой – из анионных липидов фосфатидилсерина (ФС). Кроме того, выяснилось, что асимметричное трансмембранное распределение однозарядных ионов оказывает противоположное влияние на электрические свойства мембранных систем по сравнению с асимметрией липидного состава монослоев.

В разделе 3.2.4 изучаются свойства агрегатов из катионных липидов, интерес к которым вызван, главным образом, их использованием в качестве векторов доставки ДНК в клетки. В этом своем качестве катионные липиды обычно используются в составе смеси с цвиттерионными липидами. В данном разделе было проведено компьютерное моделирование бислоев, содержащих бинарную смесь цвиттерионных липидов димиристоил-фосфатидилхолина (ДМФХ) и катионных липидов димиристоил-триметиламмоний-пропана (ДМТАП).

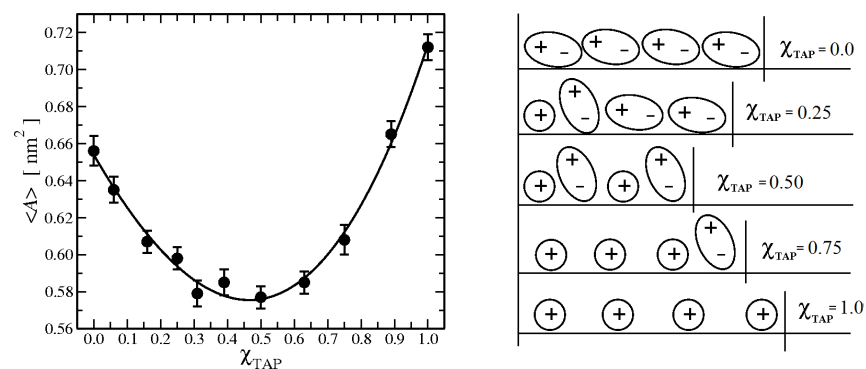


Рис. 8. (слева) Среднее значение площади, приходящейся на липид, в зависимости от фракции катионных липидов $\chi_{ТАП}$ в бислое. (справа) Молекулярный механизм структурных изменений в области головных групп липидных ФХ/ТАП бислоев при увеличении фракции катионных липидов $\chi_{ТАП}$. Показаны только головные группы ФХ и ТАП липидов.

Один из главных результатов моделирования состоит в том, что увеличение фракции катионных липидов $\chi_{ТАП}$ в ДМФХ/ДМТАП бислое приводит к немонотонному характеру изменения площади, приходящейся на липид (см. Рис. 8), а вместе с ней и большинства структурных и динамических свойств смешанных бислоев. Это немонотонное изменение может быть объяснено наложением двух

противоположных эффектов: (1) притяжения между фосфатными группами ФХ липидов и катионными головными группами ТАП липидов, которое сопровождается более вертикальной переориентацией *P-N* диполей головных групп ФХ липидов, и (2) электростатическим отталкиванием между одинаково заряженными головными группами ТАП липидов, см. Рис. 8. Первый фактор способствует сжатию мембраны, второй – ее расширению, в результате наложения этих двух факторов площадь мембраны (а с ней и другие мембранные характеристики) изменяется немонотонно, демонстрируя минимум при $\chi_{ТАП} = 0.5$.

Предсказания компьютерного моделирования были подтверждены экспериментальными исследованиями, в которых было показано, что среднее время релаксации флуоресцентных меток в ДМФХ/ДМТАП бислоях изменяется немонотонным образом с ростом молярной доли ДМТАП липидов, а именно – демонстрирует максимум при $\chi_{ТАП} \sim 0.45$ (Olzynska A., Jurkiewicz P., Hof M. J. *Fluoresc.* 2008. V. 18. P. 925-928). Такое поведение напрямую связано с немонотонным изменением площади ДМФХ/ДМТАП бислоев: сжатие бислоя ведет к увеличению времени релаксации флуоресцентной метки в бислое, в то время как увеличение площади бислоя имеет обратный эффект.

Глава 3.3 посвящена изучению неравновесных динамических процессов в липидных агрегатах.

Раздел 3.3.1 представляет собой обзор литературы по компьютерному моделированию неравновесных процессов в липидных бислоях. Эти процессы, как правило, носят кооперативный характер, а потому их атомистическое моделирование является трудной задачей вследствие ограничений, которые накладывают модели высокого разрешения на достижимые в моделировании временные и пространственные масштабы. Соответствующие работы начали появляться в литературе только в последние 5-10 лет, что связано с развитием высокопроизводительных вычислительных ресурсов. Поэтому в данной области существует большое количество фундаментальных проблем, практически не изучавшихся методами компьютерного моделирования. К примеру, большой интерес представляет контролируемое изменение проницаемости мембран путем формирования в них структурных дефектов (пор) с помощью небольших амфифильных молекул или электрического поля. Через такие поры может осуществляться транспорт ионов, а также – как

будет впервые показано в данной работе – трансмембранный перескок липидных молекул (липидный флип-флоп).

Раздел 3.3.2 посвящен исследованию процессов формирования гидрофильных пор в липидных бислоях под действием электрического поля. Электрическое поле создавалось в бислоидной системе за счет трансмембранного дисбаланса (разделения) зарядов ионов, что в случае достаточно сильных полей приводило к формированию сквозной, наполненной водой поры. Так, создание трансмембранного потенциала ~ 2.12 В приводит к формированию поры в течении 1.4 нс, см. Рис. 9.

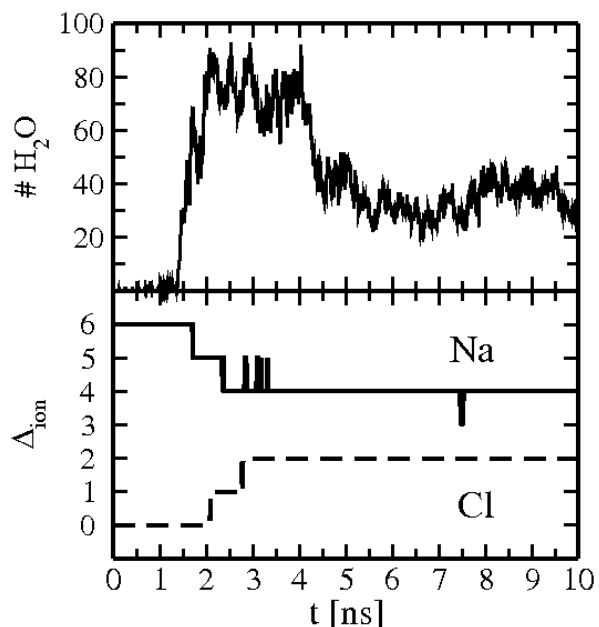


Рис. 9. Количество молекул воды внутри бислоя (верхний график) и трансмембранный дисбаланс Δ_{ion} ионов Na и Cl (нижний график) как функция времени для одной из рассмотренных систем, в которой разность потенциалов создавалась за счет дисбаланса ионов натрия.

Процесс формирования поры начинается с того, что градиент электрического поля, приложенного к бислоидной системе, стабилизирует гидрофильные дефекты в области головных групп липидов. Как следствие, наблюдается проникновение молекул воды внутрь мембраны и в конце концов формируется проходящий через

всю мембрану дефект, представляющий собой цепочку из молекул воды. Этот дефект увеличивается в размерах, и при определенном пороговом количестве молекул воды внутри гидрофобной мембранной области наблюдается переориентация головных групп липидов внутрь мембраны и, соответственно, стабилизация поры.

С целью выявления основных закономерностей порообразования были изучены 20 бислоидных систем, в которых электрическое поле создавалось за счет трансмембранного дисбаланса ионов натрия или калия. В случае ионов Na время до начала формирования поры T_{pore} изменялось в пределах от 0.2 нс до 6.9 нс, а средняя величина наведенного трансмембранного потенциала – от 1.97 до 3.10 В, что приводило к формированию поры, средний радиус которой варьировался в пределах от 0.66 до 1.03 нм. В случае ионов калия трансмембранная разность потенциалов варьировалась в пределах от 1.74 до 3.33 В, а время T_{pore} было в пределах от 0.6 до 2.8 нс, что несколько меньше, чем для систем с ионами Na. Средний радиус гидрофильной поры также был меньше: 0.41 – 0.89 нм.

В **разделе 3.3.3** изучается формирование структурных дефектов в липидных бислоях под действием амфифильных молекул. В частности, было рассмотрено влияние на бислои молекул диметилсульфоксида (ДМСО), широко используемого в клеточной биологии и медицине в качестве растворителя, а также средства для повышения проницаемости мембран.

Компьютерное моделирование бислоидных систем с ДМСО показало, что молекулы ДМСО легко проникают внутрь фосфолипидного бислоя, при этом эффект, производимый ДМСО на бислоид, зависит от концентрации ДМСО в водном растворе, см. табл. 2. При небольших концентрациях (до концентрации 7.5 мольных процентов включительно), наблюдается уменьшение толщины бислоя. При концентрациях ДМСО от 10 до 20 мол. %, помимо прогрессирующего истончения бислоя, наблюдается формирование гидрофильных пор, которое начинается с того, что проникающие в бислоид молекулы ДМСО нарушают взаимодействия между головными группами липидов и создают в мембране дефекты. Эти дефекты заполняются молекулами воды, при этом, если количество молекул воды в гидрофобной области мембраны превышает (вследствие флуктуаций) определенное пороговое значение, происходит переориентация головных групп липидов внутрь мембраны. Таким образом, молекулярный механизм формирования поры в мембране под действием ДМСО очень похож

на механизм порообразования, наблюдаемый при приложении электрического поля. Наконец, высокие концентрации ДМСО, превышающие 20 мол. %, ведут к разрушению липидного бислоя.

Обнаруженные с помощью атомистического компьютерного моделирования структурные изменения в липидных мембранах могут служить основой для объяснения экспериментально наблюдаемой способности ДМСО увеличивать проницаемость биологических мембран как для гидрофобных, так и для гидрофильных соединений.

В работе было также проведено компьютерное моделирование фосфолипидных мембран в присутствии молекул этанола и было показано, что – в отличие от ДМСО – высокие концентрации этанола (> 30.5 об. %) приводят к формированию во внутренней области бислоя мицеллообразных дефектов, а не пор.

Таблица 2

Влияние ДМСО на бислой из липидов дипальмитоил-фосфатидилхолина

| | C_{DMSO} | d_m [нм] | $\langle A \rangle$ [нм ²] | Действие ДМСО |
|-----|------------|-----------------|--|--|
| 1 | 0.0 | 3.62 ± 0.01 | 0.690 ± 0.02 | Истончение мембраны |
| 2 | 2.5 | 3.42 ± 0.01 | 0.766 ± 0.02 | |
| 3 | 5.0 | 3.23 ± 0.01 | 0.848 ± 0.02 | |
| 4 | 7.5 | 3.05 ± 0.02 | 0.928 ± 0.03 | |
| 5 | 10.0 | 2.35 ± 0.03 | – | Истончение мембраны, формирование поры |
| 6 | 12.5 | 2.13 ± 0.05 | – | |
| 7 | 15.0 | 1.53 ± 0.06 | – | |
| 8 | 20.0 | 0.52 ± 0.08 | – | |
| 9 | 25.0 | – | – | Разрушение мембраны |
| ... | ... | ... | ... | |
| 14 | 100.0 | – | – | |

C_{DMSO} - концентрация ДМСО в водном растворе (мольные проценты); d_m - толщина мембраны, $\langle A \rangle$ - площадь, приходящаяся на липид.

Интерес к искусственно созданным в бислоях порам (см. разделы 3.3.2 и 3.3.3) связан, главным образом, с тем, что они облегчают пассивный трансмембранный транспорт гидрофильных молекул. Поэтому **раздел 3.3.4** посвящен изучению транспорта однозарядных ионов через поры в липидных бислоях.

В случае, когда поры формируются под действием электрического поля (раздел 3.3.2), ситуация наиболее удобна для изучения ионного транспорта, так как само поле создается в системе за счет трансмембранного дисбаланса катионов. Как видно из Рис. 9, транспорт ионов Na и Cl через пору начинается сразу же после формирования поры. При этом размер поры контролируется силой трансмембранного электрического поля, поэтому ионный транспорт, разряжая это поле, приводит к уменьшению размера поры, так что она с определенного момента становится непроницаема для ионов. В случае бислоевых систем с NaCl количество ионов натрия и хлора, прошедших через поры, оказывается приблизительно одинаковым, в то время как для систем с KCl наблюдается заметная селективность гидрофильных пор по отношению к ионам калия (три четверти всех прошедших через поры ионов оказываются ионами калия). Обнаруженная разница может быть объяснена тем, что ионы натрия значительно сильнее, чем ионы калия связываются с гидрофильными липидными стенками пор (см. раздел 3.2.2), что замедляет транспорт ионов Na через поры.

В случае, когда гидрофильные поры в бислоях формировались под действием ДМСО (см. раздел 3.3.3), добавление однозарядных ионов в систему приводило к диффузионному транспорту ионов через поры. Существенно, что в этом случае – так же как и для пор, сформированных под действием электрического поля, – наблюдалась селективность пор по отношению к ионам калия, в то время как натрий и хлор проникали через поры в значительно меньших количествах: первый – вследствие сильных взаимодействий с липидными молекулами, второй – в силу значительно более высокого энергетического барьера проникновения через пору.

В **разделе 3.3.5** изучается трансмембранная миграция липидных молекул (липидный флип-флоп), которая играет важную роль в поддержании асимметричного распределения липидов в клеточных мембранах. Подчеркнем, что пассивный липидный флип-флоп является очень медленным процессом с характерными временами от нескольких часов до суток, что исключает его изучение методами атомистического моделирования. Однако, существуют экспериментальные данные, согласно которым пассивный липидный флип-флоп может быть связан с образованием в мембранах пор. Данная гипотеза полностью подтвердилась в компьютерном моделировании: оказалось, что

после формирования сквозной гидрофильной поры в мембране наблюдается спонтанная миграция липидных молекул из одного монослоя в другой. Она включает в себя диффузию полярной головной группы через пору с одновременной отделением липидных углеводородных цепей от первоначального монослоя, переориентацию липида и, наконец, внедрение липида в противоположный монослой. В качестве иллюстрации на Рис. 10 показаны траектории движения двух липидов, мигрирующих через

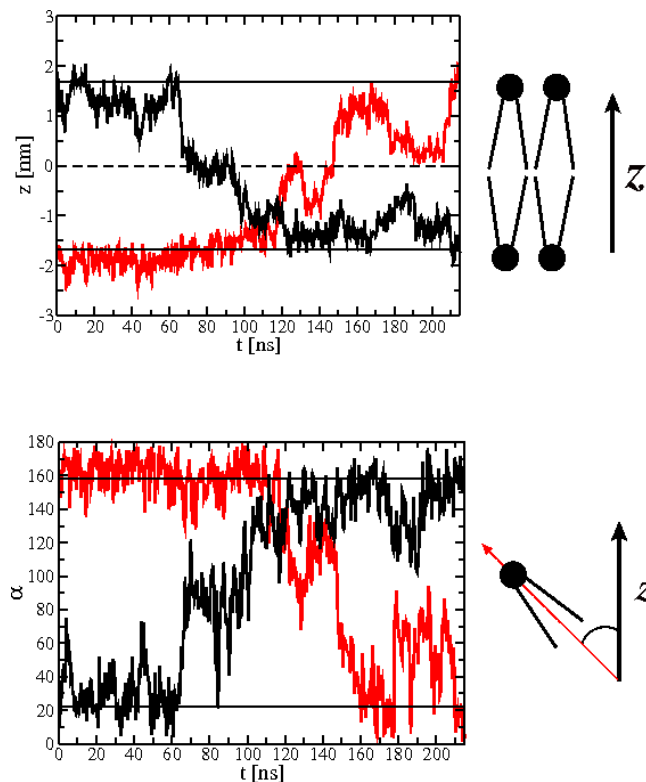


Рис. 10. (верхний график) Траектории движения центров масс полярных головных групп двух липидов, мигрирующих через мембрану. Пунктирная линия – центр мембраны ($z=0$), две сплошные линии – средние положения липидных головных групп противоположных монослоев. (нижний график) Ориентация тех же самых липидов как функция времени.

пору, а также изменение их ориентации по мере прохождения через мембрану (угол α соответствует углу между нормалью бислоя и вектором, направленным от центра масс липидных цепей к центру масс полярной головной группы липида). Среднее время флип-флопа оказалось равным 60 нс для пор, наведенных электрическим полем, и 13 - 30 нс (в зависимости от длины ацильных цепей липидов, а также от температуры) для пор, сформированных под действием амфифильных молекул (ДМСО).

Таким образом, моделирование фосфолипидных мембран с гидрофильными порами позволило выявить один из возможных молекулярных механизмов пассивного липидного флип-флопа, при котором формирование сквозной гидрофильной поры является ключевой (и наиболее медленной) стадией трансмембранного перескока липидов. Последующее диффузионное движение липидных молекул через сформировавшуюся пору – очень быстрый процесс, занимающий несколько десятков наносекунд.

В главе 3.4 сформулированы выводы **ЧАСТИ 3.**

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Проведено теоретическое исследование сложных высокомолекулярных систем, характеризующихся различным уровнем внутренней упорядоченности, что позволило установить взаимосвязь между особенностями структурного строения таких систем и их динамическими свойствами. Развито новое научное направление в области теоретического изучения самоорганизующихся молекулярных систем – компьютерное моделирование неравновесных динамических процессов в бислойных агрегатах, образованных амфифильными молекулами.
2. Разработана общая динамическая теория для широкого класса упорядоченных макромолекулярных структур, состоящих из сшитых между собой полимерных блоков сложной внутренней топологии. Теория позволяет свести проблему описания динамики таких сложных структурированных материалов к рассмотрению динамических свойств отдельных блоков при условии, что блоки соединены в регулярную сетчатую структуру.
3. На основе обобщенной модели гауссовых субцепей установлены сравнительные вклады внутрицепных и кооперативных межцепных движений в динамику регулярных сеток, образованных концевой

сшивкой гибких полимерных цепей. Показано, что кооперативная релаксация соединенных в сетку цепей приводит к уширению спектра времен релаксации в области больших времен, что может проявляться в различных динамических характеристиках сшитых полимеров, таких как модуль упругости, динамическая вязкость, релаксационный модуль и фактор диэлектрических потерь.

4. Разработана теория вязкоупругих динамических свойств линейных полимеров с боковыми дендримерными группами и показано, что модуль упругости и динамическая вязкость таких гибридных полимеров уменьшаются с увеличением размера дендримерных привесков, что согласуется с существующими данными реологических экспериментов.

5. Впервые разработана теория вязкоупругих динамических свойств неоднородных полимерных сеток и гелей, состоящих из доменов (агломератов сшивок). Теория учитывает как сравнительно регулярную внутреннюю архитектуру доменов, так и крупномасштабную неоднородность сетки вследствие статистического характера сшивания цепей. На основе предложенной теории продемонстрировано, что временное поведение релаксационного модуля неоднородных сеток в значительной степени отличается от поведения модуля регулярных сетчатых систем.

6. На основе атомистических моделей впервые проведено компьютерное моделирование липидных бислоев, состоящих из смеси катионных и цвиттерионных липидов, и предсказано немонотонное поведение большинства их структурных и динамических характеристик с изменением содержания катионных липидов в бислое.

7. С помощью методов компьютерного моделирования установлено влияние однозарядных ионов на свойства фосфолипидных мембран в условиях, близких к физиологическим. Показано, что однозарядные катионы связываются с поверхностью мембраны, что приводит к уменьшению площади мембраны, увеличению параметра порядка углеводородных цепей липидных молекул и к замедлению латеральной диффузии липидов. При этом обнаружено, что ионы натрия оказывают значительно более сильное влияние на мембраны, чем ионы калия.

8. Впервые проведено компьютерное моделирование неравновесных динамических процессов, связанных с формированием дефектов (пор) в липидных мембранах под действием амфифильных молекул, а также электрического поля. На

основе атомистических моделей показано, что процесс формирования поры практически не зависит от типа внешнего воздействия на мембрану и начинается с возникновения временных гидрофильных дефектов на границе раздела фаз липиды/вода, за которым следует переориентация полярных головных групп липидов во внутреннюю часть липидной мембраны. На примере ионов и липидных молекул продемонстрировано, что образовавшиеся гидрофильные поры в значительной степени облегчают перенос вещества через мембрану, т.е. повышают ее проницаемость.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Готлиб Ю.Я., Гуртовенко А.А. К теории диэлектрической релаксации полимерных сеток из полярных макромолекул, обладающих продольной компонентой дипольного момента // *Высокомолек. соед.* А. 1996. Т. 38. С. 615-620.
2. Gotlib Yu.Ya., Gurtovenko A.A. Dielectric relaxation of polymer networks built from macromolecules with dipole moment directed along the end-to-end chain vector // *Macromol. Theory Simul.* 1996. V. 5. P. 969-986.
3. Gotlib Yu.Ya., Gurtovenko A.A. The model theory of viscoelastic relaxation properties of bulk cross-linked polymers. Interchain friction effects // *Macromol. Theory Simul.* 1997. V. 6. P. 523-551.
4. Gurtovenko A.A., Gotlib Yu.Ya. Intra- and interchain relaxation processes in meshlike polymer networks // *Macromolecules.* 1998. V. 31. P. 5756-5770.
5. Gotlib Yu., Gurtovenko A., Golovachev G. The theory of viscoelastic relaxation properties of polymer networks with interchain friction and fixed average volume // In: *Chemical and Physical Networks.* te Nijenhuis K., Mijs W., Eds. *The Wiley Polymer Networks Group Review Series, Volume One*, Chichester, U.K.: John Wiley & Sons, 1998, Chapter 39, P. 505-514.
6. Gurtovenko A.A., Gotlib Yu.Ya. Viscoelastic dynamic properties of meshlike polymer networks: Contributions of intra- and interchain relaxation processes // *Macromolecules.* 2000. V. 33 P. 6578-6587.

7. Gotlib Yu.Ya., Gurtovenko A.A. Theory of relaxation properties of two-dimensional polymer networks. 1. Normal modes and relaxation times // *Macromol. Theory Simul.* 2000. V. 9. P. 407-415.
8. Gurtovenko A.A., Gotlib Yu.Ya. Theory of relaxation properties of two-dimensional polymer networks. 2. Local dynamic characteristics // *Macromol. Theory Simul.* 2000. V. 9. P. 416-427.
9. Gurtovenko A.A., Gotlib Yu.Ya., Kilian H.-G. Viscoelastic dynamic properties of heterogeneous polymer networks with domain structure // *Macromol. Theory Simul.* 2000. V. 9. P. 388-397.
10. Готлиб Ю.Я., Гуртовенко А.А., Килиан Н.-Г. Релаксационный модуль гетерогенных полимерных сеток с доменной структурой // *Высокомолек. соед. А.* 2001. Т. 43. С. 496-504.
11. Gurtovenko A.A., Gotlib Yu.Ya. Dynamics of inhomogeneous cross-linked polymers consisting of domains of different sizes // *J. Chem. Phys.* 2001. V. 115. P. 6785-6793.
12. Gurtovenko A.A., Blumen A. Relaxation of disordered polymer networks: Regular lattice made up of small-world Rouse networks // *J. Chem. Phys.* 2001. V. 115. P. 4924-4929.
13. Blumen A., Gurtovenko A.A., Jespersen S. Anomalous dynamics of model polymer systems // *J. Lumin.* 2001. V. 94. P. 437-440.
14. Gotlib Yu.Ya., Gurtovenko A.A. Unsolved problems of theory of dynamics in homogeneous and heterogeneous polymer networks // *Macromol. Symp.* 2001. V. 171. P. 69-77.
15. Gurtovenko A.A., Blumen A. Response of disordered polymer networks to external fields: Regular lattice built from complex subunits // *Macromolecules.* 2002. V. 35. P. 3288-3295.
16. Gurtovenko A.A., Gotlib Yu.Ya., Blumen A. Rouse dynamics of polymer networks bearing dendritic wedges // *Macromolecules.* 2002. V. 35. P. 7481-7491.
17. Blumen A., Gurtovenko A.A., Jespersen S. Anomalous diffusion and relaxation in macromolecular systems // *J. Non-Cryst. Solids.* 2002. V. 305. P. 71-80.
18. Gurtovenko A.A., Markelov D.A., Gotlib Y.Y., Blumen A. Dynamics of dendrimer-based polymer networks // *J. Chem. Phys.* 2003. V. 119. P. 7579-7590.
19. Satmarel C., Gurtovenko A.A., Blumen A. Viscoelastic relaxation of cross-linked, alternating copolymers in the free-draining limit // *Macromolecules.* 2003. V. 36. P. 486-494.
20. Gotlib Yu.Ya., Gurtovenko A.A., Torchinskii I.A., Shevelev V.A., Toshchevnikov V.P. The relaxation spectra of polymer networks with different types of topology, ordering, heterogeneity // *Macromol. Symp.* 2003. V. 191. P. 131-139.
21. Gurtovenko A.A., Patra M., Karttunen M., Vattulainen I. Cationic DMPC/DMTAP lipid bilayers: Molecular dynamics study // *Biophys. J.* 2004. V. 86. P. 3461-3472.
22. Satmarel C., Gurtovenko A.A., Blumen A. Relaxation of copolymeric dendrimers built from alternating monomers // *Macromol. Theory Simul.* 2004. V. 13. P. 487-496.
23. Gurtovenko A.A., Blumen A. Generalized Gaussian structures: Models for polymer systems with complex topology // *Adv. Polym. Sci.* 2005. V. 182. P. 171-282.
24. Gurtovenko A.A. Asymmetry of lipid bilayers induced by monovalent salt: Atomistic molecular dynamics study // *J. Chem. Phys.* 2005. V. 122. P. 244902(1-10).
25. Gurtovenko A.A., Vattulainen I. Pore formation coupled to ion transport through lipid membranes as induced by transmembrane ionic charge imbalance: Atomistic molecular dynamics study // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. P. 17570-17571.
26. Gurtovenko A.A., Miettinen M., Karttunen M., Vattulainen I. Effect of monovalent salt on cationic lipid membranes as revealed by molecular dynamics simulations // *J. Phys. Chem. B.* 2005. V. 109. P. 21126-21134.
27. Kupiainen M., Falck E., Ollila S., Gurtovenko A.A., Hyvonen M.T., Patra M., Karttunen M., Vattulainen I. Free volume properties of sphingomyelin, DMPC, DPPC, and PLPC bilayers // *J. Comp. Theor. Nanosci.* 2005. V. 2. P. 401-413.
28. Gurtovenko A.A., Vattulainen I. Ion leakage through transient water pores in protein-free lipid membranes driven by transmembrane ionic charge imbalance // *Biophys. J.* 2007. V. 92. P. 1878-1890.
29. Gurtovenko A.A., Vattulainen I. Lipid transmembrane asymmetry and intrinsic membrane potential: Two sides of the same coin // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. P. 5358-5359.
30. Gurtovenko A.A., Vattulainen I. Molecular mechanism of lipid flip-flop // *J. Phys. Chem. B.* 2007. V. 111. P. 13554-13559.
31. Gurtovenko A.A., Anwar J. Modulating the structure and properties of cell membranes: The molecular mechanism of action of dimethyl sulfoxide // *J. Phys. Chem. B.* 2007. V. 111. P. 10453-10460.
32. Gurtovenko A.A., Anwar J. Ion transport through chemically induced pores in protein-free phospholipid membranes // *J. Phys. Chem. B.* 2007. V. 111. P. 13379-13382.

33. Zhao W., Rog T., Gurtovenko A.A., Vattulainen I., Karttunen M. Atomic-scale structure and electrostatics of anionic POPG lipid bilayers with Na counterions // *Biophys. J.* 2007. V. 92. P. 1114-1124.
34. Gurtovenko A.A., Vattulainen I. Effect of NaCl and KCl on phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine lipid membranes: Insight from atomic-scale simulations for understanding salt-induced effects in the plasma membrane // *J. Phys. Chem. B.* 2008. V. 112. P. 1953-1962.
35. Gurtovenko A.A., Vattulainen I. Membrane potential and electrostatics of phospholipid bilayers with asymmetric transmembrane distribution of anionic lipids // *J. Phys. Chem. B.* 2008. V. 112. P. 4629-4634.
36. Gurtovenko A.A., Onike O.I., Anwar J. Chemically induced phospholipid translocation across biological membranes // *Langmuir.* 2008. V. 24. P. 9656-9660.
37. Zhao W., Rog T., Gurtovenko A.A., Vattulainen I., Karttunen M. Role of phosphatidylglycerols in the stability of bacterial membranes // *Biochimie.* 2008. V. 90. P. 930-938.
38. Gurtovenko A.A., Anwar J. Interaction of ethanol with biological membranes: The formation of non-bilayer structures within the membrane interior and their significance // *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. P. 1983-1992.
39. Gurtovenko A.A., Vattulainen I. Intrinsic potential of cell membranes: Opposite effects of lipid transmembrane asymmetry and asymmetric salt ion distribution // *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. P. 7194-7198.
40. Gurtovenko A. A., Vattulainen I. Calculation of the electrostatic potential of lipid bilayers from molecular dynamics simulations: Methodological issues // *J. Chem. Phys.* 2009. V. 130. P. 215107(1-7).
41. Gurtovenko A.A., Vattulainen I. Collective dynamics in lipid membranes: From pore formation to flip-flops // In: *Biomembrane Frontiers: Nanostructures, Models, and the Design of Life. Handbook of Modern Biophysics.* Faller R., Longo M.L., Risbud S.H., Jue T., Eds. Humana Press, 2009, P. 121-139.
42. Miettinen M.S., Gurtovenko A.A., Vattulainen I., Karttunen M. Ion dynamics in cationic lipid bilayer systems in saline solutions // *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. P. 9226-9234.
43. Gurtovenko A.A., Anwar J., Vattulainen I. Defect-mediated trafficking across cell membranes: Insights from *in silico* modelling // *Chemical Reviews.* 2010. V. 110. P. 6077-6103.

БЕСПЛАТНО

Автореферат отпечатан в ИВС РАН. Ризография.
Тираж 120 экз.