



Anyag- és Vegyészmérnöki Kar  
Miskolci Egyetem  
KERPELY ANTAL DOKTORI ISKOLA  
ANYAGTUDOMÁNYOK & TECHNOLÓGIÁK  
A doktori iskola vezetője  
Prof. Dr. Mertinger Valéria



**Tézisfüzet a doktori disszertációhoz,**  
*melynek címe:*

## **Molekuladinamikai szimulációkkal a vegyipar zöld átmenetének szolgálatában**

**Egyes vegyi anyagok membránpermeációjának molekuláris szintű  
megértése és az 1,3-butadién fázisdiagramja.**

**Rózsa Zsófia Borbála**

*Témavezető*

**Prof. Dr. Szóri Milán**

Kémiai Intézet  
Miskolci Egyetem

**Miskolc, Magyarország**

**2022**

## BEVEZETÉS

Jelen pillanatban több mint 350 000 vegyi anyagot és anyagkeveréket regisztráltak gyártás és felhasználás céljából. [1], amelyek éves termelése meghaladja a  $10^8$  tonnát. [2] Bár a vegyi anyagok nélkülözhetetlenek életszínvonalunk fenntartásához, a gyártott anyagok nem elhanyagolható része jut ki a környezetbe a gyártásuk, felhasználásuk és ártalmatlanításuk során történő helytelen kezelés miatt. A vegyi anyagokból származó környezeti kitétség betegségek, a korai halálozás és az ökoszisztéma megváltozásának egyik fő okozója. Mindemellett az éghajlatváltozás egyik fő befolyásoló tényezőjének is tekinthető, és felelős a bioszféra rongálásáért. [3]

Nyilvánvaló, hogy a jelenlegi vegyi anyagok fizikai-kémiai tulajdonságai sokrétűek, ezért a toxikológiai tulajdonságaik megértéséhez és a pontos környezeti kockázatbecsléshez szükséges a toxicitásuknak a hatásmechanizmusát (MOA) megérteni, osztályozni és előre jelezni. [4] Mivel az ipari vegyületek többségét nem úgy tervezték, hogy beavatkozzanak a biológiai rendszerekbe, így a reaktív vegyi anyagoktól eltekintve az ipari vegyületek általában nem rendelkeznek olyan szerkezeti jellemzőkkel, amelyek specifikus toxikus útvonalakat befolyásolnának. Azonban, még ha ezek a vegyi anyagok nem is képesek szelektíven kötődni a biológiai receptorokhoz, gyengébb és reverzibilis hidroapatikus kölcsönhatások révén képesek kölcsönhatásba lépni biológiai membránokkal. [5], [6] Ezeknek a vegyi anyagoknak a hatásmechanizmusa narkózis által történik, ami a sejtmembránokra gyakorolt nem specifikus toxikus hatás, ami a membránok funkciójának reverzibilis megzavarásához vezet. Bár egyértelmű, hogy a narkotikus vegyi anyagok felhalmozódnak a biológiai membránokon belül, a toxicitás pontos oka még mindig nem tisztázott. [7] Mullins szerint, ha egy narkotikus vegyület térfogatfrakciója (V/V) a membránban nagyobb, mint 0,003, akkor narkózis lép fel. [8] A környezettudományok és a toxikológia segítésére kevésbé ismert, kémiaiilag inert ipari vegyületek jól jellemezhetőek és hidroapatikus megoszlásuk leírható a számításhoz kémia modern eszközeinek alkalmazásával. [9], [10]

Az aromás szénhidrogének számos klasszikus ipari folyamatban jelen vannak. E molekulák családja változatos, és olyan típusokat foglal magába, mint a nitrogén-, kén- vagy oxigéntartalmú heterociklusos szénhidrogének (NSO-HET). Az NSO-HET-ek lipofil jellege miatt toxicitásuk elsődleges helye a sejtmembrán. A vegyületek felhalmozódása a membránban a membrán szerkezetének és működésének megváltozásához vezethet, ami további molekulák behatolását segítheti elő. [11], [12] Ugyanakkor számos NSO-HET-ről feltételezhető vagy bizonyított, hogy embriotoxikus [13] vagy rákkeltő hatásúak. [14] Míg az 1,4-dioxán, a morfolin, az oxán és a fenol iparilag már alkalmazott NSO-HET molekulák, a biomembránok közelében való viselkedésük, penetrációjuk kinetikája és membránmódosító hatásuk még nem ismert.

A CO<sub>2</sub> és az 1,3-butadién telomerizációs reakciója egy erősen funkcionális  $\delta$ -lakton, a 3-etilidén-6-viniltetrahidro-2H-pirán-2-on (EVL) szintézisét eredményezi, amely ígéretes monomer szintetikus "zöld" polimerek előállítására. Az EVL-képződés

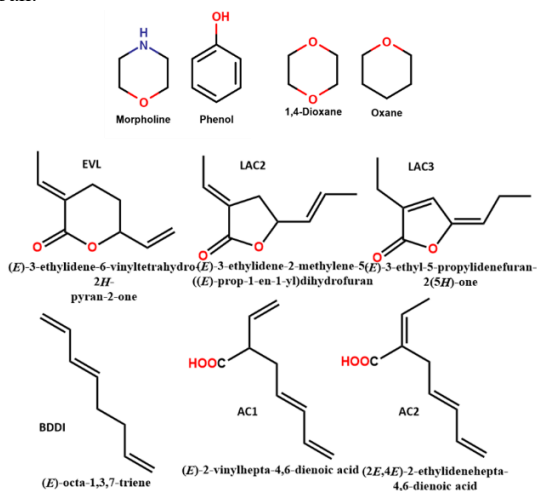
reakciójának konverziós rátájának és szelektivitásának javítását egyre nagyobb tudományos érdeklődés veszi körül. Ugyanakkor a reakció során körülbelül 14%-os hozammal keletkeznek melléktermékek, mint például a kovalensen kötött butadién-dimer (okta-1,3,7-trién, BDDI), savak (2-vinilhepta-4,6-diensav, AC1 és 2-etilhepta-4,6-diensav, AC2) és más, öt tagú heterociklusokból álló laktonok (3-etilidén-2-metilén-5-(prop-1-en-1-il)-dihidrofurán, LAC2; 3-etil-5-propilidén-furán-2-on, LAC3). [15]-[17] Az 1,3-butadién és a CO<sub>2</sub> ismert reakcióján kívül a korábbi tanulmányok nem tartalmaznak információt a melléktermékeknek sem a folyadék tulajdonságairól, sem a környezeti hatásaikról.

A szuperkritikus folyadékok (SCF) fizikai-kémiai tulajdonságai, mint például a sűrűség, a diffúziós képesség, a viszkozitás és a dielektromos állandó nagymértékben módosíthatók a nyomás és/vagy a hőmérséklet változtatásával, ezért az SCF-ek széles körben felhasználhatók reakcióközegként, miközben alkalmazásuk szelektívebb és gyorsabb extrakciót tesz lehetővé az elválasztási folyamatokban. Ezek a tulajdonságok az SCF-eket a folyékony oldószeres vonzó alternatívájává teszik, ugyanakkor az ilyen szélsőséges körülmények között végzett kísérleti adatok gyűjtése kihívást jelenthet a fokozott veszélyek és a speciális berendezések szükségessége miatt, ahol a változók széles skáláját kell vizsgálni. [18]-[20] Az utóbb említett reakció további optimalizálása érdekében az 1,3-butadiént szerkezetileg és termokémiaileg vizsgáltuk a folyadék-gőz egyensúlyi állapottól a szuperkritikus fázisig klasszikus molekuladinamikai szimulációk segítségével.

## A DISSZERTÁCIÓ MOTIVÁCIÓJA

Mind a mai napig számos xenobiotikum kerül a környezetbe megfelelő kezelés és környezeti hatásuk megértése nélkül. A munkám fő motivációja, hogy jobban megértssem a potenciális környezetszennyező anyagok biológiai membránokra gyakorolt hatását, és molekuladinamikai szimulációk segítségével elősegítsem a zöldebb technológiák fejlesztését. Bár MD eszközeinek alkalmazása ezekre a problémákra még korai stádiumban van, a molekuláris folyamatok megértése nagy segítséget jelenthet a szennyezési útvonalakra vonatkozó ismeretek bővítésében, a vegyi anyagok membránmódosító hatása alapján történő osztályozásában, valamint a környezeti kockázatrértékelések felállításában. Ugyanakkor a modern számítási módszerek a nehezen hozzáférhető kémiai állapotok atomisztikus szintű megértését is lehetővé teszik. Ezen információk felhasználásával a kémiai folyamatok optimalizálhatókká válhatnak a nagyobb szelektivitás és/vagy az alacsonyabb oldószerhasználat érdekében, hogy csökkenjen a nem kívánt melléktermékek mennyisége, és megelőzhető legyen a további környezetszennyező anyagok keletkezése.

Dolgozatomban 10 ipari,, potenciális környezetszennyező molekula hatását vizsgáltam modell biomembránokra nézve, amelyek a következő ábrán láthatóak **Ábra 1** [21]-[23] Emellett megvizsgáltam az 1,3-butadién szerkezeti változásait a VLE-től a szuperkritikus állapotig, [24] amelyek a továbbiakban segíthetnek az EVL, a polimerszintézis potenciális "zöld" monomerjének előállításának megértésében és optimalizálásában.



**Ábra 1** A tanulmányaimban vizsgált potenciális környezetszennyező anyagok 2D ábrázolása. A szerkezetek mellett feltüntetett molekulák egyszerűsített neveit használom a dolgozat során.

## MÓDSZEREK

### KLASSZIKUS MOLEKULA DINAMIKA

A részletes atomisztikus modelleken és valóság-hű mikroszkopikus kölcsönhatásokon alapuló molekulaszimulációk hatékony eszközt jelentenek az összetett molekuláris rendszerek szerkezetének és dinamikájának megismeréséhez, valamint egy adott jelenség mikroszkopikus eredetének megértéséhez. A molekuladinamikai (MD) szimulációk a newtoni mozgásegyenletek alkalmazásával egy molekulaegyüttes koordinátáinak időbeli változását térképezi fel, majd erők segítségével számítja a rendszer potenciális energiáját. Az erők olyan matematikai kifejezések, amelyek leírják a rendszer potenciális energiájának a részecskék pozíciójától való függését. A potenciális energiát az egyes atomokra ható molekulán belüli és molekulák közötti kölcsönhatások összegzésével kaphatjuk meg:

$$E_{\text{pot}} = E_{\text{str}} + E_{\text{angles}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{ele}} \quad \text{Eq. 1}$$

, ahol az első négy tag a molekulákon belüli kölcsönhatásokra utal ( $E_{\text{str}}$ : kötésnyújtás,  $E_{\text{angles}}$ : szöghajlítás és  $E_{\text{torsion}}$ : dihedrális), az utolsó kettő pedig a van der Waals ( $E_{\text{vdW}}$ ) és a Coulomb kölcsönhatásokra ( $E_{\text{ele}}$ ). [25]

### BEOLDÓDÁSI SZABADENERGIA

A Gibbs-féle szabadenergia ( $G$ ), az a maximális munka, amelyet egy rendszer állandó nyomáson és hőmérsékleten el tud végezni. A  $G$  változása egy molekuláris rendszerben a következő egyenlet segítségével kapható meg, ahol  $\Delta U$  a potenciális energia változása,  $T$  a hőmérséklet,  $\Delta S$  az entrópia változása,  $P$  a nyomás és  $\Delta V$  a térfogatváltozás: [26]

$$\Delta G = \Delta U - T\Delta S + P\Delta V \quad \text{Eq. 2}$$

Egy molekuláris rendszer egyik termodinamikai állapotból a másikba történő átalakításához szabadenergiára van szükség. Az ugyanazon rendszer  $A$  és  $B$  konfigurációi közötti szabadenergia-különbség ( $\Delta G_{BA}$ ) becsléséhez szükség van a köztük lévő megoszlási függvények ( $Q$ ) arányának kiszámolására. [27]

$$\Delta G_{BA} = G_B - G_A = -k_B T \ln \frac{Q_{NPT,B}}{Q_{NPT,A}} \quad \text{Eq. 3}$$

Egy jól meghatározott kémiai, mechanikai vagy termodinamikai folyamat leírása a gyakorlatban gyakran történhet kis dimenziójú, általánosított koordináták halmazával. Ezeket a koordinátákat legtöbbször kollektív változóknak (CV) nevezik. A CV az atomi koordináták olyan függvénye, amely képes leírni a vizsgált folyamat mögötti fizikai változásokat. [28] A CV valószínűségi sűrűségeloszlása ( $\rho$ ) az  $A$  és a  $B$  állapotban

( $\rho(\text{CV}(s)_A)$ , illetve  $\rho(\text{CV}(s)_B)$ ) az A és B állapotok megoszlási függvényének arányából számítható:

$$\frac{\rho(\text{CV}(s)_B)}{\rho(\text{CV}(s)_A)} = \frac{Q_{NPT,B}}{Q_{NPT,A}} \quad \text{Eq. 4}$$

Ezért az A és B állapotok közötti szabadenergia-különbség a különböző állapotok valószínűségének hányadosaként kapható, ahol  $k_B$  a Boltzmann-állandó:

$$\Delta G_{BA} = -k_B T \ln \frac{\rho(\text{CV}(s)_B)}{\rho(\text{CV}(s)_A)}. \quad \text{Eq. 5}$$

Mivel a szabadenergia közvetlenül összefügg az állapotok valószínűségével egy kiválasztott kollektív változó ( $\text{CV}(s)$ ) mentén, a folyamat szabad energiája ( $G(s)$ ) közvetlenül megkapható a konfigurációk valószínűségi sűrűségeloszlásából az  $s$  mentén [29]:

$$G(s) = -k_B T \ln(\rho(s)) \quad \text{Eq. 6}$$

Számolástechnikailag olcsó megoldás lehet a beoldódási szabadenergia kiszámítására a klasszikus molekula dinamikai szimulációkból kapott sűrűségeloszlások felhasználása. [30] Ha az aktivitási együttható független a sűrűségtől, a szabad energiát a következő egyenlet segítségével kaphatjuk meg:

$$G(s) = -RT \ln \frac{\rho(s_Z)}{\rho(s_0)} \quad \text{Eq. 7}$$

, ahol  $\rho(s_0)$  a vizsgált anyag vizes fázisban megtalálható átlagos tömegsűrűsége,  $\rho(s_Z)$  pedig ugyan ezen anyag a membrán normálisa mentén vett  $Z$  pozícióban kapott tömegsűrűsége.

Mivel a szabadenergia gát magassága nagymértékben befolyásolja a különböző állapotok közötti átmenet sebességét, a klasszikus MD-szimulációk használata nem minden esetben eredményez megfelelő mintázást. A fokozott mintavételezési eljárások megváltoztatják a szabadenergiátaik magasságát úgy, hogy a potenciális energiához ( $U(V,r)$ ) egy extra potenciált ( $P(s(V,r))$ ) adnak hozzá. A  $P(s(V,r))$  ismeretében a szabadenergia az adott  $\text{CV}(s)$  mentén számolható lesz:

$$P(s) = -G(s) \quad \text{Eq. 8}$$

A metadinamikában és a Well-Tempered metadinamikában (WT-MD) a módosító potenciál a szimulációk során egy taszító Gauss-függvényként jelenik meg, amelynek középpontja a  $\text{CV}(s)$  tér felfedezett pontjaira esik, ezáltal a rendszert korábban nem felderített konfigurációk felé vezeti. Ezeket a Gaussokat "hegyeknek" nevezhetjük, és előre meghatározott szélességgel ( $\sigma$ ) és magassággal ( $\omega$ ) rendelkeznek. A szimuláció

előrehaladtával minden  $t'$  időlépésnél megjelennek, ahol a kollektív változó értéke  $s(t')$ . A két módszer közötti különbség az, hogy a WT-MD-ben a Gaussok magassága megváltozik, ahogy a rendszer a korábban már bejárt konfigurációkon halad át, ami lehetővé teszi, hogy a szabadenergia profil egy állandó értékhez konvergáljon. [31], [32]

## **KÉTFÁZISÚ MOLEKULADINAMIKAI SZIMULÁCIÓK**

A gőz-folyadék egyensúlyi állapot (VLE) [33], [34] és a szuperkritikus fázis [20] kétfázisú ( $2\phi$ ) szimulációk elvégzésével vizsgálható, amiből a kapott tömegsűrűség bimodális eloszlása felhasználható a kritikus paraméterek meghatározásához. A kétfázisú molekuladinamika során a VLE-t egy NVT-sokaságban szimuláljuk, ahol a folyadék- és a gőzfázis ugyanabban a szimulációs dobozban van, amelyet egy határfelület választ el. A  $2\phi$ MD nagy előnye, hogy a fázisok és a határfelület időbeli alakulása a VLE-től a szuperkritikus fázisig megfigyelhető. A Voronoi-tesszelláció (VT) alkalmazásával a kétfázisú szimulációkból a molekulatérfogatok, ennek az átlaga és szórása megkapható, amely közvetlenül átalakítható a szimulált rendszerek sűrűségeloszlásává. [24], [33], [34] A VLE-ben a különböző fázisokhoz tartozó molekuláknak a - gőz, folyadék és fázisváltó molekulák - szétválasztására új módszert dolgoztam ki. [24]

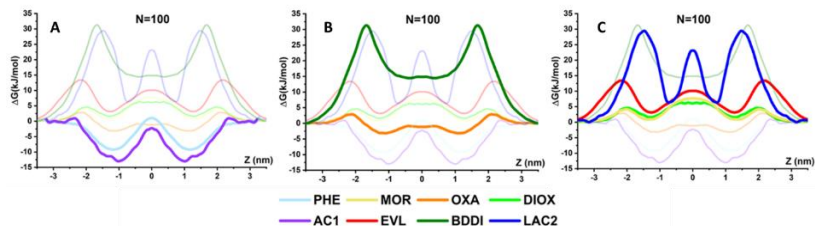
Ebben a módszerben Voronoi-poligonokat hozunk létre az egyes molekulák tömegközéppontjától számolva (COM). A COM és az  $i$  Voronoi-csúcs közötti távolságot ( $r_i$ ) a szimulációs doboz minden egyes sokszögére kiszámítjuk. A folyadékfázisú molekulák esetében nagyobb a gömbszerűség és kisebb  $r_i$  értékek várhatóak, míg a gőzfázisú molekulák általában nagyobb, szabálytalan sokszögek, alacsony gömbszerűséggel. A "fázisváltó" molekulák a határfelületen találhatóak, ezért Voronoi-poligonjaik várhatóan szintén szabálytalan alakúak lesznek, míg egyik oldalukon a folyékony fázisban lévő molekulákhoz hasonló tulajdonságokkal kell rendelkezniük.

## ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK - TÉZISPONTOK

A doktori tanulmányaim során végzett kutatások alapján a következő főbb következtetéseket vontam le új tudományos eredményekként:

**1. A vizsgált vegyületek membránpermeációs szabadenergia-profiljai három csoportba sorolhatók: egy, két vagy három szabadenergia-gát van jelen vagy a kettősréteg központjában, a fejcsoportok pozíciójában, illetve mind a központban, mind a fejcsoportok pozíciójában.**

Nyolc iparilag releváns vegyület (1,4-dioxán, fenol, oxán, morfolin, 3-etilidén-6-viniltetrahydro-2H-pirán-2-on (EVL), okta-1,3,7-trién (BDDI)) membránpermeációja, 2-vinilhepta-4,6-diénsav (AC1), 3-etilidén-2-metilén-5-(prop-1-en-1-il)-dihidrofurán (LAC2)) DPPC-kompozíciójú kettősrétegekbe történő beoldódását vizsgáltam Well-Tempered metadinamikával. A profilok alapján három különböző típus határozható meg: egy szabadenergia-gáttal rendelkeznek - az AC1 és a fenol esetében -, amely a kettősréteg centrumában található (Ábra 2, A panel); két szabadenergia-gáttal rendelkeznek - az oxán és a BDDI esetében -, amely a fejcsoportok régiójában található (Ábra 2, B panel); és három szabadenergia-gáttal rendelkeznek - az EVL, az 1,4-dioxán, a morfolin és az LAC2 esetében, ahol a gátak a fejcsoportok régiójában és a kettősréteg központjában találhatók (Ábra 2, C panel).



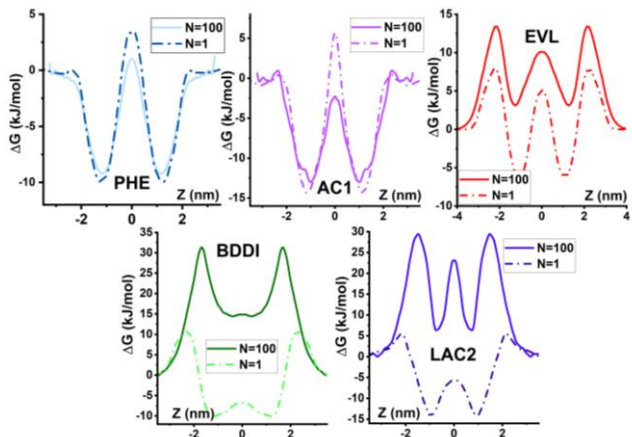
**Ábra 2** A membránpermeációs profilok három különböző típusa. A. panel: Szabadenergia profilok egy szabadenergia gát esetén; B. panel: Szabadenergia profilok két szabadenergia gát esetén; C. panel: Szabadenergia profilok három szabadenergia gát esetén.

**2. A vizsgált vegyületek membránpermeációs szabad energiája koncentrációfüggést mutat.**

Hat iparilag releváns vegyület (1,4-dioxán, fenol, 3-etilidén-6-viniltetrahydro-2H-pirán-2-on (EVL), okta-1,3,7-trién (BDDI)) membránpermeációjának koncentrációfüggése, 2-vinilhepta-4,6-diénsav (AC1), 3-etilidén-2-metilén-5-(prop-1-en-1-il)-dihidrofurán (LAC2)) DPPC-kompozíciójú kettősrétegekbe történő beoldódását vizsgáltam Well-Tempered Metadinamikával. Minden esetben azt találtam, hogy a permeációs profilokat befolyásolja a beoldódó anyag koncentrációja. Ha – az anyag korlátozott oldhatósága miatt – a vizes fázisban folyadéksepp képződik, a szabadenergia-gát magasabb koncentráció esetén nő; ugyanakkor a jól oldódó és keveredő vegyületek



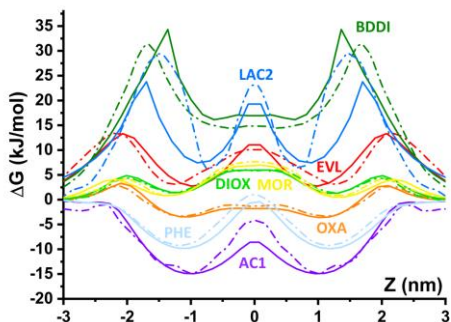
esetében a szabadenergia-gát a kettősréteg centrumában magasabb koncentráció esetén csökken (Ábra 3).



Ábra 3 A permeáció szabadenergiájának koncentrációfüggése a fenol, AC1, EVL, BDDI és LAC2 esetében.

### 3. A membránpermeáció tömegsűrűségeen alapuló szabadenergia-számítása ésszerű alternatívát jelenthet a fokozott mintavételi módszerek helyett.

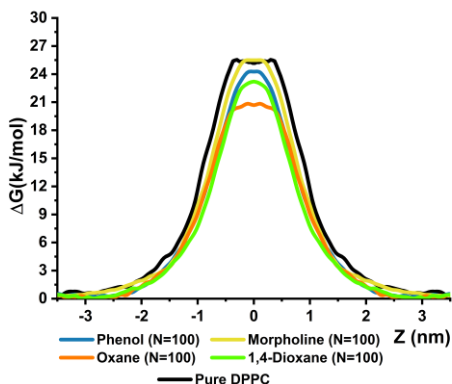
Nyolc iparilag releváns vegyület (1,4-dioxán, fenol, oxán, morfolin, 3-etilidén-6-viniltetrahydro-2H-pirán-2-on (EVL), okta-1,3,7-trién (BDDI), 2-vinilhepta-4,6-diensav (AC1), 3-etilidén-2-metilén-5-(prop-1-en-1-il)-dihidrofuran (LAC2)) DPPC-kompozíciójú kettősrétegekbe történő beoldódását vizsgáltam Well-Tempered metadinamikával és sűrűségalapú megközelítéssel (D2E). Ebben a módszerben a szabadenergia-profil a vizsgált vegyületeknek a szimulációs dobozban a membrán normálisa mentén történő sűrűségeloszlása alapján kapjuk. A WT-MD és a D2E segítségével kapott permeációs profil szinte minden esetben a kémiai pontosság határain belül volt, kivéve a LAC2 esetében, ahol a maximális eltérés 5,4 kJ/mol volt (Ábra 4). Ezen eredmények alapján a sűrűség alapú beoldódási szabadenergia-számítások alkalmazása ésszerű alternatíva - vagy első megközelítés - lehet kis, semleges molekulák esetében.



Ábra 4 A D2E és WT-MD módszerekkel kapott beoldódási profilok szabad energiájának összehasonlítása.

**4. Az adalékanyagok jelenléte befolyásolhatja a vízmolekulák membránpermeációs profiljának szabadenergiáját, ami a vízmolekulák megnövekedett (ötszörös) mennyiségét eredményezi a kettősréteg központjában.**

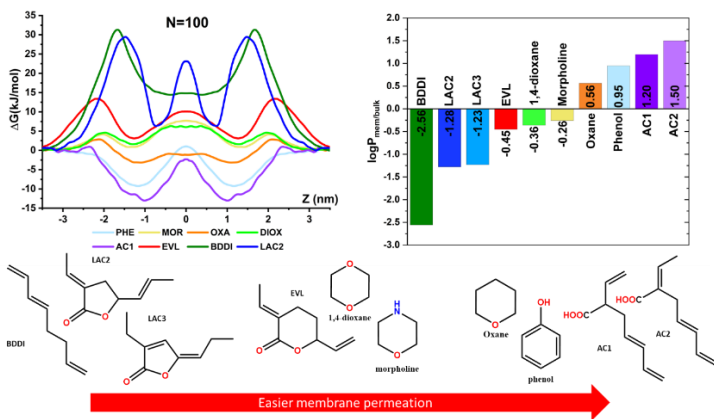
Az 1,4-dioxán, fenol, oxán és morfolin esetében a vízmolekulák membránpermeációjának szabadenergiáját a DPPC-összetételű modellmembránokba Well-Tempered metadinamikával számítottam ki. Megállapítható, hogy a vízmolekulák permeációs gátja alacsonyabb, ha a membrán szerkezet az adalékanyagok jelenléte miatt megváltozik. Az alacsonyabb szabadenergia-gáttal párhuzamosan a kettősrétegen belül jelentősen nagyobb mennyiségű vízmolekulát találtam, amely az oxán jelenlétében - ami termodinamikailag előnyös pozíciót foglal el a kettősréteg közepén - meghaladta az ötszörösét az adalékanyagmentes DPPC-membránokhoz képest (Ábra 5).



Ábra 5 A DPPC-membránok belsejébe behatoló vízmolekula WT-MD-vel kapott szabadenergia-profiljai tiszta környezetben (fekete) vagy 100 NSO-HET molekula jelenlétében: fenol (kék), morfolin (sárga) vagy oxán (narancssárga).

## 5. A szabadenergia-profilok és a membrán/térfogat-megoszlási együtthatók alapján megállapítható a molekulák permeációs sorrendje.

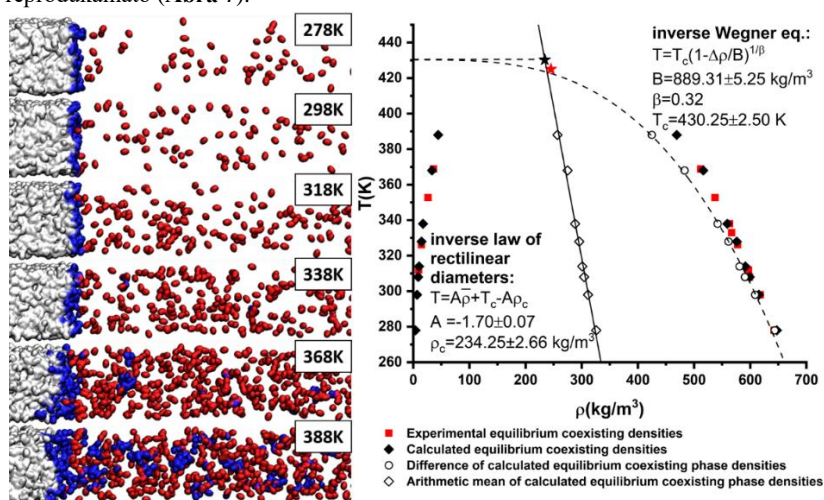
A membrán/vizes fázis megoszlási együtthatót és a membrán térfogatfrakciót 1,4-dioxán, fenol, oxán, morfolin, 3-etilidén-6-viniltetrahidro-2H-pirán-2-on (EVL), okta-1,3,7-trién (BDDI), 2-vinilhepta-4,6-diensav (AC1), 2-etilidénhepta-4,6-diensav (AC2), 3-etilidén-2-metilén-5-(prop-1-en-1-il)-dihidrofuran (LAC2), 3-etil-5-propilidenefuran-2-on (LAC3) klasszikus molekuladinamikai szimulációkból számítottam ki. Ezen paraméterek és a szabadenergia-profilok alapján megállapítható a molekulák permeációs sorrendje. Ebben a sorrendben három különböző típusú molekula különült el egymástól: olyan molekulák, amelyek magas szabadenergia-gátjuk és alacsony megoszlási együtthatójuk miatt nem hatolnak be a membránba (BDDI, LAC2 és LAC3); olyan molekulák, amelyek képesek átjutni a kettősrétegen, közepes permeációs gátakkal és enyhén negatív megoszlási együtthatóval rendelkeznek (EVL, 1,4-dioxán és morfolin); és olyan molekulák, amelyek spontán diffundálhatnak a kettősrétegbe szabadenergia-gát nélkül, és pozitív megoszlási együtthatóval rendelkeznek (fenol, oxán, AC1 és AC2). A Mullins-féle térfogattörédék-elmélet alapján [8] a BDDI-t leszámítva minden molekula narkotikusan viselkedik az alkalmazott szimulációs környezetben (Ábra 6).



**Ábra 6** A vizsgált molekulák szabadenergia-profiljainak és  $\log P_{mem/wat}$  értékeinek összehasonlítása, ahol  $N_{adalekanyag}=100$ . Ezen adatok alapján a molekulák permeációs sorrendjét határoztam meg, amelyet a vegyületek 2D grafikus modelljei jeleznek.

6. Az 1,3-butadién esetében a gőz-folyadék egyensúlyban a gömbszerűség alapján elkülöníthetők egymástól a gőz, a folyadék és a fázisváltó molekulák. Ezzel a módszerrel a kísérletileg elérhető sűrűségeket a VLE-ben és a szuperkritikus pontban 10%-os eltéréssel reprodukáltam.

Új módszert dolgoztam ki a gőz-folyadék egyensúlyban lévő molekulák osztályozására, amelyek vagy gőz- vagy folyadékfázisban vannak, vagy "fázisátmenetben" vannak épp. A módszer az egyes molekulákhoz a kétfázisú szimulációban generált Voronoi-poligonok gömbszerűségén alapul. A módszert 1,3-butadién esetén alkalmaztam a 278-408 K hőmérséklet-tartományban, és a kísérletileg elérhető sűrűségeket 5 kg/m<sup>3</sup>-en belül reprodukáltam. Az ábrán feltüntetett egyenletekkel a szuperkritikus hőmérséklet és sűrűség 10%-os eltérésen belül volt reprodukálható (Ábra 7).



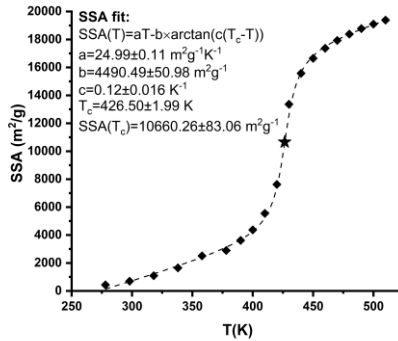
Ábra 7 A gőz-folyadék egyensúlyban lévő molekulák fázisok közti megoszlása és sűrűségeloszlása a VLE-ben. A molekuláris megjelenítésben a fehér szín a folyadék és a piros szín a gőzfázisú molekulákat jelöli, míg a kék szín a "fázisváltó" molekulákat jelöli.

## 7. A gőz-folyadék egyensúlyban a fajlagos felület hőmérsékletfüggése felhasználható a szuperkritikus hőmérséklet meghatározásához.

Az 1,3-butadién esetében megvizsgáltam a fajlagos felület (SSA) hőmérsékletfüggését a gőz-folyadék egyensúlyban, és megállapítható, hogy ennek eloszlása egy empirikus egyenlettel jellemezhető:

$$SSA(T) = aT - b \times \arctan(c(T_c - T))$$

Ebből  $T_{c,SSA} = 426,50$  K-t kaptunk, ami 1%-os eltérésen belül van a szuperkritikus hőmérséklet kísérleti értékétől (Ábra 8). Ugyanakkor a rendszer teljes molekulafelületének elméleti határértékét úgy kaphatjuk meg, hogy feltételezzük, hogy az 1,3-butadién molekulák egyike sem érintkezik a többivel; ez az 1,3-butadién esetében az SSA olyan nagy értéket eredményez, mint  $24944 \text{ m}^2/\text{g}$ . A kritikus ponton az  $SSA_{T_c}$   $10660,26 \text{ m}^2/\text{g}$ , ami a maximális érték  $42,74\%$ -a, míg  $510$  K-en  $77,71\%$ -ra emelkedik ( $SSA_{510\text{K}} = 19383 \text{ m}^2/\text{g}$ ).



Ábra 8 Az 1,3-butadién fajlagos felületének hőmérsékletfüggése szub- és szuperkritikus körülmények között. A vizsgált hőmérsékleti intervallum  $278$ - $510$  K volt. Az SSA értékeket fekete rombuszok jelzik, a szuperkritikus pontot pedig fekete csillag.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A vegyipar éves szinten több, mint  $10^8$  tonna vegyi anyagot állít elő. Ennek nem elhanyagolható része kerül a környezetbe kezeletlenül, ami egyre növekvő környezeti stresszhez vezet, miközben a legtöbb vegyi anyag egészségügyi és környezeti kockázatát még nem ismerjük. A környezettudományok és a toxikológia támogatása érdekében az inert ipari vegyületek hatását és szerkezetét a számítástechnikai kémia eszközeivel jól jellemezhetjük.

Munkám során 10, ipari szempontból releváns vegyület passzív membránpermeációját vizsgáltam molekuladinamikai módszerekkel. Valamennyi vizsgált esetben megállapítható, hogy a vegyületek képesek a DPPC összetételű biológiai modellmembránok belsejébe hatolni, ahol elősegítik a kettősréteg szerkezetének megváltozását. A szerkezeti változások mellett a különböző vegyületek permeációs szabadenergiáját is vizsgáltam, amelyből megállapítható, hogy ez a folyamat nagymértékben koncentrációfüggő. Emellett az adalékanyagok permeációja csökkeni a vízmolekulák permeációs gátját is. A térfogatarány-elmélet alapján a BDDI-n kívül minden molekula narkotikumként viselkedik a beállított szimulációs környezetben. A doktori disszertációmban leírt általános módszertan a jövőben számos más vegyületre is alkalmazható lehet annak érdekében, hogy jobban megértsük az kemikáliák biológiai membránokkal való kölcsönhatásának molekuláris folyamatát.

Az 1,3-butadién gőz-folyadék egyensúlyát (VLE) és szuperkritikus fázisát kétfázisú molekuladinamikával vizsgáltam. Annak érdekében, hogy a kétfázisú szimulációk alapján az 1,3-butadién gőz- és folyadéksűrűségét pontosan megállapíthassam és a fázist váltó molekulákat kiválaszthassam, egy új módszert dolgoztam ki. Ennek a módszernek az alkalmazásával egyetlen paraméterrel elkülöníthetővé válnak a különböző fázisok molekulái a hozzájuk tartozó Voronoi-poligonok gömbszerűsége alapján. A módszert felhasználva a VLE-görbe és a szuperkritikus pont kísérleti értékei 10 %-os egyezést mutattak az 1,3-butadién esetén. Ha az alkalmazott módszereket és butadién modellt megfelelő  $\text{CO}_2$  erőterrel párosítjuk a későbbiekben, akkor a két komponensű rendszerük részletesen vizsgálható lesz különböző összetételek és környezeti paraméterek mellett. Ezáltal lehetővé válik a reakció megértése és a reakció finomhangolása a nagyobb EVL-szelektivitás érdekében.

## SUMMARY

The chemical industry produces a grave amount of substances annually, out of which a non-negligible portion is released into the environment, leading to ascendant environmental stress. At the same time the health and environmental effects of most chemicals is yet to be understood. For the support of environmental and toxicological sciences, the effect and structure of chemically inert industrial compounds can be characterized by using the tools of computational chemistry.

Throughout my work the passive membrane permeation of 10 industrially relevant compounds were investigated by the means of molecular dynamics. In all of the investigated cases it was found that the compounds can permeate inside DPPC composed model biological membranes, and promote changes in the bilayer structure. Aside from the structural changes the free energy of permeation of the different compounds were investigated and it was found that this process is highly dependent on concentration. Also the permeation of additives can decrease the permeation barrier of water molecules too. Based on the volume fraction theory aside from BDDI, all molecules act as a narcotic in the set simulation environment. The general methodology described in this doctoral dissertation could be applied in the future for several other compounds to get a better understanding on the molecular process of the interactions of additives with biological membranes.

The vapor-liquid equilibria and supercritical phase of 1,3-butadiene was described at by using two-phase molecular dynamics. To be able to accurately predict the vapor and liquid densities of 1,3-butadiene from the slab simulations and to select the phase transferring molecules, I have elaborated a new method, where with a single parameter, the molecules of different phases can be separated based on the sphericity of their Voronoi polygons. By using this method, the vapor and liquid densities of the VLE-curve and supercritical point of 1,3-butadiene were reproduced within 10 % compared to experimental values. By pairing the used methods and model with an appropriate CO<sub>2</sub> force field, their two-component system could be investigated in detail at different compositions and environment, in order to understand the reaction, and fine-tune it towards higher EVL selectivity.

## HIVATKOZÁSOK

- [1] Z. Wang, G. W. Walker, D. C. G. Muir és K. Nagatani-Yoshida, "Toward a Global Understanding of Chemical Pollution: A First Comprehensive Analysis of National and Regional Chemical Inventories," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 54, no. 5, pp. 2575-2584, 2020.
- [2] R. A. Sheldon, "Az E-tényező: *Green Chem.*", vol. 9, no. 12, pp. 1273-1283, Nov. 2007.
- [3] M. L. Diamond *et al.*, "Exploring the planetary boundary border for chemical pollution," *Environ. Int.*, vol. 78, pp. 8-15, 2015.
- [4] S. Seethapathy, T. Górecki, and X. Li, "Passive sampling in environmental analysis," *J. Chromatogr. A*, vol. 1184, no. 1-2, pp. 234-253, 2008.
- [5] D. Mackay, J. A. Arnot, E. P. Petkova és K. B. Wallace, "The physicochemical basis of QSARs for baseline toxicity," *SAR QSAR Environ. Res.*, vol. 20, no. 3-4, pp. 393-414, 2009.
- [6] M. Nendza, M. Müller, and A. Wenzel, "Discriminating toxicant classes by mode of action: 4. Baseline and excess toxicity," *SAR QSAR Environ. Res.*, vol. 25, no. 5, pp. 393-405, 2014.
- [7] J. J. Li *et al.*, "Development of thresholds of excess toxicity for environmental species and their application to identification of modes of acute toxic action," *Sci. Total Environ.*, vol. 616-617, pp. 491-499, 2018.
- [8] J. L. Mullins, "Néhány fizikai mechanizmus a narkózisban", *Chem. Rev.*, 54. kötet, 2. szám, 289-323. o., 1954.
- [9] D. Van Der Spoel, S. Manzetti, H. Zhang és A. Klamt, "Prediction of Partition Coefficients of Environmental Toxins Using Computational Chemistry Methods," *ACS Omega*, vol. 4, no. 9, pp. 13772-13781, 2019.
- [10] A. Krämer *et al.*, "Membrane permeability of small molecules from unbiased molecular dynamics simulations," *J. Chem. Phys.*, vol. 153, no. 12, p. 124107, 2020.
- [11] J. Sikkema, J. A. de Bont, and B. Poolman, "Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons.", *Microbiol. Rev.*, vol. 59, no. 2, pp. 201-22, Jun. 1995.
- [12] M. S. I. Shaikh, N. D. Derle, and R. Bhamber, "Permeabilitás-növelő technikák rosszul permeabilis gyógyszerekhez: *J. Appl. Pharm. Sci.*", vol. 2, no. 7, pp. 34-39, 2012.
- [13] S. Peddinghaus *et al.*, "Az NSO-heterociklusos vegyületek embriotoxikus potenciáljának mennyiségi értékelése zebrahal (Danio rerio) segítségével", *Reprod. Toxicol.*, vol. 33, no. 2, pp. 224-232, 2012.
- [14] M. Brinkmann *et al.*, "Nitrogén, kén vagy oxigén heterociklusok és rövid szénláncú alkil-fenolok ökototoxicitása a szennyezett talajvízben általánosan észlelt szennyezett talajvízben", *Environ. Toxicol. Chem.*, vol. 38, no. 6, pp. 1343-1355, 2019.
- [15] P. Braunstein, D. Matt, and D. Nobel, "Carbon Dioxide Activation and Catalytic Lactone Synthesis by Telomerization of Butadiene and CO<sub>2</sub>," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 110, no. 10, pp. 3207-3212, 1988.
- [16] L. Chen, J. Ling, X. Ni, and Z. Shen, "Synthesis and Properties of Networks Based on Thiol-ene Chemistry Using a CO<sub>2</sub>-Based  $\delta$ -Lactone," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 39, no. 23, pp. 1-6, 2018.
- [17] X. L. L. He, "Synthesis of Lactones and Other Heterocycles", *Top. Curr. Chem.*, vol. 375, no. 2, pp. 1-32, 2017.
- [18] T. Adschiri és A. Yoko, "Supercritical fluids for nanotechnology," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 134, pp. 167-175, 2018.
- [19] M. Türk and C. Erkey, "Synthesis of supported nanoparticles in supercritical fluids by supercritical fluid reactive deposition: *J. Supercrit. Fluids*, vol. 134, pp. 176-183, 2018.
- [20] J. M. Stubbs, "Molecular simulations of supercritical fluid systems," *J. Supercrit. Fluids*, vol. 108, pp. 104-122, 2016.
- [21] Z. B. Rózsa, L. J. Németh, B. Jójárt, K. Nehéz, B. Viskolcz, and M. Szőri, "Molecular Dynamics and Metadynamics Insights of 1,4-Dioxane-Induced Structural Changes of Biomembrane Models," *J. Phys. Chem. B*, vol. 123, no. 37, pp. 7869-7884, 2019.
- [22] Z. B. Rózsa, E. Szőri-Dorogházi, B. Viskolcz, and M. Szőri, "Transmembrane penetration mechanism of cyclic pollutants inspected by molecular dynamics and metadynamics: the case of morpholine, phenol, 1,4-dioxane and oxane," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 23, pp. 15338-15351, 2021.
- [23] Z. B. Rózsa, R. Thangaraj, B. Viskolcz és Szőri M., "A zöld technológia jövőjének előrelátása. A CO<sub>2</sub> és az 1,3-butadién reakció termékeinek passzív membránpenetrációjának molekuladinamikai vizsgálata," *J. Mol. Liq.*, vol. 361, p. 119581, Sep. 2022.
- [24] Z. B. Rózsa, B. Minofar, D. Řeha, B. Viskolcz, and M. Szőri, "From the vapor-liquid equilibrium to the supercritical condition. Az 1,3-butadién molekuladinamikai modellezése," *J. Mol. Liq.*, 2020.
- [25] G. Raabe, *Applications and Perspectives Molecular Simulation Studies on Thermophysical Properties With Application to Working Fluids*. Braunschweig: Springer, 2017.
- [26] J. M. Berg, J. L. Tymoczko és L. Stryer, *Biokémia, 5. kiadás*, 5. szerk. New York: NCBI, 2002.
- [27] A. L. Parrill és K. B. Lipkowitz, *Reviews in Computational Chemistry 28*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2015.
- [28] T. Steinbrecher, R. Abel, A. Clark, and R. Friesner, "Free Energy Perturbation Calculations of the



- Thermodynamics of Protein Side-Chain Mutations," *J. Mol. Biol.* , vol. 429, no. 7, pp. 923-929, 2017.
- [29] J. Vymetal and J. Vondrásek, "Metadynamics As a Tool for Mapping the Conformational and Free-Energy Space of Peptides - The Alanine Dipeptide Case Study," *J. Phys. Chem. B*, vol. 114, no. 16, pp. 5632-5642, 2010.
- [30] A. Arslanargin és T. L. Beck, "Free energy partitioning analysis of the driving forces that determine ion density profiles near the water liquid-vapor interface," *J. Chem. Phys.* , vol. 136, no. 10, p. 104503, 2012.
- [31] D. Meral, D. Provasi, and M. Filizola, "An efficient strategy to estimate thermodynamics and kinetics of G protein-coupled receptor activation using metadynamics and maximum caliber," *J. Chem. Phys.* , vol. 149, no. 22, p. 224101, 2018.
- [32] A. Barducci, G. Bussi, and M. Parrinello, "Well-Tempered Metadynamics: A Smoothly Converging and Tunable Free-Energy Method," *Phys. Rev. Lett.* , vol. 100, no. 2, p. 020603, 2008.
- [33] J. T. Fern, D. J. Keffer és W. V. Steele, "Vapor - Liquid equilibrium of ethanol by molecular dynamics simulation and voronoi tessellation," *J. Phys. Chem. B*, vol. 111, no. 46, pp. 13278-13286, 2007.
- [34] S. Patel, W. V. Wilding, and R. L. Rowley, "The use of two-phase molecular dynamics simulations to determine the phase behaviour and critical point of propane molecular models," *J. Chem. Phys.* , vol. 134, no. 2, 2011.

## KIADVÁNYOK LISTÁJA

### A disszertáció témájához kapcsolódó publikációk:

**1. Rózsa, Zsófia Borbála;** Németh, Lukács József; Jójárt, Balázs; Nehéz, Károly; Viskolcz, Béla; Szőri, Milán  
Molecular Dynamics and Metadynamics Insights of 1,4-Dioxane-Induced Structural Changes of Biomembrane Models

JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B: 123, 7869-7884 (2019)

Q1, IF: 2.857, Independent citations: 2

**2. Rózsa, Zsófia Borbála;** Minofar, Babak; Řeha, David; Viskolcz, Béla; Szőri, Milán

Transmembrane penetration mechanism of cyclic pollutants inspected by molecular dynamics modeling of 1,3-butadiene

JOURNAL OF MOLECULAR LIQUIDS: 315, 113702 (2020)

Q1, IF: 5.85, Independent citations: 2

**3. Rózsa, Zsófia Borbála;** Szőri-Dorogházi, Emma; Viskolcz, Béla; Szőri, Milán

Transmembrane penetration mechanism of cyclic pollutants inspected by molecular dynamics and metadynamics: the case of morpholine, phenol, 1,4-dioxane and oxane

PHYSICAL CHEMISTRY CHEMICAL PHYSICS: 28, 15338-15351. (2021)

IF: 3.603, Q1

**4. Rózsa Zsófia Borbála;** Thangaraj Ravikumar; Viskolcz Béla; Szőri Milán

Foreseeing the future of green Technology. Molecular dynamic investigation on passive membrane penetration by the products of the CO<sub>2</sub> and 1,3-butadiene reaction

JOURNAL OF MOLECULAR LIQUIDS: 361, 119581. (2022)

IF: 6.165, Q1

### További publikációk

**1. Cheikh, Wafaa ; Rózsa, Zsófia Borbála;** Camacho López, Christian Orlando; Mizsey, Péter; Viskolcz, Béla; Szőri, Milán; Fejes, Zsolt

Urethane Formation with an Excess of Isocyanate or Alcohol: Experimental and Ab Initio Study

POLYMERS 11, 1543 (2019)

Q1, IF: 3.426, Independent citations: 9

**2. Illés, Ádám; Rózsa, Zsófia Borbála;** Thangaraj, Ravikumar; Décsiné Gombos, Erzsébet; Dóbbé, Sándor; Giri, Binod Raj; Szőri, Milán

An experimental and theoretical kinetic study of the reactions of hydroxyl radicals with tetrahydrofuran and two deuterated tetrahydrofurans

CHEMICAL PHYSICS LETTERS 776, 138698 (2021)

Q2, IF: 2.58, Independent citations: 1

### A disszertációval kapcsolatos előadások

**1.** 8th Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Losonc, Slovakia) 2018

*Dioxane-induced changes on the interfacial region of phosphatidyl-choline membranes*

**2.** KeMoMo-QSAR Szimpózium (Szeged, Hungary) 2019

*Az 1,3-butadién strukturális változásainak megértése molekuláris szinten a gőz-folyadék egyensúlytól a szuperkritikus állapotig*

**3.** Eötvös-Symposium (Miskolc, Hungary) 2019

*Molecular Understanding of Structural Changes of 1,3-Butadiene from Vapor-Liquid Equilibrium to Supercritical Conditions*

**4.** 9th Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Szilvásvárad, Hungary) 2019

*Molecular Dynamics and Metadynamics Insights of 1,4-Dioxane Induced Structural Changes of Biomembrane Models*

**5.** 10th Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý, Czech Republic) 2022

*Molecular-level understanding of membrane permeation of some chemicals*

### További előadások

**1.** 5th Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Szeged, Magyarország) 2015

*Mapping out the 366 shades of the C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> isomers*

**2.** Annual Summer School in Molecular Biophysics and Systems Biology (Nové Hradý, Czech Republic) 2018

*The effect of fatty acids on the conformation of protein channel TRAAK*

**A disszertációhoz kapcsolódó poszterek**

1. 7th Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý, Czech Republic) 2017  
*A molecular dynamics study on the effects of 1,4-dioxane on model membranes*

**További plakátok**

1. 4th Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý, Czech Republic) 2014  
*A theoretical analysis on the thermodynamic stability of various constitutional isomers of  $C_4H_8O_2$*

**Scientometrics**

- A publikációk száma: 6
- Az első szerzős publikációk száma: 4
- Q1-es publikációk száma: 5
- Q2-es publikációk száma: 1
- Független hivatkozások száma: 14
- H index: 3