

***Софийски университет „Св. Климент Охридски“***

ФАКУЛТЕТ ПО ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ

КАТЕДРА ФИЗИКОХИМИЯ

**МОЛЕКУЛНА ОРГАНИЗАЦИЯ НА ТЕЧНА ВОДА  
НА ФАЗОВИ ГРАНИЦИ С НЕПОЛЯРЕН ФЛУИД**

**Яна Николаева Цонева**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Научна специалност: 4.2 Химически науки (Теоретична химия – Квантова химия)

Научни ръководители: проф. д-р Аля Таджер

д-р Цонка Минева

София, 2016 г.

Дисертационният труд съдържа 116 страници, от които 104 страници изложение, приложение и използвана литература. Включва 54 оригинални фигури и 24 оригинални таблици в 3 глави. Библиографията обхваща 460 заглавия.

**Номерацията на уравненията, таблиците и фигурите 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 Факултета по химия и фармация при СУ, проведен на 28.01.2016 г.

Искрено благодаря на научните си ръководители – проф. д-р Аля Таджер и д-р Цонка Минева, за отделено време, внимание и насоките, които ми даваха не само в науката, но и в живота. Сърдечно благодаря на семейството си и своите приятели за разбирането, търпението и безрезервната подкрепа.

## Съдържание:

Увод	1
Обемна вода	2
Повърхностна вода	2
Течна вода/водни пари	2
Течна вода/неполярна течност	3
Граници с адсорбирани сърфактанти	4
Влияние на водното структуриране върху другата фаза	4
Методи на изчислителната химия и водни модели използвани за определяне на структурата на течна вода	5
Структурни и електрични свойства на течна вода в обем и на граница с други фази	5
Структурни и електрични свойства на обемна и повърхностна вода на границата вода/водни пари с използване на различни водни модели	5
Плътност и профили на плътността	8
Радиално-разпределителни функции	8
Диаграми на Voronoi	9
Водородни връзки	14
Диполен момент и диелектрична константа	15
Повърхностно напрежение	16
Структурни и електрични свойства на вода граничеща с алкани с различна дължина на въглеродородната верига	17
Обемна плътност и профили на плътността	18
Радиално-разпределителни функции	19
Диаграми на Voronoi	20
Водородни връзки	21
Проекция на диполните моменти на водата спрямо оста Z	21
Напрежение на границата	21
Структурни и електрични свойства на вода на граници обогатени с фосфолипиден монослой	22
<sup>13</sup> C ЯМР химични отмествания	23
Ориентация на частите на фосфолипидните молекули спрямо равнината на монослоя	30
Плътност и профили на плътността	33
Радиално-разпределителни функции	34
Диаграми на Voronoi	35
Проекция на диполните моменти на водата спрямо оста Z	36
Изводи	37
Приноси	38
Публикации по темата на дисертацията	38
Публикации извън темата на дисертацията	38
Участие на научни конференции и форуми в срока на докторантурата	38
Използвана литература	39

## Увод

Водата често се възприема като безинтересна, тъй като няма цвят, мирис, вкус и е широко разпространена. Това е най-простото съединение на два от най-реактивоспособните елементи – водород и кислород, и само няколко молекули са по-малки или по-леки от нея. Въпреки това течната вода е най-удивителното вещество. Тя е основна причина за съществуването на живот на нашата планета и е неразделна част от природата, ежедневието, технологиите и самите нас. Поради важността си, водата от години е най-изследваното съединение. Тя проявява редица аномалии във физикохимичните си характеристики, което прави детайлното ѝ описание и интерпретация изключително трудно, тъй като знанията за взаимодействията между водните молекули са все още непълни и недостатъчни.

Интересна и все още спорна е структурата на течната вода. Общоприетото мнение е, че тя е с тетраедрична организация, но все още има автори, които намират и доказват експериментално и теоретично нови мотиви, като например верига или пръстен. Спорно остава и подреждането и ориентацията на водните молекули в повърхностния слой на граница с други фази, въпреки че това също е едно поле на нестихващ научен интерес.

Теоретичната химия предлага множество възможности за изучаване на свойствата на течности в детайли. В настоящата дисертация е направен опит да се хвърли светлина върху структурата на течна вода с използването на изчислителната химия и по-специално на метода молекулна динамика, както и да се препоръча теоретичен модел за описание на вода на границата с неполярна флуидна среда, който съчетава едновременно надеждност и ниска цена. Проблемът произтича от това, че водата има значителен за размера си диполен момент, който не може да се опише напълно в монополно приближение, и коректната оценка на свойствата ѝ, особено в близост до граница с неполярна фаза, където те са анизотропни, изисква отчитане на поляризационните ефекти; това значително оскъпява изчисленията и/или ограничава размерите на изследваните системи. Целите на представения дисертационен труд са: (1) да направи оценка на наличните ефективни от изчислителна гледна точка водни модели относно способността им да възпроизвеждат характеристики на обемна и гранична вода; (2) с помощта на най-надеждните от тях да опише водното структуриране на граница с неполярен флуид; (3) Да се определят структурни свойства на водна граница с амфифилен слой на контактната повърхност.

За изпълнението на тези цели са конструирани следните моделни системи: обемна вода, вода/водни пари, вода/алкани (от пентан до нонан), вода/ПАВ/водни пари и вода/ПАВ/октан и са проведени молекулно-динамични симулации при стайна температура. За всички модели са оценявани структурни и електрични свойства **на водната фаза**, в това число обемна плътност и профили на плътността, радиално-разпределителни функции; построявани и анализирани са диаграми на Voronoi; определени са ориентацията и средната стойност на диполните моменти

по отношение на нормалата спрямо фазовата граница. Дискутирана е връзката на изследваните свойства с водната организация.

## 1.2. Обемна вода

Молекулата на водата има проста структура, но агрегирането на множество водни молекули води до възникване на редица необичайни свойства [1]. До момента тя е веществото с най-много аномалии, повечето от които са от изключително важно значение за живота. Въпреки семплия ѝ химичен състав, нейното поведение е доста сложно [2-4]. *Моментната* структура на водата в много кратки времеви интервали (под 1 fs) може да бъде определена чрез Рентгенова абсорбционна спектроскопия (X-Ray absorption spectroscopy, XAS). Въз основа на XAS резултати Wernet и сътрудници изказват хипотеза, че 80 % от водните молекули в течността имат една силно и една слабо водородно-свързана О-Н група и образуват структура подобна на пръстен или верига, а останалите 20 % са тетраедрично координирани [5]. Обобщавайки данни от редица експериментални техники, Clark и съавтори [6] показват, че преобладаващите научни доказателства са в полза на конвенционалното мнение, че при нормални условия (1 bar, 20 °C) водата е тетраедрично координирана течност. Въпреки това продължава публикуването на противоположни мнения, като това на Nilsson и Pettersson [7], които поддържат идеята за високоплътни и нископлътни течности. Въз основа на XAS, Рентгеново разсейване на малък ъгъл и Рентгеново емисионни измервания те заключават, че при нормални условия водата е високоплътна течност, но с флуктуации към области на ниска плътност, които нарастват и зачестяват при понижаване на температурата [8]. Осреднената за по-дълги периоди от време (ps) моментна структура се нарича *вибрационна* и може да бъде изучена чрез инфрачервена и Раманова спектроскопии [9-13], както и чрез Рентгеново [14-18] и неутронно [19-25] светоразсейване, откъдето чрез Fourier преобразуване може да бъдат получени радиално-разпределителни функции (radial distribution function, RDF) от разстоянието ( $r$ ). Броят на първите съседи определени от RDF нараства от 4.4 до 4.9 с повишаване на температурата от 1.5 до 83 °C [5].

## 1.3. Повърхностна вода

### 1.3.1. Течна вода/водни пари

Повърхностната вода играе ключова роля в много биологични, химични и физични процеси [26-28]. Нейната структура се променя в зависимост от температурата, свързващи се газови молекули, постъпващи или напускащи йони, наличие на електрични градиенти [29]. Като една от най-важните течни граници, тази между вода и пари е и една от най-изучаваните [27,30-46]. Основен въпрос е каква част от водата е „повърхностна“. Сложността на такова определяне произтича от това, че повърхността е неравна и е в постоянно движение. Грапавината се дължи на наличието на капилярни вълни, за които се смята, че са с размер от порядъка на диаметъра на водната молекула поради високото повърхностно напрежение на водата. В допълнение на това частици от няколко милиона

монослоя се обменят с газовата фаза всяка секунда [47] и водят до зависими от изпарението температурни градиенти и така до продължителни разкъсвания на повърхността и липса на равновесие [48]. Почти всички свойства имат различни стойности за обемна и за повърхностна вода. Поради това характеристиките на водата като разтворител, а и редица други параметри, се различават в граничния район от обемните и са обект на непрестанен научен интерес. Водородното свързване на повърхността е по-силно от това в обем [49], но някои водородни връзки не се осъществяват, което осигурява по-голяма реактивоспособност [30] и повече центрове за кристализиране. Има спорове относно това дали повърхността е хомогенна или не [50,51], но повечето изследвания дават доказателства, че не е изотропна [36,52-54]. Друга полемика засяга ориентацията на водните молекули спрямо повърхността, като това датира от първите изчислителни изследвания, касаещи тази система, направени през 1951 г. [55], когато е определено, че кислородният атом на водните молекули се намира в пàрите, а водородните – в течността. Тези резултати са получени и от други автори [56], но скоро след това се наблюдава и точно обратното, а именно, че водородните атоми са насочени навън от течността [57,58]. В днешно време е добре известно, че един от водородните атоми се подава извън течната вода [36], а другият е насочен навътре, като последното е потвърдено и от *ab initio* изчисления на водни клъстери [59]. Въпреки това са налични и доказателства за структуриране, при което и двата водорода са над повърхността [42]. Последното е потвърдено и от молекулно-динамични симулации с използване на различни емпирични силови полета [35,59-63], където е установено, че равнината Н-О-Н е перпендикулярна на границата течност/пàри. Около ¼ от водните молекули имат по една О-Н група излизаща над повърхността под малък ъгъл [49,64,65], докато повечето са с двата си водородни атома в газовата фаза [66] и така създават слаб отрицателен заряд на границата. На базата на *ab initio* молекулно-динамични симулации с постъпково интегриране отново е получено, че в най-близкия до повърхността слой вода се съдържат основно молекули, които участват с кислородния си и един водороден атом във водородни връзки със съседни в посока към обема и чиито втори водороден атом е ориентиран в газовата фаза [67].

### 1.3.2. Течна вода/неполярна течност

Водното структуриране в близост до хидрофобни повърхности е ключово при описанието на процеси като омокряне, нагъване на протеини, химическо разделяне, екстракция на масла, мицелообразуване и много други. Важна моделна система за изучаване на взаимодействията между хидрофобни течности и вода е тази между вода и течни алкани, която има пряка връзка с биологични и технологични повърхностни явления. Експериментално е показано, че ширината на границата при по-късоверижни алкани зависи от дължината на въглеродородната верига [68,69]. В обзор на Richmond [70] са демонстрирани разликите в структурирането на границите течна вода/водни пàри и вода/неполярни фази. Установено е, че взаимодействията между водните молекули на втората граница са по-слаби, което е приписано на намаляването на координационното число на повърхностните водни молекули и/или на отслабване на самите водородни връзки при взаимодействието с органичната фаза. Молекулното моделиране на граници

течност/течност е описано от Benjamin [27,71]. По-пълна съвременна работа, която обобщава направеното за граници между вода и органични течности от изчислителна гледна точка, е предоставена от Pratt и Pohorille [72] и описана по-подробно в дисертацията.

### 1.3.3. Граници с адсорбирани сърфактанти

Естествените биологични мембрани са построени така, че да опаковат малък обем ( $\sim \mu\text{m}^3$ ) от воден разтвор и обикновено се намират във водно обкръжение. Взаимодействието между водните молекули и мембраните се отразява на структурирането и на двете среди [73]. Разглеждането на граници между вода и липидни монослоеви представлява изцяло нов елемент, който не е наличен в двуфазните системи включващи вода и органични течности. Водата в този случай не е в директен контакт с неполярната фаза, а в индиректен контакт, опосредстван от молекули с двояк, амфифилен характер, "съшиващ" двете фази. За разлика от системите вода/масло, водата на границата с липидните слоеве не е неравна на молекулно ниво и е организирана по различен начин. Разбирането на водното структуриране в индивидуалните фосфолипидни монослоеви може да допринесе за опознаване на ефектите на състава на главите върху мембранната структура [74].

### 1.4. Влияние на водното структуриране върху другата фаза

Въпросът за влиянието на водата върху структурирането на молекулите от другата фаза е поставен за пръв път при изследване на граница вода/дихлороетан [75]. Показано е, че и ориентацията, и конформацията на дихлороетановите молекули са повлияни от присъствието на вода. Най-много изследвания по въпроса касаят повърхностно активните вещества (ПАВ). Направено е много обширно проучване от Vain и сътрудници [76], които са изследвали голям набор от ПАВ на границата вода/пàри чрез вибрационни спектри. Използваните сърфактанти включват нейонни, анионни, цвитерйонни и катионни ПАВ. Установено е, че като цяло броят на *gauche* конформациите се увеличава с нарастване на площта за една верига и че при равни други условия структурирането на опашките е чувствително към природата на главата, а не само към плътността в този район. Важен клас повърхностно активни вещества са фосфолипидите. На граница вода/въздух тези амфифилни молекули образуват Langmuir филми, които могат да съществуват в различни фази и морфологии [26,77]. В редица изследвания чрез генериране на сума от вибрационни честоти (vibrational sum frequency generation, VSFG) на фосфатидилхолини е намерено, че подреждането в опашките зависи както от дължината на алкиловата верига, така и от повърхностната концентрация на фосфатидилхолина, а главите повлияват предимно организацията на водата на повърхността на моно- или бислоя [74,78-82].

*Литературата описана в дисертационния труд обобщава голяма част от наличните данни касаещи структурирането на водните молекули на различни граници, както и техники за неговото изучаване. Въпреки че слоевете,*



*които се образуват, се считат за установени, все още са налице противоречиви интерпретации на получените за тях данни. В настоящата работа е направен опит да се потвърдят или оспорят някои установени тенденции. В допълнение на това се търси и класически воден модел, който да е най-подходящ за описание на повърхностна вода и същевременно да не е твърде времеемък. Наред с охарактеризиране на структурата на вода в директен контакт с неполярна фаза са изследвани и системи с индиректен контакт, опосредстван от кондензиран липиден монослой, като е направена предварителна ЯМР валидация на използваната за липида параметризация.*

## **2. Методи на изчислителната химия и водни модели използвани за определяне структурата на течна вода**

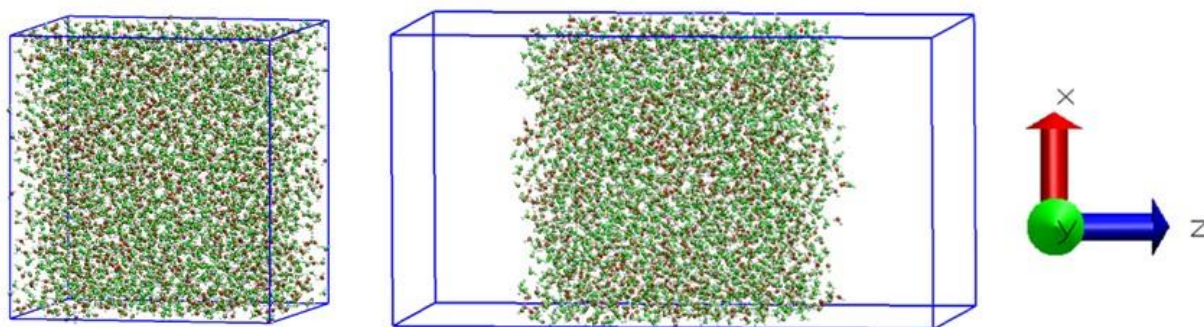
Във втора глава от настоящия труд са разгледани основните похвати използвани в дисертацията, а именно класическа молекулна динамика, при която енергията се определя от приноси пресметнати с формули от класическата физика. Представени са различните силови полета приложени за описание на разглежданите органични молекули, както и тестваните поляризуеми и неполяризуеми водни модели. Избраните поляризуеми модели включват допълнителен принос от поляризация чрез метода на Drude осцилаторите [83], тъй като той е един от изчислително най-ефективните и поради това, че лесно може да се съчетае с други силови полета. Този тип описание се е доказал като много успешен, както демонстрира и един от най-новите модели с използване на Drude осцилатори, а именно моделът QDO [66]. С използването на този модел се възпроизвежда изключително реалистично линията на съществуване на течна вода и пари, както и структурирането на водните молекули при различни условия [84]. Повече подробности за изчисленията са представени в началото на всяка подглава.

## **3. Структурни и електрични свойства на течна вода в обем на граница с други фази**

### **3.1. Структурни и електрични свойства на обемна и повърхностна вода на границата вода/водни пари с използване на различни водни модели**

Проведени са молекулно-динамични симулации на два типа моделни системи (вода в обем и вода/водни пари) с използване на шест водни модела. Първите три са най-широкоразпространените ригидни неполяризуеми модели SPC [85], TIP3P и TIP4P [86]. Останалите са поляризуеми и принадлежат към типа „заряд на пружина“ описан в глава 2 на дисертацията – SW [87], SWM4-NDP [88] и COS/G2 [89]. И при двете системи водните молекули са 4124, които за обемна вода са поставени в периодична кутия с приблизителни размери 50x50x50 Å, а за системата вода/водни пари – 50x50x100 Å (Фиг. 3.1.). Последната е подготвена чрез

симетрично разширяване със слоеве вакуум на първата по оста Z. Пресмятанията са проведени в периодични гранични условия (PBC) по трите направления, като в системата вода/водни пари взаимодействията по оста Z се прекъсват с помощта на слоевете вакуум. Ако предоставеният обем от вакуум е пълен с водни пари, при нормални условия в него би имало  $< 2$  (1.54) молекули вода; не ги поставяме предварително, а ги оставяме сами да се изпарят в хода на симулацията. За два от използваните водни модели – TIP4P и COS/G2, са проведени паралелни симулации за по-големи кутии съдържащи 11 312 водни молекули и с размери 70x70x140 Å, тъй като това е необходимо за по-нататъшните изследвания, а именно обогатяване на границите с фосфолипиди. Резултатите за големите и малките периодични кутии са аналогични, поради което тези за големите кутии не са показани в настоящия автореферат. Във всички случаи симулациите са проведени в каноничен (NVT) ансамбъл при 298 K поддържани с термостат на Berendsen [90]. За ограничаване на дължините на водород-съдържащите връзки са използвани алгоритмите SETTLE [91] за водата и LINCS [92] за останалите молекули. Lennard-Jones потенциалът за несвързващите взаимодействия е изчислен с радиус на прекъсване 12 Å и превключваща функция активирана на 10 Å. За електростатичните взаимодействия е използван радиус на прекъсване 14 Å и превключваща функция от 12 Å, като за далекодействащите електростатични приноси е приложен PME подходът [93]. Уравненията за движение са интегрирани чрез алгоритъма leap-frog [94], като използваната времева стъпка е 2 fs, освен ако не е указано друго. Системите са еквилибрирани, следвайки стандартен протокол [95], който се състои от минимизиране, нагряване, релаксация и продуктивна част. Преди еквилибрирането в NVT ансамбъл системите са симулирани в NPT ансамбъл за 1 ns с цел да позволи на периодичната кутия да напасне своите размери според използвания модел. Продуктивната траектория, подложена на анализ, е с продължителност 25 ns. Молекулно-динамичните симулации и част от анализа са проведени със софтуерния пакет GROMACS [96]. За визуализиране и за изчисление на радиално-разпределителните функции е използвана програмата VMD [97]. За построяването на Voronoi диаграмите е използван специализираният пакет vogo++ [98]. Флуктуациите на получените като средни стойности величини са оценени чрез стандартни отклонения.



**Фиг. 3.1.** Начални модели на периодична кутия съдържаща обемна вода (ляво) и вода/пари (дясно); показани са посоките на координатните оси използвани при изчисленията.

### 3.1.1. Плътност и профили на плътността

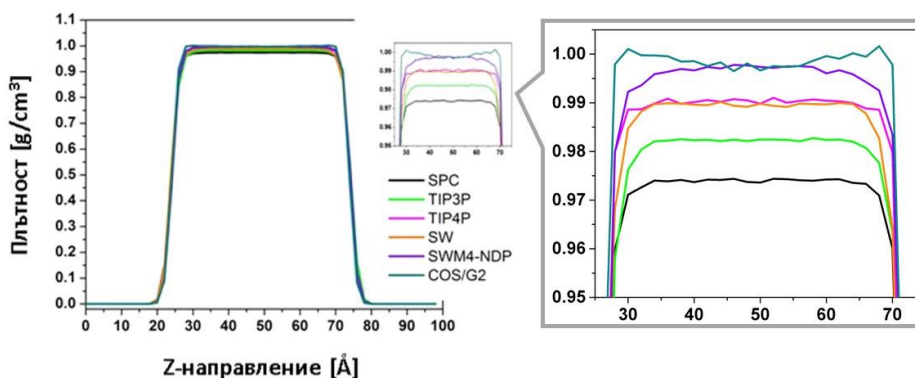
Средните стойности на обемните плътности за двете системи (обемна вода и вода/пари отбелязана с +пари за всеки модел) са представени в Таблица 3.1. Средните плътности се различават слабо от референтните<sup>1</sup>. В случая с наличие на граница са осреднени данните от 34 до 66 Å по Z (Фиг. 3.2.). Според една от техниките за определяне размера на повърхностния слой се счита, че той е частта от системата с промяна на плътността на водата от 5 % до 95 % от обемната [65]. По този начин е процедурирано при всички модели. Така дефинираните повърхностните слоеве (interfacial slabs, IS) са използвани в по-нататъшните анализи. От профилите на плътността се вижда, че обемният слой започва на около 10 Å от повърхността (Фиг. 3.2.). Избрани са и вътрешни слоеве с дебелина 10 Å ( $Z \in 40-50$  Å), които да са представителни за обемна вода (bulk slab, BS) в системите вода/водни пари.

**Таблица 3.1.** Средни обемни плътности [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ] и дебелина [Å] на повърхностния воден слой.

Модел	Обемна плътност [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	Референтна <sup>1</sup> плътност [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ] [86,87,89,99]	Дебелина [Å] на слоя повърхностна вода (IS)
SPC	0.976±0.0010	0.971	-
+пари	0.974±0.0003	-	6.9
TIP3P	0.982±0.0010	0.982	-
+ пари	0.982±0.0004	-	6.9
TIP4P	0.992±0.0050	0.999	-
+ пари	0.990±0.0010	-	6.5
SW-RIGID-ISO	0.991±0.0010	0.996	-
+ пари	0.990±0.0001	-	6.7
SMW4-NDP	0.996±0.0010	0.996	-
+ пари	0.997±0.0010	-	6.2
COS/G2	0.998±0.0010	0.997	-
+ пари	0.998±0.0003	-	5.7
Експеримент [100]	0.997		

Като цяло може да се каже, че поляризуемите полета дават по-точни резултати за плътността – две от тях (SWM4-NDP и COS/G2) възпроизвеждат отлично експеримента. TIP4P се представя най-добре от неполяризуемите полета – на нивото на по-примитивните поляризуеми модели. Проведените симулации възпроизвеждат задоволително референтните данни. Напасването на профилите на плътността може да бъде използвано за определяне на границата между вода и друга течност или твърда повърхност. Повечето модели дават съгласувани резултати, въпреки грубото определяне на позициите на повърхностния слой при системата вода/пари. От вмъкнатата графика на Фиг. 3.2. се забелязва, че водният модел COS/G2 дава малко по-големи плътности в граничния район, но тъй като разликата е в рамките на стандартното отклонение, трябва да се намери друго свойство, което да показва евентуалното му превъзходство.

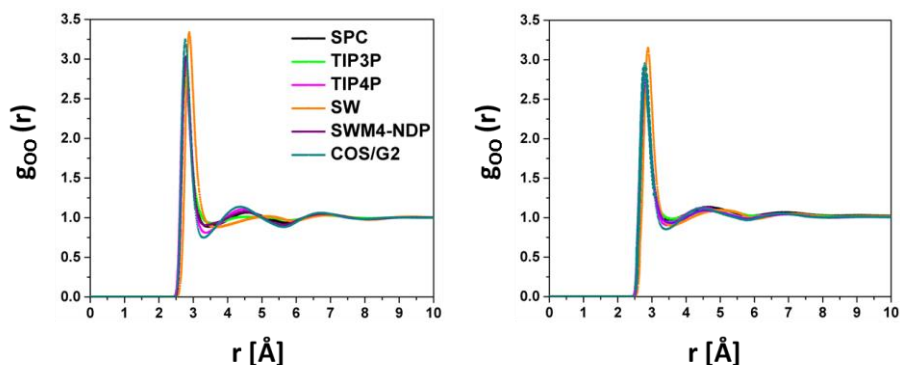
<sup>1</sup> За референтни стойности са взети публикуваните от разработчиците на съответните водни модели.



Фиг. 3.2. Профили на плътността по оста Z. Вмъкнатата графика е увеличение на платото.

### 3.1.2. Радиално-разпределителни функции (RDF)

В глава 1 е отбелязано, че структурирането на близки разстояния при течна вода може да бъде илюстрирано с радиално-разпределителни функции. В настоящата дисертация са построени RDF за избраните обемни и повърхностни слоеве за всички използвани модели. Получените RDF за кислород-кислород са представени на Фиг. 3.4., като в дисертацията са показани графики и за водород-водород и кислород-водород, както и числена информация за точните позиции на първите и вторите пикове. Не се наблюдават значими разлики между кривите, с изключение на това, че при повърхностните слоеве профилът е по-полегат, което би следвало да се дължи на по-слабо изразено структуриране. Тъй като обемните слоеве (BS) при всички анализи не се отличават от континуалната вода (B), тук тези резултати не са представени. Предполага се, че използването на поляризуеми модели би довело до получаване на по-точни резултати. От показаните графики се вижда, че моделът SW-RIGID-ISO не възпроизвежда добре профила на RDF. Забелязва се, че COS/G2 дава по-високи пикове и по-ниски минимума и може да се счита за по-добро представяне на течна вода.



Фиг. 3.4. Радиално-разпределителни функции на кислородните атоми в обемна вода (ляво) и повърхностен слой (дясно) за вода/пари.

С използване на площта под първия максимум от радиално-разпределителните функции за двойката кислород-кислород може да бъде изведена информация за броя на първите съседи  $N_{fi}$  (Ур. 3. 1, където  $r_{min1}$  е

позицията на първия минимум,  $\rho$  е частичковата плътност). Експериментално за обемна вода при стайна температура се получава над 4.4 [18,24]. Изчислените стойности са представени в Таблица 3.2., като се вижда, че при повечето модели средният брой на първите съседи е близък до този наблюдаван от други автори. Сходството в стойностите за обемна вода и обемен слой свидетелстват за удачния подбор на обемния слой и потвърждават еквивалентността на оценките като основание за представяне само на една от тях в по-нататъшното изложение. Впечатление правят по-големите стойности получени за повърхностния слой, което отговаря на хипотезата, че водата има по-плътно структуриране в този район. Изключение прави моделът SW-RIGID-ISO, което се дължи на цялостното му недобро представяне в описанието на структурата на водата.

$$N_{fn} = \int_0^{r_{\text{minl}}} 4\pi r^2 \rho g_{oo}(r) dr \quad \text{Ур. 3.1}$$

**Таблица 3.2.** Брой първи съседи получени от радиално-разпределителните функции.

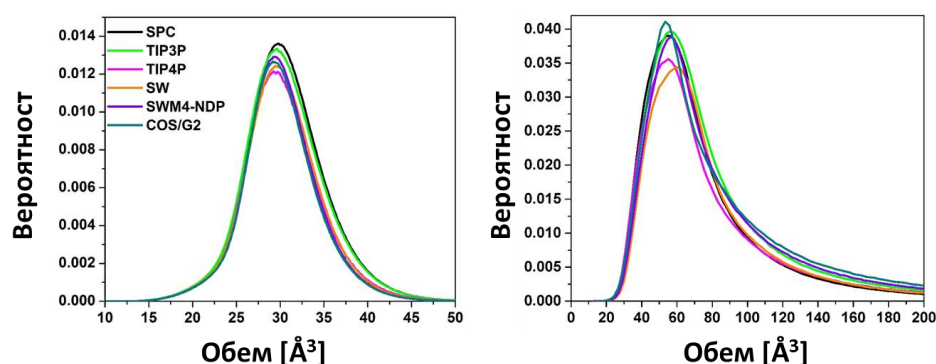
	SPC	TIP3P	TIP4P	SW-RIGID-ISO	SWM4-NDP	COS/G2
<b>B</b>	5.0	4.7	4.7	6.4	4.5	4.2
<b>BS</b>	4.9	5.5	4.5	6.3	4.5	4.4
<b>IS</b>	5.8	6.1	5.2	5.7	5.7	4.9

### 3.1.3. Диаграми на Voronoi

По дефиниция Voronoi полиедрите (Voronoi polyhedron, VP) [101] се построяват от пресичане на равнини в определено пространство, които са на еднакво разстояние от два съседни центъра и перпендикулярни на централата им. Когато става дума за конкретна молекулна система, центровете са определени частици – в случая на водата се взимат кислородните атоми. Характеристиките на многостените могат да бъдат обвързани със структурни свойства. В настоящата работа са изследвани обемът на индивидуалните клетки, броят на общите стени, техните площи и върхове и параметърът на сферичност.

Обемът на VP дава информацията относно пространството, което принадлежи на дадена частица, т.нар. собствен обем на молекулата. И обратно, реципрочната стойност е мярка за локалната частичкова плътност около дадена молекула. Като се имат предвид близките резултати за плътностите, които дават различните модели, може да се очаква, че резултатите за обемите на VP също ще са близки. Вероятностните разпределения за двата типа системи са представени на Фиг. 3.10., а средните стойности – в Таблица 3.5., като порядъкът на отклоненията от средните стойности за тези характеристики е както следва:  $\pm 4.54$  за обем на индивидуалните клетки на обемна вода и BS,  $\pm 58$  за IS;  $\pm 2.5$  за брой на общите стени; 1.7 за брой на върховете; 0.16 за параметър на сферичност. Данните за обема са в съответствие и с резултати от други автори [102-108]. Профилът на разпределението за повърхностния слой силно се различава от обемния – не се наблюдават стойности по-малки от  $20 \text{ \AA}^3$ , а  $30 \text{ \AA}^3$  е много слабо застъпена, докато в обема това е

приблизителната най-вероятна стойност. Освен това формата на профила е различна – вече не е налична симетрия, което говори за нехомогенност на течността в този район. При определянето на позицията на повърхността не би следвало да са обхванати и изпарени водни молекули, но системата е динамична и явно в избрания слой влиза и газова фаза предвид изключително големите наблюдавани стойности за обема. Големи стойности биха могли да се получат и поради наличието на капилярни вълни, тъй като водна молекула от страничната повърхност на една вълна би имала по-малко съседи и съответно по-голям прилежащ обем. Не се установява зависимост от типа воден модел при обемна вода, докато при повърхностния слой се наблюдават малки различия за най-вероятната стойност (Таблица 3.5.).



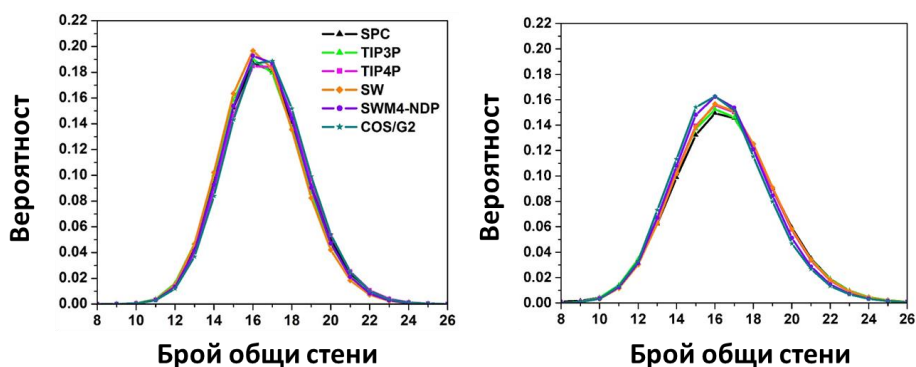
**Фиг. 3.10.** Разпределение на обемите на Voronoi клетките за обемна вода (ляво) и повърхностен слой (дясно) от системата вода/пари.

**Таблица 3.5.** Най-заселени (*средни*) стойности на параметрите на Voronoi клетките извлечени от тяхното вероятностно разпределение за обемна вода (*B*), обемна (*BS*) и повърхностен (*IS*) слой от системата вода/пари.

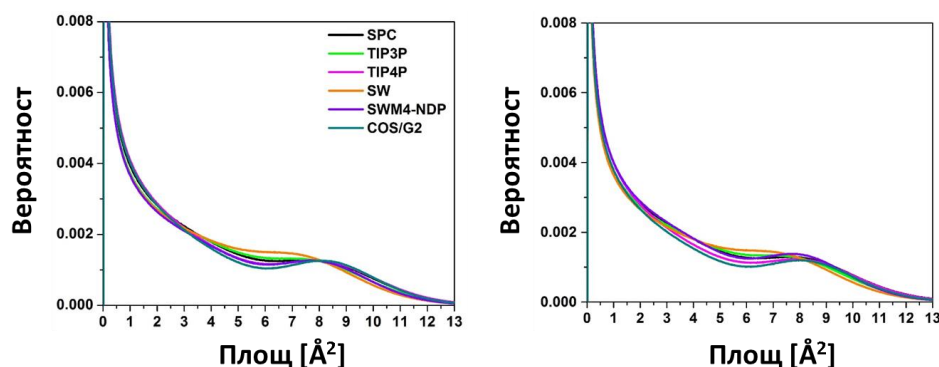
модел	Обем			Брой общи стени <sup>2</sup>			Брой върхове <sup>2</sup>			Параметър на асферичност		
	<i>B</i>	<i>BS</i>	<i>IS</i>	<i>B</i>	<i>BS</i>	<i>IS</i>	<i>B</i>	<i>BS</i>	<i>IS</i>	<i>B</i>	<i>BS</i>	<i>IS</i>
SPC	29.83 (30.64)	29.88 (30.71)	54.26 (76.97)	16.5 (15.59)	16.5 (15.52)	16.5 (15.52)	7.5 (6.80)	7.5 (6.80)	8.0 (6.80)	1.62 (1.66)	1.62 (1.66)	1.81 (1.90)
TIP3P	29.67 (30.47)	29.69 (30.45)	56.34 (84.38)	16.5 (15.42)	16.5 (15.42)	16.5 (15.44)	7.5 (6.75)	7.5 (6.75)	7.5 (6.76)	1.60 (1.65)	1.61 (1.65)	1.80 (1.91)
TIP4P	29.32 (30.17)	29.66 (30.20)	55.10 (81.29)	17.5 (15.42)	16.5 (15.62)	16.5 (15.46)	8.5 (6.85)	8.5 (6.85)	7.5 (6.77)	1.63 (1.67)	1.63 (1.67)	1.80 (1.89)
SW- RIGID- ISO	29.45 (30.18)	29.68 (30.23)	60.01 (82.39)	16.5 (15.36)	16.5 (15.36)	16.5 (15.50)	8.0 (6.72)	8.0 (6.72)	7.5 (6.79)	1.58 (1.62)	1.58 (1.62)	1.83 (1.91)
SWM4- NDP	29.44 (30.03)	29.34 (29.99)	56.72 (88.83)	16.5 (15.67)	16.5 (15.51)	16.5 (15.32)	8.0 (6.79)	7.5 (6.79)	8.0 (6.70)	1.60 (1.65)	1.61 (1.65)	1.79 (1.88)
COS/G2	29.13 (29.96)	29.07 (29.98)	53.30 (93.25)	17.5 (15.66)	17.5 (15.63)	16.5 (15.21)	8.0 (6.87)	8.5 (6.86)	6.5 (6.65)	1.65 (1.67)	1.63 (1.67)	1.80 (1.88)

<sup>2</sup> Полуцелите числа показват средната на равнозаселени стойности

Тъй като на една Voronoi клетка принадлежи една и само една молекула, две съседни молекули имат обща стена. Броят на общите стени би следвало да дава броя на най-близките съседи. За течности с водородно свързване тази характеристика не дава само първите съседи, но също така участници във втората и дори третата солватационна обвивка. Най-близките съседи обаче споделят големи повърхности и съдейки по разпределението на техните площи може да се направят заключения за броя на молекулите от първата координационна обвивка [106]. В обема броят на общите стени варира от 10 до 24 с камбановидно разпределение (Фиг. 3.12.), като във всички случаи средната стойност е около 15.5, а най-вероятната – 16.5 (Таблица 3.5.). При повърхностния слой стойностите 15, 16 и 17 са равновероятни. Освен това разпределението е по-широко, но това не се дължи на по-голям процент на най-вероятните заселености, а на наличието на повече малки стени. На Фиг. 3.12 са представени вероятностните разпределения на индивидуалните площи. Острият максимум при нулеви площи е несъществен и се дължи на голям брой много малки стени между относително далечни съседи. За повърхностните слоеве тези профили не могат да бъдат построени, тъй като за да се получат е необходимо да се вземат предвид клетките, които нямат изкуствено големи обеми, а не е наличен алгоритъм за тяхното отстраняване. Вторият максимум при над  $6 \text{ \AA}^2$  се дължи на най-близките съседи от първата координационна обвивка. Фракцията на тези пикове от цялото разпределение е представено в Таблица 3.5. Големите стени са около 23 % от общия брой за обемна вода и обемен слой. Ако се вземе предвид средният брой на общите стени, може да се изчисли броят на първите съседи (Таблица 3.5.). Стойностите получени с моделите SWM4-NDP и COS/G2 са най-сходни до очакваните (3.9 [106]). Получените координационни числа са близки до тези извлечени от RDF.



**Фиг. 3.12.** Разпределение на броя на общите стени на Voronoi клетките за обемна вода (ляво) и повърхностен слой (дясно) от системата вода/пари.



**Фиг. 3.13.** Разпределение на индивидуалните площи на общите стени на Voronoi клетките за обемна вода (ляво) и обемен слой от системата вода/пари (дясно) с използване на различни водни модели.

**Таблица 3.7.** Процент по-големи общи стени и брой съседни, които ги споделят.

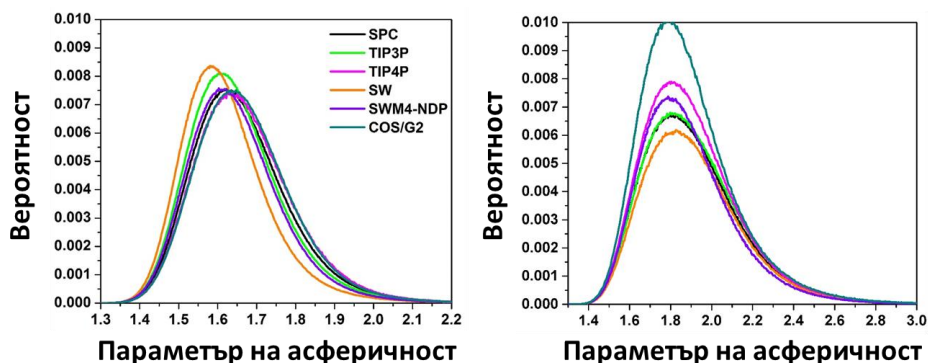
	Фракция на по-големите стени от разпределението на площите на индивидуалните стени [%]		Среден брой съседни с големи общи стени	
	обемна вода	+пари, BS	обемна вода	+пари, BS
SPC	22.5	22.9	3.5	3.6
TIP3P	22.4	23.3	3.7	3.6
TIP4P	24.0	22.9	3.8	3.6
SW-RIGID-ISO	21.6	22.8	3.3	3.4
SWM4-NDP	23.9	24.6	3.7	3.8
COS/G2	24.4	24.6	3.8	3.9

Друга характеристика на Voronoi клетките, която се счита за показателна за структурата на една течност, е параметърът на асферичност,  $\eta$ . Той се дефинира [106] от обема ( $V$ ) и общата площ ( $A$ ) на клетките (Ур. 3. 2). При  $\eta$  равен на 1 формата е сферична. Стойности 1.33, 1.35, 1.91 и 3.3 отговарят съответно на пресечен октаедър, ромбичен додекаедър, куб [106] и тетраедър. Т.е. колкото по-голяма е стойността, толкова по-плътна опакована е дадена система.

$$\eta = \frac{A^3}{36\pi V^2} \quad \text{Ур. 3. 2}$$

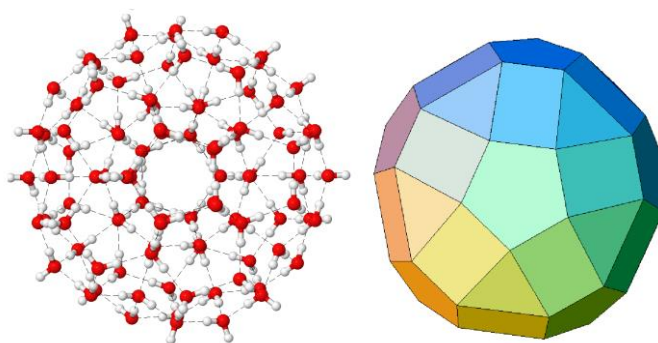
За течна вода при стайна температура  $\eta$  е в диапазона 1.3 – 2.0, като разпределението е камбановидно [106]; същото се наблюдава и в настоящото изследване (Фиг. 3.15.). Забелязват се разлики в получените средни стойности с различните модели, но във всички случаи те са в рамките на грешката (Таблица 3.5.). Средните стойности, които са и най-вероятни за повърхностните слоеве (Таблица 3.5.), са изместени към по-големи стойности (>1.7), което показва, че там течността е по-компактна.





**Фиг. 3.15.** Разпределение на параметъра на асферичност на Voronoi клетките за обемна вода (ляво) и повърхностен (дясно) слой от системата вода/пари.

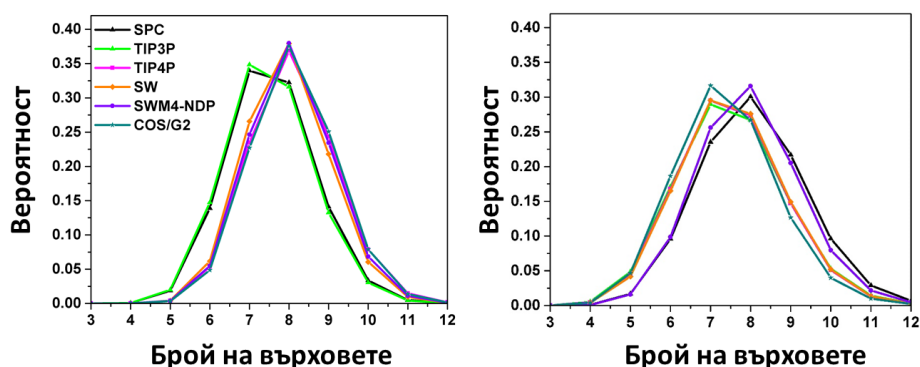
Тези стойности на параметъра на асферичност се приближават най-много до стойността за куб, но предвид наблюдавания брой на общите стени се образуват структури, които са по-сложни. Една възможност е да се доближават до икосаедър ( $\eta=1.13$ ), като последната фигура (Фиг. 3.17.) също е считана за една от възможните подредби образувани във водни клъстери [29]. Подобна флукуираща повтаряща се мрежа от водни молекули със симетрия на икосаедър е предложена за пръв път през 1998 г. [109]. Независимо от това тази структура е наблюдавана чрез Рентгенова дифракция във водни наночастици [110,111]. Тези полиедрични структури са идеализирани и в действителност са значително по-неподредени и фрагментирани вследствие термични ефекти, но както става ясно в глава 1, съществуването на дългоживущи пръстеновидни фрагменти е доказано [112]. Образването на клъстер с такава приблизителна форма не изключва координирането във форма на тетраедър и е в синхрон с наличието на много общи стени.



**Фиг. 3.17.** Воден клъстер във формата на икосаедър и пространственото тяло икосаедър [29].

Икосаедърът се състои от 12 правилни петоъгълника, 30 правоъгълника и 20 правилни триъгълника, откъдето следва, че броят на върховете на изграждащите го площи би следвало да потвърди форма близка до неговата. На Фиг. 3.18. са представени вероятностните разпределения на броя на върховете, а в Таблица 3.5. – най-вероятните и средните стойности. Вижда се, че многостените изграждащи една Voronoi клетка имат повече върхове – най-заселените стойности са 7 и 8, но това може да се дължи на термичните флукуации или на припокриване на

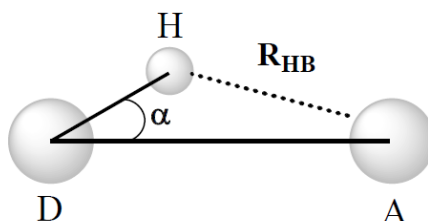
различни стени (например триъгълник и петъгълник или два четириъгълника) или сливане на две или повече стени в рамките на този анализ. Не се откриват значими различия между резултатите получени с използваните модели.



**Фиг. 3.18.** Разпределение на броя на индивидуалните върхове на стените на Voronoi клетките за обемна вода (ляво) и повърхностен (дясно) слой на системата вода/пари.

### 3.1.4. Водородни връзки

В глава 1 на дисертацията е показано, че основна причина за структурирането и неговия вид са образуваните водородни връзки. За да се определи ефективността на водородното свързване в настоящото изследване са проследени водородните връзки образувани по време на симулациите и е оценен средният брой връзки, в които участва една молекула (представен в Таблица 3.8.), като осредняване е правено и по молекули за всяка стъпка от симулацията. Като критерии за образуване на водородна връзка са използвани разстояние водород-акцептор (дължина на връзката),  $R_{\text{НВ}} \leq 2.5 \text{ \AA}$  [113], и ъгъл водород-донор-акцептор  $\alpha \leq 70^\circ$  (Фиг. 3.20.), тъй като това са препоръчаните от IUPAC стойности [114].



**Фиг. 3.20.** Критерии за описание на водородна връзка използвани в работата

За обемна вода резултатите показват средно по 4 водородни връзки за молекула, което е в съгласие с конвенционалните наблюдения. В рамките на този анализ при зададените критерии за поляризуемия модел COS/G2 се получават само 2 водородни връзки, което съответства на другата теория за структуриране на водата [7], при която е доказвано образуване на вериги и пръстени. За повърхностния слой на границата с пари се получават наполовина по-малко водородни връзки (средно  $\sim 2$ ,  $\sim 1$  за COS/G2), което е в съответствие с твърденията в литературата, че в този район водата образува по-малко водородни връзки, вследствие на което е по-реактивоспособна.

**Таблица 3.8.** Среден брой водородни връзки за една молекула по време на симулациите на обемна вода и на границата с пари.

	Среден брой водородни връзки за една молекула		
	обемна вода	+пари	
		BS	IS
<b>SPC</b>	4.06±0.07	4.05±0.07	2.33±0.13
<b>TIP3P</b>	4.01±0.07	4.01±0.07	2.18±0.15
<b>TIP4P</b>	3.87±0.07	3.86±0.07	2.10±0.14
<b>SW</b>	4.05±0.07	4.04±0.08	2.05±0.14
<b>SWM4-NDP</b>	4.01±0.07	4.01±0.07	1.95±0.16
<b>COS/G2</b>	2.01±0.05	2.01±0.05	1.05±0.12

### 3.1.5. Диполен момент и диелектрична константа

Основни характеристики, по които би следвало да се различават значително поляризуемите и неполяризуемите силови полета, са диполният момент и диелектричната константа. В Таблица 3.9. са представени средните стойности получени за обемна вода с използваните водни модели, както и стойностите публикувани в оригиналните им статии. Видно е, че симулациите ни възпроизвеждат напълно достоверно диполния момент на водна молекула в обем даден от авторите на моделите. Средните диполни моменти за системата вода/пари са  $2.60\pm 0.15$  D,  $2.45\pm 0.17$  D и  $2.59\pm 0.18$  D съответно за SW-RIGID-ISO, SWM4-NDP и COS/G2, като това слабо намаление спрямо обемната вода се дължи на присъствието на изпарени водни молекули, които не се поляризират от обкръжението си.

**Таблица 3.9.** Средни стойности за диполен момент получени с различни водни модели за обемна вода и техните референтни стойности.

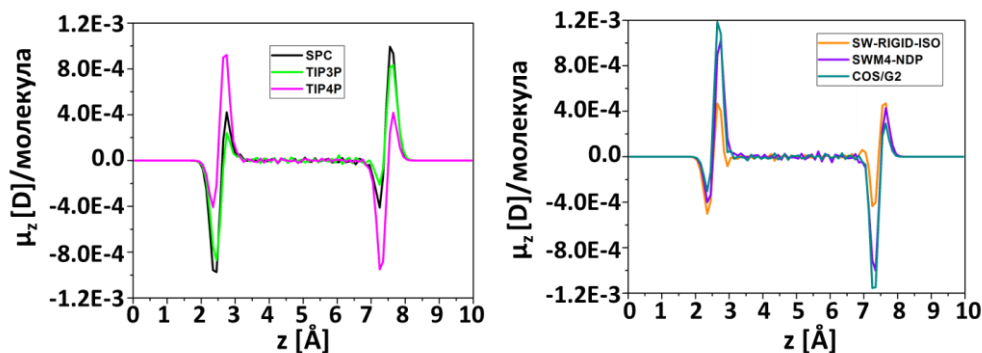
Модел	Среден диполен момент [D]	Референтен диполен момент [D]
<b>SPC</b>	2.27	2.27 [115]
<b>TIP3P</b>	2.35	2.35 [116]
<b>TIP4P</b>	2.18	2.18 [86]
<b>SW-RIGID-ISO</b>	$2.61\pm 0.15$	2.61 [87]
<b>SWM4-NDP</b>	$2.46\pm 0.16$	2.46 [115]
<b>COS/G2</b>	$2.61\pm 0.17$	2.59 [89]
<b>Експеримент</b>	2.95 [117]	

Характеристика, която може да послужи за информация и за структурирането, и за електричните свойства, е средният диполен момент на водните молекули и

ориентацията на z-компонентата му спрямо z-координатата, която съвпада с нормалата към повърхността. Той е свързан с локалната поляризация на системата (Ур. 3. 3, където  $\delta(z-z_m)$  е Дираковата делта-функция,  $m$  е индекс, който пробягва по всички молекули,  $j$  – индекс за атомите от молекулата, а  $q_{jm}$  и  $Z_{jm}$  са частичните заряди и позициите на атомите по Z). Стойностите на z-компонентата на диполните моменти спрямо Z оста е представена на Фиг. 3.21. Вижда се, че стойностите на  $\mu_z$  са нулеви в обемния слой и варират силно на повърхността. Забелязват се три разновидности според използваните водни модели. Имайки предвид дефиницията за диполен момент в GROMACS, при SPC и TIP3P водните молекули са ориентирани така, че кислородните атоми да са насочени към парите, а водородните – към обемната част, като ориентиранието е по-слабо изразено в по-вътрешния пласт, за което говори по-ниската интензивност на съответния пик. При модела SW-RIGID-ISO молекулите са ориентирани по същия начин, но интензивността е еднаква. Останалите модели, а именно TIP4P, SWM4-NDP и COS/G2, дават по-вътрешни молекули ориентирани с кислородните си атоми към по-външните, които от своя страна са насочени с поне един водород към неполярната фаза. Този резултат съответства на описанията представени в глава 1, че има област на преобладаващи положителни заряди в “изпарената” част на повърхностния слой и по-силно изразени отрицателни на повърхността на “кондензираната”.

$$\mu_z(z) = \left\langle \sum_m \delta(z-z_m) \left( \sum_j q_{jm} z_{jm} \right) \right\rangle$$

Ур. 3. 3



**Фиг. 3.21.** Z-компонента на диполния момент за системата вода/пари с използване на неполяризуеми (ляво) и поляризуеми (дясно) водни модели.

### 3.1.6. Повърхностно напрежение

При молекулно-динамичните симулации повърхностното напрежение може да бъде определено с използването на статистически средните стойности на диагоналните елементи на тензора на налягането ( $P_{ii}$ ), както е показано в Ур. 3. 4, където  $L_z$  е дължината на периодичната кутия по Z-направлението [118].

$$\sigma = \frac{1}{2} L_z \left[ P_{zz} - \frac{1}{2} (P_{xx} + P_{yy}) \right]$$

Ур. 3. 4.

**Таблица 3.10.** Повърхностно напрежение ( $\sigma$ ) получено с използваните водни модели.

Модел	$\sigma$ [mN/m]
SPC	51.99±0.08
TIP3P	48.28±0.04
TIP4P	53.72±0.02
SW-RIGID-ISO	76.57±0.03
SWM4-NDP	63.26±0.03
COS/G2	65.82±0.01
Експеримент [119]	71.99±0.05

Изчислените стойности са представени в Таблица 3.10. и са в пълно съответствие с получените от други автори: 53.4, 49.5 и 54.7 mN/m за моделите SPC, TIP3P и TIP4P съответно [120]. Прави впечатление, че поляризуемите модели дават стойности, които са много по-близки до експерименталните.

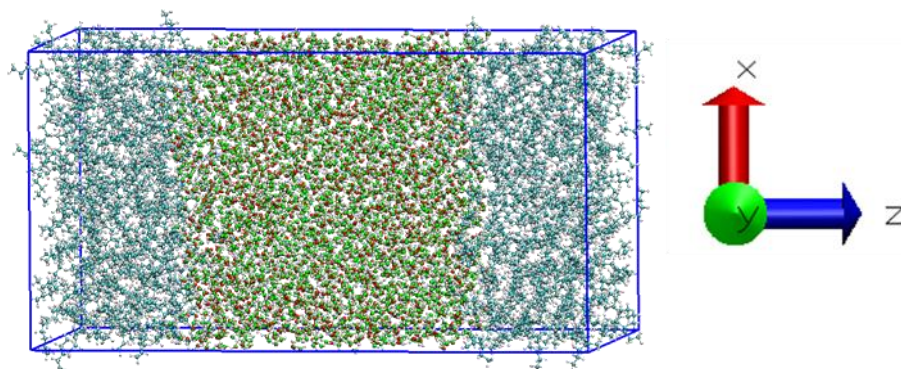
*В заключение от работата с различни водни модели за обемна вода и такава граниеща с пари може да се каже, че от всички модели TIP4P, SWM4-NDP и COS/G2 се представят най-добре във възпроизвеждането на наличните експериментални данни. Както може да се очаква, поляризуемите модели значително превъзхождат тези, които не включват този принос експлицитно. Въпреки това, моделът TIP4P е изключително надежден при изучаване на структурни свойства и предвид по-ниската му изчислителна цена може да бъде приемлива алтернатива. Когато обаче се интересуваме от зависими от електронната структура свойства, експлицитното отчитане на поляризуемостта не трябва да бъде избягвано.*

*Предвид факта, че моделът TIP4P дава резултати съизмерими с поляризуемите модели на значително по-ниска изчислителна цена, голяма част от по-нататъшните оценки на водното структуриране на границата вода/масло и системите с участие на нейногенни сърфактанти са направени с този воден модел.*

### **3.2. Структурни и електрични свойства на вода граниеща с алкани с различна дължина на въглеродната верига**

За разглеждане на границата вода/алкан е използван същият изчислителен протокол като в т. 3.1., като вакуумните слоеве са запълнени със съответния алкан (Фиг. 3.22.). След построяването на кутиите всяка система е преминала същата последователност на минимизиране, нагриване, релаксация. Продуктивната част отново е 25 ps и е анализирана статистически по същия начин. Дължината на въглеродните вериги варира от 5 до 9 въглеродни атома, а взаимодействията

са изчислявани в рамките на силово поле AMBER99. За един от използваните алкани (октан) е проведена симулация и с CHARMM27, като е проверена и зависимостта от увеличаване на размера на елементарната клетка. При всички изброени до момента системи е използван водният модел TIP4P. За по-голямата кутия е проверено и наличието на зависимост от прилагане на поляризуемо поле, а именно COS/G2. Тъй като зависимости/различия не са установени, тук ще бъдат представени само по-малките системи с воден модел TIP4P и силово поле AMBER99.



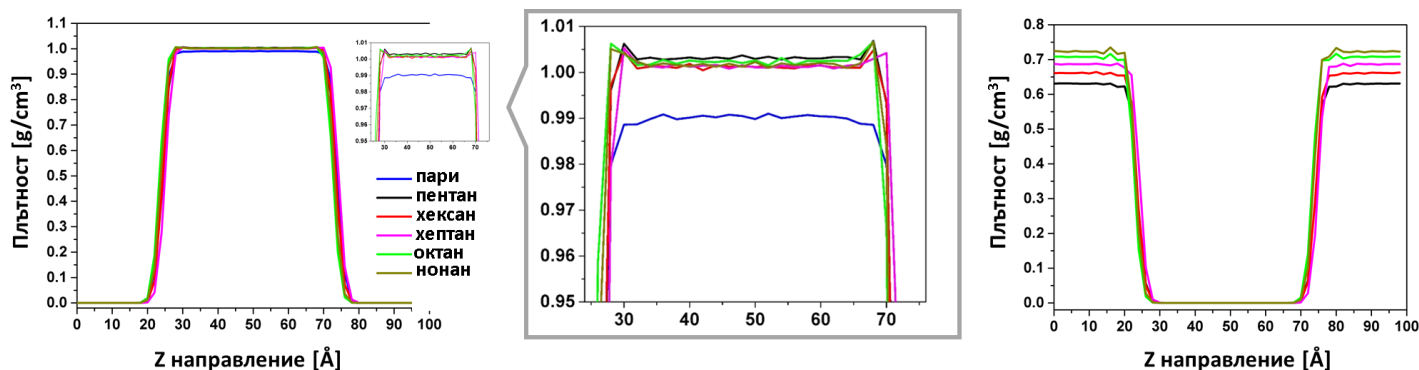
**Фиг. 3.22.** Периодична кутия на системата вода/октан илюстрираща моделите вода/неполярна течност.

### 3.2.1. Обемна плътност и профили на плътността

Средните стойности на обемните плътности на вода и алкани са представени в Таблица 3.11. Вижда се, че водата е по-плътна в сравнение с континуалната или със системата вода/пари. Поради това профилите на плътността (Фиг. 3.23.) се характеризират с пикове в граничната област, които не се наблюдават в отсъствие на алкани, понеже алканите препятстват изпарението като процес и тяхната хидрофобност действа по-скоро отблъскващо на граничните водни молекули. Не може да се дефинира зависимост на плътността на водата от дължината на въглеводородите.

**Таблица 3.11.** Средни стойности за обемните плътности на вода и алкани в системите вода/алкани; за сравнение е дадена стойността за системата вода/пари.

TIP4P	Обемна плътност на водата [g/cm <sup>3</sup> ]	Обемна плътност на алканите [g/cm <sup>3</sup> ]	
		Изчислена	Експериментална [121]
+пари	0.990±0.001		
+пентан	1.003±0.003	0.629±0.003	0.626
+хексан	1.001±0.002	0.660±0.003	0.655
+хептан	1.002±0.001	0.686±0.003	0.684
+октан	1.003±0.001	0.707±0.005	0.703
+нонан	1.001±0.004	0.722±0.006	0.718



**Фиг. 3.23.** Профили на плътността за вода (ляво) и алкани (дясно) по оста Z. Въмкнатата графика (среда) е увеличение на платото в кривата на водата.

Дебелините на повърхностния слой определени от профилите на плътността (от 5 % до 95 % от обемната плътност на водата) са представени в Таблица 3.12. Отново не се наблюдава строга зависимост с нарастване на алкановата верига, както е определено с други методи [68], което би могло отново да се дължи на приближения начин за определяне на точните позиции на повърхностния слой, класическото описание на системите и на това, че е използван неполяризуем модел. Общата тенденция е дебелината да намалява до достигане на постоянна стойност.

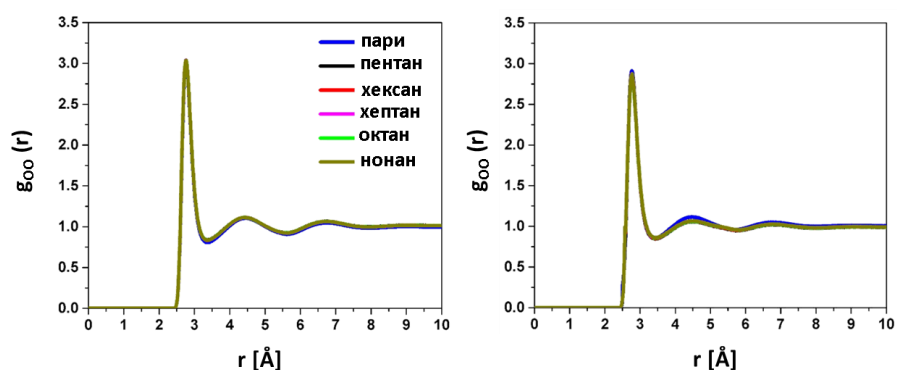
**Таблица 3.12.** Дебелина на повърхностния слой за изучените системи вода/алкан.

ТІР4Р	Дебелина на повърхностния слой [Å]
+пари	6.5
+пентан	6.3
+хексан	6.4
+хептан	5.3
+октан	5.8
+нонан	5.8

### 3.2.2. Радиално-разпределителни функции

Аналогично на системата вода/пари и тук са построени радиално-разпределителни функции за обем (Z ∈ 40-50 Å) и повърхностен слой (Фиг. 3.25.). Отново не се забелязват значителни разлики с изключение на това, че всички RDF за повърхностните слоеве затихват по-бързо при наличие на алкани. Това би могло да се дължи на нарастване на пертурбациите в този район вследствие присъствието на по-плътна в сравнение с парите фаза. След интегрирането на първия пик на RDF и прилагане на Ур. 3. 1 се получават малко по-различни резултати – броят първи съседни варира слабо в обемния слой и в по-голяма степен в повърхностния слой

(Таблица 3.14.). Наличието на алканов слой засилва сходството между повърхностния и обемния слой.



Фиг. 3.25. Радиално-разпределителни функции на кислородните атоми за обемен (ляво) и повърхностен слой (дясно) в системите вода/алкани.

Таблица 3.14. Брой първи съседни на водните молекули получени от RDF на системите вода/алкан.

TIP4P/	пари	пентан	хексан	хептан	октан	нонан
BS	4.5	4.7	4.5	4.6	4.6	4.7
IS	5.2	4.5	5.2	4.9	4.8	4.9

### 3.2.3. Диаграми на Voronoi

Най-заселените и средните стойности за Voronoi клетките получени за системите вода/алкан са представени в Таблица 3.15.

Таблица 3.15. Най-заселени (средни) стойности на параметрите на Voronoi клетките извлечени от тяхното вероятно разпределение.

	Обем		Брой на общите стени		Брой на върховете на една стена		Параметър на асферичност	
	BS	IS	BS	IS	BS	IS	BS	IS
Пари	29.66 (30.20)	55.10 (81.29)	16.5 (15.62)	16.5 (15.46)	8.5 (6.85)	7.5 (6.77)	1.63 (1.67)	1.80 (1.89)
Пентан	29.21 (29.82)	54.68 (91.52)	16.5 (15.59)	16.5 (15.36)	7.5 (6.84)	7.5 (6.72)	1.62 (1.67)	1.82 (1.92)
Хексан	29.09 (29.87)	54.30 (87.64)	16.5 (15.68)	16.5 (15.39)	7.5 (6.79)	8.0 (6.74)	1.63 (1.67)	1.83 (1.92)
Хептан	29.36 (29.87)	49.76 (88.66)	16.5 (15.68)	16.5 (15.24)	7.5 (6.84)	8.0 (6.66)	1.63 (1.67)	1.78 (1.89)
октан (AMBER99)	28.98 (29.84)	53.54 (103.39)	16.5 (15.59)	16.5 (15.15)	7.5 (6.84)	7.5 (6.63)	1.63 (1.67)	1.81 (1.92)
Нонан	29.01 (29.87)	53.03 (95.39)	16.5 (15.60)	16.5 (15.22)	7.5 (6.84)	7.5 (6.65)	1.63 (1.67)	1.79 (1.91)



Отново се наблюдават много по-големи стойности за обема на клетките, но в случая причината не може да е същата като при системите вода/пари. Може да се спекулира, че алканите на границата са организирани по-малко компактно и така се образуват кухини. Отново не могат да бъдат направени ясни заключения за чувствителността на този параметър към дължината на алкановата верига. Наблюденията за броя на общите стени, техните върхове и параметъра на асферичност са напълно идентични с разглежданията за системата вода/пари, така че резултатите могат да се обобщят за произволна граница на вода с неполярна среда.

### 3.2.4. Водородни връзки

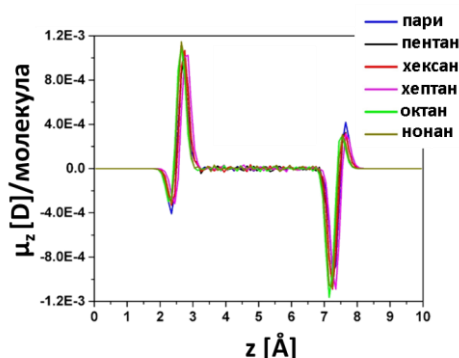
Средните стойности за образуваните водородни връзки от една молекула вода в различните слоеве са представени в Таблица 3.16. Вижда се, че средният брой нараства съвсем слабо при добавяне на алкан, като отново не може да бъде установена определена зависимост от дължината на веригата. Едно е очевидно и за двата вида фазови граници – броят на съседите в обем е по-малък от броя H-връзки, което показва, че част от съседите общуват с 2 водородни връзки, докато на повърхността въпреки по-компактната опаковка липсата на съседи в едното полупространство е причина за по-малък брой връзки. Трябва да се има предвид, че по-компактна опаковка не означава непременно по-добро организиране в периодична структура. Като цяло, повърхностните слоеве на системите вода/пари и вода/алкани имат поведението на по-зле организирани, но по-плътно опаковани пластове, което се потвърждава от всички видове направени анализи.

**Таблица 3.16.** Среден брой водородни връзки за една водна молекула от симулациите вода/алкани.

TIP4P/	пари	пентан	хексан	хептан	октан	нонан
<b>BS</b>	3.86±0.07	3.93±0.07	3.92±0.07	3.92±0.07	3.93±0.07	3.92±0.07
<b>IS</b>	2.10±0.14	2.01±0.17	2.10±1.17	1.99±0.17	1.86±0.18	1.93±0.17

### 3.2.5. Проекция на диполните моменти на водата спрямо оста Z

Проекцията на диполните моменти спрямо оста Z е представена на Фиг. 3.35. Вижда се, че наличието на алкан не променя профила на ориентацията, като не се установяват съществени зависимости от дължината на въглеродородната верига на алкана. Най-общо, пиковете и в двата повърхностни пласта се усилват с удължаване на веригата.



Фиг. 3.35. Z-компонента на диполния момент на водните молекули в системите вода/алкани.

### 3.2.6. Напрежение на границата

Повърхностното напрежение ( $\sigma$ ) е характеристика, която силно се повлиява от смяна на граничните повърхности. При наличие на алкани би следвало  $\sigma$  да намалява, тъй като частично се компенсират силите, които го причиняват. Такъв е и резултатът при пресмятането му за различните системи (Таблица 3.17.). С удължаване на въглеродородната верига напрежението на границата монотонно нараства при еднакви други условия аналогично на стойностите на  $\sigma_a$  за алкан/въздух (Таблица 3.17.). Стойността за  $\sigma$  за системата вода/октан не се променя силно при използване на различни начини за описание на молекулите или размера на елементарната клетка. Единствено при употреба на поляризуем воден модел напрежението е доста по-голямо, а както вече видяхме същото е валидно и за обемната водна повърхност.

Таблица 3.17. Напрежение на границата ( $\sigma$ ) за системите вода/алкани. За сравнение са цитирани експериментални данни ( $\sigma_{exp}$ ), стойностите за вода/пари и алкан/въздух ( $\sigma_a$ ).

Модел		$\sigma$ [mN/m]	$\sigma_{exp}$ [mN/m] [122,123,124]	$\sigma_a$ [mN/m] при 30 °C [125]
TIP4P	Пари	53.72±0.02	71.99±0.05	-
	Пентан	48.57±0.01	48.74-50.80	14.94
	Хексан	48.97±0.01	50.38-51.25	17.38
	Хептан	49.92±0.07	50.71-51.64	19.70
	Октан	51.19±0.04	51.30-52.30	20.67
	Нонан	51.61±0.06	52.20-53.00	21.92

В заключение от работата върху системите вода/алкани може да се каже, че плътността на водата в граничната област е по-голяма в сравнение с тази в обем или на границата вода/пари. От гледна точка на структуриране не се наблюдават значителни промени в никой от разглежданите слоеве в сравнение със вода/пари. Съществена разлика има в повърхностното напрежение на водната повърхност, което намалява при наличие на друга течна фаза, като това намаление е по-съществено при по-късоверижните

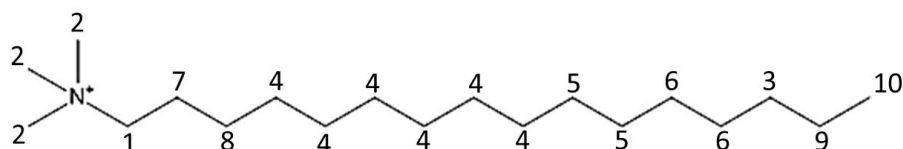
алкани. С удължаване на въглеродородната верига  $\sigma$  монотонно нараства и се приближава към стойността на границата вода/пари.

### **3.3. Структурни и електрични свойства на вода на граници обогатени с фосфолипиден монослой**

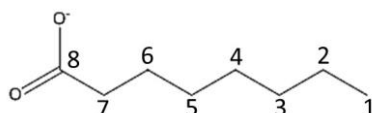
Наличието на повърхностно активни вещества силно повлиява характеристиките на повърхностите. За да бъде изследвано това количествено са направени молекулно-динамични симулации, при които границите вода/водни пари и вода/октан са разделени с фосфолипидни монослое. Избран е дилаурилфосфатидилхолин (DLPC) като модел за късоверижен липид с многообразни приложения [126-128], за който липсва достатъчно експериментална и теоретична информация. Силовото поле, което най-добре описва такъв тип молекули, е CHARMM, но параметризацията му е съобразена предимно с дълговерижни липиди и е комбинирана с воден модел TIP3P. За да се провери дали тази параметризация е подходяща за DLPC е направена първоначална оценка за  $^{13}\text{C}$  ЯМР химичните отмествания. Този вид анализ е избран, тъй като техниката е чувствителна към конформационните промени и обкръжението, в което се намират молекулите. Като предварителни стъпки на тази оценка са определени  $^{13}\text{C}$  ЯМР химични отмествания на молекули, които са прототипи на отделни фрагменти от DLPC, за които има изобилие от теоретични и експериментални данни. След това са проведени и анализи касаещи структурирането и ориентацията на различните части на фосфолипидите в монослоя и едва тогава са направени оценките свързани със структурирането на водата в повърхностния слой.

#### *3.3.1. $^{13}\text{C}$ ЯМР химични отмествания*

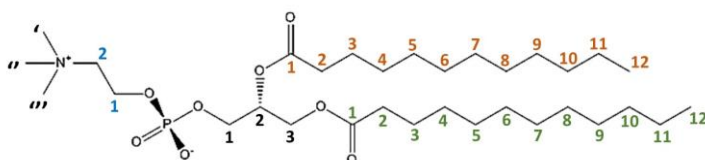
За да могат  $^{13}\text{C}$  ЯМР изчисленията да бъдат използвани за валидация на молекулно-динамичните симулации са проведени няколко предварителни изследвания. Те са свързани с това, че DLPC молекулата е голяма и е необходимо изчистване на изчислителния протокол за по-ефективно и оптимално провеждане на изчисленията с DLPC монослое. За целта са пресметнати  $^{13}\text{C}$  ЯМР химичните отмествания ( $\delta$ ) на 2 повърхностно активни вещества по начин описан в глава 2 на дисертацията. Едното е положително зареденият хексадецилтриметил амониев катион ( $\text{СТА}^+$ , Фиг. 3.36.), който има глава съвпадаща с крайната (холинова) група от хидрофилната част на фосфатидилхолиновите молекули. Където е необходимо, са използвани хлоридни аниони ( $\text{Cl}^-$ ) за неутрализиране на ПАВ. Другото ПАВ е отрицателно зареденият октанат ( $\text{ОСТ}^-$ , Фиг. 3.37.), чиято глава е опростен аналог на фосфатидиловата част на цвитерйонната глава на DLPC. При него за неутрализиране на заряда са използвани натриеви ( $\text{Na}^+$ ) или калиеви ( $\text{K}^+$ ) катиони. Двата сърфактанта имат опашки с различна дължина, което позволява да се проследи ролята на този фактор за възпроизвеждане на ЯМР характеристиките и оттам за надеждно описание на този тип ПАВ.



**Фиг. 3.36.** Структурна формула на  $\text{STA}^+$  и номерация използвана за  $^{13}\text{C}$  ЯМР химичните отмествания.



**Фиг. 3.37.** Структурна формула на  $\text{OSt}^-$  и номерация използвана за  $^{13}\text{C}$  ЯМР химичните отмествания.



**Фиг. 3.38.** Структурна формула на DLPC с номерация използвана за  $^{13}\text{C}$  ЯМР химичните отмествания. Синьо – С атоми от  $\alpha$ -веригата; оранжево –  $\beta$ -верига; зелено –  $\gamma$ -верига.

И за двете ПАВ са проведени класически молекулно-динамични симулации за 1 молекула във вакуум и вода. Силовото поле използвано за  $\text{OSt}^-$  е OPLSAA [129] с SPC вода [85], а за  $\text{STA}^+$  – CHARMM27 [130] с TIP3P [86]. Симулациите са проведени при следните условия: NVT ансамбъл, PBC, 300 K, PME, термостат на Berendsen [90]. Продуктивната част подложена на анализ е 25 ps. Използвани са програмите TINKER [131] за  $\text{OSt}^-$  и GROMACS [96] за  $\text{STA}^+$ . От генерираните траектории за една молекула са взети различен брой кадри с цел да се провери влиянието на големината на извадката и са изчислени динамични  $^{13}\text{C}$  ЯМР химични отмествания. Показано е, че резултатите конвергират много бързо и с увеличаване на размера на извадката те не се променят съществено. Поради тази причина тук са представени резултатите от осредняването на по-малко кадри, а именно 150 за  $\text{OSt}^-$  при експлицитно отчитане на разтворител, 250 – при имплицитно в Таблица 3.18., и 500 за  $\text{STA}^+$  (тъй като  $\text{STA}^+$  е твърде голяма молекула не са правени изчисления с експлицитно отчитане на водата) в Таблица 3.19.

Така получените осреднени във времето  $\delta$  са сравнени с тези на оптимизирани с DFT единични молекули в газова фаза в имплицитен разтворител и за  $\text{OSt}^-$  в експлицитен разтворител (статични химични отмествания). При последните изчисления за  $\text{OSt}^-$  са вариран няколко фактора – 1) базисният набор, с който се изчисляват ЯМР тензорите на екраниране (DVZP и aug-cc-pVDZ) и този за представяне на водните молекули и 2) разстоянието между главите на ПАВ и противойоните. Показано е, че по-големият базис дава резултати, които са по-

близки до експерименталните, но подобрението не си струва твърде високата изчислителна цена. Поради това изчисленията в останалата част от дисертацията са продължени с базисен набор DVZP. Разстоянието между заредените части има еднакъв ефект при имплицитно и експлицитно отчитане на разтворителя с разлика от 5-6 ppm. Тъй като тук е показано само сравнението с динамичните химични отмествания, взети са стойностите при голямо разстояние.

**Таблица 3.18.** Химично отместване на въглеродните атоми от OСТ<sup>-</sup> (Фиг. 3.36.) спрямо TMS ( $\sigma_{ref.}=179.2$  ppm).

	динамично химично отместване		статично химично отместване			експеримент в D <sub>2</sub> O
	имплицитен разтворител	експлицитен разтворител	газова фаза	имплицитен разтворител	експлицитен разтворител	
<b>C1</b>	15.4	14.4	18.1	25.4	29.0	14.4
<b>C2</b>	28.9	27.7	32.5	38.9	40.3	23.1
<b>C3</b>	39.1	37.8	42.4	49.8	44.1	32.3
<b>C4</b>	37.0	34.7	40.9	48.3	44.5	30.0
<b>C5</b>	36.2	33.2	40.1	47.6	43.3	29.5
<b>C6</b>	33.5	31.1	35.8	44.9	42.7	26.9
<b>C7</b>	42.8	41.1	42.9	53.9	50.9	38.6
<b>C8</b>	175.7	176.0	191.2	191.5	194.3	184.5

**Таблица 3.19.** Химично отместване на въглеродните атоми от СТА<sup>+</sup> (Фиг. 3.37.) спрямо TMS ( $\sigma_{ref.}=179.2$  ppm).

	динамично химично отместване	статично химично отместване		експеримент в CDCl <sub>3</sub>
		имплицитен разтворител	експлицитен разтворител	
<b>C10</b>	20.5	19.0	20.7	14.1
<b>C9</b>	32.5	34.3	33.6	22.7
<b>C3</b>	41.5	44.6	44.0	31.9
<b>C6</b>	38.9	44.0	38.9	29.4
<b>C6</b>	38.9	41.8	35.9	29.4
<b>C5</b>	38.6	41.4	40.4	29.5
<b>C5</b>	38.6	41.9	38.6	29.5
<b>C4</b>	38.9	41.5	42.0	29.7
<b>C4</b>	38.3	40.7	40.2	29.7
<b>C4</b>	39.3	42.8	37.5	29.7
<b>C4</b>	39.1	44.7	44.8	29.7
<b>C4</b>	37.9	43.7	41.8	29.7
<b>C4</b>	38.5	42.5	42.0	29.7
<b>C8</b>	35.4	38.1	35.9	23.2
<b>C7</b>	31.8	33.4	30.2	26.3
<b>C1</b>	73.2	73.5	67.7	66.6
<b>C2</b>	56.6	55.1	56.6	53.2
<b>C2</b>	57.1	56.1	51.9	53.2
<b>C2</b>	56.0	54.6	50.2	53.2

Проведеното изследване показва, че използването на разширен базисен набор, експлицитно отчитане на разтворителя и умерена извадка от кадри дават задоволителни резултати за алкилови въглеродни атоми. Поради тази причина за  $^{13}\text{C}$  ЯМР химичните отмествания за фосфолипидните молекули е използван следният протокол: след генерирането на продуктивните части от траекториите с дължина 10 ns равномерно се взети по 1000 кадъра от системите вода/DLPC/пари и вода/DLPC/октан с използване на водния модел TIP4P, които съдържат само 1 фосфолипидна молекула и нейното водно обкръжение. Най-близките водни молекули са подбрани така, че да бъдат на максимално разстояние от 5 Å от азотния атом и 4 Å от фосфорния. Тези разстояния са избрани така, че да се обхванат възможно най-много съседни водни молекули, без това да прави изчислението твърде скъпо.

Таблица 3.20. Химично отместване на въглеродните атоми от DLPC (Фиг. 3.38.) спрямо TMS ( $\sigma_{\text{ref.}}=179.2$  ppm).

		TIP4P/DLPC/пари	TIP4P/DLPC/октан	Експеримент за DPPC в $\text{CDCl}_3$
C (NC3)	C'	51.6	51.1	54.4
	C''	51.2	53.3	
	C'''	54.5	51.4	
CH <sub>2</sub> , α-верига	C12	67.1	67.6	63.3
	C11	65.5	65.0	63.3
глицерол	C1	71.0	69.6	66.3
	C2	78.2	81.4	70.6
	C3	74.7	74.6	63.0
C=O, β-верига	C21	173.4	175.3	173.5
CH <sub>2</sub> , β-верига	C22	40.4	41.0	34.4
	C23	34.1	32.4	25.0
	C24	38.0	34.7	29.2
	C25	39.1	35.5	29.4
	C26	38.6	35.6	29.6
	C27	39.2	36.2	29.8
	C28	38.5	36.5	29.8
	C29	38.6	35.9	29.7
	C210	39.3	38.2	32.0
C211	30.4	29.2	22.7	
CH <sub>3</sub> , β-верига	C212	17.3	16.3	14.1
C=O, γ-верига	C31	174.6	175.0	173.2
CH <sub>2</sub> , γ-верига	C32	42.2	40.9	34.2
	C33	34.4	34.0	24.9
	C34	38.2	37.3	29.2
	C35	38.4	37.1	29.3
	C36	38.5	36.9	29.6
	C37	38.6	37.1	29.8
	C38	38.4	36.3	29.8
	C39	37.9	36.4	29.7
	C310	39.9	38.3	29.4
	C311	30.2	29.1	22.7
CH <sub>3</sub> , γ-верига	C312	17.4	16.8	14.1

След подбирането на структурите са изчислени  $^{13}\text{C}$  ЯМР тензорите на екраниране с използване на DFT функционала PBE-LYP и базисен набор DVZP, след което са пресметнати и химичните отмествания спрямо тетраметилсилан (TMS). Получените резултати са представени в Таблица 3.20.

Вижда се, че изчислените стойности като цяло възпроизвеждат добре относителната тенденция установена експериментално между  $\delta(^{13}\text{C})$  в главата, глицероловата и алкиловите вериги. Забелязват се някои непренебрежими разлики при сравняване на теоретичните и експерименталните данни, като например това, че в настоящото изследване за метиловите въглеродни атоми от холиновата група се получава дублет при  $\sim 51$  ppm и при  $\sim 53$ -54 ppm, докато би следвало да се получава една единствена линия, както се потвърждава и от други автори [132,133]. Това показва, че два метилови въглерода имат еквивалентно обкръжение, докато 1 се различава слабо. Това несъответствие с експеримента може да се дължи на недостатъчно дълга симулация, тъй като времето за ЯМР детектиране е значително по-дълго от 10 ns – от порядъка на стотици ns до няколко  $\mu\text{s}$ . Друга възможна причина за несъответствието с експеримента са разликите в структурата на липидните агрегати. При нашите симулации е изучавано течно-кристално състояние с площ за глава  $\sim 45 \text{ \AA}^2$ , докато ЯМР експериментите са провеждани за липидни бислоеве или везикули, които съответстват на течно-кондензирано състояние. Както ще се установи по-късно (вж. т. 3.3.2), азотните атоми са обърнати към неполярната среда. Това е в съответствие с установени структурни промени за филми от DPPC на граница вода/водни пари [134], където  $\sim 1/3$  от азотните атоми се намират в газовата фаза, докато фосфорните са единствено в течната среда. От последната работа също така става ясно, че преходът от течно-разтегнато към течно-кондензирано или твърдо състояние води до значителни структурни промени в полярните части. Поради това може да се очаква молекулни структури от DLPC при нашите симулации да се различават от тези на течна фаза, които са използвани за получаване на експерименталните спектри [133,134].  $^{13}\text{C}$  химичното отместване зависи от дължините на връзките и ъглите, в които участват интересуващите ни ядра. За да го изследваме сме изчислили геометрични параметри осреднени за всички DLPC структури използвани за изчисляване на осреднените  $^{13}\text{C}$  химични отмествания. В холиновата група на DLPC на граница вода/пари дължините на връзките от интерес са:  $\langle \text{N}-1\text{C}\gamma \rangle = \langle \text{N}-2\text{C}\gamma \rangle = 1.520 \text{ \AA}$  и  $\langle \text{N}-3\text{C}\gamma \rangle = 1.529 \text{ \AA}$ . Същите за граница вода/октан са:  $\langle \text{N}-1\text{C}\gamma \rangle = \langle \text{N}-3\text{C}\gamma \rangle = 1.520 \text{ \AA}$  и  $\langle \text{N}-2\text{C}\gamma \rangle = 1.527 \text{ \AA}$ . Дължините на връзките  $\langle \text{C}-\text{H} \rangle$  за всички  $\text{CH}_3$  и  $\text{CH}_2$  групи са между 1.104–1.105  $\text{ \AA}$ . Поради тази причина приписваме изчислените разлики от 2-3 ppm в  $\delta(i\text{C}\gamma)$ ,  $i=1, 2$  и 3 на слабите вариации на равновесното разстояние  $\langle \text{N}-i\text{C}\gamma \rangle$ . Дължините на връзките и големината на ъглите флукутират съвсем слабо около равновесните си стойности и са близо до стойностите оптимизирани с DFT при  $T=0 \text{ K}$  за разлика от осреднените диедрични

ъгли, които флукутират значително. Диедричните ъгли също имат принос към ЯМР химичните отмествания. Въпреки това, тяхното силно вариране ограничава количественото определяне на влиянието им върху  $\delta(^{13}\text{C})$ .

Друга разлика касае въглеродните атоми от  $\alpha$ -веригата (отбелязани в синьо на Фиг. 3.38.) – експериментално  $\delta(^{13}\text{C}_{11}) > \delta(^{13}\text{C}_{12})$ , докато тук C12 има по-голямо химично отместване, което пък съвпада с полученото от други автори теоретично [133]. От спектралните линии следва, че  $\delta(^{13}\text{C}_\alpha)$  е  $\sim 59$  ppm, а  $\delta(^{13}\text{C}_\beta)$  е  $\sim 64$  ppm, което е в разумно съответствие с нашите изчислени  $\delta(^{13}\text{C}_\alpha) = 65.5$  и  $\delta(^{13}\text{C}_\beta) = 67.1$  ppm за DLPC на граница вода/пари и  $\delta(^{13}\text{C}_\alpha) = 65.0$  ppm и  $\delta(^{13}\text{C}_\beta) = 67.6$  ppm за DLPC на граница вода/октан. По-ранни експериментални оценки [134] на  $\delta$  в глицероловата група също се различават от по-скорошните резултати [133]. Осреднените числени стойности за  $\delta(^{13}\text{C})$  са по-големи от експерименталните с около 8-10 ppm. От друга страна има отлично съответствие между изчислените динамични и експерименталните  $\delta(^{13}\text{C}_1)$  в карбонилните групи. Отново се наблюдава цялостно надценяване в рамките на 4-10 ppm при сравняване на експерименталните и теоретичните  $\delta(^{13}\text{C}_n)$ ,  $n=2, \dots, 12$  в  $\beta$ - и  $\gamma$ -веригите. Подобно несъответствие се наблюдава между изчислените динамични и експерименталните  $^{13}\text{C}$  химични отмествания в алкиловата верига на хексадецилтриметиламониевия катион, както беше описано по-горе. Относителният ред на химичните отмествания приписани на въглеродните атоми от алкиловите вериги корелира с експериментално определената зависимост.

$^{13}\text{C}$  ЯМР параметрите за главата на фосфолипида са много сходни на двете граници. Това е в унисон със заключенията на базата на спектроскопия със сума от вибрационни честоти [135] и молекулно-динамични изследвания [136], че фосфатидилхолиновите глави не се повлияват от вида на границата. При C2 от глицероловата група и карбонилните C24-C29 се появяват по-съществени разлики ( $\geq 2$  ppm), което подсказва, че има конформационни изменения в  $\beta$ -веригата при системата вода/DLPC/октан. В този случай въглеродните атоми от алкиловите вериги се отличават систематично с по-малки химични отмествания в сравнение със същите при системата вода/DLPC/пари. По-големите  $\delta(^{13}\text{C}_\beta)$  и  $\delta(^{13}\text{C}_1)$  химични отмествания при DLPC на границата вода/октан съответстват на по-слабо изотропно екраниране и следователно тези две ядра са някак по-отдалечени от съответно съседните  $\alpha$ - и  $\gamma$ -вериги и атомите C2. В същата молекула въглеродните атоми от алкиловите вериги се характеризират със систематично по-малки химични отмествания в сравнение с тези при DLPC на граница вода/пари. Практически химичните отмествания в  $\alpha$ -веригата намаляват до 4-5 ppm за метиленовите въглеродни атоми от C4 до C9. По-голямото екраниране предполага по-близък C-C контакт, с какъвто се характеризират *gauche* дефектите. Това съответства на наблюденията относно дължината на опашките, които в присъствие на октан са по-къси (Фиг. 3.45.) и намалените стойности на параметъра на порядъка (вж. по-долу) с приблизително два допълнителни *gauche* дефекта. Химичните отмествания за



двете алкилови вериги се различават слабо. Това предполага, че има разлики в структурата им в рамките на една DLPC молекула. Трябва да се отбележи, че динамичните химични отмествания се осредняват само по времето, но не и в пространството. Тъй като би трябвало да съществуват различни конформери в монослоя, поради близката си енергия на стабилизация, осредняването на  $^{13}\text{C}$  параметрите за целия монослой за всеки кадър се очаква да отстрани разликите от 1-1.8 ppm между двете опашки.

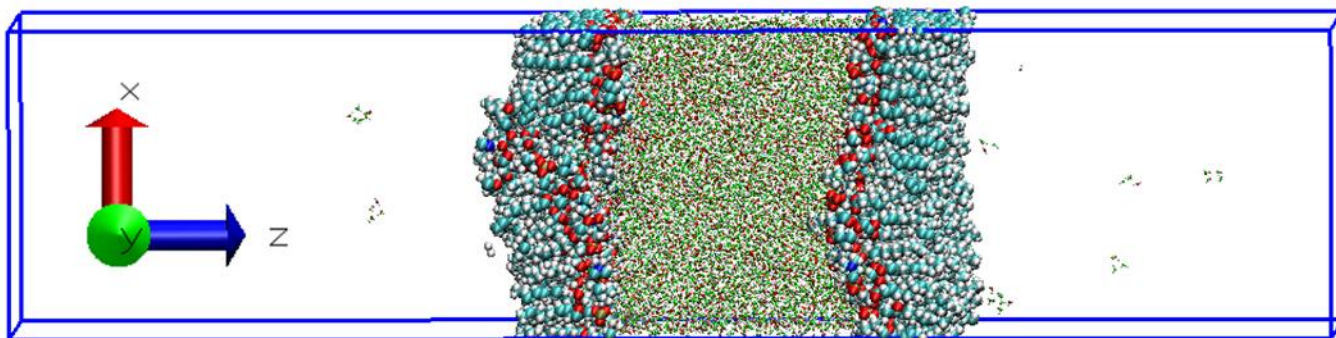
При сравняването на динамичните и статичните химични отмествания в DLPC молекула оптимизирана в газова фаза с използването на DFT (revPBE-LYP/DZVP) първо се забелязват големи различия между стойностите за C11 и атомите от  $\beta$ -веригата в полярната глава и глицероловия фрагмент. Включването на движението на главите в динамичните  $\delta(^{13}\text{C})$  стойности има значим ефект само върху тези два атома и по-специално върху C11, защото другото химично отместване в този район остава същото. Гъвкавостта на главата в монослойните структури се определя от C11. Намалението в неговото химично отместване по време на динамиката на монослоя показва по-близък контакт със съседните атоми, което говори за по-добре изразена насоченост на  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$  групата спрямо фосфатната група. Това съответства на установената от нас относително малка дебелина (2.4 – 2.7 Å) на полярната част на DLPC монослоя с насочена холинова група към неполярната среда. По-силните флуктуации на диедричните ъгли включващи атома C11 по време на динамиката се очаква да доведат до намаление на стойността на химичното отместване на C11. Останалите торзионни ъгли в полярната глава изглежда са по-ригидни, както следва от малкия ефект на динамиката върху химично отместване на въглеродните атоми от главата. Молекулните движения повлияват също така и C=O групите, за което говори намалението в ЯМР химичните им отмествания с 5-10 ppm. Изцяло *trans*-конформациите на опашките в оптимизираната DLPC молекула се характеризират със систематично по-големи  $\delta(^{13}\text{C}_n)$  за  $n=2..12$ . Това отново демонстрира, че *gauche* дефектите присъстват в монослоевите и на двете граници.

*В заключение трябва да отбележим, че експерименталните данни не отговарят толкова добре на статичните, колкото на динамичните  $^{13}\text{C}$  спектри, което доказва необходимостта от включване на бързите вътрешномолекулни движения в ЯМР параметрите чрез осредняване на голям брой структури, които се срещат при равновесна динамика в системи от гъвкави съединения.*

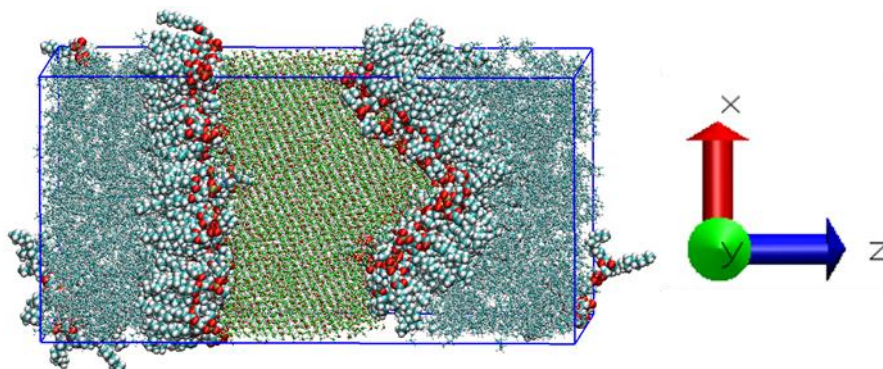
### 3.3.2. Ориентация на частите на фосфолипидните молекули спрямо равнината на монослоя

Приемайки, че параметризацията е достатъчно надеждна, са построени следните модели: вода/DLPC/пари с размер на елементарната клетка  $70 \times 70 \times 300 \text{ \AA}$  (Фиг. 3.39.) и вода/DLPC/октан в кутия  $70 \times 70 \times 140 \text{ \AA}$  (Фиг. 3.40.) и са проведени молекулно-динамични симулации. В този случай генерирането на продуктивните части е много по-времеемко, поради което траекториите използвани за статистическа обработка са по-къси – 10 ns. За системата с пари са използвани и поляризуем (COS/G2), и неполяризуем (TIP4P) воден модел, а за тази с октан – само TIP4P. Във всички случаи фосфолипидите, а също така и октановите молекули, са описвани със силовото поле CHARMM27. Броят на фосфолипидните молекули е 220, разпределени в два монослоя, разположени на двете водни повърхности, като площта за една фосфолипидна глава е  $\sim 44 \text{ \AA}^2$ , което съответства на течно-кристално състояние. За да се установи по-бързо равновесие в системата, с първоначалните модели (със случайно разположение на DLPC молекулите) са проведени окрупнени молекулно-динамични симулации за 200 ns. При това е използвано силовото поле MARTINI [137] отново в рамките на софтуерния пакет GROMACS [96]. За обръщане в атомистични структури е използван методът *backward* [138]. Така получените системи отново са еквилибрирани следвайки стандартния протокол [95].

Поради това, че тези системи са по-сложни, преди да се пристъпи към анализите свързани със структурирането на водата са направени редица проверки касаещи ориентацията на фосфолипидните молекули. След валидиране на генерираните траектории са проведени аналогични на досегашните анализи.

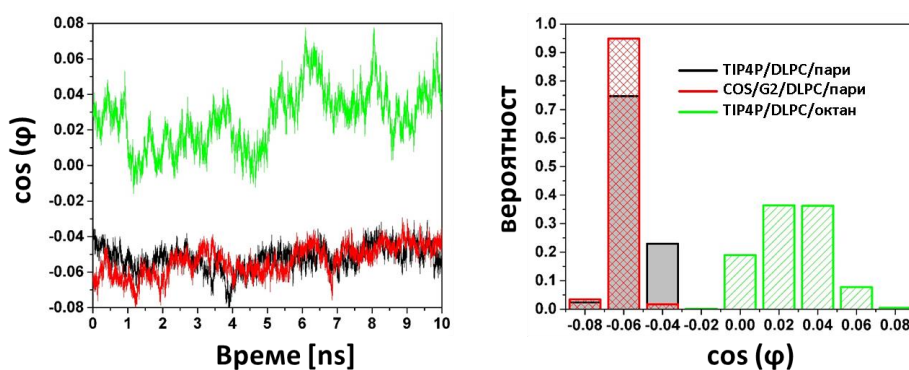


Фиг. 3.39. Периодична кутия на системата вода/DLPC/пари.

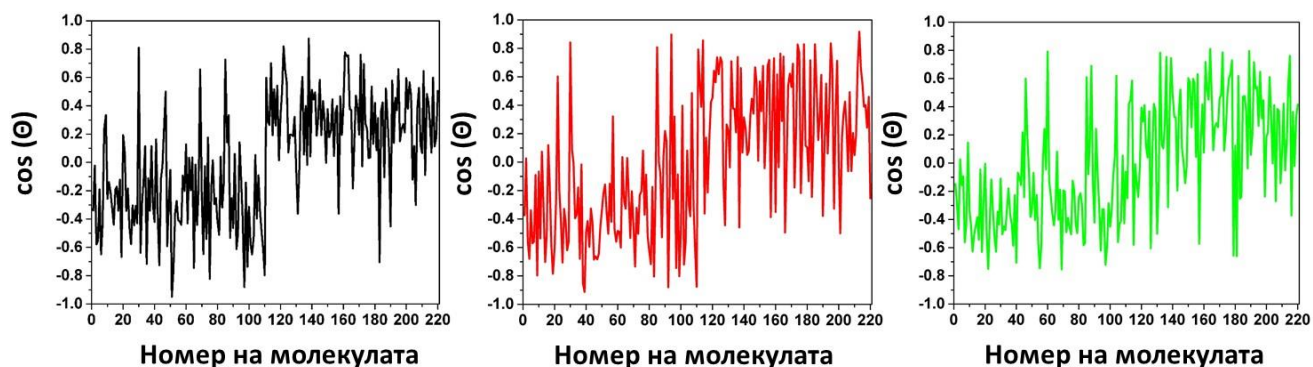


Фиг. 3.40. Периодична кутия на системата вода/DLPC/октан.

Изучаваните системи са построени първоначално така, че фосфолипидните молекули да са перпендикулярни на повърхността. Дали това остава така може да бъде проверено чрез проследяване на ориентацията на хидрофилните глави по време на продуктивната част от симулациите. Характеристика, която показва това, е ъгълът, който сключва векторът от фосфорния към азотния атом с нормалната координата Z. На Фиг. 3.41. (ляво) е представена еволюцията на косинуса на този ъгъл, а на Фиг. 3.41. (дясно) неговото разпределение осреднено за всички молекули и всички кадри от симулацията. Големината на ъгъла варира слабо, като предпочетени стойности за всички системи са между  $87^\circ$  и  $91-93^\circ$ ; няма разлика в използването на поляризуем и неполяризуем воден модел.



**Фиг. 3.41.** Еволюция (ляво) и разпределение (дясно) на косинуса на ъгъла между вектора P-N и нормалната координата получени за двете моделни системи (с два водни модела за едната).



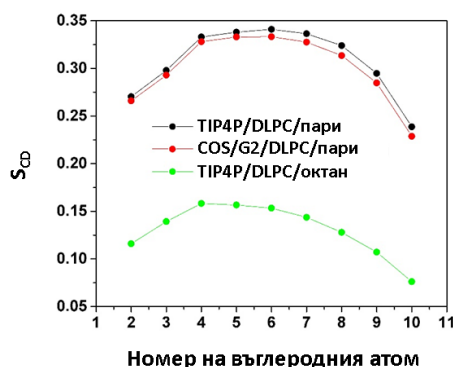
**Фиг. 3. 42.** Осреднена стойност на косинус от ъгъла, който сключва векторът P-N с нормалната координата (Z) за всяка фосфолипидна молекула от системата TIP4P/DLPC/пари (ляво), COS/G2/DLPC/пари (среда) и TIP4P/DLPC/октан (дясно).

В случая осредняването е направено за молекули, които се намират в два огледални монослоя и е по-информативно да се разгледа средната стойност на ъгъла осреднена по времето за отделните молекули (Фиг. 3.42.). От тук се вижда, че характеристични са две средни стойности –  $-0.26$ , която съответства на молекулите намиращи се в единия монослой, и  $0.29$  – които са в другия. Това не променя заключението, че главите на фосфолипидните молекули са ориентирани предимно паралелно на повърхността, но демонстрира тяхната подвижност. Впечатление прави, че при използване на поляризуем модел флукуациите са много по-големи, особено в единия от монослоеве, което предполага, че при него не е достигнато

равновесие. За границата вода/октан отново се забелязва недостигнато равновесие в единия слой. Затова по-нататък е анализиран само напълно релаксиралият монослой. Значима разлика с границата с пари не е налична.

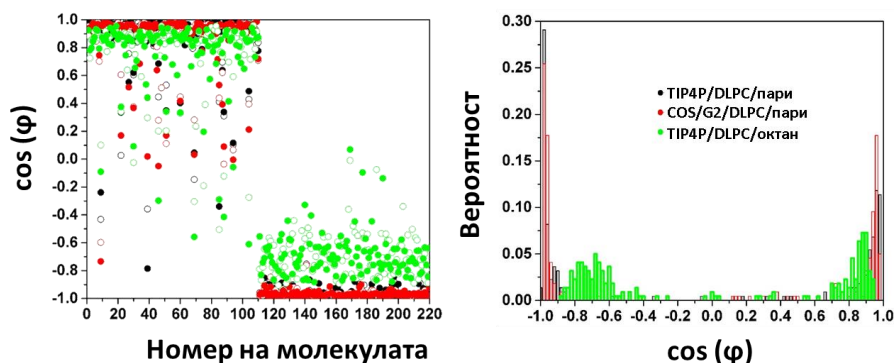
Характеристичен за ориентацията на фосфолипидните опашки е параметърът на порядък  $S_{CD}$ , който се изчислява по Ур. 1.2, където  $\phi$  е ъгълът, който се образува между C-D векторите в опашката (при въглеродните атоми с оранжеви и зелени номера от Фиг. 3.43.) и нормалната координата.

$$S_{CD} = \frac{1}{2} (3 \langle \cos^2 \phi \rangle - 1) \quad \text{Ур. 1.2.}$$



**Фиг. 3.43.** Деутериев параметър на порядъка на въглеродните атоми от опашките на фосфолипидните молекули.

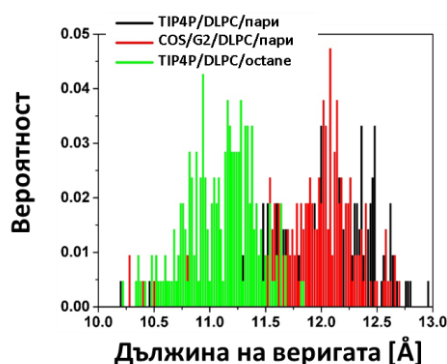
Стойностите за  $S_{CD}$  са представени на Фиг. 3.43, като са осреднявани за двете опашки. Резултатите за границата вода/пари са едва различими според вида на използвания воден модел. В сравнение с други автори [79] стойностите са завишени, но по подобие се наблюдава плато между 4-ия и 8-ия въглероден атом. Картината за границата вода/октан изглежда по подобен начин, но е отместена към много по-ниски стойности и се наблюдава намаление на параметъра на порядък още от 4-ия въглероден атом. Осреднените за всички атоми стойности на  $S_{CD}$  са 0.308 за TIP4P/DLPC/пари, 0.301 за COS/G2/DLPC/пари и 0.131 за TIP4P/DLPC/октан.



**Фиг. 3.44.** Стойности (ляво) и разпределение (дясно) на косинуса на ъгъла между фосфолипидните опашки и нормалната координата.

Аналогично на анализите за ориентацията на главите са направени оценки на ъгъла  $\varphi$ , който сключва векторът на опашките (C2-C12) с оста Z. Стойностите на косинуса на този ъгъл за всяка молекула, както и неговото разпределение, са представени на Фиг. 3.44. Средните стойности показват, че при граница вода/пари опашките са разположени вертикално, а при вода/октан имат известен наклон. От вероятностните разпределения (Фиг. 3.44. дясно) още по-ясно личи по-голямата подвижност на фосфолипидните опашки в присъствие на неполярна течност.

Друго интересно свойство на опашките е тяхната дължина, което определя и дебелината на слоя образуван от тях. В изследването на Dominguez и съавтори [79] е използвано разстоянието от първия въглероден атом от опашката до последния (C2-C12 в оранжево и зелено на Фиг. 3.38.) за определяне на дължината на веригата и проекцията на това разстояние върху нормалната координата за определяне на дебелината на слоя. За границата вода/пари стойностите са съответно 12.8 Å и 11.0 Å. Тъй като е възможно опашката да бъде нагъната, в настоящото изследване е търсено най-голямото разстояние между C1 и останалите въглеродни атоми от веригата. Получените резултати са представени на Фиг. 3.45. под формата на вероятност за реализация на дадена дължина. Вижда се, че при системата вода/пари опашките на DLPC молекулите най-често са дълги  $\sim 12$  Å, докато при вода/октан, стойностите са поне с 1 Å по-малки, т.е. на тази граница опашките са по-нагънати. На границата с пари в конфигурацията на опашките не са налични много дефекти, като се има предвид, че максимално изпънатата конфигурация има дължина 13.8 Å.



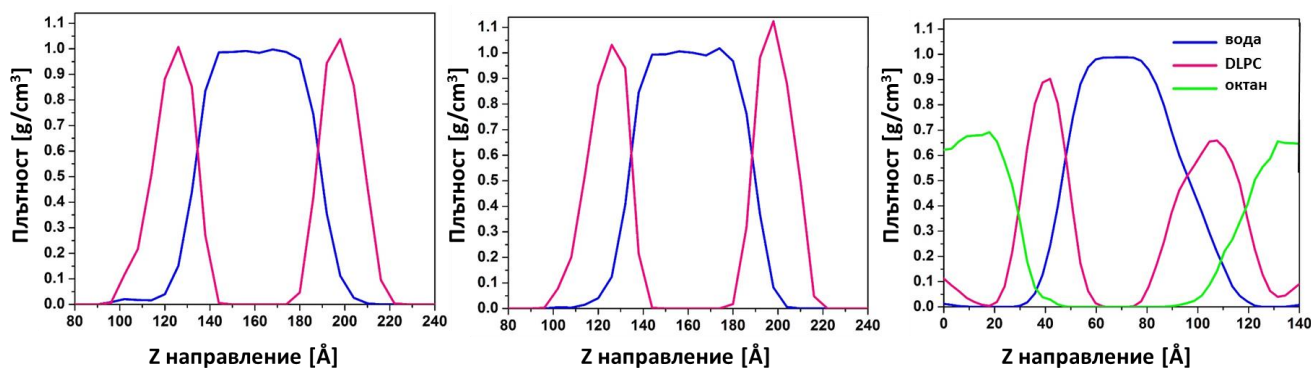
**Фиг. 3.45.** Разпределение на дължината на хидрофобната част на фосфолипидните молекули осреднено за двете опашки.

*На базата на проведените изследвания може да се заключи, че молекулно-динамичните симулации възпроизвеждат задоволително експерименталните данни, както и теоретично получените от други автори. Поради тази причина така генерираните траектории са използвани в по-нататъшните анализи свързани със структурирането на водата.*

### 3.3.3. Плътност и профили на плътността

Профилите на плътността в нормално направление за различните липид-съдържащи системи са представени на Фиг. 3.46. Забелязва се, че в този случай

профилите за различните компоненти се застъпват в по-голяма степен в сравнение със системите вода/октан, което се дължи на това, че главите на фосфолипидите са хидрофилни и са хидратирани от водните молекули. Опашките от своя страна са хидрофобни и се смесват с октановите молекули, за което говорят по-широките максимуми в профилите за DLPC при системата вода/DLPC/октан. При последната за анализ е взет монослой при по-малки стойности на Z, тъй като при втория не е достигнато равновесие или е започнал процес на мицелообразуване. Освен това част от фосфолипидните молекули са навлезли в октановия слой при най-малките и най-големите Z увеличавки със себе си водни молекули.



**Фиг. 3.46.** Профили на плътността за системата TIP4P/DLPC/пари (ляво), COS/G2/DLPC/пари (дясно) и TIP4P/DLPC/октан (долу).

Поради факта, че фосфолипидите имат хидрофилни части, тук дебелината на повърхностния слой е много по-голяма –  $\sim 20 \text{ \AA}$  (Таблица 3.21.), като позициите на границата отново са определени от мястото, където плътността на водата е 5 % от обемната до мястото, където тя става 95 %. Като се има предвид обаче, че дебелината на слоя от глави беше определена на  $2.4\text{-}2.7 \text{ \AA}$ , тази ширина на повърхностния воден слой показва далекодействието на пертурбацията причинена от главите върху водната организация. От таблицата се вижда, че обемната плътност за системите с пари е сравнима с тази в отсъствие на амфифилни молекули, но при вода/DLPC/октан обемната плътност не е достигната вероятно поради недостатъчна дебелина на слоя.

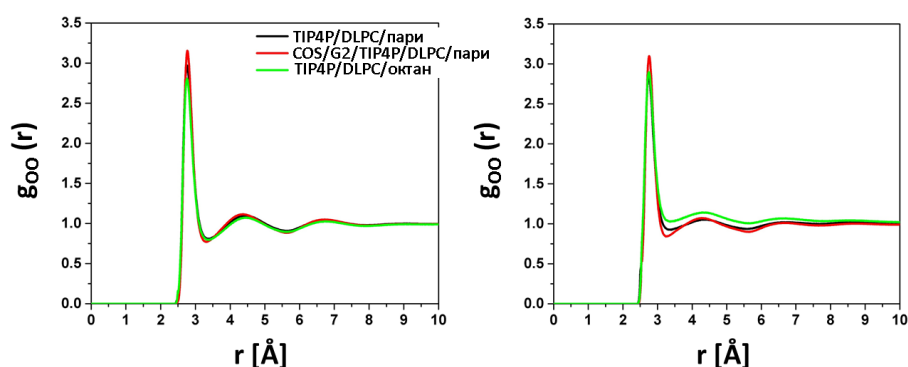
**Таблица 3.21.** Обемна плътност на водата и дебелина на граничния воден слой за системите вода/DLPC/пари и вода/DLPC/октан.

	Обемна плътност [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	Дебелина на повърхностния слой [ $\text{\AA}$ ]
TIP4P/DLPC/пари	$0.997 \pm 0.001$	22.2
COS/G2/DLPC/пари	$1.007 \pm 0.003$	21.9
TIP4P/DLPC/октан	$0.988 \pm 0.001$	19.7

### 3.3.4. Радиално-разпределителни функции

Радиално-разпределителните функции за кислородните атоми на водните молекули за системите обогатени с фосфолипидни монослое са представени на

Фиг. 3.47. Графиките изглеждат идентично с представените до момента. Впечатление прави това, че при системите вода/DLPC/пари броят на първите съседи намалява при повърхностните слоеве, което не е така при повърхностите без монослой. Тенденцията на повърхността да има повече съседи е съхранена при системата с октан (Таблица 3.22.). RDF на повърхностния слой за системата вода/DLPC/октан се отличава с много по-бързо затихване.



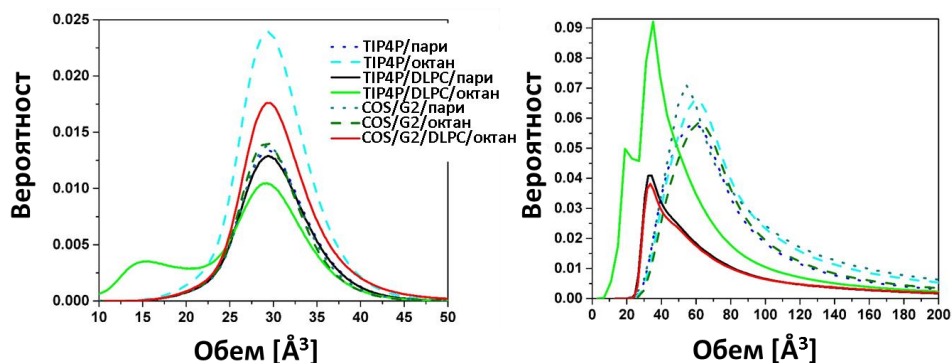
Фиг. 3.47. Радиално-разпределителни функции на кислородните атоми на водните молекули в обемен (ляво) и повърхностен слой (дясно) от системите с DLPC.

Таблица 3.22. Първи съседи получени от радиално-разпределителните функции.

	TIP4P/DLPC/пари	COS/G2/DLPC/пари	TIP4P/DLPC/октан
BS	4.6	4.3	4.4
IS	4.4	4.1	4.9

### 3.3.5. Диаграми на Voronoi

При диаграмите на Voronoi за водните молекули от системите обогатени с фосфолипиди се наблюдава една единствена разлика и тя е в профилите на вероятностните разпределения за обема на клетките (Фиг. 3.50). При обемните слоеве се различава само системата вода/DLPC/октан по това, че вече има две най-вероятни стойности за свободното пространство за една водна молекула (Фиг. 3.50 ляво). По-слабозаселената стойност е наполовина по-малка от по-вероятната. Тази тенденция се запазва и при повърхностния слой, което отново не е характерно за останалите системи. За системите вода/DLPC/пари в граничните райони най-вероятните обеми са изместени към по-малки стойности, свидетелстващи че ПАВ уплътнява повърхностния слой дори повече от самите алкани (Таблица 3.24.). От таблицата правят впечатление и още по-големите стойности за параметъра на асферичност за повърхностния слой на тези системи, което показва, че е налице по-плътното опаковане на водните молекули в присъствие на липид.



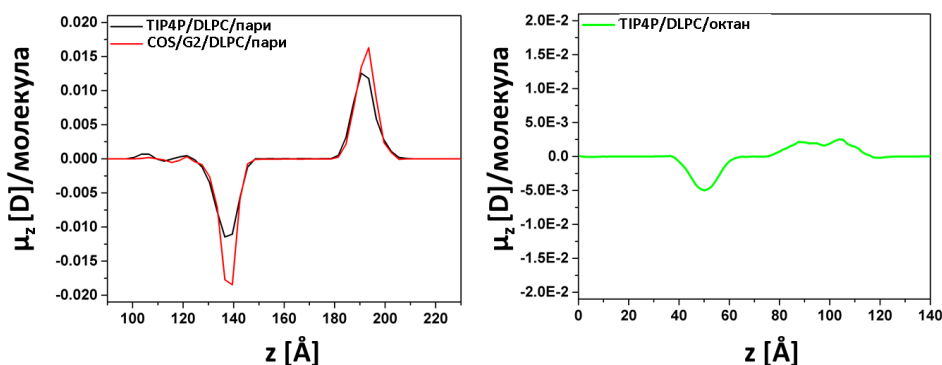
Фиг. 3.50. Разпределение на обемите на Voronoi клетките за обем (ляво) и повърхностен (дясно) слой за всички изучавани системи с водните модели TIP4P и COS/G2.

Таблица 3.24. Средни стойности на параметрите на Voronoi клетките за обем (BS) и повърхностен (IS) слой за системите обогатени с DLPC.

	Обем		Брой на общите стени		Брой на върховете на една стена		Параметър на асферичност	
	BS	IS	BS	IS	BS	IS	BS	IS
TIP4P/DLPC/пар	29.43 (30.21)	34.27 (89.59)	16.5 (15.61)	16.5 (15.58)	7.5 (6.85)	8.0 (6.84)	1.63 (1.67)	1.82 (1.99)
TIP4P/DLPC/октан	29.29 (26.58)	35.18 (66.21)	16.5 (15.58)	16.5 (15.53)	7.5 (6.83)	8.0 (6.81)	1.64 (1.71)	1.77 (1.94)
COS/G2/DLPC/пар	29.29 (30.72)	33.59 (93.81)	16.5 (15.66)	15.5 (15.56)	8.5 (6.87)	7.0 (6.83)	1.64 (1.68)	1.83 (2.01)

### 3.3.6. Проекция на диполните моменти на водата спрямо оста Z

Проекцията на диполните моменти е представена на Фиг. 3.54. Профилите в този случай силно се различават от наблюдаваните до момента за системите вода/пар и вода/алкани.



Фиг. 3.54. Профили на проекцията диполните моменти спрямо оста Z за системите вода/DLPC/пар (ляво) и вода/DLPC/октан (дясно).

Водните молекули са ориентирани с водородните атоми към хидрофилните глави на фосфолипидните молекули, като вече не се наблюдава и малък компенсиращ максимум. При системата вода/DLPC/пар са налични водни



молекули 'заклещени' из липидните опашки (както беше отбелязано от профилите на плътността, Фиг. 3.46.), които са ориентирани така, че да компенсират полярността на повърхността, като този принос липсва при системата с октан. При този анализ отново е видно това, че единият монослой от системата вода/DLPC/октан е силно пертурбиран.

*Като цяло присъствието на монослой от повърхностно активно вещество предизвиква значително реорганизиране на водните молекули и при границата вода/DLPC/водни пари, и при вода/DLPC/октан, което води до обръщане на посоката на поляризация, като по-силен е ефектът върху първата система.*

### **Изводи**

На базата на проведените анализи за различните системи могат да бъдат направени следните изводи:

1. От всички използвани модели TIP4P, SWM4-NDP и COS/G2 се представят най-добре във възпроизвеждането на наличните експериментални данни за обемна плътност, радиално-разпределителни функции и ориентация на повърхностните водни молекули, брой водородни връзки (TIP4P, SWM4-NDP), повърхностно напрежение (SWM4-NDP и COS/G2). На тази база считаме тези водни модели за най-подходящи за описание на организацията на течна водна на граница с неполярен флуид.

2. Дебелината на повърхностния воден слой в системата вода/пари е получена в интервала 5.7-6.9 Å, което е в съответствие с наблюденията на други автори.

3. Плътността на водата в системите вода/алкани е по-голяма от тази в системата вода/пари както в обема, така и на повърхността.

4. Стойностите на напрежението на границата намаляват при наличие на маслена течна фаза, като намалението е обратнопропорционално на дължината на алкановата верига.

5. Добавянето на късоверижни фосфолипидни молекули значително променя структурата на повърхностната вода. Това се дължи на факта, че хидрофилните глави преориентират водните молекули и играят ролята на компенсиращ външен слой с обратен поляритет.

6. При системите вода/алкан главите запазват паралелното си спрямо границата разположение както при вода пари, но опашките значително се отклоняват от *all-trans* конформацията и нормалната спрямо повърхността ориентация.

## Приноси

1. Показано е, че използването на поляризуем воден модел не е наложително за вярна оценка на редица свойства, но е съществено при определянето на характеристики като диполни моменти и повърхностно напрежение.
2. За пръв път е направен структурен анализ посредством построяване на диаграми на Voronoi обхващащ разнообразие от водни модели и отличаващ обемни от повърхностни характеристики на водата.
3. Оригинален принос е изследването на плътен монослой от DLPC на границата вода/пари с използване на различни типове водни модели и на граница вода/октан с оглед ограничените възможности за експериментално охарактеризиране на плътни монослоеви от този фосфолипид.

## Публикации по темата на дисертацията:

1. T. Mineva, **Y. Tsoneva**, R. Kevorkyants, A. Goursot, „<sup>13</sup>C NMR chemical shift calculations of charged surfactants in water — A combined density functional theory (DFT) and molecular dynamics (MD) methodological study “, Can. J. Chem. 91: 529–537 (2013).
2. **Я. Цонева**, А. Таджер, „Атомистични водни модели“, Бълг. сп. хим. 3: 65-93 (2014).
3. **Y. Tsoneva**, A. Tadjer, „Water structuring at soft nonpolar interfaces“, Prog. Theor. Chem. Phys., 2016, Springer book series (приета)
4. **Y. Tsoneva**, A. Tadjer, „A MD comparative study of water organisation“ (подготвена)
5. **Y. Tsoneva**, A. Tadjer, T. Mineva, „Adsorbed dilauroyl phosphatidylcholine monolayers at fluid interfaces studied by multiscale computations“, Intern. J. Quantum. Chem. (изпратена)

## Публикации извън темата на дисертацията:

1. M. Velinova, **Y. Tsoneva**, Ph. Shushkov, A. Ivanova, A. Tadjer, „Systematic derivation and testing of AMBER force field parameters for fatty ethers from quantum mechanical calculations “, Prog. in Theor. Chem. Phys. 22: 461-480 (2012)
2. M. Velinova, **Y. Tsoneva**, A. Ivanova, A. Tadjer, „Estimation of the Mutual Orientation and Intermolecular Interaction of C12Ex from MD Simulations “, J. Phys. Chem. B 116: 4879-4888 (2012).
3. **Y. Tsoneva**, A. Tadjer, M. Lelle, K. Peneva, A. Ivanova, „Molecular Structure and Pronounced Conformational Flexibility of Doxorubicin in Free and Conjugated State within a Drug-Peptide Compound“, J. Phys. Chem. B 119: 3001-3013 (2015)

4. N. Ivanova, **Y. Tsoneva**, N. Ilkova, A. Ivanova, „Complex Systems for Drug Transport across Cell Membranes“, Chemistry 24: 825-848 (2015)

#### **Участие на научни конференции и форуми в срока на докторантурата:**

1. Участие в школа „Фундаментални и приложни, утвърдени и нови методи на изследване с биомедицинско приложение“, проведена в гр. Правец от 25 до 29 ноември 2013 г.
2. CECAM Workshop on “Coarse-graining multicomponent soft matter systems: equilibrium and dynamics”, August 21-23, 2013, Mainz, Germany, MD investigation of water organization, **Yana Tsoneva**, M. Velinova, G. Madjarova, A. Tadjer (постеп)
3. IRB Barcelona Biomed Conference “Frontiers in dynamics simulations of biological molecules”, November 4-8, 2013, Barcelona, Spain, Water Structuring: a Molecular Dynamics Study, **Yana Tsoneva**, M. Velinova, G. Madjarova, A. Tadjer (постеп)
4. “Advanced Functional Materials” – 3-6.09. 2014, Несебър, България, Water structuring at different fluid interfaces: a molecular dynamics study; **Yana Tsoneva**, A. Tadjer (постеп)
5. „Superhydrophobicity, bubble stability, and heterogeneous nucleation“, June 25-27, 2014, Rome, Italy; Water Structuring at Different Fluid Interfaces: a Molecular Dynamics Study; **Yana Tsoneva**, A. Tadjer (постеп)
6. Scientific Session “The chemical browsers“, April 27-28, 2015, Montpellier, France
7. XIV Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 20-22 май 2015, София, България, Сравнително молекулно-динамично изследване на структурирането на течна вода, **Яна Цонева**, Аля Таджер (устен доклад)
8. 15th deMon developers workshop, May 28-31, 2015, Sofia, Bulgaria, A MD comparative study of water structuring at different interfaces, **Yana Tsoneva**, T. Mineva, A. Tadjer (постеп)
9. CECAM demon-2k and deMonNano tutorial, June 15-20, 2015, Orsay, France
10. XXth International Workshop on Quantum Systems in Chemistry, Physics and Biology, September 14-20, 2015, Varna, Bulgaria, Comparative MD study of water structuring, **Yana Tsoneva**, A. Tadjer (постеп)

#### **Използвана литература:**

- 
1. Maréchal Y, *Hydrogen Bond and the Water Molecule: The Physics and Chemistry of Water, Aqueous and Bio-Media*; Elsevier: Amsterdam, 2007.
  2. Finney JL (2001) J Mol Liq 90: 303-312
  3. Finney JL (2004) Philos Trans R Soc London 359: 1471-2970
  4. Ball P, *Life's Matrix. A biography of Water*, University of California Press, Berkeley, 2001.
  5. Wernet P, Nordlund D, Bergmann U, Cavalleri M, Odellius M, Ogasawara H, Naslund LA, Hirsch TK, Ojamae L, Glatzel P, Pettersson LGM, Nilsson A (2004) Science 304: 995-999
  6. Clark GNI, Cappa CD, Smith JD, Saykally RJ, Head-Gordon T (2010) Mol Phys 108: 1415-1433
  7. Nilsson A, Pettersson LGM (2011) Chem Phys 389: 1-34

- 
8. Huang C, Wikfeldt KT, Tokushima T, Nordlund D, Harada Y, Bergmann U, Niebuhr M, Weiss TM, Horikawa Y, Leetmaa M, Ljungberg MP, Takahashi O, Lenz A, Ojamae L, Lyubartsev AP, Shin S, Pettersson LGM, Nilsson A (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 15214-15218
  9. Walrafen GE (1964) *J Chem Phys* 40: 3249-3256
  10. Walrafen GE (1967) *J Chem Phys* 47: 114-126
  11. Monosmith B, Walrafen GE (1984) *J Chem Phys* 81: 669-674
  12. Mizoguchi K, Hori Y, Tominaga Y (1992) *J Chem Phys* 97: 1961-1968
  13. Lock AJ, Bakker HJ (2002) *J Chem Phys* 117: 1708-1713
  14. Narten AH, Levy HA, in *Water a comprehensive treatise, Liquid water: scattering of X-rays*, USA, 1972.
  15. Page DI, *Water a comprehensive treatise*, USA, 1972.
  16. Narten AH, Thiessen WE, Blum L (1982) *Science* 217: 1033-1034
  17. Yamanaka K, Yamaguchi T, Wakita H (1994) *J Chem Phys* 101: 9830-9836
  18. Hura G, Sorenson JM, Glaeser RM, Head-Gordon T (2000) *J Chem Phys* 113: 9140-9148
  19. Soper AK, Phillips MG (1986) *Chem Phys* 107: 47-60
  20. Dore JC (1991) *J Mol Struct* 250: 193-211
  21. Dore JC, Blakey DM (1995) *J Mol Liq* 65-66: 85-90
  22. Soper AK (1997) *J Phys: Condens Matter* 9: 2717-2730
  23. Jedlovsky P, Brodholt JP, Bruni F, Ricci MA, Soper AK, Vallauri R (1998) *J Chem Phys* 108: 8528-8540
  24. Soper AK (2000) *J Chem Phys* 121-137
  25. Nakahara M, Matubayasi N, Wakai C (2001) *J Mol Liq* 90: 75-83
  26. McConnell HM (1991) *Annu Rev Phys Chem* 42: 171-195
  27. Benjamin I (1996) *Chem Rev* 96: 1449-1476
  28. Chandler D (2005) *Nature* 437: 640-647
  29. <http://www1.lsbu.ac.uk/water/>
  30. Kuo I-FW, Mundy C. J (2004) *Science* 303: 658-660
  31. Miranda PB, Shen YR (1999) *J Phys Chem B* 103: 3292-3307
  32. Braslau A, Deutsch M, Pershan PS, Weiss AH, Als-Nielsen J, Bohr J (1985) *Phys Rev Lett* 54: 114-117
  33. Braslau A, Pershan PS, Swislow G, Ocko BM, Als-Nielsen J (1988) *Phys Rev A* 38: 2457-2470
  34. Goh MC, Hicks JM, Kemnitz K, Pinto GR, Bhattacharyya K, Eissenthal KB, Heinz TF (1988) *J Phys Chem* 92: 5074-5075
  35. Townsend RM, Rice SA (1991) *J Chem Phys* 94: 2207-2218
  36. Du Q, Superfine R, Freysz E, Shen YR (1993) *Phys Rev Lett* 70: 2313-2316
  37. Benjamin I (1994) *Phys Rev Lett* 73: 2083-2086
  38. Morita A, Hynes JT (2000) *Chem Phys* 258: 371-390
  39. Morita A, Hynes JT (2002) *J Phys Chem B* 106: 673-685
  40. Brown MG, Raymond EA, Allen HC, Scatena LF, Richmond GL (2000) *J Phys Chem A* 104: 10220-10226
  41. Wei X, Shen YR (2001) *Phys Rev Lett* 86: 4799-4802
  42. Wilson KR, Cavalleri M, Rude BS, Schaller RD, Nilsson A, Pettersson LGM, Goldman N, Catalano T, Bozek JD, Saykally RJ (2002) *J Phys: Condens Matter* 14: L221-L226
  43. Perry A, Ahlborn H, Space B, Moore PB (2003) *J Chem Phys* 118: 8411-8419
  44. Fecko CJ, Eaves JD, Loparo JJ, Tokmakoff A, Geissler PL (2003) *Science* 301: 1698-1702
  45. Paul S, Chandra A (2003) *Chem Phys Lett* 373: 87-93
  46. Paul S, Chandra A (2004) *Chem Phys Lett* 386: 218-224
  47. Shultz MJ, Schnitzer C, Simonelli D, Baldelli S (2000) *Int Rev Phys Chem* 19: 123-153
  48. Khizhnyak EP, Khizhnyak EE, *Abstracts of Second Annual Conference on the Physics and Chemistry of Water*, Vermont, 2007.
  49. Gan W, Wu D, Zhang Z, Guo Y, Wan H (2006) *Chinese J Chem Phys* 19: 20-24
  50. Sovago M, Campen RK, Wurfel GWH, Müller M, Bakker HJ, Bonn M (2008) *Phys Rev Lett* 100: 173901-173904
  51. Tian CS, Shen YR (2008) *Phys Rev Lett* 101: 139401-139401
  52. Scatena LF, Brown MG, Richmond GL (2001) *Science* 292: 908-912
  53. Raymond EA, Tarbuck TL, Richmond GL (2002) *J Phys Chem B* 106: 2817-2820
  54. Smits M, Ghosh A, Sterrer M, Müller M, Bonn M (2007) *Phys Rev Lett* 98: 098302-098304
  55. Weyl WA (1951) *J Colloid Sci* 6: 389-405
  56. Stillinger FH, Ben-Nairn A (1967) *J Chem Phys* 47: 4431-4437
  57. Fletcher NH (1968) *Philos Mag* 18: 1287-1300
  58. Croxton CA (1981) *Physica A* 106: 239-259
  59. Kuo IFW, Mundy CJ, Eggimann BL, McGrath MJ, Siepmann JI, Chen B, Vieceli J, Tobias DJ (2006) *J Phys Chem B* 110: 3738-3746

- 
60. Lee CY, McCammon JA, Rossky P. J (1984) *J Chem Phys* 80: 4448-4455
  61. Wilson MA, Pohorille A, Pratt LR (1987) *J Phys Chem* 91: 4873-4878
  62. Matsumoto M, Kataoka Y (1988) *J Chem Phys* 88: 3233-3245
  63. Walker DS, Hore DK, Richmond GL (2006) *J Phys Chem B* 110: 20451-20459
  64. Wilson KR, Schaller RD, Co DT, Saykally RJ, Rude BS, Catalano T, Bozek J. D (2002) *J Chem Phys* 117: 7738-7744
  65. Fan Y, Chen X, Yang L, Cremer PIS, Gao YQ (2009) *J Phys Chem B* 113: 11672-11679
  66. Cipcigan FS, Sokhan VP, Jones AP, Crain J, Martyna GJ (2015) *Phys Chem Chem Phys* 17: 8660-8669
  67. Kessler J, Elgabarty H, Spura T, Karhan K, Partovi-Azar P, Hassanali AA, Kühne TD (2015) *J Phys Chem B* 119: 10079-10086
  68. Mitrinovic DM, Tikhonov AM, Li M, Huang ZQ, Schlossman ML (2000) *Phys Rev Lett* 85: 582-585
  69. Tikhonov A, Mitrinovic D, Li M, Huang Z, Schlossman M (2000) *J Phys Chem B* 104: 6336-6339
  70. Richmond G (2002) *Chem Rev* 102: 2693-2724
  71. Benjamin I (1997) *Annu Rev Phys Chem* 48: 407-451
  72. Pratt L, Pohorille A (2002) *Chem Rev* 102: 2671-2692
  73. Yeagle P, *The structure of biological membranes*; CRC Press: Boca Ratan, FL, 1991.
  74. Watry MR, Tarbuck TL, Richmond GL (2003) *J Phys Chem B* 107: 512-518
  75. Benjamin I (1992) *J Chem Phys* 97: 14321445
  76. Casson BD, Braun R, Bain CD (1996) *Faraday Discuss* 104: 209-229
  77. Möhwald H (1990) *Annu Rev Phys Chem* 41: 441-476
  78. Walker RA, Gruetzmacher JA, Richmond GL (1998) *J Am Chem Soc* 120: 6991-7003
  79. Dominguez H, Smondyrev AM, Berkowitz ML (1999) *J Phys Chem B* 103: 9852-9588
  80. Walker RA, Smiley BL, Richmond GL (1999) *Spectroscopy* 14: 18-27
  81. Smiley B, Richmond GL (1999) *J Phys Chem B* 103: 653-659
  82. Smiley B, Richmond GL (2000) *Biopolymers (Biospectroscopy)* 57: 117-125
  83. Lamoureux G, MacKerell Jr AD, Roux B (2003) *J Chem Phys* 119: 119, 5185-5197.
  84. Sokhan VP, Jones AP, Cipcigan FS, Crain J, Martyn GJ (2015) *PNAS* 112: 6341-6346.
  85. Berendsen HJC, Postma JPM, van Gunsteren WF, Hermans J in *Intermolecular Forces*, Reidel, Dordrecht, The Netherlands, 1981.
  86. Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML (1983) *J Chem Phys* 79: 926-935
  87. van Maaren P, van der Spoel D (2001) *J Phys Chem B* 105: 2618-2626
  88. Lamoureux G, Harder E, Vorobyov IV, Roux B, MacKerell AD Jr (2006) *Chem Phys Lett* 418: 245-249
  89. Yu H, van Gunsteren WF (2004) *J. Chem. Phys.* 121: 9549-9564
  90. Berendsen HJC, Postma JPM, DiNola A, Haak JR (1984) *J Chem Phys* 81: 3684-3690
  91. Miyamoto S, Kollman PA (1992) *J Comp Chem* 13: 952-962
  92. B. Hess, H. Bekker, H. J. C. Berendsen, and J. G. E. M. Fraaije, *J. Comput. Chem.* **18** (1997) 1463.
  93. Darden T, York D, Pedersen L (1993) *J Chem Phys* 98: 10089-10092
  94. Allen MP, Tildesley DJ (1987) *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford.
  95. Duan Y, Wu C, Chowdhury S, Lee MC, Xiong G, Zhang W, Yang R, Cieplak P, Luo R, Lee T, Caldwell J, Wang J, Kollman P (2003) *J Comput Chem* 24: 1999-2012
  96. van der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark AE, Berendsen HJC (2005) *J Comp Chem* 26: 1701-1718
  97. Humphrey W, Dalke A, Schulten K (1996) *J Mol Graph* 14: 33-38
  98. Rycroft CH, *Multiscale modeling in granular flow*, Ph.D. thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2007.
  99. Bret C, Field MJ, Hemmingsen L (2000) *Mol Phys* 95: 751-763
  100. [http://www.engineeringtoolbox.com/water-density-specific-weight-d\\_595.html](http://www.engineeringtoolbox.com/water-density-specific-weight-d_595.html)
  101. Voronoi GF, Reine J (1908) *Angew Math* 134: 198-287
  102. Ruocco G, Sampoli M, Vallauri R (1992) *J Chem Phys* 96: 6167-6176
  103. Ruocco G, Sampoli M, Torcini A, Vallauri R (1993) *J Chem Phys* 99: 8095-8104
  104. Shih JP, Sheu SY, Mou CY (1994) *J Chem Phys* 100: 2202-2212
  105. Yeh Y, Mou CY (1999) *J Phys Chem B* 103: 3699-3705
  106. Jedlovsky P (1999) *J Chem Phys* 111: 5975-5985
  107. Jhon YI, No KT, Jhon MS (2006) *Fluid Phase Equilibria* 244: 160-166
  108. Jedlovsky P, Pártay LB, Bartók AP, Voloshin VP, Medvedev NN, Garberoglio G, Vallauri R (2008) *J Chem Phys* 128: 244503-244512
  109. Chaplin MF (2000) *Biophys Chem* 83: 211-221
  110. Müller A, Bögge H, Diemann E (2003) *Inorg. Chem. Commun.* 6: 52-53; Corrigendum: Müller A, Bögge H, Diemann E (2003) *Inorg Chem Commun* 6: 329
  111. Garcia-Ratés M, Miró P, Poblet JM, Bo C, Avalo JB (2011) *J Phys Chem B* 115: 5980-5992

- 
112. Bednyakov AS, Stepanov NF, Novakovskaya YuV (2014) *Russian J Phys Chem A* 88: 287-294
  113. Xenides D, Randolph BR, Rode BM (2006) *J Mol Liq* 123: 61-67
  114. Arunan E, Desiraju GR, Klein RA, Sadlej J, Scheiner S, Alkorta I, Clary DC, Crabtree RH, Dannenberg JJ, Hobza P, Kjaergaard HG, Legon AC, Mennucci B, Nesbitt DJ (2011) *Pure Appl Chem* 83: 1637-1641
  115. Kiyohara K, Gubbins KE, Panagiotopoulos AZ (1998) *Mol Phys* 94: 803-808
  116. Mahoney MW, Jorgensen WL (2000) *J Chem Phys* 112: 8910-8922
  117. Gubskaya AV, Kusalik PG (2002) *J Chem Phys* 117: 5290-5302
  118. Harris JG (1992) *J Phys Chem* 96: 5077-5086
  119. Pallas NR, Harrison Y (1990) *Colloids and Surfaces* 43: 169-194
  120. Chen F, Smith PE (2007) *J. Chem. Phys.* 126: 221101-221103
  121. <http://chemistry-reference.com/alkanes/>
  122. Pallas NR, Harrison Y (1990) *Colloid Surf* 43: 169-194
  123. Matsubara H, Murase M, Mori YH, Nagashima A (1988) *Int J Thermophys* 9: 409-424.
  124. Mitrinovic DM, Tikhonov AM, Li M, Huang ZQ, Schlossman ML (2000) *Phys Rev Lett* 85: 582-585.
  125. Japser JJ (1972) *J Phys Chem Ref Data* 1: 841-1009.
  126. Vidgren M, Waldrep JC, Arppe J, Black M, Rodarte JA, Cole W, Knight V (1995) *Int J Pharm* 115: 209-216.
  127. Waldrep JC, Gilbert BE, Knight CM, Black MB, Scherer PW, Knight V, Eschenbacher W (1997) *Chest* 111: 316-323.
  128. Saari M, Vidgren MT, Koskinen MO, Turjanmaa MH, Waldrep JC, Nieminen MM (1999) *Int J Pharm* 181: 1-9.
  129. W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* (1988) 1657.
  130. B. R. Brooks, R. E. Brucoleri, B. D. Olafson, D. J. Slater, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comput. Chem.* (1983) 187.
  131. Ponder, J. W. *TINKER, Software Tools for Molecular Design, 5.0*; Washington University School of Medicine: Saint Louis, MO, USA.
  132. [http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)
  133. Leftin A, Brown MF (2011) *Biochim Biophys* 1808: 818-839
  134. P. Shushkov, S. Tzvetanov, M. Velinova, A. Ivanova, and A. Tadjer, *Langmuir* 2010, 26, 8081-8092.
  135. R. A. Walker, B. L. Smiley, G. L. Richmond, *Spectroscopy* (1999) 18.
  136. H. Dominguez, A. M. Smondyrev, M. L. Berkowitz, *J. Phys. Chem. B* (1999) 9852.
  137. Marrink SJ, de Vries AH, Mark AE (2004) *J Phys Chem B* 108: 750-760
  138. Wassenaar TA, Pluhackova K, Böckmann RA, Marrink SJ, Tieleman DP (2014) *J Chem Theory Comput* 10: 676-690