

УДК 532.73

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОРМЫ И РАЗМЕРОВ МОЛЕКУЛ ПОЛИМЕРОВ В РАСТВОРАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИФФУЗИОННОЙ ЯМР-РЕЛАКСАЦИИ

© 2024 г. В. А. Иванова<sup>a, \*</sup>, А. В. Максимычев<sup>a, \*\*</sup>, П. Л. Меньшиков<sup>a, b, \*\*\*</sup>,  
А. Р. Пашутин<sup>a, \*\*\*\*</sup>, А. М. Перепухов<sup>a, c, \*\*\*\*\*</sup>, А. Н. Рожков<sup>d, \*\*\*\*\*</sup>, М. В. Царьков<sup>a, \*\*\*\*\*</sup>

<sup>a</sup> Московский физико-технический институт (государственный университет), Московская обл., Долгопрудный, Россия

<sup>b</sup> Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

<sup>c</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

<sup>d</sup> Институт проблем механики им. А. Ю. Ишлинского РАН, Москва, Россия

\*E-mail: valeriya.ivanova@phystech.edu

\*\*E-mail: maksimychav.av@mipt.ru

\*\*\*E-mail: menshikov2005@mail.ru

\*\*\*\*E-mail: nituhsap@mail.ru

\*\*\*\*\*E-mail: aleksandr-iv@mail.ru

\*\*\*\*\*E-mail: rozhkov@ipmnet.ru

\*\*\*\*\*E-mail: m.carkov@phystech.edu

Поступила в редакцию 25.09.2023 г.

После доработки 14.12.2023 г.

Принята к публикации 14.12.2023 г.

Предложен и проверен метод определения размеров и формы полимерных молекул в растворах, основанный на измерении релаксации поперечной намагниченности ядер. Установлено, что затухающий сигнал спинового эха от удлиненных молекул содержит два экспоненциально спадающих со временем слагаемых, соответствующие двум коэффициентам диффузии, различающимся примерно в два раза. Сигнал от молекул, форма которых ближе к сферической, содержит только одну экспоненту.

**Ключевые слова:** раствор полимера, макромолекула, диффузия, ядерный магнитный резонанс

DOI: 10.31857/S1024708424020127 EDN: RISUUK

### 1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Целью исследования является разработка метода, позволяющего на основе данных ядерного магнитного резонанса (ЯМР) о диффузионной подвижности растворенного полимера определять форму и размеры его молекул.

Известно [1], что полимерная молекула с малым числе звеньев, как правило, линейна, а с большим представляет собой либо клубок, либо глобулу, т.е. напоминает, скорее, шар.

Коэффициент диффузии (далее – КД) молекулы в форме шара радиуса  $R$  в жидкости с вязкостью  $\eta$ , вычисленный с использованием формулы Стокса,  $D = k_B T / (6\pi\eta R)$ .

Коэффициент диффузии линейной молекулы является симметричным тензором. Действительно, на цилиндр радиусом  $R$  и длиной  $L \gg R$ , движущийся в вязкой жидкости со скоростью  $V$  вдоль и поперек своей оси, со стороны жидкости действуют силы, соответственно,

$$F_{\parallel} = \frac{2\pi\eta L}{\Lambda} V, \quad F_{\perp} = \frac{4\pi\eta L}{\Lambda} V, \quad (1.1)$$

где  $\Lambda = \ln(L/R)$ . Для вывода первой формулы нужно сначала рассмотреть движение бесконечно длинного цилиндра и приравнять к нулю скорость увлекаемой им жидкости на расстоянии от оси  $r \sim L$ , что дает для  $F_{\parallel}$  выражение (1.1), справедливое с логарифмической точностью  $\sim 1/\Lambda$ . Приведенное в (1.1) выражение для  $F_{\perp}$  имеет такую же погрешность и является предельным случаем задачи об обтекании эллипсоида, решенной в [2].

Если создать условия, при которых растворенные линейные молекулы будут диффундировать либо только вдоль, либо только поперек своей оси, то, в соответствии с формулами (1.1), КД для таких движений будут различаться в два раза:

$$D_{\parallel} = \frac{k_B T \Lambda}{2\pi\eta L}, \quad D_{\perp} = \frac{k_B T \Lambda}{4\pi\eta L}, \quad (1.2)$$

(в этом качественном соображении состоит исходная идея определения формы растворенных молекул). Покажем, что такие условия существуют.

## 2. НАБЛЮДЕНИЕ ДВУХ РЕЖИМОВ ДИФФУЗИИ

Данная работа была проделана в рамках разработок биоразлагаемых наноконтейнеров для адресной доставки лекарственных средств. Одна из задач состояла в том, чтобы научиться определять и отбирать полимерные молекулы, принимающие в заданном растворителе линейную форму.

Для отработки методики отбора был выбран полиэтиленгликоль (ПЭГ), молекулы которого состоят из  $\sim 10$  звеньев. В этом случае

$$L \sim 20 \text{ нм}, \quad R \sim 0.2 \text{ нм}. \quad (2.1)$$

Из условий (2.1) следует, что погрешность формул (1.2) составляет  $\sim 1/\Lambda \sim 20\%$ , что приемлемо для возможности различения КД из (1.2).

Для измерения КД применялась импульсная последовательность DOSY (см., напр., труд [3]). В ней, как и в известной последовательности КПМГ (Карр–Парселл–Мейбум–Гилл), измеряется спад интенсивности спинного эха со временем.

Соответствующая методика измерения КД молекул хорошо отработана, изложена во многих руководствах (см., напр., [4–6]). Этот технический вопрос, второстепенный как для нас, так и для основной тематики журнала, не будем обсуждать детально. Для пояснения сути метода достаточно будет сказать, что зависимость величины сигнала протонного спинного эха от времени  $t$  в простых случаях имеет вид

$$U = U_0 \exp(-\alpha t), \quad (2.2)$$

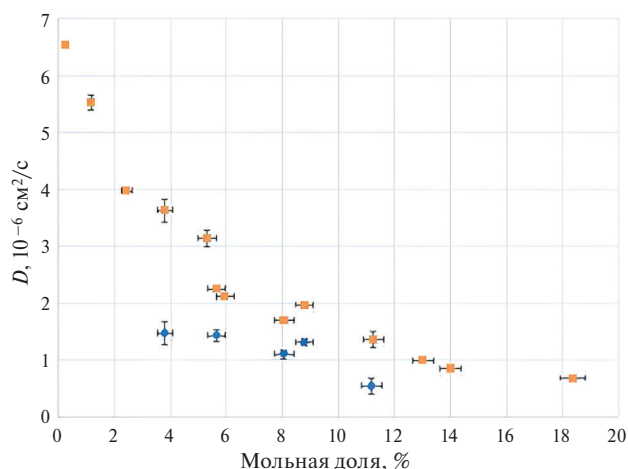
где параметр  $\alpha$  известным образом (см. пионерскую работу [5]) связан с КД. Так,  $\alpha = D(\gamma G T_{\pi})^2/12$  в наиболее простом случае — для последовательности КПМГ при наличии постоянного по времени и объему образца градиента модуля магнитного поля  $G = |\nabla B|$ . Здесь  $\gamma$  — гиромагнитное отношение (для протонов  $\gamma = 2.675 \times 10^8 \text{ с}^{-1} \text{ Тл}^{-1}$ ),  $T_{\pi}$  — период между повторяющимися р-импульсами в КПМГ-последовательности. Измеряя  $\alpha$ , находим КД.

Из формул (1.2) и (2.1) следует оценка  $D \sim (1-3) \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ , что, во-первых, удовлетворительно согласуется с результатами наших измерений (рис. 1) и, во-вторых, указывает на возможность определения размеров макромолекул рассматриваемым методом. В нашем методе улавливается сигнал от протонов, входящих в состав растворенных молекул. По этой причине в качестве растворителя был выбран дейтерохлороформ  $\text{CDCl}_3$ . Применение этого растворителя вместо хлороформа  $\text{CHCl}_3$  позволяет избавиться от фонового сигнала, производимого протонами растворителя.

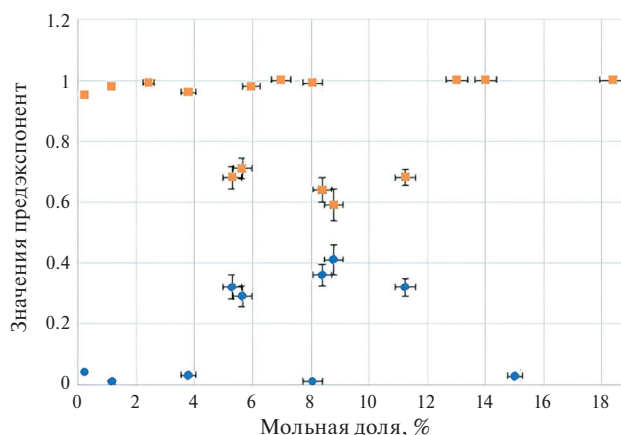
Обсудим смысл данных, приведенных на рис. 1 и 2.

Из них видно, что при малых долях линейных молекул ПЭГ  $\xi \lesssim 0.05$  имеет место случай (2.2), т.е. сигнал спинного эха описывается одной экспонентой. Затухание спинного эха определяется перемещением молекул только вдоль градиента модуля магнитного поля  $\nabla B$ , который создается при измерениях по методу DOSY.

При малых концентрациях раствора молекулы движутся независимо друг от друга. За характерное время релаксации сигнала  $\tau \sim 1/\alpha \sim 0.5 \text{ с}$  молекула диффундирует на расстояние  $S \sim \sqrt{6D\tau} \sim 0.002 \text{ см} \gg L$ . За это время линейная молекула хаотически совершает  $\sim S/L \sim 1000$  полных оборотов. В таком случае все протоны каждой отдельной молекулы между собой равноправны, поскольку диффузионносмешаются практически на одинаковые расстояния  $\sim \sqrt{6D\tau}$ , отличающиеся друг от друга на малую величину  $\leq L \ll \sqrt{6D\tau}$ . По этой причине наблюдаемый коэффициент диффузии для всех протонов линейных молекул одинаков, и ЯМР-сигнал описывается одной экспонентой. Таким образом, при малых  $\xi$  по этому сигналу нельзя отличить линейную молекулу от сферической.



**Рис. 1.** Зависимость величин коэффициентов диффузии  $D_1$  и  $D_2$  от мольной доли линейных молекул полиэтиленгликоля (ПЭГ), растворенных в дейтеро-хлороформе  $\text{CDCl}_3$ .



**Рис. 2.** Зависимость величин предэкспоненциальных множителей  $U_{1,2}$  от мольной доли линейных молекул ПЭГ в  $\text{CDCl}_3$ .

Положение меняется с ростом  $\xi$ , когда молекулы начинают касаться друг друга, и по этой причине их вращение затрудняется. Имея это обстоятельство в виду, а также формулы (1.2), мы обработали сигнал по формуле

$$U = U_1 e^{-\alpha_1 t} + U_2 e^{-\alpha_2 t} \quad (2.3)$$

и получили результаты, представленные на рис. 1 и 2.

Видно, что двухкомпонентная диффузия (2.3) существует при мольных долях ПЭГ  $0.05 \lesssim \xi \lesssim 0.12$  причем, согласно рис. 1, измеренные величины КД согласуются с формулами (1.2), т.е. различаются примерно в два раза. Некие сбои, отмеченные на рис. 2, связаны с неустойчивостями нахождения параметров формулы (2.3) по методу наименьших квадратов, порожденными недостаточным объемом статистики.

При концентрациях  $\xi \gtrsim 0.05$  длина молекул ПЭГ превышает расстояние между их центрами, поэтому вращение молекул становится затрудненным, “замороженным”, что и приводит к двухкомпонентности наблюдаемого сигнала.

Как говорилось ранее, затухание спинового эха определяется перемещением молекул только вдоль вектора  $\nabla B$  градиента модуля магнитного поля. Приблизительно, на качественном уровне, линейные молекулы можно подразделить на две группы: ориентированные преимущественно вдоль и поперек вектора  $\nabla B$ . Из-за затрудненности вращения каждой из этих групп свойственен свой коэффициент диффузии, определяемый формулами (1.2), что и проявляется в сигнале спинового эха.

При более строгой обработке опытов молекулы следовало бы разделить на большее количество групп в зависимости от их ориентации относительно  $\nabla B$ , что привело бы к увеличению количества слагаемых в формуле (2.3). Однако, как показали приведенные здесь данные опытов с молекулами ПЭГ, а также с другими линейными молекулами (для краткости изложения их не обсуждаем), учет двух экспонент достаточен для различения линейных молекул от сферических.

Неясной остается природа однокомпонентности диффузии при  $\xi \gtrsim 0.12$  что может стать предметом будущего исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показано, что диффузионно-чувствительный метод ядерного магнитного резонанса (DOSY) позволяет идентифицировать конформационное состояние растворенных макромолекул в форме клубка (глобулы) или стержня.

В первом случае интенсивность сигнала спинового эха от макромолекул описывается одним слагаемым, экспоненциально спадающим со временем. В случае же линейных молекул в сигнале обнаруживаются по меньшей мере две экспоненты.

Этот результат может найти применение в физикохимии растворов макромолекул. Во всяком случае, он практически значим в некоторых медицинских приложениях, на которые и направлено наше исследование.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ “Курчатовский институт” при частичной поддержке гранта Российского научного фонда № 23-19-00451.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гросберг А.Ю., Хохлов А.Р. Статистическая физика макромолекул. М.: Наука, 1989. 343 с.
2. Лэмб Г. Гидродинамика. М.-Л.: Гостехиздат, 1947. 928 с.
3. Palmin V., Mukhin A., Ivanova V., Perepukhov A., Nozik A. Automated component analysis in DOSY NMR using information criteria // J. Magn. Res. 2023. V. 355. Article 107541.
4. Сликтер Ч. Основы магнитного резонанса. М.: Мир, 1981. 448 с.
5. Чижик В.И. Ядерная магнитная релаксация. СПб.: Изд-во Санкт-Петербург. ун-та, 2000. 385 с.
6. Carr H. Y., Purcell E. M. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments // Phys. Rev. 1954. V. 94. P. 630–638.

## DETERMINATION OF THE SHAPE AND DIMENSIONS OF THE POLYMER MOLECULES IN SOLUTIONS USING DIFFUSIONAL NMR RELAXATION

V. A. Ivanova<sup>a,\*</sup>, A. V. Maksimych<sup>a,\*\*</sup>, P. L. Men'shikov<sup>a,b,\*\*\*</sup>, A. R. Pashutin<sup>a,\*\*\*\*</sup>,  
A. M. Perepukhov<sup>a,c,\*\*\*\*\*</sup>, A. N. Rozhkov<sup>d,\*\*\*\*\*</sup>, and M. V. Tsar'kov<sup>a,\*\*\*\*\*</sup>

<sup>a</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701 Russia

<sup>b</sup> National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia

<sup>c</sup> Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>d</sup> Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics, of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119526 Russia

\*E-mail: valeriya.ivanova@phystech.edu

\*\*E-mail: maksimych.av@mipt.ru

\*\*\*E-mail: menshikov2005@mail.ru

\*\*\*\*E-mail: nituhsap@mail.ru

\*\*\*\*\*E-mail: aleksandr-iv@mail.ru

\*\*\*\*\*E-mail: rozhkov@imnet.ru

\*\*\*\*\*E-mail: m.carkov@phystech.edu

A new method of determining the dimensions and shapes of polymer molecules in solutions is proposed and verified in experiments. The method is based on the measurements of the relaxation of the transverse magnetization intensity of nuclei. It is established that the decaying signal of the spin echo from elongated molecules contains two terms exponentially decaying with time, which correspond to two diffusion coefficients differing by a factor of about two. The signal from molecules with a near-spherical shape contain only one exponent.

**Keywords:** polymer solutions, macromolecules, diffusion, nuclear magnetic resonance