

Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego

mgr Małgorzata Agata Dettlaff

**BADANIE ODDZIAŁYWAŃ HYDROFOBOWYCH PROSTYCH CZĄSTECZEK
METODAMI CHEMII OBLICZENIOWEJ – ZALEŻNOŚĆ OD KSZTAŁTU, SIŁY
JONOWEJ ORAZ TEMPERATURY**

Promotor:
prof. dr hab. Mariusz Makowski

Praca doktorska wykonana w Katedrze Chemii Bionieorganicznej

Gdańsk 2022

Spis treści	
Streszczenie	3
Abstract	4
1. Wstęp	5
1.1. Oddziaływania hydrofobowe	5
1.2. Dynamika molekularna	13
1.2.1. Modele rozpuszczalnikowe	16
1.3. Pola siłowe	20
1.3.1. Pole siłowe AMBER	23
1.4. Potencjał średniej siły PMF	25
1.5. Metoda analizy ważonych histogramów WHAM	27
2. Cel pracy	29
3. Metody badawcze	31
4. Wyniki i ich dyskusja	36
4.1. Wpływ siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe w temperaturze 298 K w modelach wody TIP3P oraz TIP4PEW	36
4.2. Rozkład gęstości wody oraz liczba wiązań wodorowych w modelach wody TIP3P oraz TIP4PEW	47
4.3. Wpływ temperatury i siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe	53
4.4. Parametry termodynamiczne oddziaływań hydrofobowych	63
5. Wnioski i podsumowanie	70
6. Literatura	73
7. Dorobek naukowy	90

Streszczenie

Hydrofobowość jest zjawiskiem, które ma ogromne znaczenie w wielu dziedzinach nauki i jest przedmiotem badań od kilkudziesięciu lat wielu grup z całego świata. Oddziaływania hydrofobowe występują pomiędzy cząsteczkami lub grupami niepolarnymi w środowisku wodnym. Substancje hydrofobowe charakteryzują się niskim powinowactwem do rozpuszczalnika. Ważną rolę tego oddziaływania można zaobserwować w wielu procesach zachodzących w roztworach wodnych np. kompleksowaniu, agregacji surfaktantów, koagulacji. Są one także kluczowymi siłami napędowymi procesów, takich jak tworzenie miceli czy fałdowanie białek.

W prezentowanej pracy doktorskiej został zbadany wpływ siły jonowej, temperatury, kształtu i rozmiaru badanych cząstek na oddziaływania hydrofobowe. Przeprowadzono symulacje dynamiki molekularnej (MD) w polu siłowym AMBER 16.0 dziesięciu homodimerów związków, a dokładniej: metanu, neopentanu, adamantanu, fulerenu, etanu, propanu, butanu, heksanu, oktanu, dekanu. Na podstawie wyników symulacji MD wyznaczono potencjały średniej siły dla wszystkich układów uwzględniając siły jonowe wynoszące 0; 0,04; 0,08; 0,40 mol/dm³, a dodatkowo dla dwóch układów (adamantan i heksan) rozszerzono ten zakres o wyższe wartości, tj.: 1,0; 1,5; 2,0 mol/dm³, które są daleko poza zakresem fizjologicznych wielkości. Badany zakres temperatur obejmował wartości: 248, 273, 285, 298, 310, 323, 335, 348, 360, 373 K. W pierwszej fazie przeprowadzono symulacje MD w temperaturze 298 K w dwóch modelach wody TIP3P oraz TIP4PEW. Dodatkowo wyznaczono mapki funkcji rozkładu gęstości wody oraz średniej liczby wiązań wodorowych między cząsteczkami wody w dwóch minimach dla heksanu oraz adamantanu w sile jonowej równej 0 oraz 0,4 mol/dm³. W badaniach określono również zmiany parametrów termodynamicznych oddziaływań hydrofobowych, a dokładniej zmiany energii swobodnej Gibbsa, entalpii, entropii i pojemności cieplnej.

Zaobserwowano, iż siła jonowa ma różny wpływ na oddziaływania hydrofobowe w zależności od kształtu i wielkości cząsteczek, a także badanej temperatury. Wpływa ona również na kształt krzywych potencjału średniej siły.

Abstract

Hydrophobicity is a phenomenon with important meaning in many fields of science and has been the subject of research for several decades by many groups from around the world. Hydrophobic interactions occur between nonpolar molecules or groups in water. Hydrophobic substances have a low affinity for the solvent. An important role of this interaction can be observed in many processes taking place in aqueous solutions, e.g. complexation, aggregation of surfactants, coagulation. They are also key drivers of processes such as micelle formation and protein folding.

In the presented doctoral dissertation, the influence of the ionic strength, temperature, shape and size of the studied particles on the hydrophobic interactions was investigated. Molecular dynamics (MD) simulations were carried out in the AMBER 16.0 force field of ten homodimers of compounds, namely: methane, neopentane, adamantane, fullerene, ethane, propane, butane, hexane, octane, decane. Based on the results of series of MD simulations, the potentials of mean force for all systems were determined, taking into account the ionic strengths equal to 0; 0.04; 0.08; 0.40 mol/dm³, and additionally for two systems (adamantane and hexane), this range was extended by higher values: 1.0; 1.5; 2.0 mol/dm³, exceeding its physiological value. The tested temperature range included the following values: 248, 273, 285, 298, 310, 323, 335, 348, 360, 373 K. In the first step, MD simulations were carried out at 298 K in two water models: TIP3P and TIP4PEW. Additionally, maps of the water density distribution function and the average number of hydrogen bonds between water molecules in two minima for hexane and adamantane at ionic strengths equal to 0 and 0.4 mol/dm³ were determined. Changes in thermodynamic parameters of hydrophobic interactions, as Gibbs free energy, enthalpy, entropy and heat capacity, were also determined.

It was observed that the ionic strength has a different influence on the hydrophobic interactions depending on the shape and size of the particles, as well as the tested temperature. It influences also on the shape of potential of mean force curves.

1. Wstęp

1.1. Oddziaływania hydrofobowe

Znanych jest kilka definicji hydrofobowości. Najbardziej powszechna mówi, iż jest to słabe powinowactwo do wody, a nawet unikanie jej przez „indywidua” niepolarne, które oddziałują ze sobą. Na przestrzeni lat chemicy starali się odnaleźć molekularną interpretację hydrofobowości. Pierwsze wyjaśnienia oparte były na parametrach termodynamicznych hydratacji związków apolarnych w wodzie w temperaturze pokojowej, które bywały bardzo niejednoznaczne. Okazywało się, że w takich warunkach rozpuszczalność niepolarnych gazów w wodzie jest silnie wspomagana przez entalpię oraz charakteryzuje się dużą zmianą pojemności cieplnej. Inaczej działo się w przypadku metanu rozpuszczanego w rozpuszczalnikach organicznych, dla którego zmiana pojemności cieplnej była mała. Słaba rozpuszczalność była regulowana przez dużą utratę entropii. Częściowa objętość molowa niepolarnego gazu rozpuszczonego w wodzie jest ogólnie podobna do jego objętości molowej w temperaturze wrzenia, co jest niezwykle, ponieważ wartość ta dla substancji rozpuszczonych w rozpuszczalnikach organicznych jest znacznie wyższa. Niektóre z tych właściwości termodynamicznych zostały po raz pierwszy zidentyfikowane przez Butlera i Reida już w 1936 roku.^{1,2} Kilka lat później, w 1945 roku, Frank i Evans podali molekularną interpretację tych obserwacji. O badaniach tych mówi się, że stały się one podwalinami do dalszych badań nad oddziaływaniami hydrofobowymi. Model Franka i Evansa, znany również jako model góry lodowej, wytłumaczył dużą utratę entropii po rozpuszczeniu niepolarnych gazów w kontekście struktury wody w sąsiedztwie cząstek rozpuszczonych.³ Niestety model góry lodowej doprowadził w historii wyjaśnienia fenomenu oddziaływań hydrofobowych również do kilku nadinterpretacji związanych z powłoką hydratacyjną cząsteczek niepolarnych.^{2,4} W międzyczasie, w 1958 roku opracowano ogólną teorię wiązania między dwoma niepolarnymi molekułami.⁵ Teoria ta wyjaśniała zmienność pKa i objętości cząsteczkowej, denaturację oraz maskowanie oczekiwanego zachowania grup funkcyjnych białek w kontekście tworzenia góry lodowej. Kolejne przełomowe badania opublikowane zostały przez Kauzmanna w 1959 roku. Wprowadził on koncepcję oddziaływań hydrofobowych przypuszczalnie indukowanych rozpuszczalnikiem sił przyciągania pomiędzy niepolarnymi cząsteczkami w roztworze wodnym. Zasugerował on, że oddziaływania te są indukowane przez rozpuszczalnik w wyniku destrukcyjnego nakładania się uporządkowanych hydrofobowych powłok hydratacyjnych

oraz na uwalnianiu wody hydratacyjnej.⁶ W roku 1968 kilku badaczy poruszyło problem związany z opisem oddziaływań hydrofobowych. Uznano za nieodpowiednie używanie słowa „wiązanie” w stosunku do oddziaływań hydrofobowych, ponieważ przyciąganie między cząstkami niepolarnymi nie wykazywało żadnej z cech charakterystycznych, które odróżniają wiązania chemiczne od oddziaływań van der Waalsa.⁷ Pomimo sporów dotyczących nazewnictwa do końca lat 60-tych istniała idea, która oparta była na wczesnych pracach Tanforda, Kauzmana, Nemethy’ego i Scheragi mówiąca o tym, że istnieje „wiązanie” hydrofobowe postrzegane jako spontaniczna tendencja cząstek hydrofobowych do przylegania do wody w celu zminimalizowania ich kontaktu z cząsteczkami wody.^{6,8-12} Co ciekawe, jedną z przyczyn, dla których aspekt hydrofobowości był w tamtych latach tak kontrowersyjny okazał się fakt, że większość naukowców była przyzwyczajona wówczas do myślenia o oddziaływaniach i siłach między cząsteczkami jako spowodowanych samymi cząstkami, a nie rozpuszczalnikiem.^{12,13} W roku 1954 zauważono, że rola cząsteczek wody w średnim przyciąganiu między cząstkami niepolarnymi może być większa niż w bezpośrednich oddziaływaniach van der Waalsa między tymi cząsteczkami.¹⁴ Sytuacja zaczęła się zmieniać wraz z nadejściem lat 70-tych, kiedy to techniki obliczeniowe zaczęły się rozwijać, a prosty model oddziaływań hydrofobowych był sprzeczny z odkryciami dotyczącymi właściwości fizycznych rozcieńczonych roztworów cząstek hydrofobowych w wodzie. Prowadzone w tamtym czasie eksperymenty wykazały m.in., że energia swobodna jest proporcjonalna do pola powierzchni hydrofobowej.^{12,15-17}

W kolejnych latach badania nad oddziaływaniami hydrofobowymi nie zwalniały tempa. Badacze zagłębiali się w czynniki, które na takie oddziaływania wpływają oraz sposób ich działania.

Kiedy zachodzą oddziaływania hydrofobowe obserwowane są oddziaływania van der Waalsa pomiędzy cząsteczkami niepolarnymi, a także specyficzne zmiany w strukturze wody. Gdy cząsteczki zbliżają się do siebie, liczba cząsteczek wody będących w kontakcie z nimi zmniejsza się. Te zmiany strukturalne w rozpuszczalniku mają swój znaczący wkład do energii swobodnej.¹⁸

Według literatury oddziaływania hydrofobowe można zaklasyfikować jako indukowane rozpuszczalnikiem.¹⁹⁻²¹ W tym kontekście hydrofobowość może zostać scharakteryzowana przez energię swobodną asocjacji lub przez zmiany swobodnej

energii w funkcji odległości między niepolarnymi cząsteczkami w roztworze wodnym. Energetyka oddziaływań hydrofobowych jest często badana poprzez analizę potencjałów średniej siły (ang. *potential of mean force*, PMF).^{18,19} Wielkość ta zależy przede wszystkim od odległości między centrami cząstek oddziałujących i może być interpretowana jako koszt energii swobodnej doprowadzenia dwóch cząsteczek hydrofobowych zanurzonych w wodzie z nieskończenie dużej odległości na określony dystans pomiędzy centrami oddziaływań.²² Kształt potencjału średniej siły oddziaływań hydrofobowych zazwyczaj zawiera trzy ekstrema. Pierwsze z nich, nazywane minimum kontaktowym (ang. *contact minimum*, CM) jest zwykle najgłębsze i występuje, gdy dwie cząstki znajdują się w najbliższej odległości od siebie. Drugie minimum, zwane minimum oddzielnym rozpuszczalnikiem (ang. *solvent-separated minimum*, SSM), odnosi się do odległości, w której jedna cząsteczka wody wchodzi w przestrzeń między dwoma monomerami. Jest to ekstremum związane z pierwszą sferą hydratacyjną. Trzecie ekstremum to maksimum znajdujące się pomiędzy CM a SSM i jest określane jako maksimum desolvacyjne (ang. *desolvation maximum*, DM). Zmiany głębokości obu opisanych minimów pokazują zmiany w sile oddziaływań hydrofobowych.²² Czasem obserwuje się na krzywej PMF obecność drugiego SSM, które związane jest z obecnością drugiej sfery hydratacyjnej.

Czynnikami wpływającymi na oddziaływania hydrofobowe są między innymi kształt i wielkość oddziałujących cząsteczek oraz temperatura, w której prowadzone są badania. W temperaturze pokojowej w efektach hydrofobowych dominuje wkład entropowy dla małych cząsteczek, a dla większych wkład entalpowy. Wraz ze wzrostem temperatury maleje rozpuszczalność małych, niepolarnych cząstek, adekwatnie, gdy temperatura spada rozpuszczalność ta wzrasta. W wyższych temperaturach okazuje się, iż wkład entropowy jest mniej istotny od wkładu energetycznego.^{9,10,23,24} Nad wpływem tych czynników na hydrofobowość prowadzono bardzo wiele badań. W literaturze opisano między innymi, iż dla dużych cząsteczek efekt hydrofobowy jest większy niż dla małych ze względu na większą liczbę centrów oddziaływań.^{25,26} Istnieje podział cząstek hydrofobowych na makroskopowe oraz klasyczne małe cząsteczki hydrofobowe. Okazuje się jednak, że nie każdą cząstkę da się jednoznacznie zaklasyfikować do danej grupy. Przykładowo, neopentan traktowany jest jako mała cząsteczka hydrofobowa, ale trochę większy adamantan i fuleren są już zbyt duże by rozpatrywać je w tej samej kategorii, ale za małe by zaklasyfikować je jako makroskopowe.^{19,23} Wielkość i kształt

substancji rozpuszczonej wpływają również między innymi na entropię, energię swobodną hydratacji Gibbsa, entalpię i wreszcie na głębokość pierwszego minimum potencjału średniej siły.¹⁹ Potwierdzono, że transfer małych substancji rozpuszczonych do wody wymaga dużej dodatniej pojemności cieplnej, podczas gdy transfer większych substancji rozpuszczonych nie wymaga tak dużych zmian pojemności cieplnej lub entropii.²⁴ Zbadano również wpływ temperatury na oddziaływania hydrofobowe. Wykazano silniejszą asocjację cząsteczek metanu w wyższych temperaturach. Największe zmiany zaszły w minimum kontaktowym w zakresie temperatur od 300 do 350 K. Minima rozdzielone rozpuszczalnikiem były bardzo słabo wrażliwe na temperaturę. Zauważono, że głębokość CM wzrasta wraz ze wzrostem temperatury.^{25,26}

Rozpuszczalność cząstek hydrofobowych jest determinowana poprzez równowagę dwóch czynników: zmian entropii objętości (ang. *excluded volume entropy change*) spowodowanej tworzeniem się wnęk w wodzie oraz bezpośrednich oddziaływań van der Waalsa. Pierwszy czynnik zależy tylko od wielkości substancji rozpuszczonej i prowadzi do niskiej rozpuszczalności związków niepolarnych w wodzie. Rozpuszczalność jest jednak również determinowana przez siłę bezpośrednich oddziaływań van der Waalsa rozpuszczalnik – substancja rozpuszczona, a także oddziaływań dipoli indukowanych. Obliczenia przeprowadzone w fazie gazowej wykazały, że wykres potencjału średniej siły dla cząsteczek niepolarnych ma kształt charakterystyczny dla oddziaływań typu Lennarda–Jonesa.^{19,23,27} W literaturze odnaleźć można badania dotyczące udziału rozpuszczalnika w potencjale średniej siły cząstek hydrofobowych. Opisano, że udział ten w PMF zmienia się od ujemnego w przypadku małych cząsteczek, przez prawie zerowy w przypadku izobutanu lub neopentanu, do dodatniego w przypadku dużych cząsteczek hydrofobowych. W badaniach tych przeanalizowano również strukturę wody w sąsiedztwie dimerów niepolarnych cząstek. Zaobserwowano słabo uporządkowaną strukturę pierwszej powłoki hydratacyjnej. W pobliżu cząstek substancji rozpuszczonej wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami wody było mniej, ale były one silniejsze niż w przypadku czystej wody.^{19,23} Inne raporty dotyczyły również zależności temperaturowych oddziaływań hydrofobowych. Oddziaływania te mogą być napędzane entropią lub energią. Oddziaływania hydrofobowe są napędzane entropią np. dla fulerenu, a energią dla neopentanu czy adamantanu.²⁰

Większość badań nad hydrofobowością koncentruje się na wyznaczaniu potencjałów średniej siły dla dwóch niepolarnych cząsteczek w wodzie^{28–32}, ich związku z temperaturą^{10,25,26,33–36} oraz ciśnieniem^{37–40}, a także określeniem właściwości termodynamicznych cząstek niepolarnych^{41–43} czy wpływu badanej mieszaniny rozpuszczalników na oddziaływania hydrofobowe⁴⁴.

Istnieją również badania dotyczące wpływu obecności soli i siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe, choć jest ich niewiele.^{45–48} W jednym z takich badań stwierdzono, że obecność chlorku sodu, NaCl, powoduje wytrącenie z roztworu metanu ze względu na niekorzystną zmianę entropii substancja rozpuszczona – rozpuszczalnik.⁴⁹ Intensywnie badano także wahania gęstości cząsteczek wody wokół substancji rozpuszczonej.⁵⁰ Powszechnie wiadomo, że rozpuszczalność cząstek niepolarnych zmniejsza się w obecności soli.⁵¹ Uważa się, że istnieją dwa rodzaje jonów: „kosmotropy” (ang. *kosmotropes*) i „chaotropy” (ang. *chaotropes*). Kosmotropy wzmacniają efekty hydrofobowe poprzez wzmacnianie struktury wody wokół jonów. W przeciwieństwie do nich chaotropy osłabiają ten efekt, zaburzając strukturę wody wokół jonów. Ze względu na te przeciwstawne efekty, kosmotropy prawdopodobnie stabilizują białka, a chaotropy destabilizują. O tym, które jony należą do kosmotropów, a które do chaotropów decydują dwa czynniki: ładunek jonu oraz jego wielkość.^{52–57} Na przykład, zgodnie z tą teorią, chlorek sodu jest słabym kosmotropem.⁵⁸ Jak stwierdzono później, wyjaśnienie to było tylko pewnego rodzaju przybliżeniem. Należy pamiętać o tym, że jony mogą wchodzić w specyficzne oddziaływania z substancjami rozpuszczonymi.⁵⁹ Badania związane z wpływem siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe skupiają się jednak w większości na wpływie soli na roztwory wodne małych cząstek niepolarnych takich jak metan.^{45,47,57,60} Potwierdzono między innymi rosnącą siłę przyciągania hydrofobowego między cząsteczkami metanu w obecności soli oraz zmniejszoną rozpuszczalność tych cząsteczek. W przypadku dimerów metanu udział soli w swobodnej energii solwatacji był entalpowy w niskich temperaturach, ale stawał się entropowy w temperaturach wyższych⁵⁷ niż 390 K. W obecności soli struktura wody wokół cząsteczek substancji rozpuszczonej była mniej uporządkowana niż w czystej wodzie. Stwierdzono, że chociaż liczba wiązań wodorowych jest prawie identyczna w wodzie z solami jak w roztworze bez soli to w powłoce hydratacyjnej metanu znajduje się większa liczba zerwanych wiązań wodorowych. Zaobserwowano również wzrost energii swobodnej roztworu.^{45,46} Zbadano

także wpływ różnych soli na oddziaływania hydrofobowe. Odkryto, że jony o wysokiej gęstości ładunku wzmacniają oddziaływania hydrofobowe między powierzchniami hydrofobowymi, a jony o niskiej gęstości ładunku je osłabiają.⁶¹ Masterton i Lee⁶² w 1970 roku opublikowali badania, które wykazywały, że zmiana energii swobodnej dla tworzenia wnęki jest bardziej dodatnia w słonej wodzie niż w czystej. Oznaczało to, że w obecności soli trudniej jest stworzyć taką wnękę. Stwierdzono również, że dla małych cząstek wszystkie badane współczynniki pozostawały w dobrej zgodności z wynikami eksperymentalnymi, ale dla większych cząsteczek zgodność była stosunkowo niska.⁶² Gdzie indziej zaobserwowano, że wysalanie jest efektem oddziaływań między jonami a cząsteczkami wody, substancje rozpuszczone nie są zaangażowane w ten proces.⁶³ W tym przypadku można stwierdzić, że model wody wykorzystany w badaniach może mieć kluczowe znaczenie dla uzyskania wyników.⁶⁴ Opisano również wpływ temperatury i chlorku sodu na rozpuszczalność antracenu w wodzie. Stwierdzono, że NaCl ma wpływ wysalający na rozpuszczalność badanego związku. Współczynniki tego efektu nie zmieniały się znacząco wraz ze zmianami temperatury. Analiza parametrów termodynamicznych wykazała, że transfer antracenu do słonej wody jest niekorzystny termodynamicznie ze względu na spadek entropii.⁶⁵

W trakcie badań nad hydrofobowością zauważono, że rola wody w przyciąganiu między cząsteczkami niepolarnymi jest większa niż w przypadku bezpośrednich oddziaływań van der Waalsa między nimi. Istniejące modele, które wyjaśniały oddziaływania hydrofobowe oparte na efektach entropowych lub entalpowych, uwzględniały fluktuacje ładunku i oddziaływania dipolowe. W literaturze opisywane jest, że przyciąganie bliskiego zasięgu jest jedyną siłą między małymi powierzchniami hydrofobowymi i że oddziaływania wielociałowe są również ważne dla dużych powierzchni hydrofobowych.^{12,50,66}

Jedną z teorii wyjaśniających efekt hydrofobowy jest teoria bazująca na termodynamice. Energia swobodna solwatacji jest mniejsza dla cząstek zagregowanych niż dla cząstek rozproszonych. W konsekwencji energię swobodną solwatacji można uznać za główną siłę napędową samoorganizacji cząstek.^{66,67} W zależności od wielkości oddziałujących cząsteczek niepolarnych można zaobserwować różnice w strukturze wody w pobliżu substancji rozpuszczonej. W przypadku małych cząstek (o promieniu mniejszym niż 1 nm) hydratacja prowadzi do reorganizacji cząsteczek wody w uporządkowane struktury wokół substancji rozpuszczonej, która jest połączona siecią wiązań

wodorowych. Hydratacja większych cząsteczek (o promieniu powyżej 1 nm) powoduje zerwanie wiązań wodorowych i zmiany w strukturze wody. W konsekwencji entropia solwatacji małych cząsteczek hydrofobowych ma wartość ujemną, a większych dodatnią. W tym kontekście asocjacja małych cząsteczek jest napędzana entropowo, podczas gdy większych jest napędzana przez entalpię.^{66,68,69}

Oddziaływania hydrofobowe badano także za pomocą teorii równań całkowych. Z tej teorii Pratt i Chandler wyprowadzili wyrażenie dla oddziaływań dwóch sferycznych substancji rozpuszczonych w wodzie. Stwierdzono, że wyrażenie to jest niezależne od parametrów oddziaływań substancja rozpuszczona – substancja rozpuszczona i substancja rozpuszczona – rozpuszczalnik. Teoria ta została również zastosowana do określenia wkładów entropowych i entalpowych do potencjału średniej siły asocjacji cząsteczek hydrofobowych.^{15,70} W oparciu o teorię równań całkowych, i o inne metody, wykazano m.in., że minimum kontaktowe w PMF jest stabilizowane członem entropowym, podczas gdy człon entalpowy odgrywa główną rolę w stabilizacji SSM.^{15,22,70,71} Parui i Jana²² podczas badań nad związkami hydrofobowymi w różnych temperaturach stwierdzili obecność drugiego minimum oddzielonego rozpuszczalnikiem (ang. *second solvent-separated minimum*, SSSM) w krzywej potencjału średniej siły dimeru metanu. To minimum jest bardziej stabilne w niższych temperaturach. Autorzy doszli do wniosku, że SSSM w PMF par hydrofobowych składających się z cyklobutenu i hydrofobowych związków wyglądających jak pręcik (ang. *rodlike hydrophobe*) jest bardziej stabilne niż pierwsze minimum oddzielone rozpuszczalnikiem SSM w $T = 240$ K. Postawili oni również hipotezę, że stabilizacja SSSM może odgrywać ważną rolę w zimnej denaturacji białek.²²

Badań dotyczących hydrofobowości nie można przeprowadzać w sposób bezpośredni. Istnieją techniki eksperymentalne, które w głównej mierze dostarczają parametrów termodynamicznych dotyczących oddziaływań hydrofobowych. Są to między innymi rozpraszanie promieni rentgenowskich lub neutronów.^{33,72–77} Dodatkowo można wykorzystywać również bezpośrednie pomiary siły działającej pomiędzy hydrofobowymi powierzchniami, stosując takie metody jak pomiar siły powierzchniowej (ang. *surface force apparatus*, SFA), mikroskopia sił atomowych (ang. *atomic force microscopy*, AFM) lub też technika sondy kroplowej/pęcherzykowej AFM.^{78,79} Ze względu na niską rozpuszczalność związków niepolarnych w wodzie, z wyjątkiem szeregu homologicznego związków z niepolarnymi ogonami i polarnymi głowami,

metody eksperymentalne napotykają pewne trudności w przeprowadzanych badaniach. Dlatego też do badań nad hydrofobowością stosuje się metody obliczeniowe. W związku z tym, że nie jest możliwe bezpośrednie zmierzenie potencjału średniej siły małych, niepolarnych cząsteczek w wodzie jedną z najcenniejszych technik do badań nad oddziaływaniami hydrofobowymi jest dynamika molekularna.^{18,19,23}

Już pod koniec lat 70-tych XX wieku Scheraga wraz ze swoimi współpracownikami postawili hipotezę o kluczowej roli oddziaływań hydrofobowych w inicjowaniu procesu fałdowania białek. Zakładali oni, że jeden z początkowych etapów tego procesu zachodzi we fragmencie białka z największą liczbą reszt niepolarnych oraz, że oddziaływania hydrofobowe prowadzą do procesu fałdowania białek.⁸⁰⁻⁸²

Oddziaływania hydrofobowe odgrywają kluczową rolę w wielu zjawiskach zachodzących w roztworach wodnych. Stabilność błon biologicznych czy trzeciorzędowa struktura białek zależą od oddziaływań między ugrupowaniami niepolarnymi. Również rozpoznanie molekularne w dużej mierze zależy od oddziaływań niekowalencyjnych, dla których kluczowe są regiony hydrofobowe w cząsteczkach gościa i gospodarza. Oddziaływania hydrofobowe mają znaczenie nie tylko w procesach biologicznych, ale są ważne także dla wielu procesów takich jak agregacja surfaktantów, koagulacja czy kompleksowanie. Ponadto, efekty hydrofobowe odgrywają decydującą rolę w tworzeniu klatratów gazowych oraz w zjawiskach powierzchniowych np. procesach agregacji na granicy faz powietrze – woda.^{2,18-20,23}

Badań dotyczących hydrofobowości, czynników na nią wpływających i ogólnych opisów jej dotyczących znaleźć można w literaturze naukowej o wiele więcej. Nie sposób opisać tutaj wszystkich. Pokazuje to, że mimo iż oddziaływania hydrofobowe badane od niemal stu lat nadal nie są do końca poznane i wiele można jeszcze o nich odkryć. Powyższe obserwacje spowodowały między innymi moje zainteresowanie tym niezwykle ciekawym zjawiskiem.

1.2. Dynamika molekularna

Symulacje dynamiki molekularnej (ang. *molecular dynamics*, MD) przewidują, w jaki sposób każdy atom w białku lub też innym układzie molekularnym będzie poruszał się w czasie. MD bazuje na ogólnym modelu fizyki związanym z oddziaływaniami międzyatomowymi. Dzięki tym symulacjom można zobrazować dużo ważnych procesów biomolekularnych takich jak zmiany konformacyjne, wiązanie ligandów, fałdowanie białek, pokazując pozycje wszystkich atomów w rozdzielczości czasowej femtosekundy. Symulacje MD pozwalają przewidywać, w jaki sposób biomolekuły zareagują, na poziomie atomowym, na perturbacje np. mutację, fosforylację, protonowanie, dodanie lub usunięcie liganda. Dynamikę molekularną używa się często w połączeniu z różnymi technikami eksperymentalnymi np. krystalografią rentgenowską, mikroskopią krioelektronową, magnetycznym rezonansem jądrowym (NMR), elektronowym rezonansem paramagnetycznym (EPR) czy transferem energii między chromoforami (FRET).^{83–85}

Pierwsze symulacje dynamiki molekularnej prostych gazów zostały przeprowadzone przez Aldera i Wainwrighta w 1957 roku.⁸⁶ Natomiast pierwszą symulację białka przeprowadzili McCammon, Gellin i Karplus w 1977 roku.⁸⁷ Badania dotyczyły inhibitora trypsyny bydlęcej trzustki. Symulacje te nie mogłyby się odbyć, gdyby nie prace Levitta i Lifsona z 1969 roku oraz Lifsona i Warshela z 1968 roku.^{88,89} W 2013 roku dokonania Karplusa, Levitta i Warshela zostały docenione przez Komitet Noblowski i naukowcy ci otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za „chemiczne eksperymenty w cyberprzestrzeni”. Symulacje dynamiki molekularnej są wykorzystywane do rozwiązywania wielu problemów np. badania białek krytycznych dla sygnalizacji neuronalnej^{90–94}, aby pomóc w opracowaniu leków ukierunkowanych na układ nerwowy^{95–97}, do ujawnienia mechanizmów agregacji białek związanych z zaburzeniami neurodegeneracyjnymi^{98,99} oraz zapewnienie podstaw do projektowania ulepszonych narzędzi optogenetycznych^{100,101}.⁸⁴

Podstawowe założenia symulacji dynamiki molekularnej nie są skomplikowane. Biorąc pod uwagę pozycje wszystkich atomów w układzie można obliczyć siłę wywieraną na każdy atom przez wszystkie inne atomy. Wykorzystuje się zatem prawa ruchu Newtona do przewidywania położenia przestrzennego każdego atomu w funkcji czasu, wielokrotnie oblicza się siły działające na każdy atom, a następnie wykorzystuje te siły

do aktualizacji położenia i prędkości każdego atomu. Wynikowa trajektoria jest czymś w rodzaju filmu, który opisuje konfigurację układu na poziomie atomowym w każdym punkcie symulowanego przedziału czasu.⁸⁴

Procedura symulacji dynamiki molekularnej obejmuje inicjalizację, obliczenia w polu siłowym, obliczenia integracji równań ruchu, dobór parametrów i termostatów, przebieg równowagi i analizę. Przed symulacją konieczny jest wybór struktury początkowej (tj. NMR, struktura krystaliczna lub modelowa) i wstępne jej doprecyzowanie. Siły między cząsteczkami lub atomami są obliczane wprost przy użyciu wymaganego pola siłowego, a następnie umieszczone w rozpuszczalniku (przy użyciu innego modelu wody). W kolejnym kroku, jeśli konieczne, dodawane są jony w celu zneutralizowania układu.^{85,102,103} Ponadto ruch molekuł lub atomów jest obliczany za pomocą odpowiedniej metody całkowania numerycznego. W tych krokach inicjalizacji przydzielana jest pozycja początkowa (zwykle poprzez odczytanie struktury wyjściowej) i prędkość cząstek w układach. Następnie dokonuje się doboru parametrów i termostatów w zależności od prowadzonego eksperymentu i wymagań systemowych. W kolejnym kroku różne analizy symulacyjne są przeprowadzane przy użyciu metod statystycznych i odpowiednich algorytmów.⁸⁵

Zagłębiając się w procedury symulacji dynamiki molekularnej należy podkreślić, że wykorzystuje się tutaj siły, które występują w układzie wskutek oddziaływań między atomami. Symulacje są przeprowadzane w symulacyjnym pudełku periodycznym, który w najprostszej postaci jest sześcianiem. Korzystając z drugiej zasady dynamiki Newtona można zapisać równanie na wypadkową siłę działającą na i -tą cząsteczkę (równanie 1), gdzie m to masa cząsteczki, a a to przyspieszenie.

$$F_i = m_i a_i \quad (1)$$

Przyspieszenie a można zdefiniować jako drugą pochodną położenia r po czasie t (równanie 2).

$$a_i = \frac{d^2 r_i}{dt^2} \quad (2)$$

Jeśli połączy się wzory 1 i 2 otrzyma się równanie ruchu Newtona, które jest równaniem różniczkowym drugiego rzędu i wykorzystywane jest w dynamice molekularnej (równanie 3).

$$F_i = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} \quad (3)$$

Cząsteczki znajdujące się w pudełku symulacyjnym są w ciągłym ruchu, w związku z czym wypadkowa siła działająca na każdą cząsteczkę zmienia się w czasie. Aby zatem rozwiązać równanie 3 należy skorzystać z metod numerycznych. Jedną z takich metod jest metoda małych, skończonych przedziałów czasowych Δt nazywanych krokami czasowymi. Rozpocząć należy tutaj od znanych wartości położenia, prędkości i przyspieszenia w momencie t , a następnie obliczenia nowych wartości w czasie $t + \Delta t$. Popularnym algorytmem służącym rozwiązaniu tego problemu jest metoda Verleta. Jego podstawę stanowi wzór 4.

$$r(t + \Delta t) = 2r(t) - r(t - \Delta t) + a(\Delta t)^2 \quad (4)$$

Z równania 4 wynika, że aby wyznaczyć nowe położenie cząsteczki należy znać bieżące oraz poprzednie jej położenie. W równaniu tym nie występuje prędkość v , co oznacza, że nie jest ona potrzebna do wyznaczenia trajektorii ruchu. Innym wykorzystywanym algorytmem jest metoda przeskokowa zwana inaczej metodą żabiego skoku (ang. *leap-frog*). Metodę tę zalicza się do grupy metod Verleta. Jest ona jednak bardziej stabilna numerycznie i daje bardziej precyzyjne wyniki od algorytmu Verleta. W metodzie przeskokowej korzysta się ze wzorów 5 i 6.

$$v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = v\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + a(t)\Delta t \quad (5)$$

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t \quad (6)$$

Opisując symulacje dynamiki molekularnej nie można zapomnieć o okresowych warunkach brzegowych (ang. *periodic boundary conditions*). W warunkach tych chodzi o zlikwidowanie problemu zamknięcia badanego układu w pudle symulacyjnym, a w zasadzie o zmiany trajektorii ruchu cząstek, które wynikają ze ścian pudełka, czyli niepożądane efekty powierzchniowe. Okresowe warunki brzegowe polegają na otoczeniu pudła symulacyjnego jego kopiami, w których liczba cząsteczek, ich położenie i ruch są takie same jak w oryginalnym pudle. Ważnym aspektem jest to, że ściany pudełka są przenikliwe. Jeżeli np. jakaś cząsteczka wyjdzie z pudła głównego do jego kopii znajdującej się po lewej stronie, to równoważna cząsteczka z kopii po prawej stronie wniknie do pudła głównego. Dzięki temu liczba cząsteczek w pudełku głównym jest stała.^{104,105}

Symulacje dynamiki molekularnej mają ogromne znaczenie w opisie problemów naukowych oraz pewnego rodzaju przewagę nad technikami eksperymentalnymi. Rejestruje się w nich pozycję i ruch każdego atomu w każdym momencie, co jest bardzo trudne przy technikach eksperymentalnych. Co więcej, warunki symulacji są dokładnie znane i można je kontrolować.⁸⁴

Badania wykorzystujące dynamikę molekularną są wymagające pod względem obliczeniowym. Aby zapewnić stabilność numeryczną, kroki czasowe w symulacjach muszą być krótkie, zwykle około kilkufemtosekundowe. Większość zjawisk biochemicznych takich jak np. zmiany strukturalne w białkach, dzieje się w skali czasowej nanosekund, mikrosekund lub nawet dłuższej. Typowa symulacja obejmuje zatem miliony lub miliardy kroków czasowych. Dzięki udoskonoleniom w sprzęcie komputerowym, algorytmach oraz oprogramowaniach możliwe stały się tańsze i dłuższe symulacje.⁸⁴

Jednym z zastosowań dynamiki molekularnej jest określenie w jaki sposób dane zakłócenie wpłynie na układ biologiczny. W literaturze można znaleźć badania, w których, m.in. usunięto związany ligand z eksperymentalnie określonej struktury białka, a następnie przeprowadzono symulację, aby zobaczyć, jak usunięcie liganda wpływa na konformację białka^{92,106}, zastąpiono związany ligand innym ligandem lub dodano ligand, który nie był obecny w strukturze eksperymentalnej^{96,107}. W innych publikacjach opisano jak zmutowano jedną lub więcej reszt aminokwasowych w białku¹⁰⁸, fosforylowano aminokwas lub dodano inną modyfikację potranslacyjną^{109,110}, zmieniono środowisko molekularne symulowanego białka, takie jak stężenie soli lub skład lipidów w błonie.⁸⁴

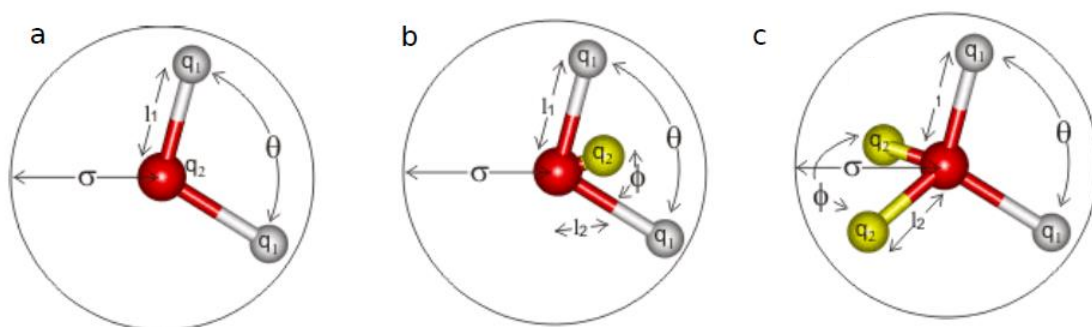
1.2.1. Modele rozpuszczalnikowe

W celu przybliżenia warunków fizjologicznych, symulacje dynamiki molekularnej przeprowadza się w dwóch wariantach: w fazie gazowej i w rozpuszczalniku. Uzyskanie wyników badań, które odzwierciedlają środowisko rozpuszczalnika jest możliwe dzięki wykorzystaniu różnych modeli solwatacyjnych. Przedmiotem badań niniejszej pracy były oddziaływania hydrofobowe, a jak powszechnie wiadomo oddziaływania te stanowią sumę oddziaływań van der Waalsa i asocjacji hydrofobowej związanych

z obecnością rozpuszczalnika. Aby odtworzyć warunki panujące w danym układzie stosuje się różne rozpuszczalniki. Badania nad oddziaływaniami hydrofobowymi przeprowadza się w warunkach odzwierciedlających środowisko wodne.

Według literatury dostępnych jest co najmniej 46 różnych modeli wody. Liczba ta wynika między innymi z faktu, iż nie ma modelu, który odtwarzałby idealnie wszystkie właściwości wody, dlatego też projektuje się je pod kątem określonych właściwości. To jak model odzwierciedla rzeczywiste warunki zależy chociażby od tego, ile i jakie zmienne użyto do jego parametryzacji.^{111,112}

Modele solwatacyjne można podzielić na trzy główne grupy: a) modele dyskretne, b) modele ciągłe, c) modele hybrydowe. W modelach dyskretnych cząsteczki wody występują bezpośrednio (*explicite*). Wyróżnia się trzy podgrupy takich modeli: modele trzypunktowe, czteropunktowe i pięciopunktowe, przedstawione na rysunku 1.



Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie modelu wody a) trzypunktowego, b) czteropunktowego, c) pięciopunktowego.¹¹²

W modelach trzypunktowych ładunki cząstkowe obu atomów wodoru i atomu tlenu są umieszczone bezpośrednio na atomach. Przykładowymi modelami wykorzystywanymi w badaniach są modele SPC (ang. *simple point charge*), SPC/E (ang. *extended simple point charge*), TIP3P (ang. *3-point transferable intermolecular potential*). W modelach czteropunktowych ładunek atomu tlenu jest umieszczony na pseudoatomie, który znajduje się na dwusiecznej kąta H-O-H w pobliżu prawdziwego atomu tlenu. Najczęściej spotykanymi modelami czteropunktowymi są modele PPC (ang. *polarizable point charge*) oraz TIP4P (ang. *4-point transferable intermolecular potential*). W modelach pięciopunktowych ładunek atomu tlenu jest zlokalizowany na jego dwóch

wolnych parach elektronowych np. model TIP5P (ang. *5-point transferable intermolecular potential*). Modele czteropunktowe i pięciopunktowe powinny dawać lepsze rezultaty w charakterystyce oddziaływań elektrostatycznych w porównaniu do modeli trzypunktowych, są jednak droższe czasowo.¹¹³

Kolejną grupą modeli są modele ciągłe, w których rozpuszczalnik traktowany jest jako polaryzowalny ośrodek ciągły. Cząsteczki wody nie występują w nim bezpośrednio, lecz ośrodek ciągły posiada właściwości dielektryczne wody. Przykładowymi modelami ciągłymi są model Poissona- Boltzmanna oraz uogólniony model Borna i jego modyfikacje.¹¹³

Ostatnia grupa to modele hybrydowe, które są połączeniem obu wyżej omówionych grup. Cząsteczki wody znajdują się w tym modelu tylko w obszarze bezpośrednio przylegającym do substancji rozpuszczonej. W pozostałej części układu woda traktowana jest jako ośrodek ciągły. Czasami w modelu tym umieszcza się dodatkową warstwę spełniającą rolę czegoś w rodzaju buforu pomiędzy fragmentami z wodą bezpośrednią a wodą ciągłą. Warstwa ta posiada zmienną wartość przenikalności dielektrycznej.¹¹³

Inny podział obejmuje modele sztywne (ang. *rigid models*), modele elastyczne (ang. *flexible models*) oraz modele polaryzowalne (ang. *polarizable models*). Geometria cząsteczki wody w modelach sztywnych jest stała i opisywana poprzez długość wiązania tlen-wodór oraz kąt wodór- tlen -wodór. Między tymi cząsteczkami energie oddziaływań są sumą oddziaływań Lennarda-Jonesa oraz elektrostatycznych. W modelach elastycznych długość wiązań tlen-wodór oraz kąt między nimi mogą się zmieniać. Potencjał harmoniczny umożliwia zasymulowanie zmian geometrii cząsteczek wody. Ostatni z modeli, polaryzowalny, daje możliwość uwzględniania efektów polaryzacyjnych i wielociałowych podczas wyznaczania energii oddziaływań.¹¹⁴

Aby dobrze modelować oddziaływania hydrofobowe wykorzystuje się pola siłowe, w których woda musi być ujęta w sposób jawny lub też muszą istnieć terminy opisujące energię swobodną asocjacji hydrofobowej. Dobrze, by były to łatwe przybliżenia analityczne. Jedno z takich przybliżeń opracowali Rank i Baker w 1997 roku. Badali oni potencjały średniej siły dwóch cząsteczek metanu i wykazali, że udział rozpuszczalnika w energii swobodnej asocjacji hydrofobowej związany jest z powierzchnią molekularną klastra hydrofobowego.¹¹⁵ Szybko jednak okazało się, iż przybliżenie to sprawdza się tylko dla cząstek sferycznych i nie jest łatwo przenieść je na układy rzeczywiste o innych

kształtach. Innym modelem jest przybliżenie opracowane przez Makowskiego, Scheragę i Liwo.¹¹⁶ Wyprowadzili oni prosty model energetyki asocjacji hydrofobowej, który opiera się na analizie liczby i energii swobodnej cząsteczek wody obecnych w różnych częściach sfery hydratacyjnej par hydrofobowych substancji rozpuszczonych. Aby uzyskać wyrażenia analityczne, przybliżyli oni gęstość pojedynczej cząstki substancji rozpuszczonej i rozpuszczalnika wokół cząstki substancji rozpuszczonej jako funkcję Gaussa z wymiarami i symetrią taką jak w przypadku substancji rozpuszczonej. Model ten nazwano modelem nakładania się funkcji Gaussa. Podejście to sprawdzane było wielokrotnie i może mieć zastosowanie nie tylko do cząstek sferycznych, ale również elipsoidalnych.¹¹⁶ Dodatkową cechą tego modelu jest fakt, że opracowane do opisu asocjacji hydrofobowej równania są analityczne.

Tematyka tej pracy doktorskiej skupiona jest na oddziaływaniach hydrofobowych. Jak opisane zostało już wcześniej rola wody w nich jest ogromna, ważne zatem są wszelkie badania dotyczące jej struktury. Wiele na ten temat poświęciła w swoich pracach J. Sadlej m.in. o klastrach/skupiskach wodnych (ang. *water clusters*), czyli grupach cząsteczek tworzących struktury. Istnieją małe klastry, które są cykliczne, ale też większe, które mają trójwymiarową strukturę przypominającą klatkę. Mogą one np. służyć jako układy modelowe do badań nad wiązaniami wodorowymi w wodzie.¹¹⁷⁻

121

1.3. Pola siłowe

Pole siłowe to matematyczna funkcja lub zestaw równań opisujące hiperpowierzchnię energii potencjalnej atomów i cząsteczek w kontekście dynamiki molekularnej. Inaczej rzecz ujmując to matematyczne wyrażenie opisujące zależność energii układu od współrzędnych jego cząstek. Rolą pola siłowego jest przybliżenie rzeczywistej funkcji potencjału. Funkcje i parametry pól siłowych są wynikiem pomiarów eksperymentalnych i zaawansowanych obliczeń kwantowo- mechanicznych.⁸⁵

Pole siłowe składa się z postaci analitycznej międzyatomowej energii potencjalnej oraz zestawu parametrów wchodzących w tę postać. Cząsteczki są zdefiniowane jako zestaw atomów, który jest utrzymywany razem przez proste siły sprężyste (harmoniczne), a pole siłowe zastępuje prawdziwy potencjał uproszczonym modelem obowiązującym w symulowanym regionie. W literaturze dostępnych jest wiele pól sił o różnym stopniu złożoności i ukierunkowanych na różne rodzaje układów. Ogólne, typowe wyrażenie dla pól siłowych może wyglądać tak jak w równaniu 7.

$$U = \sum_{\text{wiązanie}} \frac{1}{2} k_b (r - r_0)^2 + \sum_{\text{kąt}} \frac{1}{2} k_a (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{torsyjny}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\theta - \delta)] + \sum_{\text{niewłaściwy}} V_{\text{niewłaściwy}} + \sum_{\text{Lennard-Jones}} 4\epsilon_{ij} \left(\frac{\sigma_{ij}^{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{\sigma_{ij}^6}{r_{ij}^6} \right) + \sum_{\text{elektrostatyczne}} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (7)$$

Gdzie pierwsze cztery elementy odnoszą się do wewnątrzcząsteczkowego lub lokalnego wkładu w energię całkowitą, czyli oddziaływań wiążących (długość wiązania między dwoma atomami, kąt płaski między dwoma wiązaniami chemicznymi, kąt dwuścienny torsyjny oraz kąt niewłaściwy), a dwa ostatnie elementy służą do opisu oddziaływań niewiązących, czyli van der Waalsa (w tym przypadku modelowanych za pomocą potencjału Lennarda- Jonesa 12-6) oraz oddziaływań elektrostatycznych.¹²²

Opracowano wiele różnych pól siłowych, niektóre z nich stosuje się w prowadzeniu symulacji układów molekularnych, a inne zostały zoptymalizowane do prowadzenia wyspecjalizowanych obliczeń. Pola siłowe dzielą się na trzy główne grupy: a) pełnoatomowe pola siłowe (ang. *all-atom force fields*), b) pola siłowe wykorzystujące atomy zjednoczone (ang. *united-atom force fields*), c) gruboziarniste pola siłowe (ang. *coarse-grained force fields*). Pełnoatomowe pola siłowe zawierają parametry służące do opisu każdego atomu w układzie, w tym atomu wodoru. Pola wykorzystujące atomy zjednoczone umożliwiają opis niektórych grup funkcyjnych np. grupy metylowej

w sposób przybliżony i traktują je jako pojedyncze centra oddziaływań. Gruboziarniste pola siłowe wykorzystuje się w długich symulacjach najczęściej białek lub kwasów nukleinowych. Dążą one do jeszcze większego uproszczenia opisu cząsteczek poprzez wprowadzenie pseudoatomów, które symulują zachowania całych reszt aminokwasowych lub zasad azotowych.⁸⁵ Celem jest m.in. zminimalizowanie liczby mniej istotnych centrów oddziaływań oraz skrócenie czasu obliczeniowego.

Pola siłowe obejmują formę funkcyjną i związane z nią parametry. Obie te rzeczy wyprowadzane są na podstawie pomysłu twórców danego pola. Zazwyczaj porównanie różnych pól siłowych pokazuje minimalne różnice pod względem formy funkcyjnej, ale znaczne różnice pod względem używanych parametrów. Wynika to z wyborów dokonywanych podczas procedury kalibracji, czyli reprezentacji układu (stopnie swobody), interesujących układów molekularnych, właściwości docelowych, warunków termodynamicznych i strategii optymalizacji. Ostatecznie wiarygodność wyniku symulacji będzie zależeć od tego, jak dokładnie pole siłowe opisuje zachowanie danego systemu.¹²³

Pierwsze pola siłowe pojawiły się w latach sześćdziesiątych XX wieku, wraz z rozwojem dynamiki molekularnej, a ich głównym celem było przewidywanie struktur molekularnych, widm oscylacyjnych i entalpii izolowanych cząsteczek.^{122,124} Były one zorientowane głównie na obróbkę małych cząsteczek organicznych, ale niektóre z nich przetrwały i nadal są rozwijane, a nawet wykorzystywane. Przykładem są potencjały MM opracowane przez grupę Allingera: MM2¹²⁵, MM3¹²⁶ i MM4¹²⁷. Pierwsze z tych pól zostało pierwotnie stworzone do badania węglowodorów, lecz później rozszerzono je, by móc badać różne cząsteczki organiczne (m.in. alkohole, etery, siarczki, amidy).¹²²

Kolejni twórcy pól siłowych chcieli, aby ich pola mogły być stosowane do badań nad bardziej złożonymi układami, co umożliwiałoby ich szersze zastosowanie. Przykładami mogą być pola siłowe DREIDING¹²⁸ i Universal (UFF)¹²⁹, które zawierają parametry dla wszystkich atomów w układzie okresowym. Inne bardzo popularne pola siłowe to CHARMM¹³⁰, AMBER¹³¹, GROMOS¹³², OPLS¹³³ i COMPASS¹³⁴. Wszystkie są dość ogólne, ale pierwsze trzy często wykorzystuje się w symulacjach biomolekuł, podczas gdy OPLS i COMPASS zostały pierwotnie opracowane do symulacji materii skondensowanej. Należy również zauważyć, że wiele z tych pól siłowych stale ewoluuje i dostępne są ich różne wersje.¹²²

Jednym z pól siłowych, które najczęściej pojawiają się w badaniach jest pole siłowe CHARMM (*Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics*). Jest to pole cały czas rozwijane przez grupę badawczą prowadzoną przez Martina Karplusa. Pakiet CHARMM zawiera kompleksowy zestaw narzędzi do analizy i budowania modeli. Według autorów program skierowany jest przede wszystkim do badań nad układami biologicznymi, w tym peptydami, białkami, ligandami małowcząsteczkowymi, kwasami nukleinowymi, lipidami i węglowodanami, które występują w roztworach, kryształach i błonach.¹³⁵ Innym popularnym polem siłowym jest GROMACS. Pierwotnie jego nazwa powstała jako skrót od *GRONingen MACHine for Chemical Simulations*, choć aktualnie GROMACS to nazwa własna, a nie skrót jak ma to miejsce w większości przypadków. Początkowo pole zostało opracowane na Wydziale Chemii Biofizycznej Uniwersytetu w Groningen, ale obecnie jest rozwijane przez współpracowników na uniwersytetach i ośrodkach badawczych na całym świecie. Jest to program przeznaczony przede wszystkim dla cząsteczek biochemicznych, takich jak białka, lipidy i kwasy nukleinowe. Wiele grup używa go również do badań nad układami biologicznymi takimi jak polimery.¹³⁶ Przykładami popularnych gruboziarnistych pól siłowych mogą być MARTINI i UNRES. MARTINI jest polem opracowanym przez Marrink i jego współpracowników na Uniwersytecie w Groningen. Oddziaływania niewiążące opierają się w tym polu na odtwarzaniu eksperymentalnych energii swobodnych rozdzielonych między fazami polarnymi i niepolarnymi dużej liczby związków chemicznych, podczas gdy oddziaływania wiążące pochodzą z referencyjnych symulacji wszystkich atomów. Model wykorzystuje mapowanie cztery do jednego, tj. średnio cztery ciężkie atomy i związane z nimi wodory są reprezentowane przez jedno centrum oddziaływania. Aby model był prosty, zdefiniowano tylko cztery główne typy miejsc oddziaływań: polarne, niepolarne, apolarne i naładowane. Każdy typ cząstek ma kilka podtypów, które pozwalają na dokładne odwzorowanie chemicznej natury podstawowej struktury atomowej. Obecnie w polu MARTINI dostępne są topologie dla wielu lipidów i cząsteczek surfaktantów, w tym cholesterolu, a także dla wszystkich aminokwasów i nukleotydów, różnych cukrów, polimerów i nanocząstek. Ponadto dostępne są skrypty do budowania topologii dla dowolnych peptydów, białek, polinukleotydów, poruszania się między reprezentacjami gruboziarnistymi i atomistycznymi.¹³⁷ Kolejne pole siłowe to UNRES (*UNited RESidue*), które jest zredukowanym modelem łańcuchów polipeptydowych opracowanym przez grupę Adama Liwo z Uniwersytetu Gdańskiego oraz Harolda A. Scheragi z Uniwersytetu Cornell. W polu tym obecne są tylko dwa

miejsca oddziaływania: zjednoczone łańcuch boczny i grupa peptydowa na resztę. Dzięki tej redukcji zapewnione jest około 1000 – 4000- krotne przyspieszenie symulacji dynamiki molekularnej w porównaniu z podejściami opartymi na reprezentacji pełnoatomowej.^{138,139}

Kolejnym znanym polem siłowym jest AMBER, które używane było w badaniach opisanych w niniejszej pracy i zostanie omówione w kolejnym podrozdziale.

1.3.1. Pole siłowe AMBER

Termin AMBER (*Assisted Model Building with Energy Refinement*) odnosi się do dwóch rzeczy. Po pierwsze, jest to zestaw pól siłowych do symulacji biomolekuł. Po drugie, jest to pakiet programów do symulacji molekularnych. Pierwotnie pole to zostało opracowane przez grupę badawczą pod kierunkiem Petera Kollmana na Uniwersytecie w Kalifornii. Aktualnie AMBER rozwijany jest w wyniku aktywnej współpracy Davida Case'a oraz Darrina Yorka z Uniwersytetu Rutgers, Toma Cheathama z Uniwersytetu Utah, Kena Merza z Uniwersytetu Michigan, Adriana Roitberga z Uniwersytetu na Florydzie, Carlosa Simmerlinga z SUNY- Stony Brook, Scotta LeGranda z NVIDIA, Raya Luo z UC Irvine, Junmeia Wanga z Uniwersytetu w Pittsburgh, Marię Nagan z Stony Brook, Rossa Walkera z GSK i wielu innych. AMBER to zbiorowa nazwa zestawu programów, które umożliwiają użytkownikom przeprowadzanie i analizowanie symulacji dynamiki molekularnej, w szczególności białek, kwasów nukleinowych i węglowodanów. Żaden z poszczególnych programów nie nosi tej nazwy. Termin AMBER odnosi się również do empirycznych pól sił, które są tu zaimplementowane. Należy jednak pamiętać, że kod i pola siłowe są traktowane rozdzielnie, kilka innych pakietów komputerowych zaimplementowało pola siłowe z AMBERa, a inne pola siłowe mogą być używane w programach pakietu AMBER.^{140,141}

Aby skorzystać z AMBERa, konieczne jest posiadanie wartości parametrów pola siłowego (np. stałe siłowe, długości i kąty wiązań równowagowych, ładunki cząstkowe). Istnieje dość duża liczba zestawów parametrów, które są szczegółowo opisane w instrukcji obsługi oprogramowania AMBER. Każdy zestaw parametrów ma inną nazwę i zawiera parametry dla określonych typów indywiduów. Parametry peptydów, białek i kwasów nukleinowych są dostarczane przez zestawy, których nazwy zaczynają

się od *ff* i zawierają dwucyfrowy numer roku, na przykład *ff99*. Od 2018 roku podstawowym polem używanym w programie dla białek jest pole siłowe *ff14SB*. Ogólne pole siłowe AMBER (ang. *The General Amber Force Field*, GAFF) zapewnia parametry dla małych cząsteczek organicznych w celu ułatwienia symulacji leków i ligandów małowcząsteczkowych w połączeniu z biocząsteczkami. Pola siłowe GLYCAM zostały opracowane przez Roba Woodsa do symulacji węglowodanów. Podstawowym polem siłowym używanym dla lipidów jest LIPID. Zestawy tych parametrów opisują razem najczęstsze składniki symulacji biomolekuł, zawierają one parametry dla naturalnie występujących rozpuszczalników, jonów, aminokwasów, węglowodanów i lipidów oraz większości cząsteczek organicznych. Pakiet AMBER zawiera również oprogramowanie przeznaczone do parametryzacji bardziej złożonych cząsteczek i fragmentów, których obecnie nie ma w bibliotekach pól siłowych. Chociaż dokładna liczba użytkowników pakietu jest trudna do oszacowania, wiadomo, że jest on zainstalowany w ponad 1000 lokalizacjach na całym świecie. W związku z tym, iż AMBER jest stale rozwijany wiele metod ze starszych wersji kodu stało się przestarzałymi lub zastąpiono je innymi.¹⁴²

Pakiet AMBER zawiera wiele programów wykorzystywanych w trakcie symulacji. Przykładowe programy to *LEaP*, *Antechamber*, *SANDER*, *pmemd*. *LEaP* przygotowuje pliki wejściowe do programów symulacyjnych. *Antechamber* automatyzuje proces parametryzacji małych cząsteczek organicznych za pomocą pola GAFF. *SANDER* to centralny program symulacyjny, który zapewnia narzędzia do minimalizacji energii i dynamiki molekularnej z szeroką gamą opcji. *Pmemd* jest czymś w rodzaju bardziej ograniczonej funkcjonalnością reimplementacją *SANDERa*. Został zaprojektowany do obliczeń równoległych i działa znacznie lepiej niż *SANDER*, gdy wykorzystywane jest więcej niż 8–16 procesorów. *Pmemd.cuda* przeprowadza symulacje na maszynach z procesorami graficznymi (GPU). *Pmemd.amoeba* obsługuje dodatkowe parametry w polaryzowanym polu siłowym AMOEBA. Programów jest oczywiście o wiele więcej i w celu ich dokładniejszej analizy odsyłam do instrukcji oprogramowania pakietu AMBER.¹⁴⁰

1.4. Potencjał średniej siły PMF

W poprzednich fragmentach pracy wspomniano o potencjale średniej siły (ang. *potential of mean force*, PMF), któremu poświęcono więcej uwagi w tym podrozdziale. PMF jest to profil energii swobodnej wzdłuż wybranej współrzędnej. Opisuje on średnią siłę wszystkich możliwych konfiguracji danego układu na cząstki będące przedmiotem zainteresowania. Krzywe PMF uzyskuje się w wyniku symulacji dynamiki molekularnej lub Monte Carlo, aby sprawdzić, jak zmienia się energia danego układu w funkcji określonego parametru. Potencjały średniej siły są użytecznym sposobem opisu zachowania skomplikowanych układów w prosty i statystycznie rygorystyczny sposób. Potencjał średniej siły może zostać zdefiniowany jak w równaniu 8,

$$G(\xi) = -k_B T \ln [p(\xi)] \quad (8)$$

gdzie $p(\xi)$ jest rozkładem prawdopodobieństwa Boltzmannna względem interesującej nas współrzędnej. Wybraną współrzędną może być np. odległość między dwoma atomami, kąt torsyjny lub energia potencjalna układu. PMF można wykorzystać do reprezentowania energetyki układów biologicznych, takich jak fałdowanie i rozwijanie białek, oddziaływania między pojedynczymi indywiduami i zmiany konformacyjne w cząsteczce. Potencjały średniej siły są powszechnie wykorzystywane w badaniach obliczeniowych wielu procesów takich jak oddziaływania hydrofobowe¹⁴³, reakcje organiczne w wodzie¹⁴⁴, transfer protonów¹⁴⁵, przenikanie jonów przez kanały błonowe¹⁴⁶, złożone zmiany konformacyjne¹⁴⁷ w DNA i RNA.^{148–152}

Potencjały średniej siły są jedną z właściwości energii swobodnej, dzięki której można określić parametry fizykochemiczne badanych układów. PMFy można wykorzystywać do obliczania mierzalnych właściwości fizykochemicznych takich jak np. stałe asocjacji, a następnie do walidacji zastosowań danych pól siłowych w oparciu np. o dane eksperymentalne. Określanie PMFów jest również przydatne w przypadku, gdy bezpośredni eksperyment jest ciężki do wykonania (np. badania asocjacji hydrofobowej) lub zależy nam na obniżeniu kosztów prowadzonych badań.^{153–155}

W podejściu do gruboziarnistego pola siłowego zakłada się, że efektywna funkcja energii układu wywodzi się z jego potencjału średniej siły, przy czym wszystkie stopnie swobody, które nie są obecne w gruboziarnistej reprezentacji, są uśredniane. Zmienne opisujące strukturę układu polipeptyd-woda są podzielone na dwa zestawy: pierwszy

z nich to zmienne pierwotne (X), które opisują gruboziarniste stopnie swobody, a drugi to zmienne „mniej ważne” lub wtórne (Y), które są uśrednione. Zmienne drugorzędowe zwykle obejmują stopnie swobody rozpuszczalnika. Stopnie swobody zawarte w X i Y to stopnie swobody jąder atomowych. W konsekwencji PMF $[F(X; T)]$ wyraża się równaniem 9, w którym zauważyć można, że PMF zależny jest od temperatury,

$$F(X; T) = -\frac{1}{\beta} \ln \left\{ \frac{1}{V_Y} \int_{\Omega_Y} \exp[-\beta E(X; Y)] dV_Y \right\} \quad (9)$$

gdzie $V_Y = \int_{\Omega_Y} dV_Y$, $E(X; Y)$ jest oryginalną dla wszystkich atomów funkcją energii, równoważną do powierzchni energii Borna- Oppenheimera, w której uśredniane są stopnie swobody elektronu, Ω_Y jest regionem Y podprzestrzeni zmiennych, po których odbywa się całkowanie, V_Y to objętość tego obszaru, $\beta = \frac{1}{RT}$, R to uniwersalna stała gazowa, a T to temperatura bezwzględna.¹⁵⁶

Gęstość prawdopodobieństwa $P(X; T)$ danej gruboziarnistej struktury jest z nią bezpośrednio związana (równanie 10), a także dowolna średnia zespolowa i termodynamiczna może zostać obliczona za pomocą PMF lub PMF i jego pochodnych temperaturowych.¹⁵⁶

$$P(X; T) = \frac{\int_{\Omega_Y} \exp[-\beta E(X; Y)] dV_Y}{\int_{\Omega_X} \int_{\Omega_Y} \exp[-\beta E(X; Y)] dV_Y dV_X} = \frac{\exp[-\beta F(X; Y)]}{\int_{\Omega_X} \exp[-\beta E(X; Y)] dV_X} \quad (10)$$

Potencjały średniej siły można wyznaczać jako jednowymiarowe lub wielowymiarowe. Jednowymiarowe PMF są przydatne w badaniach cząstek, które mają jedno centrum oddziaływań np. układy sferyczne, pojedyncze jony czy atomy. Wielowymiarowe PMF pozwalają na prowadzenie obliczeń względem nie tylko odległości między dimerami, ale również ich orientacji względem siebie. Stosuje się je często w badaniach cząstek o wydłużonym łańcuchu lub cząstek, które mają wiele centrów oddziaływań. Dzięki temu można określić dominującą orientację do całkowitego PMF. Przykładowy wielowymiarowy PMF może być zdefiniowany zgodnie z równaniem¹⁵⁵ 11,

$$W(r; \theta^{(1)}; \theta^{(2)}; \phi; T) = -RT \ln g(r; \theta^{(1)}; \theta^{(2)}; \phi; T) \quad (11)$$

gdzie $W(r; \theta^{(1)}; \theta^{(2)}; \phi; T)$ to PMF w odległości r , która najczęściej definiowana jest jako odległość między geometrycznymi środkami oddziałujących cząsteczek, kąty θ i ϕ definiują wzajemne orientacje oddziałujących indywiduów, T to temperatura

bezwzględna, $g(r; \theta^{(1)}; \theta^{(2)}; \phi; T)$ jest funkcją orientacji par (obliczoną z symulacji dynamiki molekularnej) w odległości r i temperaturze T , R to uniwersalna stała gazowa.¹⁵⁵

Przykładem badań, w których wykorzystuje się wielowymiarowe potencjały średniej siły są badania nad oddziaływaniami *O*-fosforylowanych i standardowych modeli aminokwasowych łańcuchów bocznych w wodzie. Zostały tam wyznaczone PMFy w czterech różnych orientacjach: bok do boku (równoległa), głowa do głowy (liniowa), ogon do ogona (liniowa), bok do głowy (prostopadła). Sumaryczny potencjał średniej siły po wszystkich orientacjach odpowiada temu wyznaczonemu po odległości.^{155,157}

1.5. Metoda analizy ważonych histogramów WHAM

Metoda analizy ważonych histogramów (ang. *Weighted Histogram Analysis Method*, WHAM) jest sposobem na analizowanie danych otrzymanych z symulacji dynamiki molekularnej. Jest to standardowe narzędzie do analizy energii swobodnej, szczególnie popularne w metodzie „*umbrella sampling*”. Metodę WHAM wykorzystuje się m.in. przy obliczaniu potencjałów średniej siły. Główną ideą metody jest znalezienie optymalnego oszacowania gęstości stanów lub nieobciążonego rozkładu, który następnie umożliwia ocenę energii swobodnej jako całek ważonych. Optymalna gęstość stanów jest obliczana na podstawie średniej ważonej przeważonych histogramów energii (stąd nazwa metody) z różnych dystrybucji lub trajektorii. Wagi zależą od energii swobodnych, więc energie swobodne i gęstość stanów muszą być wyznaczone w sposób spójny. WHAM jest metodą szacowania energii swobodnych wielu stanów termodynamicznych o różnych parametrach, takich jak temperatura czy ciśnienie.¹⁵⁸

Metoda WHAM została zaproponowana przez Ferrenberga i Swendsena¹⁵⁹ w 1989 roku do ogólnego zastosowania, a zaadaptowana przez Kumara i Rosenberga¹⁶⁰ do badań nad biomolekułami w 1992 roku. Równania na których opiera się metoda analizy ważonych histogramów przedstawione są poniżej,

$$P(\xi) = \frac{\sum_{i=1}^{N_w} g_i^{-1} h_i(\xi)}{\sum_{j=1}^{N_w} n_j g_j^{-1} \exp[-\beta(w_j(\xi) - f_i)]} \quad (12)$$

$$\exp(-\beta f_i) = \int d\xi \exp[-\beta w_j(\xi)] P(\xi) \quad (13)$$

gdzie β oznacza odwrotność temperatury $\frac{1}{k_B T}$ ze stałą Boltzmanna k_B oraz temperaturą T , a n_j jest całkowitą liczbą punktów danych w histogramie h_j . Statystyczna nieefektywność g_i odpowiada $g_i = 1 + 2\tau_i$ ze zintegrowanym czasem autokorelacji τ_i okna symulacyjnego (w jednostkach kroku czasowego symulacji). Warto wspomnieć o tym, że g_i jest usuwany z równań WHAM, jeżeli czasy autokorelacji we wszystkich oknach symulacyjnych są takie same, a jeśli g_i różnią się pomiędzy różnymi histogramami czynniki g_i przypisują niższe wagi histogramom z dłuższymi autokorelacjami. $P(\xi)$ oznacza nieobciążony rozkład prawdopodobieństwa, który powiązany jest z PMF poprzez $W(\xi) = -\beta^{-1} \ln \left[\frac{P(\xi)}{P(\xi_0)} \right]$. ξ_0 to arbitralny punkt odniesienia, w którym PMF $W(\xi_0)$ jest zdefiniowany jako zero. Równania WHAM zawierają dwie nieznanne wielkości, to znaczy stałe energii swobodnej f_j i nieobciążony rozkład $P(\xi)$, dlatego muszą być one rozwiązywane iteracyjnie. W zależności od liczby histogramów i wysokości barier w PMF, równania WHAM zazwyczaj zbiegają się w ciągu dziesiątek do dziesiątek tysięcy iteracji.^{160–162}

2. Cel pracy

Hydrofobowość jest zjawiskiem o bardzo dużym znaczeniu w wielu dziedzinach nauki m.in. chemii, biochemii czy też biologii. Oddziaływania hydrofobowe mają ogromne znaczenie w wielu procesach zachodzących w roztworach wodnych takich jak chociażby kompleksowanie, agregacja surfaktantów czy koagulacja. Oddziaływania te odgrywają również kluczową rolę w formowaniu i stabilności protein oraz błon biologicznych. Oddziaływania hydrofobowe, obecność soli czy zmiany temperatury mogą zatem mieć znaczący wpływ na stabilność białek. Jest to szczególnie ważne w przewidywaniu struktur białkowych. Rozważenie wpływu siły jonowej oraz zmian temperatury na hydrofobowość może pomóc w opracowaniu i udoskonaleniu istniejących metod służących przewidywaniu struktur białek oraz badaniom procesów fałdowania białek, m.in. tych wykorzystujących gruboziarniste pola siłowe.

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu siły jonowej, temperatury, kształtu oraz rozmiaru cząstek na oddziaływania hydrofobowe przy wykorzystaniu symulacji dynamiki molekularnej. Dodatkowo sprawdzony został wpływ dwóch modeli wody (TIP3P oraz TIP4PEW) na badania dotyczące hydrofobowości oraz sprawdzone zostały parametry termodynamiczne tychże oddziaływań. Badania umożliwiły zweryfikowanie dotychczas poznanych definicji oddziaływań hydrofobowych.

Cel ten zrealizowałam poprzez przeprowadzenie następujących działań:

- wykonanie symulacji dynamiki molekularnej dla dimerów dziesięciu związków podzielonych na dwie grupy ze względu na kształt: związki sferyczne– metan, neopentan, adamantan, fuleren oraz elipsoidalne– etan, propan, butan, heksan, oktan, dekan;
- wyznaczenie i analizę potencjałów średniej siły w oparciu o wyniki symulacji dynamiki molekularnej za pomocą metody analizy ważonych histogramów WHAM (ang. *Weighted Histogram Analysis Method*);
- sprawdzenie wpływu siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe w zależności od kształtu i wielkości badanego związku zarówno poniżej jak i powyżej wartości fizjologicznej siły jonowej;
- wykonanie badań w temperaturze 298 K w dwóch modelach wody, mających na celu wybór modelu rozpuszczalnika;

- wyznaczenie mapek gęstości wody oraz liczby wiązań wodorowych w pobliżu badanego układu;
- sprawdzenie wpływu temperatury na siłę oddziaływań hydrofobowych w różnych wartościach siły jonowej;
- wyznaczenie i porównanie parametrów termodynamicznych oddziaływań hydrofobowych (energii swobodnej Gibbsa, entalpii, entropii, pojemności cieplnej) w różnych temperaturach i siłach jonowych w zależności od kształtu cząsteczek w układzie.

3. Metody badawcze

Wszystkie obliczenia prowadzone były z wykorzystaniem klastra obliczeniowego PIASEK, który znajduje się na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

Przeprowadzono serie symulacji dynamiki molekularnej przez próbkowanie przestrzeni konfiguracyjnej (niezbędne w metodzie „*umbrella sampling*”). Symulacje przeprowadzono dla hydrofobowych dimerów metanu, neopentanu, adamantanu, fulerenu (C₆₀), etanu, propanu, butanu, heksanu, oktanu i dekanu. Każdy dimer został zanurzony w pudełku z okresowymi warunkami brzegowymi z wykorzystaniem modelu wody TIP3P⁶⁴ i dla porównania TIP4PEW¹⁶³. Wymiary pudełka wynosiły odpowiednio 60x60x60 i 59x59x59 Å³. Symulacje przeprowadzono w dwóch etapach. Te same procedury zastosowano dla obu modeli rozpuszczalników. Po pierwsze, każdy układ był zrównoważony w warunkach NPT (stała liczba cząstek, ciśnienie i temperatura) przy temperaturze 298 K i ciśnieniu 1 atmosfery przez 500 ps. W drugim kroku ostatnia konfiguracja uzyskana w etapie NPT została użyta jako startowa, aby przeprowadzić symulacje NVT (stała liczba cząstek, objętość i temperatura) przy temperaturze 298 K przez 5000 ps. Krok czasu całkowania wynosił 2 fs. Dla wszystkich oddziaływań niezwiązanych zastosowano odcięcie 10 Å, a energia elektrostatyczna została oszacowana za pomocą metody „*particle-mesh Ewald*”.¹⁶⁴ Dla wszystkich dimerów uruchomiono serię 11 okien symulacyjnych (15 okien dla fullerenu) trwających po 5 ns na okno. Każde okno miało inny harmoniczny potencjał ograniczenia (ang. *harmonic restraint potential*) (równanie 14) narzucony na odległości (ξ) między dwoma atomami (jeden atom z każdej cząsteczki w dimerze), które są najbliższe środka geometrycznego każdej cząstki,

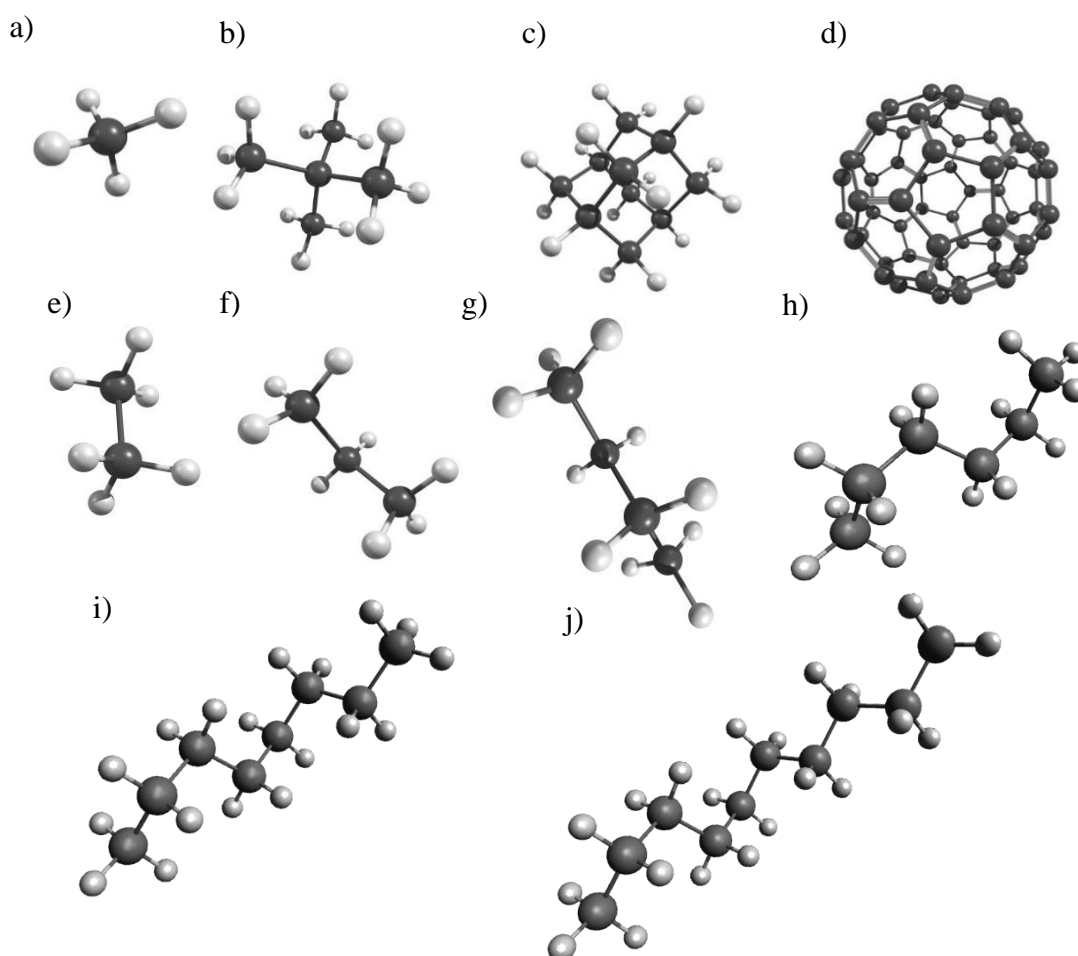
$$V(\xi) = k(\xi - d_0)^2 \quad (14)$$

gdzie k jest stałą siłową ($k = 2$ kcal/mol/Å²), a d_0 jest odległością równowagową dla każdej pary (równa 4,0; 5,0; 6,0; ... 14,0 Å dla wszystkich dimerów dla okien 1- 11 i do 18 Å dla fullerenu dla okien 1- 15). Migawki z symulacji były zapisywane co 0,2 ps. Łącznie 25000 konfiguracji zostało wygenerowanych dla każdego okna. Symulacje przeprowadzono z dimerem cząsteczki niepolarniej i 7022 cząsteczkami wody. Uwzględniono również symulacje z jonami, które składały się z a) dimeru, 7012 cząsteczek wody, 5 jonów Na⁺ i 5 Cl⁻, b) dimeru, 7002 cząsteczek wody, 10 jonów Na⁺ i 10 Cl⁻ oraz c) dimeru, 6922 cząsteczek wody, 50 jonów Na⁺ i 50 Cl⁻. Umożliwiło

to określenie wpływu siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe. Wartości siły jonowej wynosiły 0,04, 0,08 i 0,40 mol/dm³.

W obliczeniach przyjęto ładunki cząstkowe na atomach substancji rozpuszczonej potrzebne do programu AMBER 16.0¹⁶⁵ jako zero. Typy atomów (określane w polu siłowym AMBER) użyte w symulacjach dynamiki molekularnej to CT, co oznacza alifatyczny atom węgla sp³, dla wszystkich atomów węgla oraz HC, co oznacza atom wodoru przyłączony do atomu węgla alifatycznego, dla wszystkich atomów wodoru. Jest to standardowa procedura postępowania w tego rodzaju badaniach.

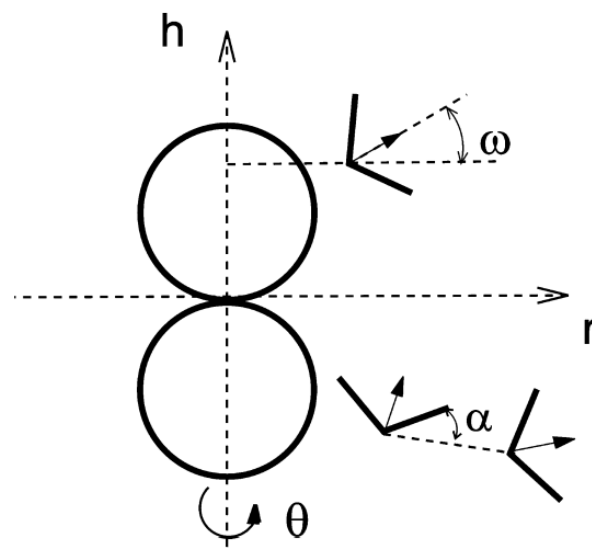
Na rysunku 2 przedstawiono struktury dziesięciu związków, które były obiektem badań niniejszej pracy. Związki te podzielić można na dwie grupy: a) związki o budowie blisko sferycznej, czyli metan, neopentan, adamantan, fuleren oraz b) związki o budowie elipsoidalnej, czyli etan, propan, butan, heksan, oktan, dekan.



Rysunek 2. Struktury badanych związków: a) metanu CH₄, b) neopentanu C₅H₁₂, c) adamantanu C₁₀H₁₆, d) fulerenu C₆₀, e) etanu C₂H₆, f) propanu C₃H₈, g) butanu C₄H₁₀, h) heksanu C₆H₁₄, i) oktanu C₈H₁₈, j) dekanu C₁₀H₂₂.

Aby wyznaczyć wykresy PMF, wyniki z każdego okna zostały przetworzone przy użyciu metody analizy ważonych histogramów (WHAM).^{160,162} Wykreślono jednowymiarowe histogramy (zależne tylko od odległości między geometrycznymi środkami oddziałujących cząstek). W ten sposób histogramy zostały uśrednione po wszystkich możliwych orientacjach. Obliczone PMFy powinny zbliżać się do 0 wraz ze wzrostem odległości (po odjęciu stałego czynnika obliczonego dla energii swobodnej hydrofobowej hydratacji izolowanej cząsteczki substancji rozpuszczonej). Linia bazowa PMF została obliczona jako średnia wartość potencjału średniej siły w odległościach powyżej 12 Å dla neopentanu, metanu i adamantanu, 11 Å dla etanu, propanu, butanu, heksanu, oktanu i dekanu oraz 16 Å dla fulerenu.

Zbadano również strukturę wody w pobliżu cząsteczek substancji rozpuszczonej. Do stworzenia wykresów PMF tylko współrzędne kartezyjskie substancji rozpuszczonej były zapisywane z symulacji dynamiki molekularnej. Dlatego, aby określić gęstość i liczbę wiązań wodorowych między cząsteczkami wody w pobliżu substancji rozpuszczonych, przeprowadzono dodatkowe symulacje, trwające 5 ns, dla adamantanu i heksanu zarówno w modelu wody TIP3P, jak i TIP4PEW (kartezyjskie współrzędne wszystkich atomów były przechowywane co 0,2 ps). Aby utrzymać monomery w odległościach minimów kontaktowych i minimów oddzielonych rozpuszczalnikiem, wprowadzono ograniczenia harmoniczne. Pozycje minimów kontaktowych oraz minimów oddzielonych rozpuszczalnikiem wynosiły odpowiednio: dla adamantanu 6,6; 10,0 Å przy sile jonowej 0 mol/dm³ oraz 6,6; 10,1 Å przy sile jonowej 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P i 6,7; 9,8 Å przy sile jonowej 0 mol/dm³ oraz 6,7; 9,7 Å przy sile jonowej 0,40 mol/dm³ w modelu TIP4PEW, a dla heksanu 4,8; 7,8 Å przy sile jonowej 0 mol/dm³ oraz 4,7; 7,7 Å przy sile jonowej 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P i 4,9; 7,9 Å w modelu TIP4PEW dla obu sił jonowych. Wszystkie rozkłady wyrażone zostały w postaci cylindrycznych współrzędnych h (przechodzących przez linię łączącą środki cząsteczek substancji rozpuszczonej) i r (prostopadłych do osi h) (rysunek 3) oraz zostały uśrednione w kącie azymutalnym. Obliczono rozkład po wszystkich punktach siatki dwuwymiarowej w h i r dla gęstości cząsteczek wody i średniej liczby wiązań wodorowych między cząsteczkami wody (na podstawie odległości tlen-tlen nie większej niż 3,5 Å oraz kąta H-O...O mniejszego niż 30°). Mapy dwuwymiarowe dla wszystkich rozkładów zostały przygotowane z siatką 0,2 Å. Szczegóły techniczne można znaleźć w wielu publikacjach.^{19,23,166}



Rysunek 3. Schematyczna ilustracja definicji rozkładów cylindrycznych: oś cylindryczna h łączy cząsteczki substancji rozpuszczonej, r jest osią prostopadłą do niej, a rozkłady są uśredniane względem kąta azymutalnego θ . Rozpuszczone monomery, reprezentowane przez kółka, są pokazane w minimum kontaktowym. Przedstawiono cząsteczkę wody (w dowolnej orientacji), aby określić kąt ω między osią r a wektorem momentu dipolowego cząsteczki wody. Kąt H-O...O (α) użyty do zdefiniowania wiązania wodorowego jest przedstawiony za pomocą dwóch cząsteczek wody w strukturze dimeru związanego wiązaniem wodorowym.¹⁹

W drugim etapie badań, który obejmował obliczenia w innych niż 298 K temperaturach zastosowano pewne modyfikacje. Przeprowadzono symulację dynamiki molekularnej dla dimerów tych samych związków w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 323, 348 K. Symulacje prowadzono w dwóch etapach, pierwszy NPT, który tym razem trwał 100 ps oraz drugi etap NVT trwający 5000 ps. Następnie badania zostały rozszerzone dla dimerów adamantanu i heksanu. Dla związków tych wydłużono etap symulacyjny NVT do 10000 ps. Badania przeprowadzono w temperaturach 273, 285, 310, 323, 335, 348, 360 i 373 K. Dla dimeru adamantanu uruchomiono serię 24 okien symulacyjnych, dla heksanu było to podobnie jak wcześniej 11 okien symulacyjnych. Wartość odległości równowagowej d_0 z równania 1 dla adamantanu wynosiła 4,0; 5,0; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0; 9,5; 10,0; 10,5; 11,0; 11,5; 12,0; 12,5; 13,0; 13,5; 14,0; 14,5; 15,0; 16,0; 17,0, i 18,0 Å, a dla heksanu 4,0; 5,0; 6,0; ... 14,0 Å. Dla każdego okna wygenerowano 50000 konfiguracji. Symulacje składały się z: a) dimeru hydrofobowej cząstki, 7022 cząsteczek wody, b) dimeru, 6922 cząsteczek wody, 50 jonów Na^+ i 50 jonów Cl^- , c) dimeru, 6778 cząsteczek wody, 122 jonów Na^+ i 122 jonów Cl^- , d) dimeru, 6662 cząsteczek wody, 180 jonów Na^+ i 180 jonów Cl^- , e) dimeru, 6552 cząsteczek wody, 235 jonów Na^+ i 235 jonów Cl^- . Odzwierciedlało to siły jonowe

wynoszące odpowiednio 0; 0,40; 1; 1,5; 2 mol/dm³. Linia bazowa dla wykresu PMF adamantanu została obliczona jako średnia wartość potencjału średniej siły w odległości 14– 15,4 Å oraz 12– 13,5 Å dla heksanu.

Głębokość PMF w odległości minimum kontaktowego odpowiada wartości nadmiarowej energii swobodnej $\Delta F(\text{CM})$ związanej z tworzeniem minimum kontaktowego każdego dimeru. Aby uzyskać wiarygodne oszacowania nadmiarowej energii $\Delta U(\text{CM})$, nadmiarowej entropii $\Delta S(\text{CM})$ oraz nadmiarowej pojemności cieplnej $\Delta C_V(\text{CM})$, dopasowano funkcję kwadratową (równanie 15) do zależności temperaturowej $\Delta F(\text{CM})$ (dla wszystkich dziewięciu temperatur tj. 273, 285, 298, 310, 323, 335, 348, 360 i 373 K), a następnie określono wielkości wspomniane w równaniach 16–18.

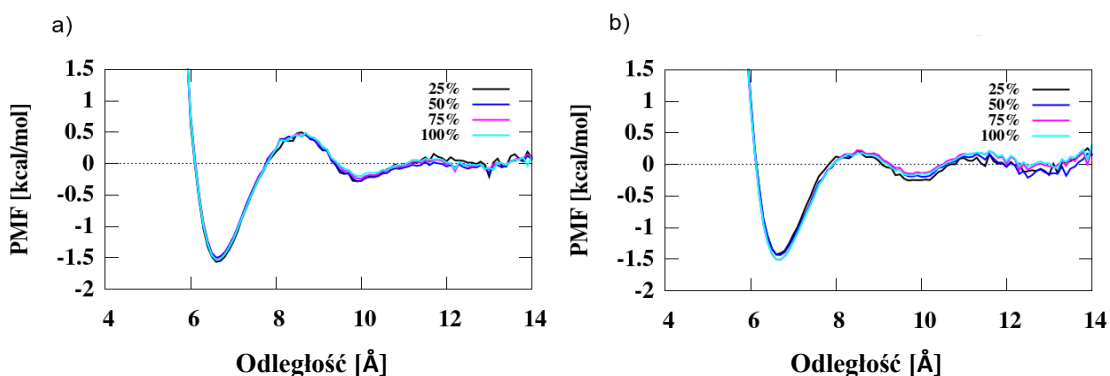
$$\Delta F = aT^2 + bT + c \quad (15)$$

$$\Delta S = \frac{-\partial\Delta F}{\partial T} = -2aT - b \quad (16)$$

$$\Delta U = \Delta F + T\Delta S = -aT^2 + c \quad (17)$$

$$\Delta C_V = \frac{\partial\Delta U}{\partial T} = -2aT \quad (18)$$

Dla każdego układu sprawdzono uzbieżnienie, a dokładniej zależność potencjału średniej siły od liczby konfiguracji zebranych z każdego okna symulacyjnego, ponieważ ważnym krokiem symulacji jest określenie czy wybrany krok czasowy jest odpowiedni dla danego badania. Rysunek 4 przedstawia przykładowy wykres dla dimeru adamantanu w sile jonowej 0 mol/dm³ w modelu wody TIP3P oraz TIP4PEW. Rysunek pokazuje, że wraz ze wzrostem liczby konfiguracji zbieżność jest uzyskiwana, co oznacza, że wybrany przedział czasowy jest satysfakcjonujący.



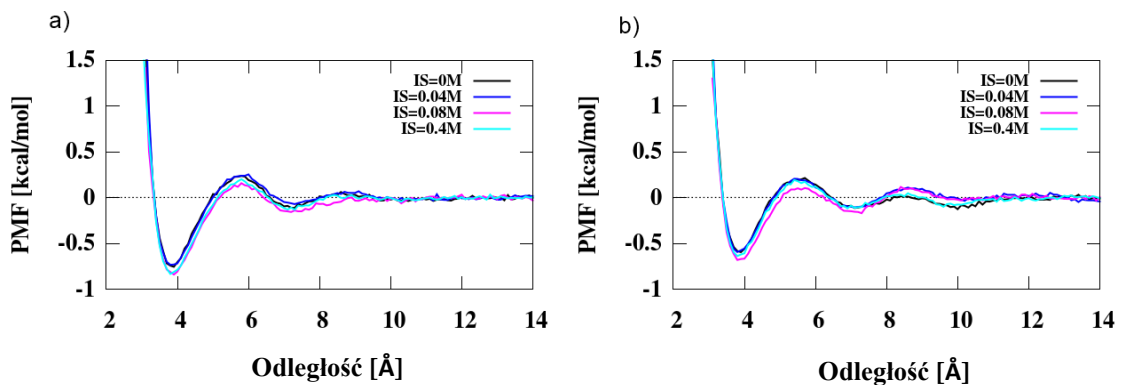
Rysunek 4. Nakładanie wykresu potencjału średniej siły dla adamantanu w sile jonowej 0 mol/dm³ dla 6250 (25%), 12500 (50%), 18750 (75%) i 25000 (100%) konfiguracji w modelach wody a) TIP3P i b) TIP4PEW.

4. Wyniki i ich dyskusja

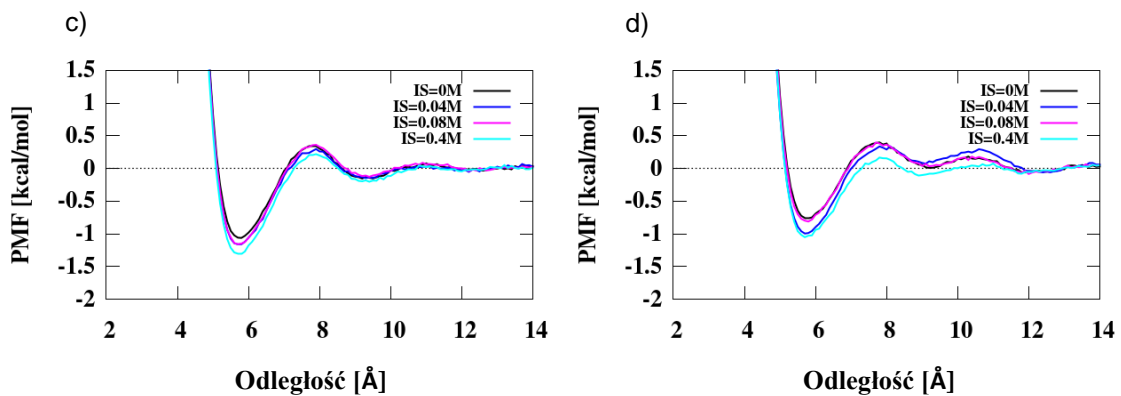
4.1. Wpływ siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe w temperaturze 298 K w modelach wody TIP3P oraz TIP4PEW

Rysunek 5 przedstawia wykresy potencjałów średniej siły (ang. *potential of mean force*, PMF) w siłach jonowych wynoszących 0; 0,04; 0,08; 0,40 mol/dm³ dla wszystkich dziesięciu dimerów związków w temperaturze 298 K w dwóch modelach wody: TIP3P oraz TIP4PEW.

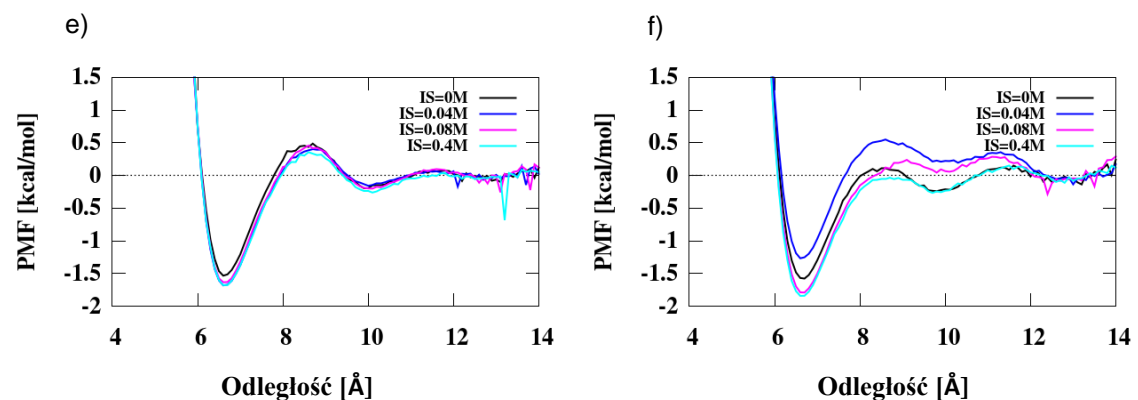
METAN



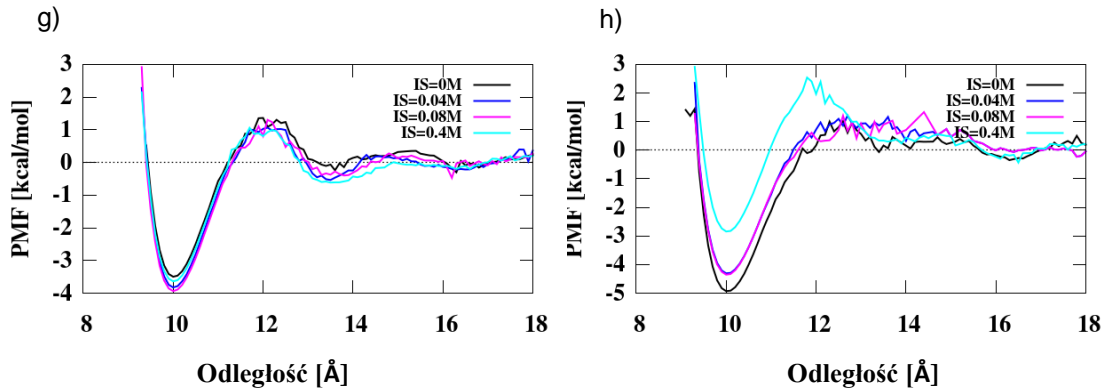
NEOPENTAN



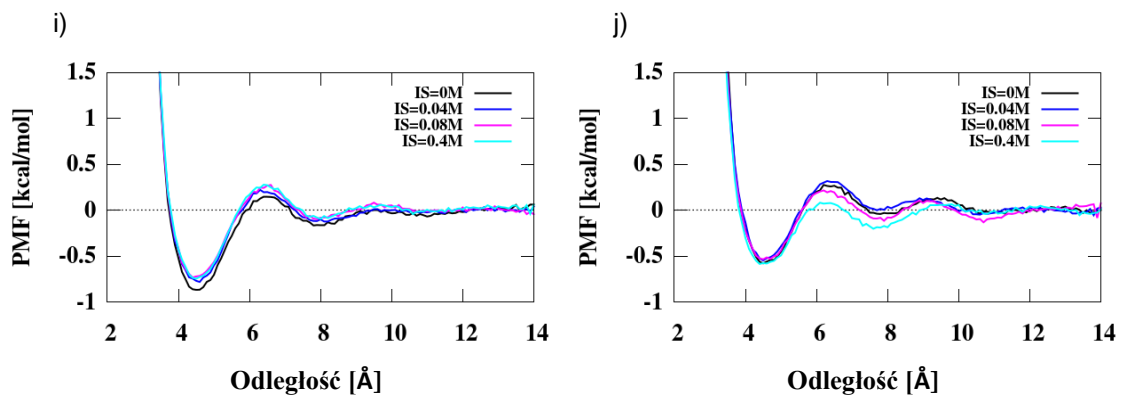
ADAMANTAN



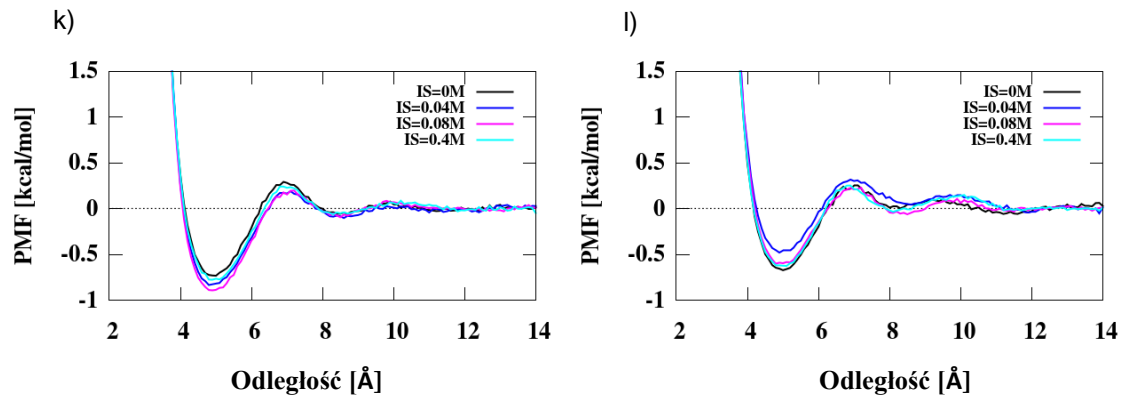
FULEREN



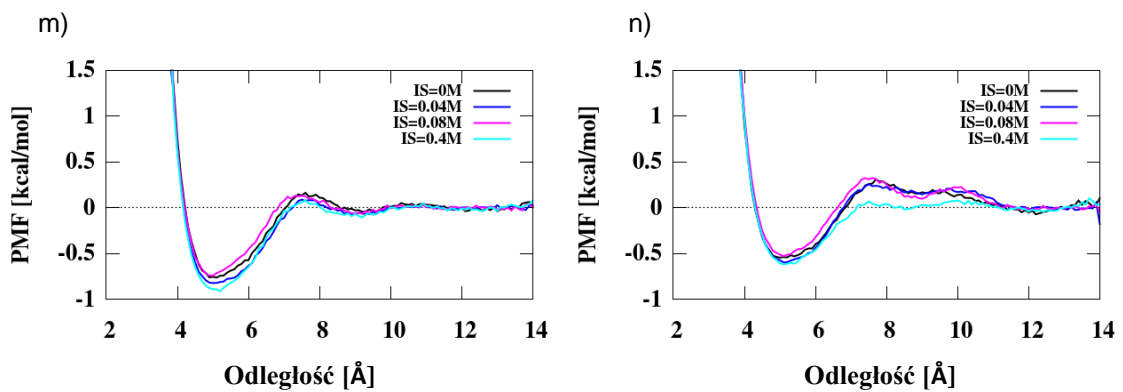
ETAN



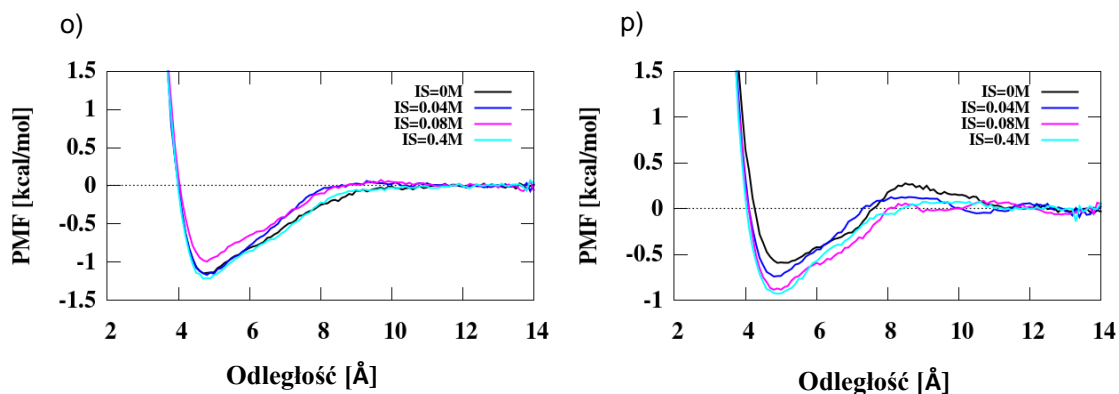
PROPAN



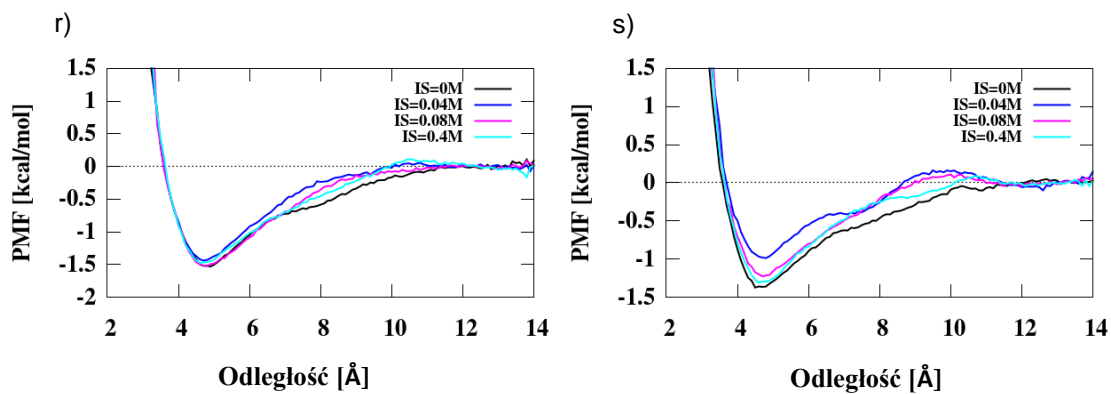
BUTAN



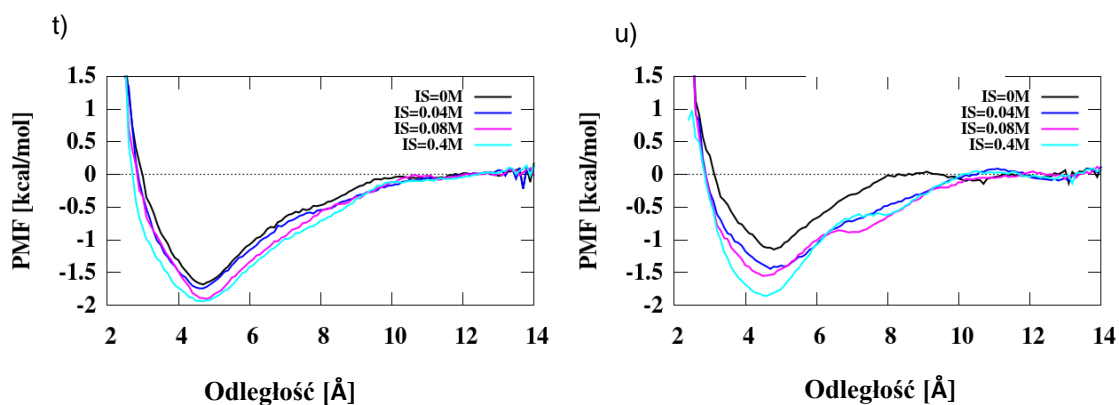
HEKSAN



OKTAN



DEKAN



Rysunek 5. Wykresy PMF w różnych wartościach sił jonowych dla dimeru metanu (a, b), neopentanu (c, d), adamantanu (e, f), fulerenu (g, h), etanu (i, j), propanu (k, l), butanu (m, n), heksanu (o, p), oktanu (r, s), dekanu (t, u) w modelach wody TIP3P (a, c, e, g, i, k, m, o, r, t) oraz TIP4PEW (b, d, f, h, j, l, n, p, s, u).

Dla większości z badanych związków otrzymany kształt krzywej potencjału średniej siły jest charakterystyczny dla oddziaływań hydrofobowych i zawiera trzy ekstrema – dwa minima oraz jedno maksimum. Pierwsze minimum nazywane minimum kontaktowym (ang. *contact minimum*, CM) występuje przy odległościach około 3,9; 5,8; 6,6; 10,0; 4,5; 5,0; 5,1; 4,8; 4,9 i 4,7 Å kolejno dla metanu, neopentanu, adamantanu, fulerenu, etanu, propanu, butanu, heksanu, oktanu i dekanu w modelu wody TIP3P. W modelu wody TIP4PEW sytuacja wygląda podobnie, pozycje minimum kontaktowego są zbliżone lub lekko przesunięte (o odległość około 0,1– 0,2 Å). W obu modelach rozpuszczalnikowych pozycja CM zmienia się nieznacznie, gdy zmienia się siła jonowa. Najgłębsze minimum kontaktowe zaobserwowano w przypadku cząstek prawie sferycznych dla fulerenu, który jest największym z badanych związków. Ma ono głębokość od około -3,5 do -3,94 kcal/mol w zależności od wartości użytej siły jonowej w modelu TIP3P. W modelu wody TIP4PEW głębokość ta ma inną wartość i wynosi od -2,84 do -4,93 kcal/mol. W przypadku etanu, propanu i butanu głębokość CM w modelu TIP3P jest podobna i wynosi od około -0,7 do -1,0 kcal/mol w zależności od wartości siły jonowej, a dla dłuższych węglowodorów, czyli heksanu, oktanu i dekanu, średnia głębokość CM wynosi odpowiednio -1,1, -1,5 i -1,8 kcal/mol. W modelu TIP4PEW CM jest płytsze niż w modelu TIP3P (przy tej samej sile jonowej) dla każdej cząstki sferycznej (metan, neopentan, adamantan i fuleren) i elipsoidalnej (etan, propan, butan, heksan, oktan i dekan).

Drugie minimum odpowiada odległości, przy której jedna cząsteczka wody wchodzi w przestrzeń między dwoma oddziałującymi cząsteczkami i jest określane jako minimum oddzielone rozpuszczalnikiem (ang. *solvent-separated minimum*, SSM). W modelu TIP3P minima te występują przy odległościach 7,3; 9,2; 10,0; 13,6; 7,8; 8,7 i 9,2 Å dla metanu, neopentanu, adamantanu, fulerenu, etanu, propanu i butanu. Te pozycje różnią się maksymalnie o około 0,3 Å w zależności od wartości użytej siły jonowej. W przypadku heksanu, oktanu i dekanu trudno jest precyzyjnie zdefiniować SSM. W modelu wody TIP4PEW pozycje SSM różnią się od tych w TIP3P o około 0,1– 0,3 Å. Co ciekawe, dla fulerenu, trudno jest określić położenie SSM w modelu TIP4PEW w porównaniu z modelem TIP3P. W PMF butanu w modelu TIP4PEW, SSM można zdefiniować w siłach jonowych równych 0; 0,04 i 0,08 mol/dm³. Trudno jednak precyzyjnie zdefiniować SSM przy sile jonowej równej 0,40 mol/dm³. Dla heksanu,

oktanu i dekanu sytuacja jest taka sama jak w modelu wody TIP3P, czyli nie można zdefiniować SSM.

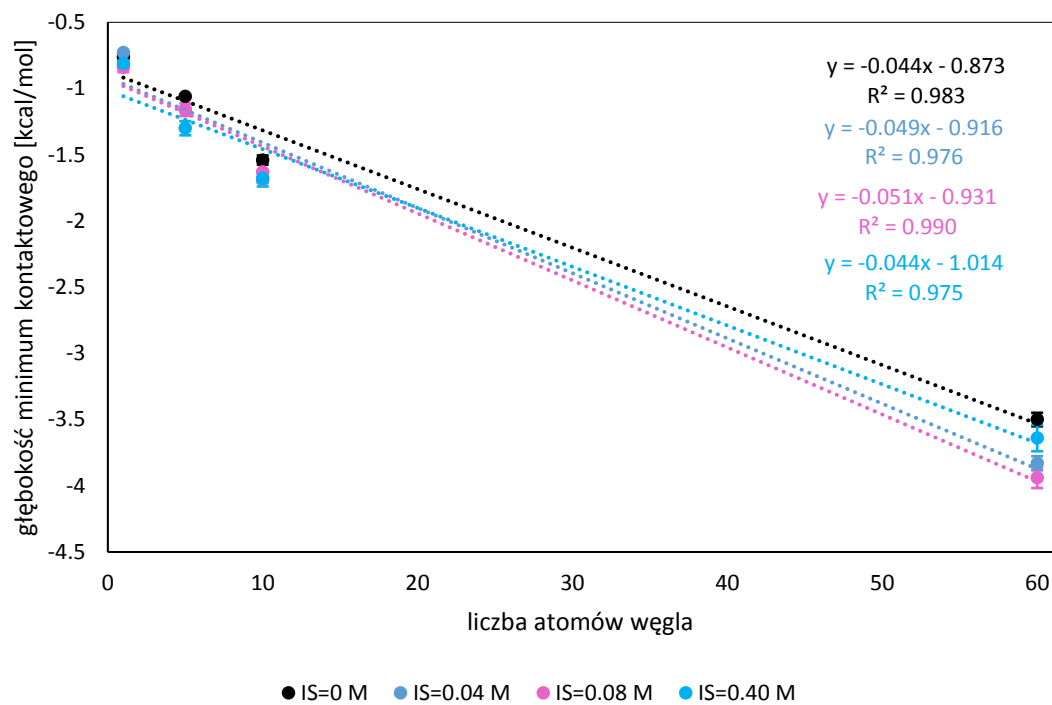
Trzecim charakterystycznym ekstremum wykresu PMF jest maksimum zlokalizowane pomiędzy CM a SSM, nazywane maksimum desolwatacyjnym (ang. *desolvation maximum*, DM). Obserwowane jest ono dla większości badanych dimerów i występuje w modelu TIP3P przy odległościach 5,8; 7,9; 8,7; 12,0; 6,4; 6,9 i 7,6 Å dla metanu, neopentanu, adamantanu, fulerenu, etanu, propanu i butanu. Tak jak w przypadku obu minimów opisanych wcześniej pozycje te różnią się nieznacznie w zależności od użytej wartości siły jonowej. Dla heksanu, oktanu i dekanu, sytuacja jest podobna do tej obserwowanej w przypadku SSM, to znaczy trudno jest zdefiniować maksimum desolwatacyjne tak jak trudno było zdefiniować minimum oddzielone rozpuszczalnikiem. Pozycja maksimum desolwatacyjnego w modelu TIP4PEW różni się nieco od pozycji w modelu TIP3P.

Wszystkie charakterystyczne ekstrema w potencjale średniej siły są przesunięte w kierunku większych odległości, gdy wielkość cząstek prawie sferycznych wzrasta oraz ekstrema te stają się głębsze. To odkrycie potwierdzone było również we wcześniejszych badaniach.^{19,20,23} W przypadku cząstek sferycznych zaobserwowano znaczący wpływ siły jonowej na wygląd krzywej potencjału średniej siły. Gdy w układzie obecne są kationy sodu i aniony chlorkowe głębokość minimum kontaktowego wzrasta w każdym przypadku. Sytuacja jest taka sama również w modelu wody TIP4PEW jednak tylko dla mniejszych cząstek (metanu i neopentanu). Dla adamantanu i fulerenu krzywe PMF są mniej klarowne.

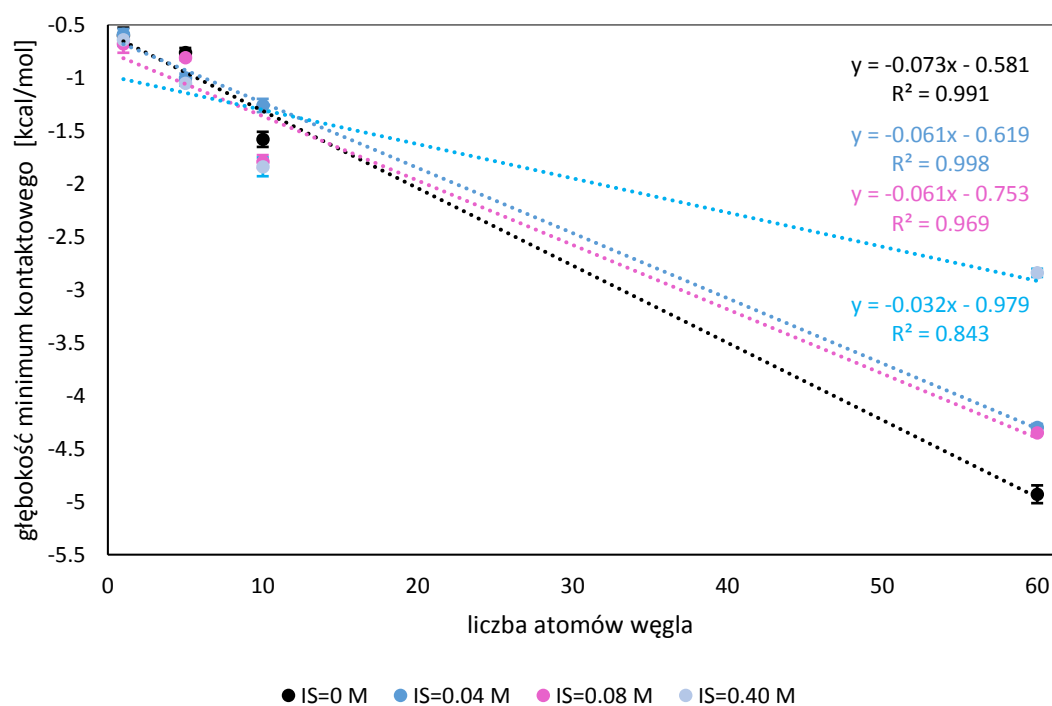
Rysunek 6 przedstawia zależność głębokości minimum kontaktowego od liczby atomów węgla w cząsteczce dla obu grup związków, to jest cząstek prawie sferycznych oraz elipsoidalnych w obu modelach wody TIP3P oraz TIP4PEW.

SFERYCZNE

a)

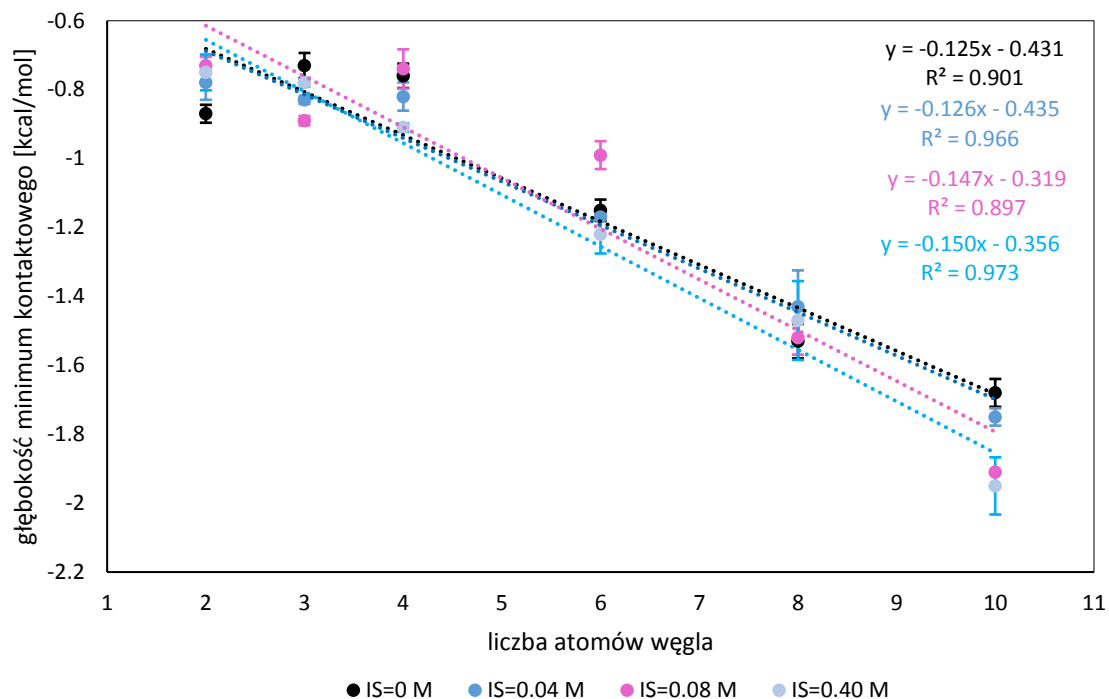


b)

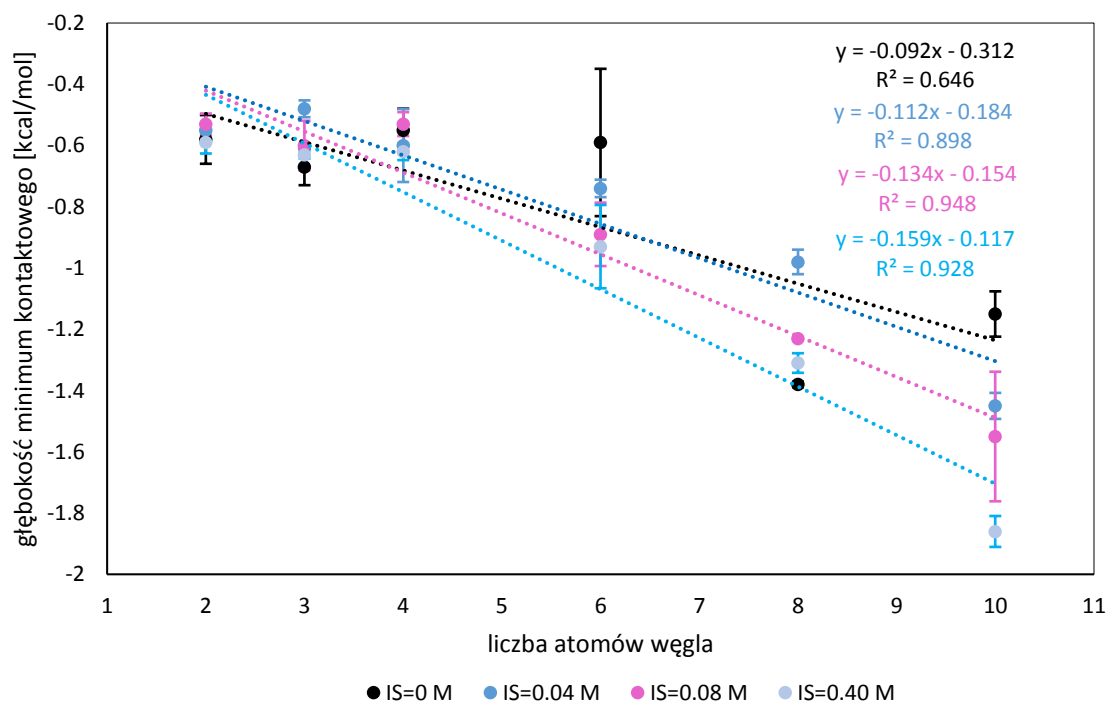


c)

ELIPSOIDALNE

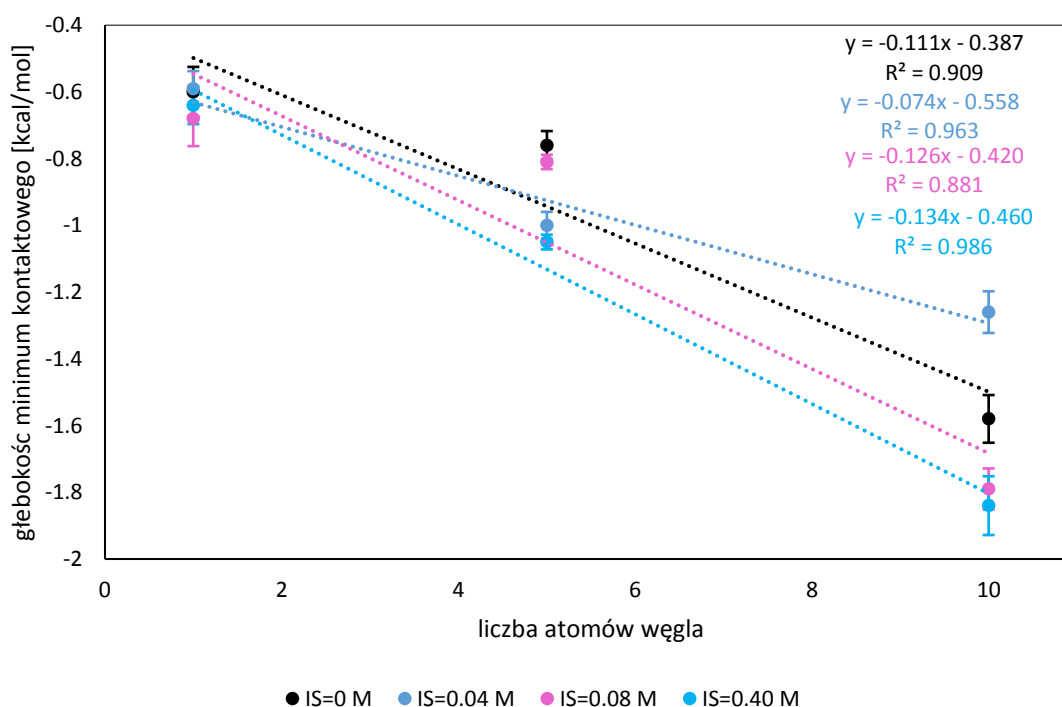


d)



Rysunek 6. Zależność głębokości minimum kontaktowego (z odchyleniami standardowymi (SD) jako słupkami błędów) w PMF przy różnych wartościach siły jonowej od liczby atomów węgla w cząsteczkach sferycznych w modelach wody a) TIP3P i b) TIP4PEW oraz dla cząsteczek elipsoidalnych w modelach wody c) TIP3P i d) TIP4PEW. Dla każdej siły jonowej na wykresie przedstawiono linię trendu. Kolory zależności liniowych na wykresie wraz z R^2 odpowiadają wartościom sił jonowych pod wykresem.

W przypadku cząstek sferycznych w różnych wartościach siły jonowej potwierdzono tendencję do pogłębiania minimum kontaktowego w obecności soli w roztworze w modelu wody TIP3P. Stwierdzono, że wraz ze wzrostem siły jonowej występuje większa tendencja do oddziaływań hydrofobowych między tymi dimerami niż do istnienia dwóch izolowanych monomerów. Sugeruje to, iż oddziaływania hydrofobowe są silniejsze w obecności soli. Nieco inaczej wygląda sytuacja w modelu wody TIP4PEW. Nachylenie korelacji zmniejsza się dla cząstek prawie sferycznych. Jednak ta korelacja opiera się głównie na różnicy między fulerem a pozostałymi cząstkami. Po wyłączeniu fulerenu ze statystyki nachylenie korelacji wzrasta (w wartości bezwzględnej) wraz ze wzrostem wartości siły jonowej, z wyjątkiem wartości 0,04 M (rysunek 7). Warto wspomnieć, że fuleren jest znacznie większy niż pozostałe badane związki i już wcześniej udowodniono, że fuleren nie może być traktowany jako klasyczna cząstka hydrofobowa.²³

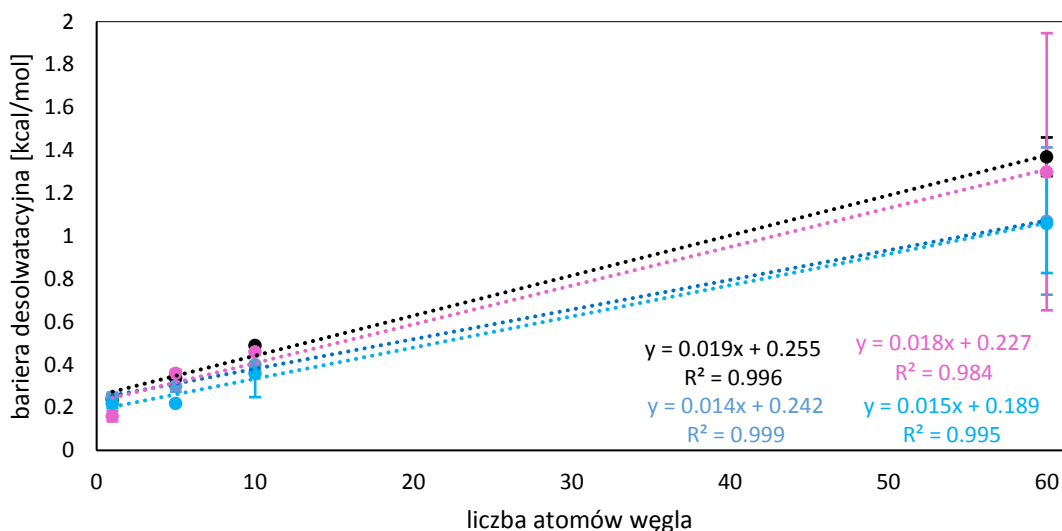


Rysunek 7. Zależność głębokości minimum kontaktowego (z odchyleniami standardowymi (SD) jako słupkami błędów) w PMF przy różnych wartościach siły jonowej od liczby atomów węgla w cząsteczkach sferycznych w modelu wody TIP4PEW z wykluczeniem fulerenu. Dla każdej siły jonowej na wykresie przedstawiono linię trendu. Kolory zależności liniowych na wykresie wraz z R^2 odpowiadają wartościom sił jonowych pod wykresem.

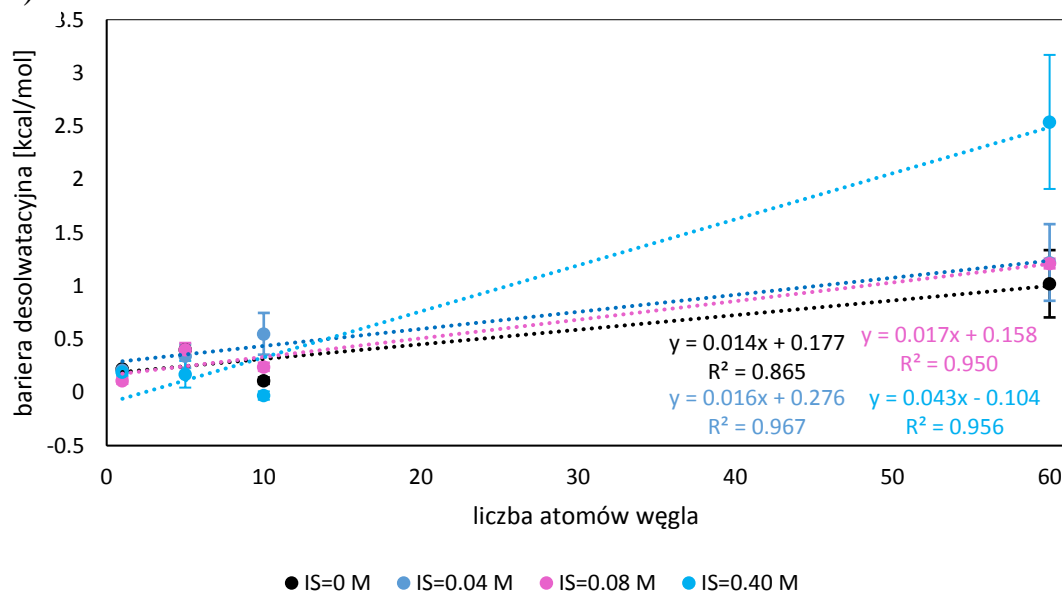
Bazując na potencjałach średniej siły można zaobserwować, że głębokość SSM zwiększa się głównie, gdy w roztworze obecne są sole, zwłaszcza przy najwyższej wartości siły jonowej (0,40 mol/dm³). Jeśli chodzi o maksima desolwatacyjne można zauważyć, że ich wysokości stają się niższe, gdy wartości siły jonowej wzrastają. Jedynym wyjątkiem jest fuleren, aczkolwiek zmiany wysokości jego maksimów desolwatacyjnych są w granicach błędów. Jednak, jak wspomniano wcześniej, fuleren to znacznie większa cząsteczka niż pozostałe związki rozważane w tej pracy i nie może być traktowany jako klasyczna cząstka hydrofobowa.

Rysunek 8 przedstawia zależność bariery desolwatacyjnej od liczby atomów węgla w cząsteczkach prawie sferycznych w obu badanych modelach wody. Bariera ta liczona jest na dwa różne sposoby.

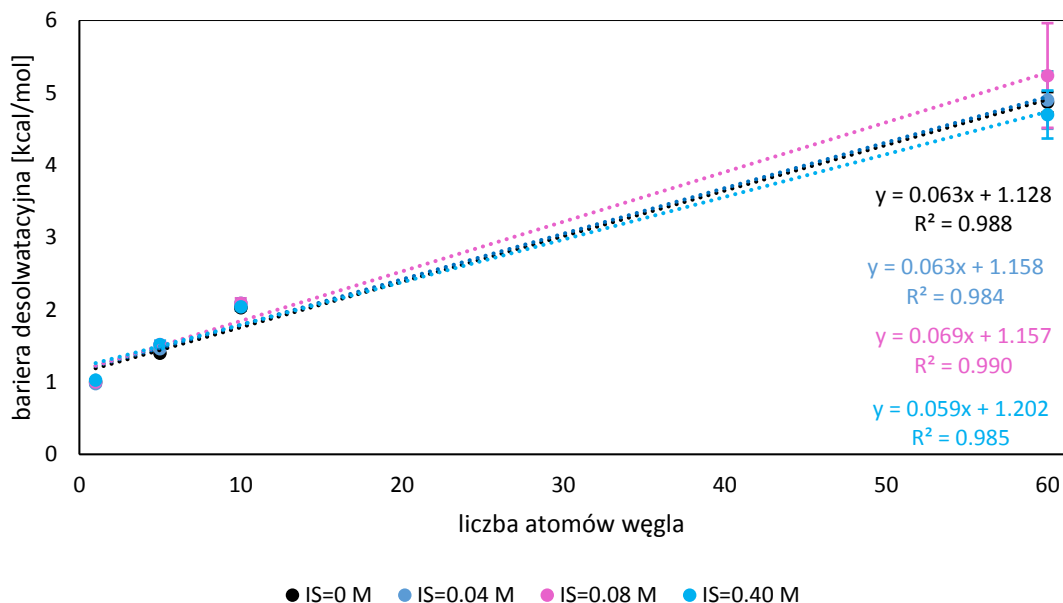
a)



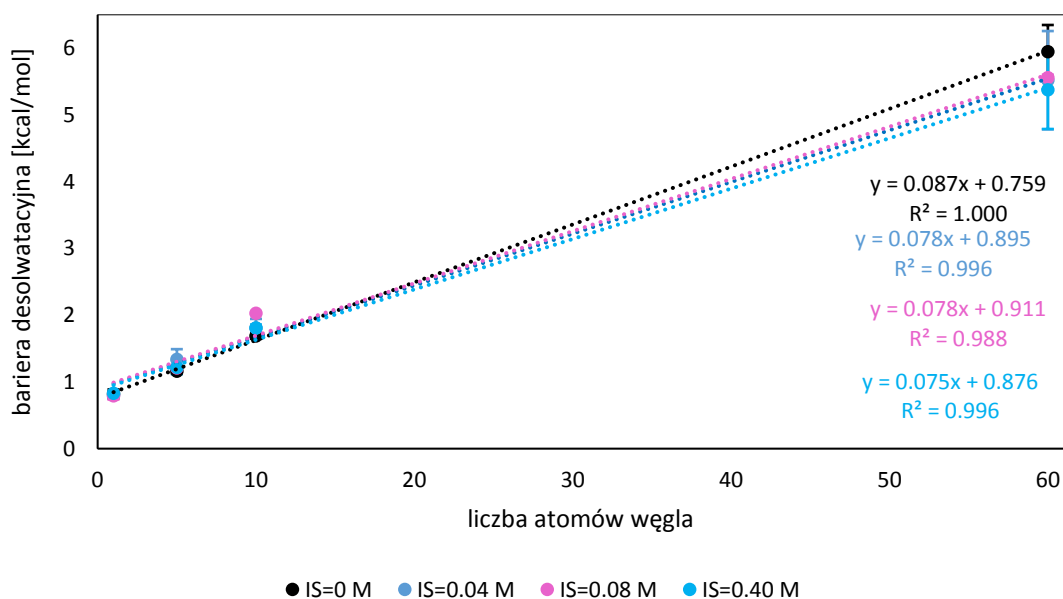
b)



c)



d)



Rysunek 8. Zależność bariery energii desolwacyjnej (z odchyleniami standardowymi (SD) jako słupkami błędów) od liczby atomów węgla w cząsteczkach sferycznych obliczona jako wysokość maksimum desolwacyjnego (licząc od wartości bazowej $y = 0$) w modelach wody a) TIP3P i b) TIP4PEW oraz obliczona jako różnica między głębokością CM a wysokością maksimum desolwacyjnego w modelach wody c) TIP3P oraz d) TIP4PEW. Dla każdej siły jonowej przedstawiono na wykresie linię trendu. Kolory zależności liniowych na wykresie wraz z R^2 odpowiadają wartościom sił jonowych pod wykresem.

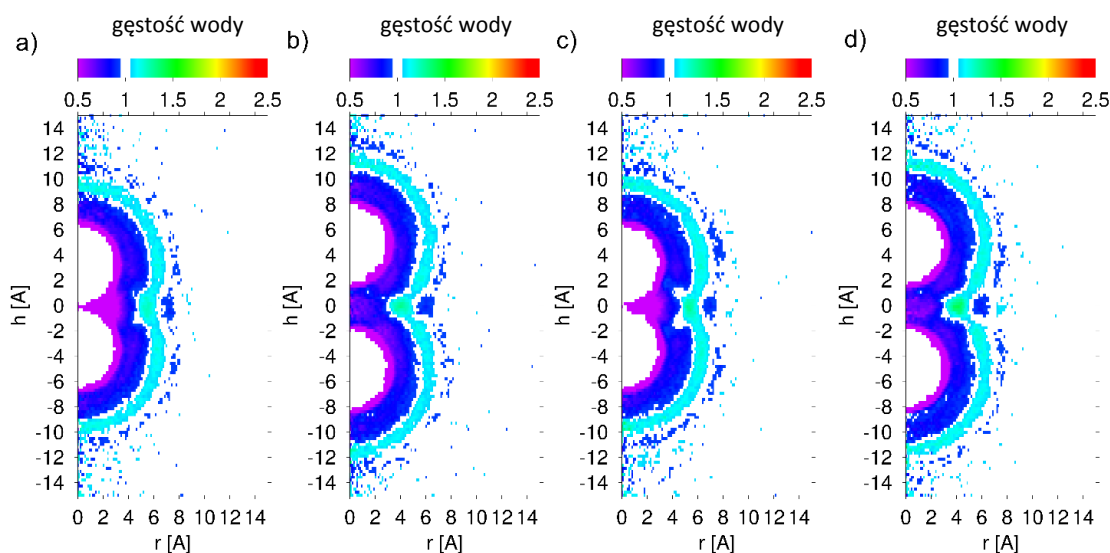
Bariery energii desolwatacji można zdefiniować jako wysokości maksimumów desolwatacyjnych (licząc od linii bazowej $y=0$). Zaobserwowano, że bariera ta zmniejsza się, gdy sole są obecne w roztworze (ponownie z wyjątkiem fulerenu). Drugie podejście do bariery desolwatacyjnej przyjmuje, że bariera ta jest obliczana jako różnica między głębokością minimum kontaktowego a wysokością maksimum desolwatacyjnego. W tym przypadku wykazano, że dla mniejszych cząsteczek, takich jak metan, adamantan i neopentan zmiany bariery nie są tak znaczące, jak w przypadku fulerenu. Bariery różnią się nieznacznie lub są porównywalne przy różnych wartościach siły jonowej dla metanu i adamantanu. W przypadku neopentanu bariera jest coraz wyższa wraz ze wzrostem siły jonowej. Jednak w przypadku fulerenu bariera najpierw wzrasta, a przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ maleje do wartości niższej niż przy sile jonowej 0 mol/dm^3 co po raz kolejny dowodzi, że fuleren nie może być traktowany jako klasyczna cząsteczka hydrofobowa. W modelu wody TIP4PEW bariera desolwatacyjna, liczona od linii bazowej $y=0$, rośnie wraz ze wzrostem siły jonowej, ale zdefiniowana jako różnica między głębokością minimum kontaktowego a wysokością maksimum desolwatacyjnego maleje.

Dla związków o kształcie elipsoidalnym (etan, propan, butan, heksan, oktan i dekan), wykresy PMF są lekko zdeformowane. Minimum kontaktowe jest wyraźnie obserwowalne, ale minimum oddzielone rozpuszczalnikiem i maksimum desolwatacyjne nie są tak wyraziste. Stają się one coraz mniej klarowne wraz ze wzrostem długości łańcucha węglowego, niezależnie od siły jonowej w obu modelach wody. Jest to prawdopodobnie spowodowane założeniami przy obliczeniach, że PMFy zostały uśrednione dla wszystkich możliwych orientacji. Jednak takie założenie nie wpływa na wyniki dla niepolarnych cząstek. Wyższe wartości siły jonowej i zmiany długości łańcucha węglowego oddziałujących cząstek skutkują przeważnie głębszym minimum kontaktowym. Wskazuje to na silniejsze oddziaływania hydrofobowe w obecności soli, co jest zgodne z obserwacjami dla cząstek prawie sferycznych. Sytuacja wygląda podobnie w przypadku modelu wody TIP4PEW, w którym nachylenie korelacji rośnie wraz ze wzrostem siły jonowej (od $0,092$ przy sile jonowej 0 mol/dm^3 do $0,159$ przy sile $0,40 \text{ mol/dm}^3$). Niestety ze względu na zaburzenia w krzywych potencjałów średniej siły dla dłuższych węglowodorów nie udało się stworzyć wykresu zależności barier desolwatacyjnych od liczby atomów węgla dla cząstek elipsoidalnych. Warto dodać, że na krzywych PMF w modelu wody TIP4PEW, zauważono obecność drugiego

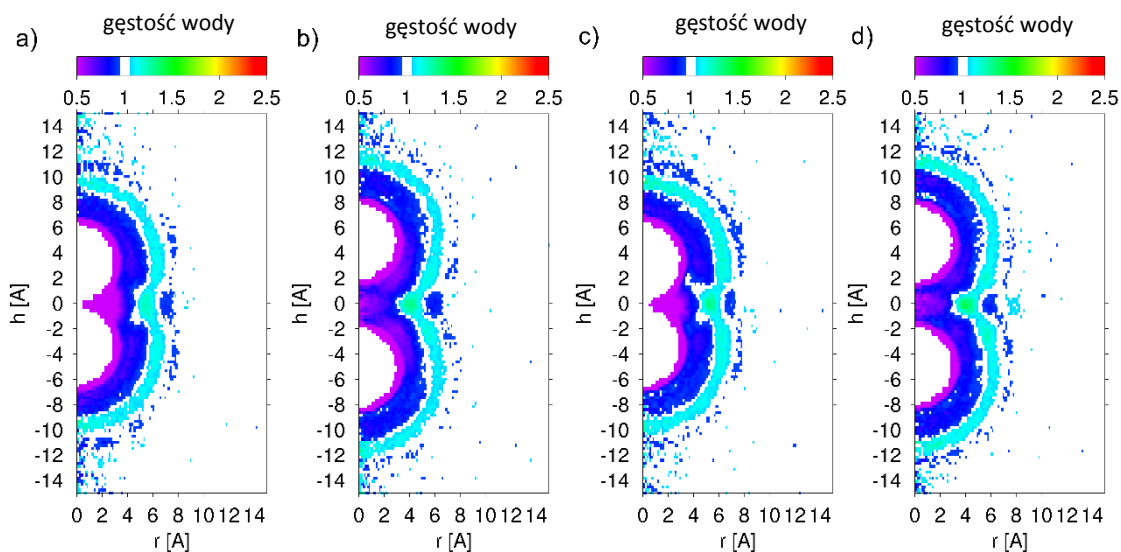
maksimum po SSM. Jest to widoczne na wykresach PMF metanu, neopentanu, adamantanu, etanu, propanu i butanu.

4.2. Rozkład gęstości wody oraz liczba wiązań wodorowych w modelach wody TIP3P oraz TIP4PEW

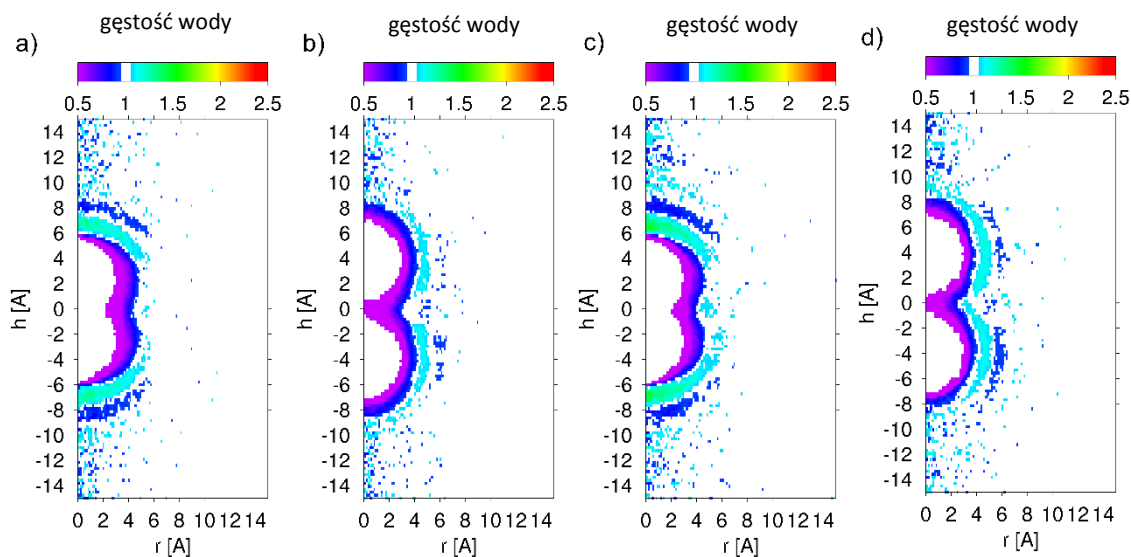
Rysunki 9– 12 przedstawiają dwuwymiarowe mapy znormalizowanego rozkładu gęstości wody wokół dimerów adamantanu (jako przedstawiciela cząstek prawie sferycznych) oraz heksanu (jako przedstawiciela cząstek elipsoidalnych) w dwóch wybranych odległościach między środkami dimerów: dla adamantanu 6,6; 10,0 Å przy sile jonowej 0 mol/dm³; 6,6; 10,1 Å przy sile jonowej 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P oraz 6,7; 9,8 Å przy sile jonowej 0 mol/dm³; 6,7; 9,7 Å przy sile jonowej 0,40 mol/dm³ w modelu TIP4PEW, a dla heksanu 4,8; 7,8 Å przy sile jonowej 0 mol/dm³; 4,7; 7,7 Å przy sile jonowej 0,40 mol/dm³ w modelu wodnym TIP3P oraz 4,9; 7,9 Å w modelu wody TIP4PEW dla obu wartości siły jonowej. Odległości te odpowiadają wartościom, przy których występują minimum kontaktowe oraz minimum oddzielone rozpuszczalnikiem. SSM dla dimeru heksanu zostało wyznaczone poprzez dodanie 3 Å do odległości CM (przez wzgląd na wielkość (średnicę) cząsteczki wody dostającej się do przestrzeni pomiędzy dimerem plus dodatkowe miejsce).



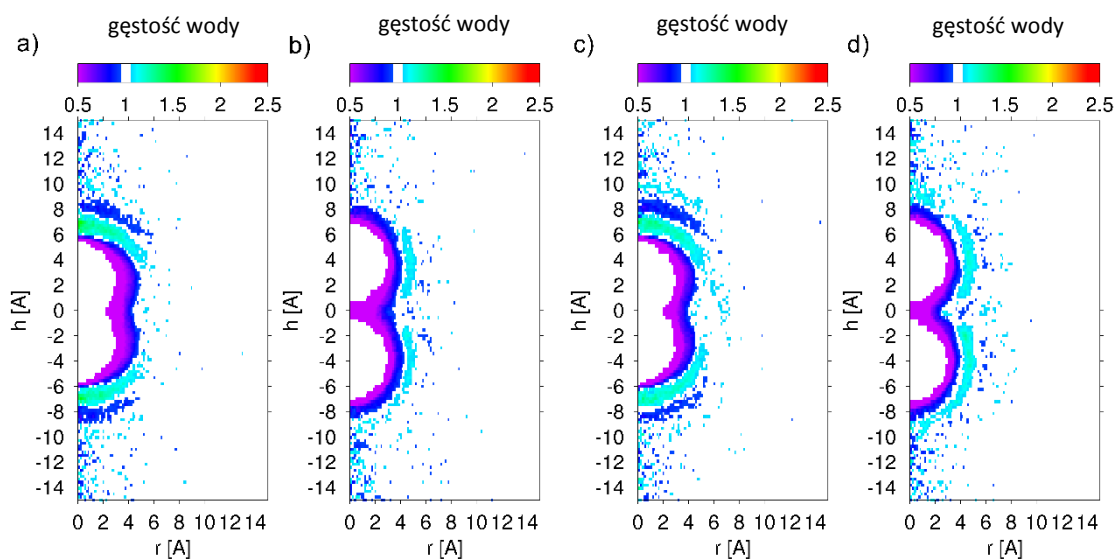
Rysunek 9. Znormalizowane funkcje rozkładu gęstości wody w pobliżu dimeru adamantanu przy sile jonowej 0 mol/dm³ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej a) 6,6 Å (CM), b) 10,0 Å (SSM) i przy sile jonowej 0,40 mol/dm³ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej c) 6,6 Å (CM), d) 10,1 Å (SSM) w modelu wody TIP3P. Skalę kolorów pokazano nad mapami.



Rysunek 10. Znormalizowane funkcje rozkładu gęstości wody w pobliżu dimeru adamantanu przy sile jonowej 0 mol/dm^3 w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej a) $6,7 \text{ \AA}$ (CM), b) $9,8 \text{ \AA}$ (SSM) i przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej c) $6,7 \text{ \AA}$ (CM), d) $9,7 \text{ \AA}$ (SSM) w modelu wody TIP4PEW. Skalę kolorów pokazano nad mapami.



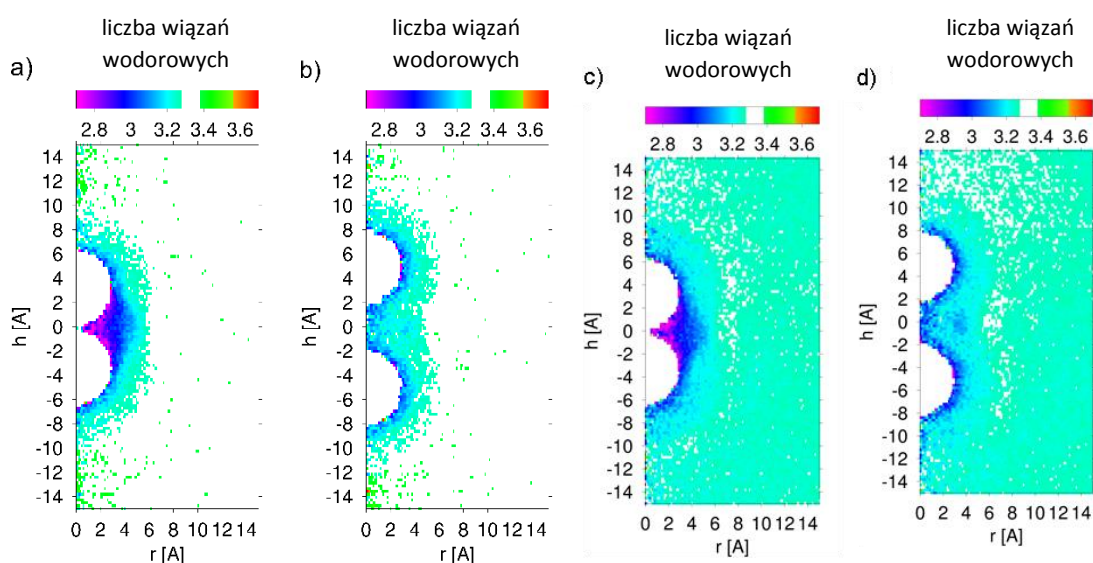
Rysunek 11. Znormalizowane funkcje rozkładu gęstości wody w pobliżu dimeru heksanu przy sile jonowej 0 mol/dm^3 w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej a) $4,8 \text{ \AA}$ (CM), b) $7,8 \text{ \AA}$ (SSM) i przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej c) $4,7 \text{ \AA}$ (CM), d) $7,7 \text{ \AA}$ (SSM) w modelu wody TIP3P. Skalę kolorów pokazano nad mapami.



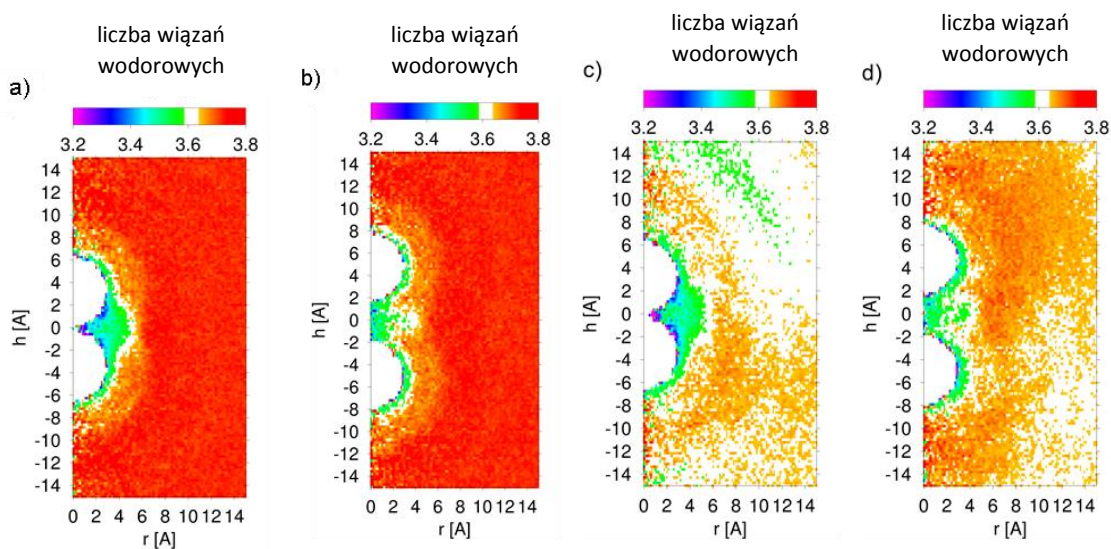
Rysunek 12. Znormalizowane funkcje rozkładu gęstości wody w pobliżu dimeru heksanu przy sile jonowej 0 mol/dm^3 w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej a) $4,9 \text{ \AA}$ (CM), b) $7,9 \text{ \AA}$ (SSM) i przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej c) $4,9 \text{ \AA}$ (CM), d) $7,9 \text{ \AA}$ (SSM) w modelu wody TIP4PEW. Skalę kolorów pokazano nad mapami.

W przypadku obu związków w obu modelach wody zaobserwowano, iż pierwsza sfera solwatacyjna ma mniejszą gęstość niż woda w sile jonowej 0 mol/dm^3 oraz $0,40 \text{ mol/dm}^3$. Istnieje całkiem duża przestrzeń w kontakcie z cząstkami substancji, gdzie gęstość wody jest mniejsza od $0,5$. Na podstawie map rozkładu gęstości wody można stwierdzić, że substancje rozpuszczone doświadczają oddziaływań odpychających za pośrednictwem wody, które opisane były w badaniach dostępnych w literaturze naukowej.¹⁶⁷

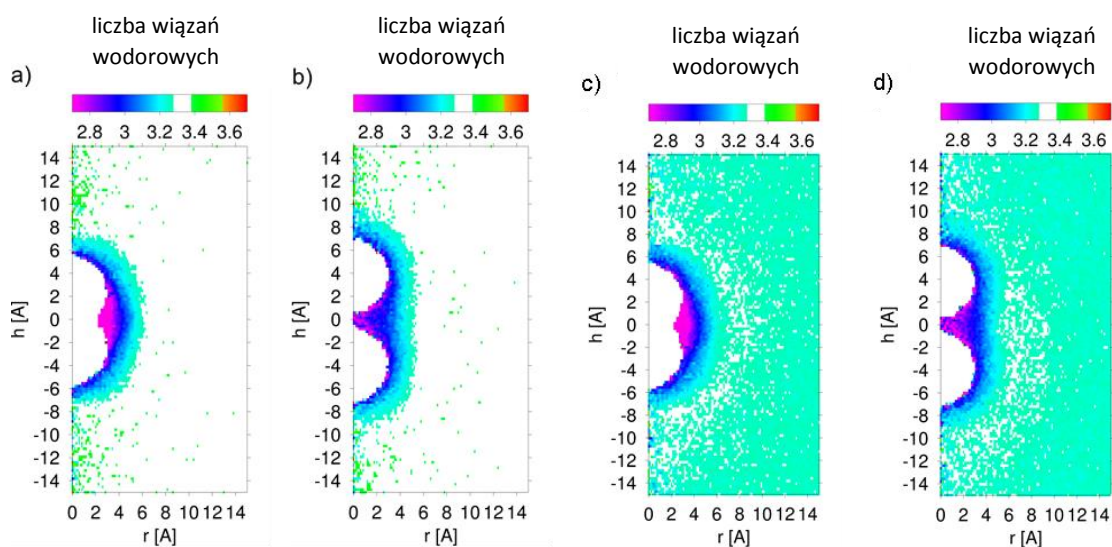
Rysunki 13– 16 przedstawiają cylindryczny rozkład średniej liczby wiązań wodorowych między cząsteczkami wody wokół dimerów adamantanu oraz heksanu.



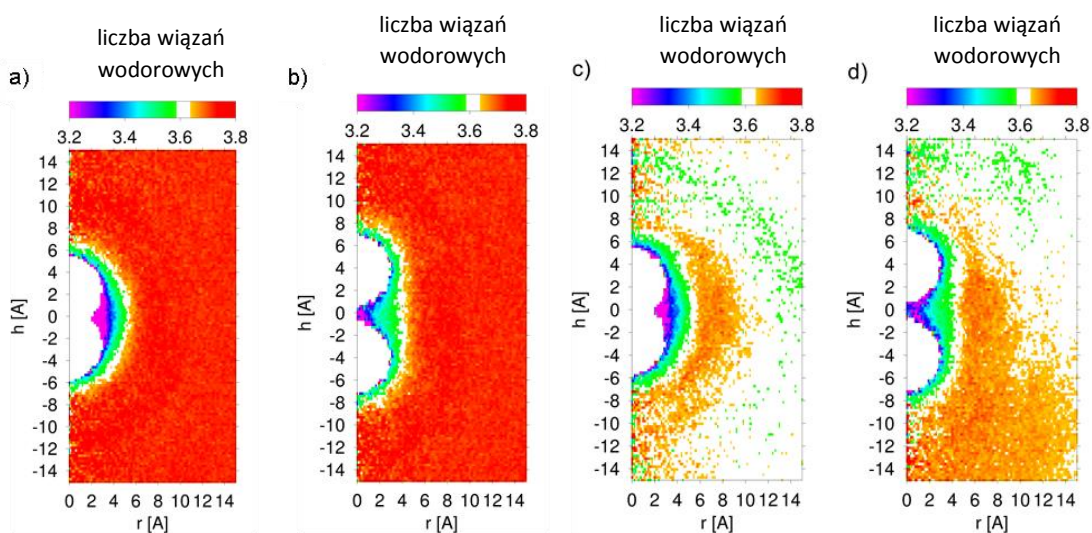
Rysunek 13. Rozkład średniej liczby wiązań wodorowych między cząsteczkami wody w pobliżu dimeru adamantanu przy sile jonowej 0 mol/dm^3 w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej a) $6,6 \text{ \AA}$ (CM) i b) $10,0 \text{ \AA}$ (SSM) i przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej c) $6,6 \text{ \AA}$ (CM) i d) $10,1 \text{ \AA}$ (SSM) w modelu wody TIP3P. Skalę kolorów pokazano nad mapami.



Rysunek 14. Rozkład średniej liczby wiązań wodorowych między cząsteczkami wody w pobliżu dimeru adamantanu przy sile jonowej 0 mol/dm^3 w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej a) $6,7 \text{ \AA}$ (CM) i b) $9,8 \text{ \AA}$ (SSM) oraz przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej c) $6,7 \text{ \AA}$ (CM) i d) $9,7 \text{ \AA}$ (SSM) w modelu wody TIP4PEW. Skalę kolorów pokazano nad mapami.



Rysunek 15. Rozkład średniej liczby wiązań wodorowych między cząsteczkami wody w pobliżu dimeru heksanu przy sile jonowej 0 mol/dm^3 w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej a) $4,8 \text{ \AA}$ (CM) i b) $7,8 \text{ \AA}$ (SSM) i przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej c) $4,7 \text{ \AA}$ (CM) i d) $7,7 \text{ \AA}$ (SSM) w modelu wody TIP3P. Skalę kolorów pokazano nad mapami.



Rysunek 16. Rozkład średniej liczby wiązań wodorowych między cząsteczkami wody w pobliżu dimeru heksanu przy sile jonowej 0 mol/dm^3 w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej a) $4,9 \text{ \AA}$ (CM) i b) $7,9 \text{ \AA}$ (SSM) i przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ w odległościach między cząsteczkami substancji rozpuszczonej c) $4,9 \text{ \AA}$ (CM) i d) $7,9 \text{ \AA}$ (SSM) w modelu wody TIP4PEW. Skalę kolorów pokazano nad mapami.

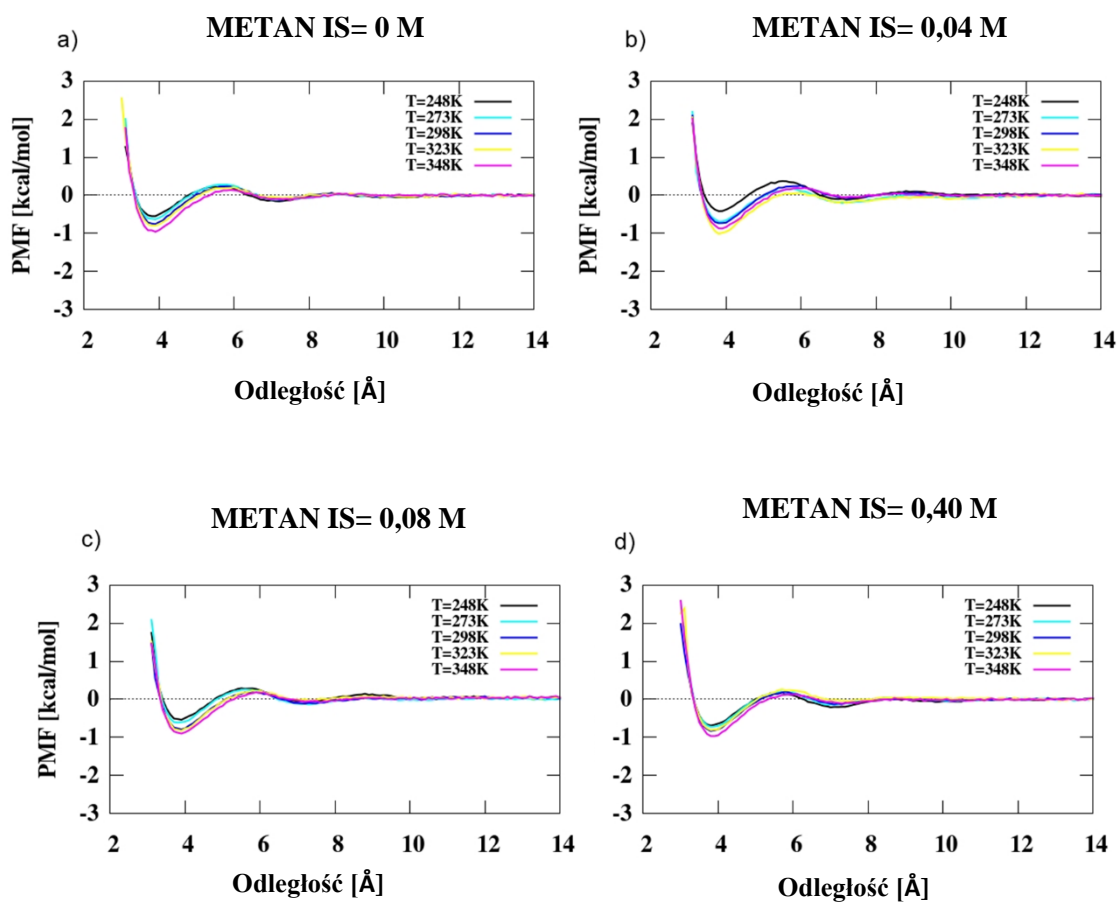
W modelu wody TIP3P średnia liczba wiązań wodorowych między cząsteczkami wody w sferze solwacyjnej adamantanu jest niższa niż w wodzie. Ponadto liczba zerwanych wiązań wodorowych w przestrzeni między cząsteczkami substancji rozpuszczonej jest znacznie większa niż w wodzie. Jest to szczególnie widoczne na mapie odpowiadającej minimum kontaktowemu adamantanu. Przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ zaobserwowano pewne różnice w stosunku do siły jonowej 0 mol/dm^3 . Liczba wiązań wodorowych jest nieco niższa niż w wodzie również przy większych odległościach od cząsteczki. Zauważono również, że w przypadku map odpowiadających SSM, liczba wiązań wodorowych w przestrzeni między cząstkami substancji rozpuszczonej jest niższa niż w wodzie w szerszej przestrzeni niż przy sile jonowej 0 mol/dm^3 . W przypadku dimeru heksanu podobne zależności jak dla adamantanu obserwuje się w obu siłach jonowych, jednak zauważyć można więcej zerwanych wiązań w przestrzeni między dimerami heksanu niż adamantanu. Wynika to z różnic w kształcie obu cząstek, czyli sferyczności adamantanu i elipsoidalności heksanu.

Zupełnie inaczej wygląda sytuacja w modelu wody TIP4PEW. W pobliżu substancji rozpuszczonych liczba wiązań wodorowych między cząsteczkami wody jest nadal niższa niż w wodzie, ale zwiększa się wraz z odległością od cząstki rozpuszczonej. Zależność tę zaobserwowano zarówno dla adamantanu jak i heksanu przy sile jonowej 0 mol/dm^3 . Przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$, liczba wiązań wodorowych wokół cząsteczek substancji rozpuszczonej nie zmienia się, ale przy większych odległościach od cząstek rozpuszczonych jest więcej zerwanych wiązań niż przy niższych wartościach siły jonowej. Ponadto struktura wody (cząsteczki dalej od substancji rozpuszczonej) przy sile jonowej $0,40 \text{ mol/dm}^3$ zmienia się, gdy odległość między dimerami wzrasta. Więcej wiązań wodorowych pojawia się przy odległości odpowiadających minimum oddzielnemu rozpuszczalnikiem.

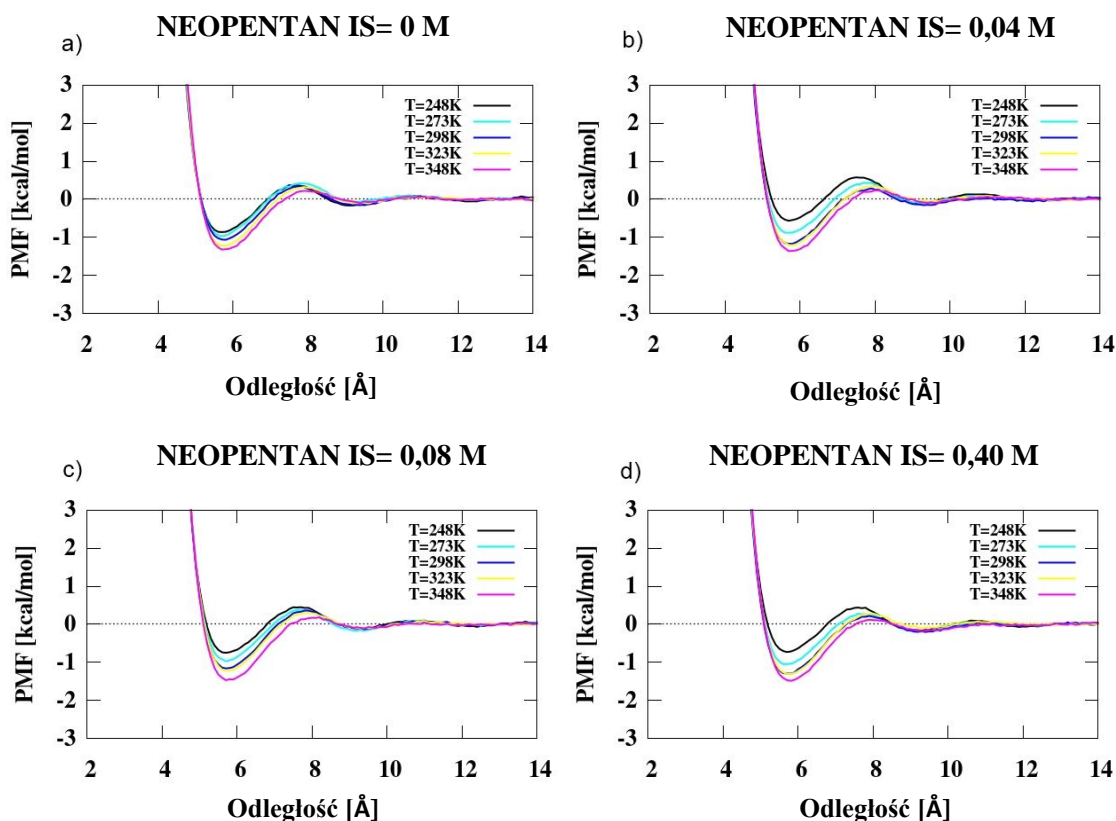
Wyniki z tego i poprzedniego rozdziału, stanowiące integralną część mojej rozprawy doktorskiej, zostały opublikowane w czasopiśmie *Journal of Physical Chemistry B*.¹⁶⁸

4.3. Wpływ temperatury i siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe

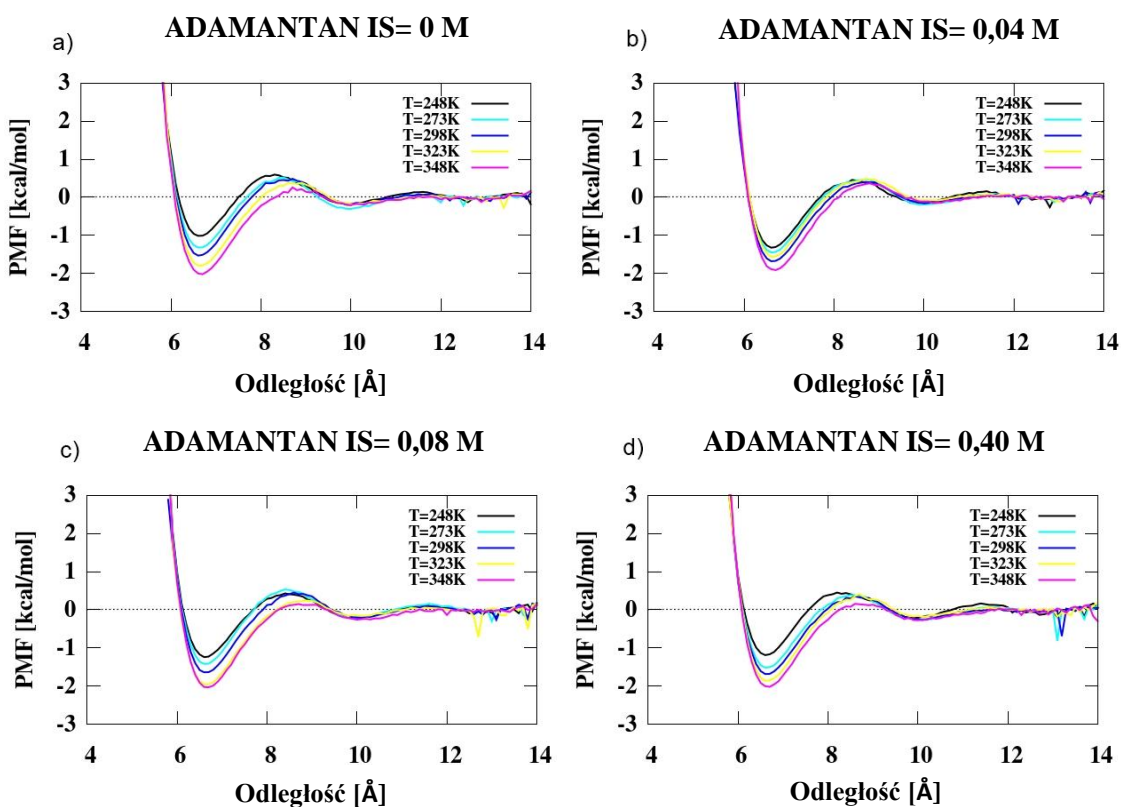
Rysunki 17–26 przedstawiają wyniki obliczeń potencjałów średniej siły przy różnych wartościach siły jonowej w pięciu temperaturach (248, 273, 298, 323, 348 K) w modelu wody TIP3P dla dimerów metanu, neopentanu, adamantanu fulerenu, etanu, propanu, butanu, heksanu, oktanu i dekanu w siłach jonowych wynoszących odpowiednio 0; 0,04; 0,08, 0,40 mol/dm³. Wykresy PMF zostały dodatkowo uzupełnione o te wyznaczone poprzednio w temperaturze 298 K.



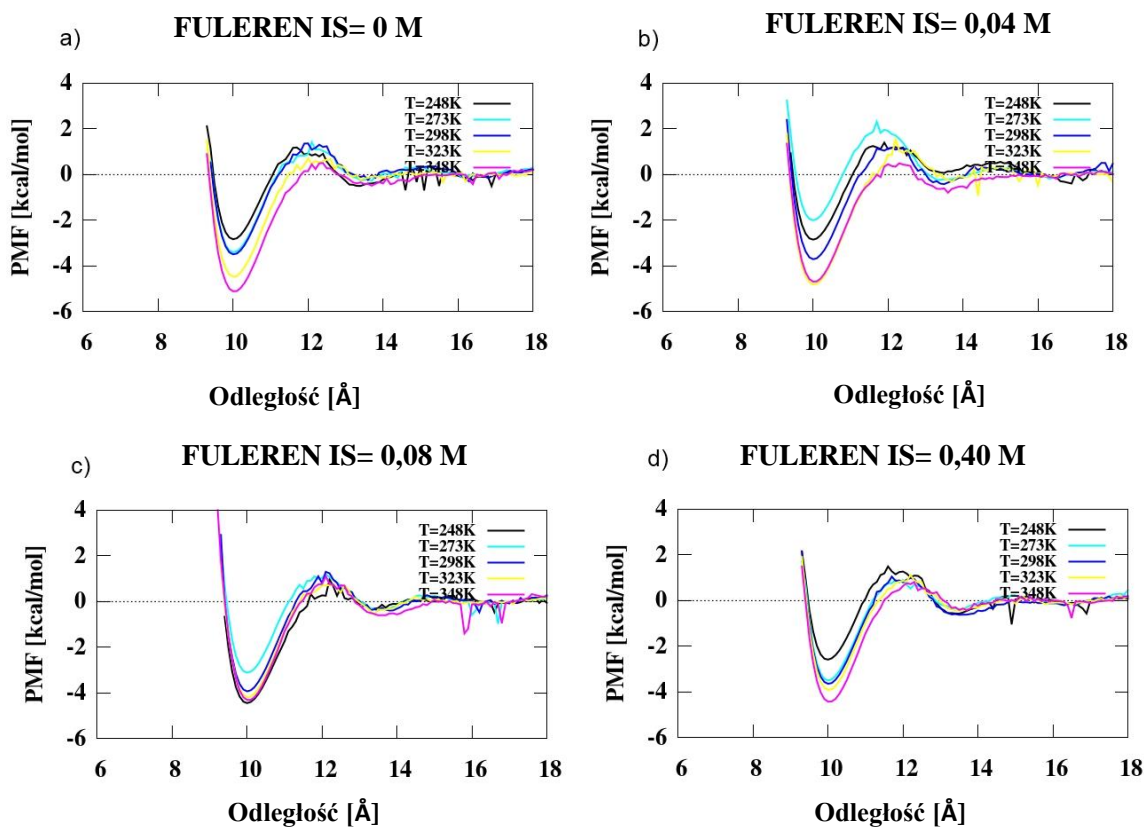
Rysunek 17. Wykresy PMF dla dimeru metanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



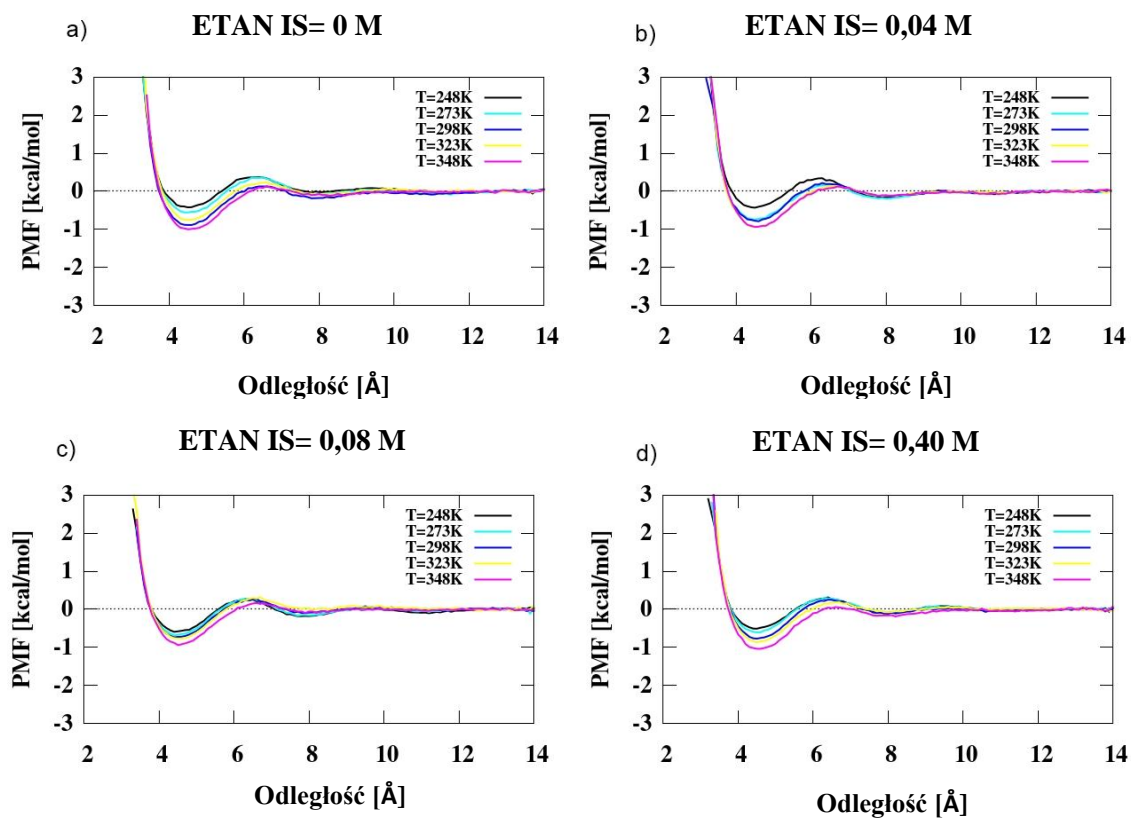
Rysunek 18. Wykresy PMF dla dimeru neopentanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



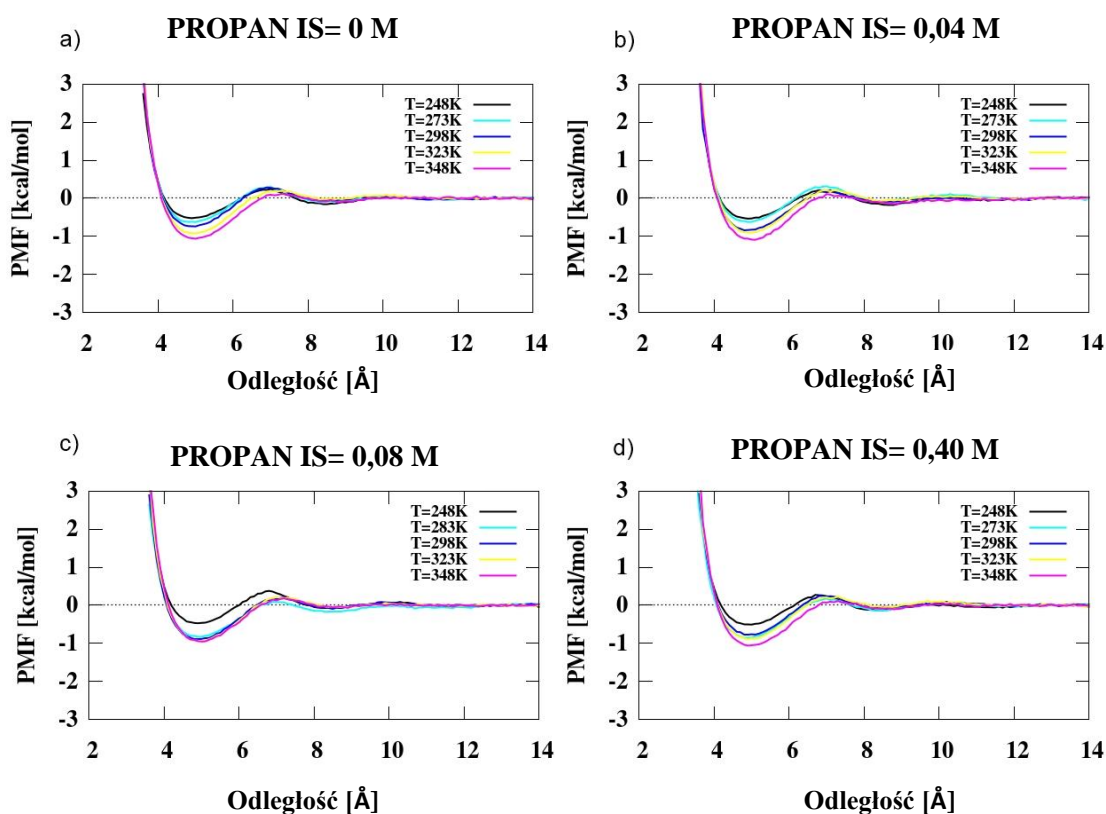
Rysunek 19. Wykresy PMF dla dimeru adamantanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



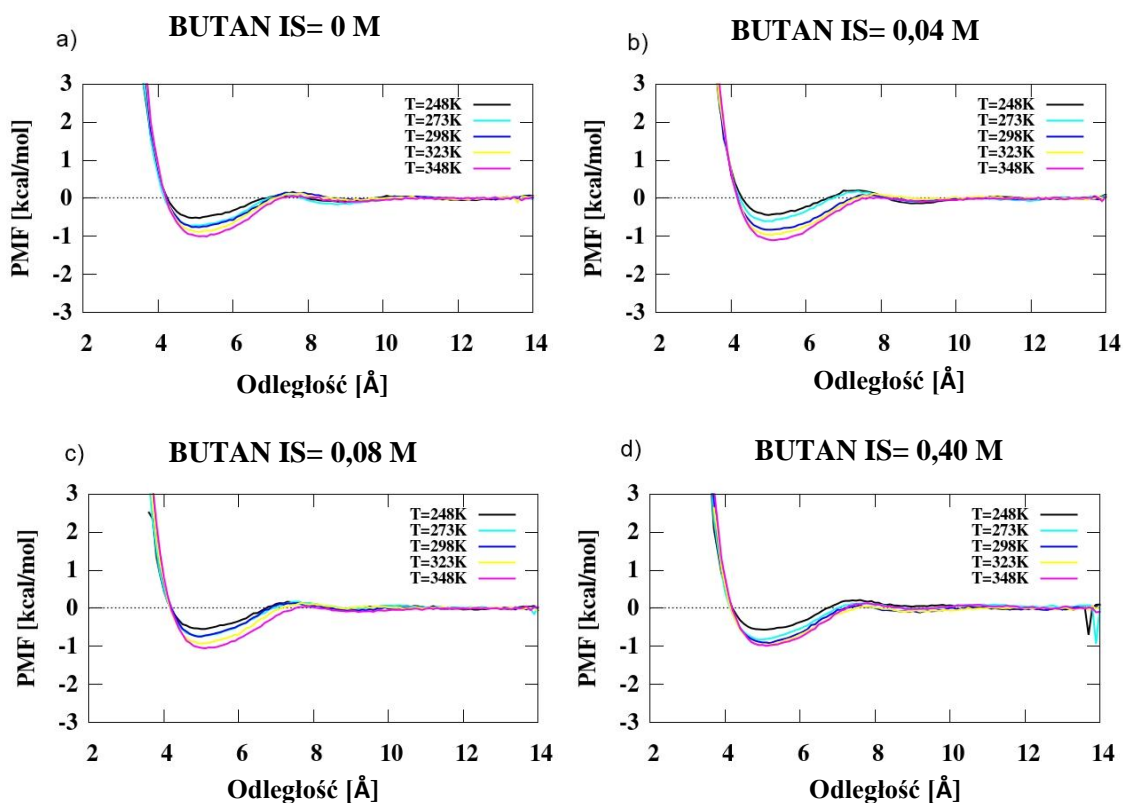
Rysunek 20. Wykresy PMF dla dimeru fulerenu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



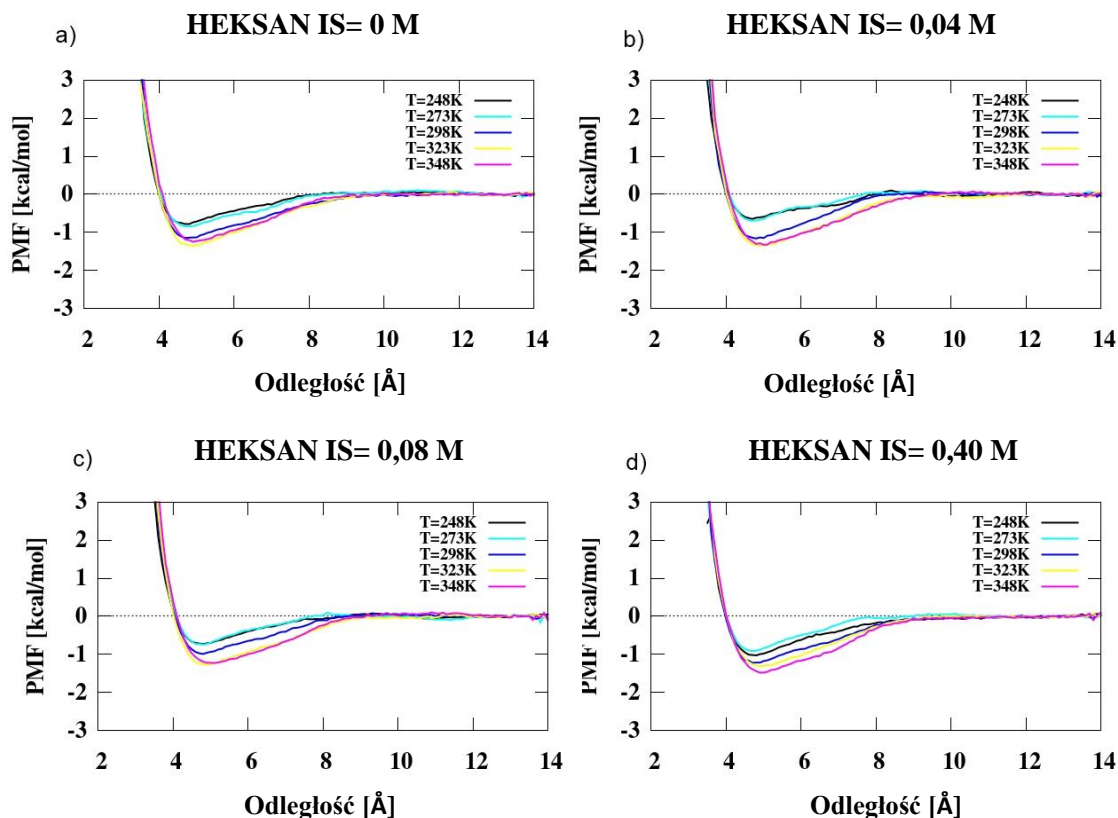
Rysunek 21. Wykresy PMF dla dimeru etanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



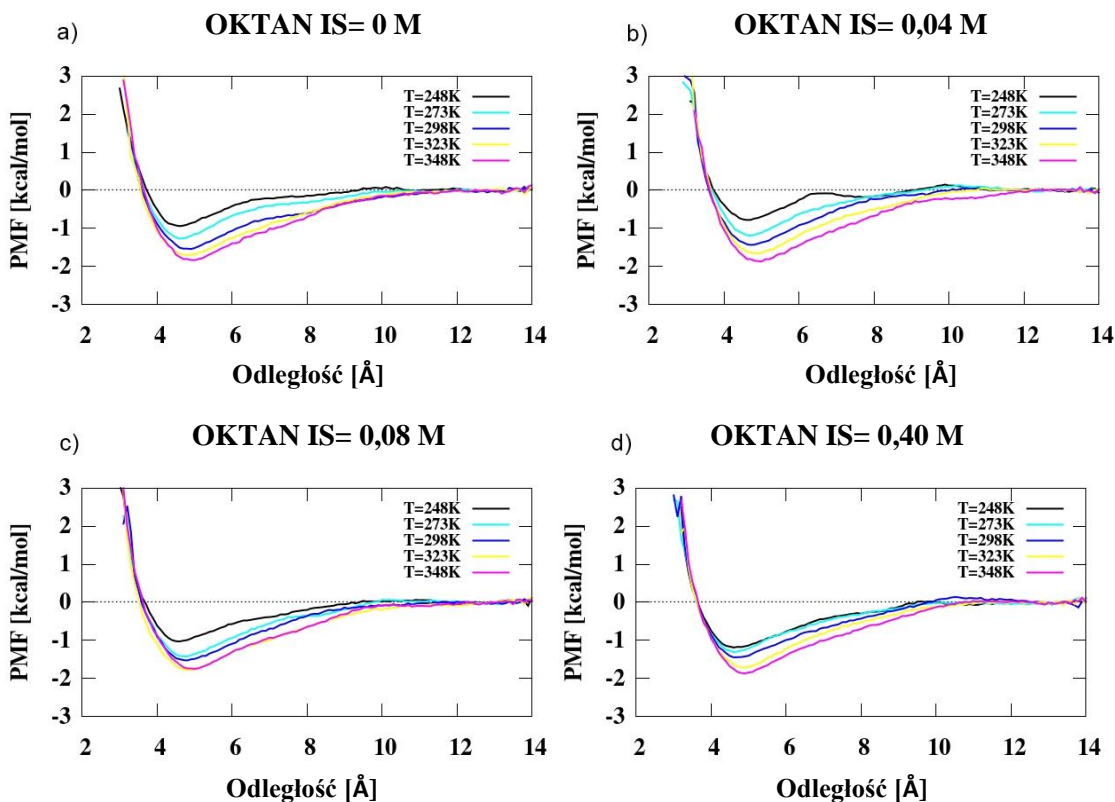
Rysunek 22. Wykresy PMF dla dimeru propanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



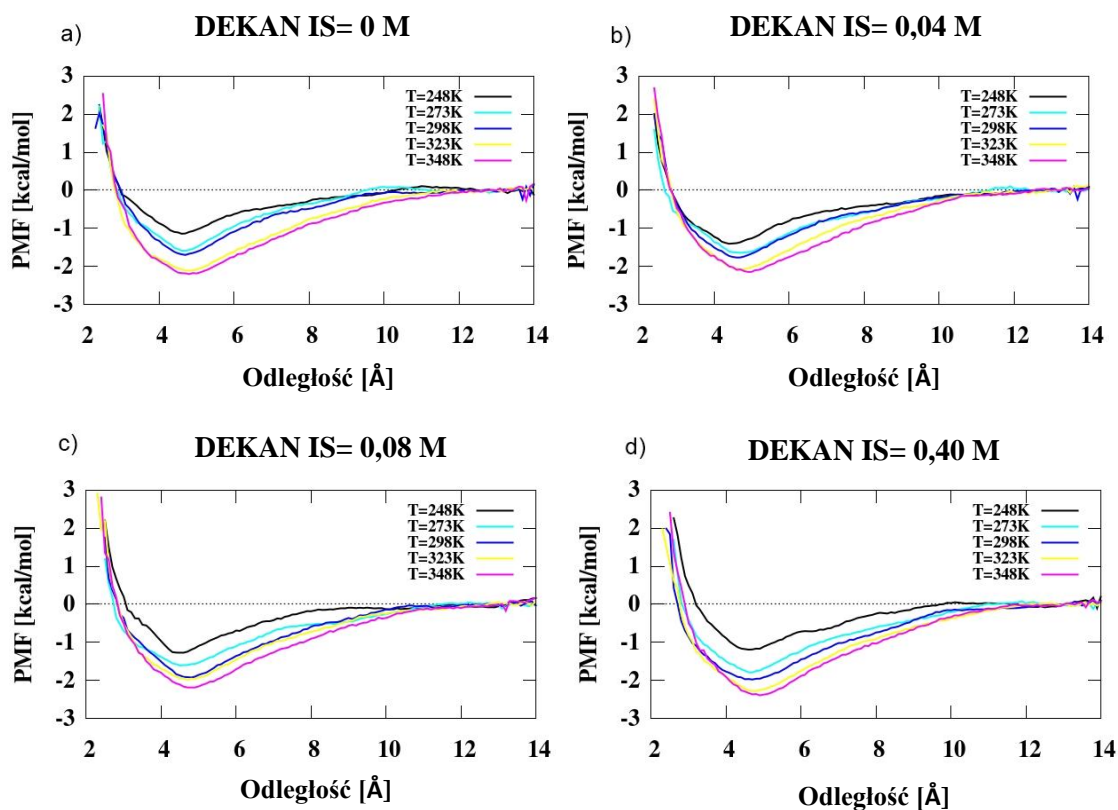
Rysunek 23. Wykresy PMF dla dimeru butanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



Rysunek 24. Wykresy PMF dla dimeru heksanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



Rysunek 25. Wykresy PMF dla dimeru oktanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.



Rysunek 26. Wykresy PMF dla dimeru dekanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,04 mol/dm³, c) 0,08 mol/dm³ oraz d) 0,40 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K.

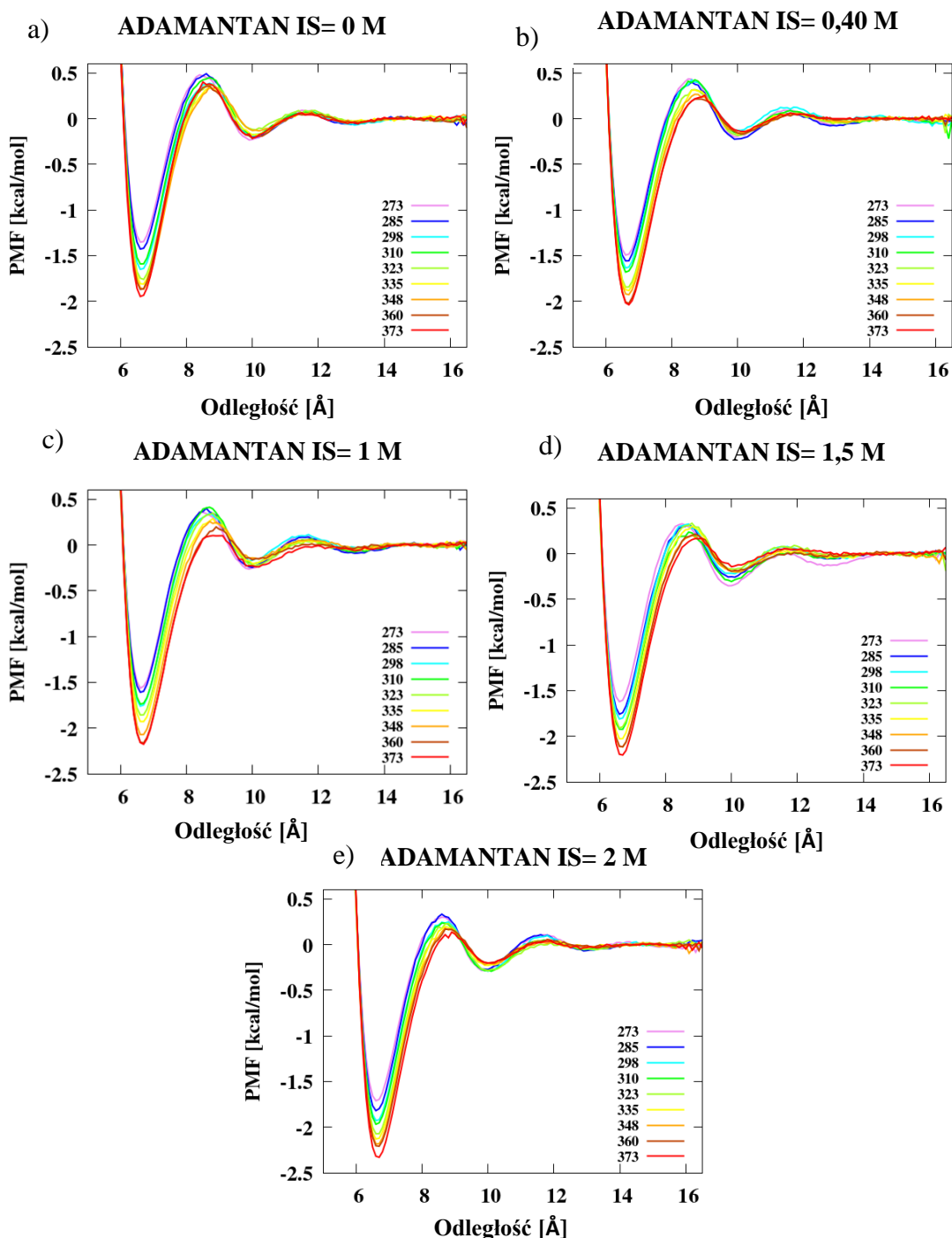
Większość wykresów PMF ma charakterystyczny dla oddziaływań hydrofobowych kształt, który składa się z trzech ekstremów, podobnie jak w przypadku badań opisanych w poprzednich rozdziałach. W grupie cząsteczek sferycznych ten charakterystyczny kształt jest zachowany w przypadku każdej wartości siły jonowej i w każdej temperaturze. Sytuacja zmienia się nieznacznie w przypadku cząsteczek elipsoidalnych. W przypadku etanu, propanu i butanu określić można trzy ekstrema, ale w przypadku heksanu, oktanu i dekanu mierzalne jest tylko minimum kontaktowe. Dzieje się tak w każdej sile jonowej i w każdej temperaturze. Jedyny wyjątek stanowi PMF oktanu w sile jonowej 0,04 mol/dm³ i w temperaturze 248 K, w którym SSM występuje przy odległości 7,7 Å i wynosi -0,18 kcal/mol, a maksimum desolvatacji występuje przy odległości 6,5 Å i wynosi -0,07 kcal/mol. Można stwierdzić, że wykresy PMF są coraz bardziej zaburzone wraz z wydłużaniem się łańcucha węglowego. Jak wspomniano wcześniej, ani siła jonowa, ani temperatura nie mają na to wpływu.

Wraz ze wzrostem temperatury przy każdej wartości siły jonowej w przypadku każdego związku (sferycznego i elipsoidalnego) głębokość minimum kontaktowego wzrasta. Oznacza to, że w wyższych temperaturach obserwuje się większą tendencję do oddziaływań hydrofobowych pomiędzy tymi dimerami aniżeli istnienie dwóch izolowanych monomerów, zatem oddziaływania hydrofobowe są silniejsze. Nieco inaczej sytuacja wygląda w przypadku fulerenu. PMF jest nieregularny, zakłócony i trudno jest określić dla niego linię bazową. W siłach jonowych 0 i 0,40 mol/dm³ tendencje są takie same jak w pozostałych związkach. Jednak przy pośrednich siłach jonowych (0,04 i 0,08 mol/dm³) zaobserwowano pewne zmiany. W obu tych wartościach siły jonowej najpłytsze minimum kontaktowe występuje przy T=273 K. Co więcej w sile jonowej 0,08 mol/dm³ najgłębsze CM obserwuje się przy T=248 K. Wynikać może to z tego, iż fuleren jest znacznie większy niż pozostałe badane cząstki i nie może być traktowany jako klasyczna cząsteczka hydrofobowa.²³ Obliczenia w temperaturze 273 K odbiegają również od spodziewanych efektów w przypadku PMF metanu przy sile jonowej 0,08 mol/dm³, ponieważ CM w tej temperaturze jest najgłębsze. Można również zaobserwować, że wraz ze wzrostem temperatury maksima desolvacyjne przesuują się w kierunku większych odległości przy każdej wartości siły jonowej. W większości przypadków maksima te również maleją wraz ze wzrostem temperatury (choć są pewne wyjątki). Sugerowałoby to, że bariera energii desolvacji zmniejsza się. Wartości siły jonowej nie mają na to specjalnego wpływu. Wskutek tych badań zaobserwowano sporo odstępstw od spodziewanych efektów w temperaturze 248 K, co wynikać może z tego, iż jest to temperatura, w której woda jest zamrznięta, w związku z czym użyty w badaniach model wody TIP3P nie oddaje w pełni jej prawdziwej struktury jako lodu.

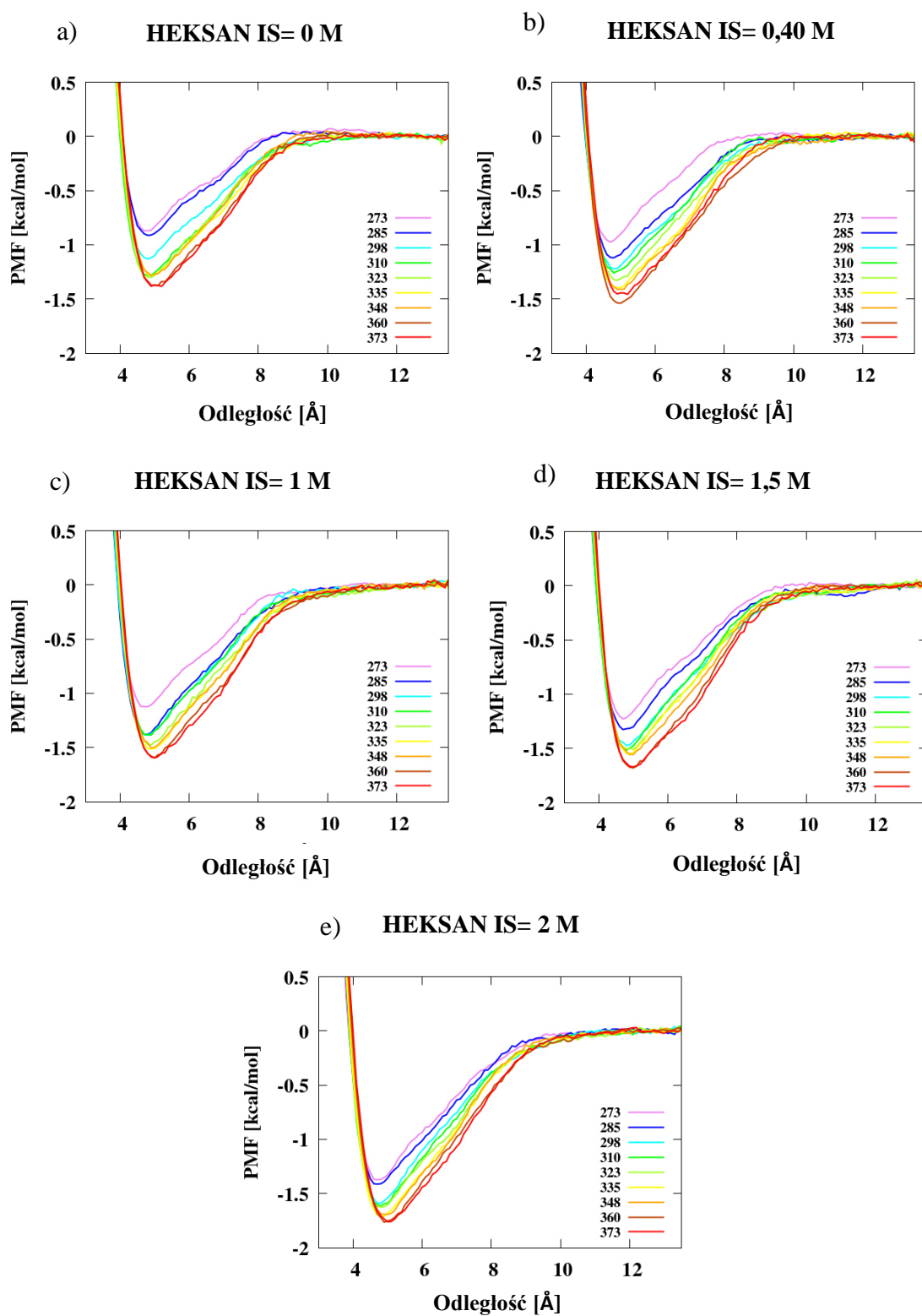
Aby przyjrzeć się dokładniej wpływowi temperatury i siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe postanowiono w kolejnym etapie zawęzić grupę badanych związków do dwóch- adamantanu (wybranego jako przedstawiciela cząstek prawie sferycznych) oraz heksanu (jako przedstawiciela cząstek elipsoidalnych). Dla obu tych związków przeprowadzono dodatkowe badania w temperaturach 285, 310, 335, 360 oraz 373 K w celu dokładniejszego określenia wpływu temperatury (efektów entropowych) i określenia pozostałych efektów termodynamicznych. Ponieważ zaproponowany zakres temperatur i sił jonowych nie pozwolił na jednoznaczne określenie ich wpływu na oddziaływania hydrofobowe postanowiono w dalszych badaniach zwiększyć

liczbę badanych temperatur i sił jonowych oraz ograniczyć badane związki do jednego przedstawiciela grupy związków sferycznych i jednego z grupy związków elipsoidalnych. Pozwoli to na uogólnienie obserwacji i wniosków na pozostałe układy oraz na zaoszczędzenie czasu obliczeniowego.

Rysunki 27- 28 przedstawiają rezultaty tego etapu badań, czyli potencjały średniej siły dla adamantanu oraz heksanu w dziewięciu temperaturach 273, 285, 298, 310, 323, 335, 348, 360, 373 K oraz w siłach jonowych 0; 0,40; 1; 1,5; 2 mol/dm³.



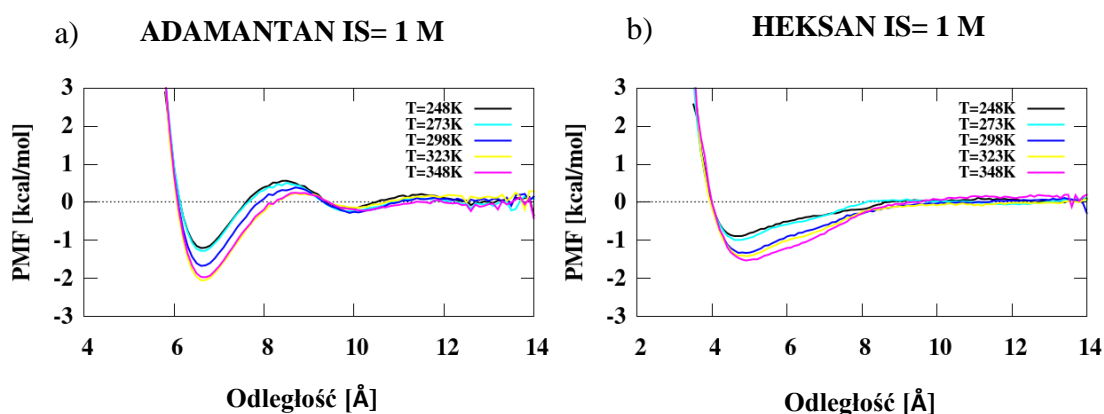
Rysunek 27. Wykresy PMF dla dimeru adamantanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,40 mol/dm³, c) 1 mol/dm³, d) 1,5 mol/dm³ oraz e) 2 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 273, 285, 298, 310, 323, 335, 348, 360, 373 K.



Rysunek 28. Wykresy PMF dla dimeru heksanu w siłach jonowych a) 0 mol/dm³, b) 0,40 mol/dm³, c) 1 mol/dm³, d) 1,5 mol/dm³ oraz e) 2 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 273, 285, 298, 310, 323, 335, 348, 360, 373 K.

W przypadku rozszerzonego zakresu temperatur i sił jonowych nie zaobserwowano zmian dotyczących kształtu potencjałów średniej siły. W przypadku adamantanu określić można trzy charakterystyczne ekstrema, a w przypadku wykresów PMF heksanu widoczne jest tylko minimum kontaktowe. Na rysunkach 27 i 28 dobrze uwidocznione jest to, że wraz ze wzrostem temperatury wzrasta głębokość minimum kontaktowego. Tendencja taka została zaobserwowana również przez innych badaczy.^{25,26,69} Można zatem wnioskować, że tendencja do asocjacji hydrofobowej, a w konsekwencji siła oddziaływań hydrofobowych badanych cząsteczek wzrasta wraz z temperaturą. Z wykresów widać również, że ogólnie głębokość CM wzrasta wraz z siłą jonową, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy.⁶²

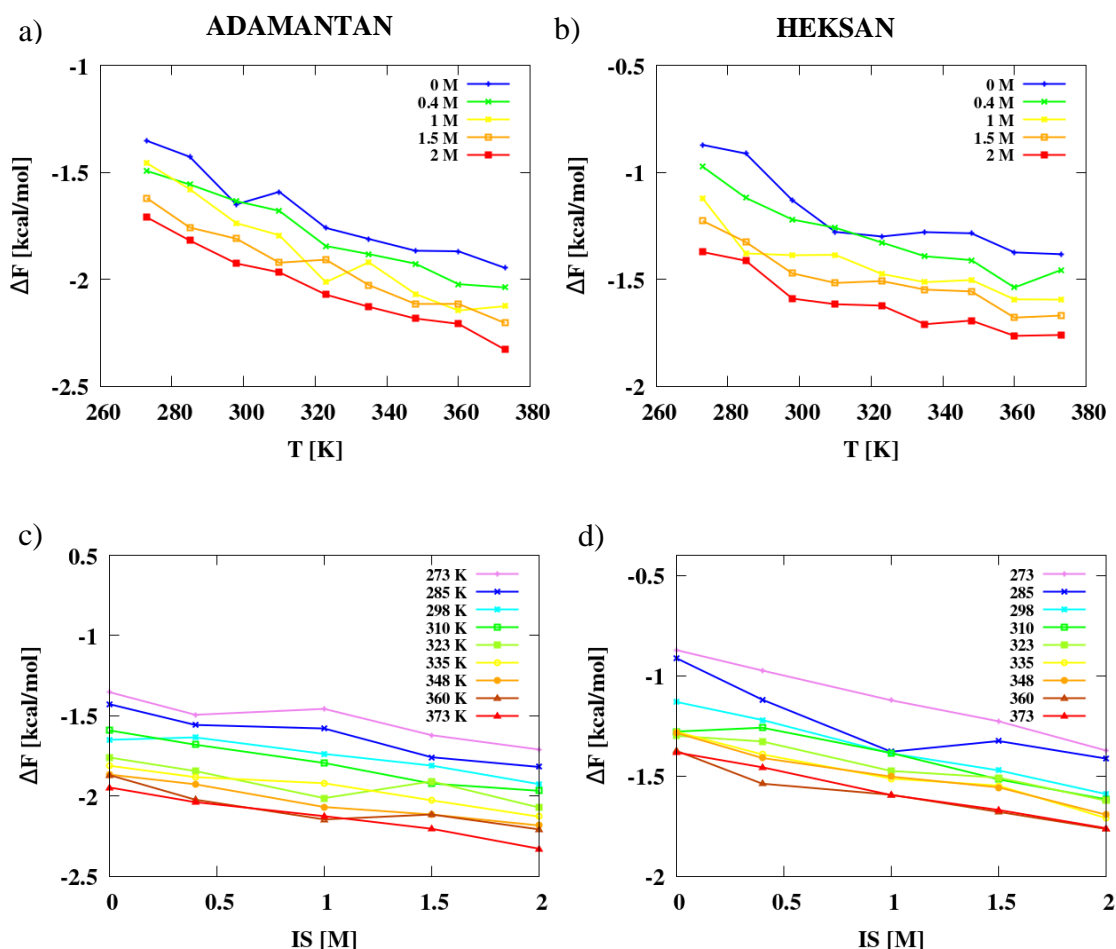
Dodatkowo postanowiono również sprawdzić czy podejście, w którym zastosujemy schemat NPT (czyli stałą liczbę cząstek, ciśnienie oraz temperaturę) zamiast schematu NVT poprawi wyniki. Okazało się, że minimum kontaktowe w tym podejściu pogłębia się wraz ze wzrostem wartości siły jonowej, ale zmiany te nie są monotoniczne. Również zmiany głębokości minimum kontaktowego nie są tak wyraźne jak w schemacie NVT. Przykładowe wykresy PMF dla adamantanu oraz heksanu w sile jonowej 1 mol/dm³ pokazano na rysunku 29. Potwierdzono zatem, iż lepszym schematem do badań nad oddziaływaniami hydrofobowymi jest schemat NVT.



Rysunek 29. Wykresy PMF dla dimeru a) adamantanu, b) heksanu w sile jonowej 1 mol/dm³ w modelu wody TIP3P w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K wyznaczone za pomocą schematu NPT.

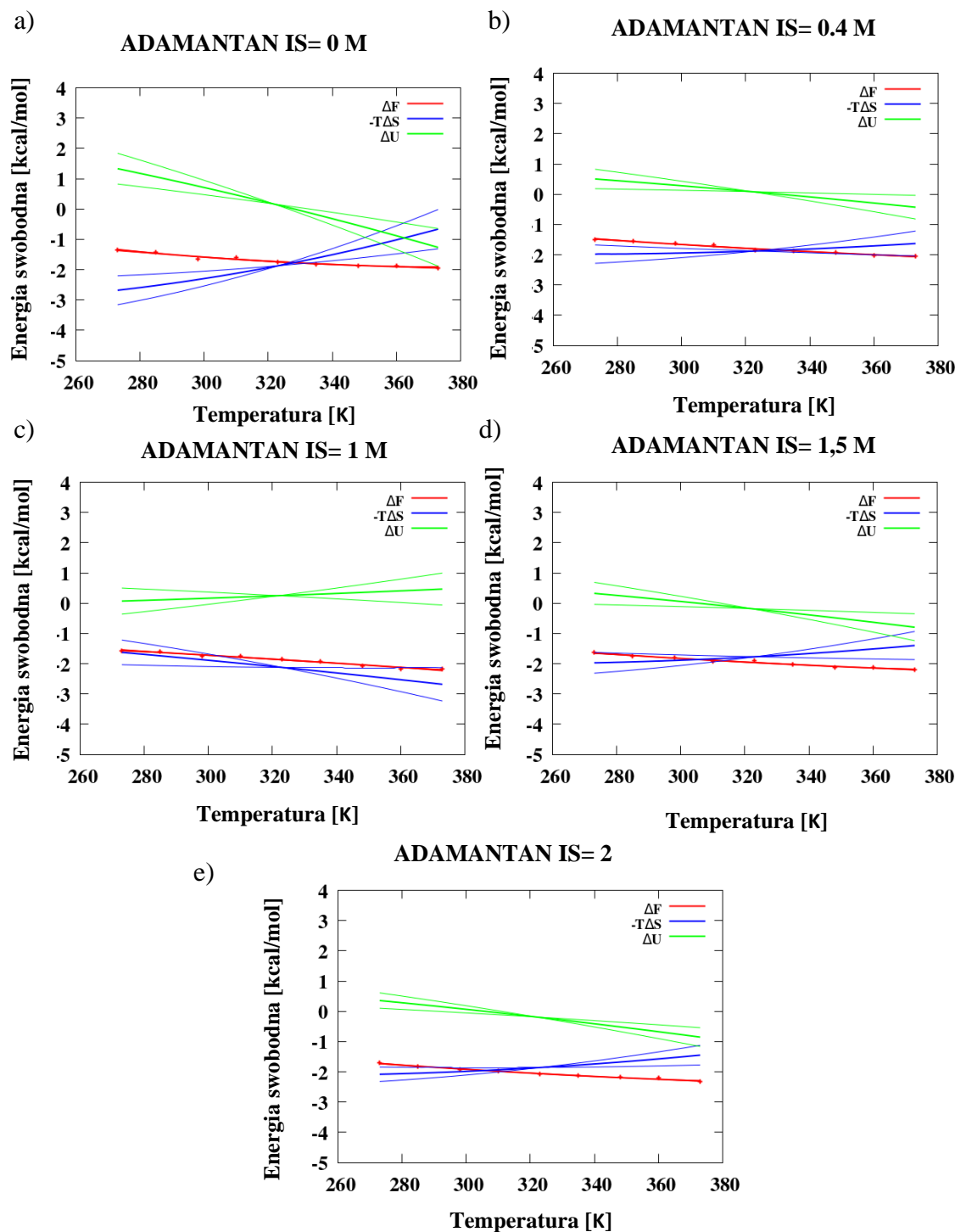
4.4. Parametry termodynamiczne oddziaływań hydrofobowych

Głębokość PMF w odległości, przy której występuje minimum kontaktowe odpowiada wartościom nadmiarowej energii swobodnej $\Delta F(\text{CM})$ związanej z tworzeniem minimum kontaktowego każdego dimeru. Wykresy nadmiarowej energii swobodnej $\Delta F(\text{CM})$ w funkcji temperatury pokazano na rysunkach 30a,b, a w funkcji siły jonowej 30c,d odpowiednio dla adamantanu (rysunki 30a,c) i heksanu (rysunki 30b,d). Nadmiarowa energia swobodna $\Delta F(\text{CM})$ zmniejsza się zarówno wraz z temperaturą, jak i siłą jonową. Zależność $\Delta F(\text{CM})$ od siły jonowej jest rzeczywiście liniowa, podczas gdy ta od temperatury wykazuje dodatnie zakrzywienie, które jest większe dla heksanu (rysunek 30b) niż dla adamantanu, co sugeruje znaczącą ujemną zmianę pojemności cieplnej po asocjacji hydrofobowej.

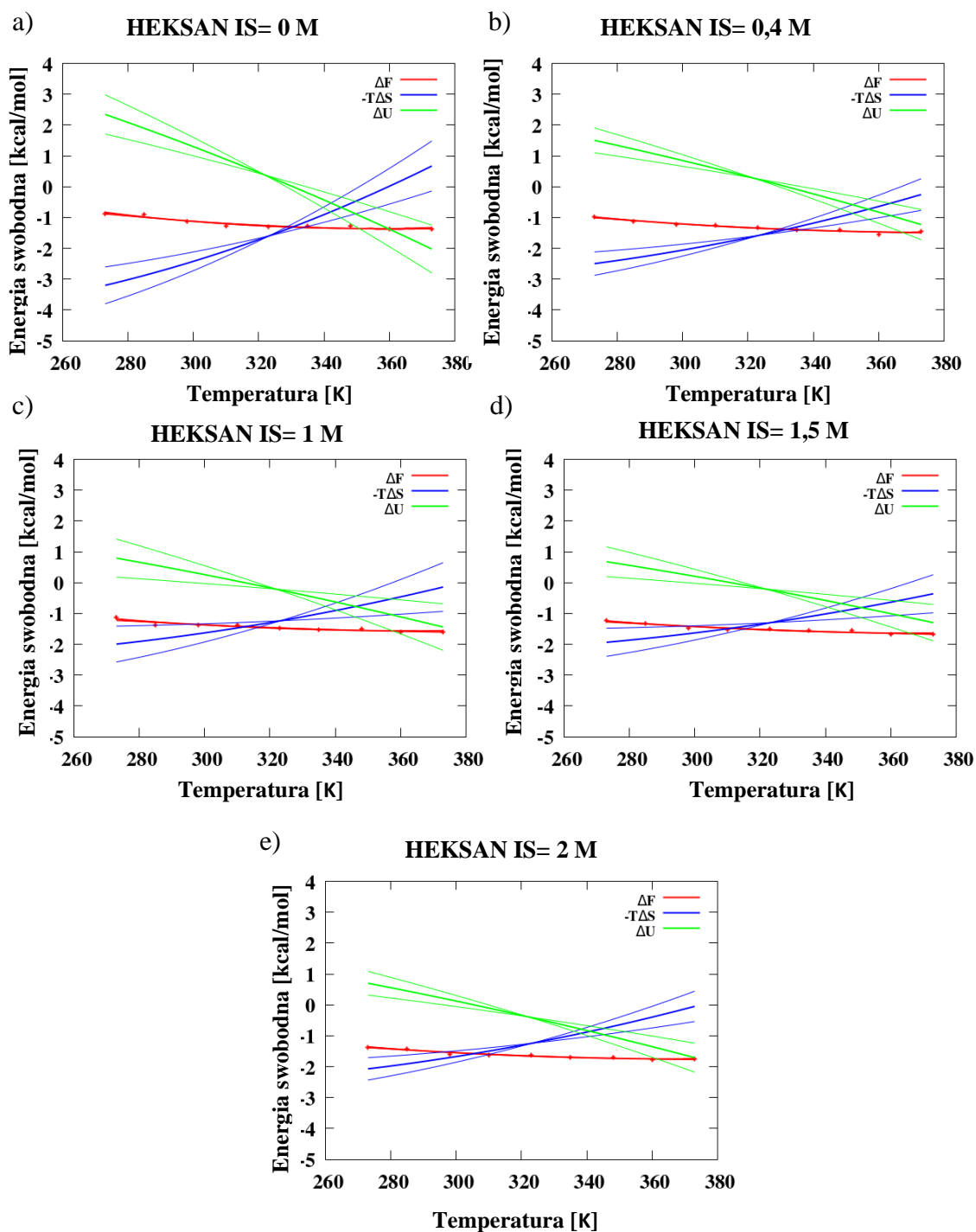


Rysunek 30. Wykresy zależności PMF (energii swobodnej) przy minimum kontaktowym od temperatury (a, b) i siły jonowej (c, d) dla dimerów adamantanu [rysunki a oraz c] i heksanu [rysunki b oraz d].

Aby przeprowadzić bardziej szczegółową analizę termodynamiki asocjacji hydrofobowej, dla każdej wartości siły jonowej określono zmiany wkładów nadmiarowej energii wewnętrznej (ΔU) oraz nadmiarowej entropii ($-T\Delta S$) do potencjału średniej siły w minimum kontaktowym w funkcji temperatury i siły jonowej. Odpowiednie wykresy pokazano na rysunkach 31 i 32.



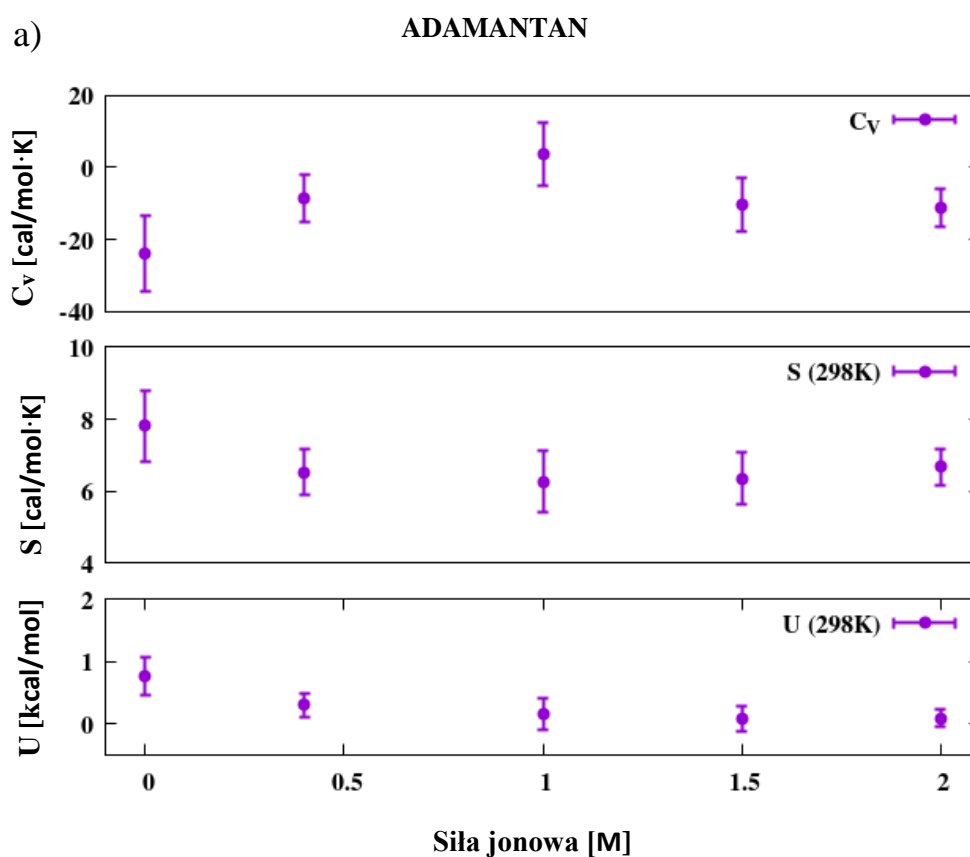
Rysunek 31. Zmiany energii swobodnej, energii i entropii związane z tworzeniem minimum kontaktowego dla dimeru adamantanu w funkcji temperatury w sile jonowej a) 0 mol/dm³, b) 0,40 mol/dm³, c) 1 mol/dm³, d) 1,5 mol/dm³ oraz e) 2 mol/dm³. Cienkie linie pokazują błędy dopasowania entalpii i entropii.

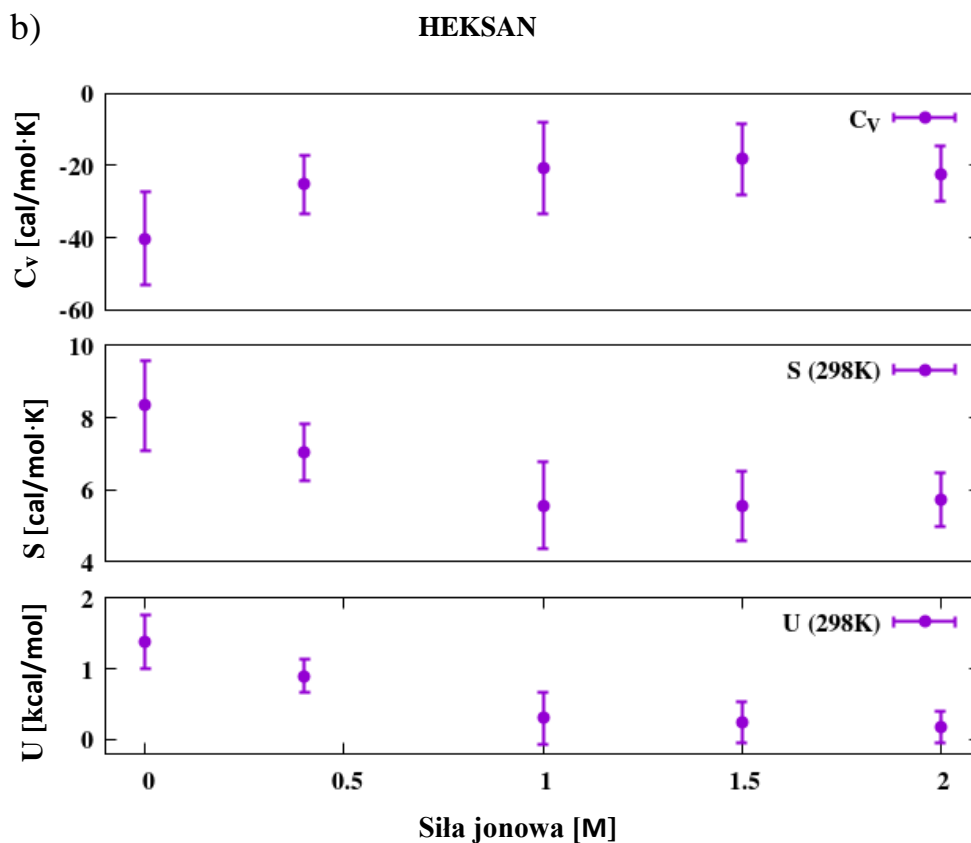


Rysunek 32. Zmiany energii swobodnej, energii i entropii związane z tworzeniem minimum kontaktowego dla dimeru heksanu w funkcji temperatury w sile jonowej a) 0 mol/dm³, b) 0,40 mol/dm³, c) 1 mol/dm³, d) 1,5 mol/dm³ oraz e) 2 mol/dm³. Cienkie linie pokazują błędy dopasowania entalpii i entropii.

Jak widać na rysunkach 31 i 32, z wyjątkiem dimeru adamantanu przy sile jonowej 1 mol/dm³, nadmiarowa energia wewnętrzna ΔU wzrasta, a nadmiarowa entropia $-T\Delta S$ maleje wraz ze wzrostem temperatury. Dla adamantanu przy sile jonowej 1 mol/dm³ (rysunek 31c) średnia $\Delta U(T)$ wzrasta wraz z temperaturą. Współczynniki kierunkowe zależności temperaturowej ΔU i $-T\Delta S$ maleją wraz ze wzrostem stężenia soli i są również większe dla heksanu (rysunek 32) w porównaniu z dimerem adamantanu (rysunek 31).

Aby uzyskać lepszy wgląd w termodynamikę powstawania minimum kontaktowego, przeanalizowano zależność nadmiarowej pojemności cieplnej [$\Delta C_v(\text{CM})$], nadmiarowej entropii [$\Delta S(\text{CM})$] i nadmiarowej energii wewnętrznej [$\Delta U(\text{CM})$] przy minimum kontaktowym od wszystkich wartości sił jonowych w temperaturze 298 K. Wykresy pokazano na rysunku 33 odpowiednio dla dimeru adamantanu i heksanu.



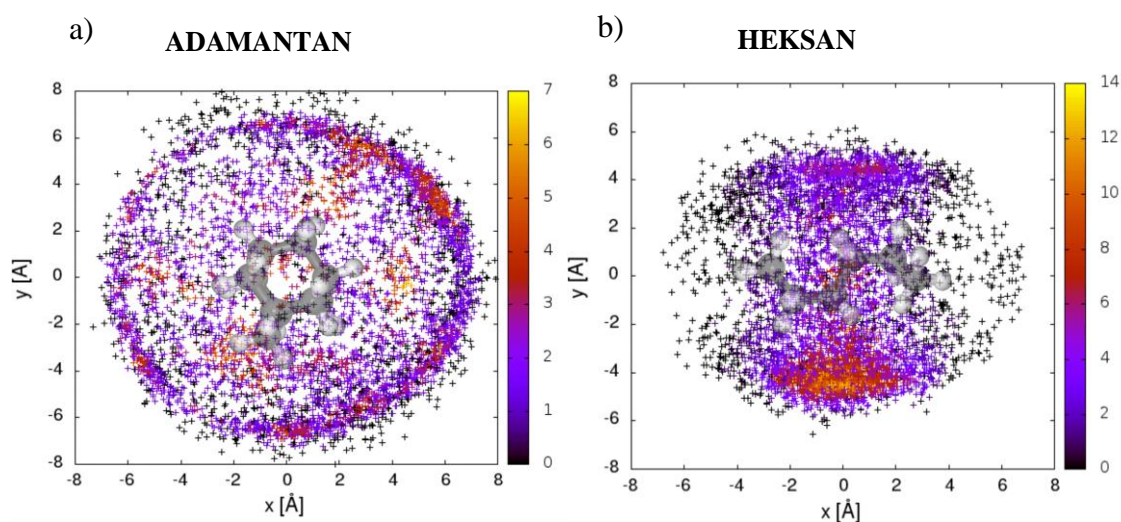


Rysunek 33. Wykresy zmian pojemności cieplnej, entropii w $T = 298\text{ K}$ i energii w $T = 298\text{ K}$ po utworzeniu dimerów a) adamantanu, b) heksanu w minimum kontaktowym w różnych siłach jonowych.

Na rysunku 33 zauważyć można, że zgodnie z wynikami innych badań^{38,169} nadmiarowa pojemność cieplna $\Delta C_v(\text{CM})$ jest ujemna z wyjątkiem adamantanu przy sile jonowej 1 mol/dm^3 , jednak słupek błędów w tym punkcie rozciąga się w kierunku wartości ujemnych. Wartość nadmiarowej pojemności cieplnej $\Delta C_v(\text{CM})$ jest najbardziej ujemna dla siły jonowej wynoszącej 0 mol/dm^3 i generalnie asymptotycznie wzrasta (staje się mniej ujemna) wraz ze wzrostem siły jonowej. Nadmiarowa pojemność cieplna jest około dwukrotnie bardziej ujemna dla heksanu (około $-40\text{ cal/mol}\cdot\text{K}$ przy sile jonowej 0 mol/dm^3 i około $-20\text{ cal/mol}\cdot\text{K}$ przy sile jonowej 2 mol/dm^3) w porównaniu do adamantanu (około $-20\text{ cal/mol}\cdot\text{K}$ przy sile jonowej 0 mol/dm^3 i około $-10\text{ cal/mol}\cdot\text{K}$ przy sile jonowej 2 mol/dm^3). Nadmiarowa energia wewnętrzna $\Delta U(\text{CM})$ i nadmiarowa entropia $\Delta S(\text{CM})$ są dodatnie i maleją wraz ze wzrostem siły jonowej. Ujemny znak $\Delta C_v(\text{CM})$ odpowiadający asocjacji hydrofobowej wytłumaczyć można wzrostem pojemności cieplnej po uwodnieniu hydrofobowym (ang. *hydrophobic hydration*), co wynika z organizacji cząsteczek wody wokół cząsteczki hydrofobowej.¹⁷⁰

W konsekwencji tworzenie hydrofobowego dimeru, który usuwa niektóre cząsteczki wody ze sfery hydratacyjnej, skutkuje ujemną nadmiarową pojemnością cieplną. Spadek nadmiarowej pojemności cieplnej wraz ze wzrostem siły jonowej sugeruje, że różnica między organizacją wody wokół hydrofobowej cząstki i rozpuszczalnikiem staje się mniej wyraźna, ponieważ wprowadzone jony również przyczyniają się do organizacji wody.

Różnica w wartościach nadmiarowej pojemności cieplnej między adamantanem a heksanem musi wynikać z wydłużonego kształtu cząsteczki heksanu, co może skutkować różnym zachowaniem wody z pierwszej sfery solwatacyjnej. Fakt, że schemat solwatacji jest inny, jest widoczny na rysunku 34, na którym wykreślono położenia środka masy drugiej cząsteczki hydrofobowej w układzie współrzędnych pierwszej cząsteczki dla konfiguracji zbliżonej do minimum kontaktowego.



Rysunek 34. Wykresy punktowe rozkładów środka masy drugiej cząsteczki hydrofobowej w odniesieniu do pierwszej dla dimerów a) adamantanu, b) heksanu w pobliżu minimum kontaktowego. Układ odniesienia jest wyśrodkowany w środku masy pierwszej cząsteczki. W przypadku cząsteczki adamantanu oś x biegnie od środka masy do jednego z atomów węgla związanych z trzema innymi atomami węgla (C1), podczas gdy oś y znajduje się w płaszczyźnie określonej przez C1 i jeden z atomów węgla związanych z C1 (C2). W przypadku cząsteczki heksanu, która ma wydłużony kształt, oś pozioma (x) jest długą osią cząsteczki, a oś pionowa (y) jest drugą najdłuższą osią. Dla przejrzystości tylko co dziesiąta migawka została zarejestrowana. Punkty są pokolorowane zgodnie z liczbą sąsiednich punktów podzieloną przez 10, skala kolorów znajduje się w prawym panelu. Cząsteczki (heksan w jednej z możliwych konformacji) są nałożone na panele.

Jak pokazano na rysunku 34a, środek masy drugiej cząsteczki adamantanu jest rozłożony prawie sferycznie w układzie współrzędnych pierwszej, przy czym wyższe stężenia odpowiadają orientacjom, w których druga cząsteczka może zmieścić się w symetrycznie

rozmieszczonych wnękach na powierzchni cząsteczki pierwszego. Odwrotnie, środek masy drugiej cząsteczki heksanu (rysunek 34b) jest rozmieszczony tak, aby odzwierciedlać wydłużony kształt heksanu, a jego rozkład jest skoncentrowany wokół krótszej osi, co wskazuje na dominującą wzajemną orientację cząsteczek, jak zaobserwowano wcześniej.¹⁷¹ Ten jakościowy obraz nie zmienia się wraz z temperaturą lub stężeniem soli.

Wyniki z tego i poprzedniego rozdziału, stanowiące integralną część mojej rozprawy doktorskiej, zostały opublikowane w czasopiśmie *Journal of Physical Chemistry B*.¹⁷²

5. Wnioski i podsumowanie

W pierwszym etapie badań przedstawionych w niniejszej dysertacji zostały wyznaczone wykresy PMF dziesięciu homodimerów cząstek niepolarnych: metanu, neopentanu, adamantanu, fulerenu, etanu, propanu, butanu, heksanu, oktanu i dekanu w dwóch modelach wody (TIP3P i TIP4PEW). Większość wykresów charakteryzowała się kształtem typowym dla oddziaływań hydrofobowych z dwoma minimami (minimum kontaktowym i minimum oddzielnym rozpuszczalnikiem) oraz jednym maksimum (maksimum desolwatacyjnym). Dla dłuższych węglowodorów kształt PMFu był zdeformowany. Zanikało tu minimum oddzielone rozpuszczalnikiem oraz maksimum desolwatacyjne, a minimum kontaktowe było dobrze zdefiniowane. Zaobserwowano, że gdy siła jonowa wzrasta, nachylenie korelacji między głębokością CM a liczbą atomów węgla również wzrasta, choć z pewnymi wyjątkami. Kształt badanych cząstek nie miał wpływu na tę tendencję. Ponadto potwierdzono, że dla większych cząstek minimum kontaktowe staje się głębsze, a jego pozycja jest przesunięta w kierunku większych odległości. Zarówno efekt wysalania, jak i stałe nazywane stałymi Setschenowa¹⁷³ określają korelację między obecnością soli w roztworze wodnym, rozpuszczalnością i właściwościami związków organicznych. Związki organiczne, takie jak kwasy organiczne, węglowodory aromatyczne i alkanany oraz ich chloropochodne są słabiej rozpuszczalne w roztworach elektrolitów niż w czystej wodzie. Zjawisko to jest skorelowane z molowymi objętościami związków organicznych. Rozpuszczalność zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia elektrolitu. Stałe wysalania uzyskane dla wody morskiej (naturalnej i syntetycznej) oraz dla roztworu NaCl wskazują na podobne właściwości wysalania (w tym samym stężeniu). Ponadto, na podstawie tych wyników zasugerowano czynnik zasolenia wody morskiej, który opisany jest funkcją objętości molowej związków organicznych.^{173,174} Taką samą ogólną tendencję zaobserwowano dla badanej w tej pracy grupy związków: zwiększenie głębokości minimum kontaktowego wraz ze wzrostem wartości siły jonowej.

Porównanie dwóch modeli wody, TIP3P i TIP4PEW pokazało, że model TIP3P w większości umożliwia obliczenia o wyższym lub podobnym współczynniku korelacji R^2 w porównaniu do modelu TIP4PEW. Według literatury, model TIP4PEW (który jest bardziej zaawansowany niż TIP3P) jest dokładniejszy w przewidywaniu właściwości wody, ale mniej dokładny w badaniach energii hydratacji małych cząstek niż model

TIP3P.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ Wyniki, które opisano w niniejszej pracy pokazały, że właściwości hydratacyjne wody były wrażliwe na wybór modelu wody. Wybór modelu rozpuszczalnika ma większy wpływ na niesfałdowany niż sfaldowany stan peptydów¹⁷⁸, co jest kluczowe w tego typu badaniach. Dane eksperymentalne mogłyby być pomocne w podjęciu decyzji, który model jest bardziej wiarygodny dla badań nad oddziaływaniami hydrofobowymi, jednak takie dane są obecnie niedostępne. Na podstawie uzyskanych wyników model TIP3P wydaje się być bardziej odpowiedni dla tego typu badań.

Na podstawie dwuwymiarowych funkcji dystrybucji opisujących gęstość wody i średnią liczbę wiązań wodorowych między cząsteczkami wody zaobserwowano, że wzrost siły jonowej nie zmienia gęstości wody, ale zmienia średnią liczbę wiązań wodorowych.

W kolejnym etapie badań sprawdzono jaki wpływ na oddziaływania hydrofobowe ma zmiana temperatury w różnych wartościach siły jonowej. Wyznaczone zostały wykresy PMF dla dimerów dziesięciu związków: metanu, neopentanu, adamantanu, fulerenu, etanu, propanu, butanu, heksanu, oktanu i dekanu w temperaturach 248, 273, 298, 323, 348 K i siłach jonowych 0; 0,04; 0,08; 0,40 mol/dm³. Podobnie jak w poprzednim etapie badań kształt PMF był charakterystyczny dla oddziaływań hydrofobowych dla większości związków. Po raz kolejny dla dłuższych węglowodorów kształt PMF był zaburzony. Nie miała na to wpływu temperatura. W kolejnym kroku postanowiono zawęzić grupę badanych związków do jednego przedstawiciela cząstek sferycznych i jednego przedstawiciela cząstek elipsoidalnych, to jest adamantanu i heksanu. Dla obu tych związków wyznaczono wykresy PMF dla większej liczby temperatur (273, 285, 298, 310, 323, 335, 348, 360, 373 K) oraz przeprowadzono badania również w wyższych wartościach sił jonowych, które przekraczały znacznie wartość fizjologicznej siły jonowej (0; 0,40; 1; 1,5; 2 mol/dm³). Okazało się, iż niezależnie od użytej siły jonowej głębokość minimum kontaktowego, a w konsekwencji siła oddziaływań hydrofobowych wzrasta wraz ze wzrostem temperatury. W przypadku adamantanu głębokość minimum kontaktowego wzrasta w sposób ciągły wraz ze wzrostem siły jonowej, lecz dla heksanu minimum to jest znacznie głębsze dla siły jonowej 0,40 mol/dm³, lecz wraz z kolejnymi wzrostami siły jonowej zwiększa się nieznacznie.

Analiza nadmiarowych wielkości termodynamicznych oddziaływań hydrofobowych dwóch cząsteczek węglowodorów badana wraz z odpowiadającym minimum

kontaktowym pozwoliła stwierdzić, że obecność soli najwyraźniej wpływa na nadmiarową pojemność cieplną. Dla obu hydrofobowych dimerów nadmiarowa pojemność cieplna jest ujemna i asymptotycznie maleje w wartości bezwzględnej wraz ze wzrostem stężenia soli. Te zachowanie można interpretować w kategoriach indukowanego solą uporządkowania cząsteczek wody w sferze hydratacyjnej, co prowadzi do zwiększenia pojemności cieplnej.¹⁷⁰ Tworzenie się hydrofobowych dimerów, które skutkuje zmniejszeniem sfery solwatacyjnej, a w konsekwencji zmniejszeniem w nim liczby cząsteczek wody powoduje zmniejszenie nadmiarowej pojemności cieplnej. Nadmiarowa pojemność cieplna jest bardziej ujemna dla heksanu (od około $-40 \text{ cal/mol}\cdot\text{K}$ dla czystej wody do około $-20 \text{ cal/mol}\cdot\text{K}$ dla siły jonowej 2 mol/dm^3). Różnica ta prawdopodobnie wynika z różnic w kształcie obu badanych cząsteczek: wydłużonego kształtu cząsteczki heksanu w porównaniu z w dużej mierze sztywną i prawie sferyczną cząsteczką adamantanu. To z kolei sugeruje, że badania hydrofobowej hydratacji i asocjacji, w których stosuje się sztywne i prawie sferyczne cząstki hydrofobowe, są prawdopodobnie niewystarczające do stwierdzenia natury zjawisk hydrofobowych zachodzących w miękkich materiałach, zwłaszcza w układach biologicznych (np. tworzenie błon lipidowych lub fałdowanie białek), w których sole są niezbędnym składnikiem.

Oddziaływania hydrofobowe, mimo że badane przez wiele grup badawczych od wielu lat, nadal pozostawiają wiele znaków zapytania. To ważne zjawisko, które ma ogromne znaczenie w wielu dziedzinach nauki wciąż nie jest jednoznacznie zdefiniowane. Nie można ustalić jednej, ogólnej, uniwersalnej definicji oddziaływań hydrofobowych. Jak wynika z przeprowadzonych przeze mnie badań w zależności od tego z jakimi cząstkami hydrofobowymi mamy do czynienia zależy to jak będą się one zachowywały, gdy wprowadzony zostanie jakiś bodziec zewnętrzny (m.in. zmiana temperatury czy siły jonowej). Wielkość takich cząstek i ich kształt również mają tutaj znaczenie.

6. Literatura

- (1) Butler, J. A. V.; Reid, W. S. The Solubility of Non-Electrolytes. Part III. The Entropy of Hydration. *J. Chem. Soc.* **1936**, 1171–1173.
- (2) Blokzijl, B. W.; Engberts, J. B. F. N. Hydrophobic Effects . Opinions and Facts. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1993**, 32, 1545–1579.
- (3) Frank, H. S.; Evans, M. W. Free Volume and Entropy in Condensed Systems III. Entropy in Binary Liquid Mixtures. *J. Chem. Phys.* **1945**, 13, 507–532.
- (4) Glew, D. N. Aqueous Solubility and the Gas-Hydrates. The Methane-Water System. *J. Phys. Chem.* **1962**, 66, 605–609.
- (5) Klotz, I. M. Protein Hydration and Behavior: Many Aspects of Protein Behavior Can Be Interpreted in Terms of Frozen Water of Hydration. *Science.* **1958**, 128, 815–822.
- (6) Kauzmann, W. Some Factors in the Interpretation of Protein Denaturation. *Adv. Protein Chem.* **1959**, 14, 1–63.
- (7) Hildebrand, J. H.; Némethy, G.; Scheraga, H. A.; Kauzmann, W. Comments on the Communication “A Criticism of the Term ‘Hydrophobic Bond.’” *J. Phys. Chem.* **1968**, 72, 1841–1842.
- (8) Némethy, G.; Scheraga, H. A. Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins. I. A Model for the Thermodynamic Properties of Liquid Water. *J. Chem. Phys.* **1962**, 36, 3382–3400.
- (9) Némethy, G.; Scheraga, H. A. Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins. II. Model for the Thermodynamic Properties of Aqueous Solutions of Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* **1962**, 36, 3401–3417.
- (10) Némethy, G.; Scheraga, H. A. The Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins. III. The Thermodynamic Properties of Hydrophobic Bonds in Proteins. *J. Phys. Chem.* **1962**, 66, 1773–1789.
- (11) Tanford, C. Contribution of Hydrophobic Interactions to the Stability of the Globular Conformation of Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4240–4247.

- (12) Meyer, E. E.; Rosenberg, K. J.; Israelachvili, J. Recent Progress in Understanding Hydrophobic Interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 15739–15746.
- (13) Ben-Naim, A. *Assemblies in Solution: Hydrophobic Interactions*; Plenum: New York, **1980**.
- (14) Kirkwood, J. G. Symposium on the Mechanism of Enzyme Action; Mc Elroy, W. D., Glass, B., Eds.; John Hopkins Press: Baltimore, **1954**; str. 16.
- (15) Pratt, L. R.; Chandler, D. Theory of the Hydrophobic Effect. *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 3683–3704.
- (16) Hermann, R. B. Theory of Hydrophobic Bonding. II. The Correlation of Hydrocarbon Solubility in Water with Solvent Cavity Surface Area. *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 2754–2759.
- (17) Reynolds, J. A.; Gilbert, D. B.; Tanford, C. Empirical Correlation Between Hydrophobic Free Energy and Aqueous Cavity Surface Area. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1974**, *71*, 2925–2927.
- (18) Scheraga, H. A. Theory of Hydrophobic Interactions. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1998**, *16*, 447–460.
- (19) Sobolewski, E.; Makowski, M.; Czaplewski, C.; Liwo, A. Potential of Mean Force of Hydrophobic Association: Dependence on Solute Size. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 10765–10774.
- (20) Bartosik, A.; Wiśniewska, M.; Makowski, M. Potentials of Mean Force for Hydrophobic Interactions between Hydrocarbons in Water Solution: Dependence on Temperature, Solute Shape, and Solute Size. *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28*, 10–16.
- (21) Ben-Naim, A. Solvent-Induced Interactions: Hydrophobic and Hydrophilic Phenomena. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 7412–7425.
- (22) Parui, S.; Jana, B. Pairwise Hydrophobicity at Low Temperature: Appearance of a Stable Second Solvent-Separated Minimum with Possible Implication in Cold Denaturation. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 7016–7026.

- (23) Makowski, M.; Czaplewski, C.; Liwo, A.; Scheraga, H. A. Potential of Mean Force of Association of Large Hydrophobic Particles: Toward the Nanoscale Limit. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 993–1003.
- (24) Southall, N. T.; Dill, K. A. The Mechanism of Hydrophobic Solvation Depends on Solute Radius. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 1326–1331.
- (25) Lüdemann, S.; Schreiber, H.; Abseher, R.; Steinhauser, O.; Schreiber, H.; Abseher, R.; Steinhauser, O.; Lu, S. The Influence of Temperature on Pairwise Hydrophobic Interactions of Methanelike Particles : A Molecular Dynamics Study of Free Energy The Influence of Temperature on Pairwise Hydrophobic Interactions of Methane-like Particles : A Molecular Dynamics Study. *J. Phys. Chem.* **1996**, *104*, 286–295.
- (26) Ludemann, S.; Abseher, R.; Schreiber, H.; Steinhauser, O. The Temperature-Dependence of Hydrophobic Association in Water. Pair versus Bulk Hydrophobic Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4206–4213.
- (27) Graziano, G. On the Size Dependence of Hydrophobic Hydration. *J. Chem. Soc. - Faraday Trans.* **1998**, *94*, 3345–3352.
- (28) Owicki, J. C.; Scheraga, H. A. Monte Carlo Calculations in the Isothermal-Isobaric Ensemble. 2. Dilute Aqueous Solution of Methane¹. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7413–7418.
- (29) Rapaport, D. C.; Scheraga, H. A. Hydration of Inert Solutes. A Molecular Dynamics Study. *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 873–880.
- (30) Smith, D. E.; Haymet, A. D. J. Free Energy, Entropy, and Internal Energy of Hydrophobic Interactions: Computer Simulations. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 6445–6454.
- (31) van Belle, D.; Wodak, S. J. Molecular Dynamics Study of Methane Hydration and Methane Association in a Polarizable Water Phase. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 647–652.
- (32) Young, W. S.; Brooks, C. L. A Reexamination of the Hydrophobic Effect: Exploring the Role of the Solvent Model in Computing the Methane-Methane Potential of Mean Force. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 9265–9269.

- (33) Griffith, J. H.; Scheraga, H. A. Statistical Thermodynamics of Aqueous Solutions I. Water Structure, Solutions with Non-Polar Solutes, and Hydrophobic Interactions. **2004**, *682*, 97–113.
- (34) Chau, P.; Mancera, R. L. Computer Simulation of the Structural Effect of Pressure on the Hydrophobic Hydration of Methane. *Mol. Phys.* **1999**, *96*, 109–122.
- (35) Shimizu, S.; Chan, H. S. Temperature Dependence of Hydrophobic Interactions: A Mean Force Perspective, Effects of Water Density, and Nonadditivity of Thermodynamic Signatures. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 4683–4700.
- (36) Ghosh, T.; García, A. E.; Garde, S. Molecular Dynamics Simulations of Pressure Effects on Hydrophobic Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10997–11003.
- (37) Ghosh, T.; García, A. E.; Garde, S. Enthalpy and Entropy Contributions to the Pressure Dependence of Hydrophobic Interactions. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 2480–2486.
- (38) Paschek, D. Temperature Dependence of the Hydrophobic Hydration and Interaction of Simple Solutes: An Examination of Five Popular Water Models. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 6674–6690.
- (39) Paschek, D. Heat Capacity Effects Associated with the Hydrophobic Hydration and Interaction of Simple Solutes: A Detailed Structural and Energetical Analysis Based on Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 10605–10617.
- (40) Dias, C. L.; Chan, H. S. Pressure-Dependent Properties of Elementary Hydrophobic Interactions: Ramifications for Activation Properties of Protein Folding. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 7488–7509.
- (41) Islam, N.; Flint, M.; Rick, S. W. Water Hydrogen Degrees of Freedom and the Hydrophobic Effect. *J. Chem. Phys.* **2019**, *150*, 014502-1-014502–014508.
- (42) Cerdeiriña, C. A.; Debenedetti, P. G. Water's Thermal Pressure Drives the Temperature Dependence of Hydrophobic Hydration. *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 3620–3625.

- (43) Pratt, L. R.; Chaudhari, M. I.; Rempe, S. B. Statistical Analyses of Hydrophobic Interactions: A Mini-Review. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 6455–6460.
- (44) Van Der Vegt, N. F. A.; Nayar, D. The Hydrophobic Effect and the Role of Cosolvents. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 9986–9998.
- (45) Mancera, R. L. Computer Simulation of the Effect of Salt on the Hydrophobic Effect. **1998**, 3549–3559.
- (46) Mancera, R. L. Does Salt Increase the Magnitude of the Hydrophobic Effect? A Computer Simulation Study. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *296*, 459–465.
- (47) Graziano, G. Role of Salts on the Strength of Pairwise Hydrophobic Interaction. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *483*, 67–71.
- (48) Ghosh, T.; Kalra, A.; Garde, S. On the Salt-Induced Stabilization of Pair and Many-Body Hydrophobic Interactions. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 642–651.
- (49) Van Der Vegt, N. F. A.; Van Gunsteren, W. F. Entropic Contributions in Cosolvent Binding to Hydrophobic Solutes in Water. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 1056–1064.
- (50) Patel, A. J.; Varilly, P.; Chandler, D. Fluctuations of Water near Extended Hydrophobic and Hydrophilic Surfaces. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 1622–1637.
- (51) Tanford, C. *The Hydrophobic Effect: Fromation of Imcelles and Biological Membranes*; Wiley: New York, **1973**.
- (52) Franks, F. Protein Stability: The Value of “Old Literature.” *Biophys. Chem.* **2002**, *96*, 117–127.
- (53) Hribar, B.; Southall, N. T.; Vlachy, V.; Dill, K. A. How Ions Affect the Structure of Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12302–12311.
- (54) Collins, K. D.; Washabaugh, M. W. The Hofmeister Effect and the Behaviour of Water at Interfaces. *Q. Rev. Biophys.* **1985**, *18*, 323–422.
- (55) Baldwin, R. L. How Hofmeister Ion Interactions Affect Protein Stability. *Biophys. J.* **1996**, *71*, 2056–2063.

- (56) Dill, K. A.; Truskett, T. M.; Vlachy, V.; Hribar-Lee, B. Modeling Water, the Hydrophobic Effect, and Ion Solvation. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2005**, *34*, 173–199.
- (57) Holzmann, J.; Ludwig, R.; Geiger, A.; Paschek, D. Temperature and Concentration Effects on the Solvophobic Solvation of Methane in Aqueous Salt Solutions. *ChemPhysChem.* **2008**, *9*, 2722–2730.
- (58) Collins, K. D. Charge Density-Dependent Strength of Hydration and Biological Structure. *Biophys. J.* **1997**, *72*, 65–76.
- (59) Okur, H. I.; Hladílková, J.; Rembert, K. B.; Cho, Y.; Heyda, J.; Dzubiella, J.; Cremer, P. S.; Jungwirth, P. Beyond the Hofmeister Series: Ion-Specific Effects on Proteins and Their Biological Functions. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 1997–2014.
- (60) Ghosh, T.; Garcia, A. E.; Garde, S. Water-Mediated Three-Particle Interactions between Hydrophobic Solutes : Size, Pressure, and Salt Effects. *J. Phys. Chem. B.* **2003**, *107*, 612–617.
- (61) Zangi, R.; Hagen, M.; Berne, B. J. Effect of Ions on the Hydrophobic Interaction between Two Plates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4678–4686.
- (62) Masterton, W. L.; Lee, T. P. Salting Coefficients from Scaled Particle Theory. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 1776–1782.
- (63) De Visscher, A. Salting out and Salting in of Benzene in Water: A Consistency Evaluation. *Monatshefte fur Chemie* **2018**, *149*, 231–236.
- (64) Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L. Comparison of Simple Potential Functions for Simulating Liquid Water. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 926–935.
- (65) Arias-González, I.; Reza, J.; Trejo, A. Temperature and Sodium Chloride Effects on the Solubility of Anthracene in Water. *J. Chem. Thermodyn.* **2010**, *42*, 1386–1392.
- (66) Chandler, D. Interfaces and the Driving Force of Hydrophobic Assembly. *Nature* **2005**, *437*, 640–647.

- (67) Grzelczak, M.; Liz-Marzán, L. M. Exploiting Hydrophobic Interactions at the Nanoscale. *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 2455–2463.
- (68) Dallin, B. C.; Yeon, H.; Ostwalt, A. R.; Abbott, N. L.; Van Lehn, R. C. Molecular Order Affects Interfacial Water Structure and Temperature-Dependent Hydrophobic Interactions between Nonpolar Self-Assembled Monolayers. *Langmuir* **2019**, *35*, 2078–2088.
- (69) Huang, D. M.; Chandler, D. Temperature and Length Scale Dependence of Hydrophobic Effects and Their Possible Implications for Protein Folding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 8324–8327.
- (70) Pratt, L. R.; Chandler, D. Effects of Solute-Solvent Attractive Forces on Hydrophobic Correlations. *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 3434–3441.
- (71) Howard, J. J.; Perkyins, J. S.; Choudhury, N.; Pettitt, B. M. Integral Equation Study of the Hydrophobic Interaction between Graphene Plates. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1928–1939.
- (72) Hura, G.; Russo, D.; Glaeser, R. M.; Head-Gordon, T.; Krack, M.; Parrinello, M. Water Structure as a Function of Temperature from X-Ray Scattering Experiments and Ab Initio Molecular Dynamics. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 1981–1991.
- (73) Turner, J.; Soper, A. K. The Effect of Apolar Solutes on Water Structure: Alcohols and Tetraalkylammonium Ions. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 6116–6125.
- (74) Broadbent, R. D.; Neilson, G. W. The Interatomic Structure of Argon in Water. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 7543–7547.
- (75) De Jong, P.; Wilson, J. E.; Neilson, G. W.; Buckingham, A. D. Hydrophobic Hydration of Methane. *Mol. Phys.* **1997**, *91*, 99–104.
- (76) Rigby, M.; Prausnitz, J. M. Solubility of Water in Compressed Nitrogen, Argon, and Methane. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 330–334.
- (77) Abdulagatov, I. M.; Bazaev, A. R.; Ramazanov, A. E. Volumetric Properties and Virial Coefficients of (Water+methane). *J. Chem. Thermodyn.* **1993**, *25*, 249–259..

- (78) Zeng, H.; Shi, C.; Huang, J.; Li, L.; Liu, G.; Zhong, H. Recent Experimental Advances on Hydrophobic Interactions at Solid/Water and Fluid/Water Interfaces. *Biointerphases* **2016**, *11*, 018903-1-018903–018910.
- (79) Bataju, S.; Pantha, N. Hydrophobicity of an Isobutane Dimer in Water, Methanol and Acetonitrile as Solvents - A Classical Molecular Dynamics Study. *Int. J. Mod. Phys. B* **2019**, *33*, 1950391-1-1950391–16.
- (80) Tanaka, S.; Scheraga, H. A. Hypothesis about the Mechanism of Protein Folding I. *Macromolecules* **1977**, *10*, 291–304.
- (81) Matheson, R. R.; Scheraga, H. A. A Method for Predicting Nucleation Sites for Protein Folding Based on Hydrophobic Contacts. *Macromolecules* **1978**, *11*, 819–829.
- (82) Nemethy, G.; Scheraga, H. A. A Possible Folding Pathway of Bovine Pancreatic RNase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1979**, *76*, 6050–6054.
- (83) Karplus, M.; McCammon, J. A. Molecular Dynamics Simulations of Biomolecules. *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9*, 646–652.
- (84) Hollingsworth, S. A.; Dror, R. O. Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron* **2018**, *99*, 1129–1143.
- (85) Gupta, S.; Kumar Varadwaj, P. A Brief Overview on Molecular Dynamics Simulation of Biomolecular System: Procedure, Algorithms and Applications. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2018**, *9*, 1333–1350.
- (86) Alder, B. J.; Wainwright, T. E. Phase Transition for a Hard Sphere System. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 1208–1209.
- (87) McCammon, J. A.; Gelin, B. R.; Karplus, M. Dynamics of Folded Proteins. *Nature* **1977**, *267*, 585–590.
- (88) Levitt, M.; Lifson, S. Refinement of Protein Conformations Using a Macromolecular Energy Minimization Procedure. *J. Mol. Biol.* **1969**, *46*, 269–279.
- (89) Lifson, S.; Warshel, A. Consistent Force Field for Calculations of Conformations, Vibrational Spectra, and Enthalpies of Cycloalkane and n-Alkane Molecules. *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 5116–5129.

- (90) Dawe, G. B.; Musgaard, M.; Aurousseau, M. R. P.; Nayeem, N.; Green, T.; Biggin, P. C.; Bowie, D. Distinct Structural Pathways Coordinate the Activation of AMPA Receptor-Auxiliary Subunit Complexes. *Neuron* **2016**, *89*, 1264–1276.
- (91) Delemotte, L.; Tarek, M.; Klein, M. L.; Amaral, C.; Treptow, W. Intermediate States of the Kv1.2 Voltage Sensor from Atomistic Molecular Dynamics Simulations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 6109–6114.
- (92) Dror, R. O.; Green, H. F.; Valant, C.; Borhani, D. W.; Valcourt, J. R.; Pan, A. C.; Arlow, D. H.; Canals, M.; Lane, J. R.; Rahmani, R.; et al. Structural Basis for Modulation of a G-Protein-Coupled Receptor by Allosteric Drugs. *Nature* **2013**, *503*, 295–299.
- (93) Jensen, M.; Jogini, V.; Borhani, D. W.; Leffler, A. E.; Dror, R. O.; Shaw, D. E. Mechanism of Voltage Gating in Potassium Channels. *Science* **2012**, *336*, 229–233.
- (94) Shi, L.; Quick, M.; Zhao, Y.; Weinstein, H.; Javitch, J. A. The Mechanism of a Neurotransmitter:Sodium Symporter-Inward Release of Na⁺ and Substrate is Triggered by Substrate in a Second Binding Site. *Mol. Cell* **2008**, *30*, 667–677.
- (95) Manglik, A.; Lin, H.; Aryal, D. K.; McCorvy, J. D.; Dengler, D.; Corder, G.; Levit, A.; Kling, R. C.; Bernat, V.; Hübner, H.; et al. Structure-Based Discovery of Opioid Analgesics with Reduced Side Effects. *Nature* **2016**, *537*, 185–190.
- (96) McCorvy, J. D.; Butler, K. V.; Kelly, B.; Rechsteiner, K.; Karpiak, J.; Betz, R. M.; Kormos, B. L.; Shoichet, B. K.; Dror, R. O.; Jin, J.; et al. Structure-Inspired Design of β -Arrestin-Biased Ligands for Aminergic GPCRs. *Nat. Chem. Biol.* **2018**, *14*, 126–134.
- (97) Spahn, V.; Del Vecchio, G.; Labuz, D.; Rodriguez-Gaztelumendi, A.; Massaly, N.; Temp, J.; Durmaz, V.; Sabri, P.; Reidelbach, M.; Machelska, H.; et al. A Nontoxic Pain Killer Designed by Modeling of Pathological Receptor Conformations. *Science* **2017**, *355*, 966–969.
- (98) Brooks, C. L.; Khandogin, J. Linking Folding with Aggregation in Alzheimer's Beta-Amyloid Peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 16889–16885.

- (99) Wu, C.; Shea, J. E. Structural Similarities and Differences between Amyloidogenic and Non-Amyloidogenic Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) Sequences and Implications for the Dual Physiological and Pathological Activities of These Peptides. *PLoS Comput. Biol.* **2013**, *9*, e1003211-1-e1003211-12.
- (100) Takemoto, M.; Kato, H. E.; Koyama, M.; Ito, J.; Kamiya, M.; Hayashi, S.; Maturana, A. D.; Deisseroth, K.; Ishitani, R.; Nureki, O. Molecular Dynamics of Channelrhodopsin at the Early Stages of Channel Opening. *PLoS One* **2015**, *10*, e0131094-1-e0131094-15.
- (101) Kato, H. E.; Kim, Y. S.; Paggi, J. M.; Evans, K. E.; Allen, W. E.; Richardson, C.; Inoue, K.; Ito, S.; Ramakrishnan, C.; Fenno, L. E.; et al. Structural Mechanisms of Selectivity and Gating in Anion Channelrhodopsins. *Nature* **2018**, *561*, 349–354.
- (102) Ponder, J. W.; Case, D. A. Force Fields for Protein Simulations. *Adv. Protein Chem.* **2003**, *66*, 27–85.
- (103) Vishnyakov, A.; Neimark, A. V. Molecular Simulation Study of Nafion Membrane Solvation in Water and Methanol. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 4471–4478.
- (104) Lamperski, S. *Symulacje Komputerowe w Chemii*; Wydział Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza: Poznań, **2006**.
- (105) Schlick, T. Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide. *Interdiscip. Appl. Math.* **2010**, *21*, 1–723.
- (106) Wacker, D.; Wang, S.; McCorvy, J. D.; Betz, R. M.; Venkatakrisnan, A. J.; Levit, A.; Lansu, K.; Schools, Z. L.; Che, T.; Nichols, D. E.; et al. Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor. *Cell* **2017**, *168*, 377–389.
- (107) Provasi, D.; Artacho, M. C.; Negri, A.; Mobarec, J. C.; Filizola, M. Ligand-Induced Modulation of the Free-Energy Landscape of G Protein-Coupled Receptors Explored by Adaptive Biasing Techniques. *PLoS Comput. Biol.* **2011**, *7*, e1002193-1-e1002193-11.
- (108) Cordero-Morales, J. F.; Jogini, V.; Lewis, A.; Vásquez, V.; Cortes, D. M.; Roux, B.; Perozo, E. Molecular Driving Forces Determining Potassium Channel Slow Inactivation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2007**, *14*, 1062–1069.

- (109) Fields, J. B.; Németh-Cahalan, K. L.; Freites, J. A.; Vorontsova, I.; Hall, J. E.; Tobias, D. J. Calmodulin Gates Aquaporin 0 Permeability through a Positively Charged Cytoplasmic Loop. *J. Biol. Chem.* **2017**, *292*, 185–195..
- (110) Groban, E. S.; Narayanan, A.; Jacobson, M. P. Conformational Changes in Protein Loops and Helices Induced by Post-Translational Phosphorylation. *PLoS Comput. Biol.* **2006**, *2*, 238–250.
- (111) Guillot, B. A Reappraisal of What We Have Learnt during Three Decades of Computer Simulations on Water. *J. Mol. Liq.* **2002**, *101*, 219–260.
- (112) https://water.lsbu.ac.uk/water/water_models.html.
- (113) <http://www.e-biotechnologia.pl/artykuly/dynamika-molekularna-charakterystyka-podstawowa-metody-i-zastosowanie--w-projektowaniu-lekow/>.
- (114) Grabowska, J. Rola Wody Solwatacyjnej w Kształtowaniu Aktywności Białek z Grupy Krioprotektantów, Rozprawa Doktorska, Politechnika Gdańska, **2020**.
- (115) Rank, J. A.; Baker, D. A Desolvation Barrier to Hydrophobic Cluster Formation May Contribute to the Rate-Limiting Step in Protein Folding. *Protein Sci.* **1997**, *6*, 347–354.
- (116) Makowski, M.; Liwo, A.; Scheraga, H. A. Simple Physics-Based Analytical Formulas for the Potentials of Mean Force for the Interaction of Amino Acid Side Chains in Water. 1. Approximate Expression for the Free Energy of Hydrophobic Association Based on a Gaussian-Overlap Model. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 2910–2916.
- (117) Cybulski, H.; Sadlej, J. On the Calculations of the Nuclear Shielding Constants in Small Water Clusters. *Chem. Phys.* **2006**, *323*, 218–230.
- (118) Buck, U.; Ettischer, I.; Melzer, M.; Buch, V.; Sadlej, J. Structure and Spectra of Three-Dimensional (H₂O)_n Clusters, N=8, 9, 10. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *80*, 2578–2581.
- (119) Sadlej, J.; Buch, V.; Kazimirski, J. K.; Buck, U. Theoretical Study of Structure and Spectra of Cage Clusters (H₂O)_n, n = 7-10. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 4933–4947.

- (120) Sadlej, J.; Buch, V. Water Cage Clusters (H₂O)_n, from n = 6 to 12: Do They Model Liquid Water? *Bull. Polish Acad. Sci.* **2002**, *50*, 403–422.
- (121) Paul Devlin, J.; Sadlej, J.; Buch, V. Infrared Spectra of Large H₂O Clusters: New Understanding of the Elusive Bending Mode of Ice. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 974–983.
- (122) González, M. A. Force Fields and Molecular Dynamics Simulations. *École thématique la Société Française la Neutron*. **2011**, *12*, 169–200.
- (123) da Silva, G. C. Q.; Silva, G. M.; Tavares, F. W.; Fleming, F. P.; Horta, B. A. C. Are All-Atom Any Better than United-Atom Force Fields for the Description of Liquid Properties of Alkanes? *J. Mol. Model.* **2020**, *26*, 296-1-296–17.
- (124) Gavezzotti, A. *Molecular Aggregation: Structure Analysis and Molecular Simulation of Crystals and Liquids*; Oxford University Press, **2006**.
- (125) Allinger, N. L. Conformational Analysis. 130. MM2. A Hydrocarbon Force Field Utilizing V1 and V2 Torsional Terms. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127–8134.
- (126) Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. Molecular Mechanics. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551–8565.
- (127) Allinger, N. L.; Chen, K.; Lii, J. H. An Improved Force Field (MM4) for Saturated Hydrocarbons. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 642–668.
- (128) Mayo, S. L.; Olafson, B. D.; Goddard, W. A. DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulations. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8897–8909.
- (129) Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A.; Skiff, W. M. UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024–10035.
- (130) MacKerell, A. D.; Bashford, D.; Bellott, M.; Dunbrack, R. L.; Evanseck, J. D.; Field, M. J.; Fischer, S.; Gao, J.; Guo, H.; Ha, S.; et al. All-Atom Empirical Potential for Molecular Modeling and Dynamics Studies of Proteins. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 3586–3616.

- (131) Bayly, C. I.; Merz, K. M.; Ferguson, D. M.; Cornell, W. D.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Cieplak, P.; Gould, I. R.; Spellmeyer, D. C. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5179–5197.
- (132) Oostenbrink, C.; Villa, A.; Mark, A. E.; Van Gunsteren, W. F. A Biomolecular Force Field Based on the Free Enthalpy of Hydration and Solvation: The GROMOS Force-Field Parameter Sets 53A5 and 53A6. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1656–1676.
- (133) 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**, *118*, 11225–11236.
- (134) Sun, H. Compass: An Ab Initio Force-Field Optimized for Condensed-Phase Applications - Overview with Details on Alkane and Benzene Compounds. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 7338–7364.
- (135) <https://www.charmm.org/>.
- (136) <https://www.gromacs.org/>.
- (137) <http://cgmartini.nl/index.php/about>.
- (138) <https://unres.pl/>.
- (139) Liwo, A.; Ołdziej, S.; Pincus, M. R.; Wawak, R. J.; Rackovsky, S.; Scheraga, H. A. A United-Residue Force Field for off-Lattice Protein-Structure Simulations. I. Functional Forms and Parameters of Long-Range Side-Chain Interaction Potentials from Protein Crystal Data. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 849–873.
- (140) <https://ambermd.org/index.php>.
- (141) Case, D. A.; Cheatham, T. E.; Darden, T.; Gohlke, H.; Luo, R.; Merz, K. M.; Onufriev, A.; Simmerling, C.; Wang, B.; Woods, R. J. The Amber Biomolecular Simulation Programs. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 1668–1688.
- (142) Salomon-Ferrer, R.; Case, D. A.; Walker, R. C. An Overview of the Amber Biomolecular Simulation Package. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2013**, *3*, 198–210.

- (143) Harris, N. C.; Song, Y.; Kiang, C. H. Experimental Free Energy Surface Reconstruction from Single-Molecule Force Spectroscopy Using Jarzynski's Equality. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *99*, 068101-1-068101–068104.
- (144) Jarzynski, C. Nonequilibrium Equality for Free Energy Differences. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 2690–2693.
- (145) Lu, H.; Isralewitz, B.; Krammer, A.; Vogel, V.; Schulten, K. Unfolding of Titin Immunoglobulin Domains by Steered Molecular Dynamics Simulation. *Biophys. J.* **1998**, *75*, 662–671.
- (146) Dudko, O. K.; Hummer, G.; Szabo, A. Theory, Analysis, and Interpretation of Single-Molecule Force Spectroscopy Experiments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 15755–15760.
- (147) Li, P. C.; Makarov, D. E. Theoretical Studies of the Mechanical Unfolding of the Muscle Protein Titin: Bridging the Time-Scale Gap between Simulation and Experiment. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 9260–9268.
- (148) Kirmizialtin, S.; Huang, L.; Makarov, D. E. Topography of the Free-Energy Landscape Probed via Mechanical Unfolding of Proteins. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 234915-1-234915–12.
- (149) Yang, Y.; Pan, L.; Lightstone, F. C.; Merz, K. M. The Role of Molecular Dynamics Potential of Mean Force Calculations in the Investigation of Enzyme Catalysis. *Methods Enzymol.* **2016**, *577*, 1–29.
- (150) Chandler, D. *Introduction To Modern Statistical Mechanics*; Oxford University Press, **1987**.
- (151) Tuckermann, M. *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation*; Oxford University Press, **2010**.
- (152) Mills, M. Potentials of Mean Force as a Starting Point for Understanding Biomolecular Interactions, Rozprawa doktorska, Uniwersytet Michigan, **2010**.
- (153) Makowska, J.; Makowski, M.; Giełdoń, A.; Liwo, A.; Chmurzyński, L. Theoretical Calculations of Heteroconjugation Equilibrium Constants in Systems Modeling Acid - Base Interactions in Side Chains of Biomolecules Using the Potential of Mean Force. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 12222–12230.

- (154) Makowska, J.; Makowski, M.; Liwo, A.; Chmurzyński, L. Theoretical Calculations of Homoconjugation Equilibrium Constants in Systems Modeling Acid-Base Interactions in Side Chains of Biomolecules Using the Potential of Mean Force. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 235–242.
- (155) Wiśniewska, M.; Sobolewski, E.; Ołdziej, S.; Liwo, A.; Scheraga, H. A.; Makowski, M. Theoretical Studies of Interactions between O-Phosphorylated and Standard Amino-Acid Side-Chain Models in Water. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 8526–8534.
- (156) Liwo, A.; Czaplewski, C.; Sieradzan, A. K.; Lubecka, E. A.; Lipska, A. G.; Golon, Ł.; Karczyńska, A.; Krupa, P.; Mozolewska, M. A.; Makowski, M.; et al. Chapter Two. Scale-Consistent Approach to the Derivation of Coarse-Grained Force Fields for Simulating Structure, Dynamics, and Thermodynamics of Biopolymers. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*; Academic Press, **2020**; str. 77–78.
- (157) Sieradzan, A. K.; Bogunia, M.; Mech, P.; Ganzynkiewicz, R.; Gieldoń, A.; Liwo, A.; Makowski, M. Introduction of Phosphorylated Residues into the UNRES Coarse-Grained Model: Toward Modeling of Signaling Processes. *J. Phys. Chem. B* **2019**, *123*, 5721–5729.
- (158) Zhang, C.; Lai, C. L.; Pettitt, B. M. Accelerating the Weighted Histogram Analysis Method by Direct Inversion in the Iterative Subspace. *Mol. Simul.* **2016**, *42*, 1079–1089.
- (159) Ferrenberg, A. M.; Swendsen, R. H. Optimized Monte Carlo Data Analysis. *Phys. Rev. Lett.* **1989**, *63*, 1195–1198.
- (160) Kumar, S.; Rosenberg, J. M.; Bouzida, D.; Swendsen, R. H.; Kollman, P. A. The Weighted Histogram Analysis Method for Free-energy Calculations on Biomolecules. I. The Method. *J. Comput. Chem.* **1992**, *13*, 1011–1021.
- (161) Hub, J. S.; De Groot, B. L.; Van Der Spoel, D. G_wham-A Free Weighted Histogram Analysis Implementation Including Robust Error and Autocorrelation Estimates. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 3713–3720.

- (162) Kumar, S.; Rosenberg, J. M.; Bouzida, D.; Swendsen, R. H.; Kollman, P. A. Multidimensional Free-energy Calculations Using the Weighted Histogram Analysis Method. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1339–1350.
- (163) Horn, H. W.; Swope, W. C.; Pitner, J. W.; Madura, J. D.; Dick, T. J.; Hura, G. L.; Head-Gordon, T. Development of an Improved Four-Site Water Model for Biomolecular Simulations: TIP4P-Ew. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 9665–9678.
- (164) Darden, T.; York, D.; Pedersen, L. Particle Mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ Method for Ewald Sums in Large Systems. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 10089–10092.
- (165) D.A. Case, R.M. Betz, W. Botello-Smith, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, T.A. Darden, R.E. Duke, T.J. Giese, H. Gohlke, A.W. Goetz, N. Homeyer, S. Izadi, P. Janowski, J. Kaus, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, D. M. Y. and P. A. K. M. Y.; Kollman, P. A. Amber 16. *University of California, San Francisco.* **2016**.
- (166) Zieba, K.; Czaplewski, C.; Liwo, A.; Graziano, G. Hydrophobic Hydration and Pairwise Hydrophobic Interaction of Lennard-Jones and Mie Particles in Different Water Models. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 4758–4771.
- (167) Ben-Amotz, D. Hydrophobic Ambivalence: Teetering on the Edge of Randomness. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1696–1701.
- (168) Bogunia, M.; Makowski, M. Influence of Ionic Strength on Hydrophobic Interactions in Water: Dependence on Solute Size and Shape. *J. Phys. Chem. B* **2020**, *124*, 10326–10336.
- (169) Mohorič, T.; Urbic, T.; Hribar-lee, B. The Application of the Integral Equation Theory to Study the Hydrophobic Interaction The Application of the Integral Equation Theory to Study the Hydrophobic. **2014**, *140*, 024502-1-024502-6.
- (170) Baldwin, R. L. Temperature Dependence of the Hydrophobic Interaction in Protein Folding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1986**, *83*, 8069–8072.

- (171) Makowski, M.; Sobolewski, E.; Czaplewski, C.; Liwo, A.; Ołdziej, S.; Joo, H. N.; Scheraga, H. A. Simple Physics-Based Analytical Formulas for the Potentials of Mean Force for the Interaction of Amino Acid Side Chains in Water. 3. Calculation and Parameterization of the Potentials of Mean Force of Pairs of Identical Hydrophobic Side Chains. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 2925–2931.
- (172) Bogunia, M.; Liwo, A.; Czaplewski, C.; Makowska, J.; Giędoń, A.; Makowski, M. Influence of Temperature and Salt Concentration on the Hydrophobic Interactions of Adamantane and Hexane. *J. Phys. Chem. B* **2022**, *126*, 634–642.
- (173) Xie, W. H.; Shiu, W. Y.; Mackay, D. A Review of the Effect of Salts on the Solubility of Organic Compounds in Seawater. *Mar. Environ. Res.* **1997**, *44*, 429–444.
- (174) McDevit, W. F.; Long, F. A. The Activity Coefficient of Benzene in Aqueous Salt Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1773–1777.
- (175) Izadi, S.; Aguilar, B.; Onufriev, A. V. Protein-Ligand Electrostatic Binding Free Energies from Explicit and Implicit Solvation. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 4450–4459.
- (176) Vega, C.; Abascal, J. L. F. Physical Chemistry Chemical Physics Influence of Water-Protein Hydrogen Bonding on the Stability of Trp-Cage Miniprotein Simulating Water with Rigid Non-Polarizable Models: A General Perspective. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 19663–19688.
- (177) Mobley, D. L.; Bayly, C. I.; Cooper, M. D.; Shirts, M. R.; Dill, K. A. Small Molecule Hydration Free Energies in Explicit Solvent: An Extensive Test of Fixed-Charge Atomistic Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 350–358.
- (178) Nayar, D.; Chakravarty, C. Sensitivity of Local Hydration Behaviour and Conformational Preferences of Peptides to Choice of Water Model. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 10199–10213.

7. Dorobek naukowy

1. Publikacje z listy JCR stanowiące podstawę tej rozprawy doktorskiej

- a) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Influence of ionic strength on hydrophobic interactions in water: dependence on solute size and shape*, Journal of Physical Chemistry B, 2020, vol. 124, nr 46, s.10326-10336
- b) **Bogunia Małgorzata**, Liwo Józef Adam, Czaplewski Cezary, Makowska Joanna, Giełdoń Artur, Makowski Mariusz, *Influence of temperature and salt concentration on the hydrophobic interactions of adamantane and hexane*, Journal of Physical Chemistry B, 2022, vol. 126, nr 3, s.634-642.

2. Pozostałe publikacje

- a) Sieradzan Adam, **Bogunia Małgorzata**, Mech Paulina, Ganzynkowicz Robert, Giełdoń Artur, Liwo Józef Adam, Makowski Mariusz, *Introduction of phosphorylated residues into the UNRES coarse-grained model: toward modeling of signaling processes*, Journal of Physical Chemistry B, 2019, vol. 123, nr 27, s.5721-5729
- b) Mech Paulina*, **Bogunia Małgorzata***, Nowacki Andrzej, Makowski Mariusz, *Calculations of pKa values of selected pyridinium and its N-oxide ions in water and acetonitrile*, Journal of Physical Chemistry A, 2020, vol. 124, nr 3, s.538-551.
*Równy wkład pracy
- c) Bocian Aleksandra, Gorczyński Adam, Marcinkowski Damian, Witomska Samanta, Kubicki Maciej, Mech Paulina, **Bogunia Małgorzata**, Brzeski Jakub, Makowski Mariusz, Pawluć Piotr, Patroniak Violetta, *New benzothiazole based copper(II) hydrazone Schiff base complexes for selective and environmentally friendly oxidation of benzylic alcohols: The importance of the bimetallic species tuned by the choice of the counterion*, Journal of Molecular Liquids, 2020, vol. 302, s.1-9, Numer artykułu:112590

3. Komunikaty ustne wygłoszone na konferencjach naukowych

I. Konferencje krajowe

- a) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Badania teoretyczne nad wpływem temperatury na oddziaływania hydrofobowe z uwzględnieniem różnych wartości sił jonowych*, 2021, II Pomorskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2021
- b) **Bogunia Małgorzata**, Czaplewski Cezary, Giełdoń Artur, Makowska Joanna, Liwo Józef Adam, Makowski Mariusz, *Koligacje termodynamiczne oddziaływań hydrofobowych adamantanu i heksanu w obecności soli*, 2021, III Konferencja Naukowa "Chemia - Biznes - Środowisko" 2021
- c) **Bogunia Małgorzata**, Czaplewski Cezary, Giełdoń Artur, Makowski Mariusz, *Sila jonowa vs temperatura - studia teoretyczne nad oddziaływaniami hydrofobowymi*, 2021, XVII Wrocławskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2021

- d) **Bogunia Małgorzata**, Czaplewski Cezary, Giełdoń Artur, Makowski Mariusz *Temperatura, siła jonowa, kształt i rozmiar cząsteczek, czyli słów kilka o ich wpływie na oddziaływania hydrofobowe*, 2021, e-Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2021
- e) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Badanie oddziaływań hydrofobowych metodami chemii obliczeniowej*, 2020, I Ogólnopolska Konferencja Online Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego „Dzieli nas odległość, ale łączy pasja do nauki” 2020
- f) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Oddziaływania hydrofobowe w modelach wody TIP3P oraz TIP4Pew*, 2020, I Pomorskie Studenckie Sympozjum Chemiczne 2020
- g) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Teoretyczne badania wpływu siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe*, 2020, I Ogólnopolskie Sympozjum Studentów Chemii "UWiedzeni Chemią" 2020
- h) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Teoretyczne studia nad wpływem temperatury, siły jonowej, wielkości i kształtu cząsteczek na oddziaływania hydrofobowe*, 2020, e-Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2020
- i) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Wykorzystanie metod chemii obliczeniowej w badaniu oddziaływań hydrofobowych*, 2020, Kopernikańskie E-Seminarium Doktoranckie 2020

II. Konferencje międzynarodowe

- a) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Influence of ionic strength on hydrophobicity: dependence on solute size and shape*, 2020, 15th Chemistry Conference for Young Scientists 2020

4. Postery z konferencji naukowych

I. Konferencje krajowe

- a) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Pirazyny-związki o wielu zastosowaniach*, 2020, 1. Konferencja Naukowa “Pirazyny jako substancje biologicznie aktywne-dziś i jutro” 2019
- b) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Nie taka chemia obliczeniowa straszna...*, 2019, XXXVI Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2019
- c) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Oddziaływania hydrofobowe a siła jonowa w ujęciu teoretycznym*, 2019, II Konferencja Naukowa "Chemia-Biznes-Środowisko" 2019
- d) **Bogunia Małgorzata**, Makowski Mariusz, *Wpływ siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe*, 2019, XXII Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2019

- e) **Bogunia Małgorzata**, Mech Paulina, Makowski Mariusz, *8000 m n.p.m.: walka o przetrwanie*, 2018, XXI Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018
- f) **Bogunia Małgorzata**, Mech Paulina, Nowacki Andrzej, Makowski Mariusz, *Teoretyczny model wyznaczania stałych pKa pirydyny i jej pochodnych*, 2018, XXXV Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018
- g) Mech Paulina, Gorczyński Adam, Bocian Aleksandra, Marcinkowski Damian, Witomska Samanta, Kubicki Maciej, **Bogunia Małgorzata**, Pawluć Piotr, Patroniak Violetta, Makowski Mariusz, *Badanie mechanizmu reakcji utleniania alkoholi benzyłowych przy użyciu kompleksu miedzi(II) z zasadą Schiffa w ujęciu teoretycznym*, 2018, XXI Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018
- h) Mech Paulina, **Bogunia Małgorzata**, Nowacki Andrzej, Makowski Mariusz, *Stale kwasowości N-tlenku pirydyny i jego pochodnych w ujęciu teoretycznym*, 2018, XXXV Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2018
- i) Mech Paulina*, **Bogunia Małgorzata***, Nowacki Andrzej, Makowski Mariusz, *Wyznaczanie stałych pKa pirydyny, N-tlenku pirydyny oraz ich pochodnych metodami obliczeniowymi*, 2017, XXXIV Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2017
*równy wkład pracy

II. Konferencje międzynarodowe

- a) **Bogunia Małgorzata**, Liwo Józef Adam, Czaplewski Cezary, Makowska Joanna, Giełdoń Artur, Makowski Mariusz, *Influence of temperature and salt concentration on the hydrophobic interactions of adamantane and hexane*, 2021, 6th Korean-Polish Conference on "Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches" 2021
- b) Mech Paulina*, **Bogunia Małgorzata***, Nowacki Andrzej, Makowski Mariusz, *Theoretical calculations of acid dissociation constants of pyridine, pyridine N-oxide and their derivatives*, 2017, Molecular Interactions in Chemistry and Biology 2017
*równy wkład pracy
- c) Głębocka Angelika, Mech Paulina, **Bogunia Małgorzata**, Małgorzata Ogryzek, Chylewska Agnieszka, Liwo Józef Adam, Makowski Mariusz, *Simple physics-based analytical formulas for the potentials of mean force of the interaction of amino-acid side chains in water. Polar-polar/hydrophobic side-chains*, 2016, Central European School on Physical Organic Chemistry "Movement in Chemistry" 2016

5. Nagrody i wyróżnienia

- a) zajęcie II miejsca w konkursie na najlepszy komunikat z badań własnych wygłoszony podczas konferencji naukowej Chemia-Biznes-Środowisko ChemBiŚ w dniach 26-27 czerwca 2021 r. w Gdańsku

- b) Nagroda Rektora UG II stopnia za bardzo dobre wyniki w nauce uzyskane w roku akademickim 2013/2014
- c) Nagroda dla Najlepszego Absolwenta studiów na kierunku „Chemia” Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 2018

6. Stáže naukowe

- a) 3-miesięczny staż zagraniczny na Vrije Univeristy w Amsterdamie, Holandii pod okiem prof. Celii Fonsecy Guerry (1.06.2021-31.08.2021)
- b) Miesięczna szkoła letnia w Pekinie, Chinach „The 2015 BIT-Gdańsk Chemical engineering Summer Program” zorganizowanej przez Beijing Institute of Technology (2015 r.)

7. Projekty naukowe

- a) Projekt badawczy w ramach BMN:
Numer projektu: 538-8730-B248-18
Tytuł: Teoretyczny model wyznaczania stałych pKa pirydyny i jej pochodnych
Lata realizacji: 2019
Stanowisko: Kierownik
- b) Projekt badawczy w ramach BMN:
Numer projektu: 539-T120-B468-20
Tytuł: Wpływ siły jonowej na oddziaływania hydrofobowe
Lata realizacji: 2020
Stanowisko: Kierownik
- c) Projekt badawczy w ramach BMN:
Numer projektu: 539-T120-B879-21
Tytuł: Teoretyczne studia nad wpływem temperatury na oddziaływania hydrofobowe w różnych wartościach siły jonowej
Lata realizacji: 2021
Stanowisko: Kierownik
- d) Udział w projekcie badawczym prowadzonym na UG:
Udział w realizacji projektu „Z Chemią Naprzód-rozwoj kompetencji podopiecznych placówek wsparcia dziennego poprzez udział w działaniach dydaktycznych realizowanych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego”

8. Działalność pozanaukowa

- a) Organizacja Dnia Otwartego Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pt. „Chemiczni Ekodetektywi w akcji”-pomoc w przygotowaniach i przeprowadzeniu warsztatów pt. „Magiczny świat chemii”
- b) Prowadzenie 3-godzinnych warsztatów chemicznych z chemii ogólnej i nieorganicznej dla uczniów gimnazjów i liceów-przeprowadzenie 5 warsztatów
- c) Organizacja oraz przeprowadzenie wykładu i warsztatów chemicznych pt. „Chemia wokół nas” dla uczniów Uniwersyteckiego Liceum Ogólnokształcącego-zapoznanie uczniów z Wydziałem Chemii

- d) Czynny udział w organizacji konferencji – Zjazdu Wiosennego Sekcji Studenckiej PTChem odbywającego się w Ustroniu w dniach 10-14 kwietnia 2019 r.
- e) Czynny udział w organizacji Dnia Otwartego Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pt. „Pół wieku chemii”-przygotowanie i przeprowadzenie warsztatów pt. „ Magiczny świat chemii” (10.03.2019r.)
- f) Prowadzenie 3-godzinnych warsztatów chemicznych z chemii ogólnej i nieorganicznej dla uczniów liceów-przeprowadzenie 3 warsztatów
- g) Przeprowadzenie 3-godzinnych warsztatów dla uczniów liceów w ramach konferencji dla nauczycieli „Chemia z bliska 2019” organizowanej przez Gdański Oddział PTChem (07.12.2019r.)
- h) Organizacja konferencji – Zjazdu Zimowego Sekcji Studenckiej PTChem odbywającego się w Gdańsku (14.12.2019r.)
- i) Przeprowadzenie cyklu zajęć laboratoryjnych dla uczniów Uniwersyteckiego Liceum Ogólnokształcącego w wymiarze 20h
- j) Członek Wydziałowej Rady Samorządu Doktorantów Wydziału Chemii UG w latach 2019-2022