

На правах рукописи

Соколов Виктор Федорович

**УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ
РАСЧЕТА ГИДРОФОБНОЙ И ГИДРОФИЛЬНОЙ ГИДРАТАЦИИ**

Специальность 01.04.07 – физика конденсированного состояния

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2007

Работа выполнена в Институте теоретической и экспериментальной
биофизики РАН

Научный руководитель: доктор физико-математических наук,
Чуев Геннадий Николаевич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
Товбин Юрий Константинович

доктор физико-математических наук,
Сулимов Владимир Борисович

Ведущая организация: Институт биофизики клетки РАН

Защита состоится «30» мая 2007 года в 14.00 на заседании
диссертационного совета Д 217.024.01 при ФГУП Научно-исследовательском
физико-химическом институте им. Л. Я. Карпова по адресу: 105064,
г. Москва, ул. Воронцово поле, д.10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-
исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова

Автореферат разослан «___» апреля 2007 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 217.024.01,
кандидат физико-математических наук

Лакеев С.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Гидрофобные взаимодействия играют центральную роль во многих процессах в водной среде: сворачиваемость белков, формирование мицелл, мембран и поверхностно-активных комплексов. Имеется множество экспериментальных данных о влиянии растворителя на структурные и спектральные параметры растворенных молекул, кинетику и механизмы биохимических реакций. Гидрофобные взаимодействия между этими неполярными группами сильно влияют на стабильность глобулярных белков и мембранных бислоев. Очевидно, что электростатические взаимодействия не могут быть исключены, но, тем не менее, количественное понимание стабильности макромолекул связано с силами гидрофобных взаимодействий.

Изучение атомных и, особенно, молекулярных ионов также имеет большое значение как в химии растворов, так и биофизике. Проводимые на сегодняшний день расчеты с использованием стандартных молекулярно-динамических программ позволяют получать довольно точные результаты, в основном, для незаряженных молекул. Для заряженных частиц эти методы становятся менее точными, в виду того, что кулоновский потенциал взаимодействия между растворителем и растворенным веществом имеет дальнотействующий характер, и вследствие конечности ячейки его приходится аппроксимировать особым образом, что, естественно, сказывается на погрешности расчетов. Существуют подходы способные отчасти устранить подобные недостатки, но время расчета сильно возрастает. Поэтому поиск методов, позволяющих удовлетворительно описывать сольватацию ионов в полярных жидкостях, является важной задачей современной теории сольватации.

Одним из подходов в исследовании сольвофобных взаимодействий может служить метод геометрических весовых коэффициентов (Fundamental Measure Theory) [1]. В настоящий момент этот метод пока не нашел широкого применения из-за невозможности термодинамического описания процесса сольватации. Несмотря на это, его применение возможно для быстрой и достаточно точной оценки структурных характеристик сольватации. Усовершенствования метода геометрических весовых коэффициентов, предложенные в работе, расширяют его возможности до способности предсказания термодинамических свойств процесса сольватации.

Цель работы. Целью работы является исследование и анализ основных видов взаимодействий в воде – гидрофобных и гидрофильных. Под гидрофобными и гидрофильными взаимодействиями понимается комплекс фундаментальных взаимодействий приводящих к не растворению и, соответственно, растворению атомных или молекулярных объектов в воде. Рассмотреть особенности гидратации гидрофобных молекул – образование полости исключенного объема и включение притягивающего потенциала между ними и частицами растворителя. Также осветить важные вопросы,

связанные с образованием комплексов гидрофобных молекул, исследовать энтропийные характеристики гидратации, корреляции термодинамических с микроскопическими параметрами растворителя и растворенного вещества. Для гидрофильных частиц (атомные и молекулярные ионы) рассмотреть особенности их гидратации в воде, термодинамических характеристик и основные свойства методик количественного описание этого процесса. При этом сформулированы следующие задачи:

1. Провести расчеты: а) термодинамических характеристик гидратации для растворенных в воде частиц, взаимодействующих посредством потенциала твердых сфер (энергию образования полости); б) избыточного химического потенциала для гидрофобных комплексов, взаимодействующих с молекулами воды посредством потенциала Леннард-Джонса (ЛД); в) электростатического и неполярного вклада в энергию гидратации для атомных и молекулярный ионов в воде.

2. Получить вид радиальной функции распределения молекул воды вблизи растворенного вещества для частиц взаимодействующих с помощью ТС и ЛД потенциалов для гидрофобных частиц. Провести исследование влияния отталкивающего «мостика» на корреляционные функции гидрофильных молекулярных ионов.

3. Вычислить энергию взаимодействия двух растворенных частиц, окруженных молекулами воды (энергию комплексообразования). Также рассчитать потенциал средней силы между ними и распределение молекул воды вокруг растворенного комплекса.

4. Исследовать энтропийные и энтальпийные характеристики гидратации гидрофобных атомов и молекул, а также гидрофильных ионов в воде. Показать, что использование предложенных моделей позволяет предсказывать термодинамические характеристики гидратации как для незаряженных, так и заряженных частиц.

5. Провести анализ температурных особенностей растворения гидрофобных веществ в воде, изменения свободной энергии гидратации с ростом температуры, энтропийной сходимости гидрофобных молекул в воде и влияния размеров частиц растворителя и растворенного вещества на этот процесс.

Научная новизна. На основе информационной теории впервые рассчитан гидрофобный вклад в свободную энергию гидратации аминокислотных остатков в воде. Вычислена свободная энергия гидратации гидрофобных частиц в воде на основе модифицированного метода геометрических весовых коэффициентов. Показано, что метод способен воспроизводить явление сходимости энтропии углеводов, которое впервые наблюдалось экспериментально в опытах Привалова [2,3]. Рассчитаны потенциалы средней силы между растворенными в воде молекулами, которые имеют большое значение в комплексообразовании.

На основе метода интегральных уравнений с улучшенным гиперцепным замыканием с отталкивающей «мостик»-функцией (ОМФ), была определена неполярная и электростатическая части свободной энергии

гидратации и проведена декомпозиция этих вкладов на энтропийную и энтальпийную составляющие.

Научная и практическая значимость. Проведенные в работе исследования моделей расчета микро- и макроскопических термодинамических параметров процесса гидратации в воде позволяют как качественно, так и количественно описывать гидрофобные и гидрофильные явления. Разработанные методы могут быть расширены и эффективно использованы для изучения сольватационных эффектов полярных и неполярных молекул в различных растворителях. Эти методы могут служить для быстрой оценки значений термодинамических параметров гидратации, а в ряде случаев претендуют на точное описание процесса сольватации.

Полученные в работе данные позволяют приступить к детальному исследованию структур сложных молекул больших размеров в воде, имеющих в своем составе как гидрофобные, так и гидрофильные участки (белки, липиды, мембраны). Результаты исследований могут быть успешно применены в разных областях науки (биофизика, биохимия) для изучения свойств гидрофобных веществ и их агрегации.

Апробация работы. Результаты работы неоднократно докладывались на научных семинарах лаборатории биофизики возбудимых сред Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Материалы диссертации были представлены на 8, 9, 10-ой школах-конференциях, секции математических проблем биологии (Международная Пушинская школа-конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века», 2004, 2005 и 2006), на конференциях, посвященных комплексообразованию в растворах (IX International Conference the Problems of Solvation and Complex Formation in Solutions, 2004), изучению водородных связей (International Conference on Hydrogen Bonding Dedicated to Prof. N.D. Sokolov memory, Klyaz'ma, 2004), применению теории функционала плотности (2-nd Hans Hellmann Symposium on Theoretical Chemistry «DFT: Complex objects and complex problems», Velikiy Novgorod, 2005), моделированию взаимодействий в биомолекулах (Workshop on «Modeling Interactions in Biomolecules II», 2005), применению химии растворов в инновационной деятельности (I Всероссийская школа-конференция «Молодые ученые – новой России. Фундаментальные исследования в области химии и инновационная деятельность», Иваново, 2005).

Публикации. По материалам работы опубликованы пять статей и восемь тезисов докладов на конференциях. Одна статья находится в печати.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из пяти глав, посвященных общей характеристике работы, обзору литературы, информационной теории, модифицированному методу геометрических весовых коэффициентов и теории интегральных уравнений, выводов, списка литературы из 219 наименований и приложения. Работа изложена на 125 страницах, содержит 30 рисунков и 7 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе **Общая характеристика работы** обоснована актуальность темы, сформулирована цель, перечислены основные задачи, научная новизна и научно-практическое значение работы.

Глава 2 содержит обзор литературы по теме диссертации. В ней рассматриваются основные модели, используемые для теоретического описания процесса сольватации в жидких растворителях. Обсуждаются причины выбора и применения конкретных моделей для описания структурных, электростатических и термодинамических характеристик гидратации.

В **главе 3** рассматривается применение информационной теории для расчета кавитационного вклада в свободную энергию гидратации. Показывается, что данный подход может быть успешно применен для оценки неэлектростатического вклада в энергию гидратации молекулярных ионов. Также на основе метода может быть проведен анализ процесса комплексообразования гидрофобных молекул и рассчитаны критические величины этого процесса (критического числа частиц комплекса и потенциального барьера).

В **главе 4** предлагается усовершенствованная методика расчетов структурных и термодинамических величин для описания гидрофобных взаимодействий на основе модифицированного метода геометрических весовых коэффициентов (мМГВК). Метод геометрических весовых коэффициентов (МГВК) включает в себе идею выразить функционал свободной энергии через усредненную одночастичную функцию плотности $\rho(\vec{r})$ и затем с помощью нее найти необходимые термодинамические характеристики сольватации. Вычисление функционала свободной энергии основывается на расчете весовых плотностей, которые определяются через геометрические характеристики растворенной частицы. В основе МГВК лежит однозначная зависимость между равновесным распределением плотности $\rho(\vec{r})$ и внешним потенциалом $U_{ext}(\vec{r})$, действующим на систему:

$$\rho(\vec{r}) = \rho_b \exp\left(-\beta U_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta F_{ex}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} - \frac{\delta F_{ex}[\rho_b]}{\delta \rho(\vec{r})}\right), \quad (1)$$

где $\beta^{-1} = k_B T$, k_B – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура.

Один из способов конструирования функционала свободной энергии $F_{ex}[\rho(\vec{r})]$, состоит в том, чтобы определить его как сумму весовых вкладов, зависящих от геометрических характеристик сольватированной частицы. Это автоматически приводит к определению весовых функций, которые отвечают за объемную и поверхностную составляющие свободной энергии сольватации.

Этот подход предполагает вычисление свободной энергии для неоднородной жидкости твердых сфер с плотностью $\rho(\vec{r})$ с помощью функционала избыточного химического потенциала, который имеет вид [1]:

$$\beta F_{ex}[\rho] = \int \Phi[n_\alpha(\vec{r})] d\vec{r}, \quad (2)$$

где функция Φ зависит только от набора весовых плотностей $n_\alpha(\vec{r})$. Эти весовые плотности [1] определяются через усреднение плотности $\rho(\vec{r})$

$$n_\alpha(r) = \int \rho(\vec{r}') w_\alpha(\vec{r} - \vec{r}') d\vec{r}' \quad (3)$$

через весовые коэффициенты $w_\alpha(\vec{r})$, характеризующие геометрию растворенной частицы, и для трехмерного случая имеющие следующий вид:

$$w_3(r) = \Theta\left(\frac{\sigma}{2} - r\right), \quad w_2(r) = \delta\left(\frac{\sigma}{2} - r\right),$$

$$w_1(r) = w_2(r)/(2\pi\sigma), \quad w_0(r) = w_2(r)/(\pi\sigma^2), \quad (4)$$

$$w_{v2}(\vec{r}) = \delta\left(\frac{\sigma}{2} - r\right) \frac{\vec{r}}{r}, \quad w_{v1}(\vec{r}) = w_{v2}(\vec{r})/(2\pi\sigma),$$

где $\delta(r)$ и $\Theta(r)$ – дельта-функция Дирака и функция Хевисайда, соответственно, σ – диаметр частицы растворителя. Подынтегральная функция в (2) определяется как [4]

$$\Phi[n_\alpha] = -n_0 \ln(1 - n_3) + \frac{n_1 n_2 - \bar{n}_{v1} \bar{n}_{v2}}{1 - n_3} + \frac{n_2^3 - 3n_2(\bar{n}_{v2} \bar{n}_{v2})}{24\pi(1 - n_3)^2}. \quad (5)$$

В свою очередь избыточная часть химического потенциала $\Delta\mu_{ex}$, определяющая энергию сольватации, вычисляется следующим образом

$$\Delta\mu_{ex} = F_{ex} - \sum_i n_i \frac{\delta F_{ex}}{\delta n_i} \quad (6)$$

Отметим, что первоначально этот метод был развит для жидкости из твердых сфер. Весовые функции вместе с уравнением состояния для неоднородной системы твердых сфер воспроизводят парные корреляции для объемной жидкости. В общем случае этот метод может быть успешно применен для жидкости, содержащей несколько видов растворенного вещества произвольной геометрии, а также для расчета структурных характеристик сольватации с различными внешними потенциалами взаимодействия растворителя и растворенного вещества. Слабым местом метода геометрических весовых коэффициентов является невозможность определения термодинамических характеристик сольватации, в связи с чем в работе была проведена его модификация для того, чтобы снять это ограничение на его применение.

На основе МГВК-расчета как структурных, так и термодинамических характеристик гидратации был разработан модифицированный метод геометрических весовых коэффициентов. В рамках такого подхода расчет свободной энергии гидратации, энтальпии и энтропии может быть проведен с помощью модели, в которой частицы растворителя и растворенного вещества моделируются в виде твердых сфер заданного радиуса. В такой модели молекулы растворенного вещества и растворителя взаимодействуют только отталкивающим способом. Притягивающее взаимодействие при этом вводится как возмущение.

В рамках мМГВК в качестве растворителя рассматривалась вода, являющаяся полярным соединением. В качестве растворяемых частиц использовались гидрофобные частицы, не обладающие дипольными моментами. Так как электростатические взаимодействия растворителя и растворенного вещества вносят гораздо меньший вклад в свободную энергию гидратации, чем взаимодействие Леннарда-Джонса, то в расчетах ими можно было пренебречь. Электростатические взаимодействия между молекулами воды учитывались с помощью эффективных значений параметров потенциала Леннарда-Джонса.

В работе в качестве гидрофобных растворенных веществ использовались инертные газы (гелий, неон, аргон, криптон, ксенон) и углеводороды различной формы (метан, этан, пропан, бутан, пентан, гексан, изобутан, 2-метилбутан, неопентан, циклопентан, циклогексан). Процесс взаимодействия растворенного вещества и растворителя моделировался на основе предположения, что молекулы воды и растворенного вещества являются твердыми сферами заданного радиуса. В этом случае между молекулами воды и растворенного вещества, как и между частицами растворителя, происходит только отталкивающее взаимодействие, а притягивающее включается как возмущение.

На основе метода геометрических весовых коэффициентов были рассчитаны радиальные функции распределения гидрофобных частиц в воде. При температуре 298 К величина первого максимума в МГВК превосходит приблизительно на 10% его значение, рассчитанное с помощью молекулярно-динамического (МД) моделирования для небольших частиц. Заметим, что при увеличении размеров частиц это отличие становится менее значительным и для молекул с размерами более 10 Å величина первого максимума становится меньше, чем в МД-симуляции. Значения абсцисс максимумов, минимумов и нулей корреляционных функций в МГВК и МД симуляции практически совпадают.

С использованием полученных радиальных функций распределения жестких гидрофобных частиц в воде на основе мМГВК были рассчитаны значения их энергии гидратации. Известно, что свободная энергия гидратации в основном определяется вкладами объемной и поверхностной составляющей

$$\Delta\mu_{ex} \approx pV + \gamma S, \quad (7)$$

где p – давление, γ – коэффициент поверхностного натяжения, V – объем, S – площади поверхности растворенного вещества. Выше упоминалось, что МГВК не способно определять термодинамические характеристики процесса гидратации. Это связано с тем, что давление в МГВК вычисляется со значительной (на несколько порядков) погрешностью. В этом случае вклад объемной составляющей становится гораздо больше поверхностной ($pV \gg \gamma S$), а свободная энергия начинает зависеть от диаметра растворенной частицы как $\Delta\mu_{ex} \approx p \frac{\pi}{6} \sigma_u^3$. В реальности же давление p очень мало, поэтому

объемным вкладом в энергию гидратации для больших частиц можно пренебречь, и $\Delta\mu_{ex}$ определяется лишь значением поверхностного вклада.

Чтобы уменьшить вклад объемной составляющей, то есть уменьшить значение давления p , необходимо в формуле

$$\beta F_{ex}[\rho] = \int \Phi[n_{\alpha}(\vec{r})] d\vec{r} \quad (8)$$

проводить интегрирования не по всей числовой оси, а начиная с определенного значения r_{cut} до бесконечности. Значение нижнего предела интегрирования r_{cut} можно найти, используя следующий факт. Величина поверхностного натяжения жидкость-пар, полученная в экспериментах [5], имеет значение $\gamma_{exp} = 102$ кал/(моль \AA^2). Проведя расчеты свободной энергии гидратации $\Delta\mu_{ex}$ для разных r_{cut} , мы нашли значения поверхностного натяжения γ_{mFMT} . Значение r_{cut} было найдено из условия равенства экспериментального значения поверхностного натяжения и полученного в рамках мМГВК. В этом случае давление составляет $\beta p \sigma^3 = 5.1 \times 10^{-3}$. Хотя рассчитанное значение давления на порядок выше величины, полученной методом Монте-Карло (МК) [6], оно не вносит значительных изменений в значение $\Delta\mu_{ex}$, так как при нормальных условиях вклад объемной составляющей в энергию гидратации довольно мал.

Используя соотношение [6]

$$\Delta\mu_{ex} = 4\pi R_u^2 \gamma \left(\frac{R_u - 2\delta}{R_u - r_v} \right), \quad (9)$$

где R_u – радиус растворенного вещества, r_v – радиус молекулы воды, было получено значение длины Толмана, которое характеризует свойства поверхностного натяжения системы вода-пар (расстояние между эквимолярной поверхностью и поверхностью натяжения). Оно оказалось равным $\delta = 0.92$ \AA .

Показано, что значение давления, полученное в рамках МГВК, в тысячу раз отличается от МК-симуляции, а значение длины Толмана имеет противоположный знак. Рассчитанное нами значение длины Толмана практически совпадает с полученным в МК-симуляции. Хотя и значение давления в мМГВК отличается на порядок от МК-симуляции, такое различие не приводит к ошибке в определении энергии гидратации как для больших, так и, что особенно важно в данном случае, для небольших частиц.

Расчеты свободной энергии, проведенные в рамках мМГВК, практически не отличаются от МК-моделирования для частиц с радиусов до 6 \AA . Такая небольшая разница сохраняется и для частиц большего размера. Таким образом, мы убеждаемся в том, что даже для небольших частиц немного завышенное значение давления не является существенным в определении кавитационного вклада в свободную энергию, и погрешность в определении давления в мМГВК-подходе никак не сказывается на конечном результате. Только в области, где радиус частиц меняется от 5 до 10 \AA , погрешность составляет порядка 5%, в остальных областях значения

свободной энергии гидратации, рассчитанные в рамках мМГВК и МК симуляции, практически совпадают. Также необходимо отметить, что рассчитанная величина свободной энергии имеет более высокую точность по сравнению с информационной теорией и, особенно, теорией масштабной частицы.

С использованием радиальных функций распределения для инертных газов и углеводородов были вычислены их значения свободной энергии гидратации. Чтобы рассчитать полную энергию гидратации, по теории возмущений мы нашли значение притягивающего вклада в свободную энергию, учитывающее взаимодействие как между частицами растворителя и растворенного вещества, так и между молекулами чистого растворителя. Необходимо отметить, что при увеличении размера растворенного вещества значение первой поправки, учитывающей притягивающее взаимодействие растворителя с растворенным веществом, также растет, но ее доля в полной энергии гидратации уменьшается. Аналогичный факт справедлив и для поправки на притягивающее взаимодействие между частицами растворителя. Доля этой поправки с увеличением размера растворенного вещества уменьшается от 13% до 1% соответственно для частиц с размерами 3 Å и 15 Å. Вычисление поправок более высокого (чем первого) порядка не требуется, так как их значения не превышают 1% даже для маленьких частиц.

Из эксперимента известно, что при увеличении размеров атомов инертных газов значение свободной энергии уменьшается. Вычисленные значения энергии гидратации воспроизводят этот факт. Расчеты свободной энергии для углеводородов, проведенные по мМГВК, также находятся в хорошем согласии с экспериментальными данными. Модель воспроизводит уменьшение энергии гидратации этана относительно метана и незначительное увеличение свободной энергии для линейных углеводородов.

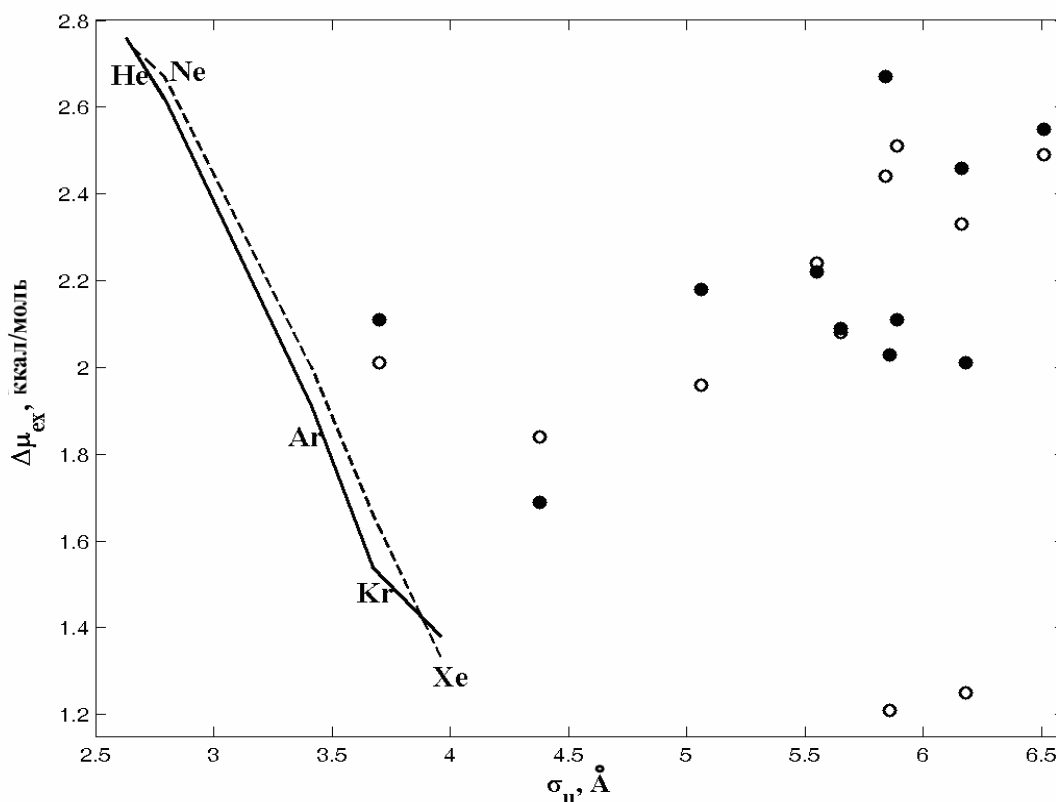


Рис. 1. График зависимости свободной энергии гидратации от размера атомов инертных газов и молекул углеводов. Сплошная линия и черные кружки означают вычисленные значения свободной энергии, пунктирная линия и белые кружки – экспериментальные данные [8,9].

Необходимо отметить нетривиальный факт, что свободная энергия гидратации инертных газов уменьшается с ростом размеров атомов, в то время как для углеводов возрастает, либо практически не изменяется. Расчеты, сделанные в рамках модифицированного метода геометрических весовых коэффициентов воспроизводят «U»-образный вид энергии гидратации (рис. 1).

Декомпозиция свободной энергии на энтальпийную и энтропийную составляющие

Характерной особенностью энтропии и энтальпии является то, что их значения по абсолютной величине значительно больше, чем свободная энергия гидратации. Величина энтальпии гидратации (ΔH) углеводов большая и отрицательная, в отличие от энтропии ($-T\Delta S$), чье значение тоже велико, но имеет другой знак. Энтропийный вклад в энергию гидратации по своему абсолютному значению лишь незначительно больше энтальпийного вклада. Сумма этих вкладов приводит к положительному, но малому по величине значению энергии гидратации. Такое соотношение между энтропийным и энтальпийным вкладами характерно для гидрофобной

гидратации. Гидратация неполярных компонентов в большинстве других растворителей обычно сопровождается заметно меньшими энтропийными и энтальпийными изменениями.

В работе, используя рассчитанную энергию гидратации, мы провели ее декомпозицию при постоянном давлении. Первоначально были вычислены значения энтропии и энтальпии гидратации для твердых частиц, используя только кавитационный (отталкивающий) вклад в энергию гидратации. Показано, что для частиц с радиусом 4 Å значения энтропии гидратации для мМГВК и МК-симуляции находятся в хорошем согласии. С увеличением размера частиц разница между результатами становится более значительной. Модифицированная МГВК качественно воспроизводит тренд изменения энтропии и энтальпии гидратации углеводов, но хорошего количественного согласия не наблюдается. Отметим, что такое различие характерно для ряда моделей гидрофобной гидратации, кроме МК- и МД-моделирования. Например, мМГВК результаты в поведении энтропии и энтальпии хорошо согласуются с теорией масштабной частицы.

Расчеты свободной энергии гидратации, выполненные в рамках мМГВК для инертных газов, хорошо согласуются с экспериментальными данными. Это является причиной хорошего согласия значений энтропии и, особенно, энтальпии с экспериментом. Важно отметить, что с увеличением размера инертных газов энтропия и энтальпия по абсолютной величине возрастает, то есть качественно воспроизводится экспериментальный тренд. Расхождения в рассчитанных значениях для энтропии и энтальпии составляют 1-2 ккал/моль, что является небольшой погрешностью, если учесть, что в работе рассматривались неполярные атомы.

Взаимодействие между растворенным веществом и растворителем сильно влияет на взаимодействие между частицами раствора. Это взаимодействие может носить как сольвофобный, так и сольвофильный характер. В случае сольвофильных частиц, молекулы растворителя обладают более сильным притяжением к растворенным частицам, чем к самим себе. Для сольвофобных же частиц взаимодействие между частицами растворителя и растворенного вещества слабее, чем для частиц самой жидкости. С использованием рассчитанной радиальной функции распределения в рамках мМГВК была найдена зависимость силы ван-дер-ваальсового взаимодействия (потенциала средней силы) как функция расстояния между частицами растворенного вещества.

Интересно сравнить силу ван-дер-ваальсового взаимодействия, полученного в рамках мМГВК, с МД-моделированием, которое может дать наиболее близкие результаты к реальной жидкости.

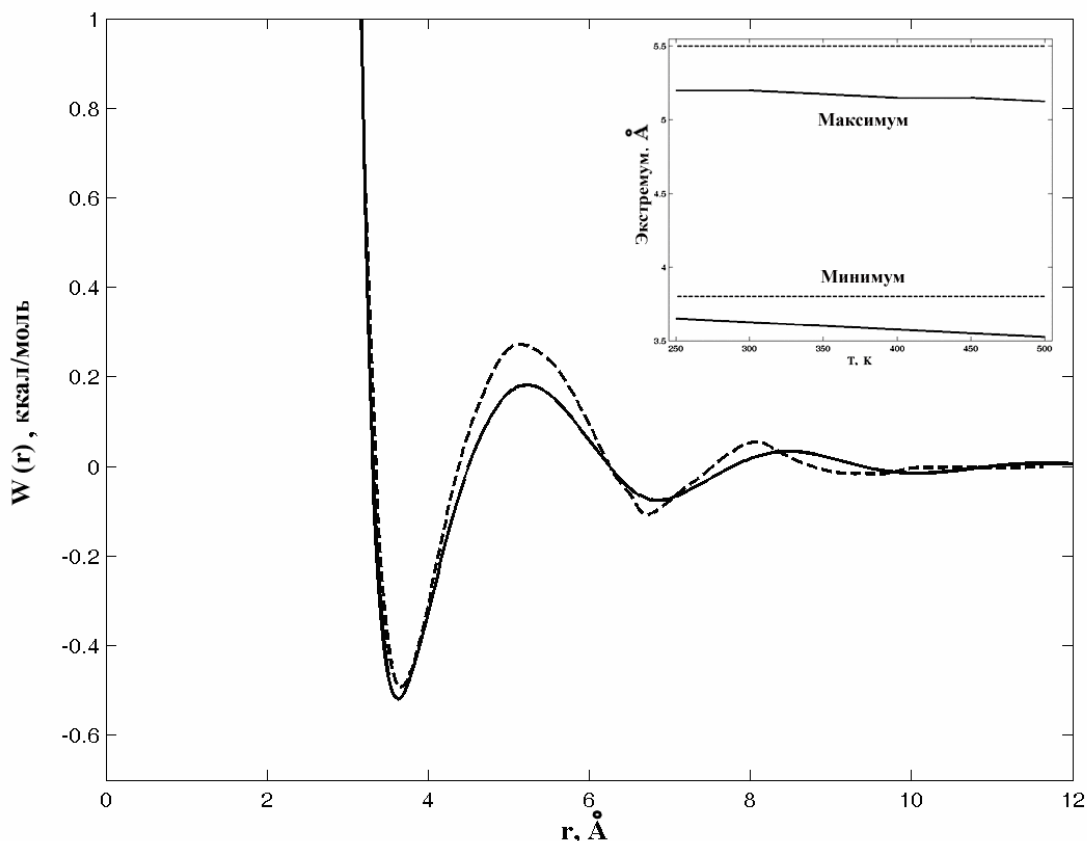


Рис. 2. Свободная энергия ассоциации в зависимости от расстояния между частицами растворенного вещества. Параметры потенциала Леннард-Джонса для растворенного вещества $\sigma_{uv} = 3.336 \text{ \AA}$, $\varepsilon_{uv} = 0.241$ ккал/моль и растворителя $\sigma_v = 3.57 \text{ \AA}$, $\varepsilon_v = 0.4$ ккал/моль. Сплошная линия построена для mMГВК результатов, пунктирная – МД моделирования. В правом верхнем углу показаны изменения координат первого максимума и минимума в зависимости от температуры.

Из рис. 2 видно, что значение первого минимума в двух теориях очень близки, в то время как mMГВК недооценивает величины всех минимумов относительно МД результатов [9]. Точки экстремумов для двух сравниваемых теорий совпадают с точностью до нескольких десятых ангстрема. Для МД-моделирования характерно, что координаты первых максимумов и минимумов не меняются с изменением температуры. Результаты расчетов по mMГВК показывают, что экстремумы смещаются влево приблизительно на одну или две десятых ангстрема. Но, на высоту потенциального барьера, это смещение никак не сказывается.

На сегодняшний день известно, что гидрофобный эффект зачастую связан с характерными температурными зависимостями. Как отмечалось выше, одно из наиболее удивительных наблюдений состоит в энтропийной сходимости перехода неполярных молекул из газовой фазы в воду при температуре около 400 К к некоторому близкому к нулю значению. В работе было показано, что модифицированный метод геометрических весовых

коэффициентов способен точно воспроизводить температурную сходимость энтропии как в качественном, так и количественном отношении.

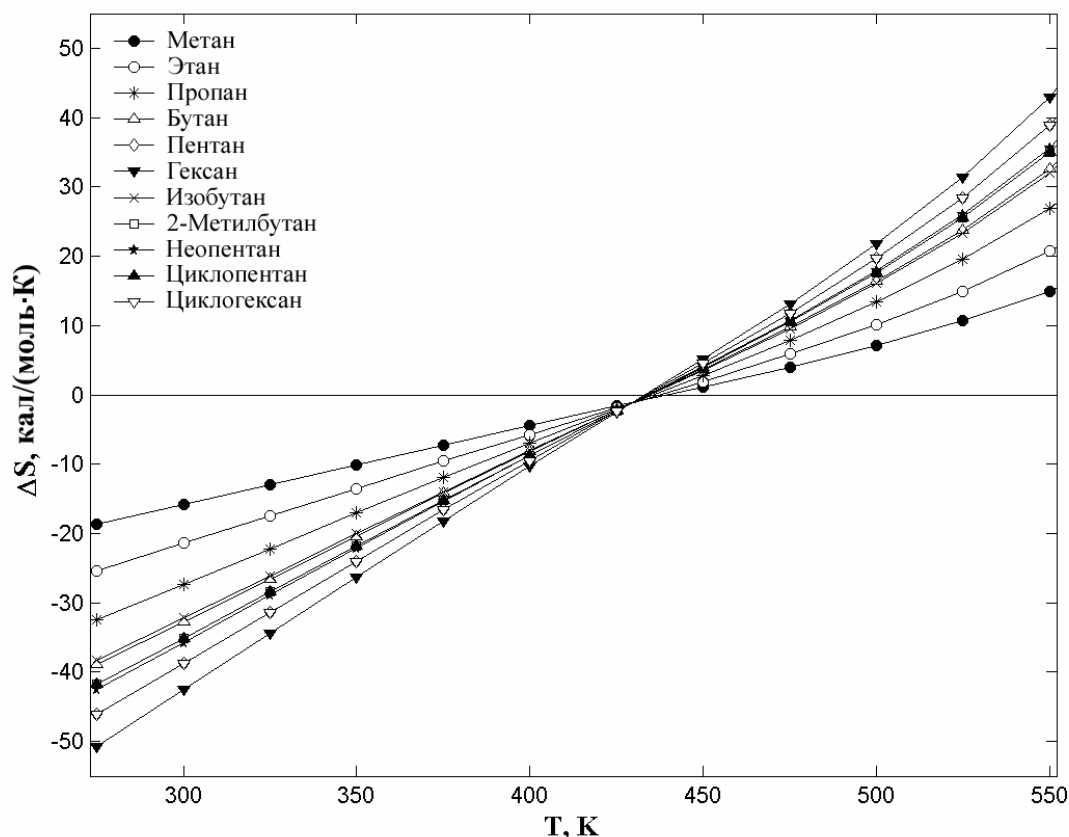


Рис. 3. Графики зависимости величины энтропии гидратации от температуры для углеводородов, рассчитанные с помощью модифицированного метода геометрических весовых коэффициентов с использованием потенциала твердых сфер на основе энергии кавитации без учета зависимости диаметра растворителя от температуры.

Для этого были рассчитаны профили радиальных функций распределения молекул воды вокруг углеводородов. Затем были определены энергии гидратации углеводородов для ряда температур от 275 К до 550 К. Далее, вычислив производную от кавитационного вклада избытка химического потенциала по температуре вдоль кривой насыщения, получили значение энтропии гидратации. На рис. 3 показана температурная зависимость энтропии ΔS для различных углеводородов. Характерной особенностью данного расчета является то, что свободная энергия гидратации вычислялась без учета того факта, что диаметр молекулы воды уменьшается с увеличением температуры. Как видно из рисунка, вычисленное значение энтропии большое и отрицательное при комнатной температуре для всех углеводородов и уменьшается по абсолютной величине с увеличением температуры. При этом температурная зависимость практически линейная и угол наклона прямых увеличивается с ростом размера растворяемых молекул. Более того, энтропия сходится при температуре около 400 К, к значению, близкому к нулевому. Хотя необходимо отметить, что энтропия

сходится не совсем в одной точке, а в некоторой области температур порядка 10 К, при этом ее значение энтропии отлично от нулевого. Учет зависимости диаметра растворителя от температуры делает график $\Delta S(T)$ для энергии кавитации менее линейным. Напротив, учет двух поправок к энергии гидратации приводит к линеаризации зависимости изменения энтропии от температуры. При этом, что характерно, точка сходимости также перемещается в область более высоких температур (около 485 К). Область сходимости по ΔS становится шире и имеет значение порядка 5 кал/(моль·К).

Таким образом, можно сказать, что для предсказания точки температурной сходимости изменения энтропии самым оптимальным подходом будет использование расчета энергии кавитации в зависимости от T . Учет поправок для притягивающего взаимодействия между молекулами воды и сольвата с растворителем проводится с погрешностью порядка 10-15% в виду неточности расчета радиальных функций распределения. Эффект этой неточности при расчете кавитационного вклада не принимается во внимание, в связи параметризацией в мМГВК. Поэтому при расчете зависимости $\Delta S(T)$ с использованием поправок регулярно вносится погрешность, которая приводит к смещению точки сходимости в область более высоких температур. В случае, когда поправки не учитываются, мМГВК теория правильно предсказывает температурную сходимость энтропии.

В **Главе 5** представлены основные результаты расчета структурных и термодинамических параметров атомных и молекулярных ионов в рамках теории интегральных уравнений. Для описания взаимодействия атомов растворителя и растворенного вещества используется RISM (Reference Interaction Site Model) аппроксимация, использующая парные атом-атомные взаимодействия между ними. В рамках статистической теории жидкостей задача о нахождении корреляционных функций может быть сведена к решению уравнений Орнштейна-Цернике. Эти уравнения связывают атом-атомную радиальную функцию распределения $g(r)$ с «прямой» корреляционной функцией $c(r)$, определяющей двухчастичные пространственные корреляции, обусловленные межатомным потенциалом $u(r)$. В случае бесконечно разбавленного раствора, когда рассматривается одноатомный сольват в одноатомной жидкости, уравнение для функции $h_{AB}(r) = g(r)_{AB} - 1$ записывается в виде [10]:

$$\gamma_{AB} = h_{AB} - c_{AB} = \rho \int c_{AB}(r) h_{BB}(|\vec{r} - \vec{R}|) d\vec{r}, \quad (10)$$

где γ_{AB} – «непрямая» корреляционная функция, ρ – средняя плотность раствора, h_{BB} – полная корреляционная функция чистого растворителя. Это интегральное уравнение связывает функции c и h , поэтому оно должно быть дополнено условием «замыкания». Данное условие может быть получено в виде зависимости функции c_{AB} от «мостикового» функционала B :

$$c_{AB} = \exp[-\beta u_{AB} + \gamma_{AB} + B(\gamma_{AB})] - \gamma_{AB} - 1. \quad (11)$$

До настоящего времени точного выражения для мостикового функционала не найдено, однако для простых жидкостей существует большое число приближенных выражений, полученных методом диаграммных разложений, применимость которых ограничена типом взаимодействия $u(r)$. Условия замыкания для атом-атомных функций не выводятся строго, а записываются в виде гиперцепного приближения (ГЦП) или приближения Перкуса-Йевики. Эта теория получила широкое развитие в теории RISM. По математической формулировке уравнение теории RISM аналогично уравнению (10) и отличается только наличием дополнительного весового коэффициента, обусловленного внутри молекулярными связями. Значительное количество расхождений между асимптотическими оценками разных физических свойств и выводами RISM моделей является следствием приближенного характера указанной аналогии.

Используя методику решения системы интегральных уравнений, мы рассчитали радиальные функции распределения растворенных в воде ионов с использованием алгоритма решения интегральных уравнений в вейвлет-пространстве. Для расчета таких радиальных функций распределения потребовалось лишь незначительное число итераций – от пяти, для положительно заряженных ионов больших размеров, до десяти, для маленьких анионов. Число вейвлет-коэффициентов при этом было около десяти. Обратим внимание, что использование вейвлет-преобразования приводит к значительному сокращению времени вычисления как минимум в сотню раз.

Для уточнения радиальных функций распределения атомарных и молекулярных ионов использовался отталкивающий «мостик», применение которого для положительно заряженных ионов приводит лишь к незначительному уменьшению первых максимумов для радиальных функций распределения кислород-катион и водород-катион. И напротив, его использование для отрицательно заряженных ионов существенно уменьшает значение максимумов радиальных функций распределения как кислород-анион, так и, особенно сильно, водород-анион. Это связано с тем, что «мостик» сильно увеличивает значение потенциала Леннарда-Джонса для водородных функций распределения и незначительно для кислородных, в результате чего первые пики плотностей будут понижаться.

Таблица 1. Свободная энергия гидратации атомарных и молекулярных ионов в воде. В круглых скобках указаны значения неполярной части свободной энергии гидратации, вне их – сумма полярной частиц и энергии, связанной с перераспределением заряда при переносе молекулы из газовой фазы в жидкую.

Ионы	ГЦП+ОМФ, $\Delta\mu_{ex}(\text{пол})$, ккал/моль	Эксперимент [12,13], $\Delta\mu_{ex}$, ккал/моль
Li ⁺	-107.3(0.6)	-122.1
Na ⁺	-89.9(2.7)	-94.8
K ⁺	-76.2(6.2)	-80.6
Rb ⁺	-71.6(8.1)	-75.5
Cs ⁺	-65.2(12.0)	-67.8
Mg ²⁺	-426.4(-2.4)	-454.2
Ca ²⁺	-364.6(-1.2)	-379.5
Sr ²⁺	-333.2(1.6)	-339.7
Ba ²⁺	-304.9(4.1)	-314.0
F ⁻	-117.9(-1.9)	-107.0
Cl ⁻	-81.3(5.5)	-78.1
Br ⁻	-79.0(6.7)	-69.2
I ⁻	-69.3(10.8)	-60.3
OH ⁻	-119.5(1.6)	-110.0
CN ⁻	-81.6(0.8)	-75.0
OCl ⁻	-83.8(3.2)	-80.7
NH ₄ ⁺	-86.8(1.0)	-81.0
HCOO ⁻	-84.1(-2.7)	-80.0
CH ₃ O ⁻	-99.2(-3.9)	-95.2
HCC ⁻	-87.7(1.5)	-76.1
NH ₂ ⁻	-108.7(2.0)	-92.3
HO ₂ ⁻	-103.5(-0.5)	-97.3
H ₃ O ⁺	-103.2(1.0)	-105.0
CH ₃ COO ⁻	-86.6(-2.1)	-80.0
(CH ₃) ₃ C ⁺	-57.8(0.3)	
CH ₃ S ⁻	-75.2(-4.6)	-76.0
CH ₃ NH ₃ ⁺	-59.4(-2.3)	-71.0

В рамках теории интегральных уравнений с гиперцепным замыканием была вычислена свободная энергия гидратации для атомарных и полиатомных ионов. Результаты расчетов представлены в табл. 1 в сравнении с экспериментально полученными результатами. Из табл. 1 видно, что рассчитанные значения систематически переоценивают по абсолютной величине свободную энергию гидратации анионов, и недооценивают для катионов на 5-15%. Этот эффект связан с переоценкой амплитуды радиальной функции распределения, ответственной за влияние водородных

связей. Различие становится более значительным для ионов маленьких размеров, для которых водородные связи производят больший эффект. Для анализа влияния заряда на электростатический потенциал было вычислено значение последнего для разных значений параметра λ_{el} . Зависимость электростатического потенциала от параметра λ_{el} близка к линейной, незначительно отклоняющейся от линейности вблизи маленьких значений заряда. Использование отталкивающего «мостика» не влияет на это качественное поведение, хотя нелинейные эффекты становятся более заметными. Поведение электростатического потенциала в зависимости от расстояния до сольвата сходно с молекулярно-динамическим моделированием (рис. 4). Расчет, сделанный для гиперцепного приближения, превосходит значение максимума электростатического потенциала почти на 20%. В связи с этим происходит большая переоценка электростатического вклада в значение энергии гидратации для катионов и недооценка для анионов.

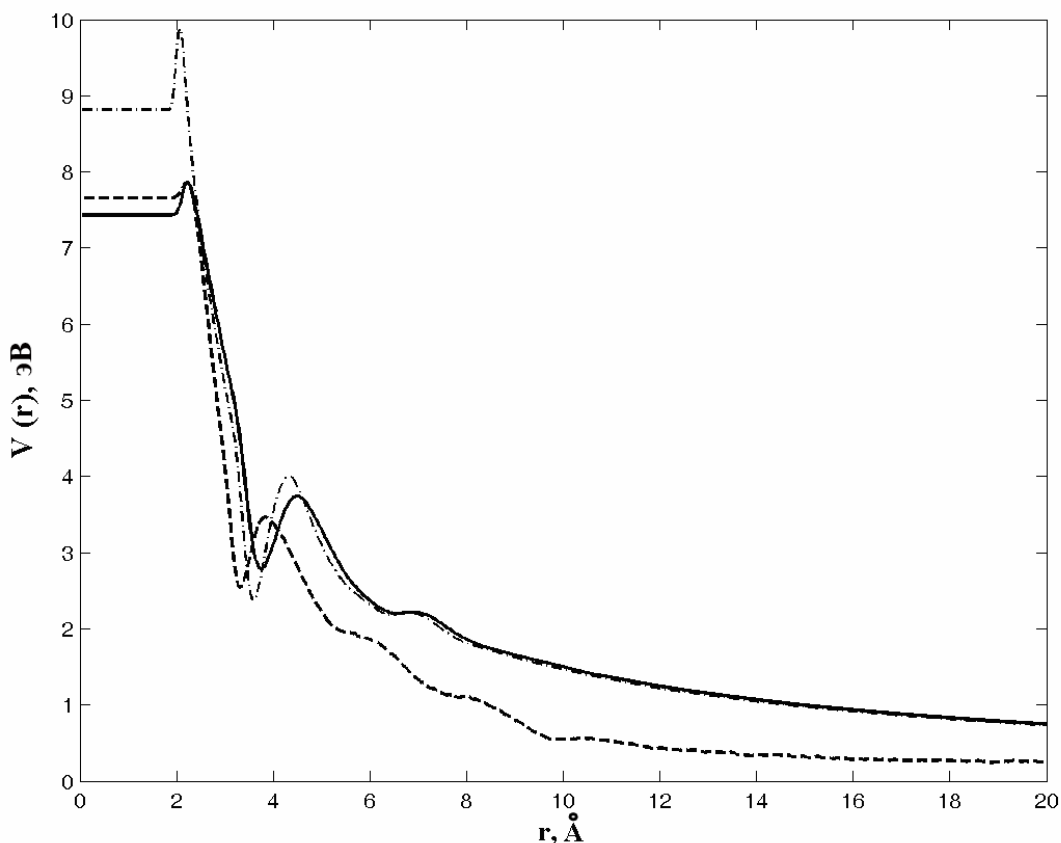


Рис. 4. График зависимости электростатического потенциала атома Br^- от расстояния до него. Сплошная линия означает электростатический потенциал, рассчитанный в рамках ГЦП+ОМФ подхода, пунктирная – МД моделирования и штрихпунктирная – гиперцепного приближения.

Отметим также, что для расчета неполярного вклада в энергию гидратации использовалась простейшая теория возмущений. Данный метод дает хорошую оценку неполярного вклада в теорию гидратации для атомных

ионов, согласующихся с МД результатами. Для полиатомных ионов метод незначительно недооценивает неполярный вклад (на 1-2 ккал/моль по сравнению с МД-симуляцией). Оптимизация «мостик»-функции может улучшить эти результаты. Вычисленные значения свободной энергии находятся в хорошем согласии с экспериментальными результатами, что демонстрирует потенциал этого метода для его применения к молекулярным системам. Данный подход немного уменьшает по абсолютной величине значения свободной энергии для анионов, в то время как для катионов дает слегка завышенные значения. Также надо отметить, что квазилинейная RISM модель дает более близкие к эксперименту результаты, чем линейная аппроксимация. Хотя полученные результаты зависят от параметров потенциала Леннард-Джонса, можно предположить, что недостаток этой модели будет устранен, если подобрать соответствующий мостиковый функционал. Влияние вклада внутримолекулярного сольвата ΔE мало по отношению к $\Delta\mu_{el}$. Такой факт является типичным для ионных систем. Усовершенствованная RISM теория способна удовлетворительно оценивать энергию гидратации атомных и молекулярных ионов, так как погрешность расчета не превышает 5-10%. Параметризация мостикового функционала для неполярных сольватов может привести к уменьшению неполярной части энергии гидратации на 2-3 ккал/моль.

Таблица 2. Декомпозиция свободной энергии гидратации на энтальпийную и энтропийную составляющие. В круглых скобках указаны значения неполярных вкладов термодинамических величин.

Ионы	ГЦП+ОМФ, $\Delta H_{el}(_{npol})$, ккал/моль	Эксперимент, ΔH , ккал/моль	ГЦП+ОМФ, $-T\Delta S_{el}(_{npol})$, ккал/моль	Эксперимент, $-T\Delta S$, ккал/моль
Li ⁺	-112.4(0.4)	-130.9	5.0(0.2)	8.8
Na ⁺	-93.9(1.3)	-105.0	4.0(1.3)	6.6
K ⁺	-79.2(2.8)	-84.5	3.0(3.5)	3.9
Rb ⁺	-74.3(3.5)	-78.8	2.7(4.7)	3.3
Cs ⁺	-67.4(4.8)	-70.70	2.2(7.2)	2.9
Mg ²⁺	-430.3(-2.2)	-476.4	3.9(-0.2)	22.2
Ca ²⁺	-368.4(-1.9)	-396.1	3.8(0.8)	16.6
Sr ²⁺	-339.4(-0.4)	-355.6	6.2(2.0)	15.9
Ba ²⁺	-311.6(0.6)	-327.2	6.7(3.5)	13.2
F ⁻	-124.7(-3.3)	-115.4	6.8(1.4)	8.4
Cl ⁻	-84.0(-0.5)	-82.10	2.7(6.0)	4.0
Br ⁻	-81.5(0)	-72.10	2.5(6.7)	2.9
I ⁻	-70.6(-0.7)	-61.50	1.3(10.1)	1.2
OH ⁻	-135.2(-0.8)	-120.1	15.7(2.4)	10.1
CN ⁻	-85.5(-2.3)	-79.4	3.9(3.0)	4.4
OCl ⁻	-90.9(-2.4)		7.1(5.6)	
NH ₄ ⁺	-91.6(-0.9)	-87.6	4.8(2.0)	6.6
HCOO ⁻	-89.8(-4.9)	-85.9	5.7(2.1)	5.9
CH ₃ O ⁻	-101.2(-6.6)		2.0(2.7)	
HCC ⁻	-95.0(-2.1)		7.3(3.6)	
NH ₂ ⁻	-119.7(-1.1)		11.0(3.1)	
HO ₂ ⁻	-113.8(-2.6)		10.3(2.1)	
H ₃ O ⁺	-107.7(-0.8)	-113.9	4.6(1.8)	8.9
CH ₃ COO ⁻	-94.0(-6.0)		7.4(4.0)	
(CH ₃) ₃ C ⁺	-57.9(-5.4)		0.2(5.7)	
CH ₃ S ⁻	-79.3(-10.3)		4.1(5.7)	
CH ₃ NH ₃ ⁺	-60.9(-3.9)		1.6(1.7)	

Также в работе для атомных и молекулярных ионов была проведена декомпозиция свободной энергии гидратации на энтропийную и энтальпийную составляющие. При этом декомпозиция проводилась для электростатического и неполярного вкладов в энергию гидратации по отдельности. В табл. 2 представлены результаты такой декомпозиции. Таблица показывает, что значения электростатической части энтальпии гидратации незначительно отличаются от экспериментальных. В этом случае оценка неполярной части в рамках RISM/ГЦП+ОМФ выполняется не совсем корректно. Аналогичный результат можно наблюдать и для энтропии гидратации. Необходимо отметить, что сложность предсказания энтропии существует во многих моделях статистической физики. Это связано с тем,

что величина энтропии имеет маленькое положительное значение. Как видно из таблицы, электростатическая часть энтропии по своему значению очень близка к экспериментальным результатам. Напротив, неполярная часть ухудшает получившиеся данные. Причина этому состоит в том, что отталкивающий «мостик» действует на расстояниях меньших, чем эффективный потенциал взаимодействия. Поэтому, для корректного описания термодинамических характеристик, связанных с неполярной частью гидрофильных ионов требуется применение другого мостика или замыкания. Но в этом случае стоит ожидать, что стоимость вычислений несколько возрастет.

ВЫВОДЫ

1. В работе рассмотрен процесс гидратации гидрофобных частиц в рамках модифицированного метода геометрических весовых коэффициентов. Показано, что метод воспроизводит как структурные, так и термодинамические характеристики гидрофобной гидратации. Рассчитанная на его основе свободная энергия гидратации гидрофобных атомов (инертных газов) и молекул (углеводородов) находится в хорошем согласии с экспериментальными данными.
2. Проведен анализ термодинамических свойств процесса гидратации инертных газов и углеводородов. Рассчитаны энтропийный и энтальпийный вклады в свободную энергию гидратацию гидрофобных частиц в воде. Полученные значения качественно воспроизводят поведение этих термодинамических характеристик в зависимости от размеров молекул. Показано, что модифицированный метод геометрических весовых коэффициентов воспроизводит зависимость энтропии гидратации от температуры и в результате факт ее сходимости.
3. Проведено исследование поведения энергии ассоциации (потенциала средней силы). Показано, что значение потенциала средней силы для растворенных частиц, находящихся в окружении водных молекул, хорошо согласуется с молекулярно-динамическими расчетами. Рассчитанные значения энергии ассоциации практически не зависят от температуры.
4. На основе RISM приближения в теории интегральных уравнений, проведен анализ структурных и электростатических характеристик гидратации атомных и молекулярных ионов. Рассчитанные значения электростатических потенциалов разных атомов в составе молекулярных ионов и их поведение в зависимости от расстояния от центра атома хорошо согласуются с вычислениями, сделанными на основе других моделей.
5. Проведено исследование термодинамических характеристик гидратации атомных и молекулярных ионов. Показано, что в RISM приближении рассчитанные значения электростатического вклада в свободную энергию гидратации, энтропию и энтальпию хорошо предсказывают экспериментальные результаты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколов В.Ф., Чуев Г.Н. Вероятностный метод вычисления гидрофобных взаимодействий // *Биофизика* 2006, 51, № 2, 207–213.
2. Sokolov V.F., Chuev G.N. Efficient Computation of Hydrophobic Interactions Based on Fundamental Measure Treatment // *Lecture Series on Computer and Computational Sciences* 2005, 4, 257–260.
3. Чуев Г.Н., Соколов В.Ф. Оценка гидрофобного эффекта на основе функционала плотности // *Биофизика* 2006, 51, № 3, 402–408.
4. Chuev G.N., Sokolov V.F. Hydration of Hydrophobic Solutes Treated by Fundamental Measure Approach // *Journal of Physical Chemistry B* 2006, 110, 18496–18503.
5. Sokolov V.F., Chuev G.N. Fundamental Measure Theory of Hydrated Hydrocarbons // *Journal of Molecular Modeling* 2007, 13, 319–326.
6. Чуев Г.Н., Ерофеева С.Е., Соколов В.Ф. Усовершенствованные модели расчета гидратации ионов на основе теории интегральных уравнений жидкости // *Биофизика* 2007 (в печати).
7. Соколов В.Ф., Чуев Г. Н. Метод производящих функций для оценки энергий гидратации гидрофобных взаимодействий. 8-ая Международная Пушинская школа-конференция молодых ученых "Биология – наука XXI века". 17–21 мая, 2004, Пушкино, с. 243.
8. Соколов В.Ф., Чуев Г.Н. Метод производящих функция для оценки гидрофобных взаимодействий. IX International Conference the Problems of Solvation and Complex Formation in Solutions, June 28 – July 2, 2004, Plyos, p. 270–271.
9. V.F. Sokolov, G.N. Chuev. Method Generating Functions for the Estimation of Hydrophobic Interactions. International Conference on Hydrogen Bonding Dedicated to Prof. N.D. Sokolov memory, October 6–10, 2004, Moscow, Klyaz'ma, p. P6.
10. Соколов В.Ф., Чуев Г. Н. Расчет свободной энергии сольватации частиц в жидкости на основе фундаментальной теории меры. 9-я Международная Пушинская школа-конференция молодых ученых "Биология – наука XXI века". 18–22 Апреля, 2005, Пушкино, с. 331.
11. V.F. Sokolov, G.N. Chuev. Hydrophobic Solvation Based On the Density Functional Theory. 2-nd Hans Hellmann Symposium on Theoretical Chemistry "DFT: Complex objects and complex problems", May 10–14, Velikiy Novgorod, 2005, p. 3.
12. V.F. Sokolov. Application of the fundamental measure theory to hydrophobic solutes. Workshop on "Modeling Interactions in Biomolecules II", September 5th - 9th, 2005, Prague, p. P47.
13. В.Ф. Соколов, Г.Н. Чуев. Применение метода геометрических весовых коэффициентов для оценки гидрофобных эффектов. I Всероссийская школа-конференция "Молодые ученые – новой России.

Фундаментальные исследования в области химии и инновационная деятельность”. 26-29 сентября, 2005, Иваново, с. 32.

14. Соколов В.Ф., Чуев Г. Н. Модификация методов расчета свободной энергии сольватации в теории интегральных уравнений. 10-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых "Биология – наука XXI века". 17–21 апреля, 2006, Пушино, с. 349–350.

Список цитированной литературы

1. Rosenfeld Y., Phys. Rev. Lett., 63, 980 (1989).
2. Privalov P. L., Adv. Protein Chem., 33, 167–241 (1979).
3. Baldwin R. L., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 8069–8072 (1986).
4. Tang Y., Wu J. J., Phys. Chem., 119, 7388 (2003).
5. Alejandro J., Tildesley D. J., and Chapela G. A., J. Chem. Phys., 102, 4574 (1995).
6. Huang D. M., Geissler P. L., and Chandler D. J. Phys. Chem. B, 105, 6704 (2001).
7. Ashbaugh H. S. and Paulaitis M. E., J. Am. Chem. Soc., 123, 10721 (2001).
8. Pierotti R. A., J. Phys. Chem., 69, 281 (1965).
9. Cabani S., Gianni P., Mollica V., and Lepori L., J. Solution Chem., 10, 563 (1981).
10. Lüdemann S., Schreiber H., Abseher R., Steinhauser O., J. Chem. Phys., 104, 286 (1995).
11. Chuev G. N., Chiodo S., Erofeeva S. E., Fedorov M. V., Russo N., Sicilia E., Chem. Phys. Lett. 418, 485–489 (2006).
12. Florian J., Warshel A., J. Phys. Chem. B, 101, 5583 (1997).
13. Pliego Jr J. R., Riveros J. M., Phys. Chem., 4, 1622 (2002).
14. Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J., J. Am. Chem. Soc., 117, 11225 (1996).