

На правах рукописи

ШЕЛЕПОВА Екатерина Алексеевна

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОБОДНОГО ОБЪЕМА В МОЛЕКУЛЯРНО-
ДИНАМИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН И
ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ

1.3.17 – Химическая физика, горение и взрыв,
физика экстремальных состояний вещества

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель **Медведев Николай Николаевич**
доктор физико-математических наук, с.н.с, заведующий лабораторией молекулярной динамики и структуры ИХКГ СО РАН

Официальные оппоненты **Седов Игорь Алексеевич**
доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ Молекулярные основы амилоидообразования и антиамилоидной активности, химический институт им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Марьясов Александр Георгиевич
кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории магнитной радиоспектроскопии, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Ведущая организация Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук (ИК СО РАН)

Защита диссертации состоится "28" июня 2023 года в 16-45 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.150.01 при ФГБУН Институте химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН) по адресу: 630090, Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИХКГ СО РАН и на сайте <http://kinetics.nsc.ru>. Текст автореферата размещён на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, Институтская, 3, ИХКГ СО РАН, учёному секретарю диссертационного совета 24.1.150.01; e-mail: ref_dissovet@kinetics.nsc.ru.

Автореферат разослан " " мая 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



И. П. Поздняков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Многие важные свойства молекулярных систем определяются имеющимися в них пустотами (свободным объемом). Наличие свободного межмолекулярного пространства определяет подвижность молекул в жидкостях, способность к растворению, а размеры полостей и их связность имеют прямое отношение к проницаемости мембран, обеспечивают доступность функциональных групп белков. Поэтому изучение различных аспектов свободного объема и установление связи с наблюдаемыми свойствами молекулярных систем является актуальной задачей. Открытым остается вопрос о механизме влияния глицирризиновой кислоты на проницаемость липидных мембран. Она усиливает действие некоторых лекарств, что обычно связывают с образованием дополнительных пор в мембране. Исследование таких пор в липидных бислоях в присутствии глицирризиновой кислоты поможет прояснить механизм её действия. Изучение свободного объема и его распределения между различными компонентами в ионных жидкостях помогает понять их физико-химические свойства. Особый интерес представляет селективность растворения газов в ионных жидкостях, что важно, например, для выделения углекислого газа из смеси газов. Наличие достаточного свободного объема и возможность возникновения полостей, доступных для растворенных молекул, играют важную роль в этом процессе. Экспериментальное исследование указанных аспектов свободного объема является чрезвычайно сложной задачей. Продвинуться в ее решении позволяет компьютерное моделирование. Молекулярно-динамические модели дают координаты всех атомов системы, используя которые, можно извлекать информацию о свободном объеме. Количественным подходом для такой работы является метод Вороного-Делоне. Он оказался успешным при работе с простыми жидкостями и стеклами, однако его применение к сложным молекулярным системам до сих пор ограничено. Реализованное в данной работе последовательное применение метода к изучению липидных мембран, ионных жидкостей и растворов является важным и своевременным, поскольку в настоящее время можно получать модели самых разных сложных систем, для которых требуется количественное изучение свободного межмолекулярного пространства.

Степень разработанности темы исследования

Изучение свободного объема важно для решения многих физико-химических задач. Метод молекулярной динамики позволяет проводить такие исследования. Однако анализ молекулярно-динамических моделей представляет непростую задачу. Это можно делать с помощью общего

геометрического подхода Вороного-Делоне, основанного на геометрических теоремах о взаимном расположении произвольных точек в пространстве. Такой подход изначально использовался для анализа простых одноатомных систем, затем стал применяться для решения специфических задач молекулярной биологии. В последние годы появилась возможность использовать его для произвольных сложных молекулярных систем, которые, с геометрической точки зрения, представляют ансамбли частично перекрывающихся шаров (атомов) разного размера. Однако таких работ пока мало, и возможности метода в них используются не в полной мере. Вместе с тем, метод Вороного-Делоне является весьма мощным инструментом для разностороннего анализа молекулярных систем. В данной работе, мы используем его возможности для анализа свободного объема в молекулярных системах.

На новом уровне решаются задачи, широко обсуждаемые в литературе. Научный и практический интерес представляет исследование влияния глицерризиновой кислоты на проницаемость липидных мембран. Экспериментальные исследования не дают окончательного ответа на вопрос о механизме такого влияния. До конца не исследован вопрос о структурных особенностях плотных молекулярных систем, в частности, вопрос о сходстве и различии строения ионных жидкостей и незаряженных смесей аналогичных молекул. Большое число экспериментальных и теоретических исследований посвящено изучению растворимости газов в ионных жидкостях. Обсуждаются особенности свободного объема в чистых ионных жидкостях и наличие полостей, необходимых для размещения растворенных молекул газа. Проведенное нами молекулярно-динамическое моделирование и количественный анализ межмолекулярных пустот помогают продвинуться в решении обсуждаемых проблем.

Цель работы

Целью данной работы является объяснение структурных особенностей, наблюдаемых в липидных бислоях (чистых и содержащих глицерризиновую кислоту), а также в ионных жидкостях (в том числе в смесях с газами), с помощью молекулярно-динамического моделирования и анализа межмолекулярных пустот методом Вороного-Делоне.

Решаются следующие задачи:

- Получение молекулярно-динамических моделей липидных бислоев диолеил фосфатидилхолина (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) с холестерином и без него, содержащих глицерризиновую кислоту и без неё.
- Изучение влияния глицерризиновой кислоты на строение липидных бислоев и на формирование дополнительных пустот.
- Получение молекулярно-динамических моделей ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфата [BMIM][PF₆] и ее

нейтрального аналога. Сравнение их структуры как в целом, так и анионной и катионной подсистем.

- Получение молекулярно-динамических моделей серии имидазольевых ионных жидкостей 1-алкил-3-метилимидазолия-бис(трифторметилсульфонил)имида, $[C_nMIM][NTf_2]$, $n = 2, 4, 6$ и 8 , исследование межмолекулярных пустот в зависимости от длины алкильного заместителя катиона.
- Получение молекулярно-динамических моделей растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в тех же имидазольевых ионных жидкостях, расчет дополнительного свободного объема, приносимого молекулами газа. Изучение связи этого объема с растворимостью газа.

Научная новизна

Общий геометрический подход Вороного-Делоне впервые последовательно применен к исследованию свойств свободного объема в липидных бислоях, содержащих глицирризиновую кислоту, а также в ионных жидкостях, в том числе в растворах газов в ионных жидкостях.

Обнаружено, что наличие глицирризиновой кислоты в липидной мембране не приводит к появлению в ней дополнительных крупных пустот. Это означает, что вызываемое ей увеличение проницаемости липидных бислоев не связано с дополнительными пустотами, как считалось ранее.

Показано, что структура ИЖ в целом определяется непроницаемостью атомов, независимо от наличия зарядов на ионах.

Впервые рассчитана доля свободного объема, относящаяся к различным компонентам ионной жидкости. Показано, что свободный объем, относящийся к анионам и имидазольным кольцам катионов, не зависит от длины алкильного заместителя.

Впервые показано, что все рассмотренные атмосферные газы (CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4) приносят дополнительный свободный объем при растворении в ионной жидкости. Обнаружено, что CO_2 вносит существенно меньший дополнительный свободный объем, чем другие газы, что коррелирует с их растворимостью: CO_2 растворяется в этих жидкостях на порядок лучше.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе реализован последовательный подход для анализа особенностей строения свободного объема в сложных молекулярных системах (липидных бислоях и ионных жидкостях) на основе общего геометрического метода Вороного-Делоне. Он дает возможность находить характерные размеры межмолекулярных пустот (используя расчет интерстициальных сфер) и рассчитывать свободный объем, приписанный к разным компонентам молекул (используя вычисление объемов областей Вороного). Наши результаты показывают возможность продуктивного применения данного подхода к самым разным молекулярным системам.

Обнаруженный факт, что молекула глицирризиновой кислоты не создает дополнительных пустот в липидном бислое, заставляет отказаться от простых интуитивных объяснений повышения проницаемости липидных мембран для лекарственных молекул. По-видимому, усиление проницаемости связано не с разрыхлением липидного бислоя, а с другими причинами, например, с прямым взаимодействием молекул лекарства с мембраной.

Сравнение структуры ионной жидкости и нейтральной смеси подобных молекул подтверждает мнение о том, что структура в целом плотной молекулярной системы определяется непроницаемостью молекул, т.е. отталкивательной ветвью потенциала взаимодействия. При этом электростатическое взаимодействие влияет только на взаимное расположение катионов и анионов в рамках общей структуры. Этот результат следует учитывать при интерпретации структуры как ионных жидкостей, так и других солей.

Исследование свободного объема и анализ межмолекулярных полостей в чистых ионных жидкостях и в их растворах, содержащих молекулы различных газов, помогает связать структурные свойства ионных жидкостей с селективностью растворения газов. Эти результаты важны для понимания путей поиска новых ионных жидкостей, имеющих высокую селективность растворения газов.

Методология и методы диссертационного исследования

В работе использован метод классической молекулярной динамики, с помощью которого были получены компьютерные модели исследуемых систем (различных липидных бислоев, ионных жидкостей и их растворов). Кроме стандартных способов анализа полученных моделей (расчет функций радиального распределения, расчет профилей атомной плотности для липидных мембран, расчет параметров порядка для липидов) использовались также оригинальные подходы. Расчет разбиения Вороного-Делоне проводился с помощью программ, разработанных ранее в ИХКГ СО РАН. Расчет профилей свободного объема в мембране, распределения интерстициальных сфер, функций радиального распределения для интерстициальных сфер, объемов Вороного растворенных молекул и объемов Вороного компонентов ионной жидкости также проводились программами, разработанными в ИХКГ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Подход к исследованию свободного объема в сложных молекулярных системах, основанный на методе Вороного-Делоне.
2. Опровержение существующей гипотезы, что усиление проницаемости липидной мембраны в присутствии глицирризиновой кислоты связано с образованием дополнительных пустот в мембране.

3. Структура ионной жидкости в целом формируется за счет непроницаемости атомов, а заряды определяют взаимное пространственное распределение катионов и анионов в рамках этой общей структуры.

4. Свободные объемы, относящиеся к анионам и имидазольным (положительно заряженным) кольцам катионов, остаются неизменными при увеличении длины алкильного заместителя катиона.

5. Корреляция привнесённых свободных объемов растворенных газов в ионных жидкостях с растворимостью этих газов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно рассчитаны молекулярно-динамические модели всех исследуемых систем, проведен анализ полученных моделей с помощью имеющихся и собственных программ и скриптов. Автор участвовала в постановке задач, обсуждении результатов и подготовке текстов публикаций по теме диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов исследований

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием апробированных программ для МД моделирования и анализа методом Вороного-Делоне, согласованностью полученных результатов между собой и с известными в литературе расчетными и экспериментальными данными. Достоверность также подтверждается мировым научным сообществом в виде принятия результатов работы к публикации в рецензируемом журнале высокого уровня. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на российских и международных научных конференциях: XXIII Международная конференция по химической термодинамике в России RCCT-2022 (Казань, 2022); Xth International Voevodsky Conference “Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes” (Новосибирск, 2022); 13-й симпозиум с международным участием «Термодинамика и материаловедение» (Новосибирск, 2020); Annual EMLG /JMLG Meeting (Kutná Hora, Czech Republic, 2019); International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia, RCCT-2019 (Санкт-Петербург, 2019); Annual EMLG /JMLG Meeting (Nagoya, Japan, 2018); «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Суздаль, 2018); Annual EMLG /JMLG Meeting (Vienna, Austria, 2017); XXI International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia, RCCT-2017 (Новосибирск, 2017); IX International Voevodsky Conference, Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes, VVV-100 (Новосибирск, 2017).

Соответствие специальности 1.3.17 – химическая физика, физика горения и взрыва, физика экстремальных состояний вещества

Работа соответствует пункту паспорта специальности №3 «Молекулярная динамика, межмолекулярные потенциалы и молекулярная

организация веществ; компьютерная молекулярная динамика как метод диагностики структуры и динамики веществ; динамические теории в описании упругости, релаксации, пластической деформации, теплопроводности, реологии; динамика фазовых переходов».

Структура и объем работы

Работа состоит из введения, 6 глав, заключения и списка цитируемой литературы. Глава 1 представляет литературный обзор. В Главе 2 обсуждаются подробности проведенного молекулярно-динамического моделирования и детали использования в данной работе метода Вороного-Делоне. В Главе 3 приведены результаты исследования межмолекулярных пустот в липидных бислоях в присутствии глицерризиновой кислоты и без неё. В Главе 4 проводится сравнение структуры ионной жидкости и ее нейтрального аналога. В Главе 5 исследуются свободные объемы, относящиеся к разным компонентам ионных жидкостей с различной длиной алкильного заместителя. В Главе 6 проводится анализ межмолекулярный пустот в растворах газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в имидазолиевых ионных жидкостях. Работа изложена на 110 страницах, содержит 62 рисунка и 3 таблицы, список цитируемой литературы содержит 119 источников.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-33-90144 Аспиранты «Исследование межмолекулярных пустот в ионных жидкостях и их связь с растворимостью газов».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** отражена актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, описаны новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, апробация работы, структура и объем диссертации.

В **Главе 1** представлен литературный обзор. Обсуждаются различные способы изучения межмолекулярных пустот, которые всегда присутствуют в веществе и играют важную роль во многих явлениях физики, химии и биологии. Есть разные аспекты их исследования, с одной стороны, можно рассматривать пустоты (свободный) объем, относящийся к системе целиком, к отдельным молекулам или компонентам раствора, с другой стороны, можно исследовать полости между молекулами, для которых важно знать характерные размеры и расположение в пространстве. Отмечается, что современные методы молекулярной динамики позволяют получать модели достаточно сложных молекулярных систем - липидных бислоев, ионных жидкостей, а современная реализация метода Вороного-Делоне позволяет приступить к анализу как свободного объема, так и межмолекулярных полостей.

Обсуждаются работы, имеющие прямое отношение к решаемым в диссертации задачам. Известно, что глицирризиновая кислота (ГК) увеличивает проницаемость мембран для лекарственных молекул. Исследование влияния на мембрану других сапонинов привело к гипотезе, что увеличение проницаемости связано с образованием в мембране дополнительных пор. Одной из задач диссертационной работы стала проверка этой гипотезы для ГК. Широкое внимание к ионным жидкостям (ИЖ) вызвано их уникальными свойствами, которые делают их перспективными, в частности, для использования в качестве селективных растворителей. Исследование разных аспектов межмолекулярных пустот в чистых ИЖ и в смесях с газами вносит существенный вклад в понимание свойств ИЖ. Обсуждается вопрос о том, какую роль при формировании структуры ИЖ играет непроницаемость атомов (отталкивающая часть потенциала взаимодействия), а какую электростатические взаимодействия между ее ионами, а также различие между структурой ИЖ и нейтральных жидкостей. Исследование свободного объема и полостей в ионных жидкостях позволило уточнить ряд нерешенных вопросов, обсуждаемых в литературе, связанных с растворимостью газов. Большое внимание здесь уделяется CO_2 , что связано с интересом к этому газу с точки зрения экологических проблем.

В **Главе 2** обсуждаются используемые методы, подходы и некоторые технические детали работы.

МД моделирование. Обсуждаются особенности получения молекулярно-динамических моделей исследуемых систем. Все моделирование проводилось в пакете Gromacs. Используемые поля сил и параметризации молекул были взяты из литературы.

Липидные бислои. Получены модели бислоев фосфолипидов диолеилфосфатидилхолина (DOPC) и дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). Модели чистых бислоев состоят из 128 молекул липидов. Модель бислоя DOPC с холестерином содержит 114 молекул DOPC и 14 молекул холестерина. Кроме того, были рассчитаны модели, где каждый из таких бислоев содержал одну молекулу ГК, а также была получена модель, где в бислое DOPC было четыре молекулы ГК. Используемое количество молекул воды для полученных моделей липидных бислоев было от 5000 до 7000. Моделирование липидных бислоев проводилось в NPT ансамбле при давлении 1 бар и температуре 310 К. Длительность равновесных траекторий, используемых для анализа, составляла 300 нс.

Крупнозернистые модели ИЖ и нейтральной смеси. Получены крупнозернистые модели 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфата $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ и ее нейтрального аналога – смеси нейтральных молекул той же формы и размера, но с выключенными зарядами. Модели содержали по 1000 ионных пар (или их нейтральных аналогов) с периодическими

граничными условиями. Моделирование нейтральной смеси проводилось в NVT ансамбле для сохранения одинаковой плотности исследуемых систем. Для сравнения была также получена модель простой жидкости, состоящей из одинаковых леннард-джонсовских атомов.

ИЖ с различной длиной алкильного заместителя. Исследование свободного объема ИЖ в зависимости от длины алкильного заместителя катиона было выполнено на серии 1-алкил-3-метилимидазолия бис(трифторметилсульфонил)имидов, $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ, с длинами алкильных заместителей $n = 2, 4, 6$ и 8 . Полноатомное молекулярно-динамическое моделирование проводилось в NPT ансамбле при нормальных условиях. Модели состояли из 512 ионных пар, длительность всех равновесных МД траекторий, используемых для анализа, составляла 40 нс.

Растворы газов в ИЖ. Для получения моделей растворов газов использовалась также серия $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ. Были получены полноатомные модели растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 для каждой из указанных ИЖ с длиной алкильного заместителя $n = 2, 4, 6$ и 8 . Каждая модель смеси содержала 512 ионных пар и 100 растворенных молекул газа в модельном боксе в NPT ансамбле.

Дополнительные модели растворов. В качестве вспомогательных систем были получены модели растворов гипотетических аналогов CO_2 , имеющих другие значения квадрупольного момента: аналог CO_2 с выключенными зарядами, а также еще две модели, в которых отрицательные заряды на CO_2 сдвинуты ближе к центру молекулы CO_2 .

Для исследования влияния анионов на растворимость, были также рассчитаны модели растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в ИЖ, состоящих из такого же катиона $[C_4MIM]$, но разных анионов, т.е. ионных жидкостей $[C_4MIM][PF_6]$ и $[C_4MIM][BF_4]$.

Метод Вороного-Делоне. Для произвольной системы атомов можно построить разбиение Вороного, которое делит (разбивает) пространство на области, естественным образом приписанные к каждому атому. Такая область называется областью Вороного атома и включает в себя данный атом и часть пустого межатомного пространства, точки которой ближе к данному атому, чем к другим атомам системы. Четверка атомов, области Вороного которых сходятся в их общую вершину, определяет симплекс Делоне (простейшая конфигурация атомов в трехмерном пространстве). Важность этих симплексов в том, что с каждым из них связана вписанная между его атомами сфера, которая обязательно является пустой (интерстициальная сфера). Под методом Вороного-Делоне понимают подход, в котором используются эти геометрические построения для анализа структуры или пустот в атомарных или молекулярных системах. На Рисунке 1 (а) показано разбиение Вороного молекулярной системы, а на Рисунке 1 (б) приведена иллюстрация интерстициальных сфер.

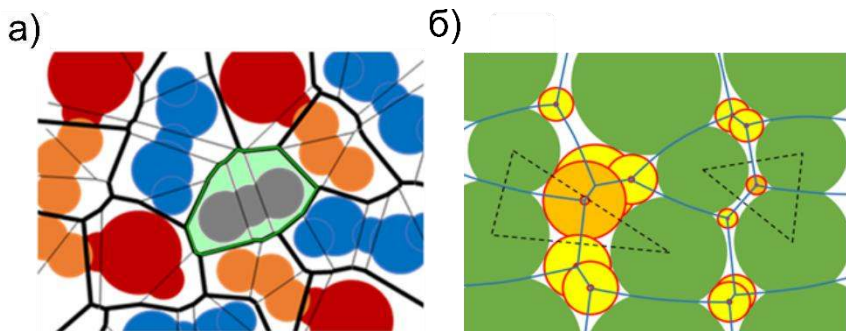


Рисунок 1. Разбиение Вороного смеси молекул. Тонкими линиями показаны границы областей Вороного атомов, жирными – области Вороного молекул (а). Интерстициальные сферы (желтые и оранжевые) в молекулярной системе (атомы показаны зеленым). Пунктиром выделено два симплекса Делоне с наибольшей и наименьшей интерстициальной сферой. Синими тонкими линиями показано S-разбиение Вороного данной молекулярной системы (б).

Классический вариант данного метода, где атомы представляются своими центрами (точками) был предложен в начале 20 века и широко используется до сих пор при исследовании простых жидкостей и стекол. Однако для изучения пустот в молекулярных системах необходимо учитывать размер атомов, т.е. нужно построить разбиение Вороного-Делоне для систем атомов различного размера. Эта непростая геометрическая задача потребовала усилий многих ученых и была решена только сравнительно недавно. Отмечается, что существуют различные типы разбиения Вороного, отличающиеся способом измерения расстояния до атомов: до центра атома (С-разбиение), до поверхности (S-разбиение) и с использованием степени (power) точки (расстояния от точки до поверхности атома по касательной) (P-разбиение). Для расчёта интерстициальных сфер следует использовать S- разбиение. В этом случае они естественным образом представляют пустые сферы, вписанные между поверхностями атомов (Рисунок 1 (б)). Однако для расчетов объемов областей Вороного мы используем P- разбиение, что позволяет аналитически рассчитывать объемы (в случае S- разбиения их можно найти только численно). Для расчета указанных типов разбиений мы использовали программы, разработанные в ИХКГ, показавшие свою эффективность в предыдущих работах.

Расчет объемов Вороного. Расчет полного объема области Вороного, имеющей плоские грани выполняется по формулам элементарной геометрии. Однако расчет занятого и незанятого объема области Вороного является непростой задачей. Это связано с наличием множественных перекрытий атомов, которые возможны для молекулярных систем. Для

решения этой задачи было предложено много различных подходов. В нашей работе для расчета пустых объемов мы также использовали программы, созданные в ИХКГ на основе своих оригинальных алгоритмов.

Расчет интерстициальных сфер. Интерстициальные сферы (координаты центров и их радиусы) рассчитываются в процессе построения разбиения Вороного-Делоне, т.е. специальных дополнительных программ для этого не требуется.

Расчет собственного и кажущегося объемов. Кроме указанных простых геометрических характеристик (объем, свободный объем, радиус интерстициальной сферы) представляют интерес «физические» характеристики – собственный объем молекулы и кажущийся объем компонента в растворе. Обсуждается, что в качестве собственного объема молекулы в растворе следует использовать ее объем Вороного, который определяется как сумма объемов Вороного составляющих ее атомов. Такой подход позволяет также определять объем, который относится к какой-либо функциональной части молекулы, например, к алкильному заместителю. В отличие от ван-дер-ваальсовых объемов, объем Вороного включает в себя также часть пустого объема и показывает реальный геометрический объем, который молекула занимает в растворе. Кажущийся объем растворенного вещества определяется как разница между объемом раствора и объемом чистого растворителя. Обсуждаются особенности его расчёта для МД моделей растворов.

Выбор радиусов атомов. При работе с молекулярными системами возникает вопрос об определении радиусов атомов. При работе с МД моделями для определения радиусов обычно используют параметр потенциала Леннарда-Джонса σ для данного атома. Радиусы атомов обычно определяются как 0.5σ – половина расстояния на котором потенциал Леннарда-Джонса обращается в ноль, либо $\frac{\sqrt[6]{2}}{2}\sigma \approx 0.5612\sigma$ – половина положения минимума потенциала. В данной работе в качестве радиусов мы обычно используем последний вариант. В Главе 5 диссертации показано, что варьирование радиусов атомов в разумных значениях мало влияет на значения объемов Вороного и совершенно не влияет на выводы работы.

В **Главе 3** приводятся результаты исследования свободного объема в бислоях различного состава как чистых, так и содержащих глицирризиновую кислоту (ГК). Улучшение терапевтического эффекта лекарств в присутствии глицирризиновой кислоты (ГК) связывают с увеличением проницаемости клеточных мембран. Существует гипотеза, что усиление проницаемости вызвано образованием дополнительных пустот в липидном бислое в присутствии ГК. Мы проверяем эту гипотезу, сравнивая свободный объем в липидных бислоях, чистых и содержащих ГК. Для описания межмолекулярных пустот были рассчитаны распределения

интерстициальных сфер (пустые сферы, вписанные между поверхностями атомов системы) по радиусам.

На Рисунке 2 приведены такие распределения для бислоев DOPC (Рисунок 2 (а)) и DPPC (Рисунок 2 (б)), как чистых, так и содержащих ГК. Распределения нормированы на единицу и отображают вероятность найти в системе интерстициальную сферу выбранного радиуса. Пунктирными линиями показаны распределения интерстициальных сфер для бислоев, содержащих молекулу ГК, сплошными линиями – для чистых бислоев. Видно, что для обоих бислоев наличие ГК практически не меняет распределения. При добавлении ГК в бислой не наблюдается увеличения количества интерстициальных сфер больших радиусов, см. вставки на Рисунке 2, где область больших радиусов показана в логарифмическом масштабе. Это означает, что ГК не приводит к появлению больших межмолекулярных пустот в бислой. Однако можно допустить, что на общем распределении интерстициальных сфер не заметен эффект, вызываемый одной молекулой ГК. Мы провели более подробный анализ, разделив интерстициальные сферы на оболочки, лежащие на разных расстояниях от молекулы ГК. К ближайшей оболочке отнесли интерстициальные сферы с центрами, лежащими ближе 0.5 нм к центру масс молекулы ГК (красные кривые на Рисунке 2), а ко второй оболочке отнесли сферы, центры которых лежат от 0.5 до 1 нм (зеленые кривые). Также была рассмотрена и третья оболочка (от 1 до 2 нм), однако для таких сфер распределение совпадает с общими распределениями для всего бислоя.

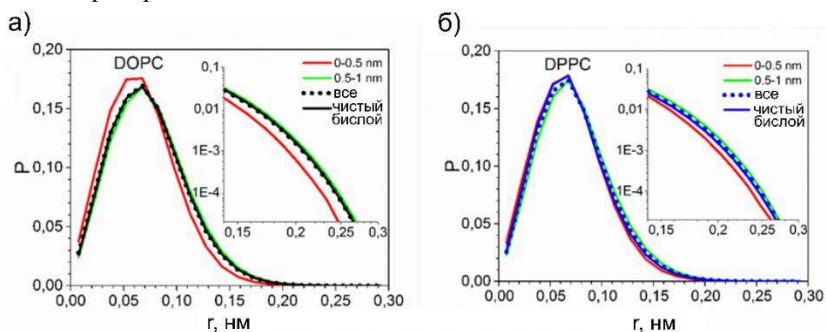


Рисунок 2. Распределение интерстициальных сфер по радиусам для бислоев DOPC (а) и DPPC (б), содержащих молекулу ГК. Точками показаны суммарные распределения для бислоев с молекулой ГК. Красные кривые соответствуют ближайшей оболочке вокруг ГК (сферы, расположенные ближе 0.5 нм). Зеленая кривая показывает сферы в следующей оболочке (от 0.5 до 1 нм). Черная и синяя кривые соответствуют распределениям для чистых бислоев.

Только кривые для ближайшего слоя отличаются от общего распределения. Таким образом, основные изменения межмолекулярных пустот происходят вблизи молекулы ГК. Однако вместо ожидаемого

увеличения доли крупных интерстициальных сфер наблюдается ее уменьшение. Распределение для ближайшей оболочки смещено в сторону малых радиусов, т.е. доля мелких сфер растет, а доля больших сфер, в том числе самых больших, уменьшается. Это означает, что вблизи молекулы ГК формируется более плотное окружение, чем в среднем в бислое. Этот вывод был также подтвержден расчетом параметров порядка липидов в бислое. Было показано, что ближайшие к ГК липиды являются менее упорядоченными, чем в среднем в бислое, что показывает, что вблизи молекулы ГК липиды изгибаются, чтобы сформировать плотное окружение без дополнительных пустот. Также были рассчитаны распределения интерстициальных сфер и параметры порядка для бислоя DOPC с холестерином и показано, что наличие ГК в бислое, содержащем холестерин, также не приводит к образованию дополнительных крупных пустот.

Для более подробного описания влияния ГК на свободный объем в бислое были рассчитаны профили доли свободного объема (доля свободного объема в бислое в зависимости от координаты z – расстояния до центра липидного бислоя или расстояния до поверхности бислоя). Оба вида профилей свободного объема, как рассчитанные относительно центра бислоя, так и рассчитанные относительно его поверхности, показывают уменьшение доли свободного объема вблизи молекулы ГК.

Все проведенные расчеты показали, что добавление ГК как в чистый бислой, так и в бислой, содержащих холестерин, приводит к незначительному уменьшению свободного объема вблизи молекулы ГК. Таким образом, было показано, что механизм усиления проницаемости липидных мембран в присутствии ГК не связан с образованием дополнительных пустот.

В **Главе 4** приводится сравнение структуры ионной жидкости и ее нейтрального аналога (смеси молекул той же массы, формы и размера при той же плотности, что и у ИЖ, но с выключенными зарядами). Такое сравнение позволяет ответить на фундаментальный вопрос, чем структура ионной жидкости (ИЖ) отличается от структуры обычных жидкостей, состоящих из нейтральных молекул. Существует два ключевых фактора, оказывающих влияние на структуру ИЖ. С одной стороны, поскольку ИЖ представляют собой плотные системы, для них должны играть важную роль законы упаковки непроницаемых атомов. С другой стороны, очевидно, что электростатические взаимодействия между ионами существенно влияют на структуру и свойства ИЖ. В **Главе 4** приводится как сравнение структур систем целиком, так и сравнение катионных и анионных подсистем в ионной и нейтральной жидкостях. Поскольку нас интересуют принципиальные отличия между ИЖ и нейтральной жидкостью, для сравнения используются крупнозернистые МД модели.

Сравнение систем целиком

Для того, чтобы сравнить структуры ИЖ и ее нейтрального аналога в целом, мы рассчитали функции радиального распределения $g(r)$ для всех «зерен» системы (Рисунок 3 (а)), а также распределения интерстициальных сфер по радиусу (Рисунок 3 (б)). Распределения интерстициальных сфер нормированы на единицу и показывают вероятность найти в системе интерстициальную сферу заданного радиуса.

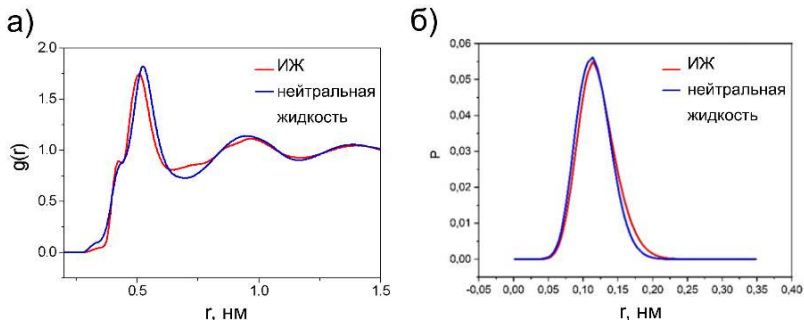


Рисунок 3. Функции радиального распределения для всех «зерен» системы (а). Распределения интерстициальных сфер по радиусу (б) для ИЖ (красная кривая) и нейтральной жидкости (синяя).

Схожесть этих распределений говорит о том, что, в целом, структуры нейтральной смеси и ИЖ крайне похожи, имеют общий структурный мотив, что проявляется как на распределении атомов, так и пустот. Этот общий структурный мотив можно объяснить законами упаковки плотной системы непроницаемых молекул, которые проявляются при высокой плотности и, оказывается, играют более существенную роль, чем электростатические взаимодействия, которые приводят только к небольшим изменениям общей структуры.

Сравнение подсистем

Далее приведено сравнение подсистем в ионной и нейтральной жидкостях. В качестве подсистем были рассмотрены подсистемы А и С1. К подсистеме А мы относим анионы в ИЖ, или их нейтральные аналоги в незаряженной жидкости, а в качестве подсистемы С1 мы рассматриваем центральные объединенные атомы катионов и, аналогично, их нейтральные аналоги.

Нейтральные подсистемы оказываются значительно менее упорядоченными, чем подсистемы в ИЖ, особенно на сравнительно больших расстояниях. Это хорошо видно из сравнения парциальных функций $d(r)=r^2(g(r) - 1)$, рассчитанных для подсистем А и С1 (Рисунок 4). В ИЖ видно четкое пространственное чередование зерен А и С1, наблюдаемое на всем масштабе модельного бокса. Такая особенность

структуры подсистем в ионных жидкостях была отмечена ранее в литературе. Заметим, что период этих осцилляций примерно в 1.5 раз больше, чем для нейтральной системы, где все парциальные $d(r)$ напоминают таковые для простых жидкостей.

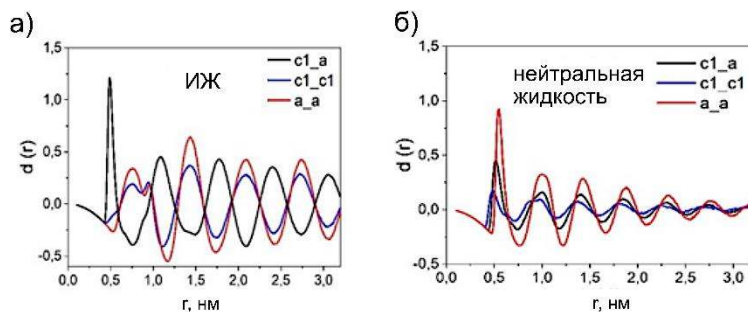


Рисунок 4. Парциальные функции $d(r)$ для подсистем в ИЖ (а) и в нейтральной жидкости (б). Красным показана функция $d_{A-A}(r)$ между анионами. Синим – функция $d_{C1-C1}(r)$ для центральных зерен катионов для катионных подсистем. Черным – перекрестная функция $d_{A-C1}(r)$.

Кроме функций радиального распределения мы также исследуем межмолекулярные пустоты, что позволяет сравнить локальную структуру ионной жидкости и смеси нейтральных молекул. На Рисунке 5 показаны распределения интерстициальных сфер по радиусам, рассчитанные для подсистемы А для ИЖ и нейтральной системы. Здесь видно существенное отличие распределения для ионов ИЖ от их нейтральных аналогов: для анионов наблюдается относительно узкое мономодальное распределение, показывающее, что соседние четверки анионов в ИЖ образуют характерные конфигурации выделенной формы и размера. Дополнительный анализ позволил нам определить такие характерные конфигурации: это четверка анионов, расположенных в форме достаточно близкой к идеальному тетраэдру, в центре которого располагается катион. Для нейтральной системы – распределение широкое, что показывает, что четыре соседних нейтральных атома могут образовывать различные конфигурации. Примеры таких характерных конфигураций также приведены на Рисунке 5.

Аналогичный анализ был проведен для подсистемы С1. Для ионной жидкости мы обнаружили, что ближайшие зерна С1 стремятся располагаться вокруг противоиона. Для нейтральной системы было получено однородное широкое распределение радиусов интерстициальных сфер. Это означает, что зерна С1 реализуют практически случайное распределение в пространстве без каких-либо особенностей во взаимном расположении.

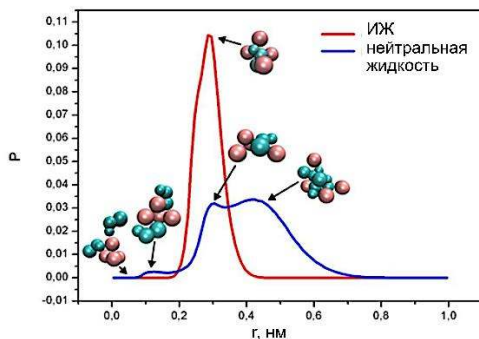


Рисунок 5. Сравнение распределений радиусов интерстициальных сфер для подсистемы А в ионной (красная) и нейтральной (синяя) жидкости. Изображены также конфигурации атомов, взятые из молекулярно-динамической траектории, характерные для соответствующих радиусов интерстициальных сфер. Зерна подсистемы А показаны красным, зеленым – катионы (зерна С1, С2 и С3).

Таким образом, показано, что распределения, рассчитанные для систем целиком, как для атомов (функции радиального распределения), так и для межмолекулярных пустот (распределения интерстициальных сфер) практически совпадают для ИЖ и ее нейтрального аналога. При этом катионная и анионная подсистемы распределены в пространстве совершенно по-разному. Таким образом, структура ионной жидкости в целом формируется за счет непроницаемости атомов, а заряды определяют взаимное пространственное распределение катионов и анионов в рамках этой общей структуры.

В **Главе 5** диссертации приводятся результаты исследования свободного объема в серии $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ с различной длиной алкильного заместителя катиона $n = 2, 4, 6$ и 8 . В литературе отмечается, что увеличение длины алкильного заместителя катиона приводит к увеличению свободного объема в ИЖ. Также было замечено, что с увеличением доли свободного объема в ИЖ возрастает растворимость газов. Это делает актуальным исследование изменения свободного объема в ИЖ с ростом длины алкильного заместителя.

Мы получили полноатомные МД модели ИЖ с длиной алкильного заместителя катиона $n = 2, 4, 6$ и 8 и провели анализ свободного объема в полученных моделях. Для всех исследуемых ИЖ был рассчитан свободный объем V_{em} системы, состоящей из 512 ионных пар, а также свободные объемы, относящиеся к различным компонентам ИЖ. Под компонентами ИЖ мы подразумеваем здесь анионы, алкильные заместители (“хвосты”) катионов и имидазольные кольца (“голова”) катионов. Свободный объем компонента рассчитывался как сумма пустых объемов Вороного каждого атома данного компонента. Также были рассчитаны доли свободного

объема всей системы, $\widetilde{F}_{em} = V_{em}/V$, которые показывают вероятность для случайно брошенной точки попасть в пустой объем, и парциальные доли свободного объема компонентов $\widetilde{F}_{em}^k = V_{em}^k/V^k$, показывающие вероятность того, что случайно брошенная в области данного компонента точка попадет в свободный объем.

На Рисунке 6 (а) показаны свободные объемы исследуемых ИЖ и их компонентов в зависимости от n . Видно, что изменение свободного объема ИЖ происходит практически полностью за счет алкильного заместителя. При этом свободные объемы, относящиеся к анионам и головам катионов, не увеличиваются с ростом n . Доля свободного объема как для всей ИЖ, так и для ее компонентов также практически не зависит от n (Рисунок 6 (б)), т.е. случайная точка, брошенная в жидкость, попадет в свободный объем с вероятностью, не зависящей от длины алкильного заместителя. Наши результаты отличаются от приведенных в литературе, где методами COnductor like Screening MOdel for Real Solvents, COSMO-RS показывается, что доли свободного объема для исследуемого ряда ИЖ с ростом n монотонно возрастают более чем на 20%. Это отличие от наших результатов мы связываем с тем, что в методе COSMO-RS не учитывается реальная геометрическая структура жидкости, которую дает МД моделирование, а измеряемая характеристика весьма чувствительна как к выбору значений радиусов, так и к пространственному расположению молекул.

Рассчитанные доли свободного объема позволяют также охарактеризовать локальную плотность ИЖ. Кривая для доли свободного объема алкильных заместителей (оранжевая, Рисунок 6 (б)) расположена выше, чем распределения для других компонентов, независимо от длины алкильного заместителя. Это означает, что область алкильных заместителей является наиболее «рыхлой». Ниже всех расположена кривая для анионов, т.е. они наиболее «плотные».

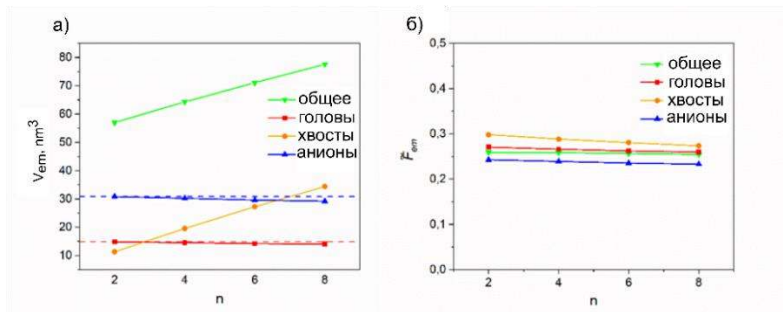


Рисунок 6. Свободный объем ИЖ и ее компонентов в зависимости от длины алкильного заместителя (а). Горизонтальные пунктирные линии приведены, чтобы сделать заметным понижение кривых для анионов и имидазольных колец катионов. Доля свободного объема ИЖ и ее компонентов в зависимости от длины алкильного заместителя (б).

Рассчитанные доли свободного объема позволяют также охарактеризовать локальную плотность ИЖ. Кривая для доли свободного объема алкильных заместителей (оранжевая, Рисунок 6 (б)) расположена выше, чем распределения для других компонентов, независимо от длины алкильного заместителя. Это означает, что область алкильных заместителей является наиболее «рыхлой». Ниже всех расположена кривая для анионов, т.е. они наиболее «плотные».

В целом, в исследуемом ряду ИЖ мы наблюдаем монотонное увеличение свободного объема ИЖ с ростом длины алкильного заместителя. Этот рост определяется исключительно собственным объемом добавленных $-CH_2-$ групп, которые приносят свой молекулярный и свободный объем в ИЖ. При этом свободные объемы, относящиеся к анионам и имидазольным кольцам катионов, практически не меняются. Было показано, что области анионов обладают наибольшей локальной плотностью, а области алкильных заместителей – наименьшей.

В **Главе 6** приводятся результаты исследования растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в используемой выше серии ионных жидкостей $[C_nMIM][NTf_2]$ с различной длиной алкильного заместителя катиона $n = 2, 4, 6, 8$. Известно, что растворимость CO_2 во всех этих ИЖ значительно выше, чем у других исследуемых газов. Исследования межмолекулярных пустот в растворах газов в ИЖ помогают установить структурное различие между растворами CO_2 и других газов и понять причину более высокой растворимости CO_2 .

Мы получили модели растворов и провели анализ полученных моделей. На Рисунке 7 показаны рассчитанные кажущиеся мольные объемы V_a растворенных газов CO_2 , CH_4 , O_2 , N_2 в исследуемых $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ (пунктирные линии) и их мольные собственные объемы (объемы Вороного) V^{int} в растворе (сплошные линии). По горизонтали отложена длина алкильного заместителя катиона $n = 2, 4, 6, 8$ атомов углерода.

Для всех исследуемых газов кажущийся объем превышает их собственный объем. Это превышение означает, что газовые молекулы при растворении приносят дополнительный свободный объем, «разрыхляя» ИЖ. При этом разница между кажущимся и собственным объемом газа в растворе показывает количество такого дополнительного свободного объема. Видно, что CO_2 вносит примерно в два раза меньше дополнительного свободного объема в исследуемые ИЖ по сравнению с CH_4 , O_2 и N_2 . Это коррелирует с их растворимостью, которая у CO_2 заметно больше. Согласно существующим теоретическим представлениям, при растворении нужно затратить энергию на формирование полости в растворителе. При растворении CH_4 , O_2 и N_2 затрат на это больше, судя по тому, что для них требуется создать большую полость.

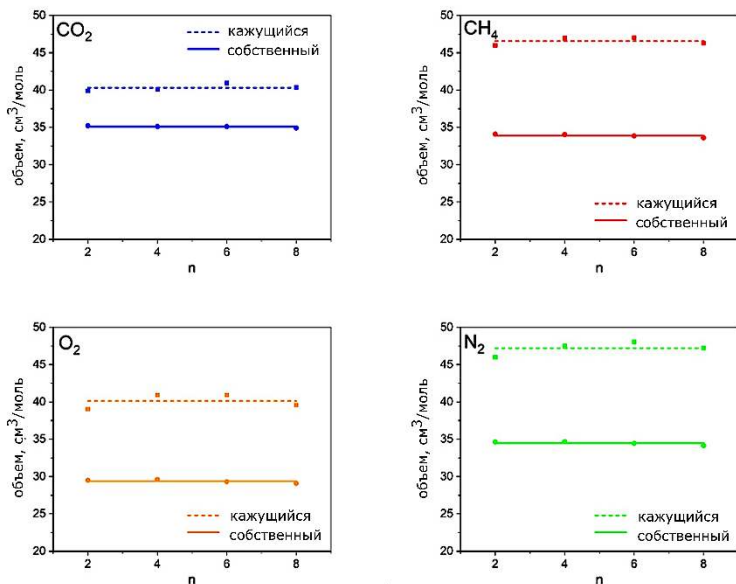


Рисунок 7. Кажущиеся (пунктирные линии) и собственные (сплошные линии) молярные объемы CO₂, CH₄, O₂, N₂ в [C_nMIM][NTf₂] ИЖ в зависимости от длины алкильного заместителя n.

Таким образом, мы показали, что размер полости, необходимой для растворенной молекулы, существенно связан с растворимостью исследуемых газов. Однако другим важным фактором, влияющим на растворимость, является прямое взаимодействие молекулы газа с ИЖ. Для изучения этой стороны вопроса мы провели специальное исследование.

Были рассчитаны функции радиального распределения для центров молекул растворенных газов относительно поверхностей различных компонентов ИЖ. Под компонентами ИЖ мы также подразумеваем имидазольные кольца («голова») катионов, алкильные заместители («хвосты») катионов и анионы. Рассчитанные таким образом функции $g(r)$ позволяют нам понять, ближе к каким частям ИЖ располагаются растворенные газы. На Рисунке 8 (а) представлены $g(r)$ для CO₂ в [C₂MIM][NTf₂] ИЖ. Видно, что ФРП для аниона расположена левее остальных, значит CO₂ располагается ближе к анионам, чем к катионам.

Чтобы сравнить расположение CO₂ и других газов в ИЖ, мы рассчитали также $g(r)$ для других газов относительно разных компонентов ИЖ. На Рисунке 8 (б) представлены такие функции для кислорода.

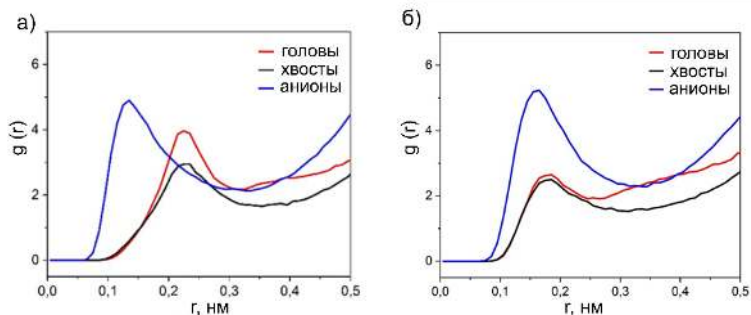


Рисунок 8. Парциальные $g(r)$ между центрами растворенных молекул CO_2 и поверхностями анионов (синяя линия), голов катионов (красная линия) и хвостов катионов (черная) для $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (а). Аналогичные функции $g(r)$ для O_2 .

Видно, что если CO_2 подходит к ближе к поверхности анионов, то молекулы кислорода располагаются на примерно одинаковом расстоянии от всех компонентов ИЖ. Аналогичное поведение также демонстрировали другие исследуемые газы: N_2 и CH_4 .

Таким образом, мы показываем, что молекулы CO_2 располагаются в основном вблизи анионов, в то время как другие растворенные газы находятся на примерно одинаковых расстояниях относительно поверхностей всех компонентов ИЖ

Области вблизи анионов в исследуемых ИЖ обладают большей локальной плотностью. Этот факт также можно связать с тем, что молекулы CH_4 , O_2 и N_2 привносят в раствор больший дополнительный объем, чем CO_2 , который преимущественно находится в плотной области вблизи анионов.

Преимущественное расположение молекул CO_2 вблизи поверхности анионов указывает на наличие взаимодействия между ними. Взаимодействие между CO_2 и анионами давно обсуждается в литературе и высказывается предположение, что оно может быть связано с квадрупольным моментом CO_2 . Чтобы проверить это предположение, мы исследовали модельные молекулы CO_2 -аналогов с уменьшенным квадрупольным моментом, сохраняя массы атомов и другие взаимодействия неизменными.

Мы рассмотрели нейтральный аналог CO_2 , т.е. молекулу CO_2 с выключенными зарядами (модель Q0), т.е. модель, у которой квадрупольный момент равен нулю. Кроме того, были рассмотрены две модели, в которых заряды сохранялись, но отрицательные заряды были смещены ближе к центру молекулы (модели Q1 и Q2). Таким способом мы уменьшаем квадрупольный момент молекулы CO_2 , поскольку он прямо пропорционален квадрату расстояния между зарядами. В модели Q1 квадрупольный момент был уменьшен примерно на 25% по сравнению с

молекулой CO_2 . В модели Q2 квадрупольный момент был уменьшен в два раза.

Для полученных аналогов CO_2 мы рассчитали модели растворов в $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ и рассчитали парциальные $g(r)$, а также кажущийся и собственный объемы растворенных молекул, что позволило нам определить дополнительный свободный объем, который растворенные молекулы вносят в ИЖ. На Рисунке 9 приведены $g(r)$ между центрами различных аналогов CO_2 (модели Q0, Q1 и Q2) и поверхностью анионов в $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ. Приведенные $g(r)$ показывают, что, чем меньше квадрупольный момент аналога CO_2 (вплоть до нуля в случае нейтральной модели Q0), тем дальше от поверхности аниона располагаются такие молекулы. Таким образом, видно, что уменьшение квадрупольного момента уменьшает взаимодействие между CO_2 и анионом.

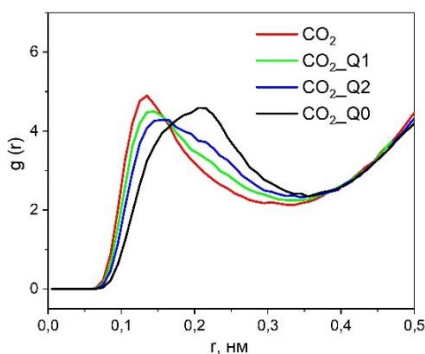


Рисунок 9. Функции $g(r)$ между центрами различных аналогов CO_2 (модели Q0, Q1 и Q2) и поверхностью анионов в $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ.

При этом, уменьшение квадрупольного момента приводит к увеличению дополнительного свободного объема, который растворенные молекулы формируют в ИЖ. Если оригинальный CO_2 добавлял 4 ± 1 $\text{см}^3/\text{моль}$ дополнительного свободного объема, то модель Q1 добавляет 5 ± 1 $\text{см}^3/\text{моль}$, модель Q2 – 6 ± 1 $\text{см}^3/\text{моль}$, а полностью нейтральный аналог CO_2 – 8 ± 1 $\text{см}^3/\text{моль}$. Это показывает, что меньший дополнительный свободный объем, привносимый растворенными молекулами CO_2 , связан с электростатическим взаимодействием молекулы CO_2 и анионов.

Поскольку растворенный CO_2 взаимодействует с анионами ИЖ, было интересным исследовать также растворы газов в ИЖ с другим анионом. Для этого мы рассмотрели две ионные жидкости с имидазолиевым катионом $[\text{C}_4\text{MIM}]$ и анионами $[\text{BF}_4]$ и $[\text{PF}_6]$. Для них также были рассчитаны МД модели растворов исследуемых газов, и проведен анализ, аналогичный описанному выше. Для каждого раствора были рассчитаны кажущийся и собственный объем растворенных газов, а также их разница, т.е.

дополнительный свободный объем, внесенный растворенным газом. Было показано, что для всех ИЖ дополнительный свободный объем для растворенного CO_2 заметно меньше, чем для других газов. Для чистых ИЖ с различными анионами мы также рассчитали доли свободного объема и получили подтверждение высказываемого в литературе предположения, что растворимость газов в ИЖ пропорциональна доле свободного объема в ней.

Таким образом, показано, что все рассмотренные молекулы газа добавляют свободный объем в ИЖ. При этом, молекулы CO_2 приносят заметно меньше дополнительного свободного объема, чем другие газы. Этот результат коррелирует с более высокой растворимостью CO_2 в ИЖ, что кажется разумным, поскольку меньший дополнительный свободный объем приводит к меньшему возмущению ионов ИЖ при формировании в ней полости для размещения молекулы газа. С помощью расчета функций $g(r)$ было показано, что CO_2 располагается вблизи анионов, в то время как другие газы распределяются примерно равномерно по всей ИЖ. Варьируя квадрупольный момент CO_2 , мы показали, что такое преимущественное расположение CO_2 связано с электростатическим взаимодействием между CO_2 и анионом.

ВЫВОДЫ

1. Реализован подход для количественного анализа межмолекулярных пустот в сложных молекулярных системах, основанный на использовании общего геометрического метода Вороного-Делоне. Показано его применение на примере расчета свободного объема и анализа полостей в различных липидных бислоях, ионных жидкостях и их смесях с газами.
2. Добавление глицирризиновой кислоты (ГК) в липидные бислои не приводит к образованию в них дополнительных пустот. Напротив, вокруг молекулы ГК формируется более плотное локальное окружение. Это означает, что способность ГК усиливать проницаемость мембраны не связана с созданием в ней дополнительных пустот, как обычно считается.
3. На примере ионной жидкости $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ и нейтральной смеси аналогичных молекул показано, что структура ИЖ в целом определяется непроницаемостью атомов, а заряды формируют специфическое пространственное распределение компонентов в рамках этой общей геометрической структуры.
4. Для серии ионных жидкостей $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ с разной длиной алкильного заместителя катиона ($n = 2, 4, 6, 8$) показано, что свободный объем, относящийся к анионам и имидазольным кольцам катионов не возрастает с

ростом n . При этом, области анионов обладают наибольшей локальной плотностью, а области алкильных заместителей – наименьшей.

5. Сравнение чистых ионных жидкостей $[C_nMIM][NTf_2]$ со растворами газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в них показало, что все рассмотренные газы при растворении вносят дополнительный свободный объем. При этом CO_2 вносит заметно меньший свободный объем, чем другие газы, что коррелирует с их растворимостью: CO_2 растворяется в этих жидкостях значительно лучше.

6. Молекулы CO_2 в ИЖ располагаются преимущественно вблизи анионов, тогда как другие газы распределены примерно одинаково вокруг всех компонентов ИЖ. Показано, что эта особенность CO_2 связана с наличием у него заметного квадрупольного момента.

Публикации по теме диссертации

1. **Shelepova, E. A.**, Medvedev, N. N. Connection between empty volume and solubility of light gases in $[C_nMIM][NTf_2]$ ionic liquids //Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Т. 368. – С. 120740. Q1.
2. **Shelepova E. A.**, Medvedev N. N. Investigation of the intermolecular voids at the dissolution of CO_2 in ionic liquids //Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Т. 349. – С. 118127. Q1
3. **Shelepova, E. A.**, Ludwig, R., Paschek, D., & Medvedev, N. N. Structural similarity of an ionic liquid and the mixture of the neutral molecules //Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Т. 329. – С. 115589. Q1
4. **Shelepova, E. A.**, Paschek, D., Ludwig, R., & Medvedev, N. N. Comparing the void space and long-range structure of an ionic liquid with a neutral mixture of similar sized molecules //Journal of Molecular Liquids. – 2020. – Т. 299. – С. 112121. Q1
5. Волошин, В. П., Ким, А. В., **Шелепова, Е. А.**, & Медведев, Н. Н. (2018). Определение границы между липидным бислоем и водой. //Журнал структурной химии. – 2018. – Т. 59. – №. 1. – С. 101-110.
6. **Shelepova, E. A.**, Kim, A. V., Voloshin, V. P., & Medvedev, N. N. Intermolecular voids in lipid bilayers in the presence of glycyrrhizic acid //The Journal of Physical Chemistry B. – 2018. – Т. 122. – №. 43. – С. 9938-9946.
7. Selyutina, O. Y., Apanasenko, I. E., Kim, A. V., **Shelepova, E. A.**, Khalikov, S. S., & Polyakov, N. E. Spectroscopic and molecular dynamics characterization of glycyrrhizin membrane-modifying activity //Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2016. – Т. 147. – С. 459-466. Q1