

# Analiza svojstava glicerola i njegove vodene otopine metodom Molekularne Dinamike

---

**Marinić, Tajana Laura**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:559736>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-01**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
PRIRODOSLOVNO MATEMATIČKI FAKULTET



DIPLOMSKI RAD

**Analiza svojstava glicerola i njegove vodene otopine  
metodom Molekularne Dinamike**

Tajana Laura Marinić

Split, rujan 2024.

**Temeljna dokumentacijska kartica**

Diplomski rad

Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za Fiziku

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

**Analiza svojstava glicerola i njegove vodene otopine metodom Molekularne Dinamike**

Tajana Laura Marinić

**SAŽETAK**

Glicerol je viskozna, polarna molekula koja formira bogate mreže vodikovih veza, što značajno utječe na njegove dinamičke karakteristike. Vodena otopina glicerola koristi se u mnogim industrijskim, farmaceutskim, prehrambenim postrojenjima zahvaljujući svojim jedinstvenim kemijskim i fizikalnim svojstvima. U ovom radu analizirani su struktura i dinamika glicerola i vodena otopina glicerola s molarnim udjelom 0.5 metodom Molekularne Dinamike. Cilj nam je bio istražiti na koji način se razlikuje čisti glicerol od njegove vodene otopine. U tu svrhu smo analizirali radijalne distribucijske funkcije, autokorelacijske funkcije brzine i srednje kvadratno odstupanje.

**Ključne riječi:** glicerol, vodena otopina glicerola, simulacije Molekularne Dinamike,, radijalna distribucijska funkcija, autokorelacijska funkcija brzine

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

**Rad sadrži:** 37 stranica, 14 grafičkih prikaza, 3 tablice i 14 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor:** **Izv. prof. dr. sc. Bernarda Lovrinčević,** *izvanredni profesor; Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

**Ocjenjivači:** **Izv. prof. dr. sc. Bernarda Lovrinčević,** *izvanredni profesor; Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

**Izv. prof. dr. sc. Petar Stipanović,** *izvanredni profesor; Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

**Doc. dr. sc. Martina Požar,** *docent, Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

Rad prihvaćen: rujan, 2024.

**Basic documentation card**

Thesis

University of Split

Faculty of Science

Department of Physics

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

**Analysis of the properties of glycerol and its aqueous solution using Molecular Dynamics**

Tajana Laura Marinić

**ABSTRACT**

Glycerol is a viscous, polar molecule that forms extensive hydrogen bond networks, which significantly influence its dynamic characteristic. Aqueous glycerol solutions are used in many industrial, pharmaceutical and food processing applications due to their unique chemical and physical properties. In this paper, the structure and dynamics of glycerol and an aqueous glycerol solution with molar fraction of 0.5 were analyzed using Molecular Dynamics methods. Our goal was to investigate how pure glycerol differs from its aqueous solution. To achieve this, we analyzed the radial distribution functions, the velocity autocorrelation functions, and the mean square displacements.

**Keywords:** Glycerol, aqueous glycerol solution, Molecular Dynamics simulations, radial distribution function, velocity autocorrelation function

Thesis deposited in library of Faculty of science, University of Split

**Thesis consists of:** 37 pages, 14 figures, 3 tables and 14 references

Original language: Croatian

**Mentor:** **Bernarda Lovrinčević, Ph.D.** *Associate Professor, Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Reviewers:** **Bernarda Lovrinčević, Ph.D.** *Associate Professor, Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Petar Stipanović, Ph.D.** *Associate Professor, Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Martina Požar, Ph.D.** *Assistant Professor, Professor of Faculty of Science, University of Split*

Thesis accepted: September, 2024.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Bernardi Lovrinčević koja mi je svojim vodstvom i savjetima pomogla pri izradi ovog diplomskog rada. Također, želim zahvaliti svojim roditeljima koji su mi bili podrška tijekom cijelog studija. Jedno veliko hvala što su vjerovali u mene i onda kada ja to nisam.*

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod.....   | 6  |
| 2. Molekularna Dinamika.....                                       | 7  |
| 2.1. Klasične jednadžbe gibanja.....                               | 8  |
| 2.2. Polje sile.....   | 9  |
| 2.3 Periodični rubni uvjeti.....                                   | 10 |
| 2.4. Simulacijski postupak.....                                    | 11 |
| 2.4.1 Priprema sustava.....  | 11 |
| 2.4.2 Minimizacija energije.....                                   | 14 |
| 2.4.3 Ekvilibracija.....   | 15 |
| 2.5 Produkcija.....  | 18 |
| 3. Statistički i dinamički rezultati vodene otopine glicerola..... | 18 |
| 3.1 Radijalna distribucijska funkcija.....                         | 18 |
| 3.2. Srednje kvadratno odstupanje.....                             | 26 |
| 4.3 Autokorelacijska funkcija brzine.....                          | 29 |
| 5. Zaključak.....  | 35 |
| 6. Literatura.....   | 36 |

## 1. Uvod

Glicerol, poznatiji kao i glicerol bezbojna je, bez mirisna organska molekula. Molekularna formula glicerola je  $C_3H_8O_3$ , to jest sadrži tri atoma ugljika, tri kisika i osam atoma vodika. Naziva se još i 1,2,3 – propantriol što ga čini najjednostavnijim trovalentnim alkoholom [1]. Glicerol je viskozna, neotrovna tekućina slatkastog okusa, a zbog svojih svojstava ima široku primjenu u raznim industrijama.

Zajedno s masnim kiselinama, esterski vezan, tvori spojeve poput triglicerida koji su sastavni dijelovi biljnih i životinjskih masti i ulja. U reakciji glicerola i natrijeva hidroksida nastaje sapun. Prilikom proizvodnje biodizela, jedan od produkata je glicerol. Također, glicerol se može dobiti i postupkom fermentacije šećera ili sintetski iz propilena [2].

Široko je korišten u industriji hrane i lijekova. Uz to, glicerol ima antimikrobna svojstva te je često korišten u medicini, gdje također služi kao marker za bolesti jetre. Znanstvenici smatraju da će upotreba glicerina biti korisna pri fiksiranju virusa koji pokazuju sklonost agregiranju u prisutnosti formaldehida (FA) [3]. U medicini, glicerol se također koristi kao u nekim formulama lijekova za infekcije uha. Glicerol utječe na osmotski učinak krve plazme tako što pomaže pri izvlačenju vode iz tkiva u unutarstaničnu tekućinu i plazmu. Također njegov laksativni i diuretički efekt sprječava ponovnu apsorpciju vode u bubrezima što dovodi do povećanog izlučivanja vode i natrija te smanjena volumena krvi. Koristi se i u kozmetici kao sredstvo zadržavanja vlage u različitim preparatima kao što su šamponi, hidratantne kreme za lice, sapuni i mnogi drugi. U prehrambenoj industriji, glicerol se koristi kao zaslađivač te kao sredstvo za održavanje količine vlage u hrani [4].

Glicerol i njemu pripadajuće vodene otopine zbog svojih raznolikih svojstava već dulji niz godina intrigiraju znanstvenike diljem svijeta. Glicerol pripada skupini jednostavnih alkohola te sa svoje tri hidroksilne skupine koje ga čine visoko topljivim u vodi i samo jednostrukim vezama pokazuje visoko kompleksne strukturalne fluktuacije i složena stanja. Utjecaj glicerola na molekulu vode i njihovu otopinu znanstvenici su najprije proučavali eksperimentalno. Kasnije, razvojem računala i računalnih simulacija kao što su i simulacije Molekularne Dinamike dolazi do dubljeg poznavanja strukturalnih konformacija glicerola. U ovom radu su proučavana termodinamička i strukturalna svojstva molekule glicerola te vodene otopine glicerola.

## 2. Molekularna Dinamika

Molekularna Dinamika je metoda računalne simulacije koja se koristi prilikom promatranja makromolekularnih sustava kao što su proteini, DNA i njoj pridružene strukture te mnoge druge biomolekule. Molekularna Dinamika je multidisciplinarna metoda koja spaja elemente matematike, fizike i kemije, ali i elemente molekularne strukture, gibanja i funkcije [5]. Predstavlja in silico tehniku istraživanja koja pomoću različitih programskih paketa omogućava znanstvenicima da simuliraju ponašanje atoma i molekula u nekom točno određenom sustavu tijekom određenog vremenskog intervala. Simulacije Molekularne Dinamike se temelje na numeričkom rješavanju sustava klasičnih jednadžbi gibanja za višečestične sustave, to jest problem gibanja  $N$  – čestica [6]. Analitički pristup ovom tipu problema u kojima je broj čestica sustava veći od dva ne bi dao rezultate i podlegao bi kaotičnom gibanju [7]. Počeci razvoja Molekularne Dinamike se vežu za dvojicu teorijskih fizičara, B. J. Aldera i T. E. Wainwrighta koji su još 1957. godine proučavali sustav takozvanih krutih sfera (*eng. hard sphere*). U ovom slučaju, možemo pretpostaviti da se čestice unutar sustava kreću konstantnom brzinom, poprimaju Maxwell-Boltzmannovu raspodjelu te su njihovi međusobni sudari elastični [8]. Nedugo nakon njih, A. Rahman je proučavajući argon, plemeniti plin, opisao jednadžbe gibanja sustava za Lennard-Jonesov potencijal [9]. Simulacije Molekularne Dinamike svoj zamah dobivaju ubrzanim razvojem računarske i informacijske tehnologije u godinama koje slijede te postaju esencijalni alat prilikom biofizikalnih istraživanja.

Simulacije Molekularne Dinamike se temelje na klasičnim simulacijama u kojima se pretpostavlja da se atomi ponašaju poput klasičnih čestica. Njihovo gibanje zbog toga možemo opisati Newtonovim jednadžbama gibanja, potpuno zanemarujući kvantne efekte. Klasičnim simulacijama pretpostavljamo da je masa jezgre atoma mnogo veća od mase elektrona (Born-Oppenheimerova aproksimacija), zanemarujemo elektronsku strukturu atoma te stvaranje odnosno razbijanje kemijskih veza, osim u smislu krajnje konformacije promatrane molekule, to jest sustava. Prije nego se krene u simulaciju Molekularne Dinamike potrebno je odrediti polje sile, pripadnu potencijalnu energiju i silu na svaku od čestica unutar promatranog sustava.

Ovaj rad se zasniva na simulacijama klasične Molekularne Dinamike te je prilikom njegove izrade korišten programski paket Gromacs 5.0.7 (*eng. GRONingen MACHine for Chemical Simulation*) [10].



## 2.1. Klasične jednadžbe gibanja

Metoda Molekularne Dinamike simulira kretanje atoma i molekula rješavajući Newtonove jednadžbe gibanja. Pomoću njih računa položaj i brzine čestica u nekom vremenskom intervalu, to jest koraku. Prema drugom Newtonovom zakonu, akceleraciju sustava je moguće izračunati kao:

$$\vec{a} = \frac{d^2 \vec{r}}{dt^2} = \frac{1}{m} \vec{F}_i \quad 2.1$$

gdje je  $t$  vrijeme,  $\vec{F}$  sila na česticu  $i$ , a  $\vec{r}$  položaj čestice  $i$ .

Silu možemo prikazati kao negativni gradijent potencijalne energije ( $U$ ):

$$\vec{F}_i = - \nabla U \quad 2.2$$

Potencijalna energija čestice je jednaka zbroju intramolekularnih i intermolekularnih doprinosa.

U simulacijama Molekularne Dinamike pretpostavlja se da je sila na svaku pojedinu česticu konstantna. Jedan od najčešće korištenih integracijskih algoritama u simulacijama molekularne dinamike za rješavanje Newtonovih jednadžbi gibanja je Leap - frog algoritam [6]. Algoritam se koristi za računsko integriranje gibanja čestica u vremenu u sustavu s velikim brojem čestica kako bi se pratili položaji i brzine svih čestica. Temelji se na jednostavnom diskretnom vremenskom koraku gdje se položaji i brzine čestica ažuriraju izmjenično u različitim vremenskim trenucima unutar svakog vremenskog intervala kako bismo što realnije mogli opisati sustav. Ime je dobio po tome što brzine “skaču” između položaja u vremenu, polovicu vremenskog koraka ispred ili iza položaja. Brzinu čestice možemo izračunati na pola vremenskog koraka u odnosu na položaje čestice gdje je  $\vec{v}(t)$  brzina čestice u vremenu  $t$ ,  $\vec{F}(t)$  sila na česticu u vremenu  $t$ , a  $\Delta t$  duljina vremenskog koraka.

$$\vec{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \vec{v}\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\vec{F}(t)}{m} \Delta t \quad 2.3$$

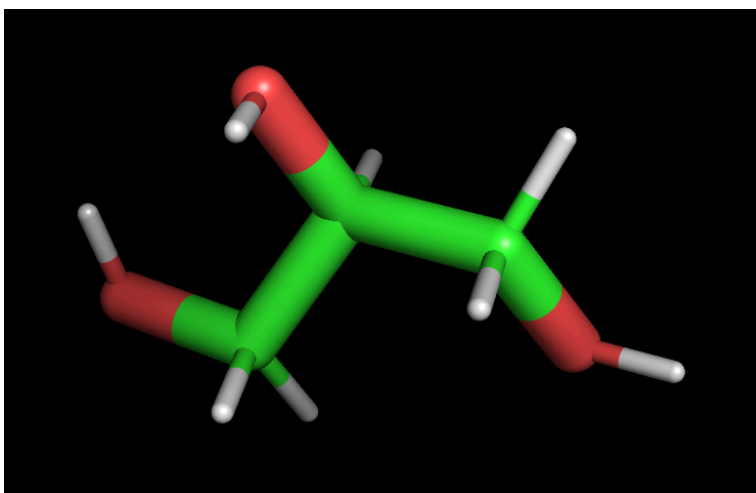
Iz izračunatih brzina možemo odrediti položaje čestica:

$$\vec{r}(t + \Delta t) = \vec{r}(t) + \vec{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \Delta t \quad 2.4$$

## 2.2. Polje sile

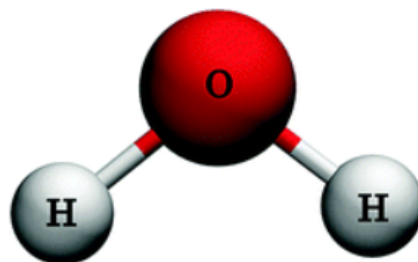
U Molekularnoj Dinamici, polje sile opisuje međudjelovanja između atoma unutar iste molekule (vezane interakcije), kao i između različitih molekula (nevezane interakcije). Nevezane interakcije uključuju van der Waalsove sile, koje su obično opisane Lennard-Jones interakcijom i elektrostatske interakcije, opisane Coulombovim zakonom.

U ovom radu je za glicerol korišteno polje sile GROMOS [11] u kojem je svaki atom prikazan kao sfera odgovarajućeg radijusa. Svi parametri polja sila, uključujući konstante veze među atomima, konstante kuta te parametre torzijskog potencijala nalaze se u biblioteci polja GROMOS. Na Slici 1 prikazan je model molekule glicerola.



**Slika 1** : Prikaz molekule glicerola pomoću programa PyMol. Na slici je zelenom bojom prikazan ugljik, crvenom kisik, a bijelom vodik.

Korišteni model vode je SPC (*eng. Simple Point Charge*) [12]. Voda je prikazana kao molekula sa tri točkasta naboja koji su smješteni u centar kisika i vodika. Djelomično pozitivni naboj vodikovih atoma je uravnotežen negativnim nabojima kisika. U ovom modelu vode interakcijsko mjesto za Lennard-Jones potencijal se nalazi na atomu kisika.



**Rigid 3-point  
water models**

SPC, SPC/E, TIP3P

**Slika 2:** Prikaz SPC modela vode. Voda je prikazana kao kruta molekula koja se sastoji od jednog atoma kisika i dva atoma vodika. Na slici vidimo da istu geometriju molekule vode imaju SPC/E i TIP3P modeli. Ova tri modela vode se razlikuju prema parametrima za L-J potencijal i prema elektrostatskim parametrima za atome kisika i vodika. [12]

### 2.3 Periodični rubni uvjeti

Periodički rubni uvjeti su metoda koja se često koristi u simulacijama Molekularne Dinamike kako bi se smanjili rubni efekti i stvorio model beskonačnog sustava iz konačnog broja čestica [6]. Fizički sustavi su često sastavljeni od jako velikog broja molekula, dok su simulacije obično ograničene na mali broj molekula kako zbog ograničenosti rada računala, dostupne memorije za pohranu broja podataka, postignutih brzina i slično. Na čestice na rubovima simulacijske kutije djeluju drugačije sile od onih koje djeluju na čestice daleko od njih, stoga čestice na rubovima simuliranog sustava ne bi imale iste uvjete kao one unutar sustava, što bi moglo uzrokovati nerealne rezultate. Problem rubnih uvjeta se može riješiti tako da se simulirani sustav pretvara u beskonačni ponavljajući sustav. Iluziju beskonačnog sustava postižemo tako da zamislimo simulirani sustav kao kutiju koja se ponavlja u svim smjerovima. Kada molekula napusti jednu stranu kutije, ona se pojavljuje na suprotnoj strani, a interakcije se računaju kao da se molekula “vraća” u kutiju. Kako zamišljena kutija nema zidova, nema ni njenog međudjelovanja s česticama. Simulacija se provodi samo unutar centralne kutije pa nije potrebno čuvati koordinate svih čestica u svim kutijama. Iako ovaj pristup ne dopušta pojavu fluktuacija dugih valnih duljina, pokazalo se da periodički rubni uvjeti imaju mali utjecaj na ravnotežna svojstva sustava daleko od faznih prijelaza te u onih s kratkodosežnim interakcijama. Zbog svoje jednostavnosti i geometrije, kod ovakvog pristupa najčešće je korištena kubična kutija.

## 2.4. Simulacijski postupak

Simulacije Molekularne Dinamike možemo podijeliti u tri dijela: priprema sustava, ekvilibracija i produkcija. Poblje ćemo opisati svaki od njih.

### 2.4.1 Priprema sustava

Najprije trebamo odrediti početnu konfiguraciju sustava, odnosno početne brzine i položaje svih atoma. U programskom paketu GROMACS te se veličine generiraju nasumično, no treba nam točna dimenzija simulacijske kutije koju računamo pomoću formula za molarni volumen sustava i množine tvari.

Molarni volumen sustava je omjer volumena  $V$  i množine tvari  $n$ .

$$V_m = \frac{V}{n} \quad 2.5$$

Množinu tvari  $n$  možemo dobiti kao omjer broja čestica  $N$  i Avogadrovog broja  $N_A$ , to jest mase sustava  $m$  i pripadajuće molarne mase  $M$ .

$$n = \frac{N}{N_A} = \frac{m}{M} \quad 2.6$$

Uvrštavajući jednadžbu (2.5) u jednadžbu (2.6) i uzimajući u obzir da je gustoća  $\rho$  omjer mase i volumena, dobivamo:

$$V_m = \frac{V}{m} M = \frac{M}{\rho} \quad 2.7$$

Slijedi:

$$\rho = \frac{M}{V_m} = \frac{m}{NV_m} = \frac{N_A}{V_m} \quad 2.8$$

Gustoću možemo prikazati i kao omjer broja molekula u simulacijskoj kutiji  $N$  i duljine brida simulacijske kutije  $L$ :

$$\rho = \frac{N}{L^3} \quad 2.9$$

Iz jednadžbi (2.6) i (2.7), izjednačavajući gustoću sustava sa gustoćom simulacijske kutije, slijedi:

$$\frac{N}{L^3} = \frac{N_A}{V_m} \quad 2.10$$

$$L^3 = \frac{NV_m}{N_A} \quad 2.11$$

Iz prethodne jednadžbe dobivamo izraz za duljinu brida simulacijske kutije:

$$L = \sqrt[3]{\frac{NV_m}{N_A}} \quad 2.12$$

gdje je  $N_A = 6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ .

**Tablica 1:** Prikaz molarne mase, gustoće i molarnog volumena vode pri standardnim uvjetima.

| <b>Voda</b>   |        |
|---|--------|
| <b>Molarna masa M [g/mol]</b>                             | 18.016 |
| <b>Gustoća ρ [g/cm<sup>3</sup>]</b>                       | 0.997  |
| <b>Molarni volumen V<sub>m</sub> [cm<sup>3</sup>/mol]</b> | 18.1   |

**Tablica 2:** Prikaz molarne mase, gustoće i volumena glicerola pri standardnim uvjetima [13].

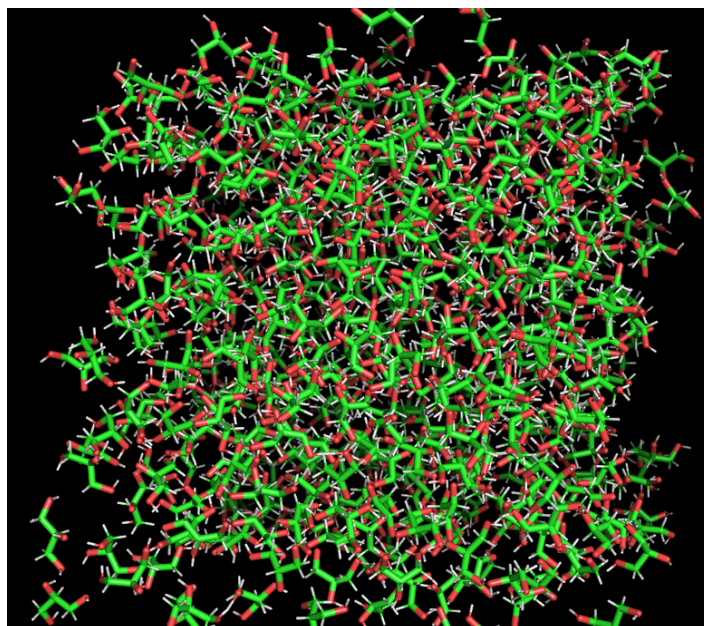
| <b>Glicerol</b>   |        |
|---|--------|
| <b>Molarna masa M [g/mol]</b>                             | 92.094 |
| <b>Gustoća ρ [g/cm<sup>3</sup>]</b>                       | 1.26   |
| <b>Molarni volumen V<sub>m</sub> [cm<sup>3</sup>/mol]</b> | 73.09  |

Dimenziju simulacijske kutije lako dobijemo preko volumena kojeg zauzima  $N$  molekula.

$$V = \frac{N \cdot V_m}{N_A} = \frac{N \cdot M_{\text{glicerol}}}{N_A \cdot \rho} = 6.0686 \cdot 10^{-20} \text{ cm}^3 \quad 2.13$$

$$L = \sqrt[3]{V} = 3.92 \text{ nm} \quad 2.14$$

Nakon što se izračuna veličina simulacijske kutije, programski paket nam omogućuje da kutiju napunimo s  $N = 500$  molekula glicerola na nasumično odabrane položaje unutar kutije duljine brida  $L = 3.92$  nm.



**Slika 2:** Simulacijska kutija ispunjena molekulama glicerola.

Molarni volumen mješavine ovisi o molarnom udjelu komponenata mješavine. U slučaju vodene otopine glicerola molarni volumen se računa kao:

$$V_m(\text{mix}) = x_{\text{glicerol}} \cdot V_m(\text{glicerol}) + x_{\text{voda}} \cdot V_m(\text{voda}) \quad 2.15$$

Duljinu simulacijske kutije možemo izračunati pomoću jednadžbe 2.12.

**Tablica 3:** Molarni volumen mješavine i veličina simulacijske kutije.

| Molarni udio glicerola | Molarni volumen mješavine [cm <sup>3</sup> /mol] | Duljina simulacijske kutije [nm] |
|------------------------|--|----------------------------------|
| 0.5                    | 45.595   | 3.35                             |

Nakon određivanja veličine simulacijske kutije potrebno je odrediti koliko molekula glicerola, a koliko vode se u njoj nalazi. Broj molekula glicerola i vode određen je s obzirom na molarni udio glicerola. U ovom radu promatrana su svojstva vodene otopine glicerola i vode gdje su obje komponente podjednako zastupljene (50% molarnog udjela glicerola i 50% molarnog udjela vode). Ukupan broj molekula koje čine nas sustav je 500, to jest u simulacijskoj kutiji se nalazi 250 molekula glicerola i 250 molekula vode.

#### 2.4.2 Minimizacija energije

Budući da su položaji molekula glicerola nasumično odabrani, sustav se u početku ne nalazi u stanju minimalne energije. Stoga, treba provesti postupak minimizacije energije koji ima za cilj pronaći taj lokalni energetska minimum. Program koristi tzv. metodu najbržeg silaska (*eng. steepest descent method*) na sljedeći način. U koraku  $n$  definiramo položaj svih atoma u sustavu kao  $\vec{r}_n = (r_1, \dots, r_N)$  te izračunamo potencijalnu energiju i sve sile  $\vec{F}$ . Zatim odaberemo početni maksimalni pomak  $h_0$  (ovdje je 0.01 nm) i definiramo položaj u idućem koraku  $n+1$ :

$$\vec{r}_{n+1} = \vec{r}_n + \frac{\vec{F}_n}{\max(|\vec{F}_n|)} h_n \quad (2.16)$$

gdje je  $\max(|\vec{F}_n|)$  maksimalni iznos sile na bilo koji od atoma. Ako je ukupna potencijalna energija sustava u koraku  $n+1$  manja od ukupne potencijalne energije sustava u koraku  $n$ ,  $U_{n+1} < U_n$ , tada su novi položaji prihvaćeni i vrijedi  $h_{n+1} = 1.2h_n$ . U protivnom, sustav ostaje “starim” položajima i vrijedi  $h_n = 0.2h_n$ . Algoritam se zaustavlja nakon što se dosegne određeni maksimalan broj evaluacija sile ili nakon što je  $\max(|\vec{F}_n|)$  manji od neke prethodno definirane vrijednosti. U našem slučaju, ta vrijednost iznosi 1000 kJ/mol.

### 2.4.3 Ekvilibracija

Nakon što smo postavili početnu konfiguraciju sustava i proveli minimizaciju energije, potrebno je provesti ekvilibraciju sustava. Ekvilibracija je proces kojim se osigurava da sustav bude u željenom termodinamičkom stanju prije same produkcije rezultata. Proces izvodimo u dva dijela: najprije ide ekvilibracija u NVT ansamblu, a zatim ekvilibracija u NpT ansamblu. Kanonski ansambl (NVT) je skup svih mikrostanja sustava u kojem je konstantan broj atoma  $N$ , volumen  $V$  i temperatura  $T$ , a isobarni-isotermni ansambl (NpT) je skup svih mikrostanja u kojima je konstantan  $N$ , tlak  $p$  i temperatura  $T$ .

Prema ekviparticijskom teoremu, temperatura sustava  $T$  zadana je izrazom:

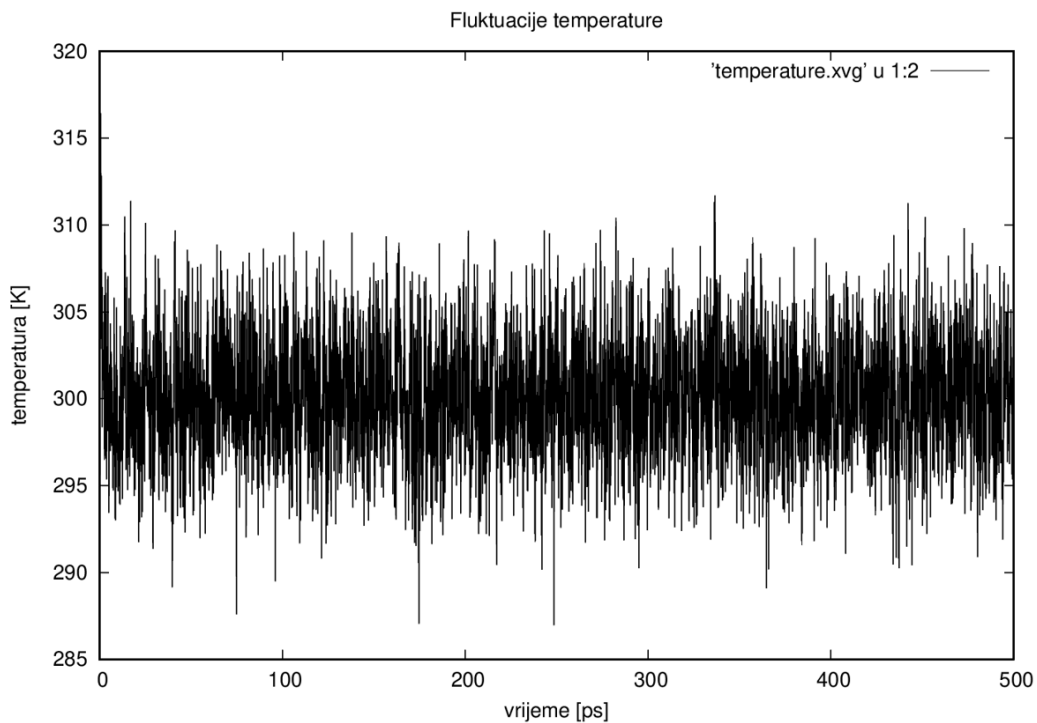
$$T = \frac{2}{N_{df} k_B} K, \quad (2.17)$$

gdje je  $k_B$  Boltzmannova konstanta,  $N_{df} = 3N - N_c$  je broj translacijskih stupnjeva slobode,  $N_c$  je broj geometrijskih ograničenja (tj. veza među atomima), a  $K$  je kinetička energija definirana izrazom:

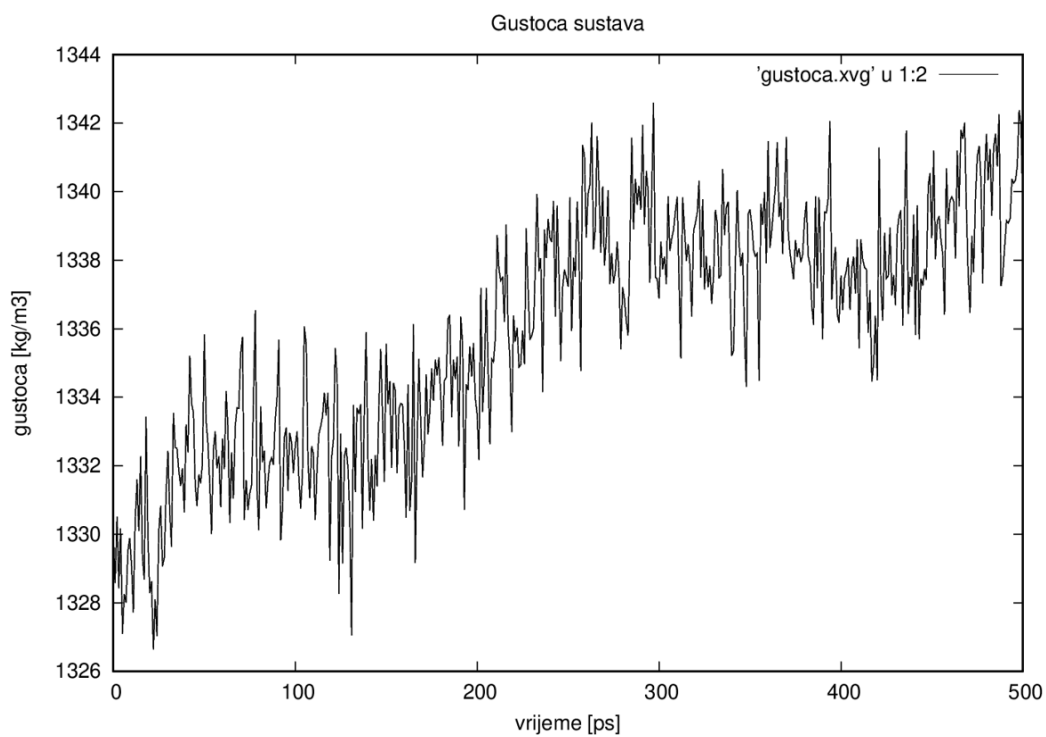
$$K = \sum_{i=1}^N \frac{|\vec{p}_i|^2}{2m_i} \quad (2.18)$$

gdje je  $\vec{p}_i = m_i \vec{v}_i$  količina gibanja  $i$ -tog atoma. Iz ovoga vidimo da su brzine atoma direktno povezane s temperaturom sustava pa je potrebno dovesti sustav u stanje željene temperature odgovarajućom modifikacijom atomskih brzina. U tu se svrhu kod simulacija Molekularne Dinamike koristi poseban algoritam kojeg nazivamo termostat. Postoje različiti termostati, a u ovom je radu korišten Nose-Hooverov termostat [6]. Budući da se u toku simulacije mijenjaju brzine čestica, to dovodi do fluktuacija u kinetičkoj energiji, a time i u temperaturi. Na Grafu 1 prikazane su fluktuacije temperature  $T$  u vremenu  $t$  iz kojeg vidimo da vrijednosti fluktuiraju oko srednje vrijednosti temperature  $T=300.147$  K s greškom od  $\pm 0.038$  K pa možemo zaključiti da je vrijeme ekvilibracije dovoljno da sustav postigne željenu temperaturu.





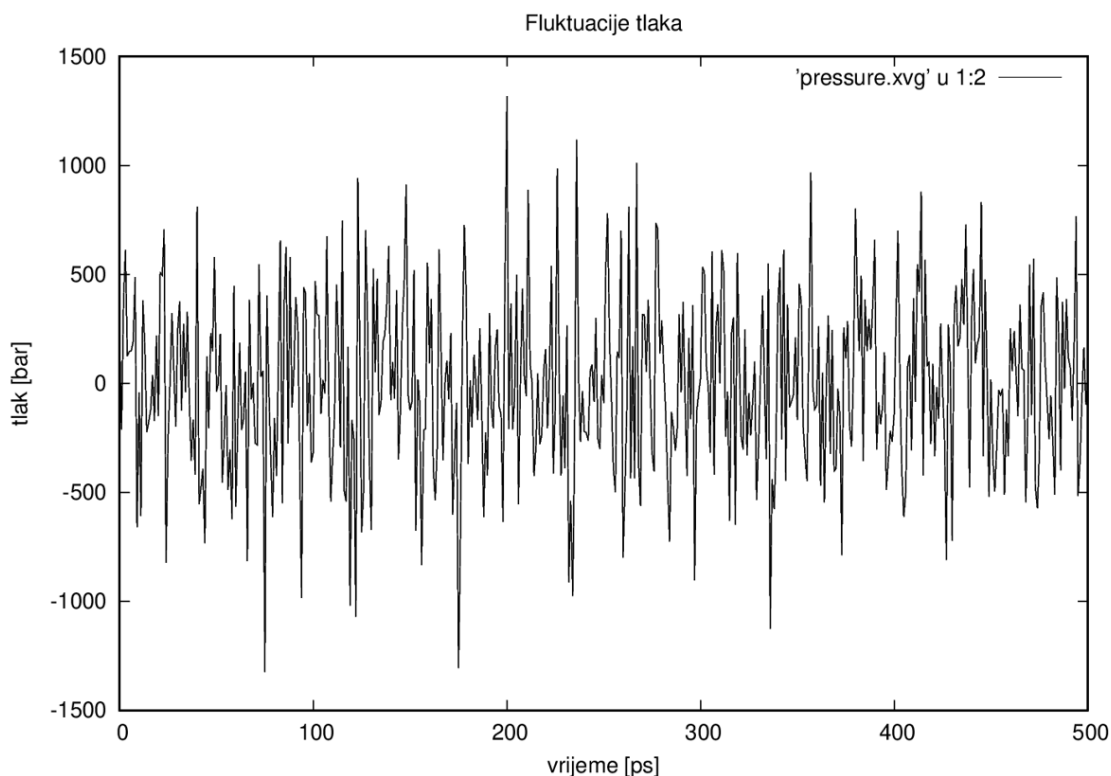
**Graf 1:** Prikaz fluktuacija temperature u ovisnosti o vremenu. Vrijeme ekvilibracije iznosi 500ps.



**Graf 2:** Fluktuacije gustoće u vremenu. Srednja vrijednost gustoće sustava iznosi 1.34 g/cm<sup>3</sup>.

U toku simulacije također se mijenja i volumen sustava pa možemo promatrati fluktuacije u gustoći. Eksperimentalna vrijednost gustoće glicerola je  $1.26 \text{ g/cm}^3$ . Na Grafu 2 prikazane su fluktuacije gustoće  $\rho$  u vremenu  $t$ . Srednja vrijednost gustoće koju smo dobili iznosi  $1.34 \text{ g/cm}^3$  s greškom od  $\pm 0.0015 \text{ g/cm}^3$  što je dosta blizu eksperimentalnoj vrijednosti.

Nakon ekvibracije temperature i volumena, potrebno je provesti ekvibraciju tlaka u NpT ansamblu. Tlak koji želimo postići je 1 atm. Na Grafu 3 prikazane su fluktuacije tlaka oko srednje vrijednosti tlaka koja iznosi  $p=4 \text{ bar}$ . Za kontroliranje tlaka tijekom simulacije koriste se barostati, a ovdje je uzet Berendsenov barostat [6]. Iako je dobivena vrijednost u granicama prihvatljivog, možemo zaključiti da je ekvibracija dobro provedena jer je poznato da postoje velike fluktuacije u tlaku u malim sustavima kao što je naš. Ovdje bi se također mogla testirati uspješnost različitih barostata, no to nije bilo u fokusu ovog diplomskog rada.



**Graf 3:** Fluktuacije tlaka u vremenu.

## 2.5 Produkcija

Produkcija je posljednji korak prije analize podataka prikupljenih tokom simulacija. Ona se obavlja kada je promatrani sustav dobro uravnotežen. Produkcijski run je dug ukupno 2 ns tj. broj koraka iznosi 200 000, a vremenski korak za integriranje jednadžbi klasične mehanike iznosi 0.001 ns (1 fs). Koordinate i brzine sustava te energije sačuvane su svakih 100 koraka. Za tretiranje unutarmolekularnih veza korišten je LINCS algoritam [6]. Vrijednosti cut-off parametara su 1 nm za listu susjeda, elektrostatske i van der Waalove interakcije. Za izračun dugodosežnih elektrostatskih interakcija korištena je PME metoda [6] s redom interpolacije 4 i Fourierovom duljinom 0.16.

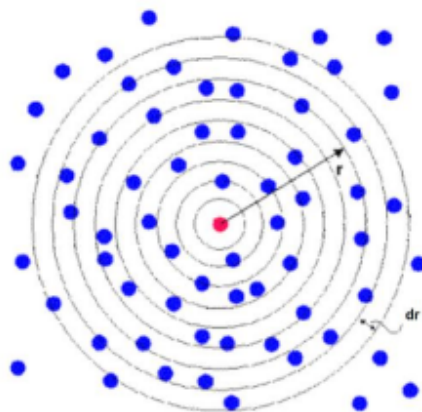
## 3. Statistički i dinamički rezultati vodene otopine glicerola

### 3.1 Radijalna distribucijska funkcija

Radijalna distribucijska funkcija ili skraćeno RDF je vjerojatnost pronalaska atoma na udaljenosti  $r$  od nekog referentnog atoma. RDF se računa kao omjer srednjeg broja čestica u prstenu debljine  $dr$  na udaljenosti  $r$  i očekivanog broja čestica ako pretpostavimo uniformnu gustoću:

$$g(r) = \frac{\langle n(r) \rangle}{4\pi r^2 \rho \delta r} \quad 3.1$$

RDF ovisi o tipu materije. Bit će različit za čvrsta, tekuća i plinovita stanja. Radijalna distribucijska funkcija je ključan alat za razumijevanje raspodjele atoma u proteinima, nuklearnim kiselinama i biomolekulama. Posebno je koristan prilikom proučavanja faznih prijelaza.

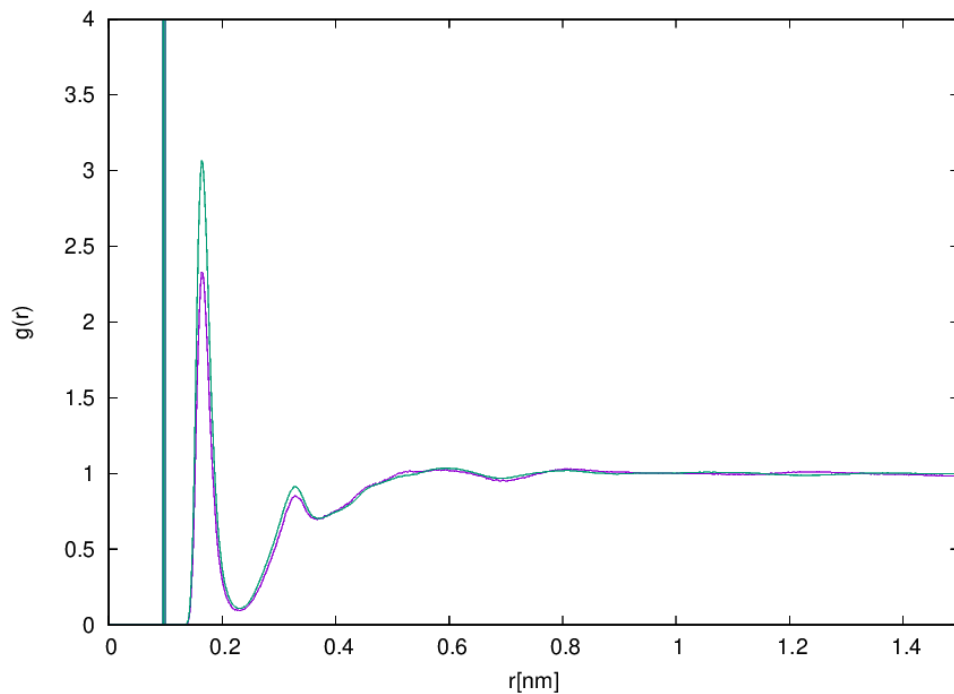


**Slika 4:** Prikaz radijalne distribucijske funkcije. Na slici je crvenom bojom prikazan središnji referentni atom te niz koncentričnih sfera međusobno udaljenih za  $dr$ . [14]

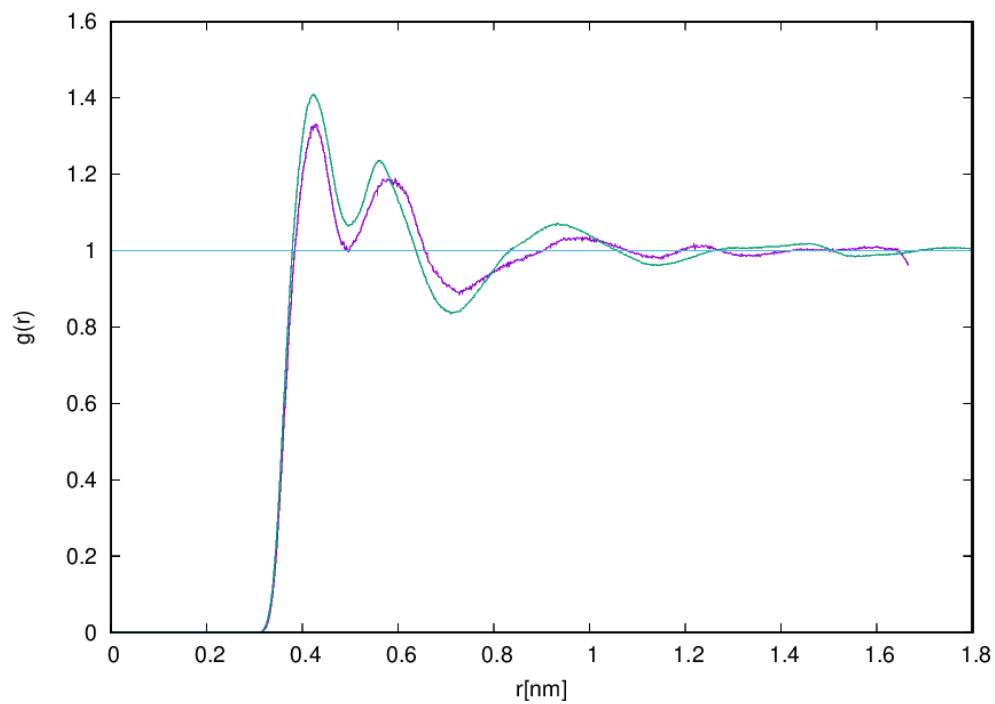
Za molekulu glicerola promatrali smo tri različita slučaja: par ugljika CC, par kisika OO i par vodik kisik OH. Na Grafovima 4, 5 i 6 su pojedinačno prikazana sva tri slučaja, za sustav čistog glicerola i 50% molarnog udjela glicerola u vodi.

Na svim grafovima možemo uočiti da su radijalne distribucijske funkcije na udaljenostima manjim od radijusa atoma jednake nuli jer se na tim udaljenostima atomi ne preklapaju. Na velikim udaljenostima uočavamo da radijalna distribucijska funkcija teži u jedan jer na tim udaljenostima ne očekujemo interakciju.

Na Grafu 4 vidimo kako funkcija  $g(r)$  ima jedan visoki šiljak na 0.1 nm što odgovara unutarmolekularnoj udaljenosti između kisika i vodika. Zatim imamo maksimum na oko 0.17 nm što odgovara približno kontaktnoj udaljenosti između kisika i vodika na dvije različite molekule. Taj maksimum je nešto niži za glicerol u vodi, nego za čisti glicerol, iz čega zaključujemo da opada korelacija između O i H u otopini zbog utjecaja molekula vode.

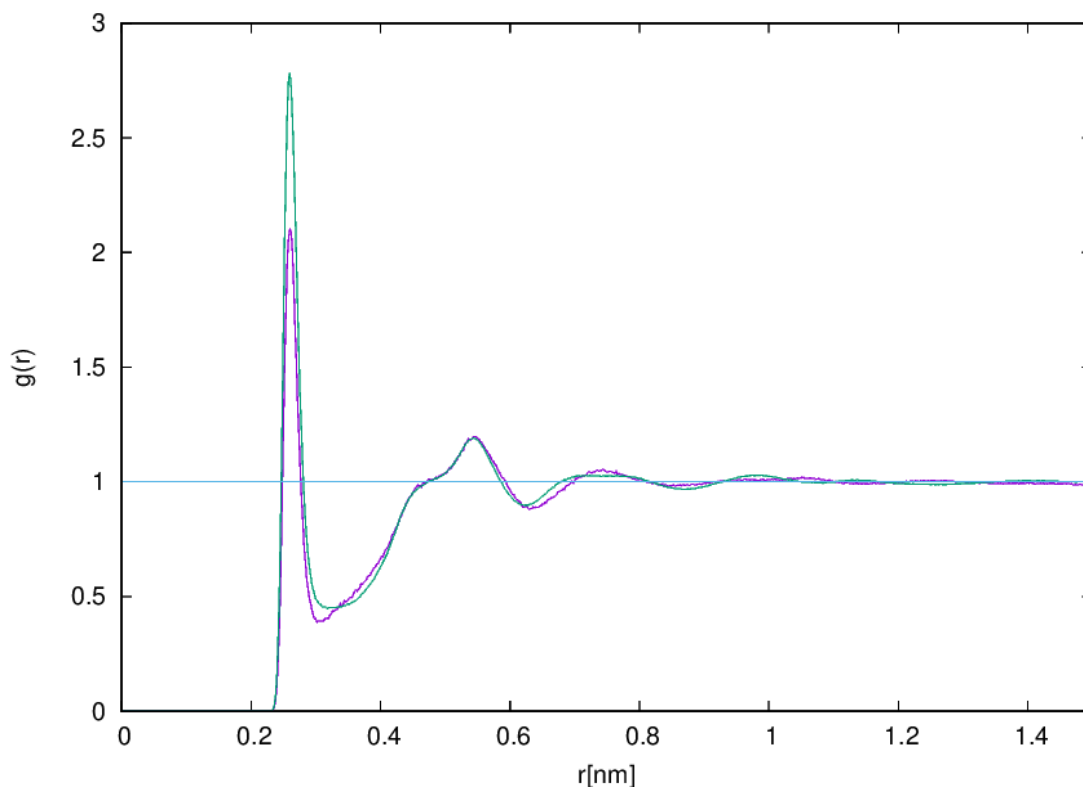


**Graf 4:** Prikaz radijalne distribucijske funkcije za par atoma OH. Zelena linija je za čisti glicerol, a ljubičasta za glicerol u vodi.



**Graf 5:** Prikaz radijalne distribucijske funkcije za par atoma ugljika. Zelena linija je za čisti glicerol, a ljubičasta za glicerol u vodi.

Na Grafu 5 vidimo kako funkcija  $g(r)$  ima tri izražena maksimuma. Prvi maksimum je na 0.45 nm što odgovara unutarmolekularnoj udaljenosti između atoma ugljika. Drugi izraženi maksimum je na oko 0.55 nm što odgovara približno kontaktnoj udaljenosti između atoma ugljika. Svi maksimumi su nešto niži za glicerol u vodi nego za čisti glicerol, iz čega zaključujemo da opada korelacija između atoma ugljika u otopini zbog utjecaja molekula vode. Možemo primjetiti da je došlo do pomicanja centra vrhova radijalne distribucijske funkcije.

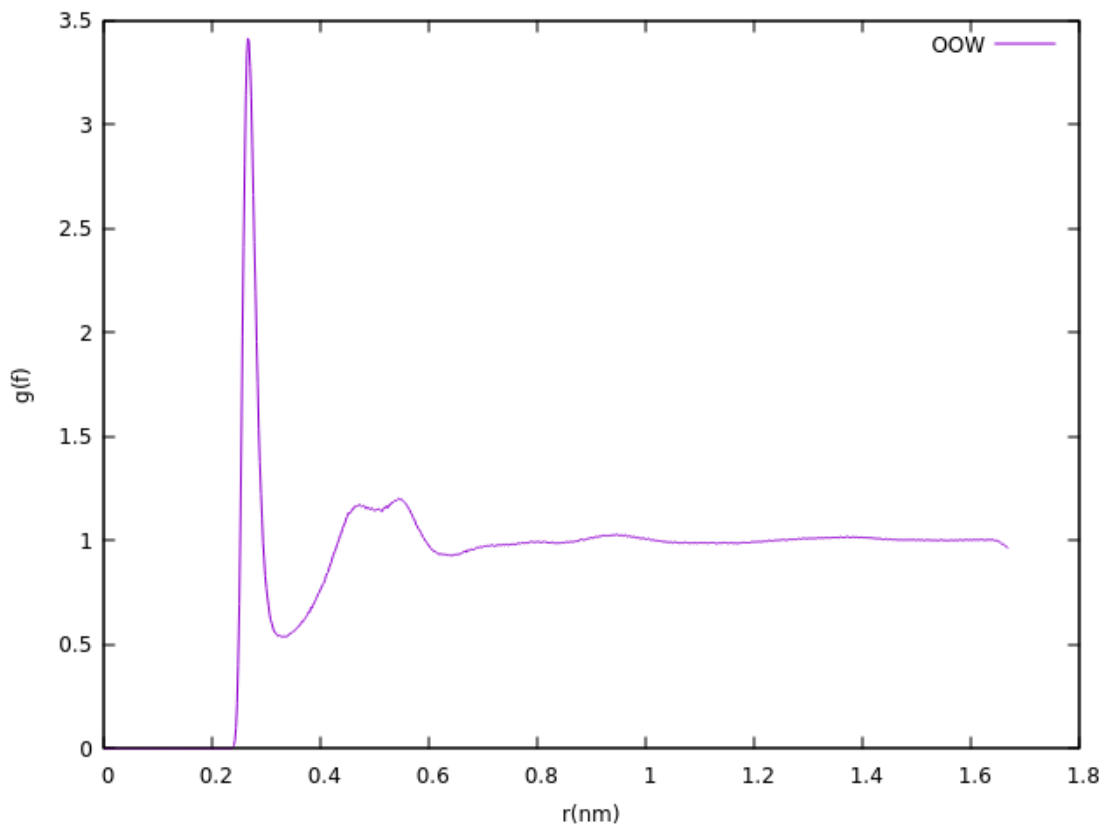


**Graf 6:** Prikaz radijalne distribucijske funkcije za par atoma kisika. Zelena linija je za čisti glicerol, a ljubičasta za glicerol u vodi.

Na Grafu 6 vidimo kako funkcija  $g(r)$  ima dva izražena maksimuma. Jedan visoki šiljak na 0.25 nm što odgovara unutarmolekularnoj udaljenosti između atoma kisika. Taj maksimum je nešto niži za glicerol u vodi nego za čisti glicerol, iz čega zaključujemo da opada korelacija između atoma kisika u otopini zbog utjecaja molekula vode. Drugi izraženi maksimum je na oko 0.55 nm što odgovara približno kontaktnoj udaljenosti između atoma kisika. Možemo primjetiti da nije došlo do značajnog pomicanja centara vrhova radijalne distribucijske funkcije, pa možemo zaključiti da neće doći do značajnog utjecaja na njihovu strukturu.

Uspoređujući radijalnu distribucijsku funkciju za par kisik - kisik iz vode u vodenoj otopini glicerola s onom iz čiste vode možemo uočiti da ne dolazi do pomicanja centra vrhova radijalne distribucijske funkcije, no intenzitet samih vrhova se značajno mijenja. Intenzitet distribucijske funkcije je veći za vodenu otopinu, nego za čistu vodu iz čega možemo zaključiti da dodatkom glicerola, vodikove veze iz vode jačaju, ne dopuštajući glicerolu da strukturalno promijeni molekule vode. Usporedimo li intenzitete para kisik kisik iz vode s parom kisik iz vode i kisik iz glicerola, možemo uočiti da je u slučaju vezanja kisika iz vode i kisika iz glicerola intenzitet distribucijske funkcije značajno manji, odnosno da je ta snaga korelacije značajno manja od prvog slučaja. Nadalje, radijalna distribucijska funkcija za parove ugljik ugljik iz glicerola i kisik kisik iz glicerola pokazuje slične promjene kada ih usporedimo sa onim iz čistog glicerola (Graf 5.). U oba slučaja ne dolazi do značajnog pomicanja centara vrhova radijalne distribucijske funkcije, male promjene se događaju tek da drugom, odnosno trećem vrhu, pa možemo zaključiti da neće doći do značajnog utjecaja na njihovu strukturu. Intenziteti tih istih vrhova su pak značajno promijenjeni. Veći intenzitet uočavamo kod para ugljik ugljik i para kisik kisik za čisti glicerol nego što je on u glicerolu iz vodene otopine glicerola pri molarnom udjelu 0.5. U vodenoj otopini korelacije između atoma postaju sve slabije.

Na Grafu 7 prikazana je funkcija  $g(r)$  između kisika u glicerolu i kisika u vodi u otopini. Usporedbom s Grafom 6 primjećujemo da je prvi maksimum ovdje veći nego između dva kisika na dvije molekule glicerola pa zaključujemo da postoji jača prostorna korelacija.

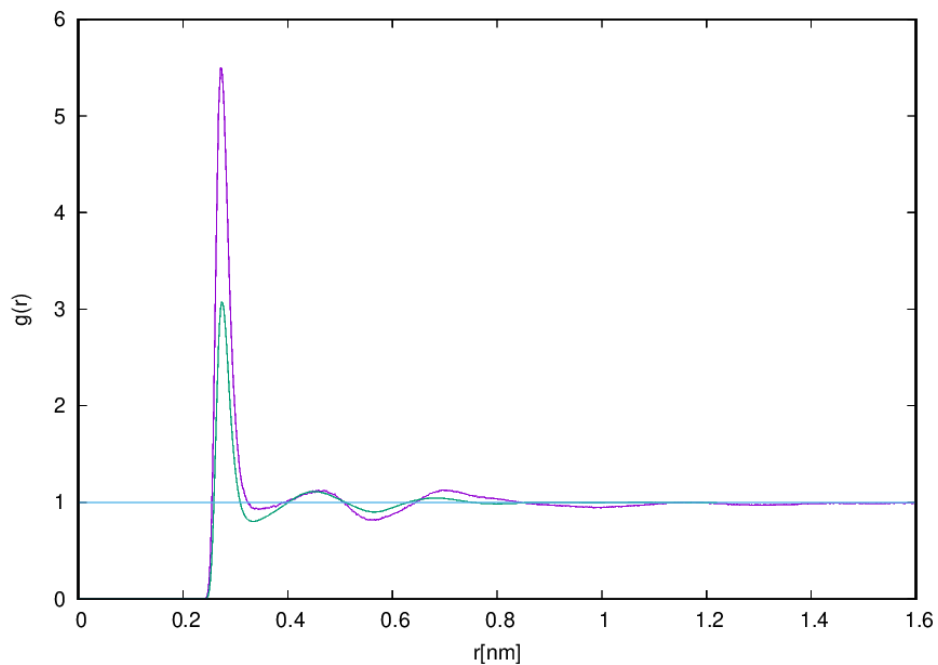


**Graf 7:** Radijalna distribucijska funkcija za kisik iz molekule glicerola i kisik iz molekule vode pri molarnom udjelu glicerola 0.5.

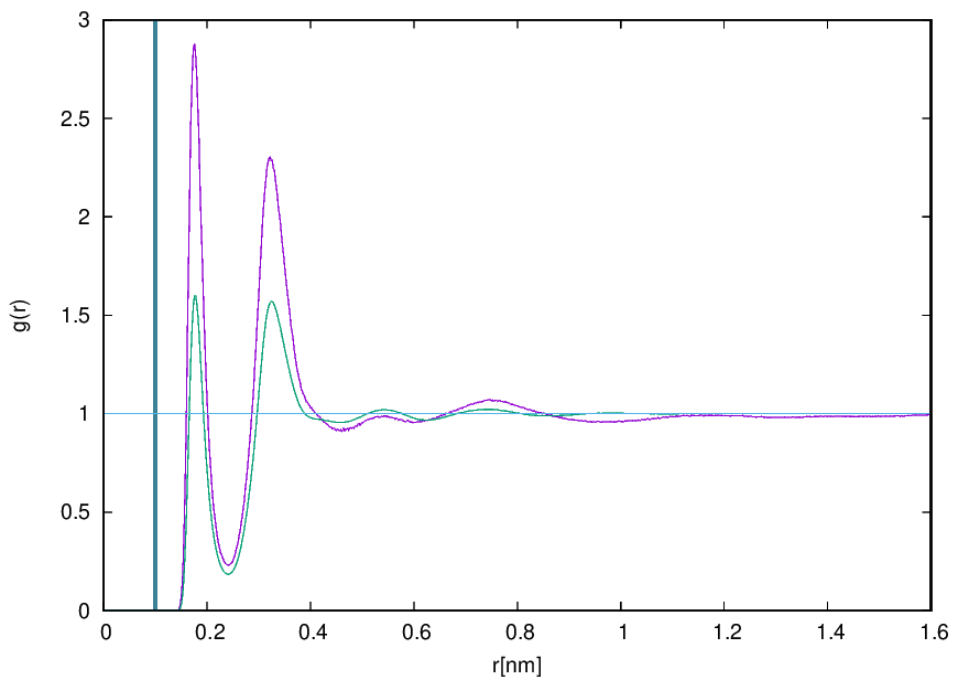
Zatim ćemo analizirati strukturne korelacije u vodi. Na Grafovima 8, 9 i 10 prikazane su korelacije kisik-kisik, kisik-vodik i vodik-vodik, redom. Iz Grafa 8 zaključujemo kako je jača korelacija između dva kisika vode kada je voda u otopini nego kada je u čistom stanju. To je obrnut trend u odnosu na onaj u glicerolu, gdje je korelacija bila jača u čistom stanju (Graf 6).

Na Grafovima 9 i 10 također primjećujemo jačanje korelacija s vodikom kada je voda u otopini.

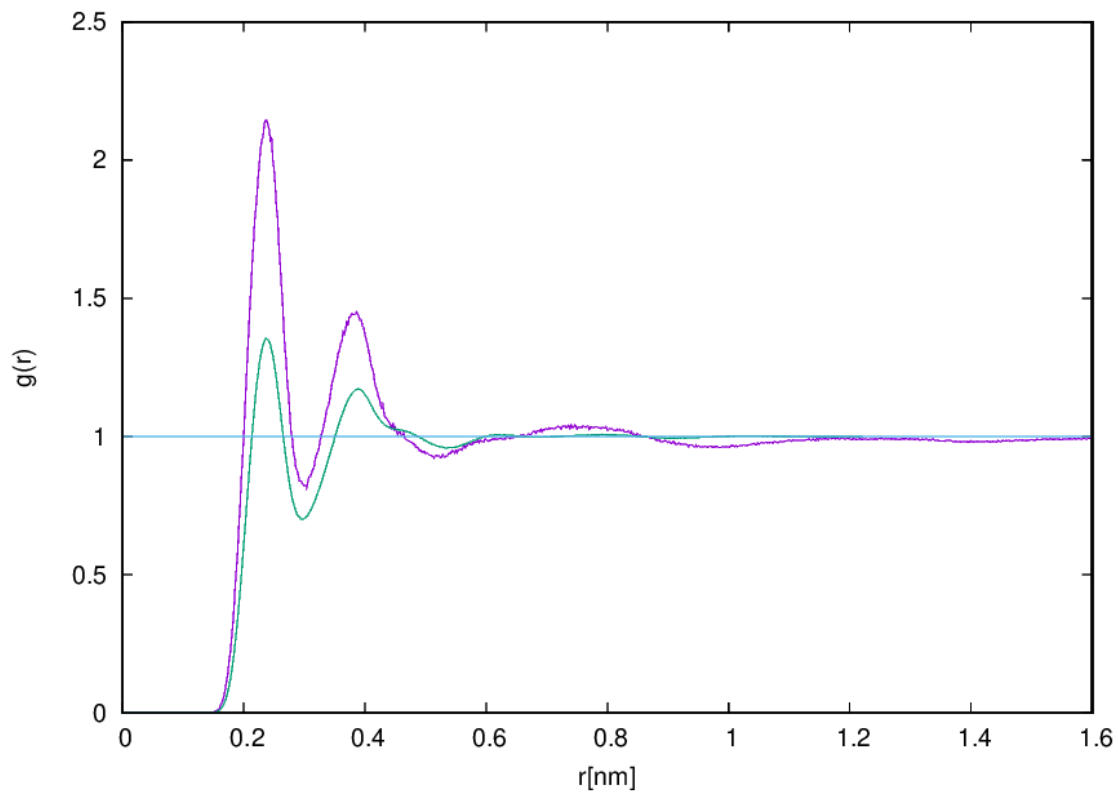




**Graf 8:** Radijalna distribucijska funkcija za kisik-kisik između molekula vode. Zelena linija je za čistu vodu, a ljubičasta za vodu u otopini s glicerolom.



**Graf 9:** Radijalna distribucijska funkcija za vodik-kisik između molekula vode. Zelena linija je za čistu vodu, a ljubičasta za vodu u otopini s glicerolom.



**Graf 10:** Radijalna distribucijska funkcija za vodik-vodik između molekula vode. Zelena linija je za čistu vodu, a ljubičasta za vodu u otopini s glicerolom.

### 3.2. Srednje kvadratno odstupanje

Srednje kvadratno odstupanje nam pokazuje promjenu položaja atoma, to jest služi za određivanje prosječne kvadratne udaljenosti koju čestica prijeđe. Svaki od pomaka atoma je nasumičan i neovisan o drugim pomacima atoma. Srednje kvadratno odstupanje (eng. mean square displacement, MSD) možemo izračunati pomoću jednadžbe:

$$MSD(t) = \langle \left| \vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0) \right|^2 \rangle \quad 3.2$$

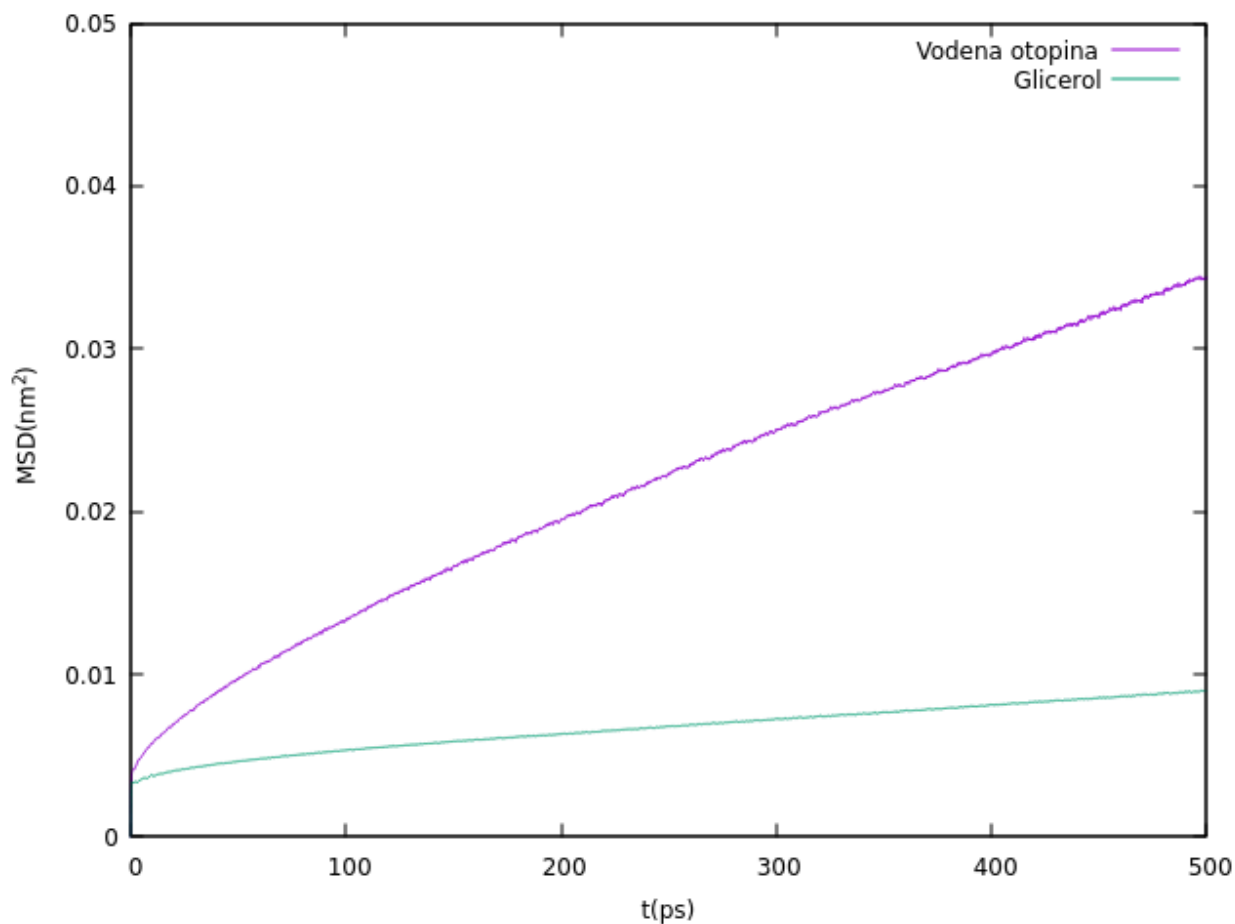
gdje je  $\vec{r}_i(t)$  položaj  $i$ -te čestice u trenutku  $t$ ,  $\vec{r}_i(0)$  položaj  $i$ -te čestice u trenutku  $t=0$ , a  $\langle \rangle$  predstavlja usrednjenje po vremenu ili ansamblu. Ukoliko su vrijednosti srednjeg kvadratnog odstupanja male, to znači da su čestice ograničene ili je simulacijski vremenski okvir kratak. Ako srednje kvadratno odstupanje raste, to ukazuje na veći stupanj slobode kretanja tipičan za tekućine.

Difuzija je proces spontanog kretanja čestica iz područja veće koncentracije u područje manje koncentracije. U Molekularnoj Dinamici, difuzija opisuje proces kretanja čestica u vremenu unutar simulacijske kutije, koji proizlazi iz njihovih sudara i interakcija s ostalim česticama. Brzina i smjer difuzije čestica ovise o temperaturi sustava, veličini čestica i prirodi interakcija među njima. Brzinu kretanja kojom se čestice šire u prostoru možemo izračunati pomoću srednjeg kvadratnog odstupanja kroz Einsteinovu jednadžbu za difuziju:

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{6t} \langle \left| \vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0) \right|^2 \rangle \quad 3.3$$

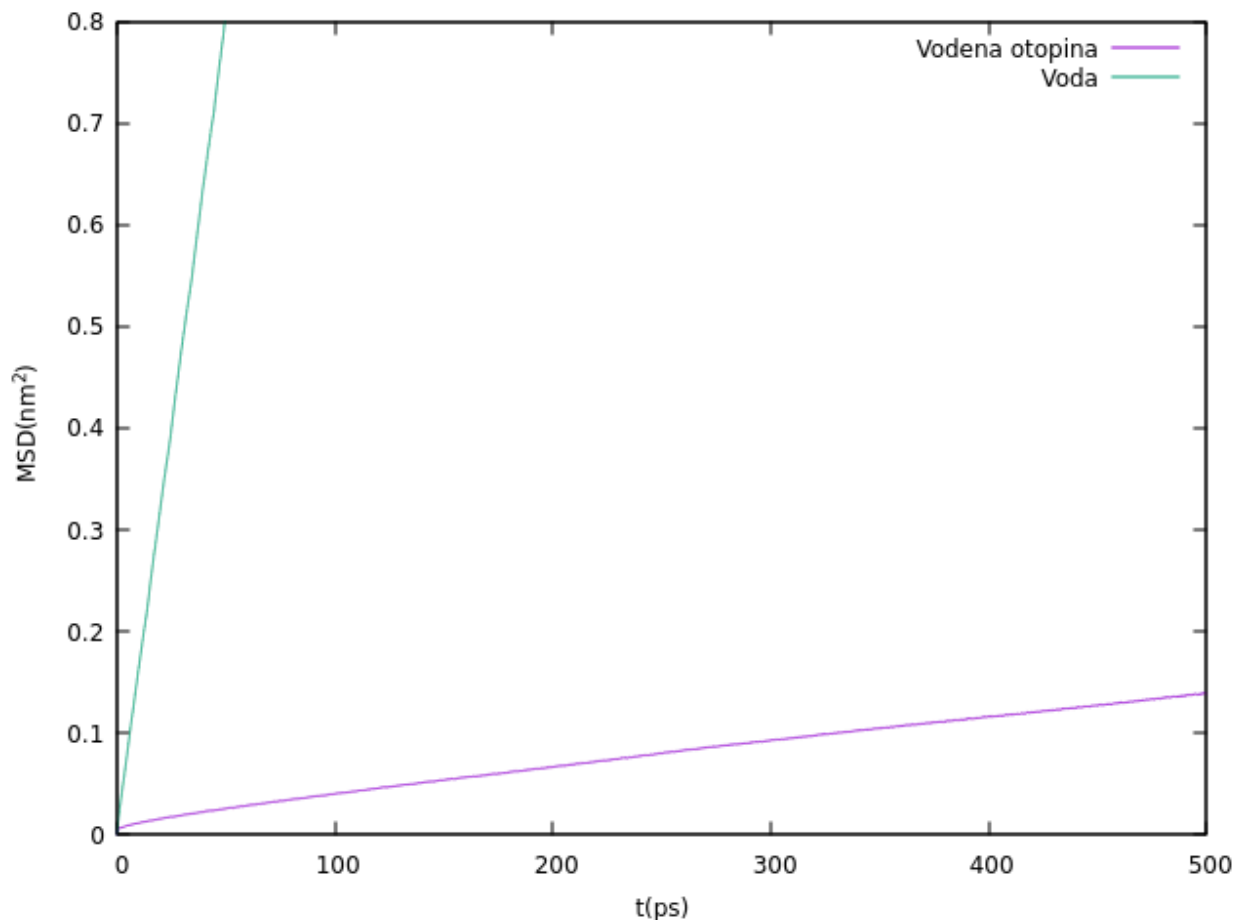
Jednadžba (3.3) karakteristična je za model nasumičnog hoda u kojem je pomak čestice potpuno nasumičan i ne ovisi o prethodnom pomaku. Kako je u određenom stanju sustava  $D$  konstanta, nakon dovoljnog broja pomaka, srednje kvadratno odstupanje raste u vremenu.

Na grafu je prikazano srednje kvadratno odstupanje za glicerol. Možemo primijetiti poprilično linearni rast s vremenom. Dobiveni koeficijent difuzije za čisti glicerol iznosi  $0,00291 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ .



**Graf 8:** Prikaz srednjeg kvadratnog odstupanja za molekulu glicerola. Zelena linija predstavlja molekulu glicerola iz čistog glicerola, a ljubičasta linija predstavlja molekulu glicerola iz vodene otopine.

Promatrajući srednje kvadratno odstupanje za molekulu glicerola i molekulu vode u vodenoj otopini glicerola pri molarnom udjelu glicerola 0.5 možemo primjetiti približno linearni rast s vremenom. Srednje kvadratno odstupanje nam govori koliko je atom promijenio svoj položaj od početnog stanja nakon određenog vremena. Promatrajući graf srednjeg kvadratnog odstupanja za glicerol i vodu primjećujemo kako glicerol ima veće vrijednosti odstupanja za jednaki vremenski period.



**Graf 9:** Srednje kvadratno odstupanje za molekulu vode u ovisnosti o vremenu. Zelena linija predstavlja molekulu vode (čista voda), a ljubičasta linija molekulu vode iz vodene otopine glicerola.

Difuzijski koeficijent za glicerol u vodenoj otopini iznosi  $0,00345 \cdot 10^{-5}$  cm/s. Možemo primjetiti da je difuzijski koeficijent za glicerol u vodenoj otopini veći nego za čisti glicerol. Molekula glicerola sadrži tri hidroksilne skupine koje formiraju snažne vodikove veze, time povećavajući viskoznost tekućine i usporavajući difuziju molekula. Molekule glicerola se zbog toga slabo gibaju sustavom. Miješanjem glicerola s vodom, kao što je vodena otopina glicerola s molarnim udjelom 0.5, difuzija glicerola se povećava, a viskoznost smanjuje. Molekule vode razrjeđuju mrežu vodikovih veza samih molekula glicerola, stvarajući vodikove veze između vode i glicerola, čime se omogućava brže kretanje molekula kroz vodenu otopinu. To olakšava gibanje glicerola u vodenoj otopini, čime se povećava njegov difuzijski koeficijent u usporedbi s čistim glicerolom.

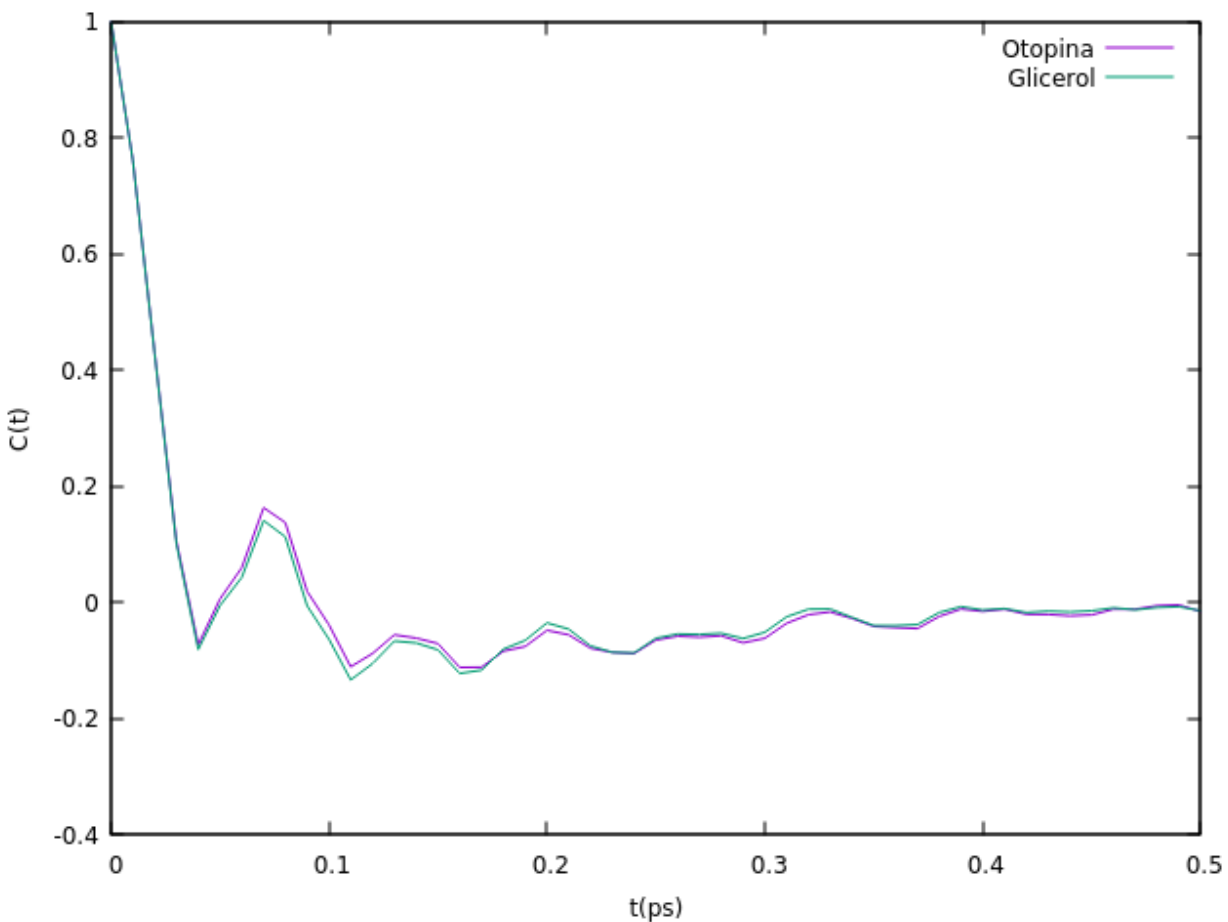
### 4.3 Autokorelacijska funkcija brzine

Autokorelacijska funkcija brzina (*eng. velocity autocorrelation function, VAF*) u Molekularnoj Dinamici koristi se za analizu vremenskih korelacija brzine atoma ili molekula u sustavu koje su ključne za proučavanje dinamike čestica. Sustav koji promatramo se sastoji od  $N$  čestica od kojih svaka ima brzinu  $v_i$ . Autokorelacijska funkcija brzine opisuje kako su brzine čestica u nekom vremenskom trenutku povezane s brzinama u budućim trenucima. Autokorelacijsku funkciju brzine računamo pomoću jednadžbe kao srednju vrijednost skalarnog produkta brzina po svim česticama:

$$C_v(t) = \langle \vec{v}(t_0) \cdot \vec{v}(t_0 + t) \rangle \quad 3.4$$

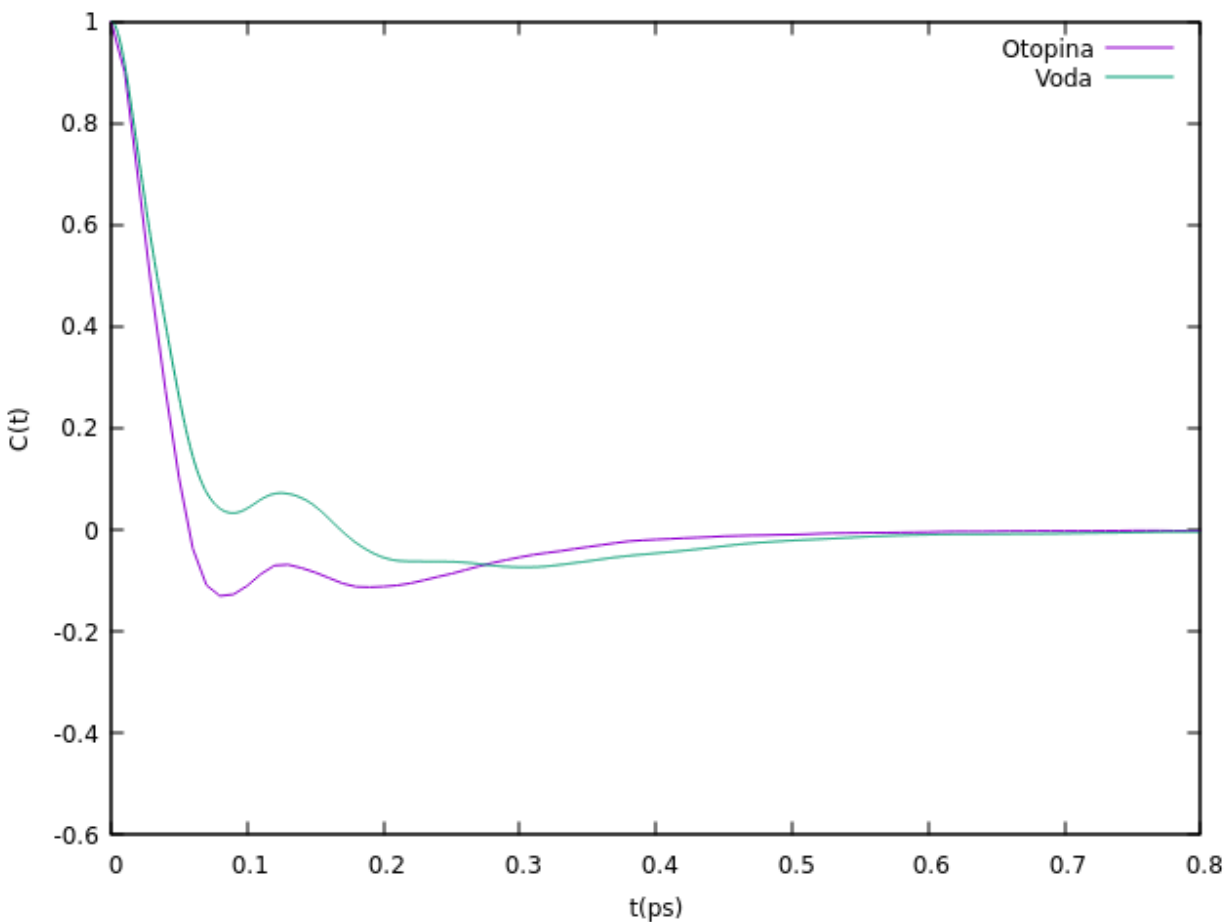
gdje je  $C_v(t)$  autokorelacijska funkcija brzine u vremenu  $t$ ,  $\vec{v}(t_0)$  brzina čestice u vremenu  $t_0$ , a  $\vec{v}(t_0 + t)$  brzina čestice u vremenskom trenutku  $t_0 + t$ .

U početnom trenutku autokorelacijska funkcija brzina poprima maksimalnu vrijednost jer su brzine čestica u tom trenutku potpuno korelirane sa samima sobom. S vremenom, autokorelacijska funkcija brzina obično opada jer čestice u sustavu gube sličnost sa svojim početnim brzinama zbog interakcija unutar sustava i sudara s drugim česticama, početne i konačne brzine čestica će biti potpuno nekorelirane. Autokorelacijska funkcija brzine pokazuje da molekule u otopini glicerola pokazuju bržu relaksaciju u usporedbi s čistim glicerolom. Ovo sugerira da prisutnost vode ubrzava difuziju i olakšava dinamičko ponašanje molekula glicerola. Nakon početnog brzog pada zbog trenja i sudara između molekula, autokorelacijska funkcija brzina pokazuje oscilatorno ponašanje. Oscilacije su povezane s vibracijama molekula unutar mreže vodikovih atoma.



**Graf 10:** Autokorelacijska funkcija brzine za atom kisika. Zelena linija je za atom kisika iz molekule glicerola, a ljubičasta linija za atom kisika iz vodene otopine glicerola s molarnim udjelom 50%..

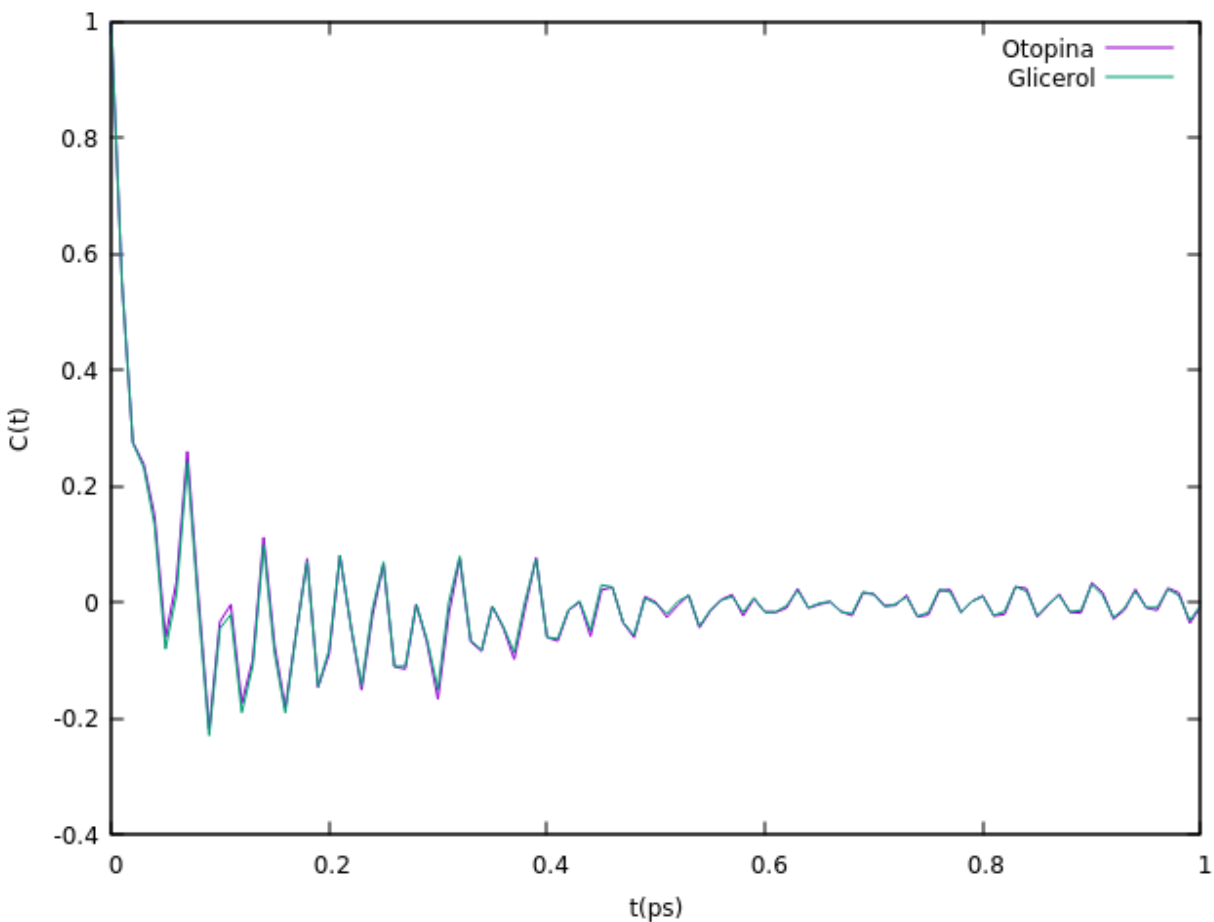
Na grafu 10 možemo primjetiti da autokorelacijska funkcija brzina za atom kisika iz molekule glicerola poprima slične vrijednosti za čisti glicerol i za glicerol u vodi.



**Graf 11:** Autokorelacijska funkcija brzine za atom kisika. Zelena linija je za atom kisika iz molekule vode, a ljubičasta linija za atom kisika iz molekule vode vodene otopine glicerola.

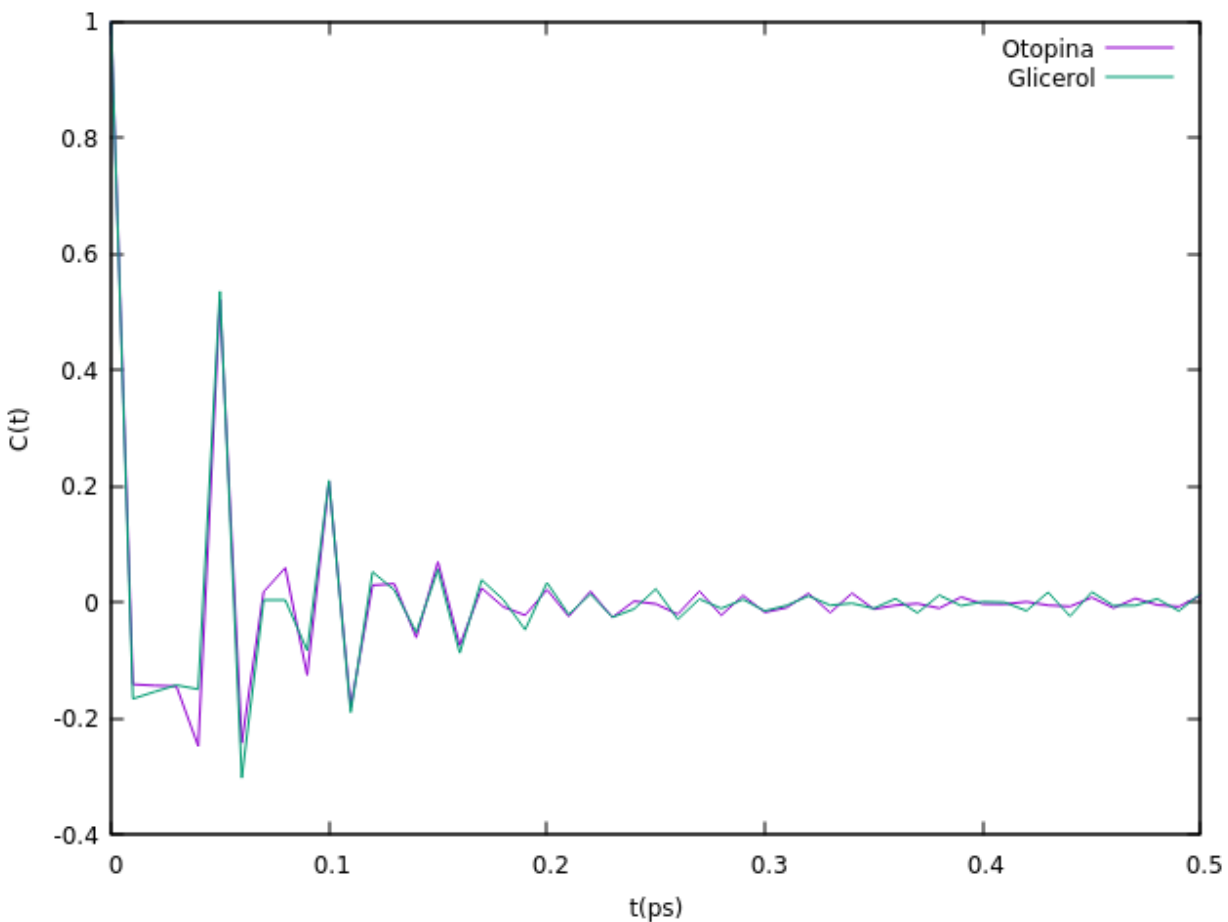
Usporedbom grafova 10 i 11, koji prikazuju autokorelacijske funkcije brzina za atom kisika iz molekule glicerola i molekule vode možemo primjetiti da autokorelacijska funkcija za atom kisika iz molekule glicerola poprima veće vrijednosti funkcije u istom vremenskom intervalu.





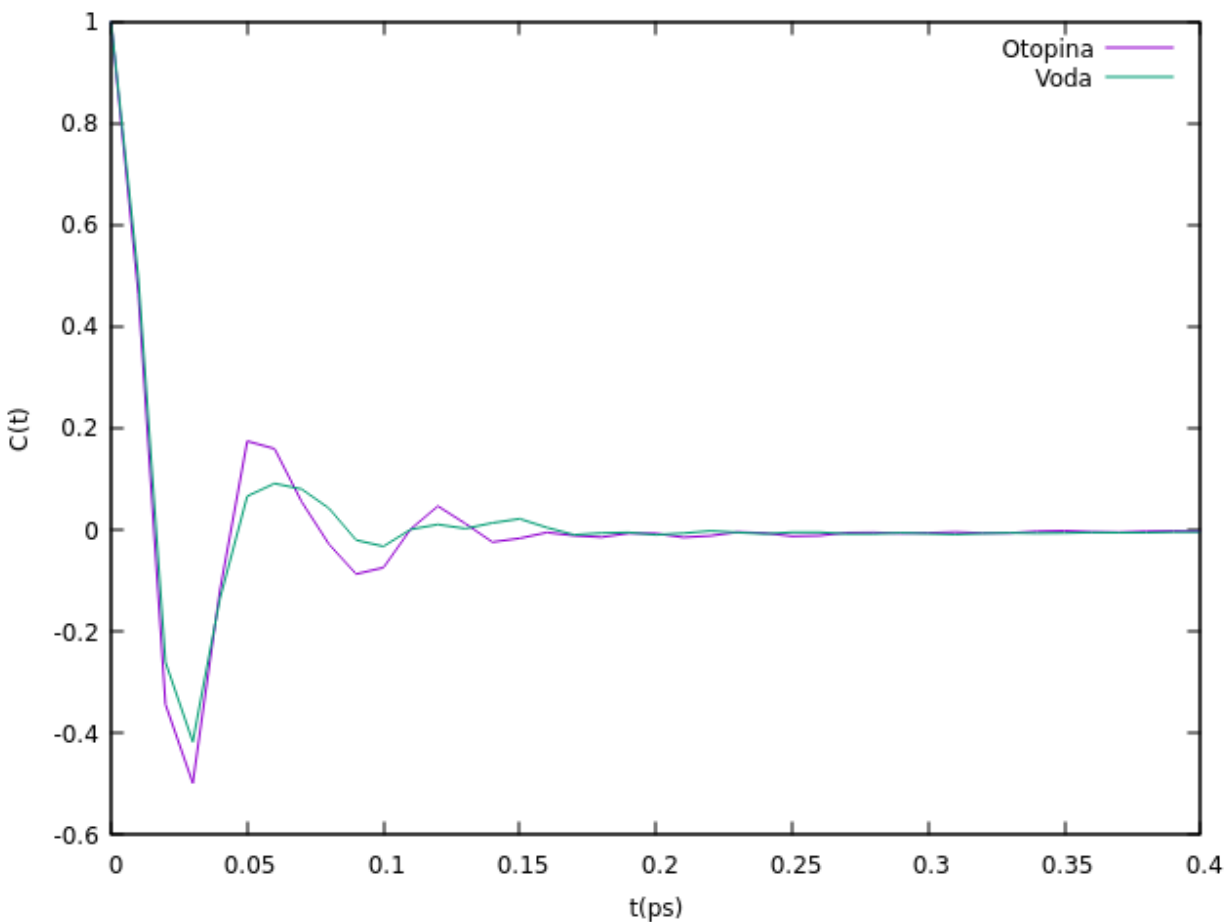
**Graf 12:** Autokorelacijska funkcija brzine za atom ugljika molekule glicerola (zelena linija) i vodene otopine glicerola s molarnim udjelom 0.5 (ljubičasta linija).

Na grafu 12 prikazana je autokorelacijska funkcija brzina za atom ugljika iz molekule glicerola. Autokorelacijska funkcija brzina za ugljik iz čistog glicerola i ugljik iz vodene otopine s molarnim udjelom 0.5 imaju slične vrijednosti i snažno oscilatorno ponašanje.



**Graf 13:** Autokorelacijska funkcija brzine za atom vodika molekule glicerola (zelena linija) i vodene otopine glicerola s molarnim udjelom 50% (ljubičasta linija).

Na grafu 13 možemo primjetiti da autokorelacijska funkcija brzina za atom vodika molekule glicerola brzo opada. Možemo zaključiti da dolazi do jakih interakcija unutar sustava i sudara s drugim atomima zbog čega su početne i konačne brzine nekorelirane.



**Graf 14:** Autokorelacijska funkcija brzine za atom vodika molekule vode (zelena linija) i vodene otopine glicerola s molarnim udjelom 0.5 (ljubičasta linija).

Na grafu 14 prikazana je autokorelacijska funkcija brzine za atom vodika iz molekule vode i atom vodika iz vodene otopine. Na grafu možemo primjetiti dva lokalna maksimuma u oba slučaja. Također, autokorelacijska funkcija brzine za atom vodika iz vodene otopine ima veće vrijednosti lokalnog minimuma, ali i lokalnog maksimuma nego ona iz čiste vode.

## 5. Zaključak

Cilj ovog rada bio je ispitati svojstva glicerola i njegove vodene otopine pomoću metode Molekularne Dinamike. Promatran je sustav gdje su obje komponente podjednako zastupljene (50% molarnog udjela glicerola i 50% molarnog udjela vode). Simulacije Molekularne Dinamike pokazuju da vodena otopina glicerola formira složenu mrežu vodikovih veza gdje se glicerol najbolje povezuje s molekulama vode kroz hidroksilne skupine. Ova interakcija rezultira izmijenjenom strukturom tekućine u odnosu na čisti glicerol. Također, korelacije između atoma kisika u vodi u odnosu na one kada je voda u čistom stanju su mnogo jače. Molekula glicerola, pak pokazuje suprotan trend, korelacije su u slučaju čistog glicerola jače nego onog u vodenoj otopini. Prisutnost vode u vodenoj otopini glicerola ubrzava difuziju i olakšava dinamičko ponašanje molekula glicerola. Vrijednost difuzije za glicerol u vodi je veća nego za čisti glicerol što mu omogućava brže kretanje kroz vodenu otopinu. Srednje kvadratno odstupanje za molekulu glicerola i molekulu vode pokazuje linearan rast s vremenom. Analiza autokorelacijske funkcije brzine pokazuje da molekule u vodenoj otopini glicerola imaju tendenciju brže relaksacije u usporedbi s čistim glicerolom. Atomi vodika i atomi ugljika iz molekule glicerola, kako onog čistog tako i onog iz vodene otopine, to jest njihove autokorelacijske funkcije brzine pokazuju oscilatorno ponašanje. Graf autokorelacijske funkcije brzine za atom kisika i onaj za atom vodika iz molekule vode iz vodene otopine pokazuju niži lokalni minimum nego za čistu vodu.

Visoka viskoznost, prisutnost vodikovih veza i oscilatorno ponašanje korelacijske funkcije brzina su ključni elementi koji definiraju transportna i dinamička svojstva glicerola. Razumijevanje ovih karakteristika je važno za primjenu glicerola u različitim industrijama te za dizajn novih materijala i procesa.

U izradi ovog rada pokušala sam razumjeti simulacije Molekularne Dinamike, njezin značaj u istraživanju biofizičkih procesa i danas sveprisutnu molekulu glicerola te istražiti njen utjecaj na strukturu i dinamiku vode.

## 6. Literatura

- [1] Glicerol. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2013.-2024. <https://www.enciklopedija.hr/clanak/glicerol>
- [2] K. Schroeder and W.Y. Oh, Glycerin. In *Bailey's Industrial Oil and Fat Products*, F. Shahidi (Ed.). 2024. <https://doi.org/10.1002/047167849X.bio024.pub2>
- [3] Z. Štefanac i M. Krajačić, "Glycerol Efficiently lessens Tobacco Streak Ilarvirus Particles Aggregation during Formaldehyde Fixation", *Acta Botanica Croatica*, vol.50, br. 1, str. 13-17, 1991. [Online]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/159701>. [Citirano: 24.09.2024.]
- [4] A. V. Egorov, A. P. Lyubartsev, and A. Laaksonen, "Molecular Dynamics Simulation Study of Glycerol-Water Liquid Mixtures", *J. Phys. Chem. B*, 115, 49, 14572–14581, 2011.
- [5] M. Karplus and J. A. McCammon, "Molecular dynamics simulations of biomolecules.", *Nature structural biology*, 9, 9, 646–652, 2002.
- [6] D. Frenkel and B.Smit, *Understanding Molecular Simulations, From Algorithms to Applications*, MPG Books Ltd, Bodmin, Cornwall, 1996.
- [7] H.A. Posch, W.G. Hoover, and F. J. Vesely, "Dynamics of the Nose-Hoover oscillator: chaos order and stability", *Phy.Rev. A* 33, 4253, 1986.
- [8] B. J. Alder and T. E. Wainwright, "Phase Transition for a Hard Sphere System", *J Chem Phys*, 27, 1208-1209, 1957.
- [9] A. Rahman, "Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon", *Phys Rev*, 136, A405-A411, 1964.
- [10] M. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. Smith, B. Hess, and E. Lindahl, "Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers." *SoftwareX*, 1-2, 19, 2015.
- [11] N. Schmid, A. P. Eichenberger, A. Choutko, S. Riniker, M. Winger, A. E. Mark, and van W. F. Gunsteren, "Definition and testing of the gromos force-field versions 54a7 and 54b7." *Eur Biophys J*, 40 (7), 843, 2011.

[12] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, and J. Hermans, “Interaction Models for Water in Relation to Protein Hydration”, in *Intermolecular Forces*, Springer, Dordrecht, 1981, 331-342.

[13] Glicerol, Wikipedia, URL: <https://bs.wikipedia.org/wiki/Glicerol> (19.09.2021)

[14] Cote AS, Smith B, Lindan PJD. Democritus: The Radial Distribution Function, <https://people.bath.ac.uk/chsscp/teach/md.bho/Democritus/Theory/rdf.html>, (20.8.2024.)