

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ГИДРАТНОЙ ОБОЛОЧКИ АМФИФИЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЫ $C_8E_6$

Ким А.В.<sup>1</sup>, Медведев Н.Н.<sup>1</sup>, Гайгер А.<sup>2</sup>

*1 Институт химической кинетики и горения СО РАН*

*630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3.*

*E-mail: kim\_at\_kinetics.nsc.ru*

*2 Dortmund Technische Universitat, Dortmund, Germany*

Проведено молекулярно-динамическое моделирование монооктилового эфира гексаэтиленгликоля ( $C_8E_6$ ) в воде при постоянном давлении 1 бар и разных температурах в интервале от 250 до 400К. Молекула  $C_8E_6$  моделируется с использованием поля сил, взятого из работы [1]. Рассматривается только одна молекула  $C_8E_6$  в модельном боксе, окруженная 7075 молекулами воды с взаимодействием tip4p-Ew. Для расчётов использовался пакет программ Gromacs 4. Проведено сравнение нескольких методов выделения сольватных оболочек и расчёта кажущегося объёма растворённой молекулы ( $V_{app}$ ). Собственный объём растворённой молекулы ( $V_{int}$ ) рассчитывался с помощью радикального разбиения Вороного. Показано, что кажущийся объём  $V_{app}$  растворённой молекулы увеличивается с ростом температуры. При низких температурах он меньше собственного объёма молекулы, а после 350К становится больше. Это означает, что вклад гидратированной воды ( $\Delta V_{app}$ ) в кажущийся объём отрицателен для низких температур и положителен для высоких. Изучены отличия вклада гидратированной воды вокруг гидрофильной и гидрофобной частей  $C_8E_6$ . Рассчитано число водородных связей кислорода молекулы  $C_8E_6$  с молекулами воды. На каждый кислород эфирной группы приходится в среднем по одной водородной связи; на кислород ОН-группы приходится полторы водородные связи. С повышением температуры число связей уменьшается (примерно на 15% на нашем температурном интервале). Методом внедрения пробной частицы Видома рассчитана свободная энергия  $\Delta G$  переноса неона из чистой воды в раствор  $C_8E_6$ . Эта величина используется как мера гидрофобности растворённой молекулы. С ростом температуры, примерно при 390К, значение  $\Delta G$  меняет знак с положительного на отрицательный, возникает тенденция к агрегации гидрофобного неона с молекулой  $C_8E_6$ , т.е. наша молекула становится гидрофобной. Обсуждается подобие найденных температурных зависимостей  $\Delta V_{app}$  и  $\Delta G$ .

### 1. Введение

Монооктиловый эфир гексаэтиленгликоля  $H-(CH_2)_8-(O-CH_2-CH_2)_6-OH$  ( $C_8E_6$ ) является представителем неионогенных ПАВ класса  $C_nE_m$ , относящихся к детергентам. Повышение температуры водных растворов таких веществ вызывает переход от изотропной однофазной системы к системе с двумя сосуществующими жидкими фазами. Переход сопровождается изменением прозрачности раствора и называется точкой помутнения. Это является следствием падения растворимости молекул ПАВ с ростом температуры за счет того, что молекула детергента меняет свои свойства с гидрофильных на гидрофобные.

В данной работе мы проводим молекулярно-динамическое моделирование молекулы  $C_8E_6$  в воде для изучения структурных и термодинамических характеристик ее гидратной оболочки при разных температурах. Основное внимание

уделено нахождение вклада гидратированной воды в кажущийся объём растворенной молекулы, а также расчёту меры гидрофобности молекулы, оцениваемой из сравнения химического потенциала неона в чистой воде и в растворе  $C_8E_6$ .

## 2. Получение моделей

Молекулярно-динамические модели  $C_8E_6$  в воде получены в условиях постоянного давления 1 бар и фиксированных температур в интервале от 250К до 400К с шагом 10К. Метильные группы молекулы  $C_8E_6$  представлены объединёнными атомами, использовано поле сил, развитое в работах [1-3]. Взаимодействие молекул воды описывалось потенциалом tip4p-Ew [4]. Каждая модель содержит одну молекулу  $C_8E_6$  и 7075 молекул воды. Такая большая модель гарантирует отсутствие взаимодействия растворённой молекулы с гидратной оболочкой её периодического образа. Расчёты проводились с помощью пакета классической молекулярной динамики Gromacs 4 [5]. Продолжительность моделирования равновесного состояния составляла 20 нс для каждой температуры. Для обеспечения постоянства давления и температуры использовались баростат Парринелло-Рамана [6] и термостат Нозе-Хувера [7]. Электростатическое взаимодействие рассчитывалось методом суммирования Эвальда (particle mesh Ewald) [8]. Шаг интегрирования равнялся 2 фс. Для последующей обработки сохранялись конфигурации через каждые 2 пс. Для расчета разбиения Вороного и его анализа использовались программы, разработанные Волошиным В.П..

## 3. Волюметрические характеристики

Плотность раствора меняется с температурой не только за счёт изменения плотности воды, но также за счёт изменения объёма растворённой молекулы и воды в гидратной оболочке. Определим некоторую границу вокруг растворённой молекулы, за пределами которой влияние молекулы на воду пренебрежимо мало. Пусть  $V_{tot}$  – объём, заключённый внутри этой оболочки. Если из объёма раствора  $V_{tot}$  исключить объём, который занимало бы то же количество воды в свободном состоянии  $V_{bulk\_water}$ , то получится *кажущийся* (apparent) объём растворённого вещества,  $V_{app}$ :

$$V_{app} = V_{tot} - V_{bulk\_water} \quad (1)$$

Кажущийся объём состоит из *собственного* объёма растворённой молекулы  $V_{int}$  (intrinsic) и *вклада гидратированной воды*  $\Delta V$ , вызванного изменением плотности окружающей воды:

$$V_{app} = V_{int} + \Delta V. \quad (2)$$

В работе с компьютерными моделями можно рассчитать  $V_{app}$ ,  $V_{int}$  и  $\Delta V$ . Это можно сделать разными способами, см. например [9-11].

Традиционное приближение для определения сольватной оболочки подразумевает выделение поверхности, удалённой на расстояние  $R$  от растворённой молекулы (ван дер Ваальсовой поверхности молекулы). Полный объём внутри такой поверхности может быть рассчитан как объединение шаров, центрированных на атомах растворённой молекулы с соответствующими радиусами  $R_{vdw} + R$ . Задача вычисления объёма объединения пересекающихся сфер была исследована математиками [12, 13] и реализована в виде готовых алгоритмов, один из которых [14] был использован в данной работе. Таким образом, был рассчитан  $V_{tot}(R)$  для набора  $R$  от 0 до 2 нм с шагом 0,01. Зная количество молекул воды  $N(R)$  внутри  $R$ -поверхности для каждой конфигурации, можно рассчитать, какой объём они бы занимали в чистой воде:

$$V_{bulk\_water} = N(R) v_0, \quad (3)$$

где  $v_0$  – средний объём, приходящийся на молекулу чистой воды. Рассчитанные согласно формуле (1) значения  $V_{app}(R)$  показаны на рис. 1 пунктиром. Высокий первый пик и последующие осцилляции есть проявление ближнего порядка в воде, их наличие не связано с влиянием растворенной молекулы на воду. Искомый кажущийся объём соответствует асимптотическому значению данной функции. Значительные отклонения функции от асимптотического значения при малых  $R$  могут быть причиной ошибки в случае неправильного выбора границы сольватной оболочки. В данном традиционном подходе асимптотические значения  $V_{app}$  достигаются на расстояниях далее одного - полутора нанометров.

Однако для нахождения объёма сольватной оболочки удобнее использовать разбиение Вороного. В этом случае он рассчитывается как сумма объёмов ячеек Вороного тех молекул воды, центры которых попали внутрь данной  $R$ -поверхности. Напомним, что ячейка (многогранник) Вороного определяет ближайшую к атому область пространства. В этом подходе осцилляции, вызванные корреляциями между молекулами воды, замазываются, и функция кажущегося объёма быстрее выходит на асимптотическое значение, рис.1, сплошная линия. Данный способ расчёта кажущегося объёма использовался нами в дальнейших расчётах.

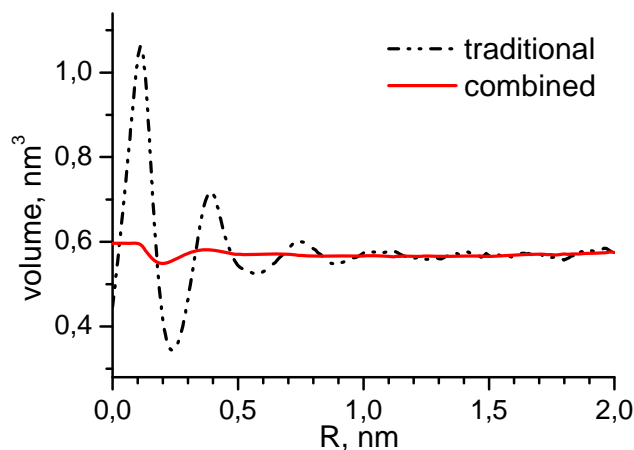


Рис. 1. Кажущийся объём  $V_{app}$  молекулы  $C_8E_6$  для разных толщин  $R$  гидратной оболочки. Расчет традиционным методом (пунктир) и комбинированным (с использованием объёмов многогранников Вороного) (сплошная линия).

Собственный объём  $V_{int}$  и его определение является предметом дискуссии в литературе [15, 9]. В данной работе  $V_{int}$  рассчитывался при помощи радикального разбиения Вороного. Оно учитывает различные радиусы атомов растворенной молекулы, и его ячейки обладают плоскими гранями, что удобно для вычисления их объёмов.

На рис. 2 приведены кажущийся, собственный объём молекулы  $C_8E_6$  и вклад гидратированной воды  $\Delta V$  в кажущийся объём, полученный по формуле (2). Видим, что все рассматриваемые величины растут с температурой. При этом кажущийся объём  $V_{app}$  при низких температурах меньше собственного объёма молекулы, а начиная с 340К - превышает его. Таким образом, вклад гидратированной воды  $\Delta V$  является отрицательным для низких температур и положительным для высоких. Заметим, что температура смены знака  $\Delta V$ , примерно 350К, совпадает с экспериментальной точкой помутнения  $C_8E_6$ , равной 348К [16].

Мы рассчитали парциальный вклад в кажущийся объём от гидрофильной и гидрофобной частей  $C_8E_6$  (см. рис. 3). Видно, что после нагрева выше 320К вода вокруг гидрофобной части становится рыхлее ( $\Delta V > 0$ ), чем в чистой воде. В то время как гидрофильная часть молекулы  $C_8E_6$  практически во всём исследуемом диапазоне температур имеет  $\Delta V < 0$ .

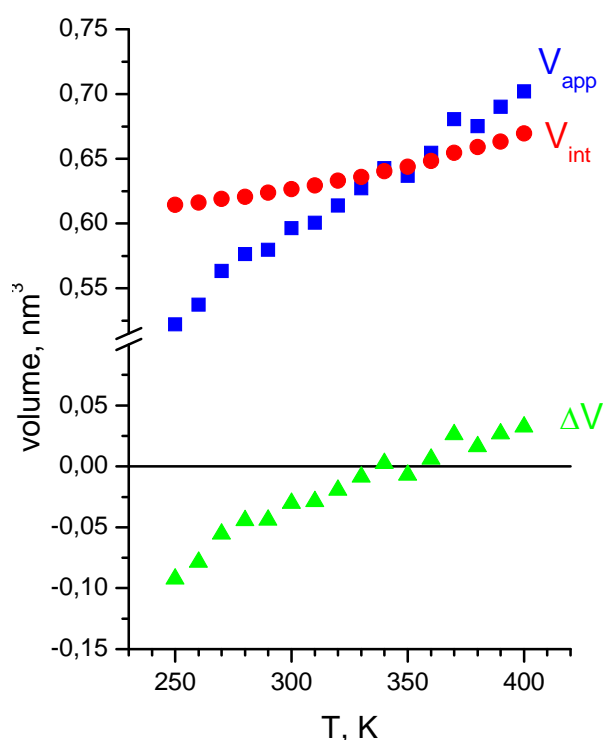


Рис. 2. Кажущийся объём  $V_{app}$ , собственный объём  $V_{int}$  и вклад гидратированной воды  $\Delta V$  в кажущийся объём молекулы  $C_8E_6$  в воде в зависимости от температуры.

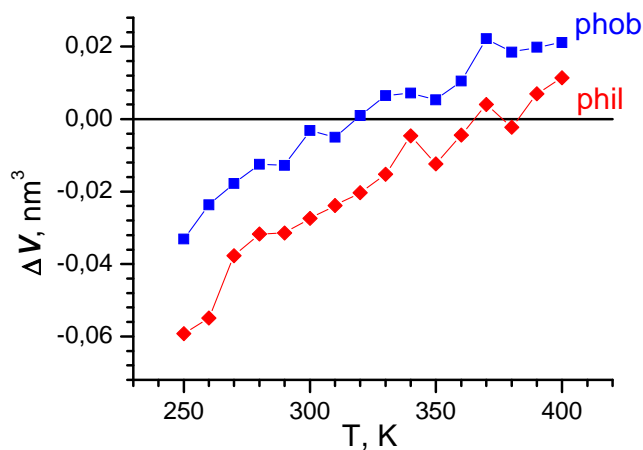


Рис. 3. Парциальные вклады гидратированной воды в кажущийся объём  $C_8E_6$ : от гидрофильной (ромбики) и гидрофобной (квадратики) частей молекулы.

Рассчитано среднее число водородных связей молекулы  $C_8E_6$  с молекулами воды (рис.4). На каждый из 6 кислородов эфирных групп приходится в среднем по одной водородной связи; на ОН-группу приходится примерно полторы водородные связи. С повышением температуры число связей уменьшается (примерно 15% на исследуемом интервале температур).

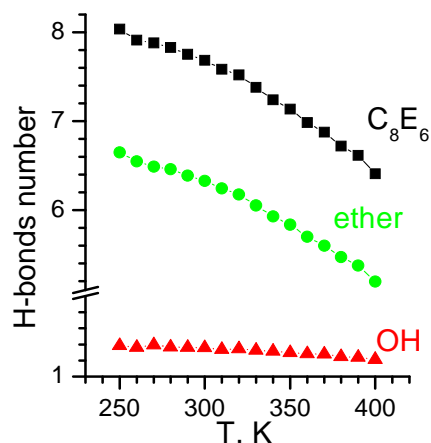


Рис. 4. Число водородных связей молекулы  $C_8E_6$  с водой (квадратики), отдельно для эфирных кислородов (ромбики) и ОН-группы (треугольники)

#### 4. Расчет химического потенциала

Для изучения степени гидрофобности  $C_8E_6$  рассчитывалась свободная энергия гидрофобного Ne в растворе и в чистой воде. Для этого использовался метод Видома для расчёта химического потенциала внедрённой тестовой частицы [17, 18]. Для NPT ансамбля избыточный химический потенциал пробной частицы в растворе равен:

$$\mu_{ex} = -kT \ln(\langle V e^{-U/kT} \rangle / \langle V \rangle), \quad (4)$$

где  $U$  – потенциальная энергия частицы, внедрённой в произвольное место модельного бокса,  $V$  – объём модельного бокса. Угловые скобки  $\langle \dots \rangle$  означают усреднение по всем пробным внедрениям и по разным конфигурациям молекулярно-динамической траектории. В качестве пробной частицы взят атом неона ( $\sigma=3,035 \text{ \AA}$ ,  $\varepsilon/k_B=18,6 \text{ K}$ ) [19]. На рис. 5 представлена разность между значениями химического потенциала неона в растворе и чистой воде:

$$\Delta G = \mu_{ex}(\text{Solv}) - \mu_{ex}(\text{Bulk}). \quad (5)$$

Свободная энергия перехода гидрофобного неона из чистой воды в раствор может служить мерой гидрофобности  $C_8E_6$ . Другими словами, уменьшение свободной энергии указывает на возрастающую тенденцию к агрегированию молекул  $C_8E_6$  за счёт гидрофобного взаимодействия. Точка смены знака свободной энергии ( $\sim 390 \text{ K}$ ) близка к температуре смены знака  $\Delta V_{app}$  и экспериментальной температуре помутнения  $C_8E_6$  ( $350 \text{ K}$ ).

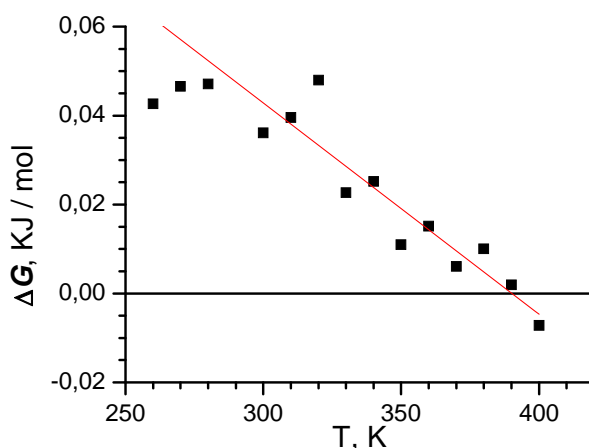


Рис. 5. Свободная энергия переноса Ne из чистой воды в гидратную оболочку  $C_8E_6$ .

#### 5. Результаты, заключение

Получены модели раствора  $C_8E_6$  в воде. Предложено несколько способов расчёта кажущегося объёма, из них выбран оптимальный, в котором сольватная

оболочка выделяется по расстоянию, а объём рассчитывается в виде суммы объёмов ячеек Вороного. Собственный объём растворенной молекулы ( $V_{\text{int}}$ ) рассчитывался с помощью радикального разбиения Вороного. Рассчитаны кажущийся объём  $V_{\text{app}}$ , собственный объём  $V_{\text{int}}$ , вклад воды в кажущийся объём  $\Delta V$ . Показано, что кажущийся объём  $V_{\text{app}}$  растворённой молекулы увеличивается с ростом температуры. При низких температурах он меньше собственного объёма молекулы, а после 350К становится больше. Это означает, что вклад гидратированной воды ( $\Delta V_{\text{app}}$ ) в кажущийся объём отрицателен для низких температур и положителен для высоких. Изучены отличия вклада гидратированной воды вокруг гидрофильной и гидрофобной частей  $\text{C}_8\text{E}_6$ . Рассчитано число водородных связей кислорода молекулы  $\text{C}_8\text{E}_6$  с молекулами воды. На каждый кислород эфирной группы приходится в среднем по одной водородной связи; на кислород ОН-группы приходится полторы водородные связи. С повышением температуры число связей уменьшается (примерно на 15% на нашем температурном интервале). Рассчитана разность избыточного химического потенциала  $\mu$  в растворе с  $\text{C}_8\text{E}_6$  и в чистой воде. Это значение свободной энергии используется как качественная оценка гидрофобности растворённой молекулы. Показана корреляция  $\Delta V$  с гидрофобностью.

## Литература

1. Fischer, J., Paschek, D., Geiger, A., Sadowski, G. //J. Phys. Chem. B. - 2008, - 112. - P. 2388-2398.
2. Stubbs, J.M., Potoff, J.J., Siepmann, J.I. //J. Phys. Chem. B. - 2004. - 108. - P. 17596-17605.
3. Chen, B., Potoff, J.J., Siepmann, J.I. //J. Phys. Chem. B. - 2001. - 105. - P. 3093-3104.
4. Horn, H.W., Swope, W.C., Pitera, J.W. //J. Chem. Phys. - 2004. - 120. - 20. - P. 9665-9678.
5. Lindahl, E., Hess, B.; van der Spoel, D. J. //Mol. Model. - 2001. - 7. - P. 306-317.
6. Parrinello, M., Rahman, A. //J. Appl. Phys. - 1981. - 52. - P. 7182-7180.
7. Hoover, W. G. //Phys. Rev. A. - 1985. - 31. -P. 1695-1697.
8. Essmann, U., Perera, L., Berkowitz, M. L., Darden, T. A., Lee, H., Pedersen, L. G. //J. Chem. Phys. - 1995. - 103. -P. 8577-8593.
9. Voloshin, V.P., Medvedev, N.N., Andrews, M.N., Burri, R.R., Winter, R.R., Geiger, A. //J. Phys. Chem. B. - 2011. in press.
10. Voloshin, V.P., Anikeenko, A.V., Medvedev, N.N., Geiger, A., Stoyan, D. //Proc. 7-th ISVD, Quebec, 28-30 June 2010. - 2010. -P. 254-259.
11. Weiss, V. //Stochastics and Stochastic Rep. - 1995. - 55. -P. 195-205.
12. Edelsbrunner, H. //Discr. and Comp. Geom. - 1995. - 13. -P. 415-440.
13. Sastry, S, Corti, D.S., Debenedetti, P.G, Stillinger, F.H. //Phys. Rev. E. - 1997. - 56. -P. 5524-5532.
14. Cazals, F., Kanhere, H., Lorient, S. Computing the Volume of a Union of Balls a Certified Algorithm //Sophia Antipolis Cedex, France. - 2009.
15. Chalikian, T.V. //Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. - 2003. - 32. -P. 207-235.
16. Paschek, D., Engels, T., Geiger, A., Rybinski, W. //Coll. and Surf. A: Phys. chem. and Eng. Asp. - 1999. - 156. -P. 489-500.
17. Widom, B. //J. Chem. Phys. -1963. - 39. -P. 2808.
18. Frenkel, D., Smit, B. Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications. USA, San Diego: Academic Press, 1996. - 638 p.
19. Paschek, D. //J. Chem. Phys. -2004. - 120. -P. 6674.

**STRUCTURE AND THERMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF HYDRATION SHELL OF AMPHIPHILIC MOLECULE C<sub>8</sub>E<sub>6</sub>**Kim A.V.<sup>1</sup>, Medvedev N.N.<sup>1</sup>, Geiger A.<sup>2</sup><sup>1</sup> *Institute of Chemical Kinetics and Combustion**630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3.**E-mail: kim\_at\_kinetics.nsc.ru*<sup>2</sup> *Dortmund Technische Universitat, Dortmund, Germany.*

Aqueous solution of monoethyl ether hexaethylen glycol (C<sub>8</sub>E<sub>6</sub>) is studied by classical molecular dynamics simulations at constant ambient pressure conditions and temperatures between 250K and 400K. The molecule C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> was represented by united atoms force field proposed in paper of *J.Fischer et al. J. Phys. Chem. B., 2008, 112, 2388*. A single C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> molecule was surrounded by 7075 molecules of tip4p-Ew water in a model box with periodic boundary conditions. Molecular dynamic software package Gromacs 4 was used. Two different methods for selection of the hydration shell and calculation of the apparent volume ( $V_{app}$ ) of the solute molecule were used. Intrinsic volume of the solute ( $V_{int}$ ) was calculated using power (radical) Voronoi tessellation. It is shown that at low temperatures (before 350 K) the apparent volume of C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> is less than the intrinsic one but becomes larger with temperature growing. It indicates that the contribution of the hydration water into the apparent volume ( $\Delta V_{app}$ ) is negative for lower temperatures and becomes positive for the higher ones. The partial contribution of the hydration water was also calculated for hydrophilic and hydrophobic parts of C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> molecule. The difference between the obtained values is discussed. The number of hydrogen bonds between oxygens of C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> molecule with water was calculated. On average, one hydrogen bond per ether oxygen and 1.5 bonds per hydroxyl oxygen were found. The number of hydrogen bonds of the C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> molecule decreases with the temperature increase (around 15% for our temperature interval). The free energy of transfer of the neon atom from pure water to C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> solution is used as a measure of hydrophobicity of the C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> molecule. We calculated this value  $\Delta G$  for different temperatures using Widom test particle insertion method. The value  $\Delta G$  increases with temperature and changes its sign from positive to negative at 390 K. This is the result of the increasing tendency for aggregation of hydrophobic neon with C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> molecule. Thus C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> molecule becomes hydrophobic at 390 K. The similarity between temperature dependences of  $\Delta V_{app}$  and  $\Delta G$  is discussed.

Key words: molecular dynamic simulation, Voronoi tessellation, solutions, solvation shell,

№№	Ф.И.О	Должность и место работы	Телефон рабочий E-mail
1	Ким Александра Валерьевна	Ст. инженер-исследователь, группа Супрамолекулярных структур ИХКГ СО РАН	(383)333-28-54
2.	Медведев Николай Николаевич	Руководитель группы Супрамолекулярных структур ИХКГ СО РАН	(383)333-28-54
3.	Гайгер Альфонс	Professor of Technical University of Dortmund, Germany	