

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

На правах рукописи

Шелепова Екатерина Алексеевна

**Исследование свободного объема в молекулярно-
динамических моделях липидных мембран и ионных жидкостей**

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель
Доктор физико-математических наук
Медведев Николай Николаевич

Новосибирск, 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1. Межмолекулярные пустоты и свободный объем	11
1.2. Метод Вороного-Делоне	15
1.3. Метод классической молекулярной динамики	19
1.4. Обзор исследуемых систем	20
1.4.1. Липидные мембраны	20
1.4.2. Глицирризиновая кислота и ее влияние на липидные мембраны	23
1.4.3. Ионные жидкости	24
1.4.4. Растворы газов в ионных жидкостях	27
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ	30
2.1. Получение МД моделей	30
2.1.1. Липидные бислои	30
2.1.2. Модели ионной жидкости и смеси нейтральных молекул	31
2.1.3. Модели $[C_nMIM][NTf_2]$ ионных жидкостей с различной длиной алкильного заместителя	34
2.1.4. Модели растворов газов в ионной жидкости	34
2.1.5. Вспомогательные модели растворов аналогов CO_2	35
2.1.6. Модели $[C_4MIM][PF_6]$ и $[C_4MIM][BF_4]$ ионных жидкостей	36
2.2. Использование метода Вороного-Делоне	36
2.2.1. Расчет объемов Вороного	37
2.2.2. Собственный объем молекулы	38
2.2.3. Кажущийся объем растворенного вещества	38
2.2.4. Интерстициальные сферы	39
2.2.5. Радиусы атомов	40
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУСТОТЫ В ЛИПИДНОМ БИСЛОЕ	42
3.1. Интерстициальные сферы в липидных бислоях, содержащих ГК	42

3.2. Параметры порядка	44
3.3. Профили доли свободного объема	46
ГЛАВА 4. СРАВНЕНИЕ СТРОЕНИЯ ИОННОЙ ЖИДКОСТИ И СМЕСИ НЕЙТРАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ ТАКОЙ ЖЕ ФОРМЫ.....	52
4.1. Сравнение систем целиком.....	52
4.1.1. Функции радиального распределения	52
4.1.2. Интерстициальные сферы.....	55
4.1.3. Тетраэдричность симплексов Делоне.....	56
4.2. Сравнение подсистем.....	57
4.2.1. Функции радиального распределения подсистем	58
4.2.2. Пустоты в подсистемах.....	60
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ $[C_nMIM][NTf_2]$ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНОЙ АЛКИЛЬНОГО ЗАМЕСТИТЕЛЯ.....	64
5.1. Объемы Вороного различных компонентов ИЖ.....	65
5.2. Радиусы интерстициальных сфер	68
5.3. Влияние выбора радиусов на расчет свободного объема.....	69
5.3.1. Объемы Вороного компонентов	70
5.3.2. Пустой объем Вороного.....	70
5.3.3. Пустые объемы различных компонентов ИЖ	71
5.3.4. Доли свободного объема	72
ГЛАВА 6. РАСТВОРЫ АТМОСФЕРНЫХ ГАЗОВ В ИОННЫХ ЖИДКОСТЯХ.....	74
6.1. Кажущиеся объемы газов в растворах ИЖ	74
6.2. Распределения интерстициальных сфер	76
6.3. Распределения молекул газа вблизи компонентов ИЖ.....	78
6.4. Моделирование аналогов CO_2 с различным значением квадрупольного момента	83
6.5. Влияние аниона на растворы газов в ИЖ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
Список используемой литературы.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Многие важные свойства молекулярных систем определяются имеющимися в них пустотами (свободным объемом). Наличие свободного межмолекулярного пространства определяет подвижность молекул в жидкостях, способность к растворению, а размеры полостей и их связность имеют прямое отношение к проницаемости мембран и обеспечивают доступность функциональных групп белков. Поэтому изучение различных аспектов свободного объема и установление связи с наблюдаемыми свойствами молекулярных систем является актуальной задачей. Открытым остается вопрос о механизме влияния глицерризиновой кислоты на проницаемость липидных мембран. Она усиливает действие некоторых лекарств, что обычно связывают с образованием дополнительных пор в мембране. Исследование таких пор в липидных бислоях в присутствии глицерризиновой кислоты поможет прояснить механизм её действия. Изучение свободного объема и его распределения между различными компонентами в ионных жидкостях помогает понять их физико-химические свойства. Особый интерес представляет селективность растворения газов в ионных жидкостях, что важно, например, для выделения углекислого газа из смеси газов. Наличие достаточного свободного объема и возможность возникновения полостей, доступных для растворенных молекул, играют важную роль в этом процессе. Экспериментальное исследование указанных аспектов свободного объема является чрезвычайно сложной задачей. Продвинуться в ее решении позволяет компьютерное моделирование. Молекулярно-динамические модели дают координаты всех атомов системы, используя которые, можно извлекать информацию о свободном объеме. Количественным подходом для такой работы является метод Вороного-Делоне. Он оказался успешным при работе с простыми жидкостями и стеклами, однако его применение к сложным молекулярным системам до сих пор ограничено. Реализованное в данной работе последовательное применение метода к изучению липидных мембран, ионных жидкостей и растворов является важным и своевременным, поскольку в настоящее время можно получать модели самых разных сложных систем, для которых требуется количественное изучение свойств свободного межмолекулярного пространства.

Степень разработанности темы исследования

Изучение свободного объема важно для решения многих физико-химических задач. Метод молекулярной динамики позволяет проводить такие исследования. Однако анализ молекулярно-динамических моделей представляет непростую задачу. Это можно делать с помощью общего геометрического подхода Вороного-Делоне, основанного на геометрических

теоремах о взаимном расположении произвольных точек в пространстве. Такой подход изначально использовался для анализа простых одноатомных систем, затем стал применяться для решения специфических задач молекулярной биологии. В последние годы появилась возможность использовать его для произвольных сложных молекулярных систем, которые, с геометрической точки зрения представляют ансамбли частично перекрывающихся шаров (атомов) разного размера. Однако таких работ пока мало, и возможности метода в них используются не в полной мере. Вместе с тем, метод Вороного-Делоне является весьма мощным инструментом для разностороннего анализа молекулярных систем. В данной работе, мы используем его возможности для анализа свободного объема в молекулярных системах.

На новом уровне решаются задачи, широко обсуждаемые в литературе. Научный и практический интерес представляет исследование влияния глицирризиновой кислоты на проницаемость липидных мембран. Экспериментальные исследования не дают окончательного ответа на вопрос о механизме такого влияния. До конца не исследован вопрос о структурных особенностях плотных молекулярных систем, в частности, вопрос о сходстве и различии строения ионных жидкостей и незаряженных смесей аналогичных молекул. Большое число экспериментальных и теоретических исследований посвящено изучению растворимости газов в ионных жидкостях. Обсуждаются особенности свободного объема в чистых ионных жидкостях и наличие полостей, необходимых для размещения растворенных молекул газа. Проведенное нами молекулярно-динамическое моделирование и количественный анализ межмолекулярных пустот помогает продвинуться в решении обсуждаемых проблем.

Цель работы

Целью данной работы является объяснение структурных особенностей, наблюдаемых в липидных бислоях (чистых и содержащих глицирризиновую кислоту), а также в ионных жидкостях (в том числе в смесях с газами), с помощью молекулярно-динамического моделирования и анализа межмолекулярных пустот методом Вороного-Делоне.

Решаются следующие задачи:

- Получение молекулярно-динамических моделей липидных бислоев диолеил фосфатидилхолина (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) с холестерином и без него, содержащих глицирризиновую кислоту и без неё.
- Изучение влияния глицирризиновой кислоты на строение липидных бислоев и на формирование дополнительных пустот.
- Получение молекулярно-динамических моделей ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфата [BMIM][PF₆] и ее нейтрального аналога. Сравнение их структуры как в целом, так и анионной и катионной подсистем.

- Получение молекулярно-динамических моделей серии имидазолиевых ионных жидкостей 1-алкил-3-метилимидазолия-бис(трифторметилсульфонил)имида, $[C_nMIM][NTf_2]$, $n = 2, 4, 6$ и 8 , исследование межмолекулярных пустот в зависимости от длины алкильного заместителя катиона.
- Получение молекулярно-динамических моделей растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в тех же имидазолиевых ионных жидкостях, расчет дополнительного свободного объема, приносимого молекулами газа. Изучение связи этого объема с растворимостью газа.

Научная новизна

Общий геометрический подход Вороного-Делоне впервые последовательно применен к исследованию свойств свободного объема в липидных бислоях, содержащих глицирризиновую кислоту, а также в ионных жидкостях, в том числе в растворах газов в ионных жидкостях.

Обнаружено, что наличие глицирризиновой кислоты в липидной мембране не приводит к появлению в ней дополнительных крупных пустот. Это означает, что вызываемое ею увеличение проницаемости липидных бислоев не связано с дополнительными пустотами, как считалось ранее.

Показано, что структура ИЖ в целом определяется непроницаемостью атомов, независимо от наличия зарядов на ионах.

Впервые рассчитана доля свободного объема, относящаяся к различным компонентам ионной жидкости. Показано, что свободный объем, относящийся к анионам и имидазольным кольцам катионов, не зависит от длины алкильного заместителя.

Впервые показано, что все рассмотренные атмосферные газы (CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4) приносят дополнительный свободный объем при растворении в ионной жидкости. Обнаружено, что CO_2 вносит существенно меньший дополнительный свободный объем, чем другие газы, что коррелирует с их растворимостью: CO_2 растворяется в этих жидкостях на порядок лучше.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе реализован последовательный подход для анализа особенностей строения свободного объема в сложных молекулярных системах (липидных бислоях и ионных жидкостях) на основе общего геометрического метода Вороного-Делоне. Он дает возможность находить характерные размеры межмолекулярных пустот (используя расчет интерстициальных сфер) и рассчитывать свободный объем, приписанный к разным компонентам молекул (используя вычисление объемов областей Вороного). Наши результаты показывают

возможность продуктивного применения данного подхода к самым разным молекулярным системам.

Обнаруженный факт, что молекула глицирризиновой кислоты не создает дополнительных пустот в липидном бислое, заставляет отказаться от простых интуитивных объяснений повышения проницаемости липидных мембран для лекарственных молекул. По-видимому, усиление проницаемости связано не с разрыхлением липидного бислоя, а с другими причинами, например, с прямым взаимодействием молекул лекарства с мембраной.

Сравнение структуры ионной жидкости и нейтральной смеси подобных молекул подтверждает мнение о том, что структура в целом плотной молекулярной системы определяется непроницаемостью молекул, т.е. отталкивательной ветвью потенциала взаимодействия. При этом электростатическое взаимодействие влияет только на взаимное расположение катионов и анионов в рамках общей структуры. Этот результат следует учитывать при интерпретации структуры как ионных жидкостей, так и других солей.

Исследование свободного объема и анализ межмолекулярных полостей в чистых ионных жидкостях и в их растворах, содержащих молекулы различных газов, помогает связать структурные свойства ионных жидкостей с селективностью растворения газов. Эти результаты важны для понимания путей поиска новых ионных жидкостей, имеющих высокую селективность растворения газов.

Методология и методы диссертационного исследования

В работе использован метод классической молекулярной динамики, с помощью которого были получены компьютерные модели исследуемых систем (различных липидных бислоев, ионных жидкостей и их растворов). Кроме стандартных способов анализа полученных моделей (расчет функций радиального распределения, расчет профилей атомной плотности для липидных мембран, расчет параметров порядка для липидов) использовались также оригинальные подходы. Расчет разбиения Вороного-Делоне проводился с помощью программ, разработанных ранее в ИХКГ СО РАН. Расчет профилей свободного объема в мембране, распределения интерстициальных сфер, функций радиального распределения для интерстициальных сфер, объемов Вороного растворенных молекул и объемов Вороного компонентов ионной жидкости также проводились программами, разработанными в ИХКГ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Подход к исследованию свободного объема в сложных молекулярных системах, основанный на методе Вороного-Делоне.

2. Опровержение существующей гипотезы, что усиление проницаемости липидной мембраны в присутствии глицирризиновой кислоты связано с образованием дополнительных пустот в мембране.

3. Структура ионной жидкости в целом формируется за счет непроницаемости атомов, а заряды определяют взаимное пространственное распределение катионов и анионов в рамках этой общей структуры.

4. Свободные объемы, относящиеся к анионам и имидазольным (положительно заряженным) кольцам катионов, остаются неизменными при увеличении длины алкильного заместителя катиона.

5. Корреляция привнесённых свободных объемов растворенных газов в ионных жидкостях с растворимостью этих газов.

Публикации

Материалы диссертации представлены в 7 статьях, опубликованных в российских и международных рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК. Из них 5 статей в журналах первого квартиля, Q1.

1. **Shelepova, E. A.**, Medvedev, N. N. Connection between empty volume and solubility of light gases in $[C_nMIM][NTf_2]$ ionic liquids //Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Vol. 368. – P. 120740.

2. **Shelepova E. A.**, Medvedev N. N. Investigation of the intermolecular voids at the dissolution of CO₂ in ionic liquids //Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Vol. 349. – P. 118127.

3. **Shelepova, E. A.**, Ludwig, R., Paschek, D., & Medvedev, N. N. Structural similarity of an ionic liquid and the mixture of the neutral molecules //Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 329. – P. 115589.

4. **Shelepova, E. A.**, Paschek, D., Ludwig, R., & Medvedev, N. N. Comparing the void space and long-range structure of an ionic liquid with a neutral mixture of similar sized molecules //Journal of Molecular Liquids. – 2020. – Vol. 299. – P. 112121.

5. Волошин, В. П., Ким, А. В., **Шелепова, Е. А.**, & Медведев, Н. Н. (2018). Определение границы между липидным бислоем и водой. //Журнал структурной химии. – 2018. – Т. 59. – №. 1. – С. 101-110.

6. **Shelepova, E. A.**, Kim, A. V., Voloshin, V. P., & Medvedev, N. N. Intermolecular voids in lipid bilayers in the presence of glycyrrhizic acid //The Journal of Physical Chemistry B. – 2018. – Vol. 122. – №. 43. – P. 9938-9946.

7. Selyutina, O. Y., Apanasenko, I. E., Kim, A. V., **Shelepova, E. A.**, Khalikov, S. S., & Polyakov, N. E. Spectroscopic and molecular dynamics characterization of glycyrrhizin membrane-modifying activity //Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2016. – Vol. 147. – P. 459-466.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно рассчитаны молекулярно-динамические модели всех исследуемых систем, проведен анализ полученных моделей с помощью имеющихся и собственных программ и скриптов. Автор участвовала в постановке задач, обсуждении результатов и подготовке текстов публикаций по теме диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов исследований

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием апробированных программ для МД моделирования и анализа методом Вороного-Делоне, согласованностью полученных результатов между собой и с известными в литературе расчетными и 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: XXIII Международная конференция по химической термодинамике в России RCCT-2022 (Казань, 2022); Xth International Voevodsky Conference “Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes” (Новосибирск, 2022); 13-й симпозиум с международным участием «Термодинамика и материаловедение» (Новосибирск, 2020); 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).

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 веществ; компьютерная молекулярная динамика как метод диагностики структуры и динамики веществ; динамические

теории в описании упругости, релаксации, пластической деформации, теплопроводности, реологии; динамика фазовых переходов».

Структура и объем работы

Работа состоит из введения, 6 глав, заключения и списка цитируемой литературы. Глава 1 представляет литературный обзор. В Главе 2 обсуждаются подробности проведенного молекулярно-динамического моделирования и детали использования в данной работе метода Вороного-Делоне. В Главе 3 приведены результаты исследования межмолекулярных пустот в липидных бислоях в присутствии глицерризиновой кислоты и без неё. В Главе 4 проводится сравнение структуры ионной жидкости и ее нейтрального аналога. В Главе 5 исследуются свободные объемы, относящиеся к разным компонентам ионных жидкостей с различной длиной алкильного заместителя. В Главе 6 проводится анализ межмолекулярных пустот в растворах газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в имидазолиевых ионных жидкостях. Работа изложена на 110 страницах, содержит 62 рисунка и 3 таблицы, список цитируемой литературы содержит 119 источников.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-33-90144 Аспиранты «Исследование межмолекулярных пустот в ионных жидкостях и их связь с растворимостью газов».

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Многие важные свойства вещества существенным образом зависят от незанятого молекулами объема. Для жидкостей и растворов – это подвижность молекул и способность к растворению, для мембран – проницаемость, для белков – доступность функциональных групп. Исследование свойств межмолекулярного пространства необходимо для поиска ответов на многие важные вопросы современной науки.

Использование метода молекулярной динамики дает большие возможности для такой работы. Однако анализ молекулярно-динамических моделей представляет собой непростую задачу. Перспективным для такого анализа оказывается подход Вороного-Делоне, основанный на общих геометрических теоремах о взаимном расположении произвольных точек в пространстве [1, 2]. В последние годы, благодаря известным теоретическим достижениям [3–5], появились возможности использовать его для произвольных молекулярных систем, которые, с геометрической точки зрения представляют ансамбли шаров (атомов) разного размера с возможностью частичного перекрытия. Однако работ, в которых метод Вороного-Делоне используется для описания сложных молекулярных систем, сравнительно мало, кроме того возможности данного метода используются в них не в полной мере. Мы применяем этот подход, исследуя объемы, относящиеся к отдельным молекулам и их частям, а также межмолекулярные полости, образованные несколькими молекулами. Это дает возможность приступить к решению задач, широко обсуждаемых в литературе, на новом уровне. Такими задачами является исследование влияния глицирризиновой кислоты на проницаемость липидных мембран [6, 7], вопрос о структурных особенностях плотных ионных систем, о сходстве и различии строения ионных жидкостей и незаряженных смесей аналогичных молекул [8, 9], исследование роли пустот в ионных жидкостях при растворении газов в ионных жидкостях [10, 11].

В данной главе мы рассмотрим развитие представлений и терминологии в исследованиях межмолекулярных пустот, обсудим основы метода Вороного-Делоне, который существенно используется в нашем анализе, метода молекулярной динамики, с помощью которого мы получаем модели, и наконец, рассмотрим работы, где обсуждаются проблемы, связанные с исследованиями липидных бислоев и ионных жидкостей.

1.1. Межмолекулярные пустоты и свободный объем

Исследованию межмолекулярных пустот уделяется большое внимание в различных областях физики, химии и биологии. Пустоты всегда существуют во всех молекулярных системах, поскольку атомы представляют собой сферические объекты с непроницаемой

сердцевиной, между которыми всегда остаются пустые, незанятые области. Следует отметить, что вопрос о величине незанятого объема в системе шаров обсуждается в науке в течение по крайней мере четырех столетий. Еще в 1611 году Кеплер высказал гипотезу, что одинаковые твердые шары невозможно упаковать плотнее, чем до величины степени заполнения $\eta = \frac{V_0}{V} = \frac{\pi}{3\sqrt{2}} \approx 0,74048$. Здесь V_0 – суммарный объём шаров, а V – объём всей системы, содержащей шары. Таким образом, примерно 26% объема системы остается пустым. Такое максимально плотное заполнение реализуется для кристаллической упаковки шаров. В случае некристаллического заполнения пространства шарами объем пустого пространства оказывается больше. Как было найдено экспериментально в середине прошлого века, максимальная степень заполнения для некристаллической упаковки стальных шаров имеет предел равный $\eta \sim 0.64$ [12], т.е. по крайней мере 36% объема оказывается пустым. Следует подчеркнуть, что такие плотнейшие упаковки являются «зажатыми», т.е. в них невозможно перемещение шаров. Более того, движения шаров нет и при меньших плотностях, при степенях заполнения $\eta \sim 0.60$ и даже меньших. Этот вопрос в свое время подробно исследовался многими исследователями, см. например обзор [13]. Таким образом, чтобы система твердых шаров могла представлять жидкую фазу, в ней должен быть дополнительный пустой объем. Теория и компьютерное моделирование таких систем показывают, что «жидкость» твердых шаров должна иметь по крайней мере 50% пустого пространства, так в работе [14] указано, что замерзание происходит при $\eta = 0.494$, а плавление при $\eta = 0.545$. С геометрической точки зрения это отражает очевидный факт, что для возможного перемещения шаров в системе необходим некий «свободный» объем, дополнительный к имеющемуся пустому объему, «присущему» данной системе.

Для реальных молекулярных жидкостей также обсуждается наличие дополнительного межмолекулярного пустого объема. По-видимому, впервые на это было указано еще в 1913 году в работе [15], где было показано сходство процесса стеклования в разных жидкостях, и было высказано предположение, что в этом процессе проявляется некое универсальное явление, а именно, изменение межмолекулярного пустого объема с температурой. Однако понятие такого объема является, по сути, интуитивным, и возникает вопрос, как его определить для реальных систем. Действительно, в отличие от твердых шаров, для атомов невозможно четко сказать, какой объем между ними можно считать пустым, а какой занятым. Однако такой дополнительный объем можно связать с наличием тепловых движений молекул. В 1938 году Эйриг (Eyring) [16], по-видимому, впервые, назвал его *свободным объемом* (free volume) и определил как: «интеграл по части потенциальной энергии молекулы в жидкости, которая обусловлена тепловыми смещениями центра тяжести молекулы от ее положения равновесия».

Однако предложенное им определение было не вполне четким (оригинальная цитата: «the total integral over that part of the potential energy of the molecule in the liquid which is due to thermal displacements of the center of gravity of the molecule from its equilibrium position») [16]. Эта работа стимулировала другие исследования, где уточнялось описание свободного объема [17–19]. Бонди (Bondi) в работе [18] предложил говорить о трех типах свободного объема: пустой объем (empty volume), определяемый как разность между объемом системы и ван-дер-ваальсовым объемом ее молекул (атомов), объем расширения (expansion volume), являющийся разностью между объемом системы и объемом этой системы при 0 К и флуктуационный объем (fluctuation volume), доступный для центра масс молекулы при ее термическом движении.

Достаточно просто определил понятие свободного объема (или свободного пространства) (free-space) Дулитл (Doolittle) [17]. Он пишет, что под «свободным пространством» в жидкости следует понимать то пространство, которое возникает в результате полного теплового расширения жидкости. Относительное свободное пространство представляет собой относительное увеличение объема жидкости и определяется как $\frac{(v - v_0)}{v_0}$, где v – объем жидкости при данной температуре, а v_0 – объем жидкости, экстраполированный к температуре абсолютного нуля без изменения фазы. Другими словами, чтобы найти свободный объем $(v - v_0)$, обеспечивающий диффузию молекул жидкости, надо знать ее объем и найти v_0 – объем всех молекул вместе с геометрическими пустотами, присущими данной молекулярной системе. Для решения последней задачи существуют разные подходы, однако все они приближенные, см. например, недавний обзор [20] и ссылки в нем.

Зная радиусы всех атомов, можно рассчитать занимаемый ими объем, но оценить остающийся между ними пустой объем оказывается проблематичным. Простое приближенное решение этой задачи было предложено в работах [21–23], где предлагалось из объема системы вычитать ван-дер-ваальсов объем атомов, умноженный на коэффициент 1.3. Считается, что объем молекул системы с такими увеличенными радиусами учитывает также присущие им пустоты.

Понятие свободного объема используется достаточно широко и в современной науке. Было обнаружено, что интегральная величина свободного объема (рассчитанная для всей системы) коррелирует с растворимостью. В частности, для различных ионных жидкостей было показано, что с увеличением молярной массы ИЖ увеличивается ее свободный объем и доля пустого объема, а с ними и растворимость газов в ней [24–26].

С появлением компьютерных моделей, содержащих информацию о координатах атомов, появилась возможность оценить свободный объем, относящийся к отдельным атомам. Были предложены различные способы такого расчета. Хиватари (Hiwatari) в 1982 году [27], опираясь

на представления о клеточном строении жидкости [28, 29], предложил формулы расчета свободного объема атома в жидкости с помощью интеграла от потенциальной энергии данного атома вокруг положения локального минимума данного атома внутри своей клетки в жидкости. В работах Коэна (Cohen) и Греста (Grest) [30, 31] для выделения ближайшего окружения атомов было предложено использовать многогранники (области) Вороного, а в качестве свободного объема молекулы брать объем многогранника за вычетом ван-дер-ваальсовского объема атома. Такой расчет свободного объема отличается от подхода Хиватари. Однако для целей авторов было важно выделить атомы, имеющие относительно большой свободный объем, т.е. так называемы «жидко-подобные» (liquid-like) атомы. Исчезновение перколяционного кластера по таким атомам с понижением температуры они связывали с началом стеклования. В 1995 году в работе [32] было проведено сравнение свободных объемов по Хиватари (рассчитывая интегралы), и по областям Вороного. Оказалось, что несмотря на численные различия, между ними имеется хорошая корреляция.

Использование компьютерных моделей открывает широкие возможности для детального изучения межмолекулярных пустот. Такие модели, с геометрической точки зрения, представляют собой ансамбли частично перекрывающихся сфер разного радиуса. Подразумевается, что в качестве радиуса атома можно использовать его ван-дер-ваальсовский радиус, взятый из тех или иных соображений, или параметр потенциала межатомного взаимодействия, определяющий «твердую сердцевину» атома, например, параметр σ Леннарда-Джонсовского потенциала. Найти занятый и незанятый объемы системы не представляет большого труда. Можно, например, в исследуемую систему набрасывать точки (случайно [33] или используя узлы кристаллической решетки [34, 35], а долю занятого (незанятого) атомами объема вычислять как долю точек перекрытых (не перекрытых) атомами. Разумеется, в этом случае найденный незанятый объем представляет именно пустой объем. В данном случае не обсуждается, какая его часть относится к «присущему», свободному объему или объему «расширения». Более того проводить такое разделение без каких-то дополнительных условий является некорректной задачей. Поскольку при работе с компьютерными моделями часто уделяют внимание структурным свойствам, то исследователи ограничиваются анализом именно пустого пространства, более того, во многих работах называют его свободным, не вникая подробно в историю этого термина [36, 37]. Мы также будем использовать этот термин там, где это не может вызвать недоразумения.

Исследуя межмолекулярный пустой объем, следует обратить внимание на два аспекта его рассмотрения, на что было указано еще в работе [38]. Во-первых, это пустой объем который относится к отдельному атому и, во-вторых, объем, который представляет собой пору (полость), доступную для пробной частицы заданного размера, см. также [4]. Ниже мы будем

обсуждать это подробнее и покажем, как метод Вороного-Делоне дает возможность работать с обоими аспектами.

Экспериментальные методы, к сожалению, малопродуктивны при изучении межмолекулярных пустот в жидкостях, даже если обратиться к наиболее прямому методу – спектроскопии времени жизни аннигиляции позитронов (Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy, PALS) [39–42]. Этот метод позволяет характеризовать существующие межмолекулярные пустоты, в которых позитроний стабилен в течение достаточно длительного времени. В рамках этого метода межмолекулярные пустоты представляют простыми геометрическими формами: сферой [43, 44], параллелепипедом [45] или цилиндром [46]. Однако этот метод не дает подробного описания межмолекулярных пустот: где они расположены, являются ли они отдельными пустотами, или входят в состав полостей более сложной формы [41].

Оценка размеров существующих пустот требует специальных подходов. В работе [47] было предложено вычислять функцию $P(R)$, определяющую вероятность того, что случайно выбранная точка находится на расстоянии R до ближайшего атома. В зависимости от поставленной задачи расстояние измеряется до центра атома или до его поверхности. Наибольшие значения R , при которых функция $P(R)$ остается отличной от нуля, характеризуют размеры наибольших полостей в исследуемой системе. Этот подход применялся, в том числе, для ионных жидкостей [48, 49]. Другие подходы связаны с анализом объема, доступного для пробной сферы, заданного размера, случайно помещаемой в систему [50, 51]. Другой способ количественного описания межмолекулярных пустот — использование метода Вороного-Делоне. В его рамках можно вычислить интерстициальные сферы: пустые сферы, вписанные между атомами системы. Они представляют собой реальные пустоты между молекулами. Такой подход использовался при анализе жидкостей, стекол [52, 53], биологических систем [37, 54], а также ионных жидкостей [55, 56]. Однако они представляют собой лишь один аспект метода Вороного-Делоне. Другой важной особенностью метода является возможность выделения собственных объемов компонентов в смесях, например, [57–60]. Также метод Вороного применялся для описания межмолекулярных пустот в липидных мембранах [37, 54, 61]. Рассмотрим этот метод подробнее.

1.2. Метод Вороного-Делоне

Для произвольной системы атомов можно построить *разбиение Вороного*, которое делит пространство на области, в каждой из которых точки пространства находятся ближе к данному атому системы, чем ко всем остальным. Эти области называются *областями Вороного* атома.

Построенные для всех атомов системы, они образуют мозаику, покрывающую пространство без щелей и наложений. Разбиение Вороного – это фундаментальное геометрическое построение, которое используется в различных областях науки. Этому разбиению однозначно соответствует *разбиение Делоне*, которое состоит из симплексов Делоне, вершинами которых являются атомы системы. В общем случае этот подход называется *методом Вороного-Делоне*, поскольку он использует также понятия, связанные с именем Б.Н. Делоне. В данной работе мы применяем этот метод к анализу молекулярных систем, что потребовало существенного развития идей Г.Ф. Вороного и Б.Н. Делоне для перехода от системы точек к системе атомов разного размера, см. например [3–5]. Молекулярная система представляет собой ансамбль шаров (атомов), которые могут иметь разные радиусы, кроме того, они могут частично перекрываться, поэтому работа с ними несколько более сложная, чем с системой точек (одинаковых атомов).

Наиболее просто разбиение Вороного построить для системы точек. В этом случае нужно через середину отрезка, соединяющего данную пару атомов, провести плоскость, перпендикулярную этому отрезку. Пространство по одну сторону от этой плоскости, очевидно, лежит ближе к первому атому, а по другую – ко второму. Пересечение всех полупространств, содержащих данный атом, определяет, по построению, область пространства, находящуюся ближе к данному атому, чем к любому другому атому системы. Область Вороного для точечного атома в системе точечных атомов является многогранником (поэтому ее также называют *многогранником Вороного*).

При работе с атомами разного радиуса, разбиение Вороного зависит от способа измерения расстояния до атома. Физический смысл имеют три типа разбиения Вороного, которые можно назвать С-, S- и P-разбиениями. В первом случае расстояние измеряется до центра атома (center). При этом получается разбиение, эквивалентное разбиению для точечных центров, о котором говорилось выше. В случае S-разбиения (surface) расстояние измеряется до поверхностей атомов. Такое разбиение кажется интуитивно более правильным, однако граничные поверхности в таком разбиении не являются плоскими. Это затрудняет вычисление объема областей Вороного (для S-областей возможен только численный расчет). При P-разбиении (power) расстояние до граничной плоскости измеряется вдоль касательных к поверхности атомов. При этом типе разбиения области Вороного также имеют плоские грани, что позволяет эффективно рассчитывать их объем. Однако P-область Вороного уже не представляет ближайший объем, относящийся к атому, в смысле обычной (эвклидовой меры) измерения расстояния. Иллюстрации граничных поверхностей для С-, S- и P-разбиений Вороного показаны на рисунке 1.

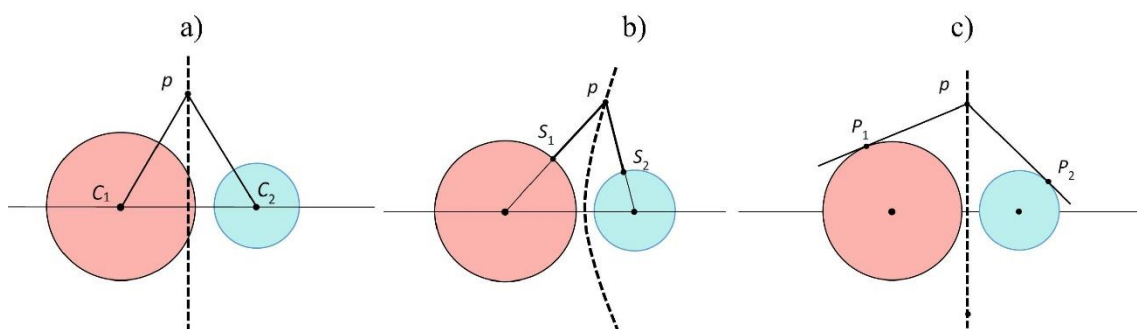


Рисунок 1. Иллюстрация различных типов граничных поверхностей для построения разбиения Вороного. С-разбиение (а), S-разбиение (b), P-разбиение (c). Рисунок взят из работы [59].

Стоит отметить, что объемы областей Вороного для разных типов разбиений достаточно хорошо совпадают, причем их совпадение тем лучше, чем меньше различаются размеры атомов, а для системы одинаковых атомов С- S- и P-разбиения совпадают строго, независимо от величины радиуса. Отметим также, что объемы S- и P- областей Вороного практически совпадают при исследовании молекулярных систем, что было показано при расчете волюмометрических характеристик белка в воде [62]. Это объясняется тем, что размеры атомов, из которых состоят молекулы, различаются менее, чем в два раза.

Другим фундаментальным геометрическим разбиением, тесно связанным с разбиением Вороного, является разбиение Делоне. Систему атомов можно разбить на четверки (симплексы Делоне) таким образом, что сфера, вписанная между каждой выделенной четверкой атомов, не будет содержать внутри себя других атомов этой системы. Б.Н. Делоне предложил простой способ нахождения таких сфер для системы точечных атомов (центров). 1) Поместим в систему центров, произвольно расположенных в пространстве, пустую сферу, пусть она будет достаточно малой, чтобы не содержать внутри себя других центров данной системы. 2) Начнем увеличивать ее радиус до тех пор, пока она своей поверхностью не достигнет какого-то центра системы. 3) Продолжим увеличивать радиус сферы, сохраняя найденный центр на ее поверхности, пока сфера не коснется второго центра системы. 4) Продолжим увеличивать радиус сферы, сохраняя уже два найденных центра на поверхности, до касания с третьим центром. 5) Продолжим увеличивать радиус сферы, сохраняя эти три центра на поверхности, до касания с четвертым центром. Дальнейшее увеличения радиуса сферы будет невозможным, поскольку четыре точки в пространстве однозначно определяют сферу (подобно тому, как три точки на плоскости однозначно определяют окружность). По построению, зафиксированная сфера, не содержит внутри себя центров системы. Найденная «вписанная сфера» называется *интерстициальной сферой*, а предложенный подход ее нахождения – *метод пустой сферы Делоне*.

Важным моментом метода Вороного-Делоне является то, что центры интерстициальных сфер совпадают с вершинами областей Вороного. Это сначала доказал Г.Ф. Вороной в 1908 году, но для решеточных систем, а затем Б.Н. Делоне в 1928 году для произвольной системы центров в пространстве. Заметим, что метод пустой сферы Делоне может быть применен для нахождения интерстициальных сфер относительно поверхностей атомов. В этом случае центры интерстициальных сфер совпадают с вершинами S-областей Вороного.

Использование интерстициальных сфер позволяет характеризовать размеры и положения межмолекулярных пустот. Поскольку, по определению, они являются пустыми (не содержат в себе атомов системы) и касаются поверхностей атомов, то они отображают наибольший размер сферической пробной частицы, которая могла бы поместиться в системе. Также можно рассчитать функцию радиального распределения (ФРР) для центров интерстициальных сфер. Она иллюстрирует пространственные корреляции в расположении межмолекулярных пустот [52, 63]. Интерстициальные сферы использовались для анализа пустот в молекулярных системах, например, в работах [54, 55, 64].

С помощью разбиения Вороного можно определять соседство атомов. Атомы считаются соседними (являются *геометрическими соседями*) если их области Вороного имеют общую грань. Таким способом определяют молекулярные кластеры [65]. С помощью анализа объемов областей Вороного молекул в растворе, Идрисси (Idrissi) и др. показали наличие ассоциации на примере смеси ацетона и метанола [66], поскольку наличие структурных неоднородностей, приводит к несимметричным распределениям объемов областей Вороного и к большей их дисперсии [67].

По-видимому, впервые к молекулярным системам применил данный геометрический подход Ричардс (Richards) в 1974 году, занимаясь анализом белков [68]. В то время в литературе подробно обсуждался вопрос, как определить объем молекулы и объем атомов, входящих в состав молекулы. Позднее разбиение Вороного-Делоне уже активно использовалось для анализа объемов белка, см. например, работы [62, 69, 70]. Несколько другим направлением применения метода в молекулярной биологии стал анализ полостей в белках и каналов, доступных для частиц данного размера [71, 72].

Для построения разбиений Вороного-Делоне для молекулярных систем (ансамблей шаров разных радиусов) известны различные алгоритмы, см. например [73–76].

Итак, метод Вороного-Делоне (ВД) представляет собой мощный геометрический инструмент для описания структуры и пустот в произвольных ансамблях атомов и молекул. Более подробно некоторые важные для нас аспекты метода ВД, используемые в данной работе, описаны в разделе 2.2 Главы 2. Однако для применения этого метода нужно знать координаты и

радиусы всех атомов системы. Такую информацию дает нам молекулярно-динамическое моделирование.

1.3. Метод классической молекулярной динамики

В методе классической молекулярной динамики (МД) рассчитывается временная эволюция ансамбля частиц (атомов) с помощью интегрирования классических уравнений движения:

$$m_i \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = -\frac{\partial U(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}_i} = \mathbf{F}_i \quad (1)$$

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{v}_i \quad (2)$$

где \mathbf{v}_i и \mathbf{r}_i – скорость и радиус-вектор i -ой частицы, m_i – ее масса, $U(\mathbf{r})$ – полная потенциальная энергия рассматриваемого ансамбля частиц, зависящая только от пространственных координат, \mathbf{F}_i – сила, действующая на i -ую частицу. Потенциальную энергию системы обычно записывают в приближении парных взаимодействий. Взаимодействия между атомами задаются с помощью феноменологических потенциалов, вид и значения параметров которых находятся с помощью специальных исследований. Они подбираются так, чтобы модель воспроизводила экспериментальные свойства исследуемых систем (обычно плотность, диффузию, вязкость). Система уравнений движения решается численно, используя малый шаг интегрирования dt . В результате получается молекулярно-динамическая траектория, состоящая из последовательных конфигураций системы, содержащих координаты и скорости всех атомов. Исходя из рассчитанной траектории, можно получить информацию о структурных, динамических и термодинамических свойствах моделируемой системы.

Метод МД был разработан во второй половине прошлого века. Путь от пионерских работ, посвященных моделированию фазового перехода в системе твердых сфер Б. Алдером (Alder) и Т. Уэйнрайтом (Wainwright) [77] и расчётов жидкого аргона, проведенных Рахманом (Rahman) в системе, состоящей из 864 атомов [78], к полно-атомному МД моделированию целого вируса [79] занял несколько десятилетий. В настоящее время существует целая индустрия получения МД моделей. Разработан ряд крупных программных пакетов для МД моделирования, например, Gromacs [80], NAMD [81], Amber [82]. Метод молекулярной динамики позволяет моделировать самые разные молекулярные системы: жидкости, кристаллические решетки, белки и биологические мембраны, и моделирование систем, содержащих $\sim 50,000$ – $100,000$ атомов на временах порядка микросекунд считается рутинной работой. Расчет таких моделей возможен с помощью доступных вычислительных возможностей, в частности, современных персональных компьютеров с графическими

ускорителями. Модели с большим количеством атомов и на больших временах обычно требуют специальных вычислительных кластеров.

Однако важно отметить, что, если получение МД моделей в настоящее время достаточно автоматизировано, и, в целом, не представляет большой проблемы, то анализ полученных моделей представляется более трудной задачей. Вопрос о том, как извлекать информацию о структуре и свойствах модельных систем из огромных массивов данных, содержащих координаты и скорости каждого атома, требует специального внимания. Данная работа демонстрирует различные подходы к анализу компьютерных моделей достаточно сложных молекулярных систем. В следующих секциях Главы 1 представлен обзор таких систем.

1.4. Обзор исследуемых систем

1.4.1. Липидные мембраны

Биологические мембраны представляют собой весьма сложные системы. В их состав входят смеси различных липидов, холестерин, белки и другие макромолекулы. Поэтому для физико-химических исследований, как экспериментальных, так и теоретических, используются более простые модельные мембраны. Они представляют собой плоский липидный бислой, либо сферическую везикулу, состоящую из липидов, обычно одного вида. Используются также бислои с добавкой холестерина. Наиболее распространенными в природе, и, соответственно, чаще исследуемыми липидами являются фосфолипиды.

Для изучения физико-химических свойств липидных бислоев используются различные экспериментальные методики, например, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, ЯМР [83, 84], спектроскопия электронного парамагнитного резонанса, ЭПР [85, 86], атомно-силовая микроскопия [87, 88]. Для детального описания бислоев на молекулярном уровне широко используется МД моделирование.

Первые работы, в которых методы компьютерного моделирования, в частности, молекулярная динамика, использовались для изучения липидных бислоев, появились еще в восьмидесятых годах прошлого века. В этих работах использовались крайне упрощенные модели липидного бислоя. Например, в работе [89] была использована модель бислоя, состоящего из 128 молекул декана на временах 80 пикосекунд. Однако, несмотря на вычислительные ограничения, компьютерное моделирование липидных мембран быстро приобрело популярность. МД модели позволяли описывать различные свойства бислоев, в частности, исследовать пустое пространство в них. В классических работах [33, 90] Марринк (Marrink) и Берендсен (Berendsen) показали, что пустое пространство внутри бислоя распределено неоднородно, и предложили модель бислоя, состоящую из четырех регионов:

смесь липидных голов и воды, преимущественно головы липидов, алкильные цепи липидов и область центра бислоя. В работе [33] было показано, что наличие в бислое регионов с различными свойствами влияет на прохождение небольших молекул (вода, кислород, аммиак) через бислой. Это согласуется с более поздней работой [54], где метод Вороного-Делоне использовался для того, чтобы описать пустоты в липидном бислое. Было показано, что характеристики свободного объема значительно отличаются в различных регионах мембраны. В настоящее время метод МД и разбиение Вороного-Делоне применяются для подробного описания межмолекулярных пустот в липидных бислоях, в том числе содержащих различные включения [37].

Поскольку мембрана – это барьер, отделяющий клетки от окружающей среды, естественной задачей является изучение проницаемости мембран для различных молекул. Обычно разделяют два типа транспорта через мембраны: активная диффузия, происходящая против градиента концентрации и требующая специальных регуляторных механизмов и пассивная диффузия, происходящая за счет градиента концентрации снаружи и внутри мембраны. Для малых молекул, в том числе лекарственных, часто реализуется именно механизм пассивной диффузии [91]. Таким образом, исследование процесса пассивной диффузии важно не только для фундаментальной биологии, но и для медицинских и фармацевтических применений.

Можно изучать пассивную диффузию молекул через липидную мембрану экспериментально, измеряя количество прошедших через мембрану исследуемых молекул. Одним из таких подходов является метод ПАМПА (parallel artificial membrane permeability assay, параллельный анализ проницаемости искусственной мембраны) [92]. Однако такие методы не позволяют посмотреть на механизмы взаимодействия мембраны и молекулы, которая через нее проходит. Моделирование может помочь изучить прохождение молекулы через бислой на молекулярном уровне. В литературе представлено много работ, посвященных исследованию проницаемости с помощью МД [33, 90, 93–95].

Изучение проницаемости мембран с помощью классической молекулярной динамики требует расчета длинной МД траектории, достаточной, чтобы наблюдать прохождение исследуемой молекулы через бислой. Даже для небольших молекул, таких как вода, необходимая длительность МД траектории составляет микросекунды [96]. Такой подход крайне трудозатратен и во многих случаях не применим. Поэтому в настоящее время при МД расчетах проницаемости обычно используется модель, предложенная Марринком и Берендсенем в их классической работе [90], посвященной исследованию прохождения воды через бислой DPPC. В этой модели проницаемость P оценивается с помощью расчета профиля свободной энергии и диффузии, согласно выражению:

$$\frac{1}{P} = \int_{-\frac{d}{2}}^{\frac{d}{2}} \frac{\exp\left(\frac{\Delta G(z)}{k_B T}\right)}{D(z)} dz \quad (3)$$

Где P – проницаемость мембраны, d – ее толщина, $D(z)$ и $\Delta G(z)$ – коэффициент диффузии и разница свободной энергии, зависящие от координаты z , направленной вдоль нормали к поверхности бислоя.

Опубликовано достаточно большое количество работ, где расчет профилей свободной энергии применялся для описания проницаемости липидных бислоев для малых лекарственных молекул, таких как ибупрофен [97], нифедипин [94], пирацетам [98]. Стоит отметить, что такие молекулы обычно амфифильны, и профиль их свободной энергии обладает минимумом в областях под головами липидов, где молекулы могут завязывать водородные связи с липидами, и барьером в середине мембраны, где количество водородных связей наименьшее [93].

Как уже упоминалось ранее, кроме липидов мембраны могут содержать различные включения, которые влияют на их свойства, в том числе и проницаемость. Поэтому во многих работах исследуются бислои с различными добавками.

Самый распространенные компонент мембран, кроме, конечно, липидов – это холестерин. Влияние холестерина на различные свойства мембран, в том числе проницаемость, активно исследуется. Обычно наличие холестерина увеличивает толщину бислоя, вызывает упорядочивание липидов и уменьшает количество свободного объема внутри бислоя. Как результат, все это приводит к уменьшению проницаемости [93]. Некоторые другие молекулы оказывают аналогичное влияние на бислои, например коэнзим Q10. В работе [99] было показано, что коэнзим Q10 увеличивает плотность и упорядоченность липидных мембран и уменьшает их проницаемость.

Добавление других молекул, напротив, может вызывать образование пор в мембранах, что в значительной мере повышает их проницаемость. Такое действие отмечено для некоторых антимикробных пептидов. Например, в работе [100] методами МД показано формирование пор в липидном бислое, вызванное агрегацией молекул трихогина. Интересно, что вызывать образование пор могут даже небольшие молекулы, такие как диметилсульфоксид, DMSO. Так в работе [101] как с помощью МД моделирования, так и экспериментально показано образование пор в присутствии DMSO в бислое DOPC, содержащем холестерин. При этом было показано, что даже сравнительно небольшие концентрации DMSO (до 10 мольных процентов) существенно влияют на свойства мембраны, вызывая увеличение площади, приходящейся на липид и увеличивая свободный объем внутри мембраны.

Известно, что сапонины, в частности глицирризиновая кислота, увеличивают проницаемость мембран для лекарственных молекул, уменьшая их терапевтическую дозу [102]. Существует гипотеза, что такое усиление проницаемости связано с образованием пор в липидном бислое в присутствии ГК. Одной из задач данной работы является исследование влияния ГК на липидные бислои и проверка этой гипотезы, поэтому следующая секция посвящена более подробному обзору ГК.

1.4.2. Глицирризиновая кислота и ее влияние на липидные мембраны

Глицирризиновая кислота – сапонин растительного происхождения, содержащийся в корне солодки. ГК применяется для лечения широкого спектра заболеваний в современной и традиционной медицине, проявляет противоопухолевую, противовирусную и противораковую активность [103–105]. Более того, ГК может усиливать действие некоторых лекарств [6, 7, 102, 106, 107]. Эту способность связывают с увеличением проницаемости клеточных мембран в присутствии ГК [102, 107]. Существует ряд работ, подтверждающих это предположение. В частности, с помощью метода спектроскопии ЯМР (ядерного магнитного резонанса) было показано, что в присутствии ГК уменьшается время прохождения формиата натрия через клеточную мембрану [108, 109]. Методами проточной цитометрии показано, что обработка глицирризиновой кислотой клеток бактерий *Pseudomonas aeruginosa* способствует поглощению красителя йодида пропидия: среди обработанных было обнаружено 63.9% окрашенных клеток, а среди необработанных – только 0.7% [110]. Для объяснения этих результатов было высказано предположение, что присутствие ГК в мембране вызывает образование дополнительных пор. В недавних экспериментальных работах, использующих методы ЯМР и РАМРА исследовалось влияние ГК на проницаемость липидных бислоев для малых лекарственных молекул на примере празиквантела [95] и нифедипина [94]. Было показано, что добавление ГК приводит к увеличению проницаемости бислоя для обоих веществ. Проведенное МД моделирование подтверждает это. Расчеты профиля свободной энергии показывают уменьшение энергетического барьера в центре мембраны в присутствии ГК по сравнению с чистым бислоем. Такое уменьшение может быть связано с образованием водородных связей между молекулой ГК и молекулой лекарственного средства. Это делает более выгодным нахождение молекулы лекарственного вещества в середине мембраны, что, в свою очередь, способствует переходу ее в следующую половину мембраны и последующему выходу из нее.

Гипотеза о том, что ГК индуцирует образование дополнительных пустот в мембранах, поддерживается работами, посвященными изучению влияния других сапонинов на клеточные мембраны [111–113]. Появление пор в клеточных мембранах под действием различных сапонинов наблюдалось методами электронной микроскопии. Появление таких пор

предположительно связано с образованием внутри мембран сапонин-холестериновых комплексов [114, 115].

Хотя в литературе высказывается гипотеза, что ГК усиливает проницаемость липидных мембран благодаря формированию в них дополнительных пустот, остаются сомнения в справедливости такого простого механизма. Дело в том, что ГК обладает низкой цитотоксичностью, по сравнению с другими сапонинами [116, 117], хотя, можно предположить, что создавая дополнительные пустоты, ГК бы сама приводила к гибели клеток. Кроме того, влияние ГК на проницаемость мембраны наблюдается уже при весьма малых концентрациях (10^{-5} М) [49], а также нет никаких экспериментальных доказательств существования комплексов ГК с холестерином внутри липидной мембраны, несмотря на то, что они легко формируются в воде [118]. Таким образом, механизм действия ГК на проницаемость мембраны требует дополнительных исследований. Одной из задач данной работы является проверка гипотезы об образовании дополнительных пустот в мембране в присутствии ГК.

1.4.3. Ионные жидкости

Ионными жидкостями (ИЖ) называют соли с температурой плавления ниже 100° . Они привлекают большое внимание исследователей благодаря уникальным свойствам, таким как низкая летучесть, высокая термическая стабильность, широкий температурный диапазон, при котором они находятся в жидком состоянии и способность растворять соединения с различной полярностью [119–121]. Такие свойства позволяют считать их перспективными для использования в качестве растворителей в зеленой химии и катализе [122–128]. Кроме того, что важно для приложений, ионные жидкости представляют собой растворители, свойства которых можно существенно изменять, варьируя анионы и катионы, входящие в их состав [129–131]. Все это вызывает большой интерес к исследованию структуры и свойств ИЖ, а также к изучению их отличий от аналогичных нейтральных молекулярных жидкостей.

Говоря о структуре ИЖ, нужно отметить, что существуют различные факторы, определяющие ее. С одной стороны, поскольку ИЖ представляют собой плотные системы, для них должны играть важную роль законы упаковки непроницаемых атомов. Так, например, в работе [132] было показано, что в леннард-джонсовских (Lennard-Jones, LJ) жидкостях дальнедействующие корреляции определяются, в основном, отталкивающей частью потенциала взаимодействия, т.е. непроницаемостью атомов. При этом проявление этого эффекта увеличивается с возрастанием плотности жидкости. Также известно, что асимптотическое поведение функции радиального распределения (ФРР) (буквально за пределами первого пика) имеет универсальный вид (затухающую синусоиду) для самых разных систем: леннард-

джонсовских атомов, металлов (типа меди, свинца, железа), компактных органических молекул (метан, циклогексан), а также для системы твердых сфер [133, 134].

С другой стороны, разумеется, электростатические взаимодействия существенно влияют на свойства и структуру ИЖ. Они объясняют характерные свойства ионных жидкостей, например, низкую летучесть, высокую плотность и вязкость. Кроме того, в ионных жидкостях наблюдается явное пространственное чередование ионов разного знака [135].

Важной общей задачей является исследование того, как на структуру и свойства ИЖ влияют законы упаковки непроницаемых атомов при наличии зарядов. Для этого можно сравнить структуру ИЖ и ее нейтрального аналога, т.е. нейтральной жидкости, состоящей из подобных молекул. В литературе имеются работы, где сравнивались ИЖ и аналогичные нейтральные жидкости. Так, Широ́та (Shirota) и Ка́стнер (Castner) экспериментально сравнивали свойства ИЖ (дицианамид 1-метоксиэтилпиридиния) и аналогичной нейтральной смеси, состоящей из бинарного раствора 1-метоксиэтилбензола и дицианометана, взятых в равных пропорциях [136]. Было показано, что наличие более сильных электростатических взаимодействий приводит к увеличению плотности в 1.2 раза, увеличению вязкости в 30 раз и к увеличению частот межмолекулярных колебаний в ИЖ по сравнению с нейтральной смесью. Однако отметим, что это изменение не стоит приписывать только кулоновским взаимодействиям, поскольку плотность ИЖ заметно выше, чем у нейтрального аналога, а увеличение плотности, в свою очередь, вызывает увеличение вязкости. В работе [137] были отдельно исследованы вклад в вязкость, вызванный непроницаемостью атомов ИЖ и вклад, вызванный кулоновскими взаимодействиями между ними. Для этого были сравнены экспериментально ИЖ триэтил 3-метоксипропил фосфония бутират и ее нейтральный аналог, эквимолярная смесь триметил(3-метоксипропил)силана и нитропропана, причем нейтральный аналог рассматривался как при атмосферном давлении, так и при давлении, при котором плотность нейтрального аналога соответствовала плотности ИЖ. Такой подход позволил отдельно выделить вклад от непроницаемости атомов и вклад от кулоновских взаимодействий в вязкость. Было получено, что вязкость нейтрального аналога при нормальных температуре и давлении в 219 раз меньше вязкости ИЖ. Увеличение плотности аналога до плотности ИЖ приводит к увеличению вязкости в 14 раз, при этом вязкость нейтрального аналога при увеличенной плотности остается примерно в 16 раз меньше вязкости ИЖ.

Понятно, что в большинстве случаев можно говорить только о гипотетических нейтральных аналогах ИЖ, что затрудняет экспериментальное сравнение их свойств. Компьютерное моделирование может помочь решить эту задачу. Так в работах [8, 9] была получена и проанализирована крупнозернистая МД модель 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфата $[BMIM][PF_6]$ и модель, состоящая из аналогичных молекул, но с

выключенными зарядами. При этом в ИЖ парциальные анион-анионная и катион-катионная функции радиального распределения (ФРР) находятся в противофазе с катион-анионной, что является прямым указанием на наличие пространственного чередования ионов разного знака, которое, очевидно, отсутствует в случае нейтральной смеси. Однако в этой работе структуры сравнивались только по ФРР, которые могут быть нечувствительны к некоторым особенностям и не отображают трехмерную структуру.

Интересной задачей также является исследование структурных неоднородностей, присутствующих в некоторых ИЖ. Стоит отметить, что в ИЖ в целом наблюдается баланс между структурной упорядоченностью и неоднородностью. С одной стороны, как уже было сказано выше, в ИЖ наблюдается достаточно четкое пространственное чередование анионов и катионов, вызванное кулоновским взаимодействием между ними. ИЖ называют “structured solvents”, поскольку в них проявляются дальнедействующие структурные корреляции, на которые, например, указывает наличие дальних относительно медленно затухающих осцилляций на ФРР [119]. С другой стороны, в литературе давно обсуждается наличие в некоторых ИЖ выделенных участков различной полярности и доменов. В своей работе Шредер (Schröder) и др. постулировали, что ИЖ, содержащие растворенную воду, должны рассматриваться не как однородные растворы, но как наноструктуры с полярными и неполярными областями [138]. В работе [139] на примере жидкостей $[C_nMIM][NO_3]$, где длина алкильного заместителя n менялась от 1 до 8, было показано, что в ИЖ с n больше, либо равным 4 происходит агрегация алкильных заместителей. Авторы объясняют такое поведение следующим образом: анионы и имидазольные кольца катионов распределены по ИЖ достаточно равномерно, в то время как достаточно длинные алкильные заместители катионов образуют жидкокристаллические домены, наличие которых оказывает значительное влияние на свойства ИЖ.

Другой важный аспект, обсуждаемый в литературе – свободный объем в ИЖ и его связь со структурой, диффузией и растворимостью газов. В работах [39–41, 140] методами позитронной аннигиляционной спектроскопии (PALS) изучались межмолекулярные пустоты для ряда ИЖ в различных агрегатных состояниях. Было показано, что вязкость и проводимость ИЖ коррелируют с их свободным объемом, как это предсказывают уравнения Коэна-Тернбулла (Cohen–Turnbull equation) [141], что показывает, что межмолекулярные пустоты в ИЖ влияют на их транспортные свойства. Для исследования свободного объема в ИЖ часто используются расчетные методы, например, COSMO-RS [25, 26, 142]. В этих работах, в частности, было показано, что в имидазолиевых ИЖ по мере увеличения длины алкильного заместителя катиона возрастает свободный объем и доля свободного объема. Методы МД моделирования позволяют более детально характеризовать межмолекулярные пустоты в ионных жидкостях, их размер и

расположение. Еще в ранней работе [143] с помощью МД моделирования и разбиения Вороного были рассчитаны распределения межмолекулярных пустот по размеру в [BMIM][PF₆] ИЖ как чистой, так и содержащей растворенный CO₂, и было показано, что существующих в чистой ИЖ межмолекулярных пустот недостаточно для размещения растворенного газа. В работах [55, 56] для характеристики размеров межмолекулярных пустот в ИЖ использовался метод пустых интерстициальных сфер.

Поскольку большой интерес вызывает использование ИЖ в качестве растворителя в «зеленой химии», существует много работ, посвященных исследованию не только чистых ИЖ, но также и их растворов. Одной из наиболее обсуждаемых тем являются растворы различных газов, особенно CO₂, в ИЖ. В следующей секции мы поговорим о них более подробно.

1.4.4. Растворы газов в ионных жидкостях

Известно, что углекислый газ растворяется в ИЖ значительно лучше других газов, таких как N₂, CH₄, O₂, Xe, CO [10]. В работе [144] показано, что растворимость (обратная константа Генри) в [C₆MIM][NTf₂] ИЖ при 25°C для CO₂ примерно в 10 раз больше, чем для CH₄, и примерно в 30 раз больше, чем у N₂, а в работах [145–147] показано, что в той же ИЖ, при T = 20°C кН⁻¹ для CO₂ примерно в 10 раз больше, чем для CH₄ и примерно в 20 раз больше, чем для O₂. Высокая селективность растворения позволяет надеяться, что ИЖ могут использоваться для очистки газовых смесей, например, выхлопных или промышленных газов, от CO₂ [148].

В рамках традиционных теоретических подходов процесс растворения газа в ИЖ представляют в виде двух этапов: образование в ИЖ полости подходящего размера и размещение молекулы газа в этой полости, т.е. учет взаимодействия растворенной молекулы с растворителем [149]. В рамках такого рассмотрения изменение любой термодинамической функции системы при растворении можно рассматривать как сумму вкладов: от образования полости в растворителе и от прямого взаимодействия растворитель-растворенное вещество. Поэтому предлагается рассчитывать ΔG_{cav} – свободную энергию Гиббса образования полости, а также ΔH_{cav} и ΔS_{cav} – энтальпию и энтропию образования полости [149, 150]. Однако стоит отметить, что такой подход сильно упрощен и не дает реальной картины растворения, поскольку взаимодействия между растворителем и растворенным веществом и характеристики полости для растворенной молекулы, вообще говоря, взаимосвязаны.

Для расчета ΔG_{cav} сравнительно малых молекул газа можно использовать метод Видома [151]. При таком подходе пробная сфера заданного размера случайно размещается по всему объему модельного бокса, и ΔG_{cav} выражается через вероятность успешного помещения сферы для рассматриваемой траектории моделирования [149, 152]. Таким образом, ΔG_{cav} напрямую

связана с количеством межмолекулярного свободного объема и размером межмолекулярных пустот в чистой ИЖ.

В работе [25] с помощью инструмента COSMOtherm [153], изучена корреляция между растворимостью CO_2 и свободным объемом для 165 существующих и гипотетических 1-*n*-алкил-3-метилимидазолиевых ($[\text{C}_n\text{MIM}][\text{X}]$) ИЖ. Показано, что с увеличением молярной массы ИЖ увеличивается свободный объем и доля свободного объема, а с ними и растворимость CO_2 , N_2 , CH_4 . В работах [154, 155] для серии имидазолиевых ИЖ было экспериментально показано, что растворимость CO_2 увеличивается с ростом алкильного заместителя катиона, что также связывается с увеличением свободного объема в ИЖ.

В литературе обсуждается, что растворимость CO_2 оказывается выше, если взаимодействие между катионом и анионом в ИЖ более слабое. Это объясняют тем, что в таком случае проще создать полость для растворенной молекулы. Так, авторы работы [156] пришли к выводу, что энергия взаимодействия CO_2 и аниона не может быть единственной причиной высокой растворимости CO_2 в $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ ИЖ по сравнению с $[\text{BMIM}][\text{BF}_4]$, а вклад свободного объема, связанный с более слабым взаимодействием катиона с анионом, играет существенную роль. В работе [157] методами молекулярной динамики и квантовой химии сравнивались растворимости CO_2 в двух ионных жидкостях, $[\text{EMIM}][\text{B}(\text{CN})_4]$ и $[\text{EMIM}][\text{NTf}_2]$. Было показано, что в $[\text{EMIM}][\text{B}(\text{CN})_4]$ ИЖ растворимость CO_2 выше, что авторы связывают с более слабым взаимодействием между анионом и катионом, что видно по существенному увеличению объема $[\text{EMIM}][\text{B}(\text{CN})_4]$ при растворении CO_2 по сравнению с $[\text{EMIM}][\text{NTf}_2]$.

В работах, посвященных изучению растворимости CO_2 в ИЖ, часто обсуждается важность анионного эффекта, т.е. того факта, что на растворимость оказывают более сильное влияние анионы ИЖ, чем катионы [158, 159]. Анионный эффект тоже может быть связан со свободным объемом в ИЖ. В работе [11] авторы предполагают, что достаточно гибкие анионы, такие как $[\text{NTf}_2]$ упрощают создание полостей. В полярных доменах с такими анионами легче создать полость, поэтому растворимость газов в таких ИЖ выше. Таким образом, гибкость анионов приводит к большему количеству свободного объема в полярных регионах ИЖ и меньшей ΔG_{cav} . При этом для растворимости CO_2 важен свободный объем именно в полярных регионах, поэтому увеличение длины хвостов катионов оказывает более слабое воздействие на растворимость газов, чем выбор аниона [158].

В литературе имеются предположения, что молекулы газов, растворяясь в ИЖ, занимают существующие межмолекулярные пустоты, практически не возмущая структуру ионной жидкости. В работе [160] проводится МД моделирование растворов CO_2 , N_2 , CH_4 в имидазолиевых ИЖ с различными анионами. Показано, что при растворении газовых молекул не меняются ФРП полярных регионов ИЖ. На основе этих данных, имеющих весьма косвенное

отношение к пустотам, авторы предполагают, что газовые молекулы преимущественно встраиваются в имеющиеся межмолекулярные пустоты. Аналогичные наблюдения для растворов CO_2 сделаны в работах [35, 143, 161]. Однако в работах [48, 143] показано, что существующих в чистых ИЖ пустот недостаточно для растворения газа. Кажущее противоречие разрешено в работе [143], где отмечается, что формирование больших полостей, в которых располагаются молекулы CO_2 , не связано с общим расширением ИЖ, а происходит за счет малых угловых перестроек анионов. Однако подчеркнем, что традиционные ФРР не чувствительны к некоторым чертам структуры, в том числе к наличию полостей, см, например, работы [52, 53, 162].

Высокая по сравнению с другими газами растворимость CO_2 в ИЖ связана, очевидно, не только с взаимодействием, но и со структурой раствора. Исследование структуры растворов, в первую очередь, межмолекулярных пустот, может помочь прояснить, почему растворимость CO_2 в ИЖ обычно значительно выше, чем у других газов.

Итак, в данной главе мы показали, что существует достаточно много физико-химических проблем, для решения которых требуется исследовать свободный объем. В настоящее время, лучший подход к описанию межмолекулярных пустот дает сочетание компьютерного моделирования и продвинутых методов анализа полученных моделей. В следующих главах будет показано, как разбиение Вороного-Делоне может быть использовано для решения таких задач.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ

2.1. Получение МД моделей

2.1.1. Липидные бислои

Для изучения влияния глицирризиновой кислоты (ГК) на мембраны мы проводили МД расчеты липидных бислоев как чистых, так и содержащих холестерин и ГК. МД моделирование проводилось в пакете программ Gromacs [80]. Мы работали с бислоями DOPC (диолеоилфосфатидилхолин) и DPPC (дипальмитоилфосфатидилхолин), а также моделировали бислои DOPC с холестерином. Модельные системы содержали 128 молекул липидов в случае чистых бислоев, или 114 молекул DOPC при добавлении 14 молекул холестерина. Были также рассчитаны модели, в которых каждый такой бислой содержал одну молекулу глицирризиновой кислоты, ГК. Кроме того, были рассчитаны модели бислоев содержащие 4 молекулы ГК. Полученные модели содержали от 5000 до 7000 молекул воды.

Структурные формулы молекул DOPC, DPPC, холестерина и глицирризиновой кислоты приведены на рисунке 2.

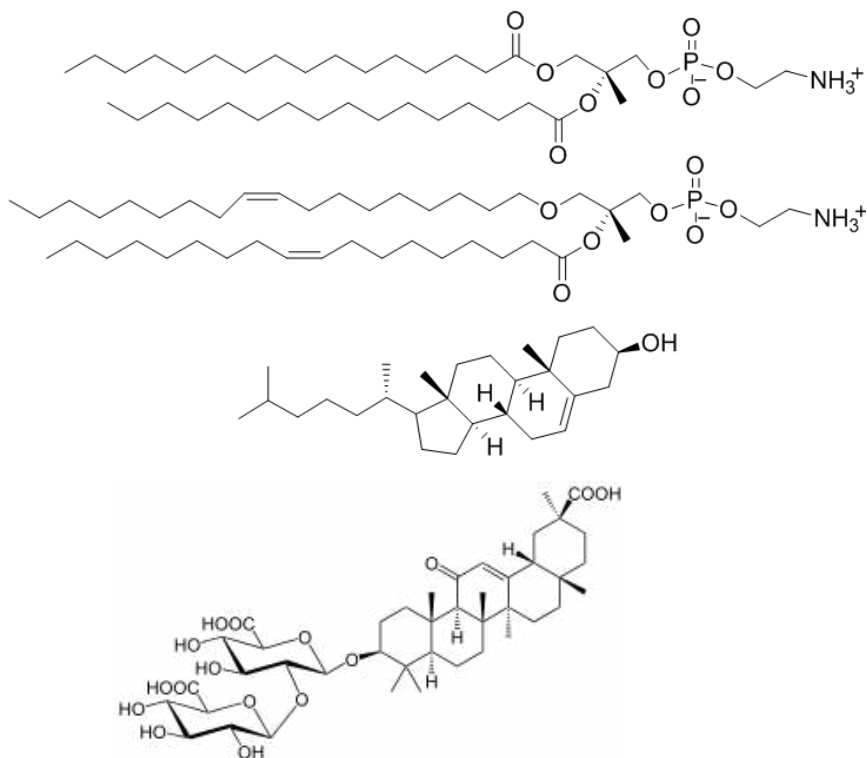


Рисунок 2. Структурные формулы используемых молекул. Сверху вниз: DPPC, DOPC, холестерин и глицирризиновая кислота.

В работе использовались модели липидов, представленные в работе [163] и модель воды SPC [164]. Модели молекул ГК и холестерина были взяты из базы данных АТВ, использовались объединенные атомы [165]. Моделирование проводилось в NPT ансамбле при температуре 310

К и давлении 1 бар. Использовались полуизотропный баростат Паринелло-Рахмана [166] и термостат Нозе-Хувера [167]. Расчет электростатики проводился с помощью суммирования Эвальда [168]. Для релаксации каждой модели был проведен предварительный запуск длительностью 300 пс. Основной запуск, который использовался для дальнейшего анализа, был длительностью 300 нс.

Как было показано в нашей работе [169], молекула ГК, помещенная в воду вблизи чистого липидного бислоя, достаточно быстро (на временах порядка 10 нс) проникает внутрь бислоя и остается внутри него в течение всего дальнейшего моделирования. Внутри бислоя молекула ГК располагается в основном в одном липидном слое параллельно плоскости бислоя (Рисунок 3 (а)). Однако молекула ГК может переходить в другую половину мембраны. В процессе перехода она располагается перпендикулярно плоскости бислоя (Рисунок 3 (б)). В смешанном бислое DOPC с холестерином молекула ГК располагается преимущественно вдоль молекул холестерина перпендикулярно плоскости бислоя (Рисунок 3 (в)).

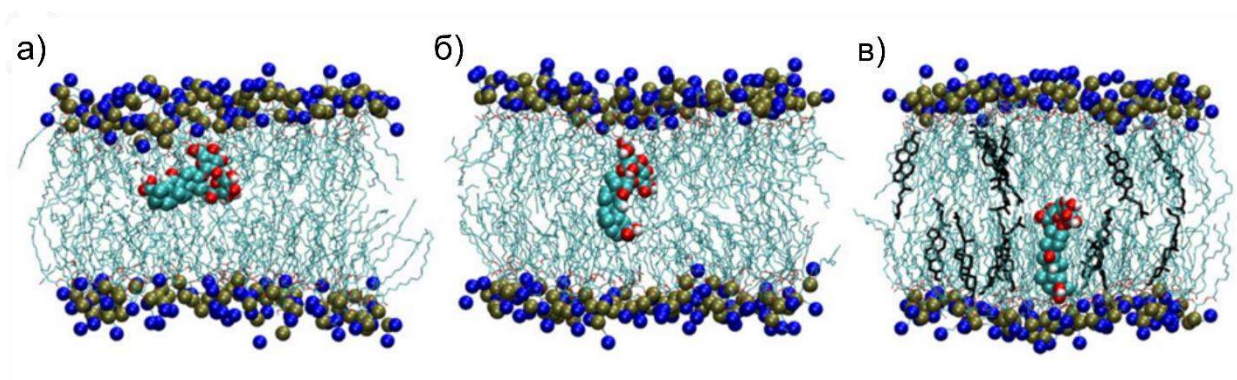


Рисунок 3. Типичные положения молекулы ГК внутри липидных бислоев. Бислои без холестерина: вблизи голов липидов (а) и в центре бислоя (б). Бислоем с холестерином (в).

2.1.2. Модели ионной жидкости и смеси нейтральных молекул

Для изучения роли непроницаемости атомов (проявления геометрических законов упаковки), мы используем имидазолиевую ИЖ, 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфат, $[C_4MIM][PF_6]$. Ионы исследуемой ИЖ показаны на рисунке 4.

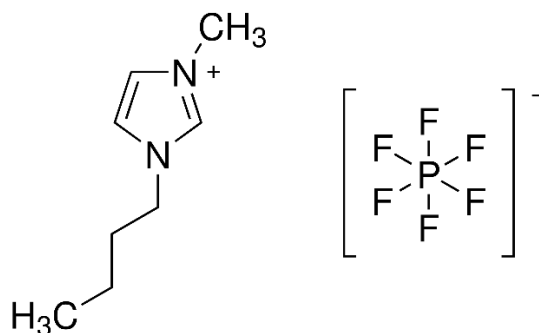


Рисунок 4. Ионы $[C_4MIM][PF_6]$ ИЖ. Слева – имидазолиевый катион (1-бутил-3-метилимидазолий), справа – анион (гексафторфосфат).

Поскольку мы исследуем принципиальный вопрос: различие между ИЖ и нейтральной системой, то используем крупнозернистую модель, не отвлекаясь на детали полноатомного описания ионов. Мы используем модель, предложенную Роем (Roy) и Марончелли (Maroncelli) [8, 9]. Они предложили представлять катион с помощью трех «зерен» (объединенных атомов) C1, C2, C3, а анион – с помощью одного, Рисунок 5 (а).

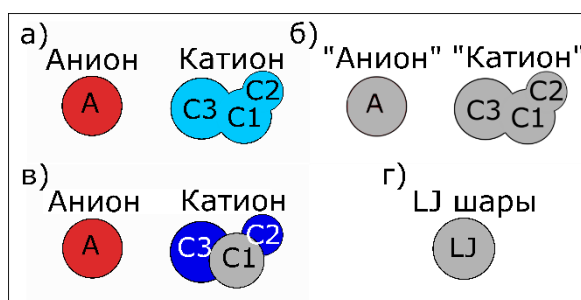


Рисунок 5. Иллюстрация используемых крупнозернистых молекул. Анион (красный) описывается одним зерном А, катион (голубой) представлен тремя связанными зернами C1, C2, C3 (а). Аналогичные по форме молекулы без зарядов (серые) (б). Ионы с другим распределением зарядов на катионе (в). Леннард-джонсовский атом (г).

Моделирование проводилось в пакете программ Gromacs 4.5.3 [80]. Используемые модели содержали по 1000 «ионных пар» с периодическими граничными условиями. МД моделирование ионной жидкости было выполнено в NPT ансамбле при давлении 1 бар в и температуре 300К с использованием термостата Нозе-Гувера [167] и баростата Парринелло-Рахмана [166] с временами 0.5 пс и 2 пс соответственно.

Вторая модель представляла собой нейтральную смесь таких же молекул, но с выключенными зарядами (Рисунок 5 (б)). Моделирование нейтральной жидкости проводилось при постоянном объеме для того, чтобы поддерживать плотность нейтральной жидкости равной плотности ИЖ.

Дополнительно к этим основным моделям, мы рассчитали модель фиктивной ионной жидкости с такими же ионами, но с другим распределением зарядов на катионе. Заряд был

убран с зерна катиона C2 и поровну добавлен на зерна C1 и C3 (Рисунок 5 (в)). В этом случае также использовался NVT ансамбль, чтобы сохранить плотность, соответствующую основной модели ионной жидкости.

Кроме того, при этой температуре и плотности была также получена модель простой жидкости, состоящей из одинаковых леннард-джонсовских (LJ) атомов, с потенциалом взаимодействия $U(r) = 4\varepsilon\left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6\right]$. В качестве параметра ε и массы были взяты средние значения параметров для всех зерен основной системы, а параметр σ был взят равным параметру σ для аниона (Таблица 1). Температура этой системы была взята 600К, а давление 6160 бар для того, чтобы модель представляла жидкость (а не кристаллическую фазу), с плотностью равной плотности ионной жидкости. Плотность моделей мы оценивали по доле свободного пространства, которая рассчитывалась как отношение суммы пустых объемов симплексов Делоне к суммарному объему системы и была равна 0.43 [170, 171]. В этом случае для моделирования также использовался NVT ансамбль.

Таблица 1. Используемые параметры для крупнозернистого МД моделирования.

ИЖ				
	m / а. е. м.	$\sigma_i / \text{\AA}$	$\varepsilon_i / \text{КДж моль}^{-1}$	q_i / e
C1	67.07	4.38	2.56	0.4374
C2	15.04	3.41	0.36	0.1578
C3	57.12	5.04	1.83	0.1848
A	144.96	5.06	4.71	-0.7800
Нейтральная жидкость				
C1	67.07	4.38	2.56	0
C2	15.04	3.41	0.36	0
C3	57.12	5.04	1.83	0
A	144.96	5.06	4.71	0
Фиктивная ИЖ (с другим распределением зарядов)				
C1	67.07	4.38	2.56	0.5163
C2	15.04	3.41	0.36	0
C3	57.12	5.04	1.83	0.2637
A	144.96	5.06	4.71	-0.7800
LJ жидкость				
LJ	71.05	5.06	1.6789	0

Для расчета электростатического взаимодействия использовалось суммирование Эвальда [168] с радиусом обрезания 1.6 нм, и шагом сетки 0.12 нм (интерполяция 4-го порядка). Для сохранения связей между зернами катиона использовался алгоритм LINCS [172]. Для каждой модели были проведены предварительные запуски длительностью 10 нс и основное моделирование длительностью 40 нс.

2.1.3. Модели $[C_nMIM][NTf_2]$ ионных жидкостей с различной длиной алкильного заместителя

Исследование зависимости свободного объема от длины алкильного заместителя в ИЖ проводилось на серии 1-алкил-3-метилимидазолия бис(трифторметилсульфонил)имидов, $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ, с длинами алкильных заместителей $n = 2, 4, 6$ и 8 . На рисунке 6 приведена структура катиона при $n = 4$ и общий для них анион.

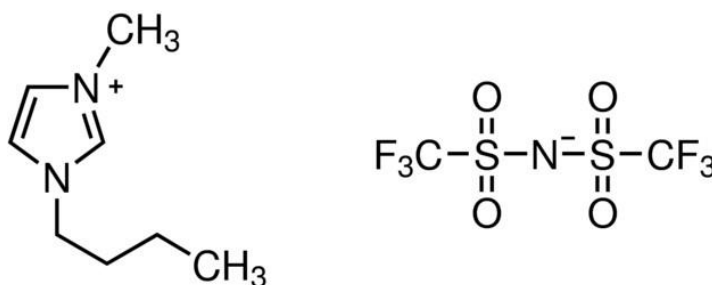


Рисунок 6. Катион (слева) и анион (справа) для $[C_4MIM][NTf_2]$ ИЖ.

Моделирование проводилось в пакете программ GROMACS версии 2019.4 [80]. Параметры поля сил для $[C_nMIM][NTf_2]$ и топология ионов ИЖ взяты из работ [173, 174]. Моделирование проводилось в NPT ансамбле при давлении 1 бар и температуре 293 К, с использованием изотропного баростата Парринелло-Рахмана [166] и термостата Нозе-Гувера [167]. Шаг моделирования составлял 2 фс. Все модели ИЖ состояли из 512 ионных пар в модельном боксе с периодическими граничными условиями. Для каждой модели был рассчитан релаксационный запуск длительностью 4 нс и основная МД траектория длительностью 40 нс.

2.1.4. Модели растворов газов в ионной жидкости

Исследование растворов газов в ИЖ также проводилось с использованием указанной выше серии моделей $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ. Выбор этих жидкостей связан с относительно высокой растворимостью CO_2 в них [10]. Были получены МД модели растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ с различной длиной алкильного заместителя $n = 2, 4, 6$ и 8 . Моделирование также проводилось в пакете программ GROMACS версии 2019.4 [80].

Параметры поля сил для $[C_nMIM][NTf_2]$ были взяты также из работ [173, 174]. Для моделирования газов использовалось поле сил TraPPE [175–177]. Моделирование проводилось в NPT ансамбле при постоянном давлении 10 бар и температуре 293 К, с использованием изотропного баростата Парринелло-Рахмана [166] и термостата Нозе-Гувера [167]. Шаг моделирования составлял 2 фс. Каждая модель смеси содержала 512 ионных пар и 100 растворенных молекул газа в модельном боксе с периодическими граничными условиями.

Для получения растворов был использован следующий прием: предварительно были рассчитаны модели чистых ИЖ при высокой температуре 450 К и давлении 1 бар. В эти жидкости добавлялось нужное количество молекул газа с помощью утилиты Gromacs `gmx insert-molecules` и смесь возвращалась к исходной температуре и давлению. После этого проводилась релаксация длительностью 4 нс, и затем – равновесное моделирование. Для каждой модели раствора была получена МД траектория длительностью 40 нс, из которой для дальнейшего анализа выбиралось 1000 кадров через каждые 40 пс. Дополнительно, в качестве референсных систем, были рассчитаны модели чистых ИЖ при температуре 293К и давлении 10 бар.

Отметим, что для всех газов, кроме CO_2 , используемые концентрации соответствуют пересыщенным растворам. Однако, проводя дополнительные расчеты, мы убедились, что исследуемые характеристики (собственный и кажущийся объемы растворенного газа) практически не зависят от концентрации газа в этом диапазоне (заметим, что все используемые нами концентрации следует считать малыми). Было проведено моделирование с десятью растворенными газовыми молекулами. Оказалось, что значения мольного кажущегося объема газа получаются практически такими же, что и для модели со 100 растворенными молекулами. Также было проведено моделирование растворов, содержащих одну молекулу газа. В это случае получается большой разброс значений, однако средний мольный кажущийся объем остается примерно таким же. Поэтому для всех газов используются модели, содержащие 100 молекул газа в смеси с 512 парами ионов, благодаря чему удастся получить надежные значения расчётных величин за меньшее время.

2.1.5. Вспомогательные модели растворов аналогов CO_2

В качестве вспомогательных моделей растворов мы использовали гипотетические аналоги CO_2 , имеющие другие значения квадрупольного момента: модель CO_2 с выключенными зарядами (модель Q0, масса и ван-дер-ваальсовские параметры атомов при этом остались неизменными), а также еще две модели (Q1 и Q2), в которых отрицательные заряды были сдвинуты ближе к центру молекулы CO_2 . В модели Q1 расстояние между атомом углерода молекулы CO_2 и отрицательными зарядами равнялось 0.099 нм (в оригинальной

модели CO_2 длина C-O связи равна 0.1149 нм), т.е. квадрупольный момент в модели Q1 уменьшен примерно на 25%. В модели Q2 расстояние между атомом углерода молекулы CO_2 и отрицательными зарядами равнялось 0.081 нм, т.е. квадрупольный момент был уменьшен в два раза. Для каждого аналога CO_2 рассчитана модель его раствора в $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ, где растворы также содержали по 100 растворенных молекул и 512 ионных пар, длительность МД траектории составляла 40 нс.

2.1.6. Модели $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ ионных жидкостей

Для исследования влияния анионов мы исследовали также растворы газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в ИЖ, состоящих из такого же катиона $[\text{C}_4\text{MIM}]$, но разных анионов – $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ ИЖ. Для их моделирования мы использовали каноническое поле сил CL&P, разработанное Лопесом (Lopes) и Падуа (Pádua) [178]. Для проверки мы также рассчитали в этом поле сил модели растворов газов в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ и убедились, что использование разных полей сил мало влияет на наши волнометрические результаты.

2.2. Использование метода Вороного-Делоне

Напомним, что для каждого атома в любой молекулярной системе можно построить область (область Вороного), которая включает в себя данный атом и часть пустого межатомного пространства, точки которой ближе к данному атому, чем к другим атомам системы. По построению, эти области образуют мозаику (разбиение Вороного), покрывающую все пространство системы. Четверка атомов, области Вороного которых сходятся в их общую вершину, определяет симплекс Делоне. Разбиение Вороного устанавливает совокупность всех симплексов Делоне данной системы, которые также образуют мозаику (разбиение Делоне). Важность этих симплексов в том, что с каждым из них связана вписанная между его атомами сфера, которая обязательно является пустой. Под методом Вороного-Делоне понимают подход, который использует эти фундаментальные разбиения для анализа структуры или пустот атомарных или молекулярных систем. В частности, он дает возможность исследовать, с одной стороны, объемы, относящиеся (приписанные) к отдельным атомам или молекулам, а с другой стороны – находить и характеризовать полости между атомами или молекулами. На рисунке 7 показаны иллюстрации разбиения Вороного (а) и интерстициальных сфер (б) в молекулярных системах.

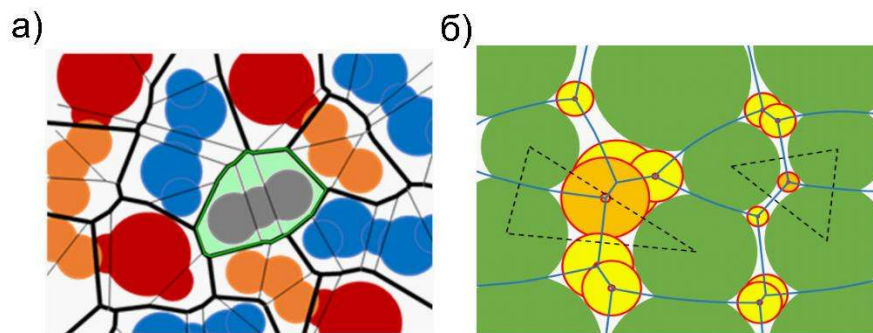


Рисунок 7. Разбиение Вороного смеси молекул. Тонкими линиями показаны границы областей Вороного атомов, жирными – области Вороного молекул (а). Интерстициальные сферы (желтые и оранжевые) в молекулярной системе (атомы показаны зеленым). Пунктиром выделено два симплекса Делоне с наибольшей и наименьшей интерстициальными сферами. Синими линиями показано S-разбиение Вороного данной молекулярной системы (б).

Как было отмечено в Главе 1, существуют различные типы разбиения Вороного, отличающиеся способом измерения расстояния до атомов: до центра атома (С-разбиение), до поверхности (S-разбиение) и с использованием степени (power) точки (расстояния от точки до поверхности атома по касательной) (Р-разбиение). В нашей работе мы используем S- разбиение для расчёта интерстициальных сфер. В этом случае они естественным образом представляют пустые сферы, вписанные между поверхностями атомов. Однако для расчетов объемов областей Вороного мы используем Р- разбиение, что позволяет аналитически рассчитывать объемы, в случае S- разбиения их можно найти только численно.

Расчет разбиения Вороного для произвольной системы атомов является непростой задачей. Однако в настоящее время ее можно считать решенной, созданы различные алгоритмы для его расчета, некоторые из которых реализованы в виде удобных программ в доступных пакетах для геометрического анализа. Для расчета как Р- , так и S-разбиений мы использовали программы, разработанные в ИХКГ, реализующие алгоритмы, описанные в работах [3, 73].

Ниже мы обсуждаем детали использования метода Вороного-Делоне для расчета различных характеристик в данной работе.

2.2.1. Расчет объемов Вороного

Расчет полного объема области Вороного имеющей плоские грани (случай Р-разбиения) не представляет труда и выполняется по формулам элементарной геометрии. Для нахождения полного объема Вороного молекулы достаточно сложить объемы Вороного соответствующих атомов. Однако расчет занятого и незанятого объема области Вороного является непростой задачей. Это связано с наличием множественных перекрываний атомов, которые возможны для молекулярных систем, т.е. пустой объем области Вороного в общем случае не получается

простым вычитанием ван-дер-ваальсовского объема атома. Эта задача тесно связана с задачей нахождения объема объединения перекрывающихся шаров, которая активно обсуждалась в литературе по молекулярной биологии, начиная с 70 годов. Было предложено много различных подходов для решения этой задачи, например, были разработаны способы, явно учитывающие множественные перекрывания шаров [179, 180]. В нашей работе для расчетов пустых объемов мы использовали программы, созданные в ИХКГ на основе алгоритмов, представленных в работах [170, 181], которые показали свою эффективность в предыдущих работах авторов.

2.2.2. Собственный объем молекулы

При исследовании структуры молекулярных систем часто возникает задача определения объема, который занимает молекула в системе, т.е. ее собственного объема. Существуют различные подходы к решению такой задачи. Очевидно, что связывать такой объем с ван-дер-ваальсовским объемом будет неправильно, поскольку он не содержит части объема тех пустот, которые всегда присутствуют в системе. Для учета этого дополнительного объема были предложены понятия «объем, доступный растворителю» SAS, или объем, «недоступный растворителю» SES, или как его еще называют «молекулярный объем», см. классическую работу Connolly [182]. Однако при таком подходе подразумевается, что окружающие молекулы растворителя располагаются вокруг исследуемой молекулы равномерно, что, вообще говоря, неверно.

Метод Вороного-Делоне предлагает способ нахождения такого объема с учетом окружения других молекул. Собственным объемом молекулы предлагается считать ее объем Вороного, т.е. реальный геометрический объем, относящийся к молекуле в растворе. Он включает как саму молекулу, так и ближайшие к ней части пустот. Преимущество такого подхода заключается еще в том, что он позволяет определять также объемы отдельных частей молекул, например, алкильных заместителей, что мы делаем в нашей работе, а также собственные объемы компонентов в растворе.

2.2.3. Кажущийся объем растворенного вещества

Разница между объемом раствора и объемом чистого растворителя *определяет кажущийся объем* растворенного вещества, V_a :

$$V_a = V^{mix} - V^{IL} \quad (4).$$

Мольный кажущийся объем соответствует добавлению 1 моля растворенного вещества.

С другой стороны, кажущийся объем можно представить как сумму *собственного объема* растворенного вещества V^{int} и *изменения объема растворителя* ΔV^{IL} :

$$V_a = V^{int} + \Delta V^{IL} \quad (5).$$

Собственный объем газа в растворе мы определяем как объем Вороного газовых молекул, т.е. $V^{int} = V^{gas_vor}$, а изменение объема ИЖ как разницу объема Вороного ионов в растворе и объема Вороного чистой ионной жидкости: $\Delta V^{IL} = V^{ILmix_vor} - V^{IL}$. Отметим, что значение ΔV^{IL} может быть положительным, нулевым или отрицательным, т.е. кажущийся объем может быть больше, равным или меньше собственного. В первом случае растворенные молекулы “разрыхляют” растворитель, привнося дополнительные пустоты, во втором случае – могут располагаться в имеющихся пустотах, и, наконец, могут приводить к уплотнению растворителя, по крайней мере в своей сольватной оболочке.

При использовании метода МД мы имеем дело с модельными боксами. Поэтому мы можем измерить кажущийся объем напрямую, определив объем модельного бокса раствора и вычтя из него объем бокса чистого растворителя. Очевидно, для использования такого подхода нужно иметь модель чистого растворителя при тех же условиях моделирования (количество молекул, температура, давление и др.). В нашей работе мы использовали этот простой способ. Однако здесь возможны погрешности, поскольку искомый кажущийся объем рассчитывается как разность двух больших величин - объемов модельных боксов. Для контроля мы использовали так называемый *комбинированный метод*, предложенный в работе [183]. В этом подходе рассматривается не весь модельный бокс, а только область $V(R)$ вблизи растворенной молекулы. Объем области $V(R)$ вычисляется как сумма областей Вороного всех молекул, попавших в эту область, а объем чистого растворителя в этой области (который нужно вычестить из $V(R)$) оценивается как объем молекул растворителя, попавших в эту область, который бы они занимали в чистом растворителе.

2.2.4. Интерстициальные сферы

Интерстициальные сферы рассчитываются в процессе построения разбиения Вороного-Делоне, т.е. построив разбиение, мы уже имеем координаты центров всех сфер и их радиусы.

Отметим, что можно рассчитывать интерстициальные сферы, вписанные между атомами заданного типа. Для этого достаточно построить разбиение Вороного для системы этих атомов. В Главе 4 мы используем такой подход для описания локальных пустот в подсистемах ИЖ. Там мы рассчитываем интерстициальные сферы, вписанные между анионами (Рисунок 8 (а)), и, отдельно, между центральными зернами катионов (Рисунок 8 (б)). Рассчитанные таким образом

интерстициальные сферы задают симплексы Делоне, которые состоят только из атомов выбранных подсистем.

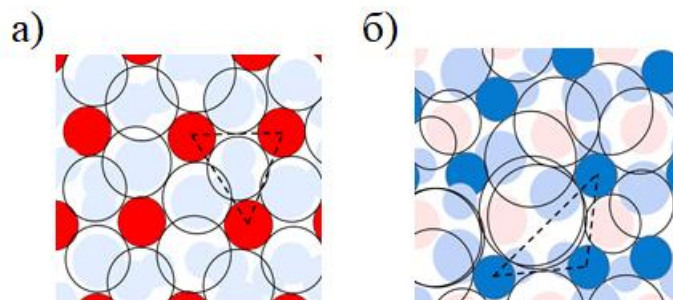


Рисунок 8. Интерстициальные сферы, вписанные между анионами в крупнозернистой модели ИЖ (а). Интерстициальные сферы, вписанные между центральными зернами анионов (б). Пунктиром выделены некоторые симплексы Делоне для соответствующих подсистем.

2.2.5. Радиусы атомов

При работе с молекулярными системами возникает вопрос об определении радиусов атомов. При работе с МД моделями для определения радиусов обычно используют параметр моделирования σ – параметр потенциала Леннарда-Джонса для данного атома. Радиусы атомов определяются как 0.5σ , т.е. половина расстояния на котором потенциал Леннарда-Джонса обращается в ноль, либо как $\frac{\sqrt{2}}{2}\sigma \approx 0.5612\sigma$ – половина положения минимума потенциала. Можно также использовать ван-дер-ваальсовы значения радиусов атомов, определенные независимо, например, в классической работе Бонди [184].

Стоит отметить, что несмотря на то, что значения радиусов атомов различаются заметно: разница между 0.5σ и 0.5612σ составляет больше 10 процентов, получаемые разбиения Вороного слабо зависят от выбора радиусов.

Рисунок 9 иллюстрирует изменение R- разбиения Вороного при таком изменении радиусов атомов. Сплошные линии показывают разбиение для исходной системы (сплошные диски). Пунктиром показано разбиение для системы, в которой радиусы атомов увеличены на 10 % (показаны дополнительной окружностью). Видно, что такое увеличение незначительно изменяет разбиение. Соответственно, объемы Вороного тоже слабо зависят от определения радиусов.

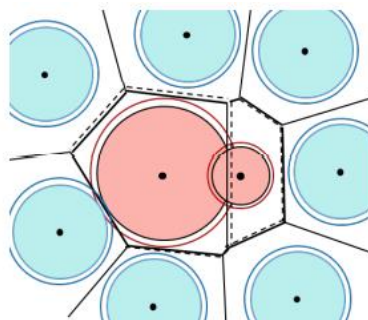


Рисунок 9. Изменение Р-разбиения Вороного при увеличении радиусов атомов на 10 %. Рисунок взят из работы [59].

В секции 5.2 мы подробно обсуждаем влияние выбора радиусов на расчет различных характеристик свободного объема в серии имидазолиевых ионных жидкостей $[C_nMIM][NTf_2]$.

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУСТОТЫ В ЛИПИДНОМ БИСЛОЕ

Как обсуждалось в Главе 1, улучшение терапевтического эффекта лекарств в присутствии глицирризиновой кислоты (ГК) связывают с увеличением проницаемости клеточных мембран. Существует гипотеза, что усиление проницаемости вызвано образованием дополнительных пустот в липидном бислое в присутствии ГК. Мы проверяем эту гипотезу, сравнивая свободный объем в липидных бислоях, чистых и содержащих ГК. В качестве модельных мембран мы используем липидные бислои DOPC, DPPC, а также бислои DOPC, содержащий холестерин.

3.1. Интерстициальные сферы в липидных бислоях, содержащих ГК

Для описания межмолекулярных пустот (полостей между молекулами) мы использовали интерстициальные сферы (пустые сферы, вписанные между атомами системы). Как упоминалось в секции 2.2.2, радиусы интерстициальных сфер характеризуют размер реальных пустот, т.е. показывают пробная частица какого радиуса может в них поместиться.

На рисунке 10 приведены распределения интерстициальных сфер по радиусам для бислоев DOPC (Рисунок 10 (а)) и DPPC (Рисунок 10 (б)), как чистых, так и содержащих ГК. Распределения нормированы на единицу и отображают вероятность P найти в системе интерстициальную сферу выбранного радиуса. Пунктирными линиями показаны распределения интерстициальных сфер для бислоев, содержащих молекулу ГК, сплошными линиями – для чистых бислоев. Видно, что для обоих бислоев наличие ГК практически не меняет распределения. Однако, что более важно, при добавлении ГК в бислои не наблюдается увеличения количества интерстициальных сфер больших радиусов, см. вставки на рисунке 10, где область больших радиусов показана в логарифмическом масштабе. Этот факт уже означает, что ГК не приводит к появлению больших межмолекулярных пустот в бислое. Однако можно допустить, что на общем распределении интерстициальных сфер не заметен эффект, вызываемый одной молекулой ГК. Поэтому мы провели более подробный анализ, разделив интерстициальные сферы на оболочки, лежащие на разных расстояниях от молекулы ГК. К ближайшей оболочке отнесли интерстициальные сферы с центрами, лежащими ближе 0.5 нм к центру масс молекулы ГК (красные кривые на рисунке 10), а ко второй оболочке отнесли сферы, центры которых лежат от 0.5 до 1 нм (зеленые кривые). Также была рассмотрена и третья оболочка (от 1 до 2 нм), однако для таких сфер распределение совпадает с общими распределениями для всего бислоя, поэтому они не показаны.

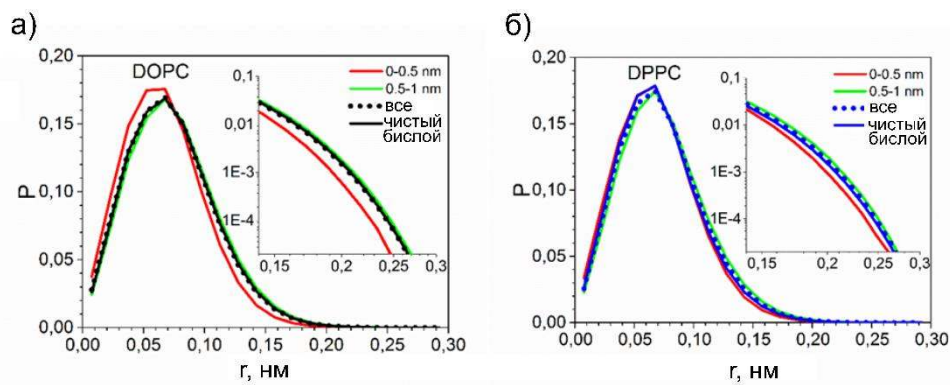


Рисунок 10. Распределение интерстициальных сфер по радиусам для бислоев DOPC (а) и DPPC (б), содержащих молекулу ГК. Точками показаны суммарные распределения для бислоев с молекулой ГК. Красные кривые соответствуют ближайшей оболочке вокруг ГК (сферы, расположенные ближе 0.5 нм). Зеленая кривая показывает сферы в следующей оболочке (от 0.5 до 1 нм). Черная и синяя кривые соответствуют распределениям для чистых бислоев.

Отметим, что только кривые для ближайшего слоя отличаются от общего распределения (красные линии на рисунке 10). Таким образом, основные изменения межмолекулярных пустот происходят вблизи молекулы ГК. Однако вместо ожидаемого увеличения доли крупных интерстициальных сфер наблюдается ее уменьшение. Распределение для ближайшей оболочки смещено в сторону малых радиусов, т.е. доля мелких сфер растет, а доля больших сфер, в том числе самых больших, уменьшается, см. вставки на рисунке 10. Это означает, что хвосты ближайших липидов «обволакивают» молекулу ГК, образуя более однородное и плотное окружение, чем в среднем в бислое. Отметим, что на отдельных мгновенных конфигурациях возможны большие флуктуации, поэтому мы провели усреднение по большому количеству (10000) конфигураций модели.

Как упоминалось в секции 2.1.1, молекула ГК может переходить из одного липидного слоя в другой. Мы исследовали, не образуются ли дополнительные большие пустоты при таком переходе. Для этого был проанализирован участок МД траектории (около 100 нс), на котором молекула ГК располагалась вблизи центра бислоя DPPC. Аналогичным образом были рассчитаны распределения радиусов интерстициальных сфер для различных оболочек вокруг молекулы ГК. Оказалось, что, находясь в центре мембраны, ГК также не образует новых интерстициальных сфер большого радиуса.

Также были исследованы интерстициальные сферы в бислое DOPC с холестерином в отсутствии и в присутствии ГК (Рисунок 11). Можно заметить, что добавление ГК в бислой с холестерином слегка уширяет распределение: становится больше как самых маленьких, так и самых больших пустот (синие точки и сплошная синяя линия, Рисунок 11).

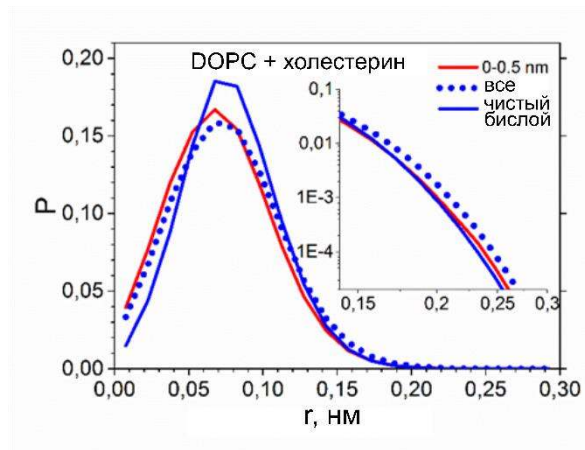


Рисунок 11. Распределение радиусов интерстициальных сфер для бислоя DOPC с холестерином. Синяя сплошная линия – без ГК, точки – в присутствии ГК. Красная кривая соответствует ближайшим к молекуле ГК интерстициальным сферам ($r < 0.5$ нм).

Здесь также были рассчитаны распределения для различных оболочек вокруг молекулы ГК. Красная кривая показывает распределение для ближайших интерстициальных сфер (< 0.5 нм). Можно опять заметить, что вблизи ГК становится меньше крупных интерстициальных сфер с радиусами большими 0.15 нм. Распределения для следующих оболочек (0.5 – 1 нм и 1 – 2 нм) не показаны, т.к. они практически совпадают с общей кривой (точки). Таким образом, для бислоя с холестерином ближайшее окружение молекулы ГК также немного плотнее, чем бислоем с ГК в целом.

3.2. Параметры порядка

Стандартной структурной характеристикой, рассчитываемой при изучении липидных бислоев является параметр порядка (S_{cd}) [185]. Он рассчитывается для каждого С атома углеродной цепи по следующей формуле:

$$S_{cd} = \frac{1}{2} \langle 3 \cos^2 \theta_n - 1 \rangle \quad (6),$$

где θ_n – угол между С-Н связью n -ого атома углерода и нормалью к плоскости бислоя. Значение $|S_{cd}|$ изменяется от 0.5 (когда хвост ориентирован перпендикулярно плоскости бислоя и все С-С связи находятся в транс-конформации) до нуля (для изотропных ориентаций). Для расчета параметра порядка использовалась стандартная утилита пакета GROMACS. На рисунке 12 изображены параметры порядка для чистых бислоев DOPC (а) и DPPC (б) (черная и синяя сплошные линии). Результат для бислоев, содержащих молекулу ГК, показан точками, черными и синими соответственно. Отдельно был рассчитан параметр порядка для липидов, центр масс которых находился ближе 1 нм к центру масс ГК. Для бислоя DOPC добавление молекулы ГК практически не изменяет параметр порядка ни для ближних, ни для всех липидов (Рисунок 12

(а). При этом, для DPPC параметр порядка ближайших липидов значительно снижается, в то время как общий параметр порядка бислоя, содержащего ГК остается практически таким же, как и для чистого бислоя (Рисунок 12 (б)). Это означает, что липиды DPPC слегка изгибаются вблизи молекулы ГК, не создавая больших пустот. Липидные хвосты в бислое DOPC более разупорядочены и подвижны, что позволяет им окружать молекулу ГК без каких-либо дополнительных искажений.

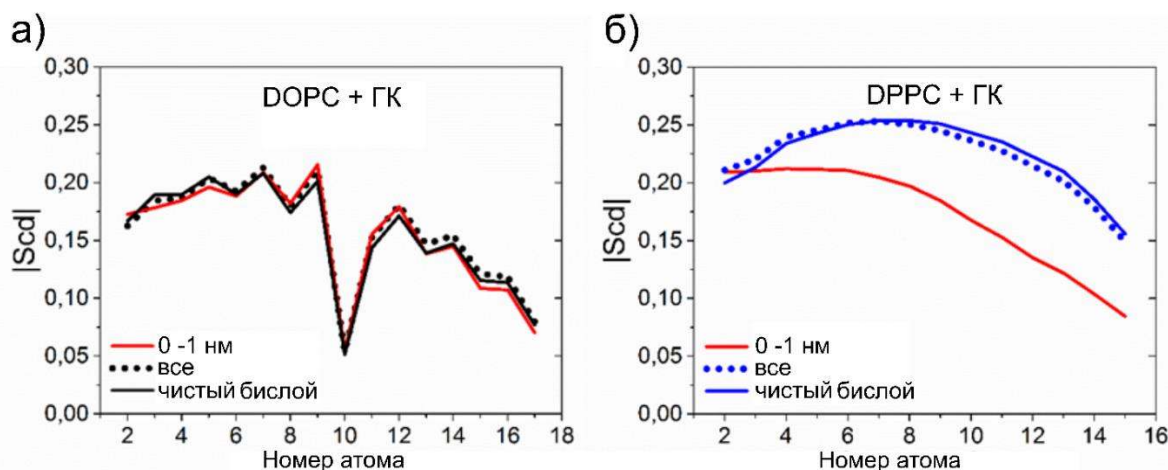


Рисунок 12. Параметры порядка для бислоев DOPC (а) и DPPC (б). Сплошные черная и синяя кривые соответствует чистым бислоям. Точечные кривые показывают параметр порядка для бислоев, содержащих молекулу ГК. Красные кривые показывают параметр порядка для липидов вблизи ГК.

На рисунке 13 показан параметр порядка, рассчитанный для бислоя DOPC с холестерином в отсутствии и в присутствии ГК. Как и выше, был рассчитан отдельно параметр порядка для липидов, ближайших к молекуле ГК. Как мы видели, для чистого DOPC (без холестерина) добавление ГК не меняет параметр порядка ни для ближайших, ни для дальних липидов (Рисунок 13 (а)). В то же время, в бислое с холестерином ближайшие липиды имеют заметно более высокий параметр порядка. Это происходит потому, что молекула ГК в бислое с холестерином предпочитает ориентироваться перпендикулярно плоскости бислоя (Рисунок 3), способствуя такой же ориентации соседних липидов.

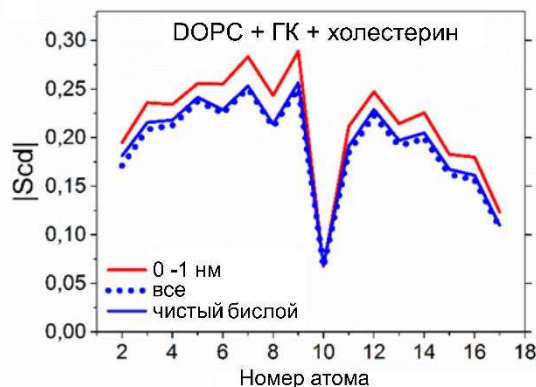


Рисунок 13. Параметры порядка липидов для бислоев DOPC с холестерином: без ГК (синяя сплошная линия) и с молекулой ГК (синяя пунктирная линия). Красная линия показывает параметр порядка для липидов, ближайших к молекуле ГК.

3.3. Профили доли свободного объема

Для описания липидных бислоев часто рассчитывают профили различных величин, т.е. их зависимости от координаты z – расстояния до центра липидного бислоя. Так, для описания доли свободного объема в мембранах можно рассчитывать ее профиль.

Для расчета такого профиля рассчитывается V_{total} – объем симплекса и V_e – его пустой объем, для каждого симплекса Делоне исследуемого бислоя. Пустой объем V_e узкого слоя толщиной dz , можно оценить, как сумму пустых объемов симплексов Делоне, центры которых попали в данный слой, а полный объем V_{total} – как сумму полных объемов тех же симплексов. После этого доля свободного (пустого) пространства F в данном слое рассчитывается как отношение V_e/V_{total} .

Обычно профили различных характеристик рассчитываются относительно центральной плоскости мембраны, т.е. плоскости, проведенной через геометрический центр (или центр тяжести) параллельно плоскости бислоя. Однако, стоит отметить, что поверхность липидной мембраны не всегда является плоской, что приводит к «размыванию» профиля при удалении от центра мембраны. Рассчитывать профили можно также от граничной поверхности мембраны. В этом случае менее четко будет описываться область середины бислоя. Для более точного описания пустот в липидном бислое можно строить одновременно профили доли свободного объема как от центральной плоскости, так и от поверхности мембраны.

На рисунке 14 для иллюстрации красным показаны два симплекса, лежащие на одинаковом расстоянии от поверхности мембраны, но находящиеся на различных расстояниях до центральной плоскости, синим – симплексы, расположенные на одном расстоянии от центральной плоскости и на различных расстояниях от поверхности бислоя.

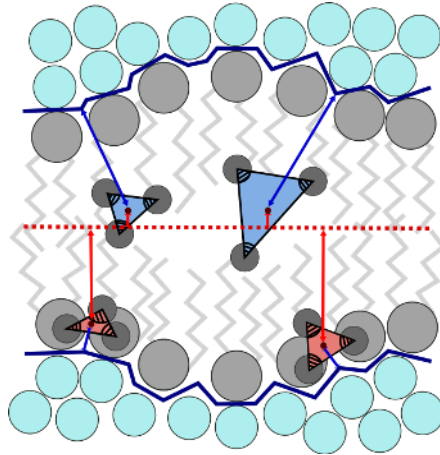


Рисунок 14. Иллюстрация расчета профилей доли свободного объема в липидном бислое. Центральная плоскость показана красной линией, граничная поверхность – синей. Темно-серым показаны атомы липидов, образующих симплексы Делоне. Стрелки показывают расстояния от центров этих симплексов до центральной плоскости (красные стрелки) и до граничной поверхности (синие стрелки).

На рисунке 15 изображены профили (зависимости от z) доли свободного объема, рассчитанные относительно центральной плоскости бислоя DOPC. Зеленой кривой показан профиль для бислоя DOPC, содержащего молекулу ГК, черной – чистый бислой. Видно, что рассчитанные профили хорошо совпадают. Это тоже указывает на то, что добавление молекулы ГК не приводит к появлению дополнительного свободного объема в бислое.

Уменьшение на левом склоне профиля с молекулой ГК при z около -1 нм (Рисунок 15 (а)) вызвано тем, что молекула ГК располагалась преимущественно в одном полуслое. Это уменьшение связано с увеличением плотности в ближайшем окружении молекулы ГК, обсуждавшимся выше. Обычно для бислоев приводят симметризованные профили, т.е. профили, усредненные по обоим полуслоям. На рисунке 15 (б) показана симметризованная версия профиля.

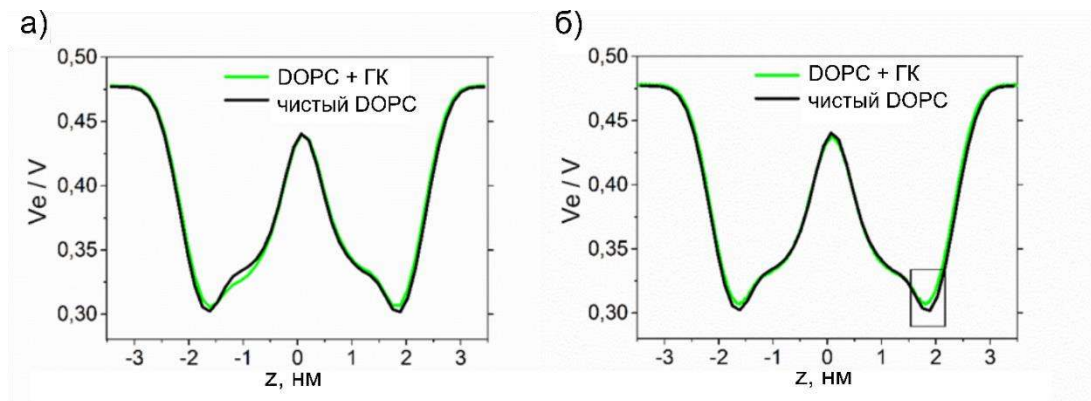


Рисунок 15. Профили доли свободного объема для бислоев DOPC: чистый бислой (черные линии) и с ГК (зеленые линии). Исходный профиль, молекула ГК расположена в левой половине бислоя (а). Симметризованный профиль, полученный усреднением по обоим полуслоям (б). Черным прямоугольником выделен фрагмент, показанный на рисунке 16 (а).

Отметим, что профиль для бислоя с ГК идет выше профиля для чистого DOPC на расстояниях около 2 нм от срединной плоскости, т.е. на расстояниях, соответствующих границе раздела бислоя и воды. Наблюдаемое различие вполне достоверно, т.к. для анализа использовалось 10000 кадров МД траектории. На рисунке 16 (а) эта область показана в увеличенном масштабе.

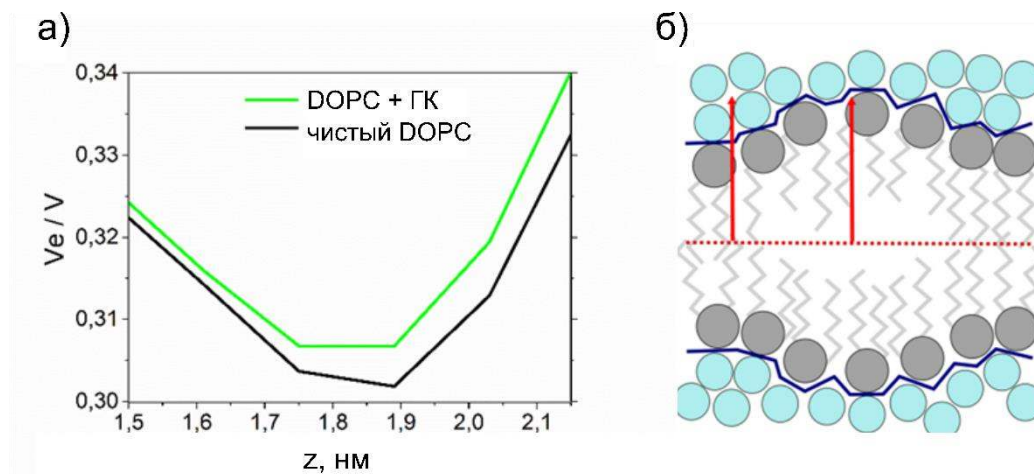


Рисунок 16. Фрагмент профиля из рисунка 15 в увеличенном масштабе (а). Иллюстрация того, что некоторые пустоты окружающей воды могут находиться на тех же расстояниях от срединной плоскости, что и пустоты бислоя, красные стрелки (б).

Наблюдаемое различие профилей в области границы раздела является вычислительным артефактом, вызванным неровностью поверхности бислоя. Действительно, в некоторых молекулярно-динамических конфигурациях пустоты, принадлежащие окружающей воде, могут располагаться на тех же расстояниях от срединной плоскости, что и пустоты, принадлежащие бислою. Красные стрелки на рисунке 16 (б) иллюстрируют эту ситуацию. В результате доля свободного объема на обсуждаемых расстояниях увеличивается, так как симплексы, соответствующие воде, содержат больше пустого объема, чем симплексы бислоя. Таким образом, наблюдаемое увеличение доли свободного объема на профиле в указанных областях означает лишь на то, что присутствие ГК делает поверхность бислоя более неровной. Чтобы это подтвердить, были рассчитаны доли свободного объема относительно граничной поверхности Вороного (Рисунок 17).

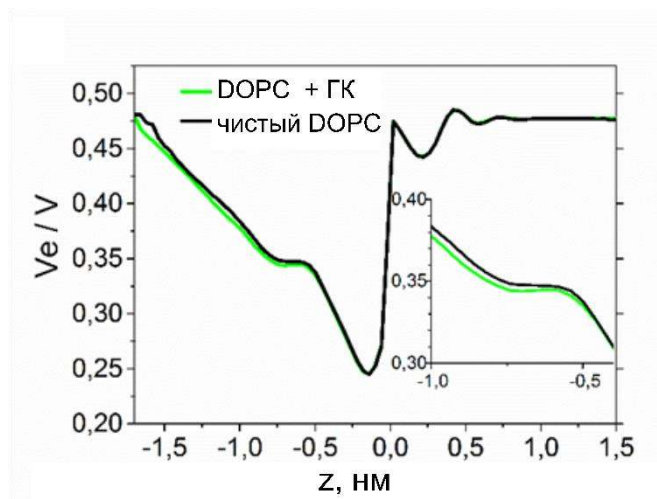


Рисунок 17. Профили доли свободного объема, рассчитанные относительно граничной поверхности Вороного для чистого бислоя DOPC (черная линия) и бислоя, содержащего молекулу ГК (зеленая). Отрицательная часть оси абсцисс показывает расстояния внутри бислоя, а положительная часть – окружающую бислой воду. На вставке показан фрагмент этого же профиля в увеличенном масштабе.

Рассчитанный профиль ясно показывает, что добавление ГК не увеличивает свободный объем в граничной области бислоя, т.е. в области, где r около нуля. Однако этот профиль также показывает, что в бислое с ГК в области липидных хвостов содержится меньше свободного объема, по сравнению с чистым бислоем. Правая часть профиля показывает долю свободного объема в окружающей бислой воде. Аналогичные результаты были получены для бислоя DPPC и здесь не приведены. Таким образом, было показано, что наличие ГК в бислое не приводит к увеличению свободного объема в бислое. Напротив, доля свободного объема вблизи молекулы ГК немного уменьшается.

Аналогичное влияние ГК наблюдается также для смешанного бислоя DOPC с холестерином (Рисунок 18). Отметим также, что в бислое с холестерином наблюдается видимое уменьшение доли пустого объема в центре бислоя (Рисунок 18 (а)). Это отражает тот факт, что молекула ГК в бислое с холестерином расположена перпендикулярно плоскости бислоя (Рисунок 3) и достигает его центра. Здесь также наблюдается превышение профиля бислоя с ГК над профилем для чистого бислоя в области около 2 нм (и -2 нм). Как обсуждалось выше, это свидетельствует о том, что присутствие ГК делает поверхность бислоя более неровной. Профили, рассчитанные относительно граничной поверхности Вороного, подтверждают, что наличие ГК не добавляет свободного объема в граничную область бислоя (Рисунок 18 (б)).

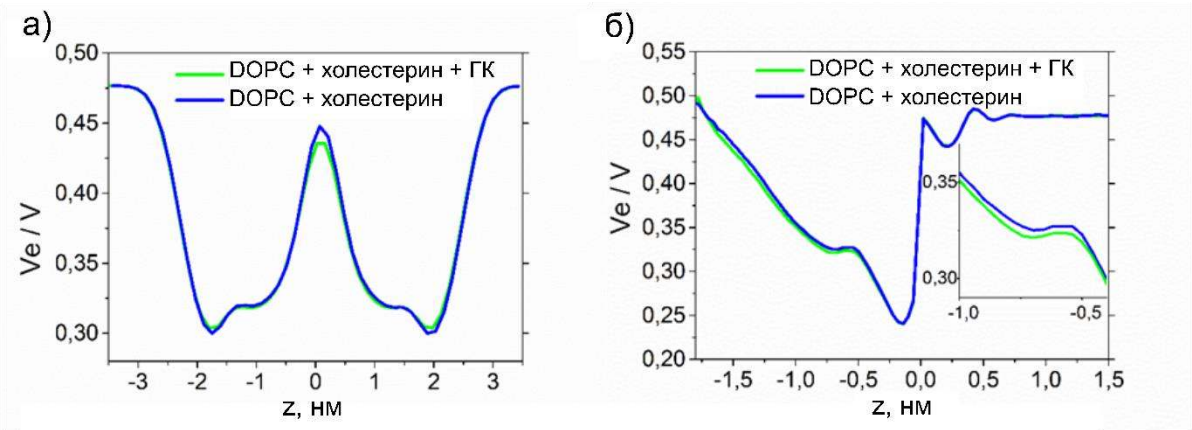


Рисунок 18. Профили доли свободного объема бислоя DOPC с холестерином: чистый – синяя линия и содержащий ГК – зеленая. Профиль, рассчитанный от срединной плоскости (а) и от граничной поверхности Вороного (б).

Отметим, что здесь мы проводили исследования бислоев, содержащих одну молекулу ГК. Однако мы также исследовали влияние нескольких молекул ГК на бислой, в том числе на свободное пространство в бислое. Для этого, мы проводили моделирование 4 молекул ГК в бислое. Мы обнаружили, что в более неупорядоченном бислое DOPC молекулы ГК располагаются независимо друг от друга, в то время как в бислое DPPC могут формироваться ассоциаты молекул ГК. Пример такого ассоциата приведен на рисунке 19 (б). Кадр взят из МД моделирования.

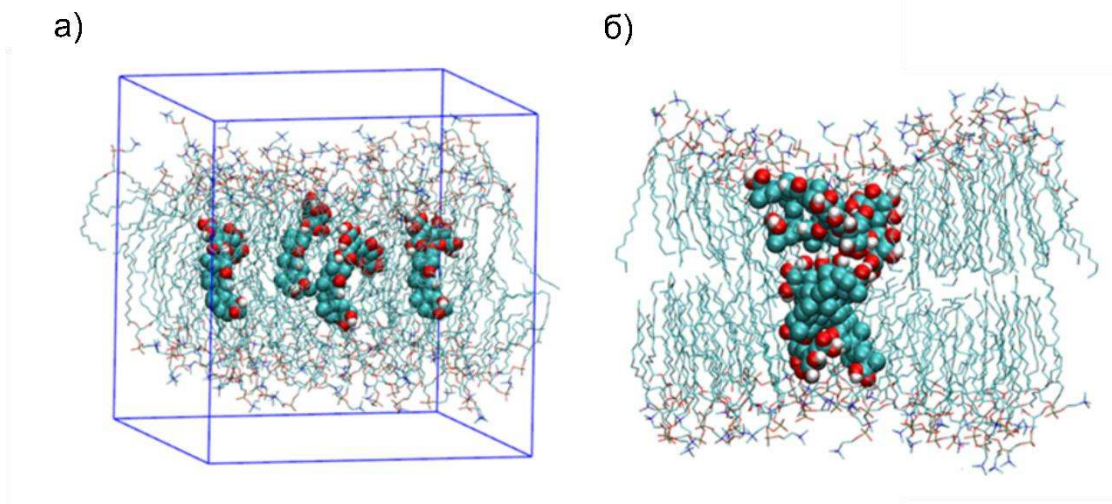


Рисунок 19. Начальное расположение 4 молекул ГК в бислое DPPC (а) и образовавшийся ассоциат (б).

Однако, как в бислое DOPC, так и в бислое DPPC наличие нескольких молекул ГК не приводит к образованию пор или дополнительных пустот. Напротив, вблизи молекул ГК хвосты липидов локально уплотняются, т.е. происходит локальное уменьшение пустого объема.

Итак, добавление ГК как в чистый, так и в бислою, содержащих холестерин, приводит к незначительному уменьшению общего свободного объема вблизи молекулы ГК. Липидные хвосты локально уплотняются, образуя вокруг молекулы ГК плотное окружение без дополнительных пустот. Таким образом, мы показываем, что механизм усиления проницаемости липидных мембран в присутствии ГК не связан с образованием дополнительных пустот. Полученные результаты опубликованы в работе [186].

Как уже упоминалось в Главе 1, в недавних работах, где были рассчитаны профили свободной энергии и проницаемости для лекарственных молекул нифедипина [94] и празиквантела [95] в бислоях, содержащих ГК, был предложен другой механизм усиления проницаемости мембран в присутствии ГК, не связанный с образованием дополнительных пустот. Для обоих случаев было показано, что молекула ГК может образовывать водородные связи с молекулами лекарств в мембране, уменьшая для них энергетический барьер в центре бислоя.

ГЛАВА 4. СРАВНЕНИЕ СТРОЕНИЯ ИОННОЙ ЖИДКОСТИ И СМЕСИ НЕЙТРАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ ТАКОЙ ЖЕ ФОРМЫ

Интересной фундаментальной задачей является поиск ответа на вопрос, чем структура ионной жидкости (ИЖ) отличается от структуры обычных жидкостей, состоящих из нейтральных молекул. На структуру ионных жидкостей оказывают влияние два ключевых фактора. С одной стороны, поскольку ИЖ представляют собой плотные системы, для них должны играть важную роль законы упаковки непроницаемых атомов. С другой стороны, очевидно, электростатические взаимодействия между ионами существенно влияют на структуру и свойства ИЖ. В данной главе мы исследуем, как проявляются эти факторы при формировании структуры ИЖ. Для этого мы сравниваем структуру ИЖ и ее нейтрального аналога. Поскольку нас интересуют принципиальные отличия между ИЖ и нейтральной жидкостью, мы используем крупнозернистую МД модель.

Было проведено крупнозернистое МД моделирование $[C_4MIM][PF_6]$ ионной жидкости и ее нейтрального аналога (смеси таких же молекул без зарядов при той же плотности). Использованы параметры, предложенные в работах [8, 9], см. раздел 2.1.2. Для сравнения мы также использовали модель леннард-джонсовских (LJ) шаров и «фиктивную» ИЖ с другим распределением зарядов на катионе. Все модели рассматривались при одной и той же плотности. Ниже мы приводим результаты нашего исследования.

4.1. Сравнение систем целиком

4.1.1. Функции радиального распределения

Основной структурной характеристикой, используемой при анализе МД моделей, являются функции радиального распределения, ФРР, $g(r)$. На рисунке 20 показаны ФРР, рассчитанные с учетом всех «зерен» полученных крупнозернистых моделей ИЖ и ее нейтрального аналога. Видно, что кривые очень похожие, заметны только небольшие различия: Для заряженной системы наблюдается сдвиг первого максимума в сторону малых r и небольшой дополнительный вклад в область минимума между первым и вторым пиками (при 0.7 нм) по сравнению с нейтральной системой. Такая схожесть распределения позволяет предположить, что то, как в целом расположены «зерна» (атомы) определяется плотностью системы, а не кулоновскими взаимодействиями между ними.

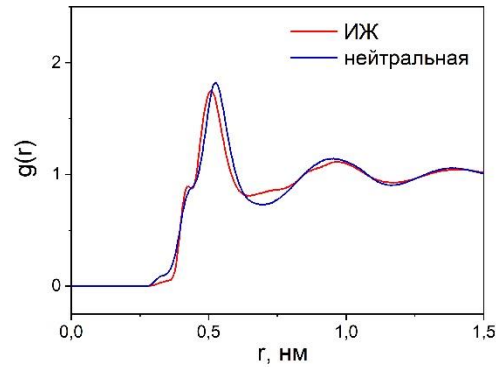


Рисунок 20. Функции радиального распределения, рассчитанные с учетом всех «зерен» для ИЖ (красная) и нейтральной смеси (синяя).

Для изучения дальних корреляций в физике жидкостей часто используют функцию $d(r) = r^2(g(r) - 1)$. На рисунке 21 показаны $d(r)$, для расчета которых использовались функции $g(r)$, взятые из рисунка 20. Здесь также можно говорить о хорошем совпадении кривых для ИЖ и нейтральной смеси. Амплитуды осцилляций немного различаются, однако период практически одинаков на всем рассмотренном диапазоне расстояний.

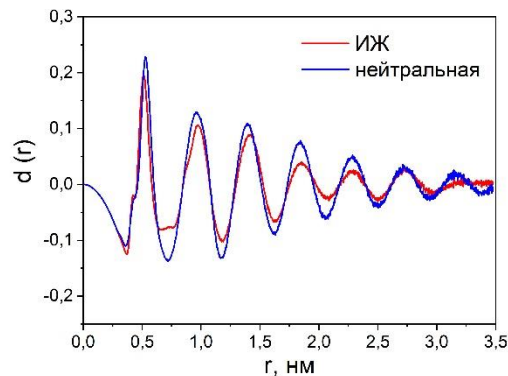


Рисунок 21. Функция $d(r) = r^2(g(r) - 1)$ для ИЖ (красная) и нейтральной жидкости (синяя).

Чтобы убедиться в том, что полученное совпадение кривых не является следствием некоторого уникального набора зарядов на ионах нашей модели, мы рассмотрели модель фиктивной ИЖ, состоящей из таких же молекул, но с другим распределением зарядов на катионах. Для этого мы убрали заряд с центрального зерна катиона, распределив его поровну на крайних зернах, см. раздел 2.1.2. На рисунке 22 показана функция $d(r)$ для этой системы в сравнении с функциями $d(r)$ из рисунка 21.

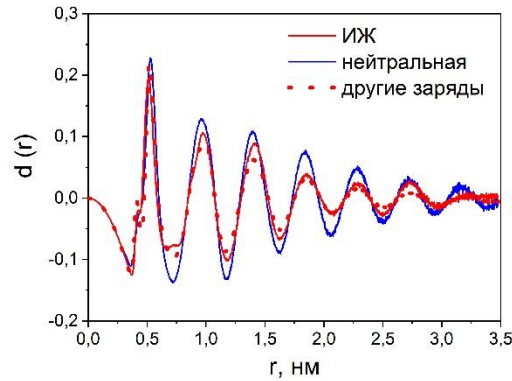


Рисунок 22. Функция $d(r)$ для модели фиктивной ИЖ с измененным распределением зарядов на катионах (красные точки) в сравнении с функциями, взятыми из рисунка 21.

Дополнительное подтверждение того, что общие пространственные корреляции в ионной жидкости не определяются зарядами, мы обнаружили, рассматривая также модель простой жидкости, состоящую из одинаковых Леннард-Джонсовских (LJ) шаров. Как видно на рисунке 23, максимумы на функции радиального распределения LJ жидкости хорошо совпадают по положению с максимумами ИЖ. Однако они более выраженные, см. пунктирную линию. Последнее связано, по-видимому, с тем, что катион имеет сложную форму, что уменьшает радиальные корреляции. Чтобы учесть этот фактор для LJ системы, мы нормировали ее функцию $d(r)$ так, чтобы высота первого пика совпала с высотой первого пика для ИЖ, см. голубые точки. В результате получается совпадение всех кривых на всем рассмотренном интервале расстояний. Интересно, что положения максимумов совпадают, несмотря на то, что LJ жидкость имеет гораздо более простую форму, чем катионы ИЖ.

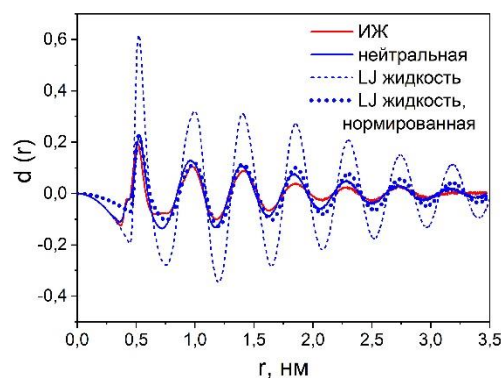


Рисунок 23. Функции $d(r)$ для системы LJ атомов (пунктир) в сравнении с кривыми для ионной и нейтральной жидкости. Синими точками показана нормированная функция для LJ системы для совмещения высоты первого максимума с высотой первого максимума для ионной жидкости.

4.1.2. Интерстициальные сферы

Аналогичная структурная схожесть видна на распределениях для пустот. Здесь пустоты характеризуются с помощью интерстициальных сфер, т.е. пустых сфер, вписанных между атомами системы. Было использовано взвешенное распределение радиусов интерстициальных сфер, т.е. каждая интерстициальная сфера вносит вклад в гистограмму с весом, равном ее пустому объему симплекса Делоне. На рисунке 24 сравниваются такие распределения для ионной и нейтральной жидкостей. Видно, что они очень хорошо совпадают.

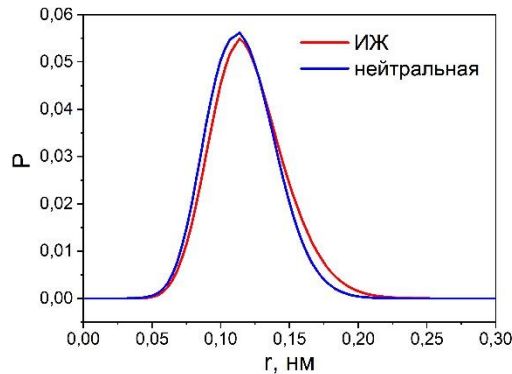


Рисунок 24. Взвешенные распределения радиусов интерстициальных сфер для ИЖ (красная кривая) и нейтральной жидкости (синие).

Интерстициальные сферы позволяют исследовать также пространственные корреляции межмолекулярных пустот. На рисунке 25 приведены функции $d(r)$, рассчитанные для центров интерстициальных сфер в ИЖ и в нейтральной жидкости.

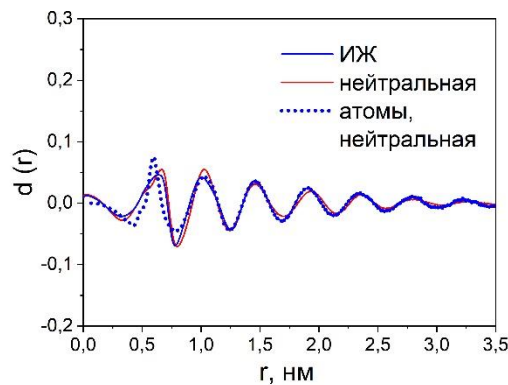


Рисунок 25. Функции $d(r)$ для интерстициальных сфер для ИЖ и нейтральной жидкости. Пунктиром показана функция $d(r)$ для нейтральной жидкости из рисунка 21 для иллюстрации совпадения периода осцилляций. Для удобства функция $d(r)$ для атомов сдвинута по фазе и нормирована так, чтобы достичь приблизительного совпадения первого максимума.

Видно, что периоды $d(r)$ для интерстициальных сфер также совпадают для ИЖ и ее нейтрального аналога. Отметим также, что период таких осцилляций совпадает с периодом

осцилляций для атомов. Аналогичное совпадение периодов дальних осцилляций парных корреляционных функций для атомов и межмолекулярных пустот были отмечены для LJ жидкостей [187]. Такое совпадение объясняется тем, что взаимное расположение атомов и пустот скоррелировано и отражает один и тот же структурный мотив, сложившийся в системе.

4.1.3. Тетраэдричность симплексов Делоне

Полезной характеристикой взаимного расположения ближайших атомов является форма симплексов Делоне. Мы характеризуем ее с помощью меры *тетраэдричности* T , предложенной в работе [188]. Она представляет собой дисперсию длин ребер симплекса:

$$T = \sum_{i \neq j} \frac{(l_i - l_j)^2}{15l_0^2} \quad (7),$$

где l_i – длина i -ого ребра данного симплекса, а l_0 – средняя длина его ребер. Чем меньше величина T , тем ближе форма данного симплекса к форме совершенного тетраэдра, у которого все ребра одинаковые.

Было рассчитано распределение тетраэдричности симплексов Делоне для ИЖ и нейтральной смеси, а также для LJ жидкости при той же плотности (Рисунок 26).

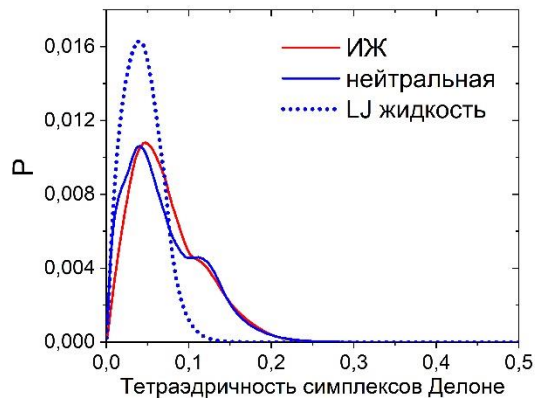


Рисунок 26. Распределение тетраэдричности симплексов Делоне для ИЖ (показано красным), нейтральной смеси (показано голубым) и LJ жидкости (голубые точки).

Совпадение распределений для ионной и нейтральной жидкостей можно считать достаточно хорошим, имея в виду его непростую форму. Максимум при $T \approx 0.05$ характерен для распределения симплексов одноатомной LJ жидкости (см. голубые точки). Плечо при $T = 0.12$ на распределении для ионной жидкости и ее нейтрального аналога связано, по-видимому, с тем, что катион образован тремя зернами, что приводит к появлению более искаженных симплексов Делоне, чем в системе одинаковых сферических атомов. Небольшое плечо на кривой для нейтральной системы при малых $T = 0.01$ указывает на наличие симплексов, близких к

идеальному тетраэдру. Такие симплексы соответствуют плотным конфигурациям из четырех близких сфер. Они могут возникать в нейтральной системе, где имеются одинаковые зерна, соответствующие анионам. В заряженной системе, очевидно, анионы не могут формировать такие тесные группы.

Итак, мы видим, что, в целом, структуры нейтральной смеси и ИЖ крайне похожи, имеют общий структурный мотив, что проявляется как на распределении атомов, так и пустот. Этот общий структурный мотив можно объяснить законами упаковки плотной системы непроницаемых молекул, которые проявляются при высокой плотности и, оказывается, играют более существенную роль, чем электростатические взаимодействия.

4.2. Сравнение подсистем

Рассмотрим теперь не системы целиком, а подсистемы А и С1. К подсистеме А мы относим анионы в ИЖ, или их нейтральные аналоги в незаряженной жидкости. В качестве подсистемы С1 мы рассматриваем центральные объединенные атомы катионов и, аналогично, их нейтральные аналоги.

Различие структур подсистем видно уже на кадрах, полученных непосредственно из МД моделирования. На рисунке 27 показаны мгновенные МД конфигурации подсистемы А для ИЖ (а) и нейтральной системы (б). Можно видеть, что заряженная система выглядит более однородной, в то время как в нейтральной системе наблюдаются сгущения атомов и относительно большие пустоты.

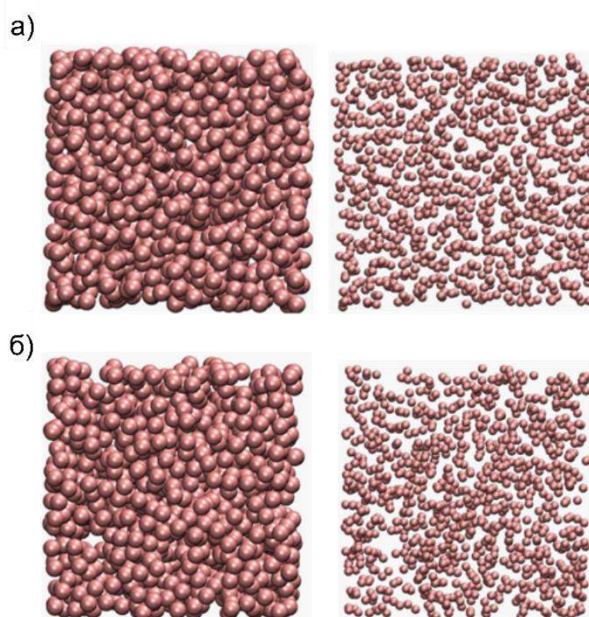


Рисунок 27. Мгновенные МД конфигурации для подсистемы А в ИЖ (а) и в нейтральной жидкости (б). Слева зерна А изображены с использованием радиусов Ван-дер-Ваальса, справа для улучшения восприятия использованы вдвое меньшие радиусы.

На рисунке 28 показаны аналогичные мгновенные конфигурации для подсистемы С1. Здесь также хорошо видно, что заряженная система более однородна, а в нейтральной системе наблюдаются сгущения атомов и относительно большие пустоты.

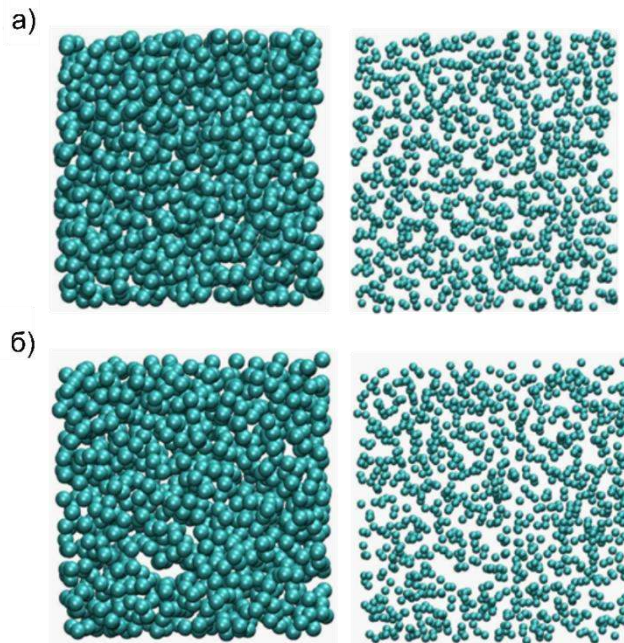


Рисунок 28. Мгновенные МД конфигурации для подсистемы С1 в ИЖ (а) и в нейтральной жидкости (б). См. подпись к рисунку 27.

Таким образом, можно сказать, что подсистемы в ИЖ кажутся более упорядоченными. Далее мы характеризуем различие между подсистемами в ИЖ и в нейтральной жидкости более подробно.

4.2.1. Функции радиального распределения подсистем

Нейтральные подсистемы оказываются значительно менее упорядоченными, чем подсистемы в ИЖ, особенно на сравнительно больших расстояниях. Это хорошо видно из сравнения парциальных функций $d(r)$, рассчитанных для подсистем А и С1 (Рисунок 29). В ИЖ видно четкое пространственное чередование зерен А и С1, наблюдаемое на всем масштабе модельного бокса. Такая особенность структуры подсистем в ионных жидкостях была отмечена ранее, например, в работе [135]. Заметим, что период этих осцилляций примерно в 1.5 раз больше чем для нейтральной системы, где все парциальные $d(r)$ напоминают таковые для простых жидкостей.

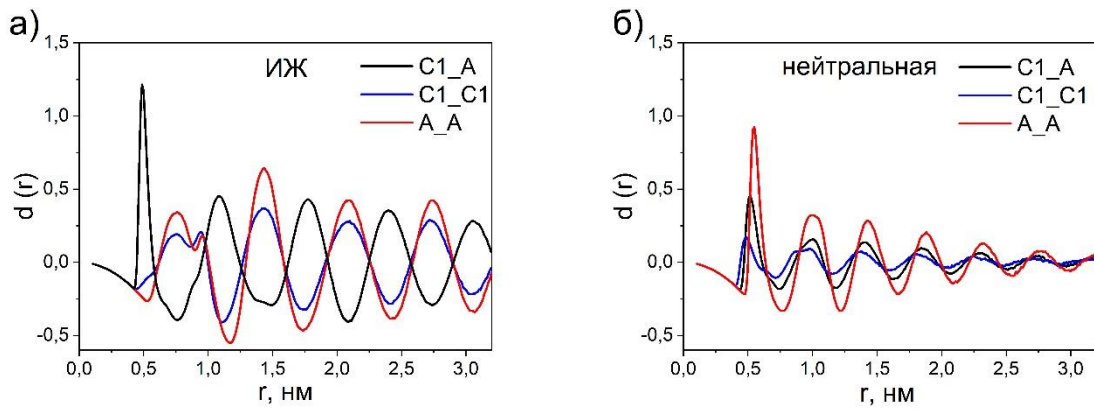


Рисунок 29. Парциальные функции для выбранных зерен в ионной жидкости (а) и незаряженной смеси (б). Красным показана функция $d_{A-A}(r)$ для анионных подсистем. Синим – функция $d_{C1-C1}(r)$ для центральных зерен катионов для катионных подсистем. Черным – функция $d_{A-C1}(r)$.

В работе [8], где также исследовалась крупнозернистая модель $[C_4MIM][PF_6]$ ИЖ, отмечалось наличие пространственного чередования ионов. Было высказано предположение, что оно отражает наличие перемежающихся плоских слоев ионов, которые возникают из-за электростатических взаимодействий. Действительно такие слои можно увидеть на МД моделях ИЖ. На рисунке 30 показаны кадры МД моделирования ИЖ, на которых изображена только подсистема А. Можно сказать, что анионы ИЖ формируют участки искаженных параллельных плоскостей, см. черные линии на рисунке 30.

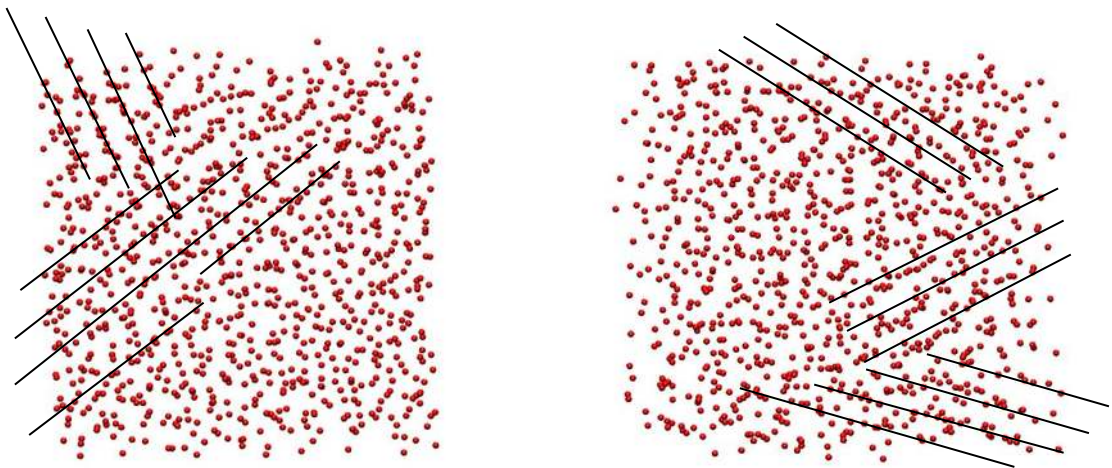


Рисунок 30. Иллюстрация параллельных плоскостей анионов в ИЖ. Расположение анионов взято из МД моделирования.

4.2.2. Пустоты в подсистемах

Для более подробного анализа структуры мы также исследуем межмолекулярные пустоты между зернами подсистем, см. Главу 2.

На рисунке 31 показаны распределения интерстициальных сфер по радиусам рассчитанные для подсистемы А для ИЖ и нейтральной системы, см. рисунок 9. Здесь, как и в случае целой системы, мы используем взвешенные распределения. Видно существенное отличие от полной системы: для анионов наблюдается относительно узкое мономодальное распределение, тогда как для нейтральной системы – распределение широкое, имеющее три выраженных максимума. Первый максимум, при малых радиусах ≈ 0.1 нм, соответствует конфигурациям, когда четыре нейтральных объединенных атома А оказываются вместе. В этом случае они образуют конфигурацию, форма которой близка к тетраэдрической. При этом иногда возникает практически идеальный тетраэдр (плотнейшая конфигурация четырех шаров одинакового размера). Максимумы для больших радиусов в незаряженной системе соответствуют характерным конфигурациям зерен А, которые располагаются попеременно с «катионами». Для заряженной системы, очевидно, близких четверок подсистемы А не бывает. Однако узкий максимум распределения указывает, что симплексы здесь имеют примерно одинаковый размер и форму.

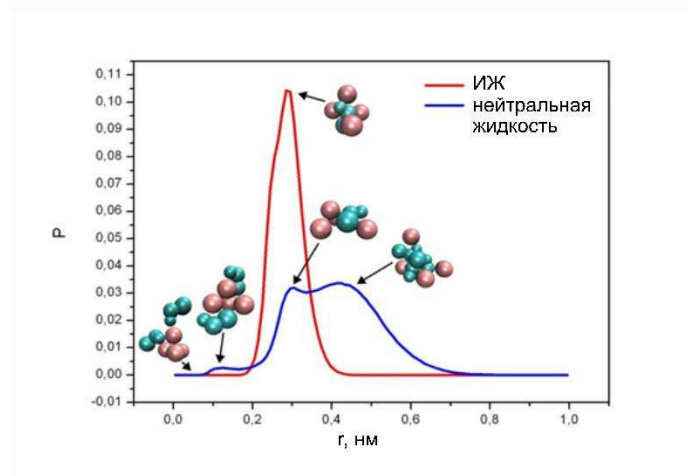


Рисунок 31. Сравнение взвешенных распределений радиусов интерстициальных сфер для подсистемы А в ионной (красная) и нейтральной (синяя) жидкости. Изображены также конфигурации атомов, взятые из молекулярно-динамической траектории, характерные для соответствующих радиусов интерстициальных сфер, зерна подсистемы А показаны красным, зеленым – катионы (зерна С1, С2 и С3).

Аналогичный анализ мы провели для подсистемы С1. В этом случае мы строили разбиение Вороного-Делоне для ансамбля атомов С1, игнорируя все другие атомы системы. На рисунке 32 показаны соответствующие распределения радиусов интерстициальных сфер. Так же, как и для подсистемы А, в заряженной системе распределение для С1 более узкое, чем в

нейтральной. Это говорит о большей однородности пустот между заряженными катионами. Однако поскольку молекулы катиона обладают более сложной несферической формой, чем молекулы анионов, взаимное расположение зерен С1 более неоднородное по сравнению с расположением зерен А, что видно по более широкому распределению интерстициальных сфер для подсистемы С1. Тем не менее, для заряженной системы мы также обнаружили, что зерна С1 (образующие симплекс Делоне) стремятся располагаться вокруг противоиона, см. конфигурации, приведенные на рисунке 32. Расщепление пика указывает на наличие разных вероятных конфигураций катионов вокруг аниона: пик на $r = 0.28$ нм соответствует конфигурациям, в которых зерна С1 расположены вплотную к аниону, разделяющему молекулы катиона, плечо на $r = 0.38$ нм образовано конфигурациями, где вплотную к аниону располагаются зерна С2 или С3. Для нейтральной системы мы видим однородное широкое распределение радиусов интерстициальных сфер. Это означает, что зерна С1 реализуют практически случайное распределение в пространстве без каких-либо особенностей во взаимном расположении.

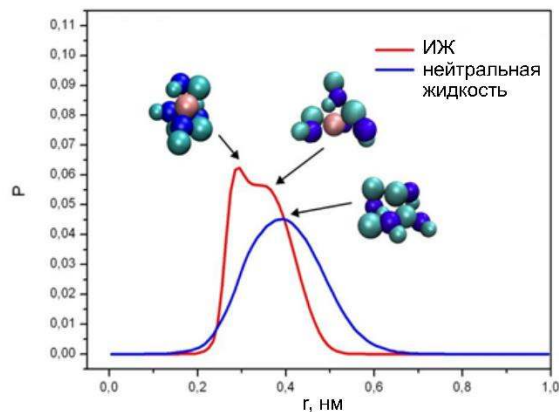


Рисунок 32. Сравнение взвешенных распределений радиусов интерстициальных сфер для подсистемы С1 в ионной (красная) и нейтральной (синяя) жидкости. Показаны также конфигурации атомов, взятые из молекулярно-динамической траектории, характерные для соответствующих радиусов интерстициальных сфер, синим показаны зерна С1, зеленым зерна С2 и С3, красным зерна А.

Для того, чтобы охарактеризовать форму конфигураций ближайших атомов, мы рассчитывали тетраэдричность симплексов Делоне для подсистем. Напомним, что чем меньше величина T , тем ближе форма данного симплекса к форме совершенного тетраэдра, у которого все ребра одинаковые. На рисунке 33 мы сравниваем тетраэдричность для симплексов Делоне подсистемы А в ионной и нейтральной жидкостях. Узкий пик при малых значениях T означает, что анионы в ИЖ организованы в конфигурации достаточно хорошей тетраэдрической формы. При этом в нейтральной смеси они образуют широкий набор конфигураций.

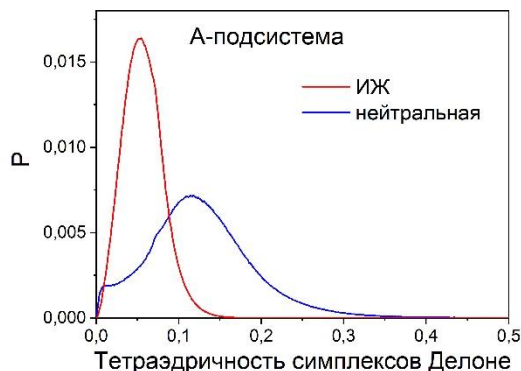


Рисунок 33. Распределение тетраэдричности симплексов Делоне для подсистемы А в ИЖ (красная) и нейтральной (синяя) жидкостях.

Расчет тетраэдричности дополняет наш результат, показанный на рисунке 31, что межатомные пустоты между анионами А (рассчитанные без учета других атомов) достаточно единообразны. Теперь мы уточняем, что анионы располагаются в пространстве, образуя конфигурации, близкие к правильным тетраэдрическим. При этом напомним, что внутри этих конфигураций находится молекула катиона. На рисунке 34, извлеченном из МД траектории, показано такое расположение анионов и катионов в исследуемой ИЖ.

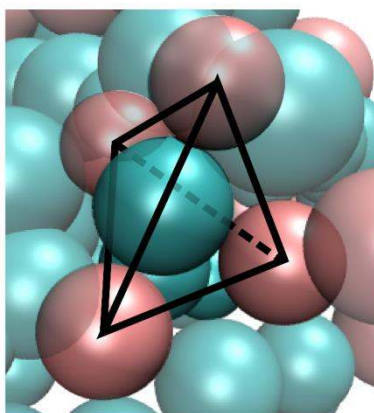


Рисунок 34. Характерное взаимное расположение анионов (красные) и катионов (зеленые) в ионной жидкости, взятое из молекулярно-динамической конфигурации. Линии показывают симплекс Делоне подсистемы А.

Тетраэдричности для заряженной и нейтральной подсистем С1 показаны на рисунке 35. Для заряженной подсистемы С1 симплексы Делоне также обладают более правильной формой, чем для нейтральной.

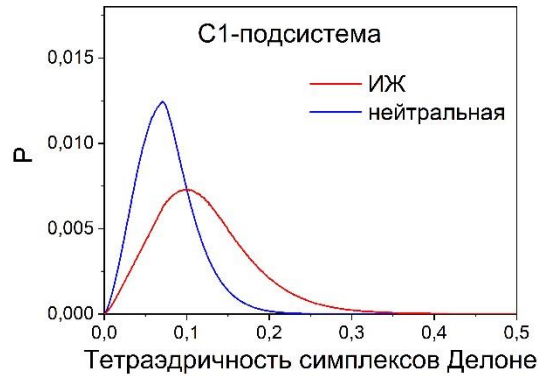


Рисунок 35. Распределение тетраэдричности симплексов Делоне для подсистемы C1 в ионной (красная) и нейтральной (синяя) жидкостях.

Итак, представления о роли непроницаемости частиц в формировании структуры жидкости, сложившиеся при рассмотрении простых жидкостей и упаковок шаров, см. Главу 1, могут использоваться и при рассмотрении ионных жидкостей. ИЖ имеют высокую плотность, поэтому для них роль непроницаемости атомов проявляется в полной мере. Как мы видим, для формирования структуры ИЖ в целом, роль непроницаемости атомов доминирует над электростатическим взаимодействием. Полные функции радиального распределения, т.е. учитывающие одновременно анионы и катионы, хорошо совпадают для ионной и нейтральной жидкости. Более того, анализ симплексов Делоне для целых систем показывает, что распределения пустот по размерам (определяемых с помощью интерстициальных сфер) практически одинаковы для ИЖ и нейтральной смеси. Хорошее совпадение наблюдается также для формы симплексов Делоне, характеризуемой тетраэдричностью симплексов. Кроме того, показано, что структурные корреляции, наблюдаемые в наших моделях, напоминают корреляции в LJ системе при той же плотности.

Однако, рассматривая отдельные подсистемы (анионную и катионную), можно увидеть, что они распределены в пространстве совершенно по-разному в случае ИЖ и нейтральной смеси. Благодаря электростатическому взаимодействию анионы и катионы чередуются в пространстве, формируя структурный мотив, характеризующийся повышенной однородностью как анионной, так и катионной подсистем. При этом ближайшие анионы образуют конфигурации выраженной тетраэдрической формы. Поэтому обе подсистемы напоминают собой обычные неупорядоченные упаковки с характерными структурными флуктуациями. Эти результаты опубликованы в наших работах [162, 189].

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ $[C_nMIM][NTf_2]$ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНОЙ АЛКИЛЬНОГО ЗАМЕСТИТЕЛЯ.

Как уже отмечалось в Главе 1, с увеличением доли свободного объема в ИЖ возрастает растворимость газов. Однако с ростом длины алкильного заместителя в ИЖ могут возникать структурные неоднородности, связанные с ассоциацией алкильных цепей и формированием неполярных доменов, что может приводить к перераспределению свободного объема между компонентами ИЖ [135, 139, 190]. Поэтому исследование межмолекулярных пустот в ряду ИЖ с различной n является интересной задачей.

Мы получили полноатомные МД модели имидазолиевых $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ с длиной алкильного заместителя катиона $n = 2, 4, 6$ и 8 . На рисунке 36 приведены плотности (показаны черным) и объемы (показаны зеленым) для этих систем, содержащих по 512 ионных пар. Звездочками показаны экспериментальные данные для плотности (для $[C_2MIM][NTf_2]$ и $[C_8MIM][NTf_2]$ они взяты из работы [191], для $[C_4MIM][NTf_2]$ – из работы [192], и для $[C_6MIM][NTf_2]$ – из [193]). Видно, что для всех систем было получено очень хорошее соответствие расчетных плотностей и экспериментальных данных, расхождение не превышает одного процента.

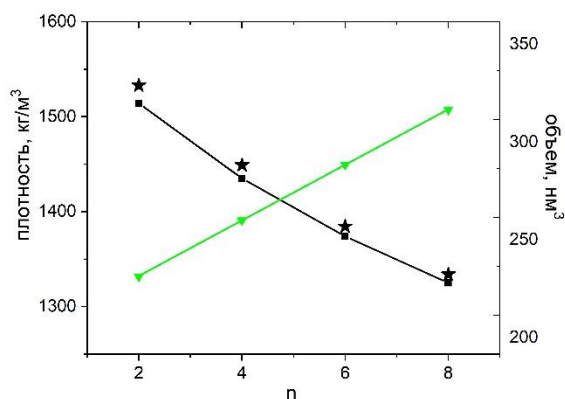


Рисунок 36. Плотности (показаны черным) и объемы (показаны зеленым) модельных $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ, состоящих из 512 ионных пар в зависимости от длины алкильного заместителя катиона n . Звездочками показаны экспериментальные значения плотности, взятые из литературы, см. текст.

Видно, что с ростом алкильного заместителя катиона уменьшается плотность и увеличивается мольный объем системы, который равен 2.56, 2.90, 3.24, 3.57 cm^3/mol . Плотность уменьшается, поскольку в ИЖ добавляются CH_2 - группы, чья локальная плотность меньше, чем средняя плотность ИЖ. Это также приводит к тому, что с ростом n увеличивается свободный объем ИЖ. Однако возникает вопрос, как этот дополнительный свободный объем распределяется по ИЖ.

5.1. Объемы Вороного различных компонентов ИЖ

Как обсуждалось в Главе 2, разбиение Вороного позволяет определить собственный объем каждого компонента системы. Здесь под компонентами ИЖ мы подразумеваем области анионов, области имидазолиевых колец катионов и алкильных заместителей катионов. Соответственно, мы обозначаем: V^a – объем Вороного всех анионов, V^h – «голов» катионов (имидазолиевое кольцо и две присоединенные к нему метильные группы), V^t – «хвостов» катионов (алкильный заместитель без первой CH_2 - группы).

Объем Вороного каждого компонента определялся как сумма объемов Вороного всех его атомов, также как это было проделано в работах [60, 194]. Таким образом, мы выделяем *собственный объем компонента*, т.е. тот объем, который данный компонент занимает в ИЖ. Напомним, что сумма объемов всех компонентов равна общему объему системы, что является фундаментальным свойством разбиения Вороного: многогранники Вороного покрывают пространство без щелей и наложений [4, 5].

На рисунке 37 показаны собственные объемы различных компонентов исследуемых ИЖ в зависимости от длины алкильного заместителя n . Зеленая прямая взята из рисунка 36 и показывает общий объем системы. Видно, что объемы имидазолиевых колец катиона и анионов практически не меняются, а собственный объем алкильных заместителей растет с ростом n линейно, параллельно общему объему системы.

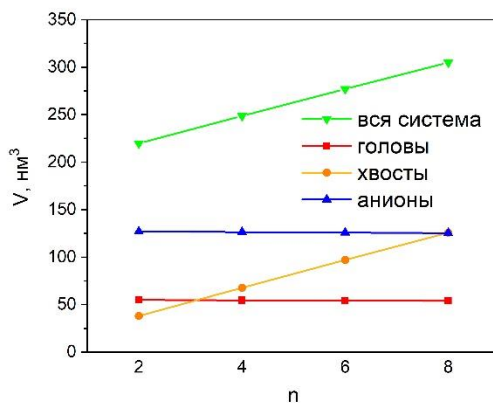


Рисунок 37. Собственные объемы компонентов ИЖ в зависимости от длины алкильного заместителя катиона n . Голубая линия – анионы, V^a ; красная – головы (имидазолиевые кольца, включая две присоединенные метильные группы), V^h ; оранжевая – хвосты (алкильные заместители), V^t . Зеленая – показывает общий объем ИЖ V (взята из рисунка 36).

Таким образом, мы видим, что увеличение объема ИЖ с ростом n вызвано только алкильными заместителями, а объемы, принадлежащие областям анионов и имидазолиевых колец катионов практически не зависят от n .

Аналогичный вывод можно сделать и для свободного (пустого) всей жидкости объема ИЖ и ее компонентов, см. Главу 2. Обозначим их как V_{em} , V_{em}^a , V_{em}^h , V_{em}^t , соответственно. Напомним, что они рассчитывались по алгоритмам, описанным в работах [170, 181]. На рисунке 38 показаны эти свободные объемы в зависимости от n . Видно, что они ведут себя подобно собственным объемам компонентов на рисунке 37. Это естественно, так как рассчитанные свободные объемы являются по сути разностью между объемами Вороного молекул и их ван-дер-ваальсовским объемом. Таким образом, мы видим, что изменение свободного объема ИЖ происходит практически полностью за счет алкильного заместителя. Заметим, что свободные объемы, относящиеся к анионам и головам катионов даже немного уменьшаются с ростом n (менее, чем на 5% при изменении n от 2 до 8).

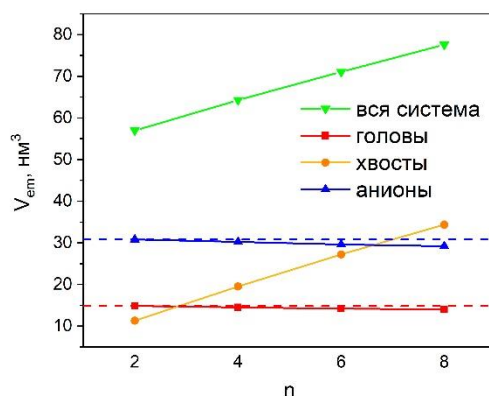


Рисунок 38. Свободный объем ИЖ и ее компонентов в зависимости от длины алкильного заместителя, см. подпись к рисунку 37. Горизонтальные пунктирные линии приведены, чтобы сделать заметным понижение кривых для анионов и имидазольных колец катионов.

Итак, можно сказать, что наблюдаемые изменения полного V и свободного V_{em} объемов определяются, в первую очередь, тривиальной причиной – увеличением количества метильных групп в алкильном заместителе катиона, каждая из которых приносит свой объем (собственный и пустой). При этом изменение происходит линейно с n , т.е. какие-либо структурные перестройки, которые могут происходить в ИЖ с ростом n , либо не проявляются в данных характеристиках, либо еще не являются существенными в рассмотренных ИЖ.

Интересной характеристикой является доля свободного объема $F_{em} = V_{em}^k/V$. Эта характеристика показывает вероятность для случайно брошенной точки попасть в пустой объем. Можно также определить долю свободного объема компонента $F_{em}^k = V_{em}^k/V$, где в нашем случае $k = a, h$ and t . На рисунке 39 (а) показано, что доля свободного объема для всей ИЖ также практически не зависит от n (зеленая кривая), т.е. случайная точка, брошенная в жидкость, попадет в пустой объем с вероятностью, не зависящей от длины алкильного заместителя. Однако доля свободного объема, относящегося к анионам и имидазольным

кольцам несколько уменьшается. Формально это объясняется тем, что свободные объемы этих компонентов почти не меняются (Рисунок 38), а полный объем системы заметно растет с увеличением n .

Можно нормировать доли пустого объема по-другому, поделив свободные объемы компонентов на их собственные объемы: $F_{em}^k = V_{em}^k/V^k$ (Рисунок 39 (б)). Такая характеристика показывает вероятность того, что случайно брошенная в области данного компонента точка попадет в его пустой объем. Полученные таким образом «парциальные» доли свободного объема мало меняются с длиной алкильного заместителя для всех компонентов. Однако стоит отметить, что кривая для алкильных заместителей расположена выше, чем для других компонентов. Это означает, что они наиболее «рыхлые» независимо от длины алкильного заместителя. Ниже всех расположена кривая для анионов, т.е. они находятся в наиболее плотном окружении.

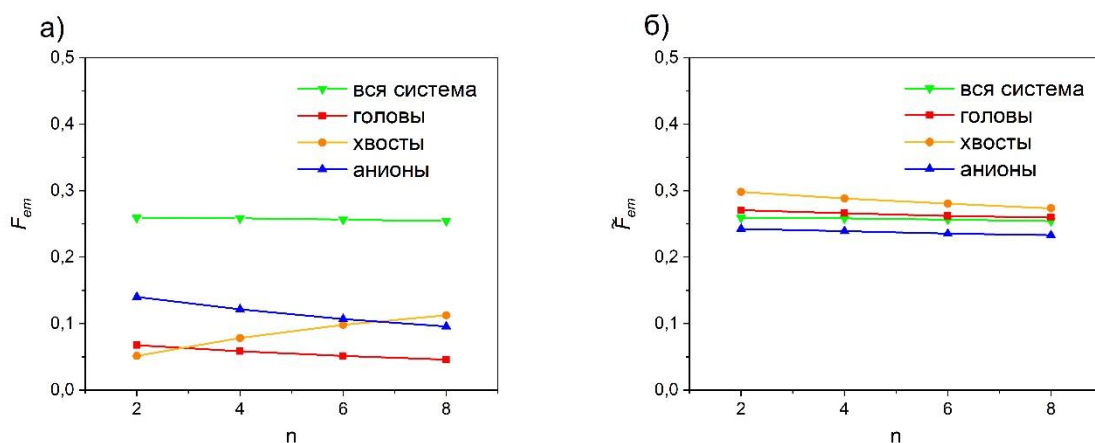


Рисунок 39. Доля свободного объема ИЖ и ее компонентов в зависимости от длины алкильного заместителя. Нормировка на полный объем системы $F_{em}^k = V_{em}^k/V$ (а), нормировка на объем соответствующего компонента $F_{em}^k = V_{em}^k/V^k$ (б).

Стоит отметить, что количественная оценка свободного объема и его доли зависит от выбора значений радиусов атомов и способа расчета. При определении радиусов атомов как 0.5612σ , см. секцию 2.2.5, полученное нами значение F_{em} для исследуемых ИЖ равно 0.257 ± 0.03 при всех длинах алкильного заместителя, см. зеленую кривую на рисунке 39. Для сравнения мы повторили наши расчёты для радиусов равных 0.5σ . Полученные при использовании таких радиусах значения F_{em} составили 0.385 ± 0.04 и также не зависят от n . Несколько другие результаты приведены в литературе при использовании методов COnductor like Screening MOdel for Real Solvents, COSMO-RS. Например, в работе [26] рассчитанные доли свободного объема для исследуемого ряда ИЖ имеют значения: 0.1141, 0.1271, 0.1365 и 0.1441, т.е. наблюдается монотонный рост более чем на 20%. Подобный рост наблюдался также в работе [25]. Это отличие от наших результатов связано с тем, что в методе COSMO-RS не

учитывается реальная геометрическая структура жидкости, которую дает МД моделирование, а измеряемая характеристика весьма чувствительна как к выбору значений радиусов, так и к пространственному расположению молекул. В секции 5.3 мы подробнее обсудим выбор радиусов атомов и влияние выбранных радиусов на рассчитанные объемы Вороного и доли свободного объема.

5.2. Радиусы интерстициальных сфер

Кроме расчета объемов, связанных с молекулой, метод Вороного-Делоне позволяет характеризовать также отдельные межмолекулярные пустоты, указав их месторасположение и размер, см. Главу 1.

На рисунке 40 (а) показано распределение радиусов интерстициальных сфер для исследуемых ИЖ. Распределения нормированы на единицу и показывают вероятность обнаружить в системе интерстициальную сферу выбранного радиуса. В данной работе мы обращаем внимание на большие интерстициальные сферы, радиусы которых сравнимы с размером молекулы CO_2 , т.е. порядка 0.15 нм (приблизительный размер радиуса атома кислорода). Распределение для таких сфер в логарифмическом масштабе представлено отдельно на рисунке 40 (б). Видно, что таких сфер мало, и их доля слабо зависит от длины алкильного заместителя. Интересно отметить, что их меньше всего для ИЖ с самым длинным алкильным заместителем. Это противоречит существующему мнению, согласно которому повышение растворимости с увеличением длины алкильного заместителя, связано с появлением дополнительного свободного объема в ИЖ [155].

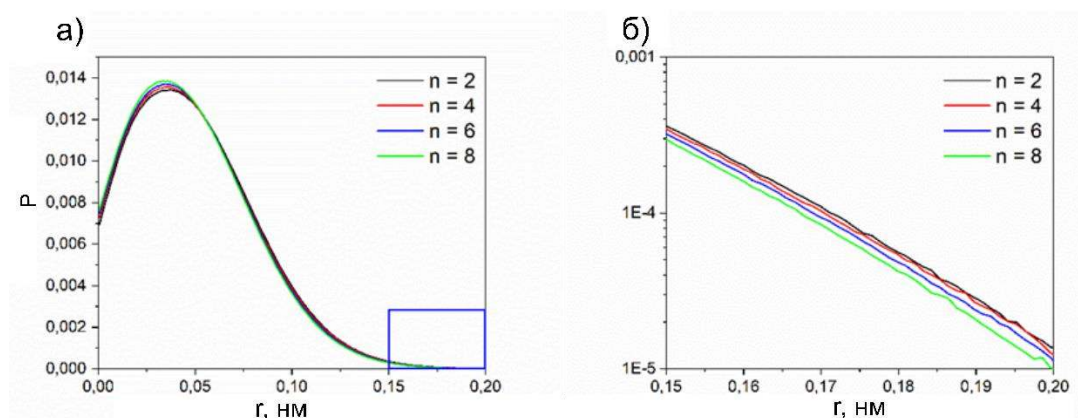


Рисунок 40. Радиусы интерстициальных сфер в ИЖ с разной длиной алкильного заместителя (а). Область больших радиусов (отмеченная прямоугольником) в логарифмическом масштабе (б).

5.3. Влияние выбора радиусов на расчет свободного объема

Значения σ для всех атомов, используемых в молекулярно-динамическом (МД) моделировании, приведены на рисунке 41.

Тип атома	σ , нм
C _R	0.21300
N _A	0.32500
C _W	0.30175
C ₁	0.35000
C ₂	0.35000
C _S	0.35000
C _T	0.35000
H ₁	0.25000
H _A	0.14520
H _B	0.20570
H _C	0.25000
C	0.31500
S	0.40825
N	0.32500
F	0.26550
O	0.34632

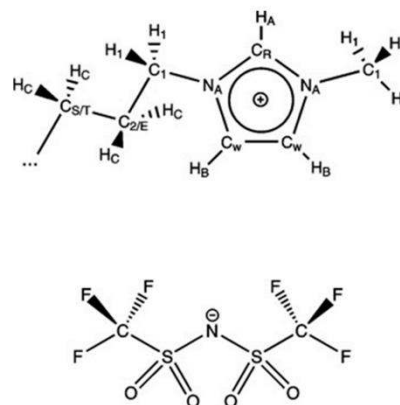


Рисунок 41. Используемые при МД моделировании параметры σ .

Все результаты, приведенные выше получены при использовании радиусов атомов, определяемых как $r = 0.5612 \sigma$. Для сравнения мы провели аналогичные расчеты, используя другие способы расчета радиусов атомов:

- 1) радиусы атомов определялись как $r = 0.5 \sigma$.
- 2) радиусы всех атомов, кроме водорода, определялись как $r = 0.5612 \sigma$, но для всех атомов водорода было использовано его стандартное значение радиуса Ван-дер-Ваальса равное 0.12 нм [184].
- 3) радиусы, выбранные согласно пункта 2, умножались на $\sqrt[3]{1.3}$. Такой прием используется в литературе, чтобы учесть, что между молекулами всегда, даже при приближении к 0 К, присутствует пустое пространство [21–23].

Для всех способов определения радиусов мы рассчитали объемы Вороного компонентов, свободные объемы Вороного компонентов, а также доли свободного объема и сравнили полученные данные. Далее мы приводим полученные результаты.

5.3.1. Объемы Вороного компонентов

Красная линия на рисунке 42 показывает суммарный объем Вороного исследуемых ИЖ при разной длине алкильного заместителя n . По свойству разбиения Вороного, он в точности соответствует объему системы и не зависит от выбора радиусов, поэтому расчеты для всех вариантов совпадают. Небольшие различия можно заметить для объемов компонентов. При различных определениях радиусов атомов объемы Вороного немного перераспределяются между компонентами.

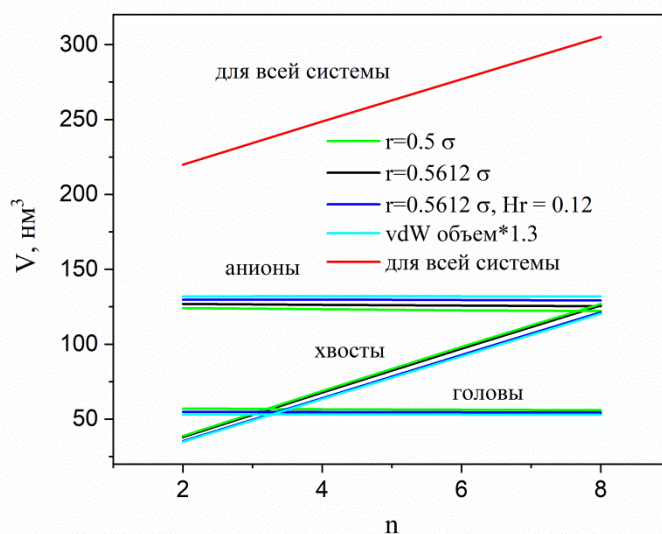


Рисунок 42. Объемы областей Вороного в зависимости от длины алкильного заместителя n : для всех молекул в ИЖ (красная линия, совпадает с зеленой кривой на рисунке 3б); для различных компонентов (анионов, хвостов и голов катионов). Используемые наборы радиусов атомов показаны на рисунке.

Таким образом, мы видим, что при расчете полных объемов областей Вороного (включающих как собственный объем молекулы, так и приписанный пустой объем), способ выбора радиусов атомов не играет существенной роли.

5.3.2. Пустой объем Вороного

В отличие от полного объема областей Вороного, их пустой объем Вороного в большей мере зависит от выбранных значений радиусов атомов. На рисунке 43 показаны пустые объемы исследуемых ИЖ при разных наборах радиусов. Видно, что пустой объем отличается в примерно два раза между ситуацией с самыми малыми радиусами ($r = 0.5 \sigma$, зеленая линия) и самыми большим (способ 3, голубая кривая), а изменение значений всех радиусов на 12% (наборы $r = 0.5 \sigma$ и $r = 0.5612 \sigma$) приводит к изменению пустого объема примерно в 1.5 раза (черная и зеленая линии).

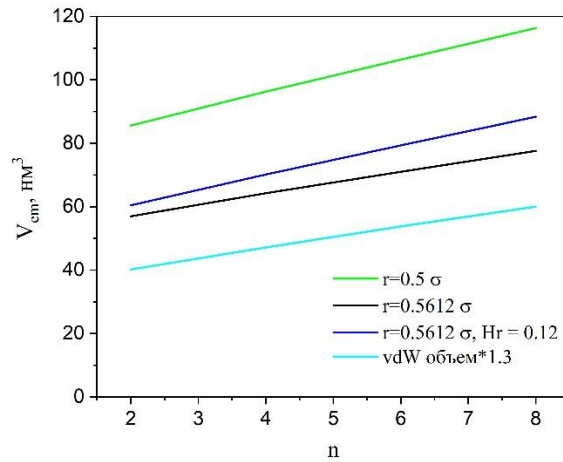


Рисунок 43. Пустой объем Вороного исследуемых ИЖ при различных способах выбора радиусов атомов.

Несмотря на то, что абсолютные значения пустых объемов при различных способах определения радиусов получились разные, общая тенденция их поведения с ростом n остается той же самой: при всех наборах радиусов пустые объемы ИЖ монотонно растут с ростом длины алкильного заместителя n .

5.3.3. Пустые объемы различных компонентов ИЖ

Как показано на рисунке 44, значения пустых объемов компонентов также зависят от выбора радиусов атомов.

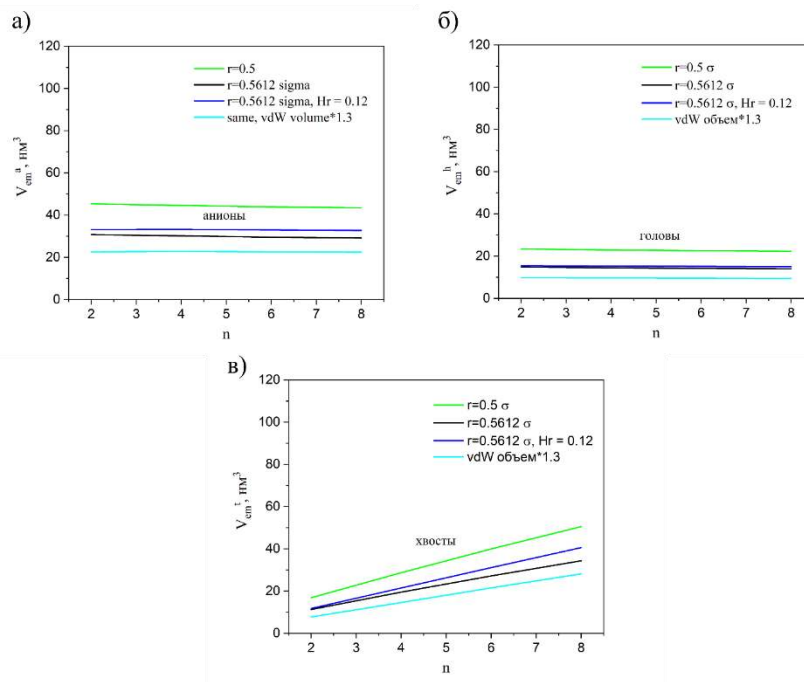


Рисунок 44. Пустые объемы Вороных компонентов для разных наборов радиусов.

Однако при всех наборах радиусов, компоненты ведут себя похожим образом. Для анионов и имидазольных колец катионов относящиеся к ним пустые объемы практически не меняются, а пустой объем алкильных заместителей линейно растет с ростом n .

5.3.4. Доли свободного объема

Мы также рассчитали доли свободного объема ИЖ и ее компонентов. На рисунке 45 нормировка проведена на полный объем системы $F_{em}^k = V_{em}^k/V$, а на рисунке 46 на объем соответствующего компонента $\tilde{F}_{em}^k = V_{em}^k/V^k$, $k = a, h, t$.

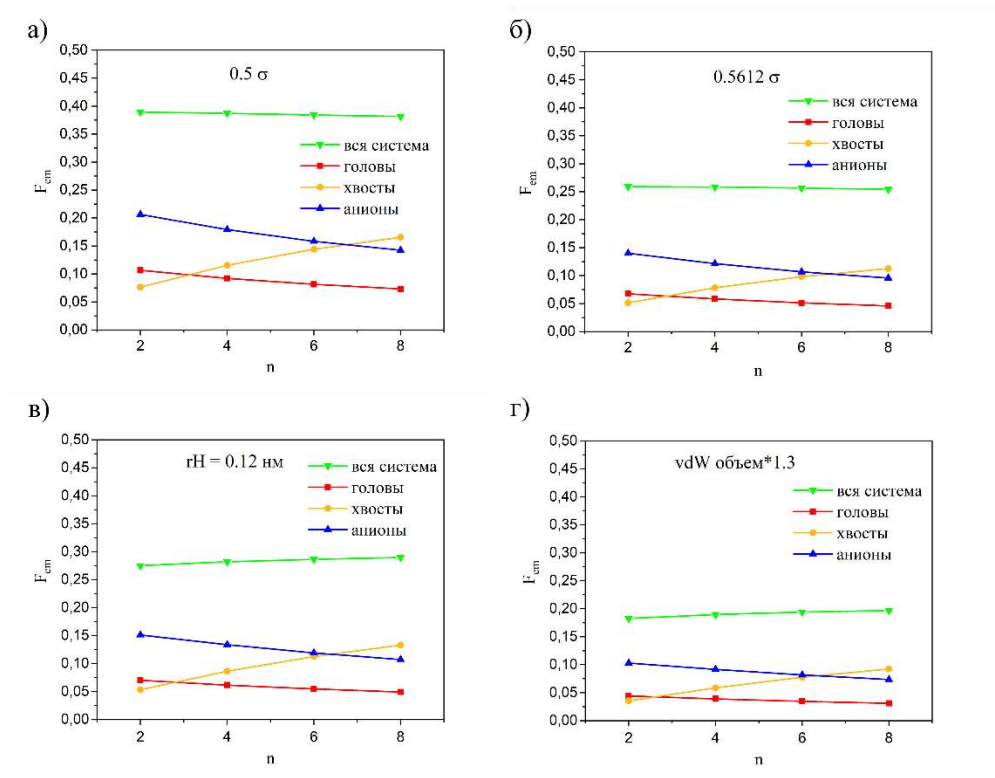


Рисунок 45. Доли свободного объема для ИЖ (зеленая линия) и их компонентов при различных наборах радиусов атомов (а, б, в, г). Нормировка на полный объем системы.

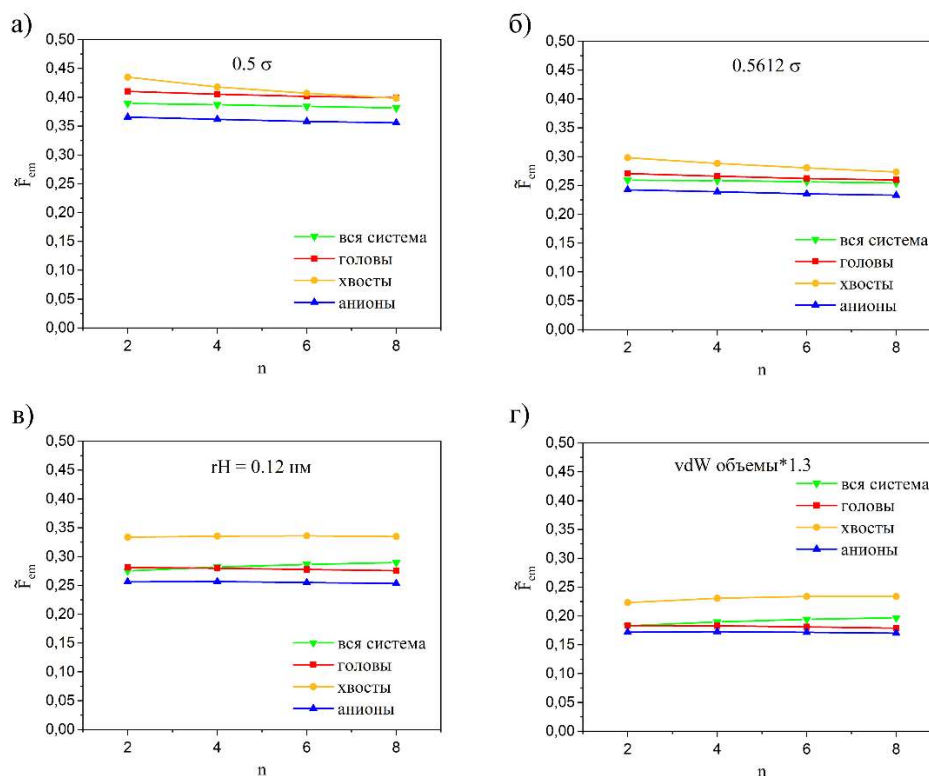


Рисунок 46. Доли свободного объема для ИЖ (зеленая линия) и их компонентов при различных наборах радиусов атомов (а, б, в, г). Нормировка на объем соответствующего компонента.

Видно, что характер изменения доли свободного объема с ростом алкильного заместителя практически один и тот же для всех наборов радиусов, хотя абсолютные значения несколько различаются. При использовании радиусов согласно пункту 3, для расчетов F_f были получены значения 0.183, 0.190, 0.194 и 0.197 для $n = 2, 4, 6$ и 8 соответственно. В работе [35] для тех же ИЖ при $n = 4$ и 6, при сходных параметрах моделирования и аналогичных выборах радиусов, были получены значения 0.1990 и 0.2080, что близко к нашим значениям.

Итак, в исследуемом ряду ИЖ мы наблюдаем монотонное увеличение мольного объема ИЖ и их свободного объема с ростом длины алкильного заместителя. Этот рост определяется исключительно собственным объемом добавленных $-\text{CH}_2-$ групп, которые приносят свой молекулярный и пустой объем в ИЖ. При этом свободные объемы, относящиеся к анионам и имидазольным кольцам катионов практически не меняются. При этом мы видим, что наименее плотными являются области алкильных заместителей катиона, а наиболее плотными – анионы. Причем этот результат не зависит от того, как выбирались радиусы атомов. Интересно также отметить, что доля самых крупных интерстициальных сфер в рассмотренных ИЖ немного уменьшается с ростом n .

ГЛАВА 6. РАСТВОРЫ АТМОСФЕРНЫХ ГАЗОВ В ИОННЫХ ЖИДКОСТЯХ

Как отмечалось в Главе 1, одним из важнейших свойств ИЖ является способность к селективному растворению газов. В частности, углекислый газ (CO_2) растворяется в ИЖ значительно лучше других газов, таких как N_2 , CH_4 , O_2 , Xe , CO [10].

Мы исследуем межмолекулярные пустоты в серии ионных жидкостей $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ с различной длиной алкильного заместителя катиона $n = 2, 4, 6, 8$ при растворении в них газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 . Известно, что с ростом длины алкильного заместителя в этом ряду ИЖ возрастает свободный объем [25], при этом растворимость всех исследуемых газов несколько увеличивается [195]. Однако растворимость CO_2 во всех этих ИЖ значительно выше, чем у других газов. На рисунке 47 показаны растворимости (обратные константы Генри) исследуемых газов в $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ, данные взяты из работы [195].

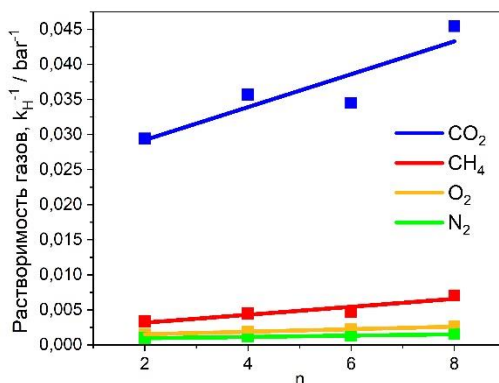


Рисунок 47. Растворимости (обратные константы Генри) CO_2 , CH_4 , O_2 , N_2 в $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ в зависимости от длины алкильного заместителя n согласно данным из работы [195].

Исследование межмолекулярных пустот в смесях помогает установить структурное различие между растворами CO_2 и других газов в исследуемых ИЖ и понять причину селективности растворения газов.

6.1. Кажущиеся объемы газов в растворах ИЖ

Важной характеристикой раствора является кажущийся объем растворенного вещества. Он определяется разницей между объемом раствора и объемом чистого растворителя, рассчитанной на 1 моль растворенного вещества. Его также можно рассчитать, зная собственный объем растворенного вещества и изменение объема растворителя при растворении, см. Главу 2. Используя расчет областей Вороного, мы можем рассчитать как

собственный объем растворенного вещества V^{int} (его объем Вороного в растворе), так и изменение объема растворителя ΔV^{LL} , которое равно собственному объему всех ионов ИЖ в растворе, за минусом собственного объема всех ионов в чистой ИЖ.

На рисунке 48 показан рассчитанный кажущийся мольный объем V_a растворенных газов CO_2 , CH_4 , O_2 , N_2 в исследуемых $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (пунктирные линии) и их мольный собственный объем Вороного V^{int} в растворе (сплошные линии). По горизонтали отложена длина алкильного заместителя катиона $n = 2, 4, 6, 8$ атомов углерода.

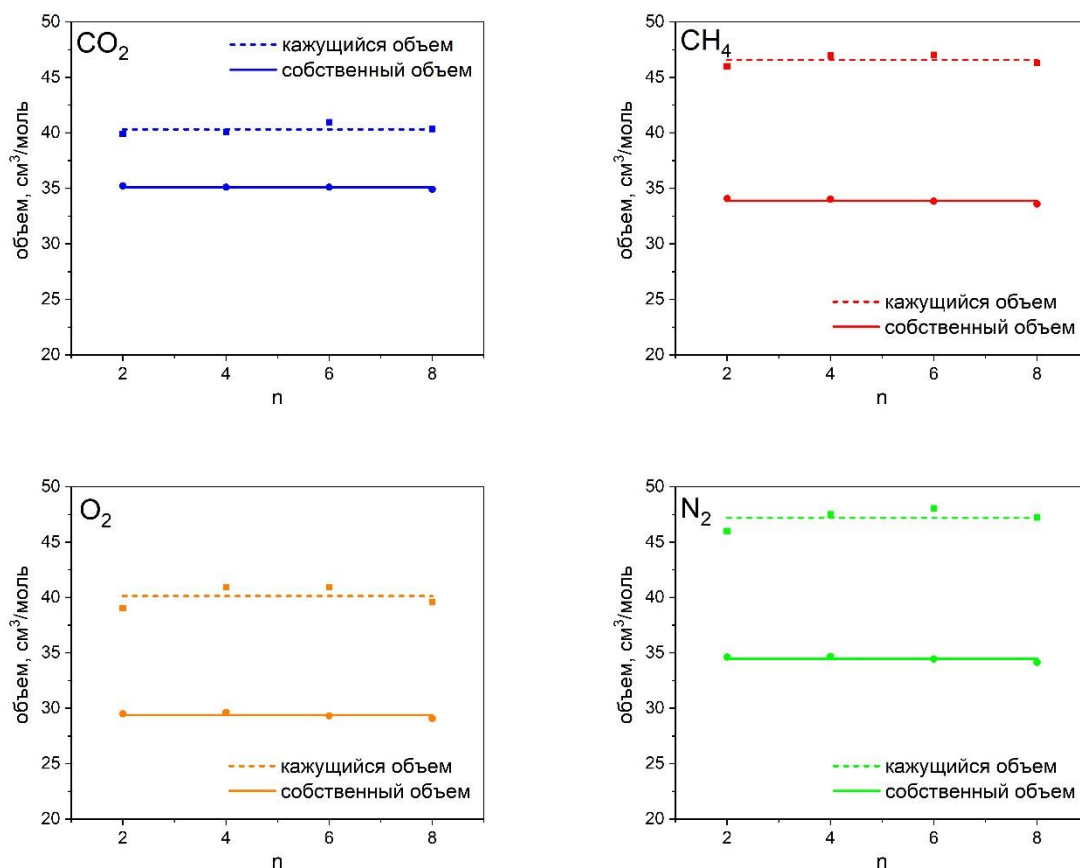


Рисунок 48. Кажущиеся (пунктирные линии) и собственные (сплошные линии) мольные объемы CO_2 , CH_4 , O_2 , N_2 в $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ в зависимости от длины алкильного заместителя n .

Полученные величины кажущегося объема для CO_2 хорошо совпадают с литературными данными. Экспериментально полученное значение парциального мольного объема CO_2 в $[\text{C}_6\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ равно $39.4 \pm 1.3 \text{ см}^3/\text{моль}$ (при бесконечном разбавлении кажущийся мольный объем совпадает с парциальным) [196]. В этой же работе для парциального мольного объема CH_4 получено значение $35.8 \pm 5 \text{ см}^3/\text{моль}$, а в работе [130] рассчитанный парциальный мольный объем CH_4 лежит в диапазоне $46.1\text{--}52.2 \text{ см}^3/\text{моль}$. Для кажущихся объемов O_2 , N_2 в исследуемых ИЖ литературные данные не найдены.

Отметим, что для всех исследуемых газов кажущийся объем превышает их собственный объем. Это превышение означает, что газовые молекулы при растворении привносят дополнительный свободный объем, «разрыхляя» ИЖ.

На рисунке 49 показаны рассчитанные значения ΔV^{IL} для CO_2 , CH_4 , O_2 и N_2 , т.е. разности между пунктирными и сплошными линиями, взятыми из рисунка 48.

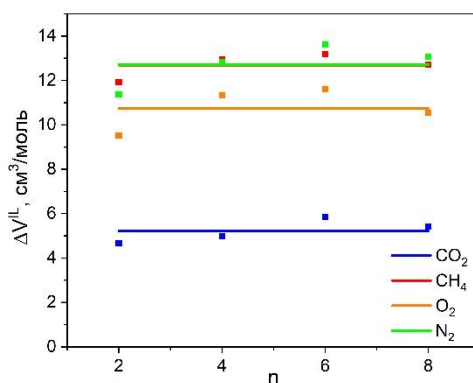


Рисунок 49. Изменение объема ИЖ (ΔV^{IL}) при растворении CO_2 , CH_4 , O_2 и N_2 в зависимости от длины алкильного заместителя n . Данные для CO_2 показаны синим, для CH_4 – красным, для O_2 – оранжевым, для N_2 – зеленым. Сплошные линии соответствуют средним значениям.

Видно, что CO_2 вносит примерно в два раза меньше дополнительного свободного объема в исследуемые ИЖ по сравнению с CH_4 , O_2 и N_2 . Это коррелирует с их растворимостью, которая для CO_2 заметно больше. Согласно существующим теоретическим представлениям, при растворении нужно затратить энергию на формирование полости в растворителе. При растворении CH_4 , O_2 и N_2 затрат на это больше, судя по тому, что для них требуется создать большую полость. Можно предположить, что этот фактор существенно влияет на растворимость наших газов. Подчеркнем, что мы здесь обсуждаем пустой объем, относящийся к ИЖ. Пустой объем, который относится к растворенной молекуле газа, входит в ее собственный объем.

6.2. Распределения интерстициальных сфер

На рисунке 50 изображены распределения интерстициальных сфер по их радиусам для растворов CO_2 , CH_4 , O_2 , N_2 в $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ. Напомним, что размер интерстициальных сфер характеризует размер межмолекулярных пустот, присутствующих в исследуемой системе. Распределения нормированы на единицу, т.е. отражают вероятность найти интерстициальную сферу с определенным радиусом. Распределения для ближайших сфер, расстояние от центра которых до поверхности ближайшего атома газовой молекулы не превышает 0.2 нм, показаны

красным. Синим показано распределение сфер, центры которых находятся на расстояниях от 0.2 нм до 1 нм от поверхности ближайшего атома газовой молекулы, черным – распределение для всех интерстициальных сфер в растворе, черными точками – распределение всех интерстициальных сфер в чистой ИЖ.

Видно, что распределение для ближайших сфер существенно сдвинуто в сторону больших радиусов, по сравнению с другими распределениями. Это говорит о том, что вблизи растворенных газовых молекул появляются более крупные межмолекулярные пустоты. Интересно также отметить, что уже за пределами 0.2 нм от растворенной молекулы интерстициальные сферы практически такие же как в объеме раствора. Кроме того, общее распределение интерстициальных сфер в смеси практически такое же, как в чистых ИЖ. Это означает, что дополнительный свободный объем, привнесенный молекулами газа, локализован в непосредственной близости от них.

Таким образом, мы видим, что растворенные газовые молекулы вызывают формирование дополнительных крупных межмолекулярных пустот, причем эти пустоты возникают именно в локальном окружении растворенной молекулы. Можно также отметить, что сдвиг распределения ближайших интерстициальных сфер вправо для смеси с CO_2 меньше, чем для других газов.

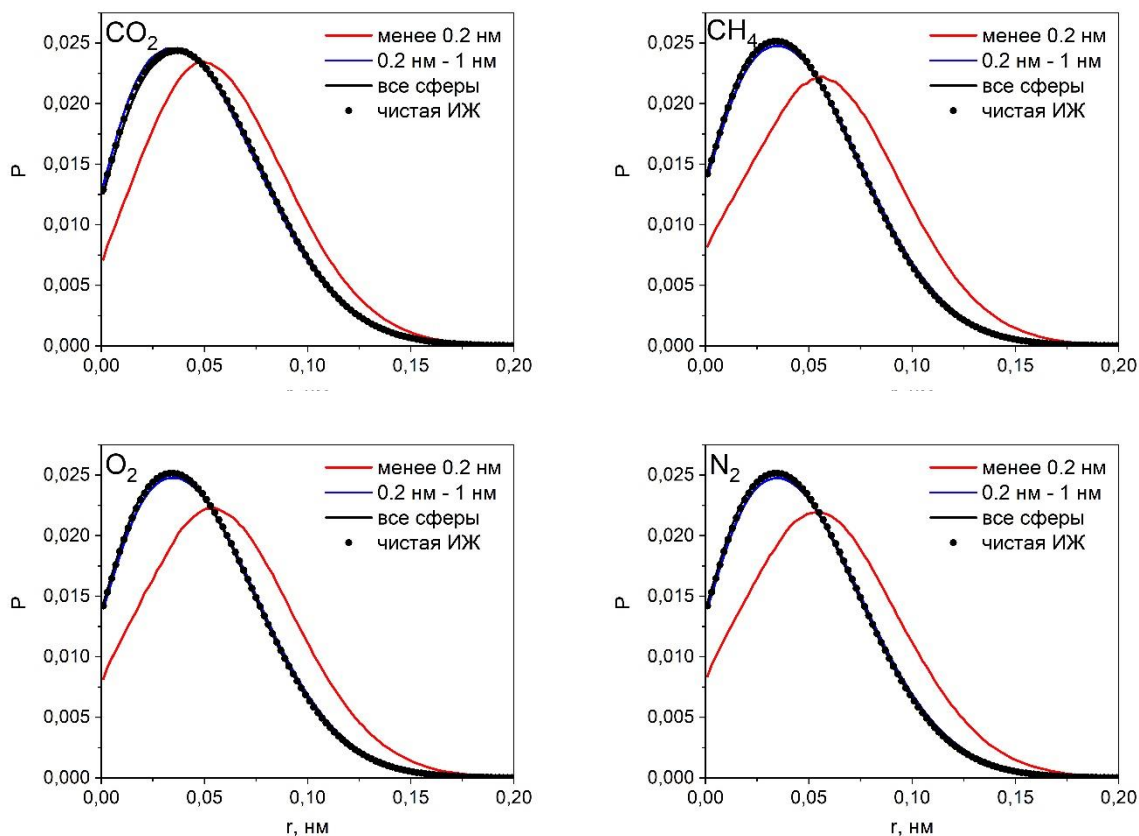


Рисунок 50. Распределения интерстициальных сфер по радиусам для смесей CO₂, CH₄, O₂, N₂ в [C₂MIM][NTf₂] ИЖ. Распределения для ближних сфер, центр которых находится ближе чем 0.2 нм от поверхности газовой молекулы, показаны красным. Синим показано распределение для сфер, центры которых расположены на расстояниях между 0.2 нм и 1 нм от поверхности газовой молекулы, черным – распределение для всех интерстициальных сфер в растворе, черными точками – распределение всех сфер в чистой ИЖ.

Аналогичные распределения интерстициальных сфер были получены для ИЖ с длинами алкильного заместителя 4, 6 и 8 атомов углерода. Для всех исследуемых ИЖ было обнаружено одинаковое поведение растворенных газовых молекул: вблизи растворенных молекул возникают дополнительные крупные межмолекулярные пустоты. Таким образом, независимо от длины алкильного заместителя, дополнительные крупные межмолекулярные пустоты появляются вблизи растворенной молекулы газа.

6.3. Распределения молекул газа вблизи компонентов ИЖ

Остается вопрос, вблизи каких ионов или их частей предпочитают располагаться растворенные молекулы газа. Для ответа на этот вопрос мы рассчитываем ФРП для центров растворенных газовых молекул относительно поверхности выбранного компонента ИЖ, т.е. относительно анионов, голов и хвостов катионов. Поскольку ионы достаточно большие и

обладают неправильной формой, то ФРР относительно поверхности более информативны, чем, например, рассчитанные от центров масс ионов или от центров всех атомов ИЖ.

Рассчитанные ФРР представляют собой гистограммы расстояний между поверхностью выбранного компонента ИЖ и центром молекулы газа, усредненные по всем молекулам компонента в модели. Таким образом, положение первого пика рассчитанных ФРР показывает, как близко молекулы газа подходят к поверхности выбранного иона (компоненты), а интеграл от ФРР по выбранному интервалу расстояний дает количество молекул газа, находящихся на таких расстояниях от поверхности иона.

На рисунке 51 изображены ФРР, рассчитанные от центра растворенных молекул CO_2 в $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ до поверхности анионов (синий), голов катионов (красная линия) и алкильных заместителей катионов.

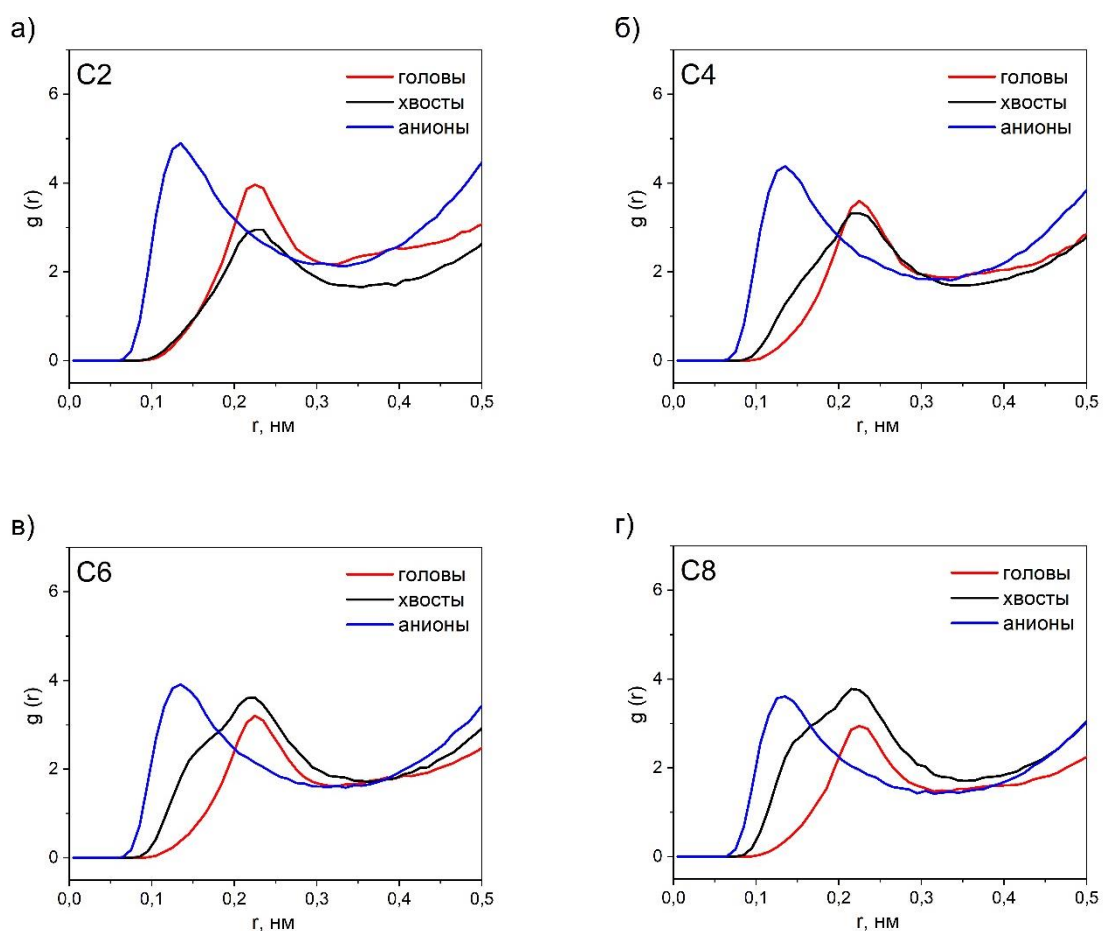


Рисунок 51. Парциальные ФРР между центрами растворенных молекул CO_2 и поверхностями анионов (синий), голов катионов (красная линия) и хвостов катионов (черный) для разных ИЖ: $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (а), $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (б), $[\text{C}_6\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (в), $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (г).

Видно, что молекулы CO_2 располагаются ближе к поверхностям анионов, чем к другим компонентам ИЖ, что особенно заметно для ионной жидкости с коротким алкильным

заместителем. При увеличении длины алкильного заместителя появляются молекулы CO_2 , находящиеся вблизи его атомов, что проявляется в появлении плеча на ~ 0.14 нм на распределении для хвостов, черная линия. Такое плечо говорит о реализации нового окружения для молекул CO_2 , например, они могут располагаться в неполярной области, образованной длинными алкильными заместителями. Однако и в $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ молекулы CO_2 преимущественно располагаются ближе к анионам. При этом молекулы CO_2 держатся вдали от имидазольных колец катионов. Полученные данные согласуются с работой [160], в которой показывается, что растворенные в имидазолиевых ИЖ молекулы CO_2 предпочитают находиться преимущественно вблизи анионов, а вблизи имидазольного кольца их меньше, чем вблизи атомов алкильного заместителя.

Мы рассчитали аналогичные ФРП для растворов CH_4 , O_2 и N_2 относительно поверхностей анионов. На рисунке 52 такие распределения приведены для $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ и $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ.

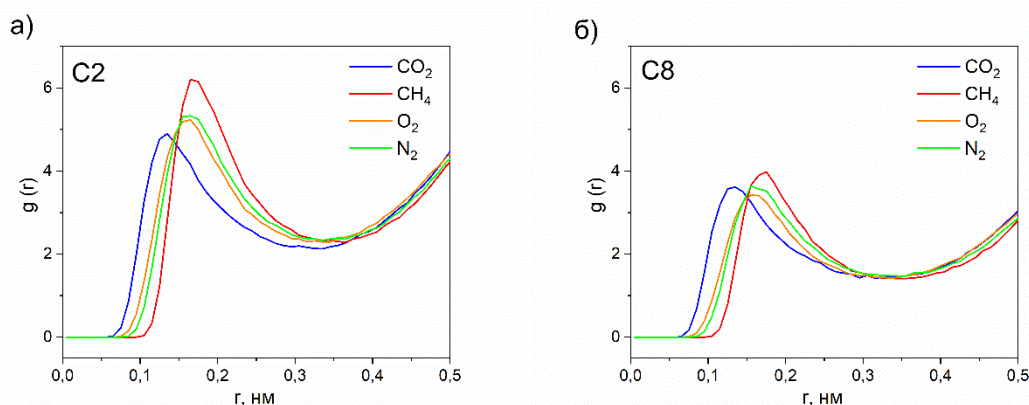


Рисунок 52. Парциальная ФРП между центром растворенной газовой молекулы и поверхностью аниона. $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (а), $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (б). Данные для CO_2 показаны синим, для CH_4 – красным, для O_2 – оранжевым, для N_2 – зеленым.

Отметим, что ФРП для O_2 и N_2 практически совпадают. По-видимому, положения их пиков зависят только от ван-дер-ваальсового размера молекул. Молекула метана немного больше, поэтому первый пик на ее ФРП немного сдвинут вправо.

Как отмечалось выше, интеграл под ФРП показывает число молекул газа, находящихся на определенных расстояниях от выбранного иона. Интенсивности первых пиков ФРП показывают, что число молекул N_2 , CH_4 и O_2 в ближайшем окружении анионов не меньше, чем CO_2 . Однако фундаментальная разница между CO_2 и другими газами состоит в том, что молекулы CO_2 располагаются значительно ближе к поверхности анионов. Таким образом, можно предположить, что полученные ФРП указывают на наличие характерного взаимодействия между молекулами CO_2 и анионами, отсутствующее в случае других газов.

Отметим, что положение максимума для CO_2 (0.130 нм) довольно близко к значению радиуса С атома в молекуле CO_2 . По-видимому, CO_2 контактируют с анионами положительно заряженными С-атомами. Для того, чтобы понять с какими именно атомами аниона чаще контактируют молекулы CO_2 , мы также рассчитали ФРП между С-атомами CO_2 и различными атомами $[\text{NTf}_2]^-$ аниона (Рисунок 53).

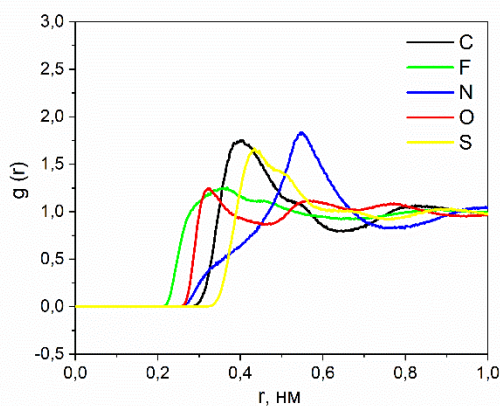


Рисунок 53. ФРП между С-атомами молекулы CO_2 и различными атомами $[\text{NTf}_2]^-$ аниона. Показана ФРП для $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ.

Видно, что молекула CO_2 примерно равновероятно находится в близком контакте с F и O атомами аниона и располагается на некотором удалении от других, экранированных атомов аниона. Наши выводы совпадают с результатами, полученными в работе [197], где было экспериментально показано, что молекула CO_2 находится в контакте с F и O атомами $[\text{NTf}_2]^-$ аниона. Здесь мы привели ФРП для $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ, для остальных ИЖ были получены аналогичные результаты.

На рисунке 54 изображены ФРП между поверхностью голов катионов и центрами растворенных газовых молекул для $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ и $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ. Видно, что молекулы CO_2 располагаются дальше от поверхности имидазольных колец, чем другие газы.

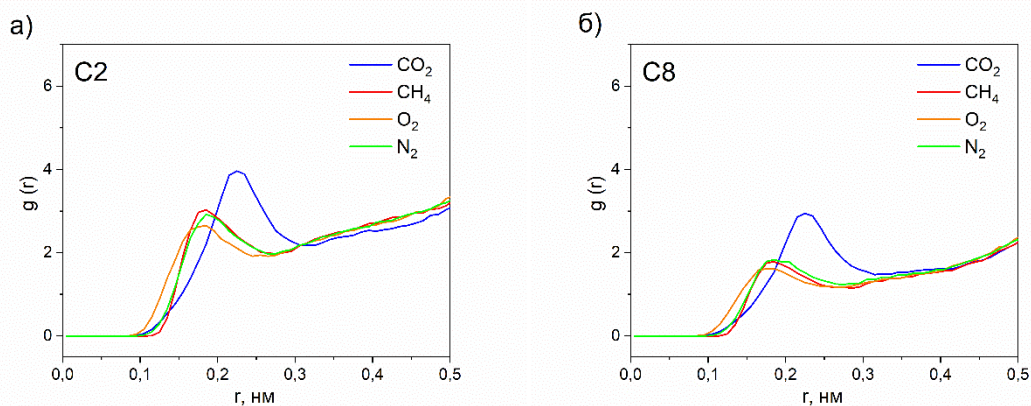


Рисунок 54. Парциальная ФРП между центром растворенной газовой молекулы и поверхностью голов катионов. $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (а), $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (б).

На рисунке 55 изображена ФРП между центрами растворенных газовых молекул и поверхностью хвостов катионов для $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ и $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ. Молекулы CO_2 располагаются дальше от поверхностей хвостов катионов, чем другие газовые молекулы.

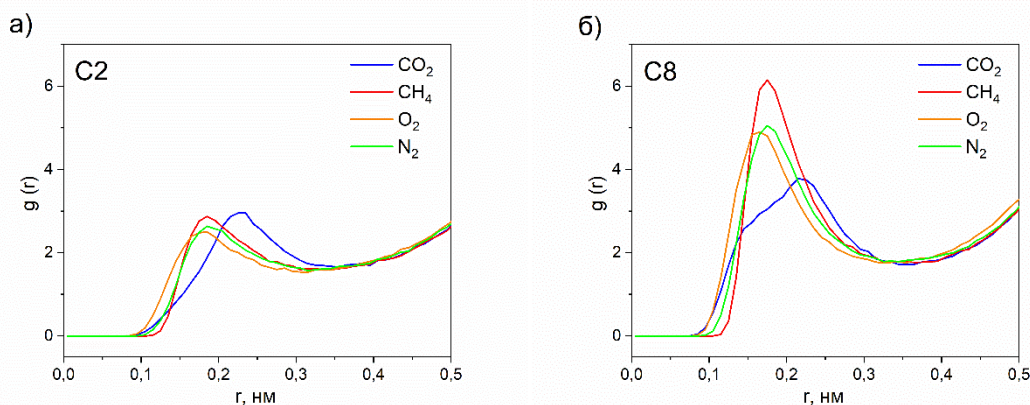


Рисунок 55. Парциальная ФРП между поверхностью алкильного заместителя катиона и центром растворенной газовой молекулы. $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ (а) и $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ (б).

Отметим, что пик для CO_2 находится на расстоянии примерно 0.23 нм как от поверхности хвостов (Рисунок 55), так и от поверхности голов катионов (Рисунок 54). По-видимому, это является следствием того, что молекула CO_2 преимущественно располагается рядом с анионами, контактируя с F и O атомами аниона положительно заряженным C-атомом. При этом получается, что молекула CO_2 располагается на некотором удалении от поверхности катиона. На рисунке 56 приведено характерное расположение молекулы CO_2 (показана зеленым) и ближайших к ней ионов. Под ближайшими ионами мы подразумеваем те, хотя бы один атом которых располагает на расстоянии ближе, чем 0.5 нм к какому-то атому CO_2 . Кадр взят из МД моделирования раствора CO_2 в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ.

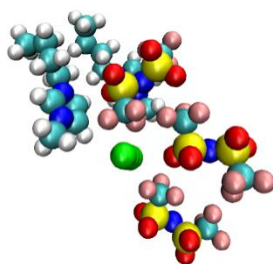


Рисунок 56. Характерное расположение молекулы CO_2 (показана зеленым) и ближайших к ней ионов.

Для $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ, как уже отмечалось выше, на ФРП, рассчитанной относительно алкильных заместителей, на распределении для CO_2 появляется плечо на расстоянии ≈ 0.14 нм, положение которого хорошо совпадает с положением первых пиков для остальных газов. Это позволяет предположить, что некоторые молекулы CO_2 располагаются в регионах, сформированных длинными алкильными заместителями, аналогично молекулам N_2 , CH_4 или O_2 . Пример такого расположения молекулы CO_2 , а также аналогичного расположения O_2 приведен на рисунке 57. Кадры взяты из МД моделирования. В то же время, в основном, молекулы CO_2 располагаются в контакте с анионами на некотором удалении от поверхности катионов, как показывает наличие основного пика на 0.22 нм.

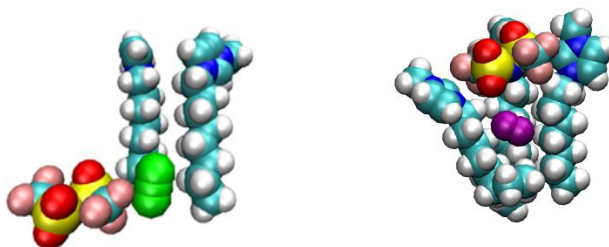


Рисунок 57. Расположение молекулы CO_2 (показана зеленым) в области длинных алкильных заместителей в $[\text{C}_8\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ, и аналогичное расположение молекулы O_2 (показана фиолетовым) в такой же ИЖ.

Таким образом, мы показываем, что молекулы CO_2 располагаются в основном вблизи анионов, в то время как другие растворенные газы находятся на примерно одинаковых расстояниях относительно поверхностей всех компонентов ИЖ, которые определяются их ван-дер-ваальсовыми размерами.

Напомним, что области вблизи анионов в исследуемых ИЖ обладают большей локальной плотностью, что обсуждалось в Главе 5. Этот факт также можно связать с тем, что молекулы CH_4 , O_2 и N_2 привносят в раствор больший дополнительный объем, чем CO_2 , который преимущественно находится в плотной области вблизи анионов.

6.4. Моделирование аналогов CO_2 с различным значением квадрупольного момента

Преимущественное расположение молекул CO_2 вблизи поверхности анионов указывает на наличие взаимодействия между ними. Взаимодействие между CO_2 и анионами давно

обсуждается в литературе и высказывается предположение, что оно может быть связано с квадрупольным моментом CO_2 [143]. Чтобы проверить это предположение, мы исследовали модельные молекулы CO_2 -аналогов с уменьшенным квадрупольным моментом, сохраняя массы атомов и другие взаимодействия неизменными. Прежде всего мы рассмотрели нейтральный аналог CO_2 , т.е. молекулу CO_2 с выключенными зарядами (модель Q0), т.е. модель, у которой квадрупольный момент равен нулю. Кроме того, рассмотрены две модели, в которых заряды сохранялись, но отрицательные заряды были смещены ближе к центру молекулы (модели Q1 и Q2). Таким способом мы уменьшаем квадрупольный момент молекулы CO_2 , поскольку он прямо пропорционален квадрату расстояния между зарядами. В модели Q1 расстояние между С атомом молекулы CO_2 и отрицательными зарядами составило 0.099 нм. Таким образом, квадрупольный момент в модели Q1 уменьшен примерно на 25% по сравнению с молекулой CO_2 . В модели Q2 расстояние между С атомом молекулы CO_2 и отрицательными зарядами составило 0.081 нм, т.е. квадрупольный момент был уменьшен в два раза.

На рисунке 58 схематично изображены молекула CO_2 и ее аналоги с уменьшенным квадрупольным моментом.

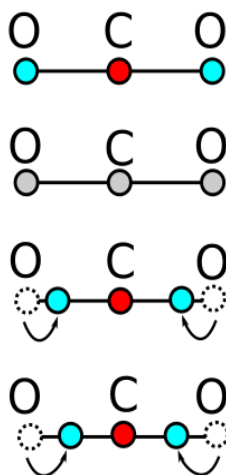


Рисунок 58. Схематичное изображение молекулы CO_2 и ее аналогов с уменьшенным квадрупольным моментом. Сверху вниз: молекула CO_2 , молекула CO_2 с выключенными зарядами (модель Q0) и две модели с уменьшенным квадрупольным моментом (модели Q1 и Q2).

Для полученных аналогов CO_2 мы рассчитали модели растворов в $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ и исследовали их свойства. Параметры моделирования и составы растворов использовались такие же как и для оригинальной модели CO_2 , см. секцию 2.1.5.

На рисунке 59 показаны кажущиеся (отмечены квадратами) и собственные (кружки) объемы CO_2 и его нейтрального аналога (модель Q0). Напомним, что разница между кажущимся и собственным объемами показывает дополнительный свободный объем, который формируют растворенные газы в ИЖ.

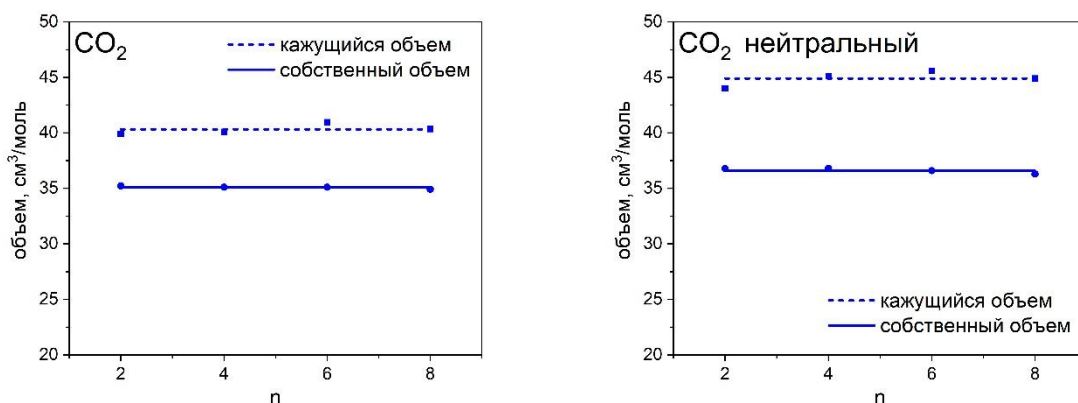


Рисунок 59. Кажущиеся (квадратики) и собственные (кружки) объемы CO_2 (слева) и его нейтрального аналога, модель Q0 (справа).

Можно заметить, что нейтральный аналог CO_2 приносит значительно больше дополнительного свободного объема во все исследуемые ИЖ.

Для того, чтобы сравнить расположение в растворе молекул CO_2 и его нейтрального аналога мы рассчитали ФРР между центрами растворенных газовых молекул и поверхностью различных компонентов ИЖ, так же как это было проделано в секции 6.3. На рисунке 60 приведено сравнение функций радиального распределения молекул CO_2 и его нейтрального аналога в $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ. ФРР для CO_2 взята из рисунка 51.

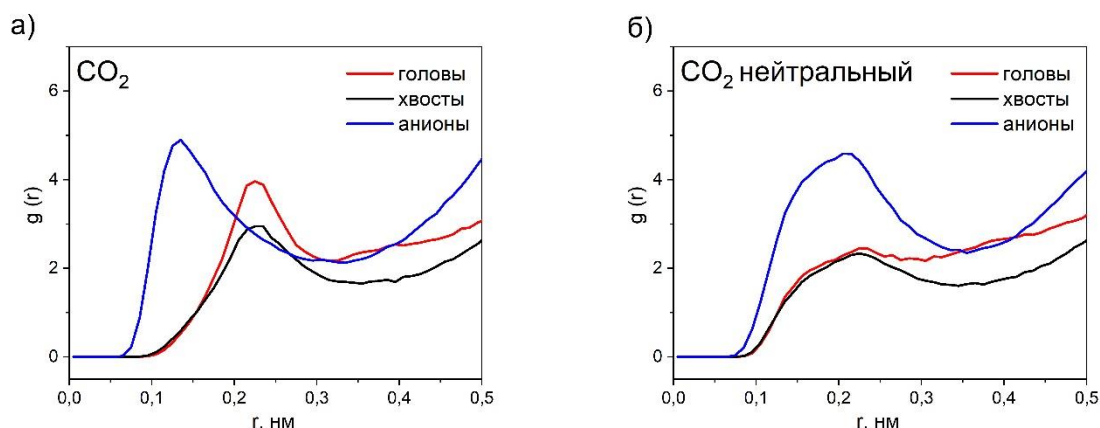


Рисунок 60. Справа: ФРР между центрами растворенных молекул CO_2 и поверхностью различных компонентов $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ, ФРР взяты из рисунка 51. Слева: аналогичные ФРР для нейтрального аналога CO_2 .

Видно, что для нейтрального аналога CO_2 положения первых максимумов ФРР, рассчитанных относительно поверхности различных компонентов ИЖ, практически совпадают, в отличие от растворов оригинального CO_2 , где ФРР относительно поверхности аниона располагается заметно левее остальных. Это показывает, что при выключении кулоновских зарядов исчезает специфическое взаимодействие между CO_2 и анионами.

На рисунке 61 приведены ФРР между центрами различных аналогов CO_2 (модели Q0, Q1 и Q2) и поверхностью анионов в $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ.

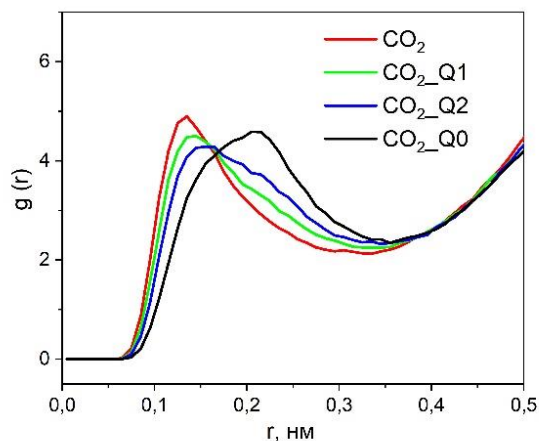


Рисунок 61. ФРР между центрами различных аналогов CO_2 (модели Q0, Q1 и Q2) и поверхностью анионов в $[\text{C}_2\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ.

Приведенные ФРР показывают, что, чем меньше квадрупольный момент аналога CO_2 (вплоть до нуля в случае нейтральной модели Q0), тем дальше от поверхности аниона располагаются такие молекулы. Таким образом, видно, что уменьшение квадрупольного момента уменьшает взаимодействие между CO_2 и анионом.

При этом, уменьшение квадрупольного момента приводит к увеличению дополнительного свободного объема, который растворенные молекулы формируют в ИЖ. Если оригинальный CO_2 добавлял $4 \pm 1 \text{ см}^3/\text{моль}$ дополнительного свободного объема, то модель Q1 добавляет $5 \pm 1 \text{ см}^3/\text{моль}$, модель Q2 – $6 \pm 1 \text{ см}^3/\text{моль}$, а полностью нейтральный аналог CO_2 – $8 \pm 1 \text{ см}^3/\text{моль}$. Интересно также отметить, что полученное значение дополнительного свободного объема для нейтрального аналога CO_2 примерно совпадает со значениями для других исследуемых газов O_2 , CH_4 и N_2 . Таким образом, можно сказать, что меньший дополнительный свободный объем, приносимый растворенными молекулами CO_2 , связан с электростатическим взаимодействием молекулы CO_2 и анионов.

6.5. Влияние аниона на растворы газов в ИЖ

Как было показано выше, растворенный CO_2 взаимодействует с анионами ИЖ, что приводит как к формированию меньшего дополнительного свободного объема, так и к дополнительному взаимодействию с растворителем, что совокупно приводит к его более высокой растворимости по сравнению с другими газами. Интересным кажется сравнить полученные результаты с тем, что получится в ИЖ с другим анионом. Для этого мы рассмотрели две ионные жидкости с имидазолиевым катионом $[\text{C}_4\text{MIM}]$ и анионами $[\text{BF}_4]$ и $[\text{PF}_6]$. Для них также были рассчитаны МД модели растворов исследуемых газов. Для моделирования этих ИЖ было использовано поле сил CL&P [178]. Для согласованности мы также получили модели растворов газов в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ, используя это же поле сил.

Из литературных данных известно, что растворимости газов в этих ИЖ уменьшаются в ряду $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2] < [\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4] < [\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$. В Таблице 2 приведены константы Генри, k_H , (обратные растворимости) для обсуждаемых ИЖ. Данные взяты из литературы. Константы Генри для $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ экстраполированы для $T = 300\text{K}$. Видно, что растворимости газов в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ заметно выше, чем в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ ИЖ. Видно, что растворимости газов в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ заметно выше, чем в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ ИЖ.

Таблица 2. Константы Генри k_H /бар для $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$, $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ ИЖ.

	$[\text{NTf}_2]^*$	$[\text{BF}_4]**$	$[\text{PF}_6]***$
CO_2	28 ± 3	$57 \pm 0,5$	$55 \pm 0,1$
CH_4	224 ± 15	931 ± 14	743 ± 5
O_2	523 ± 21	1595 ± 10	1094 ± 7
N_2	858 ± 42	1734 ± 9	1245 ± 3

*Данные взяты из [195].

**Данные взяты из [198].

***Данные взяты из [199].

Мы рассчитали объемы модельных боксов, включающих 512 ионных пар, в моделях чистых ИЖ и получили следующие результаты: объем $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ равен $246.19 \pm 0.02 \text{ нм}^3$, $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ – $161.02 \pm 0.03 \text{ нм}^3$, а $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ – $177.54 \pm 0.05 \text{ нм}^3$. Таким образом,

несмотря на практически одинаковые k_H , растворимость CO_2 , приведенная на единицу объема ИЖ, в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ примерно в 1,1 раза выше, чем в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$.

Мы рассчитали модели растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в этих ИЖ (параметры моделирования использовались такие же, как для расчетов растворов газов в $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$) и провели анализ, аналогичный описанному в секции 6.1, рассчитав для каждого раствора кажущийся и собственный объем растворенных газов, а также их разницу, т.е. дополнительный свободный объем, внесенный растворенным газом в систему. Результаты, полученные для дополнительного свободного объема, ΔV^{IL} , приведены на рисунке 62.

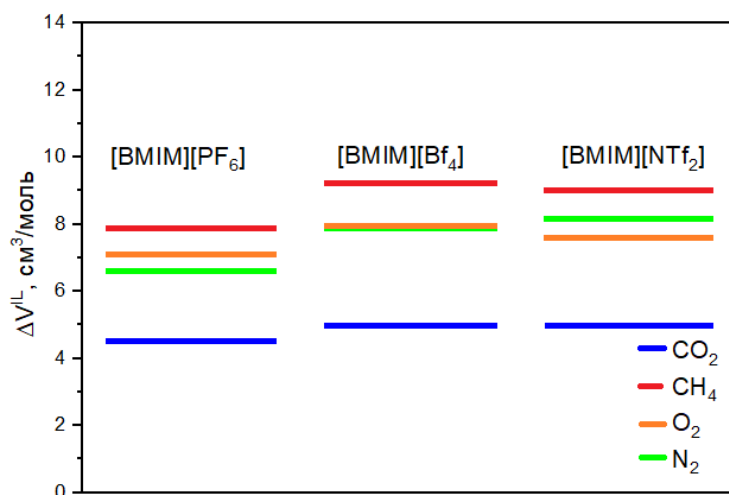


Рисунок 62. Изменение объема, относящегося к ИЖ (ΔV^{IL}) в $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$, $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ при растворении CO_2 , CH_4 , O_2 и N_2 . Данные для CO_2 показаны синим, для CH_4 – красным, для O_2 – оранжевым, для N_2 – зеленым.

Рисунок 62 показывает, что во всех ИЖ ΔV^{IL} для растворенного CO_2 заметно меньше, чем для других газов. Для чистых ИЖ мы также рассчитали доли свободного объема, F , как относящиеся ко всей жидкости целиком, так и значения F различных компонентов: анионов, «голов» и «хвостов» катионов, поскольку, возможно, для CO_2 важен именно свободный объем в области анионов. Полученные данные приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Доли свободного объема, F , как общие, так и различных компонентов в чистых $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$, $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$.

	$[\text{C}_4\text{MIM}][\text{NTf}_2]$	$[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$	$[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$
F, общая	0.1951	0.187	0.185
F, «головы»	0.1856	0.175	0.177
F, «хвосты»	0.235	0.2237	0.222

F, анионы	0.185	0.1663	0.165
-----------	-------	--------	-------

Приведенные данные показывают, что в $[C_4MIM][BF_4]$ и $[C_4MIM][PF_6]$ ИЖ доли свободного объема как общая, так и для всех компонентов примерно совпадают. Интересно, что это коррелирует со схожей растворимостью всех газов в этих ИЖ, особенно, если рассматривать растворимости, приведенные на объем ИЖ. В $[C_4MIM][NTf_2]$ ИЖ все рассчитанные доли пустого объема значительно выше, особенно F в области анионов, по сравнению с такой же F для $[C_4MIM][BF_4]$ и $[C_4MIM][PF_6]$ ИЖ. По-видимому, более высокие доли свободного объема определяют более высокую растворимость газов в $[C_4MIM][NTf_2]$ ИЖ по сравнению с $[C_4MIM][BF_4]$ и $[C_4MIM][PF_6]$ ИЖ, в том числе и для CO_2 . Интересно также отметить, что при этом взаимодействие CO_2 и анионов $[BF_4]$ и $[PF_6]$ оказывается более сильным, чем взаимодействие CO_2 и анионов $[NTf_2]$ [10].

Итак, в данной главе, с помощью МД моделирования и количественного анализа межмолекулярных пустот изучены растворы газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в $[C_nMIM][NTf_2]$, $[C_4MIM][BF_4]$ и $[C_4MIM][PF_6]$ ИЖ. Мы показали, что все рассмотренные молекулы газа добавляют свободный объем в ИЖ. При этом молекулы CO_2 приносят заметно меньше дополнительного свободного объема, чем другие газы, причем это справедливо для всех рассмотренных ИЖ, в том числе и с различными анионами. Этот результат коррелирует с более высокой растворимостью CO_2 в ИЖ, что кажется разумным, поскольку меньший дополнительный свободный объем приводит к меньшему возмущению ионов ИЖ при формировании в ней полости для размещения молекулы газа. С помощью расчета ФРП было показано, где преимущественно располагаются растворенные молекулы. Мы показали, что CO_2 предпочитает располагаться вблизи анионов, в то время как другие газы распределяются примерно одинаково вокруг всех компонентов ИЖ. Варьируя квадрупольный момент CO_2 , мы также показали, что такое преимущественное расположение CO_2 связано с электростатическим взаимодействием между CO_2 и анионом. Исследуя ИЖ с разными анионами, мы также подтверждаем имеющееся в литературе мнение, что растворимости газов, в частности CO_2 , в ИЖ коррелируют с долей свободного объема в них. Об этом говорит более высокая растворимость газов в $[C_4MIM][NTf_2]$ по сравнению с $[C_4MIM][BF_4]$ и $[C_4MIM][PF_6]$ ИЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Реализован подход для количественного исследования свободного объема в сложных молекулярных системах, основанный на использовании метода Вороного-Делоне. На примере молекулярно-динамических моделей липидных бислоев, ионных жидкостей и их смесей с газами показаны возможности расчета различных характеристик межмолекулярного пространства.

2. Добавление глицерризиновой кислоты (ГК) в липидные бислои не приводит к образованию в них дополнительных пустот. Напротив, вокруг молекулы ГК формируется более плотное локальное окружение. Это означает, что способность ГК усиливать проницаемость мембраны не связана с созданием в ней дополнительных пустот, как обычно считается.

3. На примере ионной жидкости [BMIM][PF₆] и нейтральной смеси аналогичных молекул показано, что структура ИЖ в целом определяется непроницаемостью атомов, а заряды формируют специфическое пространственное распределение компонентов в рамках этой общей геометрической структуры.

4. Для серии ионных жидкостей [C_nMIM][NTf₂] с разной длиной алкильного заместителя катиона (n = 2, 4, 6, 8) показано, что свободный объем, относящийся к анионам и имидазольным кольцам катионов не возрастает с ростом n. При этом, области анионов обладают наибольшей локальной плотностью, а области алкильных заместителей – наименьшей.

5. Сравнение чистых ионных жидкостей [C_nMIM][NTf₂] со растворами газов CO₂, O₂, N₂, CH₄ в них показало, что все рассмотренные газы при растворении вносят дополнительный свободный объем. При этом CO₂ вносит заметно меньший свободный объем, чем другие газы, что коррелирует с их растворимостью: CO₂ растворяется в этих жидкостях значительно лучше.

6. Молекулы CO₂ в ИЖ располагаются преимущественно вблизи анионов, тогда как другие газы распределены примерно одинаково вокруг всех компонентов ИЖ. Показано, что эта особенность CO₂ связана с наличием у него заметного квадрупольного момента.

Список используемой литературы

1. Voronoi G. Nouvelles applications des paramètres continus à théorie des formes quadratiques. Deuxième Mémoire. Recherches sur les paralléloèdres primitifs. / Voronoi G. // Journal für die reine und angewandte Mathematik – 1909. – Vol. 1909 – № 136 – P. 67–182.
2. Delaunay B. Sur la sphere vide / Delaunay B. // Izv. Akad. Nauk SSSR, Otdelenie Matematicheskii i Estestvennyka Nauk – 1934. – Vol. 7 – № 793–800 – P. 1–2.
3. Aurenhammer F. Voronoi diagrams and Delaunay triangulations / F. Aurenhammer, R. Klein, D.-T. Lee. – New Jersey: World Scientific, 2013. – 337p.
4. Medvedev N.N. Voronoi-Delaunay Method for Non-crystalline Structures / N. N. Medvedev. – Novosibirsk: SB Russian Academy of Science, 2000. – 209p.
5. Okabe A. Spatial tessellations: concepts and applications of Voronoi diagrams / A. Okabe, B. Boots, K. Sugihara, S. N. Chiu. – 2nd. – Chichester ; New York: Wiley, 2000. – 671p.
6. Selyutina O.Yu. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug / Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. // International Journal of Pharmaceutics – 2019. – Vol. 559 – P. 271–279.
7. Su X. Glycyrrhizic acid: A promising carrier material for anticancer therapy / Su X., Wu L., Hu M., Dong W., Xu M., Zhang P. // Biomedicine & Pharmacotherapy – 2017. – Vol. 95 – P. 670–678.
8. Roy D. Dynamics in an Idealized Ionic Liquid Model / Roy D., Patel N., Conte S., Maroncelli M. // The Journal of Physical Chemistry B – 2010. – Vol. 114 – № 25 – P. 8410–8424.
9. Roy D. An Improved Four-Site Ionic Liquid Model / Roy D., Maroncelli M. // The Journal of Physical Chemistry B – 2010. – Vol. 114 – № 39 – P. 12629–12631.
10. Lei Z. Gas Solubility in Ionic Liquids / Lei Z., Dai C., Chen B. // Chemical Reviews – 2014. – Vol. 114 – № 2 – P. 1289–1326.
11. Hu Y.-F. The molecular characteristics dominating the solubility of gases in ionic liquids / Hu Y.-F., Liu Z.-C., Xu C.-M., Zhang X.-M. // Chemical Society Reviews – 2011. – Vol. 40 – № 7 – P. 3802–3823.

12. Bernal J. D. The Bakerian Lecture, 1962 The structure of liquids / Bernal J. D. // Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences – 1964. – Vol. 280 – № 1382 – P. 299–322.
13. Torquato S. Jammed hard-particle packings: From Kepler to Bernal and beyond / Torquato S., Stillinger F.H. // Reviews of Modern Physics – 2010. – Vol. 82 – № 3 – P. 2633–2672.
14. Theory and Simulation of Hard-Sphere Fluids and Related Systems / под ред. Á. Mulero. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. – 546p.
15. Batschinski A.J. Untersuchungen Aber die innere Reibnng der Flüssigkeiten. I / Batschinski A.J. // Zeitschrift für Physikalische Chemie – 1913. – Vol. 84 – № 1 – P. 643–706.
16. Kincaid J.F. Free Volumes and Free Angle Ratios of Molecules in Liquids / Kincaid J.F., Eyring H. // The Journal of Chemical Physics – 1938. – Vol. 6 – № 10 – P. 620–629.
17. Doolittle A.K. Studies in Newtonian Flow. II. The Dependence of the Viscosity of Liquids on Free-Space / Doolittle A.K. // Journal of Applied Physics – 1951. – Vol. 22 – № 12 – P. 1471–1475.
18. Bondi A. Free Volumes and Free Rotation in Simple Liquids and Liquid Saturated Hydrocarbons / Bondi A. // The Journal of Physical Chemistry – 1954. – Vol. 58 – № 11 – P. 929–939.
19. Hildebrand J.H. "Free Volumes" in Liquids / Hildebrand J.H. // The Journal of Chemical Physics – 1959. – Vol. 31 – № 5 – P. 1423–1425.
20. Silva W. Revisiting Ionic Liquid Structure-Property Relationship: A Critical Analysis / Silva W., Zanatta M., Ferreira A.S., Corvo M.C., Cabrita E.J. // International Journal of Molecular Sciences – 2020. – Vol. 21 – № 20 – P. 7745.
21. Lee W.M. Selection of barrier materials from molecular structure / Lee W.M. // Polymer Engineering and Science – 1980. – Vol. 20 – № 1 – P. 65–69.
22. Lin H. Materials selection guidelines for membranes that remove CO2 from gas mixtures / Lin H., Freeman B.D. // Journal of Molecular Structure – 2005. – Vol. 739 – № 1–3 – P. 57–74.
23. Krevelen D.W. van. Properties of polymers: their correlation with chemical structure: their numerical estimation and prediction from additive group contributions / D. W. van Krevelen, K. te Nijenhuis. – 4th. – Amsterdam: Elsevier, 2009. – 1004c.

24. Ramdin M. State-of-the-Art of CO₂ Capture with Ionic Liquids / Ramdin M., Loos T.W. de, Vlucht T.J.H. // *Industrial & Engineering Chemistry Research* – 2012. – Vol. 51 – № 24 – P. 8149–8177.
25. Shannon M.S. Free Volume as the Basis of Gas Solubility and Selectivity in Imidazolium-Based Ionic Liquids / Shannon M.S., Tedstone J.M., Danielsen S.P.O., Hindman M.S., Irvin A.C., Bara J.E. // *Industrial & Engineering Chemistry Research* – 2012. – Vol. 51 – № 15 – P. 5565–5576.
26. Dai C. Gas solubility in long-chain imidazolium-based ionic liquids / Dai C., Lei Z., Chen B. // *AIChE Journal* – 2017. – Vol. 63 – № 6 – P. 1792–1798.
27. Hiwatari Y. Free volumes and liquidlike clusters in soft-core dense liquids and glasses / Hiwatari Y. // *The Journal of Chemical Physics* – 1982. – Vol. 76 – № 11 – P. 5502–5507.
28. J. O. Hirschfelder. *Molecular Theory of Gases and Liquids* / J. O. Hirschfelder, C. F. Curtiss, R. B. Bird. – John Wiley, New York. Chapman & Hall, London, 1954. – 1219p.
29. Henderson D. *The Theory of Liquids and Dense Gases* / Henderson D. // *Annual Review of Physical Chemistry* – 1964. – Vol. 15 – № 1 – P. 31–62.
30. Cohen M.H. Liquid-glass transition, a free-volume approach / Cohen M.H., Grest G.S. // *Physical Review B* – 1979. – Vol. 20 – № 3 – P. 1077–1098.
31. Grest G.S. *Liquids, Glasses, and the Glass Transition: A Free-Volume Approach* / под ред. I. Prigogine, S.A. Rice. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2007. – 455–525p.
32. Voloshin V.P. Investigation of free volume percolation under the liquid–glass phase transition / Voloshin V.P., Naberukhin Y.I., Medvedev N.N., Jhon M.S. // *The Journal of Chemical Physics* – 1995. – Vol. 102 – № 12 – P. 4981–4986.
33. Marrink S.J. Permeation Process of Small Molecules across Lipid Membranes Studied by Molecular Dynamics Simulations / Marrink S.J., Berendsen H.J.C. // *The Journal of Physical Chemistry* – 1996. – Vol. 100 – № 41 – P. 16729–16738.
34. Falck E. Impact of cholesterol on voids in phospholipid membranes / Falck E., Patra M., Karttunen M., Hyvönen M.T., Vattulainen I. // *The Journal of Chemical Physics* – 2004. – Vol. 121 – № 24 – P.12676.

35. Klähn M. What Determines CO₂ Solubility in Ionic Liquids? A Molecular Simulation Study / Klähn M., Seduraman A. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2015. – Vol. 119 – № 31 – P. 10066–10078.
36. Wenny M.B. Understanding Relationships between Free Volume and Oxygen Absorption in Ionic Liquids / Wenny M.B., Molinari N., Slavney A.H., Thapa S., Lee B., Kozinsky B., Mason J.A. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2022. – Vol. 126 – № 6 – P. 1268–1274.
37. Fábián B. Lateral Pressure Profile and Free Volume Properties in Phospholipid Membranes Containing Anesthetics / Fábián B., Sega M., Voloshin V.P., Medvedev N.N., Jedlovszky P. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2017. – Vol. 121 – № 13 – P. 2814–2824.
38. Marrink S.J. Free volume properties of a simulated lipid membrane / Marrink S.J., Sok R.M., Berendsen H.J.C. // *The Journal of Chemical Physics* – 1996. – Vol. 104 – № 22 – P. 9090–9099.
39. Dlubek G. Free volume in imidazolium triflimide ([C3MIM][NTf2]) ionic liquid from positron lifetime: Amorphous, crystalline, and liquid states / Dlubek G., Yu Y., Krause-Rehberg R., Beichel W., Bulut S., Pogodina N., Krossing I., Friedrich Ch. // *The Journal of Chemical Physics* – 2010. – Vol. 133 – № 12 – P. 124502.
40. Beichel W. Free volume in ionic liquids: a connection of experimentally accessible observables from PALS and PVT experiments with the molecular structure from XRD data / Beichel W., Yu Y., Dlubek G., Krause-Rehberg R., Pionteck J., Pfefferkorn D., Bulut S., Bejan D., Friedrich C., Krossing I. // *Physical Chemistry Chemical Physics* – 2013. – Vol. 15 – № 22 – P. 8821.
41. Yu Y. Free volume investigation of imidazolium ionic liquids from positron lifetime spectroscopy / Yu Y., Bejan D., Krause-Rehberg R. // *Fluid Phase Equilibria* – 2014. – Vol. 363 – P. 48–54.
42. Brooks N.J. Linking the structures, free volumes, and properties of ionic liquid mixtures / Brooks N.J., Castiglione F., Doherty C.M., Dolan A., Hill A.J., Hunt P.A., Matthews R.P., Mauri M., Mele A., Simonutti R., Villar-Garcia I.J., Weber C.C., Welton T. // *Chemical Science* – 2017. – Vol. 8 – № 9 – P. 6359–6374.
43. Tao S.J. Positronium Annihilation in Molecular Substances / Tao S.J. // *The Journal of Chemical Physics* – 1972. – Vol. 56 – № 11 – P. 5499–5510.
44. Eldrup M. The temperature dependence of positron lifetimes in solid pivalic acid / Eldrup M., Lightbody D., Sherwood J.N. // *Chemical Physics* – 1981. – Vol. 63 – № 1–2 – P. 51–58.

45. Consolati G. Positronium trapping in small voids: Influence of their shape on positron annihilation results / Consolati G. // *The Journal of Chemical Physics* – 2002. – Vol. 117 – № 15 – P. 7279–7283.
46. Olson B.G. Positron annihilation in syndiotactic polystyrene containing α and β crystalline forms / Olson B.G., Prodpran T., Jamieson A.M., Nazarenko S. // *Polymer* – 2002. – Vol. 43 – № 25 – P. 6775–6784.
47. Pohorille A. Cavities in molecular liquids and the theory of hydrophobic solubilities / Pohorille A., Pratt L.R. // *Journal of the American Chemical Society* – 1990. – Vol. 112 – № 13 – P. 5066–5074.
48. Margulis C.J. Computational study of imidazolium-based ionic solvents with alkyl substituents of different lengths / Margulis C.J. // *Molecular Physics* – 2004. – Vol. 102 – № 9–10 – P. 829–838.
49. Turner C.H. Molecular Simulation of the Thermophysical Properties of N-Functionalized Alkylimidazoles / Turner C.H., Cooper A., Zhang Z., Shannon M.S., Bara J.E. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2012. – Vol. 116 – № 22 – P. 6529–6535.
50. Pan F. Diffusion behavior of benzene/cyclohexane molecules in poly(vinyl alcohol)-graphite hybrid membranes by molecular dynamics simulation / Pan F., Peng F., Jiang Z. // *Chemical Engineering Science* – 2007. – Vol. 62 – № 3 – P. 703–710.
51. Heuchel M. Atomistic packing model and free volume distribution of a polymer with intrinsic microporosity (PIM-1) / Heuchel M., Fritsch D., Budd P.M., McKeown N.B., Hofmann D. // *Journal of Membrane Science* – 2008. – Vol. 318 – № 1–2 – P. 84–99.
52. Voloshin V.P. Void space analysis of the structure of liquids / Voloshin V.P., Beaufils S., Medvedev N.N. // *Journal of Molecular Liquids* – 2002. – Vol. 96–97 – P. 101–112.
53. Medvedev N.N. Interatomic voids in analysis of computer model structures of liquids and glasses / Medvedev N.N., Voloshin V.P. // *Journal of Structural Chemistry* – 2005. – Vol. 46 – № 1 – P. 98–102.
54. Alinchenko M.G. Morphology of Voids in Molecular Systems. A Voronoi–Delaunay Analysis of a Simulated DMPC Membrane / Alinchenko M.G., Anikeenko A.V., Medvedev N.N., Voloshin V.P., Mezei M., Jedlovszky P. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2004. – Vol. 108 – № 49 – P. 19056–19067.

55. Reddy Th.D.N. Nanostructure domains, voids, and low-frequency spectra in binary mixtures of *N,N*-dimethylacetamide and ionic liquids with varying cationic size / Reddy Th.D.N., Mallik B.S. // RSC Advances – 2020. – Vol. 10 – № 3 – P.1811–1827.
56. Reddy T.D.N. Hydrogen Bond Kinetics, Ionic Dynamics, and Voids in the Binary Mixtures of Protic Ionic Liquids with Alkanolamines / Reddy T.D.N., Mallik B.S. // The Journal of Physical Chemistry B – 2021. – Vol. 125 – № 21 – P. 5587–5600.
57. Ashbaugh H.S. Connections between the Anomalous Volumetric Properties of Alcohols in Aqueous Solution and the Volume of Hydrophobic Association / Ashbaugh H.S., Barnett J.W., Saltzman A., Langrehr M., Houser H. // The Journal of Physical Chemistry B – 2018. – Vol. 122 – № 13 – P. 3242–3250.
58. Yang Y. Understanding the molar volume of alkali-alkaline earth-silicate glasses via Voronoi polyhedra analysis / Yang Y., Tokunaga H., Ono M., Hayashi K., Mauro J.C. // Scripta Materialia – 2019. – Vol. 166 – P. 1–5.
59. Kadtsyn E.D. Volumetric properties of solutions on the perspective of Voronoi tessellation / Kadtsyn E.D., Nichiporenko V.A., Medvedev N.N. // Journal of Molecular Liquids – 2022. – Vol. 349 – P. 118173.
60. Кадцын Е. Использование разбиения Вороного для интерпретации объемных свойств раствора / Кадцын Е., Ничипоренко В., Медведев Н. // Журнал структурной химии – 2021. – Т. 62 – № 1 – С. 61–72.
61. Rabinovich A.L. Computer simulation study of intermolecular voids in unsaturated phosphatidylcholine lipid bilayers / Rabinovich A.L., Balabaev N.K., Alinchenko M.G., Voloshin V.P., Medvedev N.N., Jedlovszky P. // The Journal of Chemical Physics – 2005. – Vol. 122 – № 8 – P. 084906.
62. Voloshin V.P. Volumetric Properties of Hydrated Peptides: Voronoi–Delaunay Analysis of Molecular Simulation Runs / Voloshin V.P., Medvedev N.N., Andrews M.N., Burri R.R., Winter R., Geiger A. // The Journal of Physical Chemistry B – 2011. – Vol. 115 – № 48 – P. 14217–14228.
63. Voloshin V.P. Radial distribution functions of atoms and voids in large computer models of water / Voloshin V.P., Medvedev N.N., Naberukhin Yu.I., Geiger A., Klene M. // Journal of Structural Chemistry – 2005. – Vol. 46 – № 3 – P. 438–445.

64. Luchnikov V.A. Voronoi-Delaunay analysis of voids in systems of nonspherical particles / Luchnikov V.A., Medvedev N.N., Oger L., Troadec J.-P. // *Physical Review E* – 1999. – Vol. 59 – № 6 – P. 7205–7212.
65. Wei Y.D. A comparative study on local atomic configurations characterized by cluster-type-index method and Voronoi polyhedron method / Wei Y.D., Peng P., Yan Z.Z., Kong L.T., Tian Z.A., Dong K.J., Liu R.S. // *Computational Materials Science* – 2016. – Vol. 123 – P. 214–223.
66. Idrissi A. Detailed insight into the hydrogen bonding interactions in acetone–methanol mixtures. A molecular dynamics simulation and Voronoi polyhedra analysis study / Idrissi A., Polok K., Gadomski W., Vyalov I., Agapov A., Kiselev M., Barj M., Jedlovszky P. // *Physical Chemistry Chemical Physics* – 2012. – Vol. 14 – № 17 – P. 5979.
67. Medvedev N.N. Local environmental geometry of atoms in the Lennard-Jones systems / Medvedev N.N., Voloshin V.P., Naberukhin Yu.I. // *Materials Chemistry and Physics* – 1986. – Vol. 14 – № 6 – P. 533–548.
68. Richards F.M. The interpretation of protein structures: Total volume, group volume distributions and packing density / Richards F.M. // *Journal of Molecular Biology* – 1974. – Vol. 82 – № 1 – P. 1–14.
69. Voloshin V.P. Calculation of the volumetric characteristics of biomacromolecules in solution by the Voronoi–Delaunay technique / Voloshin V.P., Kim A.V., Medvedev N.N., Winter R., Geiger A. // *Biophysical Chemistry* – 2014. – Vol. 192 – P. 1–9.
70. Neumayr G. Global and local Voronoi analysis of solvation shells of proteins / Neumayr G., Rudas T., Steinhauser O. // *The Journal of Chemical Physics* – 2010. – T. 133 – № 8 – C.084108.
71. Petřek M. MOLE: A Voronoi Diagram-Based Explorer of Molecular Channels, Pores, and Tunnels / Petřek M., Košinová P., Koča J., Otyepka M. // *Structure* – 2007. – Vol. 15 – № 11 – P. 1357–1363.
72. Kim J.-K. BetaVoid: Molecular voids via beta-complexes and Voronoi diagrams: BetaVoid: Molecular Voids / Kim J.-K., Cho Y., Laskowski R.A., Ryu S.E., Sugihara K., Kim D.-S. // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* – 2014. – Vol. 82 – № 9 – P. 1829–1849.
73. Medvedev N.N. An algorithm for three-dimensional Voronoi S-network / Medvedev N.N., Voloshin V.P., Luchnikov V.A., Gavrilova M.L. // *Journal of Computational Chemistry* – 2006. – Vol. 27 – № 14 – P. 1676–1692.

74. Kim D.-S. Three-dimensional beta shapes / Kim D.-S., Seo J., Kim D., Ryu J., Cho C.-H. // *Computer-Aided Design* – 2006. – Vol. 38 – № 11 – P. 1179–1191.
75. Olechnovič K. Voronota: A fast and reliable tool for computing the vertices of the Voronoi diagram of atomic balls / Olechnovič K., Venclovas Č. // *Journal of Computational Chemistry* – 2014. – Vol. 35 – № 8 – P. 672–681.
76. Manak M. Extension of the edge tracing algorithm to disconnected Voronoi skeletons / Manak M., Kolingerova I. // *Information Processing Letters* – 2016. – Vol. 116 – № 2 – P. 85–92.
77. Alder B.J. Phase Transition for a Hard Sphere System / Alder B.J., Wainwright T.E. // *The Journal of Chemical Physics* – 1957. – Vol. 27 – № 5 – P. 1208–1209.
78. Rahman A. Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon / Rahman A. // *Physical Review* – 1964. – Vol. 136 – № 2A – P. 405–411.
79. Tarasova E. All-Atom Molecular Dynamics Simulations of Whole Viruses / Tarasova E., Nerukh D. // *The Journal of Physical Chemistry Letters* – 2018. – Vol. 9 – № 19 – P. 5805–5809.
80. Abraham M.J. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers / Abraham M.J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J.C., Hess B., Lindahl E. // *SoftwareX* – 2015. – Vol. 1–2 – P. 19–25.
81. Phillips J.C. Scalable molecular dynamics with NAMD / Phillips J.C., Braun R., Wang W., Gumbart J., Tajkhorshid E., Villa E., Chipot C., Skeel R.D., Kalé L., Schulten K. // *Journal of Computational Chemistry* – 2005. – Vol. 26 – № 16 – P. 1781–1802.
82. Case D.A. The Amber biomolecular simulation programs / Case D.A., Cheatham T.E., Darden T., Gohlke H., Luo R., Merz K.M., Onufriev A., Simmerling C., Wang B., Woods R.J. // *Journal of Computational Chemistry* – 2005. – Vol. 26 – № 16 – P. 1668–1688.
83. Petrache H.I. Analysis of Simulated NMR Order Parameters for Lipid Bilayer Structure Determination / Petrache H.I., Tu K., Nagle J.F. // *Biophysical Journal* – 1999. – Vol. 76 – № 5 – P. 2479–2487.
84. Kinnun J.J. Elastic deformation and area per lipid of membranes: Atomistic view from solid-state deuterium NMR spectroscopy / Kinnun J.J., Mallikarjunaiah K.J., Petrache H.I., Brown M.F. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* – 2015. – Vol. 1848 – № 1 – P. 246–259.

85. Subczynski W.K. Physical properties of lipid bilayer membranes: relevance to membrane biological functions / Subczynski W.K., Wisniewska A. // *Acta Biochimica Polonica* – 2000. – Vol. 47 – № 3 – P. 613–625.
86. Subczynski W.K. Multilamellar Liposomes as a Model for Biological Membranes: Saturation Recovery EPR Spin-Labeling Studies / Subczynski W.K., Raguz M., Widomska J. // *Membranes* – 2022. – Vol. 12 – № 7 – P. 657.
87. El Kirat K. Nanoscale analysis of supported lipid bilayers using atomic force microscopy / El Kirat K., Morandat S., Dufrêne Y.F. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* – 2010. – Vol. 1798 – № 4 – P. 750–765.
88. Garcia-Manyes S. Nanomechanics of lipid bilayers by force spectroscopy with AFM: A perspective / Garcia-Manyes S., Sanz F. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* – 2010. – Vol. 1798 – № 4 – P. 741–749.
89. Ploeg P. van der Molecular dynamics of a bilayer membrane / Ploeg P. van der, Berendsen H.J.C. // *Molecular Physics* – 1983. – Vol. 49 – № 1 – P. 233–248.
90. Marrink S.-J. Simulation of water transport through a lipid membrane / Marrink S.-J., Berendsen H.J.C. // *The Journal of Physical Chemistry* – 1994. – Vol. 98 – № 15 – P. 4155–4168.
91. Liu X. Lipophilicity and Its Relationship with Passive Drug Permeation / Liu X., Testa B., Fahr A. // *Pharmaceutical Research* – 2011. – Vol. 28 – № 5 – P. 962–977.
92. Avdeef A. The rise of PAMPA / Avdeef A. // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* – 2005. – Vol. 1 – № 2 – P. 325–342.
93. Shinoda W. Permeability across lipid membranes / Shinoda W. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* – 2016. – Vol. 1858 – № 10 – P. 2254–2265.
94. Kim A.V. Mechanism of the enhancing effect of glycyrrhizin on nifedipine penetration through a lipid membrane / Kim A.V., Shelepova E.A., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Medvedev N.N., Polyakov N.E. // *Journal of Molecular Liquids* – 2021. – Vol. 344 – P.117759.
95. Kim A.V. Glycyrrhizin-Assisted Transport of Praziquantel Anthelmintic Drug through the Lipid Membrane: An Experiment and MD Simulation / Kim A.V., Shelepova E.A., Selyutina O.Y., Meteleva E.S., Dushkin A.V., Medvedev N.N., Polyakov N.E., Lyakhov N.Z. // *Molecular Pharmaceutics* – 2019. – Vol. 16 – № 7 – P. 3188–3198.

96. Hong C. Microsecond Molecular Dynamics Simulations of Lipid Mixing / Hong C., Tieleman D.P., Wang Y. // *Langmuir* – 2014. – Vol. 30 – № 40 – P. 11993–12001.
97. Khajeh A. The influence of cholesterol on interactions and dynamics of ibuprofen in a lipid bilayer / Khajeh A., Modarress H. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* – 2014. – Vol. 1838 – № 10 – P. 2431–2438.
98. Ribeiro R.P. Diffusion of the small, very polar, drug piracetam through a lipid bilayer: an MD simulation study / Ribeiro R.P., Coimbra J.T.S., Ramos M.J., Fernandes P.A. // *Theoretical Chemistry Accounts* – 2017. – Vol. 136 – № 4 – P. 46.
99. Agmo Hernández V. Ubiquinone-10 alters mechanical properties and increases stability of phospholipid membranes / Agmo Hernández V., Eriksson E.K., Edwards K. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* – 2015. – Vol. 1848 – № 10 – P.2233–2243.
100. Bobone S. Membrane thickness and the mechanism of action of the short peptaibol trichogin GA IV / Bobone S., Gerelli Y., De Zotti M., Bocchinfuso G., Farrotti A., Orioni B., Sebastiani F., Latter E., Penfold J., Senesi R., Formaggio F., Palleschi A., Toniolo C., Fragneto G., Stella L. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* – 2013. – Vol. 1828 – № 3 – P.1013–1024.
101. Ménorval M.-A. de Effects of Dimethyl Sulfoxide in Cholesterol-Containing Lipid Membranes: A Comparative Study of Experiments In Silico and with Cells / Ménorval M.-A. de, Mir L.M., Fernández M.L., Reigada R. // *PLoS ONE* – 2012. – Vol. 7 – № 7 – P. 41733.
102. Polyakov N.E. Glycyrrhizic Acid as a Novel Drug Delivery Vector: Synergy of Drug Transport and Efficacy / Polyakov N.E. // *The Open Conference Proceedings Journal* – 2011. – Vol. 2 – № 1 – P. 64–72.
103. Obolentseva G.V. Pharmacological and therapeutic properties of licorice preparations (A review) / Obolentseva G.V., Litvinenko V.I., Ammosov A.S., Popova T.P., Sampiev A.M. // *Pharmaceutical Chemistry Journal* – 1999. – Vol. 33 – № 8 – P. 427–434.
104. Li J. Glycyrrhizic Acid in the Treatment of Liver Diseases: Literature Review / Li J., Cao H., Liu P., Cheng G., Sun M. // *BioMed Research International* – 2014. – Vol. 2014 – P. 1–15.
105. Asl M.N. Review of Pharmacological Effects of Glycyrrhiza sp. and its Bioactive Compounds / Asl M.N., Hosseinzadeh H. // *Phytotherapy Research* – 2008. – Vol. 22 – № 6 – P. 709–724.

106. Shibata S. A Drug over the Millennia : Pharmacognosy, Chemistry, and Pharmacology of Licorice / Shibata S. // *YAKUGAKU ZASSHI* – 2000. – Vol. 120 – № 10 – P. 849–862.
107. Tolstikova T. The Complexes of Drugs with Carbohydrate-Containing Plant Metabolites as Pharmacologically Promising Agents / Tolstikova T., Khvostov M., Bryzgalov A. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* – 2009. – Vol. 9 – № 11 – P. 1317–1328.
108. Selyutina O.Yu. Influence of glycyrrhizin on permeability and elasticity of cell membrane: perspectives for drugs delivery / Selyutina O.Yu., Polyakov N.E., Korneev D.V., Zaitsev B.N. // *Drug Delivery* – 2016. – Vol. 23 – № 3 – P. 848–855.
109. Selyutina O.Yu. Effect of natural polysaccharides and oligosaccharides on the permeability of cell membranes / Selyutina O.Yu., Apanasenko I.E., Shilov A.G., Khalikov S.S., Polyakov N.E. // *Russian Chemical Bulletin* – 2017. – Vol. 66 – № 1 – P. 129–135.
110. Chakotiya A.S. Alternative to antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*: Effects of *Glycyrrhiza glabra* on membrane permeability and inhibition of efflux activity and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* and its in vitro time-kill activity / Chakotiya A.S., Tanwar A., Narula A., Sharma R.K. // *Microbial Pathogenesis* – 2016. – Vol. 98 – P. 98–105.
111. Mazzucchelli G.D. Pores Formation on Cell Membranes by Hederacolchiside A1 Leads to a Rapid Release of Proteins for Cytosolic Subproteome Analysis / Mazzucchelli G.D., Cellier N.A., Mshviladzade V., Elias R., Shim Y.-H., Touboul D., Quinton L., Brunelle A., Laprévotte O., De Pauw E.A., De Pauw-Gillet M.-C.A. // *Journal of Proteome Research* – 2008. – Vol. 7 – № 4 – P. 1683–1692.
112. Baumann E. Hemolysis of human erythrocytes with saponin affects the membrane structure / Baumann E., Stoya G., Völkner A., Richter W., Lemke C., Linss W. // *Acta Histochemica* – 2000. – Vol. 102 – № 1 – P. 21–35.
113. Seeman P. STRUCTURE OF MEMBRANE HOLES IN OSMOTIC AND SAPONIN HEMOLYSIS / Seeman P., Cheng D., Iles G.H. // *Journal of Cell Biology* – 1973. – Vol. 56 – № 2 – P. 519–527.
114. Augustin J.M. Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins / Augustin J.M., Kuzina V., Andersen S.B., Bak S. // *Phytochemistry* – 2011. – Vol. 72 – № 6 – P. 435–457.
115. Francis G. The biological action of saponins in animal systems: a review / Francis G., Kerem Z., Makkar H.P.S., Becker K. // *British Journal of Nutrition* – 2002. – Vol. 88 – № 6 – P. 587–605.

116. Quetin-Leclercq J. Cytotoxic Activity of Some Triterpenoid Saponins / Quetin-Leclercq J., Elias R., Balansard G., Bassleer R., Angenot L. // *Planta Medica* – 1992. – Vol. 58 – № 03 – P. 279–281.
117. Melzig M.F. Investigations of the Mechanism of Membrane Activity of Selected Triterpenoid Saponins / Melzig M.F., Bader G., Loose R. // *Planta Medica* – 2001. – Vol. 67 – № 1 – P.43–48.
118. Zelikman M.V. Structure of dimers of glycyrrhizic acid in water and their complexes with cholesterol: Molecular dynamics simulation / Zelikman M.V., Kim A.V., Medvedev N.N., Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. // *Journal of Structural Chemistry* – 2015. – Vol. 56 – № 1 – P. 67–76.
119. *Ionic Liquids in Synthesis* / под ред. P. Wasserscheid, T. Welton. – Wiley, 2007. – 145p.
120. Endres F. Air and water stable ionic liquids in physical chemistry / Endres F., Zein El Abedin S. // *Physical Chemistry Chemical Physics* – 2006. – Vol. 8 – № 18 – P. 2101.
121. Rogers R.D. Ionic Liquids--Solvents of the Future? / Rogers R.D., Seddon K.R. // *Science* – 2003. – Vol. 302 – № 5646 – P. 792–793.
122. Zhao D. Ionic liquids: applications in catalysis / Zhao D., Wu M., Kou Y., Min E. // *Catalysis Today* – 2002. – Vol. 74 – № 1–2 – P. 157–189.
123. Zhang S. Physical Properties of Ionic Liquids: Database and Evaluation / Zhang S., Sun N., He X., Lu X., Zhang X. // *Journal of Physical and Chemical Reference Data* – 2006. – Vol. 35 – № 4 – P. 1475–1517.
124. Plechkova N.V. Applications of ionic liquids in the chemical industry / Plechkova N.V., Seddon K.R. // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – Vol. 37 – № 1 – P. 123–150.
125. Greaves T.L. Nanostructure changes in protic ionic liquids (PILs) through adding solutes and mixing PILs / Greaves T.L., Kennedy D.F., Kirby N., Drummond C.J. // *Physical Chemistry Chemical Physics* – 2011. – Vol. 13 – № 30 – P. 13501.
126. Vekariya R.L. A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic transformations / Vekariya R.L. // *Journal of Molecular Liquids* – 2017. – Vol. 227 – P. 44–60.
127. Egorova K.S. Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceutics and Medicine / Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P. // *Chemical Reviews* – 2017. – Vol. 117 – № 10 – P. 7132–7189.

128. Zeng S. Ionic-Liquid-Based CO₂ Capture Systems: Structure, Interaction and Process / Zeng S., Zhang X., Bai L., Zhang X., Wang H., Wang J., Bao D., Li M., Liu X., Zhang S. // *Chemical Reviews* – 2017. – Vol. 117 – № 14 – P. 9625–9673.
129. Freemantle M. DESIGNER SOLVENTS: Ionic liquids may boost clean technology development / Freemantle M. // *Chemical & Engineering News* – 1998. – Vol. 76 – № 13 – P. 32–37.
130. Plechkova N.V. Ionic Liquids: “Designer” Solvents for Green Chemistry / под ред. P. Tundo, A. Perosa, F. Zecchini. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2007. – 103–130p.
131. Newington I. Ionic Liquids as Designer Solvents for Nucleophilic Aromatic Substitutions / Newington I., Perez-Arlandis J.M., Welton T. // *Organic Letters* – 2007. – Vol. 9 – № 25 – P. 5247–5250.
132. Weeks J.D. Role of Repulsive Forces in Determining the Equilibrium Structure of Simple Liquids / Weeks J.D., Chandler D., Andersen H.C. // *The Journal of Chemical Physics* – 1971. – Vol. 54 – № 12 – P. 5237–5247.
133. Medvedev N.N. Description of the Radial Distribution Function of Liquid Argon in the Quasi-Crystalline Model of Liquids / Medvedev N.N., Naberukhin Yu.I. // *Physics and Chemistry of Liquids* – 1978. – Vol. 8 – № 3 – P. 167–187.
134. Medvedev N.N. Modelling of the Radial Distribution Function of the Hard-Sphere Liquid in a Quasi-Crystalline Model / Medvedev N.N., Naberukhin Yu.I. // *physica status solidi (b)* – 1981. – Vol. 103 – № 1 – P. 71–79.
135. Canongia Lopes J.N.A. Nanostructural Organization in Ionic Liquids / Canongia Lopes J.N.A., Pádua A.A.H. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2006. – Vol. 110 – № 7 – P. 3330–3335.
136. Shirota H. Physical Properties and Intermolecular Dynamics of an Ionic Liquid Compared with Its Isoelectronic Neutral Binary Solution / Shirota H., Castner E.W. // *The Journal of Physical Chemistry A* – 2005. – Vol. 109 – № 42 – P. 9388–9392.
137. Philippi F. Pressing matter: why are ionic liquids so viscous? / Philippi F., Rauber D., Eliassen K.L., Bouscharain N., Niss K., Kay C.W.M., Welton T. // *Chemical Science* – 2022. – Vol. 13 – № 9 – P. 2735–2743.
138. Schröder U. Water-induced accelerated ion diffusion: voltammetric studies in 1-methyl-3-[2,6-(S)-dimethylocten-2-yl]imidazolium tetrafluoroborate, 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate

and hexafluorophosphate ionic liquids / Schröder U., Wadhawan J.D., Compton R.G., Marken F., Suarez P.A.Z., Consorti C.S., Souza R.F. de, Dupont J. // *New Journal of Chemistry* – 2000. – Vol. 24 – № 12 – P. 1009–1015.

139. Wang Y. Unique Spatial Heterogeneity in Ionic Liquids / Wang Y., Voth G.A. // *Journal of the American Chemical Society* – 2005. – Vol. 127 – № 35 – P. 12192–12193.

140. Yu Y. Free volume and phase transitions of 1-butyl-3-methylimidazolium based ionic liquids from positron lifetime spectroscopy / Yu Y., Beichel W., Dlubek G., Krause-Rehberg R., Paluch M., Pionteck J., Pfefferkorn D., Bulut S., Friedrich C., Pogodina N., Krossing I. // *Physical Chemistry Chemical Physics* – 2012. – Vol. 14 – № 19 – P. 6856.

141. Cohen M.H. Molecular Transport in Liquids and Glasses / Cohen M.H., Turnbull D. // *The Journal of Chemical Physics* – 1959. – Vol. 31 – № 5 – P. 1164–1169.

142. Jeffrey Horne W. Correlating fractional free volume to CO₂ selectivity in [Rmim][Tf₂N] ionic liquids / Jeffrey Horne W., Shannon M.S., Bara J.E. // *The Journal of Chemical Thermodynamics* – 2014. – Vol. 77 – P. 190–196.

143. Huang X. Why Is the Partial Molar Volume of CO₂ So Small When Dissolved in a Room Temperature Ionic Liquid? Structure and Dynamics of CO₂ Dissolved in [Bmim⁺][PF₆⁻] / Huang X., Margulis C.J., Li Y., Berne B.J. // *Journal of the American Chemical Society* – 2005. – Vol. 127 – № 50 – P. 17842–17851.

144. Finotello A. Room-Temperature Ionic Liquids: Temperature Dependence of Gas Solubility Selectivity / Finotello A., Bara J.E., Camper D., Noble R.D. // *Industrial & Engineering Chemistry Research* – 2008. – Vol. 47 – № 10 – P. 3453–3459.

145. Kumelan J. Solubility of CO₂ in the ionic liquid [hmim][Tf₂N] / Kumelan J., Pérez-Salado Kamps Á., Tuma D., Maurer G. // *The Journal of Chemical Thermodynamics* – 2006. – Vol. 38 – № 11 – P. 1396–1401.

146. Kumelan J. Solubility of the Single Gases Methane and Xenon in the Ionic Liquid [hmim][Tf₂N] / Kumelan J., Pérez-Salado Kamps Á., Tuma D., Maurer G. // *Industrial & Engineering Chemistry Research* – 2007. – Vol. 46 – № 24 – P. 8236–8240.

147. Kumelan J. Solubility of the Single Gases Carbon Monoxide and Oxygen in the Ionic Liquid [hmim][Tf₂N] / Kumelan J., Pérez-Salado Kamps Á., Tuma D., Maurer G. // *Journal of Chemical & Engineering Data* – 2009. – Vol. 54 – № 3 – P. 966–971.

148. Ramdin M. State-of-the-Art of CO₂ Capture with Ionic Liquids / Ramdin M., Loos T.W. de, Vlucht T.J.H. // *Industrial & Engineering Chemistry Research* – 2012. – Vol. 51 – № 24 – P. 8149–8177.
149. Sedov I. The Gibbs free energy of cavity formation in a diverse set of solvents / Sedov I., Magsumov T. // *The Journal of Chemical Physics* – 2020. – Vol. 153 – № 13 – P. 134501.
150. Magsumov T. Thermodynamics of cavity formation in different solvents: Enthalpy, entropy, and the solvophobic effects / Magsumov T., Sedov I. // *Journal of Molecular Liquids* – 2021. – Vol. 331 – P. 115738.
151. Widom B. Some Topics in the Theory of Fluids / Widom B. // *The Journal of Chemical Physics* – 1963. – Vol. 39 – № 11 – P. 2808–2812.
152. Prévost M. Free Energy of Cavity Formation in Liquid Water and Hexane / Prévost M., Oliveira I.T., Kocher J.-P., Wodak S.J. // *The Journal of Physical Chemistry* – 1996. – Vol. 100 – № 7 – P. 2738–2743.
153. Eckert F. Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach / Eckert F., Klamt A. // *AIChE Journal* – 2002. – Vol. 48 – № 2 – P. 369–385.
154. Gonzalez-Miquel M. Solubility and Diffusivity of CO₂ in [hxmim][NTf₂], [omim][NTf₂], and [dcmim][NTf₂] at $T = (298.15, 308.15, \text{ and } 323.15) \text{ K}$ and Pressures up to 20 bar / Gonzalez-Miquel M., Bedia J., Palomar J., Rodriguez F. // *Journal of Chemical & Engineering Data* – 2014. – Vol. 59 – № 2 – P. 212–217.
155. Aki S.N.V.K. High-pressure phase behavior of carbon dioxide with imidazolium-based ionic liquids / Aki S.N.V.K., Mellein B.R., Saurer E.M., Brennecke J.F. – 2004. – Vol. 108. – № 52. – P. 20355–20365.
156. Kazarian S.G. Combining ionic liquids and supercritical fluids: in situ ATR-IR study of CO₂ dissolved in two ionic liquids at high pressures / Kazarian S.G., Briscoe B.J., Welton T. // *Chemical Communications* – 2000. – № 20 – P. 2047–2048.
157. Babarao R. Understanding the High Solubility of CO₂ in an Ionic Liquid with the Tetracyanoborate Anion / Babarao R., Dai S., Jiang D. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2011. – Vol. 115 – № 32 – P. 9789–9794.

158. Anthony J.L. Anion Effects on Gas Solubility in Ionic Liquids / Anthony J.L., Anderson J.L., Maginn E.J., Brennecke J.F. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2005. – Vol. 109 – № 13 – P. 6366–6374.
159. Huang J. Why are Ionic Liquids Attractive for CO₂ Absorption? An Overview / Huang J., Rüther T. // *Australian Journal of Chemistry* – 2009. – Vol. 62 – № 4 – P. 298.
160. Neumann J.G. Anion Effect on Gas Absorption in Imidazolium-Based Ionic Liquids / Neumann J.G., Stassen H. // *Journal of Chemical Information and Modeling* – 2020. – Vol. 60 – № 2 – P. 661–666.
161. Cadena C. Why Is CO₂ So Soluble in Imidazolium-Based Ionic Liquids? / Cadena C., Anthony J.L., Shah J.K., Morrow T.I., Brennecke J.F., Maginn E.J. // *Journal of the American Chemical Society* – 2004. – Vol. 126 – № 16 – P. 5300–5308.
162. Shelepova E.A. Structural similarity of an ionic liquid and the mixture of the neutral molecules / Shelepova E.A., Ludwig R., Paschek D., Medvedev N.N. // *Journal of Molecular Liquids* – 2021. – Vol. 329 – P. 115589.
163. Kukol A. Lipid Models for United-Atom Molecular Dynamics Simulations of Proteins / Kukol A. // *Journal of Chemical Theory and Computation* – 2009. – Vol. 5 – № 3 – P. 615–626.
164. Berendsen H.J.C. Interaction Models for Water in Relation to Protein Hydration The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry // под ред. B. Pullman. Dordrecht: Springer Netherlands, 1981. – 331–342p.
165. Automated Topology Builder (ATB) and Repository [Электронный ресурс]. URL: <https://atb.uq.edu.au/> (accessed: 05.04.2015).
166. Parrinello M. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method / Parrinello M., Rahman A. // *Journal of Applied Physics* – 1981. – Vol. 52 – № 12 – P. 7182–7190.
167. Hoover W.G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions / Hoover W.G. // *Physical Review A* – 1985. – Vol. 31 – № 3 – P.1695–1697.
168. Essmann U. A smooth particle mesh Ewald method / Essmann U., Perera L., Berkowitz M.L., Darden T., Lee H., Pedersen L.G. // *The Journal of Chemical Physics* – 1995. – Vol. 103 – № 19 – P. 8577–8593.

169. Selyutina O.Yu. Spectroscopic and molecular dynamics characterization of glycyrrhizin membrane-modifying activity / Selyutina O.Yu., Apanasenko I.E., Kim A.V., Shelepova E.A., Khalikov S.S., Polyakov N.E. // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* – 2016. – Vol. 147 – P. 459–466.
170. Voloshin V.P. Fast Calculation of the Empty Volume in Molecular Systems by the Use of Voronoi-Delaunay Subsimplexes / под ред. M.L. Gavrilova, C.J.K. Tan. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. – 156–172p.
171. Волошин В. Определение границы между липидным бислоем и водой / Волошин В., Ким А., Шелепова Е., Медведев Н. // *Журнал структурной химии* – 2018. – Т. 59 – № 1 – С.101–110.
172. Hess B. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations / Hess B., Bekker H., Berendsen H.J.C., Fraaije J.G.E.M. // *Journal of Computational Chemistry* – 1997. – Vol. 18 – № 12 – P. 1463–1472.
173. Köddermann T. Molecular Dynamic Simulations of Ionic Liquids: A Reliable Description of Structure, Thermodynamics and Dynamics / Köddermann T., Paschek D., Ludwig R. // *ChemPhysChem* – 2007. – Vol. 8 – № 17 – P. 2464–2470.
174. Neumann J. Revisiting imidazolium based ionic liquids: Effect of the conformation bias of the [NTf₂] anion studied by molecular dynamics simulations / Neumann J., Golub B., Odebrecht L.-M., Ludwig R., Paschek D. // *The Journal of Chemical Physics* – 2018. – Vol. 148 – № 19 – P. 193828.
175. Potoff J.J. Vapor–liquid equilibria of mixtures containing alkanes, carbon dioxide, and nitrogen / Potoff J.J., Siepmann J.I. // *AIChE Journal* – 2001. – Vol. 47 – № 7 – P. 1676–1682.
176. Zhang L. Direct calculation of Henry's law constants from Gibbs ensemble Monte Carlo simulations: nitrogen, oxygen, carbon dioxide and methane in ethanol / Zhang L., Siepmann J.I. // *Theoretical Chemistry Accounts* – 2006. – Vol. 115 – № 5 – P. 391–397.
177. Martin M.G. Transferable Potentials for Phase Equilibria. 1. United-Atom Description of *n*-Alkanes / Martin M.G., Siepmann J.I. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 1998. – Vol. 102 – № 14 – P. 2569–2577.
178. Canongia Lopes J.N. Modeling Ionic Liquids Using a Systematic All-Atom Force Field / Canongia Lopes J.N., Deschamps J., Pádua A.A.H. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2004. – Vol. 108 – № 6 – P. 2038–2047.

179. Irida M. An elegant algorithm of the analytical calculation for the volume of fused spheres with different radii / Irida M. // *Computer Physics Communications* – 1996. – Vol. 98 – № 3 – P. 317–338.
180. Plavka J. O (N²) Algorithm for computing volume of overlapping spheres / Plavka J. // *Acta Electrotechnica et Informatica* – 2008. – Vol. 8 – № 4 – P. 39–42.
181. Voloshin V.P. An Algorithm for the Calculation of Volume and Surface of Unions of Spheres. Application for Solvation Shells Qing Dao, China: IEEE, 2011. – 170–176p.
182. Connolly M.L. Computation of molecular volume / Connolly M.L. // *Journal of the American Chemical Society* – 1985. – Vol. 107 – № 5 – P. 1118–1124.
183. Medvedev N.N. Calculation of partial molar volume and its components for molecular dynamics models of dilute solutions / Medvedev N.N., Voloshin V.P., Kim A.V., Anikeenko A.V., Geiger A. // *Journal of Structural Chemistry* – 2013. – Vol. 54 – № S2 – P. 271–288.
184. Bondi A. van der Waals Volumes and Radii / Bondi A. // *The Journal of Physical Chemistry* – 1964. – Vol. 68 – № 3 – P. 441–451.
185. Egberts E. Molecular dynamics simulation of a smectic liquid crystal with atomic detail / Egberts E., Berendsen H.J.C. // *The Journal of Chemical Physics* – 1988. – Vol. 89 – № 6 – P. 3718–3732.
186. Shelepova E.A. Intermolecular Voids in Lipid Bilayers in the Presence of Glycyrrhizic Acid / Shelepova E.A., Kim A.V., Voloshin V.P., Medvedev N.N. // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2018. – Vol. 122 – № 43 – P. 9938–9946.
187. Voloshin V.P. Prepeak in the structural factor. Inhomogeneous packings of Lennard-Jones atoms / Voloshin V.P., Medvedev N.N. // *Journal of Structural Chemistry* – 2005. – Vol. 46 – № 1 – P. 93–97.
188. Medvedev N.N. Shape of the delaunay simplices in dense random packings of hard and soft spheres / Medvedev N.N., Naberukhin Yu.I. // *Journal of Non-Crystalline Solids* – 1987. – Vol. 94 – № 3 – P. 402–406.
189. Shelepova E.A. Comparing the void space and long-range structure of an ionic liquid with a neutral mixture of similar sized molecules / Shelepova E.A., Paschek D., Ludwig R., Medvedev N.N. // *Journal of Molecular Liquids* – 2020. – Vol. 299. – P. 112121.

190. Urahata S.M. Structure of ionic liquids of 1-alkyl-3-methylimidazolium cations: A systematic computer simulation study / Urahata S.M., Ribeiro M.C.C. // *The Journal of Chemical Physics* – 2004. – Vol. 120 – № 4 – P. 1855–1863.
191. Gardas R.L. *P ρ T* Measurements of Imidazolium-Based Ionic Liquids / Gardas R.L., Freire M.G., Carvalho P.J., Marrucho I.M., Fonseca I.M.A., Ferreira A.G.M., Coutinho J.A.P. // *Journal of Chemical & Engineering Data* – 2007. – Vol. 52 – № 5 – P.1881–1888.
192. Nieto de Castro C.A. Studies on the density, heat capacity, surface tension and infinite dilution diffusion with the ionic liquids [C4mim][NTf2], [C4mim][dca], [C2mim][EtOSO3] and [Aliquat][dca] / Nieto de Castro C.A., Langa E., Morais A.L., Lopes M.L.M., Lourenço M.J.V., Santos F.J.V., Santos M.S.C.S., Lopes J.N.C., Veiga H.I.M., Macatrão M., Esperança J.M.S.S., Marques C.S., Rebelo L.P.N., Afonso C.A.M. // *Fluid Phase Equilibria* – 2010. – Vol. 294 – № 1–2 – P. 157–179.
193. Esperança J.M.S.S. Pressure–Density–Temperature (p – ρ – T) Surface of [C₆mim][NTf₂] / Esperança J.M.S.S., Guedes H.J.R., Lopes J.N.C., Rebelo L.P.N. // *Journal of Chemical & Engineering Data* – 2008. – Vol. 53 – № 3 – P. 867–870.
194. Kadtsyn E. D., Nichiporenko V. A., Medvedev N. N. Volumetric properties of solutions on the perspective of Voronoi tessellation // *Journal of Molecular Liquids*. – 2022. – Vol. 349. – P. 118173.
195. Kerlé D. A simple guiding principle for the temperature dependence of the solubility of light gases in imidazolium-based ionic liquids derived from molecular simulations / Kerlé D., Namayandeh Jorabchi M., Ludwig R., Wohlrab S., Paschek D. // *Physical Chemistry Chemical Physics* – 2017. – Vol. 19 – № 3 – P. 1770–1780.
196. Kumelan J. Partial molar volumes of selected gases in some ionic liquids / Kumelan J., Tuma D., Maurer G. // *Fluid Phase Equilibria* – 2009. – Vol. 275 – № 2 – P. 132–144.
197. Zheng X. Understanding the interactions between the bis(trifluoromethylsulfonyl)imide anion and absorbed CO₂ using X-ray diffraction analysis of a soft crystal surrogate / Zheng X., Fukuhara K., Hijikata Y., Pirillo J., Sato H., Takahashi K., Noro S., Nakamura T. // *Communications Chemistry* – 2020. – Vol. 3 – № 1 – P. 143.
198. Jacquemin J. Solubility of carbon dioxide, ethane, methane, oxygen, nitrogen, hydrogen, argon, and carbon monoxide in 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate between temperatures 283K and 343K and at pressures close to atmospheric / Jacquemin J., Costa Gomes M.F., Husson P., Majer V. // *The Journal of Chemical Thermodynamics* – 2006. – Vol. 38 – № 4 – P. 490–502.

199. Jacquemin J. Low-pressure solubilities and thermodynamics of solvation of eight gases in 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate / Jacquemin J., Husson P., Majer V., Gomes M.F.C. // Fluid Phase Equilibria – 2006. – Vol. 240 – № 1 – P. 87–95.