

На правах рукописи



Ким Александра Валерьевна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОФОБНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АМФИФИЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ
МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ**

Специальность 01.04.17 – химическая физика, горение и взрыв,
физика экстремальных состояний вещества

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Томск – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: **Медведев Николай Николаевич,**
доктор физико-математических наук

Официальные оппоненты: **Федотова Марина Витальевна,**
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской
академии наук, г. Иваново, ведущий научный сотрудник
лаборатории 1-2 «ЯМР-спектроскопия и численные методы
исследования жидких систем»

Белослудов Владимир Романович,
доктор физико-математических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт неорганической химии им. А.В.
Николаева Сибирского отделения Российской академии
наук, г. Новосибирск, главный научный сотрудник
лаборатории физической химии конденсированных сред

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии, г. Москва

Защита состоится 30 июня 2016 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.13 в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, ул. Усова, 7, 8 уч. корпус, ауд. 217.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» и на сайте: <http://portal.tpu.ru/council/2803/worklist>

Автореферат разослан

«21» апреля 2016 года

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат технических наук



Матвеев
Александр Сергеевич

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Гидрофобное взаимодействие, возникающее между растворёнными молекулами в воде, играет важную роль в широком спектре явлений: от моющей активности детергентов до самосборки молекул в мицеллы и свёртывания белков. Основные физические принципы, лежащие в основе этого явления, качественно объяснены Кауцманом ещё в середине прошлого века [1]. Также известны российские работы, в которых подробно описывается гидрофобное взаимодействие [[2], [3], [4]]. Однако возможности для его количественного изучения появились лишь в последнее десятилетие.

Данная работа посвящена изучению гидрофобного взаимодействия между амфифильными молекулами в водном растворе методами молекулярно-динамического моделирования. Исследуются молекулы класса C_nE_m , (полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов), относящиеся к неионогенным ПАВ. Степень гидрофобности этих молекул меняется при нагревании. Интерес к ним вызван тем, что они представляют большую группу детергентов, а выраженные амфифильные свойства, простота химического строения и сравнительно небольшой размер этих молекул делают их удобными для теоретического исследования и компьютерного моделирования. Современное развитие методов молекулярной динамики позволяет приступить к такой работе. Помимо получения полноатомных молекулярно-динамических моделей необходимо уметь рассчитывать свободную энергию растворения, что является непростой задачей. Расчёт этой важной термодинамической характеристики стал возможным только сравнительно недавно. Ранее предпринимались попытки оценить степень гидрофобности таких больших молекул, как молекулы класса C_nE_m [6], однако при этом рассматривалось упрощённое взаимодействие между одной молекулой C_nE_m и атомом неона как пробной гидрофобной частицы. В настоящее время появилась возможность рассчитывать свободную энергию таких процессов, как растворение нескольких крупных молекул. В данной работе используются последние достижения в этой области. Кроме трудоёмких термодинамических вычислений здесь используется новый подход к исследованию гидрофобности, основанный на расчёте волюмометрических характеристик раствора, рассматривается вклад растворителя в парциальный мольный объём растворенной молекулы.

Применение современных методов термодинамических расчётов и использование волюмометрического анализа на компьютерных моделях растворов является важной частью диссертационной работы. Она показывает пути для решения широкого круга других задач, поскольку гидрофобное взаимодействие проявляется в растворах в самых разных аспектах. Исследование гидрофобного

взаимодействия амфифильных молекул C_nE_m в зависимости от температуры представляет актуальную научно-исследовательскую задачу. Результаты, полученные в настоящей диссертации, являются шагом вперёд в понимании механизмов и условий включения в растворе гидрофобного взаимодействия, приводящего к агрегации амфифильных молекул.

Цели и задачи работы. Целью диссертационной работы является получение количественных данных о гидрофобном взаимодействии между амфифильными молекулами в воде, изучение степени гидрофобности исследуемых молекул в зависимости от температуры.

Для достижения главной цели решались следующие задачи:

- получение полноатомных молекулярно-динамических моделей водных растворов для класса молекул C_nE_m ;
- оценка величины гидрофобного взаимодействия из расчёта свободной энергии растворения, используя методы термодинамических расчётов на примере молекулы C_8E_6 ;
- расчёт волюмометрических характеристик, в том числе вклада растворителя в парциальный мольный объём ΔV для класса молекул C_nE_m ;
- поиск корреляции между температурой смены знака ΔV и экспериментальной температурой помутнения для растворов исследуемых молекул.

Научная новизна. Проведено систематическое исследование гидрофобных свойств целого класса амфифильных молекул с использованием термодинамического и волюмометрического анализа молекулярно-динамических моделей растворов, в результате:

- обнаружена корреляция между вкладом растворителя в парциальный мольный объём (ΔV) и свободной энергией гидрофобного взаимодействия (ΔG) для исследуемого класса молекул, отмечена связь этих величин с температурой помутнения раствора;
- в приближении аддитивности вкладов от гидрофильной и гидрофобной частей молекул получена общая формула для величины ΔV для любых молекул класса C_nE_m ;
- отмечено, что волюмометрическую характеристику ΔV можно использовать в качестве меры гидрофобности молекулы, что важно, так как волюмометрические расчёты менее трудоёмки, чем термодинамические.

Теоретическая и практическая значимость работы. Понимание гидрофобного взаимодействия открывает пути к управлению агрегацией амфифильных молекул в водных растворах. Важное значение имеет установление факта, что волюмометрическая характеристика ΔV может использоваться в

качестве меры гидрофобности молекулы вместо термодинамических, поскольку термодинамические расчёты являются значительно более трудоёмкими.

Методология и методы исследования. Для получения компьютерных моделей растворов использован метод классической молекулярной динамики. Термодинамический анализ (оценка свободной энергии растворения) проводился с помощью модифицированного метода термодинамического интегрирования с использованием «алхимического» превращения и дополнительных приёмов, ускоряющих расчёты. Волюмометрический анализ проводился с использованием разбиения Вороного-Делоне, которое даёт количественную декомпозицию раствора между растворённой молекулой и растворителем.

Положения, выносимые на защиту:

- разработка и использование способа расчёта свободной энергии гидрофобного взаимодействия между молекулами в водном растворе с использованием термодинамического цикла;
- разработка и использование метода волюмометрического анализа для расчёта вклада растворителя ΔV в парциальный мольный объём для водных растворов органических молекул;
- установление общей феноменологической формулы для вычисления величины ΔV для молекул C_nE_m как функции числа звеньев n и m , а также нахождение поправки к этой формуле, учитывающей наличие малой неаддитивности вкладов от гидрофильной и гидрофобной частей молекул;
- обнаружение корреляции между температурой смены знака ΔV и экспериментальной температурой помутнения раствора молекул C_nE_m .

Апробация результатов. Основные результаты работы обсуждались на конференциях: Международная конференция EMLG - JMLG annual meeting 2013 «Global Perspectives in the Structure and Dynamics in Liquids and Mixtures: Experiment and Simulation» (France, Lille, 2013); Международная конференция Regional Interdisciplinary Conference – Humboldt Kolleg «Magnetic resonance as a tool for interdisciplinary research», Specialized session on Computer simulations in chemistry and biology (Новосибирск, 2013); Международная конференция EMLG/JMLG Annual Meeting «Molecular association in fluid phases and at fluid interfaces» (Hungary, Eger, 2012); Международная конференция VIII International Voevodsky Conference «Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes» (Новосибирск, 2012); Международная молодежная конференция «Perspectives in Physical and Theoretical Chemistry» (Germany, Bad-Malente, 2011); XI Международная конференция «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» и VI Конференция молодых учёных "Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем" (Крестовские чтения) (Иваново, 2011); XVIII Всероссийской конференции

"Структура и динамика молекулярных систем" (Яльчик, 2011); XV Симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Петрозаводск, 2010); Всероссийская научная конференция "Структура и динамика молекулярных систем" (Яльчик, 2009).

Личный вклад соискателя. Автор участвовал в постановке научных задач, лично поводил молекулярно-динамическое моделирование и анализ моделей, внёс важный вклад в разработку метода компьютерной волюмометрии, самостоятельно освоил и реализовал современные методы расчёта свободой энергии. Анализ результатов и подготовка публикаций по теме диссертации проводились совместно с научным руководителем и соавторами работ.

Публикации. По теме диссертации имеется 17 публикаций, из которых 6 статей в рецензируемых журналах (международных, индексируемых в базе данных Web of Science, и из списка ВАК), 2 статьи в рецензируемых сборниках трудов международных конференций, 9 тезисов конференций.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, содержит 58 рисунков, 118 литературных ссылок и 2 приложения. Состоит из введения, пяти глав, заключения и списка литературы.

Основное содержание работы

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, её научное и практическое значение, цели и задачи работы, представлены положения, выносимые на защиту, описана структура диссертации с краткой характеристикой основных разделов.

Первая глава знакомит с методом молекулярной динамики. Проведён обзор первых основополагающих работ. Обсуждается развитие метода, начиная с классических работ с одноатомными системами с переходом к моделированию молекулярных систем.

Метод молекулярной динамики появился в конце 50-х годов прошлого столетия, начиная с работ Олдера (B. Alder) и Уэйнрайта (T. Wainwright) [7]. Используя компьютеры, которые в то время только появлялись, они впервые рассчитали динамическое поведение системы, состоящей из большого для того времени числа частиц, 32 и 108. Следующий важный шаг в развитии метода был сделан в 1964 году, когда Рахман (A. Rahman) провёл моделирование жидкого аргона, рассчитал коэффициент самодиффузии и ряд других характеристик, получив хорошее согласие с экспериментальными данными [8]. Более сложной задачей является моделирование воды, где имеются направленные межмолекулярные взаимодействия. Однако уже в 1971 году Рахман и Стиллингджер (H. Stillinger) провели моделирование 216 молекул жидкой воды [9]. Было

показано, что структура воды представляет собой деформированную сетку водородных связей, а диффузионный процесс происходит не скачками, а непрерывно, путём постепенного изменения взаимодействий с соседями. Далее описывается развитие метода для молекулярных систем. Важным заделом здесь оказались наработки молекулярных биологов, которые предложили простой «механический» подход для описания взаимного движения ковалентно-связанных атомов, используя понятия валентных, деформационных и торсионных взаимодействий. В работе [10] Левит и Лифсон (M. Levitt, S. Lifson) впервые реализовали эту идею для молекулярно-динамического моделирования белков. Компьютерные программы для таких расчётов получаются весьма сложными, поэтому важным шагом в распространении метода стало появление пакетов программ для молекулярно-динамического моделирования. В диссертации осуждаются наиболее известные из них.

В обзоре подчёркивается, что получение молекулярно-динамической модели является только первым шагом научной работы. Следующим этапом является анализ полученных моделей, т.е. выделение физически-значимой информации из координат и скоростей атомов, которые записаны в файл молекулярно-динамической траектории. В качестве иллюстрации этого обсуждаются работы, выполненные соискателем. В одной из них было изучено плавление и кристаллизация леннард-джонсовской системы [11], а в другой проведено сравнение структуры жидких С6-алканов [12]. Для выделения областей кристаллической и неупорядоченной структуры использованы симплексы Делоне [13]. Наблюдая непосредственно за атомами системы, детали происходящих изменений увидеть невозможно. Однако изображая центры симплексов Делоне, которые имеют форму, близкую к правильной тетраэдрической, удаётся легко проследить за поведением этих областей. При плавлении кристалла сначала возникают локальные дефекты, которые растут и превращаются в локальные области неупорядоченной фазы. Постепенно они заполняют весь объём образца, поглощая остатки островков кристаллической фазы. Кристаллизация жидкости начинается с появления кристаллических зародышей, которые, вырастая, дают дефектный кристалл.

Конкретная структура получающегося кристалла оказывается различной в разных реализациях (прогонках) одной и той же модели, что обусловлено небольшими отличиями в начальных условиях. Тем не менее, преобладающей является структура ГЦК. Структура ГПУ присутствует, главным образом, как нарушение порядка в чередовании атомных плоскостей, *Рис. 1*.



Рис. 1. Кристаллизация леннард-джонсовской системы. Показаны центры симплексов Делоне, форма которых близка к правильной тетраэдрической. Ряды изолированных точек представляют структуру ГЦК. Неупорядоченные кластеры из отрезков показывают локальные дефекты. Ряды коротких отрезков означают слои структуры ГПУ.

Для жидких С6-алканов было показано, что функции радиального распределения, рассчитанные для центров масс молекул циклогексана и 2,3-диметилбутана выглядят, как для простых жидкостей, т.е. имеют чёткий первый пик и последующие осцилляции, постепенно затухающие с ростом r . Это отличает их от н-гексана, где имеется широкий первый пик и практически отсутствуют дальние осцилляции, что объясняется несферической формой молекулы н-гексана, Рис. 2.

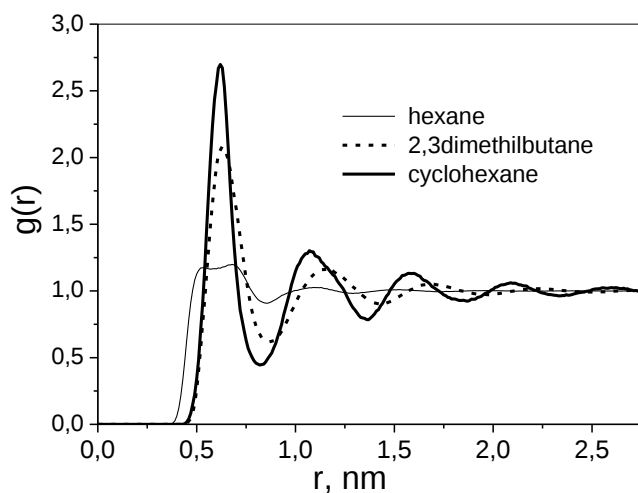


Рис. 2. Парные корреляционные функции для нормального гексана, 2,3-диметилбутана и циклогексана, рассчитанные для центров масс молекул.

Таким образом, показана особенность структурной организации нейтральных молекул, имеющих компактную форму. Известно, что при охлаждении такие вещества образуют пластические кристаллы простой структуры (ГЦК или ОЦК) свойственные сферическим частицам. В данной работе показано, как эта особенность проявляется также в жидкой фазе таких молекул.

Во второй главе обсуждаются современные методы расчёта свободной энергии Гиббса, которые используются в диссертации для нахождения гидрофобного взаимодействия. Дается краткий обзор развития теории расчёта свободной энергии и её реализации для работы с молекулярно-динамическими моделями.

Современное молекулярно-динамическое моделирование позволяет вычислять свободную энергию растворения небольших молекул с достаточно

хорошей точностью, сравнимой с экспериментальной. Эта работа состоит из двух важных этапов: а) создание репрезентативной выборки, б) анализ данных и расчёт, собственно, свободной энергии. Для этого разработан целый ряд специальных методов. В главе обсуждаются термодинамическое интегрирование с «алхимическими» превращениями, семейство методов FEP (free energy perturbation), метод Видома, а также неравновесные методы с расширенным ансамблем. Методы FEP объединены в общий подход, предложенным Беннеттом: Bennett's Acceptance Ratio (BAR) [14]. Недавнее усовершенствование этого подхода позволяет использовать полный набор промежуточных состояний системы, обрабатывая их одновременно для нахождения наилучшей оценки свободной энергии.

На Рис. 3 показана иллюстрация метода «алхимического» превращения, используемого для расчёта свободной энергии растворения органической молекулы в воде. Пусть в состоянии (A) молекула никак не взаимодействует с водой, а в состоянии (B) – растворена в ней. Построим цепочку промежуточных состояний, где каждое последующее состояние отличается от предыдущего на малое возмущение. В этом случае изменение свободной энергии между соседними состояниями можно вычислять с использованием подходов термодинамической теории возмущения, а полная свободная энергия растворения будет суммой всех изменений по данной цепочке. Реализовать такую цепочку предлагается путём постепенного включения взаимодействий между молекулой и водой. Обычно это записывается так: $U(\lambda) = (1 - \lambda)U_A + \lambda U_B$, т.е. по мере увеличения параметра λ от 0 до 1 растворённая молекула постепенно превращается из «призрака», слабо взаимодействующего с водой, в реально растворённую в воде молекулу.

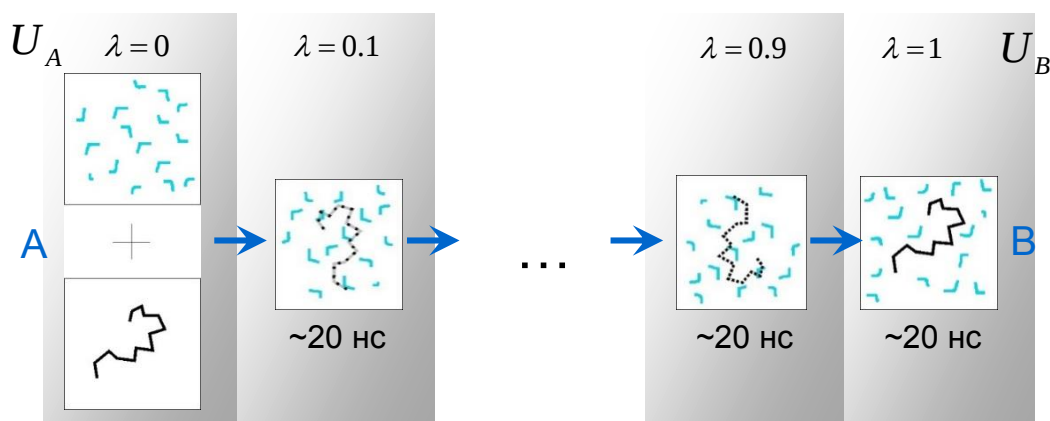


Рис. 3. Превращение системы A в систему B постепенным включением взаимодействия между растворённой молекулой и водой в соответствии с параметром λ .

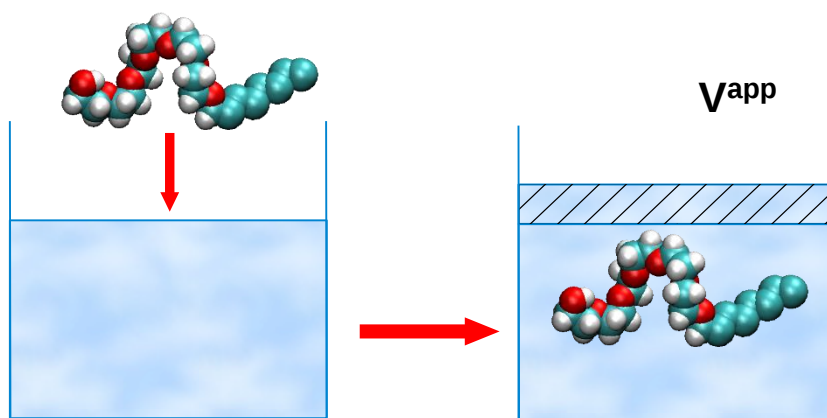
Важно подчеркнуть, что для каждого промежуточного состояния со своим значением λ необходимо провести своё молекулярно-динамическое моделирование, чтобы набрать как можно более полный ансамбль конфигураций. Кроме того, для задачи растворения необходимо достаточно большое количество промежуточных состояний, чтобы каждое последующее состояние можно было с хорошей точностью рассматривать как возмущение относительно предыдущего. Как видно, расчёт свободной энергии является весьма трудоёмким. Основные методы расчёта свободной энергии, в том числе и MBAR, интегрированы в известные пакеты молекулярной динамики, в том числе в GROMACS [15]. Метод MBAR показал свою эффективность и используется в данной работе.

Третья глава посвящена описанию метода расчёта волюмометрических характеристик на молекулярно-динамических моделях растворов. Особый интерес для нашей задачи представляет вклад растворителя ΔV в парциальный мольный (кажущийся) объём растворённой молекулы. Он вычисляется как разница между кажущимся объёмом V_{app} и собственным объёмом молекулы в растворе V_{int} :

$$\Delta V = V_{app} - V_{int}. \quad (1)$$

С точки зрения экспериментатора, кажущийся объём молекулы в растворе определяется как разница между объёмом раствора и объёмом соответствующего количества чистого растворителя, *Рис. 4*. Собственный объём – это объём, относящийся только к растворённой в растворе молекуле.

Компьютерная волюмометрия имеет дело с молекулярно-динамическими моделями раствора, поэтому разработка подходов для расчёта волюмометрических характеристик потребовала специальных усилий. Попытки таких расчётов появились сразу, как стало возможным получать надёжные молекулярно-динамические модели растворов. Однако задача оказалась не простой, первые попытки её решения, известные в литературе, оказались неудачными и даже приводили к ошибочным результатам. Сложность в том, что нужно уметь



***Рис. 4.** Кажущийся объём молекулы определяется как изменение объёма раствора при добавлении одной молекулы растворённого вещества.*

количественно разделить пространство между растворённой молекулой и растворителем, кроме того, нужны методы для быстрого и точного расчёта объёмов межмолекулярных пустот, причём как внутри молекулы, так и на границе с растворителем.

В последние годы в ИХКГ СО РАН велись целенаправленные работы по созданию такого метода. Основные пути решения были сформулированы в работе [16]. Были разработаны эффективные компьютерные алгоритмы для расчёта межмолекулярных пустот. Развитые подходы были применены к растворам молекул благородных газов и белков [[17], [18]], а также к растворам органических амфифильных молекул [19]. Соискатель внесла существенный вклад в разработку этого метода, в частности, была проведена большая работа по сравнительному анализу различных способов расчёта кажущегося объёма, см Рис. 5.

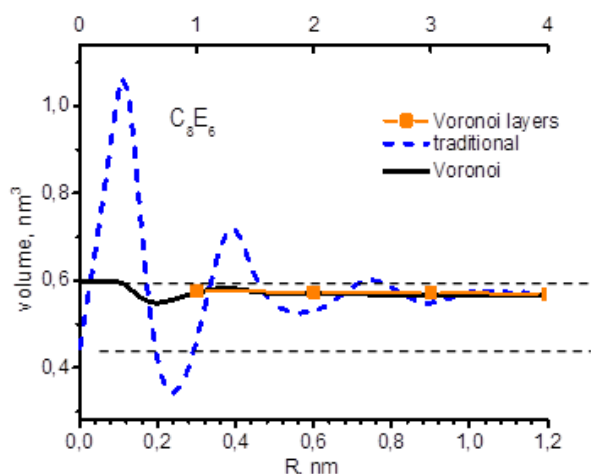


Рис. 5. Профиль кажущегося объёма молекулы C_8E_6 , рассчитанный традиционным методом (пунктирная линия), методом по оболочкам Вороного (квадратиками, от номера слоя – верхняя ось) и комбинированным (сплошная линия) для одной из температур, 300 K.

Прямой метод расчёта кажущегося объёма, проиллюстрированный на Рис. 4, оказывается не всегда удобным. Во-

первых, он требует независимого расчёта молекулярно-динамической модели чистого растворителя, во-вторых, он недостаточно точный, так как искомый кажущийся объём находится как разность относительно больших флуктуирующих величин (объёмов модельных боксов). Поэтому традиционно предлагают учитывать только ближайшее окружение растворенной молекулы, сравнивая его с чистой водой (вдали от молекулы). Однако здесь возникает необходимость расчёта объёма выделенной оболочки вокруг растворенной молекулы, которая может иметь сложную форму. Кроме того, профиль кажущегося объёма демонстрирует осцилляции, вызванные осцилляциями локальной плотности воды вокруг молекулы. Это может внести дополнительную ошибку, поскольку искомое значение кажущегося объёма определяется асимптотой профиля. Казалось бы, эту проблему можно обойти, если в качестве оболочек использовать оболочки Вороного, рассчитанные вокруг молекулы. Однако здесь возникают свои трудности, связанные со статистическими свойствам мозаик (разбиение Вороного представляет собой одну из таких мозаик). Наиболее приемлемым оказался так

называемый *комбинированный* метод расчёта, в котором оболочку выбирают традиционно, используя поверхность, равноудалённую от всех атомов растворенной молекулы, однако объём внутри неё рассчитывается как суммарный объём областей Вороного всех атомов, центры которых расположены внутри этой оболочки. Преимущество комбинированного подхода показано в работах соискателя [[16], [17], [18]].

В четвёртой главе подробно исследуются водные растворы молекулы C_8E_6 при различных температурах. Для моделирования использован пакет GROMACS, излагаются детали моделирования. Каждая модель содержит одну молекулу C_8E_6 в окружении 7075 молекул воды в модельном боксе с периодическими граничными условиями, основное моделирование равновесного состояния составляло 20 нс для каждой температуры, что позволяет говорить о хорошей репрезентативности используемых моделей. Проведены интенсивные термодинамические и волнометрические расчёты.

Для нахождения свободной энергии Гиббса гидрофобного взаимодействия ΔG_h , т.е. взаимодействия, опосредованного водой, было предложено использовать термодинамический цикл, показанный на *Рис. 6*. Переходу $I \rightarrow II$ соответствует свободная энергия переноса в раствор невзаимодействующих C_8E_6 молекул, ΔG .

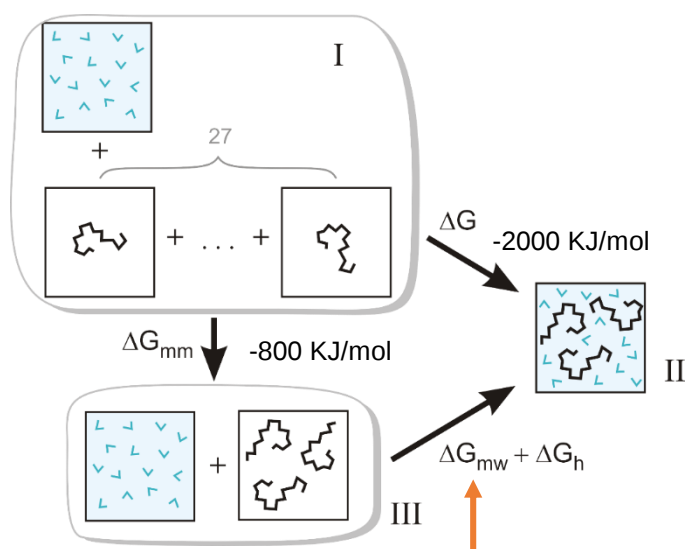


Рис. 6. Термодинамический цикл для расчёта свободной энергии гидрофобного взаимодействия. ΔG - свободная энергия перехода невзаимодействующих молекул в водный раствор ($I \rightarrow II$). ΔG_{mm} - энергия взаимодействия молекул C_8E_6 друг с другом в вакууме ($I \rightarrow III$). $\Delta G_{mw} + \Delta G_h$ - энергия растворения в воде уже взаимодействующих друг с другом молекул ($III \rightarrow II$). ΔG_h - свободная энергия гидрофобного взаимодействия.

Переходу $I \rightarrow III$ - энергия взаимодействия данных молекул друг с другом в вакууме, ΔG_{mm} . Переходу $III \rightarrow II$ - энергия растворения уже взаимодействующих друг с другом молекул. Она включает прямое взаимодействие молекул с водой ΔG_{mw} и дополнительное не прямое взаимодействие вследствие переорганизации окружающих молекул воды, т.е. искомую свободную энергию гидрофобного взаимодействия ΔG_h .

В нашем моделировании мы рассматривали 27 молекул C_8E_6 . Для оценки свободной энергии прямого взаимодействия молекул C_8E_6 с водой ΔG_{mw} необходимо исключить все прочие взаимодействия. Другими словами, мы должны использовать формулу $\Delta G_{mw} \approx 27 \cdot \Delta G_{1mw}$, где величина ΔG_{1mw} является свободной энергией растворения одной молекулы C_8E_6 в воде. В результате на основе данного цикла получается формула для свободной энергии гидрофобного взаимодействия:

$$\Delta G_h = \Delta G - (27 \Delta G_{1mw} + \Delta G_{mm}) \quad (2)$$

Итак, для нахождения ΔG_h необходимо найти значения ΔG , ΔG_{1mw} и ΔG_{mm} . Для их расчёта мы использовали методы термодинамического интегрирования, рассмотренные в главе 2, а именно, метод MBAR с постепенным выключением взаимодействия между молекулами.

В частности, для вычисления ΔG_{1mw} в качестве начальных были рассмотрены состояния, показанные на *Рис. 7*. Для построения цепочки последовательных состояний были сгенерированы промежуточные молекулярно-динамические модели, в которых потенциал взаимодействия между C_8E_6 и водой постепенно

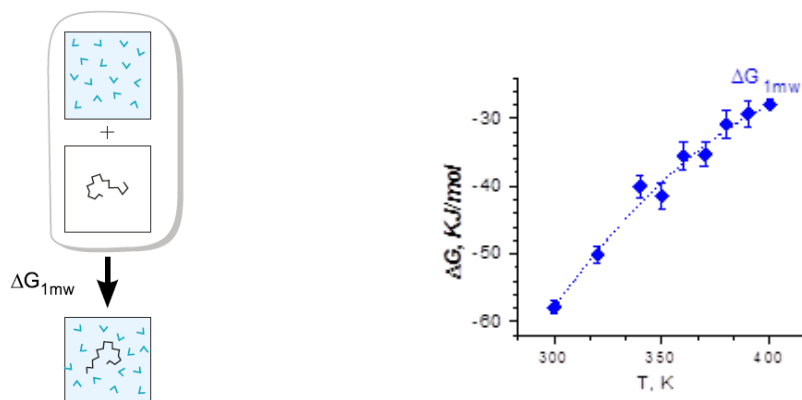


Рис. 7. Слева: состояния, соответствующие невзаимодействующей с водой молекуле C_8E_6 и этой молекуле в воде. Справа: свободная энергия растворения одной молекулы C_8E_6 в воде при разных температурах, рассчитанная методом MBAR.

изменялся, моделируя постепенное превращение невзаимодействующего «призрака» в полноценную растворенную молекулу. Было рассмотрено 42 промежуточных состояния, первые 21 из них соответствуют постепенному отключению кулоновского взаимодействия, а следующие 21 – лондонского взаимодействия между молекулой и водой. Для каждого промежуточного состояния был построен ансамбль конфигураций, т.е. проводилось молекулярно-динамическое моделирование продолжительностью в 1 наносекунду, которому предшествовала предварительная релаксация. По полученной цепочке состояний рассчитывалась свободная энергия Гиббса для

растворения C_8E_6 в воде. Расчёты были проведены при температурах 300, 320, 340, 350, 360, 370, 380, 390 и 400 К.

Аналогичным образом для разных температур мы рассчитали величины ΔG и ΔG_{mm} , показанные на Рис. 6. После этих расчётов по формуле (2) была найдена свободная энергия гидрофобного взаимодействия. На Рис. 8 треугольными символами показана её температурная зависимость.

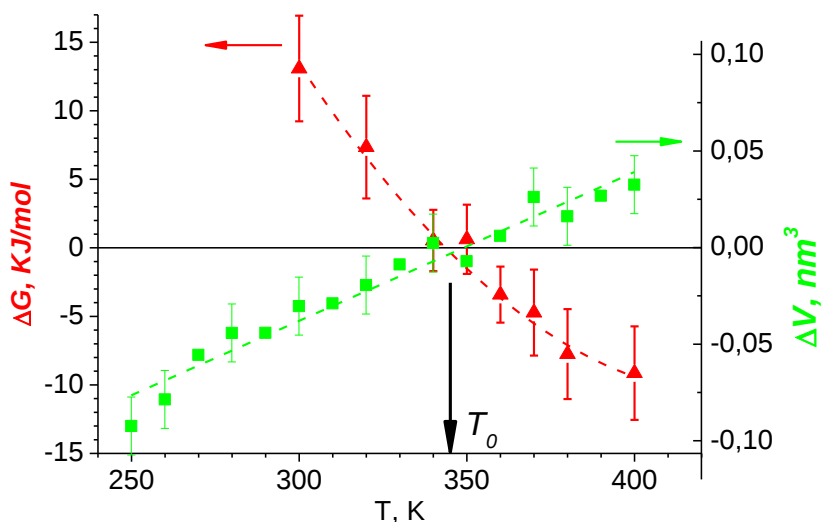


Рис. 8. Свободная энергия гидрофобного взаимодействия ΔG_h (треугольники) и вклад воды в кажущийся объём ΔV (квадратики, правая ось) для молекул C_8E_6 . Стрелкой показана температура T_0 смены знака ΔV , совпадающая с таковой для ΔG_h .

Видно, что свободная энергия гидрофобного взаимодействия меняет знак при повышении температуры: становится отрицательной, начиная с некоторого значения T_0 , что означает, что после этой температуры молекулы приобретают склонность к агрегации.

В данной главе для молекулы C_8E_6 проведены также волнометрические расчёты. Показано, что кажущийся объём V_{app} и собственный V_{int} объём растут с температурой. Рост связан с термическим расширением растворов и наблюдается также для других молекул (для белков, метана и молекул благородных газов). Однако для амфифильных молекул рост кажущегося и собственного объёма идёт с разной скоростью. Кажущийся объём растёт быстрее, чем собственный, при этом сначала кажущийся объём меньше собственного, а при некоторой температуре – наоборот, собственный становится больше кажущегося. В результате вклад растворителя ΔV , который является их разностью, меняет знак. При низких температурах вклад воды $\Delta V < 0$. Это можно интерпретировать так, что вода вблизи молекулы C_8E_6 более плотная, чем в объёме. По мере нагревания вклад ΔV оказывается положительным, т.е. вода становится менее плотной. На Рис. 8 показана зависимость ΔV для C_8E_6 от температуры. Интересно отметить, что температура смены знака ΔV совпадает с температурой T_0 смены знака для ΔG_h и оказывается близкой к температуре помутнения раствора, известной из эксперимента.

Итак, при температуре выше T_0 молекулы C_8E_6 могут начать самоассоциироваться. Можно сказать, что между ними «включается» гидрофобное взаимодействие ($\Delta G_h < 0$). Совпадение температур смены знака ΔG_h и ΔV указывает, что волюмометрическая характеристика ΔV может служить мерой гидрофобности молекулы. Это можно понять, так как ΔV является составляющей кажущегося (парциального мольного) объёма, который, по сути, является термодинамической характеристикой.

Отметим, что расчёт ΔV требует времени примерно на порядок меньше, чем расчёт ΔG_h . Для расчёта ΔV при данной температуре достаточно обработать одну молекулярно-динамическую траекторию исследуемого раствора. В то время как для термодинамического расчёта требуется расчёт большого числа ансамблей промежуточных молекулярно-динамических состояний, как показано на примере расчёта свободной энергии методами, описанными в Главе 2.

В пятой главе исследуется семейство молекул C_nE_m , где число гидрофобных звеньев n равно 6, 8, 10, 12, а гидрофильных, m , принимает значения 3, 4, 5, 6, *Рис. 9*.

$T = 270, 300, 330, 360, 390 \text{ K}$ (examples)

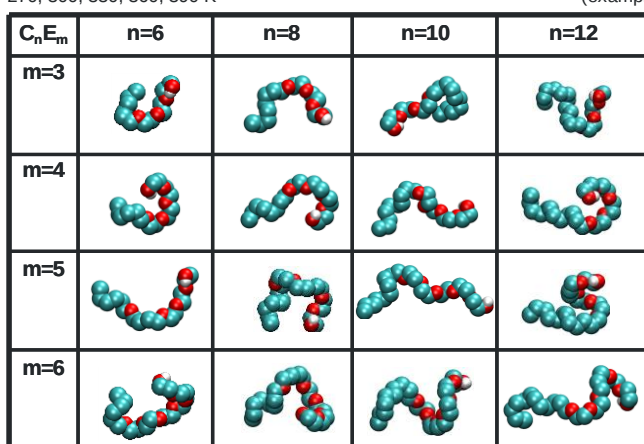


Рис. 9. Исследуемые молекулы класса C_nE_m . Красным обозначены кислороды, голубым – метильные группы, белым – гидроксильный водород.

Проведён волюмометрический анализ всех этих моделей для различных температур. Полноценные термодинамические

расчёты для всех молекул были бы чрезвычайно трудоёмки. Для волюмометрического анализа были рассчитаны равновесные молекулярно-динамические траектории длительностью по 20 нс для пяти различных температур от 270 до 390 К. Каждая молекула, как и в случае с C_8E_6 , находилась в окружении 7075 молекул воды. Обнаружено, что для всех молекул величина ΔV меняет знак при нагревании. Найдены температуры смены знака T_0 в зависимости от числа гидрофобных (n) и гидрофильных (m) звеньев. Чтобы увидеть связь между рассчитываемой характеристикой ΔV и термодинамическими свойствами растворов, мы, следуя работе [20], обсуждаем корреляцию между найденными температурами T_0 и экспериментальными температурами помутнения T_C растворов этих молекул. Для такого сравнения нам удалось расширить число молекул без проведения дополнительного молекулярно-динамического моделирования

благодаря полученной нами эмпирической формуле, по которой можно оценить величину ΔV , а также T_0 для любых значений n и m данного класса молекул.

Для одновременного рассмотрения всех моделей (для разных молекул и температур), удобно представить найденные значения ΔV в координатах (n, m) , Рис. 10.

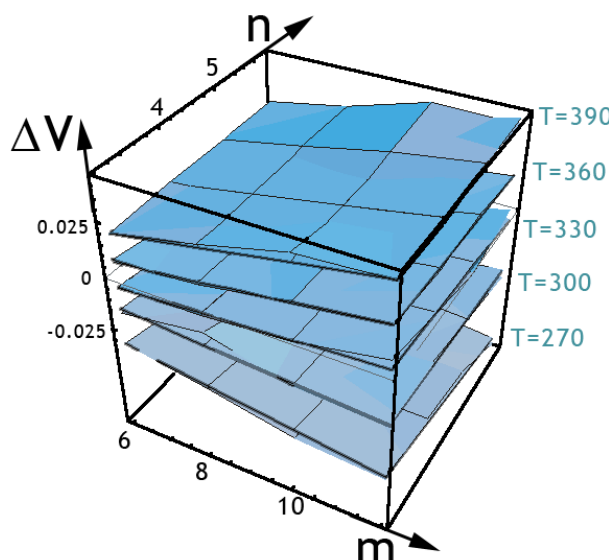


Рис. 10. Семейства плоскостей ΔV для разных температур в координатах (n, m) . Вдоль оси z отложены значения ΔV . Каждая плоскость определяется шестнадцатью точками (по числу используемых молекул). Каждой температуре соответствует своя плоскость.

Оказалось, что для каждой температуры значения ΔV для всех молекул лежат в одной плоскости. Для разных температур получаются разные плоскости, отличающиеся наклоном. Таким образом, можно написать формулу:

$$\Delta V(n, m, T) = a(T) \cdot n + b(T) m, \quad (3)$$

Формально, это обычное уравнение плоскости в координатах $(\Delta V, n, m)$. Однако данная запись также означает, что вклады в ΔV от n и m аддитивны (в той мере, в какой наши точки соответствуют плоскостями), т.е. каждое гидрофобное и каждое гидрофильное звено независимо вносят вклад в ΔV .

Из анализа данных было установлено, что коэффициенты a и b линейно зависят от температуры [21]. Это даёт возможность переписать формулу (3) в явном виде:

$$\Delta V(n, m, T) = (A \cdot T + B) n + (C \cdot T + D) m, \quad (4)$$

где подгоночные параметры имеют следующие значения:

$$A = 4,99 \cdot 10^{-5} \pm 3 \cdot 10^{-6},$$

$$B = -1,6 \cdot 10^{-2} \pm 1 \cdot 10^{-3},$$

$$C = 4,89 \cdot 10^{-5} \pm 6 \cdot 10^{-6},$$

$$D = -1,9 \cdot 10^{-2} \pm 2 \cdot 10^{-2},$$

Таким образом, мы можем рассчитать ΔV для любой молекулы из нашего семейства, т.е. при любых значениях n и m и для произвольной температуры. Более того, приравнявая ΔV нулю в формуле (4), можно найти температуру смены знака ΔV для любой молекулы C_nE_m :

$$T_0 = -\frac{B \cdot n + D \cdot m}{A \cdot n + C \cdot m}. \quad (5)$$

Для того, чтобы показать связь между волюмометрической величиной ΔV и термодинамическими характеристиками, была изучена корреляция между температурой T_0 смены знака ΔV и температурой помутнения T_C для растворов соответствующих молекул, *Рис. 11*.

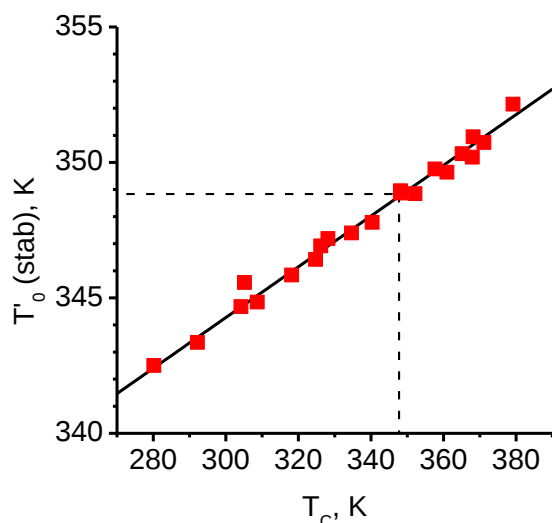


Рис. 11. Корреляция между температурой смены знака T_0 (для ΔV) и экспериментальной температурой помутнения раствора T_C для молекул класса C_nE_m . Пунктирами указана точка, соответствующая молекуле C_8E_6 – для неё T_0 и T_C практически совпадают.

Заметим, что здесь использованы все молекулы C_nE_m , для которых известны экспериментальные температуры помутнения T_C [20]. Они совпадают с нашим набором молекул на *Рис. 9* только частично. Для молекул, у которых n и m отличны от использованных нами, т.е. для которых не проводилось молекулярно-динамического моделирования, мы вычислили T_0 по формуле (5).

На *Рис. 12* показана корреляция наших T_0 с температурами T_S (смены гидрофобности молекул C_nE_m), полученными из термодинамических расчётов в работе [20]. Используя оригинальный подход на основе метода Видома, авторы

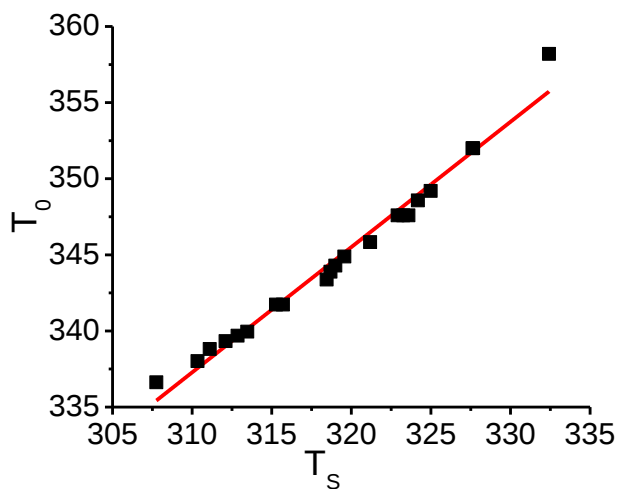


Рис. 12. Корреляция между значениями T_0 , полученными из волюмометрических расчётов и T_S – температурой смены знака для химпотенциала растворения неона (из работы [20]) для молекул класса C_nE_m .

работы [20] рассчитывали химический потенциал растворения гидрофобной пробной частицы (неона) в растворе по отношению к потенциалу растворения в чистой воде при разных температурах. Температура T_S , при которой происходит

изменение знака относительного химпотенциала, характеризует «смену гидрофобности» исследуемой молекулы и указывает, что исследуемая молекула C_nE_m начинает проявлять взаимодействие с гидрофобной молекулой (в данном случае с неоном).

Наличие корреляции (рисунки 11 и 12) даёт основание утверждать, что волюмометрические расчёты могут использоваться для оценки гидрофобных свойств амфифильных молекул наряду с термодинамическими. Это важно, поскольку волюмометрические расчёты существенно проще, чем термодинамические. Это становится особенно критично, если необходимо работать с целым классом молекул.

В заключении приведены общие замечания и выводы по диссертационной работе.

Заключение и выводы

В диссертационной работе проведено исследование гидрофобности амфифильных молекул ПАВ класса C_nE_m (полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов) для $n = \{6, 8, 10, 12\}$, $m = \{3, 4, 5, 6\}$ при различных температурах методом молекулярной-динамики. Для анализа использованы современные подходы для расчёта свободной энергии Гиббса и новый метод волюмометрического анализа. Описанный в работе подход и выводы относятся к молекулам класса C_nE_m , однако в перспективе они могут быть распространены на ещё более сложные и крупные молекулы. Тема имеет развитие в таких областях, как самоорганизация молекул, денатурация белков под действием температуры, давления и других явлениях, в которых задействованы механизмы гидрофобной ассоциации.

Основные результаты и выводы

1. Получены молекулярно-динамические модели водных растворов для шестнадцати амфифильных молекул ПАВ класса C_nE_m (полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов) при различных температурах.

2. Используя современные методы термодинамических расчётов (расчёт свободной энергии растворения), изучено изменение степени гидрофобности амфифильной молекулы C_8E_6 с температурой. Показано, что свободная энергия гидрофобного взаимодействия ΔG_h меняет знак с ростом температуры.

3. Разработан способ расчёта вклада растворителя (ΔV) в парциальный мольный (кажущийся) объём органических молекул на молекулярно-динамических моделях растворов. Показано, что значения ΔV меняют знак с ростом температуры для всех исследуемых молекул C_nE_m .

4. В приближении аддитивности вкладов гидрофильной и гидрофобной частей амфифильной молекулы в парциальный мольный объём получена формула для вычисления ΔV в зависимости от числа звеньев n и m молекул C_nE_m .

5. Показано, что температура смены знака ΔV для молекул C_nE_m хорошо коррелирует с известной температурой помутнения водных растворов этих молекул.

6. Отмечено, что волюмометрическая характеристика раствора ΔV может служить мерой гидрофобности для амфифильных молекул. Это важно, поскольку волюмометрические расчёты существенно проще, чем термодинамические.

Список цитируемой литературы

- [1] W. Kauzmann, Adv.Prot.Chem. 1959, 14, 1-63
- [2] Кустов, А.В. Гидрофобные эффекты: структурные, термодинамические, прикладные аспекты. Достижения последних лет / Кустов А.В. – М.: КРАСАНД. – 2013. – 224.
- [3] Самойлов, О.Я. // Журн. физ. химии. – 1978. – Т. 52 – № 8. – С. 1857-1862.
- [4] Родникова, М.Н. Об упругости пространственной сетки водородных связей в жидкостях и растворах / Структурная самоорганизация в растворах и на границе раздела фаз // ред. А.Ю. Цивадзе. М.: ЛКИ/URSS. – 2008. – С. 151-198
- [5] Кесслер, Ю.М. Сольвофобные эффекты. Теория, эксперимент, практика / Ю.М. Кесслер, А.Л. Зайцев // Л.: Химия. – 1989. – С. 312.
- [6] Paschek, D. MD-simulation study of the hydrophobic hydration of nonionic surfactants / D. Paschek, T. Engels, A. Geiger, W. Rybinski // Colloids Surf., A: Physicochemical and Eng. Aspects. – 1999. – Vol. 156. – P. 489-500.
- [7] Alder, B. J. Phase Transition for a hard sphere system / B. J. Alder, T. E. Wainwright // J. Chem. Phys. – 1957. Vol. 27, №5. - P. 1208.
- [8] Rahman, A. Correlations in the motion of atoms in liquid argon / A. Rahman // Phys. Rev. – 1964. – Vol. 136, - P. A405-A411.
- [9] A.Rahman, H. Stillinger. Molecular dynamics study of liquid water. J Chem. Phys. 55 (7) 3336-3359.
- [10] Levitt, M. The refinement of protein conformations using a macromolecular energy minimization procedure / M. Levitt, S. Lifson // J. Mol. Biol. – 1969. – Vol. 46. – P. 269.
- [11] Ким, А.В. Плавление и гомогенная кристаллизация леннард-джонсовской системы / А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Журн. Структ. Хим. – 2006. - Т. 47. – С. S144 - S154.
- [12] Аникеенко, А.В. Исследование структуры жидких C_6 -алканов методом молекулярной динамики / А.В. Аникеенко, А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Журн. структ. хим. – 2010. – Т. 51. - № 6. – С. 1127-1133.
- [13] Медведев, Н. Н. Метод Вороного-Делоне в исследовании структуры некристаллических систем / Н. Н. Медведев. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2000. – 214 с.
- [14] Shirts, M.R. Statistically optimal analysis of samples from multiple equilibrium states / M.R. Shirts, J.D. Chodera // J. Chem. Phys. – 2008. – Vol. 129. – P. 129105.

- [15] Hess, B. GROMACS 4: algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation / B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel, E. Lindahl // J. Chem. Theory Comput. – 2008. – Vol. 4. – №3. – P. 435–447.
- [16] Voloshin, V.P. Volumetric properties of hydrated peptides: Voronoi-Delaunay analysis of molecular simulation runs / V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, M.N. Andrews et al // J. Phys. Chem. B. – 2011. – Vol. 115. - № 48. – P. 14217-14228
- [17] Медведев, Н.Н. Расчёт парциального мольного объёма и его составляющих на молекулярно-динамических моделях разбавленных растворов / Н.Н. Медведев, В.П. Волошин, А.В. Ким и др. // Журн. структ. хим. – 2013. – Т. 54 (Приложение 2). – С. S276-S297.
- [18] Voloshin, V.P. Calculation of the volumetric characteristics of biomacromolecules in solution by the Voronoi–Delaunay technique / Voloshin, V.P., Kim, A. V., Medvedev et al // Biophys. Chem. – 2014. – Vol. 192. – P. 1-9.
- [19] Kim, A.V. Molecular dynamics study of the volumetric and hydrophobic properties of the amphiphilic molecule C8E6 / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // J. Mol. Liq. – 2014. – Vol. 189. – P. 74–80
- [20] Paschek, D. MD-simulation study of the hydrophobic hydration of nonionic surfactants / D. Paschek, T. Engels, A. Geiger, W. Rybinski // Colloids Surf., A: Physicochemical and Eng. Aspects. – 1999. – Vol. 156. –P. 489-500.
- [21] Kim A.V. Additive contributions to the change of partial molar volume from the hydrophobic and hydrophilic chains of CnEm surfactants / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // EMLG/JMLG annual meeting: Book of abstracts, 9-13 Sep. 2013. – Lille, France. – P. 127.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

Статьи в рецензируемых научных журналах и сборниках трудов конференций из базы данных Web of Science:

1. Kim, A.V. Molecular dynamics study of the volumetric and hydrophobic properties of the amphiphilic molecule C8E6 / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // Journal of Molecular Liquids. Special issue: Fluid phase associations. – 2014. – V. 189. – P. 74–80. DOI: 10.1016/j.molliq.2013.05.001
2. Voloshin, V.P. Calculation of the volumetric characteristics of biomacromolecules in solution by the Voronoi-Delaunay technique / V.P. Voloshin, A.V. Kim, N.N. Medvedev et al // Biophysical Chemistry. – 2014. – V. 192. – P. 1-9. DOI: 10.1016/j.bpc.2014.05.001
3. Медведев Н.Н. Расчёт парциального мольного объёма и его составляющих на молекулярно-динамических моделях разбавленных растворов / Н.Н. Медведев,

- В.П. Волошин, А.В. Ким, А.В. Аникеенко, А. Гайгер // Журн. структ. хим. – 2013. - №54 (Приложение 2). – С. S276-S297.
В переводной версии журнала: Medvedev, N.N. Culation of partial molar volume and its components for molecular dynamics models of dilute solutions / N.N. Medvedev, V.P. Voloshin, A.V. Kim, A.V. Anikeenko, A. Geiger // J. of Struct. Chem. – 2013. – V. 54. – Supp. 2. – P. 271-288. DOI: 10.1134/S0022476613080088
4. Аникеенко, А.В. Исследование структуры жидких С6-алканов методом молекулярной динамики / А.В. Аникеенко, А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Журн. структ. хим. – 2010. – Т. 51. - № 6. – С. 1127-1133.
В переводной версии журнала: Anikeenko A.V. Molecular dynamics simulation of the structure of C6 alkanes / A.V. Anikeenko, A.V. Kim, N.N. Medvedev // J. of Struct. Chem. – 2010. – V. 51. – № 6. – P. 1090-1096. DOI: 10.1007/s10947-010-0167-z
5. Ким, А.В. Плавление и гомогенная кристаллизация леннард-джонсовской системы / А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Журн. Структ. Хим. – 2006. - Т. 47. – С. S144 - S154.
В переводной версии журнала: Kim, A.V. Melting and homogeneous crystallization of a Lennard-Jones system / A.V. Kim, N.N. Medvedev // J. of Struct. Chem. – 2006. – V. 47. – № 1. – P. S141-S150. DOI: 10.1007/s10947-006-0388-3
6. Kim, A.V. Decomposition of a protein solution into Voronoi shells and Delaunay layers: calculation of the volumetric properties / A.V. Kim, V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, A. Geiger // Trans. Computat. Sci. XX: Springer. – 2013. – Vol. 8110. – P. 56-71. DOI: 10.1007/978-3-642-41905-8_5
7. Anikeenko A.V. Delaunay simplexes in liquid cyclohexane / A.V. Anikeenko, A.V. Kim, N.N. Medvedev // Proceedings of Sixth International Symposium on Voronoi Diagrams in Science and Engineering (ISVD 2009), 23-26 July 2009, Technical University of Denmark, Kongens Lyngby, Municipality of Lyngby-Taarbæk, Denmark; published by IEEE Computer Society. – P. 271-277. DOI: 10.1109/ISVD.2009.10
8. Kim, A.V. Decomposition of a Protein Solution into Voronoi Shells and Delaunay Layers / A.V. Kim, V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, A. Geiger // Voronoi Diagrams in Science and Engineering (ISVD). – 2012. Ninth International Symposium on. – P. 95-102. DOI: 10.1109/ISVD.2012.18

Тезисы конференций:

9. Ким, А.В. Исследование локальной динамики жидкого циклогексана методом МД / А.В. Ким, А.В. Аникеенко, Н.Н. Медведев // Структура и динамика молекулярных систем, Сборник статей. Выпуск XVI. Часть 2. Йошкар-Ола - Уфа - Казань – Москва. – 2009. – С. 232.

10. Ким, А.В., Исследование сольватных оболочек методом Вороного-Делоне. Раствор монооктилового эфира гексаэтиленгликоля в воде / А.В. Ким, Н.Н. Медведев, А. Гайгер // Сборник тезисов XV Симпозиума по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Петрозаводск), 14-18 июня. – 2010. – С. 139.
11. Ким, А.В. Волюмометрические характеристики монооктилового эфира гексаэтиленгликоля (C8E6) в водном растворе / А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Тезисы XI международной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах», Иваново, 10-14 октября. – 2011. – С. 103.
12. Ким, А.В. Исследование структурных и термодинамических особенностей гидратной оболочки амфифильной молекулы C8E6 / А.В. Ким, Н.Н. Медведев, А. Гайгер // Сборник тезисов XVIII Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем», Казанский (Поволжский) федеральный университет. – 2011. – С. 70.
13. Kim, A. Volumetric characteristics of monoctyl ether polyethylene glycol (C8E6) in water solution / A. Kim // Workshop «Perspectives in Physical and Theoretical Chemistry». Bad Malente, Germany. – 2011.
14. Kim, A.V. Correlation between apparent volume and hydrophobicity of C8E6 molecule in aqueous solution. MD simulation / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // VIII International Voevodsky conference. Physics and chemistry of elementary chemical processes, July 15-19, Akademgorodok, Novosibirsk. – 2012. – P. 217.
15. Kim, A.V. MD-study of volumetric and hydrophobic properties of the amphiphile molecule C8E6 / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // Molecular association in fluid phases and at fluid interfaces EMLG/JMLG Annual Meeting 2012, 5-9 September, Eger, Hungary. – 2012. –P. 75.
16. Kim, A. Molecular dynamics study of the volumetric and hydrophobic properties of the amphiphilic molecule C8E6 / A. Kim // Computer simulation in chemistry and biology. Regional Interdisciplinary Conference – Humboldt Kolleg «Magnetic resonance as a tool for interdisciplinary research» 2-6 June, Novosibirsk, Russia. – 2013.
17. Kim, A.V. Additive contributions to the partial molar volume from the hydrophobic and hydrophilic parts of the C_nEm molecules in water / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // EMLG - JMLG annual meeting 2013 “Global Perspectives in the Structure and Dynamics in Liquids and Mixtures: Experiment and Simulation” 9 - 13 September, University of Lille 1, France. – 2013.

Подписано в печать 21.04.2016 г. Печать цифровая.
Бумага офсетная. Формат 60х84/16. Усл. печ. Л. 1
Тираж 100 экз. Заказ № 278

Отпечатано в типографии «Срочная полиграфия»
ИП Малыгин Алексей Михайлович
630090, Новосибирск, пр-т академика Лаврентьева, 6/1, оф. 104
Тел. (383) 217-43-46, 8-913-922-19-07