

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения
Российской академии наук

На правах рукописи

КИМ Александра Валерьевна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОФОБНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
АМФИФИЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ
МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ**

01.04.17 – химическая физика, горение и взрыв,
физика экстремальных состояний вещества

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук

Н.Н. Медведев

Новосибирск – 2016

Оглавление:

ВВЕДЕНИЕ.....	4
АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.....	4
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ.....	5
НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ.....	5
НАУЧНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.....	6
МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	6
НА ЗАЩИТУ ВЫНОСЯТСЯ ПОЛОЖЕНИЯ:.....	6
СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	7
ПУБЛИКАЦИИ.....	7
ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ.....	9
ОБЪЁМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ.....	9
ГЛАВА 1. МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ.....	11
1.1. НАЧАЛО МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ.....	11
1.2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОДЫ.....	16
1.3. МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ.....	19
1.3.1. <i>Первые работы по моделированию молекул</i>	19
1.3.2. <i>Термостат, баростат, расчёт электростатики</i>	21
1.4. ПАКЕТЫ ПРОГРАММ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ.....	23
1.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАВЛЕНИЯ И КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ЛЕННАРД-ДЖОНСОВСКОЙ ЖИДКОСТИ.....	25
1.5.1. <i>Плавление кристалла</i>	25
1.5.2. <i>Кристаллизация жидкости</i>	27
1.6. МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИДКИХ С6-АЛКАНОВ.....	30
1.6.1. <i>Получение моделей</i>	32
1.6.2. <i>Анализ функций радиального распределения</i>	32
1.6.3. <i>Анализ симплексов Делоне</i>	34
ГЛАВА 2. ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ РАСЧЁТЫ В МЕТОДЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ.....	37
2.1. ПОЯВЛЕНИЕ МЕТОДОВ РАСЧЁТА СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ.....	37
2.2. ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЕ ВОЗМУЩЕНИЕ.....	39
2.3. МЕТОД VAR.....	40
2.4. АЛХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ.....	41
2.5. МЕТОД MVAR.....	42
2.6. ТОНКОСТИ РАСЧЁТОВ.....	44
2.7. МЕТОД ВИДОМА.....	47
ГЛАВА 3. МЕТОД КОМПЬЮТЕРНОЙ ВОЛЮМОМЕТРИИ.....	49
3.1. ПАРЦИАЛЬНЫЙ МОЛЬНЫЙ ОБЪЁМ И ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИЕ.....	49

3.2. РАСЧЁТ КАЖУЩЕГОСЯ ОБЪЁМА НА МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ РАСТВОРОВ	52
3.2.1. <i>Прямой метод</i>	52
3.2.2. <i>Локальные методы</i>	53
3.3. РАСЧЁТ СОСТАВЛЯЮЩИХ КАЖУЩЕГОСЯ ОБЪЁМА РАСТВОРЁННОЙ МОЛЕКУЛЫ	60
3.3.1. <i>Декомпозиция раствора с помощью метода Вороного-Делоне</i>	60
3.3.2. <i>Расчёт собственного объёма</i>	62
3.3.3. <i>Расчёт вклада растворителя ΔV</i>	62
<i>Приложение 1</i>	63
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОФОБНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ C_8E_6	67
4.1. ПОЛУЧЕНИЕ МОДЕЛЕЙ	68
4.2. РАСЧЁТ ГИДРОФОБНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДЛЯ МОЛЕКУЛЫ C_8E_6 В ВОДНОМ РАСТВОРЕ МЕТОДОМ ВИДОМА.....	69
4.3. РАСЧЁТ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ГИДРОФОБНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛ C_8E_6 МЕТОДОМ MBAR	71
4.3.1. <i>Расчёт свободной энергии растворения молекулы C_8E_6</i>	71
4.3.2. <i>Использование термодинамического цикла</i>	73
4.4. ВОЛЮМОМЕТРИЧЕСКИЕ РАСЧЁТЫ ДЛЯ МОЛЕКУЛЫ C_8E_6 В ВОДНОМ РАСТВОРЕ	76
4.4.1. <i>Вклад воды в кажущийся объём ΔV</i>	76
4.4.2. <i>Вклады в ΔV от гидрофильной и гидрофобной частей молекулы C_8E_6</i>	78
4.4.3. <i>Количество водородных связей</i>	79
4.4.4. <i>Сравнение термодинамических и волюмометрических результатов</i>	82
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРОВ МОЛЕКУЛ КЛАССА C_nE_m	85
5.1. ПОЛУЧЕНИЕ МОДЕЛЕЙ	86
5.2. ВОЛЮМОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСТВОРОВ C_nE_m	86
5.2.1. <i>Температурные зависимости</i>	86
5.2.2. <i>Представление ΔV в координатах (n, m)</i>	88
5.2.3. <i>Составляющие ΔV от гидрофобной и гидрофильной частей молекулы C_nE_m</i>	91
5.3. КОРРЕЛЯЦИИ С ТЕМПЕРАТУРОЙ ПОМУТНЕНИЯ РАСТВОРОВ	92
5.3.1. <i>Сравнение T_0 и T_c</i>	92
5.3.2. <i>Коррекция T_0</i>	95
<i>Приложение 2</i>	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Гидрофобное взаимодействие, возникающее между растворёнными молекулами в воде, играет важную роль в широком спектре явлений: от моющей активности детергентов до самосборки молекул в мицеллы и фолдинга белков. Несмотря на то, что основные физические принципы, лежащие в основе этого явления, качественно объяснены Кауцманом ещё в середине прошлого века, *W. Kauzmann, Adv.Prot.Chem. 1959, 14, 1-63*, возможности для его количественного изучения появились лишь в последнее десятилетие.

Данная работа посвящена изучению гидрофобного взаимодействия между амфифильными молекулами в водном растворе методами молекулярно-динамического моделирования. Исследуются молекулы класса C_nE_m , (полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов), относящиеся к неионогенным ПАВ. Степень гидрофобности этих молекул меняется при нагревании. Интерес к ним вызван тем, что они представляют важную группу детергентов, а выраженные амфифильные свойства, простота химического строения и сравнительно небольшой размер этих молекул делают их удобными для теоретического исследования и компьютерного моделирования. Современное развитие методов молекулярной динамики позволяет приступить к такой работе. Помимо получения полноатомных молекулярно-динамических моделей необходимо уметь рассчитывать свободную энергию растворения, что является непростой задачей. Расчёт этой важной термодинамической характеристики стал возможным только сравнительно недавно. Ранее предпринимались попытки оценить степень гидрофобности таких больших молекул, как молекулы класса C_nE_m , *D. Paschek et al., Colloids Surf., A: Physicochemical and Eng. Aspects, 156 (1999) 489–500*, однако при этом рассматривалось упрощённое взаимодействие между одной молекулой C_nE_m и атомом неона как пробной гидрофобной частицы. В настоящее время появилась возможность рассчитывать свободную энергию таких процессов, как растворение нескольких крупных молекул. В данной работе используются последние достижения в этой области. Кроме трудоёмких термодинамических расчётов здесь используется новый подход к исследованию гидрофобности, основанный на расчёте волюмометрических характеристик раствора, рассматривается вклад растворителя в парциальный мольный объём растворенной молекулы.

Применение современных методов термодинамических расчётов и использование нового волюмометрического анализа для компьютерных моделей растворов является важной частью диссертационной работы. Это показывает пути для решения широкого круга других задач,

поскольку гидрофобное взаимодействие проявляется в растворах в самых разных аспектах. Исследование гидрофобного взаимодействия амфифильных молекул C_nE_m в зависимости от температуры представляет актуальную научно-исследовательскую задачу. Результаты, полученные в настоящей диссертации, являются шагом вперёд в понимании механизмов и условий включения в растворе гидрофобного взаимодействия, приводящего к агрегации амфифильных молекул.

Цели и задачи

Целью работы является получение количественных данных о гидрофобном взаимодействии между амфифильными молекулами в воде, изучение поведения гидрофобности этих молекул в зависимости от температуры.

Для достижения указанной цели решались следующие задачи:

- расчёт полноатомных молекулярно-динамических моделей водных растворов для класса молекул C_nE_m ;
- оценка степени гидрофобного взаимодействия из вычисления свободной энергии растворения, используя методы термодинамических расчётов, на примере молекулы C_8E_6 ;
- расчёт волюмометрических характеристик, в том числе вклада растворителя в парциальный мольный объём ΔV для молекул C_nE_m ;
- поиск корреляции между температурой смены знака ΔV и экспериментальной температурой помутнения для растворов исследуемых молекул.

Научная новизна работы

Впервые проведено систематическое исследование гидрофобных свойств целого класса амфифильных молекул (C_nE_m) с использованием термодинамического и волюмометрического анализа молекулярно-динамических моделей растворов.

Обнаружена корреляция между вкладом растворителя в парциальный мольный объём (ΔV) и свободной энергией гидрофобного взаимодействия (ΔG) для исследуемого класса молекул. Отмечена связь этих величин с температурой помутнения раствора.

В приближении аддитивности вкладов от гидрофильной и гидрофобной частей наших молекул получена общая формула для величины ΔV для любых молекул класса C_nE_m .

Отмечено, что волюмометрическую характеристику ΔV можно использовать в качестве меры гидрофобности молекулы, что важно, так как волюмометрические расчёты менее трудоёмки, чем термодинамические.

Научная и практическая значимость работы

Научная значимость диссертации в том, что понимание гидрофобного взаимодействия открывает пути к управлению агрегацией амфифильных молекул в водных растворах.

Большое значение имеет установление факта, что волюмометрическая характеристика ΔV может использоваться в качестве меры гидрофобности молекулы вместо термодинамических, поскольку термодинамические расчёты являются значительно более трудоёмкими.

Методология и методы исследования

Для получения компьютерных моделей растворов использован метод классической молекулярной динамики. Термодинамический анализ (оценка свободной энергии растворения) проводился с помощью модифицированного метода термодинамического интегрирования (с использованием «алхимического» превращения и дополнительных приёмов, ускоряющих расчёты) и метода Видома. Волюмометрический анализ проводился с использованием разбиения Вороного-Делоне, которое даёт количественную декомпозицию раствора между растворённой молекулой и растворителем.

На защиту выносятся положения:

- Разработка способа расчёта свободной энергии гидрофобного взаимодействия между молекулами в водном растворе с использованием термодинамического цикла;
- развитие и использование метода волюмометрического анализа для расчёта вклада растворителя ΔV в парциальный мольный объём для водных растворов органических молекул;
- установление общей феноменологической формулы для вычисления величины ΔV для молекул C_nE_m как функции числа звеньев n и m , а также нахождение поправки к этой формуле, учитывающей наличие малой неаддитивности вкладов от гидрофильной и гидрофобной частей молекул;
- обнаружение корреляции между температурой смены знака ΔV и экспериментальной температурой помутнения раствора молекул C_nE_m .

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты работы обсуждались на конференциях:

1. Международная конференция по молекулярным жидкостям, Лиль, Франция, 2013 (EMLG - JMLG annual meeting 2013 "Global Perspectives in the Structure and Dynamics in Liquids and Mixtures: Experiment and Simulation", France, Lille, 2013).
2. Международная интердисциплинарная Гумбольдовская конференция: Специализированная секция по компьютерному моделированию в химии и биологии, Новосибирск, 2013 (Regional Interdisciplinary Conference – Humboldt Kolleg «Magnetic resonance as a tool for interdisciplinary research», Specialized session on Computer simulations in chemistry and biology, Novosibirsk, 2013).
3. Международная конференция по молекулярным жидкостям, Эгер, Венгрия, 2012 (Molecular association in fluid phases and at fluid interfaces EMLG/JMLG Annual Meeting, Hungary, Eger, 2012).
4. VIII международная конференция имени Воеводского по физике и химии элементарных химических процессов, Новосибирск, 2012 (VIII International Voevodsky Conference Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes, (Novosibirsk, 2012).
5. Международная конференция по перспективам в физической и теоретической химии, Бад-Маленте, Германия, 2011 (Workshop «Perspectives in Physical and Theoretical Chemistry. Malente IV» Germany, Bad-Malente, 2011).
6. XI Международная конференция «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» и VI Конференция молодых учёных "Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем" (Крестовские чтения) (Иваново, 2011).
7. XVIII Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем" (Яльчик, 2011).
8. XV Симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Петрозаводск, 2010)
9. Всероссийская научная конференция "Структура и динамика молекулярных систем" (Яльчик, 2009).

Публикации

По теме диссертации имеется 17 публикаций, из которых 8 статей в рецензируемых журналах и сборниках трудов конференций (индексируемых в базе данных Web of Science), а также 9 тезисов конференций.

Список статей в рецензируемых журналах (индексируемых в базе данных Web of Science):

1. Kim, A.V. Molecular dynamics study of the volumetric and hydrophobic properties of the amphiphilic molecule C8E6 / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // Journal of Molecular Liquids. Special issue: Fluid phase associations. – 2014. – V. 189. – P. 74–80. DOI: 10.1016/j.molliq.2013.05.001.
2. Voloshin, V.P. Calculation of the volumetric characteristics of biomacromolecules in solution by the Voronoi-Delaunay technique / V.P. Voloshin, A.V. Kim, N.N. Medvedev et al // Biophysical Chemistry. – 2014. – V. 192. – P. 1-9. DOI: 10.1016/j.bpc.2014.05.001.
3. Медведев Н.Н. Расчёт парциального мольного объёма и его составляющих на молекулярно-динамических моделях разбавленных растворов / Н.Н. Медведев, В.П. Волошин, А.В. Ким, А.В. Аникеенко, А. Гайгер // Журн. структ. хим. – 2013. - №54 (Приложение 2). – С. S276-S297.
В переводной версии журнала: Medvedev, N.N. Calculation of partial molar volume and its components for molecular dynamics models of dilute solutions / N.N. Medvedev, V.P. Voloshin, A.V. Kim, A.V. Anikeenko, A. Geiger // J. of Struct. Chem. – 2013. – V. 54. – Supp. 2. – P. 271-288. DOI: 10.1134/S0022476613080088
4. Аникеенко, А.В. Исследование структуры жидких С6-алканов методом молекулярной динамики / А.В. Аникеенко, А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Журн. структ. хим. – 2010. – Т. 51. - № 6. – С. 1127-1133.
В переводной версии журнала: Anikeenko A.V. Molecular dynamics simulation of the structure of C6 alkanes / A.V. Anikeenko, A.V. Kim, N.N. Medvedev // J. of Struct. Chem. – 2010. – V. 51. – № 6. – P. 1090-1096. DOI: 10.1007/s10947-010-0167-z
5. Ким, А.В. Плавление и гомогенная кристаллизация леннард-джонсовской системы / А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Журн. Структ. Хим. – 2006. - Т. 47. – С. S144 - S154.
В переводной версии журнала: Kim, A.V. Melting and homogeneous crystallization of a Lennard-Jones system / A.V. Kim, N.N. Medvedev // J. of Struct. Chem. – 2006. – V. 47. – № 1. – P. S141-S150. DOI: 10.1007/s10947-006-0388-3
6. Kim, A.V. Decomposition of a protein solution into Voronoi shells and Delaunay layers: calculation of the volumetric properties / A.V. Kim, V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, A. Geiger // Trans. Computat. Sci. XX: Springer. – 2013. – Vol. 8110. – P. 56-71. DOI: 10.1007/978-3-642-41905-8_5

Список статей в рецензируемых сборниках конференций (индексируемых в базе данных Web of Science):

7. Anikeenko A.V. Delaunay simplexes in liquid cyclohexane / A.V. Anikeenko, A.V. Kim, N.N. Medvedev // Proceedings of Sixth International Symposium on Voronoi Diagrams in Science and Engineering (ISVD 2009), 23-26 July 2009, Technical University of Denmark, Kongens Lyngby, Municipality of Lyngby-Taarbæk, Denmark; published by IEEE Computer Society. – P. 271-277. DOI: 10.1109/ISVD.2009.10
8. Kim, A.V. Decomposition of a Protein Solution into Voronoi Shells and Delaunay Layers / A.V. Kim, V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, A. Geiger // Voronoi Diagrams in Science and Engineering (ISVD). – 2012. Ninth International Symposium on. – P. 95-102. DOI: 10.1109/ISVD.2012.18

Личный вклад соискателя

Ким А.В. участвовала в постановке научных задач, лично проводила молекулярно-динамическое моделирование и анализ моделей, внесла важный вклад в разработку метода компьютерной волюмометрии, самостоятельно освоила и реализовала современные методы расчёта свободой энергии. Анализ результатов и подготовка публикаций по теме диссертации проводились совместно с научным руководителем и соавторами работ.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, содержит 58 рисунков, 118 литературных ссылок и 2 приложения. Состоит из введения, пяти глав, заключения и списка литературы.

Первая глава знакомит с методом молекулярной динамики. Проведён обзор первых основополагающих работ. Обсуждается развитие метода от работ с одноатомными системами к моделированию молекулярных систем. Подчёркивается, что получение молекулярно-динамической модели является только первым шагом научной работы. Следующим этапом является анализ полученных моделей, т.е. выделение физически-значимой информации из координат и скоростей атомов, которые записаны в файл молекулярно-динамической траектории. Для иллюстрации возможностей метода обсуждаются две работы соискателя, где было изучено плавление леннард-джонсовской системы и структура жидких C₆-алканов.

Во второй главе обсуждаются современные методы расчёта свободной энергии Гиббса, которые используются в диссертации для нахождения гидрофобного взаимодействия. Дётся краткий обзор развития теории расчёта свободной энергии и её реализации для работы с молекулярно-динамическими моделями. Обсуждаются имеющиеся программные продукты для таких расчётов, интегрированные в известные пакеты молекулярной динамики.

Третья глава посвящена описанию метода расчёта волюмометрических характеристик на молекулярно-динамических моделях растворов. Особый интерес для наших целей представляет вклад растворителя в парциальный мольный (кажущийся) объём растворённой молекулы (ΔV). Данный метод разрабатывался в лаборатории, где работает соискатель, и она принимала непосредственное участие в этой работе. Обсуждаются методические результаты, полученные соискателем, в частности, сравнительный анализ различных способов расчёта кажущегося объема.

В четвёртой главе исследуются растворы молекулы C_8E_6 при различных температурах. Проведены интенсивные термодинамические расчёты свободной энергии растворения и вкладов в эту энергию от различных типов взаимодействий. Обнаружено, что свободная энергия гидрофобного взаимодействия меняет знак при повышении температуры: становится отрицательной, начиная с некоторого значения T_0 . Проведены также волюмометрические расчёты. Получена зависимость вклада растворителя в парциальный мольный объём от температуры. Оказалось, что ΔV также меняет знак, причём примерно при той же температуре T_0 .

В пятой главе рассматривается семейство молекул C_nE_m , где число гидрофобных звеньев n равно 6, 8, 10, 12, а гидрофильных, m , принимает значения 3, 4, 5, 6. Проведён волюмометрический анализ всех этих моделей для различных температур. (Термодинамические расчёты для всех молекул были бы чрезвычайно трудоёмки). Обсуждается поведение величины ΔV от температуры в координатах (n, m) . Получена эмпирическая формула для расчёта ΔV для произвольных значений n, m и температур. Отмечена корреляция температуры смены знака T_0 величины ΔV с экспериментальной температурой помутнения T_C для растворов нашего класса молекул. Это означает, что волюмометрические расчёты могут использоваться для оценки гидрофобных свойств амфифильных молекул наряду с термодинамическими.

ГЛАВА 1. Метод молекулярной динамики

В этой главе обсуждается метод молекулярной динамики. Дается обзор первых, основополагающих работ. Отмечаются особенности моделирования одноатомных и молекулярных систем. Подчеркивается, что компьютерное моделирование является эвристическим методом научного исследования, что с его помощью можно получать новое знание, которое невозможно или сложно извлечь из реального эксперимента. Важным этапом работы является анализ полученных моделей, т.е. выделение физически-значимой информации из координат и скоростей атомов, записанных в файл молекулярно-динамической траектории. В разделах 1.5 и 1.6 этой главы в качестве иллюстрации подробно рассмотрены две работы соискателя, где метод использовался для изучения плавления и кристаллизации леннард-джонсовской системы и анализа структуры жидких С6-алканов. В последнее время наблюдается большой интерес к расчёту термодинамических и волюмометрических характеристик растворов. Методы таких расчётов будут рассмотрены в Главах 2 и 3 диссертации.

1.1. Начало метода молекулярной динамики

Метод молекулярной динамики появился в конце 50-х годов прошлого столетия с публикацией работ Б. Олдера (B. Alder) и Т. Уэйнрайта (T. Wainwright) [1, 2]. Используя компьютеры, которые уже появились к тому времени, они рассчитали динамическое поведение системы, состоящей из большого (для того времени) числа частиц. Основные результаты были получены для систем 32 и 108 твёрдых шаров. Исходные положения шаров задавались узлами кристаллической решётки. Начальные скорости были одинаковыми, но произвольно направленными. Вычислялось время до первого столкновения пары шаров, после чего скорости этих шаров пересчитывались по законам механики в приближении абсолютно упругого удара. Эта процедура продолжалась в течение длительного промежутка времени, в течение которого последовательно записывались значения координат шаров.

Авторы использовали компьютер IBM-704, один из самых быстрых в то время, который позволял для системы из 32 частиц рассчитать 7000 столкновений в час. С увеличением числа шаров в модели скорость вычислений существенно увеличивалась. Авторы произвели большой объём вычислений, изучая системы с разной плотностью, при этом в некоторых случаях производилось моделирование до 200 000 столкновений.

Модель располагалась в прямоугольном модельном боксе с периодическими граничными условиями, т.е. эффективно представляла «бесконечную» систему. Это важно, так как авторы

ставили целью моделировать макроскопическую систему. Были получены интересные и неожиданные результаты, показавшие значимость и важность метода, а также определили его дальнейшее применение. Во-первых, оказалось, что максвелловское распределение по скоростям частиц устанавливается после совершения буквально нескольких столкновений на частицу. Это означает, что в многочастичной системе перемешивание энергии по степеням свободы происходит достаточно быстро. Во-вторых, получилось, что результаты практически не зависят от размера модельного бокса, т.е. использование периодических граничных условий является оправданным. Работая с моделями конечного размера, можно делать заключения о поведении макроскопических систем. Наконец, нетривиальным физическим результатом явилась демонстрация фазового перехода жидкость-кристалл в системе твёрдых шаров. Это видно из того, что при определённых плотностях системы спонтанно реализуется то одна, то другая фаза. В те годы многие физики считали, что существование кристаллов обязано исключительно межатомному притяжению, не задумываясь о заполнении пространства непроницаемыми частицами. Фазовый переход в системе твёрдых частиц был обнаружен в компьютерной модели, т.е. моделирование здесь сыграло роль эксперимента. Стало понятно, что компьютеры позволяют получать новое физическое знание, делать открытия, познавать природу сложных систем. Не случайно для такого моделирования появилось название *компьютерный эксперимент*.

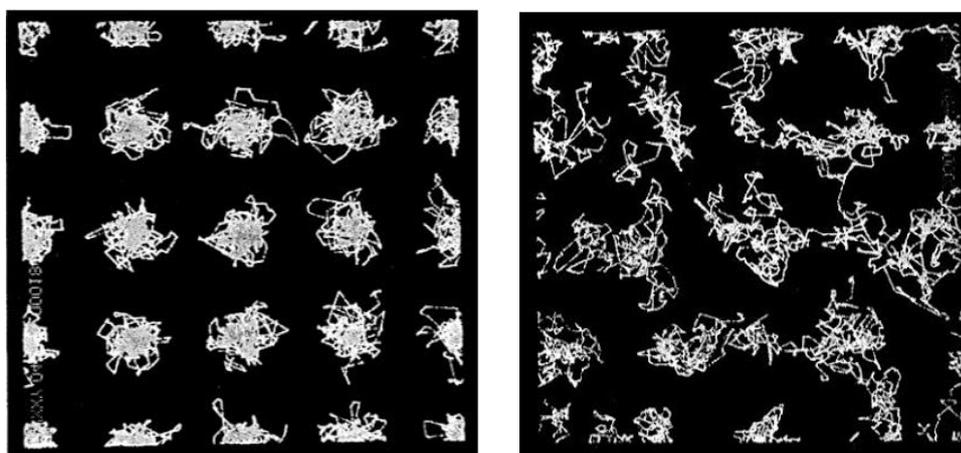


Рис. 1.1. Иллюстрация из работы Олдера и Уэйнрайта 1959 г. [2], демонстрирующая траектории твёрдых дисков в кристаллической (слева) и жидкой (справа) фазе. Показана система из 32 молекул с периодическими граничными условиями.

В те годы не существовало привычных для нас способов визуализации моделируемой системы. Олдер и Уэйнрайт нашли элегантный способ запечатлеть траектории движения частиц. Они отображали текущие положения частиц на экране обычного осциллографа. Настроив фотокамеру на экран, они держали затвор открытым в течение всего моделирования. На Рис. 1.1 показаны получившиеся картинка, изображающие траектории частиц. Видно, что в

кристаллической фазе частицы движутся в окрестностях своего равновесного положения, а в жидкой фазе они некоторое время сидят в «клетке», а затем убегают и начинают гулять по модельному боксу.

Сразу после работ Олдера и Уэйнрайта появилась работа Дж. Гибсона (J. Gibson) с соавторами [3], где также проявилась эвристическая сущность молекулярной динамики. Изучалось поведение атомов в кристалле меди после воздействия на него высокоэнергетической частицы. Исследовалось появление дефектов в решётке и релаксация после возмущения. Новым шагом здесь явилось то, что атомы не считались твёрдыми сферами. Был использован более реалистичный потенциал парного взаимодействия – Борна-Майера, описывающий отталкивание между атомами экспоненциальной функцией. Численные параметры были подобраны так, чтобы модель более-менее воспроизводила свойства кристаллической меди – в частности, коэффициент упругости и экспериментальные данные по образованию кристаллических дефектов.

В данной работе впервые численно решалась система уравнений Ньютона для большого числа атомов (наибольшая модель содержала 998 атомов):

$$m\ddot{\vec{r}}_i = \vec{F}_i, \quad (1.1)$$

В результате были получены координаты и скорости всех атомов в последовательные моменты времени. В первый момент одному из атомов кристалла придавалась большая скорость, соответствующая полученной радиационной энергии. Изучалось последующее поведение системы в зависимости от величины этой энергии и направления начального смещения атома. Силы \vec{F}_i , действующие на данный атом со стороны окружающих частиц, рассчитывались как градиент потенциала:

$$\vec{F}_i = -\vec{\nabla}U_i, \quad (1.2)$$

Потенциал взаимодействия рассчитывался в приближении парных взаимодействий:

$$U(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N) \approx \sum_{i \neq j} U_{ij}(\vec{r}_i, \vec{r}_j), \quad (1.3)$$

то есть использовалось предположение, что трёхчастичными и другими многочастичными взаимодействиями можно пренебречь. Дальнейший опыт развития молекулярной динамики показал, что этот подход себя оправдывает в подавляющем числе задач, кроме некоторых особых случаев.

Было получено много интересных результатов, как подтверждающих известные теоретические предположения того времени, так и демонстрирующих новые, неожиданные

аспекты. В частности, возмущение в кристалле, вызываемое «горячим» атомом оказалось принципиально неоднородным. Это был существенный результат, поскольку теоретики в своих работах считали его сферически-симметричным. Было показано, что цепи из последовательных столкновений атомов очень разнообразны. Они зависят как от энергии, так и от направления движения первого атома, существенно различаясь для разных кристаллографических направлений. При достаточно большой энергии начинается перенос атомов вдоль этих цепей, а при превышении некоторого порогового значения возникают точечные дефекты, т.е. некоторые атомы уходят из своего узла и застревают в междоузлиях.

Следующим важным шагом в развитии метода был 1964 год, когда А. Раман (A. Rahman) провёл моделирование жидкого аргона и исследовал ряд его характеристик, получив удивительное согласие с экспериментальными данными [4]. Его модель состояла из 864 атомов, межатомное взаимодействие описывалось известным в статистической физике потенциалом Леннарда-Джонса с параметрами для аргона. Благодаря тому, что уже появился язык программирования высокого уровня (Фортран), удалось провести подробный анализ моделей. Раман впервые рассчитал коэффициент самодиффузии атомов и парную корреляционную функцию жидкости и показал хорошее совпадение с экспериментально измеренными значениями. Впервые была рассчитана важная динамическая характеристика многочастичной системы – автокорреляционная функция скорости. В отличие от газов, где эта функция спадает экспоненциально, в плотной жидкости был обнаружен минимум, заходящий в область отрицательных значений. Он указывает на отражение атома от соседей, что трактуется как существование в жидкости «клетки», внутри которой атом задерживается на некоторое время. Раман впервые использовал молекулярно-динамическую модель для изучения трёхмерной структуры жидкости. Для анализа ближайшего окружения атомов он использовал многогранники Вороного. Такую детальную структурную информацию трудно или даже невозможно извлечь из эксперимента.

Таким образом, молекулярно-динамическая модель вещества представляет собой объект исследования, подобно физическому образцу, используемому в эксперименте. Вклад А. Рамана в развитие молекулярной динамики высоко оценен научным сообществом. В 1993 году Американским Физическим Обществом была основана престижная ежегодная Премия его имени за выдающиеся достижения в области вычислительной физики.

В 1967 году французский учёный Л. Верле (L. Verlet), вдохновлённый работами Рамана, занялся молекулярной динамикой и предложил свой алгоритм для численного интегрирования уравнений движения, названный впоследствии в его честь алгоритмом Верле [5]. Это простой алгоритм, в котором, зная текущее положение атома, а также его положение в предыдущий

момент времени, можно вычислить координаты атомов в следующий момент времени, и таким образом рассчитать всю дальнейшую траекторию.

В оригинальной версии Верле формула для нахождения частицы на следующем шаге выглядит так [5]:

$$r_i(t+h) = -r_i(t-h) + 2r_i(t) + \sum_{j \neq i} f(r_{ij}(t))h^2, \quad (1.4)$$

где t – текущее время, а h – шаг по времени, сумма означает результирующую силу, действующую на данный атом со стороны других атомов системы. Нетривиальная сущность метода в том, что для расчёта координаты на следующем шаге используется два положения частицы: в текущий и в предыдущий моменты. В результате этого расчёт координаты имеет третий порядок точности (по величине шага по времени). Однако скорость, которая здесь рассчитывается по изменению координаты, имеет второй порядок точности.

Сейчас идея Верле используется в несколько ином виде, симметричном для координат и скоростей:

$$\begin{aligned} v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) &= v\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{\vec{F}(t)}{m} \Delta t \\ r\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) &= r(t) + v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \Delta t \end{aligned} \quad (1.5)$$

Это позволяет с одинаковой точностью рассчитывать как координаты, так и скорости атомов.

Верле предложил также способ ускорения нахождения ближайших соседей, который впоследствии стал именоваться *списком Верле*. Проблема в том, что для расчёта сил, действующих на каждый из N атомов системы со стороны других $N-1$ атомов, требуется рассчитать $N(N-1)/2 \sim N^2$ сил, что становится огромной величиной, если N большое. Однако большинство из этих сил пренебрежимо малы, если потенциал взаимодействия быстро затухает с расстоянием. Верле предложил задавать радиус, за пределами которого атомы можно не учитывать. Поскольку атомы находятся в движении и меняют своё положение, то было предложено составлять список номеров атомов, находящихся в пределах этого радиуса на каждые несколько десятков шагов моделирования, который сейчас называется *списком Верле*. Если модель содержит много атомов, то использование атомов из списка для расчёта взаимодействия существенно ускоряет расчёт. Для 864 атомов расчётное время можно уменьшить примерно в 10 раз.

Позднее, см., например, книгу [6] были предложены более эффективные способы организации данных при работе с большими моделями. Например, так называемый, *связный*

список ячеек (cell linked-list), в котором весь периодический бокс разбивается на малые ячейки, каждая ячейка связывается с соседними ячейками и формируется набор указателей на атомы, оказавшиеся в ячейке. В результате для расчёта сил выбираются лишь те атомы, которые лежат в данной ячейке (и в соседних ячейках) вокруг данного атома. Благодаря этому алгоритму время молекулярно-динамического расчёта зависит практически линейно от числа частиц в модели, а не квадратично, как в случае прямого перебора.

1.2. Моделирование воды

Особый интерес для биологии и химии представляет вода – основа жизни биологических систем. А. Раман с помощью молекулярной динамики помог интерпретировать эксперименты с жидким аргоном. То же планировалось сделать и с водой, однако эта задача оказалась труднее. Взаимодействие молекул воды – более сложное, чем атомов аргона, и свойства воды отличаются от свойств простых жидкостей.

К 1971 году Бен-Наим и Стиллингджер (Ben-Naim and Stillinger) предложили первую модель воды BNS [7]. Молекула воды рассматривалась как леннард-джонсовская частица (представляющая атом кислорода), на которой было закреплено четыре заряда: два положительных (соответствующих водородам молекулы воды) и два отрицательных (соответствующих неподелённым парам электронов на кислороде). Углы между направлениями от центра кислорода к водородам и к неподелённым парам были выбраны тетраэдрическими, как во льду. Взаимодействия между двумя молекулами воды представляется суммой ван-дер-Ваальсовского взаимодействия, задаваемого потенциалом Леннарда-Джонса, и электростатического, между заданными частичными зарядами:

$$U_{12} = \left(\frac{A}{r_{O12}^{12}} - \frac{B}{r_{O12}^6} \right) + \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{r_{ij}}. \quad (1.6)$$

Суммирование идёт по всем зарядам одной и всем зарядам другой молекулы. Таким образом удаётся учесть, что взаимодействия между молекулами зависят от взаимной ориентации молекул. Такая модель является «пятицентровой», так как молекула воды представляется пятью центрами взаимодействия: один леннард-джонсовский центр и четыре заряда.

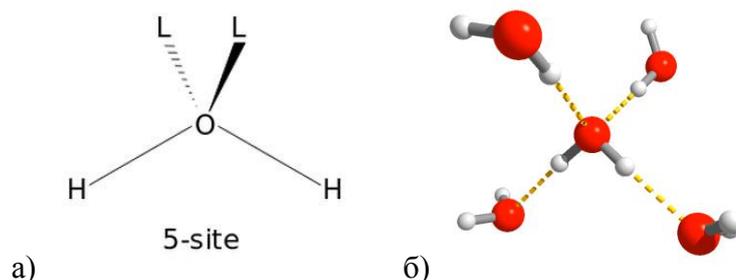


Рис. 1.2. Пятицентровая модель воды из потенциала Бен-Нейма-Стиллинджера (а). Тетраэдрическая ориентация водородных связей молекул воды (б).

Используя этот потенциал, Раман и Стиллинджер в 1971 году провели моделирование 216 молекул воды при плотности 1 Г/см^3 [7]. Полное время моделирования у них соответствовало 10 пикосекундам. Однако этого оказалось достаточно, чтобы объяснить имеющиеся экспериментальные данные. Было показано, что структура воды представляет собой деформированную сетку водородных связей, а диффузионный процесс происходит последовательно (непрерывно), посредством изменения взаимодействий с соседями.

После BNS-модели появились другие модели воды. В 1981 году Берендсен (Berendsen) предложил более простую модель воды SPC (Simple Point Charge model) [8]. В ней молекула воды также рассматривается как леннард-джонсовская частица. Аналогично, водороды учитываются двумя положительными зарядами. Отличие от BNS в том, что имеется только один отрицательный заряд, который помещён непосредственно на центр кислорода. Таким образом, эта модель состоит из трёх центров взаимодействия, соответствующих трём атомам молекулы воды: кислороду и двум водородам. Другие трёхцентровые модели: TIP3 (1981), TIP3P (1983), SPC/E (1987) отличаются от SPC только небольшой разницей в значениях параметров, например, величины угла Н-О-Н. Также для более точного воспроизведения плотности воды и коэффициента самодиффузии в SPC/E-модели изменён заряд на кислороде, что подправило дипольный момент молекулы.

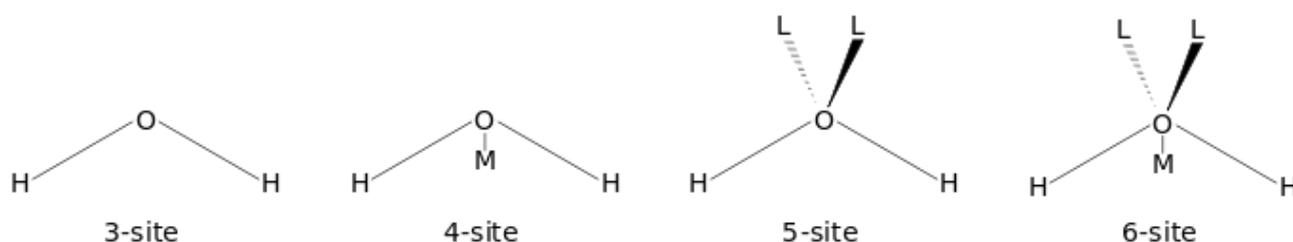


Рис. 1.3. Модели воды, слева на право: 3-х, 4-х, 5-ти и 6-центровая.

В 1983 году Йоргенсенем и соавторами была предложена четырёхцентровая модель TIP4P [9]. Она содержит дополнительный «виртуальный» отрицательно заряженный центр взаимодействия, смещённый от центра кислорода по биссектрисе угла НОН. Оказалось, что четырёхцентровая модель лучше описывает свойства воды. Вскоре появились варианты этой модели, где подобраны параметры, улучшающие описание для некоторых конкретных задач. Модель TIP4P-Ew [10] предложена для моделирования с использованием суммирования зарядов по Эвальду (Ewald summation). Модель TIP4P/Ice используется для моделирования льда. Модель TIP4P/2005 [11] имеет параметры, которые обеспечивают хорошее воспроизведение всей фазовой диаграммы воды. Были также предложены пяти- и шестицентровые модели. Однако сравнение разных моделей [12] показало, что наиболее эффективными оказались четырёхцентровые модели, в частности, TIP4P-Ew и TIP4P/2005. Для моделирования белков, где исследуется сам белок, а вода служит его окружением, по-прежнему используется SPC-модель или её варианты ввиду её простоты.

Следует отметить, что все описанные молекулярно-динамические модели, представляющие молекулу воды сферической частицей с закреплёнными на ней зарядами, не содержат в себе явного выражения для водородной связи. Специфическое взаимное расположение молекул воды, моделирующее водородные связи, возникает естественным путём благодаря частичным положительным и отрицательным зарядам, расположенным на кислороде и водородах под тетраэдрическими углами. Они обеспечивают линейную геометрию водородного мостика $O \cdots H - O$ и формируют пространственную сетку водородных связей. Такое простое описание водородных связей не должно вызывать удивления, так как известно, что водородные связи имеют, в значительной мере, электростатическую природу. Подчеркнём, что в полноатомном молекулярно-динамическом моделировании водородные связи не описываются каким бы то ни было специальным взаимодействием, они получаются из электростатики и определяются частичными зарядами на атомах кислорода и водорода.

Особые свойства воды определяют поведение растворённых в ней молекул. Важную роль здесь играет наличие пространственной сетки водородных связей. В отличие от льда, где водородная сетка жёсткая, в жидком состоянии вода образует очень подвижную сетку, в которой водородные связи постоянно переключаются от одной молекулы к другой. Стремление молекул воды к образованию оптимальной сетки приводит к феномену «гидрофобное взаимодействие», которое является движущей силой для сближения гидрофобных молекул, плавающих в воде, сворачивания белков, формирования кластеров и клатратных структур.

1.3. Моделирование молекулярных систем

Для моделирования молекулярных систем необходимо уметь описывать взаимодействия между атомами, составляющими молекулу. Они связаны ковалентными связями. Такая связь достаточно жёсткая, имеет определённую длину и упругость, определяющую частоту соответствующего валентного колебания. Кроме того, в молекулах наблюдаются деформационные колебания, т.е. угол между ковалентными связями, исходящими из данного атома, может изменяться. Наконец, существуют торсионные движения. Молекулярные фрагменты, связанные ковалентной связью, могут поворачиваться вокруг этой связи. При этом торсионные движения могут представлять собой как колебания около некоторого равновесного двугранного угла, так и повороты на больший угол, соответствующий другому равновесному углу. Именно за счёт торсионных движений происходят основные конформационные изменения в молекулах.

1.3.1. Первые работы по моделированию молекул

Очевидно, что взаимодействие близких атомов в молекуле имеет существенно квантовую природу. Возникает вопрос, можно ли их описать в рамках классической физики? Пути решения этой задачи были предложены в 60-ые годы в молекулярной биологии. Для поиска устойчивых конформаций биомолекул использовалось «механическое» описание сложной молекулы. Ковалентные связи рассматривались как пружинки, связывающие соседние массы (атомы). При этом допускались как деформационные, так и торсионные движения [13]. С. Лифсон, опираясь на результаты этих работ, сформулировал единообразный способ описания взаимодействий между атомами в молекуле, предложив концепцию «согласованного поля сил» (consistent force field, CFF) и использовал её для описания малых молекул. Вскоре этот подход был применён к большим молекулам. В работе [14] С. Лифсон совместно с М. Левитом использовали его для нахождения стабильных конформаций миоглобина и лизоцима.

В данном подходе полная энергия молекулы рассматривается в виде суммы отдельных вкладов:

$$E = \frac{1}{2} \sum_{bonds} K_b (b - b_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_{bond} K_\tau (\tau - \tau_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_{dihedral} K_\theta (1 + \cos(n\theta - \delta)) + \sum_{non-bonded} 4\epsilon_{ij} \left(\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) + \frac{1}{2} \sum_{atoms} \omega (x_i - x_i^0)^2 + \sum_{charges} \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon_0 r} \quad (1.7)$$

Здесь первый член учитывает вклад в энергию от изменения длин связей, который можно записывать в простом (гармоническом) виде. Понятно, что для связей, образованных разными атомами, параметры этого взаимодействия будут свои. Заметим, что валентные колебания во многих случаях можно не рассматривать, а считать, что связи имеют постоянную длину, поскольку валентные колебания имеют высокие частоты, обычно несоизмеримые с временами характерных движений всей молекулы и конформационных перестроек. В этом случае наличие межатомных связей в молекуле учитывается путём накладывания ограничений на относительное смещение соответствующих атомов. Приёмы описания динамики системы с ограничениями хорошо известны в механике и реализованы в программах молекулярной динамики, см., например, [15].

Вклады в энергию от изменения углов между соседними связями также записываются в простом виде – гармонической функцией. Здесь рассматриваются отклонения угла от некоторого равновесного. Необходимо учесть все возможные в данной молекуле углы, т.е. все тройки атомов, определяющие две соседние ковалентные связи.

Для описания вклада в энергию от торсионного взаимодействия – поворота молекулы вокруг данной связи – рассматриваются все четвёрки последовательных атомов и используется значение двугранного угла между плоскостями крайних троек атомов. Параметры и конкретный вид такого взаимодействия (количество экстремумов от угла поворота вокруг связи) зависят от специфики молекулярных групп, связанных данной связью.

Кроме указанных вкладов необходимо учесть взаимодействие атомов, которые не являются близкими соседями по химическим связям. Было предложено считать его ван-дер-ваальсовским, и описывать потенциалом Леннарда-Джонса.

Наконец, распределение электронной плотности на молекуле описывается точечными зарядами, центрированными на атомах. Величины зарядов подбираются таким образом, чтобы они создавали вокруг молекулы электрическое поле примерно такое же, как от реального распределения электронной плотности на данной молекуле, рассчитываемого с помощью квантовой химии.

Формулы (1.7) дают феноменологическое выражение энергии взаимодействия между ближайшими атомами молекулы. Несмотря на то, что взаимодействие таких атомов определяется квантовой природой, предложенное механистическое описание оказалось приемлемым. Специфика конкретных атомов и молекул определяется значениями параметров, которые входят в эти формулы. Нахождение параметров является отдельной задачей, которая называется *параметризацией поля сил* для данной системы. Этой работой занимаются специально, используя

как экспериментальные (спектроскопические и термодинамические данные), так и квантово-химические расчёты.

1.3.2. Термостат, баростат, расчёт электростатики

Термостаты

Классическая молекулярная динамика замкнутой системы подразумевает сохранение полной энергии, т.е. соответствует микроканоническому ансамблю (NVE). Однако в статистической физике более известен канонический ансамбль (NVT), где сохраняется температура. Это соответствует большинству окружающих нас систем. Одним из первых методов сохранения температуры системы при молекулярно-динамическом моделировании было предложенное в 1984 году Берендзеном масштабирование скоростей частиц на каждом шаге интегрирования уравнений движения [16] (так называемый *термостат Берендзена*). Однако оказалось, что этот термостат не генерирует правильного канонического ансамбля конфигураций. Флуктуации полной энергии в нём не такие, как в реальной системе. Кроме того, в нём «вымораживаются» внутренние степени свободы сложных молекул. Тем не менее, он используется и по сей день, главным образом, на этапе релаксации системы от одной температуры к другой.

В 2007 году термостат Берендзена был усовершенствован добавлением дополнительного стохастического терма, обеспечивающего правильные флуктуации кинетической энергии [17]. Этот термостат, именуемый *v-rescale* (масштабирующий скорости) производит более правильный канонический ансамбль и имеет главное преимущество берендзеновского термостата: быстрая релаксация больших отклонений температуры к равновесной.

В 1984-1985 был предложен термостат Нозе-Хувера (Nose-Hoover), который сохраняет температуру вблизи требуемой, но позволяет ей флуктуировать, обеспечивая получение правильного канонического ансамбля. Метод был предложен Нозе [18] и в дальнейшем развит Хувером [19]. Однако если система исходно находится вдали от равновесной температуры, то флуктуации будут очень большими и нефизичными. Поэтому обычно на этапе релаксации используют термостат *v-rescale*, а для основного моделирования – Нозе-Хувера.

Баростаты

Аналогично термостатированию, в системе можно также поддерживать постоянное давление. Можно масштабировать координаты молекул и размеры бокса на каждом шаге моделирования. Такой *баростат* предложил Берендзен в той же своей статье 1984 года [16]. В случае термодинамических расчётов, когда важны флуктуации давления или объёма, обычно используют *баростат Парринелло-Рамана*, разработанный Парринелло и Раманом в 1981-1983

[20, 21]. Так же, как и в случае с термостатированием, для поддержания давления при релаксации обычно используют баростат Берендзена, а для основного моделирования – баростат Парринелло-Рамана.

Суммирование Эвальда

При расчёте электростатического взаимодействия возникают проблемы со сходимостью из-за необходимости учитывать периодические граничные условия. Обойти эту проблему помогает метод суммирования Эвальда. Он основывается на работе П. Эвальда (P. Ewald), посвящённой определению электростатической энергии в ионных кристаллах, 1921 год. В данном методе суммирование энергий в реальном пространстве заменяется эквивалентным суммированием k -векторов в Фурье-пространстве. Однако сумма сходится не так быстро, как хотелось бы. В 1993 году Том Дарден усовершенствовал этот метод и назвал его *particle-mesh Ewald*, PME [22]. Теперь каждый заряд экранируется гладким гауссовым распределением противоположных зарядов (Рис. 1.4 сверху), в результате чего интеграл взаимодействия спадает очень быстро, его можно просуммировать в реальном пространстве. А принесённые гауссовы распределения компенсируются аналогичными зарядами, но с обратным знаком, расставленными на узлах сетки с использованием сплайновой интерполяции (Рис. 1.4 внизу). Последняя решётка затем подвергается быстрому преобразованию Фурье, что позволяет существенно ускорить расчёт [23]. Если обычный метод Эвальда сходится пропорционально $N^{3/2}$, то PME сходится как $N \cdot \log N$.

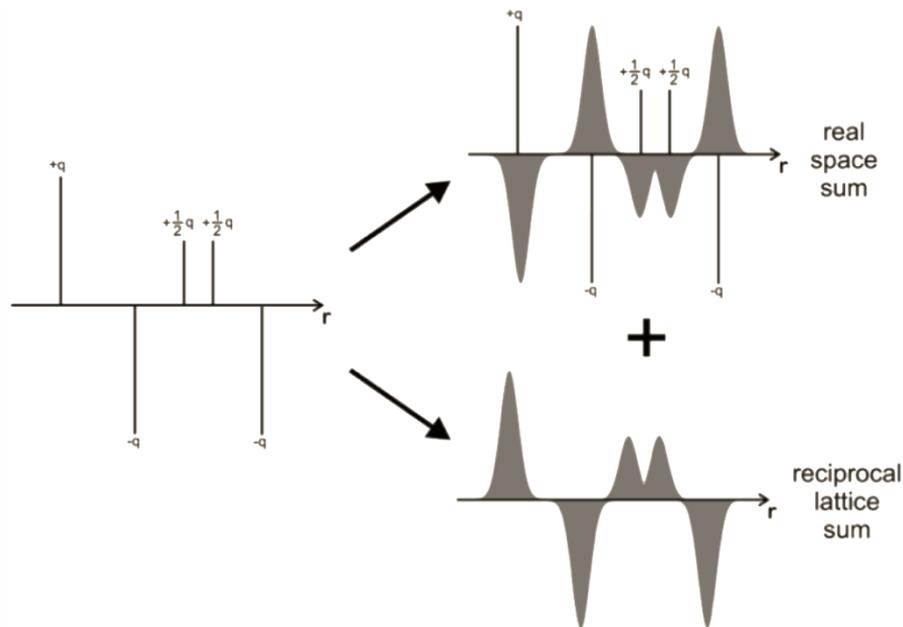


Рис. 1.4. Расчёт электростатики с использованием суммирования Эвальда. Слева: исходные точечные заряды. Справа сверху: каждый точечный заряд компенсируется гладким гауссовым распределением заряда противоположного знака. Справа внизу: принесённые гауссовы распр-я компенсируются аналогичными распределениями, но с обратным знаком.

1.4. Пакеты программ молекулярной динамики

Написание молекулярно-динамической программы, учитывающей все имеющиеся для данной молекулы взаимодействия, требует огромного труда. Не удивительно, что потребовались годы, чтобы такие программы были созданы. В настоящее время желающему заняться моделированием молекулярных систем не нужно повторять такую работу, поскольку имеются готовые пакеты программ. Отметим некоторые из них, широко используемые в физической химии и молекулярной биологии: CHARMM [24], GROMACS [25], AMBER [26], NAMD [27], LAMMPS [28].

CHARMM

Пакет CHARMM является, по-видимому, первым пакетом молекулярной динамики для моделирования макромолекул. Полное его название: Chemistry at **HAR**vard **M**acromolecular **M**echanics. В 1969 году Мартин Карплус (Martin Karplus) и студент Брюс Джелин (Bruce Gelin) решили разработать программу, которая бы могла брать заданную последовательность аминокислот и набор координат (например, из рентгеновской структуры) и использовать эту информацию для расчёта энергии системы как функции положений атомов. Карплус отмечал важность программы, сделанной М. Левитом на основе разработок С. Лифсона в Вайсмановском институте, а также достижения группы Г. Шераги (H. Scheraga) в университете Корнелла. Появление пакета CHARMM можно связать с публикацией в 1980 году статьи [29]. Впоследствии исходные коды программы претерпели значительные изменения. На данный момент проект включает сеть разработчиков со всего мира, работающих с Карплусом и его группой в Гарварде. Пакет программ очень многосторонний и включает в себя разные вычислительные методы, позволяет проводить комбинированные квантомеханические и молекулярно-динамические (QM/MD) расчёты [30]. В 2013 году Мартин Карплус вместе с Майклом Левитом и др. получили Нобелевскую премию по химии за развитие метода многомасштабного моделирования, использующего как классическое, так и квантовомеханическое моделирование.

GROMACS

Пакет GROMACS существенно моложе. Он был запланирован как продукт с открытым исходным кодом в 1995 г. [31], нацеленный на свободное использование. Предшественником GROMACS'а является пакет GROMOS, реализованный на языке программирования Фортран⁷⁷

в 1987 [32]. Тогда же ван Гюнстерен (van Gunsteren) и Герман Берендзен (Herman J C Berendsen) разработали поле сил GROMOS87. При создании GROMACS'а все модули были переписаны заново на языке Си, было уделено специальное внимание оптимизации работы и ускорению счёта. Сейчас пакет GROMACS – один из самых быстрых пакетов по молекулярной динамике, является свободным программным обеспечением с открытым исходным кодом, выпущенным под лицензией GPL, быстро развивается и своевременно отслеживает все новые технические достижения в компьютерной области. Он поддерживается благодаря усилиям энтузиастов из разных стран.

Пакет ориентирован на моделирование биомолекул (белков и липидов), а также органических жидкостей и растворов. Он содержит обширную библиотеку для анализа моделей. В добавок ко всему, поддержка использования различных полей сил делает GROMACS очень подвижным. Девизом этого пакета является «fast, free and flexible».

AMBER

Пакет AMBER получил своё название от используемого в нём одноимённого поля сил [33] (**A**ssisted **M**odel **B**uilding with **E**nergy **R**efinement), которое исходно разрабатывалось группой Питера Колмана (Peter Kollman) в Университете Калифорнии. Пакет программ развивался благодаря сотрудничеству разработчиков из разных лабораторий университетов Юты, Рутгерса, Флориды и др. [34]. Пакет написан на Фортране и Си. Является платным, распространяется в основном по академическим лабораториям.

NAMD

Пакет NAMD (**N**anoscale **M**olecular **D**ynamics program) был анонсирован Нельсоном (Nelson) и коллегами [35] в 1995 году как параллельный молекулярно-динамический код. Программа создана совместно Группой Теоретической и Вычислительной Биофизики (ТСВ) и Лабораторией параллельного программирования (PPL) в Иллинойском университете. Способен работать с большими системами (миллионы атомов). Находится в свободном доступе для некоммерческого использования.

LAMMPS

Пакет LAMPPS (**L**arge-scale **A**tomic/**M**olecular **M**assively **P**arallel **S**imulator) [28] был создан в 1990-х группой национальной лаборатории Министерства энергетики США, является открытым бесплатным программным обеспечением, нацелен на работу с большими системами

до миллиона атомов, имеет возможности для распараллеливания между компьютерами, а также расчётов на графических картах.

1.5. Исследование плавления и кристаллизации леннард-джонсовской жидкости

Опишем применение метода молекулярной динамики к одноатомным системам на примере нашего исследования плавления и кристаллизации системы леннард-джонсовских атомов, проведённого в работе [36]. Была разработана молекулярно-динамическая программа (совместно с Алинченко М.Г. [37]), специализированная на работе с большими моделями сферически-симметричных атомов (в нашем случае их было 10976). Главной целью исследования было наблюдение изменения структуры в процессе фазовых переходов кристалл-жидкость и жидкость – кристалл в микроканоническом ансамбле (NVE). Полученные результаты показывают структурные особенности при плавлении и кристаллизации, что помогает лучше понять природу этого фазового перехода на микроуровне.

1.5.1. Плавление кристалла

В плотном кристалле атомы расположены в узлах решётки ГЦК, где кратчайшее межатомное расстояние (параметр решётки) равняется $\sqrt{2}\sigma$, что соответствует минимуму леннард-джонсовского потенциала. На первом шаге моделирования все атомы получали случайные (по величине и направлению) скорости, нормированные таким образом, чтобы кинетическая энергия системы соответствовала заданной температуре (на первом шаге было взято $T = 1$ в единицах ε/k_B). В течение первых 50-ти шагов (0,5 пс) происходит интенсивное перераспределение энергии между кинетической и потенциальной (первоначальная релаксация). В результате этого температура системы понижается. Затем в течение 10 000 шагов (что соответствует примерно 0,1 нс,) система релаксировала. На втором шаге нагрева температура образца увеличивалась до $T = 1,2$. После релаксации и перераспределения энергии между потенциальной и кинетической, температура установилась равной 0,9. Продолжая такое ступенчатое нагревание, мы шаг за шагом получали более высокую температуру. Кристалл сохранял устойчивость вплоть до температуры 1,6. По достижении данной температуры образец начал плавиться. Плавление в нашем ансамбле сопровождается уменьшением кинетической энергии и увеличением потенциальной. Температура образца при этом опустилась до 1,32 ε/k_B .

Парные корреляционные функции $g(r)$, рассчитанные для данной модели, показывают происходящие структурные изменения, Рис. 1.5.

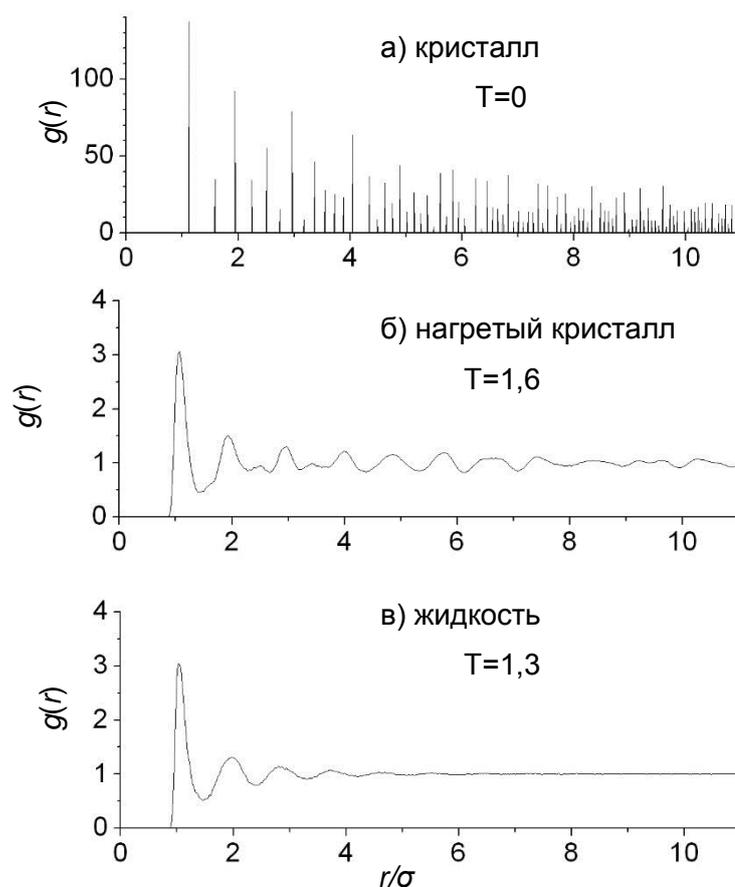


Рис. 1.5. Функция радиального распределения кристалла ГЦК при $T = 0$ (а), нагретого до $T=1.6$ перед плавлением (б), после плавления (в).

По мере нагрева острые пики ФРП кристаллической структуры (Рис. 1.5, а) размываются, однако дальний порядок ещё хорошо заметен, даже при $T = 1,6$, пока образец остаётся кристаллическим (Рис. 1.5, б). При переходе к жидкости дальний порядок исчезает, что видно по быстрому затуханию колебания радиальной функции распределения, Рис. 1.5, в.

Однако функция радиального распределения даёт усреднённую характеристику структуры. Более подробно информацию о строении образца можно получить с помощью метода Вороного-Делоне, который позволяет увидеть пространственные черты структуры. Для визуализации особенностей такой «трёхмерной» структуры мы рисуем центры симплексов Делоне, имеющих форму, близкую к форме правильных тетраэдров [38, 39]. Если такие хорошие тетраэдры смежны по граням, то их центры соединяем линией. Идеальному кристаллу ГЦК при таком подходе соответствуют ряды изолированных точек [37, 40]. По мере нагрева модели идеальные ряды симплексов возмущаются и появляются дефекты. В частности, появляются тетраэдры, смежные по граням, что видно по кластерам из отрезков на Рис. 1.6 а).

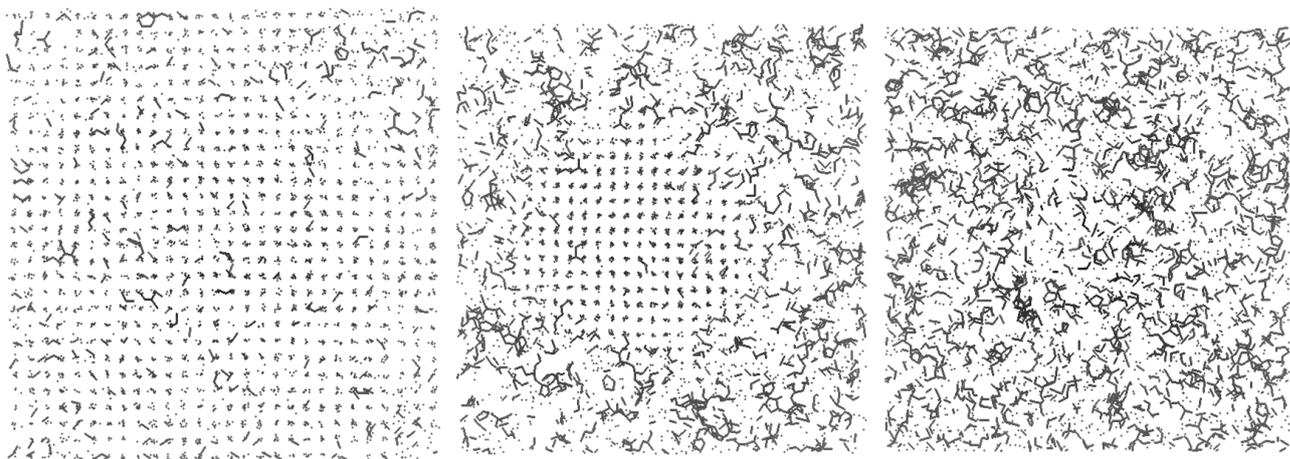


Рис. 1.6. Плавление кристалла ГЦК. Точками обозначены центры симплексов, имеющих форму, близкую к правильному тетраэдру. Отрезки означают, что соседние тетраэдрические симплексы имеют смежную грань. Ряды изолированных точек означают структуру ГЦК. Неупорядоченные кластеры из отрезков свойственны некристаллической фазе.

Затем происходит постепенное накопление и рост локальных дефектов, которые сливаются друг с другом, образуя единую область неупорядоченной структуры. При этом в модели ещё остаются островки кристалла (Рис. 1.6 б), которые, однако быстро тают, и наконец, остаётся однородная жидкая фаза (Рис. 1.6 в).

Заметим, что характер процесса плавления является одинаковым для разных прогонок. Сначала случайным образом возникают локальные дефекты, затем появляются области, где кристаллическая структура нарушена, затем остаются только островки кристалла, которые постепенно поглощаются неупорядоченными областями; наконец, остаётся однородная некристаллическая фаза – жидкость.

1.5.2. Кристаллизация жидкости

Для изучения кристаллизации мы охлаждали модель жидкой фазы с приведённой плотностью 0,85. Охлаждение также проводилось ступенчато, аналогично тому, как нагревали кристалл. Кинетическая энергия всех атомов мгновенно уменьшалась на величину, соответствующую понижению температуры на 0,1. После этого происходила релаксация системы. Процесс релаксации состоял из двух этапов (подобно тому, как описано выше). Сначала в течение десятков пикосекунд происходила первоначальная релаксация, при которой получившийся избыток потенциальной энергии перекачивался в кинетическую. Затем мы выдерживали систему в тех же условиях в течение 0.1 нс для релаксации.

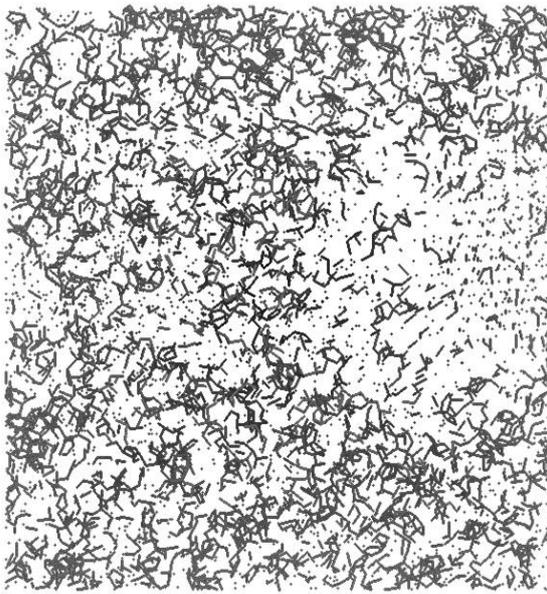
Такая процедура охлаждения продолжалась шаг за шагом, пока в образце не началась структурная перестройка (кристаллизация). Известно, что жидкости склонны к переохлаждению.

Мы также наблюдали это в некоторых наших запусках моделирования. Однако наступает момент, и на следующем шаге охлаждения возникает кристаллизация.

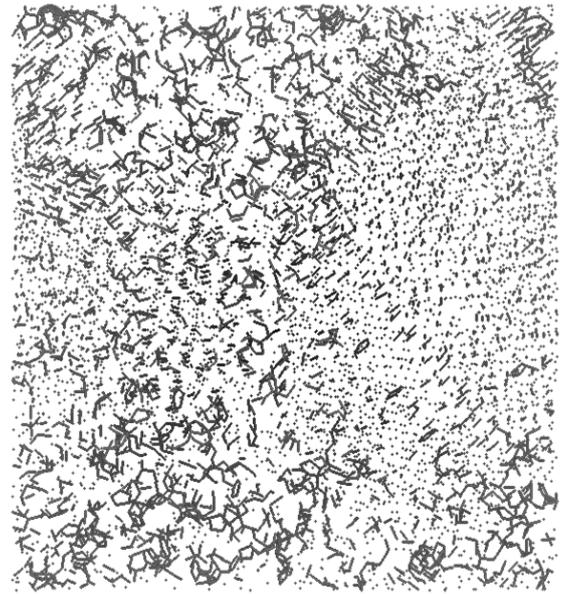
В отличие от плавления, где кристалл переходит в неупорядоченную фазу единообразным способом для разных прогонок модели, при кристаллизации наблюдается разнообразие возникающих структур. Это понятно, поскольку вид кристаллических ядер, характер дефектов и их пространственное расположение могут быть самыми разными.

Мы рассмотрели несколько моделей кристаллизующейся жидкости, полученных в идентичных условиях. Для этого стартовали из одной и той же конфигурации жидкой фазы с заданной кинетической энергией, однако начальные направления скоростей атомов были случайными. На Рис. 1.7 а–г показаны характерные изменения структуры при кристаллизации.

Здесь, как и на предыдущем рисунке, точки внутри модельного бокса изображают центры симплексов Делоне хорошей тетраэдрической формы, а линии соединяют центры таких симплексов, если они имеют общую грань. Как только кристаллический зародыш возник, Рис. 1.7 а, он начинает быстро расти и буквально через 0,1 нс кристаллическая фаза занимает уже половину образца, Рис. 1.7 б. Уже через 0,15 нс кристаллическая фаза заполняет весь образец, однако в ней остаётся много дефектов Рис. 1.7, в. Дальнейшее изменение кинетической энергии замедляется, принципиальных структурных перестроек больше не происходит, идёт постепенное «залечивание» дефектов. Качество кристаллической структуры заметно возрастает, но часть дефектов остаётся, Рис. 1.7 г. Напомним, что наблюдаемые ряды коротких отрезков означают ряды пар тетраэдров, смежных по граням. Такие пары тетраэдров (треугольные бипирамиды) являются характерным элементом структуры ГПУ. Возможность появления слоёв ГПУ структуры внутри структуры ГЦК – хорошо известный факт. Это результат нарушения чередования кристаллических плоскостей.



а)



б)



в)



г)

Рис. 1.7. Расположение тетраэдрических симплексов Делоне внутри модельного бокса, см. текст, в последовательные моменты кристаллизации образца. Ряды коротких отрезков указывают на слои структуры ГПУ

В общих чертах кристаллизация примерно одинакова для разных моделей. Основной возникающей кристаллической структурой является ГЦК. Однако в ней всегда остаются дефекты, среди них – нарушения чередования кристаллических плоскостей, т.е. наличие слоёв

структуры ГПУ [37, 40]. Однако конкретное расположение дефектов в разных моделях оказывается непредсказуемым.

Итак, в нашей работе [36] мы исследовали плавление и гомогенную кристаллизацию леннард-джонсовской системы, используя метод молекулярной динамики в NVE ансамбле. Для этого была создана специальная программа, время расчёта которой возрастает практически линейно с числом атомов в модели. Это важно, так как для такой задачи нужна большая система, мы использовали 10976 атомов. При плавлении кристалла сначала возникают локальные дефекты, которые растут и превращаются в области неупорядоченной фазы. Постепенно они заполняют весь объём образца, поглощая остатки островков кристаллической фазы. Кристаллизация жидкости начинается с появления кристаллических зародышей, которые, вырастая, дают дефектный кристалл. Конкретная структура получающегося кристалла оказывается весьма различной в разных реализациях одной и той же модели. Тем не менее, преобладающей является структура ГЦК. Структура ГПУ присутствует, главным образом, как нарушение порядка в чередовании атомных плоскостей. Было также отмечено, что в процессе кристаллизации могут возникать структуры с осью симметрии пятого порядка – пентагональные призмы, которые можно интерпретировать как пятикратные «двойники» структуры ГЦК.

1.6. Моделирование жидких C₆-алканов

В работе [41], используя метод молекулярной динамики, мы провели исследование структуры жидких C₆-алканов (гексана, циклогексана и 2,3-диметилбутана). В данном случае мы работали с пакетом GROMACS. Было использовано два разных поля сил: (1) *полноатомное*, где в явном виде рассматривались все атомы молекулы, и (2) *приближение объединённых атомов*, где метильные группы описывались едиными частицами. Были рассчитаны функции радиального распределения и проведён анализ формы симплексов Делоне.

Молекулы алканов имеют различную форму за счёт изомеров и конформеров, однако все они характеризуются слабым межмолекулярным взаимодействием из-за отсутствия специфических взаимодействий. Таким образом, для объяснения химических и физических свойств жидкостей на первый план выходят геометрические особенности молекул. Однако этот аспект до сих пор остаётся мало изученным. Имеются вопросы, на которые всё ещё нет ясного ответа. Например, известно, что все жидкие C₆-алканы имеют примерно одинаковую плотность, при комнатной температуре она лежит в интервале от 0,645 до 0,657 г/см³, т.е. различие составляет менее 2%. Однако циклогексан выпадает из этого ряда, имея плотность примерно на 20% выше (0,774 г/см³) [42]. Простого объяснения такому различию нет, зато имеются спекуляции, основанные на особенностях формы молекул. Например, отмечается, что в жидкости

молекулы циклогексана имеют конформацию кресла. Основываясь на житейском опыте (см. Рис. 1.8), кажется естественным, что такая форма может способствовать плотной укладке, о чём прямо говорится в работе [42]. Тем не менее, в молекулярно-динамических моделях жидкости такие стопки из молекул циклогексана отсутствуют [41].



Рис. 1.8. Тела, имеющие форму кресла, могут быть уложены плотно.

Другие считают молекулу циклогексана скорее сферической, и различие плотностей связывают со сложной формой других C₆-алканов. Действительно, гексан и его изомеры имеют вытянутую или ветвистую форму. Однако здесь возникает вопрос с 2,3-диметилбутаном, молекула которого не менее сферическая, чем молекула циклогексана (Рис. 1.9), хотя его плотность соответствует плотности гексана, а не циклогексана.

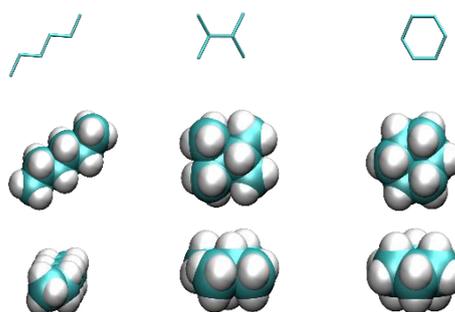


Рис. 1.9. Молекулы гексана, 2,3-диметилбутана и циклогексана (слева на право). Показана топология и ван-дер-ваальсовские поверхности молекул в разных проекциях. Молекула гексана показана в (ttt) конформации, молекула 2,3-диметилбутана в транс-конформации.

1.6.1. Получение моделей

Моделирование жидкостей проводилось с помощью пакета классической молекулярной динамики GROMACS [15]. Используются два разных поля сил: OPLS-AA, полноатомное описание, где учитываются как атомы углеродов, так и водороды [43], и GROMOS96 - 45A3-UA, подход объединённых атомов, где каждая метильная группа представляется одной атомной единицей [44]. В первом случае модель жидкости содержала 1000 молекул, где каждая молекула циклогексана образована 18-ю атомами (6 углеродов и 12 водородов), а молекулы нециклических аналогов имеют по два дополнительных водорода. В случае объединённых атомов модель содержала 2197 молекул. Здесь в каждом случае молекула состоит из 6 атомных единиц, представляющих CH_3 , CH_2 или CH_1 группы. Расчёты проводились как в NPT ансамбле, $T=298.15$ К, $P=1$ бар, так и в NVT-ансамбле. Использовались термостат Берендсена (для приведения системы к равновесию) и Нозе-Хувера для моделирования в равновесном состоянии. Для части расчётов использован термостат ν -rescale, представляющий собой модифицированный термостат Берендсена, удобный как для установления равновесия, так и для основного моделирования [17, 45]. Анализ проводился по равновесным конфигурациям модели на интервалах от одной до пяти наносекунд. Шаг интегрирования составлял 2 фс. Валентные колебания длин связей между атомами не учитывались.

Оба поля сил хорошо воспроизводят экспериментальные значения плотности жидкостей. Особенно хорошее совпадение получается для потенциала объединённых атомов – лучше одного процента. Это говорит в пользу работы [44], где данное поле сил оптимизировалось для описания экспериментальной плотности алканов. Менее точно рассчитываются коэффициенты самодиффузии, но и здесь наблюдается качественное совпадение с экспериментальными данными. Для циклогексана мы получили $D = 0,8 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$, что примерно в три раза меньше, чем для 2,3-диметилбутана ($2,9 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$) и гексана ($3,3 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$). В эксперименте наблюдается такая же тенденция, где соответственно: $D = 1,6 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$, $3,8 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$ и $4,1 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$ при 25°C [42].

1.6.2. Анализ функций радиального распределения

На Рис. 1.10 показаны парные корреляционные функции $g(r)$ наших жидкостей, рассчитанные для атомов углерода (в случае использования полноатомного поля сил), и для метильных групп (для объединённых атомов). Можно говорить о хорошем согласии структуры модельных жидкостей для разных полей сил.

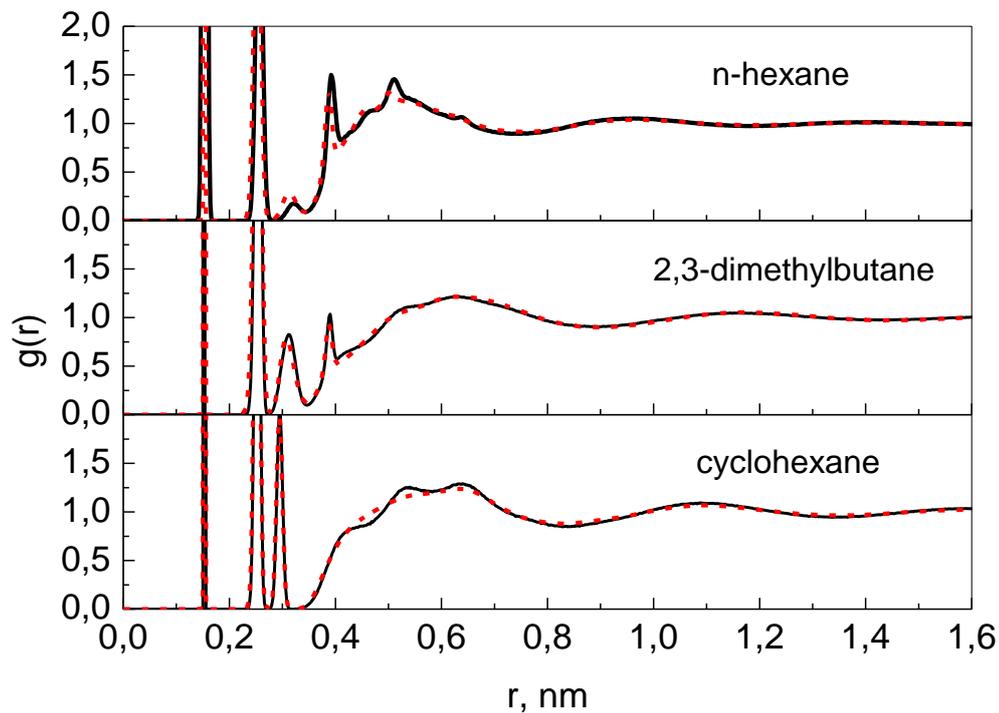


Рис. 1.10. Парные корреляционные функции для атомов углерода: для гексана, 2,3-диметилбутана и циклогексана (сверху вниз). Сплошные кривые – рассчитанные с использованием полноатомного поля сил, пунктирные – для объединённых атомов.

Острые пики относятся к внутримолекулярным расстояниям. Ближайшее расстояние (между ковалентно-связанными углеродами) сохраняется постоянным в процессе моделирования. Все последующие расстояния размываются за счёт деформации углов между соседними связями и поворотов вокруг связи. Первые два пика, естественно, совпадают для всех жидкостей, а последующие внутримолекулярные пики отражают специфику молекулы. В циклогексане присутствует одно дополнительное чётко выраженное расстояние в районе 0,3 нм (между противоположными углеродами кольца), в н-гексане виден целый набор размазанных пиков, которые соответствуют расстояниям между дальними углеродами молекулы и зависят от конформации молекулы.

Для изучения взаимного расположения молекул в наших жидкостях мы исследуем систему их центров масс. На Рис. 1.11 показаны парные корреляционные функции $g(r)$, рассчитанные для центров масс молекул. Для н-гексана функция имеет широкий первый максимум и быстро затухает. Понятно, что для подобных вытянутых молекул расстояние между центрами масс соседних молекул существенно зависит от их взаимной ориентации, и можно говорить, что центр масс уже не представляет репрезентативно всю молекулу. Однако для 2,3-диметилбутана и циклогексана функции имеют вид, характерный для простых жидкостей:

острый первый пик с последующими затухающими осцилляциями. При этом кривые для 2,3-диметилбутана и циклогексана различаются между собой, т.е. обе жидкости ведут себя как простые, но имеют разную структуру. Дальние максимумы $g(r)$ затухают с разной скоростью и систематически сдвигаются, несмотря на то, что положение первых пиков различается мало. Такие различия свойственны простым жидкостям при изменении плотности. Поскольку размер атомов не меняется, то первый пик практически не сдвигается, а структурные изменения проявляются на последующих осцилляциях.

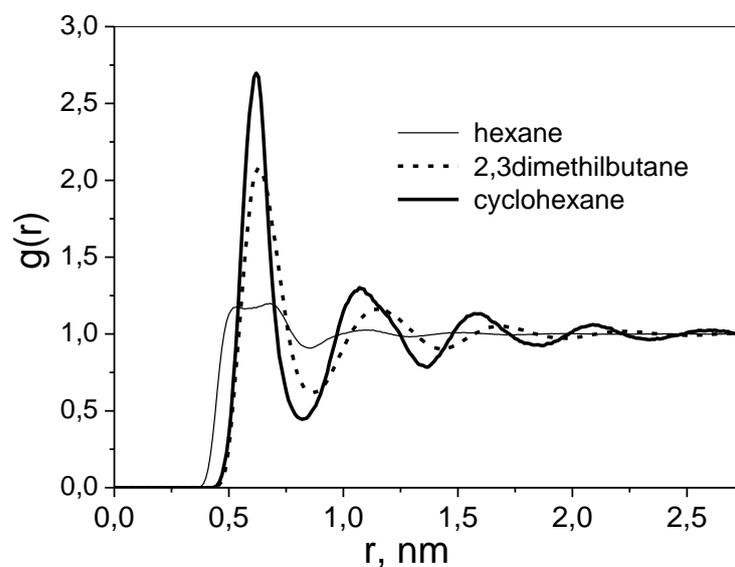


Рис. 1.11. Парные корреляционные функции для *n*-гексана, 2,3-диметилбутана и циклогексана, рассчитанные для центров масс молекул.

Таким образом, различие между парными корреляционными функциями для 2,3-диметилбутана и циклогексана – такое же, как между простыми жидкостями разной плотности.

1.6.3. Анализ симплексов Делоне

Для анализа трёхмерной структуры наших жидкостей мы использовали симплексы Делоне. Напомним, что симплекс Делоне представляет собой тетраэдр, вершины которого задаются четвёркой взаимно-ближайших атомов (в нашем случае – четвёркой центров тяжести молекул). Симплексы Делоне представляют собой простейшие трёхмерные блоки, с помощью которых удобно исследовать структуру различных систем [38].

Известно, что в простых жидкостях (как и в упаковках твёрдых сфер) имеются симплексы Делоне, форма которых близка к форме правильного тетраэдра, и доля таких симплексов возрастает с увеличением плотности [46, 47]. То же самое мы видим для симплексов, рассчитанных по центрам масс наших молекул. На Рис. 1.12 приведены T – распределения

симплексов для наших моделей. Мера T , *тетраэдричность*, характеризует отклонение формы данного симплекса от формы правильного тетраэдра. Меньшим значениям меры T соответствует более правильная форма симплекса [38]. Больше всего таких симплексов в циклогексане, примерно в два раза больше, чем в 2,3-диметилбутане. В н-гексане таких симплексов существенно меньше. Это связано с тем, что центры тяжести молекул н-гексана разбросаны в пространстве более хаотично, чем сферические частицы, что видно по первому пику парной корреляционной функции, см. Рис. 1.11.

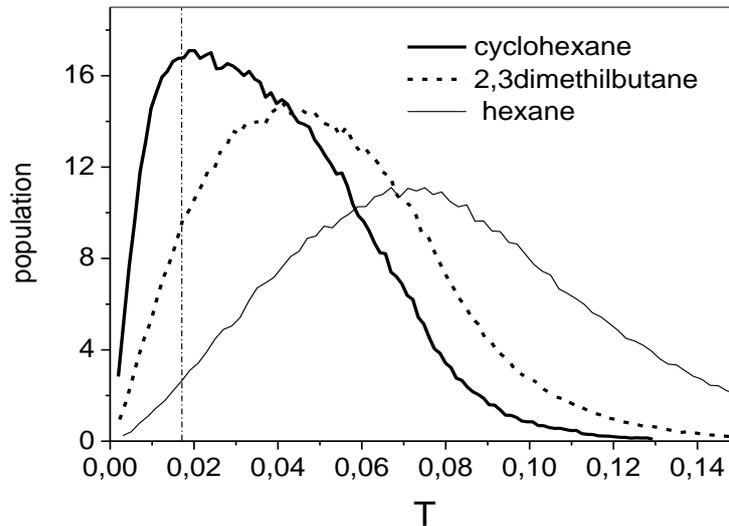


Рис. 1.12. T -распределение симплексов Делоне для молекулярных жидкостей рассчитанных для центров масс молекул. Вертикальная линия ($T=0.018$) отделяет симплексы, относящиеся к классу хороших тетраэдров: $T < 0,018$.

На Рис. 1.13 показаны $g(r)$ для леннард-джонсовских жидкостей, у которых значения σ взяты одинаковыми, а величины ϵ подобраны так, чтобы при одинаковых давлении и температуре плотности жидкостей различались примерно на 12% (такое различие плотности можно было бы ожидать для циклогексана и 2,3-диметилбутана, если бы первые пики для них совпали полностью, т.е. если исключить имеющееся различие в размере молекул). Менее плотная система имеет распределение такое же, как 2,3-диметилбутан. Более плотная – как циклогексан. Если взять ещё более плотную леннард-джонсовскую жидкость, то можно приблизить распределение к циклогексану. Однако такая леннард-джонсовская система уже будет соответствовать неравновесному (застеклованному) состоянию. Это не удивительно, ведь хоть мы и говорим, что расположение наших молекул в пространстве подобно расположению сферических атомов, однако это совсем не означает, что молекулы следует отождествлять со сферами.

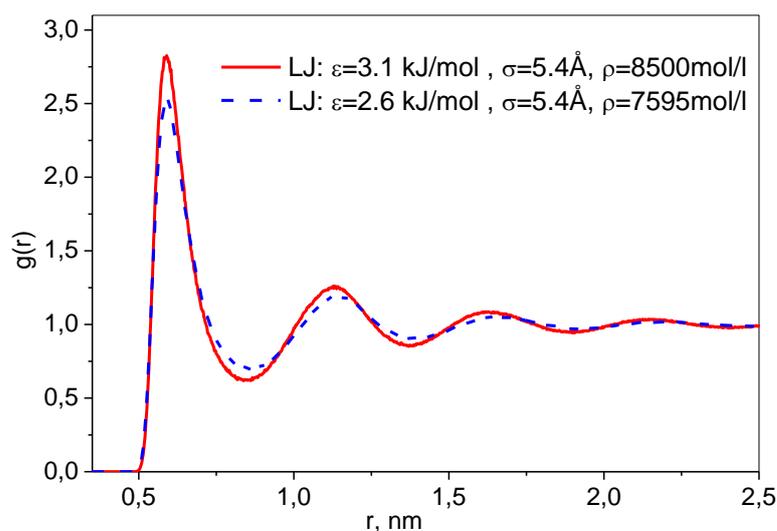


Рис. 1.13. Парная корреляционная функция леннард-джонсовской жидкости для систем с разной плотностью. Менее плотная система имеет сдвиг дальних максимумов $g(r)$ в сторону больших r и быстрее затухает

Другое подтверждение того, что различия формы молекул 2,3-диметилбутана и циклогексана не играют роли при формировании структуры жидкости, даёт сравнение моделей этих жидкостей, приготовленных таким образом, чтобы они имели одинаковую плотность. Повышая давление, можно создать модель жидкого 2,3-диметилбутана с плотностью циклогексана (0.773 г/см³). Наоборот, понижая давление (и повышая температуру) можно создать модель циклогексана с плотностью нормального 2,3-диметилбутана (0.657 г/см³). Такие эксперименты трудно провести с реальными жидкостями. Однако в компьютерном моделировании это не представляет труда. Мы провели соответствующие расчёты и показали, что 2,3-диметилбутан и циклогексан при одинаковых плотностях имеют практически одинаковые парные корреляционные функции и T -распределения симплексов Делоне.

Итак, мы получили и исследовали молекулярно-динамические модели жидких гексана, 2,3-диметилбутана и циклогексана. Было использовано два разных поля сил: полноатомное и объединённых атомов. Отмечено, что оба поля сил хорошо воспроизводят экспериментальные значения плотности моделируемых жидкостей и функцию радиального распределения.

Показано, что функции радиального распределения, рассчитанные для центров масс молекул циклогексана и 2,3-диметилбутана выглядят, как для простых жидкостей, т.е. имеют чёткий первый пик и последующие осцилляции, постепенно затухающие с ростом r . Различие проявляется в том, что дальние максимумы в 2,3-диметилбутане систематически сдвигаются и затухают быстрее, чем в циклогексане. Такое же отличие наблюдается и между простыми жидкостями, имеющими разную плотность.

ГЛАВА 2. Термодинамические расчёты в методе молекулярной динамики

В этой главе даётся обзор современных методов расчёта свободной энергии Гиббса. Особый интерес к этой задаче связан с тем, что в последние годы произошёл прорыв в развитии методов термодинамических расчётов свободной энергии из молекулярно-динамического моделирования. Появились хорошие обзоры, описывающие вычислительные методики, созданы удобные программные продукты для таких расчётов, интегрированные в известные пакеты молекулярной динамики. Обсуждаются методы, которые используются в Главе 4 для расчёта гидрофобного взаимодействия.

2.1. Появление методов расчёта свободной энергии

В статистической физике и в термодинамике подчёркивается, что существуют два типа термодинамических величин. Первые (потенциальная энергия, температура, давление, теплоёмкость и т.п.) могут быть рассчитаны усреднением по конфигурациям системы, т.е. из координат и скоростей атомов. В методе молекулярной динамики они легко рассчитываются по молекулярно-динамической траектории. Другие величины (энтропия, свободная энергия, химический потенциал и т.п.) определяются *конфигурационным пространством* системы, т.е. здесь важно знать *плотность состояний* системы [48]. В 1873-1876 годах Гиббс опубликовал серию из трёх статей, самая известная из которых «О равновесии разнородных веществ» (On the Equilibrium of Heterogeneous Substances), в которой он показал, как термодинамические процессы, включая все химические реакции, могут быть проанализированы при помощи энергии, энтропии, объёма, температуры и давления на предмет того, может ли процесс произойти спонтанно. В 1875 г. Больцман вывел соотношение между энтропией S и статсуммой Ω :

$$S = k_b \ln \Omega. \quad (2.1)$$

К сожалению, прямой расчёт этих величин методом молекулярной динамики не так прост. Для этого необходимо, чтобы молекулярно-динамическая траектория «заполнила» все конфигурационное пространство системы. Как правило, этого никогда не удаётся добиться, так как расчётная траектория зачастую «застревает» в некоторых областях конфигурационного пространства. В результате получить репрезентативное описание системы за конечное время моделирования оказывается не возможным. Особенно остро эта проблема стоит при работе вблизи фазовых переходов, при изучении конформаций молекул, образования ассоциатов и кластерообразования в растворах, процессов растворения и т.п. Поэтому для расчёта энтропии и

свободной энергии используют специальные методы. В настоящее время они достаточно хорошо развиты и дают неплохие результаты [49].

К. Чипот (С. Chipot) и Э. Погорилл (А. Pohorille) так описывают историю возникновения методов расчёта свободной энергии в своей книге [50]. «Теория, лежащая в основе расчётов свободной энергии, была разработана давно. В 1935 году Д. Кирквуд заложил основы теории возмущения и метода термодинамического интегрирования, что затем стало стандартным методом оценки разницы свободных энергий [51, 52]. В 1938 Л. Ландау включил в свою книгу по статистической механике [48] вывод формулы для метода термодинамического возмущения (*free energy perturbation method*). На основе этого, почти 20 лет спустя (1954) Р. Цванциг (Zwanzig) сформировал теоретические основы ныне популярного метода FEP (*free energy perturbation*) [53]. Примерно через 10 лет, в 1963, Б. Видом (В. Widom) доказал теорему PDT (*potential distribution theorem*) [54]. Впоследствии он предложил элегантное применение этой теоремы для оценки избыточного химического потенциала при помещении в систему тестовой частицы – *метод внедрённой частицы Видома (test particle insertion)*. Метод Видома может рассматриваться как частный случай теории возмущений, возмущение жидкости вызывается добавлением одной частицы». Далее Чипот и Погорилл отмечают [50]: «Когда методы расчёта свободной энергии были впервые применены к проблемам разработки лекарств в ранние 1990-е, это всех чрезвычайно воодушевило. Однако увлечение заметно угасло, когда стало понятно, что свободные энергии не могут быть рассчитаны для таких важных случаев, как связывание лиганда с молекулой лекарства [55]. Ограниченные компьютерные мощности и неэффективность первых методов расчёта свободной энергии приводили к тому, что свободные энергии сложных гетерогенных систем было просто невозможно рассчитать. После того, как методы расчёта стали улучшаться и вычислительные ресурсы выросли экспоненциально, перспектива расчёта свободной энергии начала потихоньку становиться реальной».

Современное молекулярно-динамическое моделирование позволяет вычислять свободную энергию растворения небольших молекул с достаточно хорошей точностью, сравнимой с экспериментальной. Для улучшения точности разработан целый ряд методов [56], направленных на: а) создание репрезентативной выборки, б) анализ данных и расчёт, собственно, свободной энергии. К анализу данных относятся такие методы, как термодинамическое интегрирование [53] с «алхимическими» превращения [55], а также семейство методов FEP (*free energy perturbation* [56], сюда же относится метод Видома [54]), неравновесные методы с расширенным ансамблем [57]. Методы FEP объединены в общем подходе, предложенным Беннеттом, Bennett's Acceptance Ratio (BAR) [58]. Недавно он был усовершенствован тем, что стали использовать полный набор промежуточных состояний, обрабатывая их одновременно для нахождения наилучшей оценки

свободной энергии. Такой подход был назван MBAR (Multistate Bennett's Acceptance Ratio) [59]. Большинство из этих методов уже готовы к использованию и реализованы в составе известных молекулярно-динамических пакетов, таких, как GROMACS [15].

2.2. Термодинамическое возмущение

Прежде чем рассмотреть некоторые из отмеченных методов чуть более подробно, рассмотрим основную идею, лежащую в их основе. Это идея термодинамического возмущения или FEP (free energy perturbation method), она описана в обзорах [56, 60, 61].

Интерес представляет разница свободных энергий ΔG между состояниями двух систем (обозначим их индексами 1 и 2). Она пропорциональна логарифму отношения статсумм Z_2 и Z_1 этих состояний:

$$\Delta G_{2-1} = -kT \ln \frac{Z_2}{Z_1}. \quad (2.2)$$

Непосредственно подсчитать статсуммы не представляется возможным. Было предложено [49] умножить числитель и знаменатель на одну и ту же величину $\int e^{-(U_1+U_2)/kT} d\vec{r}^N$ (где U_1 и U_2 – потенциальные энергии первой и второй систем, интегрирование проводится по всему пространству). Тогда из полученного выражения можно выделить усреднение по первому ансамблю $\langle \dots \rangle_1$ в числителе и по второму $\langle \dots \rangle_2$ – в знаменателе от величины $e^{-U_2/kT}$ и $e^{-U_1/kT}$ соответственно:

$$-kT \ln \frac{Z_2}{Z_1} = -kT \ln \frac{Z_2 \int e^{-(U_1+U_2)/kT} d\vec{r}^N}{Z_1 \int e^{-(U_1+U_2)/kT} d\vec{r}^N} = -kT \ln \frac{\langle e^{-U_2/kT} \rangle_1}{\langle e^{-U_1/kT} \rangle_2}. \quad (2.3)$$

Напомним, что среднее по ансамблю

$$\langle \dots \rangle_1 = \frac{\int \dots e^{-U_1/kT} d\vec{r}^N}{Z_1}. \quad (2.4)$$

Таким приёмом удаётся избавиться от непосредственного вычисления статсумм, преобразовав его в усреднение по ансамблю. Итак, получается выражение:

$$\Delta G_{2-1} = -kT \ln \frac{\langle e^{-U_2/kT} \rangle_1}{\langle e^{-U_1/kT} \rangle_2}. \quad (2.5)$$

Смысл этой формулы в том, что в числителе мы используем конфигурации системы 1, а рассчитываем взаимодействие, соответствующее системе 2. Аналогично в знаменателе – ансамбль второй системы с потенциалом, соответствующим системе 1.

Этот метод требует, чтобы для выражения $\langle e^{-U_2/kT} \rangle_1$ система 1 хотя бы иногда принимала конфигурации, характерные для взаимодействия 2. На практике мы не обладаем бесконечным количеством конфигураций, и за время моделирования система не успевает побывать в малонаселённых областях фазового пространства. Рассмотрим случай, когда вся выборка конфигураций системы 1 оказывается не подходящей для взаимодействия 2. Тогда потенциальная энергия U_2 в конфигурациях системы 1 принимает каждый раз большие значения, а больцмановская экспонента $e^{-U_2/kT}$ – очень малые значения, близкие к нулю. В таких условиях добиться сходимости среднего $\langle e^{-U_2/kT} \rangle_1$ не получается, даже если продолжать моделирование в течение очень больших промежутков времени. Вычисление ΔG в таком случае не представляется возможным. Чтобы метод работал, рассматриваемые системы 1 и 2 должны иметь достаточное перекрытие областей фазового пространства. Это возможно лишь тогда, когда состояния 1 и 2 близки. Тем не менее, для далёких друг от друга состояний свободную энергию Гиббса всё же рассчитывают. Сделать это можно, рассмотрев последовательность близких промежуточных состояний на пути от 1 к 2. Из них можно сформировать цепочку (путь в фазовом пространстве), и рассчитать разницу свободных энергий между соседними состояниями, а затем проинтегрировать все вклады вдоль проложенного пути.

Описанный выше процесс называется *созданием выборки (sampling)*. Современные методы расчёта свободной энергии различаются между собой, в частности, тем, как реализован этот процесс: каким образом выбрать путь, соединяющий конечные состояния, сколько промежуточных состояний достаточно для получения надёжной оценки свободной энергии и, наконец, генерировать ли конфигурации с обычными больцмановскими весами или же воспользоваться *метадинамикой* [62], позволяющей заполнить глубокие минимумы «песком», чтобы преодолеть барьеры и охватить другие труднодоступные области энергетического ландшафта.

2.3. Метод BAR

В 1976 году Ч. Беннетт (Ch. Bennett) предложил способ получать хорошие оценки разности свободных энергий, используя меньшее число промежуточных состояний [58]. Он рассмотрел общий случай с произвольной взвешивающей функцией и нашёл вид этой функции, при котором получается самая маленькая стандартная ошибка определения ΔG для заданного времени моделирования. Алгоритм, использующий эту оптимальную функцию, был назван методом допустимого соотношения (*BAR, Bennett Acceptance Ratio method*). Необходимым условием работы с таким методом является лишь перекрытие распределений, то есть чтобы у конечных ансамблей была общая область конфигурационного пространства.

Беннетт заметил [58], что без потери общности в формуле (2.3) можно умножить числитель и знаменатель на произвольную взвешивающую функцию w , вид которой затем можно найти, минимизировав статистическую ошибку определения свободной энергии при фиксированном наборе конфигураций.

$$\Delta G_{j-i} = -kT \ln \frac{Z_j}{Z_i} = -kT \ln \frac{Z_j \int w e^{-(U_i+U_j)/kT} d\vec{r}^N}{Z_i \int w e^{-(U_i+U_j)/kT} d\vec{r}^N} = -kT \ln \frac{\langle w e^{-U_j/kT} \rangle_i}{\langle w e^{-U_i/kT} \rangle_j}. \quad (2.6)$$

При минимизации, функции w принимают вид функции Ферми-Дирака $w(x) = \frac{1}{1+e^{x/kT}}$. Тогда искомую разницу свободных энергий можно найти [56, 61], решив численно уравнение:

$$\sum_{i=1}^{N_i} \frac{1}{1 + \frac{N_i}{N_j} e^{(U_j - U_i - \Delta G)/kT}} - \sum_{j=1}^{N_j} \frac{1}{1 + \frac{N_j}{N_i} e^{(U_i - U_j + \Delta G)/kT}} = 0 \quad (2.7)$$

где N_i, N_j – количество статистически-независимых конфигураций.

2.4. Алхимические превращения

Поскольку свободная энергия является функцией состояния, то не важно, каким путём мы пройдем от состояния А к состоянию В, Рис. 2.1. Для нахождения разницы ΔG между А и В мы можем проинтегрировать значения ΔG по любой линии в фазовом пространстве, соединяющей эти два состояния. Этот путь может быть «реалистичным», т.е. возможным к осуществлению в эксперименте (например, фиксируем температуру, меняем давление; затем фиксируем давление, проходим по разным значениям температуры). Однако в компьютерном моделировании можно реализовать и совершенно нефизический путь.

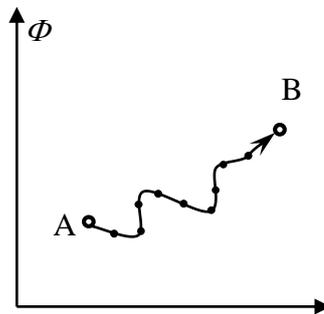


Рис. 2.1. Начальное и конечное состояния А и В, а также соединяющая их в фазовом пространстве цепочка промежуточных состояний.

Например, для нахождения разницы в свободных энергиях молекул двух типов мы можем превратить их одну в другую, изменяя потенциал межмолекулярного взаимодействия. Такого

рода расчёты с превращениями одной молекулы в другую или появление заданной молекулы среди других молекул (растворение) в литературе называются «алхимическими». (По аналогии с идеей превратить свинец в золото в алхимических печах). Так в 1988 Т. Стратсма (Т. Stratsma) и Г. Берендсен [63] рассчитали свободную энергию гидратации иона натрия, осуществляя превращение атома неона в натрий.

Чаще всего для получения «алхимического» пути между двумя конечными состояниями используется метод «двойной топологии» [61], в котором взаимодействие между растворённой молекулой и водой включается постепенно согласно линейной формуле:

$$U(\lambda) = (1 - \lambda)U_A + \lambda U_B, \quad (2.8)$$

где параметр λ меняется от 0 до 1, характеризуя степень взаимодействия. При $\lambda = 0$ имеем потенциал U_A , при $\lambda = 1$ – потенциал U_B .

В 1992 году Кумар и Свендсен [64] разработали метод анализа множества промежуточных алхимических состояний, называемый WHAM (Weighted Histogram Analysis Method), они опирались на технику гистограмм (multiple histogram technic) Ферренберга и Сведсена, предложенную в 1989 году [65]. В методе WHAM производится «перевзвешивание» значений свободной энергии из разных промежуточных состояний с целью минимизации погрешности, для чего решается система нелинейных уравнений:

$$G_i = -kT \ln \sum_{k=1}^K \sum_{n=1}^{N_k} \frac{e^{-\frac{U_i(\vec{q}_{kn})}{kT}}}{\sum_{k'=1}^K N_{k'} e^{(G_{k'} - U_{k'}(\vec{q}_{kn}))/kT}}, \quad (2.9)$$

где i пробегает от 1 до K , G_i – свободные энергии каждого состояния, \vec{q}_{kn} – n -й кадр k -го состояния.

С 1997 года развивались также неравновесные методы расчёта, основанные на соотношении Ярзински (Jarzynski) [66]. Однако до сих пор остаётся неясным [55], способны ли неравновесные методы быть более эффективными, чем их равновесные аналоги.

2.5. Метод MBAR

Недавно Мобли (Mobley) и Шётс (Shirts) получили [61] интересную модификацию метода VAR, используя идеи метода WHAM. Подобно WHAM, здесь также рассматриваются все промежуточные состояния системы. Для случая K промежуточных состояний находится $K \times K$ взвешивающих функций для минимизации погрешностей в ΔG_{ij} между всеми парами состояний, рассматриваемых одновременно, формула (2.9). Этот метод называется Multistate Bennett Acceptance Ratio method (MBAR) [59, 61]. Он показал свою эффективность и используется в нашей работе.

Объясним более подробно этот метод на примере растворения молекулы в воде. Пусть в состоянии (A) молекула никак не взаимодействует с водой, а в состоянии (B) – растворена в ней. см. Рис. 2.2. Построим цепочку промежуточных состояний, где каждое последующее отличается от предыдущего малым возмущением. Реализовать это можно путём постепенного включения взаимодействий между молекулой и водой, используя подход двойной топологии, формула (2.9). По мере увеличения параметра λ растворённая молекула постепенно превращается из «призрака», взаимодействующего с водой лишь частично, в полноценно растворённую в воде молекулу, см. Рис. 2.2.

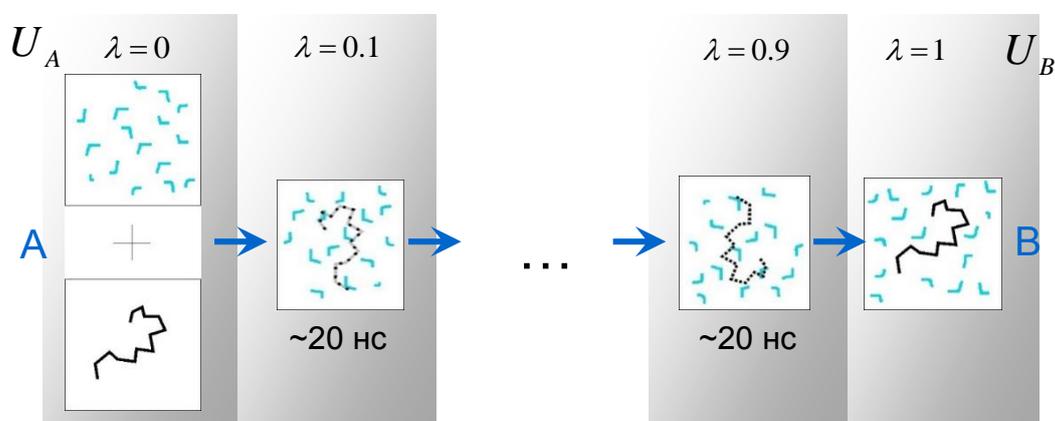
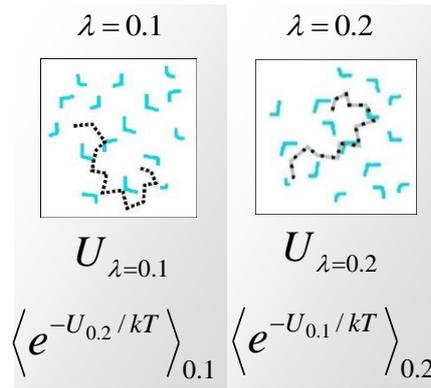


Рис. 2.2. Превращение системы A в систему B путём включения взаимодействия между растворённой молекулой и водой в соответствии с параметром λ . Каждое окно должно содержать целый ансамбль равновесных конфигураций (например, по 20 нс).

Для каждого промежуточного состояния со своим значением λ проводится отдельное молекулярно-динамическое моделирование и набирается ансамбль конфигураций. Необходимо достаточно большое количество промежуточных состояний, чтобы каждое последующее состояние можно было рассматривать как возмущение относительно предыдущего. Для каждой конфигурации рассчитывается энергия, которая была бы у этой системы, если бы молекулы взаимодействовали не со своим родным потенциалом, а с потенциалом из соседнего окна по λ . Например, рассмотрим два состояния с $\lambda = 0.1$ и $\lambda = 0.2$, Рис. 2.3.

Рис. 2.3. Два соседних по λ состояния

Тогда по конфигурациям первого ансамбля (с $\lambda = 0.1$) рассчитывается средняя потенциальная энергия с взаимодействием, как у второго состояния $U_{\lambda=0.2}$, с больцмановским весом $e^{-U_{0.2}/kT}$, то есть, $\langle e^{-U_{0.2}/kT} \rangle_{0.1}$. А по конфигурациям второго ансамбля ($\lambda = 0.2$) рассчитывается средняя потенциальная энергия, взятая из первого состояния $\langle e^{-U_{0.1}/kT} \rangle_{0.2}$. Согласно формуле (2.5), логарифм отношения полученных средних величин и будет пропорционален разнице свободных энергий этих двух состояний. Чтобы получить максимально достоверную оценку, необходимо подобрать оптимальные взвешивающие функции, решив численно систему уравнений, подобных формуле (2.9). Далее надо просуммировать полученные ΔG по всем промежуточным стадиям, чтобы получить полное изменение свободной энергии между состояниями А и В.

2.6. Тонкости расчётов

В набор «хороших практик» [60], которыми должен руководствоваться исследователь, вычисляющий свободные энергии, должен входить мониторинг распределений вероятностей промежуточных состояний на предмет их перекрывания. Кроме того, правилом хорошего тона считается использование потенциала с мягким ядром (soft core) при включении/отключении леннард-джонсовского или кулоновского взаимодействия. Связано это с тем, что когда частицы только появляются или вот-вот исчезнут, энергия взаимодействия очень слаба, частицы могут подойти друг к другу очень близко, приводя к большим флуктуациям измеряемой $\partial U/\partial \lambda$. Сингулярности удаляются следующим образом:

$$\begin{aligned}
 V_{sc}(r) &= (1 - \lambda) V^A(r_A) + \lambda V^B(r_B), \\
 r_A &= (\alpha \sigma_A^6 \lambda + r^6)^{1/6}, \\
 r_B &= (\alpha \sigma_B^6 \lambda + r^6)^{1/6},
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

где V^A и V^B – обычные ван дер-Ваальсовский или электростатический потенциалы, α – масштабирующий фактор (который обычно равен 0.5), σ – масштабирующее слагаемое для атомов водорода, у которых леннард-джонсовские параметры равны нулю (обычно $\sigma = 0.3$). Пример таких функций с «мягким ядром» показан на Рис. 2.4.

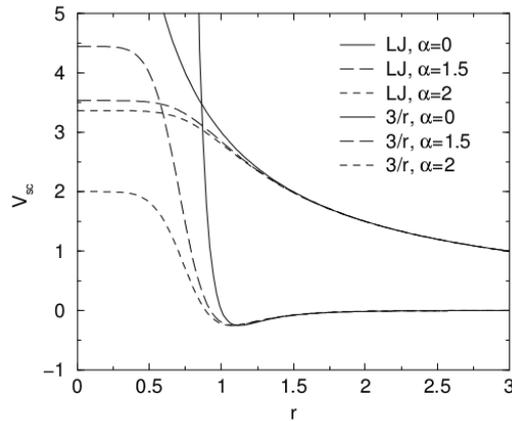


Рис. 2.4. Потенциал взаимодействия с «мягким ядром» [15].

Другим правилом является последовательное отключение/включение кулоновского и ван дер-Ваальсовского взаимодействия. Сначала поэтапно отключается электростатика, затем так же поэтапно – леннард-джонсовское взаимодействие. При включении взаимодействия – наоборот, сначала леннард-джонсовское, затем кулоновское. Делается это, чтобы избежать проблем, связанных с аннигиляцией противоположных зарядов, если таковые вдруг встретятся. Пример такого отключения показан на Рис. 2.5. Изображены разницы свободных энергий для соседних значений λ , слева – при отключении электростатического взаимодействия, справа – леннард-джонсовского. Пример взят из нашего расчёта свободной энергии растворения молекулы C_8E_6 в воде, которое описывается ниже. Из рисунка видно, что использовано достаточно большое количество промежуточных состояний, так как больших скачков свободной энергии не наблюдается, а погрешности – малы.

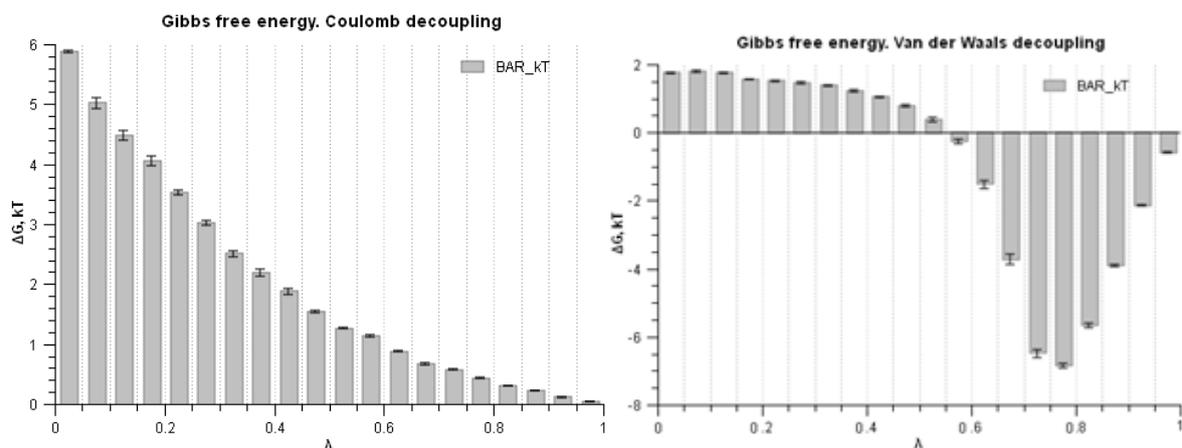


Рис. 2.5. Относительные разности свободных энергий для каждого интервала λ . Слева – отключение кулоновского взаимодействия, справа – ван дер ваальсовского.

Значения накопленной ΔG показаны на Рис. 2.6 (серыми прямоугольниками).

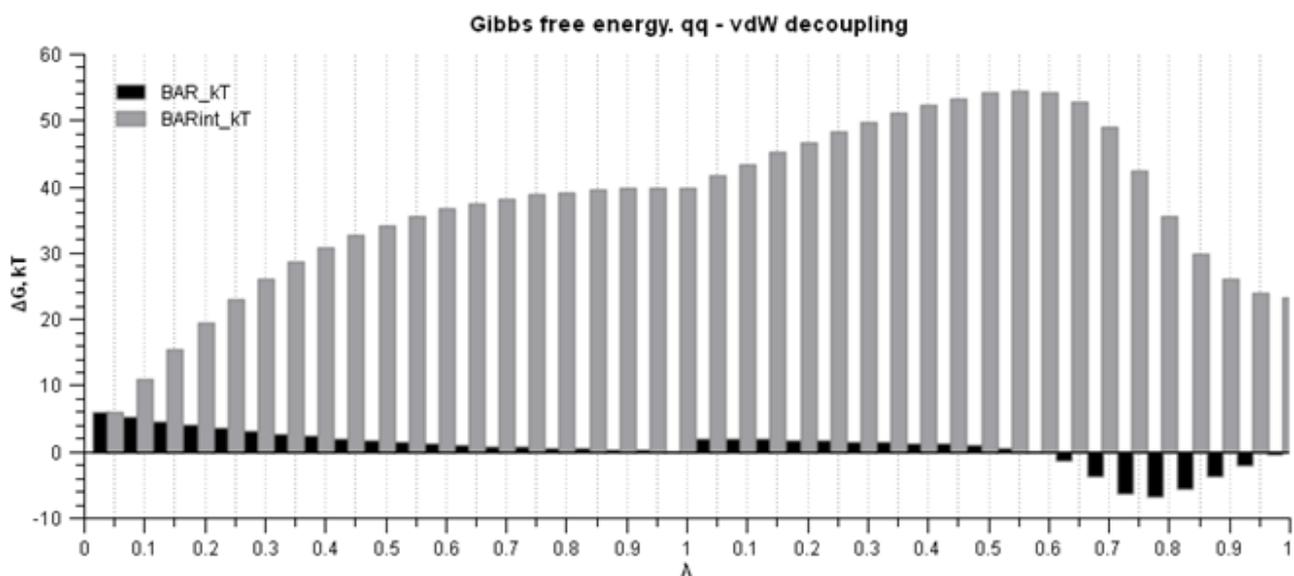


Рис. 2.6. Значения накопленной ΔG для процесса отключения кулоновского и леннард-джонсовского взаимодействий (серые прямоугольники). Чёрные прямоугольники взяты из Рис. 2.5.

На Рис. 2.7 для примера показаны распределения энергии состояний при отключении электростатического взаимодействия.

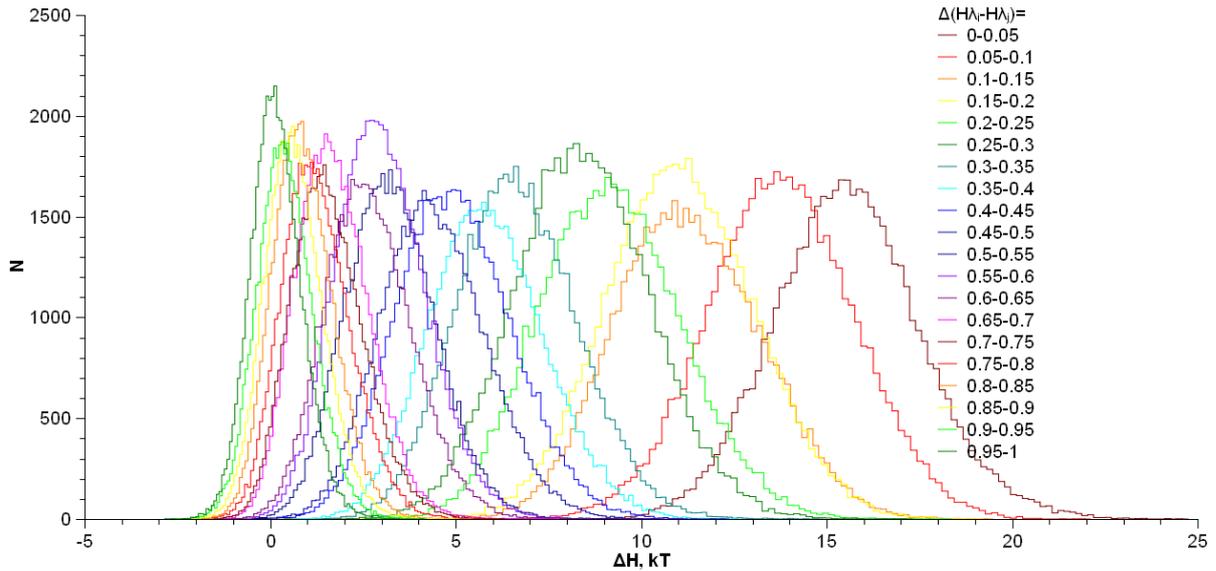


Рис. 2.7. Распределения энергии состояний при отключении электростатического взаимодействия

Видно, что распределения гладкие и имеются достаточно большие перекрытия с соседними состояниями. Это приводит к малой величине погрешностей, показанных на Рис. 2.5, что говорит о надёжности полученной оценки ΔG . Если бы распределения перекрывались слабо, то было бы нужно более продолжительное моделирование или же более частый шаг по λ .

2.7. Метод Видома

В случае, когда нас интересует свободная энергия растворения маленькой частицы, подобной атому неона, можно воспользоваться простым и элегантным методом Видома [54]. Коль скоро речь идёт о растворении одиночной частицы, то можно говорить не о разнице свободных энергий ΔG , а об избыточном химическом потенциале μ_{ex} растворения этой частицы. Выражение для избыточного химпотенциала можно преобразовать к виду [49, 67]:

$$\mu_{ex} = -kT \ln \frac{Z_1}{Z_0} = -kT \ln \left\langle V \int e^{-\Delta U/kT} d\vec{r} \right\rangle_0 / \langle V \rangle, \quad (2.11)$$

где $\langle \dots \rangle_0$ – означает усреднение по NPT-ансамблю в конфигурационном пространстве исходной системы, $e^{-\Delta U/kT}$ – усредняемый нами больцмановский фактор, связанный со случайным внедрением пробной частицы в произвольное место исходной системы. То есть, нам не требуется моделировать непосредственно систему с растворённой молекулой неона, достаточно воспользоваться конфигурациями исходной системы с чистым растворителем. Добавление малой

частицы, такой как неон, рассматривается как малое возмущение. Мы рассчитываем потенциальную энергию взаимодействия ΔU атома неона со всей системой, пробуя добавлять его то в одно, то в другое место (это приходится проделывать много раз). Ограничением данного метода является, очевидно, необходимость наличия в исходной системе достаточного количества подходящих полостей, пригодных для размещения тестовой частицы. То есть, внедрять таким способом крупные молекулы смысла нет, так как полученные значения химпотенциала будут неточными и метод будет иметь очень низкую сходимость.

Тем не менее, метод можно применять для оценки степени гидрофобности большой молекулы, как это предложил Д. Пашек (D. Paschek) в своей работе [68]. Для этого измеряется химический потенциал растворения малой гидрофобной молекулы, например, Ne, сначала вблизи большой молекулы, а затем вдали от неё (в чистом растворителе). Таким образом, если химпотенциал внедрения Ne в чистый растворитель $\Delta\mu_{ex}^{water}$ сравнить с химпотенциалом внедрения Ne в раствор с интересующей нас молекулой $\Delta\mu_{ex}^{solution}$, то по знаку полученной разности

$$\Delta\mu = \Delta\mu_{ex}^{solution} - \Delta\mu_{ex}^{water} \quad (2.12)$$

можно судить, ведёт себя растворённая молекула как гидрофобная или нет. Если $\Delta\mu$ отрицательна, то гидрофобной тестовой частице выгодно растворяться в присутствии исследуемой молекулы. Это означает, что исследуемая молекула тоже гидрофобна. В обратном случае – гидрофильна.

ГЛАВА 3. Метод компьютерной волюмометрии

В этой главе излагается метод расчёта парциального мольного объёма (и его составляющих) на компьютерных моделях растворов. Эти, казалось бы, геометрические характеристики имеют самое прямое отношение к нашей задаче. Волюмометрия (денсиметрия) – измерение объёмов, плотностей, коэффициентов объёмного расширения, сжимаемости и т.п. – является важным методом современной физической химии [69]. Здесь используются самые разные экспериментальные подходы, как стандартные измерения плотности, так и изощрённые методы, например, PPC (pressure perturbation calorimetry), где коэффициент термического расширения для парциального объёма растворённой молекулы извлекается из поглощения или выделения тепла после малого изотермического скачка давления [70]

Попытки численных волюмометрических расчётов появились сразу, как стало возможным получать надёжные молекулярно-динамические модели растворов [71, 72]. Однако задача оказалась не простой: так в работе [73] обсуждается, что первые попытки решения этой задачи, известные в литературе, оказались неудачными и даже привели к ошибочным результатам. Здесь возникает несколько принципиальных вопросов. Нужно реализовать количественный способ разделения пространства между растворённой молекулой и растворителем на молекулярно-динамической модели раствора. Кроме того, необходимо уметь быстро и с высокой точностью рассчитывать объём межмолекулярных пустот, причём как внутри растворённой молекулы, так и на границе с растворителем.

В последние годы в ИХКГ СО РАН велись целенаправленные работы по созданию такого метода. В работе [73] были сформулированы пути решения такой задачи. Разработаны эффективные компьютерные алгоритмы для расчёта межмолекулярных пустот [74]. Развитые подходы применены к растворам молекул благородных газов [75, 76], белков [77, 78, 79], а также к растворам амфифильных молекул [80, 81]. Разработанный метод был назван *компьютерной волюмометрией* [82]. Соискатель внесла существенный вклад в разработку этого метода. В данной главе приводятся результаты, к которым соискатель имеет самое непосредственное отношение, в частности, к сравнительному анализу различных способов расчёта кажущегося объёма.

3.1. Парциальный мольный объём и его составляющие

Важной характеристикой раствора является *парциальный мольный объём* (ПМО). Он, с одной стороны, является термодинамической характеристикой и определяется как изменение

объёма раствора при добавлении растворённого вещества при сохранении того же количества растворителя, температуры и давления:

$$V_{\text{ПМО}} = \left(\partial V / \partial N_1 \right)_{T, P, N_2} \quad (3.1)$$

ПМО может быть выражен через другие термодинамические характеристики, в частности он определяется производной химического потенциала по давлению. С другой стороны, ПМО представляет собой геометрическую величину – объём, который можно измерять как в эксперименте, так и на моделях раствора. Большой интерес к ПМО проявляют в молекулярной биологии. Его измеряют для различных биологических молекул в зависимости от температуры и давления, см., например, работы [83, 70, 84, 85, 86, 87, 88, 89]. Это помогает исследовать фолдинг белков и ассоциацию молекул в растворе. Однако для более надёжной интерпретации таких экспериментальных данных нужно уметь выделять составляющие ПМО, т.е. вклады, относящиеся к самой молекуле и к окружающей её воде.

Заметим, что для бесконечно разбавленных растворов ПМО совпадает с *кажущимся* объёмом [90, 75, 77]. Поэтому при работе с такими растворами вместо термина ПМО используется термин *кажущийся (apparent) объём* [71, 72, 73]. При моделировании мы, как правило, имеем дело только с одной молекулой растворённого вещества, поэтому вместо обозначения $V_{\text{ПМО}}$ будем использовать V_{app} .

Кажущийся объём определяется как разница между объёмом раствора и объёмом того же количества чистого растворителя при тех же условиях. Согласно известной легенде, Архимед нашёл объём золотой короны, полагая его равным объёму вытесненной воды. Но для растворённой молекулы наблюдаемое увеличение объёма раствора зависит как от самой молекулы, так и от изменения растворителя вокруг неё. Поэтому наблюдаемый кажущийся объём записывают в виде суммы двух компонент [70, 72, 83]:

$$V_{\text{app}} = V_{\text{int}} + \Delta V, \quad (3.2)$$

где V_{int} означает *собственный (intrinsic) объём* молекулы в растворе, который можно отнести к самой молекуле (это ван-дер-Ваальсовский объём, объём внутренних пустот молекулы, а также близлежащая часть пограничной области). Вклад растворителя ΔV возникает из-за изменения плотности растворителя в гидратной оболочке по сравнению с плотностью воды в объёме. (Заметим, что вклад ΔV содержит в себе также универсальный термодинамический член $k\beta T$, см. ниже).

В некоторых работах, см., например, обзоры [83, 91], используют другое представление кажущегося объёма. Оно возникло из работ [92, 93], связанных с теорией SPT, предложенной в середине прошлого века [94, 95]:

$$V_{app} = V_M + V_T + V_I + k\beta_T T. \quad (3.3)$$

- V_M - объём растворённой молекулы, под которым понимают *молекулярный* объём, т.е. ван-дер Ваальсовский объём молекулы вместе с внутренними пустотами [96, 97].
- V_T - так называемый *термический (thermal)* объём. Он также имеет универсальную природу. Как сказано в [98], он возникает «из-за взаимных вибраций растворённой молекулы и молекул растворителя, а также за счёт структурных, упаковочных и стерических причин». Согласно теории SPT, *истинный* исключённый объём для растворённой молекулы задаётся суммой $V_M + V_T$ и соответствует объёму полости (*cavity*) V_C , которую необходимо создать в растворителе, чтобы поместить молекулу [92, 93, 98].
- V_I означает объём, вызванный взаимодействием (*interaction*) молекулы с водой. Таким образом, выделяется дополнительный вклад влияния на воду помимо упомянутых «стерических» причин. Здесь имеется в виду результат воздействия со стороны электрических зарядов и диполей, присутствующих на растворённой молекуле [83, 93, 99].
- $k\beta_T T$ - универсальная термодинамическая добавка, которая считается независимой от растворённой молекулы и определяется только температурой T и изотермической сжимаемостью растворителя β_T . Она возникает из-за того, что растворённая молекула вносит в систему свои поступательные степени свободы, которые, помимо исключённого объёма растворённой молекулы, также дают вклад в кажущийся объём [100, 101, 102, 103]. Смысл этого вклада можно понять на примере разреженного газа, где он является определяющим. Из уравнения состояния идеального газа $PV=NkT$ следует, что добавление в систему ещё одной молекулы (переход от N к $N+1$ молекулам) вызывает изменение объёма системы на конечную величину, равную kT/P , независимо от размера самой молекулы, который может быть сколь угодно малым. В общем случае такой вклад выражается через флуктуации объёма растворителя, см., например, [103]. Однако для плотных растворов и крупных молекул этот вклад оказывается малым и им пренебрегают. Как было показано в нашей работе [75], его учёт практически не влияет на интерпретацию волюмометрических характеристик в водном растворе даже для такой молекулы, как метан.

В данной работе основное внимание уделяется величине ΔV , вкладу растворителя (воды) в кажущийся объём растворённой молекулы. Представляет интерес его поведение с температурой и возможная корреляция этой волюмометрической характеристики с гидрофобностью молекулы.

3.2. Расчёт кажущегося объёма на молекулярно-динамических моделях растворов

Нахождение кажущегося объёма растворённой молекулы является первым этапом работы.

3.2.1. Прямой метод

С точки зрения экспериментатора, кажущийся объём молекулы в растворе определяется как разница между объёмом раствора и объёмом соответствующего количества чистого растворителя, Рис. 3.1. В случае молекулярно-динамического моделирования, аналогично, кажущийся объём может быть найден как разница между средним объёмом модельного бокса с раствором и с чистым растворителем:

$$V_{app} = \langle V_{box}^{Solution} \rangle - \langle V_{box}^{Solvent} \rangle, \quad (3.4)$$

Обе системы должны быть созданы при одинаковом давлении и температуре, и количество молекул воды в чистом растворителе должно быть тем же, что и в растворе.

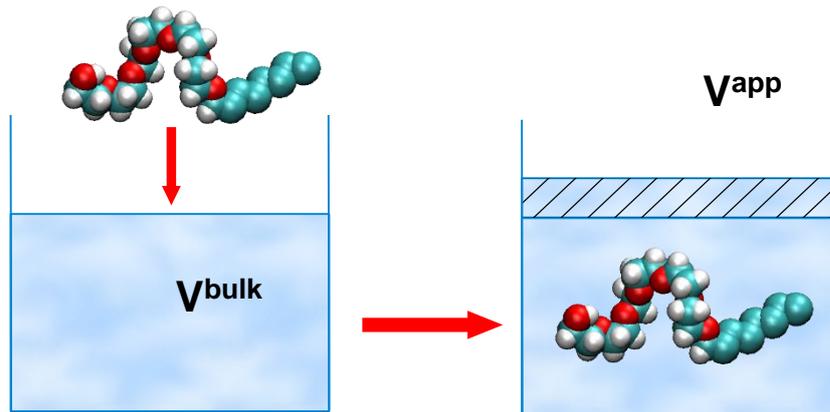


Рис. 3.1. Кажущийся объём молекулы в растворе определяется как изменение объёма системы при добавлении одной молекулы растворённого вещества.

Однако в некоторых случаях этот *прямой (direct)* метод даёт недостаточную точность, потому что V_{app} является разницей двух относительно больших величин, каждая из которых вычисляется с некоторой ошибкой, см. [75] и ссылки там. Ошибка в определении среднего объёма бокса, как правило, является малой, около 0,1%, и ею можно пренебречь во многих случаях. (Напомним, что растворы обычно моделируются в NPT-ансамбле, где объём модельного бокса является флуктуирующей величиной). Однако растворённая молекула (и её кажущийся объём) должны быть намного меньше модельного бокса. Действительно, если кажущийся объём составляет одну сотую часть от объёма всего модельного бокса ($V_{app} \sim 10^{-2} V_{box}^{Solvent}$), то, очевидно, погрешность среднего объёма модельного бокса в 0,1% приводит к погрешности

кажущегося объёма в 10% [75]. Это уже довольно много, так как масштаб изучаемых эффектов составляет такую же величину.

На Рис. 3.2 показаны наши результаты расчёта кажущегося объёма молекулы C_8E_6 в воде прямым методом при разных температурах. Виден большой разброс точек. Это понятно, так как используемая здесь модель содержала одну молекулу C_8E_6 и 7075 молекул воды, и величина кажущегося объёма составляла примерно 1/300-ю от объёма бокса.

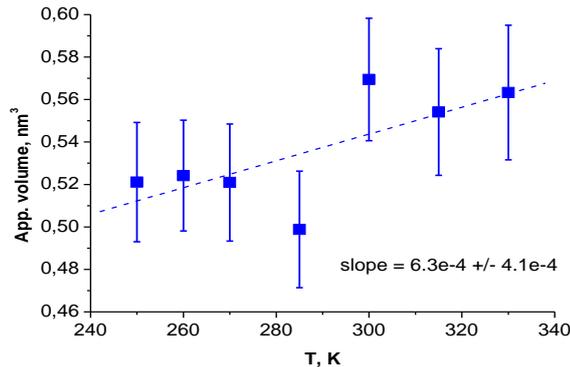


Рис. 3.2. Кажущийся объём молекулы C_8E_6 в воде, рассчитанный прямым методом для модели, содержащий одну молекулу C_8E_6 и 7075 молекул воды.

Сравнение прямого метода с другими (локальными методами, см. ниже) обсуждается в работе [75] для водных растворов белка и метана.

3.2.2. Локальные методы

Другой подход к расчёту кажущегося объёма подразумевает, что растворённая молекула возмущает окружающую воду лишь в некоторой окрестности (в гидратной оболочке). Как правило, гидратная оболочка распространяется не более, чем на два-три молекулярных слоя воды, после которых структура уже не отличается от структуры чистой воды. Поэтому для кажущегося объёма справедливо следующее общее выражение [83, 72]:

$$V_{app} = V - N / \rho_0, \quad (3.5)$$

здесь V означает некоторый объём вокруг растворённой молекулы, полностью включающий как саму молекулу, так и её гидратную оболочку, N – число молекул растворителя внутри V , а ρ_0 – плотность чистой воды при тех же температуре и давлении. Заметим, что область V в формуле (3.5) может быть весьма произвольной, Рис. 3.3. Важно лишь то, чтобы она целиком лежала за пределами гидратной оболочки.

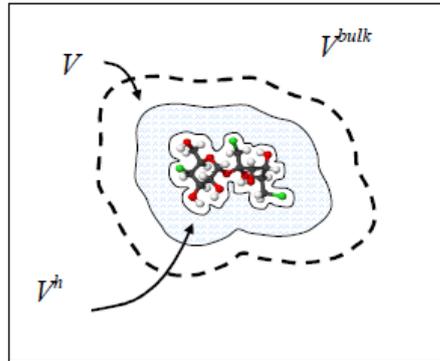


Рис. 3.3. Иллюстрация области V вокруг растворённой молекулы для расчёта кажущегося объёма локальным методом. Граница этой области (пунктир) должна проходить за пределами гидратной оболочки V^h (серая область вокруг молекулы).

рисунок из работы [75]

Таким образом, в этом подходе рассматривается только локальное окружение растворённой молекулы. Различные варианты этого подхода могут отличаться: а) способом выбора этой области и б) тем, как вычислять её объём.

3.2.2.1. Традиционный метод

В качестве параметра для выделения объёма V разумно использовать расстояние R от молекулы, т.е. величины в формуле (3.5) можно рассматривать как функции расстояния:

$$V_{app}(R) = V(R) - N(R) / \rho_0 \quad (3.6)$$

Для простой сферической молекулы радиуса R_a объём $V(R)$ находится как объём сферы радиуса $(R + R_a)$, а число $N(R)$ – это число молекул воды, центры которых лежат внутри этой сферы. В качестве радиуса R_a используется ван дер ваальсовский радиус атома (его можно взять из леннард-джонсовского потенциала, используемого при создании модели [75]). Для молекулы, состоящей из многих атомов, расстояние R определяет поверхность, равноудалённую от данной молекулы (т.е. от поверхностей атомов данной молекулы), Рис. 3.4. В молекулярной биологии хорошо известна «поверхность, доступная растворителю»: SAS (solvent accessible surface), лежащая от молекулы на расстоянии, равном радиусу молекулы воды (обычно это 1.4 Å). В нашем случае расстояние R может быть произвольным, причём достаточно большим, чтобы включить в себя всю гидратную оболочку.

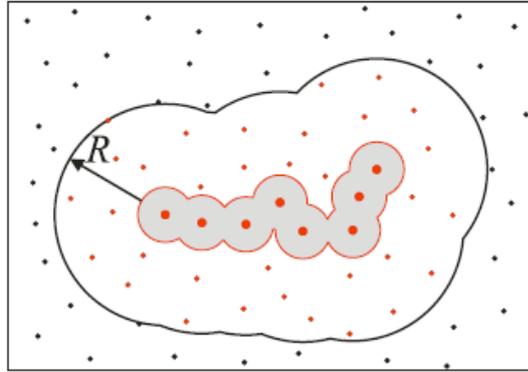


Рис. 3.4. Область $V(R)$ вокруг многоатомной растворённой молекулы. Поверхность этой области лежит на расстоянии R от молекулы

Нахождение числа молекул $N(R)$ не вызывает труда для любой молекулы. Как и в случае сферической растворённой молекулы, достаточно выбрать те молекулы воды, центры которых оказались в пределах расстояния R от растворённой молекулы. Однако вычисление объёма $V(R)$ внутри такой поверхности для сложной молекулы является непростой задачей. Математически, задача сводится к нахождению объёма объединения шаров разного радиуса, где шары центрированы на атомах растворённой молекулы и имеют радиусы, равные $R + R_a$, где R_a – радиус соответствующего атома. В настоящее время существуют разные способы решения этой задачи. Нам подходят только аналитические подходы, которые быстрее численных и дают более точные результаты. Обычно для решения такой задачи использовались формулы для вычисления многократных перекрываний шаров. Однако недавно был найден новый способ расчёта объёма объединения шаров, использующий радикальное разбиение Вороного, который оказался более простым в реализации и устойчивым при работе с большими молекулами, см. подробнее работы [104, 105]. В наших работах мы используем алгоритм, реализованный в работе Волошина и соавторов [104]. Метод, где рассчитывается объём $V(R)$ (внутри нашей R -оболочки), используя упомянутые подходы, называется *традиционным* [75].

На Рис. 3.5 показана зависимость $V_{app}(R)$ при разных температурах для молекулы C_8E_6 в водном растворе, рассчитанная традиционным методом. Искомые значения кажущегося объёма определяются асимптотами этих кривых. Видны большие осцилляции, отклонения от асимптотического значения, хорошо заметные даже на расстояниях R порядка 1 нм.

Заметим, что эти осцилляции имеют тривиальную причину и отражают наличие осцилляций в функции радиального распределения воды $\rho(R)$ вокруг молекулы, вызванные ближним порядком жидкости. Действительно, приращение R на величину ΔR вызывает немонотонное изменение $N(R)$, связанное с осцилляциями $\rho(R)$. Именно этот эффект и проявляется в формуле (3.6), поскольку $V(R)$ здесь изменяется монотонно (гладко).

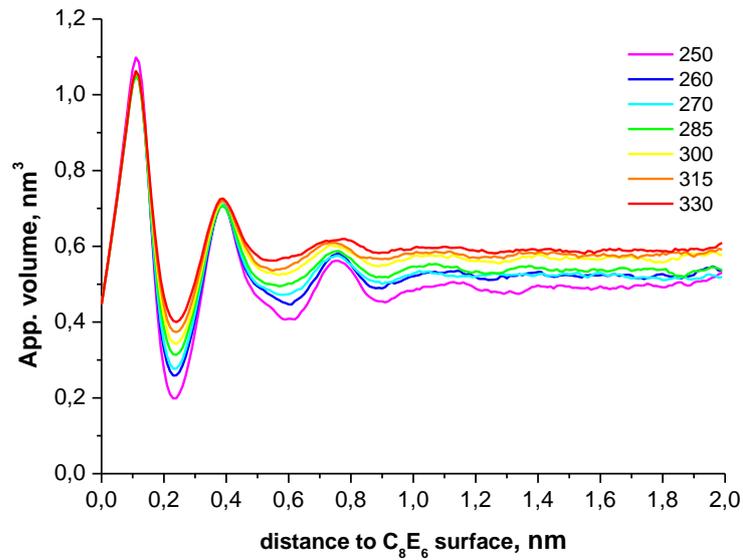


Рис. 3.5. Профиль кажущегося объёма молекулы C_8E_6 , рассчитанный традиционным методом для разных температур.

Заметим, что с ростом R ошибка определения V_{app} увеличивается. Это закономерно, так как кажущийся объём вычисляется в виде разницы двух величин, которые становятся большими с ростом R , формула (3.6). Итак, для нахождения кажущегося объёма необходимо выбрать оптимальный размер оболочки R : со стороны малых расстояний оно ограничивается наличием больших осцилляций, а со стороны больших R – ростом стандартной ошибки. Оптимальным значением R в традиционном методе было выбрано расстояние 1 нм.

Отложенные от температуры значения кажущегося объёма молекулы C_8E_6 представлены на Рис. 3.6.

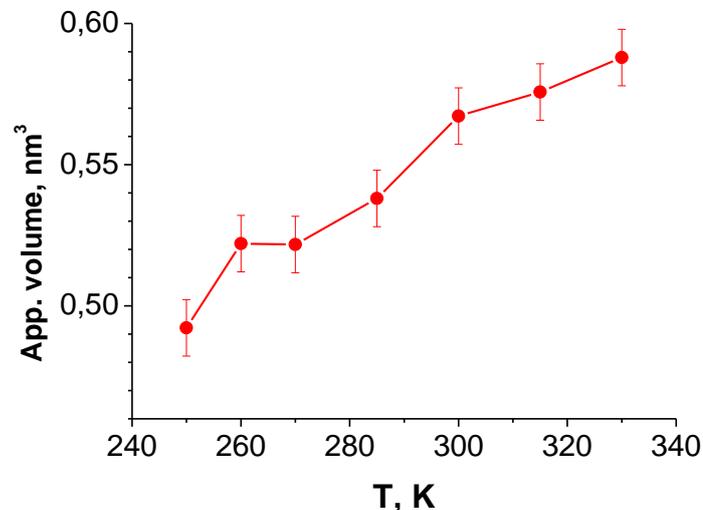


Рис. 3.6. Кажущийся объём от температуры, рассчитанный традиционным методом

3.2.2.2. Метод оболочек Вороного

Существует другая возможность выделения сольватной оболочки, не по расстоянию, как описано выше, а по принципу геометрического соседства, Рис. 3.7. Для этого удобно построить разбиение Вороного [38]. В этом случае атомы считаются соседними, если их многогранники Вороного имеют общую грань. Отнесём к первой оболочке Вороного те молекулы растворителя, которые непосредственно контактируют с растворённой молекулой, то есть, первых геометрических соседей [106]. Ко второй оболочке отнесём молекулы растворителя, ячейки Вороного которых имеют хотя бы одну общую грань с ячейками первой оболочки. К третьей – молекулы растворителя, которые имеют хотя бы одну общую грань со второй оболочкой, но не относящиеся к первой оболочке, и так далее.

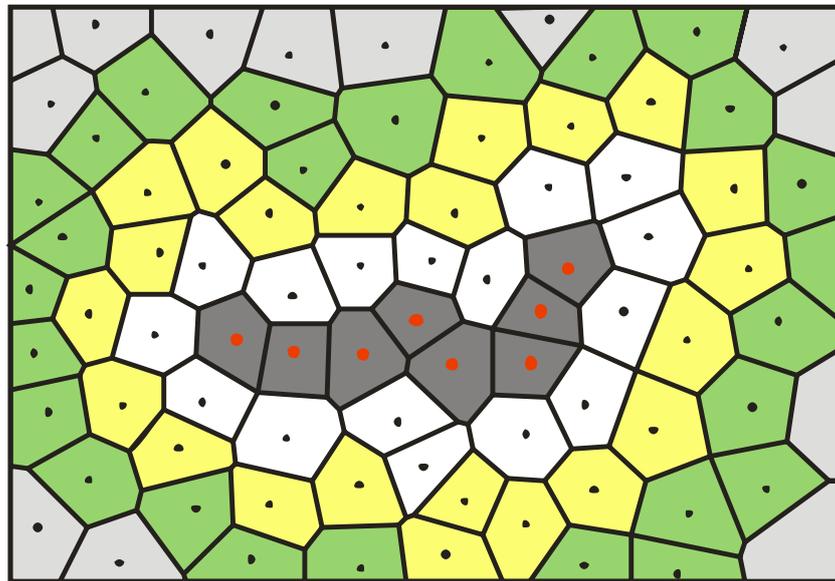


Рис. 3.7. Способ выделения оболочки по принципу геометрического соседства в разбиении Вороного. Область Вороного растворённой молекулы показана темным. Последующие оболочки Вороного отмечены более светлым (белым, жёлтым, зелёным).

Вместо формулы (3.6) теперь можем написать:

$$V_{app}(k) = V_{Vor} + \sum_k V_k - \sum_k \gamma_k N(k) / \rho_0, \quad (3.7)$$

где k – номер оболочки Вороного, V_{Vor} – объём Вороного растворённой молекулы, V_k – объём Вороного k -й оболочки, $N(k)$ – количество молекул растворителя в k -ой оболочке, γ_k – коэффициенты, учитывающие особенности, возникающие от использования геометрического критерия выбора ближайших соседей (см. Приложение 1). Зависимости кажущегося объёма, рассчитанные с учётом разного числа оболочек Вороного (k), показаны на Рис. 3.8 (квадратиками). Истинное значение V_{app} , как и в случае с традиционным методом, определяется

асимптотическим значением $V_{app}(k)$. Для сравнения также показан расчёт традиционным методом из Рис. 3.5 (пунктирные линии).

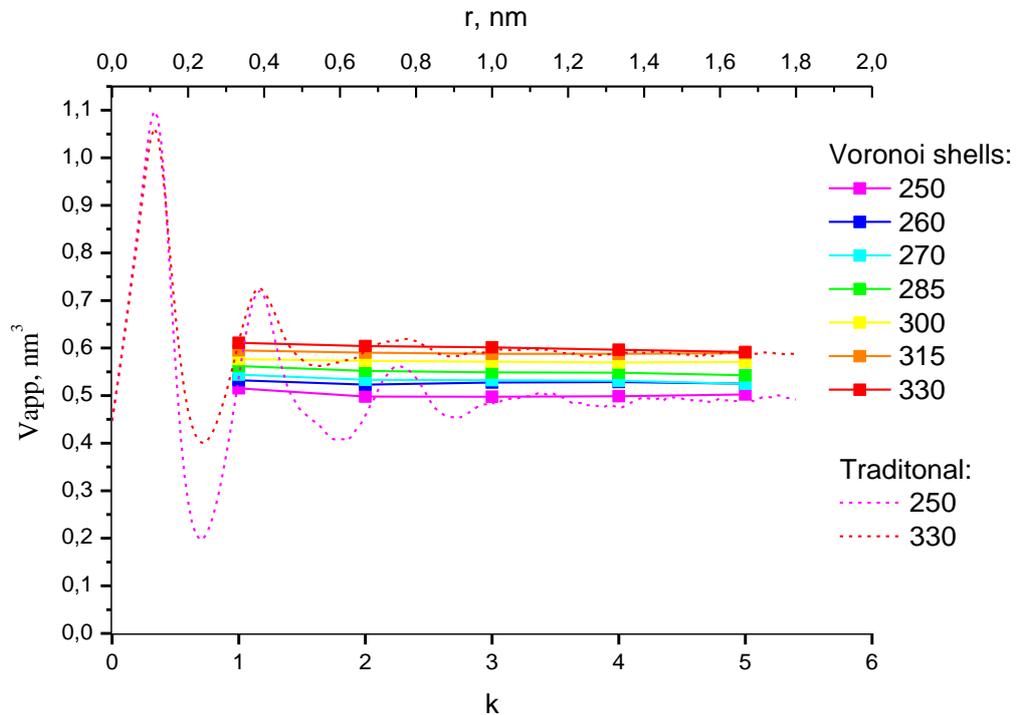


Рис. 3.8. Кажущийся объём V_{app} молекулы C_8E_6 , рассчитанный методом оболочек Вороного с учётом разного количества оболочек (k), для разных температур (квадратики). Пунктиром показан расчёт традиционным методом для двух крайних температур (см. верхнюю ось абсцисс по r), из Рис. 3.5.

Итак, оба метода приводят к одинаковому результату при расчёте кажущегося объёма V_{app} . Однако при работе с оболочками Вороного возникает необходимость в расчёте корректирующих коэффициентов γ_k , что усложняет работу, см. Приложение 1.

3.2.2.3. Комбинированный метод

Наиболее удачным оказывается комбинированный способ расчёта кажущегося объёма, когда сольватная оболочка выделяется по расстоянию, а объём считается как сумма объёмов областей Вороного. В работе [73] был предложен способ расчёта объёма $V(R)$ – в виде суммы объёмов областей Вороного всех атомов, центры которых попали в указанную R -область. Т. о.,

$$V(R) = \sum v_i \quad (3.8)$$

При расчёте кажущегося объёма мы не разделяем атомы, относящиеся к раствору и атомы, относящиеся к растворённой молекуле, а просто суммируем объёмы областей Вороного всех атомов, центры которых находятся внутри R -оболочки.

На Рис. 3.9 схематично изображена растворённая молекула и её R -оболочка. Белым цветом закрашены ячейки, объём которых даёт вклад в искомый объём $V(R)$, тёмно-серым закрашены области, относящиеся к растворённой молекуле, которые также дают вклад в $V(R)$.

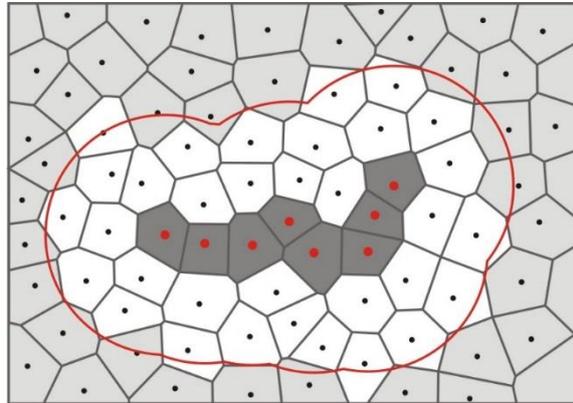


Рис. 3.9. Область $V(R)$ вокруг растворённой молекулы для расчёта кажущегося объёма. R -оболочка (красная линия) этой области лежит на расстоянии R от молекулы. Объём $V(R)$ определяется суммой объёмов областей Вороного всех атомов, лежащих в этой области.

На Рис. 3.10 показан результат расчёта кажущегося объёма при помощи комбинированного метода.

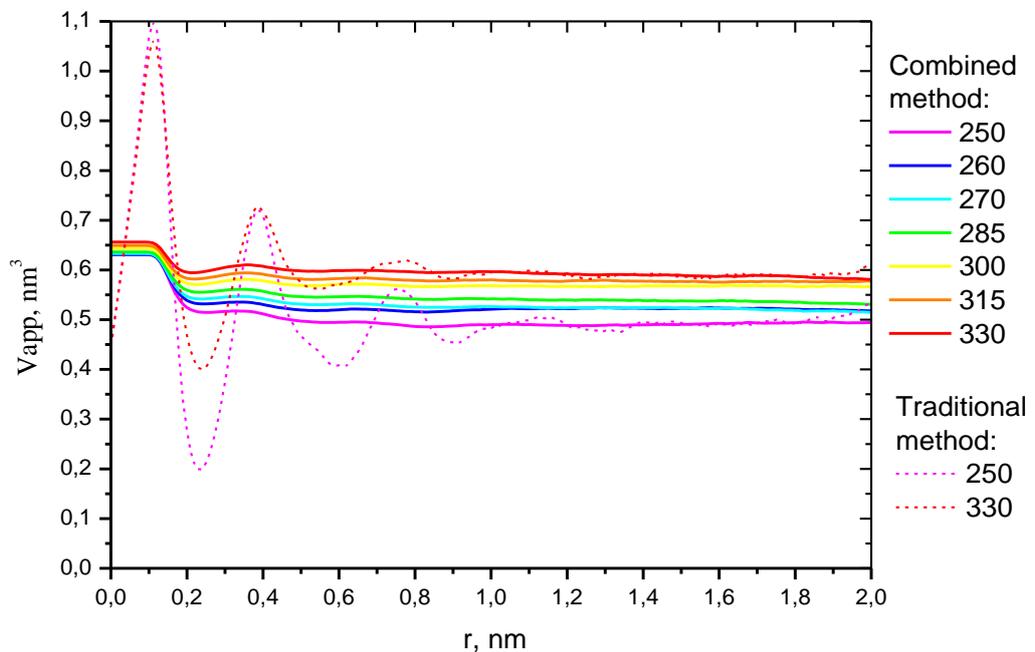


Рис. 3.10. Профиль кажущегося объёма молекулы C_8E_6 , рассчитанный комбинированным методом, сплошные линии. Пунктиром показан расчёт традиционным методом для двух крайних температур, из Рис. 3.5.

Видно, что рассчитанные данным способом зависимости похожи на рассчитанные традиционным методом, только теперь осцилляции намного меньше. Действительно, для

комбинированного метода кривая выходит на асимптоту уже после 0,4 нм. Причина уменьшения осцилляций в том, что здесь молекулы растворителя учитываются вместе со своими объёмами (областями Вороного). Таким образом, не только число частиц $N(R)$, но и объём $V(R)$ изменяется с ростом R , отражая осциллирующее поведение функции радиального распределения и плотности $\rho(r)$, которые теперь компенсируются в формуле (3.6).

Кривые для комбинированного и традиционного методов выходят на одни и те же асимптоты. Это означает, что для расчёта кажущегося объёма можно использовать любой из данных методов. Выбор между ними зависит от предпочтения исследователя, что для него удобнее: находить объём внутри сложной R -оболочки вокруг молекулы, или рассчитывать объёмы областей Вороного. Сравнивая между собой все три метода, мы нашли, что комбинированный метод проще и более устойчив к выбору граничного R . Поэтому в дальнейшем для нахождения кажущегося объёма мы используем только комбинированный метод.

3.3. Расчёт составляющих кажущегося объёма растворённой молекулы

Следующим этапом работы является нахождение составляющих кажущегося объёма. Принципиальная особенность этого этапа в том, что здесь необходимо провести «декомпозицию» раствора, т.е. определить границу между растворённой молекулой и растворителем.

3.3.1. Декомпозиция раствора с помощью метода Вороного-Делоне

В нашей работе [77] подробно описано, как это можно сделать с помощью разбиения Вороного-Делоне. На Рис. 3.11 показано разбиение Вороного-Делоне для модели раствора. С помощью этого разбиения мы «поделили» пространство между атомами системы, каждому атому приписана та часть, которая к нему ближе. При расчёте разбиения мы не различаем атомы растворителя и растворённого вещества, рассматривая раствор как единую систему атомов, а разделение между молекулой и раствором проводим на построенном разбиении.

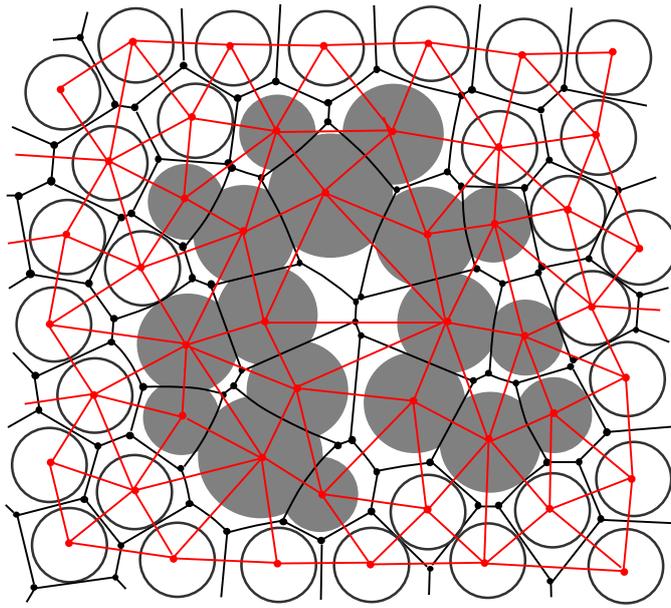


Рис. 3.11. Двумерная иллюстрация разбиения Вороного-Делоне раствора. Атомы растворённой молекулы показаны темными дисками, светлые диски – молекулы растворителя (воды). Черные линии показывают области Вороного, красные – симплексы Делоне.

На Рис. 3.12 атомы с номерами 1 образуют *первую оболочку Вороного* нашей молекулы. Каждый такой атом растворителя находится в контакте с каким-то атомом растворённой молекулы. Эти «граничные» атомы молекулы отмечены на рисунке цифрой 0. Они образуют *нулевую оболочку Вороного*.

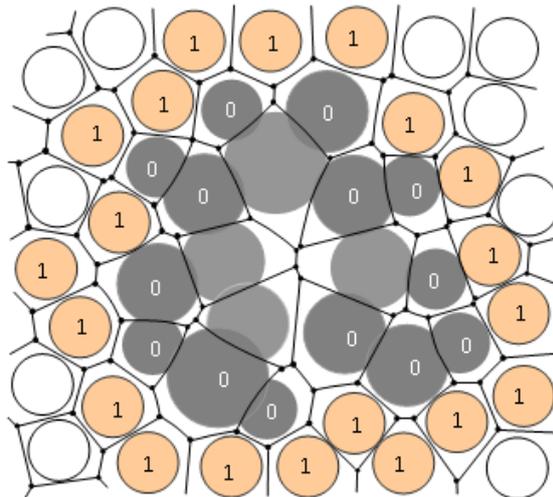


Рис. 3.12. Выделение первой и нулевой оболочек Вороного (обозначены цифрами) для модели, показанной на Рис. 3.11.

Построение оболочек можно продолжить как в раствор, так и внутрь молекулы (если молекула большая, например, глобулярный белок) [77].

Разбиение позволяет выделять не только оболочки Вороного, но и слои Делоне, характеризующие пустоты. С их помощью можно отдельно рассчитать, как внутренние пустоты

в молекуле, так и приграничные, между молекулой и растворителем, см. [78, 79]. Однако главной нашей целью является изучение вклада растворителя в кажущийся объём.

3.3.2. Расчёт собственного объёма

Под *собственным* объёмом молекулы в растворе V_{int} понимается область пространства, которая относится к молекуле, а не к растворителю. Наилучшим образом для количественного определения этой характеристики подходит область Вороного молекулы, т.е.:

$$V_{int} = V_{vor} = \sum v_m. \quad (3.9)$$

Область Вороного молекулы в растворе представляется суммой областей Вороного всех её атомов. По определению, это область пространства, точки которой располагаются ближе к данной молекуле, чем к молекулам растворителя, Рис. 3.13.

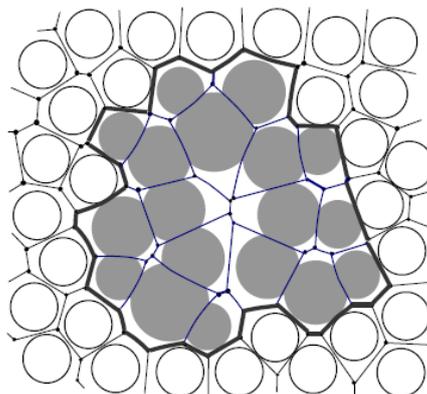


Рис. 3.13. Область Вороного многоатомной молекулы. Она является суммой областей Вороного всех её атомов. Молекула показана темными дисками, растворитель – белыми, граница области обведена жирной линией

Таким образом, собственный объём молекулы в растворе включает как её ван-дер-ваальсовский объём, так и объём внутренних пустот и, частично, пустоты приграничной области, которые ближе к молекуле, а не к растворителю.

3.3.3. Расчёт вклада растворителя ΔV

После того, как рассчитаны кажущийся и собственный объёмы, вклад растворителя находится из формулы (1.19) следующим образом:

$$\Delta V = V_{app} - V_{int} \quad (3.10)$$

С другой стороны, вклад растворителя может быть независимо записан как, см., например, [107, 108]:

$$\Delta V = V_{hyd} - N_{hyd} / \rho_0, \quad (3.11)$$

где ΔV есть объём гидратной оболочки, N_{hyd} – число молекул воды в гидратной оболочке, а ρ_0 – плотность воды при той же температуре и давлении. Интересно отметить, что в нашем подходе, где декомпозиция раствора делается с помощью разбиения Вороного-Делоне, выражение (3.10) тождественно (3.11). Действительно, добавим к обеим частям выражения (3.11) объём Вороного молекулы, который у нас играет роль собственного объёма V_{int} :

$$\begin{aligned} V_{int} + \Delta V &= V_{int} + V_{hyd} - N_{hyd} / \rho_0, \\ V_{app} &= V_{int} + V_{hyd} - N_{hyd} / \rho_0 \end{aligned} \quad (3.12)$$

Видно, что получившееся выражение (3.12) не что иное, как выражение для расчёта кажущегося объёма (3.5), поскольку левая часть $V_{int} + \Delta V$ является, по определению, кажущимся объёмом V_{app} , а в правой части – сумма $V_{int} + V_{hyd}$ даёт объём V , включающий в себя растворённую молекулу с её гидратной оболочкой, N_{hyd} – число молекул воды в этом объёме, обозначаемое как N .

В зависимости от целей исследования можно использовать ту или иную формулу для расчёта вклада растворителя в кажущийся объём. В работах, представленных ниже, мы применяли выражение (3.10), т.е. использовали кажущийся объём и объём Вороного растворённой молекулы.

Приложение 1

Формулу (3.7) для метода по оболочкам Вороного можно переписать в виде:

$$V_{app}(k) = \langle V_{Vor} \rangle + \sum_k (\langle V_k \rangle - \gamma_k \langle N_k \rangle v_0), \quad (3.13)$$

здесь обратная плотность воды $1/\rho_0$ обозначена как v_0 – средний объём, приходящийся на молекулу воды в объёме. Кроме того, мы подчёркиваем, что работаем со средними величинами, поэтому добавили угловые скобки. γ_k – упомянутые выше поправочные коэффициенты, которые мы должны найти.

Итак, мы должны уметь рассчитать разницу между средним объёмом оболочки Вороного $\langle V_k \rangle$ и объёмом, который занимало бы то же количество молекул воды $\langle N_k \rangle$ этой оболочки, будучи в чистой воде. Интуитивно кажется, что этот объём можно считать равным произведению $\langle N_k \rangle v_0$. Однако известно, что для любой нерегулярной мозаики имеется корреляция между объёмом ячейки и числом её соседей: чем больше ячейка, тем больше у неё соседей [109]. Из-за

этого получается, что средний объём k -й оболочки не равен произведению средних $\langle N_k \rangle v_0$. Итак, $\langle V_k \rangle \neq \langle N_k \rangle v_0$, если мы работаем на нерегулярной мозаике.

Этот вопрос изучался математиками Вайс (Weiss) и Штоян (Stoyan) в работе [109]. Для среднего объёма первой оболочки Вороного вокруг произвольной ячейки мозаики они получили формулу

$$\langle V_1 \rangle = n_1^w \cdot v_0, \quad (3.14)$$

т.е. вместо среднего числа ячеек n_1 в этой оболочке предлагается использовать n_1^w – взвешенное среднее число первых соседей, т.е.:

$$n_1^w \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\sum_i^N n_{1i} v_i}{\sum_i^N v_i} \quad (3.15)$$

Таким образом, чем больше объём центрального многогранника, тем с большим весом учитываются его соседи.

Можно обобщить эти формулы для второй оболочки и, в общем случае, для k -й оболочки:

$$\langle V_k \rangle = n_k^w \langle v \rangle \quad (3.16)$$

$$n_k^w \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\sum_i^N n_{ki} v_i}{\sum_i^N v_i} \quad (3.17)$$

Таким образом, наши коэффициенты γ_k можно понимать как переход к взвешенным числам ячеек в оболочках.

$$\gamma_k = \frac{n_k^w}{\langle n_k \rangle}. \quad (3.18)$$

Однако, работая с большими молекулами в растворе, мы не можем напрямую использовать теоретическую формулу (3.18), выведенную для оболочек Вороного вокруг отдельной ячейки мозаики. Первая оболочка большой молекулы имеет большое число соседних ячеек n_1 , она не является элементом мозаики растворителя, поэтому не удаётся найти его «взвешенное» значение. Поэтому мы предложили «обходной» путь для оценки коэффициентов γ_k для наших молекул в воде. Можно найти зависимость γ_k как функцию от числа частиц n_k для чистой воды и использовать её для расчёта коэффициентов γ_k для растворов.

Зависимость $\gamma_k(n_k)$ была рассчитана по моделям чистой воды для ряда температур от 250 до 400 К. Для данного анализа оболочек в чистой воде было проведено дополнительное моделирование 7075 молекул воды при постоянном давлении 1 бар и постоянной температуре. Для отдельных молекул проводилось построение и анализ оболочек Вороного. Была обнаружена

гиперболическая зависимость γ_k от n_k со степенью $n_k^{-0,362}$. Серию данных $\gamma_k(n_k)$ для разных температур удалось аппроксимировать одной формулой:

$$\gamma_k = (A + B n_k^{-0,362}), \quad (3.19)$$

где А и В отличаются для разных температур и демонстрируют линейную и квадратичную зависимости от T :

$$A(T) = a_1 + b_1 T,$$

$$B(T) = a_2 + b_2 T + c_2 T^2$$

$$a_1 = 0,99998 \pm 4E-5$$

$$b_1 = -2,53996E-6 \pm 1E-7 \quad (3.20)$$

$$a_2 = 0,033 \pm 0,003$$

$$b_2 = -1,2E-4 \pm 2E-5$$

$$c_2 = 3,8E-7 \pm 3E-8$$

Используя эту формулу для γ_k , найденную из моделей чистой воды, мы можем найти поправочные коэффициенты для последовательных оболочек Вороного вокруг молекулы C_8E_6 в растворе, Рис. 3.14.

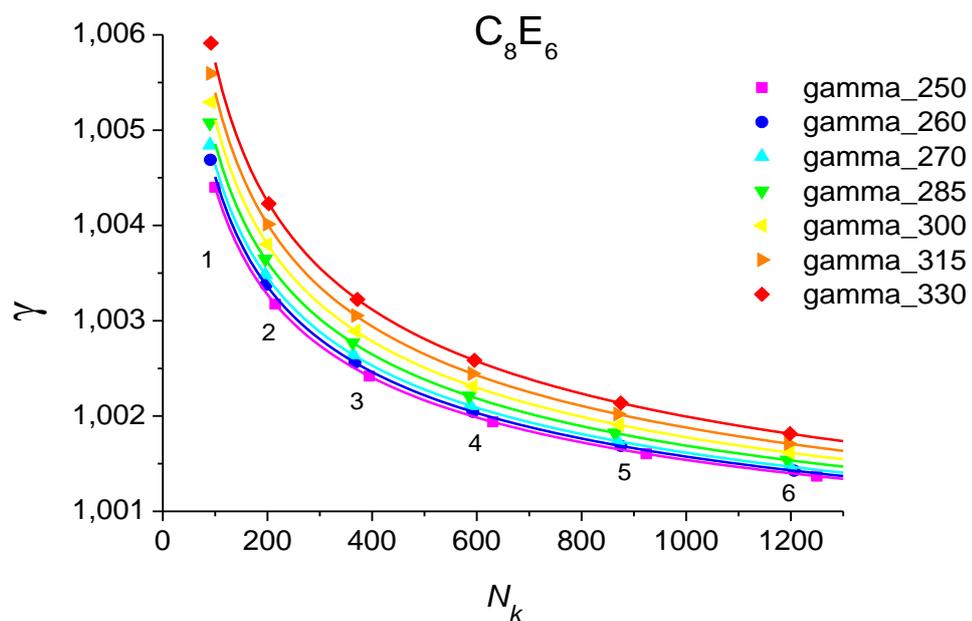


Рис. 3.14. Корректирующие коэффициенты $\gamma_k(N_k)$ для C_8E_6 для разных температур, рассчитанные по формулам (3.19), (3.20). Номера оболочек подписаны под графиком

На Рис. 3.15 (слева) показаны зависимости V_{app} от номера оболочки k , рассчитанные по формуле (3.13) без учёта коэффициентов γ_k . Видно, что кривые не выходят на асимптотику. На Рис. 3.15 (справа) те же зависимости, но с учётом поправок. Видно, что эффект скомпенсировался, и кривые выходят на асимптоты. Таким образом, учёт коэффициентов является существенным моментом для расчёта кажущегося объёма методом оболочек Вороного.

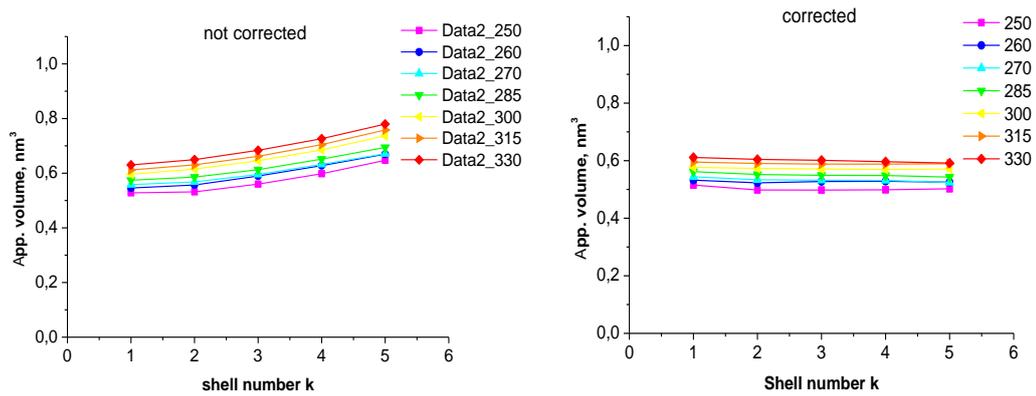


Рис. 3.15. Слева: кажущийся объём V_{app} для раствора C_8E_6 в зависимости от номера оболочки Вороного k , рассчитанный по формуле (3.13) без учёта коэффициентов γ_k . Справа: то же, но с учётом коэффициентов γ_k

ГЛАВА 4. Исследование гидрофобного взаимодействия в водных растворах C_8E_6

В этой главе представлены результаты исследования гидрофобных свойств молекулы C_8E_6 , полученные с помощью термодинамических и волюмометрических методов, рассмотренных в Главах 2 и 3.

Гидрофобный эффект (знакомый всем по разделению воды и масла) играет важную роль в самых разных физико-химических явлениях, представляющих большой интерес для науки и приложений [110]. Это формирование микроэмульсий, самосборка молекул, фолдинг белков, моющая способность детергентов и т.п. Гидрофобный эффект опосредован водой [111] и связан с воздействием гидрофобной части растворённой молекулы на сетку водородных связей воды. Известно, что гидрофобный эффект имеет энтропийную природу [110, 112, 12, 113]. Растворение в воде амфифильных молекул является результатом соревнования энтропийного и энтальпийного вкладов. Повышение температуры вызывает увеличение энтропийного вклада и смещение баланса в сторону гидрофобных свойств [110, 12, 80].

Несмотря на то, что на качественном уровне природа гидрофобного эффекта кажется понятной, лишь в последние годы появились возможности для его количественного изучения методами компьютерного моделирования. Однако до сих пор остаётся много нерешённых задач ввиду многогранности данного явления.

Амфифильные молекулы, растворённые в воде, могут свободно плавать при низкой температуре, а при нагревании начинают слипаться. Резонно говорить, что «степень гидрофобности» молекулы при этом меняется. При этом не следует считать, что «гидрофильная» молекула превратилась в «гидрофобную». На самом деле, она как была, так и остаётся амфифильной, растворимой в воде, но возникает тенденция таких молекул к сближению и слипанию, и, в конце концов, к мицеллообразованию. Температура, при которой начинают образовываться мицеллы, является важной характеристикой амфифильных молекул, её называют *температурой помутнения (cloud point)*, поскольку прозрачный раствор мутнеет из-за появления достаточно крупных мицелл.

Поскольку гидрофобные молекулы в воде имеют тенденцию сближаться друг с другом, было предложено понятие *гидрофобного взаимодействия*, которое трактуется как "сила", заставляющая молекулы двигаться друг к другу [114]. Природа этой силы иная, чем у кулоновских или ван-дер-Ваальсовских сил. Это взаимодействие не является прямым, а действует через реорганизацию структуры окружающей воды, сетки водородных связей. Вода

стремится сформировать оптимальную сетку водородных связей, учитывающую присутствие гидрофобных молекул, что принуждает их к сближению.

В первых работах с применением метода молекулярной динамики для изучения гидрофобного эффекта изучались простые молекулы, такие как метан и молекулы благородных газов [12, 110]. Было показано, что вода в гидратных оболочках таких молекул менее плотная, чем вдали от молекулы. Анализ двух близлежащих молекул показал, что действительно, структура воды в окрестности пары таких молекул претерпевает заметные изменения и оптимизируется при их сближении. Гидрофобные свойства амфифильных молекул семейства C_nE_m исследовались в работе [68]. Степень гидрофобности характеризовалась взаимодействием данной молекулы с гидрофобной тестовой частицей, в качестве которой использовался неон. В работе [68] приведены также экспериментальные данные по температуре помутнения раствора для ряда молекул семейства C_nE_m .

В данной главе мы исследуем гидрофобное взаимодействие, свойственное молекуле C_8E_6 , и его изменения с температурой, используя для этого термодинамические и волюмометрические расчёты.

4.1. Получение моделей

Набор молекулярно-динамических моделей водных растворов молекулы C_8E_6 был сгенерирован при нормальном давлении для разных температур в интервале от 250 до 400 К с шагом 10 К. (В компьютерном моделировании имеется возможность расширить диапазон температур как в сторону низких, так и в сторону высоких. При этом вода получается переохлаждённой и перегретой соответственно). Каждая модель содержит одну молекулу C_8E_6 и 7075 молекул воды в модельном боксе с периодическими граничными условиями. Такое большое число молекул воды гарантирует отсутствие взаимодействия растворённой молекулы не только с её периодическим образом, но и с гидратной оболочкой её периодического образа, что важно для нашего исследования.

Для описания C_8E_6 использовалось приближение объединённых атомов в поле сил, развитом в работах [68, 115, 116]. Для воды взята модель TIP4P-Ew [10]. Взаимодействие между растворённой молекулой и растворителем рассчитывалось согласно правилам смешивания Лоренца-Бертло (Lorentz-Berthelot) [15].

Период релаксации проводился в два этапа и составлял 200 пс с баростатом Берендзена [16] и термостатом ν -rescale [17] и 100 пс с параметрами основного моделирования – баростатом Парринелло-Рамана [20] и термостатом Нозе-Хувера [19]. Основное моделирование равновесного состояния составляло 20 нс для каждой температуры. Значения констант времени,

характеризующих флуктуации баростата и термостата равны 0,5 и 1 нс соответственно. Электростатическое взаимодействие рассчитывалось быстрым методом суммирования Эвальда (Particle mesh Ewald) [23] с радиусом обрезания потенциала в реальном пространстве 1,2 нм и шагом по сетке 0,12 нм с интерполяцией четвёртого порядка. Леннард-джонсовское взаимодействие обрезалось на расстоянии 1,2 нм с применением коррекции дисперсионных сил для энергии и давления. Использовался шаг интегрирования 2 фс, и конфигурации сохранялись каждые 10 пс для последующей обработки и анализа. Моделирование проводилось в пакете GROMACS [15].

4.2. Расчёт гидрофобного взаимодействия для молекулы C₈E₆ в водном растворе методом Видома

В работе [68] была предложена оригинальная идея для оценки степени гидрофобности органических молекул с помощью метода внедрённой частицы Видома, см. ГЛАВА 2. Этим методом можно рассчитать химпотенциал растворения (или свободную энергию растворения) только для небольшого атома, который имеет ненулевую вероятность поместиться внутри жидкости. Обычно это молекулы благородных газов. Однако в [68] было предложено применить его к изучению растворимости больших молекул. В качестве пробной частицы было предложено использовать атом неона. Он гидрофобный и достаточно малый. Если гидрофобная молекула неона предпочитает растворяться в присутствии другой интересующей нас молекулы, то по принципу «подобное любит подобное», можно считать, что и вторая молекула тоже гидрофобна. Предлагается рассчитать химпотенциал растворения неона в водном растворе данной молекулы $\Delta\mu_{ex}^{solution}$ и, независимо, в чистой воде, $\Delta\mu_{ex}^{water}$, а затем найти их разность

$$\Delta\mu = \Delta\mu_{ex}^{solution} - \Delta\mu_{ex}^{water}. \quad (4.1)$$

Положительное значение $\Delta\mu$ будет говорить о том, что состояние, где гидрофобная частица (неон) расположена в чистой воде, является термодинамически более выгодным, чем состояние, где возможны контакты с растворённой молекулой. Наоборот, если $\Delta\mu$ отрицательно, то более предпочтительна система, где они могут встречаться. Поскольку неон является гидрофобной молекулой, то отрицательное значение $\Delta\mu$ указывает на гидрофобные черты растворённой молекулы (гидрофобное «любит» гидрофобное), и наоборот, положительное $\Delta\mu$ означает, что исследуемая молекула и неон не проявляют гидрофобного «притяжения» друг к другу. Таким образом мы получаем количественную оценку степени гидрофобности растворённой молекулы.

Мы провели такую работу, исследуя изменение степени гидрофобности молекулы C_8E_6 в воде при разных температурах. Использована реализация метода Видома, встроенная в пакет GROMACS. Для неона использовались следующие параметры [67]: $\sigma = 3,035 \text{ \AA}$, $\varepsilon/k_B = 18,6 \text{ К}$.

В методе Видома атом неона многократно случайным образом помещается в систему, Рис. 4.1. После каждого такого «бросания» считается потенциальная энергия его взаимодействия с системой и рассчитывается среднее значение энергии «внедрения» (по всем бросаниям) с учётом больцмановского фактора, см. ГЛАВА 2.

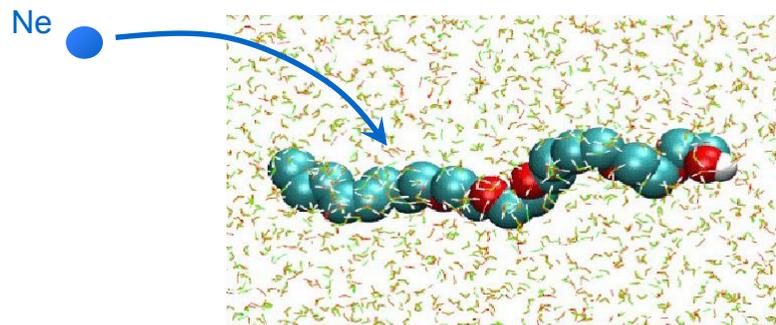


Рис. 4.1. Иллюстрация к методу Видома внедрения тестовой гидрофобной частицы для расчёта избыточного химического потенциала растворения атома неона в водном растворе молекулы C_8E_6

Отметим, что $\Delta\mu$, вычисленное по формуле (2.12), содержит также вклад от прямого взаимодействия (ван дер ваальсовского) между неоном и C_8E_6 . Он также может быть оценен методом Видома, если воду «отключить» (т.е. бросать неон в бокс с молекулой C_8E_6 без воды). По нашим оценкам он составляет около 10% от общего значения $\Delta\mu$, т.е. лежит в пределах погрешности метода и не влияет на положение точки изменения знака полученной зависимости $\Delta\mu$ от температуры, Рис. 4.2.

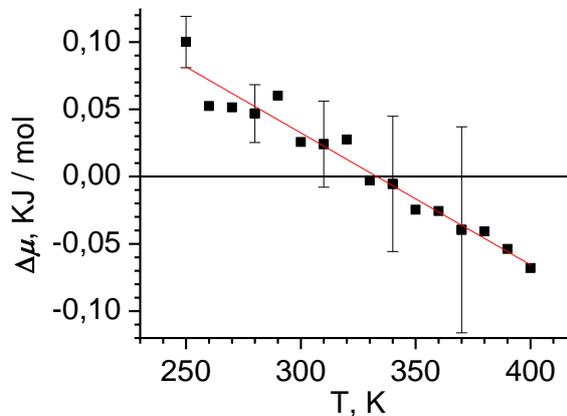


Рис. 4.2. Температурная зависимость разности $\Delta\mu$ между химпотенциалами растворения неона в растворе с молекулой C_8E_6 и в чистой воде, формула (4.1). Ошибки, указанные для некоторых точек, рассчитывались с использованием блочного усреднения [15].

Видно, что при увеличении температуры наблюдается смена знака $\Delta\mu$ с положительного на отрицательный примерно при 340 К. Таким образом, при этом значении температуры молекула C_8E_6 в воде приобретает гидрофобные свойства. Интересно отметить, что найденная температура смены знака химпотенциала близка к температуре помутнения раствора C_8E_6 , полученной экспериментально (примерно 348К [68]). Мы ещё вернёмся к обсуждению этого момента в следующей главе.

Итак, используя метод Видома, мы нашли, что степень гидрофобности молекулы C_8E_6 возрастает с температурой, и примерно при 340К возникает ситуация, когда молекулам становится термодинамически выгодно встречаться (быть в контакте) друг с другом.

4.3. Расчёт свободной энергии гидрофобного взаимодействия молекул C_8E_6 методом MBAR

Для расчёта свободной энергии растворения молекулы C_8E_6 в воде мы использовали метод MBAR, встроенный в пакет GROMACS 4.5. Рис. 2.2 из ГЛАВА 2 иллюстрирует применение метода в нашем случае.

4.3.1. Расчёт свободной энергии растворения молекулы C_8E_6

Прежде всего была рассчитана свободная энергия растворения одной молекулы C_8E_6 в воде при разных температурах. Для этого моделировался переход между термодинамическими состояниями: (I) – молекула C_8E_6 растворена в воде и (II) – изолирована от воды (находится в вакууме). На Рис. 4.3 а) показан процесс, обратный к описанному ниже (в целях удобства в дальнейшем использовании), его ΔG отличается лишь знаком. Были сгенерированы промежуточные состояния (молекулярно-динамические модели), в которых потенциал взаимодействия между C_8E_6 и водой постепенно отключался. Рассмотрено 42 промежуточных состояния, первые 21 из них соответствуют постепенному отключению кулоновского взаимодействия, а следующие 21 – отключению леннард-джонсовского взаимодействия между молекулой и водой. Таким образом был сформирован путь, соединяющий два конечных состояния (в вакууме и в растворе), между которыми надо посчитать разницу свободной энергии Гиббса.

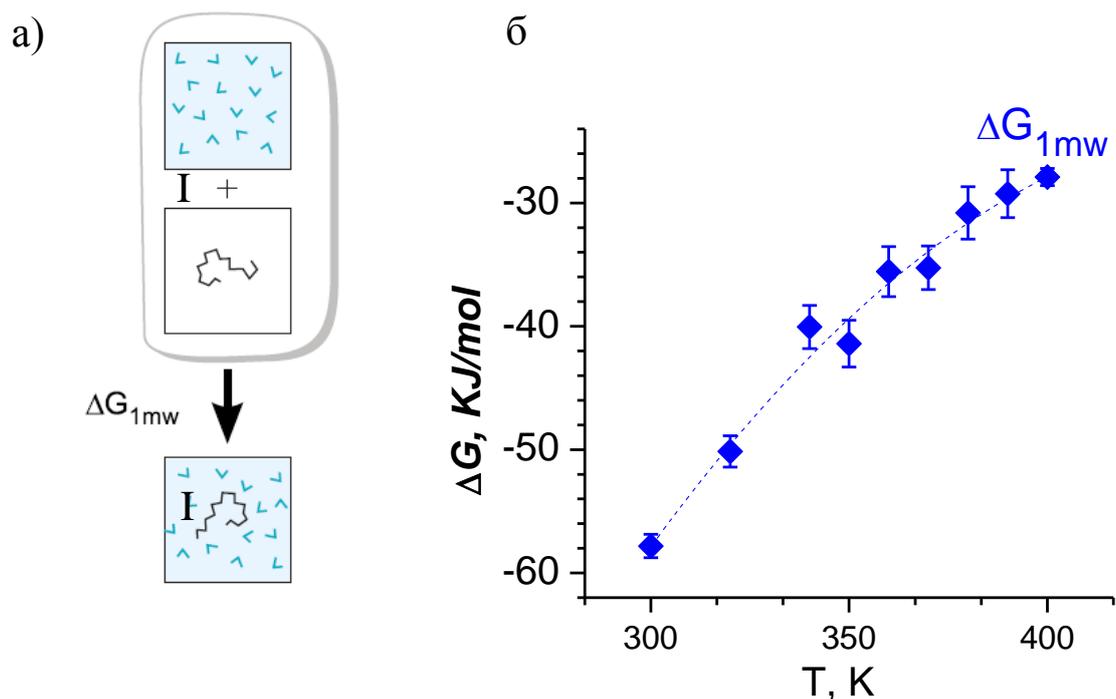


Рис. 4.3. а) Переход между термодинамическими состояниями, соответствующими сверху: не взаимодействующей с водой молекуле, снизу: водному раствору молекулы C_8E_6 . б) Свободная энергия растворения одной молекулы C_8E_6 в воде при разных температурах, рассчитанная методом MBAR.

Для каждого промежуточного состояния проводилось молекулярно-динамическое моделирование продолжительностью 1 наносекунду, которому предшествовала предварительная релаксация. Количество промежуточных состояний – достаточно большое, 42, чтобы соседние состояния можно было считать возмущением относительно друг друга. Это условие удовлетворяется, о чём свидетельствуют Рис. 2.5 с отсутствующими резкими ступеньками, а также Рис. 2.7 с гладкими и перекрывающимися распределениями по энергии. По полученным выборкам рассчитывалась свободная энергия растворения C_8E_6 в воде методом MBAR. Расчёты были проведены для наших моделей при температурах 300, 320, 340, 350, 360, 370, 380, 390 и 400 К. Получившаяся температурная зависимость показана на Рис. 4.3 б). Видно, что свободная энергия растворения одной молекулы в воде меняется от -58 ± 1 КДж/моль при 300К, до $-28 \pm 0,5$ КДж/моль при 400К. Отрицательный знак ΔG показывает, что молекула C_8E_6 растворяется в воде при всех рассмотренных температурах. Уменьшение абсолютной величины с температурой говорит, что растворение ухудшается.

Однако нас интересует гидрофобное взаимодействие между молекулами. Для того, чтобы оно проявилось, необходимо включить в рассмотрение более чем одну растворённую молекулу.

4.3.2. Использование термодинамического цикла

Для расчёта вклада гидрофобного взаимодействия в полную свободную энергию растворения мы использовали 27 молекул C_8E_6 , растворённых в модельном боксе с 7075 молекулами воды, что соответствует концентрации 8,43 весовых процента. Схема термодинамического цикла, использованного в данном расчёте, показана на Рис. 4.4. Исходным состоянием является (отмеченная как I) система из 27 невзаимодействующих молекул и чистая вода. Данная система соответствует молекулярно-динамической модели "раствора", где выключены все взаимодействия между молекулами C_8E_6 и водой. Состояние II представляет раствор: все молекулы C_8E_6 взаимодействуют друг с другом и с водой. Помимо прямого взаимодействия между молекулами C_8E_6 здесь присутствует также взаимодействие, опосредованное водой – гидрофобное взаимодействие, которое нас интересует.

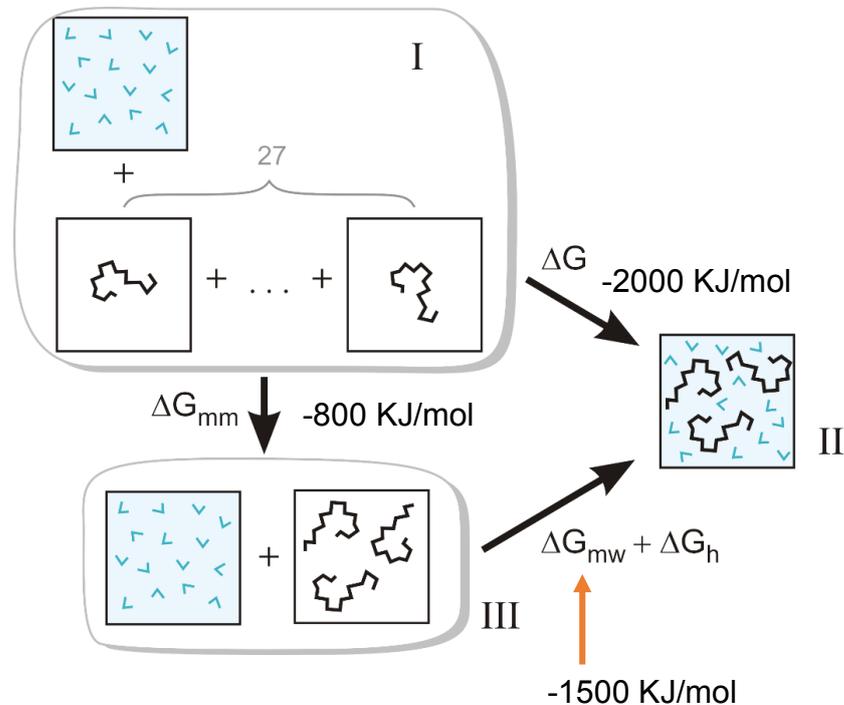


Рис. 4.4. Термодинамический цикл для расчёта свободной энергии гидрофобного взаимодействия. ΔG есть свободная энергия перехода 27 невзаимодействующих молекул в водный раствор ($I \rightarrow II$). ΔG_{mm} – энергия взаимодействия 27 молекул C_8E_6 друг с другом в вакууме ($I \rightarrow III$). $\Delta G_{mw} + \Delta G_h$ – энергия растворения в воде 27 исходно взаимодействующих молекул, состоящая из свободной энергии взаимодействия молекул с водой ΔG_{mw} и добавочного члена, возникающего за счёт изменения самой воды, ΔG_h – свободная энергия гидрофобного взаимодействия ($III \rightarrow II$).

Изменение свободной энергии ΔG между состояниями I и II рассчитывалось методом MBAR точно так же, как было описано выше для растворения одиночной молекулы. Температурное поведение этой зависимости показано на Рис. 4.5.

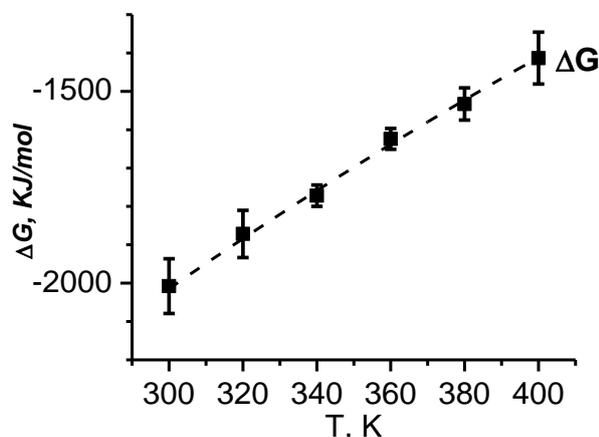


Рис. 4.5. Свободная энергия ΔG растворения 27 молекул C_8E_6 в воде для термодинамического цикла, показанного на Рис. 4.4.

Как и в случае с одной молекулой, отрицательные значения ΔG означают, что наши молекулы способны растворяться в воде. Уменьшение абсолютной величины свободной энергии с ростом температуры указывает, что их растворимость уменьшается при нагревании. Найденная свободная энергия содержит следующие очевидные компоненты (см. термодинамический цикл Рис. 4.4.):

$$\Delta G = \Delta G_{mw} + \Delta G_{mm} + \Delta G_h. \quad (4.2)$$

Здесь ΔG_{mw} означает вклад от взаимодействия между растворёнными молекулами и водой, а ΔG_{mm} – вклад от взаимодействия между самими растворёнными молекулами. Кроме этих вкладов от прямых взаимодействий может присутствовать вклад ΔG_h , обусловленный изменениями, происходящими в воде – то есть, гидрофобное взаимодействие, которое мы хотим выделить.

Однако для нахождения ΔG_h необходимо найти вклады ΔG_{mw} и ΔG_{mm} в явном виде. Состояние III на Рис. 4.4. отличается от состояния I только тем, что взаимодействие между растворёнными молекулами включено в одном случае и выключено в другом. Разница свободной энергии между этими состояниями ΔG_{mm} может быть найдена путём постепенного включения взаимодействия между молекулами в боксе без учёта взаимодействия с водой. Мы провели такой расчёт и нашли ΔG_{mm} .

На пути от состояния III к II включается взаимодействие между растворёнными, уже взаимодействующими друг с другом молекулами, и водой. Разница между свободными энергиями этих состояний представляется двумя вкладами: ΔG_{mw} – за счёт прямого взаимодействия растворённых молекул и воды, и ΔG_h – за счёт искомого гидрофобного взаимодействия. Значение ΔG_{mw} вычислить отдельно невозможно, но его можно оценить с помощью найденной выше (Рис. 4.3) энергии растворения одной молекулы C_8E_6 в воде. Для 27 молекул просто увеличим его в 27 раз:

$$\Delta G_{mw} \approx 27 \cdot \Delta G_{1mw}. \quad (4.3)$$

Таким образом, мы можем выделить вклад в свободную энергию от гидрофобного взаимодействия ΔG_h по формуле:

$$\Delta G_h = \Delta G - (27 \Delta G_{1mw} + \Delta G_{mm}) \quad (4.4)$$

Свободная энергия гидрофобного взаимодействия, рассчитанная таким образом, показана на Рис. 4.6.

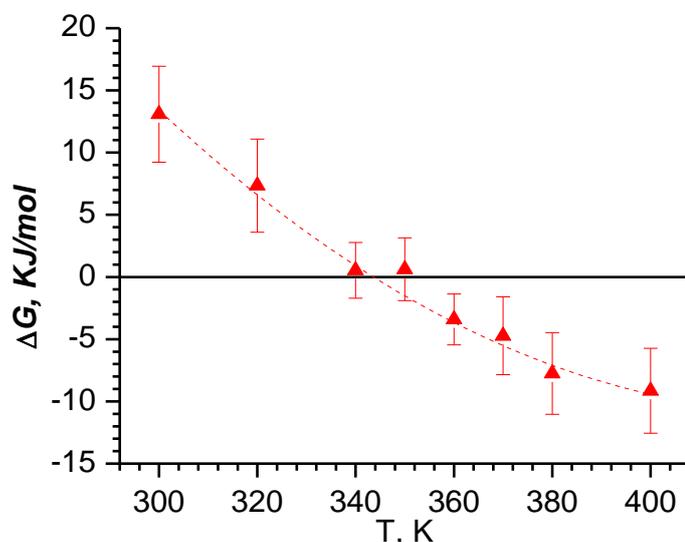


Рис. 4.6. Свободная энергия гидрофобного взаимодействия ΔG_h для 27 молекул C_8E_6 в воде при разных температурах.

Значение ΔG_h положительно при низких температурах, что означает, что молекулы C_8E_6 предпочитают быть окружёнными молекулами воды, а не себе подобными молекулами. С ростом температуры ΔG_h становится отрицательным, что означает, что молекулы склонны агрегироваться. Температура смены знака та же, что и в случае метода Видома, – примерно 345K, что близко к экспериментальной температуре помутнения раствора C_8E_6 [68].

Итак, используя методы термодинамических расчётов химпотенциала и свободной энергии растворения, мы показали, что молекула C_8E_6 меняет степень гидрофобности с температурой. В частности, после 345 К этим молекулам становится термодинамически выгодно находиться вместе, т.е. появляется тенденция к взаимному сближению и слипанию. Не удивительно, что указанная температура соответствует точке помутнения раствора C_8E_6 .

Для проведения данных термодинамических расчётов потребовалось довольно много машинного времени, около 100 дней вычислений на 12-ядерном процессоре. В результате распараллеливания между несколькими процессорами это время было уменьшено, для чего использовались вычислительные мощности кластера НГУ.

4.4. Волюмометрические расчёты для молекулы C_8E_6 в водном растворе

Для дальнейших волюмометрических расчётов использованы компьютерные программы, разработанные в нашей лаборатории. Они включают расчёт разбиения Вороного-Делоне, вычисление областей Вороного для молекул, расчёт кажущегося объёма и вклада растворителя в кажущийся объём.

4.4.1. Вклад воды в кажущийся объём ΔV

Вклад растворителя в кажущийся объём рассчитывается по формуле, см. Главу 3 выше:

$$\Delta V = V_{app} - V_{int}. \quad (4.5)$$

Кажущийся объём V_{app} молекулы C_8E_6 рассчитывался комбинированным методом, собственный объём молекулы V_{int} находился как её объём Вороного. Указанные величины рассчитывались для 2000 конфигураций молекулярно-динамической модели (при данной температуре), и вычислялось среднее значение. Разброс значений для разных конфигураций одной модели был в пределах 4%. Расчёты проведены для 16 разных температур от 250 до 400 К.

На Рис. 4.7 показано поведение кажущегося объёма молекулы C_8E_6 и его составляющих от температуры.

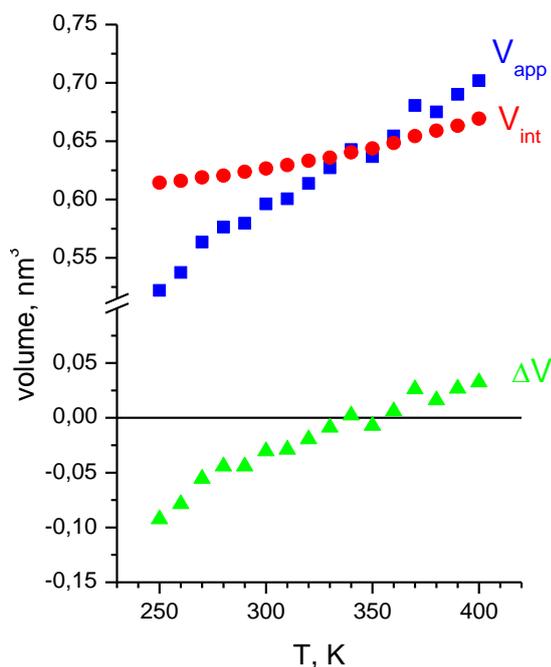


Рис. 4.7. Кажущийся объём V_{app} и его составляющие V_{int} и ΔV для молекулы C_8E_6 в воде при разных температурах. Погрешность примерно соответствует размеру символа на графике.

Видно, что для молекулы C_8E_6 кажущийся V_{app} и собственный V_{int} объёмы растут с температурой, но с разной скоростью. Рост кажущегося и собственного объёмов характерен не только для C_8E_6 , но и для других типов растворённых молекул (белков, метана, благородных газов) [77]. Однако кажущийся объём растёт быстрее, чем собственный, и если молекула амфифильная, как C_8E_6 , то для неё при низких температурах кажущийся объём меньше собственного, что говорит о том, что вода вокруг неё уплотняется, а при высоких температурах кажущийся объём становится больше собственного, что означает, что вода становится менее плотной под воздействием растворённой в ней молекулы. Таким образом, вклад растворителя ΔV меняет знак. При низких температурах вклад воды $\Delta V < 0$, что говорит о том, что вода вблизи молекулы C_8E_6 более плотная, чем в объёме. По мере нагревания вклад воды становится положительным, вода становится менее плотной. Обнаруженное поведение ΔV согласуется с интуитивно понятной мыслью, что гидрофильные молекулы «любят» воду, поэтому притягивают её и уплотняют, а гидрофобные – наоборот, отталкивают и разрыхляют. Однако в данном случае это утверждение подтверждено количественно, путём расчёта ΔV .

Из Рис. 4.7 видно, что ΔV увеличивается монотонно – такое поведение свойственно также белкам, у которых вклад воды отрицателен и растёт, уменьшаясь по абсолютной величине; для малых гидрофобных молекул вроде метана или ксенона ΔV – положителен и тоже растёт с температурой.

Важно отметить, что смена знака происходит примерно при 350К, что очень близко к температуре изменения гидрофобности данной молекулы, оцененной выше методами Видома и MBAR (345 К).

4.4.2. Вклады в ΔV от гидрофильной и гидрофобной частей молекулы C_8E_6

Волюмометрический метод позволяет рассчитать вклад в кажущийся объём отдельно для гидрофильной и гидрофобной частей C_8E_6 . Как показано на Рис. 4.8, сольватную оболочку растворённой молекулы можно разделить на две части, используя критерий расстояния. Если центр кислорода воды располагается ближе к атомам гидрофобной части, то отнесём его к гидрофобной оболочке, если ближе к гидрофильной – значит, отнесём его к гидрофильной оболочке.

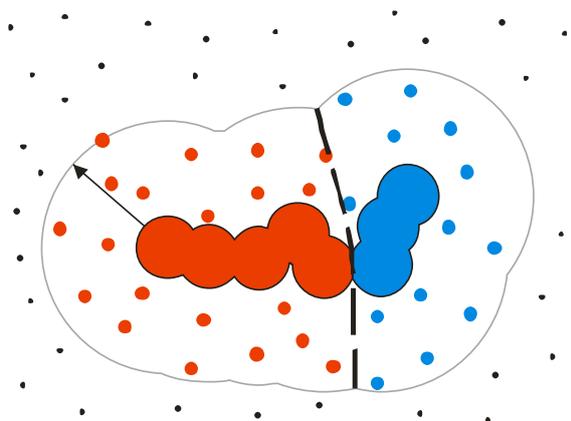


Рис. 4.8. Разделение сольватной оболочки для расчёта вклада воды вокруг гидрофобной и гидрофильной частей амфифильной молекулы.

На рис Рис. 4.9 а) показана зависимость вклада воды ΔV вблизи гидрофильной и гидрофобной частей, б) те же данные, приведённые к одной гидрофильной и одной гидрофобной единице.

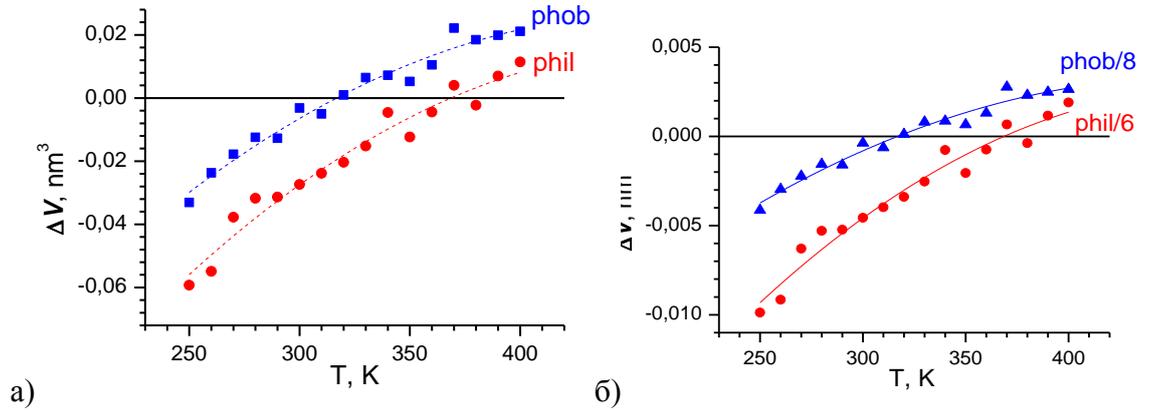


Рис. 4.9. Вклад воды в ΔV от гидрофильной (красные кружочки) и гидрофобной (синие квадратики) частей молекулы C_8E_6 ; а) в целом, б) после нормировки на одно звено (для звена гидрофильной и звена гидрофобной цепочки).

Следует отметить, что в целом ΔV вокруг гидрофильной и ΔV вокруг гидрофобной областей ведут себя схожим образом, обе растут с увеличением температуры.

Однако вклад воды в кажущийся объём от гидрофильной части всегда меньше вклада от гидрофобной части. Кроме того, их графики на Рис. 4.9 а) пересекают нуль при разных температурах, гидрофильная часть – при больших температурах, T_{0_phil} , гидрофобная – при меньших T_{0_phob} . Однако при суммировании оба вклада дадут пересечение нуля при промежуточной температуре $T_{0_phob} < T_0 < T_{0_phil}$. Очевидно, что меняя соотношение между размером гидрофильной части и гидрофобной, точка T_0 будет смещаться в указанном интервале.

На Рис. 4.9 б) значение ΔV отнесено к количеству гидрофильных, 6, и гидрофобных, 8, звеньев. Мы видим разный наклон. Это может, отчасти, объясняться наличием водородной связи от концевого кислорода гидроксильной группы, которую мы не учли при подсчёте гидрофильных единиц. С другой стороны следует помнить, что гидрофильная единица $-(O-CH_2-CH_2)-$ содержит три тяжёлых атома, в то время как гидрофобная – один $-(CH_2)-$, поэтому площадь контакта с водой у гидрофильной единицы примерно в три раза больше, чем у гидрофобной. Это влияет на наклон $\Delta V(T)$ и учитывается далее в разделе 5.3.2. *Коррекция T_0* .

4.4.3. Количество водородных связей

Среднее количество водородных связей между молекулой C_8E_6 и окружающей её водой в зависимости от температуры показано на Рис. 4.10. Критерий для обнаружения водородной связи: $r < 0,35$ nm, $\alpha < 30^\circ$ [15]. Полное число водородных связей на одну молекулу равно примерно 7 – 8, причём шесть из них образованы этилен-оксидными группами, одна –

гидроксильной группой. В среднем одной этилен-оксидной группе соответствует одна водородная связь.

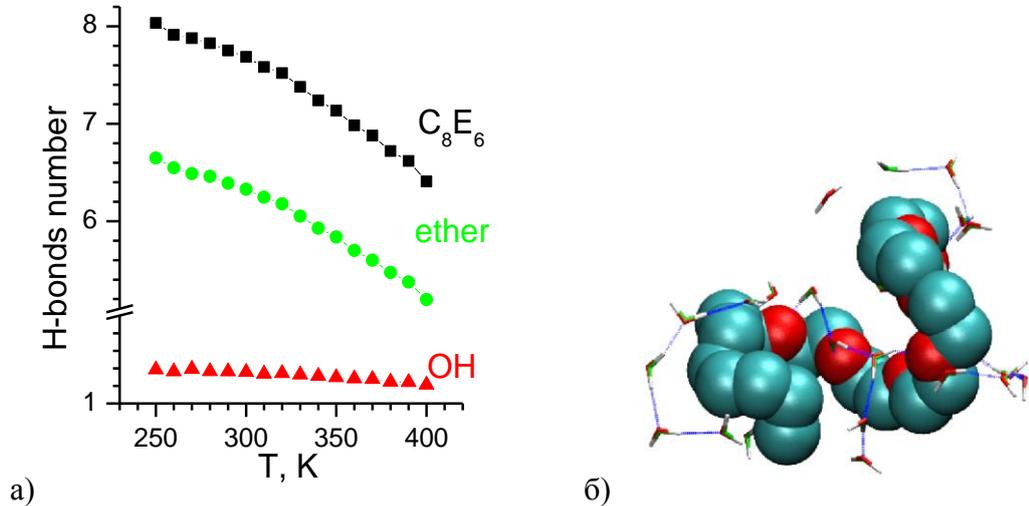


Рис. 4.10. а) Среднее количество водородных связей между молекулой C_8E_6 и окружающей её водой в зависимости от температуры. Чёрные квадратики – полное число связей на одну молекулу, зелёные кружки – водородные связи, образованные, этилен-оксидными группами, красные треугольники – образованные гидроксильной группой. б) характерный вид ближайших к растворённой молекуле водородных связей. К этилен-оксидным кислородам молекулы воды подходят ближе, образуя с каждым из них по одной связи.

Может показаться, что водородная связь, образуемая гидроксильной ОН-группой ослабевает с температурой медленнее, чем водородные связи этилен-оксидных и метильных звеньев. Однако если среднее количество водородных связей, в которых участвуют этилен-оксидные группы, привести к количеству этих групп, 6, то, как видно из Рис. 4.11 а), получится примерно то же поведение, что и у ОН-группы.

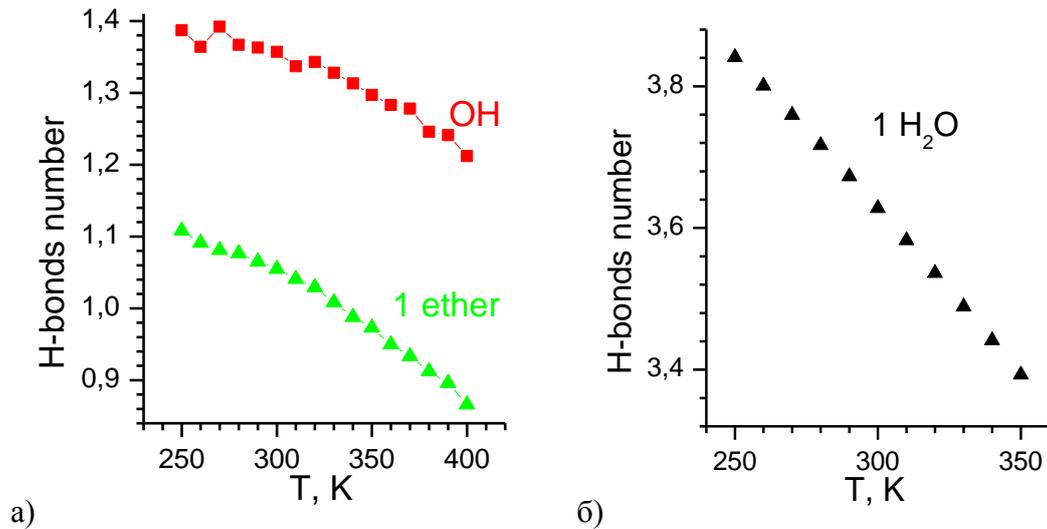


Рис. 4.11. а) Среднее число водородных связей, приходящихся на один кислород этилен-оксидной группы (треугольники) в сравнении со средним количеством водородных связей, в которых участвует OH-группа (квадраты). б) Число водородных связей, приходящихся на одну молекулу объёмной воды в зависимости от температуры.

Рис. 4.11 б) показывает среднее количество водородных связей, в которых участвует одна молекула объёмной воды при изменении температуры. Наблюдаемое уменьшение количества водородных связей как для отдельных групп C_8E_6 , так и для молекул чистой воды, имеет общие причины.

Расположение атомов гидратной оболочки вокруг растворённой амфифильной молекулы C_8E_6 может наглядно показать функция распределения по расстояниям. Однако в нашем случае, когда растворённая молекула далеко не сферична, расстояния разумнее считать от молекул воды до поверхности ближайшего атома C_8E_6 . На Рис. 4.12 показано такое распределение, не нормированное на среднюю плотность объёмной воды (в силу этого хвост растёт по параболе).

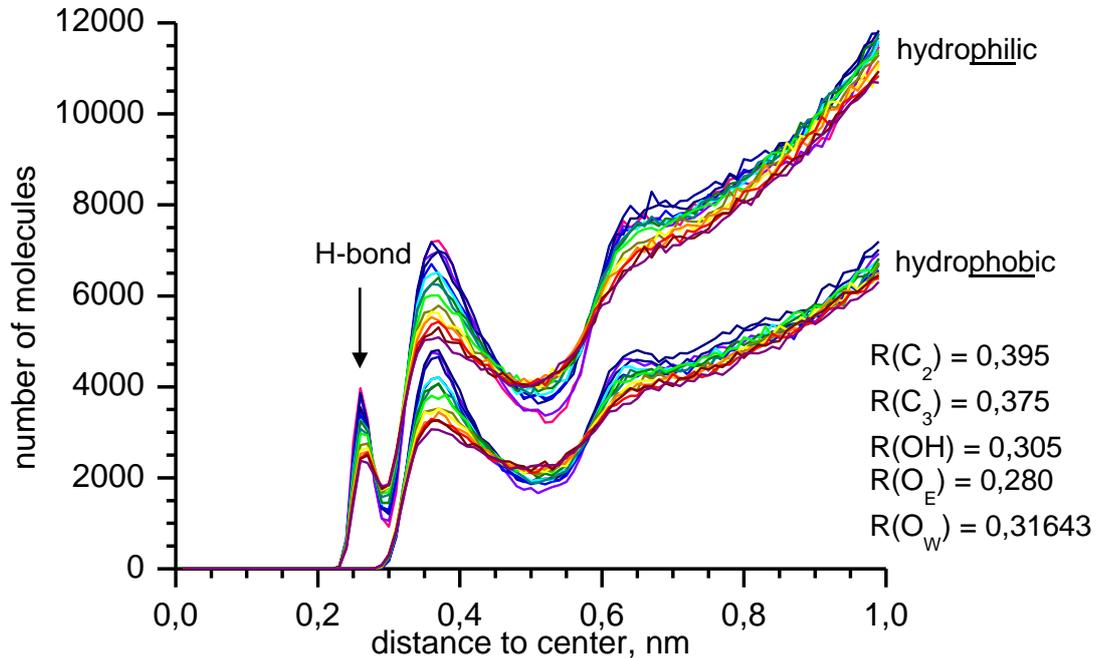


Рис. 4.12. Распределение расстояний от молекул воды до поверхности гидрофильной и гидрофобной частей C_8E_6 . Показаны семейства кривых для температур от 250 до 400 К. Также приведены ван-дер-Ваальсовы радиусы атомов и групп молекулярно-динамической модели в нанометрах.

Чётко видно, что вблизи гидрофильного хвоста молекулы присутствует пик на малых расстояниях, соответствующий водородным связям. При увеличении температуры этот пик размывается, как и остальные пики распределения. Следующий за водородными связями максимум вблизи гидрофильной части практически совпадает с первым максимумом вокруг гидрофобной части молекулы C_8E_6 .

4.4.4. Сравнение термодинамических и волюмометрических результатов

Итак, для разных температур мы рассчитали кажущийся объём V_{app} молекулы C_8E_6 и её собственный объём V_{int} , который определяется как объём Вороного молекулы в растворе. Это даёт возможность найти вклад воды в кажущийся объём: $\Delta V = V_{app} - V_{int}$. Оказалось, что этот вклад является отрицательным для низких температур и становится положительным для более высоких, Рис. 4.7. Интересно, что найденная температура смены знака ΔV совпадает с температурой смены гидрофобности молекулы, Рис. 4.6, обозначим её T_0 . Нарисуем ΔG_h и ΔV совместно на одном графике на Рис. 4.13.

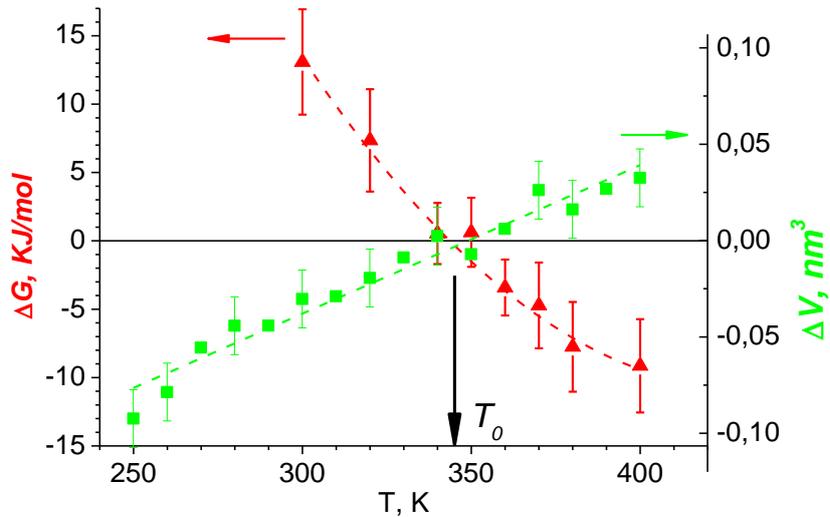


Рис. 4.13. Свободная энергия гидрофобного взаимодействия ΔG_h (красные треугольники) и вклад воды в кажущийся объём ΔV (зелёные квадратики, правая ось) для молекул C_8E_6 . Стрелкой показана температура T_0 смены знака ΔV , совпадающая с таковой для ΔG_h

При температуре выше T_0 молекулам C_8E_6 становится термодинамически выгодно самоассоциироваться. Можно сказать, что между ними «включается» гидрофобное взаимодействие ($\Delta G_h < 0$), см. формулу (4.4). Совпадение температур смены знака ΔG_h и ΔV указывает на наличие корреляции между волюмометрической характеристикой ΔV и степенью гидрофобности молекулы. Интересно также то, что найденная температура совпадает с экспериментальной точкой помутнения раствора T_c молекулы C_8E_6 , известной из эксперимента.

Почему волюмометрическая характеристика ΔV отражает термодинамические свойства раствора? Дело в том, что ΔV является составляющей кажущегося объёма, который, по сути, является термодинамической характеристикой.

Отметим, что расчёт ΔV требует времени примерно на порядок меньше, чем расчёт ΔG_h . Для расчёта ΔV при данной температуре достаточно обработать одну молекулярно-динамическую траекторию исследуемого раствора. Конечно, необходимо использовать достаточно много конфигураций из этой траектории, чтобы найти надёжные средние значения кажущегося и собственного объёма, используя разбиение Вороного-Делоне. Однако это требует существенно меньше времени, чем расчёт большого числа ансамблей промежуточных молекулярно-динамических траекторий, что необходимо для расчёта свободной энергии, см. ГЛАВА 2.

Так как экспериментальные данные по температуре помутнения T_C имеются для многих молекул из класса C_nE_m , то логично проверить также и связь между ΔV и степенью гидрофобности. Проводить стандартные термодинамические расчёты для целого класса молекул C_nE_m – слишком ресурсоёмкая задача, поэтому далее при анализе гидрофобных свойств этих молекул мы ограничились только волюмометрическим расчётом и сравнением результатов с температурами помутнения.

ГЛАВА 5. Исследование растворов молекул класса C_nE_m

В этой главе исследуется ряд молекул класса C_nE_m , имеющих различное число гидрофобных (n) и гидрофильных звеньев (m). Они показаны на Рис. 5.1, включая изученную выше молекулу C_8E_6 .

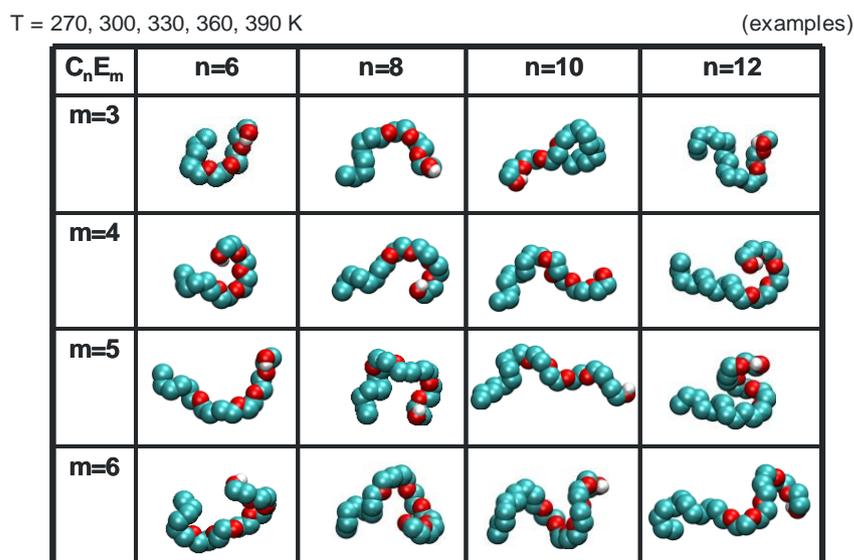


Рис. 5.1. Исследуемые молекулы класса C_nE_m . Красным обозначены кислороды, голубым – метильные группы, белым – гидроксильный водород

Здесь мы ограничились только волнометрическим анализом. Как в предыдущей главе, рассчитывается вклад растворителя ΔV в кажущийся объем молекулы в зависимости от температуры. По этим данным находится температура смены знака T_0 для ΔV . Термодинамические расчёты, используемые в предыдущей главе, весьма трудоёмки и мы не имеем возможности провести их для всех предложенных молекул. Вместо этого, чтобы увидеть связь между ΔV и термодинамическими свойствами растворов, мы, следуя работе [68], обсуждаем корреляцию между найденными температурами T_0 и экспериментальными температурами помутнения T_C растворов этих молекул. Для такого сравнения нам удалось расширить число молекул без проведения дополнительного молекулярно-динамического моделирования. Это стало возможным благодаря полученной нами эмпирической формуле, по которой можно оценить величину ΔV , а также T_0 для любых значений n и m .

5.1. Получение моделей

Были рассмотрены молекулы со значениями n , равными 6, 8, 10, 12, для каждого из которых значения m меняются от 3 до 6. Приготовление моделей растворов проводилось аналогично описанной выше процедуре для молекулы C_8E_6 . Каждая модель содержала по одной молекуле C_nE_m в окружении 7075 молекул воды. Для создания файлов топологии новых молекул мы использовали программу MOSCITO [117], затем файлы экспортировались в пакет GROMACS. Создание раствора проводилось стандартным образом, сначала в модельный бокс помещалась молекула C_nE_m , затем всё свободное пространство заполнялось молекулами воды. Релаксация проводилась так же, как и для модели C_8E_6 , в два этапа. Основное моделирование проводилось с теми же параметрами, что и для C_8E_6 в NPT-ансамбле при нормальном давлении. Использовалось то же поле сил TraPPE, что и для молекулы C_8E_6 [115, 116]), и та же модель воды (TIP4P-Ew). Для каждой модели были рассчитаны равновесные 20-наносекундные МД-траектории для пяти температур, от 270 К до 390 К.

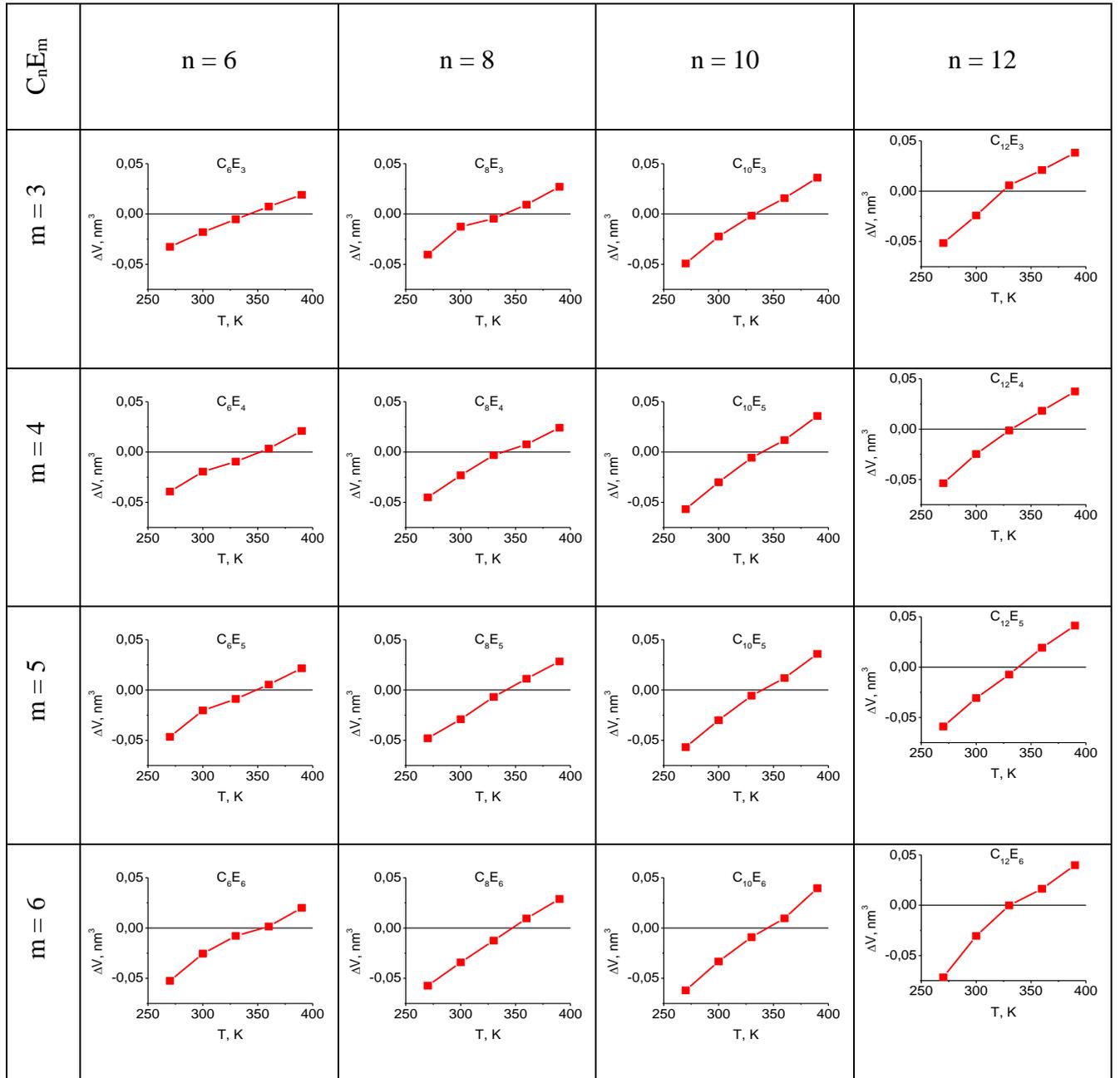
Таким образом, для всех 16 молекул (включая C_8E_6) были получены молекулярно-динамические траектории для пяти разных температур (итого 80 моделей), после чего был проведён их анализ.

5.2. Волюмометрический анализ растворов C_nE_m

Для каждой молекулы при всех температурах была найдена величина ΔV – вклад воды в кажущийся объём. Для этого, как описано в предыдущих главах, рассчитывались средние значения кажущегося и собственного объёмов молекулы.

5.2.1. Температурные зависимости

Температурные зависимости $\Delta V(T)$ для всех шестнадцати молекул, рассчитанные для пяти различных температур, показаны на Рис. 5.2. Все они демонстрируют поведение, аналогичное тому, которое мы видели у молекулы C_8E_6 , а именно, ΔV растёт с ростом температуры, является отрицательным при низкой температуре и становится положительным при нагревании.

Рис. 5.2. Температурные зависимости ΔV молекул C_nE_m

Температуру пересечения нуля можно определить из этих графиков с помощью линейной интерполяции. Для каждой кривой на Рис. 5.2 мы нашли эту температуру как точку пересечения прямой, оптимально описывающей данные точки, с осью абсцисс. Найденные таким способом величины будем обозначать как T_0^* . Они приведены в Табл. 5.1 в верхних строчках.

Там же второй строчкой приведены температуры, соответствующие изменению знака ΔV , полученные другим, способом, см. ниже.

Табл. 5.1. Температуры, при которых значение ΔV меняет знак. Верхний ряд (T_0^*) получен из кривых на Рис. 5.2, нижний (T_0) – рассчитан по формуле (5.6) посредством интерполяции плоскостями в координатах ($n, m, \Delta V$).

T_0^* / T_0	$n = 6$	$n = 8$	$n = 10$	$n = 12$
$m = 3$	343,74	338,13	336,16	332,90
	341,74	338,02	335,45	333,57
$m = 4$	348,40	344,03	340,75	336,42
	345,83	341,74	338,81	336,63
$m = 5$	348,07	343,78	341,79	338,66
	349,2	344,89	341,74	339,33
$m = 6$	352,40	348,21	343,41	340,24
	352,01	347,6	344,3	341,74

5.2.2. Представление ΔV в координатах (n, m)

Значения ΔV , найденные для нашего класса молекул C_nE_m , изобразим в координатах (n, m). На Рис. 5.3 вдоль оси z отложены значения ΔV для наших молекул, а соответствующие им числа n и m использованы как координаты по осям x и y . Оказалось, что точки, соответствующие одной температуре, лежат с хорошей точностью на одной плоскости в этих координатах. Мы используем здесь пять различных температур, каждой из которых соответствует своя плоскость. Каждая плоскость определяется шестнадцатью точками (по числу используемых молекул). Заметим, что наши плоскости имеют разный наклон и расположены на разной высоте.

Тот факт, что значения ΔV для данной температуры лежат в плоскости, означает, что их можно представить формулой:

$$\Delta V(n, m) = a \cdot n + b \cdot m, \quad (5.1)$$

где коэффициенты a и b задают наклон плоскости. Мы нашли значения a и b из оптимальной подгонки плоскостей под соответствующие точки. Оказалось, что значения a и b в первом приближении линейно зависят от температуры. Они представлены формулами (5.3) и (5.4), и их графики показаны на Рис. 5.4. Константы A, B, C и D найдены с помощью оптимальной подгонки всех плоскостей для описания заданных точек. Для этого использовалась программа

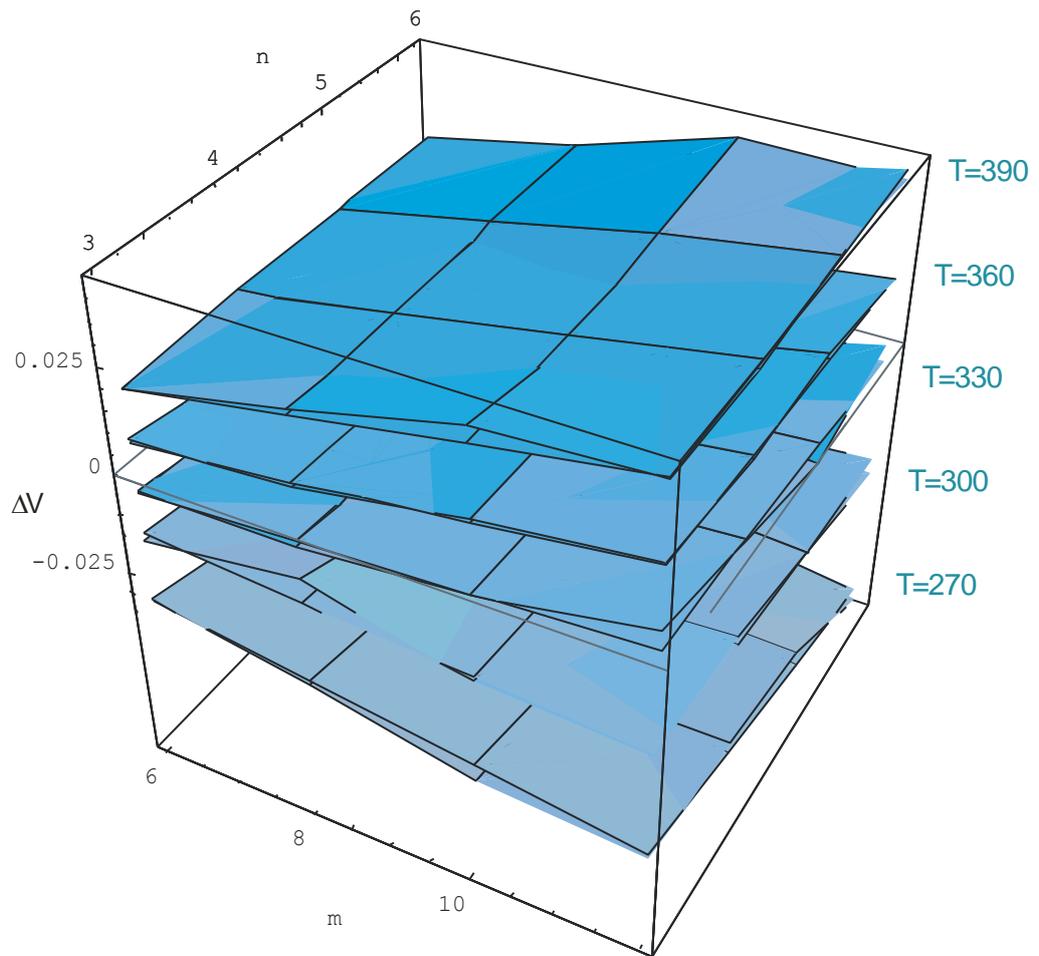


Рис. 5.3. Семейства плоскостей ΔV для разных температур в координатах (n, m) , вдоль оси z отложены ΔV . Плоскость определяется шестнадцатью точками (по числу используемых молекул). На рисунке мы видим пять плоскостей (по числу используемых температур)

«Mathematica» [118], и было найдено:

$$\begin{aligned}
 A &= 4,99 \cdot 10^{-5} \pm 3 \cdot 10^{-6}, \\
 B &= -1,6 \cdot 10^{-2} \pm 1 \cdot 10^{-3}, \\
 C &= 4,89 \cdot 10^{-5} \pm 6 \cdot 10^{-6}, \\
 D &= -1,9 \cdot 10^{-2} \pm 2 \cdot 10^{-2},
 \end{aligned}
 \tag{5.2}$$

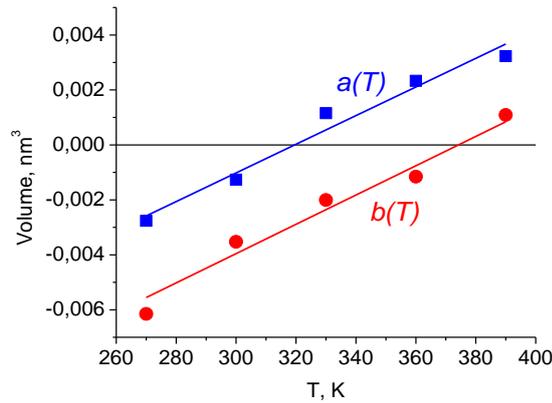


Рис. 5.4. Коэффициенты a и b уравнения (5.1) в зависимости от температуры. Физический смысл коэффициента a – вклад воды от одной гидрофобной группы, коэффициента b – ΔV одной гидрофильной единицы.

Итак, имеем:

$$a(T) = A \cdot T + B, \quad (5.3)$$

$$b(T) = C \cdot T + D. \quad (5.4)$$

Используя эти выражения, перепишем формулу (5.1) в следующем виде:

$$\Delta V(n, m) = (A \cdot T + B) n + (C \cdot T + D) m. \quad (5.5)$$

Так, мы получили выражение для ΔV , в которое температура входит явным образом. Подчеркнём, что формула (5.5) даёт возможность рассчитать ΔV для любой молекулы (т.е. при любых значениях n и m) и для произвольной температуры. Используя формулу (5.5), можно предсказать, в частности, температуру, при которой ΔV равна нулю для произвольной заданной молекулы C_nE_m . Выражение для такой температуры, при которой значение ΔV меняет знак, выглядит следующим образом:

$$T_0 = -\frac{B \cdot n + D \cdot m}{A \cdot n + C \cdot m}. \quad (5.6)$$

В Табл. 5.1 приведены значения T_0 , найденные по этой формуле, дополнительно к значениям T_0^* , оцененным из кривых по отдельности на Рис. 5.2. Оба метода дают очень близкие значения. Однако метод с плоскостями мы считаем более надёжным, поскольку при "фитинге" плоскостей используются все 16 точек (n, m) при данной температуре, а при расчёте T_0^* – только 5 точек на кривой.

Заметим, что формула (5.5) позволяет рассчитывать T_0 для молекул C_nE_m , в том числе для значений n и m , которые не использовались в нашем моделировании, см. ниже.

5.2.3. Составляющие ΔV от гидрофобной и гидрофильной частей молекулы C_nE_m

Обсудим более детально формулу (5.1) и Рис. 5.4, показывающий температурное поведение коэффициентов a и b формулы (5.1). Смысл этой формулы в том, что вклады в ΔV от каждого звена молекулы аддитивны. Каждый из этих коэффициентов означает вклад одного звена, гидрофобного (a) и гидрофильного (b), в ΔV .

При анализе молекулярно-динамической модели раствора мы имеем возможность разделить гидратную оболочку на две части – относящуюся к гидрофильной части и относящуюся к гидрофобной, как это было сделано в разделе 4.4.2 выше. Мы повторили такой расчёт для всех наших молекул C_nE_m . После этого мы отложили найденные вклады в ΔV в координатах n и m и нашли параметры a и b для новых плоскостей. На Рис. 5.5 а) представлены коэффициенты, отвечающие за наклоны этих плоскостей, соответствующих гидрофильным частям молекул, а на Рис. 5.5 б) – для гидрофобных.

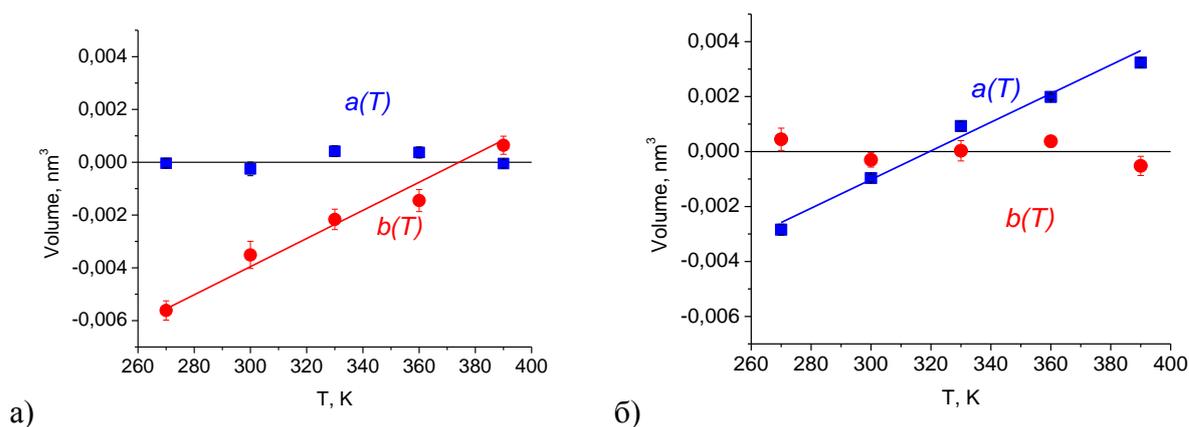


Рис. 5.5. Коэффициенты, определяющие наклоны плоскостей, соответствующих вкладам в ΔV от гидрофильной (а) и гидрофобной (б) частей молекул C_nE_m при разных температурах.

Действительно, в первом случае коэффициенты a , отвечающие за гидрофобную часть, практически равны нулю, а коэффициенты b оказались равны соответствующим значениям для полной оболочки, см. Рис. 5.4. Это понятно: если мы рассматриваем часть гидратной оболочки, соответствующую гидрофильной части, то в случае аддитивности вкладов от гидрофобной цепочки ничего не должно зависеть. Аналогично, если мы рассматриваем вклад только от гидрофобных частей, то коэффициент b должен быть нулевым, Рис. 5.5 б).

Итак, проведённые прямые расчёты вкладов от гидрофильных и гидрофобных частей молекулы подтверждают, в первом приближении, аддитивность вкладов от отдельных звеньев молекул в ΔV . (Заметим, что полученный результат также подтверждает корректность нашего разделения оболочки на гидрофильную и гидрофобную части).

С другой стороны, мы видим также различие между окружением гидрофильной и гидрофобной частей. Значение b всегда меньше a для всех рассмотренных температур, Рис. 5.4. Это означает, что вклад в ΔV от гидрофильного звена меньше, чем от гидрофобного. Грубо говоря, вода вблизи гидрофильных групп плотнее, чем вблизи гидрофобных. Это согласуется с распространённым мнением, что вода вблизи гидрофильных групп уплотняется, в то время как вокруг гидрофобных групп – разрыхляется. Это связывают с тем, что электростатическое взаимодействие и водородные связи «притягивают» воду к гидрофильной молекуле, в то время как гидрофобная молекула не образует водородных связей с растворителем, и доминирующим взаимодействием становится водородное связывание между молекулами воды в сольватной оболочке, что эффективно оттягивает сетку водородных связей от гидрофобной молекулы, приводя к формированию более рыхлого окружения.

5.3. Корреляции с температурой помутнения растворов

5.3.1. Сравнение T_0 и T_c

Мы сравнили найденные температуры изменения знака ΔV , обозначаемые как T_0 , с экспериментальными температурами помутнения растворов T_c для растворов различных молекул C_nE_m . Имеющиеся экспериментальные данные, взятые из работы [68], приведены в Табл. 5.2. Выделенные (голубым фоном) ячейки соответствуют значениям n и m , для которых мы провели моделирование. Только 8 наших молекул совпадают с молекулами, для которых есть экспериментальные данные. Однако с помощью формулы (5.6) можно рассчитать T_0 для всех пар (n, m) , используемых в эксперименте.

Табл. 5.2. Экспериментальные температуры помутнения T_c для молекул C_nE_m . Ячейки, соответствующие значениям n и m , для которых проводилось моделирование, выделены голубым фоном.

$m \backslash n$	$n=6$	$n=8$	$n=10$	$n=12$	$n=14$	$n=16$
$m=3$						
$m=4$		308,65	292,15	280,15		
$m=5$		328,15		304,15		
$m=6$		348,15	334,65	324,75	318,15	305,15
$m=7$				340,35		326,15
$m=8$			357,65	352,15		
$m=9$				360,95		348,15
$m=10$			368,15	367,95		
$m=12$		379,15		371,15		365,15

На Рис. 5.6 отложены температуры T_0 , рассчитанные по формуле (5.6), против экспериментальных значений T_C для всех молекул из Табл. 5.2. Можно говорить, в целом, о линейной корреляции между T_0 и T_C .

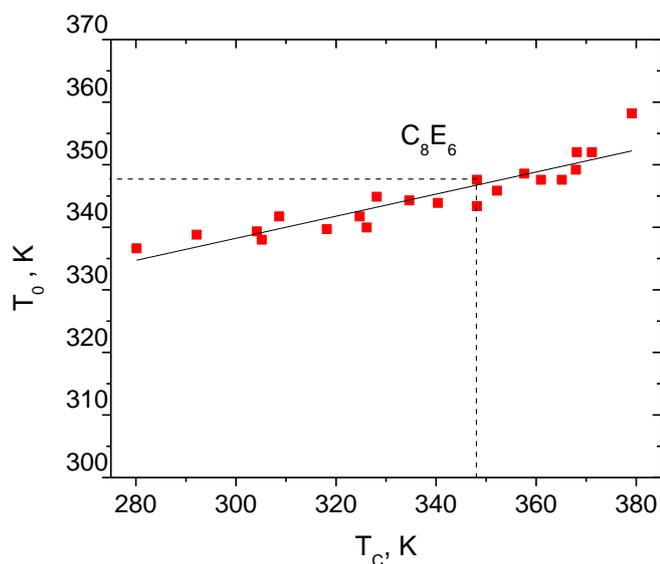


Рис. 5.6. Корреляция между T_0 (температурой смены гидрофобности молекулы) и T_C (экспериментальной температурой помутнения раствора) для молекул, приведённых в Табл. 5.2. Пунктирами указана точка, соответствующая молекуле C_8E_6 , для неё T_0 и T_C практически совпадают.

Обратим внимание, что для молекулы C_8E_6 значения T_0 и T_C практически совпадают ($T_0 \approx T_C \approx 345^\circ\text{C}$). Этот факт мы отмечали выше, а также в нашей статье [80], где обсуждался вопрос о причине такого совпадения. Действительно, температуры T_0 и T_C могут быть связаны друг с другом, но не обязаны совпадать. Теперь мы видим, что совпадение случайное и соответствует только одной молекуле в ряду C_nE_m . Однако наличие корреляции бесспорно для всех данных молекул.

Рассмотрим полученную корреляцию более детально. На Рис. 5.7 она показана в более крупном масштабе. Видно, что точки формируют "облако", в котором, однако, можно выделить линии, соответствующие определённым значениям n (Рис. 5.7 слева) или же m (Рис. 5.7 справа). Видны закономерности в расположении линий: линиям с меньшим n соответствуют большие значения T_0 , а меньшим m – меньшая температура T_C . Интересно понять причину этих закономерностей.

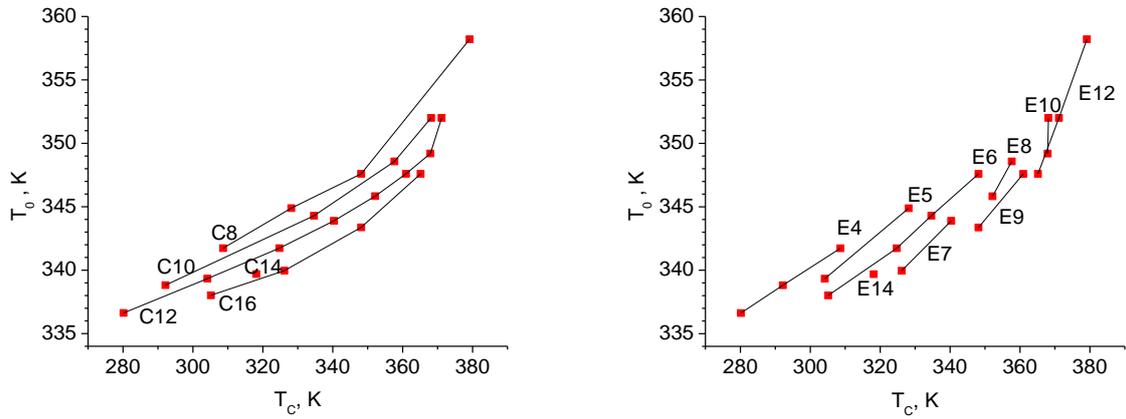


Рис. 5.7. Корреляция T_0 и T_c из Рис. 5.6, изображённая в более крупном масштабе. Видны некоторые закономерности в расположении точек. Слева – линии соединяют точки с одинаковым n , справа – с одинаковыми m .

На рисунке Рис. 5.8 приведены графики из работы D. Paschek [68], где исследовалась корреляция между температурой помутнения раствора T_c и температурой смены гидрофобности молекулы T_s , оцениваемой с помощью расчёта избыточного химпотенциала внедрения в раствор атома неона. Там тоже видно, что расположение точек с разными n и m имеют аналогичные закономерности.

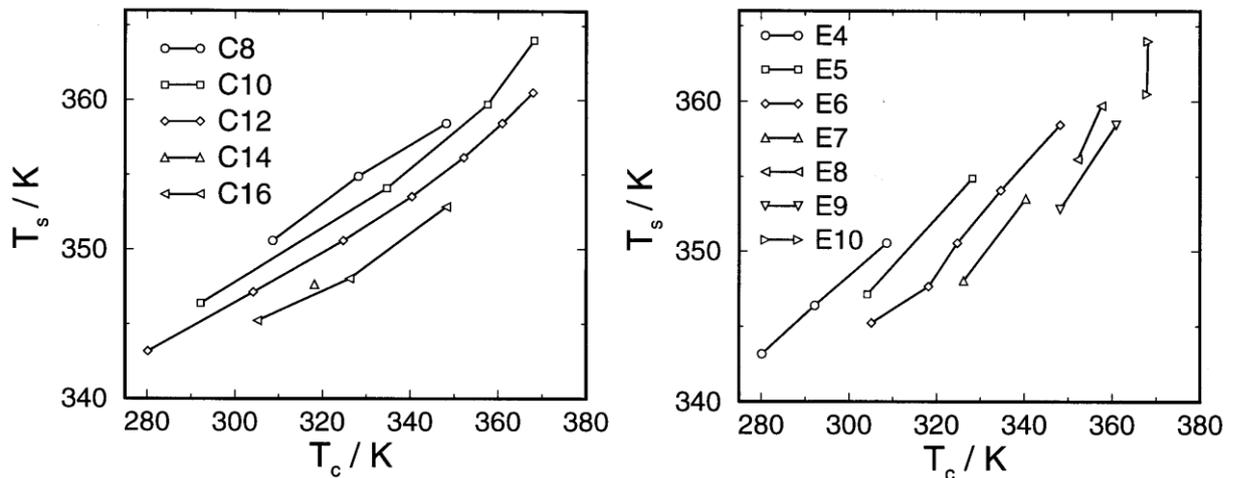


Рис. 5.8. Корреляция между температурой помутнения T_c и температурой изменения гидрофобности молекулы T_s (рассчитанной как температура смены знака избыточного химпотенциала). Слева – линиями соединены точки, соответствующие молекулам с одинаковым значением n , справа – с одинаковым значением m . Рисунки из статьи [68].

Д. Пашек [68] объясняет тем, что вклады звеньев молекулы C_nE_m не полностью аддитивны. Небольшая неаддитивность, возникает из-за того, что звенья связаны между собой и их движения зависят от длины цепочки. Он учёл это уменьшение подвижности звеньев молекулы, возникающее из-за того, что они не являются независимыми, предложив коррекцию, которая вносит поправку к найденным температурам в зависимости от длины цепи (от величины n и m). Учёт этой неаддитивности привёл к тому, что корреляция заметно улучшилась.

5.3.2. Коррекция T_0

Мы используем подход Д. Пашека для вывода поправки, учитывающей неаддитивность вкладов, к температурам T_0 , рассчитанных нами волюмометрическим методом. Проводится эмпирическая коррекция посредством введения добавочного члена, стабилизирующего энтропийный вклад от гидрофобных и гидрофильных групп. В Приложении 2 ниже описано, как это делается в статье [68] для коррекции значений T_S . Мы можем воспользоваться непосредственно формулой Д. Пашека (5.21) для получения скорректированных данных для наших значений T_0 , поскольку между ними имеется хорошая корреляция, см Рис. 5.9.

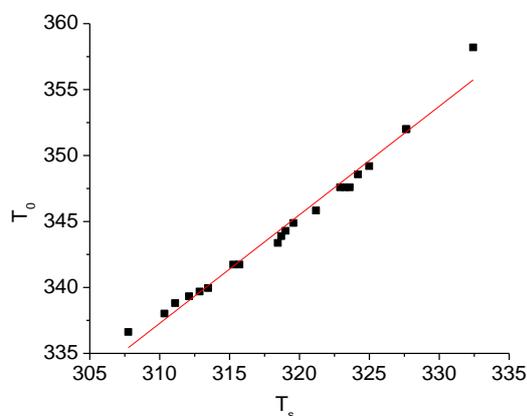


Рис. 5.9. Корреляция между значениями T_0 для ΔV , рассчитанными по формуле (4.6), и T_S для химпотенциала (из работы [68]).

Коэффициент корреляции для T_0 и T_S , рассчитанный по формуле (5.7), равен 0,99.

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad (5.7)$$

Напомним, что коэффициент равен единице, когда точки лежат строго на одной линии, а нуль получается, если точки однородно разбросаны по круглому пятну.

Прекрасная корреляция между T_0 и T_S указывает, что характеристика T_0 , извлечённая из вычислений объёма ΔV , и T_S , рассчитанная из избыточного химического потенциала растворения гидрофобной тестовой молекулы, см. Главу 4 выше и работу [68], тесно связаны между собой. Это можно понять, ведь в первом случае мы рассчитываем уплотнение или разрежение воды вокруг молекулы по сравнению с объёмной водой. Во втором случае используется метод Видома, где так же «сканируется» пространство на предмет наличия подходящих для неона пустот в объёме раствора и вблизи растворённой молекулы.

Итак, в силу наличия хорошей корреляции между полученными в работе [68] значениями T_S (см. Приложение 2) и рассчитанными нами значениями T_0 , мы используем ту же формулу, добавив масштабирующий коэффициент k и постоянный сдвиг T_{C0} :

$$T'_0 = \frac{\Delta_i H^C \cdot n + \Delta_i H^E \cdot fm}{(\Delta_i S^C + \Delta_{stab} S^C \cdot (n + fm)) \cdot n + (f \cdot \Delta_i S^E + \Delta_{stab} S^E \cdot (n + fm)) \cdot m} k + T_{C0} \quad (5.8)$$

$$\Delta_i H^C = 3400 J / mol$$

$$\Delta_i H^E = 2100 J / mol$$

$$\Delta_i S^C = 10.7 \frac{J}{mol \cdot K}$$

$$\Delta_i S^E = 5.3 \frac{J}{mol \cdot K} \quad (5.9)$$

$$\Delta_{stab} S^C = -0.024 \frac{J}{mol \cdot K}$$

$$\Delta_{stab} S^E = 0.025 \frac{J}{mol \cdot K}$$

$$f = 2.9$$

Для нахождения параметров масштабирования k и T_{C0} была произведена минимизация разброса следующей функции:

$$k \cdot (T'_0(n, m) + T'_{C0}), \quad (5.10)$$

где T'_0 вычисляется для значений n и m , соответствующих экспериментальной температуре помутнения T_{C0} и температур, представленных в Табл. 5.2. Результат представлен на Рис. 5.10 (вверху). Мы получили такую же картинку, как в статье [68], Рис. 5.10 (внизу).

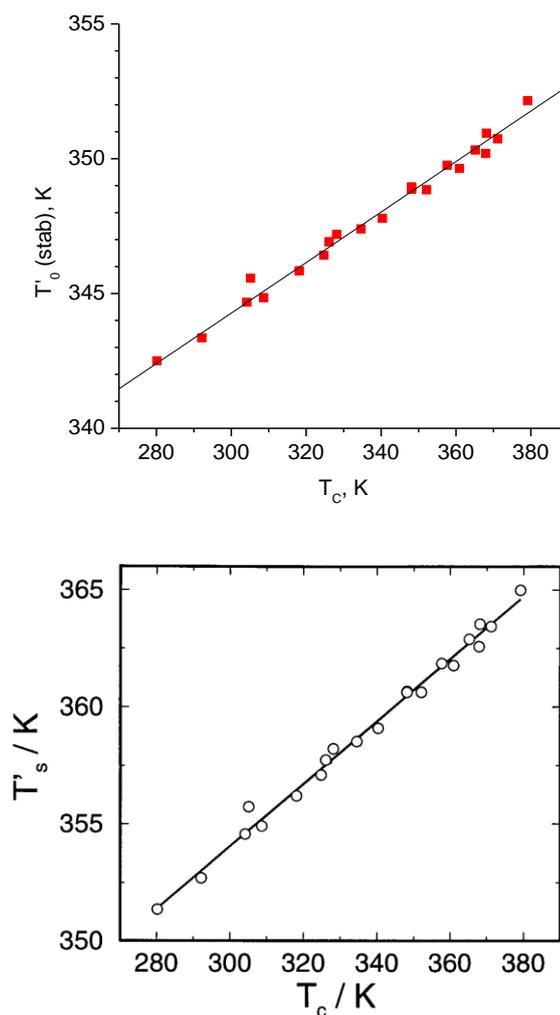


Рис. 5.10. Сверху: исправленная температура T'_0 в зависимости от экспериментальной температуры помутнения T_c для разных молекул C_nE_m . Снизу: аналогичный рисунок из статьи [68] для скорректированной температуры изменения знака хипотенциала T_s .

Итак, учёт неаддитивности вкладов от звеньев молекулы приводит к простой формуле, связывающей T'_0 и T_c :

$$T'_0 = k \cdot T_c + T_{c0} \quad (5.11)$$

со значениями параметров:

$$\begin{aligned} k &= 10.1 \pm 0.8 \\ T_{c0} &= 314 \pm 2K \end{aligned} \quad (5.12)$$

Итак, в данной главе рассчитаны молекулярно-динамические модели водных растворов ряда амфифильных молекул C_nE_m (при разных n и m). Для каждой молекулы рассмотрено пять различных температур и рассчитан вклад воды в кажущийся объём, $\Delta V(T, n, m)$. Показано, что для всех рассмотренных n и m величина этого вклада возрастает с температурой – от отрицательных значений к положительным. Температура T_0 , при которой меняется знак ΔV , соответствует изменению степени гидрофобности молекулы: выше этой температуры появляется тенденция к слипанию молекул, ниже – предпочтение плавать отдельно. Получена общая формула, позволяющая рассчитать температуру T_0 для произвольных значений n и m в приближении аддитивности вкладов в ΔV от гидрофобной и гидрофильной частей молекул. Проведено сравнение рассчитанных температур T_0 для молекул C_nE_m , для которых известна экспериментальная температура помутнения T_C . Показана чёткая корреляция между температурами T_0 и T_C . Это дополнительно говорит о том, что волюмометрическая характеристика ΔV может служить простой мерой, характеризующей степень гидрофобности растворённых амфифильных молекул.

Отметим, что несмотря на то, что молекулы C_nE_m , будучи амфифильными, начинают слипаться при увеличении температуры раствора, не следует считать, что при этом происходит превращение «гидрофильной» молекулы в «гидрофобную». Амфифильная молекула остаётся амфифильной, растворимой в воде, но возникает дополнительная тенденция к сближению таких молекул, слипанию, и, в конце концов, к мицеллообразованию. *Гидрофобное взаимодействие*, которое трактуется как "сила", заставляющая молекулы двигаться друг к другу, не является прямым, а действует через реорганизацию структуры окружающей воды. Вода стремится сформировать оптимальную сетку водородных связей, учитывающую присутствие гидрофобных молекул, что принуждает их к сближению.

Приложение 2

В данном приложении выводится формула (5.8) на основе выкладок из работы Д. Пашека [68], где автор реализует эмпирическую коррекцию рассчитанных температур смены знака избыточного химпотенциала внедрения неона в раствор. Для этого вводится добавочный член, стабилизирующий энтропийный вклад гидрофобных и гидрофильных групп. Свободная энергия переноса ΔG_t гидрофобного атома неона из чистой воды в окрестность растворённой молекулы C_nE_m является линейной функцией от температуры:

$$\Delta_t G = \Delta_t H - T \Delta_t S, \quad (5.13)$$

где $\Delta_t H$ и $\Delta_t S$ – изменения избыточной энтальпии и энтропии растворения. Температура T_s , при которой изменение свободной энергии равно нулю, находится как

$$T_s = \frac{\Delta_t H}{\Delta_t S} \quad (5.14)$$

Обозначим вклад каждой этиленоксидной группы в общую энтальпию $\Delta_t H^E$, в энтропию $\Delta_t S^E$, и соответственно, для гидрофобных групп энтальпию $\Delta_t H^C$ и энтропию $\Delta_t S^C$. Тогда

$$\Delta_t H = \frac{n}{n + fm} \cdot \Delta_t H^C + \frac{fm}{n + fm} \cdot \Delta_t H^E \quad (5.15)$$

$$\Delta_t S = \frac{n}{n + fm} \cdot \Delta_t S^C + \frac{fm}{n + fm} \cdot \Delta_t S^E \quad (5.16)$$

где коэффициент m пропорционален доле гидратной оболочки вокруг гидрофобной метильной части молекулы относительно всей сольватной оболочки, fm – вокруг гидрофильной, а коэффициент f учитывает на то, что реальный размер составных этиленовых групп, включающих 2 атома углерода и один атом кислорода, больше, чем одно звено гидрофобной группы. Из этих формул получаем выражение для температуры обращения в нуль избыточного химического потенциала:

$$T_s = \frac{n \cdot \Delta_t H^C + fm \cdot \Delta_t H^E}{n \cdot \Delta_t S^C + fm \cdot \Delta_t S^E} \quad (5.17)$$

Заметим, что данная формула абсолютно аналогична используемой нами для объёмов формуле (5.6), описывающей вклад воды в кажущийся объём при растворении молекулы.

Далее, чтобы произвести коррекцию, вводится эмпирический терм так называемой стабилизирующей энтропии $\Delta_{stab}S$, который следует прибавлять к $\Delta_t S$:

$$T_s = \frac{\Delta_t H}{\Delta_t S + \Delta_{stab} S} \quad (5.18)$$

он равен:

$$\Delta_{stab} S = n \cdot \Delta_{stab} S^C + m \cdot \Delta_{stab} S^E \quad (5.19)$$

Где значения $\Delta_{stab} S^C$ и $\Delta_{stab} S^E$ определяются эмпирически для достижения оптимальной корреляции. Таким образом, выражение (5.17) трансформируется в:

$$T_s' = \frac{n \cdot \Delta_t H^C + fm \cdot \Delta_t H^E}{n \cdot \Delta_t S^C + fm \cdot \Delta_t S^E + n \cdot (n + fm) \cdot \Delta_{stab} S^C + m \cdot (n + fm) \cdot \Delta_{stab} S^E} \quad (5.20)$$

Знаменатель можно перегруппировать:

$$T'_s = \frac{\Delta_i H^C \cdot n + \Delta_i H^E \cdot fm}{(\Delta_i S^C + \Delta_{stab} S^C \cdot (n + fm)) \cdot n + (f \cdot \Delta_i S^E + \Delta_{stab} S^E \cdot (n + fm)) \cdot m} \quad (5.21)$$

Это конечная формула из работы [68], в которой учтена коррекция для температуры смены знака химпотенциала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе проведено исследование гидрофобности амфифильных молекул ПАВ класса C_nE_m , (полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов), для $n = \{6, 8, 10, 12\}$, $m = \{3, 4, 5, 6\}$ при различных температурах методом молекулярной-динамики. Для анализа использованы современные подходы для расчёта свободной энергии Гиббса и новый метод волюмометрического анализа. Описанный в работе подход и выводы относятся к молекулам класса C_nE_m , однако в перспективе они могут быть распространены на ещё более сложные и крупные молекулы. Тема имеет развитие в таких областях, как самоорганизация молекул, денатурация белков под действием температуры, давления и других явлениях, в которых задействованы механизмы гидрофобной ассоциации.

Основные результаты и выводы

1. Получены молекулярно-динамические модели водных растворов для шестнадцати амфифильных молекул ПАВ класса C_nE_m (полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов) при различных температурах.

2. Используя современные методы термодинамических расчётов (расчёт свободной энергии растворения), изучено изменение степени гидрофобности амфифильной молекулы C_8E_6 с температурой. Показано, что свободная энергия гидрофобного взаимодействия ΔG_h меняет знак с ростом температуры.

3. Разработан способ расчёта вклада растворителя (ΔV) в парциальный мольный (кажущийся) объём органических молекул на молекулярно-динамических моделях растворов. Показано, что значения ΔV меняют знак с ростом температуры для всех исследуемых молекул C_nE_m .

4. В приближении аддитивности вкладов гидрофильной и гидрофобной частей амфифильной молекулы в парциальный мольный объём получена формула для вычисления ΔV в зависимости от числа звеньев n и m молекул C_nE_m .

5. Показано, что температура смены знака ΔV для молекул C_nE_m хорошо коррелирует с известной температурой помутнения водных растворов этих молекул.

6. Отмечено, что волюмометрическая характеристика раствора ΔV может служить мерой гидрофобности для амфифильных молекул. Это важно, поскольку волюмометрические расчёты существенно проще, чем термодинамические.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alder, B.J. Phase Transition for a hard sphere system / B.J. Alder, T.E. Wainwright // *J. Chem. Phys.* – 1957. Vol. 27, №5. - P. 1208.
2. Alder, B.J. Studies in molecular dynamics / B.J. Alder, T.E. Wainwright // *I. General Method. J. Chem. Phys.* – 1959. – Vol. 31, № 2, - P. 459.
3. Gibson, J.B. Dynamics of radiation damage / J.B. Gibson, A.N. Goland, M.Milgram, G.H. Vineyard // *Phys. Rev.* – 1960. – Vol. 120, - P. 1229–1253.
4. Rahman, A. Correlations in the motion of atoms in liquid argon / A. Rahman // *Phys. Rev.* – 1964. – Vol. 136, - P. A405-A411.
5. Verlet, L. Computer "experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules / L. Verlet // *Phys. Rev.* – 1967. – Vol. 159, - P. 98–103.
6. Allen, M.P. Computer simulation of liquids / M.P. Allen, D.J. Tildesley. - Oxford: Clarendon Press, 1987.
7. Ben-Naim, A. Aspects of the statistical-mechanical theory of water / A. Ben-Naim, F.H. Stillinger // *Water and aqueous solutions* / Ed. R.A. Horne. – New York: John Wiley & Sons, 1972. – P. 295-330.
8. Berendsen, H.J.C. In intermolecular forces / H.J.C. Berendsen, J.P.M. Postma, W.F. van Gunsteren, J. Hermans / Ed. B. Pullman. – Dordrecht: Reidel, 1981, - P. 331.
9. Jorgensen, W.L. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water / W.L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J.D. Madura et al // *J. Chem. Phys.* – 1983. Vol. 79. – P 926-935.
10. Horn, H.W. Development of an improved four-site water model for biomolecular simulations: TIP4P-Ew / H.W. Horn, W.C. Swope, J.W. Pitner et al // *J. Chem. Phys.* – 2004. – Vol. 120. – P. 9665-9678.
11. Abascal, J.L.F. A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005 / J.L.F. Abascal, C. Vega. // *J. Chem. Phys.* – 2005. – Vol. 123. – P. 234505.
12. Paschek, D. Temperature dependence of the hydrophobic hydration and interaction of simple solutes: An examination of five popular water models / D. Paschek // *J. Chem. Phys.* – 2004. – Vol. 120. – P. 6674.
13. Diamond, R. A mathematical model-building procedure for proteins / R. Diamond // *Acta Cryst.* – 1966. –Vol. 21. – № 2. – P. 253–266.
14. Levitt, M. The refinement of protein conformations using a macromolecular energy minimization procedure / M. Levitt, S. Lifson // *J. Mol. Biol.* – 1969. – Vol. 46. – P. 269.

15. Hess, B. GROMACS 4: algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation / B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel, E. Lindahl // *J. Chem. Theory Comput.* – 2008. – Vol. 4. – №3. – P. 435–447.
16. Berendsen, H.J.C.. Molecular-dynamics with coupling to an external bath / H.J.C. Berendsen, J.P.M. Postma, W.F. van Gunsteren et al // *J. Chem. Phys.* – 1984. – Vol. 81. - № 8. – P. 3684-3690.
17. Bussi, G. Canonical sampling through velocity rescaling / G. Bussi, D. Donadio, M. Parrinello // *J. Chem. Phys.* – 2007. – Vol. 126. – P. 014101.
18. Nose, S. A unified formulation of the constant temperature molecular-dynamics methods / S. Nose // *J. Chem. Phys.* – 1984. – Vol. 81. - № 1. – P. 511-519.
19. Hoover, W.G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions / W.G. Hoover // *Phys. Rev. A.* – 1985. – Vol. 31. - № 3. – P. 1695.
20. Parrinello, M. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method / M. Parrinello, A. Rahman, // *J. Appl. Phys.* – 1981. – Vol. 52. – P. 7182-7180.
21. Nos'e, S. Constant pressure molecular dynamics for molecular systems / S. Nos'e, M.L. Klein // *Mol. Phys.* – 1983. – Vol. 50. – P. 1055-1076.
22. Darden, T. Particle mesh Ewald: An $N \log(N)$ method for Ewald sums in large systems / T. Darden, D. York, L. Pedersen // *J. Chem. Phys.* – 1993. – Vol. 98. – P. 10089-10092.
23. Essmann, U. A smooth particle mesh Ewald method / U. Essmann, L. Perera, M.L. Berkowitz et al // *J. Chem. Phys.* – 1995. – Vol. 103. – P. 8577–8593.
24. CHARM // <http://www.charmm.org/>
25. GROMCAS // <http://www.gromacs.org/>
26. AMBER // <http://ambermd.org/>
27. NAMD // <http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/>
28. LAMMPS // <http://lammmps.sandia.gov/>
29. Brooks, B.R. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations / B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Olafson et al // *J. Comput. Chem.* – 1987. – Vol. 4. - № 2. – P. 187-217.
30. Brooks, B.R. CHARMM: The biomolecular simulation program / B.R. Brooks, C.L. Brooks 3rd, A.D. Jr. Mackerell et al // *J. Comput. Chem.* – 2009. – Vol. 30. - № 10. – P. 1545-1614.
31. Berendsen, H.J.C. GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation / H.J.C. Berendsen, D. van der Spoel, R. van Drunen // *Comput. Phys. Commun.* – 1995. – Vol. 91. – P. 43-56.

32. van Gunsteren, W.F. Groningen molecular simulation (GROMOS) library manual / W.F. van Gunsteren, H.J.C. Berendsen // - Groningen: BIOMOS b.v., 1987.
33. Cornell, W.D. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules / W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly et al // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – Vol. 117. – P. 5179-5197.
34. Case, D.A. The Amber biomolecular simulation programs / D.A. Case, T.E. Cheatham III, T. Darden et al // J. Comput. Chem. – 2005. – Vol. 26. – P. 1668-1688.
35. Nelson, M.T. NAMD: a parallel, object-oriented molecular dynamics program / M.T. Nelson, W. Humphrey, A. Gursoy et al. // Int. J. High Perform. Comput. Appl. – 1996. – Vol. 10. - №4. – P. 251-268.
36. Ким, А.В. Плавление и гомогенная кристаллизация леннард-джонсовской системы / А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Журн. Структ. Хим. – 2006. - Т. 47. – С. S144 - S154.
37. М.Г. Алинченко, Н.Н.Медведев. Применение метода Вороного-Делоне для исследования структуры дефектов в кристаллах // Труды 10-ой российской конф. "Строение и свойства металлических и шлаковых расплавов", (2001; Екатеринбург-Челябинск) / Челябинск : Изд.ЮУрГУ, 2001, - Т. 1, - С. 19-23.
38. Медведев, Н.Н. Метод Вороного-Делоне в исследовании структуры некристаллических систем / Н.Н. Медведев. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2000. – 214 с.
39. Медведев, Н.Н. От аморфной фазы к дефектному кристаллу. Исследование структурных особенностей плотных упаковок твёрдых сфер/ Н.Н. Медведев, А. Безруков, Д. Штоян // Журн. структ. хим. – 2004. – Т. 45. – С. 24-31.
40. Medvedev, N.N. Approach for the structure analysis of complex molecular systems at computer simulation / N.N. Medvedev // Physica A. – 2002. – Vol. 314. – P. 678-685.
41. Аникеевко, А.В. Исследование структуры жидких С6-алканов методом молекулярной динамики / А.В. Аникеевко, А.В. Ким, Н.Н. Медведев // Журн. структ. хим. – 2010. – Т. 51. - № 6. – С. 1127-1133.
42. Iwahashi, M, "Effects of molecular size and structure of self-diffusion coefficient and viscosity for saturated hydrocarbons having six carbon atoms / M. Iwahashi, Y. Kasahara // J. Oleo Sci. – 2007. – Vol. 56. - № 8. –P. 443-448.
43. Jorgensen, W.L. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids / W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, J. Tirado-Rives // J. Am. Chem. Soc. – 1996. - vol. 118. - pp. 11225-11236.

44. Schuler, D. An improved GROMOS96 force field for aliphatic hydrocarbons in the condensed phase / D. Schuler, X. Daura, W.F. van Gunsteren // *J. Comput. Chem.* – 2001. – Vol. 22. - № 11. – P. 1205-1218.
45. D. van der Spoel. GROMACS: fast, flexible and free / D. van der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, G. Groenhof et al // *J. Comput. Chem.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1701-1718.
46. Naberukhin, Yu.I. Geometrical analysis of the structure of simple liquids: percolation approach / Yu.I. Naberukhin, V.P. Voloshin, N.N. Medvedev // *Mol. Phys.* – 1991. – Vol. 73. - № 4. – P. 917-936.
47. Аникеенко, А.В. Исследование структуры упаковок твердых сфер вблизи Берналовской плотности / А.В. Аникеенко, Н.Н. Медведев // *Журн. структ. хим.* – 2009. – Т. 50. - № 4. – С. 787-794.
48. Landau, L.D. *Statistical Physics* / L.D. Landau. – Clarendon: Oxford, 1938.
49. Frenkel, D. *Understanding molecular simulation: from algorithm to applications* / D. Frenkel, B. Smit // - USA, San Diego: Academic Press, 1996. – P. 444.
50. Chipot, C. *Free energy calculations. Theory and applications in chemistry and biology* / C. Chipot, A. Pohorille // - Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2007.
51. Kirkwood, J.G. *Statistical mechanics of fluid mixtures* / J.G. Kirkwood // *J. Chem. Phys.* – 1935. – №3. – P. 300–313.
52. Kirkwood, J.G. *Theory of Liquids* / Kirkwood, J.G. - New York: Gordon and Breach, 1968.
53. Zwanzig, R.W. High-temperature equation of state by a perturbation method. I. Nonpolar gases / R.W. Zwanzig // *J. Chem. Phys.* – 1954. – № 22. – P. 1420–1426.
54. Widom, B. Some topics in the theory of fluids / B. Widom // *J. Chem. Phys.* – 1963. – № 39. – P. 2808-2812.
55. Shirts, M.R. Alchemical free energy calculations: ready for prime time? / M.R. Shirts, D.L. Mobley, J.D. Chodera // *Annu. Rep. Comput. Chem.* – 2007. - № 3. – P. 41-59.
56. Klimovich, P.V. Guidelines for the analysis of free energy calculations / P.V. Klimovich, M.R. Shirts, D.L. Mobley // *J. Comput.-Aided Mol. Des.* – 2015. –Vol. 29. – № 5. – P. 397-411.
57. Paluch, A.S. Small molecule solvation free energy: enhanced conformational sampling using expanded ensemble molecular dynamics simulation / A.S. Paluch, D.L. Mobley, E.J. Maginn // *J. Chem. Theory Comput.* – 2011. – Vol. 7. - № 9. – P. 2910–2918.
58. Bennett, C.H. Efficient estimation of free energy differences from Monte Carlo data / C.H. Bennett // *J. Comput. Phys.* – 1976. – Vol. 22. – P. 245–268.
59. Shirts, M.R. Statistically optimal analysis of samples from multiple equilibrium states / M.R. Shirts, J.D. Chodera // *J. Chem. Phys.* – 2008. – Vol. 129. – P. 129105.

60. Pohorille, A. Good Practices in Free-Energy Calculations / A. Pohorille, C. Jarzynski, C. Chipot // *J. Phys. Chem. B.* – 2010. – Vol. 114. – P. 10235-10253.
61. Shirts, M.R. An introduction to best practices in free energy calculations / M.R. Shirts, D.L. Mobley // *Biomol. Simul.* - Humana Press, 2013. – P. 271-311.
62. Laio, A. / Escaping free-energy minima // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2002. – Vol. 99. – № 20. – P. 12562–12566.
63. Straatsma, T.P. Free energy of ionic hydration: analysis of a thermodynamic integration technique to evaluate free energy differences by molecular dynamics simulations / T.P. Straatsma, H.J.C. Berendsen // *J. Chem. Phys.* – 1988. – Vol. 89. – P. 5876-5886.
64. Kumar, S. The weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method / S. Kumar, D. Bouzida, R.H. Swendsen, et al // *J. Comput. Chem.* – 1992. – Vol. 13. - № 8. – P. 1011-21.
65. Ferrenberg, A.M. Optimized Monte Carlo data analysis / A.M. Ferrenberg, R.H. Swendsen // *Phys. Rev. Letters.* – 1989. – Vol. 63. - № 12. – P. 1195.
66. Jarzynski, C. Nonequilibrium equality for free energy differences / C. Jarzynski // *Phys. Rev. Letters.* – 1997. – Vol. 78. № 14. – P. 2690.
67. Paschek, D. Computer simulation studies of heat capacity effects associated with hydrophobic effects / D. Paschek, R. Ludwig, J. Holzmann // *Heat capacities: liquids, solutions and vapours.* – 2010. – P. 436-456.
68. Paschek, D. MD-simulation study of the hydrophobic hydration of nonionic surfactants / D. Paschek, T. Engels, A. Geiger, W. Rybinski // *Colloids Surf., A: Physicochemical and Eng. Aspects.* – 1999. – Vol. 156. –P. 489-500.
69. Абросимов, В.К. Глава 8. Денсиметрия растворов / В.К. Абросимов, Е.В. Иванов // *Теоретические и экспериментальные методы химии растворов (Проблемы химии растворов)* / под ред. А.Ю. Цивадзе. – М.: Проспект, 2011. – С. 425-463.
70. Mitra, L. Pressure perturbation calorimetric studies of the solvation properties and the thermal unfolding of proteins in solution--experiments and theoretical interpretation / L. Mitra, N. Smolin, R. Ravindra et al // *PCCP.* – 2006. – Vol. 8. - № 11. – P. 1249-65.
71. Marchi, M. Compressibility of cavities and biological water from Voronoi volumes in hydrated proteins / M. Marchi // *J. Phys. Chem. B.* – 2003. – Vol. 107. – P. 6598-6602.
72. Brovchenko, I. Intrinsic thermal expansivity and hydrational properties of amyloid peptide A β 42 in liquid water / I. Brovchenko, R.R. Burri, A. Krukau et al // *J. Chem. Phys.* – 2008. – Vol. 129. – P. 195101.

73. Voloshin, V.P. Volumetric properties of hydrated peptides: Voronoi-Delaunay analysis of molecular simulation runs / V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, M.N. Andrews et al // *J. Phys. Chem. B.* – 2011. – Vol. 115. - № 48. – P. 14217-14228.
74. Voloshin, V.P. Fast calculation of the empty volume in molecular systems by the use of voronoi-delaunay subsimplexes / V.P. Voloshin, N.N. Medvedev and A. Geiger // *Trans. Comput. Sci. XXII* / Eds. M.L. Gavrilova, C.J.K. Tan. – Berlin Heidelberg: Springer, 2014. – P. 156-172.
75. Медведев, Н.Н. Расчёт парциального мольного объёма и его составляющих на молекулярно-динамических моделях разбавленных растворов / Н.Н. Медведев, В.П. Волошин, А.В. Ким и др. // *Журн. структ. хим.* – 2013. – Т. 54 (Приложение 2). – С. S276-S297.
76. Moskalev, A.S. Volumetric and structural analysis of the hydration shells of Lennard-Jones particles in water / A.S. Moskalev, A.V. Anikeenko, N.N. Medvedev, A. Geiger // *Book of abstracts of the EMLG/JMLG annual meeting.* – 2013. – P. 149.
77. Voloshin, V.P. Calculation of the volumetric characteristics of biomacromolecules in solution by the Voronoi–Delaunay technique / Voloshin, V.P., Kim, A. V., Medvedev et al // *Biophys. Chem.* – 2014. – Vol. 192. – P. 1-9.
78. Voloshin, V.P. Disentangling Volumetric and Hydration Properties of Proteins / V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, N. Smolin et al // *J. Phys. Chem. B.* – 2015. – Vol. 119. – P. 1881-1890.
79. Voloshin, V.P. Exploring volume, compressibility and hydration changes of folded proteins upon compression / V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, N. Smolin et al // *PCCP.* – 2015. – Vol. 17. – P. 8499-8508.
80. Kim, A.V. Molecular dynamics study of the volumetric and hydrophobic properties of the amphiphilic molecule C8E6 / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // *J. Mol. Liq.* – 2014. – Vol. 189. – P. 74–80.
81. Kim A.V. Additive contributions to the change of partial molar volume from the hydrophobic and hydrophilic chains of CnEm surfactants / A.V. Kim, N.N. Medvedev, A. Geiger // *EMLG/JMLG annual meeting: Book of abstracts, 9-13 Sep. 2013.* – Lille, France. – P. 127.
82. Медведев, Н.Н. Компьютерная волюмометрия. Возможности и проблемы / Н.Н. Медведев // *XVI Симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул: Тез. докл., 18-22 июня 2012.* – Иваново. – С. 10.
83. Chalikian, T.V. Volumetric properties of proteins / T.V. Chalikian // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* – 2003. – Vol. 32. – P. 207-235.
84. Akasaka K. Amyloid protofibril is highly voluminous and compressible / K. Akasaka, A.R. Latif, A. Nakamura et al // *Biochem.* – 2007. – Vol. 46, - № 37. – P. 10444-50.

85. Ravindra, R. Pressure perturbation calorimetric studies of the solvation properties and the thermal unfolding of staphylococcal nuclease / R. Ravindra, C. Royer, R. Winter // PCCP. – 2004. – Vol. 6. – P. 1952-1961.
86. Filfil, R. Volumetric and spectroscopic characterizations of the native and acid-induced denatured states of staphylococcal nuclease / R. Filfil, T.V. Chalikian // J. Mol. Biol. – 2000. – Vol. 299. – P. 827-842.
87. Rösgen, J. Response functions of proteins / J. Rösgen, H.J. Hinz // Biophys. Chem. – 2000. – Vol. 83. – P. 61–71.
88. Kamiyama, T. Compressibility and volume changes of lysozyme due to guanidine hydrochloride denaturation / T. Kamiyama, K. Gekko // Chem. Lett. – 1997. – Vol. 10. – P. 1063-1064.
89. Chalikian, T.V. The hydration of globular proteins as derived from volume and compressibility measurements: cross correlating thermodynamic and structural data / T.V. Chalikian, M. Totrov, T. Abagyan, K. J. Breslauer // J. Mol. Biol. – 1996. – Vol. 260. – P. 588–603.
90. Moelwyn-Hughes, E.A. Physical Chemistry / E.A. Moelwyn-Hughes. – London: Pergamon Press, 1961.
91. Imai, T. Molecular theory of partial molar volume and its applications to biomolecular systems / T. Imai // Condens. Matter Phys. – 2007. – Vol. 10. - № 3. – P. 343-361.
92. Pierotti, R.A. Aqueous Solutions of Nonpolar Gases1 / R.A. Pierotti // J. Phys. Chem. – 1965. – Vol. 69. - № 1. – P. 281-288.
93. Kharakoz D.P. Partial molar volumes of molecules of arbitrary shape and the effect of hydrogen bonding with water / D.P. Kharakoz // J. Solut. Chem. – 1992. – Vol. 21. - № 6. – P. 569–95.
94. Reiss, H. Statistical mechanics of rigid spheres / H. Reiss, H. L. Frisch, J. L. Lebowitz // J. Chem. Phys. – 1959. – Vol. 31. - № 2. - P. 369-380.
95. Stillinger, F.H. Structure in aqueous solutions of nonpolar solutes from the standpoint of scaled-particle theory / F.H. Stillinger // J. Solut.Chem. – 1973. – Vol. 2. - № 2-3. –P. 141-158.
96. Connolly, M.L. Analytical molecular surface calculation / M.J. Connolly // J. Appl. Crystallogr. – 1983. – Vol. 16. - № 5. – P. 548–558.
97. Connolly, M.L. Computation of molecular volume / M.L. Connolly // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – Vol. 107. - № 5. – P. 1118-1124.
98. Patel, N. Parsing partial molar volumes of small molecules: A molecular dynamics study / N. Patel, D.N. Dubins, R. Pomes, T.V. Chalikian // J. Phys. Chem. B. – 2011. – Vol. 115. - № 16. – P. 4856-4862.

99. Imai, T. Partial molar volume of proteins studied by the three-dimensional reference interaction site model theory / T. Imai, A. Kovalenko, F. Hirata // *J. Phys. Chem. B.* - 2005. - 109. - № 14. – P. 6658-6665.
100. Kirkwood, J.G. The statistical mechanical theory of solutions / J.G. Kirkwood, F. P. Buff // *J. Chem. Phys.* – 1951. – Vol. 19. - № 6. – P. 774-777.
101. Ben-Naim, A. *Molecular Theory of Solutions* / A. Ben-Naim. – Oxford: Oxford University Press, 2006.
102. Matubayas, N. Thermodynamics of the hydration shell. 2. Excess volume and compressibility of a hydrophobic solute / N. Matubayas, R.M. Levy // *J. Phys. Chem.* – 1996. – Vol. 100. - № 7. – P. 2681-2688.
103. Moghaddam, M.S. Pressure and temperature dependence of hydrophobic hydration: Volumetric, compressibility, and thermodynamic signatures / M.S. Moghaddam, Hue Sun Chan // *J. Chem. Phys.* – 2007. – Vol. 126. - № 11. – P. 114507.
104. Voloshin, V.P. An algorithm for the calculation of volume and surface of unions of spheres. Application for solvation shells / V.P. Voloshin, A.V. Anikeenko, N.N. Medvedev, A. Geiger // *Proc. 9-th Int. Symp. on Voronoi Diagrams in Science and Engineering (ISVD 2011)*, Qingdao, China, June 28th - 30th, 2011. – P. 170-176.
105. Cazals, F. Computing the volume of a union of balls: a certified algorithm / F. Cazals, H. Kanhere, S. Lorient // *ACM Trans. Math. Software (TOMS)*. – 2011. – Vol. 38. - № 1. – P. 3.
106. Kim, A.V. Decomposition of a protein solution into Voronoi shells and Delaunay layers: calculation of the volumetric properties / A.V. Kim, V.P. Voloshin, N.N. Medvedev, A. Geiger // *Trans. Computat. Sci. XX: Springer*. – 2013. – Vol. 8110. – P. 56-71.
107. Brovchenko, I. Volumetric properties of human islet amyloid polypeptide in liquid water / I. Brovchenko, M.N. Andrews, A. Oleinikova // *PCCP*. – 2010. – Vol. 12. – P. 4233-4238.
108. Oleinikova, A. Volumetric properties of hydration water / A. Oleinikova, I. Brovchenko, R. Winter // *J. Phys. Chem. C*. – 2009. – Vol. 113. – P. 11110-11118.
109. Weiss, V. Second-order quantities for random tessellations of R^d / V. Weiss // *Stochastics and Stochastic Reports*. – 1995. – Vol. 55. - № 3-4. – P. 195-205.
110. Chandler, D. Interfaces and the driving force of hydrophobic assembly / D. Chandler // *Nature*. – 2005. – Vol. 437. – P. 640-647.
111. Kauzmann, W. Some factors in the interpretation of protein denaturation / W. Kauzmann // *Adv. Protein Chem.* – 1959. – №14. – P. 1-63.
112. Leach, A.R. *Molecular modelling. Principles and applications* / A.R. Leach. – London: Prentis Hall, 2001.

113. Geiger, A. Water, properties of / A. Geiger, D. Paschek // Wiley encyclopedia of chemical biology. John Wiley & Sons, Inc, 2008.
114. Wypych, G. Handbook of solvents / G. Wypych. - ChemTec Publishing, 2001.
115. Stubbs, J.M. Transferable potentials for phase equilibria. 6. United-atom description for ethers, glycols, ketones, and aldehydes / J.M. Stubbs, J.J. Potoff, J.I. Siepmann // J. Phys. Chem. B. – 2004. – Vol. 108. - № 45. – P. 17596-17605.
116. Chen, B. Monte Carlo calculations for alcohols and their mixtures with alkanes. Transferable potentials for phase equilibria. 5. United-atom description of primary, secondary, and tertiary alcohols / B. Chen, J.J. Potoff, J.I. Siepmann // The J. Phys. Chem. B. – 2001. – Vol. 105. – P. 3093-3104.
117. Paschek, D. Moscito simulation software for molecular dynamics (MD) simulation / D. Paschek. http://139.30.122.11/MOSCITO/moscito_info.html
118. Wolfram, S. Mathematica: a system for doing mathematics by computer / S. Wolfram // Addison Wesley Longman Publishing Co., Inc., 1991.