

# **МОЛЕКУЛНО-ДИНАМИЧНИ СИМУЛАЦИИ НА ХИДРАТИРАНИ НЕЙОНОГЕННИ ПАВ**

**Мария Емилова Велинова**

## **АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертация за присъждане на научна и образователна степен  
„доктор”**

Шифър: 01.05.01 – Теоретична химия

Научен ръководител: проф. д-р Аля Таджер

Научен консултант: доц. д-р Анела Иванова

София, 2012 г.

Дисертационната работа съдържа 127 страници, от които 4 страници приложение и 7 страници използвана литература. Включва 56 фигури и 21 таблици в 7 глави, приноси и 1 приложение. Библиографията обхваща 180 заглавия на латиница. **Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата отговаря на тази в дисертацията. Цитатите са преномерирани.**

Дисертационната работа е обсъдена и насочена за защита от катедрен съвет на Катедрата по Физикохимия на Химически факултет при СУ, проведен на 16. 01. 2012 г.

Докторантката е зачислена на редовна докторантура към Катедра Физикохимия с научен ръководител проф. д-р А. Таджер и научен консултант доц. д-р А. Иванова.

Изследванията по дисертационната работа са извършени в Лабораторията по Квантова и изчислителна химия при Катедрата по физикохимия на Химическия факултет при СУ “Св. Климент Охридски”.

Защитата на дисертационната работа ще се проведе на ..... от ..... ч. в Химически факултет при СУ „Св. Кл. Охридски”, бул. „Дж. Баучър” № 1.

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в канцеларията на Химически факултет при СУ „Св. Кл. Охридски”, София, бул. „Дж. Баучър” № 1, ст. 107.

# Съдържание

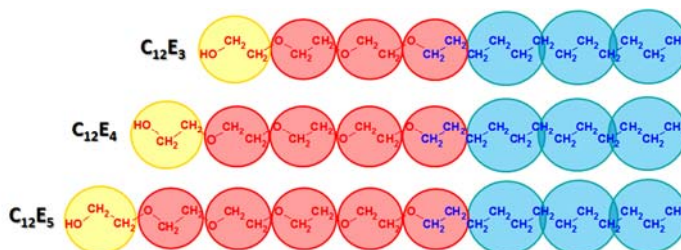
<b>1. Увод</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Нейногенни ПАВ</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Изчислителни методи</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Систематично извеждане и тестване на AMBER молекулно-механични параметри за симулиране на алканови етери</b> .....	<b>5</b>
4.1 Модели и изчислителна процедура .....	5
4.2 Конформационен анализ .....	6
4.3 Силови параметри за етерни групи .....	11
4.3.1 Параметри на свързани фрагменти: валентни връзки и валентни ъгли .....	11
4.3.2 Параметри на свързаните фрагменти: торзионни ъгли .....	13
4.3.3 Параметри за електростатично взаимодействие .....	15
4.4 Валидиране на изведените силови параметри .....	15
4.4.1 Молекулен обем .....	16
4.4.2 Плътност .....	16
4.4.3 Заселеност на торзионни ъгли .....	16
4.4.4 Топлина на изпарение .....	17
4.4.5 Топлина на разтваряне .....	17
4.5 Заключение .....	17
<b>5. Оценка на взаимната ориентация и междумолекулните взаимодействия на димери от <math>C_{12}E_x</math></b> .....	<b>18</b>
5.1 Модели и изчислителна процедура .....	18
5.2 Окрупнени молекулно-динамични симулации .....	19
5.3 Атомистични молекулно-динамични симулации .....	20

5.4 Заключение .....	32
<b>6. Моделиране на концентрационно обусловени преходи с промяна на формата на агрегатите на <math>C_{12}E_x</math> във воден разтвор.....</b>	<b>33</b>
6.1 Модели и изчислителна процедура .....	33
6.2 Параметър на опаковката за разглежданите сърфактанти .....	33
6.3 Концентрационна зависимост на самоорганизацията при $C_{12}E_3$ .....	33
6.4 Концентрационна зависимост на самоорганизацията при $C_{12}E_4$ .....	36
6.5 Концентрационна зависимост на самоорганизацията при $C_{12}E_5$ .....	38
6.6 Заключение .....	42
<b>7. Въвеждане на малък антимикробен пептид в мицела от <math>C_{12}E_5</math> .....</b>	<b>43</b>
7.1 Модели и изчислителна процедура .....	43
7.2 Резултати и дискусия .....	44
<b>8. Приноси .....</b>	<b>45</b>
<b>Литература .....</b>	<b>50</b>

## 1. Увод

Клетъчната мембрана е напълно непропусклива за повечето от съвременните химиотерапевтични препарати, както и за повечето протеини и ДНК. Това налага търсенето и изучаването на свойствата на вещества, които да служат като обратими нанотранспортери към и от клетката. Тези вещества трябва да отговарят на редица условия: да са амфифилни, мицелообразуващи, биосъвместими, да могат да осигуряват насочен транспорт към целевите клетки и достатъчен престой на лекарството в кръвния поток. На първите три условия отговарят полиетерите с алканова опашка, които представляват основния обект на изследване в дисертацията.

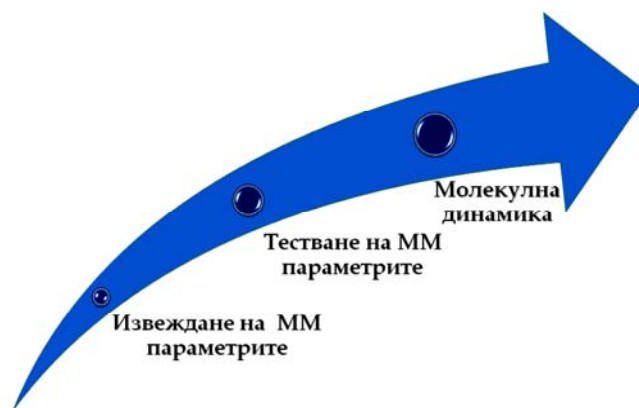
Конкретните обекти на представеното проучване са нейногенните сърфактанти  $C_{12}E_3$ ,  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$ , които се различават един от друг по дължината на хидрофилната глава (фиг.1.1).



**Фиг. 1.1:** Химични формули и 4→1 схема на окрупняване на нейногенните сърфактанти от алкил полиетиленгликолов тип  $C_{12}E_3$ ,  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$ .

Напоследък молекулната динамика (МД) на основата на молекулно-механични силови полета се използва все повече за изследване на статичната и динамичната структура на молекулни агрегати. За да се направят МД симулации на  $C_{12}E_x$  системи беше необходимо като първа стъпка да се разработи подходящ за тях молекулно-механичен модел, който може да се изведе от *ab initio* изчисления на електронните и структурните характеристики на малки моделни молекули и оттам да се обобщят молекулно-механични параметри за ПАВ. Една от задачите на дисертацията (фиг. 1.2) се състои в параметризиране на етиленгликоловите фрагменти от молекулите (глава 4), защото за алкиловите опашки има стандартни параметри във всички съвременни силови полета. Следващата стъпка включва тестване на тези параметри върху по-малки системи и на базата на сравнение с достъпни експериментални данни определяне на тяхната ефективност за описание на обектите в настоящата дисертация. Моделите и получените резултати са представени подробно в глава 4 на дисертацията.

След приключването на тези два стадия от изследването използвахме изведените от нас параметри за провеждане на МД симулации на разглежданите сърфактанти. В дисертацията са представени симулации на различни по големина системи и с различно ниво на описание на молекулите: атомистично (АА МД) и окрупнено (CG МД). Въпреки съществуващите изследвания на полиетиленоксид (PEO) и полиетиленгликолу (PEG) [1-4], сравнително малко е работено върху олигомерите им. Първото приложение на изведените параметри е за изследване на димери от  $C_{12}E_x$ , за които се предполага, че съществуват в разтвора преди образуването на същинските мицели въз основа на експериментални данни [5,6]. Основната цел се състои в определянето на вида на наблюдаваните преагрегати от този тип и направа на количествена оценка на склонността към тяхното формиране (глава 5).



**Фиг. 1.2:** Основна тристъпкова схема, следвана в дисертацията.

Същинският процес на самоорганизация, протичащ в разтвори на сърфактанти от вида  $C_{12}E_x$  с различна концентрация, е изследван на CG ниво в глава 6. Всички симулации в тази част на дисертацията са проведени с окрупненото силово поле MARTINI [7], в което са включени CG параметри за етиленгликоловата група.

На базата на получените резултати от глава 6 е подбрана подходяща мицела за приложение като обратим нанотранспортер. За целта е проведена симулация също на CG ниво с въведен моделен пептид в агрегата за оценка на способността му за пренос на хидрофобни агенти (глава 7).

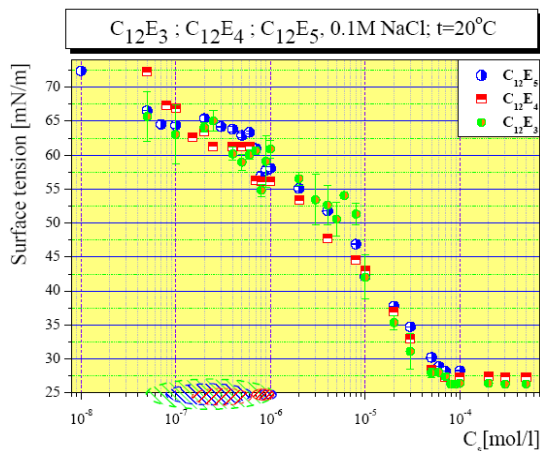
## 2. Нейногенни ПАВ

При диспергиране на сърфактант във вода част от молекулите се адсорбират на повърхността, а друга се самоорганизира в обема. Адсорбцията е повишената концентрация на сърфактанта на фазовата граница в сравнение с тази в обема на разтвора, докато процесът на самоорганизация се характеризира с агрегация на молекулите в подредени структури: мицели, бислоеве, липозоми и др. вътре в обема. По-ниското повърхностно напрежение на тези разтвори ги прави много подходящи за редица приложения в индустрията като детергенти и емулгатори. Също така стабилизирането на повърхността по този начин е полезно за процесите на флотация и пенообразуване. Мицелите от своя страна могат да се използват с цел разтваряне на хидрофобни молекули (например масла, редица хидрофобни пептиди и лекарствени препарати) чрез пакетирането им в ядрото на мицелата (процес известен под името солубилизация), което е широко застъпено в индустрията за миещи препарати и козметиката.

Едни от най-интензивно изучаваните нейногенни сърфактанти са алкил полиетиленгликоловите етери  $CH_3(CH_2)_{y-1}(OCH_2CH_2)_xOH$ , обикновено съкращавани като  $C_yE_x$ . Възможността за вариране на дължината на хидрофилната глава и хидрофобната опашка определя широкото им приложение в различни области като подобрен добив на петрол, медицина, козметика, наноматериали. Освен това те са полезни за изучаване на фазовото поведение в системи вода-нейногенни сърфактанти. Редица изследвания са посветени на описание на техните физични и химични свойства [8].

Във воден разтвор и над критичната концентрация на мицелообразуване (СМС) повърхностно активните вещества агрегират в нормални мицели, широко изследвани както експериментално, така и теоретично. Под СМС сърфактантите съществуват в разтвора като отделни молекули или мономери. При СМС концентрацията на мономерите остава относително постоянна и допълнителното количество сърфактант добавен в разтвора образува мицели.

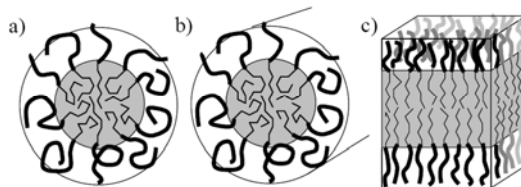
За додецил олигоетиленгликолите са установени ниски концентрации на мицелообразуване и дори самоорганизационна активност под тази стойност. Това нетипично поведение се илюстрира от адсорбционните изотерми за три-, тетра- и пентаетиленгликол монододецилов етер, направени в групата на проф. Е. Милева [6], представени на фиг. 2.2.



**Фиг. 2.2:** Съпоставка на хода на адсорбционните изотерми като функция от концентрацията на фазовата граница разтвор/въздух за разтвори от три олигоетиленгликол монододецилови етера.

Получените резултати показват, че в тези системи се появяват амфифилни наноструктури при концентрации на амфифилното вещество, по-ниски от СМС. По тази причина особеностите в свойствата на адсорбционните слоеве на границата разтвор/въздух се случват в един и същ концентрационен интервал и за трите монододецилови етера. Разликите са свързани с броя на етиленгликоловите групи. Както се вижда на фиг. 2.2, в случая на водни разтвори от  $C_{12}E_5$ , платото в адсорбционната изотерма при ниските концентрации (около два порядъка под СМС), е най-добре изразено. Резултатите за  $C_{12}E_5$  и  $C_{12}E_4$  са близки и това най-вероятно е свързано с възможна сферична симетрия на преагрегатите. С приближаване на СМС самоорганизацията все повече се определя от хидрофобната опашка, а се предполага, че хидрофилната част преминава в *trans*-конформация. По тази причина за концентрации по-високи от  $10^{-5}$  M равновесните стойности на повърхностното напрежение са много близки и разликата в СМС също е незначителна ( $C_{12}E_3 - 5.5 \times 10^{-5}$  M;  $C_{12}E_4 - 5.8 \times 10^{-5}$  M;  $C_{12}E_5 - 6.2 \times 10^{-5}$  M).

Формата на мицелите оказва значителен ефект върху по-голямата част от свойствата на разтворите на сърфактантите, като хидродинамични характеристики и фазова стабилност. Също така за различните им приложения се изисква различна форма на агрегатите.



**Фиг. 2.4:** Схематично представяне на трите основни агрегационни форми: а) сфера б) пръчковидна или цилиндрична форма и в) бислой.

Установено е голямо разнообразие от форми на мицелите – сфери, пръчки, елипсоиди, дискове и везикули. Като цяло могат да се разграничат три основни форми: сфери, пръчки или

бислоеве [9] представени на фиг. 2.4. Останалите наблюдавани форми могат да се приемат за модификация на тези три основни вида.

Формата на мицелата зависи силно от типа на сърфактанта и условията в разтвора като концентрация на електролит, концентрация на сърфактант и температура. Изменението на тези параметри може да предизвика промяна и във формата, и в структурата на мицелата. Много експериментални изследвания потвърждават наличието на преходи от сферична геометрия в пръчковидна при определена концентрация, която се нарича втора СМС [10].

Въпреки че агрегацията на амфифилните молекули има съществена роля както в природата, така и в индустрията, тяхното теоретично моделиране не е широко застъпено. През последните години са проведени предимно изследвания с цел изясняване на равновесната структура на различни мицеларни разтвори [11]. Повечето от тези проучвания са посветени на сферичните мицели, докато параметрите, влияещи върху прехода между различните геометрии, не са достатъчно проучени. Неотдавна Ben-Shaul и сътр. [12] изучават групирането на амфифили в линейни мицели на молекулно ниво. Те потвърждават идеята за втора критична концентрация на мицелообразуване.

Съвкупността от експериментални и теоретични изследвания известни досега обаче не разкрива механизма на самоорганизация на  $C_{yE_x}$  в разтвори с различна концентрация и по-специално в разредени разтвори под СМС. Също така липсва теоретично проучване посветено на геометричните преходи настъпващи в разтвора с промяна на условията. Този въпрос е все още открит, както и процесът на мицелообразуване във водни разтвори.

Приложенията на сърфактантите са безброй, като някои са изброени в началото на тази глава. Мицели, изградени от амфифилни блок-съполимери, могат да се използват като „доставчици на лекарства“ [13] за пренос на хидрофобни лекарствени молекули. Такава система е надеждна, защото притежава свойствата на естествените биологични неспецифични механизми на транспорт на вещества – обратимост, биосъвместимост и, не на последно място, възобновяемост. Контролът на амфифилността на молекулата предлага възможността нейните свойства, а така също и на транспортната капсула, да се напасват спрямо качествата на пренасяните компоненти, което я прави една изключително гъвкава система, приспособима към конкретните изисквания на изследвателя и потребителя.

### 3. Изчислителни методи

Изчислителната химия е клон на химията, който използва методите на теорията за решаването на редица химически проблеми и дизайн на нови материали. Изчислителните методи могат да варират от такива с висока точност до твърде приближени методи. В някои случаи е от значение фазовото поведение на молекулите, което е свързано с дълъг период на симулиране на голям брой частици в системата. Тогава се използват класически статистически методи за обхождане на повърхнината на потенциалната енергия.

В глава 2 е направен преглед на методите използвани в дисертацията. Разгледани са както основни квантовохимични схеми (DFT и HF/MP2), така и класически методи (молекулна механика) за описание на структурата на молекули и молекулни асоциати на електронно, атомистично и фрагментно ниво приложени в изчисленията. Повече внимание е отделено на принципния формализъм на метода на статистическата физика молекулна динамика, който е използван във всички глави от специалната част на дисертацията. ***В началото на всяка глава е изложен подробно и обоснован избраният изчислителен протокол.***



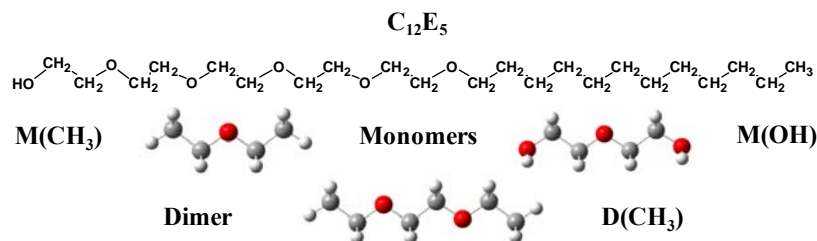
## 4. Систематично извеждане и тестване на AMBER молекулно-механични параметри за симулиране на алканови етери

В глава 4 на дисертацията е представено извеждането и тестването на молекулно-механични параметри за сърфактанти от тип  $C_nE_x$ . Използваните до момента силови полета са параметризирани да описват свойствата на полимери като полиетилен гликоли и оксиди в разтвори. Тяхното приложение към разглежданите обекти, съдържащи глава изградена от къса олигоетиленгликолова верига свързана въгледородна опашка, не е ефективно.

### 4.1 Модели и изчислителна процедура

В тази част от дисертацията са моделирани теоретично мономерна единица на полиетиленоксид и полиетиленгликол с два различни вида периферия – алкилова ( $M(CH_3)$ ) и хидроксилна ( $M(OH)$ ) (фиг. 4.1, по средата). Изследвано е и димерно звено с алкилова периферия ( $D(CH_3)$ ) (фиг. 4.1, долу). Тези олигомери са използвани като късоверижни прототипи на амфифилните разтворими сърфактанти  $C_{12}E_x$ , като на фиг. 4.1 е представен най-дългият разглеждан от нас представител. Подбраните молекулни модели имат за цел проверка на зависимостта на параметрите характеризиращи етерните фрагменти от: (1) дължината на олигомерната верига и (2) периферията на молекулата. Като допълнителен фактор, влияещ върху поведението на етерните молекули, е изследвано и наличието на полярна (водна) среда като тяхно обкръжение.

Молекулните симулации са проведени по изчислителната схема представена на фиг. 4.2. Проведен е конформационен анализ, който включва едновременна промяна на всички различни торзионни ъгли между 4 неводородни атома, като е използван вариант на класическото силово поле OPLS [14], коригиран със специални параметри за етерни групи [15], във вакуум и в експлицитна водна среда, като водните молекули са описани с модела TIP3P [16]. Подбрани са всички нискоенергетични конформации, различаващи се съществено (с повече от  $15^\circ$ ) поне по един от торзионните ъгли и са подложени на геометрична оптимизация с DFT/PBE [17] и с MP2 метода [18] при базис aug-cc-pVTZ [19]. В случаите, когато е отчитано водното обкръжение, при геометричната оптимизация е използван имплицитният модел PCM [20]. Всички оптимизирани структури са проверени с честотен анализ за достигане на енергетичен минимум.



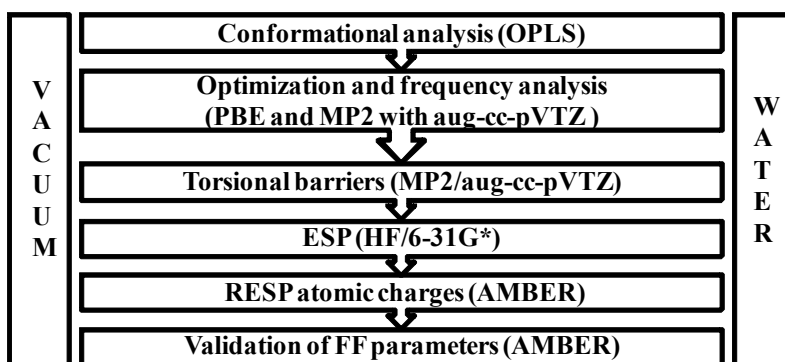
**Фиг. 4.1:** Химична структура на молекулите моделирани в тази точка на дисертацията (долу) и на сърфактанта  $C_{12}E_5$  (горе); посочени са съкращенията, употребявани за съответните молекули в текста.

За оценка на торзионни енергетични бариери е използван само методът MP2, тъй като акуратното пресмятане на такива енергетични разлики изисква експлицитно отчитане на електронната корелация.

За генериране на електростатичния потенциал на изследваните молекули е използван HF/6-31G\*, който се препоръчва от разработчиците на силовото поле AMBER95 [21], за което са

изведени новите параметри. От изчисления електростатичен потенциал на молекулите са получени съответните RESP атомни заряди чрез мултиконформационно напасване [21]. Всички изчисления са направени както във вакуум, така и във водно обкръжение.

Тестването на получените от квантово-химичните изчисления молекулно-механични параметри се осъществява на базата на пресмятане на набор от термодинамични параметри и сравнението им с налични експериментални данни. Всички симулации са проведени с модифицираното от нас силово поле AMBER95 (библиотека parm99) при температура 300 K в NPT ансамбъл. За поддържането на постоянна температура и налягане се използва алгоритъмът на Berendsen [48]. Като начална геометрия за МД траекториите е използвана минимизирана структура. Далекодействащите електростатични взаимодействия са отчетени с PME [22]. Взаимодействията между несвързани атоми са изчислени чрез използване на сферичен cutoff от 1.0 nm (а за изолираната молекула във вакуум от 5.0 nm) и са компенсирани с далекодействаща корекция. Времева стъпка е 2 fs, а продължителността на симулацията – 5 ns. Периодите на еквилибриране са съответно по-дълги от 1 ns и 4 ns. Достигането на термодинамично равновесие е проследено по изменението на общата енергия, температурата и налягането по време на симулацията.



**Фиг. 4.2:** Изчислителна схема използвана за изследване на нискомолекулните модели на  $C_{12}E_8$ .

Моделите за описание на водните молекули използвани в представеното изследване са TIP3P и TIP4P [16]. За валидацията на създаденото силово поле са изчислени молекулният обем, плътността на чистата течност, енталпията на изпарение и енталпията на разтваряне на диетилов етер. За статистическия анализ са използвани кадри от симулационните траектории, извлечени през интервал от 200 fs. Вариациите на средните стойности са представени чрез стандартни отклонения.

За конформационния анализ е използвана програмата Hyperchem 7 [23]. Квантовохимичните изчисления са проведени с Gaussian 09 [45], а МД симулациите – с Amber 8 [43].

## 4.2 Конформационен анализ

В таблица 4.1 е обобщен броят на различаващите се по структура нискоенергетични конформации, получени след конформационния анализ за изследваните мономери и димер и при последващата им геометрична оптимизация с PBE/aug-cc-pVTZ във вакуум и във вода. Броят на конформерите получени с MP2 метода съвпада с този от DFT функционала. От данните в таблицата се вижда, че типът на периферните заместители в изследваните молекули влияе на конформационната им свобода, както и присъствието на полярен разтворител. Както може да се очаква, при молекулите завършващи с хидрофобни алкилови групи, по-голям брой изомери са

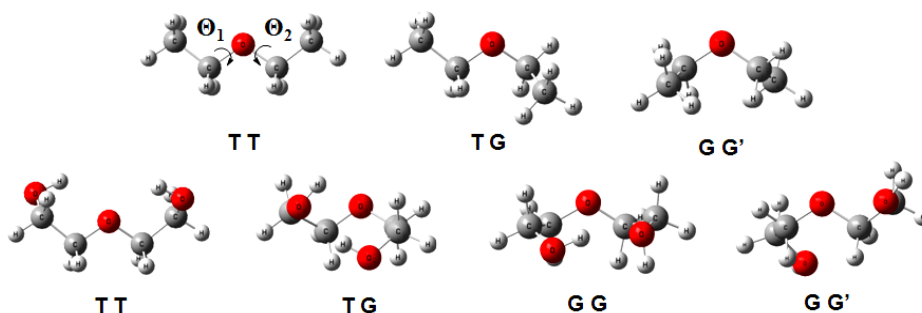
стабилни във вакуум. За разлика от това, при съединенията с хидроксилна периферия наборът от стабилни във вода структури нараства значително.

След оптимизация броят на получените различни конформери намалява спрямо този от конформационния анализ, но все пак се наблюдава значителна конформационно разнообразие, особено при димера и мономера с ОН-край. Както и при конформационния анализ, по-голям брой оптимизирани структури с алкилова периферия са стабилни във вакуум, докато при молекулите с хидроксилна периферия броят на стабилните във вода конформери е по-значителен.

**Таблица 4.1:** Брой на намерените нискоенергетични структури на мономери и димер при конформационен анализ с OPLS и при геометрична оптимизация с PBE/aug-cc-pVTZ във вакуум и във вода.

Молекула	Вакуум		Вода	
	OPLS	PBE	OPLS	PBE
M(CH <sub>3</sub> )	4	3	3	1
M(OH)	35	22	53	38
D(CH <sub>3</sub> )	55	26	36	10

При сравнение на получените оптимизирани структури с тези от конформационния анализ на разглежданите системи се забелязват известни промени в геометрията (фиг. 4.3 и 4.4). *Trans*-конформацията на етерния фрагмент е най-стабилна след конформационен анализ и след оптимизация при мономерите във вакуум, което се потвърждава от голям брой изследвания на диетилов етер - M(CH<sub>3</sub>) с IR [24] и Raman [25] спектроскопия. Нормалният координатен анализ на вибрационния спектър на диетиловия етер показва, че само ТТ конформерът съществува в твърда фаза [24], докато най-малко още два конформера (TG и GG) се срещат в газово и течно състояние [24]. На фиг. 4.3 са показани конформерите на M(CH<sub>3</sub>) с най-ниска енергия, получени след оптимизацията с PBE/aug-cc-pVTZ във вакуум, които съвпадат отлично с експериментално наблюдаваните структури.



**Фиг. 4.3:** Структури с най-ниска енергия получени след геометрична оптимизация с PBE/aug-cc-pVTZ на M(CH<sub>3</sub>) и M(OH) във вакуум. Т и G са съответно означения на *trans* и *gauche* конформация спрямо двете етерни връзки. Символите G и G' определят разположението на заместителите при етерните въглеродни атоми съответно от една и съща или противоположна страна по отношение на C-O-C равнината.

**Таблица 4.2:** Стойности на торзионните ъгли C-O-C-C ( $\Theta_1$ ,  $\Theta_2$ ), заселеност, енергетична разлика ( $\Delta E$ ) между най-нискоенергетичния конформер и съответната структура от същата серия, намерена при геометрична оптимизация с PBE и MP2 с базис aug-cc-pVTZ във *вакуум* на мономерите на E<sub>x</sub>; Заселеностите са получени от анализ на дифракционни експерименти в газова фаза [24]. Означенията на ъглите са дадени на фиг. 4.3.

M(CH <sub>3</sub> ) Конформер Вакуум	PBE/aug-cc-pVTZ			MP2/aug-cc-pVTZ			
	Заселеност	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$
TT	0.69	0	180	180	0	180	180
TG	0.26	1.47	176	73	1.36	173	72
GG'	0.5	2.84	63	-63	2.68	85	85
GG		-	-	-	-	-	-

M(OH) Конформер Вакуум	PBE/aug-cc-pVTZ			MP2/aug-cc-pVTZ		
	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$
TT	0	180	180	0	180	180
TG	1.25	174	68	0.69	172	78
GG	2.08	72	63	2.11	84	77
GG'	3.36	-82	73	3.42	-86	82

**Таблица 4.3:** Стойности на торзионните ъгли, енергетична разлика ( $\Delta E$ ) между най-нискоенергетичния конформер и съответната структура от същата серия, намерена при геометрична оптимизация с PBE и MP2 с базис aug-cc-pVTZ във *вода* на мономерите на E<sub>x</sub>.

M(CH <sub>3</sub> ) Конформер Вода	PBE/aug-cc-pVTZ			MP2/aug-cc-pVTZ		
	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$
TT	-	-	-	-	-	-
TG	0	174	74	0	173	72
GG'	-	-	-	-	-	-
GG	-	-	-	-	-	-

M(OH) Конформер Вода	PBE/aug-cc-pVTZ			MP2/aug-cc-pVTZ		
	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$
TT	0	180	180	0	180	180
TG	0.08	174	63	0.69	172	85
GG'	0.42	64	66	0.89	82	89
GG	1.37	-62	70	2.73	-78	83

От таблица 4.2 се вижда, че TT конформерът с диедрични ъгли C-O-C-C 180° е най-стабилен, следващият по стабилност е TG конформерът и най-нестабилна се оказва GG' структурата, при която двете метиленови групи са разположени антиперипланарно по отношение на равнината на етерната група. От температурната зависимост на интензитета на IR адсорбция Wieser и сътр. [26] доказват, че TT конформерът е по-стабилен от TG с енталпийна разлика от 1.1

kcal/mol. Този резултат е в добро съответствие с получената от нас разлика от 1.5 kcal/mol между тези конформери. Описаните по-горе най-изгодни по енергия изомери обаче далеч не изчерпват възможните ориентации на изследваните молекули. Във всички случаи след геометрична оптимизация броят на получените различни конформери намалява спрямо този от конформационния анализ, но все пак се наблюдава значително конформационно разнообразие. Това е най-ясно изразено при M(OH) във вода, където около 40 структури се вменстват в енергетична разлика от ~6 kcal/mol и при D(CH<sub>3</sub>) във вакуум, при който енергиите на около 30 структури са в рамките на 3 kcal/mol (таблица 4.4).

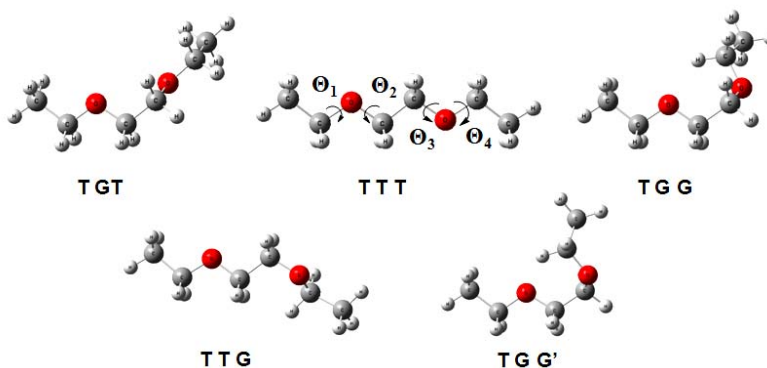
Видът на конформерите и тяхното подреждане по енергия не се повлиява от смяната на метода с MP2 (таблица 4.2, 4.3, 4.5). Следователно и двата метода възпроизвеждат добре конформационното поведение на изследваните молекули, като разликите между тях са пренебрежими.

**Таблица 4.4:** Обща енергия на най-нискоенергетичния конформер ( $E_{\min}$ ) получена с PBE и MP2 при базис aug-cc-pVTZ във вакуум и във вода на мономери и димер и енергетична разлика ( $\Delta E$ ) между него и структурата с най-висока енергия от същата серия.

PBE	Вакуум		Вода	
	$E_{\min}$ [a.u.]	$\Delta E$ [kcal/mol]	$E_{\min}$ [a.u.]	$\Delta E$ [kcal/mol]
M(CH <sub>3</sub> )	-233.437447	2.84	-233.438813	-
M(OH)	-383.787962	7.92	-383.796395	5.62
D(CH <sub>3</sub> )	-387.140416	2.99	-387.145917	1.86
MP2	Вакуум		Вода	
	$E_{\min}$ [a.u.]	$\Delta E$ [kcal/mol]	$E_{\min}$ [a.u.]	$\Delta E$ [kcal/mol]
M(CH <sub>3</sub> )	-233.197340	2.68	-233.198564	-
M(OH)	-383.547956	7.43	-383.796395	5.34
D(CH <sub>3</sub> )	-386.901309	2.76	-386.905911	1.63

При димера всички нискоенергетични конформации се променят след геометрична оптимизация. В D(CH<sub>3</sub>) се изменят както вътрешни, така и периферни торзионни ъгли, като дори и във вакуум един от торзионните ъгли е в *gauche*-ориентация в най-стабилния конформер (фиг. 4.4). Конформационните енергии и популации на димера са подробно проучени експериментално [27,28] и теоретично [29,30] в газова и течна фаза, а също така и във воден разтвор, за да се постигне по-добро обяснение на поведението на този тип молекули. Опитно е установено, че пет основни конформера доминират в газова и течна фаза – TTT, TGT, TTG, TGG и TGG' и нашите изчисления възпроизвеждат добре този резултат. На фиг. 4.4 са представени конформерите на D(CH<sub>3</sub>) с най-ниска енергия, получени след оптимизацията с PBE/aug-cc-pVTZ във вакуум. Както се вижда, в димера се наблюдава ясно изразен *gauche*-ефект, тъй като *gauche*-конформацията е необичайно високо заселена (таблица 4.5), което е доказано и експериментално [31].

При сравнението на оптимизираните димери във вода и във вакуум (таблица 4.5 и 4.6) се вижда, че при D(CH<sub>3</sub>) броят на *gauche*-ъглите във вода се увеличава. Andersson и Karlstromg [32] установяват, че водата стабилизира TGT конформера с 1.0-1.5 kcal/mol повече, отколкото TTT конформера. Inomata и Abelo [33] използват ЯМР измервания в газова фаза като източник на структурна информация за D(CH<sub>3</sub>). Получените с ЯМР данни се напасват добре към RIS модел, в който TGT конформацията се предпочита пред TTT структурата с 0.4 kcal/mol. Тази минимална разлика в енергиите на двата конформера изисква внимателно да се подбере методът за изчисление. И двата избрани от нас метода възпроизвеждат експерименталните резултати с необходимата точност.



Фиг. 4.4: Структури с най-ниска енергия получени след геометрична оптимизация с PBE/aug-cc-pVTZ на  $D(CH_3)_2$  във вакуум.

Таблица 4.5: Стойности на торзионните ъгли C-O-C-C ( $\Theta_1, \Theta_2, \Theta_3, \Theta_4$ , фиг. 4.4), заселеност, енергетична разлика ( $\Delta E$ ) между най-нискоенергетичния конформер и съответната структура от същата серия, намерена при геометрична оптимизация с PBE и MP2 при базис aug-cc-pVTZ на димера на  $E_x$  във *вакуум*; заселеностите са определени след анализ на дифракционни експерименти [34].

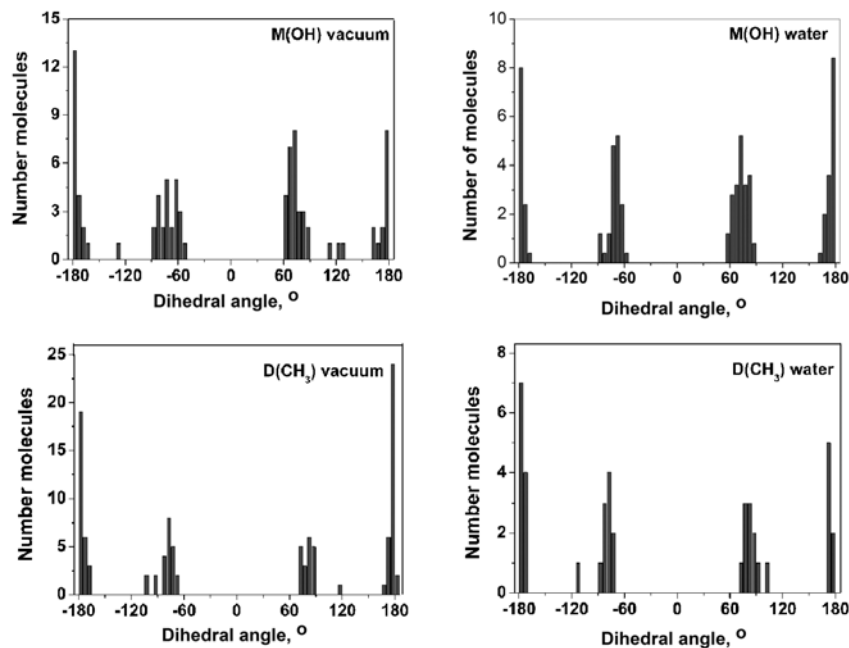
D(CH <sub>3</sub> ) Конформер вакуум	PBE/aug-cc-pVTZ						MP2/aug-cc-pVTZ				
	Заселеност	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$	$\Theta_3$	$\Theta_4$	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$	$\Theta_3$	$\Theta_4$
TGT	0.23	0	179	84	176	172	0	174	87	179	179
TTT	0.13	0.178	180	180	180	180	0.37	180	180	180	180
TGG'	0.08	0.591	174	85	-75	-62	1.22	176	92	-83	-72
TGG	0.53	1.371	172	88	75	178	1.50	178	89	68	179
TTG	0.03	1.387	179	172	73	174	2.07	179	175	76	175

Таблица 4.6: Стойности на торзионните ъгли C-O-C-C ( $\Theta_1, \Theta_2, \Theta_3, \Theta_4$ , фиг. 4.4), заселеност, обща енергия (E) и енергетична разлика ( $\Delta E$ ) между най-нискоенергетичния конформер и съответната структура от същата серия, намерена при геометрична оптимизация с PBE и MP2 при базис aug-cc-pVTZ на димера на  $E_x$  във *вода*

D(CH <sub>3</sub> ) Конформер вода	PBE/aug-cc-pVTZ					MP2/aug-cc-pVTZ				
	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$	$\Theta_3$	$\Theta_4$	$\Delta E$ [kcal/mol]	$\Theta_1$	$\Theta_2$	$\Theta_3$	$\Theta_4$
TGT	0	177	79	173	165	0	179	83	176	172
TTT	0.671	179	177	179	176	0.80	180	176	179	178
TGG'	1.103	173	44	-74	-61	1.04	173	46	-79	-63
TGG	1.648	174	89	77	176	1.71	179	92	72	172
TTG	1.860	177	173	83	172	1.89	178	172	63	179

Ако се сравнят енергиите на най-изгодните конформери във вакуум и във вода се вижда, че всички разглеждани молекули са по-стабилни в полярната среда. Във всички случаи с нарастване на броя *gauche*-ъгли нараства и енергията. Във вакуум при димерите не се наблюдават изомери с повече от две *gauche*-ориентации, докато във вода се формира и група от структури с по три

*gauche*-ъгъла. Това показва тенденция към стабилизиране на по-компактната геометрия на тези молекули във вода. Като обобщение може да се каже, че във вода етерните молекули съществуват в сравнително компактна форма, а периферията на молекулата определя изомеризацията по кои връзки води до това.



**Фиг. 4.5:** Разпределение на торзионните ъгли в оптимизираните  $D(\text{CH}_3)$  и  $M(\text{OH})$  с PBE/aug-cc-pVTZ във вакуум (ляво) и във вода (дясно).

На фиг. 4.5 е дадено разпределението на торзионните ъгли в оптимизирания димер  $D(\text{CH}_3)$  и мономер  $M(\text{OH})$  във вакуум и вода. Присъствието на *gauche*-конформациите се засилва още повече във вода. Общата картина представлява заселване на цялото конформационно пространство, което предполага сравнително ниски бариери за ротация около простите връзки.

### 4.3 Силови параметри за етерни групи

Целта беше да се изведат параметри, които са съвместими със силовото поле AMBER. Потенциалната функция, която лежи в основата на това силово поле е разгледана подробно в глава 3, уравнение 3.45. В рамките на дисертацията са изведени всички параметри за етерни групи с изключение на ван дер Ваалсовите, които са взети директно от полето AMBER:

$$V(r^N) = \sum_{\text{bonds}} \frac{1}{2} K_r (l - l_0)^2 + \sum_{\text{angles}} \frac{1}{2} K_b (\Theta - \Theta_0)^2 + \sum_{\text{torsions}} \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\omega - \gamma)] + \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^N \left\{ \varepsilon_{i,j} \left[ \left( \frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi \varepsilon_0 r_{ij}} \right\}. \quad (3.45)$$

#### 4.3.1 Параметри на свързаните фрагменти: валентни връзки и валентни ъгли

В таблица 4.7 са представени средните стойности и стандартни отклонения на дължини на връзки  $l(\text{C-O})$  и на валентни ъгли  $\alpha(\text{C-O-C})$  получени след осредняване на съответните параметри от геометричната оптимизация с PBE и MP2 на разглежданите моделни системи. Таблицата

съдържа също така и опитни данни за тези величини [35] Забелязва се, че оптимизираните с PBE/aug-cc-pVTZ връзки са по-дълги от експерименталните, а за ъгъла се получава много добро съвпадение с измерените стойности. По отношение на резултатите получени с MP2/aug-cc-pVTZ, за дължината на връзката се забелязва значително по-добро съвпадение от тази с DFT функционала, въпреки че връзките остават по-дълги спрямо експеримента.

При преминаване от вакуум към вода връзките малко се удължават, докато валентните ъгли не се повлияват дори и от този фактор. Друг интересен факт е, че средните стойности на дължините на връзките в молекулите с различна периферия във вода са на практика идентични. Валентните ъгли на CH<sub>3</sub>-завършените модели остават незначително по-големи, но като цяло параметрите за двата вида структури конвергират във вода.

Забелязва се много слаба чувствителност на връзките C-O и валентните ъгли C-O-C към конкретното вътрешномолекулно или извъномолекулно обкръжение.

**Таблица 4.7:** Средни стойности и стандартни отклонения на дължини на връзки  $l_0(\text{C-O})$  и на валентни ъгли  $\alpha_0(\text{C-O-C})$  получени след геометрична с PBE и MP2 при базис aug-cc-pVTZ

	MP2/aug-cc-pVTZ		PBE/aug-cc-pVTZ	
	$l_0(\text{C-O}), \text{\AA}$	$\alpha_0(\text{C-O-C}), \text{deg}$	$l_0(\text{C-O}), \text{\AA}$	$\alpha_0(\text{C-O-C}), \text{deg}$
<b>Вакуум</b>	1.420±0.003	112.54±0.815	1.427±0.004	113.11±0.788
<b>Вода</b>	1.425±0.001	112.71±0.005	1.431±0.002	113.09±0.008
<b>Експ. [35]</b>	1.411	112	-	-

**Таблица 4.8:** Средни вибрационни честоти и силови константи, съответстващи на валентно трептене на връзките C-O и на деформационно трептене на валентните ъгли C-O-C, получени след геометрична оптимизация с PBE и MP2 на M(CH<sub>3</sub>) във вакуум и във вода

	MP2/aug-cc-pVTZ			
	$\nu(\text{C-O})$ [cm <sup>-1</sup> ]	$k_b(\text{C-O})$ [kcal/mol.Å <sup>2</sup> ]	$\nu(\text{C-O-C})$ [cm <sup>-1</sup> ]	$k_a(\text{C-O-C})$ [kcal/mol.rad <sup>2</sup> ]
<b>Вакуум</b>	1081±22.82	239.289±10.21	467±33.21	72.5±12.26
<b>Вода</b>	1054±0.25	227.357±0.22	504±0.35	87.4±0.35
	PBE/aug-cc-pVTZ			
	$\nu(\text{C-O})$ [cm <sup>-1</sup> ]	$k_b(\text{C-O})$ [kcal/mol.Å <sup>2</sup> ]	$\nu(\text{C-O-C})$ [cm <sup>-1</sup> ]	$k_a(\text{C-O-C})$ [kcal/mol.rad <sup>2</sup> ]
<b>Вакуум</b>	1085 ±29.52	240.76±15.86	451±26.25	66.83±10.50
<b>Вода</b>	1083±0.31	239.83±0.39	487±0.24	79.74±0.54
<b>Експ.[35]</b>	1120, 1150	-	-	-

Други необходими данни за параметризацията на потенциалите описващи деформацията на валентните връзки и ъгли са съответните силови константи. Те са получени в резултат на честотен анализ на изследваните молекули. В таблица 4.8 са показани осреднените характеристични честоти на трептене на връзката C-O и на валентния ъгъл C-O-C и съответстващите им силови константи на базата на конформерите на M(CH<sub>3</sub>) във вакуум.



Двата метода дават аналогични резултати за вибрационни честоти и силови константи (таблица 4.9).

Получените от нас честоти с двата метода са по-ниски от експерименталната, което най-вероятно е свързано с отклонението в изчислените дължини на етерните връзки.

От гледна точка на молекулната параметризация, за осредняване и получаване на силови константи би следвало да се използват трептенията изчислени за вътрешните за димера връзки, тъй като те съответстват в по-голяма степен на обкръжението в дълговерижните аналози.

**Таблица 4.9:** Средни вибрационни честоти и стандартни отклонения ( $\text{cm}^{-1}$ ) съответстващи на валентно трептене на връзките C-O и на деформационно трептене на валентните ъгли C-O-C, получени след геометрична оптимизация с PBE/aug-cc-pVTZ във вакуум и във вода; MP2 резултатите са много близки.

	Вакуум		Вода	
	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-O-C})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-O-C})$
<b>M(CH<sub>3</sub>)</b>	1085±36	451±32	1083	487
<b>M(OH)</b>	1031±10		1031±12	
	1056±6	----	1048±10	-----
	1110±7		1092±6	
<b>D(CH<sub>3</sub>)</b>	1094±11		1075±5	
	1112±10	-----	1089±5	-----

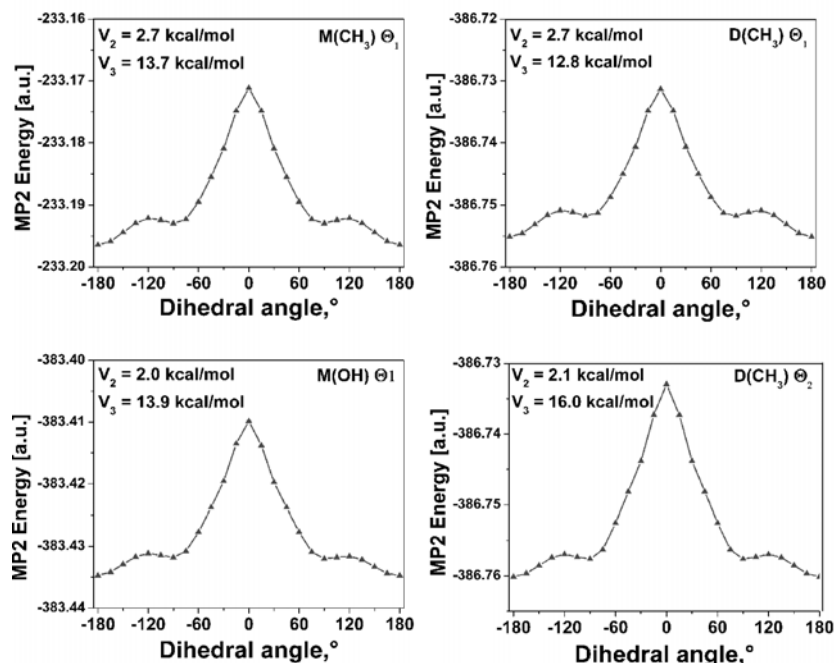
#### 4.3.2 Параметри на свързаните фрагменти: торзионни ъгли

Като следваща стъпка са изследвани енергетичните бариери при ротация около C-O връзка. За целта е проведено сканиране на енергетичната повърхност при стъпкова промяна поотделно на торзионните ъгли  $\Theta_1$  и  $\Theta_2$  (фиг. 4.3 и 4.4) през  $15^\circ$  в интервала  $-180^\circ$  до  $180^\circ$ . Получените за всички изследвани торзионни ъгли изменения на енергията са показани на фиг. 4.6. Като изходна точка е използвана оптимизираната геометрия на най-стабилните конформери получени с PBE/aug-cc-pVTZ. Структурите не са релаксирани след фиксиране на торзионния ъгъл, което дава възможност да се отчете промяната в енергията на системата, дължаща се единствено на ротация около съответната проста връзка.

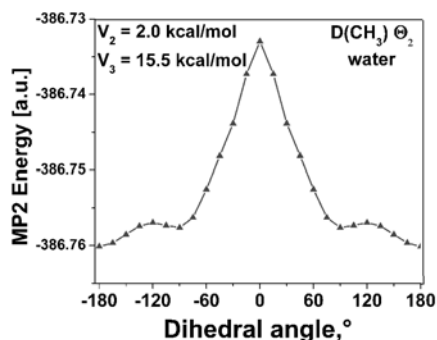
В графиките представени на фиг. 4.6 най-голямо впечатление прави сходството на получените енергетични профили. Във всички случаи се получават симетрични спрямо  $0^\circ$  криви с по-дълбок минимум при  $180^\circ$  и два малко по-плитки минимума при  $\pm 90^\circ$ . *Anti*→*gauche* преходът е с максимум на енергията при  $\pm 120^\circ$ , а напълно засенчената конформация е с най-висока енергия от всички структури. Барьерите за двата прехода се различават съществено по енергия, като значително по-нискоенергетичен е този от *anti*- към *gauche*-ориентация. Това е напълно в съгласие с очакванията от пространствена гледна точка.

Що се отнася до височините на двете енергетични бариери, те се влияят слабо от конкретното обкръжение в или около молекулата. Във вода и двете бариери намаляват, но съвсем незначително.

Типът на периферията практически не променя енергетичния профил при ротация. Направени са и изчисления в присъствието на полярна среда, която на практика не повлиява големините на барьерите – те съвсем слабо се понижават във вода (фиг. 4.7). Сравнително ниската бариера за ротация *anti*→*gauche* показва, че е необходим минимален енергетичен стимул за преход между двете конформации.



**Фиг. 4.6:** Енергетичен профил получен с MP2/aug-cc-pVTZ при вариране на избраните торзионни ъгли С-С-О-С в молекулите с алкилова периферия във вакуум; с  $V_2$  е означена енергетичната бариера  $anti \rightarrow gauche$ , а с  $V_3$  – тази при преход от  $gauche$ - към засенчена конформация.



**Фиг. 4.7:** Енергетичен профил получен с MP2/aug-cc-pVTZ при вариране на вътрешен торзионен ъгъл С-С-О-С в димера във вода.

**Таблица 4.10:** Средни торзионни параметри при въртене около етерна връзка; с  $V_2$  е означена енергетичната бариера за преход от  $anti$  към  $gauche$  конформация, а с  $V_3$  – енергията необходима за завъртане от  $gauche$  до засенчена форма.

MP2/aug-cc-pVTZ		
	$V_2$ [kcal/mol]	$V_3$ [kcal/mol]
Вакуум	2.464	13.467
Вода	2.001	15.506
Експ.[36]	2.6	-

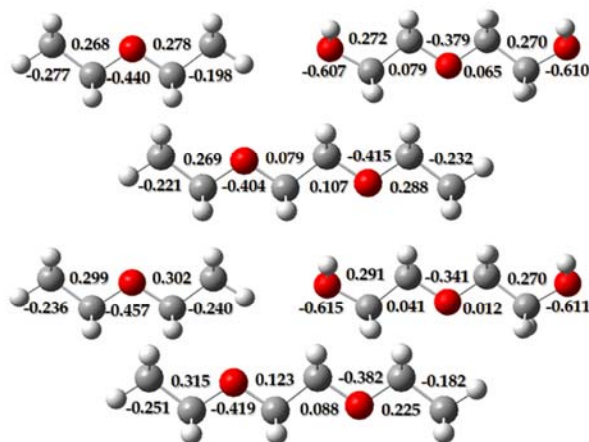
При сравнение с експериментални данни се наблюдава много добро съответствие, което представлява убедителна валидация на избрания теоретичен подход.

### 4.3.3 Параметри за електростатично взаимодействие

На фиг. 4.8 са показани средните RESP атомни заряди получени след мултиконформационно напасване на електростатичния потенциал на изследваните молекули, генериран във вакуум и в РСМ. Те са необходими за параметризация на електростатичните взаимодействия.

Във всички молекули най-голям отрицателен заряд носят кислородните атоми, като етерните са по-малко негативни от хидроксилните.

Влиянието на водната среда се изразява в по-изявено поляризиране на  $M(CH_3)$  и деполаризиране на  $M(OH)$ .



**Фиг. 4.8:** RESP атомни заряди на неводородните атоми получени след напасване на HF/6-31G\* електростатичния потенциал генериран във вакуум (горе) и във вода (долу).

## 4.4 Валидиране на изведените силови параметри

**Таблица 4.11:** Средни стойности и стандартни отклонения на плътност, енталпия на изпарение ( $\Delta H_{\text{vap}}$ ), енталпия на разтваряне ( $\Delta H_{\text{sol}}$ ) и молекулен обем на диетилов етер получени след МД симулации с двата набора параметри изведени съответно от квантово-химични изчисления с РВЕ и MP2.

	Плътност [g/cm <sup>3</sup> ]	$\Delta H_{\text{vap}}$ [kJ/mol]	$\Delta H_{\text{sol}}$ [kJ/mol]		Молекулен обем [Å <sup>3</sup> ]	
			TIP3P	TIP4P	TIP3P	TIP4P
MP2	0.717±0.035	20.07±1.25	-16.96±2.36	-19.78±1.89	162.98±5.01	151.38±2.07
РВЕРВЕ	0.716±0.034	20.18±0.46	-17.83±1.57	-21.97±2.51	167.71±0.62	154.81±1.84
Ехр. [35]	0.714	26	-	-	148	-

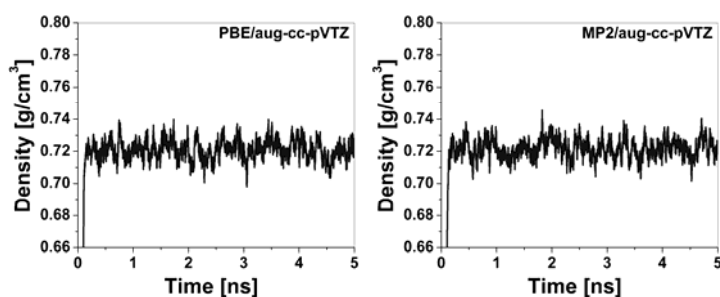
#### 4.4.1 Молекулен обем

Молекулният обем на една молекула диетилов етер, който е опитно определена величина [35], може да се пресметне от МД симулации на единична молекула в разтвор, в случая воден. Направени са изчисления с два от най-популярните модели на водата TIP3P и TIP4P с цел определянето на най-подходящия метод за описание на разтворителя с изведените от нас параметри и последващото му използване при динамиката на по-големите системи съдържащи ПАВ. За изчисление на молекулният обем е проведена още една допълнителна симулация, при която разтвореното вещество (в случая диетиловия етер) се „изважда“ от разтвора, след което се симулира само останалата част от системата – водата. След повторното еквилибриране на системата в NPT ансамбъл се изчислява обемът на водата. Разликата в обема на разтвора и обема на разтворителя определя молекулният обем на диетиловия етер.

Забелязва се значително завишаване на молекулният обем, оценен при използването и на двата набора от параметри, спрямо експеримента [35], като стойността изведена с MP2 е по-близо до опитно установената. По отношение на моделите на водата значително по-добри резултати се получават с TIP4P.

#### 4.4.2 Плътност

Изменението на плътността във времето, получена в резултат на МД симулация на течност от 144 молекули в продължение на 5 ns е представена на фиг. 4.9. Средните стойности за плътността получени с двата набора параметри са  $0.717 \text{ g/cm}^3$  и  $0.716 \text{ g/cm}^3$  за MP2 и PBE метода съответно и са в много добро съвпадение с експерименталния резултат –  $0.714 \text{ g/cm}^3$  [34].

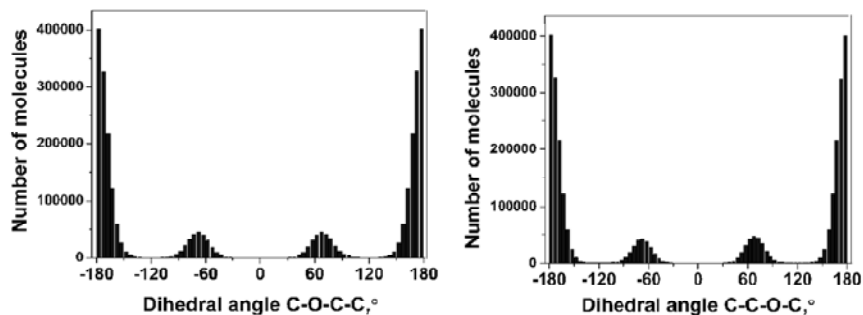


**Фиг. 4.9:** Масова плътност на течен диетилов етер като функция от времето на симулация с параметри изведени с PBE (ляво) и MP2 (дясно) методи.

#### 4.4.3 Заселеност на торзионни ъгли

Поради особеното поведение на торзионните ъгли в този тип съединения (изразения *gauche*-ефект) е необходимо генериране на вероятностното разпределение на параметризирания от нас диедричен ъгъл C-O-C-S и симетричния му C-C-O-S в диетиловия етер от МД симулацията на течността като още един критерий, по който да се тества модифицираното поле. Данните са представени на фиг. 4.10.

При сравнение на фиг. 4.10 с фиг. 4.5 се забелязва сходството между разпределението получено от молекулната динамика и това от квантово-химичните изчисления. Във всички случаи *anti*-ориентацията са най-многобройни, като се наблюдава значимо присъствие на *gauche*-конформации. Възпроизвеждането на профила на разпределение на торзионните ъгли от МД симулациите потвърждава приложимостта на получените параметри.



**Фиг. 4.10:** Вероятностно разпределение на диедричните ъгли C-O-C-C (ляво) и C-C-O-C (дясно) на  $M(\text{CH}_3)$  получено при МД симулация на течност.

#### 4.4.4 Топлина на изпарение

Енталпията на изпарение на една молекулна течност, каквато е диетиловият етер, може да се изчисли по следния израз [37]:

$$H_{\text{VAP}} = E_{G-L} + RT. \quad (4.1)$$

Членът  $E_{G-L}$  представлява разликата в общите енергии на молекулата в газова ( $E_G$ ) и в течна ( $E_L$ ) фаза. Оценка на  $E_G$  е получена от МД симулация на една молекула  $M(\text{CH}_3)$  във вакуум без периодични гранични условия, а  $E_L$  – от симулация на молекулна течност. Сравнението на изчислените резултати с експерименталните данни показва задоволително съвпадение.

#### 4.4.5 Топлина на разтваряне

Енталпията на разтваряне е пресметната, като е използван законът на Хес, представен със следното уравнение:

$$\Delta H_{\text{SOL}} = E_{\text{SYS}} - (E_G + E_{\text{WAT}}) \quad (4.2)$$

В този израз  $E_{\text{SYS}}$  е общата енергия на системата, изградена от една молекула диетилов етер в достатъчно количество водни молекули, за да се симулира разтвор. Отново изчисленията са направени с двата модела на водата TIP3P и TIP4P. Останалите членове в уравнението са:  $E_G$  – общата енергия получена за една молекула във вакуум и  $E_{\text{WAT}}$  – общата енергия на разтворителя при симулация в отсъствие на разтвореното вещество.

Изведените с PBE параметри са използвани при по-нататъшните МД симулации на алкил олигоетиленгликоли, а молекулите на разтворителя са описвани с TIP4P модел.

### 4.5 Заключение

Доброто съответствие на квантовомеханично (MP2/aug-cc-pVTZ и PBE/aug-cc-pVTZ) изчислените параметри както между двата метода, така и с експериментални данни показва, че молекулната геометрия и свойствата на молекули съдържащи наситени етерни групи се описват достоверно с избрания *изчислителен протокол*.

*Структурните параметри и вибрационните честоти* са особено нечувствителни към промяната на молекулното обкръжение и следователно могат да се използват за молекулно механично параметризиране на етерни фрагменти от наситени етери с алкилови опашки.

Анализът на получените *RESP* заряди показва, че те могат да се използват за симулиране на по-дълги олигомери.

МД тестовете на двата набора изведени параметри (с PBE и MP2) потвърждават тяхната приложимост за симулации на системи от класа  $C_{12}E_x$ , тъй като основните термодинамични характеристики на моделните молекули се възпроизвеждат със задоволителна точност.

## 5. Оценка на взаимната ориентация и междумолекулните взаимодействия на димери от $C_{12}E_x$

*Процесът на мицелообразуване при сърфактантите от алкил полиетиленгликолов тип протича в три етапа [38]: бърза агрегация на молекулите в клъстери изградени от малък брой ПАВ; процес на растеж на агрегатите чрез присъединяване на по-малки мицели или единични молекули и последен етап – достигане до относително стабилни по размер мицели. Следователно охарактеризирането на първичните клъстери или т.нар. още преагрегати, наблюдавани в първия етап на процеса на самоорганизация, ще внесе по-голяма яснота относно движещата сила на този процес.*

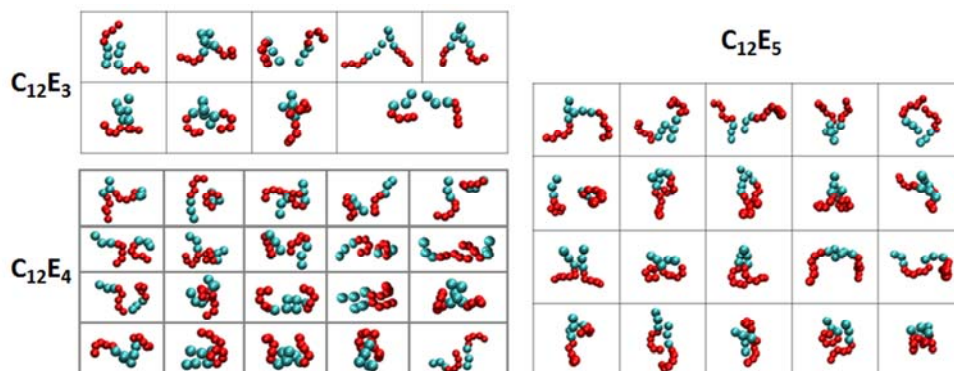
### 5.1 Модели и изчислителна процедура

Алгоритъмът на работа, следван в представеното изследване, се състои от две основни стъпки. Първо за намиране на повече вероятни взаимни разположения и конформации на молекулите в разглежданите системи, е проведена окрупнена (CG) молекулно-динамична симулация на две молекули  $C_{12}E_x$  от алкил полиетиленгликолов тип, разположени случайно в симулационна кутия с експлицитен воден разтворител в периодични гранични условия (PBC). Окрупненият модел на всеки един от разглежданите сърфактанти е представен на фиг. 1.1. За CG МД е използвано силовото поле MARTINI. За водата е използван окрупнен модел. Симулациите са проведени в NPT ансамбъл, като налягането и температурата са поддържани съответно на 1 bar и 293 K чрез баростат и термостат на Berendsen [48]. Близкодействащите несвързани и елестростатични взаимодействия са отчитани до 12 Å с включване на switch функция на 10 Å, а далекодействащите елестростатични приноси са оценявани чрез PME [22]. Използвана е времева стъпка от 10 fs, като продължителността на продуктивната част на МД траекторията е 1  $\mu$ s.

За получаване на по-детайлна информация за конформацията на димерите, взаимодействието им с водните молекули чрез образуване на водородни връзки и изясняване на ролята на тези връзки за стабилизация на образуваните агрегати са проведени атомистични (AA) молекулно-динамични симулации. За целта от CG МД траекторията с помощта на клъстерен анализ са подбрани структури различаващи се една от друга по ориентацията на двете близкоразположени  $C_{12}E_x$  молекули в димера. Избраните CG димери са трансформирани в атомистични и за всеки от тях са стартирани отделни AA МД симулации, което е втората стъпка от изследването. Всички начални структури са представени на фиг. 5.1.

Броят на структурите нараства с увеличение на размера на главата поради по-голямата конформационна свобода. Част от геометриите са аналогични и тяхното включване се обосновава със стремежа да постигнем по-добра статистика и да проверим възпроизводимостта на резултатите получени от МД симулации на сходни изходни димери. Изчисленията отново са проведени в NPT ансамбъл при налягане 1 bar и температура 293 K, като времевата стъпка е 2 fs, а продължителността на продуктивната част – 10 ns. О-Н връзките във водните молекули са замразени с SETTLE [39], а за всички останали връзки е използван LINCS алгоритъма [40]. Останалите параметри на симулацията съвпадат с тези от CG подхода. При AA симулациите е

използвано силовото поле AMBER99\* – базирано на AMBER95 [43], но допълнено с изведени от нас параметри за етиленгликоловите групи представени подробно в предишната глава [41]. За водните молекули е използван моделът TIP4P [16].



**Фиг. 5.1:** Структури подбрани от CG МД симулация като стартови за атомистична МД.

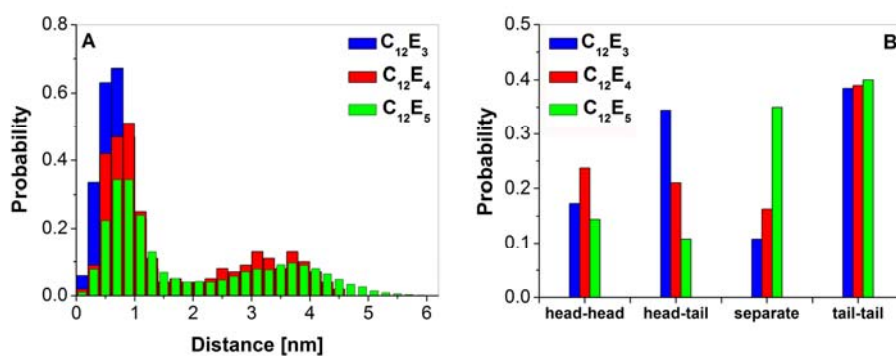
За количествена оценка на склонността към формиране на димери на  $C_{12}E_x$  и определяне на предпочетена ориентация в тях е изчислена енергията на свързване (и коригирана с BSSE поправка) с квантовохимичния метод MP2 при базис 6-31G\* за най-заселените конформации на димерите получени от клъстерен анализ на AA траекториите.

Всички МД симулации са направени с програмния пакет GROMACS 4.0 [42], а за част от представените резултати са ползвани методи за анализ от пакета Amber 8 [43]. Статистическият анализ на МД траекториите е проведен за серия от кадри намиращи се на интервали от 1 ps един от друг. За визуализация на симулираните системи е използвана програмата VMD [44]. Квантовохимичните изчисления са проведени с Gaussian 09 [45].

## 5.2 Окрупнени молекулно-динамични симулации

След провеждането на CGMD е направен подбор на структури, при които молекулите са разположени на разстояние не по-голямо от порядъка на молекулните размери на единичен сърфактант (~1.5 nm). Изборът на конкретна стойност се основава на анализа на вероятностното разпределение на разстоянията между центровете на масите (COM) на молекулите в димерите представено на фиг. 5.2A. Наблюдаваният най-заселен пик и за трите разглеждани сърфактанта е в интервала 0.4–1.5 nm. Забелязва се тенденция на увеличаване на разстоянието между молекулите в димерите с нарастване на размера на главата на сърфактанта и броя на мономери в разтвора. Представени са и резултатите от клъстерирането на CG структурите, според взаимната ориентация на двете молекули (фиг. 5.2B). В група ‘separate’ попадат структури с раздалечени молекули; и в трите случая вероятността за реализацията им остава значително по-малка от сбора за другите групи – свидетелство за голям афинитет към образуване на димери и за трите сърфактанта.

От графиката представена на фиг. 5.2B може да се обобщи, че най-предпочетена е ориентацията опашка-опашка, като вероятността за реализирането и практически не е повлияна от размера на главата на сърфактанта. Следващата най-заселена група е с ориентация глава-опашка, чиято вероятност намалява в реда  $C_{12}E_3$ ,  $C_{12}E_4$ ,  $C_{12}E_5$ . Не на последно място е групата глава-глава. Увеличаването на броя на разделените структури при удължаване на хидрофилната глава става винаги за сметка на последните две ориентации, което е индикация, че само къси глави проявяват склонност към агрегация.



**Фиг. 5.2:** (А) Вероятностно разпределение на разстоянието между СОМ на сърфактантите и (В) обобщено клъстериране на CG структури, получени от МД симулацията, на базата на ориентацията на молекулите в димерите от нейногенни сърфактантите  $C_{12}E_x$ .

### 5.3 Атомистични молекулно-динамични симулации

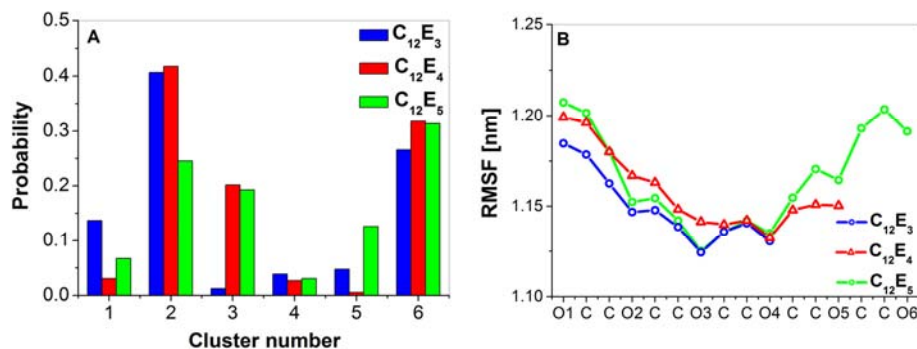
В резултат на проведената серия от атомистични молекулно-динамични симулации се различават структури, които са запазили първоначалната си конфигурация и такива, които достигат до различна ориентация на ПАВ в димера. Сред тези, които запазват разположението си в рамките на статистическата сигурност са главно такива, при които молекулите са ориентирани опашка-опашка, най-заселената група в CG клъстерирането. Подобен тип ориентация във вода е за очакване поради хидрофобния характер на опашките. Най-заселените ориентации, получени на базата на клъстерен анализ (фиг. 5.3А) за всяка от подложените на атомистична МД симулация структури, са представени в таблица 5.1. Различават се най-общо шест групи предпочетени структури. В група 6 попадат структури, при които молекулите са раздалечени (на разстояние повече от 1.5 nm). Вероятността за реализиране на този тип структури е сравнително голяма, като спрямо CG-симулациите тенденцията е подобна, но диспропорцията между броя на мономерите от трите вида е по-малка, което може да се дължи на различната времева скала на симулациите.

За останалите групи се забелязват някои аналогични тенденции на тези от CG симулацията. Може да се обобщи, че предпочетените ориентации са опашка-опашка, на което отговарят групите 1, 2 и 3. В група 4 молекулите са ориентирани глава-опашка, като от фиг. 5.3А се вижда, че вероятността за ориентиране по този начин е много малка и за трите обекта на изследване. В група 5 ориентацията е съответно глава-глава, като тази конформация е много малко заселена за  $C_{12}E_4$ .

Най-общо от АА клъстерния анализ може да се направи изводът, че за  $C_{12}E_3$  са по-вероятни ориентации, в които или опашките са близо, а главите раздалечени, или двата участъка от различните молекули са на сравнително еднакви разстояния. При  $C_{12}E_4$  се наблюдава основно заселване на структури със сближени опашки и раздалечени глави и едва при  $C_{12}E_5$  към последния тип димери се добавят и такива, при които освен между опашките има близост и между хидрофилните глави (клъстер 5).

Последното е в съгласие с голямата подвижност на главите, дължаща се на *gauche*-ефекта в етиленгликоловите остатъци, която остава незабелязана при окрупнените модели и най-общо нараства с увеличение на главата на сърфактанта. За разлика от тях, опашките се характеризират с *trans*-конформация в повечето структури и по-малки флукутации по време на симулацията.



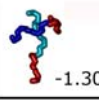
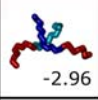
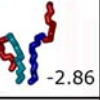
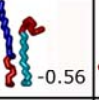
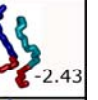
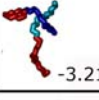
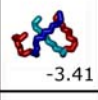
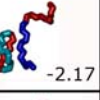
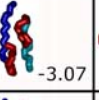
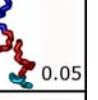
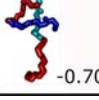
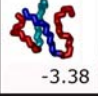
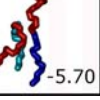
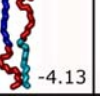
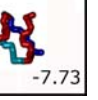


**Фиг. 5.3:** (А) Клъстериране на АА структури, получени от МД симулациите, на базата на ориентацията и разстоянието на молекулите в димерите на  $C_{12}E_x$  и (В) RMSF за всеки от атомите в състава на главата на  $C_{12}E_x$ , като номерирането започва от кислородния атом в ОН групата.

Като характеристика на мобилността на всеки от неводородните атоми съставлящи главата на съответния сърфактант е изчислена средноквадратичната флукуация (RMSF) за всеки един от тях (фиг. 5.3В). Най-подвижна е свободната част на главата при всеки от сърфактантите, като тази подвижност намалява с отдалечаване от хидроксилната група. При  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$  се забелязва повишение на подвижността при групите свързани с или в близост до опашката, което се дължи на наличието на конформации, при които молекулата е прегъната (виж таблица 5.1). Такива структури (като клъстер 3) при  $C_{12}E_3$  се наблюдават с малка вероятност, докато при другите два представителя вероятността им нараства с увеличение на размера на главата. Прави впечатление, че кривите за сърфактантите с нечетен брой етиленгликолови остатъци имат аналогичен ход, което предполага сходство в мобилността на атомите в главата. Кривата за  $C_{12}E_4$  има междинен ход спрямо другите две, но повече наподобява тази на  $C_{12}E_5$ .

Тенденциите очертани от клъстерния анализ се подкрепят от стойностите получени за енергия на свързване ( $E_{bind}$ ) между молекулите в средните структури на димерите от всяка група (таблица 5.1). Забелязва се, че при всички димери (с едно изключение) енергията на свързване е отрицателна, което потвърждава склонността на молекулите  $C_{12}E_x$  към агрегация. Стойностите на  $E_{bind}$  обаче зависят както от ориентацията на молекулите в димера, така и от размера на хидрофилната глава. Клъстерите, в които има взаимодействие само между опашките, а главите са раздалечени, се характеризират със стабилизация от около 3 kcal/mol и при трите сърфактанта. Единствената положителна стойност на  $E_{bind}$  се наблюдава в случай, в който си взаимодействат само малки участъци от главите на  $C_{12}E_4$ . Това неблагоприятно свързване обяснява малката заселеност на група 5 при клъстерния анализ на това ПАВ. Взаимодействието глава-опашка пък става по-благоприятно с нарастване на дължината на главите, което може би се дължи на наличието на по-голям брой метиленови групи в по-дългите глави. Това засилено привличане между главите и опашките, което става конкурентно на взаимодействието между опашките при по-дългите ПАВ, обяснява и по-съществените флукуации на главите забелязани при  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$ . (фиг. 5.3В). С най-съществена енергия на свързване се характеризира средната структура на група 5 при  $C_{12}E_5$ . Това се дължи на факта, че тя е най-компактна от цялата серия и при нея е възможно едновременно взаимодействие между всички фрагменти на двете молекули. С това силно междумолекулно привличане може да се обясни и съществената заселеност на тази група при клъстерния анализ.

**Таблица 5.1:** Осреднени структури получени в резултат от клъстерния анализ на АА МД траекториите (фиг. 6.3А) на базата на ориентацията на молекулите в димерите от тип  $C_{12}E_x$  и съответните им енергии на свързване в kcal/mol.

	1	2	3	4	5
$C_{12}E_3$	 -1.30	 -2.96	 -2.86	 -0.56	 -2.43
$C_{12}E_4$	 -3.21	 -3.41	 -2.17	 -3.07	 0.05
$C_{12}E_5$	 -0.70	 -3.38	 -5.70	 -4.13	 -7.73

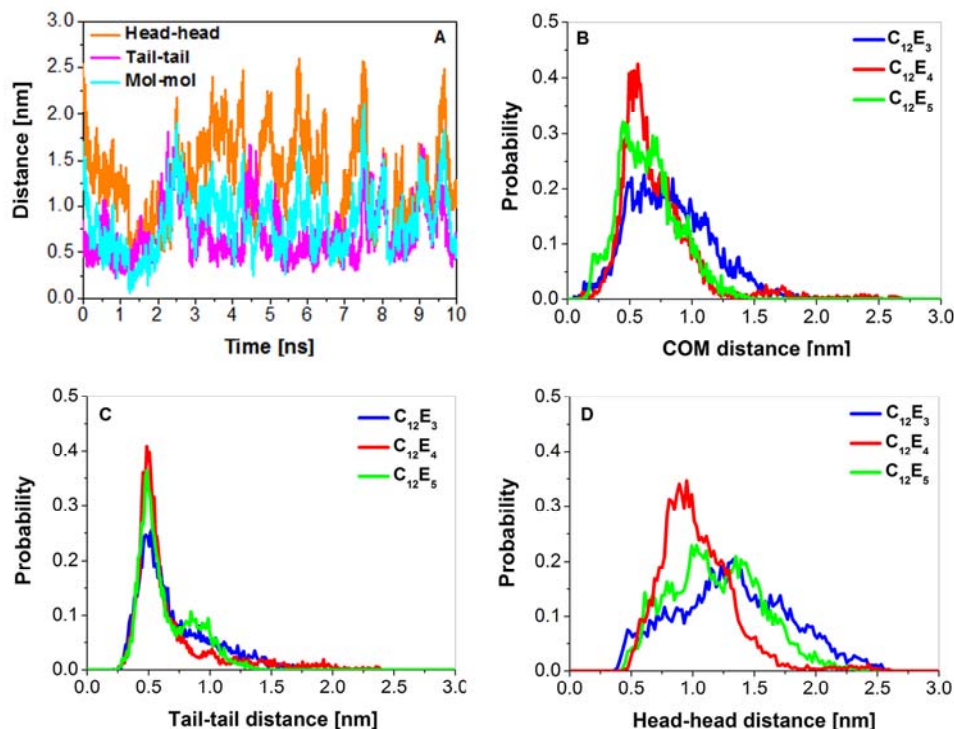
**Таблица 5.2:** Осреднен брой на водородните връзки между етерните кислородни атоми в главата и водните молекули

Група	1	2	3	4	5
$C_{12}E_3$	$7.80 \pm 1.38$	$7.98 \pm 1.38$	$7.54 \pm 1.43$	$7.27 \pm 2.47$	$7.63 \pm 1.43$
$C_{12}E_4$	$9.09 \pm 1.57$	$9.82 \pm 1.60$	$9.34 \pm 1.55$	$8.57 \pm 1.56$	$8.69 \pm 1.55$
$C_{12}E_5$	$10.91 \pm 1.69$	$10.99 \pm 1.70$	$10.69 \pm 2.79$	$9.35 \pm 1.70$	$10.37 \pm 1.72$

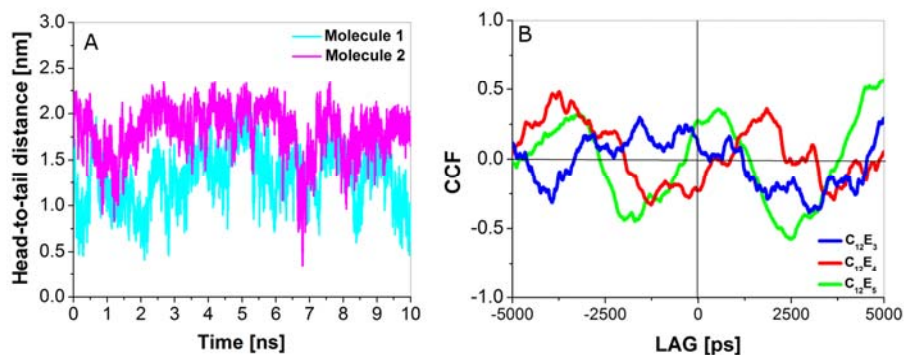
В таблица 5.2 е представен осредненият брой на водородните връзки между кислородните атоми в главата за димерите на  $C_{12}E_3$ ,  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$  и водните молекули, като броят им нараства с увеличение на размера на главата. Тъй като средните стойности изглеждат почти еднакви в рамките на стандартните отклонения, с помощта на двустранен t-тест беше доказано, че те са статистически различни. Забелязва се тенденция аналогична на наблюдаваната при енергията на свързване. Водородните връзки играят двойка роля – стабилизират главите на димерите, но и улесняват дисоциацията им. Броят на Н-връзките зависи от степента на експониране на главите към водата и затова структури с по-компактни или екранирани глави позволяват образуването на по-малко Н-връзки (клъстер 4). Най-заселеният (и също така най-стабилният според  $E_{bind}$ ) клъстер номер 2 образува най-голям брой водородни връзки, което води до стабилизация във воден разтвор. Можем да заключим, че водородните връзки играят съществена роля в образуването и стабилизирането на преагрегатите.

За всяка от групите димери с изключение на 6 са изследвани зависимостите от времето и вероятностните разпределения на параметри като разстояние между отделните части на молекулите (центрове на масите на глави, опашки и целите молекули) и конформация (разстояние между краищата на дадена молекула). За количествена оценка на присъствието или отсъствието на корелация между конформациите на отделните молекули в димера е изчислена двумерна корелационна функция, като за целта е използвана програмата *xcor* от програмния пакет TISEAN [46]. За определяне на взаимната ориентация на молекулите в димерите са анализирани най-вероятните стойности за диедричните ъгли между съответните центрове на маси на фрагменти от двете молекули (опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> и глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub>).

**Група 1:** Структурите в първа група се отличават с това, че едната молекула е изпъната, а другата силно нагъната около нея. Тази група присъства и при трите сурфактанта с незначителни различия в структурата и ориентацията.



**Фиг. 5.4:** (A) Еволюция (от симулация на  $C_{12}E_3$ , в която 85% от структурите принадлежат към група 1) и (B), (C) и (D) вероятностно разпределение на разстоянието молекула<sub>1</sub>-молекула<sub>2</sub>, опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>, глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>, за изследваните три сърфактанта.



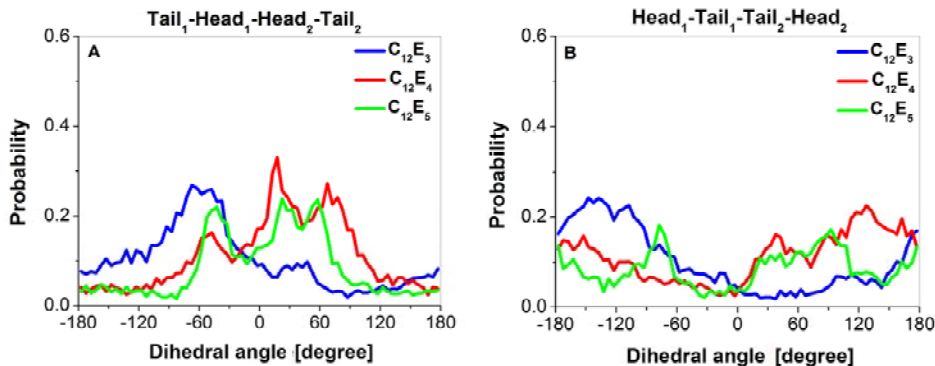
**Фиг. 5.5:** (A) Еволюция на разстоянието глава-опашка в мономерите (от симулация на  $C_{12}E_3$ , в която 85% от структурите принадлежат към група 1) и (B) двумерна корелационна функция на това разстояние за структурите в група 1 на изследваните три сърфактанта.

На фиг. 5.4B-D са представени вероятностните разпределения на разстоянието молекула<sub>1</sub>-молекула<sub>2</sub>, опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub> и глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>. Забелязва се тесен пик за разстоянието между опашките, което е приблизително еднакво ( $\sim 0.5$  nm) за всяка от разглежданите молекули и по-широк (вариращ в интервала от 0.5 nm до 2.5 nm) за главите. Отново нечетните ПАВ по отношение на дължината на опашката се характеризират със съществена прилика, а разликата при  $C_{12}E_4$  идва най-вече от доста по-тясното разпределение на разстоянията между главите. Като цяло молекулите са най-подвижни в димерите на  $C_{12}E_3$ . От еволюцията на разстоянието молекула<sub>1</sub>-молекула<sub>2</sub> (фиг. 5.4A) се вижда, че молекулите са близко разположени по време на цялата

симулация и промяната на това разстояние се определя главно от хода на разстоянието глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>.

В еволюцията на разстоянията глава-опашка в една и съща молекула (наричано още ‘дължина’ на молекулата) представена на фиг. 5.5А се забелязва по-силно нагъната конформация на едната молекула в по-голямата част от време (в циан) и предпочетена *trans*-конформация на другата (магента), като дължината не достига до стойност 2.54 nm, отговаряща на напълно изпънатата верига за C<sub>12</sub>E<sub>3</sub>. По време на симулацията се наблюдават участъци, в които разстоянието глава-опашка се променя антикорелирано и такива, в които двете разстояния се променят синхронно. Възниква въпросът доколко конформацията на отделните молекули в димера се определя от взаимодействието с другия сърфактант и в каква степен – от собствената динамика на молекулите.

Отговор може да даде двумерната корелационна функция (CCF) на двете разстояния глава-опашка, представена на фиг. 5.5В. Забелязва се тенденция на засилване на корелацията с нарастване на размера на главата. И при трите сърфактанта CCF променя характера си от положителна към отрицателна корелация и обратно. При C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> обаче стойностите в екстремумите не са значителни, което е индикация, че молекулите в димера се движат по-скоро независимо. При C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> има малко по-големи участъци със значима корелация, най-вече в областта с отрицателни отмествания. Това означава, че едната молекула е водеща при определяне на конформациите на ПАВ в димера. В кривата за C<sub>12</sub>E<sub>5</sub> се наблюдава значителна корелация между разстоянията на двете молекули в целия интервал от отмествания, което показва, че движението им е синхронно през цялото време. Промяната в характера на корелацията е в съгласие с наблюдаваното поведение на разстоянията по време на МД симулацията. От възлите на CCF могат да се определят корелационните дължини, които да се свържат с характеристикното време на живот ( $\tau$ ) на дадена ориентация на молекулите в димерите. За структурите в група 1  $\tau$  е между 1.2 ns и 2 ns.

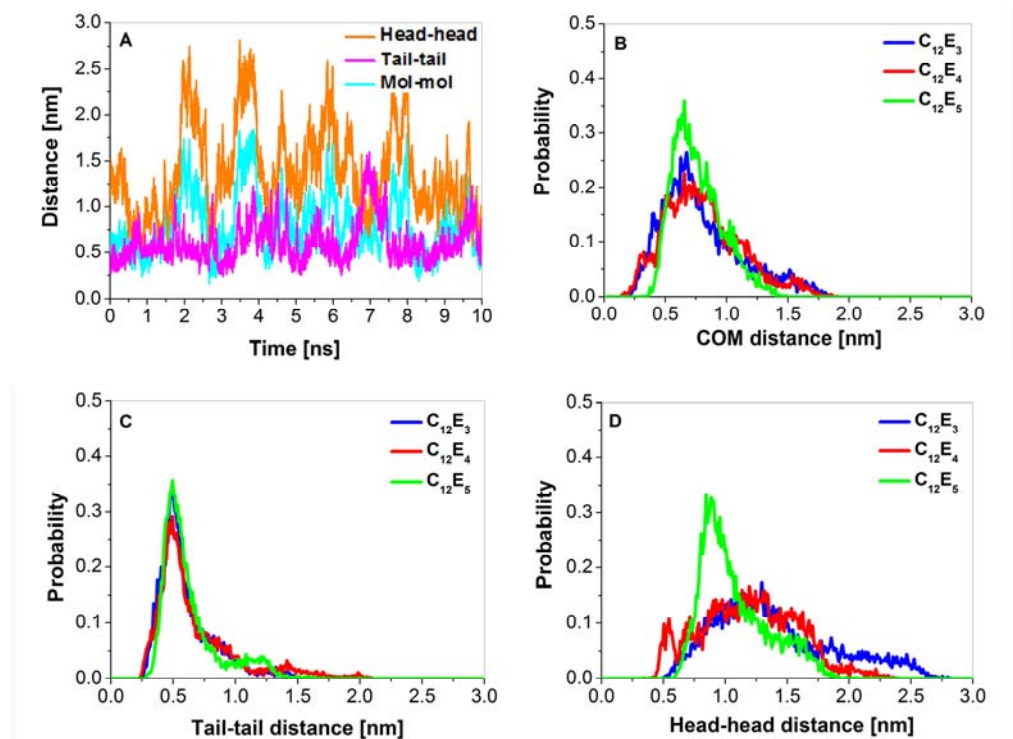


**Фиг. 5.6:** Вероятностно разпределение на диедричните ъгли (А) опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> и (В) глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> в структурите от група 1

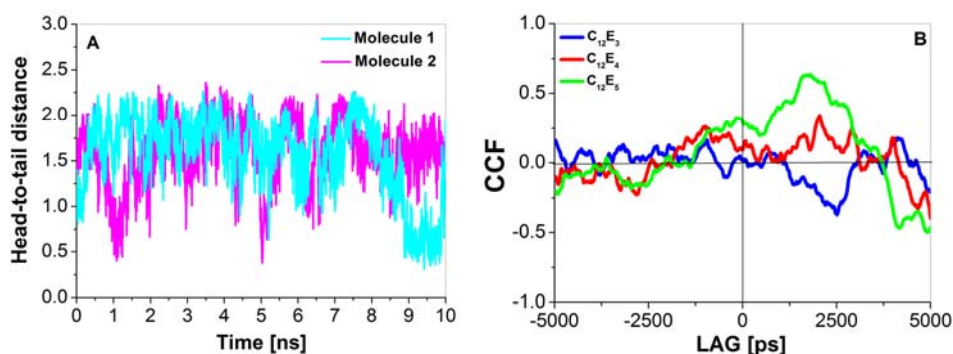
За торзионните ъгли опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> (фиг. 5.6А) са характерни най-вече стойности между -120° и 120°, като се забелязва тенденция на стесняване на този интервал с увеличение на размера на главата. За другия тип ъгли (фиг. 5.6В) се наблюдава същият ефект – различават се недобре изразени максимуми около -90° и 90° за структурите на C<sub>12</sub>E<sub>5</sub>, които се изместват към -120° и 120° и по-големи стойности при димерите на C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> и C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>. Това показва, че в преобладаващата част от димерите едноименните фрагменти на молекулите са раздалечени.

**Група 2:** Най-заселена е група 2, в която влизат структури, които са ориентирани опашка-опашка, като разположението на опашките е приблизително еднакво (фиг. 5.7С) и при трите сърфактанта. Типично за тази група е, че главите са силно подвижни, което се потвърждава и от

разпределението на разстоянието глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub> представено на фиг. 5.7D. Групата от структури за C<sub>12</sub>E<sub>5</sub> показва различно поведение, поради голямата мобилност на свързващия етерен O-атом, позволяваща по-голямо нагъване на молекулите и оттам по-малко разстояние между главите (виж табл. 5.1).



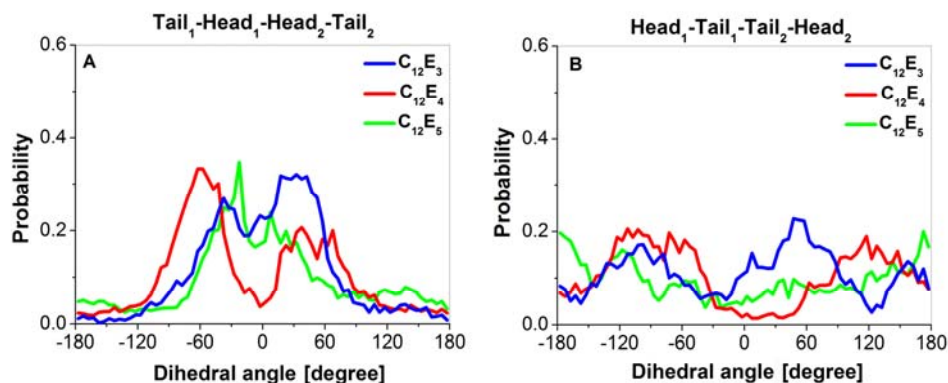
**Фиг. 5.7:** (A) Еволюция (от симулация на C<sub>12</sub>E<sub>5</sub>, в която 90% от структурите принадлежат на група 2) и (B), (C) и (D) вероятностно разпределение на разстоянието молекула<sub>1</sub>-молекула<sub>2</sub>, опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>, глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>, за изследваните три сурфактанта



**Фиг. 5.8:** (A) Еволюция на разстоянието глава-опашка в мономерите (от симулация на C<sub>12</sub>E<sub>5</sub>, в която 90% от структурите принадлежат на група 2) и (B) двумерна корелационна функция на това разстояние за структурите в група 2 на изследваните три сурфактанта

Разстоянията между молекулите (фиг. 5.7B) и техните фрагменти варират в сравнително тесни граници, като опашките са систематично по-близо разположени от главите. Отново разстоянието между главите е водещо за разстоянието между COM на молекулите (фиг. 5.7A). Потесните интервали от разстоянията заселени от структурите в група 2, които са индикация за по-

постоянна ориентация на молекулите в тях, са в съгласие и с по-силното им свързване в сравнение с димерите от група 1 (табл. 6.1).



**Фиг. 5.9:** Вероятностно разпределение на диедричните ъгли (А) опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> и (В) глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> в структурите от група 2.

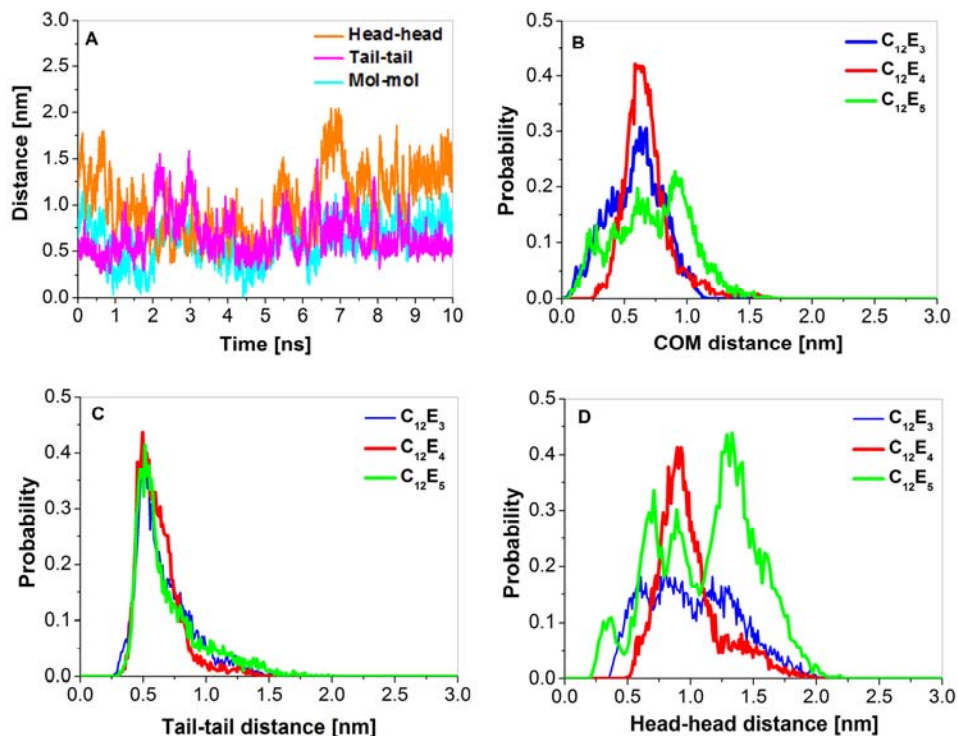
От еволюцията на разстоянието глава-опашка (фиг. 5.8А) се вижда, че самите молекули са наполовина изпълнати в по-голямата част от времето, като промяната на разстоянието на едната молекула е паралелно с тази на другата в преобладаващата част от траекторията. Дължината на напълно изпълната верига за C<sub>12</sub>E<sub>5</sub> е 3.29 nm. По-силно нагънати конформации се наблюдават за кратки периоди – при около 1 ns при едната молекула и в интервала 9-10ns за другата. Като цяло конформацията на молекула 2 се запазва доста постоянна по време на симулацията.

Наблюдава се съществена корелация на разстоянията глава-опашка само при положителни отмествания, което значи, че единият мономер има определяща роля за конформацията на молекулите в димера. Това е в съгласие с паралелното изменение на разстоянията глава-опашка и може да обясни по-тесните разпределения на разстоянията между фрагментите. Освен това характеристикните времена на живот на димерите от тази група са по-дълги ( $\tau \sim 3.75$  ns), т.е. структурите от тази група са по-устойчиви.

Въпреки, че максимумите на вероятността на диедричните ъгли (фиг. 5.9А) за трите сърфактанта се намират на различни места, разликата между профилите е незначителна. Като цяло се забелязва, че предпочетените ъгли са в интервала  $-75^\circ$  и  $75^\circ$ , което показва, че опашките не проявяват склонност да се ориентират антипаралелно, а по-скоро сключват малък ъгъл помежду си. Графиката за заселеността на диедричния ъгъл глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> (фиг. 5.9В) няма ясно изразен максимум, но най-често се наблюдават ъгли със стойности около  $\pm 180^\circ$ ,  $\pm 120^\circ$  и  $\pm 60^\circ$ , което съответства на периодичност в изменението на този ъгъл. Присъствието на няколко максимума потвърждава силната подвижност на главите на двете молекули и при трите обекта на изследване. Тъй като обаче разстоянието глава-опашка се запазва сравнително постоянно (фиг. 5.8А), това показва, че главите се движат по-скоро в равнина перпендикулярна на тази формирана от двете опашки. Прави впечатление бимодалното разпределение и на двата ъгъла при C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>, докато C<sub>12</sub>E<sub>5</sub> демонстрира предпочитание към близка до  $0^\circ$  стойност на първия ъгъл и пълнен спектър от стойности на втория. Отново C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> и C<sub>12</sub>E<sub>5</sub> имат по-сходни профили от C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>.

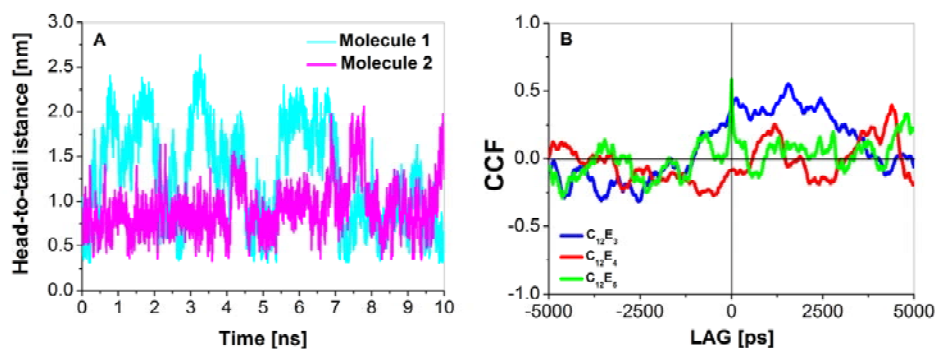
**Група 3:** За нея е характерно силно нагъване на едната молекула, чиято опашка се намира близо до тази на другата, която е по-изпълната. Тази група също се характеризира с близко разположени опашки и подвижност на главите, като ориентацията на молекулите може да бъде паралелна и антипаралелна. За разлика от предишните две групи, разстоянието между молекулите в тези димери се изменя паралелно на това между опашките (фиг. 5.10А). Отново се наблюдават по-големи вариации в разстоянието между главите поради тяхната подвижност. От всички разгледани

дотук групи обаче, тази се характеризира с най-тясно разпределение на разстоянието между главите, в което има добре оформени максимуми при  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$ .



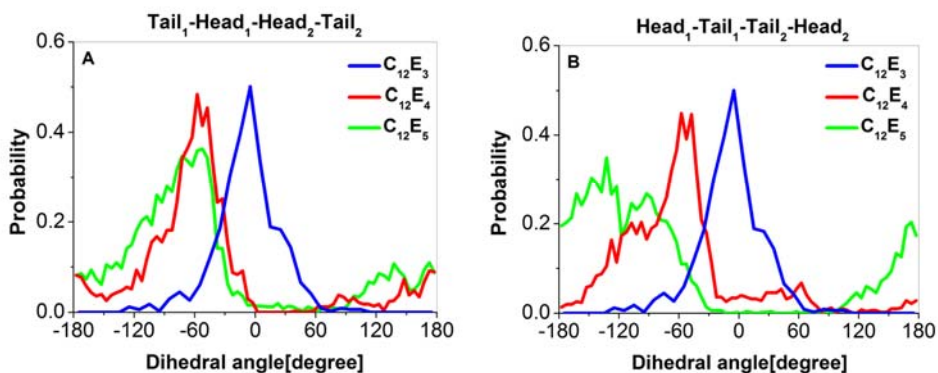
**Фиг. 5.10:** (A) Еволюция (от симулация на  $C_{12}E_3$ , в която 85% от структурите принадлежат на група 3) и (B), (C) и (D) вероятностно разпределение на разстоянието молекула<sub>1</sub>-молекула<sub>2</sub>, опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>, глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>, за изследваните три сурфактанта.

По отношение на вероятностното разпределение на разстоянието глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub> трите сурфактанта се характеризират с различни профили. За моделите с нечетен брой етиленгликолови остатъци са широко застъпени структури с антипаралелно разположение на главите, отговарящо на големи стойности на това разстояние. Подобни структури не се срещат с голяма вероятност в групата на  $C_{12}E_4$ , което обяснява по-тясното разпределение на това разстояние.



**Фиг. 5.11:** (A) Еволюция (от симулация на  $C_{12}E_3$ , в която 85% от структурите принадлежат на група 3) на разстоянието глава-опашка в мономерите и (B) двумерна корелационна функция на това разстояние за структурите в група 3 на изследваните три сурфактанта.

В конформационните изменения се забелязва, че едната молекула е по-нагъната през голямата част от времето, докато разстоянието глава-опашка на другата се изменя в широки граници – от 0.5 до 2 nm (фиг. 5.11A). За разлика от предходните две групи, тук корелацията нараства с намаление на дължината на главата на сърфактанта (фиг. 5.11B). Димерите на  $C_{12}E_3$  се характеризират със значителна положителна корелация при положителните отмествания, отслабваща в реда  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$ . Това значи, че при  $C_{12}E_3$  едната молекула определя конформацията на димера, докато при другите два сърфактанта молекулите в него се движат независимо. Тук обаче не може да се направи връзка с енергията на свързване, която е най-съществена при  $C_{12}E_5$ , което показва, че динамиката на димерите не зависи единствено от взаимодействието между молекулите в тях.



**Фиг. 5.12:** Вероятностно разпределение на диедричните ъгли опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> (A) и глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> (B) в структурите от група 3.

За структурите от тази група са типични сходни профили на вероятностното разпределение на диедричните ъгли опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> и глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> (фиг. 5.12). Профилът на разпределение за ъгъла глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> изглежда по аналогичен начин при  $C_{12}E_4$ , докато niskият оширен пик е изместен в посока към  $-180^\circ$  при  $C_{12}E_5$ . По отношение на  $C_{12}E_3$  най-заселените стойности на гореспоменатите ъгли са разположени в един и същ интервал от  $-60^\circ$  до  $60^\circ$  с максимум при  $0^\circ$ . Това показва тенденция към раздалечаване на главите с нарастване на размера им, докато опашките остават сравнително паралелни.

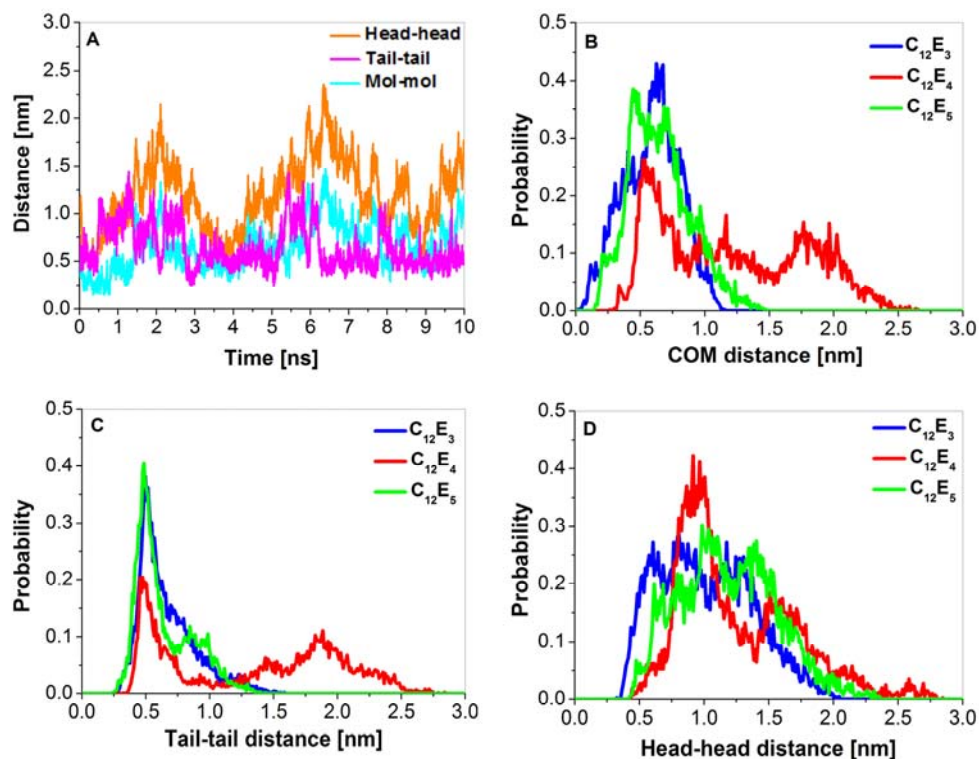
**Група 4:** В тази група попадат димери, при които молекулите се ориентират глава-опашка. При началните структури този тип организация е добре застъпен, но след АА МД вероятността за реализиране на този вид подреждане не е голяма при нито един от разглежданите сърфактанти.

Поради факта, че двете молекули в димера са разположени антипаралелно, разстоянията между отделните части са сравнително големи (фиг. 5.13B-D). Дори профилът на разстоянието опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>, който имаше еднакъв вид за трите сърфактанта при по-горните групи, в този случай има два пика – единият отговарящ на по-големи разстояния. Водещо за разстоянието между мономерите е отново раздалечаването на главите, като за групи 1 и 2 (фиг. 5.13A).

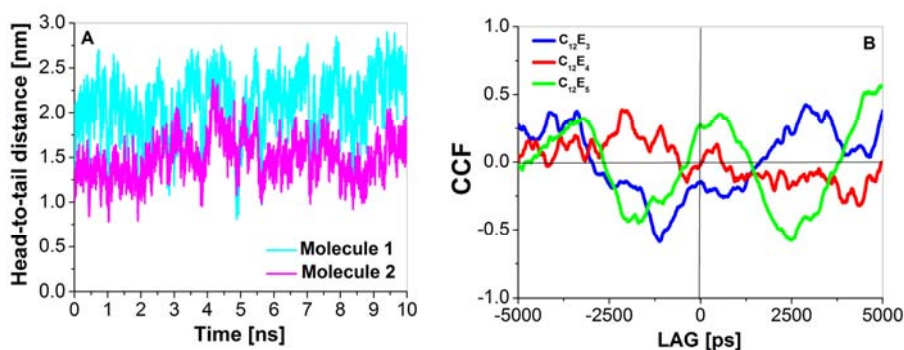
От фиг. 5.14A се вижда, че самите молекули са изпънати през цялото време, като ходът на промяната на разстоянието на едната молекула е паралелен или антипаралелен с този на другата. Тази корелация в конформациите на двете молекули в димерите от този тип се забелязва в профила на корелационната функция (фиг. 5.14B). За сърфактантите с нечетен брой етиленгликолови остатъци корелацията е значителна, както с положителен, така и с отрицателен знак. Отново взаимното влияние е най-силно при  $C_{12}E_5$  и няма водеща за конформацията



молекула. Това, както и характеристичните времена на живот на дадена ориентация ( $\tau$  в интервала 1.2 ns - 2 ns, малко по-големи за  $C_{12}E_3$ ) показва сходство с поведението на структурите в група 1.

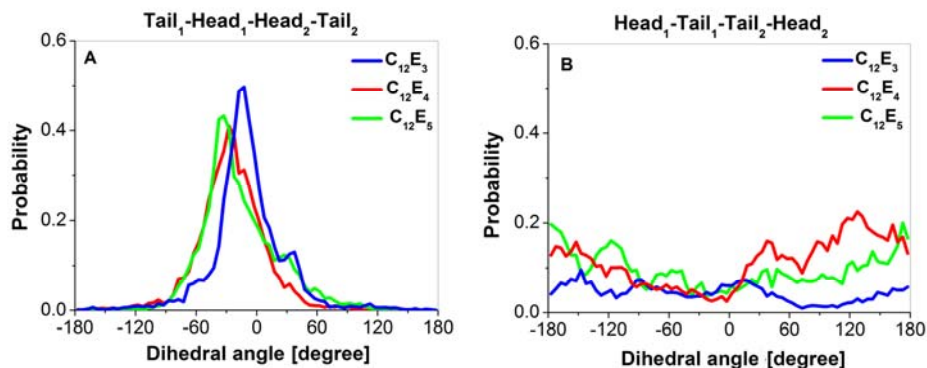


**Фиг. 5.13:** (A) Еволюция (от симулация на  $C_{12}E_4$ , в която 80% от структурите принадлежат на група 4) и (B), (C) и (D) вероятно разпределение на разстоянието молекула<sub>1</sub>-молекула<sub>2</sub>, опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>, глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>, за изследваните три сърфактанта.



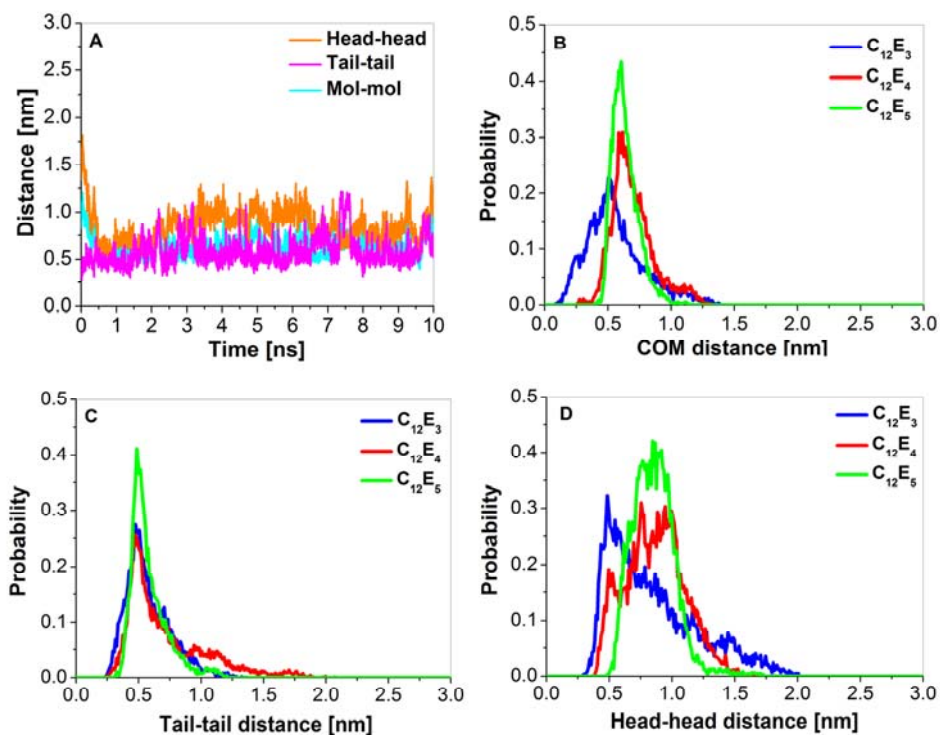
**Фиг. 5.14:** (A) Еволюция (от симулация на  $C_{12}E_4$ , в която 80% от структурите принадлежат на група 4) на разстоянието глава-опашка в мономерите и (B) двумерна корелационна функция на това разстояние за структурите в група 4 на изследваните три сърфактанта.

При тази група от структури се наблюдава добре изразен пик на торзионния ъгъл опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> при около  $0^\circ$ , докато другите стойности са много малко заселени (фиг. 5.15A). Този пик се измества към по-големи стойности с увеличение на дължината на главата. Това свидетелства за силно предпочетена практически паралелна ориентация на опашките. Диедричният ъгъл глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> почти равномерно заема стойности от  $-180^\circ$  до  $180^\circ$ .



**Фиг. 5.15:** Вероятностно разпределение на диедричните ъгли (А) опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> и (В) глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> в структурите от група 4.

**Група 5:** Към тази група се причисляват структури, при които молекулите се ориентират глава-глава. Този тип организация не е добре застъпен. При това молекулите претърпяват големи конформационни промени и откриването на прилика между групите на трите сърфактанта е трудна задача. Обединяването им в една група е обосновано само от ориентацията глава-глава.

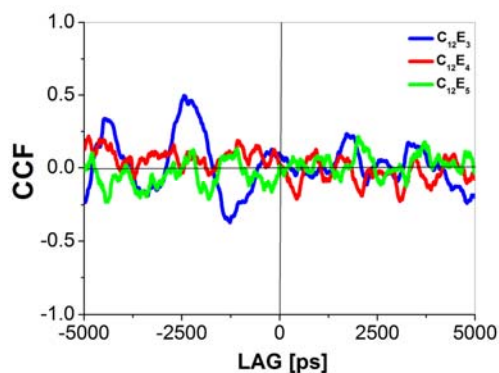


**Фиг. 5.16:** (А) Еволюция (от симулация на  $C_{12}E_4$ , в която 60% от структурите принадлежат на група 5) и (В), (С) и (D) вероятностно разпределение на разстоянието молекула<sub>1</sub>-молекула<sub>2</sub>, опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>, глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>, за изследваните три сърфактанта.

По отношение на разглежданите от нас параметри се забелязват различия от тенденциите наблюдавани при другите групи. Все пак трябва да се отбележи, че в тази група разстоянията между молекулите, както и между техните фрагменти остават най-постоянни и почти без изменение в хода на симулацията (фиг. 5.16А). Отново главите се характеризират с по-широко (и все пак най-тясното от всички групи) разпределение на разстоянието между тях (фиг. 5.16D), а

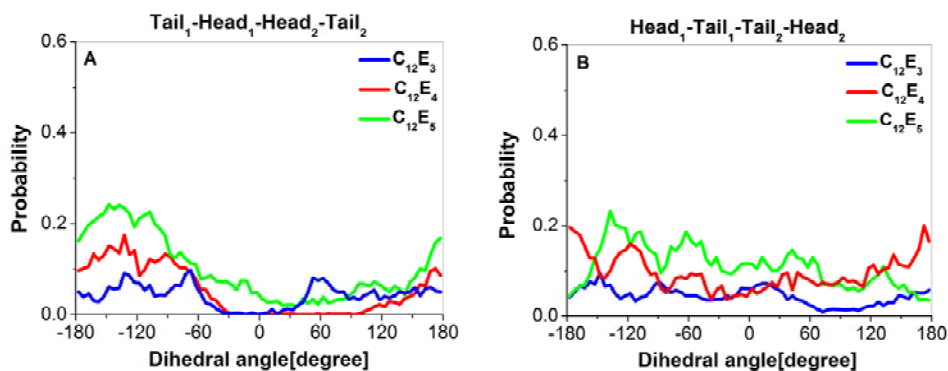
това между опашките остава постоянно (фиг. 5.16C). В тази група поведението на  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$  е по-сходно, а това на  $C_{12}E_3$  се различава повече. Също така не може да се определи дали главите или опашките определят хода на разстоянието между молекулите в димерите.

Що се отнася до еволюцията на разстоянието глава-опашка в една и съща молекула то има различен вид в зависимост от типа на сърфактанта и затова не е представен пример характерен за цялата група. Забелязва се промяна на конформацията към по-нагъната с увеличение на размера на главата, което се потвърждава и от резултатите за RMSF (фиг. 5.3B). По-значими стойности на CCF се забелязват само при  $C_{12}E_3$ . Като цяло CCF има най-незначителни стойности в тази група и може да се счита, че конформациите на мономерите в нея се формират независимо и се определят по-скоро от взаимодействието с разтворителя, отколкото от това между двете молекули ПАВ.



**Фиг. 5.17:** Двумерна корелационна функция на разстоянието глава-опашка за структурите в група 5 на изследваните три сърфактанта.

Фактът, че молекулите са ориентирани глава-глава, а центровете на масите и опашките са отдалечени едни от други, предполага най-вероятните торзионни ъгли опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> да имат големи стойности. Доказателство за това може да се намери във разпределенията представени на фиг. 5.18, откъдето се вижда, че именно при стойности близки до  $\pm 180^\circ$  се наблюдават невисоки максимуми. В профила за заселеността на диедричния ъгъл глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> не се наблюдават ясно изразени екстремуми.



**Фиг. 5.18:** Вероятностно разпределение на диедричните ъгли (A) опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub> и (B) глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> в структурите от група 5.

Накрая би следвало да се подчертае, че разделянето на димерите на групи е условно и цели най-вече систематизиране на статистическия анализ, защото в рамките на всяка симулация се

срещат винаги повече от един тип структури – само процентното съдържание е различно. Това показва, че преминаването от един вид ориентация в друг е възможно, т.е. би следвало да се очаква, че димерите са много динамични структури, за които не е възможно да се дефинира точно определена геометрия. Въпреки това симулациите еднозначно показват, че в почти всички димери се предпочита ориентация на опашките една спрямо друга, което е благоприятно за нарастването им до мицели, независимо от конкретното взаимно разположение на молекулите.

## 5.4 Заключение

След провеждането на CG МД се наблюдава *близко разположение на мономерите* един спрямо друг, като най-вероятната ориентация е опашка-опашка, което съответства на хидрофобния характер на тези части и на стремежа към изолирането им от полярната водна среда.

Тази тенденция се запазва и след АА МД, като се забелязва и предпочетената *trans-конформация на опашките* при повечето системи.

За разлика от това, *главите са много подвижни* поради *gauche*-ефекта в етиленгликоловите остатъци. Профилът на изменението на разстоянието между молекулите, т.е. дали то нараства или намалява, съвпада качествено с този на разстоянието между главите. Това означава, че главите са движещата сила за динамиката на молекулите, най-вероятно поради по-благоприятното им взаимодействие с водните молекули наоколо.

Показател за *ориентацията на молекулите* са предимно разглежданите диедрични ъгли (глава<sub>1</sub>-опашка<sub>1</sub>-опашка<sub>2</sub>-глава<sub>2</sub> и опашка<sub>1</sub>-глава<sub>1</sub>-глава<sub>2</sub>-опашка<sub>2</sub>), които се характеризират със специфичен профил във всяка от групите получени от проведеното клъстериране.

При всички разгледани структури се наблюдават конформационни изменения, като почти никъде няма *all-trans* конформация. Прави впечатление, че в 2/3 от структурите една от молекулите запазва сравнително постоянна *конформация*, т.е. служи за нещо като „котва”, докато другата променя геометрията си много повече. Наблюдават се и димери, в рамките на които конформацията на молекулите се променя синхронно или независимо. Това показва, че ориентацията на молекулите в димера е динамична, но има стремеж към реализиране на някаква сравнително постоянна глобална конфигурация.

Стремежът на молекулите към *формиране на димери* се илюстрира от факта, че дори след кратки периоди на значително отдалечаване, молекулите отново се сближават и остават по-продължително време в близост една до друга. В потвърждение на това са и отрицателните енергии на свързване получени за разнообразните ориентации.

Големината на главата не оказва значително влияние върху броя и вида на формираните групи. Като цяло се наблюдават *еднакви зависимости* и при трите сърфактанта. Удължаването на главата води до нейната по-голяма мобилност и гъвкавост; забелязана е значителна корелация в промените на мономерите главно при C<sub>12</sub>E<sub>5</sub>. Дадена ориентация в димера се запазва най-много от порядъка на 1-3 ns, което определя димерите от C<sub>12</sub>E<sub>x</sub> като доста динамични формирования.

Образуването и стабилизацията на димерите се дължи на баланс между ван дер Ваалсови сили на привличане на мономерите и водородни връзки между главите и разтворителя. Афинитет на молекулите към образуване на димери се забелязва най-добре при група 2, където са причислени най-вероятните ориентации на молекулите, като от резултатите може да се заключи, че структурите от нея са *подходящи за формиране на агрегати* и могат да бъдат отнесени към преагрегатите в разреждени разтвори. Групи 1 и 3 също са широко заселени, въпреки че при тях се наблюдава по-голямо процентно раздалечаване на молекулите и то за по-дълги периоди. От резултатите може да се предположи, че структурите от група 3 се срещат по-рядко от тези от група 2, но въпреки това подреждането в тях също е подходящо за по-нататъшно формиране на агрегати.

## 6. Моделиране на концентрационно обусловени преходи с промяна на формата на агрегатите на $C_{12}E_x$ във воден разтвор

*В настоящата глава от изследването е проследено как промяната на концентрацията на сърфактанта влияе на формата на образуваните агрегати и са наблюдавани съответните геометрични преходи. Също така е направена оценка за влиянието на дължината на главата на сърфактантите от алкил олигоетиленгликолов тип върху формата на агрегатите.*

### 6.1 Модели и изчислителна процедура

С представеното изследване целим да получим по-детайлна информация за механизма на процеса на самоорганизация на нейногенните сърфактанти  $C_{12}E_x$  в разтвор. По тази причина са проведени CG МД симулации на системи отговарящи на различни концентрационни интервали преди и след СМС. Всички симулации са стартирани от случайно начално разпределение на молекулите в кубична симулационна кутия. Подробна информация за моделираните системи е представена в таблици 6.1, 6.2 и 6.4 (системи 1-4). По време на симулирания процес на спонтанна самоорганизация с продължителност 3  $\mu$ s са наблюдавани агрегати с различна форма и размер в зависимост от концентрацията. За по-подробно изследване на структурата и на някои специфични свойства на по-малките мицели са проведени симулации и с 20, 40, 60, и 80, 100 и 120 сърфактанта  $C_{12}E_5$  организирани в сферична мицела (таблица 6.4, системи 5-10), а продължителността на анализираниите траектории е по 1  $\mu$ s.

Използвано е силовото поле MARTINI, чиято приложимост е демонстрирана в глава 5. Като експлицитен разтворител е използвана CG вода, като всяка една CG частица представя четири реални молекули вода. Всички CG МД симулации са проведени със симулационния пакет GROMACS 4.0 [47], като уравненията на движение са интегрирани с leapfrog алгоритъм с времева стъпка 10 fs в NPT ансамбъл. Температурата и налягането се поддържат съответно 298 K и 1 bar чрез Berendsen метод [48]. Използваният cutoff за несвързаните взаимодействия е 1.2 nm, като са приложени shift потенциали както е препоръчано в стандартния MARTINI протокол [7]. Еквилибрирането на системите е удостоверено чрез потенциалната енергия. На анализ са подложени последните 2.5  $\mu$ s от траекториите за системи 1-4 и последните 900 ns за системи 5-10.

### 6.2 Параметър на опаковката за разглежданите сърфактанти

Israelachvili и сътр. въвеждат идеята, че в разтвори на биомолекули формата и структурата на образуваните агрегати може да бъде предвидена и контролирана на базата на така наречения

‘параметър на опаковката’  $p = \frac{v}{a \cdot l}$ , където  $v$  е ефективният обем на хидрофобната верига,  $a$  –

площта на полярната глава и  $l$  – дължината на опашките. При стойност на  $p < 1/3$  се формират сферични мицели, за  $1/3 < p < 1/2$  – пръчковидни мицели и при  $1/2 < p < 1$  – везикули или бислой (ур. 2.1-10). Изчислените от нас стойности на  $p$  на базата на средните структури от клъстерен анализ на конформациите на една молекула  $C_{12}E_3$ ,  $C_{12}E_4$  и  $C_{12}E_5$  получени в разтвор със силовото поле OPLS [14] са съответно  $0.583 \pm 0.02$ ,  $0.323 \pm 0.01$  и  $0.359 \pm 0.03$ . Така може да предположим образуването на пръчковидни мицели за  $C_{12}E_5$ , сферични за  $C_{12}E_4$  и бислой за  $C_{12}E_3$ , което е логично, като се има предвид хидрофилно/хидрофобният баланс в молекулите (фиг. 1.1).

### 6.3 Концентрационна зависимост на самоорганизацията при $C_{12}E_3$

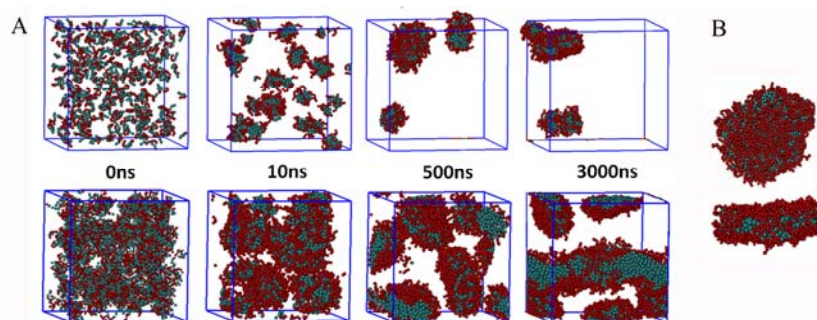
Подробна информация за моделираните системи от  $C_{12}E_3$  е представена в таблица 6.1. Самият процес на самоорганизация на  $C_{12}E_3$  в разреден и концентриран разтвор е илюстриран на

фиг. 6.4А чрез кадри от траекториите на системи 1 и 4, съдържащи съответно 160 и 1000 молекули сърфактант. На фиг. 6.4В е представено увеличено изображение на дискообразна мицела, срещаща се и в двата разтвора.

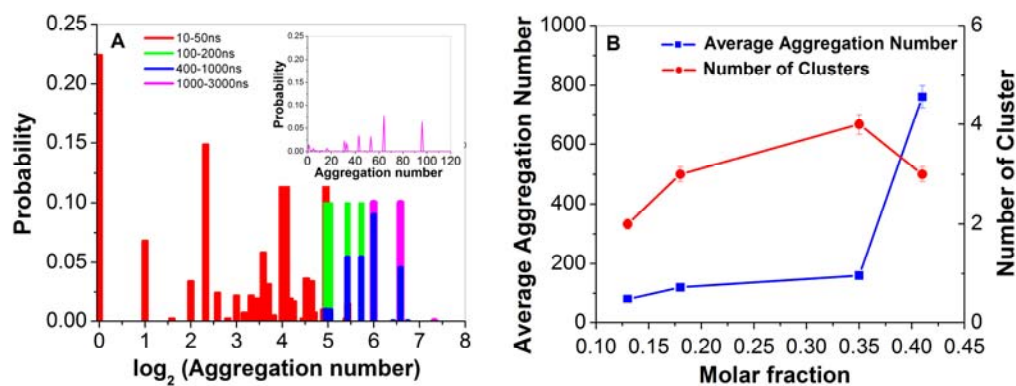
**Таблица 6.1:** Брой молекули ПАВ ( $N_{\text{sur}}$ ) и CG вода ( $N_{\text{water}}$ ), линейен размер на периодичната кутия ( $L$ ) и молна част ( $\chi$ ) на сърфактантите в моделираните системи.

Система	$N_{\text{water}}^*$	$N_{\text{sur}}$	$L$ [nm]	$\chi$ [%]
1	29637	160	16	0.13
2	48944	360	18	0.18
3	56137	780	19	0.35
4	60886	1000	20	0.41

\* Една CG вода обединява четири реални водни молекули;  $\chi$  е изчислена на базата на броя на реалните молекули вода в разтвора.



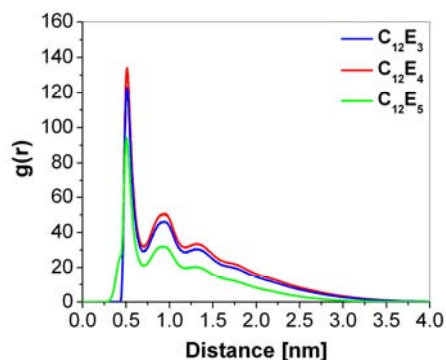
**Фиг. 6.1:** (А) Кадри от различните етапи при процесите на образуване на  $C_{12}E_3$  агрегати в системи 1 (горе) и 4 (долу); (В) увеличен образ на дисковидна мицела в два ракурса



**Фиг. 6.2:** (А) Еволюция на разпределение на клъстерите по размери за разредената система с 160  $C_{12}E_3$ ; вложената графика показва разпределението в последния (1000-3000 ns) етап на симулацията в нелогаритмичен мащаб; и (В) среден размер и брой на клъстерите по време на симулациите в системи 1-4 (таблица 6.1).

Както се вижда от избраните кадри, двете системи имат коренно различно поведение, като в края на симулацията при система 1 се наблюдава образуване на мицели със сплескана дисковидна форма, а при система 4 – бислой. По своята природа дисковидните мицели също може да се разглеждат като разновидност на бислой, но с крайни размери. И двете системи се

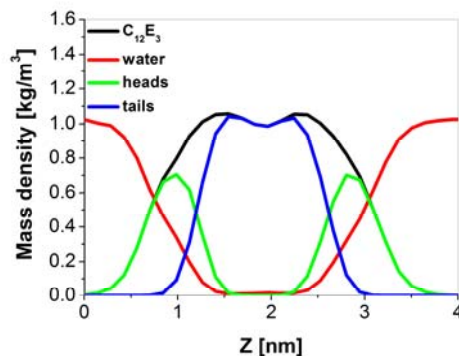
характеризират с първоначално образуване на сферични мицели с по-малки размери в първите 50 ns от симулацията, както е видно от фиг. 6.5A, където е представена еволюцията на разпределение на клъстерите по размери за система 1, а вмъкнатата графика отразява разпределението в последния етап на симулацията (от 1000 до 3000 ns). Размерът на клъстерите е изразен чрез броя сърфактанти, включени в състава им, наричан още агрегационно число. Прието е, че две молекули принадлежат на един и същи клъстер, ако разстоянието между опашките е не по-голямо от cutoff разстоянието (0.6 nm), което е по-малко от разстоянието, на което отговаря първият минимум в RDF на отстоянието на опашките и за трите разглеждани сърфактанта (фиг. 6.1).



**Фиг. 6.3:** RDF на разстоянията между COM на опашките в система 1

В края на симулацията в система 1 се забелязва образуване на две мицели с агрегационни числа съответно 62 и 98. Еволюцията на броя на клъстерите и техния среден размер по време на симулацията за всички разглеждани системи в точка 6.3 са представени на фиг. 6.2,В. Наблюдава се непланинно увеличение на средния размер на мицелите с нарастване на молната част, но тяхната форма се запазва дисковидна (фиг. 6.1В). Скокът в стойността при най-голямата система се дължи на факта, че вече има образуван се бислои (фиг. 6.4). При система 4 първоначално се забелязва увеличение на броя на клъстерите и след това намаление в резултат на сливането на дисковете и образуването на бислои.

За по-пълно охарактеризиране на структурата на образувания бислои от  $C_{12}E_3$  в система 4 на фиг. 6.4 е представен профил на плътността. От него се вижда, че бислоят има симетрична структура и че водните молекули хидратират добре главите и проникват слабо в хидрофобната част. Изчислената отгук дебелина на бислоя от  $3.46 \pm 0.02$  nm е в добро съответствие с опитно определената стойност  $3.08 \pm 0.01$  nm [49].



**Фиг. 6.4:** Профил на плътността в посока нормална на бислоя образуван от  $C_{12}E_3$  в система 4; дадени са и профилите на отделните компоненти на бислоя.

В изследвания концентрационен интервал на  $C_{12}E_3$  не се забелязва наличие на геометричен преход, а само нарастване на размерите на агрегатите до образуване на стабилен бислой при стойност на молната част над 0.35. Тези резултати са в съответствие и с предположеното по-горе фазово поведение на системата  $C_{12}E_3$ -вода.

#### 6.4 Концентрационна зависимост на самоорганизацията при $C_{12}E_4$

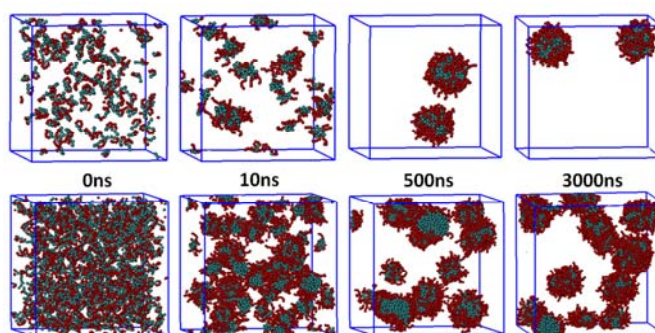
В таблица 6.2 е представена информация за моделираните системи, като броят на сърфактантите съвпада с този при  $C_{12}E_3$  и концентрационният интервал е подобен.

**Таблица 6.2:** Брой молекули ПАВ ( $N_{sur}$ ) и CG вода ( $N_{water}$ ), линеен размер на периодичната кутия (L) и молна част ( $\chi$ ) на сърфактантите в моделираните системи.

Система	$N_{water}^*$	$N_{sur}$	L [nm]	$\chi$ [%]
1	32354	160	16	0.12
2	43679	360	18	0.20
3	51949	780	19	0.37
4	57493	1000	20	0.43

\* Една CG вода обединява четири реални молекули;  $\chi$  е изчислена с реалните водни молекули.

Поведението на  $C_{12}E_4$  в разтвори може да се разглежда като междинно по отношение на поведението на другите два изследвани сърфактанта. На фиг. 6.5 са избрани кадри от симулациите на най-разредената и най-концентрираната система за илюстрация на процеса на самоорганизация в тях. В система 1 се наблюдава формирането на стабилни сферични мицели, докато в система 4 – мицели с форма на диск аналогични на тези при  $C_{12}E_3$ . Следователно може да предположим, че понататъшното увеличение на концентрацията в разтвора ще доведе до образуване на бислой, което се предопределя и от фазовата диаграма на този сърфактант (фиг. 2.9 от дисертацията).



**Фиг. 6.5:** Кадри от различните етапи при процесите на образуване на  $C_{12}E_4$  агрегати в системите 1 (горе) и 4 (долу).

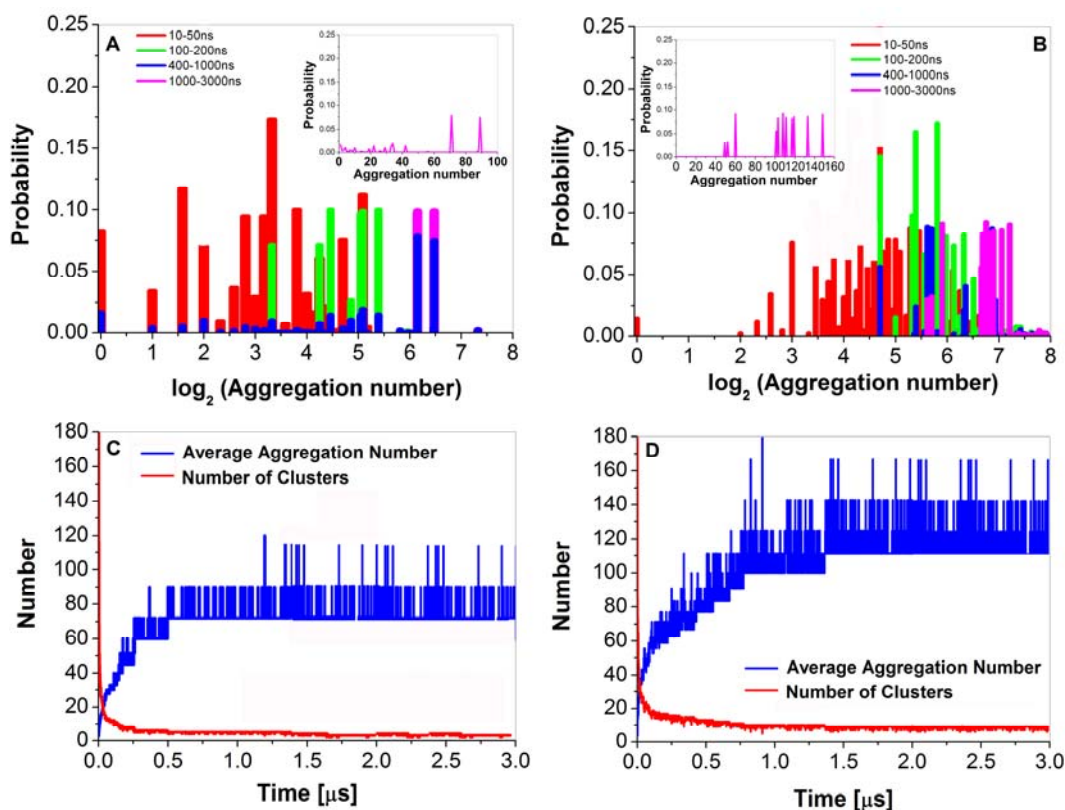
На фиг. 6.6 е представена еволюцията на разпределение на клъстерите по размери, на броя на клъстерите и техния среден размер по време на симулацията. Сферичните мицели в система 1 се образуват за около 500 ps, след което броят на клъстерите в разтвора и техният среден размер остават постоянни (фиг. 6.6A,C). Докато система 4 следва различен еволюционен път (фиг. 6.6B,D). Образуването на стабилни агрегати в концентрирания разтвор отнема по-дълго време – около 1  $\mu$ s. Първоначално се забелязва формиране на сферични агрегати с относително малки агрегационни числа: от порядъка на 60-80. На по-следващ етап тяхното нарастване се дължи на



извличане на мономерите от разтвора или на сливане на по-малки по размер мицели. Увеличението на размера води и до промяна във формата – от сферични те преминават в дисковидни. Моделните системи 2 и 3 съответно с 360 и 780 сърфактанта имат поведение аналогично на това на система 4. Нарастването на молната част на сърфактанта води до значително по-високи агрегационни числа (таблица 6.3).

В система 1 в края на симулацията има два най-заселени клъстера с агрегационни числа 72 и 90 (виж вмъкнатата графика на фиг. 6.6A). Докато в система 4 се наблюдават няколко ясно изразени максимума в разпределението с почти еднаква вероятност, които отговарят на различни по стойност  $N_{agg}$  между 100-150 (виж вмъкнатата графика на фиг. 6.6B). Малките агрегационни числа около 60 се дължат на сферичните мицели в разтвора, а големите – на дискообразните агрегати. В концентрирания разтвор 4 на  $C_{12}E_4$  се забелязва полидисперсност по отношение на големината на образуваните агрегати, което е доказано и експериментално [50]. Опитно определеното [51] агрегационно число е  $165 \pm 62$ , което е в относително добро съответствие с получените от нас резултати за разтвор с  $\chi=0.43$ .

За характеризиране на формата и размера на образуваните мицели в разтворите с различна концентрация на  $C_{12}E_4$  са изолирани най-големите по размер агрегати и е проведен анализ на техните основни характеристики. Изчислени са следните структурни параметри – радиус на въртене  $R_g$ , съотношение на инерчните моменти  $I_x/I_y$  и относителна анизотропия на формата  $K^2$  [52]. Получените резултати са представени в таблица 6.3



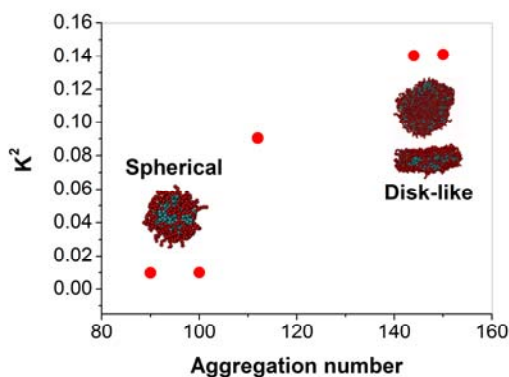
**Фиг. 6.6:** Еволюция на разпределение на клъстерите по размери (A,B) и броя им (C,D) по време на симулациите в разредената система 1 (A,C) и концентрираната система 4 (B,D); вложените графики показват разпределението в последния (1000-3000 ns) етап на симулацията в нелогаритмичен мащаб.

**Таблица 6.3:** Структурни свойства: радиус на въртене  $R_g$ , съотношение на инерчните моменти  $I_i/I_j$  и относителна анизотропия на формата  $K^2$  със съответните стандартни отклонения на тези стойности за мицели съставени от различен брой  $C_{12}E_4$  сърфактанти  $N_{agg}$ . Стандартните грешки са по-малки от последната изписана цифра.

$\chi$ [%]	$N_{agg}$	$R_g$ [nm]	$I_1/I_2$	$I_1/I_3$	$I_2/I_3$	$K^2$
<b>0.12</b>	90	$2.35 \pm 0.01$	$0.94 \pm 0.01$	$0.73 \pm 0.02$	$0.78 \pm 0.03$	$0.009 \pm 0.0001$
<b>0.20</b>	112	$4.57 \pm 0.04$	$0.40 \pm 0.01$	$0.30 \pm 0.01$	$0.75 \pm 0.02$	$0.090 \pm 0.0003$
<b>0.37</b>	144	$4.90 \pm 0.03$	$0.19 \pm 0.05$	$0.18 \pm 0.03$	$0.98 \pm 0.01$	$0.140 \pm 0.0002$
<b>0.43</b>	150	$5.07 \pm 0.02$	$0.20 \pm 0.07$	$0.17 \pm 0.07$	$0.88 \pm 0.01$	$0.142 \pm 0.0001$

Размерът на мицелите нараства очаквано с увеличението на агрегационното число, което се потвърждава от стойностите на  $R_g$ . По отношение на съотношенията на инерчните моменти, само при агрегата с  $N_{agg} = 90$  техните стойности са близки до 1, което говори за предимно сферична форма. Докато при останалите мицели имаме значително отклонение от сферичността и то се увеличава с нарастване на размера. Друг способ за определяне на формата е относителната анизотропия  $K^2$ . За линейен масив от скелетни атоми е характерно  $K^2=1$ , докато при молекули с идеална сферична симетрия  $K^2=0$ . И според тази класификация получените от нас мицели в трите по-концентрирани системи показват форма отклоняваща се от сферичната.

От избраните кадри на фиг. 6.5 се вижда, че увеличаването на концентрацията води до промяна на формата на агрегатите от сферична в дисковидна. За да характеризираме този преход на фиг. 6.7 е представена  $K^2$  като функция от агрегационното число. Преходът от сферична към дисковидна форма се осъществява в областта от  $N_{agg} = 100$  до  $N_{agg} = 140$ .



**Фиг. 6.7:** Относителната анизотропия на формата  $K^2$  като функция от агрегационното число на изследваните мицели от  $C_{12}E_4$ .

## 6.5 Концентрационна зависимост на самоорганизацията при $C_{12}E_5$

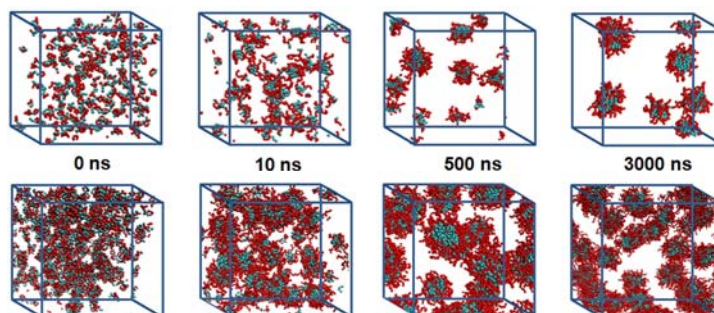
Информация за моделираните системи от  $C_{12}E_5$  е представена в таблица 6.4.

Механизмът на образуване на мицелите от  $C_{12}E_5$  в разреждени и концентрирани разтвори е илюстриран на фиг. 6.8 чрез кадри от траекториите на системи 1 и 4, съдържащи съответно 160 и 1000 молекули сърфактант. Еволюцията на броя на клъстерите и техния среден размер по време на симулацията е представена на фиг. 6.9. Двете системи показват различно поведение по време на симулацията.

**Таблица 6.4:** Брой молекули ПАВ ( $N_{\text{sur}}$ ) и CG вода ( $N_{\text{water}}$ ), линеен размер на периодичната кутия ( $L$ ) и молна част ( $\chi$ ) на съфактантите в моделираните системи

Система	$N_{\text{water}}^*$	$N_{\text{sur}}$	$L$ [nm]	$\chi$ [%]
1	31882	160	16	0.13
2	48002	360	18	0.19
3	59263	780	19	0.33
4	60451	1000	20	0.41
5	3996	20	8	0.13
6	7638	40	9	0.13
7	11857	60	10	0.13
8	14109	80	11	0.14
9	16709	100	12	0.15
10	20934	120	13	0.14

\* Една CG вода обединява четири реални молекули;  $\chi$  са изчислени за реалните водни молекули.

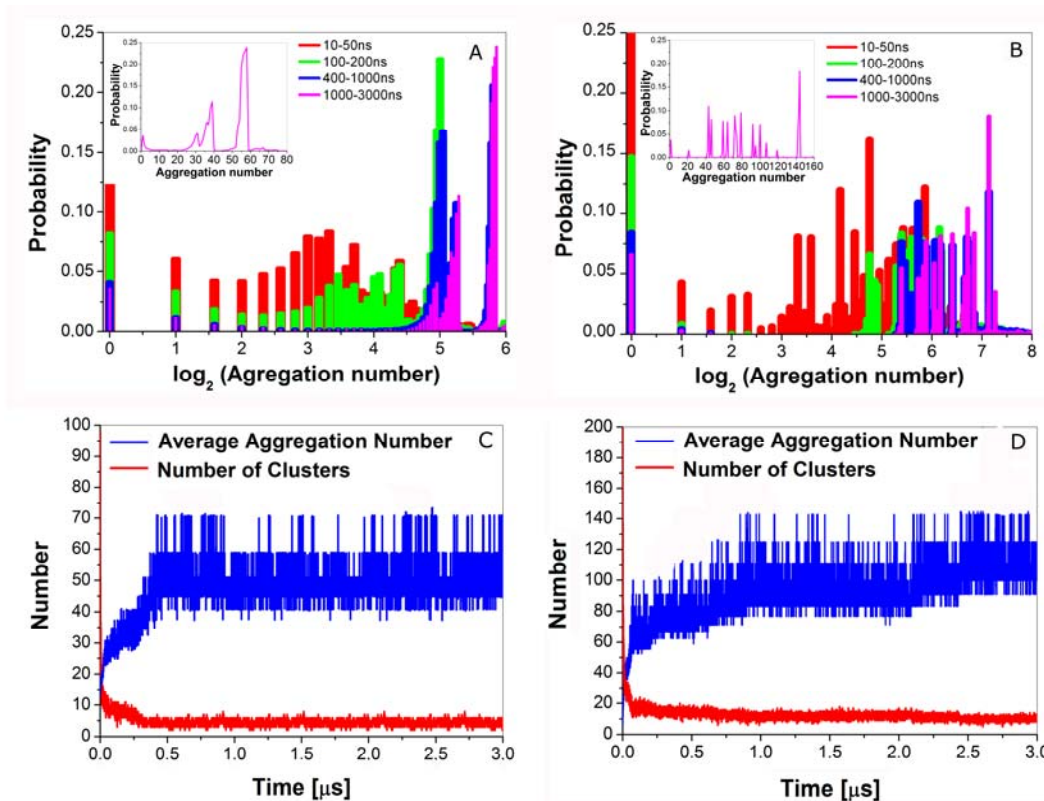


**Фиг. 6.8:** Кадри от различните етапи при процесите на образуване на  $C_{12}E_5$  мицели в системите 1 (горе) и 4 (долу).

В система 1 самоорганизирането на ПАВ в сферични мицели протича за около 400 ns, след което броят на клъстерите в разтвора и техният среден размер остават постоянни (фиг. 6.9A,C). Докато система 4 се развива по различен път (фиг. 6.9B,D). Първоначално се забелязва постепенното нарастване на агрегатите дължащо се на извличане на мономерите от разтвора, а след 1  $\mu\text{s}$  – на сливане на по-малки по размер мицели. Система 2 с 360 съфактанта има поведение аналогично на това на система 1, докато система 3 с 780 съфактанта се държи подобно на система 4. Нарастването на молната част на съфактанта води до значително по-високи (2-3 пъти) средни  $N_{\text{agg}}$ . За разлика от сферичните мицели образувани в по-разредени системи, в по-концентрираните формата на агрегатите е пръчковидна.

В система 1 най-заселеният клъстер в края на симулацията е с агрегационно число между 50 и 60 (виж вмъкнатата графика на фиг. 6.9A). Определеното средно агрегационно число е  $54 \pm 1$ , което е в отлично съответствие с теоретично пресметнатата стойност 55 от теория на средните полета [53] за този тип съфактант при ниска концентрация (0.15 mol %). Не са известни експериментални данни за  $N_{\text{agg}}$  при тази концентрация. В система 4 се наблюдават няколко ясно изразени максимума в разпределението, които отговарят на различни по стойност  $N_{\text{agg}}$  (виж вмъкнатата графика на фиг.

6.9B). Най-заселено в края на симулацията се оказва  $N_{agg}$  около 140, което се дължи на образуването на пръчковидни по форма мицели и добре корелира с експериментално измерената стойност от 156 [54]. В разтвора също така се забелязва и наличието на доста заселени кълстери с размери между 40 и 120 молекули. Това многообразие предполага полидисперсност на разтвора, което е наблюдавано и експериментално [55]. По-малките кълстери биха могли да се слоят и да образуват по-големи при по-дълга симулация.

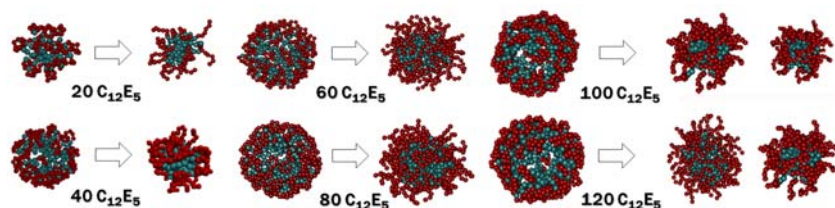


**Фиг. 6.9:** Еволюция на разпределението на кълстерите по размери (A,B) и броя им (C,D) по време на симулациите в разредената система 1 (A,C) и концентрираната система 4 (B,D).

Можем да обобщим, че процесът на мицелообразуване протича на три етапа: бърза агрегация на мономерите в малки премицели (и в двата случая изградени от около 10-20 сърфактанта); процес на растеж на агрегатите чрез присъединяване на по-малки мицели или мономерите и последен етап в  $\mu s$  скалата – достигане до относително стабилни по размер мицели.

Въпреки че първите два етапа на мицелообразуване в разтвор на  $C_{12}E_5$  изглеждат независими от концентрацията, по-детайлно разглеждане на характеристиките на образуваните през тях мицели може да внесе по-голяма яснота в тяхната структура на молекулно ниво. На фиг.6.10 са представени началните и крайните структури на симулираните малки мицели (системи 5-8 от таблица 6.4) от  $C_{12}E_5$  сърфактант в експлицитна вода.

Фиг. 6.11 съдържа и по-големи мицели съставени от 100 и 120 молекули  $C_{12}E_5$  (системи 9, 10 от таблица 6.4). По време на симулацията те придобиват овална форма, след което в рамките на 200 ns се разпадат на две по-малки мицели с агрегационни числа 52 и 48 за 100  $C_{12}E_5$ , и 53 и 54 за 120  $C_{12}E_5$  (останалите ПАВ остават в разтвора като мономерите). Този резултат е очакван, имайки предвид, че мицели с размер около 50-60 са стабилни в разреден разтвор (фиг. 6.9A,C). Тези две системи не са взети предвид в по-нататъшния анализ и дискусия.

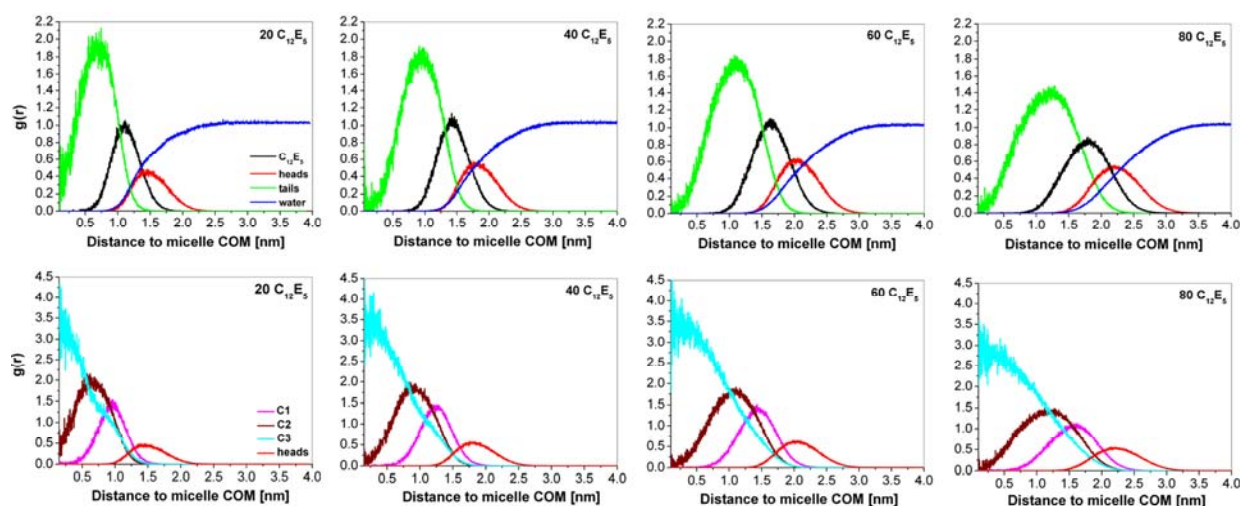


**Фиг. 6.11:** Начална и крайна форма на мицелите с размер между 20 и 120 сърфактанта.

**Таблица 6.5:** Структурни свойства: радиус на въртене  $R_g$ , съотношение на инерчните моменти  $I_1/I_2$  и относителна анизотропия на формата  $K^2$  със съответните стандартни отклонения на тези стойности за мицели съставени от различен брой  $C_{12}E_5$  сърфактанти  $N_{sur}$ . Стандартните грешки са по-малки от последната изписана цифра.

Система	$N_{sur}$	$R_g$ [nm]	$I_1/I_2$	$I_1/I_3$	$I_2/I_3$	$K^2$
5	20	$1.41 \pm 0.03$	$0.98 \pm 0.01$	$0.76 \pm 0.01$	$0.90 \pm 0.01$	$0.006 \pm 0.0003$
6	40	$1.69 \pm 0.02$	$0.89 \pm 0.05$	$0.81 \pm 0.05$	$0.92 \pm 0.02$	$0.003 \pm 0.0001$
7	60	$1.90 \pm 0.02$	$0.88 \pm 0.07$	$0.81 \pm 0.09$	$0.92 \pm 0.03$	$0.004 \pm 0.0001$
8	80	$2.07 \pm 0.03$	$0.85 \pm 0.05$	$0.78 \pm 0.09$	$0.92 \pm 0.06$	$0.005 \pm 0.0002$

За характеризиране на размера и формата на мицелите са изчислени същите структурни характеристики като при  $C_{12}E_4$  представени в таблица 6.5. Според стойностите на  $R_g$  размерът на мицелите очаквано нараства с увеличаване броя на сърфактантите. За съотношението на инерчните моменти за мицелите с различен размер се наблюдават стойности близки до 1, което говори за предимно сферична форма. Отклонението от сферичност не е значително и се увеличава с нарастване на размера. И според относителната анизотропия  $K^2$  симулираните малки мицели са с форма близка до сферичната. Този резултат се потвърждава и от показаните кадри на фиг. 6.11.

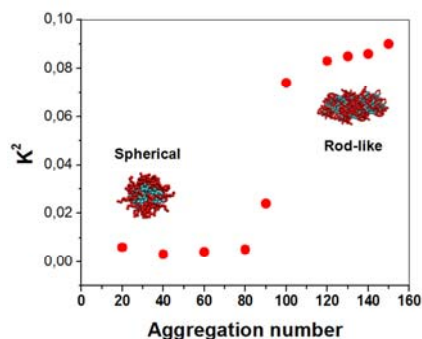


**Фиг. 6.12:** Радиално-разпределителна функция  $g(r)$  за мицели с размер от 20 (ляво) до 80 (дясно)  $C_{12}E_5$  сърфактанта. RDF за вода, сърфактант ( $C_{12}E_5$ ), глави и опашки изчислени по отношение на COM на мицелата (горе). RDF за трите отделни окрупнени фрагмента на опашката (виж фиг. 1.1)  $C_1$ ,  $C_2$ , и  $C_3$  (долу).

Вътрешната структура на мицелите е анализирана чрез RDF. На фиг. 6.12 са обобщени RDF на избрани съставни части на мицелите като функция от разстоянието им от центъра на масите на мицелата. Проследени са разпределенията на вода и ПАВ, като за последните са представени поотделно разпределенията на глави и опашки. Разпределенията на фрагментите от сърфактант са Гаусови криви, които се разширяват с увеличаване размера на мицелите. С нарастване на мицелите хидрофилните глави се солватират по-слабо.

За характеризиране на вътрешността на мицелата, е проследено поведението на началото, средата и края на опашките в мицели, съдържащи различен брой молекули ПАВ (фиг. 6.14 долу). Заслужава си да се отбележи припокриването на профилите на плътността на крайните фрагменти от опашката (частици С3) и на главите, което е индикация за липса на подредба при опашките и за същественото им 'прегъване', което е в съгласие с резултатите получени за димерите от група 5 в гл. 5. Организацията на опашките обаче изглежда не зависи силно от размера на мицелата.

За характеризиране на прехода от сферична в пръчковидна форма е определена относителната анизотропия на формата за стабилните мицели изолирани от симулациите на самоорганизация. Получените по този начин стойности за  $K^2$  са представени на фиг. 6.13. За  $N_{agg} \leq 80$  относителната анизотропия на формата има стойност близка до 0, което отговаря на сферични агрегати. За по-големите по размер мицели стойността на  $K^2$  нараства значително, което говори за анизотропна форма. Преходът от сферична към пръчковидна форма се осъществява в областта от  $N_{agg} = 80$  до  $N_{agg} = 100$ . Увеличаването на агрегационното число над  $N_{agg} \approx 100$  води до нарастване на анизотропията на формата, което от своя страна води до удължение на мицелите в пръчковидни агрегати.



**Фиг. 6.13:** Относителна анизотропия на формата  $K^2$  спрямо  $N_{agg}$  на изследваните мицели от  $C_{12}E_5$ .

За сравнение с експериментални данни е пресметнат ефективният радиус на мицелата  $R$  от  $R_g$  чрез следната зависимост [56]:  $R_g^2 = 3R^2/5$ . Следователно за агрегати с  $N_{agg} = 60$ ,  $R_g = 1.9$  nm и  $R = 2.5$  nm, докато при  $N_{agg} = 150$ ,  $R_g = 16.1$  nm и  $R = 20.8$  nm. Този резултат съответства на експериментално измерен хидродинамичен радиус ( $R_h$ ) получен от изследване с гелова хроматография в разтвор на  $C_{12}E_5$  за два наблюдавани размера на мицелите: малък с  $R_h = 5$  nm и голям с  $R_h = 30$  nm [57]. Важно е да отбележим, че експерименталният  $R_h$  включва и хидродинамичните ефекти и затова обикновено е по-голям от теоретичните стойности оценени чрез инерчния радиус.

## 6.6 Заключение

В разглеждания концентрационен интервал, идентичен и за трите сърфактанта, се наблюдават различни явления в зависимост от дължината на главата. Пресметнатите стойности на параметъра на опаковка са в добро съответствие с резултатите от симулацията. С намаляване на размера на главата на сърфактанта се предпочита образуване на структури с по-малка кривина

като бислой (в концентрирани разтвори) и дисковидни мицели (в разреждени разтвори). Докато по-голямата глава води до формиране на сферични (в разреждени разтвори) и пръчковидни (в концентрирани разтвори) мицели. Сърфактантът  $C_{12}E_4$  проявява междинно поведение спрямо  $C_{12}E_3$  и  $C_{12}E_5$ .

Наблюдавани са два *геометрични прехода с промяна на формата* с увеличение на концентрацията: сфера-диск (за  $C_{12}E_4$ ) и сфера-пръчка (за  $C_{12}E_5$ ). Определени са критичните агрегационни числа за тези преходи: съответно около 110 за  $C_{12}E_4$  и 90 за  $C_{12}E_5$ .

*Процесът на агрегиране* и при трите сърфактанта протича на три етапа: бърза агрегация на мономерите в малки олигомери и нарастването им до малки сферични мицели; процес на растеж на сферичните мицели чрез присъединяване на по-малки мицели или мономерни и последен етап, който се развива в  $\mu s$  скалата – достигане до относително стабилни по размер и форма мицели. Първият стадий е еднакъв и за трите сърфактанта, което се потвърждава и от атомистичните симулации на съответните димери (глава 5). Вторият стадий е от значение за процеса на самоорганизация и определящ за третия стадий, в който съответно се формират различни фази като бислой ( $C_{12}E_3$ ), дискообразни ( $C_{12}E_4$ ) и пръчковидни ( $C_{12}E_5$ ) мицели.

От гледна точка на практическото приложение на изследваните системи като нанотранспортери подходящи са само двата по-големи сърфактанта в концентрирани разтвори или трите, но в разреждени разтвори. Многообразието от форми на образуваните мицели позволява напасване на наноконтейнера според размерите на пренасяното активно вещество чрез контрол на концентрацията на разтвора на ПАВ и/или на дължината на олигоетиленгликоловата верига.

## 7. Въвеждане на малък антимицробен пептид в мицела от $C_{12}E_5$

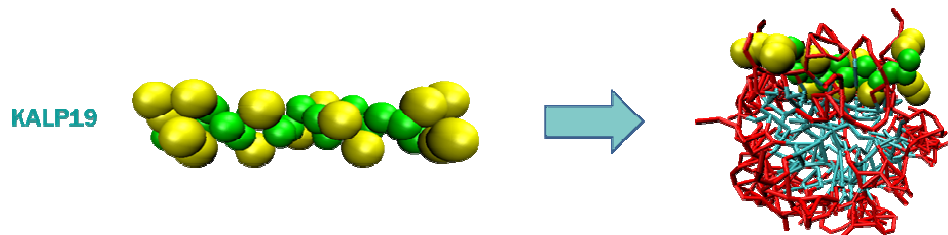
*Мицелите с агрегационно число 40-80 са дългоживущи във воден разтвор при ниски концентрации на  $C_{12}E_5$ , което ги прави подходящи контейнери за опаковане и транспорт на хидрофобни молекули. Агрегати от  $C_{12}E_5$  са използвани и експериментално като моделна система за доставка на лекарства. Balogh и Pedersen [58] изследват чрез рентгенова дифракция под малък ъгъл ефекта от добавяне на лидокаин към мицеларна структура и откриват, че около 2/3 от лекарството навлиза в мицелата.*

### 7.1 Модели и изчислителна процедура

В резултат на проведения анализ в разтвори с различна концентрация на трите разглеждани сърфактанта е избрана мицела от  $C_{12}E_5$  с агрегационно число 60 за потенциален нанотранспортер. Последна стъпка от изследванията в рамките на дисертацията е включването на малък моделен пептид KALP19 в избраната стабилна сферична мицела. Аминокиселинната последователност на пептида е LYS-LYS-ALA-LEU-ALA-LEU-ALA-LEU-ALA-LEU-ALA-LEU-ALA-LEU-ALA-LEU-ALA-LEU-ALA-LYS-LYS, като на фиг.7.1 е илюстриран използваният окрупнен модел в рамките на силовото поле MARTINI [7]. Изследвани са две начални разположения на пептида – в центъра на мицелата и далеч от нея в разтвора. Като разтворител е използвана CG вода. Така получените системи са подложени на CG МД симулация с продължителност 2  $\mu s$ . Уравненията на движение са интегрирани с leap-frog алгоритъм с времева стъпка 10 fs в NPT ансамбъл. Температурата и налягането се поддържат съответно 298 K и 1 bar чрез Berendsen метод [48]. Използваният cutoff за несвързаните взаимодействия е 1.2 nm. Еквилибрирането на системите е удостоверено чрез анализ на потенциалната енергия. На анализ са подложени последните 1.5  $\mu s$  от траекториите.

## 7.2 Резултати и дискусия

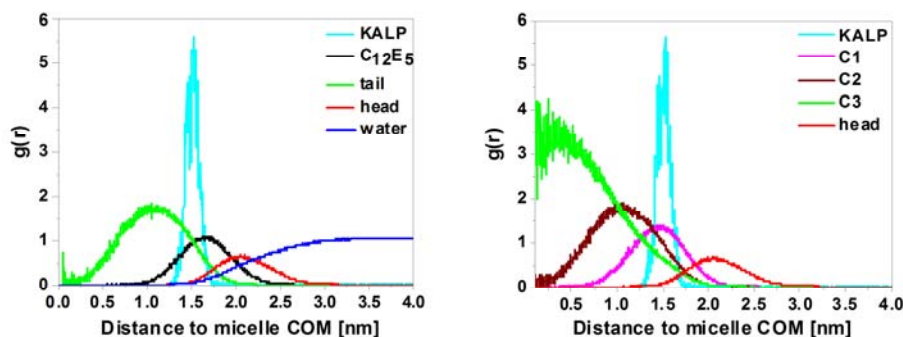
В края на проведените CG изчисления и двете симулации **дават идентичен резултат**, като пептидът KALP19 се разполага на границата между главите и опашките, както е показано на фиг. 7.1. Пептидът се ориентира така, че хидрофобната му сърцевина е разположена в мицелата, а хидрофилните крайща (аминокиселините LYS) остават в контакт с разтворителя.



**Фиг. 7.1:** Крайна структура на мицела от 60  $C_{12}E_5$  с включен моделен антимикробен пептид

Разположението на пептида се потвърждава и от получените RDF на COM на пептида спрямо COM на мицелата представени на фиг. 7.2. Ясно се вижда, че пептидът се разполага между главите (червено) и опашките (зелено), като е по-изместен към хидрофобната сърцевина на мицелата. На RDF графиката вдясно е направено по-детайлно разделение на системата и от нея може да се прецизира, че пептидът се разполага между  $C_1$  и  $C_2$  CG-частиците изграждащи опашката.

Профилът на  $g(r)$  получен в тази глава не се различава значително от този, намерен за празната мицела в глава 6 (фиг. 6.11). Следователно можем да заключим, че включването на малък пептид в този тип мицела не води до структурни промени в нея. Това е от изключително значение, защото говори за не много силно свързване на пептида към мицелата, което е важно условие за обратимостта на нанотранспортера.



**Фиг. 7.2:** Радиално-разпределителна функция  $g(r)$  спрямо COM на мицелата на: (ляво) вода, ПАВ (и поотделно глава и опашка) и пептид и (дясно) пептид, глава и трите окрупнени частици на опашката на ПАВ

Анализът на структурните параметри (таблица 7.1) показва много малко отклонение на свойствата на модифицираната мицела от тези на изходната. Размерът на системата е по-голям, но се запазва сферичната форма, както се забелязва от отношението на инерчните моменти.



**Таблица 7.1:** Инерчен радиус и съотношение на инерчните моменти на мицела от 60 C<sub>12</sub>E<sub>5</sub> без и с включен антимикробен пептид

Система	R <sub>g</sub>	I <sub>1</sub> /I <sub>2</sub>	I <sub>1</sub> /I <sub>3</sub>	I <sub>2</sub> /I <sub>3</sub>
60 C <sub>12</sub> E <sub>5</sub> (без пептид)	1.913±0.021	0.876±0.043	0.809±0.035	0.923±0.012
60 C <sub>12</sub> E <sub>5</sub> (с пептид)	1.915±0.022	0.876±0.034	0.810±0.021	0.924±0.041

Получените резултати, особено фактът, че независимо от началната позиция пептидът заема едно и също крайно положение, при което отпадат проблемите със зареждането на мицелата, са оптимистични по отношение на потенциала за пренос на терапевтични агенти чрез нанотранспортерни капсули изградени от C<sub>12</sub>E<sub>x</sub>.

## 8. Приноси

Получените резултати изложени в глави 4-7 са обобщени в раздел 'Заклучение' в края на всяка от тях. Поради това тук ще бъдат синтезирани само приносните елементи на дисертационния труд:

1. Изведени и тествани са силови параметри, подходящи за описание на олигоетиленгликоли в рамките на молекулно-механичното поле AMBER.
2. Проверена е приложимостта на окрупненото силово поле MARTINI за изследване на алканови етери на олигоетиленгликоли.
3. Симулиран е елементарният акт на агрегиране – димеризацията – на серия от сърфактанти C<sub>12</sub>E<sub>x</sub> в разтвори и са установени най-застъпените и изгодни взаимни разположения и конформации на мономерите в тях. Показано е, че агрегирането е благоприятен процес дори при много ниски концентрации, което обяснява характера на изотермите на силно разредените им водни разтвори.
4. Показан е пътят на самоорганизация на C<sub>12</sub>E<sub>x</sub> до микросекундната времева скала и геометричните преходи в структурата на получените агрегати в зависимост от концентрацията на техните водни разтвори.
5. Демонстрирана е годността на стабилни малки мицели от C<sub>12</sub>E<sub>x</sub> като нанотранспортери на пептиди, очертаваща интересно и полезно поле за приложение на изследваните ПАВ.

Част от резултатите изложени в дисертацията са представени в следните статии:

1. Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation of Micelle Formation for Peptide Encapsulation Purposes  
M. Velinova, D. Sengupta, S. J. Marrink, A. Tadjer  
*Science and Supercomputing in Europe; Research Highlights 2010, HPC-Europa2 Report 2010*, Ed. Silvia Monfardini, CINECA Consorzio Interuniversitario, Bologna, p.57
2. Systematic derivation and testing of AMBER force field parameters for fatty ethers from quantum mechanical calculations  
M. Velinova, Y. Tsoneva, Ph. Shushkov, A. Ivanova, A. Tadjer  
in: *Progress in Theoretical Chemistry and Physics*, **22**, *Advances in the Theory of Quantum Systems in Chemistry*, P.E. Hoggan et al. (eds.), Chapter 26, pp.461-480  
DOI 10.1007/978-94-007-2076-3 26, © Springer Science+Business Media B.V. **2011**
3. Sphere-to-Rod Transitions of Nonionic Surfactant Micelles in Aqueous Solution Modeled by Molecular Dynamics Simulations  
M. Velinova, D. Sengupta, A. Tadjer, S.-J. Marrink  
*Langmuir* **27** (2011) 14071–14077, DOI: 10.1021/la203055t
4. Estimation of the Mutual Orientation and Intermolecular Interaction of C<sub>12</sub>E<sub>x</sub> from MD Simulations  
Maria Velinova, Y. Tsoneva, A. Ivanova, A. Tadjer  
*J. Phys. Chem. B*, submitted

и са докладвани на следните научни форуми (21 участия):

1. **Заклучителна работна научна среща по проект МАДАРА**, 20-21.10.2011, София  
*Молекулно-динамични симулации на мицелообразуване в разтвори на C<sub>12</sub>E<sub>x</sub>*  
M. Велинова, Я. Цонева, А. Иванова, А. Таджер (устен доклад) – грамота!!!
2. **CECAM Workshop “Perspectives and Challenges of Simulations at Bio-materials Interfaces”**, October 10-14, Bremen, Germany  
*Conformational features of Arenicin – from the bulk to the air-water interface and through a model cell membrane*  
M. Velinova, N. Ilkova, A. Ivanova, A. Tadjer, S. J. Marrink (poster)
3. **7<sup>th</sup> Congress of the International Society of Chemical Physics (ISTCP-VII)**, September 2-8, 2011, Tokyo, Japan  
*MD Simulations of Micelles Formation in C<sub>12</sub>E<sub>x</sub> Solutions*  
M. Velinova, Y. Tsoneva, A. Ivanova, A. Tadjer. (oral)
4. **TAM Workshop**, June 8-10, 2011, Barcelona, Spain  
*CG MD simulation of micelle formation for peptide encapsulation purposes*  
M. Velinova, D. Sengupta, S.-J. Marrink, A. Tadjer (oral)
5. **Fourth IRC-CoSiM Workshop**, April 28 – May 1, 2011, Tryavna, Bulgaria  
*Estimation of the Mutual Orientation and Intermolecular Interaction of C<sub>12</sub>E<sub>x</sub> from MD Simulations*

- M. Velinova, Y. Tsoneva, Ts. Zahariev, A. Tadjer, A. Ivanova (oral)
6. **3<sup>rd</sup> Symposium on Organic Chemistry**, October 30 - November 2, 2010, Sofia, Bulgaria
    - a) *Multiscale molecular dynamics simulation of micelles from pentaethylene glycol monododecyl ether (C<sub>12</sub>E<sub>5</sub>) for drug delivery purposes*  
M. Velinova, Y. Tsoneva, D. Sengupta, S. J. Marrink, A. Tadjer (poster)
    - b) *A Computational Study of the Non-Ionogenic Surfactant C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> in Vacuum and in Water Medium*  
Ts. Zahariev, M. Velinova, A. Ivanova, A. Tadjer (poster)
    - c) *Systematic derivation and testing of AMBER force field parameters for fatty ethers from quantum mechanical calculations*  
Y. Tsoneva, M. Velinova, A. Ivanova, A. Tadjer (poster)
  7. **2<sup>nd</sup> Co-Nanomet Workshop: Modelling and Simulation at the Nanoscale**, 29 - 30 October 2010, Sofia, Bulgaria  
*A force field extension for simulations of fatty ethers based upon ab initio electronic structure calculations on model molecules*  
M. Velinova, Y. Tsoneva, A. Ivanova, A. Tadjer (poster)
  8. **2<sup>nd</sup> Workshop on Size-dependent Effects in Materials for Environmental Protection and Energy Application: SizeMat2**, September 19-21, 2010, Nessebar, Bulgaria
    - a) *Molecular Design of Micelles for Drug Delivery Purposes*  
M. Velinova, Y. Tsoneva, D. Sengupta, A. Ivanova, S-J. Marrink, A. Tadjer (oral)
    - b) *Derivation and Testing of Molecular Mechanics Model of C<sub>n</sub>(EO)<sub>x</sub> Based on ab initio Estimates of the Structural and Electronic Characteristics*  
Y. Tsoneva, M. Velinova, A. Ivanova, A. Tadjer (poster)
  9. **Psi-K Conference 2010**, September 12-16, 2010, Berlin, Germany  
*Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation of Micelle Formation for Peptide Encapsulation Purposes*  
M. Velinova, D. Sengupta, S. J. Marrink, A. Tadjer (poster)
  10. **15<sup>th</sup> International Workshop on Quantum Systems in Chemistry and Physics (QSCP-XV)**, August 31 - September 5, 2010, Cambridge, UK  
*Quantum-mechanical calculations and test of force field parameters for simulation of fatty ethers*  
M. Velinova, Y. Tsoneva, A. Ivanova, A. Tadjer. (poster)
  11. **Seminar of the Molecular Dynamics and NMR Group at the University of Groningen**, July 16, 2010, Groningen, the Netherlands  
*Molecular dynamics simulation of micelle formation for peptide encapsulation purposes*  
M. Velinova, D. Sengupta, S. J. Marrink, A. Tadjer (oral)
  12. **4<sup>th</sup> Humboldt Conference in Computational Chemistry**, July 12-15, 2010, Varna, Bulgaria  
*Structural characteristics of models of the non-ionic surfactant C<sub>12</sub>(EO)<sub>5</sub>*  
Y. Tsoneva, M. Velinova, P. Shushkov, A. Ivanova, A. Tadjer (poster)
  13. **Работна научна среща по проект МАДАРА**, 08.06.2010, София  
*Молекулното моделиране – средство или цел?*

А. Таджер, А. Иванова, Г. Маджарова, Ю. Романова, М. Велинова, Ж. Петрова, Цв. Митева, С. Нинова, Я. Цонева (устен доклад)

14. **120 години химическо образование в Софийски университет** – Научна сесия на Химически факултет, 27.11.2009, София

*От молекули към материали – теоретичен подход*

Я. Цонева, М. Велинова, С. Нинова, Цв. Митева, Ю. Романова, А. Иванова, А. Таджер (устен доклад)

15. **X Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 17-19.05.2011 г., София**

А) ОЦЕНКА НА МЕЖДУМОЛЕКУЛНИТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И НА ВЗАИМНАТА ОРИЕНТАЦИЯ НА  $C_{12}E_x$  ОТ МД СИМУЛАЦИИ

М. Велинова, Я. Цонева, А. Иванова, А. Таджер (устен доклад)

Б) МОЛЕКУЛНО- И КВАНТОВОМЕХАНИЧНО МОДЕЛИРАНЕ НА ТРИЕТИЛЕНГЛИКОЛ ДОДЕЦИЛОВ ЕТЕР ВЪВ ВОДНА СРЕДА

Цв. Захариев, А. Иванова, М. Велинова, А. Таджер (устен доклад)

16. **IX Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 18-19.05.2010 г., София**

А) ИЗВЕЖДАНЕ И ТЕСТВАНЕ НА МОЛЕКУЛНО-МЕХАНИЧНИ ПАРАМЕТРИ ЗА СИМУЛИРАНЕ НА АЛКАНОВИ ЕТЕРИ

М. Велинова, Я. Цонева, А. Иванова, А. Таджер (устен доклад)

Б) СТРУКТУРНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА МОДЕЛНИ СИСТЕМИ ОТ НЕЙОНОГЕННИЯ СЪРФАКТАНТ  $C_{12}(EO)_5$

Я. Цонева, М. Велинова, А. Иванова, А. Таджер (устен доклад)

Други публикации с участието на докторанта:

1. Molecular dynamics study of the electric and dielectric properties of model DPPC and dicaprin insoluble monolayers – size effect  
S. Tzvetanov, Ph. Shushkov, М. Velinova, А. Ivanova, А. Tadjer  
*Langmuir*, **26** (2010) 8093-8105
2. Structural Aspects of Lipid Monolayers: Computer Simulation Analyses  
Ph. Shushkov, S. Tzvetanov, М. Velinova, А. Ivanova, А. Tadjer  
*Langmuir*, **26** (2010) 8081-8092
3. Boron–nitrogen- and boron-substituted anthracenes and –phenanthrenes as models for doped carbon-based materials  
М. Velinova, V. Georgiev, T. Todorova, G. Madjarova, А. Ivanova, А. Tadjer  
*Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)* **955** (2010) 97-108
4. Systematic theoretical study of Li adsorption on stable BN- and B-substituted aromatic hydrocarbons  
М. Velinova, G. Madjarova, А. Ivanova, А. Tadjer  
*Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)* **955** (2010) 109-122

5. Penetration of an Antimicrobial Peptide into a Model Cell Membrane - Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations  
 M. Velinova, D. Sengupta, A. Tadjer, S.-J. Marrink  
*Science and Supercomputing in Europe*; Research Highlights 2011, HPC-Europa2 Report 2011, Ed. Silvia Monfardini, CINECA Consorzio Interuniversitario, Bologna, (in press)

Докладвания на конференции по други тематики:

1. **Научна конференция, посветена на Международната година на химията, 21.11.2011, ХФ при СУ, София**  
*Molecular Dynamics Study of the Conformational Properties of the AMPs Arenicines*  
Nina Ilkova, Maria Velinova, A. Ivanova, A. Tadjer (poster)
2. **X Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 17-19.05.2011 г., София**  
 ВЛИЯНИЕ НА ОБКРЪЖЕНИЕТО ВЪРХУ СТРУКТУРАТА НА АНТИМИКРОБЕН ПЕПТИД АРЕНИЦИН-1  
Н. Илкова, М. Велинова, А. Таджер, А. Иванова (устен доклад)
3. **Faraday Discussion 144: Multiscale Modelling of soft Matter**, July 20-22, 2009, Groningen, The Netherlands  
*Molecular dynamics study of non-ionic lipids at the air-water interface – structural aspects*  
M. Velinova, S. Tzvetanov, A. Ivanova, Ph. Shushkov, A. Tadjer (poster)
4. **Third Humboldt Conference on Computational Chemistry**, June 24-28, 2006, Vama, Bulgaria  
*Interaction of Li atoms with BN-doped hydrocarbons*  
M. Velinova, G. Madjarova, A. Tadjer, A. Ivanova (poster)
5. **VIII Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 20-21.05.2009 г., София**  
 СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА АДСОРБЦИЯ НА LI-АТОМ ВЪРХУ ЧИСТИ И ДОТИРАНИ ПОЛИЯДРЕНИ ВЪГЛЕВОДОРОДИ  
М. Велинова, Г. Маджарова, А. Иванова, А. Таджер (устен доклад)
6. **VII Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 20-22.05.2008 г., София**  
 КОНФОРМАЦИИ НА РОДАМИН 6G СПРЯМО БАЗОВА ДВОЙКА ГУАНИН-ЦИТОЗИН  
М. Велинова, А. Иванова, А. Таджер, Н. Рьош (устен доклад)
7. **VI Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 16-18.05.2007 г., София**  
 СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА АДСОРБЦИЯ НА LI-АТОМ ВЪРХУ ЧИСТИ И ДОТИРАНИ ПОЛИЯДРЕНИ ВЪГЛЕВОДОРОДИ  
М. Велинова, Г. Маджарова, А. Иванова, А. Таджер (устен доклад)
8. **V Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 17-19.05.2006 г., София**  
 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА LI АТОМИ С BN-ДОТИРАНИ ВЪГЛЕВОДОРОДИ  
М. Велинова, Г. Маджарова, А. Таджер, А. Иванова (устен доклад)

## Литература

- [1] Balogh, J.; Pedersen, J. S. *Progr. Colloid Polym. Sci.*; **2008**, *135*, 101-106.
- [2] Smith, G. D.; Borodin, O.; Bedrov, D. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 1480-1488.
- [3] Bedrov, D.; Smith, G. D. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 3791-3796.
- [4] Smith, G. D.; Bedrov, D. *Macromolecules* **2002**, *35*, 5712-5719.
- [5] Arabadzhieva, D.; Tchoukov, P.; Mileva, E.; Miller, R.; Soklev, B. *Ukr. J. Phys.* **2011**, *56*, 2071.
- [6] Arabadzhieva, D.; Mileva, E.; Tchoukova, P.; Millerb, R.; Raverac, F.; Liggieri, L. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **2011**, *392*, 233.
- [7] Marrink, S. J.; de Vries, A. H.; Mark, A. E. *J Phys Chem B* **2004**, *108*, 750.
- [8] van Os, N. M.; Haak, J. R.; Rupert, L. A. M. *Physico-Chemical Properties of Selected Anionic, Cationic and Nonionic Surfactants*; Elsevier Science, 1993, Amsterdam.
- [9] Israelachvili, J. N.; Mitchell, J. D.; Ninham, B. W. *Faraday Trans. II* 1976, *72*, 1525.
- [10] Reiss-Husson, F.; Luzzatti, V. *J. Phys. Chem.* **1964**, *88*, 3904 (b) Imae, T.; Ikeda, S. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 1548.
- [11] Thomas, H. G.; Lomakin, A.; Blankschtein, D.; Benedek, G. B.; *Langmuir* **1997**, *13*, 209.
- [12] Ben-Shaul, A.; May, S. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 630.
- [13] Rösler, A.; van der Meulen, G. W. M.; Klok, H-A. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, *53*, 95.
- [14] Jorgensen, W. L.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1657;
- [15] Jensen, K. P.; Jorgensen, W. L. *J. Chem. Theor. Comput.* **2006**, *2*, 1499.
- [16] Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 926.
- [17] (a) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.*; **1996**, *77*, 3865-3868; (b) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.*; **1997**, *78*, 1396.
- [18] Moller, C.; Plesset, M., *Phys. Rev.*; **1934**, *46*, 618.
- [19] Dunning Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007
- [20] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.*; **2005**, *105*, 2999
- [21] Cieplak, P.; Cornell, W. D.; Bayly, C.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.*; **1995**, *16*, 1357.
- [22] Ewald, P. P. *Ann. Phys.* **1921**, *64*, 253.
- [23] HyperChem 7.0, Hypercube: Gainesville, FL, **2002**
- [24] Snyder, R.G.; Zerbi, G. *Spectrochim. Acta*; **1967**, *23*, 391.
- [25] Maissara, M.; Labenne, J. P.; Devaure, J. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 451.
- [26] Wieser, H.; Laidlaw, W. G.; Krueger, P. J.; Fuhrer, H. *Spectrochim. Acta* **1968**, *24*, 1055.
- [27] Astrup, E. E.; *Acta Chim. Scand. A* **1979**, *33*, 655.
- [28] Yoshida, H.; Kaneko, I.; Matsuura, H.; Ogawa, Y.; Tasumi, M. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *196*, 601.
- [29] Bedrov, D.; Borodin, O.; Smith, G. D. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 5683.
- [30] Bedrov, D.; Smith, G. D. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 3791.
- [31] Ganguly, B.; Fuchs, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 558.
- [32] Andersson, M.; Karlstrom, G. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 4907.
- [33] Inomata, K.; Abe, A. *J. Phys. Chem.*; **1992**, *96*, 7934.
- [34] Astrup, F. E. *Acta Chem. Scand.* **1979**, *A33*, 655.
- [35] Kuchitsu, K. *Structure of Free Polyatomic Molecules - Basic Data*; Springer: Berlin, **1998**.
- [36] Favero, L. B.; Caminati, W.; Velino, B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4776
- [37] Dai, J.; Li, X.; Zhao, L.; Sun, H. *Fluid Phase Equilibria* **2010**, *289*, 156.
- [38] Velinova, M.; Sengupta, D.; Tadjer, A.; Marrink, S. J. *Langmuir* **2011**, *27*, 14071.
- [39] Miyamoto, S.; Kollman, P. A.; *J. Comp. Chem.*; **1992**, *13*, 952.
- [40] Hess, B.; Bekker, H.; Berendsen H. J. C.; Fraaije J. G. E. M. *J. Comp. Chem.* **1997**, *18*, 1463.
- [41] Velinova, M.; Tsoneva, Y.; Shushkov, Ph.; Ivanova, A.; Tadjer, A. in: *Progress in Theoretical Chemistry and Physics*, 22, *Advances in the Theory of Quantum Systems in Chemistry*, P.E. Hoggan et al. (eds.), Chapter 26, pp.463-482 © Springer Science+Business Media B.V. 2011
- [42] van der Spoel, D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E.; Berendsen, H. J. C. *J. Comp. Chem.* **2005**, *26*, 1701.
- [43] D.A. Case et al. AMBER 8, **2004**, University of California, San Francisco.
- [44] Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Molec. Graphics* **1996**, *14*, 33.

- 
- [45] Frisch MJ et al. Gaussian, **2009**, Inc., Wallingford, CT.
- [46] Hegger, R.; Kantz, H.; Schreiber, T. *CHAOS* **1999**, *9*, 413.
- [47] Hess, B.; Kutzner, C.; Spoel, D. v. d.; Lindahl, E. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 435.
- [48] Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; DiNola, A.; Haak, J. R. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684.
- [49] Kurtisovski, E.; Taulier, N.; Ober, R.; Waks, M.; Urbach, W *PRL* **2007**, *98*, 258103.
- [50] Merdas, A.; Gindre, M.; Ober, R.; Nicot, C.; Urbach, W; Waks, M. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 15180.
- [51] Herrington, T. M.; Sahi, S. S *J. Colloid and Interface Science* **1981**, *121*, 107.
- [52] Theodorou, D. N.; Suter, U. W. *Macromolecules* **1985**, *18*, 1206.
- [53] Al-Anbera, Z.; Bonet, J.; Avalos, M.; Floriano, A.; Mackie D. A. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 3816.
- [54] Kwon, Y. S.; Kim, W. M. *Langmuir* **2001**, *17*, 8016.
- [55] Funasaki, N.; Hada, S.; Neya, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2485.
- [56] Rubinstein, M.; Colby, R. H. *Polymer Physics*, 1st ed.; Oxford University Press: USA, **2003**.
- [57] Elworthy, P. H.; Mac Pharlane, C. B. *J Pharm. Pharmacol. Suppl.* **1962**, *14*, 100.
- [58] Balogh, J.; Pedersen, J. S. *Progr. Colloid. Polym. Sci.* **2008**, *135*, 101.