

Отчет о работе, проделанной на нашем оборудовании за последние полгода

1 Наименование работы

Свободная энергия Гиббса гидрофобного взаимодействия амфифильной молекулы C_8E_6 (монооктиловый эфир гексаэтиленгликоля)

2 Состав коллектива исполнителей

Ким Александра Валерьевна

3 Контактное лицо (ФИО, адрес электронной почты)

Ким Александра Валерьевна kim@kinetics.nsc.ru

4 Научное содержание работы:

I. Постановка задачи

Рассчитать свободную энергию Гиббса гидрофобного взаимодействия между молекулами C_8E_6 и водой. Использовать метод термодинамического интегрирования и метод Беннетта, реализованный в пакете программ молекулярно-динамического моделирования Gromacs 4.5. Провести расчёты для температур 250K, 260, ... 400 K.

Установить или проверить корреляцию температурных зависимостей гидрофобности C_8E_6 с волюметрической характеристикой одиночной гидратированной молекулы C_8E_6 - вкладом воды в кажущийся объём (уже рассчитан). А также проверить, совпадает ли рассчитанная температура смены знака гидрофобности C_8E_6 с экспериментальной точкой помутнения водного раствора C_8E_6 .

II. Современное состояние проблемы

Свободные энергии или химические потенциалы являются центральными величинами, определяющими поведение химических или биологических систем вблизи равновесия. Общая теория и способы расчёта свободной энергии разработаны ещё в 70-е годы [1-3]. Однако лишь в последнее время с ростом доступа к компьютерным ресурсам расчёт свободной энергии стал играть предсказательную роль в исследованиях разного рода [4]. Инструменты для этого уже включены в стандартные пакеты таких программ как например, Gromacs 4.5. Для расчёта свободной энергии растворения больших молекул используют термодинамическое интегрирование вдоль координаты реакции растворения [4]. Чем больше растворённая молекула, тем больше промежуточных состояний необходимо моделировать [5] для получения хорошего перекрытия распределений и обеспечения достаточной точности вычислений.

Гидрофобное взаимодействие это взаимодействие между молекулами растворённого вещества, опосредованное растворителем. [6] Оно обычно вызывает агрегацию гидрофобных частиц в воде, однако не содержит значимого энтальпийного вклада. Неполарные частицы агрегируются в воде благодаря выигрышу в энтропии. Гидрофобные частицы воздействуют на целую оболочку из окружающих их молекул воды: ограничивают подвижность молекул и ориентацию их водородных связей. Это уменьшение энтропии невыгодно, однако его можно минимизировать, если гидрофобные частицы агрегируются и уменьшают свою поверхность, обращённую к воде. Гидрофобное взаимодействие имеет энтропийную природу, как следствие - его величина возрастает с увеличением температуры. Гидрофобное взаимодействие важно для биологических молекул и является движущей силой например, в определённых этапах сворачивания белков, в структурной самоорганизации амфифильных агрегатов, таких как мицеллы и липидные мембраны. Гидрофобный эффект хорошо изучен для малых молекул, таких как метан, CO_2 или атомы благородных газов [7]. Однако расчётов свободной энергии гидрофобного взаимодействия больших молекул в литературе не обнаружено.

Молекула C_8E_6 является представителем ПАВ, состоит из 8 углеродов в гидрофобном хвосте и 6 эфирных групп в гидрофильном хвосте. Повышение температуры водных растворов таких веществ

вызывает изменение свойств ПАВ с гидрофильных на гидрофобные и сопровождается помутнением. Экспериментальная температура помутнения C_8E_6 равна 348 К [8].

Ранее нами было проведено молекулярно-динамическое моделирование молекулы C_8E_6 в воде и изучены структурные и термодинамические характеристики её гидратной оболочки при разных температурах [9]. Был рассчитан вклад гидратированной воды в кажущийся объём растворенной молекулы, а также оценена гидрофобность молекулы при помощи метода Видома (Potential distribution theorem) [2]. Вклад воды в кажущийся объём был рассчитан с использованием радикального разбиения Вороного для полидисперсных систем, метод разработан нашей научной группой [9-11]. Показано, что гидрофильность молекулы вызывает уплотнение воды вокруг неё, а гидрофобность - разрыхление. Показана корреляция волнометрической характеристики одной гидратированной молекулы - вклада воды в кажущийся объём с гидрофобностью растворённой молекулы, оцененной из сравнения химического потенциала неона в чистой воде и в растворе с C_8E_6 . Наблюдается совпадение полученных результатов с экспериментальной температурой помутнения.

1. C.H. Bennett. Efficient estimation of free energy differences from Monte-Carlo data. *J.Comp.Phys*, 22:245-268, 1976.
2. Widom, B. // *J. Chem. Phys.* -1963. - 39. -P. 2808.
3. Frenkel, D., Smit, B. *Understanding Molecular Simulation. From Algorithms to Applications.* USA, San Diego: Academic Press, 1996. - 638 p.
4. A. Pohorille, C. Jarynski, C. Chipot. Good practices in free energy calculations. *J. Phys. Chem. B.*, vol 114, 32, 2010
5. M. Shirts, J.W. Pitera, W. Swope, V. S. Pande. Extremely precise free energy calculations of amino acid side chain analogs. Comparison of common molecular mechanics force fields for proteins. *J. Chem. Phys.*, vol. 119, 11, 5740-5761. 2003.
6. David Chandler. Interfaces and the driving force of hydrophobic assembly. *Nature*, vol.437/29 September, 640-647, 2005.
7. Dietmar Paschek, Ralf Ludwig and Jorg Holzmanna - Computer Simulation Studies of Heat Capacity Effects Associated with Hydrophobic Effects, 436-456. Chapter 20 in book *Heat Capacities: Liquids, Solutions and Vapours.* Ed. Emmerich Wilhelm, Trevor Letcher. Royal Society of Chemistry, 2010.
8. Paschek, D., Engels, T., Geiger, A., Rybinski, W. // *Coll. and Surf. A: Phys. chem. and Eng. Asp.* - 1999. - 156. -P. 489-500.
9. Ким А.В.1, Медведев Н.Н.1, Гайгер А. Исследование структурных и термодинамических особенностей гидратной оболочки амфифильной молекулы C_8E_6 . *Электронный журнал "Структура и динамика молекулярных систем"*, Ред. Васильев Г.И., 10 Часть А, с. 36-42. 2011 [pdf](#) .
10. V.P. Voloshin, A.V. Anikeenko, N.N. Medvedev, A. Geiger, D. Stoyan, "Hydration Shells in Voronoi Tessellations", *Proceedings of Seventh International Symposium on Voronoi Diagrams in Science and Engineering (ISVD 2010)*, 28-30 June 2010, Quebec, Canada, pp. 254-259.
11. Voloshin, V.P., Medvedev, N.N., Andrews, M.N., Burri, R.R., Winter, R.R., Geiger, A. *Volumetric Properties of Hydrated Peptides: Voronoi-Delaunay Analysis of Molecular Simulation Runs* // *J. Phys. Chem. B.* - 2011. in press.
12. Paschek, D. Temperature dependence of the hydrophobic hydration and interaction of simple solutes: An examination of five popular water models // *J. Chem. Phys.* -2004. - 120. -P. 6674.

III. Полученные результаты

$\Delta G_{\text{mol-mol}}$ — молекул C_8E_6 между собой; $\Delta G_{\text{mol-sol}}$ — молекулы C_8E_6 с водой; ΔG_{hydr} — гидрофобного взаимодействия между молекулами C_8E_6 посредством переорганизации воды

Для выделения гидрофобного взаимодействия мы рассчитываем разность свободной энергии раствора и его отдельных компонент, используем термодинамический цикл, изображённый на Рис.1. Мы рассчитываем:

1. ΔG_1 - свободную энергию Гиббса растворения нескольких молекул C_8E_6 в воде (а именно, раствор 27 молекул C_8E_6 в модельном боксе с концентрацией 9 вес. %);
2. $\Delta G_{\text{mol-sol}}$ - свободную энергию Гиббса взаимодействия молекул C_8E_6 с водой;
3. $\Delta G_{\text{mol-mol}}$ - свободную энергию Гиббса взаимодействия молекул C_8E_6 между собой.

Тогда свободная энергия Гиббса гидрофобного взаимодействия будет равна:

$$\Delta G_{\text{hydr}} = \Delta G_1 - \Delta G_{\text{mol-mol}} - \Delta G_{\text{mol-sol}} . \quad (1)$$

Результаты расчётов приведены в Табл. 1, а также на рис.2. Следует отметить, что исходя из отрицательности ΔG_1 , молекула C_8E_6 является в целом гидрофильной, то есть спонтанно растворяется в воде. Свободная энергия Гиббса гидрофобного взаимодействия $\Delta G_{hydroph} > 0$ при низких температурах, что свидетельствует о невыгодности агрегации C_8E_6 . При высоких T $\Delta G_{hydroph} < 0$, что свидетельствует о тенденции к агрегированию молекул C_8E_6 . Повышение температуры усиливает гидрофобное взаимодействие (ввиду его энтропийной природы), благодаря чему молекула ПАВ превращается из гидрофильной в гидрофобную.

Наблюдаемая зависимость гидрофобности C_8E_6 согласуется с полученной ранее оценкой гидрофобного взаимодействия неона с C_8E_6 методом Видома (Potential distribution theorem) [2]. Наблюдается корреляция гидрофобности со вкладом воды в кажущийся объём C_8E_6 .

Табл. 1

T, K	Per 27 molecules				Per 1 molecule
	ΔG_1	$\Delta G_{mol-mol}$	$\Delta G_{mol-sol}$	$\Delta G_{hydroph}$	$\Delta G_{hydroph}$
300	-2008 ± 71	-800 ± 7	-1561 ± 26	353 ± 104	13.09 ± 3.86
320	-1872 ± 61	-716 ± 5	-1354 ± 34	198 ± 101	7.35 ± 3.74
340	-1772 ± 28	-635 ± 4	-1154 ± 29	17 ± 60	0.64 ± 2.24
360	-1624 ± 27	-529 ± 8	-1003 ± 20	-92 ± 55	-3.41 ± 2.1
380	-1533 ± 42	-480 ± 4	-843 ± 42	-209 ± 89	-7.75 ± 3.3
400	-1413 ± 68	-413 ± 5	-753 ± 19	-247 ± 92	-9.14 ± 3.41

Табл. 1. Свободная энергия Гиббса взаимодействия между компонентами водного раствора C_8E_6 , КДж/моль.

IV. Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Для расчёта свободной энергии Гиббса мы использовали метод Беннета (Bennett acceptance ratio [1-3]) в сочетании с термодинамическим интегрированием. Количество атомов в молекулярно-динамической модели ≈ 7000 . МД-моделирование проводилось в пакете Gromacs 4.5. Было необходимо осуществить моделирование целого ряда (42 шт) промежуточных состояний между 1) системой с полностью взаимодействующими молекулами раствора и 2) системой с отключенными взаимодействиями между C_8E_6 и водой. Каждое состояние должно быть представлено статистически значимой и достоверной выборкой конфигураций, что определяется характерным временем переориентации молекулы C_8E_6 при данной температуре. Это время составляет 500пс-2нс, ~ 24 часа расчётного времени на одном ядре. Для нахождения температурной зависимости свободной энергии гидрофобного взаимодействия были проведены все расчёты для ряда температур в диапазоне от 300 до 400 К с шагом 20К. Расчёт свободной энергии требует привлечения больших компьютерных ресурсов и весьма времезатратен. С этим связано относительно небольшое количество публикаций по этой теме. Однако благодаря использованию кластера ИВЦ НГУ все расчёты были проведены очень оперативно. По результатам готовится статья, планируется обсуждение на нескольких конференциях.

V. Иллюстрации, визуализация результатов

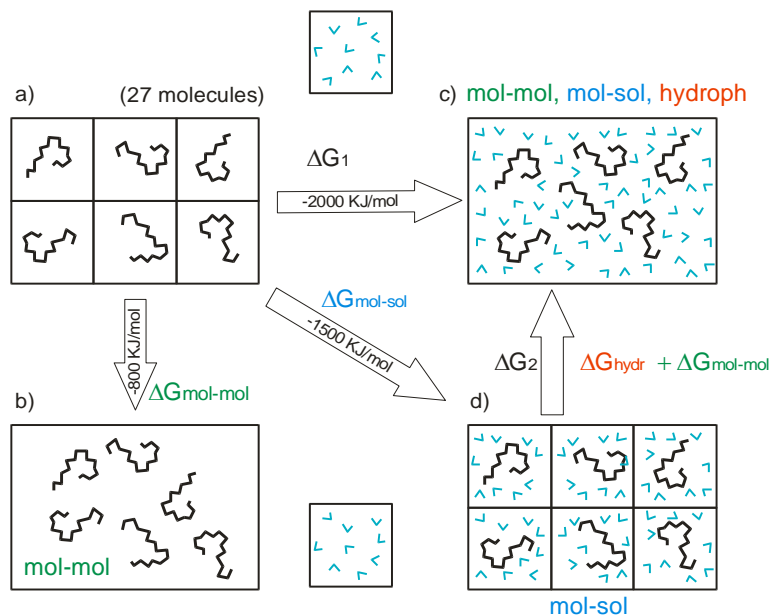


Рис. 1. Схема используемого

термодинамического цикла. а) молекулы C_8E_6 не взаимодействуют друг с другом; б) молекулы C_8E_6 взаимодействуют друг с другом в вакууме; в) молекулы C_8E_6 взаимодействуют друг с другом и с растворителем; д) молекулы C_8E_6 взаимодействуют с водой, но не взаимодействуют друг с другом. Обозначены значения свободной энергии Гиббса взаимодействия: $\Delta G_{\text{mol-mol}}$ — молекул C_8E_6 между собой; $\Delta G_{\text{mol-sol}}$ — молекулы C_8E_6 с водой; ΔG_{hydr} — гидрофобного взаимодействия между молекулами C_8E_6 , опосредованное водой.

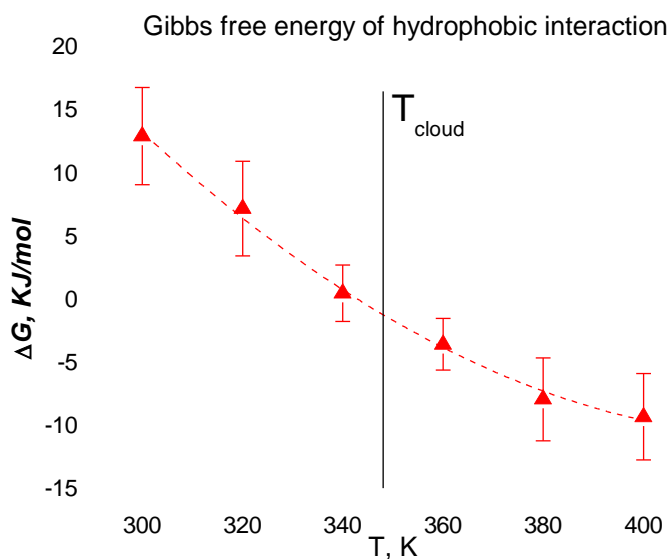


Рис. 2. Свободная энергия Гиббса гидрофобного взаимодействия C_8E_6 для 9% водного раствора, приходящаяся на одну молекулу C_8E_6 . T_{cloud} — экспериментальная точка помутнения раствора C_8E_6

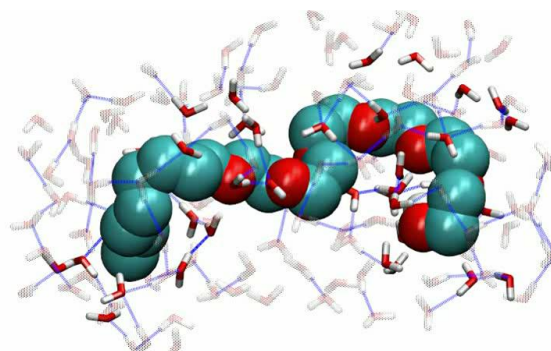


Рис. 3. Монооктиловый эфир гексаэтиленгликоля C_8E_6 в воде. Фрагмент модели.

5 Перечень публикаций, содержащих результаты работы

Расчёты на кластере стартовали в конце 2011г. На данный момент по полученным результатам планируется публикация статьи, поданы тезисы на следующие конференции:

- “Molecular association in fluid phases and at fluid interfaces” EMLG/JMLG Annual Meeting 2012, 5-9 September, Eger, Hungary. Kim A.V., Medvedev N.N., Anikeenko A.V., Geiger A. “Volumetric and thermodynamic properties of hexaethylene glycol monoocetyl ether (C₈E₆) in water solution”
- VIII Voevodsky international conference “Physics and chemistry of elementary chemical processes” (VVV-2012). Novosibirsk, July15-19, 2012. Kim A.V., Medvedev N.N. “Volumetric indicator of the hydrophobic/hydrophilic balance of the amphiphilic molecule C₈E₆. MD simulation”
- XIX Всероссийская конференция “Структура и динамика молекулярных систем” Яльчик - 2012. Медведев Н.Н., Ким А.В., «»
- The 9-th International Symposium on Voronoi Diagrams in Science and Engineering (ISVD 2012), 27-29 June, Rutgers University, New Jersey, USA. Medvedev N.N., Voloshin V.P., Anikeenko A.V., Kim A.V. “Voronoi shells and Delaunay simplexes”

6 Ваши впечатления от работы вычислительной системы и деятельности ИВЦ НГУ, а также Ваши предложения по их совершенствованию

Вычислительная система и деятельность ИВЦ НГУ хорошо организована и удобна в использовании. Выражаю личную благодарность за предоставленный доступ к вычислительным ресурсам ИВЦ НГУ.