

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра биоинженерии

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВАРИАНТОВ ФЕНОЛОВ НА ДИНАМИКУ
ПОЛИВИНИЛОВЫХ СПИРТОВ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Дипломная работа
студента IV курса
М. Г. Бова

Научные руководители:
к. ф.-м. н. Армееев Григорий Алексеевич
аспирант Кристовский Николай Всеволодович

Москва
2025

Оглавление

Оглавление	1
Список сокращений	2
Введение	3
Цели и задачи	4
Глава 1. Обзор литературы	5
1.1. Поливиниловый спирт	5
1.1.1 Методы синтеза	6
1.1.2 Физические свойства	7
1.2. Биомедицина и фармакология	11
1.2.1. Изготовление гидрогелей	11
1.2.2. Применение в биомедицине	12
1.2.3. Применение в фармакологии	12
1.3. Моделирование поливинилового спирта	15
Глава 2. Материалы и методы	18
2.1. Создание модели поливинилового спирта	18
2.2. Параметризация	20
2.2.1. Расчет частичных зарядов	20
2.2.2. Генерация файлов топологии	21
2.2.3. Параметризация фенолов	21
2.3. Подготовка к запуску молекулярной динамики	22
2.3.1. Генерация .rtp файлов	22
2.3.2. Подготовка силового поля для запуска молекулярной динамики	22
2.3.3. Подготовка системы для запуска молекулярной динамики	23
2.4. Проведение вычислительного эксперимента	24
2.5. Анализ траекторий	25
Глава 3. Результаты и их обсуждение	26
3.1. Свойства цепей поливинилового спирта	26
3.2. Взаимодействие поливиниловый спирт-вода	35
3.3. Взаимодействие поливиниловый спирт-фенолы	39
3.3. Сравнение систем на основе водородных связей	40
Заключение	42
Выводы	43
Список литературы	44
Приложение	48

Список сокращений

ПВС — поливиниловый спирт

ПВА — поливинилацетат

ЯМР — ядерный магнитный резонанс

RESP — ограниченный электростатический потенциал (Restrained Electrostatic Potential)

МД — молекулярная динамика

ММ — молекулярное моделирование

ACPYPE — AnteChamber Python Parser Interface

PySoftK — python soft-matter King's College London

Введение

Поливиниловый спирт (ПВС) синтетический полимер с широким спектром применений в различных отраслях промышленности и медицины. Обусловлено это рядом физико-химических свойств, делающих его крайне привлекательным для различных областей. К их числу относятся гидрофильность, биосовместимость, способность образовывать гидрогели и биоразлагаемость. В современном мире ПВС нашел применение во многих областях, в число которых входят: химическая, пищевая, текстильная и фармацевтическая. Наиболее крупный потребитель среди них — пищевая промышленность, поскольку ПВС показывает себя как очень хороший упаковочный материал. К растущим направлениям относятся биомедицина и косметология. Наиболее востребованными в биомедицине и фармакологии являются гидрогели из индивидуального поливинилового спирта или из его сополимеров (Hassan, Peppas, 2000). Они прекрасно подходят для задач тканевой инженерии и являются перспективными системами доставки лекарственных средств. Все это делает исследования в области изучения свойств данного полимера довольно перспективными.



Рис. 1 Области применения сополимера ПВС и поливинилпирролидона.
Адаптировано из: (Teodorescu, Bercea, Morariu, 2019)

Так, например, научная группа из Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН в своей работе показала, что

криогели с фенольными добавками демонстрируют антибактериальную активность (Kolosova и др., 2024). Многообещающий биомедицинский потенциал данных нанокомпозитных гелей делает изучение их свойств довольно важной задачей. Предлагается для этих целей применить методы компьютерного моделирования, позволяющие оценить ряд характеристик данных материалов. В литературе свойства ПВС композитов с фенолами слабо освещены, есть работы, в которых применяются компьютерные методы, но для других материалов (например криогель ПВС с мультиаминами).

Цели и задачи

Целью данной работы является изучение влияния фенола и двухатомных фенолов на динамику растворов поливинилового спирта.

Для оценки влияния были поставлены следующие задачи:

1. Подготовить протокол параметризации и сборки систем, в состав которых входят молекулы полимеров, фенолов и воды.
2. Провести расчеты молекулярной динамики для 5 видов систем: полимер в воде, полимер в растворе с фенолом, с катехолом, с резорцином, с гидрохиноном.
3. Исследовать структурные и физико-химические свойства молекулярных систем на основе анализа траекторий молекулярной динамики.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Поливиниловый спирт

Впервые поливиниловый спирт был синтезирован в 1924 году химиками Германом и Гонелем (Herrmann, Wolfram, 1928). Он представляет собой синтетический полимер, существующий в различных формах в зависимости от степени полимеризации и гидролиза. Данные параметры влияют на физические свойства итогового полимера. Коммерчески доступный ПВС можно разделить на 2 класса: частично гидролизованный и полностью гидролизованный.

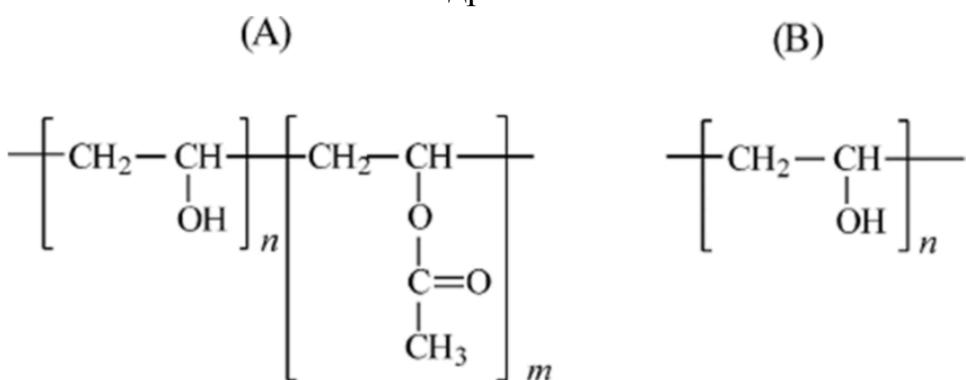


Рис. 2 Различия частично гидролизованного (А) и полностью гидролизованного полимера (В).

Частично гидролизованный полимер более востребован так как используется в пищевой промышленности, которая является одним из основных конечных потребителей. К особенностям данного полимера относится то, что его невозможно синтезировать из мономерных звеньев. С химической точки зрения ПВС представляет из себя линейный гомополимер, обогащенный гидроксильными группами. В норме полимеризация происходит “голова-к-хвосту”, но бывают случаи когда реакция протекает по схеме “голова-к-голове”, и в этом случае возникают 1,2-гликольные структуры. Число этих структур зависит от температуры реакции полимеризации и варьирует в диапазоне 1-2%. В дополнение, к свойствам поливинилового спирта можно отнести термопластичность и нетоксичность. ПВС растворим в воде, в этаноле и нерастворим в других органических растворителях, его 5%-ный раствор имеет pH 5-6,5 то есть слабокислый.

1.1.1 Методы синтеза

Как уже было упомянуто, поливиниловый спирт не может быть синтезирован напрямую из мономерных звеньев. Впервые данный полимер был синтезирован путем гидролиза поливинилацетата (ПВА) в этаноле с добавлением гидроксида кальция. ПВА может быть получен напрямую из винилацетата реакцией радикальной полимеризации.

На данный момент существуют 4 пути синтеза ПВС.

- 1-ый путь, коммерческий

Гидролиз ПВА в спирте с щелочным катализатором. Если реакция прошла полностью, то полимер хорошо растворяется в воде и нерастворим почти во всех органических растворителях. Частичный гидролиз ведет к повышению растворимости в некоторых органических растворителях и снижению растворимости в воде (Illanes, 2011).

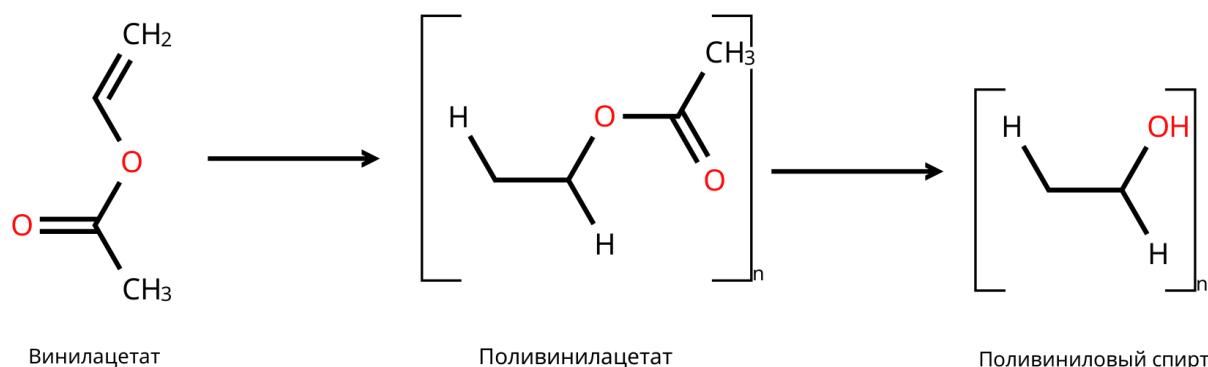


Рис. 3 Коммерческий путь синтеза поливинилового спирта из винилацетата

- 2-ой путь, лабораторный путь

В данном случае проводят полимеризацию винилтретбутилового эфира при -78°C в присутствии диэтилэфират трифтогида бора в толуоле. (Nagarkar, Patel, 2019).

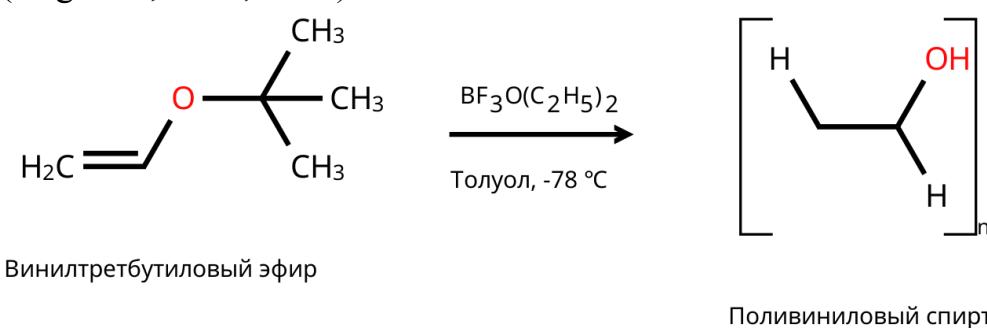


Рис. 4 Лабораторный путь синтеза поливинилового спирта из винилтретбутилового эфира.

- 3-ий путь, лабораторный путь

В данном случае проводят полимеризацию винилтретбутилового эфира при -78 °C в присутствии диэтилэфират трифтторида бора в дихлорометане (Nagarkar, Patel, 2019).

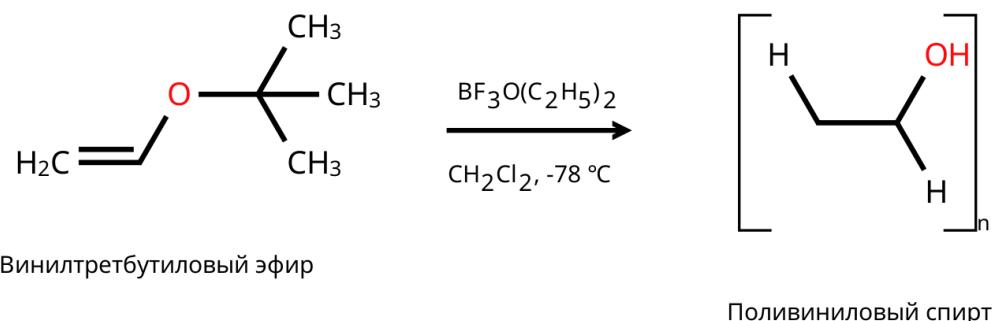


Рис. 5 Лабораторный путь синтеза, где начальным звеном является винилтретбутиловый эфир.

- 4-ый путь, лабораторный путь

ПВС получают из винил триметилсилилового эфира в присутствии хлорида железа в нитроэтане при -78 °C (Moritani и др., 1972)

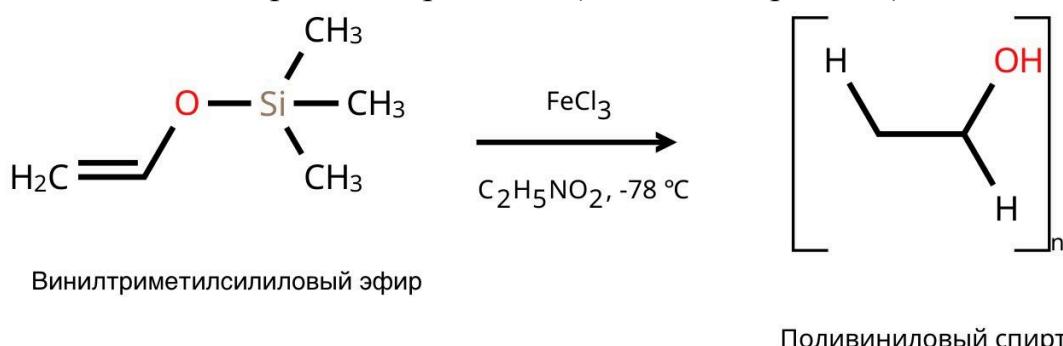


Рис. 6 Лабораторный путь синтеза, где начальным веществом является винил триметилсилиловый эфир

1.1.2 Физические свойства

Поливиниловый спирт способен демонстрировать разные физические свойства в зависимости от характеристик используемого полимера. Например, чем выше степень полимеризации, тем больше вязкость раствора с полимером (Assender, Windle, 1998). Коммерчески доступный ПВС имеет степень полимеризации от 500 до 5000, что соответствует молекулярной массе примерно от 20000 до 200000, это вязкость 4-7 мПа·с и 40-65 мПа·с соответственно.

Другая важная особенность полимеров в общем и ПВС в частности — тактичность. В соответствии с определением IUPAC тактичность — это упорядоченность последовательности конфигурационных повторяющихся

единиц в основной цепи (backbone) регулярной макромолекулы, регулярной олигомерной молекулы, регулярного блока или регулярной цепи. Это равносильно относительному расположению боковых групп у сопряженных хиральных центров. Тактичность можно описывать по-разному. Наиболее простой способ для этого — диады. Существует 2 вида диад: мезо (m) и рацемо (r). Мезо диады образованы группами с одинаковым положением, а рацемо — группами с различающимся положением.

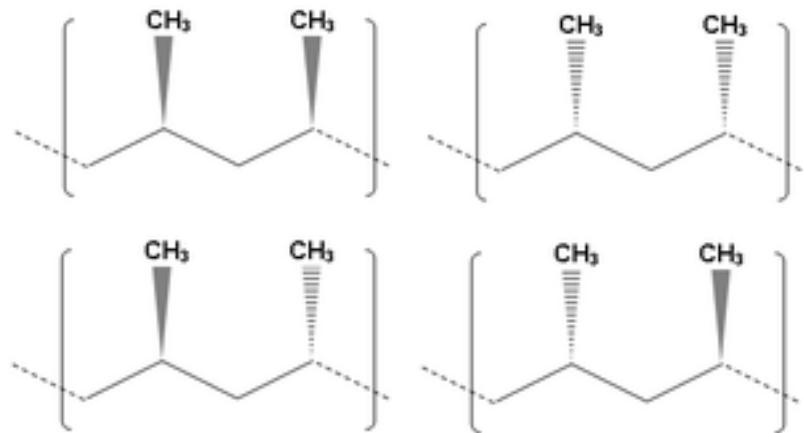


Рис. 7 Мезо (сверху) и рацемо диады (снизу)

Для более точного описания пространственной структуры макромолекулы были введены триады. Выделяют 3 типа триад — изотактические триады (mm), состоящие из 2 m диад, синдиотактические (rr), состоящие из 2 r диад и гетеротактические (rm) состоящие из r и m диад.

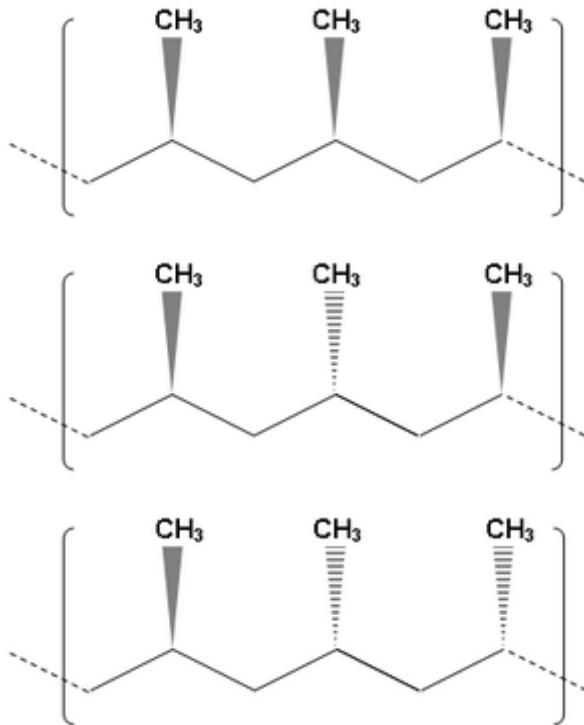


Рис. 8 Сверху вниз: изотактические триады, синдиотактические триады и гетеротактические триады.

Существуют и определения более высокого порядка - тетрады, пентады и т. д. В ^{13}C ядерной магнитной резонансной (ЯМР) спектроскопии часто используют пентады, которые потом переводят в триады. Зная вероятность, с которой в цепи встречается г или т диада, можно посчитать соотношение всех триад по формуле Бернуллиевского процесса. У ПВС встречается разная тактичность в зависимости от метода синтеза: гидролиз поливинилацетата дает атактичный, полимеризация трет-бутил винилового эфира в толуоле дает изотактичный полимер, а в метиленхлориде частично синдиотактичный, полимеризация третметилсилил винилового эфира дает полимерные цепи с высоким содержанием синдиотактических триад. Тактичность ПВС влияет на его свойства — полимер с повышенным содержанием синдиотактических триад по сравнению с атактичным ПВС имеет более высокую точку плавления, температуру кристаллизации, температуру стеклования. Данные различия обусловлены образованием разных водородных связей между цепями полимера (Nagara и др., 2001).

Еще одной чертой характеризующей свойства ПВС является степень гидролиза. Данная характеристика имеет высокую актуальность для цепей полимера полученных реакцией радикальной полимеризации. Для

коммерческих продуктов степень гидролиза превышает 98,5%. Степень гидролиза и полимеризации влияют на растворимость поливинилового спирта - чем выше степень гидролиза, тем ниже растворимость в воде. Ацетатные группы ослабляют межмолекулярные и внутримолекулярные водородные связи, к тому же высокая степень гидролиза затрудняет кристаллизацию.

При синтезе ПВС путем свободной радикальной полимеризации получается широкое распределение молекул по молекулярным массам. Данный разброс характеризуется дисперсностью. Коммерческие ПВС имеют дисперсность от 2 до 2,5. Данное распределение также влияет на способность к адгезии, механические свойства и диффузию веществ в среде с полимером.

Для ПВС характерна полу-кристаллическая структура, что обусловлено взаимным расположением цепей полимера и взаимодействий между ними. Исследования в данной области проводятся уже давно. Одним из первых был Бунн (Bunn, 1948), который предположил существование двух направлений межмолекулярных водородных связей, но более современные модели свидетельствуют об участии внутримолекулярных водородных связей.

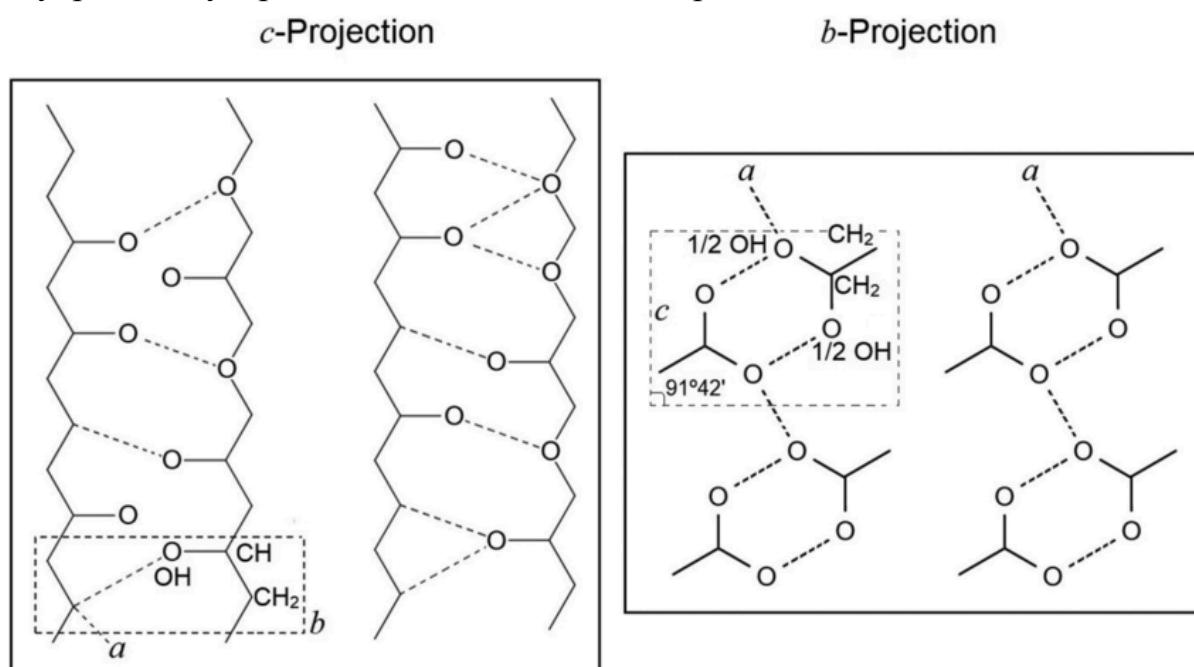


Рис. 9 Сравнение моделей Бунна (слева) и Сакурады (справа) (Bunn, 1948)

В своей кристаллической форме полимер нерастворим. Для растворения необходимо заместить водородные связи между цепями полимера на водородные связи между водой и полимером, это достигается

при нагреве раствора до 80-90°C в течение 30 минут. Если же задача состоит в том, чтобы повысить степень кристалличности, то нагревают обезвоженную пленку, причем чем температура нагрева выше, тем сильнее повышается кристалличность. Для полукристаллических материалов характерен процесс под названием стеклование - обратимый переход из стеклообразного хрупкого состояния в вязкое и аморфное. Обратный процесс стеклованию - витрификация. Температура стеклования - это диапазон температур, в которых происходит стеклование (зачастую температура стеклования ниже температуры плавления). Температура стеклования для ПВС составляет 85°C, а плавления 230°C.

Таким образом, тактичность влияет на способность цепи образовывать водородные связи и определяет структуру кристалла, а это влияет на такие свойства как температура стеклования и др. Изменения физических свойств можно достичь путем добавления в систему дополнительных компонентов. Это хорошо демонстрируется на примере физически сшитого ПВС и гидроксиэтилкрахмала (Kenawy и др., 2014). Данная смесь имела изменения в термических, механических и морфологических свойствах. Полученные гидрогели лучше обводнялись, были более эластичными и гибкими и лучше абсорбировали белки, к тому же обладали лучшей термической стабильностью.

1.2. Биомедицина и фармакология

Особый интерес для биомедицины и фармакологии представляют физически сшитые гидрогели, в том числе приготовленные путем повторяющихся циклов заморозки и оттаивания. Данный материал обладает высокой биосовместимостью и эластичностью в обводненном состоянии, является хорошим материалом для замещения поврежденных тканей.

1.2.1. Изготовление гидрогелей

Чтобы исключить из процесса сшивания цепей ПВС высвобождение токсичных агентов, был придуман физический метод сшивки. Водный раствор полимера охлаждают до -20°C, а затем медленно нагревают обратно до комнатной температуры, что приводит к образованию кристаллитов (Peppas, 1975). В раствор можно добавлять другие компоненты, цикл заморозки-оттаивания может быть проведен несколько раз.

1.2.2. Применение в биомедицине

ПВС гидрогели являются отличными кандидатами на роль биоматериалов за счет того, что являются: нетоксичными, не канцерогенными и биоадгезивными материалами. Гидрогель легко может быть модифицирован химическим путем и за счет хорошей обводняемости способен имитировать животные ткани. Было проведено множество исследований в ходе которых ПВС использовался в качестве материала для контактных линз, искусственных сердечных оболочек, искусственных хрящей, катетеров и оболочки для поджелудочной железы (Hassan, Peppas, 2000). Такое разнообразие применений достигается за счет большого числа возможных модификаций. Так, в одной из работ использовались биомембранны на основе ПВС и стояла задача по увеличению их совместимости с кровью. Авторы достигли этого за счет гепаринизации гидрогелей, молекулы гепарина находились на гидроксильных группах полимера (Peppas, Merrill, 1977). На основе полученных данных исследовалась возможность применять материалы на основе ПВС для реконструкции голосовых связок (Peppas, Benner Jr, Sorensen, 1979) и в качестве биомембран в искусственных почках (Peppas, 1977). Тщательные исследования показали, что гель сохранял свои тканеподобные свойства даже спустя долгое время после имплантации, к тому же в некоторых случаях он демонстрировал биоинертность. Несмотря на то, что по началу в области импланта обнаруживались воспалительные клетки, спустя 2 недели они исчезали (Tamura и др., 1986). Исследования в этой области продолжаются до сих пор, материалы из ПВС смогли применить в качестве: искусственных хрящей (Oka и др., 1990), субстрата для культур остеобластов (Scotchford и др., 1998), стентанского сердечного клапана (Wan и др., 2002) и материал для ядра межпозвоночного диска (Bao, Higham, 1991).

1.2.3. Применение в фармакологии

Биосовместимость, водорастворимость, способность хорошо обводняться и образовывать пленки, а также совместимость с лекарственными средствами и хорошие механические свойства делают поливиниловый спирт хорошим материалом для доставки лекарств. В ходе исследований гидрогели из ПВС изучались как системы доставки следующими путями: оральный, трансдермальный, буккальный, внутримышечный, наружный на кожу, ректальный (Wise, 2000). Такое

широкое применение обусловлено кристаллической структурой, позволяющей управлять процессом диффузии компонентов из гидрогеля в среду. В ряде исследований было продемонстрировано, что модификации условий гелеобразования, растворимости и добавление кополимеров позволяют влиять на процесс высвобождения лекарственных средств. Для криогелей с оксипренололом и теофиллином было показано, что в зависимости от числа циклов заморозки-оттаивания изменяются профиль высвобождения лекарственного средства и мукоадгезивные свойства (Peppas, Mongia, 1997). Исследования на кетансерине показали, что криогель, прошедший 2 цикла заморозки-оттаивания, демонстрировал более высокую адгезивность и в течение 4 часов высвобождал 80% лекарственного средства (Mongia, Anseth, Peppas, 1996). Были изготовлены препараты для наружного применения на основе флуконазола (Abdel-Mottaleb и др., 2009). Таким образом, может быть осуществлена более тонкая настройка профиля диффузии под конкретное лекарственное соединение и способа введения. Аналогичные работы были проведены для белков. Были изучены оральные препараты с инсулином (Kimura и др., 1996), а для препаратов с бычьим сывороточным альбумином удалось сделать так, чтобы реакция высвобождения протекала как реакция нулевого порядка. Контроль процесса диффузии осуществлялся за счет степени кристалличности, температуры инкубации и числа циклов заморозки-оттаивания (Li, Wang, Wu, 1998). Более полный перечень коммерческих препаратов, в состав которых входит поливиниловый спирт, представлен в таблице 1.

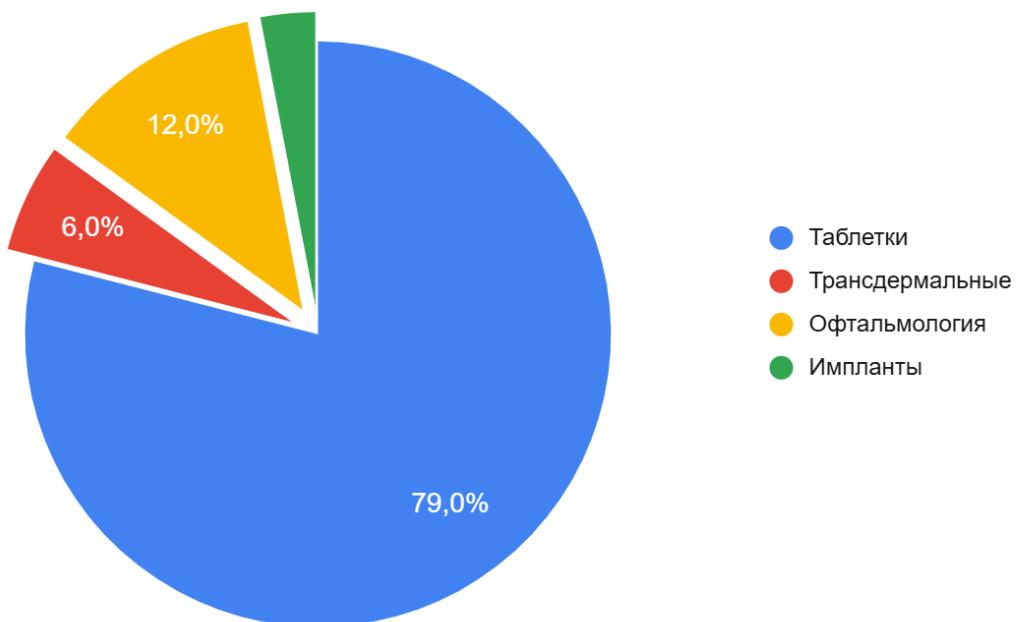


Рис. 10 Соотношения числа различных лекарственных форм, имеющих в составе поливиниловый спирт.

Таблица 1. Коммерческие фармацевтические препараты, содержащие поливиниловый спирт или его сополимеры (Muppaneni, 2013)

Таблетки
Противоэпилептические препараты: Trokendi XR (topiramate), Oxtellar XR (oxcarbazepine), Gralise (Gabapentin), Keppra XR (Levetiracetam), Potiga (Ezogabine), Vimpat (Lacosamide)
Гипогликемические средства: Glumetza (metformin HCl), Kombiglyze XR (saxagliptin and Metformin HCl), Invokana (canagliflozin), Janumet (sitagliptin and metformin HCl), Januvia (sitagliptin), Juvisync (sitagliptin and simvastatin), Onglyza (saxagliptin)
Гиполипидемические средства: Tricor (Fenofibrate), Caduet (amlodipine besylate and atorvastatin calcium)
Антидепрессанты: Khedezla (desvenlafaxine), Pristiq (desvenlafaxine), Wellbutrin XL (bupropion hydrobromide), Aplenzin (bupropion hydrobromide), Oleptro (trazodone HCl), Savella (Milnacipran HCl), Vibryd (vilazodone HCl)
Анальгетики: Nucynta ER (tapentadol), Ultram ER (tramadol HCl), Nucynta (Tapentadol)
Антиангинальные препараты: Ranexa (ranolazine)
M-холиноблокаторы: Toviaz (fesoteridine fumarate)
Антибиотики: Gantanol (Sulfamethoxazole), Dificid (fidaxomicin), Trecator (Ethionamide)
Антиретровирусные препараты: Kaletra (lopinavir/ritonavir), Atripla

(efavirenz, emtricitabine and tenofovir), Isentress (raltegravir), Prezista(Darunavir), Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF), Tivicay (Dolutegravir)

Противовирусные препараты: Alinia (Nitazoxanide), Incivek (telaprevir), Selzentry (Maraviroc)

Антихолинэстеразные средства: Aricept (donepezil)

Противоопухолевые препараты: Aromasin (exemestane), Bosulf (bosutinib), Iclusig (ponatinib), Stivarga (Regorafenib)

Антигипертензивные препараты: Letairis (Ambrisentan), Teveten HCT (eprosartan mesylate, hydrochlorothiazide), Tribenzor (olmesartan medoxomil, amlodipine, hydrochlorothiazide), Azor (amlodipine and olmesartan medoxomil), Caduet (amlodipine besylate and atorvastatin calcium)

Препарат для снижения веса: Belviq (lorcaserin HCl)

Нестероидные противовоспалительные препараты: Duexis (ibuprofen and famotidine)

Препарат для лечения муковисцидоза: kalydeco (Ivacaftor)

Антикоагулянтные препараты: Xarelto (Rivaroxaban)

Импланты

Retisert (fluocinolone acetonide); Vitraser (ganciclovir)

Офтальмология

Bleph 10 (sulfacetamide sodium); genoptic (gentamicin sulfate); Ocufen (flurbiprofen sodium); FML (fluorometholone); HMS (medrysone); Poly-pred (prednisolone acetate, neomycin sulfate, polymyxin B sulfate); Pred-G (gentamicin sulfate and prednisolone acetate);

Трансдермальные

Pliaglis (lidocaine and Tetracaine); Synera (lidocaine and Tetracaine); Ionsys (Fentanyl); Lidoderm (lidocaine)

1.3. Моделирование поливинилового спирта

Молекулярное моделирование и симуляции - это крайне важный инструмент в полимерной науке. Полимерные материалы демонстрируют сложное поведение, из-за характерных для них особенностей. Разные эффекты обусловлены процессами, которые протекают на разных масштабах времен и длин. Вычислительные методы позволяют объяснять и предсказывать разнообразные эффекты таких материалов. В данной

работе рассматривается динамика отдельных цепей и водородных связей между ними, что обуславливает выбор атомистических моделей (Gartner, Jayaraman, 2019).

В некоторых особых случаях может возникнуть необходимость провести модификацию силового поля. Процесс присвоения параметров химическим топологиям называется “параметризация”, он необходим при моделировании любых молекулярных систем на атомном уровне. К сожалению, параметры производят достоверные результаты только в узком диапазоне условий и для определенных классов молекул, для которых они были подобраны. Существующие силовые поля часто подготовлены под ограниченные типы химических соединений. Вместе с этим, химическое пространство полимеров практически бесконечно, поэтому существует явная необходимость для параметризации новых химических соединений и, в частности, полимеров, для которых охарактеризованы только мономерные звенья. Для этих целей инициативой OpenFF был сформирован пайплайн, который базируется на процессе параметризации малых молекул (Davel и др., 2023).

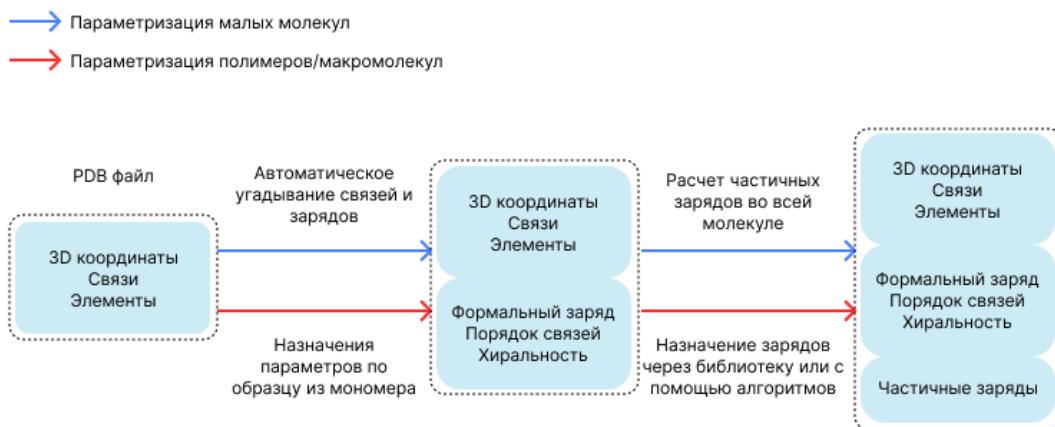


Рис. 11 Типичная последовательность действий для симуляции динамики малых молекул (синии стрелки) и формализованная последовательность действий для полимерных молекул (красные стрелки). Адаптировано из: (Davel и др., 2023).

В моделировании ПВС встречаются разные подходы. В некоторых работах анализ динамики проводится на основе данных, полученных при симуляции одной молекулы поливинилового спирта, другие предлагают формировать полноценную ячейку из нескольких молекул, длины данных молекул варьируют от 50 до 200 мономеров. Ячейка из нескольких молекул, по-видимому, лучше подходит для моделирования свойств гидрогелей. Некоторые работы исследуют динамику химически сшитых

гидрогелей (Chiessi, Cavalieri, Paradossi, 2007), но на данный момент больший интерес представляют криогели, полученные методом заморозки-оттаивания. Ряд исследований фокусировался на изучении сополимеров ПВС с другими полимерами и на системах с примесями малых молекул (Jawalkar и др., 2007; Sin и др., 2012; Wei и др., 2017). Универсального силового поля не существует, поэтому разные авторы использовали разные поля в зависимости от поставленных задач. Ряд научных групп выбирали COMPASS с целью по их мнению получить более точные результаты (Bermudo, Ugarte, 2008), другие ориентировались на более точно подобранные параметры и выбирали GROMOS (Tesei, Paradossi, Chiessi, 2012). Данные работы демонстрируют, что с помощью молекулярной динамики можно получить данные о структуре и динамике водородных связей в растворе. Наиболее актуальны для данной работы исследования научных групп из Китая. В одной из них изучался эффект капролактама и мочевины на гидрогели ПВС при разных концентрациях (Ni, Wang, Zhao, 2018). Чтобы имитировать поведение гидрогеля во время симуляции, была создана ячейка с несколькими цепями полимера. Поскольку полностью повторить реальную системы не представляется возможным, необходимо было подобрать такую длину полимера, которая сводила бы концевые эффекты к минимуму и не делала бы систему чрезмерно сложной. Авторы предложили исследовать цепи длиной 53 мономера. В процессе подготовки ячейки авторы провели рандомизацию позиций цепей, а затем геометрическую оптимизацию. Одной из стадий минимизации был алгоритм имитации отжига. Это вероятностный алгоритм для аппроксимации глобального минимума системы. Было проведено 5 циклов отжига при NPT ансамбле, давление составило $1 * 10^5$ Па, каждый цикл длился 100 пс, начальная и конечная температура составили 300 К и 400 К соответственно. Далее была проведена эквилибрация при NPT ансамбле в течение 200 пс, чтобы достигнуть эквилибриума при 298 К. Наконец, был проведен расчет при NVT каноническом ансамбле, в течение 50 пс. Во время симуляции использовали термостат Андерсена и баростат Берендсена (Berendsen и др., 1984). Для расчета электростатических сил использовался алгоритм Particle-Mesh Ewald (Darden, York, Pedersen, 1993). Радиус отрезания взаимодействий составил 11 Å. Так как ПВС является достаточно подвижным, временной шаг составил 1 фс. Далее был проведен анализ полученных данных, а также проведены практические эксперименты,

чтобы убедиться в верности рассчитанных параметров. Полученные гели исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии. Были получены значения модуля упругости для каждой из систем, которые затем сравнили с экспериментальными. Предсказанные симуляцией значения оказались завышенными, это было объяснено тем, что полученный в симуляции образец является идеальным, к тому же могла произойти ошибка во время эксперимента. Также уточняется, что еще одной причиной может быть неточность COMPASS в отношении невалентных взаимодействий. В дополнение к модулю упругости были рассчитаны значения энергий межмолекулярных взаимодействий. Было показано что энергии уменьшаются с ростом количества мочевины/капролактама. Анализ функций парных корреляций показал, что взаимодействие между функциональными группами и окружающими атомами водорода было не что иное, как водородные связи. Авторами был сделан вывод, что мочевина и капролактам разрушают внутримолекулярные и межмолекулярные водородные связи, что и послужило причиной снижения модуля упругости.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Создание модели поливинилового спирта

В данной работе за основу для построения модели молекулы поливинилового спирта были взяты данные ЯМР, полученные научной группой института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (Kolosova и др., 2024). С помощью программного пакета для языка Python PySoftK (López-Ríos de Castro и др., 2025; Santana-Bonilla и др., 2023; Ziolek и др., 2022) был создан структурный файл полимера. Для подбора последовательности конформаций, которые подходят по соотношению триад результатам ^{13}C ЯМР был использован алгоритм на базе метода Монте-Карло с критерием Метрополиса. Данный алгоритм формулируется следующим образом: каждая новая конформация всей цепи получается путем случайной замены конформации одного из мономеров на противоположную. Для удобства будем называть одну из конформаций мономера S, а другую R. Схема алгоритма выглядит следующим образом.

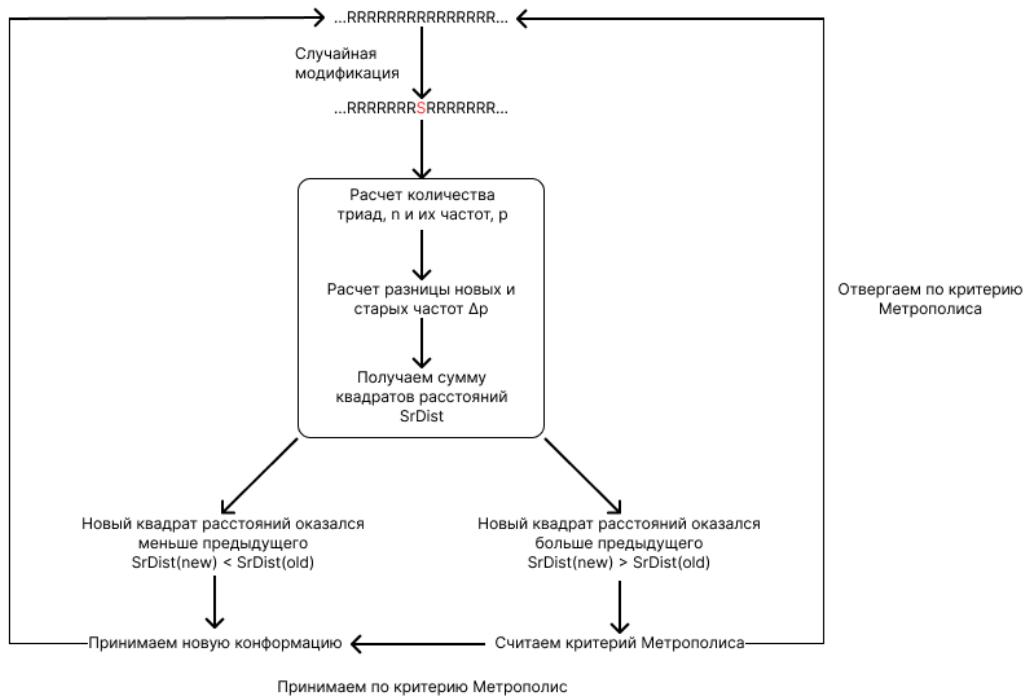


Рис. 12 Алгоритм генерации последовательности

После замены рассчитывается новая частота триад, затем считается разница между ними и возводится в квадрат, квадраты разностей частот складываются. Сумма этих разностей составляет квадрат расстояний, то что наш алгоритм призван был минимизировать, поэтому принималась та последовательность, у которой этот квадрат расстояний был минимальным. Каждая новая конформация цепи принимается по принципу минимизации параметра $SrDist$, если новая конформация отвергается, то используем критерий Метрополиса, чтобы избежать ловушки локального минимума. В нем модифицируется вероятность принять новую конформацию:

$$p(\Delta E) = \min(1, \exp(-\frac{\Delta E}{k_B T})) \quad (1)$$

В данном случае ΔE - разность “энергий” новой и старой конформации. Экспоненциальная часть была переписана в виде

$$p = e^{-1 \cdot \beta \cdot \Delta SrDist} \quad (2)$$

β - это специально подобранный коэффициент, влияющий на соотношение принятых и отвергнутых переходов. В нашем случае он был подобран таким образом, чтобы процент отвергнутых переходов составлял ~75%, $\Delta SrDist$ - разница квадратов расстояний.

Из полученной таким способом последовательности конформаций, с помощью библиотек PySoftk и RDKit, генерировался структурный файл PDB.

2.2. Параметризация

Последовательность действий при параметризации полимерной молекулы схожа по смыслу с последовательностью действий при параметризации малых молекул. Зная информацию о том, каким образом мономеры соединяются в полимер можно выделить молекулярные блоки, которые необходимо параметризовать. В поливиниловом спирте нами было выделено 5 таких блоков: S-конформация в середине и конце, R-конформация в середине и конца, а также мономер находящийся в начале.

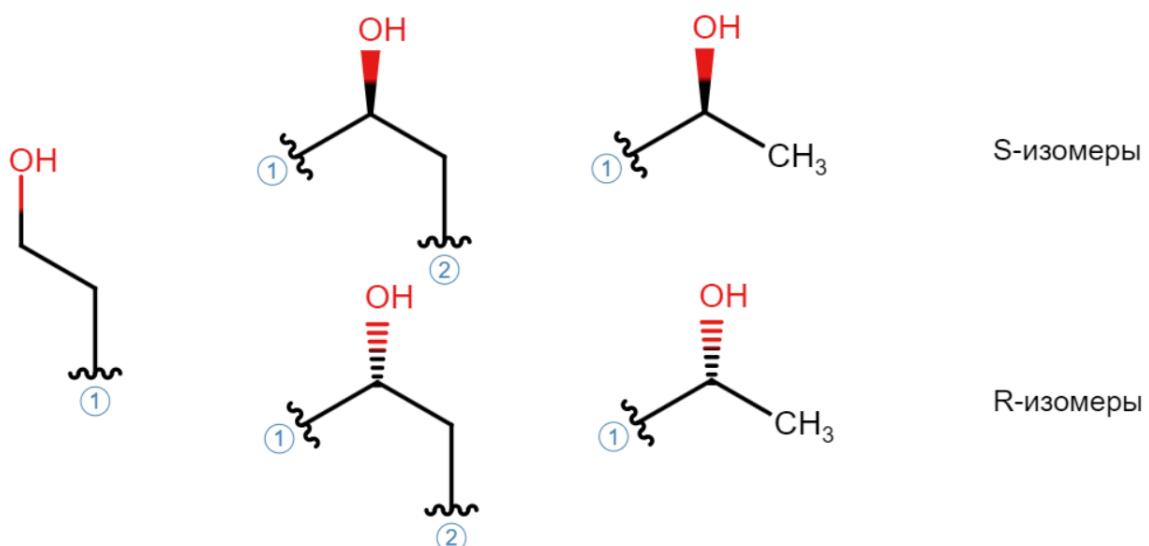


Рис. 13 Слева направо: начальный мономер, средний мономер, конечный мономер.

Начальный мономер имеет 1 конформацию, так как единственный оптический центр, который мог дать 2 конформации имеет 2 водорода, а значит он симметричен. Получена информация об элементах и порядке связей, далее необходимо сгенерировать файлы топологии и рассчитать частичные заряды.

2.2.1. Расчет частичных зарядов

Для каждого молекулярного блока были рассчитаны частичные заряды с помощью программного пакета PsiRESP (Alenaizan, Burns, Sherrill, 2020; Bayly и др., 1993; Cieplak и др., 1995) данный пакет

позволяет использовать метод ограниченного электростатического потенциала (RESP), основанного на квантово-химических вычислениях. Главным отличием от обычного расчета электростатического потенциала является наличие гиперболического ограничения, которое минимизирует вклад плохо определенных зарядов, находящихся далеко от поверхности молекулы. Заряд полученные методом RESP совместимы и широко используются силовыми полями AMBER. Для того, чтобы упростить процесс расчета зарядов использовали целевой молекулярный блок с небольшим заместителем, который не сильно влиял на частичные заряды. Общий заряд молекулярного блока и самой молекулы приравнивался нулю.

2.2.2. Генерация файлов топологии

Для полноценной параметризации молекул необходимо получить информацию об их параметрах топологии. К ним относятся параметры атомов, связей, углов, двугранных углов и специальных групп, к которым относятся хиральные центры и плоские группы. Так как работа выполнялась в программном обеспечении GROMACS, необходимо было создать .itp (include topology) файл, в котором и хранится данная информация. Он был создан для каждого варианта молекулярного блока с помощью программного пакета ACPYPE (Sousa Da Silva, Vranken, 2012). Данный инструмент позволяет пользоваться Antechamber для генерации топологий. На данный момент возможна генерация файлов топологии для CNS/XPLOR, CHARMM, GROMACS и AMBER. В качестве входного файла использовался .pdb файл молекул, были выбраны типы атомов GAFF2. Структурный файл представлял из себя тример, полученный с помощью PySoftK. Нами было отмечено, что информация о хиральных центрах распознается только в файлах для CNS/XPLOR. Мы считаем, что так как работа ведется с силовым полем для всех атомов, хиральность будет сохраняться даже без явного указания за счет ограничения по энергии.

2.2.3. Параметризация фенолов

Для молекул фенолов, изучаемых в данной работе также необходимо сгенерировать .itp файлы. Всего исследовалось 4 фенола: фенол, гидрохинон, резорцин и пирокатехин.

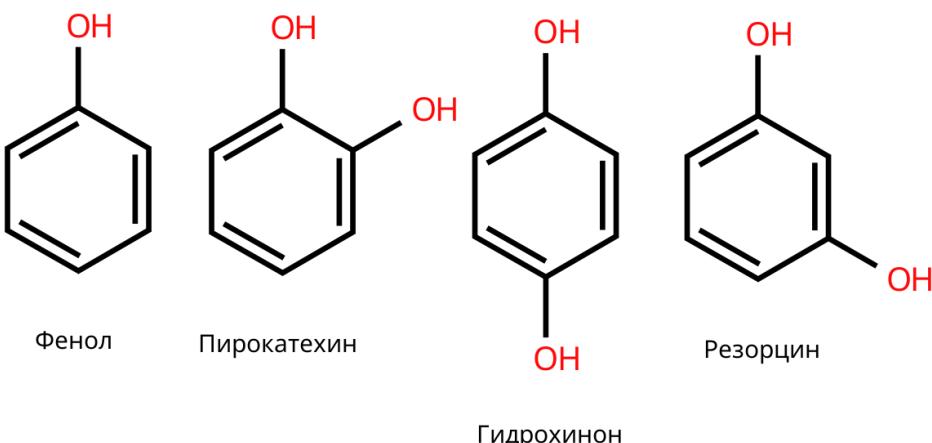


Рис. 14 Формулы используемых в исследовании фенолов.

Для малых молекул пайплайн аналогичен полимерному, при этом он проще, так как не требует учитывать связи мономеров в полимере. Шаги предпринятые для параметризации фенолов практически такие же, как для полимера. Были получены .pdb файлы каждого индивидуального фенола, с помощью них рассчитаны заряды методом RESP, сгенерированы файлы топологии. Получен итоговый .itp файл, который использовался для расчетов молекулярной динамики.

2.3. Подготовка к запуску молекулярной динамики

2.3.1. Генерация .rtp файлов

Данные файлы содержат в себе информацию о топологии остатка (.rtp - residue topology). В нем записывается информация о типах взаимодействий по умолчанию для 4 типов валентных взаимодействий и входные данные об остатке, куда относится обязательно информация об атомах и опционально связях, углах, двугранных углах и плоских группах. Данный файл позволяет посредством ссылок на атомы идущие далее по цепи задавать связь между мономерами. Это позволяет точнее задавать топологию цепи полимера. Создавались .rtp файлы на основе файлов ACPYPE, с заменой зарядов на заряды полученные методом RESP. Файлы для каждого мономера были собраны в один и помещены в директорию с файлами силового поля.

2.3.2. Подготовка силового поля для запуска молекулярной динамики

Поливиниловый спирт является новым типом молекул для силового поля, что затрудняет работу с ним. Необходимо сделать так, чтобы система

распознавала новые остатки. Для внесения новых остатков в файлы силового поля использовался пошаговый алгоритм представленный в документации GROMACS:

- Добавить новый остаток к выбранному файлу силового поля.
- Если может быть нужно добавление водородов к остатку, нужно создать ввод для остатков в .hdb файле.
- Если привносятся новые типы атомов, необходимо внести их в файлы atomtypes.atp и ffnonbonded.itp
- Если нужны новые типы валентных взаимодействий, добавить их в ffbonded.itp
- Добавить остаток в residuetypes.dat, указав нужную спецификацию (Белок, ДНК и т. д.)
- Если остаток имеет особые связи с другими остатками, то необходимо обновить файл specbond.dat

Системы, в которых присутствуют фенолы тоже были модифицированы. Модификация файла топологии проводилась по алгоритму из документации GROMACS:

- Определить число молекул, находящихся в растворе, в ячейке с учетом ее размеров.
- Сгенерировать файл координат одной молекулы (файл .gro).
- С помощью команды gmx insert-molecules добавить необходимое число молекул в ячейку.
- Остатки ячейки заполнить водой (или любым другим растворителем) с использованием команды gmx solvate или gmx insert-molecules.
- Модифицировать файл топологии, чтобы он через #include включал нужный .itp файл, а также внести изменения в раздел [molecules], чтобы учесть все виды молекул в системе.

Файл .gro был сгенерирован ACPYPE вместе с .itp файлом.

2.3.3. Подготовка системы для запуска молекулярной динамики

Был сгенерирован файл с 10 полимерами расположеннымми случайным образом. Для его подготовки была проведена короткая минимизация. Системы помещались в вычислительную ячейку с объемом 387,7 нм³, что соответствовало концентрации ПВС в растворе 100 г/л. В систему ионы солей не добавлялись потому, что приготовление криогелей проводилось в деионизированной воде. Перед выполнением алгоритма имитации отжига была проведена минимизация системы и NPT

эквилибрация в течение 100 пс. Отжиг проводился в 3 цикла с нагревом до 500 К, суммарное время протокола составило 60 нс. Для того, чтобы вернуть систему в равновесное состояние перед запуском молекулярной динамики была проведена вторая NPT эквилибрация в течение 200 пс. Для того, чтобы убедиться, что система достигла равновесного состояния была проведена предварительная динамика длиной 50 нс.

2.4. Проведение вычислительного эксперимента

После того, как мы убедились, что система достигла эквилибриума было проведено разделение системы на 5 реплик. Это было сделано, чтобы избежать артефактов, который могли бы возникнуть из-за внесенных в систему изменений, и при этом получить достаточно протяженную траекторию. Для каждой из 5 реплик был проведен независимый запуск итоговой молекулярной динамики. Траектории молекулярной динамики рассчитывались с использованием программного пакета GROMACS 2021.4 с ускорением на GPU (Páll и др., 2015). В качестве силового поля был выбран AMBER ff14SB с parmbsc1 ДНК и с коррекциями параметров ионов CUFIX (Maier и др., 2015; Tan и др., 2018). Расчеты проводились на сервере Newton. В протокол молекулярной динамики входила минимизация, первая эквилибрация, отжиг, вторая эквилибрация, запуск подготовительной симуляции на 50 нс и итоговая симуляция длиной 200 нс.

Минимизация проводилась с использованием метода перевала, он же steepest descent, максимальное количество шагов составило 10000. Электростатические взаимодействия считались алгоритмом Particle-Mesh Ewald (PME). Первая эквилибрация проводилась в NPT ансамбле, в течение 100 пс. Расчеты проводились с использованием алгоритма leap-frog. Шаг интегрирования 1 фс.

Далее провели отжиг с 300 К до 500 К циклически в течение 60 нс. За это время система совершила 3 цикла нагрева до 500 К и охлаждения до 300 К. Был использован алгоритм leap-frog, шаг составил 2 фс. Использовался термостат v-rescale (Berendsen и др., 1984) и баростат Parinello-Rahman.

Вторая эквилибрация отличались по времени. Она проходила в NPT ансамбле, в течение 200 пс, алгоритмом leap-frog с шагом 2 фс. В качестве термостата был выбран v-rescale, а баростата - Parinello-Rahman (Bussi, Donadio, Parrinello, 2007; Parrinello, Rahman, 1981).

Система моделировалась в NPT ансамбле, в течение 200 нс, с шагом 2 фс и считалась алгоритмом leap-frog. Кадры динамики записывались каждые 10 фс. Был использован термостат v-rescale и баростат Parrinello-Rahman.

2.5. Анализ траекторий

Анализ траекторий был выполнен с помощью внутренних инструментов программного пакета GROMACS, а также с использованием библиотек MDAnalysis, NGL viewer, Matplotlib, Pandas, NumPy для языка программирования Python (Gowers и др., 2016; Michaud-Agrawal и др., 2011; Rose и др., 2018).

Глава 3. Результаты и их обсуждение

Для проведения вычислительного эксперимента было подготовлено 5 систем из 10 цепочек поливинилового спирта длиной 53 мономера. Цепи соответствовали по своей тактичности данным, полученным ^{13}C ЯМР. Чтобы избежать артефактов вызванных внесенными в силовое поле модификациями для каждой системы было подготовлено 5 копий. Для этих 5 копий считались траектории длиной по 200 нс. В результате вычислительного эксперимента было получено 25 траекторий, суммарной продолжительностью 5 мкс. Предварительный анализ подтвердил, что все системы достигли состояния равновесия, то есть их макроскопические параметры достигли равновесных величин и перестали зависеть от времени. Это позволяет нам объединить 25 коротких траекторий по 200 нс в 5 траекторий длиной по 1 мкс для каждого вида молекулярных систем.

3.1. Свойства цепей поливинилового спирта

Общее поведение цепей полимера было проанализировано с помощью таких параметров, как радиус гирации и расстояние от конца до конца. Радиус гирации – это среднеквадратичное расстояния атомов молекулы от ее центра масс, он позволяет охарактеризовать размер и форму молекулы. Расстояние от конца до конца – это характеристика среднего размера полимерной молекулы. Оба эти параметра отражают степень «развернутости» полимерной цепи в воде.

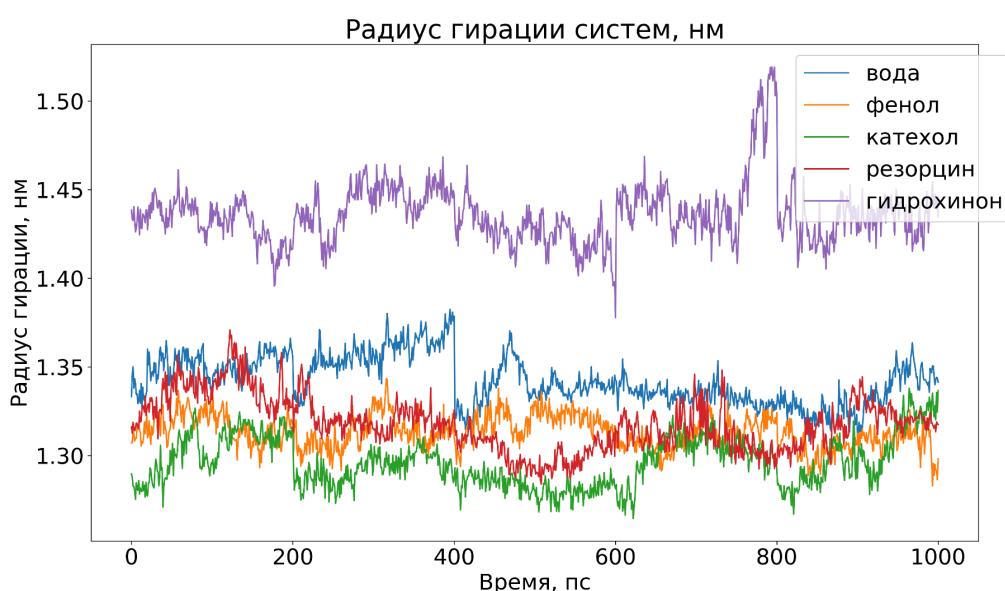


Рис. 15 Радиус гирации для систем с разными фенолами и без фенолов.

Как видим на данном графике, система с гидрохиноном заметно отличается по своим значениям и имеет самые развернутые цепи. Следующим по развернутости идет система с водой, а затем группа из резорцина, фенола и катехола. Для того, чтобы лучше разделить значения радиусов гирации были построены их распределения, с помощью метода ядерной оценки плотности (Kernel Density Estimation, KDE).

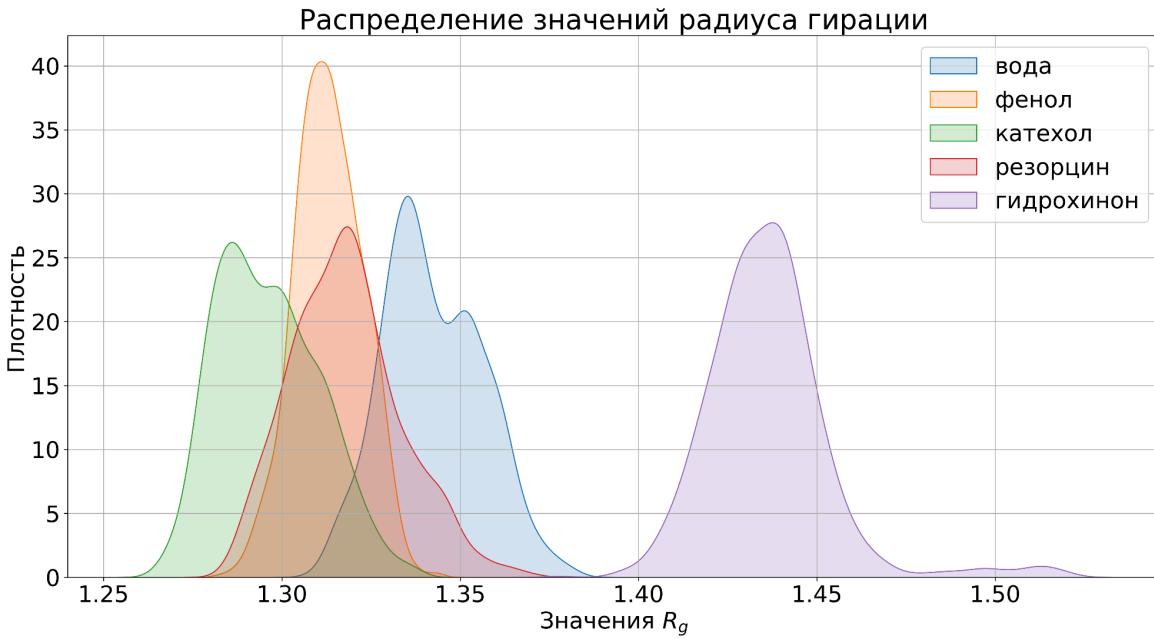


Рис. 16 Распределение значений радиуса гирации для систем с разными фенолами и без фенолов.

В литературе имеются данные о среднем значении радиуса гирации для растворов поливинилового спирта с концентрацией полимера от 7% до 11% (w/w), он соответствует значениям $2,2 \pm 0,1$ нм. Таким образом, значения полученные в нашей системе немного занижены, при этом сходны с литературными данными, полученными для других симуляций (Tesei, Paradossi, Chiessi, 2012).

Таким же образом было изучено изменение значений расстояния от конца до конца. В данном случае за концы рассматривались концевые остатки цепи полимера, длина вектора соединяющего концы полимера является важным параметром в статистической физике полимеров, так как отражает сумму векторов соединяющих звенья цепи полимера.

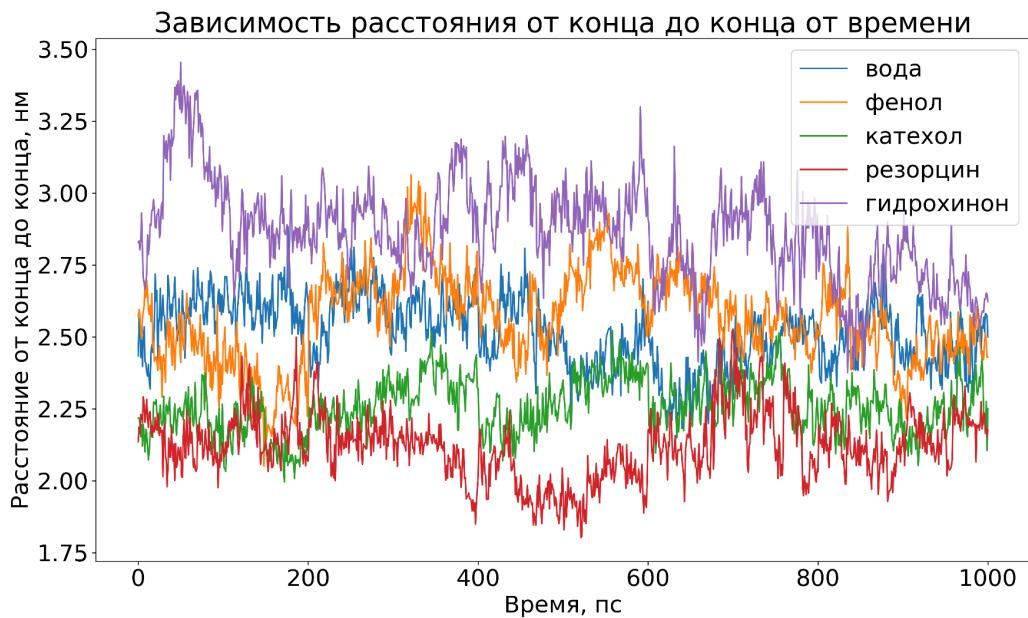


Рис. 17 Зависимость расстояния от конца до конца от времени для систем с фенолами и без фенолов.

Здесь заметно выделяется система с гидрохиноном, различия между системой без добавок с другими менее выраженные. Чтобы подробнее изучить значения характерные для разных систем аналогично было построено распределение расстояний от конца до конца.

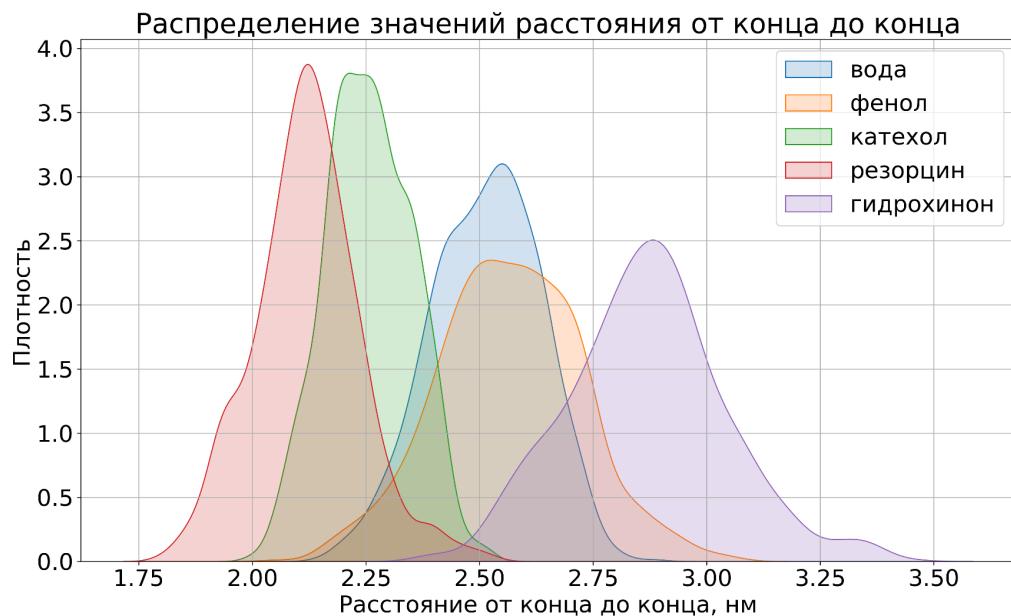


Рис. 18 Распределение расстояний от конца до конца для систем с фенолами и без фенолов.

Как видно из распределения длин фенол довольно близок к воде, а катехол к резорцину. Обобщая, эти данные свидетельствуют о более вытянутых цепях для систем с гидрохиноном, он единственный сильно выделяется на фоне остальных систем. Далее идет вода, которая имеет менее выраженные отличия, но все-таки самая развернутая среди оставшихся 4 систем. Пирокатехин и резорцин имеют очень близкие значения по расстоянию, но разные значения радиуса гирации, по данным для радиуса гирации пирокатехин ближе к фенолу. Можно предположить, что гидрохинон активно замещает внутримолекулярные водородные связи и связывает цепи между собой, формируя вытянутые линейные участки.

Для более детального изучения влияния окружающей полимер среды на степень растяжения полимера была посчитана функция радиального распределения между углеродами

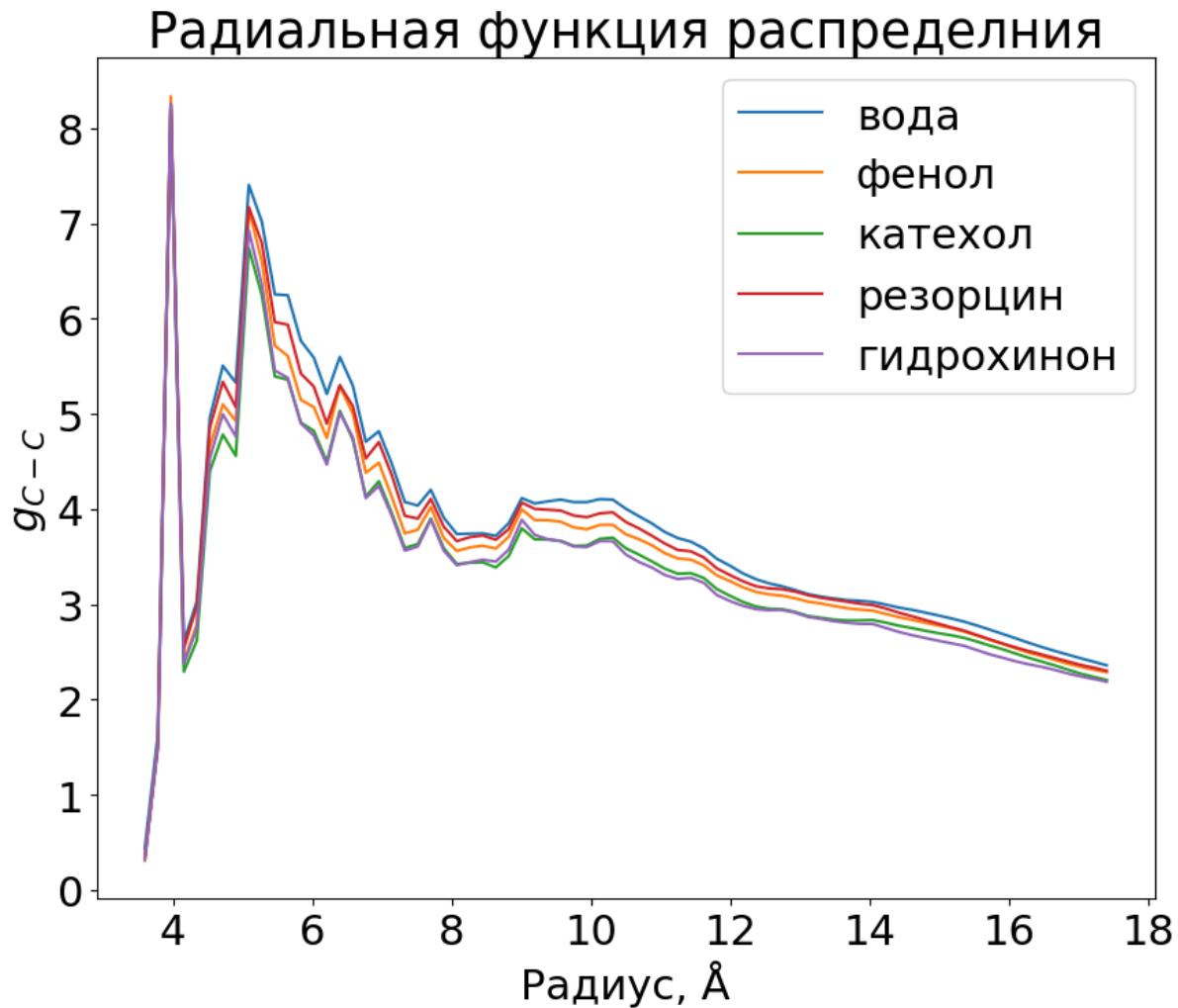


Рис. 19 Функция радиального распределения между углеродами для систем с добавлением фенолов и без фенолов.

Она демонстрирует, что цепи в системе без добавок судя по всему друг относительно друга уложены плотнее, что делает кривую для них выше. Системы с гидрохиноном и катехолом, наоборот имеют самые низкие пики. Системы резорцином и фенолом вновь демонстрируют близкие друг к другу параметры. Пики функций для систем с фенолами при этом немного сдвинуты влево сдвиг уменьшается в ряде: катехол, гидрохинон, фенол, резорцин.

Чтобы еще лучше описать структуру одиночных цепей, рассмотрим внутримолекулярные водородные связи, которые образуются между гидроксильными группами мономеров.

Динамика изменения числа водородных связей от времени

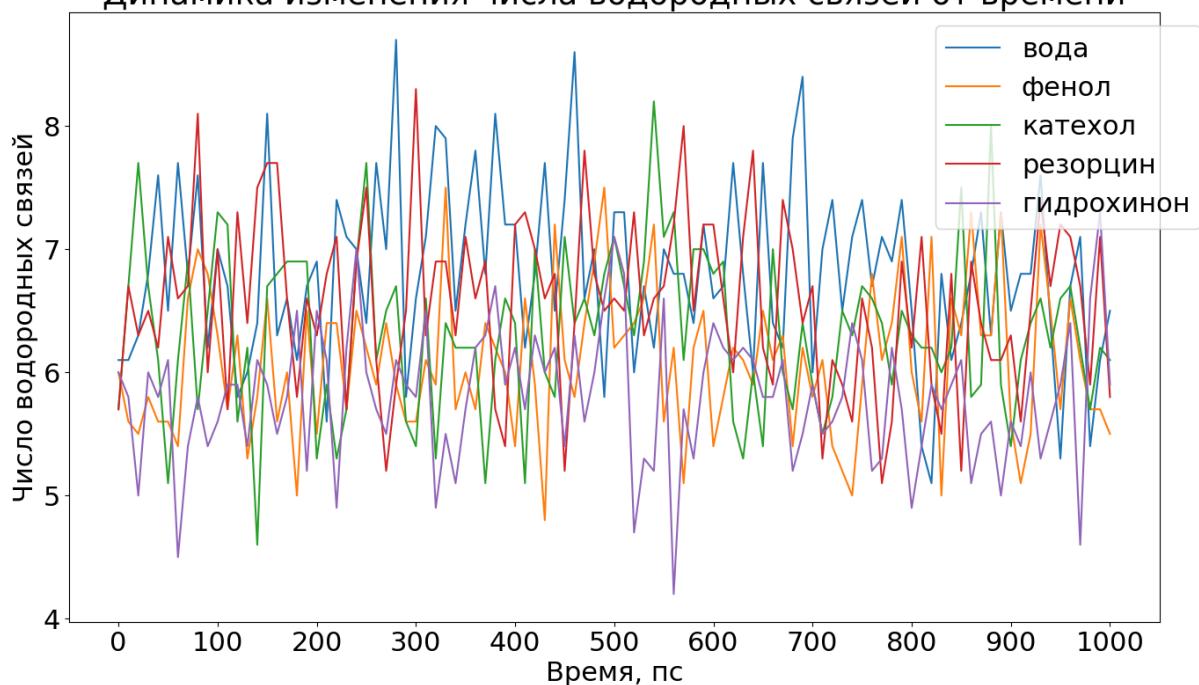


Рис. 20 Зависимость числа внутримолекулярных водородных связей от времени для систем с добавлением фенолов и без фенолов.

Структура и динамика водородных связей является центральным вопросом данной работы, чтобы оценить различия между системами были построены ящики с усами.

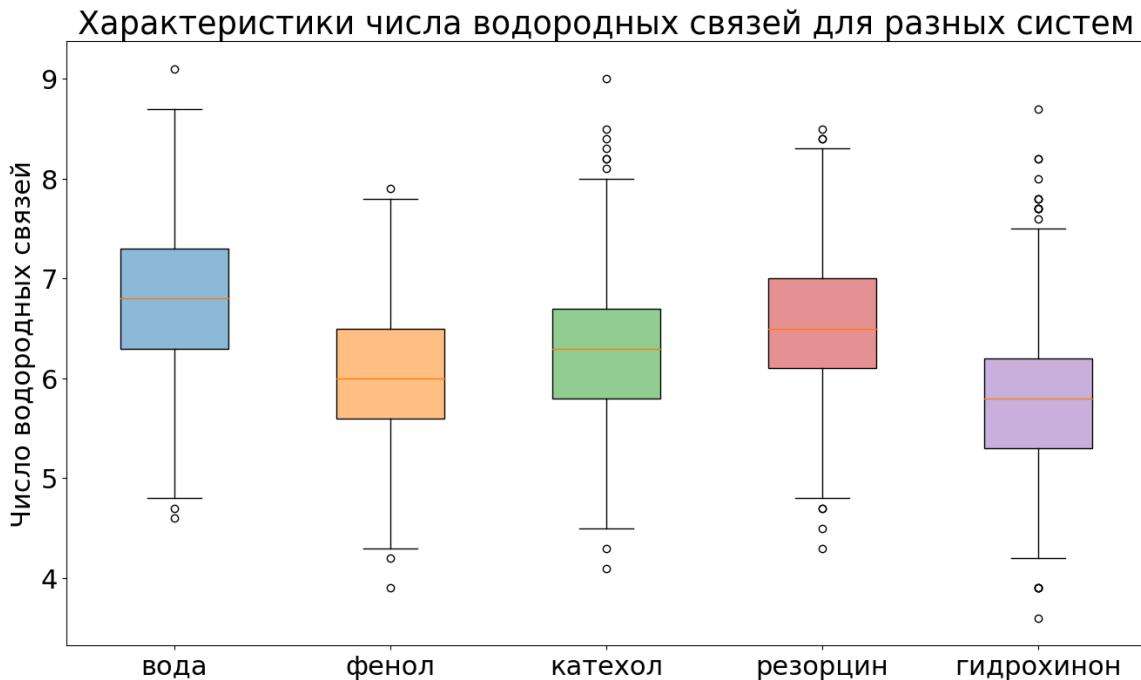


Рис. 21 Характеристики числа внутримолекулярных водородных связей для систем с фенолами и без фенолов.

Медианные значения находятся в диапазоне 6-7 водородных связей, что сравнительно немного на цепь полимера, где 53 мономерных звена. Сильного сдвига распределений в данных нет.

Для того, чтобы охарактеризовать продолжительность жизни водородной связи была получена функция автокорреляции. Чтобы понять можем ли мы охарактеризовать общую для нескольких цепей функцию автокорреляций, которая бы отражала поведение всей системы, необходимо понять насколько параметры функций отличаются для каждой из цепей. Были построены функции автокорреляций, чтобы понять принадлежат ли они к одному распределению использовался тест Андерсона. Для всех функций p -value оказался меньше 0,05, что говорит о том, что все функции принадлежат к одному распределению и наше усреднение для них оправдано.

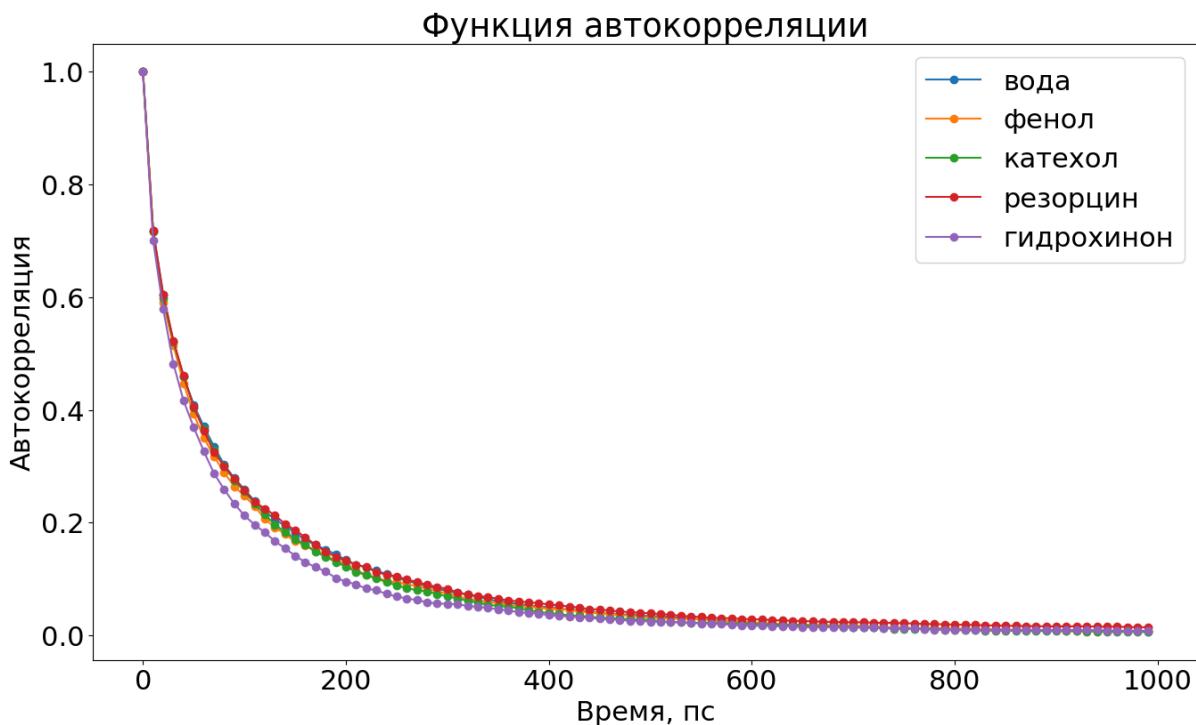


Рис. 22 Функция автокорреляции для систем с фенолами и без фенолов для внутримолекулярных водородных связей.

Полученные значения характеристических времен для внутримолекулярных водородных связей:

Таблица 2. Характеристические времена жизни внутримолекулярных водородных связей.

Система	Вода	Фенол	Катехол	Резорцин	Гидрохинон
τ , пс	91,77	88,68	85,1	94,98	76,30

Заметны различия между системами. Самые долгоживущие водородные связи наблюдаются в системах с резорцином и водой, а самые нестабильные в системах с гидрохиноном.

Был выполнен анализ межмолекулярных связей по тем же параметрам. Получена зависимость среднего числа межмолекулярных водородных связей от времени.

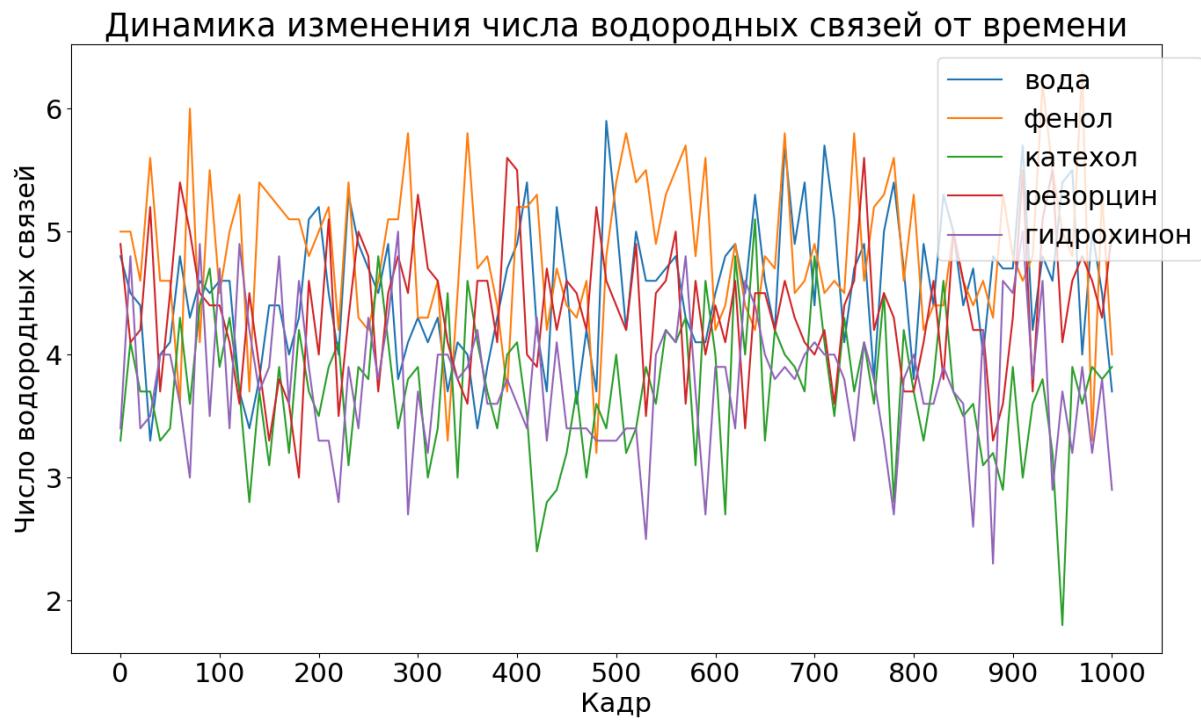


Рис. 23 Зависимость числа межмолекулярных водородных связей от времени для систем с добавлением фенолов и без фенолов.

Межмолекулярных связей явно меньше, чем внутримолекулярных. Сильных различий между системами не наблюдается, была построена ящичная диаграмма, для того, чтобы лучше разделить системы между собой.

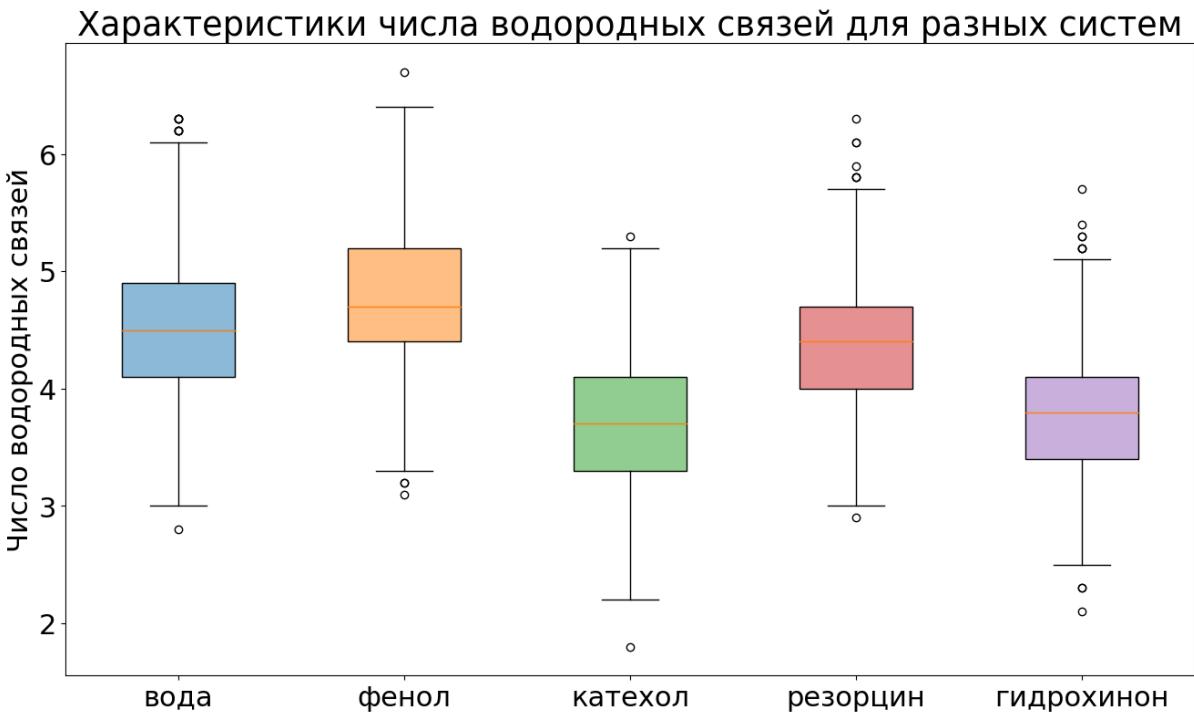


Рис. 24 Характеристика числа межмолекулярных водородных связей для систем с фенолами и без фенолов

Наблюдается много выбросов, распределения немного смещены. Катехол и гидрохинон сильно выделяются на фоне остальных систем и имеет заметно более низкие значения распределения числа водородных связей (см. Приложение). Можно сделать вывод, что для цепей в каждой из систем внутримолекулярные связи являются более предпочтительными, чем межмолекулярные.

Был проведен статистический тест для функций автокорреляции, он показал, что различия между функциями недостаточно значимые, поэтому было произведено усреднение.

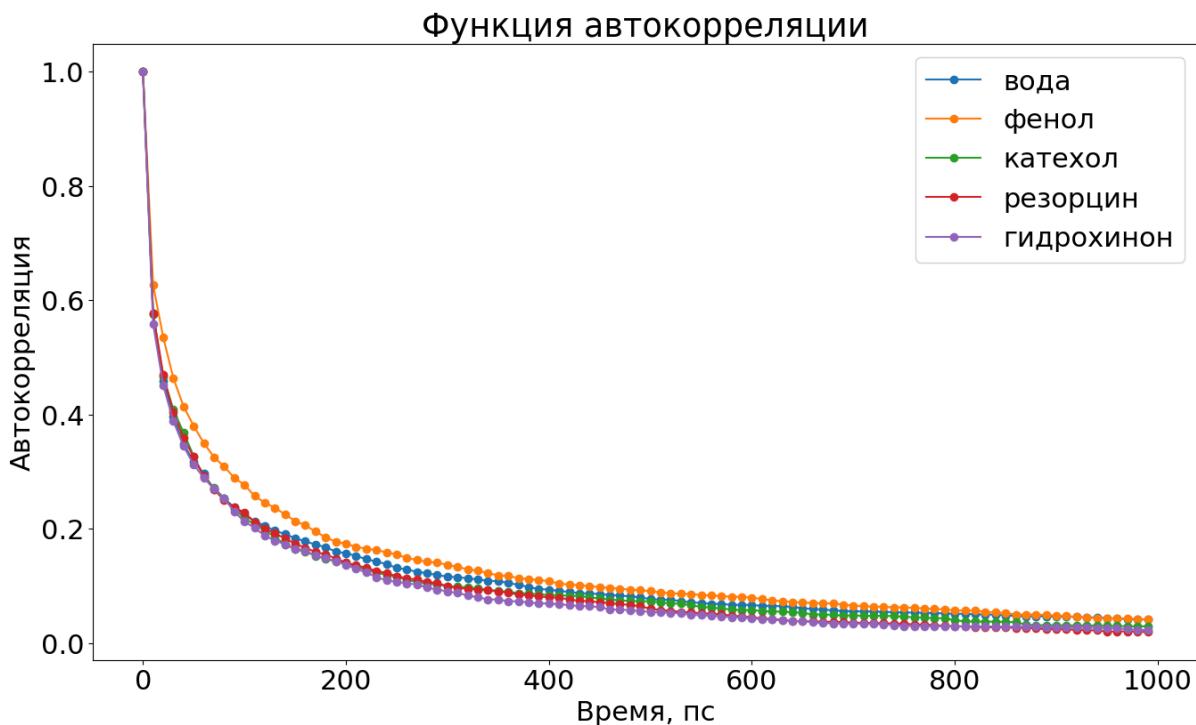


Рис. 25 Функция автокорреляции для системами с фенолами и без фенолов для межмолекулярных водородных связей.

Таблица 3. Характеристические времена жизни межмолекулярных водородных связей.

Система	Вода	Фенол	Катехол	Резорцин	Гидрохинон
τ , пс	126,34	145,16	114,72	101,22	95,45

Из характеристических времен видим, что фенол усиливает межмолекулярные водородные взаимодействия, а все остальные добавки, наоборот ослабляют. Наибольшее ослабление межмолекулярных взаимодействий наблюдается в системах с гидрохиноном

3.2. Взаимодействие поливиниловый спирт-вода

Наиболее интенсивное образование водородных связей вероятнее всего происходит между цепями полимера и водой. Данные взаимодействия необходимо изучить, что может позволить сделать какие-то выводы о макропараметрах систем. Во-первых, была посчитана функция радиального распределения для кислорода воды и кислорода полимера.

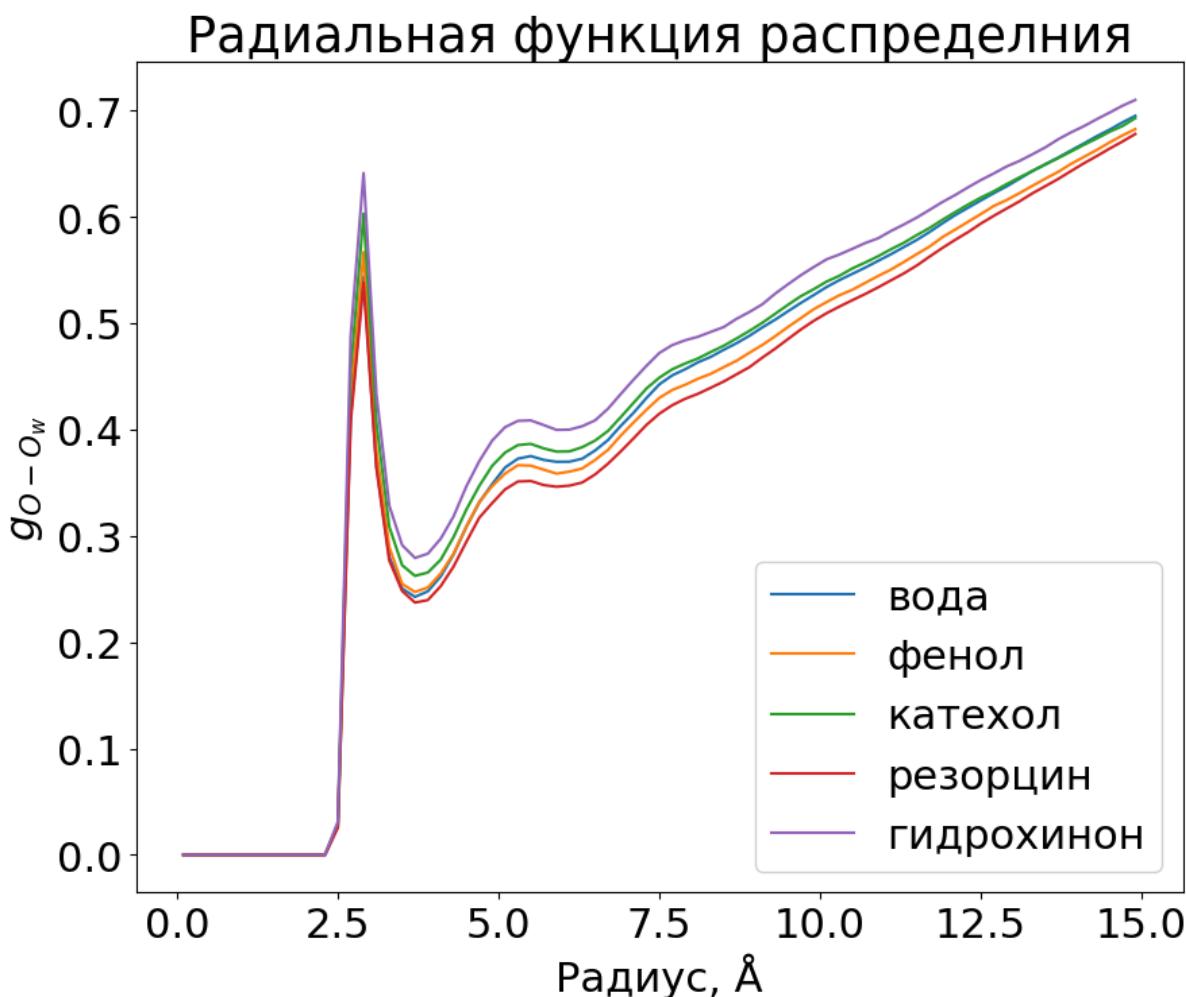


Рис. 26 Радиальная функция распределения кислородов воды относительно кислородов полимера.

Наблюдается разделение водной оболочки вокруг полимера на 2 домена, один более выраженный рядом с 2,5 ангстрема, а второй менее выраженный около 5 ангстремов. Полученная вид функции радиального распределения соотносится с литературными данными (Tesei, Paradossi, Chiessi, 2012).

Далее был проведен анализ образования водородных связей между водой и молекулами ПВС. Получена зависимость среднего количества водородных связей от времени.



Рис. 27 Зависимость числа водородных связей между полимером и водой от времени.

Не трудно заметить, что это самые многочисленные взаимодействия.
Характеристики числа водородных связей для разных систем

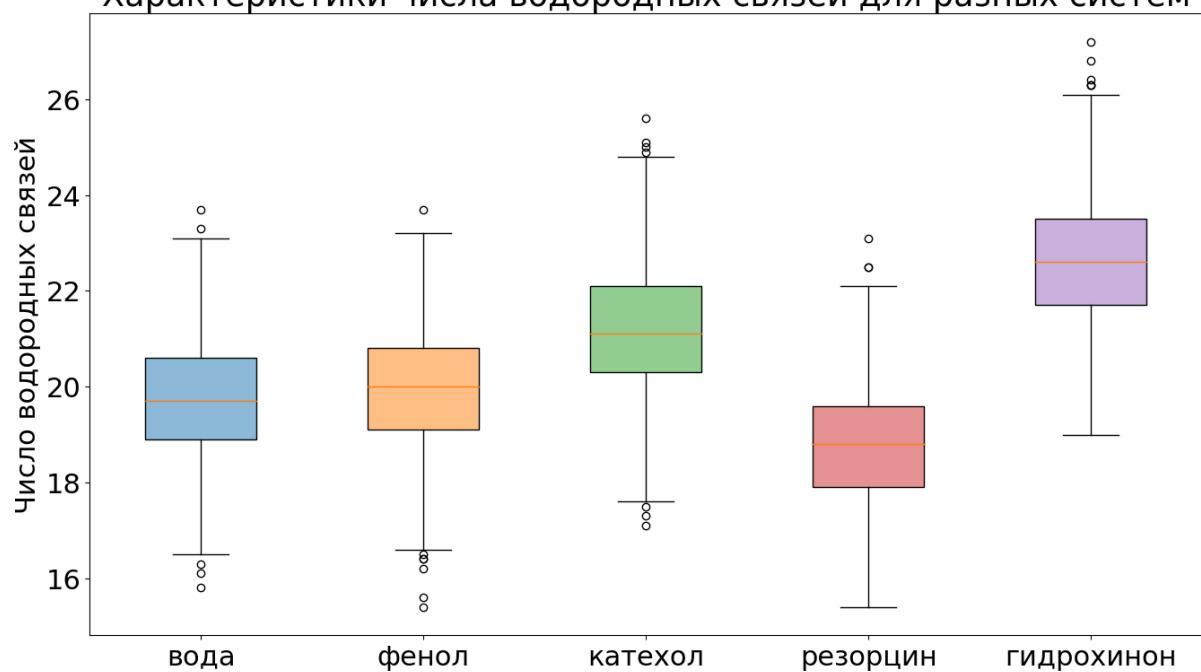


Рис. 28 Характеристика числа водородных связей между полимером и водой, для систем с фенолами и без фенолов.

В данном случае выражено отличается гидрохинон, который имеет в среднем больше водородных связей, чем все остальные системы. Фенол

практически идентичен воде по этому параметру, все распределения почти не имеют сдвигов.

Была проведена оценка функций автокорреляций для взаимодействий между водой и полимером.

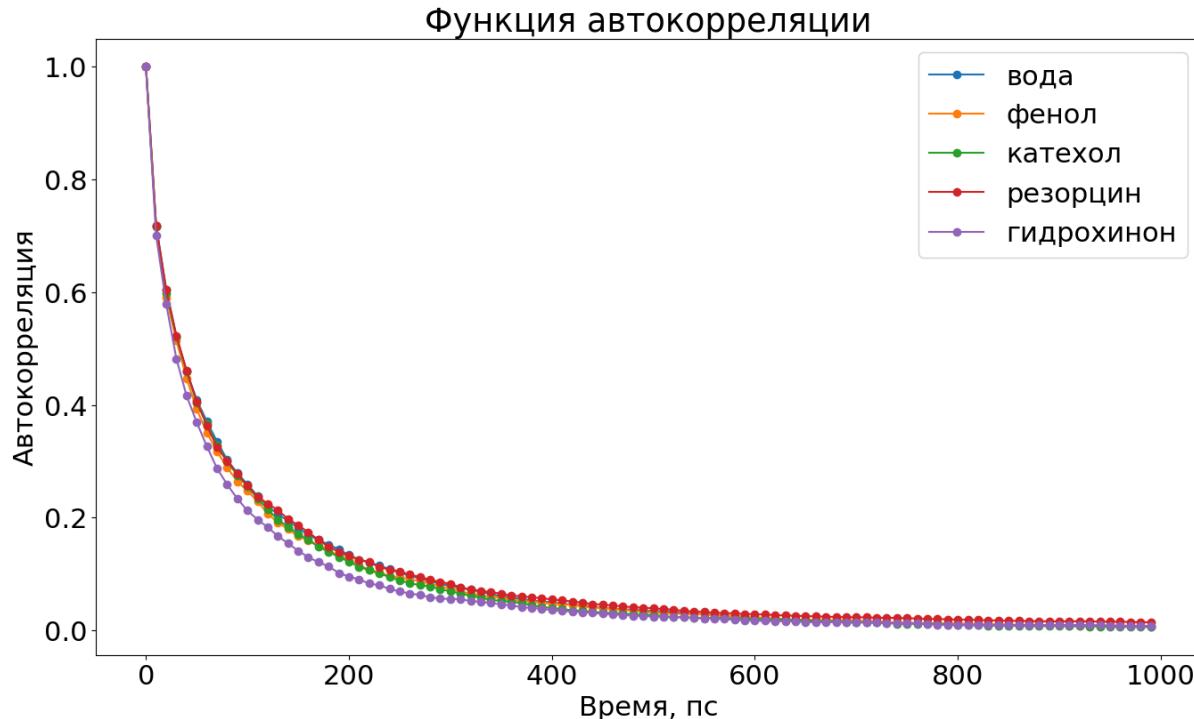


Рис. 29 Функция автокорреляций для взаимодействий между водой и полимером для систем с фенолами и без фенолов.

Таблица 4. Характеристические времена жизни водородных связей между водой и полимерными цепями.

Система	Вода	Фенол	Катехол	Резорцин	Гидрохинон
τ , пс	15,30	21,7	23,52	17,34	21,7

Как видим, водородные связи с водой имеют самую высокую подвижность и происходит постоянное изменение в системе связей. Добавки в общем повышают время жизни данных водородных связей, но в разной степени. Так, например резорцин почти не влияет на этот процесс, гидрохинон показывает значения аналогичные фенолу, а катехол демонстрирует наибольшее продление взаимодействий между водой и полимером.

3.3. Взаимодействие поливиниловый спирт-фенолы

Наконец, рассмотрим динамику водородных связей, образующихся за счет взаимодействия цепей полимера с фенольными добавками.

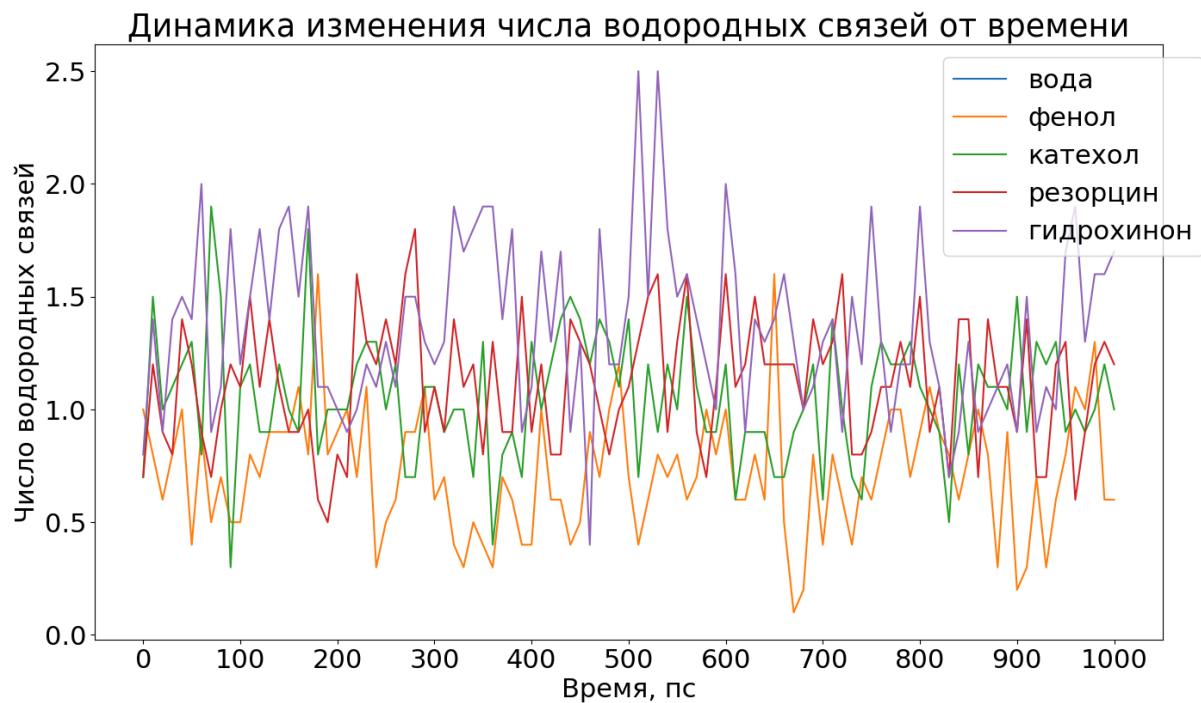


Рис. 30 Зависимость числа водородных связей между полимером и фенолами от времени.

Наблюдаем самые маленькие значения по количеству водородных связей. Такое явление может быть связано с тем, что в ячейке всего 35 молекул фенолов, и взаимодействие с цепями затруднено большим количеством молекул воды.

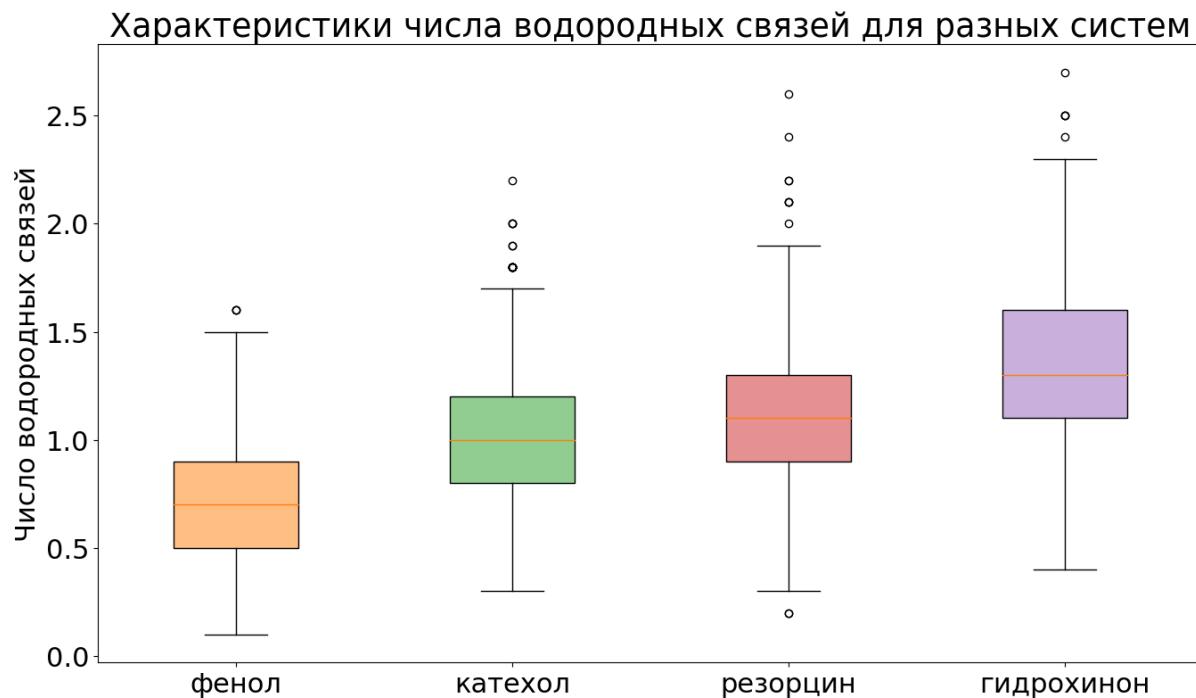


Рис. 31 Характеристика числа водородных связей между полимером и фенолами для систем с различными фенолами.

Для систем с катехолом резорцином и гидрохиноном наблюдается множество выбросов. У гидрохинона смещеннное распределение, явное различие с фенолом, но менее выраженные различия с другими добавками. Анализ функции автокорреляций затруднен из-за малого количества взаимодействий. Не удается в должной мере получить данные о водородных связях между полимером и добавками, из-за чего не удается провести полноценную аппроксимацию.

3.3. Сравнение систем на основе водородных связей

На основе полученных данных и представлений можно провести дальнейший анализ и сравнить системы между собой. Для сравнения систем была построена диаграмма числа водородных связей по каждому типу взаимодействий.

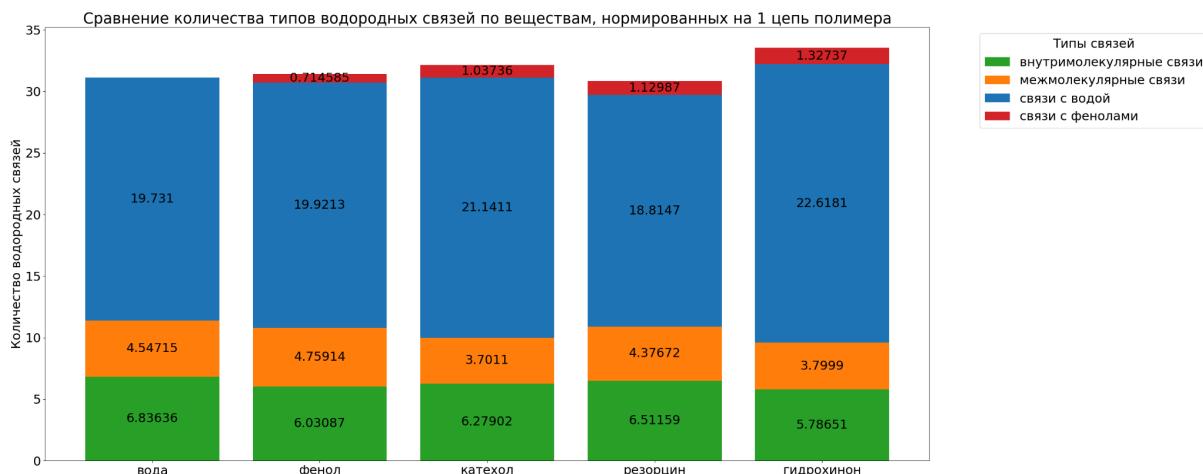


Рис. 33 Соотношение типов водородных связей для каждой из систем с фенолами и без фенолов.

Для того, чтобы окончательно убедиться в том, что между системами наблюдаются различия была посчитана ANOVA для 5 систем вместе для каждого типа связей и для каждой системы попарно. При расчете p-value попарных статистик была учтена поправка Бонферрони. Для всех типов связей получены около нулевые значения p-value, а значит по ANOVA различия между системами статистически значимые.

Было получено 36 попарных взаимодействий. Наибольшее значение попарного p-value было получено для систем без добавок и с фенолом, для водородных связей, образованных с водой.

Заключение

В ходе данной работы были получены и проанализированы траектории для 25 систем содержащих 10 цепей поливинилового спирта длиной 53 мономера и фенолы. Были показаны достоверные различия между разными видами водородных связей. Получены характеристики цепей поливинилового спирта в зависимости от наличия в системе фенола, катехола, резорцина и гидрохинона. Охарактеризованы времена жизни водородных связей различных типов для систем с разными видами добавок. Сделан вывод о различиях между системами на основе анализа динамики изменения количества водородных связей. Гидрохинон имел самый выраженный эффект на радиус гирации и расстояние от конца до конца. Из данных о характеристическом времени жизни видно, что он ослабляет образование водородных связей внутри полимера и приводит к усилению взаимодействий с водой, к тому же сам имеет наибольшее количество водородных связей с цепями полимера в сравнении с другими видами фенолов. Системы с фенолом имеют менее выраженные внутримолекулярные взаимодействия, при этом демонстрируется явное усиление межмолекулярных взаимодействий. Можно предположить, что в данном случае фенол функционирует подобно водному мостику, водородом гидроксильной группы он связывается с одной цепью, а кислородом с другой. Такого рода фиксация могла бы объяснить рост стабильности межмолекулярных связей. Катехол и резорцин довольно близки по своему влиянию на системы, что может быть связано с их геометрической схожестью. Разница по углам между двумя гидроксильными группами составит примерно 30 градусов, что перекрывается распределением углов для водородных связей от примерно 150 до примерно 180. При этом катехол приводит к снижению стабильности внутримолекулярных связей, а резорцин наоборот единственный среди всех видов фенолов ее повышает. Катехол по-видимому сам выступает в роли молекулы, которая, заменяя гидроксильные группы той же цепи полимера, помогает свернуть полимерные цепи, что объясняет самый низкий радиус гирации. Резорцин видимо действует на более высоком уровне, организуя цепь полимера таким образом, чтобы облегчить в ней взаимодействия между гидроксильными группами. В пользу этого говорит самое маленькое значение расстояния от конца до конца.

Выводы

1. Разработан и реализован универсальный протокол сборки молекулярных систем полимеров и модифицировано силовое поле Amber14SB для описания мономеров поливинилового спирта и фенольных соединений.
2. Разработанные параметры силового поля воспроизводят литературные данные по динамике поливиниловых спиртов.
3. Добавление различных вариантов фенолов изменяет характеристики систем:
 - 3.1. Плотность системы уменьшается в порядке: гидрохинон, вода, резорцин, фенол, катехол.
 - 3.2. Среднее число внутримолекулярных водородных связей уменьшается в порядке: вода, резорцин, фенол, катехол, гидрохинон.
 - 3.3. Среднее число межмолекулярных водородных связей уменьшается в порядке: фенол, вода, резорцин, гидрохинон, катехол.
 - 3.4. Среднее число водородных связей с водой уменьшается в порядке: гидрохинон, катехол, фенол, вода, резорцин.
 - 3.5. Среднее число водородных связей с фенолами уменьшается в порядке: гидрохинон, резорцин, катехол, фенол.

Список литературы

1. Abdel-Mottaleb M. M. A., Mortada N. D., El-Shamy A. A., и др. Physically cross-linked polyvinyl alcohol for the topical delivery of fluconazole // Drug Dev Ind Pharm. 2009. Т. 35. № 3. С. 311–320.
2. Alenaizan A., Burns L. A., Sherrill C. D. Python implementation of the restrained electrostatic potential charge model // Int J of Quantum Chemistry. 2020. Т. 120. № 2. С. e26035.
3. Assender H. E., Windle A. H. Crystallinity in poly(vinyl alcohol). 1. An X-ray diffraction study of atactic PVOH // Polymer. 1998. Т. 39. № 18. С. 4295–4302.
4. Bao Q.-B., Higham P. A. Hydrogel intervertebral disc nucleus // 1991.
5. Bayly C. I., Cieplak P., Cornell W., и др. A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model // J. Phys. Chem. 1993. Т. 97. № 40. С. 10269–10280.
6. Berendsen H. J. C., Postma J. P. M., Van Gunsteren W. F., и др. Molecular dynamics with coupling to an external bath // The Journal of Chemical Physics. 1984. Т. 81. № 8. С. 3684–3690.
7. Bermejo J. S., Ugarte C. M. Influence of water content on structure and mobility of polyvinyl alcohol: A molecular dynamics simulation // The Journal of Chemical Physics. 2008. Т. 129. № 15. С. 154907.
8. Bunn C. W. Crystal Structure of Polyvinyl Alcohol // Nature. 1948. Т. 161. № 4102. С. 929–930.
9. Bussi G., Donadio D., Parrinello M. Canonical sampling through velocity rescaling // The Journal of Chemical Physics. 2007. Т. 126. № 1. С. 014101.
10. Chiessi E., Cavalieri F., Paradossi G. Water and Polymer Dynamics in Chemically Cross-Linked Hydrogels of Poly(vinyl alcohol): A Molecular Dynamics Simulation Study // J. Phys. Chem. B. 2007. Т. 111. № 11. С. 2820–2827.
11. Cieplak P., Cornell W. D., Bayly C., и др. Application of the multimolecule and multiconformational RESP methodology to biopolymers: Charge derivation for DNA, RNA, and proteins // J Comput Chem. 1995. Т. 16. № 11. С. 1357–1377.
12. Darden T., York D., Pedersen L. Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems // The Journal of Chemical Physics.

1993. Т. 98. № 12. С. 10089–10092.

13. Davel C. M., Bernat T., Wagner J. R., и др. Parameterization of general organic polymers within the Open Force Field framework // 2023.
14. Gartner T. E. I., Jayaraman A. Modeling and Simulations of Polymers: A Roadmap // Macromolecules. 2019. Т. 52. № 3. С. 755–786.
15. Gowers R. J., Linke M., Barnoud J., и др. MDAnalysis: A Python Package for the Rapid Analysis of Molecular Dynamics Simulations // Proceedings of the 15th Python in Science Conference / под ред. S. Benthall, S. Rostrup. , 2016. С. 98–105.
16. Hassan C. M., Peppas N. A. Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods // Biopolymers · PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites Advances in Polymer Science. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000. С. 37–65.
17. Herrmann W. O., Wolfram H. Process for the preparation of polymerized vinyl alcohol and its derivatives // 1928.
18. Illanes T. SYNTHESIS OF NOVEL DEGRADABLE POLYMERS FOR TISSUE ENGINEERING BY RADICAL POLYMERIZATION Synthesis and characterization of 2-methylene-1,3-dioxepane and copolymerization thereof with vinyl acetate followed by polymer characterization and hydrolysis. , 2011.
19. Jawalkar S. S., Raju, Halligudi S. B., и др. Molecular Modeling Simulations to Predict Compatibility of Poly(vinyl alcohol) and Chitosan Blends: A Comparison with Experiments // J. Phys. Chem. B. 2007. Т. 111. № 10. С. 2431–2439.
20. Kenawy E.-R., Kamoun E. A., Mohy Eldin M. S., и др. Physically crosslinked poly(vinyl alcohol)-hydroxyethyl starch blend hydrogel membranes: Synthesis and characterization for biomedical applications // Arabian Journal of Chemistry. 2014. Т. 7. № 3. С. 372–380.
21. Kimura T., K S., K S., и др. Oral administration of insulin as poly(vinyl alcohol)-gel spheres in diabetic rats // Biological & pharmaceutical bulletin. 1996. Т. 19. № 6.
22. Kolosova O. Yu., Vasil'ev V. G., Novikov I. A., и др. Cryostructuring of Polymeric Systems: 67 Properties and Microstructure of Poly(Vinyl Alcohol) Cryogels Formed in the Presence of Phenol or Bis-Phenols Introduced into the Aqueous Polymeric Solutions Prior to Their Freeze–Thaw Processing //

Polymers. 2024. Т. 16. № 5. С. 675.

23. Li J. K., Wang N., Wu X. S. Poly(vinyl alcohol) nanoparticles prepared by freezing–thawing process for protein/peptide drug delivery // Journal of Controlled Release. 1998. Т. 56. № 1. С. 117–126.
24. López-Ríos de Castro R., Santana-Bonilla A., Ziolek R. M., и др. Automated Analysis of Soft Matter Interfaces, Interactions, and Self-Assembly with PySoftK // J. Chem. Inf. Model. 2025. Т. 65. № 4. С. 1679–1684.
25. Maier J. A., Martinez C., Kasavajhala K., и др. ff14SB: Improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99SB // J Chem Theory Comput. 2015. Т. 11. № 8. С. 3696–3713.
26. Michaud-Agrawal N., Denning E. J., Woolf T. B., и др. MDAnalysis: A toolkit for the analysis of molecular dynamics simulations // J Comput Chem. 2011. Т. 32. № 10. С. 2319–2327.
27. Mongia N. K., Anseth K. S., Peppas N. A. Mucoadhesive poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by freezing/thawing processes: applications in the development of wound healing systems // J Biomater Sci Polym Ed. 1996. Т. 7. № 12. С. 1055–1064.
28. Moritani T., Kuruma I., Shibatani K., и др. Tacticity of Poly(vinyl alcohol) Studied by Nuclear Magnetic Resonance of Hydroxyl Protons // Macromolecules. 1972. Т. 5. № 5. С. 577–580.
29. Muppalaneni S. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective // J Dev Drugs. 2013. Т. 02. № 03.
30. Nagara Y., Nakano T., Okamoto Y., и др. Properties of highly syndiotactic poly(vinyl alcohol) // Polymer. 2001. Т. 42. № 24. С. 9679–9686.
31. Nagarkar R., Patel J. Polyvinyl Alcohol: A Comprehensive Study // 2019.
32. Ni F., Wang G., Zhao H. The effects of urea and caprolactam on the molecular mechanisms and elastic modulus of polyvinyl alcohol (PVA): A molecular dynamics simulation study // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. 2018. Т. 87. С. 10–18.
33. Oka M., Noguchi T., Kumar P., и др. Development of an artificial articular cartilage // Clinical Materials. 1990. Т. 6. № 4. С. 361–381.
34. Páll S., Abraham M. J., Kutzner C., и др. Tackling Exascale Software Challenges in Molecular Dynamics Simulations with GROMACS // Solving Software Challenges for Exascale / под ред. S. Markidis, E. Laure. Cham:

Springer International Publishing, 2015. C. 3–27.

35. Parrinello M., Rahman A. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method // Journal of Applied Physics. 1981. T. 52. № 12. C. 7182–7190.
36. Peppas N. A. Turbidimetric studies of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions // Die Makromolekulare Chemie. 1975. T. 176. № 11. C. 3433–3440.
37. Peppas N. A. Tear propagation resistance of semicrystalline polymeric networks // Polymer. 1977. T. 18. № 4. C. 403–407.
38. Peppas N. A., Merrill E. W. Development of semicrystalline poly(vinyl alcohol) hydrogels for biomedical applications // J Biomed Mater Res. 1977. T. 11. № 3. C. 423–434.
39. Peppas N. A., Mongia N. K. Ultrapure poly(vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 1997. T. 43. № 1. C. 51–58.
40. Peppas N., Benner Jr R., Sorensen R. Hydrophilic Polymeric Materials for Reconstruction of Vocal Cords // Proc. IUPAC. 1979. T. 26. C. 1539–1542.
41. Rose A. S., Bradley A. R., Valasatava Y., и др. NGL viewer: web-based molecular graphics for large complexes // Bioinformatics. 2018. T. 34. № 21. C. 3755–3758.
42. Santana-Bonilla A., López-Ríos de Castro R., Sun P., и др. Modular Software for Generating and Modeling Diverse Polymer Databases // J. Chem. Inf. Model. 2023. T. 63. № 12. C. 3761–3771.
43. Scotchford C. A., Cascone M. G., Downes S., и др. Osteoblast responses to collagen-PVA bioartificial polymers in vitro: the effects of cross-linking method and collagen content // Biomaterials. 1998. T. 19. № 1. C. 1–11.
44. Sin L. T., Rahman W. A. W. A., Rahmat A. R., и др. Computer aided injection moulding process analysis of polyvinyl alcohol–starch green biodegradable polymer compound // Journal of Manufacturing Processes. 2012. T. 14. № 1. C. 8–19.
45. Sousa Da Silva A. W., Vranken W. F. ACPYPE - AnteChamber PYthon Parser interfacE // BMC Res Notes. 2012. T. 5. № 1. C. 367.
46. Tamura K., Ike O., Hitomi S., и др. A New Hydrogel and Its Medical Application // ASAIO Journal. 1986. T. 32. № 1. C. 605.

47. Tan D., Piana S., Dirks R. M., и др. RNA force field with accuracy comparable to state-of-the-art protein force fields // Proc Natl Acad Sci U S A. 2018. Т. 115. № 7. С. E1346–E1355.
48. Teodorescu M., Bercea M., Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges // Biotechnology Advances. 2019. Т. 37. № 1. С. 109–131.
49. Tesei G., Paradossi G., Chiessi E. Poly(vinyl alcohol) Oligomer in Dilute Aqueous Solution: A Comparative Molecular Dynamics Simulation Study // J. Phys. Chem. B. 2012. Т. 116. № 33. С. 10008–10019.
50. Wan W. K., Campbell G., Zhang Z. F., и др. Optimizing the tensile properties of polyvinyl alcohol hydrogel for the construction of a bioprosthetic heart valve stent // Journal of Biomedical Materials Research. 2002. Т. 63. № 6. С. 854–861.
51. Wei Q., Wang Y., Che Y., и др. Molecular mechanisms in compatibility and mechanical properties of Polyacrylamide/Polyvinyl alcohol blends // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. 2017. Т. 65. С. 565–573.
52. Wise D. L. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. : CRC Press, 2000. Вып. 0.
53. Ziolek R. M., Santana-Bonilla A., López-Ríos de Castro R., и др. Conformational Heterogeneity and Interchain Percolation Revealed in an Amorphous Conjugated Polymer // ACS Nano. 2022. Т. 16. № 9. С. 14432–14442.

Приложение

Таблица. Значение статистики ANOVA и p-value.

Тип связей	Внутримолекулярные связи	Межмолекулярные связи	Связи с водой	Связи с фенолами
Значение статистики	355,84	704,84	1299,22	680,13
p-value	$5,77 \cdot 10^{-270}$	0,0	0,0	0,0

Таблица. Значения p-value с поправкой Бонферрони для попарных сравнений, внутримолекулярные связи

	вода	фенол	catehol	резорцин	гидрохинон
вода					
фенол	$2,199 \cdot 10^{-130}$				
catehol	$1,36 \cdot 10^{-66}$	$6,36 \cdot 10^{-16}$			
резорцин	$3,52 \cdot 10^{-25}$	$9,38 \cdot 10^{-54}$	$4,69 \cdot 10^{-14}$		
гидрохинон	$1,92 \cdot 10^{-199}$	$1,2 \cdot 10^{-15}$	$1,24 \cdot 10^{-54}$	$1,55 \cdot 10^{-110}$	

Таблица. Значения p-value с поправкой Бонферрони для попарных сравнений, межмолекулярные связи

	вода	фенол	catehol	резорцин	гидрохинон
вода					
фенол	$2,58 \cdot 10^{-15}$				
catehol	$1,11 \cdot 10^{-191}$	$1,14 \cdot 10^{-284}$			
резорцин	$5,39 \cdot 10^{-11}$	$4,28 \cdot 10^{-50}$	$4,61 \cdot 10^{-148}$		
гидрохинон	$7,54 \cdot 10^{-11}$	$1,04 \cdot 10^{-252}$	$2,12 \cdot 10^{-5}$	$7,77 \cdot 10^{-117}$	

Таблица. Значения p-value с поправкой Бонферрони для попарных сравнений, межмолекулярные связи

	вода	фенол	catehol	резорцин	гидрохинон
вода					
фенол	$0,06 \cdot 10^{-2}$				
catehol	$2,84 \cdot 10^{-116}$	$7,63 \cdot 10^{-89}$			
резорцин	$5,38 \cdot 10^{-57}$	$7,83 \cdot 10^{-79}$	$3,53 \cdot 10^{-259}$		
гидрохинон	0,0	$6,15 \cdot 10^{-316}$	$1,7 \cdot 10^{-116}$	0,0	

Таблица. Значения p-value с поправкой Бонферрони для попарных сравнений, межмолекулярные связи

	фенол	catehol	резорцин	гидрохинон
фенол				
catehol	$2,6 \cdot 10^{-127}$			
резорцин	$2,96 \cdot 10^{-181}$	$2,51 \cdot 10^{-11}$		
гидрохинон	$3,62 \cdot 10^{-296}$	$1,25 \cdot 10^{-79}$	$1,51 \cdot 10^{-37}$	