

АНОТАЦІЯ

Бутович Г.А. Комп'ютерне моделювання полімерно-ферментних комплексів та хелатних структур іонів важких металів.— Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 104 — Фізика та астрономія. — Інститут фізики конденсованих систем НАН України, Львів, 2025.

Дисертація присвячена вивченню утворення комплексів в полімерно-ферментних сумішах та хелатних структур іонів важких металів. Зв'язування молекул ферментів із полімерними ланцюгами-каркасами, яке відіграє важливу роль у біокаталітичних процесах при виробництві біопалива, було вивчене в рамках крупнозернистої моделі за допомогою комп'ютерного моделювання методом ланжевенової динаміки. Формування хелатних комплексів іонів важких металів у воді, що становлять інтерес з точки зору очищення стічних вод, досліджувалося на атомістичному рівні деталізації з використанням методів класичної молекулярної динаміки та квантово-хімічного моделювання, застосовуючи теорію функціоналу густини.

Робота складається з чотирьох розділів та організована таким чином: огляд літератури, дослідження утворення полімерно-ферментних комплексів, вивчення хелатування іонів ртуті лінійним поліетиленіміном у водному розчині та аналіз хелатування іонів деяких важких металів етилендіамінтетраоцтовою кислотою.

Перший розділ оглядає літературу, в якій розкриваються проблеми, що знаходяться у фокусі представленої роботи, розповідає, якими методами вони вирішуються і які є досягнення в цих напрямках.

У другому розділі запропоновано крупнозернисту модель та теоретичні основи для опису комплексоутворення у двокомпонентній системі полімеру та ферменту як систему плямистих ланцюгів та плямистих мономерів, яка успішно описується за допомогою модифікованої версії термодинамічної теорії збурень Вертгайма першого роду. Розраховані ступені зв'язаності між молекулами

ферментів та полімерів в залежності від концентрації ферментів у системі при двох значеннях температури дозволили встановити, що запропонована модифікація теорії суттєво покращує результат порівняно із немодифікованою версією. Комп'ютерне моделювання, виконане методом ланжевенової динаміки при різних умовах, показує добру точність теорії, проте виявляє також і недоліки її у випадку щільно функціоналізованих ланцюгів. Особливістю проведеного дослідження процесу зв'язування ферментів з полімерами є аналіз впливу розташування функціональних груп посередині ланцюга і на його краях. Показано, що врахування цього фактору є ключовим для коректного опису комплексоутворення в системі в рамках запропонованого теоретичного підходу. Оскільки запропонована модель підходить для опису формування полімерно-ферментних комплексів, її можна використовувати для комп'ютерного моделювання в галузі виробництва біопалива, наприклад для кращої оптимізації параметрів промислових процесів. Крім того, цю модель можна використовувати для моделювання і інших макромолекулярних гібридів, підібравши відповідні параметри міжчастинкової взаємодії. Теоретичний підхід, застосований в даній роботі, дає можливість робити аналогічні, водночас швидкі, передбачення із досить доброю точністю.

У третьому розділі вивчається хелатування іонів ртуті (Hg^{2+}) молекулою поліетиленіміну (PEI) у водному середовищі. Для випадку лінійного електронейтрального полімеру PEI різної довжини (від 4, 5 та 10 азотовмісних ланок) проаналізовано структуру утворених комплексів PEI-Hg та їхню стійкість. Для цього проводилось комп'ютерне моделювання методом молекулярної динаміки (МД) при постійній температурі та тиску (нормальні умови), а розрахунки теорії функціоналу густини (ТФГ) використовувались для уточнення структури хелатів та валідації результатів МД. Таким чином, отримано детальні атомарні структури комплексів, на основі чого розраховано характерні відстані між іонами ртуті та атомами азоту в PEI, між іонами ртуті то молекулами води в першій координаційні оболонці, а також зроблено оцінку конформаційних характеристик самого полімеру на основі відстаней між атомами азоту. Проаналізовано вплив довжини ланцюгів PEI на хелатування іонів ртуті і насичення кількома катіонами одного

полімерного ланцюга. Стійкість досліджуваних комплексів визначався значеннями енергії адсорбції, отриманими як з МД, так і з ТФГ. Показано, що лінійний РЕІ здатний утворювати стійкі комплекси з іонами ртуті, і найбільш стійким виявився комплекс із РЕІ довжиною у п'ять азотовмісних ланок. Отримані результати розширюють розуміння хелатуючих властивостей РЕІ і можуть бути використані у конструюванні функціональних наноматеріалів на основі молекул РЕІ для ефективного вилучення іонів ртуті з водного середовища.

Четвертий розділ зосереджується на особливостях механізмів хелатування важких металів етилендіамінтетраоцтовою кислотою (EDTA) у воді за нормальних умов. Для цього спочатку проводиться дослідження структури та стабільності хелатних комплексів іонів ртуті ($\text{EDTA} + \text{Hg}^{2+}$) залежно від рівня протонації EDTA. Потім виконується порівняння властивостей структури та її стабільності для іонів двовалентних металів Hg^{2+} , Cd^{2+} та Pb^{2+} , які є найбільш токсичними елементами та надзвичайно шкідливими навіть у найменших дозах. Показано, що EDTA найбільш ефективно зв'язується з іонами, коли є у повністю депротонованому стані, що спостерігається в лужному середовищі. З ростом кислотності до карбоксильних груп EDTA приєднуються атоми водню, послаблюючи при цьому хелатаційну здатність цього ліганда. Як і у випадку РЕІ, дослідження проводилися за допомогою комп'ютерного моделювання методом МД та квантово-хімічних розрахунків ТФГ. МД дозволило отримати хелатні комплекси, оцінити їх структуру та обчислити енергію адсорбції. Конфігурації досліджуваних комплексів потім були уточнені шляхом оптимізації, виконаної ТФГ у різних наближеннях, на основі чого була також розрахована вільна енергія Гіббса комплексоутворення. Результати порівнювалися з експериментальними даними доступними в літературі, та аналізувалися в контексті розрахунків, проведених іншими дослідниками. Суттєвий вплив рівня протонації на хелатуючу здатність EDTA дозволяє контролювати його комплексоутворення з іонами за допомогою рН. Цей підхід може знайти застосування у різних технологічних процесах при очищенні стічних вод, в хімічній промисловості та медицині.

У підсумку, це дослідження покращує розуміння механізмів, які супрово-

джують явища хелатування іонів важких металів у водних середовищах та дозволяє передбачати ступені зв'язаності в полімерно-ферментних системах. Результати цієї дисертації дають цінну інформацію для наукових досліджень та практичних застосувань націлених, для прикладу – на очистку води від токсичних елементів та покращення ефективності біокаталізу при виробництві біопалива з целюлозної сировини. За результатами виконаної роботи опубліковано дві статті, препринт і зроблено три доповіді на конференціях.

Ключові слова: іони важких металів, хелатування, полімери, комплексоутворення, поліетиленімін, етилендіамінтетраоцтова кислота, ферменти, молекулярна динаміка, ланжевенівська динаміка, теорія функціоналу густини, термодинамічна теорія збурень Вертгайма.

ABSTRACT

Butovych H. Computer Simulations of Polymer-Enzyme Complexes and Chelate Structures of Heavy Metal Ions. — Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy on the speciality 104 — Physics and Astronomy. — Institute for Condensed Matter Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, 2025.

This thesis is devoted to the study of complex formation in polymer-enzyme mixtures and the chelate structures of heavy metal ions. The binding of enzyme molecules to polymer chain scaffolds, which plays an important role in biocatalytic processes during biofuel production, was investigated using a coarse-grained model and computer simulations based on Langevin dynamics. The formation of heavy metal chelation complexes in an aqueous environment, relevant to wastewater treatment, was studied at the atomistic level using classical molecular dynamics (MD) and by quantum-chemical modelling using the density functional theory (DFT).

The thesis consists of four chapters and is organised as follows: a literature review, a study of polymer-enzyme complex formation, an investigation of mercury ion chelation by linear polyethyleneimine (PEI) in an aqueous solution, and an analysis of the chelation of heavy metal ions by ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA).

Chapter 1 reviews the literature addressing the problems that are central to this thesis, the methods used to tackle them, and the progress achieved in the respective research areas.

Chapter 2 introduces a coarse-grained model and the theoretical approach to describing complexation in a polymer-enzyme system, represented as patchy chains and patchy monomers. This system is effectively described using a modified version of Wertheim's first-order thermodynamic perturbation theory. The calculated degrees of binding between polymer and enzyme molecules as a function of the enzyme concentration at two temperatures show that the proposed theoretical mod-

ification significantly improves the predictions compared to the unmodified version. Computer simulations performed using Langevin dynamics at different parameters confirm an accuracy of the theory, while also highlighting its limitations in the case of closely functionalised chains. A particular feature of this study is the analysis of how the arrangement of functional groups, either at the intermediate or at the terminal monomers of the polymer chain, affect enzyme binding. It is shown that accounting for this factor is essential for the accurate description of complex formation within the proposed theoretical approach. Since the model is suitable for describing polymer-enzyme conjugates, it may be applied to computer simulations in the field of biofuel production, for example, to optimise industrial process parameters. Moreover, the model is adaptable to other types of macromolecular hybrids, provided the interaction parameters are appropriately chosen. The theoretical approach used in this study allows for similarly accurate yet computationally inexpensive predictions.

Chapter 3 investigates the chelation of mercury ions (Hg^{2+}) by polyethyleneimine (PEI) in an aqueous solution. For linear, electroneutral PEI chains of varying lengths (4, 5, and 10 nitrogen-containing units), the structures and stability of the formed PEI-Hg complexes were analysed. To this end, MD simulations were performed under ambient conditions, and DFT calculations were used to refine the chelate structures and validate the MD results. This approach yielded detailed atomic structures of the complexes, allowing the calculation of characteristic distances between Hg ions and nitrogen atoms in PEI, as well as between Hg ions and water molecules in the first coordination shell. Conformational features of the polymer were also evaluated based on nitrogen-nitrogen distances. The effect of the PEI chain length on mercury chelation and multi-ion binding to a single PEI chain were investigated. Complex stability was evaluated based on adsorption energy values obtained from both MD and DFT calculations. It was shown that linear PEI forms stable complexes with mercury ions, and the PEI chain with five nitrogen-containing units demonstrated the highest stability. These findings enhance our understanding of the chelating properties of PEI and may be used in designing functional nanomaterials based on PEI for efficient mercury ion removal

from aqueous environments.

Chapter 4 focuses on the mechanisms of heavy metal chelation by ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) in water under ambient conditions. It begins with an investigation of the structure and stability of mercury-EDTA complexes depending on the protonation state of the ligand. This is followed by a comparison of the structural features and stability of EDTA complexes with the divalent heavy metal ions Hg^{2+} , Cd^{2+} , and Pb^{2+} , which are extremely toxic even in very low doses. It is shown that EDTA binds most effectively to metal ions when it is fully deprotonated, which occurs in alkaline environments. As acidity increases, protons bind to EDTA's carboxyl groups, weakening its chelating ability. Similarly to the PEI case, the study involved MD simulations and quantum-chemical DFT calculations. MD simulations enabled the formation and analysis of chelate complexes and the estimation of their adsorption energy. The configurations of these complexes were then refined using DFT optimisations based on several approximations, enabling also the calculation of the Gibbs free energy of complexation. The results were compared with experimental data available in the literature and analysed in the context of other theoretical studies. The strong dependence of EDTA's chelating ability on its protonation state enables the pH control of complex formations with metal ions. This approach has potential applications in various technological processes, including wastewater treatment, the chemical industry, and medicine.

To summarise, this study improves the understanding of the mechanisms underlying heavy metal ion chelation in aqueous environments and enables the prediction of binding degrees in polymer-enzyme systems. The findings provide valuable insights for both fundamental studies and practical applications, for example, in the removal of toxic elements from water and in enhancing the efficiency of biocatalysis during biofuel production from cellulosic biomass. Based on this work, two research articles, a preprint, and three conference presentations have been produced.

Keywords: heavy metal ions, chelation, complex formation, polymers, polyethylenimine, ethylenediaminetetraacetic acid, enzymes, molecular dynamics, Langevin dynamics, density functional theory, Wertheim's thermodynamic perturbation theory.

PhD publications

1. *H. Butovych, Y.V. Kalyuzhnyi, T. Patsahan, J. Ilnytskyi* Modeling of polymer-enzyme conjugates formation: Thermodynamic perturbation theory and computer simulations. // *J. Mol. Liq.* — 2023. — Vol. 385. — P. 122321. Scopus (Q1), DOI: 10.1016/j.molliq.2023.122321
2. *H. Butovych, F. Keshavarz, B. Barbiellini, E. Lähderanta, J. Ilnytskyi, T. Patsahan* Role of EDTA protonation in chelation-based removal of mercury ions from water. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2024. — Vol. 26. — P. 25402-25411. Scopus (Q2), DOI: 10.1039/D4CP02980A
3. *H. Butovych, J. Ilnytskyi, E. Lähderanta, T. Patsahan*, Chelation of the mercury ions by polyethyleneimine: Atomistic molecular dynamics study // arXiv preprint arXiv:2506.18835. 2025.
4. *H. Butovych, T. Patsahan, J. Ilnytskyi, E. Lähderanta, B. Barbiellini, F. Keshavarz*, “Chelation of heavy metals by ethylenediaminetetraacetic acid in aqueous solution”, EMLG-JMLG Annual Meeting 2024, Structure and Dynamics of Hydrogen-Bonded Systems, 8-13 September, 2024, Trieste, Italy, Book of Abstracts, p. 96. <https://indico.elettra.eu/event/39/>
5. *H. Butovych, F. Keshavarz, J. Ilnytskyi, B. Barbiellini, E. Lähderanta, T. Patsahan*, “Computer simulation of complexes formed by heavy metal ions and EDTA molecules in aqueous solution”, 1st annual workshop on the use of computer simulations in nanophysics “Nanophysics meets computer simulations”, November 8, 2024, Lviv, Ukraine, Book of Abstracts, p. 9. <https://icmp.lviv.ua/nanosim>
6. *Г. Бутович, Ф. Кешаварз, Б. Барб’єлліні, Е. Ляхдеранта, Я. Ільницький, Т. Пацаган*, “ЕДТА при різних рівнях протонації для хелатування іонів ртуті у водному розчині”, 24-та Всеукраїнська школа-семінар молодих вчених зі статистичної фізики та теорії конденсованої речовини, 24-25 жовтня 2024 р., Львів, Збірка тез, с.32. <https://icmp.lviv.ua/konkurs/2024/index.html>