

УДК 544-35.038, 544-353-2

**РАСЧЕТ ПАРЦИАЛЬНОГО МОЛЬНОГО ОБЪЕМА И ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИХ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ РАЗБАВЛЕННЫХ РАСТВОРОВ****Н.Н. Медведев<sup>1,2</sup>, В.П. Волошин<sup>1</sup>, А.В. Ким<sup>1</sup>, А.В. Аникеенко<sup>1</sup>, А. Гайгер<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, Новосибирск

E-mail: nikmed@kinetics.nsc.ru

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет<sup>3</sup>Технический университет Дортмунда, Германия

Статья поступила 3 апреля 2013 г.

Данная статья является обзором наших недавних работ по расчету волюмометрических характеристик на компьютерных моделях разбавленных растворов. Вычисляется парциальный мольный объем (ПМО) и его составляющие для простых и сложных молекул в воде (метан, благородные газы, ПАВ, полипептиды). Обсуждаются разные методы расчета, их достоинства и недостатки. Предлагается использовать технику метода Вороного—Делоне, который позволяет определить разумную границу между растворенной молекулой и растворителем, а также выделить составляющие ПМО, относящиеся к молекуле, приграничному слою и растворителю. Отмечается, что наблюдаемое универсальное увеличение ПМО с температурой для больших молекул связано с увеличением объема пустот в приграничном слое, т.е. с "термическим объемом". При этом растворитель дает отрицательный вклад в ПМО. Напротив, для простых молекул (метан) вклад от растворителя является положительным и дает основной вклад в увеличение ПМО, что связано со специфическим изменением структуры воды вокруг сферической гидрофобной частицы за пределами приграничного слоя. Для молекулы ПАВ вклад от растворителя с ростом температуры меняет знак (с отрицательного на положительный).

**Ключевые слова:** растворы, парциальный мольный объем, собственный объем, молекулярно-динамическое моделирование, метод Вороного—Делоне.

**ВВЕДЕНИЕ**

Использование молекулярно-динамических моделей помогает решить многие вопросы о структуре растворов, на которые не дает ответ ни теория, ни эксперимент. Большой интерес представляет изучение парциального мольного объема (ПМО). Эта характеристика, с одной стороны, является термодинамической и связана с другими термодинамическими параметрами. ПМО определяется как изменение объема раствора при добавлении растворенного вещества ( $N_1$ ) при сохранении того же количества растворителя ( $N_2$ ), температуры и давления:

$$V_{\text{ПМО}} = (\partial V / \partial N_1)_{T,P,N_2}.$$

Согласно термодинамике, ПМО может быть выражен, например, через производную химического потенциала по давлению. В этом аспекте ПМО является чрезвычайно полезной величиной для изучения влияния давления на происходящие в растворе химические реакции, в том числе на конформационные переходы растворенных молекул. С другой стороны, ПМО представляет собой геометрическую величину — объем, который можно измерять как в эксперименте, так и на молекулярно-динамических моделях раствора.

В последние годы наблюдается большой интерес к ПМО в молекулярной биологии. Экспериментально измеряется ПМО различных биологических молекул в зависимости от температуры и давления, см., например, работы [1—9]. Это помогает исследовать фолдинг белков. Однако для надежной интерпретации эксперимента нужно уметь выделять составляющие ПМО, т.е. вклады, относящиеся к самой молекуле и к окружающей воде.

Для бесконечно разбавленных растворов ПМО совпадает с кажущимся объемом и рассчитывается на одну молекулу растворенного вещества [10, 11]. Поэтому при работе с такими растворами иногда вместо термина ПМО используется термин *кажущийся* (*apparent*) объем [12—15]. Ниже, для краткости, мы также будем использовать этот термин, т.е. вместо  $V_{\text{ПМО}}$  будем всюду писать  $V_{\text{app}}$ . Этим мы подчеркиваем, что имеем дело только с одной молекулой растворенного вещества, тогда как понятие ПМО определено для любых концентраций.

Очевидно, что величина  $V_{\text{app}}$  зависит от размера растворенной молекулы, а также от изменений в растворителе, которые она вызывает. Таким образом, ее можно разделить на две основные части – вклад от молекулы  $V_{\text{int}}$  и вклад от растворителя  $\Delta V$ :

$$V_{\text{app}} = V_{\text{int}} + \Delta V. \quad (1)$$

*Собственный* (*intrinsic*) объем  $V_{\text{int}}$  включает в себя, очевидно, объем самой молекулы (ван-дер-ваальсов объем с внутренними пустотами), а также часть пустого пространства из приграничной области. В растворе всегда присутствуют межмолекулярные пустоты, и некоторая часть этого пустого объема естественным образом относится и к растворенной молекуле. Вклад  $\Delta V$  (*contribution of solvent*) относится ко всему растворителю. В данном случае его понимают как разность между объемом растворителя в растворе ("возмущенного" растворенной молекулой) и объемом того же количества чистого растворителя [14]. При этом не важно, какими взаимодействиями со стороны растворенной молекулы это возмущение вызвано. Вклад  $\Delta V$  содержит в себе также универсальный термодинамический член  $k\beta_T T$ , см. ниже.

Во многих работах, см., например, обзоры [1, 16], используют несколько другое представление кажущегося объема, взятое из ранних работ [17, 18], основанных на теории SPT [19, 20]:

$$V_{\text{app}} = V_M + V_T + V_I + k\beta_T T. \quad (2)$$

Здесь  $V_M$  — объем растворенной молекулы, под которым обычно понимают *молекулярный* (*molecular*) объем, т.е., как это принято в молекулярной биологии, ван-дер-ваальсов объем молекулы вместе с внутренними пустотами [21—24]. Таким образом, этот член представляет собой тривиальный исключенный объем, запрещенный для молекул растворителя.

$V_T$  — так называемый *термический* (*thermal*) объем. Он вызван другой универсальной причиной, дающей вклад в кажущийся объем. Этот дополнительный пустой объем возникает, как сказано в [25], "из-за взаимных вибраций растворенной молекулы и молекул растворителя, а также за счет структурных, упаковочных и стерических причин". Согласно теории SPT, истинный исключенный объем, связанный с растворенной молекулой, задается суммой  $V_M + V_T$  и соответствует объему полости  $V_C$ , которую необходимо создать, чтобы поместить растворенную молекулу. При этом объем  $V_T$  представляют слоем некоторой толщины  $\delta$  вокруг молекулы [17, 18, 25]. Однако такое представление термического объема не является общепринятым. Обсуждаемые дополнительные пустоты относятся ко всей приграничной области между молекулой и растворителем, поэтому всегда остается неясность, какую его часть отнести к слою  $\delta$ ? Кроме того, в работах [16, 26] термический объем относят даже не к молекуле, а к растворителю, хотя физическая сущность его трактуется аналогично: "он вызван термически индуцированными молекулярными флуктуациями между растворенной молекулой и растворителем и понимается как средний пустой объем вокруг молекулы, вызванный несовершенной упаковкой растворителя" [16].

$V_I$  означает объем, вызванный *взаимодействием* (*interaction*) молекулы с водой, помимо упомянутых "стерических" причин, порождающих термический объем. Обычно здесь имеется в виду результат воздействия на воду электрических зарядов и диполей, присутствующих на растворенной молекуле [1, 18, 26].

$k\beta_T T$  — это универсальная термодинамическая добавка, которая, как считается, не зависит от растворенной молекулы и определяется только температурой  $T$  и изотермической сжимаемостью растворителя  $\beta_T$ . Она отражает тот факт, что растворенная молекула вносит в систему свои поступательные степени свободы, которые помимо исключенного объема растворенной молекулы дают вклад в кажущийся объем [27—30]. В случае разреженных газов этот вклад является определяющим. Действительно, как видно из уравнения состояния идеального газа  $PV = NkT$ , добавление в систему еще одной молекулы (переход к  $N + 1$  молекулам) вызывает изменение объема системы на конечную величину  $V_{\text{app}} = kT/P$ . При этом размер самой молекулы может быть сколь угодно малым. В общем случае данный термодинамический вклад выражается через флуктуации объема, относящегося к заданному числу молекул растворителя, см., например, [30]. Для плотных растворов, однако, этот вклад оказывается малым по сравнению с кажущимся объемом растворенной молекулы и им обычно пренебрегают. Даже для такой молекулы, как метан, его учет не вносит существенного вклада в интерпретацию волюмометрических характеристик в водном растворе (см. ниже).

Заметим, что разложения кажущегося объема в формулах (1) и (2) основываются на разных соображениях. Так, составляющие  $V_{\text{int}}$  и  $\Delta V$  в формуле (1) относятся к областям пространства: к области, относящейся к молекуле, и к области растворителя — безотносительно к деталям взаимодействия между молекулой и растворителем. Наоборот, в формуле (2) члены  $V_T$  и  $V_I$  определяются как результат физического влияния молекулы на растворитель, и их геометрическая принадлежность неочевидна. Так, дипольный момент на молекуле может приводить к изменению структуры воды за пределами приграничной области, т.е. дает вклад в  $V_I$ . Однако его действие обязательно проявляется и на ближайших молекулах воды, т.е. дает вклад также в  $V_T$ .

Большинство теоретических работ, посвященных ПМО, имеют своей целью расчет величины ПМО для определенной молекулы или класса молекул. Обычно используется идея, что ПМО большой молекулы может быть рассчитан как сумма ПМО ее атомов (молекулярных групп) [7, 18, 31]. Такой подход работает, по крайней мере, для линейных молекул, в том числе для полипептидов. Например, расчет кажущегося объема молекулы hIAPP по методике [7], используя известные значения кажущихся объемов составляющих ее аминокислот, дал результат, неплохо совпадающий с рассчитанным из молекулярно-динамического моделирования [15], см. также рис. 1. Другой интересный подход для предсказания кажущегося объема базируется на теории RISM [32, 33]. В рамках этой теории можно рассчитать парциальные функции радиального распределения воды относительно атомов растворителя. Затем используется подход Кирквуда—Баффа, в котором ПМО выражается через интеграл от этих функций [16, 34, 35].

В отличие от упомянутых работ мы не ставим целью предсказать значение ПМО для какой-то молекулы. Наша задача — расчет кажущегося объема и его составляющих для компьютерных моделей растворов. В настоящее время метод молекулярной динамики широко применяется для моделирования растворов, в том числе для расчета ПМО, см., например, [2, 14, 15, 25, 36—38]. Однако остаются вопросы, ясное понимание которых необходимо для получения надежных результатов. В данной работе мы обсуждаем методы таких расчетов на примере бесконечно разбавленных водных растворов как сложных, так и простых молекул.

### РАСЧЕТ КАЖУЩЕГОСЯ ОБЪЕМА

Наши модели содержат только одну молекулу растворенного вещества в модельном боксе в окружении большого числа молекул растворителя (воды). Периодические граничные условия повторяют растворенную молекулу в каждом периодическом образе модельного бокса, однако она никогда не сближается со своими образами и взаимодействие между ними считается пренебрежимо малым. В этом смысле наши модели представляют бесконечно разбавленные растворы.

С точки зрения экспериментатора кажущийся объем растворенной молекулы  $V_{\text{app}}$  определяется как разность между объемами раствора и соответствующего количества чистого раство-

рителя. Согласно известной легенде, Архимед нашел объем золотой короны, считая его равным объему вытесненной воды. Однако для молекулы наблюдаемое увеличение объема раствора не является ее "истинным" объемом. Измеряется "кажущаяся" величина объема молекулы, которая содержит вклад как от самой молекулы, так и от растворителя. В случае молекулярно-динамического моделирования кажущийся объем растворенной молекулы соответствует разности средних значений объемов модельных боксов с раствором и чистым растворителем:

$$V_{\text{app}} = \langle V_{\text{box}}^{\text{Solution}} \rangle - \langle V_{\text{box}}^{\text{Solvent}} \rangle. \quad (3)$$

Обе модели должны быть получены при одинаковом давлении и температуре (в *NPT*-ансамбле) и одинаковом числе молекул растворителя в растворе и в чистом растворителе. Такой способ расчета соответствует определению кажущегося объема, поэтому его называют *прямым*, в отличие от других способов, где используется только локальное окружение молекулы, которые будем называть *локальными* (см. ниже).

### ПРЯМОЙ МЕТОД

В этом случае расчет кажущегося объема проводится по формуле (3). Несмотря на то, что здесь мы действуем "по определению", данный метод следует использовать с осторожностью, поскольку в некоторых ситуациях он оказывается недостаточно точным. Это связано с тем, что искомая величина  $V_{\text{app}}$  составляет малую часть объема модельного бокса и рассчитывается как разность больших величин, каждая из которых вычисляется с некоторой ошибкой. В работе [39] рассчитывалась средняя плотность воды в молекулярно-динамической модели в зависимости от продолжительности усреднения. Было показано, что кроме обычных флуктуаций среднего объема модельного бокса (в *NPT*-ансамбле) на пикосекундных временах (порядка 1 %), остаются небольшие вариации объема (порядка 0,1 %) после усреднения по большим интервалам длительностью в сотни и даже в тысячи пикосекунд. Они могут иметь статистическую природу, являясь следствием усреднения флуктуирующей величины на конечном интервале, или быть следствием долгой релаксации (рассасыванием) каких-то структурных флуктуаций, возникающих и исчезающих при моделировании жидкой фазы. В любом случае такими малыми отклонениями, как правило, пренебрегают, однако при расчете кажущегося объема они могут проявиться. Например, если кажущийся объем молекулы составляет одну сотую от объема модельного бокса  $V_{\text{app}} \approx 10^{-2} \cdot V_{\text{box}}^{\text{Solvent}}$ , то нетрудно убедиться, что имеющаяся неточность при нахождении объема модельного бокса в 0,1 % приведет к погрешности вычисления кажущегося объема в 10 % от его величины. Это много, особенно, если мы хотим исследовать составляющие кажущегося объема.

Итак, если объем бокса существенно больше, чем  $V_{\text{app}}$ , то ничтожная неопределенность в нахождении среднего значения объема бокса приводит к заметной ошибке искомой величины. Заметим, что для рассматриваемых ниже моделей растворов величина  $V_{\text{app}}$  составляет примерно 1/70 от объема модельного бокса для молекулы hIAPP, 1/200 для метана и 1/300 для молекулы  $\text{C}_8\text{E}_6$ .

Подчеркнем, что при использовании прямого метода следует проводить специальное моделирование чистого растворителя. Здесь важно использовать как соответствующие термодинамические условия (температуру и давление), так и параметры моделирования (межатомное взаимодействие).

На рис. 1 приведены данные из работы [36] для кажущегося объема полипептида hIAPP, рассчитанные прямым методом. Видно, что они качественно согласуются с результатами, полученными другими методами для тех же моделей [15]. Наблюдается похожее возрастание с температурой, хотя имеет место постоянный сдвиг кривых в пределах 10 % от величины самого объема. К сожалению, в работе [36] не описаны детали расчета, в частности, не ясно как и с какой точностью определялся объем модельного бокса с чистым растворителем. Экспериментальные значения кажущегося объема для этой молекулы неизвестны.

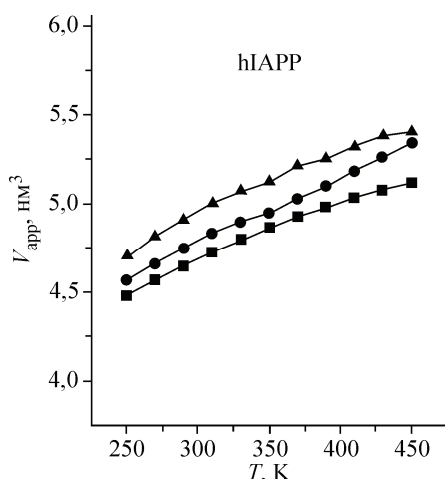


Рис. 1. Кажущийся объем молекулы hIAPP в воде, рассчитанный разными методами из молекулярно-динамической модели раствора [ 36, 40 ].

Верхняя кривая (треугольники) — *прямой* метод, взято из работы [ 36 ]. Средняя кривая (кружки) — *комбинированный* метод, из работы [ 15 ], см. текст. Нижняя кривая — эмпирический метод, основанный на суммировании вкладов от отдельных аминокислот, из работы [ 7 ]

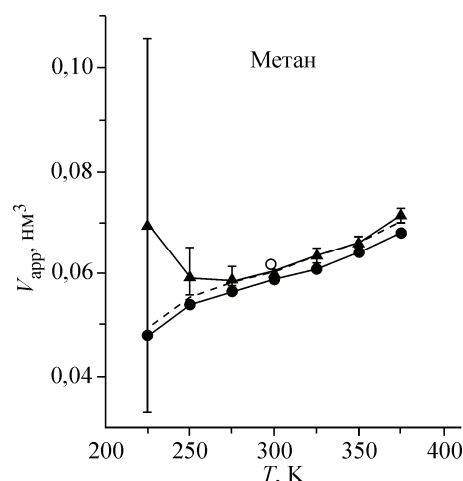


Рис. 2. Кажущийся объем молекулы метана в воде, рассчитанный разными методами.

Верхняя кривая (треугольники) — *прямой* метод. Пунктир — *локальный* (комбинированный) метод. Нижняя кривая (кружки) — *комбинированный* метод без учета члена  $k\beta_T T$ . Пустым кружком показано экспериментальное значение кажущегося объема метана при 300 К [ 41 ]

На рис. 2 сравнивается кажущийся объем молекулы метана в воде, рассчитанный нами разными способами [ 42 ]. Использовали воду TP4P/2005 [ 43 ], молекулу метана описывали леннард-джонсовской частицей, для которой параметры взаимодействия метан—вода взяты из [ 38 ]. Раствор состоял из одной молекулы метана в окружении 360 молекул воды. Параметры моделирования взяты из [ 44 ]. Характерный объем модельного бокса изменялся от 10,8 до 11,3 нм<sup>3</sup> на исследованном интервале температур. Средние значения объемов боксов рассчитывали усреднением в течение 50 нс для каждой температуры. Результаты расчета прямым методом по формуле (3) (показаны на рисунке треугольниками) очень хорошо совпадают с тем, что дает рассмотренный ниже комбинированный метод (пунктирная линия) при всех температурах, кроме самых низких (область переохлажденной воды). Вертикальные линии на рис. 2 показывают ошибку расчета кажущегося объема, оцененную методом блочного усреднения по всей траектории. Видно, что при высоких температурах она мала, а при низких становится большой. Это демонстрирует слабую сторону прямого метода, обсуждавшуюся выше. Большие ошибки при низких температурах мы связываем с тем, что моделирование и усреднение в течение 50 нс недостаточно для получения надежных средних значений объемов боксов для этих температур.

На рис. 2 также виден вклад термодинамического члена  $k\beta_T T$  в кажущийся объем. Прямой метод использует молекулярно-динамическую модель раствора, в которой имитируется реальная система, а поэтому указанный вклад присутствует в ней естественным образом. Локальные методы не учитывают движение самой молекулы в растворе, поэтому член  $k\beta_T T$  приходится вводить дополнительно. Пунктирная кривая получена с учетом этого члена, а нижняя (кружки) — без него. Он действительно мал (порядка 0,002 нм<sup>3</sup>) и незначительно меняется на рассматриваемом интервале температур. Однако для молекулы метана эта величина составляет примерно 5 % от величины кажущегося объема и, как мы видим, должна быть учтена. В результате получается очень хорошее согласие между разными методами расчета кажущегося объема, а также экспериментальным значением [ 41 ]. Для больших молекул этот термодинамический вклад, разумеется, является пренебрежимо малым.

Расчет кажущегося объема молекулы метана прямым методом был также проведен в работе [ 38 ]. Авторы использовали 400 молекул воды в модельном боксе, раствор моделировали в течение 50 нс, чистую воду — в течение 100 нс при  $T = 300$  К. Полученное расчетное значе-

ние  $37,1 \text{ см}^3/\text{моль}$  также очень хорошо совпадает с экспериментальным —  $37,14 \text{ см}^3/\text{моль}$  (указано пустым кружком на рис. 2 после пересчета в кубические нанометры).

Итак, прямой метод приемлем для расчета кажущегося объема, но для получения надежных результатов он требует двойного моделирования (раствора и растворителя) и тщательного усреднения объемов модельных боксов.

### ЛОКАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ

Очевидно, что растворенная молекула возмущает окружающую воду не во всем растворе, а только в некоторой окрестности. Будем называть эту область *гидратной (сольватной) оболочкой* молекулы в растворе. Как правило, она распространяется не более чем на 2—3 молекулярных слоя, после которых структура воды не отличается от структуры чистой воды. В частности, в работе [45] из анализа фемтосекундных флуоресцентных экспериментов был сделан вывод, что за пределами  $7 \text{ \AA}$  от поверхности биомолекулы воду можно считать невозмущенной.

Таким образом, при расчете кажущегося объема нет необходимости учитывать всю воду в модельном боксе, а достаточно рассмотреть только окрестность молекулы. Поэтому вместо (3) предлагается использовать выражение:

$$V_{\text{app}} = V - N / \rho_0 + k\beta_T T, \quad (4)$$

где  $V$  означает некоторый объем вокруг растворенной молекулы, полностью включающий как саму молекулу, так и ее гидратную оболочку;  $N$  — число молекул растворителя, оказавшихся внутри объема  $V$ ;  $\rho_0$  — плотность чистой воды при тех же температуре и давлении. Член  $k\beta_T T$ , как отмечалось выше, необходимо добавить из-за того, что объем  $V$  и входящее в него число молекул воды  $N$  всегда рассматриваются вокруг растворенной молекулы без учета ее движения в растворе, т.е. молекула считается "закрепленной" и ее поступательные степени свободы не учитываются [29, 30].

Заметим, что область  $V$  в формуле (4) может быть весьма произвольной (рис. 3). Неважно, где и как провести ее границу, лишь бы она целиком лежала в объемной (bulk) воде. Действительно, любой дополнительный объем за пределами гидратной оболочки будет полностью скомпенсирован вторым членом в правой части формулы (4), так как при этом число молекул воды  $N$  увеличивается, в среднем, на соответствующую величину.

Поскольку внешняя граница гидратной оболочки не известна заранее, то выбор границы объема  $V$  всегда следует делать с "запасом". Ниже мы рассмотрим разные способы работы с формулой (4).

Обратим внимание, что формула (4), казалось бы, переходит в формулу (3) при стремлении объема  $V$  к объему всего модельного бокса. Однако говорить о таком переходе некорректно, поскольку физическое содержание этих формул различное. Там мы использовали независимые "сосуды", в каждом из которых находится термодинамически равновесная жидкость, тогда как в формуле (4) мы рассматриваем окружение, "привязанное" к растворенной молекуле.

Заметим, что формула (4) сводится в случае сферической растворенной молекулы к известной формуле Кирквуда—Баффа для расчета кажущегося объема [16, 25, 27, 28]:

$$V_{\text{app}} = -G + k\beta_T T. \quad (5)$$

$G$  обозначает интеграл Кирквуда—Баффа:

$$G = 4\pi \int (\rho(r) / \rho_0 - 1) r^2 dr, \quad (6)$$

где  $\rho(r)$  есть функция радиального распределения плотности воды вокруг растворенной молекулы;  $\rho_0$  — ее асимптотическое значение, т.е. для чистой воды. В формуле (6) подразумевается

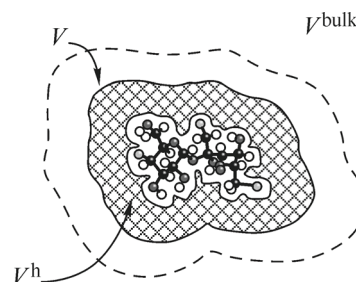


Рис. 3. Иллюстрация области  $V$  вокруг растворенной молекулы для расчета кажущегося объема локальным методом.

Граница этой области (штриховая линия) должна проходить за пределами гидратной оболочки  $V^h$  (серая область вокруг молекулы)

интегрирование от нуля до бесконечности, однако при анализе моделей приходится ограничиваться конечным значением для верхнего предела. Как обсуждается в работах [ 29, 46 ], это значение  $R$  можно выбирать таким, где интеграл  $G(R)$  будет равняться своему асимптотическому значению. Напомним, что функция  $G(R)$  имеет осцилляции, которые особенно проявляются для простых растворенных молекул [ 29, 42, 46 ], однако несколько четких осцилляций можно видеть и вокруг сложных молекул (см. ниже). Объем  $V$  в формуле (4) представляется сферой радиуса  $R$  и возникает от второго члена в подынтегральной функции (6), а член  $N/\rho_0$  получается, очевидно, от интегрирования первого члена.

Подход Кирквуда—Баффа удобно использовать там, где можно каким-то образом получить функцию  $\rho(r)$ , например, используя теорию RISM, после этого рассчитать интеграл (6) не представляет труда, см., например, обзор [ 16 ]. Однако при работе с компьютерными моделями, где известны координаты всех атомов, можно сразу использовать общую формулу (4), особенно, если растворенная молекула имеет сложную форму.

Подчеркнем, что формула (4) дает строгое определение кажущегося объема, как и формула (3). Важно только помнить, что раствор считается бесконечно разбавленным. Только в этом случае рассчитываемая величина в формуле (4) представляет парциальный мольный объем. Некоторые вопросы остаются относительно члена  $k\beta_T T$  в случае многоатомной растворенной молекулы, где следует как-то учитывать внутренние степени свободы молекулы [ 47 ]. Однако эта проблема обычно игнорируется, поскольку термодинамическим вкладом можно смело пренебречь для больших молекул.

Формула Кирквуда—Баффа (5) получена в рамках статистической физики. Однако она также получена в предположении бесконечно разбавленного раствора. Формализм теории Кирквуда—Баффа требует, чтобы интегрирование в формуле (6) проводилось от нуля до бесконечности. С физической точки зрения это является излишним, поскольку влияние растворенной молекулы проявляется только на конечных расстояниях. С теоретической точки зрения, надо учитывать различие в асимптотическом поведении  $\rho(r)$  в разных ансамблях ( $NPT$  и  $NV_T$ ), из-за которого интегрирование до бесконечности приводит к разным вкладам в интеграл (6). Этот аспект теории рассматривается в работах [ 29, 46 ].

**Традиционный метод.** В качестве параметра для выделения объема  $V$  в формуле (4) будем использовать расстояние  $R$  от молекулы:

$$V_{\text{app}}(R) = V(R) - N(R) / \rho_0. \quad (7)$$

Здесь и далее больше не будем выписывать универсальный член  $k\beta_T T$ , присутствующий в (4).

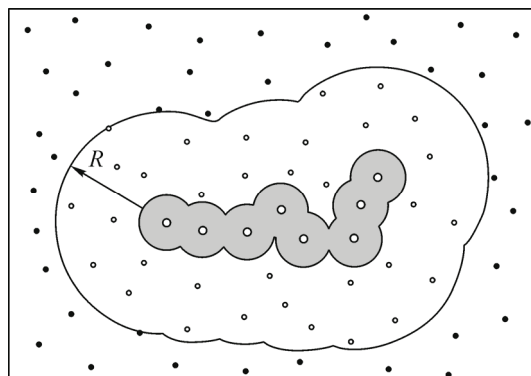
В общем случае, работая с молекулами произвольной формы, расстояние от молекулы удобно измерять от ее поверхности. Для сферической молекулы радиуса  $R_m$  объем  $V(R)$  находится как объем сферы радиуса  $(R + R_m)$ , а число  $N(R)$  — это число молекул воды, центры которых лежат внутри сферы. В качестве радиуса  $R_m$  мы предлагаем использовать величину, задаваемую леннард-джонсовским потенциалом взаимодействия, используемым при создании модели, т.е. это  $\sigma_{11}/2$  (или  $(2\sigma_{12} - \sigma_{22})/2$ , если вместо  $\sigma_{11}$  задан параметр кросс-взаимодействия  $\sigma_{12}$  между растворенной молекулой и молекулой воды, как в работе [ 38 ]). Как показывает наш опыт работы, такой подход дает разумные результаты (см. рис. 2). Заметим, что определение радиуса для атома всегда было и остается открытой проблемой, которая должна специально обсуждаться для каждой конкретной задачи.

Для молекулы, состоящей из многих атомов, расстояние  $R$  определяет поверхность, равноудаленную от данной молекулы. В молекулярной биологии хорошо известна "поверхность, доступная растворителю": SAS (solvent accessible surface), лежащая от молекулы на расстоянии, равном радиусу молекулы воды (обычно это  $1,4 \text{ \AA}$ ) [ 21, 24 ]. Однако в нашем случае расстояние  $R$  может быть произвольным, причем достаточно большим.

Вычисление объема  $V(R)$  внутри такой поверхности является непростой геометрической задачей. Она сводится к нахождению объема объединения шаров разного радиуса, где шары центрированы на атомах молекулы и имеют радиусы, равные  $R + R_a$ , где  $R_a$  — радиус соответствующего атома (рис. 4).

Рис. 4. Область  $V(R)$  вокруг многоатомной растворенной молекулы. Поверхность этой области лежит на расстоянии  $R$  от молекулы.

Точками показаны центры молекул растворителя



Существуют разные способы решения этой задачи, использующие как численные, так и аналитические подходы, где явно выписываются формулы для расчета многократных перекрываний шаров. Недавно был найден новый способ, использующий радикальное разбиение Вороного, который оказался более простым в реализации и устойчивым при работе с большими молекулами, см. подробнее работы [49, 50]. В нашей работе мы используем алгоритм, реализованный в [49]. Нахождение  $N(R)$  для многоатомной молекулы не вызывает труда. Как и в случае сферической молекулы, достаточно выбрать те молекулы воды, центры которых оказались в пределах расстояния  $R$ . Заметим, что при  $R=0$  мы находим ван-дер-ваальсов объем молекулы, т.е. объем объединения атомов, образующих молекулу [21, 23], см. нижнюю горизонтальную штрих-пунктирную линию на рис. 5 и 6.

На рис. 5 и 6 пунктирные кривые показывают зависимости  $V_{\text{app}}(R)$ , рассчитанные традиционным методом для молекулярно-динамических моделей водных растворов полипептида  $A\beta_{42}$  [14] и амфифильной молекулы  $C_8E_6$  [51]. Характерной чертой этих кривых являются большие осцилляции функции. Отклонения от асимптотического значения хорошо заметны даже на расстояниях  $R$  порядка 1 нм, причем чем меньше молекула, тем большее относительное отклонение амплитуд осцилляций от асимптотического значения. Для инертных молекул благородных газов и метана четкие отклонения видны до  $R=2$  нм [42, 46].

Обратим внимание, что осцилляции профиля кажущегося объема не следует связывать только с влиянием молекулы на окружающую воду. Они являются главным образом проявлением собственной структуры растворителя и возникают из-за осцилляций функции  $\rho(r)$ . Поведение  $\rho(r)$  отражает трехмерную структуру воды как функцию расстояния от растворенной молекулы до молекул воды, подобно тому как парная корреляционная функция  $g(r)$  отражает

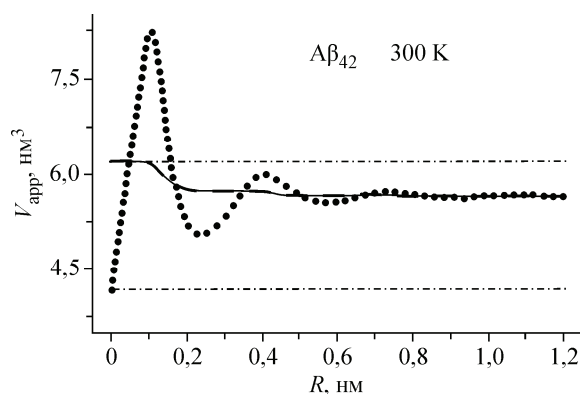


Рис. 5. Профиль кажущегося объема молекулы  $A\beta_{42}$ , рассчитанный по формуле (7) традиционным методом (пунктирная линия) и по формуле (9) комбинированным методом (сплошная линия), взято из работы [15].

Нижняя горизонтальная штрих-пунктирная прямая соответствует ван-дер-ваальсову объему молекулы. Верхняя штрих-пунктирная линия показывает объем Вороного молекулы в растворе (см. текст)

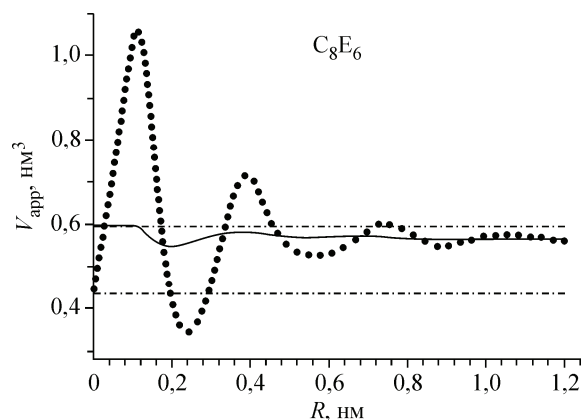


Рис. 6. Профиль кажущегося объема молекулы  $C_8E_6$ , рассчитанный по формуле (7) традиционным методом (пунктирная линия) и (9) комбинированным методом (сплошная линия). Взято из работы [51]



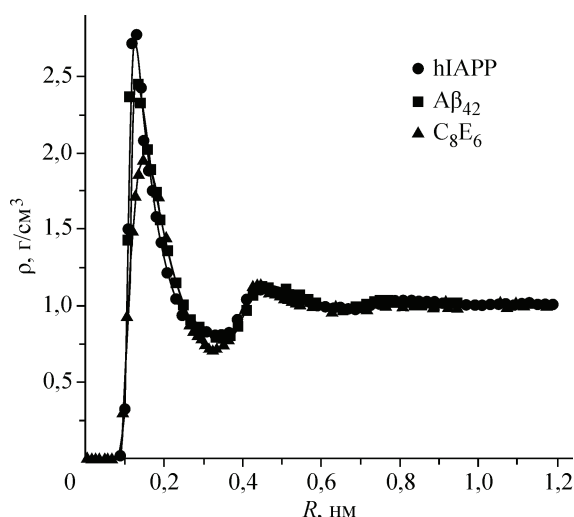


Рис. 7. Функции распределения плотности воды  $\rho(r)$  вокруг полипептидов hIAPP и  $A\beta_{42}$  [ 15 ] и молекулы  $C_8E_6$ .

Кривая для  $C_8E_6$  немного сдвинута, чтобы показать хорошее совпадение после первого максимума

трехмерную структуру воды как функцию расстояния между молекулами воды. На рис. 7 показаны распределения плотности воды  $\rho(r)$  вокруг молекул hIAPP,  $A\beta_{42}$  и  $C_8E_6$ . Видно, что они очень похожи, особенно для полипептидов. Имеющиеся различия на первом максимуме связаны со спецификой приграничных областей разных молекул. Подобие кривых на больших расстояниях говорит о том, что они имеют одинаковую природу, а именно, отражают структуру воды в растворе.

Понятно, что наблюдаемые осцилляции профиля  $V_{app}(R)$  могут приводить к заметным ошибкам при оценке асимптотического значения  $V_{app}$ . Так, например, выбирая границу  $R$  для гидратной оболочки по экстремумам или узлам функции  $\rho(r)$ , как это иногда делается [ 14 ], мы получим значение кажущегося объема, не совпадающее с асимптотическим, причем отличие может составлять 10 % и более, если граница выбирается в пределах второго максимума  $\rho(r)$ , сравни рис. 7 с рис. 5 и 6.

Таким образом, традиционный метод требует расчета профиля  $V_{app}(R)$  до достаточно больших расстояний  $R$ . Заметим, что это относится и к подходу, где рассчитывается интеграл Кирквуда—Баффа  $G$ . Однако с увеличением  $R$  вновь возникает проблема точности определения среднего значения разности больших флуктуирующих величин, поскольку в этом случае искомым объемом  $V_{app}(R)$  становится малым по сравнению с используемым объемом  $V(R)$  (см. выше).

**Комбинированный метод.** Здесь, как и в традиционном методе, область вокруг молекулы выделяется с помощью заданного расстояния  $R$  (рис. 8). Однако объем  $V(R)$  рассчитывается по-другому — как сумма объемов областей Вороного всех атомов, центры которых попали в указанную область. Таким образом,

$$V(R) = \sum v_i. \quad (8)$$

Сумму  $\sum v_i$  можно разделить на сумму по  $N(R)$  молекулам растворителя  $\sum v_s$  и сумму по всем  $M$  атомам молекулы  $\sum v_m$ . Однако при расчете кажущегося объема мы не разделяем эти составляющие, а просто суммируем объемы всех атомов, центры которых находятся внутри оболочки  $R$ . Здесь мы избежали трудной задачи, которую приходится решать в традиционном методе — вычисление объема внутри сложной  $R$ -оболочки. Однако возникла другая нетривиальная задача — расчет областей Вороного. К счастью, она также решена в настоящее время, и существует большое число эффективных программ для их расчета, см., например, [ 52 ]. Напомним, что об-

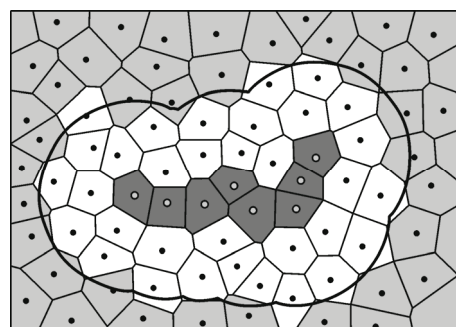


Рис. 8. Область  $V(R)$  вокруг растворенной молекулы для расчета кажущегося объема комбинированным методом. Поверхность этой области лежит на расстоянии  $R$  от молекулы (как на рис. 4), а объем определяется суммой объемов областей Вороного всех атомов, лежащих в этой области: относящихся к растворенной молекуле (выделены темным), и к растворителю (выделены светлым)

ласти Вороного являются ячейками *разбиения Вороного*, которое делит пространство между атомами без перекрывания и щелей [ 53, 54 ].

Итак, используя обозначение (8), формула (7) превращается в

$$V_{\text{app}}(R) = \sum v_i - N(R) / \rho_0. \quad (9)$$

Важное преимущество такого подхода в том, что профиль  $V_{\text{app}}$  теперь не содержит тех ненужных осцилляций, которые наблюдаются в традиционном методе (см. сплошные кривые на рис. 5 и 6). Причина уменьшения осцилляций в том, что молекулы растворителя учитываются теперь вместе со своими объемами. Действительно, в традиционном методе приращение  $R$  на величину  $\Delta R$  приводит к монотонному увеличению объема  $V(R)$  на величину  $4\pi R^2 \Delta R$ , тогда как изменение  $N(R)$  зависит еще от текущего значения функции  $\rho(R)$ . Теперь же при увеличении  $R$  первый и второй члены в правой части формулы (9) изменяются синхронно (объем  $V(R)$  зависит от числа  $N(R)$ ), поэтому осцилляции функции  $\rho(r)$  практически не проявляются.

Отметим, что оба метода дают одинаковое значение асимптоты  $V_{\text{app}}(R)$  (см. рис. 5 и 6). Однако теперь она достигается на существенно меньших расстояниях. Это позволяет избежать вышеупомянутых сложностей традиционного метода.

Может возникнуть резонный вопрос — какой способ расчета объема  $V(R)$  более правильный? В первом случае речь идет об объеме внутри заданной  $R$ -поверхности, что имеет понятный геометрический смысл. Однако, работая с компьютерными моделями молекулярных систем, можно рассуждать иначе. Мы выделили область пространства, в которой находится некоторое количество атомов. Объемом данной области можно считать тот объем пространства, который относится (приписан) к этим атомам. Области Вороного реализуют такую ситуацию.

Ввиду отмеченного преимущества комбинированного метода, мы сделали выбор в его пользу по сравнению с традиционным методом. Однако существует еще один способ — *метод оболочек Вороного* [ 15 ], который отличается от обоих рассмотренных. В нем гидратная оболочка выделяется без привлечения дополнительного параметра  $R$ , что является определенным преимуществом. Однако здесь имеются свои сложности, связанные с тем, что работа ведется с дискретной мозаикой областей Вороного. В математике известно, что средний объем кластера из смежных ячеек мозаики отличается от интуитивно ожидаемого значения — произведения числа ячеек в кластере на средний объем ячейки по всей мозаике. Этот факт является следствием корреляции между объемом ячейки и числом ее соседей в мозаике. Правильный учет этого обстоятельства требует некоторых дополнительных усилий [ 15, 55 ]. Работая с комбинированным методом, мы избегаем этой проблемы, несмотря на то, что здесь также используются ячейки Вороного. В комбинированном методе ячейки Вороного выбираются по расстоянию от молекулы, т.е. без использования топологической связности ячеек. В результате этого указанная корреляция практически не проявляется.

Итак, наиболее простым и надежным методом расчета кажущегося объема мы считаем комбинированный метод.

#### ВЫЧИСЛЕНИЕ СОСТАВЛЯЮЩИХ КАЖУЩЕГОСЯ ОБЪЕМА

Разделение кажущегося объема на составляющие всегда условно. Можно разлагать на разные составляющие, как в формуле (1) или как в формуле (2). Однако в любом случае возникает проблема определения границы между областями. При работе с формулой (1) нужно определить границу между молекулой и растворителем. Заметим, что известные в молекулярной биологии молекулярная поверхность растворенной молекулы (solvent excluded surface (SES)) и поверхность, доступная растворителю (solvent accessible surface (SAS)) [ 21—24 ], не подходят на эту роль. В первом случае не учитываются присутствующие в растворе межмолекулярные пустоты, часть объема которых должна быть отнесена к растворенной молекуле, а в случае SAS захватывается слишком широкая область вокруг молекулы, включающая в себя части молекул растворителя. В формуле (2) не предусматривается пространственного разделения термического вклада  $V_T$  и вклада, порожденного взаимодействием  $V_I$ . Однако вопрос о приграничной об-

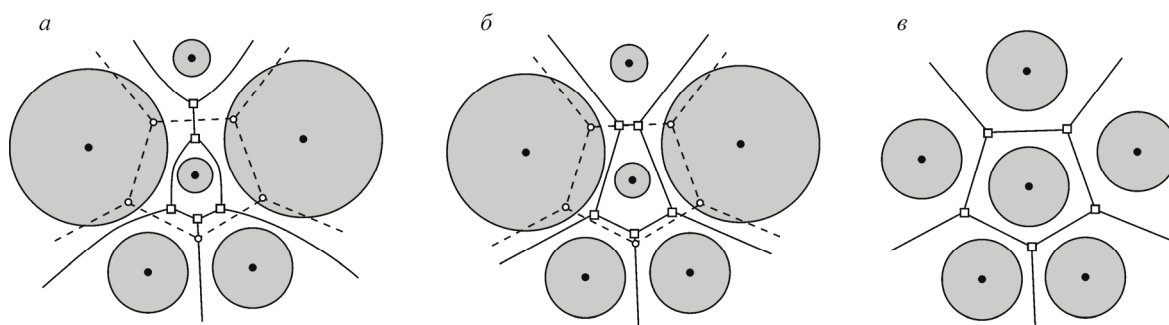


Рис. 9. Иллюстрация областей Вороного различных типов, построенных для центрального атома: S-область (сплошные линии) и классическая (пунктир) (а); P-область (сплошные линии) и классическая (пунктир) (б); в случае атомов одинакового размера все типы областей Вороного совпадают (в)

ласти между растворенной молекулой и раствором здесь также остается. Для нее также нужно определить границы, причем как внутреннюю, так и внешнюю.

Для установления количественных границ можно использовать методы Вороного—Делоне [ 53, 54 ]. Этот общий геометрический подход широко используется для анализа моделей, где известны координаты (и радиусы) каждого атома. С его помощью характеризуют структуру (взаимное расположение атомов), а также выделяют и исследуют межмолекулярные пустоты. Однако надо помнить, что существуют различные типы разбиения Вороного—Делоне. Они различаются тем, каким образом измеряется расстояние от точки пространства до атома. В принципе, можно придумать самые разные меры измерения расстояния [ 53 ], однако для физических приложений представляют интерес три типа: *классическое*, *радикальное (P-разбиение)* и *аддитивно-взвешенное (S-разбиение)* (рис. 9).

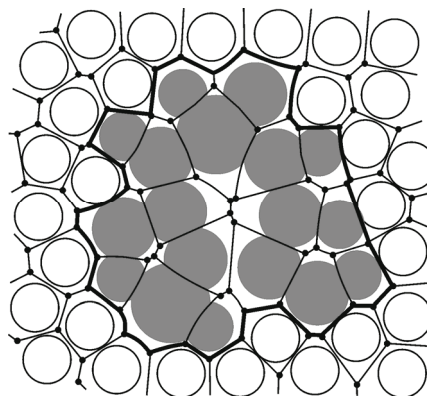
В первом случае атомы представляются точками (своими центрами), т.е. имеем дело с системой дискретных точек. Именно с такими системами работали основоположники метода [ 56, 57 ]. Области Вороного в этом случае являются многогранниками, т.е. имеют плоские грани. Если размер атома не так важен, следует использовать классическое разбиение, его проще рассчитывать и анализировать.

Если исследуются межатомные пустоты, то необходимо учитывать размер атомов. Здесь следует использовать S-разбиение, которое определяет области Вороного относительно поверхностей атомов. Точки S-области Вороного данного атома ближе к *поверхности* этого атома, чем к *поверхностям* других атомов данной системы. Оно имеет понятный физический смысл, однако его расчет и анализ оказывается более сложным, поскольку грани S-областей Вороного не являются плоскими в общем случае. Тем не менее способы построения такого разбиения в настоящее время разработаны, и оно успешно используется при анализе межмолекулярных пустот [ 58—61 ]. Нерешенной математической задачей здесь является расчет объемов S-областей Вороного. До сих пор неизвестна аналитическая формула для его вычисления. Поэтому приходится использовать численные методы, что неэффективно при работе с большими молекулярными системами, особенно где требуется усреднение по большому числу конфигураций молекулярно-динамической модели. Чтобы обойти эту проблему, можно использовать радикальное разбиение.

P-разбиение учитывает радиусы атомов, но не совсем "физическим" способом. Здесь расстояние от точки пространства до атома (шара) измеряется по касательной к его поверхности (в математике такое расстояние называется *мощность (power)* точки). Разумеется, в этом случае P-область Вороного несколько отличается от S-области для того же атома в том же окружении (см. рис. 9, а и б). Это отличие, как правило, небольшое, если размеры атомов различаются не сильно (как в молекулярных системах), и исчезает, если атомы становятся одинаковым (см. рис. 9, в). Важно то, что P-области являются многогранниками, как в классическом случае, т.е. удобны для анализа. (Кстати, буква P для обозначения области Вороного радикального разбиения)

**Рис. 10.** Область Вороного многоатомной молекулы.

Она является суммой областей Вороного всех ее атомов. Молекула показана темными дисками, растворитель — пустыми, граница области обведена жирной линией



ния может использоваться и в английском языке, где она соответствует распространенному английскому варианту названия этого разбиения — *power tessellation (diagram)* [ 62 ].)

Таким образом, используя метод Вороного—Делоне, надо говорить, какого типа разбиение мы используем. В работе [ 15 ] основные расчеты были проведены с использованием S-разбиения. В последующих работах, для простоты, мы стали применять P-разбиение. Кроме того, для расчета пустых объемов приграничной области и ее частей (см. ниже) используется P-разбиение, поскольку расчет объемов пересечения областей Вороного и симплексов Делоне реализован только для случая плоских границ областей Вороного [ 49 ]. Понятно, что конкретные значения объемов, рассчитанные с использованием разных типов разбиения Вороного, будут несколько различаться. Однако это не так важно для волюмометрических задач, где физический интерес представляет поведение этих характеристик от температуры и давления. (Заметим, что для расчета кажущегося объема по формулам (7) и (8) совершенно неважно какой тип разбиения Вороного используется.)

#### СОБСТВЕННЫЙ ОБЪЕМ И ВКЛАД ОТ РАСТВОРИТЕЛЯ

Под собственным объемом молекулы в растворе  $V_{\text{int}}$  мы предлагаем понимать объем области Вороного данной молекулы [ 12, 15, 63—65 ]:

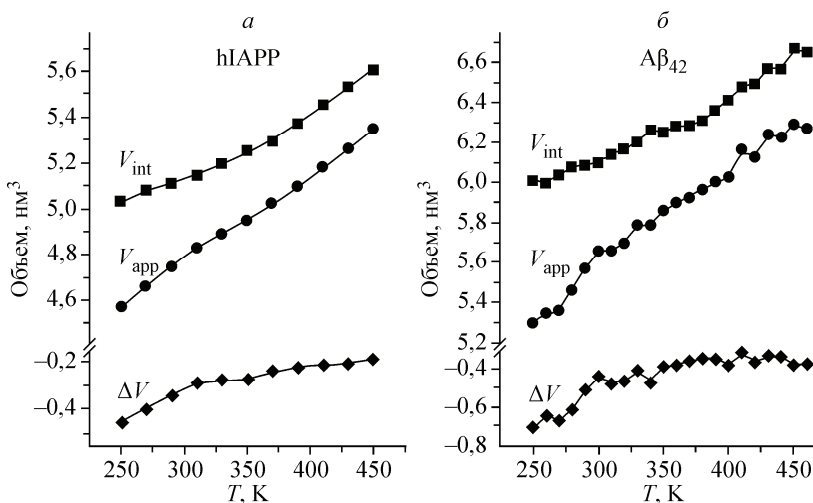
$$V_{\text{int}} = V_{\text{Vor}} = \sum v_m. \quad (10)$$

Выражаясь геометрическим языком, это область пространства, точки которой располагаются ближе к данной молекуле, чем к молекулам растворителя (рис. 10). Собственный объем молекулы в растворе включает как ее ван-дер-ваальсов объем, так и объем внутренних пустот и, частично, объем пустого пространства снаружи молекулы, который, естественным образом, относится к молекуле, а не к растворителю.

Итак, кажущийся объем  $V_{\text{app}}$  может быть найден каким-либо из методов, описанных выше, а собственный объем  $V_{\text{int}}$  рассчитывается как объем Вороного молекулы. Таким образом, вклад растворителя можно найти используя формулу (1):  $\Delta V = V_{\text{app}} - V_{\text{int}}$ .

На рис. 11 показано температурное поведение кажущегося объема и его составляющих ( $V_{\text{int}}$  и  $\Delta V$ ) для полипептидов hIAPP и A $\beta$ <sub>42</sub> [ 15 ]. Они ведут себя сходным образом, причем собст-

**Рис. 11.** Кажущийся объем  $V_{\text{app}}$  и его составляющие  $V_{\text{int}}$  и  $\Delta V$  для hIAPP (а) и A $\beta$ <sub>42</sub> (б) в воде при разных температурах. Из работы [ 15 ]



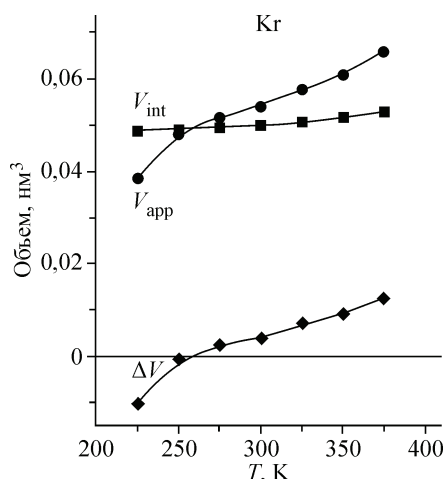


Рис. 12. Кажущийся объем и его составляющие для атома Kr в воде при разных температурах. Из работы [ 42 ]

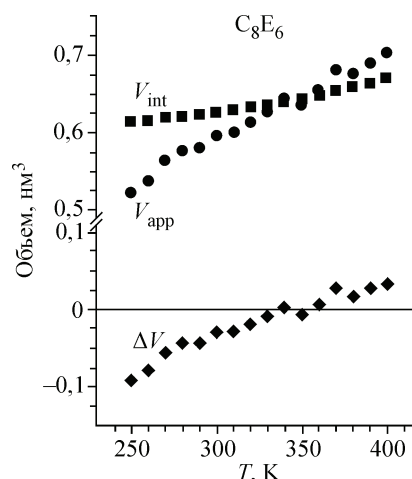


Рис. 13. Кажущийся объем и его составляющие для молекулы C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> в воде при разных температурах. Из работы [ 51 ]

венный объем при всех температурах превышает кажущийся объем. Таким образом, вклад от растворителя является отрицательным (молекула уплотняет ближайшую воду). Этот вклад составляет порядка 10 % от величины кажущегося объема при низких температурах и уменьшается по абсолютной величине с нагреванием.

Для растворов благородных газов также наблюдается монотонное возрастание кажущегося и собственного объема с температурой (рис. 12). Однако здесь кажущийся объем оказывается больше собственного на широком интервале температур (кроме самых низких, соответствующих переохлажденной воде). Это означает, что окружающая вода менее плотна, чем в объеме. Небольшой рост собственного объема одноатомной сферической молекулы с температурой происходит за счет привлечения внешних пустот, которых становится больше за счет понижения плотности воды с температурой. Вклад  $\Delta V$  растет с температурой и составляет примерно 20 % от кажущегося объема при 350 К. Это отличает растворы благородных газов и метана от растворов крупных молекул. Заметим, что в работе [42] мы исследовали растворы метана и всех благородных газов (кроме гелия). Все они демонстрируют сходное поведение волюмометрических параметров.

Для амфифильной молекулы C<sub>8</sub>E<sub>6</sub> ситуация сложнее (рис. 13). Здесь кажущийся и собственный объемы также растут с температурой, но вклад от растворителя меняет знак. Интересно отметить, что смена знака коррелирует с изменением гидрофобности данной молекулы [51]. Таким образом, поведение волюмометрических характеристик молекулы отражает термодинамические свойства раствора. Это не удивительно, поскольку кажущийся объем сам является термодинамической характеристикой.

### ТЕРМИЧЕСКИЙ ОБЪЕМ

Под термическим объемом понимают дополнительный пустой объем, который возникает в области контакта молекулы с растворителем за счет неоптимального взаимного расположения атомов молекулы и растворителя [1, 16]. Считается, что с повышением температуры этот объем возрастает, причем быстрее, чем объем самой молекулы. Исследование компьютерных моделей раствора дает возможность выделить и количественно изучить этот вклад в кажущийся объем.

Для исследования приграничной области между молекулой и растворителем предлагается дополнительно к разбиению Вороного привлечь разбиение Делоне [53, 54]. В наших недавних работах мы ввели понятие *слой (оболочка) Делоне* [15, 66, 67]. С помощью слоев Делоне можно провести декомпозицию межатомных пустот раствора, начиная с приграничного, подобно

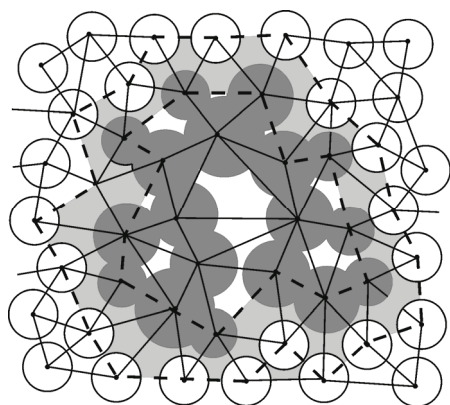


Рис. 14. Иллюстрация слоя Делоне вокруг растворенной молекулы (выделен штриховыми линиями). Он состоит из симплексов Делоне (показаны тонкими линиями) и покрывает пустоты, относящиеся к приграничному слою (показано серым)

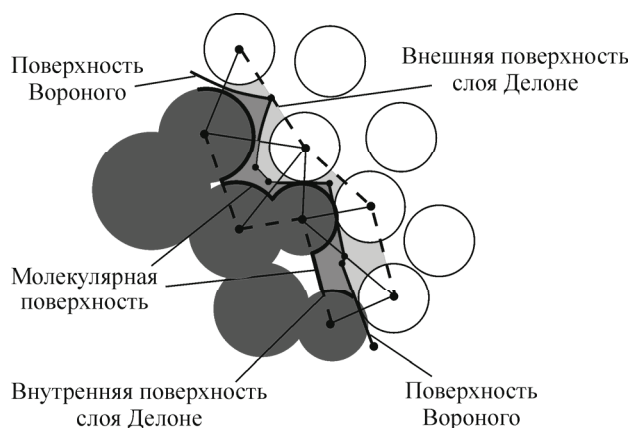


Рис. 15. Фрагмент приграничной области растворенной молекулы, приведенной на рис. 14.

Штриховые линии показывают внутреннюю и внешнюю поверхности слоя Делоне. Пустое пространство этого слоя определяет объем  $V_B$ . Сплошная жирная линия между молекулой и раствором является поверхностью области Вороного молекулы и делит слой Делоне на части, относящиеся к молекуле и раствору:  $V_B^M$

и  $V_B^S$ . Показана также граница молекулы. Она состоит из участков поверхностей атомов и граней симплексов Делоне, закрывающих щели между атомами молекулы

тому как с помощью разбиения Вороного мы выделяем последовательные оболочки атомов (оболочки Вороного), начиная с ближайших соседей растворенной молекулы. В данном случае нас интересует только один слой Делоне, покрывающий область пространства между молекулой и растворителем (рис. 14).

Он состоит из симплексов Делоне, вершины которых лежат одновременно на атомах молекулы и растворителя. Математические свойства такого слоя подробно рассмотрены в нашей работе [66]. Он является сплошной оболочкой конечной толщины, окружающей молекулу, и покрывает пустоты приграничного слоя.

Будем называть пустой объем слоя Делоне *приграничным* пустым объемом и обозначать как  $V_B$ . (Пустой объем определяется обычным образом как разность между объемом симплексов Делоне, составляющих этот слой, и объемом, занимаемым частями атомов, входящих в эти симплексы.) С помощью этой величины можно характеризовать термический объем, соответствующий данной молекуле. Однако не следует отождествлять величину  $V_B$  с вкладом  $V_T$  в формуле (2). На рис. 15 показано, что наш приграничный объем  $V_B$  состоит из двух частей — одна приписана к молекуле, другая относится к растворителю. В первом случае это пустой объем пересечения наших симплексов Делоне и областей Вороного, относящихся к атомам молекулы — будем его обозначать как  $V_B^M$ . Во втором случае — это пустой объем пересечения тех же симплексов с областями Вороного растворителя ( $V_B^S$ ). Способ расчета этих объемов описан в работе [68].

Используя выделенную область  $V_B^M$ , можно представить собственный объем молекулы  $V^{\text{int}}$  как

$$V_{\text{int}} = V_M + V_B^M, \quad (11)$$

где  $V_M$  означает молекулярный объем. Он включает в себя ван-дер-ваальсов объем молекулы и все внутренние пустоты. Его границей являются поверхности атома и грани симплексов Делоне, закрывающие щели между атомами (см. рис. 15). Такой способ определения молекулярного объема несколько отличается от известного в молекулярной биологии способа с исполь-

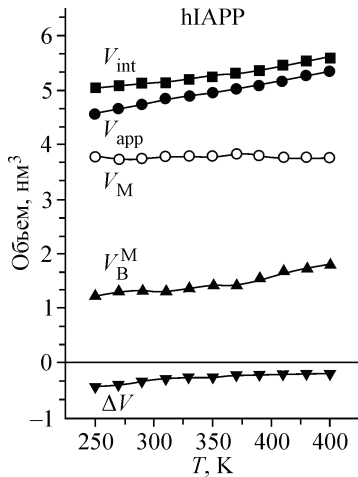


Рис. 16. Кажущийся объем молекулы hIAPP и его составляющие в зависимости от температуры [ 67 ]

зованием молекулярной поверхности. Там щели между атомами закрыты поверхностью "обкапывающего" пробного шара некоторого радиуса [ 22 ]. Вопрос о том, какой из способов определения  $V_M$  является более физическим, остается открытым. При анализе молекулярно-динамических моделей мы склоняемся в пользу нашего способа. Он учитывает реальное расположение молекул воды вокруг молекулы растворителя, которое, как известно, весьма неоднородно вокруг молекулы, тогда как использование поверхности Коннолли [ 22 ] подразумевает, что молекулы воды "размазаны" вокруг нашей молекулы с однородной плотностью.

Используя (11), формулу (1) можно записать в виде:

$$V_{app} = V_M + V_B^M + \Delta V. \quad (12)$$

Выделение вклада  $V_M$  дает возможность судить об изменениях, происходящих внутри молекулы, тогда как член  $V_B^M$  отвечает за появление дополнительного пустого пространства вокруг молекулы.

На рис. 16 показана температурная зависимость кажущегося объема молекулы hIAPP и его составляющих. Видно, что возрастание кажущегося объема молекулы полипептида с температурой происходит главным образом за счет приграничной области ( $V_B^M$ ), тогда как молекулярный объем  $V_M$  практически не меняется. Можно говорить, что коэффициент термического расширения кажущегося объема молекулы hIAPP определяется именно термическим объемом, хотя вклад  $V_B^M$ , очевидно, не представляет его полностью.

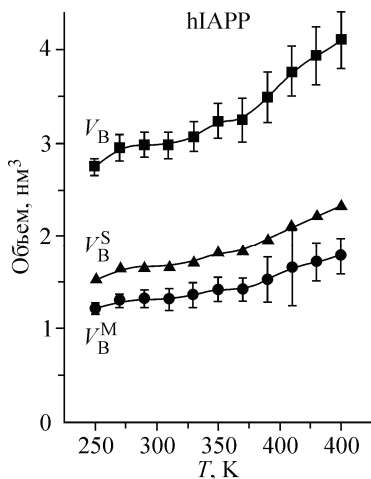


Рис. 17. Фрагмент приграничной области молекулы в растворе. Жирная сплошная линия показывает границу области Вороного (а). Тот же фрагмент, однако плотность растворителя более низкая (б). Пунктирная линия показывает новую границу между молекулой и растворителем

Рис. 17 поясняет как это происходит. С повышением температуры плотность воды понижается, объем межмолекулярных пустот увеличивается и, как следствие, возрастает объем Вороного молекулы. При этом сама молекула может оставаться прежней.

На рис. 18 показано изменение с температурой всего пустого приграничного объема  $V_B$ . Видно, что он возрастает примерно на 50 % на данном интервале температур, тогда как плотность чистой воды изменяется при этом всего примерно на 10 %

Рис. 18. Пустой приграничный объем  $V_B$  и его составляющие  $V_B^M$  и  $V_B^S$  вокруг молекулы hIAPP в зависимости от температуры

[ 15, 36 ]. Это означает, что упаковка в приграничной области существенно более чувствительна к изменению температуры, чем в объемной воде.

Отметим, что часть  $V_B^S$  не является составляющей кажущегося объема, как  $V_B^M$ . Она относится у нас к растворителю (гидратной оболочке), а поэтому должна учитываться в кажущемся объеме после вычета из нее доли объема, соответствующей этим молекулам в чистой воде. Однако неясно, как из объема  $V_B^S$  выделить часть, свойственную чистой воде.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе мы показываем, как можно извлекать волюмометрические характеристики из компьютерной модели раствора. Изучаются разбавленные растворы простых и сложных молекул (одна растворенная молекула в модельном боксе в окружении большого числа молекул воды). Показано, как можно рассчитать парциальный мольный объем (в данном случае он совпадает с кажущимся объемом молекулы) и его составляющие, связанные с самой молекулой, приграничным слоем и растворителем.

Рассмотрены разные методы для расчета кажущегося объема. В *прямом* методе явным образом находится разность средних значений объемов модельного бокса с раствором и с тем же количеством чистого растворителя. Это самый простой метод, однако для получения надежных результатов требуется тщательное усреднение объемов модельных боксов. В *локальных* методах используется только окрестность растворенной молекулы. В простейшем случае такой подход соответствует известному методу расчета парциального мольного объема с использованием интеграла Кирквуда—Баффа. Обсуждается модификация локального метода, в которой объем окружения молекулы вычисляется как сумма объемов областей Вороного всех атомов, входящих в это окружение. Такой комбинированный подход оказывается более надежными, чем традиционный.

Для выделения составляющих кажущегося объема разумно использовать разбиение Вороного—Делоне, которое дает удобный инструмент для расчета волюмометрических величин. В качестве *собственного* объема растворенной молекулы предлагается использовать объем *области Вороного молекулы* в растворе. Она включает в себя ван-дер-ваальсов объем молекулы, все внутренние пустоты, а также часть пустого межмолекулярного пространства, которая естественным образом относится к молекуле.

Считается, что приграничная область между молекулой и растворителем играет важную роль в изменении парциального мольного объема с температурой. Для выделения и анализа этой области предложено использовать *слой (оболочку) Делоне*, состоящий из симплексов Делоне, вершины которых лежат одновременно на атомах растворенной молекулы и растворителя. Рассматривая пересечения приграничных оболочек Вороного и слоя Делоне, можно разделить пустой приграничный объем на часть, относящуюся к молекуле, и часть, относящуюся к раствору. Найдено, что универсальное увеличение кажущегося объема с температурой для больших молекул связано главным образом с увеличением объема пустот в приграничном слое при нагревании, т.е. с *термическим* объемом.

Для больших молекул (полипептидов) растворитель дает отрицательный вклад в кажущийся объем при всех исследуемых температурах. Напротив, для простых гидрофобных молекул (метан, атомы благородных газов) вклад от растворителя положительный (кроме области переохлажденной воды). Для молекулы поверхностно-активного вещества ( $C_8E_6$ ) вклад от растворителя с ростом температуры меняет знак (с отрицательного на положительный), что коррелирует с изменением гидрофобности молекулы.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 12-03-00654 и фондом Гумбольдта (Германия).



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chalikian T.V.* // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* – 2003. – **32**. – P. 207 – 235.
2. *Mitra L., Smolin N., Ravindra R., Royer C., Winter R.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2006. – **8**. – P. 1249 – 1265.
3. *Akasaka K., Latif A.R., Nakamura A., Matsuo K., Tachibana H., Gekko K.* // *Biochemistry.* – 2007. – **46**. – P. 10444 – 50.
4. *Ravindra R., Royer C., Winter R.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2004. – **6**. – P. 1952 – 1961.
5. *Filfil R., Chalikian T.V.* // *J. Mol. Biol.* – 2000. – **299**. – P. 827 – 842.
6. *Rösigen J., Hinz H.J.* // *Biophys. Chem.* – 2000. – **83**. – P. 61 – 71.
7. *Haecckel M., Hinza H.-J., Hedwig G.R.* // *Biophys. Chem.* – 1999. – **82**. – P. 35 – 50.
8. *Kamiyama T., Gekko K.* // *Chem. Lett.* – 1997. – **10**. – P. 1063 – 1064.
9. *Chalikian T.V., Totrov M., Abagyan T., Breslawer K.J.* // *J. Mol. Biol.* – 1996. – **260**. – P. 588 – 603.
10. *Мелвин-Хьюз Э.А.* Физическая химия. Книга 2. – М.: Изд-во Иностран. лит-ры, 1962.
11. *Теоретические и экспериментальные методы химии растворов. (Проблемы химии растворов), Глава 8. Денсиметрия растворов.* – С. 425 – 463 / Отв. ред. А.Ю. Цивадзе. – М.: Проспект, 2011.
12. *Marchi M.* // *J. Phys. Chem. B.* – 2003. – **107**. – P. 6598 – 6602.
13. *Klofutar C., Horvat J., Rudan-Tasić D.* // *Acta Chim. Slov.* – 2006. – **53**. – P. 274 – 283.
14. *Brovchenko I., Burri R.R., Krukau A., Oleinikova A., Winter R.* // *J. Chem. Phys.* – 2008. – **129**. – P. 195101.
15. *Voloshin V.P., Medvedev N.N., Andrews M.N., Burri R.R., Winter R., Geiger A.* // *J. Phys. Chem. B.* – 2011. – **115**. – P. 14217 – 14228.
16. *Imai T.* // *Cond. Matter Phys.* – 2007. – **10**, N 3(51). – P. 343 – 361.
17. *Pierotti R.A.* // *J. Phys. Chem.* – 1965. – **69**. – P. 281 – 88.
18. *Kharakoz D.P.* // *J. Solut. Chem.* – 1992. – **21**. – P. 569.
19. *Reiss H., Frisch H.L., Lebowitz J.L.* // *J. Chem. Phys.* – 1959. – **31**. – P. 369.
20. *Stillinger F.H.* // *J. Solut. Chem.* – 1973. – **2**. – P. 141.
21. *Richards F.M.* // *Methods Enzymol.* – 1985. – **115**. – P. 440 – 646.
22. *Connolly M.J.* // *J. Appl. Crystallogr.* – 1983. – **16**. – P. 548 – 558.
23. *Connolly M.L.* // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1985. – **107**. – P. 1118 – 1124.
24. *Liang J., Edelsbrunner H., Fu P., Sudhakar P.V., Subramaniam S.* // *Proteins: Struct. Funct. Genet.* – 1998. – **33**. – P. 1 – 17.
25. *Patel N., Dubins D.N., Pomes R., Chalikian T.V.* // *J. Phys. Chem. B.* – 2011. – **115**. – P. 4856 – 4862.
26. *Imai T., Kovalenko A., Hirata F.* // *J. Phys. Chem. B.* – 2005. – **109**. – P. 6658 – 6665.
27. *Kirkwood J.G., Buff F.P.* // *J. Chem. Phys.* – 1951. – **19**. – P. 774.
28. *Ben-Naim A.* *Molecular Theory of Solutions.* – Oxford: Oxford University Press, 2006.
29. *Matubayas N., Levy R.M.* // *J. Phys. Chem.* – 1996. – **100**. – P. 2681 – 2688.
30. *Moghaddam M.S., Hue Sun Chan.* // *J. Chem. Phys.* – 2007. – **126**. – P. 114507.
31. *Sangwai A.V., Ashbaugh H.S.* // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2008. – **47**. – P. 5169 – 5174.
32. *Chandler D.* // *J. Chem. Phys.* – 1973. – **59**. – P. 2742 – 2747.
33. *Hansen J.-P., McDonald I.R.* *Theory of Simple Liquids*, 3rd ed. – London: Academic Press, 2006.
34. *Song-Ho Chong, Hirata F.* // *J. Phys. Chem. B.* – 1997. – **101**. – P. 3209 – 3220.
35. *Imai T., Kinoshita M., Hirata F.* // *J. Chem. Phys.* – 2000. – **112**. – P. 9469.
36. *Brovchenko I., Andrews M.N., Oleinikova A.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2010. – **12**. – P. 4233 – 4238.
37. *Yu I., Tasaki T., Nakada K., Nagaoka M.* // *J. Phys. Chem. B.* – 2010. – **114**. – P. 12392 – 12397.
38. *Ashbaugh H.S., Liu L., Surampudi L.N.* // *J. Chem. Phys.* – 2011. – **135**. – P. 054510.
39. *Москалев А.С.* *Диплом бакалавра: Исследование гидратных оболочек молекул благородных газов в водных растворах.* – Новосибирский Госуниверситет, 2012.
40. *Andrews M.N., Winter R.* // *Biophys. Chem.* – 2011. – **156**. – P. 43 – 50.
41. *Plyasunova N.V., Plyasunov A.V., Shock E.L.* // *Intern. J. Thermophys.* – 2004. – **25**. – P. 351 – 360.
42. *Moskalev A.S., Anikeenko A.V., Medvedev N.N., Geiger A.* *Book of Abstracts. EMLG-JMLG annual meeting, 2013.*
43. *Abascal J.L.F., Vega C.* // *J. Chem. Phys.* – 2005. – **123**. – P. 234505.
44. *Pi H.L., Aragonés J.L., Vega C., Noya E.G., Abascal J.L.F., González M.A., McBride C.* // *Mol. Phys.* – 2009. – **107**. – P. 365 – 374.
45. *Pal S.K., Peon J., Zewail A.H.* // *PNAS.* – 2002. – **99**. – P. 1763 – 1768.
46. *Ben-Naim A.* // *J. Chem. Phys.* – 2008. – **128**. – P. 234501.
47. *Hirata F.* *Molecular Theory of Solvation (Understanding Chemical Reactivity).* – Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003.

48. *Liang J.* Computational Methods for Protein Structure Prediction and Modeling. Biological and Medical Physics Biomedical Engineering. – New York: Springer, 2007. – P. 181 – 206.
49. *Voloshin V.P., Anikeenko A.V., Medvedev N.N., Geiger A.* // Proc. 9-th Int. Symp. on Voronoi Diagrams in Science and Engineering (ISVD 2011). – Qingdao, China, June 28th–30th, 2011. – P. 170 – 176.
50. *Cazals F., Kanhere H., Lorient S.* // ACM Trans. Math. Softw. – 2011. – P. 3.
51. *Kim A.V., Medvedev N.N., Geiger A.* // J. Mol. Liq. – 2013. – doi:10.1016/j.molliq.2013.05.001
52. *Computational Geometry Algorithms Library (CGAL).* <http://www.cgal.org>
53. *Okabe A., Boots B., Sugihara K., Chiu S.* // Spatial tessellations — concepts and applications of Voronoi diagrams. – New York: Wiley, 2000.
54. *Медведев Н.Н.* Метод Вороного—Делоне в исследовании некристаллических систем. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2000.
55. *Voloshin V.P., Anikeenko A.V., Medvedev N.N., Geiger A., Stoyan D.* // Proc. 7-th Int. Symp. on Voronoi Diagrams in Science and Engineering, Quebec, 28–30. Quebec, Canada, 2010. – P. 254 – 259.
56. *Voronoi G.F.* // J. Reine Angew Math. – 1909. – **136**. – S. 67.
57. *Delaunay B.N.* // Proc. Int. Math. Congress, Toronto, August 11–16, 1924. – University of Toronto, Press: Toronto, 1928. – P. 695 – 700.
58. *Anishchik S.V., Medvedev N.N.* // Phys. Rev. Lett. – 1995. – **75**. – P. 4314 – 4317.
59. *Alinchenko M.G., Anikeenko A.V., Medvedev N.N., Voloshin V.P., Mezei M., Jedlovszky P.* // J. Phys. Chem. B. – 2004. – **108**. – P. 19056 – 19067.
60. *Medvedev N.N., Voloshin V.P., Luchnikov V.A., Gavrilova M.L.* // J. Comput. Chem. – 2006. – **27**. – P. 1676 – 1692.
61. *Kim D.-S., Cho Y., Sugihara K.* // Computer-Aided Design. – 2010. – **42**, N 10. – P. 874 – 888.
62. *Aurenhammer F.* // SIAM J Comput. – 1987. – **16**. – P. 78 – 96.
63. *Procacci P., Scateni R.* // Int. J. Quantum Chem. – 1992. – **42**. – P. 1515 – 1528.
64. *Paci E., Marchi M.* // PNAS. – 1996. – **93**. – P. 11609 – 11614.
65. *Lounnas V., Pettitt B.M.* // Proteins: Struct., Funct., Genet. – 1994. – **18**. – P. 133 – 147.
66. *Kim A.V., Voloshin V.P., Medvedev N.N., Geiger A.* // Proc. Int. Symp. on Voronoi Diagrams in Science and Engineering, Rutgers University, USA. June 27–29, 2012. – P. 95 – 102.
67. *Kim A.V., Voloshin V.P., Medvedev N.N., Geiger A.* / Decomposition of a Protein Solution into Voronoi Shells and Delaunay Layers: Calculation of the Volumetric Properties / Eds. M.L. Gavrilova et al.: Trans. on Comput. Sci. XX, LNCS 8110. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2013. – P. 56 – 71.
68. *Voloshin V.P., Medvedev N.N., Geiger A.* / Fast calculation of the empty volume in molecular systems by the use of Voronoi-Delaunay subsimplexes / Eds. M.L. Gavrilova et al.: Trans. on Comput. Sci. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014 (submitted).