

Московский Государственный Университет
им. М. В. Ломоносова

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
кафедра
ФИЗИКИ ПОЛИМЕРОВ И КРИСТАЛЛОВ

Курсовая работа:
“Молекулярное моделирование межфазной
границы жидкость-жидкость в растворах
аминокислот”

ИСПОЛНИТЕЛЬ
студент группы №417

Шайтан А.К.

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ

профессор
доцент

Хохлов А.Р.
Иванов В.А.

Москва 2005

Содержание

Введение	6
I Общая постановка задачи	8
II Обсуждение задачи	8
1 Раздел фаз	9
1.1 Гравитационно-капиллярные волны	9
1.2 Тепловые капиллярные волны	11
1.3 Экспериментальное определение толщины раздела фаз	12
1.4 Раздел фаз: вода-н-алканы	13
1.5 Фазовые диаграммы	14
2 Свободная энергия переноса	15
3 Адсорбция	15
3.1 Уравнение Гиббса	16
3.2 Свободная энергия адсорбции	16
4 Аминокислоты	16
5 Методы молекулярной динамики	17
5.1 Общие положения	17
5.2 Силовые поля	17
5.2.1 Модели воды	19
5.2.2 Учёт дальних взаимодействий	20
5.3 Баростаты	20
5.4 Расчёт поверхностного натяжения	20
5.5 Методы расчёта свободной энергии в молекулярной динамике	20
5.6 Обзор исследований	21
5.7 Идеи решения задачи	21
III Проведённые исследования	21
6 Использованные продукты	21
7 Модель 1	21
7.1 Описание модели	23
7.1.1 Модель аминокислотных остатков	23
7.2 Параметры МД расчёта	23
7.3 Обработка данных	25
7.4 Полученные данные	27
7.4.1 Аланин	28

7.4.2	Аргинин	29
7.4.3	Глутамин	30
7.4.4	Глицин	31
7.4.5	Лейцин	32
7.4.6	Лизин	33
7.4.7	Метионин	34
7.4.8	Фенилаланин	35
7.4.9	Триптофан	36
7.4.10	Валин	37
7.5	Анализ результатов	38
7.5.1	Динамика остатков	39
7.6	Обсуждение результатов	40
8	Модель 2	40
8.1	Описание модели	40
8.2	Результат и обсуждение	41
8.2.1	Параметры баростатирования	41
8.2.2	Профили плотности	41
8.2.3	Динамика остатка	42
	Заключение	43

Список иллюстраций

1	Двумерная классификационная диаграмма [3]	7
2	Сравнение профилей гидрофобности для белка лизоцим G чёрного лебедя (P00717) и белка-предшественника лизоцима G у цыплёнка (P27042)	9
3	Зависимость толщины интерфейса от типа n-алкана[20].	15
4	Фазовая диаграмма воды по [24].	16
5	Химическое представление аминокислоты [25].	17
6	Первичная структура белка и обозначения углов вращения ϕ, ψ [25].	17
7	Неполярные и полярные аминокислотные остатки по [26].	18
8	Ароматические аминокислотные остатки по [26].	18
9	Положительно и отрицательно заряженные аминокислотные остатки по [26].	18
10	Модель воды TIP3P.	19
11	Модель 1. Система для МД расчёта.	22
12	Полноатомная модель аминокислотного остатка	24
13	Результаты модели 1 для аланина	28
14	Результаты модели 1 для аргинина	29
15	Результаты модели 1 для глутамина	30
16	Результаты модели 1 для глицина	31
17	Результаты модели 1 для лейцина	32
18	Результаты модели 1 для лизина	33
19	Результаты модели 1 для метионина	34
20	Результаты модели 1 для фенилаланина	35
21	Результаты модели 1 для триптофана	36
22	Результаты модели 1 для валина	37
23	График размера ячейки по оси Z от времени при $\tau = 0, 1$ пс	41
24	График размера ячейки по оси Z от времени при $\tau = 5$ пс	42
25	Графики профиля плотности системы вода-гексан в двух масштабах	46
26	Результаты модели 2 для фенилаланина	47

Список таблиц

1	Индекс гидрофобности аминокислот по шкале Кайта-Дулиттла.	8
2	Плотность и поверхностное натяжение систем из воды и гексана	11
3	Экспериментальная толщина локального интерфейса в системе вода- n-алканы по [20]	14
4	Численные значения параметров модели воды TIP3P	20
5	Модель 1. Исследованные аминокислотные остатки и длины траекторий	27
6	Характерные размеры ALA и PHE	39

Введение

Одной из основных составных частей биологической системы, обеспечивающих её работу и существование, являются белки и их комплексы. Белки состоят из ограниченного числа типов мономерных звеньев (аминокислотных остатков), но многообразие их структур и функции поражает воображение. Однако, как формирование белков, их сворачивание в уникальные трёхмерные структуры, так и выполнение ими своих функций разумно рассматривать только с учётом их взаимодействий с окружением, с окружающими их структурами, обладающими определёнными свойствами.

Поскольку основа клеточной среды – это вода, то мы всегда должны учитывать её влияние при рассмотрении процессов в живых организмах. Одна из отличительных особенностей воды – это её полярность, поэтому наличие или отсутствие полярных групп и их распределение у растворённых молекул будет сильным образом влиять на их структуру и функций, в частности, приводя к гидрофобным взаимодействиям. В то же время в клетке присутствует в достаточно большом количестве и неполярная фаза, главным образом представленная внутренними частями фосфолипидных мембран. В зависимости от структуры рассматриваемого вещества, наличия полярных, неполярных групп, оно будет по-разному распределяться в биологической системе.

В фармакокинетике, занимающейся предсказанием поведения и распределения лекарственных веществ в организме, используется так называемый параметр гидрофобности, который определяется из коэффициента распределения вещества между водой и октанолом [1]. Как утверждают исследователи, гидрофобность является одним из важнейших параметров для реакций катализируемых ферментами, так как сайты связывания последних очень восприимчивы к гидрофобным участкам молекул субстрата [2].

Однако такая классификация веществ не отражает их способность адсорбироваться на поверхности раздела фаз между полярной и неполярной средами. В клетке такими поверхностями обычно служат мембраны. В работе [3] было предложено классифицировать вещества одновременно по двум параметрам: во-первых по их поверхностной активности (амфифильности), а во-вторых по их сродству к гидрофильной или гидрофобной фазе. Было предложено использовать для этого двумерную диаграмму вида Рис. 1, где по осям откладываются свободные энергии перехода из одной фазы в другую и свободные энергии адсорбции на границу раздела фаз. Было отмечено, что интерес представляет следить не только за изменением параметров вдоль каждой оси в отдельности, но и за корреляцией этих свойств.

Аналогичную классификацию разумно применить и для анализа свойств аминокислотных остатков входящих в белки. Таким образом, зная гидрофобные / гидрофильные и амфифильные свойства конкретных звеньев первичной последовательности белка, можно будет соотносить эти данные со свойствами самого белка.

В настоящее время уже существуют разнообразные попытки описания гидрофобно / гидрофильных свойств аминокислотных остатков и свойств образуемых ими белков. Развита так называемый метод гидрофобных профилей белков (hydropathic profile).

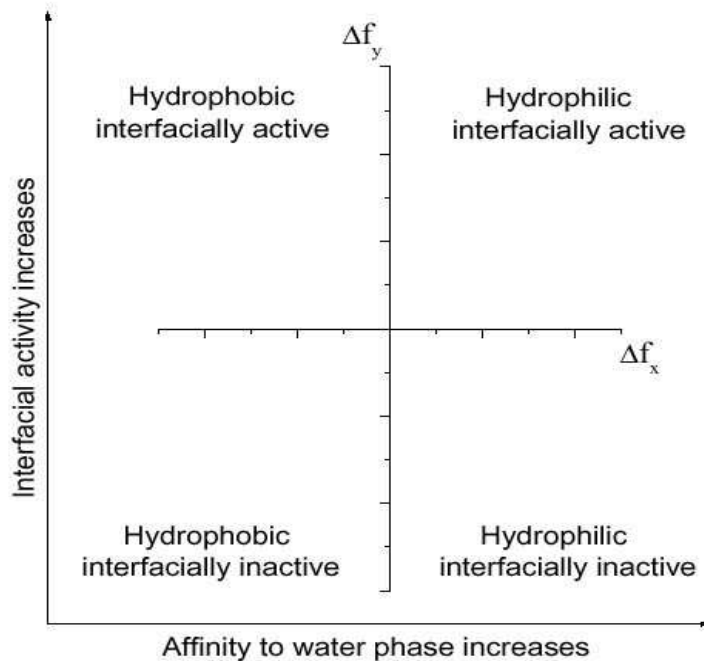


Рис. 1: Двумерная классификационная диаграмма [3]

Каждому аминокислотному остатку присваивается численное значение ("индекс гидрофобности") (hydropathy index, hydropathy score). Широко используются шкала Хоппа-Вудса (Hopp-Woods) [5] и шкала Кайта-Дулиттла (Kyte-Doolittle) [4]. В первой шкале значения индекса гидрофобности меняются от -3 до +3, а во второй от -4,5 до +4,5. Существуют и более сложные шкалы гидрофобности аминокислотных остатков, основанные на экспериментальном определении свободной энергии перехода из воды в октанол или на интерфейс, например [7]. Приведём для справки классификацию по Kyte-Doolittle в таблице 1.

Для построения профиля гидрофобности аминокислотной последовательности значения индексов последовательно усредняются по отрезку некоторой длины (adjacent averaging). С помощью таких профилей можно находить похожие белки выделять их в группы, а также находить трансмембранную часть белка. Приведём пример работы системы анализа профилей гидрофобности [6]. На Рис. 2 приведён пример сравнения профилей гидрофобности двух типов белка лизоцим. Видно, что корреляции между профилями достаточно сильны. Используя такой метод сравнения можно найти белки аналогичные данному.

Итак, изучая свойства отдельных аминокислотных остатков, можно получить важные сведения о структуре самого белка. Однако, на наш взгляд в некоторых ситуациях может оказать существенным не только учёт гидрофобности/гидрофильности звеньев, но также и их способности адсорбироваться на промежуточный слой между полярной и неполярной средами. Частично это сделано в работе [7], однако, приняв во внимание обсуждавшиеся выше идеи работы [3] по поводу классификации веществ на двумерной диаграмме, можно было бы попытаться строить трёхмерные профили гидрофобности для белков. По одной оси откладывать аминокислотную последовательность, а по двум другим средние энергии адсорбции и перехода из фазы в фазу.

Название аминокислоты	Однобуквенное обозначение	Индекс гидрофобности
Isoleucine	I	4.5
Valine	V	4.2
Leucine	L	3.8
Phenylalanine	F	2.8
Cysteine	C	2.5
Methionine	M	1.9
Alanine	A	1.8
Glycine	G	-0.4
Threonine	T	-0.7
Tryptophan	W	-0.9
Serine	S	-0.8
Tyrosine	Y	-1.3
Proline	P	-1.6
Histidine	H	-3.2
Glutamic acid	E	-3.5
Glutamine	Q	-3.5
Aspartic acid	D	-3.5
Asparagine	N	-3.5
Lysine	K	-3.9
Arginine	R	-4.5

Чем больше индекс, тем более гидрофобно вещество

Таблица 1: Индекс гидрофобности аминокислот по шкале Кайта-Дулиттла.

Часть I

Общая постановка задачи

Общая цель задачи состояла в применении методов молекулярной динамики для исследования взаимодействия аминокислотных остатков в системе с разделом фаз между полярным и неполярным растворителем. С помощью моделирования планировалось изучить как распределение конкретных остатков в такой системе, так и конформационные особенности их динамики в разных частях системы. В качестве неполярной фазы для моделирования было решено использовать гексан C_6H_{14} , так как планируется получить экспериментальные данные для такого рода систем.

Часть II

Обсуждение задачи

Прежде всего необходимо качественно описать процессы происходящие в системе с разделом фаз и растворённым там веществом. А также необходимо определиться с

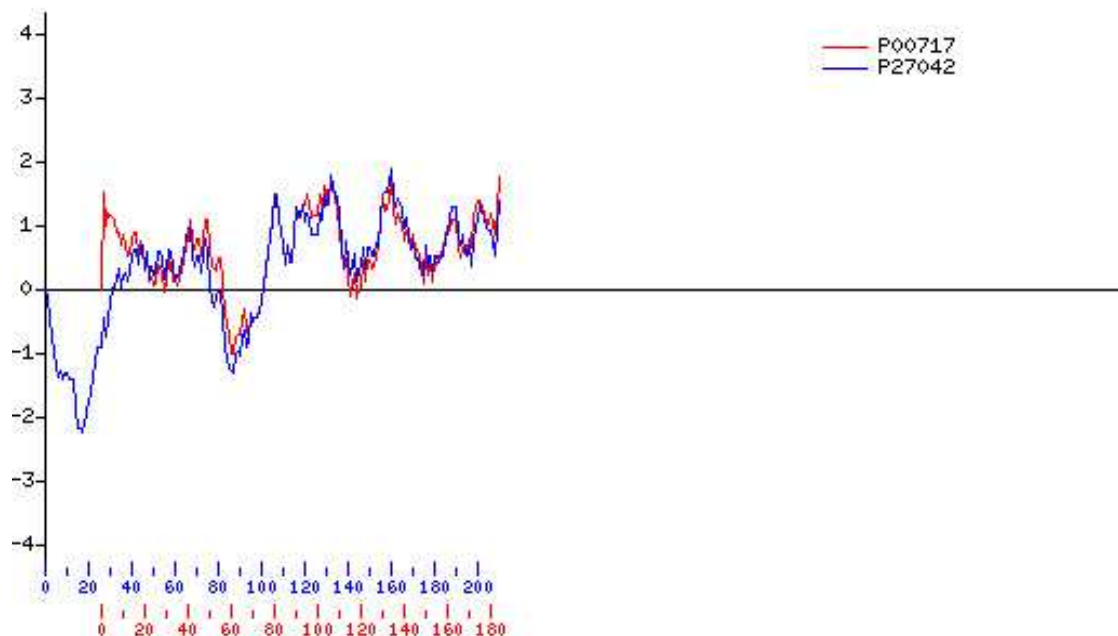


Рис. 2: Сравнение профилей гидрофобности для белка лизоцим G чёрного лебедя (P00717) и белка-предшественника лизоцима G у цыплёнка (P27042)

тем, что мы будем понимать под свободной энергией переноса и адсорбции.

1 Раздел фаз

Рассмотрим, что происходит при соприкосновении двух несмешиваемых жидкостей. Если мы пренебрежём растворимостью одной жидкости в другой, то на больших масштабах раздел фаз можно представить в виде геометрической границы. Однако, какова более детальная структура этой границы? Очевидно, тепловые флуктуации будут влиять на ширину границы.

1.1 Гравитационно-капиллярные волны

Рассмотрим сначала важный эффект из области гидродинамики и термодинамики. Как известно, на поверхности жидкости могут возникать волны. Кратко рассмотрим типы волн и их свойства по [8].

Волновые движения охватывают, строго говоря, всю толщу воды, но если глубина не велика по сравнению с длиной волны, то эти движения сосредоточены главным образом, в приповерхностном слое, практически не достигая дна (короткие волны, или волны на глубокой воде). Простейший вид таких волн - плоская синусоидальная волна, в которой поверхность жидкости синусоидально "гофрирована" в одном направлении, а смещение частиц жидкости имеет вид $\xi(z, x, t) = A(z) * \cos(\omega t - kx)$, где x - горизонтальная, z - вертикальная координаты, ω - угловая частота, k - вол-

новое число, A - амплитуда колебаний частиц, зависящая от глубины z . Решение уравнений гидродинамики несжимаемой жидкости вместе с граничными условиями (постоянство давления на поверхности и отсутствие возмущений на большой глубине) показывает, что $A(z) = A_0 * e^{-kz}$, где A_0 — амплитуда смещения поверхности. При этом каждая частица жидкости движется по окружности, радиус которой равен $A(z)$. Таким образом, колебания затухают вглубь жидкости по экспоненте, и чем быстрее, тем короче волна (больше k). Величины ω и k связаны дисперсионным уравнением

$$\omega = \sqrt{gk + \frac{\gamma k^3}{\rho}} \quad (1)$$

где ρ — плотность жидкости, g — ускорение свободного падения, γ — коэффициент поверхностного натяжения. Из этой формулы определяются фазовая скорость $v_{\text{ф}} = \frac{\omega}{k}$, и групповая скорость $v_{\text{гр}} = \frac{d\omega}{dk}$. Обе эти скорости в зависимости от k (или длины волны $\lambda = \frac{2\pi}{k}$) имеют минимум. Так, минимум значения фазовой скорости волн на чистой (лишённой загрязняющих плёнок, влияющих на поверхностное натяжение) воде достигается при $\lambda = 1.7$ см и равно 23 см/с. Волны гораздо меньшей длины называются капиллярными, а более длинные — гравитационными, так как на их распространение преимущественно влияние оказывают соответственно силы поверхностного натяжения и тяжести. Для чисто гравитационных волн $v_{\text{ф}} = 2v_{\text{гр}} = g/\omega$. В смешанном случае говорят о гравитационно-капиллярных волнах.

В общем случае на характеристики волн влияет полная глубина жидкости H . Если вертикальные смещения жидкости у дна равны нулю (жесткое дно), то в плоской синусоидальной волне амплитуда колебаний меняется по закону: $A_0 \text{sh}(k * (H - z)) / \text{sh}(kH)$, а дисперсионное уравнение волн в водоёме конечной глубины (без учёта вращения Земли) имеет вид

$$\omega = \sqrt{\left(gk + \frac{\gamma k^2}{\rho}\right) \text{th}(kH)} \quad (2)$$

Оценки размеров систем Проведём оценки размеров систем отвечающих разным типам волн, чтобы в дальнейшем понимать, какие эффекты следует учитывать в экспериментальных и модельных системах.

Как уже отмечалось выше, гравитационное притяжение отвечает за длинноволновые колебания, а поверхностное натяжение за коротковолновые. Это легко заметить и из общего выражения для потенциальной энергии возмущённой поверхности, которое можно записать в виде

$$U = \frac{\gamma}{2} \int dx dy |\nabla_{xy} h(x, y)|^2 + \frac{\rho g}{2} \int dx dy |h(x, y)|^2 \quad (3)$$

где $h(x, y)$ -отклонение высоты поверхности в точке с координатами x, y .

Первый интеграл отвечает за поверхностное натяжение, он содержит градиент и, следовательно, преобладает при коротких волнах, тогда как второй интеграл существенен при длинных волнах. Для воды характерная длина волны перехода от капиллярных к гравитационным волнам 1,7 см [8], следовательно, при рассмотрении систем много меньших 1 см значение имеют лишь капиллярные волны. Такая же оценка должна быть справедлива и для раздела фаз вода гексан, так как плотность

и поверхностное натяжение для системы вода-гексан того же порядка. Для справки приведём данные для такой системы в таблице 2.

Тип системы	Плотность	Поверхностное натяжение, мН/см
Вода/насыщенный пар	0.998(20С)	72,8
Гексан/насыщенный пар	0.658 (20С)[27]	54
Гексан/вода		51,3±0.5

Таблица 2: Плотность и поверхностное натяжение систем из воды и гексана

Из (2) видно, что при $kH \gg 1$ оно совпадает с (1), и следовательно можно пренебречь конечной глубиной резервуара. Это условие эквивалентно тому, что глубина резервуара должна быть сильно больше длины поверхностной волны.

1.2 Тепловые капиллярные волны

Для понимания микроскопического поведения поверхности жидкости необходимо рассмотреть капиллярные волны, которые возникают произвольно вследствие тепловых флуктуаций (thermally induced surface capillary waves). Следуя [10] и [12] запишем выражение для дисперсии высоты поверхности жидкости. Возьмём выражение для энергии из формулы (3) и применим к $h(x, y)$ двумерное Фурье преобразование:

$$h(x, y) \equiv \frac{1}{2\pi} \int dQ_x dQ_y \tilde{h}(Q_x, Q_y) e^{i(Q_x x + Q_y y)} \quad (4)$$

Тогда энергия запишется в виде:

$$U = \frac{1}{2} \int dQ_x dQ_y (\gamma |\mathbf{Q}|^2 + \rho g) (\tilde{h}(\mathbf{Q}))^2 \quad (5)$$

И применяя теорему о равномерном распределении энергии и, учитывая плотность состояний, получим

$$\frac{k_B T}{2} = \frac{1}{2} (\gamma |\mathbf{Q}|^2 + \rho g) 4\pi^2 \langle (\tilde{h}(\mathbf{Q}))^2 \rangle \quad (6)$$

Откуда

$$\langle h(0)^2 \rangle = \frac{k_B T}{4\pi^2 \gamma} \int dQ_x dQ_y \frac{1}{|\mathbf{Q}|^2 + k_g^2}; \text{ где } k_g^2 \equiv \rho g / \gamma \quad (7)$$

Интегрируя теперь по спектру волн с учётом, что верхний предел для интеграла k_{max} порядка радиуса молекулы $k_{max} \sim \pi/r_M$, получим

$$\langle h(0)^2 \rangle = \frac{k_B T}{4\pi \gamma} \ln \left[\frac{k_{max}^2 + k_g^2}{k_g^2} \right] \quad (8)$$

Согласно [12] для воды при комнатной температуре получается $\langle h(0)^2 \rangle^{1/2} \approx 3.98 \text{ \AA}$

Приведённый выше вывод основан на модели интерфейса предложенной в работе [11] Баффом, Ловеттом и Стилинджером (БЛС-модель). Теория среднего поля предсказывает непрерывность профиля плотности в районе интерфейса [14]. Создание БЛС-модели было попыткой объяснить непрерывное изменение параметров

на микроскопическом уровне путём учёта капиллярных волн. Фактически, они распространили макроскопическую теорию упругости на микроскопические масштабы [13] и интегрировали спектр волн в ограниченном диапазоне, определяемом с одной стороны размером атомов, а с другой областью гравитационных волн (gravitational cut-off). В дальнейшем различными исследователями данная модель была модифицирована: введением внутреннего профиля конечной толщины (intrinsic profile) [15], ренормализацией поверхностного натяжения [16], введением связи между капиллярными модами [17].

Однако, предсказания всех теорий (см. [13][18][19]) для толщины интерфейса жидкость-пар сводятся к (9)

$$\sigma^2 = \sigma_0^2 + \sigma_{cw}^2 = \sigma_0^2 + \frac{k_b T}{2\pi\gamma_{cw}} \ln \left(\frac{q_{max}}{q_{min}} \right) \quad (9)$$

где σ -толщина интерфейса, σ_0 -внутренняя, локальная толщина интерфейса, σ_{cw} -вклад капиллярных волн в толщину интерфейса, $q_{max}, q_{min} = q_g$ -параметры определяющие коротковолновое и длинноволновое (гравитационное) обрезание спектра соответственно. Следует особо отметить, что происхождение и значение параметров σ_0 и q_{max} зависят от теоретической модели.

1.3 Экспериментальное определение толщины раздела фаз

Вернёмся теперь к вопросу определения толщины переходного слоя между фазами, ибо, узнав его размер, можно будет высказать предположения о характере структуры поверхности на молекулярном уровне.

Для экспериментального определения структурных особенностей поверхностей жидкостей с начала 1980-ых годов используется методика исследования отражённого рентгеновского излучения (x-ray reflectivity) [9].

Если рентгеновское излучение будет падать на идеальную “ступенчатую” границу раздела фаз, то мы получим чисто “зеркальное” отражение, описываемое “индикатрисой отражения” Френеля $R_F(q_z)$, где $q_z = (4\pi/\lambda) * \sin(\alpha)$ - волновой вектор отражения (по аналогии с волновым вектором рассеяния)[13]. Если же граница раздела имеет какую-то структуру, в частности, происходит диффузное рассеяние на капиллярных волнах, то индикатрису отражения можно с хорошей точностью аппроксимировать выражением (10)

$$R(q_z) = R_F(q_z) * \exp(-q_z^2 * \sigma_{eff}^2) \quad (10)$$

где σ_{eff} -эффективная толщина интерфейса.¹ Особенность метода рентгеновского отражения заключается в том, что оно чувствительно не только к локальному внутреннему профилю плотности поверхности, но и к флуктуациям поверхности, вызванных, в частности, тепловыми капиллярными волнами. Поэтому для определения профиля поверхности по экспериментальным данным развиваются теоретические подходы [10][13], которые позволяют учесть вклад капиллярных волн в картину отражения рентгеновских лучей.

¹Аппроксимация (10) основана на так называемом *гауссовом приближении* для капиллярных волн (гамильтониан капиллярных волн гармонический) и на простых предположениях на форму локального профиля, которые подтверждаются экспериментально (см.[9]).

Необходимо учитывать особенности отражения рентгеновского излучения при наличии капиллярных волн разной длины. Из-за того, что наибольшая когерентная длина, которую может разрешить прибор всегда много меньше $2\pi/q_g$ -длины, отвечающей гравитационной обрезке спектра, эффективная толщина интерфейса σ_{eff} всегда будет меньше теоретической оценки. Эффективная толщина будет даваться формулой (11)

$$\sigma_{eff}^2 = \sigma_0^2 + \frac{kT}{2\pi\gamma} \ln \left(\frac{2q_{max}}{q_z \Delta\beta} \right) \quad (11)$$

где $\Delta\beta$ -angular acceptance.

На деле за основу берётся одна из теорий, приводящих к формуле (9), и соответствующие ей предположения на параметры. Например, полагается, что поверхностное натяжение, которое мы учитываем при описании капиллярных волн, совпадает с макроскопическим поверхностным натяжением (гибридная капиллярно-волновая модель [15]).

Так, в работе [13], исходя из экспериментальных данных, проводится минимизация некоторых функционалов по параметрам σ_0 и q_{max} , откуда получается экспериментальное значение для локальной толщины профиля плотности. Для границы жидкость $C_{20}H_{42}$ - пар были получены значения

$$\sigma_0 = 1.1\text{\AA}$$

$$\sigma_{eff} = 4.2\text{\AA} \text{ при } 40\text{C}$$

$$\sigma_{eff} = 5.5\text{\AA} \text{ при } 140\text{C}$$

В работе [9] приводятся результаты для интерфейса вода-пар:

$$\sigma_0 = 1.8 \pm 0.2\text{\AA}$$

$$\sigma_{eff} = 3.3\text{\AA}$$

отмечается, что толщина локального профиля порядка радиуса молекулы воды ($1,93\text{\AA}$).

1.4 Раздел фаз: вода-н-алканы

Рассмотрим теперь непосредственно особенности раздела фаз между двумя жидкостями. Остановимся сразу на обсуждении свойств раздела фаз между водой и н-алканами, к которым относится нормальный гексан. Приведём данные работы [20], где обсуждается как раз такой тип раздела фаз.

Проводились эксперименты по рентгеновскому отражению на границе фаз между водой и разными н-алканами. Индикатриса отражения берётся в виде (10). Из второго члена формулы (11) рассчитывается вклад капиллярных волн в ширину интерфейса и, вычитая его из экспериментальной толщины, получается экспериментальное значение для параметра описывающего локальную ширину профиля интерфейса. Приведём данные исследователей в таблице 3. В таблице $\sigma_{кап}$ -это теоретический вклад капиллярных волн в толщину интерфейса при данных параметрах прибора, $\sigma_{изм}$ -фактически измеренная эффективная толщина, R_g -это радиус инерции молекулы, рассчитанный в компьютерном моделировании. Шестая колонка иллюстрирует

Alkane	T, C	$\gamma, (\text{dyn/cm})$	$\sigma_{\text{кап}}, \text{\AA}$	$\sigma_{\text{изм}}, \text{\AA}$	$R_g, \text{\AA}$	$(\sigma_{\text{кап}}^2 + R_g^2)^{\frac{1}{2}}$
Hexane (C_6)	25	51.3	3.45	3.5 ± 0.2	2.00	3.99
Heptane (C_7)	25	51.7	3.44	4.2 ± 0.2	2.28	4.13
Octane (C_8)	25	51.8	3.44	5.5 ± 0.2	2.54	4.28
Nonane (C_9)	25	52.5	3.41	4.5 ± 0.2	2.80	4.43
Decane (C_{10})	25	52.5	3.41	4.6 ± 0.2	3.05	4.58
Dodecane (C_{12})	25	53.5	3.38	5.0 ± 0.2	3.54	4.89
Hexadecane (C_{16})	25	54.4	3.35	6.0 ± 0.2	4.43	5.55
Docosane (C_{22})	25	54.4	3.46	5.7 ± 0.2	5.60	6.58

Таблица 3: Экспериментальная толщина локального интерфейса в системе вода-н-алканы по [20]

предположение исследователей, что локальная толщина профиля плотности соизмерима с радиусом инерции молекул. Проиллюстрируем данные с помощью графика Рис. 3.

Сформулируем кратко результаты этого исследования.

- Толщина интерфейса вода-гексан полностью описывается капиллярным членом. То есть, если следовать выбранной в этом исследовании модели, толщина локального профиля пренебрежимо мала.
- Для алканов с большим молекулярным весом локальная толщина профиля порядка R_g . Октан выбивается из этой тенденции по пока непонятным причинам.
- Для длинных полимерных цепей толщина интерфейса не зависит от контурной длины. Это можно объяснить, заменив R_g на объёмную корреляционную длину ξ .
- Измерения нелинейной восприимчивости с использованием генерации второй гармоники допускают, что раздел фаз вода-алкан может быть высоко упорядочен [22]. Для длинных цепей результаты работы [20] исключают возможность перпендикулярного к интерфейсу упорядочения н-алканов. Результаты компьютерного моделирования в работе [23] допускают возможность упаковки молекул параллельно интерфейсу.

1.5 Фазовые диаграммы

В компьютерном эксперименте можно оперировать практически любыми значениями температуры и давления. К тому же, при работе с маленькими системами небольшая неточность в задании микроскопических параметров на макроскопическом уровне может соответствовать уходу системы далеко за пределы интересующего нас диапазона. Особенно остро это проявляется при неточностях задания размеров системы, так, например, ошибка в несколько процентов при задании объёма воды вызовет давления в тысячи атмосфер. Однако, каким образом это может повлиять на динамику системы на микроскопическом уровне. Полагаю, этот вопрос заслуживает отдельного изучения. Но для понимания поведения системы на макроскопических масштабах

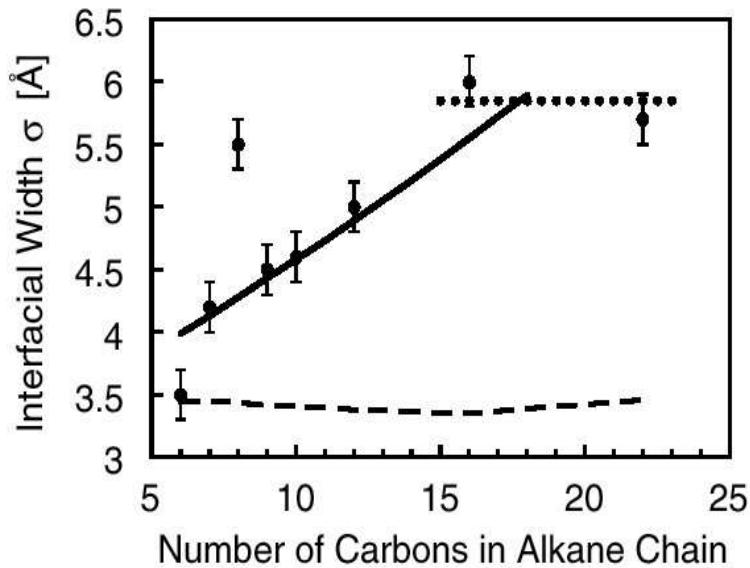


Рис. 3: Зависимость толщины интерфейса от типа н-алкана[20].
Точки - экспериментальные данные, сплошная линия - $(\sigma_{\text{кап}}^2 + R_g^2)^{\frac{1}{2}}$, пунктирная линия - капиллярный вклад в эффективную толщину интерфейса.

нам необходимо представлять себе диаграммы состояний для исследуемых жидкостей воды и гексана. Более того, на поверхности жидких алканов наблюдалось образование кристаллического мономолекулярного слоя при температурах вплоть до 3 градусов выше их температуры плавления [21]. Причём молекулы алканов ориентировались перпендикулярно поверхности раздела фаз. Приведём фазовую диаграмму для воды Рис. 4.

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

2 Свободная энергия переноса

Одним из параметров откладываемых на двумерной классификационной диаграмме (Рис. 1) является свободная энергия переноса из одной объёмной фазы в другую. То есть разница значений свободной энергии системы, когда растворённое вещество находится в разных фазах. Дадим строгое определение и объяснение этой величины.

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

3 Адсорбция

Ещё одна величина, по которой мы будем классифицировать вещества – это их сродство к поверхности определенного типа, в нашем случае к разделу фаз вода-гексан.

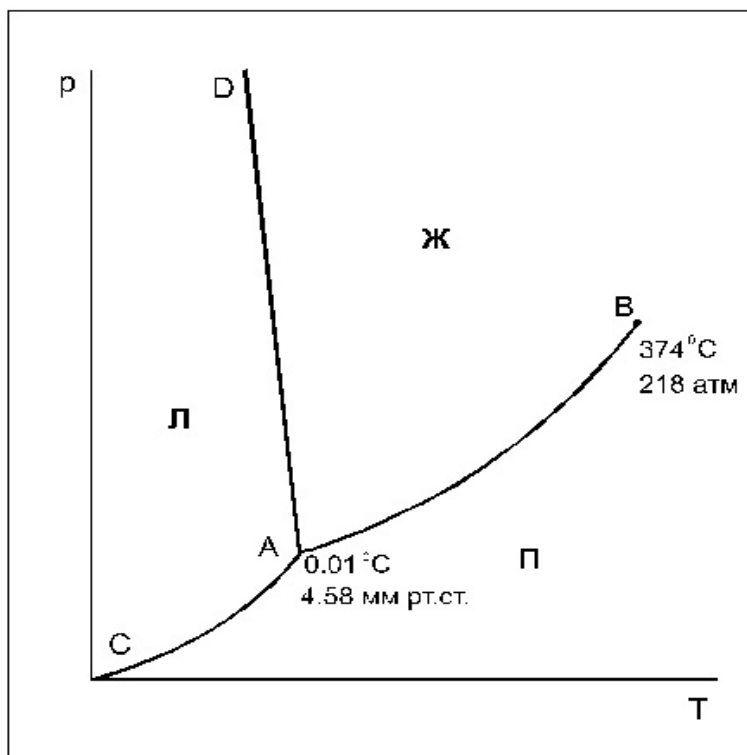


Рис. 4: Фазовая диаграмма воды по [24].

Рассмотрим каким образом можно численно выразить это свойство. Но прежде в общем рассмотрим явление адсорбции.

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

3.1 Уравнение Гиббса

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

3.2 Свободная энергия адсорбции

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

4 Аминокислоты

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

Кратко обсудим строение аминокислот и их классификацию.

Известно, что материалом для синтеза белков являются аминокислоты, их общую структуру можно изобразить следующим образом Рис. 5.

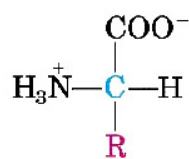


Рис. 5: Химическое представление аминокислоты [25].

R - радикал, зависящий от типа аминокислотного остатка. Из аминокислот образуется первичная последовательность белка Рис.6 .

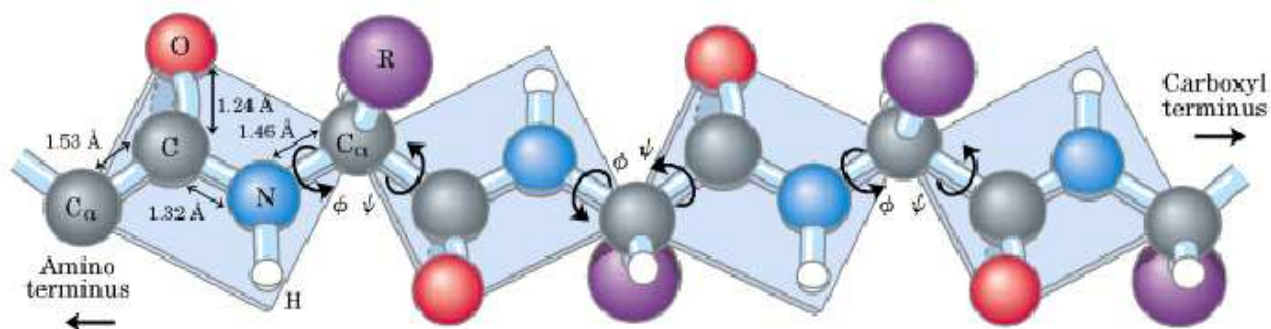


Рис. 6: Первичная структура белка и обозначения углов вращения ϕ, ψ [25].

Проведём классификацию аминокислотных остатков согласно [26]. По строению радикала их можно разделить на 5 групп: неполярные, полярные (Рис.7), ароматические (Рис.8), положительно и отрицательно заряженные (Рис.9).

5 Методы молекулярной динамики

Рассмотрим некоторые аспекты и методики молекулярной динамики в применении к поставленной задаче.

5.1 Общие положения

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

5.2 Силовые поля

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

Поля, описывающие взаимодействия н-алканов с высокой точностью, обсуждаются в [28].

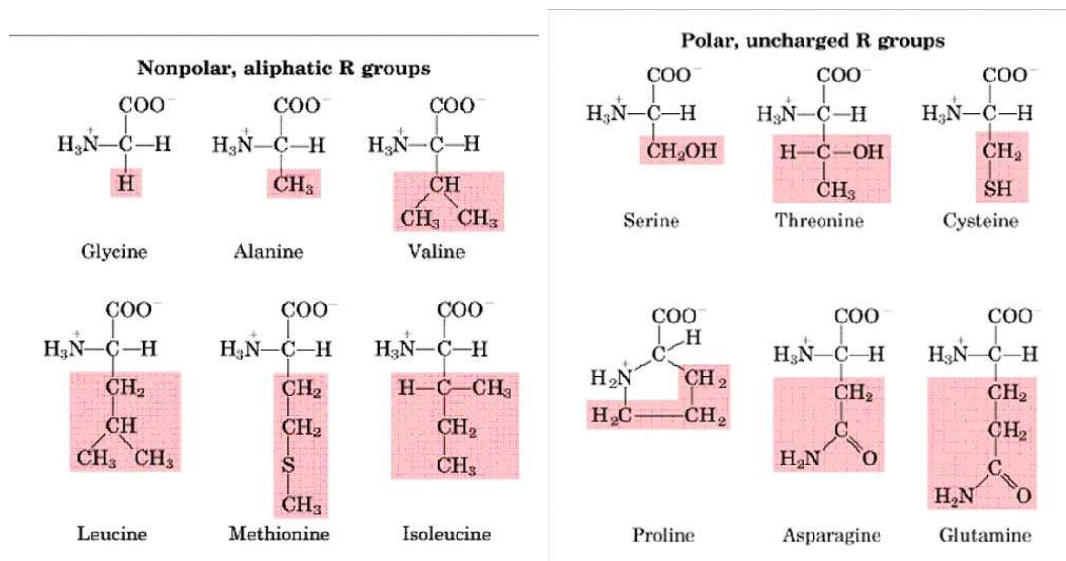


Рис. 7: Неполарные и полярные аминокислотные остатки по [26].

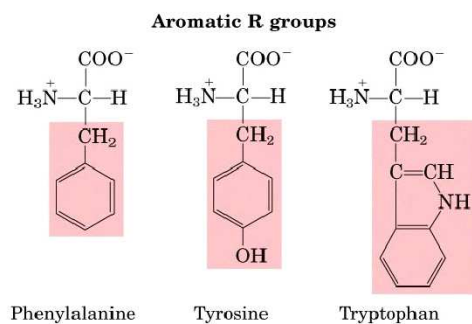


Рис. 8: Ароматические аминокислотные остатки по [26].

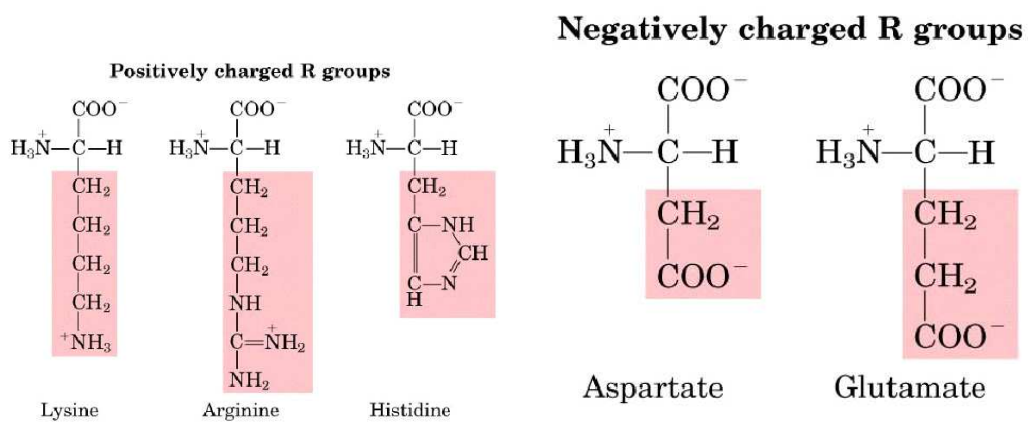


Рис. 9: Положительно и отрицательно заряженные аминокислотные остатки по [26].

5.2.1 Модели воды

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

Опишем кратко используемую нами модель воды TIP3P[30], которая используется совместно с силовым полем AMBER99 [29].

В модели TIP3P молекула воды представляется в виде трёх материальных точек - соответственно двух атомов водорода и одного кислорода. Размер молекулы воды определяется лишь параметрами потенциала Леннард-Джонса (см.(12)) атома кислорода.

$$U_{LJ}(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (12)$$

Для атомов водорода такой потенциал не задаётся. На модельные атомы помещаются точечные электрические заряды. Между атомами молекулы воды задаются следующие взаимодействия:

- Потенциал гармонических колебаний связей О-Н

$$U = K(L - L_0)^2$$

- Вводится эффективная дополнительная связь Н-Н, на неё также вводится гармонический потенциал.
- Вводится гармонический потенциал для валентного угла Н-О-Н

$$U = K(\theta - \theta_0)^2$$

где θ измеряется в радианах.

Численные значения параметров для модели TIP3P приведены в таблице 5. Они иллюстрируются рисунком 10.

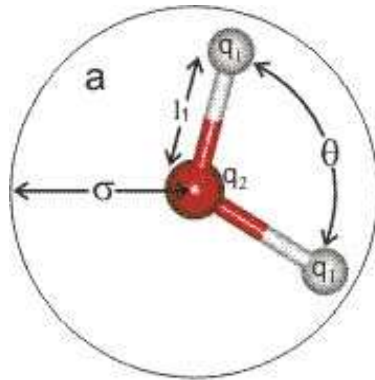


Рис. 10: Модель воды TIP3P.

Связь	К, Ккал/моль/Å²	L₀, Å
H-O	553	0.9572
H-H	553	1.5136
Угол	К, Ккал/моль/град²	θ₀, град
H-O-H	100	104.52
Заряд	Единиц e	—
H	0.42	—
O	-0.84	—
ВдВ параметры	σ, Å	ε, Ккал/моль
O	3.1508	0.152

Таблица 4: Численные значения параметров модели воды TIP3P

Нами модель воды TIP3P используется с нефиксированными внутренними степенями свободы².

5.2.2 Учёт дальних взаимодействий

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

5.3 Баростаты

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

5.4 Расчёт поверхностного натяжения

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

5.5 Методы расчёта свободной энергии в молекулярной динамике

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

²Этот вопрос, в принципе, требует отдельного рассмотрения, так как обычно модель TIP3P используется для жестко связанных атомов. К тому же, открытым остаётся вопрос и о теплоёмкости таких моделей. Замечание: по некоторым оценкам (Н.К. Балабаев), связи между атомами в молекулах находятся преимущественно в основном квантовом состоянии по энергии, что приводит к вымораживанию связанного с ними вклада в теплоёмкость, тогда как моделирование их в виде гармонического потенциала оставляет этот вклад. По утверждению авторитетных специалистов (Mark Tuckerman) при расчёте теплоёмкости с использованием модели с фиксированными степенями свободы нужно учитывать осцилляционную поправку (в этом есть некоторое противоречие, так что вопрос требует дальнейшего изучения).

5.6 Обзор исследований

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

5.7 Идеи решения задачи

Надеюсь, подробнее эти вопросы будут освещены в ходе дальнейшей работы над текстом.

Часть III

Проведённые исследования

На данном первоначальном этапе работы над задачей планировалось освоить методы молекулярной динамики, изучить их работу на базе различных моделей двухфазной системы.

6 Используемые продукты

Для моделирования нами использовались следующие сторонние продукты:

- Для расчёта молекулярной динамики системы - программный комплекс PUMA, разработанный в ИМПБ РАН (г. Пущино) под руководством Н. К. Балабаева.
- Для первичного создания молекулярной системы – программа *HyperChemTM* 7, Hypercube Inc.
- Для визуализации – VMD [31][32].
- *Matlab[®]* [33].
- Компилятор *Intel[®]* Fortran Compiler for Linux [34].
- Операционные системы MS Windows XP, Mandrake Linux.

7 Модель 1

Первоначально нами была выбрана наиболее простая модель двухфазной системы. Мы решили рассмотреть динамику аминокислотных остатков на границе между водой и вакуумом. При этом система задавалась следующим образом.

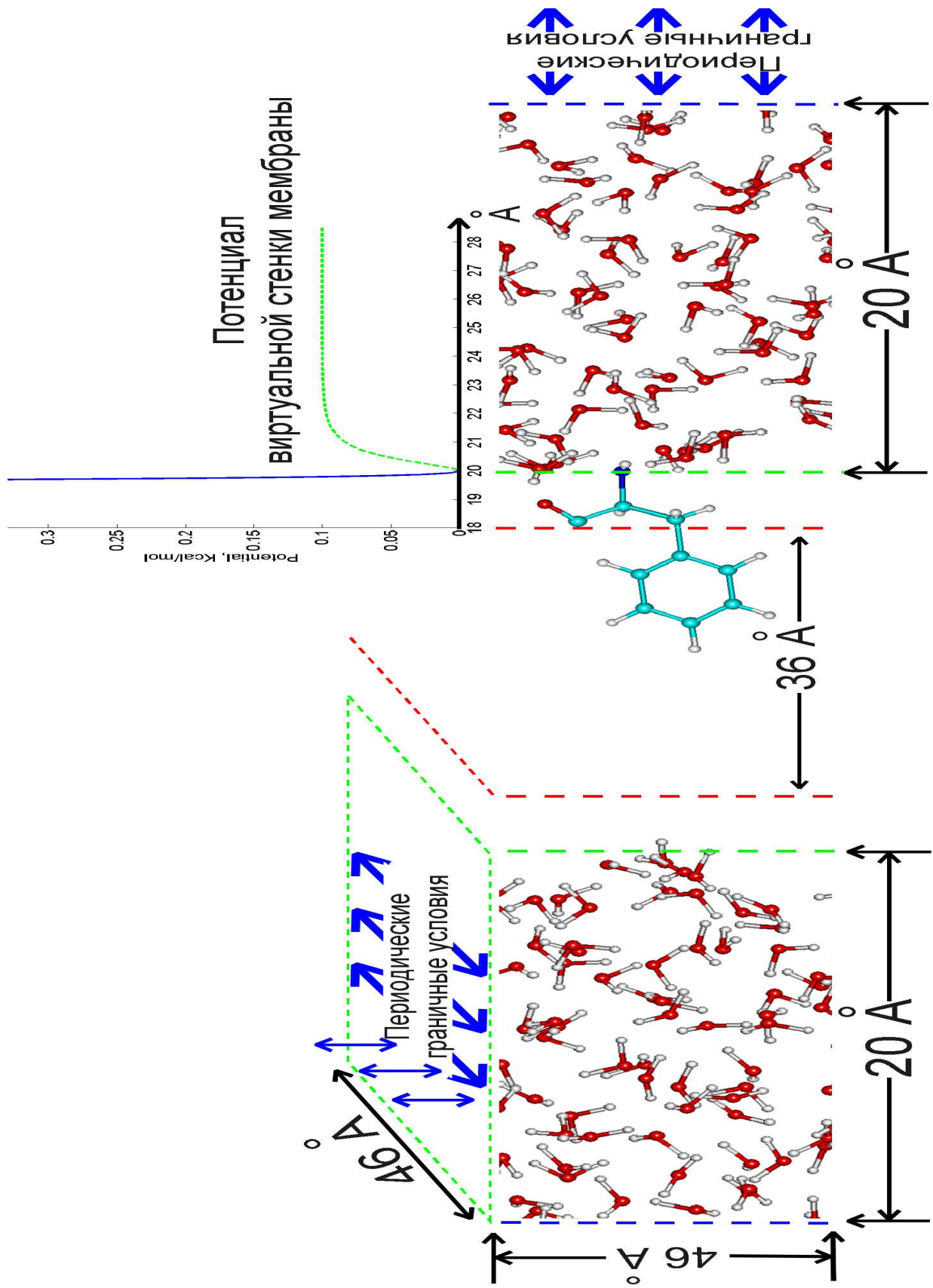


Рис. 11: Модель 1. Система для МД расчёта.

7.1 Описание модели

В данной работе нами была выбрана следующая простейшая модель (см. Рис 11).

Раздел фаз моделировался в виде виртуальной плоскости, которая отделяла водный слой от гидрофобного слоя. Гидрофобный слой в данной модели реальными частицами не моделировался. А виртуальная плоскость, непроницаемая для молекул воды, задавалась как отталкивающий потенциал мягких сфер для всех атомов воды. Таким образом, молекулы воды не могут пройти через эту стенку, тогда как исследуемые молекулы аминокислотных остатков могут свободно проходить через эту стенку. Практически система была реализована следующим образом. Базовая ячейка размером $80 \times 46 \times 46$ Å была разделена двумя виртуальными плоскостями на три части: два водных слоя по 20 Å и гидрофобный слой посередине шириной 36 Å. Следует учитывать, что моделирование производилось с использованием периодических граничных условий: то есть для каждой молекулы, вылетевшей из ячейки, её образ влетал с другой стороны ячейки. Таким образом, эффективно система представляла из себя один водный слой толщиной 40 Å, граничащий с гидрофобным слоем. Отметим, что из-за выбранного нами способа моделирования раздела фаз в виде непроницаемых для воды стенок, периодические граничные условия для воды выполнялись лишь по двум направлениям, тогда как для исследуемых молекул аминокислотных остатков по всем направлениям. Исследуемые аминокислотные в большинстве случаев изначально помещались на интерфейс.

Как теперь уже ясно, введение отталкивающих стенок без использования баростатирования было не совсем удачным, так как они могли сильно изменять давление внутри водной фазы. Учитывая сведения предыдущих разделов о ширине интерфейса вода-пар, можно было бы вообще не вводить дополнительного потенциала стенки.

7.1.1 Модель аминокислотных остатков

Как известно, в водном растворе с нормальным рН, аминокислотные остатки, взятые по отдельности, будут представлять из себя ионы с зарядами на обоих концах. N-конец будет существовать в форме NH_3^+ , а C-конец в форме COO^- . В такой форме молекулы будут представлять из себя сольватированные диполи и вероятно проявлять сильные гидрофильные свойства. В данной же задаче для нас больший интерес представляло моделирование аминокислотных остатков в тех формах, в которых они встраиваются в белковую последовательность. Поэтому в нашей модели остатки представляли из себя молекулы с формально ненасыщенными связями на N и C концах. И использовались параметры силового поля и взаимодействий между молекулами, которые используются при моделировании пептидных последовательностей целиком.

7.2 Параметры МД расчёта

Для численного расчёта использовалось силовое поле AMBER99 и модель воды TIP3P. Система рассматривается как набор материальных точек с определёнными массами, зарядами и потенциалами взаимодействий. В данной модели использовались шесть способов задания взаимодействий в соответствии с выбранным параметрическим полем AMBER99:

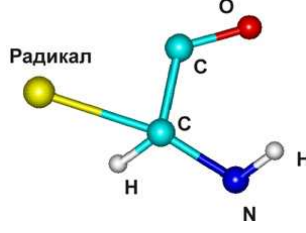


Рис. 12: Полноатомная модель аминокислотного остатка

- Взаимодействие Леннарда-Джонса с радиусами обрезания R_{on} R_{off} .

$$\begin{aligned}
 U(r) &= U_{LJ}(r) * W(r) \\
 U_{LJ}(r) &= \epsilon \left[\left(\frac{r_{min}}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{min}}{r} \right)^6 \right] \\
 W(r) &= \begin{cases} 1 & r \leq R_{on} \\ \frac{(R_{off}^2 - r^2)^2 (R_{off}^2 - 3R_{on}^2 + 2r^2)}{(R_{off}^2 - R_{on}^2)^3} & R_{on} < r < R_{off} \\ 0 & r \geq R_{off} \end{cases}
 \end{aligned} \tag{13}$$

- Кулоновское, электростатическое взаимодействие с радиусом обрезания R_{qoff}

$$\begin{aligned}
 U(r) &= \frac{q_1 q_2}{\epsilon r} * W_e(r) \\
 W_e(r) &= \begin{cases} \left(\frac{1-r}{R_{qoff}} \right)^2 & r \leq R_{qoff} \\ 0 & r > R_{qoff} \end{cases}
 \end{aligned}$$

- Гармонический потенциал на длину связи между атомами
- Гармонический потенциал на валентные углы между атомами
- Потенциалы вида $\cos(n\phi)$ на торсионные и псевдоторсионные углы.

Для отталкивающих плоскостей параметры потенциала были выбраны так, чтобы они по порядку величины совпадали с отталкивающей частью потенциала Леннарда-Джонса для углерода и кислорода.

$$R_{min} = 2\text{\AA} \quad \epsilon = 0.1 \text{ Ккал/моль}$$

Ансамбль и термостат Моделирование производилось в NVT-ансамбле, то есть количество частиц, объём базовой ячейки и температура поддерживались постоянными. Для поддержания постоянной температуры использовался столкновительный термостат (метод столкновительной динамики)[35] [36]. Суть процедуры термостатирования заключалась в том, что через некоторые промежутки времени случайным образом выбирались атомы и им приписывались новые скорости. Новая скорость вычислялась как скорость, полученная атомом, в результате упругого столкновения с виртуальной частицей термостата, скорость которой выбиралась случайным образом в соответствии с распределением Максвелла по скоростям для заданной температуры. Температура, масса виртуальных частиц, а также частота соударений задавались изначально.

Численные значения параметров Приведём численные значения параметров использованных при расчёте.

Система

- Число частиц в системе 7600 атомов
- Около 2500 молекул воды
- Толщина водного слоя 40 Å
- Толщина гидрофобного слоя 38 Å
- Переходный слой 2 Å на каждом интерфейсе
- Объём базовой ячейки 170 нм³
- Старт осуществлялся, когда исследуемый аминокислотный остаток находился на интерфейсе

Параметры силового поля

- Радиус обрезания потенциала Леннарда-Джонса: $R_{on} = 15\text{Å}$ $R_{off} = 16\text{Å}$
- Радиус обрезания электростатического взаимодействия: $R_{qoff} = 16\text{Å}$

Параметры вычислений

- Шаг интегрирования 1 фс
- Длина вычислений от 200 000 до 700 000 шагов

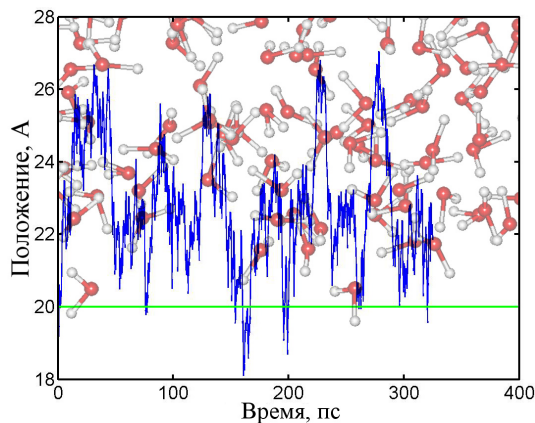
Параметры термостата

- Температура 300 К
- Масса виртуальных частиц 1 а.е.м.
- Частота соударений 10 столкн/атом/пс

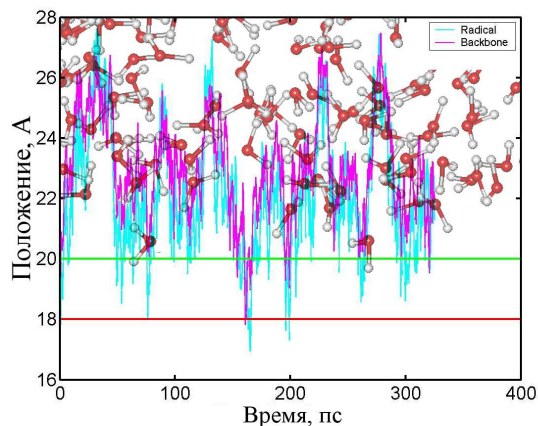
7.3 Обработка данных

После проведения расчёта исследовалась траектория движения аминокислотного остатка относительно границы раздела фаз. На основе обработки этой траектории получались следующие данные.

Положение центра масс АКО относительно интерфейса. А также положение центров масс радикала и остова АКО относительно интерфейса. Красной и зелёной линиями отмечена область действия отталкивающего потенциала виртуальной стенки. Фактически можно считать, что молекулы воды не заходили за зелёную линию более чем на 0,3 Å

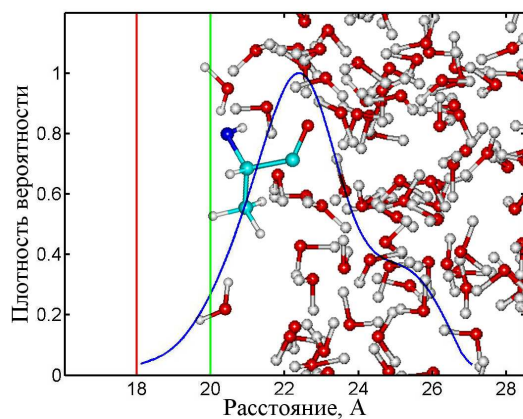


Положение центра масс ALA относительно интерфейса

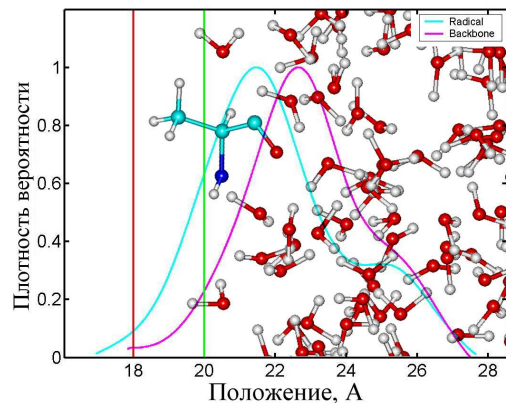


Положение центра масс радикала и остова ALA относительно интерфейса

Распределение плотности вероятности для центра масс АКО. А также распределение плотности вероятности для центров масс радикала и остова АКО.



Распределение плотности вероятности для центра масс ALA

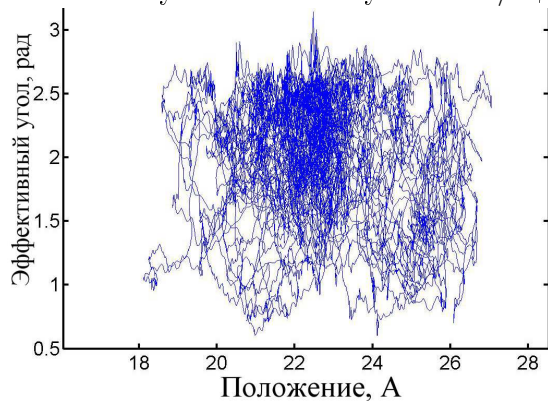


Распределение плотности вероятности для центров масс радикала и остова ALA

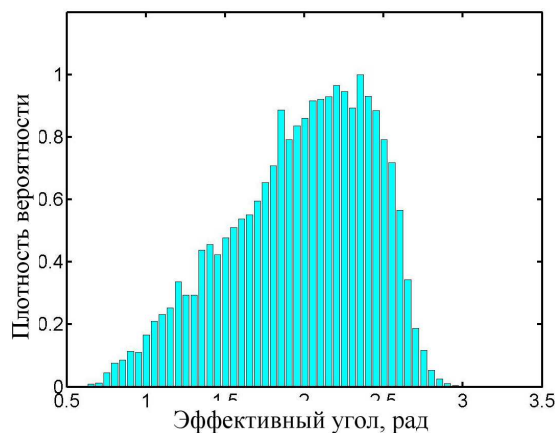
Вычисляется эффективный угол между вектором, соединяющим центры масс остова и радикала, и осью перпендикулярной мембране. По формуле

$$\alpha = \arccos \left[\frac{R_{\perp \text{радикала}} - R_{\perp \text{остова}}}{\max |R_{\perp \text{радикала}} - R_{\perp \text{остова}}|} \right]$$

Строится график изменения эффективного угла в ходе расчёта и гистограмма плотности вероятности значений α . Ориентации радикала в гидрофобный слой здесь соответствуют значения угла от $\pi/2$ до π .



Изменение эффективного угла на траектории центра масс ALA



Гистограмма плотности вероятности ориентаций ALA

7.4 Полученные данные

В следующей таблице приведены исследованные аминокислотные остатки и длины траекторий, которые были для них просчитаны:

Название	Обозначение	Длина траектории, пс
Аланин	ALA	325
Аргинин	ARG	102
Глутамин	GLN	245
Глицин	GLY	473
Лейцин	LEU	150
Лизин	LYS	155
Метионин	MET	325
Фенилаланин	PHE	690
Триптофан	TRP	155
Валин	VAL	165

Таблица 5: Модель 1. Исследованные аминокислотные остатки и длины траекторий

Приведём полученные графики для всех исследованных аминокислотных остатков.

7.4.1 Аланин

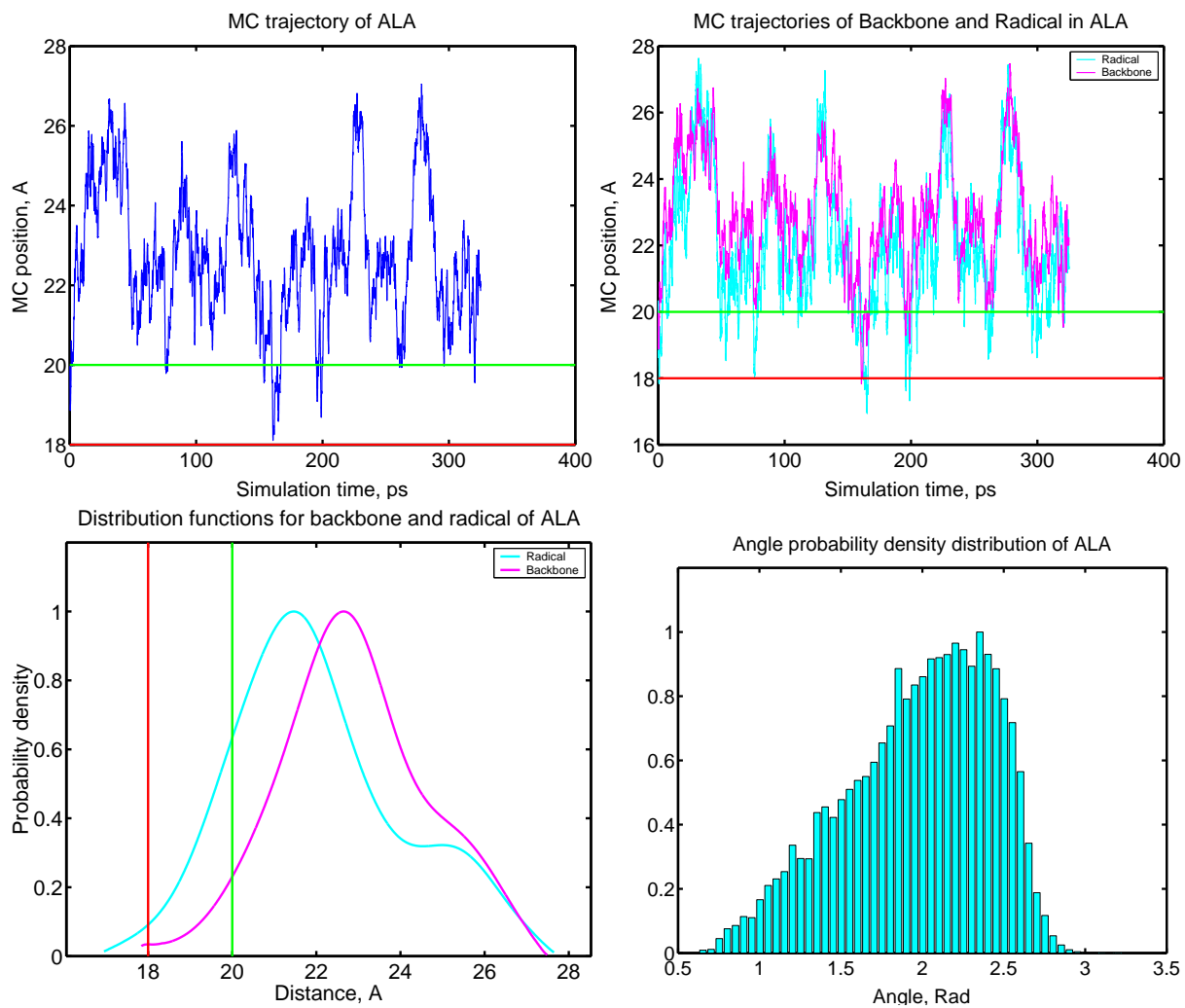


Рис. 13: Результаты модели 1 для аланина

7.4.2 Аргинин

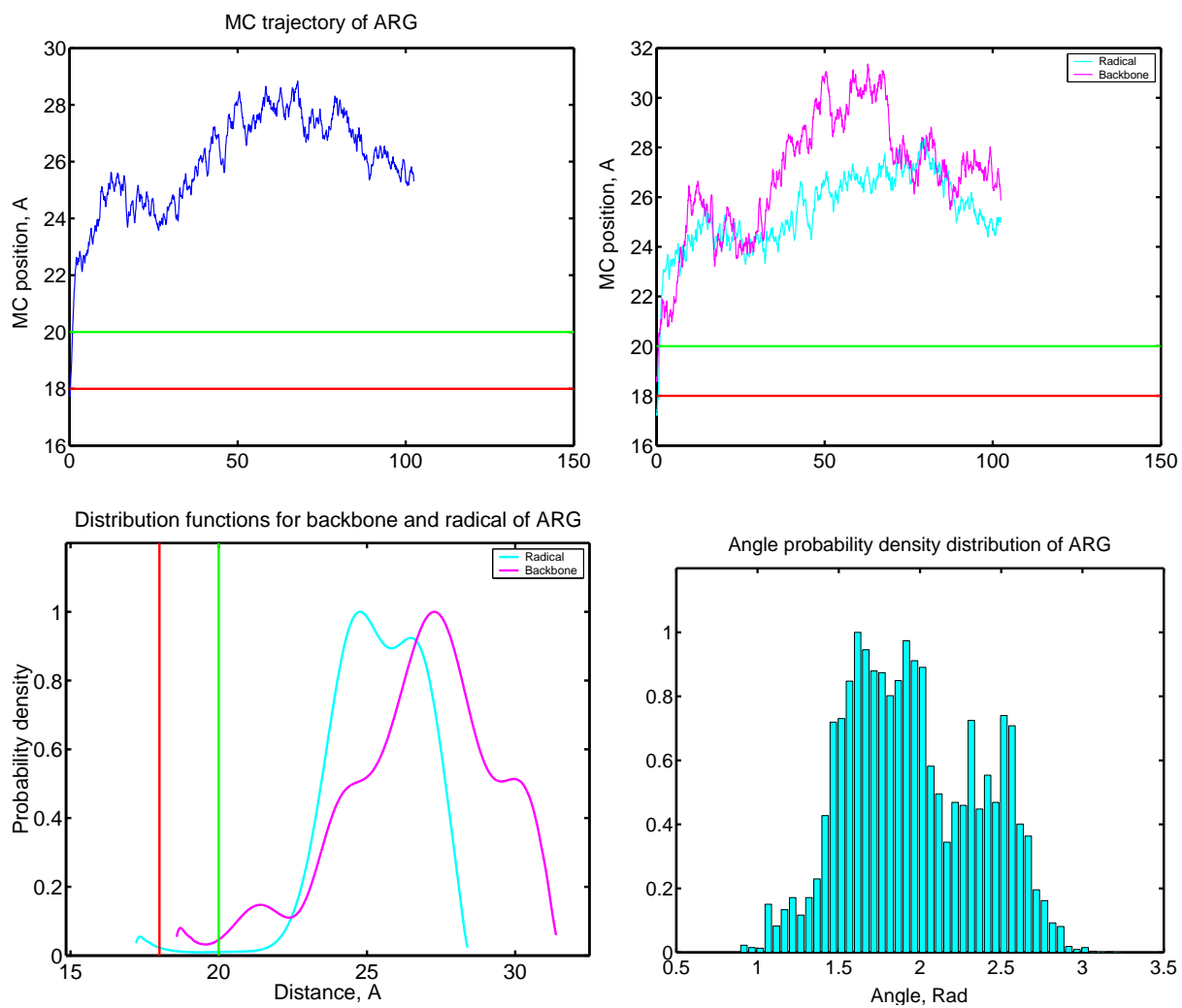


Рис. 14: Результаты модели 1 для аргинина

7.4.3 Глутамин

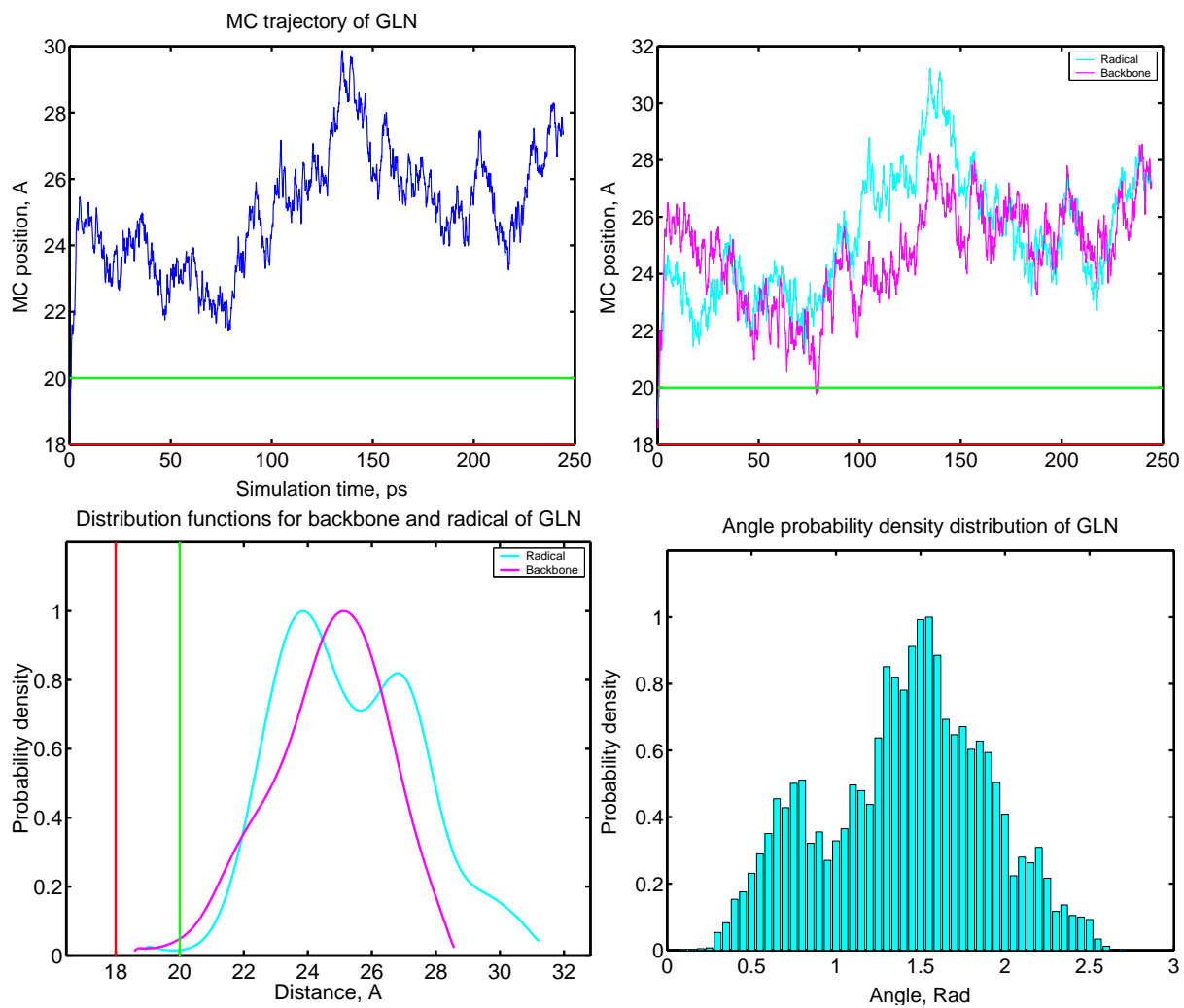


Рис. 15: Результаты модели 1 для глутамина

7.4.4 Глицин

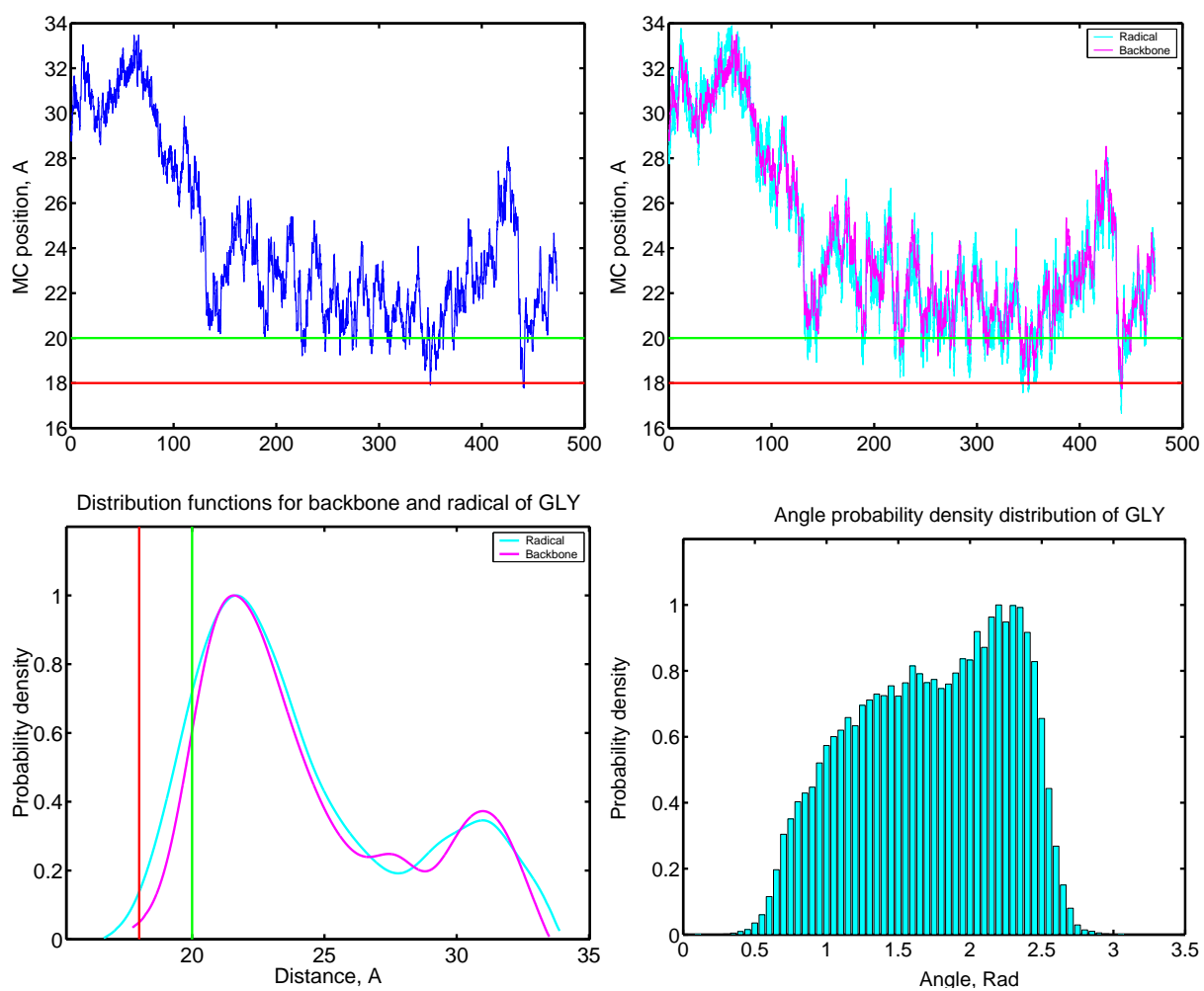


Рис. 16: Результаты модели 1 для глицина

7.4.5 Лейцин

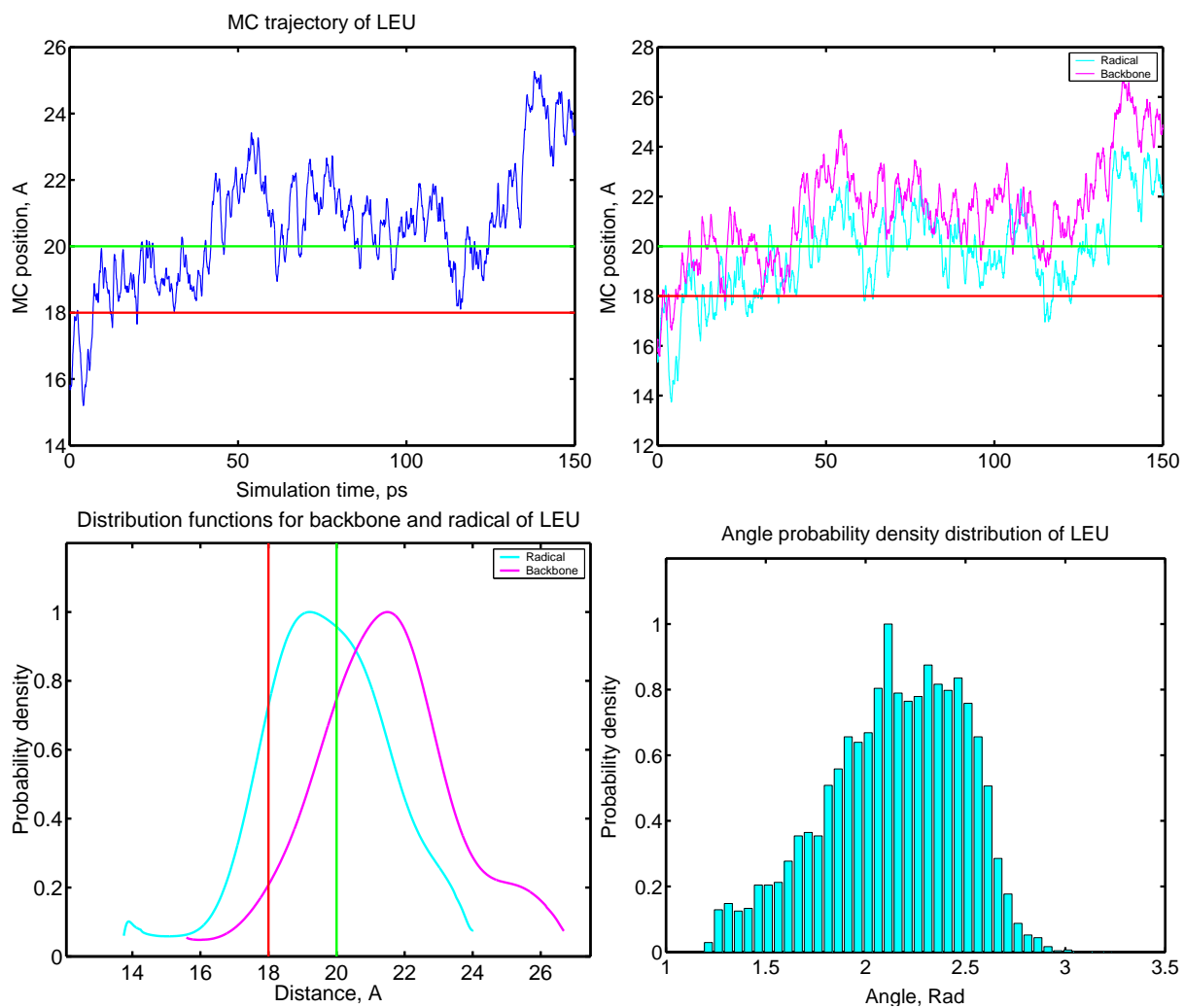


Рис. 17: Результаты модели 1 для лейцина

7.4.6 Лизин

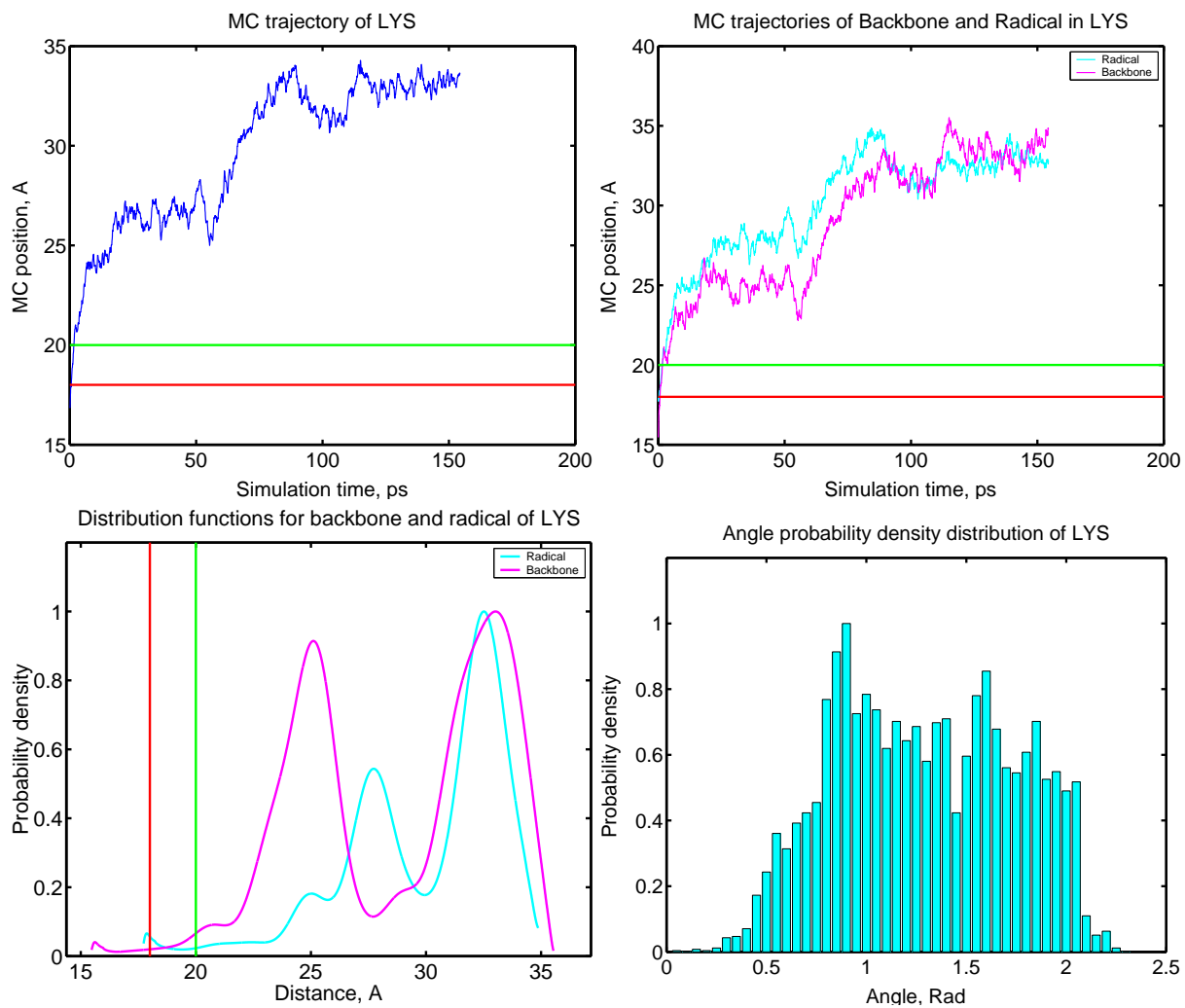


Рис. 18: Результаты модели 1 для лизина

7.4.7 Метионин

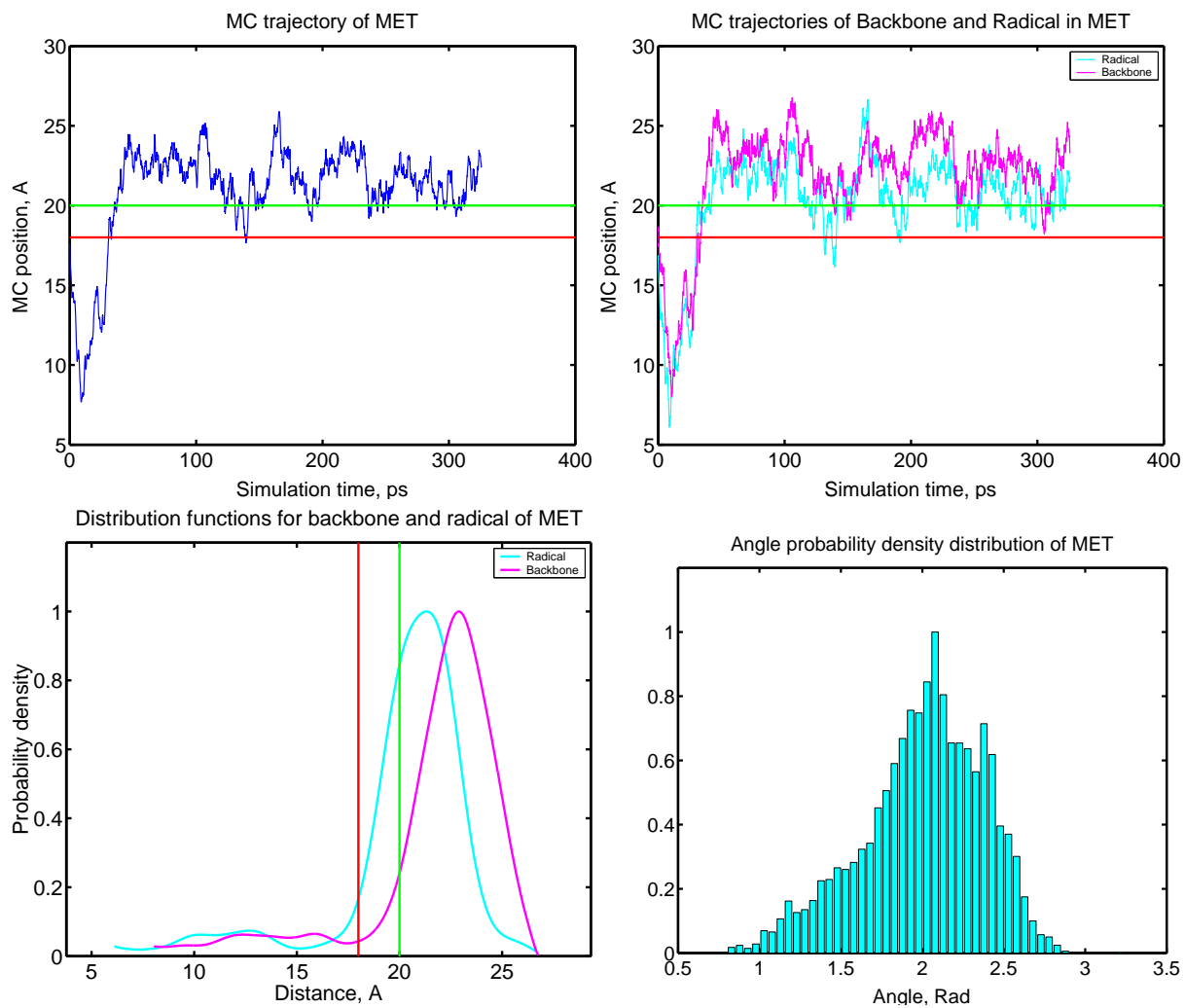


Рис. 19: Результаты модели 1 для метионина

7.4.8 Фенилаланин

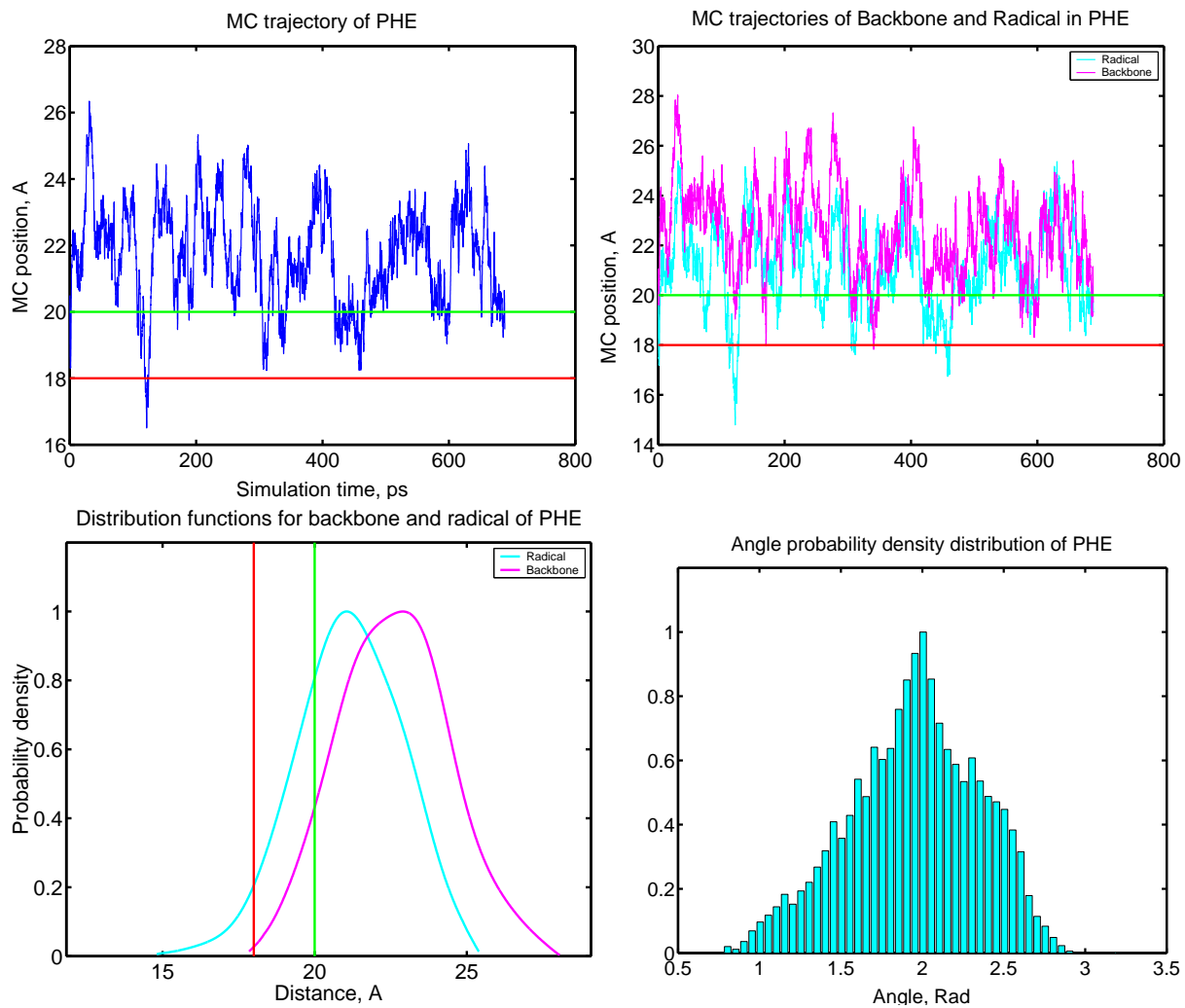


Рис. 20: Результаты модели 1 для фенилаланина

7.4.9 Триптофан

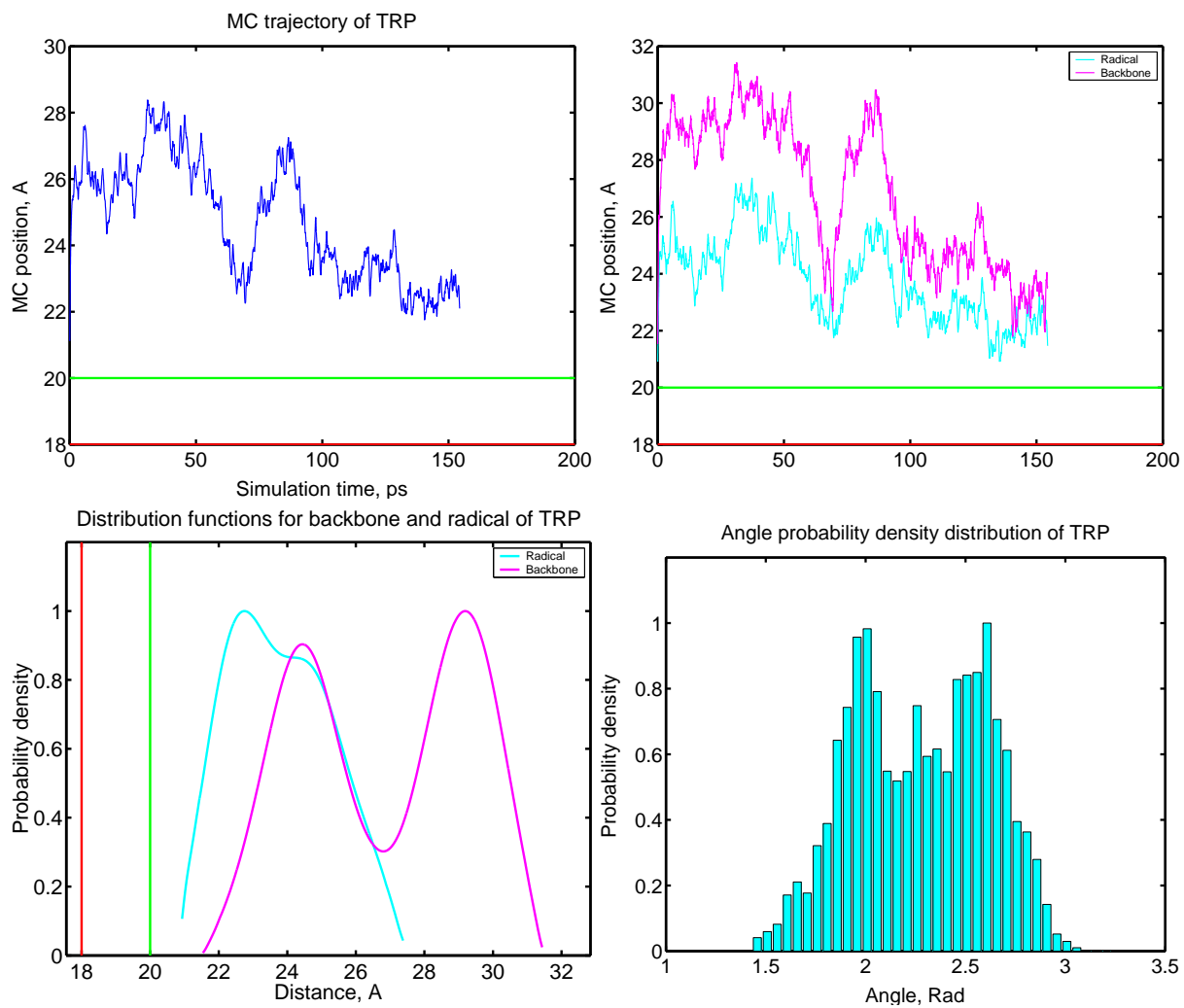


Рис. 21: Результаты модели 1 для триптофана

7.4.10 Валин

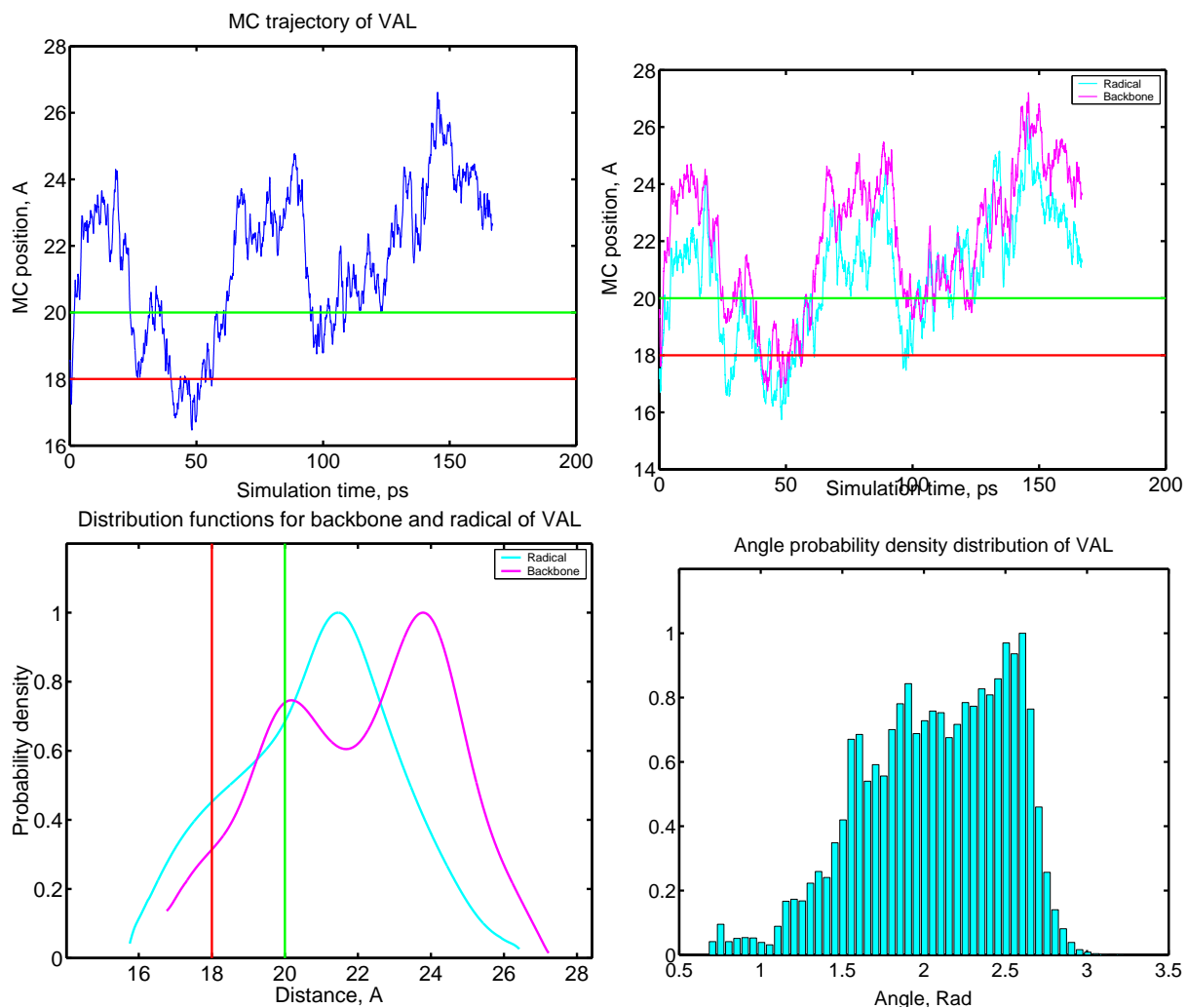


Рис. 22: Результаты модели 1 для валина

7.5 Анализ результатов

Перейдём к обсуждению и анализу представленных выше результатов. Проведём рассмотрение полученных результатов в соответствии с классификацией аминокислотных остатков предложенной в пункте 4 согласно [26]. Исследованные нами остатки тогда можно разделить на три группы:

1. неполярными и ароматические боковые цепи: ALA, VAL, LEU, PHE, MET, TRP
2. Полярные незаряженные боковые цепи: GLY, GLN
3. Положительно заряженные боковые цепи: LYS, ARG

Разные молекулы обладают заведомо разными боковыми группами, тогда как остов, то есть группа HN-CH-CO , у всех остатков одна и та же. Она является заведомо гидрофильной так на атомах азота и кислорода сосредоточена избыточная электронная плотность порядка $-0.5e$ на атом, а на C-атоме, соединённом с кислородом, сосредоточен избыточный положительный заряд порядка $+0.5e$.

Рассмотрим теперь полученные зависимости для временного ряда положения центра масс аминокислотного остатка (АКО) в каждой из вышеописанных групп. Для АКО с неполярными и ароматическими боковыми цепями временные ряды выглядят схожим образом. Например, MET (Рис. 19), PHE (Рис. 20) и ALA (Рис. 13). Из графиков видно, что АКО такого типа преимущественно остаются около поверхности раздела фаз. Однако предпочитают оставаться в водном окружении, хотя иногда даже выходят в гидрофобную зону.

Рассмотрим теперь поведение АКО с полярными незаряженными боковыми цепями. Отметим, что при расчёте глицина стартовое положение остатка было внутри водного слоя, тогда как для всех остальных случаев старт проводился с интерфейса. В данном случае видно, что наблюдаются значительные отличия в поведении глицина и глутамина. Глутамин стартовал с интерфейса (Рис. 15), далее полностью находился в водной среде. Хотя вопрос о том, будет ли он уходить ещё глубже в водный слой, или будет находиться хотя и в водном слое, но на некотором расстоянии от поверхности, требует дополнительного исследования. Глицин же, даже стартовав из водного слоя, пришёл на границу раздела фаз (Рис. 16) и даже выходил в гидрофобный слой. Однако, следует отметить, что отнесение глицина к остаткам с незаряженными полярными боковыми цепями может быть лишь формальным и не вполне корректным. Фактически у глицина боковая цепь представлена лишь одним атомом водорода. Тогда в принципе сам остов АКО можно рассматривать как молекулу, содержащую как полярные группы атомы (NCO), так и неполярную группу (CHH).

Рассмотрим теперь АКО с основными, положительно заряженными боковыми группами. Эти АКО обладают положительно заряженными группами на конце их боковых групп. Из зависимостей видно, что даже на небольших временах расчёта лизин уходит дальше всех остальных остатков в водный слой (Рис. 18). Видимо, это же справедливо и для аргинина (Рис. 14). Хотя для уверенности требуется более длинный временной ряд. Наличие заряженных и полярных групп, как на конце боковой цепи, так и на остове АКО приводит к тому, что такие молекулы проявляют сильные гидрофильные свойства. Следует, однако, отметить, что сама боковая цепь

Название	Формула боковой цепи	Средняя длина боковой цепи, А	Средняя длина всего АКО, А
ALA	CH_3	1.6	4.4
PHE	$CH_2 - C_6H_5$	6	7.2

Таблица 6: Характерные размеры ALA и PHE

этих остатков состоит из неполярных CH_2 групп и имеет полярные атомы только на конце.

7.5.1 Динамика остатков

Интерес представляет не только изменение положения остатка во времени как целого, но и положение различных групп молекулы и её ориентация. Проведём аналогичный анализ, для трёх вышеупомянутых групп АКО. Для этого рассмотрим траектории движения центра масс остова (CO-CH-NH) и боковой цепи АКО, а также рассмотрим гистограммы, как для центра масс остова, так и для боковой цепи.

В первой группе рассмотрим аланин как остаток, обладающий маленькой боковой цепью и фенилаланин как обладающий сравнительно длинной боковой цепью. Из приведённых зависимостей (Рис. 20, 13) можно сделать вывод о том, что молекула АКО в процессе своего движения имеет преимущественную ориентацию. А именно, вблизи границы раздела фаз неполярный радикал молекулы направлен в основном в сторону гидрофобного слоя. Причём, как видно, для фенилаланина, чем больше молекула выходит в гидрофобный слой, тем сильнее различие между положением центра масс остова и боковой цепи. То есть, когда молекула выходит в гидрофобный слой, она эффективно разворачивается вдоль направления перпендикулярного разделу фаз. Сравним теперь поведение двух молекул вдали от раздела фаз в гидрофильном слое. Приведём сначала данные о размере молекул (таблица 6): Из графиков видно, что область воды, в которой в основном находятся АКО для двух молекул одна и та же около 8 А. Однако, при рассмотрении динамики молекул на расстоянии 6 А от раздела фаз, наблюдается принципиальное различие в ориентации молекул. Из гистограммы для фенилаланина видно, что на таком расстоянии центра масс радикала и остова смещены так же, как и вблизи границы раздела фаз. Тогда как у аланина смещение наблюдается только вблизи раздела фаз, а на расстоянии порядка 6 А ориентации боковой цепи относительно остова у молекулы становятся равновероятными. Видимо немаловажную роль здесь играет различная длина боковой цепи АКО и следовательно различная их ориентационная подвижность.

Рассмотрим аналогичные зависимости для остатков с полярными радикалами (GLN и LYS). Статистика для них набрана небольшая, но можно утверждать, что когда данные молекулы уходят глубоко в водный слой, для них не заметно какое-либо преимущественное положение радикала относительно остова и границы раздела фаз. Аналогично себя ведёт и глутамин (GLN).

Рассмотрим гистограммы для глицина (Рис. 16). Хотя глицин и является маленькой молекулой, не обладающей выраженной боковой группой, однако, тогда, когда молекула выходит в гидрофобный слой, у неё в данном моделировании наблюдается небольшая преимущественная ориентация. Тогда как на больших расстояниях от раздела фаз такого не заметно.

7.6 Обсуждение результатов

В ходе компьютерного эксперимента в данной модели остатки с неполярными боковыми цепями проявляли свойства амфифильного характера. Наличие гидрофобной боковой цепи и гидрофильного остова приводят к тому, что остову выгоднее находиться в полярном водном окружении, тогда как боковая группа стремится находиться в гидрофобной среде. Это приводит к тому, что в данной модели такой тип АКО стремится концентрироваться на границе раздела фаз. В модели 1 гидрофобная среда как таковая не моделировалась, поэтому отсутствовало взаимодействие между гидрофобным радикалом и гидрофобной средой. Однако следует отметить, что из-за того, что нами была задана резкая граница фаз, условия, в которых находились молекулы воды в слое около границы раздела фаз (около 3 ангстрем), сильно отличались от тех, в которых находится "объёмная" вода вдали от раздела фаз. К воде в слое около ограничивающей плоскости была снижена подвижность, а следовательно и энтропия. Также, по-видимому, это препятствовало организации крепких водородных связей в приграничном слое. Из графиков видно, что амфифильные АКО передвигались в приграничном слое толщиной порядка 6 Å, то есть двух Ван-дер-Ваальсовских радиусов воды. Обратив внимание также на траекторию молекулы глицина, можно утверждать, что растворитель эффективно выталкивает молекулу АКО в приграничный слой. Таким образом, в объёмной воде создаются крепкие водородные связи и, следовательно, выигрыш в энергии. Тогда как в приграничном слое эти связи уже нарушены, и появление там АКО не приводит к сильному проигрышу в свободной энергии. Для АКО с неполярными боковыми цепями, видно, что в первую очередь выталкивается боковая цепь, так как она сильнее нарушает сетку водородных связей воды, что приводит к тому, что боковая цепь зачастую больше смещена в сторону гидрофобного слоя. Поскольку молекула глицина тоже проявляет амфифильные свойства, то в принципе можно ожидать, что в данной модели АКО с полярными радикалами определённой конфигурации будут вести себя таким образом, что их остов будет находиться в приграничном слое, тогда как боковая цепь уходит в объёмную воду. Однако этот вопрос требует дополнительного исследования.

8 Модель 2

Изучив возможности МД моделирования на примере модели 1, мы перешли к созданию модели, более точно отвечающей нашей цели - моделированию раздела фаз вода-гексан. Было решено создать модельную систему, состоящую из двух слоёв (ламель): воды и гексана. **Данная модель ещё находится в стадии разработки**, расчёт был произведён только для системы с фенилаланином. Однако, интерес представляет также само моделирование раздела фаз.

8.1 Описание модели

Параметры системы

- Периодические граничные условия по всем осям. По оси, перпендикулярной к интерфейсу, одномерное баростатирование в 1 атм (баростат Берендсена).

- Размеры: по XY фиксированные 40 Å, по Z переменный около 41 Å
- Одна молекула АКО на одном интерфейсе³
- Слой гексана (20 Å) - 147 молекул, изначально упорядоченных в три слоя по 7*7 молекул в слое, ориентированных перпендикулярно к интерфейсу.
- Слой воды (20Å)- 1070 молекул.
- В остальном всё, как и в модели 1.

8.2 Результат и обсуждение

Было проведено два расчёта при разных давлениях. При 1 атм длиной $2 * 10^6$ шагов (2нс) и при 70 000 атм длиной $5 * 10^5$ (0,5нс) шагов.

8.2.1 Параметры баростатирования

Основным параметром баростата Берендсена является его время релаксации τ . Для первого исследования оно было взято необоснованно маленьким $\tau = 0, 1$ пс. Хорошим параметром является $\tau = 5$ пс, что и видно из Рис. 23,24 , где приведены колебания размеров ячеек. Видно, что при $\tau = 0, 1$ пс колебания размера ячейки довольно велики, тогда как во втором случае он почти не колеблется.

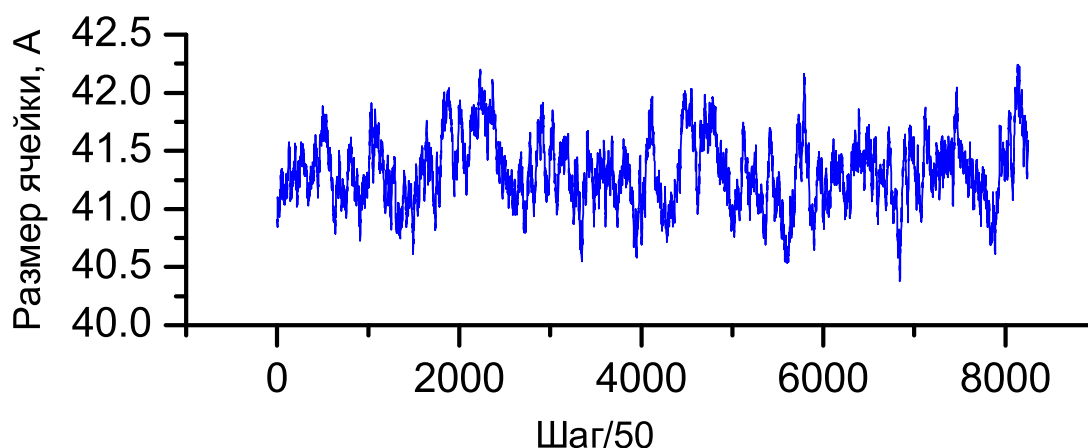


Рис. 23: График размера ячейки по оси Z от времени при $\tau = 0, 1$ пс

8.2.2 Профили плотности

Рассмотрим получающиеся профили плотности для первой системы. На Рис. 25 представлены профили плотности в разном масштабе для расчёта при 1 атмосфере. Профили усреднены по второй наносекунде расчёта. Из профилей можно оценить тол-

³Полезное предложение было высказано в одной из статей: моделировать сразу два остатка на каждом из интерфейсов

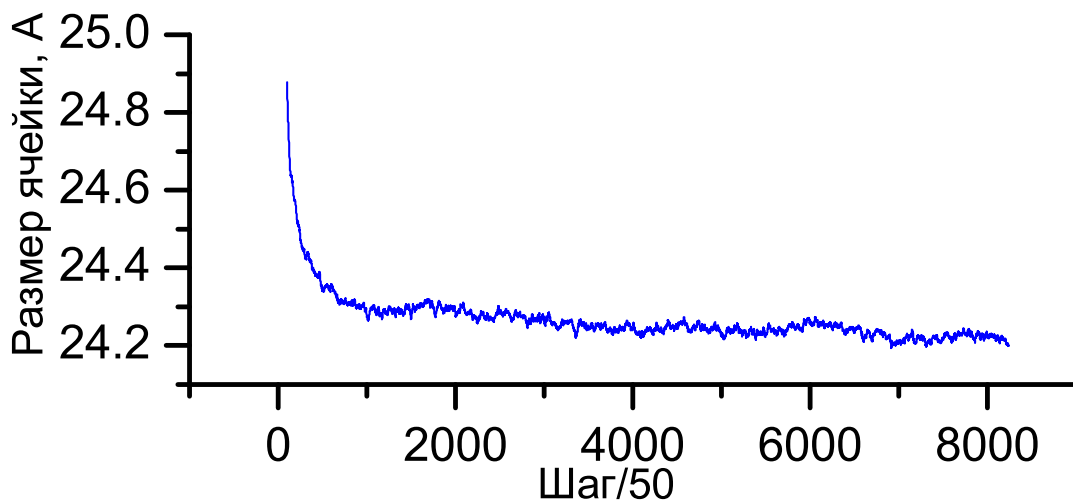


Рис. 24: График размера ячейки по оси Z от времени при $\tau = 5$ пс

щину интерфейса. Она составляет порядка 5 Å. Это превышает данные найденные в литературе. Возможно причина в неправильном баростатировании, хотя оно не должно сильно изменять результат.

8.2.3 Динамика остатка

Рассмотрим данные по динамике фенилаланина в модели 2 (Рис. 26). Сравним их с результатами для модели 1 (Рис. 20). Кратко опишем получившиеся отличия:

- Гистограммы плотности вероятности положений центра масс стали более острыми.

Максимум гистограмм сместились в сторону гидрофобной фазы. Если раньше динамика происходила преимущественно в приповерхностном водном слое, то теперь на интерфейсе.

То есть появление слоя гексана, эффективно вытянуло остаток ближе к поверхности. Однако, качественных отличий не так много, даже толщина слоя, в котором происходила динамика остатка одна и та же около 14 Å. Это указывает на то, что модель 1 не так уж плохо описала качественные свойства динамики.

Сделаем важную оценку на длину траекторий, которую можно заметить из траектории динамики АКО. На траектории длиной в 2 нс видны участки длиной в 0,5 нс, во время которых АКО находился преимущественно в одном положении по отношению к интерфейсу. То есть гистограммы построенные по таким участкам совсем бы не соответствовали гистограммам, полученным при усреднении 2 нс траектории. Следовательно можно сделать вывод, что для исследования процесса ориентационной подвижности АКО необходимо набирать траектории как минимум порядка нескольких наносекунд.

Из графика траектории АКО можно сделать вывод и о характерных временах

релаксации ориентационной подвижности остатка. Видно, что траектория не совсем однородна. Есть участки, на которых ориентация АКО меняется достаточно быстро, за сотни пикосекунд, видны также два участка, где АКО долгое время сохранял ориентацию радикала в сторону гексана. Особенно это заметно в начале траектории. Возможно, это связано с тем, что АКО изначально был помещён в систему с радикалом ориентированным в гексан. Можно сделать предварительный вывод, что положение остатка с радикалом обращённым в гексан является более устойчивым.

Заключение

Методы молекулярной динамики позволяют качественно понять динамические процессы происходящий вблизи раздела фаз на микроскопическом уровне. Это может оказаться полезным как для понимания организации структуры раздела фаз между заданными веществами, так и для динамического дизайна процессов и реакций в межфазном слое. Метод МД окажется полезным, в частности, при использовании раздела фаз в виде своеобразного нанореактора [37]. Необходимые реагенты, обладающие поверхностной активностью, могут собираться на границе раздела фаз, образуя большие концентрации, необходимые для быстрого протекания реакции. Кроме того реагенты могут иметь в поверхностном слое определённую ориентацию, что будет способствовать образованию определённых стереометрических изомеров. Для предсказания этого процесса можно будет использовать методы МД.

Дальнейшей же целью этой работы является переход от качественных к количественным оценкам свободной энергии адсорбции и перехода из фазы в фазу, а также более детальная оценка конформационной подвижности аминокислотных остатков и пептидов вблизи поверхности раздела фаз.

Список литературы

- [1] Sotomatsu-Niwa, T.; Ogino, A. *J. Mol. Structure (Theochem)*, 1997, 392, 43.
- [2] Stryer, L. *Biochemistry*, 4th ed. W. H. Freeman & Company: New York, 1995; Part I, chapter 1.
- [3] Ivan M. Okhapkin, Elena E. Makhaeva, Alexei R. Khokhlov, Two-dimensional classification of nonionic compounds based on interfacial and partitioning properties: case of monomers of water-soluble polymers, in press
- [4] Kyte J., and Doolittle R.F. A Simple Method for Displaying the Hydrophobic Character of a Protein . *Journal of Molecular Biology* 157(6): 105-142, 1982.
- [5] Hopp T.P., and Woods K.R. Prediction of protein antigenic determinants from amino acid sequences. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 78(6): 3824-3828, June 1981
- [6] Protein Hydrophilicity Search and Comparison Server. <http://bioinformatics.weizmann.ac.il/hydroph/index.html>
- [7] Experimentally Determined Hydrophobicity Scales; Stephen White Laboratory at UC Irvine http://blanco.biomol.uci.edu/hydrophobicity_scales.html

- [8] Физическая энциклопедия, <http://www.phys-encyclopedia.net/>, т. 1, стр. 332
- [9] J. Als-Nielsen, F. Christensen, and P.S. Pershan, Phys. Rev. Lett. 48, 1107 (1982)
- [10] A. Braslau, P.S. Pershan, G. Swislow, B.M. Ocko, J. Als-Nielsen, Capillary waves on the surface of simple liquids measured by x-ray reflectivity, Phys. Rev A, V. 38, N 5, p.2457, 1988
- [11] F.P. Buff, R.A. Lovett, and F.H. Stillinger, Phys. Rev. Lett. 15, 621 (1965)
- [12] R. Loudon, in Surface Excitations, edited by V.M. Agranovich and R. Loudon (Elsiver, New York, 1984)
- [13] B. M. Ocko, X.Z. Wu, E.B. Sirota, S.K. Sinha, and M. Deutsch, X-ray Reflectivity Study of Thermal Capillary Waves on Liquid Surfaces, Phys. Rev. Lett. 72, 242, 1994
- [14] J.S. Rowlinson and B. Widom, Molecular Theory of Capillarity, Clarendon, Oxford, 1982
- [15] J.D. Weeks, JCP 67, 3106 (1977)
- [16] J.V. Sengers and J.M.J. van Leeuwen, Phys. Rev. A 39, 6346 (1989)
- [17] J. Meunier, J. Phys (Paris) 48, 1819 (1987)
- [18] M.P. Gelfand and M.E. Fisher, Physica (Amsterdam) 166A, 1 (1990)
- [19] D. Beysens and M. Roberto, JCP 87, 3056 (1987)
- [20] D.M. Mitrinovic, A.M. Tikhonov, M. Li, Z. Huang, and M.L. Schlossman Noncapillary-Wave Structure at the Water-Alkane Interface, Phys. Rev. Lett. 85, 585 (2000)
- [21] X.Z. Wu, E.B. Sirota, S.K. Sinha, B.M. Ocko, and M. Deutsch, Phys. Rev. Lett. 70, 958 (1993)
- [22] J. C. Conboy, J. L. Daschbach, and G. L. Richmond, Appl. Phys. A 59, 623 (1994).
- [23] J.L. Rivera, C. McCabe, P.T. Cummings, Molecular simulations of liquid-liquid interfacial properties: Water-n-alkane and water-methanol-n-alkane systems, Phys. Rev. E 67, 011603 (2003)
- [24] В.И.Путляев, Е.А.Еремина, Правило фаз (однокомпонентные системы), <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/fasa/>
- [25] О.И. Киселёва, курс лекций «Основы живых систем».
- [26] Ленинджер А. Основы биохимии, М. Мир, 1985.
- [27] http://www.engineersedge.com/fluid_flow/fluid_data.htm
- [28] S.K. Nath, F.A. Escobedo, and J.J. de Pablo, J. Chem. Phys. 108, 9905 (1998).

- [29] J.Wang, P.Cieplak, and P.A. Kollman. Howwell does a restrained electrostatic potential(RESP) model perform in calculating conformational energies of organic and biological molecules? J. Comput. Chem. 21, 1049-1074 (2000).
- [30] B. Jorgensen, W. J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein. 1983. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. J. Chem. Phys. 79:926-935
- [31] Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., 'VMD - Visual Molecular Dynamics', J. Molec. Graphics 1996, 14.1, 33-38.
- [32] <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
- [33] <http://www.mathworks.com>
- [34] <http://www.intel.com/software/products/compilers/flin/>
- [35] A.S. Lemak and N.K. Balabaev, A comparison between collisional dynamics and Brownian dynamics, Molecular Simulation, 1995,15, 223-231
- [36] A.S. Lemak and N.K. Balabaev, Molecular dynamics simulation of polymer chain in solution by collisional dynamics method, J. Comput. Chem., 1996,17, 1685-1695
- [37] А.Р. Хохлов, Лекция на "VIII конференции студентов и аспирантов Учебно-научного центра по химии и физике полимеров и тонких органических плёнок" 2004 г.

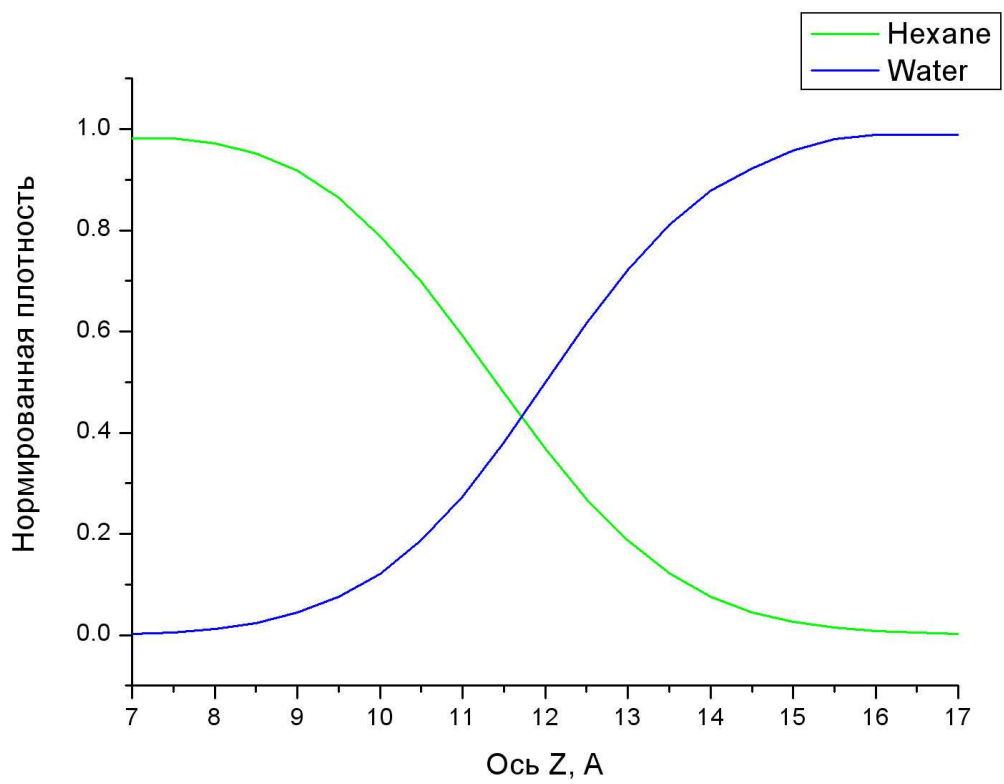
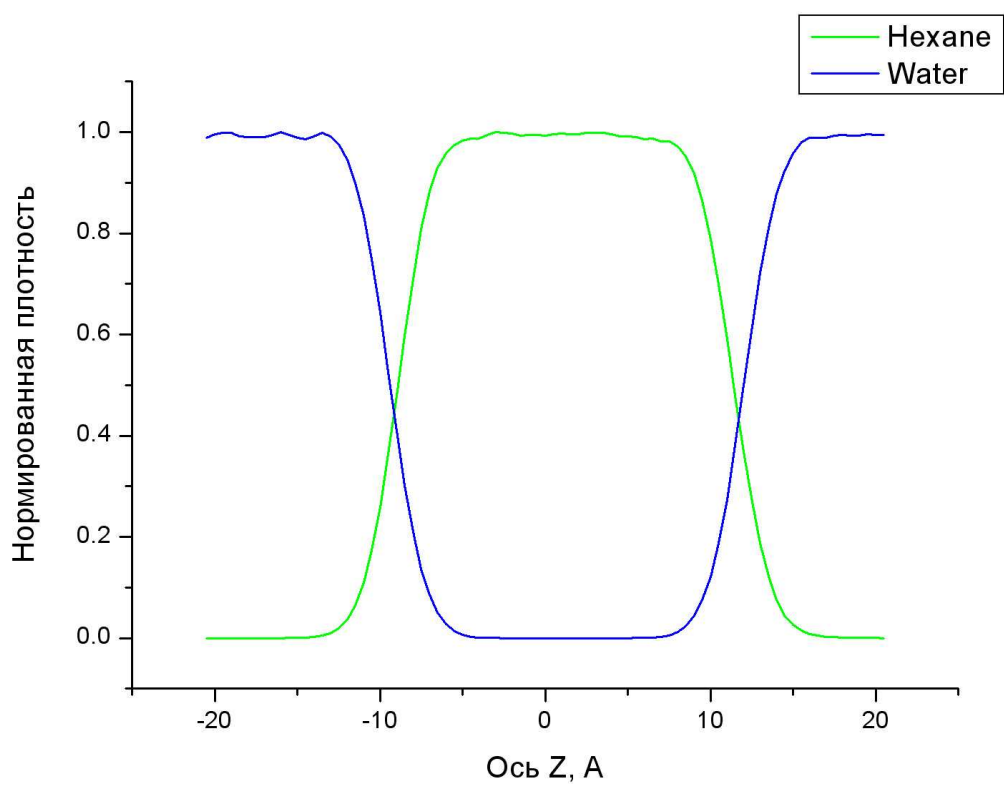


Рис. 25: Графики профиля плотности системы вода-гексан в двух масштабах

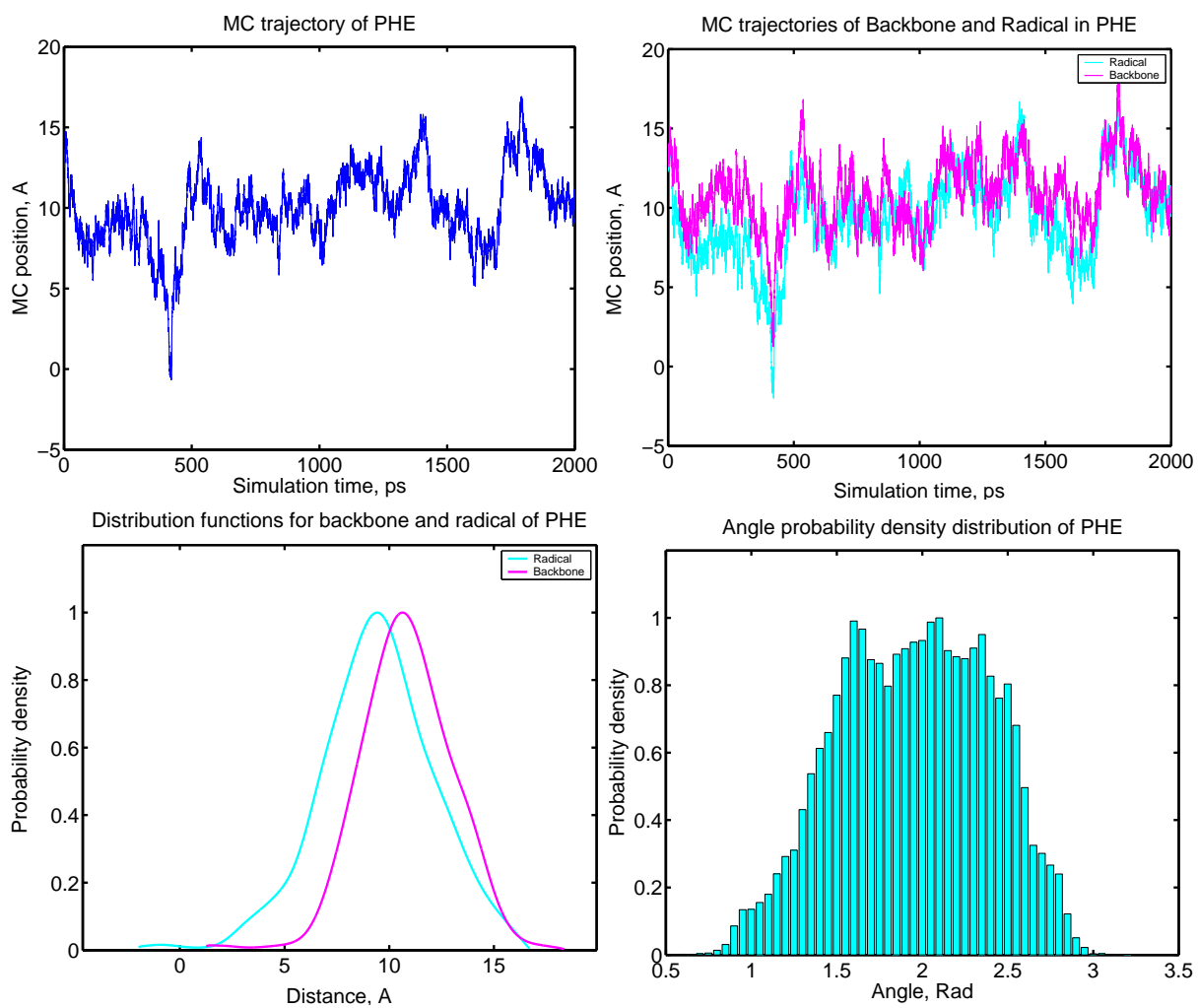


Рис. 26: Результаты модели 2 для фенилаланина