

## **Отчет по работе за 4 года аспирантуры, выполненной с использованием ИВЦ НГУ.**

**Тема диссертации:** «Исследование ассоциации амфифильных молекул в водном растворе методом молекулярной динамики»

### **Информация о себе:**

**ФИО:** Зеликман Максим Валентинович

**mail:** ghjnbftyu@gmail.com

**Название организации:** лаборатория МДС ИХКГ СО РАН

**Род деятельности:** компьютерное моделирование и исследование структуры некристаллических, самоорганизующихся и наноразмерных систем для физической химии.

### **Аспирант (завершил обучение):**

- форма обучения очная
- университетская аспирантура
- физический факультет НГУ
- кафедра химической и биологической физики
- специальность 01.04.17 - Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества
- работа проводится в рамках написания диссертации
- научный руководитель Медведев Николай Николаевич, д.ф.-м.н., зав. лаборатории МДС ИХКГ СО РАН
- обучение заканчивается 2018-08-31

### **Состав коллектива:**

*Непосредственно участвуют в работе:*

Медведев Николай Николаевич, д.ф.-м.н., зав. лаборатории МДС (Молекулярной динамики и структуры) ИХКГ СО РАН

Ким Александра Валерьевна, к.ф.-м.н., м.н.с. лаб. МДС ИХКГ СО РАН

Зеликман Максим Валентинович, м.н.с. лаб. МДС ИХКГ СО РАН

### **Научное содержание работы:**

*Аннотация:*

Методом полноатомной классической молекулярной динамики проведено моделирование димеров глицирризиновой кислоты (ГК) и их ассоциатов с молекулой холестерина, возникающих при спонтанной встрече молекул в воде и в метаноле, а также димеров полиэтиленгликолей жирных кислот ( $C_6E_3$ ,  $C_6E_6$ ,  $C_{12}E_3$ ,  $C_{12}E_6$ ) и их ассоциатов с молекулой холестерина в воде. Показано, что молекулы ГК в воде образуют устойчивые ассоциаты, при этом молекула холестерина присоединяется к такому ассоциату, находясь на его поверхности. Такие устойчивые ассоциаты молекул ГК с холестерином показывают, что ГК может способствовать растворимости и транспорту гидрофобных молекул в воде по механизму типа гость-хозяин. В метаноле малые ассоциаты ГК оказываются неустойчивыми, в том числе, при наличии холестерина. В отличие от ГК, исследуемые молекулы  $C_nE_m$  не образуют в воде устойчивых ассоциатов, но могут находиться заметное время в контакте. Степень ассоциации, оцененная как доля времени, которое молекулы проводят рядом друг с другом, тем выше, чем больше гидрофобная часть молекулы, выше температура и возрастает при добавке в раствор гидрофобной молекулы (холестерина). Это означает, что молекулы  $C_nE_m$  в воде сближаются благодаря гидрофобному взаимодействию. Предложены методы для выделения таких ассоциатов на молекулярно-динамической траектории раствора. Отсутствие устойчивых ассоциатов объясняется энтропийным фактором, связанным с большой гибкостью данных молекул. Отмечено, что механизм транспорта гидрофобных молекул, реализуемый для ГК, не является универсальным для амфифильных молекул, способных к мицеллообразованию.

*Постановка задачи:*

1. Исследовать структуру водных растворов амфифильных молекул
2. Установить репрезентативную характеристику образования ассоциатов амфифильных молекул в водном растворе.
3. Установить механизм образования ассоциатов амфифильных молекул в водном растворе
4. Исследовать механизм наблюдаемой в эксперименте транспортировки гидрофобных молекул в водном растворе амфифильных молекул.
5. Исследовать влияние гидрофильного и гидрофобного вклада в образовании ассоциатов в зависимости от температуры

*Полученные результаты:*

С помощью полноатомного молекулярно-динамического моделирования проведено изучение ассоциации амфифильных молекул в растворе. Использованы глицирризиновая кислота (ГК) и полиэтиленгликоли класса  $C_nE_m$ , содержащих разное количество гидрофобных ( $n$ ) и гидрофильных ( $m$ ) звеньев. Исследованы образующиеся димеры и малые ассоциаты этих молекул в воде, метаноле, а также с добавкой холестерина.

1. Показано, что молекулы ГК образуют в воде устойчивые компактные димеры, различающиеся взаимным расположением терпеновых остовов и сахарных хвостов. При этом, молекулы в димере остаются подвижными, и могут менять взаимную ориентацию.

Наличие различных выделенных структур димеров объясняется существованием разных гидрофобных контактов между молекулами ГК. Ассоциаты ГК с холестерином состава 2:1 представляют собой тесную пару молекул (димер) ГК, а молекула холестерина присоединяется к этой паре, располагаясь рядом.

2. Более крупные ассоциаты ГК с гидрофобной молекулой (холестерином) в воде также представляют собой устойчивую плотную группу молекул ГК, к которой прилипла молекула холестерина. Отмечено, что ассоциаты состава 4:1, как правило, представляют собой два слипшихся димера ГК, каждый из которых имеет свою характерную структуру. Наличие устойчивых ассоциатов молекул ГК с холестерином на их поверхности означает, что молекулы ГК могут способствовать растворимости и транспорту гидрофобных молекул в воде по типу гость - хозяин, не образуя оболочки вокруг гидрофобной молекулы.

3. В отличие от водных растворов, в метаноле малые ассоциаты ГК не являются устойчивыми образованиями, в том числе, при наличии холестерина. Исследована динамика образования и распада возникающих ассоциатов. Таким образом, имеющееся экспериментальное указание на существование в метаноле устойчивых ассоциатов состава 2:1 означает, что это могут быть более крупные кластеры.

4. Исследованы димеры молекул  $C_6E_3$ ,  $C_6E_6$ ,  $C_{12}E_3$ ,  $C_{12}E_6$ , в воде. Показано, что все исследуемые молекулы  $C_nE_m$  не образуют в воде устойчивых димеров, но способны проводить заметное время в контакте. Для определения контактирующих молекул использован расчет расстояния между центрами молекул, леннард-джонсовская энергия парного взаимодействия и двумерные распределения между центрами гидрофобных ( $C_n$ ) и гидрофильных ( $E_m$ ) частей молекул. Отсутствие устойчивых ассоциатов объясняется энтропийным фактором, связанным с большой гибкостью данных молекул.

5. Степень ассоциации, оцененная как доля времени, которое молекулы проводят рядом друг с другом, тем выше, чем (i) больше гидрофобная часть молекулы, (ii) выше температура и (iii) возрастает при добавке в раствор гидрофобной молекулы (холестерина). Это означает, что молекулы в воде сближаются благодаря гидрофобному взаимодействию.

6. Отсутствие устойчивых ассоциатов молекул  $C_nE_m$  с холестерином указывает, что они не могут способствовать транспорту гидрофобных молекул в воде по механизму, реализуемому для ГК. Таким образом, предложенный на примере ГК механизм транспорта не является универсальным для амфифильных молекул, способных образовывать мицеллы.

## Эффект от использования кластера в достижении целей работы:

Основная часть вычислений, включающая все моделирования, за исключением некоторых пробных моделей производились на кластере НГУ (Информационно-вычислительный центр (ИВЦ) НГУ), предоставляющем вычислительные ресурсы и программное обеспечение для выполнения научных работ. ИВЦ предоставлял для работы вычислительные узлы, состоящие из нескольких ядер, и допускающие параллельное выполнение задач. Для работы использовалось одновременно до 6 узлов кластера по 12 ядер. При этом одна прогонка (10 нс) модели с двумя молекулами ГК занимала около 10 часов. Полученные данные передавались с динамического диска на кластере (100 Гб) для дальнейшей обработки на компьютер в лабораторию МДС ИХКГ СО РАН. Таким образом, средствами ИВЦ НГУ были рассчитаны молекулярно динамические модели в ряде случаев с заданными независимыми начальными условиями. Их исследование привело к результатам, представленным в этом отчете и приведенных ниже публикациях, и позволило понять структуру и динамику полученных моделей.

## Перечень публикаций, содержащих результаты работы:

### *Статьи в рецензируемых журналах:*

Публикации в рецензируемых журналах:

**М.В. Зеликман**, А.В. Ким, Н.Н. Медведев, О.В. Селютина, Н.Э. Поляков, Структура димеров глицирризиновой кислоты в воде и их комплексов с холестерином. Молекулярно-динамическое моделирование. // *Журнал Структурной Химии*, 2015, **56**, №1, 73 – 82

**М.В. Зеликман**, А.В. Ким, Н.Н. Медведев, Структура малых ассоциатов глицирризиновой кислоты с холестерином в водном растворе. Молекулярно-динамическое моделирование. // *Журнал структурной химии*, 2016, **57**, №5, 978 – 984

А.В. Аникеев, **М.В. Зеликман**, Е.Д. Кадцын, Н.Н. Медведев, Моделирование ассоциатов глицирризиновой кислоты в метаноле. // *Журнал структурной химии*, 2017, **58**, №2, 285 – 292

Тезисы и статьи в сборниках трудов конференций:

**М.В. Зеликман**, Молекулярно-динамическое моделирование структуры димеров глицирризиновой кислоты в воде и их комплексов с холестерином. // 52-я Международная научная студенческая конференция, Новосибирск, 55 (2014)

**М.В. Зеликман**, А.В. Ким, Н.Н. Медведев. Изучение ассоциации молекул глицирризиновой кислоты в воде методом молекулярной динамики. // XII Всероссийская конференция с международным участием «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах. От эффектов в растворах к новым материалам», Иваново, 88 (2015)

**M. V. Zelikman, N. N. Medvedev.** Investigation of the formation of CnEm dimers in water by the molecular dynamics method. // IX International Voevodsky Conference «Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes», Novosibirsk, 177 (2017)