

## واژه‌های کلیدی:

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی  
پلیمر  
مقیاس مولکولی  
خواص ساختاری  
خواص دینامیکی

# کاربرد شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در سامانه‌های پلیمری

سوسا جوان نیکخواه، محمدرضا مقبلی\*

تهران، دانشگاه علم و صنعت ایران، دانشکده مهندسی شیمی، نفت و  
گاز، آزمایشگاه تحقیقاتی پلیمرهای هوشمند و نانوکامپوزیت‌ها

## چکیده ...

در سال‌های اخیر شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به یکی از ابزارهای مهم برای حل مسائل پیچیده پیش روی علوم مختلف از جمله علوم و مهندسی پلیمر، تبدیل شده است. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی این امکان را فراهم می‌آورد که رفتار پلیمرها به صورت کیفی در مقیاس مولکولی مورد مطالعه قرار گیرد و تحلیل عمیق‌تری از پدیده‌های مختلف فیزیکی حاصل شود. مطالعه سامانه‌های مختلف پلیمری در مقیاس مولکولی با آشکار کردن رفتار مولکول‌ها و زنجیرهای پلیمری اعم از آرایش‌یافتگی آن‌ها نسبت به یکدیگر، نحوه برقراری برهم‌کنش‌ها و آگاهی از سازوکارهای مولکولی، دانش طراحی سامانه‌ها را در کاربردهای گوناگون فراهم کرده است. تعیین مسیر طبیعی حرکت مولکول‌ها و زنجیرها در طول انجام فرآیندهای مختلف که با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی امکان‌پذیر است، جزئیات ساختاری و دینامیکی مولکول‌ها و به دنبال آن خواص ترمودینامیکی، حرارتی و مکانیکی سامانه را فراهم می‌کند. تلاش‌های صورت گرفته در زمینه شبیه‌سازی به علت کاهش هزینه‌های ساخت مواد و ارائه اطلاعات مفید بدون انجام آزمایش‌های متعدد و پرهزینه، شبیه‌سازی مولکولی را به عنوان روشی کارآمد در گسترش و طراحی سامانه‌های مختلف پلیمری نظیر نانوکامپوزیت‌های پایه پلیمری، چسب‌ها، غشاهای پلیمری، حامل‌های دارویی، محلول‌های پلیمری و ازدیاد برداشت نفت معرفی کرده است. در مقاله حاضر به مرور برخی از کاربردهای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در زمینه‌های مختلف علوم و مهندسی پلیمر اشاره شده است. از این رو، اهمیت گسترش استفاده از این ابزار مفید محاسباتی برای درک عمیق پدیده‌های دینامیکی و طراحی سامانه‌های پلیمری قبل از به کارگیری هرگونه روش ساخت آزمایشگاهی مورد تأکید قرار گرفته است.

\*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

Mr\_moghbeli@iust.ac.ir

## امقدمه

از آن می‌توان تحولات زمانی سامانه‌ای متشکل از ذرات برهم‌کنش‌کننده (اتم‌ها، مولکول‌ها، گرانول‌ها و...) را پیش‌بینی کرد و از این طریق خواص فیزیکی مرتبط را تخمین زد [۲۳]. هر شبیه‌سازی دینامیک مولکولی از سه مرحله (۱) تعیین مجموعه‌ای از شرایط اولیه (مکان و سرعت اولیه همه ذرات)، (۲) انتخاب تابع پتانسیل مناسب به منظور تعیین برهم‌کنش بین ذرات و (۳) بررسی تحول سامانه با زمان از طریق حل مجموعه‌ای از معادلات حرکت کلاسیک نیوتنی برای کلیه ذرات سامانه تشکیل شده است. معادله حرکت به طور کلی به صورت زیر است [۱ و ۲۳ و ۲۴].

$$\vec{F}_i(t) = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} \quad (1)$$

در این رابطه  $F_i$  نیروی اعمال شده بر اتم یا ذره  $i$  ام در زمان  $t$  است که از گرادیان منفی تابع پتانسیل برهم‌کنش به دست می‌آید.  $m_i$  جرم اتم و  $\vec{r}_i$  مکان اتم است. هر شبیه‌سازی فیزیکی شامل انتخاب مناسب تابع پتانسیل برهم‌کنش‌ها (میدان نیرو)، انتگرال‌گیری عددی، شرایط مرزی تناوبی و کنترل دما و فشار برای نسخه‌برداری فیزیکی از هنگرد (Ensemble) ترمودینامیک بامعنی است [۲۳].

به طور کلی، هدف اصلی از شبیه‌سازی سامانه‌های حاوی تعداد زیادی ذره، دستیابی به خواص توده‌ای است که به طور عمده با مکان هسته اتم‌ها تعریف می‌شود. بنابراین، با تقریب منطقی و بر مبنای فیزیک از میدان نیرو (تابع پتانسیل) می‌توان در خصوص رفتار سامانه، استنتاج مناسبی را به عمل آورد. انرژی پتانسیل ( $U_{total}$ ) سامانه مولکولی از مجموع مشارکت بخش‌های قسمت قبل به شکل کلی زیر بیان می‌شود [۲۴].

$$U_{total} = U_{valence} + U_{cross-term} + U_{non-bond} \quad (2)$$

$$U_{cross-term} = U_{bond-bond} + U_{angle-angle} + U_{bond-angle} + U_{end-bond-torsion} + U_{middle-bond-torsion} + U_{angle-torsion} + U_{angle-angle-torsion} \quad (3)$$

$$U_{valence} = U_{bond} + U_{angle} + U_{torsion} + U_{oop} + U_{UB} \quad (4)$$

$$U_{non-bond} = U_{vdW} + U_{Columb} + U_{non-bond} \quad (5)$$

که در آن انرژی ظرفیت ( $U_{valence}$ )، انرژی کشش پیوند ( $U_{bond}$ )، زاویه دو پیوند ( $U_{angle}$ )، پیچش دو سطحی پیوند ( $U_{torsion}$ )، بخش وارونگی ( $U_{oop}$ ) و بخش اوری-بردلی ( $U_{UB}$ ) ارائه شده است. بخش‌های تقاطعی ( $U_{cross-term}$ ) نیز

شبیه‌سازی مولکولی ابزاری با اهمیت به منظور تحقیقات در علم پلیمر محسوب می‌شود. روش‌های آزمایشگاهی قادر به نشان دادن دقیق وقوع پدیده‌ها در مقیاس‌های مولکولی و میکروسکوپی در سامانه‌های پلیمری نیستند و سازوکار مورد نظر را به استناد شواهد ماکروسکوپی مورد استنباط قرار می‌دهند. در مقابل، شبیه‌سازی مولکولی می‌تواند برای برپا کردن سامانه پلیمری با پیکربندی معلوم و اندازه‌گیری خواص آن در مقیاس مولکولی و میکروسکوپی به کار برده شود. علاوه بر آن با استفاده از شبیه‌سازی مولکولی، این امکان به وجود می‌آید تا چگونگی اثر تغییر جزئیات سامانه بر خواص ماکروسکوپی آن مورد بررسی قرار گیرد [۲ و ۱]. در حقیقت مطالعه سامانه‌های پلیمری با روش‌های آزمایشگاهی به علت ناتوانی آن‌ها در آشکار ساختن رفتار مواد در مقیاس اتمی که لازمه رسیدن به درک عمیق از پدیده‌های مختلف است، کافی نیست. از این رو، شبیه‌سازی‌های مولکولی نقش برجسته‌ای در پیش‌بینی و طراحی سامانه‌های پلیمری به منظور تبیین روش‌های کارآمد آزمایشگاهی محسوب می‌شوند. از میان روش‌های شبیه‌سازی، روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، کارایی بیشتری برای مطالعه سامانه‌های پلیمری دارد. این روش در مقیاس مولکولی به صورت عمده مطالعات را در جهت ترمودینامیک و سینتیک ساخت، خواص مولکولی و برهم‌کنش‌های بین اجزا هدایت می‌کند [۲]. محققان زیادی در زمینه ساخت نانوکامپوزیت‌های پلیمری [۹-۳]، چسبندگی پلیمرها [۱۶-۱۰]، بررسی رفتار محلول‌های پلیمری [۱۹-۱۷]، ساخت غشاهای پلیمری [۲۰ و ۲۱] و کاربرد پلیمرها در رسانش دارو [۲۲ و ۲۳] انجام داده‌اند. هدف این مقاله، ارائه خلاصه‌ای از برخی تحقیقات انجام شده در زمینه استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در حوزه علوم و مهندسی پلیمر است. از این رو، علاوه بر شرح مختصر روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، چگونگی استفاده از این ابزار محاسباتی در مطالعه خواص ساختاری و دینامیکی زنجیرهای پلیمری در سامانه‌های مختلف و تأثیر برهم‌کنش‌ها در سازوکارهای مولکولی نیز مورد اشاره قرار می‌گیرد.

## ۲ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی روشی است که با استفاده

در رابطه (۹)  $U$  تابع پتانسیل و  $m$  جرم ذره است. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی می‌تواند در هنگردهای مختلف مانند گزندکنونیکال ( $VT\mu$ )، میکروکنونیکال (NVE)، کنونیکال (NVT) و هم‌دما-هم‌فشار (NPT) انجام شود. به منظور کنترل دما و فشار نیز به ترتیب از ترموستات (Berendsen, Nose-) Hoover) و باروستات‌های (Andersen, Hoover, Berendsen) مناسب استفاده می‌شود. در نتیجه در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی اطلاعاتی مانند مکان، سرعت و نیرو ذرات قابل حصول است که با استفاده از آن‌ها و با به‌کاربردن مکانیک آماری خواص ماکروسکوپی مانند فشار، انرژي، ظرفیت حرارتی، انرژي آزاد به‌دست می‌آیند [۲۴]. پس از برخی تعاریف مقدماتی شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، در ادامه به اختصار به بعضی از کاربردهای این روش در حوزه علوم و مهندسی پلیمر اشاره شده است.

### ۳ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نانوکامپوزیت‌های پلیمری

مواد پلیمری تقویت‌شده با نانوذرات (نانولوله، نانو لایه‌های رس، نانوذرات سیلیس و گرافن) به علت بروز خواص شگفت‌آور، در هر دو جنبه صنعتی و علمی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۶-۳]. با این وجود از نگاه آزمایشگاهی، چالش‌های بزرگی در بهینه‌کردن تولید و شناسایی ساختار نانوکامپوزیت‌های پلیمری وجود دارد. گسترش این مواد به طور عمده از طریق تجربی انجام شده است و بنابراین کنترل کامل و از قبل پیش‌بینی شده‌ای بر خواص آن وجود ندارد. از این رو، شبیه‌سازی‌های مولکولی می‌توانند سهم مهمی را در پیش‌بینی و طراحی خواص نانوکامپوزیت‌های پلیمری و تعیین مشخصات آن‌ها ایفا کرده و مسیر روشنی را در زمینه تحقیقات آزمایشگاهی، فراهم کنند. کارهای تحقیقاتی زیادی در زمینه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نانوکامپوزیت‌های پلیمری انجام شده است که در ادامه به تعدادی از آن‌ها اشاره می‌شود. الخاطب و همکاران [۳] اثر استحکام فصل مشترک بر خواص مکانیکی نانوکامپوزیت وینیل استر/گرافیت را با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار داده‌اند. این محققان به منظور بررسی استحکام فصل مشترک، شبیه‌سازی بیرون کشیدن (Pull Out) گرافن از محمل پلیمری (شکل ۱) را به منظور تعیین تنش برشی در فصل مشترک با استفاده از رابطه زیر محاسبه کرده‌اند.

$$\tau_i = \frac{E_{pull-out}}{(w+t)L^2} \quad (10)$$

از برهم‌کنش‌های کشش-کشش ( $E_{bond-bond}$ )، خمش-خمش ( $E_{angle-angle}$ )، کشش-خمش ( $E_{bond-angle}$ )، کشش-پیچش ( $E_{bond-torsion}$ )، خمش-پیچش ( $E_{angle-torsion}$ ) و خمش-خمش-پیچش ( $E_{angle-angle-torsion}$ ) تشکیل شده است. برهم‌کنش‌های غیرپیوندی نیز بین اتم‌های فاقد پیوند همچون واندروالس ( $E_{vdW}$ )، الکترواستاتیک ( $E_{Coulomb}$ ) و هیدروژنی ( $E_{H-bond}$ ) تشکیل شده است.

روش محاسباتی عددی تقریبی برای پیشبرد سامانه به اندازه یک گام زمانی، الگوریتم انتگرالی نامیده می‌شود. در دینامیک مولکولی پتانسیل‌های پیوسته، معادلات حرکت کلاسیک با استفاده از الگوریتم اختلاف متناهی، تعیین و به محاسبه مکان‌ها و سرعت‌های مولکولی در توالی‌های زمانی مساوی می‌انجامد. در انتخاب الگوریتم صحت، پایداری، سادگی، سرعت و جنبه‌های اقتصادی حائز اهمیت است. از میان الگوریتم‌های انتگرال‌گیری نوع ورلت (الگوریتم اساسی، الگوریتم سرعت و الگوریتم جهشی) متداول‌تر است. از میان این الگوریتم‌ها، الگوریتم سرعت ورلت به علت نیاز به حافظه رایانه‌ای کمتر ارجح و از کاربرد بیشتری برخوردار است. به عبارت دیگر، برای شبیه‌سازی در هر لحظه فقط می‌توان از مجموعه مقادیر مکان، نیرو و سرعت استفاده کرد. با این وجود، معادلات اولیه ورلت از چنین مزیتی برخوردار نیستند. الگوریتم سرعت ورلت، مکان و سرعت ذرات را در یک لحظه از زمان تولید می‌کند و از این نظر به عنوان کامل‌ترین الگوریتم شناخته شده است [۲۵]. مکان‌ها ( $r$ )، سرعت‌ها ( $v$ ) و شتاب‌ها ( $a$ ) در زمان  $t + \Delta t$  از مقادیر متناظر این کمیت‌ها در زمان  $t$  به صورت زیر به دست می‌آیند:

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v(t)\Delta t + \frac{1}{2}a(t)\Delta t^2 + O(\Delta t^3) \quad (6)$$

در این معادله از بسط تیلور  $r_i(t)$  استفاده شده است و  $O(\Delta t^3)$  به معنی این است که جمله خطا در سری، متناسب با  $\Delta t^3$  است.

$$v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = v(t) + \frac{1}{2}a(t)\Delta t \quad (7)$$

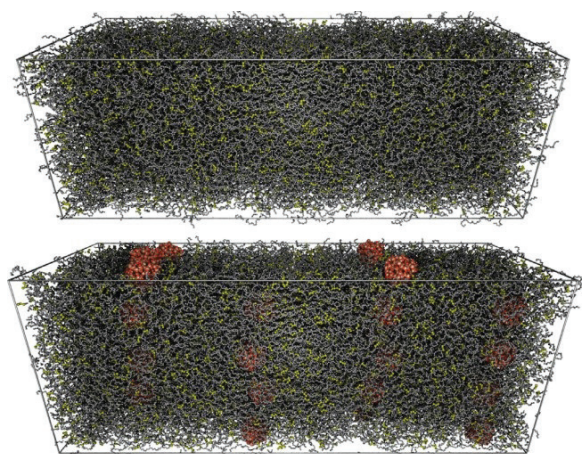
معادله (۷) سرعت را در نیمه گام زمانی با استفاده از نیرو و سرعت در لحظه  $t$  محاسبه می‌کند.

$$t + \Delta t = v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{a(t+\Delta t)}{2}\Delta t \quad (8)$$

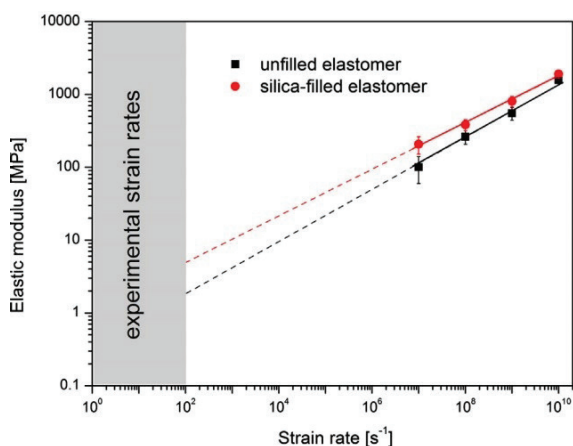
$$a(t + \Delta t) = -\frac{1}{m}\nabla U(r)(t + \Delta t) \quad (9)$$

است. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که دمای انتقال شیشه‌ای و مدول کشسانی پلی‌بوتادی‌ان با ورود ذرات سیلیکا افزایش یافته است. نمودار تغییرات مدول کشسانی به دست آمده از شبیه‌سازی کششی بر حسب سرعت تغییر شکل در شکل (۴) نشان داده شده است.

روسو و همکاران [۶] با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نانوکامپوزیت پلی‌اتیلن‌گلیکول/گرافن را در محدوده وسیع دمایی برای دو اندازه مختلف پلیمر مورد مطالعه قرار دادند. مدل نانوکامپوزیت ساخته شده در شکل (۵) نشان داده شده است. به منظور محاسبه دمای انتقال شیشه‌ای سامانه نانوکامپوزیتی تحت شبیه‌سازی سرمایشی (Cooling) از دمای ۷۰۰ K تا ۳۰۰ K به این صورت قرار داده شد که در هر مرحله سرمایش، دمای شبیه‌سازی به میزان ۵۰ K کاهش یافت. کاهش ضریب انبساط حرارتی



شکل ۳ (بالا) مدل لاستیک و (پایین) مدل نانوکامپوزیت [۵].

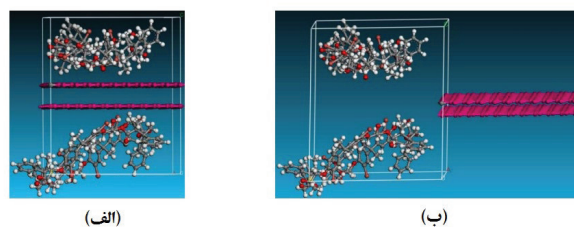


شکل ۴ تغییرات مدول کشسانی بر حسب سرعت تغییر شکل [۵].

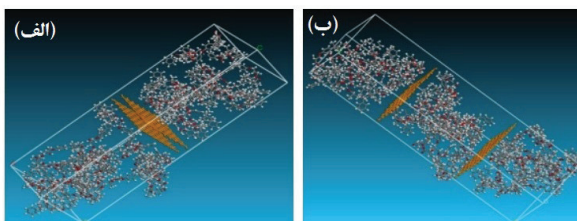
در این رابطه  $E_{pull-out}$  تغییر انرژی سامانه پس از فرآیند بیرون کشیدن و  $w, L$  و  $t$  به ترتیب عرض، طول و ضخامت گرافیت است.

نتایج آن‌ها نشان داد که تنش برشی برای سامانه‌هایی که در آن گرافیت، لایه لایه (Exfoliated) شده است؛ بیشتر از سامانه‌ای است که در آن توده‌های گرافیت وجود دارند. شکل (۲) مدل نانوکامپوزیت‌های ساخته شده را نشان می‌دهد. شبیه‌سازی کششی اعمال شده به سامانه‌های نانوکامپوزیتی از گرافیت لایه لایه شده و توده‌ای، نشان داد که مدول الاستیک سامانه اول بیشتر است.

نایی و همکاران [۴] خواص مکانیکی نانوکامپوزیت پلی‌تیوفن/گرافن را با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار دادند. آن‌ها تأثیر عواملی مانند دما، میزان گرافن در زمینه پلیمری و وجود نقص در ساختار گرافن بر خواص مکانیکی نانوکامپوزیت حاصل را مورد بررسی قرار دادند. براساس نتایج به دست آمده با افزایش دما و ایجاد نقص در ساختار گرافن مدول کشسانی کاهش یافته و افزایش میزان گرافن سبب افزایش مدول یانگ شده است. پاولف و همکارانش [۵] به مطالعه خواص حرارتی و مکانیکی نانوکامپوزیت لاستیک سیس ۱-۴-پلی‌بوتادی‌ان اتصال عرضی شده با گوگرد/نانوسیلیکا با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پرداختند. مدل لاستیک و نانوکامپوزیت ساخته شده در شکل (۳) نشان داده شده



شکل ۱ ساختار نانوکامپوزیت وینیل استر/گرافیت (الف) قبل و (ب) پس از شبیه‌سازی بیرون کشیدن گرافن [۳].



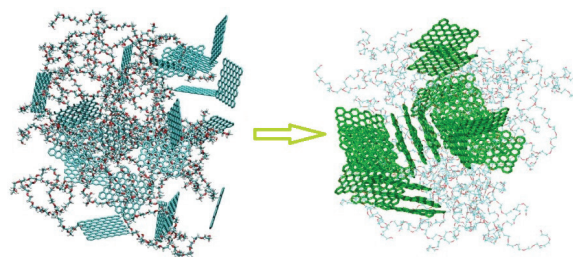
شکل ۲ ساختار نانوکامپوزیت وینیل استر/گرافیت (الف) حاوی گرافیت توده‌ای و (ب) حاوی گرافیت لایه لایه شده [۳].

که بر خواص مکانیکی نانوکامپوزیت‌های مورد نظر تأثیرگذار هستند.

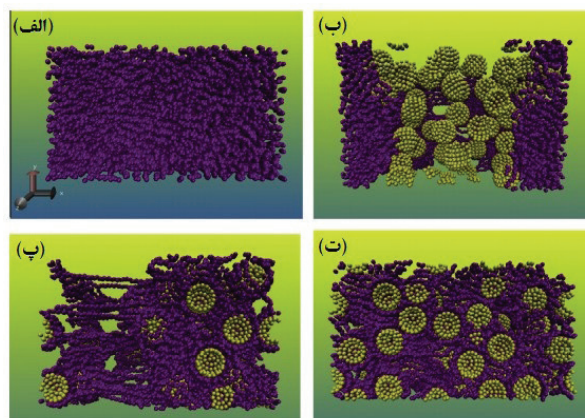
خواص مکانیکی نانوکامپوزیت پلی‌متیل متاکریلات توسط لین و همکاران [۸] با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در کسرهای حجمی مختلف گرافن و دماهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آن‌ها نشان داد که مدول یانگ و مدول برشی با افزایش کسر حجمی گرافن افزایش و با افزایش دما کاهش می‌یابد. در کار تحقیقاتی دیگر جیران‌پور و همکاران [۹] خواص مکانیکی و حرارتی نانوکامپوزیت اپوکسی/فلورین را با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی محاسبه کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که ضرایب انبساط حرارتی با افزایش فلورین کاهش و مدول‌های یانگ و برشی و نسبت پواسون بهبود قابل توجهی پیدا می‌کند.

#### ۴ شبیه‌سازی چسبندگی فصل مشترک پلیمرها

اثر اکسایش سطح نانولیف کربنی به وسیله گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن بر توزیع مونومر مایع وینیل استر اطراف نانولیف کربنی در تولید نانوکامپوزیت توسط جنگ و همکاران [۱۰] با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار گرفت. دو مایع وینیل استر بیس فنل A دی‌متیل‌اکریلات و استایرن، رزین مورد نظر را تشکیل دادند. فصل مشترک پخت‌شده سامانه‌های حاوی نانولیف اکسید شده، نسبت به سامانه حاوی نانولیف خالص، تفاوت چشم‌گیری دارد. نتایج آن‌ها نشان داد که غلظت مونومر وینیل استر در نزدیکی نانولیف اکسید شده سبب افزایش چگالی اتصالات عرضی می‌شود و در نتیجه فصل مشترک از سفتی بیشتری نسبت به سامانه با نانولیف اصلاح نشده برخوردار است. ینگ و همکاران [۱۱] مطالعات نظری بر پایه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای مطالعه تغییر شکل و رفتار شکست فصل مشترک اپوکسی/مس تحت تنش کششی عمود بر فصل مشترک را انجام دادند. استحکام شکست فصل مشترک سامانه اپوکسی/مس با استفاده از نمودارهای تنش/جابجایی به دست آمده از شبیه‌سازی پیش‌بینی شد. شکل (۷) تصاویر لحظه‌ای فرآیند کشش را نشان داده است. نتایج به دست آمده حاکی از این است که هر چه چگالی اتصالات عرضی اپوکسی بیشتر باشد استحکام شکست نیز بیشتر بوده، شکست فصل مشترک به صورت شکست چسبی (Adhesive Failure) اتفاق می‌افتد.



شکل ۵ مدل نانوکامپوزیت پلی‌اتیلن‌گلیکول/گرافن ساخته شده (چپ) قبل و (راست) پس از شبیه‌سازی [۶].



شکل ۶ ساختار (الف) پلی‌اتیلن خالص با استحکام برهم‌کنش ۴، (ب) نانوکامپوزیت با استحکام برهم‌کنش ۰/۲۴ و کسر حجمی ۱۲/۵ درصد نانوذرات، (پ) نانوکامپوزیت با استحکام برهم‌کنش ۲۵ و کسر حجمی ۱۲/۵ درصد نانوذرات و (ت) نانوکامپوزیت با استحکام برهم‌کنش ۲۵ و کسر حجمی ۲۱/۵ درصد نانوذرات [۷].

نانوکامپوزیت تولید شده نسبت به پلیمر خالص، پایداری حرارتی بیشتر نانوکامپوزیت را نشان داد. این مسئله به تشکیل شبکه‌ای از گرافن که به صورت سینتیکی در زمینه پلیمری درگیر شده است مرتبط است.

فو و همکاران [۷] با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی دانه درشت، (Coarse Grain) سازوکار تغییر شکل نانوکامپوزیت پلی‌اتیلن/نانوذره را مورد مطالعه قرار دادند. تأثیر استحکام برهم‌کنش میان پلیمر و نانوذره و کسر حجمی نانوذره با اعمال شبیه‌سازی کششی بر خواص مکانیکی نانوکامپوزیت بررسی شد. شکل (۶) ساختار نانوکامپوزیت‌ها با استحکام برهم‌کنش و کسر حجمی مختلف را در تغییر شکل ۴۰ درصد نشان می‌دهد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که استحکام برهم‌کنش بین نانوذرات و پلیمر و کسر حجمی نانوذرات، دو عامل مهم هستند

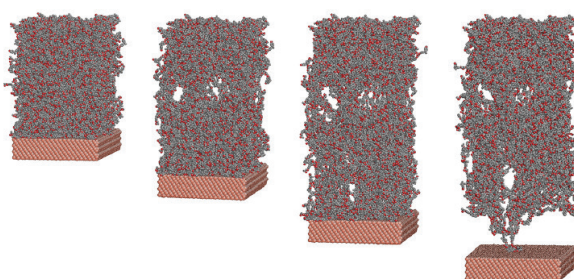
کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که اصلاح شیمیایی گرافن نقش مهمی در بهبود چسبندگی میان پلیمر و گرافن دارد و این یافته‌ها با نتایج آزمایشگاهی نیز سازگار بود. از میان این گروه‌ها آمینو و کربوکسی سبب تقویت بیشتر چسبندگی فصل مشترک شدند.

جوان نیکخواه و همکاران [۱۴] با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی از طریق عامل‌دار کردن سطح گرافن به وسیله گروه‌های عاملی مختلف، کار ترمودینامیکی فصل مشترک پلی‌اتیلن/گرافن و رفتار لایه‌ای پلیمر در منطقه فصل مشترک را تقویت کردند. نتایج تحقیقات آن‌ها نشان داد که گروه آمینو بیشترین بهبود را در برهم‌کنش‌های فصل مشترک ایجاد کرده است. در کار تحقیقاتی دیگری [۱۵] آن‌ها با انجام شبیه‌سازی کشش و با استفاده از نمودارهای تنش‌جاب‌جایی به دست آمده از شبیه‌سازی، استحکام چسبندگی پلی‌اتیلن/گرافن اصلاح شده را محاسبه کردند. نتایج نشان داد که استحکام چسبندگی در سامانه شامل گرافن اصلاح شده با گروه آمینو بیشترین مقدار را داشته است.

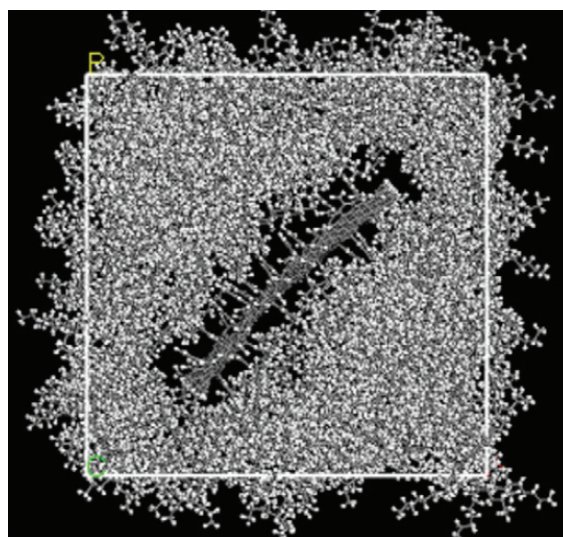
## ۵ شبیه‌سازی محلول‌های پلیمری

محلول‌های پلیمری در بسیاری از کاربردهای صنعتی از جمله چسب، رنگ، پوشش‌ها، پلیمری شدن، تولید الیاف، ساخت غشاها و ... مورد استفاده قرار می‌گیرند. علاوه بر روش‌های آزمایشگاهی که برای ساختارشناسی زنجیرهای پلیمر از محلول‌ها استفاده می‌شود، استفاده از شبیه‌سازی‌های مولکولی می‌تواند آگاهی عمیقی در مقیاس مولکولی از رفتار زنجیرها در محلول‌های پلیمری حاصل کند. با پیش‌بینی خواص و انتخاب حلال مناسب می‌توان به کاهش هزینه‌ها و انتخاب حلالی کارآمدتر و با صرفه اقتصادی به منظور تهیه محلول پلیمر هدف کمک کرد. از این رو، برخی از محققان به مطالعه محلول‌های پلیمری با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پرداخته‌اند. در کار تحقیقاتی که توسط لی و همکاران [۱۶] انجام شد محلول‌های پلی‌اتیلن‌اکسید در آب و پلی‌اتیلن‌گلیکول در آب با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار گرفتند. با توجه به نتایج به دست آمده از شبیه‌سازی، طول پایداری (Persistence Length) و شعاع هیدرودینامیکی زنجیرهای با وزن مولکولی بالا و پایین از هر دو پلیمر با نتایج آزمایشگاهی هم‌خوانی بسیار خوبی نشان دادند. همچنین در محدوده وزن مولکولی بررسی شده برای پلی‌اتیلن‌اکساید، مقدار ۰/۵۱۵، به عنوان ضریب توان در

در کار تحقیقاتی دیگری، چن و همکاران [۱۲] با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به مطالعه رفتار فصل مشترک میان اپوکسی/سیلیکا در نانومواد مرکب پرداختند. الگوهای ساخته شده، تحت تغییر شکل کشش در طول شبیه‌سازی دینامیک مولکولی قرار گرفتند. این محققان با استفاده از نمودارهای تنش-فاصله جدایی، انرژی شکست، استحکام تسلیم و فاصله نهایی شکست برای هر یک از مدل‌ها را اندازه‌گیری کردند. نتایج به دست آمده نشان داد که استحکام تسلیم و انرژی شکست زمینه در مدل توده زمینه و سیلیکا بیشتر از زمینه در فاصله بین دو لایه سیلیکا است. الوی و همکاران [۱۳] تأثیر عامل‌دار کردن گرافن بر برهم‌کنش‌های فصل مشترک پلی‌متیل‌متاکریلات/گرافن را به وسیله شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار دادند. شکل (۸) الگوی نانوکامپوزیت ساخته شده را نشان داده است. در این تحقیق از گروه‌های عاملی هیدروکسی، آمینو، کربوکسیل و متیل برای اصلاح سطح گرافن استفاده



شکل ۷ تصاویر لحظه‌ای از شبیه‌سازی شکست فصل مشترک اپوکسی/مس [۱۱].



شکل ۸ مدل نانوکامپوزیت پلی‌اتیلن/گرافن اصلاح شده با گروه متیل [۱۳].

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{2dt} \text{msd}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{2dt} \langle |r(t) - r(0)|^2 \rangle \quad (12)$$

در رابطه بالا  $r(t)$  بردار مکان ذرات در زمان  $t$  و علامت  $\langle \rangle$  به معنی متوسط‌گیری بر روی هنگرد است.

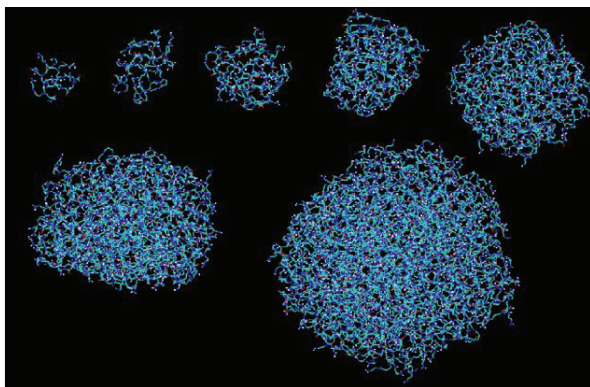
تسنی و همکاران [۱۸] به منظور یافتن تابع پتانسیل مناسب برای توصیف برهم‌کنش‌ها در سامانه محلولی پلی‌وینیل‌الکل، محلول رقیق آن را با استفاده از دو تابع پتانسیل G45A4 GROMOS و G45A4 GROMOS مورد مطالعه قرار دادند. نتایج بررسی ابعاد زنجیر، خواص پیکربندی و پیوندهای هیدروژنی و مقایسه آن با نتایج دقت بیشتری در تشریح برهم‌کنش‌های موجود در محلول پلی‌وینیل‌الکل دارد. به منظور بررسی پیکربندی زنجیر، انرژی آزاد هلمهوتز نسبی با استفاده از رابطه زیر و نتایج به دست آمده از توزیع زاویه پیچش زنجیر محاسبه شده است.

$$A(\theta) - A(180) = -RT \ln \frac{P(\theta)}{P(180)} \quad (13)$$

در این رابطه  $P(\theta)$  فراوانی در توزیع زاویه پیچش در زاویه  $\theta$  و  $P(180)$  فراوانی پیکربندی ترانس است. بر اساس رابطه زیر تغییرات انرژی آزاد و آنتروپی ناشی از تبدیل گاش به ترانس محاسبه شد.

$$\left[ \frac{\partial(\Delta A)_{t-g}}{\partial T} \right]_V = -(\Delta S)_{t-g} \quad (14)$$

در این رابطه  $(\Delta A)_{t-g}$  و  $(\Delta S)_{t-g}$  به ترتیب تفاوت انرژی آزاد و آنتروپی بین پیکربندی ترانس و گاش را نشان می‌دهد. مقدار محاسبه شده تغییرات انرژی آزاد با استفاده از شبیه‌سازی و بر اساس تابع پتانسیل GROMOS G45A3 مقدار کمتری را نسبت به GROMOS G45A4 نتیجه داده



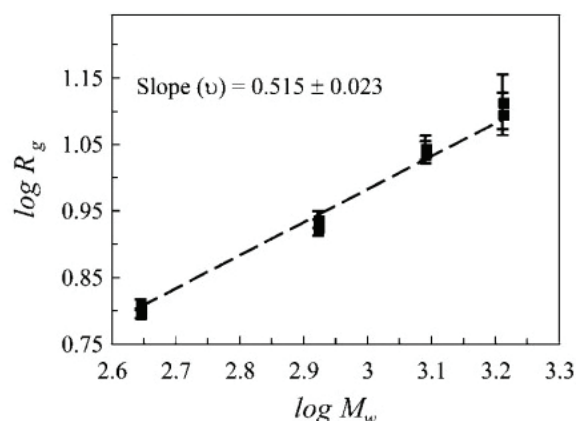
شکل ۱۰ ساختار نسل‌های ۱ تا ۷ دندریمر [۱۷].

رابطه میان شعاع ژیراسیون و وزن مولکولی ( $R_g \propto M_w^{\nu}$ ) به دست آمد (شکل (۹)) که این مقدار با نتایج آزمایشگاهی توافق خوبی دارد. به عبارتی در وزن‌های مولکولی پایین، پلی‌اتیلن‌اکساید، رفتار زنجیر ایده‌آل‌تری را در مقایسه با وزن‌های مولکولی بالا نشان داده است.

در کار تحقیقاتی دیگری که توسط هان و همکاران [۱۷] انجام شد خواص دندریمرهای با توالی یک تا هفت با هسته اتیلن‌دی‌آمین (EDA) و سطح پلی‌آمیدوآمین (PAMAM) در حلال آبی با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد مطالعه قرار گرفت. این محققان، ناهمسان‌گردی در شکل دندریمرهای موجود در حلال را با استفاده از رابطه زیر تخمین زدند.

$$k^2 = 1 - \frac{3\langle I_2 \rangle}{\langle I_1^2 \rangle} \quad (11)$$

در این رابطه  $I_1$  و  $I_2$  به ترتیب ثابت (Invariant) اول و دوم تنسور شعاع ژیراسیون است. کمیت  $k$  مقداری بین ۰ و ۱ را به خود می‌گیرد که به ترتیب نشان‌دهنده ساختار کروی سه بعدی و ساختار خطی است. نتایج نشان داد که در محیط آبی با افزایش توالی، ساختار دندریمر مورد بررسی به ساختار فشرده کروی نزدیک‌تر شده است. شکل (۱۰) ساختار نسل‌های مختلف دندریمرها را پس از شبیه‌سازی در محیط آبی نشان داده است. بررسی پروفیل چگالی نیز نشان داد که در این محلول‌ها، چگالی مستقل از نسل دندریمر است. همچنین محاسبه ضریب نفوذ ( $D$ ) با استفاده از رابطه انیشتین، تأثیر قابل توجه افزایش نسل را بر کاهش تحرک مولکول نشان داد.



شکل ۹ نمودار شعاع ژیراسیون بر حسب وزن مولکولی پلی‌اتیلن‌اکساید با استفاده از شبیه‌سازی مولکولی [۱۶].

در کار تحقیقاتی دیگری، شن و همکاران [۲۰] انتقال آب و ۶ نوع حل شونده (متانول، اتانول، ۲-پروپانول، اوره،  $\text{Na}^+$  و  $\text{Cl}^-$ ) در غشای اسمز معکوس پلی‌ایمید را با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی غیر تعادلی مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان داد که انتقال آب با افزایش حجم‌های آزاد به هم متصل شده یا فضای قابل دسترس آب، بیشتر شده است. این فضاهای خالی می‌تواند از طریق ساختار دینامیکی غشا در مقیاس مولکولی به علت برخوردهای مولکولی و ایجاد مسیر پیوسته در اثر تورم افزایش یابند. با این وجود، فضای قابل دسترس برای مولکول‌های الکل به علت حجم و اندروالس بالا کمتر بوده، از این رو انتقال کمتری در غشا ایجاد می‌شود. علاوه بر حجم و اندروالس، پیچیدگی مولکول و توانایی برهم‌کنش‌های قوی نیز از عواملی هستند که در انتقال این مواد از طریق غشا، تأثیرگذار بوده، میزان انتقال اوره،  $\text{Na}^+$  و  $\text{Cl}^-$  را به ترتیب به کمترین مقدار در مقایسه با سایر مولکول‌ها رسانده است. به طور کلی این نوع از مطالعات با ایجاد آگاهی از ساختارها و پدیده‌ها در مقیاس مولکولی، توانایی طراحی غشاهایی با خواص ساختاری، نفوذپذیری یا انتخاب‌پذیری مناسب را فراهم می‌کند.

## ۷ شبیه‌سازی سامانه‌های رهایش کنترل شده دارو

پلیمرها به طور گسترده‌ای در سامانه‌های انتقال دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند. زیرا توانایی پوشینه‌کردن دارو، انتقال هدفمند آن به سلول‌های هدف و سپس رهایش تدریجی دارو در بازه زمانی مشخص را دارند و به این ترتیب نیازی به تزریق مکرر دارو و عوارض جانبی ناشی از رهایش ناخواسته را کاهش می‌دهند [۲۱ و ۲۲]. امروزه پلیمرها به علت افزایش کارایی و هدفمندی انتقال دارو و کاهش ایجاد اثرات جانبی در زمینه انتقال دارو مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. انواع پلیمرها شامل نانوذرات پلیمری، میسل‌ها، هیدروژل‌ها و دندریمرها به عنوان حامل دارو در سامانه‌های انتقال دارو مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با توجه به این که داروهای گران‌قیمت تنها در مقادیر کم قابل دسترس هستند و آزمایش‌های پرهزینه و زمان‌بر محدودیت‌هایی را برای مطالعه و طراحی سامانه‌های انتقال دارو ایجاد می‌کند، شبیه‌سازی‌های مولکولی می‌توانند به عنوان ابزاری در راستای شناسایی ساختار و خواص کلیدی در سامانه‌های انتقال دارو نظیر پایداری و نفوذ برهم‌کنش‌های مولکولی مورد استفاده قرار گیرد. مک‌کوا و همکاران [۲۱]

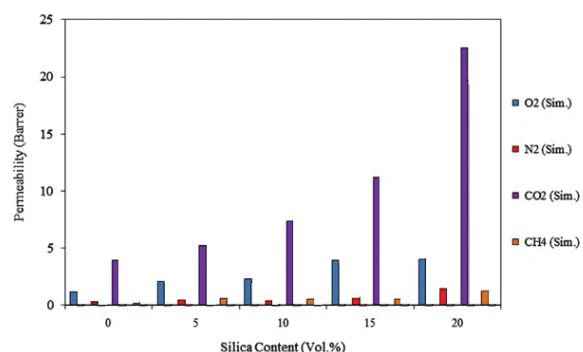
است. از این رو، حالت ترانس با استفاده از میدان نیرو GROMOS G45A3 مطلوب‌تر بوده و در نتیجه تشکیل حالت مارپیچ زنجیرها با استفاده از این تابع پتانسیل ساده‌تر اتفاق می‌افتد. این نوع از مطالعات با استفاده از شبیه‌سازی به منظور آزمایش پروتکل‌های شبیه‌سازی برای سامانه محلول پلی‌وینیل‌الکل است که پتانسیل‌ها و محدودیت‌های شبیه‌سازی این سامانه را مشخص می‌کند.

## ۶ شبیه‌سازی غشاهای پلیمری

با توجه به کاربردهای وسیع غشاهای پلیمری در صنایع مختلف محققان زیادی مطالعات خود را به بررسی غشاهای پلیمری در مقیاس مولکولی با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، گلزار [۱۹] و همکاران خواص ساختاری، فیزیکی و جدایش گروهی از گازها شامل اکسیژن، نیتروژن، دی‌اکسیدکربن و متان در غشای پلی‌سولفون پر شده با سیلیکا را مورد مطالعه قرار دادند. به منظور محاسبه نفوذ و حلالیت گازها در غشا، پس از ساختن مدل غشای مورد نظر مولکول‌های گاز به مقدار مشخص به صورت تصادفی در درون غشا قرار داده شدند. پس از پایان شبیه‌سازی، حلالیت با استفاده از رابطه زیر محاسبه شد.

$$S = \lim_{p \rightarrow 0} \frac{c}{p} \quad (15)$$

در این رابطه  $c$  و  $p$  به ترتیب غلظت و فشار هستند. پس از محاسبه ضریب نفوذ  $D$  با استفاده از معادله انیشتین (رابطه ۱۲)) آن‌ها نفوذپذیری را با استفاده از رابطه  $P=D.S$  محاسبه کردند. نتایج نفوذپذیری به دست آمده از شبیه‌سازی در شکل (۱۱) نشان داد شده است.



شکل ۱۱ نتایج شبیه‌سازی به دست آمده نفوذپذیری گازهای مختلف در غشای پلی‌سولفون بر حسب درصد سیلیکا [۱۹].



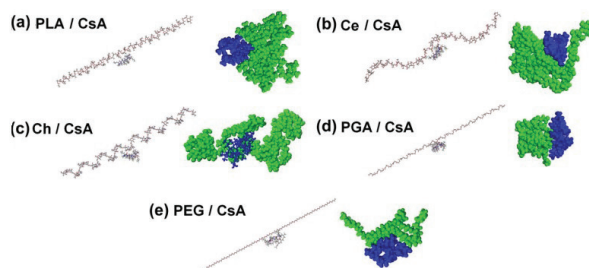
استفاده از رابطه ۱۸ نتایج شبیه‌سازی به دست آمده نشان داد که بیشترین بارگذاری جسمیتابین در سامانه با غلظت اولیه ۴۰ درصد از دارو به وقوع پیوسته است.

$$SLE = \frac{\text{تعداد مولکول های دارو قرار گرفته در فاصله از مشخص زنجیر}}{\text{تعداد کل مولکول ها دارو}} \quad (18)$$

فاصله مشخص مورد نظر در این کار در محدوده ۳ تا ۴ Å در نظر گرفته شده است.

## ۸ نتیجه گیری

امروزه، استفاده از روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای مطالعه رفتار درشت مولکول‌ها مانند پلیمرها در حال گسترش است. دینامیک مولکولی روشی برای شبیه‌سازی رفتار ترمودینامیکی مواد در سه فاز جامد، مایع و گاز با استفاده از سرعت و مکان ذرات است. هدف اصلی در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، محاسبه رفتار ماکروسکوپی سامانه به کمک مدلی میکروسکوپی است که شامل کلیه برهم‌کنش‌های بین مولکول‌ها باشد. از آنجایی که رفتار زنجیرهای پلیمر در سامانه‌های مختلف در مقیاس مولکولی به وسیله روش‌های آزمایشگاهی به سختی قابل ارزیابی است، استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی می‌تواند ابزار قدرت‌مندی را برای پیش‌بینی آرایش محتمل زنجیرها و درک بیشتر رفتار آن‌ها در پدیده‌های پلیمری فراهم کند. در سامانه‌های مختلف پلیمری آگاهی از پیکربندی‌های مختلف، رفتار دینامیکی، خواص ساختاری زنجیرها و برهم‌کنش‌های بین مولکول‌ها در مقیاس مولکولی با استفاده از شبیه‌سازی مولکولی قابل حصول است. به کارگیری این روش به آگاهی عمیق‌تر از سامانه و در کنار آن با کاهش آزمایش‌های پرهزینه، مکملی برای طراحی و بهینه‌سازی سامانه پلیمری مورد نظر است. در این مقاله به کارآمدی روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در حوزه نانوکامپوزیت‌ها، تعیین برهم‌کنش فصل مشترک پلیمر و نانوذره، محلول‌های پلیمری و رهایش کنترل شده دارو به وسیله حامل‌های پلیمری اشاره شده است.



شکل ۱۳ تصاویر نهایی سامانه‌های انتقال پس از تعادل رسانی [۲۱].

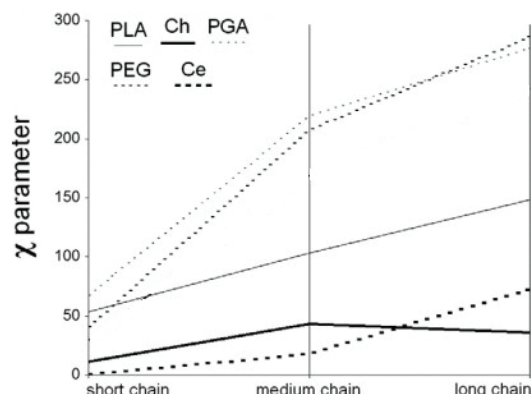
با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی توانایی تعدادی از پلیمرها (پلی‌لاکتیک-اسید (PLA)، کیتوسان (Ch)، پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)، پلی‌گلیکولیک اسید (PGA) و سلولوز (Ce)) را به عنوان حامل داروی سیکلوسپرین مورد مطالعه قرار دادند. به منظور بررسی سازگاری دارو با هر کدام از پلیمرهای مورد بررسی آن‌ها عامل برهم‌کنش فلوری‌هاگینز بین دارو و پلیمر را با استفاده از روابط زیر محاسبه کردند.

$$\chi = \frac{E_{mix}}{R.T} \quad (16)$$

$$E_{mix} = \frac{1}{2} Z (E_{bs} + E_{sb} - E_{bb} - E_{ss}) \quad (17)$$

در رابطه (۱۶) T و R به ترتیب ثابت گازها و دما هستند. در رابطه (۱۷) نیز Z عدد کثوردیناسیون،  $E_{sb}$  و  $E_{bs}$  به ترتیب انرژی پیوندی میان پایه (Base) و زمینه (Screen) و  $E_{ss}$  و  $E_{bb}$  انرژی‌های پیوندی میان دو مولکول پایه و دو مولکول زمینه هستند. نتایج به دست‌آمده از شبیه‌سازی در شکل (۱۲) نشان داده شده است. دو پلیمر کیتوسان و سلولوز که با توجه به نتایج، عامل برهم‌کنش اختلاط‌پذیری خوبی با دارو داشتند به دلیل انعطاف‌پذیری کم توانایی تشکیل مارپیچ را نداشته، بنابراین سطح تماس و برهم‌کنش‌های قوی‌تری با دارو برقرار کرده‌اند. شکل (۱۳) تصاویر نهایی سامانه‌های انتقال داروی مورد بحث پس از به تعادل رسیدن در شبیه‌سازی را نشان داده است.

در کارتحقیقاتی دیگر رمزی‌منش و همکاران [۲۲] کیتوسان را به عنوان حامل داروی جسمیتابین با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار دادند. با محاسبه کارایی بارگذاری دارو (Drug Simulated Loading Efficiency (Drug SLE) با



شکل ۱۲ عامل برهم‌کنش فلوری‌هاگینز بین پلیمر و دارو با استفاده از پلیمرهای مختلف [۲۱].

## مراجع

- Binder K., Monte Carlo and Molecular Dynamics Simulations in Polymer Science, Oxford University Press, Oxford, **1995**.
- Zeng Q.H., Yu A.B., Lu G.Q., Multiscale Modeling and Simulation of Polymer Nanocomposites, *Prog. Polym. Sci.* 33,191–269, **2008**.
- Alkhateb H., Al-Ostaz A., Cheng A.H-D., Molecular Dynamics Simulations of Graphite-Vinylester Nanocomposites and Their Constituents, *Carbon letters*.11, 316–324, **2010**.
- Nayebi P., Zaminpayma E., A molecular Dynamic Simulation Study of Mechanical Properties of Graphene–Polythiophene Composite with Reax-Force Field, *Phys. Lett. A*, 380, 628–633, **2016**.
- Pavlov A.S., Khalatur P.G., Fully Atomistic Molecular Dynamics Simulation of Nanosilica-Filled Crosslinked Polybutadiene, *Chem. Phys. Lett.* 653, 90–95, **2016**.
- Roussou R.E., Karatasos K., Graphene/poly(ethylene glycol) Nanocomposites as Studied by Molecular Dynamics Simulations, *Mater. Des.* 97, 163–174, **2016**.
- Fu Y., Song J.H., Large Deformation Mechanism of Glassy Polyethylene Polymer Nanocomposites: Coarse Grain Molecular Dynamics Study, *Comput. Mater. Sci.* 96, 485–494, **2015**.
- Lin F., Xiang Y., Shen H. S., Temperature Dependent Mechanical Properties of Graphene Reinforced Polymer Nanocomposites – a Molecular Dynamics Simulation, *Compos. Part B* 111, 261–269, **2017**.
- Jeyranpour F., Alahyarizadeh Gh., Minuchehr A., The Thermo-Mechanical Properties Estimation of Fullerene-Reinforced Resin Epoxy Composites by Molecular Dynamics Simulation-A Comparative Study, *Polymer* 88, 9–18, **2016**.
- Jang C., Nouranian S., Lacy T E., Gwaltney S. R., Toghiani H., Pittman C. U., Molecular Dynamics Simulations of Oxidized Vapor-Grown Carbon Nanofiber Surface Interactions with Vinyl Ester Resin Monomers, *Carbon* 50,748–760, **2012**.
- S. Yang, F. Gao, J. Qu, A Molecular Dynamics Study of Tensile Strength Between a Highly Cross-linked Epoxy Molding Compound and a Copper Substrate, *Polymer*, 54, 5064–5074, **2013**.
- Chen Y., Chia J.Y.H., Su Z.C., Tay T.E., Tan V.B.C., Mechanical Characterization of Interfaces in Epoxy-Clay Nanocomposites by Molecular Simulations, *Polymer*, 54,766–773, **2013**.
- Lv C., Xue Q., Xue D., Ma M., Xie J., Chen H., Effect of Chemisorption on the Interfacial Bonding Characteristics of Graphene–Polymer Composites , *J. Phys. Chem. C*, 114, 6588–6594, **2010**.
- Nikkhah S. J., Moghbeli M. R., Hashemianzadeh S. M., Investigation of the Interface between Polyethylene and Functionalized Graphene: A Computer Simulation Study, *Curr. Appl. Phys.* 15, 1188–1199, **2015**.
- Nikkhah S. J., Moghbeli M. R., Hashemianzadeh S. M., Dynamic Study of Deformation and Adhesion of an Amorphous Polyethylene/Graphene Interface: A Simulation Study, *Macromol. Theory Simul.* 25, 533–549, **2016**.
- Lee H., Venable R.M., MacKerell Jr A.D., Pastor R.W., Molecular Dynamics Studies of Polyethylene Oxide and Polyethylene Glycol: Hydrodynamic Radius and Shape Anisotropy, *Biophys. J.* 95, 1590–1599, **2008**.
- Han M., Chen P., Yang X., Molecular Dynamics Simulation of PAMAM Dendrimer in Aqueous Solution, *Polymer* 46, 3481–3488, **2005**.
- Giulio Tesei, Gaio Paradossi, and Ester Chiessi, Poly(vinyl alcohol) Oligomer in Dilute Aqueous Solution: A Comparative Molecular Dynamics Simulation Study, *J. Phys. Chem. B* 116, 10008–10019, **2012**.
- Golzar K., Amjad-Iranagh S., Amani M., Modarress H., Molecular Simulation Study of Penetrant Gas Transport Properties into the Pure and Nanosized Silica Particles Filled Polysulfone Membranes, *J. Membr. Sci.* 451, 117–134, **2014**.
- Shen M., Keten S., Lueptow R.M., Dynamics of Water and Solute Transport in Polymeric Reverse

Osmosis Membranes via Molecular Dynamics Simulations, *J. Membr. Sci.* 506, 98–108, **2016**.

21. Machácková M., Tokarsky J., Capková P., A Simple Molecular Modeling Method For the Characterization of Polymeric Drug Carriers, *Eur. J. Phar. Sci.* 48, 316–322, **2013**.

22. Razmimanesh F., Amjad-Iranagh S., Modarress H., Molecular Dynamics Simulation Study of Chitosan and Gemcitabine as a Drug Delivery System,

21,1–14, **2015**.

23. Haile, J.M., Molecular Dynamics Simulation, Elementary Methods, John Wiley & Sons New York, **1992**.

24. Allen, M. P., Tildesley, D. J., Computer Simulation of Liquids, Clarendon Press Oxford, Oxford, **1987**.

25. Frenkel D., Smit B., Understanding Molecular Simulation: from Algorithms to Applications Academic Press, San Diego, **2002**.