

5. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*, 2010, т. 3, № 73, с. 334-354. [Borovskaya M. A., Kuznetsova E. E., Gorokhova V.G. Structural and functional characteristics of the erythrocyte membrane and changes in pathology of different genesis. *Bulletin ESSC SB RAMS*, 2010, vol. 3, no. 73, pp. 334-354. (In Russ.)]

6. Белоногов Р.Н., Титова Н.М., Савченко А.А. Особенности окислительной модификации биомолекул в эритроцитах в зависимости от стадии рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*, 2011, № 1 (Приложение), с. 16. [Belonogov R.N., Titova N.M., Savchenko A.A. The oxidative modification features of erythrocytes biomolecules according to the stage of lung cancer. *Siberian J. of Oncology*, 2011, no. 1 (Annex), p. 16. (In Russ.)]

7. Моррисон В.В. Общая характеристика типовых реакций красной крови на действие патогенных факторов. Этиология и патогенез эритроцитозов. Лекция 1. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2015, № 6, с. 149-152. [Morrison V. V. The general characteristics of the erythrocytes typical reactions under the action of pathogenic factors. The polycythemia etiology and pathogenesis. Lecture 1. *The Internat. J. of Applied and Basic Research*, 2015, no. 6, p. 149-152. (In Russ.)]

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛКАНОЛОВ МЕЖДУ МИЦЕЛЛАМИ БРОМИДА
3-МЕТИЛ-1-ДОДЕЦИЛИМИДАЗОЛИЯ И ИХ ВОДНЫМ ОКРУЖЕНИЕМ.
МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

Беляева Е.А., Ванин А.А., Смирнова Н.А.

Санкт-Петербургский государственный университет
Университетская наб., 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, РФ
e-mail: e.a.belyaeva@spbu.ru, eabelyaeva@mail.ru

Аннотация. Молекулярно-динамическое (МД) моделирование мицеллообразования бромида 3-метил-1-додecil-имидазолия в его водном растворе проводили с использованием параметров полноатомных силовых полей CHARM 27 и OPLS. Были оценены структурные параметры мицелл, степень связывания противоионов с мицеллой. МД моделирование распределения нормальных спиртов (этанол, бутанол, октанол) между мицеллами и их водным окружением было выполнено при различных концентрациях растворов. Определено влияние добавок спирта на структурные характеристики мицелл, рассчитаны коэффициенты распределения спиртов, показаны зависимости этих коэффициентов от концентрации спиртов. Рассчитанные характеристики хорошо согласуются с экспериментальными данными. Примененные в расчетах параметры могут быть использованы для описания поведения в водных растворах различных ионных жидкостей на основе диалкилимидазолия, для МД моделирования явлений мицеллообразования ИЖ в растворах, а также явлений солюбилизации мицеллами широкого круга веществ.

Ключевые слова: мицеллообразование, ионные жидкости, солюбилизация, алифатические спирты, молекулярно-динамическое моделирование.

**ALCANOLS DISTRIBUTION BETWEEN MICELLES OF 3-METHYL-1-DODECYL
BROMIDE AND THEIR AQUEOUS SURROUNDING.
MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION.**

Belyaeva E.A., Vanin A.A., Smirnova N.A.

Saint Petersburg State University
Universitetskaya nab., 7-9, St. Petersburg, 199034, Russia
e-mail: e.a.belyaeva@spbu.ru, eabelyaeva@mail.ru

Abstract. Molecular dynamics (MD) simulations of micellization of 3-methyl-1-dodecyl-imidazole bromide in its aqueous solutions were carried out using the parameters of the all atoms force field. Structural parameters of the counterions binding with the micelles were evaluated. MD simulations of the distribution of ethanol, n-butanol and n-octanol at different concentrations between the micelles and their aqueous environment were carried out. The influence of alcohol additives on the structural characteristics of the micelles was estimated, alcohols distribution coefficients were calculated, dependencies of these coefficients on the alcohol concentrations were established. The calculated characteristics are in a good agreement with the experimental data. The parameters applied can be used in MD simulations of various dialkylimidazolium ionic liquids behavior in water, and also in estimations of solubilization of a wide range of substances by their micelles.

Keywords: micelles formation, ionic liquids, solubilization, aliphatic alcohols, molecular dynamics simulation.

Агрегационное поведение поверхностно-активных веществ в водных растворах во многом зависит от таких параметров, как полярность, гидро- и липофильность, текучесть, которые можно контролировать и изменять добавлением различных количеств соразтворителей или соПАВ [1, 2]. Достаточно часто, в качестве таких добавок выступают алифатические спирты. Ввиду своей доступности, простоты строения, возможности выступать как в качестве соПАВ, так и в качестве соразтворителя, они являются удобными модельными

системами для модификации мицелл. В то же время исследование различных свойств ионных жидкостей (ИЖ), в том числе их способности к самоорганизации в водных растворах, вызывает широкий интерес у исследователей. В данной работе исследовано влияние коротко-, средне- и длинноцепочечных спиртов на структуру мицеллы 3-метил-1-додецилимидазолий бромида в водных растворах. Проведено молекулярно-динамическое моделирование распределения этанола, бутанола-1 и октанола-1 при различных концентрациях между водной псевдофазой и мицеллой, рассчитаны коэффициенты их распределения.

Молекулярно-динамическое моделирование для рассмотренных систем проводилось в условиях изобарно-изотермического (NPT) ансамбля в рамках программного комплекса Gromacs 4.6.5 [3]. Параметры полноатомного силового поля CHARMM 27 (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics) [4] использовались для описания катиона, параметры полноатомного силового поля OPLS (Optimized Potential for Liquid Simulations) [5] для аниона и спиртов. Формирование мицеллы и дальнейшее распределение спиртов между ней и ее водным окружением моделировалось в кубической ячейке со сторонами 8 нм, во всех трех измерениях применялись периодические граничные условия. Межмолекулярные взаимодействия учитывались с помощью потенциала Леннарда-Джонса (радиус обрезания был выбран 1.2 нм), электростатические – с использованием потенциала Кулона. Для учета дальнедействующих электростатических взаимодействий применялся метод *particlemesh Ewald method* [6]. Взаимодействия внутри одной молекулы атомов, разделенных тремя или более связями, также описывались через потенциалы Леннарда-Джонса и Кулона. В расчетах не накладывались ограничения (*constraint*) на связи и углы. *Nosé-Hoover* термостат [7] использовался для фиксации температуры (298 К), баростат *Parrinello-Rahman* [8] – давления (1 бар). Для моделирования воды была выбрана модель SPC/E.

Для моделирования мицеллообразования бромида 3-метил-1-додецилимидазолия в водной среде использовались параметры полноатомных силовых полей CHARMM 27 и OPLS для катиона и аниона соответственно. При построении исходной структуры мицеллы рассматривались 55 ионных пар. В ячейку со сторонами 8 нм были помещены 55 молекул 3-метил-1-додецилимидазолий бромида и 17723 молекул воды (концентрация ИЖ составила 0,2 М, тогда как значение ККМ составляет 0.01 М [9]). Затем проводилось молекулярно-динамическое моделирование полученной системы на протяжении 60 нс. В результате была получена структура мицеллы, с использованием которой в дальнейшем проводилось моделирование распределения спиртов между мицеллой и водной фазой. Изучали распределение трех спиртов: этанола, бутанола и октанола нормального строения.

Этанол. При моделировании процесса распределения этанола между водной фазой и мицеллой рассматривали системы, содержащие от 10 до 216 атомов этанола в ячейке ($3.2 \cdot 10^{-2}$ М до 0.7 М). Изучали два противоположных процесса: в первом молекулы этанола, растворенные в воде, абсорбировались мицеллой; во втором – находящиеся на мицелле молекулы спирта вымывались в окружающую водную среду. Для обоих случаев определяли отношение мольной доли молекул спирта, сольбилизованных мицеллой, к мольной доле молекул, оставшихся в водном растворе. Данное отношение определяли как коэффициент распределения и обозначали $K_d^{mic/water}$.

При минимальных рассмотренных концентрациях этанола ($1.6 \cdot 10^{-2}$ - $3.2 \cdot 10^{-2}$ М) от мицеллы отделялось около 10 катионов диалкилимидазолия, из которых образовывалась дополнительная мицелла. Т.е. можно говорить о том, что при концентрациях ниже $3.2 \cdot 10^{-2}$ М этанол проявляет свойства соПАВ, понижая ККМ бромида 3-метил-1-додецилимидазолия. При более высоких концентрациях подобное поведение не наблюдалось, добавки спирта приводили к выходу части катионов диалкилимидазолия из мицеллы, понижению ее агрегационного числа и некоторому уменьшению ее размера (такое поведение характерно для соразтворителя). На рисунке 1 представлены профили локальных плотностей катионов имидазолия (N1), бромид-ионов (Br), спиртов (O) и воды (OW) в зависимости от расстояния до центра мицеллы, приведены структурные характеристики мицеллы.

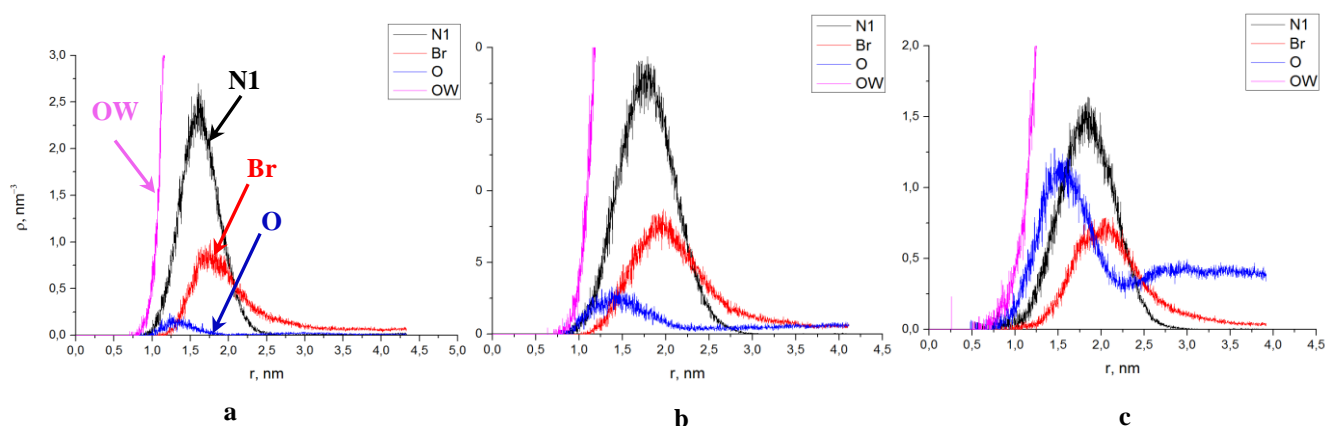


Рисунок 1 – Профили локальных плотностей для растворов с различной с концентрацией этанола: а – $3.2 \cdot 10^{-3}$ М; б – $9.7 \cdot 10^{-2}$ М; в – 0.7 М.

Видно, что радиус мицеллы в присутствии этанола незначительно возрастает с ростом концентрации спирта в системе (от 1.74 до 1.80 нм, что согласуется с результатами подобных расчетов [10]). Этанол располагается в палисад и короне мицеллы, на расстоянии 1-2 нм от ее центра. Степень связывания противоиона брома с мицеллой (β) при концентрациях этанола $3.2 \cdot 10^{-3}$ -0.7 М составляет 64 %, при более низких концентрациях спирта степень связывания составляет уже 33 %, что в данном случае связано с распадом основной мицеллы, образованием дополнительной и перераспределением противоионов.

Коэффициент распределения этанола между мицеллой и ее окружением (водной псевдофазой) рассчитывали по следующей формуле:

$$K_d \text{ mic/water} = \frac{X_{\text{mic}}}{X_{\text{water}}} \quad (1)$$

где X_{mic} – мольная доля спирта в мицелле, X_{water} – мольная доля спирта в водной псевдофазе.

Результаты проведенных расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры распределения этанола между мицеллой и водной псевдофазой при солюбилизации этанола в мицеллу (N_{alc} – общее количество молекул спирта в системе; C_{total} – общая концентрация спирта в системе, М; N_{mic} – среднее число молекул спирта в мицелле; N_{water} – к среднее число молекул спирта в ее водном окружении)

N_{alc}	C_{total} , М	N_{mic}	X_{mic}	N_{water}	X_{water}	$K_d \text{ mic/water}$
216	0.7	49.17	$2.7 \cdot 10^{-3}$	166.83	$9.2 \cdot 10^{-3}$	0.29
50	0.16	11.93	$6.6 \cdot 10^{-4}$	38.07	$2.1 \cdot 10^{-3}$	0.31
40	0.13	10.25	$5.7 \cdot 10^{-4}$	29.76	$1.65 \cdot 10^{-3}$	0.35
30	$9.7 \cdot 10^{-2}$	7.34	$4.1 \cdot 10^{-4}$	22.66	$1.3 \cdot 10^{-3}$	0.31
20	$6.5 \cdot 10^{-2}$	3.89	$2.2 \cdot 10^{-4}$	16.11	$8.9 \cdot 10^{-3}$	0,25
10	$3.2 \cdot 10^{-2}$	2.10	$1.2 \cdot 10^{-4}$	7.90	$4.4 \cdot 10^{-4}$	0.27
5	$1.6 \cdot 10^{-2}$	0.44	$2.4 \cdot 10^{-5}$	4.56	$2.5 \cdot 10^{-4}$	0.10

В расчётах среднего коэффициента распределения не учитывалась последняя точка ($C = 1.6 \cdot 10^{-2}$ М), где спирт проявляет свойства соПАВ, а не соразворителя. Средний коэффициент распределения составил в таком случае 0.30 ± 0.03 . Следует отметить, что при рассмотрении процесса вымывания этанола из мицеллы, величина коэффициента распределения не изменилась.

Бутанол. При моделировании процесса распределения бутанола были рассмотрены системы, содержащие от 5 до 343 молекул бутанола в ячейке ($1.6 \cdot 10^{-2}$ М до 0.32 М). На рисунке 2 представлены профили локальных плотностей систем, содержащих бутанол.

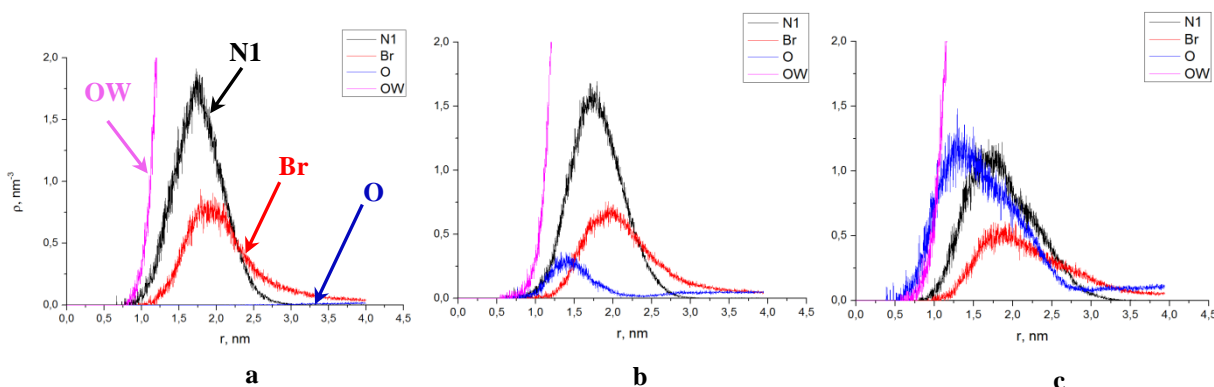


Рисунок 2 – Профили локальных плотностей систем с концентрацией бутанола: а – $1.6 \cdot 10^{-2}$ М; б – $8.1 \cdot 10^{-2}$ М; в – 0.32 М.

Сравнивая полученные профили с аналогичными зависимостями для этанола (см. рис.1), можем сделать вывод о том, что при соизмеримых концентрациях добавленного спирта радиус мицеллы практически не изменился – около 1.80 нм. Молекулы бутанола погружаются в палисад мицеллы на расстоянии 1-2 нм от центра мицеллы, степень связывания противоиона брома с мицеллой составляет 63-70 %. Результаты расчетов коэффициента распределения бутанола между мицеллой и водным окружением представлены в таблице 2.

Видно, что с ростом концентрации спирта в растворе доля его молекул, солюбилизированных мицеллой, возрастает (см. табл. 2).

При вымывании молекул бутанола из мицеллы коэффициент распределения составил 1,18 для концентрации 0.01 М. Т.е. большая часть бутанола, адсорбированного мицеллой, остается в ней, что указывает на характерное для соПАВ поведение бутанола.

Таблица 2 – Параметры распределения бутанола между мицеллой и водной псевдофазой при солюбилизации спирта в мицеллу

Nalc	Ctotal, M	Nmic	Xmic	Nwater	Xwater	Kd mic/water
100	0.32	39.24	$2.2 \cdot 10^{-3}$	60.76	$3.4 \cdot 10^{-3}$	0.64
50	0.16	18.19	$1.0 \cdot 10^{-3}$	31.81	$1.8 \cdot 10^{-3}$	0.56
25	$8.1 \cdot 10^{-2}$	6.47	$3.6 \cdot 10^{-4}$	18.53	$1.0 \cdot 10^{-3}$	0.36
10	$3.2 \cdot 10^{-2}$	3.18	$1.8 \cdot 10^{-4}$	6.82	$3.8 \cdot 10^{-4}$	0.46
5	$1.6 \cdot 10^{-2}$	1.29	$7.1 \cdot 10^{-5}$	3.72	$2.1 \cdot 10^{-4}$	0.34

Октанол. При моделировании процесса распределения октанола между мицеллами и водной фазами были рассмотрены системы, содержащие от 5 до 40 молекул бутанола в ячейке ($1,6 \cdot 10^{-2}$ М до 0,13 М).

На рисунке 3 представлены профили локальных плотностей систем, содержащих $1.6 \cdot 10^{-2}$, 0,13 М октанола.

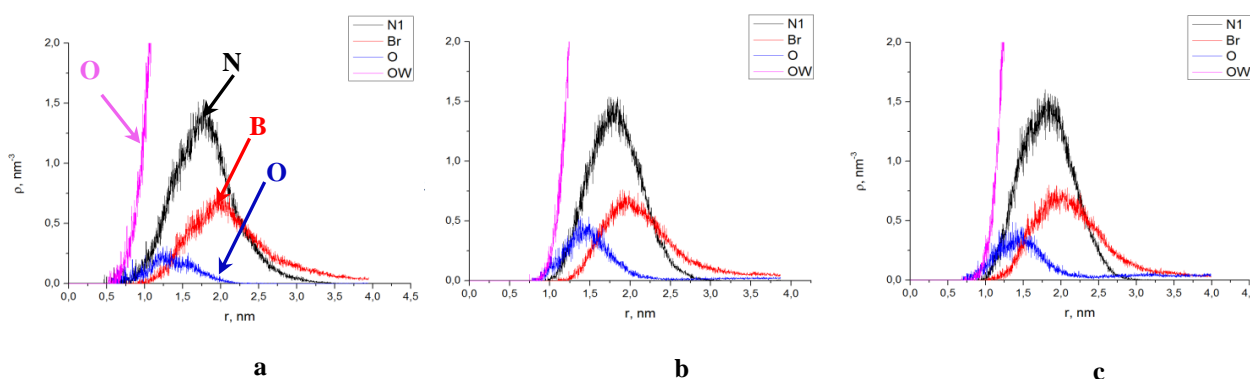


Рисунок 3 – Структуры и профили локальных плотностей систем с концентрацией октанола: а – $1.6 \cdot 10^{-2}$; б – $6.5 \cdot 10^{-2}$ М; с – 0.13 М

Из рисунка 3 видно, что радиус мицеллы в данном случае несколько превышает радиусы мицелл с аналогичными добавками этанола и бутанола и составляет около 1.90 нм. Основная часть спирта, как и в двух предыдущих случаях, сосредоточена в области палисада, на расстоянии около 1-2 нм от центра мицеллы, степень связывания противоиона брома с мицеллой составляет 67 %. Следует отметить, что при концентрации $9,7 \cdot 10^{-2}$ и выше часть молекул октанола, не адсорбированных на мицелле, формируют ассоциат, состоящий из чистого спирта. Результаты расчетов коэффициента распределения октанола между мицеллой и водной псевдофазой представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры распределения октанола между мицеллой и водной псевдофазой при солюбилизации спирта в мицеллу

Nalc	Ctotal, M	Nmic	Xmic	Nwater	Xwater	Kd mic/water
40	0.13	7.50	$4.2 \cdot 10^{-4}$	32.50	$1.8 \cdot 10^{-3}$	0.23
30	$9.7 \cdot 10^{-2}$	8.96	$5.0 \cdot 10^{-4}$	21.04	$1.2 \cdot 10^{-3}$	0.41
20	$6.5 \cdot 10^{-2}$	8.72	$4.8 \cdot 10^{-4}$	11.28	$6.3 \cdot 10^{-4}$	0.76
10	$3.2 \cdot 10^{-2}$	5.96	$3.3 \cdot 10^{-4}$	4.04	$2.2 \cdot 10^{-4}$	1.50
5	$1.6 \cdot 10^{-2}$	4.01	$2.2 \cdot 10^{-4}$	0.99	$5.5 \cdot 10^{-5}$	4.00

Коэффициент распределения имеет высокие значения при низких концентрациях октанола, когда практически весь имеющийся спирт встраивается в мицеллу, как соПАВ. При увеличении концентрации, доля спирта, солюбилизированного мицеллой, понижается за счет формирования ассоциатов октанола. Таким образом, октанол в рассмотренном интервале концентраций проявляет поведение соПАВ. В отличие от бутанола формирует ассоциаты из чистого спирта.

Таким образом, этанол в диапазоне концентраций $1.6 \cdot 10^{-2}$ -0.32 М проявляет себя как соразтворитель, при более низких концентрациях – как соПАВ. Коэффициент его распределения между мицеллой и водой в $1.6 \cdot 10^{-2}$ -0.32 М растворе постоянен и составляет 0.30 ± 0.03 . Бутанол является соПАВ, после солюбилизации в мицеллу он незначительно вымывается чистой водой. Коэффициент его распределения составил 0.3-0.6, наблюдается прямая зависимость данного коэффициента от концентрации спирта. Октанол ($1.6 \cdot 10^{-2}$ М- 0.13 М) является соПАВ, степень его солюбилизации зависит от концентрации. При очень низких концентрациях (порядка $1.6 \cdot 10^{-2}$ М) большая часть спирта абсорбируется мицеллой (чего не наблюдалось для этанола и

бутанола), при возрастании концентрации спирта коэффициент его распределения убывает, ввиду того, что в растворе параллельно протекает процесс его ассоциации.

Степень связывания противоиона с мицеллой для бутанола и этанола составила 63 %, для октанола – 67 %, тогда как для мицеллы бромида 3-метил-1-додецилимидазолия в чистой воде эта величина составляет 77 %, что соответствует имеющимся экспериментальным данным (73-75 %) [1, 2].

Показано, что добавление этанола в концентрациях выше $3.2 \cdot 10^{-2}$ вызывает рост мицеллы, ее радиус увеличивается с 1.74 нм до 1.80 нм. Добавки бутанола до 0.7 М раствора вызывают аналогичные изменения в структуре мицеллы. При добавлении октанола в небольших концентрациях, порядка $1.6 \cdot 10^{-2}$ - $9.7 \cdot 10^{-2}$ М, радиус мицеллы увеличивается до 1.80 нм. При более высоких концентрациях октанола радиус мицеллы возрастает до 1.90 нм, дополнительно формируются ассоциаты из чистого спирта.

Предложенные для описания мицеллообразования $C_{12}MIMB\Gamma$ и последующей солюбилизации спиртов параметры полноатомных силовых полей CHARMM 27 и OPLS адекватно описывают оба процесса. Это позволяет в дальнейшем использовать их при описании мицеллообразования производных диалкилимидазолия с различными длинами углеводородных радикалов и различными противоионами, а также при моделировании распределения разнообразных веществ между мицеллами и водным окружением (водной псевдофазой).

Авторы благодарят Санкт-Петербургский государственный университет за финансовую поддержку (проект № 12.50.1192.2014). Работа выполнена с использованием ресурсов суперкомпьютерного комплекса МГУ имени М.В. Ломоносова и ресурсов вычислительного центра Санкт-Петербургского государственного университета.

Список литературы / References:

1. Somayyeh S., Rahmat S. Micellization properties and related thermodynamic parameters of aqueous sodium dodecyl sulfate and sodium dodecyl sulfonate solutions in the presence of 1-propanol. *Fluid Phase Equilibria*, 2014, vol. 377, pp. 1-8.
2. Bielawska M., Jańczuk B., Zdziennicka A. Volumetric properties of sodium dodecylsulfate and Triton X-100 mixture with short-chain alcohol in aqueous solution. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2015, vol. 480, pp. 270-278.
3. Pronk S., Pall S., Schulz R., Larsson P., Bjelkmar P., Apostolov R., Shirts M., Smith J., Kasson P., van der Spoel D., Hess B., Lindahl E. GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit. *Bioinformatics*, 2013, vol. 29, pp. 845-854.
4. Tome L.I.N., Jorge M., Gomes J.R.B., Coutinho J.A.P. Molecular Dynamics Simulation Studies of the Interactions between Ionic Liquids and Amino Acids in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. B*, 2012, vol. 116, pp. 1831-1842.
5. Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, vol. 118, pp. 11225-11236.
6. Essman U., Perela L., Berkowitz M.L., Darden T., Lee H., Pedersen L.G. A smooth particle mesh Ewald method. *J. Chem. Phys.*, 1995, vol. 103, pp. 8577-8592.
7. Cheng A., Kenneth M. Merz, Jr. Application of the Nose-Hoover Chain Algorithm to the Study of Protein Dynamics. *J. Chem. Phys.*, 1996, vol. 100, pp. 1927-1937.
8. Parrinello M., Rahman A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *J. Appl. Phys.*, 1981, vol. 52, pp. 7182-7190.
9. Damm W., Frontera A., Tirado-Rives J., Jorgensen W. L. OPLS all-atom force field for carbohydrates. *J. Comput. Chem.*, 1997, vol. 18, pp. 1955-1970.
10. Smirnova N. A., Vanin A.A., Safonova E.A., Pukinsky I.B., Anufrikov Y.A., Makarov A. L. Self-assembly in aqueous solutions of imidazolium ionic liquids and their mixtures with an anionic surfactant. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2009, vol. 336, pp. 793-802.