

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ И ГОРЕНИЯ ИМ. В.В. ВОЕВОДСКОГО
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

КАДЦЫН ЕВГЕНИЙ ДМИТРИЕВИЧ

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ НЕЭЛЕКТРОЛИТОВ
МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ**

1.3.17 – Химическая физика, горение и взрыв,
физика экстремальных состояний вещества

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор физико-математических наук
Медведев Николай Николаевич

Новосибирск, 2022

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Литературный обзор.....	11
1.1 Проблема структуры растворов	11
1.1.1 Общие методологические замечания.	11
1.1.2 Термодинамическое описание растворов	12
1.1.3 Развитие представлений об устройстве растворов	16
1.2 МД моделирование растворов	28
1.2.1 Метод молекулярной динамики.....	28
1.2.2 Методы анализа МД моделей растворов	29
1.3 Обзор исследуемых систем	31
1.3.1 Растворы ТМАО	31
1.3.2 Растворы мочевины.....	32
1.3.3 Взаимодействие ТМАО и мочевины в растворах	33
1.3.4 Растворы ТВА.....	34
1.3.5 Сравнение растворов ТМАО и ТВА.....	37
1.3.6 Растворы ГК и холестерина.....	39
Глава 2. МД моделирование.....	40
2.1 Бинарные растворы ТМАО, ТВА и мочевины в воде	40
2.2 Тройные растворы ТМАО и мочевины в воде	42
2.3 Растворы глицирризиновой кислоты в метаноле.....	43
Глава 3. Анализ МД моделей	45
3.1 Сравнение раствора с системой случайных твердых шаров.....	45
3.1.1 Свойства системы твердых шаров.....	45
3.1.2 Эффективный диаметр молекулы.....	47
3.1.3 Концентрация в единицах степени заполнения	49

3.2 Анализ кластеров	51
3.2.1 Определение кластера. Выбор критического расстояния контакта	51
3.2.2 Характеристики кластеров. Время жизни, размер, топология	53
3.3 Метод Вороного	56
3.3.1 Область Вороного, разбиение Вороного. Типы разбиения Вороного	56
3.3.2 Разбиение Вороного для системы центров растворенных молекул. Дисперсия распределения объемов Вороного	58
3.3.3 Объем Вороного молекулы. Мольный объем Вороного компонента.....	60
3.3.4 Выражение объемных характеристик раствора через мольные объемы Вороного компонентов.....	63
3.3.5 Подходы к исследованию ассоциации на основе объемных характеристик.....	65
3.3.6 Детали расчета разбиения Вороного	67
Глава 4. Локальная и глобальная структура растворов.....	68
4.1 Локальное окружение растворенных молекул	68
4.1.1 Функции радиального распределения в растворах ТМАО, ТВА и мочевины.....	68
4.1.2 Второй и третий максимумы ФРР растворенных молекул.....	70
4.1.3 Локальная мольная доля.....	73
4.1.4 Тройные растворы ТМАО и мочевины.....	75
4.2 Дисперсии распределений объемов Вороного системы центров растворенных молекул.....	77
4.2.1 Растворы ТМАО, ТВА и мочевины.....	77
4.2.2 Тройные растворы ТМАО и мочевины.....	79
4.3 Ассоциация в растворах	80
4.3.1 Динамический анализ малых ассоциатов в растворах ГК в метаноле.....	80
4.3.2 Статистический анализ кластеров в растворах ТВА, ТМАО и мочевины	83
Глава 5. Объемные свойства растворов	88
5.1 Объемных свойства растворов ТМАО и ТВА.....	88
5.1.1 Мольные объемы Вороного компонентов	88
5.1.2 Мольный объем раствора	90
5.1.3 Избыточный мольный объем раствора	91

5.1.4 Кажущийся мольный объем растворенного вещества	92
5.1.5 Парциальный мольный объем растворенного вещества	93
5.2 Связь ассоциации и объемов Вороного в растворах ТМАО и ТВА.....	96
Глава 6. Обсуждение основных результатов	98
6.1 Растворы ТВА.....	98
6.2 Растворы ТМАО	100
6.3 Растворы мочевины.....	102
6.4 Тройные растворы ТМАО и мочевины.....	103
Выводы	104
Список литературы	105

Введение

Актуальность темы исследования

Водные растворы неэлектролитов используются почти во всех областях человеческой деятельности. Они являются растворителями в химии и химической промышленности, используются при синтезе новых материалов и лекарств, применяются в медицине и в быту. В них проходят важнейшие биологические процессы – биосинтез белка и ДНК, ферментативные реакции, реакции клеточного метаболизма. Цитоплазма клеток фактически является водным раствором, содержащим огромное количество органических и неорганических веществ. Механизмы процессов в растворах в значительной мере определяются их строением и свойствами. Чтобы управлять такими процессами и предсказывать их результат крайне важно понимать, чем определяются свойства растворов и как они зависят от внешних условий. Уже более столетия в физической химии исследуют связь макроскопических характеристик растворов с их молекулярным строением, однако по сей день остается много нерешенных вопросов.

Экспериментальных исследований и подходов статистической физики недостаточно для изучения растворов на молекулярном уровне, поскольку они не дают непосредственную информацию о их структуре. Ее дают современные методы компьютерного моделирования, в первую очередь, метод молекулярной динамики (МД). Он позволяет получать координаты каждого атома в последовательные моменты времени. Это открывает возможность искать ответы на существующие вопросы, а также ставить принципиально новые задачи. Поэтому разработка подходов, с помощью которых можно извлекать физико-химическую информацию из молекулярно-динамических моделей и использовать ее для изучения растворов на молекулярном уровне является актуальной темой исследования.

Важной задачей в рамках темы является исследование водных растворов триметиламин-N-оксида (ТМАО), мочевины и трет-бутанола, строение которых активно обсуждается в литературе. ТМАО является осмолитом-протектором, он стабилизирует нативную структуру белка и противодействуют денатурирующим факторам. Мочевина напротив является денатурантом. Исследование их растворов позволит объяснить механизм их влияния на белок. Трет-бутанол является спиртом, имеющим большую гидрофобную группу. Свойства его растворов имеют особенности при малых концентрациях. Их исследование позволит понять свойства растворов других гидрофобных молекул.

Степень разработанности темы исследования

Как было указано выше, экспериментальные и теоретические методы не дают полной информации о строении раствора, т.е. списка координат отдельных атомов. Такую информацию

можно получить в рамках МД моделирования. В большинстве работ используются стандартные подходы для анализа МД траектории, которые позволяют извлекать ограниченную информацию. Новые методы анализа предлагаются сравнительно редко. В частности, крайне мало работ, в которых исследуется перколяция в растворах и неоднородности пространственного распределения молекул.

Объемные свойства растворов, извлекаемые из экспериментальных данных о их плотности, давно используются при исследовании растворов. На их основании часто делаются структурные выводы, хотя прямо со структурой они не связаны. Они являются термодинамическими параметрами, характеризующими раствор целиком, что иногда подчеркивается в литературе. Попытки связать макроскопические объемные свойства с микроскопическими объемами, имеющими структурный смысл, ранее практически не предпринимались.

Растворы ТМАО, ТВА и мочевины исследовались ранее очень активно, однако детали их строения до сих пор являются предметом дискуссий.

Цель работы

Основной целью является изучение строения водных растворов ТМАО, ТВА и мочевины при разных концентрациях, объяснение их экспериментальных свойств, и развитие общих представлений об их структуре. Для ее достижения поставлены следующие задачи:

получение серий надежных молекулярно-динамических моделей исследуемых растворов с малым шагом по концентрации;

развитие известных и разработка новых методов анализа молекулярно-динамических моделей растворов для изучения их локальной и глобальной структуры;

создание подходов для расчета объемных характеристик растворов с использованием разбиения Вороного и установление связи между молекулярной структурой и экспериментально измеряемыми объемными свойствами растворов;

подробное исследование растворов осмолитов: мочевины и триметиламин-N-оксида (ТМАО);

детальный анализ строения раствора трет-бутанола (ТВА), интерпретация его свойств на молекулярном уровне.

Научная новизна

Предложен подход, позволяющий сравнивать структуру раствора со структурой системы случайных твердых шаров. Такое сравнение позволяет разделить «геометрический» и «химический» вклад в изучаемые характеристики.

Проведено исследование «глобальной структуры» растворов, т.е. возникающих в них пространственных неоднородностей. Для этого предложено использовать дисперсии объемов, относящихся к растворенным молекулам и перколяционный анализ кластеров.

Разработан подход, связывающий термодинамические объемные характеристики растворов с их молекулярной структурой. Введено понятие *мольного объема Вороного*, который является геометрическим объемом, приписанным компоненту в растворе, и может быть рассчитан при работе с молекулярно-динамическими моделями.

Получены формулы, позволяющие рассчитывать вклады компонентов в объемные свойства раствора. Это дает возможность объяснить поведение экспериментально наблюдаемых объемных характеристик на основе их молекулярного строения.

Получены новые данные о строении бинарных и тройных водных растворов мочевины и ТМАО и о характере ассоциации в растворах ТВА при малых концентрациях.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе предложены новые подходы и методы анализа молекулярно-динамических моделей растворов. Они реализованы на примере водных растворов ТМАО, ТВА и мочевины, однако имеют общее научное значение и могут использоваться для изучения других растворов и смесей.

Анализ растворов мочевины и ТМАО дает новую информацию о поведении этих молекул в воде, что, помогает понять их влияние на денатурацию белков. Разностороннее изучение растворов трет-бутилового спирта, демонстрирующего выраженные гидрофобные взаимодействия в воде, позволяет использовать полученные представления для объяснения свойств растворов других спиртов и гидрофобных молекул.

Разработанный подход для изучения объемных свойств растворов открывает новый путь для структурной интерпретации термодинамических свойств раствора и количественного исследования ассоциации растворенных молекул.

Методология и методы диссертационного исследования

Компьютерные модели растворов были получены методом классической полноатомной молекулярной динамики. Для подробного количественного анализа структуры и сравнения с экспериментом для каждой системы получены серии моделей с малым шагом по концентрации.

Анализ моделей проводился как известными методами (функции радиального распределения, динамический и статистический анализ кластеров), так и новыми (дисперсии распределений объемов Вороного растворенных молекул, мольные объемы Вороного компонентов).

Проведена теоретическая работа, в результате которой получены формулы, связывающие наблюдаемые объемные свойства растворов с мольными объемами Вороного компонентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. МД моделирование водных растворов мочевины, ТМАО и трет-бутанола, проведенное с малым шагом по концентрации.
2. Подход к сравнению растворов с системой твердых шаров, методы оценки эффективного радиуса растворенных молекул.
3. Вывод о необходимости учета эффекта исключенного объема, т.е. геометрических закономерностей заполнения пространства непроницаемыми частицами при изучении растворов даже при сравнительно малых концентрациях.
4. Особенности структуры водных растворов ТМАО, мочевины, ТВА, а также тройных растворов ТМАО и мочевины. Интерпретация минимумов на кривых кажущегося и парциального объемов ТВА и их отсутствия для ТМАО.
5. Понятие мольного объема Вороного компонента, как реального геометрического объема, относящегося к молекулам компонента в растворе. Формулы, связывающие объемные характеристики раствора с мольными объемами Вороного компонентов.

Публикации

Материалы диссертации вошли в 6 статей, опубликованных в российских и международных рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК (3 статьи в журналах первого квартиля, Q1).

1. Anikeenko A. V. Statistical geometry characterization of global structure of TMAO and TBA aqueous solutions / A. V. Anikeenko, E. D. Kadtsyn, N. N. Medvedev // *Journal of Molecular Liquids*. – 2017. – Vol. 245. – P. 35-41. Q1
2. Аникеенко А.В. Моделирование глицирризиновой кислоты с холестерином в метаноле / А.В. Аникеенко, М.В. Зеликман, Е.Д. Кадцын, Н.Н. Медведев // *Журнал Структурной Химии*. – 2017. – Vol. 58. – № 2. – P. 285–292.
3. Кадцын Е.Д. Строение водных растворов триметиламинооксида, мочевины и их смеси / Е. Д. Кадцын, А. В. Аникеенко, Н. Н. Медведев // *Журнал структурной химии*. – 2018. – Vol. 59. – № 2. – P. 359-367
4. Kadtsyn E.D. Statistical geometry characterization of local structure of TMAO, TBA and urea aqueous solutions / E. D. Kadtsyn, A. V. Anikeenko, N. N. Medvedev // *Journal of Molecular Liquids*. – 2019. – Vol. 286. – P. 110870. Q1

5. Кадцын Е.Д. Использование разбиения Вороного для интерпретации объемных свойств раствора / Е.Д. Кадцын, В.А. Ничипоренко, Н.Н. Медведев // Журнал структурной химии. – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. 61–72.
6. Kadtsyn E.D. Volumetric properties of solutions on the perspective of Voronoi tessellation / E.D. Kadtsyn, V.A. Nichiporenko, N.N. Medvedev // Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Vol. 349. – P. 118173. Q1

Личный вклад автора

Автор участвовал в постановке задач, обсуждении результатов и подготовке текстов публикаций по теме диссертации. Автором было выполнено МД моделирование, проведен анализ МД траекторий по стандартным и собственным программам, выведены формулы, выражающие объемные свойства растворов через мольные объемы Вороного.

Степень достоверности и апробация результатов исследований

Достоверности полученных результатов обеспечена использованием надежных и апробированных программ для МД моделирования и силовых полей, согласованностью полученных результатов между собой и с известными в литературе экспериментальными данными. Достоверность также подтверждается мировым научным сообществом в виде принятия результатов работы к публикации в рецензируемых журналах высокого уровня.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на российских и международных научных конференциях: «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Иваново, 2021); Annual EMLG /JMLG Meeting (Kutná Hora, Czech Republic, 2019); International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia, RCCT-2019 (Санкт-Петербург, 2019); Annual EMLG /JMLG Meeting (Nagoya, Japan, 2018), «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Суздаль, 2018), Annual EMLG /JMLG Meeting (Vienna, Austria, 2017); XXI International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia, RCCT-2017 (Новосибирск, 2017); IX International Voevodsky Conference, Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes, VVV-100 (Новосибирск, 2017); X Международная конференция молодых ученых по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» (Санкт-Петербург, 2017); XVIII Симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Ярославль, 2016).

Соответствие специальности 1.3.17 – химическая физика, физика горения и взрыва, физика экстремальных состояний вещества

Работа соответствует пункту паспорта специальности №3 «Молекулярная динамика, межмолекулярные потенциалы и молекулярная организация вещества, компьютерная молекулярная динамика как метод диагностики структуры и динамики веществ».

Структура и объем работы.

Работа состоит из введения, 6 глав, заключения и выводов, и списка цитируемой литературы. В главе 1 приведен литературный обзор. В главе 2 обсуждаются полученные молекулярно-динамические модели. В главе 3 подробно изложены детали используемых методов анализа, в том числе новых. В главах 4 и 5 приведены результаты анализа МД моделей растворов. В главе 4 обсуждается локальная и глобальная структура растворов, глава 5 посвящена анализу объемных свойств растворов с использованием разбиения Вороного. В главе 6 на основании всех полученных в работе результатов делаются выводы и описывается строение водных растворов ТМАО, ТВА, мочевины и тройных растворов ТМАО и мочевины.

Работа изложена на 124 страницах, содержит 52 рисунка и 5 таблиц, список цитируемой литературы содержит 255 источников.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ по проекту 19-33-90205 «Развитие подхода для структурной интерпретации объемных свойств растворов на основе молекулярно-динамического моделирования»

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Проблема структуры растворов

1.1.1 Общие методологические замечания

Несколько перефразировав слова из программной статьи Джоэля Хильдебранда, одного из основоположников науки о растворах, можно сказать, что растворы – одни из наиболее важных для химика, но, при этом, наиболее сложных для предсказания систем [1].

Понимание их строения на молекулярном уровне и его связи с макроскопическими свойствами является первостепенной задачей физической химии. Первые теории растворов начали появляться еще в позапрошлом столетии, достаточно вспомнить, знаменитую дискуссию Менделеева и Аррениуса [2]. Однако, несмотря на такой солидный возраст и большое количество успехов, для современного исследователя эта область представляет не меньший вызов.

С точки зрения формальной термодинамики проблема описания растворов сводится к определению функциональной зависимости химических потенциалов $\mu_i(p, T, x)$ компонентов от температуры, давления и концентрации. Если подходящее уравнение удалось подобрать, то все термодинамические характеристики можно выразить через его коэффициенты. Проблема же заключается, во-первых, в теоретическом обосновании подобных уравнений, а во-вторых, в отсутствии физического смысла их коэффициентов. Конкретный вид уравнения должен определяться деталями межмолекулярных взаимодействий и строения раствора, но в рамках формальной термодинамики связь между макроскопическими и микроскопическими свойствами установить невозможно. Традиционно такими задачами занимается статистическая физика [3].

Статистические теории растворов появились в прошлом столетии, наиболее известные из них – теория Кирквуда-Бафа [4] и теория Макмиллана-Майера [5]. Они обе строго связывают термодинамические характеристики раствора с интегралами от корреляционных функций. Сами корреляционные функции связаны, очевидно, с межмолекулярными взаимодействиями в растворе, однако эта связь крайне сложная, и теорий, которые бы ее строго описывали, в настоящее время не существует. Таким образом, вычислять конкретные свойства растворов с помощью теорий Кирквуда-Бафа и Макмиллана-Майера в настоящее время возможно только для самых простых систем – леннард-джонсовских смесей [6].

Сложность статистического описания характерна не только для растворов, но и для чистых жидкостей [7]. Причина этого состоит в том, что все они являются случайными

пространственными системами, методы работы с которыми начали развиваться не так давно. Один из способов обойти эту проблему заключается в пренебрежении дискретным строением жидкости. Такие модели хорошо известны в химии, можно вспомнить, например, модель Дебая-Хюккеля [3]. Все они основываются на представлении растворителя как континуальной диэлектрической среды, и они неплохо работают для растворов электролитов и сильных диполей при малых концентрациях, поскольку учитывают главный для этих систем фактор – электростатические взаимодействия. В растворах неэлектролитов же остальные факторы начинают играть не меньшую роль, поэтому для них такие модели неприменимы.

Общий подход к решению проблемы исследования растворов неэлектролитов, который начал появляться в середине прошлого столетия, называют иногда молекулярной термодинамикой [8]. Он состоит в разработке упрощенных моделей строения раствора, согласующихся с их наблюдаемыми термодинамическими свойствами. В рамках таких моделей пытаются раскрыть физический смысл коэффициентов в зависимостях термодинамических параметров и предсказать поведение этих параметров для разных систем. По сути, структурная модель «подгоняется» под известные термодинамические свойства. Ясно, что такие модели будут иметь ограниченную точность, но подход молекулярной термодинамики показывает, пожалуй, лучшие на сегодняшний день результаты. В качестве примеров такого подхода можно вспомнить модель «айсберга» Фрэнка [9–12], предполагающую некоторое упорядочение молекул воды в гидратной оболочке гидрофобной частицы, модель косфер Гурни [13], объясняющую изменение свободной энергии гидрофобной ассоциации, или модель Немети-Шераги, предполагающую возникновение водородно-связанных кластеров в жидкой воде [14–16]. В настоящее время подходы молекулярной термодинамики оказываются еще более востребованным, поскольку с развитием методов компьютерного моделирования растворов, в первую очередь молекулярной динамики, появилась возможность не просто согласовывать модель строения с экспериментальными характеристиками, но и проверять ее непосредственно в компьютерных расчетах. Это дает надежду на то, что компьютерное моделирование растворов позволит развить единую физическую картину строения растворов, объясняющую их наблюдаемые свойства.

1.1.2 Термодинамическое описание растворов

Основной величиной, определяющей все свойства макроскопической системы, является ее свободная энергия Гельмгольца F . В случае растворов ее независимыми параметрами выступают температура, давление и концентрация. Концентрации обычно выражают в единицах: молярности $c_i = \frac{n_i}{V}$, где n_i – количество вещества компонента i , V – полный объем

системы (или в плотности частиц $\rho_i = \frac{N_i}{V}$, что то же самое с точностью до числа Авогадро, N_i – количество частиц компонента i); моляльности $m_i = \frac{n_i}{M_1}$, где M_1 – масса растворителя в килограммах (или, что то же самое с точностью до молярной массы, отношения количеств компонентов, $\tilde{m}_i = \frac{n_i}{n_1} = \frac{N_i}{N_1}$); или мольной доли $x_i = \frac{n_i}{n_0} = \frac{N_i}{N_0}$, где $n_0 = \sum n_i$ – общее количество моль раствора, а $N_0 = \sum N_i$ – общее количество частиц раствора. Свободную энергию Гельмгольца F чаще используют в теоретических работах, поскольку ее характеристические переменные – V и T , в эксперименте чаще работают с свободной энергией Гиббса G , ее характеристические переменные – p и T .

Многие уравнения записываются проще с использованием химического потенциала $\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i}\right)_{T,p,n_{i \neq j}}$, поскольку в равновесии обязано выполняться условие $\sum \mu_i dn_i = 0$, и если известны химпотенциалы, то можно рассчитать параметры любого равновесия. Благодаря уравнению Гиббса-Гельмгольца $\sum n_i d\mu_i = 0$ в бинарных растворах достаточно знать $\mu_i = \mu_i(p, T, x)$ лишь для одного компонента. Для идеального раствора

$$\mu_i(p, T, x) = \mu_i^0(p, T) + RT \ln x_i,$$

где $\mu_i^0(p, T)$ – потенциал чистого компонента при тех же p и T . В реальных растворах используют аналогичное уравнение

$$\mu_i(p, T, x) = \mu_i^0(p, T) + RT \ln a(p, T, x),$$

$a = \frac{f}{f_0}$ – активность компонента, f – его фугитивность (летучесть), f_0 и $\mu_i^0(p, T)$ – соответственно, стандартные летучесть и химический потенциал, т.е. значения этих характеристик в стандартном состоянии. В идеальном растворе $a_i = x_i$, c_i или m_i в зависимости от выбора стандартного состояния, а коэффициент активности $\gamma_i = \frac{a_i}{x_i}$ (или $\frac{a_i}{c_i}$, или $\frac{a_i}{m_i}$) равен 1. В качестве стандартного состояния выбирают либо состояние чистого компонента (как в идеальном растворе), либо состояние бесконечного разбавления компонента [17].

Свободную энергию и химпотенциал для разных растворов невозможно сравнивать прямо, поскольку они зависят также от свойств исходных компонентов. Поэтому применяют функции смешения – разности между термодинамическими функциями раствора и их суммой для чистых компонентов, и избыточные функции – разности функций смешения реальных и идеальных растворов. Некоторые избыточные функции, такие как объем, энтальпия или теплоемкость, совпадают с функциями смешения, для свободной энергии и энтропии это не так. Избыточный химпотенциал $\mu_i^E = \ln \gamma_i$, избыточная энергия Гиббса $\overline{G^E} = -RT \sum x_i \ln \gamma_i$. Часто применяют степенное разложение таких величин, примерами являются уравнение Маргулиса [18; 19]

$$\ln a_1 = \ln x_1 + bx_2^2 + cx_2^3 + \dots$$

или уравнение Рейдлиха-Кистера [20]

$$\frac{F^E}{RT} = x(1-x)P^n(2x-1) = x(1-x)(B + C(2x-1) + D(2x-1)^2 + \dots).$$

Одним из способов экспериментального определения химпотенциала является измерение давления насыщенного пара компонента над раствором, поскольку оно однозначно связано с активностью законом Рауля, $p = p_0 a$, где p и p_0 – давления пара компонента над смесью и над чистым компонентом при той же температуре и внешнем давлении [17]. В идеальном растворе он переходит в $p = p_0 x$. Для малорастворимых газов вместо него используют аналогичный закон Генри, $p = Kx$ (вместо x может стоять c или m), где K – константа Генри,

$$RT \ln K = \mu_{is}^0 - \mu_{ig}^0,$$

μ_{is}^0 – химпотенциал компонента в растворе при бесконечном разбавлении, μ_{ig}^0 – его же химпотенциал в газе. Для твердых малорастворимых веществ или жидкостей аналогично считают

$$\mu_{is}^0 - \mu_{ic}^0 = -RT \ln x,$$

μ_{ic}^0 – химпотенциал в конденсированной фазе. Выражение $\mu_{is}^0 - \mu_{ig}^0$ для газа есть работа по переносу одного моля компонента из идеального газа в бесконечно разбавленный раствор. Для конденсированных фаз $\mu_{is}^0 - \mu_{ic}^0$ имеет тот же смысл, но перенос происходит не из газа, а из чистого вещества. Эта работа состоит из суммарных взаимодействий растворенной молекулы с растворителем и энергией реорганизации растворителя. Она не включает в себя взаимодействия между молекулами растворенного вещества, поскольку рассчитывается для бесконечного разбавления. Такая величина называется стандартным изменением энергии Гиббса растворения $\Delta_s G^0$ (свободной энергией растворения). Зная ее зависимость от температуры и давления, можно рассчитать и все других характеристики растворения – энтальпию, теплоемкость, объем и т.д.

Концентрационные зависимости не только химического потенциала, но и других характеристик часто раскладывают в ряд по концентрации. Формальным обоснованием этого является теория вириального разложения МакМиллана-Майера [5]. Они показали, что осмотическое давление раскладывается в ряд по активности компонента, для бинарного раствора

$$\pi = kT(c + \sum_m B_m C^m),$$

где B_m связаны с интегралами m -частичной корреляционной функции. В частности,

$$B_2 = -2\pi N_a \int_0^\infty (g(r) - 1)r^2 dr,$$

$g(r)$ – парная корреляционная функция.

$$B_3 = 4B_2^2 - \frac{1}{3V} \int g_3(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_3 + 4\pi V \int_0^\infty g(r) r^2 dr - \frac{2}{3} V^2.$$

$g_3(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3)$ – трехчастичная корреляционная функция. Коэффициенты более высоких порядков выражаются еще сложнее. Однако можно говорить, что они связаны с вкладом пар, троек, четверок частиц и т.д. [21; 22]. Несложно показать, что тогда и μ_i будет выражаться через эти же коэффициенты, а значит и все остальные свойства растворов. Поэтому раскладывая термодинамические функции в ряд по концентрации, можно анализировать взаимодействия групп частиц. Обычно таким образом изучают второй вириальный коэффициент, поэтому работают только с малыми концентрациями - при больших концентрациях сложно получить корректный результат, поскольку вклад могут давать и высокие степени. МакМиллан и Майер в качестве переменной p рассматривали давление над чистым растворителем, для которого рассчитываются интегралы. Общие уравнения связи между вириальными коэффициентами МакМиллана-Майера и коэффициентами в степенном разложении свободной энергии были получены Фридманом [22; 23], в качестве единиц концентрации он использовал моляльность. Они включают в себя парциальные объемы компонентов при бесконечном разбавлении и сжимаемость растворителя. Для второго коэффициента эта связь имеет вид $g_{aa} = \frac{RT}{V_1^0} (B_2 - \bar{V}_2^0 + \frac{1}{2} RT \kappa_1)$, где g_{aa} – второй коэффициент в разложении свободной энергии, κ_1 – сжимаемость растворителя. Поэтому коэффициенты в разложении экспериментально измеренных свойств не связаны однозначно с интегралами от корреляционных функций. Однако различия между ними не очень велики.

Еще одной строгой теорией, связывающей термодинамические свойства растворов с интегралами от корреляционных функций, является теория Кирквуда-Бафа. В ней используются только парные корреляционные функции, но между всеми типами частиц. Интегралы $G_{\alpha\beta} = \int (g_{\alpha\beta}(R) - 1) dV$ называют интегралами Кирквуда-Бафа, они показывают общее превышение количества частиц β вокруг α над статистическим, $g_{\alpha\beta}(R)$ – парная корреляционная функция между частицами вида α и β . Для бинарных растворов величина $\Delta = G_{11} + G_{22} - 2G_{12}$ характеризует различия в расположении подобных частиц вокруг подобных и неподобных (насколько больше растворителя вокруг растворителя и растворенного вещества вокруг растворенного вещества, чем растворителя рядом с растворенным веществом). Дальше можно показать, что

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial \mu_1}{\partial x}\right)_{T,p} &= kT \left(\frac{1}{(1-x)} - \frac{c_1 \Delta}{1+x c_1 \Delta} \right), \\ \left(\frac{\partial \mu_2}{\partial x}\right)_{T,p} &= kT \left(\frac{1}{x} - \frac{c_1 \Delta}{1+x c_1 \Delta} \right), \\ \bar{V}_2 &= \frac{c_1(G_{11}-G_{12})+1}{\Delta c_1 c_2 + c_1 + c_2}, \\ \bar{V}_1 &= \frac{c_2(G_{22}-G_{12})+1}{\Delta c_1 c_2 + c_1 + c_2}, \\ \kappa &= \frac{1}{kT} \frac{(G_{11}G_{22}-G_{12}^2)c_1 c_2 + c_1 G_{11} + c_2 G_{22} + 1}{\Delta c_1 c_2 + c_1 + c_2}. \end{aligned}$$

Эти уравнение тоже можно использовать для разложения экспериментальных термодинамических характеристик, но они оказываются менее удобными, чем вириальное разложение, поэтому последнее используется чаще. Важно, что обе теории позволяют рассчитать термодинамические характеристики именно через интегралы от корреляционных функций. Сами же корреляционные функции таким образом получить невозможно, поэтому из концентрационных зависимостей термодинамических свойств все еще невозможно объяснить изменения в строении растворов.

1.1.3 Развитие представлений об устройстве растворов

Степенное разложение для активности компонентов было предложено еще в XIX веке [18; 19]. Одна из первых интерпретаций коэффициентов такого разложения была предложена ван-Лааром на основе уравнения состояния Ван-дер-Ваальса. Если допустить, что в этом уравнении

$$\begin{aligned} a &= \sum_{\alpha,\beta} x_\alpha x_\beta a_{\alpha\beta}, \\ b &= \sum_{\alpha,\beta} x_\alpha x_\beta b_{\alpha\beta}, \\ a_{\alpha\beta} &= \sqrt{a_{\alpha\alpha} a_{\beta\beta}}, \\ b_{\alpha\beta} &= \frac{1}{2} (b_{\alpha\alpha} + b_{\beta\beta}), \end{aligned}$$

компоненты распределены случайно и объем аддитивен, то можно получить [6]

$$\ln \gamma_1 = \frac{x_2^2 b_1 b_2}{RT(x_1 b_1 + x_2 b_2)^2} \left(\frac{a_1^{1/2}}{b_1} - \frac{a_2^{1/2}}{b_2} \right)^2.$$

Если коэффициенты b у обоих компонентов равны, то уравнение сводится к виду

$$\ln \gamma_1 = B x_2^2,$$

где

$$B = \frac{(\sqrt{a_1} - \sqrt{a_2})^2}{RTb}.$$

Неидеальность растворов по ван-Лаару, таким образом, вызвана различиями в энергии взаимодействия молекул разных компонентов. Хильдебранд позднее показал, что уравнение

$\ln \gamma_1 = Bx_2^2$ действительно выполняется для смесей небольших неполярных молекул с близкими объемами [6; 19]. Он обосновал этот факт, снова предположив, что молекулы расположены в растворе случайно, объем аддитивен, а парные потенциалы взаимодействия φ_{ij} и парные корреляционные функции g_{ij} не зависят от концентрации [24]. Случайность распределения молекул приводит к идеальным значениям энтропии смешения. Такие растворы Хильдебранд назвал регулярными [6; 19].

Развитием идеи ван-Лаара являлся принцип независимого действия поверхностей, предполагающий, что неидеальность раствора обусловлена тем, что у разных компонентов различаются силы когезии [25–27]. В рамках такого подхода избыточную энергию можно рассчитывать через долю поверхности между молекулами разного типа и получить выражение

$$\ln \gamma_1 = \beta^2 S_1 \varphi,$$

где φ – энергия контакта единицы поверхности разных компонентов, S_1 – площадь поверхности, а β – доля поверхности компонента 2. При $\beta \sim x_2$ снова получается $\ln \gamma_1 = Bx_2^2$.

Еще одним наивным представлением о строении растворов были решеточные модели, активно развивавшиеся в 30-40 гг прошлого века. В них предполагается, что молекулы раствора располагаются в среднем регулярным образом на некоторой решетке. Статистическая сумма в таких моделях представляется в виде $Z = Z_{vib} Z_{lattice}$, где Z_{vib} отвечает за внутримолекулярные степени свободы, и предполагается, что в растворе она такая же, как в чистых компонентах, а все параметры смешения основаны на изменении конфигурационной части статсуммы $Z_{lattice}$. Также делается допущение о том, что энергию раствора можно представить как сумму энергий взаимодействия только соседних пар молекул. Допущение о возможности размещения каждой молекулы в узле регулярной решетки эквивалентно допущению об аддитивности объемов. Применение решеток в таких моделях обуславливалось тем, что на них существенно проще рассчитывать конфигурационную статсумму $Z_{lattice}$.

В рамках решеточной модели Хайтлер обосновал уравнение для регулярного раствора [28]. Гуггенхайм упростил его вывод, а также отметил очевидную проблему модели регулярного раствора: различия во взаимодействии должны приводить к отклонению от случайности распределения молекул [29–31]. Допустив, что эти различия малы, он получил выражение

$$G^E = \frac{n_a n_b}{n_a + n_b} \lambda \left(1 - \frac{n_a n_b}{(n_a + n_b)^2} \frac{2\lambda}{rkT} \right),$$

где λ – энергия взаимодействия молекул разного типа, а r – координационное число решетки.

Случайность распределения молекул нарушается также из-за разницы их размеров. Предельный случай такой разницы – растворы полимеров. В рамках решеточных моделей удалось рассчитать избыточную энтропию таких растворов, допустив, что каждое звено

полимерной молекулы может занимать отдельный узел решетки [6; 27; 32–41]. Это можно сделать, рассматривая последовательное расположение звеньев полимера в решетке с учетом изменяющейся вероятности обнаружить узел решетки свободным. Такие рассуждения были проведены независимо Флори и Хаггинсом. Они получили несколько разные выражения, поскольку Флори пренебрегал возможными пересечениями полимерных цепей и не учитывал различия в вероятности встретить свободный узел около пустого и занятого узлов [36; 37], в то время как Хаггинс учел эти факторы [32; 38–41]. Однако оба выражения сводятся к виду

$$\Delta S_{mix} = -k(n_w \ln \varphi_w + n_s \ln \varphi_s),$$

известному как уравнение Флори-Хаггинса. Здесь $\varphi_s = \frac{n_s x}{n_w + n_s x}$ и $\varphi_w = \frac{n_w}{n_w + n_s x}$ - доля узлов, занятых полимером и растворителем соответственно. В рамках решеточной модели все узлы имеют одинаковый объем, поэтому φ_i имеет смысл объемной доли компонента i . Гуггенхайм предложил другой вывод этого уравнения, основанный на рассмотрении равновесия между «паром» - пулом свободных молекул с постоянным давлением - и «раствором» в виде решетки [33]. В выводе этого уравнения предполагается, что все доступные конфигурации полимера равновероятны, что эквивалентно равенству энергии взаимодействия между всеми узлами решетки, т.е. нулевой теплоте смешения. Такие модельные растворы известны как атермальные, и именно для них справедливо уравнение Флори-Хаггинса [17; 42].

Хаггинс предположил [27], что уравнение Флори-Хаггинса можно применять к растворам любых молекул для учета влияния разницы их размеров на неидеальность раствора. Хильдебранд предложил свой вывод уравнения Флори-Хаггинса, не прибегая к решеточным моделям [34]. Он основан на рассмотрении вероятности встретить молекулу с учетом ее «свободного объема» и количества молекул в системе, и снова на допущении об аддитивности объемов. С одной стороны, такой подход позволил отказаться от нефизичного представления о растворе как о решетке. С другой стороны, допущения Хильдебранда тоже оказываются сомнительными. Скэтчард предложил считать «свободный объем» пропорциональным площади молекулы, тогда в уравнении Флори-Хаггинса должна стоять доля площади, как в подходе Лэнгмюра [27]. Идея основана на том, что энергия взаимодействия молекулы с окружением пропорциональна числу контактов, которое, в свою очередь, пропорционально площади. Для полимерных молекул площадь примерно пропорциональна объему, поэтому исходное уравнение Флори-Хаггинса работает, но для малых молекул нужно учитывать эту поправку.

Таким образом, две основных причины отклонения растворов от идеальности – различия в взаимодействиях молекул разного типа и разница в их объемах. Хильдебранд предложил объединить модель регулярных растворов с уравнением Флори-Хаггинса, приводя уравнение для общего случая растворов, не содержащих специфических взаимодействий [35]:

$$RT \ln \frac{a_2}{\varphi_2} = V_2 \varphi_1^2 (\delta_1 - \delta_2)^2 + RT \varphi_1 \left(1 - \frac{V_2}{V_1}\right).$$

Здесь $\delta_1 = \sqrt{\frac{\Delta E^v_1}{V_1}}$ – введенный Хильдебрандом параметр растворимости, ΔE^v_1 – энергия испарения моля компонента, а V_1 – мольный объем. Первый член в уравнении отвечает за отклонение энтальпии или энергии от идеальной, а второй – за отклонение энтропии. При этом Хильдебранд отмечает, что влияние энтальпийного и энтропийного факторов неодинаково, второй приводит к значительно меньшим отклонениям от закона Рауля [34; 35]. Также можно учесть внутреннее противоречие модели регулярных растворов и добавить коэффициенты четвертой степени [27]. Однако ни в одном из этих подходов не решается проблема неаддитивности объемов. Скэтчард предложил в свое время для ее решения сначала рассматривать изохорное смешение компонентов, а потом изотермически расширять смесь [43].

Подобные модели работают для растворов, в которых отсутствуют специфические взаимодействия, такие как сольватация или ассоциация. Известно, что первая приводит к отрицательному отклонению от идеальности, а вторая – к положительному [35]. Предпринимались попытки учесть их в рамках обычной химической термодинамики. В подходе Долежалека предполагается, что все отклонения раствора от идеальности вызваны только образованием в растворе новых частиц – ассоциатов или сольватов, раствор таких частиц уже идеален [1; 6]. В дальнейшем развитии этого подхода уже допускалось, что неидеальность вызывается физическими причинами (разница энергий и объемов), а химические процессы только дополняют ее [27; 44]. Рейдлик и Кистер предположили, что константа равновесия ассоциации не зависит от концентрации, т.е. все формы вещества всегда испытывают одинаковое влияние среды [44]. Выражения для избыточной энергии Гиббса получаются в таком случае довольно громоздкими, но было показано, что при ряде допущений она раскладывается в полином с ненулевыми коэффициентами при второй и четвертой степени, которые связаны с константой ассоциации. Скэтчард пытался пойти еще дальше и рассчитывать энергии взаимодействия разных компонентов на основе площадей получающихся ассоциатов, а энтропию для них рассчитывать на основе уравнения Флори-Хаггинса [27].

Наконец, Рейдлик и Кистер предложили разложение для избыточной свободной энергии, которое является одним из наиболее популярных и по сей день [20]:

$$\frac{F^E}{RT} = x(1-x)P^n(2x-1) = x(1-x)(B + C(2x-1) + D(2x-1)^2 + \dots).$$

Множители $x(1-x)$ обеспечивают нулевое значение избыточной свободной энергии для чистых компонентов, а аргумент полинома $x_2 - x_1 = 2x - 1$ был выбран для антисимметризации этой функции относительно замены компонентов. Это уравнение позволяет классифицировать растворы: равенство нулю всех коэффициентов означает, что раствор

идеален, раствор с $B \neq 0$ будет регулярным по Хильдебранду, поправки на неравномерность распределения компонентов в регулярном растворе дадут $B \neq 0$, $C = 0$ и $D \neq 0$, запись уравнения для регулярных растворов через объемные, а не мольные доли, предложенная Скэтчардом [26; 27; 43; 45–47], даст

$$B = \frac{2A_{12}V_1V_2}{RT(V_1+V_2)}, \quad C = -\frac{B(V_1-V_2)}{(V_1+V_2)}, \quad D = \frac{B(V_1-V_2)^2}{(V_1+V_2)^2}.$$

Для двух компонентов, склонных к самоассоциации, будет получаться большое значение D , выраженная взаимная ассоциация, напротив, даст зависимость третьей степени [44]. Отметим, что хотя по уравнению Рейдлиха-Кистера раскладывают сами избыточные величины для растворов, отмечается, что параметр $\frac{Y^E}{RTx(1-x)}$ (иногда называемый кажущейся мольной величиной раствора), где Y^E – избыточная величина, оказывается еще более информативным для характеристики строения раствора, т.к. на нем наблюдаются яркие особенности при больших и малых концентрациях, которые на самих избыточных параметрах оказываются подавлены [48].

Все эти модели пытаются обосновать простые степенные разложения термодинамических потенциалов растворов на основании упрощенной картины их молекулярного строения. Дальнейшее развитие подобных подходов дало еще ряд моделей [6]. Так, в модели конформных растворов потенциалы взаимодействия всех частиц имеют вид $u_{\alpha\beta}(r) = \varepsilon_{\alpha\beta}f\left(\frac{r}{\sigma_{\alpha\beta}}\right)$, где f – одинаковая для всех пар функция, а $\varepsilon_{\alpha\beta}$ и $\sigma_{\alpha\beta}$ специфичные для выбранной пары типов частиц параметры. В модели случайных растворов свободная энергия раствора заменяется на энергию жидкости с потенциалом $\langle U(\vec{r}, \tau) \rangle$, где $U(\vec{r}, \tau)$ – энергия конкретного раствора с молекулами, расположенными в координатах \vec{r} способом τ и усреднение проводится по всем возможным τ . В такой жидкости потенциал межмолекулярного взаимодействия и парная корреляционная функция будут функциями концентрации раствора, который ставится ей в соответствие. Дальнейшие расчеты свободной энергии относительно такой референсной системы можно проводить по теории возмущений. Можно также в качестве референсной модели рассматривать модель твердых шаров или любую другую модель с легко задаваемым потенциалом межмолекулярного взаимодействия. Подобные подходы позволяют с очень высокой точностью рассчитывать термодинамические свойства для системы, слабо отличающейся от смеси шаров, например, для смеси ван-дер-ваальсовых жидкостей. Принципиально в таких моделях возможно учитывать анизотропность потенциала и описывать, например, растворы малополярных молекул. Однако, поскольку все они основываются на теории возмущений, их применение ограничено только такими системами, для которых

отличия от референса малы, и, например, водные растворы с их помощью описать уже невозможно.

Проблема описания водных растворов состоит в первую очередь в сложности строения самой жидкой воды. Для веществ, имеющих подобный размер молекул, жидкая вода обладает высокими значениями коэффициента поверхностного натяжения, теплоемкости, диэлектрической проницаемости, температуры плавления и кипения, теплоты испарения, низким значением плотности и отрицательным изобарным коэффициентом теплового расширения ниже 4⁰С [49–51]. Так, температура кипения воды составляет 373К, а близкого к ней по строению метанола - 338К, диэлектрическая проницаемость жидкой воды – около 78, у метанола – 33.6, при близких значениях дипольного момента в вакууме [49; 50]. Причины такого поведения связаны с особенностями строения сетки водородных связей. Каждая молекула воды может дважды выступать донором и дважды - акцептором водородной связи, поэтому сетка водородных связей в жидкой воде трехмерная. При небольшом размере молекулы [51] на нее приходится около 4 водородных связей, т.е. их плотность в жидкости очень высока [49]. Строение жидкой воды часто сравнивают с строением льда-I. Как и в твердом состоянии, в жидкости молекула воды связана водородными связями с четырьмя соседями, ближайшее окружение организовано преимущественно тетраэдрически. Однако в жидкой воде сетка не идеальная, она содержит неоднородности и дефекты. Это приводит к появлению структурных особенностей, влияющих на ее термодинамические свойства. Еще Бернал отмечал, что в жидкой воде одновременно сосуществует несколько подструктурных мотивов [49]. Развитие этой идеи привело к знаменитой двуструктурной модели воды, согласно которой жидкая вода состоит из двух подсистем – более структурированной «льдоподобной» воды и менее структурированной «плотной» воды, по свойствам напоминающей простую жидкость [52]. Отметим, что двуструктурная модель до сих пор является предметом дискуссий, см. напр. [52; 53] и ссылки в них.

Одной из самых известных моделей растворов, основывающихся на структуре воды, стала модель «айсберга» Фрэнка. В цикле работ 1945г. Фрэнк и Эванс развивали концепцию свободного объема и пытались приписать этому понятию физический смысл [9–11]. Они связали изменение энтропии в любом процессе с изменением свободного объема частицы, т.е. доступного ей объема в фазовом пространстве, $\Delta S_{AB} = R \ln \frac{V_{fB}}{V_{fA}}$. При этом они пытались интерпретировать этот объем в терминах реального молекулярного устройства системы. В частности, они проинтерпретировали известные линейные корреляции между энтальпией и энтропией растворения, а также тот факт, что в водных растворах неполярных частиц энтропия и энтальпия растворения значительно ниже, чем в неводных, а для полярных частиц они,

наоборот, заметно выше. Их объяснение состояло в том, что вокруг неполярных частиц в водных растворах формируются области большей упорядоченности, которые они и назвали «айсбергом». Вокруг неполярных частиц, напротив, формируются области большей разупорядоченности. Авторы отдельно отмечали, что термин «айсберг» отнюдь не означает, что структура таких областей подобна льду. Большая «кристалличность» понималась ими исключительно в термодинамическом, но не в структурном аспекте. Развивая эту идею, Фрэнк и Вен предложили свою знаменитую модель воды, состоящей из «переключающихся кластеров» из водородно-связанных молекул воды [12]. Согласно этой модели, вокруг неполярных молекул такие кластеры формируются интенсивнее, т.е. количество водородных связей возрастает. Ионы, напротив, разрушают подобные кластеры.

Развитием модели Фрэнка-Вен стала модель воды Немети и Шерага [14]. Они также постулировали наличие в чистой воде «переключающихся кластеров», состоящих из молекул, связанных друг с другом водородными связями. Разделены такие кластеры «несвязанными» молекулами, рис. 1а. Однако они считали, что кластеры должны быть плотными, и все молекулы воды внутри связаны друг с другом четырьмя водородными связями. Молекулы на поверхности кластера могут иметь 3, 2 или 1 водородную связь. «несвязанные» молекулы не образуют друг с другом водородных связей, однако все еще удерживаются в жидкости ван-дер-ваальсовыми и сильными диполь-дипольными взаимодействиями. На основании этого они разделили все молекулы на 5 энергетических уровней по числу водородных связей, сделали оценку доли таких молекул и развили статистическую модель чистой воды. В дальнейшем они применили свою модель для растворов неполярных молекул [15]. По их логике, неполярная молекула, например, углеводород, может быть частично окружена водородно-связанным кластером. При этом, если молекула воды имеет 4 водородные связи, то рядом с ней может расположиться молекула углеводорода, поскольку кластеры содержат полости, и за счет дополнительных ван-дер-ваальсовых взаимодействий энергия молекулы воды несколько уменьшится, см. рис. 1б. У «несвязанных» молекул или молекул, имеющих меньшее число водородных связей, энергия, напротив, увеличится, поскольку они располагаются плотнее друг к другу и молекула углеводорода должна будет вытеснить молекулу воды, т.е. сильные диполь-дипольные взаимодействия между молекулами воды заменятся на значительно более слабые взаимодействия воды с углеводородом. Такое изменение энергетических уровней приводит к тому, что вокруг молекулы углеводорода кластеры становятся больше. Это Немети и Шерага и понимают под образованием «айсберга».

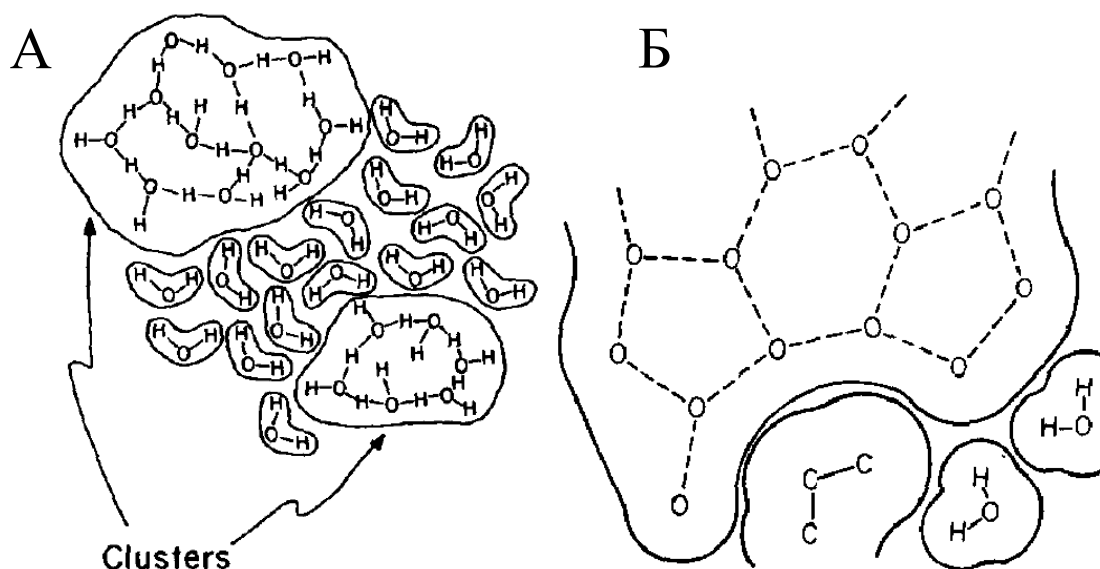


Рисунок 1. а) Схематичная модель водородно-связанных кластеров в чистой воде по Немети и Шерага, рисунок из [14]. б) Схематичное расположение молекулы углеводорода, частично окруженной водородно-связанным кластером, рисунок из [15].

Таким образом, «айсберг» по Немети и Шерага по своей структуре напоминает клатраты газовых молекул во льду [15; 54; 55]. В пользу такой модели говорит, например, тот факт, что особенности на термодинамических характеристиках ряда растворов наблюдаются при концентрациях, соответствующих соотношению молекул в клатрате [56]. «Айсберг» позволяет объяснить аномальные температурные зависимости растворимости неполярных молекул в воде – известно, что при комнатных температурах растворимость с повышением температуры уменьшается, однако при высоких температурах она снова начинает увеличиваться, т.е. ведет себя нормальным образом. В рамках данной модели аномальные термодинамические характеристики при комнатной температуре объясняются сильно отрицательной энтропией и сильно положительной энтальпией образования «айсберга», а при высоких температурах «айсберг» разрушается и не вносит вклад в термодинамику растворения [57]. Аналогично можно объяснить аномальные температурные зависимости мицеллообразования в воде [58]. Идея находится в согласии с тем фактом, что в других полярных растворителях, например, в гидразине, таких аномалий не наблюдается, и он ведет себя как вода при высоких температурах [59]. Наконец, сама модель воды Немети и Шерага прекрасно согласуется с термодинамическими свойствами воды [14] и способна объяснить, например, значительные различия между поведением обычной и тяжелой воды [60].

Однако нужно отметить, что свойства воды можно объяснить и другими способами [60]. Поэтому интерпретация термодинамики растворения неполярных молекул Немети-Шерага критиковалась с самого начала. Так, значительной проблемой модели «айсберга» является объяснение объемных свойств растворов неполярных молекул. Известно, что парциальный мольный объем таких молекул в воде значительно ниже, чем в неполярных растворителях и

даже чем в чистых веществах. Это означает, что объем воды в гидратных оболочках углеводов меньше, чем в чистой воде, поэтому приходится признать, что структура «айсберга» отличается от структуры льда, где объем молекулы, напротив, больше [11; 55; 60; 61]. Одним из успехов модели «айсберга» является объяснение факта замедления вращения молекул воды в гидратных оболочках неполярных частиц [62–66]. Однако его можно объяснить и не прибегая к «айсбергу», одним лишь наличием рядом с молекулой воды неполярной «стенки», неспособной завязать водородную связь [67; 68]. Наконец, прямые эксперименты по нейтронной дифракции не показали изменения ФРР вода-вода в гидратных оболочках таких неполярных молекул, см, напр. [69].

Однако, самой главной проблемой модели переключающихся кластеров Немети-Шерага является то, что она неверна [70]. В конце семидесятых годов Стэнли с соавторами показали, что в жидкой воде обязана наблюдаться перколяция сетки водородных связей [71–73]. Это означает, что в жидкой воде нет «островов» связанных кластеров, расположенных в «море» несвязных молекул – все молекулы воды включены в один водородно-связанный кластер и сетка водородных связей пронизывает всю систему. Идеи о возникновении перколяции высказывались и раньше, в частности еще Берналом [49; 70], а с 80-х годов прошлого века они стали общепринятыми.

Схожей с моделью Немети-Шерага является клатратная модель, предложенная Самойловым, и, в несколько другом варианте, Полингом [70]. Она предполагает, что в воде существует глобальная сетка водородных связей как во льду, но ее полости заняты молекулами воды, не связанными водородными связями с остальными (клатрат воды в воде). Согласно этой модели, углеводородные молекулы при растворении занимают эти полости и вытесняют из них молекулы воды, которые встраиваются в основную сетку. Это также позволяет объяснить уменьшение энтропии, отрицательную энтальпию гидратации, а также уменьшение объема системы. Однако эта модель тоже не стала общепринятой, хотя иногда ее применяют и в настоящее время [74; 75].

Как уже упоминалось выше, все молекулы воды в жидкой воде связаны в сетку водородных связей [22; 50; 70]. Однако эти связи могут различаться по геометрии и энергии. Именно на этих различиях и основано современное понятие гидрофобной и гидрофильной гидратации, являющихся наследниками старой концепции «айсберга» [22]. Считается, что в гидратной оболочке неполярных частиц сетка водородных связей более стабильна, а в оболочках ионов – менее стабильна, чем в чистой воде, хотя, конечно, уже никто не предполагает появления «льдоподобных» структур или, наоборот, полного разрушения сетки. Еще когда идеи Фрэнка и Вен были популярны, высказывались гипотезы о том, что образование «айсберга» сводится лишь к замедлению вращения молекул воды в гидратной

оболочке [76]. Херманн предположил, что такие молекулы воды ограничены асимметрией электрического поля около неполярных частиц, т.е. упорядочение происходит по тем же причинам, которые обуславливают высокое поверхностное натяжение воды [77]. Хильдебранд на основании модели воды Попла предполагал, что в гидратной оболочке неполярных частиц меньше «изогнутых» водородных связей, чем в чистой воде [61]. Мадан и Шарп показали в моделировании Монте-Карло, что распределение углов ООН в ближайшем окружении молекулы воды является бимодальным [22; 50; 78–80]. Первый пик при значениях угла около 12° соответствует четырем нормальным водородным связям, а второй – дополнительному соседу, оказавшемуся рядом с выбранной молекулой воды. В оболочке неполярных молекул первый пик несколько увеличивается, а второй – уменьшается, в оболочке ионов – напротив, заметно вырастает второй пик. Это означает, что улучшение сетки водородных связей вызвано тем, что неполярная частица «удаляет» лишних соседей молекулы воды, не связанных с ней нормальными водородными связями, тем самым увеличивая долю молекул, связанных «правильными» водородными связями. Неполярные молекулы, напротив, частично нарушают обычные водородные связи и увеличивают долю несвязанных соседей. При этом не предполагается нарушений глобальной целостности сетки водородных связей, но локально, вблизи растворенной молекулы, она изменяется. Это, в частности, позволяет объяснить одно из наиболее характерных различий между гидратацией гидрофобных и гидрофильных частиц – значительную положительную теплоемкость растворения первых и отрицательную – вторых, на основании которой их разделяют на «структурулучшители» (structure-makers) и «структуроразрушители» (structure-breakers) [81].

Существенные различия в растворении и гидратации гидрофобных и гидрофильных частиц приводят и к существенным различиям в причинах и термодинамических проявлениях гидрофильных и гидрофобных взаимодействий. Козман, впервые использовавший термин «гидрофобная связь», подчеркивал следующие ее особенности: такие связи стабилизированы энтропийно, а не энтальпийно; их образование эндотермично; они более стабильны при комнатных температурах, а не при низких температурах; их образование сопровождается увеличением объема [55]. Немети и Шерага на основе своей модели переключающихся кластеров и концепции «айсберга» рассчитали термодинамические характеристики гидрофобных взаимодействий в белках [16]. Они показали, что гидрофобные взаимодействия усиливаются с ростом температуры примерно до 60°C и затем уменьшаются. В дискуссии с Хильдебрандом, критиковавшим термин «гидрофобная связь» [82], Козман, Немети и Шерага подчеркивали, что основная причина образования такой связи энтропийная и в этом ключевое ее отличие от обычной «гидрофильной» связи [83]. Действительно, если при растворении неполярных частиц наблюдается потеря энтропии за счет структурирования воды в гидратной

оболочке, то при объединении двух таких частиц энтропия будет возрастать, поскольку такая оболочка, по крайней мере частично, будет разрушаться. Фридман и Кришнан предложили модель образования такой связи на основе объединения «косфер» – гидратных оболочек – и частичного выхода воды из них в объемную фазу [13].

Таким образом, гидрофобные взаимодействия являются взаимодействиями, обусловленными растворителем. В отсутствие растворителя неполярные молекулы взаимодействовали бы только за счет слабых ван-дер-ваальсовых сил, и термодинамика таких взаимодействий существенно бы отличалась от взаимодействия в растворителе. Это подчеркивали многие авторы. Например, Бен-Наим в рамках статистических рассуждений достаточно аккуратно показал, что свободная энергия молекул в растворе разделяется на обычный потенциал взаимодействия двух частиц и потенциал, обусловленный влиянием растворителя [84–86]. Значение этого потенциала на расстоянии контакта двух гидрофобных частиц Бен-Наим предложил оценивать достаточно простым способом: например, для двух молекул метана он будет равен разнице химического потенциала этана при бесконечном разбавлении и удвоенного значения аналогичной величины для метана, поскольку структура гидратной оболочки в этих двух случаях почти не отличается. При нулевом расстоянии между молекулами потенциал, обусловленный растворителем, оказывается меньше, чем на расстоянии их контакта, т.е. с увеличением расстояния он растет. Херманн чуть позднее показал, что после расстояния контакта он еще несколько растет, но потом он обязан проходить через максимум и уменьшаться до значений, характерных для больших расстояний [87]. Он сделал это на основании теории возмущений, однако показал, что величина энергии взаимодействия растет сначала пропорционально площади полости, в которую помещена пара молекул, но затем этот рост замедляется. До этого же он показал, что энергия растворения отдельной молекулы пропорциональна площади этой молекулы [88]. Получается, что вклад растворителя в свободную энергию можно объяснить энергией создания полости на малых расстояниях, когда молекулы находятся в контакте. При больших расстояниях этот эффект уже не играет роли.

Идея рассматривать работу по созданию полости в растворителе как меру энергии растворения легла в основу теории масштабных частиц (ТМЧ) и была высказана Райсом до этого ранее [89]. Он показал, что для твердых шаров химпотенциал равен

$$\mu_{HS} = kT(-\ln(1-y) + uxR^3 + \frac{1}{2} \frac{3y}{(1-y)^3} R^2 + \frac{3y}{1-y} (R^2 + R)),$$

где $R = \frac{r_2}{r_1}$, $y = \frac{4}{3} \pi r_1^3 \rho_1$ – степень заполнения растворителя, и $x = \frac{(1+y+y^2)}{(1-y)^3}$. Также он показал, что это уравнение работает для плотных неполярных растворителей. Пиеротти расширил применение этого подхода для вычисления термодинамических функций растворения благородных газов [90], а позднее показал, что такой подход работает и для водных растворов

[91]. Однако в химическом потенциале нужно учитывать не только работу по созданию полости, но и энергию взаимодействия молекулы с растворителем. Последняя, однако, заметно ниже, чем работа по созданию полости. ТМЧ в несколько модифицированном варианте активно применяется и сегодня [22].

Таким образом, мы видим, что разработать теорию, которая бы объясняла наблюдаемые термодинамические свойства водных растворов неэлектролитов оказывается крайне сложно. Примитивные подходы, учитывающие только энергию взаимодействия пар молекул и их статистическое распределение, не работают. Такая теория должна учитывать строение жидкой воды, которое само по себе все еще является полем для дискуссий, а также сложное пространственное распределение молекул растворенного вещества, вызванное комбинацией электростатических и гидрофобных взаимодействий. Нельзя забывать и про то, что жидкость является плотной фазой, и в ее строении большую роль играет исключенный объем. Огромной сложностью в исследовании строения жидкостей в целом и растворов в частности являлись ограниченные возможности проведения эксперимента. Однако в последние несколько десятилетий активно развиваются методы компьютерного моделирования, в частности, метод МД. Он позволяет получать и исследовать картину молекулярного устройства таких систем в компьютерных моделях на молекулярном уровне. Есть надежда, что именно компьютерные модели позволят построить новые теории, которые свяжут термодинамические свойства растворов с их строением на молекулярном уровне и смогут предсказывать свойства новых систем.

1.2 МД моделирование растворов

1.2.1 Метод молекулярной динамики

Метод молекулярной динамики – один из методов вычислительной химии. Он основан на феноменологическом подходе силовых полей. В классическом методе МД каждый атом рассматривается как материальная точка, между атомами вводятся парные взаимодействия. Обычно используют ван-дер-ваальсовы и электростатические взаимодействия, а также взаимодействия, основанные на химических связях (потенциал между атомами, соединенными химической связью, деформационный и торсионный потенциалы). Иногда учитывают и другие типы взаимодействий. Все они формируют поле сил, действующих на каждый атом. Вычислительная процедура классической молекулярной динамики сводится к итеративному решению уравнений классической механики. На каждом шаге вычисляются новые координаты и скорости атомов с учетом действующих на него сил. В результате получается молекулярно-динамическая траектория – набор координат атомов в последовательные моменты времени. МД траектория представляет собой «кино», последовательные кадры которого характеризуют эволюцию моделируемой системы.

Современная классическая МД позволяет получать модели, содержащие до нескольких сотен тысяч частиц и рассматривать временные масштабы до микросекунд. Чаще всего метод применяется для задач супрамолекулярной химии, исследования конденсированных систем (жидкости, растворы, кристаллы) и исследования биополимеров, в первую очередь белков. Метод плохо подходит для расчета систем, в которых важны квантовые эффекты, например, кластеров металлов, и никак не учитывает эффекты, связанные с изменением электронных состояний. Отметим также, что на сегодняшний день развито много вариаций метода, существенно расширяющих границы его применимости («крупнозернистая» МД, гибридные методы с использованием квантовой химии и т.д.). Подробнее с теорией метода можно ознакомиться, например, в книге [92].

Метод появился в конце 50-х годов прошлого века. Изначально он применялся в первую очередь для моделирования простых жидкостей и проверки статистических теорий, которые в те годы активно развивались. Позже его стали использовать для исследования молекулярных жидкостей. По мере развития метода, разрабатывались алгоритмы, а также совершенствовались силовые поля (наборы параметров, используемых для описания взаимодействий). В 90-х гг XX века произошел резкий рост количества работ, связанных с МД. Вызвано это, во-первых, развитием полей сил, позволяющих достаточно хорошо описывать широкий класс систем, во-вторых, существенным ростом вычислительных мощностей. Уже с 90-х гг большинство задач

молекулярной динамики можно решать с помощью достаточно мощных ПК. Наконец, важную роль сыграло появление пакетов программ для МД моделирования. В настоящее время есть ряд популярных доступных пакетов (Gromacs, Amber, NAMD, CHARMM, LAMMPS и т.д.), в которых реализованы различные МД алгоритмы, а также включены библиотеки параметров силовых полей. Поэтому в настоящее время проведение МД моделирования стало рутинной задачей. Современные МД модели с разумной точностью воспроизводят экспериментальные данные и, если они получены грамотно, не содержат в себе вычислительных артефактов.

Метод позволяет получить координаты всех атомов в последовательные моменты времени, т.е. дает эволюцию молекулярной структуры. В МД моделях можно детально исследовать многие процессы на молекулярном уровне. Таких возможностей не дает ни один экспериментальный или теоретический метод. Новые возможности исследования закономерно позволяют ставить новые вопросы, которые ранее не поднимались. Развиваются целые области знания, которые невозможны были бы без компьютерных моделей. Одной из таких областей является анализ растворов. В настоящее время можно говорить о растворах *in silico* (термин, впервые появившийся в биологии в конце прошлого столетия и означающий компьютерный эксперимент [93; 94]).

Как уже было сказано, получение надежных МД моделей (растворов, в частности) стало технической работой. Значительно более сложной задачей является анализ этих моделей и извлечение из них информации. Действительно, набор координат в каждый момент времени представляют собой огромный массив численных данных, который не содержит в явном виде физико-химической картины изучаемой системы. Развитие методов анализа и физического осмысления извлекаемой из МД модели информации требует специального внимания и усилий.

1.2.2 Методы анализа МД моделей растворов

Зная координаты всех атомов, можно легко рассчитать корреляции в их расположении. Для их описания наиболее часто используется парная корреляционная функция $g(r)$. Эта функция состоит из небольшого количества пиков на малых расстояниях между молекулами, которые и соответствуют корреляциям в их расположении. На больших расстояниях в жидкостях $g(r)$ выходит на 1, поскольку корреляции теряются. Она фигурирует почти во всех статистических теориях жидкостей и растворов, с ее помощью можно выразить многие термодинамические свойства [4; 7]. Однако, во-первых, все эти свойства определяются через ее интеграл по всему пространству, и поэтому для больших расстояний даже малые отклонения $g(r)$ от 1, которые могут возникать из-за вычислительных погрешностей, будут иметь большой вклад. Во-вторых, даже рассчитав подобные интегралы, все равно оказывается крайне сложным

делать выводы о структурных причинах их изменений. Тем не менее, $g(r)$ рассчитывается практически в любой работе по МД моделированию растворов. Из нее можно делать непосредственно структурные выводы, определять характерные расстояния корреляций. На ее основе рассчитывают структурный фактор, координационное число, делают выводы о наличии водородных связей, ассоциации [95–101]. Дальние ассоциации $g(r)$ связывают с появлением микрофаз [97; 102]. Наконец, концентрационные зависимости интегралов от $g(r)$, например, интегралов Кирквуда-Бафа, могут представлять самостоятельный интерес [101–107].

Прямые измерения термодинамических свойств в МД расчетах возможны, но встречаются нечасто. Причина этого снова состоит в том, что их прямое определение не дает понимания их связи с структурой раствора, а простое определение термодинамических свойств для большинства распространенных растворов проще провести экспериментально.

Другая важная сторона исследования строения МД моделей растворов – анализ ассоциатов. Часто ограничиваются простыми характеристиками ассоциатов, например распределением их по размерам [96–98]. Иногда, однако, встречаются и более интересные работы. Так, в [108; 109] было показано, что в растворах трет-бутанола при 5% образуется перколирующий кластер, и при этом скачком изменяется фрактальная размерность кластера. Кроме того, в области перколяции резко возрастают флуктуации среднего размера кластера, как при фазовом переходе.

Многообещающим в анализе растворов может стать метод Вороного. Подробно он описан, например, в книгах [110; 111]. Он успешно применялся в МД моделировании жидкостей и стекол [112; 113], а также в анализе волюметрических характеристик биомолекул [114–116]. В моделях жидкой воды было показано, что асферичность многогранника характеризует локальное окружение молекулы [117]. Применяли его и к анализу моделей растворов [118–124]. Так, с помощью многогранников исследовали локальное окружение растворенных молекул [119; 124], пустоты в растворах [119; 125; 126]. С помощью метода Вороного анализировали ассоциацию в растворах DMSO [118], ацетона [119], мочевины [125], электролитов [127], исследовали свободный объем молекулы [128]. В работе [129] авторы предлагают с помощью разбиения Вороного рассчитывать площадь, доступную растворителю, а в [123] показана связь между объемом Вороного и вторым вириальным коэффициентом.

1.3 Обзор исследуемых систем

1.3.1 Растворы ТМАО

Триметиламин-N-оксид (ТМАО, рис. 2) является осмолитом, т.е. используется клетками для регуляции осмотического давления. При этом он является осмолитом-протектором, т.е. стабилизирует нативную конформацию белков и защищает их от денатурирующего влияния различных факторов (температуры, давления, действия веществ-денатурантов), за что его иногда называют даже «химическим шапероном» [130–137]. В частности, высока концентрация ТМАО в тканях глубоководных организмов, благодаря чему они способны выживать при огромном внешнем давлении [131].

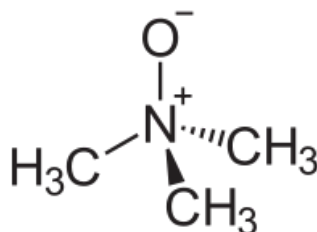


Рисунок 2. Структура молекулы ТМАО.

Механизм такой стабилизации белков активно обсуждается в литературе [136–141]. Было показано экспериментально [142] и в моделировании [139; 143], что концентрация молекул ТМАО вблизи белка понижена. Это приводит к так называемому осмофобному эффекту – невыгодность взаимодействия ТМАО с белком обуславливает невыгодность денатурации последнего, т.к. в денатурированном состоянии как правило поверхность белков (а значит и количество невыгодных контактов с ТМАО) больше [144]. Причины этой невыгодности взаимодействия ТМАО с белком остаются, однако, неясными. Предлагается ряд объяснений, но на сегодняшний день нельзя однозначно выбрать какое-то одно из них. Поскольку концентрация самого ТМАО вблизи белка понижена, невыгодное взаимодействие обусловлено не прямыми контактами, а происходит опосредованно, через воду. Считается, что ТМАО способен изменять сетку водородных связей воды [137; 145–147]. В частности, усиливаются водородные связи вода-вода в первой и даже во второй гидратной оболочке его молекул [78; 148–150]. Таким образом, объяснение стабилизации белков ТМАО лежит в строении растворов самого ТМАО.

Атом кислорода ТМАО имеет большой отрицательный заряд, благодаря чему молекула ТМАО образует две или три прочных водородных связи с молекулами воды [66; 151–153], что видно по данным квантовой химии [154], молекулярной динамики [151; 155], КР спектроскопии [156], *ab initio* МД [157]. Отметим, что формальный заряд на атоме кислорода равен -1, а на

атоме азота - +1, т.е. связь NO сформирована по дативному механизму. Реальные заряды на атомах, конечно, меньше, но дипольный момент связи NO все равно очень велик, почти 5D [158; 159]. Существует гипотеза, что именно дипольный момент определяет способность ТМАО стабилизировать белки, а также специфичную структуру его растворов. Значительный дипольный момент характерен для всех молекул осмолитов-протекторов [139].

Специфичным свойством растворов ТМАО является его коэффициент активности, который оказывается больше единицы [139; 146]. Это означает, что добавление каждой новой молекулы в раствор ТМАО приводит к увеличению энергии Гиббса системы, т.е. взаимодействия ТМАО-ТМАО в растворе термодинамически невыгодны. Действительно, в отличие от растворов ТВА (см. 1.5), молекулы ТМАО не склонны к ассоциации в растворе, хотя и имеют такую же гидрофобную группу [100].

Вопросы вызывает и характерное монотонное поведение многих характеристик растворов ТМАО (см. 1.3.5), которое наблюдается на всем интервале концентраций, при котором ТМАО растворим (по разным источникам от ~13 мольн. % [160] до ~19% [161]). Равномерно уменьшается с ростом концентрации число молекул воды в гидратной оболочке [100]. Структура воды в гидратной оболочке тоже остается практически неизменной [155], а сама оболочка оказывается очень устойчивой [100; 140; 154; 155; 162; 163], энергия взаимодействия ТМАО с водой значительно больше, чем, например, для ТВА [164; 165]. Характерная ориентация молекул воды наблюдается не только у атома кислорода, где это ожидаемо, но и вокруг метильных групп, где ориентационные взаимодействия не должны были бы быть такими сильными [166]. Влияет ТМАО и на сетку водородных связей воды. Вода в растворах ТМАО оказывается более структурированной, чем чистая вода, причем не только в первой гидратной оболочке [78; 162; 167–170]. Возможно, именно прочная гидратная оболочка мешает молекулам ТМАО взаимодействовать с белком и друг с другом [140; 147; 155], что и вызывает осмофобный эффект [137; 139; 144].

Ясно, что все указанные особенности ТМАО – высокий заряд на атоме кислорода, дипольный момент, наличие большой гидрофобной части, сильные водородные связи – одновременно влияют на строение его растворов, что приводит к специфическому их поведению. Поэтому на сегодняшний день вопрос о строении его растворов остается открытым [139; 140].

1.3.2 Растворы мочевины

Водные растворы мочевины (рис. 3) используются во многих областях, а потому давно исследуются. Было высказано множество гипотез об их строении. Так, одни утверждают, что

мочевина разрушает сетку водородных связей воды, другие – что она, наоборот, ее стабилизирует, третьи – что не оказывает принципиального воздействия, см., например, работы [170–175] и ссылки в них. Недавние исследования все больше свидетельствуют в пользу последней точки зрения. Данные терагерцовой [171], фемтосекундной [170; 172; 173] и ИК [172] спектроскопии показывают, что свойства воды слабо изменяются с увеличением концентрации мочевины. С помощью МД было показано [174], что топология сетки водородных связей во всем растворе (включая связи с мочевиной) почти не отличается от топологии сетки в чистой воде, т.е. молекулы мочевины встраиваются в эту сетку.

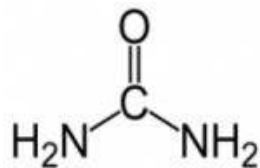


Рисунок 3. Структура молекулы мочевины.

При этом молекулы мочевины склонны к ассоциации. Причины этой ассоциации также не до конца понятны – одни считают, что она обусловлена водородными связями, другие – что она имеет гидрофобный характер [175].

1.3.3 Взаимодействие ТМАО и мочевины в растворах

Мочевину иногда также относят к осмолитам, но она является хорошо известным денатурантом, т.е. в ее растворах белки денатурируют [131; 134; 135; 176; 177]. В числе прочих эффектов ТМАО на белки отдельно отмечают его способность противодействовать влиянию мочевины. При этом оптимальное соотношение ТМАО:мочевина в растворе составляет 1:2. Так, в клетках некоторых организмов их концентрации составляют 0.2М ТМАО и 0.4М мочевины [178; 179]. Именно влияние ТМАО позволяет белкам не денатурировать при такой концентрации мочевины. Кроме того, известно, что добавление мочевины в раствор понижает концентрацию ТМАО у поверхности белка [143].

Можно считать установленным, что мочевина взаимодействует с белками напрямую [180; 181]. Взаимодействие мочевины с белком достаточно сильное, в результате взаимодействия внутри белка ослабляются, что и приводит к его денатурации [137; 182].

Однако механизм противодействия ТМАО влиянию мочевины является предметом дискуссий [149; 150; 170; 180; 183–188]. Существует две противоположные точки зрения.

Первая предполагает, что это противодействие является следствием прямого взаимодействия этих растворенных молекул. Так, известно что энергия взаимодействия ТМАО и мочевины достаточно велика [180; 183]. Это может приводить к предпочтительному

взаимодействию мочевины с ТМАО и, следовательно, сохранению нативной структуры белков. В работе [183] отмечалось существование сильных водородных связей между ТМАО и мочевиной, т.е. молекулы мочевины «лучше растворяют ТМАО, чем белок», и влияние на белок в таких растворах ослабевает. В работе [184] проводилось моделирование аминокислот в водных растворах ТМАО с мочевиной и отмечалось, что ТМАО удаляет мочевины от поверхности аминокислот. Однако в работе [143], где проводилось моделирование белка SNase в таких же тройных растворах, показано, что ТМАО не влияет на расположение мочевины в окрестности белка. В то же время появление в растворе мочевины приводит к еще большему уменьшению концентрации ТМАО вблизи белка в сравнении с растворами ТМАО.

С другой стороны, константа устойчивости комплексов ТМАО с мочевиной оказывается не очень большой [186]. Это согласуется со второй точкой зрения, согласно которой ТМАО и мочевина действуют на белок независимо друг от друга – каждое растворенное вещество просто смещает равновесие между нативной и денатурированной формой белков. На это указывают в том числе данные об осмотическом давлении в двойных и тройных растворах [146; 182], а также данные диэлектрических измерений [189]. Кроме того, данные фемтосекундной спектроскопии показывают [170], что ТМАО повышает скорость вращения молекул воды, а мочевина ее понижает, и при их соотношении 1:2 эти эффекты компенсируются, что также указывает на независимость этих компонентов в растворе.

1.3.4 Растворы ТВА

Трет-бутанол (ТВА, рис. 4) относится к классу малых одноатомных спиртов, включающему в себя также метанол, этанол, 1- и 2-пропанол. Они смешиваются с водой в любых соотношениях, а концентрационные зависимости многих свойств их растворов демонстрируют ряд особенностей, что и привлекает к ним внимание исследователей на протяжении многих лет [168; 190]. У трет-бутанола эти особенности выражены наиболее сильно.

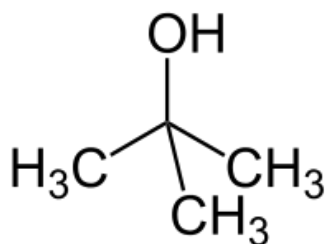


Рисунок 4. Структура молекулы ТВА.

Эксперименты по светорассеянию и рентгеновской дифракции демонстрируют сильное увеличение флуктуаций концентрации при содержании спирта 3-4%, т.е. в растворе появляются

значительные неоднородности, которые исчезают в диапазоне концентраций 15-20% [191–197]. Изменения раствора при концентрациях 3-5% фиксируются методами ИК- и КР-спектроскопии [164; 167–169; 190; 198–200], в частности, в этом диапазоне начинает уменьшаться частота СН-колебаний, наблюдаются характерные изменения в ОН-колебаниях воды. На этот же диапазон указывают данные ЯМР-спектров - наблюдается изменение химсдвига метильных протонов [165; 199; 201], изменяется характерное время диэлектрической релаксации [190; 202]. Особенности наблюдаются и на термодинамических характеристиках. Так, изменяется характер концентрационной зависимости адиабатической сжимаемости, замедляется спад поверхностного натяжения, примерно при 4% наблюдается максимум теплоемкости раствора, при 3% ТВА раствор оказывается эвтектическим [190; 203; 204], изменяется коэффициент диффузии [201]. Отдельно отметим важный для нас минимум на парциальном и кажущемся объемах ТВА, который наблюдается также при 3-5% [74; 165; 168; 205; 206]. Заметим, что эти особенности раствора ТВА сказываются и на поведении других молекул в нем. В частности, при этой концентрации оказывается минимальной критическая концентрация мицеллообразования ряда ПАВ, а также температура плавления РНК в растворах ТВА [165; 168; 190]. Все эти особенности связывают с началом выраженной ассоциации в растворах ТВА в диапазоне концентраций 3-5%.

Подтверждают это и данные моделирования [95; 96; 99–102; 108]. Так, еще в ранних работах отмечалось [99], что в 8% растворах наблюдаются явные крупные ассоциаты, в то время как при концентрации 2% они отсутствовали, хотя и была видна тенденция к ассоциации. Отмечается заметное уменьшение количества воды в гидратных оболочках ТВА в этом диапазоне концентраций [96] при одновременном повышении содержания негидратной воды [100], т.е. наблюдается разделение молекул воды и ТВА и уменьшение числа их контактов. Позже на больших моделях было показано существование крупных образований при концентрации <6% [101] и дальнедействующих корреляций в расположении растворенных молекул [102]. Показано, что в указанном диапазоне концентраций появляется перколирующий кластер [108].

Таким образом, ассоциацию в диапазоне концентраций 3-5% можно считать установленным фактом. Дискуссии, однако, ведутся о строении раствора и возникающих ассоциатов, а также о причинах их появления.

Ранее была популярна точка зрения, согласно которой до 3% молекулы ТВА распределены в растворе независимо и не проявляют тенденции к ассоциации, рис. 5 [164; 167–169; 190–192; 195; 196; 198; 207–209], а при переходе пороговой концентрации сразу формируются крупные кластеры. Однако данные моделирования указывают на то, что даже при малых концентрациях в растворе присутствуют небольшие ассоциаты из молекул ТВА

(димеры, тримеры и т.д.), но в диапазоне 3-5% начинается резкое увеличение их размера [95; 96; 99–102; 108; 109; 122; 174].

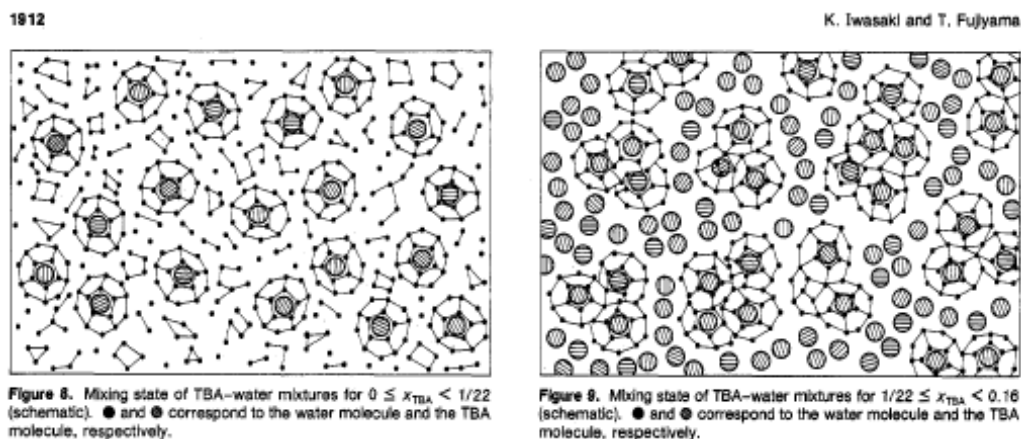


Рисунок 5. Схематичное строение водных растворов ТВА до и после критической концентрации, рисунок из работы [191].

При объяснении наблюдаемых экспериментально зависимостей, а также факта резкого усиления ассоциации, часто обращаются к модели «айсберга» Фрэнка. Движущей силой растворения ТВА в таком подходе является образование устойчивой гидратной оболочки, т.е. отрицательная ΔG_{solv} обусловлена не взаимодействиями ТВА-вода, а взаимодействиями вода-вода [57]. По разным оценкам гидратная оболочка ТВА состоит из 20-30 молекул [69; 192; 194; 196; 207]. При концентрации 3-5% для формирования гидратной оболочки каждой молекулы спирта уже не хватает воды, поэтому добавление новой молекулы спирта в раствор перестает быть выгодным. Онори с соавторами полагают, что формирование айсберга приводит к уменьшению объема молекулы воды в гидратной оболочке в сравнении с чистой водой, что позволяет объяснить уменьшение парциального и кажущегося объема при малых концентрациях [164; 167–169; 198; 207]. Возникающие же ассоциаты имеют структуру, близкую к структуре спирта, и на молекулы в них приходится больший объем, что и обуславливает рост парциального и кажущегося объемов. Это также объясняет, например, уменьшение частот колебаний СН-групп при переходе от сильного поля воды в гидратных оболочках к слабому полю спиртового окружения, изменение сжимаемости – гидратные оболочки слабо сжимаемы, а «мягкая» спиртовая фаза – лучше, другие наблюдаемые характеристики также можно объяснить в рамках этой модели. Одним из наиболее сильных аргументов в пользу этой модели является замедление скорости вращения воды в гидратных оболочках ТВА в сравнении с чистой водой [162], хотя существуют модели, объясняющие этот эффект и без привлечения модели «айсберга» [67; 153]. Против этой модели говорят эксперименты по нейтронной дифракции в растворах ТВА, где не видно изменения парной корреляционной функции вода-вода в сравнении с чистой водой [69].

Другая точка зрения основывается на идее о том, что части гидрофобных молекул могут занимать полости в сетке воды [74; 75; 210; 211]. Так, в работах [74; 203; 207] предполагается, что при малых концентрациях все молекулы ТВА используют полости воды для частичного размещения своих метильных групп. До критической концентрации 3-4% они помещаются туда сравнительно случайно. Это объясняет, например, почему парциальный и кажущийся мольные объемы ТВА в растворе меньше, чем мольный объем чистого спирта. Однако с ростом концентрации доступные полости кончаются, в результате молекулы ТВА вынуждены контактировать друг с другом, вытесняя воду из своих окружений. Начинается интенсивная ассоциация молекул ТВА.

Наконец, не до конца ясно строение возникающих кластеров. Достаточно давно существует представление, согласно которому в растворах амфифильных молекул с крупными гидрофобными группами после некоторых концентраций начинается «микрорасслаивание» [212; 213]. Однако не совсем понятно, что именно оно собой представляет – подобно ли оно началу «макрорасслаивания» в несмешивающихся жидкостях, т.е. для него характерно формирование микроэмульсий, или для таких растворов более характерно формирование перколяционного кластера из растворенного вещества при сосуществоющем с ним перколяционном кластере растворителя. Кроме того, неясен состав «микрофаз» и их структура – являются ли они плотными и компактными или разветвленными.

1.3.5 Сравнение растворов ТМАО и ТВА

Как было упомянуто выше, форма и строение молекул ТМАО и ТВА достаточно похожи – обе имеют гидрофобную часть из трех метильных групп, обе имеют гидрофильный атом кислорода с другой стороны молекулы, рис. 6. Можно было бы ожидать схожей структуры их растворов, однако это не так. Свойства растворов ТВА демонстрируют множество особенностей, связанных с сильной ассоциацией в диапазоне концентраций 3-5% (см. 1.3.4), в то время как в растворах ТМАО ассоциация не наблюдается и все их свойства меняются монотонно (см. 1.3.1). Сравнение этих растворов друг с другом ярче подчеркивает особенности каждого из них и позволяет лучше понять их структуру, и потому этому уделяется немало внимания [100; 164; 165; 167–169; 198; 214].

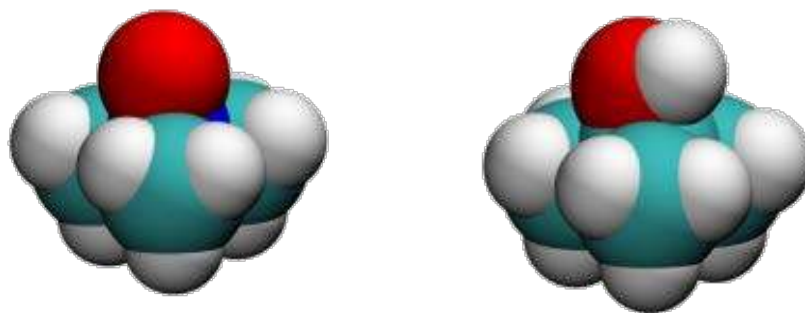


Рисунок 6. Молекулы ТМАО (слева) и ТВА (справа) в представлении ван-дер-ваальсовых сфер.

Моделирование показывает, что количество воды в гидратной оболочке ТМАО с ростом концентрации уменьшается достаточно медленно, в то время как для ТВА это уменьшение происходит более быстро и неравномерно – имеется перелом на кривых при 3% [100]. Энергия взаимодействия ТМАО с водой значительно выше, чем энергия взаимодействия ТВА [164; 165]. Возможно, именно эта разница энергий и приводит к наблюдаемым закономерностям. Напомним, что изменением строения гидратных оболочек (а именно, их разрушением) объясняют начало ассоциации в растворах ТВА. В то же время у ТМАО гидратная оболочка остается неизменной даже тогда, когда молекул воды уже не хватает на их формирование у всех молекул, т.е. молекулы ТМАО начинают пересекаться гидратными оболочками, но не ассоциируют [155]. Встречаются гипотезы о том, что ТМАО ведет себя подобно разбавленным растворам ТВА, но на всем диапазоне концентраций [165; 168; 169; 198].

Рассмотрим кажущиеся и парциальные объемы этих веществ в растворах. рис. 7. В случае ТВА они быстро уменьшаются с добавлением спирта на начальном участке, проходят через минимум при мольной доле 3-6%, после чего примерно до 15% растут и выходят на плато со значением, близким к объему чистого спирта. Объем ТВА при бесконечном разбавлении составляет $87.73 \text{ см}^3/\text{моль}$, в то время как мольный объем чистого ТВА равен $95.09 \text{ см}^3/\text{моль}$ [74], т.е. молекула ТВА в чистой воде занимает меньший объем, чем в чистом спирте. Предельный объем ТМАО, однако, составляет $73.27 \text{ см}^3/\text{моль}$, что еще меньше. Учитывая близкую форму молекул и, следовательно, их ван-дер-ваальсовый объем, можно предположить, что эта разница связана с более сильным взаимодействием ТМАО с водой. Кажущийся и парциальный объем ТМАО монотонно и практически линейно уменьшается на всем изученном интервале концентраций.

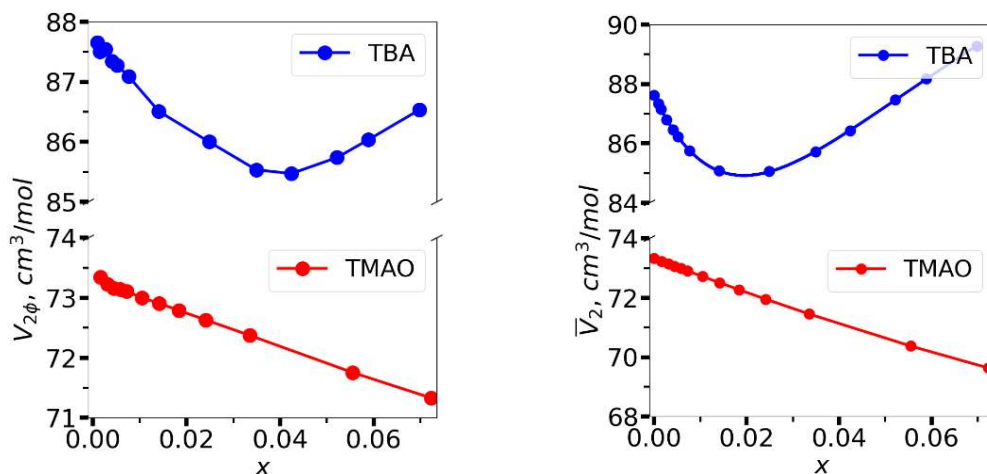


Рисунок 7. Кажущийся (слева) и парциальный (справа) мольные объемы ТВА (синие) и ТМАО (красные) в водных растворах, экспериментальные данные из работ [74; 75].

1.3.6 Растворы ГК и холестерина

Глицерризиновая кислота (ГК) содержится в экстракте корня солодки и используется для лечения различных заболеваний [215]. Отмечается, что она увеличивает растворимость некоторых лекарственных веществ, однако механизм этого ее действия остается не выясненным [216–222]. В воде молекулы ГК образуют устойчивые димеры, а также комплексы с молекулой холестерина в их общем растворе [223]. ЯМР исследования показывают, что в растворах ГК и холестерина в метаноле также присутствуют подобные комплексы, соотношение ГК:холестерин в них составляет 2:1 [224]. Их природа остается неизвестной.

Глава 2. МД моделирование

2.1 Бинарные растворы ТМАО, ТВА и мочевины в воде

Молекулярно-динамическое моделирование проводилось в пакете Gromacs 5.0.7 [225]. Все расчеты проведены в NPT ансамбле при давлении 1 бар с применением баростата Парринелло-Рамана [226; 227] и термостата v-rescale [228]. Для короткодействующих взаимодействий использовался радиус обрезания 1.0нм. Для расчета электростатики была использована PME схема [229; 230] с шагом решетки 0.12нм. Шаг интегрирования составлял 2фс. Длины всех ковалентных связей поддерживались постоянными с помощью алгоритма LINCS [231]. Для визуализации конфигураций модели использовалась программа VMD [232].

Для растворов ТМАО, ТВА и мочевины, а также тройных растворов ТМАО и мочевины все моделирования проводились при температуре 300К. Равновесная траектория для каждой модели соответствовала 100нс после предварительной релаксации в течение 5нс. Усреднение рассчитываемых характеристик производилось по десяти тысячам последовательных конфигураций равновесной траектории, записанных через каждые 10пс.

Для ТМАО и ТВА было получено 20 моделей в интервале концентраций от 0.5% до 10% (мольн.) с шагом 0.5%. Каждая модель содержала 100 молекул растворенного вещества. Более концентрированные растворы получались путем удаления необходимого количества молекул воды и соответствующим уменьшением размера бокса. Для наименьшей концентрации количество молекул воды было равным 19 900, для наибольшей, соответственно, 900. Для мочевины была получена 21 модель в интервале 1-20% с шагом 1%. В диапазоне 1-10% модели также содержали 100 молекул растворенного вещества. В интервале концентраций 10-20% количество молекул растворенного вещества было равным 200, чтобы поддерживать достаточно большой размер бокса при таких концентрациях. Диапазон мольной доли мочевины был выбран большим, чем у ТМАО и ТВА, поскольку молекула мочевины имеет заметно меньший размер и доля занимаемого ею объема оказывается меньше при тех же концентрациях. Отметим, что для концентрации 10% было получено 2 модели, содержащие 100 и 200 молекул мочевины. Соотношения между мольной долей, молярной концентрацией, степенью заполнения (см. далее), и соответствующим числом молекул воды в системе приведены в Таблице 1 для всех этих моделей.

Для ТМАО использовано поле сил из работы [233], для мочевины – из работы [107]. Для ТВА использовалась модель на основе поля сил OPLS-AA [234; 235]. Вода описывалась моделью TIP4P_2005 [236].

Таблица 1. Соответствие между мольной долей (x), молярной концентрацией (C), степенью заполнения (η) и количеством молекул воды для растворов ТМАО, ТВА и мочевины.

ТМАО				ТВА				мочевина			
$x, \%$	$C, \text{ моль/л}$	$\eta, \%$	молекул воды	$x, \%$	$C, \text{ моль/л}$	$\eta, \%$	молекул воды	$x, \%$	$C, \text{ моль/л}$	$\eta, \%$	молекул воды
0.5	0.273	1.31	19900	0.5	0.272	1.21	19900	1	0.55	1.02	9900
1.0	0.537	2.58	9900	1.0	0.534	2.37	9900	2	1.08	2.01	4900
1.5	0.794	3.80	6566	1.5	0.788	3.49	6566	3	1.59	2.98	3233
2.0	1.044	4.99	4900	2.0	1.033	4.58	4900	4	2.09	3.91	2400
2.5	1.287	6.13	3900	2.5	1.270	5.63	3900	5	2.58	4.83	1900
3.0	1.523	7.24	3233	3.0	1.500	6.65	3233	6	3.06	5.72	1566
3.5	1.752	8.31	2757	3.5	1.721	7.63	2757	7	3.52	6.58	1328
4.0	1.976	9.34	2400	4.0	1.935	8.58	2400	8	3.97	7.42	1150
4.5	2.194	10.34	2122	4.5	2.143	9.5	2122	9	4.41	8.24	1011
5.0	2.407	11.31	1900	5.0	2.343	10.38	1900	10	4.84	9.04	900
5.5	2.613	12.25	1718	5.5	2.537	11.24	1718	10	4.84	9.04	1800
6.0	2.815	13.16	1566	6.0	2.726	12.08	1566	11	5.25	9.82	1618
6.5	3.015	14.04	1438	6.5	2.908	12.89	1438	12	5.66	10.58	1466
7.0	3.205	14.89	1328	7.0	3.084	13.67	1328	13	6.06	11.33	1338
7.5	3.393	15.71	1233	7.5	3.254	14.42	1233	14	6.44	12.05	1228
8.0	3.575	16.49	1150	8.0	3.417	15.14	1150	15	6.82	12.75	1133
8.5	3.756	17.28	1076	8.5	3.580	15.87	1076	16	7.19	13.44	1050
9.0	3.927	18.03	1011	9.0	3.736	16.56	1011	17	7.55	14.12	976
9.5	4.083	18.77	952	9.5	3.889	17.24	952	18	7.90	14.77	911
10.0	4.248	19.46	900	10.0	4.031	17.87	900	19	8.25	15.42	852
								20	8.58	16.04	800

Сравнение плотностей наших моделей с экспериментом приведено на рис. 8. Можно видеть хорошее согласие для всех моделей и всех концентраций. В случае ТВА с ростом концентрации накапливается небольшое различие между моделью и экспериментом, что можно связать с неточностью полей сил OPLS-AA. Эта проблема является общей для моделирования растворов при разных концентрациях. Однако наши модели воспроизводят основной характер поведения плотности раствора в используемом интервале концентраций.

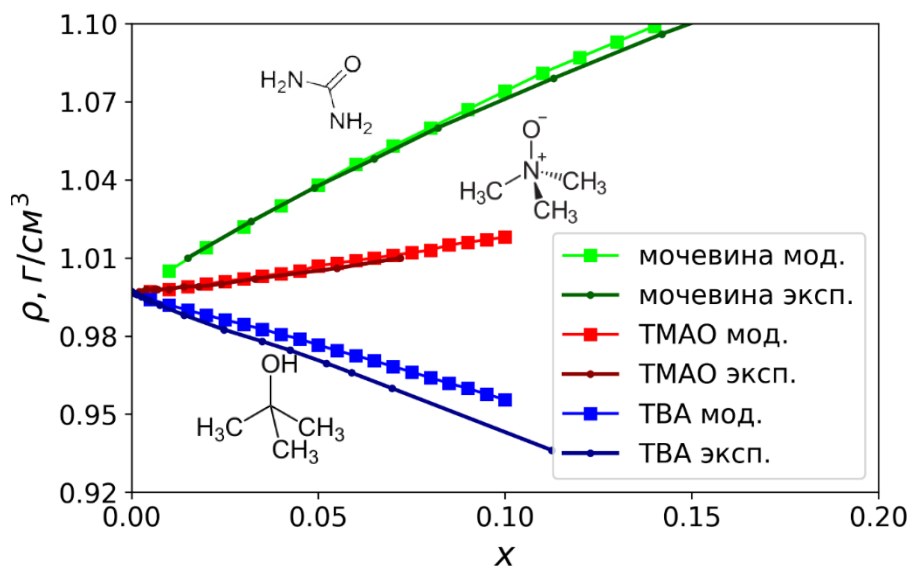


Рисунок 8. Зависимость плотности водных растворов мочевины, ТМАО и ТВА от концентрации. Сплошные линии – экспериментальные данные [74; 75; 237], крупные символы – значения для моделей.

2.2 Тройные растворы ТМАО и мочевины в воде

При сравнении бинарных растворов ТМАО и мочевины с тройными растворами использовался другой набор моделей. Концентрации (в моль/литр) этих моделей растворов, а также количества молекул растворенных веществ и воды показаны в Таблицах 2-4.

Таблица 2. Бинарные растворы ТМАО.

концентрация, М	0.52	1.05	1.59	2.17	2.67	3.27
молекул ТМАО	160	160	160	160	160	160
молекул воды	16495	7840	4921	3472	2693	2085

Таблица 3. Бинарные растворы мочевины.

концентрация, М	0.51	1.02	2.10	3.18	4.22	5.27	6.39
молекул мочевины	160	320	320	320	320	320	320
молекул воды	17126	16575	7624	4809	3422	2585	1993

Таблица 4. Тройные растворов ТМАО и мочевины.

концентрация ТМАО, М	1.04	1.03	1.00	1.02	1.34	2.01	2.08
концентрация мочевины, М	4.17	0.51	1.00	2.04	2.68	1.00	2.08
молекул ТМАО	80	320	160	160	480	160	320
молекул мочевины	320	160	160	320	960	80	320
молекул воды	3149	15549	7855	7275	15582	3585	6471

2.3 Растворы глицирризиновой кислоты в метаноле

Структуры ГК и холестерина показаны на рис. 9. Для растворов ГК было получено две серии моделей при 285К и 310К. Все модели содержали 8 молекул ГК и две молекулы холестерина. Для первой температуры длина траектории составляла 500нс, для второй – 200нс. Размер бокса (8.7 нм) и количество молекул метанола (9637) были выбраны такими, чтобы концентрация ГК составляла 20.4 ммоль/л, что приблизительно в два раза больше, чем в экспериментальной работе [224]. Остальные параметры моделирования были такими же, как и для остальных растворов.

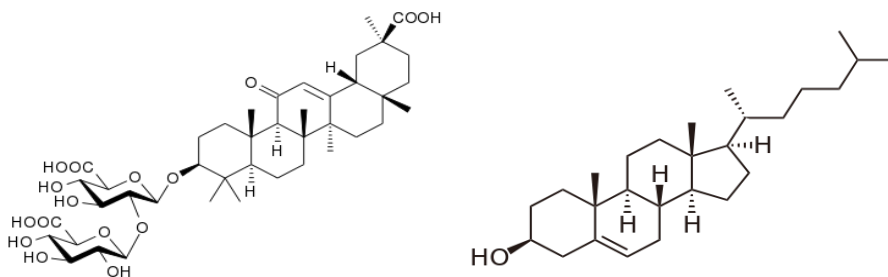


Рисунок 9. Молекула глицирризиновой кислоты (слева) и холестерина (справа).

Существует два изомера ГК, отличающиеся стереохимией гликозидных связей, α и β [238; 239]. В природной ГК обе гликозидные связи имеют β -конфигурацию [238; 240]. Об этом иногда забывают при моделировании и работают с α -связями. В данной работе мы использовали как α - так и β -гликозидные связи. В случае α -связей использовалась параметризация ГК из работы [223]. Параметризацию для β -связей мы не нашли в литературе, поэтому провели свою с использованием полей сил GAFF [241] (для агликона) и GLYCAM [242] (для глюконовых кислот в дисахаридной части). Для холестерина была взята параметризация из поля Amber [243], для метанола использовалось поле TraPPE [244].

Глава 3. Анализ МД моделей

В данной главе мы обсудим подходы, используемые нами в работе. Будет рассмотрена система случайно расположенных в пространстве твердых шаров, которую мы используем для сравнения с молекулами растворенного вещества. Такое сравнение должно помочь отделить «химические» особенности их поведения (т.е. специфические взаимодействия между молекулами) от тривиальных геометрических закономерностей. Отметим, что этому вопросу уделяется мало внимания в литературе, хотя он крайне важен для понимания структурных особенностей изучаемых систем. Будут рассмотрены методы анализа кластеров в растворе. Обсуждаются характеристики кластеров, известные в теории графов, в том числе те, которые редко используются при анализе растворов.

Отдельно будет рассмотрено разбиение Вороного – геометрическое построение, которое давно используется при анализе МД моделей стекол, жидкостей и растворов. Предлагаются новые способы использования этого метода для анализа растворов. С его помощью мы изучаем неоднородности распределения молекул в растворе, а также показываем возможность использования метода для анализа объемных свойств растворов. Вводится новое понятие – *молярные объемы Вороного* компонентов, и выводятся соотношения между ними и объемными свойствами растворов.

3.1 Сравнение раствора с системой случайных твердых шаров

3.1.1 Свойства системы твердых шаров

Все модели случайных шаров получались случайным последовательным добавлением твердых шаров в пустой бокс с периодическими условиями. Диаметр монодисперсных шаров был равен 0.53нм. Как будет показано ниже, это значение соответствует эффективному диаметру молекул ТМАО и ТВА в водных растворах. Степень заполнения изменялась варьированием размера бокса. Напомним, что под степенью заполнения понимается доля объема, занятого шарами, $\eta = \frac{N\pi D^3}{6V_{\text{бок}}}$, где $V_{\text{бок}}$ есть объем модельного бокса, N – количество шаров, а D – их диаметр. Для каждой модели использовалось 100 шаров, для каждой степени заполнения было получено по 10^4 независимых конфигураций. Столько же конфигураций использовалось при анализе растворов. Был получен ряд моделей со степенями заполнения от $\eta = 0.01$ до 0.21 с шагом 0.01.

На рис. 10 показаны парные корреляционные функции $g(r)$ для системы случайных шаров при некоторых плотностях.

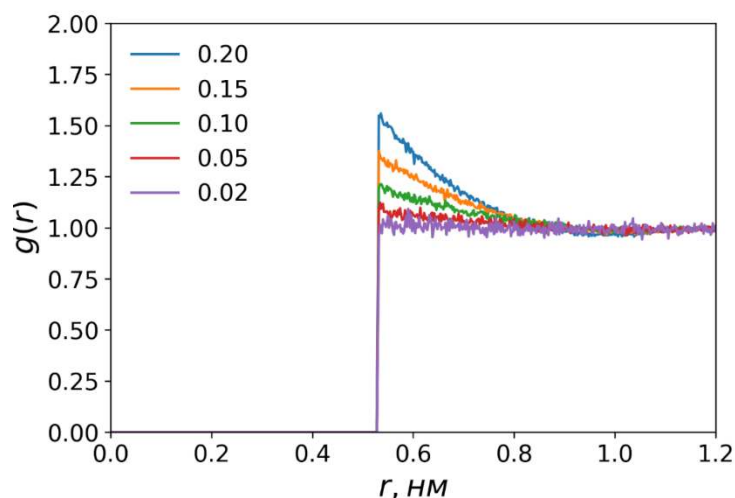


Рисунок 10. Парные корреляционные функции $g(r)$ системы случайных шаров диаметра $D=0.53$ нм для степеней заполнения $\eta = 0.02, 0.05, 0.1, 0.15$ и 0.2 .

При исследуемых степенях заполнения эту систему можно считать «газом» или «флюидом» твердых шаров. Напомним, что для случайных точек, однородно заполняющих пространство, парная корреляционная функция $g(r)$ при всех r равна единице. Для непроницаемых сфер диаметра D значение $g(r)$ равно нулю при $r < D$, на расстояниях $r > D$ ее можно считать равной единице в пределе низкой плотности. Однако уже при степенях заполнения в несколько процентов становится заметным появление первого пика, который монотонно возрастает с ростом плотности, см. рис. 10. Причина появления этого максимума и его увеличения с ростом степени заполнения связана с тем, что по мере заполнения пространства шарами свободного места становится меньше, и вероятность встретить два шара на малых расстояниях возрастает. В этом проявляется эффект исключенного объема. Закономерности же упаковки, проявляющиеся в осцилляциях $g(r)$ (второй, третий и последующие максимумы), при используемых степенях заполнения еще не видны. Для самой высокой рассмотренной плотности $\eta=0.2$ наблюдается только слабый намек на появление минимума после первого максимума.

Кроме монодисперсных твердых шаров (т.е. шаров с одним фиксированным значением диаметра), мы получили модели систем полидисперсных шаров с гауссовским распределением диаметров. Эти модели использовались для нахождения эффективного диаметра молекул, см. 3.1.2. На рис. 11 показаны парные корреляционные функции $g(r)$ для системы монодисперсных шаров с диаметром D и системы полидисперсных шаров со средним диаметром D и разными дисперсиями σ при двух степенях заполнения. Видно, что вертикальный левый фронт, свойственный монодисперсным шарам, превращается в гладкий склон для системы полидисперсных шаров. Отметим, что середина этого склона

хорошо соответствует среднему диаметру сфер в системе, что выполняется для разных дисперсий и для разных степеней заполнения, рис. 11.

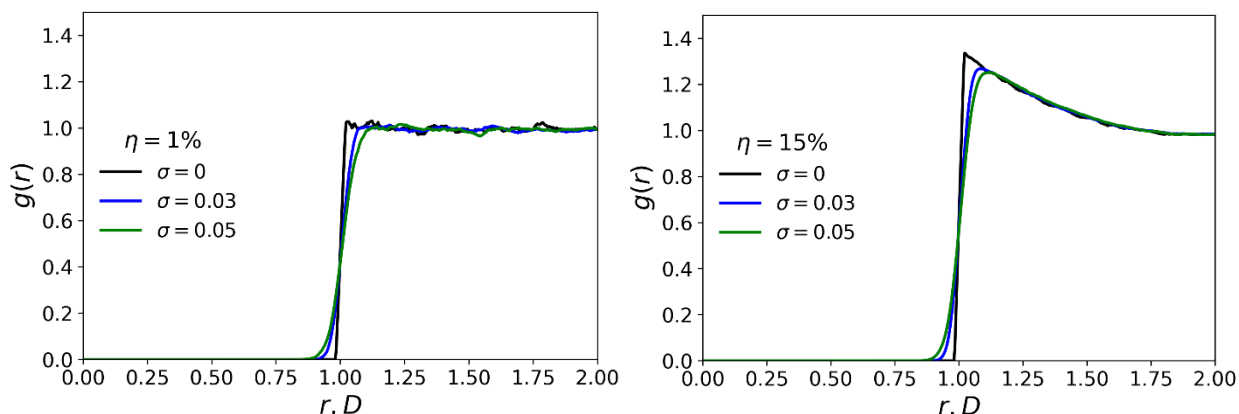


Рисунок 11. Функции $g(r)$ для систем монодисперсных случайных шаров единичного диаметра (черные кривые) и для полидисперсных случайных шаров, имеющих тот же средний диаметр и разные его дисперсии: 0.03 (синяя) и 0.05 (зеленая). Степень заполнения составляет $\eta = 1\%$ (слева) и $\eta = 15\%$ (справа).

Обратим внимание, что если величина σ достаточно мала (составляет несколько процентов от диаметра), то степень заполнения таких полидисперсных систем можно с хорошей точностью оценивать как $\eta = \frac{N\pi D^3}{6V_{\text{box}}}$, где D есть средний диаметр шаров. Действительно, вклады от шаров, размер которых отличается от среднего в большую и меньшую сторону, компенсируются. Остаются члены второго порядка малости, которыми можно пренебречь.

3.1.2 Эффективный диаметр молекулы

Реальные молекулы имеют сложную форму и не являются жесткими. Однако для исследования структурных особенностей растворов их удобно сравнивать с системой случайных шаров, а для этого необходимо рассчитывать степень заполнения пространства растворенными молекулами. Для малых компактных молекул, которые мы исследуем, конформационные изменения практически не влияют на форму, а потому можно представить молекулу шаром, подобрав его эффективный диаметр. Для его нахождения мы сопоставляем $g(r)$ центров растворенных молекул и $g(r)$ системы полидисперсных шаров. Варьируя средние значения диаметра D и дисперсии σ , можно подобрать такие их значения, что левый склон первого пика $g(r)$ системы шаров будет совпадать с левым склоном $g(r)$ исследуемых молекул в растворе. Заметим, что при этом сравнении используется одинаковые количества частиц в модели и размеры модельного бокса.

На рис. 12 показаны такие $g(r)$ для растворов ТМАО при двух концентрациях и для соответствующих им систем полидисперсных шаров. В обоих случаях средний диаметр

полидисперсных сфер получился равным 0.53нм. Дисперсии для обеих концентраций также совпадают, $\sigma = 0.035\text{нм}$, поскольку положение первого пика и крутизна его левого склона практически не изменяются с концентрацией.

Область за пределами первого пика в данном случае нас не интересует. Там кривые $g(r)$ для твердых шаров и для ТМАО ведут себя по-разному. Для случайных сфер при наших степенях заполнения дальние осцилляции еще не появляются, тогда как для растворов видны четкие осцилляции, которые являются результатом "влияния матрицы", т.е. определяются структурой окружающей воды, см. 4.1.2.

У ТВА и мочевины первый максимум на $g(r)$ высокий, что, казалось бы, является препятствием для нашего подхода. Однако и в таком случае левый склон, отражающий вариации ближайших контактов, можно описать в рамках предложенного метода. Действительно, высокий первый пик говорит о большом количестве близких контактов в растворе. Однако это увеличение числа контактов не связано с "жесткостью" молекул, а вызвано другими причинами (ассоциацией молекул в растворе). Поэтому можно рассматривать левый склон безотносительно его высоты. На рис. 13 мы отмасштабировали высоту первого пика $g(r)$ ТВА в растворе до его высоты в системе случайных шаров. Подбирая значения D и σ , можно добиться совпадения левых склонов нормированных $g(r)$ для ТВА и мочевины с левыми склонами системы полидисперсных шаров. Мы получили значения D равные 0.52 нм для ТВА и 0.39 нм для мочевины.

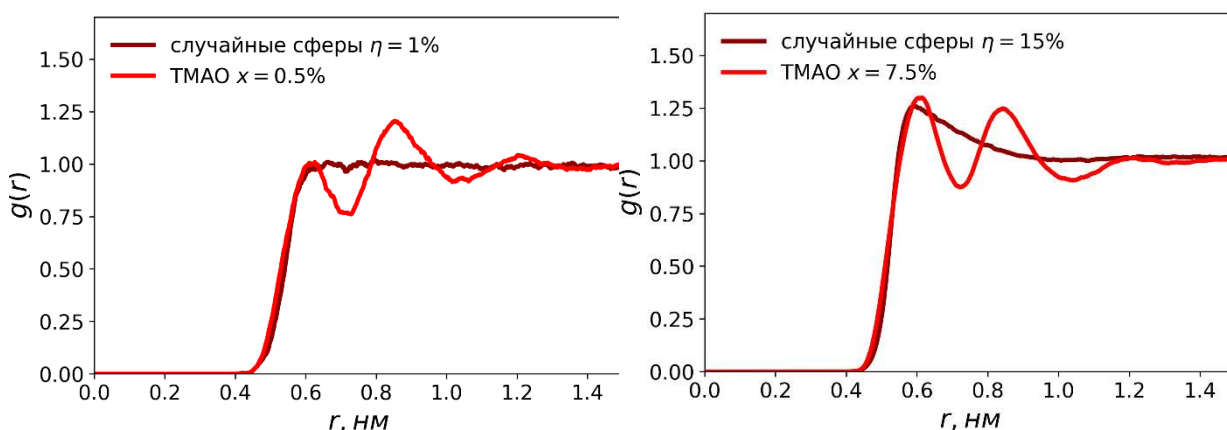


Рисунок 12. Сравнение функций $g(r)$ для ТМАО в растворе (красная) и системы полидисперсных шаров (темно-красная) при $D = 0.53\text{нм}$, $\sigma = 0.025\text{нм}$. Слева: концентрация ТМАО $x = 0.005$, степень заполнения случайных шаров $\eta = 0.01$. Справа: концентрация ТМАО, $x = 0.075$, степень заполнения случайных шаров $\eta = 0.15$, см табл. 1.

Для более высокой концентрации описание также получается хорошим и дает те же значения эффективного диаметра молекул. Для ТВА и мочевины, как и для ТМАО, положение и крутизна левого склона практически не меняются в исследуемом интервале концентраций.

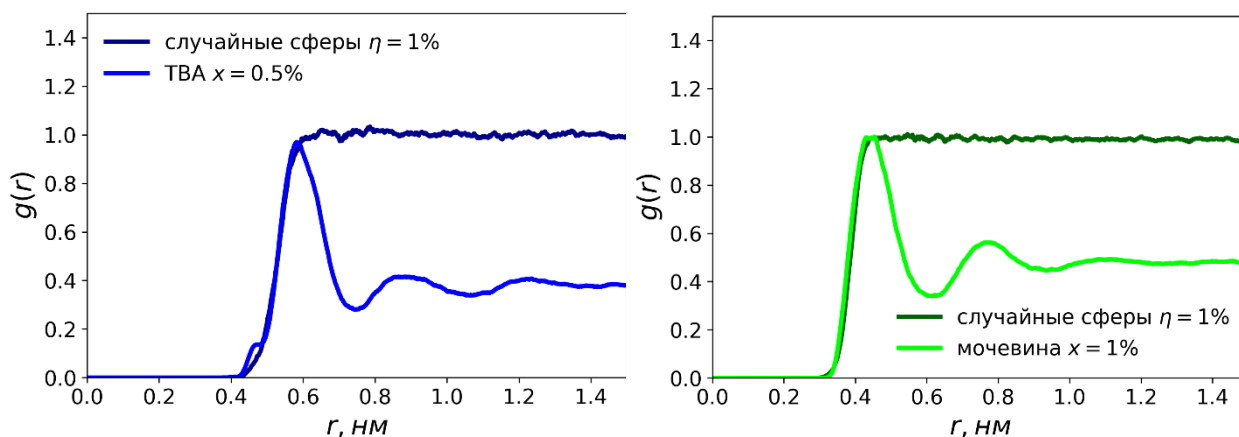


Рисунок 13. Сравнение функций $g(r)$ для ТВА, $x = 0.005$ (слева) и мочевины, $x = 0.01$ (справа) с системой полидисперсных сфер при степени заполнения $\eta = 0.01$. Параметры: $D = 0.52$ нм, $\sigma = 0.02$ нм для ТВА, и $D = 0.39$ нм, $\sigma = 0.017$ нм для мочевины.

Небольшое плечо на левом склоне $g(r)$ для ТВА (рис. 13, слева) соответствует водородной связи между некоторыми молекулами ТВА. Видно, что доля таких молекул мала.

3.1.3 Концентрация в единицах степени заполнения

Для каждой модели раствора мы можем измерять концентрации как в традиционных единицах – в моль/литр или в единицах мольной доли $x_2 = \frac{N_2}{N_1 + N_2}$, так и в единицах степени заполнения η , т.е. как долю объема пространства, которую занимают растворенные молекулы, рассматриваемые как сферы заданного диаметра.

Кроме того, что в единицах η мы можем сравнивать растворы с системой твердых сфер. Стандартные единицы для них либо не могут быть введены (как мольная доля), либо не имеют смысла (как молярность). Также в таких единицах оказывается удобным сравнивать между собой растворы молекул разного размера. Рассмотрим в качестве примера средний по атомам размер кластера в единицах мольной доли и в единицах степени заполнения, рис. 14. Подробнее об этой характеристике см. 3.2.2 и 4.3.2, здесь же мы только показываем различия, связанные с выбором единиц концентрации.

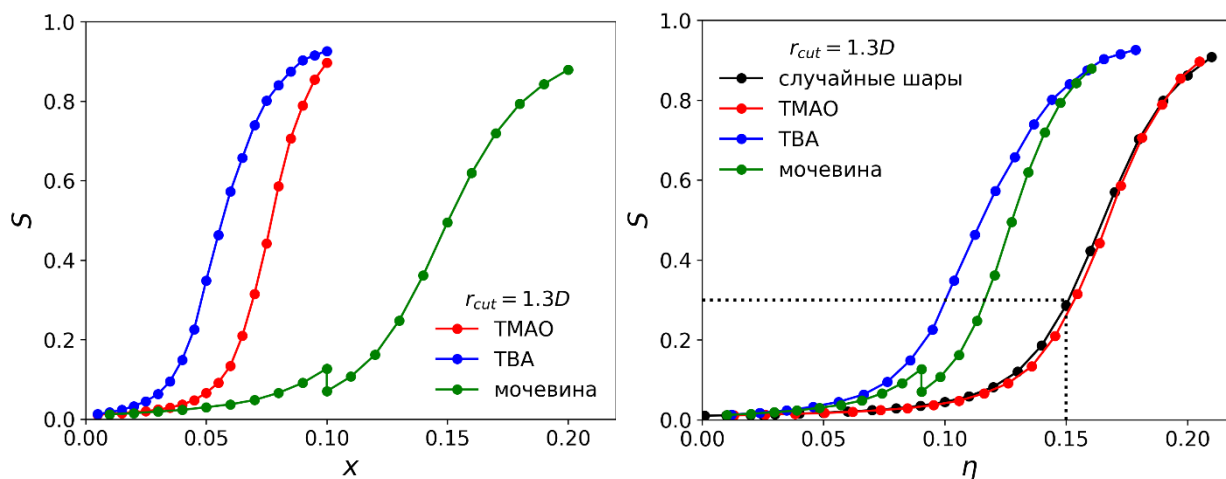


Рисунок 14. Зависимость нормированного среднего взвешенного размера кластера (см. 3.2.3) для растворов и системы твердых шаров от концентрации, слева – в единицах мольной доли, справа – в единицах степени заполнения. Справа также представлена система твердых шаров (черная кривая).

На левом рисунке, где приведена зависимость размера кластера от мольной доли, наименьший размер кластера наблюдается в растворах мочевины. Резкое возрастание кривой у нее начинается значительно позже, чем у ТМАО и ТВА. Однако это вызвано тривиальной геометрической причиной – молекулы мочевины заметно меньше, а значит при одинаковых мольных долях вероятность встречи двух молекул мочевины значительно ниже, т.к. для них доступно больше места. На правом рисунке показана зависимость среднего размера кластера от степени заполнения. Видно, что в этих единицах растворы ТВА и мочевины ведут себя похожим образом. Наименьшие же кластеры наблюдаются в растворах ТМАО. В этих единицах влияние размера молекулы уже не сказывается на поведении наших характеристик, поскольку мы рассматриваем одинаковую долю заполненного пространства. Разное поведение этих кривых вызвано только разными химическими взаимодействиями в растворе. Отдельно отметим, что на правом рисунке также приведена зависимость размера кластера для системы твердых шаров (черная кривая). Видно, что кривая для ТМАО очень хорошо совпадает с кривой для твердых шаров. Это указывает на то, что молекулы ТМАО распределены в пространстве так же случайно. Этого нельзя было бы заключить, если бы мы работали в традиционных единицах концентрации. Таким образом, переход к единицам степени заполнения позволяет разделить геометрические и химические причины изменения анализируемых характеристик и рассматривать только химические различия между системами.

3.2 Анализ кластеров

3.2.1 Определение кластера. Выбор критического расстояния контакта

Существуют разные критерии определения контакта двух молекул. При анализе кластеров мы используем самый простой из них – определение контакта по расстоянию. В таком подходе молекулы считаются контактирующими, если расстояние между ними меньше некоторого критического значения. При этом расстояние можно считать по-разному: между центрами молекул, между заданными атомами молекул, между всеми атомами молекул (молекулы считаются контактирующими, если хотя бы для одной пары атомов расстояние меньше критического). При работе с малыми молекулами (ТВА, ТМАО, мочевина) принципиальной разницы между такими критериями не будет. Наиболее простым и логичным является расчет расстояния между центрами молекул. При работе с более крупными молекулами, в частности, ГК, рассматривают расстояния между всеми атомами.

Выбор величины критического расстояния всегда является произвольным. При работе с растворами ТМАО, ТВА и мочевины мы связываем это расстояние с диаметром молекулы D , используя три разных значения: $1.25 D$, $1.30 D$ и $1.35 D$. На рис. 15 на одном графике показаны функции $g(r)$ для этих растворов, за единицу расстояния выбран эффективный диаметр молекул D . Видно, что используемые граничные расстояния захватывают основную часть первого пика, см. вертикальные точечные линии на рис. 15.

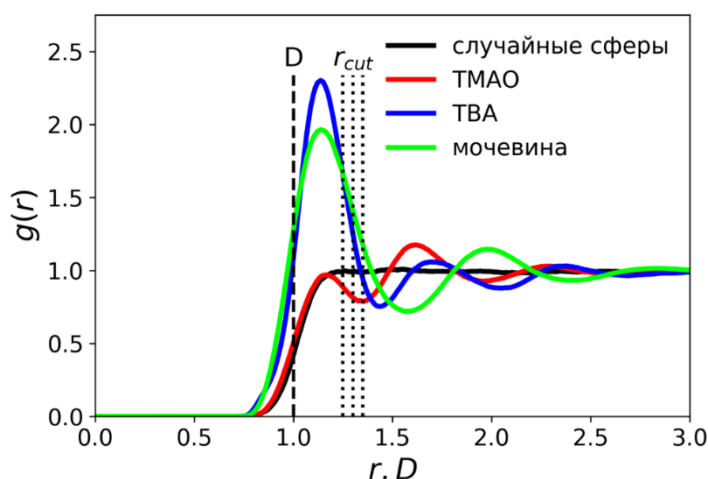


Рисунок 15. Функции $g(r)$ для ТМАО, ТВА и мочевины в единицах эффективных диаметров молекул D . Черная кривая соответствует системе полидисперсных случайных шаров с параметрами для ТМАО. Вертикальный пунктир соответствует эффективному диаметру, вертикальные точечные линии показывают критические расстояния, используемые для определения контакта молекул: $1.25 D$, $1.30 D$ и $1.35 D$.

В тех случаях, когда рассматриваются расстояния между всеми атомами, как в случае с ГК, необходимо выбирать конкретное значение для критического расстояния. Обычно используются значения 0.3нм или 0.35нм, примерно соответствующие расстоянию водородной связи. Для растворов ГК мы использовали значение 0.35нм.

Используя наши критерии, мы можем определить наличие контакта между растворенными молекулами для каждого кадра МД траектории. На этом основании можно построить матрицу контактов, в которой на пересечении i -той строки и j -того столбца ставится 1, если между молекулами i и j есть контакт, и 0, если его нет. Такая матрица хорошо известна в теории графов, где она называется матрицей смежности. Она полностью определяет граф связности, вершины которого представляют растворенные молекулы, а ребра – контакты между ними. Связной компонентой (компонентой связности) графа называется подграф, внутри которого из одной вершины всегда можно попасть в другую по цепи ребер, и ни одна из вершин этого подграфа не связана с вершинами других подграфов. Таким образом, связная компонента – отделенный от других вершин «остров связности», не связанный с остальной системой. Связные компоненты указанной выше матрицы контактов представляют собой кластеры, которые мы исследуем. Для их поиска в математике разработаны специальные алгоритмы.

Заметим, во-первых, что при таком определении существуют кластеры размера 1, т.е. частицы, не связанные с другими, и они учитываются в общей статистике. Во-вторых, при анализе молекулярно-динамических моделей в общую статистику будут попадать «случайные» кластеры, образованные молекулами, случайно оказавшимися рядом в результате диффузии. Поэтому такое определение кластера не тождественно традиционному в химии понятию ассоциата, как некоторого устойчивого образования из нескольких молекул, существующего благодаря специфическим взаимодействиям. Однако в химии нет строгого определения ассоциата, которое требуется для анализа моделей, поэтому мы используем наше понятие кластера. Кроме того, доля «случайных» кластеров должна быть мала, поскольку они наблюдаются лишь в нескольких кадрах МД траектории. Если кластер наблюдается долго и вносит заметный вес в общую статистику, уже нельзя говорить о его «случайности».

Отметим также, что при таком определении кластеров растворы малых молекул представляют собой систему «твердых шаров с проницаемыми оболочками». Действительно, как было указано выше, молекулу можно представить твердым шаром. Критическое расстояние можно считать диаметром «проницаемой оболочки». Таким образом, две молекулы связаны, если пересекаются их «проницаемые оболочки». На таких

системах в математике исследовалась континуальная перколяция. Иллюстрация такой системы показана на рис. 16.

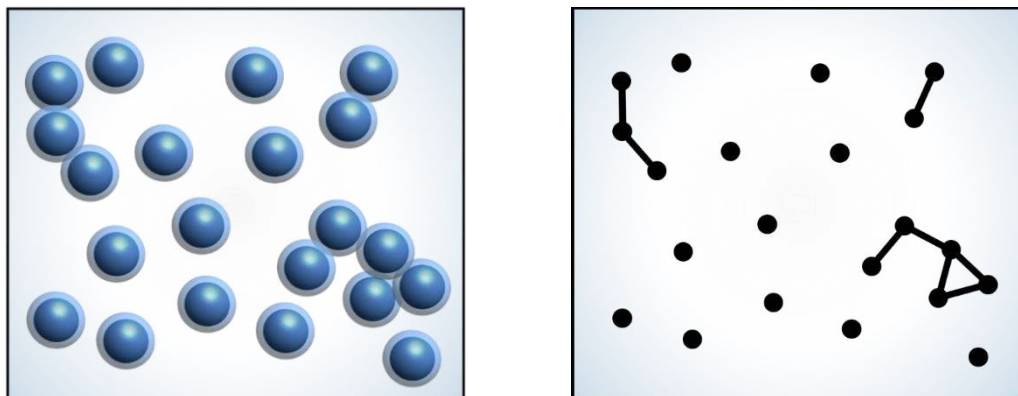


Рисунок 16. Схематичное представление твердых шаров с проницаемыми оболочками (слева) и кластеров, соответствующих этой системе (справа).

3.2.2 Характеристики кластеров. Время жизни, размер, топология

Выделив кластеры, мы можем рассчитать концентрации ассоциатов каждого типа – пар, троек, четверок из молекул и т.д. Для этого в каждом кадре определяется количество кластеров данного типа, относится к объему модельного бокса для расчета концентрации и усредняется по всей МД траектории. Для моделей, содержащих небольшое число растворенных молекул, в частности для растворов ГК, будут информативны концентрации отдельных кластеров. В случае, когда растворенных молекул много, как в наших моделях ТМАО, ТВА и мочевины, может реализоваться множество разных кластеров. Более того, концентрации кластеров каждого типа зависят от общей концентрации растворенных молекул. Поэтому такой детальный анализ отдельных кластеров хоть и возможен, но не имеет смысла. Более содержательными будут статистические характеристики кластеров и их зависимости от концентрации.

Наиболее простой характеристикой является средний размер кластера. Размером кластера называется количество молекул, которые в него входят. Обычный средний размер получается простым усреднением этой величины по всем полученным кластерам, $\langle i \rangle = \sum_{i=1}^N i n_i / \sum_{i=1}^N n_i$, где n_i есть число кластеров, содержащих i частиц (кластеров размера i), а суммирование ведется по всем возможным кластерам, в числе которых могут быть как индивидуальные молекулы ($i = 1$), так и кластер, состоящий из всех частиц данной системы ($i = N$). Это стандартная характеристика, она может быть рассчитана в том числе встроенной в Gromacs утилитой *gmx clustsize*.

Обычный средний размер кластера получается, как правило, небольшим. Это происходит потому, что малых кластеров (включая изолированные молекулы) в системе

значительно больше, чем крупных. Действительно, одно и то же количество молекул может образовать много малых кластеров и немного крупных, поэтому в общую статистику будет входить меньше крупных кластеров, даже если их образование происходит достаточно часто.

Исправить это искажение можно, если проводить усреднение не по кластерам, а по молекулам. Если большая часть молекул включена в большой кластер, его вес должен быть большим, даже если такой кластер в системе всего один. Для этого, каждой молекуле k ставится в соответствие размер кластера i_k , в который она входит, затем проводится усреднение этой величины по всем молекулам, $S = \frac{1}{N} \sum_k i_k$, где N – общее количество растворенных молекул.

Это выражение можно переписать, проводя суммирование по кластерам. Действительно, in_i – количество молекул во всех кластерах размера i , n_i – общее количество таких кластеров. Тогда $f_i = \frac{in_i}{N}$ – доля молекул, которые входят в такие кластеры, и $S = \sum_{i=1}^N f_i i$.

Отметим, в химии f_i называют *долей формы i* , а характеристика $S = \sum_{i=1}^N i^2 n_i / \sum_{i=1}^N in_i$ известна в теории перколяции, и является вторым моментом распределения размеров кластеров, нормированным на первый момент (среднее). По сути, величина S является средним размером кластеров, *взвешенным* по числу частиц.

В теории перколяции, где работают с бесконечно большими системами, этот средний размер относят к конечным кластерам и его значение расходитя по степенному закону вблизи порога перколяции. Однако для относительно малых моделей, где порог перколяции не является хорошо определенным, возникают большие флуктуации как при определении среднего размера, так и при определении порога перколяции.

Помимо размера, интерес представляют топологические характеристики кластеров. В теории графов используется целый ряд таких параметров. В применении к растворам большинство из них слишком сложно в интерпретации, поэтому мы ограничились наиболее простыми характеристиками. Мы рассчитывали среднюю степень вершины, среднее количество ребер в кластере и долю замкнутых кластеров размера 3.

Под степенью вершины в теории графов понимают количество ребер, выходящих из этой вершины. В растворах эта величина означает количество соседей данной молекулы в кластере. Для графа, представляющего собой цепочку размера i , средняя степень вершины равна $\langle d \rangle = \frac{2(i-1)}{i}$. Действительно, все вершины кроме крайних, имеют двух соседей, и их степень равна 2. Две крайние вершины имеют степень 1. Тогда сумма всех степеней будет $2(i-2) + 2 \cdot 1 = 2(i-1)$. Если мы «отрежем» вершину с конца цепи

и «пришьем» ее к любой другой вершине, ее степень не изменится. При этом степень вершины, от которой ее «отрезали» уменьшится на 1, а степень вершины, к которой ее присоединили увеличится на 1, т.е. среднее значение степени вершины при таком процессе не изменится. Таким образом можно построить любой граф без циклов, называемый деревом, поэтому такая же степень вершины будет у любого дерева размера i . Отметим, что это минимальная теоретическая степень вершины в графе, поскольку такой граф содержит минимальное количество ребер, необходимое для поддержания его связности.

Полное количество ребер также не изменяется при преобразовании цепи в произвольное дерево, поэтому для любого дерева среднее количество ребер в графе размера i будет равным $i - 1$. Однако при появлении в графе циклов количество ребер и средняя степень вершины будет возрастать. По этим характеристикам можно судить о компактности кластеров, т.е. об их внутренней связности.

Для кластеров размера 3 есть всего два типа топологии – линейная цепочка (2 связи) и треугольник (3 связи), для этих кластеров можно легко определить степень связанности кластеров. Для этого достаточно рассчитать долю треугольников среди всех таких кластеров. Это еще одна простая характеристика, которую мы применяем к анализу растворов.

3.3 Метод Вороного

3.3.1 Область Вороного, разбиение Вороного. Типы разбиения Вороного

Рассмотрим систему дискретных точек (атомов) в трехмерном пространстве. Выбрав два любых атома, можно провести плоскость, равноудаленную от них. Эту граничную поверхность называют *бисектором Вороного*. Точки пространства по одну сторону от этой границы лежат ближе к первому атому, а по другую – ко второму. Граничные точки, очевидно, лежат на одинаковом от них расстоянии. Плоскость проходит через середину отрезка, соединяющего атомы, перпендикулярно этому отрезку, рис. 17 а. Пересечение всех ближайших полупространств заданного атома в системе атомов определяет область, все точки которой ближе к данному атому, чем к любому другому атому системы. Эта область называется *областью Вороного* данного атома, ее гранями являются кусочки соответствующих бисекторов. Области Вороного, построенные для всех атомов системы, образуют мозаику, покрывающую пространство без щелей и наложений. Действительно, любая точка пространства либо ближе к какому-то атому, в этом случае она принадлежит его области Вороного, либо находится на одинаковом расстоянии от двух или более атомов, в этом случае она лежит на границе смежных областей Вороного. Эту мозаику называют *разбиением Вороного*. Таким образом, разбиение Вороного – геометрический метод, разделяющий пространство в системе атомов на области, ближайšie к каждому атому.

Если атомы рассматриваются не как точки, а как шары, то можно построить несколько разных разбиений, различающихся способом измерения расстояния. При работе с атомными и молекулярными системами существует три основных способа измерения расстояния до шара. В простейшем случае расстояние измеряется до центра атома. В этом случае, очевидно, мы будем иметь дело с разбиением для системы точек и для него верно все сказанное выше. Можно определять расстояние до поверхности шара. Естественно измерять его до ближайшей точки поверхности. В этом случае бисектором является гиперболоид вращения, рис. 17 б. Можно измерять расстояние до шара также вдоль касательной (в геометрии такое расстояние называется степенью точки). В этом случае бисектор оказывается плоским и называется радикальной плоскостью, рис. 17 в.

В соответствии с этими тремя способами измерения расстояния различают и три разных разбиения Вороного, С- S- и Р-разбиения. В случае *С-разбиения*, расстояние измеряется до центра атома (*center*). Области Вороного в этом случае называются *многогранниками Вороного*, так как их грани плоские, и их объемы можно рассчитывать

аналитически. *S*-разбиение (относительно поверхностей, *surfaces*), учитывает размеры атомов. Это позволяет корректнее определять объем, приписываемый к данному атому. Действительно, на рис. 17 а бисектор отсекает часть большого атома, относя тем самым ее объем к области Вороного малого атома, тогда как бисектор на рис. 17 б делит пространство между этими шарами интуитивно более правильно. Однако грани *S*-областей в общем случае не плоские, из-за чего расчет их объемов возможен только численно.

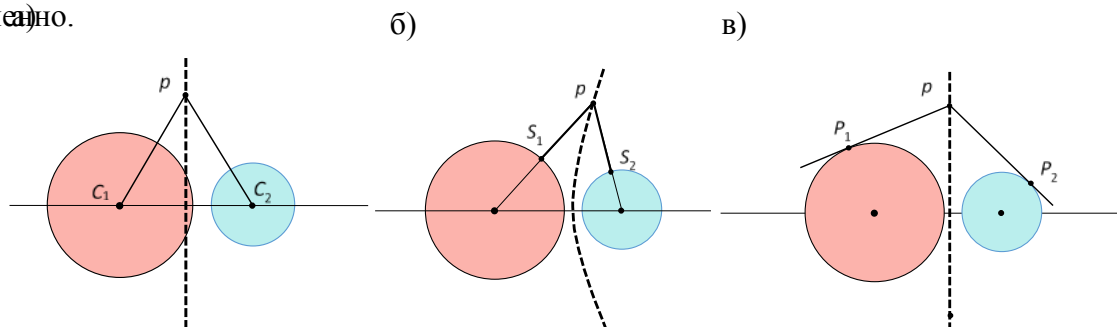


Рисунок 17. Иллюстрация бисекторов Вороного (показаны пунктирами) для пары атомов. а) обычная плоскость Вороного, все ее точки лежат на одинаковом расстоянии от центров атомов ($pC_1 = pC_2$). б) гиперboloид Вороного, $pS_1 = pS_2$. в) радикальная плоскость, $pP_1 = pP_2$.

Для *P*-разбиения (*power*) области Вороного имеют плоские грани, что позволяет эффективно рассчитывать их объем. Однако *P*-область Вороного представляет «ближайший объем», приписанный атому не в смысле привычной евклидовой меры, как на рис. 17 б, а согласно мере, равной $\sqrt{C^2 - R^2}$, где *R* - радиус атома, а *C* - расстояние от точки до центра этого атома. Тем не менее, рассчитанный объем *P*-области является хорошей оценкой для «истинного» ближайшего объема атома, определяемого *S*-областью. Причем их совпадение будет тем лучше, чем меньше различаются размеры атомов. Сказанное относится к молекулярным системам, где радиусы атомов обычно различаются не более чем в 2 раза. Так, в работе [245], где оба разбиения использовались для расчета волюмометрических характеристик гидратной оболочки белка, было отмечено, что они дают практически совпадающие результаты. Обратим внимание, что для системы одинаковых атомов *C*- *S*- и *P*-разбиения будут совпадать строго. Таким образом, различия в разбиениях проявляются, только когда имеются существенные различия в размерах атомов.

На рис. 18 сравниваются разбиения Вороного в окрестности молекулы, «растворенной» в среде одинаковых атомов. Видно, что область Вороного растворенной молекулы несколько отличается для разных разбиений. Эти различия существенны при изучении пустого межатомного пространства. Однако, если мы рассматриваем области

Вороного целиком, включая объем, занимаемый атомом, то выбор типа разбиения не является принципиальным.

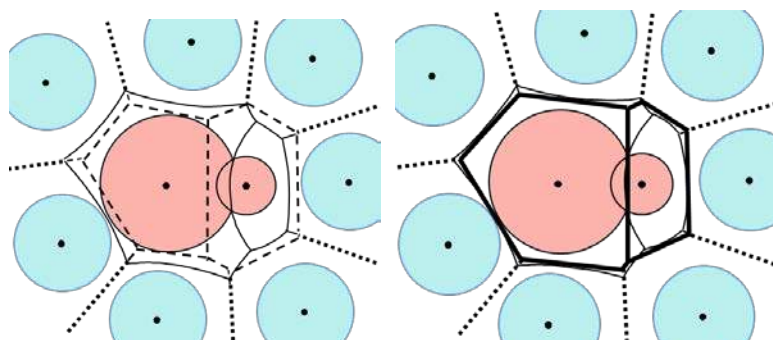


Рисунок 18. Сравнение разных типов разбиения Вороного. Слева: пунктир - С-разбиение, сплошные линии - S-разбиение, точечные линии - совпадающие ребра разбиений. Справа: та же конфигурация атомов. Жирными линиями показано P-разбиение, тонкие линии - S-разбиение, точечные линии - совпадающие ребра разбиений.

3.3.2 Разбиение Вороного для системы центров растворенных молекул. Дисперсия распределения объемов Вороного

Разбиение Вороного можно использовать для изучения особенностей взаимного расположения частиц в пространстве. На рис. 19 показана двумерная иллюстрация областей Вороного для разных систем. Видно, что области Вороного чувствительны к расположению частиц в пространстве.

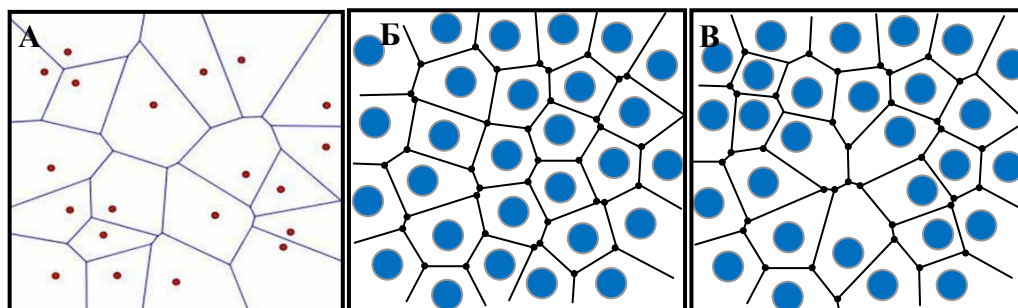


Рисунок 19. Двумерная иллюстрация разбиения Вороного для системы случайных точек и шаров конечного радиуса. А - система точек, Б - однородная система шаров, В - неоднородная система шаров.

На рис. 19 а показано разбиение Вороного для системы точек. Для нее должно наблюдаться широкое распределение объемов областей Вороного, поскольку они могут иметь самые разные размеры. При переходе к шарам конечного радиуса исключаются очень близкие расстояния между центрами, а при увеличении плотности не возникает больших пустот между шарами. Таким образом, чем больше степень заполнения пространства, тем более однородно будут располагаться шары поскольку часть пространства становится недоступной для одного шара, будучи занятой другими шарами.

Это приводит к тому, что области Вороного становятся более похожими друг на друга, распределение объемов сужается, рис. 19 б. При наличии же неоднородностей в системе возможно появление как относительно больших областей Вороного, захватывающих доступные пустоты, так и маленьких, в местах сгущения шаров, рис. 19 в, и распределение объемов должно ушириться. Таким образом, ширина распределения объемов областей Вороного (дисперсия) является характеристикой однородности распределения частиц в пространстве.

Для системы случайных шаров распределения объемов Вороного показаны на рис. 20. Для сравнения результатов при разных плотностях удобно проводить нормировку на среднее значение объема для каждой системы. Тогда средние значения всех распределений соответствуют единице (отмечено вертикальной линией). Видно, что распределение становится более узким и симметричным для более плотных систем.

Мы рассчитывали такие распределения для растворов ТМАО, ТВА и мочевины. При этом рассчитывались области Вороного для центров растворенных молекул. Для ТМАО в качестве центра был выбран атом азота, для ТВА - атом углерода, для мочевины тоже атом углерода. В этих расчетах молекулы воды не учитываются, т.е. мы проводим декомпозицию пространства только между растворенными молекулами.

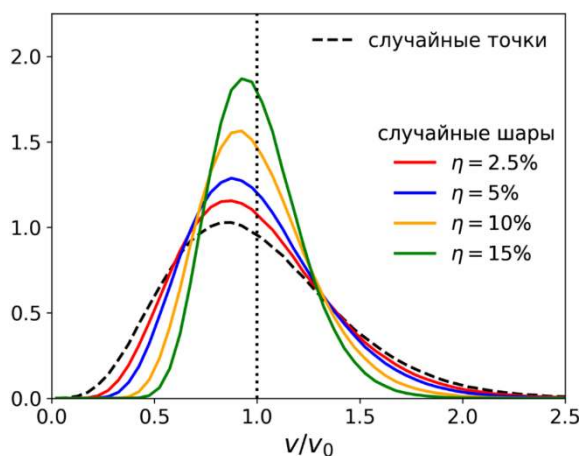


Рисунок 20. Распределения объемов областей Вороного для системы случайных шаров при разных степенях заполнения. Все распределения нормированы на средний объем области Вороного (вертикальная линия при 1). Пунктирная кривая показывает распределение для случайных точек ($\eta = 0$).

Для сравнения растворов между собой и со случайными шарами рассчитывается дисперсия объемов Вороного для нормированных распределений: $\sigma = \langle (\frac{v}{v_0} - 1)^2 \rangle$, где v_0 — средний объем области Вороного в системе. С увеличением плотности дисперсия заметно уменьшается, примерно в шесть раз на нашем интервале плотностей, см. ниже и в 4.2.1.

3.3.3 Объем Вороного молекулы. Мольный объем Вороного компонента

При анализе объемных свойств растворов необходимо рассчитывать разбиение Вороного для всех атомов системы, включая растворитель. В данном подходе мы используем Р-разбиение. В таком случае мы учитываем размер атомов и можем эффективно вычислять объемы, поскольку в этом случае грани областей Вороного плоские.

Разбиение Вороного рассчитывается для системы атомов, т.е. для ансамбля шаров, без отнесения атомов к молекулам. Для каждого атома i определяется его область Вороного и рассчитывается ее объем v_i . Согласно основному свойству разбиения Вороного, сумма объемов всех областей Вороного равна объему всей системы V :

$$V = \sum_i v_i \quad (1)$$

Отметим, что при работе с молекулярно-динамическими моделями V является объемом модельного бокса, а области Вороного атомов рассчитываются с учетом периодических граничных условий.

Объединение областей Вороного всех атомов данной молекулы определяет *область Вороного молекулы*. Ее объем, очевидно, равен сумме объемов областей Вороного этих атомов, рис. 21.

Заметим, что область Вороного молекулы может иметь весьма сложный вид, зависящий как от самой молекулы, так и от ее окружения. Она включает в себя атомы этой молекулы и часть окружающих ее межмолекулярных пустот.

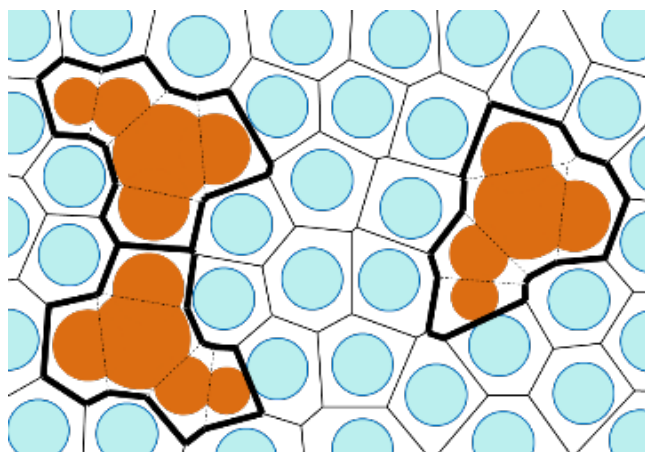


Рисунок 21. Разбиение Вороного для раствора. Цветом выделены молекулы разных компонентов. Жирным показаны границы областей Вороного растворенных молекул.

Члены суммы (1) можно объединить по молекулам и рассчитать объемы Вороного молекул. Сумма объемов Вороного всех молекул компонента представляет *объем*

Вороного данного компонента. Сумма объемов Вороного всех компонентов будет, очевидно, равна объему всей системы, т.е. для бинарных растворов можно написать:

$$V = V_1 + V_2. \quad (2)$$

Как обычно, индекс 1 будет обозначать растворитель (воду), а индекс 2 - растворенное вещество.

При молекулярно-динамическом моделировании исследуемые характеристики усредняют по большому числу конфигураций (кадров) модели. Для средних значений, разумеется, выполняется аналогичное (2) равенство:

$$\langle V \rangle = \langle V_1 \rangle + \langle V_2 \rangle. \quad (3)$$

Так как объем системы флуктуирует в NPT - ансамбле, то в (3) стоит его среднее значение $\langle V \rangle$, для той же молекулярно-динамической траектории.

Средний объем Вороного для одной молекулы компонента мы рассчитываем исходя из среднего объема Вороного компонента:

$$\langle v_k \rangle = \langle V_k \rangle / N_k, \quad (4)$$

где N_k - число молекул данного компонента в модели. Пересчитанный на моль компонента, он может быть записан в $\text{см}^3/\text{моль}$. Тогда выражение (4) удобно записать в виде:

$$V_k^{Vor} = \langle V_k \rangle / n_k, \quad (5)$$

где V_k^{Vor} представляет собой *мольный объем Вороного* компонента, $\langle V_k \rangle$ - средний объем Вороного данного компонента в растворе, а n_k - число его молей.

Во избежание недоразумения отметим, что представление объема раствора в виде суммы объемов его компонентов не является однозначным. С математической точки зрения, уравнение вида (2) имеет бесконечное количество решений $V_i(x)$, удовлетворяющих данному равенству при заданных коэффициентах x_i . В частности, ему удовлетворяют парциальные мольные объемы компонентов. Однако у объемов Вороного есть ясный геометрический смысл – они представляют собой ближайший к молекуле объем пространства, т.е. естественным образом определяет «собственный» объем, молекулы в растворе.

При работе с атомными и молекулярными системами возникает еще одна проблема – выбор радиусов атомов. Обычно в качестве радиуса атома принимают или величину 0.5σ , где σ – параметр потенциала Леннарда-Джонса для данного атома, или положение минимума этого потенциала: $\frac{\sqrt[6]{2}}{2}\sigma \approx 0.56\sigma$. На рис. 22 сравнивается P-разбиение, показанное на рис. 18 справа, с разбиением той же системы с увеличенными на 10% радиусами атомов. При пропорциональном изменении всех радиусов бисектор смещается,

как правило, в сторону атома меньшего размера. Обычно некоторые атомы растворенной молекулы больше, чем молекула растворителя, а некоторые, наоборот, меньше, поэтому изменение объема Вороного всей молекулы оказывается малым при небольшом масштабировании атомных радиусов всей системы. Так, на рис. 23 показаны молярные объемы Вороного для ТВА и воды в зависимости от концентрации при разном выборе радиусов атомов. Синие кривые соответствуют радиусам 0.5σ , зеленые - радиусам 0.56σ . Видно, что различие между кривыми не превышает 3%, хотя сами радиусы различаются на 12%.

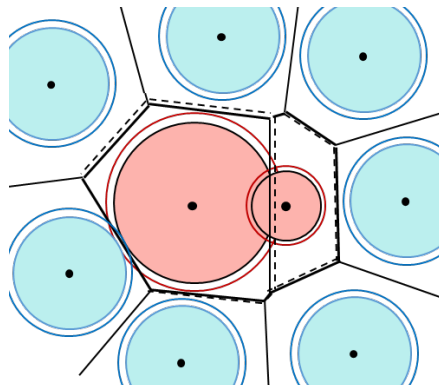


Рисунок 22. Изменение Р-разбиения Вороного при пропорциональном увеличении радиусов атомов на 10%. Сплошные линии показывают разбиение для исходных шаров (соответствует рис. 18 справа). Пунктиром показаны различия, вызванные увеличением радиусов атомов.

Для сравнения мы также провели расчеты для нулевых радиусов, т.е. для С-разбиения (красные кривые на рис. 23). Здесь различие между кривыми оказывается в пределах 10%. Общие тренды красных кривых тем не менее повторяют синие и зеленые кривые. Таким образом, принципиального различия в выборе значения 0.5σ или 0.56σ нет. Мы в данной работе используем Р-разбиения с радиусами атомов 0.5σ .

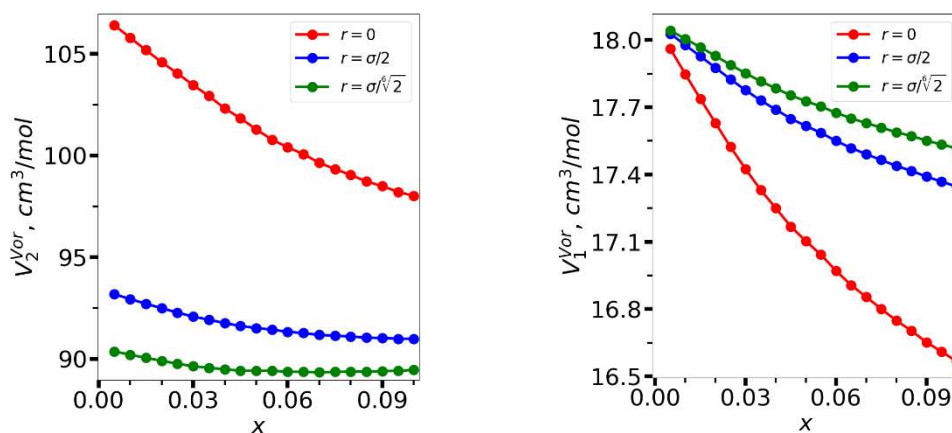


Рисунок 23. Молярные объемы Вороного ТВА (слева) и воды (справа) при разных значениях радиусов атомов в зависимости от концентрации раствора. Синие кривые – радиусы равны 0.5σ . Зеленые – радиусы равны 0.56σ . Красные – нулевые радиусы (С-разбиение).

3.3.4 Выражение объемных характеристик раствора через мольные объемы Вороного компонентов

Мольные объемы Вороного являются реальными геометрическими объемами, которые занимают молекулы компонентов в растворе. Их зависимости от концентрации дают возможность судить о структурных изменениях, происходящих в растворе. Однако особая ценность этих характеристик состоит в том, что их можно напрямую связать с измеряемыми объемными свойствами растворов, которые являются термодинамическими параметрами.

В данном разделе будут выведены соотношения, связывающие основные объемные характеристики раствора с мольными объемами Вороного его компонентов.

Мольный объем раствора.

С использованием мольных объемов Вороного компонентов равенство (3) может быть записано в виде:

$$\langle V \rangle = n_1 V_1^{Vor} + n_2 V_2^{Vor}, \quad (6)$$

где n_1 и n_2 - количества молей компонентов. Мольный объем раствора определяют как $\bar{V} = \langle V \rangle / (n_1 + n_2)$. Кроме того, вместо количества молей обычно используют мольные доли: $x_1 = n_1 / (n_1 + n_2)$ и $x_2 = n_2 / (n_1 + n_2)$. Для бинарного раствора $x_1 + x_2 = 1$. Ограничиваясь одной переменной x - мольной долей растворенного компонента, $x = x_2$, уравнение (6) можно переписать как:

$$\bar{V}(x) = (1 - x) \cdot V_1^{Vor}(x) + x \cdot V_2^{Vor}(x), \quad (7)$$

где $\bar{V}(x)$ есть мольный объем раствора при мольной доле растворенного вещества x .

Плотность раствора.

По определению, плотность раствора есть $\rho(x) = M(x) / \bar{V}(x)$. Молярная масса раствора $M(x)$ выражается через молярные массы чистых компонентов M_1 и M_2 как $M(x) = (1 - x) \cdot M_1 + x \cdot M_2$, а мольный объем задается уравнением (7), что дает выражение плотности через мольные объемы Вороного компонентов:

$$\rho(x) = \frac{(1-x) \cdot M_1 + x \cdot M_2}{(1-x) \cdot V_1^{Vor}(x) + x \cdot V_2^{Vor}(x)} \quad (8)$$

Избыточный мольный объем раствора.

Избыточный мольный объем раствора $\bar{V}^E(x)$ есть разница между объемом одного моля раствора и объемами образующих его чистых компонентов. Для его расчета достаточно из мольного объема раствора, определяемого (7) вычесть объем растворенного вещества, взятого в количестве x моль и чистого растворителя, взятого в количестве $(1 - x)$ моль. В результате получим:

$$\bar{V}^E(x) = (1-x) \cdot (V_1^{Vor}(x) - V_1^0) + x \cdot (V_2^{Vor}(x) - V_2^0). \quad (9)$$

Напомним, что мольный объем чистого компонента есть ни что иное как его мольный объем Вороного, $V_k^0 = \frac{M_k}{\rho_k}$.

Кажущийся мольный объем компонента.

Кажущийся мольный объем растворенного вещества $V_{\varphi 2}$ определяется как разница между объемом раствора и объемом чистого растворителя, пересчитанная на моль растворенного вещества: $V_{\varphi 2} = \frac{V - n_1 V_1^0}{n_2}$.

Разделив числитель и знаменатель на общее количество молей системы $n_1 + n_2$, получим $V_{\varphi 2} = \frac{\bar{V}}{x} - \frac{(1-x)}{x} V_1^0$.

Используя выражение для мольного объема раствора (7), после простых преобразований приходим к выражению:

$$V_{\varphi 2}(x) = V_2^{Vor}(x) - \frac{(1-x)}{x} (V_1^{Vor}(x) - V_1^0). \quad (10)$$

Аналогично, для кажущегося объем растворителя:

$$V_{\varphi 1}(x) = V_1^{Vor}(x) - \frac{x}{(1-x)} (V_2^{Vor}(x) - V_2^0). \quad (11)$$

Парциальный мольный объем компонента.

Парциальный мольный объем компонента определяется как производная объема раствора по количеству вещества этого компонента при условии, что количество вещества других компонентов постоянно: $\bar{V}_k = \left(\frac{\partial V}{\partial n_k}\right)_{T,p,n_{j \neq k}}$.

Ограничимся рассмотрением бинарного раствора. Объем всего раствора можно записать как $V = n_1 V_1^{Vor} + n_2 V_2^{Vor}$. Добавим в раствор компонент 2 в количестве dn_2 моль. Пусть это приводит к изменению объема системы на dV , а объемы Вороного компонентов раствора изменяются на величины dV_1^{Vor} и dV_2^{Vor} . Тогда объем нашей системы можно представить как $V + dV = n_1 (V_1^{Vor} + dV_1^{Vor}) + (n_2 + dn_2)(V_2^{Vor} + dV_2^{Vor})$. Преобразуя это выражение и пренебрегая членом второго порядка малости, $dn_2 dV_2^{Vor}$, получаем выражение $dV = n_1 dV_1^{Vor} + n_2 dV_2^{Vor} + dn_2 V_2^{Vor}$, которое можно записать в виде отношения:

$$\frac{dV}{dn_2} = V_2^{Vor} + n_1 \frac{dV_1^{Vor}}{dn_2} + n_2 \frac{dV_2^{Vor}}{dn_2} \quad (12)$$

Получившаяся производная $\frac{dV}{dn_2}$ имеет смысл парциального мольного объема компонента 2, поскольку был добавлен только один компонент при постоянном количестве остальных компонентов, температуре и давлении.

Для бинарных растворов перепишем это выражение через мольную долю растворенного вещества. Фактически, мы должны перейти к переменной $x = \frac{n_2}{n_1+n_2}$. После стандартных математических преобразований получается:

$$\bar{V}_2(x) = V_2^{Vor}(x) + (1-x) \left(x \cdot \frac{dV_2^{Vor}(x)}{dx} + (1-x) \cdot \frac{dV_1^{Vor}(x)}{dx} \right) \quad (13)$$

Перестановкой индексов можно получить аналогичное выражение для парциального мольного объема первого компонента через его мольную долю x_1 . Чтобы выразить $\bar{V}_1(x)$ через $x = x_2$, нужно учесть, что $x_2 = n_2/(n_1 + n_2)$ и $x_1 + x_2 = 1$. В итоге получим:

$$\bar{V}_1(x) = V_1^{Vor}(x) - x(1-x) \cdot \frac{dV_1^{Vor}(x)}{dx} - x^2 \cdot \frac{dV_2^{Vor}(x)}{dx} \quad (14)$$

Обратим внимание, что в случае разбавленного водного раствора парциальный мольный объем растворенного компонента определяется как его собственным объемом $V_2^{Vor}(x)$, так и вкладом воды $\frac{dV_1^{Vor}(x)}{dx}$, тогда как парциальный объем воды при этих концентрациях определяется только собственным объемом воды $V_1^{Vor}(x)$.

3.3.5 Подходы к исследованию ассоциации на основе объемных характеристик

Как было подчеркнуто в разделе 1.2, обычно разбиение Вороного в МД моделировании используется для анализа структурных особенностей растворов. Использование его для анализа объемных свойств – новая концепция. Большим ее преимуществом является возможность связать термодинамические по своей природе объемные свойства с структурой растворов, поскольку разбиение Вороного позволяет анализировать и то и другое.

Подход, описанный в 3.3.3 и 3.3.4 позволяет разделить единую плотность (объем) раствора на плотности (объемы) отдельных компонентов и исследовать их независимо. Можно пойти дальше и разделять молекулы в растворе на большее число групп. Объемные свойства можно будет рассчитывать усреднением по всем группам с учетом их веса. Один из самых логичных способов такого разделения – выделение в отдельные группы молекул в зависимости от количества их соседей разного типа. Можно, например, выделять молекулы, не имеющие среди соседей молекул растворенного вещества, имеющих одного такого соседа, двух и т.д. Тогда:

$$V_2^{Vor}(x) = \sum_{i=0}^{n_{max}} w_{2,i}(x) V_{2,i}^{Vor}(x), \quad (15)$$

$$V_1^{Vor}(x) = \sum_{j=0}^{m_{max}} w_{1,j}(x) V_{1,j}^{Vor}(x), \quad (16)$$

где $w_{2,i}(x)$ – доля растворенных молекул, имеющих i соседей, а $V_{2,i}^{Vor}(x)$ – их объем, $w_{1,j}(x)$ и $V_{1,j}^{Vor}(x)$ – аналогичные характеристики для растворителя. Выделять соседство можно по сетке Вороного (молекулы являются соседями, если их многогранники имеют общую грань) или по расстоянию, как в разделе 3.2. Можно показать, что при разумном выборе критического расстояния оба способа дают одинаковые распределения по количеству соседей.

При этом было обнаружено, что сами распределения описываются простой феноменологической формулой

$$w_i(c) = \frac{1}{i!} \left(\frac{\varphi_i V_e^0}{\frac{1}{c} - V_h} \right)^i e^{-\frac{\varphi_i V_e^0}{\frac{1}{c} - V_h}}, \quad (17)$$

полученной для системы случайных шаров при низкой степени заполнения. Здесь V_h – исключенный объем, V_e^0 – объем контакта (объем сферы с критическим радиусом), φ_i – эмпирический множитель, учитывающий долю объема, занятую уже имеющимися соседями. То, что такой простой подход позволяет полуколичественно рассчитать распределения, вызывает удивление. Тем не менее, его можно использовать в анализе.

Сами объемы $V_{2,i}^{Vor}(x)$ и $V_{1,i}^{Vor}(x)$ тоже зависят от концентрации, причем при малых концентрациях практически линейно. Эта зависимость связана с тем, что количество водных соседей линейно уменьшается с ростом концентрации для всех молекул в растворе, причем даже при постоянном количестве неводных соседей. Само по себе это вызывает вопросы. Можно предположить, что такое уменьшение связано с общим уменьшением доли воды в растворе, и допустить, что вероятность иметь молекулу воды в качестве соседа будет пропорциональна общему количеству воды в системе, по крайней мере при малых концентрациях. Это требует дальнейшего исследования. Однако, факт линейной корреляции объема молекулы и количества ее водных соседей можно считать установленным, как и факт практически линейного уменьшения количества водных соседей для всех молекул.

Таким образом, можно допустить, что $V_{k,i}^{Vor}(x) = V_{k,i}^0 + k_{k,i}x$, где $V_{k,i}^0$ – объем молекулы, имеющей i неводных соседей в пределе нулевой концентрации. Допуская также $k_{k,i} = k_k$, получим $V_k^{Vor}(x) = S_k(x) + k_k x$, где $S_k(x) = \sum_{i=0}^{n_{max}} w_{k,i}(x) V_{k,i}^0$ – структурный член, описывающий изменение мольного объема Вороного вследствие ассоциации, а $k_k x$ – тривиальный член, описывающий общее изменение объема всех молекул.

Отметим, что подобное разделение молекул по количеству соседей является еще одним взглядом на ассоциацию в растворе, который отличается от описанного в 3.2. Там

мы определяли кластеры из молекул, выделяя их как отдельную подсистему. Здесь мы рассматриваем ассоциацию с точки зрения участвующих в ней молекул, безотносительно того, в какой кластер входит молекула. Эти два способа рассмотрения дополняют друг друга, и, вероятно, между ними существует количественная связь. Нахождение ее, однако, является отдельной задачей, которую мы пока не рассматривали.

3.3.6 Детали расчета разбиения Вороного

При построении всех разбиений использовалась библиотека tess [246], которая является python-оберткой библиотеки Voro++ для C++ [247]. Загрузка координат атомов из файлов траекторий производилась с помощью библиотеки MDAnalysis [248]. Анализ статистики объемов Вороного производился собственными python-скриптами.

При анализе неоднородностей пространственного распределения молекул растворенного вещества рассчитывались C-разбиения для центров молекул без учета растворителя. При расчете разбиения для всех молекул рассчитывались P-разбиения с радиусами атомов 0.5σ . Использовались следующие значения радиусов атомов: ТВА: углерод – 1.75 Å, метильный водород – 1.25 Å, кислород – 1.56 Å, гидроксильный водород имел нулевой радиус и не учитывался в разбиении; ТМАО: углерод – 1.85 Å, водород – 1.065 Å, азот – 1.463 Å, кислород – 1.633 Å; мочевины: углерод – 1.885 Å, азот – 1.555 Å, кислород – 1.55 Å, водород – 0.79 Å вода: кислород – 1.5795 Å, водород имел нулевой радиус и не учитывался в разбиении.

Глава 4. Локальная и глобальная структура растворов

4.1 Локальное окружение растворенных молекул

4.1.1 Функции радиального распределения в растворах ТМАО, ТВА и мочевины

Парные корреляционные функции $g(r)$ между центрами растворенных молекул показаны на рис. 24. В качестве центра молекулы ТМАО взят атом азота, центром мочевины считался атом углерода, центр ТВА – третичный атом углерода.

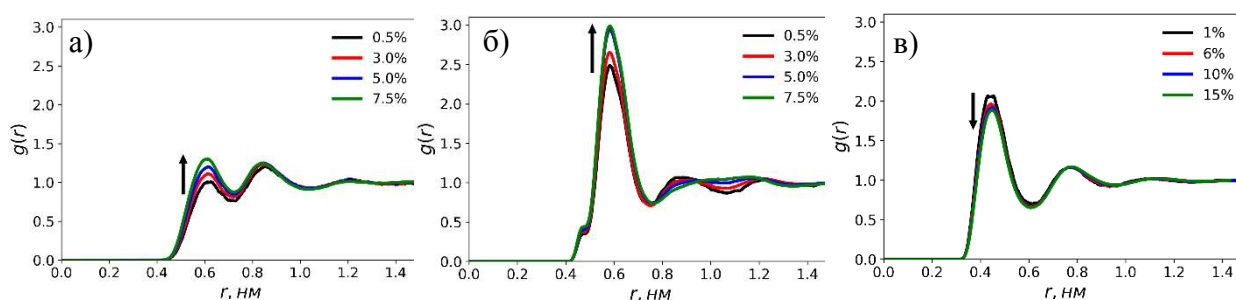


Рисунок 24. Парные корреляционные функции $g(r)$ для ТМАО (а), для ТВА (б) и для мочевины (в) в водных растворах при разных концентрациях.

В первую очередь в глаза бросаются различия в первом пике этих функций. У ТМАО он низкий и при малых концентрациях даже ниже второго, рис. 24 а. У ТВА и мочевины же при любой концентрации первый пик существенно выше остальных, рис 24 б и в, что ясно указывает их на их склонность к самоассоциации. Второе существенное отличие связано с тем, как высота этого пика изменяется с ростом концентрации. В случае ТМАО и ТВА она растет, в случае мочевины – уменьшается.

Сравним $g(r)$ ТМАО и ТВА с $g(r)$ для случайных шаров при близких степенях заполнения, рис. 25. Видно, что высота первого пика для ТМАО примерно соответствует высоте функции для случайных шаров. Это означает, что в растворах ТМАО вероятность контакта между молекулами такая же, как и для системы случайных шаров. В то же время в случае ТВА наблюдается явное превышение количества молекул растворенного вещества в сольватной оболочке спирта по сравнению с однородным распределением.

Обратим внимания, что первый пик на ФРП для ТМАО и ТВА наблюдается примерно на одном и том же расстоянии. Это связано, разумеется, с близкими размерами и формой этих молекул, см. 1.3.5. Однако для ТВА имеется небольшое плечо перед первым пиком, которое отсутствует в случае ТМАО. Четко выраженное узкое плечо говорит о наличии водородной связи. И действительно, молекулы ТВА могут завязывать

друг с другом водородную связь через гидроксильную группу, в то время как молекулы ТМАО такую связь образовать не способны.

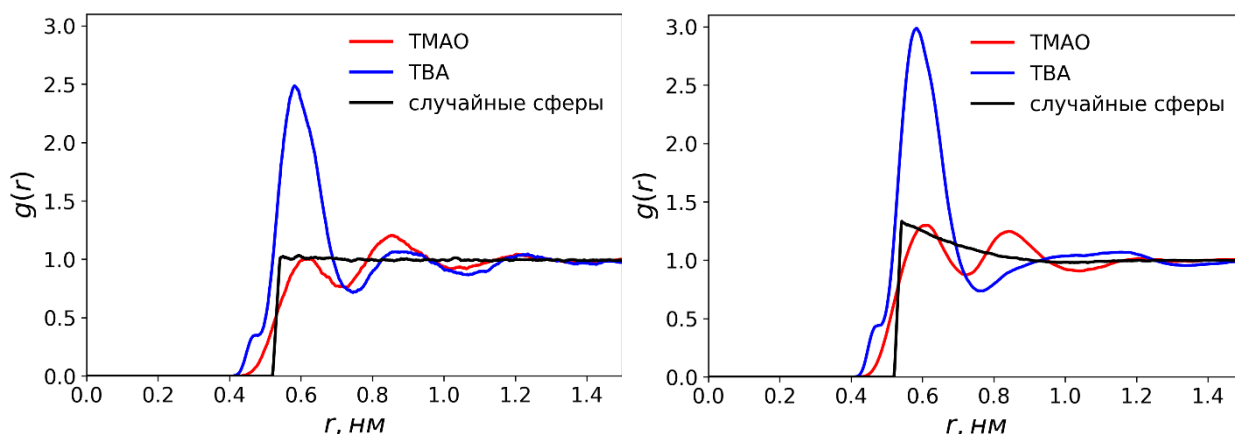


Рисунок 25. Сравнение $g(r)$ для ТМАО (красный), ТВА (синий) и случайных шаров (черный), слева: $\eta=2\%$, $x=0.5\%$; справа $\eta=15\%$, $x=7.5\%$ (отношение между η и x см. табл. 1).

В системе случайных шаров при увеличении степени заполнения наблюдается рост высоты первого максимума. см. 3.1. На рис. 25 мы видим, что высота первого пика для ТМАО увеличивается в той же степени, что и для системы случайных шаров. Вероятно, этот рост тоже вызван геометрическими причинами. Похожий рост наблюдается и в ТВА, хотя у него изначально высота первого максимума была выше. Кроме того, если в случае ТМАО высота увеличивается равномерно, то у ТВА увеличение происходит скачкообразно в области 3-5%. На рис. 24б, высота максимума мало изменяется на интервале от 0.5% до 3% и от 5% до 7% полностью совпадает, в то время как кривые для 3% и 5% заметно различаются.

Иная ситуация наблюдается в случае мочевины. Здесь высота первого максимума уменьшается с ростом концентрации. Геометрическая причина (увеличение плотности) должна всегда приводить к росту первого пика за счет уменьшения доступного объема. Значит, в растворах мочевины проявляются некая дополнительная причина, подавляющие этот эффект. Отметим, что уменьшение первого пика не связано с уменьшением количества контактов мочевины-мочевина, в целом по системе это число увеличивается. Действительно, $g(r)$ нормируется на среднюю концентрацию молекул, которая изменяется кратно, однако высота первого пика уменьшается лишь на несколько процентов. Это означает, что число контактов растет, но медленнее, чем концентрация. Такое возможно, если формирующиеся в мочеvine кластеры имеют ажурную разветвленную структуру. В этом случае, молекула, попадая в кластер, увеличивает число ближайших контактов между молекулами мочевины на небольшую величину.

4.1.2 Второй и третий максимумы ФРР растворенных молекул

Рассмотрим отдельно второй и третий максимумы на наших ФРР. В жидкостях молекулы располагаются «тесно». В соответствии с геометрическими закономерностями заполнения пространства непроницаемыми атомами, при высоких плотностях на ФРР возникают дальние осцилляции (за пределами первого пика). Действительно, непроницаемость атомов приводит к появлению корреляций в их расположении, исключая некоторые конфигурации. При плотностях, соответствующих реальным жидкостям, $\eta \sim 0.5$, осцилляции функции $g(r)$ очень похожи для всех простых (одноатомных) жидкостей и для системы твердых сфер. Начиная со второго максимума они представляют затухающую по экспоненте синусоиду [249; 250]. На рис. 26 слева показана такая ФРР для жидкого аргона. Похожее поведение наблюдается и для воды, по крайней мере мы четко видим затухающие второй и третий максимумы, рис. 26, справа.

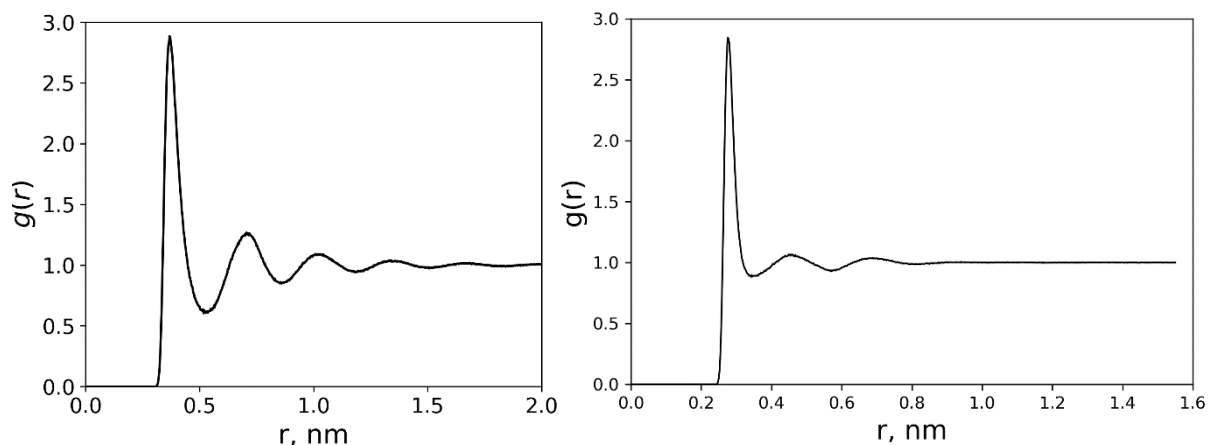


Рисунок 26. ФРР для простой жидкости (слева) и для воды (справа).

Однако мы исследуем ФРР для растворенных молекул при относительно низких концентрациях, $\eta \sim 0.1$, см. табл. 1. При этих степенях заполнения эффекты упаковки еще не проявляются. Даже при $\eta \sim 0.2$ в системе твердых сфер виден лишь слабый намек на второй максимум ФРР, см. рис 10. При отсутствии воды растворенные молекулы представляли бы собой газ или флюид. Однако мы видим наличие второго и третьего пика на ФРР для наших моделей, рис. 24 и рис. 25.

Ясно, что причина возникновения второго и третьего максимума на ФРР растворенного компонента связана с тем, что наши молекулы находятся не в свободном пространстве, а в воде, т.е. наблюдаемые осцилляции ФРР являются, как говорят, результатом «эффекта матрицы». Чтобы нагляднее это продемонстрировать, нами были получены модели, содержащие только 2 молекулы ТВА в воде. ФРР, рассчитанные для этой пары молекул показаны рис. 27. Видно, что ФРР для двух молекул, очень хорошо

совпадает с ФРР модели, содержащей 100 молекул ТВА. Отличие состоит только в большей зашумленности кривой для двух молекул, вызванной, очевидно, худшей статистикой. Таким образом, мы видим, что второй и третий максимум формируются водой. Для двух молекул ТВА принципиально невозможны эффекты упаковки. Мы провели также моделирование двух молекул ТМАО в воде и получили аналогичную картину.

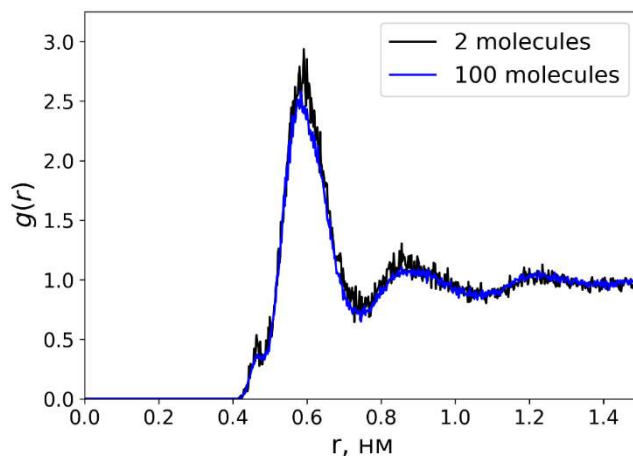


Рисунок 27. Сравнение ФРР ТВА-ТВА для модели раствора, содержащей 2 растворенные молекулы и 100 растворенных молекул.

Хотя подсистема растворенных молекул и является разреженной, весь раствор представляет собой конденсированную систему со свойственными ей эффектами упаковки. Растворенные молекулы не могут пересекаться с молекулами растворителя, поэтому они подстраиваются под его структуру. Расстояния, соответствующие второму и третьему пикам на ФРР растворенных веществ, определяются выделенными положениями для воды. Дополнительно это показывает рис. 28, где ФРР для ТВА, ТМАО и мочевины смещены так, чтобы положения их вторых максимумов совпадали. При этом у них совпадают также третьи максимумы.

Итак, первый максимум на ФРР для растворов определяется, очевидно, непосредственным ван-дер-ваальсовым контактом молекул. В этом случае контактирующие молекулы расположены в гидратных оболочках друг друга. Вторым максимумом можно связать с «перекрыванием» гидратных оболочек, т.е. он соответствует ситуации, когда между молекулами остается «монослой» гидратных молекул воды. Третий максимум соответствует расстоянию, при котором «касаются» гидратные оболочки, рис. 29.

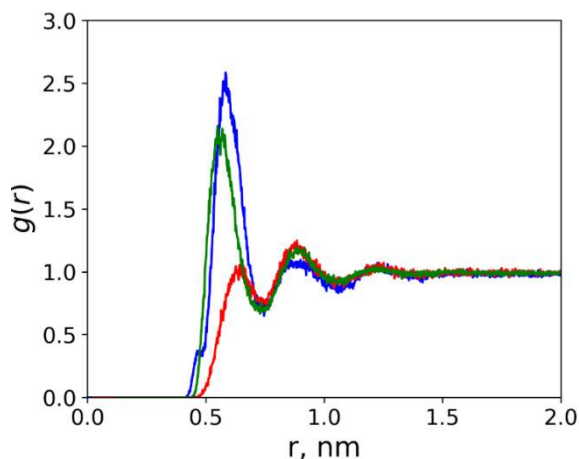


Рисунок 28. Сравнение вторых и третьих максимумов на $g(r)$ для ТМАО (красная), ТВА (синяя) и мочевины (зеленая) в водных растворах при малой концентрации. Кривые сдвинуты до совпадения положения второго максимума. Концентрации ТВА и ТМАО – 0.5%, концентрация мочевины 1%.

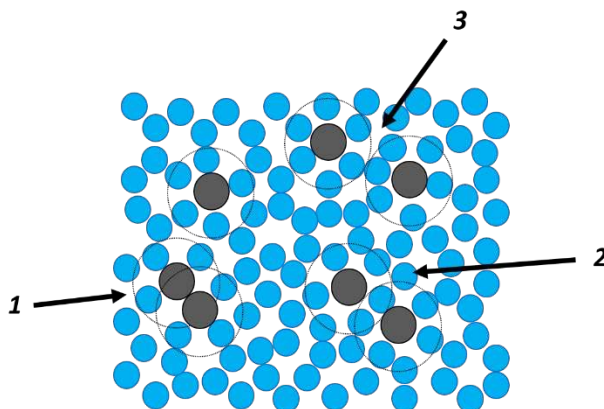


Рисунок 29. Иллюстрация влияния воды (голубые диски) на формирование пиков $g(r)$ растворенных молекул (темные диски). Окружности показывают «гидратные оболочки» растворенных молекул. Цифрами обозначены номера пиков, соответствующих указанному расположению молекул.

Такая интерпретация второго и третьего максимумов характерна для низких концентраций, при которых растворитель сохраняет структуру чистой воды, а растворенные молекулы «встраиваются» в него. При увеличении концентрации структура раствора может претерпевать значительные изменения, и расстояния, характерные для чистой воды, перестают быть характерными для раствора. Это наблюдается в наших моделях ТВА, где при низких концентрациях мы наблюдаем обсуждаемые второй и третий максимумы, а при высоких концентрациях они сливаются в единый широкий второй пик, рис. 24 б. Этот максимум уже напоминает второй максимум на ФРП простых жидкостей и связан с формированием второй сольватной оболочки молекул спирта, т.е. при этих концентрациях возникают кластеры, в которых начинает формироваться «упаковка». В то же время в растворах ТМАО и мочевины второй и третий максимумы не

изменяются при увеличении концентрации., т.е. структура этих растворов сохраняется, и они все время ведут себя как «разбавленные».

Таким образом, второй и третий максимумы на ФРП между растворенными молекулами содержат полезную информацию, по которой можно судить о строении раствора.

4.1.3 Локальная мольная доля

Мы рассчитали локальную мольную долю растворенного компонента $X_2(r)$ вокруг молекул этого же типа, используя выражение, предложенное в работе [251]: $X_2(r) = \frac{N_2(r)}{N_2(r)+N_1(r)}$, где $N_2(r)$ - число растворенных молекул внутри сферы радиуса r вокруг выбранной молекулы, а $N_1(r)$ - число молекул растворителя (воды) в той же сфере.

При этом в $N_2(r)$ не учитывается сама центральная молекула. И, поскольку она занимает некоторый объем, то этот объем исключается для других молекул, поэтому фактически $N_2(r)$ есть количество молекул в объеме, равном объему сферы радиуса r за вычетом исключенного объема центральной молекулы. Аналогично рассчитывается $N_1(r)$.

Исключенные объемы несколько различаются для молекул разного размера. Маленькие молекулы воды могут располагаться ближе к центральной молекуле, чем большие молекулы ТМАО или ТВА. Это означает, что для малых молекул доступен больший объем внутри заданной сферы r , чем для крупных. В результате, если размер молекулы компонента 2 больше, чем компонента 1, то $N_1(r)$ будет больше, а $X_2(r)$ – меньше, чем в случае, когда сфера r не привязана к центральной молекуле. Эта тривиальная причина, приводящая к отклонению локальной плотности от среднего (объемного) значения, заметна только на относительно малых расстояниях. С ростом r величина $X_2(r)$ быстро стремится к средней мольной доле. Если же сфера r не привязана к молекуле, т.е. у разных компонентов нет преимущества в доступном объеме, то после усреднения мы всегда будем получать среднее по объему значение мольной доли, независимо от величины r .

Для раствора, в котором молекулы распределены совершенно однородно и не скоррелированы, легко получить теоретическую зависимость локальной мольной доли компонента от радиуса r . Действительно, $N_i(r)$ однозначно определяется парной корреляционной функцией, которая для такого распределения имеет вид ступеньки, как для твердых шаров, и зависит только от концентрации каждого компонента и диаметра

молекул. На рис. 30 пунктиром показаны такие теоретические локальные мольные доли для концентрации 3% в случае ТМАО и 6% в случае мочевины. Значения диаметров молекул (и расстояния взаимного сближения) оценены по положению середины левого склона первого пика $g(r)$: $r_{\text{ТМАО-ТМАО}} = 0.53\text{нм}$, $r_{\text{ТМАО-water}} = 0.345\text{нм}$, $r_{\text{urea-urea}} = 0.39\text{нм}$, $r_{\text{urea-water}} = 0.328\text{нм}$. Эти теоретические кривые мы используем, чтобы показать отличие взаимного распределения молекул в наших растворах от однородного распределения. Для удобства сравнения растворов при разной концентрации мы используем кривые $x_2(r)$, нормированные на объемную мольную долю, $x_2(r) = \frac{x_2(r)}{x_2(\infty)}$, рис. 30.

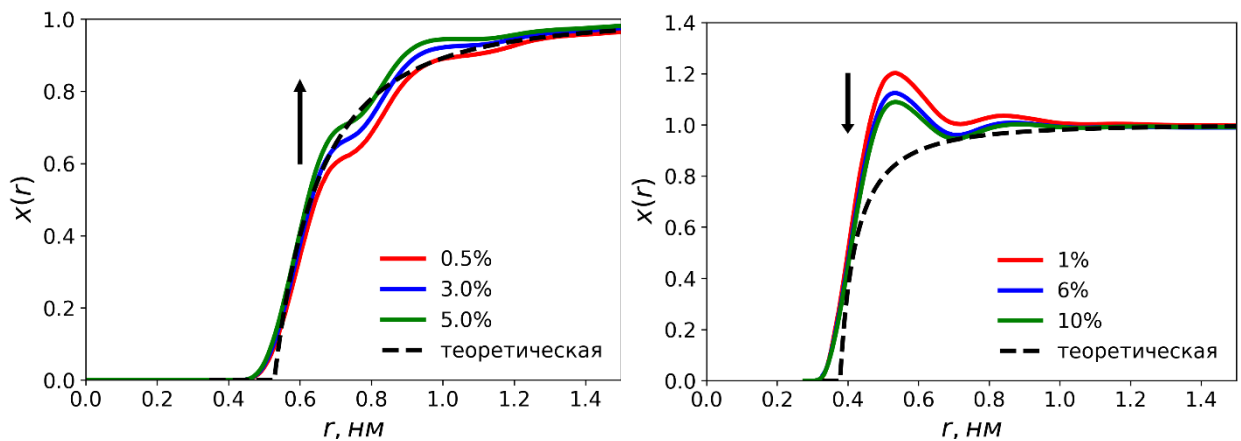


Рисунок 30. Локальная мольная доля ТМАО вокруг ТМАО (слева) и мочевины вокруг мочевины (справа). Кривые нормированы на средние значения мольных долей в растворе. Пунктиром показаны теоретические функции $x_2(r)$ для случая однородного распределения молекул, см. текст.

На рис. 30 слева видно, что для ТМАО при всех концентрациях кривые $x_2(r)$ ведут себя в целом как кривые для однородного раствора (пунктир). Это согласуется с тем, что молекулы ТМАО в растворе распределены равномерно. С ростом концентрации относительная доля ТМАО в окрестности ТМАО возрастает, как и первый пик на $g(r)$.

В отличие от ТМАО, мольная доля мочевины вблизи молекулы мочевины больше, чем для однородной системы (пунктир) и даже чем в среднем по раствору, рис. 30 справа. Повышенное содержание мочевины в окрестности молекулы мочевины указывает на тенденцию к сближению молекул. Причины такого сближения могут иметь разную природу. Считается, что молекулы мочевины способны завязывать между собой водородную связь. Это взаимодействие не является определяющим, поскольку на первом пике $g(r)$ мочевины-мочевины не видно намеков на дополнительный пик или плечо, которые бы говорили о специфическом взаимодействии между молекулами, рис. 24 в. Кроме прямого взаимодействия между молекулами мочевины, возможно их взаимодействие через воду. Пары близких молекул мочевины могут удачно вписываться

в сетку водородных связей воды, находясь рядом, при этом мочевины может сама участвовать в формировании такого окружения, завязывая водородные связи с водой.

С ростом концентрации относительная доля мочевины в окрестности мочевины понижается, как и первый пик $g(r)$, см. рис. 24 в и рис. 30 справа.

4.1.4 Тройные растворы ТМАО и мочевины

Для тройных водных растворов ТМАО и мочевины мы рассчитали парные корреляционные функции $g(r)$ для центров молекул ТМАО–ТМАО и мочевины-мочевина и сравнили их с соответствующими $g(r)$ для двойных растворов. На рис. 31 слева приведены $g(r)$ для ТМАО при фиксированной концентрации ТМАО (~ 1 М) и разных концентрациях мочевины (от ~ 0.5 до ~ 2 М). Видно, что при добавлении мочевины кривые не меняются. Аналогичная картина наблюдается и для более высокой концентрации ТМАО (~ 2 М, не показано). В этом случае высота первого пика $g(r)$ ТМАО–ТМАО оказывается несколько выше, однако мы также не увидели изменения $g(r)$ при добавлении мочевины. Нечувствительность распределения молекул ТМАО к наличию в растворе мочевины можно связать с тем, что с одной стороны, мочевины легко встраивается в структуру воды, а с другой - ТМАО сильно взаимодействует и с водой, и с мочевиной. В этом случае, присутствие мочевины в растворе (при наших концентрациях) остается незаметным для ТМАО, по крайней мере, не влияет на пространственное расположение его молекул.

На рис. 31 справа показаны $g(r)$ мочевины-мочевина при добавлении ТМАО в раствор мочевины при ~ 2 М. Здесь видно небольшое увеличение высоты первого пика. Это может быть связано с тем, что молекула ТМАО заметно крупнее, чем молекула воды и мочевины, поэтому добавление ТМАО приводит к существенному уменьшению доступного для мочевины пространства в растворе, что повышает вероятность сближения ее молекул. Однако в остальном кривые полностью совпадают, общий структурный мотив для мочевины также остается неизменным при разных содержаниях ТМАО.

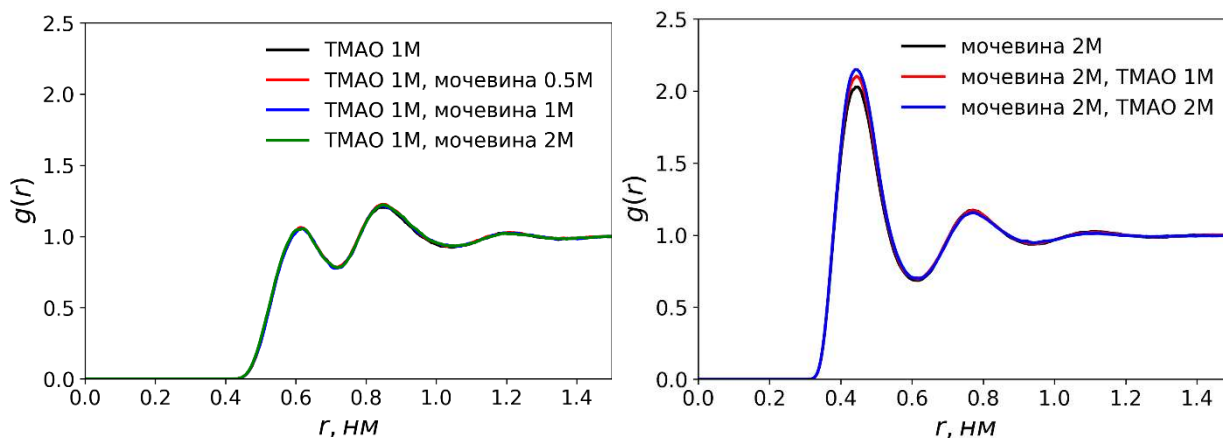


Рисунок 31. Парные корреляционные функции $g(r)$ в тройных растворах. Слева: ТМАО при концентрации 1 М в бинарном растворе и в тройных растворах при концентрации мочевины 0.5, 1 и 2М. Справа: мочевина при концентрации 2 М в двойном растворе и в тройных растворах при содержании ТМАО 1 и 2 М.

Для растворов, обсуждаемых на рис. 31, мы также рассчитали локальные мольные доли. Доля ТМАО вокруг ТМАО нечувствительна к изменению концентрации мочевины и, аналогично, доля мочевины вокруг мочевины практически не изменяется при добавлении ТМАО.

Ниже, в разделе 4.2.2., мы приведем дополнительное подтверждение того, что ТМАО и мочевина не влияют на расположение друг друга, рассматривая объемы Вороного, относящиеся к молекулам.

4.2 Дисперсии распределений объемов Вороного системы центров растворенных молекул

4.2.1 Растворы ТМАО, ТВА и мочевины

С помощью $g(r)$ или локальной мольной доли трудно судить о распределении молекул в пространстве в целом. Прямую информацию об этом можно получать из анализа разбиения Вороного. В данной работе мы рассчитали объемы областей Вороного и дисперсии их распределений для подсистем растворенных молекул в растворах ТВА, ТМАО и мочевины, см. 3.3.2. Центры молекул определялись как указано выше, см. 4.1.1.

На рис. 32 показаны распределения объемов для молекул ТМАО и ТВА. Видно, что как для низкой, так и для высокой плотности, наблюдается очень хорошее совпадение распределений для ТМАО и случайных шаров. Это однозначно указывает на то, что молекулы ТМАО распределены в пространстве подобно случайным шарам. Для ТВА наблюдается иная ситуация, здесь и при малых, и, особенно, при больших концентрациях видно существенное отличие распределений от распределений для случайных шаров.

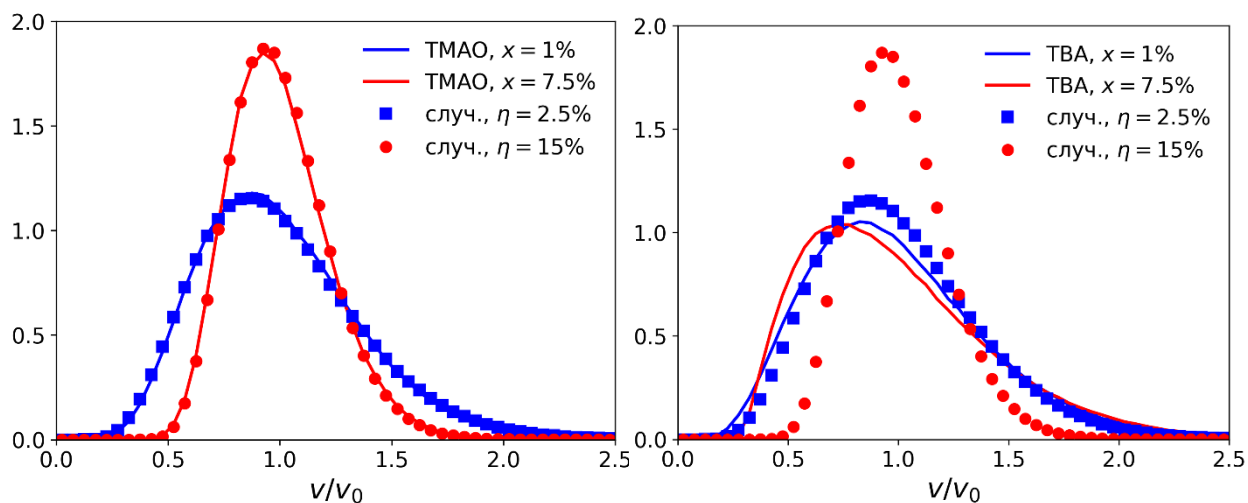


Рисунок 32. Распределение объемов областей Вороного для растворов ТМАО (слева) и ТВА (справа) при разных концентрациях (сплошные линии) в сравнении с системой случайных шаров (символы) при соответствующих степенях заполнения (см. табл. 1).

На рис. 33 приведены зависимости дисперсий объемов областей Вороного для растворенных молекул в растворах ТМАО, ТВА и мочевины и для системы твердых шаров от степени заполнения. Эти кривые характеризуют особенности распределения молекул в пространстве при разных концентрациях. Снова видно полное совпадение кривых для ТМАО и твердых шаров. Это прямо показывает, что молекулы ТМАО распределены в пространстве случайно, на что предыдущие характеристики указывали косвенно.

Кривые для ТВА и мочевины ведут себя иначе. Для ТВА наблюдается слабое уменьшение дисперсии при малых концентрациях, но потом она начинает расти. Рост дисперсии указывает на появление неоднородностей. В растворах мочевины дисперсия монотонно уменьшается. Это означает, что неоднородностей в растворе не возникает. Однако дисперсия для мочевины всегда выше, чем для ТМАО и случайных шаров, т.е. распределение ее молекул оказывается не случайным.

Отметим, что первые пики на ФРП ТВА-ТВА и мочевина-мочевина высокие (рис. 24), т.е. растворенные молекулы в таких растворах ассоциируют. Однако ассоциация, наблюдаемая по первому пику ФРП, означает лишь тенденцию растворенных молекул находиться рядом друг с другом, в то время как появление неоднородностей в растворе отвечает формированию областей пространства с разными составами, т.е. возникновению пространственных флуктуации концентрации в растворе. Таким образом, общая картина пространственного распределения молекул, которую мы называем «глобальной» структурой растворов представляет собой самостоятельный аспект их устройства.

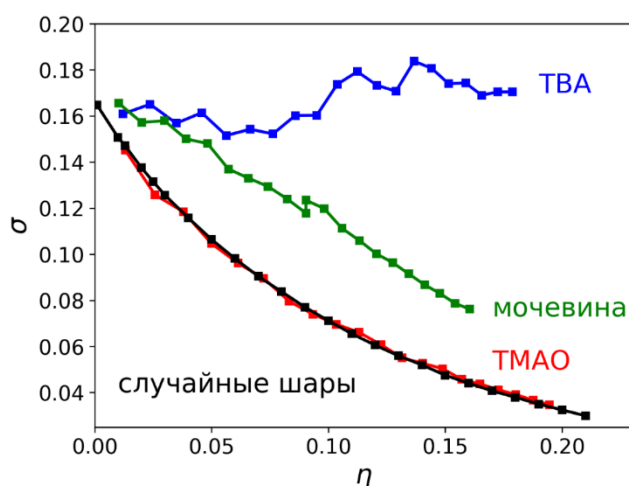


Рисунок 33. Дисперсии распределений объемов областей Вороного системы центров растворенных молекул и системы твердых шаров, нормированных на среднее значение.

Снова обратим внимание, что на рис. 33 в качестве единиц концентрации выбрана степень заполнения. Это позволяет сравнивать растворы с системой случайных шаров и друг с другом. На кривой для мочевины наблюдается разрыв, вызванный размерным эффектом, см. 4.3.2.

4.2.2 Тройные растворы ТМАО и мочевины

Мы также провели анализ пространственного расположения растворенных молекул в тройных растворах ТМАО с мочевиной. Компоненты обрабатывались независимо, т.е., при расчете областей Вороного для ТМАО не учитывались молекулы мочевины, и, аналогично, в случае мочевины, рассматривались только центры ее молекул. На рис. 34 показаны дисперсии объемов областей Вороного для центров молекул ТМАО и мочевины в бинарных и тройных растворах в зависимости от концентрации соответствующего компонента. Видно, что дисперсии объемов Вороного для ТМАО и мочевины ведут себя одинаково для бинарных и тройных растворов. Это означает, что распределение молекул одного компонента в пространстве не зависит от присутствия второго, что является еще одним указанием на то, что ТМАО и мочевина не влияют друг на друга в растворе.

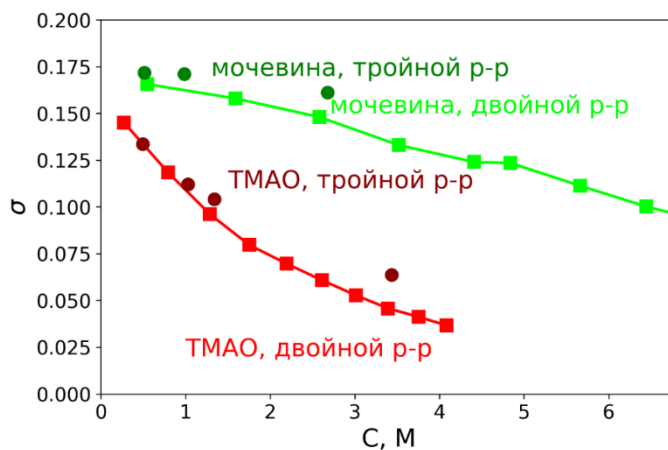


Рисунок 34. Дисперсия нормированных объемов областей Вороного для центров молекул ТМАО (красные) и мочевины (зеленые) в двойных водных растворах (сплошные линии и светлые символы) и тройных растворах (темные символы).

4.3 Ассоциация в растворах

4.3.1 Динамический анализ малых ассоциатов в растворах ГК в метаноле

Нами был проведен динамический анализ малых ассоциатов в моделях растворов ГК и холестерина в метаноле. Эта система содержит небольшое количество растворенных молекул, что позволяет детально анализировать возникающие ассоциаты во времени. Для больших систем следить за отдельными ассоциатами сложно, и приходится проводить статистический анализ кластеров. Такие системы мы рассматриваем ниже, см. раздел 4.3.2.

Типичная конфигурация моделей ГК в метаноле показана на рис. 35. Видны ассоциаты, образованные молекулами ГК, а также молекулами ГК с холестерином (показан желтым). Для изучения возникающих ассоциатов мы строили хронограммы контактов, предложенные в [252]. На рис. 36 показана хронограмма для температуры 285 К. Непрерывными линиями (отрезки разной длины) отмечаются периоды времени, в течение которых данная пара молекул находилась в контакте. Хронограмма состоит из 10 полос (по числу используемых молекул, которые пронумерованы числами от 1 до 10). Две верхних (10-ая и 9-ая) относятся к молекулам холестерина, остальные к молекулам ГК. В каждой полосе имеется десять дорожек, также пронумерованных от 1 до 10. Если на некотором интервале времени нашей молекулярно-динамической траектории молекула i имеет контакт с молекулой j , то на j -ой дорожке i -ой полосы рисуется линия, соответствующая данному периоду времени. Таким образом, хронограмма отражает всю историю контактов молекул между собой.

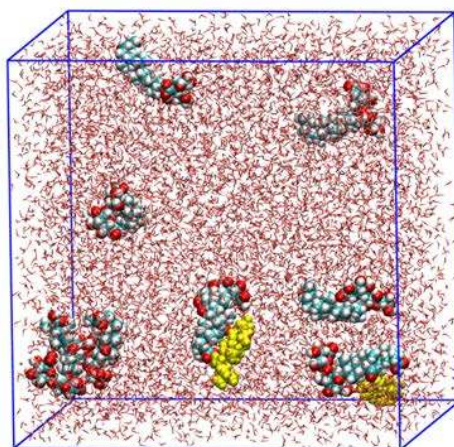


Рисунок 35. Конфигурация молекулярно-динамической модели раствора, содержащего 8 молекул ГК и 2 молекулы холестерина в метаноле. Молекулы воды показаны красными линиями.

Из рис. 36 хорошо видно, что в данной системе нет устойчивых ассоциатов из растворенных молекул, хотя можно усмотреть пары, живущие вплоть до 100нс, например, молекулы ГК с номерами 8 и 4, а также 1 и 5. Интересно, что молекулы холестерина демонстрируют только короткие контакты как друг с другом, так и с ГК. Хронограммы для других температур имеют схожий вид. Для 300 К длительность контактов немного уменьшилась, самая долгоживущая пара просуществовала около 60 нс.

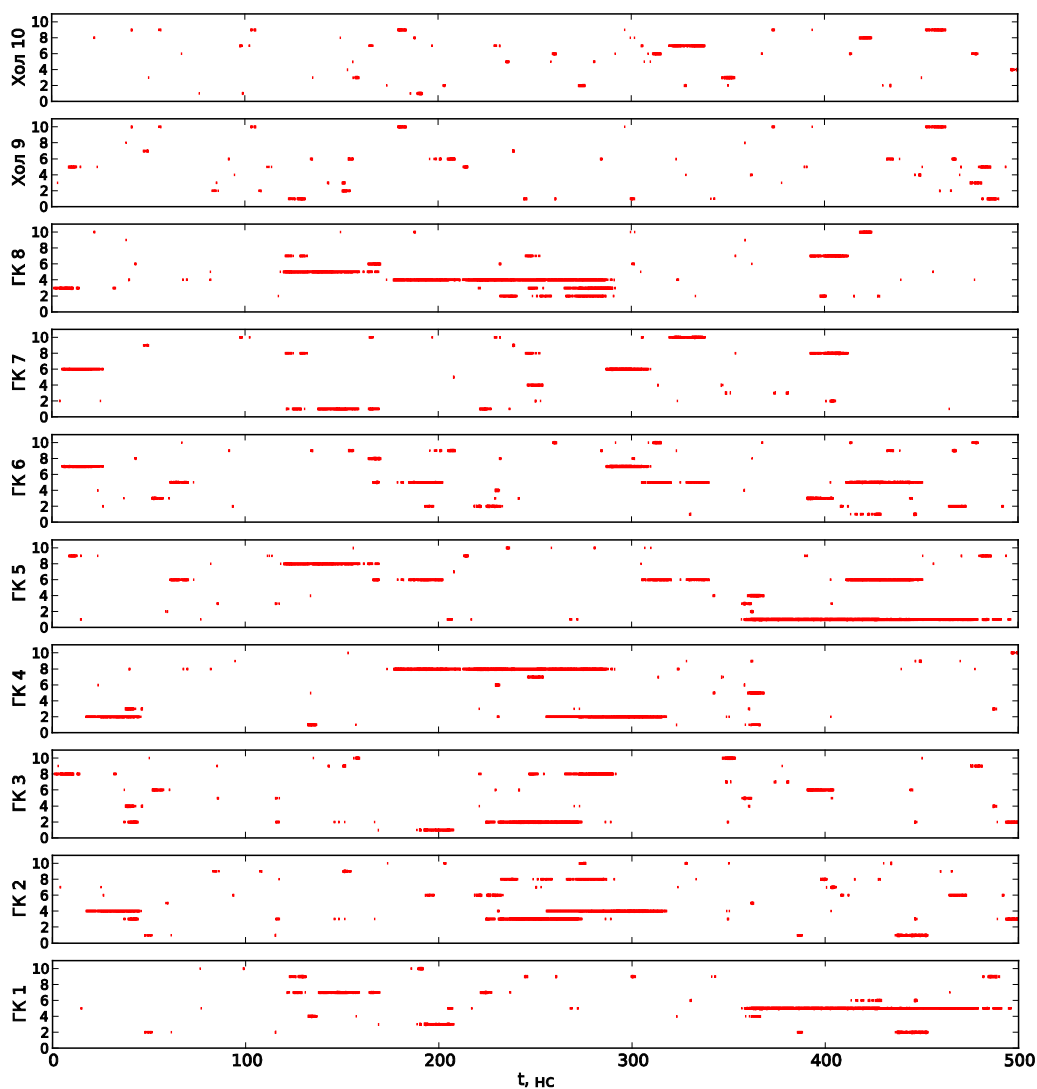


Рисунок 36. Хронограмма контактов молекул ГК и холестерина в метаноле при 285К. Две верхних полосы относятся к молекулам холестерина, остальные восемь описывают ГК. Горизонтальные отрезки отмечают время контакта соответствующей пары молекул.

Как было отмечено в 3.2.1, ассоциаты можно выделять, используя матрицу контактов. Одновременно можно определять концентрации ассоциатов разного типа и строить распределение их по размерам. В нашем случае такое распределение можно записать в виде таблицы. Ассоциат содержит 0, 1 или 2 молекулы холестерина, и для каждого такого случая он может содержать разное количество молекул ГК, см. табл. 5.

При обеих температурах мы видим только малые ассоциаты. Статистически различимы не более чем тетрамеры, в состав которых может входить холестерин (см. выделенные ячейки). Видно, что наиболее вероятны ассоциаты из двух и трех молекул ГК без холестерина. При этом холестерин предпочитает контактировать с одной молекулой ГК и намного реже с двумя или с тремя.

Зная концентрации разных ассоциатов, можно выписать для них константы устойчивости. Поскольку в нашем моделировании мы используем ограниченное число растворенных молекул, то результаты не будут соответствовать реальному раствору, в котором количество молекул очень велико. Тем не менее, мы можем оценить константы устойчивости для простейших ассоциатов:

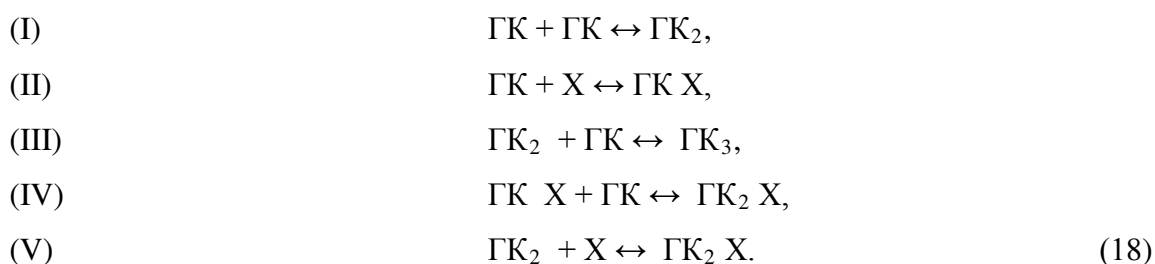


Таблица 5. Концентрации ассоциатов (в мМ) в растворе ГК и холестерина в метаноле при 300К (верхние значения) и 285К (нижние). Полная концентрация ГК $C_{GA} = 20.4\text{мМ}$, холестерина $C_{Ch} = 5.1\text{мМ}$. Оценка ошибок произведена по разбросу значений при разбиении всей МД-траектории на 5 равных временных отрезков.

	0 холест	1 холест	2 холест
0ГК	-	4.06 4.04	0.05 0.11
1ГК	13.11 12.04	0.57 0.56	0.01 0.00
2ГК	1.99 2.21	0.16 0.19	0.01 0
3ГК	0.53 0.41	0.09 0.05	0 0
4ГК	0.03 0.29	0.01 0.04	0 0
5ГК	0 0	0 0	0 0

Из данных Табл. 5 получаем следующие значения констант устойчивости для ассоциатов из (18), соответственно: (I) 11.6, (II) 10.7, (III) 20.3, (IV) 21.4, (V) 19.8, для температуры 300 К и (I) 15.2, (II) 11.5, (III) 15.4, (IV) 28.2, (V) 21.3, для 285 К. Константы рассчитаны для стандартного состояния 1 моль/л.

Такой подробный анализ концентраций каждого типа кластеров имеет смысл для моделей, содержащих небольшое число растворенных молекул. Ниже, для моделей,

содержащих по 100 молекул ТВА, ТМАО и мочевины, мы проводим статистический анализ кластеров используя характеристики, описанные в разделе 3.2.2.

4.3.2 Статистический анализ кластеров в растворах ТВА, ТМАО и мочевины

Подробный анализ концентраций каждого типа кластеров имеет смысл для моделей, содержащих небольшое число растворенных молекул. В моделях ТВА, ТМАО и мочевины, содержащих по 100 молекул растворенного вещества, мы проводим статистический анализ кластеров используя характеристики, описанные в 3.2.2.

Для понимания структурных изменений в растворе мы сравнивали их с системой случайных шаров. В качестве единиц концентрации мы используем степень заполнения. Как было отмечено в 3.2.1, это позволяет также сравнивать растворы между собой, учитывая размер разных молекул.

На рис. 37 показан средний размер кластера, т.е. среднее количество частиц в нем. Графики а), б) и в) соответствуют критическим расстояниям $1.25D$, $1.3D$ и $1.35D$ соответственно.

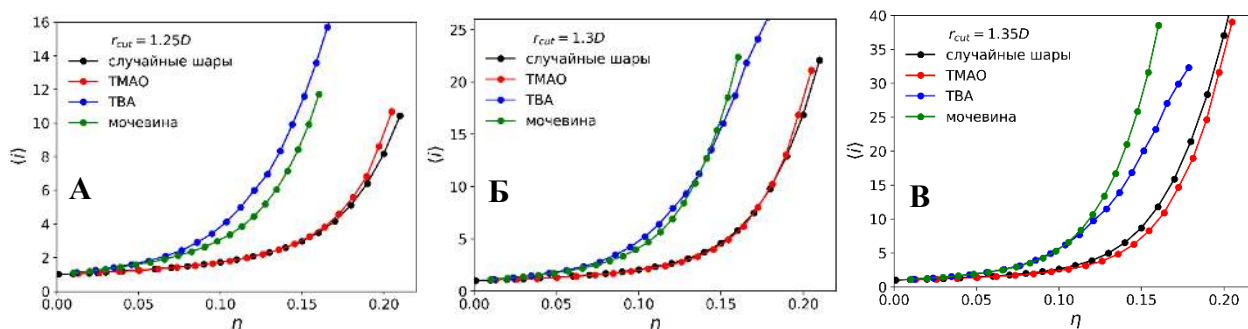


Рисунок 37. Средний размер кластеров в растворах и в системе твердых сфер в зависимости от степени заполнения для критических расстояний $1.25D$ (а), $1.3D$ (б) и $1.35D$ (в).

Кривые для ТМАО полностью совпадают с кривыми для системы случайных шаров (красная и черная кривые) для всех критических расстояний. Это еще раз указывает на случайность расположения молекул ТМАО в растворе и случайность контактов между ними. В растворах ТВА и мочевины кластеры оказываются крупнее, чем для твердых шаров и ТМАО. Большой размер кластера связан, очевидно, с повышенной обнаружения этих молекул вблизи друг друга. Напомним, ТВА и мочевина имеют высокие и примерно одинаковые первые пики на $g(r)$.

Однако эта простая характеристика малочувствительна к строению кластеров. Более показательным оказывается взвешенный средний размер кластеров, см. 3.2.2. На рис. 38 показана эта характеристика для растворов и для случайных шаров для всех трех

критических расстояний. Для удобства сравнения разных растворов между собой мы нормируем ее на максимальное количество растворенных молекул. Ясно, что максимальное количество молекул, включенных в кластер, равно максимальному количеству растворенных молекул (кластер, содержащий все молекулы растворенного вещества), поэтому для наших нормированных кривых максимальное значение равно 1. С ростом концентрации все кривые выходят на это предельное значение. Действительно, при больших концентрациях все молекулы растворенного вещества должны принадлежать одному кластеру. Однако мы видим, что это происходит уже при концентрации соответствующей степени заполнения 0.2. Это означает, что к этой концентрации наши системы находятся далеко за порогом перколяции.

В работе [253] методом Монте-Карло подробно исследовалась перколяция в системах твердых шаров с проницаемой оболочкой различной толщины. Было показано, что для оболочек, соответствующих нашим критическим расстояниям 1.25, 1.30 и 1.35, перколяционный кластер возникает при степенях заполнения η , равных, соответственно 0.175, 0.15, 0.13. На рис. 38 эти значения отмечены вертикальными отрезками. Видно, что для всех случаев это соответствует примерно одной и той же величине нормированного среднего размера кластера, $S = 0.3$. Можно использовать это значение для нахождения критической концентрации в других системах. Для раствора ТВА такому среднему размеру кластера соответствует степень заполнения, близкая к 0.10 (при всех рассмотренных критических расстояниях). Из таблицы 1 видно, что это значение соответствует мольной доле $x=4.8\%$. Полученное значение согласуется с литературными данными. В работе [108] отмечается, что перколяционный переход в растворе ТВА наблюдается при $x \approx 0.05$. «Островки» кластеров ТВА существуют и ниже этой концентрации, однако после этого значения появляется один кластер, охватывающий весь раствор. В работе [101] исследовалась большая модель раствора ТВА, и было отмечено, что агрегаты из ТВА начинали расти при $x \approx 0.03$ и перколяция возникла в диапазоне $x \approx 0.03 - 0.06$.

Для мочевины поведение кластеров несколько отличается от случая ТВА, заметны различия для разных критических расстояний, рис. 38. Это указывает на то, что природа кластеров мочевины несколько иная. Тем не менее, можно сказать, что порог перколяции для раствора мочевины наступает примерно при $\eta = 0.12$, что соответствует мольной доле $x = 0.14$, т.е. намного выше, чем в ТВА. Как было отмечено выше, это различие обусловлено малым размером молекулы мочевины. К сожалению, нам не известны работы, где бы исследовались перколяционные свойства растворов мочевины.

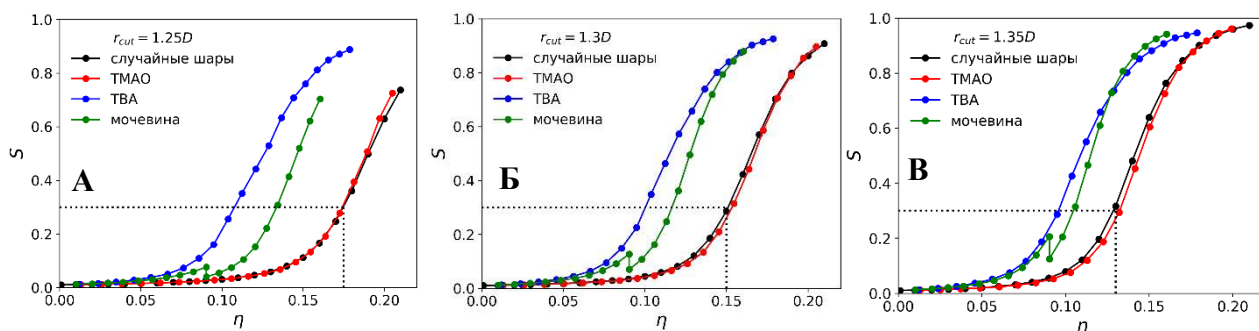


Рисунок 38. Взвешенный средний размер кластеров в зависимости от степени заполнения для критических расстояний $1.25D$ (а), $1.3D$ (б) и $1.35D$ (в).

Обратим внимание на небольшой скачок при η равном 0.09 на кривых для мочевины. При более высоких концентрациях мы использовали вдвое больший модельный бокс, и работали с 200 молекулами мочевины вместо 100 (см. главу 2). Наблюдаемый скачок вызван тем, что состав кластеров в моделях разных размеров несколько различается. Действительно, для таких сравнительно малых моделей как наши может иметь значение тот факт, что в большей модели при той же концентрации могут существовать более крупные кластеры, что может влиять на взвешенный средний размер. На менее чувствительной характеристике – обычном среднем размере кластера (рис. 37) – не видно такого скачка. Однако его можно также обнаружить на дисперсиях распределения объемов Вороного, рис. 33.

На рис. 39 показана средняя степень вершин в кластерах разного размера, т.е. среднее число соседей у молекул в кластере (см. 3.2.2). Здесь мы рассматриваем только относительно малые кластеры, содержащие не более 10 молекул. При низких концентрациях существует достаточно много таких кластеров, однако с ростом концентрации их число уменьшается из-за появления больших кластеров. Поэтому мы здесь ограничились малыми степеням заполнения, равными 0.04, 0.05 и 0.06 для твердых сфер, и наиболее близкими к ним значениями для растворов, см. табл. 1. На рис. 39 для каждого раствора, а также для системы твердых сфер показаны три кривые, соответствующие указанным степеням заполнения. Черным цветом показаны теоретические значения для кластеров, представляющих собой деревья, т.е. графы без циклов (см. 3.2.2). Обратим внимание, что степень вершин практически не зависит от выбранного критического расстояния (сравним рисунки 39 а, б и в). Кривые для каждой из систем примерно совпадают для всех степеней заполнения, однако видно четкое различие между системами. Наибольшую степень вершин имеют кластеры ТВА (синие кривые), а наименьшую – для ТМАО и случайных сфер (красные и фиолетовые). Здесь еще раз можно подчеркнуть, что кривые для ТМАО совпадают с кривыми для случайных сфер.

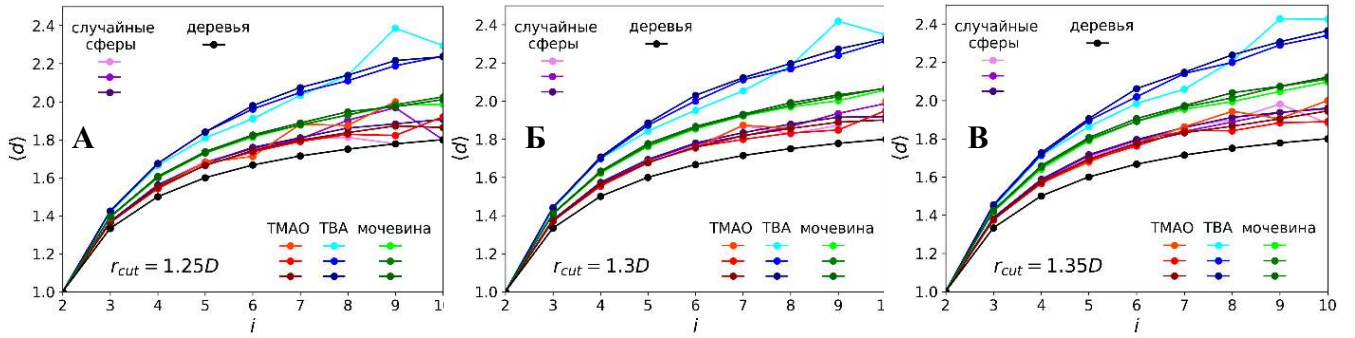


Рисунок 39. Средняя степень вершин в зависимости от размера кластера для ТМАО (красные кривые), ТВА (синие), мочевины (зеленые), системы случайных шаров (фиолетовые) для критических расстояний $1.25D$ (а), $1.3D$ (б) и $1.35D$ (в). Черные кривые соответствуют деревьям (графам без циклов).

Заметим, что для кластеров из двух частиц степень вершин равна 1. С ростом числа частиц в кластере она возрастает. Для деревьев она стремится к теоретическому значению 2. Однако для ТВА уже для рассмотренных малых кластеров она приближается к 2.5, что указывает на появление циклов. Чем больше степень вершины, тем больше оказывается циклов. В простейшем случае, для кластеров из трех частиц, может появляться больше замкнутых троек, чем линейных.

На рис. 40 показана доля замкнутых треугольников среди кластеров размера 3 в зависимости от степени заполнения. Менее всего их в случайных сферах и растворе ТМАО, в растворе ТВА их в два раза больше. В мочеvine доля треугольников меньше, чем в ТВА, это еще раз говорит, что они ассоциируют по-разному. Отметим, что данная характеристика снова показывает структурную близость растворов ТМАО к случайным сферам, красная и черная кривые.

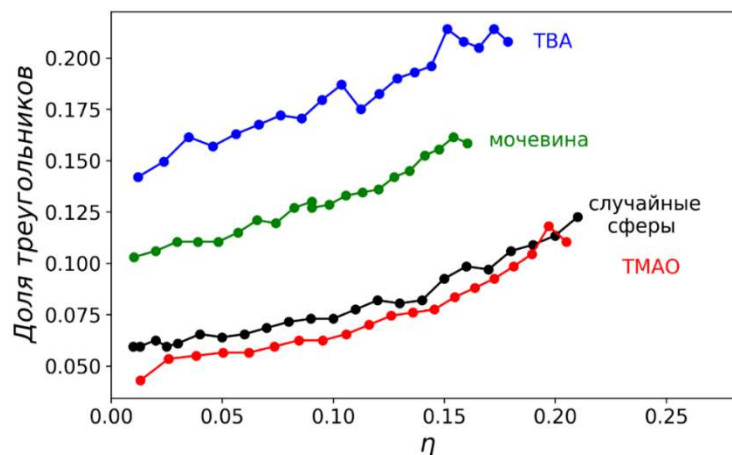


Рисунок 40. Доля треугольников (замкнутых циклов) в кластерах размера 3 в зависимости от концентрации. Показаны результаты для критического расстояния $1.3D$.

На рис. 41 показано среднее количество ребер в кластерах. Эта характеристика также мало чувствительна к выбору критического расстояния, поэтому мы приводим рисунок только для $1.30D$. Тот факт, что кластеры для ТВА содержат больше ребер,

связан, очевидно, с тем, что в них больше циклов. На этой характеристике снова видна близость кластеров в растворе ТМАО и в системе случайных шаров. У всех исследованных систем количество ребер выше, чем в деревьях (графах без циклов), но у случайных шаров и ТМАО это превышение невелико, т.е. их кластеры содержат малую долю циклов.

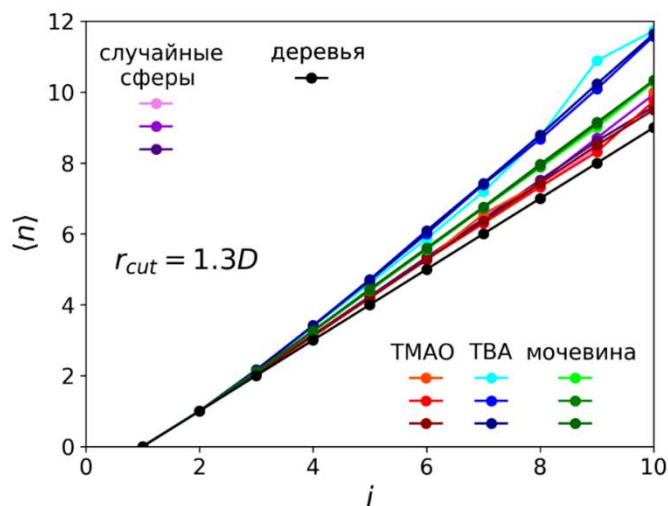


Рисунок 41. Среднее число ребер в кластерах разного размера. Показаны результаты для критического расстояния $1.3D$.

Глава 5. Объемные свойства растворов

5.1 Объемных свойства растворов ТМАО и ТВА

5.1.1 Мольные объемы Вороного компонентов

Мольные объемы Вороного компонентов в растворах ТМАО и ТВА мы рассчитывали согласно уравнению (5), выражая их в единицах $\text{см}^3/\text{моль}$. Для исследуемых моделей они показаны на рис. 42.

Мольные объемы Вороного всех компонентов плавно спадают, при самых малых концентрациях (в пределах 0.025) они убывают практически линейно. Сразу можно заключить, что минимумы на кривых кажущегося и парциального объемов ТВА при малых концентрациях не связаны напрямую с геометрическими объемами компонентов раствора. Как будет показано ниже, для объяснения минимума на кажущемся объеме ТВА следует учитывать соотношение между количеством спирта и воды в растворе, а минимума на парциальном объеме – скорость изменения мольного объема Вороного воды, см. 5.3 и 5.4.

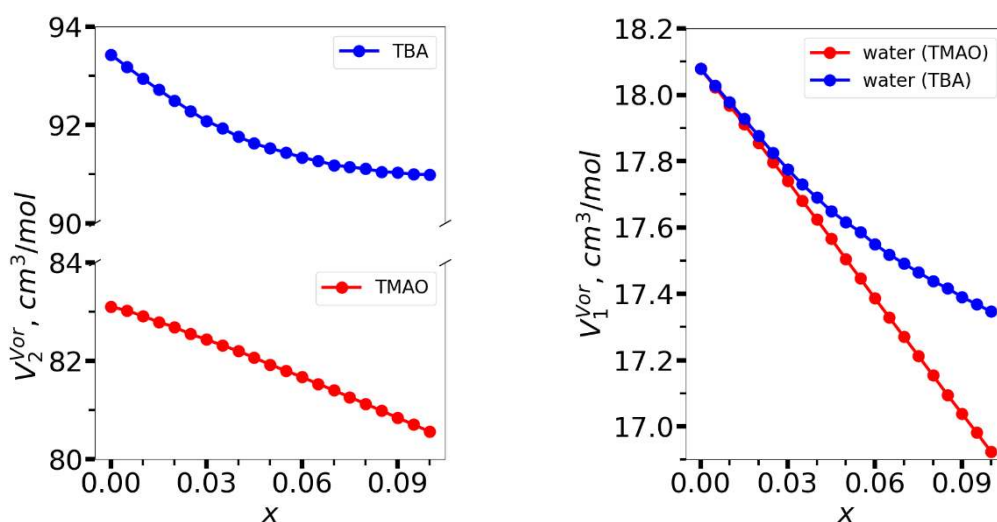


Рисунок 42. Мольные объемы Вороного ТВА и ТМАО в водном растворе (слева) и молекул воды в этих растворах (справа).

По зависимостям мольных объемов Вороного уже можно сделать некоторые структурные выводы. Спад мольного объема Вороного воды означает, что собственный объем ее молекулы в гидратной оболочке молекулы растворенного вещества меньше, чем в чистой воде. Вода, благодаря сетке водородных связей, имеет рыхлую структуру. Область Вороного ее молекулы в значительной степени определяется четырьмя ближайшими водородно-связанными соседями и представляет собой искаженный

тетраэдр с дополнительными гранями [254]. Неводная молекула, оказавшаяся в ее ближайшем окружении, нарушает эту сетку водородных связей и может «срезать» часть области Вороного, что приведет к уменьшению объема, как показано на рис. 43. По этой же причине, можно думать, среднее значение объемов Вороного молекул воды в первой оболочке белков всегда меньше, чем в объеме [245; 255].

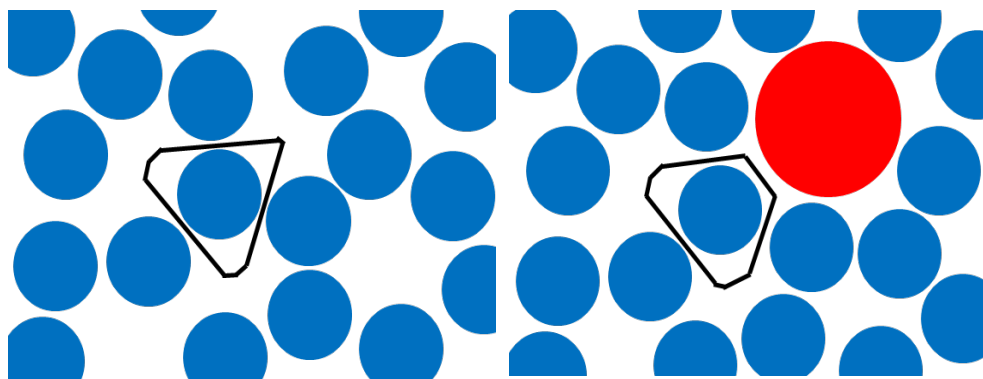


Рисунок 43. Иллюстрация уменьшения объема Вороного молекулы воды (синие диски) молекулой растворенного вещества (красный диск).

Заметим, что при самых малых концентрациях мольный объем Вороного воды спадает одинаково в растворах ТВА и ТМАО, рис. 42, что можно связать с отмеченным нарушением окружения молекулы воды. Линейный характер спада отражает, очевидно, тот факт, что количество молекул воды, соседствующих с молекулой растворенного вещества, растет пропорционально концентрации. Такое происходит в разбавленных растворах, где молекулы растворенного вещества изолированы или образуют малые линейные ассоциаты.

Структурой воды можно объяснить и линейное уменьшение мольных объемов Вороного ТВА и ТМАО при малых концентрациях, рис. 42. Пока такую молекулу окружают исключительно молекулы воды, они формируют вокруг нее относительно рыхлое окружение. Однако если рядом окажется другая растворенная молекула, то объем их областей Вороного становится меньше, рис. 44. Пока растворенных молекул мало, количество таких областей Вороного, а, следовательно, и мольный объем Вороного компонента, будет линейно изменяться с ростом концентрации.

С увеличением концентрации выше 3-5% мольные объемы Вороного ТВА и ТМАО начинают изменяться по-разному. Молекулы ТВА уже при небольших концентрациях начинают объединяться в относительно крупные ассоциаты, а молекулы ТМАО ведут себя в растворе подобно случайным шарам, см. главу 4.

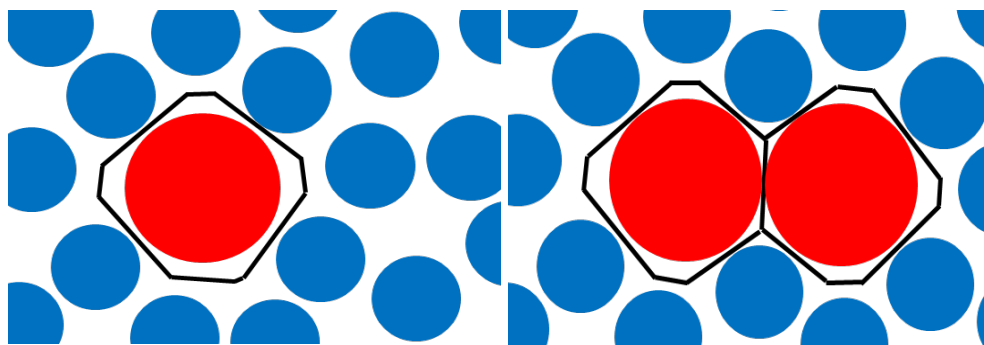


Рисунок 44. Иллюстрация уменьшения объема Вороного растворенной молекулы.

Заметим, что кривые для воды (рис. 42 справа) в пределе малых обязаны концентраций выходить на значение мольного объема чистой воды. Действительно, экстраполяция к нулевой концентрации дает $V_w(0) = 18.078 \text{ см}^3/\text{моль}$, что хорошо совпадает с мольным объемом чистой воды $V_w^0 = 18.0687$, приведенным в работе [74].

5.1.2 Мольный объем раствора

На рис. 45 показаны мольные объемы растворов ТВА и ТМАО, рассчитанные по формуле (7) с использованием мольных объемов Вороного компонентов. Отметим, что мольные объемы растворов ТВА и ТМАО растут с концентрацией, в полном согласии с экспериментальными данными, тогда как мольные объемы Вороного компонентов уменьшаются, рис. 42. Рост мольных объемов растворов связан, очевидно, с тем, что растворенные молекулы существенно крупнее, чем молекулы воды. Увеличение их количества дает значительно больший вклад в объем раствора, чем сравнительно малое уменьшение их мольных объемов Вороного.

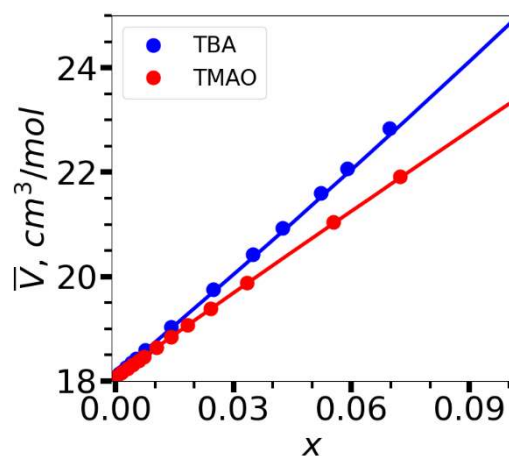


Рисунок 45. Мольный объем водных растворов ТВА и ТМАО. Символы - экспериментальные значения, линии - расчет.

5.1.3 Избыточный мольный объем раствора

На рис. 46 показано поведение избыточного объема ТВА для наших моделей. Уравнение (9), по которому он рассчитывался, включает в себя в явном виде вклады растворителя и растворенного вещества. Каждый из этих вкладов есть разность между объемом компонента в растворе и объемом чистого компонента, умноженная на долю этого компонента. На рис. 46 показаны вклады компонентов в полный избыточный объем. Видно, что при малых концентрациях основной вклад вносит растворитель, что не удивительно – его значительно больше. Вклад ТВА становится заметным только при концентрациях около 5%.

Отметим также, что для ТМАО избыточный объем не строится, поскольку ТМАО в чистом виде является твердым веществом. Для твердых веществ, объем чистого компонента зависит от особенностей кристаллической фазы, поэтому для таких веществ избыточный объем раствора обычно не исследуется.

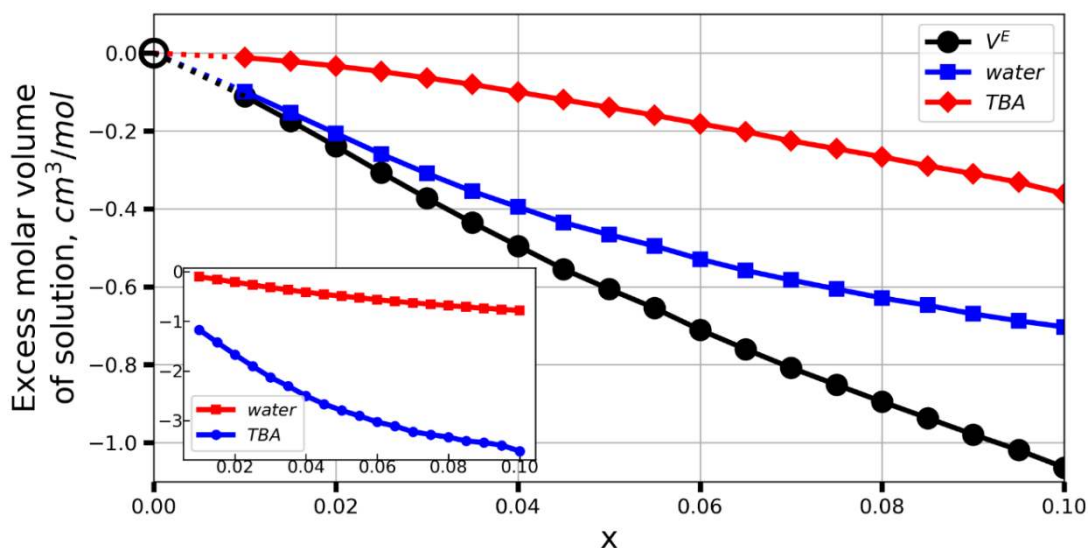


Рисунок 46. Избыточный мольный объем раствора ТВА в воде и вклады компонентов в него. Вставка – разницы мольных объемов Вороного в растворе и в чистом веществе, $V_1^{Vor}(x) - V_1^0$ и $V_2^{Vor}(x) - V_2^0$.

5.1.4 Кажущийся мольный объем растворенного вещества

Экспериментальные кривые для кажущегося мольного объема ТВА и ТМАО приведены на рис. 7 слева. Для ТВА наблюдается небольшой, но четкий минимум, для ТМАО кривая плавно спадает на нашем интервале концентраций. Кажущийся объем определяется для конкретного компонента, однако он является свойством всего раствора. Выражение (10) позволяет рассчитать его через мольные объемы Вороного, и в нем выделены вклады разных компонентов. Вклад растворенного вещества определяется только его объемом, $V_2^{Vor}(x)$, а вклад воды есть разность мольного объема Вороного воды в растворе и в чистой воде ($V_1^{Vor}(x) - V_1^0$), умноженной на относительную концентрацию $\frac{(1-x)}{x}$. На рис. 47 слева показаны эти вклады для ТВА. Кривые приведены в одном масштабе, но сдвинуты по вертикальной оси. Вклад от спирта (в данном случае это кривая из рис. 42 слева) убывает сначала линейно, и затем замедляется, оставаясь большой положительной величиной. Вклад от воды отрицателен, сначала он практически постоянен, а затем начинает уменьшаться по модулю. Такое поведение в значительной мере связано с множителем $\frac{(1-x)}{x}$, который при малых x является большим, а затем быстро уменьшается. При нашей минимальной концентрации $x = 0.005$ он равен 199, а при $x = 0.1$ уменьшается до 9. Благодаря этому проявляется небольшая разность ($V_1^{Vor}(x) - V_1^0$) при малых x .

Сумма верхней и нижней кривых на рис. 47 для ТВА дает кажущийся мольный объем (средняя кривая). Он имеет минимум, как в эксперименте, рис. 7 слева. Действительно, из верхней кривой при малых концентрациях (в пределах до $x \sim 0.025$) вычитается примерно постоянная величина. Поскольку вклад ТВА на этом участке спадает линейно, то результирующая кривая также демонстрирует примерно линейный спад. С ростом концентрации отрицательный вклад от воды начинает уменьшаться по модулю, а падение верхней кривой замедляется. Это приводит сначала к прекращению спада результирующей кривой, а затем к ее росту. В результате возникает минимум при $x \sim 0.03 - 0.04$.

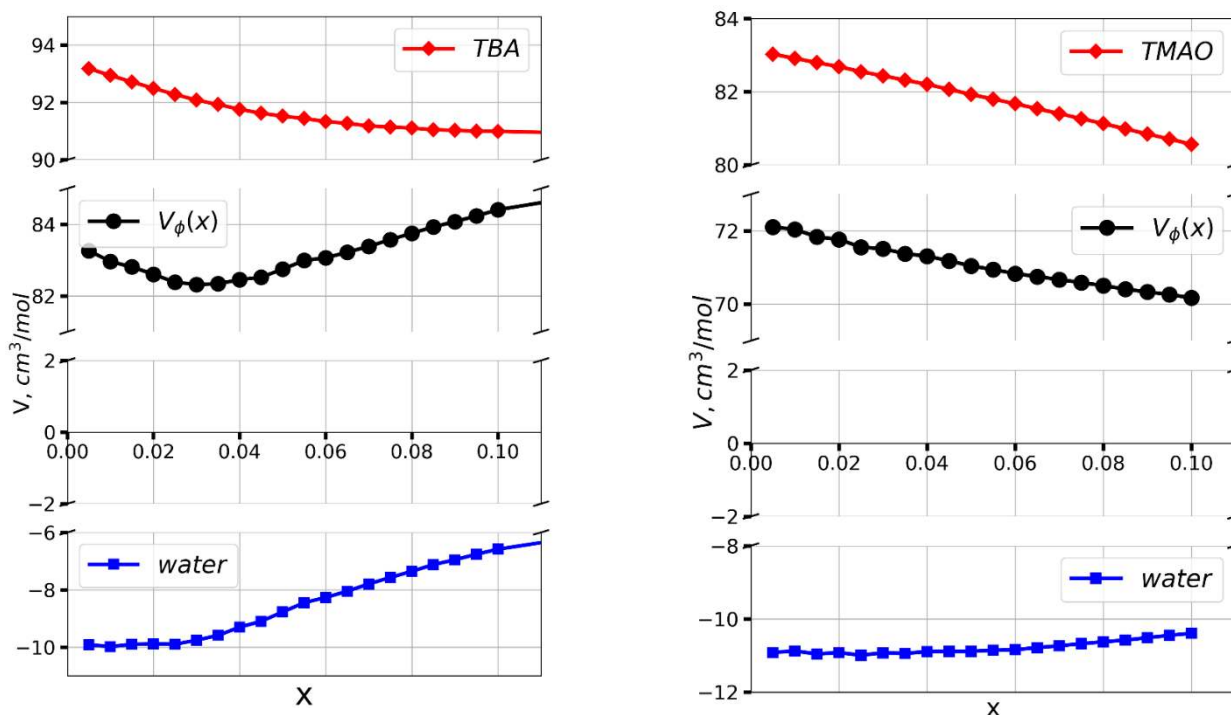


Рисунок 47. Кажущийся объем растворенного вещества (черный) и вклады в него от собственного объема растворенного вещества (красный) и собственного объема воды (синий). Слева – ТВА, справа – ТМАО.

Таким образом, минимум кажущегося мольного объема ТВА формально связан со специфическим нелинейным поведением собственных объемов компонентов в данной области концентраций. При этом, вклад воды здесь проявляется благодаря весовому фактору, значимому при малых концентрациях.

Для ТМАО (рис. 47 справа) вклады обоих компонентов практически линейны, что приводит также к линейному поведению результирующей кривой, в согласии с экспериментальными данными, рис. 7 слева. Заметим, что вклад воды в данном случае практически постоянен на всем интервале концентрации, и кажущийся объем повторяет форму кривой $V_2^{Vor}(x)$.

5.1.5 Парциальный мольный объем растворенного вещества

Согласно уравнению (13), вклад растворенного вещества в его парциальный мольный объем представлен мольным объемом Вороного $V_2^{Vor}(x)$ и его производной $\frac{dV_2^{Vor}(x)}{dx}$, а вклад воды определяется производной ее мольного объема Вороного $\frac{dV_1^{Vor}(x)}{dx}$. На рис. 48 показаны эти производные, рассчитанные из кривых, приведенных на рис. 42.

Если поведение мольных объемов Вороного компонентов в растворах ТВА и ТМАО отличалось не очень сильно, во всех случаях мы наблюдали монотонный спад, то на производных различия в поведении этих двух растворов видны четче. Для ТМАО

производная практически не изменяется на нашем интервале концентрации, в то время как для ТВА мы видим быстрый рост.

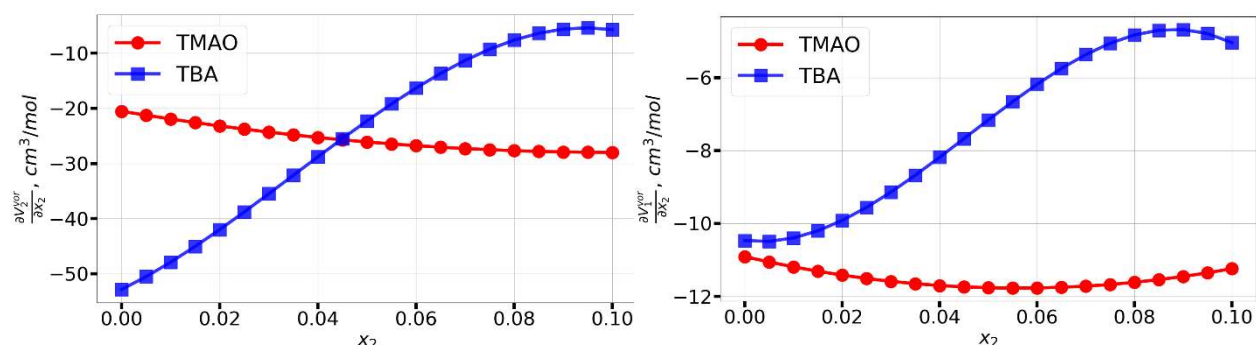


Рисунок 48. Производные по концентрации мольных объемов Вороного приведенных на рис. 42. Для ТВА и ТМАО (слева), для воды в тех же растворах (справа).

Перепишем уравнение (13) формально в виде ряда по степеням x :

$$\bar{V}_2 = V_2^{vor} + \frac{dV_1^{vor}}{dx} + x \left(\frac{dV_2^{vor}}{dx} - 2 \cdot \frac{dV_1^{vor}}{dx} \right) + x^2 \left(\frac{dV_1^{vor}}{dx} - \frac{dV_2^{vor}}{dx} \right) \quad (19)$$

Поскольку мы работаем с малыми концентрациями ($x < 0.1$) то квадратичный член дает малый вклад. На рис. 49 показано, что кривые, рассчитанные по полной формуле (19) и без учета последнего члена практически совпадают на всем исследованном интервале. Более того, оказывается, что член первой степени также мало влияет на поведение кривой парциального мольного объема, рис. 49. Таким образом, в исследуемом диапазоне концентраций можно ограничиться членами, формально не содержащими x и x^2 , т.е. мы можем рассчитывать парциальный объем как:

$$\bar{V}_2 \approx V_2^{vor} + \frac{dV_1^{vor}}{dx}. \quad (20)$$

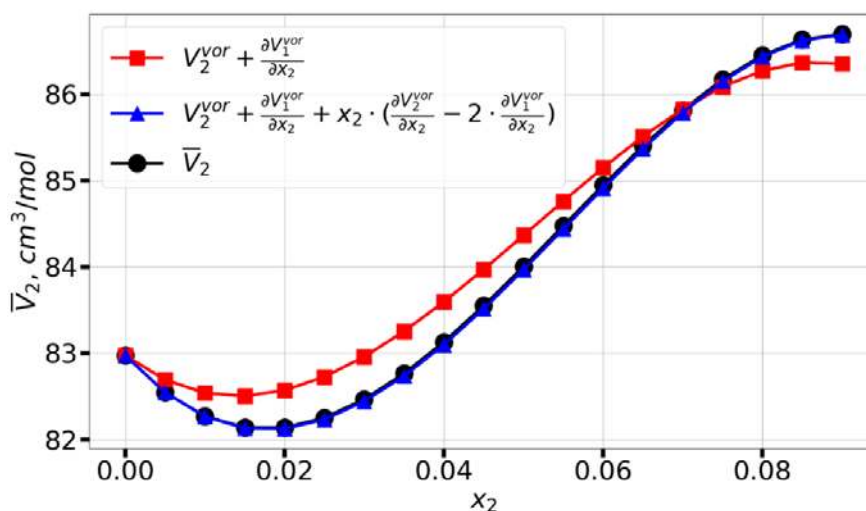


Рисунок 49. Парциальный мольный объем ТВА, рассчитанный по полной формуле (19) (черная кривая), без учета члена с множителем x^2 (синяя), по приближенной формуле (20) (красная).

Эта соотношение описывает основную особенность парциального мольного объема ТВА – минимум при мольной доле $x \sim 0.02$, причем разница с точной формулой (19) не превышает одного процента, см. рис. 49. Для ТМАО (не показан здесь) результаты получаются аналогичными, для расчета парциального объема достаточно ограничиться уравнением (20).

Итак, мы видим, что парциальный мольный объем растворенного вещества есть сумма его собственного геометрического объема V_2^{Vor} и изменения объема растворителя $\frac{dV_1^{Vor}}{dx}$. На рис. 50 показаны эти вклады для растворов ТВА и ТМАО и их суммы, т.е. парциальные мольные объемы данных веществ. Для сравнения там же показана разница суммарных кривых и результата расчета по полной формуле (19), зеленые кривые вблизи нуля. Видно, что она мала для всех концентраций.

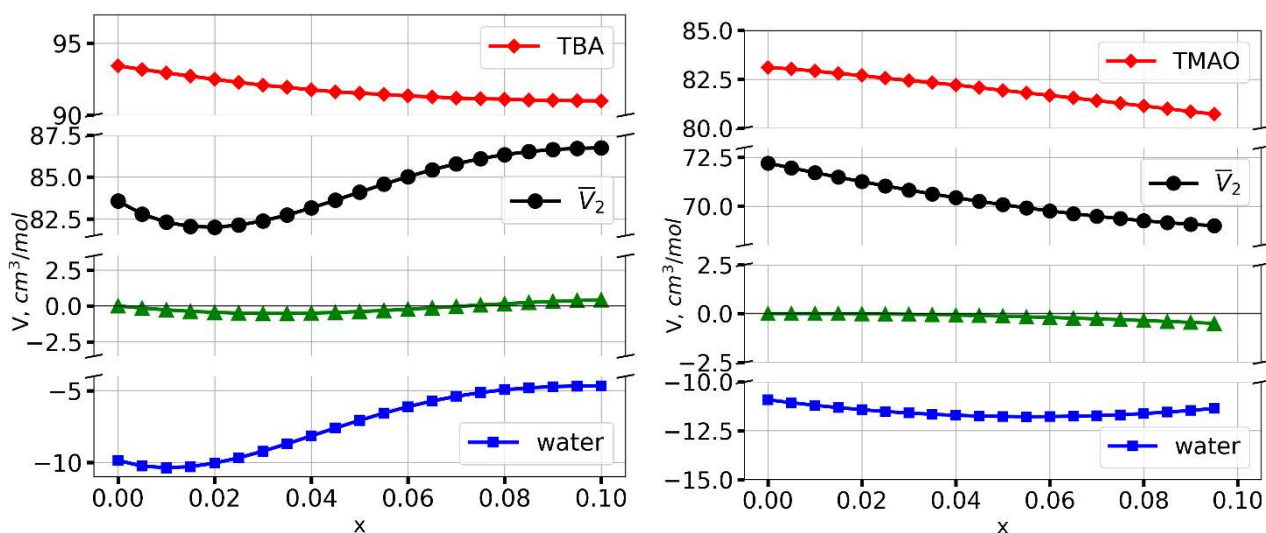


Рисунок 50. Парциальный мольный объем ТВА (слева) и ТМАО (справа) и вклады в него от растворенного компонента (красный) и воды (синий). Разница между расчетами по (19) и (20) показана зеленым.

Формальная причина появления минимума на парциальном мольном объеме ТВА аналогична той, которая обсуждалась выше для кажущегося мольного объема. Кривая мольного объема Вороного ТВА складывается с производной от мольного объема Вороного воды. При малых концентрациях вклад от воды практически постоянный и отрицательный, а вклад ТВА линейно уменьшается, будучи большим положительным. Затем вклад воды начинает уменьшаться по абсолютной величине, а падение вклада ТВА замедляется. Все это приводит к возникновению минимума в области 0.02%. Для ТМАО мольный объем Вороного спадает практически линейно, а производная мольного объема воды в его растворе примерно постоянна. В результате суммарная кривая парциального мольного объема ТМАО сохраняет практически линейный вид.

Таким образом, принципиальное различие между растворами ТВА и ТМАО оказывается в том, как вода реагирует на добавление растворяемых молекул. Ясно, что это связано с различным строением этих растворов. Подробнее оно обсуждается в гл. 6.

5.2 Связь ассоциации и объемов Вороного в растворах ТМАО и ТВА

На рис. 51 показаны распределения $w_{2,i}(x)$ для растворов ТВА и ТМАО соответственно (см. 3.3.5). Распределения заметно отличаются. В растворах ТВА ассоциация начинается значительно раньше. Так, количество молекул, имеющих одного соседа, достигает максимума при $c = 0.75M$, двух соседей – $1.5M$, в то время как в растворах ТМАО эти функции имеют максимумы при концентрациях $1.3M$ и $2.3M$ соответственно. При концентрации $1M$ в растворе ТВА большая часть молекул имеет одного соседа, количества молекул, имеющих двух соседей и не имеющих соседей равны. Значительную долю составляют молекулы, имеющие трех и четырех соседей. В растворах ТМАО при этой же концентрации количество молекул, имеющих одного соседа, примерно совпадает с количеством молекул, не имеющих соседей, количество молекул, имеющих двух соседей значительно ниже. Доля молекул, имеющих трех соседей, составляет порядка 5% – в растворе ТВА при этой же концентрации такова доля молекул, имеющих уже четырех соседей. Таким образом, количество спиртовых соседей у молекул ТВА растет значительно быстрее, чем количество соседей ТМАО у молекул ТМАО.

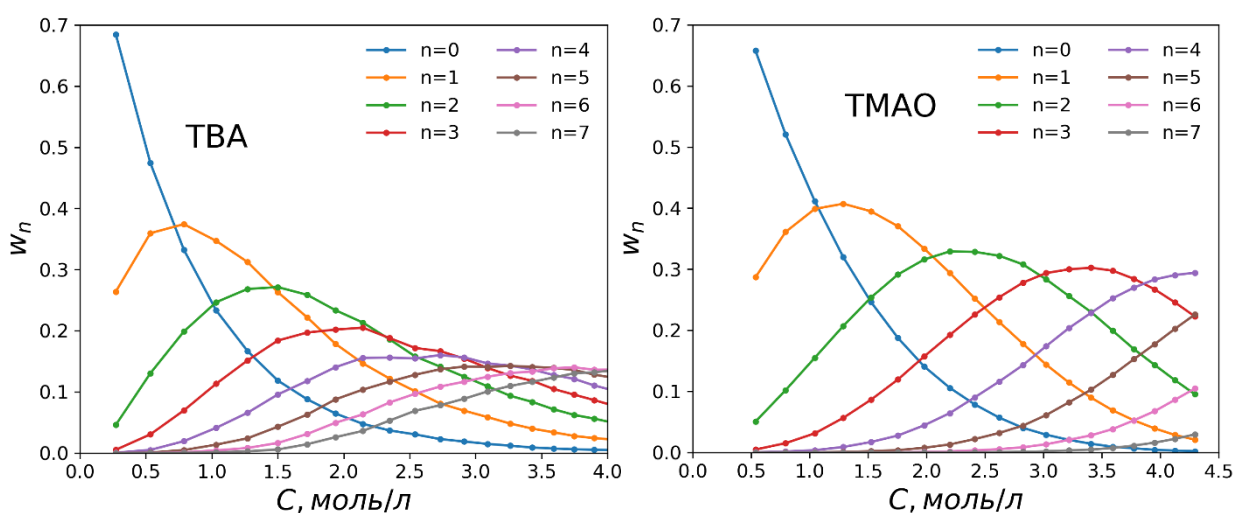


Рисунок 51. Распределения по количеству соседних молекул растворенного вещества: а) - для молекул ТВА в растворе; б) - для молекул ТМАО в растворе.

Как было отмечено в 3.3.5, собственные объемы молекул, имеющих заданное количество соседей, линейно уменьшаются с ростом концентрации. Чтобы сравнить их между собой, мы экстраполировали эти зависимости к нулевой концентрации. На рис. 52

показаны зависимости таких предельных объемов от числа соседей. Видно, что они проходят через минимум как для ТВА, так и для ТМАО, но в последнем случае минимальный объем молекулы достигается, когда она имеет 4 соседа, для ТВА же это число составляет 5-6. Подобная немонотонная зависимость позволяет объяснить нелинейность зависимости собственных объемов от концентрации.

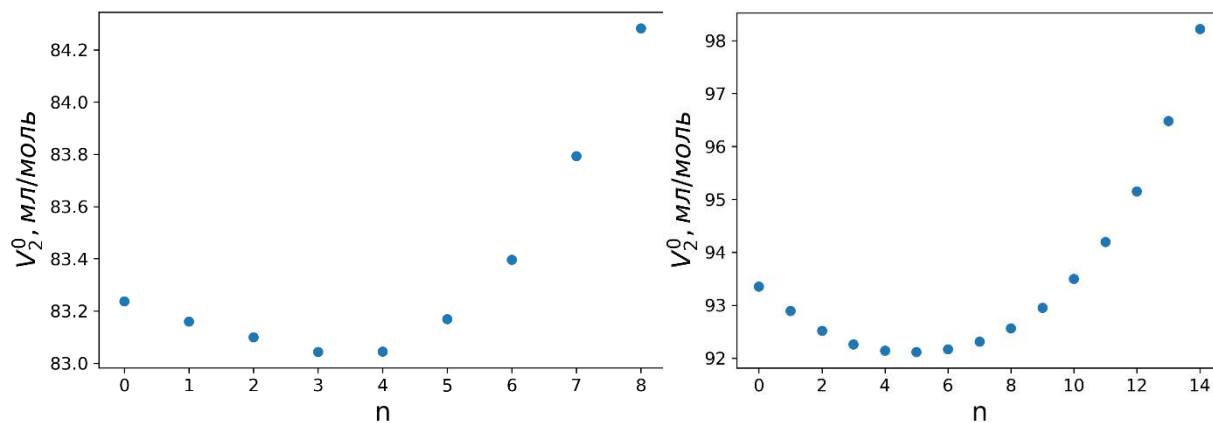


Рисунок 52. Мольные объемы Вороного для разного количества соседей при бесконечном разбавлении. Слева: ТМАО в растворе, справа: ТВА в растворе.

Глава 6. Обсуждение основных результатов

В работе проведено моделирование и анализ водных растворов ТМАО, ТВА и мочевины в широком диапазоне концентраций, а также тройных растворов: ТМАО с мочевиной в воде и смеси ГК с холестерином в метаноле. В главе 3 были подробно описаны методы, которые мы предложили и использовали для их исследования. Так, ближайшее окружение растворенных молекул исследовано с помощью функций радиального распределения и локальных мольных долей. Общие свойства пространственного расположения молекул в растворах (глобальная структура) изучались с помощью дисперсии распределения объемов Вороного системы центров растворенных молекул. Для изучения ассоциации в растворах ТМАО, ТВА и мочевины применены стандартные статистические подходы. Динамический анализ кластеров использован для исследования растворов ГК и холестерина в метаноле.

Важным новым аспектом исследования является сравнение характеристик растворов с аналогичными характеристиками системы случайных твердых шаров. Для этого был предложен метод определения эффективного диаметра растворенных молекул, а также использованы новые единицы концентрации - степень заполнения пространства. Сравнение растворов с системой случайных шаров позволяет разделить «химический» и «геометрический» вклады в наблюдаемые свойства растворов.

В работе предложена новая величина – мольный объем Вороного компонента. Он является реальным геометрическим объемом, который занимают молекулы компонента в растворе, в отличие от наблюдаемых термодинамических объемных характеристик. Объемные характеристики можно выразить через мольные объемы Вороного, и связать тем самым термодинамические и структурные характеристики раствора.

В главах 4 и 5 эти методы применялись к нашим моделям. В данной главе мы собираем все результаты вместе и на их основе обсуждаем общую картину строения изучаемых растворов.

6.1 Растворы ТВА

Как было отмечено в 1.3.4, в литературе имеется консенсус по вопросу ассоциации молекул ТВА в водном растворе при концентрации 3-5%, однако ведется дискуссия об ассоциации при более низких концентрациях. Согласно представлениям, основанным на модели Самойлова, до 3% молекулы ТВА располагаются в полостях воды случайно. Схожее представление Онори состоит в том, что молекулы ТВА распределены в

пространстве раствора однородно до той же концентрации. Однако МД исследования показывают, что молекулы трет-бутанола склонны к ассоциации и при низких концентрациях, см. 1.3.4. Наши результаты подтверждают это. Действительно, на ФРР ТВА-ТВА наблюдается высокий первый максимум уже при самых низких концентрациях, рис. 24 б. Более того, он присутствует даже в системе, содержащей только две молекулы ТВА, рис 27. Это четко показывает, что вероятность найти молекулу ТВА рядом с другой молекулой ТВА существенно выше, чем вероятность обнаружить ее в любой другой точке пространства. Средний размер кластера в растворах этого спирта превышает таковой для идеальной системы случайных шаров при любых концентрациях, рис. 37 и 38. Сравнение растворов ТВА с системой твердых шаров убедительно показывает, что молекулы трет-бутанола ассоциируют в водном растворе даже при самых низких концентрациях, рис. 25.

При концентрации 3-5% наблюдаются существенные изменения в структуре раствора. Однако они связаны не с началом ассоциации. Судя по всему, в этой критической точке существенно изменяется характер ассоциации. Действительно, при низких концентрациях на ФРР ТВА-ТВА мы видели характерные второй и третий максимумы, которые, как было отмечено в 4.3, указывают на наличие водной матрицы, а после 5% эти два пика сливаются в один общий максимум, напоминающий второй пик в простых жидкостях, рис. 24 б. Это говорит о структурной перестройке раствора, в нем появляются области, содержащие преимущественно молекулы ТВА.

После этой концентрации наблюдается четкий рост неоднородности в растворах ТВА, рис. 33. Его нельзя объяснить возникновением ассоциатов, ведь ассоциация наблюдается и при низких концентрациях, а также в растворах мочевины (см. 6.3), но в этих случаях дисперсия уменьшается. Рост дисперсии означает, что в растворах трет-бутанола неоднородности становятся «глобальными», т.е. охватывают протяженные области пространства. В растворе формируются «микрофазы» разного состава, причем при небольшом изменении концентрации их рост происходит достаточно быстро, что напоминает фазовый переход.

При концентрации около 5% в растворе ТВА возникает перколяционный кластер из молекул ТВА, рис. 38. Мы не исследовали отдельно перколяцию воды, но при таких концентрациях она еще должна присутствовать как самостоятельная фаза (мы считаем, что конец перколяции для воды связан со второй «особенной» областью концентраций, примерно при 20%). Таким образом, можно считать, что в диапазоне 5-10% раствор состоит из двух перколирующих «микрофаз», пронизывающих друг друга. Можно говорить, что строение раствора подобно «губке». Имеются две подсистемы разного состава, одна из них содержит преимущественно спирт, вторая – воду. Подобное

разделение раствора на две подсистемы можно рассматривать как «микрорасслаивание». Эти микрофазы не концентрируются в отдельных областях раствора, подобно мицеллам, а пронизывают всю систему.

Такое представление о строении раствора позволяет объяснить поведение собственных объемов молекул в растворе. Действительно, при малых концентрациях мы наблюдаем линейный спад мольных объемов Вороного молекул воды и ТВА. Мы отмечали, что он связан с линейным изменением доли спирта в гидратной оболочке молекул, рис. 42. Однако это возможно только до тех пор, пока формируются небольшие кластеры. При образовании перколирующей микрофазы из молекул ТВА новые молекулы спирта будут присоединяться преимущественно к ней, гидратные молекулы воды будут располагаться в основном на ее поверхности и их количество почти перестанет изменяться. Это означает, что объемы молекул спирта и воды перестанут убывать, так как каждый сорт молекул будет расположен в своей фазе. Это, как было показано в гл. 5, приводит к минимуму на кривых кажущегося и парциального объемов. Как мы видим, этот минимум действительно указывает на изменение структуры растворов, но связан не с началом ассоциации, как предполагалось ранее, а с началом возникновения глобальных ассоциатов.

Причины ассоциации молекул ТВА нами специально не исследовались. В литературе обычно предполагают, что она вызвана гидрофобным взаимодействием трет-бутильных фрагментов, хотя иногда можно встретить мнение, что определяющей здесь является водородная связь ТВА-ТВА. На рис. 24 б, где показана ФРП ТВА-ТВА, мы действительно видим, что такая связь может образовываться – на левом склоне четко видно узкое плечо. Однако оно оказывается небольшим, т.е. водородные связи между молекулами спирта составляют лишь малую часть их контактов друг с другом. Поэтому мы тоже склонны полагать, что причиной ассоциации молекул ТВА на нашем диапазоне концентраций являются именно гидрофобные взаимодействия. При больших концентрациях к ним добавляется геометрическая причина (эффект исключенного объема), как в системе случайных шаров.

6.2 Растворы ТМАО

Строение растворов ТМАО вызывает вопросы как само по себе (см. 1.3.1), так и в сравнении с растворами ТВА (см. 1.3.5). Наши данные показывают, что эти системы устроены совершенно по-разному. Первое, что обращает на себя внимание – все рассмотренные характеристики растворов ТМАО совпадают с таковыми для случайных

шаров. Мы можем утверждать, что молекулы ТМАО ведут себя в растворе подобно твердым шарам в пространстве. Сам этот факт удивляет. Действительно, на атоме кислорода ТМАО локализован большой отрицательный заряд, молекула ТМАО имеет большой дипольный момент, завязывает сильные водородные связи с водой, и, кроме того, содержит объемную гидрофобную группу, как у ТВА. В системе должно быть много взаимодействий молекул ТМАО как друг с другом, так и с водой, но, по-видимому, именно это и обуславливает его свойства. Известно, что гидратная оболочка ТМАО очень прочная (см. 1.3.1), поэтому вода не выталкивает ее, чтобы восстановить сетку водородных связей, т.е. молекула ТМАО не гидрофобна. С другой стороны, гидратная оболочка эффективно экранирует заряд и дипольный момент молекулы ТМАО, поэтому тенденция к отталкиванию у них тоже отсутствует. В результате молекулы эффективно «не замечают» друг друга и их распределение подчиняется только геометрическим закономерностям. Заметим также, что второй и третий пики на ФРП ТМАО-ТМАО сохраняются при всех концентрациях, что согласуется с неизменностью гидратных оболочек ТМАО.

Подобное представление может объяснить и поведение собственных объемов ТМАО и воды. Действительно, при малых концентрациях собственный объем должен линейно уменьшаться с ростом концентрации, поскольку количество контактов ТМАО-ТМАО и вода-ТМАО примерно пропорционально концентрации. Эта пропорциональность сохраняется и далее с ростом концентрации, поскольку ТМАО все время окружен водой, поэтому собственные объемы на всем диапазоне концентраций изменяются линейно.

Структурное подобие растворов ТМАО и модели случайных шаров позволяет объяснить его влияние на белки. Действительно, в системе случайных шаров и в растворах ТМАО увеличение концентрации сопровождается увеличением свободной энергии. В системе случайных шаров оно вызвано уменьшением энтропии, энтальпийный эффект строго нулевой. В растворах ТМАО, по-видимому, картина схожая. Поскольку в денатурированном состоянии белок как правило занимает больший объем, чем в нативном, денатурация приводит к некоторому эффективному росту концентрации растворенных молекул, а, значит, к росту свободной энергии, т.е. производная свободной энергии по координате реакции денатурации оказывается положительной. В этом и состоит стабилизирующий эффект ТМАО, его «осмофобность». Таким образом, осмофобный эффект проявляется и в чистых растворах ТМАО в его случайном пространственном распределении. Заметим, что он имеет исключительно энтропийную природу.

6.3 Растворы мочевины

Из всех исследованных систем растворы мочевины оказываются, пожалуй, наименее понятными. На ФРР мочевины-мочевина мы видим высокий первый максимум, что указывает на выраженную ассоциацию этих молекул, рис. 24 в. Также мы видим, что размер кластера в растворах мочевины примерно такой же высокий, как у ТВА при тех же степенях заполнения, рис. 37 и 38.

Однако между этими двумя системами наблюдаются заметные отличия. Для мочевины высота первого максимума на ФРР уменьшается с ростом концентрации (в отличие от всех других систем), рис. 24 в, средний размер кластера оказывается наиболее чувствительным к выбору критического расстояния, рис. 37 и 38, кластеры мочевины менее «плотные», чем в ТВА (хотя и более «плотные», чем у ТМАО), т.е. содержат меньше связей внутри кластера и больше напоминают цепочки или деревья, рис. 39-41.

Строение растворов мочевины определяется матрицей воды с характерными «водными» расстояниями вплоть до самых высоких концентраций, рис. 24 в. Несмотря на выраженную ассоциацию, заметную даже в разбавленных растворах, неоднородности в этих системах оказываются невелики. Дисперсия объемов Вороного уменьшается с ростом концентрации, хотя и остается все время большей, чем у случайных шаров, рис. 33. Объяснить эти особенности растворов мочевины можно тем, что ее молекулы не нарушают структуру воды, а «вписываются» в нее.

Строение растворов мочевины можно сравнить с модельным «раствором», представляющим чистую воду, в которой определенные молекулы «окрашены». Если мы будем окрашивать их случайно, то мы получим идеальный раствор. Если же вероятность окрасить одну молекулу будет больше, когда рядом есть другая окрашенная молекула, то мы получим модель, в которой «растворенные» молекулы ассоциируют, но при любых концентрациях сохраняется структура воды. «Растворенные» молекулы воды оказываются вписаны в структуру растворителя. Ясно, что молекулы мочевины значительно отличаются от молекул воды, но их расположение в сетке водородных связей может быть похожим – мочевины может занимать место нескольких молекул воды.

Молекула мочевины способна образовать шесть водородных связей с молекулами воды, причем они более прочные, чем связи мочевины-мочевина. Поэтому несмотря на тенденцию ее молекул к ассоциации, они сохраняют в своем окружении воду. Это приводит к формированию преимущественно разветвленных ажурных кластеров, вместо компактных объединений как в случае с ТВА. Именно ажурностью кластеров можно

объяснить понижение первого пика ФРР и зависимость размера кластера от критического расстояния.

6.4 Тройные растворы ТМАО и мочевины

Мы видели, что ФРР ТМАО-ТМАО и мочевины-мочевина в тройных растворах практически такие же, как и в бинарных (рис. 31), дисперсии объемов Вороного также не меняются при переходе от бинарных к тройным растворам (рис. 34). Если бы мочевины и ТМАО образовывали какие-либо комплексы, то их пространственное распределение отличалось бы и от распределения ТМАО, и от распределения мочевины. Мы видим, однако, что этого не происходит. Мы заключаем, что молекулы распределены в растворе независимо и не формируют взаимных ассоциатов.

В случае мочевины ФРР и дисперсии объемов Вороного несколько изменяются при переходе от двойных к тройным растворам, но слишком слабо, чтобы их можно было связать с формированием комплексов. Объяснить это небольшое изменение можно эффектом исключенного объема. Большие молекулы ТМАО в растворе занимают место, которое становится недоступно для молекул мочевины. Маленькие молекулы воды ранее тоже занимали это место, но была возможность «переставить» часть этих молекул и молекулу мочевины местами. Поскольку молекула ТМАО больше, чем молекула мочевины, с ней это сделать невозможно. Напротив, для молекулы ТМАО такая возможность сохраняется, поэтому размерный эффект не сказывается на самом ТМАО, и его распределение в двойных и тройных растворах совпадает полностью.

Выводы

1. Уточнены представления о структуре водных растворов мочевины, ТМАО и ТВА. Показано, что:

а) Молекулы ТВА и мочевины начинают ассоциировать в растворе при самых малых концентрациях. Молекулы ТМАО в растворе ведут себя как случайные шары на всем исследованном диапазоне концентраций.

б) ТМАО и мочевина не влияют на взаимное расположение друг друга в тройных растворах.

2. Предложен и реализован подход для сравнения пространственного распределения растворенных молекул и случайных твердых шаров. Это позволяет разделить «химический» и «геометрический» вклады в наблюдаемые свойства растворов. Показано, что уже при малых концентрациях проявляются структурные эффекты, вызванные непроницаемостью молекул, что в термодинамике растворов как правило не принимается во внимание.

3. Для анализа МД моделей растворов предложены новые, основанные на разбиении Вороного методы и подходы, которые открывают возможности для исследования строения растворов как на локальном, так и на глобальном уровне.

4. Предложено новое понятие – мольный объем Вороного компонента в растворе, представляющий собой естественный геометрический объем, относящийся к молекулам компонента. Он напрямую связан с молекулярной структурой и одновременно является объемным свойством раствора.

5. Получены формулы, выражающие объемные свойства раствора через мольные объемы Вороного компонентов. Это позволяет связать строение раствора на молекулярном уровне с измеряемыми объемными свойствами, являющимися термодинамическими характеристиками.

6. Рассчитаны мольные объемы Вороного компонентов в водных растворах ТМАО и ТВА. Найдены вклады компонентов в кажущийся и парциальный объемы этих веществ. Показано, что минимум на этих характеристиках для ТВА объясняется существенным изменением вклада воды, вызванный изменением характера ассоциации молекул ТВА.

Список литературы

1. Hildebrand J. H. Solubility. / J. H. Hildebrand // Journal of the American Chemical Society. – 1916. – Vol. 38. – № 8. – P. 1452-1473.
2. Всеобщая история химии. История учения о химическом процессе. – М. : Наука, 1981. – 447 p.
3. Ландау Л. Д. Статистическая физика / Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц. – М. : Наука, 1976. – 584 p.
4. Kirkwood J. G. The statistical mechanical theory of solutions. I / J. G. Kirkwood, F. P. Buff // The Journal of Chemical Physics. – 1951. – Vol. 19. – № 6. – P. 774-777.
5. McMillan W. G. The Statistical Thermodynamics of Multicomponent Systems / W. G. McMillan, J. E. Mayer // The Journal of Chemical Physics. – 1945. – Vol. 13. – № 7. – P. 276-305.
6. Gubbins K. E. The theory of non-electrolyte solutions: an historical review / K. E. Gubbins // Molecular Physics. – 2013. – Vol. 111. – № 24. – P. 3666-3697.
7. Наберухин Ю. И. Структура простых жидкостей / Ю. И. Наберухин. – Новосибирск : Новоибирский государственный университет, 1978. – 68 p.
8. Prausnitz J. M. Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria / J. M. Prausnitz, R. N. Lichtenthaler, E. G. de Azevedo. – 3rd. – NJ : Prentice-Hall, Upper Saddle River, 1999. – 886 p.
9. Frank H. S. Free Volume and Entropy in Condensed Systems I. General Principles. Fluctuation Entropy and Free Volume in Some Monatomic Crystals / H. S. Frank // The Journal of Chemical Physics. – 1945. – Vol. 13. – № 11. – P. 478-492.
10. Frank H. S. Free Volume and Entropy in Condensed Systems II. Entropy of Vaporization in Liquids and the Pictorial Theory of the Liquid State / H. S. Frank // The Journal of Chemical Physics. – 1945. – Vol. 13. – № 11. – P. 493-507.
11. Frank H. S. Free volume and entropy in condensed systems III. Entropy in binary liquid mixtures; Partial molal entropy in dilute solutions; Structure and thermodynamics in aqueous electrolytes / H. S. Frank, M. W. Evans // The Journal of Chemical Physics. – 1945. – Vol. 13. – № 11. – P. 507-532.
12. Frank H. S. Ion-solvent interaction. Structural aspects of ion-solvent interaction in aqueous solutions: a suggested picture of water structure / H. S. Frank, W.-Y. Wen // Discussions of the Faraday Society. – 1957. – Vol. 24. – P. 133.
13. Friedman H. L. Studies of hydrophobic bonding in aqueous alcohols: Enthalpy measurements and model calculations / H. L. Friedman, C. V. Krishnan // Journal of Solution

Chemistry. – 1973. – Vol. 2. – № 2-3. – P. 119-140.

14. Némethy G. Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins. I. A Model for the Thermodynamic Properties of Liquid Water / G. Némethy, H. A. Scheraga // The Journal of Chemical Physics. – 1962. – Vol. 36. – № 12. – P. 3382-3400.

15. Némethy G. Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins. II. Model for the Thermodynamic Properties of Aqueous Solutions of Hydrocarbons / G. Némethy, H. A. Scheraga // The Journal of Chemical Physics. – 1962. – Vol. 36. – № 12. – P. 3401-3417.

16. Némethy G. The Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins III. The Thermodynamic Properties of Hydrophobic Bonding in Proteins - Correction / G. Némethy, H. Scheraga // The Journal of Physical Chemistry. – 1963. – Vol. 67. – № 12. – P. 2888-2888.

17. Пармон В. Н. Лекции по химической термодинамике: учебное пособие / В. Н. Пармон. – Новосибирск : Новосибирский государственный университет, 2004. – 254 p.

18. Gokcen N. A. Gibbs-Duhem-Margules laws / N. A. Gokcen // Journal of Phase Equilibria. – 1996. – Vol. 17. – № 1. – P. 50-51.

19. Hildebrand J. H. Solubility. XII. Regular solutions / J. H. Hildebrand // Journal of the American Chemical Society. – 1929. – Vol. 51. – № 1. – P. 66-80.

20. Redlich O. Algebraic Representation of Thermodynamic Properties and the Classification of Solutions / O. Redlich, A. T. Kister // Industrial & Engineering Chemistry. – 1948. – Vol. 40. – № 2. – P. 345-348.

21. Kozak J. J. Solute-Solute Interactions in Aqueous Solutions / J. J. Kozak, W. S. Knight, W. Kauzmann // The Journal of Chemical Physics. – 1968. – Vol. 48. – № 2. – P. 675-690.

22. Кустов А. В. Гидрофобные эффекты: Структурные, термодинамические, прикладные аспекты. Достижения последних лет. / А. В. Кустов. – Москва : КРАСАНД, 2013. – 224 p.

23. Friedman H. L. Lewis-Randall to McMillan-Mayer conversion for the thermodynamic excess functions of solutions. Part I. Partial free energy coefficients / H. L. Friedman // Journal of Solution Chemistry. – 1972. – Vol. 1. – № 5. – P. 387-412.

24. Hildebrand J. H. The Derivation of Equations for Regular Solutions / J. H. Hildebrand, S. E. Wood // The Journal of Chemical Physics. – 1933. – Vol. 1. – № 12. – P. 817-822.

25. Butler J. A. V. The free energy of the normal aliphatic alcohols in aqueous solution. Part I. The partial vapour pressures of aqueous solutions of methyl, n-propyl, and n-butyl alcohols. Part II. The solubilities of some normal aliphatic alcohols in water. Part III. The /

J. A. V. Butler, D. W. Thomson, W. H. Maclennan // *Journal of the Chemical Society.* – 1933. – P. 674-686.

26. Scatchard G. Equilibria in Non-electrolyte Solutions in Relation to the Vapor Pressures and Densities of the Components. / G. Scatchard // *Chemical Reviews.* – 1931. – Vol. 8. – № 2. – P. 321-333.

27. Scatchard G. Equilibrium in Non-Electrolyte Mixtures. / G. Scatchard // *Chemical Reviews.* – 1949. – Vol. 44. – № 1. – P. 7-35.

28. Heitler W. Zwei Beiträge zur Theorie konzentrierter Lösungen / W. Heitler // *Annalen der Physik.* – 1926. – Vol. 385. – № 15. – P. 629-671.

29. Guggenheim E. A. The statistical mechanics of regular solutions / E. A. Guggenheim // *Proceedings of the Royal Society of London. Series A - Mathematical and Physical Sciences.* – 1935. – Vol. 148. – № 864. – P. 304-312.

30. Guggenheim E. A. The statistical mechanics of co-operative assemblies / E. A. Guggenheim // *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences.* – 1938. – Vol. 169. – № 936. – P. 134-148.

31. Guggenheim E. A. Statistical thermodynamics of super-lattices / E. A. Guggenheim // *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences.* – 1940. – Vol. 174. – № 957. – P. 189-206.

32. Flory P. J. Thermodynamics of Dilute Solutions of High Polymers / P. J. Flory // *The Journal of Chemical Physics.* – 1945. – Vol. 13. – № 11. – P. 453-465.

33. Guggenheim E. A. Statistical thermodynamics of mixtures with zero energies of mixing / E. A. Guggenheim // *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences.* – 1944. – Vol. 183. – № 993. – P. 203-212.

34. Hildebrand J. H. The Entropy of Solution of Molecules of Different Size / J. H. Hildebrand // *The Journal of Chemical Physics.* – 1947. – Vol. 15. – № 5. – P. 225-228.

35. Hildebrand J. H. A Critique of the Theory of Solubility of Non-Electrolytes. / J. H. Hildebrand // *Chemical Reviews.* – 1949. – Vol. 44. – № 1. – P. 37-45.

36. Flory P. J. Thermodynamics of High Polymer Solutions / P. J. Flory // *The Journal of Chemical Physics.* – 1941. – Vol. 9. – № 8. – P. 660-661.

37. Flory P. J. Thermodynamics of High Polymer Solutions / P. J. Flory // *The Journal of Chemical Physics.* – 1942. – Vol. 10. – № 1. – P. 51-61.

38. Huggins M. L. Solutions of Long Chain Compounds / M. L. Huggins // *The Journal of Chemical Physics.* – 1941. – Vol. 9. – № 5. – P. 440-440.

39. Huggins M. L. Some Properties of Solutions of Long-chain Compounds. / M. L. Huggins // *The Journal of Physical Chemistry.* – 1942. – Vol. 46. – № 1. – P. 151-158.

40. Huggins M. L. Theory of Solutions of High Polymers / M. L. Huggins // Journal of the American Chemical Society. – 1942. – Vol. 64. – № 7. – P. 1712-1719.
41. Huggins M. L. Thermodynamic properties of solutions of long-chain compounds / M. L. Huggins // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1942. – Vol. 43. – № 1. – P. 1-32.
42. Guggenheim E. A. Entropies of mixing in certain athermal binary solutions / E. A. Guggenheim // Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences. – 1950. – Vol. 203. – № 1075. – P. 435-454.
43. Scatchard G. Change of volume on mixing and the equations for non-electrolyte mixtures / G. Scatchard // Transactions of the Faraday Society. – 1937. – Vol. 33. – P. 160-166.
44. Redlich O. On the Thermodynamics of ~~Electrolyte~~ Electrolyte Solutions and Its Technical Applications III. Systems with Associated Components / O. Redlich, A. T. Kister // The Journal of Chemical Physics. – 1947. – Vol. 15. – № 12. – P. 849-855.
45. Guggenheim E. A. The theoretical basis of Raoult's law / E. A. Guggenheim // Transactions of the Faraday Society. – 1937. – Vol. 33. – P. 151-156.
46. Scatchard G. The Application of Equations for the Chemical Potentials to Partially Miscible Solutions / G. Scatchard, W. J. Hamer // Journal of the American Chemical Society. – 1935. – Vol. 57. – № 10. – P. 1805-1809.
47. Scatchard G. The Application of Equations for the Chemical Potentials to Equilibria between Solid Solution and Liquid Solution / G. Scatchard, W. J. Hamer // Journal of the American Chemical Society. – 1935. – Vol. 57. – № 10. – P. 1809-1811.
48. Desnoyers J. E. Treatment of excess thermodynamic quantities for liquid mixtures / J. E. Desnoyers, G. Perron // Journal of Solution Chemistry. – 1997. – Vol. 26. – № 8. – P. 749-755.
49. Bernal J. D. A Theory of Water and Ionic Solution, with Particular Reference to Hydrogen and Hydroxyl Ions / J. D. Bernal, R. H. Fowler // The Journal of Chemical Physics. – 1933. – Vol. 1. – № 8. – P. 515-548.
50. Sharp K. A. Water: Structure and Properties / K. A. Sharp // Encyclopedia of Life Sciences. – Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
51. Неорганическая химия. Химия элементов: Учебник для вузов: в 2 книгах. Кн. 1. / Ю. Д. Третьяков, Л. И. Мартыненко, А. Н. Григорьев, А. Ю. Цивадзе. – М. : Химия, 2001. – 472 p.
52. Water: A Tale of Two Liquids. Vol. 116 / P. Gallo, K. Amann-Winkel, C. A. Angell [et al.]. – American Chemical Society, 2016.
53. Two Local States of Ambient Water / Y. Lee, Y. K. Lee, S. M. Jeong [et al.] //

Journal of the Korean Physical Society. – 2020. – Vol. 76. – № 1. – P. 1-7.

54. Glew D. N. Aqueous solubility and the gas-hydrates. The methane-water system / D. N. Glew // Journal of Physical Chemistry. – 1962. – Vol. 66. – № 4. – P. 605-609.

55. Kauzmann W. Some Factors in the Interpretation of Protein Denaturation / W. Kauzmann // Advances in Protein Chemistry. – 1959. – Vol. 14. – № C. – P. 1-63.

56. Glew D. N. Solution Hydrates of Aqueous Non-electrolytes / D. N. Glew // Nature. – 1962. – Vol. 195. – № 4842. – P. 698-699.

57. Shinoda K. “Iceberg” formation and solubility / K. Shinoda // Journal of Physical Chemistry. – 1977. – Vol. 81. – № 13. – P. 1300-1302.

58. Shinoda K. Effect of “Iceberg” formation of water on the enthalpy and entropy of solution of paraffin chain compounds: the effect of temperature on the critical micelle concentration of lithium perfluorooctane sulfonate / K. Shinoda, M. Kobayashi, N. Yamaguchi // The Journal of Physical Chemistry. – 1987. – Vol. 91. – № 20. – P. 5292-5294.

59. Ramadan M. S. Why micelles form in water and hydrazine. A reexamination of the origins of hydrophobicity / M. S. Ramadan, D. F. Evans, R. Lumry // The Journal of Physical Chemistry. – 1983. – Vol. 87. – № 22. – P. 4538-4543.

60. Holtzer A. Utility of the concept of water structure in the rationalization of the properties of aqueous solutions of proteins and small molecules / A. Holtzer, M. F. Emerson // The Journal of Physical Chemistry. – 1969. – Vol. 73. – № 1. – P. 26-33.

61. Miller K. W. Solutions of inert gases in water / K. W. Miller, J. H. Hildebrand // Journal of the American Chemical Society. – 1968. – Vol. 90. – № 12. – P. 3001-3004.

62. Ide M. Effect of Hydrophobicity of Amino Acids on the Structure of Water / M. Ide, Y. Maeda, H. Kitano // The Journal of Physical Chemistry B. – 1997. – Vol. 101. – № 35. – P. 7022-7026.

63. Dielectric relaxation of aqueous nonelectrolyte solutions (experimental, structural and molecular-kinetic aspects). / A. K. Lyashchenko, A. S. Lileev, T. A. Novskova, V. S. Kharkin // Journal of Molecular Liquids. – 2001. – Vol. 93. – № 1-3. – P. 29-33.

64. The hydrophobic hydration in aqueous solutions of allyl-substituted ammonium salts / A. Lileev, D. Loginova, A. Lyashchenko [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2007. – Vols. 131-132. – P. 101-104.

65. Wakai C. Pressure Effect on Hydrophobic Hydration: Rotational Dynamics of Benzene / C. Wakai, N. Matubayasi, M. Nakahara // The Journal of Physical Chemistry A. – 1999. – Vol. 103. – № 34. – P. 6685-6690.

66. Complex formation in aqueous trimethylamine-N-oxide (TMAO) solutions / J. Hunger, K. J. Tielrooij, R. Buchner [et al.] // Journal of Physical Chemistry B. – 2012. –

Vol. 116. – № 16. – P. 4783-4795.

67. Laage D. Why Water Reorientation Slows without Iceberg Formation around Hydrophobic Solutes / D. Laage, G. Stirnemann, J. T. Hynes // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2009. – Vol. 113. – № 8. – P. 2428-2435.

68. Orientational dynamics of water at an extended hydrophobic interface / S. Xiao, F. Figge, G. Stirnemann [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – Vol. 138. – № 17. – P. 5551-5560.

69. Turner J. The effect of apolar solutes on water structure: Alcohols and tetraalkylammonium ions / J. Turner, A. K. Soper // *The Journal of Chemical Physics*. – 1994. – Vol. 101. – № 7. – P. 6116-6125.

70. Маленков Г. Г. Структура И Динамика Жидкой Воды / Г. Г. Маленков // *Журнал Структурной Химии*. – 2006. – Vol. 47. – № 7. – P. 5-35.

71. Stanley H. E. A polychromatic correlated-site percolation problem with possible relevance to the unusual behaviour of supercooled H₂O and D₂O / H. E. Stanley // *Journal of Physics A: Mathematical and General*. – 1979. – Vol. 12. – № 12. – P. L329-L337.

72. Stanley H. E. Interpretation of the unusual behavior of H₂O and D₂O at low temperatures: Tests of a percolation model / H. E. Stanley, J. Teixeira // *The Journal of Chemical Physics*. – 1980. – Vol. 73. – № 7. – P. 3404-3422.

73. Interpretation of the unusual behavior of H₂O and D₂O at low temperature: Are concepts of percolation relevant to the “puzzle of liquid water”? / H. E. Stanley, J. Teixeira, A. Geiger, R. L. Blumberg // *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. – 1981. – Vol. 106. – № 1-2. – P. 260-277.

74. Egorov G. I. Densities and volume properties of (water + tert-butanol) over the temperature range of (274.15 to 348.15) K at pressure of 0.1 MPa / G. I. Egorov, D. M. Makarov // *Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2011. – Vol. 43. – № 3. – P. 430-441.

75. Makarov D. M. Density and volumetric properties of aqueous solutions of trimethylamine N-oxide in the temperature range from (278.15 to 323.15) K and at pressures up to 100 MPa / D. M. Makarov, G. I. Egorov, A. M. Kolker // *Journal of Chemical and Engineering Data*. – 2015. – Vol. 60. – № 5. – P. 1291-1299.

76. Powell R. E. The Entropy of Aqueous Solutes / R. E. Powell, W. M. Latimer // *The Journal of Chemical Physics*. – 1951. – Vol. 19. – № 9. – P. 1139-1141.

77. Hermann R. B. Theory of hydrophobic bonding. I. Solubility of hydrocarbons in water, within the context of the significant structure theory of liquids / R. B. Hermann // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1971. – Vol. 75. – № 3. – P. 363-368.

78. Water structure changes induced by hydrophobic and polar solutes revealed by

simulations and infrared spectroscopy / K. A. Sharp, B. Madan, E. Manas, J. M. Vanderkooi // *Journal of Chemical Physics*. – 2001. – Vol. 114. – № 4. – P. 1791-1796.

79. Madan B. Heat capacity changes accompanying hydrophobic and ionic solvation: A Monte Carlo and random network model study / B. Madan, K. Sharp // *Journal of Physical Chemistry*. – 1996. – Vol. 100. – № 18. – P. 7713-7721.

80. Madan B. Molecular origin of hydration heat capacity changes of hydrophobic solutes: Perturbation of water structure around alkanes / B. Madan, K. Sharp // *Journal of Physical Chemistry B*. – 1997. – Vol. 101. – № 51. – P. 11237-11242.

81. Hepler L. G. Thermal expansion and structure in water and aqueous solutions / L. G. Hepler // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1969. – Vol. 47. – № 24. – P. 4613-4617.

82. Hildebrand J. H. A criticism of the term “hydrophobic bond” / J. H. Hildebrand // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1968. – Vol. 72. – № 5. – P. 1841-1842.

83. Nemethy G. Comments on the communication “a criticism of the term” hydrophobic bond by Joel H. Hildebrand / G. Nemethy, H. A. Scheraga, W. Kauzmann // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1968. – Vol. 72. – № 5. – P. 1842-1842.

84. Ben-Naim A. Statistical Mechanical Study of Hydrophobic Interaction. I. Interaction between Two Identical Nonpolar Solute Particles / A. Ben-Naim // *The Journal of Chemical Physics*. – 1971. – Vol. 54. – № 3. – P. 1387-1404.

85. Ben-Naim A. Statistical Mechanical Study of Hydrophobic Interaction. II. Interaction among a Set of M Identical, Spherical, and Nonpolar Solute Particles / A. Ben-Naim // *The Journal of Chemical Physics*. – 1971. – Vol. 54. – № 9. – P. 3696-3711.

86. Ben-Naim A. Statistical Mechanical Study of Hydrophobic Interaction. III. Generalization and Further Applications / A. Ben-Naim // *The Journal of Chemical Physics*. – 1972. – Vol. 57. – № 12. – P. 5257-5265.

87. Hermann R. B. Theory of hydrophobic bonding. III. Method for the calculation of the hydrophobic interaction based on liquid state perturbation theory and a simple liquid model / R. B. Hermann // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1975. – Vol. 79. – № 2. – P. 163-169.

88. Hermann R. B. Theory of hydrophobic bonding. II. Correlation of hydrocarbon solubility in water with solvent cavity surface area / R. B. Hermann // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1972. – Vol. 76. – № 19. – P. 2754-2759.

89. Reiss H. Statistical Mechanics of Rigid Spheres / H. Reiss, H. L. Frisch, J. L. Lebowitz // *The Journal of Chemical Physics*. – 1959. – Vol. 31. – № 2. – P. 369-380.

90. Pierotti R. A. The solubility of gases in liquids / R. A. Pierotti // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1963. – Vol. 67. – № 9. – P. 1840-1845.

91. Pierotti R. A. Aqueous Solutions of Nonpolar Gases / R. A. Pierotti // *The Journal*

of Physical Chemistry. – 1965. – Vol. 69. – № 1. – P. 281-288.

92. Frenkel D. Understanding molecular simulation: from algorithms to applications / D. Frenkel, B. Smit. – 2nd. – San Diego : Computational Science Series, Academic Press, 2002.

93. From data banks to data bases / A. Danchin, C. Médigue, O. Gascuel [et al.] // Research in Microbiology. – 1991. – Vol. 142. – № 7-8. – P. 913-916.

94. Sieburg H. B. Physiological Studies in Silico / H. B. Sieburg // 1990 Lectures in Complex Systems. – CRC Press, 2018. – P. 367-390.

95. Bandyopadhyay D. How Different Are the Characteristics of Aqueous Solutions of tert-Butyl Alcohol and Trimethylamine-N-Oxide? A Molecular Dynamics Simulation Study / D. Bandyopadhyay, Y. Kamble, N. Choudhury // Journal of Physical Chemistry B. – 2018. – Vol. 122. – № 34. – P. 8220-8232.

96. Paul S. Why tert-butyl alcohol associates in aqueous solution but trimethylamine-N-oxide does not / S. Paul, G. N. Patey // Journal of Physical Chemistry B. – 2006. – Vol. 110. – № 21. – P. 10514-10518.

97. Micro-heterogeneity: Versus clustering in binary mixtures of ethanol with water or alkanes / M. Požar, B. Lovrinčević, L. Zoranić [et al.] // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2016. – Vol. 18. – № 34. – P. 23971-23979.

98. A re-appraisal of the concept of ideal mixtures through a computer simulation study of the methanol-ethanol mixtures / M. Požar, B. Lovrinčević, L. Zoranić [et al.] // Journal of Chemical Physics. – 2016. – Vol. 145. – № 6. – P. 064509.

99. Computer simulation study of tert-butyl alcohol. 2. Structure in aqueous solution / P. G. Kusalik, A. P. Lyubartsev, D. L. Bergman, A. Laaksonen // Journal of Physical Chemistry B. – 2000. – Vol. 104. – № 40. – P. 9533-9539.

100. Molecular dynamics simulation of aqueous solutions of trimethylamine-N-oxide and tert-butyl alcohol / A. Fornili, M. Civera, M. Sironi, S. L. Fornili // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2003. – Vol. 5. – № 21. – P. 4905-4910.

101. Gupta R. Aggregation in dilute aqueous tert-butyl alcohol solutions: Insights from large-scale simulations / R. Gupta, G. N. Patey // Journal of Chemical Physics. – 2012. – Vol. 137. – № 3. – P. 034509.

102. Overduin S. D. Structural behavior of aqueous t-butanol solutions from large-scale molecular dynamics simulations / S. D. Overduin, A. Perera, G. N. Patey // The Journal of Chemical Physics. – 2019. – Vol. 150. – № 18. – P. 184504.

103. The microscopic structure of cold aqueous methanol mixtures / M. Požar, A. Kerasidou, B. Lovrinčević [et al.] // Journal of Chemical Physics. – 2016. – Vol. 145. – № 14. – P. 144502.

104. Požar M. On the micro-heterogeneous structure of neat and aqueous propylamine mixtures: A computer simulation study / M. Požar, A. Perera // *Journal of Molecular Liquids*. – 2017. – Vol. 227. – P. 210-217.
105. Požar M. Evolution of the micro-structure of aqueous alcohol mixtures with cooling: A computer simulation study / M. Požar, A. Perera // *Journal of Molecular Liquids*. – 2017. – Vol. 248. – P. 602-609.
106. Chiba S. Kirkwood-Buff Integrals for Aqueous Urea Solutions Based upon the Quantum Chemical Electrostatic Potential and Interaction Energies / S. Chiba, T. Furuta, S. Shimizu // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2016. – Vol. 120. – № 31. – P. 7714-7723.
107. Weerasinghe S. A Kirkwood-Buff derived force field for mixtures of urea and water / S. Weerasinghe, P. E. Smith // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2003. – Vol. 107. – № 16. – P. 3891-3898.
108. Banerjee S. Fluctuating micro-heterogeneity in water-tert-butyl alcohol mixtures and lambda-type divergence of the mean cluster size with phase transition-like multiple anomalies / S. Banerjee, J. Furtado, B. Bagchi // *Journal of Chemical Physics*. – 2014. – Vol. 140. – № 19. – P. 194502.
109. Kadtsyn E. D. Statistical geometry characterization of local structure of TMAO, TBA and urea aqueous solutions / E. D. Kadtsyn, A. V. Anikeenko, N. N. Medvedev // *Journal of Molecular Liquids*. – 2019. – Vol. 286. – P. 110870.
110. Okabe A. Spatial Tessellations / A. Okabe // *International Encyclopedia of Geography: People, the Earth, Environment and Technology*. – John Wiley & Sons, Ltd, 2017. – P. 1-11.
111. Medvedev N. N. Voronoi-Delaunay Method for Non-Crystalline Structures / N. N. Medvedev. – Novosibirsk : SB RAS, 2000.
112. Anikeenko A. V. Polytetrahedral nature of the dense disordered packings of hard spheres / A. V. Anikeenko, N. N. Medvedev // *Physical Review Letters*. – 2007. – Vol. 98. – № 23. – P. 235504.
113. Kalogeras I. M. The nature of the glassy state: Structure and glass transitions / I. M. Kalogeras // *Journal of Materials Education*. – 2012. – Vol. 34. – № 3-4. – P. 69-94.
114. Voronoia: Analyzing packing in protein structures / K. Rother, P. W. Hildebrand, A. Goede [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2009. – Vol. 37. – № SUPPL. 1. – P. 393-395.
115. Exploring cavity dynamics in biomolecular systems / N. Lindow, D. Baum, A. N. Bondar, H. C. Hege // *BMC Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 14. – № 19. – P. 1-12.
116. Krobath H. Volumetric Physics of Polypeptide Coil-Helix Transitions / H. Krobath, T. Chen, H. S. Chan // *Biochemistry*. – 2016. – Vol. 55. – № 45. – P. 6269-6281.

117. Shih J. P. A Voronoi polyhedra analysis of structures of liquid water / J. P. Shih, S. Y. Sheu, C. Y. Mou // *The Journal of Chemical Physics*. – 1994. – Vol. 100. – № 3. – P. 2202-2212.
118. The local environment of the molecules in water-DMSO mixtures, as seen from computer simulations and Voronoi polyhedra analysis / A. Idrissi, B. Marekha, M. Kiselev, P. Jedlovszky // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 3470-3481.
119. Detailed insight into the hydrogen bonding interactions in acetone-methanol mixtures. A molecular dynamics simulation and Voronoi polyhedra analysis study / A. Idrissi, K. Polok, W. Gadomski [et al.] // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2012. – Vol. 14. – № 17. – P. 5979-5987.
120. Local structure of dilute aqueous DMSO solutions, as seen from molecular dynamics simulations / A. Idrissi, B. A. Marekha, M. Barj [et al.] // *Journal of Chemical Physics*. – 2017. – Vol. 146. – № 23. – P. 234507.
121. Kuffel A. Why the solvation water around proteins is more dense than bulk water / A. Kuffel, J. Zielkiewicz // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2012. – Vol. 116. – № 40. – P. 12113-12124.
122. Anikeenko A. V. Statistical geometry characterization of global structure of TMAO and TBA aqueous solutions / A. V. Anikeenko, E. D. Kadtsyn, N. N. Medvedev // *Journal of Molecular Liquids*. – 2017. – Vol. 245. – P. 35-41.
123. Connections between the Anomalous Volumetric Properties of Alcohols in Aqueous Solution and the Volume of Hydrophobic Association / H. S. Ashbaugh, J. W. Barnett, A. Saltzman [et al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2018. – Vol. 122. – № 13. – P. 3242-3250.
124. Zapałowski M. Structural and dynamical properties of concentrated aqueous NaOH solutions: A computer simulation study / M. Zapałowski, W. M. Bartczak // *Computers and Chemistry*. – 2000. – Vol. 24. – № 3-4. – P. 459-468.
125. Self-association of urea in aqueous solutions: A Voronoi polyhedron analysis study / A. Idrissi, P. Damay, K. Yukichi, P. Jedlovszky // *Journal of Chemical Physics*. – 2008. – Vol. 129. – № 16. – P. 164512.
126. Puhovski Y. P. Molecular dynamics simulations of aqueous formamide solution. 1. Structure of binary mixtures / Y. P. Puhovski, B. M. Rode // *Journal of Physical Chemistry*. – 1995. – Vol. 99. – № 5. – P. 1566-1576.
127. Gil Montoro J. C. Ionic association in electrolyte solutions: A Voronoi polyhedra analysis / J. C. Gil Montoro, F. Bresme, J. L. F. Abascal // *The Journal of Chemical Physics*. – 1994. – Vol. 101. – № 12. – P. 10892-10898.

128. Comparative study of trehalose, sucrose and maltose in water solutions by molecular modelling / P. Bordat, A. Lerbret, J. P. Demaret [et al.] // *Europhysics Letters*. – 2004. – Vol. 65. – № 1. – P. 41-47.
129. Goncalves P. F. B. Free energy of solvation from molecular dynamics simulation applying Voronoi-Delaunay triangulation to the cavity creation / P. F. B. Goncalves, H. Stassen // *Journal of Chemical Physics*. – 2005. – Vol. 123. – № 21. – P. 214109.
130. Csonka L. N. Physiological and genetic responses of bacteria to osmotic stress. / L. N. Csonka // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 1989. – Vol. 53. – № 1. – P. 121-147.
131. Yancey P. H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. Vol. 208 / P. H. Yancey. – The Company of Biologists, 2005.
132. Cushman J. C. Osmoregulation in Plants: Implications for Agriculture / J. C. Cushman // *American Zoologist*. – 2001. – Vol. 41. – № 4. – P. 758-769.
133. Welch W. J. Influence of molecular and chemical chaperones on protein folding. Vol. 1 / W. J. Welch, C. R. Brown. – *Cell Stress and Chaperones*, 1996.
134. Kumar R. Osmolyte-induced folding enhances tryptic enzyme activity / R. Kumar, J. M. Serrette, E. B. Thompson // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2005. – Vol. 436. – № 1. – P. 78-82.
135. Living with water stress: Evolution of osmolyte systems / P. H. Yancey, M. E. Clark, S. C. Hand [et al.] // *Science*. – 1982. – Vol. 217. – № 4566. – P. 1214-1222.
136. Effect of osmolytes on pressure-induced unfolding of proteins: A high-pressure SAXS study / C. Krywka, C. Sternemann, M. Paulus [et al.] // *ChemPhysChem*. – 2008. – Vol. 9. – № 18. – P. 2809-2815.
137. Bolen D. W. Structure and energetics of the hydrogen-bonded backbone in protein folding. Vol. 77 / D. W. Bolen, G. D. Rose. – *Annual Reviews*, 2008.
138. Ma J. Microscopic insights into the protein-stabilizing effect of trimethylamine N-oxide (TMAO) / J. Ma, I. M. Pazos, F. Gai // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2014. – Vol. 111. – № 23. – P. 8476-8481.
139. Schneck E. Insight into the molecular mechanisms of protein stabilizing osmolytes from global force-field variations / E. Schneck, D. Horinek, R. R. Netz // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2013. – Vol. 117. – № 28. – P. 8310-8321.
140. Hydration structure of trimethylamine N-oxide in aqueous solutions revealed by soft X-ray emission spectroscopy and chemometric analysis / Y. Sasaki, Y. Horikawa, T. Tokushima [et al.] // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2016. – Vol. 18. – № 39. –

P. 27648-27653.

141. Paul S. The influence of urea and trimethylamine-N-oxide on hydrophobic interactions / S. Paul, G. N. Patey // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2007. – Vol. 111. – № 28. – P. 7932-7933.

142. Arakawa T. The stabilization of proteins by osmolytes / T. Arakawa, S. N. Timasheff // *Biophysical Journal*. – 1985. – Vol. 47. – № 3. – P. 411-414.

143. TMAO and urea in the hydration shell of the protein SNase / N. Smolin, V. P. Voloshin, A. V. Anikeenko [et al.] // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2017. – Vol. 19. – № 9. – P. 6345-6357.

144. Bolen D. W. The osmophobic effect: Natural selection of a thermodynamic force in protein folding. Vol. 310 / D. W. Bolen, I. V. Baskakov. – Academic Press, 2001.

145. Bennion B. J. Counteraction of urea-induced protein denaturation by trimethylamine N-oxide: A chemical chaperone at atomic resolution / B. J. Bennion, V. Daggett // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – Vol. 101. – № 17. – P. 6433-6438.

146. Molecular mechanism for the preferential exclusion of TMAO from protein surfaces / D. R. Canchi, P. Jayasimha, D. C. Rau [et al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2012. – Vol. 116. – № 40. – P. 12095-12104.

147. Larini L. Double resolution model for studying TMAO/water effective interactions / L. Larini, J. E. Shea // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2013. – Vol. 117. – № 42. – P. 13268-13277.

148. Bennion B. J. Preventing misfolding of the prion protein by trimethylamine N-oxide / B. J. Bennion, M. L. DeMarco, V. Daggett // *Biochemistry*. – 2004. – Vol. 43. – № 41. – P. 12955-12963.

149. Wei H. Effects of urea, tetramethyl urea, and trimethylamine n-oxide on aqueous solution structure and solvation of protein backbones: A molecular dynamics simulation study / H. Wei, Y. Fan, Y. Q. Gao // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2010. – Vol. 114. – № 1. – P. 557-568.

150. The molecular mechanism of stabilization of proteins by TMAO and its ability to counteract the effects of urea / Q. Zou, B. J. Bennion, V. Daggett, K. P. Murphy // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – Vol. 124. – № 7. – P. 1192-1202.

151. A new force field including charge directionality for TMAO in aqueous solution / K. Usui, Y. Nagata, J. Hunger [et al.] // *Journal of Chemical Physics*. – 2016. – Vol. 145. – № 6. – P. 064103.

152. Kubota T. Ultraviolet absorption spectra of trimethylamine N-oxide / T. Kubota,

M. Yamakawa, I. Tanaka // *Journal of Molecular Spectroscopy*. – 1966. – Vol. 20. – № 3. – P. 226-232.

153. Stirnemann G. Water hydrogen bond dynamics in aqueous solutions of amphiphiles / G. Stirnemann, J. T. Hynes, D. Laage // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2010. – Vol. 114. – № 8. – P. 3052-3059.

154. Effects of urea and trimethylamine-N-oxide on the properties of water and the secondary structure of hen egg white lysozyme / A. Panuszko, P. Bruździak, J. Zielkiewicz [et al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2009. – Vol. 113. – № 44. – P. 14797-14809.

155. Fedotova M. V. Hydration structure of osmolyte TMAO: concentration/pressure-induced response / M. V. Fedotova, S. E. Kruchinin, G. N. Chuev // *New Journal of Chemistry*. – 2017. – Vol. 41. – № 3. – P. 1219-1228.

156. Munroe K. L. Raman spectroscopic signatures of noncovalent interactions between trimethylamine N-oxide (TMAO) and water / K. L. Munroe, D. H. Magers, N. I. Hammer // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2011. – Vol. 115. – № 23. – P. 7699-7707.

157. Ab Initio Liquid Water Dynamics in Aqueous TMAO Solution / K. Usui, J. Hunger, M. Sulpizi [et al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2015. – Vol. 119. – № 33. – P. 10597-10606.

158. Phillips G. M. An investigation of the occurrence of the co-ordinate or dative link by electric dipole-moment measurements / G. M. Phillips, J. S. Hunter, L. E. Sutton // *Journal of the Chemical Society*. – 1945. – P. 146-162.

159. Molar Kerr constants and solute polarizability anisotropies of ammonia, trimethylamine, trimethylamine oxide and 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane / R. Armstrong, M. Aroney, K. Calderbank, R. Pierens // *Australian Journal of Chemistry*. – 1977. – Vol. 30. – № 7. – P. 1411-1415.

160. Human Metabolome Database: Showing metabocard for Trimethylamine N-oxide (HMDB0000925). – URL: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0000925> (date accessed: 23.05.2021). – Text : electronic.

161. Trimethylamine, N-oxide - Registration Dossier - ECHA. – URL: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25104/7/2/1> (date accessed: 23.05.2021). – Text : electronic.

162. Rezus Y. L. A. Observation of immobilized water molecules around hydrophobic groups / Y. L. A. Rezus, H. J. Bakker // *Physical Review Letters*. – 2007. – Vol. 99. – № 14. – P. 148301.

163. Noncovalent interactions in microsolvated networks of trimethylamine n -oxide / K. A. Cuellar, K. L. Munroe, D. H. Magers, N. I. Hammer // *Journal of Physical Chemistry B*. –

2014. – Vol. 118. – № 2. – P. 449-459.

164. Freda M. Infrared and dielectric spectroscopy study of the water perturbation induced by two small organic solutes / M. Freda, G. Onori, A. Santucci // *Journal of Molecular Structure*. – 2001. – Vols. 565-566. – P. 153-157.

165. The role of water coordination in binary mixtures. a study of two model amphiphilic molecules in aqueous solutions by molecular dynamics and NMR / R. Sinibaldi, C. Casieri, S. Melchionna [et al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2006. – Vol. 110. – № 17. – P. 8885-8892.

166. Doi H. Influence of trimethylamine N-oxide (TMAO) on the three-dimensional distribution and alignment of solvent molecules in aqueous solution / H. Doi, Y. Watanabe, M. Aida // *Chemistry Letters*. – 2014. – Vol. 43. – № 6. – P. 865-867.

167. Freda M. Infrared Study of the Hydrophobic Hydration and Hydrophobic Interactions in Aqueous Solutions of tert -Butyl Alcohol and Trimethylamine- n -oxide / M. Freda, G. Onori, A. Santucci // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2001. – Vol. 105. – № 51. – P. 12714-12718.

168. Freda M. Hydrophobic hydration and hydrophobic interaction in aqueous solutions of tert-butyl alcohol and trimethylamine-N-oxide: a correlation with the effect of these two solutes on the micellization process / M. Freda, G. Onori, A. Santucci // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2002. – Vol. 4. – № 20. – P. 4979-4984.

169. Hydrogen Bonding of Water in Aqueous Solutions of Trimethylamine- N -oxide and tert -Butyl Alcohol: A Near-Infrared Spectroscopy Study / A. Di Michele, M. Freda, G. Onori, A. Santucci // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2004. – Vol. 108. – № 29. – P. 6145-6150.

170. Rezus Y. L. A. Destabilization of the hydrogen-bond structure of water by the osmolyte trimethylamine N-oxide / Y. L. A. Rezus, H. J. Bakker // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2009. – Vol. 113. – № 13. – P. 4038-4044.

171. Funkner S. Urea, a structure breaker? Answers from THz absorption spectroscopy / S. Funkner, M. Havenith, G. Schwaab // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2012. – Vol. 116. – № 45. – P. 13374-13380.

172. Structure and dynamics of urea/water mixtures investigated by vibrational spectroscopy and molecular dynamics simulation / J. K. Carr, L. E. Buchanan, J. R. Schmidt [et al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2013. – Vol. 117. – № 42. – P. 13291-13300.

173. Rezus Y. L. A. Effect of urea on the structural dynamics of water / Y. L. A. Rezus, H. J. Bakker // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2006. – Vol. 103. – № 49. – P. 18417-18420.

174. Molecular dynamics simulation of aqueous urea solution: Is urea a structure breaker? / D. Bandyopadhyay, S. Mohan, S. K. Ghosh, N. Choudhury // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2014. – Vol. 118. – № 40. – P. 11757-11768.
175. Stumpe M. C. Aqueous urea solutions: Structure, energetics, and urea aggregation / M. C. Stumpe, H. Grubmüller // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2007. – Vol. 111. – № 22. – P. 6220-6228.
176. Yancey P. H. Counteraction of urea destabilization of protein structure by methylamine osmoregulatory compounds of elasmobranch fishes / P. H. Yancey, G. N. Somero // *Biochemical Journal*. – 1979. – Vol. 183. – № 2. – P. 317-323.
177. Gordon J. A. The Relationship of Structure to the Effectiveness of Denaturing Agents for Proteins / J. A. Gordon, W. P. Jencks // *Biochemistry*. – 1963. – Vol. 2. – № 1. – P. 47-57.
178. Ortiz-Costa S. Counteracting effects of urea and methylamines in function and structure of skeletal muscle myosin / S. Ortiz-Costa, M. M. Sorenson, M. Sola-Penna // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2002. – Vol. 408. – № 2. – P. 272-278.
179. Yancey P. H. Compatible and Counteracting Solutes / P. H. Yancey // *Cellular and Molecular Physiology of Cell Volume Regulation* / K. Strange ed. . – Boca Raton, Florida : CRC Press, 1994. – P. 81-109.
180. Counteraction of urea by trimethylamine N-oxide is due to direct interaction / F. Meersman, D. Bowron, A. K. Soper, M. H. J. Koch // *Biophysical Journal*. – 2009. – Vol. 97. – № 9. – P. 2559-2566.
181. Canchi D. R. Cosolvent effects on protein stability / D. R. Canchi, A. E. García // *Annual Review of Physical Chemistry*. – 2013. – Vol. 64. – P. 273-293.
182. Canchi D. R. Equilibrium study of protein denaturation by urea / D. R. Canchi, D. Paschek, A. E. Garcia // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – Vol. 132. – № 7. – P. 2338-2344.
183. Paul S. Structure and interaction in aqueous urea - Trimethylamine-N-oxide solutions / S. Paul, G. N. Patey // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007. – Vol. 129. – № 14. – P. 4476-4482.
184. Ganguly P. Hydrophobic Association in Mixed Urea-TMAO Solutions / P. Ganguly, N. F. A. Van Der Vegt, J. E. Shea // *Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 7. – № 15. – P. 3052-3059.
185. Paul S. Hydrophobic interactions in urea-trimethylamine-N-oxide solutions / S. Paul, G. N. Patey // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2008. – Vol. 112. – № 35. – P. 11106-11111.

186. An X-ray and neutron scattering study of the equilibrium between trimethylamine N-oxide and urea in aqueous solution / F. Meersman, D. Bowron, A. K. Soper, M. H. J. Koch // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2011. – Vol. 13. – № 30. – P. 13765-13771.
187. Kadtsyn E. D. Structure of Aqueous Solutions of Trimethylaminoxide, Urea, and Their Mixture / E. D. Kadtsyn, A. V. Anikeenko, N. N. Medvedev // *Journal of Structural Chemistry*. – 2018. – Vol. 59. – № 2. – P. 347-354.
188. Rösgen J. Volume exclusion and H-bonding dominate the thermodynamics and solvation of trimethylamine-N-oxide in aqueous urea / J. Rösgen, R. Jackson-Atogi // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – Vol. 134. – № 7. – P. 3590-3597.
189. Water-mediated interactions between trimethylamine-N-oxide and urea / J. Hunger, N. Ottosson, K. Mazur [et al.] // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2015. – Vol. 17. – № 1. – P. 298-306.
190. Onori G. Dynamical and structural properties of water/alcohol mixtures / G. Onori, A. Santucci // *Journal of Molecular Liquids*. – 1996. – Vol. 69. – № 9 spec. iss. – P. 161-181.
191. Iwasaki K. Light-scattering study of clathrate hydrate formation in binary mixtures of tert-butyl alcohol and water / K. Iwasaki, T. Fujiyama // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1977. – Vol. 81. – № 20. – P. 1908-1912.
192. Iwasaki K. Light-scattering study of clathrate hydrate formation in binary mixtures of tert-butyl alcohol and water. 2. Temperature effect / K. Iwasaki, T. Fujiyama // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1979. – Vol. 83. – № 4. – P. 463-468.
193. Euliss G. W. Dynamic light scattering studies of concentration fluctuations in aqueous t-butyl alcohol solutions / G. W. Euliss, C. M. Sorensen // *The Journal of Chemical Physics*. – 1984. – Vol. 80. – № 10. – P. 4767-4773.
194. Bender T. M. A dynamic light scattering study of the tert-butyl alcohol-water system / T. M. Bender, R. Pecora // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1986. – Vol. 90. – № 8. – P. 1700-1706.
195. Nishikawa K. Fluctuations in the particle number and concentration and the Kirkwood-Buff parameters of tert-butyl alcohol and water mixtures studied by small-angle x-ray scattering / K. Nishikawa, Y. Kodera, T. Iijima // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1987. – Vol. 91. – № 13. – P. 3694-3699.
196. Nishikawa K. Temperature dependence of the concentration fluctuation, the Kirkwood-Buff parameters, and the correlation length of tert-butyl alcohol and water mixtures studied by small-angle x-ray scattering / K. Nishikawa, H. Hayashi, T. Iijima // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1989. – Vol. 93. – № 17. – P. 6559-6565.

197. Bowron D. T. Structural Investigation of Solute–Solute Interactions in Aqueous Solutions of Tertiary Butanol / D. T. Bowron, J. L. Finney, A. K. Soper // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 1998. – Vol. 102. – № 18. – P. 3551-3563.
198. Modulation of Hydrophobic Effect by Cosolutes / A. Di Michele, M. Freda, G. Onori [et al.] // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2006. – Vol. 110. – № 42. – P. 21077-21085.
199. Hydrophobic hydration of tert-butyl alcohol probed by NMR and IR / K. Mizuno, Y. Kimura, H. Morichika [et al.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2000. – Vol. 85. – № 1-2. – P. 139-152.
200. Wilcox D. S. Distinguishing aggregation from random mixing in aqueous t-butyl alcohol solutions / D. S. Wilcox, B. M. Rankin, D. Ben-Amotz // *Faraday Discussions*. – 2013. – Vol. 167. – P. 177-190.
201. Price W. S. Solution Dynamics in Aqueous Monohydric Alcohol Systems / W. S. Price, H. Ide, Y. Arata // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2003. – Vol. 107. – № 24. – P. 4784-4789.
202. Dielectric relaxation in water-tert- butanol mixtures. The water rich region / D. Fioretto, A. Marini, M. Massarotti [et al.] // *The Journal of Chemical Physics*. – 1993. – Vol. 99. – № 10. – P. 8115-8119.
203. Thermodynamic anomalies and structural fluctuations in aqueous solutions of tertiary butyl alcohol / D. Subramanian, J. B. Klauda, J. Leys, M. A. Anisimov. – 2013. – P. 1-31.
204. Visser C. de. The heat capacities, volumes, and expansibilities of tert -butyl alcohol – water mixtures from 6 to 65 °C / C. de Visser, G. Perron, J. E. Desnoyers // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1977. – Vol. 55. – № 5. – P. 856-862.
205. Nakanishi K. Partial Molal Volumes of Butyl Alcohols and of Related Compounds in Aqueous Solution / K. Nakanishi // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1960. – Vol. 33. – № 6. – P. 793-797.
206. Kipkemboi P. K. Densities and viscosities of binary aqueous mixtures of nonelectrolytes: tert-butyl alcohol and tert-butylamine / P. K. Kipkemboi, A. J. Easteal // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1994. – Vol. 72. – № 9. – P. 1937-1945.
207. Computer experiments on aqueous solutions. III. Monte Carlo calculation on the hydration of tertiary butyl alcohol in an infinitely dilute aqueous solution with a new water–butanol pair potential / K. Nakanishi, K. Ikari, S. Okazaki, H. Touhara // *The Journal of Chemical Physics*. – 1984. – Vol. 80. – № 4. – P. 1656-1670.
208. Cinelli S. Effect of 1-alcohols on micelle formation and protein folding / S.

Cinelli, G. Onori, A. Santucci // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 1999. – Vol. 160. – № 1. – P. 3-8.

209. Nishikawa K. Structural study of tert-butyl alcohol and water mixtures by x-ray diffraction / K. Nishikawa, T. Iijima // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1990. – Vol. 94. – № 16. – P. 6227-6231.

210. Samoilov O. Y. Structure of aqueous electrolytes solutions and ions hydration (in russian) / O. Y. Samoilov. – Moscow : AS USSR, 1976. – 182 p.

211. Malenkov G. G. Geometrical aspect of the phenomena of water structure stabilization of nonelectrolytes molecules (in russian) / G. G. Malenkov // *Journal of structural chemistry*. – 1966. – Vol. 7. – P. 331-336.

212. Roux G. Model systems for hydrophobic interactions: Volumes and heat capacities of n-alkoxyethanols in water / G. Roux, G. Perron, J. E. Desnoyers // *Journal of Solution Chemistry*. – 1978. – Vol. 7. – № 9. – P. 639-654.

213. Наберухин Ю. И. Континуальная концепция строения воды и водных растворов неэлектролитов: дисс. ... докт. хим. наук: 02.00.04 / Ю. И. Наберухин. – ИХКГ СО АН СССР, 1984. – 292 p.

214. Paul S. Can trimethylamine-N-oxide act to influence the self-aggregation of tert-butyl alcohol? / S. Paul // *Molecular Physics*. – 2016. – Vol. 114. – № 13. – P. 2098-2107.

215. James K. C. The Solubilising Properties of Liquorice / K. C. James, J. B. Stanford // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2011. – Vol. 14. – № 1. – P. 445-450.

216. The cholesterol lowering properties of the complex compound simvastatin with glycyrrhizic acid (simvaglyzin) in experimental models / V. A. Vavilin, N. F. Salakhutdinov, Y. I. Ragino [et al.] // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2008. – Vol. 2. – № 4. – P. 373-380.

217. Antioxidant and endothelium-stabilizing effects of simvaglyzin on rabbits with experimental hypercholesterolemia / Y. I. Ragino, V. A. Vavilin, N. F. Salakhutdinov [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 146. – № 2. – P. 206-209.

218. Polyakov N. E. Glycyrrhizic Acid as a Novel Drug Delivery Vector: Synergy of Drug Transport and Efficacy / N. E. Polyakov // *The Open Conference Proceedings Journal*. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 64-72.

219. Complex of calcium receptor blocker nifedipine with glycyrrhizic acid / N. E. Polyakov, V. K. Khan, M. B. Taraban, T. V. Leshina // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2008. – Vol. 112. – № 14. – P. 4435-4440.

220. Kornievskaya V. S. NMR and photo-CIDNP investigations of the glycyrrhizic acid micelles influence on solubilized molecules / V. S. Kornievskaya, A. I. Kruppa, T. V.

Leshina // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2008. – Vol. 60. – № 1-2. – P. 123-130.

221. Nafisi S. Study on the interaction of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid with RNA / S. Nafisi, F. Manouchehri, M. Bonsaii // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2012. – Vol. 111. – P. 27-34.

222. Glycyrrhetic acid (a metabolic substance and aglycon of glycyrrhizin) induces apoptosis in human hepatoma, promyelotic leukemia and stomach cancer cells / H. Hibasami, H. Iwase, K. Yoshioka, H. Takahashi // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2006. – Vol. 17. – № 2. – P. 215-219.

223. Структура димеров глицирризиновой кислоты в воде и их комплексы с холестерином. Молекулярно-динамическое моделирование / М. В. Зеликман, А. В. Ким, Н. Н. Медведев [et al.] // *Журнал структурной химии*. – 2015. – Vol. 56. – № 1. – P. 73-82.

224. Gluschenko O. Y. NMR Relaxation Study of Cholesterol Binding with Plant Metabolites / O. Y. Gluschenko, N. E. Polyakov, T. V. Leshina // *Applied Magnetic Resonance*. – 2011. – Vol. 41. – № 2-4. – P. 283-294.

225. Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers / M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz [et al.] // *SoftwareX*. – 2015. – Vols. 1-2. – P. 19-25.

226. Nosé S. Constant pressure molecular dynamics for molecular systems / S. Nosé, M. L. Klein // *Molecular Physics*. – 1983. – Vol. 50. – № 5. – P. 1055-1076.

227. Parrinello M. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method / M. Parrinello, A. Rahman // *Journal of Applied Physics*. – 1981. – Vol. 52. – № 12. – P. 7182-7190.

228. Bussi G. Canonical sampling through velocity rescaling / G. Bussi, D. Donadio, M. Parrinello // *The Journal of Chemical Physics*. – 2007. – Vol. 126. – № 1. – P. 014101.

229. Darden T. Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems / T. Darden, D. York, L. Pedersen // *The Journal of Chemical Physics*. – 1993. – Vol. 98. – № 12. – P. 10089-10092.

230. A smooth particle mesh Ewald method / U. Essmann, L. Perera, M. L. Berkowitz [et al.] // *The Journal of Chemical Physics*. – 1995. – Vol. 103. – № 19. – P. 8577-8593.

231. LINCS: A Linear Constraint Solver for molecular simulations / B. Hess, H. Bekker, H. J. C. Berendsen, J. G. E. M. Fraaije // *Journal of Computational Chemistry*. – 1997. – Vol. 18. – № 12. – P. 1463-1472.

232. Humphrey W. VMD: Visual molecular dynamics / W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten // *Journal of Molecular Graphics*. – 1996. – Vol. 14. – № 1. – P. 33-38.

233. Design principles for high-pressure force fields: Aqueous TMAO solutions from ambient to kilobar pressures / C. Hözl, P. Kibies, S. Imoto [et al.] // *Journal of Chemical Physics*. – 2016. – Vol. 144. – № 14. – P. 144104.
234. Spoel D. van der. GROMACS molecule & liquid database / D. van der Spoel, P. J. van Maaren, C. Caleman // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28. – № 5. – P. 752-753.
235. Force Field Benchmark of Organic Liquids: Density, Enthalpy of Vaporization, Heat Capacities, Surface Tension, Isothermal Compressibility, Volumetric Expansion Coefficient, and Dielectric Constant / C. Caleman, P. J. van Maaren, M. Hong [et al.] // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2012. – Vol. 8. – № 1. – P. 61-74.
236. Abascal J. L. F. A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005 / J. L. F. Abascal, C. Vega // *The Journal of Chemical Physics*. – 2005. – Vol. 123. – № 23. – P. 234505.
237. Hakin A. W. Thermochemical and volumetric properties of aqueous urea systems. Heat capacities and volumes of transfer from water to urea—water mixtures for some 1 : 1 electrolytes at 298.15 K / A. W. Hakin, C. L. Beswick, M. M. Duke // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* – 1996. – Vol. 92. – № 2. – P. 207-213.
238. Глицирризиновая кислота / Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, Э. Э. Шульц, А. Г. Покровский // *Биоорганическая химия*. – 1997. – Vol. 23. – № 9. – P. 691-709.
239. Physicochemical properties and applications of and I-glycyrrhizins, natural surface active agents in licorice Physicochemical properties and applications of and I-glycyrrhizins, natural surface active agents in licorice root extract / K. Honda, M. Kondo, H. Minamino, G. Okuyama // *J. Soc. Cosmet. Chem.* – Vol. 37. – P. 177-189.
240. Tykarska E. Supramolecular Organization of Neutral and Ionic Forms of Pharmaceutically Relevant Glycyrrhizic Acid—Amphiphile Self-Assembly and Inclusion of Small Drug Molecules / E. Tykarska, S. Sobiak, M. Gdaniec // *Crystal Growth & Design*. – 2012. – Vol. 12. – № 4. – P. 2133-2137.
241. Development and testing of a general Amber force field / J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell [et al.] // *Journal of Computational Chemistry*. – 2004. – Vol. 25. – № 9. – P. 1157-1174.
242. GLYCAM06: A generalizable biomolecular force field. Carbohydrates / K. N. Kirschner, A. B. Yongye, S. M. Tschampel [et al.] // *Journal of Computational Chemistry*. – 2008. – Vol. 29. – № 4. – P. 622-655.
243. ff14SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from ff99SB / J. A. Maier, C. Martinez, K. Kasavajhala [et al.] // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2015. – Vol. 11. – № 8. – P. 3696-3713.

244. 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 // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2002. – Vol. 105. – № 15. – P. 3093-3104.
245. Volumetric properties of hydrated peptides: Voronoi-Delaunay analysis of molecular simulation runs / V. P. Voloshin, N. N. Medvedev, M. N. Andrews [et al.] // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2011. – Vol. 115. – № 48. – P. 14217-14228.
246. tess · PyPI. – URL: <https://pypi.org/project/tess/0.2/> (date accessed: 27.05.2021). – Text : electronic.
247. Rycroft C. Voro++: A three-dimensional Voronoi cell library in C++ / C. Rycroft. – 2009. – Vol. 19. – № 4. – P. 041111.
248. MDAnalysis: A toolkit for the analysis of molecular dynamics simulations / N. Michaud-Agrawal, E. J. Denning, T. B. Woolf, O. Beckstein // *Journal of Computational Chemistry*. – 2011. – Vol. 32. – № 10. – P. 2319-2327.
249. Medvedev N. N. Description of the Radial Distribution Function of Liquid Argon in the Quasi-Crystalline Model of Liquids / N. N. Medvedev, Y. I. Naberukhin // *Physics and Chemistry of Liquids*. – 1978. – Vol. 8. – № 3. – P. 167-187.
250. Medvedev N. N. Modelling of the Radial Distribution Function of the Hard-Sphere Liquid in a Quasi-Crystalline Model / N. N. Medvedev, Y. I. Naberukhin // *physica status solidi (b)*. – 1981. – Vol. 103. – № 1. – P. 71-79.
251. Stubbs J. M. Binary phase behavior and aggregation of dilute methanol in supercritical carbon dioxide: A Monte Carlo simulation study / J. M. Stubbs, J. I. Siepmann // *Journal of Chemical Physics*. – 2004. – Vol. 121. – № 3. – P. 1525-1534.
252. Маленков Г. Г. Метод молекулярной динамики в физической химии / Г. Г. Маленков, Д. Л. Тытик; Ю. К. Товбин ed. . – М. : Наука, 1996. – 204-233 p.
253. 3d Monte Carlo simulation of site-bond continuum percolation of spheres / M. Rotterau, J. C. Gimel, T. Nicolai, D. Durand // *European Physical Journal E*. – 2003. – Vol. 11. – № 1. – P. 61-64.
254. Geiger A. Structure of stable and metastable water. Analysis of Voronoi polyhedra of molecular dynamics models / A. Geiger, N. N. Medvedev, Y. I. Naberukhin // *Journal of Structural Chemistry*. – 1992. – Vol. 33. – № 2. – P. 226-234.
255. 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. – Vol. 192. – P. 1-9.